



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106660976 B

(45)授权公告日 2019.11.26

(21)申请号 201580040087.8

(22)申请日 2015.05.28

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 106660976 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(30)优先权数据
14170449.4 2014.05.28 EP (续)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2017.01.23

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/EP2015/061915 2015.05.28

(87)PCT国际申请的公布数据
W02015/181337 EN 2015.12.03

(73)专利权人 伯尔尼大学
地址 瑞士伯尔尼

(72)发明人 让-路易·雷蒙 西蒙·尼科卢西
于尔格·格特施

(74)专利代理机构 北京柏杉松知识产权代理事
务所(普通合伙) 11413
代理人 王春伟 刘继富

(51)Int.Cl.
C07D 277/54(2006.01) (续)

(56)对比文件
CN 1882555 A,2006.12.20,说明书第1-2
页,第40-78页实例1-3、17、28、39、54、68、106、

119、128、133、139、142-145、148、153.
WO 2007/059195 A1,2007.05.24,说明书第
49-53页表3.

WO 2005/016277 A2,2005.02.24,说明书第
1页,第93-94页.

WO 2011/135303 A2,2011.11.03,说明书第
25-53页.

Weiqiang Lu et al..HL005-A new
selective PPAR γ antagonist specifically
inhibits the proliferation of MCF-7.
《Journal of Steroid Biochemistry &
Molecular Biology》.2011,第124卷第112-120
页.

Rosaria Ottana et al..5-Arylidene-2-
imino-4-thiazolidinones: Design and
synthesis of novel anti-inflammatory
agents.《Bioorganic & Medicinal
Chemistry》.2005,第13卷第4243-4252页.

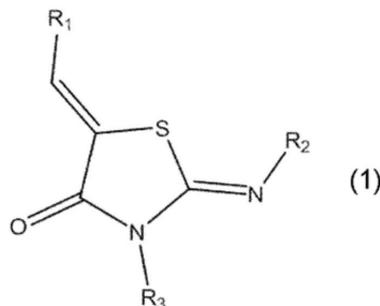
Martin H. Bolli et al..2-Imino-
thiazolidin-4-one Derivatives as Potent,
Orally Active S1P1 Receptor Agonists.《J.
Med. Chem.》.2010,第53卷第4198-4211页.(续)

审查员 王馨悦

权利要求书9页 说明书88页

(54)发明名称
噻唑烷酮化合物及其在治疗精神或神经障
碍和炎症,尤其是神经炎症中的用途

(57)摘要
本发明涉及包括如下通式(1)的化合物,以
及所述化合物用作药物,尤其是用于治疗精神或
神经障碍和炎症,尤其是神经炎症的药物,在式1
中,R¹、R²和R³中的每个彼此独立地选自烷基、烷
氧基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂环或杂芳基。



CN 106660976 B

[接上页]

(30) 优先权数据

14171024.4 2014.06.03 EP

(51) Int. Cl.

C07D 417/06(2006.01)

A61K 31/426(2006.01)

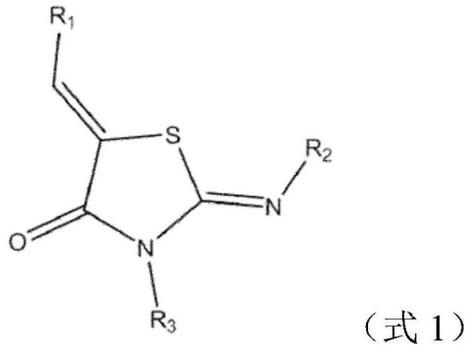
A61P 25/00(2006.01)

A61P 29/00(2006.01)

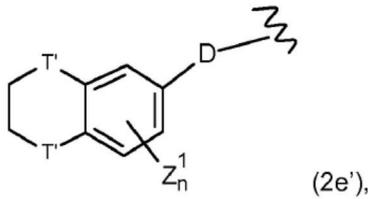
(56) 对比文件

Rosaria Ottanà et al..5-Arylidene-2-phenylimino-4-thiazolidinones as PTP1B and LMW-PTP inhibitors.《Bioorganic & Medicinal Chemistry》.2009,第17卷第1928-1937页.

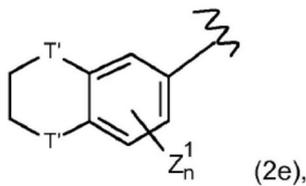
1. 一种包括如下通式(1)的化合物:



其中, R^1 由通式2e' 或通式2e构成:



-D是 C_1-C_4 烷基,

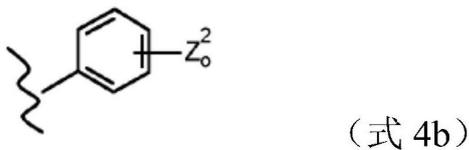


- T' 选自 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 或 $-C(CH_3)_2-$, 并且

- Z^1 的n是0、1、2或3, 并且每个 Z^1 独立于任何其他 Z^1 地选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CN 、 $-R^a$ 、 $-OR^a$ 、 $-(CH_2)_rOR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-(CH_2)_rSR^a$ 或 $-NR^a_2$, 其中, 每个 R^a 彼此独立地选自H; 未被取代的 C_1-C_8 烷基; 未被取代的 C_2-C_8 烯基; 或未被取代的 C_2-C_8 炔基, 其中r是1、2、3或4,

R^2 选自:

-取代的或未被取代的 C_6 芳基, 其中取代的 C_6 芳基是式4b



其中 Z^2 的o是1、2、3、4或5,

每个 Z^2 独立于任何其他 Z^2 地选自 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、 CN 、 $-R^b$ 、 $-OR^b$ 、 $-(CH_2)_rOR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-(CH_2)_rSR^b$ 或 $-NR^b_2$, 其中, 每个 R^b 彼此独立地选自H; 未被取代的 C_1-C_{12} 烷基; 未被取代的 C_2-C_{12} 烯基; 或未被取代的 C_2-C_{12} 炔基, 其中r是1、2、3或4, 或

-未被取代的5元或6元杂芳基, 所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代, 或

-取代的烷基、烯基或炔基, 其中所述取代的烷基、烯基或炔基是式 $-L-Ar$,

其中L为 C_1-C_{12} 烷基、 C_2-C_{12} 烯基或 C_2-C_{12} 炔基, 并且

Ar为

-取代的或未被取代的 C_6 芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基, 所述杂芳基中

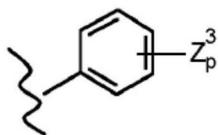
至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z²取代,Z²选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中,每个R^b彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中r是1、2、3或4,

并且R³选自:

- 未被取代的C₁-C₁₂烷基,
 - 未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,
 - 未被取代的C₂-C₁₂烯基,
 - 未被取代的C₂-C₁₂炔基,
 - 取代的烷基、烯基或炔基,其中所述取代的烷基、烯基或炔基是式-D-Ar,
- 其中D是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,并且

Ar是取代的或未被取代的C₆芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代,Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中,每个R^d彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中r是1、2、3或4,

- 未被取代的C₃-C₁₀环烷基,
- 取代的芳基或未被取代的C₆芳基,其中取代的芳基是式5b

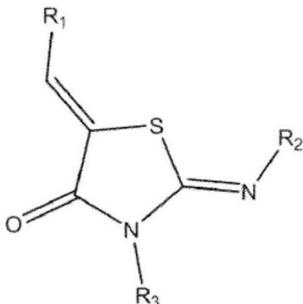


(式 5b)

Z³_p的p是1、2、3、4或5,并且

每个Z³独立于任何其他Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中,每个R^d彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中,r是1、2、3或4。

2. 一种包括如下通式(1)的化合物:



(式 1)

其中,

R²选自:

- 未被取代的C₁-C₄烷基,
- 未被取代的C₁-C₄烷氧基,
- 未被取代的C₂-C₄烯基,

-未被取代的C₂-C₄炔基,

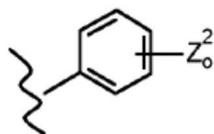
-取代的烷基、烯基或炔基,其中所述取代的烷基、烯基或炔基是式-L-Ar,

其中L为C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,并且

Ar为取代的或未被取代的C₆芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z²取代,

Z²选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中,每个R^b彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中r是1、2、3或4,

-取代的或未被取代的C₆芳基,其中取代的C₆芳基是式4b



(式 4b)

其中Z²的o是1、2、3、4或5,

每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中,每个R^b彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中r是1、2、3或4,

-取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,其中取代的杂芳基被至少一个取代基Z²取代,Z²选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中,每个R^b彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₄烷基;未被取代的C₂-C₄烯基;或未被取代的C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,并且

R³选自:

-未被取代的C₁-C₄烷基,

-未被取代的C₁-C₄烷氧基,

-未被取代的C₂-C₄烯基,

-未被取代的C₂-C₄炔基,

-未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

-取代的烷基、烯基或炔基,其中所述取代的烷基、烯基或炔基是式-D-Ar,

其中Ar是取代的或未被取代的C₆芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,

D是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,

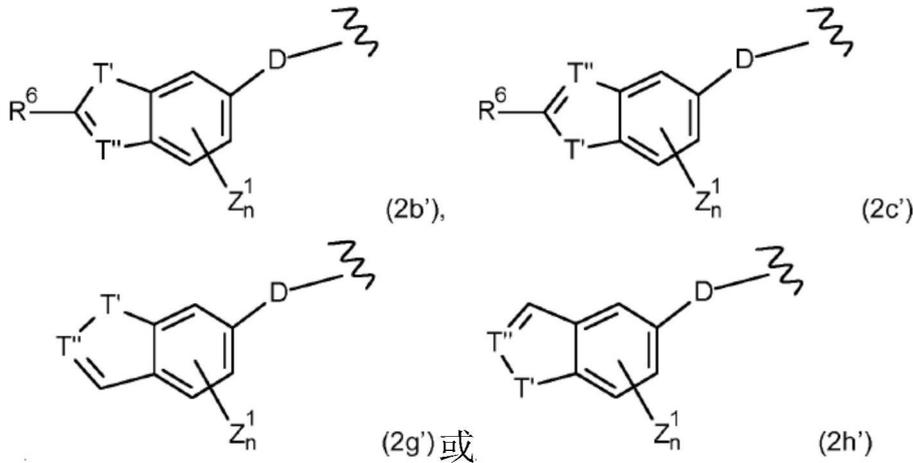
其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代,Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中,每个R^d彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中r是1、2、3或4,

-取代的或未被取代的C₆芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代,Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-

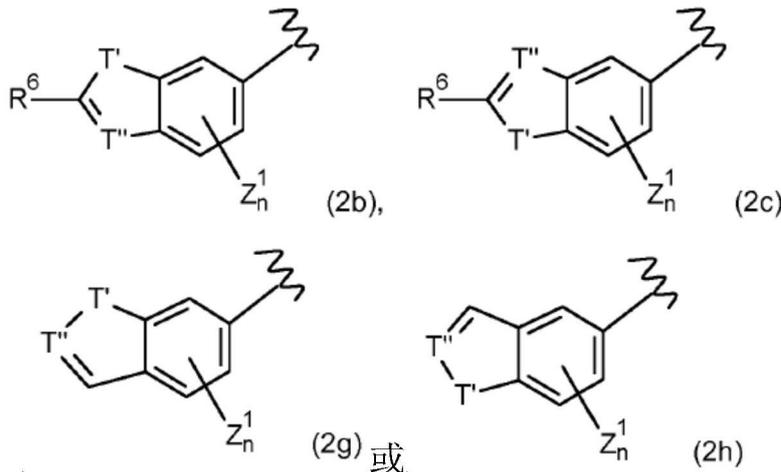
NR^d_2 , 其中, 每个 R^d 彼此独立地选自 H; 未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基; 未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基; 或未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基, 其中, r 是 1、2、3 或 4, 并且

R^1 由以下构成:

a. 通式 2b'、2c'、2g' 或 2h' :



其中, D 是 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基, 或 R^1 由通式 2b、2c、2g 或 2h 构成:



-T' 选自 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 或 $-\text{NR}^c-$, 并且

-每个 T'' 彼此独立地选自 $-\text{CH}$ 或 $=\text{N}$,

- R^6 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{H}$,

- Z^1_n 的 n 是 0、1、2 或 3, 并且每个 Z^1 独立于任何其他 Z^1 地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 CN 、 $-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$ 或 $-\text{NR}^a_2$, 其中, 每个 R^a 彼此独立地选自 H; 未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基; 未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 烯基; 或未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 炔基, 其中, r 是 1、2、3 或 4,

- R^c 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物, 其中,

-根据式 2b 或 2c 的化合物的 T' 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^c-$, 并且 T'' 选自 $-\text{CH}-$ 或 $=\text{N}-$, 并且 R^6 选自 $-\text{CH}_3$ 或 $-\text{H}$,

-根据式 2g 或 2h 的化合物的 T' 选自 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}^c-$, 并且 T'' 选自 $-\text{CH}-$ 或 $=\text{N}-$ 。

4. 根据权利要求 1 或 2-3 中任一项所述的化合物, 其中每个 Z^1 独立于任何其他 Z^1 地选自-

F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^a、-OR^a、-CH₂OR^a, 其中, 每个R^a彼此独立地选自H; 未被取代的C₁-C₈烷基; 未被取代的C₂-C₈烯基; 或未被取代的C₂-C₈炔基。

5. 根据权利要求2所述的化合物, 其中, R²选自:

-取代的烷基、烯基或炔基, 其中取代的烷基、烯基或炔基是式-L-Ar,

-其中, L是:

-C₁-C₄烷基,

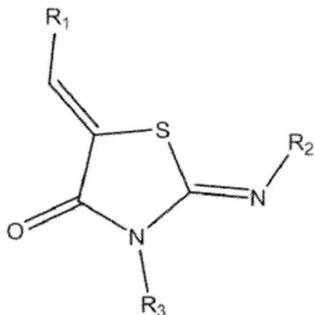
-C₂-C₄烯基,

-C₂-C₄炔基, 并且

-Ar是取代的或未被取代的C₆芳基或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基, 所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代, 其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z²取代, Z²选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂, 其中, 每个R^b彼此独立地选自H; 未被取代的C₁-C₄烷基; 未被取代的C₂-C₄烯基; 或未被取代的C₂-C₄炔基, 其中r是1、2、3或4, 或

-取代的或未被取代的C₆芳基或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基, 所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代, 其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代, Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂, 其中, 每个R^d彼此独立地选自H; 未被取代的C₁-C₄烷基; 未被取代的C₂-C₄烯基; 或未被取代的C₂-C₄炔基, 其中, r是1、2、3或4。

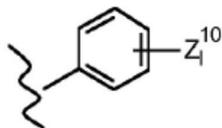
6. 一种包括如下通式(1)的化合物:



(式 1)

其中, R¹选自:

-取代的或未被取代的C₆芳基, 其中所述取代的C₆芳基是式6b:



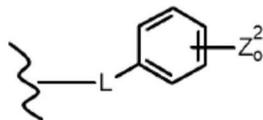
(式 6b)

-Z¹⁰₁的I是1、2、3、4或5, 并且

-每个Z¹⁰独立于任何其他Z¹⁰地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂, 其中, 每个R^e彼此独立地选自H; 未被取代的C₁-C₁₂烷基; 未被取代的C₂-C₁₂烯基; 或未被取代的C₂-C₁₂炔基, 其中r是1、2、3或4, 其中, 至少一个Z¹⁰是-(CH₂)_rOR^e, 其中R^e是H或-CH₃, 并且r选自1、2、3,

R²选自

-取代的烷基、烯基或炔基, 其中取代的烷基、烯基或炔基是式4a:



(式 4a)

-其中,L是:

-C₁-C₁₂烷基,

-C₂-C₁₂烯基,

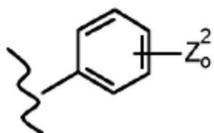
-C₂-C₁₂炔基,并且

-Z²的o是0、1、2、3、4或5,

-每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中,每个R^b彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中r是1、2、3或4;

或

-取代的或未被取代的C₆芳基,其中取代的C₆芳基是式4b:



(式 4b)

其中,

-Z²的o是1、2、3、4或5,

-每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中,每个R^b彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中r是1、2、3或4,

R³选自:

-未被取代的C₁-C₁₂烷基,

-未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,

-未被取代的C₂-C₁₂烯基,

-未被取代的C₂-C₁₂炔基,

-取代的烷基、烯基或炔基,其中所述取代的烷基、烯基或炔基是式-D-Ar,

其中Ar是取代的或未被取代的C₆芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,

D是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,

其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代,Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中,每个R^d彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₄烷基;未被取代的C₂-C₄烯基;或未被取代的C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,

-未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

-取代的或未被取代的C₆芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代,Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-

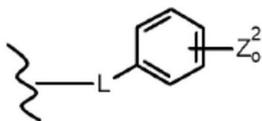
NR^d_2 , 其中, 每个 R^d 彼此独立地选自H; 未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基; 未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 烯基; 或未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 炔基, 其中 r 是1、2、3或4。

7. 根据权利要求6所述的化合物, 其中, Z^{10}_I 的 I 是1、2或3。

8. 根据权利要求6所述的化合物, 其中, Z^{10}_I 的 I 是1。

9. 根据权利要求1或2所述的化合物, 其中, R^2 选自:

-取代的烷基、烯基或炔基, 其中取代的烷基、烯基或炔基是式4a:



(式 4a)

-其中, L 是:

- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基,

- $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基,

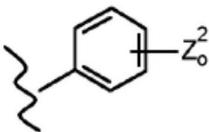
- $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基, 并且

- Z^2_0 的 o 是0、1、2、3、4或5, 并且

每个 Z^2 独立于任何其他 Z^2 地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 或 $-\text{NR}^b_2$, 其中, 每个 R^b 彼此独立地选自H; 取代的或未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基; 取代的或未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基; 或取代的或未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基, 其中 r 是1、2、3或4;

或

-取代的或未被取代的 C_6 芳基, 其中取代的 C_6 芳基是式4b:



(式 4b)

其中,

- Z^2_0 的 o 是1、2、3、4或5, 并且

-每个 Z^2 独立于任何其他 Z^2 地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^b$ 、 $-\text{SR}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^b$ 或 $-\text{NR}^b_2$, 其中, 每个 R^b 彼此独立地选自H; 未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基; 未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基; 或未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基, 其中 r 是1、2、3或4。

10. 根据权利要求9所述的化合物, 其中,

-每个 Z^2 独立于任何其他 Z^2 地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{R}^b$ 、 $-\text{OR}^b$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^b$ 或 $-\text{NR}^b_2$, 其中, 每个 R^b 彼此独立地选自H; 未被取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基; 未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基; 或未被取代的 $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基。

11. 根据权利要求1所述的化合物, 其中, R^3 选自未被取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ -环烷基或

-取代的烷基、烯基或炔基, 其中取代的烷基、烯基或炔基是式 $-\text{D-Ar}$,

-其中, D 是:

- $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基,

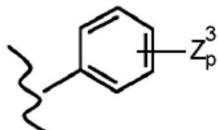
- $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 烯基,

- $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ 炔基, 并且

- Ar 是取代的或未被取代的 C_6 芳基或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基, 所述杂芳基

中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代,Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中,每个R^d彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中r是1、2、3或4,或

-取代的或未被取代的C₆芳基,其中取代的C₆芳基是式5b



(式 5b)

Z³_p的p是1、2、3、4或5,并且

每个Z³独立于任何其他Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中,每个R^d彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₁₂烷基;未被取代的C₂-C₁₂烯基;或未被取代的C₂-C₁₂炔基,其中,r是1、2、3或4。

12. 根据权利要求2或5所述的化合物,其中,R³选自未被取代的C₃-C₁₀环烷基,或

-取代的烷基、烯基或炔基,其中所述取代的烷基、烯基或炔基是式-D-Ar,

其中Ar是取代的或未被取代的C₆芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,

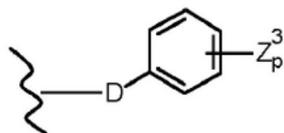
D是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,

其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代,Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中,每个R^d彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₄烷基;未被取代的C₂-C₄烯基;或未被取代的C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,或

-取代的或未被取代的C₆芳基、或取代的或未被取代的5元或6元杂芳基,所述杂芳基中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代,其中取代的C₆芳基或取代的5元或6元杂芳基被至少一个取代基Z³取代,Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中,每个R^d彼此独立地选自H;未被取代的C₁-C₄烷基;未被取代的C₂-C₄烯基;或未被取代的C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4。

13. 根据权利要求1、2或5中任一项所述的化合物,其中,R³选自:

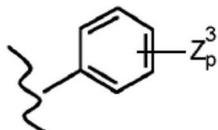
-取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基是式5a:



或

(式 5a)

-取代的或未被取代的C₆芳基,其中取代的C₆芳基是式5b:



(式 5b)

-其中,D是C₁-C₁₂烷基、C₂-C₁₂烯基或C₂-C₁₂炔基,并且

-Z³_p的p是1、2、3、4或5,并且

每个 Z^3 独立于任何其他 Z^3 地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂, 其中, 每个R^d彼此独立地选自H; 未被取代的C₁-C₁₂烷基; 未被取代的C₂-C₁₂烯基; 或未被取代的C₂-C₁₂炔基, 其中, r是1、2、3或4。

14. 根据权利要求13所述的化合物, 其中, R³是式5b。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的化合物, 所述化合物用作药物或用于治疗精神或神经障碍和炎症。

噻唑烷酮化合物及其在治疗精神或神经障碍和炎症,尤其是神经炎症中的用途

技术领域

[0001] 本发明涉及一类作为花生四烯乙醇胺细胞摄取抑制剂的噻唑烷酮衍生物及其在治疗精神或神经障碍和炎症,尤其是神经炎症中的用途。

技术背景

[0002] 内源性大麻素系统 (ECS) 是包括内源性大麻素 (EC) 的脂质信号系统,所述内源性大麻素是衍生自花生四烯酸的脂质,G蛋白偶联的大麻素受体CB1和CB2以及数种其他目前和潜在的生理靶标涉及EC的合成、运输和降解。主要的EC是2-花生四烯酰甘油 (2-AG) 和N-花生四烯乙醇胺 (AEA),其通过经由CB1受体进行的逆行信号传导来调节突触传递,并且经由CB1和CB2受体发挥有效的免疫调节作用。ECS与生理疾病和病理生理疾病有关,包括炎症、疼痛、精神障碍和代谢重编程 (metabolic reprogramming)。ECS提供对抗中枢神经系统 (CNS) 中急性兴奋性毒性的初级按需保护系统。(Marsicano等人,2003,Science,302,84-8.)。

[0003] ECS内的治疗策略包括使用大麻素受体激动剂和拮抗剂,阻碍水解酶(如脂肪酰基水解酶 (FAAH) 和单酰基甘油酯酶 (MAGL)) 降解EC,以及抑制EC的细胞膜运输。虽然目前未鉴别出用于EC运输的膜蛋白,多项证据说明促进的膜运输涉及膜和胞浆靶标 (Chicca等人,2012,J Biol Chem.287,36944-67;Fowler C.J.,2013,FEBS J.,280:1895-904)。AEA穿过细胞的运动受浓度梯度影响,所述浓度梯度被FAAH催化的AEA的快速胞内水解而提高。因此,通过产生AEA向内的浓度梯度,FAAH在AEA细胞摄取起关键的作用,所述AEA向内的浓度梯度是对其细胞摄取的主要驱动力。

[0004] 最近提供了使用商业可用的AEA摄取抑制剂UCM707、OMDM-2和LY2183240证明了AEA和2-AG穿过细胞膜的双向运输,以及所有基于花生四烯酸酯的EC的细胞膜运输共同机制的报道 (Chicca等人,2012,J Biol Chem.287,36944-67)。因为所有可用的抑制剂仅仅是一般有效的,并且显示出AEA运输抑制比FAAH抑制或其他胞浆靶标的更低选择性,合适工具的缺乏阻碍了AEA和2-AG的机制的研究。如最近的研究 (Nicolussi等人,Pharmacol Res.,2014,80:52-65) 所指出的,内源性大麻素分解抑制剂和内源性大麻素膜运输抑制剂的CNS药理学是明显不同的,FAAH和AEA细胞摄取的抑制可以是分别独立于彼此的。现有技术显示了将十二-2E,4E-二烯酰胺用作特异性AEA细胞摄取抑制剂作为皮肤抗炎剂 (WO 2010136221 A1)。治疗CNS相关疾病的特异性AEA细胞摄取抑制剂的潜在治疗价值依然是普遍未知的。在多发硬化症的小鼠模型中,通过减少微神经胶质激活,AEA细胞膜运输和FAAH抑制剂UCM707显示出有益的作用 (Ortega-Gutierrez等人,2005,FASEB J.,19,1338-40)。使用UCM707,显示出增长的AEA效果在体外和在多发硬化症模型中限制兴奋性毒性 (Loria等人,2010,Neurobiol Dis.,37,166-76)。非特异性AEA细胞摄取和FAAH抑制剂AM404显示出减少大鼠中伏隔核壳部中尼古丁和尼古丁诱导的多巴胺升高的有益作用 (Sherma等人,Br J Pharmacol.,2012,165,2539-48)。非特异性AEA细胞膜运输抑制剂VDM-

11显示调节睡眠和大鼠大脑中c-Fos的表达 (Murillo-Rodriguez等人, *Neuroscience*, 2008, 157, 1-11)。施用AEA细胞膜运输抑制剂OMDM-2或VDM-11显示出促进睡眠和降低大鼠中的胞外多巴胺 (Murillo-Rodriguez等人, *Physiol Behav.* 2013, 109, 88-95)。UCM707显示出在亨廷顿氏舞蹈病和多发性硬化症模型中作为症状控制剂, 但是不能延迟/阻止不同的运动相关障碍的进展 (de Lago等人, *Eur Neuropsychopharmacol.*, 2006, 16, 7-18)。如使用UCM707和AM404的研究所示的, AEA运输抑制剂在治疗疼痛性糖尿病神经病变中可能具有潜力 (Hasanein和Soltani, 2009, *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 36, 1127-31)。最近表明靶向脂肪酸结合蛋白 (FABP) 胞内AEA载体是产生抗炎药和镇痛药的策略 (Berger等人, 2012, *PLoS One.*, 7 (12): e50968.)。然而, AEA细胞膜运输的抑制和胞浆载体的抑制之间的药理学被认为是不同的, 这由如下事实例证: FABP5抑制剂明显未显示观察到与有效的AEA细胞膜运输抑制剂几内亚胡椒酰胺 (guineensine) 相同程度的拟大麻作用 (cannabimimetic effects)。

[0005] 总的来说, 存在对新的AEA细胞膜运输抑制剂的需求, 所述新的AEA细胞膜运输抑制剂具有优越的特异性和处理涉及异常内源性大麻素增高的CNS和炎症相关疾病的能力, 或其中的AEA细胞摄取抑制可以靶向病理生理疾病。鉴于AEA和其他内源性大麻素涉及的通过逆行信号传导进行的突触过程和免疫调节过程的事实, AEA细胞膜运输的特异性抑制剂被期望在涉及神经炎症的神经精神疾病中发挥治疗作用。当例如通过FAAH的共价抑制, 使AEA和其他内源性大麻素的降解被阻碍时, 获得的AEA的胞内积累 (Chicca等人, 2012, *J Biol Chem.*, 287, 36944-67) 预期也潜在地具有促炎作用, 所述促炎作用通过AEA和可能其他内源性大麻素的氧合作用进行, 所述氧合作用由环加氧酶-2进行 (讨论于Chicca等人, 2014, *ACS Chem Biol*, <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cb500177c>)。因此, AEA的降解的抑制和细胞膜运输的抑制是有区别的药物介入。此外, 不同于FAAH或胞浆载体的抑制, AEA细胞膜运输的特异性抑制预期区别地调节AEA升高而不会引起由胞内AEA积累而激活TRPV1通道。

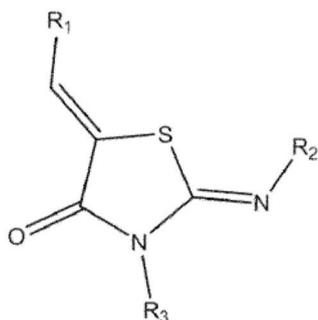
[0006] 因此, 我们的注意力集中于对新型分子的鉴别, 所述新型分子能够特异地抑制AEA细胞摄取而不影响水解酶如丝氨酸水解酶FAAH。我们展示这些化合物触发拟大麻行为作用并且抑制炎症, 尤其是神经炎症。

[0007] 本发明涉及噻唑烷酮衍生物以及其在治疗精神或神经障碍和炎症, 尤其是神经炎症中的用途。在用于治疗精神或神经障碍的方法中, 本发明的化合物的用途涉及由AEA和其他内源性大麻素介导的神经炎症的减弱和神经元的逆行信号传导。在示例中, 这样的疾病包括多发性硬化症、癫痫、阿尔茨海默病、躁郁症 (bipolar diseases)、精神分裂症、睡眠障碍和脊髓损伤 (Ashton和Moore, *Acta Psychiatr Scand.* 2011, 124, 250-61.; Aso和Ferrer I, *Front Pharmacol.*, 2014, 5, 37; Correa等人 *Vitam Horm.* 2009, 81, 207-30; Hofmann和Frazier, *Exp Neurol.* 2013, 244, 43-50; Pacher等人, *Pharmacol Rev.*, 2006, 58, 389-462)。

发明内容

[0008] 本发明的第一方面涉及由通式1表征的化合物:

[0009]



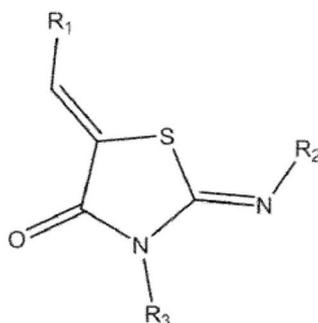
(式 1)

[0010] 其中, R^1 选自:

- [0011] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 杂环,或
- [0012] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基,并且
- [0013] R^2 和 R^3 中的每个彼此独立地选自:
- [0014] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,
- [0015] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基,
- [0016] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 烯基,
- [0017] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 炔基,
- [0018] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,
- [0019] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_6 - C_{10} 芳基,
- [0020] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 杂环,或
- [0021] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基。

[0022] 本发明的第二方面涉及由通式1表征的化合物:

[0023]

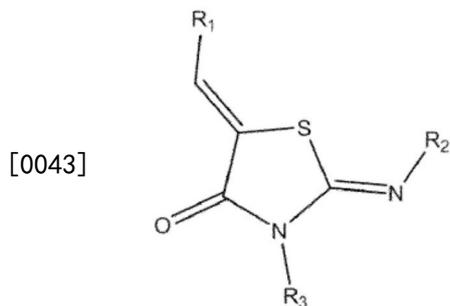


(式 1)

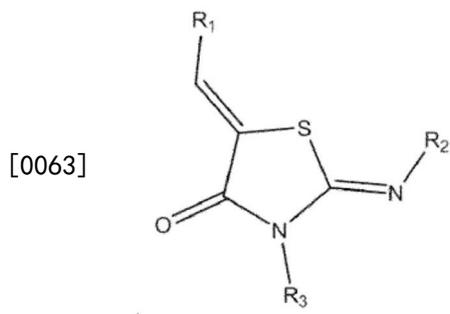
[0024] 其中, R^2 选自:

- [0025] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,
- [0026] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基,
- [0027] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 烯基,
- [0028] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 炔基,
- [0029] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,
- [0030] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_6 - C_{10} 芳基,
- [0031] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 杂环,或
- [0032] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基,并且
- [0033] R^1 和 R^3 中的每个彼此独立地选自:
- [0034] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,

- [0035] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,
 [0036] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,
 [0037] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,
 [0038] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,
 [0039] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,
 [0040] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环,或
 [0041] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。
 [0042] 本发明的第三方面涉及由通式1表征的化合物:



- [0044] 其中,R³选自:
- [0045] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,
 [0046] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,
 [0047] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,
 [0048] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,
 [0049] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,
 [0050] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,
 [0051] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环,或
 [0052] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基,并且
 [0053] R¹和R²中的每个彼此独立地选自:
- [0054] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,
 [0055] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,
 [0056] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,
 [0057] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,
 [0058] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,
 [0059] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,
 [0060] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环,或
 [0061] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。
 [0062] 本发明的第四方面涉及由如下的通式1表征的化合物:



[0064] 其中, R^1 选自:

[0065] -取代的或未被取代的烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,

[0066] -取代的或未被取代的烷氧基, 尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基,

[0067] -取代的或未被取代的烯基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 烯基,

[0068] -取代的或未被取代的炔基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 炔基,

[0069] -取代的或未被取代的环烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,

[0070] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_6 - C_{10} 芳基, 并且

[0071] R^2 和 R^3 中的每个彼此独立地选自:

[0072] -取代的或未被取代的烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,

[0073] -取代的或未被取代的烷氧基, 尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基,

[0074] -取代的或未被取代的烯基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 烯基,

[0075] -取代的或未被取代的炔基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 炔基,

[0076] -取代的或未被取代的环烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,

[0077] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_6 - C_{10} 芳基,

[0078] -取代的或未被取代的杂环, 尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 杂环, 或

[0079] -取代的或未被取代的杂芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基。

[0080] 本发明的第五方面涉及根据本发明的第一、第二、第三或第四方面的化合物, 所述化合物用作药物。

[0081] 本发明的第六方面涉及根据本发明的第一、第二、第三或第四方面的化合物, 用于治疗精神或神经障碍和炎症, 尤其是神经炎症。

[0082] 本发明的第七方面涉及用于治疗精神或神经障碍和炎症, 尤其是神经炎症的药学制剂, 并且包含至少一种根据本发明的第一、第二、第三或第四方面的化合物。

[0083] 本发明的第八方面涉及本发明的第一方面的化合物, 尤其是第一、第二和第三子方面的化合物, 所述化合物用作内源性大麻素系统调节剂。

[0084] 本发明的第九方面涉及本发明的第一方面的化合物, 尤其是第一、第二和第三子方面的化合物, 所述化合物用作AEA摄取抑制剂。

[0085] 本发明的化合物还用作止痛剂。参考附图和实验部分。

[0086] 术语“取代的”是指将取代基添加至母体部分。

[0087] “取代基”可以是受保护或未受保护的, 并且可以被添加至母体部分中的一个可用位点或多个可用位点。取代基也可以进一步被其他取代基取代, 并且可以直接连接或通过连接基团如烷基、酰胺或烃基连接于母体部分。本文适用的“取代基”包括但不限于卤素、氧、氮、硫、羟基、烷基、烯基、炔基、酰基、羧基、脂族基、脂环基、烷氧基、取代氧、芳基、芳烷

基、氨基、亚氨基、氨基含氟化合物等。

[0088] 如本文使用的术语“烷基”，是指含有尤其多达12个碳原子的饱和的直链或支链碳氢化合物部分。烷基的例子包括但不限于甲基、乙基、丙基、丁基、异丙基、正己基、辛基等。烷基典型地包括1至约12个碳原子(C₁-C₁₂烷基)。

[0089] 如本文使用的术语“环烷基”，是指形成饱和或不饱和(或部分不饱和)的环或多环结构的连接烷基，所述的环或多环结构含有3~10个，尤其是5~10个碳原子。环烷基的例子包括但不限于环丙烷、环戊烷、环己烷、降莰烷、十氢化萘或金刚烷(三环[3.3.1.1]癸)等。环烷基典型地包括5~10个碳原子(C₅-C₁₀环烷基)。

[0090] 本文使用的烷基或环烷基任选地包括进一步的取代基。环烷基上的取代还涵盖芳基、杂环或杂芳基取代基，所述取代基可以通过环烷基的一个原子或两个原子连接于环烷基。

[0091] 如本文使用的术语“烯基”，是指直链或支链部分，所述直链或支链部分含有尤其多达12个碳原子并且具有至少一个碳-碳双键。烯基的示例包括但不限于乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基、双烯烃如1,3-丁二烯等。本文使用的烯基可以任选地包括进一步的取代基。

[0092] 如本文使用的术语“炔基”，是指直链或支链部分，所述支链或支链部分含有尤其多达12个碳原子并且具有至少一个碳-碳三键。炔基的示例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、1-丁炔基等。本文使用的炔基可以任选地包括进一步的取代基。

[0093] 如本文使用的术语“烷氧基”，是指氧烷基部分，所述氧烷基部分含有尤其多达12个碳原子，并且包括至少一个代替CH₂部分的氧部分。烷氧基的示例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、新戊氧基、正己氧基等。本文使用的烷氧基可以任选地包括进一步的取代基。此外，“烷氧基”包括直链或支链醚基(例如-CH₂-CH₂-O-CH₃)或聚醚基，其包括数个相连的单体烷氧基(例如-O-CH₂-CH₂-O-CH₃)。

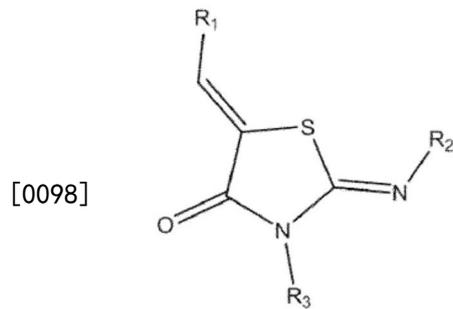
[0094] 如本文使用的术语“杂环”是指形成饱和或不饱和的环或多环结构的相连的烷基，所述环或多环结构含有3~10个，尤其是5~10个碳原子，其中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代而形成非芳香结构。本文杂环基可以任选地包括进一步的取代基。杂环基上的取代还涵盖芳基、环烷基或杂芳基取代基，所述取代基可以通过杂环基的一个或两个原子连接于杂环基(类似吡啶)。

[0095] 如本文使用的术语“芳基”是指具有交替的双键和单键的碳氢化合物，所述双键和单键在碳原子之间，所述碳氢化合物形成芳香环结构，尤其是6元(C₆)~10元环(C₁₀)或多环结构。术语“杂芳基”是指包括5元~10元环或多环结构的芳香结构，类似于芳基化合物，其中至少一元是氧或氮或硫原子。简单起见，它们被称为C₅~C₁₀杂芳基，其中至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代，而形成芳香结构。例如C₅杂芳基包括五元环结构，伴随至少一个碳原子被氧、氮或硫原子取代。本文使用的芳基或杂芳基可以任选地包括进一步的取代基。杂芳基上的取代还涵盖芳基、环烷基或杂环取代基，所述取代基通过杂芳基的一个或两个原子连接于杂芳基(类似于吡啶)。这同样适用于芳基。

[0096] 如本文使用的“*”表示E-异构体或Z-异构体结构的中心，所述中心位于星号*下方的原子。

具体实施方式

[0097] 本发明的第一方面涉及由通式1表征的化合物：



(式 1)

[0099] 其中, R^1 选自：

[0100] -取代的或未被取代的杂环, 尤其是取代的或未被取代的 C_3-C_{10} 杂环, 或

[0101] -取代的或未被取代的杂芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_5-C_{10} 杂芳基, 并且

[0102] R^2 和 R^3 中的每个彼此独立地选自：

[0103] -取代的或未被取代的烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_1-C_{12} 烷基,

[0104] -取代的或未被取代的烷氧基, 尤其是取代的或未被取代的 C_1-C_{12} 烷氧基,

[0105] -取代的或未被取代的烯基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2-C_{12} 烯基,

[0106] -取代的或未被取代的炔基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2-C_{12} 炔基,

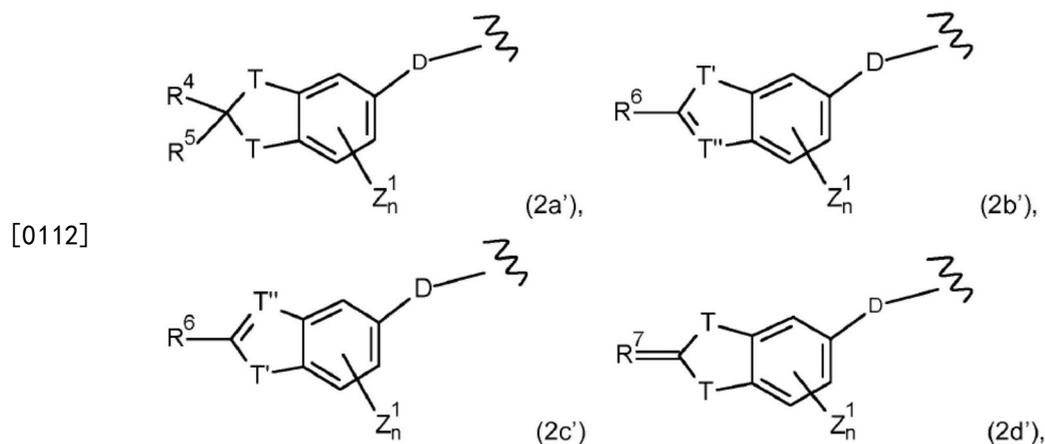
[0107] -取代的或未被取代的环烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_3-C_{10} 环烷基,

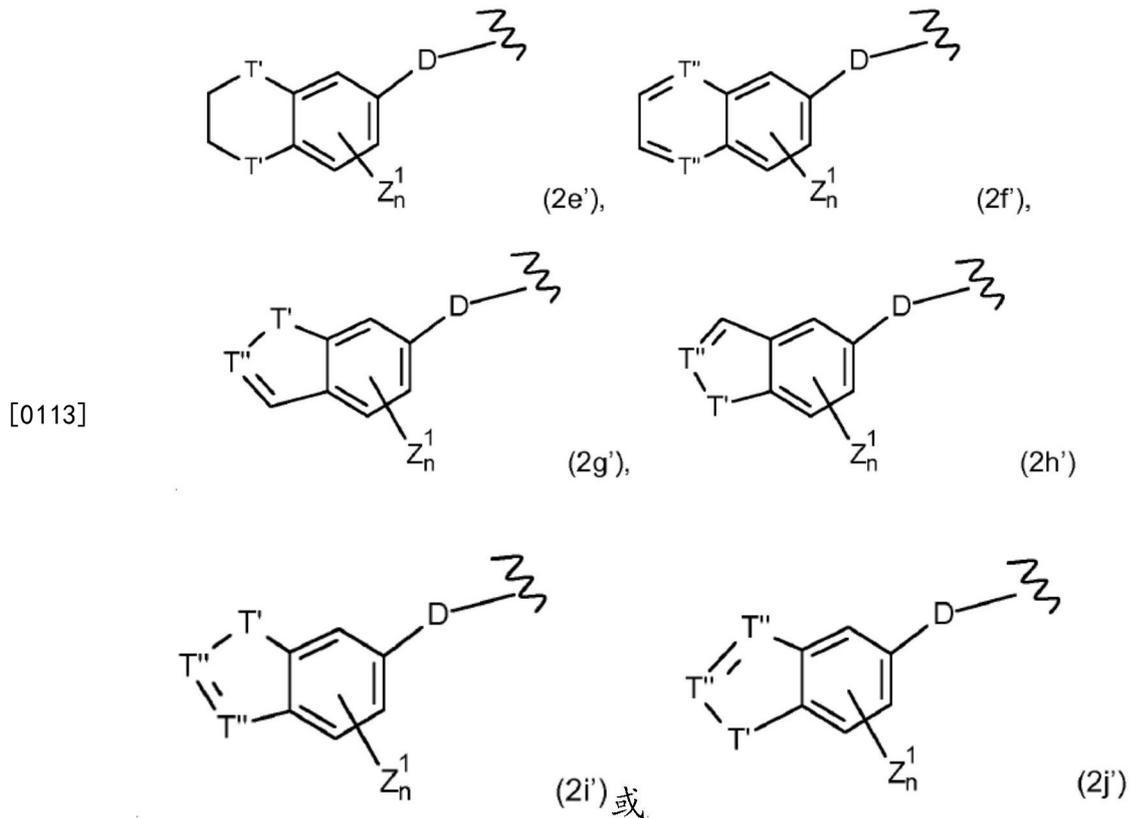
[0108] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_6-C_{10} 芳基,

[0109] -取代的或未被取代的杂环, 尤其是取代的或未被取代的 C_3-C_{10} 杂环, 或

[0110] -取代的或未被取代的杂芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_5-C_{10} 杂芳基。

[0111] 在一些实施方式中, R^1 包括通式 2a' 至 2j' ,





[0114] -D是C₁-C₄烷基,

[0115] -每个T彼此独立地选自-CH₂、-NH、-S、-O、-CHCH₃、-C(CH₃)₂或-NR^c, 尤其选自NH、-S或-O, 并且

[0116] -T' 选自-CH₂、-NH、-S、-O、-CHCH₃、-C(CH₃)₂或-NR^c, 并且

[0117] -每个T'' 彼此独立地选自-CH或=N,

[0118] -R⁴和R⁵彼此独立地选自-H、-F、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F或-CF₃, 尤其是R⁵和R⁶彼此独立地选自H、-F或-CH₃, 并且

[0119] -R⁶选自-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃或H,

[0120] -R⁷选自=NH、=S或=O, 尤其选自O, 并且

[0121] -Z_n¹的n是0、1、2或3, Z_n¹的n尤其是0或1, 以及每个Z¹独立于任何其他Z¹地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^a、-OR^a、-(CH₂)_rOR^a、-SR^a、-(CH₂)_rSR^a或-NR^a₂, 其中每个R^a彼此独立地选自H; 取代的或未被取代的C₁-C₈烷基, 尤其是C₁-C₄烷基; 取代的或未被取代的C₂-C₈烯基, 尤其是C₂-C₄烯基; 或取代的或未被取代的C₂-C₈炔基, 尤其是C₂-C₄炔基, 其中r是1、2、3或4, 尤其是1,

[0122] -R^c是-CH₂OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃。

[0123] 在一些实施方式中, R¹包括通式2a至2j,

CHF₂、-CH₂F、-CF₃。

[0133] 在一些实施方式中, R¹包括通式2b'至2i'或2b至2i, 尤其是通式2b至2i, 其中R^c、Z_n¹的n和Z_n¹具有与之前定义的相同的含义, 并且

[0134] -根据式2a的化合物的T'选自-NH、-S、-O或-NR^c, 其中尤其T'是O, R⁴和R⁵彼此独立地选自-H、-F、-CH₃, R⁵和R⁶尤其是H,

[0135] -根据式2b或2c的化合物的T'选自NH、-S、-O或-NR^c, 其中T'尤其是S或-NH, 并且T''选自-CH或=N, 并且R⁶选自-CH₃或H, R⁶尤其是H,

[0136] -根据式2d的化合物的每个T彼此独立地选自-NH、-S、-O或-NR^c, 尤其至少1个T选自NH或-NCH₃, 更尤其是, 相对于与母体的连接, 在第4位的T是-NH, 并且R⁷选自=NH、=S或=O, 尤其选自O, 并且

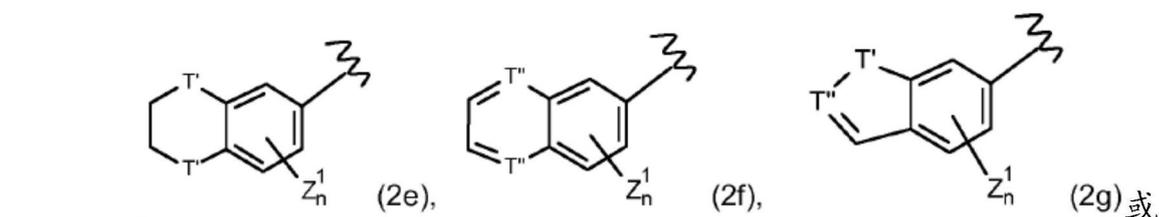
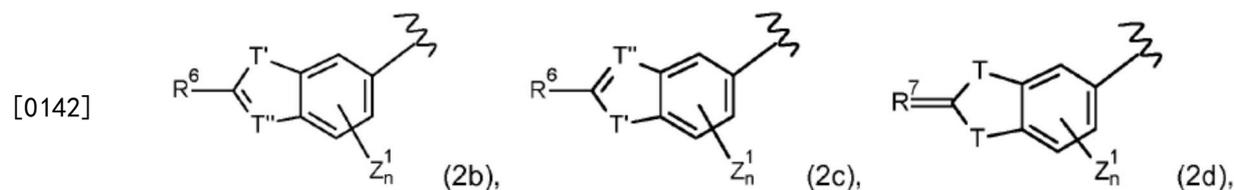
[0137] -根据式2e的化合物的T'选自-CH₂、-NH、-S或-O, T'尤其是-NH或-O,

[0138] -根据式2f的化合物的每个T''彼此独立地选自-CH或=N, 每个T''尤其是=N,

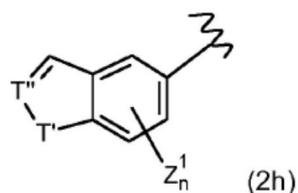
[0139] -根据式2g或2h的化合物的T'选自-NH、-S、-O或-NR^c, 其中T'尤其是-NR^c或-NH, 并且T''选自-CH或=N, T''尤其是=N,

[0140] -根据式2i或2j的化合物的T'选自-NH或-NR^c, 其中T'尤其是-NH, 并且T''是=N。

[0141] 在一些实施方式中, R¹包括通式2b至2h,



[0143]



[0144] 其中T、T'、T''、Z_n¹的n、Z_n¹、R⁶和R⁷具有与之前定义的相同的含义。

[0145] 在一些实施方式中, R¹包括通式2b'至2h'或2b至2h, 尤其是通式2b至2h, R^c、Z_n¹的n和Z_n¹具有与之前定义的相同的含义, 并且

[0146] -根据式2b或2c的化合物的T'选自NH、-S、-O或-NR^c, 其中T'尤其是S或-NH, 并且T''选自-CH或=N, 并且R⁶选自-CH₃或H, R⁶尤其是H,

[0147] -根据式2d的化合物的每个T彼此独立地选自-NH、-S、-O或-NR^c, 尤其至少1个T选自NH或-NCH₃, 更尤其是, 相对于与母体的连接, 在第4位的T是-NH, 并且R⁷选自=NH、=S或=O, 尤其选自O, 并且

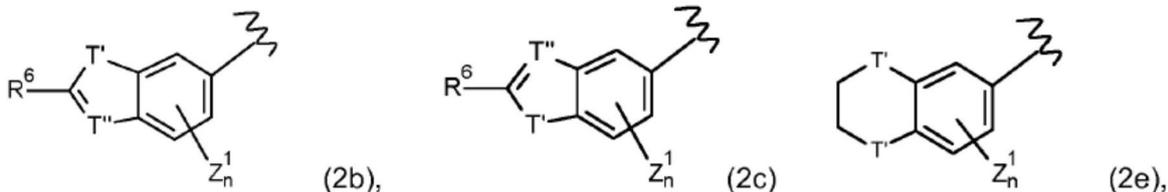
[0148] -根据式2e的化合物的 T' 选自-CH₂、-NH、-S或-O, T' 尤其是-O,

[0149] -根据式2f的化合物的每个T''彼此独立地选自-CH或=N, 每个T''尤其是=N,

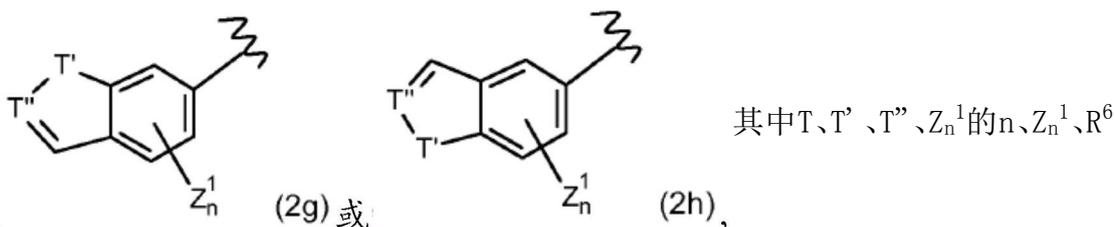
[0150] -根据式2g或2h的化合物的 T' 选自-NH、-S、-O或-NR^c, 其中 T' 尤其是-NR^c或-NH, 并且T''选自-CH或=N, T''尤其是=N.

[0151] 在一些实施方式中, R¹包括通式2b、2c、2e、2g或2h:

[0152]



[0153]



和R⁷具有与之前定义的相同的含义。

[0154] 在一些实施方式中, R¹包括通式2b'、2c'、2e'、2g'或2h', 或2b、2c、2e、2g或2h, 尤其是通式2b、2c、2e、2g或2h, R^c、Z_n¹的n和Z_n¹具有与之前定义的相同的含义, 并且

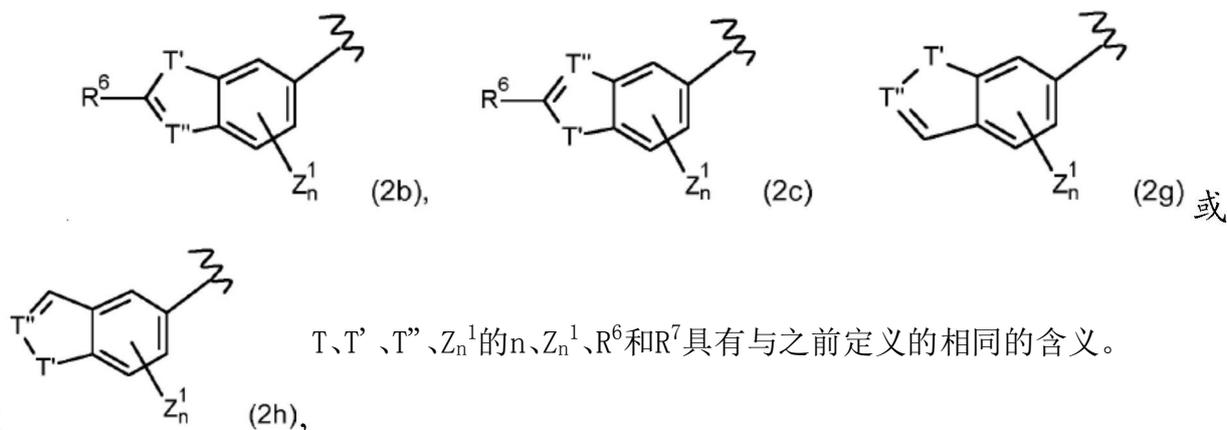
[0155] -根据式2b或2c的化合物的 T' 选自NH、-S、-O或-NR^c, 其中 T' 尤其是S或-NH, 并且 T'' 选自-CH或=N, 并且R⁶选自-CH₃或H, R⁶尤其是H,

[0156] -根据式2e的化合物的 T' 选自-CH₂、-NH、-S或-O, T' 尤其是-O,

[0157] -根据式2g或2h的化合物的 T' 选自-NH、-S、-O或-NR^c, 其中 T' 尤其是-NR^c或-NH, 并且T''选自-CH或=N, T''尤其是=N.

[0158] 在一些实施方式中, R¹包括通式2b、2c、2g或2h:

[0159]

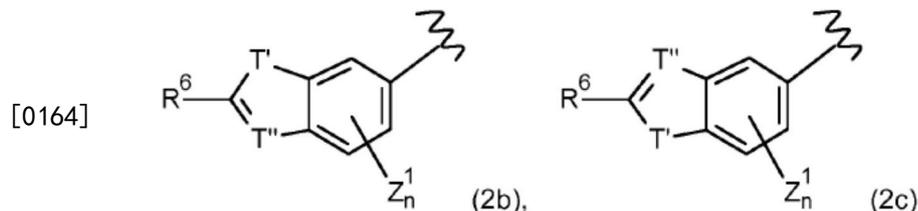


[0160] 在一些实施方式中, R¹包括通式2b'、2c'、2g'或2h', 或2b、2c、2g或2h, 尤其是通式2b、2c、2g或2h, R^c、Z_n¹的n和Z_n¹具有与之前定义的相同的含义, 并且

[0161] -根据式2b或2c的化合物的 T' 选自NH、-S、-O或-NR^c, 其中 T' 尤其是S或-NH, 并且 T'' 选自-CH或=N, 并且R⁶选自-CH₃或H, R⁶尤其是H,

[0162] -根据式2g或2h的化合物的T'选自-NH、-S、-O或-NR^c,其中T'尤其是-NR^c或-NH,并且T''选自-CH或=N,T''尤其是=N。

[0163] 在一些实施方式中,R¹包括通式2b或2c:

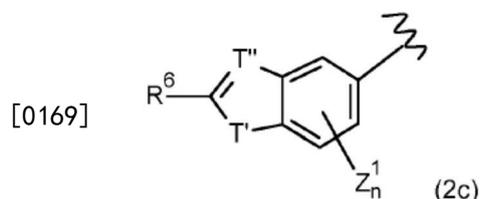


[0165] 其中T'、T''、Z_n¹的n、Z_n¹和R⁶具有与之前定义的相同的含义。

[0166] 在一些实施方式中,R¹包括通式2b'或2c',或2b或2c,尤其是通式2b或2c,R^c、Z_n¹的n和Z_n¹具有与之前定义的相同的含义,

[0167] -根据式2b或2c的化合物的T'选自NH、-S、-O或-NR^c,其中T'尤其是S或-NH,并且T''选自-CH或=N,并且R⁶选自-CH₃或H,R⁶尤其是H。

[0168] 在一些实施方式中,R¹包括通式2c:



[0170] 其中T'、T''、Z_n¹的n、Z_n¹和R⁶具有与之前定义的相同的含义。

[0171] 在一些实施方式中,R¹包括通式2c'或2c,尤其是通式2c,R^c、Z_n¹的n和Z_n¹具有与之前定义的相同的含义,

[0172] -根据式2c的化合物的T'选自NH、-S、-O或-NR^c,其中T'尤其是-NH,并且T''选自-CH或=N,尤其是=N,并且R⁶选自-CH₃或H,R⁶尤其是H。

[0173] 在一些实施方式中,R^c选自-CH₂OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂,尤其选自-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂,更尤其R^c是CH₃。

[0174] 在一些实施方式中,Z_n¹的n是0、1或2,n尤其是0或1。

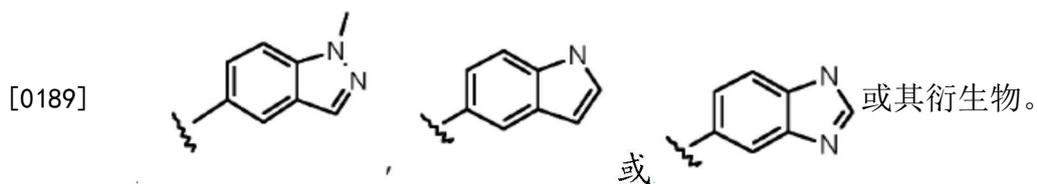
[0175] 在一些实施方式中,Z_n¹的n是1。

[0176] 在一些实施方式中,Z_n¹的n是0。

[0177] 在一些实施方式中,每个Z¹独立于任何其他Z¹地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^a、-OR^a、CH₂OR^a,其中每个R^a彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₈烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₈烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₈炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0178] 在一些实施方式中,每个Z¹独立于任何其他Z¹地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、CH₂OR^a或-OR^a,其中每个R^a彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₈烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₈烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₈炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

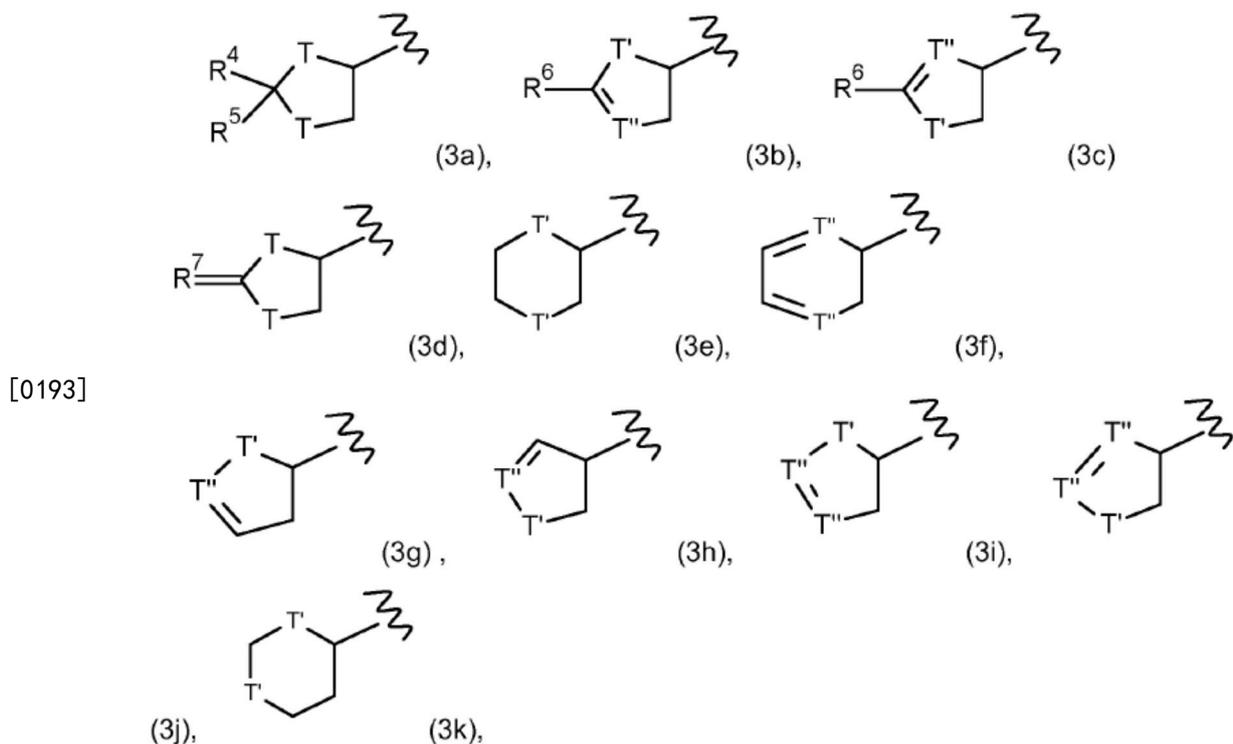
[0179] 在一些实施方式中,每个Z¹独立于任何其他Z¹地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、OH、CH₂OH、CH₂OR^a或-OR^a,R^a选自C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基,尤其选自C₁-C₄烷基。



[0190] 在一些实施方式中, R¹选自:



[0192] 在一些实施方式中, R¹包括通式3a至3k:



[0194] -每个T彼此独立地选自-CH₂、-NH、-S、-O、-CHCH₃、-C(CH₃)₂或-NR^c, 尤其选自NH、-S或-O, 并且

[0195] -T' 选自-CH₂、-NH、-S、-O、-CHCH₃、-C(CH₃)₂或-NR^c, 并且

[0196] -每个T''彼此独立地选自-CH或=N,

[0197] -R⁴和R⁵彼此独立地选自-H、-F、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F或-CF₃, 尤其是R⁵和R⁶彼此独立地选自H、-F或-CH₃, 并且

[0198] -R⁶选自-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-CH₃或H,

[0199] -R⁷选自=NH、=S或=O, 尤其选自O, 并且

[0200] -R^c是-CH₂OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃。

[0201] 在一些实施方式中, R¹包括通式3a至3k:

[0202] -根据式3a的化合物的T' 选自-NH、-S、-O或-NR^c, 其中T' 尤其是O, R⁴和R⁵彼此独立地选自-H、-F、-CH₃, R⁵和R⁶尤其是H,

[0203] -根据式3b或3c的化合物的T'选自NH、-S、-O或-NR^c,其中T尤其是-NH,并且T''选自-CH或=N,并且R⁶选自-CH₃或H,R⁶尤其是H,

[0204] -根据式3d的化合物的每个T彼此独立地选自-NH、-S、-O或-NR^c,尤其至少1个T选自NH或-NCH₃,更尤其是,相对于与母体的连接,在第4位的T是-NH,并且R⁷选自=NH、=S或=O,尤其选自O,并且

[0205] -根据式3e的化合物的T'选自-CH₂、-NH、-S或-O,T'尤其是-NH或-O,

[0206] -根据式3f的化合物的每个T''彼此独立地选自-CH或=N,每个T''尤其是=N,

[0207] -根据式3g或3h的化合物的T'选自-NH或-NR^c,其中T'尤其是-NCH₃,并且T''选自-CH或=N,T''尤其是=N,

[0208] -根据式3i或3j的化合物的T'选自-NH或-NR^c,其中T'尤其是-NH,并且T''是=N。

[0209] 在一些实施方式中,R¹选自取代的或未被取代的C₅杂环或取代的或未被取代的C₅-C₆杂芳基,其中尤其取代的C₅杂环或取代的C₅-C₆杂芳基包括至少一个取代基Z¹。

[0210] 在一些实施方式中,R¹选自取代的或未被取代的吡喃、呋喃、咪唑、噻吩、吡咯、吡啶、吡嗪、噻唑、噁唑、香豆素、苯并咪唑、吲哚、异吲哚、苯并二唑、苯并三唑、苯并噁唑、苯并噻唑或吡嗪和其衍生物,其中尤其取代的化合物包括至少一个取代基Z¹。

[0211] 在一些实施方式中,R^c选自-CH₂OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂,尤其选自-CH₃、-CH₂CH₃或-CH(CH₃)₂,更尤其R^c是CH₃。

[0212] 在一些实施方式中,R²选自:

[0213] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,

[0214] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,

[0215] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,

[0216] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

[0217] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基。

[0218] 在一些实施方式中,R²选自:

[0219] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,

[0220] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,

[0221] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,

[0222] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,或

[0223] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

[0224] 在一些实施方式中,R²选自:

[0225] -取代的或未被取代的C₁-C₄烷基,

[0226] -取代的或未被取代的C₂-C₄烯基,

[0227] -取代的或未被取代的C₂-C₄炔基,

[0228] -取代的或未被取代的C₆芳基,或

[0229] -取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基。

[0230] 在一些实施方式中,R²选自:

[0231] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-L-Ar,

[0232] -L是:

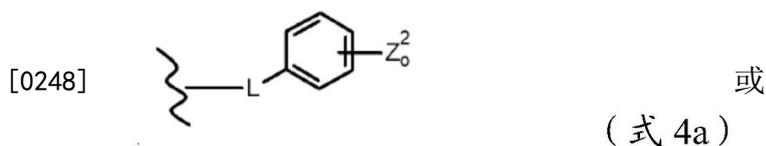
[0233] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

- [0234] -烯基,尤其是C₂-C₁₂烯基,更尤其是C₂-C₄烯基,
 [0235] -炔基,尤其是C₂-C₁₂炔基,更尤其是C₂-C₄炔基,并且
 [0236] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或
 [0237] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z²。
 [0238] 在一些实施方式中,R²选自:
 [0239] -取代的烷基,其中取代的烷基包括式-L-Ar,
 [0240] -L是:
 [0241] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,以及
 [0242] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或
 [0243] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z²。
 [0244] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式-L-Ar,L是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z²。

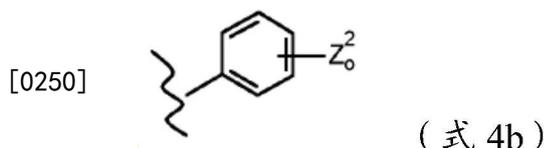
[0245] 在一些实施方式中,R²选自取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z²。

[0246] 在一些实施方式中,R²选自:

[0247] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式4a:



[0249] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式4b:



[0251] -L是:

[0252] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0253] -烯基,尤其是C₂-C₁₂烯基,更尤其是C₂-C₄烯基,

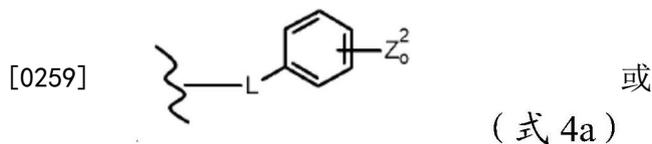
[0254] -炔基,尤其是C₂-C₁₂炔基,更尤其是C₂-C₄炔基,并且

[0255] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

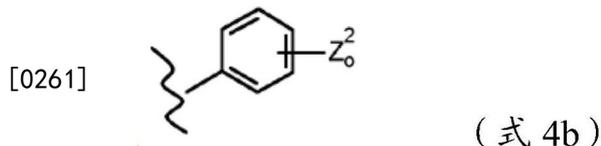
[0256] -每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0257] 在一些实施方式中,R²选自:

[0258] -取代的烷基,其中取代的烷基包括式4a:



[0260] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式4b:



[0262] -L是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且

[0263] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

[0264] -每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0265] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式4a,L是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0266] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式4a,L是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0267] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式4a,L是:

[0268] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0269] -烯基,尤其是C₂-C₁₂烯基,更尤其是C₂-C₄烯基,

[0270] -炔基,尤其是C₂-C₁₂炔基,更尤其是C₂-C₄炔基,

[0271] 并且Z²的o是1,并且Z²选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0272] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式4a,L是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且Z²的o是0。

[0273] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式4b,Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的

C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0274] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式4b,Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0275] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式4b,Z²的o是1,并且Z²选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0276] 在一些实施方式中,R²选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式4b,Z²的o是0。

[0277] 在一些实施方式中,Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、CH₂OR^b或-NR^b₂,尤其选自-F、-Cl、-R^b、-OR^b、CH₂OR^b或-NR^b₂,更尤其选自-F、-Cl、-R^b,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0278] 在一些实施方式中,Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I或-R^b,尤其选自R^b,其中R^b选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0279] 在一些实施方式中,Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I或-R^b,尤其选自R^b,R^b选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基。

[0280] 在一些实施方式中,Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-R^b,其中R^b选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基。

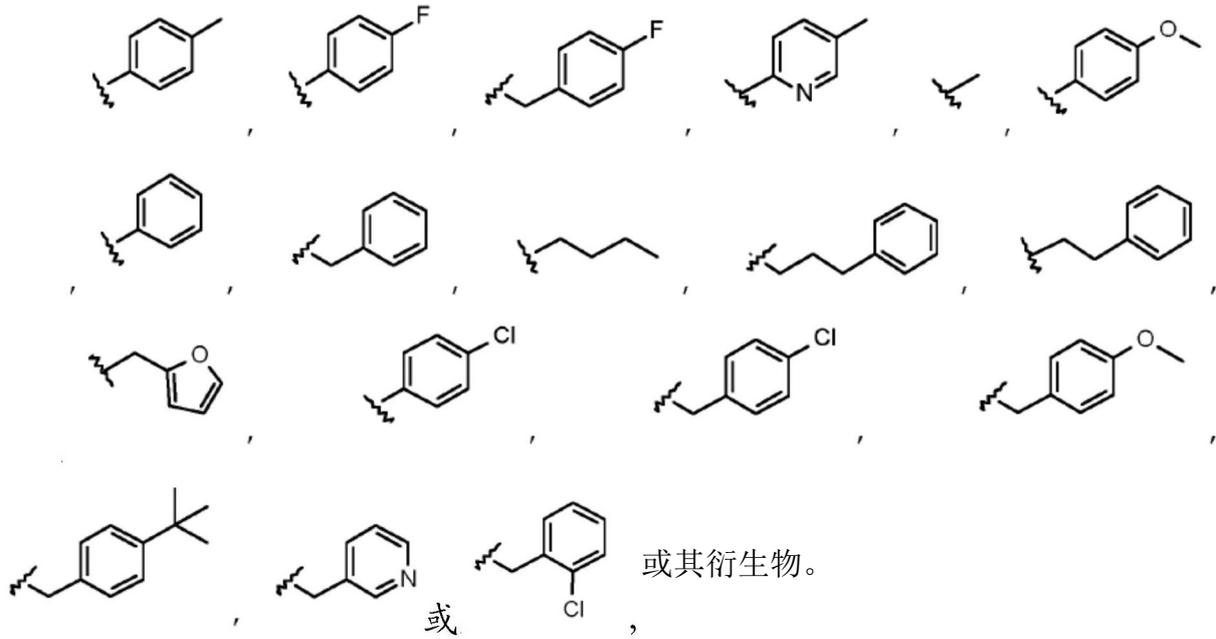
[0281] 在一些实施方式中,Z²的o是0或1。

[0282] 在一些实施方式中,Z²的o是1。

[0283] 在一些实施方式中,Z²的o是0。

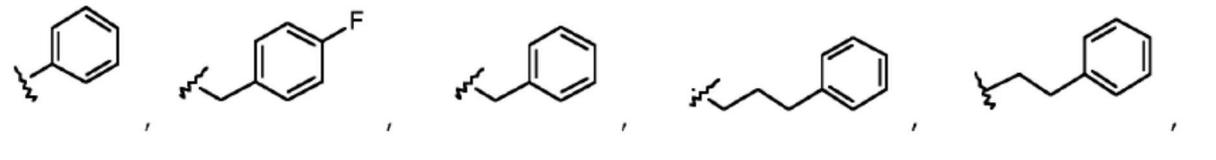
[0284] 在一些实施方式中,R²选自:

[0285]

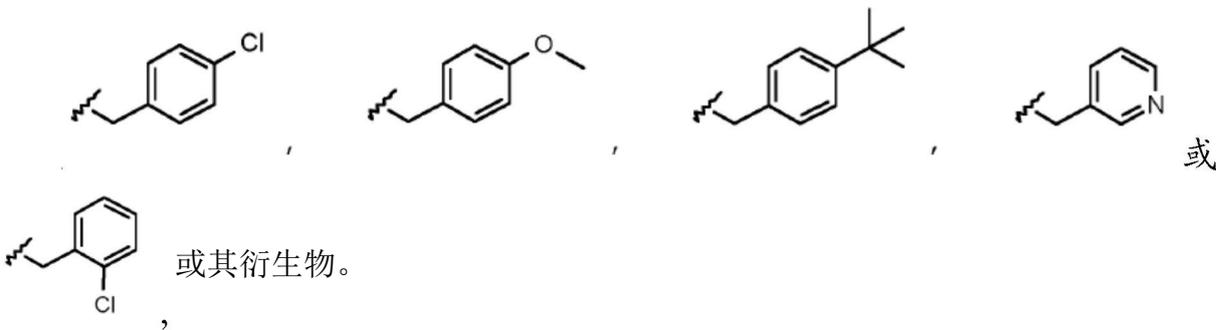


[0286] 在一些实施方式中, R²选自:

[0287]

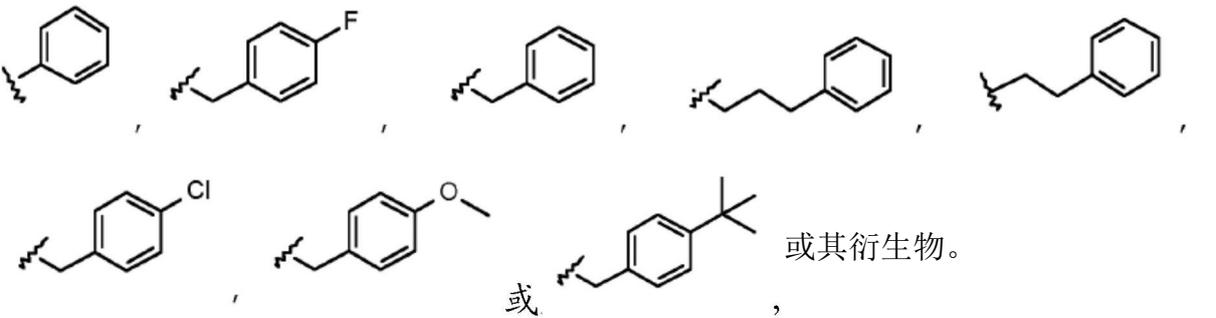


[0288]



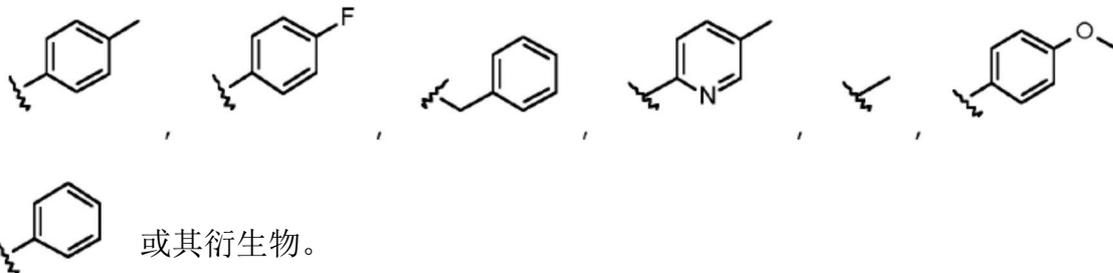
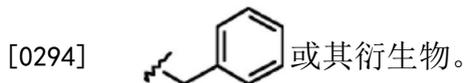
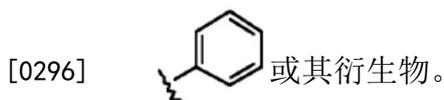
[0289] 在一些实施方式中, R²选自:

[0290]



[0291] 在一些实施方式中, R²选自:

[0292]

[0293] 在一些实施方式中, R^2 选自:[0295] 在一些实施方式中, R^2 选自:[0297] 在一些实施方式中, R^3 选自:[0298] -取代的或未被取代的烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,[0299] -取代的或未被取代的烯基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 烯基,[0300] -取代的或未被取代的炔基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 炔基,[0301] -取代的或未被取代的环烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,[0302] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_6 - C_{10} 芳基。[0303] 在一些实施方式中, R^3 选自:[0304] -取代的或未被取代的烷基, 尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,[0305] -取代的或未被取代的烯基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 烯基,[0306] -取代的或未被取代的炔基, 尤其是取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 炔基,[0307] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_6 - C_{10} 芳基, 或[0308] -取代的或未被取代的杂芳基, 尤其是取代的或未被取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基。[0309] 在一些实施方式中, R^3 选自:[0310] -取代的或未被取代的 C_1 - C_4 烷基,[0311] -取代的或未被取代的 C_2 - C_4 烯基,[0312] -取代的或未被取代的 C_2 - C_4 炔基,[0313] -取代的或未被取代的 C_6 芳基, 或[0314] -取代的或未被取代的 C_5 - C_6 杂芳基。[0315] 在一些实施方式中, R^3 选自:

[0316] -取代的烷基、烯基或炔基, 其中取代的烷基、烯基或炔基包括式 -D-Ar,

[0317] -其中 D 是

[0318] -烷基, 尤其是 C_1 - C_{12} 烷基, 更尤其是 C_1 - C_4 烷基,[0319] -烯基, 尤其是 C_2 - C_{12} 烯基, 更尤其是 C_2 - C_4 烯基,[0320] -炔基, 尤其是 C_2 - C_{12} 炔基, 更尤其是 C_2 - C_4 炔基, 并且

[0321] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或
 [0322] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z³。

[0323] 在一些实施方式中,R³选自:

[0324] -取代的烷基,其中取代的烷基包括式-D-Ar,

[0325] -其中D是

[0326] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且

[0327] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或

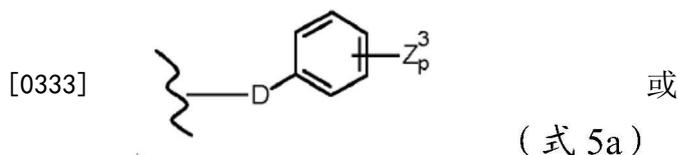
[0328] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z³。

[0329] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式-D-Ar,L是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z³。

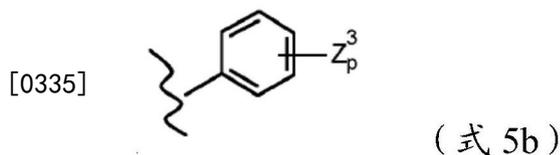
[0330] 在一些实施方式中,R³选自取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z³。

[0331] 在一些实施方式中,R³选自:

[0332] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式5a:



[0334] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式5b:



[0336] -其中D是:

[0337] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0338] -烯基,尤其是C₂-C₁₂烯基,更尤其是C₂-C₄烯基,

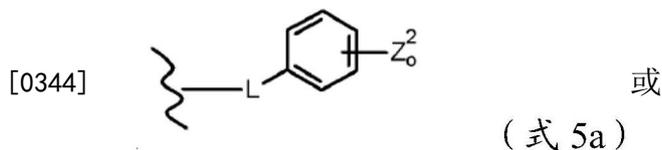
[0339] -炔基,尤其是C₂-C₁₂炔基,更尤其是C₂-C₄炔基,并且

[0340] -Z³的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

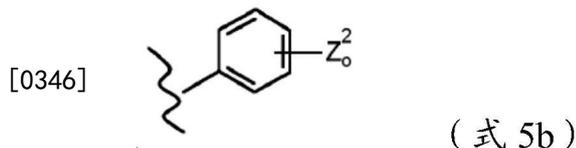
[0341] -每个Z³独立于任何其他Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中每个R^d彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0342] 在一些实施方式中,R³选自:

[0343] -取代的烷基,其中取代的烷基包括式5a:



[0345] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式5b:



[0347] -其中D是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且

[0348] -Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

[0349] -每个Z³独立于任何其他Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中每个R^d彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0350] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式5a,D是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z³独立于任何其他Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中每个R^d彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0351] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式5a,D是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z³独立于任何其他Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中每个R^d彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0352] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式5a,D是:

[0353] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0354] -烯基,尤其是C₂-C₁₂烯基,更尤其是C₂-C₄烯基,

[0355] -炔基,尤其是C₂-C₁₂炔基,更尤其是C₂-C₄炔基,

[0356] 并且Z³_p的p是1,并且Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中每个R^d彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0357] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式5a,D是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且Z³_p的p是0。

[0358] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式5b,Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z³独立于任何其他Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中每个R^d彼此独立地选自H;取

代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0359] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式5b,Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且独立于任何其他Z³的每个Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中每个R^d彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0360] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式5b,Z³_p的p是1,并且Z³选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂,其中每个R^d彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0361] 在一些实施方式中,R³选自取代的烷基,其中取代的烷基包括式5b,Z³_p的p是0。

[0362] 在一些实施方式中,Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z³独立于其他任何Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、CH₂OR^d或-NR^d₂,尤其选自-F、-Cl、-R^d、-OR^d、CH₂OR^d或-NR^d₂,更尤其选自-F、-Cl、-R^d,每个R^d彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0363] 在一些实施方式中,Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z³独立于其他任何Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I或-R^d,尤其选自R^d,其中R^d选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0364] 在一些实施方式中,Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z³独立于其他任何Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I或-R^d,尤其选自R^d,其中R^d选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基。

[0365] 在一些实施方式中,Z³_p的p是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z³独立于其他任何Z³地选自-R^d,其中R^d选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基。

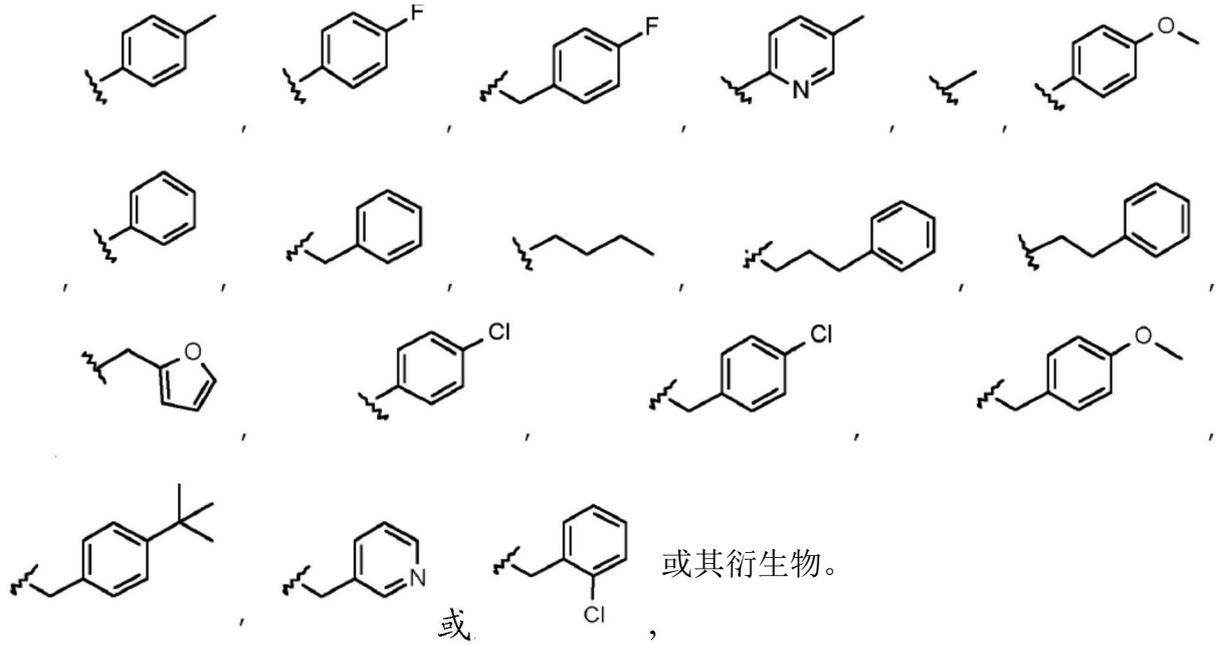
[0366] 在一些实施方式中,Z³_p的p是0或1。

[0367] 在一些实施方式中,Z³_p的p是1。

[0368] 在一些实施方式中,Z³_p的p是0。

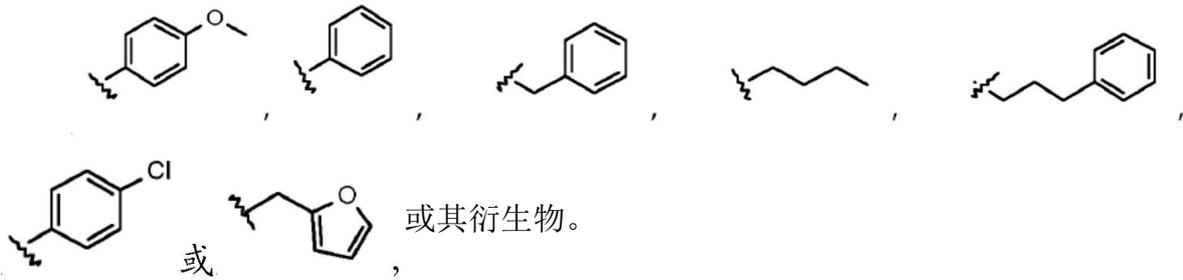
[0369] 在一些实施方式中,R³选自:

[0370]



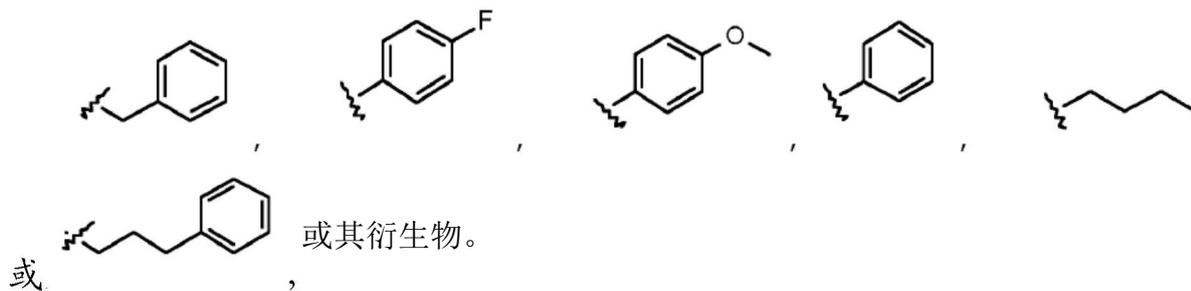
[0371] 在一些实施方式中, R³选自:

[0372]

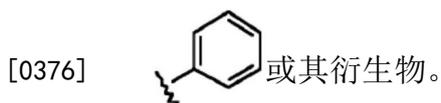


[0373] 在一些实施方式中, R³选自:

[0374]

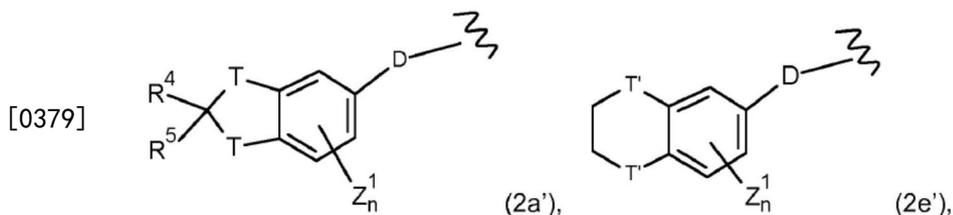


[0375] 在一些实施方式中, R³选自:



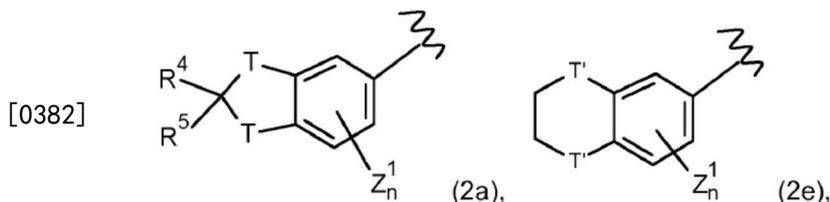
[0377] 描述根据本发明的第一方面的R²或R³的任意实施方式可以与描述根据本发明的第一方面的R¹的任意实施方式组合。

[0378] 在第一方面的第一子方面的一些实施方式中, R¹包括通式2a' 或2e' ,



[0380] -D是C₁-C₄烷基,

[0381] 或通式2a或2e,



[0383] -每个T彼此独立地选自-CH₂、-NH、-S、-O、-CHCH₃、-C(CH₃)₂或-NR^c, 尤其选自NH、-S或-O, R^c是-CH₂OH、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CF₃; 并且

[0384] -T' 选自-CH₂、-NH、-S、-O、-CHCH₃或-C(CH₃)₂; 并且

[0385] -R⁴和R⁵彼此独立地选自-H、-F、-CH₃、-CH₂CH₃、-OCH₃、-CH₂CF₃、-CHF₂CF₃、-CF₂CF₃、-CHF₂、-CH₂F或-CF₃, 尤其R⁵和R⁶彼此独立地选自H、-F或-CH₃, 并且

[0386] -Z_n¹的n是0、1、2或3, 尤其Z_n¹的n是0或1, 并且每个Z¹独立于任何其他Z¹地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^a、-OR^a、-(CH₂)_rOR^a、-SR^a、-(CH₂)_rSR^a或-NR^a₂, 每个R^a彼此独立地选自H; 取代的或未被取代的C₁-C₈烷基, 尤其是C₁-C₄烷基; 取代的或未被取代的C₂-C₈烯基, 尤其是C₂-C₄烯基; 或取代的或未被取代的C₂-C₈炔基, 尤其是C₂-C₄炔基, 其中r是1、2、3或4, 尤其r是1,

[0387] R²选自:

[0388] -取代的或未被取代的环烷基, 尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

[0389] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,

[0390] -取代的或未被取代的饱和杂环, 尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环, 或

[0391] -取代的或未被取代的杂芳基, 尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基, 并且

[0392] R³选自:

[0393] -取代的或未被取代的烷基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,

[0394] -取代的或未被取代的烷氧基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,

[0395] -取代的或未被取代的烯基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烯基,

[0396] -取代的或未被取代的炔基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂炔基,

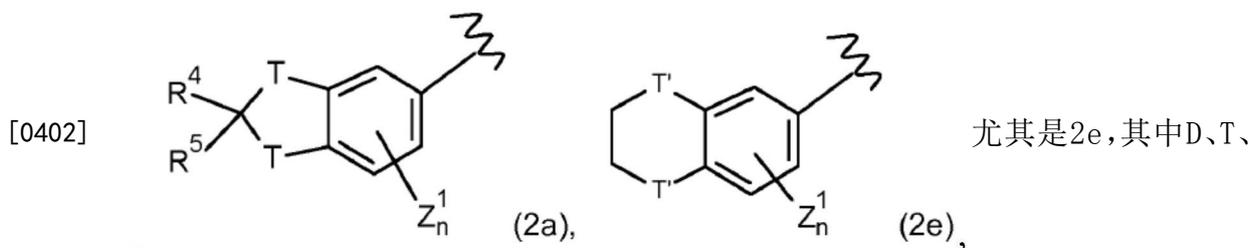
[0397] -取代的或未被取代的环烷基, 尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

[0398] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,

[0399] -取代的或未被取代的饱和杂环, 尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环, 或

[0400] -取代的或未被取代的杂芳基, 尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

[0401] 在一些实施方式中, 尤其是第一子方面, R¹包括通式2a或2e,



T、 Z_n^1 的n、 Z_n^1 、 R^4 和 R^5 具有与之前定义的相同的含义。

[0403] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,根据式2a的化合物的T选自-NH、-S、-O或-NR^c,其中尤其T是O, R^4 和 R^5 彼此独立地选自-H、-F、-CH₃,尤其 R^5 和 R^6 是H,并且根据式2e的化合物的T'选自-CH₂、-NH、-S或-O,尤其T是-NH或-O,更尤其是O。

[0404] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面, Z_n^1 的n是0、1或2,尤其n是0或1。在一些实施方式中, Z_n^1 的n是1。在一些实施方式中, Z_n^1 的n是0。

[0405] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,每个 Z^1 独立于任何其他 Z^1 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^a、-OR^a、CH₂OR^a,其中每个R^a彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₈烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₈烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₈炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0406] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,每个 Z^1 独立于任何其他 Z^1 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、CH₂OR^a或-OR^a,其中每个R^a彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₈烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₈烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₈炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0407] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,每个 Z^1 独立于任何其他 Z^1 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、OH、CH₂OH、CH₂OR^a或-OR^a,其中R^a选自C₁-C₄烷基、C₂-C₄烯基或C₂-C₄炔基,尤其选自C₁-C₄烷基。

[0408] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,每个 Z^1 独立于任何其他 Z^1 地选自CN、OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-O(CH₂)₂CH₃、-O(CH₂)₂CCH、-CH₂OCH₃、-CH₂OCH₂CH₃、-CH₂O(CH₂)₂CH₃或-CH₂O(CH₂)₂CCH,尤其选自CN、OH、-OCH₃或-CH₂OCH₃,更尤其选自-OCH₃或-CH₂OCH₃。

[0409] 在一些实施方式中,尤其第一子方面, R^2 选自取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基、取代的或未被取代的C₆芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆杂芳基。

[0410] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面, R^2 选自:

[0411] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-L-Ar,

[0412] -其中L是:

[0413] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0414] -烯基,尤其是C₁-C₁₂烯基,更尤其是C₁-C₄烯基,

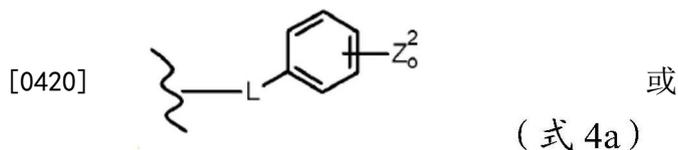
[0415] -炔基,尤其是C₁-C₁₂炔基,更尤其是C₁-C₄炔基,并且

[0416] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或

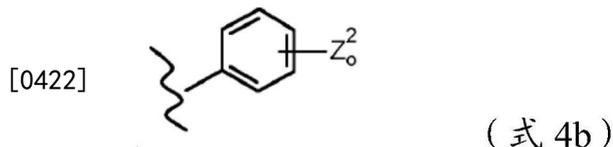
[0417] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z²。

[0418] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面, R^2 选自:

[0419] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式4a:



[0421] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式4b:



[0423] -其中L是:

[0424] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0425] -烯基,尤其是C₁-C₁₂烯基,更尤其是C₁-C₄烯基,

[0426] -炔基,尤其是C₁-C₁₂炔基,更尤其是C₁-C₄炔基,并且

[0427] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

[0428] 每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0429] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、CH₂OR^b或-NR^b₂,尤其选自-F、-Cl、-R^b、-OR^b、CH₂OR^b或-NR^b₂,更尤其选自-F、-Cl、-R^b,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0430] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I或-R^b,尤其选自R^b,R^b选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0431] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,Z²的o是0。

[0432] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,R³选自取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀烷基;取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀烯基;取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀炔基;取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基;取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基;取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

[0433] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,R³选自取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀烷基;取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀烯基;取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀炔基;取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基;或取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

[0434] 在一些实施方式中,尤其是第一子方面,R³选自取代的或未被取代的C₁-C₄烷基;取

代的或未被取代的C₁-C₄烯基；取代的或未被取代的C₁-C₄炔基；取代的或未被取代的C₆芳基；取代的或未被取代的C₆-环烷基；或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-环烷基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基。

[0435] 在一些实施方式中，尤其是第一子方面，R³选自：

[0436] -取代的烷基、烯基或炔基，其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-D-Ar，

[0437] -其中D是

[0438] -烷基，尤其是C₁-C₁₂烷基，更尤其是C₁-C₄烷基，

[0439] -烯基，尤其是C₁-C₁₂烯基，更尤其是C₁-C₄烯基，

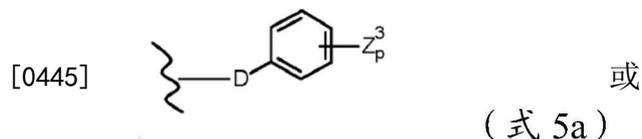
[0440] -炔基，尤其是C₁-C₁₂炔基，更尤其是C₁-C₄炔基，并且

[0441] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基，或

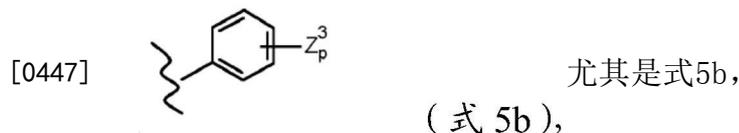
[0442] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基，其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z³。

[0443] 在某些实施方式中，尤其是第一子方面，R³选自：

[0444] -取代的烷基、烯基或炔基，其中取代的烷基、烯基或炔基包括式5a：



[0446] -取代的或未被取代的C₆-芳基，其中取代的C₆芳基包括式5b



[0448] -其中D是

[0449] -烷基，尤其是C₁-C₁₂烷基，更尤其是C₁-C₄烷基，

[0450] -烯基，尤其是C₁-C₁₂烯基，更尤其是C₁-C₄烯基，

[0451] -炔基，尤其是C₁-C₁₂炔基，更尤其是C₁-C₄炔基，并且

[0452] -Z³_p的p是0、1、2、3、4或5，尤其是0、1、2或3，更尤其是0或1，并且

[0453] -每个Z³独立于任何其他Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、-(CH₂)_rOR^d、-SR^d、-(CH₂)_rSR^d或-NR^d₂，其中每个R^d彼此独立地选自H；取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，尤其是C₁-C₄烷基；取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，尤其是C₂-C₄烯基；或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基，尤其是C₂-C₄炔基，其中r是1、2、3或4，尤其r是1。

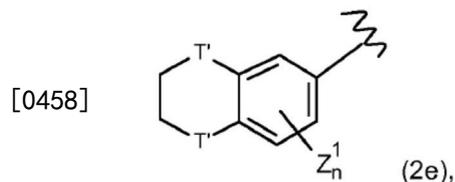
[0454] 在一些实施方式中，尤其是第一子方面，Z³_p的p是0、1、2、3、4或5，尤其是0、1、2或3，更尤其是0或1，并且每个Z³独立于其他任何Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^d、-OR^d、CH₂OR^d或-NR^d₂，尤其选自-F、-Cl、-R^d、-OR^d、CH₂OR^d或-NR^d₂，更尤其选自-F、-Cl、-R^d，每个R^d彼此独立地选自H；取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，尤其是C₁-C₄烷基；取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，尤其是C₂-C₄烯基；或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基，尤其是C₂-C₄炔基。

[0455] 在一些实施方式中，尤其是第一子方面，Z³_p的p是0、1、2、3、4或5，尤其是0、1、2或3，更尤其是0或1，并且每个Z³独立于其他任何Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I或-R^d，尤其选自R^d，R^d选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，尤其是C₁-C₄烷基；取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，尤其

是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0456] 在一些实施方式中,尤其第一子方面,Z³_p的p是0。

[0457] 在一些实施方式中,尤其第一子方面,R¹包括通式2e,



[0459] T' 是0并且Z_n¹的n是0,并且

[0460] R³选自取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,更尤其是环己烷Z_n¹,R⁴和R⁵具有与之前定义的相同的含义,并且

[0461] R²选自:

[0462] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

[0463] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,

[0464] -取代的或未被取代的饱和杂环,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环,或

[0465] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基,或

[0466] R²选自:

[0467] -取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基,取代的或未被取代的C₆芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或

[0468] R²选自:

[0469] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-L-Ar,

[0470] -其中L是

[0471] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0472] -烯基,尤其是C₁-C₁₂烯基,更尤其是C₁-C₄烯基,

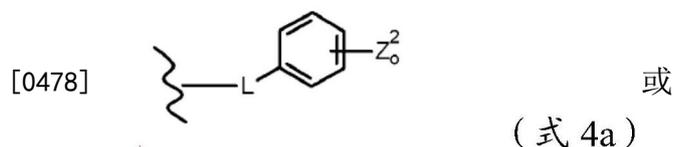
[0473] -炔基,尤其是C₁-C₁₂炔基,更尤其是C₁-C₄炔基,并且

[0474] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或

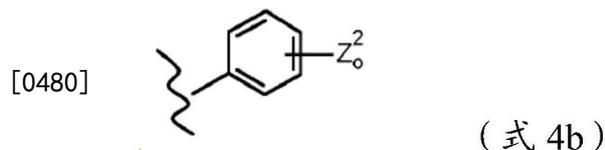
[0475] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z²,或

[0476] R²选自:

[0477] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式4a:



[0479] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式4b:



[0481] -其中L是

[0482] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0483] -烯基,尤其是C₁-C₁₂烯基,更尤其是C₁-C₄烯基,

[0484] -炔基,尤其是C₁-C₁₂炔基,更尤其是C₁-C₄炔基,并且

[0485] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

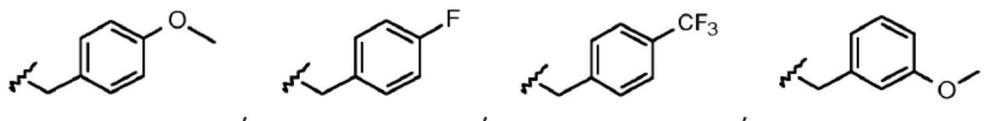
[0486] -每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1,或

[0487] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、CH₂OR^b或-NR^b₂,尤其选自-F、-Cl、-R^b、-OR^b、CH₂OR^b或-NR^b₂,更尤其选自-F、-Cl、-R^b,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,或

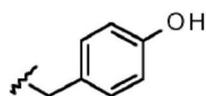
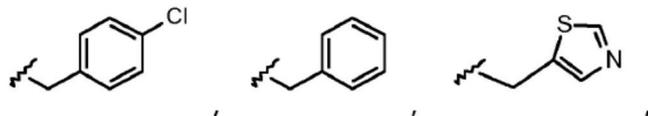
[0488] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I或-R^b,尤其选自R^b,其中R^b选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,

[0489] -Z²的o是0,或

[0490] R²选自:



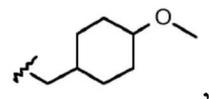
[0491]



其中该结构是探索性的,并且OH在与母体的连接点的邻位、对位或间位

上,

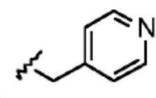
[0492]



其中该结构式探索性的,并且OCH₃在与母体的连接点的邻位、对位

或间位,

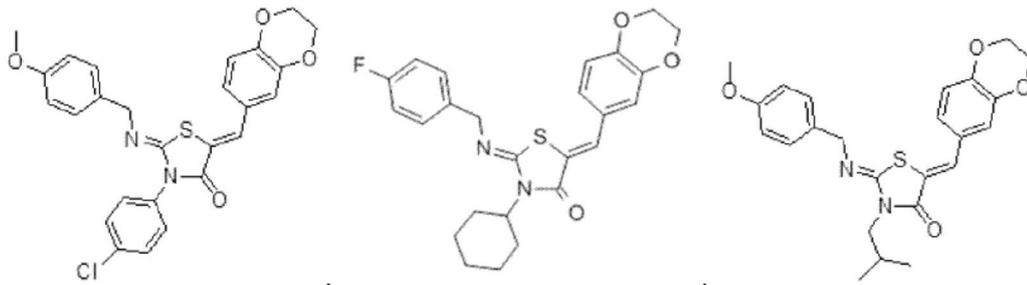
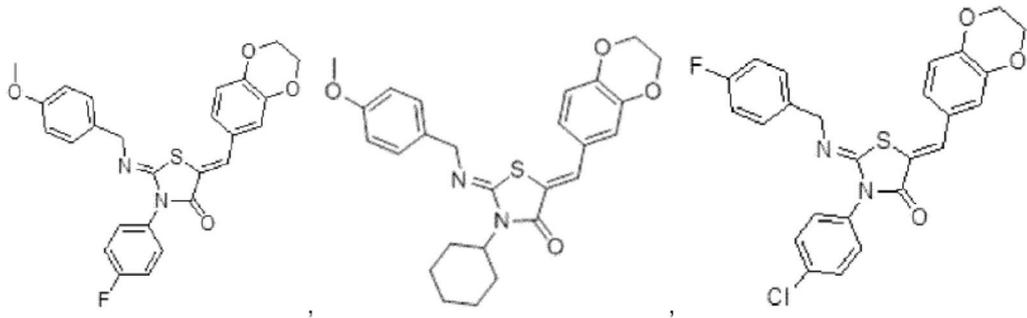
[0493]



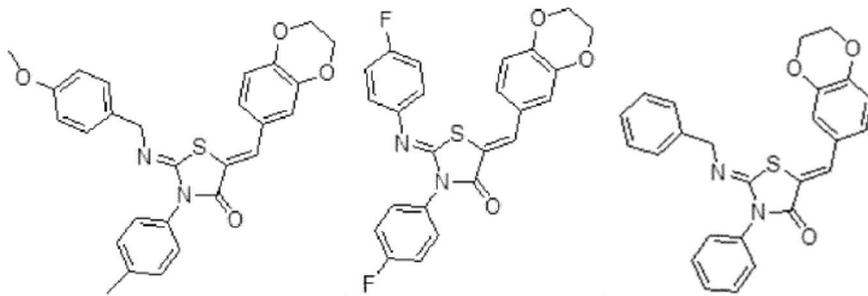
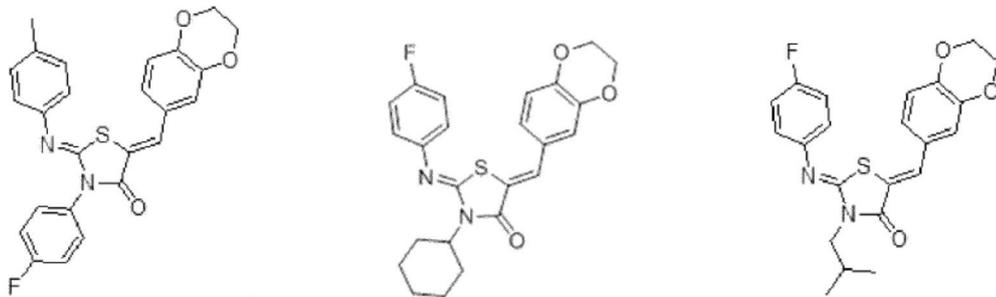
其中该结构式探索性的,并且N在与母体的连接点的邻位、对位或

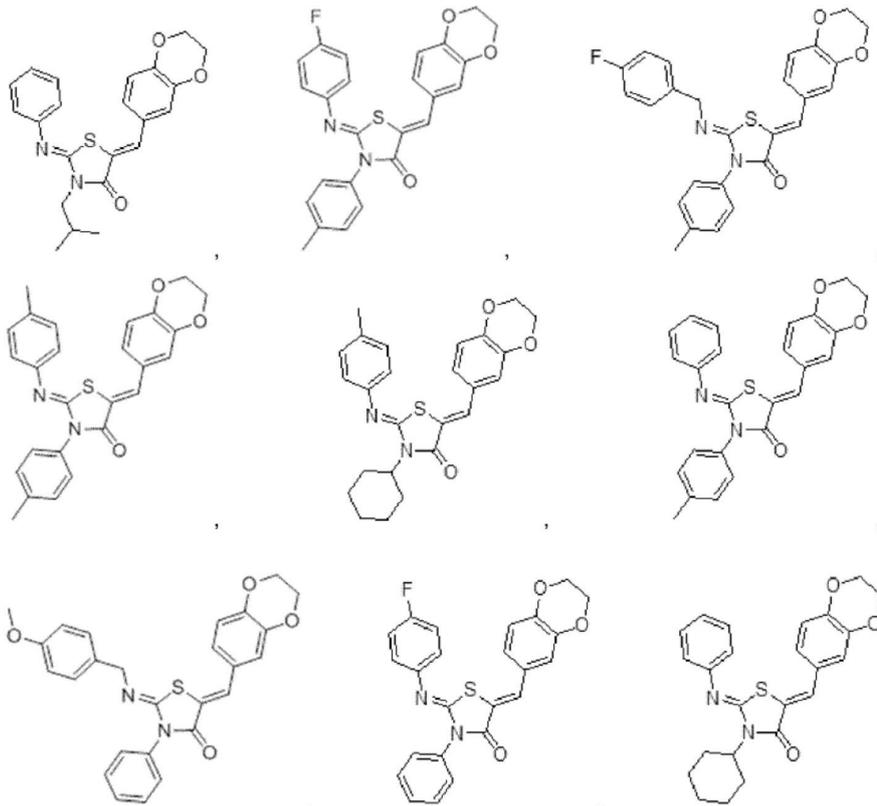
间位,

[0494] 第一子方面的具体实施方式是:

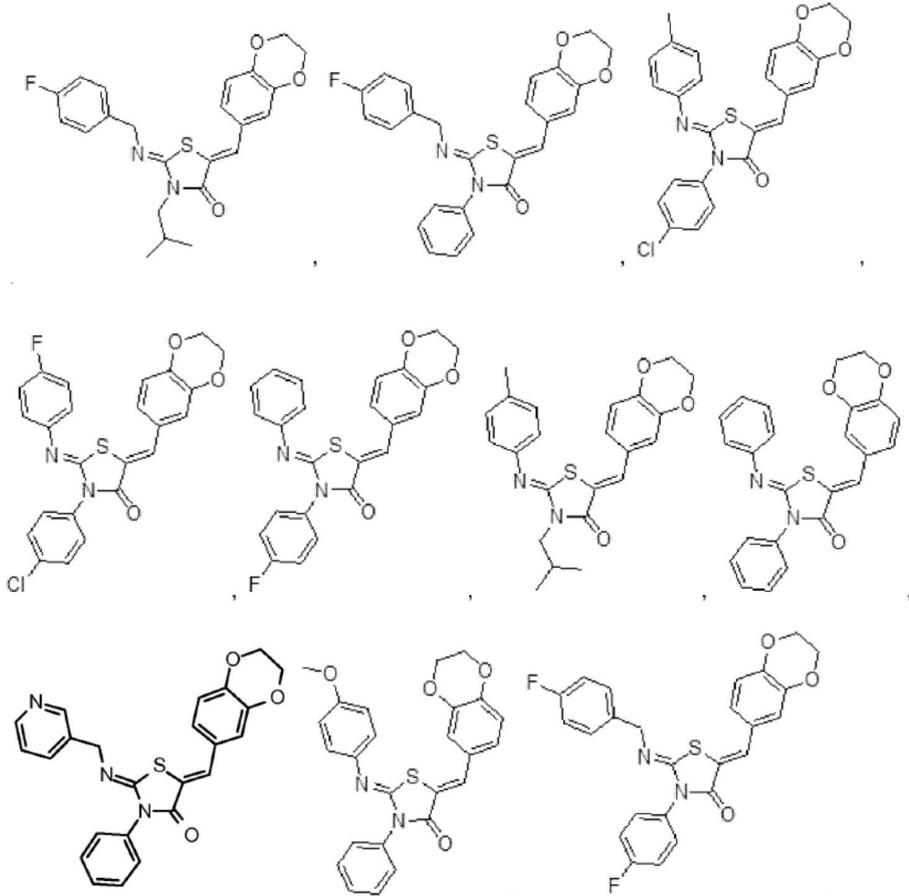


[0495]

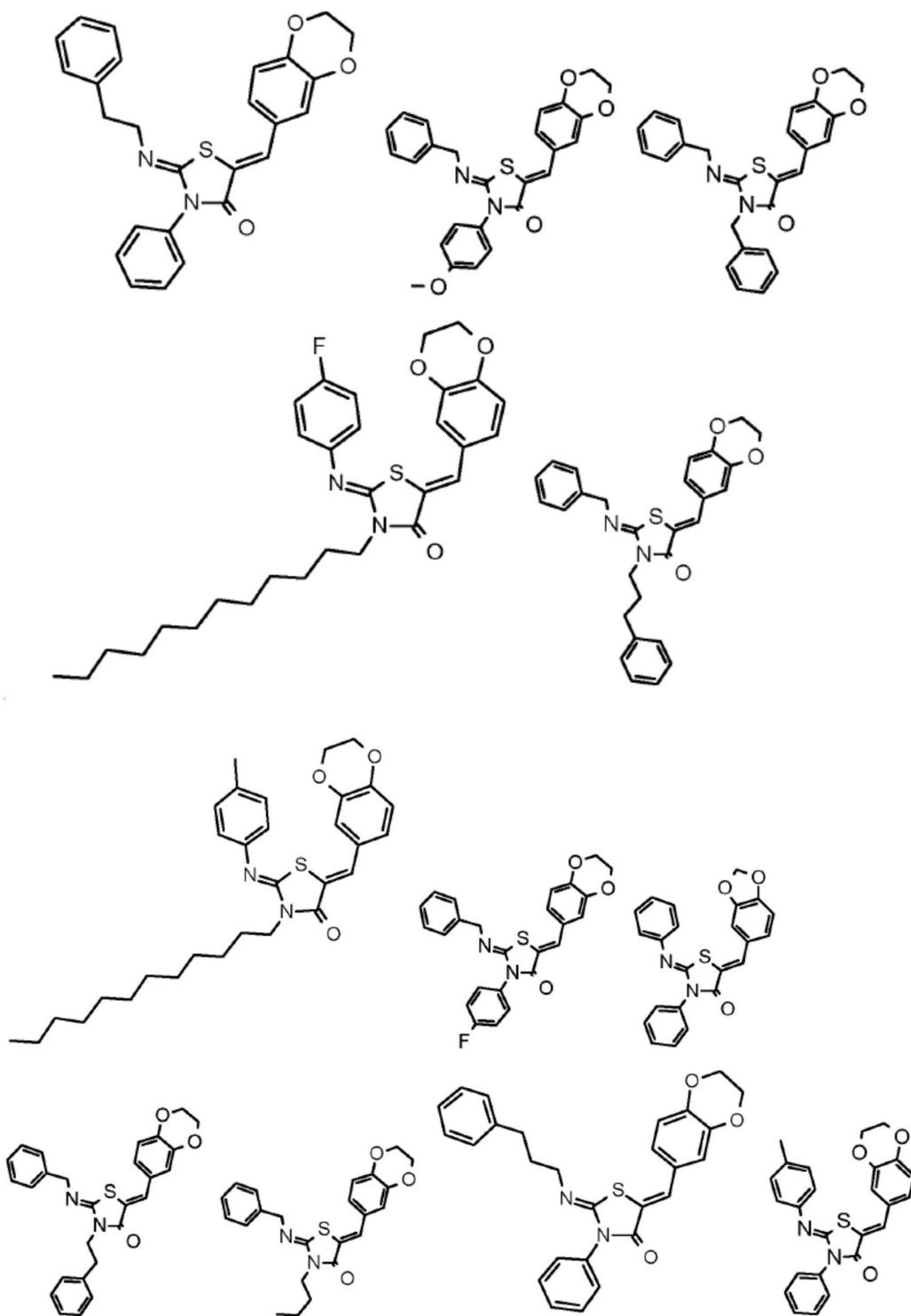




[0496]



[0497]



[0498] 以下给出IUPAC名称:

[0499]

ETI-T 化合物	IUPAC 名称
24_Q_B	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧苄基亚氨基)-3-(4-氟苄基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_Q_I	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧苄基亚氨基)-3-环己基-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_P_L	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-(4-氯苄基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_Q_L	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧苄基亚氨基)-3-(4-氯苄基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_P_I	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-环己基-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_Q_X	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
24_A_B	(2Z,5Z)-5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基亚甲基)-3-(4-氟苄基)-2-(对甲苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
24_B_I	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-环己基-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_B_X	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
24_Q_A	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
24_B_B	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-(4-氟苄基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_C_N	(2Z,5Z)-2-(苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
24_N_X	(2Z,5Z)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-异丁基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
24_B_A	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮

[0500]

24_P_A	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
24_A_A	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
24_A_I	(2Z,5Z)-3-环己基-5-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
24_N_A	(2Z,5Z)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
24_Q_N	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
24_B_N	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
24_N_I	(2Z,5Z)-3-环己基-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
24_P_X	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
24_P_N	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
24_A_L	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-(4-氯苄基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_B_L	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-(4-氯苄基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_N_B	(2Z,5Z)-3-(4-氟苄基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
24_A_X	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
24	(2Z,5Z)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-苄基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
24_F_N	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧基苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)

[0501]

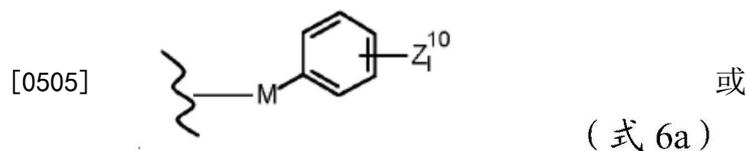
	亚甲基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
24_P_B	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-(4-氟苯基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_S_N	(2Z,5Z)-2-((吡啶-3-基)甲基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
24_A_N	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
24_K_N	(2Z,5Z)-2-(3-苯丙基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
24_C_G	(2Z,5Z)-2-(苄基亚氨基)-3-丁基-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_C_O	(2Z,5Z)-2-(苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)-3-苯乙基噻唑烷-4-酮
25	(2Z,5Z)-5-((苯并[d][1,3] 二氧杂环戊烯-5-基)亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
24_C_B	(2Z,5Z)-2-(苄基亚氨基)-3-(4-氟苯基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_A_V	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-十二烷基-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_C_K	(2Z,5Z)-2-(苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)-3-(3-苯丙基)噻唑烷-4-酮
24_B_V	(2Z,5Z)-2-(4-氟苯基亚氨基)-3-十二烷基-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_C_C	(2Z,5Z)-3-苄基-2-(苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
24_C_F	(2Z,5Z)-2-(苄基亚氨基)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)-3-(4-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮
24_U_N	(2Z,5Z)-5-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英-7-基)亚甲基)-2-(苯乙基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮

[0502] 描述根据本发明的第一方面的R²或R³的任何实施方式可以与描述根据本发明的第

一方面的第一子方面的 R^1 的任何实施方式结合。

[0503] 在第一方面的第二子方面的一些实施方式中, R^1 选自:

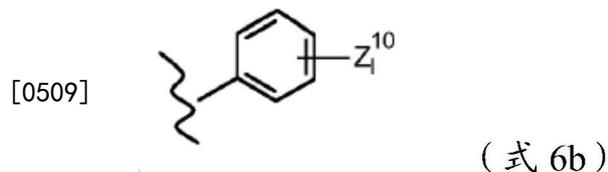
[0504] -取代的烷基,尤其是取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式6a:



[0506] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 杂环,或

[0507] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基,

[0508] -取代的或未被取代的 C_6 -芳基,其中取代的 C_6 芳基包括式6b:



[0510] -其中M是

[0511] -烷基,尤其是 C_1 - C_{12} 烷基,更尤其是 C_1 - C_4 烷基,

[0512] -烯基,尤其是 C_1 - C_{12} 烯基,更尤其是 C_1 - C_4 烯基,

[0513] -炔基,尤其是 C_1 - C_{12} 炔基,更尤其是 C_1 - C_4 炔基,并且

[0514] Z^{10}_I 的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个 Z^{10} 独立于任何其他 Z^{10} 地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂,每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,尤其是 C_1 - C_4 烷基;取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 烯基,尤其是 C_2 - C_4 烯基;或取代的或未被取代的 C_2 - C_{12} 炔基,尤其是 C_2 - C_4 炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0515] 并且 R^2 选自:

[0516] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷基,

[0517] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烷氧基,

[0518] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 烯基,

[0519] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的 C_1 - C_{12} 炔基,

[0520] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,

[0521] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_6 - C_{10} 芳基,

[0522] -取代的或未被取代的饱和杂环,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 杂环,或

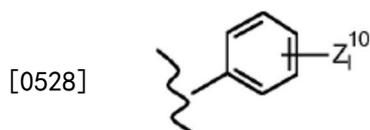
[0523] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基,并且

[0524] R^3 选自取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 环烷基,更尤其是环己烷。

[0525] 就 R_1 涉及取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的 C_3 - C_{10} 杂环;或取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_5 - C_{10} 杂芳基的实施方式而言,参考本发明的第一方面以及第一和第三子方面的具体实施方式。

[0526] 在一些实施方式中,尤其是第二子方面, R^1 选自:

[0527] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中C₆芳基包括式6b:



(式 6b)

[0529] -其中M是烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且

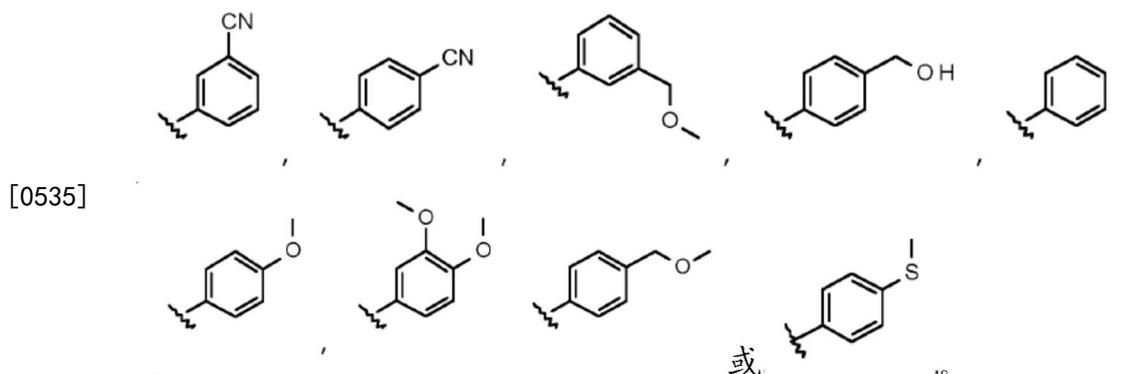
[0530] -Z¹⁰_I的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z¹⁰独立于任何其他Z¹⁰地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0531] 在一些实施方式,尤其是第二子方面中,Z¹⁰_I的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,Z¹⁰独立于其他任何Z¹⁰地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^e、-SR^e、-CH₂SR^e、-OR^e、CH₂OR^e或-NR^e₂,尤其选自-F、-Cl、CN、-R^e、-OR^e、-CH₂OR^e或-NR^e₂,更尤其选自CN、-OR^e或CH₂OR^e,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0532] 在一些实施方式,尤其第二子方面中,Z¹⁰_I的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z³独立于其他任何Z³地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-OR^e或-CH₂OR^e,尤其选自R^e,R^e选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0533] 在一些实施方式,尤其第二子方面中,Z¹⁰_I的I是0、1或2,尤其是0或1。

[0534] 在一些实施方式,尤其第二子方面中,R¹选自:



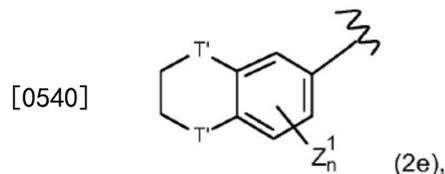
[0536] 在一些实施方式,尤其第二子方面中,R²选自取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀烷基;取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀烯基;取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀炔基;取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基;取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基;取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

[0537] 在一些实施方式,尤其第二子方面中,R²选自取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀烷基;取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₁-

C₁₀烯基；取代的或未被取代的炔基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₀炔基；取代的或未被取代的芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基；或取代的或未被取代的杂芳基，尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

[0538] 在一些实施方式，尤其是第二子方面中，R²选自取代的或未被取代的C₁-C₄烷基、取代的或未被取代的C₁-C₄烯基、取代的或未被取代的C₁-C₄炔基、取代的或未被取代的C₆芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基。

[0539] 在一些实施方式，尤其是第二子方面中，R¹包括通式2e，



[0541] 其中T' 是O，并且Zn¹的n是0，并且

[0542] R³选自取代的或未被取代的环烷基，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基，更尤其是环己烷，Zn¹、R⁴和R⁵具有与之前定义的相同的含义，并且

[0543] R²选自：

[0544] -取代的或未被取代的烷基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，

[0545] -取代的或未被取代的烷氧基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基，

[0546] -取代的或未被取代的烯基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烯基，

[0547] -取代的或未被取代的炔基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂炔基，

[0548] -取代的或未被取代的环烷基，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基，

[0549] -取代的或未被取代的芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基，

[0550] -取代的或未被取代的饱和杂环，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环，或

[0551] -取代的或未被取代的杂芳基，尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基，或

[0552] R²选自：

[0553] -取代的或未被取代的环烷基，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基，

[0554] -取代的或未被取代的芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基，

[0555] -取代的或未被取代的饱和杂环，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环，或

[0556] -取代的或未被取代的杂芳基，尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基，或

[0557] R²选自：

[0558] -取代的或未被取代的C₃-C₆环烷基，取代的或未被取代的C₆芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基，或

[0559] R²选自：

[0560] -取代的烷基、烯基或炔基，其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-L-Ar，

[0561] -其中L是

[0562] -烷基，尤其是C₁-C₁₂烷基，更尤其是C₁-C₄烷基，

[0563] -烯基，尤其是C₁-C₁₂烯基，更尤其是C₁-C₄烯基，

[0564] -炔基，尤其是C₁-C₁₂炔基，更尤其是C₁-C₄炔基，并且

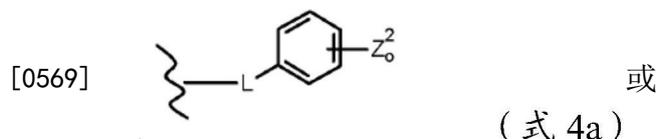
[0565] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基，或

[0566] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基，其中尤其取

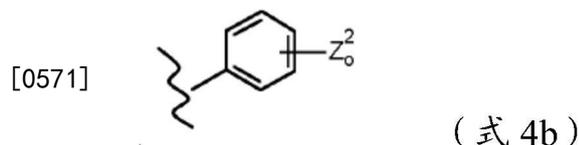
代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z²,或

[0567] R²选自:

[0568] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式4a:



[0570] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式4b:



[0572] -其中L是

[0573] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0574] -烯基,尤其是C₁-C₁₂烯基,更尤其是C₁-C₄烯基,

[0575] -炔基,尤其是C₁-C₁₂炔基,更尤其是C₁-C₄炔基,并且

[0576] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

[0577] -每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、-(CH₂)_rOR^b、-SR^b、-(CH₂)_rSR^b或-NR^b₂,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1,或

[0578] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^b、-OR^b、CH₂OR^b或-NR^b₂,尤其选自-F、-Cl、-R^b、-OR^b、CH₂OR^b或-NR^b₂,更尤其选自-F、-Cl、-R^b,其中每个R^b彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,或

[0579] -Z²的o是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z²独立于任何其他Z²地选自-F、-Cl、-Br、-I或-R^b,尤其选自R^b,其中R^b选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,

[0580] -Z²的o是0,或

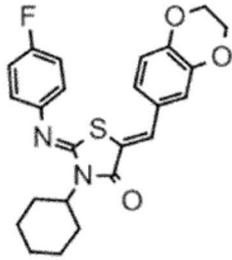
[0581] R²选自:



[0583] 其中A是-(CH)(CH₃)₃、-(CH₂)CN、-(CH₂)C(=O)ONH₂、-(CH₂)N(CH₂CH₃)₂、-(CH₂)CH₂OH、-(CH₂)C(=O)NH₂。

[0584] 以下给出具体实施方式:

[0585]



[0586] 就R²的进一步的实施方式而言,参考本发明的第一方面,尤其参考本发明的第一方面的第一子方面。

[0587] 就Z²的o和Z²的进一步的实施方式而言,参考本发明的第一方面,尤其参考本发明的第一方面的第一子方面。

[0588] 在第一方面的第三子方面的一些实施方式中,每个R²和R³彼此独立地选自:

[0589] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,

[0590] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,

[0591] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烯基,

[0592] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂炔基,

[0593] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

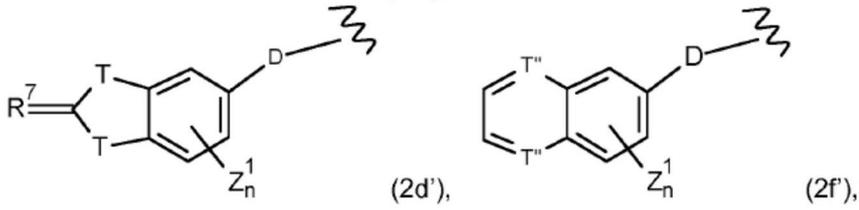
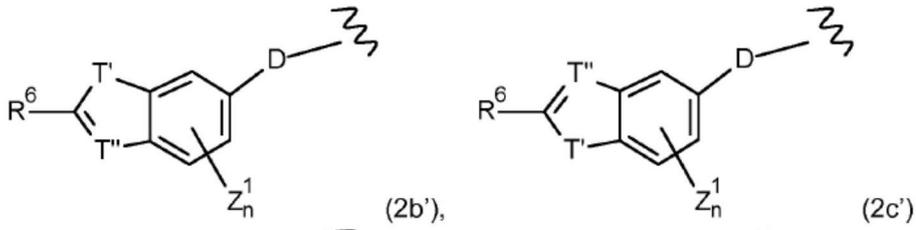
[0594] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,

[0595] -取代的或未被取代的饱和杂环,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环,或

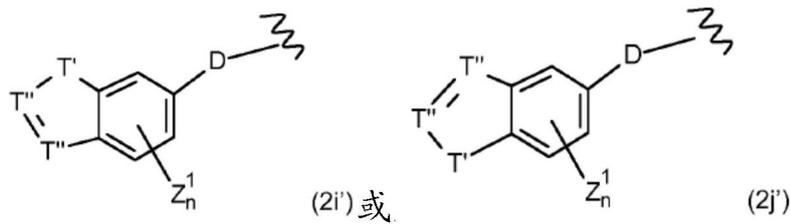
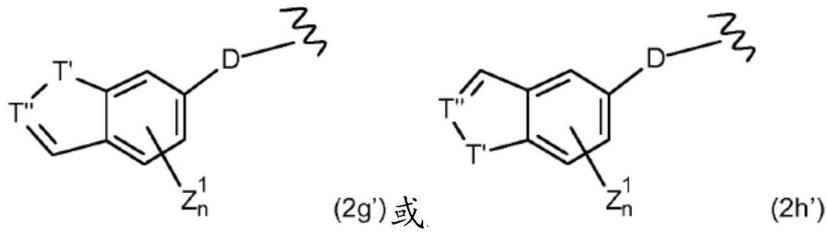
[0596] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基,和

[0597] R¹包括:

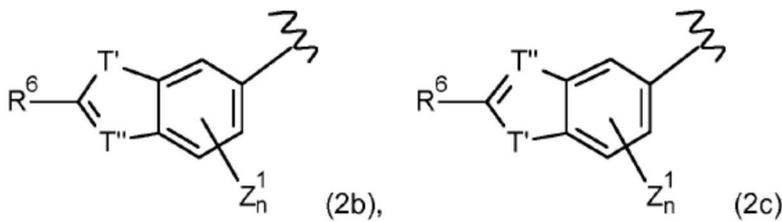
[0598] a. 通式2b' 至2d' 和2f至2j' ,



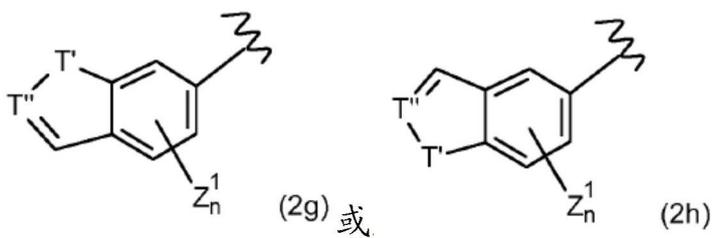
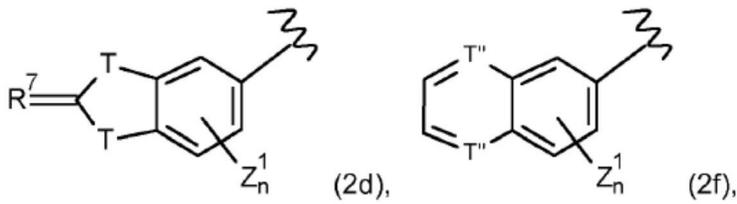
[0599]

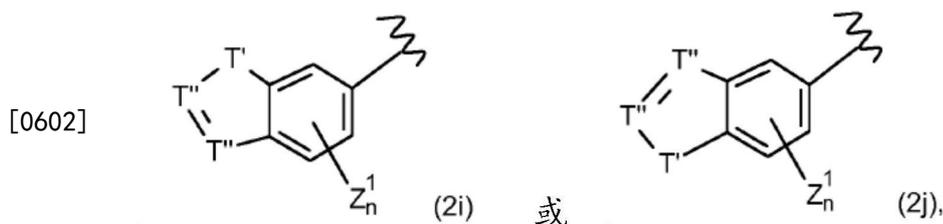


[0600] 其中D是C₁至C₄烷基,或R¹包括通式2b至2d以及2f至2j:



[0601]





[0603] -每个T彼此独立地选自 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NR}^c$ ，尤其选自 NH 、 $-\text{S}$ 或 $-\text{O}$ ，并且

[0604] $-\text{T}'$ 选自 $-\text{CH}_2$ 、 $-\text{NH}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 或 $-\text{NR}^c$ ，并且

[0605] -每个 T'' 彼此独立地选自 $-\text{CH}$ 或 $=\text{N}$ ，

[0606] $-\text{R}^4$ 和 R^5 彼此独立地选自 $-\text{H}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 或 $-\text{CF}_3$ ，尤其 R^5 和 R^6 彼此独立地选自 H 、 $-\text{F}$ 或 $-\text{CH}_3$ ，并且

[0607] $-\text{R}^6$ 选自 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_3$ 或 H ，

[0608] $-\text{R}^7$ 选自 $=\text{NH}$ 、 $=\text{S}$ 或 $=\text{O}$ ，尤其选自 O ，并且

[0609] $-\text{Z}_n^1$ 的 n 是0、1、2或3，尤其 Z_n^1 的 n 是0或1，并且每个 Z^1 独立于任何其他 Z^1 地选自 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 CN 、 $-\text{R}^a$ 、 $-\text{OR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}^a$ 、 $-\text{SR}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_r\text{SR}^a$ 或 $-\text{NR}^a_2$ ，每个 R^a 彼此独立地选自 H ；取代的或未被取代的 C_1 - C_8 烷基，尤其是 C_1 - C_4 烷基；取代的或未被取代的 C_2 - C_8 烯基，尤其是 C_2 - C_4 烯基；或取代的或未被取代的 C_2 - C_8 炔基，尤其是 C_2 - C_4 炔基，其中 r 是1、2、3或4，尤其 r 是1，

[0610] 其中 R^c 是 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 。在一些实施方式，尤其第三子方面中， R^1 包括通式2b至2h，尤其包括式2b、2c、2g或2h，更尤其包括式2b、2c、2g或2h。

[0611] 在一些实施方式，尤其第三子方面中， R^1 包括通式2b或2c，尤其包括通式2c。

[0612] 在一些实施方式，尤其第三子方面中，

[0613] -根据式2b或2c的化合物的 T' 选自 $-\text{NH}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{O}$ 或 $-\text{NR}^c$ ，其中尤其 T 是 S 或 $-\text{NH}$ ，并且 T'' 选自 $-\text{CH}$ 或 $=\text{N}$ ，并且 R^6 选自 $-\text{CH}_3$ 或 H ，尤其 R^6 是 H ，

[0614] -根据式2d的化合物的每个 T 彼此独立地选自 $-\text{NH}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{O}$ 或 $-\text{NR}^c$ ，尤其至少一个 T 选自 NH 或 $-\text{NCH}_3$ ，更尤其是，相对于与母体的连接，在第4位的 T 是 $-\text{NH}$ ，并且 R^7 选自 $=\text{NH}$ 、 $=\text{S}$ 或 $=\text{O}$ ，尤其选自 O ，并且

[0615] -根据式2f的化合物的每个 T'' 彼此独立地选自 $-\text{CH}$ 或 $=\text{N}$ ，每个 T'' 尤其是 $=\text{N}$ ，

[0616] -根据式2g或2h的化合物的 T' 选自 $-\text{NH}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{O}$ 或 $-\text{NR}^c$ ，其中 T' 尤其是 $-\text{NR}^c$ 或 $-\text{NH}$ ，并且 T'' 选自 $-\text{CH}$ 或 $=\text{N}$ ， T'' 尤其是 $=\text{N}$ ，

[0617] -根据式2i或2j的化合物的 T' 选自 $-\text{NH}$ 或 $-\text{NR}^c$ ，其中 T' 尤其是 $-\text{NH}$ ，并且 T'' 是 $=\text{N}$ 。

[0618] 在一些实施方式，尤其第三子方面中， R^c 选自 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，尤其选自 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ，更尤其 R^c 是 CH_3 。

[0619] 就 Z_n^1 的 n 和 Z_n^1 的进一步的实施方式而言，参考本发明的第一方面，尤其参考本发明的第一方面的第一子方面。

[0620] 就 R^2 的进一步的实施方式而言，参考本发明的第一方面，尤其参考本发明的第一方面的第一子方面。

[0621] 就 Z_o^2 的 o 和 Z_o^2 的进一步的实施方式而言，参考本发明的第一方面，尤其参考本发明的第一方面的第二子方面。

[0622] 就 R^3 的进一步的实施方式而言,参考本发明的第一方面,尤其参考本发明的第一方面的第二子方面。

[0623] 在一些实施方式,尤其第三子方面中, R^3 选自:

[0624] -取代的或未被取代的 C_1 - C_4 烷基,

[0625] -取代的或未被取代的 C_1 - C_4 烯基,

[0626] -取代的或未被取代的 C_1 - C_4 炔基,

[0627] -取代的或未被取代的 C_6 芳基,

[0628] -取代的或未被取代的 C_6 -环烷基或

[0629] 取代的或未被取代的 C_5 - C_6 -杂芳基,尤其是取代的或未被取代的 C_6 -环烷基或取代的或未被取代的 C_5 - C_6 -杂芳基。

[0630] 就 R^3 的进一步更具体实施方式而言,参考本发明的第一方面,尤其参考本发明的第一方面的第二子方面。

[0631] 就 Z^3_p 的 p 和 Z^3_p 的进一步的实施方式而言,参考本发明的第一方面,尤其参考本发明的第一方面的第一子方面。

[0632] 以下给出了该子方面的具体实施方式:

[0633]

ETI-T 化合物	IUPAC 名称
04_A_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
04_B_I	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-氟苯基亚氨基)-3-环己基噻唑烷-4-酮
04_A_X	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
04_F_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-甲氧基苯基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
04	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_T_N	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(2-氯苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
32	(2Z,5Z)-5-((苯并[d]噻唑-6-基)亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_A_A	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
32_A_X	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-5-((苯并[d]噻唑-6-基)亚甲基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
32_A_I	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-5-((苯并[d]噻唑-6-基)亚甲基)-3-环己基噻唑烷-4-酮
28_A_X	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-异丁基-5-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
28_A_I	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-环己基-5-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮

[0634]

04_A_A	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
03_P_N	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
03_B_X	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
04_C_F	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(4-甲氧基苄基)噻唑烷-4-酮
03_U_N	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(苄乙基亚氨基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
28	(2Z,5Z)-5-((1-甲基-1H-吡啶-5-基)亚甲基)-3-苄基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
04_B_A	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
03_N_G	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-丁基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_C_K	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(3-苄丙基)噻唑烷-4-酮
03_N_K	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(3-苄丙基)噻唑烷-4-酮
04_B_X	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
03_N_C	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-苄基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
32_B_A	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
03_N_G	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-丁基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_C_O	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-苄乙基噻唑烷-4-

[0635]

	酮
04_N_K	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(3-苯丙基)噻唑烷-4-酮
03	(2Z,5Z)-5-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-3-苄基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_B_A	(2Z,5Z)-5-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
04_C_B	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(4-氟苄基)噻唑烷-4-酮
04_S_N	(2Z,5Z)-2-((吡啶-3-基)甲基亚氨基)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
03_N_M	(2Z,5Z)-5-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-3-((咪喃-2-基)甲基)-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
32_B_X	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-((苯并[d]噻唑-6-基)亚甲基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
04_P_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
04_C_G	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-丁基噻唑烷-4-酮
03_F_N	(2Z,5Z)-5-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-甲氧基苄基亚氨基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
04_C_O	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-苄乙基噻唑烷-4-酮
04_C_K	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(3-苯丙基)噻唑烷-4-酮
04_U_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄乙基亚氨基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
04_D_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(5-甲基吡啶-2-基亚氨基)-3-苄基噻唑烷-4-酮
28_B_I	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-环己基-5-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲

[0636]

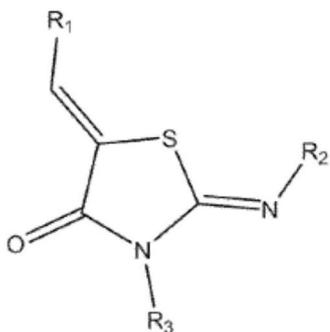
	基)噻唑烷-4-酮
04_N_M	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-((呋喃-2-基)甲基)-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
04_C_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
04_C_C	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-苄基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
04_N_C	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-苄基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
09	(2Z,5Z)-5-((1H-咪唑-6-基)亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_C_B	(2Z,5Z)-5-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮
03_D_N	(2Z,5Z)-5-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-(5-甲基吡啶-2-基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
04_C_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
28_B_A	(2Z,5Z)-2-(4-氟苯基亚氨基)-5-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
26	(2Z,5Z)-5-((苯并呋喃-5-基)亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
28_A_A	(2Z,5Z)-2-(4-氟苯基亚氨基)-5-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)亚甲基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
30	(2Z,5Z)-5-((苯并[b]噻吩-5-基)亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_C_G	(2Z,5Z)-5-((1H-咪唑-5-基)亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-丁基噻唑烷-4-酮
20	6-(((13Z)-((Z)-4-氧-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-5-亚基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮
11	(2Z,5Z)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)-5-((喹啉-6-基)亚甲基)噻唑烷-4-酮
04_R_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(4-叔丁基苄基亚氨基)-3-

[0637]

	苯基噻唑烷-4-酮
31	(2Z,5Z)-5-((苯并[d]噻唑-5-基)亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_E_N	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(甲基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
03_A_V	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-十二烷基噻唑烷-4-酮
16	(2Z,5Z)-5-((2-甲基苯并[d]噻唑-6-基)亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
17	3-甲基-6-((18Z)-((Z)-4-氧-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-5-亚基)甲基)苯并[d]噻唑-2(3H)-酮
21	5-((18Z)-((Z)-4-氧-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-5-亚基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮
03_N_F	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
03_Q_N	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(4-甲氧基苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
03_R_N	(2Z,5Z)-5-((1H-吡啶-5-基)亚甲基)-2-(4-叔丁基苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
04_E_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(甲基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
04_N_F	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
04_T_N	(2Z,5Z)-5-((1H-苯并[d]咪唑-5-基)亚甲基)-2-(2-氯苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮

[0638] 根据第二方面,本发明涉及由通式1表征的化合物:

[0639]



(式 1)

[0640] 其中R²选自：

- [0641] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,
- [0642] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,
- [0643] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,
- [0644] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,
- [0645] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,
- [0646] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,
- [0647] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环,或
- [0648] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基,并且
- [0649] R¹和R³的每个彼此独立地选自：

- [0650] -取代的或未被取代的烷基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,
- [0651] -取代的或未被取代的烷氧基,尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,
- [0652] -取代的或未被取代的烯基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,
- [0653] -取代的或未被取代的炔基,尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,
- [0654] -取代的或未被取代的环烷基,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,
- [0655] -取代的或未被取代的芳基,尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,
- [0656] -取代的或未被取代的杂环,尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环,或
- [0657] -取代的或未被取代的杂芳基,尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

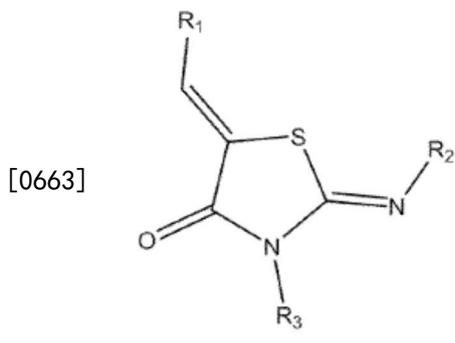
[0658] 在一些实施方式中,R²选自关于取代基R²的本发明的第一方面的实施方式中描述的部分。引用上文的具体描述,以避免重复。

[0659] 在一些实施方式中,R¹选自关于取代基R¹的本发明的第一方面的实施方式中描述的部分。引用上文的具体描述,以避免重复。

[0660] 在一些实施方式中,R³选自关于取代基R³的本发明的第一方面的实施方式中描述的部分。引用上文的具体描述,以避免重复。

[0661] 描述了根据本发明的第二方面的R¹或R³的任何实施方式可以与描述了根据本发明的第二方面的R²的任何实施方式结合。

[0662] 根据第三方面,本发明涉及由通式1表征的化合物：



[0664] 其中R³选自：

- [0665] -取代的或未被取代的烷基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，
- [0666] -取代的或未被取代的烷氧基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基，
- [0667] -取代的或未被取代的烯基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，
- [0668] -取代的或未被取代的炔基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基，
- [0669] -取代的或未被取代的环烷基，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基，
- [0670] -取代的或未被取代的芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基，
- [0671] -取代的或未被取代的杂环，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环，或
- [0672] -取代的或未被取代的杂芳基，尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基，并且
- [0673] R¹和R²的每个彼此独立地选自：

- [0674] -取代的或未被取代的烷基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，
- [0675] -取代的或未被取代的烷氧基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基，
- [0676] -取代的或未被取代的烯基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，
- [0677] -取代的或未被取代的炔基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基，
- [0678] -取代的或未被取代的环烷基，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基，
- [0679] -取代的或未被取代的芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基，
- [0680] -取代的或未被取代的杂环，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环，或
- [0681] -取代的或未被取代的杂芳基，尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

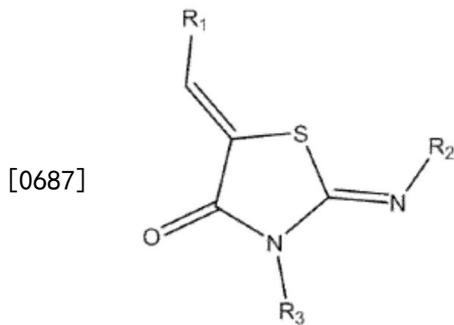
[0682] 在一些实施方式中，R³选自关于取代基R²的本发明的第一方面的实施方式中描述的部分。引用上文的具体描述，以避免重复。

[0683] 在一些实施方式中，R¹选自关于取代基R¹的本发明的第一方面的实施方式中描述的部分。引用上文的具体描述，以避免重复。

[0684] 在一些实施方式中，R²选自关于取代基R²的本发明的第一方面的实施方式中描述的部分。引用上文的具体描述，以避免重复。

[0685] 描述了根据本发明的第三方面的R¹或R²的任何实施方式可以与描述了根据本发明的第三方面的R³的任何实施方式结合。

[0686] 根据第四方面，本发明涉及包括以下的通式(1)的化合物



(式 1)

[0688] 其中R¹选自：

[0689] -取代的或未被取代的烷基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，

[0690] -取代的或未被取代的烷氧基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基，

[0691] -取代的或未被取代的烯基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，

[0692] -取代的或未被取代的炔基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基，

[0693] -取代的或未被取代的环烷基，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基，

[0694] -取代的或未被取代的芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基，并且

[0695] R²和R³的每个彼此独立地选自：

[0696] -取代的或未被取代的烷基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，

[0697] -取代的或未被取代的烷氧基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基，

[0698] -取代的或未被取代的烯基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，

[0699] -取代的或未被取代的炔基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基，

[0700] -取代的或未被取代的环烷基，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基，

[0701] -取代的或未被取代的芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基，

[0702] -取代的或未被取代的杂环，尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环，或

[0703] -取代的或未被取代的杂芳基，尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基。

[0704] 在一些实施方式中，R¹选自：

[0705] -取代的或未被取代的烷基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基，

[0706] -取代的或未被取代的烷氧基，尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基，

[0707] -取代的或未被取代的烯基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，

[0708] -取代的或未被取代的炔基，尤其是取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基，

[0709] -取代的或未被取代的芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基。

[0710] 在一些实施方式中，R¹选自：

[0711] -取代的烷基、烯基或炔基，其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-M-Ar，

[0712] -其中M是

[0713] -烷基，尤其是C₁-C₁₂烷基，更尤其是C₁-C₄烷基，

[0714] -烯基，尤其是C₂-C₁₂烯基，更尤其是C₂-C₄烯基，

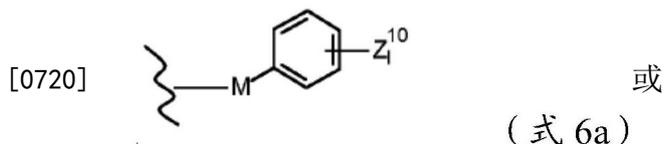
[0715] -炔基，尤其是C₂-C₁₂炔基，更尤其是C₂-C₄炔基，并且

[0716] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基，或

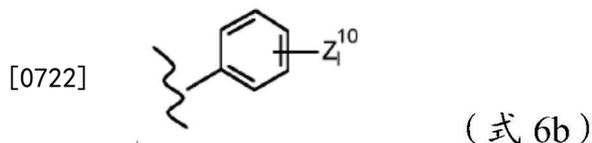
[0717] -取代的或未被取代的C₆-芳基，其中尤其取代的C₆-芳基包括至少一个取代基Z¹⁰。

[0718] 在一些实施方式中，R¹选自：

[0719] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式6a:



[0721] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式6b:



[0723] -其中M是

[0724] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,

[0725] -烯基,尤其是C₂-C₁₂烯基,更尤其是C₂-C₄烯基,

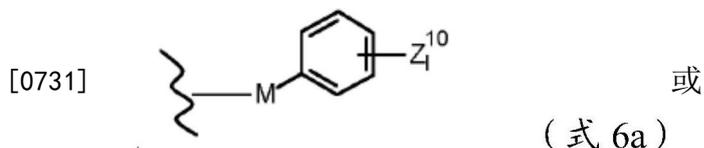
[0726] -炔基,尤其是C₂-C₁₂炔基,更尤其是C₂-C₄炔基,并且

[0727] -Z¹⁰_I的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

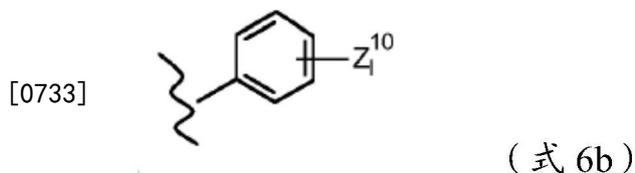
[0728] -每个Z¹⁰独立于任何其他Z¹⁰地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0729] 在一些实施方式中,R¹选自:

[0730] -取代的烷基,其中取代的烷基包括式6a:



[0732] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中C₆芳基包括式6b:



[0734] -其中M是

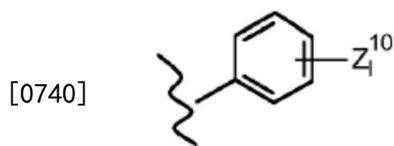
[0735] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且

[0736] -Z¹⁰_I的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

[0737] -每个Z¹⁰独立于任何其他Z¹⁰地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0738] 在一些实施方式中,R¹选自:

[0739] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中C₆芳基包括式6b:



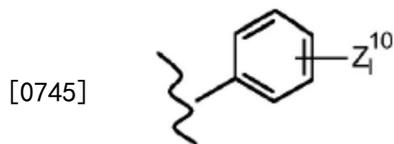
(式 6b)

[0741] $-Z^{10}_I$ 的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且

[0742] -每个 Z^{10} 独立于任何其他 Z^{10} 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。

[0743] 在一些实施方式中,R¹选自:

[0744] -取代的或未被取代的C₆-芳基,其中取代的C₆芳基包括式6b:



(式 6b)

[0746] $-Z^{10}_I$ 的I是1、2、3、4或5,尤其是1、2或3,更尤其是1,并且

[0747] -每个 Z^{10} 独立于任何其他 Z^{10} 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1,其中至少一个 Z^{10} 是-(CH₂)_rOR^e,尤其在第3位。

[0748] 在一些实施方式中, Z^{10}_I 的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,其中每个 Z^{10} 独立于其他任何 Z^{10} 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^e、-SR^e、-CH₂SR^e、-OR^e、CH₂OR^e或-NR^e₂,尤其选自-F、-Cl、CN、-R^e、-OR^e、-CH₂OR^e或-NR^e₂,更尤其选自CN、-OR^e或CH₂OR^e,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0749] 在一些实施方式中, Z^{10}_I 的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个 Z^3 独立于其他任何 Z^3 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-OR^e或-CH₂OR^e,尤其选自R^e,其中R^e选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0750] 在一些实施方式中, Z^{10}_I 的I是1、2、3、4或5,尤其是1、2或3,更尤其是1,并且每个 Z^{10} 独立于其他任何 Z^{10} 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-R^e、-SR^e、-CH₂SR^e、-OR^e、CH₂OR^e或-NR^e₂,尤其选自-F、-Cl、CN、-R^e、-OR^e、-CH₂OR^e或-NR^e₂,更尤其选自CN、-OR^e或CH₂OR^e,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

[0751] 在一些实施方式中, Z^{10}_I 的I是1、2、3、4或5,尤其是1、2或3,更尤其是1,并且每个 Z^3 独立于其他任何 Z^3 地选自-F、-Cl、-Br、-I、CN、-OR^e或-CH₂OR^e,尤其选自R^e,其中R^e选自取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基。

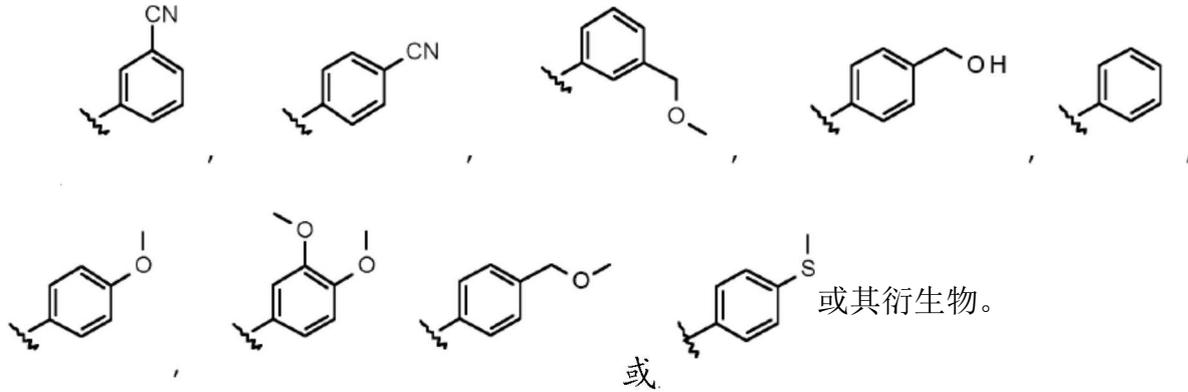
[0752] 在一些实施方式中, Z^{10}_I 的 I 是 1 或 2, 尤其是 1。

[0753] 在一些实施方式中, Z^{10}_I 的 I 至少一个 Z^{10} 是 $-(CH_2)_rOR^e$, 尤其是在第 3 位, R^e 是 H 或 CH_3 , 其中 r 选自 1、2、3, 尤其 r 是 1。

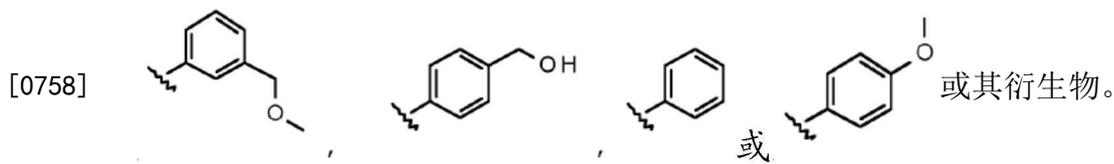
[0754] 在一些实施方式中, Z^{10}_I 的 I 是 0、1 或 2, 尤其是 0 或 1。

[0755] 在一些实施方式中, R^1 选自:

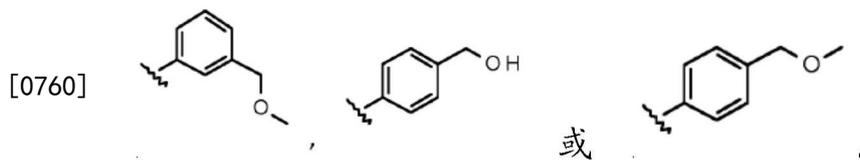
[0756]



[0757] 在一些实施方式中, R^1 选自:



[0759] 在一些实施方式中, R^1 选自:



[0761] 在一些实施方式中, R^2 选自关于取代基 R^2 的本发明的第一方面的实施方式中描述的部分。引用上文的具体描述, 以避免重复。

[0762] 在一些实施方式中, R^3 选自关于取代基 R^3 的本发明的第一方面的实施方式中描述的部分。引用上文的具体描述, 以避免重复。

[0763] 描述了根据本发明的第四方面的 R^2 或 R^3 的任何实施方式可以与描述了根据本发明的第四方面的 R^1 的任何实施方式结合。

[0764] 以下给出了具体的实施方式:

[0765]

ETI-T 化合物	IUPAC 名称
22_K_N	(2Z,5Z)-2-(3-苯丙基亚氨基)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_A_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_B_X	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(4-氟苯基亚氨基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
22_F_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(4-甲氧基苯基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_A_X	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-异丁基噻唑烷-4-酮
22_A_A	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
15_Q_N	(2Z,5Z)-5-(3-(甲氧基甲基)苯亚甲基)-2-(4-甲氧基苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_B_A	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(4-氟苯基亚氨基)-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
22_P_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_C_F	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(4-甲氧基苯基)噻唑烷-4-酮
22_N_C	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-3-苄基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
15_C_K	(2Z,5Z)-5-(3-(甲氧基甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(3-苯丙基)噻唑烷-4-酮
22_Q_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(4-甲氧基苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮

[0766]

22_U_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苯乙基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_N_K	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苯基亚氨基)-3-(3-苯丙基)噻唑烷-4-
15	(2Z,5Z)-5-(3-(甲氧基甲基)苯亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
22_N_G	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-3-丁基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
22_C_O	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-苯乙基噻唑烷-4-
22_C_G	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-丁基噻唑烷-4-酮
22_N_M	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-3-((咪喃-2-基)甲基)-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
22_C_K	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(3-苯丙基)噻唑烷-4-
22_D_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(5-甲基吡啶-2-基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
15_C_O	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-苯乙基噻唑烷-4-酮
22_C_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
15_C_N	(2Z,5Z)-5-(3-(甲氧基甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-
22_C_B	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(苄基亚氨基)-3-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮
15_T_N	(2Z,5Z)-2-(2-氯苄基亚氨基)-5-(3-(甲氧基甲基)苯亚甲基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_R_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(4-叔丁基苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_C_C	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-3-苄基-2-(苄基亚氨基)噻唑烷-4-酮
23_A_V	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-十二烷基噻唑烷-4-酮
22_B_V	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(4-氟苄基亚氨基)-3-十二烷基噻唑烷-4-酮
15_U_N	(2Z,5Z)-5-(3-(甲氧基甲基)苯亚甲基)-2-(苯乙基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
34	(2Z,5Z)-5-(4-(甲氧基甲基)苯亚甲基)-3-苯基-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
04_A_V	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-十二烷基噻唑烷-4-酮
15_R_N	(2Z,5Z)-5-(3-(甲氧基甲基)苯亚甲基)-2-(4-叔丁基苄基亚氨基)-3-苯基噻唑

[0767]

	烷-4-酮
22_A_V	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(对甲苯基亚氨基)-3-十二烷基噻唑烷-4-酮
22_E_N	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-2-(甲基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
22_N_F	(2Z,5Z)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-3-(4-甲氧基苯基)-2-(苯基亚氨基)噻唑烷-4-酮
22_T_N	(2Z,5Z)-2-(2-氯苄基亚氨基)-5-(4-(羟甲基)苯亚甲基)-3-苯基噻唑烷-4-酮

[0768] 在本发明的第四方面的第一子方面的一些实施方式中, R¹选自:

[0769] -取代的或未被取代的烷基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,

[0770] -取代的或未被取代的烷氧基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,

[0771] -取代的或未被取代的烯基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烯基,

[0772] -取代的或未被取代的炔基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂炔基,

[0773] -取代的或未被取代的环烷基, 尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

[0774] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基, 并且

[0775] R²和R³中的每个彼此独立地选自:

[0776] -取代的或未被取代的烷基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,

[0777] -取代的或未被取代的烷氧基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷氧基,

[0778] -取代的或未被取代的烯基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂烯基,

[0779] -取代的或未被取代的炔基, 尤其是取代的或未被取代的C₁-C₁₂炔基,

[0780] -取代的或未被取代的环烷基, 尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀环烷基,

[0781] -取代的或未被取代的芳基, 尤其是取代的或未被取代的C₆-C₁₀芳基,

[0782] -取代的或未被取代的饱和杂环, 尤其是取代的或未被取代的C₃-C₁₀杂环, 或

[0783] -取代的或未被取代的杂芳基, 尤其是取代的或未被取代的C₅-C₁₀杂芳基,

[0784] 其中R₁、R₂和R₃中的至少一个选择如下基团:

[0785] 在R₁的情况下, 选自如下的基团:

[0786] -取代的烷基、烯基或炔基, 其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-M-Ar,

[0787] -其中M是

[0788] -烷基, 尤其是C₁-C₁₂烷基, 更尤其是C₁-C₄烷基,

[0789] -烯基, 尤其是C₁-C₁₂烯基, 更尤其是C₁-C₄烯基,

[0790] -炔基, 尤其是C₁-C₁₂炔基, 更尤其是C₁-C₄炔基, 并且

[0791] -Ar是C₆-芳基, 其中尤其取代的C₆-芳基包括至少一个取代基Z¹⁰,

[0792] 在R₂的情况下, 选自如下的基团:

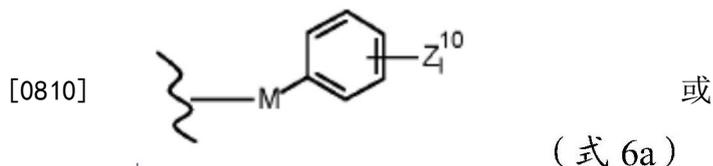
[0793] -取代的烷基、烯基或炔基, 其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-L-Ar,

[0794] -其中L是

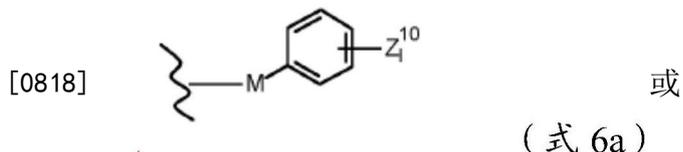
[0795] -烷基, 尤其是C₁-C₁₂烷基, 更尤其是C₁-C₄烷基,

[0796] -烯基, 尤其是C₁-C₁₂烯基, 更尤其是C₁-C₄烯基,

- [0797] -炔基,尤其是C₁-C₁₂炔基,更尤其是C₁-C₄炔基,并且
- [0798] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或
- [0799] -取代的或未被取代的C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z²,并且
- [0800] 在R₃的情况下,选自如下基团:
- [0801] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式-D-Ar,
- [0802] -其中D是
- [0803] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,
- [0804] -烯基,尤其是C₁-C₁₂烯基,更尤其是C₁-C₄烯基,
- [0805] -炔基,尤其是C₁-C₁₂炔基,更尤其是C₁-C₄炔基,并且
- [0806] -Ar是取代的或未被取代的C₅-C₆-芳基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,或
- [0807] -取代的或未被取代的C₆-芳基,或取代或未被取代的C₅-C₆-杂芳基,其中尤其取代的C₆-芳基或取代的C₅-C₆-杂芳基包括至少一个取代基Z³。
- [0808] 在一些实施方式,尤其第四发明的第一方面的中,R¹选自:
- [0809] -取代的烷基、烯基或炔基,其中取代的烷基、烯基或炔基包括式6a:



- [0811] -M是
- [0812] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,
- [0813] -烯基,尤其是C₁-C₁₂烯基,更尤其是C₁-C₄烯基,
- [0814] -炔基,尤其是C₁-C₁₂炔基,更尤其是C₁-C₄炔基,并且
- [0815] Z¹⁰_I的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且每个Z¹⁰独立于任何其他Z¹⁰地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤其是C₁-C₄烷基;取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基,尤其是C₂-C₄烯基;或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基,尤其是C₂-C₄炔基,其中r是1、2、3或4,尤其r是1。
- [0816] 在一些实施方式,尤其第四发明的第一方面中,R¹选自:
- [0817] -取代的烷基,其中取代的烷基包括式6a:



- [0819] 其中M是
- [0820] -烷基,尤其是C₁-C₁₂烷基,更尤其是C₁-C₄烷基,并且
- [0821] -Z¹⁰_I的I是0、1、2、3、4或5,尤其是0、1、2或3,更尤其是0或1,并且
- [0822] -每个Z¹⁰独立于任何其他Z¹⁰地选自-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-R^e、-OR^e、-(CH₂)_rOR^e、-SR^e、-(CH₂)_rSR^e或-NR^e₂,其中每个R^e彼此独立地选自H;取代的或未被取代的C₁-C₁₂烷基,尤

其是C₁-C₄烷基；取代的或未被取代的C₂-C₁₂烯基，尤其是C₂-C₄烯基；或取代的或未被取代的C₂-C₁₂炔基，尤其是C₂-C₄炔基，其中r是1、2、3或4，尤其r是1。

[0823] 就Z¹⁰₁的I和Z¹⁰₁的进一步的实施方式而言，参考本发明的第一方面，具体参考本发明的第一方面的第一子方面。

[0824] 就R²的进一步的实施方式而言，参考本发明的第一方面，尤其参考本发明的第一方面的第二子方面。

[0825] 就Z²_o的o和Z²_o的进一步的实施方式而言，参考本发明的第一方面，尤其参考本发明的第一方面的第一子方面。

[0826] 就R³的进一步的实施方式而言，参考本发明的第一方面，尤其参考本发明的第一方面的第二子方面。

[0827] 在一些实施方式，尤其第三子方面中，R³选自：

[0828] -取代的或未被取代的C₁-C₄烷基，

[0829] -取代的或未被取代的C₁-C₄烯基，

[0830] -取代的或未被取代的C₁-C₄炔基，

[0831] -取代的或未被取代的C₆芳基，

[0832] -取代的或未被取代的C₆-环烷基，或

[0833] -取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基，尤其是取代的或未被取代的C₆-环烷基或取代的或未被取代的C₅-C₆-杂芳基。

[0834] 就R³的进一步更具体的实施方式而言，参考本发明的第一方面，尤其参考本发明的第一方面的第二子方面。

[0835] 就Z³_p的p和Z³_p的进一步的实施方式而言，参考本发明的第一方面，尤其参考本发明的第一方面的第二子方面。

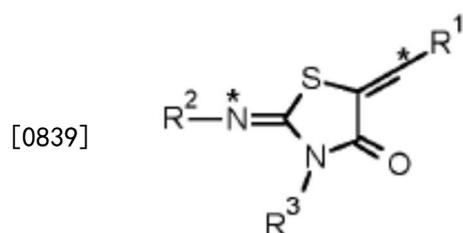
[0836] 以下给出具体实施方式：

[0837]

ETI-T化合物	IUPAC名称
23_C_N	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-2-(苄基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_T_N	(2Z,5Z)-2-(2-氯苄基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_Q_N	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧基苄基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_C_G	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-2-(苄基亚氨基)-3-丁基噻唑烷-4-酮
23_N_K	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-2-(苯亚氨基)-3-(3-苯丙基)噻唑烷-4-酮
23_B_X	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-异丁基噻唑烷-4-酮
23_C_O	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-2-(苄基亚氨基)-3-苯乙基噻唑烷-4-酮
23_N_M	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-3-((呋喃-2-基)甲基)-2-(苯亚氨基)噻唑烷-4-酮
23_F_N	(2Z,5Z)-2-(4-甲氧基苄基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_A_A	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-对甲苯基噻唑烷-4-酮
23	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-3-苯基-2-(苯亚氨基)噻唑烷-4-酮
23_K_N	(2Z,5Z)-2-(3-苯丙基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_A_N	(2Z,5Z)-2-(对甲苯基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_N_G	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-3-丁基-2-(苯亚氨基)噻唑烷-4-酮

23_N_C	(2Z,5Z)-3-苄基-5-苯亚甲基-2-(苯亚氨基)噻唑烷-4-酮
23_P_N	(2Z,5Z)-2-(4-氟苄基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_C_B	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-2-(苄基亚氨基)-3-(4-氟苯基)噻唑烷-4-酮
23_E_N	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-2-(甲基亚氨基)-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_C_K	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-2-(苄基亚氨基)-3-(3-苯丙基)噻唑烷-4-酮
23_B_V	(2Z,5Z)-2-(4-氟苯亚氨基)-5-苯亚甲基-3-十二烷基噻唑烷-4-酮
23_D_N	(2Z,5Z)-2-(5-甲基吡啶-2-基亚氨基)-5-苯亚甲基-3-苯基噻唑烷-4-酮
23_N_L	(2Z,5Z)-5-苯亚甲基-3-(4-氯苯基)-2-(苯亚氨基)噻唑烷-4-酮

[0838] 在一些实施方式中,根据本发明的第一、第二、第三和第四方面的化合物包括(2Z,5Z)、(2Z,5E)、(2E,5Z)或(2E,5E)异构体形式,尤其包括(2Z,5Z)或(2Z,5E)异构体形式,更尤其包括(2Z,5Z)异构体形式,所述异构体形式由式1表征:



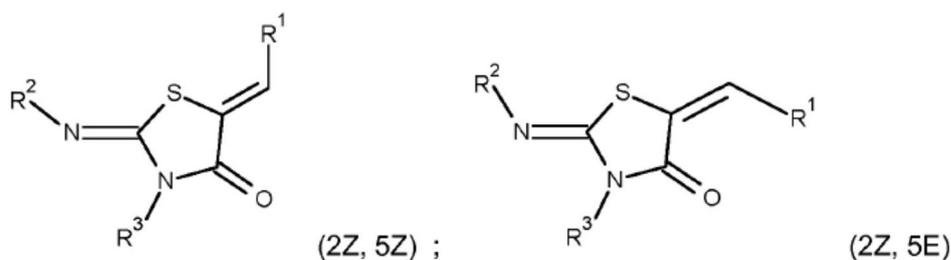
(式 1a)

[0840] 其中通过星号(*)表示异构体中心, R^1 、 R^2 和 R^3 具有与之前定义的相同的含义,其中本发明的化合物包括基本上纯形式的前面提到的异构体, R^1 、 R^2 和 R^3 具有与之前定义的相同的含义。

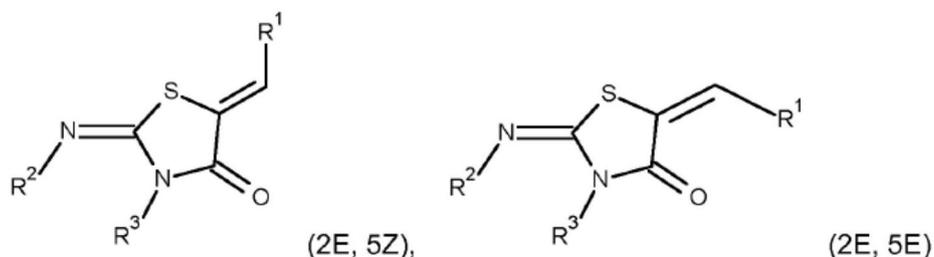
[0841] 如本文使用的术语“基本上纯的”是指 $\geq 90\%$ 的纯度,尤其是 $\geq 95\%$ 的纯度。

[0842] 在一些实施方式中,本发明的化合物包括(2Z,5Z)、(2Z,5E)、(2E,5Z)或(2E,5E)异构体形式的混合物,尤其是(2Z,5Z)和(2Z,5E)的混合物。由上述的式1表征。

[0843] 下式显示了各自的结构:



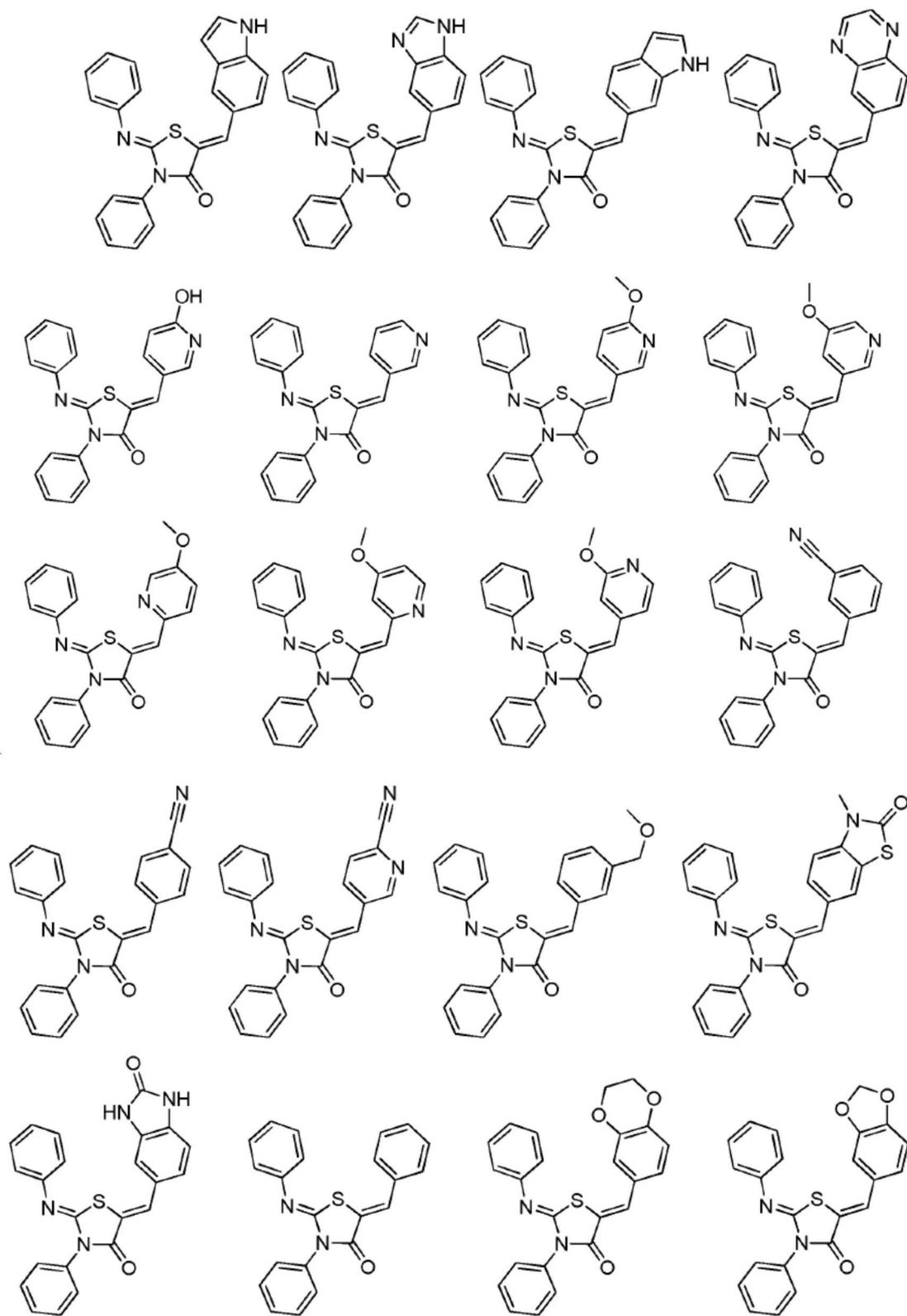
[0844]



[0845] 其中 R^1 、 R^2 和 R^3 具有与之前定义的相同的含义。

[0846] 本发明的具体实施方式是:

[0847]



[0853] 本发明的第七方面涉及药制剂用于治疗精神或神经障碍和炎症,尤其是神经炎症的用途,所述药制剂包含至少一种根据本发明的第一、第二、第三或第四方面的化合物。

[0854] 本发明的化合物是潜在的AEA细胞膜运输抑制剂,并且不抑制AEA代谢酶FAAH。本发明的化合物显示了拟大麻行为作用和抗炎作用,尤其是神经抗炎作用,如实验部分中所例证。

[0855] 通过抑制AEA摄取,可以以独特的方式调节ECS,引起各种药理作用如由四分组效应例证的镇痛、抗炎和CNS效果(Nicolussi&Gertsch,2015,Vitam Horm.98:441-85.)。

[0856] 本发明的化合物在治疗精神或神经障碍的方法中的用途涉及神经炎症的减弱和通过内源性大麻素包括AEA介导的神经元逆行信号传导。这样的疾病包括躁郁症、精神分裂症、睡眠障碍、多发性硬化症和阿尔茨海默病(Ashton和Moore Acta Psychiatr Scand.2011,124,250-61.;Aso和Ferrer I,Front Pharmacol.2014,5:37.;Correa等人 Vitam Horm.2009,81,207-30.)。

[0857] 在一些实施方式中,可以以盐的形式,尤其地以药学上可接受的盐的形式分离通式(1)的化合物。这可以应用于所有前面提及的实施方式。在一些实施方式中,可以以互变异构体、水合物或溶剂合物的形式分离通式(1)的化合物。

[0858] 由带有碱性氮原子的通式(1)的化合物,优选与有机酸或无机酸,形成这样的盐,例如,酸加成盐,尤其是以这种方式形成药学上可接受的盐。适合的无机酸是但不限于氢卤酸(如氢氯酸)、硫酸或磷酸等。适合的有机酸是但不限于羧酸、磷酸、磺酸或氨基磺酸。适合的有机酸是但不限于乙酸、乙醇酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸。也可以由含负载有酸性氢原子的氮原子的通式(1)的化合物形成盐,例如与有机碱或无机碱形成的盐。适合的阳离子的示例是但不限于钠、钾、钙或镁阳离子;或有机氮碱的阳离子,例如,质子化的单(2-羟乙基)胺、二(2-羟乙基)胺或三(2-羟乙基)胺。

[0859] 鉴于游离形式的新化合物与其盐的形式之间的密切关系,对上文和下文中游离化合物的任何引用应被酌情并且适当地理解为也是指相应的盐。同样地,鉴于通式(1)的新化合物与其互变异构体之间的密切关系,通式(1)的化合物的任何引用应被理解为也是指相应的互变异构体。同样可以应用于水合物或溶剂合物。

[0860] 在一些实施方式中,药制剂包括作为活性成分的至少一种根据本发明的化合物和至少一种药学上可接受的载体。在一些实施方式中,药制剂包括至少一种游离形式的根据本发明的化合物作为活性成分。在一些实施方式中,药制剂包括至少一种游离形式的根据本发明的化合物和至少一种药学上可接受的载体。

[0861] 在一些实施方式中,药制剂包括至少一种以盐、互变异构体、药学上可接受的盐、水合物或溶剂合物形式的根据本发明的化合物。在一些实施方式中,药制剂包括至少一种以盐、互变异构体、可接受的盐化合物的形式的根据本发明的化合物和至少一种药学可接受的载体。

[0862] 此外,本发明涉及药制剂,包括至少一种上文提及的化合物作为活性成分,所述化合物可特别地用于提及的疾病的的治疗。药制剂可以尤其用于精神障碍的治疗方法。

[0863] 在一些实施方式中,药制剂用于肠内施用,如鼻、口腔、直肠、局部施用,或尤其口服施用;以及关于肠胃外施用,如静脉内、肌内或皮下施用是优选的。制剂包括单独的活

性成分,或尤其地包括活性成分连同药学上可接受的载体。活性成分的剂量取决于要治疗的疾病,并且取决于物种、它的年龄、体重和个体状况,个体药代动力学数据和施用模式。尤其地,活性成分的口服施用是优选的。

[0864] 在一些实施方式中,药制剂包括约1%~95%活性成分,单位剂型是,例如,包衣片剂和无衣片剂、安瓿、管瓶、栓剂或胶囊剂。进一步的剂型是,例如,软膏剂、乳膏剂、糊剂、泡沫剂、酞剂、唇膏剂、滴剂、喷雾剂、分散剂等。示例是含有约0.005g~约1.0g活性成分的胶囊剂。

[0865] 在一些实施方式中,以本身已知的方式,例如,通过常见的混合、粒化、包衣、溶解或冻干加工的方法,制备本发明的药制剂。

[0866] 在一些实施方式中,药制剂是活性成分的溶液,和悬浮液或分散液的形式,特别地等渗水溶液、分散液或悬浮液,例如,在单独包括活性成分或包括活性成分连同载体(例如甘露醇)的冻干制剂的情况下,所述等渗水溶液、分散液或悬浮液可以在使用前制成。

[0867] 在一些实施方式中,可以将药制剂杀菌,和/或药制剂可包括赋形剂,例如防腐剂、稳定剂、润湿剂和/或乳化剂、增溶剂、用于调节渗透压的盐和/或缓冲液,并且以本身已知的方法制备药制剂,例如,通过常见的溶解和冻干加工的方法。所述溶液或悬浮液可以包括增粘剂,代表性地包括羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素、右旋糖酐、聚乙烯吡咯烷酮或明胶,或还包括稳定剂,例如吐温80[®](聚氧乙烯(20)去水山梨糖醇单油酸酯)。

[0868] 在一些实施方式中,药制剂包括油中的悬浮液,所述油包括作为通常用于注射目的油组分的植物油、合成油或半合成油。在一些实施方式中,药制剂包括脂肪酸酯、植物油的混合物,所述植物油为例如但不限于棉花籽油、杏仁油、橄榄油、蓖麻油、芝麻油、大豆油和花生油。可注射制剂的制备通常在无菌条件下进行,填充例如填充入安瓿或管瓶,以及容器的密封也在无菌条件下进行。

[0869] 适合的载体尤其是填料,如糖(例如,乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇)、纤维素制剂和/或磷酸钙(例如,磷酸三钙或磷酸氢钙);和粘合剂如淀粉(例如玉米、小麦、大米或土豆淀粉)、甲基纤维素、羧丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮;和/或必要时的分解剂,如上文提及的淀粉,还有羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、海藻酸或其盐如海藻酸钠。另外的赋形剂尤其是流动调节剂和润滑剂,例如,硅酸、滑石、硬脂酸或其盐(如硬脂酸镁或硬脂酸钙)和/或聚乙二醇或其衍生物。

[0870] 通过使用尤其是浓缩糖溶液、或使用在适合的有机溶剂或溶剂混合物中的包衣溶液,可以对片剂芯提供合适的包衣,任选地肠溶的包衣,所述糖溶液包括阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚氧乙烯和/或二氧化钛;或者,对于制备肠溶包衣,通过使用合适的纤维素制剂溶液,如醋酸纤维素邻苯二甲酸酯或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯来制备。可以将染料或色素添加至片剂或片剂包衣,例如,用于鉴别目的或表示活性成分的不同剂量。

[0871] 在一些实施方式中,适合于口服施用的药制剂还包括由明胶组成的硬胶囊,和由明胶和塑化剂(如甘油或山梨糖醇)组成的软密封胶囊。硬胶囊可包含颗粒形式的活性成分,例如,在与填充剂(如玉米淀粉)、粘合剂和/或助流剂(如滑石或硬脂酸镁)、以及任选的稳定剂的混合物中包含颗粒形式的活性成分。在软胶囊中,活性成分优选是溶解的或悬浮于适合的液体赋形剂中,所述赋形剂如脂肪油、石蜡油或液体聚乙二醇或乙二醇或丙二醇的脂肪酸酯,稳定剂和洗涤剂例如聚氧乙烯山梨糖醇脂肪酸酯也可以添加于其中。

[0872] 在一些实施方式中,适用于直肠施用的药制剂是例如,由活性成分和栓剂基质的组合组成的栓剂。适合的栓剂基质是例如,天然或合成的甘油三酸酯、石蜡族烃、聚乙二醇或更高级的链烯醇。

[0873] 在一些实施方式中,药制剂适用于肠胃外施用,可溶于水形式的活性成分的水溶液或含有增粘物质例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和/或右旋糖酐的水注射悬液,以及必要时的稳定剂是特别适合的。活性成分,任选地连同赋形剂,也可以是以冻干物的形式,并且可以在肠胃外施用前通过添加合适的溶剂被制成溶液。还可以采用用于例如肠胃外施用的溶液作为输液溶液。优选的防腐剂是例如抗氧化剂如抗坏血酸或杀微生物剂如山梨酸或苯甲酸。

[0874] 一般方法和材料

[0875] 化合物和化学品是尽可能的最高纯级。花生四烯乙醇胺(AEA), (R)-N-(1-(4-羟苯基)-2-羟乙基)油酸酰胺(OMDM-2)、N-(3-咪喃甲基)-(5Z,8Z,11Z,14Z)-花生四烯酰胺(UCM707), [乙醇胺-1-³H]-AEA (60Ci/mmol) 购买自美国放射标记化学品公司(American Radiolabeled Chemicals)。牛血清白蛋白是基本上无脂肪酸的(BSA) (A7030), 胎牛血清(F7524)、RPMI-1640购买自德国西格玛奥德里奇公司(Sigma-Aldrich)。AquaSil™硅化处理液购买自赛默飞世尔公司(Thermo Scientific)。

[0876] [³H]-AEA细胞摄取

[0877] 以半自动方法进行AEA细胞摄取抑制的筛选:通过Biomek3000实验室工作站进行移液和洗涤步骤。首先,将需要的量的U937细胞在100×g下离心5min,并在RPMI (37°C)中悬浮至终浓度为 2×10^6 个细胞/mL。然后将250μL细胞悬液(每个样品 0.5×10^6 个细胞)转移入96孔形式的AquaSil™硅化玻璃管瓶(Chromacol 1.1-MTV)。在添加5μL介质(DMSO)或化合物后,将细胞在37°C下温育15分钟。在每次运行中以10μM使用OMDM-2和UCM707作为阳性对照。在高达7个浓度下,一式三份地在100pM~100μM测量ETI-T化合物。预温育后,添加0.5nM[乙醇胺-1-³H]-AEA、(60Ci/mmol)和99.5nM的冷AEA(终浓度100nM)的混合物,然后在37°C下温育样品另外15分钟。通过在PBS 0.25%BSA预浸的UniFilter-96GF/C过滤器(PerkinElmer)上快速过滤停止反应。将细胞用100μL含有1%无脂肪酸BSA的冰冷PBS缓冲液洗涤三次。在干燥后,将45μL MicroScint 20闪烁混合液(PerkinElmer, Waltham, MA, US)添加至孔内,并将板密封。通过在PerkinElmer Wallac Trilux MicroBeta 1450上在2分钟期间的液体闪烁计数测量放射性。^[3H]AEA (100nM) 于玻璃管瓶的非特异性结合从不高于10%。通过GraphPad®通过非线性回归使用内置的log(抑制剂)对比反应变量斜率(4个参数)函数计算IC₅₀值。

[0878] FAAH活性

[0879] 在U937细胞的细胞匀浆(0.18mg蛋白质)中如前面描述确定^[3H]-AEA通过FAAH的水解(Omeir等人,1999,Biochem Biophys Res Commun,264,316-20;Mor等人,2004,J Med Chem,47,4998-5008)。细胞匀浆的蛋白数对应于 0.5×10^6 个细胞(U937),以确定IC₅₀值最好的可能的相似性,以用于AEA细胞摄取测定。URB597用作阳性对照。使用BCA测定(赛默飞世尔公司(Thermo Scientific))进行蛋白质定量。通过将10μL DMSO中的介质或化合物添加至含10mM Tris HCl、1mM EDTA、0.1% (w/v) 无脂肪酸BSA且pH=8的490μL匀浆,并在37°C下温育15分钟。然后,将终浓度100nM的AEA加[乙醇胺-³H] (0.5nM)的混合物添加至匀浆,并

在37℃下温育15分钟。通过添加1mL冰冷CHCl₃:MeOH(1:1)后剧烈涡旋,停止反应。通过在4℃下在10000×g离心10分钟完成相分离。在添加3.5mL Ultima Gold闪烁混合物(珀金埃尔默生命科学(PerkinElmer Life Sciences))后,通过在Tri-Carb 2100TR液体闪烁分析仪上液体闪烁计数测量含有[³H-乙醇胺]或[³H-甘油]分离的液相(上部相)的放射性。结果以氘基质的水解占介质处理的对照的百分比来表达。通过GraphPad[®]计算IC₅₀值。数据以一式三份的n=3的独立实验的平均数来报告。

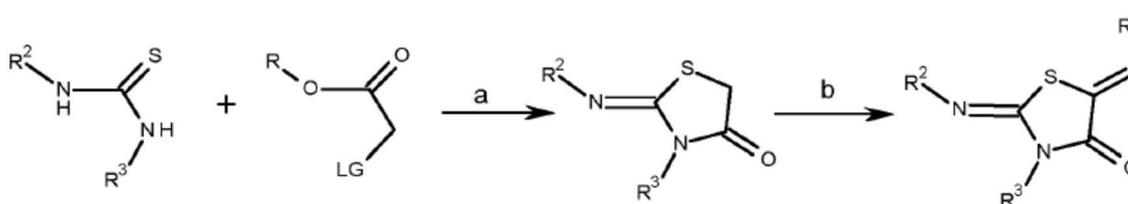
[0880] 放射性配体CB受体结合

[0881] 如之前在[³H]-CP55,940取代测定(Gertsch等人,2008,Proc Natl Acad Sci 105,9099-104)中报告的,进行ETI-T化合物与hCB₁或hCB₂受体的结合特性。WIN 55,212-2用作阳性对照。简单来说,将20μg CHO-K1 hCB₁或hCB₂膜制剂的蛋白在冰上解冻,并重悬于硅化玻璃管瓶中终体积为500μL的结合缓冲液(50mM Tris-HCl,2.5mM EDTA,5mM MgCl₂,0.5%无脂肪酸BSA,pH 7.4)中。将[³H]-CP55,940(168Ci/mmol)(美国迈阿密沃尔瑟姆市的珀金埃尔默公司(PerkinElmer,Waltham,MA,US))添加至终浓度为0.5nM,然后添加于5μL DMSO中的竞争物或介质。在室温(25℃)下平衡膜结合2小时。通过0.1%聚乙烯亚胺预浸的UniFilter[®]-96GF/B板(珀金埃尔默公司(PerkinElmer))将样品过滤并用167μL冰冷的测定缓冲液洗涤样品12次。将板干燥,底部水封,并且添加45μL MicroScint 20闪烁混合液后,在PerkinElmer 1450 Microbeta TRILUX液体闪烁计数器上测量。通过WIN 55,212-2,10μM确定非特异性结合,并从所有值中去除非特异性结合。IC₅₀。

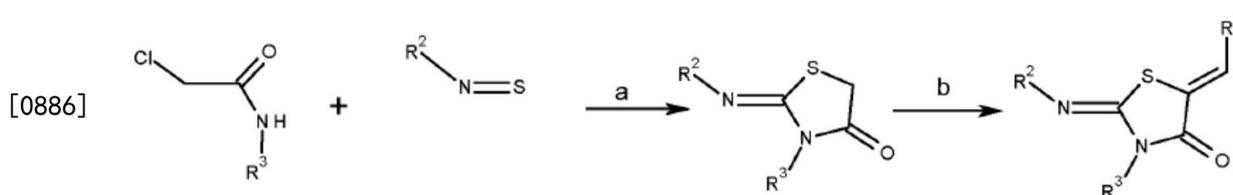
[0882] 一般合成

[0883] 根据方案1或方案2中描述的路径,生产本发明的化合物。可以购买或根据文献方法生产原料物质。

[0884]



[0885] 方案1:a)溶剂,任选是碱;b)R¹-CH=O,吡啶,EtOH,18h或2eq. NaOH,AcOH,60~110℃,3~24h(类似于J. Med. Chem.;2010;53(10),4198或J. Med. Chem.;2008;51,1242),R是H、甲基或乙基,并且LG是离去基团如Cl或Br。

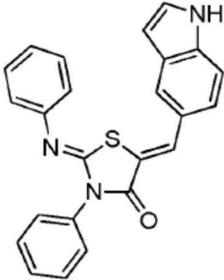
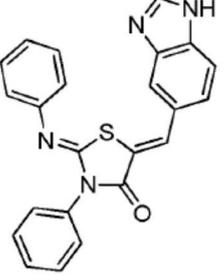
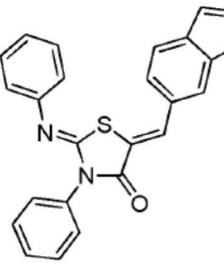
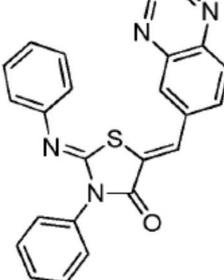


[0887] 方案2:a)溶剂,碱;b)R¹-CH=O,吡啶,EtOH,18h或2eq. NaOH,AcOH,60~110℃,3~24h(类似于J. Med. Chem.;2010;53(10),4198或J. Med. Chem.;2008;51,1242)。

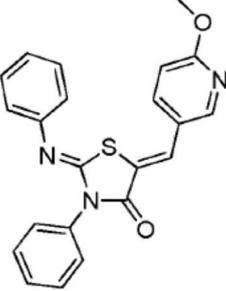
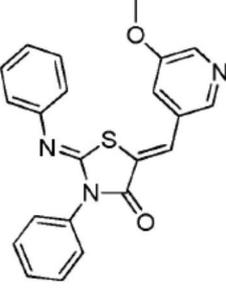
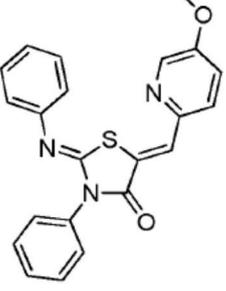
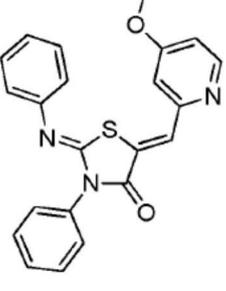
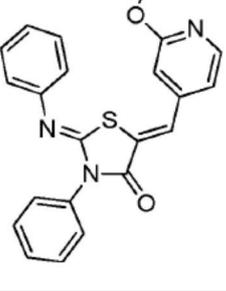
[0888] 评价:

[0889] 表1-AEA摄取抑制

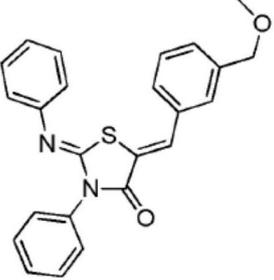
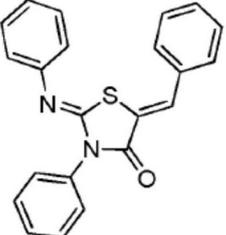
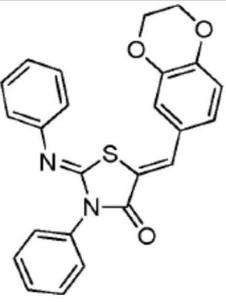
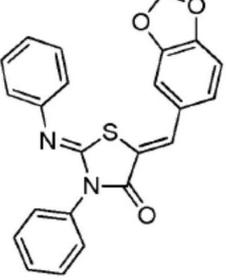
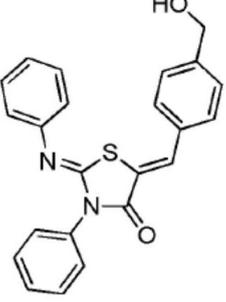
[0890]

化合物	AEA 摄取抑制 IC ₅₀ (μM)
 <p>Chemical structure of a thiazolidine derivative. The thiazolidine ring is substituted with two phenyl groups and a carbonyl group. It is linked via a methylene group to a benzimidazole ring system.</p>	0.731
 <p>Chemical structure of a thiazolidine derivative. The thiazolidine ring is substituted with two phenyl groups and a carbonyl group. It is linked via a methylene group to a benzimidazole ring system.</p>	0.194
 <p>Chemical structure of a thiazolidine derivative. The thiazolidine ring is substituted with two phenyl groups and a carbonyl group. It is linked via a methylene group to a benzimidazole ring system.</p>	2.3
 <p>Chemical structure of a thiazolidine derivative. The thiazolidine ring is substituted with two phenyl groups and a carbonyl group. It is linked via a methylene group to a benzimidazole ring system.</p>	7.1

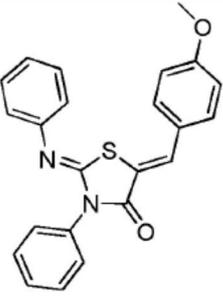
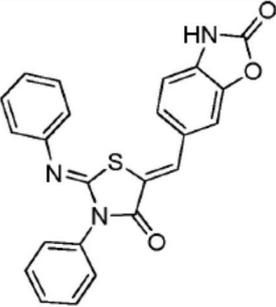
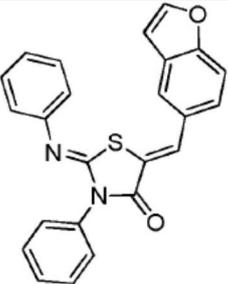
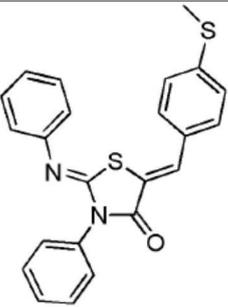
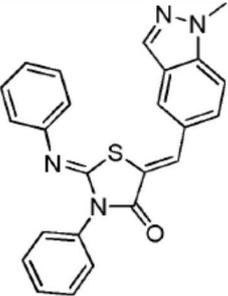
[0891]

	15.6
	6.7
	6.6
	1.6
	5.5

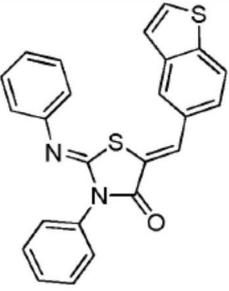
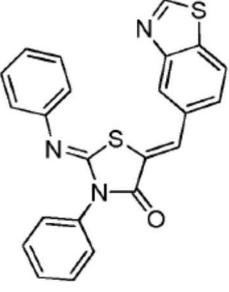
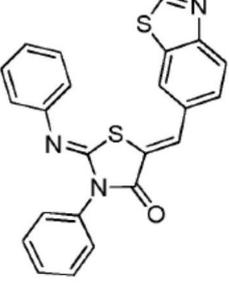
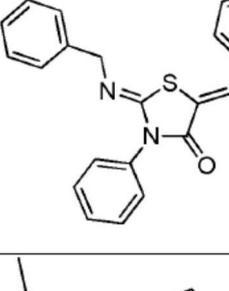
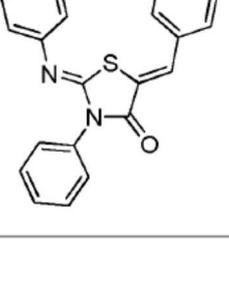
[0892]

	1.0
	2.78
	0.817
	3.36
	0.729

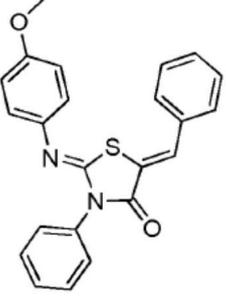
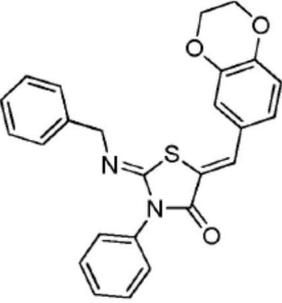
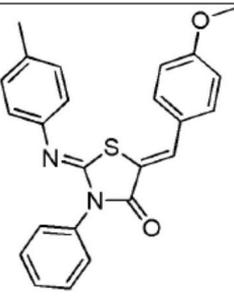
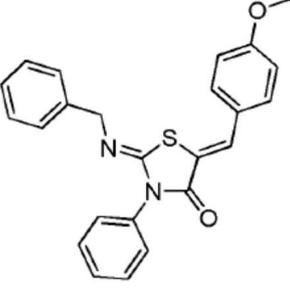
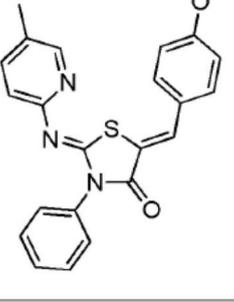
[0893]

	2.12
	5.56
	3.26
	9.94
	0.515

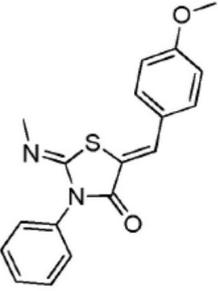
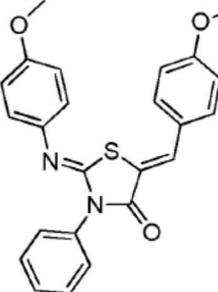
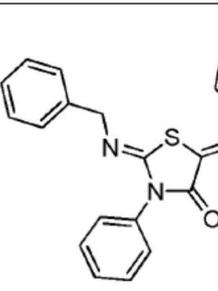
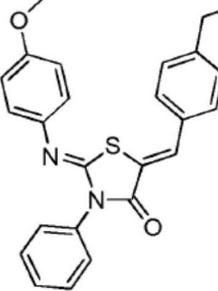
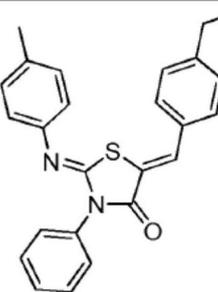
[0894]

	4.63
	11.77
	0.291
	0.180
	3.24

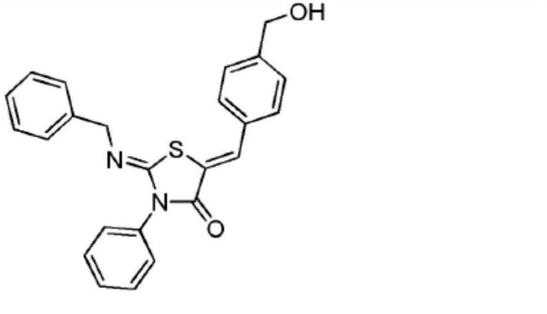
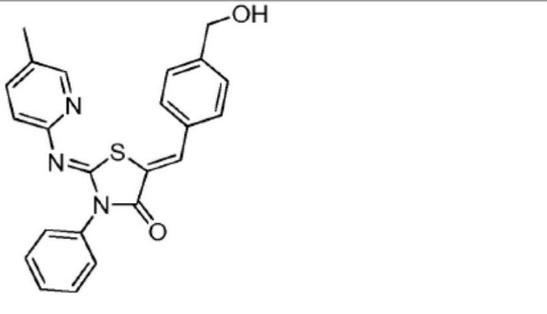
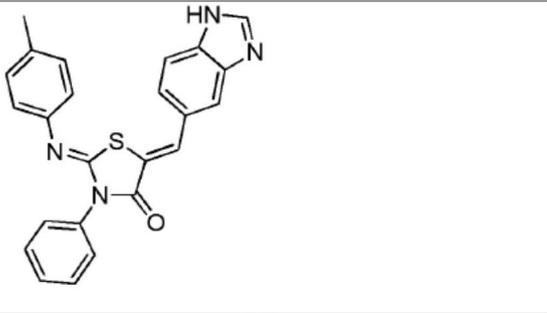
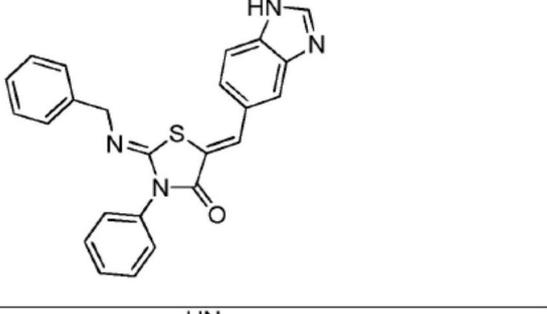
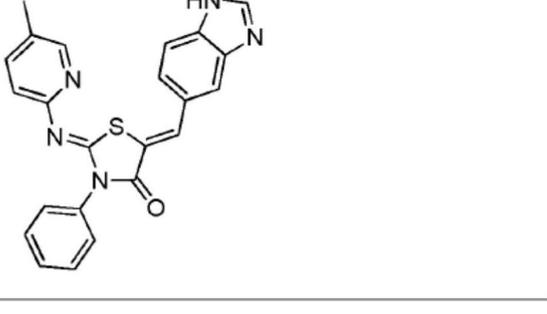
[0895]

	2.34
	0.170
	5.10
	0.440
	2.80

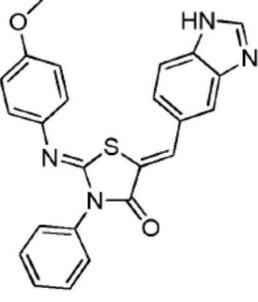
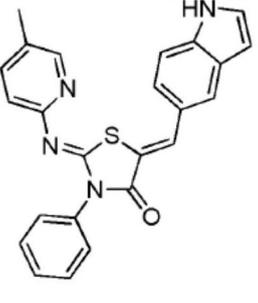
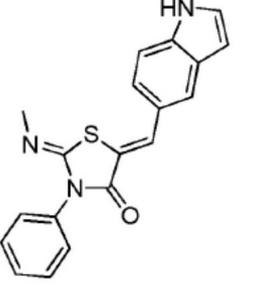
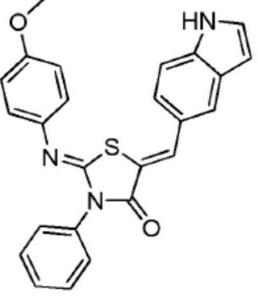
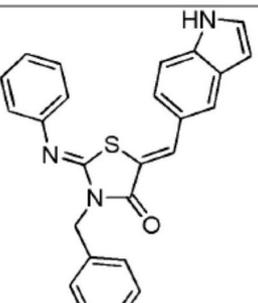
[0896]

	6.92
	1.74
	1.69
	0.135
	0.111

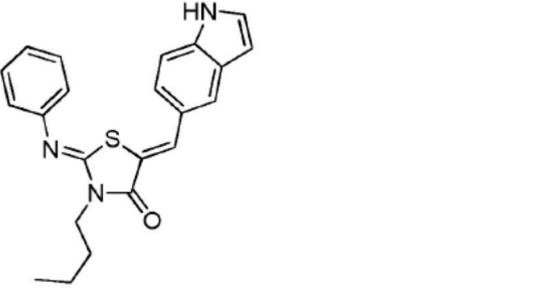
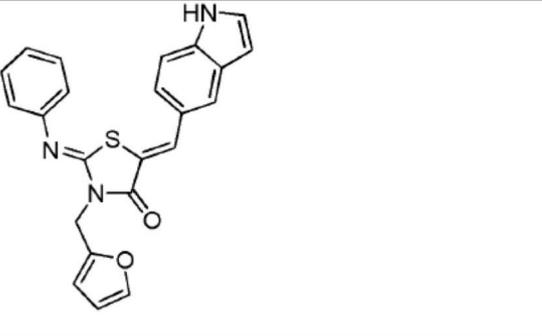
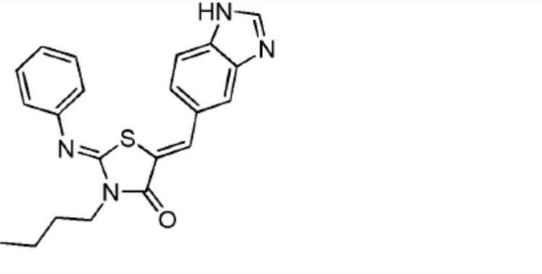
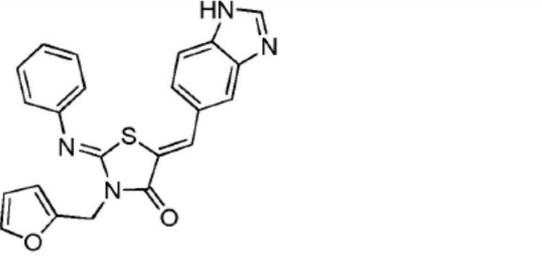
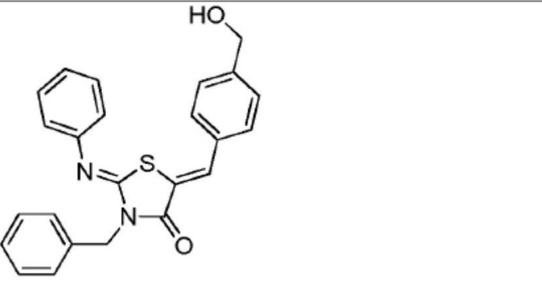
[0897]

	0.257
	1.45
	0.107
	2.14
	1.59

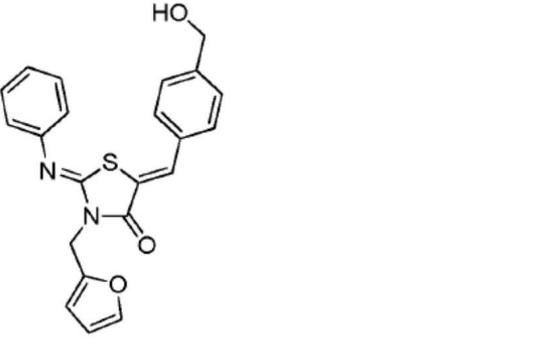
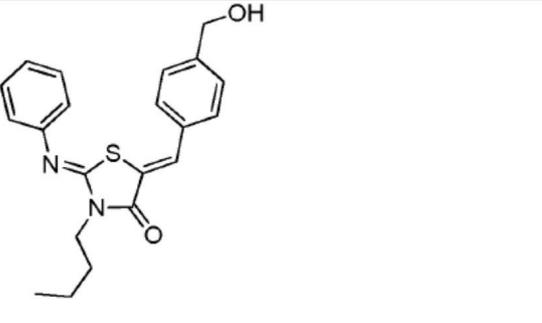
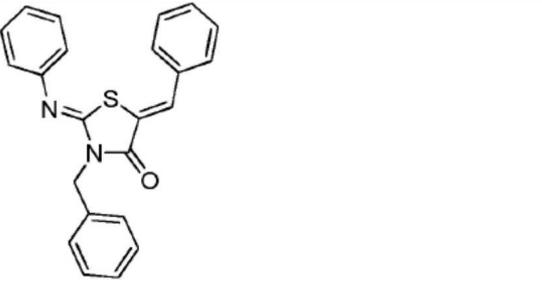
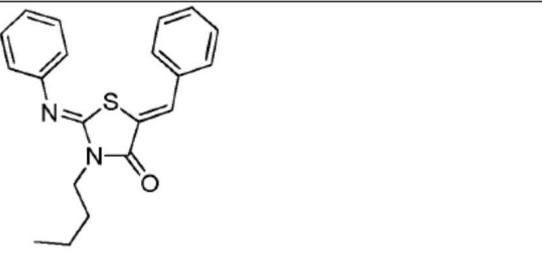
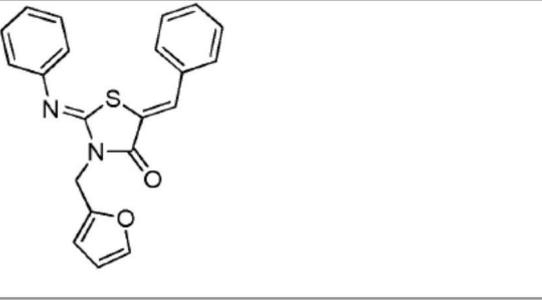
[0898]

	0.164
	2.73
	16.6
	1.07
	0.610

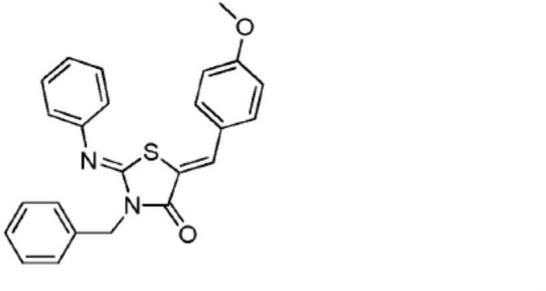
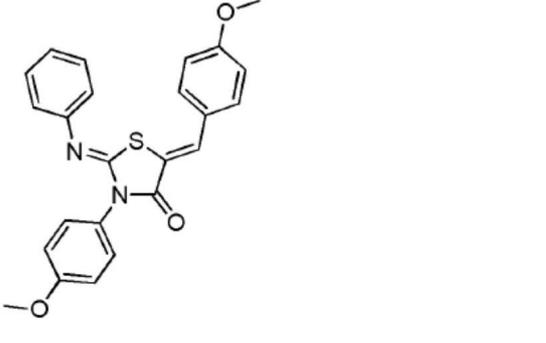
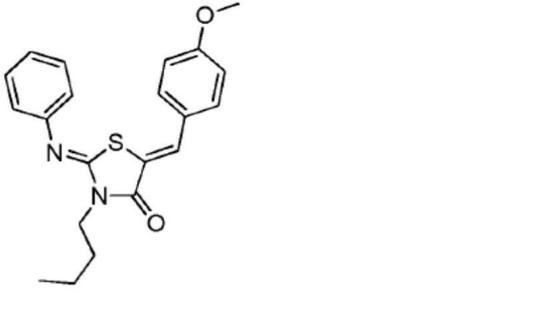
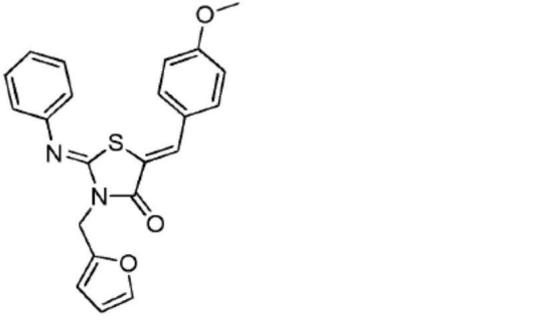
[0899]

	0.677
	0.879
	0.557
	1.84
	0.657

[0900]

	1.31
	1.09
	5.42
	4.15
	1.81

[0901]

	2.29
	7.18
	2.27
	3.18

[0902] 表2-进一步的化合物的AEA摄取抑制

ETI-T- 化合物	AEA摄取 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	AEA摄取 IC ₅₀ (50μM) 5
24_Q_B	0.033	24_N_A	0.334
24_Q_I	0.035	24_Q_N	0.373
24_P_L	0.051	24_B_N	0.419
24_Q_L	0.085	24_N_I	0.462 10
24_P_I	0.087	24_P_X	0.509
24_Q_X	0.137	24_P_N	0.53
24_A_B	0.138	24_A_L	0.616
24_B_I	0.141	24_B_L	0.663
24_B_X	0.162	24_N_B	0.667
24_Q_A	0.164	24_A_X	0.721
24_B_B	0.170	24	0.817
24_C_N	0.170	24_F_N	0.939
24_N_X	0.172	24_P_B	1.043
24_B_A	0.176	24_S_N	1.43
24_P_A	0.176	24_A_N	1.510
24_A_A	0.286	24_K_N	1.620
24_A_I	0.301		

[0903]

[0904] 表3-进一步的化合物的FAAH抑制

[0905]

ETI-T- 化合物	FAAH抑制 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	FAAH抑制 IC ₅₀ (50μM)
24_Q_B	1.288	24_N_A	> 100
24_Q_I	0.037	24_Q_N	0.437
24_P_L	0.617	24_N_I	> 100
24_Q_L	0.813	24_P_X	2.63
24_P_I	0.170	24_P_N	0.912
24_Q_X	0.427	24_N_B	> 100
24_B_I	> 100	24	> 100
24_B_X	> 100	24_F_N	> 100
24_Q_A	> 100	24_P_B	11.22
24_B_B	> 100	24_C_B	> 100
24_C_N	1.585	24_C_C	> 100
24_N_X	> 100	24_C_F	> 100
24_P_A	1.514	22_B_I	> 100
24_A_A	> 100		
24_A_I	> 100		

[0906] 表4-进一步的化合物的CB1受体结合

[0907]

ETI-T- 化合物	10 μ M下 的CB1受 体结合%	ETI-T- 化合物	10 μ M下 的CB1受 体结合%
24_Q_B	45	24_A_I	58
24_Q_I	47	24_N_A	80
24_P_L	41	24_Q_N	26
24_Q_L	44	24_B_N	53
24_P_I	61	24_N_I	82
24_A_B	29	24_P_X	78
24_B_I	42	24_P_N	52
24_B_X	78	24_A_L	67
24_Q_A	74	24_B_L	63
24_B_B	3	24_N_B	86
24_C_N	68	24_A_X	54
24_N_X	43	24	1
24_B_A	32	24_P_B	50
24_P_A	83	24_S_N	56
24_A_A	30	24_K_N	78
22B_I	42		

[0908] 表5-进一步的化合物的AEA摄取抑制

[0909]

ETI-T- 化合物	AEA摄取 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	AEA摄取 IC ₅₀ (50μM)
04_A_N	0.107	03_C_K	0.564
04_B_I	0.132	03_N_K	0.564
04_K_N	0.142	04_B_X	0.578
04_A_X	0.155	03_N_C	0.610
04_F_N	0.164	32_B_A	0.632
04	0.194	03_N_G	0.677
03_T_N	0.262	03_C_O	0.727
32	0.291	04_N_K	0.727
03_A_A	0.315	03	0.731
32_A_X	0.327	03_B_A	0.760
32_A_I	0.341	04_C_B	0.861
28_A_X	0.351	04_S_N	0.878
28_A_I	0.389	03_N_M	0.879
04_A_A	0.390	32_B_X	0.993
03_P_N	0.403	04_P_N	1.020
03_B_X	0.479	04_C_G	1.060
04_C_F	0.484	03_F_N	1.070
03_U_N	0.509	04_C_O	1.120
28	0.515	04_C_K	1.140
04_B_A	0.527	04_U_N	1.4
04_N_G	0.557	04_D_N	1.590

[0910] 表6-进一步的化合物的FAAH抑制

[0911]

ETI-T- 化合物	FAAH抑制 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	FAAH抑制 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	FAAH抑制 IC ₅₀ (50μM)
04_A_N	> 100	03_T_N	> 100	28_A_I	> 100
04_B_I	22.909	32	> 100	04_A_A	> 100
04_K_N	> 100	03_A_A	> 100	03_P_N	< 10
04_A_X	14.454	32_A_X	> 100	03_B_X	> 100
04_F_N	> 100	32_A_I	> 100	04_C_F	> 10
04	> 100	28_A_X	> 100		

[0912] 表7-进一步的化合物的CB1受体结合

[0913]

ETI-T- 化合物	10 μM下 的CB1受 体结合%	ETI-T- 化合物	10 μM下 的CB1受 体结合%	ETI-T- 化合物	10 μM下 的CB1受 体结合%
04_A_N	71	03_T_N	36	28_A_I	31
04_B_I	43	32	37	04_A_A	49
04_K_N	80	03_A_A	57	03_P_N	71
04_A_X	27	32_A_X	55	03_B_X	46
04_F_N	55	32_A_I	43	04_C_F	27
04	43	28_A_X	51		

[0914] 表8-进一步的化合物的AEA摄取抑制

[0915]

ETI-T- 化合物	AEA摄取 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	AEA摄取 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	AEA摄取 IC ₅₀ (50μM)
22_K_N	0.097	22_U_N	0.812	22_R_N	5.180
22_A_N	0.111	22_N_K	0.861	22_C_C	10.420
22_B_X	0.127	15	1.030	23_A_V	10.500
22_F_N	0.135	22_N_G	1.090	22_B_V	12.540
22_A_X	0.150	22_C_O	1.200	15_U_N	15.550
22_A_A	0.341	22_C_G	1.280	34	> 10
15_Q_N	0.368	22_N_M	1.310	04_A_V	> 10
22_B_A	0.386	22_C_K	1.430	15_R_N	> 10
22_P_N	0.500	22_D_N	1.450	22_A_V	> 10
22_C_F	0.592	15_C_O	1.560	22_E_N	> 10
22_N_C	0.657	22_C_N	1.660	22_N_F	> 10
15_C_K	0.692	15_C_N	1.690	22_T_N	> 10
22_Q_N	0.713	22_C_B	2.170		
22	0.729	15_T_N	2.640		

[0916] 表9和10-进一步的化合物的FAAH抑制和CB1受体

[0917]

ETI-T- 化合物	FAAH抑制 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	10 μM下 的CB1受 体结合%
22_K_N	6.607	22_K_N	63
22_A_N	19.498	22_A_N	71
22_B_X	19.055	22_B_X	70
22_F_N	> 100	22_F_N	33
22_A_X	> 100	22_A_X	41
22_A_A	> 100	22_A_A	50
15_Q_N	< 10	15_Q_N	27
22_B_A	> 100	22_B_A	24

[0918] 表11-进一步化合物的AEA摄取抑制、FAAH抑制和CB1受体结合

[0919]

ETI-T- 化合物	AEA摄取 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	FAAH抑制 IC ₅₀ (50μM)	ETI-T- 化合物	10 μM下 的CB1受 体结合%
23_C_N	0.180	23_C_N	> 10	23_C_N	75
23_T_N	0.556				
23_Q_N	0.598				
23_C_G	0.753				
23_N_K	1.120				
23_B_X	1.132				
23_C_O	1.190				