



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102271509 A

(43) 申请公布日 2011. 12. 07

(21) 申请号 200980153360. 2

代理人 熊玉兰 刘健

(22) 申请日 2009. 10. 22

(51) Int. Cl.

(30) 优先权数据

A01N 43/50 (2006. 01)

61/198006 2008. 10. 31 US

A61K 31/415 (2006. 01)

C07D 243/08 (2006. 01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 06. 30

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2009/061575 2009. 10. 22

(87) PCT申请的公布数据

W02010/051206 EN 2010. 05. 06

(71) 申请人 默沙东公司

地址 美国新泽西州

申请人 症变治疗公司

(72) 发明人 Q. 党 D. M. 钟 T. S. 吉布森

H. 姜 D. K. 凯希安 鲍剑明

P. 兰 H. 卢 G. M. 马卡拉

F. A. 罗姆罗 I. 塞巴特

D. 沃卡

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

权利要求书 18 页 说明书 87 页

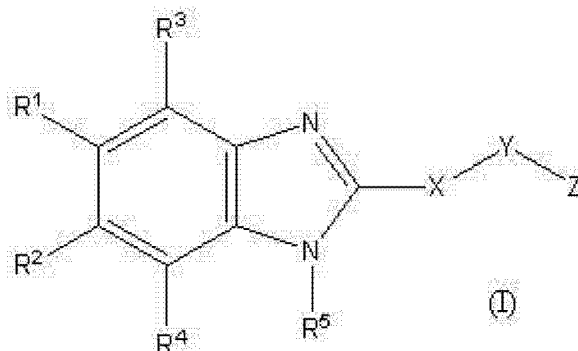
(54) 发明名称

用于抗糖尿病药的新型环苯并咪唑衍生物

(57) 摘要

结构式(I)的新型化合物为 AMP 蛋白激酶的激活剂,并用于治疗、预防和抑制由 AMPK 激活蛋白激酶介导的疾病。本发明的化合物用于治疗 2 型糖尿病、高血糖症、代谢综合症、肥胖、高胆固醇血症和高血压。

1. 结构式 I 的化合物：



或其药学可接受盐, 其中：

X 不存在或选自：

- (1) -S-,
- (2) -O-,
- (3) -NH-,
- (4) -C(O)-,
- (5) -NHC(O)-,
- (6) -C(O)NH-,
- (7) -NHSO₂-,
- (8) -SO₂NH-, 和
- (9) -CO₂-,

其中 NH 未被取代或被选自 -C₁₋₆ 烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ 烷基、-COC₁₋₆ 烷基、苯基和 -CH₂ 苯基的 1 个取代基取代；

Y 选自：

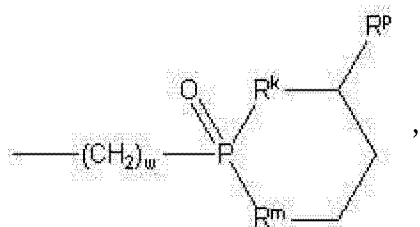
- (1) -CH₂-,
- (2) -CH₂-CH₂-,
- (3) -CH₂-CH₂-CH₂-,
- (4) -CHF-, 和
- (5) -CF₂-,

其中每个 CH₂ 和 CHF 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代；

Z 选自

- (1) - (CH₂)_m P(O) (OH)₂,
- (2) - (CH₂)_m P(O) H(OH),
- (3) - (CH₂)_m P(O) (C₁₋₆ 烷基)₂,
- (4) - (CH₂)_m P(O) (OC₁₋₆ 烷基)₂,
- (5) - (CH₂)_m P(O) (OH) (C₁₋₆ 烷基),
- (6) - (CH₂)_m P(O) (OH) (OC₁₋₆ 烷基),
- (7) - (CH₂)_m P(O) (C₁₋₆ 烷基) (OC₁₋₆ 烷基),
- (8) - (CH₂)_m P(O) (OH) (O - (CH₂)₀₋₄ - 芳基),
- (9) - (CH₂)_m P(O) (NR^gC(R^h)₂CO₂H)₂,

- (10) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{NR}^s \text{C}(\text{R}^h)_2 \text{CO}_2 \text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$,
 (11) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^s \text{C}(\text{R}^h)_2 \text{CO}_2 \text{H})_2$,
 (12) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^s \text{C}(\text{R}^h)_2 \text{CO}_2 \text{C}_{1-6} \text{烷基})$,
 (13) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{NR}^s \text{C}(\text{R}^h)_2 \text{CO}_2 \text{C}_{1-6} \text{烷基})(\text{O}-\text{R}^i)$,
 (14) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{R}^h)_2 \text{OC}(\text{O}) \text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$,
 (15) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}(\text{R}^h)_2 \text{OC}(\text{O}) \text{C}_{1-6} \text{烷基})$,
 (16) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O}) \text{C}_{1-6} \text{烷基})$,
 (17) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(-\text{O}-\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O}) \text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$,
 (18) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O}) \text{C}_{1-6} \text{烷基})$,
 (19) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(-\text{O}-\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O}) \text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$,
 (20) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(\text{O})(-\text{O}-\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O}$,
 (21) - $(\text{CH}_2)_w \text{P}(\text{O})(\text{R}^v-\text{R}^n) \text{R}^o$,
 (22) - $(\text{CH}_2)_w \text{P}(\text{O})(\text{R}^k-\text{R}^n) \text{R}^m-\text{R}^n$, 和
 (23)



条件是当 R^v 为 $-\text{O}-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-\text{O}-$ 时,则连接到 $-\text{O}-$ 的 R^n 独立地选自: $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{R}^q)_2-\text{OC}(\text{O}) \text{R}^s$ 和 $-\text{C}(\text{R}^q)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O}) \text{OR}^s$, 条件是当 R^v 为 $-\text{NH}-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-\text{NH}-$ 时,则连接到 $-\text{NH}-$ 的 R^n 独立地选自 $-\text{H}$ 和 $-\text{C}(\text{R}^q)_2 \text{C}(\text{O}) \text{OR}^s$, 条件是当 R^k 为 $-\text{O}-$ 并且 R^m 为 $-\text{NH}-$ 时,则连接到 $-\text{O}-$ 的 R^n 独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、未取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的芳基,和未取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的杂芳基,并且连接到 $-\text{NH}-$ 的 R^n 独立地选自 $-\text{H}$ 和 $-\text{C}(\text{R}^q)_2 \text{COOR}^s$, 其中 R^q 和 R^q 连同它们连接的碳可形成 C_{3-7} 环烷基环,并且其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 中的 1 或 2 个取代基取代,其中每个 NH 未被取代或被选自 R^c 的 1 个取代基取代,其中每个烷基、环烷基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代;

每个 R^1 和 R^2 独立地选自:

- (1) 氢,
 (2) 卤素,
 (3) $-\text{CN}$,
 (4) $-\text{CF}_3$,
 (5) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
 (6) $-\text{C}_{2-6}$ 烯基,
 (7) $-\text{C}_{2-6}$ 炔基,
 (8) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-10}$ 环烷基,
 (9) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-7}$ 环烷基-芳基,
 (10) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-7}$ 环烷基-杂芳基,

- (11) - $(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ 环烯基,
- (12) - $(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 环烯基 - 芳基,
- (13) - $(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 环烯基 - 杂芳基,
- (14) 芳基,
- (15) 联苯基,
- (16) - $(\text{CH}_2)_p$ 杂芳基,
- (17) - C_{2-6} 烯基 - 烷基,
- (18) - C_{2-6} 烯基 - 芳基,
- (19) - C_{2-6} 烯基 - 杂芳基,
- (20) - C_{2-6} 烯基 - C_{3-7} 环烷基,
- (21) - C_{2-6} 烯基 - C_{3-7} 环烯基,
- (22) - C_{2-6} 烯基 - C_{2-7} 环杂烷基,
- (23) - C_{2-6} 烯基 - C_{2-7} 环杂烯基,
- (24) - C_{2-6} 炔基 - $(\text{CH}_2)_{1-3}\text{-O-}$ 芳基,
- (25) - C_{2-6} 炔基 - 烷基,
- (26) - C_{2-6} 炔基 - 芳基,
- (27) - C_{2-6} 炔基 - 杂芳基,
- (28) - C_{2-6} 炔基 - C_{3-7} 环烷基,
- (29) - C_{2-6} 炔基 - C_{3-7} 环烯基,
- (30) - C_{2-6} 炔基 - C_{2-7} 环杂烷基,
- (31) - C_{2-6} 炔基 - C_{2-7} 环杂烯基,
- (32) - $\text{C}(\text{O})\text{NH-}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 苯基, 和
- (33) - $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})$ 苯基,

其中每个 CH_2 未被取代或被选自卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自卤素、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 的 1、2 或 3 个取代基取代, 每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, 条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且只有一个选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基和 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基, 并且条件是如果 R^1 或 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢;

R^3 和 R^4 各自独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) 卤素,
- (3) - C_{1-6} 烷基,
- (4) - C_{2-6} 烯基,
- (5) - C_{2-6} 炔基,
- (6) - C_{3-10} 环烷基,
- (7) - C_{3-10} 环烯基,
- (8) 芳基,

- (9) 杂芳基,
- (10) -CN,
- (11) -CF₃,
- (12) -OH,
- (13) -OC₁₋₆ 烷基,
- (14) -NH₂,
- (15) -NHC₁₋₆ 烷基,
- (16) -N(C₁₋₆ 烷基)₂,
- (17) -SC₁₋₆ 烷基,
- (18) -SOC₁₋₆ 烷基,
- (19) -SO₂C₁₋₆ 烷基,
- (20) -NHSO₂C₁₋₆ 烷基,
- (21) -NHC(O)C₁₋₆ 烷基,
- (22) -SO₂NHC₁₋₆ 烷基, 和
- (23) -C(O)NHC₁₋₆ 烷基;

R⁵ 选自:

- (1) 氢,
- (2) -C₁₋₆ 烷基,
- (3) -CH₂CO₂H, 和
- (4) -CH₂CO₂C₁₋₆ 烷基,

每个 R^a 独立地选自下列:

- (1) 卤素,
- (2) 氧代,
- (3) -(CH₂)_mOH,
- (4) -(CH₂)_mN(R^j)₂,
- (5) -(CH₂)_mNO₂,
- (6) -(CH₂)_mCN,
- (7) -C₁₋₆ 烷基,
- (8) -(CH₂)_mCF₃,
- (9) -(CH₂)_mOCF₃,
- (10) -OCH₂OC₁₋₆ 烷基,
- (11) -OCH₂- 芳基,
- (12) -(CH₂)_mC(=N-OH)N(R^j)₂,
- (13) -(CH₂)_mOC₁₋₆ 烷基,
- (14) -(CH₂)_m-O- 芳基,
- (15) -(CH₂)_mSC₁₋₆ 烷基,
- (16) -(CH₂)_mS(O)C₁₋₆ 烷基,
- (17) -(CH₂)_mS(O)₂C₁₋₆ 烷基,
- (18) -(CH₂)_mNHS(O)₂C₁₋₆ 烷基,

- (19) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
- (20) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (21) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
- (22) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (23) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$,
- (24) $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{H}$,
- (25) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$,
- (26) $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$,
- (27) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 环烷基,
- (28) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 环烯基,
- (29) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基,
- (30) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 环杂烯基,
- (31) $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基, 和
- (32) $-(\text{CH}_2)_m$ 杂芳基,

其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, 苯基, CH_2 苯基, 杂芳基和 CH_2 杂芳基, 并且每个烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, 苯基, CH_2 苯基, 杂芳基和 CH_2 杂芳基;

每个 R^b 独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$,
- (3) 卤素,
- (4) $-\text{OH}$,
- (5) $-\text{NO}_2$,
- (6) $-\text{NH}_2$,
- (7) $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$,
- (8) $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$,
- (9) $-\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$,
- (10) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$,
- (11) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$,
- (12) $-\text{CF}_3$,
- (13) $-\text{CN}$,
- (14) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, 和
- (15) $-(\text{CH}_2)_q\text{CON}(\text{R}^e)_2$,

其中每个 CH_2 未被取代或被 1 或 2 个卤素取代, 并且每个烷基未被取代或被 1、2 或 3 个卤素取代;

每个 R^e 独立地选自：

- (1) 卤素,
- (2) 氧代,
- (3) $-(CH_2)_rOH$,
- (4) $-(CH_2)_rN(R^e)_2$,
- (5) $-(CH_2)_rCN$,
- (6) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (7) $-CF_3$,
- (8) $-C_{1-6}$ 烷基 $-OH$,
- (9) $-OCH_2OC_{1-6}$ 烷基,
- (10) $-(CH_2)_rOC_{1-6}$ 烷基,
- (11) $-OCH_2$ 芳基,
- (12) $-(CH_2)_rSC_{1-6}$ 烷基,
- (13) $-(CH_2)_rC(O)R^f$,
- (14) $-(CH_2)_rC(O)N(R^e)_2$,
- (15) $-(CH_2)_rCO_2H$,
- (16) $-(CH_2)_rCO_2R^f$,
- (17) $-(CH_2)_rC_{3-7}$ 环烷基,
- (18) $-(CH_2)_rC_{2-6}$ 环杂烷基,
- (19) $-(CH_2)_r$ 芳基, 和
- (20) $-(CH_2)_r$ 杂芳基,

其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代：氧代， $-OH$ ， $-CN$ ， $-N(R^h)_2$ ， $-C_{1-6}$ 烷基， $-OC_{1-6}$ 烷基，卤素， $-CH_2F$ ， $-CHF_2$ ， $-CF_3$ ， $-CO_2H$ ， $-CO_2C_{1-6}$ 烷基， $-C_{3-7}$ 环烷基和杂芳基，并且每个烷基、环烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代：氧代， $-OH$ ， $-CN$ ， $-N(R^h)_2$ ， $-C_{1-6}$ 烷基， $-OC_{1-6}$ 烷基，卤素， $-CH_2F$ ， $-CHF_2$ ， $-CF_3$ ， $-CO_2H$ ， $-CO_2C_{1-6}$ 烷基， $-C_{3-7}$ 环烷基和杂芳基；

每个 R^e 、 R^g 和 R^h 独立地选自：

- (1) 氢, 和
- (2) C_{1-6} 烷基,

其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代： $-OH$ ，氧代，卤素， C_{1-6} 烷基， $-OC_{1-6}$ 烷基， $-NH_2$ ， $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ，和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

每个 R^i 独立地选自：

- (1) 氢,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-C_{3-6}$ 环烷基,
- (4) $-C(O)R^i$, 和
- (5) $-SO_2R^i$,

其中烷基和环烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代： $-OH$ ，氧代，卤素， C_{1-6} 烷基， $-OC_{1-6}$ 烷基， $-NH_2$ ， $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ，和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ；

每个 R^f 和 R^i 独立地选自：

- (1) C_{1-6} 烷基，
- (2) C_{4-7} 环烷基，
- (3) C_{4-7} 环烯基，
- (4) C_{3-7} 环杂烷基，
- (5) C_{3-7} 环杂烯基，
- (6) 芳基，和
- (7) 杂芳基，

其中每个烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代：氧代， $-OH$ ， $-CN$ ， $-NH_2$ ， $-C_{1-6}$ 烷基， $-OC_{1-6}$ 烷基，卤素， $-CH_2F$ ， $-CHF_2$ ， $-CF_3$ ， $-CO_2H$ ， $-CO_2C_{1-6}$ 烷基， $-C_{3-7}$ 环烷基，和杂芳基；

R^k 、 R^m 和 R^v 各自独立地选自：

- (1) $-O-$ ，和
- (2) $-NH-$ ；

每个 R^n 独立地选自：

- (1) 氢，
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (3) 芳基，
- (4) $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ ，
- (5) $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ ，和
- (6) $-C(R^q)_2C(O)OR^s$ ，

其中烷基和芳基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代，和其中 R^u 和 R^n 与它们连接的碳可形成 C_{3-7} 环烷基环；

每个 R^o 独立地选自：

- (1) 氢，
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (3) $-CF_3$ ，
- (4) $-CHF_2$ ，
- (5) $-CH_2F$ ，和
- (6) $-CH_2OH$ ，

其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代；

每个 R^p 独立地选自：

- (1) 芳基，和
- (2) 杂芳基，

其中芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代；

每个 R^q 独立地选自：

- (1) 氢，和
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基，

其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代；

每个 R^s 独立地选自： $-C_{1-6}$ 烷基，其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代；
每个 R^u 独立地选自：

(1) 氢，和

(2) $-C_{1-6}$ 烷基，

其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代；

每个 R^w 独立地选自：

(1) 卤素，

(2) CN，

(3) $-C_{1-6}$ 烷基，

(4) $-O-C_{1-6}$ 烷基，

(5) $-O-CF_3$ ，

(6) $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ，

(7) $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，

(8) $-S-C_{1-6}$ 烷基，

(9) $-CO_2C_{1-6}$ 烷基，

(10) $-CONH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ，

(11) $-CON(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，和

(12) 苯基，

其中烷基和苯基未被取代或被选自卤素和 $-C_{1-6}$ 烷基的 1 或 2 个取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3；

q 为 0、1、2、3 或 4；

r 为 0、1 或 2；和

w 为 0、1、2、3 或 4。

2. 根据权利要求 1 的化合物或其药学可接受盐，其中：

X 不存在或选自：

(1) $-S-$ ，

(2) $-O-$ ，

(3) $-NH-$ ，

(4) $-C(O)-$ ，

(5) $-NHC(O)-$ ，

(6) $-C(O)NH-$ ，

(7) $-NHSO_2-$ ，

(8) $-SO_2NH-$ ，和

(9) $-CO_2-$ ，

其中 NH 未被取代或被选自 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基、 $-COC_{1-6}$ 烷基、苯基和 $-CH_2$ 苯基的 1 个取代基取代；

Y 选自：

(1) $-\text{CH}_2-$,

(2) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

(3) $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$,

(4) $-\text{CHF}-$, 和

(5) $-\text{CF}_2-$,

其中每个 CH_2 和 CHF 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代;

Z 选自

(1) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,

(2) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OH})$,

(3) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$,

(4) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$,

(5) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$,

(6) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})$,

(7) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})$,

(8) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{芳基})$,

(9) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$,

(10) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$,

(11) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$,

(12) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})$,

(13) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^g\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})(\text{O}-\text{R}^i)$,

(14) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$,

(15) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$,

(16) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$,

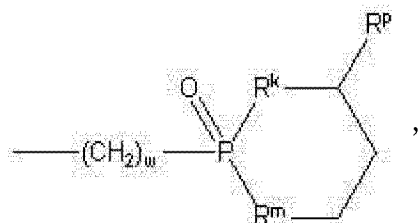
(17) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$,

(18) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$,

(19) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$,

(20) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O})$, 和

(21)



其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 每个 NH 未被取代或被选自 R^c 的 1 个取代基取代, 并且每个烷基和芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代;

每个 R^1 和 R^2 独立地选自:

(1) 氢,

(2) 卤素,

- (3) -CN,
- (4) -CF₃,
- (5) -C₁₋₆ 烷基,
- (6) -C₂₋₆ 烯基,
- (7) -C₂₋₆ 炔基,
- (8) - (CH₂)_pC₃₋₁₀ 环烷基,
- (9) - (CH₂)_pC₃₋₇ 环烷基 - 芳基,
- (10) - (CH₂)_pC₃₋₇ 环烷基 - 杂芳基,
- (11) - (CH₂)_pC₄₋₁₀ 环烯基,
- (12) - (CH₂)_pC₄₋₇ 环烯基 - 芳基,
- (13) - (CH₂)_pC₄₋₇ 环烯基 - 杂芳基,
- (14) 芳基,
- (15) 联苯基,
- (16) - (CH₂)_p 杂芳基,
- (17) - C₂₋₆ 烯基 - 烷基,
- (18) - C₂₋₆ 烯基 - 芳基,
- (19) - C₂₋₆ 烯基 - 杂芳基,
- (20) - C₂₋₆ 烯基 - C₃₋₇ 环烷基,
- (21) - C₂₋₆ 烯基 - C₃₋₇ 环烯基,
- (22) - C₂₋₆ 烯基 - C₂₋₇ 环杂烷基,
- (23) - C₂₋₆ 烯基 - C₂₋₇ 环杂烯基,
- (24) - C₂₋₆ 炔基 - (CH₂)₁₋₃-O- 芳基,
- (25) - C₂₋₆ 炔基 - 烷基,
- (26) - C₂₋₆ 炔基 - 芳基,
- (27) - C₂₋₆ 炔基 - 杂芳基,
- (28) - C₂₋₆ 炔基 - C₃₋₇ 环烷基,
- (29) - C₂₋₆ 炔基 - C₃₋₇ 环烯基,
- (30) - C₂₋₆ 炔基 - C₂₋₇ 环杂烷基,
- (31) - C₂₋₆ 炔基 - C₂₋₇ 环杂烯基,
- (32) - C(O)NH-(CH₂)₀₋₃ 苯基, 和
- (33) - (CH₂)_pC(O) 苯基,

其中每个 CH₂ 未被取代或被选自卤素、CF₃、-OH、-NH₂、-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NHC₁₋₆ 烷基和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂ 中的 1 或 2 个取代基取代, 每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自卤素、CF₃、-OH、-NH₂、-C₁₋₆ 烷基、-OC₁₋₆ 烷基、-NHC₁₋₆ 烷基和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂ 的 1、2 或 3 个取代基取代, 和每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立地选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, 条件是 R¹ 和 R² 中的至少一个且只有一个选自氢、卤素、-CN、-CF₃、-C₁₋₆ 烷基、-C₂₋₆ 烯基和 -C₂₋₆ 炔基, 并且条件是如果 R¹ 或 R² 为氢, 则 R³ 和 R⁴ 中的至少一个不为氢;

R³ 和 R⁴ 各自独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) 卤素,
- (3) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (4) $-C_{2-6}$ 烯基,
- (5) $-C_{2-6}$ 炔基,
- (6) $-C_{3-10}$ 环烷基,
- (7) $-C_{3-10}$ 环烯基,
- (8) 芳基,
- (9) 杂芳基,
- (10) $-CN$,
- (11) $-CF_3$,
- (12) $-OH$,
- (13) $-OC_{1-6}$ 烷基,
- (14) $-NH_2$,
- (15) $-NHC_{1-6}$ 烷基,
- (16) $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$,
- (17) $-SC_{1-6}$ 烷基,
- (18) $-SOC_{1-6}$ 烷基,
- (19) $-SO_2C_{1-6}$ 烷基,
- (20) $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基,
- (21) $-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基,
- (22) $-SO_2NHC_{1-6}$ 烷基, 和
- (23) $-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基;

R^5 选自:

- (1) 氢,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-CH_2CO_2H$, 和
- (4) $-CH_2CO_2C_{1-6}$ 烷基,

每个 R^a 独立地选自下列:

- (1) 卤素,
- (2) 氧代,
- (3) $-(CH_2)_mOH$,
- (4) $-(CH_2)_mN(R^j)_2$,
- (5) $-(CH_2)_mNO_2$,
- (6) $-(CH_2)_mCN$,
- (7) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (8) $-(CH_2)_mCF_3$,
- (9) $-(CH_2)_mOCF_3$,
- (10) $-OCH_2OC_{1-6}$ 烷基,

- (11) $-\text{OCH}_2-$ 芳基,
- (12) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (13) $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}$ 烷基,
- (14) $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 芳基,
- (15) $-(\text{CH}_2)_m\text{SC}_{1-6}$ 烷基,
- (16) $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (17) $-(\text{CH}_2)_m\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (18) $-(\text{CH}_2)_m\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (19) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
- (20) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (21) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
- (22) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
- (23) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$,
- (24) $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{H}$,
- (25) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$,
- (26) $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$,
- (27) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 环烷基,
- (28) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 环烯基,
- (29) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基,
- (30) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 环杂烯基,
- (31) $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基, 和
- (32) $-(\text{CH}_2)_m$ 杂芳基,

其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{ 烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, 苯基, CH_2 苯基, 杂芳基和 CH_2 杂芳基, 并且每个烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{ 烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, 苯基, CH_2 苯基, 杂芳基和 CH_2 杂芳基;

每个 R^b 独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (3) 卤素,
- (4) $-\text{OH}$,
- (5) $-\text{NO}_2$,
- (6) $-\text{NH}_2$,
- (7) $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{ 烷基})$,
- (8) $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{ 烷基})_2$,
- (9) $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基,

- (10) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$,
- (11) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (12) $-\text{CF}_3$,
- (13) $-\text{CN}$,
- (14) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, 和
- (15) $-(\text{CH}_2)_q\text{CON}(\text{R}^e)_2$,

其中每个 CH_2 未被取代或被 1 或 2 个卤素取代, 并且每个烷基未被取代或被 1、2 或 3 个卤素取代;

每个 R^e 独立地选自:

- (1) 卤素,
- (2) 氧代,
- (3) $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$,
- (6) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (7) $-\text{CF}_3$,
- (8) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$,
- (9) $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基,
- (10) $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ 烷基,
- (11) $-\text{OCH}_2$ 芳基,
- (12) $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}$ 烷基,
- (13) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
- (14) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- (15) $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$,
- (16) $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$,
- (17) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 环烷基,
- (18) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基,
- (19) $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基, 和
- (20) $-(\text{CH}_2)_r$ 杂芳基,

其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基和杂芳基, 并且每个烷基、环烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基和杂芳基;

每个 R^e 、 R^g 和 R^h 独立地选自:

- (1) 氢, 和
- (2) C_{1-6} 烷基,

其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: $-\text{OH}$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$, 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

每个 R^j 独立地选自：

- (1) 氢,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-C_{3-6}$ 环烷基,
- (4) $-C(=O)R^i$, 和
- (5) $-SO_2R^i$,

其中烷基和环烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代： $-OH$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, 和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

每个 R^f 和 R^i 独立地选自：

- (1) C_{1-6} 烷基,
- (2) C_{4-7} 环烷基,
- (3) C_{4-7} 环烯基,
- (4) C_{3-7} 环杂烷基,
- (5) C_{3-7} 环杂烯基,
- (6) 芳基, 和
- (7) 杂芳基,

其中每个烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代：氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 和杂芳基;

R^k 和 R^m 各自独立地选自：

- (1) $-O-$, 和
- (2) $-NH-$;

每个 R^p 独立地选自：

- (1) 芳基, 和
- (2) 杂芳基,

其中芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代；

每个 R^w 独立选自：

- (1) 卤素,
- (2) CN ,
- (3) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (4) $-O-C_{1-6}$ 烷基,
- (5) $-O-CF_3$,
- (6) $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$,
- (7) $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$,
- (8) $-S-C_{1-6}$ 烷基,
- (9) $-CO_2C_{1-6}$ 烷基,
- (10) $-CONH(C_{1-6} \text{ 烷基})$,
- (11) $-CON(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 和
- (12) 苯基,

其中烷基和苯基未被取代或被选自卤素和 $-C_{1-6}$ 烷基的 1 或 2 个取代基取代；

n 为 0、1、2、3 或 4；

m 为 0、1、2、3 或 4；

p 为 0、1、2 或 3；

q 为 0、1、2、3 或 4；

r 为 0、1 或 2；和

w 为 0 或 1。

3. 根据权利要求 2 的化合物或其药学可接受盐，其中 R^1 独立地选自：

(1) 芳基，

(2) 联苯基，

(3) 杂芳基，

(4) $-C_2$ 炔基-芳基，和

(5) $-C_2$ 炔基-杂芳基，

其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立地选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代；

和

R^2 选自：氢、卤素和 $-CF_3$ ，条件是如果 R^2 为氢，则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。

4. 根据权利要求 3 的化合物或其药学可接受盐，其中每个 R^a 独立地选自：

(1) 卤素，

(2) $-(CH_2)_mOH$ ，

(3) $-C_{1-6}$ 烷基，

(4) $-CF_3$ ，

(5) $-OC_{1-6}$ 烷基，

(6) $-SC_{1-6}$ 烷基，

(7) $-C(O)N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ，

(8) $-C(O)NH-C_{3-7}$ 环烷基，

(9) $-C_{2-6}$ 环杂烷基，

(10) -芳基，和

(11) -杂芳基，

其中每个烷基、环烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：氧代， $-(CH_2)_{0-3}OH$ ， $-CN$ ， $-NH_2$ ， $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ ， $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ ， $-C_{1-6}$ 烷基， $-OC_{1-6}$ 烷基，卤素， $-CH_2F$ ， $-CHF_2$ ， $-CF_3$ ， $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基。

5. 根据权利要求 4 的化合物或其药学可接受盐，其中 X 不存在或选自：

(1) $-S-$ ，和

(2) $-O-$ 。

6. 根据权利要求 5 的化合物或其药学可接受盐，其中 X 为 $-S-$ 。

7. 根据权利要求 6 的化合物或其药学可接受盐，其中 Y 选自：

(1) $-CH_2-$ ，和

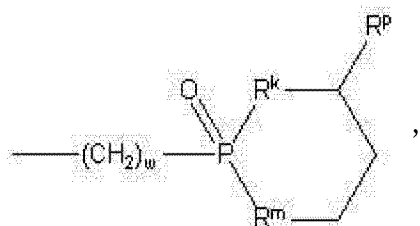
(2) $-CH_2-CH_2-$ ，

其中每个 $-CH_2-$ 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代。

8. 根据权利要求 7 的化合物或其药学可接受盐,其中 Y 为 $-\text{CH}_2-$ 。

9. 根据权利要求 8 的化合物或其药学可接受盐,其中 Z 选自:

- (1) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$,
- (2) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$,
- (3) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{芳基})$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, 和
- (6)



其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: C_{1-6} 烷基, $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$, 并且每个烷基和芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。

10. 根据权利要求 9 的化合物或其药学可接受盐,其中 Z 为 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 。

11. 根据权利要求 10 的化合物或其药学可接受盐,其中 R^3 、 R^4 和 R^5 为氢。

12. 根据权利要求 1 的化合物或其药学可接受盐,其中:

每个 R^1 独立地选自:

- (1) 芳基,
- (2) 联苯基,
- (3) 杂芳基,和
- (4) $-\text{C}_2$ 炔基-芳基,

其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代;

R^2 为卤素;

R^3 、 R^4 和 R^5 为氢;

X 为 $-\text{S}-$;

Y 为 $-\text{CH}_2-$,其中 CH_2 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代;

Z 为 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$;

每个 R^a 独立地选自:

- (1) 卤素,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (3) -芳基,和
- (4) -杂芳基,

其中每个烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基;和

每个 R^b 为氢。

13. 根据权利要求 12 的化合物或其药学可接受盐,其中:

每个 R^1 独立地选自：

- (1) 苯基，
- (2) 联苯基，
- (3) 吡啶，和
- (4) $-C_2$ 炔基 - 苯基，

其中每个苯基和吡啶未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代；

R^2 为 Cl；

R^3 、 R^4 和 R^5 为氢；

X 为 $-S-$ ；

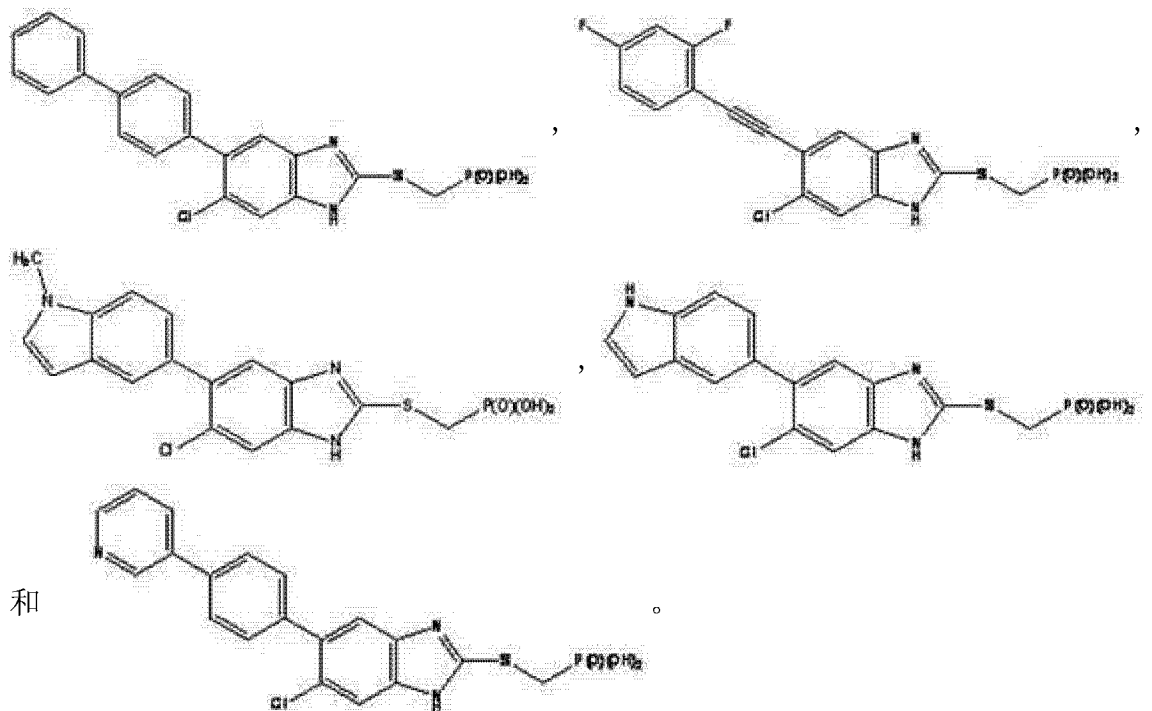
Y 为 $-CH_2-$ ；

Z 为 $-P(O)(OH)_2$ ；和

每个 R^a 独立地选自：

- (1) 卤素，
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基，
- (3) 苯基，和
- (4) 吡啶。

14. 根据权利要求 13 的化合物或其药学可接受盐，选自：



15. 组合物，其包含根据权利要求 1 的化合物和药学可接受载体。

16. 组合物，其包含根据权利要求 1 的化合物和选自辛伐他汀、依泽替米贝、taranabant 和西他列汀的化合物以及药学可接受载体。

17. 根据权利要求 1 的化合物在制备用于治疗需要治疗的哺乳动物中响应 AMP 激活蛋白激酶激活的病症、症状或疾病的药物中的应用。

18. 根据权利要求 17 的应用，其中所述病症、症状或疾病选自：2 型糖尿病，高血糖症，代谢综合症，肥胖，高胆固醇血症和高血压。

19. 根据权利要求 17 的应用,其中所述病症、症状或疾病为 2 型糖尿病。

20. 根据权利要求 17 的应用,其中所述病症、症状或疾病为肥胖。

21. 一种治疗需要治疗的患者中响应 AMP 激活蛋白激酶激活的病症、症状或疾病的方法,包括给予治疗有效量的根据权利要求 1 的化合物。

22. 根据权利要求 21 的方法,其中所述病症、症状或疾病选自:2 型糖尿病,高血糖症,代谢综合症,肥胖,高胆固醇血症,高血压和癌症。

用于抗糖尿病药的新型环苯并咪唑衍生物

[0001] 发明背景

糖尿病以禁食状态下或口服葡萄糖耐量试验期间给予葡萄糖后血浆葡萄糖水平升高为特征(高血糖症)。在 1 型糖尿病或胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)中,患者产生很少的胰岛素或不产生胰岛素,胰岛素为调节葡萄糖利用的激素。在 2 型糖尿病或非胰岛素依赖性糖尿病(NIDDM)中,胰岛素仍然通过胰中的胰岛细胞来产生。患有 2 型糖尿病的患者对胰岛素在刺激主要胰岛素敏感组织,包括肌肉、肝脏和脂肪组织中的葡萄糖和脂类代谢方面的作用具有抵抗。这些患者通常具有正常的胰岛素水平,并可能具有高胰岛素血症(升高的血浆胰岛素水平),因为它们通过分泌增加数量的胰岛素补偿胰岛素效力的下降(Polonsky, *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 24 Suppl 2:S29-31, 2000)。胰岛素抵抗主要不是由胰岛素受体数量减少引起,而是由还未被完全理解的后胰岛素受体结合缺陷引起。这种对胰岛素应答性的缺乏导致胰岛素调节的肌肉中葡萄糖摄取、氧化和贮存的激活不足,和胰岛素调节的脂肪组织中脂解以及肝脏中葡萄糖产生和分泌的抑制不充分。最终,患者由于不能适当补偿胰岛素抵抗而变成糖尿病。在人类中,胰岛内的 β 细胞最初通过增加胰岛素输出来补偿胰岛素抵抗。由于 β 细胞量增加不足(或实际下降)引起的 2 型糖尿病的发作明显是归因于与非糖尿病胰岛素抵抗个体相比 β 细胞凋亡增加(Butler *et al.*, *Diabetes* 52:102-110, 2003)。

[0002] 持久性或不受控制的高血糖症与增加的和过早的发病和死亡率有关。常见的异常葡萄糖稳态与肥胖、高血压、脂类、脂蛋白和载脂蛋白代谢变化以及其他代谢和血液动力学疾病直接和间接相关。患有 2 型糖尿病的患者具有显著增加的大血管和微血管并发症风险,这些并发症包括动脉粥样硬化、冠心病、中风、周围性血管疾病、高血压、肾病、神经病和视网膜病。因此,葡萄糖稳态、脂类代谢、肥胖和高血压的有效治疗控制在糖尿病的临床管理和治疗中异常重要。

[0003] 具有胰岛素抵抗的患者经常表现出共同被称为 X 综合征或代谢综合征的若干症状。具有代谢综合征的患者具有增加的发展成动脉粥样硬化和冠心病的风险。

[0004] 有几种针对 2 型糖尿病的可用治疗,其每一种都具有自身的限制和潜在风险。体育运动和减少卡路里的饮食摄取经常大大改善糖尿病状态,为通常建议的 2 型糖尿病和与胰岛素抵抗有关的糖尿病前状态的一线治疗。

[0005] 这种治疗的依从性通常非常差,因为非常不容易改的久坐生活方式和过量的食物消耗,尤其是包含大量脂肪和碳水化合物的食物。糖尿病的药理学治疗主要集中在三个病理生理学领域:(1)肝葡萄糖产生(双胍类,如苯乙双胍和二甲双胍),(2)胰岛素抵抗(PPAR 激动剂,如罗格列酮、曲格列酮、恩格列酮(engliazone)、balaglitazone、MCC-555、萘格列酮、T-131、LY-300512、LY-818 和匹格列酮),(3)胰岛素分泌(磺酰脲类,如甲苯磺丁脲、格列甲脲和格列美脲),(4)肠降血糖素激素模拟剂(GLP-1 衍生物和类似物,如艾塞那肽和 liraglutide),和(5)肠降血糖素激素降解抑制剂(DPP-4 抑制剂,如西他列汀)。

[0006] 许多现有的糖尿病治疗具有有害的副作用。苯乙双胍和二甲双胍可引起乳酸性酸中毒、恶心/呕吐和腹泻。二甲双胍具有比苯乙双胍低的副作用风险,并被广泛作为处方药

用于 2 型糖尿病治疗。目前市场上出售的 PPAR γ 激动剂在降低血浆葡萄糖和血红蛋白 A1C 方面适度有效,并且不大大改善脂类代谢或脂类分布。磺酰脲类和相关的胰岛素促分泌素会引起胰岛素分泌,即使葡萄糖水平是低的,这导致低血糖症,其在严重情况下可以是致命的。因此必须小心控制胰岛素促分泌素的给药。需要通过新的作用机理工作并表现出较少副作用的糖尿病治疗。

[0007] AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)已被确定为有助于响应环境和营养应激而保持能量平衡的碳水化合物和脂肪酸代谢的调节剂。有证据表明,AMPK 的激活通过减少葡萄糖生成和从头脂肪合成(脂肪酸和胆固醇合成)和通过增加脂肪酸氧化和骨骼肌葡萄糖摄取对脂类和葡萄糖代谢产生大量有益效果。AMPK 磷酸化引起的 ACC 抑制导致脂肪酸合成的减少和脂肪酸氧化的增加,而 AMPK 磷酸化引起的 HMG-CoA 还原酶的抑制导致胆固醇合成的减少(Carling, D. et.al., FEBS Letters 223:217 (1987))。

[0008] 在肝脏中,AMPK 激活导致脂肪酸和胆固醇合成减少,抑制肝葡萄糖产生和增加脂肪酸氧化。已表明,AMP 激活的蛋白激酶通过甘油-3-磷酸酯酰基转移酶调节肝脏和肌肉中三酰甘油合成和脂肪酸氧化(Muoio, D. M. et.al., Biochem. J. 338:783 (1999))。AMPK 的另一种底物(substrate)即肝细胞核因子-4 α 已表明在 1 型壮年期发作糖尿病中涉及(Leclerc, I. et.al., Diabetes 50:1515 (2001))。被认为通过 AMPK 激活调节的另外过程包括骨骼肌中葡萄糖运输的刺激作用和肝脏中脂肪酸和葡萄糖代谢中关键基因的调节作用(Hardie, D. G. and Hawley, S. A., Bioessays 23: 1112 (2001), Kemp, B. E. et.al., Biochem. Soc. Transactions 31:162 (2003), Musi, N. and Goodyear, L. J., Current Drug Targets-Immune, Endocrine and Metabolic Disorders 2:119 (2002); Lochhead, P. A. et.al., Diabetes 49:896 (2000); and Zhou, G. et.al., J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001))。

[0009] 体内研究已证实了在肥胖和 2 型糖尿病的啮齿动物模型中急速和长期给予 AICAR (一种 AMPK 激活剂)的以下有益效果:1)耐胰岛素的糖尿病(ob/ob)小鼠中葡萄糖稳态的改善;2)ob/ob 和 db/db 小鼠中血液葡萄糖浓度的下降和给药 8 周后 35%的血液葡萄糖下降;和 3)表现出胰岛素抵抗综合征特征的大鼠中代谢紊乱减少和血压下降(Bergeron, R. et.al., Diabetes 50:1076 (2001); Song, S. M. et.al., Diabetologia 45:56 (2002); Halseth, A. E. et.al., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 294:798 (2002); and Buhl, E. S. et.al., Diabetes 51: 2199 (2002))。在肥胖 Zucker(fa/fa)大鼠中 7 周给药 AICAR 的进一步研究导致血浆甘油三酯和游离脂肪酸的减少;HDL 胆固醇的增加;和通过口服葡萄糖耐量试验评估的葡萄糖代谢的正常化(Minokoshi, Y. et.al., Nature 415: 339 (2002))。在转基因小鼠骨骼肌中的显性失活 AMPK 的表达已证实了 AICAR 对葡萄糖运输刺激的作用依赖于 AMPK 激活(Mu, J. et.al., Molecular Cell 7: 1085 (2001))。

[0010] 最近的数据还表明,AMPK 激活牵涉在抗糖尿病药二甲双胍的葡萄糖和脂类下降效应中。还表明,糖尿病药二甲双胍能在高浓度下在体内激活 AMPK (Zhou, G. et.al., J. of Clin. Invest. 108: 1167 (2001); Musi, N. et.al. Diabetes 51: 2074 (2002))。

[0011] 基于这些研究,期望肝脏中 AMPK 的体内激活能导致肝葡萄糖输出的减少、总体葡萄糖稳态的改善、脂肪酸和胆固醇合成的减少和脂肪酸氧化的增加。期望骨骼肌中 AMPK 的刺激造成葡萄糖摄取和脂肪酸氧化的减少,并改善葡萄糖稳态和改善胰岛素作用。最终,得

到的能量消耗的增加应导致体重的下降。血压的降低也被报道是 AMPK 激活的后果。

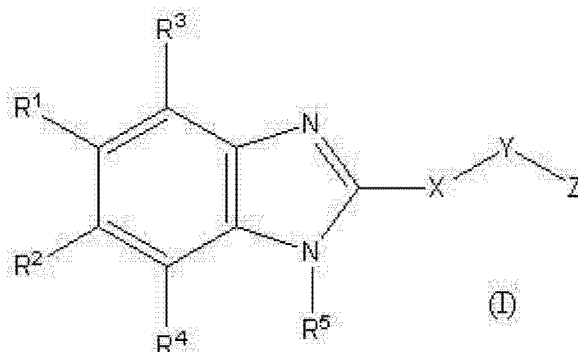
[0012] 增加的脂肪酸合成是许多肿瘤细胞的特征,因此通过 AMPK 激活减少脂肪酸的合成还可用于癌症治疗。AMPK 的激活还可用于治疗脑中的缺血现象(Blazquez, C. et.al., J. Neurochem. 73: 1674 (1999));防止活性氧种类的破坏(Zhou, M. et.al., Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 279: E622 (2000));和改善局部循环系统(Chen, Z.-P., et.al. AMP-activated protein kinase phosphorylation of endothelial NO synthase. FEBS Letters 443: 285 (1999))。

[0013] 激活 AMPK 的化合物被期望通过改善葡萄糖和脂类代谢以及减轻体重来用于治疗 2 型糖尿病、肥胖症、高血压、血脂异常、癌症和代谢综合症,以及心血管疾病如心肌梗塞和中风。需要具有适合用作人用药物的药动学和药效学性质的有效的 AMPK 激活剂。

[0014] 苯并咪唑化合物被公开在 WO 93/07124、WO 95/29897、WO 98/39342、WO 98/39343、WO 00/14095、WO 00/03997、WO 01/53272、WO 01/53291、WO 02/092575、WO 02/40019、WO 03/018061、WO 05/002520、WO 05/018672、WO 06/094209、US 6,312,662、US 6,489,476、US 2005/0148643、DE 3 316 095、JP 6 298 731、EP 0 126 030、EP 0 128 862、EP 0 129 506 和 EP 0 120 403 中。AMPK 激活剂公开在 WO 08/006432、WO 05/051298、WO 05/020892、US 2007/015665、US 2007/032529、US 2006/287356 和 US 2005/038068 中。

[0015] 发明概述

本发明涉及结构式 I 的新型苯并咪唑衍生物:

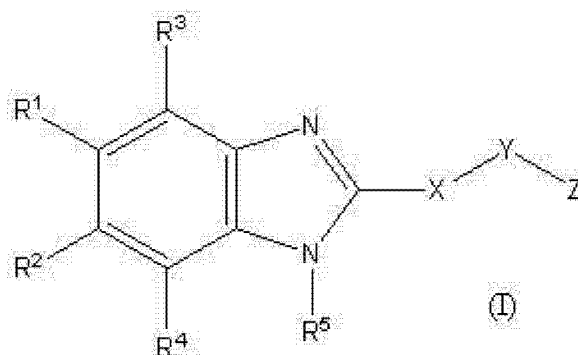


和其药学可接受盐。结构式 I 的化合物和其实施方式为 AMP 激活的蛋白激酶(AMPK)的激活剂,并用于由 AMP 激活的蛋白激酶的激活介导的疾病、病症和症状的治疗、预防和抑制,如 2 型糖尿病、胰岛素抵抗、高血糖症、血脂异常、脂质失调、肥胖、高血压、代谢综合症和动脉粥样硬化。

[0016] 本发明还涉及包含本发明的化合物和药学可接受载体的药物组合物。本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物治疗、控制或预防在需要该治疗、控制或预防的对象中响应 AMP 激活蛋白激酶的激活的病症、疾病和症状的方法。本发明还涉及本发明的化合物在制造用于治疗响应 AMP 激活蛋白激酶激活的疾病、病症和症状的药物中的应用。本发明还涉及通过与治疗有效量的已知用于治疗疾病、病症和症状的另一种药物联合给予本发明的化合物来治疗这些疾病、病症和病症。本发明还涉及制备本发明的化合物的方法。

[0017] 发明详述

本发明涉及结构式 I 的新型化合物:



或其药学可接受盐,其中:

X 不存在或选自:

- (1) -S-,
- (2) -O-,
- (3) -NH-,
- (4) -C(O)-,
- (5) -NHC(O)-,
- (6) -C(O)NH-,
- (7) -NHSO₂-,
- (8) -SO₂NH-, 和
- (9) -CO₂-,

其中 NH 未被取代或被选自 -C₁₋₆ 烷基、-CO₂H、-CO₂C₁₋₆ 烷基、-COC₁₋₆ 烷基、苯基和 -CH₂ 苯基中的 1 个取代基取代;

Y 选自:

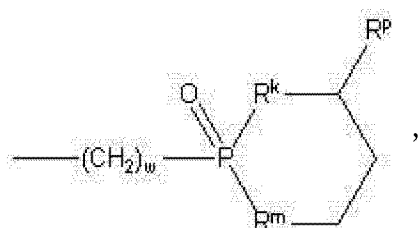
- (1) -CH₂-,
- (2) -CH₂-CH₂-,
- (3) -CH₂-CH₂-CH₂-,
- (4) -CHF-, 和
- (5) -CF₂-,

其中每个 CH₂ 和 CHF 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代;

Z 选自

- (1) - (CH₂)_m P(O)(OH)₂,
- (2) - (CH₂)_m P(O)H(OH),
- (3) - (CH₂)_m P(O)(C₁₋₆ 烷基)₂,
- (4) - (CH₂)_m P(O)(OC₁₋₆ 烷基)₂,
- (5) - (CH₂)_m P(O)(OH)(C₁₋₆ 烷基),
- (6) - (CH₂)_m P(O)(OH)(OC₁₋₆ 烷基),
- (7) - (CH₂)_m P(O)(C₁₋₆ 烷基)(OC₁₋₆ 烷基),
- (8) - (CH₂)_m P(O)(OH)(O - (CH₂)₀₋₄ - 芳基),
- (9) - (CH₂)_m P(O)(NR^gC(R^h)₂CO₂H)₂,
- (10) - (CH₂)_m P(O)(NR^gC(R^h)₂CO₂C₁₋₆ 烷基)₂,

- (11) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(OH)(\text{NR}^g \text{C}(\text{R}^h)_2 \text{CO}_2 \text{H})_2$,
 (12) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(OH)(\text{NR}^g \text{C}(\text{R}^h)_2 \text{CO}_2 \text{C}_{1-6} \text{烷基})$,
 (13) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(\text{NR}^g \text{C}(\text{R}^h)_2 \text{CO}_2 \text{C}_{1-6} \text{烷基})(O-\text{R}^i)$,
 (14) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(OC(\text{R}^h)_2 OC(O) \text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$,
 (15) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(OH)(OC(\text{R}^h)_2 OC(O) \text{C}_{1-6} \text{烷基})$,
 (16) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(OH)(-O-(\text{CH}_2)_{1-4}-S(O) \text{C}_{1-6} \text{烷基})$,
 (17) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(-O-(\text{CH}_2)_{1-4}-S(O) \text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$,
 (18) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(OH)(-O-(\text{CH}_2)_{1-4}-SC(O) \text{C}_{1-6} \text{烷基})$,
 (19) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(-O-(\text{CH}_2)_{1-4}-SC(O) \text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$,
 (20) - $(\text{CH}_2)_m \text{P}(O)(-O-(\text{CH}_2)_{1-4}-O)$,
 (21) - $(\text{CH}_2)_w \text{P}(O)(\text{R}^v-\text{R}^n) \text{R}^o$,
 (22) - $(\text{CH}_2)_w \text{P}(O)(\text{R}^k-\text{R}^n) \text{R}^m-\text{R}^n$, 和
 (23)



条件是当 R^v 为 $-O-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-O-$ 时,则连接到 $-O-$ 的 R^n 独立地选自: $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、 $-C(\text{R}^q)_2-OC(O) \text{R}^s$ 和 $-C(\text{R}^q)_2-O-C(O) \text{OR}^s$, 条件是当 R^v 为 $-NH-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-NH-$ 时,则连接到 $-NH-$ 的 R^n 独立地选自 $-H$ 和 $-C(\text{R}^q)_2 \text{C}(O) \text{OR}^s$, 条件是当 R^k 为 $-O-$ 并且 R^m 为 $-NH-$ 时,则连接到 $-O-$ 的 R^n 独立地选自 $-H$ 、 $-C_{1-6}$ 烷基、未取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的芳基,和未取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的杂芳基,并且连接到 $-NH-$ 的 R^n 独立地选自 $-H$ 和 $-C(\text{R}^q)_2 \text{COOR}^s$, 其中 R^u 和 R^u 连同它们连接的碳可形成 C_{3-7} 环烷基环,其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $-NH_2$ 中的 1 或 2 个取代基取代,其中每个 NH 未被取代或被选自 R^c 的 1 个取代基取代,其中每个烷基、环烷基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代;

每个 R^1 和 R^2 独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) 卤素,
- (3) $-\text{CN}$,
- (4) $-\text{CF}_3$,
- (5) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (6) $-C_{2-6}$ 烯基,
- (7) $-C_{2-6}$ 炔基,
- (8) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-10}$ 环烷基,
- (9) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-7}$ 环烷基-芳基,
- (10) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{3-7}$ 环烷基-杂芳基,
- (11) $-(\text{CH}_2)_p \text{C}_{4-10}$ 环烯基,

- (12) - $(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 环烯基 - 芳基,
- (13) - $(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 环烯基 - 杂芳基,
- (14) 芳基,
- (15) 联苯基,
- (16) - $(\text{CH}_2)_p$ 杂芳基,
- (17) - C_{2-6} 烯基 - 烷基,
- (18) - C_{2-6} 烯基 - 芳基,
- (19) - C_{2-6} 烯基 - 杂芳基,
- (20) - C_{2-6} 烯基 - C_{3-7} 环烷基,
- (21) - C_{2-6} 烯基 - C_{3-7} 环烯基,
- (22) - C_{2-6} 烯基 - C_{2-7} 环杂烷基,
- (23) - C_{2-6} 烯基 - C_{2-7} 环杂烯基,
- (24) - C_{2-6} 炔基 - $(\text{CH}_2)_{1-3}$ -O- 芳基,
- (25) - C_{2-6} 炔基 - 烷基,
- (26) - C_{2-6} 炔基 - 芳基,
- (27) - C_{2-6} 炔基 - 杂芳基,
- (28) - C_{2-6} 炔基 - C_{3-7} 环烷基,
- (29) - C_{2-6} 炔基 - C_{3-7} 环烯基,
- (30) - C_{2-6} 炔基 - C_{2-7} 环杂烷基,
- (31) - C_{2-6} 炔基 - C_{2-7} 环杂烯基,
- (32) - $\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 苯基, 和
- (33) - $(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})$ 苯基,

其中每个 CH_2 未被取代或被选自卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 中的 1 或 2 个取代基取代, 每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自卤素、 CF_3 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 中的 1、2 或 3 个取代基取代, 每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, 条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且只有一个选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{C}_{2-6}$ 烯基和 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基, 并且条件是如果 R^1 或 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢;

R^3 和 R^4 各自独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) 卤素,
- (3) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (4) $-\text{C}_{2-6}$ 烯基,
- (5) $-\text{C}_{2-6}$ 炔基,
- (6) $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基,
- (7) $-\text{C}_{3-10}$ 环烯基,
- (8) 芳基,
- (9) 杂芳基,

- (10) - CN,
- (11) - CF₃,
- (12) - OH,
- (13) -OC₁₋₆ 烷基,
- (14) - NH₂,
- (15) - NHC₁₋₆ 烷基,
- (16) - N(C₁₋₆ 烷基)₂,
- (17) -SC₁₋₆ 烷基,
- (18) -SOC₁₋₆ 烷基,
- (19) - SO₂C₁₋₆ 烷基,
- (20) - NHSO₂C₁₋₆ 烷基,
- (21) - NHC(O)C₁₋₆ 烷基,
- (22) - SO₂NHC₁₋₆ 烷基, 和
- (23) - C(O)NHC₁₋₆ 烷基 ;

R⁵ 选自 :

- (1) 氢,
- (2) -C₁₋₆ 烷基,
- (3) -CH₂CO₂H, 和
- (4) -CH₂CO₂C₁₋₆ 烷基,

每个 R^a 独立地选自下列 :

- (1) 卤素,
- (2) 氧代,
- (3) -(CH₂)_mOH,
- (4) -(CH₂)_mN(R^j)₂,
- (5) -(CH₂)_mNO₂,
- (6) -(CH₂)_mCN,
- (7) -C₁₋₆ 烷基,
- (8) -(CH₂)_mCF₃,
- (9) -(CH₂)_mOCF₃,
- (10) -OCH₂OC₁₋₆ 烷基,
- (11) -OCH₂- 芳基,
- (12) - (CH₂)_mC(=N-OH)N(R^j)₂,
- (13) -(CH₂)_mOC₁₋₆ 烷基,
- (14) -(CH₂)_m-O- 芳基,
- (15) -(CH₂)_mSC₁₋₆ 烷基,
- (16) -(CH₂)_mS(O)C₁₋₆ 烷基,
- (17) -(CH₂)_mS(O)₂C₁₋₆ 烷基,
- (18) -(CH₂)_mNHS(O)₂C₁₋₆ 烷基,
- (19) - (CH₂)_mC(O)R^f,

- (20) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
(21) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
(22) $-(\text{CH}_2)_m\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$,
(23) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{H}$,
(24) $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{H}$,
(25) $-(\text{CH}_2)_m\text{CO}_2\text{R}^f$,
(26) $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$,
(27) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 环烷基,
(28) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{3-7}$ 环烯基,
(29) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基,
(30) $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 环杂烯基,
(31) $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基, 和
(32) $-(\text{CH}_2)_m$ 杂芳基,

其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, 苯基, CH_2 苯基, 杂芳基和 CH_2 杂芳基, 并且每个烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, 苯基, CH_2 苯基, 杂芳基和 CH_2 杂芳基;

每个 R^b 独立地选自:

- (1) 氢,
(2) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
(3) 卤素,
(4) $-\text{OH}$,
(5) $-\text{NO}_2$,
(6) $-\text{NH}_2$,
(7) $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$,
(8) $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$,
(9) $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基,
(10) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{H}$,
(11) $-(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基,
(12) $-\text{CF}_3$,
(13) $-\text{CN}$,
(14) $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, 和
(15) $-(\text{CH}_2)_q\text{CON}(\text{R}^e)_2$,

其中每个 CH_2 未被取代或被 1 或 2 个卤素取代, 每个烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被 1、2 或 3 个卤素取代;

每个 R^e 独立地选自:

- (1) 卤素,
- (2) 氧代,
- (3) $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$,
- (4) $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- (5) $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$,
- (6) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (7) $-\text{CF}_3$,
- (8) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$,
- (9) $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基,
- (10) $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ 烷基,
- (11) $-\text{OCH}_2$ 芳基,
- (12) $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}$ 烷基,
- (13) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^f$,
- (14) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$,
- (15) $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$,
- (16) $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$,
- (17) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 环烷基,
- (18) $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基,
- (19) $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基, 和
- (20) $-(\text{CH}_2)_r$ 杂芳基,

其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基和杂芳基, 并且每个烷基、环烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基和杂芳基;

每个 R^e 、 R^g 和 R^h 独立地选自:

- (1) 氢, 和
- (2) C_{1-6} 烷基,

其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: $-\text{OH}$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$, 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

每个 R^i 独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) $-\text{C}_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基,
- (4) $-\text{C}(\text{O})\text{R}^i$, 和
- (5) $-\text{SO}_2\text{R}^i$,

其中烷基和环烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: $-\text{OH}$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})$, 和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{ 烷基})_2$;

每个 R^f 和 R^i 独立地选自:

- (1) C_{1-6} 烷基,
- (2) C_{4-7} 环烷基,
- (3) C_{4-7} 环烯基,
- (4) C_{3-7} 环杂烷基,
- (5) C_{3-7} 环杂烯基,
- (6) 芳基, 和
- (7) 杂芳基,

其中烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 和杂芳基;

R^k 、 R^m 和 R^v 各自独立地选自:

- (1) $-O-$, 和
- (2) $-NH-$;

每个 R^n 独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (3) 芳基,
- (4) $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$,
- (5) $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$, 和
- (6) $-C(R^u)_2C(O)OR^s$,

其中烷基和芳基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代, 其中 R^u 和 R^n 与它们连接的碳可形成 C_{3-7} 环烷基环;

每个 R^o 独立地选自:

- (1) 氢,
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (3) $-CF_3$,
- (4) $-CHF_2$,
- (5) $-CH_2F$, 和
- (6) $-CH_2OH$,

其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代;

每个 R^p 独立地选自:

- (1) 芳基, 和
- (2) 杂芳基,

其中芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代;

每个 R^q 独立地选自:

- (1) 氢, 和
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基,

其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代;

每个 R^s 独立地选自: $-C_{1-6}$ 烷基, 每个烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代;

每个 R^u 独立地选自：

- (1) 氢, 和
- (2) $-C_{1-6}$ 烷基,

其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代；

每个 R^w 独立选自：

- (1) 卤素,
- (2) CN,
- (3) $-C_{1-6}$ 烷基,
- (4) $-O-C_{1-6}$ 烷基,
- (5) $-O-CF_3$,
- (6) $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$,
- (7) $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$,
- (8) $-S-C_{1-6}$ 烷基,
- (9) $-CO_2C_{1-6}$ 烷基,
- (10) $-CONH(C_{1-6} \text{ 烷基})$,
- (11) $-CON(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 和
- (12) 苯基,

其中烷基和苯基未被取代或被选自卤素和 $-C_{1-6}$ 烷基的 1 或 2 个取代基取代；

n 为 0, 1, 2, 3 或 4;

m 为 0, 1, 2, 3 或 4;

p 为 0, 1, 2 或 3;

q 为 0, 1, 2, 3 或 4;

r 为 0, 1 或 2; 和

w 为 0, 1, 2, 3 或 4。

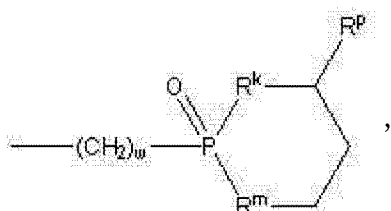
[0018] 在本发明的一种实施方案中, X 不存在或选自: $-S-$, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$ 和 $-CO_2-$, 每个 NH 未被取代或被选自以下的 1 个取代基取代: $-C_{1-6}$ 烷基, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-COC_{1-6}$ 烷基, 苯基和 $-CH_2$ 苯基。在一类这种实施方案中, X 不存在。在另一类这种实施方案中, X 选自: $-S-$, $-O-$, $-NH-$, $-C(O)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NH-$ 和 $-CO_2-$ 。在本发明的另一种实施方案中, X 不存在或选自: $-S-$ 和 $-O-$ 。在本发明的另一种实施方案中, X 不存在。在另一种实施方案中, X 不存在或选自 $-S-$ 和 $-O-$ 。在另一种实施方案中, X 不存在或为 $-S-$ 。在另一种实施方案中, X 为 $-S-$ 。在另一种实施方案中, X 不存在或为 $-O-$ 。在另一种实施方案中, X 为 $-O-$ 。

[0019] 在本发明的另一种实施方案中, Y 选自: $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CHF-$ 和 $-CF_2-$, 其中每个 CH_2 和 CHF 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代。在一类这种实施方案中, Y 选自: $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CHF-$ 和 $-CF_2-$ 。

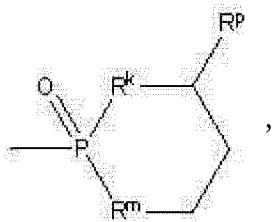
[0020] 在本发明的另一种实施方案中, Y 选自: $-CH_2-$ 和 $-CH_2-CH_2-$, 其中每个 $-CH_2$ 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代。在一类这种实施方案中, Y 选自: $-CH_2-$, 其中 CH_2 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, Y 为 $-CH_2-CH_2-$, 其中每个 $-CH_2$ 未被取代或被选自 R^b 的 1 或 2 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, Y 选

自 $-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。在另一类这种实施方案中, Y 为 $-\text{CH}_2-$ 。在另一类这种实施方案中, Y 为 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 。

[0021] 在本发明的另一种实施方案中, Z 选自: $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OH})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{芳基})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2-\text{CO}_2\text{H})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})(\text{O}-\text{R}^i)$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O})$, $-(\text{CH}_2)_w\text{P}(\text{O})(\text{R}^v-\text{R}^n)\text{R}^o$, $-(\text{CH}_2)_w\text{P}(\text{O})(\text{R}^k-\text{R}^n)\text{R}^m-\text{R}^n$, 和

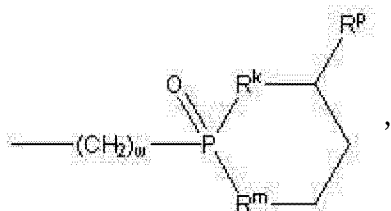


条件是当 R^v 为 $-\text{O}-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-\text{O}-$ 时, 则连接到 $-\text{O}-$ 上的 R^n 独立地选自: $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, $-\text{C}(\text{R}^q)_2-\text{OC}(\text{O})\text{R}^s$ 和 $-\text{C}(\text{R}^q)_2-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{OR}^s$, 条件是当 R^v 为 $-\text{NH}-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-\text{NH}-$ 时, 则连接到 $-\text{NH}-$ 上的 R^n 独立地选自 $-\text{H}$ 和 $-\text{C}(\text{R}^u)_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^s$, 条件是当 R^k 为 $-\text{O}-$ 和 R^m 为 $-\text{NH}-$ 时, 则连接到 $-\text{O}-$ 上的 R^n 独立地选自 $-\text{H}$, $-\text{C}_{1-6}\text{烷基}$, 未取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的芳基, 和未取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的杂芳基, 连接到 $-\text{NH}-$ 上的 R^n 独立地选自 $-\text{H}$ 和 $-\text{C}(\text{R}^u)_2\text{COOR}^s$, 其中 R^u 和 R^v 与它们连接的碳一起可形成 C_{3-7} 环烷基环, 并且其中每个 CH_2 未被取代或被选自 $\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 其中每个 NH 未被取代或被选自 R^c 的 1 个取代基取代, 其中每个烷基、环烷基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。在一类这种实施方案中, Z 选自: $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})\text{H}(\text{OH})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-(\text{CH}_2)_{0-4}-\text{芳基})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{H})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^s\text{C}(\text{R}^h)_2\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基})(\text{O}-\text{R}^i)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OC}(\text{R}^h)_2\text{OC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})$, $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{SC}(\text{O})\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-4}-\text{O})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^v-\text{R}^n)\text{R}^o$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^k-\text{R}^n)\text{R}^m-\text{R}^n$, 和



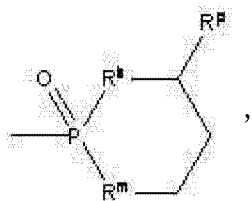
条件是当 R^v 为 $-O-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-O-$ 时,则连接到 $-O-$ 上的 R^n 独立地选自 $-H$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$, 和 $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$, 条件是当 R^v 为 $-NH-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-NH-$ 时,则连接到 $-NH-$ 上的 R^n 独立地选自 $-H$ 和 $-C(R^u)_2C(O)OR^s$, 条件是当 R^k 为 $-O-$ 和 R^m 为 $-NH-$ 时,则连接到 $-O-$ 上的 R^n 独立地选自 $-H$, $-C_{1-6}$ 烷基, 未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的芳基, 和未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的杂芳基, 连接到 $-NH-$ 上的 R^n 独立地选自 $-H$ 和 $-C(R^u)_2COOR^s$, 其中 R^u 和 R^u 与它们连接的碳一起可形成 C_{3-7} 环烷基环, 其中每个烷基、环烷基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。

[0022] 在本发明的另一种实施方案中, Z 选自: $-(CH_2)_mP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_mP(O)H(OH)$, $-(CH_2)_mP(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(OC_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})(OC_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(O-(CH_2)_{0-4}-\text{芳基})$, $-(CH_2)_mP(O)(NR^gC(R^h)_2-CO_2H)_2$, $-(CH_2)_mP(O)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(NR^gC(R^h)_2CO_2H)_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6} \text{ 烷基})(O-R^i)$, $-(CH_2)_mP(O)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-S(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-S(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_mP(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-O)$, $-(CH_2)_wP(O)(R^v-R^n)R^o$, $-(CH_2)_wP(O)(R^k-R^n)R^m-R^n$, 和



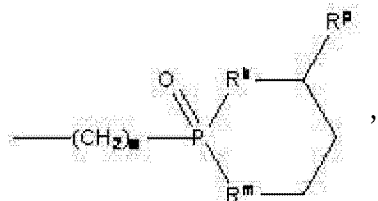
条件是当 R^v 为 $-O-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-O-$ 时,则连接到 $-O-$ 上的 R^n 独立地选自 $-H$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ 和 $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$, 条件是当 R^v 为 $-NH-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-NH-$ 时,则连接到 $-NH-$ 上的 R^n 独立地选自 $-H$ 和 $-C(R^u)_2C(O)OR^s$, 条件是当 R^k 为 $-O-$ 并且当 R^m 为 $-NH-$ 时,则连接到 $-O-$ 上的 R^n 独立地选自 $-H$, $-C_{1-6}$ 烷基, 未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的芳基, 和未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的杂芳基, 连接到 $-NH-$ 上的 R^n 独立地选自 $-H$ 和 $-C(R^u)_2COOR^s$, 其中 R^u 和 R^u 与它们连接的碳可形成 C_{3-7} 环烷基环, 并且其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $-NH_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 其中每个烷基和芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。在一类这种实施方案中, Z 选自: $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)H(OH)$, $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(OH)(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(OH)(OC_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(C_{1-6} \text{ 烷基})(OC_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(OH)(O-(CH_2)_{0-4}-\text{芳基})$, $-P(O)(NR^gC(R^h)_2CO_2H)_2$, $-P(O)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(OH)(NR^gC(R^h)_2CO_2H)_2$, $-P(O)(OH)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(NR^gC(R^h)_2CO_2C_{1-6} \text{ 烷基})(O-R^i)$, $-P(O)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(OH)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-S(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-S(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-O)$, $-P(O)(R^v-R^n)R^o$, $-P(O)(R^k-R^n)R^m-R^n$, 和

烷基) $(O-R^i)$, $-P(O)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(OH)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$,
 $-P(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-S(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-S(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(OH)$
 $(-O-(CH_2)_2-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(-O-(CH_2)_2-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-O)$,
 $-P(O)(R^v-R^n)R^o$, $-P(O)(R^k-R^n)R^m-R^n$, 和

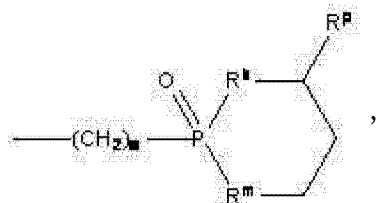


条件是当 R^v 为 $-O-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-O-$ 时,则连接到 $-O-$ 上的 R^p 独立地选自 $-H$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ 和 $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$, 条件是当 R^v 为 $-NH-$ 或当 R^k 和 R^m 都为 $-NH-$ 时,则连接到 $-NH-$ 上的 R^p 独立地选自 $-H$ 和 $-C(R^u)_2C(O)OR^s$, 条件是当 R^k 为 $-O-$ 并且当 R^m 为 $-NH-$ 时,则连接到 $-O-$ 上的 R^p 独立地选自 $-H$, $-C_{1-6}$ 烷基, 未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的芳基, 和未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代的杂芳基, 连接到 $-NH-$ 上的 R^p 独立地选自 $-H$ 和 $-C(R^u)_2COOR^s$, 其中 R^u 和 R^s 与它们连接的碳可形成 C_{3-7} 环烷基环, 其中每个烷基和苯基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。

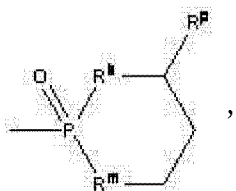
[0024] 在本发明的另一种实施方案中, Z 选自: $-(CH_2)_mP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OC(R^h)_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(O-(CH_2)_{0-4}-\text{芳基})$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 和



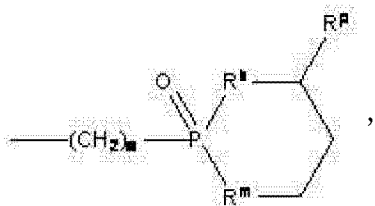
其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $-NH_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 其中每个烷基和芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。在一类这种实施方案中, Z 选自: $-(CH_2)_mP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OCH_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(O-CH_2-\text{芳基})$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-(CH_2)_mP(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 和



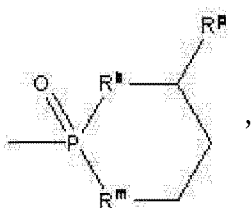
其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $-NH_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 其中每个烷基和芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。在一类这种实施方案中, Z 选自: $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OCH_2OC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-P(O)(OH)(O-CH_2-\text{芳基})$, $-P(O)(OH)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-P(O)(-O-(CH_2)_{1-4}-SC(O)C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 和



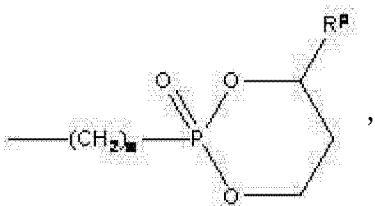
其中每个烷基和芳基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, Z 选自: $-(CH_2)_mP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OCH_2OC(O)C(CH_3)_2)$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(O-CH_2-苯基)$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(-O-(CH_2)_2-SC(O)-CH_2CH_3)$, $-(CH_2)_mP(O)(-O-(CH_2)_2-SC(O)-CH_2CH_3)_2$, 和



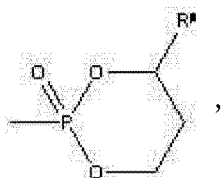
其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $-NH_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 其中每个烷基和苯基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, Z 选自: $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OCH_2OC(O)C(CH_3)_2)$, $-P(O)(OH)(O-CH_2-苯基)$, $-P(O)(OH)(-O-(CH_2)_2-SC(O)-CH_2CH_3)$, $-P(O)(-O-(CH_2)_2-SC(O)-CH_2CH_3)_2$, 和



其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $-NH_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 其中每个烷基和苯基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, Z 选自: $-(CH_2)_mP(O)(OH)_2$, $-(CH_2)_mP(O)(OCH_2OC(O)C(CH_3)_2)$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(O-CH_2-苯基)$, $-(CH_2)_mP(O)(OH)(-O-(CH_2)_2-SC(O)-CH_2CH_3)$, $-(CH_2)_mP(O)(-O-(CH_2)_2-SC(O)-CH_2CH_3)_2$, 和

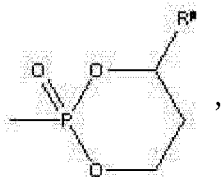


其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-OH$ 和 $-NH_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 其中每个烷基和苯基未被取代或被选自 R^c 的 1、2 或 3 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, Z 选自: $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OCH_2OC(O)C(CH_3)_2)$, $-P(O)(OH)(O-CH_2-苯基)$, $-P(O)(OH)(-O-(CH_2)_2-SC(O)-CH_2CH_3)$, $-P(O)(-O-(CH_2)_2-SC(O)-CH_2CH_3)_2$, 和



其中每个 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 的 1 或 2 个取代基取代, 其中每个烷基和苯基未被取代或被选自 R^c 的 1、2、3 或 4 个取代基取代。

[0025] 在本发明的另一种实施方案中, Z 选自: $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_2)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{O}-\text{CH}_2-\text{苯基})$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)$, $-\text{P}(\text{O})(-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{SC}(\text{O})-\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 和



其中每个苯基未被取代或被选自卤素和 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基的 1、2 或 3 个取代基取代。在一类这种实施方案中, 苯基被选自 F 和 $-\text{OCH}_3$ 的 1 或 2 个取代基取代。

[0026] 在本发明的另一种实施方案中, Z 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$, 其中 CH_2 未被取代或被选自 C_{1-6} 烷基、 $-\text{OH}$ 和 $-\text{NH}_2$ 的 1 或 2 个取代基取代。在本发明的另一种实施方案中, Z 为 $-(\text{CH}_2)_m\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 。在本发明的又一种实施方案中, Z 为 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 。

[0027] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^1 和 R^2 独立地选自: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 环烷基-芳基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 环烷基-杂芳基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ 环烯基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 环烯基-芳基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 环烯基-杂芳基, 芳基, 联苯基, $-(\text{CH}_2)_p$ 杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烯基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烯基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}$ -芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烯基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烯基, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_{0-3}$ 苯基, 和 $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})$ 苯基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 卤素, CF_3 , $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, 其中每个烷基、烯基或炔基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素, CF_3 , $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{NHC}_{1-6}$ 烷基和 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$, 并且其中每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, 条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个选自: 氢, 卤素, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基和 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基, 并且条件是如果 R^1 或 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在本发明的一类这种实施方案中, 每个 R^1 独立地选自: $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-10}$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 环烷基-芳基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{3-7}$ 环烷基-杂芳基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-10}$ 环烯基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 环烯基-芳基, $-(\text{CH}_2)_p\text{C}_{4-7}$ 环烯基-杂芳基, 芳基, 联苯基, $-(\text{CH}_2)_p$ 杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基-杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烯基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烯基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- $(\text{CH}_2)_{1-3}-\text{O}$ -芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烷基,

-C₂₋₆ 炔基 -C₃₋₇ 环烯基, -C₂₋₆ 炔基 -C₂₋₇ 环杂烷基, -C₂₋₆ 炔基 -C₂₋₇ 环杂烯基, -C(O)NH-(CH₂)₀₋₃ 苯基和 -(CH₂)_pC(O) 苯基, 其中每个 CH₂ 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 卤素, CF₃, -OH, -NH₂, -C₁₋₆ 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NHC₁₋₆ 烷基和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂, 其中每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素, CF₃, -OH, -NH₂, -C₁₋₆ 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NHC₁₋₆ 烷基和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂, 其中每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, R² 选自: 氢, 卤素, -CN, -CF₃, -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 烯基和 -C₂₋₆ 炔基, 并且条件是如果 R¹ 或 R² 为氢, 则 R³ 和 R⁴ 中的至少一个不为氢。在另一类这种实施方案中, 每个 R¹ 和 R² 独立地选自: 氢, 卤素, -CN, -CF₃, -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 烯基, -C₂₋₆ 炔基, -C₃₋₁₀ 环烷基, -C₃₋₇ 环烷基-芳基, -C₃₋₇ 环烷基-杂芳基, -C₄₋₁₀ 环烯基, -C₄₋₇ 环烯基-芳基, -C₄₋₇ 环烯基-杂芳基, 芳基, 联苯基, -杂芳基, -C₂₋₆ 烯基-烷基, -C₂₋₆ 烯基-芳基, -C₂₋₆ 烯基-杂芳基, -C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 环烷基, -C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 环烯基, -C₂₋₆ 烯基-C₂₋₇ 环杂烷基, -C₂₋₆ 烯基-C₂₋₇ 环杂烯基, -C₂₋₆ 炔基-(CH₂)₁₋₃-O-芳基, -C₂₋₆ 炔基-烷基, -C₂₋₆ 炔基-芳基, -C₂₋₆ 炔基-杂芳基, -C₂₋₆ 炔基-C₃₋₇ 环烷基, -C₂₋₆ 炔基-C₃₋₇ 环烯基, -C₂₋₆ 炔基-C₂₋₇ 环杂烷基, -C₂₋₆ 炔基-C₂₋₇ 环杂烯基, -C(O)NH-(CH₂)₀₋₃ 苯基和 -(CH₂)_pC(O) 苯基, 其中每个 CH₂ 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 卤素, CF₃, -OH, -NH₂, -C₁₋₆ 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NHC₁₋₆ 烷基和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂, 其中每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素, CF₃, -OH, -NH₂, -C₁₋₆ 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NHC₁₋₆ 烷基和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂, 并且其中每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, 条件是 R¹ 和 R² 中的至少一个且仅仅一个选自: 氢, 卤素, -CN, -CF₃, -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 烯基和 -C₂₋₆ 炔基, 并且条件是如果 R¹ 或 R² 为氢, 则 R³ 和 R⁴ 中的至少一个不为氢。在这一类的一个子类中, 每个 R¹ 独立地选自: -C₃₋₁₀ 环烷基, -C₃₋₇ 环烷基-芳基, -C₃₋₇ 环烷基-杂芳基, -C₄₋₁₀ 环烯基, -C₄₋₇ 环烯基-芳基, -C₄₋₇ 环烯基-杂芳基, 芳基, 联苯基, -杂芳基, -C₂₋₆ 烯基-烷基, -C₂₋₆ 烯基-芳基, -C₂₋₆ 烯基-杂芳基, -C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 环烷基, -C₂₋₆ 烯基-C₃₋₇ 环烯基, -C₂₋₆ 烯基-C₂₋₇ 环杂烷基, -C₂₋₆ 烯基-C₂₋₇ 环杂烯基, -C₂₋₆ 炔基-(CH₂)₁₋₃-O-芳基, -C₂₋₆ 炔基-烷基, -C₂₋₆ 炔基-芳基, -C₂₋₆ 炔基-杂芳基, -C₂₋₆ 炔基-C₃₋₇ 环烷基, -C₂₋₆ 炔基-C₃₋₇ 环烯基, -C₂₋₆ 炔基-C₂₋₇ 环杂烷基, -C₂₋₆ 炔基-C₂₋₇ 环杂烯基, -C(O)NH-(CH₂)₀₋₃ 苯基和 -(CH₂)_pC(O) 苯基, 其中每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素, CF₃, -OH, -NH₂, -C₁₋₆ 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NHC₁₋₆ 烷基和 -N(C₁₋₆ 烷基)₂, 并且其中每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, R² 选自: 氢, 卤素, -CN, -CF₃, -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 烯基和 -C₂₋₆ 炔基, 并且条件是如果 R¹ 或 R² 为氢, 则 R³ 和 R⁴ 中的至少一个不为氢。

[0028] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R¹ 和 R² 独立地选自: 氢, 卤素, -CF₃, 芳基, 联苯基, 杂芳基, -C₂₋₆ 炔基-芳基, -C₂₋₆ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, 条件是 R¹ 和 R² 中的至少一个且仅仅一个选自: 氢, 卤素和 -CF₃, 并且条件是如果 R¹ 或 R² 为氢, 则 R³ 和 R⁴ 中的至少一个不为氢。在一类这种实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自: 芳基, 联苯基, 杂芳基, -C₂₋₆ 炔

基-芳基和 $-C_{2-6}$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, 和 R^2 选自: 氢, 卤素和 $-CF_3$, 并且条件是如果 R^1 或 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在这类的一个子类中, 每个 R^1 独立地选自: 芳基, 联苯基, 杂芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-芳基和 $-C_{2-6}$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 选自: 氢, Cl 和 $-CF_3$, 并且条件是如果 R^1 或 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在另一类这种实施方案中, 每个 R^1 和 R^2 独立地选自氢, 卤素, $-CF_3$, 芳基, 联苯基, 杂芳基, $-C_2$ 炔基-芳基和 $-C_2$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, 条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个选自: 氢, 卤素 和 $-CF_3$, 并且条件是如果 R^1 或 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在这类的一个子类中, 每个 R^1 独立地选自: 芳基, 联苯基, 杂芳基, $-C_2$ 炔基-芳基和 $-C_2$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 选自: 氢, 卤素和 $-CF_3$, 并且条件是如果 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在这类的另一类中, 每个 R^1 独立地选自: 芳基, 联苯基, 杂芳基, $-C_2$ 炔基-芳基和 $-C_2$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 选自: 氢, Cl 和 $-CF_3$, 并且条件是如果 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在另一类这种实施方案中, 每个 R^1 和 R^2 独立地选自: 氢, Cl, $-CF_3$, 苯基, 联苯基, 吡啶, $-C_2$ 炔基-苯基和 $-C_2$ 炔基-吡啶, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, 条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个选自: 氢, Cl 和 $-CF_3$, 并且条件是如果 R^1 或 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在这类的一个子类中, 每个 R^1 独立地选自: 苯基, 联苯基, 吡啶, $-C_2$ 炔基-苯基和 $-C_2$ 炔基-吡啶, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 选自: 氢, Cl 和 $-CF_3$, 并且条件是如果 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在这个子类的一个类中, R^2 为 Cl。在这类子类的另一个类中, R^2 为 $-CF_3$ 。在这类子类的另一个子类中, R^2 为氢。

[0029] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^1 和 R^2 独立地选自: 卤素, $-CN$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基, $-C_{2-6}$ 炔基, $-(CH_2)_p C_{3-10}$ 环烷基, $-(CH_2)_p C_{3-7}$ 环烷基-芳基, $-(CH_2)_p C_{3-7}$ 环烷基-杂芳基, $-(CH_2)_p C_{4-10}$ 环烯基, $-(CH_2)_p C_{4-7}$ 环烯基-芳基, $-(CH_2)_p C_{4-7}$ 环烯基-杂芳基, 芳基, 联苯基, $-(CH_2)_p$ 杂芳基, $-C_{2-6}$ 烯基-烷基, $-C_{2-6}$ 烯基-芳基, $-C_{2-6}$ 烯基-杂芳基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烷基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烯基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烷基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烯基, $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-烷基, $-C_{2-6}$ 炔基-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-杂芳基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烷基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烯基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烷基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烯基, $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基和 $-(CH_2)_p C(O)$ 苯基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 卤素, CF_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 其中每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素, CF_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 其中每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, 条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个选自: 卤素, $-CN$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基和 $-C_{2-6}$ 炔基。

[0030] 在本发明的这种实施方案的一类中,每个 R^1 独立地选自: $-(CH_2)_pC_{3-10}$ 环烷基, $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 环烷基-芳基, $-(CH_2)_pC_{3-7}$ 环烷基-杂芳基, $-(CH_2)_pC_{4-10}$ 环烯基, $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 环烯基-芳基, $-(CH_2)_pC_{4-7}$ 环烯基-杂芳基, 芳基, 联苯基, $-(CH_2)_p$ 杂芳基, $-C_{2-6}$ 烯基-烷基, $-C_{2-6}$ 烯基-芳基, $-C_{2-6}$ 烯基-杂芳基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烷基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烯基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烷基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烯基, $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-烷基, $-C_{2-6}$ 炔基-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-杂芳基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烷基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烯基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烷基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烯基, $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基和 $-(CH_2)_pC(O)$ 苯基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 卤素, CF_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 其中每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素, CF_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 其中每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, R^2 选自: 卤素, $-CN$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基和 $-C_{2-6}$ 炔基。在另一类这种实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自: 卤素, $-CN$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基, $-C_{2-6}$ 炔基, $-C_{3-10}$ 环烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基-芳基, $-C_{3-7}$ 环烷基-杂芳基, $-C_{4-10}$ 环烯基, $-C_{4-7}$ 环烯基-芳基, $-C_{4-7}$ 环烯基-杂芳基, 芳基, 联苯基, $-C_{2-6}$ 烯基-烷基, $-C_{2-6}$ 烯基-芳基, $-C_{2-6}$ 烯基-杂芳基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烷基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烯基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烷基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烯基, $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-烷基, $-C_{2-6}$ 炔基-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-杂芳基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烷基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烯基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烷基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烯基, $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基, 和 $-(CH_2)_pC(O)$ 苯基, 其中每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素, CF_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 其中每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代,条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个选自: 卤素, $-CN$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基和 $-C_{2-6}$ 炔基。在这类的一个子类中,每个 R^1 独立地选自: $-C_{3-10}$ 环烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基-芳基, $-C_{3-7}$ 环烷基-杂芳基, $-C_{4-10}$ 环烯基, $-C_{4-7}$ 环烯基-芳基, $-C_{4-7}$ 环烯基-杂芳基, 芳基, 联苯基, $-C_{2-6}$ 烯基-烷基, $-C_{2-6}$ 烯基-芳基, $-C_{2-6}$ 烯基-杂芳基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烷基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{3-7} 环烯基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烷基, $-C_{2-6}$ 烯基- C_{2-7} 环杂烯基, $-C_{2-6}$ 炔基- $(CH_2)_{1-3}$ -O-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-烷基, $-C_{2-6}$ 炔基-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-杂芳基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烷基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{3-7} 环烯基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烷基, $-C_{2-6}$ 炔基- C_{2-7} 环杂烯基, $-C(O)NH-(CH_2)_{0-3}$ 苯基和 $-(CH_2)_pC(O)$ 苯基, 其中每个烷基、烯基和炔基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 卤素, CF_3 , $-OH$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NHC_{1-6}$ 烷基和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, 其中每个环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2、3 或 4 个取代基取代, R^2 选自: 卤素, $-CN$, $-CF_3$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基和 $-C_{2-6}$ 炔基。

[0031] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自: 卤素, $-CF_3$, 芳基, 联苯基, 杂芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-芳基, $-C_{2-6}$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基

未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代,条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个选自: 卤素和 $-\text{CF}_3$ 。在一类这种实施方案中,每个 R^1 独立地选自:芳基, 联苯基, 杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-芳基和 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 选自:氢, 卤素和 $-\text{CF}_3$, 条件是如果 R^2 为氢, 则 R^3 和 R^4 中的至少一个不为氢。在这类的一个子类中,每个 R^1 独立地选自:芳基, 联苯基, 杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-芳基和 $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 选自: C1 和 $-\text{CF}_3$ 。

[0032] 在这种实施方案的另一类中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自卤素, $-\text{CF}_3$, 芳基, 联苯基, 杂芳基, $-\text{C}_2$ 炔基-芳基和 $-\text{C}_2$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代,条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个选自: 卤素和 $-\text{CF}_3$ 。在这类的一个子类中,每个 R^1 独立地选自:芳基, 联苯基, 杂芳基, $-\text{C}_2$ 炔基-芳基和 $-\text{C}_2$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 选自:卤素和 $-\text{CF}_3$ 。在这类的另一类中,每个 R^1 独立地选自:芳基, 联苯基, 杂芳基, $-\text{C}_2$ 炔基-芳基和 $-\text{C}_2$ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 选自: C1 和 $-\text{CF}_3$ 。在另一类这种实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自:C1, $-\text{CF}_3$, 苯基, 联苯基, 吡啶, $-\text{C}_2$ 炔基-苯基和 $-\text{C}_2$ 炔基-吡啶, 其中每个苯基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代,条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个选自: C1 和 $-\text{CF}_3$ 。在这类的一个子类中,每个 R^1 独立地选自:苯基, 联苯基, 吡啶, $-\text{C}_2$ 炔基-苯基和 $-\text{C}_2$ 炔基-吡啶, 其中每个苯基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1 或 2 个取代基取代, R^2 选自: C1 和 $-\text{CF}_3$ 。在这个子类的一个类中, R^2 为 C1。这个子类的另一个子类中, R^2 为 $-\text{CF}_3$ 。在这类子类的另一个子类中, R^2 为氢。

[0033] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自:卤素, 芳基和联苯基, 其中每个苯基和芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代,条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个为卤素。在一类这种实施方案中,每个 R^1 独立地选自:芳基和联苯基, 其中每个苯基和芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 为卤素。在另一类这种实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自:卤素, 苯基和联苯基, 其中每个苯基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代,条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个为卤素。在这类的一个子类中, R^2 为 C1。在这类的另一类中,每个 R^1 独立地选自:苯基和联苯基, 其中每个苯基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 为卤素。在这个子类的一个类中, R^2 为 C1。在另一类这种实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自:C1, 苯基, 联苯基, 其中每个苯基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代,条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个为 C1。在这类的一个子类中,每个 R^1 独立地选自: 苯基, 联苯基, 其中每个苯基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 为 C1。

[0034] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^1 和 R^2 独立地选自:卤素, 芳基, 联苯基, 杂芳基, $-\text{C}_{2-6}$ 炔基-芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代,条件是 R^1 和 R^2 中的至少一个且仅仅一个为卤素。在一类这种实施方案中, R^2 为 C1。在另一类这种实施方案中,每个 R^1 独立地选自芳基, 联苯基, 杂芳基,

-C₂₋₆ 炔基-芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R² 为卤素。在这类的一个子类中, R² 为 Cl。在另一类这种实施方案中, 每个 R¹ 和 R² 独立地选自卤素, 芳基, 联苯基, 杂芳基, -C₂ 炔基-芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, 条件是 R¹ 和 R² 中的至少一个且仅仅一个为卤素。在这类的一个子类中, R² 为 Cl。在另一类这种实施方案中, 每个 R¹ 独立地选自: 芳基, 联苯基, 杂芳基, -C₂ 炔基-芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R² 为卤素。在这类的一个子类中, R² 为 Cl。在另一类这种实施方案中, 每个 R¹ 和 R² 独立地选自: 卤素, 苯基, 联苯基, 杂芳基和 -C₂ 炔基-苯基, 其中每个苯基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, 条件是 R¹ 和 R² 中的至少一个且仅仅一个为卤素。在这类的一个子类中, 每个 R¹ 独立地选自苯基, 联苯基, 杂芳基和 -C₂ 炔基-苯基, 其中每个苯基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R² 为卤素。在这类的一个子类中, R² 为 Cl。在另一类这种实施方案中, 每个 R¹ 和 R² 独立地选自卤素, 苯基, 联苯基, 吡啶和 -C₂ 炔基-苯基, 其中每个苯基和吡啶未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, 条件是 R¹ 和 R² 中的至少一个且仅仅一个为卤素。在这类的一个子类中, 每个 R¹ 独立地选自: 苯基, 联苯基, 吡啶和 -C₂ 炔基-苯基, 其中每个苯基和吡啶未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R² 为卤素。在这类的一个子类中, R² 为 Cl。在另一类这种实施方案中, 每个 R¹ 和 R² 独立地选自: Cl, 苯基, 联苯基, 吡啶和 -C₂ 炔基-苯基, 其中每个苯基和吡啶未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, 条件是 R¹ 和 R² 中的至少一个且仅仅一个为 Cl。在这类的一个子类中, 每个 R¹ 独立地选自: 苯基, 联苯基, 吡啶和 -C₂ 炔基-苯基, 其中每个苯基和吡啶未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R² 为 Cl。

[0035] 在本发明的另一种实施方案中, R¹ 独立地选自芳基, 联苯基, 杂芳基, -C₂ 炔基-芳基和 -C₂ 炔基-杂芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代; R² 为卤素; 或其药学可接受盐。

[0036] 在本发明的另一种实施方案中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢, 卤素, -C₁₋₆ 烷基, -C₂₋₆ 烯基, -C₂₋₆ 炔基, -C₃₋₁₀ 环烷基, -C₃₋₁₀ 环烯基, 芳基, 杂芳基, -CN, -CF₃, -OH, -OC₁₋₆ 烷基, -NH₂, -NHC₁₋₆ 烷基, -N(C₁₋₆ 烷基)₂, -SC₁₋₆ 烷基, -SOC₁₋₆ 烷基, -SO₂C₁₋₆ 烷基, -NHSO₂C₁₋₆ 烷基, -NHC(O)C₁₋₆ 烷基, -SO₂NHC₁₋₆ 烷基和 -C(O)NHC₁₋₆ 烷基。在另一类这种实施方案中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢, 卤素和 -C₁₋₆ 烷基。在这类的一个子类中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢, F, Br 和 Cl。在这类的另一个子类中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢、F 和 Cl。在这类的另一个子类中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢和 Cl。在这类的另一个子类中, R³ 为氢, R⁴ 独立地选自氢和 Cl。

[0037] 在本发明的另一种实施方案中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢和卤素。在这类的一个子类中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢, F, Br 和 Cl。在这类的另一个子类中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢、F 和 Cl。在这类的另一个子类中, R³ 和 R⁴ 各自独立地选自: 氢和 Cl。在这类的另一个子类中, R³ 和 R⁴ 都为氢。在这类的另一个子类中, R³ 和 R⁴ 都为 Cl。在这类的另一个子类中, R³ 为氢并且 R⁴ 独立地选自氢和卤素。在这类的另一个子类中, R³ 为氢并且 R⁴ 独立地选自氢和 Cl。在这类的另一个子类中, R³ 和 R⁴ 都为氢。

[0038] 在本发明的另一种实施方案中, R^3 独立地选自氢, 卤素, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基, $-C_{2-6}$ 炔基, $-C_{3-10}$ 环烷基, $-C_{3-10}$ 环烯基, 芳基, 杂芳基, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 烷基, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-SC_{1-6}$ 烷基, $-SOC_{1-6}$ 烷基, $-SO_2C_{1-6}$ 烷基, $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基, $-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基, $-SO_2NHC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基。在一类这种实施方案中, R^3 独立地选自氢, F, B 和 Cl。在这类的另一个子类中, R^3 独立地选自氢、F 和 Cl。在这类的另一个子类中, R^3 独立地选自氢和 Cl。在这类的另一个子类中, R^3 为氢。

[0039] 在本发明的另一种实施方案中, R^3 独立地选自: 氢和卤素。在这类的一个子类中, R^3 独立地选自氢、F、Br 和 Cl。在这类的另一个子类中, R^3 独立地选自氢、F 和 Cl。在这类的另一个子类中, R^3 独立地选自氢和 Cl。在这类的另一个子类中, R^3 为氢。在这类的另一个子类中, R^3 为 Cl。

[0040] 在本发明的另一种实施方案中, R^4 独立地选自氢, 卤素, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C_{2-6}$ 烯基, $-C_{2-6}$ 炔基, $-C_{3-10}$ 环烷基, $-C_{3-10}$ 环烯基, 芳基, 杂芳基, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NHC_{1-6}$ 烷基, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-SC_{1-6}$ 烷基, $-SOC_{1-6}$ 烷基, $-SO_2C_{1-6}$ 烷基, $-NHSO_2C_{1-6}$ 烷基, $-NHC(O)C_{1-6}$ 烷基, $-SO_2NHC_{1-6}$ 烷基和 $-C(O)NHC_{1-6}$ 烷基。在一类这种实施方案中, R^4 独立地选自氢、F、Br 和 Cl。在这类的另一个子类中, R^4 独立地选自氢、F 和 Cl。在这类的另一个子类中, R^4 独立地选自氢和 Cl。在这类的另一个子类中, R^4 为氢。在这类的另一个子类中, R^4 为 Cl。

[0041] 在本发明的另一种实施方案中, R^4 独立地选自氢和卤素。在这类的一个子类中, R^4 独立地选自氢、F、Br 和 Cl。在这类的另一个子类中, R^4 独立地选自氢、F 和 Cl。在这类的另一个子类中, R^4 独立地选自氢和 Cl。在这类的另一个子类中, R^4 为氢。在这类的另一个子类中, R^4 为 Cl。

[0042] 在本发明的另一种实施方案中, R^5 选自: 氢, $-C_{1-6}$ 烷基, $-CH_2CO_2H$ 和 $-CH_2CO_2C_{1-6}$ 烷基。在本发明的另一种实施方案中, R^5 选自: 氢, $-CH_2CO_2H$ 和 $-CH_2CO_2C_{1-6}$ 烷基。在本发明的另一种实施方案中, R^5 选自: 氢和 $-C_{1-6}$ 烷基。在本发明的另一种实施方案中, R^5 为 $-C_{1-6}$ 烷基。在本发明的另一种实施方案中, R^5 为氢。

[0043] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^a 独立地选自: 卤素, 氧代, $-(CH_2)_mOH$, $-(CH_2)_mN(R^j)_2$, $-(CH_2)_mNO_2$, $-(CH_2)_mCN$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-(CH_2)_mCF_3$, $-(CH_2)_mOCF_3$, $-OCH_2OC_{1-6}$ 烷基, $-OCH_2-$ 芳基, $-(CH_2)_mC(=N-OH)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_mOC_{1-6}$ 烷基, $-(CH_2)_m-O-$ 芳基, $-(CH_2)_mSC_{1-6}$ 烷基, $-(CH_2)_mS(O)C_{1-6}$ 烷基, $-(CH_2)_mS(O)_2C_{1-6}$ 烷基, $-(CH_2)_mNHS(O)_2C_{1-6}$ 烷基, $-(CH_2)_mC(O)R^f$, $-(CH_2)_mC(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)R^f$, $-(CH_2)_mN(R^j)C(O)N(R^j)_2$, $-(CH_2)_mCO_2H$, $-(CH_2)_mOC(O)H$, $-(CH_2)_mCO_2R^f$, $-(CH_2)_mOC(O)R^f$, $-(CH_2)_mC_{3-7}$ 环烷基, $-(CH_2)_mC_{3-7}$ 环烯基, $-(CH_2)_mC_{2-6}$ 环杂烷基, $-(CH_2)_mC_{2-6}$ 环杂烯基, $-(CH_2)_m$ 芳基和 $-(CH_2)_m$ 杂芳基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基, 苯基, CH_2 苯基, 杂芳基和 CH_2 杂芳基, 其中烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基,

苯基, CH_2 苯基, 杂芳基和 CH_2 杂芳基。在一类这种实施方案中, 每个 R^a 独立地选自: 卤素, 氧代, $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OCH}_2-$ 芳基, $-\text{C}(=\text{N}-\text{OH})\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-0-$ 芳基, $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{S}(\text{O})\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{S}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{N}(\text{R}^j)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^f$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烯基, $-\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 环杂烯基, 芳基和杂芳基, 其中烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。

[0044] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^a 独立地选自: 卤素, $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-$ 芳基和 $-$ 杂芳基, 其中每个烷基、环烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基; 或其药学可接受盐。

[0045] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^a 独立地选自: 卤素, $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-(\text{CH}_2)_m\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^j)_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-(\text{CH}_2)_m$ 芳基和 $-(\text{CH}_2)_m$ 杂芳基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一类这种实施方案中, 每个 R^a 独立地选自: 卤素, $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-$ 芳基和 $-$ 杂芳基, 其中烷基、环烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在这类的一个子类中, 每个 R^a 独立地选自: 卤素, $-(\text{CH}_2)_m\text{OH}$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-$ 苯基和 $-$ 杂芳基, 其中烷基、环烷基、环杂烷基、苯基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在这类的另一类中, 每个 R^a 独立地选自: 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 环丙基, 吗啉, 苯基和吡啶, 其中烷基、环烷基、环杂烷基、苯基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}$ 烷基), $-\text{N}(\text{C}_{1-6}$ 烷基) $_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在这类的另一类中, 每个 R^a 独立地选自: F , Cl , Br , $-\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{SCH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 环丙基, 吗啉, 苯基和吡啶, 其中烷基、环烷基、环杂烷基、苯基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: $-\text{C}_{1-6}$ 烷

基。

[0046] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^a 为 $-(CH_2)_m$ 芳基和苯基,其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$, 其中芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在一类这种实施方案中,每个 R^a 为 - 芳基,其中芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在另一类这种实施方案中,每个 R^a 为苯基,其中苯基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在另一类这种实施方案中,每个 R^a 为苯基。

[0047] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^a 独立地选自:卤素, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-(CH_2)_m$ 芳基和 $-(CH_2)_m$ 杂芳基,其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$, 其中烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在本发明的这种实施方案的一类中,每个 R^a 独立地选自:卤素, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, - 芳基和 - 杂芳基,其中烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在本发明这种实施方案的另一类中,每个 R^a 独立地选自:卤素, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, - 芳基和 - 杂芳基,其中烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:- $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在本发明这种实施方案的另一类中,每个 R^a 独立地选自:卤素, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, 苯基和吡啶,其中烷基、苯基和吡啶未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在本发明这种实施方案的另一类中,每个 R^a 独立地选自:卤素, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, 苯基和吡啶,其中烷基、苯基和吡啶未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:- $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在本发明这种实施方案的另一类中,每个 R^a 独立地选自:F, $-CH_3$, 苯基和吡啶,其中烷基、苯基和吡啶未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:- $C_{1-6} \text{ 烷基}$ 。在本发明这种实施方案的另一类中,每个 R^a 独立地选自:F, $-CH_3$, 苯基和吡啶。

[0048] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^b 独立地选自:氢, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, $-(CH_2)_qCO_2H$, $-(CH_2)_qCO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-CF_3$, $-CN$, $-SO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 和 $-(CH_2)_qCON(R^e)_2$, 其中每个 CH_2 未被取代或被 1 或 2 个卤素取代,其中每个烷基未被取代或被 1、2 或 3 个卤素取代。在一类这种实施方案中,每个 R^b 独立地选自:氢, $-C_{1-6} \text{ 烷基}$, 卤素, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-OC_{1-6} \text{ 烷基}$, $-(CH_2)_qCO_2H$, $-(CH_2)_qCO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$, $-CF_3$, $-CN$, $-SO_2C_{1-6} \text{ 烷基}$ 和 $-(CH_2)_qCON(R^e)_2$ 。

${}_q\text{CON}(\text{R}^e)_2$ 。

[0049] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^b 独立地选自氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CN}$, 其中每个 CH_2 未被取代或被 1 或 2 个卤素取代,其中每个烷基未被取代或被 1、2 或 3 个卤素取代。在一类这种实施方案中,每个 R^b 独立地选自氢, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$ 和 $-\text{CN}$ 。

[0050] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^b 独立地选自氢和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, 其中每个烷基未被取代或被 1、2 或 3 个卤素取代。在一类这种实施方案中,每个 R^b 独立地选自氢和 $-\text{C}_{1-6}$ 烷基。在另一类这种实施方案中,每个 R^b 独立地选自氢和甲基。在本发明的另一种实施方案中,每个 R^b 为氢。在本发明的另一种实施方案中,每个 R^b 为甲基。

[0051] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^c 独立地选自:卤素, 氧代, $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OCH}_2$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基和 $-(\text{CH}_2)_r$ 杂芳基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代:氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基和杂芳基,其中烷基、环烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代:氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基和杂芳基。在一类这种实施方案中,每个 R^c 独立地选自:卤素, 氧代, $-(\text{CH}_2)_r\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OCH}_2$ 芳基, $-(\text{CH}_2)_r\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{H}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{CO}_2\text{R}^f$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基和 $-(\text{CH}_2)_r$ 杂芳基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代:氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基,其中烷基、环烷基、环杂烷基、芳基和杂芳基 未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代:氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在本发明的另一类中,在一类这种实施方案中,每个 R^c 独立地选自:卤素, 氧代, $-\text{OH}$, $-\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-\text{CN}$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OCH}_2$ 芳基, $-\text{SC}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^e)_2$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{R}^f$, $-\text{C}_{3-7}$ 环烷基, $-\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-\text{芳基}$ 和 $-\text{杂芳基}$ 。

[0052] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^c 独立地选自卤素和 $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代:氧代, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^h)_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基。在一类这种实施方案中,每个 R^c 独立地选自:卤素和 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基。 在另一类这种实施方案中,每个 R^c 独立地选自:F 和 $-\text{OCH}_3$ 。

在本发明的另一种实施方案中,每个 R^d 独立地选自:氢, $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})$, $-\text{N}(\text{C}_{1-6} \text{烷基})_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基 $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{3-7}$ 环烷基, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}_{2-6}$ 环杂烷基, $-(\text{CH}_2)_r$ 芳基和 $-(\text{CH}_2)_r$ 杂芳基, 其中每个 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_{1-6}$ 烷基, $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-\text{CO}_2\text{H}$ 和 $-\text{CO}_2\text{C}_{1-6}$ 烷基,其中烷基、环烷基、

环烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代：-OH，-NH₂，-C₁₋₆ 烷基，-OC₁₋₆ 烷基，卤素，-CO₂H 和 -CO₂C₁₋₆ 烷基。在一类这种实施方案中，每个 R^d 独立地选自：氢，-NH₂，-NH(C₁₋₆ 烷基)，-N(C₁₋₆ 烷基)₂，-C₁₋₆ 烷基，-C₁₋₆ 烷基-OH，其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代：-OH，-NH₂，-C₁₋₆ 烷基，-OC₁₋₆ 烷基，卤素，-CO₂H 和 -CO₂C₁₋₆ 烷基。在另一类这种实施方案中，每个 R^d 独立地选自：-NH₂，-NH(C₁₋₆ 烷基)，-N(C₁₋₆ 烷基)₂，其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：-OH，-NH₂，-C₁₋₆ 烷基，-OC₁₋₆ 烷基，卤素，-CO₂H 和 -CO₂C₁₋₆ 烷基。在另一类这种实施方案中，每个 R^d 独立地选自：氢，-C₁₋₆ 烷基，-C₁₋₆ 烷基-OH，其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代：-OH，-NH₂，-C₁₋₆ 烷基，-OC₁₋₆ 烷基，卤素，-CO₂H 和 -CO₂C₁₋₆ 烷基。

[0053] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^e , R^f 和 R^h 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: -OH, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NH₂, -NH(C_{1-6} 烷基) 和 -N(C_{1-6} 烷基)₂。在一类这种实施方案中,每个 R^e , R^f 和 R^h 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。在另一类这种实施方案中,每个 R^e 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: -OH, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NH₂, -NH(C_{1-6} 烷基) 和 -N(C_{1-6} 烷基)₂。在一类这种实施方案中,每个 R^e 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。在另一类这种实施方案中,每个 R^f 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: -OH, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NH₂, -NH(C_{1-6} 烷基) 和 -N(C_{1-6} 烷基)₂。在一类这种实施方案中,每个 R^f 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。在另一类这种实施方案中,每个 R^h 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: -OH, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, -OC₁₋₆ 烷基, -NH₂, -NH(C_{1-6} 烷基) 和 -N(C_{1-6} 烷基)₂。在一类这种实施方案中,每个 R^h 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0054] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^j 独立地选自氢, C_{1-6} 烷基, C_{3-6} 环烷基, $-C(O)R^i$ 和 $-SO_2R^i$, 其中烷基和环烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: $-OH$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ 烷基) 和 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂。在一类这种实施方案中,每个 R^j 独立地选自氢, $-C_{1-6}$ 烷基, $-C(O)R^i$ 和 $-SO_2R^i$, 其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: $-OH$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ 烷基) 和 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂。在另一类这种实施方案中,每个 R^j 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其中烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: $-OH$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6}$ 烷基) 和 $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂。在另一类这种实施方案中,每个 R^j 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

[0055] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^j 独立地选自氢, $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基, 其中烷基和环烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: $-OH$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。在一类这种实施方案中,每个 R^j 独立地选自氢, $-CH_3$ 和 $-$ 环丙基, 其中烷基和环烷基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: $-OH$, 氧代, 卤素, C_{1-6} 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 和 $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$ 。在另一类这种实施方案中,每个 R^j 独立地选自氢, $-C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-6}$ 环烷基。在另一类这种实施方案中,每个 R^j 独立地选自氢, $-CH_3$ 和 $-$ 环丙

基。

[0056] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^f 和 R^i 独立地选自 C_{1-6} 烷基, C_{4-7} 环烷基, C_{4-7} 环烯基, C_{3-7} 环杂烷基, C_{3-7} 环杂烯基, 芳基和杂芳基, 其中烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基和杂芳基。在一类这种实施方案中,每个 R^f 和 R^i 独立地选自 C_{1-6} 烷基, C_{4-7} 环烷基, C_{4-7} 环烯基, C_{3-7} 环杂烷基, C_{3-7} 环杂烯基, 芳基和杂芳基, 其中烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基。

[0057] 在一类这种实施方案中,每个 R^f 独立地选自 C_{1-6} 烷基, C_{4-7} 环烷基, C_{4-7} 环烯基, C_{3-7} 环杂烷基, C_{3-7} 环杂烯基, 芳基和杂芳基, 其中烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基和杂芳基。在这类的一个子类中,每个 R^f 独立地选自 C_{1-6} 烷基, C_{4-7} 环烷基, C_{4-7} 环烯基, C_{3-7} 环杂烷基, C_{3-7} 环杂烯基, 芳基和杂芳基, 其中烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基。

[0058] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^f 是芳基, 其中芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基和 $-C_{3-7}$ 环烷基。在一类这种实施方案中,每个 R^f 为苯基, 其中苯基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基。在一类这种实施方案中,每个 R^f 为苯基。

[0059] 在另一类这种实施方案中, R^i 独立地选自 C_{1-6} 烷基, C_{4-7} 环烷基, C_{4-7} 环烯基, C_{3-7} 环杂烷基, C_{3-7} 环杂烯基, 芳基和杂芳基, 其中烷基、环烷基、环烯基、环杂烷基、环杂烯基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2、3 或 4 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-C_{3-7}$ 环烷基和杂芳基。在这类的一个子类中, R^i 独立地选自 C_{1-6} 烷基和芳基, 其中烷基和芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基。在这个子类的一个类中, R^i 独立地选自 C_{1-6} 烷基和苯基, 其中烷基和苯基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代: 氧代, $-OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基。在这个子类的另一个子类中, R^i 独立地选自 $-C_{1-6}$ 烷基和苯基。在这个子类的另一个子类中, R^i 独立地选自甲基、乙基和苯基。

[0060] 在本发明的另一种实施方案中, R^k 、 R^m 和 R^v 各自独立地选自 $-O-$ 和 $-NH-$ 。在一类这种实施方案中, R^k 为 $-O-$ 。在另一类这种实施方案中, R^k 为 $-NH-$ 。在另一类这种实施方案中, R^m 为 $-O-$ 。在另一类这种实施方案中, R^m 为 $-NH-$ 。在另一类这种实施方案中, R^v 为 $-O-$ 。

在另一类这种实施方案中, R^v 为 $-NH-$ 。在本发明的另一种实施方案中, R^k 和 R^m 各自独立地选自 $-O-$ 和 $-NH-$ 。在本发明的另一种实施方案中, R^k 和 R^m 为 $-O-$ 。

[0061] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^n 独立地选自氢, $-C_{1-6}$ 烷基, 芳基, $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$, $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ 和 $-C(R^u)_2C(O)OR^s$, 其中烷基和芳基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代, 其中 R^n 和 R^u 与它们连接的碳可形成 C_{3-7} 环烷基环。在一类这种实施方案中, 每个 R^n 独立地选自氢, $-C_{1-6}$ 烷基, 芳基, $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$, $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ 和 $-C(R^u)_2C(O)OR^s$, 其中烷基和芳基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, 每个 R^n 独立地选自氢, $-C_{1-6}$ 烷基和芳基, 其中烷基和芳基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在这类的一个子类中, 每个 R^n 为氢。在这类的另一类中, 每个 R^n 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在这类的另一个子类中, 每个 R^n 为芳基, 其中芳基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, 每个 R^n 独立地选自 $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$, $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ 和 $-C(R^u)_2C(O)OR^s$ 。在这类的一个子类中, 每个 R^n 为 $-C(R^q)_2-OC(O)R^s$ 。在这类的另一类中, 每个 R^n 是 $-C(R^q)_2-O-C(O)OR^s$ 。在这类的又一个子类中, 每个 R^n 为 $-C(R^u)_2C(O)OR^s$ 。

[0062] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^o 独立地选自: 氢, $-C_{1-6}$ 烷基, $-CF_3$, $-CHF_2$, $-CH_2F$ 和 $-CH_2OH$, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在一类这种实施方案中, 每个 R^o 独立地选自: 氢, $-C_{1-6}$ 烷基和 $-CF_3$, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, 每个 R^o 独立地选自: 氢和 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, 每个 R^o 为氢。在另一类这种实施方案中, 每个 R^o 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在另一类这种实施方案中, 每个 R^o 为 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0063] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^p 独立地选自芳基和杂芳基, 其中芳基和杂芳基未被取代或被选自 R^w 中的 1、2 或 3 个取代基取代。在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^p 独立地选自苯基和吡啶, 其中苯基和吡啶未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代。在一类这种实施方案中, 每个 R^p 独立地选自苯基和吡啶。在本发明的另一种实施方案中, R^p 为芳基, 其中芳基未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代。在一类这种实施方案中, 每个 R^p 为苯基, 其中苯基未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代。在本发明的另一种实施方案中, R^p 为杂芳基, 其中杂芳基未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代。在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^p 为吡啶, 其中吡啶未被取代或被选自 R^w 的 1、2 或 3 个取代基取代。

[0064] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^q 独立地选自氢和 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在一类这种实施方案中, R^q 为氢。在另一类这种实施方案中, R^q 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。

[0065] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^s 独立地选自 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在一类这种实施方案中, 每个 R^s 独立地选自 $-C_{1-6}$ 烷基。

[0066] 在本发明的另一种实施方案中, 每个 R^t 独立地选自氢和 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。在一类这种实施方案中, R^t 为氢。在另一类这种实施方案中, R^t 为 $-C_{1-6}$ 烷基, 其中烷基未被取代或被选自 R^w 的 1 或 2 个取代基取代。

[0067] 在本发明的另一种实施方案中,每个 R^w 独立地选自卤素, CN, $-C_{1-6}$ 烷基, $-O-C_{1-6}$ 烷基, $-O-CF_3$, $-NH(C_{1-6}$ 烷基), $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂, $-S-C_{1-6}$ 烷基, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-CONH(C_{1-6}$ 烷基), $-CON(C_{1-6}$ 烷基)₂和苯基, 其中烷基和苯基未被取代或被选自卤素和 $-C_{1-6}$ 烷基中的1或2个取代基取代。在一类这种实施方案中, R^w 独立地选自卤素, CN, $-C_{1-6}$ 烷基, $-O-C_{1-6}$ 烷基, $-O-CF_3$, $-NH(C_{1-6}$ 烷基), $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂, $-S-C_{1-6}$ 烷基, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-CONH(C_{1-6}$ 烷基)和 $-CON(C_{1-6}$ 烷基)₂, 其中烷基和苯基未被取代或被选自卤素和 $-C_{1-6}$ 烷基中的1或2个取代基取代。在另一类这种实施方案中, R^w 独立地选自卤素, CN, $-C_{1-6}$ 烷基, $-O-C_{1-6}$ 烷基, $-O-CF_3$, $-NH(C_{1-6}$ 烷基), $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂和 $-S-C_{1-6}$ 烷基。在另一类这种实施方案中, R^w 独立地选自卤素, CN, $-C_{1-6}$ 烷基, $-O-C_{1-6}$ 烷基和 $-O-CF_3$ 。在本发明的另一种实施方案中,每个 R^w 独立地选自卤素, CN, $-C_{1-6}$ 烷基, $-O-C_{1-6}$ 烷基, $-O-CF_3$, $-NH(C_{1-6}$ 烷基), $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂, $-S-C_{1-6}$ 烷基, $-CO_2C_{1-6}$ 烷基, $-CONH(C_{1-6}$ 烷基)和 $-CON(C_{1-6}$ 烷基)₂, 其中烷基和苯基未被取代或被选自卤素和 $-C_{1-6}$ 烷基中的1或2个取代基取代。在一类这种实施方案中,每个 R^w 独立地选自卤素, CN, $-C_{1-6}$ 烷基, $-O-C_{1-6}$ 烷基, $-O-CF_3$, $-NH(C_{1-6}$ 烷基), $-N(C_{1-6}$ 烷基)₂和 $-S-C_{1-6}$ 烷基。在另一类这种实施方案中,每个 R^w 独立地选自卤素, CN和 $-C_{1-6}$ 烷基。在本发明的另一种实施方案中, R^w 为卤素。在一类这种实施方案中, R^w 为Cl。

[0068] 在本发明的另一种实施方案中,n为0、1、2、3或4。在一类这种实施方案中,n为1、2或3。在另一类这种实施方案中,n为0、1或2。在另一类这种实施方案中,n为0。在另一类这种实施方案中,n为1。在另一类这种实施方案中,n为2。

[0069] 在本发明的另一种实施方案中,m为0、1、2、3或4。在一类这种实施方案中,m为1、2或3。在另一类这种实施方案中,m为0、1或2。在另一类这种实施方案中,m为0或1。在另一类这种实施方案中,m为0。在另一类这种实施方案中,m为1。

[0070] 在本发明的另一种实施方案中,p为0、1、2或3。在一类这种实施方案中,p为1、2或3。在另一类这种实施方案中,p为0、1或2。在另一类这种实施方案中,p为0或2。在另一类这种实施方案中,p为0。在另一类这种实施方案中,p为1。在另一类这种实施方案中,p为2。

[0071] 在本发明的另一种实施方案中,q为0、1、2、3或4。在一类这种实施方案中,q为1、2或3。在另一类这种实施方案中,q为0、1或2。在另一类这种实施方案中,q为1或2。在另一类这种实施方案中,q为0。在另一类这种实施方案中,q为1。在另一类这种实施方案中,q为2。

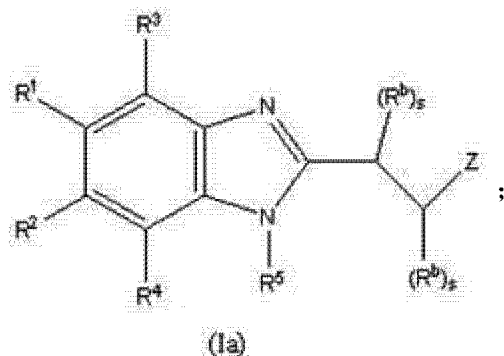
[0072] 在本发明的另一种实施方案中,r为0、1或2。在一类这种实施方案中,r为0或1。在另一类这种实施方案中,r为0。在另一类这种实施方案中,r为1。在另一类这种实施方案中,r为2。

在本发明的另一种实施方案中,s为0、1、2、3或4。在一类这种实施方案中,s为0、1、2或3。在一类这种实施方案中,s为0、1或2。在另一类这种实施方案中,s为0或1。在另一类这种实施方案中,s为1或2。在另一类这种实施方案中,s为0或2。在另一类这种实施方案中,s为0。在另一类这种实施方案中,s为1。在另一类这种实施方案中,s为2。在另一类这种实施方案中,s为3。

[0073] 在本发明的另一种实施方案中,w为0、1、2、3或4。在一类这种实施方案中,w为

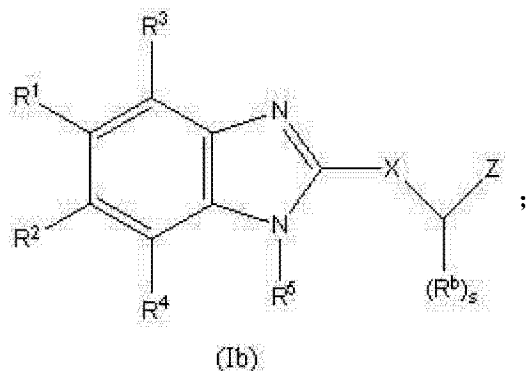
0、1、2 或 3。在一类这种实施方案中，w 为 0、1 或 2。在另一类这种实施方案中，w 为 0 或 1。在另一类这种实施方案中，w 为 1 或 2。在另一类这种实施方案中，w 为 0 或 2。在另一类这种实施方案中，w 为 0。在另一类这种实施方案中，w 为 1。在另一类这种实施方案中，w 为 2。在另一类这种实施方案中，w 为 3。

[0074] 在本发明的另一种实施方案中，本发明涉及结构式 Ia 的化合物：



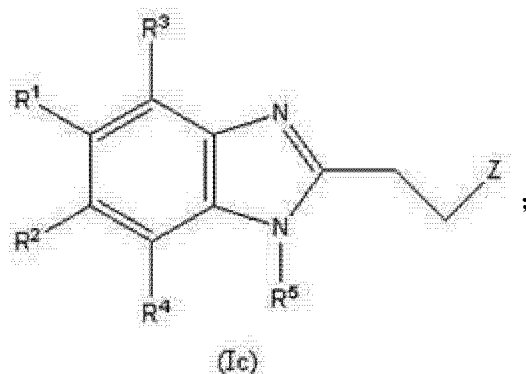
或其药学可接受盐。

[0075] 在本发明的另一种实施方案中，本发明涉及结构式 Ib 的化合物：



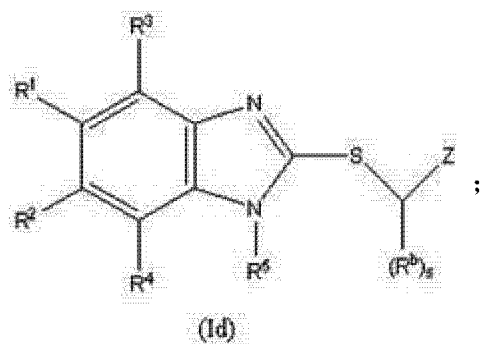
或其药学可接受盐。

[0076] 在本发明的另一种实施方案中，本发明涉及结构式 Ic 的化合物：



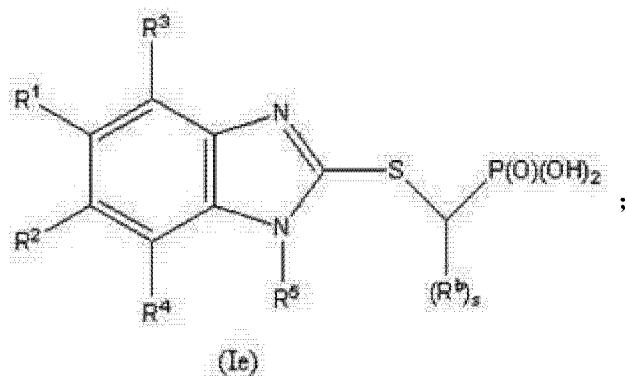
或其药学可接受盐。

[0077] 在本发明的另一种实施方案中，本发明涉及结构式 Id 的化合物：



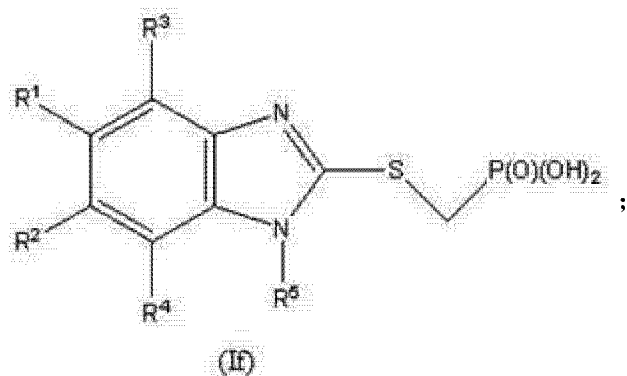
或其药学可接受盐。

[0078] 在本发明的另一种实施方案中,本发明涉及结构式 Ie 的化合物:



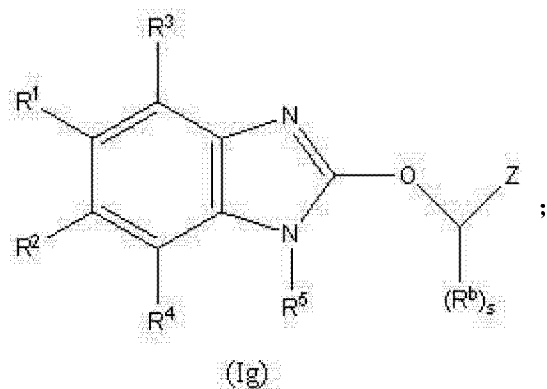
或其药学可接受盐。

[0079] 在本发明的另一种实施方案中,本发明涉及结构式 If 的化合物:



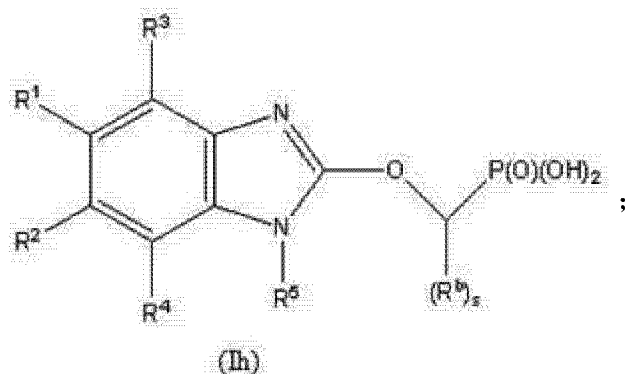
或其药学可接受盐。

[0080] 在本发明的另一种实施方案中,本发明涉及结构式 Ig 的化合物:



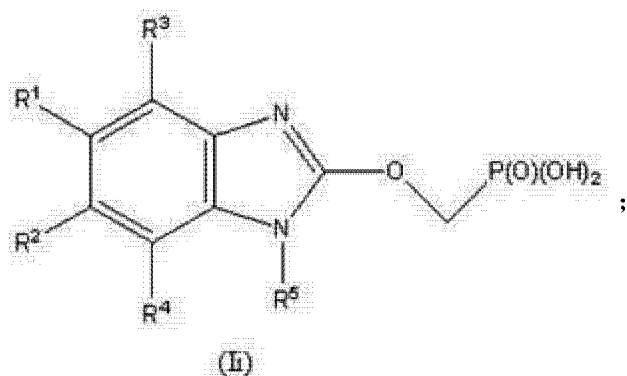
或其药学可接受盐。

[0081] 在本发明的另一种实施方案中,本发明涉及结构式 Ih 的化合物:



或其药学可接受盐。

[0082] 在本发明的另一种实施方案中,本发明涉及结构式 Ii 的化合物:



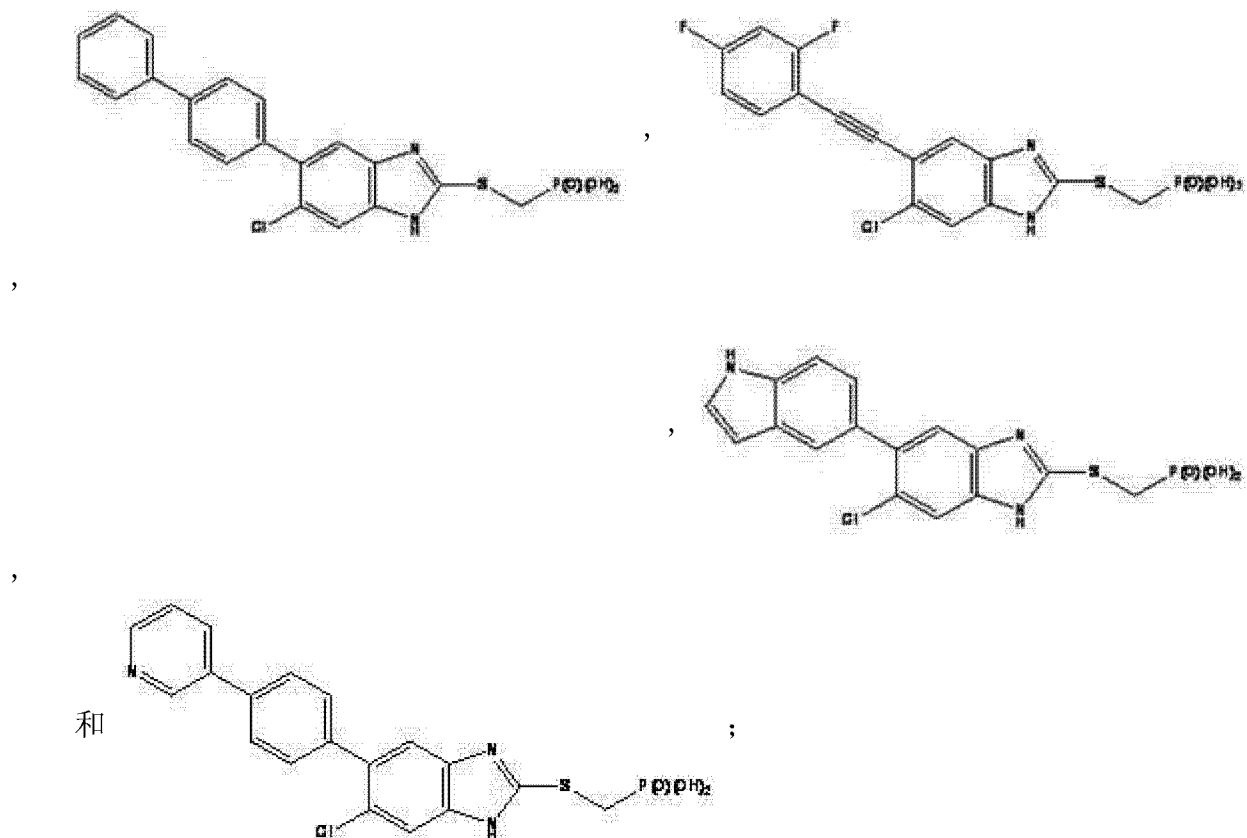
或其药学可接受盐。

[0083] 结构式 I 的化合物包括结构式 Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih 和 Ii 的化合物及其药学可接受盐、水合物和溶剂化物。

[0084] 在本发明的结构式 I 的化合物或其药学可接受盐的一类实施方案中,每个 R^1 独立地选自:芳基, 联苯基, 杂芳基和 $-C_2$ 炔基-芳基, 其中每个苯基、芳基和杂芳基未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 为卤素; R^3 、 R^4 和 R^5 为氢; X 为 $-S-$; Y 为 $-CH_2-$, 其中 CH_2 未被取代或被选自以下的 1 或 2 个取代基取代: R^b ; Z 为 $-P(O)(OH)_2$; 每个 R^a 独立地选自:卤素, $-C_{1-6}$ 烷基, $-$ 芳基和 $-$ 杂芳基, 其中烷基、芳基和杂芳基未被取代或被选自以下的 1、2 或 3 个取代基取代:氧代, $-(CH_2)_{0-3}OH$, $-CN$, $-NH_2$, $-NH(C_{1-6} \text{ 烷基})$, $-N(C_{1-6} \text{ 烷基})_2$, $-C_{1-6}$ 烷基, $-OC_{1-6}$ 烷基, 卤素, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CO_2H$ 和 $-CO_2C_{1-6}$ 烷基; 每个 R^b 为氢。

[0085] 在本发明的结构式 I 的化合物或其药学可接受盐的另一类实施方案中,每个 R^1 独立地选自苯基、联苯基、吡啶和 $-C_2$ 炔基-苯基, 其中每个苯基和吡啶未被取代或被独立选自 R^a 的 1、2 或 3 个取代基取代, R^2 为 Cl; R^3 、 R^4 和 R^5 为氢; X 为 $-S-$; Y 为 $-CH_2-$; Z 为 $-P(O)(OH)_2$; 每个 R^a 独立地选自:卤素, $-C_{1-6}$ 烷基, 苯基和吡啶。

[0086] 用作 AMP 蛋白激酶活化剂的本发明化合物的示例性但非限制性的例子是以下苯并咪唑。



或其药学可接受盐。

[0087] “烷基”以及具有前缀“烷”的其它基团如烷氧基、烷酰基是指最多 10 个碳的碳链，其可为直链的或支链的或其组合。烷基的例子包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲和叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基等。

[0088] “烯基”是指最多 10 个碳的包含至少一个碳-碳双键的碳链，其可为直链或支链的或其组合。烯基的例子包括乙烯基、烯丙基、异丙烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、1-丙烯基、2-丁烯基、2-甲基-2-丁烯基等。在本发明的一种实施方案中，烯基为乙烯基。

[0089] “炔基”指最多 10 个碳的包含至少一个碳-碳三键的碳链，其可为直链或支链的或其组合。炔基的例子包括乙炔基、丙炔基、3-甲基-1-戊炔基、2-庚炔基等。在本发明的一种实施方案中，炔基为乙炔基。

[0090] “环烷基”指单或双环或桥连的饱和碳环，每个都具有 3-14 个碳原子。环烷基的例子包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和十氢萘基等。在本发明的一种实施方案中，环烷基选自环戊基和环己基。在本发明的另一种实施方案中，环烷基选自环丙基、环戊基和环己基。

[0091] “环烯基”指非芳族的单或双环或桥连的碳环，每个都具有 3-14 个碳原子和包含至少一个双键。环烯基的例子包括环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基、十氢萘基、双环 [2.2.1] 庚-5-烯-2-基等。

[0092] “环杂烷基”是指每个都具有 2 至 14 个碳原子并包含选自 N、NH、O 和 S 中的 1、2、3、4 或 5 个杂原子的非芳族单或双环或桥接饱和碳环。环杂烷基的例子包括四氢呋喃基、吡啶基、全氢氮杂~~革~~基、二氢呋喃基、二~~噁~~烷基、~~噁~~烷基、吗啉基、1,4-二噻烷基 (dithianyl)、哌嗪基、哌啶基、1,3-二~~噁~~茂烷基、咪唑烷基、咪唑啉基、吡咯啉基、吡咯烷

基、吡喃基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、氧硫杂环戊烷基 (oxathiolanyl)、二硫杂环戊烷基、1,3-二噻烷基、氧硫杂环己烷基 (oxathianyl)、硫代吗啉基、二环氧异噻唑烷基、氮杂环庚基、二氮杂双环 [3.2.1]-辛烷和六氢吡啶基。环杂烷基环可在环碳和 / 或环氮上被取代。在本发明的一种实施方案中,环杂烷基选自哌啶、吡咯烷、噁唑烷、1,3-噁唑烷-2,4-二酮、噻唑烷、1,3-噻唑烷-2,4-二酮、咪唑烷和乙内酰脲等。在本发明的另一种实施方案中,环杂烷基选自:吗啉、吡咯烷、哌嗪和哌啶。在本发明的另一种实施方案中,环杂烷基为咪唑烷。

[0093] “环杂烯基”是指各自具有 2-14 个碳原子并且包含至少一个双键和包含选自 N、NH、O 和 S 中的 1、2、3、4 或 5 个杂原子的非芳族单或双环或桥接环。环杂烯基的例子包括 1,2,4-噁二唑-5-酮、1,2,4-噻二唑-5-酮、1,2,4-三唑-3-酮和 1,2,3,6-四氢吡啶、二氢-1,3,4-噁二唑和 [1,6]-二氢吡啶等。在本发明的一种实施方案中,环杂烯基为二氢-1,3,4-噁二唑。在本发明的另一种实施方案中,环杂烯基为 [1,6]-二氢吡啶。

[0094] “芳基”是指包含 5-14 个碳原子并且其中至少一个环为芳环的单环、双环或三环体系。芳基因此包括其中芳环被稠合到非芳环如环烷基或环烯基环上的环体系。芳基的例子包括苯基、萘、联苯基、茚满和 5,6,7,8-四氢萘等。在本发明的一种实施方案中,芳基为苯基、萘、联苯基、茚满和 5,6,7,8-四氢萘。在本发明的另一种实施方案中,芳基为苯基、萘、茚满和 5,6,7,8-四氢萘。在一类这种实施方案中,芳基为苯基和萘。在另一类这种实施方案中,芳基为苯基。在另一类这种实施方案中,芳基为萘。

[0095] “杂芳基”指包含 5-14 个碳原子和包含选自 N、NH、O 和 S 中的 1、2、3、4 或 5 个杂原子且其中至少一个含杂原子环为芳环的单环、双环或三环体系。杂芳基因此包括其中芳族含杂原子环被稠合到非芳环如环烷基、环烯基、环杂烷基或环杂烯基环上的环体系以及还包括其中芳环被稠合到非芳族含杂原子环如环杂烷基或环杂烯基环上的环体系。杂芳基的例子包括:吡唑,吡啶,吡嗪,噻唑,噻吩,苯并咪唑,喹啉,异喹啉,吲哚,吡啶,吡唑,苯并三唑,苯并呋喃,苯并噻唑,苯并噻吩,苯并异噻唑,噻唑,呋喃,苯并噻唑,异噻唑,二氢吲哚,异二氢吲哚,四唑,咪唑,噁二唑,噻二唑,三唑,苯并噻唑,苯并吡唑,咪唑并吡啶,苯并二氧杂环戊烯,二氢吡啶,二氢吡咯并吡啶,二氢苯并噻唑,苯并二氧杂环戊烯,苯并噻唑,吡咯并吡啶,三唑并吡啶,二氢吡啶并噻唑,二氢苯并噻唑,二氢吲哚,二氢异吲哚,二氢苯并咪唑,二氢喹啉,四氢异喹啉,四氢环戊吲哚,四氢喹啉和四氢吡啶。在本发明的一种实施方案中,杂芳基选自:咪唑,吡唑,吡啶,吡嗪,噻唑,噻吩,苯并咪唑,喹啉,异喹啉,吲哚,吡啶,吡唑,苯并三唑,苯并呋喃,苯并噻唑,苯并 [b] 噻吩,苯并 [d] 异噻唑,3,4-二氢-2H-苯并 [1,4] 噻唑,苯并 [1,3] 二氧杂环戊烯,苯并 [1,4] 二氧杂环戊烯,1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶,1,6-二氢-吡啶, [1,2,4] 三唑并 [4,3-a] 吡啶,3,4-二氢吡啶并 [3,2-b] [1,4] 噻唑,3,4-二氢-2H-1,4-苯并噻唑,2,3-二氢-1H-吲哚,2,3-二氢-1H-异吲哚,2,3-二氢苯并咪唑,1,2-二氢喹啉,1,2,3,4-四氢异喹啉,1,2,3,4-四氢环戊 [b] 吲哚,1,2,3,4-四氢喹啉和 1,2,3,6-四氢吡啶。在本发明的另一种实施方案中,杂芳基为四唑。在另一种实施方案中,杂芳基选自:吡唑,吡啶,噻唑,

异噻唑, 咪唑, 噻唑, 三唑, 四唑, 二唑, 噻唑, 噻二唑和苯并噻唑。在本发明的另一种实施方案中, 杂芳基为四唑。

[0096] “卤素”包括氟、氯、溴和碘。在本发明的一种实施方案中, 卤素选自氟、氯和溴。

[0097] 当任何变量(例如 R^1 、 R^a 等)在任何组成或在式 I 中出现超过一次时, 它在每次出现时的定义独立于其在每一次另外出现时的定义。另外, 取代基和 / 或变量的组合只有在这类组合产生稳定化合物时才是允许的。跨取代基变量中键的波纹线代表连接点。

[0098] 在本公开全文中使用的标准命名法下, 指定侧链的端部部分首先被描述, 然后是向着连接点的相邻官能团。例如, C_{1-5} 烷基羰基氨基 C_{1-6} 烷基取代基等价于:



在选择本发明的化合物时, 本领域技术人员能认识到, 各种取代基即 R^1 、 R^2 等应与众所周知的化学结构连接性和稳定性原则一致来选择。

[0099] 术语“取代”应被认为包括指定取代基的多种取代程度。在多个取代基部分被公开或要求时, 取代化合物可被公开或要求的取代基部分中的一个或多个单独或复合地独立取代。独立取代是指(二个或多个)取代基可相同或不同。

[0100] 式 I 的化合物可包含一个或多个不对称中心, 并因此可以作为外消旋物或外消旋物混合物、单一对映体、非对映体混合物和单独的非对映体存在。本发明是指包含式 I 化合物的所有这类异构形式。

[0101] 本文描述的某些化合物包含烯双键, 除非另外指明, 是指包括 E 和 Z 几何异构体两者。

[0102] 互变异构体被定义为经历从化合物的一个原子快速质子变换到化合物另一个原子的化合物。本文描述的某些化合物可以作为具有不同氢连接点的互变异构体存在。这种例子可为酮, 其烯醇形式称为酮 - 烯醇互变异构体。单独的互变异构体以及其混合物都包括在式 I 的化合物内。

[0103] 可通过例如分步结晶由合适的溶剂例如 MeOH 或乙酸乙酯或其混合物将式 I 的化合物分离成对映体的非对映异构体对。可通过常规手段例如使用旋光性胺作为拆分剂或在手性 HPLC 柱上将这样得到的对映异构体对分离成单独的立体异构体。

[0104] 或者, 可使用具有已知构造的光学纯原料或试剂通过立体有择合成得到通式 I 的化合物的任何对映异构体。

[0105] 此外, 本发明的化合物的某些结晶形式可以作为多晶型体存在, 并因而旨在包括在本发明中。另外, 本发明的某些化合物可与水或常用的有机溶剂形成溶剂化物。这种溶剂化物包括在本发明的范围内。

[0106] 通常优选以对映体纯制剂给予本发明的化合物。可通过大量常规方法中的任何一种将外消旋混合物分离成它们各自的对映异构体。这些包括手性色谱法、利用手性辅助剂衍生然后通过色谱法或结晶来分离以及非对映体盐的分步结晶。

[0107] 术语“药学可接受盐”是指由药学可接受无毒碱或酸、包括无机或有机碱和无机或有机酸制备的盐。来源于无机碱的盐包括铝、铵、钙、铜、铁、亚铁、锂、镁、锰盐、亚锰、钾、钠、锌等。尤其优选的为铵、钙、镁、钾和钠盐。来源于药学可接受有机无毒碱的盐包括伯、仲和

叔胺、取代胺包括天然存在的取代胺、环胺和碱性离子交换树脂如精氨酸、甜菜碱、咖啡因、胆碱、N, N' - 二苄基乙二胺、二乙胺、2- 二乙基氨基乙醇、2- 二甲基氨基乙醇、乙醇胺、乙二胺、N- 乙基 - 吗啉、N- 乙基哌啶、葡糖胺、葡萄糖胺、组氨酸、海巴明 (hydrabamine)、异丙胺、赖氨酸、甲基葡糖胺、吗啉、哌嗪、哌啶、多胺树脂、普鲁卡因、嘌呤、可可碱、三乙胺、三甲胺、三丙胺、缓血酸胺等的盐。术语“药学可接受盐”还包括所有可接受的盐, 如醋酸盐、乳糖醛酸盐、苯磺酸盐、月桂酸盐、苯甲酸盐、苹果酸盐、碳酸氢盐、马来酸盐、硫酸氢盐、扁桃酸盐、酒石酸氢盐、甲磺酸盐、硼酸盐、甲基溴化物、溴化物、甲基硝酸盐、乙二胺四乙酸钙、甲基硫酸盐、右旋樟脑磺酸盐、粘酸盐、碳酸盐、萘磺酸盐、氯化物、硝酸盐、克拉维酸盐、N- 甲基葡糖胺、柠檬酸盐、铵盐、二氢氯化物、油酸盐、乙二胺四乙酸盐、草酸盐、乙二磺酸盐、双羟萘酸盐 (双羟萘酸盐)、丙酸酯月桂硫酸酯、棕榈酸盐、乙磺酸盐、泛酸盐、富马酸盐、磷酸盐 / 二磷酸盐、葡庚糖酸盐、聚半乳糖醛酸盐、葡萄糖酸盐、水杨酸盐、谷氨酸盐、硬脂酸盐、甘苯砷盐、硫酸盐、己基间苯二酚盐、碱式乙酸盐、海巴明、琥珀酸盐、氢溴酸盐、鞣酸盐、盐酸盐、酒石酸盐、羟基萘甲酸盐、8- 氯茶碱盐、碘化物、甲苯磺酸盐、异硫化羟酸盐、三乙基碘、乳酸盐、panoate、戊酸盐等, 它们可用作改变溶解度或水解特征的剂型或用在缓释或前药制剂中。

[0108] 应该认识到, 本文中提到式 I 的化合物旨在还包括药学可接受盐。

[0109] 本发明的化合物为 AMP 激活蛋白激酶的激活剂。本发明的治疗方法包括通过为需要这种治疗的患者给予无毒、治疗有效量的激活 AMPK 激活蛋白激酶的本发明的化合物来激活 AMPK 激活蛋白激酶和治疗 AMPK 激活蛋白激酶介导的疾病的方法。

[0110] AMP- 激活蛋白激酶 (AMPK) 为由催化性 α 亚基和调节性 β 和 γ 亚基组成的异源三聚体酶。存在二种基因编码 α 和 β 亚基的亚型 ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$ 和 $\beta 2$), 存在三种基因编码 γ 亚基的亚型 ($\gamma 1$, $\gamma 2$ 和 $\gamma 3$), 这产生 12 种可能的异源三聚体组合。 $\alpha 2$ 亚型体主要存在于骨骼肌和心肌 AMPK 中; $\alpha 1$ 和 $\alpha 2$ 亚型存在于肝 AMPK 中; 而在胰岛 β - 细胞中, $\alpha 1$ 亚型 AMPK 占主导。特别地, 结构式 I 的化合物为 AMP 激活蛋白激酶的至少一种异源三聚体亚型的激活剂。

[0111] “激活剂”为增加充分磷酸化 AMPK 活性 (下游底物的磷酸化) 或增加 AMPK 磷酸化的化合物。

[0112] 本发明的化合物在治疗和预防响应 AMP 激活蛋白激酶的激活的疾病、病症和症状方面是有效的, 包括但不限于: 2 型糖尿病, 胰岛素抵抗, 高血糖症, 肥胖, 高胰岛素血症, 葡萄糖耐受不良, 动脉粥样硬化, 代谢综合症, 高血压, 高肝葡萄糖输出, 高血糖浓度, 非酒精性脂肪肝, 缺血再灌注损伤的保护, 和脂质失调, 如血脂异常、血浆甘油三酯水平升高, 游离脂肪酸水平升高, 胆固醇水平升高, 低密度脂蛋白 (LDL) 水平高和高密度脂蛋白 (HDL) 水平低。本化合物还用于治疗癌症、缺氧和糖皮质激素诱导的细胞凋亡。

[0113] 可通过为需要治疗的患者给予治疗有效量的式 I 的化合物或其药学可接受盐来治疗以下疾病中的一种或多种: (1) 非胰岛素依赖性糖尿病 (2 型糖尿病); (2) 高血糖症; (3) 代谢综合症; (4) 肥胖; (5) 高胆固醇血症; (6) 高甘油三酯血症 (甘油三酯富集的脂蛋白水平升高); (7) 混合型或糖尿病型血脂异常; (8) 低 HDL 胆固醇; (9) 高 LDL 胆固醇; (10) 动脉粥样硬化; 和 (11) 高血压。

[0114] 另外, 式 I 的化合物可用于生产治疗上述一种或多种疾病的药物。

[0115] 化合物用途的一种实施方案涉及通过为需要治疗的患者给予治疗有效量来治疗以下疾病中的一种或多种：(1) 2 型糖尿病；(2) 高血糖症；(3) 代谢综合症；(4) 肥胖；(5) 高胆固醇血症；和 (6) 高血压。

[0116] 化合物还可用于制造用于治疗上述疾病中一种或多种的药物。

[0117] 期望化合物能有效降低糖尿病患者和具有受损的葡萄糖耐量和 / 或处于前驱糖尿病状态的非糖尿病患者中的葡萄糖和脂类。化合物通过调节在这些患者中经常出现的血清葡萄糖水平变化来改善在糖尿病或前驱糖尿病患者中出现的高胰岛素血症。化合物还可有效治疗或减轻胰岛素抵抗。化合物可有效治疗或预防妊娠期糖尿病。

[0118] 本文描述的化合物、组合物、方法和药物还能有效降低与代谢综合症相关的有害后遗症的风险和降低发展成动脉粥样硬化的风险，延缓动脉粥样硬化发作，和 / 或降低动脉粥样硬化后遗症的风险。动脉粥样硬化后遗症包括心绞痛、跛行、心脏病发作、中风和其它。通过保持高血糖症在控制之下，化合物还可有效延缓或预防血管再狭窄和糖尿病性视网膜病。

[0119] 本发明的化合物还可用于改善或恢复 β -细胞功能，从而它们可用于治疗 1 型糖尿病或延缓或预防 2 型糖尿病患者对胰岛素治疗的需要。

[0120] 利用本发明的化合物治疗的其它可能结果包括但不限于：1) 脂肪酸合成减少；2) 脂肪酸氧化和酮生成增加；3) 胆固醇合成、脂肪生成和甘油三酯合成减少；4) 血液葡萄糖水平和浓度下降；5) 葡萄糖稳态改善；6) 葡萄糖代谢正常化；7) 血压降低；8) HDL 增加；9) 血浆甘油三酯降低；10) 游离脂肪酸减少；11) 肝葡萄糖输出减少；12) 胰岛素作用改善；13) 血压降低；14) 胰岛素敏感性改善；15) 肝葡萄糖输出抑制；15) 从头脂肪生成抑制；16) 肌肉葡萄糖摄取的刺激；17) 通过胰腺 β 细胞调节胰岛素分泌；和 16) 体重下降。

[0121] 化合物通常可有效治疗以下疾病中的一种或多种：(1) 2 型糖尿病（也称为非胰岛素依赖性糖尿病，或 NIDDM），(2) 高血糖症，(3) 葡萄糖耐量受损，(4) 胰岛素抵抗，(5) 肥胖，(6) 脂质失调，(7) 血脂异常，(8) 高血脂症，(9) 高甘油三酯血症，(10) 高胆固醇血症，(11) 低 HDL 水平，(12) 高 LDL 水平，(13) 动脉粥样硬化和其后遗症，(14) 血管再狭窄，(15) 腹部肥胖，(16) 视网膜病，(17) 代谢综合症，(18) 高血压（高血压）和 (19) 胰岛素抵抗。

[0122] 本发明的一个方面提供一种治疗和控制混合型或糖尿病性血脂异常、高胆固醇血症、动脉粥样硬化、低 HDL 水平、高 LDL 水平、高血脂症和 / 或高甘油三酯血症的方法，其包括为需要这种治疗的患者给予治疗有效量的具有式 I 的化合物。化合物可单独使用，或有利地与胆固醇生物合成抑制剂尤其是 HMG-CoA 还原酶抑制剂一起给药，HMG-CoA 还原酶抑制剂如洛伐他汀、辛伐他汀、罗伐他汀、普伐他汀、氟伐他汀、阿伐他汀、西立伐他汀 (rivarastatin)、伊伐他汀或 ZD-4522。化合物还可有利地与其它降脂药联合使用，如胆固醇摄取抑制剂 (例如司坦醇酯、甾醇糖甙如替奎安和吡丁啉酮如依泽替米贝)、ACAT 抑制剂 (如阿伐麦布)、CETP 抑制剂 (例如托彻普 (torcetrapib) 和已公开申请 W02005/100298、W02006/014413 和 W02006/014357 中描述的那些)、烟酸和烟酸受体激动剂、胆汁酸螯合剂、微粒体甘油三酯抑制剂和胆汁酸再摄取抑制剂。这些联合治疗可有效用于治疗或控制选自高胆固醇血症、动脉粥样硬化、高血脂症、高甘油三酯血症、血脂异常、高 LDL 和低 HDL 中

的一种或多种相关症状。

[0123] 本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防 2 型糖尿病的方法和药物。本发明还涉及通过联合给予本发明的化合物和治疗有效量的已知用于治疗这种病症的另一药剂来治疗、控制或预防 2 型糖尿病的方法和药物。本发明还涉及通过单独或联合给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防糖尿病相关疾病的方法和药物。本发明还涉及通过单独或联合给予本发明的化合物和药物组合物来治疗和预防前驱糖尿病对象中糖尿病的方法和药物。

[0124] 本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防肥胖的方法和药物。本发明还涉及通过联合给予本发明的化合物和治疗有效量的已知用于治疗这种病症的另一药剂来治疗、控制或预防肥胖的方法和药物。本发明还涉及通过单独或联合给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防肥胖相关疾病的方法和药物。本发明还涉及通过单独或联合给予本发明的化合物和药物组合物来治疗和预防超重对象中肥胖的方法和药物。化合物还用于治疗肥胖相关的疾病或与过量摄食相关的饮食疾病和与其有关的并发症,包括左心室肥大,以及治疗或预防其它哺乳动物种类包括犬科动物和猫科动物的肥胖。

[0125] 本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防高血糖症的方法和药物。本发明还涉及通过联合给予本发明的化合物和治疗有效量的已知用于治疗这种病症的另一药剂来治疗、控制或预防高血糖症的方法和药物。

[0126] 本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防胰岛素抵抗的方法和药物。本发明还涉及通过联合给予本发明的化合物和治疗有效量的已知用于治疗这种病症的另一药剂来治疗、控制或预防胰岛素抵抗的方法和药物。

[0127] 本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防脂质失调的方法和药物。本发明还涉及通过联合给予本发明的化合物和治疗有效量的已知用于治疗这种病症的另一药剂来治疗、控制或预防脂质失调的方法和药物。本发明还涉及通过单独或联合给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防血脂异常相关疾病和脂质失调相关疾病的方法和药物。

[0128] 本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防动脉粥样硬化的方法和药物。本发明还涉及通过联合给予本发明的化合物和治疗有效量的已知用于治疗这种病症的另一药剂来治疗、控制或预防动脉粥样硬化的方法和药物。本发明还涉及通过单独或联合给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防动脉粥样硬化相关疾病的方法和药物。

[0129] 本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防高血压的方法和药物。本发明还涉及通过联合给予本发明的化合物和治疗有效量的已知用于治疗这种病症的另一药剂来治疗、控制或预防高血压的方法和药物。本发明还涉及通过单独或联合给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防高血压相关疾病的方法和药物。本发明还涉及通过单独或联合给予本发明的化合物和药物组合物来治疗和预防前驱高血压对象中高血压的方法和药物。

[0130] 本发明还涉及通过给予本发明的化合物和药物组合物来治疗、控制或预防代谢综合症的方法和药物。本发明还涉及通过联合给予本发明的化合物和治疗有效量的已知用于

治疗这种病症的另一药剂来治疗、控制或预防代谢综合症的方法和药物。

[0131] 本文使用的术语“糖尿病”包括胰岛素依赖性糖尿病(即 IDDM,也称为 1 型糖尿病)和非胰岛素依赖性糖尿病(即 NIDDM,也称为 2 型糖尿病)。1 型糖尿病或胰岛素依赖性糖尿病是调节葡萄糖利用的激素即胰岛素绝对缺乏的结果。2 型糖尿病或胰岛素非依赖性糖尿病(即非胰岛素依赖性糖尿病)经常发生在面对正常或甚至升高的胰岛素水平时,似乎是组织不能适当响应胰岛素的结果。大部分 2 型糖尿病还是肥胖症。本发明的组合物用于治疗 1 型和 2 型糖尿病。术语“与肥胖相关的糖尿病”是指由肥胖引起或起因于肥胖的糖尿病。组合物尤其对治疗 2 型糖尿病有效。本发明的组合物还用于治疗和 / 或预防妊娠期糖尿病。

[0132] 糖尿病特征在于空腹血浆葡萄糖水平大于或等于 126 mg/dl。糖尿病对象具有大于或等于 126 mg/dl 的空腹血浆葡萄糖水平。前驱糖尿病对象为患有前驱糖尿病的人。前驱糖尿病特征在于:大于或等于 110 mg/dl 并小于 126 mg/dl 的受损空腹血浆葡萄糖(FPG)水平;或受损的葡萄糖耐量;或胰岛素抵抗。前驱糖尿病对象为具有受损的空腹葡萄糖(大于或等于 110 mg/dl 并小于 126 mg/dl 的空腹血浆葡萄糖(FPG)水平)、或受损的葡萄糖耐量(2 小时血浆葡萄糖水平 ≥ 140 mg/dl 且 < 200 mg/dl)或胰岛素抵抗从而导致发展成糖尿病的风险增加的对象。

[0133] 糖尿病的治疗是指给予本发明的化合物或组合来治疗糖尿病对象。治疗的一个成果可为降低葡萄糖水平升高的对象中的葡萄糖水平。治疗的另一个成果可为降低胰岛素水平升高的对象中的胰岛素水平。治疗的另一个成果可为降低血浆甘油三酯升高的对象中的血浆甘油三酯。治疗的另一个成果是降低 LDL 胆固醇水平高的对象中的 LDL 胆固醇。治疗的另一个成果可为增加 HDL 胆固醇水平低的对象中的 HDL 胆固醇。治疗的另一个成果是增加胰岛素敏感性。治疗的另一个成果可为增加患有葡萄糖不耐症的对象中的葡萄糖耐量。治疗的又一个成果可为降低胰岛素抵抗增加或胰岛素水平升高的对象中的胰岛素抵抗。糖尿病尤其是与肥胖相关的糖尿病的预防是指给予本发明的化合物或组合来预防需要其的对象中的糖尿病发作。需要预防糖尿病的对象为超重或肥胖的前驱糖尿病对象。

[0134] 术语“糖尿病相关疾病”应被理解是指与糖尿病有关、或由其引起或起因于其的疾病。糖尿病相关疾病的例子包括视网膜损伤、肾疾病和神经损伤。

[0135] 本文使用的术语“动脉粥样硬化”包括被相关医学领域中实践的医师所认识和理解的血管疾病和症状。动脉粥样硬化心血管疾病、冠心病(也称为冠状动脉病或缺血性心脏病)、脑血管疾病和周围血管疾病都是动脉粥样硬化的临床表现,并因此被术语“动脉粥样硬化”和“动脉粥样硬化病”所包括。由治疗有效量的抗肥胖药与治疗有效量的抗高血压药组成的联合可被给予以预防或降低冠心病事件、脑血管事件或间歇性跛行发生或可能的复发的风险。冠心病事件旨在包括 CHD 死亡、心肌梗塞(即心脏病发作)和冠状动脉形成术。脑血管事件旨在包括缺血性或出血性中风(也称为脑血管意外)和短暂性脑缺血发作。间歇性跛行为周围血管疾病的临床表现。本文使用的术语“动脉粥样硬化病事件”旨在包括冠心病事件、脑血管事件和间歇性跛行。先前经历过一种或多种非致命性动脉粥样硬化病事件的人意图是有可能复发这类事件的那些人。术语“动脉粥样硬化相关疾病”应被理解成并与动脉粥样硬化有关、由其引起或起因于其的病症。

[0136] 本文使用的术语“高血压”包括原因未知或高血压归因于一个以上原因如心脏和血管两者变化的原发性或初发性高血压以及原因已知的继发性高血压。继发性高血压的原

因包括但不限于肥胖、肾疾病、激素疾病、某些药物如口服避孕药、皮质类甾醇、环孢菌素等的使用。术语“高血压”包括其中收缩压和舒张压都升高 (≥ 140 mmHg/ ≥ 90 mmHg) 的高血压,和其中仅收缩压升高到大于或等于 140 mm Hg 而舒张压小于 90 mm Hg 的孤立性收缩性高血压。正常血压可被限定为小于 120 mmHg 的收缩压和小于 80 mmHg 的舒张压。高血压对象为患有高血压的对象。前驱高血压对象为血压在 120 mmHg 和超过 80 mmHg 之间以及 139 mmHg 和超过 89 mmHg 之间的对象。治疗的一个成果是降低具有高血压的对象中的血压。高血压的治疗是指给予本发明的化合物和本发明的组合来治疗高血压对象的高血压。高血压相关疾病的治疗是指给予本发明的化合物或组合来治疗高血压相关疾病。高血压或高血压相关疾病的预防是指为前驱高血压对象给予本发明的组合来预防高血压或高血压相关疾病的发作。本文的高血压相关疾病与高血压有关、由其引起或起因于高血压。高血压相关疾病的例子包括但不限于:心脏病,心力衰竭,心脏病发作,肾疾病和中风。

[0137] 血脂异常和脂质失调为脂质代谢疾病,包括以一种或多种脂质(即胆固醇和甘油三酯)和/或载脂蛋白(即载脂蛋白 A、B、C 和 E)和/或脂蛋白(即由脂质和允许脂质在血液中循环的载脂蛋白形成的大分子复合物,如 LDL、VLDL 和 IDL)的异常浓度为特征的各种病症。高血脂症与脂质、LDL 和 VLDL 胆固醇和/或甘油三酯的异常高水平有关。血脂异常的治疗是指为血脂异常对象给予本发明的组合。血脂异常的预防是指为前驱血脂异常对象给予本发明的组合。前驱血脂异常对象为具有比正常脂质水平高但还不是血脂异常的对象。

[0138] 术语“血脂异常相关疾病”和“脂质失调相关疾病”应被理解成是指与血脂异常或脂质失调有关、由其引起或起因于其的疾病。血脂异常相关疾病和脂质失调相关疾病的例子包括但不限于:高血脂症,高甘油三酯血症,高胆固醇血症,低高密度脂蛋白(LDL)水平,动脉粥样硬化及其后遗症,冠状动脉或颈动脉疾病,心脏病发作和中风。

[0139] 本文使用的术语“肥胖”为存在过量体脂肪的症状。肥胖的操作性定义基于体重指数(BMI),其被计算成每平方米高度的体重(kg/m^2)。“肥胖”是指造成其他方面健康的对象具有大于或等于 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的体重指数(BMI)的症状,或造成具有至少一种共存疾病的对象具有大于或等于 $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的 BMI 的症状。“肥胖对象”为体重指数(BMI)大于或等于 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的其他方面健康的对象或 BMI 大于或等于 $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的具有至少一种共存疾病的对象。超重对象为处于肥胖风险的对象。“处于肥胖风险的对象”指 BMI 为 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 至小于 $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的其他方面健康的对象或 BMI 为 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 至小于 $27 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的具有至少一种共存疾病的对象。

[0140] 在亚洲,在较低的体重指数(BMI)下发生日益增加的与肥胖有关的风险。在亚洲国家,包括日本,“肥胖”是指造成对象具有至少一种肥胖诱导或肥胖相关的共存疾病的症状,其需要减轻重量或通过减轻重量来改善,具有大于或等于 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的 BMI。在亚洲国家,包括日本,“肥胖对象”是指具有至少一种肥胖诱导或肥胖相关的共存疾病的症状、需要减轻重量或通过减轻重量来改善、具有大于或等于 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的对象。在亚洲-太平洋地区,“处于肥胖风险的对象”为 BMI 大于 $23 \text{ kg}/\text{m}^2$ 至小于 $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ 的对象。

[0141] 本文使用的术语“肥胖”意指包括肥胖的所有上述定义。

[0142] 肥胖诱导或肥胖相关的共存疾病包括但不限于:糖尿病,非胰岛素依赖性糖尿病-2 型,与肥胖有关的糖尿病,葡萄糖耐量受损,空腹葡萄糖受损,胰岛素抵抗综合症,血脂异常,高血压,与肥胖有关的高血压,高尿酸血症,痛风,冠心病,心肌梗塞,心绞痛,睡眠

呼吸暂停综合症,皮克威克综合症,脂肪肝,脑梗塞,脑血栓,短暂性脑缺血发作,整形外科疾病,关节变形,腰痛,痛经和不育。特别地,共存疾病包括:高血压,高血脂症,血脂异常,葡萄糖不耐症,心血管病,睡眠呼吸暂停和其它肥胖相关病症。

[0143] 肥胖和肥胖相关疾病的治疗是指给予本发明的化合物以减轻或保持肥胖对象的体重。治疗的一个成果可以是相对于给予本发明的化合物前即刻的对象体重减轻肥胖对象的体重。治疗的另一个成果可为防止先前由于饮食、锻炼或药物治疗而失去的体重恢复。治疗的另一个成果可为降低肥胖相关疾病的发生和/或严重性。治疗会适当地导致:对象食物或卡路里摄取的减少,包括总的食物摄取减少或饮食特定成分如碳水化合物或脂肪的摄取减少;和/或营养吸收的抑制;和/或代谢速度降低的抑制;和需要其的患者的体重减轻。治疗还会导致代谢速度的变化,如代谢速度的增加,而不是抑制代谢速度降低或附加于抑制代谢速度降低;和/或导致通常起因于重量减少的代谢耐性的最小化。

[0144] 肥胖和肥胖相关疾病的预防是指给予本发明的化合物以减轻或保持处于肥胖风险的对象体重。预防的一个成果可以是相对于给予本发明的化合物前即刻的对象体重减轻处于肥胖风险的肥胖对象的体重。预防的另一个成果可以是防止先前由于饮食、锻炼或药物治疗而失去的体重恢复。预防的另一个成果可以是如果在处于肥胖风险的对象肥胖发生前给予治疗,则可降低肥胖相关疾病的发生和/或严重性。此外,如果在已经肥胖的对象中开始治疗,则这类治疗可防止肥胖相关疾病的发生、发展或严重性,肥胖相关疾病如但不限于动脉硬化、II型糖尿病、多囊性卵巢病、心血管病、骨关节炎、皮肤病、高血压、胰岛素抵抗、高胆固醇血症、高甘油三酯血症和胆石病。

[0145] 本文的肥胖相关疾病与肥胖有关、由肥胖引起或起因于肥胖。肥胖相关疾病的例子包括过食和贪食、高血压、糖尿病、血浆胰岛素浓度升高和胰岛素抵抗、血脂异常、高血脂症、子宫内膜、乳腺、前列腺和结肠癌、骨关节炎、阻塞性睡眠呼吸暂停、胆石病、胆结石、心脏病、心律异常和心律不齐、心肌梗塞、充血性心力衰竭、冠心病、猝死、中风、多囊性卵巢病、颅咽管瘤、Prader-Willi综合症、Frohlich综合症、GH-缺乏对象、正常变异身材矮小症、Turner综合症和表现出代谢活性降低或作为全脱脂物质百分比的静息能量消耗降低的其他病理症状,例如,患有急性淋巴细胞白血病的儿童。肥胖相关疾病的更多例子有也称为X综合症的代谢综合症、胰岛素抵抗综合症、性和生殖功能失调如不育、男性性腺机能减退和女性多毛症、胃肠蠕动疾病如肥胖相关的胃-食管反流、呼吸障碍如肥胖-肺换气不足综合症(Pickwickian综合症)、心血管病、炎症如脉管系统的全身性炎症、动脉硬化、高胆固醇血症、血内尿酸过多、下背疼痛、胆囊病、痛风和肾癌。本发明的化合物还用于降低肥胖继发性结果的风险,如降低左心室肥大的风险。

[0146] 式I的化合物还用于治疗或预防猫和狗的肥胖和肥胖相关疾病。从而,术语“哺乳动物”包括伴侣动物如猫和狗。

[0147] 术语“代谢综合症”也被称为X综合症,在Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III), National Institutes of Health, 2001, NIH Publication No. 01-3670. E. S. Ford et al., JAMA, vol. 287 (3), Jan. 16, 2002, 356-359页中有定义。简单的说,如果一个人具有以下疾病中的三种或以上,则这个人被定义为具有代谢综合症:腹部肥

胖,高甘油三酯血症,低 HDL 胆固醇,高血压和高的空腹血浆葡萄糖。这些疾病的标准定义在 ATP-III 中。代谢综合症的治疗是指为患有代谢综合症的对象给予本发明的组合。代谢综合症的预防是指为患有限定代谢综合症的二种疾病的对象给予本发明的组合。患有限定综合症的两种疾病的对象为已发展成限定代谢综合症的两种疾病但还未发展成限定代谢综合症的三种或多种疾病的对象。

[0148] 左心室肥大 (LVH) 基于左心室质量指数 (LVMI) 和相对壁厚度 (RWT) 来定义。左心室质量指数被定义为以克计的左心室质量除以以 m^2 计的身体表面积。相对壁厚度被定义为 $2 \times \text{后壁厚度} / \text{左心室舒张末期直径}$ 。正常 LVMI 值一般为 85, 正常 RWT 大约为 0.36。患有 LVH 的男性对象具有大于 131 g/m^2 的 LVMI, 患有 LVH 的女性对象具有大于 100 g/m^2 的 LVMI。具有升高的 LVMI 值的对象为 LVMI 在 85 g/m^2 和 131 g/m^2 之间的男性对象, 或 LVMI 在 85 g/m^2 和 100 g/m^2 之间的女性对象。

[0149] 心脏肥大或左心室肥大的治疗是指为患有心脏肥大或左心室肥大的对象给予本发明的组合。心脏肥大或左心室肥大的预防是指给予本发明的组合以降低或保持 LVMI 值升高的对象中的 LVMI, 或防止具有正常 LVMI 值的对象中的 LVMI 的增加。

[0150] 治疗心脏肥大或左心室肥大的一个成果可以是心室质量的下降。治疗心脏肥大或左心室肥大的另一个成果可以是心室质量增加速度的降低。治疗心脏肥大或左心室肥大的另一个成果可以是心室壁厚度的降低。治疗心脏肥大或左心室肥大的另一个成果可以是心室壁厚度增加速度的降低。

[0151] 术语“给药”和 / 或“给予”化合物应被理解是指为需要治疗的个体或哺乳动物提供本发明的化合物或本发明的化合物的前药。

[0152] 为了实施本发明的治疗方法, 结构式 I 的化合物的给予是通过为需要这种治疗或预防的哺乳动物给予有效量的结构式 I 的化合物来进行。对按照本发明方法的预防性给予的需要, 通过使用熟知的风险因子来确定。在最终分析中, 由负责病例的医师或兽医确定单独化合物的有效量, 但取决于因素如要被治疗的确切疾病、疾病的严重程度和患者具有的其它疾病或症状、选择的给药途径、患者可伴随要求的其它药物和治疗以及医师判断中的其它因素。

[0153] 可在文献中已报道的动物疾病模型中证明本发明的化合物在这些疾病或病症中的有效性。

[0154] 当然, 式 I 的化合物的预防或治疗剂量的大小随要被治疗的病症的严重性、式 I 的具体化合物和其给药途径而变化。其还根据个体患者的年龄、体重和反应而变化。通常, 日剂量范围在从约 0.001 mg 至约 100 mg/kg 哺乳动物体重的范围内, 优选 0.01 mg 至约 50 mg/kg 和最优选 0.1 至 10 mg/kg , 以单一或分开的剂量。另一方面, 在一些情况下使用这些界限之外的剂量可能是必需的。

[0155] 对于使用静脉内给药用组合物的应用, 合适的剂量范围为每 kg 体重每天约 0.001 mg 至约 100 mg 的式 I 化合物, 在一种实施方案中, 为约 0.01 mg 至约 50 mg , 在另一种实施方案中, 为 0.1 mg 至 10 mg 。

[0156] 在使用口服组合物的情况下, 合适的剂量范围例如为每日约 0.01 mg 至约 1000 mg 的式 I 化合物。在一种实施方案中, 范围为每日约 0.1 mg 至约 10 mg 。对于口服给药, 组合物优选以片剂形式提供, 片剂包含 0.01 至 1000 mg 、优选 0.01 、 0.05 、 0.1 、 0.5 、 1 、 2 、 2.5 、 3 、

4、5、6、7、8、9、10、12、12.5、15、20、25、30、40、50、100、250、500、750 或 1000 毫克活性成分，用于针对要被治疗患者的症状进行剂量调节。

[0157] 本发明的另一个方面提供包含式 I 的化合物和药学可接受载体的药物组合物。术语“组合物”和药物组合物一样，旨在包括包含活性成分和构成载体的惰性成分（药学可接受赋形剂）的产品、以及直接或间接来自于任意二种或多种成分的组合、复合或聚集、或来自于一种或多种成分的离解、或来自于一种或多种成分的其它类型的反应或相互作用的任意产品。因此，本发明的药物组合物包括通过混合式 I 的化合物、辅助活性成分和药学可接受赋形剂制备的任意组合物。

[0158] 任何合适的给药途径都可用于为哺乳动物尤其是人或伴侣动物如狗或猫提供有效剂量的本发明的化合物。例如，可利用口服、直肠、局部、肠胃外、眼部、肺部和鼻途径给药等。剂型包括片剂、锭剂、分散液、悬浮液、溶液、胶囊、乳膏剂、软膏剂、气雾剂等。

[0159] 本发明的药物组合物包含式 I 的化合物作为活性成分或其药学可接受盐，并还可包含药学可接受载体和任选地包含其它治疗成分。“药学可接受”是指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂的其它成分相容并且不对其接受者有害。组合物包括适合口服、直肠、局部、肠胃外（包括皮下、肌内和静脉内）、眼部（眼睛）、肺部（气雾剂吸入）或鼻给药的组合物，但任何给定情况下的最合适途径将取决于正被治疗症状的特性和严重程度以及活性成分的特性。它们可方便地以单位剂型提供，并通过药学领域中任何众所周知的方法来制备。

[0160] 对于吸入给药，本发明的化合物可方便地从加压罐或喷雾器中以气雾剂喷雾提供形式被输送，或作为配制成的粉末，并借助吹入粉末吸入器设备吸入粉末组合物。用于吸入的优选输送体系为定量吸入（MDI）气雾剂，其可被配制成为在合适推进剂如氟烃或烃中的式 I 化合物的悬浮液或溶液，和干粉吸入（DPI）气雾剂，其可被配制成为有或没有附加赋形剂的式 I 化合物的干粉。

[0161] 式 I 化合物的合适局部制剂包括经皮装置、气雾剂、乳膏剂、溶液、软膏剂、凝胶、洗剂、扑粉等。包含本发明的化合物的局部药物组合物通常包括与药学可接受载体混合的约 0.005wt%–5wt% 活性化合物。用于给予本发明的化合物的经皮贴剂包括本领域那些技术人员已知的那些。

[0162] 在实际使用时，可按照常规药物混合技术与药物载体紧密混合地合入作为活性成分的式 I 的化合物。载体可采用各式各样的形式，这取决于给药所需的制剂形式，例如口服或肠胃外（包括静脉内）。在制备口服剂型的组合物时，可使用常用药物介质中的任何一种，在口服液体制剂如悬浮液、酏剂和溶液的情况下，如水、二醇、油、醇、芳香剂、防腐剂、着色剂等，或在口服固体制剂如粉剂、胶囊和片剂的情况下，载体如淀粉、糖、微晶纤维素、稀释剂、造粒剂、润滑剂、黏合剂、崩解剂等，固体口服制剂优于液体制剂。由于易于给药，片剂和胶囊代表了最有利的口服剂型单位形式，在这种情况下，明显地使用固体药物载体。如果需要，可通过标准水或非水技术为片剂包衣。

[0163] 除了上面列出的常用剂型外，还可通过控释装置和 / 或输送器械如美国专利 3845770、3916899、3536809、3598123、3630200 和 4008719 中描述的那些给予式 I 的化合物。

[0164] 本发明的适合口服给药的药物组合物可作为分散单位提供，如胶囊（包括定时释放和缓释制剂）、药丸、扁囊剂、粉剂、颗粒剂或片剂，它们各自包含预定数量的活性成分，

或作为粉末或颗粒提供,或作为在水性液体、非水液体、水包油乳液或油包水液体乳液中的溶液或悬浮液提供,包括酞剂、酞剂、溶液、悬浮液、糖浆和乳液。这类组合物可通过药学方法中的任何一种来制备,但所有方法都包括使活性成分与构成一种或多种必要成分的载体结合的步骤。通常,通过均匀和密切混合活性成分和液体载体或细分散固体载体或两者然后在必要时将产物成形为所需形式来制备组合物。例如,可通过压缩或模制来制备片剂,任选地应用一种或多种附加成分。可通过在合适的机器中压缩自由流动形式的活性成分如粉末或颗粒来制备压缩片剂,活性成分任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或分散剂混合。可通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂增湿的粉状化合物的混合物制备模制片剂。理想地,每个片剂、扁囊剂或胶囊包含约 0.01 至 1000 mg 的活性成分,具体地是 0.01、0.05、0.1、0.5、1.0、2、2.5、3、4、5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50、75、100、125、150、175、180、200、225、250、500、750 和 1000 毫克,用于对要被治疗患者依症状调节剂量。

[0165] 本发明化合物的其它合适给药方式包括注射、静脉推注或输液、腹膜内、皮下、肌内、鼻内和局部,有或没有闭塞 (occlusion)。

[0166] 举例说明了本发明为包括上述化合物中任何一种和药学可接受载体的药物组合物。还举例说明了本发明为通过联合上述化合物中任何一种和药学可接受载体制备的药物组合物。本发明的一个列举为一种制造包括联合上述化合物中任何一种和药学可接受载体的药物组合物的方法。

[0167] 剂量可以以单一日剂量给药,或可以以每天二次、三次或四次的分散剂量给予总的日剂量。此外,基于被选择用于给药的单独化合物的性质,可以较少频率给予剂量,例如每周一次、每周二次、每月一次等。当然,对于较少频率给药,单位剂量会相应地较大。

[0168] 当通过鼻内途径、经皮途径、利用直肠或阴道栓剂或通过连续静脉内溶液给药时,剂量给药在整个剂量方案中当然是连续的而不是间歇性的。

[0169] 下面是式 I 的化合物的代表性药物剂型的例子:

可注射悬浮液(I.M.) mg/mL		片剂 mg/片	
式 I 的化合物	10	式 I 的化合物	25
甲基纤维素	5.0	微晶纤维素	415
吐温 80	0.5	聚维酮	14.0
苯醇	9.0	预凝胶化淀粉	43.5
苯扎氯铵	1.0	硬脂酸镁	2.5
注入水至总体积为 1 mL			500
胶囊 mg/胶囊		气雾剂 每罐	
式 I 的化合物	25	式 I 的化合物	24 mg
乳糖粉	573.5	卵磷脂, NF 液态浓缩物	1.2 mg
硬脂酸镁	1.5	三氯氟代甲烷, NF	4.025 g
	600	二氯二氟甲烷, NF	12.15 g

式 I 的化合物可与在式 I 的化合物有用的疾病、病症或症状的治疗 / 预防 / 抑制或改善中使用的其它药物联合使用。这类其它药物可与式 I 的化合物同时或依次通过其常用途径和数量被给药。当式 I 的化合物与一种或多种其它药物同时使用时,除了式 I 的化合物外还包含这类其它药物的药物组合物是优选的。因此,本发明的药物组合物包括除包含式 I 的化合物外还包含一种或多种其它活性成分的那些。可与式 I 的化合物联合的其它活性成分的例子包括但不限于:其它抗糖尿病药,抗血脂异常(dyslipidemic)药和抗高血压药,抗肥胖药和厌食药,它们可被分开给药或在同一药物组合物中。

[0170] 本发明还提供一种治疗或预防 AMPK 激活蛋白激酶(AMPK)介导的疾病的方法,该方法包括为需要这种治疗或处于发展成 AMPK 介导疾病风险的患者给予一定量的 AMPK 激活剂和定量的一种或多种活性成分,从而它们一起提供有效的减轻。

[0171] 在本发明的另一个方面中,提供一种包括 AMPK 激活剂和一种或多种活性成分以及至少一种药学可接受载体或赋形剂的药物组合物。

[0172] 因此,根据本发明的另一个方面,提供 AMPK 激活剂和一种或多种活性成分在制造用于治疗或预防 AMPK 介导疾病的药物中的应用。在本发明的又一个或替代方面中,因此提供一种包括 AMPK 激活剂和一种或多种活性成分作为在 AMPK 介导疾病的治疗或预防中同时、分开或依次使用的联合制剂的产品。这种联合制剂可为例如双包装形式。

[0173] 能够认识到,对于糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合症、血脂异常、癌症、动脉粥样硬化和其相关疾病的预防或治疗,本发明的化合物可与另一种能有效治疗该疾病的药物结合使用。

本发明还提供一种预防或治疗糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合症、血脂异常、癌症、动脉粥样硬化和其相关疾病的方法,该方法包括为需要这种治疗的患者给予一定量的本发明的化合物和一定量的能有效治疗该疾病的另一种药物,从而它们一起提供有效的减轻。

[0174] 本发明还提供一种预防或治疗糖尿病、肥胖、高血压、代谢综合症、血脂异常、癌症、动脉粥样硬化和其相关疾病的方法,该方法包括为需要这种治疗的患者给予一定量的本发明的化合物和一定量的在治疗该特定疾病方面有用的另一种药物,从而它们一起提供有效的减轻。

[0175] 与本发明的化合物联合使用的合适药物包括但不限于:

(a) 抗糖尿病药,如 (1) PPAR γ 激动剂如格列酮类(例如环格列酮;达格列酮;恩格列酮;倚格列酮(MCC-555);匹格列酮(ACTOS);罗格列酮(AVANDIA);曲格列酮;来格列酮;BRL49653;CLX-0921;5-BTSD, GW-0207, LG-100641, R483 和 LY-300512 等,以及 WO97/10813、97/27857、97/28115、97/28137、97/27847、03/000685 和 03/027112 中公开的化合物和 SPPARMS(选择性 PPAR γ 调节剂)如 T131 (Amgen)、FK614 (Fujisawa)、奈格列酮和 metaglidase; (2) 双胍类如丁双胍;二甲双胍;和苯乙双胍等; (3) 蛋白酪氨酸磷酸酶-1B (PTP-1B) 抑制剂如 ISIS 113715、A-401674、A-364504、IDD-3、IDD 2846、KP-40046、KR61639、MC52445、MC52453、C7、OC-060062、OC-86839、OC29796、TTP-277BC1 和 WO 04/041799、04/050646、02/26707、02/26743、04/092146、03/048140、04/089918、03/002569、04/065387、04/127570 和 US 2004/167183 中公开的那些药剂; (4) 磺酰脲类如乙酰苯磺酰环己脲;氯磺丙脲;氢磺丙脲;格列本脲;格列甲脲;优降糖;格列美脲;格列齐特;格列太特;格列喹酮;格列索脲;妥拉磺脲;和甲苯磺丁脲等; (5) 氯茴苯酸类如瑞

格列奈、metiglinide (GLUFAST) 和那格列奈等;(6) α 葡糖苷水解酶抑制剂如阿卡波糖;脂解素;卡格列波糖;乙格列酯;米格列醇;伏格列波糖;普那米星-Q;salbostatin;CKD-711;MDL-25637;MDL-73945;和 MOR 14 等;(7) α 淀粉酶抑制剂如淀粉酶抑肽、萃他丁和 A1-3688 等;(8) 胰岛素促分泌剂如利诺格列,那格列奈,米格列奈 (GLUFAST)、ID1101 A-4166 等;(9) 脂肪酸氧化抑制剂,如氯莫克舍和乙莫克舍等;(10) A2 拮抗剂,如咪格列唑;伊格列唑;德格列唑;咪唑克生;earoxan;和氟洛克生等;(11) 胰岛素或胰岛素模拟剂,如生物相,LP-100, novarapid,地特胰岛素,赖脯胰岛素,甘精胰岛素,锌胰岛素悬浮液(缓慢和超慢);Lys-Pro 胰岛素, GLP-1 (17-36), GLP-1 (73-7) (胰岛素激素);GLP-1 (7-36)-NH₂ 伊森肽 /Exendin-4,伊森肽 LAR, Linaglutide, AVE0010, CJC 1131, BIM51077, CS 872, TH0318, BAY-694326, GP010, ALBUGON (融合到白蛋白的 GLP-1), HGX-007 (Epac 激动剂), S-23521 和 WO 04/022004、WO 04/37859 中公开的化合物等;(12) 非噻唑烷二酮类如 JT-501 和法格立他扎 (GW-2570/GI-262579) 等;(13) PPAR α / γ 双激动剂如 AVE 0847、CLX-0940、GW-1536、GW1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LBM 642、LR-90、LY510919、MK-0767、ONO 5129、SB 219994、TAK-559、TAK-654、677954 (GlaxoSmithkline)、E-3030 (Eisai)、LY510929 (Lilly)、AK109 (Asahi)、DRF2655 (Dr. Reddy)、DRF8351 (Dr. Reddy)、MC3002 (Maxocore)、TY51501 (ToaEiyo)、法格立他扎、naveglitazar、muraglitazar, peliglitazar, tesaglitazar (GALIDA), reglitazar (JT-501), 西格列羧 (chiglitazar) 和 WO 99/16758、WO 99/19313、WO 99/20614、WO 99/38850、WO 00/23415、WO 00/23417、WO 00/23445、WO 00/50414、WO 01/00579、WO 01/79150、WO 02/062799、WO 03/033481、WO 03/033450、WO 03/033453 中公开的那些;和 (14) 胰岛素、胰岛素模拟剂和其它胰岛素增敏药;(15) VPAC2 受体激动剂;(16) GLK 调节剂,如 PSN105、RO 281675、RO 274375 和 WO 03/015774、WO 03/000262、WO 03/055482、WO 04/046139、WO 04/045614、WO 04/063179、WO 04/063194、WO 04/050645 中公开的那些等;(17) 类维生素 A 调节剂如 WO 03/000249 中公开的那些;(18) GSK 3 β /GSK 3 抑制剂如 4-[2-(2-溴苯基)-4-(4-氟苯基-1H-咪唑-5-基)]吡啶, CT21022, CT20026, CT-98023, SB-216763, SB410111, SB-675236, CP-70949, XD4241 和 WO 03/037869、03/03877、03/037891、03/024447、05/000192、05/019218 中公开的那些化合物等;(19) 糖原磷酸化酶 (HGLPa) 抑制剂如 AVE 5688、PSN 357、GPi-879、WO 03/037864、WO 03/091213、WO 04/092158、WO 05/013975、WO 05/013981、US 2004/0220229 和 JP 2004-196702 中公开的那些等;(20) ATP 消耗促进剂如 WO 03/007990 中公开的那些;(21) PPAR γ 激动剂和二甲双胍的固定组合如 AVANDAMET;(22) PPAR pan 激动剂如 GSK 677954;(23) GPR40 (G-蛋白偶联受体 40), 也称为 SNORF 55, 如 BG 700 和 WO 04/041266、04/022551、03/099793 中公开的那些;(24) GPR119 (G-蛋白偶联受体 119, 也称为 RUP3;SNORF 25) 如 RUP3、HGPRBMY26、PFI 007、SNORF 25;(25) 腺苷受体 2B 拮抗剂如 ATL-618、AT1-802、E3080 等;(26) 棕榈酰肉碱转移酶抑制剂如 ST 1327 和 ST 1326 等;(27) 果糖 1,6-双磷酸酶抑制剂如 CS-917、MB7803 等;(28) 胰高血糖素拮抗剂如 AT77077、BAY 694326、GW 4123X、NN2501 和 WO 03/064404、WO 05/00781、US 2004/0209928、US 2004/029943 中公开的那些等;(30) 葡萄糖-6-磷酸酶抑制剂;(31) 磷酸烯醇丙酮酸羧激酶 (PEPCK) 抑制剂;(32) 丙酮酸脱氢酶激酶 (PDK) 激活剂;(33) RXR 激动剂如 MC1036、CS00018、JNJ 10166806 和 WO 04/089916、US 6759546

中公开的那些等；(34) SGLT 抑制剂如 AVE 2268、KGT 1251、T1095/RWJ 394718；(35) BLX-1002；(36) α 葡糖苷酶抑制剂；(37) 胰高血糖素受体激动剂；(38) 葡糖激酶激活剂；(39) GIP-1；和 40) 胰岛素促分泌剂；

(b) 抗血脂异常药如 (1) 胆汁酸螯合剂如消胆胺、考来维仑 (colesevelam)、考来替泼、交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物；Colestid®；LoCholest®；和 Questran® 等；(2) HMG-CoA 还原酶抑制剂如阿活他汀、伊伐他汀、匹伐他汀、氟伐他汀、洛伐他汀、普伐他汀、rivarastatin、辛伐他汀、罗伐他汀 (ZD-4522) 和其它他汀类，尤其是辛伐他汀；(3) HMG-CoA 合成酶抑制剂；(4) 胆固醇摄取抑制剂如 FMVP4 (Forbes Medi-Tech)、KT6-971 (Kotobuki Pharmaceutical)、FM-VA12 (Forbes Medi-Tech)、FM-VP-24 (Forbes Medi-Tech)、植物酯、 β -谷甾醇、甾醇糖苷如替奎安；和吡丁啉酮如依泽替米和 WO 04/005247 中公开的那些；(5) 酰基辅酶 A - 胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 抑制剂如阿伐麦布、eflucimibe、pactimibe (KY505)、SMP 797 (Sumitomo)、SM32504 (Sumitomo) 和 WO 03/091216 中公开的那些等；(6) CETP 抑制剂如 JTT 705 (日本 Tobacco)、托彻普 (torcetrapib)、CP 532632、BAY63-2149 (Bayer)、SC 591、SC 795 等；(7) 角鲨烯合成酶抑制剂；(8) 抗氧化剂如普罗布可等；(9) PPAR α 激动剂如苄氯贝特、苯扎贝特、环丙贝特、氯贝特、依托贝特、非诺贝特、gemcabene 和吉非贝齐、GW 7647、BM 170744 (Kowa)、LY518674 (Lilly)、GW590735 (GlaxoSmithkline)、KRP-101 (Kyorin)、DRF10945 (Dr. Reddy)、NS-220/R1593 (Nippon Shinyaku/Roche)、ST1929 (Sigma Tau) MC3001/MC3004 (MaxoCore Pharmaceuticals)、gemcabene 钙、其它苯氧酸衍生物如 Atromid®、Lopid® 和 Tricor® 和 US 6,548,538 中公开的那些等；(10) FXR 受体调节剂如 GW 4064 (GlaxoSmithkline)、SR 103912、QRX401、LN-6691 (Lion Bioscience) 和 WO 02/064125、WO 04/045511 中公开的那些等；(11) LXR 受体调节剂如 GW 3965 (GlaxoSmithkline)、T9013137 和 XTC0179628 (X-Ceptor Therapeutics/Sanyo) 和 WO 03/031408、WO 03/063796、WO 04/072041 中公开的那些等；(12) 脂蛋白合成抑制剂如烟酸；(13) 肾素血管紧张素系统抑制剂；(14) PPAR δ 部分激动剂，如 WO 03/024395 中公开的那些；(15) 胆汁酸再摄取抑制剂，如 BARI 1453、SC435、PHA384640、S8921、AZD7706 等；和胆汁酸螯合剂如考来维仑 (WELCHOL/ CHOLESTAGEL)、考来替泼、消胆胺和交联葡聚糖的二烷基氨基烷基衍生物，(16) PPAR δ 激动剂如 GW 501516 (Ligand, GSK)、GW 590735、GW-0742 (GlaxoSmithkline)、T659 (Amgen/Tularik)、LY934 (Lilly)、NNC610050 (Novo Nordisk) 和 WO97/28149、WO 01/79197、WO 02/14291、WO 02/46154、WO 02/46176、WO 02/076957、WO 03/016291、WO 03/033493、WO 03/035603、WO 03/072100、WO 03/097607、WO 04/005253、WO 04/007439 和 JP10237049 中公开的那些等；(17) 甘油三酯合成抑制剂；(18) 微粒体甘油三酯转运 (MTTP) 抑制剂，如英普他派、LAB687、JTT130 (日本 Tobacco)、CP346086 和 WO 03/072532 中公开的那些等；(19) 转录调节剂；(20) 角鲨烯环氧酶抑制剂；(21) 低密度脂蛋白 (LDL) 受体诱导剂；(22) 血小板聚集抑制剂；(23) 5-L0 或 FLAP 抑制剂；和 (24) 烟酸受体激动剂，包括 HM74A 受体激动剂；(25) PPAR 调节剂如 WO 01/25181、WO 01/79150、WO 02/79162、WO 02/081428、WO 03/016265、WO 03/033453 中公开的那些；(26) 烟酸结合的铬，如 WO 03/039535 中公开的那些；(27) WO 03/040114 中公开的取代酸衍生物；(28) 注入的 HDL 如 LUV/ETC-588 (Pfizer)、APO-A1 Milano/ETC216 (Pfizer)、ETC-642 (Pfizer)、ISIS301012, D4F

(Bruin Pharma)、合成三聚 ApoA1、打靶到泡沫细胞上的 Bioral Apo A1 等；(29) IBAT 抑制剂如 BARI143/HMR145A/ HMR1453 (Sanofi-Aventis, PHA384640E (Pfizer), S8921 (Shionogi) AZD7806 (AstrZeneca), AK105 (Asah Kasei) 等；(30) Lp-PLA2 抑制剂如 SB480848 (GlaxoSmithkline)、659032 (GlaxoSmithkline)、677116 (GlaxoSmithkline) 等；(31) 影响脂质组成的其它药剂, 包括 ETC1001/ESP31015 (Pfizer)、ESP-55016 (Pfizer)、AGI1067 (AtheroGenics)、AC3056 (Amylin)、AZD4619 (AstrZeneca) ;和

(c) 抗高血压药, 如 (1) 利尿剂, 如噻嗪类, 包括氯噻酮、克尿塞、二氯苯磺胺、氢氟甲噻嗪、吲达帕胺和双氢氯噻嗪 ; 髓祥利尿剂, 如布美他尼、利尿酸、速尿灵和托塞米 ; 留钾剂, 如阿米洛利和氨苯蝶啶 ; 和醛固酮拮抗剂如安体舒通、epirenone 等 ; (2) β -肾上腺素能阻断剂如醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他索洛尔、贝凡洛尔、比索洛尔、波引洛尔、卡替洛尔、卡维洛尔、塞利洛尔、艾司洛尔、茚诺洛尔、美托洛尔、纳多洛尔、奈比洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、普萘洛尔、索他洛尔、特他洛尔、替索洛尔和噻吗洛尔等 ; (3) 钙通道阻断剂如氨氯地平、阿雷地平、阿折地平、巴尼地平、贝尼地平、苜普地尔、西尼地平(cinaldipine)、氯维地平、地尔硫卓、依福地平、非洛地平、加洛帕米、依拉地平、拉西地平、来米地平、乐卡地平、尼卡地平、硝苯地平、尼伐地平、尼莫地平、尼索地平、尼群地平、马尼地平、普拉地平和异搏定等 ; (4) 血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂如贝那普利、卡托普利、西拉普利、地拉普利、依那普利、福辛普利、咪达普利、赖诺普利、莫昔普利、喹那普利、喹那普利特、雷米普利、培哚普利、perindopril、quanipril、螺普利、tenocapril、群多普利和佐芬普利等 ; (5) 中性肽链内切酶抑制剂如奥马曲拉、cadoxatril 和依卡曲尔、fosidotril、山帕曲拉、AVE7688、ER4030 等 ; (6) 内皮缩血管肽拮抗剂如替唑生坦、A308165 和 YM62899 等 ; (7) 血管扩张剂如肼苯哒嗪、氯压定、米诺地尔和烟醇、烟酸或其盐等 ; (8) 血管紧张素 II 受体拮抗剂如坎地沙坦、依普沙坦、依贝沙坦、洛沙坦、普拉沙坦、他索沙坦、替米沙坦、缬沙坦和 EXP-3137、FI6828K 和 RNH6270 等 ; (9) α/β 肾上腺素能阻断剂如尼普地洛、阿罗洛尔和氨磺洛尔等 ; (10) $\alpha 1$ 阻断剂, 如特拉唑嗪、乌拉地尔、哌唑嗪、布那唑嗪、曲马唑嗪、多沙唑嗪、萘哌地尔、吲哚拉明、WHIP 164 和 XEN010 等 ; (11) $\alpha 2$ 激动剂如 洛非西定、噻美尼定、莫索尼定、利美尼定和 guanobenz 等 ; (12) 醛固酮抑制剂等 ; (13) 血管生成素 -2- 结合剂如 WO 03/030833 中描述的那些 ; 和

(d) 抗肥胖药, 如 (1) 5HT (5-羟色胺) 转运蛋白抑制剂, 如帕络西汀、氟西汀、芬氟拉明、氟伏沙明、舌曲林和丙咪嗪以及 WO 03/00663 中公开的那些, 以及 5-羟色胺 / 去甲肾上腺素再摄取抑制剂如西布曲明 (MERIDIA/REDUCTIL) 和多巴胺摄取抑制剂 / 去甲肾上腺素摄取抑制剂如盐酸radafaxine、353162 (GlaxoSmithkline) 等 ; (2) NE (去甲肾上腺素) 转运蛋白抑制剂, 如 GW 320659、地昔帕明 (despiramine)、他舒普仑和诺米芬辛 ; (3) CB1 (大麻酯-1 受体) 拮抗剂 / 反向激动剂, 如 taranabant、利莫那班 (ACCOMPLIA Sanofi Synthelabo)、SR-147778 (Sanofi Synthelabo)、AVE1625 (Sanofi-Aventis)、BAY 65-2520 (Bayer)、SLV 319 (Solvay)、SLV326 (Solvay)、CP945598 (Pfizer)、E-6776 (Esteve)、01691 (Organix)、ORG14481 (Organon)、VER24343 (Vernalis)、NESS0327 (Univ of Sassari/Univ of Cagliari) 和美国专利 4973587、5013837、5081122、5112820、5292736、5532237、5624941、6028084 和 6509367 中公开的那些 ; 和 WO 96/33159、W097/29079、W098/31227、W0 98/33765、W098/37061、W098/41519、W098/43635、

WO98/43636、WO99/02499、W000/10967、W000/10968、WO 01/09120、WO 01/58869、WO 01/64632、WO 01/64633、WO 01/64634、WO 01/70700、WO 01/96330、WO 02/076949、WO 03/006007、WO 03/007887、WO 03/020217、WO 03/026647、WO 03/026648、WO 03/027069、WO 03/027076、WO 03/027114、WO 03/037332、WO 03/040107、WO 04/096763、WO 04/111039、WO 04/111033、WO 04/111034、WO 04/111038、WO 04/013120、WO 05/000301、WO 05/016286、WO 05/066126 和 EP-658546 中公开的那些等；(4) 胃促生长素激动剂 / 拮抗剂,如 BVT81-97 (BioVitrum)、RC1291 (Rejuvenon)、SRD-04677 (Sumitomo)、未酰基化的胃促生长素 (TheraTechnologies) 和 WO 01/87335、WO 02/08250、WO 05/012331 中公开的那些等；(5) H3 (组胺 H3) 拮抗剂 / 反向激动剂,如噻普酰胺、3-(1H-咪唑-4-基)丙基 N-(4-戊烯基)氨基甲酸酯)、clobenpropit、iodophenpropit、imoproxifan、GT2394 (Gliatech) 和 A331440 和 WO 02/15905 中公开的那些；和 0-[3-(1H-咪唑-4-基)丙醇]氨基甲酸酯 (Kiec-Kononowicz, K. 等, Pharmazie, 55:349-55 (2000)), 含哌啶的组胺 H3-受体拮抗剂 (Lazewska, D. 等, Pharmazie, 56:927-32 (2001)), 二苯甲酮衍生物和相关化合物 (Sasse, A. 等, Arch. Pharm. (Weinheim) 334:45-52 (2001)), 取代的 N-苯基氨基甲酸酯 (Reidemeister, S. 等, Pharmazie, 55:83-6 (2000)) 和 proxifan 衍生物 (Sasse, A. 等, J. Med. Chem. 43:3335-43 (2000)) 和组胺 H3 受体调节剂如 WO 03/024928 和 WO 03/024929 中公开的那些；(6) 黑色素集中激素 1 受体 (MCH1R) 拮抗剂,如 T-226296 (Takeda)、T71 (Takeda/Amgen)、AMGN-608450、AMGN-503796 (Amgen)、856464 (GlaxoSmithkline)、A224940 (Abbott)、A798 (Abbott)、ATC0175/AR224349 (Arena Pharmaceuticals)、GW803430 (GlaxoSmithkline)、NBI-1A (Neurocrine Biosciences)、NGX-1 (Neurogen)、SNP-7941 (Synaptic)、SNAP9847 (Synaptic)、T-226293 (Schering Plough)、TPI-1361-17 (Saitama Medical School/University of California Irvine) 和 WO 01/21169、WO 01/82925、WO 01/87834、WO 02/051809、WO 02/06245、WO 02/076929、WO 02/076947、WO 02/04433、WO 02/51809、WO 02/083134、WO 02/094799、WO 03/004027、WO 03/13574、WO 03/15769、WO 03/028641、WO 03/035624、WO 03/033476、WO 03/033480、WO 04/004611、WO 04/004726、WO 04/011438、WO 04/028459、WO 04/034702、WO 04/039764、WO 04/052848、WO 04/087680 和日本专利申请 JP 13226269、JP 1437059、JP2004315511 中公开的那些等；(7) MCH2R (黑色素集中激素 2R) 激动剂 / 拮抗剂；(8) NPY1 (神经肽 Y Y1) 拮抗剂,如 BMS205749、BIBP3226、J-115814、BIBO 3304、LY-357897、CP-671906 和 GI-264879A；和美国专利 6,001,836 以及 WO 96/14307、WO 01/23387、WO 99/51600、WO 01/85690、WO 01/85098、WO 01/85173 和 WO 01/89528 中公开的那些；(9) NPY5 (神经肽 Y Y5) 拮抗剂,如 152804、S2367 (Shionogi)、E-6999 (Esteve)、GW-569180A、GW-594884A (GlaxoSmithkline)、GW-587081X、GW-548118X、FR 235208、FR226928、FR 240662、FR252384、1229U91、GI-264879A、CGP71683A、C-75 (Fasgen) LY-377897、LY366377、PD-160170、SR-120562A、SR-120819A、S2367 (Shionogi)、JCF-104 和 H409/22；美国专利 6140354、6191160、6258837、6313298、6326375、6329395、6335345、6337332、6329395 和 6340683 中公开的那些化合物；以及 EP-01010691、EP-01044970 和 FR252384 和 PCT 公开 WO 97/19682、WO 97/20820、WO 97/20821、WO

97/20822、WO 97/20823、WO 98/27063、WO 00/107409、WO 00/185714、WO 00/185730、WO 00/64880、WO 00/68197、WO 00/69849、WO 01/09120、WO 01/14376、WO 01/85714、WO 01/85730、WO 01/07409、WO 01/02379、WO 01/02379、WO 01/23388、WO 01/23389、WO 01/44201、WO 01/62737、WO 01/62738、WO 01/09120、WO 02/20488、WO 02/22592、WO 02/48152、WO 02/49648、WO 02/051806、WO 02/094789、WO 03/009845、WO 03/014083、WO 03/022849、WO 03/028726、WO 05/014592、WO 05/01493 以及 Norman 等, J. Med. Chem. 43:4288-4312 (2000) 中公开的那些化合物;(10) 瘦素,如重组人瘦素 (PEG-OB, Hoffman La Roche) 和重组甲二磺酰基人瘦素 (Amgen);(11) 瘦素衍生物,如美国专利 5552524、5552523、5552522、5521283 和 WO 96/23513、WO 96/23514、WO 96/23515、WO 96/23516、WO 96/23517、WO 96/23518、WO 96/23519 以及 WO 96/23520 中公开的那些;(12) 阿片样物质拮抗剂,如纳美芬 (Revex[®])、3- 甲氧基纳屈酮、纳洛酮和纳屈酮;和 WO 00/21509 中公开的那些;(13) 食欲素拮抗剂,如 SB-334867-A (GlaxoSmithkline); 和 WO 01/96302、01/68609、02/44172、02/51232、02/51838、02/089800、02/090355、03/023561、03/032991、03/037847、04/004733、04/026866、04/041791、04/085403 中公开的那些等;(14) BRS3 (铃蟾肽受体亚型 3) 激动剂;(15) CCK-A (胆囊收缩素 -A) 激动剂,如 AR-R 15849、GI 181771、JMV-180、A-71378、A-71623、PD170292、PD 149164、SR146131、SR125180、butabindide,和 US 5739106 中公开的那些;(16) CNTF (睫状神经营养因子),如 GI-181771 (Glaxo-SmithKline);SR146131 (Sanofi Synthelabo);butabindide;和 PD170292、PD 149164 (Pfizer);(17) CNTF 衍生物,如 axokine (Regeneron);和 WO 94/09134、WO 98/22128 和 WO 99/43813 中公开的那些;(18) GHS (生长激素促分泌剂受体) 激动剂,如 NN703、海沙瑞林、MK-0677、SM-130686、CP-424391、L-692429 和 L-163255 和美国专利 6358951、美国专利申请 2002/049196 和 2002/022637 以及 WO 01/56592 和 WO 02/32888 中公开的那些;(19) 5HT_{2c} (5-羟色胺受体 2c) 激动剂,如 APD3546/AR10A (Arena Pharmaceuticals)、ATH88651 (Athersys)、ATH88740 (Athersys)、BVT933 (Biovitrum/GSK)、DPCA37215 (BMS)、IK264、LY448100 (Lilly)、PNU 22394、WAY 470 (Wyeth)、WAY629 (Wyeth)、WAY161503 (Biovitrum)、R-1065、VR1065 (Vernalis/Roche) YM 348 和美国专利 3,914,250 以及 PCT 公布 01/66548、02/36596、02/48124、02/10169、02/44152、02/51844、02/40456、02/40457、03/057698、05/000849 中公开的那些等;(20) Mc3r (黑皮素 3 受体) 激动剂;(21) Mc4r (黑皮素 4 受体) 激动剂,如 CHIR86036 (Chiron)、CHIR915 (Chiron)、ME-10142 (Melacure)、ME-10145 (Melacure)、HS-131 (Melacure)、NBI72432 (Neurocrine Biosciences)、NNC 70-619 (Novo Nordisk)、TTP2435 (Transtech) 和 PCT 公布 WO 99/64002、00/74679、01/991752、01/0125192、01/52880、01/74844、01/70708、01/70337、01/91752、01/010842、02/059095、02/059107、02/059108、02/059117、02/062766、02/069095、02/12166、02/11715、02/12178、02/15909、02/38544、02/068387、02/068388、02/067869、02/081430、03/06604、03/007949、03/009847、03/009850、03/013509、03/031410、03/094918、04/028453、04/048345、04/050610、04/075823、04/083208、04/089951、05/000339、EP 1460069、US 2005049269 和 JP2005042839 中公开的那些等;(22) 单胺再摄取抑制剂,如 sibutramine (Meridia[®]/Reductil[®]) 和其盐以及美国专利

4746680、4806570 和 5436272 和 U.S. 专利公开 2002/0006964 和 WO 01/27068 和 WO 01/62341 中公开的那些化合物；(23) 血清素再摄取抑制剂,如右芬氟拉明、氟西汀和美国专利 6365633、WO 01/27060 和 WO 01/162341 中公开的那些；(24) GLP-1 (胰高血糖素样肽 1) 激动剂；(25) 托吡酯 (Topimax®)；(26) phytopharm 化合物 57 (CP 644, 673)；(27) ACC2 (乙酰基-CoA 羧酸酶-2) 抑制剂；(28) β 3 (β 肾上腺素能受体 3) 激动剂,如 rafebergron/AD9677/TAK677 (Dainippon/ Takeda)、CL-316243、SB 418790、BRL-37344、L-796568、BMS-196085、BRL-35135A、CGP12177A、BTA-243、GRC1087 (Glenmark Pharmaceuticals) GW 427353 (盐酸 solabegron)、Trecadrine、Zeneca D7114、N-5984 (Nisshin Kyorin)、LY-377604 (Lilly)、KT07924 (Kissei)、SR 59119A 和美国专利 5705515、US 5451677 以及 WO94/18161、WO95/29159、WO97/46556、WO98/04526 WO98/32753、WO 01/74782、WO 02/32897、WO 03/014113、WO 03/016276、WO 03/016307、WO 03/024948、WO 03/024953、WO 03/037881、WO 04/108674 中公开的那些等；(29) DGAT1 (甘油二酯酰基转移酶 1) 抑制剂；(30) DGAT2 (甘油二酯酰基转移酶 2) 抑制剂；(31) FAS (脂肪酸) 抑制剂,如 Cerulenin 和 C75；(32) PDE (磷酸二酯酶) 抑制剂,如茶碱、己酮可可碱、扎普司特、西地那非、氨利酮、米利酮、西洛酰胺、咯利普兰和西洛司特以及 WO 03/037432、WO 03/037899 中描述的那些；(33) 甲状腺激素 β 激动剂,如 KB-2611 (KaroBioBMS) 和 WO 02/15845 以及日本专利申请 JP 2000256190 中公开的那些；(34) UCP-1 (解偶联蛋白 1)、2 或 3 激活剂,如植烷酸、4-[(E)-2-(5, 6, 7, 8-四氢-5, 5, 8, 8-四甲基-2-萘基)-1-丙烯基]苯甲酸 (TTNPB) 和视黄酸；和 WO 99/00123 中公开的那些；(35) 酰基-雌激素类,如油酰-雌素酮, Mar-Grasa, M. 等在 Obesity Research, 9:202-9 (2001) 中公开的那些；(36) 糖皮质激素受体拮抗剂,如 CP472555 (Pfizer)、KB 3305 和 WO 04/000869、WO 04/075864 中公开的那些等；(37) 11 β HSD-1 (11- β 羟基类固醇脱氢酶 1 型) 抑制剂,如 BVT 3498 (AMG 331)、BVT 2733、3-(1-金刚烷基)-4-乙基-5-(乙硫基)-4H-1, 2, 4-三唑, 3-(1-金刚烷基)-5-(3, 4, 5-三甲氧基苯基)-4-甲基-4H-1, 2, 4-三唑、3-金刚烷基-4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 3a-十氢-1, 2, 4-三唑并 [4, 3-a] [11] 轮烯和 WO 01/90091、01/90090、01/90092、02/072084、04/011410、04/033427、04/041264、04/027047、04/056744、04/065351、04/089415、04/037251 中公开的那些化合物等；(38) SCD-1 (硬脂酰-CoA 去饱和酶-1) 抑制剂；(39) 二肽基肽酶 IV (DPP-4) 抑制剂,如异亮氨酸噻唑烷 (thiazolidide)、缬氨酸吡咯烷 (pyrrolidide)、西他列汀 (Januvia)、saxagliptin、alogliptin、NVP-DPP728、LAF237 (维格列汀)、P93/01、TSL 225、TMC-2A/2B/2C、FE 999011、P9310/K364、VIP 0177、SDZ 274-444、GSK 823093、E 3024、SYR 322、TS021、SSR 162369、GRC 8200、K579、NN7201、CR 14023、PHX 1004、PHX 1149、PT-630、SK-0403；和 WO 02/083128、WO 02/062764、WO 02/14271、WO 03/000180、WO 03/000181、WO 03/000250、WO 03/002530、WO 03/002531、WO 03/002553、WO 03/002593、WO 03/004498、WO 03/004496、WO 03/005766、WO 03/017936、WO 03/024942、WO 03/024965、WO 03/033524、WO 03/055881、WO 03/057144、WO 03/037327、WO 04/041795、WO 04/071454、WO 04/0214870、WO 04/041273、WO 04/041820、WO 04/050658、WO 04/046106、WO 04/067509、WO 04/048532、WO 04/099185、WO 04/108730、WO 05/009956、WO 04/09806、WO 05/023762、US 2005/043292 和 EP 1 258 476 中公开的化合物；(40) 脂肪酶抑制剂,如四氢利普司他汀 (奥利司他 /

XENICAL)、ATL962 (Alizyme/Takeda)、GT389255 (Genzyme/Peptimmune)Triton WR1339、RHC80267、利普司他汀、茶皂素和二乙基伞形基磷酸酯、FL-386、WAY-121898、Bay-N-3176、valilactone、esteracin、ebelactone A、ebelactone B 和 RHC 80267 以及 WO 01/77094、WO 04/111004 和美国专利 4,598,089、4,452,813、5,512,565、5,391,571、5,602,151、4,405,644、4,189,438 和 4,242,453 中公开的那些等；(41) 脂肪酸转运蛋白抑制剂；(42) 二羧酸酯转运蛋白抑制剂；(43) 葡萄糖转运蛋白抑制剂；和(44) 磷酸盐转运蛋白抑制剂；(45) 减食欲的双环化合物 如 1426 (Aventis) 和 1954 (Aventis) 以及 WO 00/18749、WO 01/32638、WO 01/62746、WO 01/62747 和 WO 03/015769 中公开的化合物；(46) 肽 YY 和 PYY 激动剂如 PYY336 (Nastech/Merck)、AC162352 (IC Innovations/Curis/Amylin)、TM30335/TM30338 (7TM Pharma)、PYY336 (Emisphere Technologies)、聚乙二醇化肽 YY3-36、WO 03/026591、04/089279 中公开的那些等；(47) 脂代谢调节剂如山楂酸、高根二醇、乌索酸乌苏醇、桦木酸、桦木醇等和 WO 03/011267 中公开的化合物；(48) 转录因子调节剂如 WO 03/026576 中公开的那些；(49) Mc5r (黑皮素 5 受体) 调节剂,如 WO 97/19952、WO 00/15826、WO 00/15790、US 20030092041 中公开的那些等；(50) 脑源性神经营养因子 (BDNF)，(51) Mc1r (黑皮素 1 受体调节剂) 如 LK-184 (Proctor & Gamble) 等；(52) 5HT6 拮抗剂如 BVT74316 (BioVitrum)、BVT5182c (BioVitrum)、E-6795 (Esteve)、E-6814 (Esteve)、SB399885 (GlaxoSmithkline)、SB271046 (GlaxoSmithkline)、R0-046790 (Roche) 等；(53) 脂肪酸转运蛋白 4 (FATP4)；(54) 乙酰基-CoA 羧酸酶 (ACC) 抑制剂如 CP640186、CP610431、CP640188 (Pfizer)；(55) C-端生长激素片段如 AOD9604 (Monash Univ/Metabolic Pharmaceuticals) 等；(56) 胃泌酸调节素；(57) 神经肽 FF 受体拮抗剂如 WO 04/083218 中描述的那些等；(58) 胰淀素 (amylin) 激动剂 如 Symlin/ 普 兰 林 肽 /AC137 (Amylin)；(59) 绞股兰(Hoodia) 和 and trichocaulon 提取物；(60) BVT74713 和其它肠脂食欲抑制剂；(61) 多巴胺激动剂如安非拉酮 (WELLBUTRIN/GlaxoSmithkline)；(62) 唑尼沙胺 (ZONEGRAN/Dainippon/Elan) 等；和

(e) 适合与本发明的化合物联合使用的厌食药包括但不限于阿米雷斯、胺非氯醛、安非他明、苄非他明、对氯苯丁胺、氯苄苯丙胺、氯福雷司、氯氨雷司、氯特胺、环己异丙甲胺、右芬氟拉明、右旋安非他命、安非拉酮、二苯甲哌啶乙醇、*N*-乙基苯丙胺、芬布酯、芬氟拉明、非尼雷司、芬普雷司、氟多雷司、氟氨雷司、糠基安非他明、左旋苯丙胺、左法哌酯、马吲哚、美芬雷司、甲胺苯丙酮、甲基苯丙胺、去甲伪麻黄碱、喷托雷司、苯甲曲秦、芬美曲秦、芬特明、苯丙醇胺、匹西雷司和西布曲明和其药学可接受盐。尤其合适的一类厌食药为卤化安非他明衍生物,包括对氯苯丁胺、氯福雷司、氯特胺、右芬氟拉明、芬氟拉明、匹西雷司和西布曲明和其药学可接受盐。与本发明的化合物联合使用的特别的卤化安非他明衍生物包括：芬氟拉明和右芬氟拉明和其药学可接受盐。

[0176] 与本发明的化合物联合使用的具体化合物包括：辛伐他汀,美伐他汀,依泽替米贝,阿托伐他汀,西列他汀,二甲双胍,西布曲明,奥利司他, Qnexa, 托吡酯, 纳曲酮, bupriopion, 苯丁胺, 和 氯沙坦, 氯沙坦与氢氯噻嗪。与本发明的化合物联合使用的具体 CB1 拮抗剂 / 反向激动剂包括 :WO03/077847 中描述的那些, 包括 :*N*-[3-(4-氯苯基)-2(*S*)-苯基-1(*S*)-甲基丙基]-2-(4-三氟甲基-2-噻唑氧基)-2-甲基丙酰

胺, *N*-[3-(4-氯苯基)-2-(3-氰基苯基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶氧基)-2-甲基丙酰胺, *N*-[3-(4-氯苯基)-2-(5-氯-3-吡啶基)-1-甲基丙基]-2-(5-三氟甲基-2-吡啶氧基)-2-甲基丙酰胺, 和其药学可接受盐; 以及 W005/000809 中描述的那些, 其包括以下: 3-{1-[双(4-氯苯基)甲基]吡啶-3-基亚基}-3-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙腈, 1-{1-[1-(4-氯苯基)戊基]吡啶-3-基}-1-(3,5-二氟苯基)-2-甲基丙-2-醇, 3-((*S*)-(4-氯苯基){3-[(1*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-2-羟基-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯甲腈, 3-((*S*)-(4-氯苯基){3-[(1*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯甲腈, 3-((4-氯苯基){3-[1-(3,5-二氟苯基)-2,2-二甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯甲腈, 3-((1*S*)-1-{1-[(*S*)-(3-氰基苯基)(4-氰基苯基)甲基]吡啶-3-基}-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苯甲腈, 3-[(*S*)-(4-氯苯基)(3-{(1*S*)-2-氟-1-[3-氟-5-(4*H*-1,2,4-三唑-4-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 和 5-((4-氯苯基){3-[(1*S*)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)噻吩-3-甲腈, 和其药学可接受盐; 以及: 3-[(*S*)-(4-氯苯基)(3-{(1*S*)-2-氟-1-[3-氟-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 3-[(*S*)-(4-氯苯基)(3-{(1*S*)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 3-[(*S*)-(3-{(1*S*)-1-[3-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)-5-氟苯基]-2-氟-2-甲基丙基}吡啶-1-基)(4-氯苯基)甲基]苯甲腈, 3-[(*S*)-(4-氰基苯基)(3-{(1*S*)-2-氟-1-[3-氟-5-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 3-[(*S*)-(4-氰基苯基)(3-{(1*S*)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 3-[(*S*)-(4-氯苯基)(3-{(1*S*)-2-氟-1-[3-氟-5-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 3-[(1*S*)-1-(1-{(*S*)-(4-氰基苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]-甲基}吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈, 5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)吡啶-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-1*H*-四唑, 5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)吡啶-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-1-甲基-1*H*-四唑, 5-(3-{1-[1-(二苯基甲基)吡啶-3-基]-2-氟-2-甲基丙基}-5-氟苯基)-2-甲基-2*H*-四唑, 3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 3-[(4-氯苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 3-[(4-氰基苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(1-甲基-1*H*-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 3-[(4-氰基苯基)(3-{2-氟-1-[3-氟-5-(2-甲基-2*H*-四唑-5-基)苯基]-2-甲基丙基}吡啶-1-基)甲基]苯甲腈, 5-{3-[(*S*)-{3-[(1*S*)-1-(3-溴-5-氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}(4-氯苯基)甲基]苯基}-1,3,4-噁二

唑-2(3H)-酮,3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-氯苯基)[3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基)吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈,3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-氰基苯基)[3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基)吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈,3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-氰基苯基)[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基)吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈,3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-氯苯基)[3-(1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基)吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈,3-((1S)-1-(1-[(S)-[3-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基](4-氯苯基)甲基)吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苯甲腈,3-((1S)-1-(1-[(S)-[3-(5-氨基-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基](4-氰基苯基)甲基)吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基)-5-氟苯甲腈,3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-氰基苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基)吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈,3-[(1S)-1-(1-[(S)-(4-氯苯基)[3-(1,2,4-噁二唑-3-基)苯基]甲基)吡啶-3-基)-2-氟-2-甲基丙基]-5-氟苯甲腈,5-[3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮,5-[3-((S)-(4-氯苯基){3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}甲基)苯基]-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮,4-{(S)-{3-[(1S)-1-(3,5-二氟苯基)-2-氟-2-甲基丙基]吡啶-1-基}[3-(5-氧代-4,5-二氢-1,3,4-噁二唑-2-基)苯基]甲基}-苯甲腈,和其药学可接受盐。

[0177] 与本发明的化合物联合使用的具体 NPY5 拮抗剂包括:3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)-螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-甲酰胺,3-氧代-N-(7-三氟甲基吡啶并[3,2-b]吡啶-2-基)螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-甲酰胺,N-[5-(3-氟苯基)-2-噻唑基]-3-氧代螺[异苯并呋喃-1(3H),4'-哌啶]-1'-甲酰胺,反-3'-氧代-N-(5-苯基-2-噻唑基)螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,反-3'-氧代-N-[1-(3-喹啉基)-4-咪唑基]螺[环己烷-1,1'(3'H)-异苯并呋喃]-4-甲酰胺,反-3-氧代-N-(5-苯基-2-吡嗪基)螺[4-氮杂异-苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺,反-N-[5-(3-氟苯基)-2-噻唑基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺,反-N-[5-(2-氟苯基)-2-噻唑基]-3-氧代螺[5-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺,反-N-[1-(3,5-二氟苯基)-4-咪唑基]-3-氧代螺[7-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺,反-3-氧代-N-(1-苯基-4-吡唑基)螺[4-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺,反-N-[1-(2-氟苯基)-3-吡唑基]-3-氧代螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺,反-3-氧代-N-(1-苯基-3-吡唑基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺,反-3-氧代-N-(2-苯基-1,2,3-三唑-4-基)螺[6-氮杂异苯并呋喃-1(3H),1'-环己烷]-4'-甲酰胺,和其药学可接受盐和酯。

[0178] 与本发明的化合物联合使用的具体 ACC-1/2 抑制剂包括：1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-6-(1*H*-四唑-5-基)螺[色满-2,4'-哌啶]-4-酮；(5-{1'-[(4,8-二甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-氧代螺[色满-2,4'-哌啶]-6-基}-2*H*-四唑-2-基)甲基特戊酸酯；5-{1'-[(8-环丙基-4-甲氧基喹啉-2-基)羰基]-4-氧代螺[色满-2,4'-哌啶]-6-基}烟酸；1'-(8-甲氧基-4-吗啉-4-基-2-萘甲酰基)-6-(1*H*-四唑-5-基)螺[色满-2,4'-哌啶]-4-酮；和 1'-[(4-乙氧基-8-乙基喹啉-2-基)羰基]-6-(1*H*-四唑-5-基)螺[色满-2,4'-哌啶]-4-酮；和其药学可接受盐和酯。

[0179] 与本发明的化合物联合使用的具体 MCH1R 拮抗剂化合物包括：1-{4-[(1-乙基吡啶-3-基)氧基]苯基}-4-[(4-氟苄基)氧基]吡啶-2(1*H*)-酮，4-[(4-氟苄基)氧基]-1-{4-[(1-异丙基吡啶-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1*H*)-酮，1-[4-(吡啶-3-基氧基)苯基]-4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]吡啶-2(1*H*)-酮，4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-{4-[(1-乙基吡啶-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1*H*)-酮，4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-{4-[(1-丙基吡啶-3-基)氧基]苯基}吡啶-2(1*H*)-酮，和 4-[(5-氯吡啶-2-基)甲氧基]-1-(4-{[(2*S*)-1-乙基吡啶-2-基]甲氧基}苯基)吡啶-2(1*H*)-酮，或其药学可接受盐。

[0180] 与本发明的化合物联合使用的具体 DP-IV 抑制剂选自 7-[(3*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑并[4,3-*a*]吡嗪。特别地，式 I 的化合物有利地与 7-[(3*R*)-3-氨基-4-(2,4,5-三氟苯基)丁酰基]-3-(三氟甲基)-5,6,7,8-四氢-1,2,4-三唑并[4,3-*a*]吡嗪和其药学可接受盐联合。

[0181] 与本发明的化合物联合使用的具体 H3 (组胺 H3) 拮抗剂/反向激动剂包括：W005/077905 中描述的那些，包括：3-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-乙基吡啶并[2,3-*d*]-嘧啶-4(3*H*)-酮，3-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮，2-乙基-3-(4-{3-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[2,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮，2-甲基-3-(4-{3-[(3*S*)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮，3-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2,5-二甲基-4(3*H*)-喹唑酮，3-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-甲基-5-三氟甲基-4(3*H*)-喹唑酮，3-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-5-甲氧基-2-甲基-4(3*H*)-喹唑酮，3-{4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-5-氟-2-甲基-4(3*H*)-喹唑酮，3-{4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-甲氧基-2-甲基-4(3*H*)-喹唑酮，3-{4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-氟-2-甲基-4(3*H*)-喹唑酮，3-{4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-8-氟-2-甲基-4(3*H*)-喹唑酮，3-{4-[(1-环戊基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-甲基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮，3-{4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氧基]苯基}-6-氟-2-甲基吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮，3-{4-[(1-环丁基-4-哌啶基)氧基]苯基}-2-乙基吡啶并[4,3-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮，6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-哌啶基)丙氧基]苯基}吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮，6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}吡啶并[3,4-*d*]嘧啶-4(3*H*)-酮，2,5-二甲基-3-{4-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-4(3*H*)-喹唑酮，2-甲基-3-{4-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]苯基}-5-三氟甲基-4(3*H*)-喹唑酮，5-氟-2-甲基-3-{4-[3-(1-哌啶

基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹唑酮,6-甲氧基-2-甲基-3-{4-[3-(1-哌啶基)丙氧基]苯基}-4(3H)-喹唑酮,5-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑酮,7-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑酮,2-甲基-3-(4-{3-[(3S)-3-甲基哌啶-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-4(3H)-酮,5-氟-2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑酮,2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}苯基)吡啶并[4,3-d]嘧啶-4(3H)-酮,6-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(2R)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑酮,6-甲氧基-2-甲基-3-(4-{3-[(2S)-2-甲基吡咯烷-1-基]丙氧基}苯基)-4(3H)-喹唑酮,和其药学可接受盐。

[0182] 与本发明的化合物联合使用的具体 CCK1R 激动剂包括:3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(4-甲基苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘酸;3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(2-氟-4-甲基苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘酸;3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘酸;3-(4-{[1-(3-乙氧基苯基)-2-(2,4-二氟苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘酸;和3-(4-{[1-(2,3-二氢-1,4-苯并二𫞟烯-6-基)-2-(4-氟苯基)-1*H*-咪唑-4-基]羰基}-1-哌嗪基)-1-萘酸;和其药学可接受盐。

[0183] 与本发明的化合物联合使用的具体 MC4R 激动剂包括:1) (5*S*)-1'-{[(3*R*,4*R*)-1-叔丁基-3-(2,3,4-三氟苯基)哌啶-4-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5*H*-螺[氟[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶];2) (5*R*)-1'-{[(3*R*,4*R*)-1-叔丁基-3-(2,3,4-三氟苯基)哌啶-4-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5*H*-螺[氟[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶];3) 2-(1'-{[(3*S*,4*R*)-1-叔丁基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-3-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5*H*-螺[氟[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]-5-基)-2-甲基丙腈;4) 1'-{[(3*S*,4*R*)-1-叔丁基-4-(2,4-二氟苯基)吡咯烷-3-基]羰基}-3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-5*H*-螺[氟[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶];5) *N*-[(3*R*,4*R*)-3-({3-氯-2-甲基-5-[1-甲基-1-(1-甲基-1*H*-1,2,4-三唑-5-基)乙基]-1'*H*,5*H*-螺[氟[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]-1'-基]羰基)-4-(2,4-二氟苯基)-环戊基]-*N*-甲基四氢-2*H*-吡喃-4-胺;6) 2-[3-氯-1'-({(1*R*,2*R*)-2-(2,4-二氟苯基)-4-[甲基(四氢-2*H*-吡喃-4-基)氨基]-环戊基)-羰基)-2-甲基-5*H*-螺[氟[3,4-*b*]吡啶-7,4'-哌啶]-5-基]-2-甲基-丙腈;和其药学可接受盐。

[0184] 可与本发明的 AMP 激酶激活剂一起有利地使用合适的神经激肽-1 (NK-1) 受体拮抗剂。本发明中使用的 NK-1 受体拮抗剂在现有技术中有充分描述。本发明中使用的具体神经激肽-1 受体拮抗剂包括:(±)-(2*R*3*R*,2*S*3*S*)-*N*-{[2-环丙氧基-5-(三氟甲氧基)-苯基]甲基}-2-苯基哌啶-3-胺;2-(*R*)-(1-(*R*)-(3,5-双(三氟甲基)-苯基)乙氧基)-3-(*S*)-(4-氟苯基)-4-(3-(5-氧代-1*H*,4*H*-1,2,4-三唑)甲基)吗啉;阿瑞匹坦(aperpitant);CJ17493;GW597599;GW679769;R673;R067319;R1124;R1204;SSR146977;SSR240600;T-2328;和 T2763;或其药学可接受盐。

[0185] 术语“治疗有效量”是指正被研究人员、兽医、医师或其他临床医生寻求的引发组

织、系统、动物或人的生物或医学响应的结构式 I 的化合物的数量,其包括减轻正被治疗的疾病的症状。本发明的新治疗方法用于本领域那些技术人员已知的疾病。术语“哺乳动物”包括人和伴生动物如狗和猫。

[0186] 式 I 的化合物与第二活性成分的重量比可被改变,并取决于每种成分的有效剂量。通常,可使用每种成分的有效剂量。因此,例如,当式 I 的化合物与 DPIV 抑制剂联合时,式 I 的化合物与 DPIV 抑制剂的重量比通常为约 1000:1 至约 1:1000,优选约 200:1 至约 1:200。式 I 的化合物和其它活性成分的联合通常也在上述范围内,但在每种情况下,应使用每种活性成分的有效剂量。

[0187] 可使用合适的材料按照下面方案、中间体和实施例的过程制备本发明的结构式 I 的化合物,并通过下面的具体实施例来进一步举例说明。此外,通过利用本文包含的公开内容中描述的过程,本领域的一个普通技术人员可容易地制备本文要求的本发明的其它化合物。但是,实施例中描述的化合物不应被理解为构成被视为本发明的唯一种类。实施例进一步说明了本发明化合物的制备细节。本领域技术人员能容易地认识到,下面制备过程的条件和工艺的已知变化可用于制备这些化合物。本发明的化合物通常以它们可药学接受的盐的形式如本文前面描述的那些被分离。使用胺和羧酸官能团的保护基团有利于所需的反应和最小化不想要的反应是众所周知的。除去保护基团所需要的条件可在标准教科书中找到,如 Greene, T, and Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991。CBZ 和 BOC 在有机合成中是常用的保护基团,它们的除去条件对于本领域技术人员来说是已知的。所有的温度为摄氏度,除非另外指明。通过电子喷雾离子质谱法测量质谱 (MS)。

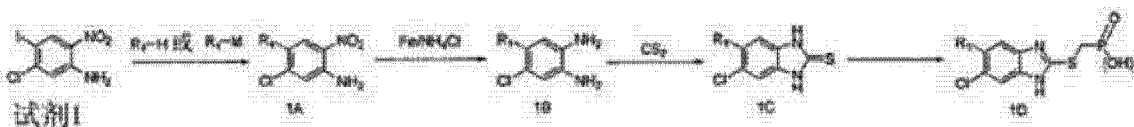
[0188] 在本发明的化合物制备的描述中使用的缩写:aq 为水溶液;ACN 为乙腈;AcOH 为乙酸;Bn 为苄基;BnBr 苄基溴;C 为碳;conc 为浓缩;d 为天;DAST 为三氟化(二乙基氨基)硫;DIBAL-H 为二-异丁基氢化铝;DCM 为二氯甲烷;DME 为 1,2-二甲氧基乙烷;DMF 为二甲基甲酰胺;DMSO 为二甲亚砜;dppf 为 1,1'-双(二苯基膦)-二茂铁;Et 为乙基;EtO 为乙氧基;Et₂O 为二乙醚;EtOAc 为乙酸乙酯;EtOH 为乙醇;Et₃N 为三乙胺;Et₃Si 为三乙基硅烷;eq 为当量;g 为克;h 或 hr 为小时;HMDS 为六甲基硅氮烷;HPLC 为高压液相色谱;*i*-Pr 为异丙基;0-*i*-Pr 为异丙氧基;KOAc 为醋酸钾;L 为升;LC/MS 为液相色谱/质谱;LDA 为二异丙基酰胺锂;M 为摩尔;ml 或 mL 为毫升;Me 为甲基;MeCN 为乙腈;MeI 为甲基碘;MeO 为甲氧基;MeOH 为甲醇;min 为分钟;mm 为毫米汞柱;mmol 为毫摩尔;MP 或 Mp 或 mp 为熔点;MPLC 为中压液相色谱;N 为正常;NaOAc 为醋酸钠;NBS 为 *N*-溴代琥珀酰氨;NIS 为 *N*-碘代琥珀酰氨;PPh₃ 为三苯基膦;wt % 为重量百分比;psi 为磅每平方英寸;RT 或 r. t. 或 rt 为室温;Rt 为保留时间;Rochelles' Salt 为酒石酸钠钾;SEM 为 2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基;SEMC1 为 2-(三甲基甲硅烷基)-乙氧基甲基氯;Bu₄NF 和 TBAF 为四丁基氟化铵;TBS 为叔丁基二甲基甲硅烷基氯;TBSCl 为叔丁基二甲基甲硅烷基氯;TFA 为三氟乙酸;THF 为四氢呋喃;TLC 为薄层色谱法;TMS 为四甲基甲硅烷基;和 MSBr 为四甲基甲硅烷基溴。

[0189] 在密封反应小瓶中,在指定反应时间保持不变的指示固定温度下,单模式操作 Biotage Emrys Optimizer 进行微波 (MW) 反应。利用预填充 35-60 微米硅胶的 Teledyne ISCO RediSep 正相柱进行中压液相色谱法 (MPLC) 纯化。LC-MS 系统包含以正离子模式操作的 Applied Biosystems API150EX MS,接受 0.1 mL/min 流速,并具有 Shimadzu UV 检测器,

接受 0.1 mL/min 流速。除非指明, LC 条件都为: 溶剂 A = 在乙腈中的 0.03% TFA; 溶剂 B = 在水中的 0.05% TFA; 流速 = 10 mL/min; 柱: Chromolith Performance RP-18e, 100 × 4.6 mm; 梯度程序: min (%B) 0 (95), 1.6 (5), 2.6 (5), 2.7 (95), 3.0 (95)。除非指明, 在 300 或 500 MHz 下在 DMSO- d_6 中得到 ^1H NMRs, 并利用 $\text{CD}_2\text{HS}(0)\text{CD}_3$ (δ 2.504) 作为基准线内标以单位 δ 记录光谱。通过 Robertson Microlit Laboratories, Inc., Madison, NJ 进行 C、H、N 微分析。

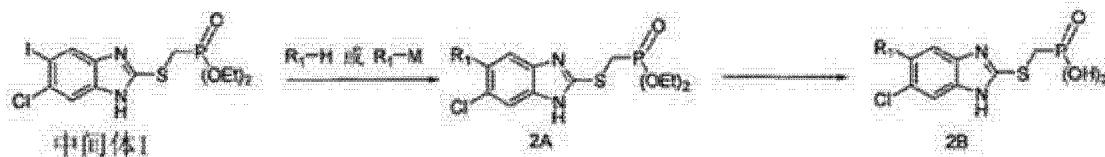
[0190] 下面的反应方案图示了可用于合成本发明中描述的结构式 I 的化合物的方法。所有取代基如上面所定义, 除非另外指明。基于有机合成文献中已知的合成转化的几种策略可用于制备通式 I 的标题化合物。

[0191] 方案 1



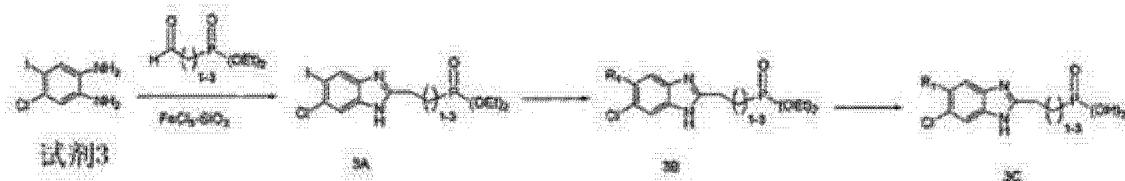
在方案 1 中, 使试剂 1 与硼酸、硼酸酯或锡烷 ($\text{R}^1\text{-M}$) 在钯催化剂存在下反应, 得到化合物 1A。或者, 使试剂 1 与乙炔 ($\text{R}^1\text{-H}$) 在钯催化剂存在下反应, 得到化合物 1A。随后用铁粉/氯化铵还原 1A 得到苄基二胺 1B。在碱性条件下用二硫化碳处理化合物 1B 得到 1, 3-二氢-2H-苯并咪唑-2-硫酮 1C。随后与碱如叔丁醇钾和甲苯-4-磺酸二乙氧基-磷酰基甲酯反应, 随后将二乙氧基取代基水解成羟基取代基, 得到 2-取代的苯并咪唑产物 1D。

[0192] 方案 2



在方案 2 中, 使中间体 1 与硼酸、硼酸酯或锡烷 ($\text{R}^1\text{-M}$) 在四三苯基膦钯存在下反应, 得到化合物 2A。或者, 使中间体 1 与乙炔 ($\text{R}^1\text{-H}$) 在碘化铜 (I) 和双(三苯基膦)-氯化钯 (II) 存在下反应, 得到化合物 2A。随后水解化合物得到 2-取代的苯并咪唑 2B。

[0193] 方案 3



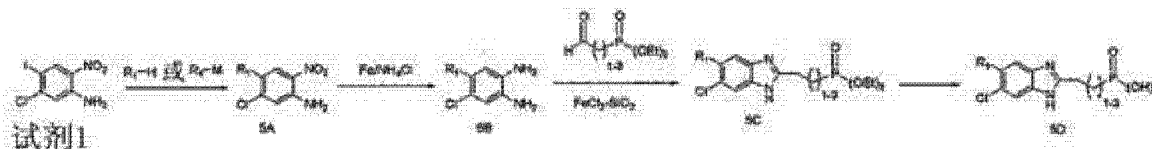
在方案 3 中, 在 $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ 存在下使试剂 3 与氧代-烷基磷酸二乙酯反应, 得到产物 3A。然后使产物 3A 与硼酸、硼酸酯或锡烷 ($\text{R}^1\text{-M}$) 在四三苯基膦钯存在下反应, 得到产物 3B。或者, 使产物 3A 与乙炔 ($\text{R}^1\text{-H}$) 在碘化铜 (I) 存在下反应得到产物 3B。随后水解产物 3B, 得到 2-取代的苯并咪唑 3C。

[0194] 方案 4



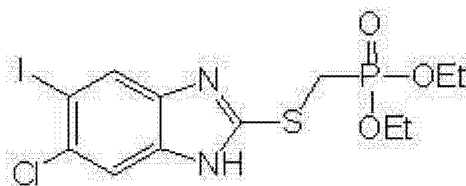
在方案 4 中,在钯催化剂存在下使试剂 1 与硼酸、硼酸酯或锡烷(R^1-M)反应,得到化合物 4A。或者,使试剂 1 与乙炔(R^1-H)在钯催化剂存在下反应,得到化合物 4A。随后用铁粉/氯化铵还原 1A,得到苄基二胺 4B。用 1,1'-羰基二咪唑处理化合物 4B 得到 1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-酮 4C。随后与碱如氟化钾和(氯甲基)膦酸二乙酯反应,随后将二乙氧基取代基水解成羟基取代基,得到 2-取代的苯并咪唑产物 4D。

[0195] 方案 5



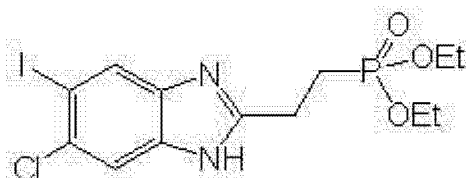
在方案 5 中,在钯催化剂存在下使试剂 1 与硼酸、硼酸酯或锡烷(R^1-M)反应,得到化合物 5A。或者,使试剂 1 与乙炔(R^1-H)在钯催化剂存在下反应,得到化合物 5A。随后用铁粉/氯化铵还原 1A,得到苄基二胺 5B。用氧代-烷基膦酸二乙酯在 $FeCl_3-SiO_2$ 存在下处理 5B,得到产物 5C。随后水解产物 5C 得到 2-取代的苯并咪唑 5D。

[0196] 中间体 1



(6-氯-5-碘-1H-苯并咪唑-2-基)硫烷基甲基)-膦酸二乙酯。在 0 °C 向 6-氯-5-碘-1H-苯并咪唑-2-硫醇 (23.3 g, 75 mmol) 在 THF (450 mL) 中的溶液中加入叔丁醇钾 (9.23 g, 82 mmol)。5 分钟后,使混合物升温到室温并搅拌 20 分钟。将反应冷却回到 0 °C。缓慢加入甲苯-4-磺酸二乙氧基-磷酰基甲酯 (26.6 g, 82 mmol) 在 50 mL THF 中的溶液。随着冰浴逐渐融化,搅拌反应过夜。用饱和氯化铵水溶液猝灭反应并用 EtOAc 萃取二次。用盐水洗涤合并的 EtOAc 萃取物,用 $MgSO_4$ 干燥,并通过旋转蒸发来浓缩。然后将得到的残渣溶解在 CH_2Cl_2 中并吸附到硅胶上用于通过快速色谱 (SiO_2 , 1 L) 进行纯化。使用 EtOAc 洗脱所需的产物。通过由 Et_2O 过滤进一步纯化产物。在真空下干燥得到的白色固体 2 小时,产生中间体 1。母液包含不确定数量的附加产物。

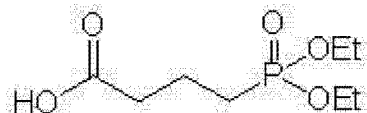
中间体 2



[2-(6-氯-5-碘-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-膦酸二乙酯 (1)。将 4-氯-5-碘-苯-1,2-二胺 (250 mg, 0.93 mmol) 溶解在 5 mL DMSO 中。连同 $FeCl_3-SiO_2$ (1.87 g, 2.3 mmol) 一起加入 (3-氧代-丙基)-膦酸二乙酯 (按照中间体 5 的过程制备;

273 mg, 0.93 mmol), 并在 100°C 下搅拌反应混合物 18 小时。然后冷却反应混合物到室温并用 EtOAc (50 mL) 稀释。在 Celite™ 垫上过滤反应混合物, 然后用每份 50mL 的 (50mL portions) 饱和氯化铵水溶液洗涤三次。在 MgSO₄ 上干燥合并的有机层, 过滤并在真空中浓缩。在 ISCO (EtOAc/MeOH = 9/1) 上纯化得到的物质, 产生中间体 2, 为褐色油。

[0197] 中间体 3



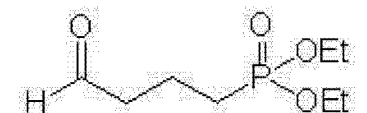
4-(二乙氧基-磷酰基)-丁酸 (1)。连同 1M NaOH (3.9 mL) 一起将三乙基-4-磷酸酯 (1 g, 3.9 mmol) 溶解在 20 mL THF 中, 并在环境温度下对其搅拌 18 小时。然后在真空中除去溶剂, 在 EtOAc 中吸收残渣并用 1M HCl 酸化至 pH 约为 1。用 EtOAc (20 mL) 萃取反应混合物三次, 在 MgSO₄ 上干燥合并的有机层, 过滤并在真空中浓缩, 得到中间体 3, 为无色油。

[0198] 中间体 4



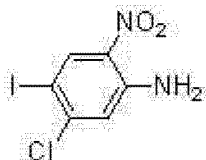
(4-羟基-丁基)-磷酸二乙酯。向中间体 3 (585 mg, 2.6 mmol) 在 0°C 15 mL THF 中的溶液中加入在 THF (5.2 mL, 5.2 mmol) 中的 1M 硼烷。在 0°C 搅拌反应混合物 4 小时, 然后用 MeOH (1 mL) 猝灭。在真空中除去溶剂。在 EtOAc (20 mL) 中吸收得到的残渣, 并用 3-20 mL 份 0.1 N HCl 洗涤。在 MgSO₄ 上干燥合并的有机层, 过滤并在真空中浓缩, 得到中间体 4, 为无色油。

[0199] 中间体 5



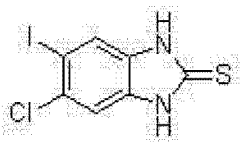
(4-氧代-丁基)-磷酸二乙酯。向中间体 4 (210 mg, 1.0 mmol) 在 5 mL 二氯甲烷中的溶液中加入 Dess-Martin Periodinate (640 mg, 1.5 mmol)。在环境温度下搅拌反应 2 小时。然后加入二乙醚 (25 mL), 并再搅拌反应 45 分钟。通过 Celite™ 垫过滤得到的白色沉淀物, 并在真空中浓缩包含所需产物的滤液。在 ISCO (EtOAc/MeOH = 9/1) 上纯化得到的物质, 得到中间体 5, 为白色半固体。

[0200] 中间体 6



5-氯-4-碘-2-硝基苯胺。向 5-氯-2-硝基苯胺 (25 g, 145 mmol) 在 AcOH (250 mL) 中的溶液中加入 N-碘代琥珀酰亚胺 (32.6 g 145 mmol)。在 50°C 搅拌混合物过夜, 冷却到室温并过滤。用 AcOH、水、饱和 NaHCO₃ 水溶液和水洗涤残渣, 然后干燥以提供所需的产物, 为棕色固体, 其不用进一步纯化就在下面的步骤中使用。

[0201] 中间体 7

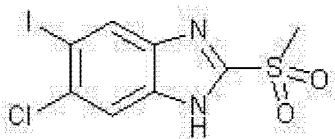


5-氯-6-碘-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-硫酮

步骤 A 4-氯-5-碘代苯-1,2-二胺。向 5-氯-4-碘-2-硝基苯胺（中间体 6，36.5 g, 122 mmol）在 EtOH（800 mL）和水（150 mL）中的悬浮液中加入铁粉（38 g, 673 mmol）和 NH_4Cl （16 g, 306 mmol）。在 50℃ 在氮气中加热混合物过夜。再加入铁粉（38 g, 673 mmol）和 NH_4Cl （16 g, 306 mmol）并继续加热 45 小时。冷却反应混合物，过滤并浓缩。将残渣重新溶解在乙酸乙酯中并用碳酸氢钠溶液洗涤。浓缩有机相得到所需产物，为灰色固体，其不用进一步纯化就在下面的步骤中使用。

[0202] 步骤 B 5-氯-6-碘-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-硫酮。向 4-氯-5-碘代苯-1,2-二胺（50 g, 198 mmol）在 EtOH（300 mL）中的溶液中加入在水（50 mL）中的 KOH（15.7 g, 238 mmol），然后加入二硫化碳（14.4 mL, 238 mmol）。在回流下加热混合物 3 小时，冷却并过滤。向滤液中加入水（300 mL），然后加入在水（50 mL）中的 AcOH（25 mL）。收集沉淀，用水和少量 EtOH 洗涤并干燥，得到所需产物，为褐色粉末，其不用进一步纯化就在下面的步骤中使用。

[0203] 中间体 8

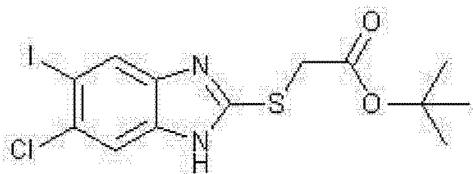


6-氯-5-碘-2-(甲基磺酰基)-1H-苯并咪唑

步骤 A 6-氯-5-碘-2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑。在 0℃ 向 5-氯-6-碘-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-硫酮（中间体 7，1 g, 3.22 mmol）在丙酮（20 mL）中的溶液中加入 K_2CO_3 （0.22 g, 1.61 mmol），然后加入碘代甲烷（0.1 mL, 1.61 mmol）。在室温下搅拌反应 1 小时。再加入 K_2CO_3 （1.61 mmol）和碘代甲烷（1.61 mmol），并在室温下继续搅拌过夜。除去挥发物，并在 EtOAc 和水之间分配残渣。浓缩得到所需产物，为白色泡沫，其不用纯化就可在下面的步骤中使用。

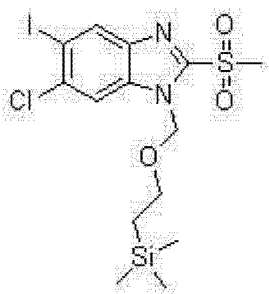
[0204] 步骤 B 6-氯-5-碘-2-(甲基磺酰基)-1H-苯并咪唑。向 6-氯-5-碘-2-(甲硫基)-1H-苯并咪唑（1.0 g, 3.08 mmol）在 DCM（50 mL）中的悬浮液中加入间-氯过苯甲酸（1.4 g, 6.16 mmol）。在室温下搅拌反应 10 分钟，然后用 10% NaHCO_3 水溶液洗涤。浓缩有机相。用 MeOH（3 mL）研磨残渣并过滤，得到标题化合物，为白色粉末。LC-MS: $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClIIN}_2\text{O}_2\text{S}$ 计算值 356.57, m/e 观察值（实测值）357.30 ($\text{M} + \text{H}^+$) (Rt 1.21/2 min)。NMR(CD_3OD): 8.3 (1H, s), 7.9 (1H, s), 3.3 (3H, s).

中间体 9



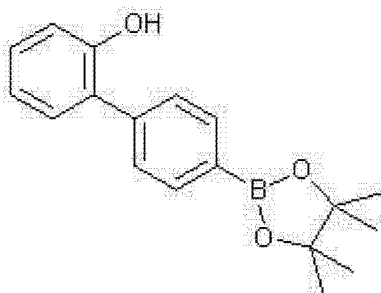
2-(6-氯-5-碘-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫基)乙酸叔丁酯。在 0 °C 向 5-氯-6-碘-1,3-二氢-2H-苯并咪唑-2-硫酮 (中间体 7, 1.1 g, 3.54 mmol) 在 THF (20 mL) 中的溶液中加入 Cs_2CO_3 (2.3 g, 7.08 mmol), 然后加入溴代乙酸叔丁酯 (0.52 mL, 3.54 mmol)。在室温下搅拌反应 0.5 小时。除去挥发物, 并在 EtOAc 和水之间分配残渣。浓缩得到所需产物, 为白色粉末。LC-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClIN}_2\text{O}_2\text{S}$ 计算值 423.95, m/e 观察值 424.8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0205] 中间体 10



6-氯-5-碘-2-(甲基磺酰基)-1-{[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基}-1H-苯并咪唑。向中间体 8 (26.8 g, 75 mmol) 在 THF (200 mL) 中的溶液中加入 Et_3N (20.95 mL, 150 mmol) 和 2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基氯 (17.29 mL, 98 mmol)。在室温下搅拌反应 1 小时。除去挥发物, 并在 EtOAc 和水之间分配残渣。用 2N HCl 水溶液和盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩得到标题化合物, 为白色固体。LC-MS: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClIN}_2\text{O}_3\text{SSi}$ 计算值 485.97, m/e 观察值 428.83 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (Rt 2.30 min)。

[0206] 中间体 11



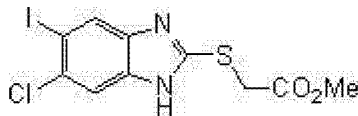
4'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)联苯-2-醇。

[0207] 步骤 A 4'-溴代联苯-2-醇。向 1-溴-4-碘代苯 (2.05 g, 7.25 mmol) 和 2-羟基苯硼酸 (1 g, 7.25 mmol) 在二甲氧乙烷 (50 mL) 中的溶液中加入磷酸钾 (2 M, 在水中) (5.5 mL, 10.9 mmol) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (209 mg, 0.18 mmol)。在 100 °C 下加热反应 1 小时。除去挥发物, 并通过二氧化硅色谱用 0-50% EtOAc/己烷洗脱来纯化残渣, 得到所需产物, 为浅黄色油。

[0208] 步骤 B 4'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)联苯-2-醇。向 4'-溴代联苯-2-醇 (310 mg, 1.24 mmol) 和双(频哪醇合)二硼 (348 mg, 1.37 mmol) 在

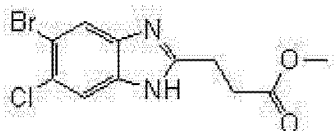
DME (3 mL) 中的溶液中加入醋酸钾 (366 mg, 3.73 mmol) 和二氯 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 钯 II DCM 加合物 (25.4 mg, 31 μ mol)。在微波辐射下在 150℃ 加热反应 10min。通过 Celite™ 垫过滤反应混合物, 并通过二氧化硅色谱用 0-50% EtOAc/ 己烷洗脱纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0209] 中间体 12



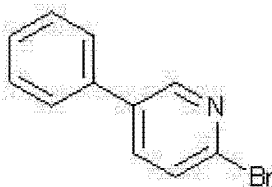
2-(6-氯-5-碘-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫基)乙酸甲酯。在室温搅拌 6-氯-5-碘-2-硫代-1H-苯并[d]咪唑 (中间体 7; 4.00 g, 12.9 mmol)、溴代乙酸甲酯 (1.2 mL, 12.9 mmol) 和 Cs_2CO_3 (8.41 g, 25.8 mmol) 在 65 mL THF 中的混合物 2.5 小时。通过旋转蒸发将溶剂体积减少至约 20 mL, 用 200 mL EtOAc 稀释混合物, 并用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并蒸发。在 80 g SiO_2 柱上依次用含 14% EtOAc 的己烷和含 20% EtOAc 的己烷洗脱, 对得到的残渣进行色谱分离, 得到标题化合物, 为无定形固体, 按照 ^1H NMR, 其在 DMSO 中以互变异构体混合物形式存在: ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 3.66, 3.72, 3.73 (s 每个, 3H), 4.24, 4.25, 4.26 (s 每个, 2H), 7.71, 7.95 (s 每个, 1H), 7.99, 8.11, 8.22 (s 每个, 1H), 12.91 (br s, 1H); LC-MS: $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClIN}_2\text{O}_2\text{S}$ 计算值 382.6, 观察值 m/e 382.9/384.9 ($M + H$)⁺。

[0210] 中间体 13



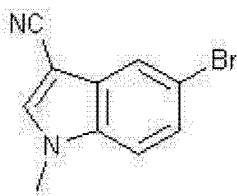
按照 Synthesis of new trifluoromethyl-substituted 11H-isoindolo[2,1-a]benzimidazol-11-one derivatives, Lingaiah, Boddupally P. V.; Yakaiah, Tallapally; Rao, Pamulaparthi S.; and Narsaiah, Banda, Heterocycles (2005), 65(10), 2329-2337 中公开的过程由 5-溴-6-氯-苯基二胺制备 3-(5-溴-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丙酸甲酯。

[0211] 中间体 14



2-溴-5-苯基吡啶。向碘代苯 (0.1 mL, 0.894 mmol) 和 2-溴代吡啶-5-硼酸 (271 mg, 1.340 mmol) 在 DMF (4 mL) 中的溶液中加入 Na_2CO_3 (1.117 mL, 2.234 mmol), 然后加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (51.6 mg, 0.045 mmol)。在 60℃ 加热反应 4 小时, 冷却并浓缩。在 EtOAc 和水之间分配残渣。用盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩。通过二氧化硅色谱用 4:1 己烷:EtOAc 洗脱得到标题化合物, 为灰白色固体。LC-MS: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{BrN}$ 计算值 234.09, 观察值 m/e 236.5 ($M + H$)⁺ (R_t 1.72 min)。

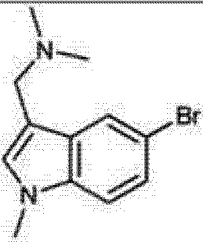
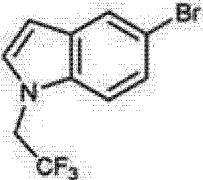
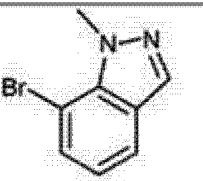
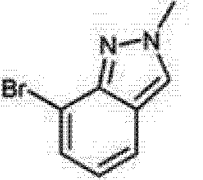
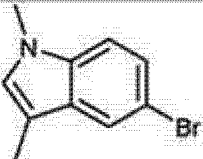
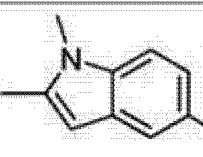
[0212] 中间体 15

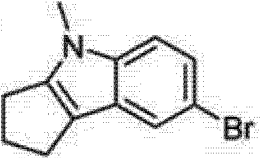
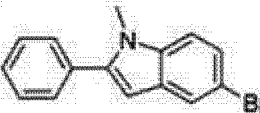
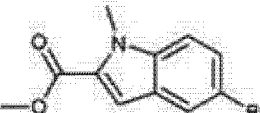
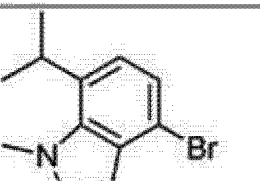
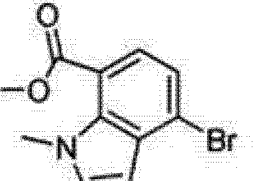
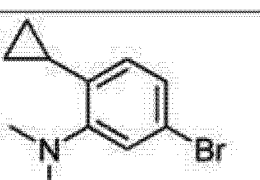
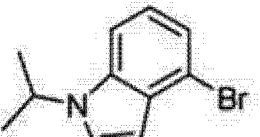


5-溴-1-甲基-1H-吲哚-3-甲腈。在 0°C 向 5-溴-1H-吲哚-3-甲腈 (240 mg, 1.086 mmol) 在 DMF (2 mL) 中的溶液中加入 NaH (130 mg, 3.26 mmol)。在 0°C 搅拌 30 分钟后,加入 MeI (0.102 mL, 1.629 mmol)。当通过 LCMS 判断结束时,用水猝灭反应。除去挥发物,并在 EtAc 和水之间分配残渣。用盐水洗涤有机相,干燥 (MgSO₄) 并浓缩得到所需产物,为灰白色固体,其不用进一步纯化就可使用。LC-MS: C₁₀H₇BrN₂ 计算值 235.08, m/e 观察值 236.97 (M + H)⁺ (Rt 1.04/2 min)。

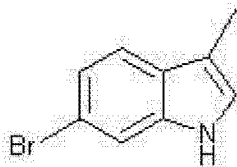
[0213] 通过用来自商业源或来自中间体的合适的胺、醇、酸或杂环代替 5-溴-1H-吲哚-3-甲腈和通过用来自商业源的合适烷基化剂代替 MeI,按照为中间体 15 描述的过程制备表 I-1 中的中间体 16-30。

[0214] 表 I-1. 按照中间体 15 中描述的方法制备的中间体。

中间体编号	名称	结构	HPLC-质谱 <i>m/e</i>
16	1-(5-溴-1-甲基-1 <i>H</i> -吲哚-3-基)- <i>N,N</i> -二甲基甲胺		223.9
17	5-溴-1-(2,2,2-三氟乙基)-1 <i>H</i> -吲哚		278.7
18	7-溴-1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑		213.1
19	7-溴-2-甲基-2 <i>H</i> -吡唑		213.1
20	5-溴-1,3-二甲基-1 <i>H</i> -吲哚		224.9
21	5-溴-1,2-二甲基-1 <i>H</i> -吲哚		225.0

22	7-溴-4-甲基-1,2,3,4-四氢环戊[b]吡啶		250.7
23	5-溴-1-甲基-2-苯基-1H-吡啶		287.87
24	5-溴-1-甲基-1H-吡啶-2-甲酸甲酯		270.1
25	4-溴-7-异丙基-1-甲基-1H-吡啶		253.6
26	4-溴-1-甲基-1H-吡啶-7-甲酸甲酯		268.2
27	5-溴-2-环丙基-N,N-二甲基苯胺		339.98
28	4-溴-1-异丙基-1H-吡啶		238.03

[0215] 中间体 29



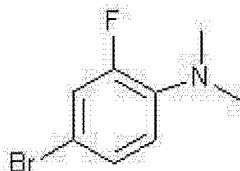
6-溴-3-甲基-1H-吡啶

步骤 A 6-溴-3-羟基-3-甲基-1,3-二氢-2H-吡啶-2-酮。将 CH_3MgBr (2 M, 在 THF 中) (14.6 mL, 29.2 mmol) 加入到 6-溴-1H-吡啶-2,3-二酮 (2.2 g, 9.73 mmol) 在 THF (50 mL) 中的溶液中。在室温下搅拌反应 16 小时, 然后在饱和 NH_4Cl (100 mL) 水溶液和 EtOAc (50 mL) 之间分配。分离有机层, 用盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩, 得到所

需化合物,其不用进一步纯化就在下面的步骤中使用。

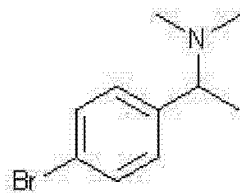
[0216] 步骤 B 6-溴-3-甲基-1*H*-吡啶。在 60°C 加热 6-溴-3-羟基-3-甲基-1,3-二氢-2*H*-吡啶-2-酮 (0.25 g, 1.0 mmol) 和 $\text{BH}_3\text{-S}(\text{CH}_3)_2$ (5.16 mL, 1.0 M, 5.16 mmol) 在 THF (20 mL) 中的混合物。用 MeOH 猝灭反应。除去挥发物。通过二氧化硅色谱用 4:1 己烷:EtOAc 洗脱得到标题化合物。LC-MS: $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrN}$ 计算值: 210.07, m/e 观察值 211.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (Rt 1.14 min)。

[0217] 中间体 30



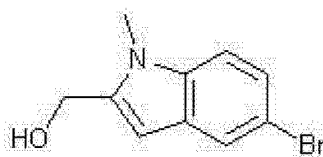
4-溴-2-氟-N,N-二甲基苯胺。在室温向 2-氟-4-溴代苯胺 (1.0 g, 5.26 mmol) 在 AcOH (20 mL) 中的溶液中加入 NaCNBH_3 (1.654 g, 26.3 mmol)。在室温下搅拌混合物过夜 (~17 h)。在冰浴中冷却反应物。加入水 (10 mL), 然后加入固体 KOH, 直到 pH >11。用 DCM 萃取混合物。干燥 (MgSO_4) 合并的萃取物并浓缩, 得到标题化合物, 其不用进一步纯化就可使用。LC-MS: $\text{C}_8\text{H}_8\text{BrFN}$ 计算值 218.07, m/e 观察值 219.99 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ (Rt 0.96 min)。

[0218] 中间体 31



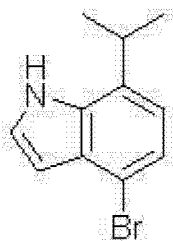
1-(4-溴代苯基)-N,N-二甲基乙胺。在室温搅拌 1-(4-溴代苯基)乙胺 (1.65 g, 8.25 mmol)、甲醛水溶液 (1.8 mL, 37 wt%, 在水中, 24.74 mmol) 和 NaOAc (2.71 g, 33.0 mmol) 在 MeOH (15 mL) 中的溶液 5 分钟。加入 NaCNBH_3 (1.04 g, 16.5 mmol), 并在室温下搅拌混合物 2 小时。在水和 EtOAc 之间分配反应。用 2N NaOH 水溶液和盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO_4) 并浓缩, 得到标题化合物, 其不用进一步纯化就可使用。

[0219] 中间体 32



(5-溴-1-甲基-1*H*-吡啶-2-基) 甲醇。在 0°C 将 LiAlH_4 (0.4 mL, 0.800 mmol) 加入到中间体 24 (100 mg, 0.373 mmol) 在 THF (4 mL) 中的溶液中。在室温下搅拌反应混合物 15 分钟, 并用冰水猝灭。用 EtOAc 萃取水相。干燥 (MgSO_4) 合并的有机相, 过滤并浓缩, 得到标题化合物, 其不用进一步纯化就可使用。LC-MS: $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}$ 计算值 240.1, m/e 观察值 242.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ Rt (3.04/4min.)。

[0220] 中间体 33

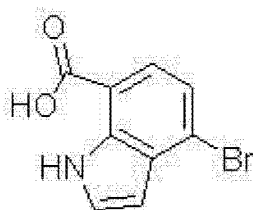


4-溴-7-异丙基-1H-吲哚

步骤 A 4-溴-1-异丙基-2-硝基苯。将 1-异丙基-2-硝基苯 (5 g, 30.3 mmol) 和 NBS (5.39 g, 30.3 mmol) 溶解在 TFA (150 mL) 和 H_2SO_4 (15 mL) 中。在室温下搅拌反应 15 小时, 然后倒入到冰水 (200 mL) 中。用盐水洗涤有机相, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩, 得到期望的产物, 其不用进一步纯化就在下面的步骤中使用。

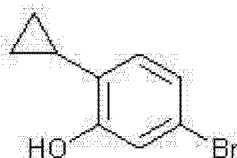
[0221] 步骤 B 4-溴-7-异丙基-1H-吲哚。在 -40°C 将乙烯基溴化镁 (1 M, 在 THF 中) (98 mL, 98 mmol) 加入到 4-溴-1-异丙基-2-硝基苯 (4 g, 16.39 mmol) 在 THF (60 mL) 中的溶液中。搅拌反应混合物 1 小时, 然后倒入到饱和 NH_4Cl 水溶液中并用乙醚萃取。干燥 (MgSO_4) 并浓缩合并的乙醚萃取物。通过二氧化硅色谱用 1-20% EtOAc / 己烷洗脱得到标题化合物。LC-MS: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrN}$ 计算值 237.02, m/e 观察值 238.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ Rt (1.96/4min.)。

[0222] 中间体 34



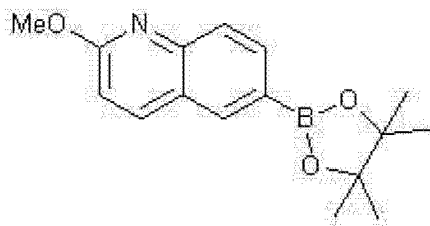
4-溴-1H-吲哚-7-甲酸。由合适的原料开始通过中间体 33 的步骤 B 的过程制备中间体 34。

中间体 35



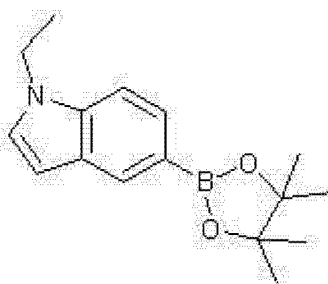
5-溴-2-环丙基苯酚。在 0°C 将 H_2SO_4 (0.23 mL, 4.31 mmol) 在水 (2 mL) 中的冰冷溶液加入到 5-溴-2-环丙基苯胺 (300 mg, 1.42 mmol) 中。搅拌反应 10 分钟, 然后滴加在 2 mL 冷水中的亚硝酸钠 (98 mg, 1.415 mmol)。在 0°C 搅拌反应 1 小时, 然后在 100°C 下加热 1 小时。用 EtOAc 萃取反应。用盐水洗涤合并的有机层, 干燥 (MgSO_4)、过滤并浓缩, 得到标题化合物, 其不用进一步纯化就可使用。LC-MS: $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}$ 计算值: 211.98, 未电离, (Rt: 1.57/4 min.)。

[0223] 中间体 36



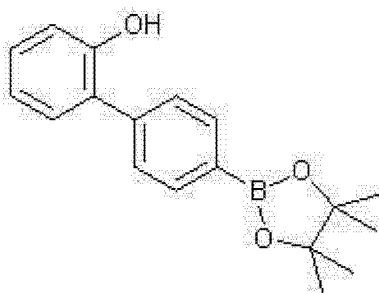
2-甲氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)喹啉。将6-溴-2-甲氧基喹啉 (400 mg, 1.68 mmol)、双(频那醇合)二硼 (482 mg, 1.90 mmol)、PdCl₂(dppf) (41 mg, 0.050 mmol) 和 NaOAc (413 mg, 5.04 mmol) 溶解在 DMF (10 mL) 中并在 90°C 加热 24 小时。浓缩反应, 用 EtOAc 稀释并过滤。浓缩滤液。通过二氧化硅色谱用 10% EtOAc/ 己烷洗脱得到标题化合物, 为白色固体。LC-MS: C₁₆H₂₀BN₂O₃ 计算值 285.15, m/e 观察值 286.2 (M + H)⁺ (Rt 2.06 min)。

[0224] 中间体 37



1-乙基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚。向 NaH (43 mg, 1.81 mmol) 在 THF (4 mL) 中的 0°C 悬浮液中加入 5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1H-吲哚 (400 mg, 1.65 mmol, Aldrich) 在 THF (4 mL) 中的溶液。在 0°C 保持反应混合物 15 分钟, 加入碘代乙烷 (0.200 mL, 2.47 mmol), 并在 50 °C 加热反应 30 min。在水和 EtOAc 之间分配混合物。用 EtOAc 萃取水层, 并用盐水洗涤合并的有机相, 干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。通过二氧化硅色谱用 1-8% EtOAc/ 己烷洗脱得到标题化合物, 为白色固体。LC-MS: C₁₆H₂₂BN₂O₂ 计算值 271.16, m/e 观察值 273.2 (M + H)⁺ (Rt 2.09 min)。

[0225] 中间体 38

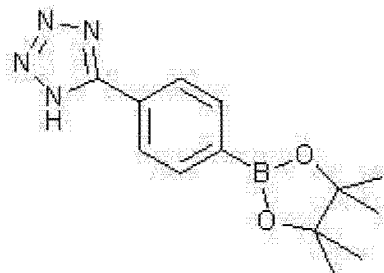


4'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)联苯-2-醇。

[0226] 步骤 A 4'-溴代联苯-2-醇。将磷酸钾 (2 M, 在水中) (5.5 mL, 10.9 mmol) 和 Pd(PPh₃)₄ (209 mg, 0.18 mmol) 加入到 1-溴-4-碘代苯 (2.05 g, 7.25 mmol) 和 2-羟基苯硼酸 (1 g, 7.25 mmol) 在二噁烷 (50 mL) 中的溶液中。在 100°C 下加热反应 1 小时。除去挥发物, 并通过二氧化硅色谱用 0-50% EtOAc/ 己烷洗脱来纯化残渣, 得到所需产物, 为浅黄色油。

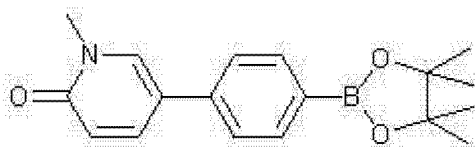
[0227] 步骤 B 4'-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)联苯-2-醇。将醋酸钾 (366 mg, 3.73 mmol) 和二氯 [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁] 钯 II DCM 加合物 (25.4 mg, 31 μ mol) 加入到 4'-溴代联苯-2-醇 (310mg, 1.24 mmol) 和双(频那醇合)二硼 (348 mg, 1.37 mmol) 在 DME (3 mL) 中的溶液中。在微波照射下在 150℃ 加热反应 10 分钟。通过硅藻土垫过滤反应混合物, 并通过二氧化硅色谱用 0-50% EtOAc/ 己烷洗脱来纯化, 得到标题化合物, 为白色固体。

[0228] 中间体 39



5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]-1H-四唑。向 4-氰基苯基)硼酸 (220 mg, 1.497 mmol) 在 DME (1.5 mL) 中的溶液中加入频那醇 (186 mg, 1.574 mmol) 和 MgSO_4 (660 mg, 5.48 mmol)。在室温下搅拌混合物 18 小时, 然后过滤, 用 DME (1mL) 漂洗。向滤液中加入叠氮化三甲基硅烷 (0.4 mL, 3.01 mmol) 和氧化二丁锡 (37 mg, 0.149 mmol)。在微波照射下在 150℃ 加热反应 15 分钟。浓缩反应混合物。通过二氧化硅色谱用 50:50 EtOAc: 己烷洗脱得到标题化合物, 为白色固体。LC-MS: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BN}_4\text{O}_2$ 计算值 272.14, m/e 273.3 观察值 $(\text{M}+\text{H})^+$ Rt (1.61/4 min.)。

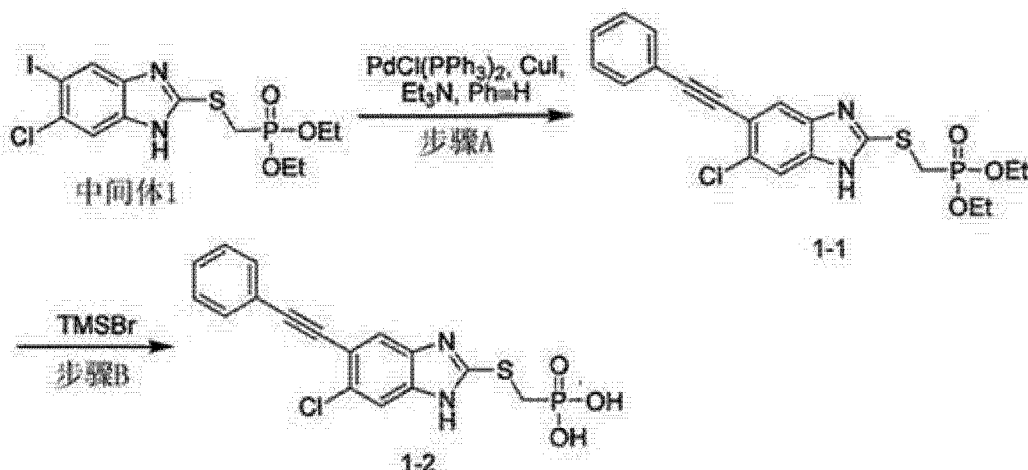
[0229] 中间体 40



1-甲基-5-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]吡啶-2(1H)-酮。向 5-溴-1-甲基吡啶-2-(1H)-酮 (250 mg, 1.330 mmol) 在二噁烷 (16 mL) 中的溶液中加入 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (100 mg, 0.087mmol)、1-4-苯二硼酸二频那醇酯 (1.23 g, 3.73mmol) 和 1 M K_2CO_3 水溶液 (4.8 mL)。在 120℃ 加热反应混合物 30 分钟, 冷却并在 EtOAc 和水之间分配。用 EtOAc 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机物, 干燥 (MgSO_4), 过滤并浓缩。通过二氧化硅色谱用 20-50% EtOAc/ 己烷洗脱得到标题化合物。LC-MS : $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BN}_2\text{O}_3$ 计算值 : 311.17 , m/e 观察值 312.5 $(\text{M}+\text{H})^+$ (Rt:1.75 / 4 min)。

[0230] 实施例 1

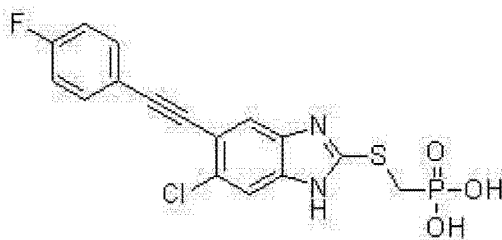
(5-氯-6-苯基乙炔基-1H-苯并咪唑-2-基)硫烷基甲基)-膦酸



步骤 A: (5-氯-6-苯基乙炔基-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-膦酸二乙酯 (1-1)。使用微波反应器将 (6-氯-5-碘-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-膦酸二乙酯 (中间体 1, 0.4 g, 1.0 mmol)、苯基乙炔 (0.26 mL, 2.0 mmol)、 $\text{PdCl}(\text{PPh}_3)_2$ (0.34 g, 0.050 mmol)、 CuI (0.018 g, 0.1 mmol)、 Et_3N (0.96 mL, 6.94 mmol) 和 10.0 mL DMF 的混合物加热到 120°C , 保持 10 分钟。HPLC 指示反应完成。用 40 mL EtOAc 稀释粗制混合物, 并用 3×40 mL H_2O 洗涤。分离有机级分, 合并, 在 MgSO_4 上干燥并在真空中浓缩, 得到油。通过 MPLC 纯化这种油, 得到标题化合物 1-1, 为透明油。

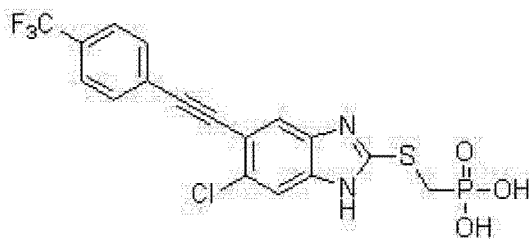
步骤 B: (5-氯-6-苯基乙炔基-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-膦酸 (1-2)。用 TMSBr (0.41 mL, 3.2 mmol) 和 2.7 mL 的 CH_2Cl_2 将化合物 1-1 搅拌 5 小时, 然后在真空中浓缩, 得到化合物 1-2, 为油。将该油重新溶解在 2-3 mL MeOH 中并再次浓缩, 然后用乙腈和 EtOAc 研磨, 得到标题化合物 1-2, 为白色粉末。熔点 $210-215^\circ\text{C}$; $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 378.77, 实测值: 379.4; $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{PS} + 1 \text{ HBr}$ 分析计算值: C, 41.81; H, 2.85; N, 6.09。实测值: C, 42.11; H, 2.66; N, 6.21。

[0231] 实施例 2



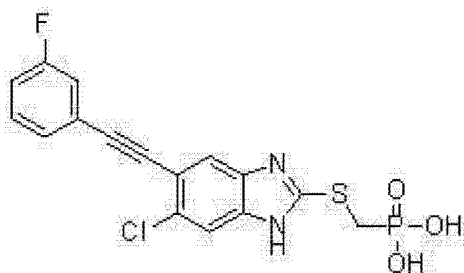
使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 2 的化合物。 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{PS}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 396.76, 实测值: 397.1。 $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClFN}_2\text{O}_3\text{PS} + 0.9 \text{ HBr}$ 的分析计算值: C, 40.92; H, 2.55; N, 5.97。实测值: C, 40.66; H, 2.30; N, 6.06。

[0232] 实施例 3



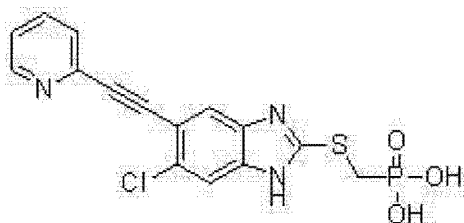
使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 3 的化合物。 $C_{17}H_{11}ClF_3N_2O_3PS$ $(M+H)^+$ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 446.77, 实测值 :447.4; $C_{17}H_{11}ClF_3N_2O_3PS + 0.6 EtOAc + 0.2 CH_3CN$ 的分析计算值 : C, 46.78; H, 3.24; N, 5.95。实测值 :C, 47.16; H, 2.88; N, 6.25。

[0233] 实施例 4



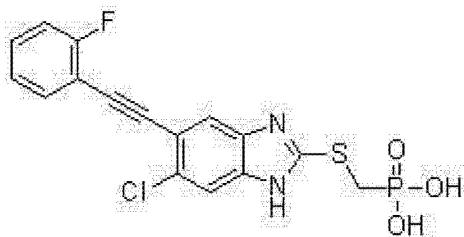
使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 4 的化合物。 $C_{16}H_{11}ClFN_2O_3PS$ $(M+H)^+$ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 396.76, 实测值 :397.1; $C_{17}H_{11}ClF_3N_2O_3PS + 0.6 EtOAc + 0.2 CH_3CN$ 的分析计算值 : C, 40.69; H, 2.77; N, 5.93。实测值 :C, 40.83; H, 3.16; N, 5.70。

[0234] 实施例 5



使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 5 的化合物。 $C_{15}H_{11}ClN_3O_3PS$ $(M+H)^+$ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 379.76, 实测值 :380.1; $C_{15}H_{11}ClN_3O_3PS + 1.8 HBr + 1.3 H_2O$ 的分析计算值 : C, 32.83; H, 2.83; N, 7.66。实测值 :C, 32.84; H, 3.18; N, 7.73。

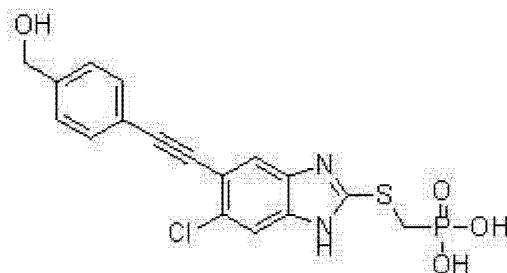
[0235] 实施例 6



使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 6 的化合物。 $C_{16}H_{11}ClFN_2O_3PS$ $(M-H)^-$ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 396.76, 实测值 :395.1; $C_{16}H_{11}ClFN_2O_3PS + 1.0 H_2O +$

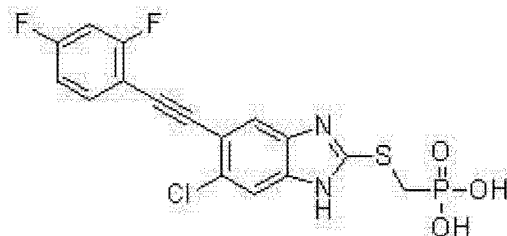
0.5 HBr + 1.0 MeOH 的分析计算值：C, 41.90; H, 3.62; N, 5.75。实测值：C, 41.48; H, 3.70; N, 5.54。

[0236] 实施例 7



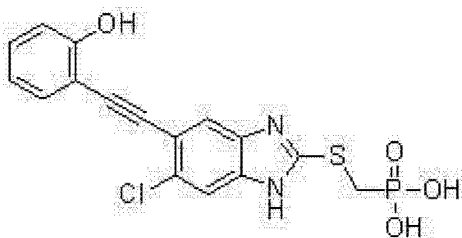
使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 7 的化合物。C₁₇H₁₄ClN₂O₄PS (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) *m/e* : 计算值 408.80, 实测值 :409.4; C₁₇H₁₄ClN₂O₄PS + 0.3 NH₄Br + 1 NH₄ 的分析计算值 :C, 44.86; H, 4.03; N, 10.15。实测值 :C, 44.66; H, 4.16; N, 9.96。

[0237] 实施例 8



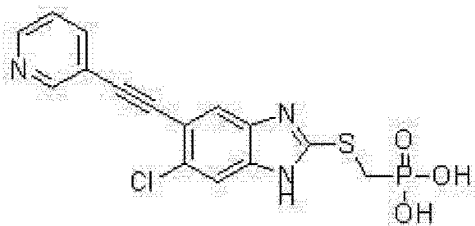
使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 8 的化合物。C₁₆H₁₀ClF₂N₂O₃PS (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) *m/e* , 计算值 414.75, 实测值 :415.1; C₁₆H₁₀ClF₂N₂O₃PS + 0.86 HBr 的分析计算值 : C, 39.68; H, 2.26; N, 5.78。实测值 :C, 39.32; H, 2.63; N, 6.02。

[0238] 实施例 9



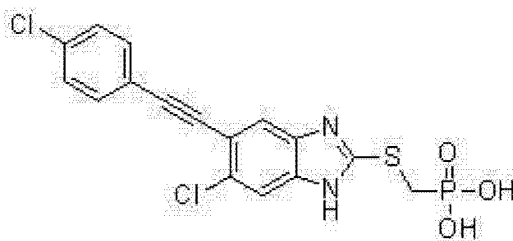
使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 9 的化合物。C₁₆H₁₂ClN₂O₄PS (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) *m/e* , 计算值 394.77, 实测值 :395.1; C₁₆H₁₂ClN₂O₄PS + 0.8 HBr + 1 H₂O 的分析计算值 : C, 40.24; H, 3.12; N, 5.87。实测值 :C, 40.34; H, 2.79; N, 5.47。

[0239] 实施例 10



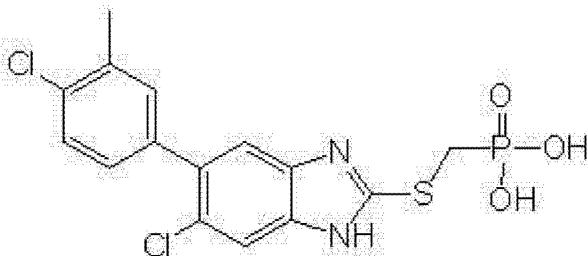
使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 10 的化合物。C₁₅H₁₁ClN₃O₃PS (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) *m/e*, 计算值 379.76, 实测值 :380.4; C₁₅H₁₁ClN₃O₃PS + 0.8 HBr + 0.2 H₂O 的分析计算值 : C, 40.21; H, 2.74; N, 9.38。实测值 :C, 40.37; H, 3.11; N, 9.17。

[0240] 实施例 11



使用合适的原料和试剂按照实施例 1 的过程制备实施例 11 的化合物。C₁₆H₁₁Cl₂N₂O₃PS (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) *m/e*, 计算值 411.96, 实测值 :413.1; C₁₆H₁₁Cl₂N₂O₃PS + 0.9 HBr + 0.5 H₂O 的分析计算值 : C, 38.82; H, 2.63; N, 5.66。实测值 :C, 38.88; H, 2.99; N, 5.36。

[0241] 实施例 12



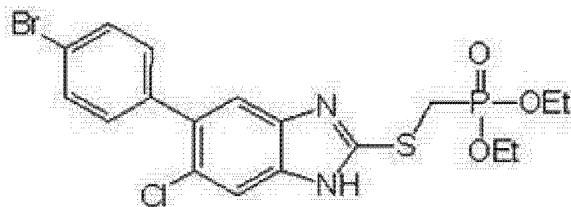
[6-氯-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸

步骤 A: [6-氯-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸二乙酯 (12-1)。向 (6-氯-5-碘-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-膦酸二乙酯 (中间体 1, 255 mg, 0.55 mmol) 在甲苯 (2 mL) 中的溶液中加入 4-氯-间-甲苯硼酸 (185 mg, 1.1 mmol)、四(三苯基磷)钼 (0) (70 mg, 0.061 mmol) 和碳酸钾 (305 mg, 2.2 mmol) 在 H₂O (1mL) 中的溶液。在密封的微波瓶中在 130℃ 加热得到的混合物 15 分钟。用饱和氯化铵水溶液猝灭反应, 在 CH₂Cl₂ 和 H₂O 之间分配, 并通过 Celite™ 垫过滤。分离有机层和水层。用 MgSO₄ 干燥有机层, 并通过旋转蒸发除去溶剂。通过使用 EtOAc: 己烷梯度最大为 9:1 的快速色谱 (SiO₂, 12 g) 纯化残渣来分离标题化合物 12-1。

[0242] 步骤 B: [6-氯-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸 (12-2)。向 [6-氯-5-(4-氯-3-甲基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸二乙酯 12-1 (140 mg, 0.29 mmol) 在 CH₂Cl₂ (0.8 mL) 和六甲基二硅氮烷 (0.8 mL) 中的溶液中加入溴代三甲基硅烷 (0.40 mL, 3.0 mmol)。在室温下搅拌过夜后, 通过旋转蒸发

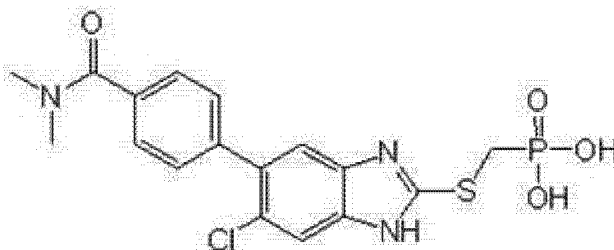
器从混合物中除去挥发物。将得到的残渣溶解在 EtOAc (2 mL) 中, 并通过 0.45 μ m 注射器过滤器过滤。蒸发滤液至干燥, 并加入无水 MeOH。通过由 MeOH 超声处理研磨混合物, 得到细白色固体的悬浮液。通过离心分离然后倾析出 MeOH 来分离固体。通过在 MeOH 中第二次研磨进一步纯化得到的固体, 然后在真空中在 40°C 干燥过夜, 得到标题化合物 12-2。 $C_{15}H_{13}Cl_2N_2O_3PS$ (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 403.23, 实测值: 403.1。分析计算值 $C_{15}H_{13}Cl_2N_2O_3PS$: C, 44.68; H, 3.25; N, 6.95。实测值: C, 44.44; H, 3.43; N, 6.68。

[0243] 实施例 13



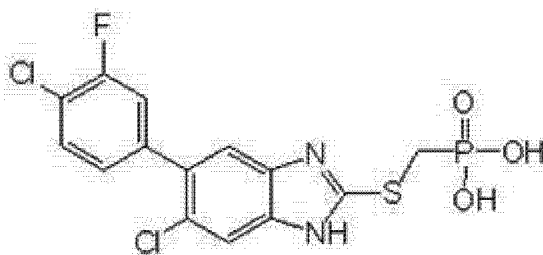
[5-(4-溴-苯基)-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸二酯。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 13 的化合物。

实施例 14



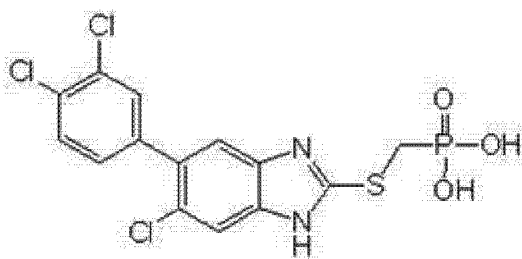
[6-氯-5-(4-二甲基氨基甲酰基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 14 的化合物。 $C_{17}H_{17}ClN_3O_4PS$ (M+H)⁺ LRMS (API-ES) m/e , 计算值 425.83, 实测值: 426.1。 $C_{17}H_{17}ClN_3O_4PS$ + 0.3 TFA 的分析计算值: C, 45.95; H, 3.79; N, 9.13。实测值: C, 46.04; H, 3.42; N, 8.84。

[0244] 实施例 15



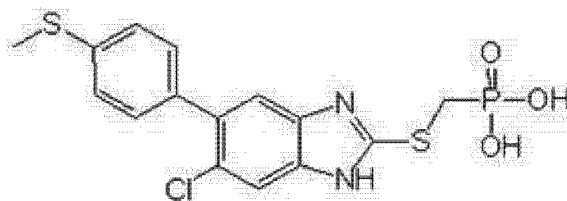
[6-氯-5-(4-氯-3-氟-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 15 的化合物。 $C_{14}H_{10}Cl_2FN_2O_3PS$ (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值: 407.19, 实测值: 407.4。 $C_{14}H_{10}Cl_2FN_2O_3PS$ 的分析计算值: C, 41.30; H, 2.48; N, 6.88。实测值: C, 42.20; H, 3.32; N, 6.42。

[0245] 实施例 16



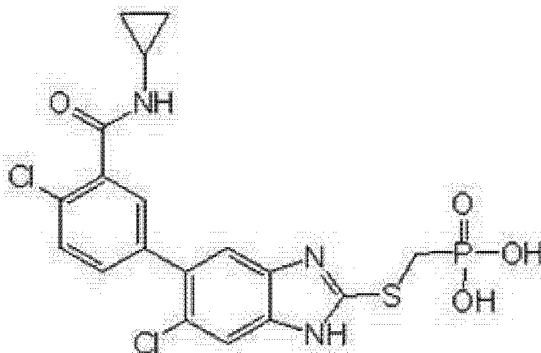
[6-氯-5-(3,4-二氯-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 16 的化合物。 $C_{14}H_{10}Cl_3N_2O_3PS$ $(M+H)^+$ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 423.64, 实测值: 425.1。 $C_{14}H_{10}Cl_3N_2O_3PS + 0.3 H_2O$ 的分析计算值: C, 39.19; H, 2.49; N, 6.53。实测值: C, 39.22; H, 2.60; N, 6.46。

[0246] 实施例 17



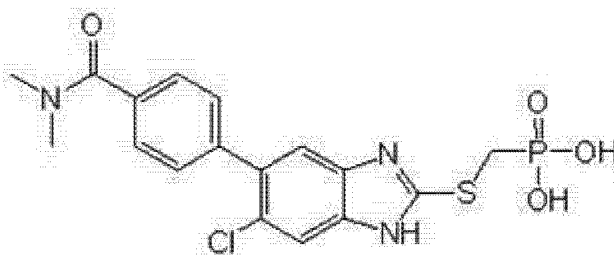
[6-氯-5-(4-甲基硫烷基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 17 的化合物。 $C_{15}H_{14}ClFN_2O_3PS_2$ $(M+H)^+$ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值: 400.85, 实测值: 401.1。 $C_{15}H_{14}ClFN_2O_3PS_2$ 的分析计算值: C, 44.95; H, 3.52; N, 6.99。实测值: C, 44.63; H, 3.47; N, 6.81。

[0247] 实施例 18



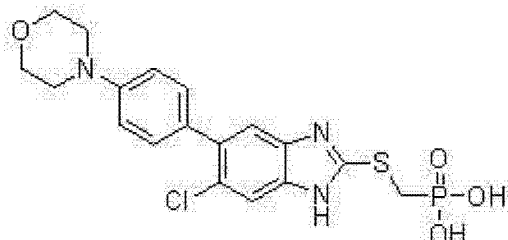
[6-氯-5-(4-氯-3-环丙基氨基甲基-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 18 的化合物。 $C_{18}H_{16}Cl_2N_3O_4PS$ $(M+H)^+$ 的 LRMS (API-ES), 计算值: 472.29, 实测值: 472.4。 $C_{18}H_{16}Cl_2N_3O_4PS$ 的分析计算值: C, 44.92; H, 3.56; N, 8.73。实测值: C, 44.91; H, 3.41; N, 8.47。

[0248] 实施例 19



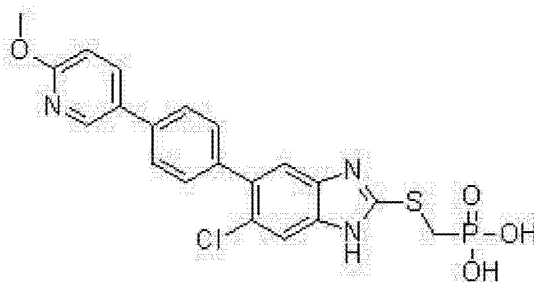
[6-氯-5-(4-二甲基氨基甲酰-苯基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 19 的化合物。 $C_{17}H_{17}ClN_3O_4PS$ (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值: 425.83, 实测值: 426.1。 $C_{17}H_{17}ClN_3O_4PS + 0.3$ TFA 的分析计算值: C, 45.95; H, 3.79; N, 9.13。实测值: C, 46.04; H, 3.42; N, 8.84。

[0249] 实施例 20



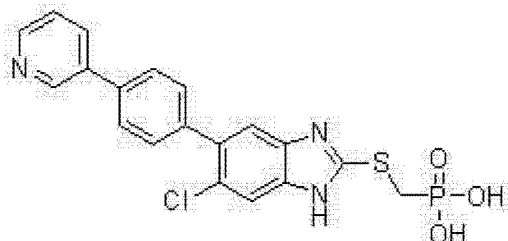
(5-氯-6-(4-吗啉代苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫基)甲基膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 20 的化合物。 $C_{18}H_{19}ClN_3O_4PS$ (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值: 439.05, 实测值: 440.4。 $C_{18}H_{19}ClN_3O_4PS + 2.7$ HBr + 1.2 MeOH 的分析计算值: C, 33.10; H, 3.83; N, 6.03。实测值: C, 33.41; H, 4.21; N, 5.94。

[0250] 实施例 21



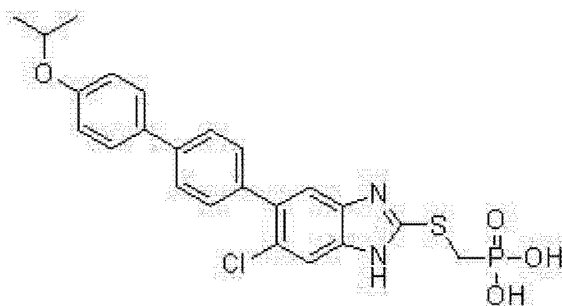
(5-氯-6-(4-(6-甲氧基吡啶-3-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫基)甲基膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 21 的化合物。 $C_{20}H_{17}ClN_3O_4PS$ (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值: 461.86, 实测值: 462.4。 $C_{20}H_{17}ClN_3O_4PS + 0.3$ NH₃ + 2.5 H₂O 的分析计算值: C, 46.61; H, 4.60; N, 9.51。实测值: C, 46.88; H, 4.60; N, 9.77。

[0251] 实施例 22



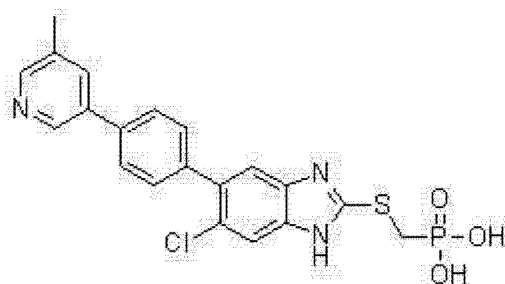
(5-氯-6-(4-(吡啶-3-基)苯基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫基)甲基-膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 22 的化合物。 $C_{19}H_{15}ClN_3O_3PS$ (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值: 431.83, 实测值: 432.4。 $C_{19}H_{15}ClN_3O_3PS + 3$ HCl + 1 H₂O 的分析计算值: C, 40.81; H, 3.60; N, 7.51。实测值: C, 40.96; H, 3.98; N, 7.76。

[0252] 实施例 23



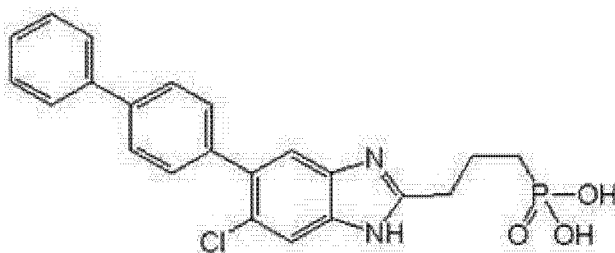
(5-氯-6-(4'-异丙氧基-联苯-4-基)-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫基)甲基膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 23 的化合物。 $C_{23}H_{22}ClN_2O_4PS$ ($M+H$)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值: 488.92, 实测值: 489.4。 $C_{23}H_{22}ClN_2O_4PS + 0.2 HBr$ 的分析计算值: C, 54.69; H, 4.43; N, 5.55。实测值: C, 54.83; H, 4.25; N, 5.41。

[0253] 实施例 24



(5-氯-6-[4-(5-甲基-吡啶-3-基)-苯基]-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫基)甲基膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 24 的化合物。 $C_{20}H_{17}ClN_3O_3PS$ ($M+H$)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值: 445.86, 实测值: 446.6。 $C_{20}H_{17}ClN_3O_3PS + 1.7 HCl + 1.5 H_2O$ 的分析计算值: C, 44.91; H, 4.09; N, 7.86。实测值: C, 44.98; H, 4.44; N, 8.06。

[0254] 实施例 25



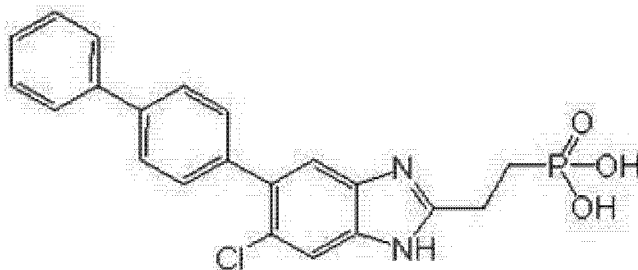
[3-(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丙基]-膦酸

步骤 A: [3-(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丙基]-膦酸二乙酯 (25-1)。向中间体 5 (126 mg, 0.61 mmol) 在 10 mL DMSO 中的溶液中加入 6-氯-[1,1';4',1'']四苯基-3,4-二胺 (180 mg, 0.61 mmol) 以及 $FeCl_3 \cdot SiO_2$ (1.24 g, 1.5 mmol)。在 100°C 搅拌反应混合物 18 小时, 然后冷却到室温并用 EtOAc (50 mL) 稀释。通过 Celite™ 垫过滤反应混合物, 然后用 3-50 mL 份饱和氯化铵水溶液洗涤。在 $MgSO_4$ 上干燥合并的有机层, 过滤并在真空中浓缩。在 ISCO (EtOAc/MeOH = 9/1) 上纯化得到的物质, 得到化合物 25-1, 为褐色油。

[0255] 步骤 B: [3-(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-丙基]-膦酸 (25-2)。

向化合物 25-1 (196 mg, 0.41 mmol) 在 8 mL CH_2Cl_2 中的溶液中加入六甲基二硅氮烷 (2 mL), 然后加入溴代三甲基硅烷 (0.54 mL, 4.1 mmol)。在环境温度下搅拌反应 18 小时。在真空中除去有机溶剂, 然后加入 H_2O (2 mL)。超声处理粗产物, 并产生灰色粉末。通过真空过滤收集产物, 并用 H_2O 洗涤三次和用 MeOH 洗涤二次。在真空中干燥产物, 得到标题化合物 25-2, 为灰色固体。

[0256] 实施例 26



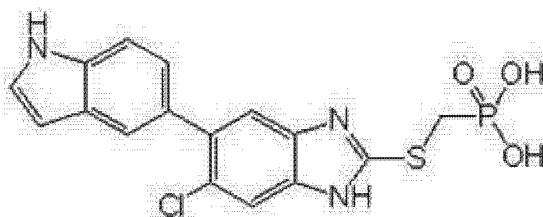
[2-(联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-膦酸

步骤 A: [2-(联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-膦酸二乙酯 (26-1)。在微波反应器小瓶中, 使 4-联苯基硼酸 (93 mg, 0.47 mmol)、 Cs_2CO_3 (352 mg, 1.1 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (43 mg, 0.036 mmol) 和中间体 2 (160 mg, 0.36 mmol) 悬浮在 2 mL DME、1 mL EtOH、0.6 mL H_2O 和 0.2 mL 甲苯中, 并在微波反应器中加热到 130°C , 保持 15 分钟。用 EtOAc (150 mL) 稀释得到的深色溶液, 并用 15 mL 份饱和 NH_4Cl 水溶液三次。在 MgSO_4 上干燥合并的有机层, 过滤并在真空中浓缩。在 ISCO (EtOAc/MeOH = 9/1) 上纯化得到的粗产物, 得到标题化合物 26-1, 为黄色固体。

[0257] 步骤 B: [2-(联苯基-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-乙基]-膦酸 (26-2)。

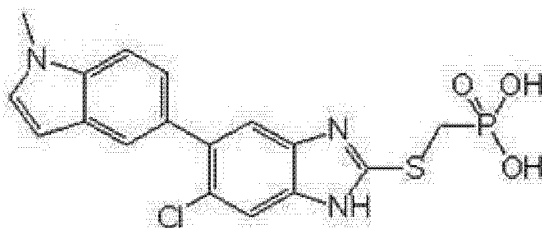
向 26-1 (50 mg, 0.11 mmol) 在 2 mL CH_2Cl_2 中的溶液中加入六甲基二硅氮烷 (1 mL), 然后加入溴代三甲基硅烷 (0.14 mL, 1.1 mmol)。在环境温度下搅拌反应 18 小时。在真空中除去有机溶剂, 然后加入 H_2O (2 mL)。在真空中除去溶剂, 并在 1 mL DMSO 中吸收得到的残渣, 用 20 分钟通过制备型 HPLC 纯化, 该制备型 HPLC 使用包含 0.05% 三氟乙酸的梯度为 30-80% 的 CH_3CN 。合并纯级分并冻干, 得到标题化合物 26-2。

[0258] 实施例 27



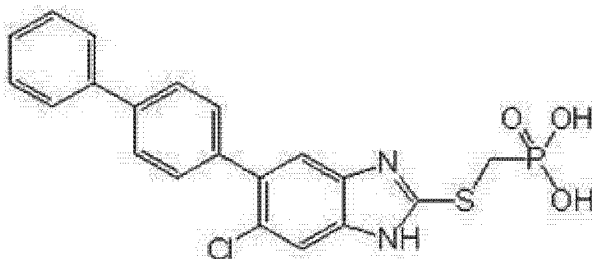
使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 27 的化合物。LC-MS: m/e 394 ($\text{M} + \text{H}$)⁺, $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{ClSP} + 1.0 \text{ H}_2\text{O}$ 的分析计算值: C, 46.67; H, 3.67; N, 10.20。实测值: C, 46.57; H, 3.70; 10.43。

[0259] 实施例 28



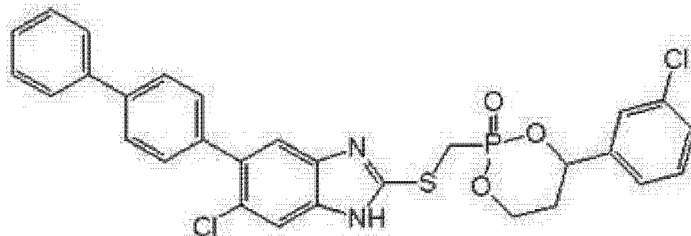
使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 28 的化合物。LC-MS: m/e 408 ($M + H$)⁺。C₁₇H₁₅N₃O₃ClSP + 0.3 TFA + 0.5 H₂O 的分析计算值 :C, 46.87; H, 3.64; N, 9.32。实测值 :C, 46.80; H, 3.88; N, 9.25。

[0260] 实施例 29



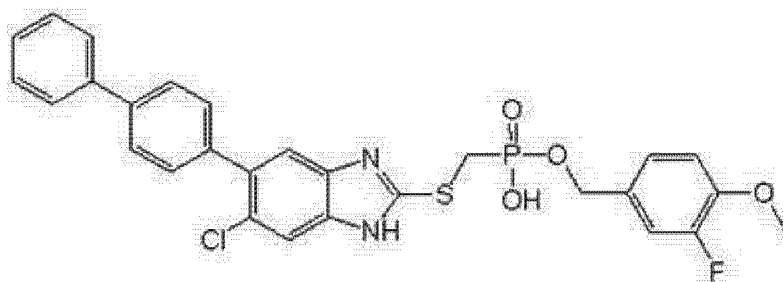
[2-(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基)-甲基]-膦酸。使用合适的原料和试剂按照实施例 12 的过程制备实施例 29 的化合物。LC-MS: m/e 431 ($M + H$)⁺。C₂₀H₁₆N₂O₃SP + 0.4 NH₄Br + 0.3 CH₃CN 的分析计算值 : C, 51.30; H, 3.87; N, 7.84。实测值 :C, 51.26; H, 4.25; N, 7.56。

实施例 30



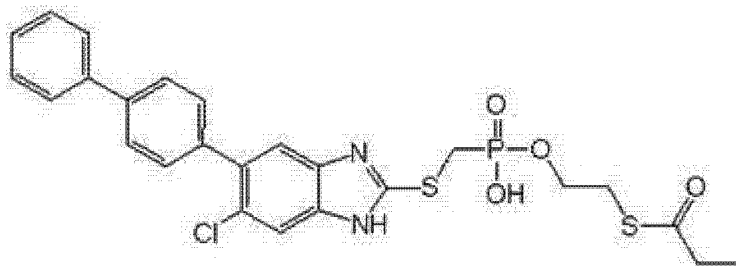
5-联苯-4-基-6-氯-2-[4-(3-氯-苯基)-2-氧代-2λ⁵*-[1,3,2]-二氧杂phosphinan-2-基硫烷基甲基]-1H-苯并咪唑。将 2-(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-膦酸 (实施例 29) 在亚硫酸氯 (5 mL) 中的悬浮液加热到回流。45 分钟后,通过旋转蒸发来蒸发得到的悬浮液。向残渣中加入甲苯 (5 mL) 并通过旋转蒸发快速除去。用 DCM (2.5 mL) 稀释得到的残渣,冷却到 0℃,然后用 (S)-1-(3-氯-苯基)-丙烷-1,3-二醇 (115 mg, 0.62 mmol) 在 DCM (1 mL) 中的溶液处理。然后加入二异丙基乙胺 (0.31 mL, 1.9 mmol)。2 小时后,用饱和氯化铵水溶液猝灭反应,并用 EtOAc 萃取二次。用盐水洗涤 EtOAc 萃取物并用 MgSO₄ 干燥。在旋转蒸发合并的 EtOAc 萃取物后,通过快速色谱法纯化得到的残渣,快速色谱采用 DCM 中 EtOAc 含量最大为 65 % 的洗脱剂梯度,分离标题化合物。C₂₉H₂₃Cl₂N₂O₃PS ($M+H$)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 :581.46。实测值 :583.6。C₂₉H₂₃Cl₂N₂O₃PS + 1 H₂O + 0.5 MeOH 的分析计算值 : C, 57.57; H, 4.42; N, 4.55。实测值 :C, 57.68; H, 4.24; N, 4.42。

[0261] 实施例 31



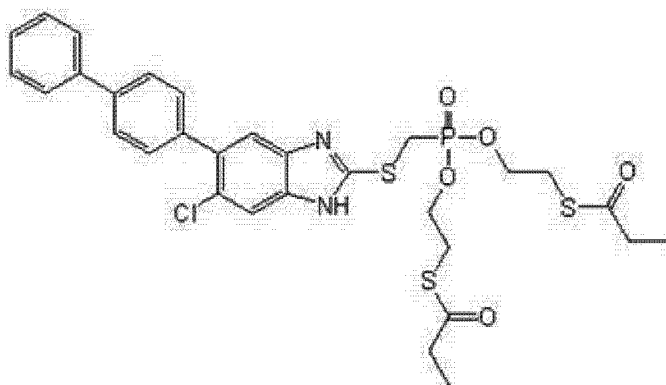
(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-膦酸单-(3-氟-4-甲氧基-苄基)酯。将 2-(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-膦酸(实施例 29, 730 mg, 1.7 mmol) 在亚硫酸氯(15 mL) 中的悬浮液加热到回流。15 分钟后, 通过旋转蒸发除去挥发物。用二氯甲烷(11 mL) 稀释得到的残渣, 并冷却悬浮液到 0℃。加入(3-氟-4-甲氧基-苄基)-甲醇(3.2 g, 20 mmol) 在二氯甲烷(2 mL) 中的溶液, 然后加入二异丙基乙胺(2.2 g, 17 mmol)。在室温下搅拌 15 小时后, 通过旋转蒸发除去挥发物。在 EtOAc 和饱和氯化铵水溶液之间分配得到的残渣。分离 EtOAc 层, 用盐水洗涤, 用 MgSO₄ 干燥并浓缩。通过使用 0.05 % TFA 和 ACN 水溶液的制备型 HPLC 纯化得到的残渣来分离标题化合物。C₂₈H₂₃ClFN₂O₄PS (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) *m/e*, 计算值: 568.99。实测值: 569.6。C₂₈H₂₃ClFN₂O₄PS + 0.1 CF₃CO₂H: C, 58.36; H, 4.01; N, 4.83。实测值: C, 58.23; H, 3.85; N, 4.80。

[0262] 实施例 32



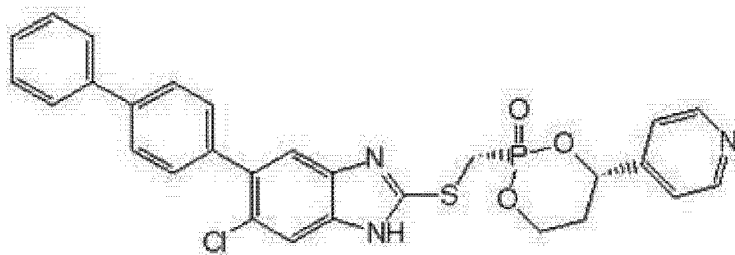
硫代丙酸 S-[2-[(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-羟基-膦酰氧基]-乙基]酯。将 2-(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-膦酸(实施例 29, 730 mg, 1.7 mmol) 在亚硫酸氯(2 mL) 中的悬浮液加热到回流, 保持 10 分钟。通过旋转蒸发除去挥发物。向残渣中加入甲苯(2 × 3 mL) 并通过旋转蒸发快速除去。用 DCM 稀释得到的残渣并将溶液冷却到 0℃。向该溶液中加入硫代丙酸 S-(2-羟基-乙基)酯(210 mg, 1.6 mmol) 在 DCM(1 mL) 中的溶液, 然后加入二异丙基乙胺(0.40 mL, 2.4 mmol)。在室温下搅拌反应物过夜, 然后用 AcOH(0.21 mL) 猝灭, 并在 CH₂Cl₂ 和盐水之间分配。用 MgSO₄ 干燥有机层, 并通过旋转蒸发除去挥发物。通过快速色谱(SiO₂, 4 g) 纯化得到的残渣, 快速色谱使用 1% AcOH/ 10% MeOH/ 89 % DCM 的洗脱剂来部分地分离标题化合物。通过快速色谱使用 0.05 % TFA 和 ACN 的制备型 HPLC 进一步纯化物质来分离标题化合物, 为白色固体。C₂₅H₂₄ClN₂O₄PS₂ (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) *m/e*, 计算值: 547.03。实测值: 547.4。C₂₅H₂₄ClN₂O₄PS₂ 的分析计算值: C, 54.89; H, 4.42; N, 5.12。实测值: C, 54.51; H, 4.23; N, 4.96。

[0263] 实施例 33



硫代丙酸 S-[2-[(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-(2-丙酰硫烷基-乙氧基)-磷酸氧基]-乙基}酯。在室温向 2-(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-磷酸 (实施例 29, 206 mg, 0.48 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中的悬浮液中加入 2 滴 DMF, 然后加入草酰氯 (0.42 mL, 4.8 mmol)。将悬浮液加热到回流, 保持 20 分钟, 然后冷却到室温。通过旋转蒸发除去挥发物。用甲苯 (2 × 3 mL) 处理得到的残渣, 并再次通过旋转蒸发除去挥发物。将得到的残渣悬浮在 DCM 中并冷却到 0℃。向该溶液中缓慢加入硫代丙酸 S-(2-羟基-乙基)酯 (350 mg, 2.6 mmol) 在 DCM (2 mL) 中的溶液, 然后加入二异丙基乙胺 (0.62 mL, 3.8 mmol)。搅拌 1 小时后, 除去挥发物, 并在 EtOAc 和盐水之间分配得到的残渣。分离 EtOAc 层, 用 MgSO₄ 干燥, 并除去挥发物。通过使用经快速色谱法 (SiO₂, 4 g) 用最大为 1:1 EtOAc: 己烷的梯度洗脱纯化得到的残渣来分离标题化合物。C₃₀H₃₂ClN₂O₅PS₃ (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) *m/e*, 计算值: 663.22。实测值: 663.6。C₃₀H₃₂ClN₂O₅PS₃ 的分析计算值: C, 54.33; H, 4.86; N, 4.22。

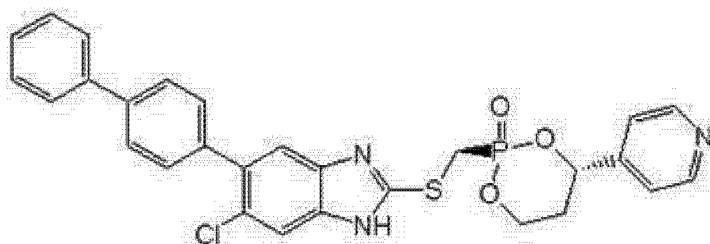
[0264] 实施例 34



5-联苯-4-基-6-氯-2-(顺{5[1-基-(4-吡啶基)]}-1-磷酰基-2,6-二氧代phosphinan-2基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑。向 (5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-磷酸 (实施例 29, 207 mg, 0.48 mmol) 在 1,2-二氯乙烷 (5 mL) 中的悬浮液中加入 DMF (2 滴), 然后缓慢加入草酰氯 (0.42 mL, 4.8 mmol)。回流 1 小时后, 再加入草酰氯 (0.21 mL, 2.4 mmol)。再使混合物回流 10 分钟, 然后通过旋转蒸发除去挥发物。用甲苯 (2 × 3 mL) 稀释得到的残渣二次, 然后蒸发。用 DCM (5 mL) 稀释得到的残渣并冷却到 0℃。向该混合物中加入 (S)-1-吡啶-4-基-丙烷-1,3-二醇 (390 mg, 2.5 mmol), 然后滴加二异丙基乙胺 (0.63 mL, 3.8 mmol)。随着冰浴逐渐融化, 搅拌混合物过夜。通过旋转蒸发除去挥发物, 并在 EtOAc 和盐水之间分配得到的残渣。通过硅藻土过滤混合物, 并再次分配。分离 EtOAc 层, 用 MgSO₄ 干燥, 并除去挥发物。通过使用在 DCM 中的 12% 异丙醇洗脱的快速色谱法纯化得到的混合物, 洗脱标题化合物, 为顺/反异构体的混合物。通过制备型 HPLC (洗脱剂: 20 mL 碳酸氢铵水溶液, ACN) 分离标题化合物。C₂₈H₂₃ClN₃O₃PS

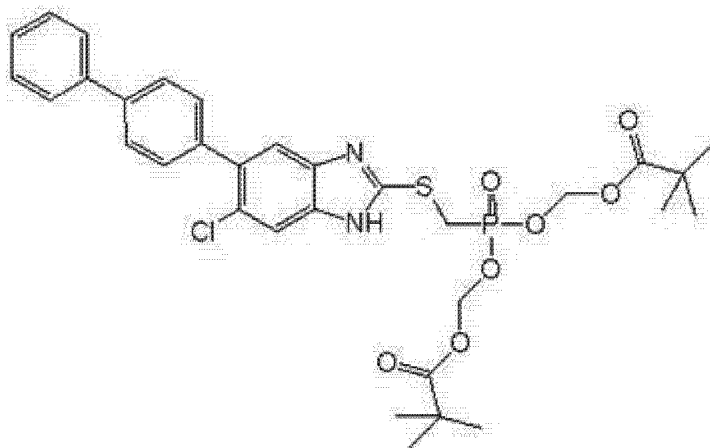
(M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 :548.00。实测值 :548.4。C₂₈H₂₃ClN₃O₃PS + 1 H₂O + 0.4 CF₃CO₂H 的分析计算值 : C, 56.56; H, 4.19; N, 6.87。实测值 :C, 56.41; H, 4.40; N, 6.53。

[0265] 实施例 35



5-联苯-4-基-6-氯-2-(反{5[1-基-(4-吡啶基)]}-1-磷酰基-2,6-二氧代phosphinan-2-基甲基硫烷基)-1H-苯并咪唑。按照实施例 34 的过程制备标题化合物,并通过制备型 HPLC 分离,为反式异构体,以及实施例 34 的顺式异构体。C₂₈H₂₃ClN₃O₃PS (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 :548.00。实测值 :548.4。C₂₈H₂₃ClN₃O₃PS + 1 H₂O + 0.6 CF₃CO₂H : C, 55.28; H, 4.07; N, 6.62。实测值 :C, 55.21; H, 4.05; N, 6.44。

[0266] 实施例 36



2,2-二甲基-丙酸[5-联苯-4-基-6-氯-1-(2,2-二甲基丙酰基-氧基甲基)-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基]-(2,2-二甲基-丙酰基-氧基甲氧基)-磷酰氧基甲基酯。将(5-联苯-4-基-6-氯-1H-苯并咪唑-2-基硫烷基甲基)-磷酸(实施例 29, 0.15 g, 0.35 mmol)、特戊酸碘代甲酯(0.25 g, 1.04 mmol)、iPr₂EtN (0.29 mL, 1.74 mmol) 和 1.75 mL 乙腈的悬浮液搅拌 3 天。3 天后,蒸发反应溶液,并通过 MPLC 纯化残渣,得到标题化合物。熔点 210-215 °C; C₃₈H₄₆ClN₂O₉PS (M+H)⁺ 的 LRMS (API-ES) m/e , 计算值 :773.27。实测值 :773.6; C₃₈H₄₆ClN₂O₉PS 的分析计算值 : C, 59.02; H, 6.00; N, 3.62。实测值 :C, 59.13; H, 6.18; N, 3.65。

[0267] 生物学实施例 1

AMPKSAMSF (体外 AMPK 激活分析)

由杆状病毒表达系统获得重组人 AMPK 复合物 1 (包含 $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$)。按照生产商指示在草地贪夜蛾(*spodoptera frugiperda*)21 细胞中用 Baculogold 杆状病毒 DNA (Pharmingen) 共转染 AMPK/pBacPak9 克隆而产生重组病毒。在包含 10% 血清的 Grace 培养基中进行每一轮病毒扩增,进行 5 天。经过三轮扩增的病毒用于全部蛋白质产生过程。

为了表达 AMPK 复合物,通过由含血清的储备液连续稀释到 SF900II 培养基中并在振荡器烧瓶中以 90rpm 保持在 27°C,使 *sf21* 细胞适应无血清培养基 (SF900 II, Invitrogen)。在无血清条件下在 *sf21* 细胞中通过三次感染产生重组 AMPK 酶复合物,每一个亚基一个重组病毒。以~5 的感染复数在对数生长期感染细胞, 1×10^6 个细胞 /ml。在用病毒感染 72 小时后,通过在 $10000 \times g$ 下离心 15 分钟来收获细胞。将来自 2 升培养物的昆虫细胞粒重悬浮在 50 ml 裂解缓冲液 (20 mM Tris-HCl, 50 mM NaCl, 50 mM NaF, 30 mM Na PPi, 0.25 M 蔗糖, 10 mM ZnCl₂, 2 mM DTT, 0.4 mg/ml 洋地黄皂苷) 并在干冰乙醇浴中进行二次冻-融裂解循环。通过在 $10000 \times g$ 下离心除去不溶物质,并用聚乙二醇 (PEG) 对上清液分级。在 2.5% 和 6% PEG 之间沉淀的蛋白质级分用于使用 Blue-Sepharose 步骤的进一步纯化 (Zhou 等 *J. Clin. Invest.* 108, 1167-1174, 2001)。

[0268] 总的体外 AMPK 激活分析体积为 50 μ l,在 96 孔板中。反应混合物在缓冲液 (20 mM HEPES, pH7.0, 5 mM MgCl₂, 0.01% Brij35) 中包含 100 μ M ATP (0.5 μ Ci ³³P-ATP/反应) 和 50 μ M SAMS (HMRSAMSGHLVKRR)。通过添加酶启动反应。在 30°C 温育 30 分钟后,通过加入 80 μ l 1% H₃PO₄ 停止反应。将等分试样 (100 μ l) 转移到 96-孔 MultiScreen 板 (MAPHNOB50; MilliporeCorp., Bedford, Massachusetts, USA) 中。用 1% H₃PO₄ 洗涤板三次,然后在 Top-count 中检测。从每个孔中减去基础活性(没有激活剂的反应)的每分钟计数,数据表示为最大 AMP 激活百分数,然后是 EC₅₀ 计算。选定化合物的最大 AMP 激活百分数提供在下面的表中。

[0269] 本发明的化合物具有大于 50% 的人 AMPK 复合物 1 (包含 $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$) 的最大 AMP 激活,和小于 10 微摩尔的 EC₅₀ 值。

[0270] 使用重组人 AMPK 复合物 1 (包含 $\alpha 1 \beta 1 \gamma 1$) 在体外 AMPK 激活分析中测试实施例 1-36 的化合物,发现具有小于 10 微摩尔的 EC₅₀ 值和大于 60% 的最大 AMP 激活。发现本发明的优选化合物在使用重组人 AMPK 复合物 1 的体外 AMPK 激活分析中具有小于 0.1 微摩尔的 EC₅₀ 值。

[0271] 选定化合物的最大 AMP 激活

实施例编号	人 AMPK 复合物 1 的 最大 AMP 激活百分数	EC ₅₀ (nM)
8	249	184
22	132	82
27	228	233
28	166	58
29	276	137

生物学实施例 2

db/+ 小鼠中 AMPK 激活剂引起的脂肪酸合成(FAS)抑制:

为了确定 AMPK 激活剂对肝脏中脂肪酸合成(FAS)的影响,按 Sakurai T, Miyazawa S, Shindo Y, and T. Hashimoto (*Biochim Biophys Acta.* 1974 Sep 19;360 (3):275-88) 所述,测定预先口服的化合物对掺入肝甘油三酯的 ³H 数量的影响。简单地说,在时间 = -8

h 时,使小鼠 (db/+, Jackson Laboratory, Maine) 口服 AMPK 激活剂。然后在时间 = -1 h 时,为小鼠注射包含 0.2 mCi ^3H 的 0.5ml 0.15 M NaCl 水溶液 /100 g 体重。在时间 0 时,通过颈脱位法处死小鼠,并收获肝脏用于 FAS 分析。为了分析肝脏的 FAS,在 4 M KOH / 50% 乙醇溶液中在 90°C 加热肝脏样品 5 小时。然后用己烷提取肝脏的碱性水解产物并使用 10 M H_2SO_4 酸化到 pH <2。然后用另外的己烷由酸化的水解产物提取肝脏的脂肪酸,用暖空气流干燥,然后重新悬浮在闪烁液中,并在 β 计数器上计数。根据掺入肝甘油三酯内的 ^3H 数量计算每克肝脏的合成脂肪酸数量。用 AMPK 激活剂处理的小鼠中合成的 ^3H 放射性元素标记脂肪酸的数量大大小于对照小鼠中合成的 ^3H 放射性元素标记脂肪酸的数量。

[0272] 生物学实施例 3

在小鼠中利用 AMPK 激活剂治疗的体内研究 (葡萄糖耐量试验):

用有效剂量的 AMPK 激活的蛋白激酶激活剂同时处理 DIO 小鼠。

[0273] 材料和方法: 使用雄性 C57BL/6NT 小鼠 (Taconic, 在给药开始时 16-18 周龄)。随意给予小鼠水和高脂肪饮食 D12492 (Research Diet Inc.)。在 1 周的隔离和适应期间,将它们保持在动物室内,动物室保持在 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 温度, $55 \pm 15\%$ 相对湿度和 12 小时亮-暗循环 (7:00-19:00)。然后通过上午 9 点和下午 5 点每天二次口服填喂给予动物载体 (5ml/kg 0.5% 甲基纤维素的蒸馏水溶液)。9 天后,观察到稳定的体重。接下来的那天 (天数 -1),使小鼠禁食 4 小时,并从尾部取血测定葡萄糖和胰岛素水平。根据血浆葡萄糖、胰岛素水平和体重将动物分组 (n=8)。在开始给予化合物前,在第 0 天记录体重和料斗中的食物。一组被口服给予载体,而第二组以 30 mg/kg (5 ml/kg) 的剂量每天二次通过填喂给予本发明的 AMPK 激活的蛋白激酶激活剂,持续 12 天。每隔一天测量体重和摄食量。在第 5 天时,在早晨给药后使动物禁食 4 小时以测量血浆葡萄糖和胰岛素水平。在第 12 天时,测量体重和摄食量,动物接受它们最后的早晨剂量。再次使小鼠禁食 4 小时,在设定时间点 ($t = 0 \text{ min}$) 收集血液,然后口服右旋糖进行激发 (2 g/kg)。由右旋糖激发后的 20 和 90 分钟时取得的尾部血测定血浆葡萄糖和胰岛素水平。使用从 $t = 0$ 到 $t = 90 \text{ min}$ 的血浆葡萄糖和胰岛素波动曲线进行积分得到每次处理的曲线下面积 (AUC)。由针对用 D7012 饲喂的 C57BL/6NT 小鼠进行标准化的 AUC 数据产生每次处理的抑制百分比数值。在 0.1-100 mg/kg 范围内的口服剂量后,本发明的优选化合物显著降低了口服葡萄糖耐量试验期间第 12 天的葡萄糖和 / 或胰岛素 AUC。

[0274] 生物学实施例 4

饮食诱导肥胖 (DIO) 小鼠中的急性摄食研究: 通用过程

在这些研究中使用成年 DIO 小鼠。在适应饲养场条件 (控制的湿度和温度, 24 小时中有 12 小时照明) 至少 2 天后,从啮齿动物笼子里取出食物 (D12492 (Research Diet Inc.))。在将已知数量的食物送到笼之前口服、腹膜内、皮下或静脉内给予本发明的 AMPK 激活剂或载体。在定量给药和提供食物之间的最佳间隔基于当化合物的脑浓度最高时的化合物的半衰期。在几个间隔时测量吃剩的食物。在每个时间间隔内,计算摄食量,以每克体重所吃食物的克数表示,并比较 AMPK 激活剂的食欲抑制效应与载体的效应。用 AMPK 激活剂处理的小鼠的摄食量明显少于对照小鼠的摄食量。

[0275] 生物学实施例 5

饮食诱导肥胖 (DIO) 小鼠中的慢性体重减轻研究: 通用过程

在这些研究中使用成年 DIO 小鼠。在断奶时或刚刚断奶后,大鼠或小鼠由于过量获得包含比对照饮食中比例高的脂肪和蔗糖的饮食而变得肥胖。用于诱导肥胖的饮食为 Research Diets D12451 食品 (45% 脂肪)。啮齿动物吞食食品,直到它们明显更重并具有比对照饮食大鼠更高比例的体脂,通常是 9 周。啮齿动物接受本发明的 AMPK 激活剂的注射剂(1-4 次/天)或连续输注,或者口服、腹膜内、皮下或静脉内的载体。每天或更频繁地测量摄食量和体重。在每个时间间隔内,计算摄食量,以每克体重所吃食物的克数表示,并比较本发明的 AMPK 激活剂的食欲抑制和重量减轻效应与载体的效应。用 AMPK 激活剂处理的小鼠的重量减轻明显大于对照小鼠的体重减轻。

[0276] 尽管参考某些具体的实施方案描述和说明了本发明,但本领域那些技术人员能认识到,只要不脱离本发明的精神和范围,可在其中作出各种变化、改进和代替。例如,对于上面所指的本发明化合物的任何指示,由于正被治疗的哺乳动物的响应性的差异,除本文中上述具体剂量外的有效剂量也适用。同样,观察到的具体药理学反应可根据和取决于所选的具体活性化合物或是否存在本发明的药物载体以及制剂类型和所用给药方式而变化,这种预期的结果变化或差异也根据本发明的目的和实践而被考虑。因此,本发明旨在由所附的权利要求的范围来限定,并且这些权利要求在合理范围内尽可能宽地被解释。