



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110072861 B

(45) 授权公告日 2022. 11. 11

(21) 申请号 201780062738.2

(22) 申请日 2017.09.07

(65) 同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 110072861 A

(43) 申请公布日 2019.07.30

(30) 优先权数据  
62/384661 2016.09.07 US  
62/438944 2016.12.23 US(85) PCT国际申请进入国家阶段日  
2019.04.10(86) PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2017/050562 2017.09.07(87) PCT国际申请的公布数据  
W02018/049080 EN 2018.03.15(73) 专利权人 FGH生物科技有限公司  
地址 美国德克萨斯州

(72) 发明人 上杉元则 J.金凯 J.哈夫

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

专利代理师 初明明 黄登高

(51) Int.Cl.  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 401/04 (2006.01)  
A61K 31/4155 (2006.01)  
A61K 31/4412 (2006.01)  
A61P 3/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)(56) 对比文件  
WO 2016/106331 A1, 2016.06.30  
WO 2013/039988 A1, 2013.03.21  
WO 2015/031710 A1, 2015.03.05  
CN 102596941 A, 2012.07.18  
CN 101141957 A, 2008.03.12  
CN 100482647 C, 2009.04.29  
CN 101674730 A, 2010.03.17  
US 2015/0065519 A1, 2015.03.05

审查员 邱李

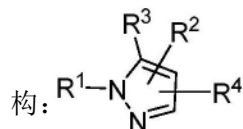
权利要求书10页 说明书100页 附图3页

## (54) 发明名称

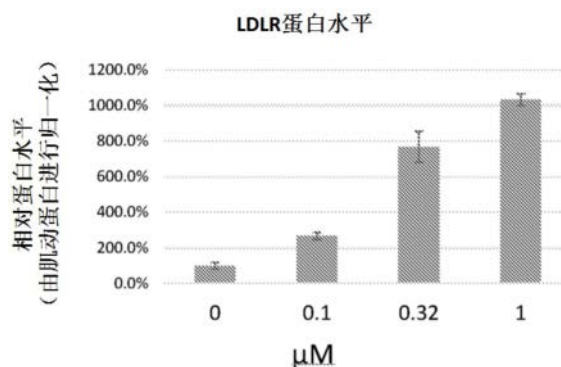
用于治疗疾病的二取代吡唑类化合物

## (57) 摘要

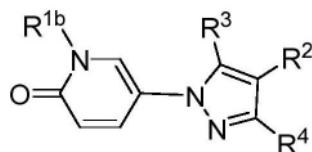
本发明提供了化合物,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗与SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法,所述病况、疾病或病症包括代谢类疾病例如肥胖症,癌症,心血管疾病,和非酒精性脂肪肝病(NAFLD),其中所述化合物具有式(I)所示结



(I)。



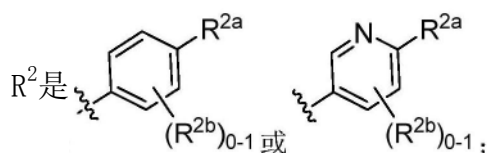
1. 式 (Ib) 所示化合物:



(Ib),

其中,

$R^{1b}$  是氢或  $C_{1-8}$  烷基;



$R^{2a}$  是  $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或  $-S(O)_2R^7$ ;

各  $R^{2b}$ , 当存在时, 分别独立地为卤素或  $C_{1-8}$  烷基;

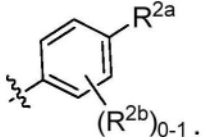
$R^3$  是氢;

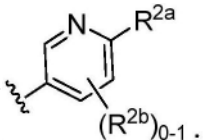
$R^4$  是氢; 和

$R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  为  $C_{1-8}$  烷基; 卤代  $C_{1-8}$  烷基; 羟基  $C_{1-8}$  烷基; 进一步被 1 个羟基取代的卤代  $C_{1-8}$  烷基;  $C_{3-13}$  环烷基;  $C_{3-13}$  环烷基  $C_{1-8}$  烷基; 杂环烷基, 其中 1 个杂原子存在并且所述杂原子是 O 并且其中所述杂环烷基是 3 至 9 个环原子的饱和或部分不饱和但非芳香族的一价单环基团; 或杂环烷基  $C_{1-8}$  烷基, 其中 1 个杂原子存在并且所述杂原子是 O 并且其中所述杂环烷基  $C_{1-8}$  烷基中的杂环烷基部分是 3 至 9 个环原子的饱和或部分不饱和但非芳香族的一价单环基团; 其中所述  $C_{3-13}$  环烷基, 单独或作为  $C_{3-13}$  环烷基  $C_{1-8}$  烷基的一部分, 以及杂环烷基, 单独或作为杂环烷基  $C_{1-8}$  烷基的一部分, 均任选地被 1 个选自卤素和羟基  $C_{1-8}$  烷基的基团取代; 或

其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^3$  和  $R^4$  各自为氢; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^2$  是  或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^2$  是  或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

的混合物、和/或药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中  $R^2$  环没有被  $R^{2b}$  进一步取代; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中所述  $R^2$  环被一个  $R^{2b}$  取代; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中第一  $R^{2b}$ , 当存在时, 为卤素; 或其立体异构体、立

体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

8. 根据权利要求1所述的化合物, 其中第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为氯; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

9. 根据权利要求1所述的化合物, 其中第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为氟; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

10. 根据权利要求1所述的化合物, 其中第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为 $C_{1-8}$ 烷基; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

11. 根据权利要求1所述的化合物, 其中第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为 $-CH_3$ ; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

12. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 为 $C_{1-8}$ 烷基; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

13. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 为卤代 $C_{1-8}$ 烷基; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

14. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 为 $C_{3-13}$ 环烷基, 其中所述 $C_{3-13}$ 环烷基任选地被羟基 $C_{1-8}$ 烷基取代; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

15. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 为 $C_{3-13}$ 环烷基 $C_{1-8}$ 烷基, 其中 $C_{3-13}$ 环烷基任选地被羟基 $C_{1-8}$ 烷基取代; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

16. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 为羟基 $C_{1-8}$ 烷基; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

17. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 为卤代 $C_{1-8}$ 烷基, 所述卤代 $C_{1-8}$ 烷基进一步被1个羟基取代; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

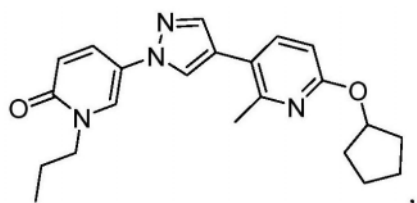
18. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 为杂环烷基 $C_{1-8}$ 烷基, 其中杂环烷基 $C_{1-8}$ 烷基的所述杂环烷基任选地被羟基 $C_{1-8}$ 烷基取代; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

19. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)_2R^7$ ; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

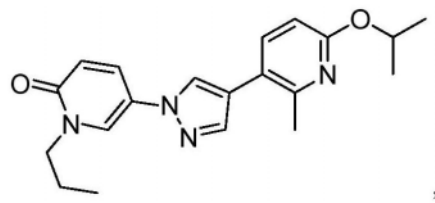
20. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

21. 根据权利要求1所述的化合物, 其中 $R^5$ 是 $C_4-C_8$ 烷基; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

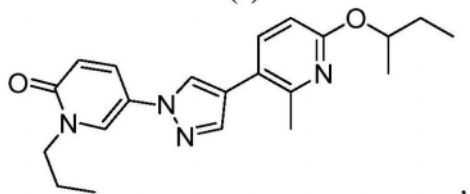
22. 根据权利要求1所述的化合物, 其选自:



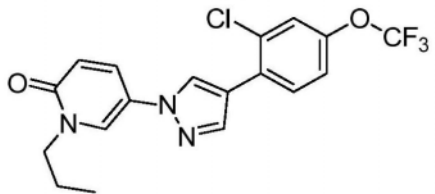
(1)



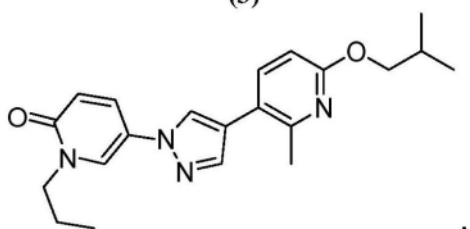
(2)



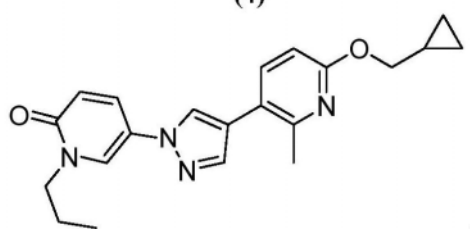
(3)



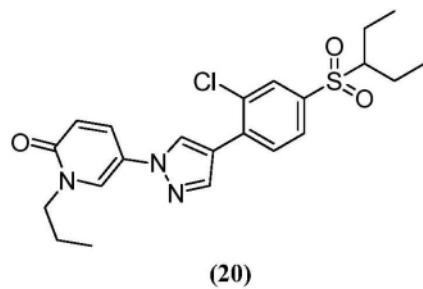
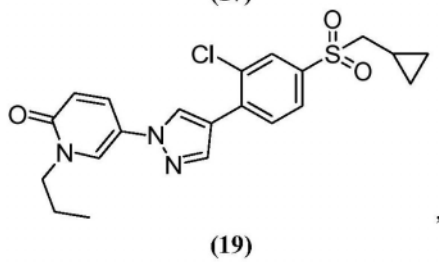
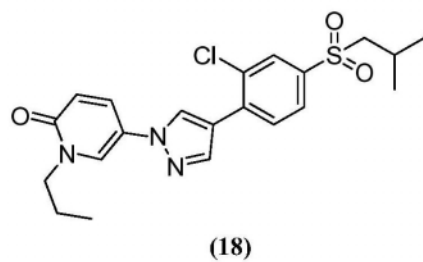
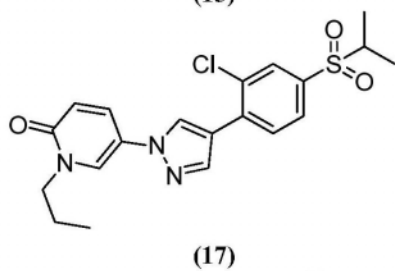
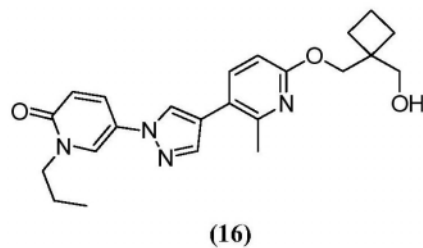
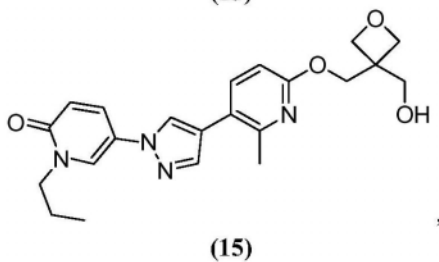
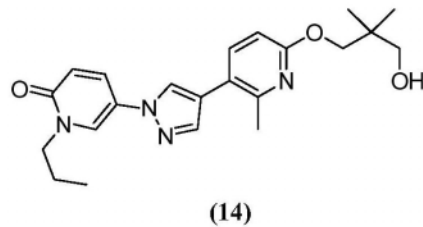
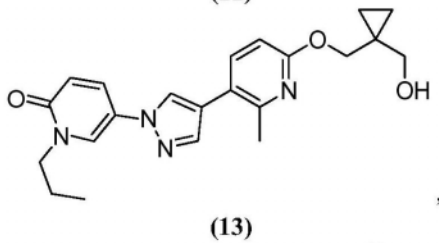
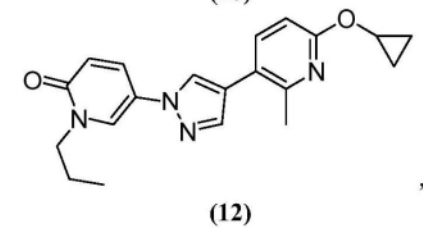
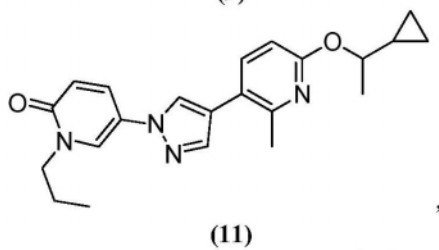
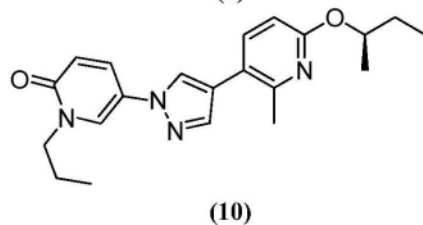
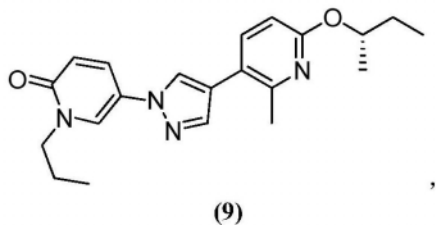
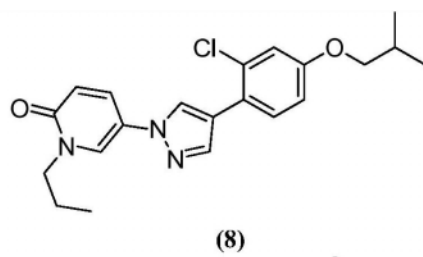
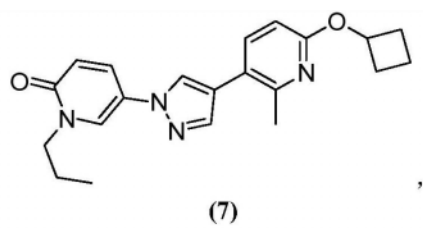
(4)

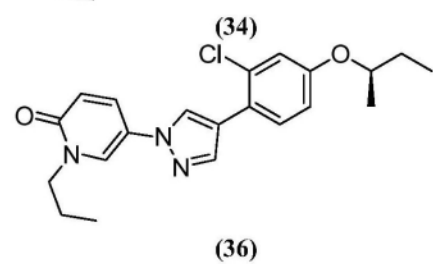
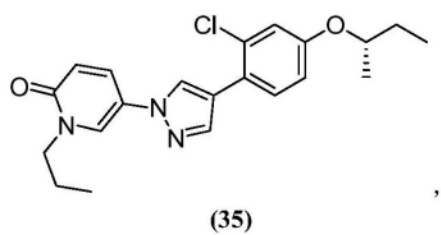
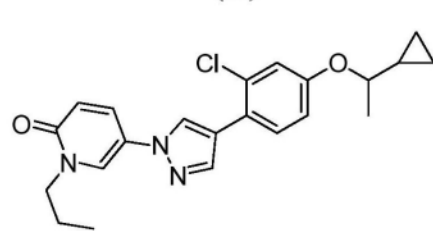
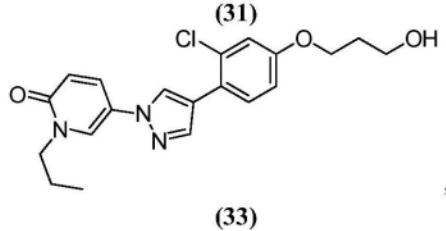
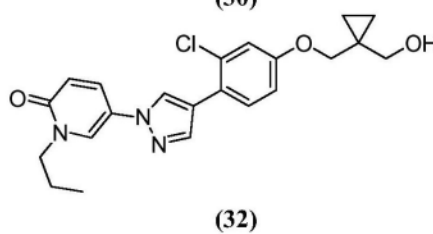
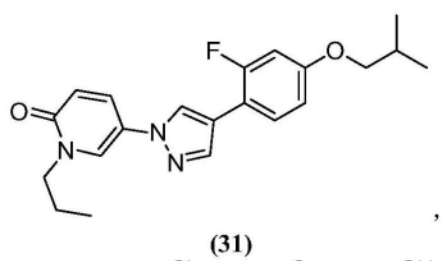
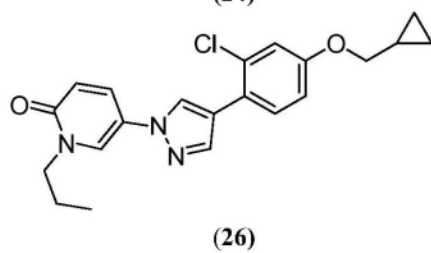
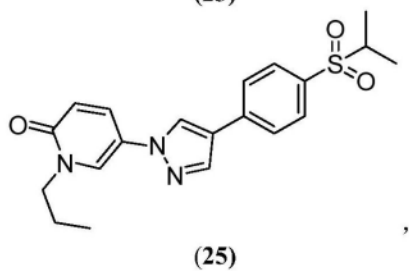
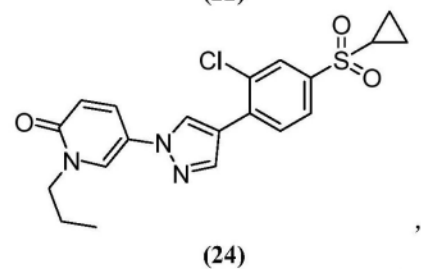
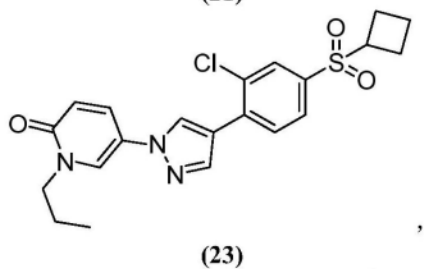
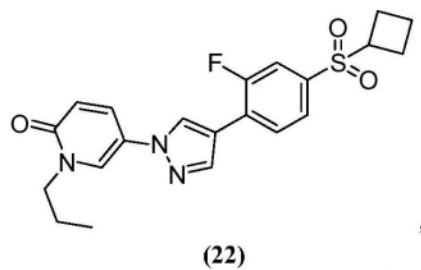
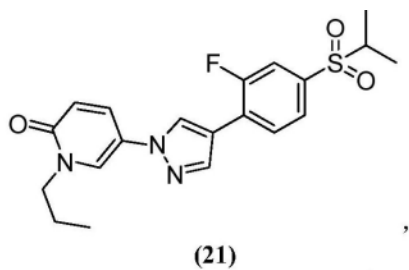


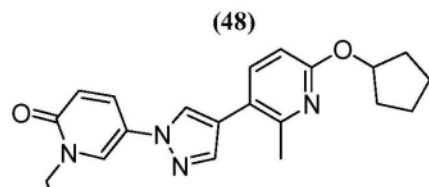
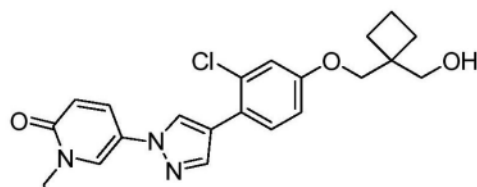
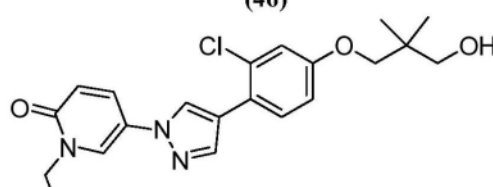
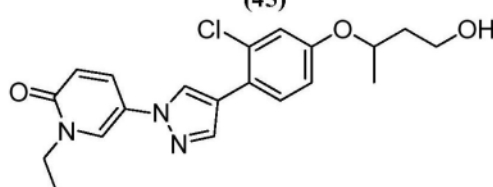
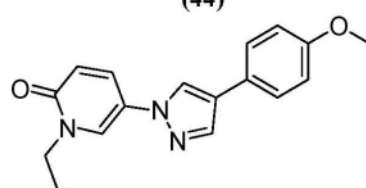
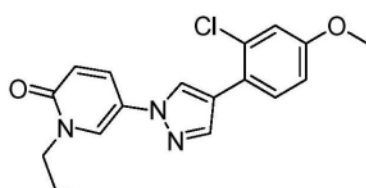
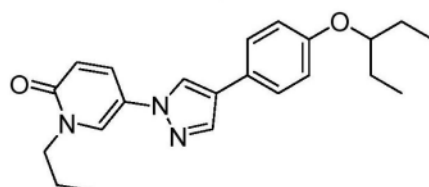
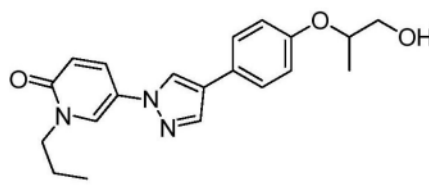
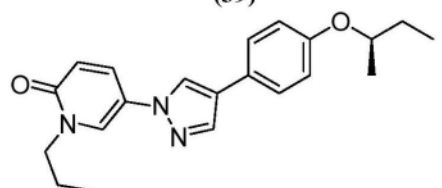
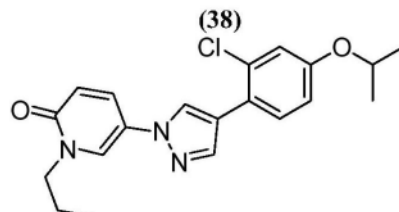
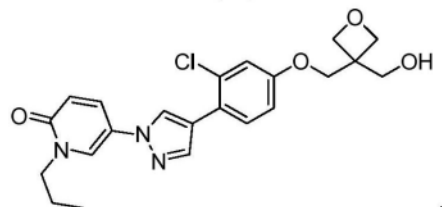
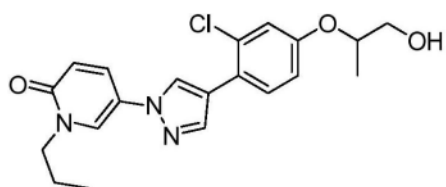
(5)

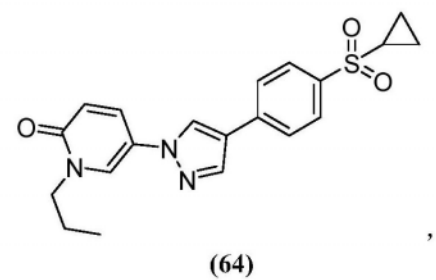
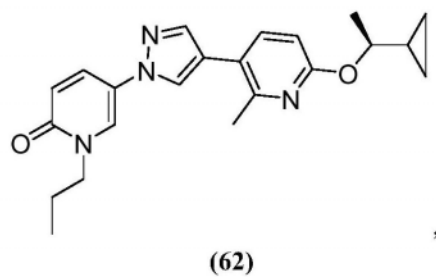
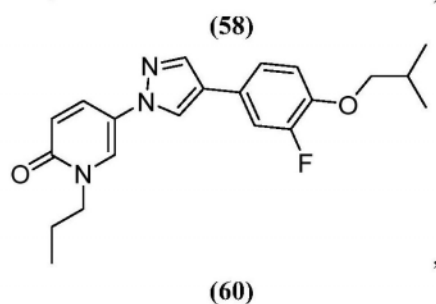
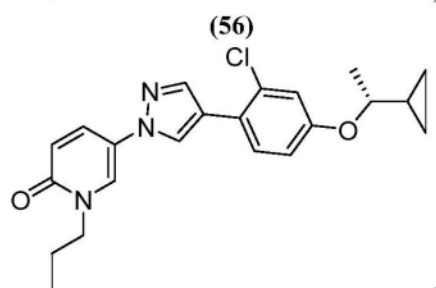
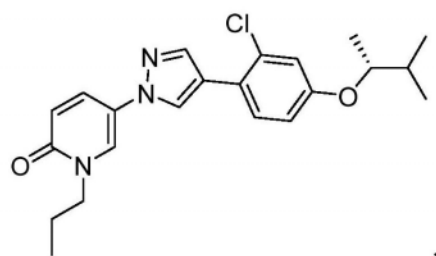
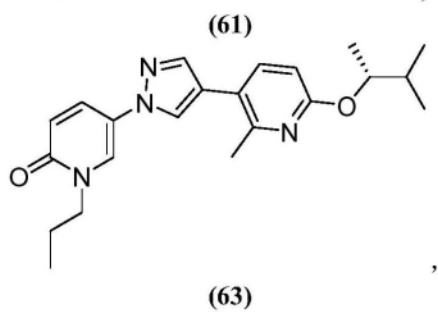
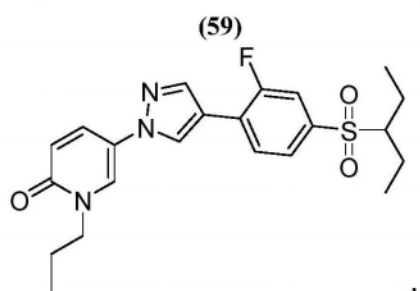
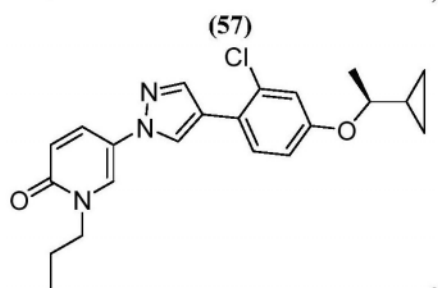
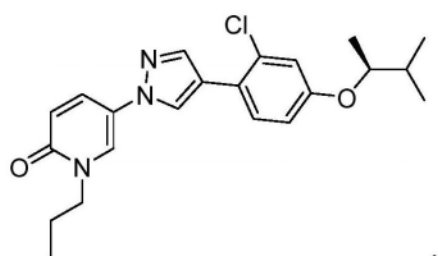
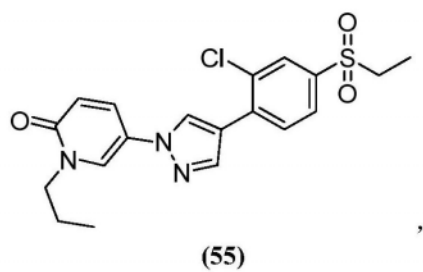
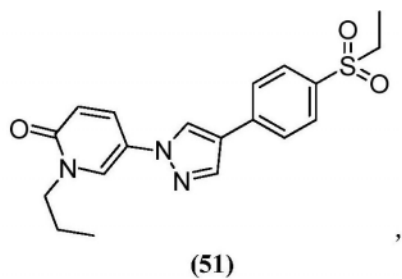


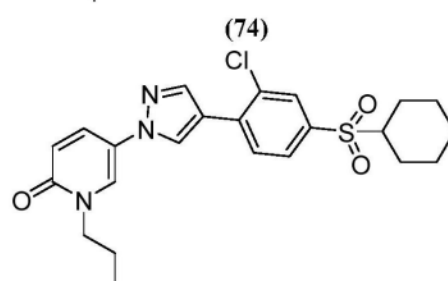
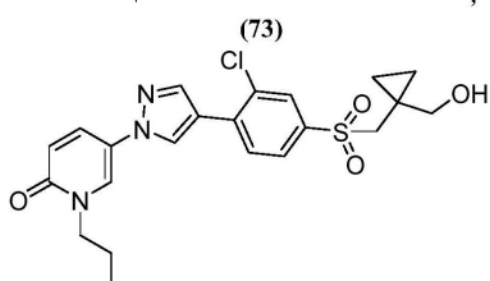
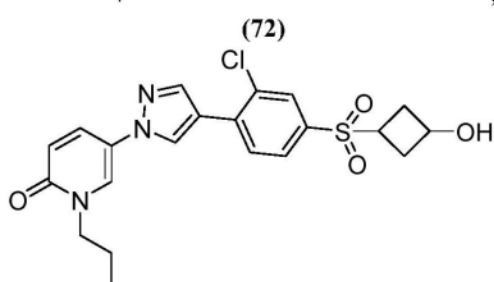
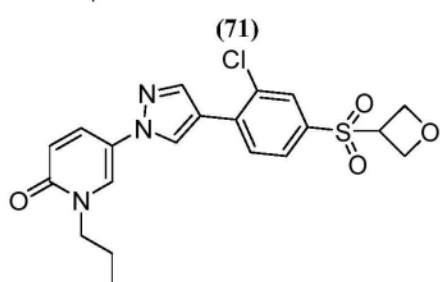
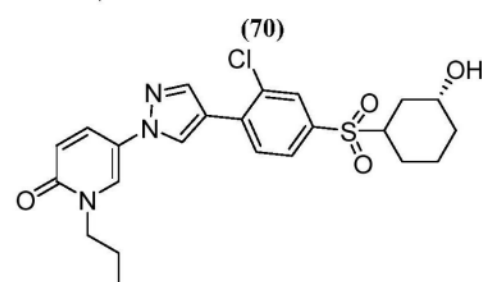
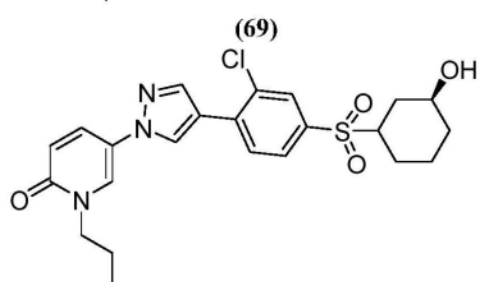
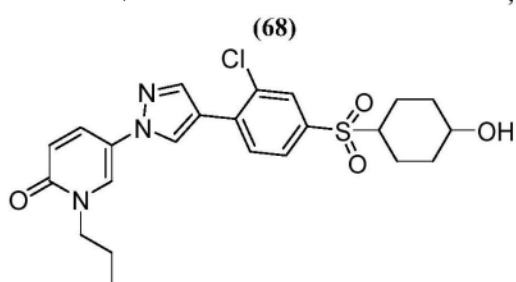
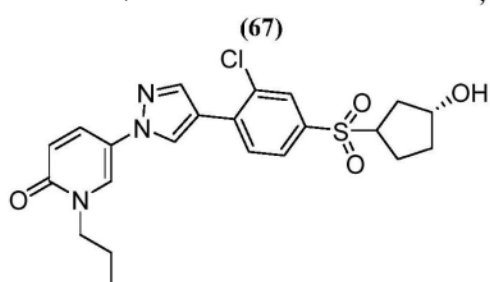
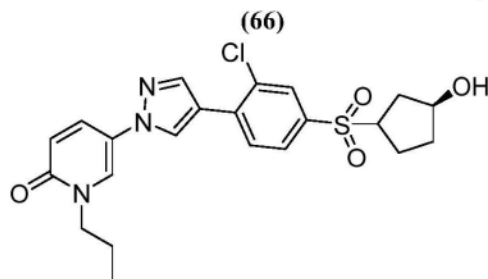
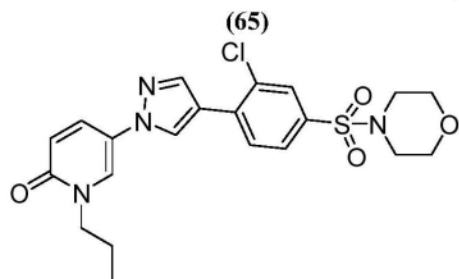
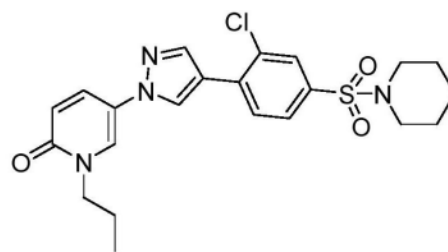
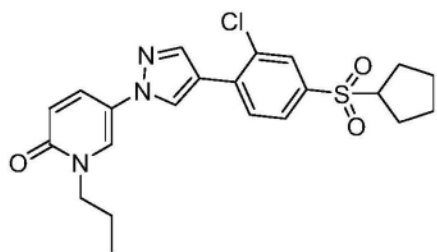
(6)

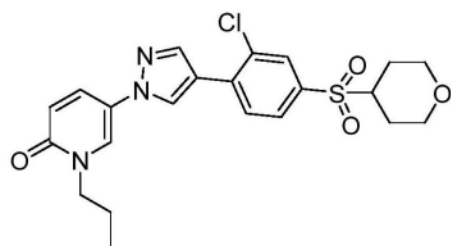




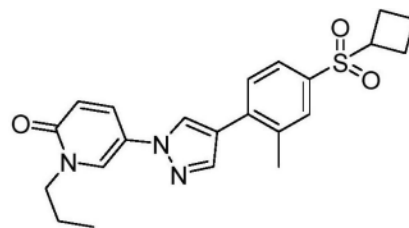




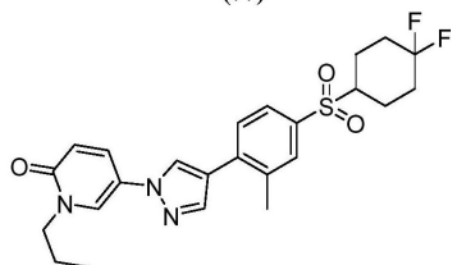




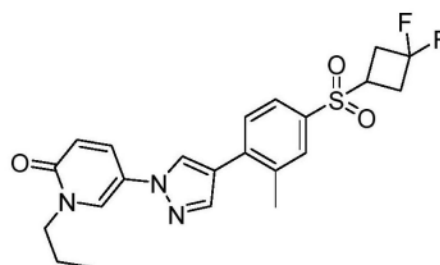
(77)



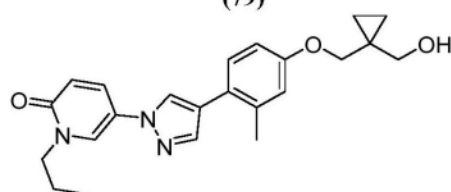
(78)



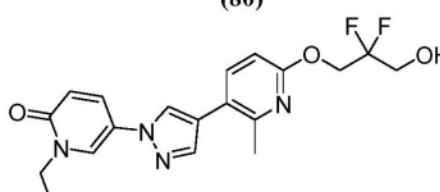
(79)



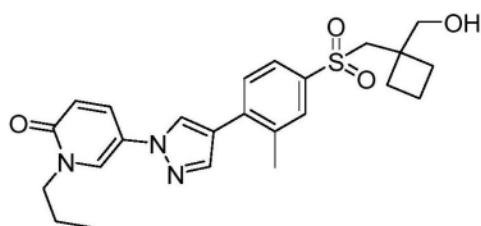
(80)



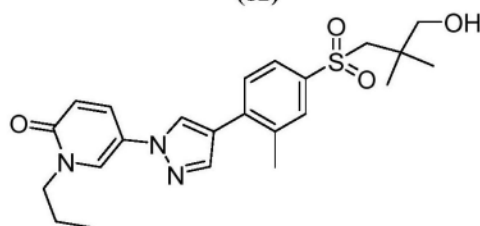
(81)



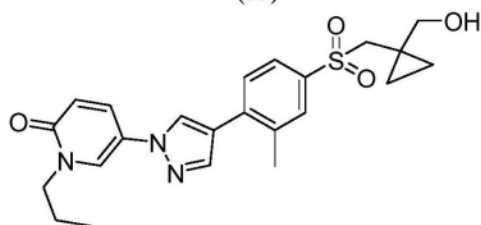
(82)



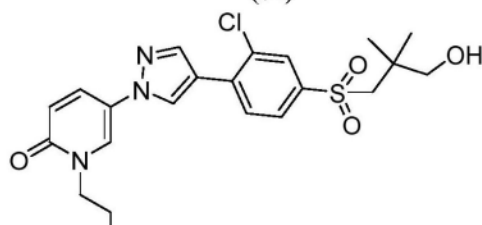
(83)



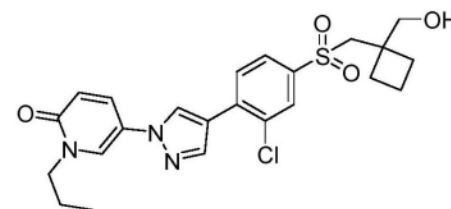
(84)



(85)



(86)



(87)

或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

23. 药物组合物, 其包含权利要求1-22任一项所述的化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐, 以及药学上可接受的载体。

24. 治疗有效量的权利要求1-22任一项所述的化合物或其立体异构体、立体异构体的

混合物、和/或药学上可接受的盐,或治疗有效量的权利要求23所述的组合物在制备用于治疗与SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的药物中的用途。

25. 根据权利要求24所述的用途,其中所述病况、疾病或病症选自细胞增殖性疾病和癌症;或者其中所述患者需要增加产热或需要减轻体重。

26. 根据权利要求24所述的用途,其中所述病况、疾病或病症是代谢类疾病。

27. 根据权利要求24所述的用途,其中所述病况、疾病或病症选自代谢综合征,胃肠道类癌,消化道和胃肠道癌,高脂血症,脂肪肝病和淋巴瘤。

28. 根据权利要求24所述的用途,其中所述病况、疾病或病症选自高血压,2型糖尿病,血脂异常,肥胖症,胰腺B细胞功能障碍,动脉粥样硬化,脂蛋白相关疾病,混合型胆固醇和甘油三酯升高,弗雷德里克森IIb型,家族性混合型高脂血症,家族性高甘油三酯血症,弗雷德里克森IV型,高脂蛋白血症V型,获得性高脂血症,非酒精性脂肪性肝炎,中性脂质贮积病,Chanarin-Dorfman综合征,组织炎症、与代谢综合征相关的皮肤银屑病,冠状动脉疾病,心肌梗死后管理,外周血管疾病,脑血管疾病-血栓形成,糖尿病性肾病,肝细胞癌,多形性胶质母细胞瘤,前列腺癌,绝经后乳腺癌,胰腺癌,卵巢癌,B细胞淋巴瘤,肺癌,胃肠道间质瘤,结肠癌,直肠癌,肛门癌,胆管癌,小肠癌,胃癌,食道癌,胆囊癌,阑尾癌,肾癌,中枢神经系统癌症,皮肤癌,绒毛膜癌,头颈癌,成骨肉瘤,和血癌。

29. 根据权利要求24所述的用途,其中所述病况、疾病或病症选自代谢综合征,消化道和胃肠道癌和淋巴瘤。

30. 根据权利要求24所述的用途,其中所述病况、疾病或病症选自高血压,2型糖尿病,血脂异常,肥胖症,胰腺B细胞功能障碍,动脉粥样硬化,肝细胞癌,多形性胶质母细胞瘤,前列腺癌,绝经后乳腺癌,胰腺癌,卵巢癌,B细胞淋巴瘤,肺癌,胃肠道间质瘤,胃肠道类癌,结肠癌,直肠癌,肛门癌,胆管癌,小肠癌,胃癌,食道癌,胆囊癌,阑尾癌,肾癌,中枢神经系统癌症,皮肤癌,绒毛膜癌,头颈癌,成骨肉瘤,和血癌。

## 用于治疗疾病的二取代吡唑类化合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请是于2017年9月7日提交的PCT国际申请,其要求于2016年9月7日提交的美国临时申请62/384,661和2016年12月23日提交的美国临时申请62/438,944的优先权,此两个申请的全部内容通过引用并用于本发明用于所有目的。

### 发明领域

[0003] 本发明提供了化合物,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗与SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法,所述病况、疾病或病症包括代谢类疾病例如肥胖症,癌症,心血管疾病,和非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)。

[0004] 发明背景

[0005] 动物,包括人类,依赖于脂肪和碳水化合物作为维持其活动需要所需的主要能量来源。长链脂肪酸是能量的主要来源以及构成包含细胞膜的脂质的重要组分。它们来源于食物,并由乙酰辅酶A从头合成。因此,乙酰辅酶A是与葡萄糖和脂肪酸代谢相关的中间体。

[0006] 胆固醇也来源于食物并由乙酰-CoA合成。通过从头脂肪酸和胆固醇合成将碳水化合物转化为酰基甘油酯分别涉及至少12和23个酶促反应。编码这些酶的基因的表达水平由三种转录因子控制,称为固醇调节元件结合蛋白 (SREBP):SREBP-1a、SREBP-1c和SREBP-2。SREBP均是膜结合蛋白,并且是一类基本螺旋-环-螺旋亮氨酸拉链转录因子家族成员。与转录因子的其他亮氨酸拉链成员不同,SREBP 均合成为内质网 (ER) 膜结合前体,需要通过与高尔基膜结合的两种蛋白酶(位点-1 (Site-1) 和位点-2 (Site-2) 蛋白酶)进行蛋白水解释放,以生成活性形式,nSREBP,其可激活细胞核中靶基因的转录 (DeBose-Boyd et al.Cell1999,99 (7),703;Sakai et al.Cell 1996,85,1037)。SREBP的蛋白水解激活受甾醇严格调节,已知甾醇可诱导SREBP裂解激活蛋白 (SCAP) 与ER膜结合的胰岛素诱导基因 (INSIG) 相互作用,从而抑制SREBP/SCAP复合物从所述ER中退出 (Yabe et al.Proc Natl Acad Sci U S A 2002, 99 (20),12753;Yang et al.,Cell 2002,110,489-500)。当甾醇在ER膜中积聚时,SCAP/SREBP复合物不能离开ER到高尔基体,并抑制了SREBP的蛋白水解处理。因此,SREBP是控制脂肪代谢稳态的关键脂肪转录因子。有趣的是,两种SREBP同种型在靶基因中均有一些重叠,尽管它们在脂质代谢中具有不同的作用 (Eberle et al.Biochimie 2004,86 (11),839)。

[0007] 许多研究表明,SREBP整合了几种细胞信号,以调节脂肪生成和其他对II型糖尿病、血脂异常、癌症和免疫反应等疾病重要的通路 (Shao W and Espenshade PJ.Cell Metab.2012,16,414)。此外,对动物模型和人类的研究表明,SREBP的上调节特别是SREBP-1c的上调节和这些疾病的发病机制以及降低SREBP活性之间的密切相关性可能有助于治疗所述这些疾病并改善其并发症 (Zhao et al.Diabetes2014, (63) 2464)。除了生活方式疗法之外,已开发了单独的药物来治疗与代谢综合征相关的这些疾病。SREBP在脂质调节中的核心作用及其作为一些疾病主要参与者的潜在作用,提出了用一种药物治疗多种风险因素的新方法的可能性 (Soyal et al.Trends Pharmacol Sciences 2015,36,406)。

[0008] 代谢综合征包括许多心血管风险因素,所述这些因素一同发生,将增加人患心脏病、中风和2型糖尿病等疾病的风险。这些风险因素包括高血压、血脂异常、肥胖症、高血糖、胰腺β细胞功能障碍、和动脉粥样硬化。除了易感遗传因素之外,扰乱能量消耗和食物摄入之间的平衡可导致病理状况、疾病或病症,例如肥胖症、糖尿病和心血管疾病。针对代谢途径,尤其是与脂质和脂肪代谢相关的代谢途径,已被用于开发针对所述这些疾病的药物(Padwal et al.Lancet 2007,369(9555),71)。尽管针对与代谢综合征相关的个体异常的药理学干预是可能的,但除了控制糖尿病患者的血糖之外,通过降低脂质(甘油三酯和胆固醇)从而靶向多种代谢途径将是非常有利的。

[0009] 特别是代谢综合征和肥胖症的主要后果之一是非酒精性脂肪肝病(NAFLD)的发展。NAFLD是由无酒精滥用史的患者肝脏中脂肪堆积过多引起的病症。NAFLD是代谢综合征的肝脏表现,其随着肥胖症、2型糖尿病和血脂异常的流行增加而在全世界范围内不断增加(Takahashi Y,Fukusato T.Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis.World J Gastroenterol.2014Nov 14;20(42):15539-48)。NAFLD可以是简单的脂肪变性(肝脏中的甘油三酯积聚),因为从头脂肪酸代谢转变为脂肪分解的净脂肪生成,或更严重的非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。NASH被认为是主要的慢性肝病,对肝脏有严重损害,例如小叶间炎症、肝细胞气球样变和纤维化,其可能导致肝硬化和肝细胞癌(Schreuder et al.World J Gastroenterol.2008,14(16),2474)。据估计,美国有15%的成年人口患有NAFLD,且大约3-4%的人患有NASH(Ekstedt et al.Hepatology 2006,44(4),865)。目前,除了通过饮食和锻炼改变生活方式之外,通过减肥手术、胰岛素增敏剂和维生素E补充剂等方法对NASH的治疗仅限于实质性体重减轻。

[0010] 与代谢综合征相关的另一风险因素是糖尿病的发展,其中血脂异常,包括高水平的LDL胆固醇,在这些患者中非常常见。所述这些患者发生动脉粥样硬化性心血管疾病的风险很高。许多研究(包括遗传学研究)支持这样的观点,即高水平的LDL与冠状动脉疾病有关,并且降低LDL胆固醇可降低心血管事件的风险(Ajufo et al.Lancet Diabetes Endocrinol.2016May;4(5):436-46)。在遗传水平,家族性高胆固醇血症,LDL受体(LDLR)和LDL受体通路中的其他基因突变引起的孟德尔疾病,与高水平的LDL和心血管疾病风险增加有关(Kolansky et al.Am J Cardiol.2008Dec 1;102(11):1438-43)。与家族性高胆固醇血症相关的已知基因之一是由肝细胞分泌的前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)(Urban et al.J.Am.Coll.Cardiol.2013Oct 15;62(16):1401-8)。结果表明,PCSK9中的功能增益导致高水平的LDL和增加的心血管事件(Abifadel M et al.Nat Genet.2003Jun;34(2):154-6)。另一方面,此基因突变的患者LDL水平非常低,表明PCSK9是降低LDL胆固醇的潜在治疗靶点(Cohen et al.Nat Genet.2005 Feb;37(2):161-5)。

[0011] 此外,愈来愈多的证据表明代谢综合征与多种癌症(包括乳腺癌、肝癌和前列腺癌)之间存在密切联系(Gabitova et al.Clin Cancer Res.2014,20(1),28)。肿瘤细胞的主要特征是过度表达和增加的代谢活性,例如葡萄糖消耗、蛋白和核酸合成以及增加的从头脂肪酸合成(Menendez,J.A.,and Lupu,R.Nat. Rev.Cancer 2007,7,763)。已表明,与正常细胞相反,各种肿瘤细胞在从头脂肪酸生物合成中非常活跃,与细胞外脂质无关,并且从头脂肪酸占肿瘤细胞中所有脂肪酸酯化作用(Medes et al.Cancer Research 1953,13,27)。已报道了针对ACC和FAS的药理学和RNAi敲除方法(Brusselmans et al.Cancer

Research 2005, 65,6719-6725;Kuhajda et al.Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2000,97,3450-3454;Menendez,et al.Int J Cancer 2005,115,19-35)。这些研究表明,抑制这些酶,可诱导生长抑制以及对乳腺癌和前列腺癌细胞的凋亡作用。在此方面,作为脂质生物合成的主要调节剂的 SREBP-1和SREBP-2在肿瘤生长中起主要作用。为了支持SREBP在癌症中的作用,一些研究表明,使用 RNAi和小分子抑制SREBP激活可导致显著的生长抑制。另一方面,近来报道了葡萄糖介导的SCAP的 N-乙二醇化可导致其稳定并激活SREBP-1以促进胶质母细胞瘤中的肿瘤生长(Cheng et al.2015)。这些研究结果表明,靶向SCAP/SREBP复合物是治疗癌症和代谢疾病较有前途的方法。

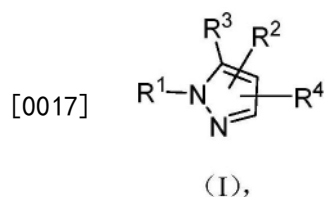
[0012] 一些研究已提供了针对靶向转录SREBP活性的小分子治疗代谢综合征的几种疾病/病症的功效的概念证据。白桦脂醇(Betulin)是天然存在于白桦树皮中的五环三萜,可降低人肝Huh-7细胞系中SREBP-1 和SREBP-2成熟活性形式的水平,导致胆固醇和脂肪酸合成相关基因的下调节(Tang et al.Cell Metabol. 2011,13,44)。这些作者提供的证据表明,白桦脂醇直接与SCAP相互作用。用西方饮食(其可诱导肥胖、脂肪肝和血脂异常)喂养并用白桦脂醇治疗的小鼠,体重增加较少,并在不影响食物摄入的情况下积累较少的脂肪(Tang et al.Cell Metabol.2011,13,44)。此外,经处理的小鼠具有较低的甘油三酯、胆固醇血浆葡萄糖、以及改善的胰岛素敏感性。所述这些代谢改善反映在肝脏SREBP水平降低及其靶基因水平降低。

[0013] 脂肪抑制素(Fatostatin)是二芳基噻唑类小分子,并且是第一个非胆固醇分子,其作用于 SREBP从ER向高尔基体的易位,因此影响脂质代谢中主要参与者的下调,包括甘油三酯(TG)和胆固醇的下调(Kamisuki et al.Chem.Biol.2009,16,882-92;Kamisuki et al.J.Med.Chem.201154,4923)。脂肪抑制素(Fatostatin)衍生物如FGH10019在与甾醇结合结构域不同的位点特异性结合SREBP-切割活化蛋白(SCAP)。由于FGH10019作用,SREBP均保留在ER中,阻止它们进入高尔基体,在高尔基体中它们由蛋白酶加工以生成核活性形式bHLH。最近几项研究表明,脂肪抑制素(fatostatin)衍生物可抑制细胞以及乳腺癌和前列腺癌动物模型中的细胞生长,从而验证了所述这些化合物治疗癌症的潜在用途(Li et al.Mol.Cancer.Ther.2014,13(4),855;Li et al.Oncotarget.2015,6(38),41018)。然而,虽然脂肪抑制素(fatostatin)或FGH10019可为提供用于对抗代谢类疾病的新药理学干预的小分子提供重要的起点,但它有可能妨碍其作为药物使用的责任。因此,需要具有改进的类药性质的小分子。

[0014] 发明概述

[0015] 本发明提供了化合物,包含所述化合物的药物组合物,以及使用所述化合物和组合物治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法,所述病况、疾病或病症包括代谢类疾病例如肥胖症,癌症,心血管疾病,和非酒精性脂肪肝病(NAFLD)。

[0016] 一方面,本发明提供了式(I)所示化合物:

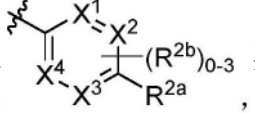


[0018] 其中,

[0019]  $R^1$ 是吡啶酮基,其中所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代、并另外任选地被1个 $R^{1a}$ 取代;

[0020]  $R^{1a}$ ,当存在时,为卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;

[0021]  $R^{1b}$ 是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;

[0022]  $R^2$ 是 , 其中 $X^1-X^4$ 中的0、1或2个为N,其余为CH或 $CR^{2b}$ ;

[0023]  $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或 $-S(O)_2R^7$ ;

[0024] 各 $R^{2b}$ ,当存在时,分别独立地为卤素、烷基、卤代烷基、 $-NO_2$ 、或氰基;

[0025]  $R^3$ 是氢、卤素、烷基、或卤代烷基;

[0026]  $R^4$ 是氢、卤素、烷基、或卤代烷基;和

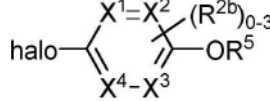
[0027]  $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 分别独立地为烷基;卤代烷基;羟烷基;进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基;环烷基;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;其中所述环烷基,单独或作为环烷基烷基的一部分,以及杂环烷基,单独或作为杂环烷基烷基的一部分,均任选地被1、2或3个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;或

[0028] 其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

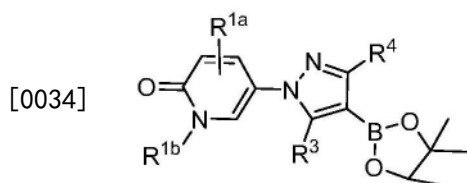
[0029] 另一方面,本发明提供了适于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病症的药物组合物、单一单位剂型和试剂盒,其包含治疗有效量的本发明提供的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)以及具体化合物的一些或任一实施方案所示化合物,及其药学上可接受的载体。

[0030] 另一方面,本发明提供了治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法,包括a)施用治疗有效量的本发明提供的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)以及具体化合物的一些或任一实施方案所示化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐,或b)施用治疗有效量的组合物,所述组合物包含本发明提供的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)以及具体化合物的一些或任一实施方案所示化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐,及其药学上可接受的载体。

[0031] 另一方面,本发明提供了制备式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)以及具体化合物所示化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐的方法,所述方法包含使用本发明所述的偶联条件或本领域普通技术人员已知的偶联条件,用以下通式所示的中间体:

[0032] 

[0033] 来处理以下通式所示的中间体:



[0035] 在一些或任一实施方案, 卤素 (halo) 是溴。

[0036] 附图简要说明

[0037] 图1A示出了使用对照和化合物A处理的HepG2细胞24小时后来自肝脏提取物的蛋白质免疫印迹 (Western blot), 其中化合物A以剂量依赖性方式下调PCSK9, 导致低密度脂蛋白受体 (LDLR) 蛋白上调。

[0038] 图1B示出了指示具有化合物A的剂量响应的LDLR蛋白水平增加的直方图。

[0039] 图1C示出了化合物A对PCSK9的IC<sub>50</sub>曲线。

[0040] 图2A和2B示出了使用对照和化合物B (图2A) 或化合物C (图2B) 处理的HepG2细胞24小时后来自肝脏提取物的蛋白质免疫印迹 (Western blot), 其中化合物B和C以剂量依赖性方式下调 PCSK9。

## 具体实施方式

[0041] 定义

[0042] 当提及本发明提供的化合物时, 除非另有说明, 以下术语具有以下含义。除非另有定义, 否则本发明使用的所有技术术语和科学术语均具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。如果本发明术语有多个定义, 除非另有说明, 否则以本节中的定义为准。除非另有指明, 否则当术语被定义为未被取代或取代时, 取代基列表中的基团本身均是未被取代的。譬如, 除非另有说明, 否则取代的烷基基团可以被例如环烷基基团取代, 且所述环烷基基团不被进一步取代。

[0043] “酰基”是指-C(O)R基团, 其中R是如本发明所定义的烷基。

[0044] “烷氧基”是指-OR基团, 其中R是如本发明所定义的烷基基团。

[0045] “烯基”是指具有2-8个碳原子和至少一个双键的直链或支链烃基, 并且在一些实施方案, 包括乙烯基、丙烯基、1-丁-3-烯基、1-戊-3-烯基、1-己-5-烯基等。“低级烯基”是指具有1-6个碳原子的烯基基团。除非另有说明, 否则烯基不被取代。

[0046] “烷基”是指具有1-8个碳原子的直链或支链烃基。“低级烷基”是指具有1-6个碳原子的烷基基团。在一些实施方案, 低级烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、戊基、己基等。“C<sub>0</sub>”烷基 (如在“C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>烷基”中) 是指共价键。“C<sub>6</sub>烷基”是指, 譬如, 正己基、异己基等。

[0047] “烷基磺酰基”是指-S(O)<sub>2</sub>R基团, 其中R是如本发明所定义的烷基基团。

[0048] “环烷基”是指具有3至13个碳原子的单环或多环烃基。所述环烷基可以是饱和的或部分不饱和的, 但不能含有芳环。在一些实施方案, 环烷基包括稠环、桥环和螺环体系。在一些实施方案, 环烷基是环丙基、环丁基、环戊基、或环己基。

[0049] “环烷基烷基”是指被1或2个如本发明所定义的环境基基团取代的烷基基团。在一些实施方案, 环烷基烷基包括环丙基甲基、2-环丁基-乙基等。

[0050] “卤代烷基”是指被一个或多个卤素, 例如, 1、2、3、4或5个卤原子取代的烷基基团,

其中烷基具有本发明所述定义。在一些实施方案,卤代烷基包括2,2-二氟乙基、三氟甲基、2-氯-1-氟乙基等。

[0051] “杂环烷基”是指3至9个环原子的饱和或部分不饱和(但非芳香族)一价单环基团或5至12个环原子的饱和或部分不饱和(但非芳香族)一价稠合双环基团,其中一个或多个杂原子,譬如,1、2、3或4个环杂原子,独立地选自 $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ ( $n$ 是0、1或2)、 $-N=$ 、 $-N(R^y)-$ (其中 $R^y$ 是氢、烷基、羟基、烷氧基、酰基、或烷基磺酰基),其余环原子为C。1或2个环碳原子可以被 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、或 $-C(=NH)-$ 基团替换。稠合双环基团包括桥环体系。除非另有说明,否则所述基团的连接点可位于化合价规则允许的所述基团内任何环的任何原子上。特别是,当所述连接点位于氮原子上时,则 $R^y$ 不存在。在一些实施方案,术语杂环烷基包括但不限于,氮杂环丁烷基、吡咯烷基、2-氧吡咯烷基、2,5-二氢-1H-吡咯基、哌啶基、4-哌啶酮基、吗啉基、哌嗪基、2-氧哌嗪基、四氢吡喃基、2-氧哌啶基、硫代吗啉基、全氢化吡啶基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、二氢吡啶基、四氢吡啶基、噁唑啉基、噁唑烷基、异噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、奎宁环基、异噻唑烷基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、十氢异喹啉基、四氢呋喃基、和四氢吡喃基,和其N-氧化物。

[0052] “杂环烷基烷基”是指被1或2个如本发明所定义的杂环烷基基团取代的烷基基团,其中烷基基团具有本发明所述定义。

[0053] “羟烷基”是指被至少1个,在一些实施方案,被1、2或3个羟基基团取代的如本发明所定义的烷基基团,条件是如果存在两个羟基基团,则它们不在同一个碳原子上。在一些实施方案,羟烷基包括但不限于,羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、3-羟丁基、4-羟丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟甲基)-2-羟乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和2-(羟甲基)-3-羟丙基、2-羟乙基、2,3-二羟基丙基、或1-(羟甲基)-2-羟乙基等。

[0054] “患者”或“受试者”包括人和其他动物,特别是哺乳动物,和其他生物体。因此,所述方法既适用于人类治疗,也适用于兽医应用。在一些实施方案,所述患者是哺乳动物,在其他实施方案,所述患者是人。

[0055] 化合物的“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的并且具有母体化合物所需药理学活性的盐。应当理解,所述药学上可接受的盐是无毒的。关于合适的药学上可接受的盐的其他信息可参见Remington's Pharmaceutical Sciences, 17<sup>th</sup>ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, 其通过引用并入本发明,或 S.M. Berge et al., “Pharmaceutical Salts,” J. Pharm. Sci. 1977; 66, 1-19, 其同样通过引用并入本发明。还应理解,所述化合物可具有一种或多种与其相关的药学上可接受的盐。

[0056] 药学上可接受的酸加成盐的实例包括与无机酸形成的那些盐,例如与盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等形成的那些盐;以及与有机酸形成的那些盐,例如与乙酸、三氟乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、十二烷基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、对甲苯磺酸、和水杨酸等形成的那些盐。

[0057] 药学上可接受的碱加成盐的实例包括当母体化合物中存在的酸性质子被金属离子替代时形成的那些盐,例如钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐和铝盐等。优选的盐为铵盐、钾盐、钠盐、钙盐和镁盐。衍生自药学上可接受的有机无毒碱类的盐包括但不限于,伯胺、仲胺和叔胺的盐,取代的胺类的盐,包括天然存在的取代的胺类、环胺类和碱性离子交换树脂类的盐。有机碱的实例包括异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、葡糖胺、甲基葡糖胺、可可碱、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、氨丁三醇、N-甲基葡糖胺、多胺树脂类等。示例性有机碱包含异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱、和咖啡因。

[0058] 就组合物而言,术语“基本上不含”或“基本上不存在”立体异构体是指组合物包含至少85或90重量%,在一些实施方案,包含95、98、99或100重量%的所述组合物中化合物的指定立体异构体。在一些实施方案,在本发明提供的方法和化合物中,所述化合物基本上不含立体异构体。

[0059] 同理,就组合物而言,术语“分离的”是指组合物包含至少85、90、95、98、99至100重量%的特定化合物,其余的包含其他化学物质或立体异构体。

[0060] 本发明使用的术语“溶剂化物”,除非另有说明,是指本发明提供的化合物或其盐,进一步包括通过非共价分子间力结合的化学计量或非化学计量的量的溶剂。其中所述溶剂是水,所述溶剂化物是水合物。

[0061] 本发明使用的术语“同位素组成”,除非另有说明,是指对于给定原子存在的每种同位素的量,“天然同位素组成”是指给定原子的天然存在的同位素组成或丰度。含有其天然同位素组成的原子在本发明中也可被称为“非富集的”原子。除非另有指明,否则本发明所述化合物的原子意在表示所述原子的任何稳定同位素。譬如,除非另有说明,当位置被具体指定为“H”或“氢”时,所述位置被理解为具有其天然同位素组成的氢。

[0062] 本发明使用的术语“同位素富集”,除非另有说明,是指在分子中的给定原子处代替所述原子的天然同位素丰度的特定同位素的量的掺入百分比。在一些实施方案,给定位置1%的氘富集是指给定样品中1%的所述分子在所述指定位置含有氘。由于氘的天然存在分布为约0.0156%,所以使用非富集起始物料合成的化合物中任何位置的氘富集均为约0.0156%。本发明提供的化合物的同位素富集可使用本领域普通技术人员已知的常规分析方法,包括质谱法和核磁共振光谱法进行测定。

[0063] 本发明使用的术语“同位素富集的”,除非另有说明,是指原子具有除所述原子的天然同位素组成以外的同位素组成。“同位素富集的”还可指化合物含有至少一个具有除所述原子的天然同位素组成之外的同位素组成的原子。

[0064] 本发明使用的“烷基”、“环烷基”和“杂环烷基”基团在存在氢原子的一个或多个位置处,任选地包含氘,和其中所述原子的氘组成并非天然同位素组成。

[0065] 同样本发明使用的“烷基”、“环烷基”和“杂环烷基”基团任选地以除所述天然同位素组成之外的量包含C-13。

[0066] 本发明使用的术语“IC<sub>50</sub>”,除非另有说明,是指特定测试化合物的量、浓度或剂量,所述量、浓度或剂量在测定此类响应的测定试验中实现50%的最大响应抑制。

[0067] 本发明使用的术语“受试者”和“患者”可互换使用。术语“受试者”是指动物,诸如

包括非灵长类动物(例如,牛、猪、马、猫、狗、大鼠和小鼠)和灵长类动物(例如,猴如食蟹猴、黑猩猩和人)的哺乳动物,和在某些实施方案中是指人。在某些实施方案,所述受试者是农场动物(例如,马、牛、猪等)或宠物(例如,狗或猫)。在某些实施方案,所述受试者是人。

[0068] 关于本发明化合物,“给药/施用/给予”及其变体(例如,在一些实施方案,“施用”化合物)是指将所述化合物或其前药引入需要治疗的动物的系统中。当本发明化合物或其前药与一种或多种其他活性药剂(例如,在一些实施方案,手术、放疗和化学疗法等)组合提供时,“给药/施用/给予”及其变体各自被理解为包括同时和顺序引入所述化合物或其前药以及其他药剂。

[0069] “治疗有效量”是指当向患者施用时足以对所述病况、疾病或病症的此种治疗有效(例如,改善所述疾病的症状)的化合物或组合物的量。构成“治疗有效量”的本发明化合物的量将根据所述化合物,所述疾病状态及其严重程度,以及待治疗的所述患者的年龄等而变化。治疗有效量可由本领域普通技术人员根据其自身知识和本发明内容进行常规确定。

[0070] 本发明使用的术语“治疗剂”和“治疗药物/药剂”是指可用于治疗或预防疾病/病症或其一种或多种症状的任何药物/药剂。在一些实施方案,术语“治疗剂”包括本发明提供的化合物。在一些实施方案,治疗剂是已知可用于或已经或当前正用于治疗或预防疾病/病症或其一种或多种症状的药物/药剂。

[0071] 本发明使用的“治疗”或“处理”疾病、病症或综合征,包括(i)防止疾病、病症或综合征发生在人体内,即,使所述疾病、病症或综合征的临床症状不在可能暴露于或易患疾病、病症或综合征的动物中发展,但尚未经历或表现出所述疾病、病症或综合征的症状;(ii)抑制所述疾病、病症或综合症,即,阻止其发展;和(iii)缓解所述疾病、病症或综合症,例如,缓解或减轻其症状,和/或使所述疾病、病症或综合征消退。如本领域所知,可能需要调整全身与局部递送、年龄、体重、总体健康状况、性别、饮食、给药时间、药物相互作用以及病况、疾病或病症的严重程度,其可由本领域普通技术人员通过常规实验确定。在某些实施方案,“治疗”或“处理”任何病况、疾病或病症是指改善受试者中存在的病况、疾病或病症。在另一实施方案,“治疗”或“处理”包括改善至少一种物理参数,所述参数可能是所述受试者难以辨别的。在另一实施方案,“治疗”或“处理”包括物理学方面地(例如,稳定可辨别的症状)或生理学方面地(例如,稳定物理参数)或两者,来调节所述病况、疾病或病症。在另一实施方案,“治疗”或“处理”包括延迟所述病况、疾病或病症的发作。

[0072] 本发明使用的术语“预防剂”和“预防药物/药剂”是指可用于预防病况、疾病或病症、或其一种或多种症状的任何药物/药剂。在某些实施方案,术语“预防剂”包括本发明提供的化合物。在某些其他实施方案,术语“预防剂”并非指本发明提供的化合物。在某些实施方案,预防剂可以是已知可用于或已经用于或目前正用于预防或阻止病况、疾病或病症的发作、发展、进展和/或严重程度的药剂。

[0073] 本发明使用的短语“预防有效量”是指足以导致预防或减少与病况、疾病或病症相关的一种或多种症状的发展、复发或发作的治疗/疗法(例如,预防剂)的量,或者增强或改善另一种治疗/疗法(例如,另一种预防剂)的预防效果的量。

[0074] 化合物

[0075] 本发明所述的实施方案包括所列举的化合物及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、立体异构体、互变异构体或混合物。

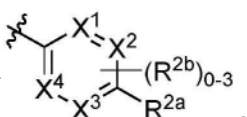
[0076] 在一些或任一实施方案,所述化合物为式(I)-(Ij)所示化合物。在一些或任一实施方案,所述药物组合物包含式(I)-(Ij)所示化合物。在一些或任一实施方案,所述治疗方法包含施用式(I)-(Ij)所示化合物。

[0077] 在其中一个实施方案,本发明涉及式(I)所示化合物,其中,

[0078]  $R^1$ 是吡啶酮基,其中所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代、并另外任选地被1个 $R^{1a}$ 取代;

[0079]  $R^{1a}$ ,当存在时,为卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;

[0080]  $R^{1b}$ 是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;

[0081]  $R^2$ 是  , 其中 $X^1-X^4$ 中的0、1或2个为N,其余为CH或 $CR^{2b}$ ;

[0082]  $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或 $-S(O)_2R^7$ ;

[0083] 各 $R^{2b}$ ,当存在时,分别独立地为卤素、烷基、卤代烷基、 $-NO_2$ 、或氰基;

[0084]  $R^3$ 是氢、卤素、烷基、或卤代烷基;

[0085]  $R^4$ 是氢、卤素、烷基、或卤代烷基;和

[0086]  $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 分别独立地为烷基;卤代烷基;羟烷基;环烷基;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;

[0087] 其中所述环烷基和杂环烷基,单独或作为另一基团的一部分,均任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、和羟烷基的基团取代;或

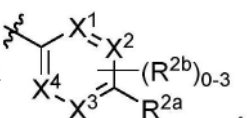
[0088] 其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0089] 在其中一个实施方案,本发明涉及式(I)所示化合物,其中,

[0090]  $R^1$ 是吡啶酮基,其中所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代、并另外任选地被1个 $R^{1a}$ 取代;

[0091]  $R^{1a}$ ,当存在时,为卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;

[0092]  $R^{1b}$ 是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;

[0093]  $R^2$ 是  , 其中 $X^1-X^4$ 中的0、1或2个为N,其余为CH或 $CR^{2b}$ ;

[0094]  $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或 $-S(O)_2R^7$ ;

[0095] 各 $R^{2b}$ ,当存在时,分别独立地为卤素、烷基、卤代烷基、 $-NO_2$ 、或氰基;

[0096]  $R^3$ 是氢、卤素、烷基、或卤代烷基;

[0097]  $R^4$ 是氢、卤素、烷基、或卤代烷基;和

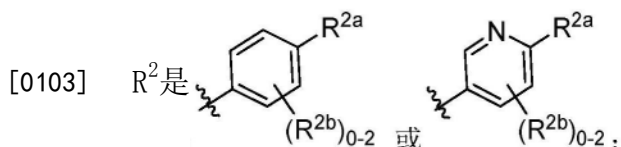
[0098]  $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 分别独立地为烷基;卤代烷基;环烷基,其中所述环烷基任选地被1或2个烷基基团取代;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;或

[0099] 其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0100] 在其中一个实施方案,本发明提供了式(I)所示化合物,其中,

[0101]  $R^1$ 是吡啶酮基,其中所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代;

[0102]  $R^{1b}$ 是烷基;



[0104]  $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ 或 $-S(O)_2R^7$ ;

[0105] 各 $R^{2b}$ ,当存在时,分别独立地为卤素或烷基;

[0106]  $R^3$ 是氢;

[0107]  $R^4$ 是氢;

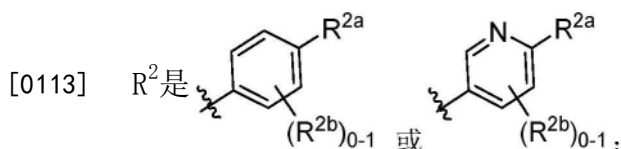
[0108]  $R^5$ 和 $R^7$ 分别独立地为烷基;卤代烷基;羟烷基;进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基;环烷基;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;其中所述环烷基,单独或作为环烷基烷基的一部分,以及杂环烷基,单独或作为杂环烷基烷基的一部分,均任选地被1、2或3个独立地选自羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;或

[0109] 其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0110] 在其中一个实施方案,本发明提供了式(I)所示化合物,其中,

[0111]  $R^1$ 是吡啶酮基,其中所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代;

[0112]  $R^{1b}$ 是烷基;



[0114]  $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ 或 $-S(O)_2R^7$ ;

[0115]  $R^{2b}$ ,当存在时,为卤素或烷基;

[0116]  $R^3$ 是氢;

[0117]  $R^4$ 是氢;和

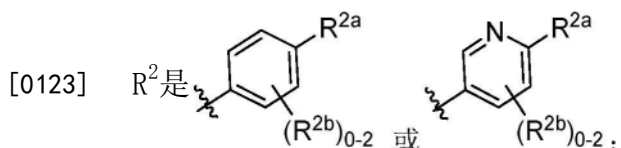
[0118]  $R^5$ 和 $R^7$ 分别独立地为烷基;卤代烷基;羟烷基;进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基;环烷基;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;其中所述环烷基,单独或作为环烷基烷基的一部分,以及杂环烷基,单独或作为杂环烷基烷基的一部分,均任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;或

[0119] 其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0120] 在其中一个实施方案,本发明提供了式(I)所示化合物,其中,

[0121]  $R^1$ 是吡啶酮基,其中所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代;

[0122]  $R^{1b}$ 是烷基;



[0124]  $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ 或 $-S(O)_2R^7$ ;

[0125] 各 $R^{2b}$ ,当存在时,分别独立地为卤素或烷基;

[0126]  $R^3$ 是氢;

[0127]  $R^4$ 是氢;

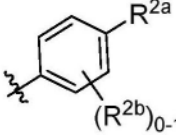
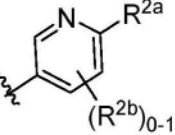
[0128]  $R^5$ 和 $R^7$ 分别独立地为烷基;卤代烷基;羟烷基;环烷基;环烷基烷基;或杂环烷基烷基;其中所述环烷基,单独或作为环烷基烷基的一部分,以及杂环烷基,单独或作为杂环烷基烷基的一部分,均任选地被1或2个独立地选自一个羟基和羟烷基的基团取代;或

[0129] 其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0130] 在其中一个实施方案,本发明提供了式(I)所示化合物,其中,

[0131]  $R^1$ 是吡啶酮基,其中所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代;

[0132]  $R^{1b}$ 是烷基;

[0133]  $R^2$ 是  或 ;

[0134]  $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ 或 $-S(O)_2R^7$ ;

[0135]  $R^{2b}$ ,当存在时,为卤素或烷基;

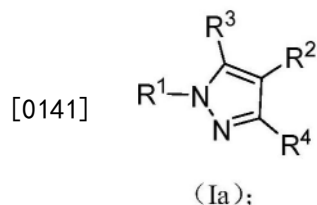
[0136]  $R^3$ 是氢;

[0137]  $R^4$ 是氢;和

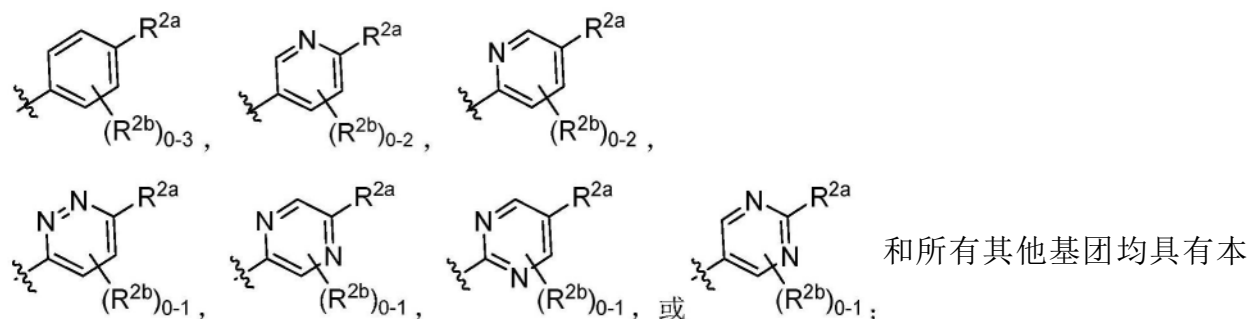
[0138]  $R^5$ 和 $R^7$ 分别独立地为烷基;卤代烷基;羟烷基;环烷基;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;其中所述环烷基,单独或作为环烷基烷基的一部分,以及杂环烷基,单独或作为杂环烷基烷基的一部分,均任选地被一个羟基或羟烷基取代;或

[0139] 其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

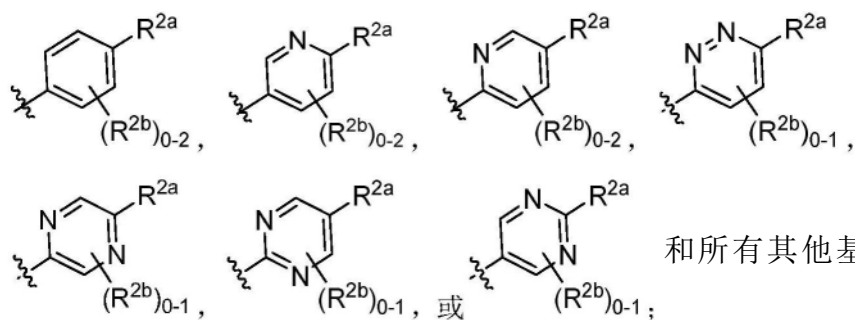
[0140] 式(Ia)所示化合物:



[0142] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ia)所示化合物是其中 $R^2$ 是



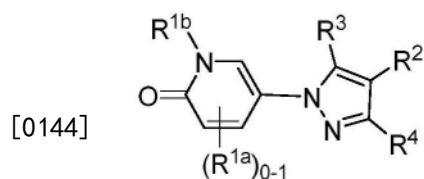
发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ia)所示化合物是其中 $R^2$ 是



和所有其他基团均具有本发明概述中式

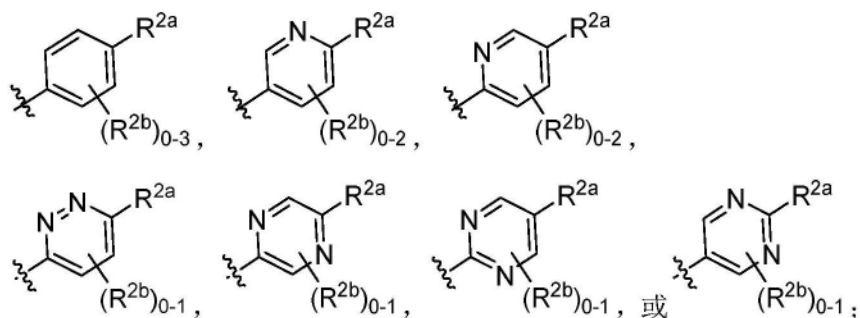
(I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (Ia) 所示化合物是其中  $R^3$  和  $R^4$  均为氢的化合物。

[0143] 在一些或任一实施方案, 所述化合物具有式 (Ib) 所示结构:



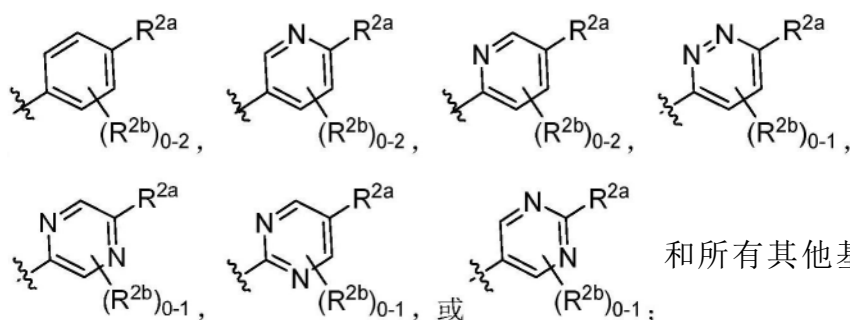
(Ib);

[0145] 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义; 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案, 式 (Ib) 所示化合物是其中  $R^2$  是



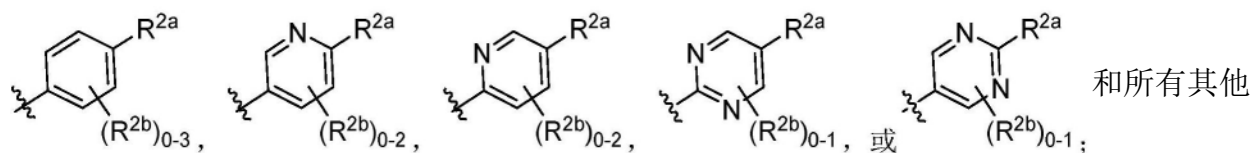
和所有其他基团均具有本发

明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (Ib) 所示化合物是其中  $R^2$  是

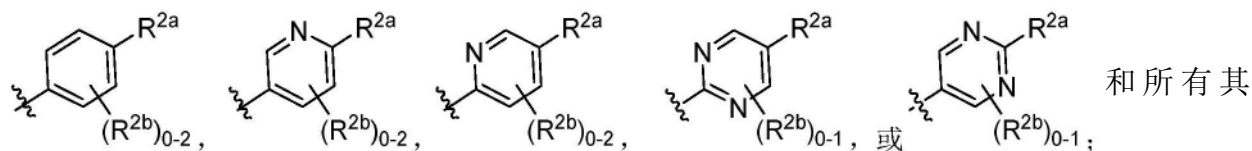


和所有其他基团均具有本发明概述中式

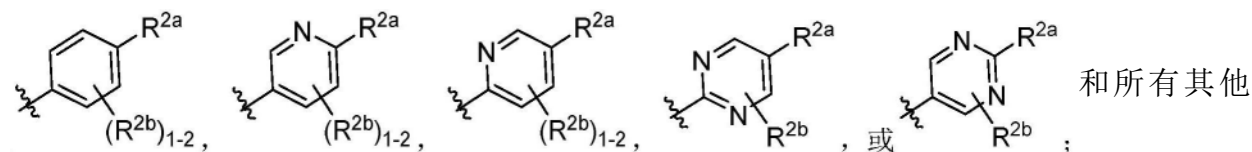
(I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (Ib) 所示化合物是其中  $R^2$  是



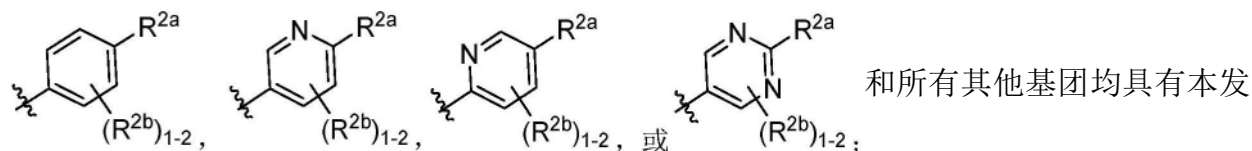
基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib)所示化合物是其中 $R^2$ 是



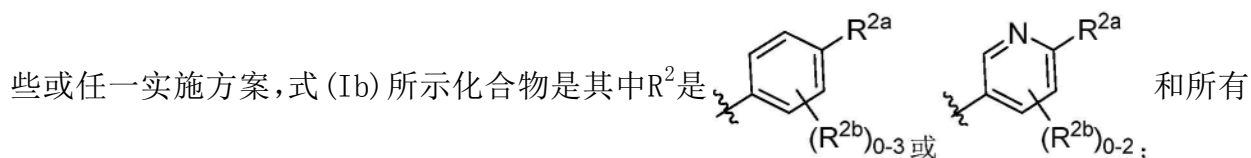
他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib)所示化合物是其中 $R^2$ 是



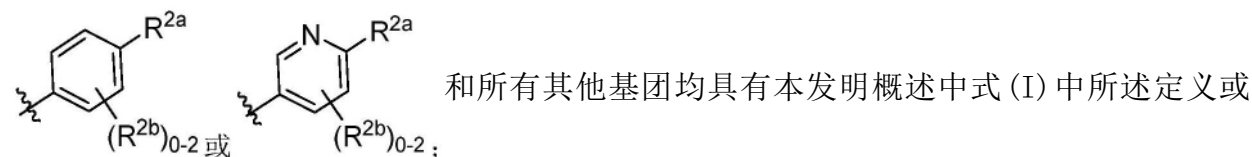
基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib)所示化合物是其中 $R^2$ 是



明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一

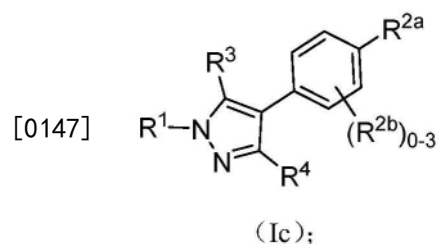


其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib)所示化合物是其中 $R^2$ 是

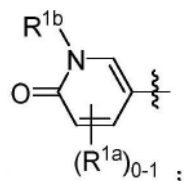


具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。

[0146] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ic)所示结构:

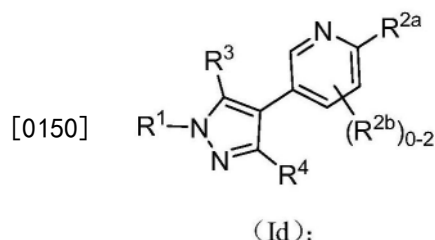


[0148] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ic)所示化合物是其中存在0-2个 $R^{2b}$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic)所示化合物是其中 $R^1$ 是

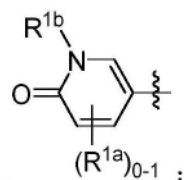


任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic)所示化合物是其中存在2个 $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic)所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic)所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0149] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Id)所示结构:

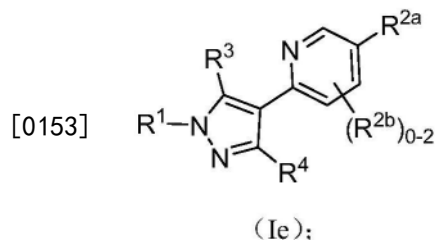


[0151] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Id)所示化合物是其中 $R^1$ 是

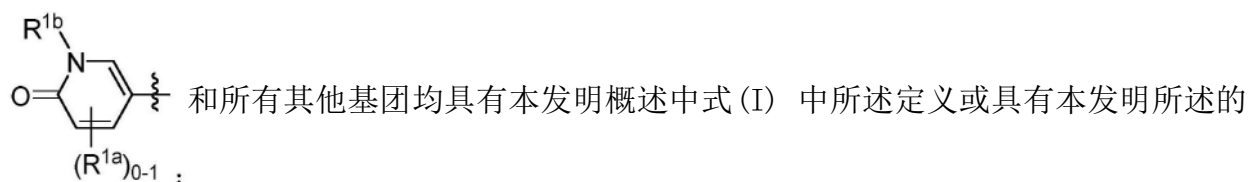


任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Id)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Id)所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。

[0152] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ie)所示结构:

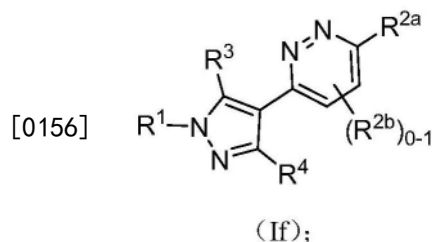


[0154] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ie)所示化合物是其中 $R^1$ 是

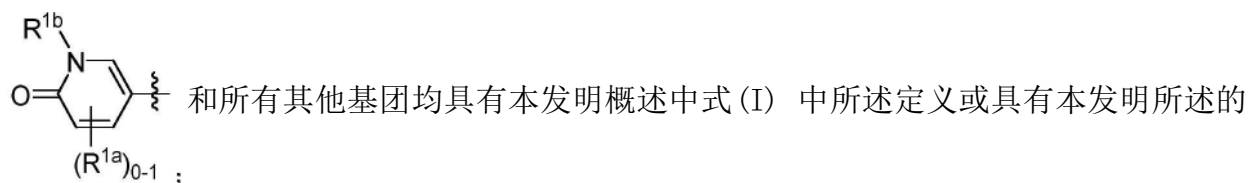


任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式 (Ie) 所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式 (Ie) 所示化合物是其中存在1个  $R^{2b}$ 的化合物。

[0155] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式 (If) 所示结构:

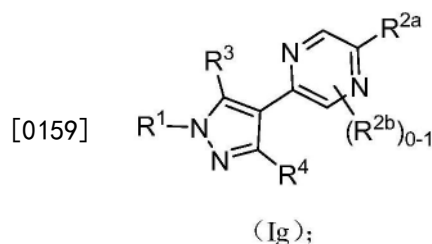


[0157] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式 (If) 所示化合物是其中 $R^1$ 是

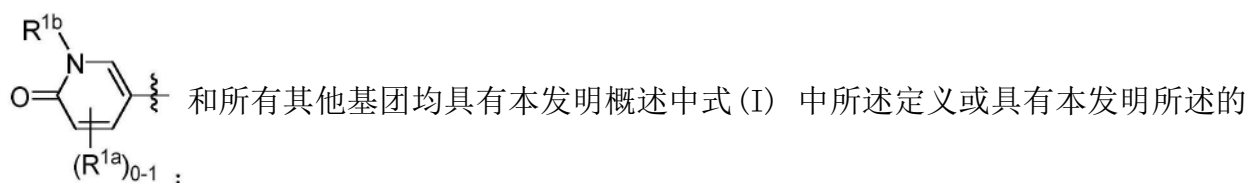


任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式 (If) 所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式 (If) 所示化合物是其中存在1个  $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式 (If) 所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0158] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式 (Ig) 所示结构:



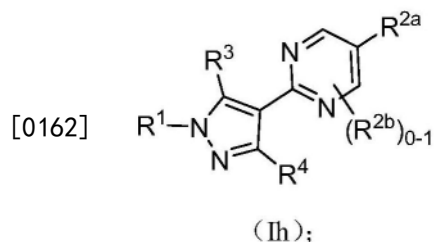
[0160] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式 (Ig) 所示化合物是其中 $R^1$ 是



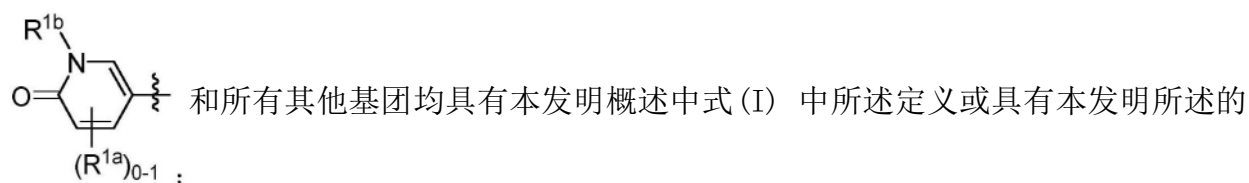
任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式 (Ig) 所示化合物是其中 $R^3$

和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ig)所示化合物是其中存在1个  $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ig)所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0161] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ih)所示结构:

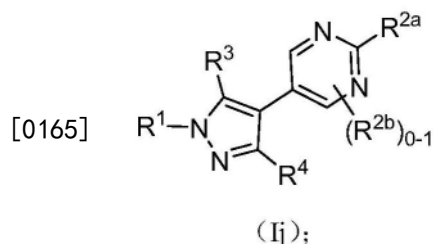


[0163] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ih)所示化合物是其中 $R^1$ 是

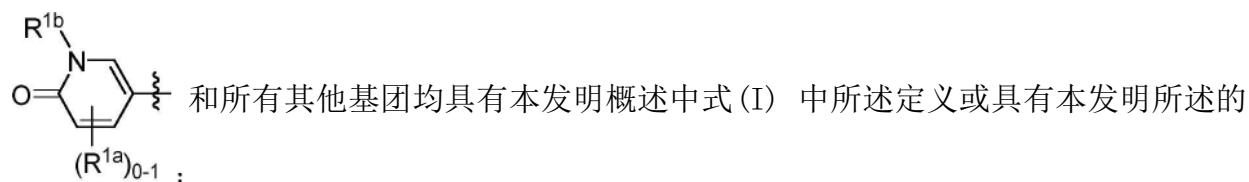


任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ih)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ih)所示化合物是其中存在1个  $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ih)所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0164] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ij)所示结构:

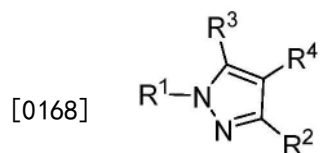


[0166] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ij)所示化合物是其中 $R^1$ 是



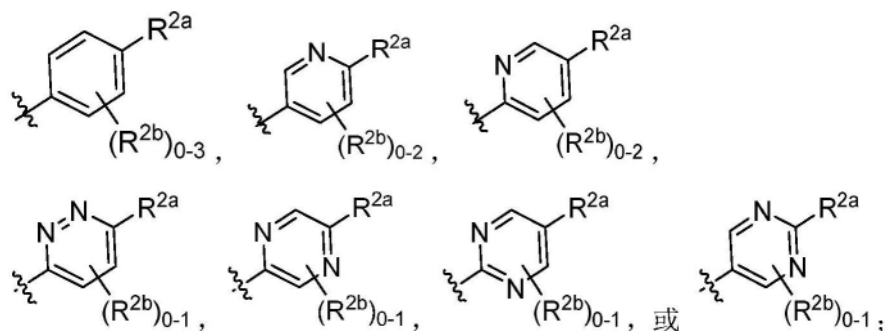
任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ij)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ij)所示化合物是其中存在1个  $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ij)所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0167] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ia-1)所示结构:



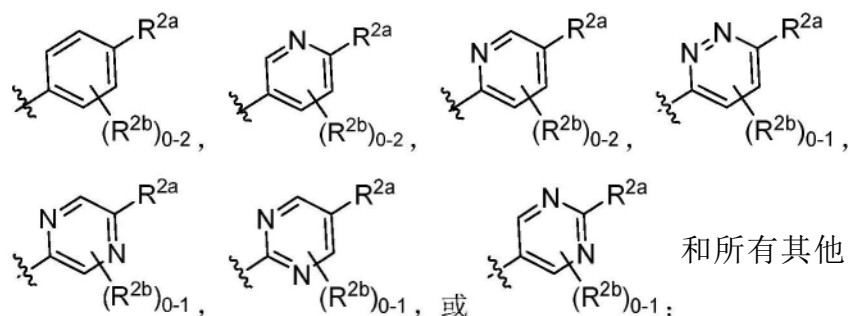
(Ia-1);

[0169] 其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ia-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是



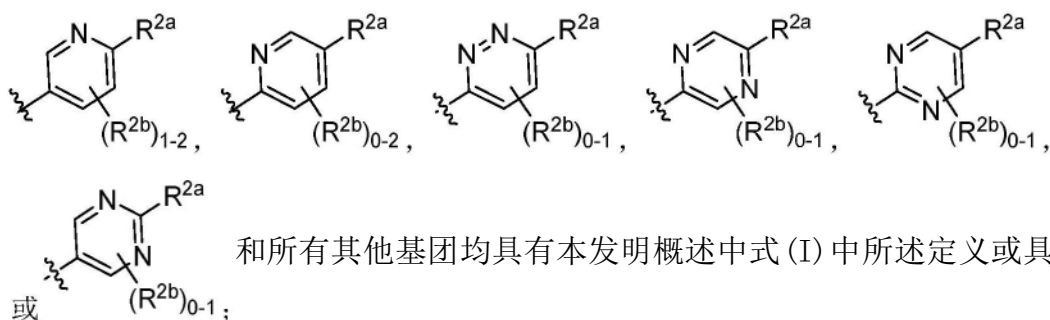
和所有其他基团均具有本

发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ia-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是



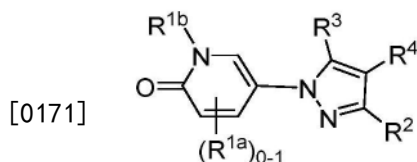
和所有其他基团均具有本发明概述中式

(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ia-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是



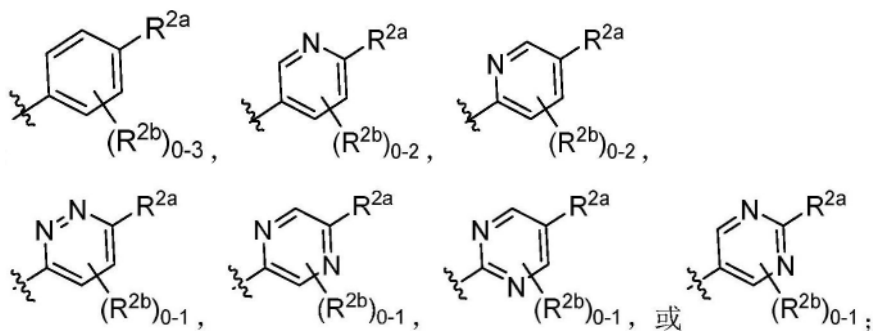
的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ia-1)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。

[0170] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ib-1)所示结构:



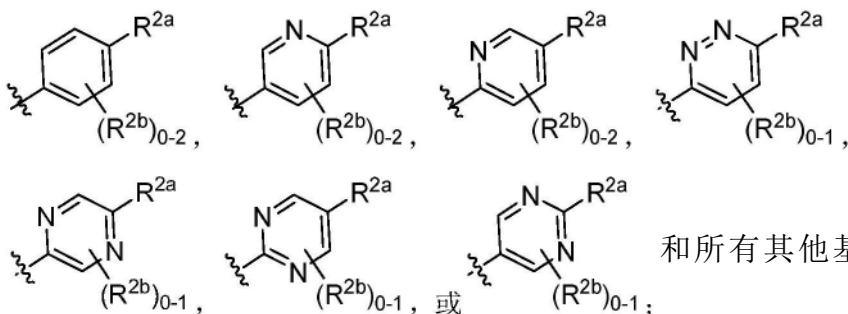
(Ib-1);

[0172] 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是



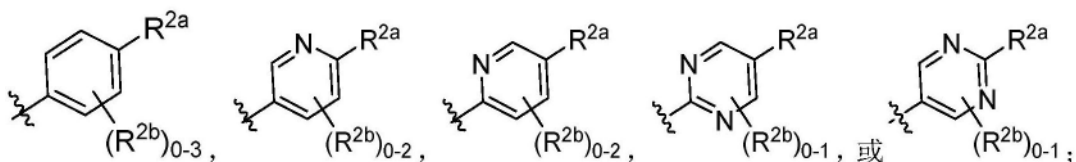
和所有其他基团均具有本

发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是



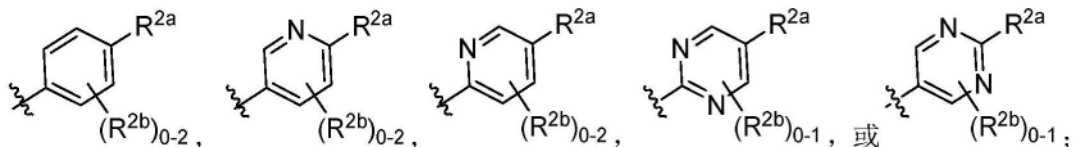
和所有其他基团均具有本发明概述中式

(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是



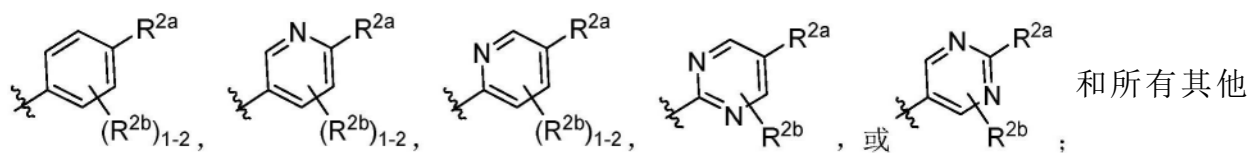
和所有其他

基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是

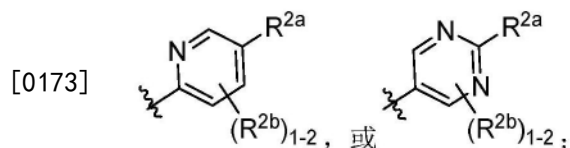
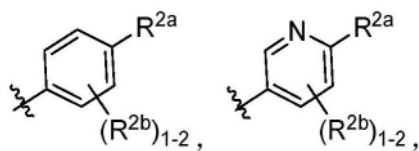


和所有其他

基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是

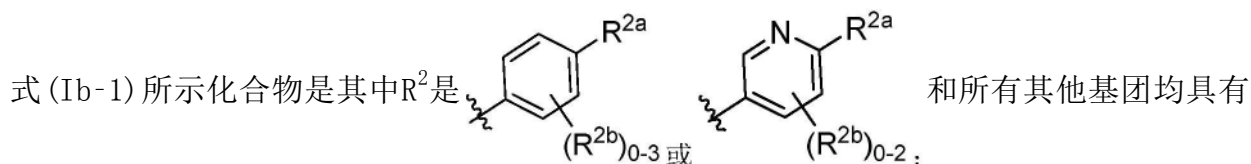


基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是



[0173] 和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所

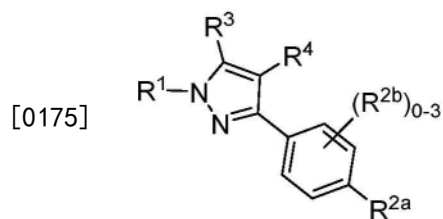
述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,



本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

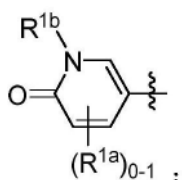
在一些或任一实施方案,式(Ib-1)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。

[0174] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ic-1)所示结构:



[0175] (Ic-1);

[0177] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ic-1)所示化合物是其中存在0-2个 $R^{2b}$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic-1)所示化合物是其中 $R^1$ 是

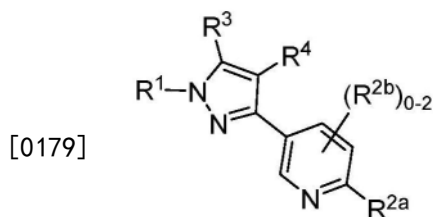


和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的

任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic-1)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic-1)所示化合物是其中存在2个 $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ic-1)所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。在一些

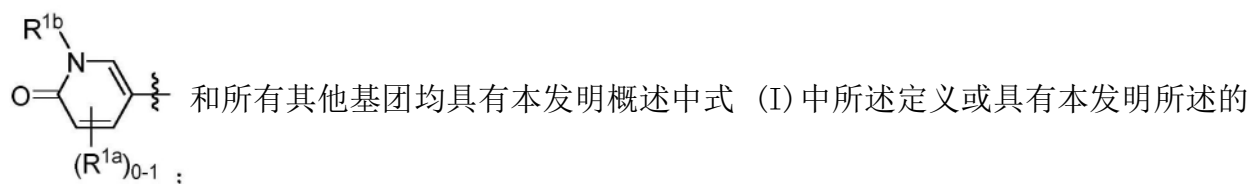
或任一实施方案,式 (Ic-1) 所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0178] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式 (Id-1) 所示结构:



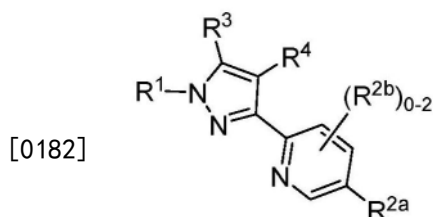
(Id-1);

[0180] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式 (Id-1) 所示化合物是其中 $R^1$ 是



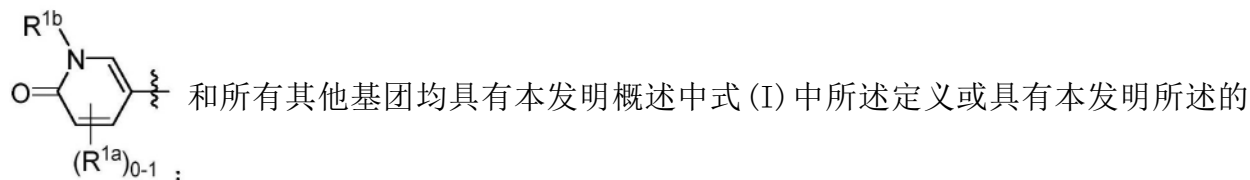
任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式 (Id-1) 所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式 (Id-1) 所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。

[0181] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式 (Ie-1) 所示结构:



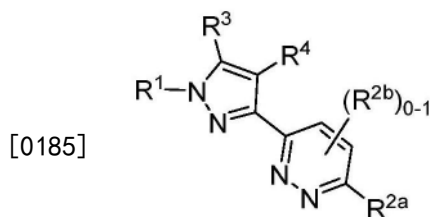
(Ie-1);

[0183] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式 (Ie-1) 所示化合物是其中 $R^1$ 是



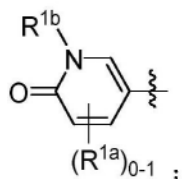
任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式 (Ie-1) 所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式 (Ie-1) 所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。

[0184] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式 (If-1) 所示结构:



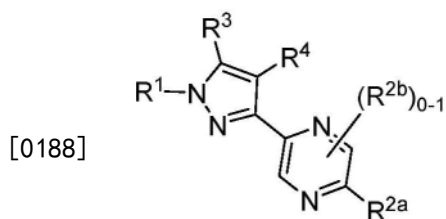
(If-1);

[0186] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(If-1)所示化合物是其中 $R^1$ 是



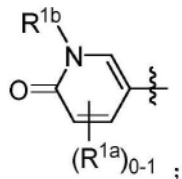
任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(If-1)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(If-1)所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(If-1)所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0187] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ig-1)所示结构:



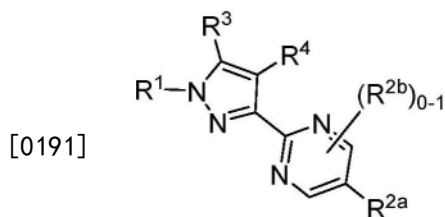
(Ig-1);

[0189] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ig-1)所示化合物是其中 $R^1$ 是



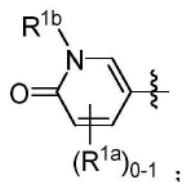
任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ig-1)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ig-1)所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ig-1)所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0190] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ih-1)所示结构:



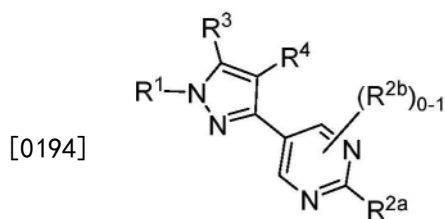
(Ih-1);

[0192] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ih-1)所示化合物是其中 $R^1$ 是



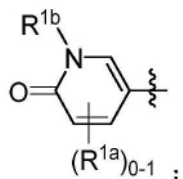
任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ih-1)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ih-1)所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ih-1)所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0193] 在一些或任一实施方案,所述化合物具有式(Ij-1)所示结构:



(Ij-1);

[0195] 其中 $R^1$ 、 $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、以及所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。在一些或任一实施方案,式(Ij-1)所示化合物是其中 $R^1$ 是



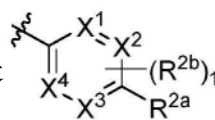
任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ij-1)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ij-1)所示化合物是其中存在1个 $R^{2b}$ 的化合物。在一些或任一实施方案,式(Ij-1)所示化合物是其中不存在 $R^{2b}$ 的化合物。

[0196] 在一些或任一实施方案,式(I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢; $R^3$ 和 $R^4$ 均为烷基;或 $R^3$ 和 $R^4$ 中的一个为氢,另一个为烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢; $R^3$ 和 $R^4$ 均为甲基; $R^3$ 是氢,和 $R^4$ 是甲基;或 $R^3$ 是甲基,和 $R^4$ 是氢;和所有其他基团均具有本发明概述

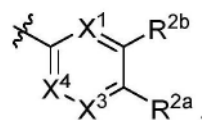
中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^3$ 和 $R^4$ 均为氢;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0197] 在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)、(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^1$ 是吡啶酮基,所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代、并另外任选地被1个 $R^{1a}$ 取代; $R^{1b}$ 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)、(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^1$ 是吡啶酮基,所述吡啶酮基在其氮原子上被 $R^{1b}$ 取代、并另外任选地被1个 $R^{1a}$ 取代; $R^{1b}$ 是烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0198] 在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中

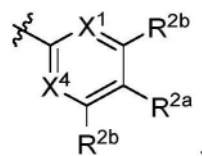
$R^2$ 是 , 其中 $X^1$ - $X^4$ 中的0、1或2个为N,其余为CH或 $CR^{2b}$ ;和所有其他基团均具有

本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是

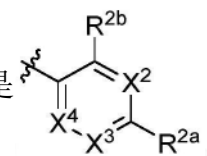
, 其中 $X^1$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 中的0、1或2个为N,其余为CH或 $CR^{2b}$ ;和所有其他基团均具有

本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是

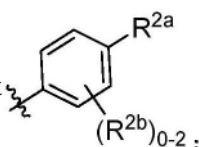
 其中 $X^1$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 中的0、1或2个为N,其余为CH或 $CR^{2b}$ ;和各 $R^{2b}$ 分别独立地选自;

和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化

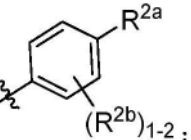
合物是其中 $R^2$ 是  其中 $X^2$ 、 $X^3$ 和 $X^4$ 中的0、1或2个为N,其余为CH或 $CR^{2b}$ ;和所有其

他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

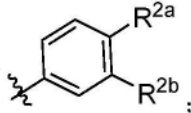
[0199] 在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中

$R^2$ 是  和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所

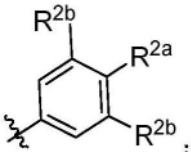
述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-

1)、或(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是  和所有其他基团均具有本发明概述中式

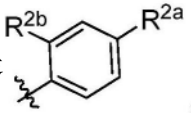
(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实

施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是  和所有

其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是

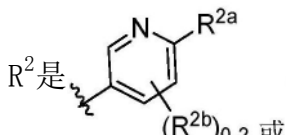
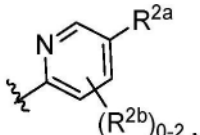
其中 $R^2$ 是  和各 $R^{2b}$ 分别独立地选自;和所有其他基团均具有本发明概述中式

(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实

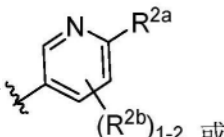
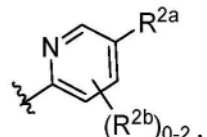
施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是  和所有

其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

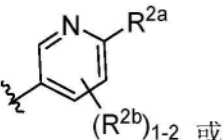
[0200] 在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中

$R^2$ 是  或  和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义

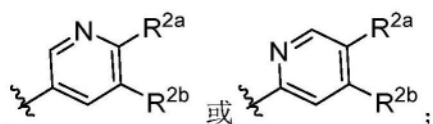
或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、

(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中  $R^2$ 是  或  和所

有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合

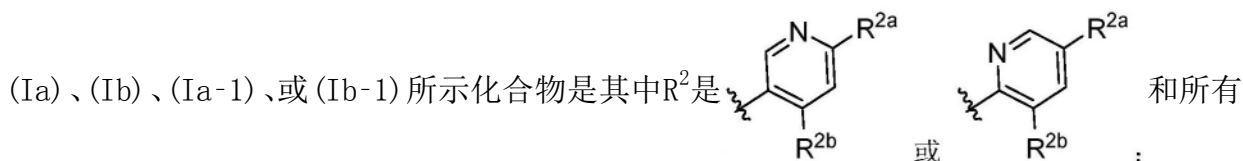
物是其中 $R^2$ 是  或  和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)

中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或(Ib-1)所示化合物是其中 $R^2$ 是



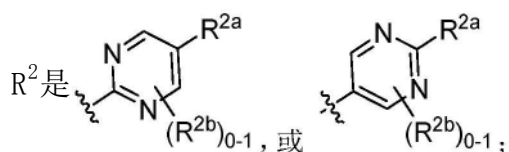
和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或

具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、

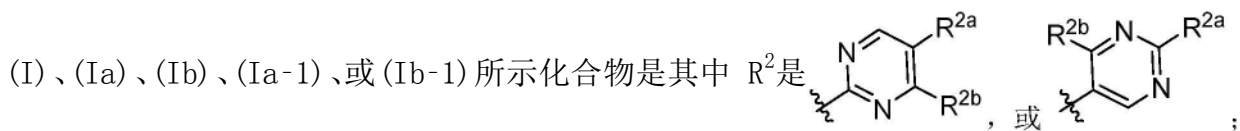


其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

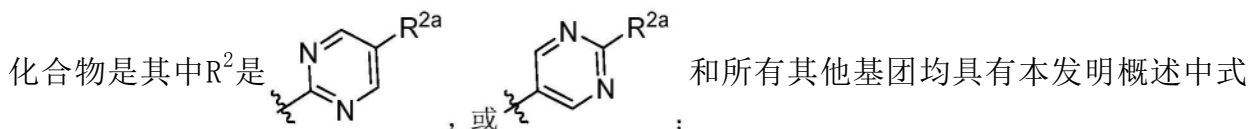
[0201] 在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是其中



义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式

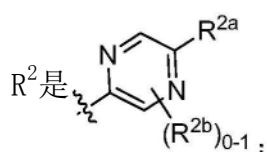


和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示

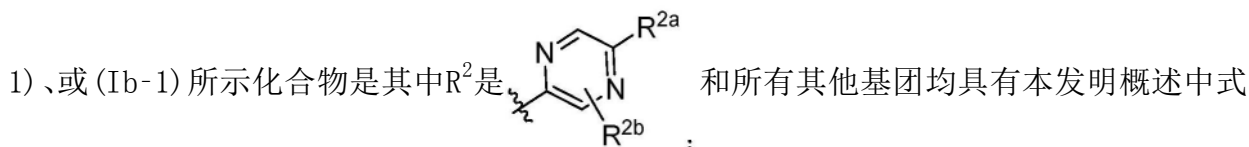


(I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

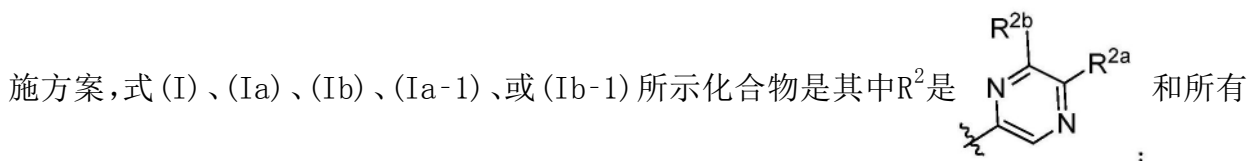
[0202] 在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是其中



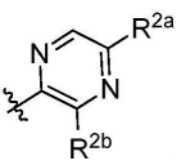
述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-



(I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实

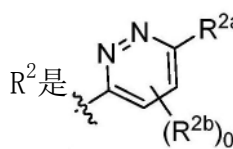


其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是

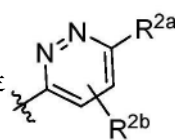
其中  $R^2$  是  和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发

明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

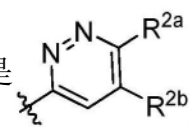
[0203] 在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是其中

$R^2$  是  和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所

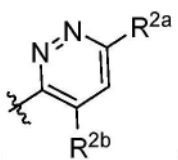
述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-

1)、或 (Ib-1) 所示化合物是其中  $R^2$  是  和所有其他基团均具有本发明概述中式

(I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实

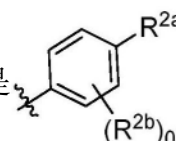
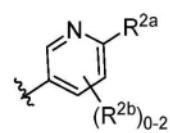
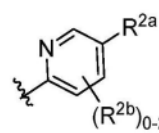
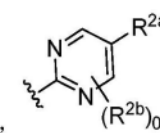
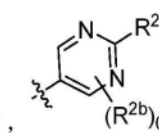
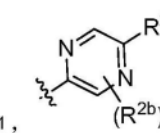
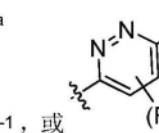
施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是其中  $R^2$  是  和所有

其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是

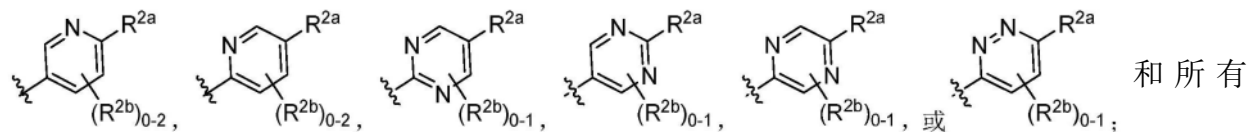
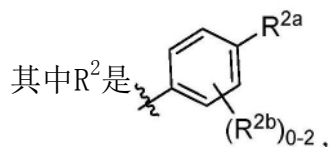
其中  $R^2$  是  和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发

明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

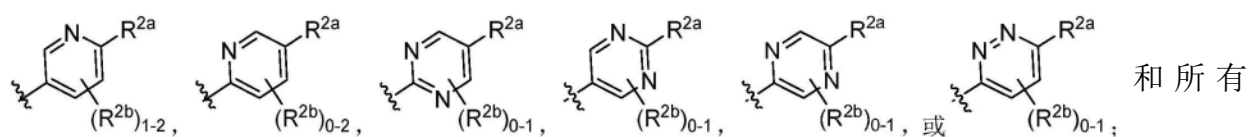
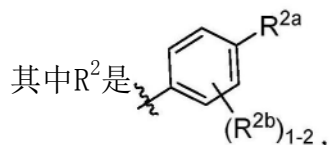
[0204] 在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是其中

$R^2$  是 ,  
,  
,  
,  
,  
,  
 和所有

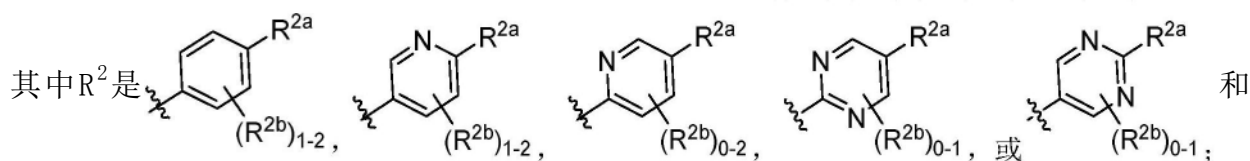
其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是



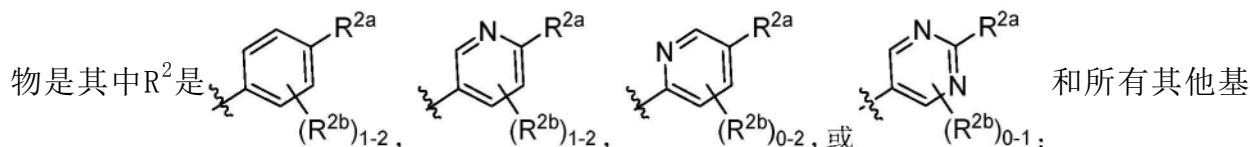
其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是



其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是



所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ia-1)、或 (Ib-1) 所示化合物是



团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0205] 在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中R<sup>2a</sup>是-OR<sup>5</sup>; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中R<sup>2a</sup>是-OR<sup>5</sup>; R<sup>5</sup>是烷基, 卤代烷基, 羟烷基, 进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂环烷基, 或杂环烷基烷基; 其中R<sup>5</sup>中的所述环烷基, 单独或作为环烷基烷基的一部分, 以及R<sup>5</sup>中的杂环烷基, 单独或作为杂环烷基烷基的一部分, 均任选地被1、2或3个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中R<sup>2a</sup>是-OR<sup>5</sup>; R<sup>5</sup>是烷基, 卤代烷基, 羟烷基, 进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 或杂环烷基烷基

基;其中 $R^5$ 中的所述环烷基,单独或作为环烷基烷基的一部分,以及 $R^5$ 中的杂环烷基,单独或作为杂环烷基烷基的一部分,均任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、和羟烷基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0206] 在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是卤代烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是羟烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是卤代烷基,所述卤代烷基进一步被1或2个羟基取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是环烷基,所述环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是环烷基烷基,其中所述环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是杂环烷基烷基,所述杂环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0207] 在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是烷基,卤代烷基,羟烷基,进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基,环烷基,环烷基烷基,杂环烷基,或杂环烷基烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是烷基,卤代烷基,羟烷基,进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基,环烷基,环烷基烷基,或杂环烷基烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0208] 在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是 $C_4-C_8$ 烷基;卤代烷基;羟烷基;进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基;环烷基,其中所述环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、和羟烷基基团的基团取代;环烷基烷基,其中所述环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、和羟烷基基团的基团取代;杂环烷基,其中所述杂环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、和羟烷基基团的基团取

代;或杂环烷基烷基,其中所述杂环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、和羟烷基基团的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是 $C_4-C_8$ 烷基;卤代烷基;羟烷基;进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基;环烷基;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;其中所述环烷基和杂环烷基均任选地被1或2个独立地为羟烷基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是 $C_4-C_8$ 烷基;卤代烷基;羟烷基;进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基;环烷基;环烷基烷基;或杂环烷基烷基;其中所述环烷基和杂环烷基均任选地被1或2个独立地为羟烷基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0209] 在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是 $C_4-C_8$ 烷基;卤代烷基;环烷基,其中所述环烷基任选地被1或2个烷基基团取代;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是 $C_4-C_8$ 烷基;卤代烷基;羟烷基;进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基;环烷基;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;  $R^5$ 是 $C_4-C_8$ 烷基;卤代烷基;环烷基;或环烷基烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0210] 在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)R^6$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)R^6$ ,和 $R^6$ 是烷基,卤代烷基,羟烷基,进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基,环烷基,环烷基烷基,杂环烷基,或杂环烷基烷基;其中所述环烷基(单独或作为环烷基烷基的一部分),以及杂环烷基(单独或作为杂环烷基烷基的一部分),均任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)R^6$ ,和 $R^6$ 是烷基,卤代烷基,羟烷基,环烷基,环烷基烷基,或杂环烷基;其中所述环烷基和杂环烷基均任选地被1或2个独立地选自羟烷基的基团取代;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)R^6$ ,和 $R^6$ 是烷基或卤代烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或(Ia-1)-(Ij-1)所示化合物是其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)R^6$ ,和 $R^6$ 是烷基;和所有其他基团均具有本发明概述中式(I)中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案,式(I)-(Ij)或

(Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)R^6$ , 和  $R^6$  是羟烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0211] 在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)R^6$ ; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)R^6$ , 和  $R^6$  是烷基; 卤代烷基; 羟烷基; 进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基; 环烷基; 环烷基烷基; 杂环烷基; 或杂环烷基烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)R^6$ , 和  $R^6$  是烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、或杂环烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0212] 在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ ; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是烷基, 卤代烷基, 羟烷基, 进一步被1或2个羟基取代的卤代烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂环烷基, 或杂环烷基烷基; 其中所述环烷基, 单独或作为环烷基烷基的一部分, 以及杂环烷基, 单独或作为杂环烷基烷基的一部分, 均任选地被1、2或3个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是烷基, 卤代烷基, 羟烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂环烷基, 或杂环烷基烷基; 其中所述环烷基 (单独或作为环烷基烷基的一部分), 以及杂环烷基, 单独或作为杂环烷基烷基的一部分, 均任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、和羟烷基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是烷基或卤代烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0213] 在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是羟烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是环烷基, 其中所述环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是环烷基烷基, 其中所述环烷基任选地被1或2个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或

(Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是杂环烷基, 所述杂环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

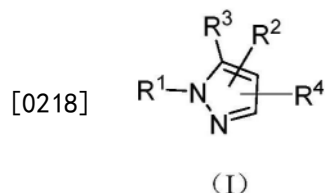
[0214] 在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是烷基, 卤代烷基, 羟烷基, 进一步被 1 或 2 个羟基取代的卤代烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 杂环烷基, 或杂环烷基烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是烷基, 卤代烷基, 环烷基, 环烷基烷基, 或杂环烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是烷基或卤代烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是环烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是环烷基烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-S(O)_2R^7$ , 和  $R^7$  是杂环烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0215] 在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或  $-S(O)_2R^7$ ;  $R^5$  是  $C_4$ - $C_8$  烷基; 羟烷基; 卤代烷基; 进一步被 1 或 2 个羟基取代的卤代烷基; 环烷基, 其中所述环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素和羟烷基的基团取代; 环烷基烷基, 其中所述环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 或杂环烷基烷基, 其中所述杂环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;  $R^6$  和  $R^7$  分别独立地为烷基; 卤代烷基; 羟烷基; 进一步被 1 或 2 个羟基取代的卤代烷基; 环烷基, 其中所述环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 环烷基烷基, 其中所述环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 杂环烷基, 其中所述杂环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 或杂环烷基烷基, 其中所述杂环烷基任选地被 1 或 2 个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或  $-S(O)_2R^7$ ;  $R^5$  是  $C_4$ - $C_8$  烷基; 卤代烷基; 羟烷基; 进一步被 1 或 2 个羟基取代的卤代烷基; 环烷基; 环烷基烷基; 杂环烷基; 或杂环烷基烷基;  $R^6$  和  $R^7$  分别独立地为烷基; 卤代烷基; 羟烷基; 环烷基; 环烷基烷基; 杂环烷基; 或杂环烷基烷基; 和所有其他基团均具有本发明概

述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或  $-S(O)_2R^7$ ;  $R^5$  是  $C_4$ - $C_8$  烷基; 卤代烷基; 羟烷基; 进一步被 1 或 2 个羟基取代的卤代烷基; 环烷基; 环烷基烷基; 或杂环烷基烷基;  $R^6$  和  $R^7$  分别独立地为烷基; 卤代烷基; 羟烷基; 环烷基; 环烷基烷基; 或杂环烷基烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0216] 在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或  $-S(O)_2R^7$ ;  $R^5$  是  $C_4$ - $C_8$  烷基; 卤代烷基; 环烷基, 其中所述环烷基任选地被 1 或 2 个烷基基团取代; 环烷基烷基; 杂环烷基; 或杂环烷基烷基;  $R^6$  和  $R^7$  分别独立地为烷基; 卤代烷基; 环烷基, 其中所述环烷基任选地被 1 或 2 个烷基基团取代; 环烷基烷基; 杂环烷基; 或杂环烷基烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或  $-S(O)_2R^7$ ;  $R^5$  是  $C_4$ - $C_8$  烷基; 卤代烷基; 环烷基; 环烷基烷基; 杂环烷基; 或杂环烷基烷基;  $R^6$  和  $R^7$  分别独立地为烷基; 卤代烷基; 环烷基; 环烷基烷基; 杂环烷基; 或杂环烷基烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。在一些或任一实施方案, 式 (I) - (Ij) 或 (Ia-1) - (Ij-1) 所示化合物是其中  $R^{2a}$  是  $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或  $-S(O)_2R^7$ ;  $R^5$  是  $C_4$ - $C_8$  烷基; 卤代烷基; 环烷基; 或环烷基烷基;  $R^6$  和  $R^7$  分别独立地为烷基; 卤代烷基; 环烷基; 或环烷基烷基; 和所有其他基团均具有本发明概述中式 (I) 中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义的化合物。

[0217] 实施方案 1. 本发明提供了式 (I) 所示化合物:



[0219] 其中,

[0220]  $R^1$  是吡啶酮基, 其中, 所述吡啶酮基在其氮原子上被  $R^{1b}$  取代、并另外任选地被 1 个  $R^{1a}$  取代;

[0221]  $R^{1a}$ , 当存在时, 为卤素、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;

[0222]  $R^{1b}$  是氢、烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基;

[0223]  $R^2$  是 其中  $X^1$ - $X^4$  中的 0、1 或 2 个为 N, 其余为 CH 或  $CR^{2b}$ ;

[0224]  $R^{2a}$  是  $-OR^5$ 、 $-S(O)R^6$ 、或  $-S(O)_2R^7$ ;

[0225] 各  $R^{2b}$ , 当存在时, 分别独立地为卤素、烷基、卤代烷基、 $-NO_2$ 、或氰基;

[0226]  $R^3$  是氢、卤素、烷基、或卤代烷基;

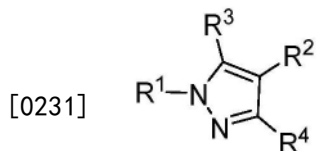
[0227]  $R^4$  是氢、卤素、烷基、或卤代烷基; 和

[0228]  $R^5$ 、 $R^6$  和  $R^7$  分别独立地为烷基; 卤代烷基; 羟烷基; 进一步被 1 或 2 个羟基取代的卤代

烷基;环烷基;环烷基烷基;杂环烷基;或杂环烷基烷基;其中所述环烷基,单独或作为环烷基烷基的一部分,以及杂环烷基,单独或作为杂环烷基烷基的一部分,均任选地被1、2或3个独立地选自烷基、羟基、卤素、和羟烷基的基团取代;或

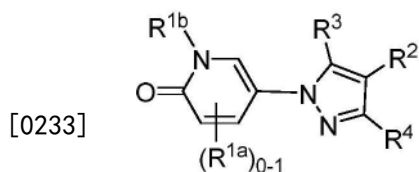
[0229] 其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0230] 实施方案2.本发明提供了根据式(Ia)的实施方案1的化合物:



(Ia)。

[0232] 实施方案3.本发明提供了根据式(Ib)的实施方案1或2的化合物:



(Ib)。

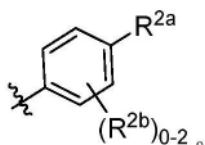
[0234] 实施方案4.本发明提供了实施方案1、2或3所述的化合物,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>均为氢。

[0235] 实施方案5.本发明提供了实施方案1、2或3所述的化合物,其中R<sup>3</sup>和R<sup>4</sup>均为甲基。

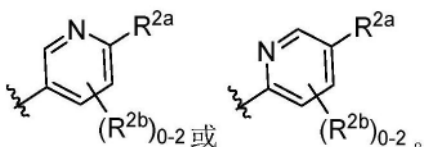
[0236] 实施方案6.本发明提供了实施方案1、2或3所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是氢,和R<sup>4</sup>是甲基。

[0237] 实施方案7.本发明提供了实施方案1、2或3所述的化合物,其中R<sup>3</sup>是甲基,和R<sup>4</sup>是氢。

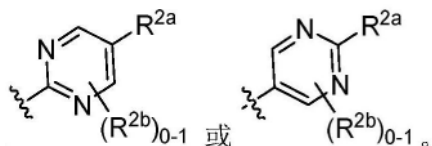
[0238] 实施方案8.本发明提供了实施方案1-7任一所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是



[0239] 实施方案9.本发明提供了实施方案1-7任一所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是



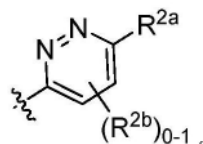
[0240] 实施方案10.本发明提供了实施方案1-7任一所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是



[0241] 实施方案11.本发明提供了实施方案1-7任一所述的化合物,其中R<sup>2</sup>是



[0242] 实施方案12. 本发明提供了实施方案1-7任一所述的化合物, 其中 $R^2$ 是



[0243] 实施方案13. 本发明提供了实施方案1-12任一所述的化合物, 其中所述 $R^2$ 环被第一 $R^{2b}$ 取代。

[0244] 实施方案14. 本发明提供了实施方案1-13任一所述的化合物, 其中所述第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为卤素。

[0245] 实施方案15. 本发明提供了实施方案1-14任一所述的化合物, 其中所述第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为氯。

[0246] 实施方案16. 本发明提供了实施方案1-14任一所述的化合物, 其中所述第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为氟。

[0247] 实施方案17. 本发明提供了实施方案1-13任一所述的化合物, 其中所述第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为-CN。

[0248] 实施方案18. 本发明提供了实施方案1-13任一所述的化合物, 其中所述第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为- $CH_3$ 。

[0249] 实施方案19. 本发明提供了实施方案1-13任一所述的化合物, 其中所述第一 $R^{2b}$ , 当存在时, 为- $CF_3$ 。

[0250] 实施方案20. 本发明提供了实施方案1-19任一所述的化合物, 其中所述 $R^2$ 环被第二 $R^{2b}$ 取代。

[0251] 实施方案21. 本发明提供了实施方案1-20任一所述的化合物, 其中所述第二 $R^{2b}$ , 当存在时, 为卤素。

[0252] 实施方案22. 本发明提供了实施方案1-21任一所述的化合物, 其中所述第二 $R^{2b}$ , 当存在时, 为氯。

[0253] 实施方案23. 本发明提供了实施方案1-21任一所述的化合物, 其中所述第二 $R^{2b}$ , 当存在时, 为氟。

[0254] 实施方案24. 本发明提供了实施方案1-20任一所述的化合物, 其中所述第二 $R^{2b}$ , 当存在时, 为-CN。

[0255] 实施方案25. 本发明提供了实施方案1-20任一所述的化合物, 其中所述第二 $R^{2b}$ , 当存在时, 为- $CH_3$ 。

[0256] 实施方案26. 本发明提供了实施方案1-20任一所述的化合物, 其中所述第二 $R^{2b}$ , 当存在时, 为- $CF_3$ 。

[0257] 实施方案27. 本发明提供了实施方案1-26任一所述的化合物, 其中 $R^{2a}$ 是-S(O) $_2R^7$ 。

[0258] 实施方案28. 本发明提供了实施方案1-26任一所述的化合物, 其中 $R^{2a}$ 是-S(O) $R^6$ 。

[0259] 实施方案29. 本发明提供了实施方案1-26任一所述的化合物, 其中 $R^{2a}$ 是-OR $^5$ 。

[0260] 实施方案30.本发明提供了实施方案1-29任一所述的化合物,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 、和 $R^7$ 分别独立地为烷基。

[0261] 实施方案31.本发明提供了实施方案1-29任一所述的化合物,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 、和 $R^7$ 分别独立地为卤代烷基。

[0262] 实施方案31.本发明提供了实施方案1-29任一所述的化合物,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 、和 $R^7$ 分别独立地为环烷基,其中所述环烷基任选地被1或2个独立地为羟烷基的基团取代。

[0263] 实施方案32.本发明提供了实施方案1-29任一所述的化合物,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 、和 $R^7$ 分别独立地为环烷基烷基,其中所述环烷基任选地被1或2个独立地为羟烷基的基团取代。

[0264] 实施方案33.本发明提供了实施方案1-29任一所述的化合物,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 分别独立地为羟烷基。

[0265] 实施方案34.本发明提供了实施方案1-29任一所述的化合物,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 分别独立地为杂环烷基烷基,其中所述杂环烷基,单独或作为杂环烷基烷基的一部分,任选地被1或2个独立地为羟烷基的基团取代。

[0266] 实施方案35.本发明提供了实施方案1-29任一所述的化合物,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 分别独立地为杂环烷基,所述杂环烷基任选地被1或2个独立地为卤素的基团取代。

[0267] 实施方案36.本发明提供了实施方案1-29任一所述的化合物,其中 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 分别独立地为卤代烷基,所述卤代烷基进一步被1或2个羟基取代。

[0268] 实施方案37.本发明提供了实施方案1-30任一所述的化合物,其中 $R^5$ 是 $C_4$ - $C_8$ 烷基。

[0269] 实施方案38.本发明提供了实施方案1-37任一所述的化合物,其中 $R^1$ 被1个 $R^{1a}$ 取代。

[0270] 实施方案39.本发明提供了实施方案1-38任一所述的化合物,其中 $R^{1a}$ ,当存在时,为烷基。

[0271] 实施方案40.本发明提供了实施方案1-39任一所述的化合物,其中 $R^{1b}$ 是烷基、烯基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、或杂环烷基烷基。

[0272] 实施方案41.本发明提供了实施方案1-40任一所述的化合物,其中 $R^{1b}$ 是烷基。

[0273] 实施方案42.本发明提供了选自实施方案B的实施方案1的化合物;或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0274] 实施方案43.本发明提供了药物组合物,其包含实施方案1-42任一所述的化合物、或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体。

[0275] 实施方案44.本发明提供了治疗与SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法,所述方法包含对有需要的患者施用治疗有效量的实施方案1-42任一所述的化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐,或施用治疗有效量的实施方案43所述的组合物。

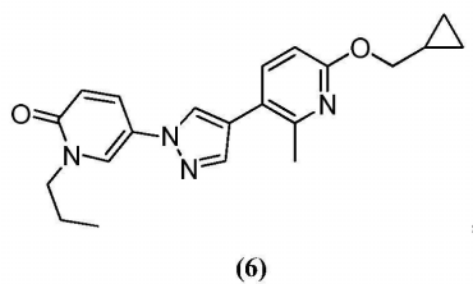
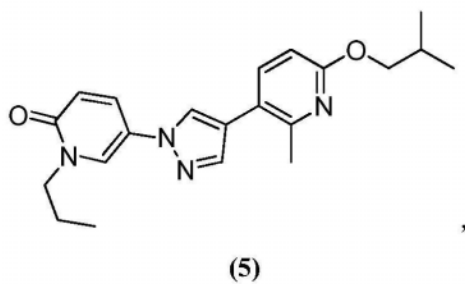
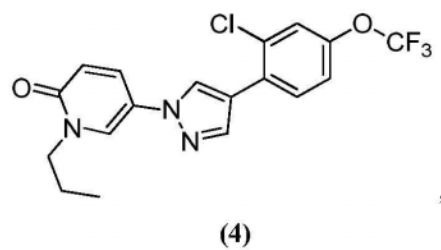
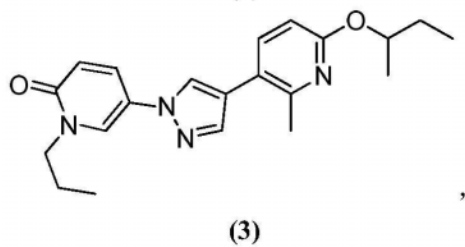
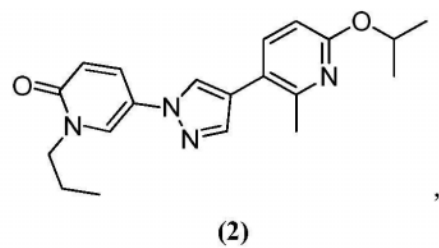
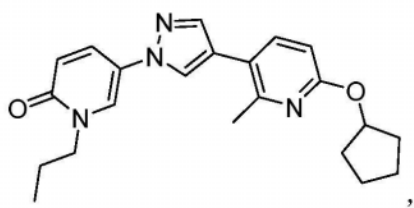
[0276] 实施方案45.本发明提供了实施方案44所述的方法,其中所述病况、疾病或病症选自代谢综合征,高血压,2型糖尿病,血脂异常,肥胖症,胰腺B细胞功能障碍,动脉粥样硬化,细胞增殖性疾病,代谢类疾病,高脂血症,脂蛋白相关疾病,混合型高脂血症(胆固醇和甘油三酯升高),弗雷德里克森(Frederickson) IIb型,家族性混合型高脂血症(遗传性混合型高脂血症),家族性高甘油三酯血症,弗雷德里克森(Frederickson) IV型,高脂蛋白血症V型,

混合型高脂血症,获得性高脂血症,脂肪肝病,非酒精性脂肪性肝炎,中性脂质贮积病,Chanarin-Dorfman综合征,组织炎症如皮肤银屑病(与代谢综合征相关),冠状动脉疾病(动脉粥样硬化),心肌梗死后管理,外周血管疾病,脑血管疾病-血栓形成,II型糖尿病,糖尿病性肾病,癌症,肝细胞癌,多形性胶质母细胞瘤,前列腺癌,绝经后乳腺癌,胰腺癌,卵巢癌,B细胞淋巴瘤,肺癌,消化道和胃肠道癌,胃肠道间质瘤,胃肠道类癌,结肠癌,直肠癌,肛门癌,胆管癌,小肠癌,胃癌,食道癌,胆囊癌,阑尾癌,肾癌,中枢神经系统癌症,皮肤癌,淋巴瘤,绒毛膜癌,头颈癌,成骨肉瘤,和血癌;或者其中所述患者需要增加产热(例如,在减轻体重期间不减少瘦体重)或需要减轻体重。

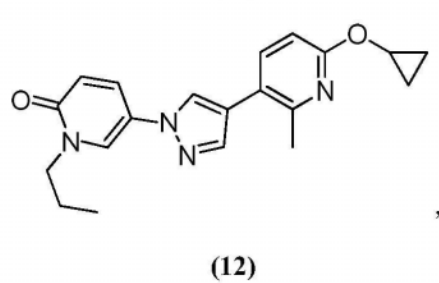
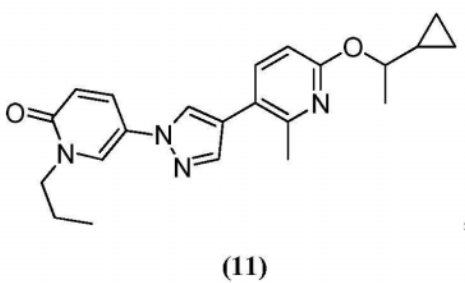
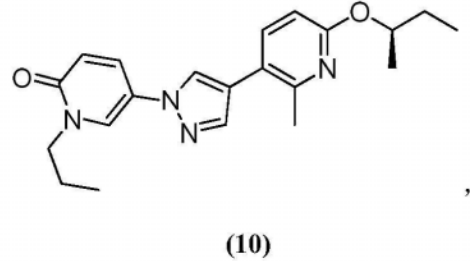
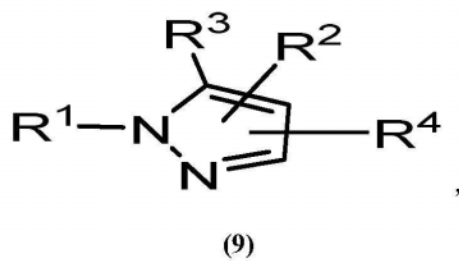
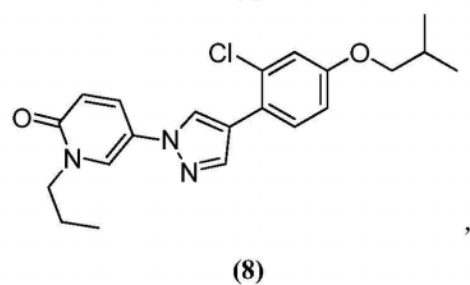
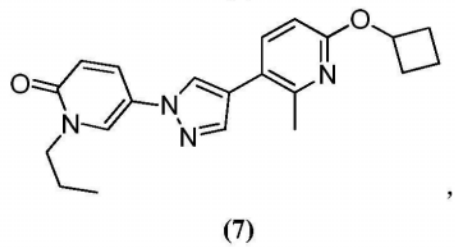
[0277] 实施方案46. 本发明提供了实施方案44或45所述方法,其中所述病况、疾病或病症选自代谢综合征,高血压,2型糖尿病,血脂异常,肥胖症,胰腺B细胞功能障碍,动脉粥样硬化,肝细胞癌,多形性胶质母细胞瘤,前列腺癌,绝经后乳腺癌,胰腺癌,卵巢癌,B细胞淋巴瘤,肺癌,消化道和胃肠道癌,胃肠道间质瘤,胃肠道类癌,结肠癌,直肠癌,肛门癌,胆管癌,小肠癌,胃癌,食道癌,胆囊癌,阑尾癌,肾癌,中枢神经系统癌症,皮肤癌,淋巴瘤,绒毛膜癌,头颈癌,成骨肉瘤,和血癌;或者其中所述患者需要增加产热或需要减轻体重。

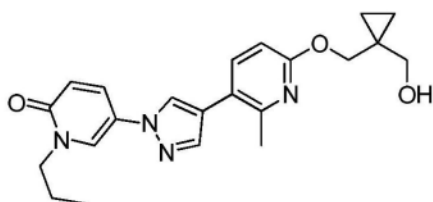
[0278] 实施方案B: 在一些或任一实施方案,本发明提供了任一以下结构式的化合物:

[0279] 实施方案B

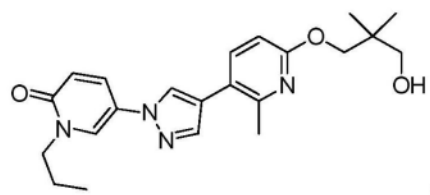


[0280]

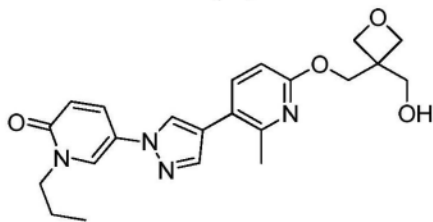




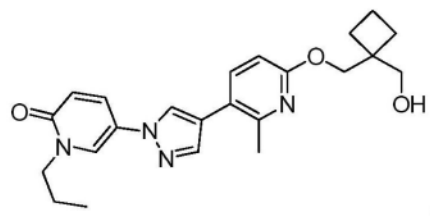
(13)



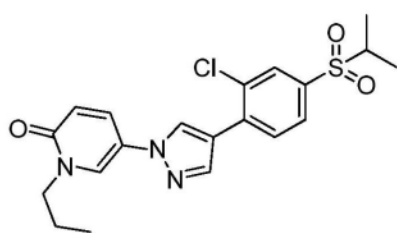
(14)



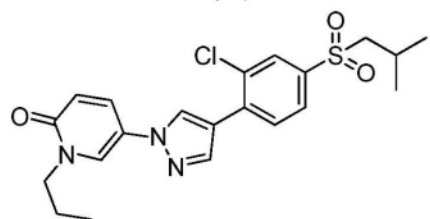
(15)



(16)

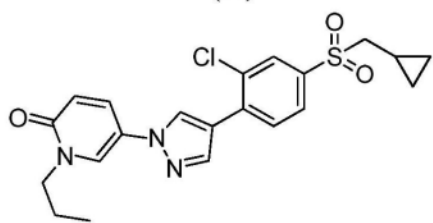


(17)

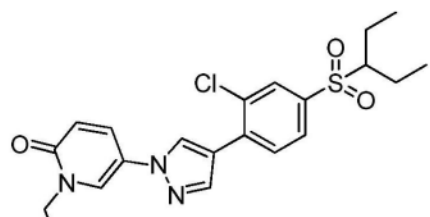


(18)

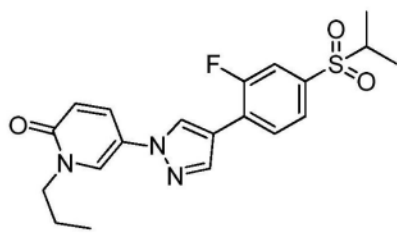
[0281]



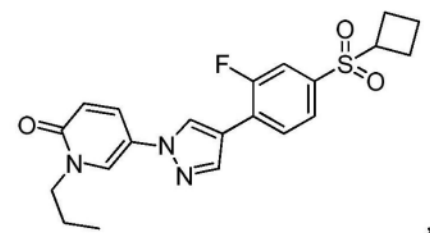
(19)



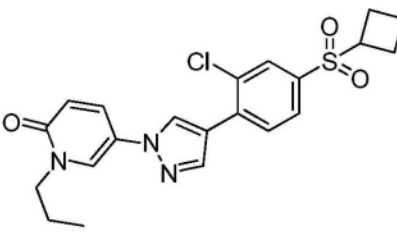
(20)



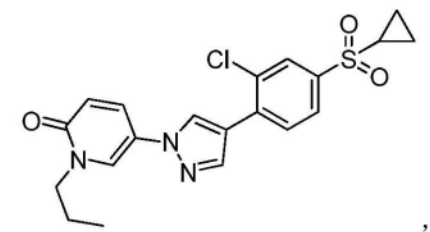
(21)



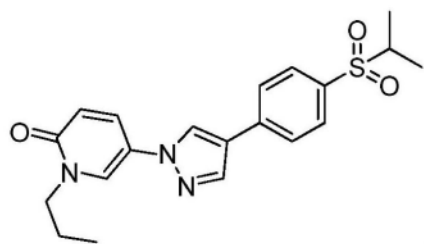
(22)



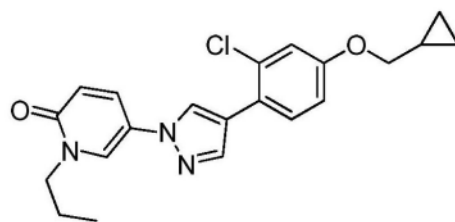
(23)



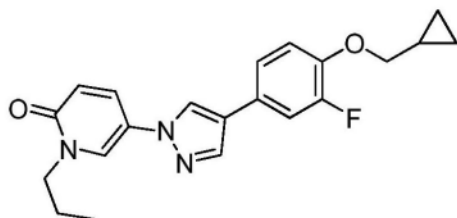
(24)



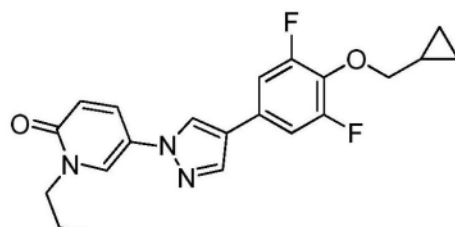
(25)



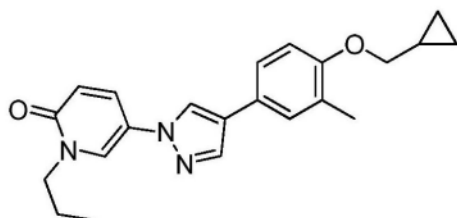
(26)



(27)



(28)

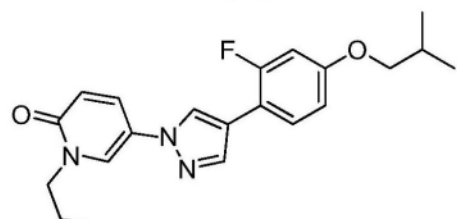


(29)

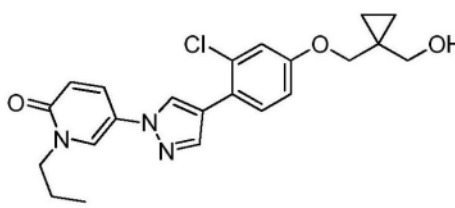


(30)

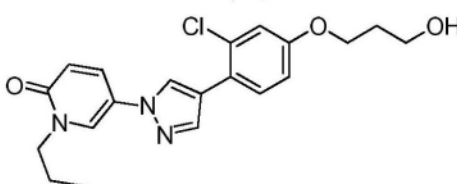
[0282]



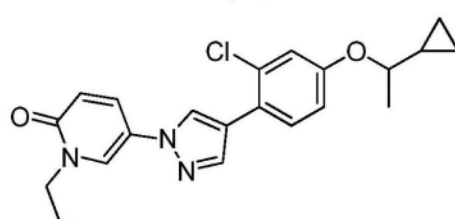
(31)



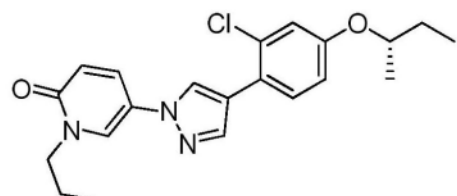
(32)



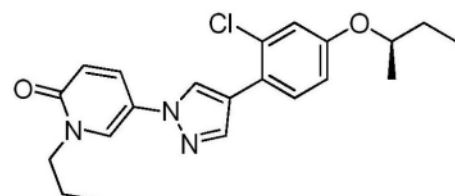
(33)



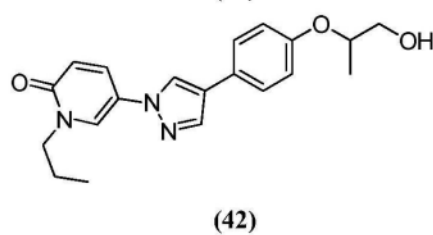
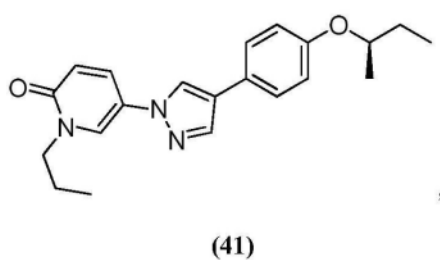
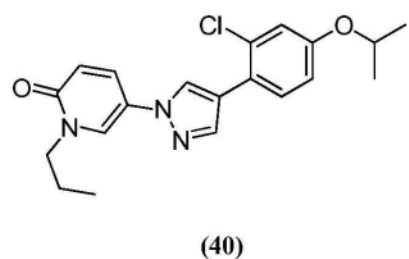
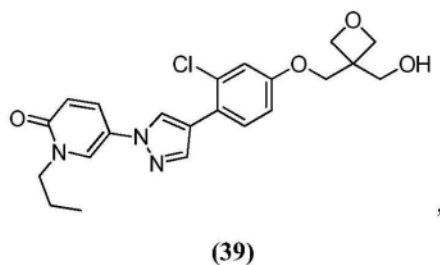
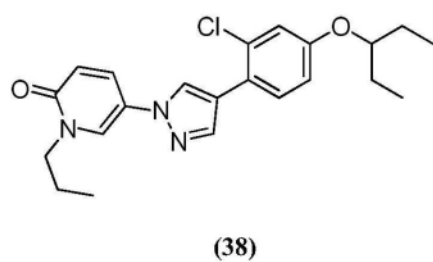
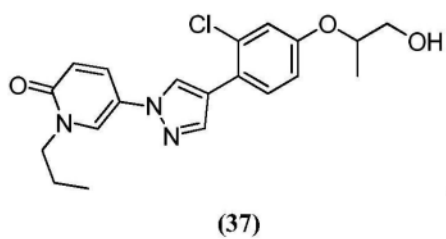
(34)



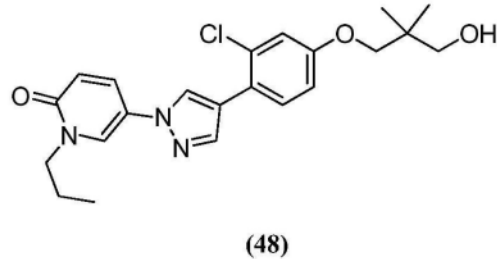
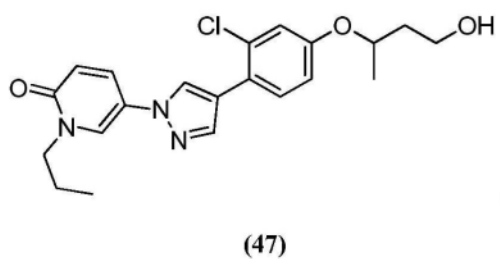
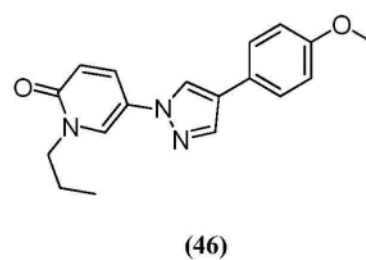
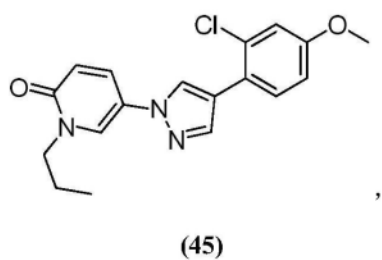
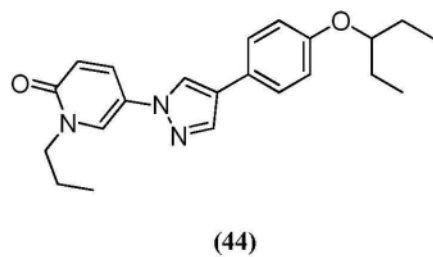
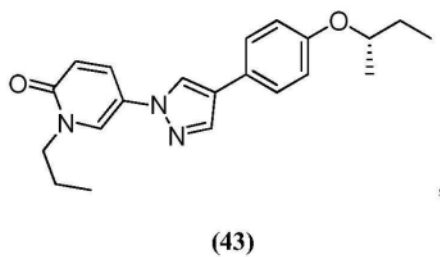
(35)

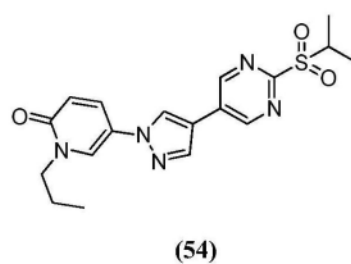
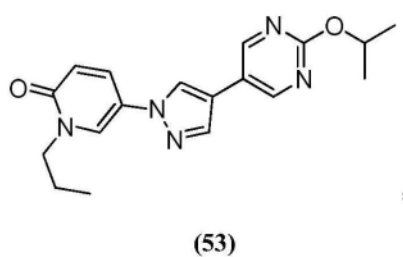
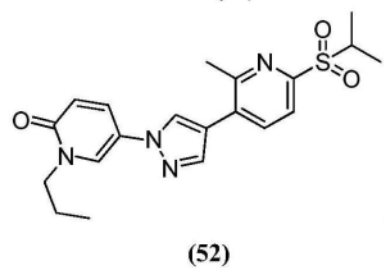
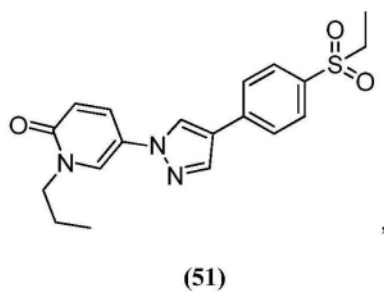
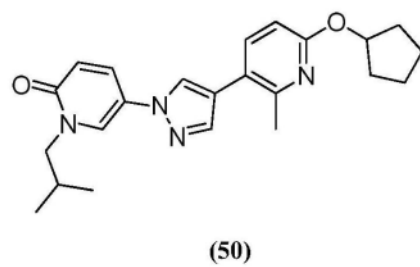
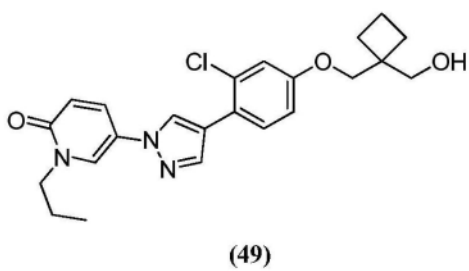


(36)

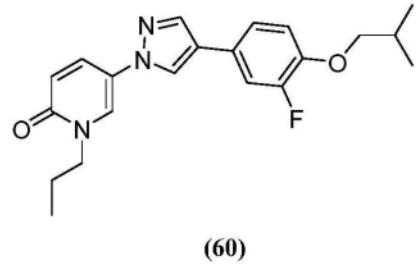
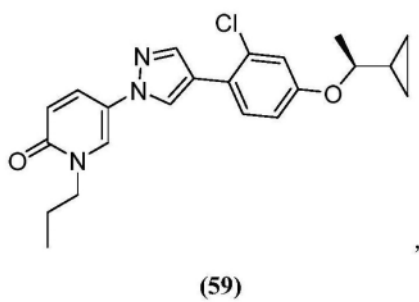
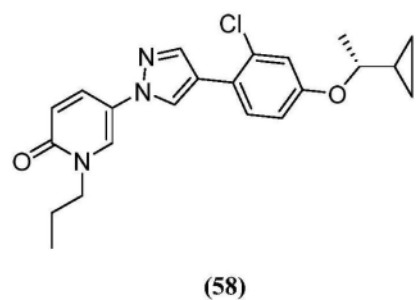
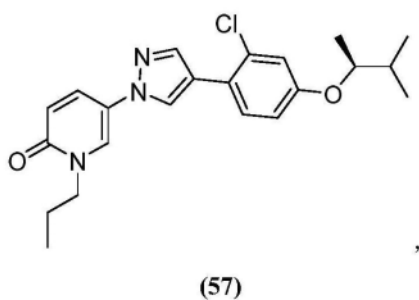
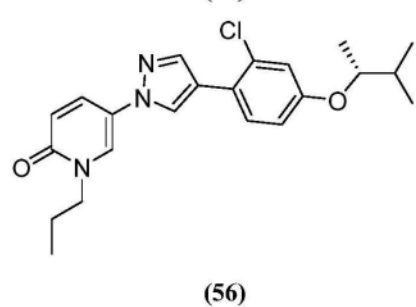
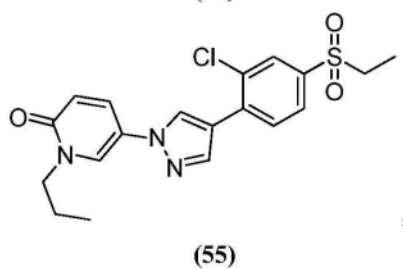


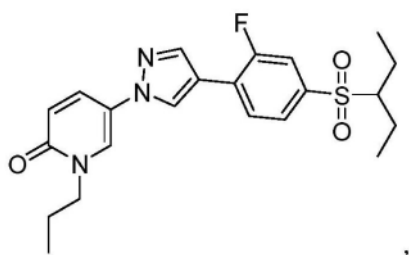
[0283]



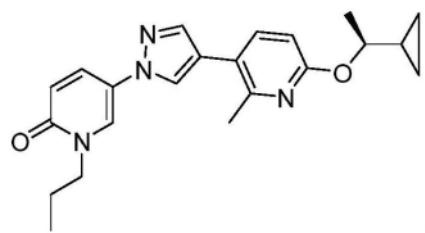


[0284]

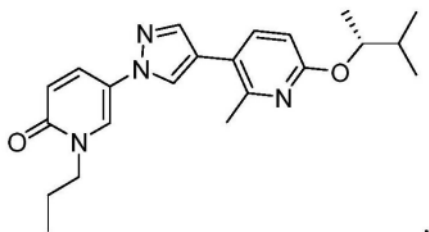




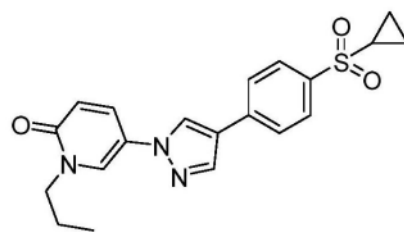
(61)



(62)

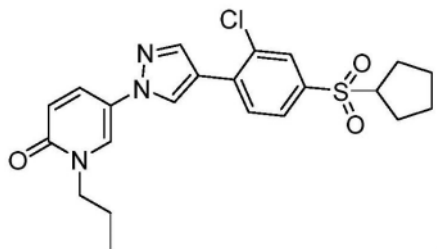


(63)

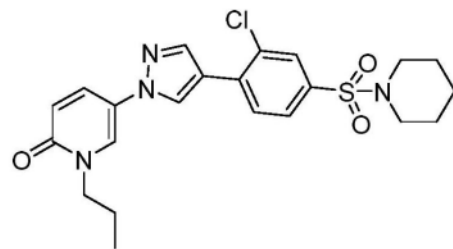


(64)

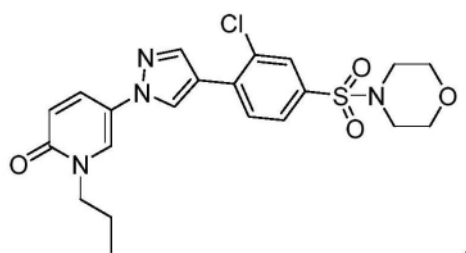
[0285]



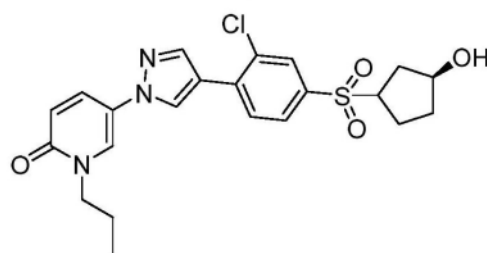
(65)



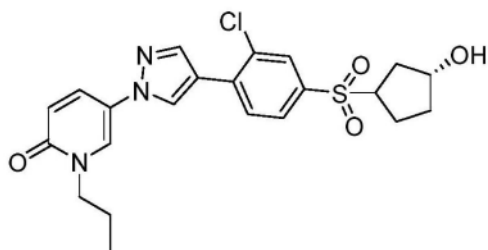
(66)



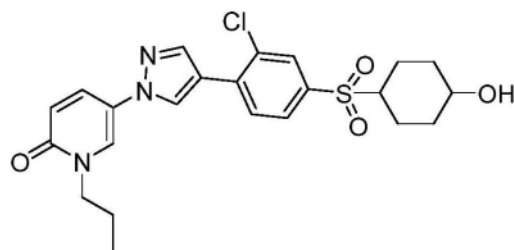
(67)



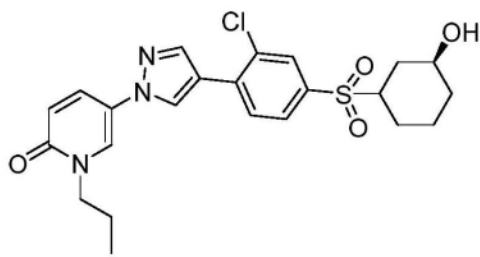
(68)



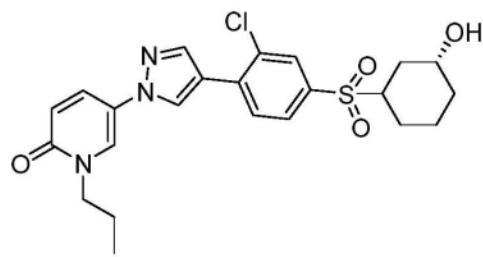
(69)



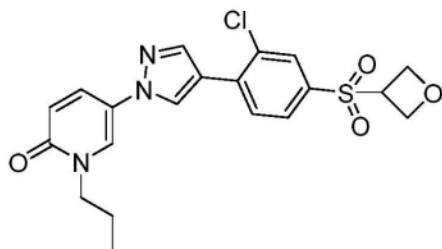
(70)



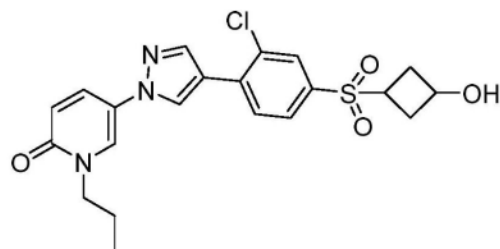
(71)



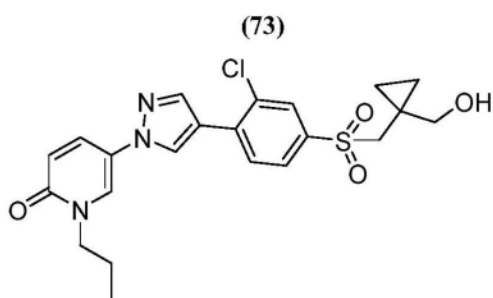
(72)



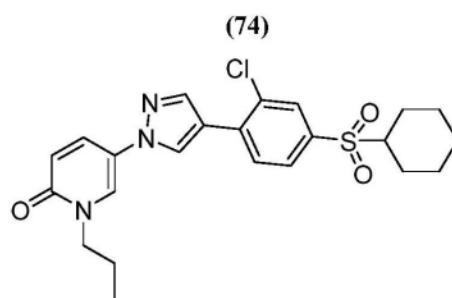
(73)



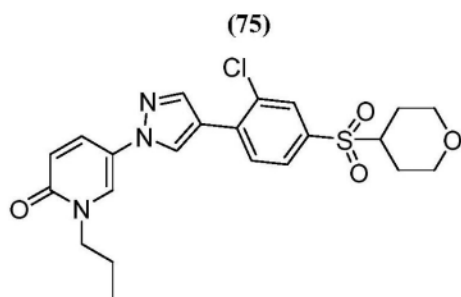
(74)



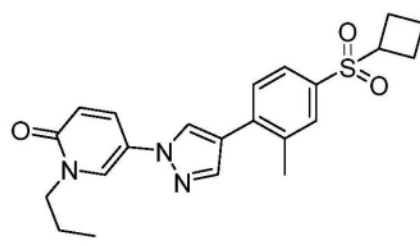
(75)



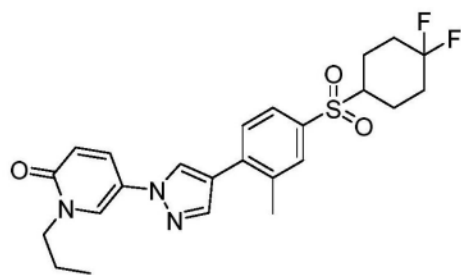
(76)



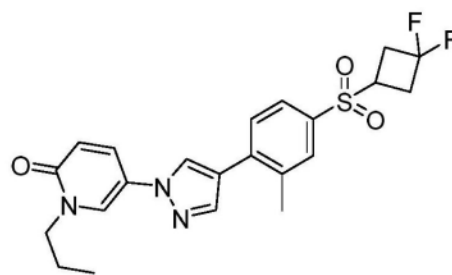
(77)



(78)

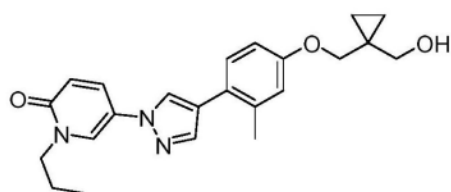


(79)

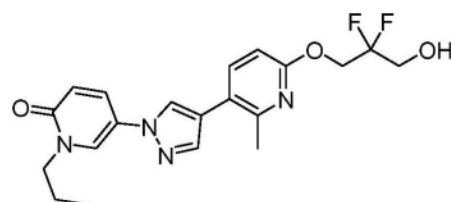


(80)

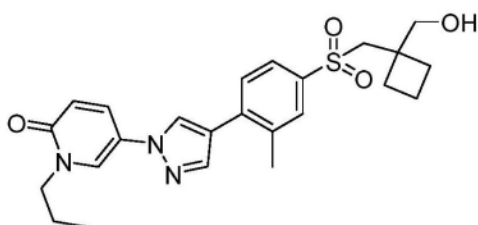
[0286]



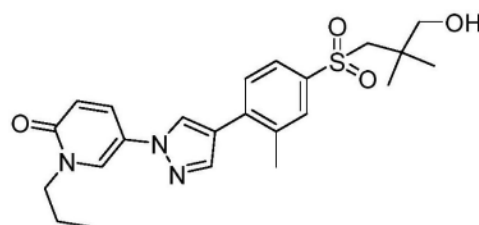
(81)



(82)

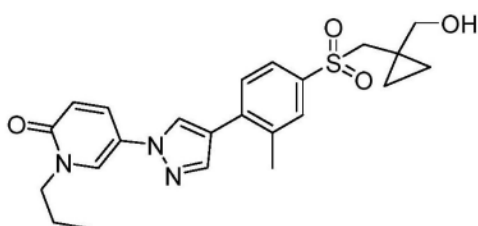


(83)

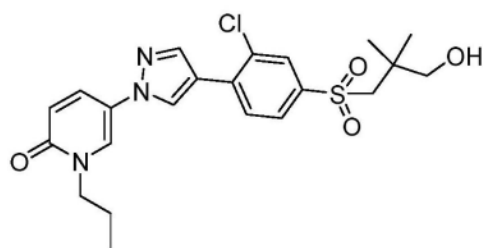


(84)

[0287]

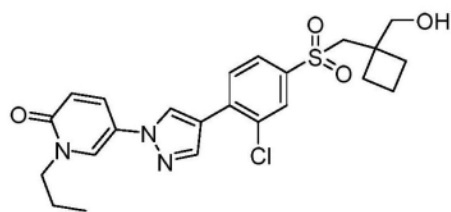


(85)



(86)

, 或



(87)

[0288] 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0289] 在一些实施方案,本发明提供了:

[0290] (a) 如本发明所述的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)、实施方案A和实施方案B所示化合物,及其药学上可接受的盐和组合物;

[0291] (b) 如本发明所述的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)、实施方案A和实施方案B所示化合物,及其药学上可接受的盐和组合物,用于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症;

[0292] (c) 如本发明其他方面更详细描述地制备本发明所述化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)、实施方案A和实施方案B所示化合物的方法;

[0293] (d) 药物制剂,其包含本发明所述的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)、实施方案A和实施方案B所示化合物,或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐,以及药学上可接受的载体;

[0294] (e) 用于治疗受试者中与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法,其包括施用有效治疗量的本发明所述的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)、实施方案A和实施方案B所示化合物,其药学上可接受的盐或组合物;

[0295] (f) 药物制剂,其包含本发明所述的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)、实施方案A和实施方案B所示化合物,或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐,以及用于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的一种或多种其他有效药物,任选地包含药学上可接受的载体;或

[0296] (g) 用于治疗受试者中与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法,其包括施用有效治疗量的如本发明所述的化合物,譬如,式(I) - (Ij)、(Ia-1) - (Ij-1)、实施方案A和实施方案B所示化合物,其药学上可接受的盐或组合物,与用于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的一种或多种药物组合/联合和/或交替施用。

[0297] 光学活性化合物

[0298] 应理解,本发明提供的化合物具有一个或多个手性中心,并可以光学活性形式和外消旋体形式存在并被分离。应理解,具有本发明所述的有用性质的本发明提供的化合物的任何外消旋体、旋光体、非对映异构体、互变异构体或立体异构体形式、或其混合物均包含在本发明范围内。本领域周知,应如何制备旋光体形式(例如,在某些实施方案,通过重结晶技术拆分外消旋体,由光学活性起始物料合成,通过手性合成,或通过使用手性固定相进行色谱分离)。

[0299] 在一些或任一实施方案,术语“立体异构体”包括非对映异构体、对映异构体、旋转异构体、阻转异构体和几何异构体;及其混合物。

[0300] 在一些实施方案,得到光学活性物质的方法是本领域已知的,并至少包括以下内容。

[0301] i) 晶体的物理分离——通过手工分离单个立体异构体的宏观晶体的技术。如果存在单独立体异构体的晶体,即所述物质是聚集体,并且所述晶体在视觉上是不同的,则可以使用所述技术。

[0302] ii) 同时结晶——通过使单个立体异构体从外消旋体溶液中分别结晶的技术,只要后者是固态的聚集体;

[0303] iii) 酶促拆分——借助立体异构体与酶的不同反应速率,部分或完全分离外消旋体的技术;

[0304] iv) 酶促不对称合成——通过合成的至少一个步骤使用酶促反应来得到所需立体异构体的立体异构体纯的或富集的合成前体的合成技术;

[0305] v) 化学不对称合成——通过在生成产物的不对称性(即手性)的条件下由非手性前体合成所需立体异构体的合成技术,其可使用手性催化剂或手性助剂来实现;

[0306] vi) 非对映体分离——使外消旋化合物与对映体纯的试剂(手性助剂)反应,将单个对映异构体转化为非对映异构体。然后凭借它们此时更明显的结构差异,从而通过层析法或结晶法将所得非对映异构体分离,并随后除去手性助剂以获得所需对映异构体的技术;

[0307] vii) 一级和二级不对称转化——通过来自外消旋体的非对映异构体平衡以产生非对映异构体相对于所需对映异构体在溶液中的优势,或者非对映异构体相对所需对映异构体优先结晶扰乱平衡,使得最终原则上所有物质由所需对映异构体转化为结晶非对映异构体。然后从所述非对映异构体中释放所需的对映异构体的技术;

[0308] viii) 动力学拆分——所述技术是指由于动力学条件下立体异构体与手性、非外

消旋试剂或催化剂的不等反应速率而实现外消旋体的部分或完全拆分(或进一步拆分已部分拆分的化合物)；

[0309] ix) 由非外消旋前体进行的立体定向合成——通过由非手性起始物料得到所需立体异构体,并且其中所述立体化学完整性在合成过程中没有或仅受到最小程度损害的合成技术；

[0310] x) 手性液相色谱法——借助于它们与固定相的不同相互作用,使外消旋体的立体异构体在液体流动相中进行分离的技术。所述固定相可由手性材料制成,或者所述流动相可包含另外的手性材料以引起不同的相互作用；

[0311] xi) 手性气相色谱法——使外消旋体挥发并通过其在气相流动相中与含有固定的非外消旋手性吸附剂相的柱的不同相互作用进行分离立体异构体的技术；

[0312] xii) 手性溶剂萃取——通过使一种立体异构体优先溶解形成特定的手性溶剂而使立体异构体分离的技术；

[0313] xiii) 跨手性膜转运——使外消旋体与薄膜屏障接触的技术。所述屏障通常分离两种可混溶的流体,其中一种含有外消旋体,而驱动力如浓度或压差导致优先转运穿过所述膜屏障。分离是由于膜的非外消旋手性特性而发生的,其仅允许所述外消旋体的一种立体异构体通过。

[0314] 同位素富集的化合物

[0315] 本发明还提供了同位素富集的化合物,包括但不限于同位素富集的二取代吡唑类化合物。

[0316] 先前已采用某些类别的药物证明了药物的同位素富集(在某些实施方案为氘化)可改善药代动力学(“PK”)、药效学(“PD”)和毒性特征。参见例如Lijinsky et.al.,*Food Cosmet.Toxicol.*,20:393(1982); Lijinsky et.al.,*J.Nat.Cancer Inst.*,69:1127(1982); Mangold et.al.,*Mutation Res.*308:33(1994); Gordon et. al.,*Drug Metab.Dispos.*,15:589(1987); Zello et.al.,*Metabolism*,43:487(1994); Gately et.al.,*J.Nucl.Med.*, 27:388(1986); Wade D,*Chem.Biol.Interact.*117:191(1999)。

[0317] 在某些实施方案,药物的同位素富集可用于(1)减少或消除不需要的代谢物,(2)增加母体药物的半衰期,(3)减少达到所需效果的剂量次数,(4)减少达到所需效果的必要剂量的量,(5)增加活性代谢物的形成(如果有形成),和/或(6)减少特定组织中有害代谢物的产生和/或为联合治疗创造更有效的药物和/或更安全的药物,无论所述联合治疗是否有意或无意。

[0318] 替换其同位素之一的原子通常会导致化学反应的反应速率变化。此现象被称为动力学同位素效应(“KIE”)。譬如,如果在化学反应中的速率确定步骤(即,具有最高过渡态能量的步骤)期间C-H键断裂,那么用氘取代氢将导致反应速率降低,并且过程会放慢。此现象被称为氘动力学同位素效应(“DKIE”)。参见,例如Foster et al.,*Adv Drug Res.*, vol.14,pp.1-36(1985); Kushner et al.,*Can.J.Physiol. Pharmacol.*,vol.77,pp.79-88(1999)。

[0319] DKIE的大小可表示为其中C-H键断裂的给定反应与氘取代氢的相同反应的速率之间的比值。所述DKIE的范围可从约1(无同位素效应)至非常大的数值,例如50或更多,这意味着当氘取代氢时反应可以慢50倍或更多倍。高DKIE值可能部分归因于被称为隧道效应的

现象,其是不确定性原理的结果。隧道效应归因于氢原子的较小质量,并且发生是因为涉及质子的过渡态有时可在没有所需活化能的情况下形成。由于氘的质量大于氢,因此统计学上发生此现象的可能性要低得多。

[0320] 氚 (“T”) 是氢的放射性同位素,用于研究、聚变反应堆、中子发生器和放射性药物。氚是在原子核中有2个中子,原子量接近3的氢原子。它以非常低的浓度自然存在于环境中,最常见的是 $T_2O$ 。氚慢慢衰减(半衰期=12.3年),并释放出不能穿透人体皮肤外层的低能量 $\beta$ 粒子。内照射是与此同位素相关的主要危害,但它必须大量摄入才会造成重大的健康风险。与氘相比,在达到危险级别之前必须消耗较少量的氚。用氚 (“T”) 替换氢产生比氘更强的键,并在数值上产生更大的同位素效应。类似地,同位素替代其他元素,包括但不限于, $^{13}C$ 或 $^{14}C$ 替代碳, $^{33}S$ 、 $^{34}S$ 、或 $^{36}S$ 替代硫, $^{15}N$ 替代氮,和 $^{17}O$ 或 $^{18}O$  替代氧,均可导致类似的动力学同位素效应。

[0321] 譬如,通过推测限制反应性物质如三氟乙酰氯的生成,使用DKIE来降低氟烷的肝毒性。但是,此方法可能不适用于所有药物类别。例如,氘掺入可导致代谢转换。代谢转换的概念断言异种原体在被I 期酶隔离时可在化学反应(如氧化)之前瞬时结合并以各种构象重新结合。这一假设得到了许多I期酶中相对大量的结合口袋和许多代谢反应的混杂性的支持。代谢转换可潜在地导致不同比例的已知代谢物以及全新的代谢物。此种新的代谢特征可能会产生或多或少的毒性。

[0322] 动物体为了从其循环系统中除去诸如治疗剂的外来物质而表达各种酶。在一些实施方案,所述这些酶包括细胞色素P450酶类 (“CYPs”)、酯酶类、蛋白酶类、还原酶类、脱氢酶类和单胺氧化酶类,以与这些外来物质反应并将所述这些外来物质转化为更大极性的中间体或代谢物用于肾脏排泄。药物化合物的一些最常见代谢反应涉及将碳-氢 (C-H) 键氧化成碳-氧 (C-O) 或碳-碳 (C-C)  $\pi$ 键。所得代谢物在生理条件下可能是稳定的或不稳定的,并且相对于母体化合物可具有显著不同的药代动力学、药效学以及急性和长期毒性特征。对于许多药物而言,此种氧化反应很快。因此这些药物通常需要多次或高剂量的日剂量给药。

[0323] 因此,与具有天然同位素组成的类似化合物相比,本发明提供的化合物的某些位置处的同位素富集将产生可检测的KIE,所述KIE将影响本发明所述化合物的药代动力学、药理学和/或毒理学特征。

[0324] 药物组合物和给药方法

[0325] 本发明提供的化合物可使用本领域可获得的方法以及本发明公开的那些方法配制成药物组合物。本发明公开的任何化合物可提供在合适的药物组合物中并通过合适的给药途径进行施用/给药。

[0326] 本发明提供的方法包括单独施用含有至少一种本发明所述化合物(包括式(I) - (Ij)、实施方案A 和实施方案B所示化合物,若适合,可以盐形式)的药物组合物,或与一种或多种相容性和药学上可接受的载体(例如,稀释剂或佐剂)或与另一种用于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的药物进行联合/组合施用。

[0327] 在一些实施方案,所述第二药物可与本发明提供的化合物进行配制或包装。当然,当根据本领域技术人员的判断,此种共同配制不应干扰任何一种药物的活性或给药方法时,所述第二药物方可与本发明提供的化合物一同配制。在一些实施方案,本发明提供的化合物与所述第二药物分别进行配制。为了本领域技术实践者方便起见,它们可被包装在一

起或分开进行包装。

[0328] 在临床实践中,本发明提供的活性剂/药物可通过任何常规途径施用/给药,特别是口服给药、肠胃外给药、直肠给药或通过吸入(例如,以气雾剂形式)给药。在某些实施方案,本发明提供的化合物为口服给药。

[0329] 作为用于口服给药的固体组合物,可使用片剂、丸剂、硬明胶胶囊剂、粉剂或颗粒剂。在所述这些组合物中,所述活性成分与一种或多种惰性稀释剂或佐剂如蔗糖、乳糖或淀粉进行混合。

[0330] 所述这些组合物可包含稀释剂以外的物质,譬如,润滑剂如硬脂酸镁,或用于控制释放的包衣。

[0331] 作为用于口服给药的液体组合物,可使用含有惰性稀释剂如水或液体石蜡的药学上可接受的溶液、混悬液、乳液、糖浆剂和酏剂。所述这些组合物还可包含稀释剂以外的物质,在一些实施方案,包含润湿剂、甜味剂或调味剂制品。

[0332] 用于肠胃外给药的组合物可以是乳剂或无菌溶液。可使用丙二醇、聚乙二醇、植物油、特别是橄榄油或可注射的有机酯作为溶剂或媒介物,在一些实施方案,使用油酸乙酯作为溶剂或媒介物。所述这些组合物还可包含佐剂,特别是润湿剂,等渗剂,乳化剂,分散剂和稳定剂。可以几种方式进行灭菌,在某些实施方案,使用细菌学过滤器,通过放射或通过加热进行灭菌。它们也可以无菌固体组合物的形式进行制备,其可在使用时溶于无菌水或任何其他可注射的无菌介质中。

[0333] 用于直肠给药的组合物为栓剂或直肠胶囊,其除了活性成分之外还含有辅料如可可脂、半合成甘油酯类或聚乙二醇类。

[0334] 所述组合物还可以是气雾剂。为了以液体气雾剂的形式使用,所述组合物可以是稳定的无菌溶液或在使用时溶于无热源无菌水、盐水或任何其他药学上可接受的媒介物中的固体组合物。为了以旨在直接吸入的干气雾剂形式使用,将所述活性成分进行细分并与水溶性固体稀释剂或媒介物组合,在某些实施方案,与葡聚糖、甘露醇或乳糖组合。

[0335] 在某些实施方案,本发明提供的组合物是药物组合物或单一单位剂型。本发明提供的药物组合物和单一单位剂型包含预防或治疗有效量的一种或多种预防剂或治疗剂(例如,本发明提供的化合物或其他预防剂或治疗剂)以及典型的一种或多种药学上可接受的载体。在具体实施方案和本发明中,术语“药学上可接受的”是指由联邦或州政府的监管机构批准,或者在美国药典或其他公认的药典中列出的用于动物、特别是用于人类。术语“载体”包括与治疗剂一同施用的稀释剂、佐剂(例如,弗氏佐剂(完全和不完全))、辅料或媒介物。本发明任一实施方案可描述为“辅料”。此类药物载体可以是无菌液体,如水和油类,包括石油、动物油、植物油或合成来源的那些,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,水可用作载体。盐水溶液和葡萄糖水溶液以及甘油溶液也可用作液体载体,特别是用于注射溶液。合适的药物载体的实例记载在Remington:The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日)中。

[0336] 典型的药物组合物和剂型包含一种或多种辅料。合适的辅料对药学领域的技术人员而言是熟知的,在某些实施方案,合适的辅料包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、甘油单硬脂酸酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。特定的辅料是否适合掺入药物组合物或剂型,取决于本领域众所周知

的各种因素,包括但不限于将所述剂型施用于受试者的方式以及所述剂型中的特定活性成分。若需要,所述组合物或单一单位剂型还可含有少量润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。

[0337] 本发明提供的不含乳糖的组合物可包含本领域公知的辅料,以及在某些实施方案,在美国药典 (USP 36-NF 31S2) 中列出的辅料。通常,不含乳糖的组合物包含药学上相容以及药学上可接受的量的活性成分、粘合剂/填充剂和润滑剂。示例性的不含乳糖的剂型包含活性成分、微晶纤维素、预糊化淀粉、和硬脂酸镁。

[0338] 本发明进一步涵盖包含活性成分的无水药物组合物和剂型,因为水可促进一些化合物降解。譬如,加入水(例如5%)在制药领域被广泛接受,作为模拟长期储存的手段,以便确定诸如保质期、或制剂随时间推移的稳定性等特征。参见例如Jens T.Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 2d. Ed., Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 37980。实际上,水和热会加速一些化合物分解。因此,水对制剂的影响可具有重要意义,因为在制剂制作、处理、包装、储存、运输和使用期间经常会遇到水分和/或湿气。

[0339] 本发明提供的无水药物组合物和剂型可使用无水或低含水量成分以及低湿气或低湿度条件来制备。如果预期在制作、包装和/或储存过程中与水分和/或湿气基本接触,则包含乳糖和至少一种包含伯胺或仲胺的活性成分的药物组合物和剂型可以是无水的。

[0340] 应制备无水药物组合物并进行储存,以保持其无水特性。因此,可使用已知防止暴露于水的材料来包装无水组合物,使得它们可以包含在合适的配方试剂盒中。在某些实施方案,合适的包装包括但不限于,气密密封箔类、塑料类、单位剂量容器类(例如小瓶)、泡罩包装类、和条带包装类。

[0341] 本发明进一步提供了包含降低活性成分分解速率的一种或多种化合物的药物组合物和剂型。此类被称为“稳定剂”的化合物包括但不限于,抗氧化剂类,如抗坏血酸、pH缓冲剂类、或盐缓冲剂类。

[0342] 所述药物组合物和单一单位剂型均可采取溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、缓释制剂等形式。口服制剂可包括标准载体,如药物等级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、纤维素、碳酸镁等。此类组合物和剂型将包含预防或治疗有效量的预防剂或治疗剂,在某些实施方案,其以纯化形式与合适量的载体一起,以提供适宜施用于受试者的形式。所述制剂应适于给药方式。在某个实施方案,所述药物组合物或单一单位剂型是无菌的、并以合适的形式施用于受试者,在某些实施方案,施用于动物受试者如哺乳动物受试者,在某些实施方案,施用于人类受试者。

[0343] 配制药物组合物以与其预期的给药途径相配。在某些实施方案,给药途径包括但不限于,肠胃外给药例如静脉内、皮内、皮下、肌内、皮下、口服、口腔、舌下、吸入、鼻内、透皮、局部/外用、透粘膜、肿瘤内、滑膜内和直肠给药。在具体实施方案中,根据常规程序将组合物配制成适于静脉内、皮下、肌肉内、口服、鼻内或局部/外用对人进行给药的药物组合物。在实施方案中,根据常规程序将药物组合物配制成对人进行皮下给药。典型地,用于静脉内给药的组合物是在无菌等渗水性缓冲液中的溶液。必要时,所述组合物还可包含增溶剂和局部麻醉剂如利多卡因(lignocaine),以缓解注射部位的疼痛。

[0344] 在某些实施方案,剂型包括但不限于:片剂;囊片;胶囊,如软弹性明胶胶囊;扁囊剂;锭剂;含片;分散剂;栓剂;软膏剂;巴布剂(巴布膏);糊剂;粉剂;敷料剂;乳膏剂;膏药;溶液剂;贴剂;气雾剂(例如,鼻腔喷雾剂或吸入器);凝胶剂;适于对受试者口服或粘膜给药

的液体剂型,包括混悬液(例如,水性或非水性液体混悬液,水包油乳液,或油包水液体乳液)、溶液和酞剂;适于对受试者肠胃外给药的液体剂型;和无菌固体(例如,结晶或无定形固体),其可重构以提供适于对受试者肠胃外给药的液体剂型。

[0345] 本发明提供的剂型的组成、形状和类型通常将根据其用途而变化。在某些实施方案,用于病毒性感染的初始治疗的剂型可包含的一种或多种活性成分,其包含比用于维持治疗相同感染的剂型所包含的活性成分更大的量。同理,与用于治疗相同疾病或病症的口服剂型相比,肠胃外剂型可含有较少量的一种或多种其所包含的活性成分。本发明所包含的具体剂型的这些和其他形式会因彼此而异,这对本领域技术人员而言是显而易见的。参见例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日)。

[0346] 通常,组合物的成分以单位剂型单独提供或混合在一起提供,在某些实施方案,作为干冻干粉或无水浓缩物密封在指示活性剂的量剂的气密密封容器如安瓿瓶或小袋中。在通过输注施用所述组合物的情况下,可采用含有无菌药物级水或盐水的输液瓶来分配所述组合物。在通过注射施用所述组合物的情况下,可提供用于注射的无菌水或盐水的安瓿瓶,使得可以在给药之前将所述成分混合。

[0347] 典型的剂型包含本发明提供的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物或水合物,每天在约0.1mg至约1000mg的范围内,作为单次一天一次的剂量在早上进行给药或全天进食时分次进行给药。具体的剂型可具有约0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、1.0、2.0、2.5、5.0、10.0、15.0、20.0、25.0、50.0、100、200、250、500或1000mg的活性化合物。

[0348] 口服剂型

[0349] 适于口服给药的药物组合物可作为离散剂型存在,例如但不限于,片剂(如咀嚼片)、囊片、胶囊、和液体(如调味糖浆)。此类剂型包含预定量的活性成分,并且可通过本领域技术人员熟知的制药方法来制备。一般参见Remington: The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日)。

[0350] 在某些实施方案,所述口服剂型为固体并在无水条件下用无水成分制备得到,如本发明详细描述。然而,本发明提供的组合物的范围可延伸至无水的、固体口服剂型之外。如此,本发明还记载了其他形式。

[0351] 根据常规药物配混技术,通过将所述活性成分与至少一种辅料充分混合来制备典型的口服剂型。辅料可采取各种形式,这取决于给药所需的制剂形式。在某些实施方案,适于口服液体或气雾剂剂型的辅料包括但不限于,水、乙二醇类、油类、醇类、调味剂类、防腐剂类、和着色剂类。在某些实施方案,适用于固体口服剂型(例如,粉剂、片剂、胶囊和囊片)的辅料包括但不限于,淀粉类、糖类、微晶纤维素、稀释剂类、成粒剂类、润滑剂类、粘合剂类、和崩解剂类。

[0352] 由于其易于给药,片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式,在此情况下使用固体辅料。若需要,片剂可通过标准的含水或无水技术进行包衣。此剂型可通过任何药学方法制备得到。通常,药物组合物和剂型通过将所述活性成分与液体载体、细碎的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后如果必要,可将所述产品成形为所需的形式进行制备。

[0353] 在某些实施方案,片剂可通过压制或模制来制备。压制片剂可通过在合适的机器中压制自由流动形式如粉状或颗粒状的所述活性成分,任选地与辅料进行混合来制备。模

制片剂可通过在合适的机器中模制使用惰性液体稀释剂润湿的粉状化合物的混合物来制备。

[0354] 在某些实施方案,可用于口服剂型的辅料包括但不限于,粘合剂类、填充剂类、崩解剂类、和润滑剂类。适用于药物组合物和剂型的粘合剂包括但不限于,玉米淀粉,马铃薯淀粉或其他淀粉,明胶,天然以及合成树胶如阿拉伯树胶,藻酸钠,海藻酸,其他藻酸盐类,粉状黄芪胶,瓜尔豆胶,纤维素及其衍生物(例如,乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠),聚乙烯吡咯烷酮,甲基纤维素,预糊化淀粉,羟丙基甲基纤维素(例如,编号为2208、2906、2910),微晶纤维素,和其混合物。

[0355] 在某些实施方案,适用于本发明公开的药物组合物和剂型的填充剂包括但不限于,滑石粉,碳酸钙(如颗粒或粉体),微晶纤维素,粉状纤维素,葡萄糖结合剂类,高岭土,甘露醇,硅酸,山梨醇,淀粉,预糊化淀粉,和其混合物。药物组合物中的所述粘合剂或填充剂通常以所述药物组合物或剂型的约 50至约99重量%存在。

[0356] 在某些实施方案,合适形式的微晶纤维素包括但不限于,以AVICEL PH 101, AVICEL PH 103 AVICEL RC 581,AVICEL PH 105(可得自FMC公司,美国粘胶部,Avicel销售,Marcus Hook,PA)进行销售的物料,和其混合物。特定的粘合剂是以AVICEL RC 581进行销售的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠的混合物。合适的无水或低水分辅料或添加剂包括AVICEL PH 103<sup>TM</sup>和善达(Starch 1500LM)。

[0357] 在所述组合物中使用崩解剂,以使当暴露于含水环境时片剂崩解。含有过多崩解剂的片剂可能在贮存过程中崩解,而含崩解剂过少的片剂可能不会以所需的速率或在所需条件下崩解。因此,应使用既不太多也不太少而不利地改变所述活性成分释放的足量崩解剂来形成固体口服剂型。所使用的崩解剂的量可根据制剂的类型而变化,并且对于本领域普通技术人员而言容易辨别。典型的药物组合物包含约0.5至约15重量%的崩解剂,具体地为约1至约5重量%的崩解剂。

[0358] 可用于药物组合物和剂型中的崩解剂包括但不限于,琼脂,海藻酸,碳酸钙,微晶纤维素,交联羧甲基纤维素钠,交聚维酮,波拉克林钾,淀粉羟乙酸钠,马铃薯或木薯淀粉,预糊化淀粉,其他淀粉类,粘土类,其他藻胶类,其他纤维素类,树胶类,和其混合物。

[0359] 可用于药物组合物和剂型中的润滑剂包括但不限于,硬脂酸钙,硬脂酸镁,矿物油,轻质矿物油,甘油,山梨糖醇,甘露醇,聚乙二醇,其他二醇类,硬脂酸,月桂醇硫酸钠,滑石粉,氢化植物油(例如,花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油、和大豆油),硬脂酸锌,油酸乙酯,月桂酸乙酯,琼脂,和其混合物。在某些实施方案,其他润滑剂包括syloid 硅胶(AEROSIL 200,由马里兰州、巴尔的摩的WRGrace公司制造),合成二氧化硅的凝结气雾剂/气溶胶(由德克萨斯州、普莱诺的Degussa 公司出售),CAB O SIL(由马萨诸塞州、波士顿的Cabot公司销售的热解二氧化硅产品),和其混合物。若使用,润滑剂的用量通常小于它们所掺入的药物组合物或剂型的约1重量%。

[0360] 延迟释放剂型

[0361] 活性成分如本发明提供的化合物可通过控释方式或通过本领域普通技术人员熟知的递送装置进行给药。在某些实施方案,但不限于,美国专利号:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,

972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500中记载的那些;其各自通过引用其全文并入本发明。在一些实施方案,此类剂型可用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释,其中在一些实施方案,使用羟丙基甲基纤维素、其他聚合物基质类、凝胶类、渗透膜类、渗流系统类、多层包衣类、微粒类、脂质体类、微球体类、或其组合,以提供不同比例的所需释放曲线。本领域普通技术人员已知的合适的控释制剂(包括本发明所述的那些)可容易地选用于本发明提供的活性成分。因此,本发明涵盖适于口服给药的单一单位剂型,例如但不限于,适于控制释放的片剂、胶囊、软胶囊和囊片。

[0362] 所有控释药物制品均具有改善药物治疗/疗法的共同目标,其优于其非对照对应物所达到的目标。合乎理想地,在药物治疗中使用最佳设计的控释制剂的特征在于用最少量的药物在最短时间内来治愈或控制所述病况、疾病或病症。控释制剂的优点包括药物的延长活性、减少的给药频率和提高受试者依从性。此外,可使用控释制剂来影响作用发作时间或其他特征,如药物血液水平,并因此可影响副作用(如不良反应)的发生。

[0363] 大多控释制剂被设计成最初释放可立即产生所需治疗效果的一定量的药物(活性成分),并逐渐且持续地释放其他量的药物,以在很长一段时间内维持此水平的治疗或预防效果。为了在体内维持此恒定的药物水平,所述药物必须从所述剂型中,以取代从身体代谢和排泄掉的药物量的速率,释放出来。可通过各种条件来刺激活性成分的控制释放,所述条件包括但不限于pH值、温度、酶、水、或其他生理条件或化合物。

[0364] 在一些实施方案,所述药物可使用静脉内输注、植入式渗透泵、透皮贴剂、脂质体或其他给药方式进行给药。在一些实施方案,可使用泵(参见Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald et al., Surgery 88:507 (1980); Saudek et al., N. Engl. J. Med. 321:574 (1989))。在另一实施方案,可使用聚合物材料。在又一实施方案,可将控释系统配置在由技术人员确定的受试者的适当位置处,即因此仅需全身剂量的一部分(参见例如Goodson, Medical Applications of Controlled Release, vol. 2, pp. 115-138 (1984))。其他控释系统在Langer的评论中进行了讨论(Science 249:1527-1533 (1990))。可将所述活性成分分散在固体基质中,例如聚甲基丙烯酸甲酯,聚甲基丙烯酸丁酯,增塑或未增塑聚氯乙烯,增塑尼龙,增塑聚对苯二甲酸乙二醇酯,天然橡胶,聚异戊二烯,聚异丁烯,聚丁二烯,聚乙烯,乙烯-醋酸乙烯酯共聚物类,硅橡胶类,聚二甲基硅氧烷类,硅酮碳酸酯共聚物类,亲水性聚合物类如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶类,胶原,交联聚乙烯醇和交联部分水解的聚乙酸乙烯酯,其可被外部聚合物膜例如聚乙烯、聚丙烯包围,乙烯/丙烯共聚物类,乙烯/丙烯酸乙酯共聚物类,乙烯/乙酸乙烯酯共聚物类,硅橡胶类,聚二甲基硅氧烷类,氯丁橡胶,氯化聚乙烯,聚氯乙烯,与乙酸乙烯酯的氯乙烯共聚物,偏二氯乙烯,乙烯和丙烯,离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯,丁基橡胶表氯醇橡胶类,乙烯/乙醇共聚物,乙烯/乙酸乙烯酯/乙醇三元共聚物,和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物,其不溶于体液。然后,所述活性成分在释放速率控制步骤中通过外部聚合物膜进行扩散。此种肠胃外组合物中活性成分的百分比高度取决于其特定性质以及受试者的需求。

[0365] 肠胃外剂型

[0366] 在一些实施方案,本发明提供了肠胃外剂型。肠胃外剂型可通过各种途径施用于受试者,包括但不限于皮下、静脉内(包括推注)、肌肉内和动脉内给药。由于其施用通常绕

过受试者对污染物的天然防御,因此肠胃外剂型通常是无菌的或能够在施用于受试者之前进行灭菌。在一些实施方案,肠胃外剂型包括但不限于,准备用于注射的溶液,准备溶解或悬浮在药学上可接受的媒介物中用于注射的干制品,准备用于注射的混悬液,以及乳液。

[0367] 可用于提供肠胃外剂型的合适载体/媒介物是本领域技术人员所熟知的。在一些实施方案,合适的载体/媒介物包括但不限于:注射用水USP;水媒介物,例如但不限于,氯化钠注射液、林格氏注射液、葡萄糖注射液、葡萄糖和氯化钠注射液、以及乳酸林格氏注射液;水可混溶的媒介物,例如但不限于,乙醇、聚乙二醇、和聚丙二醇;和无水媒介物,例如但不限于,玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、和苯甲酸苄酯。

[0368] 增加本发明公开的一种或多种活性成分的溶解度的化合物也可掺入肠胃外剂型中。

[0369] 透皮、局部&粘膜剂型

[0370] 本发明还提供了透皮、局部和粘膜剂型。透皮、局部和粘膜剂型包括但不限于,眼用溶液剂、喷雾剂、气雾剂、乳膏剂、洗剂、软膏剂、凝胶剂、溶液剂、乳剂、混悬剂或本领域技术人员已知的其他形式。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日);和Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms,4th ed.,Lea&Febiger,Philadelphia (1985)。适于治疗口腔内粘膜组织的剂型可配制成漱口水或口服凝胶。此外,经皮剂型包括“储库型”或“基质型”贴剂,其可施用于皮肤并在特定时间段内穿用以使所需量的活性成分渗透。

[0371] 可用于提供本发明所涵盖的透皮、局部和粘膜剂型的合适的辅料(例如,载体和稀释剂)以及其他材料对于制药领域的技术人员而言是公知的,并取决于给定药物组合物或剂型将应用于的特定组织。考虑到这一事实,典型的辅料包括但不限于,可形成洗剂、酏剂、乳膏剂、乳剂、凝胶剂或软膏剂的水、丙酮、乙醇、乙二醇、丙二醇、丁烷-1,3二醇、肉豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、矿物油、和其混合物,它们均是无毒的且是药学上可接受的。若需要,也可将保湿剂或湿润剂加至药物组合物和剂型中。此类附加成分的实例是本领域公知的。参见例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy;医药出版社(Pharmaceutical Press);22版(2012年9月15日)。

[0372] 根据待治疗的具体组织,可在采用所提供的活性成分治疗之前、组合使用、或治疗之后使用另外的组分。在某些实施方案,渗透促进剂可用于帮助将所述活性成分递送至所述组织中。合适的渗透促进剂包括但不限于:丙酮;各种醇类如乙醇、油烯基和四氢呋喃基;烷基亚砷类如二甲基亚砷;二甲基乙酰胺;二甲基甲酰胺;聚乙二醇;吡咯烷酮类如聚乙烯吡咯烷酮;科利当(Kollidon)等级(聚乙烯吡咯烷酮、聚维酮);尿素;和各种水溶性或不溶性糖酯类如吐温80(聚山梨醇酯80)和司盘60(脱水山梨糖醇单硬脂酸酯)。

[0373] 药物组合物或剂型的pH值、或施用药物组合物或剂型的组织的pH值也可调节,以改善一种或多种活性成分的递送。同理,可调节溶剂载体的极性、其离子强度或张力以改善递送。化合物如硬脂酸盐也可加至药物组合物或剂型中,以有利地改变一种或多种活性成分的亲水性或亲脂性,从而改善递送。就此而言,硬脂酸盐可用作制剂的脂质媒介物,作为乳化剂或表面活性剂,以及作为递送促进剂或渗透促进剂。所述活性成分的不同盐、水合物或溶剂化物可用于进一步调节所得组合物的性质。

[0374] 剂量和单位剂型

[0375] 在人类治疗中,医生将根据预防性或治愈性治疗并根据年龄、体重、感染阶段和对待治疗受试者特异性的其他因素来确定其认为最合适的剂量学。在一些实施方案,成人每天的剂量为约1至约1000 mg,或每天约5至约250mg或每天约10至50mg。在某些实施方案,剂量为每名成人每天约5至约400mg 或每天25至200mg。在某些实施方案,也可考虑每天约50至约500mg的剂量率。

[0376] 在另一方面,本发明提供了通过向有需要的受试者施用有效量的本发明所述化合物或其药学上可接受的盐来治疗受试者与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法。有效治疗疾病/病症或其一种或多种症状的化合物或组合物的量将随病况、疾病或病症的性质和严重程度以及活性成分的施用/给药途径而变化。给药频率和剂量还将根据每位受试者的特异性因素而变化,这取决于给药的特定疗法(例如,治疗剂或预防剂),病症、疾病或病况的严重程度,给药途径,以及受试者的年龄、身体、体重、反应、和既往病史。有效剂量可从体外或动物模型测试系统得到的剂量-响应曲线来推断。

[0377] 在某些实施方案,组合物的示例性剂量包括毫克或微克量的活性化合物/千克受试者或试样重量(例如,约10微克每千克至约50毫克每千克,约100微克每千克至约25毫克每千克,或约100微克每千克至约10毫克每千克)。对于本发明提供的组合物,在某些实施方案,基于所述活性化合物的重量,施用于受试者的剂量为0.140mg/kg至3mg/kg受试者体重。在某些实施方案,施用于受试者的剂量在0.20 mg/kg和2.00mg/kg受试者体重之间,或0.30mg/kg和1.50mg/kg受试者体重之间。

[0378] 在一些实施方案,本发明提供的用于本发明所述病况、疾病或病症的组合物的推荐日剂量范围在每天约0.1mg至约1000mg的范围内,以单次一天一次的剂量进行给药或在一天内分次服用。在某些实施方案,所述日剂量以等分剂量每日两次进行给药。在某些实施方案,所述日剂量范围应为每天约10mg 至约200mg,在其他实施方案,日剂量范围为每天约10mg和约150mg之间,在进一步实施方案,日剂量范围为每天约25mg和约100mg。在一些情况下,可能有必要使用本发明公开的范围之外的活性成分的剂量,这对于本领域普通技术人员而言是显而易见的。此外,应注意临床医师或治疗医师将知道如何以及何时中断、调整或终止与受试者反应相关的治疗。

[0379] 正如本领域普通技术人员将容易知晓的,不同的治疗有效量可适用于不同的病况、疾病或病症。同理,足以预防、控制、治疗或改善此类疾病/病症但不足以引起或足以减轻与本发明提供的组合物相关的不良反应的量也包括在本发明所述的剂量和剂量频率计划表中。此外,当施用于受试者多剂量的本发明提供的组合物时,并非所有剂量均需相同。在某些实施方案,施用于受试者的剂量可增加以改善所述组合物的预防或治疗效果,或者其剂量可降低以减少特定受试者经历的一种或多种副作用。

[0380] 在某些实施方案,基于所述活性化合物的重量,用于预防、治疗、控制或改善受试者的病况、疾病、病症、或其一种或多种症状而施用的本发明提供的组合物的日剂量为约1mg/kg,约5mg/kg,约10 mg/kg,约15mg/kg,约20mg/kg,约25mg/kg,约30mg/kg,约35mg/kg,约40mg/kg,约45mg/kg,约50mg/kg,约60mg/kg,约70mg/kg,约80mg/kg,约90mg/kg,约100mg/kg,约125mg/kg,约150 mg/kg,约175mg/kg,约200mg/kg,约225mg/kg,约250mg/kg,约275mg/kg,约300mg/kg,约325mg/kg,约350mg/kg,约375mg/kg,约400mg/kg,约425mg/kg,约450mg/kg,约475mg/kg,约500mg/kg,或约600mg/kg。在某些实施方案,基于所述活性化合

物的重量,用于预防、治疗、控制或改善受试者的病况、疾病、病症、或其一种或多种症状而施用的本发明提供的组合物的日剂量是在(包括)约1-10mg/kg 之间,约10mg/kg,约25-50mg/kg之间,50-100mg/kg之间,约50-150mg/kg之间,约100-150mg/kg之间,约100-200mg/kg之间,150-200mg/kg之间,150-250mg/kg之间,约250-300mg/kg之间,约300-350 mg/kg之间,约300-400mg/kg之间,约200-400mg/kg之间,约100-300mg/kg之间,或约400-500mg/kg之间。

[0381] 在某些实施方案,基于所述活性化合物的重量,用于预防、治疗、控制或改善受试者的病况、疾病、病症、或其一种或多种症状而施用的本发明提供的组合物的每日两次剂量为约1mg/kg,约5mg/kg,约10mg/kg,约15mg/kg,约20mg/kg,约25mg/kg,约30mg/kg,约35mg/kg,约40mg/kg,约45mg/kg,约50mg/kg,约60mg/kg,约70mg/kg,约80mg/kg,约90mg/kg,约100mg/kg,约125mg/kg,约150 mg/kg,约175mg/kg,约200mg/kg,约225mg/kg,约250mg/kg,约275mg/kg,或约300mg/kg。在某些实施方案,基于所述活性化合物的重量,用于预防、治疗、控制或改善受试者的病况、疾病、病症、或其一种或多种症状而施用的本发明提供的组合物的每日两次剂量是在(包括)约1-10mg/kg之间,约10 mg/kg,约25-50mg/kg之间,约50-100mg/kg之间,约50-150mg/kg之间,约100-150mg/kg之间,约100-200 mg/kg之间,约150-200mg/kg之间,或约150-250mg/kg之间。

[0382] 在某些实施方案,可重复施用相同的组合物,和所述施用可分开以至少1天、2天、3天、5 天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。在其他实施方案,可重复施用相同的预防剂或治疗剂,和所述施用可分开以至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。

[0383] 在某些方面,本发明提供的单位剂量包含适于给药形式的化合物或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。此类形式在本发明中将详细描述。在某些实施方案,所述单位剂量包含1至1000mg、5至250mg或10至50mg活性成分。在具体实施方案中,所述单位剂量包含约1、5、10、25、50、100、125、250、500或1000mg活性成分。此类单位剂量可根据本领域技术人员熟知的技术来制备。

[0384] 在某些实施方案,本发明提供了用于组合/联合治疗的第二药物的剂量。在某些实施方案,低于已经或当前正用于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的剂量的剂量可用于本发明提供的联合治疗中。可从本领域技术人员的知识中得到第二药物的推荐剂量。对于批准用于临床使用的那些第二药物,其推荐的剂量记载在,例如,Hardman et al.,eds.,1996,Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics 9<sup>th</sup>Ed,Mc-Graw-Hill,New York;Physician's Desk Reference (PDR) 57<sup>th</sup> Ed.,2003,Medical Economics Co.,Inc.,Montvale,NJ中;其通过引用其全文并入本发明。

[0385] 在不同实施方案中,相隔少于5分钟,相隔少于30分钟,相隔1小时,相隔约1小时,相隔约1小时至约2小时,相隔约2小时至约3小时,相隔约3小时至约4小时,相隔约4小时至约5小时,相隔约5小时至约6小时,相隔约6小时至约7小时,相隔约7小时至约8小时,相隔约8小时至约9小时,相隔约9小时至约10小时,相隔约10小时至约11小时,相隔约11小时至约12小时,相隔约12小时至18小时,相隔18小时至24小时,相隔24小时至36小时,相隔36小时至48小时,相隔48小时至 52小时,相隔52小时至60小时,相隔60小时至72小时,相隔72小时至84小时,相隔84小时至96小时或相隔96小时至120小时施用所述治疗/疗法(例如,本发明

提供的化合物和所述第二药物)。在不同实施方案中,所述治疗进行施用相隔不超过24小时或相隔不超过48小时。在某些实施方案,两次或多次治疗在同一患者就诊期间进行施用。在其他实施方案,同时施用本发明提供的化合物和所述第二药物。

[0386] 在其他实施方案,本发明提供的化合物和所述第二药物以相隔约2至4天,相隔约4至6天,相隔约1周,相隔约1至2周,或相隔多于2周进行施用。

[0387] 在某些实施方案,可重复施用相同的药物,和所述施用可分开以至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。在其他实施方案,可重复施用相同的药物,和所述施用可分开以至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月、或6个月进行。

[0388] 在某些实施方案,将本发明提供的化合物和第二药物,在一些实施方案,在哺乳动物例如人中以一定顺序并在一段时间间隔内施用于患者,使得本发明提供的化合物可与其他药物一同起作用,以提供比其他施用药物的益处更大的益处。在某些实施方案,所述第二活性剂可同时或以不同时间点的任何顺序依次给药;然而,如果并非同时给药,则应及时足够接近地给药以提供所需的治疗或预防效果。在某些实施方案,本发明提供的化合物和所述第二活性剂在重叠的时间发挥其作用。每种第二活性剂均可以任何合适的形式和通过任何合适的途径分开进行给药。在其他实施方案,本发明提供的化合物在施用所述第二活性剂之前、同时、或之后进行给药。

[0389] 在某些实施方案,将本发明提供的化合物和所述第二药物循环施用于患者。循环治疗包括在一段时间内施用第一药物(例如第一预防剂或治疗剂),接着在一段时间内施用第二药物和/或第三药物(例如,第二和/或第三预防剂或治疗剂),并重复此种序贯给药。循环治疗/疗法可减少对一种或多种治疗的耐药性发展,避免或减少其中一种治疗的副作用,和/或改善治疗的功效。

[0390] 在某些实施方案,本发明提供的化合物和所述第二活性剂以小于约3周,约每两周一次,约每10天一次或约每周一次的周期进行给药。一个周期可包括通过在每个循环约90分钟,每个循环约1个小时,每个循环约45分钟,通过输注来施用本发明提供的化合物和所述第二药物。每个周期可包括至少1周的休息,至少2周的休息,至少3周的休息。给药的周期次数为约1至约12个周期,更典型地约2至约10个周期,和更典型地约2至约8个周期。

[0391] 在其他实施方案,治疗疗程同时对患者进行施用,即单次剂量的所述第二药物在一段时间间隔内单独施用,使得本发明提供的化合物可与所述第二活性剂一同起作用。在某些实施方案,可将每周施用一次的一种组分与可每两周施用一次或每三周施用一次的其他组分进行联合给药。换言之,即使所述治疗不同时进行或在同一天内进行,给药方案也会同时进行。

[0392] 所述第二药物可与本发明提供的化合物累加或协同起作用。在某些实施方案,本发明提供的化合物可与同一药物组合物中的一种或多种第二药物同时施用。在另一实施方案,本发明提供的化合物与不同的药物组合物中的一种或多种第二药物同时施用。在又一实施方案,本发明提供的化合物在施用第二药物之前或之后进行施用。还考虑通过相同或不同给药途径,例如,口服和肠胃外给药,施用本发明提供的化合物和第二药物。在某些实施方案,当本发明提供的化合物与可能产生不利副作用(包括但不限于毒性)的第二药物同时施用时,所述第二活性药物可有利地以低于不利副作用引发阈值的剂量进行施用。

### [0393] 试剂盒

[0394] 本发明还提供了用于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法的试剂盒。所述试剂盒可包括本发明提供的化合物或组合物、第二药物或组合物、以及向医护人员提供关于用于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的信息的说明书。说明书可以打印形式或以电子介质(如软盘、CD或DVD)的形式提供,也可以获得此类说明的网站地址的形式提供。本发明提供的化合物或组合物的单位剂量、或第二药物或组合物的单位剂量可包括此剂量,使得当施用于受试者时,所述化合物或组合物的治疗或预防有效血浆水平可在受试者中维持至少1天。在一些实施方案,化合物或组合物可作为无菌水性药物组合物或干粉(例如,冻干)组合物被包含在内。

[0395] 在一些实施方案,可提供合适的包装。本发明使用的“包装”包括固体基质或通常用于体系中的固体基质或材料,并能够将本发明提供的化合物和/或适合施用于受试者的第二药物保持在固定范围内。此类材料包括玻璃和塑料(例如,聚乙烯、聚丙烯和聚碳酸酯)瓶、小瓶、纸、塑料、和塑料箱叠层包络等。若采用电子束灭菌技术,所述包装应具有足够低的密度以允许对内容物进行灭菌。

### [0396] 使用方法

[0397] 本发明提供了用于治疗受试者与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法,其包含使所述受试者与治疗有效量的本发明公开的化合物接触,譬如,与式(I)-(Ij)、(Ia-1)-(Ij-1)、实施方案A和实施方案B所示化合物,包括其单一对映异构体、对映异构体对的混合物、单独的非对映异构体、非对映异构体的混合物、单独的立体异构体、立体异构体的混合物、单独的几何异构体、几何异构体的混合物、或其互变异构形式;或其药学上可接受的盐、溶剂化物、前药、磷酸盐、或活性代谢物接触。

[0398] 在某些实施方案,本发明提供了用于治疗受试者与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法。在某些实施方案,所述方法包括向有需要的受试者施用有效治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的量的化合物与第二药物进行联合给药的步骤。所述化合物可以是本发明所述的任一化合物,和所述第二药物可以是本领域或本发明中所述的任一第二药物。在某些实施方案,所述化合物为药物组合物或剂型的形式,如本发明其他方面所述。

[0399] 可采用根据本发明所述的任何通式化合物,包括实施方案A和实施方案B的化合物治疗的疾病包括代谢综合征,高血压,2型糖尿病,血脂异常,肥胖症,胰腺B细胞功能障碍,动脉粥样硬化,细胞增殖性疾病,减轻体重,增加产热(例如,在减轻体重期间不减少瘦体重),代谢类疾病,高脂血症,脂蛋白相关疾病,混合型高脂血症(胆固醇和甘油三酯升高),弗雷德里克森(Frederickson) IIb型,家族性混合型高脂血症(遗传性混合型高脂血症),家族性高甘油三酯血症,弗雷德里克森(Frederickson) IV型,高脂蛋白血症V型,混合型高脂血症,获得性高脂血症,脂肪肝,非酒精性脂肪性肝炎,中性脂质贮积病,Chanarin-Dorfman综合征,组织炎症如皮肤银屑病(与代谢综合征相关),冠状动脉疾病(动脉粥样硬化),心肌梗死后管理,外周血管疾病,脑血管疾病-血栓形成,II型糖尿病,糖尿病性肾病,癌症,肝细胞癌-不适合手术或局部区域疗法,多形性胶质母细胞瘤,前列腺癌,乳腺癌,绝经后乳腺癌,胰腺癌,卵巢癌,和B细胞淋巴瘤。

[0400] 可采用根据本发明所述的任何通式化合物,包括实施方案A和实施方案B的化合物

治疗的疾病包括高脂血症,脂蛋白相关疾病,混合型高脂血症(胆固醇和甘油三酯升高),弗雷德里克森(Frederickson) IIb型,家族性混合型高脂血症(遗传性混合型高脂血症),家族性高甘油三酯血症,弗雷德里克森(Frederickson) IV型,高脂蛋白血症V型,混合型高脂血症,获得性高脂血症,脂肪肝病,非酒精性脂肪性肝炎,中性脂质贮积病,Chanarin-Dorfman综合征,组织炎症如皮肤银屑病(与代谢综合征相关),冠状动脉疾病(动脉粥样硬化),心肌梗死后管理,外周血管疾病,脑血管疾病-血栓形成,II型糖尿病,糖尿病性肾病,癌症,肝细胞癌-不适合手术或局部区域疗法,多形性胶质母细胞瘤,前列腺癌,乳腺癌,绝经后乳腺癌,胰腺癌,卵巢癌,和B细胞淋巴瘤。

[0401] 可采用根据本发明所述的任何通式化合物,包括实施方案A和实施方案B的化合物治疗的其他癌症包括选自由肺癌,消化道和胃肠道癌,胃肠道间质瘤,胃肠道类癌,结肠癌,直肠癌,肛门癌,胆管癌,小肠癌,胃癌,食道癌,胆囊癌,肝癌、胰腺癌、阑尾癌,乳腺癌、卵巢癌、肾癌,中枢神经系统癌症,皮肤癌,淋巴瘤,绒毛膜癌,头颈癌,成骨肉瘤,和血癌组成的组的癌症。

[0402] 测定方法

[0403] 根据本领域技术人员已知的任何测定方法,可测定化合物在治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症中的功效。示例性测定方法提供在本发明其他方面。

[0404] 第二治疗剂

[0405] 在某些实施方案,本发明提供的化合物和组合物可用于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的方法中,其包括进一步施用第二药物。所述第二药物可以是本领域技术人员已知的任何药物,其对于治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症有效,包括目前由美国食品和药品监督管理局批准的那些药物,或美国以外的其他国家类似机构批准的那些药物。

[0406] 在一些实施方案,所述疾病是癌症,和所述第二药物是癌症治疗药物。在一些实施方案,所述疾病是癌症,和所述第二药物是化学治疗剂。在一些实施方案,所述化学治疗剂选自烷化剂(例如,环磷酰胺、氮芥、苯丁酸氮芥、美法仑、达卡巴嗪(DTIC)、亚硝基脲、替莫唑胺(口服达卡巴嗪);蒽环霉素(例如,柔红霉素、多柔比星、脂质体多柔比星、表柔比星、伊达比星、米托蒽醌、和戊柔比星);细胞骨架破坏剂(紫杉烷,例如,紫杉醇、白蛋白结合的紫杉醇和多西紫杉醇);埃博霉素;组蛋白去乙酰化酶抑制剂(例如,伏立诺他和罗米地辛);拓扑异构酶I抑制剂(例如,伊立替康和拓扑替康);拓扑异构酶II抑制剂(例如,依托泊苷、替尼泊苷和tafluposide);激酶抑制剂(例如,索拉非尼、考比替尼(cobimetinib)、卡博替尼(cabozantinib)、拉帕替尼、硼替佐米、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、威罗菲尼(vemurafenib)和维莫德吉(vismodegib));核苷酸类似物和前体类似物(例如,阿扎胞苷、硫唑嘌呤、卡培他滨、阿糖胞苷、去氧氟尿苷、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、巯嘌呤、甲氨蝶呤和硫鸟嘌呤);肽抗生素(例如,博来霉素和放线菌素);铂剂(例如,卡铂、顺铂和奥沙利铂);类维生素A(例如,维甲酸、阿利维A酸和贝沙罗汀);长春花生物碱类或衍生物(例如,卡培他滨、长春碱、长春新碱、长春地辛和长春瑞滨);艾日布林;伊沙匹隆;放射疗法;贝伐单抗;奥拉帕尼;芳香酶抑制剂(例如,来曲唑、阿那曲唑和依西美坦);利妥昔单抗;替伊莫单抗;强的松;和恩杂鲁胺。

[0407] 在一些实施方案,所述疾病是癌症,和所述第二药物是激酶抑制剂,譬如,索拉非

尼、考比替尼(cobimetinib)、卡博替尼(cabozantinib)、拉帕替尼、硼替佐米、厄洛替尼、吉非替尼、伊马替尼、威罗菲尼(vemurafenib)和维莫德吉(vismodegib)。在一些实施方案,所述疾病是癌症,和所述第二药物是激酶抑制剂,例如索拉非尼或厄洛替尼。

[0408] 在一些实施方案,所述疾病是乳腺癌(例如绝经后乳腺癌),第二药物是放射疗法、多西紫杉醇、紫杉醇、铂剂(顺铂、卡铂)、长春瑞滨、卡培他滨、脂质体多柔比星、吉西他滨、米托蒽醌、伊沙匹隆、白蛋白结合紫杉醇、艾日布林、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、ado-曲妥珠单抗、拉帕替尼、贝伐单抗、奥拉帕尼、放射、芳香酶抑制剂(例如,来曲唑、阿那曲唑和依西美坦)、或他莫昔芬。

[0409] 在一些实施方案,所述疾病是肝癌(例如,肝细胞癌,不适于手术或局部区域疗法的肝细胞癌),和所述第二药物是索拉非尼。

[0410] 在一些实施方案,所述疾病是前列腺癌,和所述第二药物是放射疗法、阿比特龙或恩杂鲁胺。

[0411] 在一些实施方案,所述疾病是胰腺癌,和所述第二药物是放射疗法。

[0412] 在一些实施方案,所述疾病是卵巢癌,和所述第二药物是贝伐单抗、奥拉帕尼、放射疗法、芳香酶抑制剂(例如,来曲唑、阿那曲唑和依西美坦)、或他莫昔芬。

[0413] 在一些实施方案,所述疾病是B细胞淋巴瘤,和所述第二药物是利妥昔单抗、放射疗法、替伊莫单抗、环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、或强的松。

[0414] 在某些实施方案,本发明提供的化合物与一种第二药物组合/联合给药。在进一步的实施方案,本发明提供的化合物与两种第二药物组合/联合给药。在更进一步的实施方案,本发明提供的化合物与两种或更多种第二药物组合/联合给药。

[0415] 本发明使用的术语“联合/组合”包括使用多于一种疗法/治疗(例如,一种或多种预防剂和/或治疗剂)。术语“联合/组合”的使用不限制将治疗/疗法(例如,预防剂和/或治疗剂)施用于患有疾病的受试者的顺序。可在(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之前)之前向患有疾病的受试者施用第一疗法/治疗(例如,如本发明所述化合物的预防剂或治疗剂),伴随或随后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之后)施用第二疗法/治疗(例如,预防剂或治疗剂)。

[0416] 本发明使用的术语“协同”包括本发明提供的化合物与已经或当前正在用于预防、控制或治疗疾病/病症的另一疗法/治疗(例如,预防剂或治疗剂)的组合/联合,其比所述疗法/治疗的加性效应更有效。治疗组合/联合(例如,预防剂或治疗剂的组合/联合)的协同作用允许使用较低剂量的一种或多种疗法/治疗和/或较不频繁地向患有疾病的受试者施用所述疗法/治疗。利用较低剂量治疗/疗法(例如,预防剂或治疗剂)和/或较不频繁施用所述疗法/治疗的能力降低了与向所述受试者施用所述疗法/治疗相关的毒性,而不降低所述疗法/治疗在预防或治疗疾病中的功效。此外,协同作用可导致药物在预防或治疗病症中的功效改善。最后,治疗/疗法的组合/联合(例如,预防剂或治疗剂的组合/联合)的协同作用可避免或减少与单独使用任一治疗/疗法相关的副作用或不良反应。

[0417] 本发明提供的活性化合物可与另一治疗剂,特别是同有效治疗与所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的药物组合/联合或交替施用。在联合治疗中,两种或更

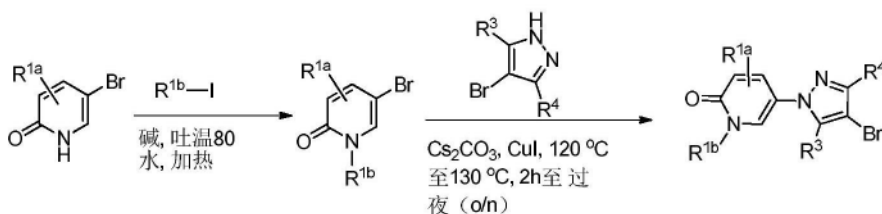
多种药物的有效剂量可一起施用,而在交替或序贯步骤治疗中,每种药物的有效剂量可连续或序贯施用。给予的剂量将取决于药物的吸收、失活和排泄速率以及本领域技术人员已知的其他因素。值得注意的是,剂量值也将随着与待治疗的所述SREBP通路异常激活相关的病况、疾病或病症的严重程度而变化。应进一步理解,对于任何特定受试者,应根据个体需要以及实施或监督所述组合物给药人员的专业判断,随时间调整具体的剂量方案和时间表。

#### [0418] 化合物的制备

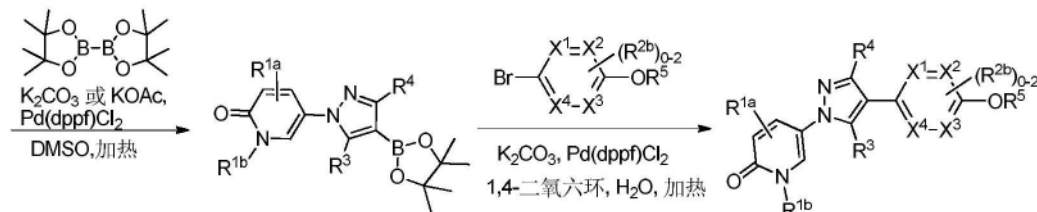
[0419] 本发明提供的化合物可通过本领域技术人员显而易见的任何方法进行制备、分离或得到。本发明提供的化合物可根据下面提供的示例性制备方案制备得到。在示例性制备方案中未提供的反应条件、步骤和反应物对于本领域技术人员而言均是显而易见的并且是已知的。

[0420] 示例性制备方案中未提供的其他步骤和试剂对于本领域技术人员而言是已知的。示例性制备方法在本发明实施例中进行了详细描述。

#### [0421] 一般方案1

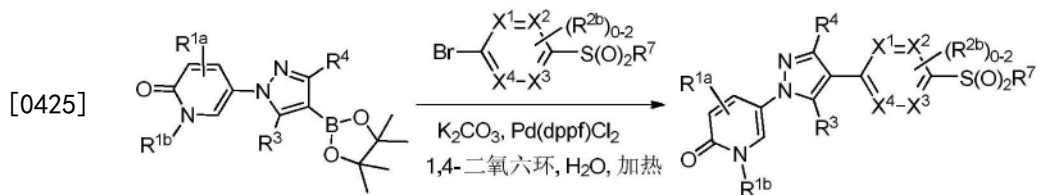


#### [0422]



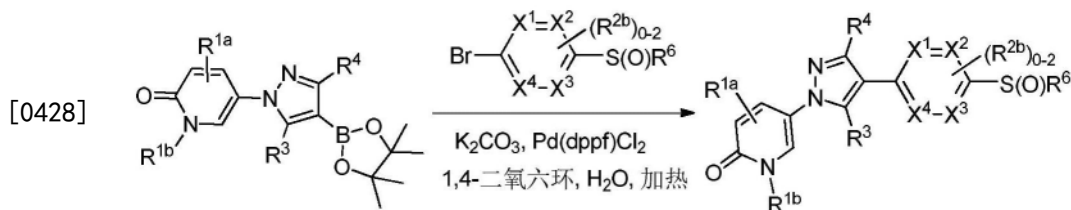
[0423] 一般方案1描述了式(I)所示化合物的制备,其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义。

#### [0424] 一般方案2



[0426] 一般方案2描述了式(I)所示化合物的制备,其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)_2R^7$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义。

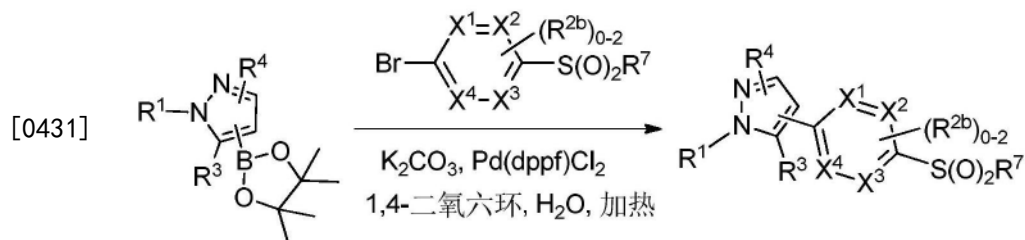
#### [0427] 一般方案3



#### [0428]

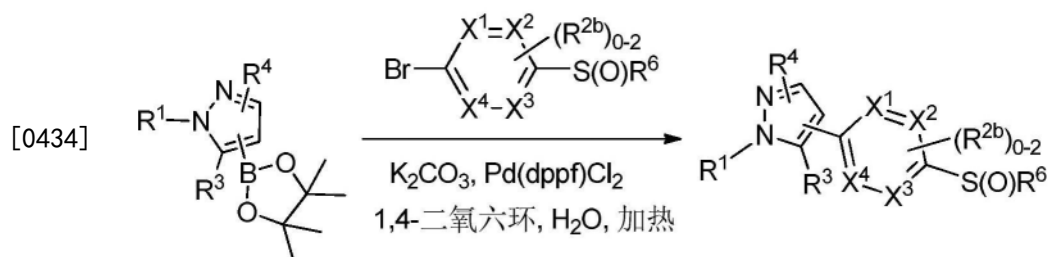
[0429] 一般方案3描述了式(I)所示化合物的制备,其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)R^6$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义。

[0430] 一般方案4



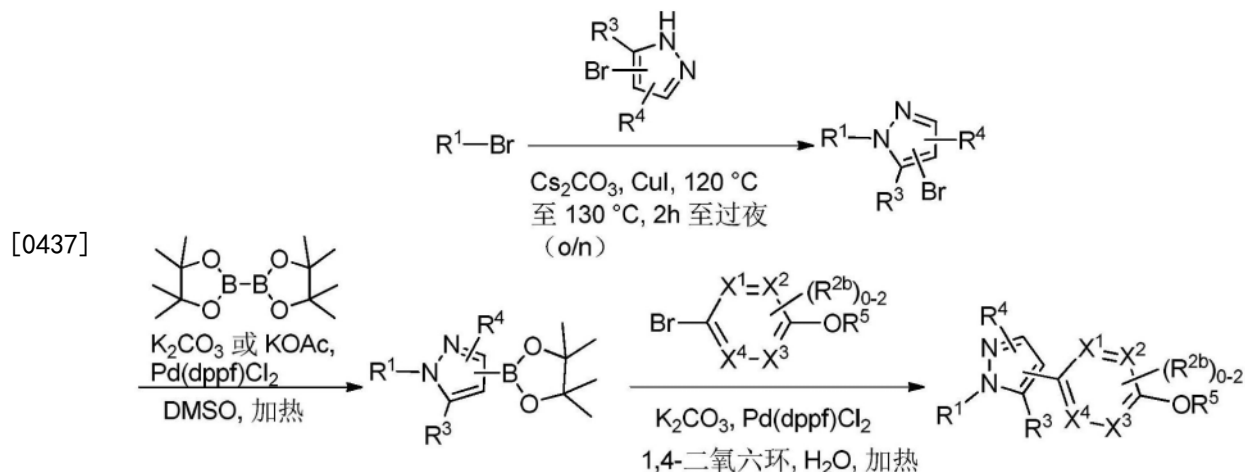
[0432] 一般方案4描述了式(I)所示化合物的制备,其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)_2R^7$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义。

[0433] 一般方案5



[0435] 一般方案5描述了式(I)所示化合物的制备,其中 $R^{2a}$ 是 $-S(O)R^6$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义。

[0436] 一般方案6



[0438] 一般方案6描述了式(I)所示化合物的制备,其中 $R^{2a}$ 是 $-OR^5$ ;和所有其他基团均具有本发明概述中所述定义或具有本发明所述的任一实施方案中所述定义。

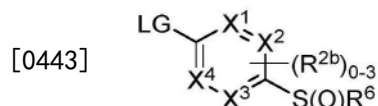
[0439] 实施例

[0440] 在本发明这些方法、合成方案和实施例中使用的符号和惯例,不管是否具体定义了特定缩写,均与当代科学文献例如美国化学学会杂志(the Journal of the American Chemical Society)或生物化学杂志(the Journal of Biological Chemistry)中使用的那些一致。具体而言,但不作为限制,以下缩写可用于实施例和整个说明书中:g(克);mg(毫克);mL(毫升); $\mu$ L(微升);mM(毫摩尔); $\mu$ M(微摩尔);Hz(赫兹);MHz(兆赫兹);mmol(毫摩

尔);hr或hrs(小时);min(分钟);MS(质谱);ESI(电喷雾电离);HPLC(高压液相色谱); $\text{CDCl}_3$ (氘代氯仿);DMA(二甲基乙酰胺);DMF(二甲基甲酰胺);DCM(二氯甲烷);DMSO(二甲基亚砜); $\text{DMSO-d}_6$ (氘代二甲基亚砜);dppf(1,1'-双(二苯基膦)二茂铁);和EtOAc或EA(乙酸乙酯)。

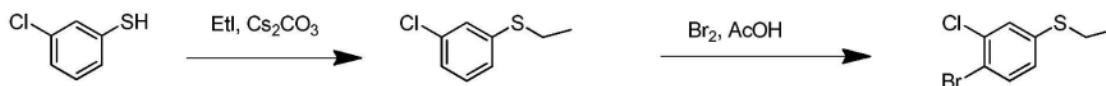
[0441] 对于所有以下实施例,可使用本领域技术人员已知的标准后处理和纯化方法。除非另有说明,所有温度均以 $^{\circ}\text{C}$ (摄氏度)表示。除非另有说明,否则所有反应均在室温下进行。本发明所示的合成方法旨在通过使用具体实例来举例说明可应用的化学,但不表示本发明的范围。

[0442] 式(a)所示的中间体:

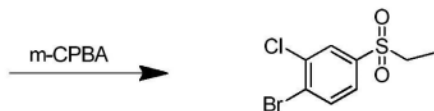


[0444] 其中LG是离去基团,例如卤素(溴),和其中所有其他基团具有本发明所述的任何方面或本发明所述的任何实施方案中所述定义,可使用下文中间体A所述的程序制得,其中式(a)所示中间体是在完全氧化(例如,用间氯过氧苯甲酸(m-CPBA)将-S(O)-氧化为-S(O)<sub>2</sub>-)之前制备和/或分离得到。

[0445] 中间体A:1-溴-2-氯-4-(乙基磺酰基)苯是通过以下合成方案制备得到。



[0446]



[0447] 步骤1:(3-氯苯基)(乙基)硫烷

[0448] 向微波小瓶中加入3-氯苯硫酚(1.130g,7.8mmol)、碳酸钾(3.240g,23.4mmol)、DMF(15mL)和碘乙烷(0.63mL,7.8mmol),反应体系在室温下搅拌反应过夜。所得反应混合物用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3X 50mL)萃取。将溶剂蒸发至干,所得残余物无需纯化即可用于下一步反应(1.4g,100%)。

[0449] 步骤2:(4-溴-3-氯苯基)(乙基)硫烷

[0450] 在 $0^{\circ}\text{C}$ 下,向圆底烧瓶中加入(3-氯苯基)(乙基)硫烷(1.400g,8.1mmol,1.0当量)、乙酸(10.000 mL,174.8mmol)和溴(0.418mL,8.1mmol)。然后将混合物温热至室温并搅拌过夜。将反应混合物倒入乙酸乙酯中,用水洗两次。所得有机层用盐水洗,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(40g二氧化硅,0-50%乙酸乙酯的己烷溶液,化合物以5%乙酸乙酯洗脱)纯化,得到产物为无色液体(0.87g,42%)。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz, $\text{CDCl}_3$ ): $\delta$  7.48(d, $J=8.1\text{Hz}$ ,1H),7.37(d, $J=2.7\text{Hz}$ ,1H),7.04(dd, $J=9.9$ 和 $2.4\text{Hz}$ ,1H),2.94(q, $J=7.5\text{Hz}$ ,2H),1.32(t, $J=6.6\text{Hz}$ ,3H)。

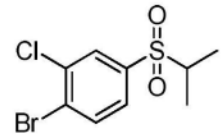
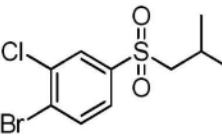
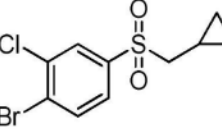
[0451] 步骤3:1-溴-2-氯-4-(乙基磺酰基)苯

[0452] 向(4-溴-3-氯苯基)(乙基)硫烷(0.870g,3.5mmol)的DCM(8mL)溶液中加入70.0%间氯过氧苯甲酸(2.131g,8.6mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。滤出固体,浓缩滤液,

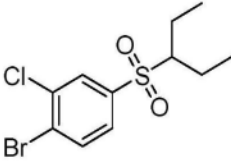
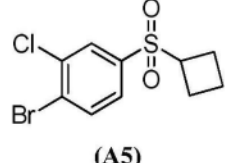
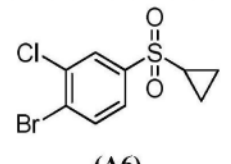
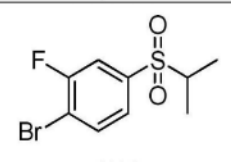
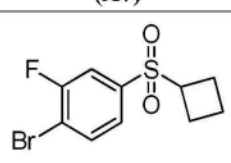
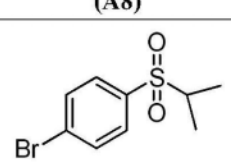
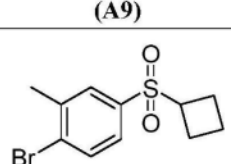
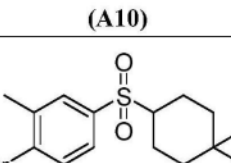
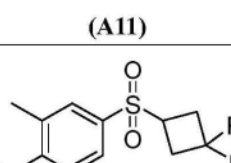
得到产物为白色固体,其无需进一步纯化即可使用(1.2g,87%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz,CDCl<sub>3</sub>): $\delta$  7.98 (d,  $J$ =2.1Hz, 1H), 7.84 (d,  $J$ =8.5Hz, 1H), 7.64 (dd,  $J$ =8.5, 2.1Hz, 1H), 3.14 (q,  $J$ =7.5Hz, 2H), 1.31 (t,  $J$ =7.5Hz, 3H)。

[0453] 下列中间体可使用市售的起始物料或使用本领域普通技术人员已知的方法容易获得的起始物料,根据上文针对中间体A所述的一般程序制备得到。

[0454]

| 中间体                                                                                            | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>(A1)</p>  | $\delta$ 7.98 (d, $J$ =2.1Hz, 1H), 7.87 (d, $J$ =8.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, $J$ =8.5, 2.1Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 1.33 (d, $J$ =6.3 Hz, 6H)。                                       |
|  <p>(A2)</p>  | $\delta$ 7.99 (d, $J$ =1.8Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ =8.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J$ =8.5, 2.1Hz, 1H), 3.00 (d, $J$ =6.3 Hz, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 1.00 (d, $J$ =7.2 Hz, 6H)。            |
|  <p>(A3)</p> | $\delta$ 8.02 (d, $J$ =1.8 Hz, 1H), 7.84 (d, $J$ =8.1 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J$ =8.5, 2.1Hz, 1H), 3.05 (d, $J$ =6.9 Hz, 2H), 1.019 (bs, 1H), 0.64 - 0.60 (m, 2H), 0.20 - 0.16 (m, 2H)。 |

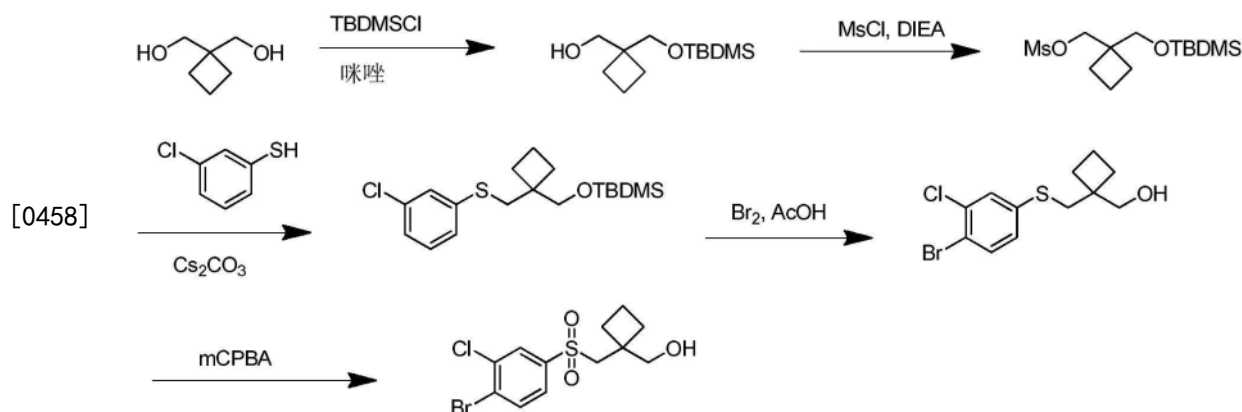
[0455]

| 中间体                                                                                          | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>(A4)    | $\delta$ 7.98-7.80 (m, 2H), 7.59 (bs, 1H), 2.81 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 4H), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H)。                                                        |
| <br>(A5)    | $\delta$ 7.95 - 7.59 (m, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 2.61 - 2.54 (m, 2H), 2.25 - 2.20 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H)。                                                  |
| <br>(A6)    | $\delta$ 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。   |
| <br>(A7)    | $\delta$ 7.98 - 7.80 (m, 2H), 7.53-7.4 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 1.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 6H)。                                                                   |
| <br>(A8)   | $\delta$ 7.79 - 7.52 (m, 3H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.28 - 1.95 (m, 4H)。                                                                       |
| <br>(A9)  | $\delta$ 7.73-7.72 (m, 4H), 3.19-3.12 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)。                                                                                       |
| <br>(A10) | $\delta$ 7.73 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 2.1$ , 1H), 3.82 - 3.77 (m, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.22 - 2.18 (m, 2H), 2.05 - 1.97 (m, 2H)。 |
| <br>(A11) | $\delta$ 7.59 - 7.41 (m, 3H), 3.00 - 2.92 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.27 - 1.63 (m, 8H)。                                                                            |
| <br>(A12) | $\delta$ 7.72 - 7.54 (m, 3H), 3.67 - 3.55 (m, 1H), 3.20 - 2.73 (m, 4H), 2.51 (s, 3H)。                                                                            |

[0456]

| 中间体   | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) |
|-------|----------------------------------------------|
| (A12) |                                              |

[0457] 中间体A13: (1-((4-溴-3-氯苯基)磺酰基)甲基)环丁基)甲醇是通过以下合成方案制备得到。



[0459] 步骤1: (1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁基)甲醇

[0460] 在0℃下,向环丁烷-1,1'-二基二甲醇(10.00g,86.1mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(200mL)溶液中一次性加入咪唑(8.8g,129.1mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(12.98g,86.1mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌10分钟,然后升温至室温,保持4小时。反应混合物用水(500mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(250mL×3)萃取。合并的有机层用水洗,然后盐水洗,经MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩。所得残余物经快速色谱法(120g硅胶,0-20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物为无色油状物。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ3.71(s, 1H), 3.69(d, J=5.0Hz, 1H), 2.87(t, J=5.4Hz, 1H), 2.00-1.72(m, 6H), 0.91(s, 6H), 0.10(s, 6H)。

[0461] 步骤2: (1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁基)甲基甲磺酸酯

[0462] 在0℃下,向(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁基)甲醇(9.9g, 43.0mmol)的无水二氯甲烷(250mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(11.2mL,64.4mmol)和甲磺酰氯(3.66mL,47.3mmol)。反应混合物在0℃下搅拌2小时。将反应混合物用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(250mL)淬灭,然后用二氯甲烷(250mL×3)萃取。合并的有机层用MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩,得到标题化合物粗品为棕色油状物(11.8g,80%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ4.21(s, 2H), 3.59(s, 2H), 3.00(s, 3H), 1.95-1.76(m, 6H), 0.89(s, 9H), 0.06(s, 6H)。

[0463] 步骤3: ((1-((3-氯苯硫基)甲基)环丁基)甲氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷

[0464] 向微波管中加入碳酸铯(4.05g,12.4mmol)、3-氯苯硫酚(1.5g,10.4mmol)、二甲基亚砜(20mL)和(1-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)环丁基)甲基甲磺酸酯(3.9g, 11.4mmol)。反应混合物在80℃下搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温并用水(100mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(50mL×3)萃取。合并的有机层用水洗,然后盐水洗,经MgSO<sub>4</sub>干燥,浓缩至干。所得残余物经快速色谱法(40g 硅胶,100%己烷)纯化,得到标题化合物为无色油状物(3.54g,96%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>): δ7.31(s, 1H), 7.24-7.06(m, 3H), 3.61(s, 2H), 3.15(s, 2H), 1.86-1.81(m, 6H), 0.89(s, 9H), 0.04(s, 6H)。

[0465] 步骤4: (1-((4-溴-3-氯苯硫基)甲基)环丁基)甲醇

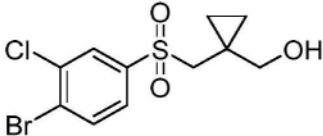
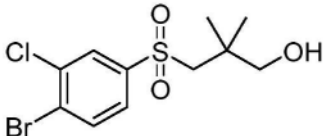
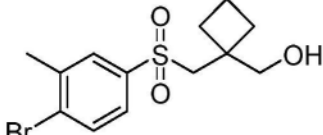
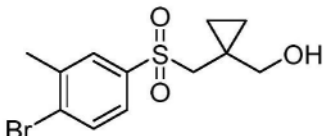
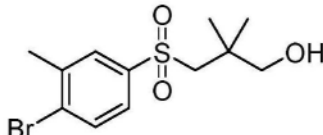
[0466] 在冰浴下,在20分钟内,向((1-((3-氯苯硫基)甲基)环丁基)甲氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷(670 mg,1.9mmol)的二氯甲烷(40mL)溶液中缓慢加入溴(0.11mL,2.1mmol)的二氯甲烷(5mL)溶液。反应混合物温热至室温并搅拌16小时。将反应混合物浓缩,所得残余物经快速柱层析(25g硅胶,0-20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到所需产物为浅黄色油状

物 (400mg, 66%) 和甲硅烷基化合物 (990mg, 11%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.47 (d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J=2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (dd,  $J=8.4$  和  $2.3\text{Hz}$ , 1H), 3.70 (s, 2H), 3.19 (s, 2H), 1.92-1.85 (m, 6H)。

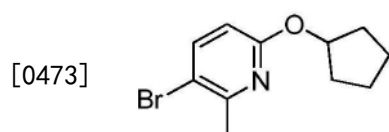
[0467] 步骤5: (1-((4-溴-3-氯苯基磺酰基)甲基)环丁基)甲醇

[0468] 在  $0^\circ\text{C}$  下, 向溶于二氯甲烷 (12mL) 的 (1-((4-溴-3-氯苯基磺基)甲基)环丁基)甲醇 (400mg, 1.2 mmol) 溶液中加入间氯过氧苯甲酸 (m-CPBA, 640mg, 3.7mmol)。将反应混合物温热至室温并搅拌 20 小时。反应混合物用饱和  $\text{NaHCO}_3$  (15mL  $\times$  2) 洗、水洗、然后盐水洗, 经  $\text{MgSO}_4$  干燥。除去溶剂至干, 所得残余物经快速色谱法 (12g 硅胶, 0-30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物为白色固体 (370 mg, 84%)。 $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.99 (d,  $J=2.1\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J=8.3\text{Hz}$ , 1H), 7.65 (dd,  $J=8.4$  和  $2.1\text{Hz}$ , 1H), 3.96 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.06-1.89 (m, 6H)。

[0469] 下列中间体可使用市售的起始物料或使用本领域普通技术人员已知的方法容易获得的起始物料, 根据上文针对中间体 A13 所述的一般程序制备得到。

| 中间体                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|
|   |
|  |
|  |
|  |
|  |

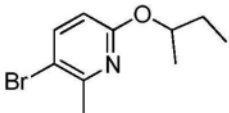
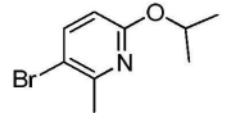
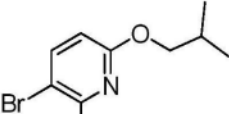
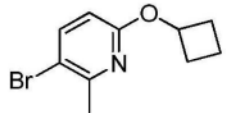
[0472] 中间体 B: 3-溴-6-(环戊基氧基)-2-甲基吡啶



[0474] 向圆底烧瓶中加入 5-溴-2-氟-6-甲基吡啶 (2.00g, 10.5mmol)、碳酸铯 (6.86g,

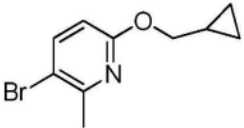
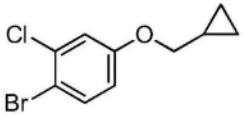
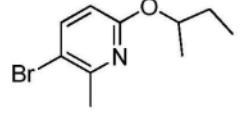
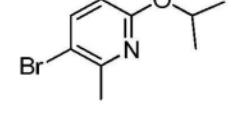
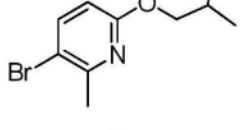
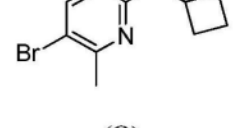
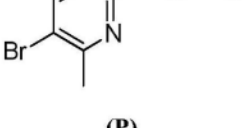
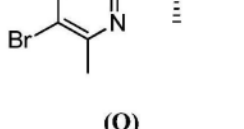
21.1mmol)、DMF (20mL) 和环戊醇 (1.36g, 15.8mmol), 然后将反应混合物加热至90℃并保持3小时。将反应混合物冷却至室温并用水淬灭, 然后用乙酸乙酯 (3×25mL) 萃取。合并的有机萃取物用盐水洗, 经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干, 所得残余物经快速色谱法 (硅胶, 0-30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到产物为白色固体 (700mg, 26%)。LC/MS: [M+1]<sup>+</sup>256.5; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.59 (d, J=8.7Hz, 1H), 6.40 (d, J=8.7Hz, 1H), 5.33-5.28 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.99-1.91 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 4H), 1.64-1.59 (m, 2H)。

[0475] 下列中间体可使用市售的起始物料或使用本领域普通技术人员已知的方法容易获得的起始物料, 根据上文针对中间体B所述的一般程序制备得到。

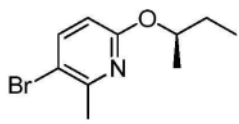
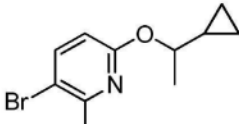
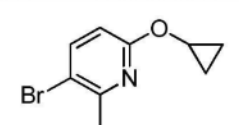
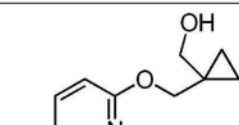
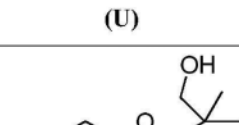
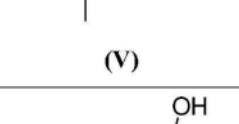
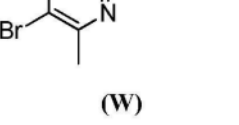
| 中间体                                                                                            | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>(D)</p>   | δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.74-1.59 (m 2H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。 |
|  <p>(E)</p>   | δ 7.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.28-5.2 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.32 (d, J = 7.5 Hz, 6H)。                                              |
|  <p>(F)</p> | δ 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 0.99 (d, J = 7.2 Hz, 6H)。                   |
|  <p>(G)</p> | δ 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 2H)。              |

[0476]

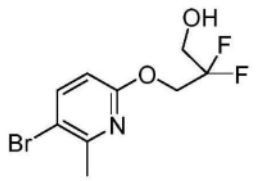
[0477]

| 中间体                                                                                        | $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>(H)   | $\delta$ 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。                      |
| <br>(J)   | $\delta$ 7.47 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 8.7$ 和 3.0 Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.26 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H)。 |
| <br>(L)   | $\delta$ 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H)。        |
| <br>(M)   | $\delta$ 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.28-5.2 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 6H)。                                                        |
| <br>(N) | $\delta$ 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.11-2.02 (m, 1H), 0.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H)。                           |
| <br>(O) | $\delta$ 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.48-2.38 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 1.87-1.61 (m, 2H)。                          |
| <br>(P) | $\delta$ 7.60 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 1.26 (m, 1H), 0.62-0.58 (m, 2H), 0.36-0.33 (m, 2H)。                      |
| <br>(Q) | $\delta$ 7.58 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.28 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)。        |

[0478]

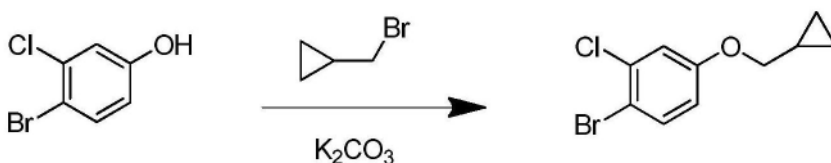
| 中间体                                                                                        | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>(R)   | $\delta$ 7.58 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.40 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.09-5.03 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.74-1.58 (m, 2H), 1.28 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)。             |
| <br>(S)   | $\delta$ 7.58 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.66-4.57 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.36 (d, $J=6.3$ Hz, 3H), 1.27-1.23 (m, 2H), 1.15-1.03 (m, 1H), 0.58-0.54 (m, 2H)。 |
| <br>(T)   | $\delta$ 7.67 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.12 - 4.09 (m, 1H), 2.57 (s, 3H), 0.79 - 0.78 (m, 4H)。                                                             |
| <br>(U)   | $\delta$ 7.65 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.63 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 0.64-0.55 (m, 4H)。                  |
| <br>(V) | $\delta$ 7.65 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.01 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 0.97 (s, 6H)。                       |
| <br>(W) | $\delta$ 7.64 (d, $J=9$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.86 (t, $J=6.9$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.01-1.83 (m, 6H)。                    |
| <br>(X) | $\delta$ 7.67 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.56 - 4.49 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 2.53 (s, 3H)。                                                      |

[0479]

| 中间体                                                                                           | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>(X1)</p> | $\delta$ 7.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.64 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.00 (bs, 1H), 3.78 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H)。 |

[0480] 中间体Y:1-溴-2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯是通过以下合成方案制备得到。

[0481]

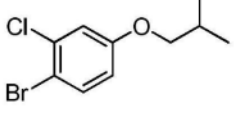
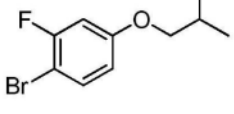
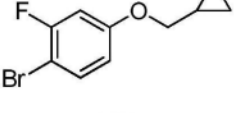


[0482] 步骤1:1-溴-2-氯-4-(环丙基甲氧基)苯

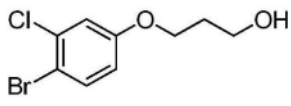
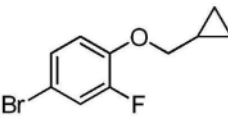
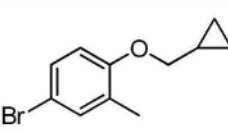
[0483] 向微波小瓶中加入4-溴-3-氯苯酚(1.00g, 4.8mmol)、碳酸钾(1.0g, 7.2mmol)、DMF(15 mL)和环丙基甲基溴(0.78g, 5.8mmol)。反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机物用盐水洗,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经柱色谱法(24g二氧化硅,0-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为油状物。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.47 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.01 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 6.70 (dd,  $J = 8.7$  和 3.0 Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.26 (m, 1H), 0.68-0.63 (m, 2H), 0.38-0.34 (m, 2H)。

[0484] 下列中间体可使用市售的起始物料或使用本领域普通技术人员已知的方法容易获得的起始物料,根据上文针对中间体Y所述的一般程序制备得到。

[0485]

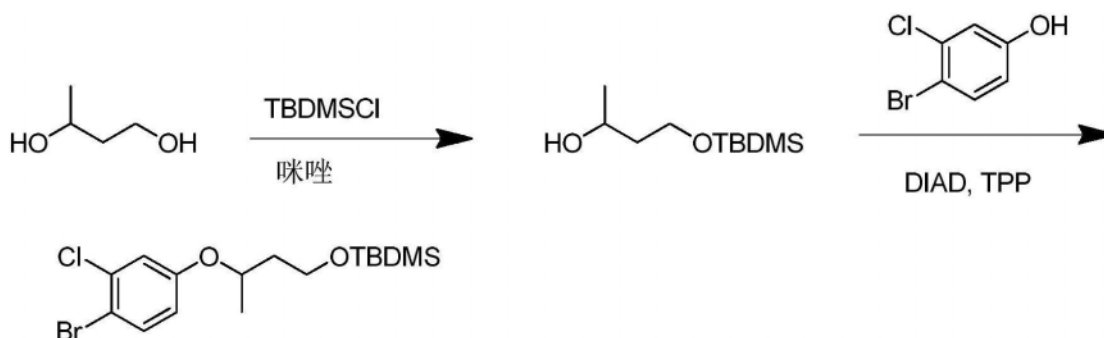
| 中间体                                                                                             | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  <p>(Y1)</p> | $\delta$ 7.45 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.7$ 和 3.0 Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.11-2.02 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H)。                  |
|  <p>(Y2)</p> | $\delta$ 7.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 10.2$ Hz 和 3.0 Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 8.7$ 和 1.8 Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.01 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H)。       |
|  <p>(Y3)</p> | $\delta$ 7.38 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J = 9.9$ 和 2.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 9.3$ 和 2.4 Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.30-1.20 (m, 1H), 0.68-0.62 (m, 2H), 0.40-0.32 (m, 2H)。 |

[0486]

| 中间体                                                                                       | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>(Y4) | $\delta$ 7.43 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J=9.0$ 和 $3.0$ Hz, 1H), 4.04 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.81 (t, $J=6.2$ Hz, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 2H)。 |
| <br>(Y5) | $\delta$ 7.25 - 7.16 (m, 2H), 6.83 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 3.86 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 1.31 - 1.27 (m, 1H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.38 - 0.33 (m, 2H)。                         |
| <br>(Y6) | $\delta$ 7.12 - 7.05 (m, 2H), 3.95 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.29 - 1.21 (m, 1H), 0.63 - 0.57 (m, 2H), 0.32 - 0.29 (m, 2H)。                                                   |
| <br>(Y7) | $\delta$ 7.26-7.19 (m, 2H), 6.65 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 1H), 0.65-0.58 (m, 2H), 0.37-0.32 (m, 2H)。                   |

[0487] 中间体Z: (3-(4-溴-3-氯苯氧基)丁氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷是通过以下合成方案制备得到。

[0488]



[0489] 步骤1: 4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁烷-2-醇

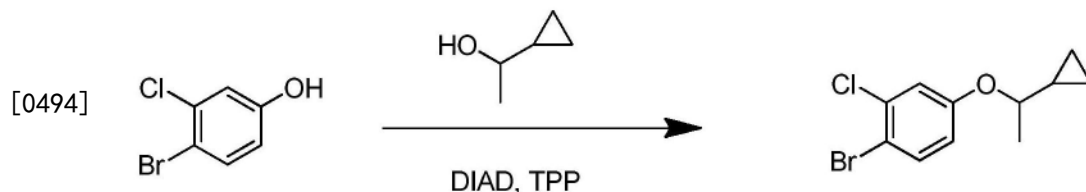
[0490] 向冰冷却的1,3-丁二醇(1.27g, 14.1mmol)的DMF(33.0mL)溶液中加入咪唑(1.44g, 21.1 mmol)和TBDMSCl(2.15g, 14.2mmol)。搅拌1小时后,混合物用乙醚(40mL)稀释,然后用水洗,经无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。所得残余物经硅胶柱色谱法(0-20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物为无色油状物(1.8g)。 $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  3.84-3.77 (m, 1H), 3.59 (dd,  $J=9.9, 3.6$  Hz, 1H), 3.34 (dd,  $J=9.3, 2.1$  Hz, 1H), 2.45 (d,  $J=3.0$  Hz, 1H), 1.11 (d,  $J=6.0$  Hz, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.08 (s, 6H)。

[0491] 步骤2: (3-(4-溴-3-氯苯氧基)丁氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷

[0492] 向圆底烧瓶中加入三苯基膦(0.54g, 2.0mmol)、4-溴-3-氯苯酚(0.43g, 2.0mmol)、4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁烷-2-醇(0.39g, 1.9mmol)和无水THF(20mL)。将反应混合物冷却至0℃并滴加DIAD(0.40mL, 2.0mmol)。然后移去冰浴,将所得混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物浓缩,用乙酸乙酯(20mL)稀释,然后用饱和碳酸氢钠(2×10mL)洗、盐水洗,经无水硫酸钠干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(25g二氧化硅, 0-

20% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物为无色油状物 (0.37g, 50%)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 (d, J=8.7Hz, 1H) 7.03 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J=9.0, 2.8Hz, 1H), 4.57=4.49 (m, 1H), 3.78-3.65 (m, 2H), 1.98-1.68 (m, 2H), 1.30 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.02 (d, J=5.7Hz, 6H)。

[0493] 中间体AA: 1-溴-2-氯-4-(1-环丙基乙氧基) 苯是通过以下合成方案制备得到。



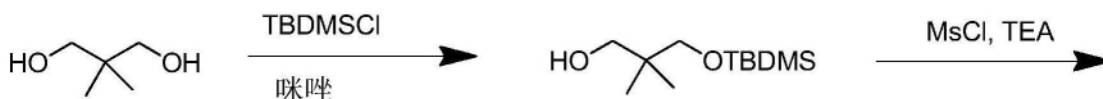
[0495] 步骤1: 1-溴-2-氯-4-(1-环丙基乙氧基) 苯

[0496] 向圆底烧瓶中加入三苯基膦 (2.02g, 7.7mmol), 和偶氮二羧酸二异丙酯 (DIAD) (1.23mL, 6.3mmol) 的 THF (50mL) 溶液。反应混合物在室温下搅拌 15 分钟。然后将 1-环丙基乙醇 (0.47mL, 4.8mmol), 随后是 4-溴-3-氯苯酚 (1.00g, 4.8mmol) 均一次性加入到先前形成的溶液中。反应混合物在室温下搅拌过夜。将溶剂蒸发, 所得残余物经快速色谱法 (40g, 0-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 收集产物级分, 得到标题化合物 (纯度: 70%), 为无色油状物。所得无色油状物无需进一步纯化, 即可用于下一步骤。

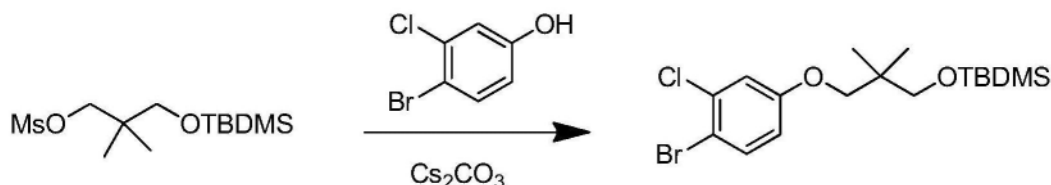
[0497] 下列中间体可使用市售的起始物料或使用本领域普通技术人员已知的方法容易获得的起始物料, 根据上文针对中间体AA所述的一般程序制备得到。

| 中间体       | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)                                                                                                                                     |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <br>(AA1) | δ 7.45 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 9.3 和 2.7 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.96 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。 |
| <br>(AA2) | δ 7.45 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.8 和 2.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.19 (m, 2H), 1.28 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。                      |
| <br>(AA3) | δ 7.41 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.7 和 3.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 2.39 (m, 1H), 0.58 (m, 4H)。                                       |
| 中间体       | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300 MHz)                                                                                                                                     |
| <br>(AA4) | δ 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 9.0 和 3.0 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.18 (bs, 1H), 0.63 (s, 4H)。                        |

[0500] 中间体BB: (3-(4-溴-3-氯苯氧基)-2,2-二甲基丙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷是通过以下合成方案制备得到。



[0501]



[0502] 步骤1: 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇

[0503] 向冰冷却的2,2-二甲基丙烷-1,3-二醇(1.0g, 9.6mmol)的DMF(15mL)溶液中加入咪唑(1.0g, 14.4mmol)和叔丁基二甲基甲硅烷基氯(1.45g, 9.6mmol)。搅拌1小时后,将混合物用乙醚(30mL)稀释,然后用水洗,经硫酸钠干燥。将溶剂浓缩,所得残余物经快速色谱法(40g二氧化硅, 0-20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到无色油状物(1.2g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ3.46(s, 4H), 2.83(t, J=5.6 Hz, 1H), 0.89(s, 9H), 0.88(s, 6H), 0.06(s, 6H)。

[0504] 步骤2: 3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基甲磺酸酯

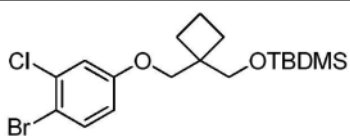
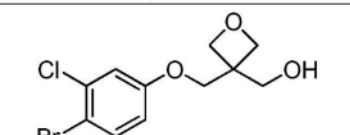
[0505] 在0℃下,向3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙烷-1-醇(1.3g, 6.0mmol)和三乙胺(1.7mL, 12.1mmol)的DCM(15mL)溶液中加入甲磺酰氯(0.56mL, 7.3mmol)的DCM溶液(3mL)。反应混合物在0℃下搅拌2小时。向反应混合物中加入水(10mL),分离有机层。水层用二氯甲烷(2×30 mL)萃取。将合并的有机层用稀HCl水溶液洗,饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液洗,然后盐水洗,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂,得到产物为黄色油状物(1.72g)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ3.99(s, 2H), 3.34(s, 2H), 2.98(s, 3H), 0.92(s, 6H), 0.89(s, 9H), 0.04(s, 6H)。

[0506] 步骤3: (3-(4-溴-3-氯苯氧基)-2,2-二甲基丙氧基)(叔丁基)二甲基甲硅烷

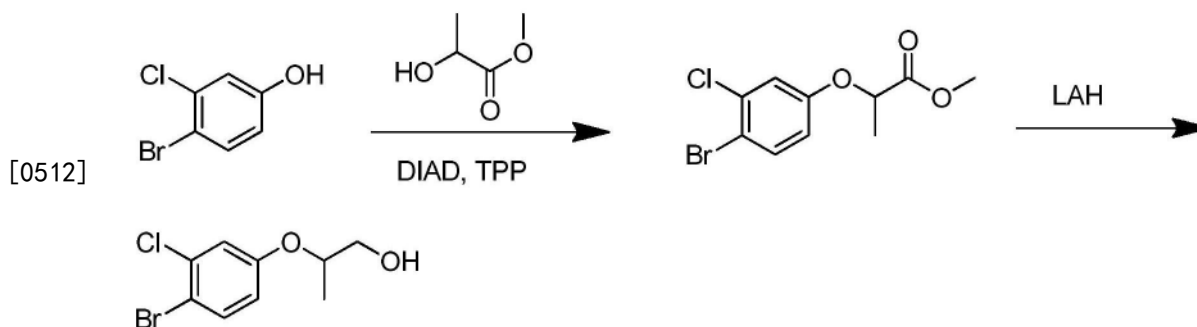
[0507] 向微波小瓶中加入3-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)-2,2-二甲基丙基甲磺酸酯(1.0g, 3.4

[0508] mmol)、4-溴-3-氯苯酚(0.8g, 3.7mmol)和碳酸铯(2.75g, 8.4mmol)的DMF(15mL)溶液。反应混合物在微波中加热至120℃,保持2小时。将反应冷却至室温并用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将有机物用水洗,盐水洗,经硫酸钠干燥。蒸发溶剂,所得残余物经快速色谱法(24g二氧化硅, 0-10%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到无色油状物(175mg)。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.45(d, J=8.1 Hz, 1H), 7.01(d, J=3.0Hz, 1H), 6.71-6.67(m, 1H), 3.66(s, 2H), 3.41(s, 2H), 0.96(s, 6H), 0.86(s, 9H), 0.03(s, 6H)。

[0509] 下列中间体可使用市售的起始物料或使用本领域普通技术人员已知的方法容易获得的起始物料,根据上文针对中间体BB所述的一般程序制备得到。

| 中间体                                                                                                                                     | $^1\text{H NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <div style="text-align: center;">  <p>(BB1)</p> </div> | $\delta$ 7.45 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J=9.0, 2.2$ Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.88 - 1.87 (m, 6H), 0.86 (s, 9H), 0.01 (s, 6H)。 |
| <div style="text-align: center;">  <p>(BB2)</p> </div> | $\delta$ 7.51 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J=9.3$ 和 3.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 4H), 4.22 (s, 2H), 4.03 (d, $J=4.2$ Hz, 2H)。                |

[0511] 中间体CC:2-(4-溴-3-氯苯氧基)丙烷-1-醇是通过以下合成方案制备得到。



[0513] 步骤1:2-(4-溴-3-氯苯氧基)丙酸甲酯

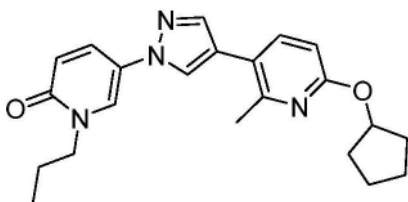
[0514] 向圆底烧瓶中加入三苯基膦 (2.9g, 11.2mmol)、4-溴-3-氯苯酚 (2.3g, 11.2mmol)、98.0% DL- 乳酸甲酯 (1.2g, 11.1mmol) 和干燥的 THF (20mL)。将反应混合物冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ ，然后滴加 DIAD (2.20 mL, 11.2mmol)。然后移去冰浴，将所得混合物在室温下搅拌过夜。将混合物浓缩，所得残余物经快速色谱法 (40g, 0-50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化，得到标题化合物为稠黄色油状物 (2.53g, 77%)。  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.47 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H), 6.99 (d,  $J=2.7$  Hz, 1H), 6.66 (dd,  $J=9.5, 2.8$  Hz, 1H), 4.71 (q,  $J=6.9$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 1.62 (d,  $J=6.9$  Hz, 3H)。

[0515] 步骤2:2-(4-溴-3-氯苯氧基)丙烷-1-醇

[0516] 在氩气氛下，将 2-(4-溴-3-氯苯氧基)丙酸甲酯 (2.50g, 8.5mmol) 溶解在无水 THF (10mL) 中，并将所得混合物冷却至  $0^{\circ}\text{C}$ 。然后一次性加入氢化铝锂 (0.33g, 8.6mmol)。在  $0^{\circ}\text{C}$  下搅拌 1 小时后，用饱和罗谢尔 (Rochelle) 盐溶液小心地淬灭反应，然后用乙酸乙酯 (3  $\times$  50mL) 萃取。将萃取物浓缩后得到澄清的油状物。  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.48 (d,  $J=8.7$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 6.96-6.94 (m, 1H), 6.84-6.81 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 2H), 3.79-3.67 (m, 4H), 1.95 - 1.88 (m, 2H), 1.29-1.26 (m, 6H)。

[0517] 实施例1:5-(4-(6-(环戊基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0518]



[0519] 步骤1:5-溴-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0520] 向圆底烧瓶中加入2-羟基-5-溴吡啶(1.00g, 5.7mmol)、1-碘丙烷(2.81mL, 28.7), 碳酸钾(3.97g, 28.7mmol)和吐温80(2%w/w的水溶液, 10mL), 然后将反应混合物加热至70℃过夜。反应混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取, 合并的有机物用盐水洗, 经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干, 所得残余物经快速色谱法(硅胶, 0-50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化。将所需级分蒸发至干, 得到目标化合物为无色油状物。LC/MS: [M<sup>+</sup>]和[M+2]<sup>+</sup>216.1和218.1; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.00 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.49 (dd, J=9.9和3.0Hz, 1H), 6.34 (d, J=10.2Hz, 1H), 3.79 (t, J=6.9Hz, 2H), 1.64-1.57 (m, 2H), 0.82 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0521] 步骤2:5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0522] 氩气氛下, 向搅拌的5-溴-1-丙基吡啶-2(1H)-酮(1.03g, 4.8mmol)、碳酸铯(4.65g, 14.3 mmol)、和3-溴吡唑(0.70g, 4.8mmol)的无水DMA(3mL)溶液中加入碘化亚铜(I)(0.18g, 1.0mmol)。混合物在120℃下搅拌过夜。冷却后, 将混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并的有机物用盐水洗, 经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干, 所得残余物经快速色谱法(0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化。收集纯的级分并浓缩至干, 得到产物为液体(320mg, 24%)。LC/MS: [M+1]<sup>+</sup>282.1; <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.25 (d, J=2.4Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 2H), 7.66 (dd, J=9.9和2.4Hz, 1H), 7.56 (dd, J=8.7和2.4Hz, 1H), 6.68 (d, J=9.9Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.1Hz, 1H), 4.51 (bs, 2H), 3.96 (t, J=7.8Hz, 2H), 1.87-1.80 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.5Hz, 3H)。

[0523] 步骤3:1-丙基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮

[0524] 在圆底烧瓶中装入5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮(7.72g, 27.4mmol)、双(频哪醇合)二硼(13.9g, 54.7mmol)和乙酸钾(8.1g, 82.1mmol)的无水DMSO(35mL)溶液, 将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷络合物(1.12g, 1.4mmol), 将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗。然后将反应混合物加热至70℃过夜。反应混合物冷却至室温并用水淬灭, 然后用乙酸乙酯(3×500mL)萃取。合并的有机物用盐水洗, 经硫酸钠干燥。将溶剂浓缩, 所得残余物经快速色谱法(80g二氧化硅, 0-70%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化, 得到产物为浅黄色固体(4.5g)。LC/MS: [M+1]<sup>+</sup>330.3。 <sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.48 (s, 1H), 8.29 (d, J=3.0Hz, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.48 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.91-3.84 (m, 2H), 1.71-1.64 (m, 2H), 1.26 (s, 12H), 0.86 (t, J=7.7Hz, 3H)。

[0525] 步骤4:5-(4-(6-(环戊基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0526] 向微波小瓶中加入1-丙基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-

基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮(0.25g,0.8mmol)、3-溴-6-(环戊基氧基)-2-甲基吡啶(0.28g,0.8mmol)、碳酸钾(0.32g,2.4mmol)和1,4-二氧六环(12mL)以及水(3mL),将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。然后加入Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>(0.062g,0.1mmol),将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗。然后将反应混合物在微波中加热至100℃,保持90分钟。将反应冷却至室温并用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机物用水洗,然后盐水洗,经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(12g硅胶,0-40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为白色固体(110mg,38%)。LC/MS:[M+1]<sup>+</sup>379.4;<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):δ7.80-7.65(m,4H),7.50(d,J=9.0Hz,1H),6.70(d,J=9.3Hz,1H),6.58(d,J=9.1Hz,1H),5.38-5.35(m,1H),3.99(t,J=7.5Hz,2H),2.54(s,3H),2.01-1.64(m,10H),1.02(t,J=7.5Hz,3H)。

[0527] 下列化合物可使用市售的起始物料或使用本领域普通技术人员已知的方法容易获得的起始物料,根据上文针对实施例1所述的一般程序制备得到。

[0528]

| 实施例编号 | 结构式 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                       | LC/MS[M+1] |
|-------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2     |     | δ 7.80 - 7.65 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.37 - 5.29 (m, 1H), 3.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.3 Hz, 6H), 1.02 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。                                                            | 353.4      |
| 3     |     | δ 7.80 - 7.65 (m, 4H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 3.98 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.90 - 1.64 (m, 4H), 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 6H)。                                                                 | 367.4      |
| 5     |     | δ 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 9.9Hz, 1H), 4.02 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.90 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 0.88 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。 | 367.4      |

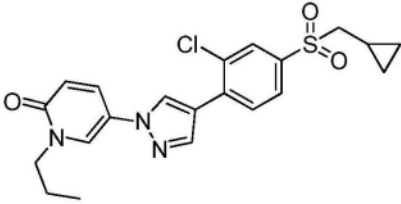
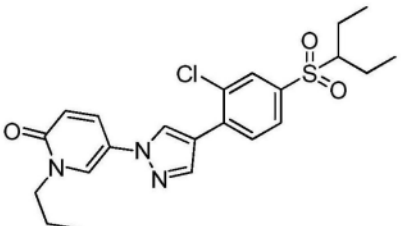
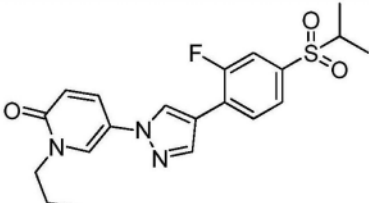
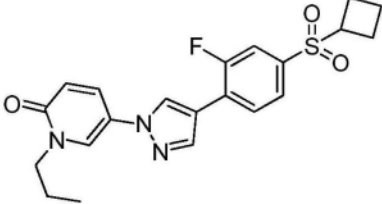
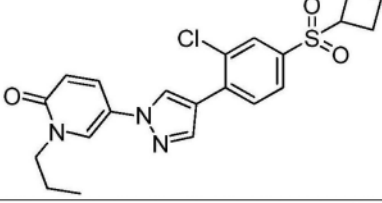
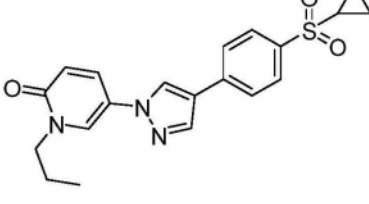
[0529]

| 实施例编号 | 结构式 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | LC/MS[M+1] |
|-------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6     |     | δ 8.43 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 3.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 3H), 0.56-0.50 (m, 2H), 0.34-0.30 (m, 2H)。                     | 365.4      |
| 7     |     | δ 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.73-7.63 (m, 3H), 7.50 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.55 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 5.15 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.20-2.13 (m, 2H), 1.89-1.81 (m, 3H), 1.73-1.64 (m, 1H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                   | 365.3      |
| 9     |     | δ 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 5.12-5.07 (m, 1H), 3.9 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.73-1.59 (m, 4H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.92-0.86 (m, 6H)。(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                            | 367.4      |
| 10    |     | δ 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.97-7.92 (m, 2H), 7.69 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 5.13-5.07 (m, 1H), 3.9 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.73-1.57 (m, 4H), 1.24 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.92-0.86 (m, 6H)。(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                            | 367.4      |
| 11    |     | δ 8.20 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 6.61 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 4.70-4.59 (m, 1H), 4.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 1.90-1.77 (m, 2H), 1.37 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.11-1.06 (m, 1H), 0.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H), 0.56-0.28 (m, 4H)。(CD <sub>3</sub> OD) | 379.4      |
| 12    |     | δ 8.44 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.21-4.18 (m, 1H), 3.90 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H),                                                                                                                                                | 351.5      |

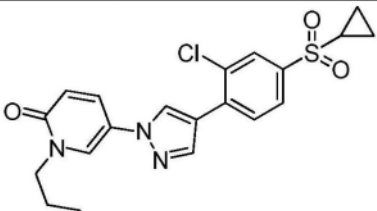
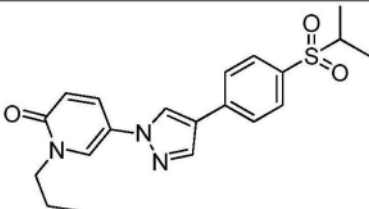
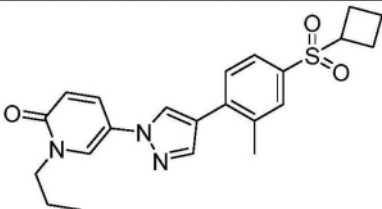
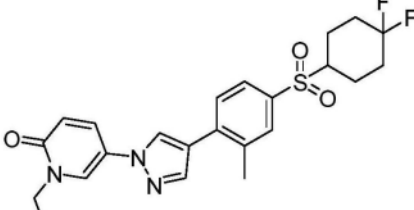
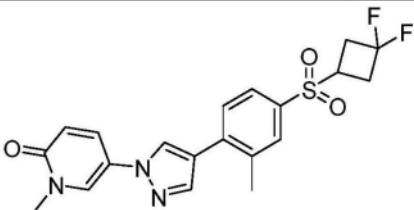
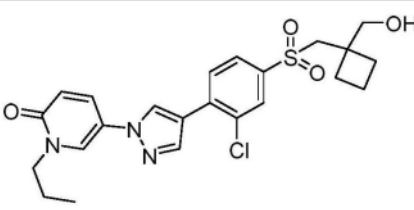
[0530]

| 实施例编号 | 结构式 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | LC/MS[M+1] |
|-------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
|       |     | 1.73-1.66 (m, 2H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.76-0.72 (m, 2H), 0.67-0.64 (m, 2H)。 (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                                                                                                                                                                                              |            |
| 13    |     | δ 7.80 - 7.65 (m, 4H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 2H), 4.43 - 4.39 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.42 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.67 - 0.58 (m, 4H)。                                                                            | 395.3      |
| 14    |     | δ 7.79 - 7.65 (m, 4H), 7.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.26 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.04 - 1.01 (m, 9H)。                                                                                                 | 397.3      |
| 15    |     | δ 7.80 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 9.0 & 2.4 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.69 (t, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 4.80 (bs, 2H), 4.60-4.51 (m, 5H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。 | 411.3      |
| 16    |     | δ 7.78 (d, <i>J</i> = 3Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.71-6.63 (m, 2H), 4.54 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.02-1.81 (m, 8H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。     | 409.0      |
| 17    |     | δ 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.36 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 6H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                                                                    | 420.7      |
| 18    |     | δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.85 - 7.82 (m, 2H), 7.72 - 7.67 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 3.04 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.32 - 2.28 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                                                 | 434.9      |

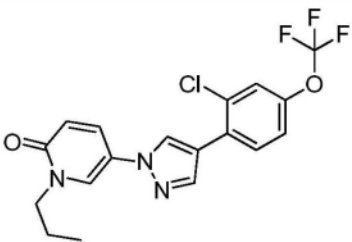
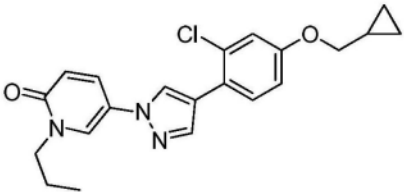
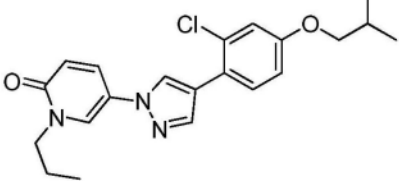
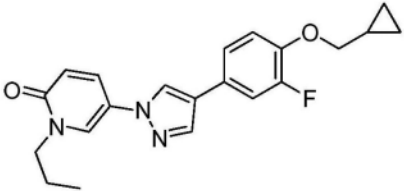
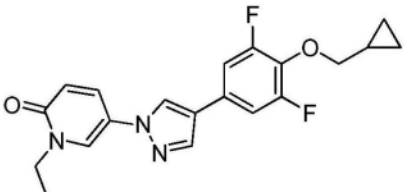
[0531]

| 实施例编号 | 结构式                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                            | LC/MS[M+1] |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 19    |    | δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.88 - 7.82 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 4H), 0.67 - 0.61 (m, 2H), 0.25 - 0.19 (m, 2H)。 | 432.8      |
| 20    |    | δ 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.82 - 7.79 (m, 2H), 7.71 - 7.67 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 2.88 - 2.84 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 6H), 1.08 - 1.00 (m, 9H)。                                                      | 448.7      |
| 21    |    | δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.83 - 7.68 (m, 5H), 6.72 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 3.27 - 3.22 (m, 1H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.35 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 6H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                            | 404.5      |
| 22    |  | δ 8.18 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 5H), 6.72 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 3.88 - 3.82 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 1.83 (m, 6H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                     | 416.1      |
| 23    |  | δ 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.83 - 7.66 (m, 4H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 1H), 2.65 - 2.54 (m, 2H), 2.27 - 1.83 (m, 6H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                       | 432.1      |
| 64    |  | δ 8.02 (s, 2H), 7.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.81 - 7.68 (m, 4H), 6.72 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.2Hz, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.42 - 1.38 (m, 2H), 1.08 - 1.00 (m, 5H)。                                                 | 384.6      |

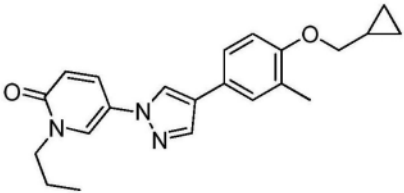
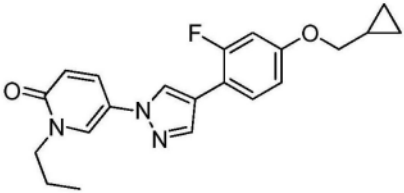
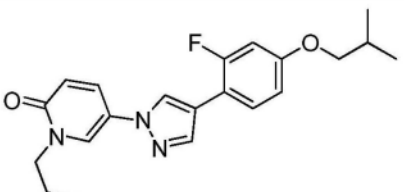
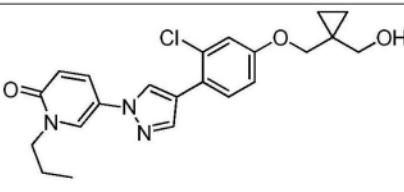
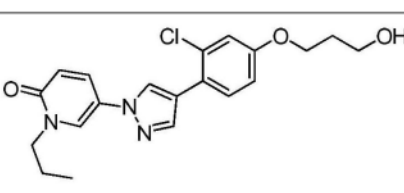
[0532]

| 实施例编号 | 结构式                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                         | LC/MS[M+1] |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 24    |    | δ 8.21 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 7.71-7.66 (m, 2H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.48 (m, 1H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.40 - 1.36 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 5H)。                                                   | 418.7      |
| 25    |    | δ 8.92 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> =3.0 Hz, 1H), 7.97-7.91 (m, 3H), 7.86-7.83 (m, 2H), 6.55 (d, <i>J</i> =9.9 Hz, 1H), 3.90 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 2H), 3.44-3.38 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.15 (d, <i>J</i> =6.3 Hz, 6H), 0.88 (t, <i>J</i> =7.4 Hz, 3H)。(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | 386.7      |
| 78    |    | δ 7.86 (s, 2H), 7.83 - 7.66 (m, 4H), 7.53 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.87 - 3.82 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.25 - 1.83 (m, 6H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                                   | 412.3      |
| 79    |  | δ 7.87 - 7.65 (m, 6H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.995 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.04 - 2.96 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.29 - 1.67 (m, 10H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                                                                    | 476.4      |
| 80    |  | δ 7.86 - 7.65 (m, 6H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.15 - 2.76 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                                                 | 448.3      |
| 87    |  | δ 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 2H), 7.86 - 7.70 (m, 4H), 6.70 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.03 - 4.00 (m, 4H), 3.42 (s, 2H), 2.01 - 1.83 (m, 8H), 1.03 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                                                                                         | 476.4      |

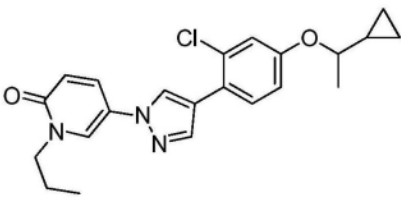
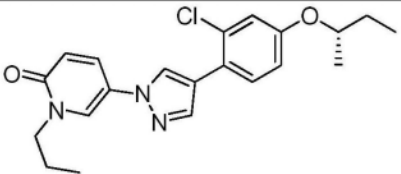
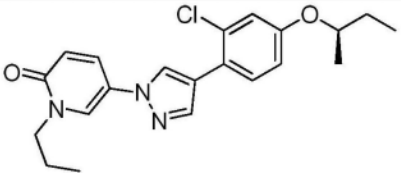
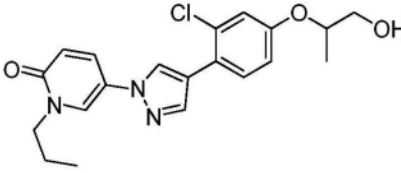
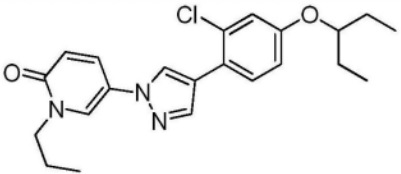
[0533]

| 实施例编号 | 结构式                                                                                 | $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | LC/MS[M+1] |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4     |    | $\delta$ 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.81 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, $J$ = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 7.52 (d, $J$ = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 6.71 (d, $J$ = 9.9 Hz, 1H), 3.99 (t, $J$ = 7.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.02 (t, $J$ = 7.7 Hz, 3H)。                                                                                                                       | 398.5      |
| 26    |    | $\delta$ 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, $J$ = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J$ = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, $J$ = 9.9 Hz, 1H), 3.97 (t, $J$ = 7.7 Hz, 2H), 3.82 (d, $J$ = 6.6 Hz, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 1H), 1.01 (t, $J$ = 7.7 Hz, 3H), 0.70 - 0.64 (m, 2H), 0.39 - 0.34 (m, 2H)。 | 384.6      |
| 8     |   | $\delta$ 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.54 (d, $J$ = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, $J$ = 2.4 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.53 (d, $J$ = 9.3 Hz, 1H), 3.89 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.78 (d, $J$ = 6.3 Hz, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 0.96 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H), 0.88 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H)。(DMSO- $d_6$ )                                   | 386.6      |
| 27    |  | $\delta$ 8.67 (s, 1H), 8.23 (d, $J$ = 3.0 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.94-7.89 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 1H), 7.39 (d, $J$ = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, $J$ = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (d, $J$ = 9.9 Hz, 1H), 3.90 (t, $J$ = 5.9 Hz, 4H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.25-1.22 (m, 1H), 0.88 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H), 0.60-0.54 (m, 2H), 0.34-0.31 (m, 2H)。(DMSO- $d_6$ )                                                     | 368.3      |
| 28    |  | $\delta$ 8.76 (s, 1H), 8.22 (t, $J$ = 3.5 Hz, 2H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.46 (d, $J$ = 9.3 Hz, 2H), 6.54 (d, $J$ = 9.6 Hz, 1H), 3.90 (t, $J$ = 8.7 Hz, 4H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.18-1.16 (m, 1H), 0.88 (t, $J$ = 7.4 Hz, 3H), 0.55-0.48 (m, 2H), 0.24 (d, $J$ = 6.0 Hz, 2H)。(DMSO- $d_6$ )                                                                                                         | 386.4      |

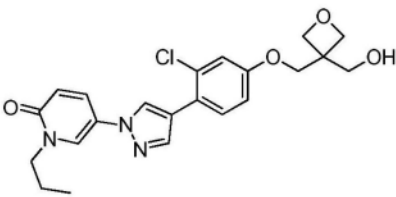
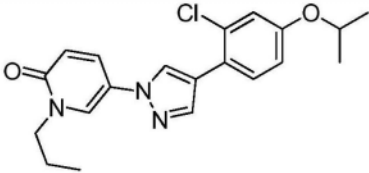
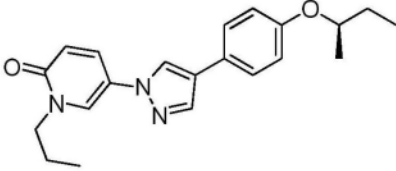
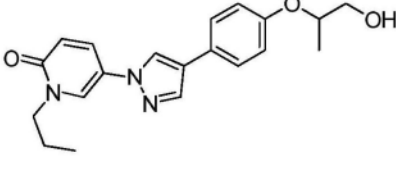
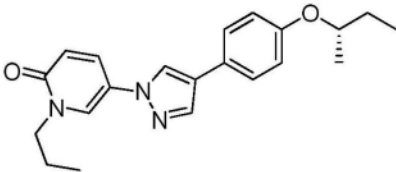
[0534]

| 实施例编号 | 结构式                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | LC/MS[M+1] |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 29    |    | δ 8.58 (s, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.89 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.83 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 1H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.59-0.54 (m, 2H), 0.35-0.32 (m, 2H)。 (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) | 364.6      |
| 30    |    | δ 8.54 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.92-6.82 (m, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 3.92-3.83 (m, 4H), 1.73-1.66 (m, 2H), 1.23-1.21 (s, 1H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.56 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 0.31 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H)。 (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                              | 368.5      |
| 31    |   | δ 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.65 (t, <i>J</i> = 8.9 Hz, 1H), 6.93-6.82 (m, 2H), 6.52 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.03-1.98 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 0.96 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 6H), 0.88 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。 (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                                                | 370.4      |
| 32    |  | δ 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.9 和 3.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.04 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.7 和 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.00 - 3.97 (m, 4H), 3.66 (bs, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 4H)。                                                                      | 414.6      |
| 33    |  | δ 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.7Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 9.3 和 2.7 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.05 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 8.7 和 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.16 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.89 (bs, 2H), 2.10 - 2.06 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                   | 388.7      |

[0535]

| 实施例编号 | 结构式                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | LC/MS[M+1] |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 34    |    | δ 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 9.9 和 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.02 (bs, 1H), 6.86 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.85 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.16 - 1.13 (m, 1H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.61 - 0.58 (m, 2H), 0.40 - 0.31 (m, 2H)。   | 398.7      |
| 35    |    | δ 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.25 (m, 1H), 3.93 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.84 - 1.56 (m, 4H), 1.28 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 0.98 - 0.96 (m, 6H)。                                                                                                                     | 386.8      |
| 36    |   | δ 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.35 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 6.66 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.87 - 1.61 (m, 4H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6. Hz, 3H), 1.02 - 0.95 (m, 6H)。                                                                    | 386.8      |
| 37    |  | δ 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.9, 3.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.49 (m, 1H), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 2H), 3.77 - 3.76 (m, 2H), 2.11 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 3H), 1.31 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H), 1.01 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。 | 388.7      |
| 38    |  | δ 8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.68 (dd, <i>J</i> = 10.2, 3.0 Hz, 1H), 7.37 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.86 (dd, <i>J</i> = 8.7, 3.0 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 4H), 1.04 - 0.96 (m, 9H)。                                                                              | 400.8      |

[0536]

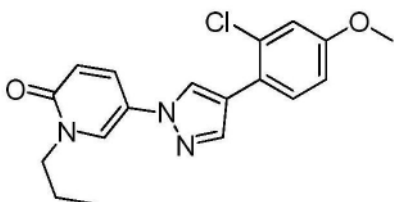
| 实施例编号 | 结构式                                                                                 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | LC/MS[M+1] |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 39    |    | δ 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.9 & 3.0 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.60 (bs, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.06 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.97 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。 | 430.2      |
| 40    |    | δ 8.54 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 1H), 6.53 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 3.89 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.25 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 6H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。(DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> )                  | 372.7      |
| 41    |   | δ 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.41 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.28 (m, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.58 (m, 4H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.02 - 0.96 (m, 6H)。                                                       | 352.4      |
| 42    |  | δ 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.7 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.70 (bs, 1H), 1.30 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H), 1.00 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H)。       | 354.5      |
| 43    |  | δ 7.86 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 9.3, 3.0 Hz, 1H), 7.42 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.92 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.68 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.96 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.56 (m, 4H), 1.31 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 6H)。                                                       | 352.4      |

[0537]

| 实施例编号 | 结构式 | <sup>1</sup> H NMR (CDCl <sub>3</sub> , 300MHz)                                                                                                                                                                                                                                                                                       | LC/MS[M+1] |
|-------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 44    |     | δ 7.87 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (dd, <i>J</i> = 9.6, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.18 - 4.11 (m, 1H), 3.98 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 4H), 1.04 - 0.96 (m, 9H)。         | 366.4      |
| 81    |     | δ 7.80 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.85 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 6.79 (dd, <i>J</i> = 9.1 和 2.4 Hz, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 4.01 - 3.96 (m, 4H), 3.67 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.00 - 1.82 (m, 3H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 0.67 (s, 4H)。 | 394.3      |
| 82    |     | δ 7.81 - 7.62 (m, 5H), 6.78 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 1H), 4.71 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 3.78 (t, <i>J</i> = 12.3Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.90 - 1.83 (m, 2H), 1.02 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)。                                                                       | 405.3      |

[0538] 实施例45:5-(4-(2-氯-4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

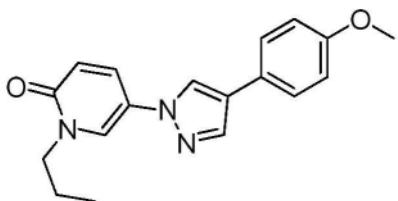
[0539]



[0540] 向微波小瓶中加入5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮(200mg, 0.7mmol)、2-氯-4-甲氧基苯基硼酸(0.26g, 0.9mmol)、碳酸钾(0.30g, 2.1mmol)和1,4-二氧六环(12mL)和水(3mL),将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.050g, 0.1mmol),将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗。然后将反应混合物在微波中加热至100℃,保持2小时。将反应冷却至室温,用饱和NaHCO<sub>3</sub>淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机物用水洗,然后盐水洗,经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(12g硅胶,0-40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,再次通过反相HPLC纯化,得到产物为无色油状物(60mg, 25%)。LC/MS:344.5[M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.00 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.7Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 9.9和3.0Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.0Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 3.0Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.1和3.0Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 9.3Hz, 1H), 3.97 (t, *J* = 7.2Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 1.88-1.81 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 6.9Hz, 3H)。

[0541] 实施例46:5-(4-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

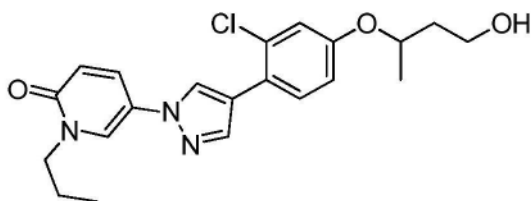
[0542]



[0543] 上述化合物是使用适当的起始物料,通过如实施例45中所述方法制备得到。LC/MS:310.4  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  NMR (300MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8.61 (s, 1H), 7.24 (d,  $J=3.0$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.96-7.91 (m, 1H), 7.57 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H), 6.95 (d,  $J=8.1$ Hz, 2H), 6.53 (d,  $J=9.3$ Hz, 1H), 3.90 (t,  $J=7.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.73-1.65 (m, 2H), 0.88 (t,  $J=7.4$ Hz, 3H)。

[0544] 实施例47:5-(4-(2-氯-4-((4-羟基丁烷-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0545]



[0546] 步骤1:5-(4-(4-((4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁烷-2-基)氧基)-2-氯苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

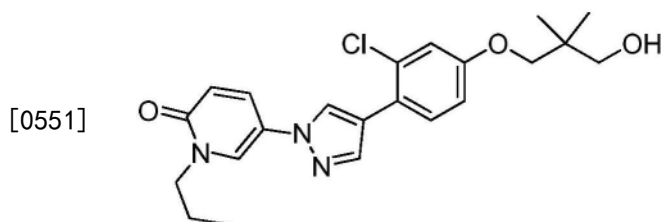
[0547] 向微波小瓶中加入1-丙基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮(0.21g, 0.6mmol), 90.0% (3-(4-溴-3-氯苯氧基)丁基)(叔丁基)二甲基甲硅烷(0.30g, 0.7 mmol), 碳酸钾(0.26g, 1.9mmol)以及1,4-二氧六环(12mL)和水(3mL), 将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。加入 $PdCl_2(dppf)$ (0.05g, 0.1mmol), 将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗。然后将反应混合物在微波中加热至100℃, 保持1.5小时。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释, 用水洗, 然后盐水洗, 经无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。将所得黑色残余物溶于DCM中, 并加载到硅胶装载柱上, 用90%乙酸乙酯的己烷溶液过滤。收集所有化合物级分并浓缩, 所得浓缩物无需进一步纯化, 即可用于脱保护。 $^1H$ NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.36 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.68 (d,  $J=9.9$ Hz, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.00-3.95 (m, 2H), 3.78-3.64 (m, 2H), 2.00-1.73 (m, 4H), 1.34 (d,  $J=6.9$ Hz, 3H), 1.30-1.24 (m, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.04-0.02 (d, 6H)。

[0548] 步骤2:5-(4-(2-氯-4-((4-羟基丁烷-2-基)氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0549] 向粗品5-(4-(4-((4-((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)丁烷-2-基)氧基)-2-氯苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮(0.30g, 0.6mmol)中加入四丁基氟化铵(1.0M的THF溶液)(0.65mL, 0.6mmol), 然后在室温下搅拌1小时。将反应物浓缩, 所得残余物溶解在乙腈中, 并在反相HPLC(10-90%乙腈/水, 20分钟)上纯化, 得到标题化合物为无色油状物(62mg, 27%)。LC/MS:402.8  $[M+1]^+$ ;  $^1H$  NMR (300MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$ 8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d,  $J=3.0$ Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J=9.9, 3.0$ Hz, 1H), 7.37 (d,  $J=8.7$ Hz, 1H), 7.05 (d,  $J=2.4$ Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J=8.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.68 (d,  $J=9.3$ Hz, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.97 (t,  $J=7.4$  Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 2.01-1.78 (m, 4H), 1.73 (bs, 1H), 1.36 (d,  $J=6.3$ Hz,

3H), 1.00 (t, J=7.4Hz, 3H)。

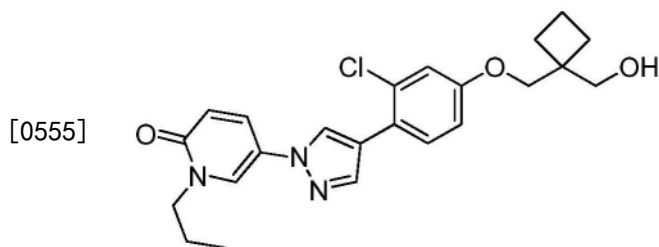
[0550] 实施例48: 5-(4-(2-氯-4-(3-羟基-2,2-二甲基丙氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮



[0552] 上述化合物是使用适当的起始物料,通过如实施例47中所述方法制备得到。LC/MS: 416.8

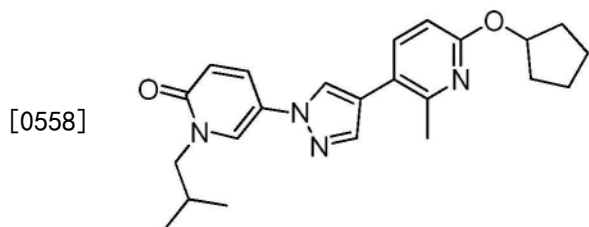
[0553]  $[M+1]^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8.34 (s, 1H), 8.18 (d, J=3.0Hz, 1H), 8.02-7.97 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.1Hz, 1H), 7.07 (d, J=2.1Hz, 1H), 6.96-6.92 (m, 1H), 6.68 (d, J=10.2Hz, 1H), 4.03 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 1.87-1.79 (m, 2H), 1.01-0.97 (m, 9H)。

[0554] 实施例49: 5-(4-(2-氯-4-((1-(羟甲基)环丁基)甲氧基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮



[0556] 上述化合物是使用适当的起始物料,通过如实施例47中所述方法制备得到。LC/MS: 428.2, 430.2  $[M+1]^+$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.01 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78 (d, J=2.7Hz, 1H), 7.67 (dd, J=9.6, 2.7Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.88 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.68 (d, J=9.9Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.97 (t, J=7.4Hz, 2H), 3.78 (s, 2H), 2.02-1.94 (m, 6H), 1.88-1.78 (m, 2H), 1.01 (t, J=7.1Hz, 3H)。

[0557] 实施例50: 5-(4-(6-(环戊基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-1-异丁基吡啶-2(1H)-酮



[0559] 步骤1: 5-溴-1-异丁基吡啶-2(1H)-酮

[0560] 向圆底烧瓶中加入2-羟基-5-溴吡啶 (4.30g, 24.7mmol)、1-碘-2-甲基丙烷 (8.53mL, 74.1mmol)、碳酸钾 (17.08g, 123.6mmol) 和吐温80 (2%W的水溶液, 160mL), 然后将反应混合物加热至70℃, 保持5天。反应混合物用水稀释, 然后用乙酸乙酯 (3×50mL) 萃取, 合并的有机物用盐水洗, 经 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 干燥, 浓缩。所得残余物经快速色谱法 (40g 二氧化硅, 0-

50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物为浅黄色油状物(3.85g,68%)。LC/MS:  $[M+1]^+$  230;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.35-7.33 (m, 2H), 6.49 (d,  $J=10.5\text{Hz}$ , 1H), 3.71 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 0.95 (d,  $J=6.6\text{Hz}$ , 6H)。

[0561] 步骤2: 5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-异丁基吡啶-2(1H)-酮

[0562] 向圆底烧瓶中加入5-溴-1-异丁基吡啶-2(1H)-酮(3.85g, 16.7mmol)、4-溴吡唑(2.46g, 16.7 mmol)和碳酸铯(16.35g, 50.2mmol)以及无水DMA(15mL)。然后加入碘化亚铜(I)(0.319g, 1.7mmol),将反应烧瓶脱气并通入氩气冲洗,此过程重复三次。然后将混合物在130℃下搅拌3小时。冷却后,向反应混合物加入乙酸乙酯和水,使其分层。分离各层,水层用乙酸乙酯(50mL)萃取两次。合并的有机物用盐水洗,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(40g二氧化硅,0-40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物为稠油状物(1.5g,30%)。LC/MS:  $[M+1]^+$  296.1/298.0;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.71 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.57 (dd,  $J=9.3, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.67 (d,  $J=9.3\text{Hz}$ , 1H), 3.81 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.25-2.20 (m, 1H), 0.97 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 6H)。

[0563] 步骤3: 1-异丁基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮

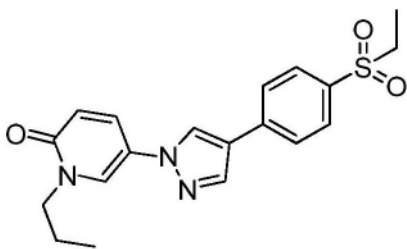
[0564] 在圆底烧瓶中加入5-(4-溴-1H-吡唑-1-基)-1-异丁基吡啶-2(1H)-酮(1.50g, 5.1mmol), 4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-双(1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷)(2.57g, 10.1mmol), 醋酸钾(1.49g, 15.2mmol)和DMSO(14mL),将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。然后加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.218g, 0.3mmol),将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗,此过程重复三次。然后将反应混合物在氩气氛下加热至70℃过夜。反应混合物冷却至室温,用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液淬灭,然后用乙酸乙酯( $3 \times 100\text{mL}$ )萃取。将合并的有机物用水洗,然后盐水洗,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。将溶剂浓缩至干,所得残余物经快速色谱法(40g二氧化硅,0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为浅红色油状物(1.0g,57%)。LC/MS:  $[M+1]^+$  344.3;  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 6.67 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (d,  $J=7.5\text{Hz}$ , 2H), 2.25-2.23 (m, 1H), 1.27-1.25 (m, 12H), 0.97 (d,  $J=6.3\text{Hz}$ , 6H)。

[0565] 步骤4: 5-(4-(6-(环戊基氧基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡唑-1-基)-1-异丁基吡啶-2(1H)-酮

[0566] 向微波小瓶中加入1-异丁基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮(0.12g, 0.3mmol), 3-溴-6-(环戊基氧基)-2-甲基吡啶(0.13g, 0.4mmol), 碳酸钾(0.15 g, 1.1mmol)以及1,4-二氧六环(12mL)和水(3mL),将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。加入 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.03g, 0.04mmol),将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗,此过程重复三次。然后将反应混合物在微波中加热至100℃,保持120分钟。将反应冷却至室温,然后用饱和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液淬灭,并用乙酸乙酯( $3 \times 50\text{mL}$ )萃取。合并的有机物用水洗,然后盐水洗,经 $\text{MgSO}_4$ 干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(4g硅胶,0-10%甲醇的DCM溶液)纯化,得到产物为浅棕色油状物(35mg,25%)。LC/MS: 393.5  $[M+1]^+$ ,  $^1\text{H NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 7.75-7.66 (m, 4H), 7.50 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (d,  $J=9.9\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (d,  $J=6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.54 (s, 3H), 2.26-1.64 (m, 10H), 1.01 (d,  $J=6.0\text{Hz}$ , 6H)。

[0567] 实施例51: 5-(4-(4-(乙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

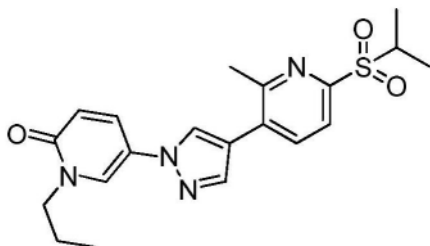
[0568]



[0569] 向微波小瓶中加入5-(4-溴-1H-吡啶-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮(0.20g, 0.7mmol)、4-(乙基磺酰基)苯基硼酸(0.15g, 0.7mmol)、碳酸钾(0.29g, 2.1mmol)、1,4-二氧化六环(10mL)和水(1mL)。将小瓶脱气并通入氩气冲洗。加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)与二氯甲烷络合物(0.06g, 0.1mmol),将微波小瓶再次脱气并通入氩气冲洗。然后将反应混合物在微波中加热至100℃,保持90分钟。将反应混合物冷却至室温并用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。合并的有机物用盐水洗,经硫酸钠干燥。将溶剂浓缩,所得残余物经快速色谱法(24g二氧化硅,0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,所得产物经反相HPLC(20-80%乙腈/水(0.1%DEA))再次纯化,得到白色固体(130mg)。LC/MS: 372.6 [M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ8.64(s, 1H), 8.23-8.19(m, 2H), 8.04-7.99(m, 1H), 7.91(s, 4H), 6.69(d, J=9.3Hz, 1H), 4.04(t, J=7.4Hz, 2H), 3.29-3.19(m, 2H), 1.88-1.80(m, 2H), 1.24(t, J=7.4Hz, 3H), 1.01(t, J=7.5Hz, 3H)。

[0570] 实施例52:5-(4-(6-(异丙基磺酰基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0571]



[0572] 步骤1:3-溴-6-(异丙基磺基)-2-甲基吡啶

[0573] 向微波小瓶中加入3,6-二溴-2-甲基吡啶(1.0g, 4.0mmol)、碳酸铯(2.6g, 8.0mmol)、DMSO(8mL)和丙烷-2-硫醇(1.9mL, 19.9mmol)。反应在室温下搅拌过夜。将反应混合物用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将溶剂蒸发至干,所得残余物无需纯化,即可用于下一步反应。<sup>1</sup>HNMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ7.56(d, J=8.4Hz, 1H), 6.87(d, J=8.1Hz, 1H), 3.96-3.91(m, 1H), 2.61(s, 3H), 1.39(d, J=6.9 Hz, 6H)。

[0574] 步骤2:3-溴-6-(异丙基磺酰基)-2-甲基吡啶

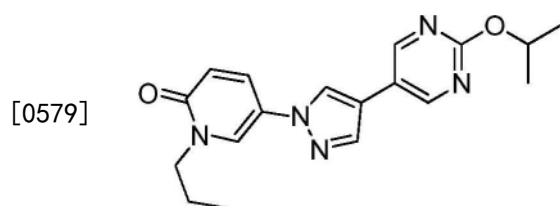
[0575] 向50.0%3-溴-6-(异丙基磺基)-2-甲基吡啶(1.0g, 2.0mmol)的DCM(20ml)溶液中加入75.0%间氯过氧苯甲酸(1.4g, 6.1mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。滤出固体,将滤液浓缩至干,所得残余物经快速色谱法(0-15%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为浅黄色油状物。<sup>1</sup>HNMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.80(d, J=8.1Hz, 1H), 3.83-3.74(m, 1H), 2.76(s, 3H), 1.34(d, J=6.6Hz, 6H)。

[0576] 步骤3:5-(4-(6-(异丙基磺酰基)-2-甲基吡啶-3-基)-1H-吡啶-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0577] 向微波小瓶中加入1-丙基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-

基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮(0.14g,0.4mmol),3-溴-6-(异丙基磺酰基)-2-甲基吡啶(0.2g,0.4mmol),碳酸钾(0.18g,1.3mmol)以及1,4-二氧六环(12mL)和水(3mL),将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.035g,0.04mmol),将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗。然后将反应混合物在微波中加热至100℃,保持90分钟。反应冷却至室温并用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机物用水洗,然后盐水洗,经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(12g硅胶,0-80%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为浅黄色固体。LC/MS:401.6[M+1]<sup>+</sup>,<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.00-7.83(m,5H),7.68(d,J=9.0Hz,1H),6.72(d,J=10.2Hz,1H),4.00(t,J=7.2Hz,2H),3.86-3.81(m,1H),2.78(s,3H),1.91-1.83(m,2H),1.37(d,J=6.9Hz,6H),1.03(t,J=7.4Hz,3H)。

[0578] 实施例53:5-(4-(2-异丙氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮



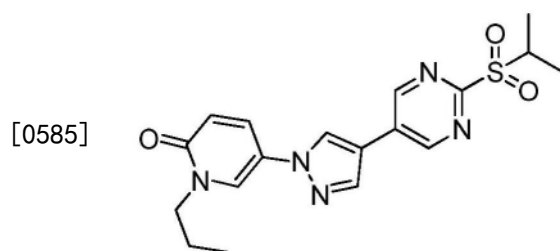
[0580] 步骤1:5-溴-2-异丙氧基嘧啶

[0581] 向微波小瓶中加入5-溴-2-氯嘧啶(1.0g,5.2mmol)、DMF(8mL)、碳酸铯(3.4g,10.3mmol)和2-丙醇(2.4mL,25.8mmol)。反应在微波反应器中于90℃下搅拌3小时。反应混合物用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机物用盐水洗,经硫酸钠干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物无需纯化,即可用于下一步反应。<sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.51(s,2H),5.26-5.18(m,1H),1.40(d,J=5.7Hz,6H)。

[0582] 步骤2:5-(4-(2-异丙氧基嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0583] 向微波小瓶中加入1-丙基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮(0.2g,0.6mmol),5-溴-2-异丙氧基嘧啶(0.15g,0.6mmol),碳酸钾(0.25g,1.8mmol)以及1,4-二氧六环(12mL)和水(3mL),将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。然后将反应混合物在微波中加热至100℃,保持90分钟。将反应冷却至室温并用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机物用水洗,然后盐水洗,经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(12g硅胶,0-70%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为棕色固体。LC/MS:340.3[M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>):δ8.65(s,2H),7.91(d,J=2.4Hz,2H),7.79(s,1H),6.67(d,J=9.9Hz,1H),6.71(d,J=9.3Hz,1H),5.33-5.29(m,1H),3.98(t,J=7.4Hz,2H),1.90-1.82(m,2H),1.43(d,J=6.6Hz,6H),1.02(t,J=7.4Hz,3H)。

[0584] 实施例54:5-(4-(2-(异丙基磺酰基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮



[0586] 步骤1:5-溴-2-(异丙基硫基)嘧啶

[0587] 向微波小瓶中加入5-溴-2-氯嘧啶(1.0g, 4.3mmol)、乙醇(8mL)、碳酸铯(2.8g, 8.7mmol)和丙烷-2-硫醇(2.0mL, 21.7mmol)。反应在55℃下搅拌过夜。反应混合物用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将溶剂蒸发至干,所得残余物无需纯化即可用于下一步反应。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.56(s, 2H), 3.93-3.84(m, 1H), 1.43(d, J=7.2Hz, 6H)。

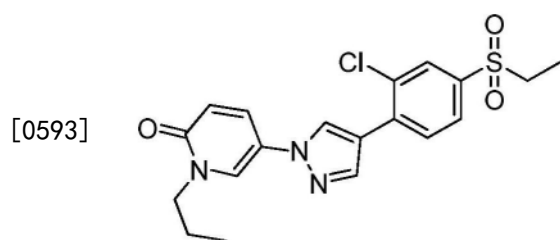
[0588] 步骤2:5-溴-2-(异丙基磺酰基)嘧啶

[0589] 向5-溴-2-(异丙基硫基)嘧啶(1.1g, 4.2mmol)的DCM(20mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(2.9g, 12.7mmol)。反应混合物在室温下搅拌过夜。滤出固体,将滤液浓缩至干,所得残余物经快速色谱法(12g二氧化硅, 0-20%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为褐色固体。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ9.02(s, 2H), 3.94-3.87(m, 1H), 1.42(d, J=7.2Hz, 6H)。

[0590] 步骤3:5-(4-(2-(异丙基磺酰基)嘧啶-5-基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

[0591] 向微波小瓶中加入1-丙基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮(0.2g, 0.6mmol), 5-溴-2-(异丙基磺酰基)嘧啶(0.18g, 0.6mmol), 碳酸钾(0.25g, 1.8 mmol)以及1,4-二氧六环(12mL)和水(3mL), 将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.05g, 0.1mmol, 0.1当量), 将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗。然后将反应混合物在微波中加热至100℃, 保持90分钟。反应冷却至室温并用水淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机物用水洗,然后盐水洗,经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(12g硅胶, 0-100%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为棕色固体。LC/MS: 388.6[M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ9.09(s, 2H), 8.18(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.85(s, 1H), 7.70(d, J=8.1Hz, 1H), 6.72(d, J=9.6Hz, 1H), 4.02-3.91(m, 3H), 1.90-1.83(m, 2H), 1.44(d, J=6.9Hz, 6H), 1.03(t, J=7.4Hz, 3H)。

[0592] 实施例55:5-(4-(2-氯-4-(乙基磺酰基)苯基)-1H-吡唑-1-基)-1-丙基吡啶-2(1H)-酮

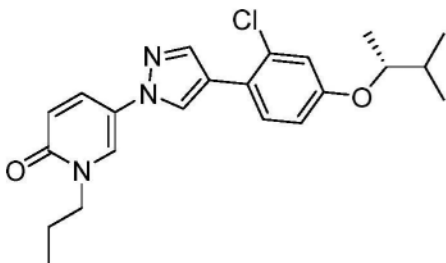


[0594] 向微波小瓶中加入如上述实施例1的所述方法制备得到的1-丙基-5-(4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)-1H-吡唑-1-基)吡啶-2(1H)-酮(0.25g, 0.8mmol), 如上述中间体A的所述方法制备得到的1-溴-2-氯-4-(乙基磺酰基)苯(0.308g, 0.8mmol), 碳酸钾(0.315g, 2.3mmol)以及1,4-二氧六环(12mL)和水(3mL), 将烧瓶脱气并通入氩气冲洗。加入PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.062g, 0.1mmol), 将反应烧瓶再次脱气并通入氩气冲洗, 此过程进行三次。然后将反应混合物在微波中加热至100℃, 保持90分钟。反应冷却至室温并用饱和NaHCO<sub>3</sub>水溶液淬灭,然后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并的有机物用水洗,然后盐水洗,经MgSO<sub>4</sub>干燥。将溶剂蒸发至干,所得残余物经快速色谱法(12g硅胶, 0-40%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到产物为浅黄色固体(55mg, 18%)。LC/MS: 406.6[M+1]<sup>+</sup>; <sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ8.23(s, 1H), 8.05(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.84-7.82(m, 2H), 7.71(d, J=7.5Hz,

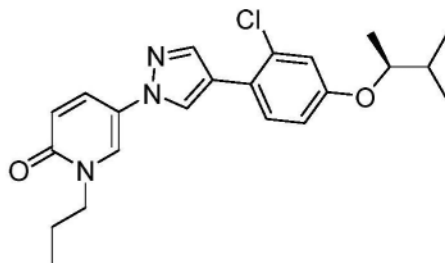
1H), 7.67 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J=9.9Hz, 1H), 3.99 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.17 (q, J=7.6Hz, 2H), 1.90-1.83 (m, 2H), 1.34 (t, J=7.5Hz, 3H), 1.03 (t, J=7.4Hz, 3H)。

[0595] 本发明的其他化合物(实施方案A), 可使用市售的起始物料或使用易于获得的起始物料, 使用本领域普通技术人员已知的方法和本发明公开的方法制备得到, 所述其他化合物包括以下化合物:

[0596] 实施方案A

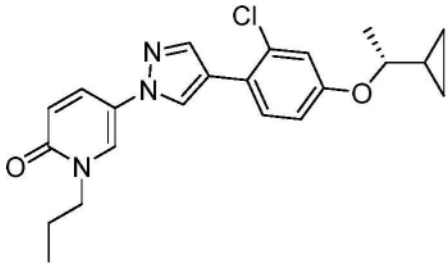


(56)

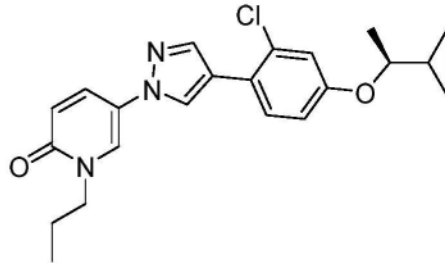


(57)

[0597]

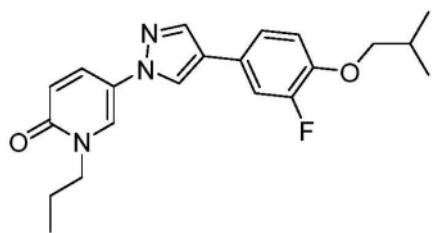


(58)

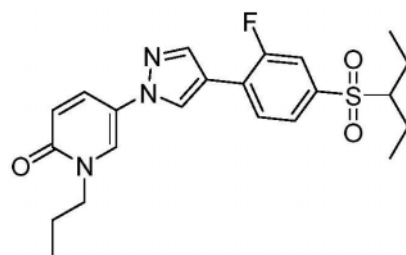


(59)

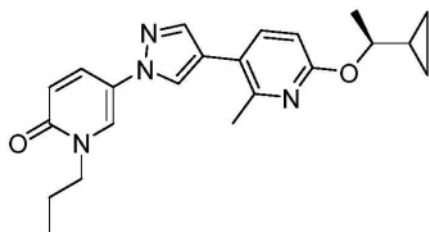
[0598] 实施方案A



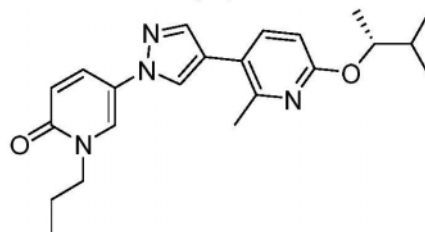
(60)



(61)

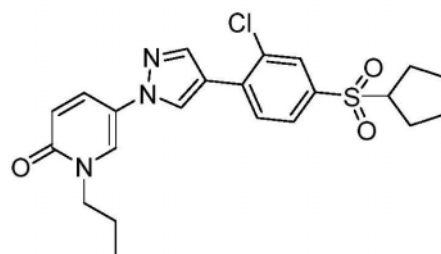


(62)

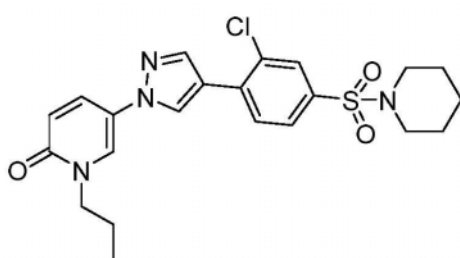


(63)

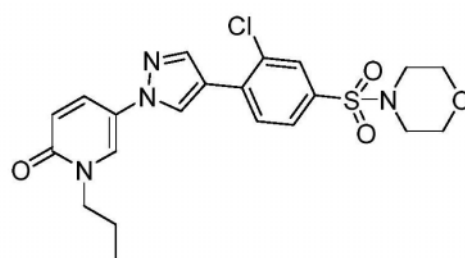
[0599]



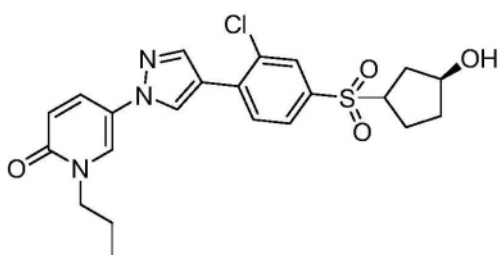
(65)



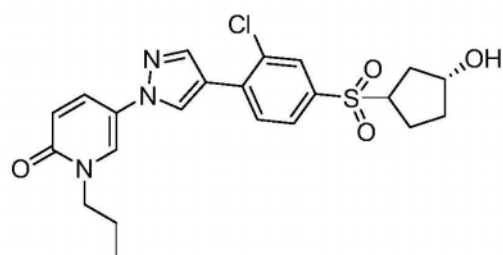
(66)



(67)

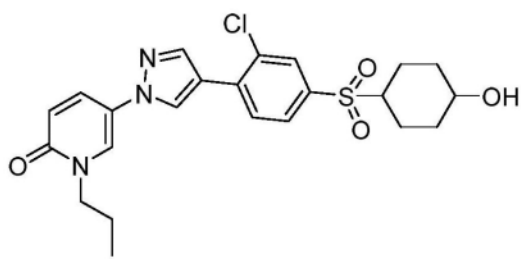


(68)

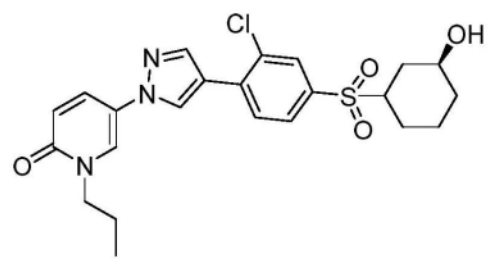


(69)

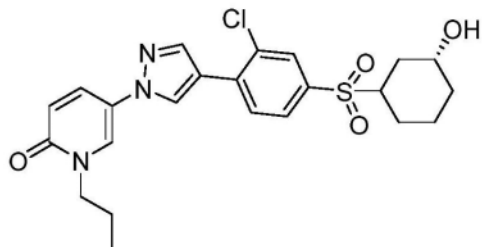
[0600] 实施方案A



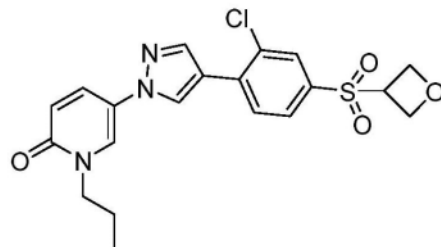
(70)



(71)

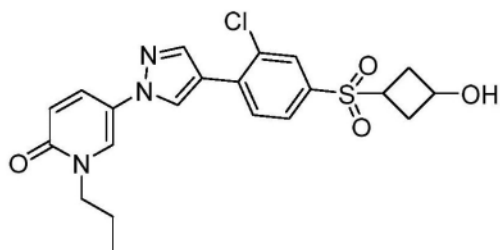


(72)

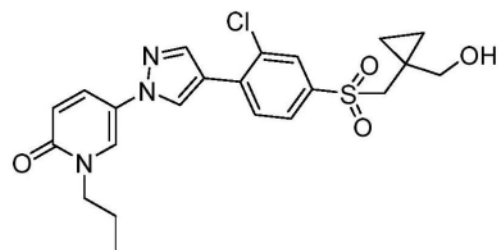


(73)

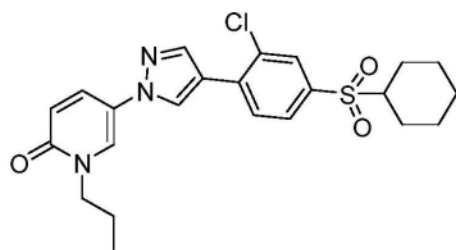
[0601]



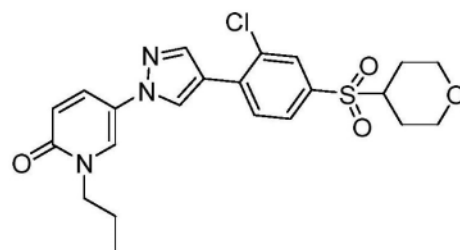
(74)



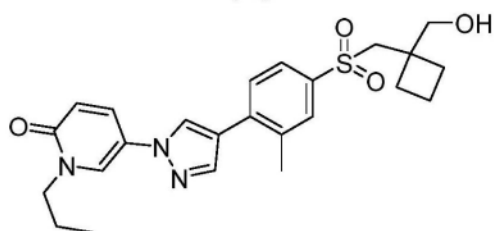
(75)



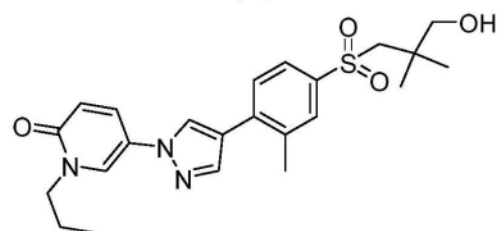
(76)



(77)



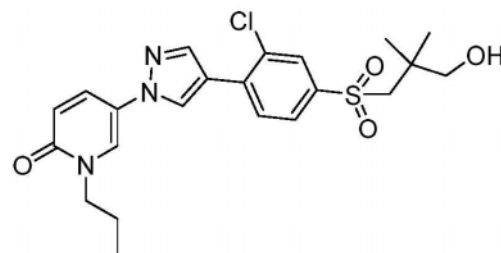
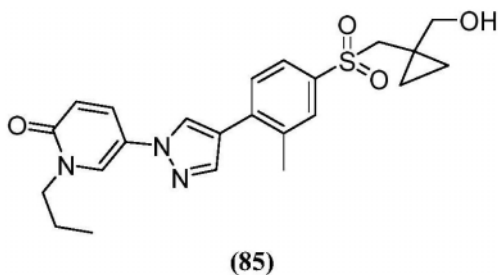
(83)



(84)

[0602] 实施方案A

[0603]



[0604] 或其立体异构体、立体异构体的混合物、和/或药学上可接受的盐。

[0605] 生物学实施例1a

[0606] 抑制试验

[0607] 定量PCR (qPCR)

[0608] Hep G2细胞从ATCC获得,并在补充有10%FBS的DMEM中、在5%CO<sub>2</sub>的孵化器中于37℃下生长。对于所述测定试验,将细胞以75,000个细胞/孔的浓度接种在96孔板中,每孔含有5%FBS的 DMEM。将化合物在DMSO中从30mM连续稀释至0.1mM,然后在生长培养基中以1:1000进行稀释。接种后24小时,将培养基一式两份加入到所述细胞中。孵化24小时后,使用RNAqueous®-96总RNA分离试剂盒 (Total RNA Isolation Kit, Ambion) 从所述细胞中分离RNA。使用Cells-to-Ct试剂盒逆转录酶 (Ambion) 进行逆转录所述洗脱的RNA。对于定量PCR, cDNA采用PowerSYBR®GreenPCR Master Mix (Applied Biosystems, 美国应用生物系统公司) 和基因特异性引物进行分析。反应在ABI7300热循环仪上进行, 仪器软件用于测定Ct值。使用Livak的方法计算mRNA表达相对于媒介物对照的倍数变化。引物序列如下所示: SCD1, 5'-cctggtatcttctggggtgaa-3'/5'-gggggctaattgttcttgc-3'。

[0609] 生物学实施例1b

[0610] 抑制试验

[0611] 定量PCR (qPCR)

[0612] Hep G2细胞从ATCC获得,并在补充有5%FBS的DMEM中、在5%CO<sub>2</sub>的孵化器中于37℃下生长。对于所述测定试验,将细胞以100,000个细胞/孔的浓度接种在24孔板中,每孔含有5%FBS的 DMEM。将化合物在DMSO中从0.1mM连续稀释至20mM,然后在生长培养基中以1:1000进行稀释。接种后24小时,将培养基一式两份加入到所述细胞中。孵化24小时后,使用illustra RNAspin Mini试剂盒 (GE Healthcare) 从所述细胞中分离RNA。对于定量PCR, RNA使用PowerSYBR®GreenPCR Master Mix (Applied Biosystems) 和基因特异性引物进行分析。反应在StepOnePlus实时PCR系统 (Thermo Fisher Scientific) 上进行, 仪器软件用于确定Ct值。计算mRNA表达相对于媒介物对照的倍数变化。引物序列如下所示: PCSK9, 5'-cagcctggtggaggtgtatc-3'/5'-gccatgactgtcacacttgc-3'。

[0613] 生物学实施例1a和1b的所有数据均在HepG2细胞中测定。表1中提供了SCD1表达的抑制%、PCSK9表达的抑制%和PCSK9IC<sub>50</sub>数据。NA表示该化合物在测试浓度下无活性。A表示该化合物的抑制率≥40%; B表示该化合物的抑制率大于或等于10%但小于40%; C表示该化合物的IC<sub>50</sub>≤150nM; 和D 表示该化合物的IC<sub>50</sub>大于150nM但小于或等于600nM。

[0614] 表1

[0615]

| 实施例<br>编号 | 1 $\mu$ M 下的 SCD1 抑制百<br>分比 (%) | 320 nM 下的 PCSK9 抑<br>制百分比 (%) | PCSK9 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 1         | A                               | -                             | -                           |
| 2         | A                               | -                             | -                           |
| 3         | A                               | B                             | -                           |
| 4         | A                               | -                             | -                           |
| 5         | A                               | A                             | -                           |
| 6         | A                               | B                             | D                           |
| 7         | A                               | -                             | -                           |
| 8         | -                               | A                             | D                           |
| 9         | A                               | A                             | -                           |
| 10        | A                               | A                             | -                           |
| 11        | A                               | -                             | -                           |
| 12        | B                               | -                             | -                           |
| 13        | -                               | A                             | C                           |
| 14        | -                               | A                             | C                           |
| 15        |                                 | A                             | C                           |
| 16        | -                               | A                             | C                           |
| 17        | A                               | A                             | D                           |
| 18        | B                               | B                             | -                           |
| 19        | A                               | -                             | -                           |
| 20        | A                               | -                             | -                           |
| 21        | A                               | -                             | -                           |
| 22        | A                               | -                             | D                           |
| 23        | A                               | -                             | C                           |
| 25        | A                               | -                             | -                           |
| 26        | -                               | A                             | -                           |
| 27        | -                               | NA                            | -                           |
| 28        | -                               | NA                            | -                           |
| 29        | -                               | NA                            | -                           |
| 30        | -                               | B                             | -                           |
| 31        | -                               | B                             | -                           |
| 32        | A                               | -                             | -                           |
| 33        | A                               | -                             | -                           |
| 34        | A                               | -                             | -                           |
| 35        | A                               | -                             | -                           |
| 36        | A                               | -                             | -                           |

[0616]

| 实施例<br>编号 | 1 $\mu$ M 下的 SCD1 抑制百<br>分比 (%) | 320 nM 下的 PCSK9 抑<br>制百分比 (%) | PCSK9 IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 37        | A                               | -                             | -                           |
| 38        | -                               | A                             | -                           |
| 39        | -                               | A                             | D                           |
| 40        | B                               | -                             | -                           |
| 41        | A                               | -                             | -                           |
| 42        | B                               | -                             | -                           |
| 43        | NA                              | -                             | -                           |
| 45        | B                               | -                             | -                           |
| 46        | B                               | -                             | -                           |
| 47        | A                               | -                             | -                           |
| 48        | A                               | -                             | -                           |
| 49        | -                               | A                             | C                           |
| 50        | A                               | -                             | -                           |
| 51        | A                               | -                             | -                           |
| 52        | -                               | NA                            | -                           |
| 53        | -                               | NA                            | -                           |
| 54        | -                               | NA                            | -                           |
| 55        | A                               | -                             | -                           |
| 64        | A                               | -                             | -                           |
| 78        | -                               | A                             | C                           |
| 79        | -                               | B                             | -                           |
| 80        | -                               | B                             | -                           |
| 81        | -                               | A                             | C                           |
| 82        | -                               | A                             | -                           |

[0617] 生物学实施例2

[0618] 细胞活力试验

[0619] HepG2细胞在含有5%FBS和抗生素-抗真菌剂的DMEM中培养,并在37℃、5%CO<sub>2</sub>的潮湿孵化器中生长。对于所述测定试验,将2,000个HepG2细胞接种到96孔板的每个孔中。在培养一天(24 小时)后,用测试化合物B、C或D或以0、1、10、32、100、320、1000、3200、10,000和20,000nM的浓度来处理细胞,或用测试化合物A以0、1000、3000、10,000和30,000nM的浓度来处理细胞,持续48 小时和72小时。细胞活力使用溴化噻唑蓝四氮唑(MTT)测定法来评估(每剂量n=3)。在用测试化合物处理48小时和72小时后,加入5mg/mL MTT,其量等于培养基体积的10%。将板在37℃下孵化3.5 小时后,除去培养基,并将甲瓚晶体溶解在异丙醇中。在Cytation 5落射荧光显微镜上在550nm和690nm 的波长下测定吸光度。由550nm处的吸光度减去690nm处的吸光度,并将所得结果用于作图分析。

[0620] 关于在本发明范围内并且在本发明具体列举的化合物,化合物A、B、C和D的IC<sub>50</sub>,参见表 2。

[0621] 表 2

| [0622] | 化合物 | 处理 48 h 后, HePG2 细胞中的 IC <sub>50</sub> (μM) | 处理 72 h 后, HePG2 细胞中的 IC <sub>50</sub> (μM) |
|--------|-----|---------------------------------------------|---------------------------------------------|
|        | A   | 0.87                                        | 0.25                                        |
|        | B   | 0.6                                         | 0.21                                        |
|        | C   | 1.2                                         | 0.39                                        |
|        | D   | 1.5                                         | 0.89                                        |

[0623] 可以遵循上述方法来测定Huh7、MDA-MB-231、T47D、MCF7和DU145细胞中的活性。

[0624] 生物学实施例3

[0625] 免疫印迹分析

[0626] 对于本实验,将 $1 \times 10^6$ 个细胞接种在6个孔板中,在含有5%胎牛血清的DMEM中于37℃下、5%CO<sub>2</sub>、95%空气和100%相对湿度下培养24小时,然后用不同剂量的测试化合物再处理24小时。处理后,细胞用冰冷却的PBS清洗一次,并刮入含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物的放射免疫沉淀测定(RIPA)裂解缓冲液中。将提取物超声处理(3\*10秒),并以14,000rpm离心10分钟。通过蛋白质测定试剂A(Protein Assay Reagent A, Bio-rad)测定每种总细胞提取物的蛋白质浓度。等量的蛋白质提取物在10%Tris-甘氨酸 SDS-PAGE凝胶(Fisher Scientific)上进行分离,然后转移至PVDF膜上。在PBS中的Odyssey封闭缓冲液中封闭1小时后,用指定的抗体来探测所述膜,接着用与IRDye 800CW或IRDye 680LT偶联的二抗进行探测,然后在ODYSSEY成像系统中成像以检测SREBP-1、MVD、SCD1、SREBP1、SREBP2、PCSK9 和/或LDLR。我们使用软件Image Studio Lite Ver 5.2来量化特定蛋白质条带的强度,包括用于标准化的肌动蛋白。

[0627] 生物学实施例4

[0628] 化合物A、B和C对HePG2细胞中PCSK9和LDL受体(LDLR)蛋白水平的影响。

[0629] PCSK9是由SREBP正调节的几种基因之一。在本发明范围内并且在本发明具体列举的化合物,化合物A、B和C,在HePG2细胞中下调PCSK9的mRNA水平。使用蛋白质免疫印迹法(Western blot),测定处理24小时后响应于不同剂量的化合物A、B和C的PCSK9的蛋白质水平的变化。如图1A所示,PCSK9的前体和切割形式均在对照HePG2细胞中高度表达,并且它们的水平以剂量依赖性方式降低。前体和切割的PCSK9的IC<sub>50</sub>分别为156和262nM(图1C)。

[0630] 大量研究表明,LDLR的蛋白质水平通过蛋白水解机制由PCSK9进行负调节。在对照HePG2细胞中,LDLR蛋白非常低(几乎检测不到)(图1A)。另一方面,与化合物处理的细胞中PCSK9蛋白减少的同时,LDLR的蛋白质水平显著增加。化合物A在0.1、0.32和1μM下的LDLR蛋白水平分别增加了200、800和1000%(图1B)。类似地,化合物B和C也以剂量依赖性方式显著降低PCSK9蛋白水平和增加LDLR蛋白水平(图2A和2B)。此两种化合物在0.1μM下均非常有效地降低PCSK9蛋白水平,并伴随着LDLR蛋白水平的增加。这些结果同这些化合物对PCSK9mRNA的下调一致。

[0631] 生物学实施例5

[0632] 体内模型

[0633] SD(Sprague-Dawley)大鼠(100-200克)得自Charles River Breeding Laboratories, Wilmington, Mass(查尔斯河育种实验室,威明顿市,马斯)。商业实验室食物和水将随意提供。ob/ob小鼠(每组10只)喂食正常食物(对照饮食)或含有100mg/kg、

200mg/kg、300mg/kg或400mg/kg测试化合物的食物。在8周的时间段内,每日将测试化合物口服给药于ob/ob小鼠。每日食物摄入量和用水量均会受到严密监控。每天称量小鼠体重,通过双能X-射线吸收测定法(DEXA)测定脂肪含量和瘦体含量。脂肪%可计算为脂肪重量/脂肪+瘦体重量。使用标准程序测定血液成分。测定葡萄糖耐量以研究与对照动物相比经处理的小鼠清除血糖的能力。将三组(每组10只)小鼠禁食过夜,并在注射葡萄糖(2g/kg体重)后0、30、60和120分钟时测定血糖水平。

[0634] 生物学实施例6

[0635] 体内模型

[0636] SD(Sprague-Dawley)大鼠已用于研究由西方饮食(WD)(高脂肪、高碳水化合物饮食)诱导的人类肥胖症。将20只5至6周龄的雄性大鼠随意喂食WD 3周。每3天测定摄食量和体重。在2周后首次出现肥胖和体重增加,并在此饮食4-5周后变得最为明显。此种饮食在约2周内引起胰岛素抵抗。在喂食WD 3周后,通过口服灌胃法将测试化合物以10mg/kg每天施用于实验组(20只大鼠)。对照组(n=20)仅在同一时间给予媒介物。将动物治疗2个月。

[0637] 在实验期间,每3天测定并记录食物摄取量、水摄取量和体重。给大鼠喂食WD饮食总共2个月及3周。前三周是单独喂食WD。在所述前3周之后,实验组每天接受测试化合物。

[0638] 在开始施用测试化合物之前,测定基线血液成分。将动物禁食8小时,并使用标准方法测定TG、HDL、LDL、VLDL、胆固醇、葡萄糖和胰岛素水平。使用标准方法进行葡萄糖耐量试验(GTT)。使用标准方法,采用活体动物的双能X-射线吸收测定法来测定身体组成(瘦体重和体脂肪)。每周测定体重和食物摄入量,并在治疗开始后1个月,测定血液成分以测定除肝酶(天冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT))之外的葡萄糖、TG、HDL、LDL和VLDL。还进行GTT以评估治疗开始后4周和8周的胰岛素抵抗状态。在治疗4周之前和之后,通过<sup>1</sup>H磁共振波谱(Bruker BioSpin, Billerica, MA, USA)来评估脂肪重和瘦体重。综合动物代谢监测系统(CLAMS; Columbus Instruments, Columbus, OH, USA)用于评估治疗4周之前和之后的活动、摄食量和能量消耗。能量消耗和食物摄入数据相对于体重进行归一化。能量消耗和呼吸商(RQ)根据气体交换数据进行计算。能量消耗 =  $(3.815 + 1.232 * RQ) * VO_2$ 。RQ是 $VCO_2$ 与 $VO_2$ 的比值,其根据动物使用的能量源而变化。当碳水化合物是唯一被氧化的底物时,所述RQ为1.0,当仅脂肪酸被氧化时,所述RQ为0.7。使用红外光束在x轴和z轴上测定活动,以计算在指定测定周期期间的光束断裂量。通过记录中心馈线(Center-Feeder)从一个时间点至另一个时间点的刻度测量值的差值来测定喂食。

[0639] 处理2个月后,处死大鼠以测定测试化合物对肝脏、肌肉、心脏和脂肪组织的生化和组织病理学影响。收集所述组织,称重并保持在-80℃进行进一步分析,如下:

[0640] 脂质、糖原和一般组织结构的组织学染色;

[0641] 使用生化方法的TG和胆固醇水平;

[0642] 诸如脂肪酸合成酶(FAS)、乙酰辅酶A羧化酶类(ACC1和ACC2)、硬脂酰辅酶A去饱和酶(SCD1),以及胆固醇合成酶、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A合酶和还原酶等的脂肪生成酶的测定。

[0643] 先前在细胞培养和小鼠研究中发现由脂肪抑制素(fatostatin)调节的基因表达水平,包括调节SREBP-1和SREBP-2的表达水平,使用实时PCR进行RNA水平和蛋白质免疫印迹分析(Western blot assays)。

[0644] 使用市售软件进行统计分析。数据以平均值 $\pm$ SD表示。通过单向ANOVA进行分析对照动物组 and 经治疗动物组之间变化的统计学比较。两个独立样本t检验用于比较经治疗动物和对照。 $P<0.05$ 的值被认为具有统计学意义。

[0645] 本说明书中引用的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本发明,就如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体地和单独地指出通过引用并入。尽管已根据各种实施例/实施方案描述了所要求保护的主体,但本领域技术人员将认识到,可在不脱离本发明精神的情况下进行各种修改/修饰、替换、删减和改变/变化。因此,所要求保护的主体范围旨在仅由所附权利要求的范围限定,包括其等同物。

化合物A下调的PCSK9导致经处理的HepG2细胞24小时后LDLR 上调

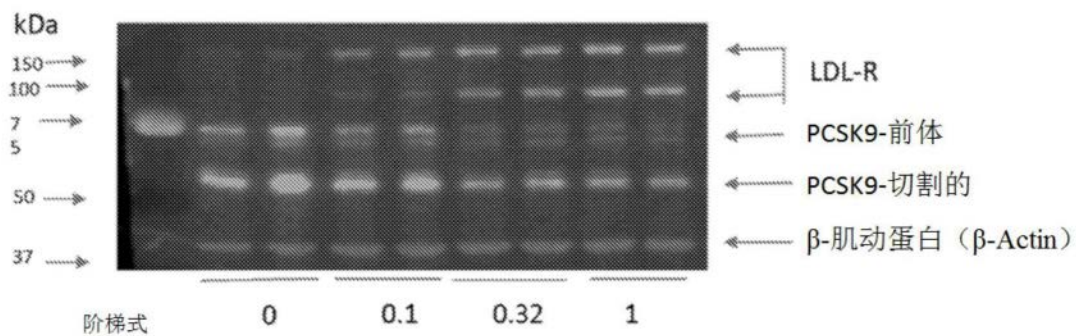


图1A

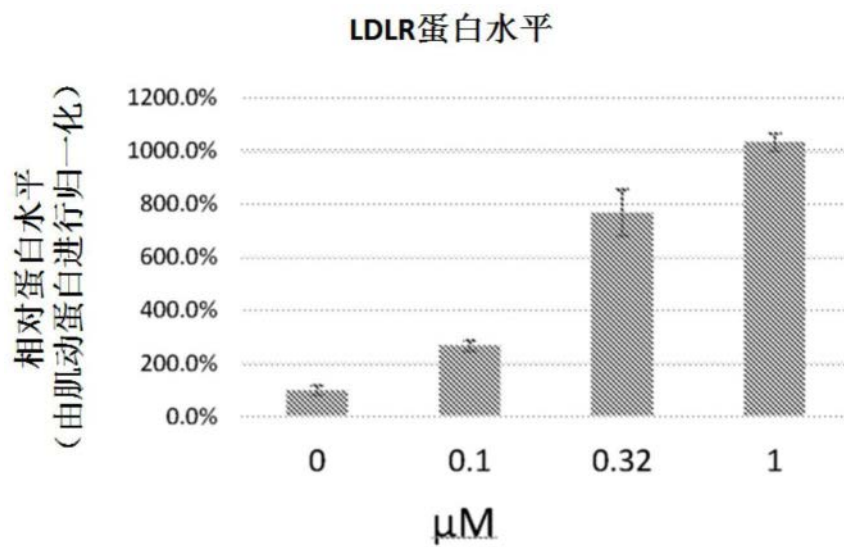


图1B

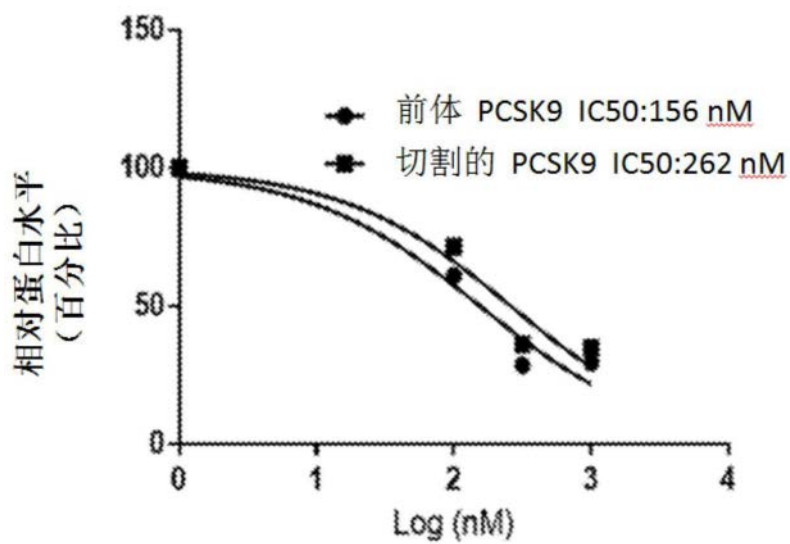


图1C

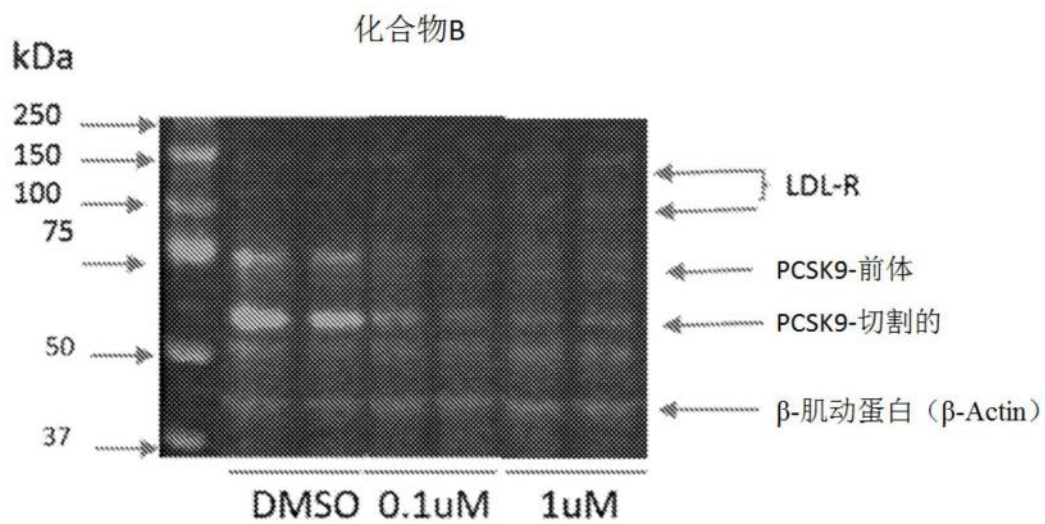


图2A

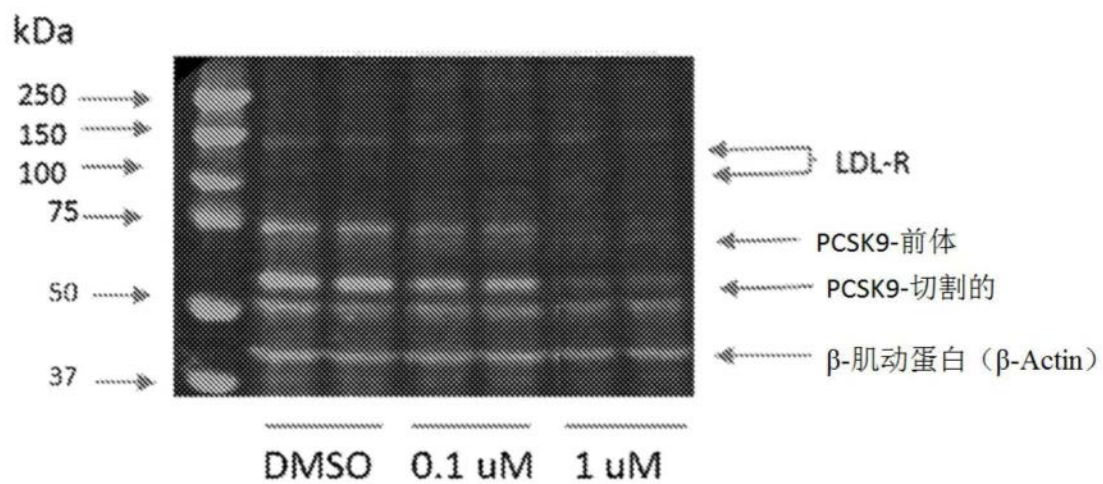


图2B