



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 119137124 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 13

(21) 申请号 202380038289.3

(22) 申请日 2023.03.08

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/079865 2022.03.09 CN

PCT/CN2022/141072 2022.12.22 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.04

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/080254 2023.03.08

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/169456 EN 2023.09.14

(71) 申请人 加舒布鲁姆生物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 林熹晨 孟庆华 邢唯强 徐仲森

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01)

C07D 273/02 (2006.01)

C07D 307/80 (2006.01)

C07D 309/04 (2006.01)

C07D 333/72 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

权利要求书18页 说明书146页

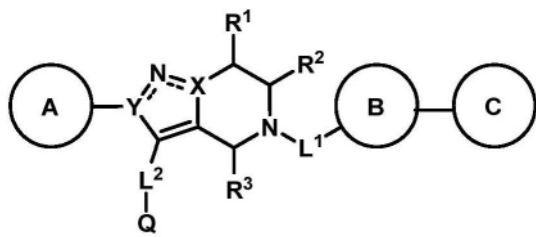
(54) 发明名称

杂环GLP-1激动剂

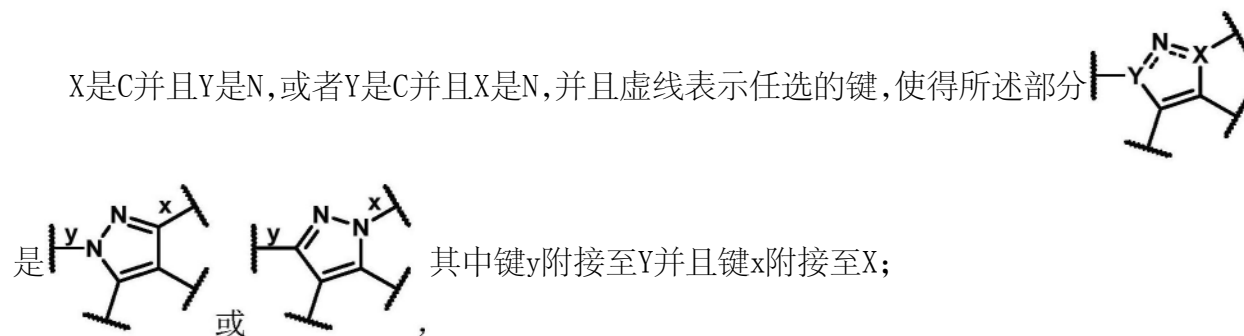
(57) 摘要

本公开文本涉及GLP-1激动剂、药物组合物及其使用方法。

1. 一种式I的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

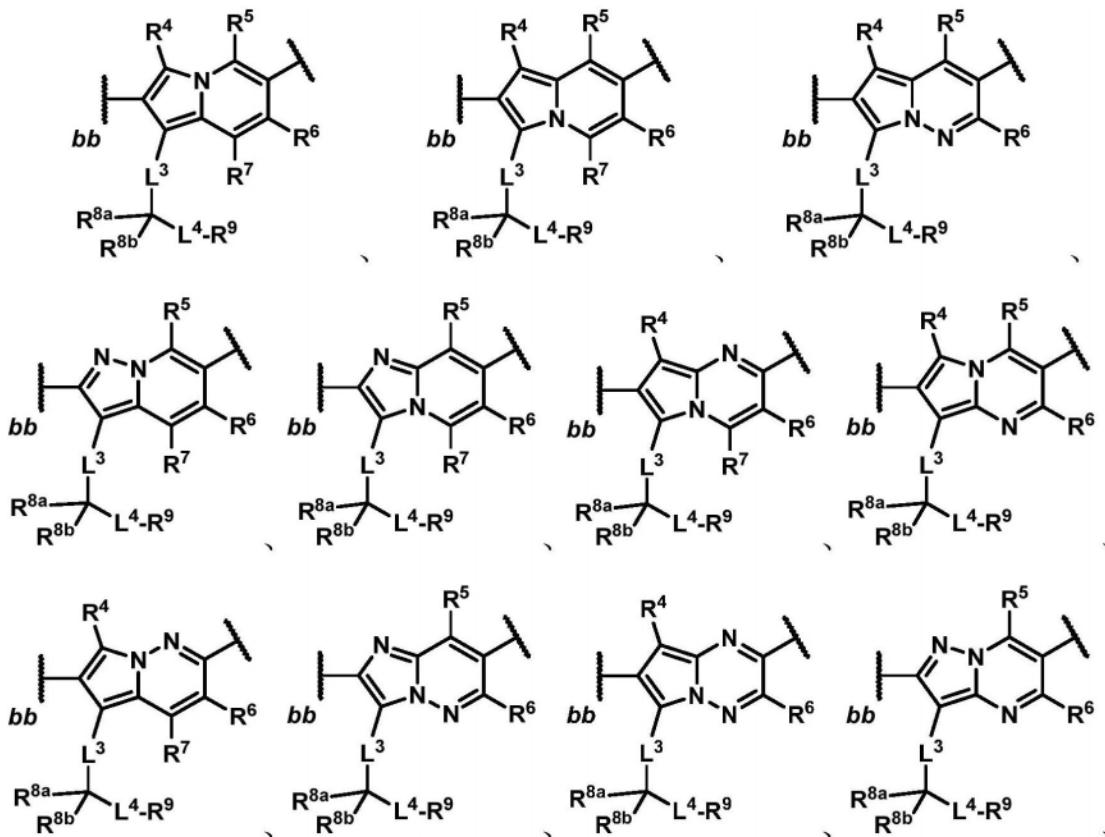


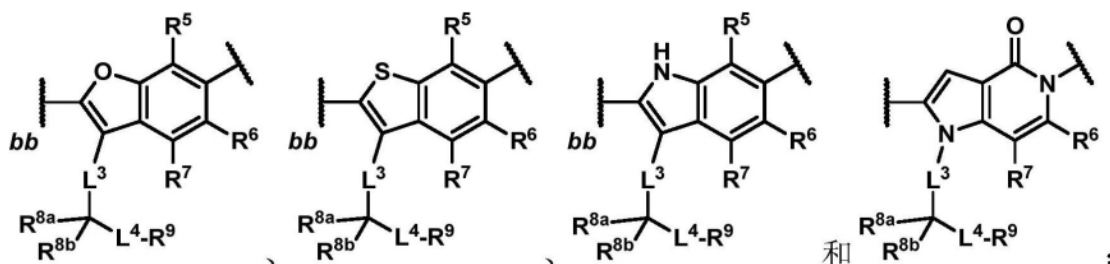
环A是 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 环烷基、5-10元杂环基或5-10元杂芳基,其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、-OH和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

L^1 选自-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C_{1-6} 烷基)-和-S(=O)₂;

环B选自





其中bb表示与 L^1 的附接点；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基；

L^3 是键或 C_{1-3} 亚烷基；

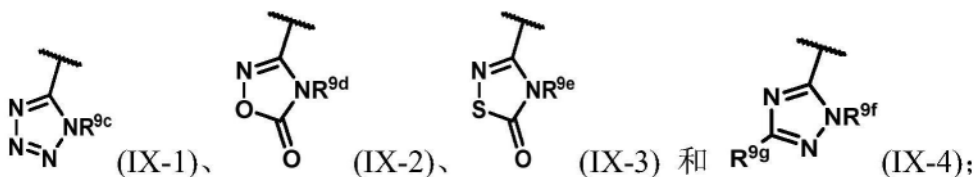
L^4 是键或 C_{1-5} 亚烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和 C_{3-15} 环烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

或 R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代；

或所述部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 是被 $C(=O)OH$ 和任选地1-4个独立地选自 R^f 的另外的取代基取代的苯基；

R^9 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}烷基)$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4)：



R^{9a} 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{9b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}烷基)$ 或氰基；

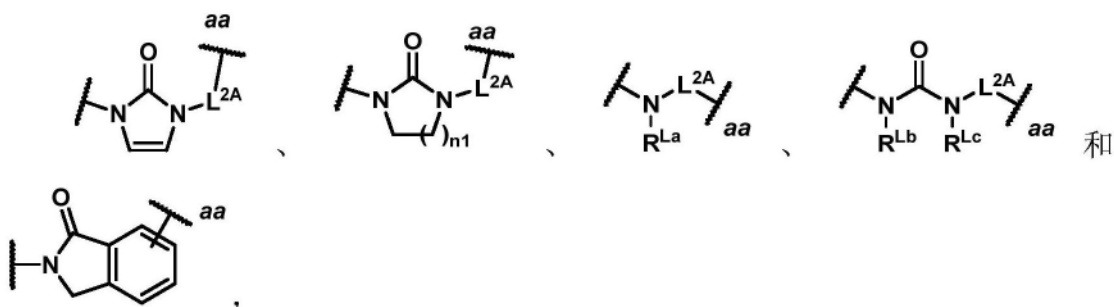
R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自H、任选地被1-6个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、和 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ ；

环C选自3-12元杂环基、 C_{3-15} 环烷基和5-10元杂芳基，其各自任选地被1-3个 R^{Ca} 取代；

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^d ；

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-8个环原子的碳环；

L^2 选自



其中aa表示与Q的附接点；

n_1 是1-3的整数；

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基);

R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

Q选自 C_{1-10} 烷基; C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其中Q被-P(=O) R^aR^b 取代,并且任选地被1-6个独立地选自 R^Q 的另外的取代基取代;

每个 R^Q 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^cR^d$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ 或 $-S(O)_2NR^cR^d$;

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;

(j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;

(k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;

(l) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;

(m) $-P(=O)R^aR^b$;和

(n) $-(CR^hR^h)_{q1}-S(O)_2-L^e-R^e$, 其中 $q1$ 是1、2或3;

或Q是 C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个各自独立地选自 R^{QA} 和 R^{QB} 的取代基取代;

条件是(aa)或(bb)中的一个或两个适用:

(aa) Q被至少一个 R^{QB} 取代;或

(bb) Q是4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其中Q包含内环 $S(O)_2$ 基团;每个 R^{QA} 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^aR^b$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$;

(f) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;

(i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;

(j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;和

(k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;

每个 R^{QB} 独立地选自:

(a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$;和

(b) 4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其各自包含内环S(O)₂基团,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-6个独立地选择的R^g取代;

L^a选自-N(H)-、-N(R^c)-和-(CR^hR^h)_{q1}-;

L^b选自-O-、-N(H)-、-N(R^c)-和-(CR^hR^h)_{q2}-;

q1和q2独立地是0、1、2、3或4;

条件是当L^a是-(CR^hR^h)_{q1}-并且q1是0时,那么-L^b-R^e不是未经取代的C₁₋₃烷基;

R^a和R^b独立地选自任选地被1-6个各自独立地选自C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基和卤代基的取代基取代的C₁₋₆烷基;任选地被1-3个各自独立地选自C₁₋₃烷基和卤代基的取代基取代的C₃₋₆环烷基;和任选地被1-3个独立地选择的C₁₋₃烷基取代的C₆₋₁₀芳基;或

R^a和R^b连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-2个环原子(除附接至R^a和R^b的磷之外)是各自独立地选自O、S和N的杂原子,其中所述环任选地被1-3个独立地选择的C₁₋₆烷基取代;

每个R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₃₋₆环烷基)、C(=O)O(C₁₋₆烷基)、S(O)₁₋₂(C₁₋₆烷基)和S(O)₁₋₂(C₃₋₆环烷基),其中所述C₁₋₆烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₃₋₆环烷基)、C(=O)O(C₁₋₆烷基)、S(O)₁₋₂(C₁₋₆烷基)和S(O)₁₋₂(C₃₋₆环烷基)各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

R^e是H,或R^e选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OH、NH₂、NH(C₁₋₃烷基)、N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基;

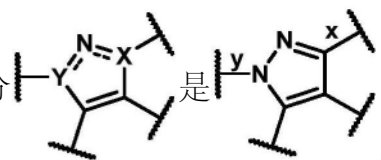
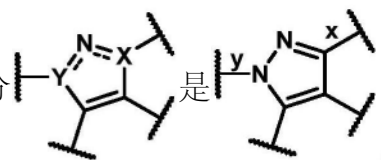
L^e是键、NR^c或O;

每个R^f独立地选自卤代基、-OH、NR^cR^d、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和任选地被1-4个各自独立地选自-OH、C₁₋₆烷基和3-12元杂环基的取代基取代的3-12元杂环基;

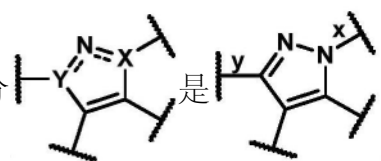
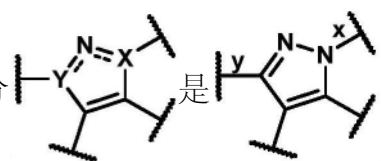
每个R^g独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、NR^cR^d、氰基、卤代基、C₃₋₆环烷基和任选地被一个或多个各自独立地选自C₁₋₆烷基和C(=O)C₁₋₆烷基的取代基取代的3至12元杂环基;并且

每次出现的R^h独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基和卤代基;或

在相同或不同碳原子上的一对R^h连同连接它们的一个或多个碳原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基。

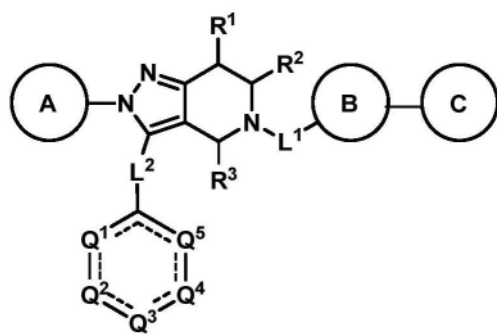
2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述部分是, 其中键y附

接至Y,并且键x附接至X。

3. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述部分是, 其中键y附

接至Y,并且键x附接至X。

4. 一种式II的化合物:



II

或其药学上可接受的盐或其溶剂化物,其中:

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 是根据下文的(AA)或(BB)定义的:

(AA)

Q^1 和 Q^5 独立地选自N、CH和 CR^{QC} ;

Q^2 、 Q^3 和 Q^4 独立地选自N、CH、 CR^{QC} 和 CR^{QD} ,条件是 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 中的至少一个是 CR^{QD} ;

每个 --- 是单键或双键,条件是包含 Q^1 - Q^5 的环是芳族的;

(BB)

Q^1 是键;

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 独立地选自O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{QC} 和 CR^{QD} ,条件是 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 中的至少一个是 CR^{QD} ;

每个 --- 是单键或双键,条件是包含 Q^1 - Q^5 的环是芳族的;

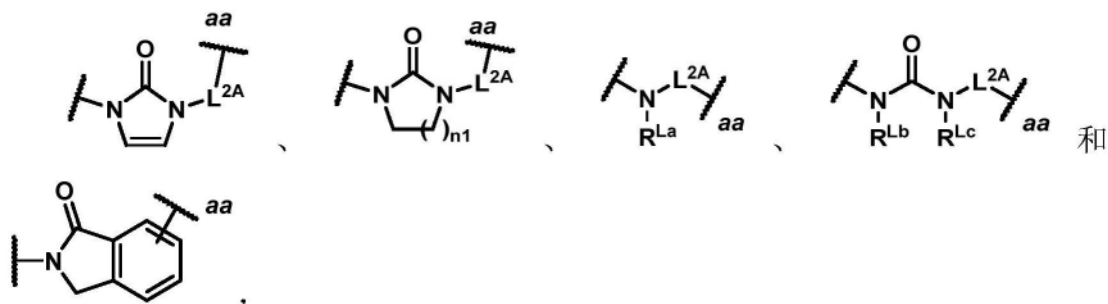
R^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 和 R^b 独立地选自任选地被1-6个各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被1-3个各自独立地选自 C_{1-3} 烷基和卤代基的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基;和任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;或

R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-2个环原子(除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外)是各自独立地选自O、S和N的杂原子,其中所述环任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代;

每个 R^{QC} 独立地选自(a)卤代基;(b)氰基;(c)OH;(d) $-NR^cR^d$;(e) $C(=O)NR^cR^d$;(f) $S(=O)_{0-2}R^e$;(g)任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;(h)任选地被1-6个各自独立地选自羟基、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;(i)任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)(C_{1-6}$ 烷基)的取代基取代的3-12元杂环基;(j)任选地被1-3个独立地选择的 $C(=O)(C_{1-6}$ 烷基)取代的 C_{6-10} 芳基;和(k)任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;

或在相邻碳原子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-2个环原子是各自独立地选自O、N和S的杂原子,其中所述环任选地被1-2个独立地选择的 R^h 基团取代;

L^2 选自



其中aa表示与含有 Q^1 - Q^5 的环的附接点；

n_1 是1-3的整数；

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基；

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)；

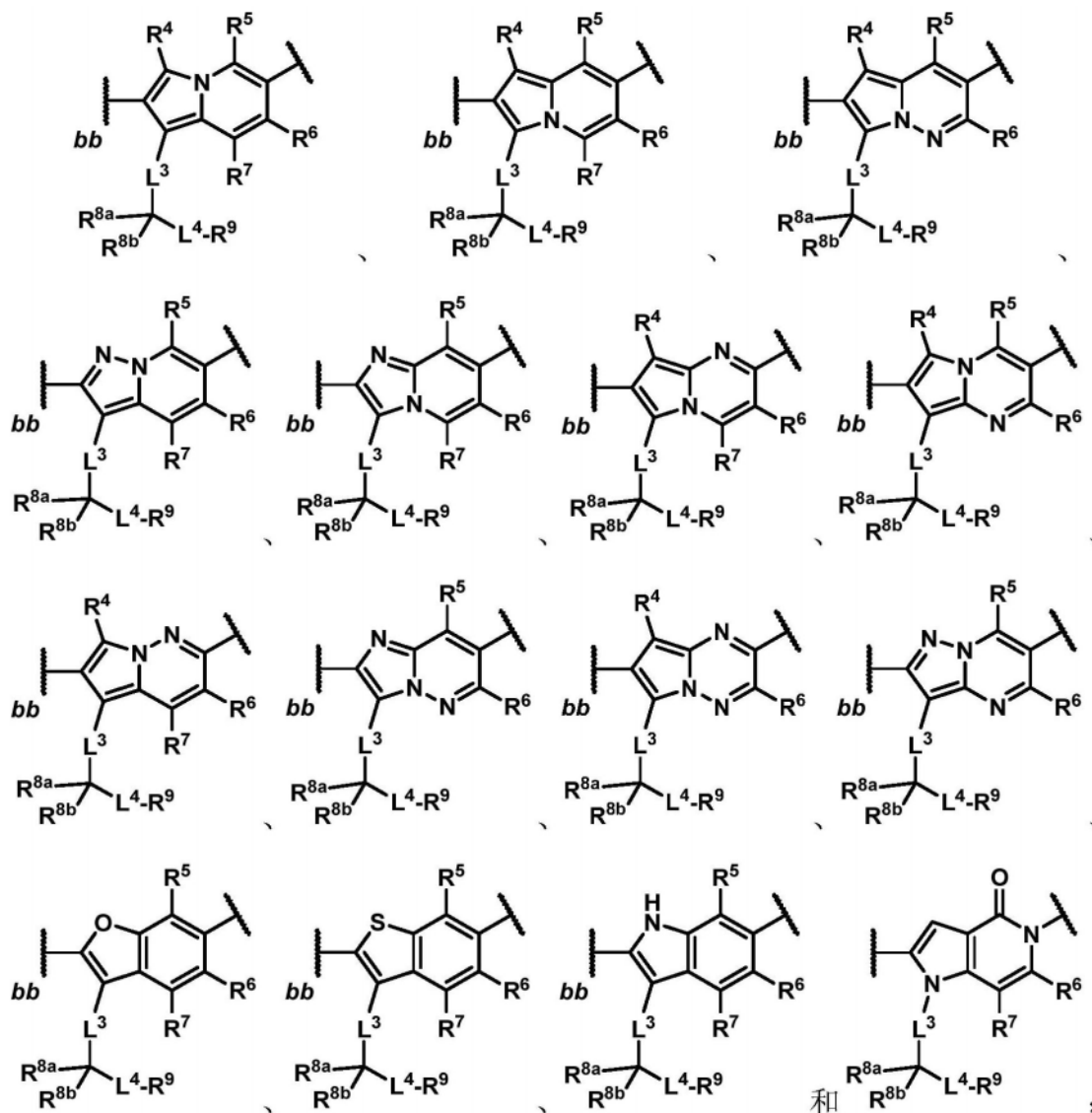
R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基；

环A是 C_{6-10} 芳基、 C_{5-7} 环烷基、5-7元杂环基或5-10元杂芳基，其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代：卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、-OH和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

L^1 选自 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6} \text{烷基})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ；

环B选自



其中bb表示与 L^1 的附接点；

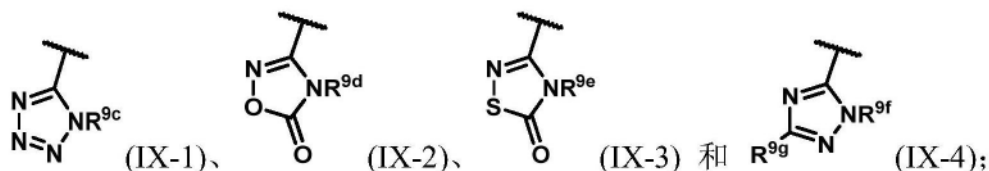
R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基； L^3 是键或 C_{1-3} 亚烷基；

L^4 是键或 C_{1-5} 亚烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和 C_{3-15} 环烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代；

R^9 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4)：



R^{9a} 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{9b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或氰基；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自H；任选地被1-6个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧

基取代的 C_{1-6} 烷基;和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基);

环C选自3-12元杂环基; C_{3-15} 环烷基;和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个 R^{Ca} 取代;

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^cR^d ;

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-8个环原子的碳环;

每个 R^c 和 R^d 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基)和 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基)和 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基)各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

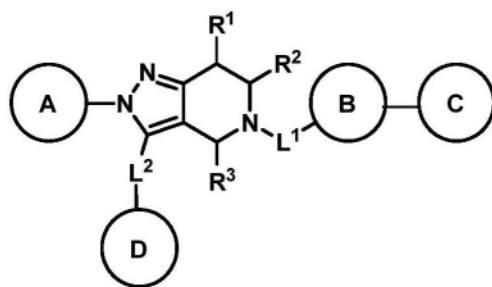
R^e 是H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^f 独立地选自卤代基、-OH、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和任选地被1-4个各自独立地选自-OH、 C_{1-6} 烷基和3-12元杂环基的取代基取代的3-12元杂环基;

每个 R^g 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 NR^cR^d 和任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基的取代基取代的3至12元杂环基;并且

每个 R^h 独立地选自卤代基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 NH (C_{1-3} 烷基)、 N (C_{1-3} 烷基)₂、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

5. 一种式III的化合物:



III

或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

环D选自 C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个各自独立地选自 R^{QA} 和 R^{QB} 的取代基取代;

条件是 (aa) 或 (bb) 中的一个或两个适用:

(aa) 环D被至少一个 R^{QB} 取代;或

(bb) 环D是4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其中环D包含内环 $S(O)_2$ 基团;

每个 R^{QA} 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^aR^b$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$;

(f) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;

- (i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基；
 (j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基；和
 (k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基；

每个 R^{QB} 独立地选自

(a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ ；和

(b) 4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基，其各自包含内环 $S(O)_2$ 基团，其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代；

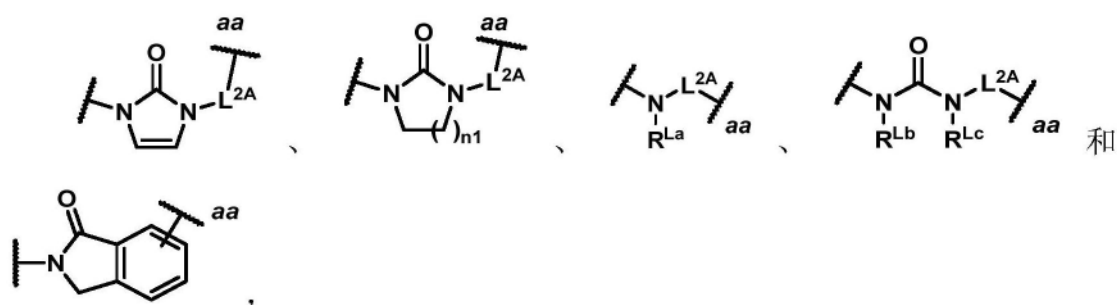
L^a 选自 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ 和 $-(CR^hR^h)_{q1}-$ ；

L^b 选自 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ 和 $-(CR^hR^h)_{q2}-$ ；

$q1$ 和 $q2$ 独立地是0、1、2、3或4；

条件是当 L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q1}-$ 并且 $q1$ 是0时，那么 $-L^b-R^e$ 不是未经取代的 C_{1-3} 烷基；

L^2 选自



其中 aa 表示与环D的附接点；

$n1$ 是1-3的整数；

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基；

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)；

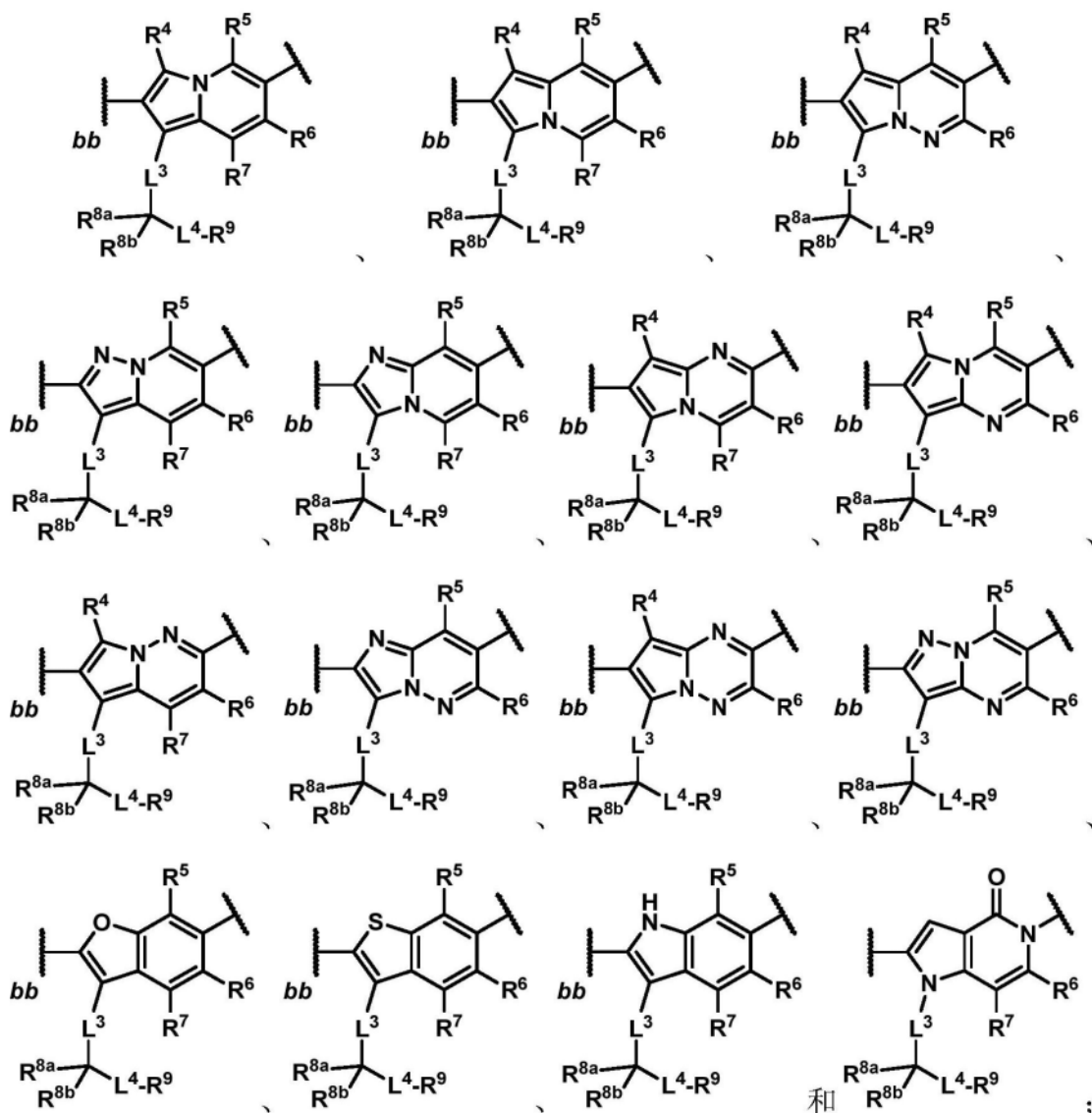
R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基；

环A是 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 环烷基、5-10元杂环基或5-10元杂芳基，其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代：卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、 $-OH$ 和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

L^1 选自 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6}烷基)-$ 和 $-S(=O)_2$ ；

环B选自



其中bb表示与 L^1 的附接点；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基；

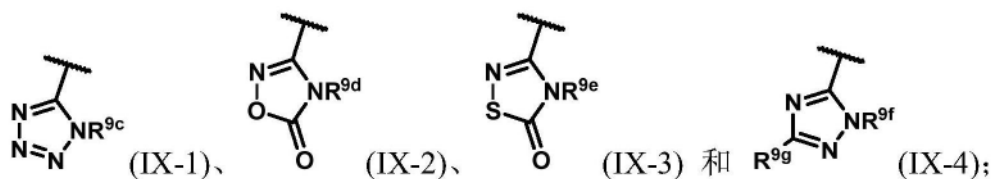
L^3 是键或 C_{1-3} 亚烷基；

L^4 是键或 C_{1-5} 亚烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和 C_{3-15} 环烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代；

R^9 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4)：



R^{9a} 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{9b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或氰基；

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自H;任选地被1-6个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基);

环C选自3-12元杂环基; C_{3-15} 环烷基;和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个 R^{Ca} 取代;

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^cR^d ;

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-8个环原子的碳环;

每个 R^a 和 R^b 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)和 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)和 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

每个 R^c 和 R^d 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基)和 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基)和 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基)各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

R^e 是H,或 R^e 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 NH (C_{1-3} 烷基)、 N (C_{1-3} 烷基) $_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基;

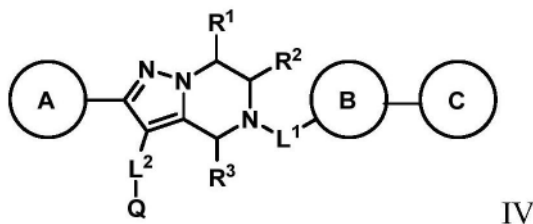
每个 R^f 独立地选自卤代基、-OH、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和任选地被1-4个各自独立地选自-OH、 C_{1-6} 烷基和3-12元杂环基的取代基取代的3-12元杂环基;

每个 R^g 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 NR^cR^d 、氰基、卤代基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ C_{1-6} 烷基的取代基取代的3至12元杂环基;并且

每次出现的 R^h 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基;或

在相同或不同碳原子上的一对 R^h 连同连接它们的一个或多个碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或4-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

6. 一种式IV的化合物:



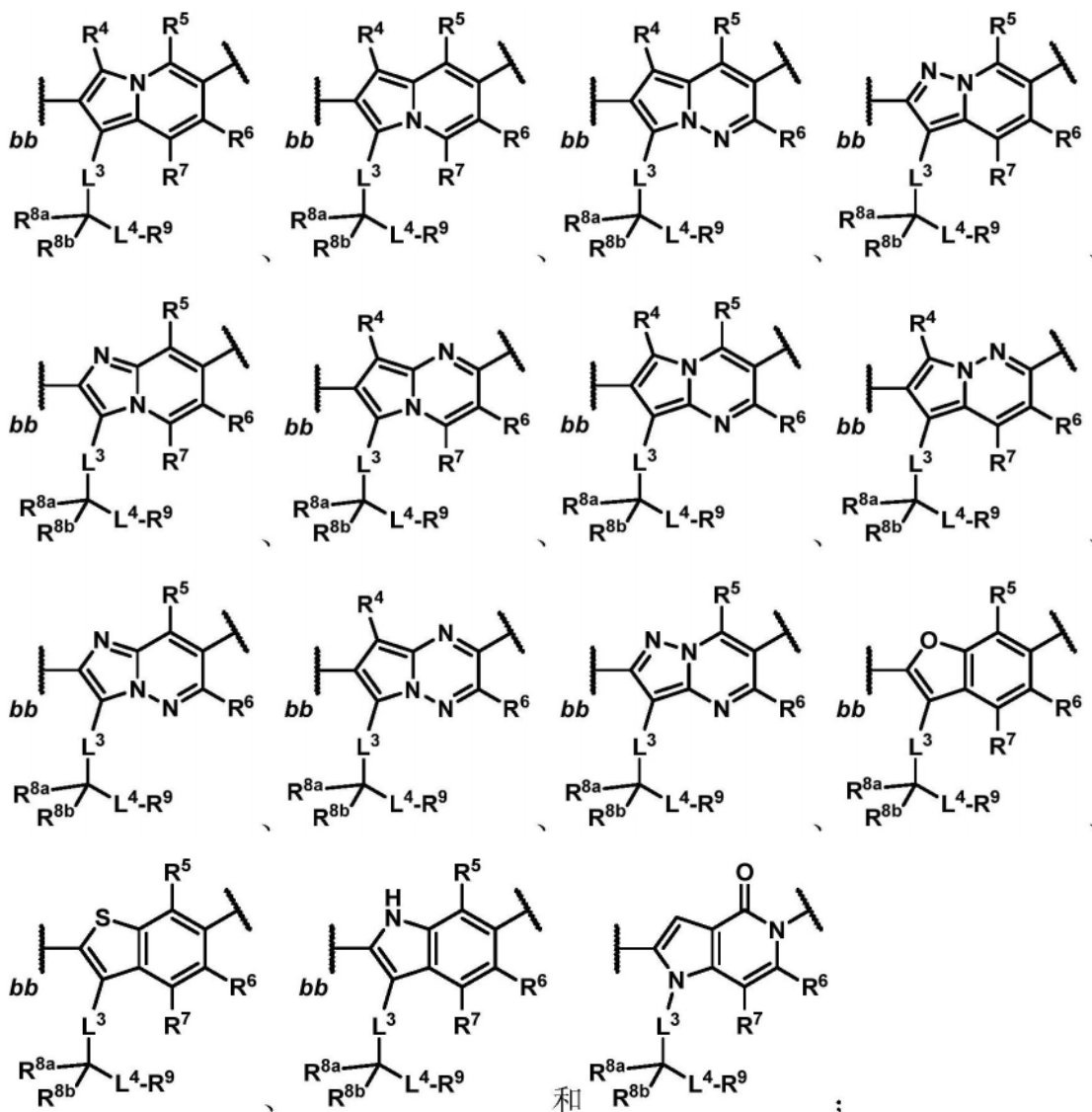
或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

环A是 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 环烷基、5-10元杂环基或5-10元杂芳基,其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、-OH和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

L^1 选自 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH$ (C_{1-6} 烷基) -和 $-S(=O)_2$;

环B选自



其中bb表示与 L^1 的附接点；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基；

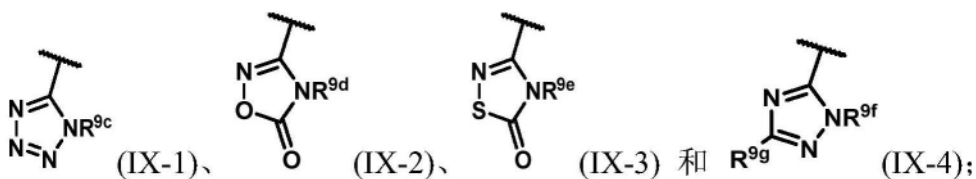
L^3 是键或 C_{1-3} 亚烷基；

L^4 是键或 C_{1-5} 亚烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和 C_{3-15} 环烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环，其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代；

R^9 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4)：



R^{9a} 是H或 C_{1-6} 烷基；

R^{9b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 或氰基；

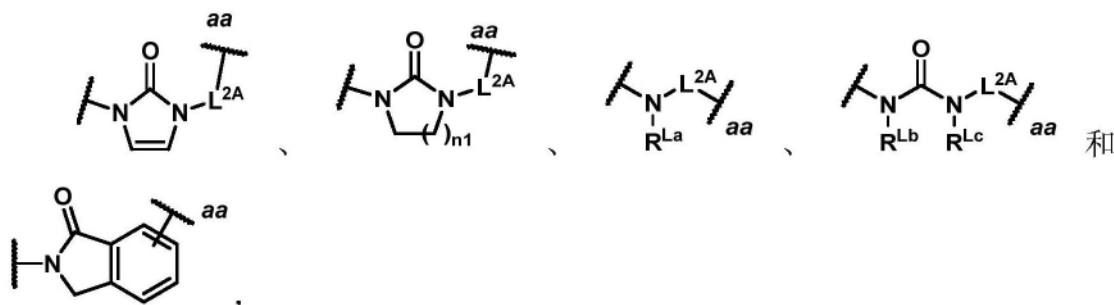
R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自H;任选地被1-6个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基);

环C选自3-12元杂环基; C_{3-10} 环烷基;和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个 R^{Ca} 取代;

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^{Cd} ;

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-8个环原子的碳环;

L^2 选自



其中aa表示与Q的附接点;

$n1$ 是1-3的整数;

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基);

R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

Q选自 C_{1-10} 烷基; C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代;

每个 R^Q 独立地选自

- 卤代基;
- 氰基;
- OH或氧代基;
- $-NR^{Cd}$;
- $-C(=O)NR^{Cd}$ 或 $-S(O)_2NR^{Cd}$;
- $-S(=O)_{0-2}R^e$;
- 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;
- 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;
- 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;
- 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;
- 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;
- 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;
- $P(=O)R^aR^b$;和
- $-(CR^bR^h)_{q1}-S(O)_2-L^e-R^e$, 其中 $q1$ 是1、2或3;

R^a 和 R^b 独立地选自任选地被1-6个各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被1-3个各自独立地选自 C_{1-3} 烷基和卤代基的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基;和任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;或

R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-2个环原子(除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外)是各自独立地选自O、S和N的杂原子,其中所述环任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代;

每个 R^c 和 R^d 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基)和 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基)和 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基)各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

R^e 是H,或 R^e 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $N(C_{1-3}$ 烷基)₂、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基;

L^e 是键、 NR^c 或O;

每个 R^f 独立地选自卤代基、-OH、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和任选地被1-4个各自独立地选自-OH、 C_{1-6} 烷基和3-12元杂环基的取代基取代的3-12元杂环基;

每个 R^g 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 NR^cR^d 、氰基、卤代基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ C_{1-6} 烷基的取代基取代的3至12元杂环基;并且

每次出现的 R^h 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基;或

在相同或不同碳原子上的一对 R^h 连同连接它们的一个或多个碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或4-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

7. 根据权利要求1-6中任一项所述的化合物,其中环A是 C_{6-10} 芳基,其任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基。

8. 根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,其中环A是苯基,其任选地被1-3个各自独立地选自氟、甲基和环丙基的取代基取代。

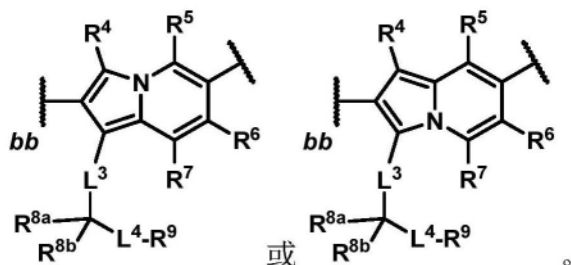
9. 根据权利要求1-8中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 是H。

10. 根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,其中 R^3 是 C_{1-6} 烷基。

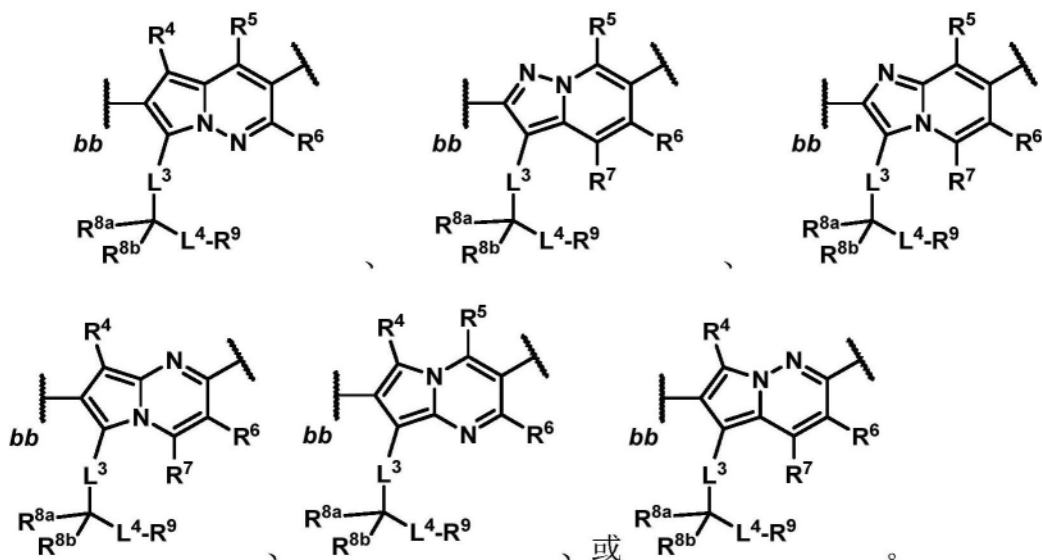
11. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中 R^3 是甲基。

12. 根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,其中 L^1 是 $-C(=O)-$ 。

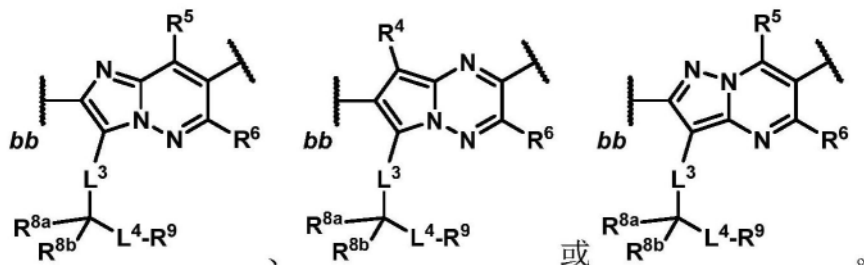
13. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中环B是:



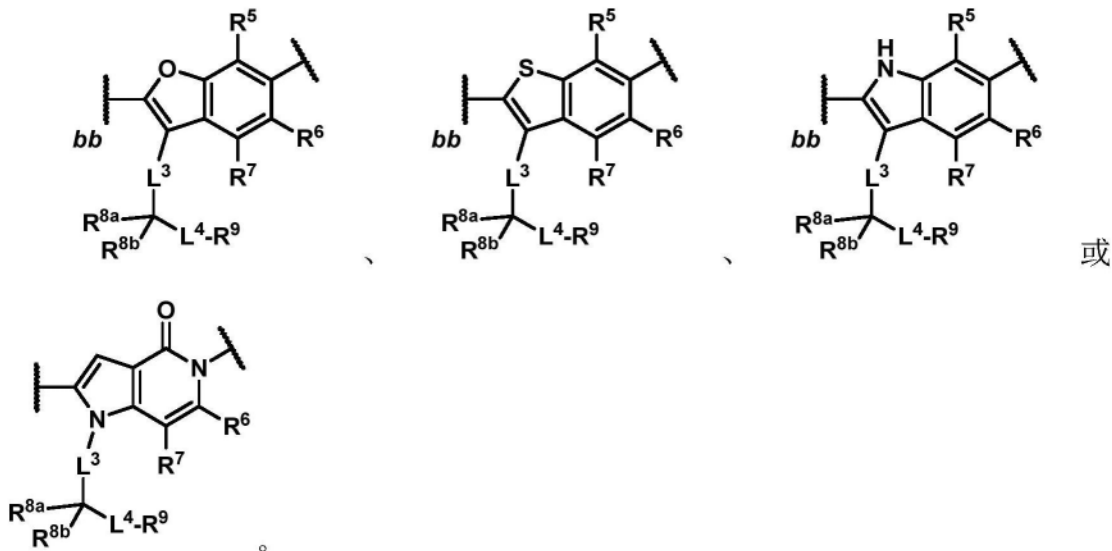
14. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中环B是:



15. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中环B是:



16. 根据权利要求1-12中任一项所述的化合物,其中环B是:



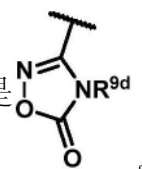
17. 根据权利要求1-16中任一项所述的化合物,其中 R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是H。

18. 根据权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中 L^3 是键。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物,其中 R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成 C_{3-15} 环烷基。

20. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物,其中 R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成环丙基。

21. 根据权利要求1-20中任一项所述的化合物, 其中 R^9 是

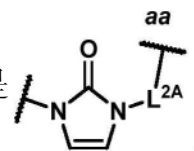


22. 根据权利要求1-21中任一项所述的化合物, 其中 R^{9d} 是H。

23. 根据权利要求1-22中任一项所述的化合物, 其中环C是3-12元杂环基。

24. 根据权利要求1-23中任一项所述的化合物, 其中环C是四氢吡喃基。

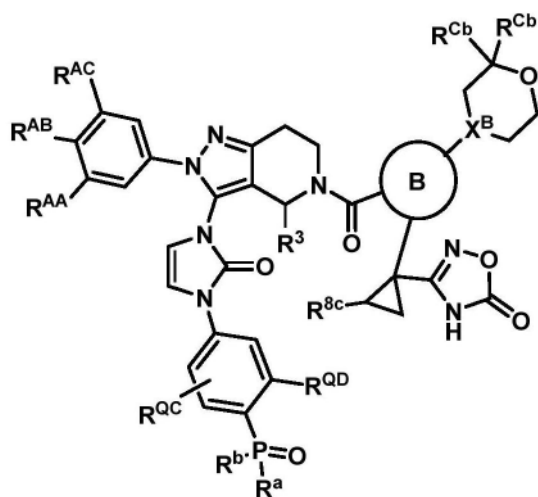
25. 根据权利要求1-24中任一项所述的化合物, 其中 L^2 是



的附接点。

26. 根据权利要求1-25中任一项所述的化合物, 其中 L^{2A} 是键。

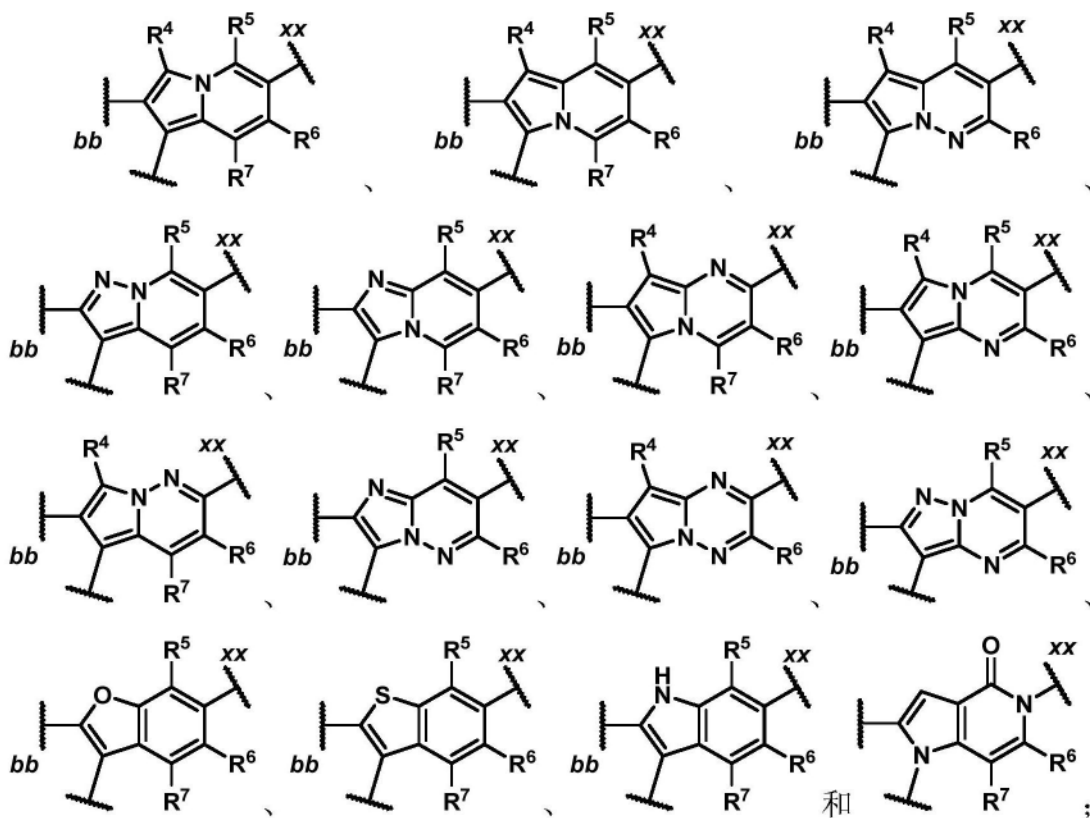
27. 一种式IIE的化合物:



IIE

或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物, 其中:

环B选自:



其中bb表示与-C(0)-的附接点,并且xx表示与 X^b 的附接点;

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基;

R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 各自独立地是氢、卤代基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R^3 是H或 C_{1-3} 烷基;

R^{QC} 是H或卤代基;

R^{QD} 选自: (a) H; (b) $-NH_2$; (c) $-NH$ (C_{1-3} 烷基); (d) 卤代基; (e) 任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷氧基;和(f) 任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷基;

R^a 和 R^b 各自独立地选自: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;或

R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-1个环原子(除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外)是独立地选自以下的杂原子:O、S和N;

R^{8c} 是H或 C_{1-3} 烷基;

X^B 是CH或N;并且

每个 R^{Cb} 独立地选自H和 C_{1-3} 烷基。

28. 一种根据表1的化合物,或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物。

29. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据任何前述权利要求所述的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

30. 一种用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,或根据权利要求29所述的药物组合物。

31. 根据权利要求30所述的方法,其中所述疾病、障碍或病症选自1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年发病型非典型糖尿病(YOAD)、青少年的

成人发病型糖尿病 (MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病 (LADA)、肥胖症 (包括下丘脑性肥胖症和单基因肥胖症)、使用其他药剂引起的体重增加、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、外周血管疾病、内皮细胞功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症、多囊卵巢综合征 (PCOS) 或其任何组合。

32. 一种治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物, 或根据权利要求29所述的药物组合物。

33. 一种用于调节需要这种调节的患者的胰岛素水平的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物, 或根据权利要求29所述的药物组合物。

34. 一种用于调节需要这种调节的患者的葡萄糖水平的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-28中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物, 或根据权利要求29所述的药物组合物。

35. 根据权利要求30-34中任一项所述的方法, 所述方法进一步包括向所述患者施用另外的疗法或治疗剂。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述另外的疗法或治疗剂选自抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、GLP-1受体激动剂、止吐剂、治疗非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 的药剂、胃电刺激、饮食监测、体能活动或其组合。

杂环GLP-1激动剂

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2022年3月9日提交的国际专利申请号PCT/CN2022/079865以及2022年12月22日提交的PCT/CN2022/141072的权益,将所述申请各自通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开文本涉及GLP-1激动剂、药物组合物及其使用方法。

背景技术

[0003] 包括胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的肠促胰岛素代谢激素在葡萄糖稳态的调节中很重要。靶向此肠肽家族的药物诸如GLP-1激动剂已显示抑制胰高血糖素的产生、降低胃运动以及增加饱腹感。

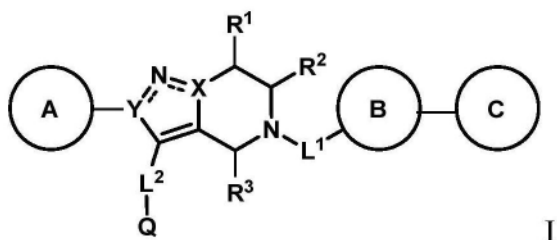
[0004] 糖尿病是指一组以持续性高血糖症为特征的代谢障碍。最常见的形式2型糖尿病 (T2DM) 是一种占糖尿病病例的超过90%的获得性病症。典型的发作出现在肥胖的成人或否则久坐的成人中并且开始出现胰岛素抵抗。尽管改变生活方式可以有效控制这种障碍,但可能需要T2DM患者服用抗糖尿病药物,包括二肽基肽酶4抑制剂、SGLT2抑制剂及磺酰脲类等药物。

[0005] 在健康个体中,肠促胰岛素激素葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 和胰高血糖素样肽1 (GLP-1) 提供了对葡萄糖摄入的胰岛素分泌反应的串联调节。虽然在T2DM的病例中这种肠促胰岛素效应显著减弱(若完全存在),但GLP-1仍保留促胰岛素的特性,即使对GIP的内分泌胰腺反应被有效地终止也是如此。因此,肠促胰岛素模拟物以及其他基于GLP-1的疗法可以帮助刺激T2DM患者的胰岛素产生。

发明内容

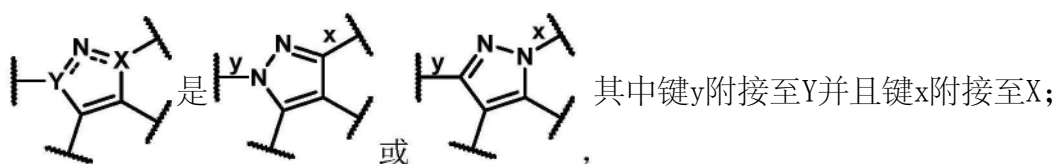
[0006] 本申请描述了杂环GLP-1激动剂以及包含本文公开的化合物的药物组合物。还提供了用于治疗GLP-1相关疾病、障碍和病症的方法。

[0007] 因此,本文提供了式I的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

X是C并且Y是N,或者Y是C并且X是N,并且虚线表示任选的键,使得所述部分

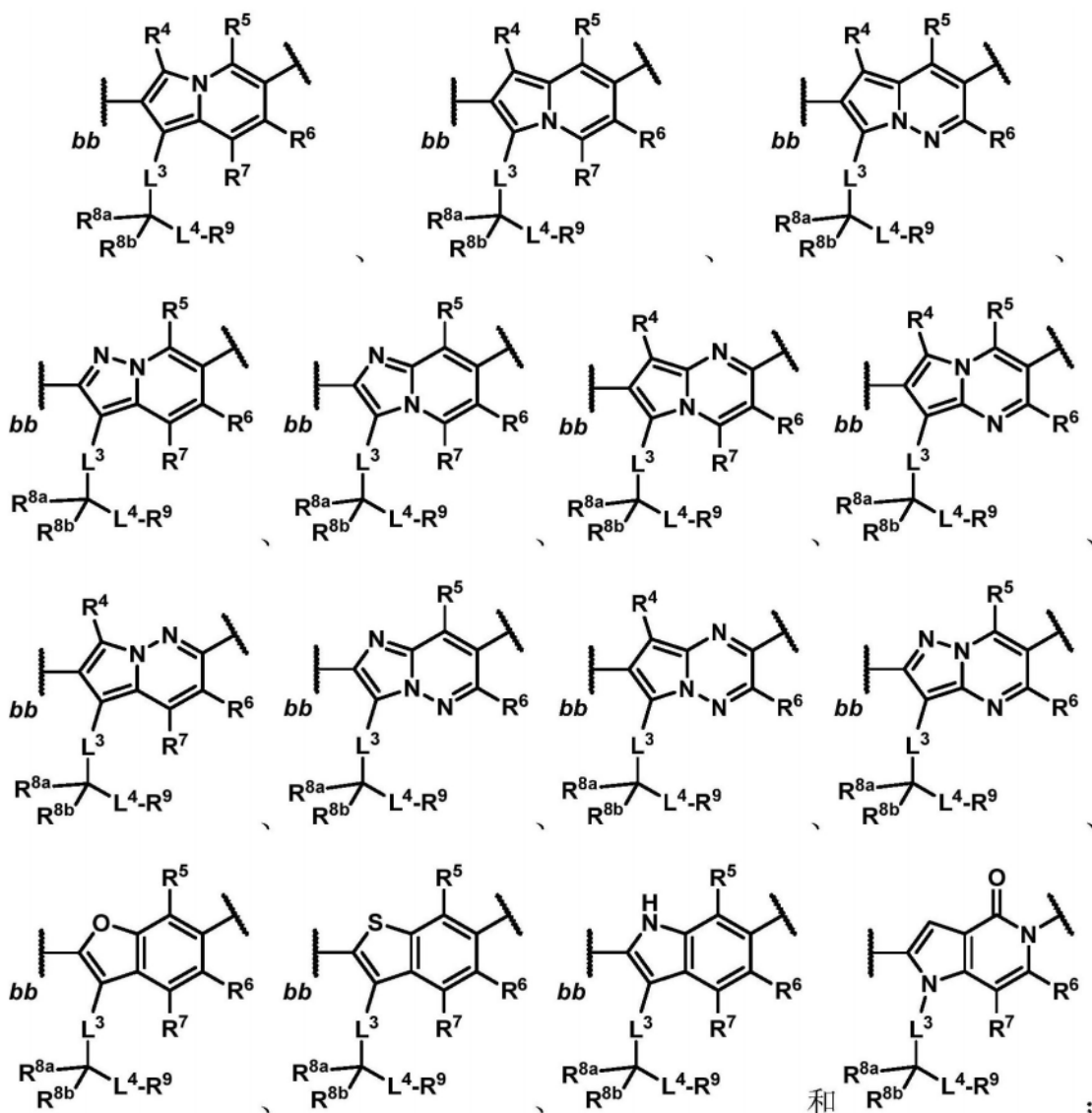


环A是 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 环烷基、5-10元杂环基或5-10元杂芳基，其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代：卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、-OH和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

L^1 选自-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C_{1-6} 烷基)-和-S(=O)₂；

环B选自



其中bb表示与 L^1 的附接点；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基；

L^3 是键或 C_{1-3} 亚烷基；

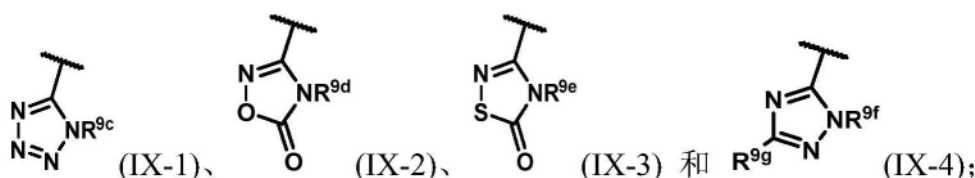
L^4 是键或 C_{1-5} 亚烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和 C_{3-15} 环烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

或 R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代;

或所述部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 是被 $C(=O)OH$ 和任选地1-4个独立地选自 R^f 的另外的取代基取代的苯基;

R^9 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}烷基)$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4):



R^{9a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{9b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}烷基)$ 或氰基;

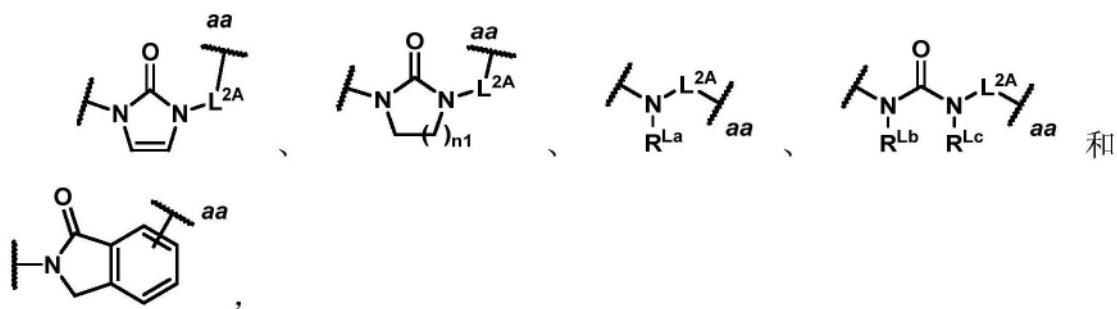
R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自H、任选地被1-6个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、和 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$;

环C选自3-12元杂环基、 C_{3-15} 环烷基和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个 R^{Ca} 取代;

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^d ;

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-8个环原子的碳环;

L^2 选自



其中aa表示与Q的附接点;

n1是1-3的整数;

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$;

R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

Q选自 C_{1-10} 烷基; C_{3-15} 环烷基; 3-12元杂环基; 5-10元杂芳基; 和 C_{6-10} 芳基, 其中Q被 $-P(=O)R^aR^b$ 取代, 并且任选地被1-6个独立地选自 R^Q 的另外的取代基取代;

每个 R^Q 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^cR^d$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ 或 $-S(O)_2NR^cR^d$;

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;

(j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;

(k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;

(l) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;

(m) $-P(=O)R^aR^b$;和

(n) $-(CR^hR^h)_{q1}-S(O)_2-L^e-R^e$, 其中 $q1$ 是1、2或3;

或 Q 是 C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个各自独立地选自 R^{QA} 和 R^{QB} 的取代基取代;

条件是(aa)或(bb)中的一个或两个适用:

(aa) Q 被至少一个 R^{QB} 取代;或

(bb) Q 是4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其中 Q 包含内环 $S(O)_2$ 基团;每个 R^{QA} 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^aR^b$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$;

(f) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;

(i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;

(j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;和

(k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;

每个 R^{QB} 独立地选自:

(a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$;和

(b) 4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其各自包含内环 $S(O)_2$ 基团,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代;

L^a 选自 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ 和 $-(CR^hR^h)_{q1}-$;

L^b 选自 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ 和 $-(CR^hR^h)_{q2}-$;

$q1$ 和 $q2$ 独立地是0、1、2、3或4;

条件是当 L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q1}-$ 并且 $q1$ 是0时,那么 $-L^b-R^e$ 不是未经取代的 C_{1-3} 烷基;

R^a 和 R^b 独立地选自任选地被1-6个各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被1-3个各自独立地选自 C_{1-3} 烷基和卤代基的取代基取代

的C₃₋₆环烷基;和任选地被1-3个独立地选择的C₁₋₃烷基取代的C₆₋₁₀芳基;或

R^a和R^b连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-2个环原子(除附接至R^a和R^b的磷之外)是各自独立地选自O、S和N的杂原子,其中所述环任选地被1-3个独立地选择的C₁₋₆烷基取代;

每个R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₃₋₆环烷基)、C(=O)O(C₁₋₆烷基)、S(O)₁₋₂(C₁₋₆烷基)和S(O)₁₋₂(C₃₋₆环烷基),其中所述C₁₋₆烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₃₋₆环烷基)、C(=O)O(C₁₋₆烷基)、S(O)₁₋₂(C₁₋₆烷基)和S(O)₁₋₂(C₃₋₆环烷基)各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

R^e是H,或R^e选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OH、NH₂、NH(C₁₋₃烷基)、N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基;

L^e是键、NR^c或O;

每个R^f独立地选自卤代基、-OH、NR^cR^d、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和任选地被1-4个各自独立地选自-OH、C₁₋₆烷基和3-12元杂环基的取代基取代的3-12元杂环基;

每个R^g独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、NR^cR^d、氰基、卤代基、C₃₋₆环烷基和任选地被一个或多个各自独立地选自C₁₋₆烷基和C(=O)C₁₋₆烷基的取代基取代的3至12元杂环基;并且

每次出现的R^h独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基和卤代基;或

在相同或不同碳原子上的一对R^h连同连接它们的一个或多个碳原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基。

[0008] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂。

[0009] 本文还提供了用于治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,或其药物组合物。

[0010] 本文还提供了用于治疗患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断为患有2型糖尿病的患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,或其药物组合物。

[0011] 本文还提供了用于治疗患者的糖尿病的方法,所述方法包括确定所述患者患有2型糖尿病;以及向所述患者施用治疗有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,确定所述患者患有2型糖尿病的步骤包括进行测定以确定来自所述患者的样品中分析物的水平,其中所述分析物选自血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为6.5%。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的水平大于或约为126mg/dL。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的水平大于或约为200mg/dL。

[0012] 在一些实施方案中,所述方法进一步包括从患者获得样品。在一些实施方案中,所述样品是体液样品。在一些实施方案中,患者约40至约70岁并且是超重或肥胖的。在一些实施方案中,患者的身体质量指数(BMI)大于或约为22kg/m²。在一些实施方案中,患者的BMI

大于或约为 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0013] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于 $100\text{mg}/\text{dL}$ 。

[0014] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低HbA1c水平。在一些实施方案中,所述HbA1c水平降低至约或低于5.7%。

[0015] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低胰高血糖素水平。

[0016] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低胰岛素水平。

[0017] 在一些实施方案中,所述用于治疗2型糖尿病的方法包括降低BMI。在一些实施方案中,所述BMI降低至约或低于 $25\text{kg}/\text{m}^2$ 。

[0018] 在一些实施方案中,口服施用式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物或其药物组合物。

[0019] 在一些实施方案中,2型糖尿病的治疗方法进一步包括向所述患者施用另外的疗法或治疗剂。在一些实施方案中,所述另外的疗法或治疗剂选自抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、GLP-1受体激动剂、治疗非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的药剂、胃电刺激、饮食监测、体能活动或其任何组合。在一些实施方案中,所述抗糖尿病药剂选自双胍、磺酰脲、格列扎(glitazar)、噻唑烷二酮、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂、美格列奈、钠-葡萄糖协同转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、格列酮(glitazone)、GRP40激动剂、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)、胰岛素或胰岛素类似物、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白1(SGLT1)抑制剂或其任何组合。在一些实施方案中,所述双胍是二甲双胍。在一些实施方案中,所述抗肥胖药剂选自神经肽Y受体2型(NPYR2)激动剂、NPYR1或NPYR5拮抗剂、人前胰岛肽(HIP)、大麻素受体1型(CB1R)拮抗剂、脂肪酶抑制剂、黑皮质素受体4激动剂、类法尼醇X受体(FXR)激动剂、芬特明、唑尼沙胺、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂、GDF-15类似物、阿片样物质受体拮抗剂、胆囊收缩素激动剂、血清素能药剂、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂、二乙胺苯丙酮、苯甲曲秦、苄非他明、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、AMP激活蛋白激酶(AMPK)激活剂或其任何组合。在一些实施方案中,所述GLP-1受体激动剂选自利拉鲁肽、艾塞那肽、杜拉鲁肽(dulaglutide)、阿必鲁肽(albiglutide)、他司鲁肽(taspoglutide)、利西那肽(lixisenatide)、索马鲁肽(semaglutide)或其任何组合。在一些实施方案中,所述治疗NASH的药剂选自FXR激动剂、PF-05221304、合成脂肪酸-胆汁缀合物、抗赖氨酰氧化酶同源物2(LOXL2)单克隆抗体、半胱天冬酶抑制剂、MAPK5抑制剂、半乳糖凝集素3抑制剂、纤维母细胞生长因子21(FGF21)激动剂、烟酸类似物、白三烯D4(LTD4)受体拮抗剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、己酮糖激酶(KHK)抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂或其任何组合。在一些实施方案中,作为单独的剂量以任何次序依序施用式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,或其药物组合物,以及所述另外的治疗剂。

[0020] 本文还提供了用于调节需要这种调节的患者的胰岛素水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述调节导致胰岛素水平增加。

[0021] 本文还提供了用于调节需要这种调节的患者的葡萄糖水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,或

其药物组合物。在一些实施方案中,所述调节导致葡萄糖水平降低。

[0022] 本文还提供了用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症选自1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年发病型非典型糖尿病(YOAD)、青少年的成人发病型糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症(包括下丘脑性肥胖症和单基因肥胖症)、使用其他药剂引起的体重增加、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、外周血管疾病、内皮细胞功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症、多囊卵巢综合征(PCOS)或其任何组合。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症选自2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊卵巢综合征(PCOS)或其任何组合。在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、外周动脉疾病、中风、短暂性脑缺血发作、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡或其组合。

具体实施方式

定义

[0023] 以下描述阐述了本发明技术的示例性实施方案。然而,应认识到,这样的描述并不

旨在作为对本公开文本的范围的限制,而是旨在作为示例性实施方案的描述而提供。

[0024] 如在本说明书中所用,以下词语、短语和符号通常旨在具有如下文所阐述的含义,但使用它们的上下文另有说明除外。

[0025] 当值被描述为范围时,应理解,这种公开包括在这种范围内的所有可能的子范围的公开,以及落入这种范围内的特定数值,而不管是否明确说明了特定数值或特定子范围。

[0026] 如本文所用,术语“卤代基”或“卤素”意指-F(有时在本文中称为“氟(fluoro)”或“氟(fluoros)”)、-Cl(有时在本文中称为“氯(chloro)”或“氯(chloros)”)、-Br(有时在本文中称为“溴(bromo)”或“溴(bromos)”)以及-I(有时在本文中称为“碘(iodo)”或“碘(iodos)”)。

[0027] 如本文所用,术语“烷基”是指含有指示数量碳原子的饱和直链或支链单价烃基。例如,“C₁₋₆烷基”是指具有一至六个碳原子的饱和直链或支链单价烃基。烷基的非限制性例子包括甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基-2-丙基、戊基、新戊基和己基。

[0028] 如本文所用,术语“亚烷基”是指含有指示数量碳原子的二价烷基。例如,“C₁₋₃亚烷基”是指具有三个碳原子的二价烷基(例如,-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂-、或-CH₂CH₂CH₂-)。

[0029] 如本文所用,术语“烯基”是指含有指示数量碳原子的直链或支链单不饱和烃链。例如,“C₂₋₆烯基”是指具有二至六个碳原子的直链或支链单不饱和烃链。烯基的非限制性例子包括乙烯基、丙烯基、丁烯基或戊烯基。

[0030] 如本文所用,术语“炔基”是指含有指示数量碳原子的直链或支链二不饱和烃链。例如,“C₂₋₆炔基”是指具有二至六个碳原子的直链或支链二不饱和烃链。炔基的非限制性例子包含乙炔基、丙炔基、丁炔基或戊炔基。

[0031] 如本文所用,术语“环烷基”是指含有指示数量碳原子的饱和或部分饱和环烃。例如,“C₃₋₆环烷基”是指具有三至六个环碳原子的饱和或部分饱和环烃。环烷基的非限制性例子包括环丙基、环丁基、环戊基和环己基。环烷基可以包括多个稠合环和/或桥接环。稠合/桥接环烷基的非限制性例子包括双环[1.1.0]丁烷、双环[2.1.0]戊烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[3.1.0]己烷、双环[2.1.1]己烷、双环[3.2.0]庚烷、双环[4.1.0]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[4.2.0]辛烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷等。环烷基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环烷基的非限制性例子包括螺[2.2]戊烷、螺[2.5]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷、螺[2.6]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[3.6]癸烷、螺[5.5]十一烷等。

[0032] 如本文所用,术语“杂环基”是指含有所指示数量的环原子的单环、双环、三环或多环非芳族环体系(例如,3-8元单环、8-12元双环或11-14元三环环体系),若为单环,则其具有1-3个杂原子;若为双环,则其具有1-6个杂原子,或若为三环或多环,则其具有1-9个杂原子,所述杂原子选自O、N或S(例如,碳原子,以及在单环、双环或三环情况下分别具有1-3个、1-6个或1-9个N、O或S的杂原子),其中每个环的0、1、2或3个原子可被取代基取代。杂环基的例子包括哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋喃基等。杂环基可以包括多个稠合环和桥接环。稠合/桥接杂环基的非限制性例子包括:2-氮杂双环[1.1.0]丁烷、2-氮杂双环[2.1.0]戊烷、2-氮杂双环[1.1.1]戊烷、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、5-氮杂双环[2.1.1]己烷、3-氮杂双环[3.2.0]庚烷、八氢环戊烯并[c]吡咯、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷、7-氮杂双环

[2.2.1]庚烷、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷、7-氮杂双环[4.2.0]辛烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、2-氧杂双环[1.1.0]丁烷、2-氧杂双环[2.1.0]戊烷、2-氧杂双环[1.1.1]戊烷、3-氧杂双环[3.1.0]己烷、5-氧杂双环[2.1.1]己烷、3-氧杂双环[3.2.0]庚烷、3-氧杂双环[4.1.0]庚烷、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷、6-氧杂双环[3.1.1]庚烷、7-氧杂双环[4.2.0]辛烷、2-氧杂双环[2.2.2]辛烷、3-氧杂双环[3.2.1]辛烷等。杂环基还包括螺环(例如,螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环杂环基的非限制性例子包括2-氮杂螺[2.2]戊烷、4-氮杂螺[2.5]辛烷、1-氮杂螺[3.5]壬烷、2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、2-氮杂螺[4.4]壬烷、6-氮杂螺[2.6]壬烷、1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷、7-氮杂螺[4.5]癸烷、2,5-二氮杂螺[3.6]癸烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷、2-氧杂螺[2.2]戊烷、4-氧杂螺[2.5]辛烷、1-氧杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂螺[4.4]壬烷、6-氧杂螺[2.6]壬烷、1,7-二氧杂螺[4.5]癸烷、2,5-二氧杂螺[3.6]癸烷、1-氧杂螺[5.5]十一烷、3-氧杂螺[5.5]十一烷、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷等。

[0033] 如本文所用,术语“芳基”是指含有指示数量碳原子的单环、双环、三环或多环烃基,其中体系中的至少一个环为芳族的(例如,C₆单环、C₁₀双环或C₁₄三环芳族环体系)。芳基的例子包括苯基、萘基、四氢萘基等。

[0034] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有所指示数量的环原子(例如,5-6个环原子;例如5、6、9、10或14个环原子)的单环、双环、三环或多环基团;其中所述系统中的至少一个环是芳族的(但未必为含有杂原子的环,例如四氢异喹啉基,例如四氢喹啉基),并且所述系统中的至少一个环含有一个或多个独立地选自N、O和S的杂原子。杂芳基可未被取代或被一个或多个取代基取代。杂芳基的例子包括噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、硫代二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹唑啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、色烷、2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁英、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯、2,3-二氢苯并呋喃、四氢喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯、异吲哚啉等。

[0035] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指如本文定义的烷基,其中一个或多个氢原子经一个或多个卤素原子替代。非限制性例子包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氯甲基、二氯甲基、氯乙基、三氯乙基、溴甲基和碘甲基。

[0036] 如本文所用,术语“烷氧基”是指-O-烷基,其中所述基团在氧原子上。例如,“C₁₋₆烷氧基”是指-O-(C₁₋₆烷基)基团,其中所述基团在氧原子上。烷氧基的例子包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基和叔丁氧基。因此,如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基,其中所述基团在氧原子上。

[0037] 如本文所用,“”指示如价数所允许的任选单键或双键。如本文所用,“”指示与母分子的附接点。

[0038] 如本文所用,术语“化合物”意在包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另外说明,否则本文中通过名称或结构鉴定为一种特定互变异构体形式的化合物旨在包括其他互变异构体形式。

[0039] 如本文所用,术语“互变异构体”是指这样的化合物,其结构在原子排列方面明显不同,但以容易且快速平衡方式存在,并且应理解,本文提供的化合物可以描绘为不同互变异构体,并且当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式都旨在落入本公开文本的范围内,并且化合物命名不排除任何互变异构体。

[0040] 如本文所用,术语“GLP-1R”或“GLP-1受体”意在包括但不限于核酸、多核苷酸、寡核苷酸、正义和反义多核苷酸链、互补序列、肽、多肽、蛋白质、同源物、和/或直系同源GLP-1R分子、同种型、前驱体、突变体、变体、衍生物、剪接变体、等位基因、不同物种以及其活性片段。

[0041] 如本文所用,术语“GLP-1相关疾病”意在包括但不限于所有这样的疾病、障碍或病症,其中胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体信号传导调节的可以改变疾病、障碍或病症的病理和/或症状和/或进展。

[0042] 如本文所用,术语“GLP-1激动剂”或“GLP-1RA”是指胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体的激动剂。GLP-1RA增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌;在空腹和餐后两种状态下抑制不适当升高的胰高血糖素水平;以及缓慢胃排空。Karla等人,Glucagon-like peptide-1receptor agonists in the treatment of type 2diabetes:Past,present,and future,Indian J Endocrinol Metab.2016 3月-4月;20(2):254-267。GLP-1RA已显示可治疗2型糖尿病。GLP-1RA的例子包括但不限于阿必鲁肽(TANZEUM®)、杜拉鲁肽(LY2189265, TRULICITY®)、依培那肽(efpeglenatide)、艾塞那肽(BYETTA®, BYDUREON®, 毒蜥外泌肽-4)、利拉鲁肽(VICTOZA®, NN2211)、利西那肽(LYXUMIA®)、索马鲁肽(OZEMPIC®)、替尔泊肽(tirzepatide)、ZP2929、NNC0113-0987、BPI-3016和TT401。还参见例如以下美国专利号中所述另外的GLP-1受体激动剂:10,370,426;10,308,700;10,259,823;10,208,019;9,920,106;9,839,664;8,129,343;8,536,122;7,919,598;6,414,126;6,628,343;以及RE45313。

[0043] 如本文所用,术语“药学上可接受的”指示化合物或其盐或组合物在化学上和/或毒理学上与包含配制品的其他成分和/或用其治疗的患者相容。

[0044] 术语给定化合物的“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性并且在生物学上或其他方面不是不合需要的盐。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接受的盐”包括例如与无机酸形成的盐和与有机酸形成的盐。另外,如果作为酸加成盐获得本文所述的化合物,则可以通过将酸式盐的溶液碱化来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可以按照用于从碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并且用酸处理所述溶液来产生加成盐(特别是药学上可接受的加成盐)。本领域技术人员将认识到可以用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括例如乙酸、丙酸、葡萄糖酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。同样,药学上可接受的碱加成盐可以由无机碱和有机碱制备。仅举例来说,衍生自无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铝盐、铵盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于 NH_3 或伯胺、仲胺、叔胺的盐,诸如衍生自含N杂环、含N杂芳基或衍生自式 $\text{N}(\text{R}^N)_3$ 的胺的盐(例如, $\text{HN}^+(\text{R}^N)_3$ 或 $(\text{烷基})\text{N}^+(\text{R}^N)_3$),其中每个 R^N 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、或杂芳基,其中每种盐任选地被取代,诸如被一

个或多个(例如,1-5个或1-3个)取代基(例如,卤代基、氰基、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基)取代。仅举例来说,合适的胺的具体例子包括异丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0045] 如本文所用,术语“治疗性化合物”意在包括但不限于所有式I的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)以及其中式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)是组合物组分的所有组合物(例如,药物组合物)。

[0046] “溶剂化物”是通过溶剂和化合物的相互作用形成的。还提供了本文所述化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文所述化合物的水合物。

[0047] 本文所述的化合物的术语“氘化类似物”,其中一个或多个氢(诸如碳原子上的氢)被氘替代。这种较重的同位素(特别是氘)的浓度可以通过同位素富集因子来定义。在本公开文本的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意在代表所述原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置被明确指定为“H”或“氢”时,所述位置应被理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开文本的化合物中,被具体指定为氘(D)的任何原子意在代表氘。

[0048] 术语“施用(administration)”或“施用(administering)”是指将一定剂量的化合物或药物组合物给与脊椎动物或无脊椎动物(包括哺乳动物、鸟、鱼或两栖动物)的方法。施用方法可以根据各种因素而变,例如药物组合物的组分、疾病的位点以及疾病的严重程度。

[0049] 如本文所用,术语“有效量”或“有效剂量”或“药学上有效量”或“治疗有效量”是指所施用的足够量的化学实体(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物))的量,其将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病症的一或多种症状,并且可以包括治愈疾病。“治愈”意指活动性疾病的症状被消除。结果包括疾病的体征、症状或原因的减少和/或减轻或生物系统的任何其他希望的改变。例如,针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状减少所需的包含如本文公开的化合物的组合物的量。在任何单独情况下的适当“有效”量是使用任何合适技术确定的,诸如剂量递增研究。在一些实施方案中,如本文提供的化合物的“治疗有效量”是指作为单药疗法或组合疗法有效的化合物的量。

[0050] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂或包囊材料。在一些实施方案中,各组分在与药物配制品的其他成分相容并且适用于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的意义上是“药学上可接受的”。参见例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版;Rowe等人编辑;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编辑;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编辑;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[0051] 术语“药物组合物”是指如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)与其他化学组分(在本文中统称为“赋形剂”)(诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂和/或增稠剂)的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。本领域中存在多种施用化合物的技术,包括但不限于直肠、口服、静脉内、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部和外用施用。

[0052] 在治疗疾病、障碍或病症的上下文中,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”意在包括缓解或根除障碍、疾病或病症或与所述障碍、疾病或病症相关的一种或多种症状;或减缓疾病、障碍或病症或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。

[0053] 如本文所用,术语“预防”是完全或部分预防如本文所述的疾病或病症或其症状的发作、复发或扩散。

[0054] 如本文所用,术语“受试者”、“患者”或“个体”可互换使用并且是指任何动物,包括哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人。在一些实施方案中,术语是指希望或需要诊断、预后或疗法的受试者,特别是指哺乳动物受试者。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,受试者已经历和/或展现出待治疗和/或预防的疾病、障碍或病症的至少一种症状。

[0055] 术语“治疗方案”和“给药方案”可互换使用,是指每种治疗剂的剂量和施用时间。

[0056] 如本文所用,术语“药物组合”是指由多于一种活性成分的混合或组合产生的药物治疗,并且包括活性成分的固定组合和非固定组合两者。

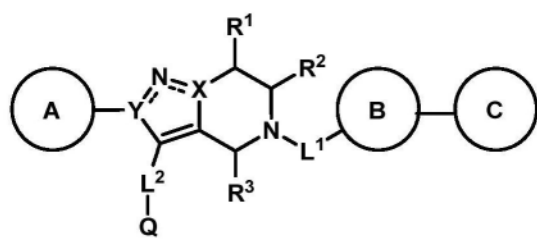
[0057] 如本文所用,术语“组合疗法”是指两种不同治疗活性剂(即,组合的组分或组合配偶物)的给药方案,其中治疗活性剂以医护人员规定的方式或根据如本文定义的管理机构一起或分开施用。

[0058] 如本文所用,术语“调节”是指调控或调整(例如,增加或减少),并且可以包括例如激动作用、部分激动作用或拮抗作用。

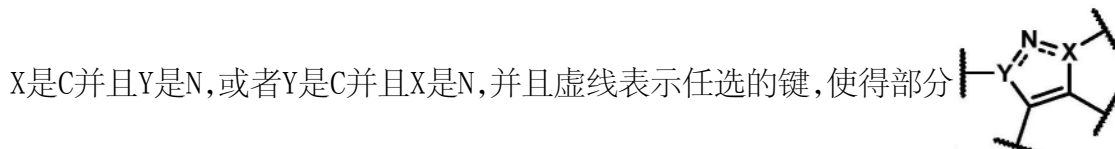
化合物

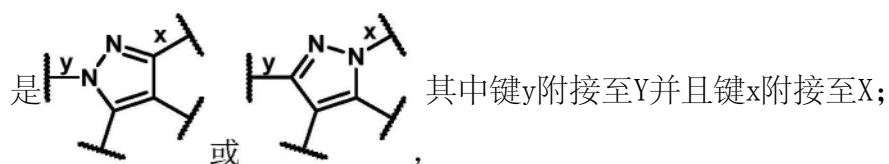
[0059] 本文提供了杂环GLP-1激动剂,其用于管理T2DM以及其他病症,其中GLP-1活性的激活是有用的。

[0060] 在一些实施方案中,提供了式I的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:



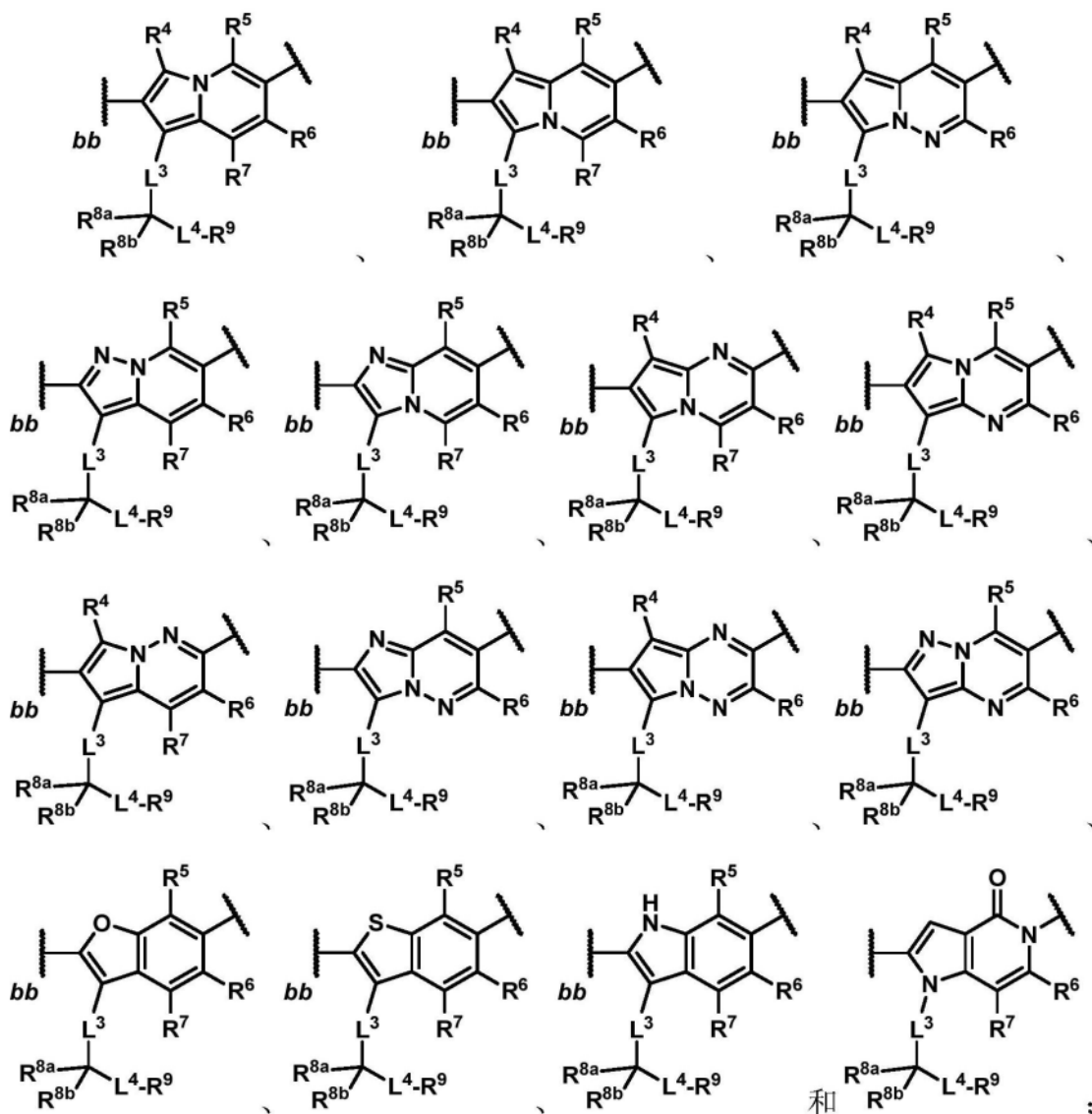


环A是C₆₋₁₀芳基、C₅₋₁₀环烷基、5-10元杂环基或5-10元杂芳基,其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基和C₃₋₆环烷基;

R¹、R²和R³各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、-OH和C₁₋₆烷氧基的取代基取代的C₁₋₆烷基;

L¹选自-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C₁₋₆烷基)-和-S(=O)₂;

环B选自



其中bb表示与L¹的附接点;

R⁴、R⁵、R⁶和R⁷独立地选自H、卤代基和C₁₋₆烷基;

L³是键或C₁₋₃亚烷基;

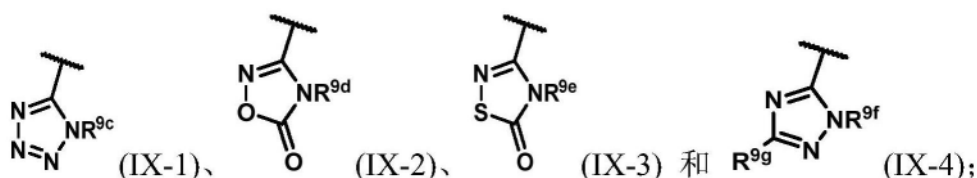
L⁴是键或C₁₋₅亚烷基;

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和 C_{3-15} 环烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

或 R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代;

或所述部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 是被 $C(=O)OH$ 和任选地1-4个独立地选自 R^f 的另外的取代基取代的苯基;

R^9 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}\text{烷基})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4):



R^{9a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{9b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}\text{烷基})$ 或氰基;

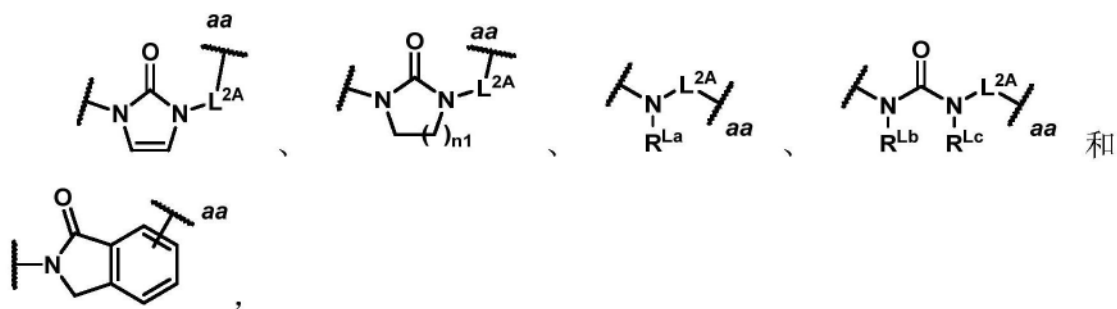
R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自H、任选地被1-6个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基、和 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$;

环C选自3-12元杂环基、 C_{3-15} 环烷基和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个 R^{Ca} 取代;

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^cR^d ;

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-8个环原子的碳环;

L^2 选自



其中aa表示与Q的附接点;

n1是1-3的整数;

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$;

R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

Q选自 C_{1-10} 烷基、 C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其中Q被 $-P(=O)R^aR^b$ 取代,并且任选地被1-6个独立地选自 R^Q 的另外的取代基取代;

每个 R^Q 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^cR^d$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ 或 $-S(O)_2NR^cR^d$;

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;

(j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;

(k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;

(l) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;

(m) $-P(=O)R^aR^b$;和

(n) $-(CR^hR^h)_{q1}-S(O)_2-L^e-R^e$, 其中 $q1$ 是1、2或3;

或 Q 是 C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个各自独立地选自 R^{QA} 和 R^{QB} 的取代基取代;

条件是(aa)或(bb)中的一个或两个适用:

(aa) Q 被至少一个 R^{QB} 取代;或

(bb) Q 是4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其中 Q 包含内环 $S(O)_2$ 基团;每个 R^{QA} 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^aR^b$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$;

(f) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;

(i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;

(j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;和

(k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;

每个 R^{QB} 独立地选自:

a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$;和

b) 4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其各自包含内环 $S(O)_2$ 基团,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代;

L^a 选自 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ 和 $-(CR^hR^h)_{q1}-$;

L^b 选自 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ 和 $-(CR^hR^h)_{q2}-$;

$q1$ 和 $q2$ 独立地是0、1、2、3或4;

条件是当 L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q1}-$ 并且 $q1$ 是0时,那么 $-L^b-R^e$ 不是未经取代的 C_{1-3} 烷基;

R^a 和 R^b 独立地选自任选地被1-6个各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被1-3个各自独立地选自 C_{1-3} 烷基和卤代基的取代基取代

的C₃₋₆环烷基;和任选地被1-3个独立地选择的C₁₋₃烷基取代的C₆₋₁₀芳基;或

R^a和R^b连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-2个环原子(除附接至R^a和R^b的磷之外)是各自独立地选自O、S和N的杂原子,其中所述环任选地被1-3个独立地选择的C₁₋₆烷基取代;

每个R^c和R^d独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₃₋₆环烷基)、C(=O)O(C₁₋₆烷基)、S(O)₁₋₂(C₁₋₆烷基)和S(O)₁₋₂(C₃₋₆环烷基),其中所述C₁₋₆烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₃₋₆环烷基)、C(=O)O(C₁₋₆烷基)、S(O)₁₋₂(C₁₋₆烷基)和S(O)₁₋₂(C₃₋₆环烷基)各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和C₁₋₆烷氧基的取代基取代;

R^e是H,或R^e选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、C₃₋₆环烷基和3-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OH、NH₂、NH(C₁₋₃烷基)、N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基;

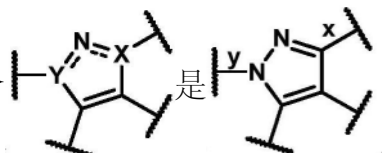
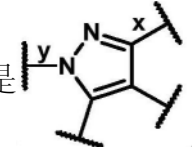
L^e是键、NR^c或O;

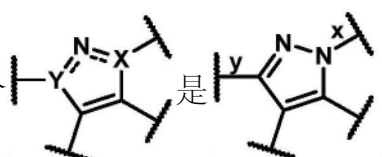
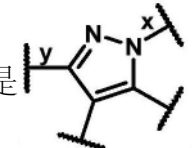
每个R^f独立地选自卤代基、-OH、NR^cR^d、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基和任选地被1-4个各自独立地选自-OH、C₁₋₆烷基和3-12元杂环基的取代基取代的3-12元杂环基;

每个R^g独立地选自C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基、NR^cR^d、氰基、卤代基、C₃₋₆环烷基和任选地被一个或多个各自独立地选自C₁₋₆烷基和C(=O)C₁₋₆烷基的取代基取代的3至12元杂环基;并且

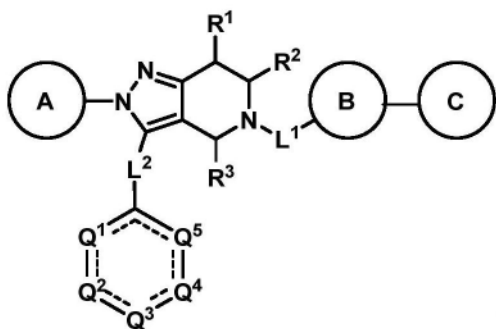
每次出现的R^h独立地选自H、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₃₋₆环烷基和卤代基;或

在相同或不同碳原子上的一对R^h连同连接它们的一个或多个碳原子一起形成C₃₋₆环烷基或4-8元杂环基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OH、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基。

[0061] 在一些实施方案中,部分是, 其中键y附接至Y,并且键x附接至X;

[0062] 在一些实施方案中,部分是, 其中键y附接至Y,并且键x附接至X。

[0063] 在一些实施方案中,提供了式II的化合物:



II

或其药学上可接受的盐或其溶剂化物,其中:

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 是根据下文的(AA)或(BB)定义的:

(AA)

Q^1 和 Q^5 独立地选自N、CH和 CR^{QC} ;

Q^2 、 Q^3 和 Q^4 独立地选自N、CH、 CR^{QC} 和 CR^{QD} ,条件是 Q^2 、 Q^3 和 Q^4 中的至少一个是 CR^{QD} ;

每个 $\equiv$ 是单键或双键,条件是包含 Q^1 - Q^5 的环是芳族的;

(BB)

Q^1 是键;

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 独立地选自O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{QC} 和 CR^{QD} ,条件是 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 中的至少一个是 CR^{QD} ;

每个 $\equiv$ 是单键或双键,条件是包含 Q^1 - Q^5 的环是芳族的;

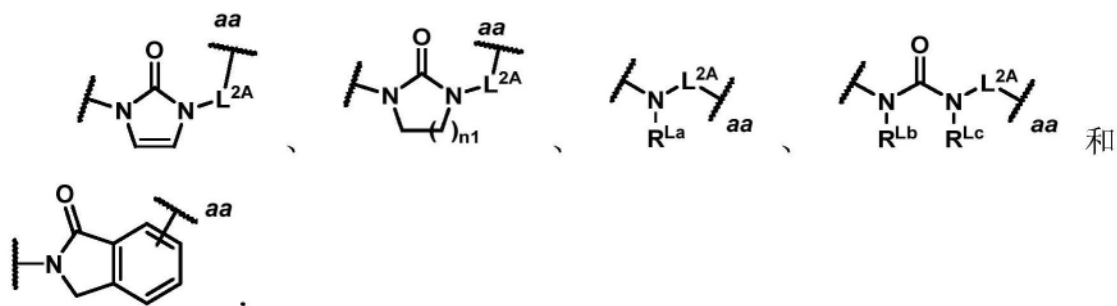
R^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 和 R^b 独立地选自任选地被1-6个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选地被1-3个各自独立地选自 C_{1-3} 烷基和卤代基的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基;和任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;或

R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-2个环原子(除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外)是各自独立地选自O、S和N的杂原子,其中所述环任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代;

每个 R^{QC} 独立地选自(a)卤代基;(b)氰基;(c)OH;(d) $-NR^cR^d$;(e) $C(=O)NR^cR^d$;(f) $S(=O)_{0-2}R^e$;(g)任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;(h)任选地被1-6个各自独立地选自羟基、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;(i)任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 的取代基取代的3-12元杂环基;(j)任选地被1-3个独立地选择的 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 取代的 C_{6-10} 芳基;和(k)任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;

或在相邻碳原子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-2个环原子是各自独立地选自O、N和S的杂原子,其中所述环任选地被1-2个独立地选择的 R^h 基团取代;

L^2 选自



其中aa表示与含有 Q^1 - Q^5 的环的附接点;

$n1$ 是1-3的整数;

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$;

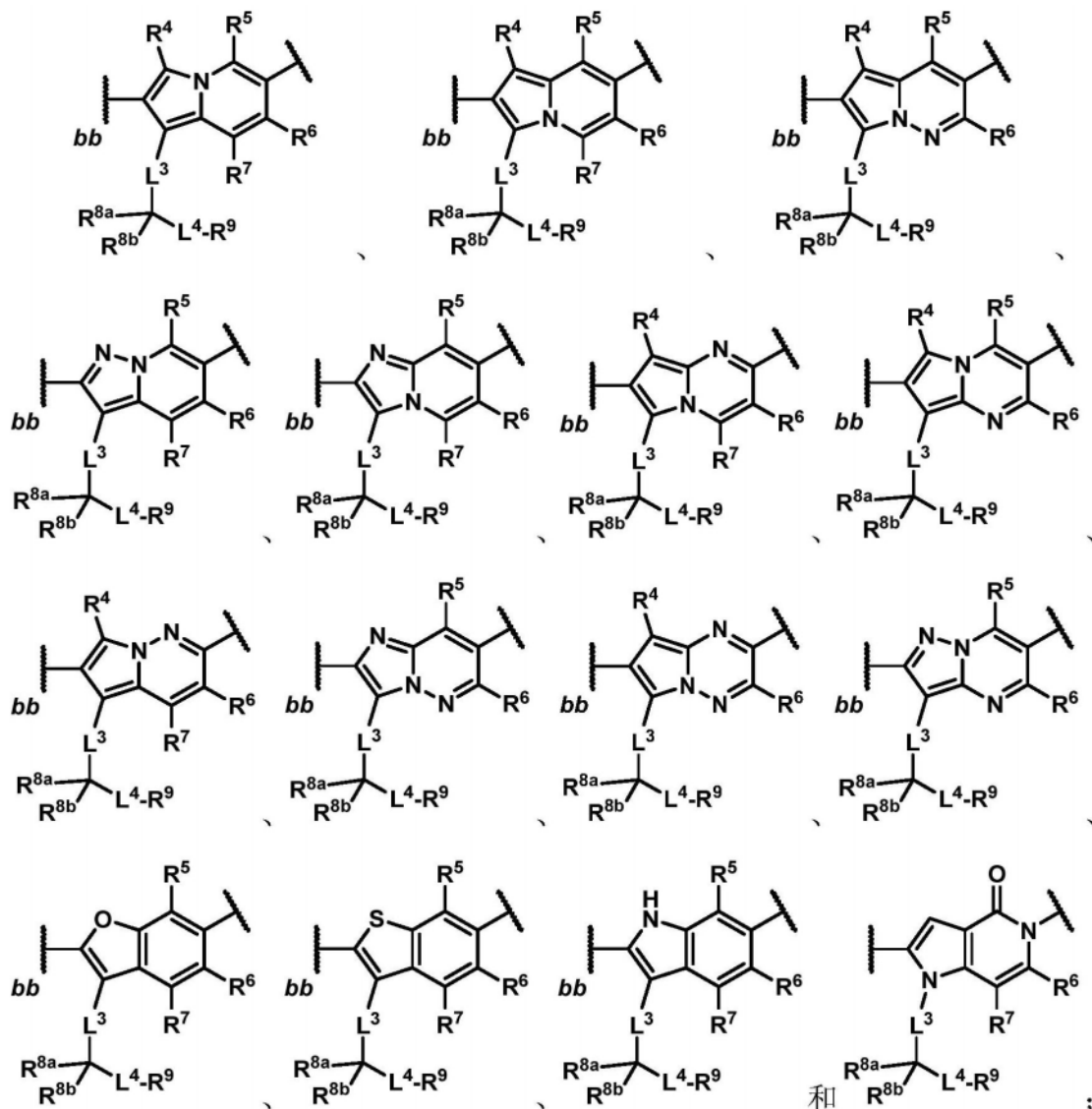
R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基；

环A是 C_{6-10} 芳基、 C_{5-7} 环烷基、5-7元杂环基或5-10元杂芳基，其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代：卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基；

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、-OH和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

L^1 选自 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6}\text{烷基})-$ 和 $-S(=O)_2-$ ；

环B选自



其中bb表示与 L^1 的附接点；

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基；

L^3 是键或 C_{1-3} 亚烷基；

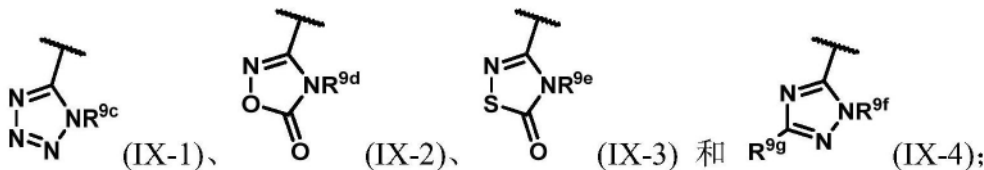
L^4 是键或 C_{1-5} 亚烷基；

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和 C_{3-15} 环烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基

取代的 C_{3-15} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代;

R^g 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}\text{烷基})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4):



R^{9a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{9b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}\text{烷基})$ 或氰基;

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自H;任选地被1-6个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;和 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$;

环C选自3-12元杂环基; C_{3-15} 环烷基;和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个 R^{Ca} 取代;

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^cR^d ;

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-8个环原子的碳环;

每个 R^c 和 R^d 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $C(=O)(C_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $C(=O)O(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}\text{烷基})$ 和 $S(O)_{1-2}(C_{3-6}\text{环烷基})$,其中所述 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $C(=O)(C_{3-6}\text{环烷基})$ 、 $C(=O)O(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6}\text{烷基})$ 和 $S(O)_{1-2}(C_{3-6}\text{环烷基})$ 各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

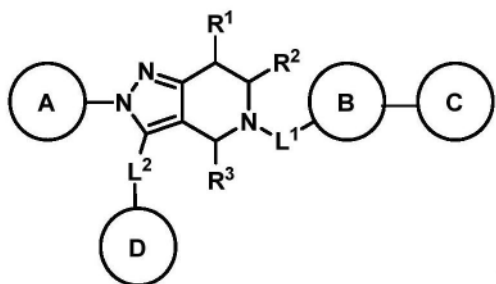
R^e 是H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R^f 独立地选自卤代基、-OH、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和任选地被1-4个各自独立地选自-OH、 C_{1-6} 烷基和3-12元杂环基的取代基取代的3-12元杂环基;

每个 R^g 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 NR^cR^d 和任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)C_{1-6}\text{烷基}$ 的取代基取代的3至12元杂环基;并且

每个 R^h 独立地选自卤代基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 、 $N(C_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

[0064] 在一些实施方案中,提供了式III的化合物:



III

或其药学上可接受的盐、氰化类似物或溶剂化物,其中:

环D选自 C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个各自独立地选自 R^{QA} 和 R^{QB} 的取代基取代;

条件是(aa)或(bb)中的一个或两个适用:

(aa) 环D被至少一个 R^{QB} 取代;或

(bb) 环D是4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其中环D包含内环S(O)₂基团;
每个 R^{QA} 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^aR^b$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$;

(f) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;

(i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;

(j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;和

(k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;

每个 R^{QB} 独立地选自

a) $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$;和

b) 4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其各自包含内环S(O)₂基团,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代;

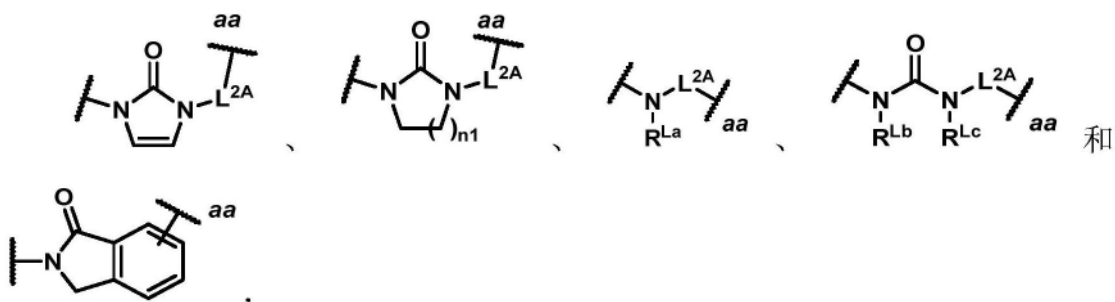
L^a 选自 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ 和 $-(CR^{hR^h})_{q1}-$;

L^b 选自 $-O-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(R^c)-$ 和 $-(CR^{hR^h})_{q2}-$;

$q1$ 和 $q2$ 独立地是0、1、2、3或4;

条件是当 L^a 是 $-(CR^{hR^h})_{q1}-$ 并且 $q1$ 是0时,那么 $-L^b-R^e$ 不是未经取代的 C_{1-3} 烷基;

L^2 选自



其中aa表示与环D的附接点;

$n1$ 是1-3的整数;

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基);

R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

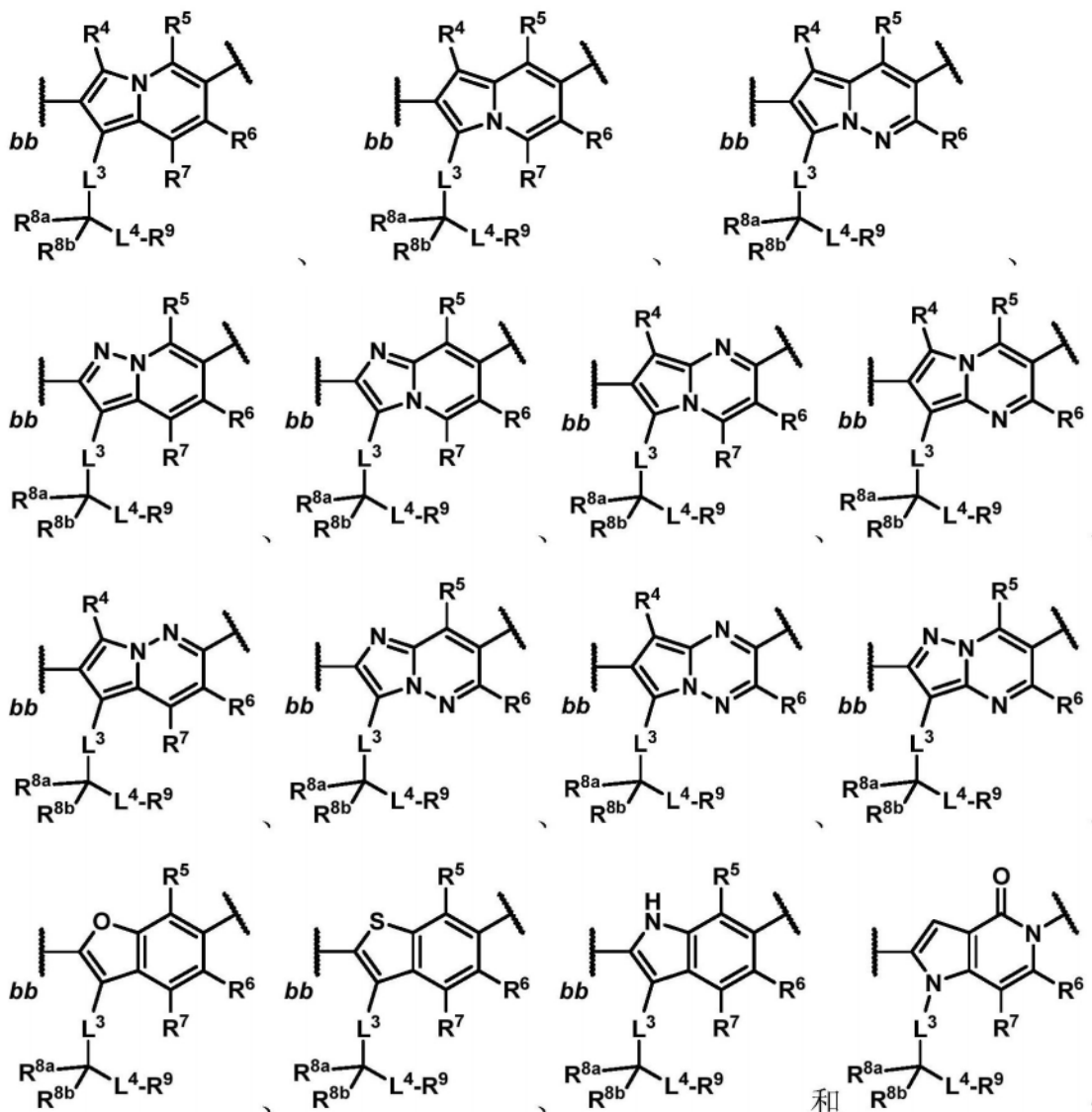
环A是 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 环烷基、5-10元杂环基或5-10元杂芳基,其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、-OH和 C_{1-6} 烷

氧基的取代基取代的C₁₋₆烷基；

L¹选自-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C₁₋₆烷基)-和-S(=O)₂；

环B选自：



其中bb表示与L¹的附接点；

R⁴、R⁵、R⁶和R⁷独立地选自H、卤代基和C₁₋₆烷基；

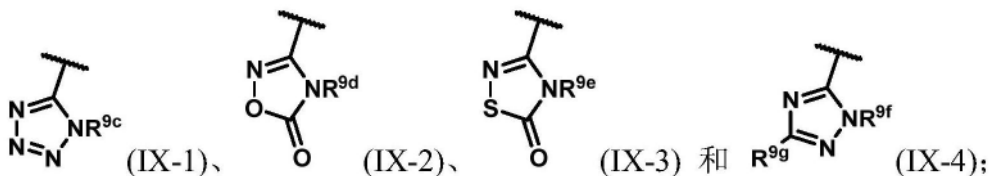
L³是键或C₁₋₃亚烷基；

L⁴是键或C₁₋₅亚烷基；

R^{8a}和R^{8b}独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和C₃₋₁₅环烷基的取代基取代的C₁₋₆烷基；或

R^{8a}和R^{8b}连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的C₁₋₆烷基取代的C₃₋₁₅环烷基环，其中所述C₁₋₆烷基任选地被1-6个独立地选择的R^f取代；

R⁹选自C(=O)OH、C(=O)(OC₁₋₆烷基)、C(=O)NR^{9a}R^{9b}、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4)：



R^{9a} 是 H 或 C_{1-6} 烷基;

R^{9b} 是 H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{0-2}$ (C_{1-6} 烷基) 或氰基;

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自 H; 任选地被 1-6 个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基; 和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基);

环 C 选自 3-12 元杂环基; C_{3-15} 环烷基; 和 5-10 元杂芳基, 其各自任选地被 1-3 个 R^{Ca} 取代;

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^cR^d ;

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含 3-8 个环原子的碳环;

每个 R^a 和 R^b 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基) 和 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基), 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基) 和 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基) 各自任选地被 1-6 个独立地选自 -OH、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

每个 R^c 和 R^d 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基) 和 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基), 其中所述 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基) 和 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基) 各自任选地被 1-6 个独立地选自 -OH、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

R^e 是 H, 或 R^e 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和 3-8 元杂环基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 NH (C_{1-3} 烷基)、 N (C_{1-3} 烷基)₂、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基;

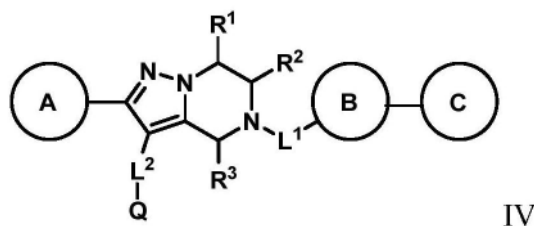
每个 R^f 独立地选自卤代基、-OH、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和任选地被 1-4 个各自独立地选自 -OH、 C_{1-6} 烷基和 3-12 元杂环基的取代基取代的 3-12 元杂环基;

每个 R^g 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 NR^cR^d 、氰基、卤代基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ C_{1-6} 烷基的取代基取代的 3 至 12 元杂环基; 并且

每次出现的 R^h 独立地选自 H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基; 或

在相同或不同碳原子上的一对 R^h 连同连接它们的一个或多个碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或 4-8 元杂环基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

[0065] 在一些实施方案中, 提供了式 IV 的化合物:



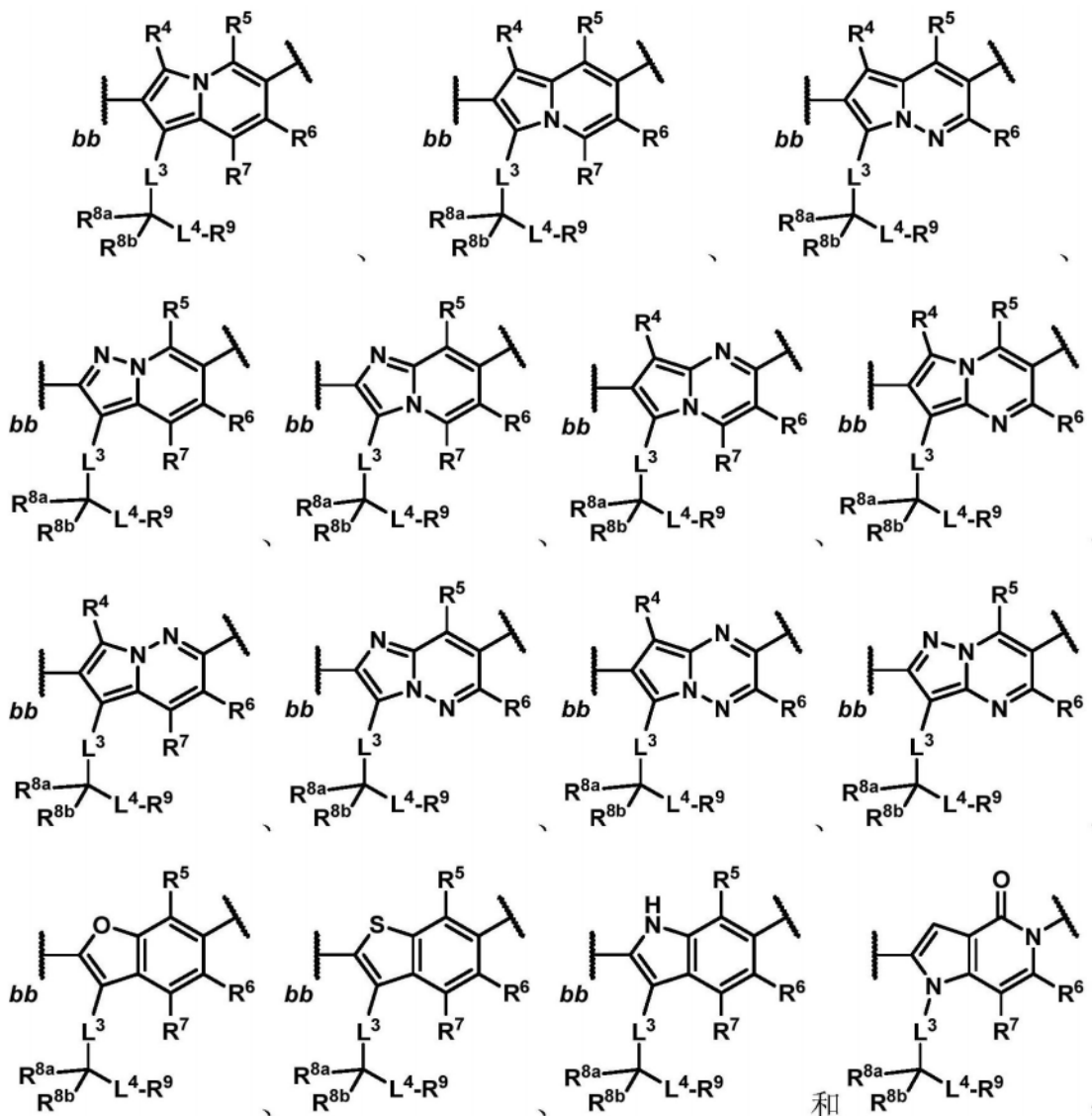
或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

环A是 C_{6-10} 芳基、 C_{5-10} 环烷基、5-10元杂环基或5-10元杂芳基,其各自任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基;

R^1 、 R^2 和 R^3 各自独立地选自H和任选地被1-6个各自独立地选自卤代基、-OH和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

L^1 选自 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(C_{1-6}\text{烷基})-$ 和 $-S(=O)_2$;

环B选自:



其中 bb 表示与 L^1 的附接点;

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基;

L^3 是键或 C_{1-3} 亚烷基;

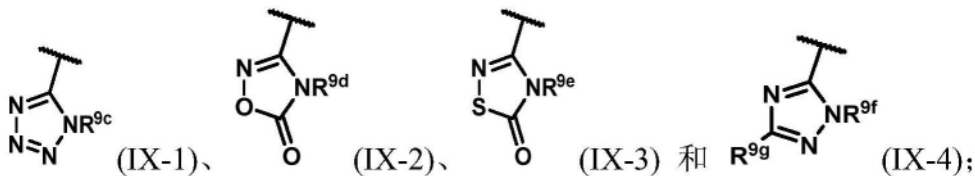
L^4 是键或 C_{1-5} 亚烷基;

R^{8a} 和 R^{8b} 独立地选自H和任选地被一个或多个独立地选自卤代基和 C_{3-15} 环烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;或

R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基

取代的 C_{3-15} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代;

R^g 选自 $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}\text{烷基})$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)和(IX-4):



R^{9a} 是H或 C_{1-6} 烷基;

R^{9b} 是H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}\text{烷基})$ 或氰基;

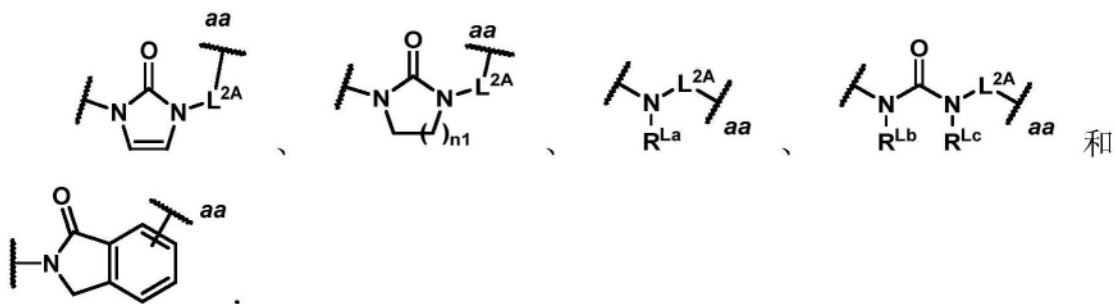
R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 和 R^{9g} 各自独立地选自H;任选地被1-6个独立地选择的卤代基和 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基;和 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$;

环C选自3-12元杂环基; C_{3-10} 环烷基;和5-10元杂芳基,其各自任选地被1-3个 R^{Ca} 取代;

每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^cR^d ;

或者在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-8个环原子的碳环;

L^2 选自



其中aa表示与Q的附接点;

$n1$ 是1-3的整数;

L^{2A} 是键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 选自H、 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$;

R^{Lb} 和 R^{Lc} 中的每一个独立地选自H和 C_{1-6} 烷基;

Q选自 C_{1-10} 烷基; C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代;

每个 R^Q 独立地选自

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH或氧代基;

(d) $-NR^cR^d$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ 或 $-S(O)_2NR^cR^d$;

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;

- (h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;
- (i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;
- (j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;
- (k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;
- (l) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;
- (m) $P(=O)R^aR^b$; 和
- (n) $-(CR^hR^b)_{q1}-S(O)_2-L^e-R^e$, 其中 $q1$ 是1、2或3;

R^a 和 R^b 独立地选自任选地被1-6个各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基; 任选地被1-3个各自独立地选自 C_{1-3} 烷基和卤代基的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基; 和任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基; 或

R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环, 其中0-2个环原子(除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外)是各自独立地选自O、S和N的杂原子, 其中所述环任选地被1-3个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代;

每个 R^c 和 R^d 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 $C(=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $C(=O)(C_{3-6})$ 环烷基、 $C(=O)O(C_{1-6})$ 烷基、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6})$ 烷基和 $S(O)_{1-2}(C_{3-6})$ 环烷基, 其中所述 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)(C_{1-6})$ 烷基、 $C(=O)(C_{3-6})$ 环烷基、 $C(=O)O(C_{1-6})$ 烷基、 $S(O)_{1-2}(C_{1-6})$ 烷基和 $S(O)_{1-2}(C_{3-6})$ 环烷基各自任选地被1-6个独立地选自-OH、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代;

R^e 是H, 或 R^e 选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和3-8元杂环基, 其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-3})$ 烷基、 $N(C_{1-3})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基;

L^e 是键、 NR^c 或O;

每个 R^f 独立地选自卤代基、-OH、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基和任选地被1-4个各自独立地选自-OH、 C_{1-6} 烷基和3-12元杂环基的取代基取代的3-12元杂环基;

每个 R^g 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基、 NR^cR^d 、氰基、卤代基、 C_{3-6} 环烷基和任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基的取代基取代的3至12元杂环基; 并且

每次出现的 R^h 独立地选自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基; 或

在相同或不同碳原子上的一对 R^h 连同连接它们的一个或多个碳原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或4-8元杂环基, 其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

[0066] 在一些实施方案中, 环A是 C_{6-10} 芳基, 其任选地被1-5个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 C_{3-6} 环烷基。

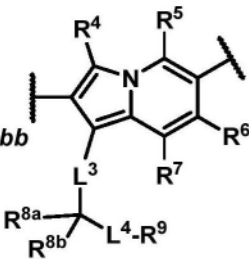
[0067] 在一些实施方案中, 环A是苯基, 其任选地被1-3个各自独立地选自氟、甲基和环丙基的取代基取代。

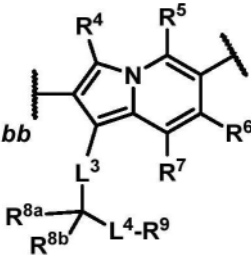
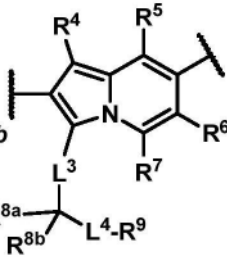
[0068] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H。

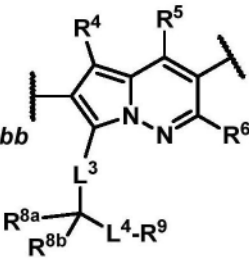
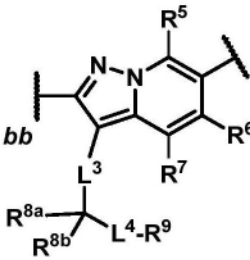
[0069] 在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-6} 烷基。

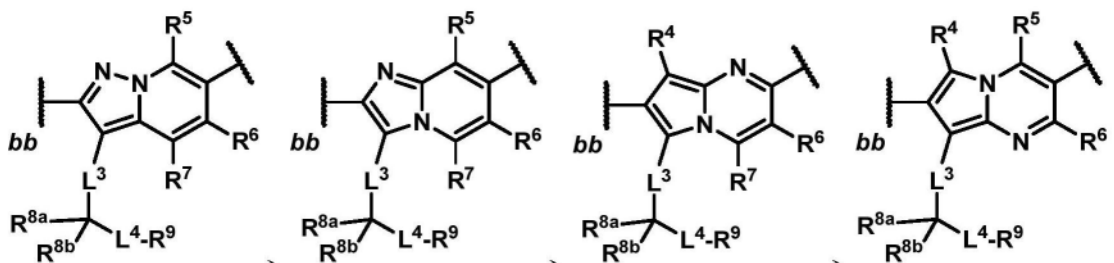
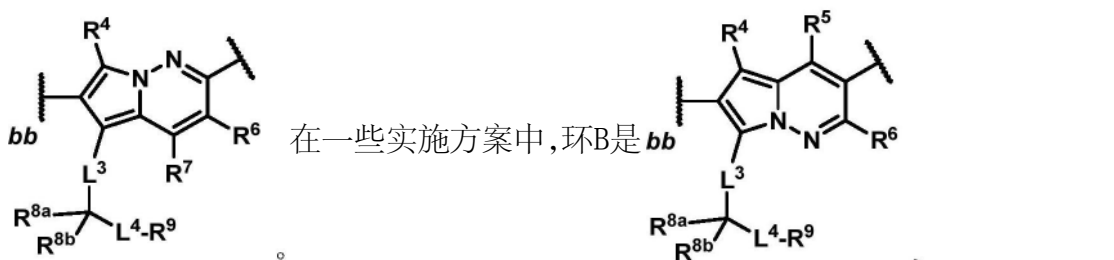
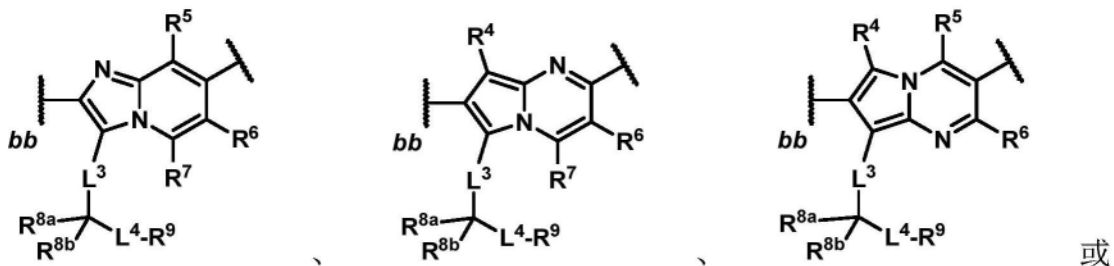
[0070] 在一些实施方案中, R^3 是甲基。

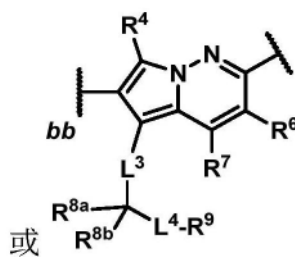
[0071] 在一些实施方案中, L^1 是 $-C(=O)-$ 。

[0072] 在一些实施方案中,环B是  在一些实施

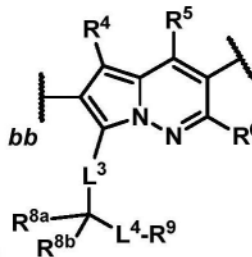
方案中,环B是  在一些实施方案中,环B是  。

[0073] 在一些实施方案中,环B是  ,  ,

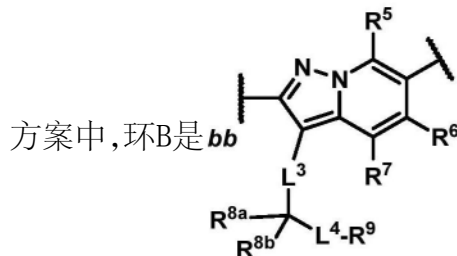




在一些实施方案中,环B是

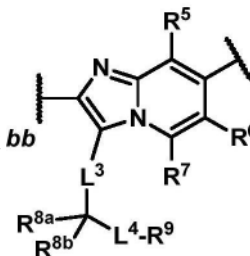


在一些实施



方案中,环B是

在一些实施方案中,环B是

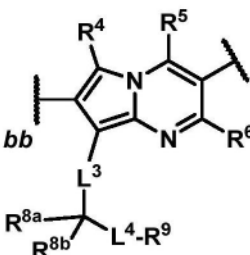


在一些实

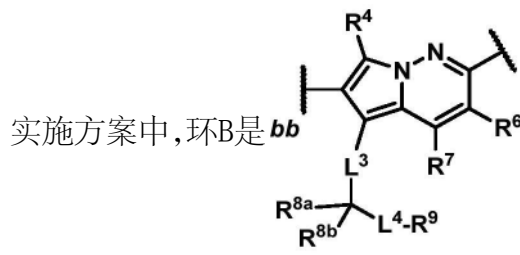


施方案中,环B是

在一些实施方案中,环B是

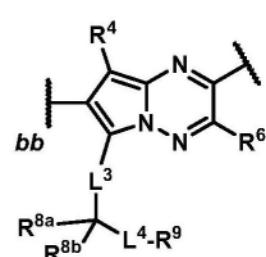
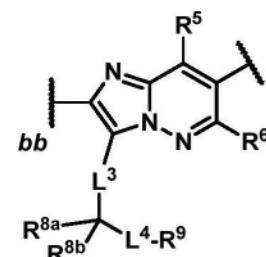


在一些

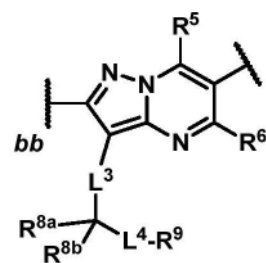


实施方案中,环B是

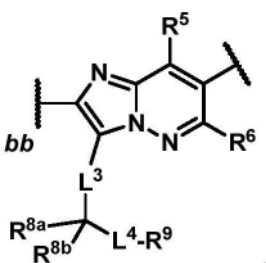
[0074] 在一些实施方案中,环B是



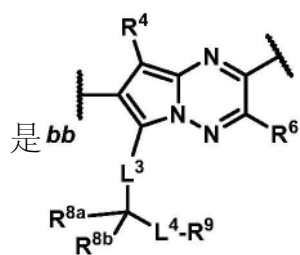
或



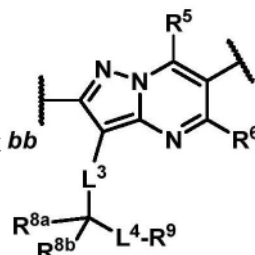
在一些实施方案中,环B是



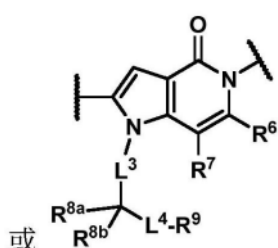
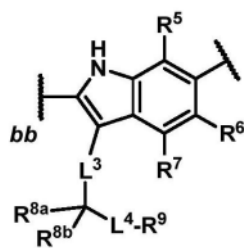
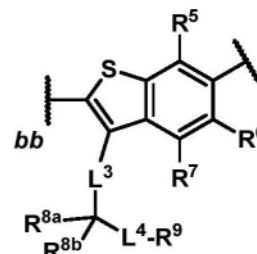
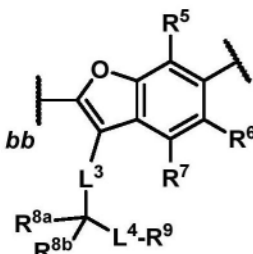
在一些实施方案中,环B



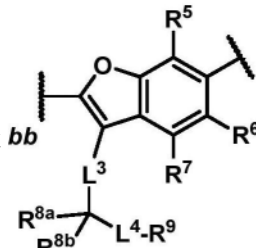
在一些实施方案中,环B是



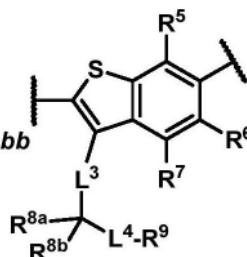
[0075] 在一些实施方案中,环B是



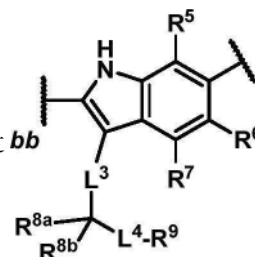
在一些实施方案中,环B是



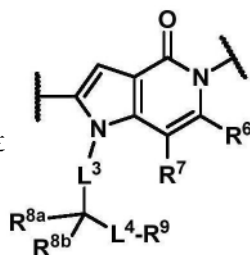
一些实施方案中,环B是



在一些实施方案中,环B是



在一些实施方案中,环B是



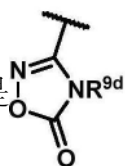
[0076] 在一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是H。

[0077] 在一些实施方案中, L^3 是键。

[0078] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成 C_{3-15} 环烷基。

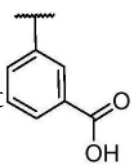
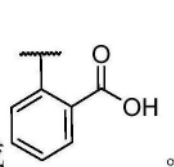
[0079] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成环丙基。

[0080] 在一些实施方案中, R^9 是



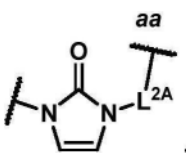
[0081] 在一些实施方案中, R^{9d} 是H。

[0082] 在一些实施方案中,部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 是被 $C(=O)OH$ 和任选地1-4个独立地选自 R^f 的另外的取代基取代的苯基。在一些实施方案中,部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 是被 $C(=$

$O)OH$ 取代的苯基。在一些实施方案中,部分 $-L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 是  或 。

[0083] 在一些实施方案中,环C是3-12元杂环基。

[0084] 在一些实施方案中,环C是四氢吡喃基。

[0085] 在一些实施方案中, L^2 是 , 其中aa表示与Q的附接点。

[0086] 在一些实施方案中, L^{2A} 是键。

[0087] 在一些实施方案中,提供了式I或II的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其包含下文细述的特征中的任一个或多个。

[0088] 在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 和 Q^5 是根据(AA)定义的。

[0089] 在一些实施方案中, Q^3 是 CR^{QD} 。在一些实施方案中, Q^4 是N、CH或 CR^{QC} 。

[0090] 在一些实施方案中, Q^4 是 CR^{QD} 。在一些实施方案中, Q^3 是N、CH或 CR^{QC} 。

[0091] 在一些实施方案中, Q^1 是CH或 CR^{QC} 。在一些实施方案中, Q^1 是CH。

[0092] 在一些实施方案中, Q^2 是CH或 CR^{QC} 。在一些实施方案中, Q^2 是CH。

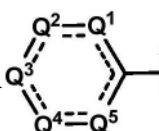
[0093] 在一些实施方案中, Q^5 是CH或 CR^{QC} 。在一些实施方案中, Q^5 是CH。在一些实施方案中, Q^5 是 CR^{QC} 。

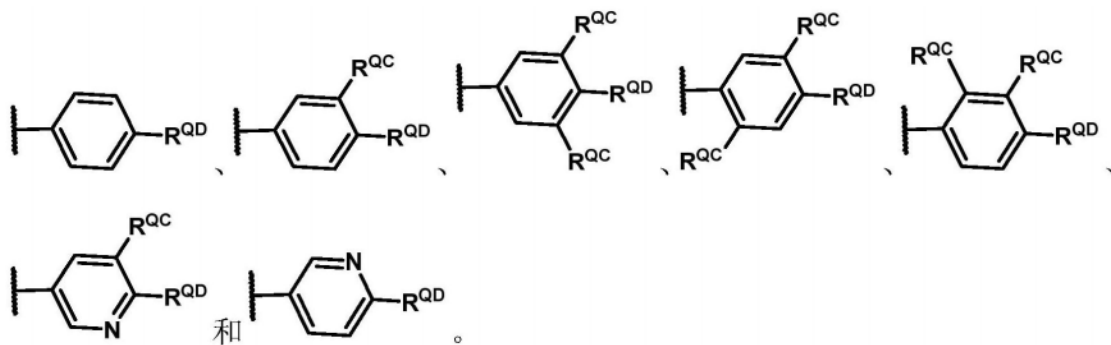
[0094] 在一些实施方案中, Q^3 是 CR^{QD} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的每一个独立地是CH或 CR^{QC} 。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的每一个是CH。

[0095] 在一些实施方案中(当 Q^3 是 CR^{QD} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的每一个独立地是CH或 CR^{QC} 时), Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的一个 CR^{QC} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中剩余的每一个是CH。在一些实施方案中, Q^4 是 CR^{QC} ;并且 Q^1 、 Q^2 和 Q^5 是CH。

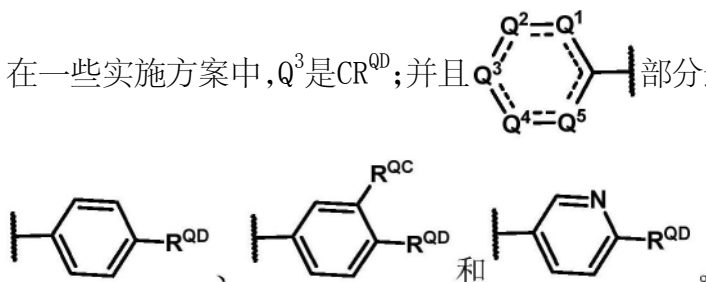
[0096] 在一些实施方案中(当 Q^3 是 CR^{QD} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的每一个独立地是CH或 CR^{QC} 时), Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的两个是独立地选择的 CR^{QC} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中剩余的每一个是CH。

[0097] 在一些实施方案中, Q^3 是 CR^{QD} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的一个N;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中剩余的每一个独立地是CH或 CR^{QC} 。在一些实施方案中, Q^4 是N。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 和 Q^5 是CH。

[0098] 在一些实施方案中, Q^3 是 CR^{QD} ;并且  部分选自:



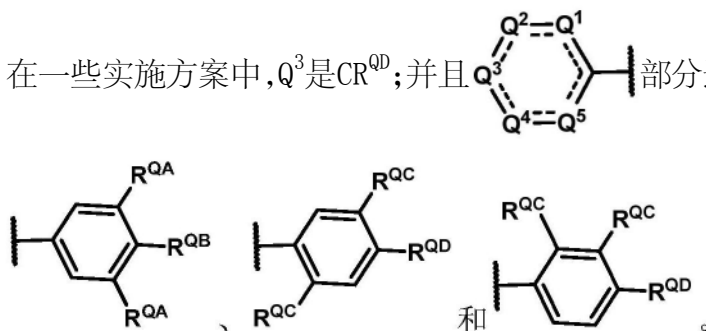
[0099] 在一些实施方案中, Q^3 是 CR^{QD} ; 并且 $\begin{matrix} Q^2=Q^1 \\ Q^3 \\ Q^4=Q^5 \end{matrix}$ 部分选自:



[0100] 在一些实施方案中, $\begin{matrix} Q^5=Q^4 \\ Q^1-Q^2 \end{matrix}$ 部分是 。

[0101] 在一些实施方案中, $\begin{matrix} Q^5=Q^4 \\ Q^1-Q^2 \end{matrix}$ 部分是 。

[0102] 在一些实施方案中, Q^3 是 CR^{QD} ; 并且 $\begin{matrix} Q^2=Q^1 \\ Q^3 \\ Q^4=Q^5 \end{matrix}$ 部分选自:



[0103] 在一些实施方案中, $\begin{matrix} Q^2=Q^1 \\ Q^3 \\ Q^4=Q^5 \end{matrix}$ 部分是 。

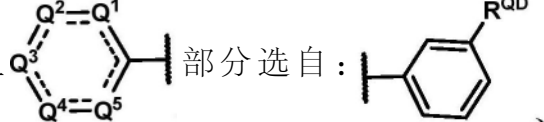
[0104] 在一些实施方案中, $\begin{matrix} Q^2=Q^1 \\ Q^3 \\ Q^4=Q^5 \end{matrix}$ 部分可以是 。

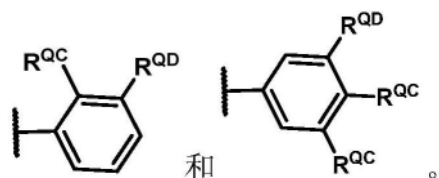
[0105] 在一些实施方案中, Q^4 是 CR^{QD} ; 并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的每一个独立地是 CH 或 CR^{QC} 。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的每一个是 CH。

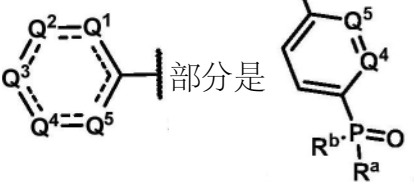
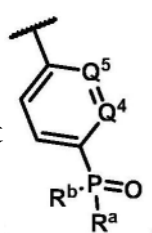
[0106] 在一些实施方案中 (当 Q^4 是 CR^{QD} ; 并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的每一个独立地是 CH 或 CR^{QC} 时), Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的一个 CR^{QC} ; 并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中剩余的每一个是 CH。在一些实施方案中, Q^5 是 CR^{QC} ; 并且 Q^1 、 Q^2 和 Q^3 是 CH。

[0107] 在一些实施方案中(当 Q^4 是 CR^{QD} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的每一个独立地是CH或 CR^{QC} 时), Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的两个是独立地选择的 CR^{QC} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中剩余的每一个是CH。在一些实施方案中, Q^2 和 Q^3 是独立地选择的 CR^{QC} ;并且 Q^1 和 Q^5 是CH。

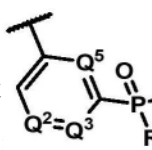
[0108] 在一些实施方案中, Q^4 是 CR^{QD} ; Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的一个N;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中剩余的每一个独立地是CH或 CR^{QC} 。

[0109] 在一些实施方案中, Q^4 是 CR^{QD} ;并且  部分选自:



[0110] 在一些实施方案中,  部分是  其中 Q^4 和 Q^5 独立地选自N、CH和

CR^{QC} 。在一些实施方案中, Q^4 和 Q^5 中的每一个是CH。在一些实施方案中, Q^4 是 CR^{QC} ;并且 Q^5 是CH。在一些实施方案中, Q^4 是N;并且 Q^5 是 CR^{QC} 或CH。在某些实施方案中, Q^5 是CH。

[0111] 在一些实施方案中,  部分是  其中 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 独立地选自

N、CH和 CR^{QC} 。在一些实施方案中, Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的每一个是CH。在一些实施方案中, Q^5 是 CR^{QC} ;并且 Q^2 和 Q^3 中的每一个是CH。在一些实施方案中, Q^5 是CH;并且 Q^2 和 Q^3 是独立地选择的 CR^{QC} 。

[0112] 在一些实施方案中, R^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 和 R^b 独立地选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。在一些实施方案中, CR^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, CR^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是 C_{1-3} 烷基。

[0113] 在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是相同的。

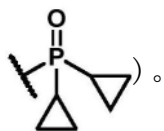
[0114] 在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是甲基(即, R^{QD} 是 $P(=O)Me_2$)。

[0115] 在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是乙基(即, R^{QD} 是 $P(=O)Et_2$)。

[0116] 在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是丙基,诸如异丙基。例如, R^{QD} 可以是 $P(=O)iPr_2$ 。

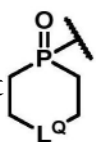
[0117] 在一些实施方案中, R^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$; R^a 和 R^b 各自独立地是 C_{1-6} 烷基;并且 R^a 和 R^b 是不同的。在一些实施方案中, R^a 是 C_{1-3} 烷基(例如,甲基或乙基);并且 R^b 是 C_{4-6} 烷基(例如,丁基,诸如叔丁基)。例如, R^a 可以是甲基;并且 R^b 可以是叔丁基(即, R^{QD} 可以是 $P(=O)(Me)(tBu)$)。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是独立地选择的 C_{1-3} 烷基,条件是 R^a 和 R^b 是不同的。

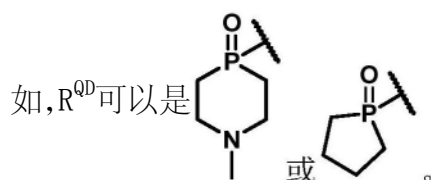
[0118] 在一些实施方案中, R^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是 C_{3-6} 环烷基。在这些实施方案中的某些中, R^a 和 R^b 是相同的。例如, R^a 和 R^b 可以都是环丙基(即, R^{QD} 可以是



[0119] 在一些实施方案中, R^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$, 其中 R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含 5-8 个环原子的环, 其中 0-2 个环原子 (除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外) 是各自独立地选自 O、S 和 N 的杂原子, 其中所述环任选地被 1-3 个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代。

[0120] 在一些实施方案中, R^{QD} 是 $P(=O)R^aR^b$, 其中 R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含 5-6 个环原子的环, 其中 0-1 个环原子 (除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外) 是选自 O、S 和 N 的杂原子, 其中所述环任选地被 1-2 个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代。

[0121] 在一些实施方案中, R^{QD} 可以是 , 其中 L^Q 是键、 CH_2 、O、S、NH 或 N (C_{1-6} 烷基)。例



[0122] 在一些实施方案中, 每个 R^{QC} 选自: 卤代基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、OH 和 NR^cR^d 。

[0123] 在一些实施方案中, 每个 R^{QC} 选自: 卤代基、氰基、OH 和 NR^cR^d 。

[0124] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是卤代基。在这些实施方案中的某些中, 一次出现的 R^{QC} 是 -F。

[0125] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是 -OH。

[0126] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是 NR^cR^d 。

[0127] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是 $NH(C_{1-3}$ 烷基) (例如, $NHMe$ 、 $NHEt$ 或 $NHiPr$)。

[0128] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是 NH_2 。

[0129] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是 $N(C_{1-3}$ 烷基)₂ (例如, NMe_2)。

[0130] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 选自 $NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $NHC(=O)(C_{3-6}$ 环烷基)、 $NHC(=O)O(C_{1-6}$ 烷基)、 $NHS(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 烷基) 和 $NHS(O)_{1-2}(C_{3-6}$ 环烷基)。

[0131] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是 $NHC(=O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $NHC(=O)(C_{3-6}$ 环烷基) (例如, $NHC(=O)$ (环丙基)) 或 $NHS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基) (例如, $NHS(O)_2Me$)。

[0132] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)(C_{1-6}$ 烷基) 的取代基取代的 5-6 元杂环基。在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是吗啉基。

[0133] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是任选地被 1-6 个各自独立地选自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基: 羟基、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是任选地被 1-6 个 (例如, 1-3 个) 独立地选择的卤代基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{QC} 可以是 -OMe、-OCF₃ 或 -OCHF₂。在一些实施方案中, R^{QC} 是 -OMe。在一些实施方案中, R^{QC} 是 -OCF₃。在一些实施方案中, R^{QC} 是 -OCHF₂。

[0134] 在一些实施方案中, R^{QC} 是任选地被 1-6 个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。在一些

实施方案中, R^{QC} 是 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{QC} 是甲基。

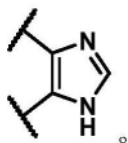
[0135] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是被 1-6 个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{QC} 是 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F 。在一些实施方案中, R^{QC} 是 CF_3 或 CHF_2 。

[0136] 在一些实施方案中, 一次出现的 R^{QC} 是被 NR^cR^d 取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{QC} 是 CH_2NHMe 。

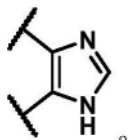
[0137] 在一些实施方案中, 每个剩余的 R^{QC} (当存在时) 是独立地选择的卤代基, 诸如 -F。

[0138] 在一些实施方案中, 在相邻碳原子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成包含 5-6 个环原子的环, 其中 1-2 个环原子是各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中所述环任选地被 1-2 个独立地选择的 R^h 基团取代。

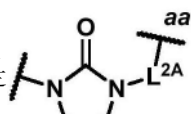
[0139] 在一些实施方案中, 在相邻碳原子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成:

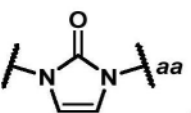


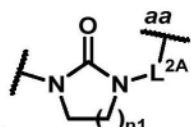
[0140] 在一些实施方案中, 在相邻碳原子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成:

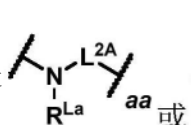
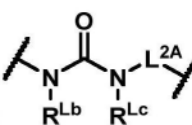


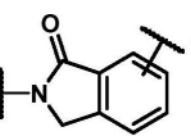
[0141] 在一些实施方案中, 每个剩余的 R^{QC} (当存在时) 独立地是卤代基、氰基、或 C_{1-3} 烷基。

[0142] 在一些实施方案中, L^2 是  在一些实施方案中, L^{2A} 是键。在一些实施方案中, L^{2A} 是 CH_2 。

[0143] 在一些实施方案中, L^2 是 。

[0144] 在一些实施方案中, L^2 是  在一些实施方案中, n_1 是 1。在某些其他实施方案中, n_1 是 2 或 3。在一些实施方案中, L^{2A} 是键。在一些实施方案中, L^{2A} 是 C_{1-2} 亚烷基。

[0145] 在一些实施方案中, L^2 是  或  在一些实施方案中, L^{2A} 是键。在一些实施方案中, L^{2A} 是 C_{1-2} 亚烷基。

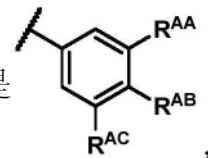
[0146] 在一些实施方案中, L^2 是 。

[0147] 在一些实施方案中,环A是 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基,其各自任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0148] 在一些实施方案中,环A是苯基或吡啶基,其各自任选地被2-4个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0149] 在一些实施方案中,环A是苯基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基(例如,-

F)和 C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-3} 烷基)的取代基取代。在一些实施方案中,环A是



其中

R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 独立地是卤代基或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{AA} 和 R^{AC} 独立地选自 C_{1-3} 烷基(例如,甲基);和/或 R^{AB} 是卤代基(例如,-F)。

[0150] 在一些实施方案中,环A是吡啶基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。在一些实施方案中,环A是4-吡啶基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。在一些实施方案中,环A是3-吡啶基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。在一些实施方案中,环A是2-吡啶基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

[0151] 在一些实施方案中, R^1 是H。在一些实施方案中, R^1 是 C_{1-6} 烷基。

[0152] 在一些实施方案中, R^2 是H。在一些实施方案中, R^2 是 C_{1-6} 烷基。

[0153] 在一些实施方案中, R^3 是H。在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-3} 烷基,诸如甲基)。

[0154] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 是H。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H;并且 R^3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^3 是甲基。

[0155] 在一些实施方案中, R^1 是H;并且 R^2 和 R^3 是独立地选择的 C_{1-6} 烷基。

[0156] 在一些实施方案中, L^1 是C(=O)。

[0157] 在一些实施方案中, L^1 是 $-CH_2-$ 或 $-CH(C_{1-6}烷基)-$ 。

[0158] 在一些实施方案中, L^1 是 $-S(=O)_2$ 。

[0159] 在一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 各自是H或卤代基。在一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 各自是H或-F。在一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 各自是H。作为另一个非限制性例子, R^4 和 R^5 是H;并且 R^6 是-F。在一些实施方案中, R^7 是H。在一些实施方案中, R^7 是-F。

[0160] 在一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 (当存在时)各自独立地选自-H和卤代基。在一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 中的每一个(当存在时)各自独立地选自-H和-F。

[0161] 在一些实施方案中, L^3 和 L^4 中的至少一个是键。在一些实施方案中, L^3 和 L^4 两者都是键。

[0162] 在一些实施方案中, L^3 是键;并且 L^4 是 C_{1-2} 亚烷基。

[0163] 在一些实施方案中, L^4 是键;并且 L^3 是 C_{1-2} 亚烷基。

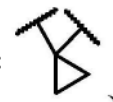
[0164] 在一些实施方案中, L^3 和 L^4 各自独立地是 C_{1-2} 亚烷基。

[0165] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-2个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-8} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-3个独立地选择的 R^f 取代。

[0166] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被 1-2 个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-5} 环烷基环, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1-3 个独立地选择的 R^f 取代。

[0167] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被 1-2 个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-4} 环烷基环。

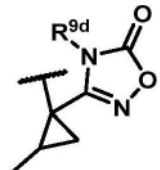
[0168] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成:



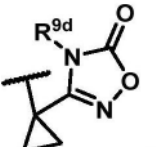
C_{1-3} 烷基 (例如, ) 或 。在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成:



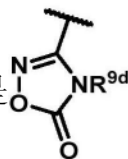
[0169] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基。例如, R^{8a} 和 R^{8b} 可以都是 H。在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 各自独立地是 C_{1-6} 烷基 (例如, C_{1-3} 烷基)。在一些实施方案中, R^{8a} 是 H; 并且 R^{8b} 是 C_{1-6} 烷基 (例如, C_{1-3} 烷基)。

[0170] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是: 。在一些实施方案中,

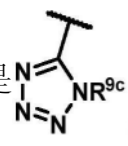
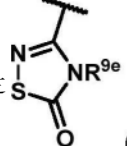
R^{9d} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

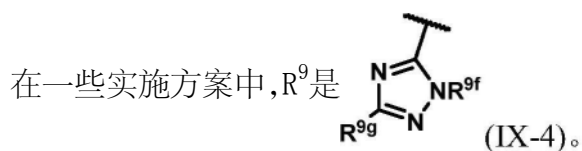
[0171] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是: 。在这些实施方案中的

某些中, R^{9d} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。例如, R^{9d} 可以是 H。

[0172] 在一些实施方案中, R^9 是  (IX-2)。在一些实施方案中, R^{9d} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。在

一些实施方案中, R^{9d} 是 H。

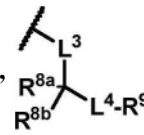
[0173] 在一些实施方案中, R^9 是  (IX-1)。在一些实施方案中, R^9 是  (IX-3)。

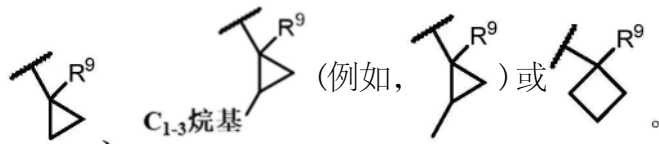


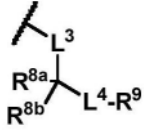
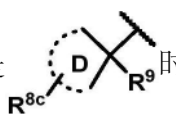
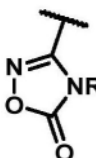
[0174] 在一些实施方案中, R^9 是 $C(=O)OH$ 。

[0175] 在一些实施方案中, R^9 是 $C(=O)(OC_{1-6}\text{烷基})$ 。

[0176] 在一些实施方案中, R^9 是 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 。在一些实施方案中, R^{9a} 是 H。在一些实施方案中, R^{9b} 是 H。在一些实施方案中, R^{9b} 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{9b} 选自: $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 、 $S(O)_{0-2}(C_{1-6}\text{烷基})$ 和氰基。

[0177] 在一些实施方案中,  部分是 , 其中环 D 是 C_{3-6} 环烷基; 并且 R^{8c} 选自 H 和任选地被 1-3 个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。非限制性例子包括:



[0178] 在一些实施方案中 (当  部分是  时), R^9 是  (IX-2)。在

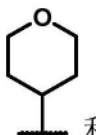
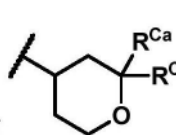
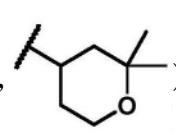
一些实施方案中, R^{9d} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{9d} 是 H。

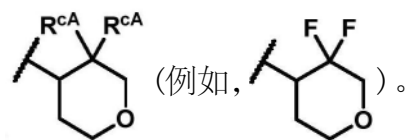
[0179] 在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的 3-12 元杂环基。

[0180] 在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的 4-8 元杂环基。

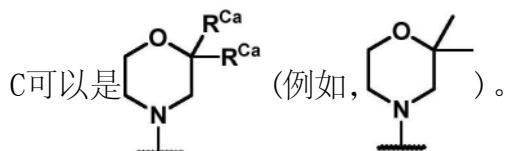
[0181] 在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的 5-6 元杂环基。

[0182] 在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立的 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。在一些实

施方案中, 环 C 选自:  和  (例如, )。在一些实施方案中, 环 C 是

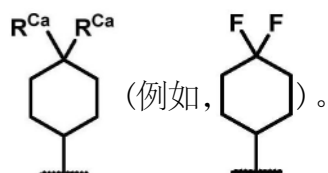


[0183] 在某些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的吗啉基。例如, 环



[0184] 在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的 5-6 元杂芳基。

[0185] 在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个 R^{Ca} 取代的 C_{3-10} 环烷基。在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的 C_{3-8} 环烷基。在一些实施方案中, 环 C 是



[0186] 在一些实施方案中,每个 R^{Ca} 独立地选自卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基和 NR^cR^d 。

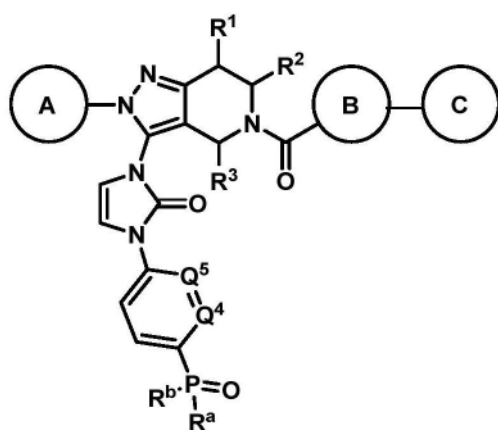
[0187] 在一些实施方案中,每个 R^{Ca} 独立地选自:卤代基和 C_{1-6} 烷基。

[0188] 在一些实施方案中,每个 R^{Ca} 独立地是 C_{1-6} 烷基。例如,每个 R^{Ca} 可以是甲基。

[0189] 在一些实施方案中,每个 R^{Ca} 是独立地选择的卤代基。例如,每个 R^{Ca} 可以是-F。

[0190] 在一些实施方案中,在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-6个环原子的碳环。在一些实施方案中,在相同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的环原子一起形成包含3-5个环原子的碳环。

[0191] 在一些实施方案中,所述式I的化合物是式IIA的化合物:



其中 Q^4 和 Q^5 独立地选自:N、CH和 CR^{QC} ;

或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物。

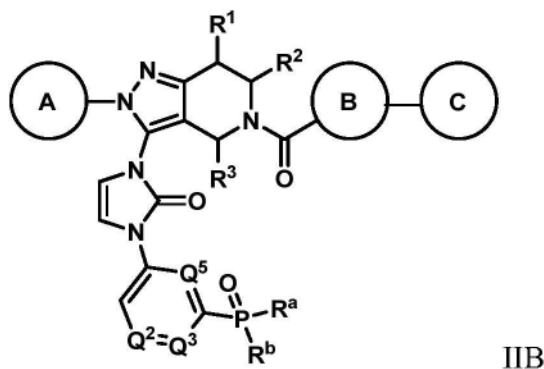
[0192] 在式IIA的一些实施方案中, Q^4 和 Q^5 中的每一个是CH。

[0193] 在式IIA的一些实施方案中, Q^4 是 CR^{QC} ;并且 Q^5 是CH。

[0194] 在式IIA的一些实施方案中, Q^4 是 CR^{QC} ;并且 Q^5 是 CR^{QC} 。在这些实施方案中的某些中, Q^4 是 CR^{QC} ;并且 Q^5 是C-卤代基,诸如CF。

[0195] 在式IIA的一些实施方案中, Q^4 是N;并且 Q^5 是 CR^{QC} 或CH。在这些实施方案中的某些中, Q^5 是CH。

[0196] 在一些实施方案中,所述式I的化合物是式IIB的化合物:



其中 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 独立地选自:N、CH和 CR^{QC} ;

或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物。

[0197] 在式IIB的一些实施方案中, Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的每一个是CH。

[0198] 在式IIB的一些实施方案中, Q^5 是 CR^{QC} ;并且 Q^2 和 Q^3 中的每一个是CH。

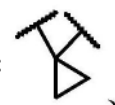
[0199] 在式IIB的一些实施方案中, Q^5 是CH;并且 Q^2 和 Q^3 是独立地选择的 CR^{QC} 。

[0200] 在一些实施方案中, L^3 和 L^4 中的至少一个是键。在一些实施方案中, L^3 和 L^4 两者都是键。

[0201] 在式IIA或IIB的一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-2个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-5} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-3个独立地选择的 R^f 取代。

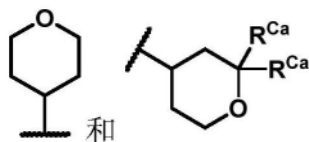
[0202] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-2个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-4} 环烷基环。

[0203] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成:

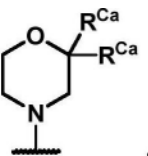


[0204] 在式IIA或IIB的一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的3-12元杂环基。在一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立的 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。在一些实施方案

中,环C可以选自:



选择的 R^{Ca} 取代的吗啉基。例如,环C可以是



[0205] 在式(IA)或(IB)的一些实施方案中,环C是任选地被1-3个 R^{Ca} 取代的 C_{3-8} 环烷基。例



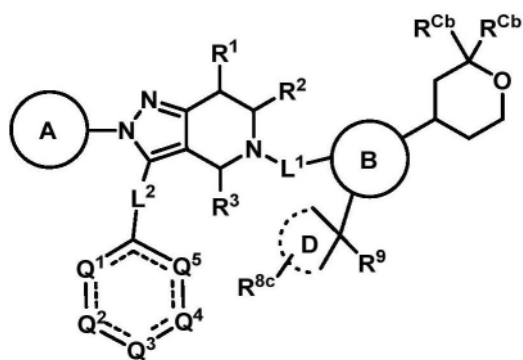
[0206] 在式IIA或IIB的一些实施方案中,每个 R^{Ca} 独立地是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^{Ca} 是H。在一些实施方案中,每个 R^{Ca} 是 C_{1-3} 烷基(例如,甲基)。在式IIA或IIB的一些实施方案中,每个 R^{Ca} 是独立地选择的卤代基(例如,-F)。

[0207] 在式IIA或IIB的一些实施方案中,在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-6个环原子的碳环。

[0208] 在式IIA或IIB的一些实施方案中,在相同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的环

原子一起形成包含3-5个环原子的碳环。

[0209] 在一些实施方案中,所述式I的化合物是式IIC的化合物:



IIC

或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

环D是C₃₋₆环烷基;

R^{8c}选自H和任选地被1-3个独立地选择的R^f取代的C₁₋₆烷基;并且

每个R^{Cb}独立地选自H和R^{Ca}。

[0210] 在式IIC的一些实施方案中,环D是环丙基。

[0211] 在式IIC的一些实施方案中,环D是环丁基。

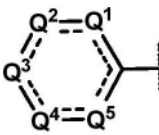
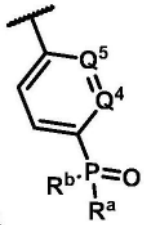
[0212] 在式IIC的一些实施方案中,R^{8c}是H。

[0213] 在式IIC的一些实施方案中,R^{8c}是C₁₋₃烷基。例如,R^{8c}可以是甲基。

[0214] 在式IIC的一些实施方案中,每个R^{Cb}是H。

[0215] 在式IIC的一些实施方案中,每个R^{Cb}独立地是C₁₋₆烷基(例如,C₁₋₃烷基(例如,甲基))。

[0216] 在式IIC的一些实施方案中,Q¹、Q²、Q³、Q⁴和Q⁵是根据(AA)定义的。

[0217] 在式IIC的一些实施方案中,  部分是  其中Q⁴和Q⁵独立地选自N、CH和CR^{QC}。

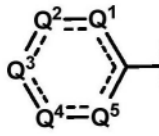
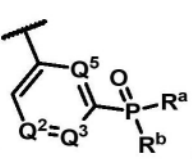
自N、CH和CR^{QC}。

[0218] 在一些实施方案中,Q⁴和Q⁵中的每一个是CH。

[0219] 在一些实施方案中,Q⁴是CR^{QC};并且Q⁵是CH。

[0220] 在一些实施方案中,Q⁴是CR^{QC};并且Q⁵是CR^{QC}。在一些实施方案中,Q⁴是CR^{QC};并且Q⁵是C-卤代基,诸如CF。

[0221] 在一些实施方案中,Q⁴是N;并且Q⁵是CR^{QC}或CH。在一些实施方案中,Q⁵是CH。

[0222] 在式IIC的一些实施方案中,  部分是  其中Q²、Q³和Q⁵独立地选自N、CH和CR^{QC}。

地选自N、CH和CR^{QC}。

[0223] 在一些实施方案中,Q²、Q³和Q⁵中的每一个是CH。

[0224] 在一些实施方案中, Q^5 是 CR^{QC} ; 并且 Q^2 和 Q^3 中的每一个是 CH。

[0225] 在一些实施方案中, Q^5 是 CH; 并且 Q^2 和 Q^3 是独立地选择的 CR^{QC} 。

[0226] 在式 IIC 的一些实施方案中, L^1 是 $C(=O)$ 。

[0227] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基。

[0228] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自独立地是 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是甲基。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是乙基。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是异丙基。

[0229] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, R^a 是甲基; 并且 R^b 是叔丁基。

[0230] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, R^a 和 R^b 是独立地选择的 C_{3-6} 环烷基。例如, R^a 和 R^b 可以都是环丙基。

[0231] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, 每个 R^{QC} 选自: 卤代基; 氰基; OH; NR^cR^d ; 任选地被 1-6 个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基; 任选地被 1-6 个各自独立地选自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基: 羟基、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基; 和任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基) 的取代基取代的 3-12 元杂环基。

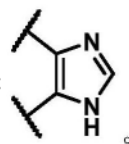
[0232] 在一些实施方案中, 每个 R^{QC} 选自: -F、OH、 NH_2 、NHMe、NHEt、NHiPr、 $N(Me)_2$ 、 $NHC(=O)$ (环丙基)、 $NHS(O)_2Me$ 、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 和吗啉基。

[0233] 在一些实施方案中, R^{QC} 选自: -F、OH、 NH_2 、NHMe、NHEt、 $NHC(=O)$ (环丙基)、 $NHS(O)_2Me$ 、甲基、OMe、 OCF_3 和吗啉基。

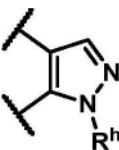
[0234] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, 每个 R^{QC} 选自: 卤代基、氰基、OH 和 NR^cR^d 。

[0235] 在一些实施方案中, 每个 R^{QC} 选自: -F、OH 和 NHMe。

[0236] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, 在相邻碳原子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成包含 5-6 个环原子的环, 其中 1-2 个环原子是各自独立地选自 O、N 和 S 的杂原子, 其中所述环任选地被 1-2 个独立地选择的 R^h 基团取代。在一些实施方案中, 在相邻碳原子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成:

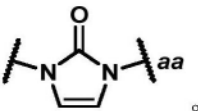


在一些实施方案中, 在相邻碳原子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成:



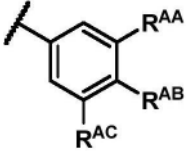
子上的一对 R^{QC} 连同各自所附接的原子一起形成: (例如, R^h 是甲基)。

[0237] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, L^2 是



[0238] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, 环 A 是苯基或吡啶基, 其各自任选地被 2-4 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0239] 在式 IIA、IIB 或 IIC 的一些实施方案中, 环 A 是苯基, 其任选地被 2-4 个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

[0240] 在一些实施方案中,环A是  , 其中 R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 独立地是卤代基或 C_{1-6} 烷基。

例如, R^{AA} 和 R^{AC} 中的每一个可以独立地是 C_{1-6} 烷基,诸如 C_{1-3} 烷基(例如,甲基);和/或 R^{AB} 可以是卤代基(例如,-F)。

[0241] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H。

[0242] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^3 是H。

[0243] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^3 是 C_{1-6} 烷基。

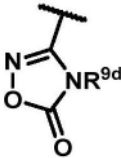
[0244] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H;并且 R^3 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^3 可以是甲基。

[0245] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 各自是H或卤代基。

[0246] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 各自是H或-F。式IIA、IIB或IIC的某些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 各自是H。在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^4 和 R^5 是H;并且 R^6 是-F。

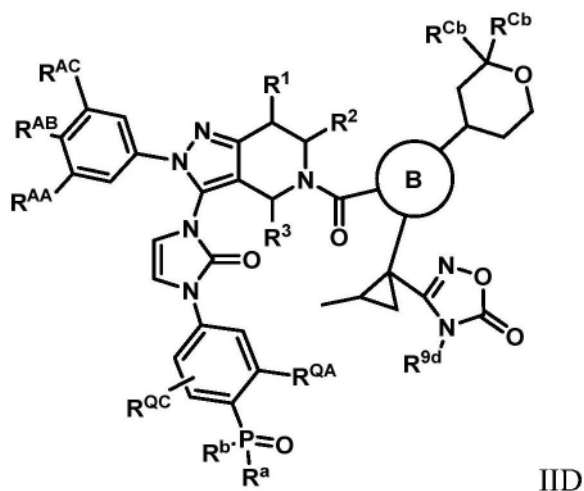
[0247] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^7 是H。

[0248] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^7 是-F。

[0249] 在式IIA、IIB或IIC的一些实施方案中, R^9 是  在一些实施方案中,
(IX-2)。

R^{9d} 是H。

[0250] 在一些实施方案中,所述式I的化合物是式IID的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 独立地是卤代基或 C_{1-6} 烷基;

R^{QC} 是H或卤代基;并且

每个 R^{Cb} 独立地选自H和 R^{Ca} 。

[0251] 在式IID的一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H。

[0252] 在式IID的一些实施方案中, R^3 是 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^3 是甲基。

[0253] 在式IID的一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 是H。

[0254] 在式IID的一些实施方案中, R^{9d} 是H。

[0255] 在式IID的一些实施方案中, R^{AA} 和 R^{AC} 独立地是 C_{1-6} 烷基。在这些实施方案的某些中, R^{AA} 和 R^{AC} 是甲基。

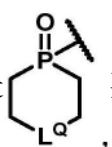
[0256] 在式IID的一些实施方案中, R^{AB} 是卤代基。在一些实施方案中, R^{AB} 是-F。

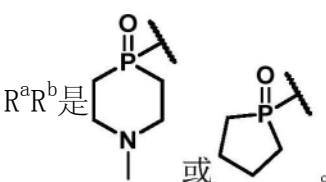
[0257] 在式IID的一些实施方案中,每个 R^{Cb} 是H。在式IID的一些实施方案中,每个 R^{Cb} 是 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中,每个 R^{Cb} 是甲基。

[0258] 在式IID的一些实施方案中, R^a 和 R^b 独立地是 C_{1-3} 烷基。在这些实施方案的某些中, R^a 和 R^b 是甲基。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是乙基。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是异丙基。

[0259] 在式IID的一些实施方案中, R^a 是甲基;并且 R^b 是叔丁基。

[0260] 在式IID的一些实施方案中, R^a 和 R^b 独立地是 C_{3-6} 环烷基。例如, R^a 和 R^b 可以都是环丙基。

[0261] 在式IID的一些实施方案中, $P(=O)R^aR^b$ 是  其中 L^Q 是键、 CH_2 、O、S、NH或N(C_{1-6}

烷基)。在一些实施方案中, $P(=O)R^aR^b$ 是  。

[0262] 在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是-F。

[0263] 在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是-OH。

[0264] 在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是 NR^cR^d 。在一些实施方案中, R^{QC} 是NH(C_{1-3} 烷基)(例如,NHMe或NHEt)。在一些实施方案中, R^{QC} 是 NH_2 。在一些实施方案中, R^{QC} 是N(C_{1-3} 烷基) $_2$ (例如,NMe $_2$)。在一些实施方案中, R^{QC} 是NHC(=O)(C_{1-3} 烷基)、NHC(=O)(C_{3-6} 环烷基)或NHS(O) $_2$ (C_{1-3} 烷基)。

[0265] 在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是任选地被一个或多个各自独立地选自 C_{1-6} 烷基和C(=O)(C_{1-6} 烷基)的取代基取代的5-6元杂环基。

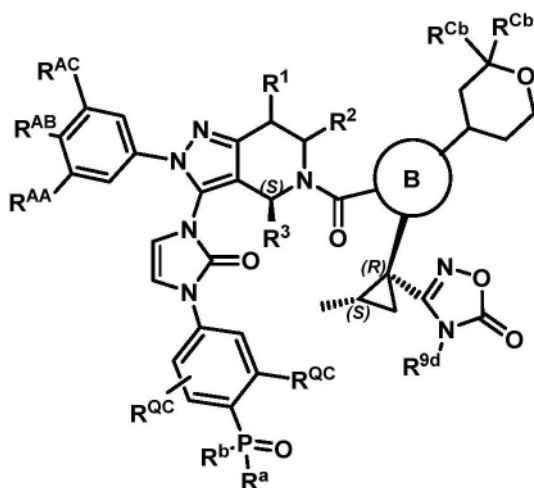
[0266] 在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是任选地被1-6个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中, R^{QC} 是-OMe、-OCF $_3$ 或-OCF $_2$ 。

[0267] 在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{QC} 是甲基。在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{QC} 是-CF $_3$ 或-CHF $_2$ 。

[0268] 在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是H。

[0269] 在式IID的一些实施方案中, R^{QC} 是卤代基。在一些实施方案中, R^{QC} 是-F。在一些实施方案中, R^{QC} 在P(=O) R^aR^b 的间位。在一些实施方案中, R^{QC} 在P(=O) R^aR^b 的间位并且在 R^{QC} 的邻位。在一些实施方案中, R^{QC} 是在 R^{QC} 的邻位的-F。在一些实施方案中, R^{QC} 是-F,其在P(=O) R^aR^b 的间位并且在 R^{QC} 的邻位。

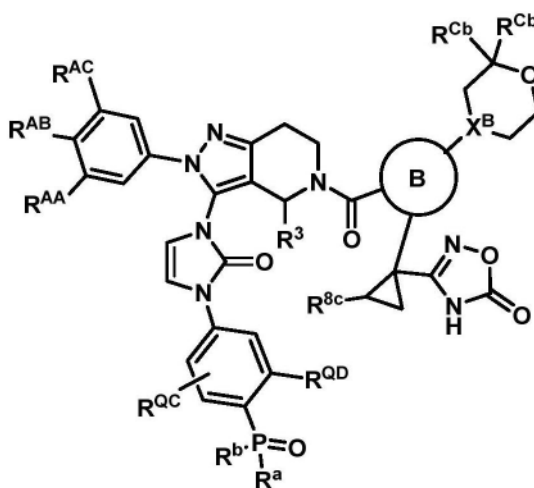
[0270] 在式IID的一些实施方案中,所述化合物是式(S,S,S)-IID的化合物:



(S, S, S)-IID

或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是 C_{1-3} 烷基。

[0271] 在一些实施方案中,所述式I的化合物是式IIE的化合物:



IIE

或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 各自独立地是卤代基或 C_{1-3} 烷基;

R^3 是H或 C_{1-3} 烷基;

R^{QC} 是H或卤代基;

R^{QD} 选自: (a) H; (b) $-NH_2$; (c) $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$; (d) 卤代基; (e) 任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷氧基;和 (f) 任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷基;

R^a 和 R^b 各自独立地选自: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;或

R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-1个环原子(除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外)是独立地选自以下的杂原子:O、S和N;

R^{8c} 是H或 C_{1-3} 烷基;

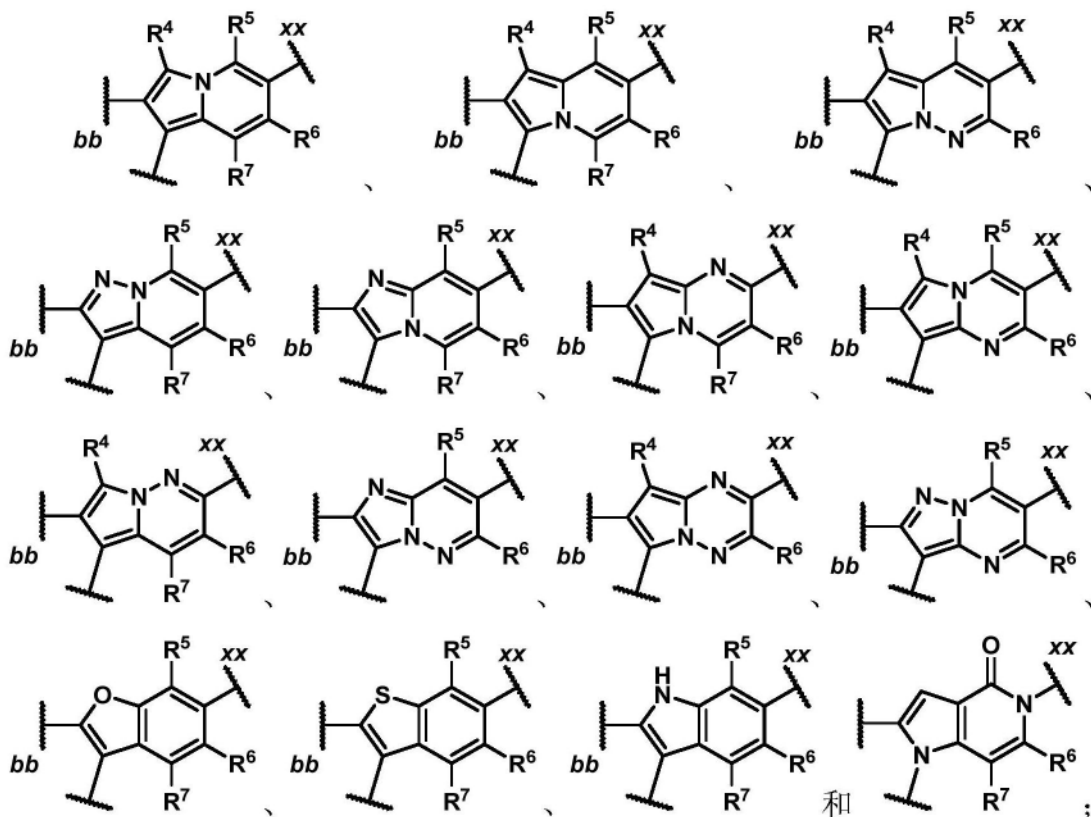
X^B 是CH或N;并且

每个 R^{Cb} 独立地选自H和 C_{1-3} 烷基。

[0272] 在一些实施方案中, R^{QD} 选自: (a) H; (b) $-NH_2$; (c) $-NH(CD_3)$; (d) 卤代基; (e) 任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷氧基;和 (f) 任选地被1-3个独立地选择的卤代基

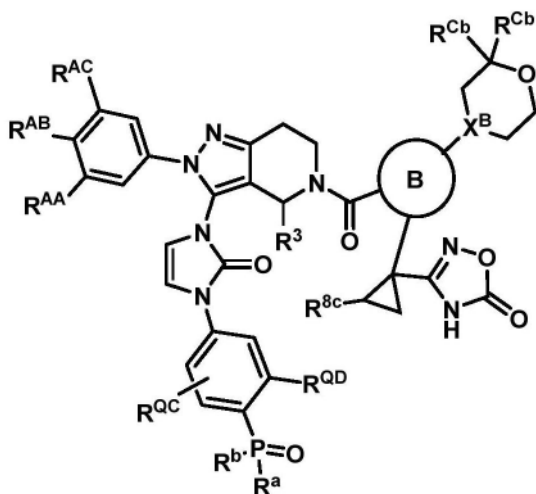
取代的C₁₋₃烷基。

[0273] 在一些实施方案中,式IIC、IID、(S,S,S)-IID、IIE或(S,S,S)-IIE的化合物的环B选自:



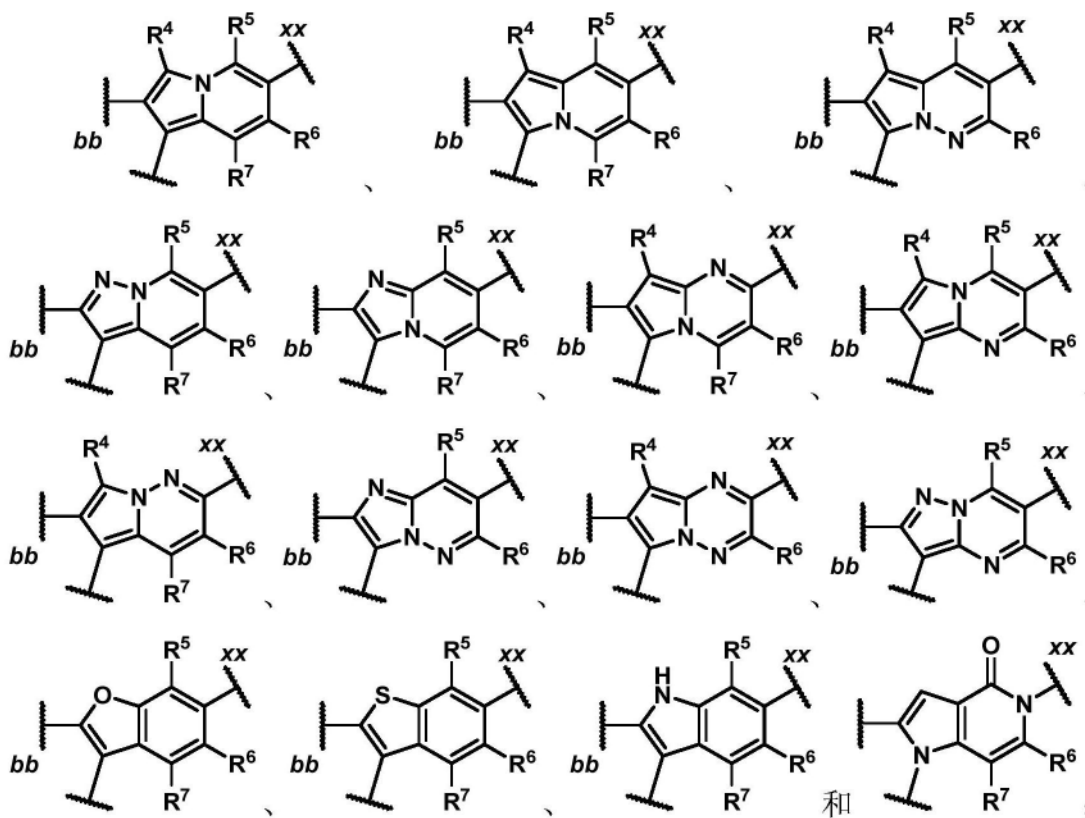
其中R₄、R₅、R₆和R₇各自独立地如本文所定义;bb表示与-C(0)-的附接点;并且xx表示与如式I中所述的环C部分的附接点。

[0274] 在一些实施方案中,所述式I的化合物是式IIE的化合物:



IIE

或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:
环B选自:



其中bb表示与-C(0)-的附接点,并且xx表示与 X^b 的附接点;

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 独立地选自H、卤代基和 C_{1-6} 烷基;

R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 各自独立地是氢、卤代基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基;

R^3 是H或 C_{1-3} 烷基;

R^{QC} 是H或卤代基;

R^{QD} 选自: (a) H; (b) $-NH_2$; (c) $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$; (d) 卤代基; (e) 任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷氧基;和(f) 任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷基;

R^a 和 R^b 各自独立地选自: C_{1-4} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;或

R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-1个环原子(除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外)是独立地选自以下的杂原子:O、S和N;

R^{8c} 是H或 C_{1-3} 烷基;

X^b 是CH或N;并且

每个 R^{Cb} 独立地选自H和 C_{1-3} 烷基。

[0275] 在式IIE的一些实施方案中, R^{AA} 和 R^{AC} 各自独立地是 C_{1-3} 烷基。例如, R^{AA} 和 R^{AC} 可以各自是甲基。

[0276] 在式IIE的一些实施方案中, R^{AB} 是卤代基。例如, R^{AB} 可以是F。

[0277] 在式IIE的一些实施方案中, R^{AA} 和 R^{AC} 各自独立地是 C_{1-3} 烷基;并且 R^{AB} 是卤代基。例如, R^{AA} 和 R^{AC} 可以各自是甲基;并且 R^{AB} 可以是F。

[0278] 在式IIE的一些实施方案中, R^3 是 C_{1-3} 烷基。例如, R^3 可以是甲基。

[0279] 在式IIE的一些实施方案中, R^{QD} 是H。

[0280] 在式IIE的一些实施方案中, R^{QD} 选自 $-NH_2$ 和 $-NH(C_{1-3}\text{烷基})$ 。例如, R^{QD} 可以是 $-NH_2$ 。作为另一个非限制性例子, R^{QD} 可以是 $-NHMe$ 。作为另外的非限制性例子, R^{QD} 可以是 $-NHEt$ 。

[0281] 在式IIE的一些实施方案中, R^{QD} 是卤代基。例如, R^{QD} 可以是 $-F$ 或 $-Cl$ 。

[0282] 在式IIE的一些实施方案中, R^{QD} 是任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷氧基。例如, R^{QD} 可以是 $-OMe$ 。作为另一个非限制性例子, R^{QD} 可以是 OCF_3 。作为另外的非限制性例子, R^{QD} 可以是 $OCHF_2$ 。

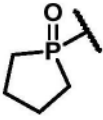
[0283] 在式IIE的一些实施方案中, R^{QD} 是任选地被1-3个独立地选择的卤代基取代的 C_{1-3} 烷基。例如, R^{QD} 可以是甲基。作为另一个非限制性例子, R^{QD} 可以是 CF_3 。作为另一个非限制性例子, R^3 可以是 $-CHF_2$ 。

[0284] 在式IIE的一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是独立地选择的 C_{1-4} 烷基。例如, R^a 和 R^b 可以各自是甲基。作为另一个非限制性例子, R^a 和 R^b 可以各自是乙基。作为另外的非限制性例子, R^a 和 R^b 可以各自是异丙基。作为另外的非限制性例子, R^a 可以是甲基;并且 R^b 可以是叔丁基。

[0285] 在式IIE的一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是独立地选择的 C_{3-6} 环烷基。例如, R^a 和 R^b 可以各自是环丙基。

[0286] 在式IIE的一些实施方案中, R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子一起形成包含5-8个环原子的环,其中0-1个环原子(除附接至 R^a 和 R^b 的磷之外)是独立地选自以下的杂原子:O、S

和N。例如, R^a 和 R^b 连同各自所附接的磷原子可以一起形成



[0287] 在式IIE的一些实施方案中, R^{QC} 是H。

[0288] 在式IIE的一些实施方案中, R^{QC} 是卤代基。例如, R^{QC} 可以是 $-F$ 。在一些实施方案中, R^{QC} 在 R^{QD} 的邻位。在一些实施方案中, R^{QC} 在 R^{QD} 的对位。在一些实施方案中, R^{QC} 在 R^{QD} 的间位。

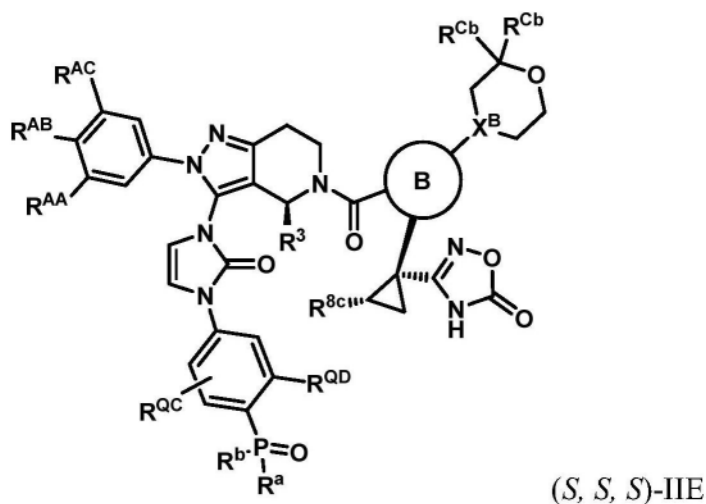
[0289] 在式IIE的一些实施方案中, R^{8c} 是H。在式IIE的一些实施方案中, R^{8c} 是 C_{1-3} 烷基。例如, R^{8c} 可以是甲基。

[0290] 在式IIE的一些实施方案中, X^B 是CH。在式IIE的一些实施方案中, X^B 是N。

[0291] 在式IIE的一些实施方案中,每个 R^{Cb} 是H。在式IE的一些实施方案中,每个 R^{Cb} 是独立地选择的 C_{1-3} 烷基。例如,每个 R^{Cb} 可以是甲基。

[0292] 在式IIE的一些实施方案中, X^B 是CH;并且每个 R^{Cb} 是H。在式IIE的一些实施方案中, X^B 是CH;并且每个 R^{Cb} 是独立地选择的 C_{1-3} 烷基(例如,甲基)。在式IIE的一些实施方案中, X^B 是N;并且每个 R^{Cb} 是H。在式IIE的一些实施方案中, X^B 是N;并且每个 R^{Cb} 是独立地选择的 C_{1-3} 烷基(例如,甲基)。

[0293] 在式IIE的一些实施方案中,所述化合物是式(S,S,S)-IIE的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中 R^3 是 C_{1-3} 烷基。

[0294] 在式IIE的一些实施方案中:

R^{AA} 和 R^{AC} 是甲基;

R^{AB} 是-F;

R^3 是甲基;

R^{QC} 是H或-F;

R^{QD} 选自: H、-NHMe、-NHEt、-NH₂、-OMe、-OCF₃、-OCHF₂、-Me、-CF₃和-CHF₂;

R^a 和 R^b 独立地选自: 甲基、乙基、异丙基、叔丁基和环丙基;

R^{8c} 是H或甲基;

X^B 是CH; 并且

每个 R^{Cb} 独立地是H或甲基。

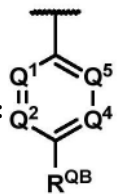
[0295] 在这些实施方案中的某些中,所述化合物是式(S, S, S)-IIE的化合物。

[0296] 在一些实施方案中,提供了式III的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其包含下文细述的特征中的任一个或多个。

[0297] 在式I或III的一些实施方案中, (aa) 适用。

[0298] 在一些实施方案中,环D选自: C_{3-15} 环烷基; 3-12元杂环基; 5-10元杂芳基; 和 C_{6-10} 芳基,其各自被一个 R^{QB} 取代并且进一步任选地被1-5个独立地选择的 R^{QA} 取代。

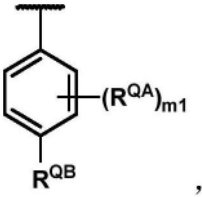
[0299] 在一些实施方案中,环D选自: 5-10元杂芳基; 和 C_{6-10} 芳基,其各自被一个 R^{QB} 取代并且进一步任选地被1-5个独立地选择的 R^{QA} 取代。在一些实施方案中,环D是5-6元杂芳基或苯基,其各自被一个 R^{QB} 取代并且进一步任选地被1-5个独立地选择的 R^{QA} 取代。

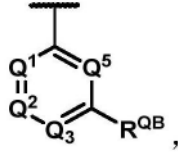


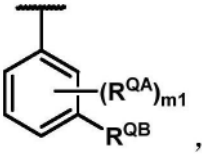
[0300] 在一些实施方案中,环D是: $\begin{matrix} & \text{---} & \\ & \text{Q}^1 & \\ \text{Q}^2 & & \text{Q}^5 \\ & \text{Q}^4 & \\ & \text{R}^{QB} & \end{matrix}$ 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 各自独立地是N、CH或 CR^{QA} 。

在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 独立地是CH或 CR^{QA} 。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的每一个是CH。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的1-2个(例如,1个)可以是 CR^{QA} ; 并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中剩余的每一个是CH。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中的一个N; 并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和

Q^5 中剩余的每一个独立地是CH或 CR^{QA} 。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^4 和 Q^5 中剩余的每一个是CH。

[0301] 在一些实施方案中,环D是:  , 其中 m_1 是0、1或2。例如, m_1 可以是0。在一些实施方案中, m_1 可以是1;并且任选地 R^{QA} 在 R^{QB} 的间位。

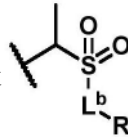
[0302] 在一些实施方案中,环D是:  , 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 各自独立地是N、CH或 CR^{QA} 。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 独立地是CH或 CR^{QA} 。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的每一个是CH。在一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中的1-2个(例如,1个)是 CR^{QA} ;并且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 和 Q^5 中剩余的每一个是CH。

[0303] 在一些实施方案中,环D是:  , 其中 m_1 是0、1或2。在一些实施方案中, m_1 是0。在一些实施方案中, m_1 是1。

[0304] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$ 。在一些实施方案中, L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q_1}-$;并且 q_1 是1、2、3或4。例如, q_1 可以是1。作为另一个非限制性例子, q_1 可以是2。在一些实施方案中,每次出现的 R^h 是H。在一些实施方案中,一次出现的 R^h 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤代基;并且每个剩余的 R^h 是H。在一些实施方案中,一次出现的 R^h 是 C_{1-3} 烷基(例如,甲基);并且每个剩余的 R^h 是H。在一些实施方案中, L^b 是 $-(CR^hR^h)_{q_2}-$ 。在一些实施方案中, q_2 是0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基,诸如甲基或乙基。

[0305] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$; L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q_1}-$; q_1 是1、2、3或4;并且每次出现的 R^h 是H。在一些实施方案中, q_1 是1。在一些实施方案中, q_1 是2。在一些实施方案中, L^b 是 $-(CR^hR^h)_{q_2}-$ 。在一些实施方案中, q_2 是0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基,诸如甲基或乙基。

[0306] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$; L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q1}-$; $q1$ 是 1、2、3 或 4; 一次出现的 R^h 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{3-6} 环烷基或卤代基; 并且每个剩余的 R^h 是 H。在一些实施方案中, 一次出现的 R^h 是 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基); 并且每个剩余的 R^h 是 H。在一些实施方案中, $q1$

是 1。例如, R^{QB} 可以是  在一些实施方案中, $q1$ 是 2。在一些实施方案中, L^b 是 -

$(CR^hR^h)_{q2}-$ 。在一些实施方案中, $q2$ 是 0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基, 诸如甲基或乙基。

[0307] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-(CR^hR^h)_{q1}-S(O)_2-(CR^hR^h)_{q2}-R^e$; $q1$ 是 1 或 2; 并且 R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, $q2$ 是 0。在一些实施方案中, $q1$ 是 1。在一些实施方案中, $q1$ 是 2。在一些实施方案中, 每次出现的 R^h 是 H 或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。例如, R^e 可以是 C_{1-6} 烷基, 诸如 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基或乙基)。

[0308] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-CH_2-S(O)_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。例如, R^{QB} 可以是 $-CH_2-S(O)_2Me$ 或 $-CH_2-S(O)_2Et$ 。

[0309] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-CH(C_{1-6} \text{ 烷基})-S(O)_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。例如, R^{QB} 可以是 $-CH(Me)S(O)_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$, 诸如 $-CH(Me)S(O)_2Me$ 。

[0310] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-CH_2CH_2-S(O)_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。例如, R^{QB} 可以是 $-CH_2CH_2S(O)_2Me$ 。

[0311] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$, 其中 L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q1}-$; 并且 $q1$ 是 0。在一些实施方案中, L^b 是 $-NH-$ 或 $-N(R^c)-$ 。在一些实施方案中, L^b 是 $-NH-$ 或 $-N(C_{1-3} \text{ 烷基})-$ 。例如, L^b 可以是 $-NH-$ 。在一些实施方案中, $q2$ 是 0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基, 诸如甲基或乙基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{3-6} 环烷基。例如, R^e 可以是环丙基。

[0312] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$, 其中 L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q1}-$; $q1$ 是 0; 并且 L^b 是 $-(CR^hR^h)_{q2}-$ 。在一些实施方案中, $q2$ 是 0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基, 条件是 R^e 不是未经取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{3-6} 环烷基。例如, R^e 可以是环丙基。

[0313] 在一些实施方案中,其中 R^{QB} 是 $-S(O)_2NH-R^e$;并且 R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是甲基或乙基,诸如甲基。

[0314] 在一些实施方案中,其中 R^{QB} 是 $-S(O)_2-R^e$;并且 R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基,条件是 R^e 不是未经取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{3-6} 环烷基。例如, R^e 可以是环丙基。

[0315] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$,其中 L^a 是 $-NH-$ 或 $-N(R^c)-$ 。在一些实施方案中, L^a 是 $-NH-$ 或 $-N(C_{1-3}烷基)-$ 。例如, L^a 是 $-NH-$ 。在一些实施方案中, L^b 是 $-(CR^hR^h)_{q2}-$ 。在一些实施方案中, $q2$ 是0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。例如, R^e 可以是 C_{1-6} 烷基,诸如 C_{1-3} 烷基(例如,甲基或乙基)。

[0316] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$,其中 L^a 是 $-NH-$ 或 $-N(R^c)-$;并且 L^b 是 $-(CR^hR^h)_{q2}-$ 。在一些实施方案中, L^a 是 $-NH-$ 或 $-N(C_{1-3}烷基)-$ 。在一些实施方案中, $q2$ 是0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。例如, R^e 可以是 C_{1-6} 烷基,诸如 C_{1-3} 烷基(例如,甲基或乙基)。

[0317] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-NHS(O)_2-(CR^hR^h)_{q2}-R^e$;并且 R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, $q2$ 是0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基,诸如甲基或乙基。

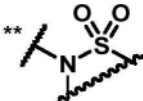
[0318] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$,其中 L^b 是 $-NH-$ 或 $-N(R^c)-$ 。例如, L^b 可以是 $-NH-$ 或 $-N(C_{1-3}烷基)-$ 。例如, L^b 可以是 $-NH-$ 。在一些实施方案中, L^a 是 $-(CR^hR^h)_{q1}$ 。在这些实施方案的一些中, $q1$ 是0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基,诸如甲基或乙基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{3-6} 环烷基。例如, R^e 可以是环丙基。

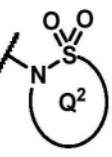
[0319] 在一些实施方案中, R^{QB} 是 $-L^a-S(O)_2-L^b-R^e$,其中 L^b 是 $-(CR^hR^h)_{q2}-$ 。在一些实施方案中, $q2$ 是0。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 NH

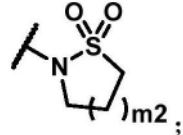
(C₁₋₃烷基)、N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基。在一些实施方案中,R^e是C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,R^e是C₃₋₆环烷基。在一些实施方案中,L^a是-NH-或N(C₁₋₃烷基),诸如-NH-。在一些实施方案中,L^a是-(CR^hR^h)_{q1}-。在一些实施方案中,q1是1或2。在一些实施方案中,q1是0。

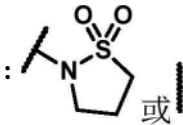
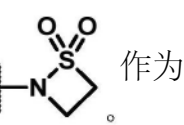
[0320] 在一些实施方案中,R^{QB}是-L^a-S(O)₂-L^b-R^e,其中R^e是C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或C₃₋₆环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OH、NH₂、NH(C₁₋₃烷基)、N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基。在一些实施方案中,R^e是C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基、-OH、NH₂、NH(C₁₋₃烷基)、N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基和C₁₋₃卤代烷氧基。在一些实施方案中,R^e是C₁₋₆烷基。例如,R^e可以是C₁₋₃烷基,诸如甲基或乙基。

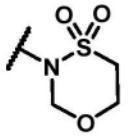
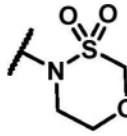
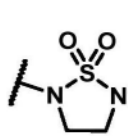
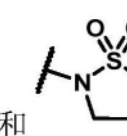
[0321] 在一些实施方案中,R^{QB}是4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其各自包含内环S(O)₂基团,其中所述杂环基或杂芳基任选地被1-6个独立地选择的R^s取代。

[0322] 在一些实施方案中,R^{QB}是包含内环  基团的4-10元杂环基,其中**表示与环D的附接点,并且所述杂环基任选地被1-6个独立地选择的R^s取代。

[0323] 在一些实施方案中,R^{QB}是: , 其中环Q²是包含0-2个另外的环杂原子(除内环N-S(O)₂基团之外)的4-8元杂环基,所述环杂原子各自独立地选自:N、O和S(O)₀₋₂,其中环Q²任选地被1-4个独立地选择的R^s取代。在一些实施方案中,R^{QB}是:

 m₂是0、1、2或3;

并且R^{QB}任选地被1-4个独立地选择的R^s取代。例如,R^{QB}可以是:  或  作为另

外的非限制性例子,R^{QB}可以选自: 、、 和 。

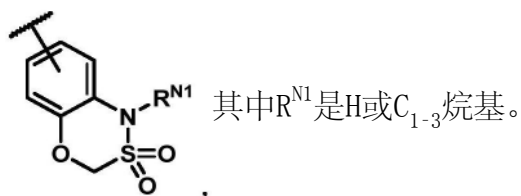
[0324] 在一些实施方案中,一次出现的R^{QA}是-卤代基。例如,一次出现的R^{QA}可以是-F。

[0325] 在式I或III的一些实施方案中,(bb)适用。

[0326] 在一些实施方案中,环D是4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其中环D包含内环S(O)₂基团;其中环D任选地被1-4个R^{QA}取代。

[0327] 在一些实施方案中,环D是4-12元杂环基或7-10元双环杂芳基,其中环D包含内环-N(H)S(O)₂-基团或-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂-基团;其中环D进一步任选地被1-3个R^{QA}取代。

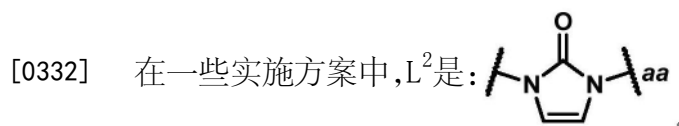
[0328] 在一些实施方案中,环D是7-10元双环杂芳基,其中环D包含内环-N(H)S(O)₂-基团或-N(C₁₋₃烷基)S(O)₂-基团;并且环D进一步任选地被1-3个R^{QA}取代。例如,环D可以是:



[0329] 在一些实施方案中, R^1 是H。在一些实施方案中, R^2 是H。在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^3 是 C_{1-3} 烷基,诸如甲基。在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-6} 烷基,并且 R^3 所附接的碳原子具有(S)-构型。

[0330] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 是H。

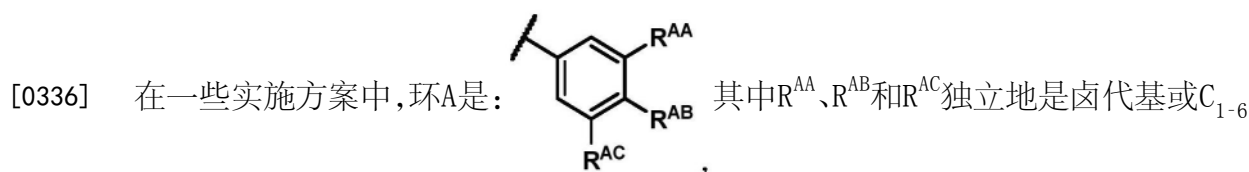
[0331] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H;并且 R^3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H;并且 R^3 是甲基。在一些实施方案中, R^3 所附接的碳原子具有(S)-构型。



[0333] 在一些实施方案中,环A是 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基,其各自任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0334] 在一些实施方案中,环A是苯基或吡啶基,其各自任选地被2-4个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0335] 在一些实施方案中,环A是苯基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。



在一些实施方案中, R^{AA} 和 R^{AC} 独立地是 C_{1-6} 烷基(例如, C_{1-3} 烷基,诸如甲基)。在一些实施方案中, R^{AB} 是卤代基(例如,-F)。

[0337] 在一些实施方案中,环A是吡啶基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

[0338] 在一些实施方案中, L^1 是 $C(=O)$ 。

[0339] 在一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 各自是H或卤代基。在一些实施方案中, R^4 、 R^5 和 R^6 各自是H或-F。例如, R^4 、 R^5 和 R^6 可以各自是H。作为另一个非限制性例子, R^4 和 R^5 可以是H;并且 R^6 可以是-F。

[0340] 在一些实施方案中, R^7 是H。在一些实施方案中, R^7 是-F。

[0341] 在一些实施方案中, L^3 和 L^4 中的至少一个是键。在一些实施方案中, L^3 和 L^4 两者都是键。在一些实施方案中, L^3 是键;并且 L^4 是 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 是键;并且 L^3 是 C_{1-2} 亚烷基。

[0342] 在一些实施方案中, L^3 和 L^4 各自独立地是 C_{1-2} 亚烷基。

[0343] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-2个(例如,1个)独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-8} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-3个独立地选择的 R^f 取代。在一些实施方案中, L^3 是键;并且 L^4 是键。

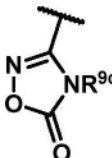
[0344] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被 1-2 (例如, 1 个) 个独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-5} (例如, C_3 或 C_4) 环烷基环, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被 1-3 个独立地选择的 R^f 取代。在一些实施方案中, L^3 是键; 并且 L^4 是键。

[0345] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被 1-2 个 (例如, 1 个) 独立地选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-4} 环烷基环。

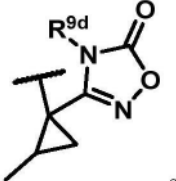
[0346] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成: .

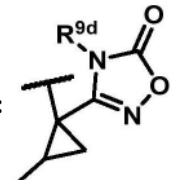


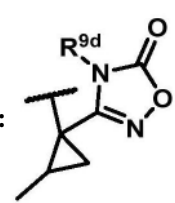
[0347] 在一些实施方案中, R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成: .

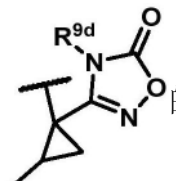
[0348] 在一些实施方案中, R^9 是:  (IX-2)。 在一些实施方案中, R^{9d} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

例如, R^{9d} 可以是 H。

[0349] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是: .

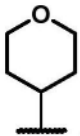
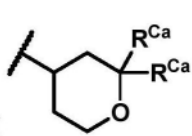
[0350] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是:  其中每个立体异构源中心具有 (S) - 构型。

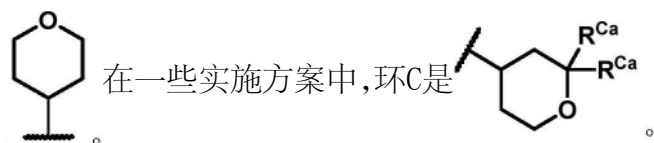
[0351] 在一些实施方案中, R^9 是 (IX-2), 其中 $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是:  其

中 R^{9d} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。例如, R^{9d} 是 H。在一些实施方案中,  的每个立体异构源中心

具有 (S) - 构型。

[0352] 在一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的3-12元杂环基。在一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的4-8元杂环基。在一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的5-6元杂环基。例如,环C可以是任选地被1-3个独立的 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。

[0353] 在一些实施方案中,环C选自:和。在一些实施方案中,环C是

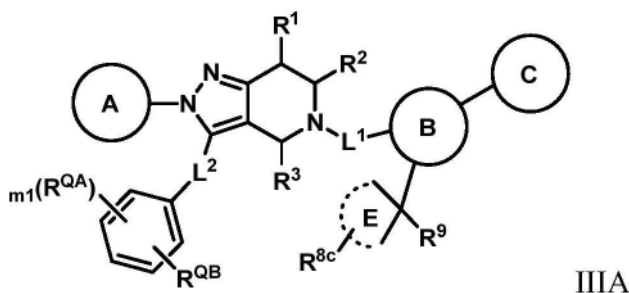


[0354] 在一些实施方案中, R^{Ca} 独立地是 C_{1-6} 烷基。

[0355] 在一些实施方案中,在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-6个环原子的碳环。

[0356] 在一些实施方案中,在相同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的环原子一起形成包含3-5个环原子的碳环。

[0357] 在一些实施方案中,所述式I的化合物是式IIIA的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

$m1$ 是0、1或2;

R^{QB} 是 $-(CR^{hR})_{q1}-S(O)_2-(CR^{hR})_{q2}-R^e$,其中 R^{QB} 在相对于 L^2 的间位或对位;

$q1$ 是1或2;

环E是 C_{3-6} 环烷基;并且

R^{8c} 选自H和任选地被1-3个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0358] 在式IIIA的一些实施方案中, $q2$ 是0。

[0359] 在式IIIA的一些实施方案中, $q1$ 是1。

[0360] 在式IIIA的一些实施方案中, $q1$ 是2。

[0361] 在式IIIA的一些实施方案中,每次出现的 R^h 是H或 C_{1-3} 烷基。例如,每个 R^h 可以是H。作为另一个非限制性例子,一次出现的 R^h 可以是 C_{1-3} 烷基(例如,甲基);并且每个剩余的 R^h 可以是H。

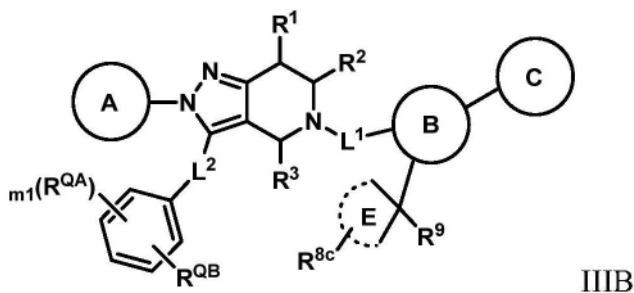
[0362] 在式IIIA的一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基,其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 、 $N(C_{1-3} \text{烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。在一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基,诸如甲基或乙基。

[0363] 在式IIIA的一些实施方案中, R^{QB} 是 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。例如, R^{QB} 可以是 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$, 诸如 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ 或 $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2\text{Et}$ 。

[0364] 在式IIIA的一些实施方案中, R^{QB} 是 $-\text{CH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。例如, R^{QB} 可以是 $-\text{CH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$, 诸如 $-\text{CH}(\text{Me})\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ 。

[0365] 在式IIIA的一些实施方案中, R^{QB} 是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 。例如, R^{QB} 可以是 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$, 诸如 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2\text{Me}$ 。

[0366] 在一些实施方案中, 所述式I的化合物是式IIIB的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物, 其中:

$m1$ 是 0、1 或 2;

R^{QB} 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{N2})-\text{R}^e$, 其中 R^{QB} 在相对于 L^2 的间位或对位;

R^{N2} 是 H 或 C_{1-3} 烷基;

环 E 是 C_{3-6} 环烷基; 并且

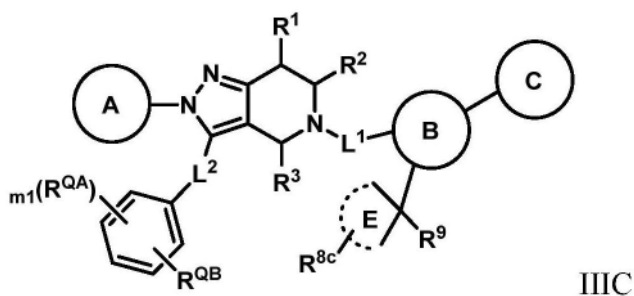
R^{8c} 选自 H 和任选地被 1-3 个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0367] 在式IIIB的一些实施方案中, R^{QB} 是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{H})-\text{R}^e$ 。

[0368] 在式IIIB的一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被 1-3 个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-\text{OH}$ 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})$ 、 $\text{N}(\text{C}_{1-3}\text{烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

[0369] 在式IIIB的一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基, 诸如甲基。

[0370] 在一些实施方案中, 所述式I的化合物是式IIIC的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物, 其中:

$m1$ 是 0、1 或 2;

R^{QB} 是 $-\text{N}(\text{R}^{N2})\text{S}(\text{O})_2-(\text{CR}^h\text{R}^h)_{q2}-\text{R}^e$, 其中 R^{QB} 在相对于 L^2 的间位或对位;

R^{N2} 是 H 或 C_{1-3} 烷基;

环 E 是 C_{3-6} 环烷基; 并且

R^{8c} 选自 H 和任选地被 1-3 个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0371] 在式IIIC的一些实施方案中, R^{N2} 是 H。

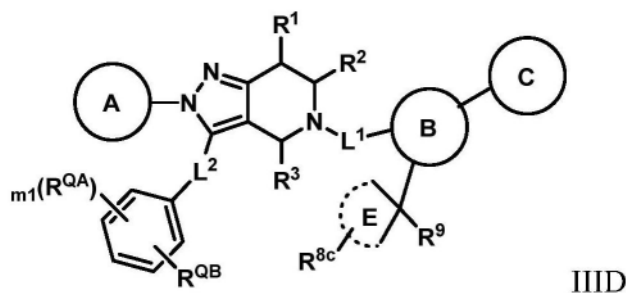
[0372] 在式IIIC的一些实施方案中, q_2 是0。

[0373] 在式IIIC的一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{3-6} 环烷基, 其各自任选地被1-3个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、氰基、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$ 、 $N(C_{1-3} \text{ 烷基})_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基和 C_{1-3} 卤代烷氧基。

[0374] 在式IIIC的一些实施方案中, R^e 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^e 可以是 C_{1-3} 烷基, 诸如甲基或乙基。

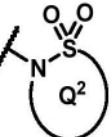
[0375] 在式IIIC的一些实施方案中, R^{QB} 是 $-N(H)S(O)_2(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 。例如, R^{QB} 可以是 $-N(H)S(O)_2(C_{1-3} \text{ 烷基})$, 诸如 $-N(H)S(O)_2Me$ 。

[0376] 在一些实施方案中, 所述式I的化合物是式IIID的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物, 其中:

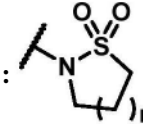
m_1 是0、1或2;

R^{QB} 是  其中环 Q^2 是包含0-2个另外的环杂原子 (除内环 $N-S(O)_2$ 基团之外)

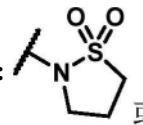
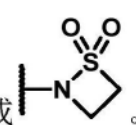
的4-8元杂环基, 所述环杂原子各自独立地选自: N 、 O 和 $S(O)_{0-2}$, 其中环 Q^2 任选地被1-4个独立地选择的 R^g 取代;

环 E 是 C_{3-6} 环烷基; 并且

R^{8c} 选自 H 和任选地被1-3个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0377] 在式IIID的一些实施方案中, R^{QB} 是:  m_2 是0、1、2或3; 并且 R^{QB} 任选地被

1-4个独立地选择的 R^g 取代。

[0378] 在式IIID的一些实施方案中, R^{QB} 是:  或 。

[0379] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^{QB} 在 L^2 的间位。

[0380] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^{QB} 在 L^2 的对位。

[0381] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, m_1 是0。

[0382] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, m_1 是1或2。

[0383] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, 一次出现的 R^{QA} 是卤代基。例如, 一次出现的 R^{QA} 可以是 $-F$ 。

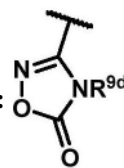
[0384] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, 环 E 是环丙基。

[0385] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环E是环丁基。

[0386] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^{8c} 是H。

[0387] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^{8c} 是 C_{1-3} 烷基。例如, R^{8c} 可以是甲基。

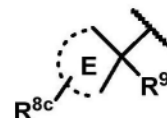
[0388] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^9 是:



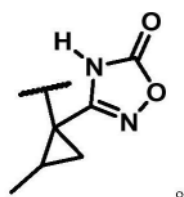
(IX-2)。

施方案中, R^{9d} 是H。

[0389] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,



部分是:



[0390] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,



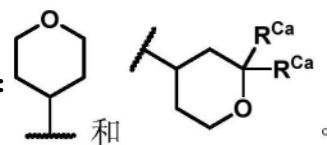
其中每个立体异构源中心具有(S)-构型。

[0391] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的3-12元杂环基。

[0392] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的5-6元杂环基。

[0393] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环C是任选地被1-3个独立的 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。

[0394] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环C选自:



[0395] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,每个 R^{Ca} 独立地是 C_{1-6} 烷基。

[0396] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-6个环原子的碳环。

[0397] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自是H。

[0398] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, L^1 是 $C(=O)$ 。

[0399] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H。

[0400] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^3 是 C_{1-3} 烷基。

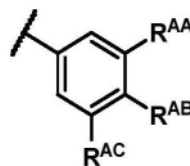
[0401] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^3 是甲基。

[0402] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H;并且 R^3 是 C_{1-3} 烷基(例如,甲基)。

[0403] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环A是苯基或吡啶基,其各自任选地被2-4个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

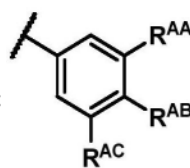
[0404] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环A是苯基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

[0405] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环A是:



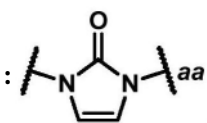
其中 R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 各自独立地是氢、卤代基、 C_{1-3} 烷基或 C_{3-6} 环烷基。

[0406] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中,环A是:



其中 R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 独立地是卤代基或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{AA} 和 R^{AC} 独立地是 C_{1-6} 烷基。例如, R^{AA} 和 R^{AC} 可以是独立地选择的 C_{1-3} 烷基,诸如甲基。在一些实施方案中, R^{AB} 是卤代基,诸如-F。

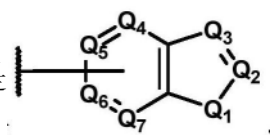
[0407] 在式IIIA、IIIB、IIIC或IIID的一些实施方案中, L^2 是:



[0408] 在一些实施方案中,提供了式IV的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其包含下文细述的特征中的任一个或多个。

[0409] 在一些实施方案中,Q选自: C_{3-15} 环烷基;3-12元杂环基;5-10元杂芳基;和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代。在一些实施方案中,Q选自:5-10元杂芳基和 C_{6-10} 芳基,其各自任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代。在一些实施方案中,Q是任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代的5-10元杂芳基。在一些实施方案中,Q是任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代的9-10元杂芳基。在一些实施方案中,Q是任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代的9元杂芳基。在一些实施方案中,Q是任选地被1-2个独立地选择的 R^Q 取代的9元杂芳基。

[0410] 在一些实施方案中,Q是



其中: Q^1 是NH或 NR^Q ; Q^2 和 Q^3 各自独立地

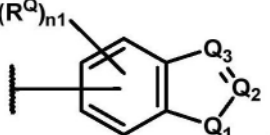
是N、CH或 CR^Q ; Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的一个是与 L^2 键合的碳原子;并且 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的其他三个各自独立地是N、CH或 CR^Q 。在一些实施方案中, Q^1 是NH或 NR^Q ; Q^2 和 Q^3 各自独立地是N、CH或 CR^Q ; Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的一个是与 L^2 键合的碳原子;并且 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的其他三个各自独立地是CH或 CR^Q 。在一些实施方案中, Q^1 是NH或 NR^Q ; Q^2 和 Q^3 各自独立地是N、CH或 CR^Q ; Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的一个是与 L^2 键合的碳原子;并且 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的其他三个各自独立地是CH或 CR^Q 。

[0411] 在一些实施方案中, Q^1 是NH。在一些实施方案中, Q^1 是 NR^Q 。

[0412] 在一些实施方案中, Q^2 是 N 并且 Q^3 是 N、CH 或 CR^Q 。

[0413] 在一些实施方案中, Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的一个与 L^2 键合的碳原子; Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的两个各自是 CH; 并且 Q^4 、 Q^5 、 Q^6 和 Q^7 中的一个 CH 或 CR^Q (例如, CR^Q)。

[0414] 在一些实施方案中, 存在一个 R^Q 。在一些实施方案中, 存在两个 R^Q 。在一些实施方案中, 存在三个 R^Q 。在一些实施方案中, 至少一个 R^Q 附接至 6 元环。在一些实施方案中, 存在两个 R^Q , 并且这两个 R^Q 中的至少一个附接至 6 元环。

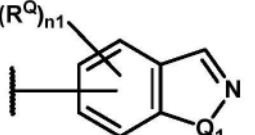
[0415] 在一些实施方案中, Q 是  其中: Q^1 是 NH 或 NR^Q ; Q^2 和 Q^3 各自独立地

是 N、CH 或 CR^Q ; 并且 n_1 是 0 或 1。

[0416] 在一些实施方案中, Q^1 是 NH。在一些实施方案中, Q^1 是 NR^Q 。

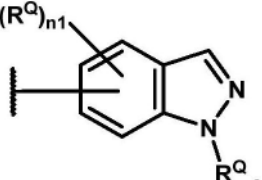
[0417] 在一些实施方案中, Q^2 是 N 并且 Q^3 是 N、CH 或 CR^Q 。

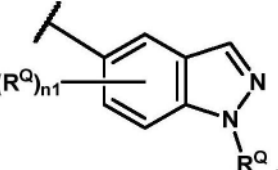
[0418] 在一些实施方案中, 存在一个 R^Q 。在一些实施方案中, 存在两个 R^Q 。在一些实施方案中, 存在三个 R^Q 。在一些实施方案中, 至少一个 R^Q 附接至 6 元环。在一些实施方案中, 存在两个 R^Q , 并且这两个 R^Q 中的至少一个附接至 6 元环。

[0419] 在一些实施方案中, Q 是  其中: Q^1 是 NH 或 NR^Q ; 并且 n_1 是 0 或 1。

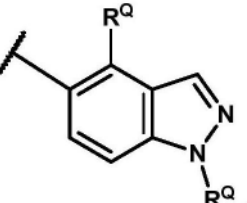
[0420] 在一些实施方案中, Q^1 是 NH。在一些实施方案中, Q^1 是 NR^Q 。

[0421] 在一些实施方案中, 存在一个 R^Q 。在一些实施方案中, 存在两个 R^Q 。在一些实施方案中, 存在两个 R^Q , 并且这两个 R^Q 中的至少一个附接至 6 元环。

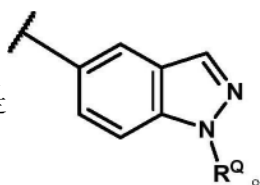
[0422] 在一些实施方案中, Q 是  其中 n_1 是 0 或 1。

[0423] 在一些实施方案中, Q 是  其中 n_1 是 0 或 1。

[0424] 在一些实施方案中, n_1 是 0。在一些实施方案中, n_1 是 1。

[0425] 在一些实施方案中, Q 是 。

[0426] 在一些实施方案中, Q是



[0427] 在一些实施方案中, 当存在至少一个 R^Q (例如, 附接至环N的 R^Q) 时, 一个 R^Q 选自:

- (a) 卤代基;
- (b) 氰基;
- (c) OH;
- (d) $-NR^cR^d$;
- (e) $-C(=O)NR^cR^d$ 或 $-S(O)_2NR^cR^d$;
- (f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;
- (g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;
- (h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;
- (i) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的3-12元杂环基;
- (j) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{6-10} 芳基;
- (k) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的5-10元杂芳基;
- (l) 任选地被1-6个独立地选择的 R^g 取代的 C_{3-8} 环烷基;
- (m) $P(=O)R^aR^b$; 和
- (n) $-(CR^{h1})_{q1}-S(O)_2-L^e-R^e$, 其中 $q1$ 是1、2或3;

并且每个剩余的 R^Q (当存在时) 独立地选自: 卤代基、氰基、OH、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0428] 在一些实施方案中, 当存在至少一个 R^Q 时, 一个 R^Q (例如, 附接至环N的 R^Q) 选自:

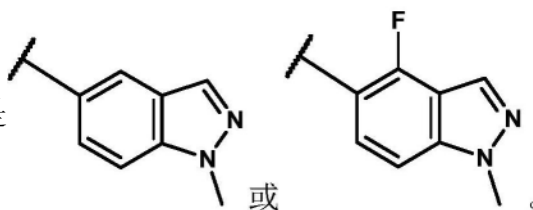
- (a) 卤代基;
 - (b) 氰基;
 - (c) OH;
 - (d) $-NR^cR^d$;
 - (e) $-C(=O)NR^cR^d$ 或 $-S(O)_2NR^cR^d$;
 - (f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;
 - (g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基; 和
 - (h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基;
- 并且每个剩余的 R^Q 当存在时是独立地选择的卤代基。

[0429] 在一些实施方案中, 当存在至少一个 R^Q 时, 一个 R^Q (例如, 附接至环N的 R^Q) 是独立地选择的 C_{1-6} 烷基, 其任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代; 并且每个剩余的 R^Q (当存在时) 是独立地选择的卤代基。在一些实施方案中, 当存在至少一个 R^Q 时, 一个 R^Q (例如, 附接至环N的 R^Q) 是独立地选择的 C_{1-3} 烷基, 其任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代; 并且每个剩余的 R^Q (当存在时) 是氟。在一些实施方案中, 当存在至少一个 R^Q 时, 一个 R^Q (例如, 附接至环N的 R^Q) 是独立地选择的未经取代的 C_{1-3} 烷基; 并且每个剩余的 R^Q (当存在时) 是氟。在一些实施方案中, 当存在至少一个 R^Q 时, 一个 R^Q (例如, 附接至环N的 R^Q) 是甲基; 并且每个剩余的 R^Q (当存在时) 是氟。

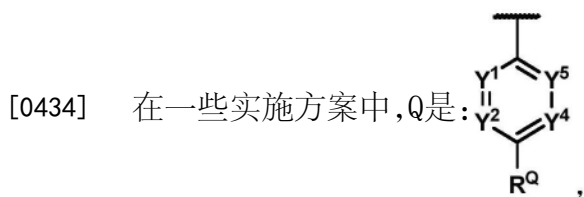
[0430] 在一些实施方案中,存在两个 R^Q ,一个 R^Q (例如,附接至环N的 R^Q)是独立地选择的 C_{1-6} 烷基,其任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代;并且另一个 R^Q 是卤代基。在一些实施方案中,存在两个 R^Q ,一个 R^Q (例如,附接至环N的 R^Q)是独立地选择的 C_{1-3} 烷基,其任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代;并且另一个 R^Q 是氟。在一些实施方案中,存在两个 R^Q ;一个 R^Q (例如,附接至环N的 R^Q)是独立地选择的未经取代的 C_{1-3} 烷基;并且另一个 R^Q 是氟。在一些实施方案中,存在两个 R^Q ;一个 R^Q (例如,附接至环N的 R^Q)是甲基;并且另一个 R^Q 是氟。

[0431] 在一些实施方案中,存在一个 R^Q (例如,附接至环N的 R^Q)并且是独立地选择的 C_{1-6} 烷基,其任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代。在一些实施方案中,存在一个 R^Q (例如,附接至环N的 R^Q)并且是独立地选择的 C_{1-3} 烷基,其任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代。在一些实施方案中,存在一个 R^Q (例如,附接至环N的 R^Q)并且是独立地选择的未经取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中,存在一个 R^Q (例如,附接至环N的 R^Q)并且是甲基。

[0432] 在一些实施方案中,Q是



[0433] 在一些实施方案中,Q是任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代的 C_{6-10} 芳基。在一些实施方案中,Q是任选地被1-6个独立地选择的 R^Q 取代的苯基。在一些实施方案中,Q是任选地被1-2个独立地选择的 R^Q 取代的苯基。在一些实施方案中,Q是任选地被1-2个独立地选择的 R^Q 取代的苯基。



[0434] 在一些实施方案中,Q是: 其中 Y^1 、 Y^2 、 Y^4 和 Y^5 各自独立地是N、CH或 CR^Q 。在

一些实施方案中, Y^1 、 Y^2 、 Y^4 和 Y^5 各自独立地是CH或 CR^Q 。在一些实施方案中, Y^1 、 Y^2 、 Y^4 和 Y^5 中的一个或两个各自独立地是CH或 CR^Q ;并且剩余的 Y^1 、 Y^2 、 Y^4 和 Y^5 是CH。



[0435] 在一些实施方案中,Q是 其中 m_1 是0、1或2。

[0436] 在一些实施方案中,在 L^2 的对位的 R^Q 选自:

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ 或 $-S(O)_2NR^cR^d$;

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;

(m) $P(=O)R^aR^b$;和

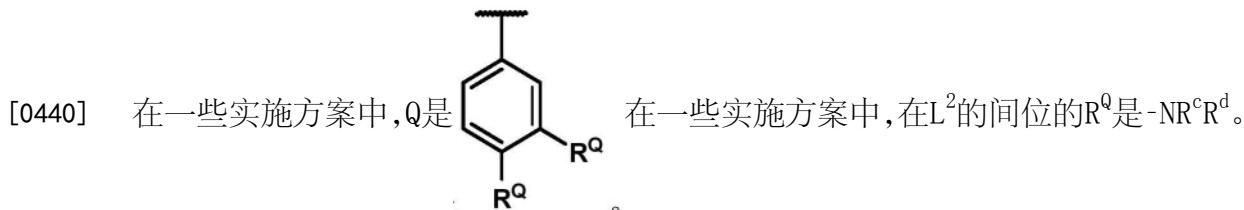
(n) $-(CR^hR^h)_{q1}-S(O)_2-L^e-R^e$ 。

[0437] 在一些实施方案中,在 L^2 的对位的 R^Q 是 $-P(=O)R^aR^b$ 。

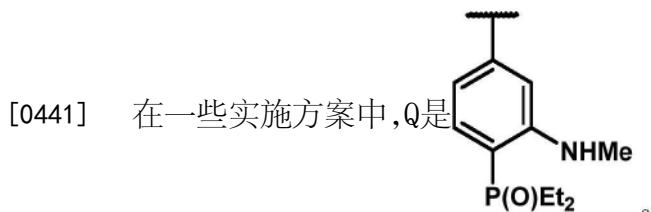
[0438] 在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是独立地选择的 C_{1-6} 烷基,其任选地被1-6个各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是独立地选

择的 C_{1-6} 烷基,其任选地被1-2个各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是独立地选择的 C_{1-3} 烷基,其任选地被1-2个独立地选择的卤代基取代。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是独立地选择的未经取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 各自是乙基。

[0439] 在一些实施方案中, m_1 是0。在一些实施方案中, m_1 是1。在一些实施方案中, m_1 是2。



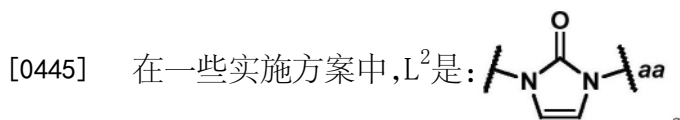
在一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地选自: H 、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)各自任选地被1-6个独立地选自 $-OH$ 、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地选自: H 、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基),其中所述 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)各自任选地被1-6个独立地选自 $-OH$ 、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地选自 H 和 C_{1-6} 烷基,其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-6个独立地选自 $-OH$ 、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中,每个 R^c 和 R^d 独立地选自 H 和 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^c 和 R^d 中的一个为 H ,并且 R^c 和 R^d 中的另一个是 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^c 和 R^d 中的一个为 H ,并且 R^c 和 R^d 中的另一个是甲基。



[0442] 在一些实施方案中, R^1 是 H 。在一些实施方案中, R^2 是 H 。在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-6} 烷基。例如, R^3 可以是 C_{1-3} 烷基,诸如甲基。在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-6} 烷基,并且 R^3 所附接的碳原子具有(S)-构型。

[0443] 在一些实施方案中, R^1 、 R^2 和 R^3 是 H 。

[0444] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 是 H ;并且 R^3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 是 H ;并且 R^3 是甲基。在一些实施方案中, R^3 所附接的碳原子具有(S)-构型。

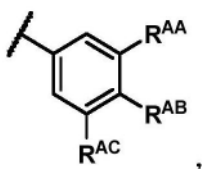


[0446] 在一些实施方案中,环A是 C_{6-10} 芳基或5-10元杂芳基,其各自任选地被1-4个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0447] 在一些实施方案中,环A是苯基或吡啶基,其各自任选地被2-4个各自独立地选自以下的取代基取代:卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0448] 在一些实施方案中,环A是苯基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

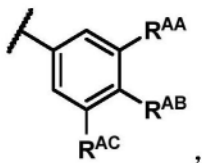
[0449] 在一些实施方案中,环A是:



其中R^{AA}、R^{AB}和R^{AC}各自独立地是氢、卤代

基、C₁₋₃烷基或C₃₋₆环烷基。

[0450] 在一些实施方案中,环A是:



其中R^{AA}、R^{AB}和R^{AC}独立地是卤代基或C₁₋₆

烷基。在一些实施方案中,R^{AA}和R^{AC}独立地是C₁₋₆烷基(例如,C₁₋₃烷基,诸如甲基)。在一些实施方案中,R^{AB}是卤代基(例如,-F)。

[0451] 在一些实施方案中,环A是吡啶基,其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和C₁₋₆烷基的取代基取代。

[0452] 在一些实施方案中,L¹是C(=O)。

[0453] 在一些实施方案中,R⁴、R⁵和R⁶各自是H或卤代基。在一些实施方案中,R⁴、R⁵和R⁶各自是H或-F。例如,R⁴、R⁵和R⁶可以各自是H。作为另一个非限制性例子,R⁴和R⁵可以是H;并且R⁶可以是-F。

[0454] 在一些实施方案中,L³和L⁴中的至少一个是键。在一些实施方案中,L³和L⁴两者都是键。在一些实施方案中,L³是键;并且L⁴是C₁₋₂亚烷基。在一些实施方案中,L⁴是键;并且L³是C₁₋₂亚烷基。

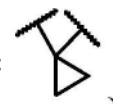
[0455] 在一些实施方案中,L³和L⁴各自独立地是C₁₋₂亚烷基。

[0456] 在一些实施方案中,R^{8a}和R^{8b}连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-2个(例如,1个)独立地选择的C₁₋₆烷基取代的C₃₋₈环烷基环,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1-3个独立地选择的R^f取代。在一些实施方案中,L³是键;并且L⁴是键。

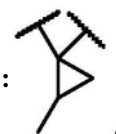
[0457] 在一些实施方案中,R^{8a}和R^{8b}连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-2(例如,1个)个独立地选择的C₁₋₆烷基取代的C₃₋₅(例如,C₃或C₄)环烷基环,其中所述C₁₋₆烷基任选地被1-3个独立地选择的R^f取代。在一些实施方案中,L³是键;并且L⁴是键。

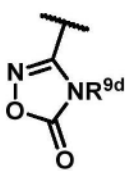
[0458] 在一些实施方案中,R^{8a}和R^{8b}连同各自所附接的碳原子一起形成任选地被1-2个(例如,1个)独立地选择的C₁₋₆烷基取代的C₃₋₄环烷基环。

[0459] 在一些实施方案中,R^{8a}和R^{8b}连同各自所附接的碳原子一起形成:

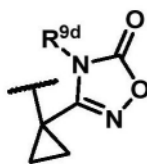


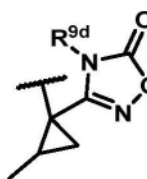
[0460] 在一些实施方案中,R^{8a}和R^{8b}连同各自所附接的碳原子一起形成:

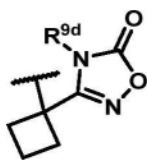


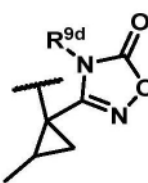
[0461] 在一些实施方案中, R^9 是:  (IX-2)。 在一些实施方案中, R^{9d} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。

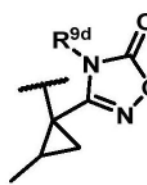
例如, R^{9d} 可以是 H。

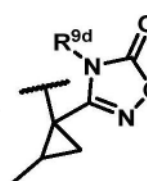
[0462] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是: 。

[0463] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是: 。

[0464] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是:  在一些实施方案中,

$L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是:  , 其中每个立体异构源中心具有 (S) - 构型。

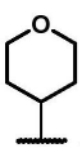
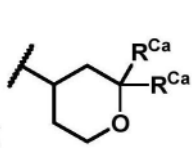
[0465] 在一些实施方案中, R^9 是 (IX-2), 其中 $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分是:  其中

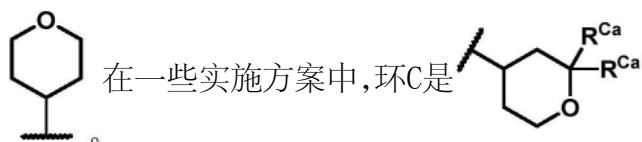
R^{9d} 是 H 或 C_{1-6} 烷基。例如, R^{9d} 可以是 H。在一些实施方案中,  的每个立体异构源中心

具有 (S) - 构型。

[0466] 在一些实施方案中, R^9 是 $C(=O)OH$ 。

[0467] 在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的 3-12 元杂环基。在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的 4-8 元杂环基。在一些实施方案中, 环 C 是任选地被 1-3 个独立地选择的 R^{Ca} 取代的 5-6 元杂环基。例如, 环 C 可以是任选地被 1-3 个独立的 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。

[0468] 在一些实施方案中, 环 C 选自:  和 。 在一些实施方案中, 环 C 是

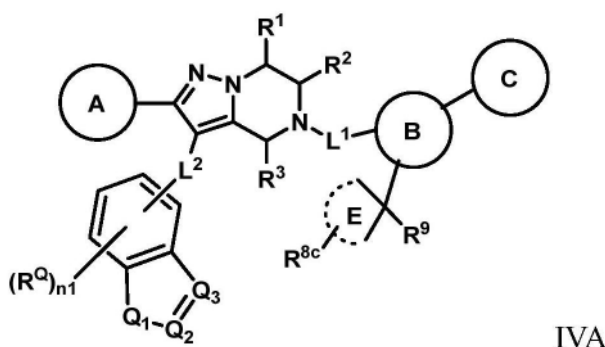


[0469] 在一些实施方案中, R^{Ca} 独立地是 C_{1-6} 烷基。

[0470] 在一些实施方案中,在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-6个环原子的碳环。

[0471] 在一些实施方案中,在相同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的环原子一起形成包含3-5个环原子的碳环。

[0472] 在一些实施方案中,所述式I的化合物是式IVA的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物,其中:

Q^1 是NH或 NR^Q ;

Q^2 和 Q^3 各自独立地是N、CH或 CR^Q ;

n_1 是0或1;

环E是 C_{3-6} 环烷基;并且

R^{8c} 选自H和任选地被1-3个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0473] 在式IVA的一些实施方案中, Q^1 是 NR^Q 。

[0474] 在式IVA的一些实施方案中,附接至N的 R^Q 选自:

(a) 卤代基;

(b) 氰基;

(c) OH;

(d) $-NR^cR^d$;

(e) $-C(=O)NR^cR^d$ 或 $-S(=O)_2NR^cR^d$;

(f) $-S(=O)_{0-2}R^e$;

(g) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;和

(h) 任选地被1-6个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷氧基。

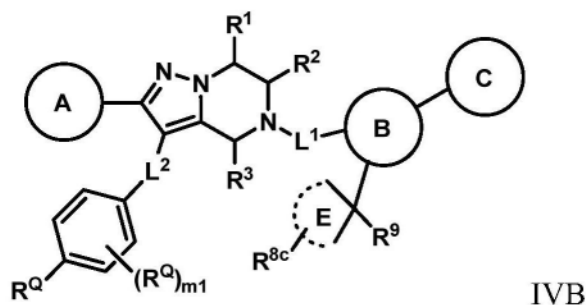
[0475] 作为非限制性例子,附接至N的 R^Q 可以是未经取代的 C_{1-3} 烷基。

[0476] 在式IVA的一些实施方案中, Q^2 和 Q^3 各自独立地是N或CH。作为非限制性例子, Q^2 是N并且 Q^3 可以是CH。

[0477] 在式IVA的一些实施方案中, n_1 是0。在式IVA的一些实施方案中, n_1 是1。

[0478] 在式IVA的一些实施方案中,附接至6元环的 R^Q 选自卤代基、氰基、OH、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 烷氧基。在一些实施方案中,附接至6元环的 R^Q 是卤代基。

- [0479] 在式IVA的一些实施方案中, L^2 在 Q^1 的对位附接。
- [0480] 在式IVA的一些实施方案中, 附接至6元环的 R^Q 附接在 Q^3 的邻位。
- [0481] 在一些实施方案中, 所述式I的化合物是式IVB的化合物:



或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物, 其中:

m_1 是0、1或2;

在 L^2 的对位的 R^Q 是 $-P(=O)R^aR^b$;

环E是 C_{3-6} 环烷基; 并且

R^{8c} 选自H和任选地被1-3个独立地选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。

[0482] 在式IVB的一些实施方案中, R^a 和 R^b 是独立地选择的 C_{1-6} 烷基, 其任选地被1-2个各自独立地选自 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基和卤代基的取代基取代。在一些实施方案中, R^a 和 R^b 是独立地选择的未经取代的 C_{1-3} 烷基。

[0483] 在式IVB的一些实施方案中, m_1 是1, 并且不在 L^2 的对位的 R^Q 在 L^2 的间位。在一些实施方案中, 在 L^2 的间位的 R^Q 是 $-NR^cR^d$ 。

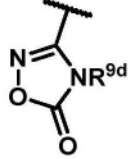
[0484] 在式IVB的一些实施方案中, 每个 R^c 和 R^d 独立地选自: H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基), 其中所述 C_{1-6} 烷基和 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基) 各自任选地被1-6个独立地选自 $-OH$ 、卤代基和 C_{1-6} 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中, R^c 和 R^d 中的一个为H, 并且 R^c 和 R^d 中的另一个是甲基。

[0485] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 环E是环丙基。

[0486] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 环E是环丁基。

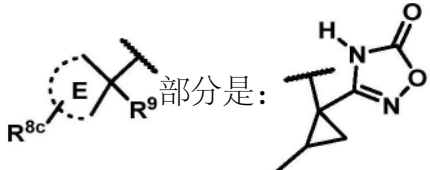
[0487] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^{8c} 是H。

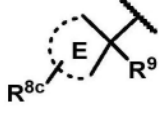
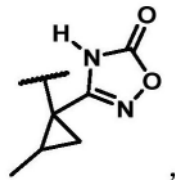
[0488] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^{8c} 是 C_{1-3} 烷基。例如, R^{8c} 可以是甲基。

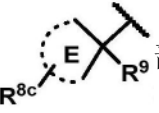
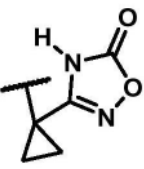
[0489] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^9 是:  在一些实施方案中, R^{9d} 是H。

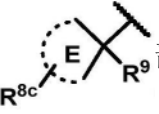
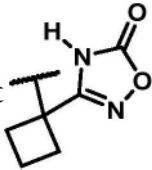
(IX-2)。

是H。

[0490] 在式IVA或IVB的一些实施方案中,  部分是:

[0491] 在式IVA或IVB的一些实施方案中,  部分是:  其中每个立体异构源中心具有(S)-构型。

[0492] 在式IVA或IVB的一些实施方案中,  部分是: 。

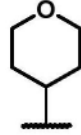
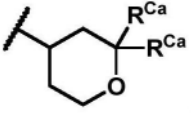
[0493] 在式IVA或IVB的一些实施方案中,  部分是 。

[0494] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^9 是 $C(=O)OH$ 。

[0495] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的3-12元杂环基。

[0496] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 环C是任选地被1-3个独立地选择的 R^{Ca} 取代的5-6元杂环基。

[0497] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 环C是任选地被1-3个独立的 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。

[0498] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 环C选自:  和 。

[0499] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 每个 R^{Ca} 独立地是 C_{1-6} 烷基。

[0500] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 在相同或不同环原子上的一对 R^{Ca} 连同各自所附接的一个或多个环原子一起形成包含3-6个环原子的碳环。

[0501] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自是H。

[0502] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, L^1 是 $C(=O)$ 。

[0503] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H。

[0504] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^3 是 C_{1-3} 烷基。

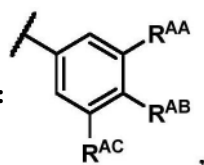
[0505] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^3 是甲基。

[0506] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, R^1 和 R^2 是H; 并且 R^3 是 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基)。

[0507] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 环A是苯基或吡啶基, 其各自任选地被2-4个各自独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基。

[0508] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, 环A是苯基, 其任选地被2-4个各自独立地选自卤代基和 C_{1-6} 烷基的取代基取代。

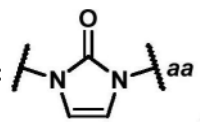
[0509] 在式IVA或IVB的一些实施方案中,环A是:



其中 R^{AA} 、 R^{AB} 和 R^{AC} 独立地是

卤代基或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{AA} 和 R^{AC} 各自独立地是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{AA} 和 R^{AC} 独立地选自 C_{1-3} 烷基,诸如甲基。在一些实施方案中, R^{AB} 是卤代基,诸如-F。

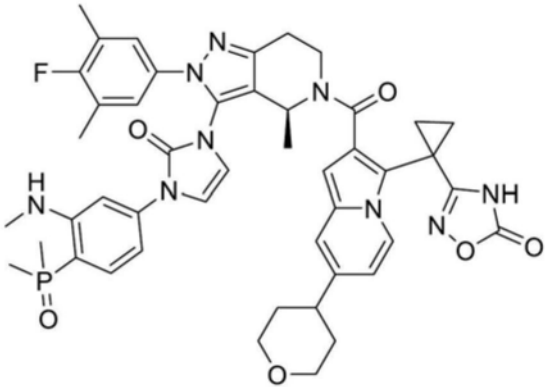
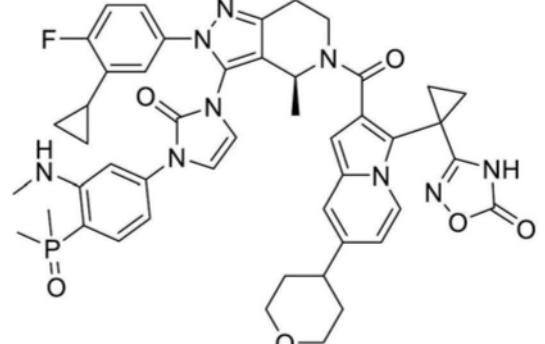
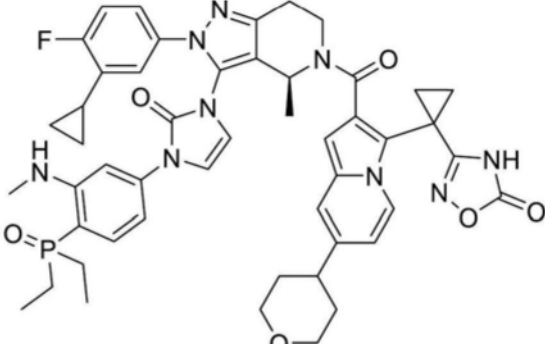
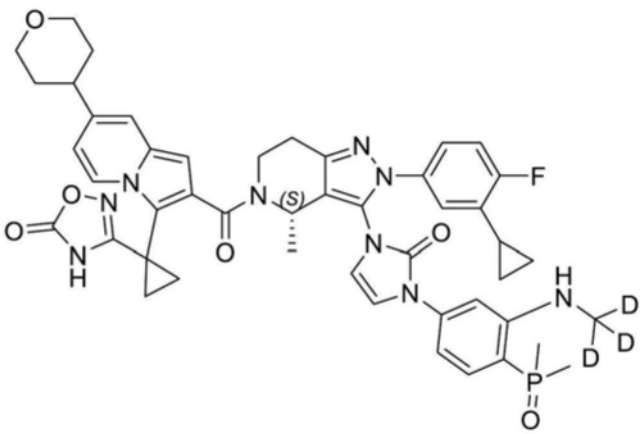
[0510] 在式IVA或IVB的一些实施方案中, L^2 是:

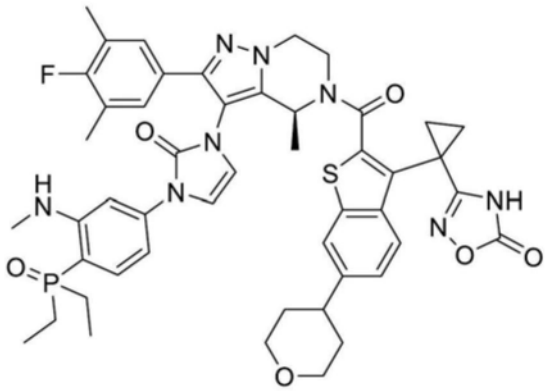
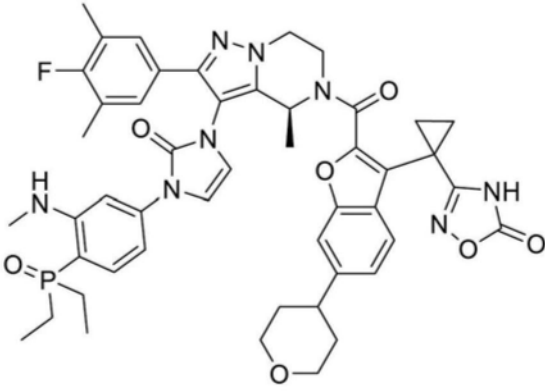
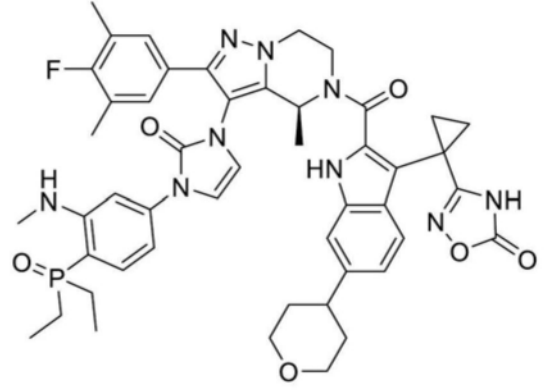
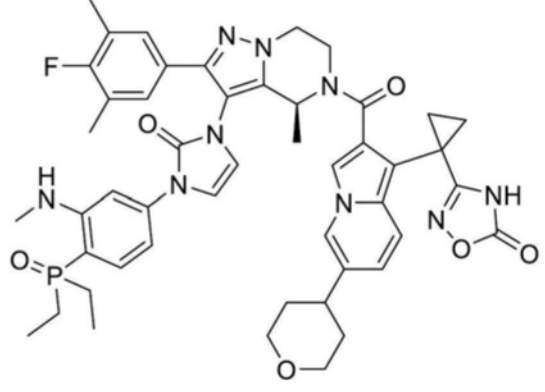


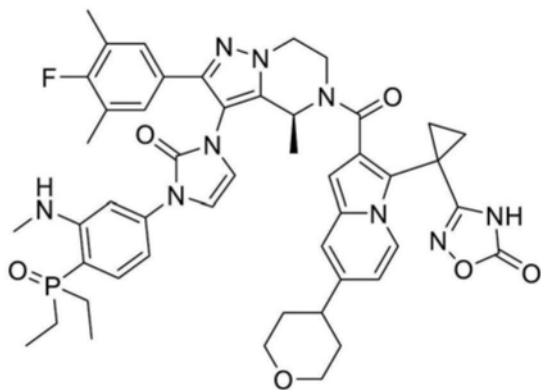
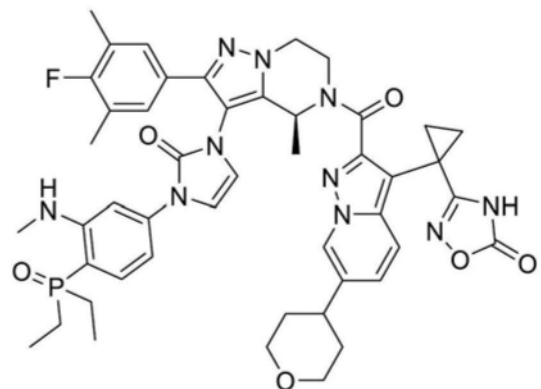
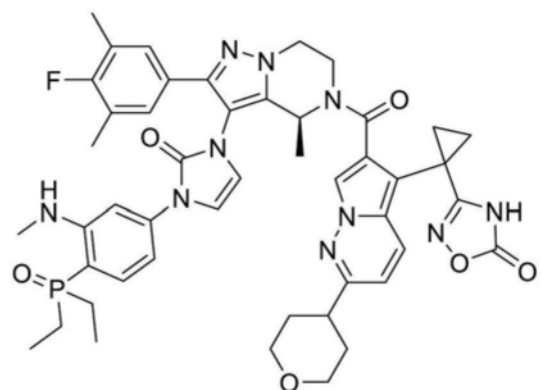
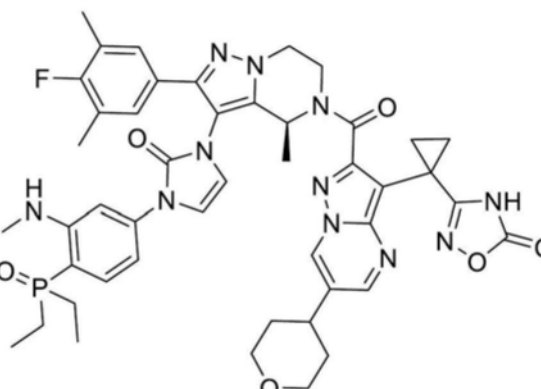
[0511] 在一些实施方案中,提供了选自表1的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物。

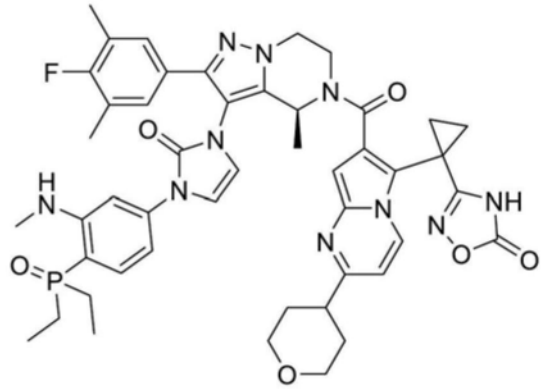
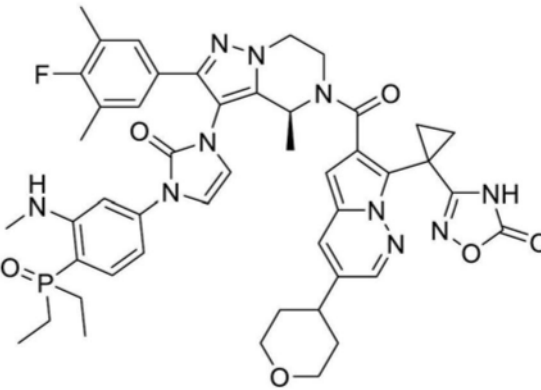
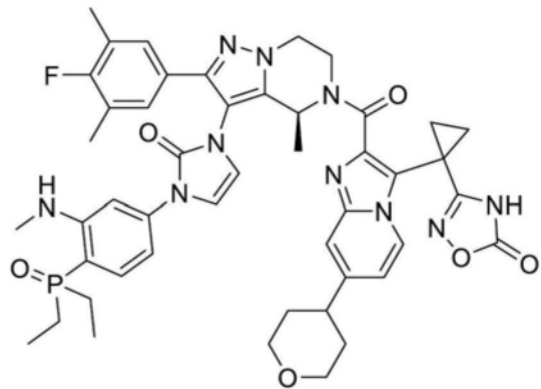
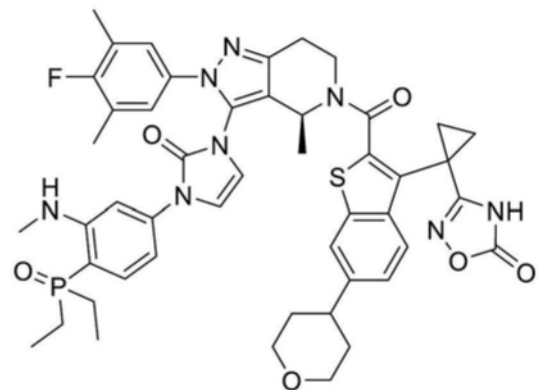
表1

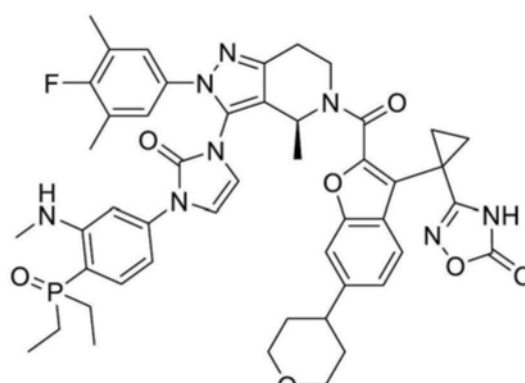
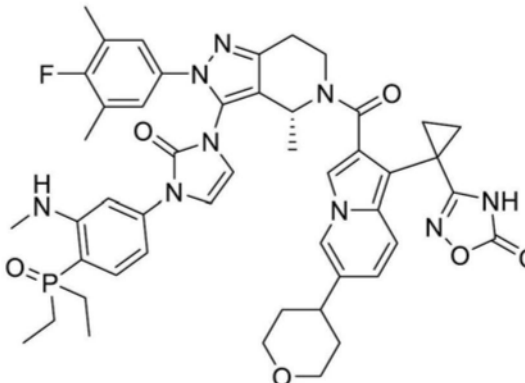
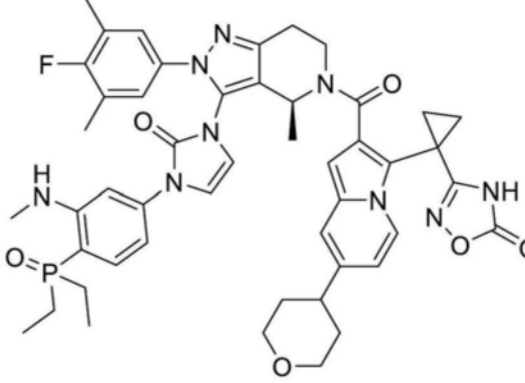
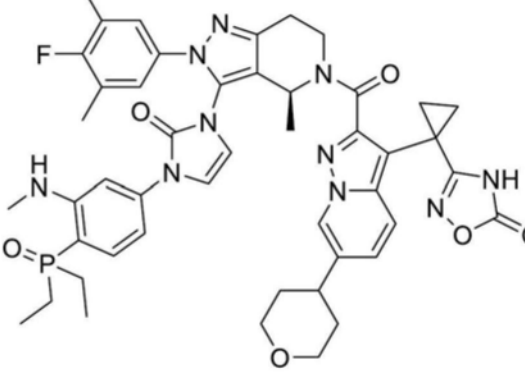
实施例	结构
1	

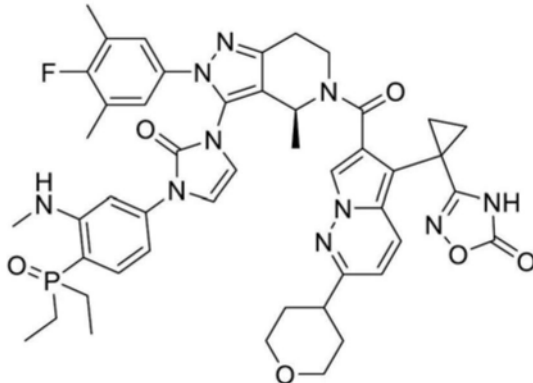
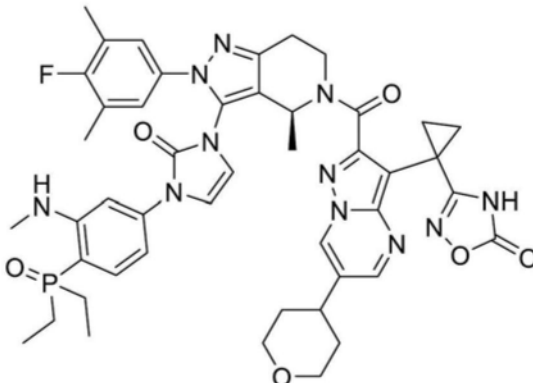
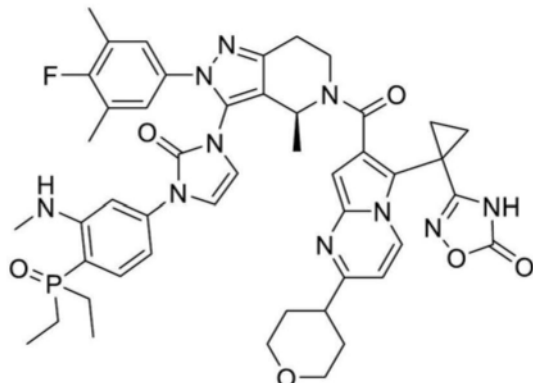
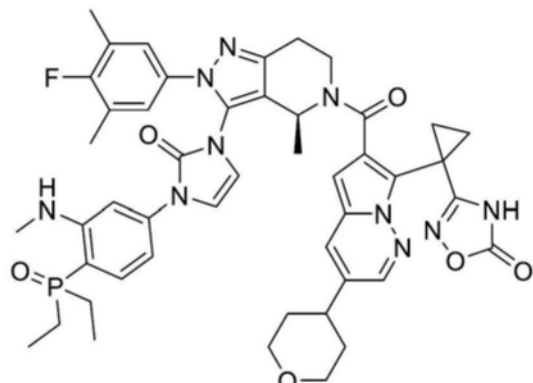
3	
4	
5	
6	

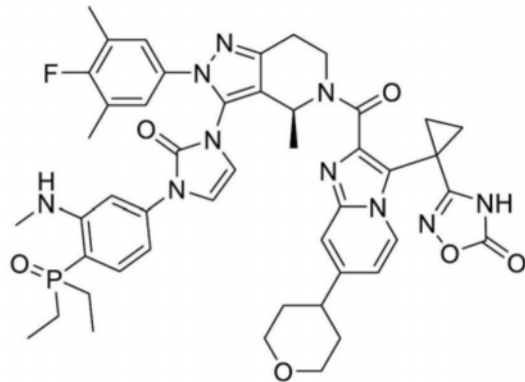
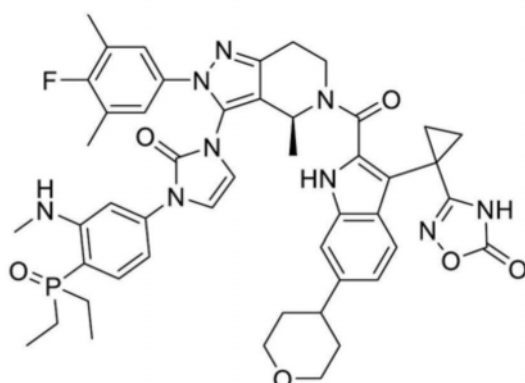
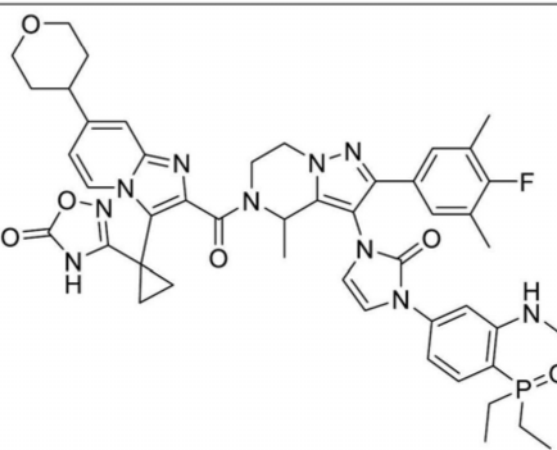
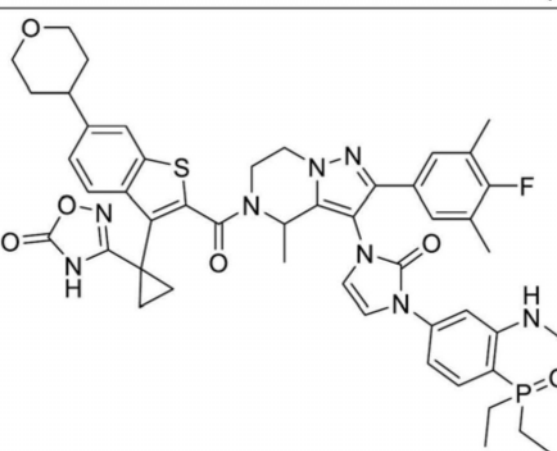
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
14	

15	
16	
17	
18	

19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	
26	

27	
28	
29	
30	

[0512] 式I的化合物包括其药学上可接受的盐。此外,式I的化合物还包括此类化合物的其他盐,所述其他盐未必是药学上可接受的盐并且可作用于制备和/或纯化式I的化合物

和/或分离式I的化合物的对映异构体的中间体。式I的化合物的药学上可接受的盐的非限制性例子包括三氟乙酸盐。

[0513] 进一步应了解,式I的化合物或其盐可以溶剂化物形式分离,并且相应地,任何此类溶剂化物均包括在本公开文本的范围内。例如,式I的化合物及其盐可以非溶剂化形式以及溶剂化形式与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)存在。

治疗方法与用途

[0514] 在一些实施方案中,本公开文本的特征在于用于治疗患有疾病、障碍或病症的患者(例如,人)的方法,其中调节GLP-1R(例如,抑制或削弱和/或升高或不需要的GLP-1R)有益于治疗疾病、障碍或病症的潜在病理和/或症状和/或进展。在一些实施方案中,本文所述的方法可以包括或进一步包括治疗与本文所述的任一种或多种病症相关的一种或多种病症、共病或后遗症。

[0515] 本文提供了用于治疗GLP-1相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或药物组合物。

[0516] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年发病型非典型糖尿病(YOAD)、青少年的成人发病型糖尿病(MODY)、成人隐匿性自身免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症(包括下丘脑性肥胖症和单基因肥胖症)、使用其他药剂引起的体重增加、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、创伤性脑损伤、外周血管疾病、内皮细胞功能障碍、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓形成、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松、成瘾治疗、可卡因依赖、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、溃疡性结肠炎、炎性肠病、结肠炎、肠易激综合征、克罗恩病、短肠综合征、帕金森氏病、阿尔茨海默氏病、认知受损、精神分裂症和多囊卵巢综合征(PCOS)。

[0517] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病(例如,急性肾脏障碍、肾小管功能障碍、近端肾小管的促炎性变化)、脂肪细胞功能障碍、睡眠呼吸暂停、内脏脂肪沉积、进食障碍、心血管疾病、充血性心力衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、外周动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、短暂性脑缺血发作、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、酒

精使用障碍、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、双相障碍/重度抑郁症、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡、银屑病、原发性烦渴、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊卵巢综合征 (PCOS) 或其任何组合。

[0518] 在一些实施方案中,所述疾病、障碍或病症包括但不限于2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高甘油三酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能障碍、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、外周动脉疾病、中风、短暂性脑缺血发作、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抵抗、肝脏胰岛素抵抗、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病性肾病、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织障碍、足部溃疡或其任何组合。

[0519] 在一些实施方案中,用于治疗本文所述患者的化合物和药物组合物以及方法诱发以下中的一种或多种:血液葡萄糖水平降低(例如,降低的血液葡萄糖水平)、血液血红蛋白A1c (HbA1c) 水平降低、促进胰岛素合成、刺激胰岛素分泌、增加 β 细胞质量、调节胃酸分泌、调节胃排空、身体质量指数 (BMI) 降低和/或胰高血糖素产生(例如,水平)降低。在一些实施方案中,用于治疗本文所述患者的化合物和药物组合物以及方法可以降低血液葡萄糖水平、降低血液血红蛋白A1c (HbA1c) 水平、促进胰岛素合成、刺激胰岛素分泌、增加 β 细胞质量、调节胃酸分泌、调节胃排空、降低身体质量指数 (BMI)、降低胰高血糖素产生(例如,水平)或其任何组合。在某些实施方案中,用于治疗本文所述的患者的化合物和药物组合物以及方法使血清葡萄糖和血清胰岛素含量(例如,血清葡萄糖和血清胰岛素浓度)稳定。本文还提供了用于调节需要这种调节的患者的葡萄糖或胰岛素水平的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或药物组合物。

[0520] 在一些实施方案中,本文提供了用于降低有需要的患者的主要不良心血管事件 (MACE) 的风险(例如,降低约至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%)的方法,所述方法包括向所述患者施用有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或药物组合物。在这些实施方案的某些中,所述患者是已被诊断患有2型糖尿病 (T2D) 的成人。在某些实施方案中,所述患者是已被诊断患有心脏病的成人。在某些实施方案中,所述患者是已被诊断患有2型糖尿病 (T2D) 和心脏病的成人。在某些实施方案中,所述患者是患有2型糖尿病 (T2D) 的成人。在某些实施方案中,所述患者是患有心脏病的成人。在某些实施方案中,所述患者患有2型糖尿病 (T2D) 和心脏病。

适应证

肥胖症

[0521] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是肥胖症以及与肥胖症相关或有关的病症、疾病或障碍。肥胖症和肥胖症相关病症的非限制性例子包括症状性肥胖症、单纯性肥胖症、儿童期肥胖症、病态肥胖症和腹部肥胖症(以腹部脂肪过多为特征的中心型肥胖症)。

症状性肥胖症的非限制性例子包括内分泌性肥胖症(例如,库欣综合征(Cushing syndrome)、甲状腺功能减退、胰岛素瘤、肥胖II型糖尿病、假性甲状旁腺功能减退症、性腺功能减退症)、下丘脑性肥胖症、遗传性肥胖症(例如,普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)、劳穆比三氏综合征(Laurence-Moon-Biedl syndrome))以及药物诱发性肥胖症(例如,甾体、啡噻嗪、胰岛素、磺酰脲药剂或 β -阻断剂诱发性肥胖症)。

[0522] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与肥胖症相关。此类病症、疾病或障碍的例子包括但不限于葡萄糖耐受性障碍、糖尿病(例如,2型糖尿病、肥胖糖尿病)、脂质代谢异常、高脂血症、高血压、心脏衰竭、高尿酸血症、痛风、脂肪肝(包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、冠心病(例如,心肌梗塞、心绞痛)、脑梗塞(例如,脑血栓形成、暂时性大脑缺血性发作)、骨骼或关节疾病(例如,膝骨关节炎、髌骨关节炎、变形性脊椎炎、腰痛)、睡眠呼吸暂停综合征、肥胖症换气不足综合征(匹克威克综合征(Pickwickian syndrome))、月经障碍(例如,异常月经周期、月经量及周期异常、闭经、异常月经症状)、内脏性肥胖症综合征、尿失禁以及代谢综合征。在一些实施方案中,本文所述的化学化合物和药物组合物可以用于治疗展现出肥胖症和胰岛素缺乏两种症状的患者。

糖尿病

[0523] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是糖尿病。糖尿病的非限制性例子包括1型糖尿病、2型糖尿病(例如,饮食治疗的2型糖尿病、磺酰脲治疗的2型糖尿病、极晚期2型糖尿病、长期胰岛素治疗的2型糖尿病)、糖尿病(例如,非胰岛素依赖性糖尿病、胰岛素依赖性糖尿病)、妊娠期糖尿病、肥胖糖尿病、自身免疫性糖尿病和边缘型糖尿病。在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是2型糖尿病(例如,饮食治疗的2型糖尿病、磺酰脲治疗的2型糖尿病、极晚期2型糖尿病、长期胰岛素治疗的2型糖尿病)。

[0524] 本文提供了治疗患者的糖尿病的方法,所述方法包括(a)确定所述患者患有2型糖尿病,以及(b)向所述患者施用治疗有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或药物组合物。

[0525] 本文提供了用于治疗患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向被鉴定或诊断患有2型糖尿病的患者施用治疗有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或药物组合物。

[0526] 本文还提供了治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述患者施用治疗有效量的如本文公开的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或药物组合物。

[0527] 在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低非空腹血浆葡萄糖水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低HbA1c水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物

和药物组合物以及方法降低胰高血糖素水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法增加胰岛素水平。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所述病症、疾病或障碍(例如,2型糖尿病)的患者的化合物和药物组合物以及方法降低BMI。

[0528] 在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于126mg/dL、约或低于110mg/dL或约或低于90mg/dL指示2型糖尿病的治疗。

[0529] 在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖水平降低至约或低于200mg/dL、约或低于150mg/dL或约或低于130mg/dL指示2型糖尿病的治疗。

[0530] 在一些实施方案中,HbA1c水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c水平降低至约或低于6.5%、约或低于6.0%或约或低于5.0%指示2型糖尿病的治疗。

[0531] 在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰高血糖素水平降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平提高约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平提高约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素水平提高约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。

[0532] 在一些实施方案中,BMI降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低至约或低于40、约或低于30或约或低于20指示2型糖尿病的治疗。

[0533] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与糖尿病相关(例如,糖尿病的并发症)。与糖尿病相关的障碍的非限制性例子包括肥胖症、肥胖症相关障碍、代谢综合征、神经病变、肾病(例如,糖尿病性肾病)、视网膜病变、糖尿病性心肌病、白内障、大血管病变、骨质减少、高渗压糖尿病性昏迷、感染性疾病(例如,呼吸系统感染、泌尿道感染、胃肠道感染、皮肤软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口干症、听觉减退、脑血管障碍、糖尿病性恶病质、伤口愈合迟缓、糖尿病性血脂异常外周血循环障碍、心血管风险因素。(例如,冠状动脉疾病、外周动脉疾病、脑血管疾病、高血压及与不受管理的胆固醇和/或脂质水平有关的风险因素,和/或炎症)、NASH、骨折和认知功能障碍。

[0534] 与糖尿病相关的障碍的其他非限制性例子包括前驱糖尿病、高脂血症(例如,高甘

油三酯血症、高胆固醇血症、高LDL-胆固醇血症、低HDL-胆固醇血症、餐后高血脂病)、代谢综合征(例如,其中GLP-1R的激活是有益的代谢障碍、代谢X综合征)、高血压、葡萄糖耐受性受损(IGT)、胰岛素抵抗和肌肉减少症。

[0535] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是糖尿病和肥胖症(糖尿肥胖症)。在一些实施方案中,本文所述的化合物还可用于改善二甲双胍的治疗有效性。

代谢上重要的组织的障碍

[0536] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是代谢上重要的组织的障碍。代谢上重要的组织的非限制性例子包括肝脏、脂肪、胰腺、肾脏和肠。

[0537] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是脂肪肝疾病。脂肪肝疾病包括但不限于非酒精性脂肪酸肝病(NAFLD)、脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、由肝炎引起的脂肪肝疾病、由肥胖症引起的脂肪肝疾病、由糖尿病引起的脂肪肝疾病、由胰岛素抵抗引起的脂肪肝疾病、由高甘油三酯血症引起的脂肪肝疾病、无 β 脂蛋白血症、高脂蛋白血症、糖原贮积病、韦柯二氏病(Weber-Christian disease)、伍尔曼氏病(Wolman disease)、妊娠急性脂肪肝和脂质营养不良。

[0538] 非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)表示在不存在酒精滥用的情况下发生之一系列疾病并且典型地以脂肪变性(肝脏中的脂肪)的存在为特征。据信NAFLD与多种病症,例如代谢综合征(包括肥胖症、糖尿病和高甘油三酯血症)和胰岛素抵抗有关联。它可能引起成人和儿童的肝病并且可能最终导致肝硬化(Skelly等人,J Hepatol 2001;35:195-9;Chitturi等人,Hepatology 2002;35(2):373-9)。NAFLD的严重程度范围为相对良性的孤立的主要为大泡性的脂肪变性(即,非酒精性脂肪肝或NAFL)至非酒精性脂肪性肝炎(NASH)(Angulo等人,JGastroenterol Hepatol 2002;17Suppl:S186-90)。

[0539] 在一些实施方案中,患者是儿科患者。如本文所用,术语“儿科患者”是指在诊断或治疗时年龄未满21岁的患者。术语“儿科”可以进一步分成不同亚群,包括:新生儿(从出生至生命的第一个月);婴儿(1个月直至两岁);儿童(两岁直至12岁);以及青少年(12岁至21岁(直至但不包含第二十二个生日))。Berhman RE,Kliegman R,Arvin AM,Nelson WE.Nelson Textbook of Pediatrics,第15版Philadelphia:W.B.Saunders Company,1996;Rudolph AM,等人Rudolph's Pediatrics,第21版New York:McGraw-Hill,2002;以及Avery MD,First LR.Pediatric Medicine,第2版Baltimore:Williams&Wilkins;1994。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命的前28天、29日龄至小于两岁、两岁至小于12岁、或12岁至21岁(直至但不包括第二十二个生日)。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命的前28天、29日龄至小于1岁、一月龄至小于四月龄、三月龄至小于七月龄、六月龄至小于1岁、1岁至小于2岁、2岁至小于3岁、2岁至小于七岁、3岁至小于5岁、5岁至小于10岁、6岁至小于13岁、10岁至小于15岁、或15岁至小于22岁。在一些实施方案中,患者是成年患者。

[0540] 代谢上重要的组织的障碍的其他非限制性例子包括关节障碍(例如,骨关节炎、继发性骨关节炎)、脂肪变性(例如,在肝脏中);纤维化(例如,在肝脏中);肝硬化(例如,在肝脏中);胆结石;胆囊障碍;胃食管反流;睡眠呼吸暂停;肝炎;脂肪肝;以骨代谢改变为特征的骨骼障碍,诸如骨质疏松,包括绝经后骨质疏松、骨强度不佳、骨质减少、佩吉特氏病(Paget's disease)、癌症患者的溶骨性转移、肝病中的骨营养不良以及由肾衰竭或血液透析、骨折、骨手术、老化、怀孕、对骨折的保护以及营养不良多囊卵巢综合征引起的骨代谢改

变;肾脏疾病(例如,慢性肾衰竭、肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压肾硬化、末期肾脏疾病);肌营养不良、心绞痛、急性或慢性腹泻、睾丸功能障碍、呼吸系统功能障碍、虚弱、性功能障碍(例如,勃起功能障碍)以及老年综合征。在一些实施方案中,本文所述化合物和药物组合物可以用于通过改善手术后恢复和/或通过预防由手术创伤引起的分解代谢反应来治疗手术创伤。

心血管和血管疾病

[0541] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是心血管疾病。心血管疾病的非限制性例子充血性心力衰竭、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、冠状动脉疾病、充血性心力衰竭、冠心病、高血压、心脏衰竭、脑血管障碍(例如,脑梗塞)、血管功能障碍、心肌梗塞、血压升高(例如,130/85mm Hg或更高)以及血栓前状态(通过血液中的高纤维蛋白原或纤维蛋白溶酶原激活因子抑制剂例示)。

[0542] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与血管疾病有关。血管疾病的非限制性例子包括外周血管疾病、大血管并发症(例如,中风)、血管功能障碍、外周动脉疾病、腹主动脉瘤、颈动脉疾病、脑血管障碍(例如,脑梗塞)、肺栓塞、慢性静脉功能不全、严重肢体缺血、视网膜病变、肾病和神经病变。

神经系统疾病

[0543] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是神经系统障碍(例如,神经变性障碍)或精神障碍。神经系统障碍的非限制性例子包括特发性颅内高压(IIH)、脑胰岛素抵抗、轻度认知损害(MCI)、阿尔茨海默氏病(AD)、帕金森氏病(PD)、焦虑症、痴呆(例如,老年痴呆症)、创伤性脑损伤、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's chorea)、迟发性异动症、运动机能亢进、躁症、帕金森病(Morbus Parkinson)、斯蒂尔-理查德综合征(Steel-Richard syndrome)、唐氏综合征(Down's syndrome)、重症肌无力、神经创伤、脑创伤、血管淀粉样变性、脑出血I伴淀粉样变性、脑炎症、弗里德利希共济失调(Friedrich's ataxia)、急性混乱障碍、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、青光眼以及凋亡介导的中枢神经系统变性疾病(例如,克-雅氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease)、牛海绵状脑病(疯牛病)以及慢性消耗综合征)。参见例如,US20060275288 A1。

[0544] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是特发性颅内高压。特发性颅内高压以颅内压升高和视乳头水肿为特征。参见例如,Virdee等人Ophthalmol Ther.2020;9(4):767-781。在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物以及方法减少患有特发性颅内高压的患者的脑脊髓液分泌。在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物以及方法降低患有特发性颅内高压的患者的颅内压。在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物以及方法减少患有特发性颅内高压的患者的一种或多种症状。特发性颅内高压的症状可以包括重度头痛和视力损害。在一些实施方案中,患有特发性颅内高压的患者是女性。在一些实施方案中,患有特发性颅内高压的患者约20至约30岁。在一些实施方案中,患有特发性颅内高压的患者是肥胖的。

[0545] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是沃尔夫勒姆综合征。沃尔夫勒姆综合征是由Wolframin ER跨膜糖蛋白(Wfs1)基因的双等位基因突变引起的。参见例如,Seppa等人Sci Rep 9,15742(2019)。沃尔夫勒姆综合征可以首先出现为糖尿病,随后是视神经萎缩、耳聋、和神经变性的症状。患有沃尔夫勒姆综合征的患者可以由于脑干萎缩而具有共济

失调、睡眠呼吸暂停、吞咽困难、听力损失和味觉丧失的症状。在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物以及方法降低患有沃尔夫勒姆综合征的患者的神经炎症。在一些实施方案中,患者下橄榄核中的神经炎症降低。在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物以及方法降低患有沃尔夫勒姆综合征的患者的视网膜神经节细胞死亡。在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物以及方法降低患有沃尔夫勒姆综合征的患者的轴索变性。在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物以及方法减少患有沃尔夫勒姆综合征的患者的一种或多种症状(例如,本文所述的任一种症状)。

[0546] 精神病症的非限制性例子包括药物依赖性/成瘾(麻醉剂及安非他命(amphetamines)以及注意力不足/多动症(ADHD)。本文所述的化合物和药物组合物可以用于改善对于成瘾药物的行为反应、减少药物依赖、预防药物滥用复发以及缓解由缺乏给定成瘾物质引起的焦虑。参见例如,US20120021979 A1。

[0547] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可用于通过增强神经元可塑性以及促进细胞分化来改善学习及记忆,并且还在帕金森病中保护多巴胺神经元和运动功能。

胰岛素相关

[0548] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是空腹葡萄糖受损(IFG)、空腹血糖参数受损(IFG)、高血糖症、胰岛素抵抗(葡萄糖稳态受损)、高胰岛素血症、血液脂肪酸或甘油水平升高、低血糖病症、胰岛素抵抗综合征、由高胰岛素血症、高脂血症、高胆固醇血症引起的感觉异常、伤口愈合受损、瘦素抵抗、葡萄糖不耐、空腹葡萄糖增加、血脂异常(例如,高脂血症、以高三酸甘油酯和低HDL胆固醇为特征的致动脉粥样硬化性血脂异常)、胰高血糖素瘤、高尿酸血症、低血糖症(例如,夜间低血糖症)以及与胰岛素相关的伴随昏迷终点。

[0549] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可以减少或减缓边缘型、空腹葡萄糖受损或空腹血糖受损发展为糖尿病。

自身免疫性障碍

[0550] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是自身免疫性障碍。自身免疫性障碍的非限制性例子包括多发性硬化症、实验性自身免疫性脑脊髓炎、与免疫排斥相关的自身免疫性障碍、移植物抗宿主疾病、葡萄膜炎、视神经病变、视神经炎、横贯性脊髓炎、炎性肠病、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、系统性红斑狼疮、重症肌无力和格雷夫斯病(Graves' disease)。参见例如,US20120148586A1。

胃和肠相关障碍

[0551] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是胃或肠相关障碍。这些障碍的非限制性例子包括任何病因的溃疡(例如,胃溃疡、佐-埃二氏综合征(Zollinger-Ellison syndrome)、药物诱发的溃疡、与感染或其他病原体相关的溃疡)、消化障碍、吸收障碍、短肠综合征、盲管综合征(cul-de-sac syndrome)、炎性肠病(克罗恩病和溃疡性结肠炎)、脂肪痢(celiac sprue)、低丙球蛋白血症性口炎性腹泻(hypogammaglobulinemic sprue)、化学疗法和/或放射疗法诱发的黏膜炎和腹泻、胃肠道炎症、短肠综合征、溃疡性结肠炎、胃粘膜损伤(例如,由阿司匹林引起的胃粘膜损伤)、小肠粘膜损伤和恶病质(例如,癌性恶病质、结核性恶病质、与血液病相关的恶病质、与内分泌疾病相关的恶病质、与感染性疾病相关的恶病质以及由获得性免疫缺陷综合征引起的恶病质)。

体重

[0552] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物可以用于使患者(例如,有需要的患者)体重减轻(例如,过量体重)、预防体重增加、诱发体重减轻、减少体脂肪或减少摄食量。在一些实施方案中,患者的体重增加可以归因于过度摄入食物或不平衡饮食,或可以是源于伴随药物(例如,具有PPAR γ 激动剂样作用的胰岛素敏化剂,诸如曲格列酮、罗格列酮、恩格列酮、环格列酮、吡格列酮(pioglitazone)等)的体重增加。在一些实施方案中,体重增加可以是达到肥胖症之前的体重增加,或可以是肥胖患者的体重增加。在一些实施方案中,体重增加也可以是药物诱发的体重增加或继停止吸烟之后的体重增加。

[0553] 在一些实施方案中,体重增加通过使用甾体或抗精神病药诱发。

[0554] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是进食障碍,诸如摄食过量、暴食症、贪食症、强迫性进食或综合征性肥胖症,诸如普拉德-威利综合征和巴德-毕德氏综合征(Bardet-Biedl syndrome)。

炎性疾病

[0555] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是炎性障碍。炎性障碍的非限制性例子包括慢性类风湿性关节炎、变形性脊椎炎、变形性关节炎、腰痛、痛风、手术后或创伤后炎症、腹胀、神经痛、咽喉炎、膀胱炎、肺炎、胰腺炎、肠炎、炎性肠病(包括炎性大肠病)、代谢上重要的组织(包括肝脏、脂肪、胰脏、肾脏和肠)中的炎症、以及促炎性状态(例如,血液中炎症样C反应蛋白的促炎性细胞因子或标志物的水平升高)。

癌症

[0556] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍是癌症。癌症的合适的例子包括乳腺癌(例如,浸润性导管乳腺癌、非浸润性导管乳腺癌、炎性乳腺癌)、前列腺癌(例如,激素依赖性前列腺癌、非激素依赖性前列腺癌)、胰腺癌(例如,导管胰腺癌)、胃癌(例如,乳头状腺癌、粘液腺癌、腺鳞癌)、肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤)、结肠癌(例如,胃肠道间质瘤)、直肠癌(例如,胃肠道间质瘤)、结直肠癌(例如,家族性结直肠癌、遗传性非息肉病性结直肠癌、胃肠道间质瘤)、小肠癌(例如,非霍奇金淋巴瘤、胃肠道间质瘤)、食管癌、十二指肠癌、舌癌、咽癌(例如,鼻咽癌、口咽癌、下咽癌)、唾液腺癌、脑肿瘤(例如,松果体星形细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤)、神经鞘瘤、肝癌(例如,原发性肝癌、肝外胆管癌)、肾癌(例如,肾细胞癌、肾盂和输尿管移行细胞癌)、胆管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌、性腺外生殖细胞瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、低恶性潜能卵巢肿瘤)、膀胱癌、尿道癌、皮肤癌(例如,眼内(眼)黑色素瘤、梅克尔细胞癌)、血管瘤、恶性淋巴瘤、恶性黑色素瘤、甲状腺癌(例如,甲状腺髓样癌)、甲状旁腺癌、鼻腔癌、鼻窦癌、骨肿瘤(例如,骨肉瘤、尤因瘤、子宫肉瘤、软组织肉瘤)、血管纤维瘤、视网膜肉瘤、阴茎癌、睾丸肿瘤、儿童实体瘤(例如,肾母细胞瘤、儿童期肾肿瘤)、卡波西肉瘤、由艾滋病引起的卡波西肉瘤、上颌窦肿瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤和白血病(例如,急性髓系白血病、急性淋巴细胞白血病)。

下丘脑-垂体障碍

[0557] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-性腺轴有关。例如,所述病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-卵巢轴有关。在另一个例子中,所述病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-睾丸轴有关。下丘脑-垂体-性腺轴疾病包括但不限于性腺机能减退、多囊

卵巢综合征、甲状腺功能减退、垂体机能减退、性功能障碍和库欣氏疾病(Cushing's disease)。

[0558] 在一些实施方案中,与糖尿病相关的病症、疾病或障碍与下丘脑-垂体-性腺轴有关。

肺病

[0559] 在一些实施方案中,所述病症、疾病或障碍与肺病有关。肺病包括但不限于哮喘、特发性肺纤维化、肺性高血压、阻塞性睡眠呼吸暂停-呼吸不足综合征、和慢性阻塞性肺病(COPD)(例如,肺气肿、慢性支气管炎和难治性(不可逆)哮喘)。

[0560] 在一些实施方案中,与糖尿病相关的病症、疾病或障碍是肺病。

组合疗法

[0561] 在一些实施方案中,本公开文本考虑了单药疗法方案以及组合疗法方案两者。

[0562] 在一些实施方案中,本文所述的方法可以进一步包括施用一种或多种额外疗法(例如,一种或多种另外的治疗剂和/或一或多种治疗方案)与本文所述化合物的组合。

[0563] 在一些实施方案中,本文所述的方法包括施用本文所述化合物与以下一种或多种的组合:饮食疗法(例如,饮食监测、针对糖尿病的饮食疗法)、运动疗法(例如,体能活动)、血糖监测、胃电刺激(例如,TANTALUS®)和饮食改变。

[0564] 在一些实施方案中,如本文所述的X的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物可以与一种或多种另外的治疗剂组合施用。

[0565] 代表性的另外的治疗剂包括但不限于抗肥胖药剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、高脂血症治疗剂、抗高血压剂、利尿药、化疗药、免疫治疗剂、抗炎药物、抗血栓形成剂、抗氧化剂、骨质疏松治疗剂、维生素、抗痴呆药物、勃起功能障碍药物、尿频或尿失禁治疗药物、NAFLD治疗剂、NASH治疗剂、排尿困难治疗剂以及止吐剂。

[0566] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括适例如可用作抗肥胖药剂的那些治疗剂。非限制性例子包括单胺摄取抑制剂(例如,曲马朵(tramadol)、芬特明、西布曲明(sibutramine)、氯苯咪唑啉(mazindol)、氟西汀、特索芬辛(tesofensine))、血清素2C受体激动剂(例如,氯卡色林(lorcaserin))、血清素6受体拮抗剂、组胺H3受体调节剂、GABA调节剂(例如,托吡酯)(包括GABA受体激动剂(例如,加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin)))、神经肽Y拮抗剂(例如,韦利贝特(velneperit))、肽YY或其类似物、大麻受体拮抗剂(例如,利莫那班(rimonabant)、泰伦那班(taranabant))、饥饿素拮抗剂、饥饿素受体拮抗剂、饥饿素酰化酶抑制剂、鸦片样物质受体拮抗剂(例如,GSK-1521498、纳曲酮(naltrexone))、食欲素受体拮抗剂、黑皮质素4受体激动剂、11 β -羟基类固醇脱氢酶抑制剂(例如,AZD-4017、BVT-3498、INCB-13739)、胰脏脂肪酶抑制剂(例如,奥利司他(orlistat)、西替利司他(cetilistat))、 β 3激动剂(例如,N-5984)、二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂(例如,描述于WO 2020/234726、WO 2020/044266和美国专利号8,859,577中的化合物)、硬脂酰辅酶A去饱和酶抑制剂、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂(例如,R-256918)、钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂(例如,JNJ-28431754、达格列净(dapagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、瑞格列净(remogliflozin)、恩格列净(empagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、伊格列净(ipragliflozin)、托格列净(tofogliflozin)、舍格列净依碳酸盐(sergliflozin)

etabonate)、瑞格列净依碳酸盐(remogliflozin etabonate)或埃格列净(ertugliflozin)、SGLT-1抑制剂、MCR-4激动剂、单胺再摄取抑制剂、促黑色素细胞生成激素类似物、5HT_{2c}激动剂、甘丙胺素拮抗剂、厌食药剂(诸如铃蟾素激动剂)、拟甲状腺素药剂、去氢表雄固酮或其类似物、人刺鼠相关蛋白(AGRP)抑制剂、神经介肽U激动剂、NFK抑制剂(例如,HE-3286)、PPAR激动剂(例如,GFT-505、DRF-11605、吉非罗齐(gemfibrozil)、非诺贝特(fenofibrate)、巴拉列酮(balaglitazone)、环格列酮、达格列酮(darglitazone)、恩格列酮、伊格列酮(isaglitazone)、吡格列酮、罗格列酮、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767和SB-21 9994)、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如,钒酸钠、曲杜司明(trodesquemin))、GPR119激动剂(例如,描述于PSN-821、MBX-2982、APD597、WO 2010/140092、WO 2010/128425、WO 2010/128414、WO 2010/106457中的化合物)、葡萄糖激酶激活剂(例如,吡格列丁(piragliatin)、AZD-1656、AZD6370、TTP-355、TTP-399、TTP547、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658或描述于WO 2010/103437、WO 2010/103438、WO 2010/013161、WO 2007/122482、WO 2006/112549、WO 2007/028135、WO 2008/047821、WO 2008/050821、WO 2008/136428和WO 2008/156757中的GKM-001化合物)、瘦素、瘦素衍生物(例如,美曲普汀)、瘦素抵抗改良药物、CNTF(睫状神经营养因子)、BDNF(脑源性神经营养因子)、胆囊收缩素激动剂、胰淀素制剂(例如,普兰林肽、AC-2307)、神经肽Y激动剂(例如,PYY3-36、PYY3-36的衍生物、obineptide、TM-30339、TM-30335)、调酸素(OXM)制剂、食欲抑制剂(例如,麻黄素)、FGF21制剂(例如,从牛或猪胰腺提取的动物FGF21制剂;使用大肠杆菌(*Escherichia coli*)或酵母基因合成的人FGF21制剂;FGF21的片段或衍生物)、食欲减退剂(例如,P-57)、人前胰岛肽(HIP)、黑皮质素受体4激动剂(例如,司美诺肽(setmelanotide))、黑色素浓集激素受体1拮抗剂、血清素能药剂(例如,西布曲明、氯卡色林)、法尼醇X受体(FXR)激动剂(例如,奥贝胆酸、tropifexor、昔洛法克索(cilofexor)、LY2562175、Met409、TERN-101、EDP305、描述于WO 2020/234726和WO 2020/044266中的化合物)、芬特明、唑尼沙胺、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂(例如,安非他酮)、GDF-15类似物、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂(例如贝洛尼布(beloranib)或ZGN-1061)、二乙胺苯丙酮、苯甲曲秦、苄非他明、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、生物素、MAS受体调节剂、胰高血糖素受体激动剂、CCKa激动剂(例如,描述于WO 2005/116034和美国公开号2005/0287100中的化合物)以及AMP活化蛋白激酶(AMPK)激活剂。

[0567] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗糖尿病药剂的那些治疗剂。非限制性例子包括胰岛素和胰岛素制剂(例如,从牛或猪胰脏提取的动物胰岛素制剂;使用大肠杆菌或酵母基因合成的人胰岛素制剂;锌胰岛素;鱼精蛋白锌胰岛素;胰岛素片段或衍生物(例如,INS-1)、口服胰岛素制剂、合成人胰岛素)、胰岛素敏化剂(例如,吡格列酮或其盐)、双胍(例如,二甲双胍、丁双胍或其盐(例如,盐酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐))、胰高血糖素类似物(例如,描述于例如WO 2010/011439中的任何胰高血糖素类似物)、拮抗胰高血糖素作用或减少胰高血糖素分泌的药剂、磺酰脲药剂(例如,氯磺丙脲、甲磺氮草脲(tolazamide)、格列美脲、甲苯磺丁脲、格列本脲、格列齐特(gliclazide)、乙酰苯磺酰环己脲(acetohexamide)、格列吡脲、格列丁唑(glybuzole)、格列本脲、格列吡嗪)、噻唑烷二酮药剂(例如,罗格列酮、洛贝格列酮(lobeglitazone)、曲格列酮、巴格列酮、利格列酮(rivoglitazone)、洛贝格列酮或吡格列酮)、格列扎(例如,阿格列扎(aleglitazar)、西

格列扎(chiglitazar)、沙格列扎(saroglitazar)、莫格列扎(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar))、SGLT2抑制剂(例如,JNJ-28431754、达格列净、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211、瑞格列净、恩格列净、卡格列净、伊格列净、托格列净、舍格列净依碳酸盐、瑞格列净依碳酸盐、埃格列净、描述于W0 2010/023594中的化合物)、GPR40激动剂(例如,FFAR1/FFA1激动剂,例如,法西格利姆(fasiglifam))、 α 葡萄糖苷酶抑制剂(例如,脂肪素(adiposin)、卡格列波糖(camiglibose)、普那米星-Q(pradimicin-Q)、沙波他汀(salbestatin)、伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))、胰岛素促分泌素诸如膳食葡萄糖调节剂(有时称为“短效促分泌素”),例如美格列奈(例如,瑞格列奈和那格列奈)、胆碱酯酶抑制剂(例如,多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、卡巴拉汀(rivastigmine)、他克林(tacrine))、NMDA受体拮抗剂、双重GLP-1/GIP受体激动剂(例如,LBT-2000、ZPD1-70)、GLP-1R激动剂(例如,艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽、杜拉鲁肽、阿比鲁肽(abiglutide)、他司鲁肽、利西那肽、索马鲁肽、AVE-0010、S4P和Boc5)、以及二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂(例如,维格列汀(vildagliptin)、度格列汀(dutogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿格列汀(alogliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、利格列汀(linagliptin)、小檗碱(berberine)、阿多列汀(adogliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)(SK-0403)、替格列汀(teneligliptin)、奥格列汀(omarigliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀(trelagliptin))。

[0568] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗NAFL及NASH的那些治疗剂。非限制性例子包括FXR激动剂(例如,奥贝胆酸)、PF-05221304、PPAR α / δ 激动剂(例如,elafibranor)、合成脂肪酸-胆汁缀合物(例如,阿雷美罗(aramchol))、抗赖氨酰氧化酶同源物2(LOXL2)单克隆抗体(例如,辛妥珠单抗(simtuzumab))、半胱天冬酶抑制剂(例如,恩利卡生(emricasan))、MAPK5抑制剂(例如,GS-4997)、半乳糖凝集素3抑制剂(例如,GR-MD-02)、纤维母细胞生长因子21(FGF21)(例如,BMS-986036)、烟酸类似物(例如,ARJ 3037M0)、白三烯D4(LTD4)受体拮抗剂(例如,泰鲁斯特(tipelukast))、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂(例如,NDI 010976以及描述于W0 2009/144554、W0 2003/072197、W0 2009/144555和W0 2008/065508中的化合物)、己酮糖激酶(KHK)抑制剂(描述于W0 2020/234726中的化合物)、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂、趋化因子受体2(CCR2)和CCR5的双重拮抗剂(例如,森尼韦若(cenicriviroc))、二酰基甘油酰基转移酶2(DGAT2)抑制剂(例如,描述于W0 2020/234726和美国公开号20180051012中的化合物)、CB1受体拮抗剂、抗CB1R抗体、甘草素(glycyrrhizin)、五味子提取物(schisandra extract)、抗坏血酸、麸胱甘肽(glutathione)、水飞蓟素(silymarin)、硫辛酸(lipoic acid)和d- α -生育酚、抗坏血酸、麸胱甘肽、维生素B复合物、格列酮/噻唑烷二酮(例如,曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮、巴拉列酮、利格列酮、洛贝格列酮)、二甲双胍、半胱胺、磺酰脲、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、美格列奈、维生素E、四氢利普司他汀(tetrahydrolipistatin)、奶蓟蛋白、抗病毒剂及抗氧化剂。

[0569] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗糖尿病并发症的那些治疗剂。非限制性例子包括醛糖还原酶抑制剂(例如,托瑞司他(tolrestat)、依

帕司他 (epalrestat)、唑泊司他 (zopolrestat)、非达司他 (fidarestat)、CT-112、雷尼司他 (ranirestat)、利多司他 (lidorestat))、神经营养因子及其增加剂 (例如, NGF、NT-3、BDNF、描述于 W0 01/14372 中的神经营养产生/分泌促进剂 (例如, 4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1-咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噁唑)、描述于 W0 2004/039365 中的化合物)、PKC 抑制剂 (例如, 鲁伯斯塔甲磺酸盐 (ruboxistaurin mesylate)、AGE 抑制剂 (例如, ALT946、N-苯甲酰噻唑溴化物 (ALT766)、EX0-226、pyridorin、吡哆胺 (pyridoxamine))、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (例如, 度洛西汀)、钠通道抑制剂 (例如, 拉科酰胺 (lacosamide))、活性氧清除剂 (例如, 硫辛酸)、脑血管扩张剂 (例如, tiapuride、美西律 (mexiletine))、生长抑素受体激动剂 (例如, BIM23190)、以及细胞凋亡信号调节激酶-1 (ASK-1) 抑制剂。

[0570] 在一些实施方案中, 所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗高脂血症的那些治疗剂。非限制性例子包括 HMG-CoA 还原酶抑制剂 (例如, 普伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀、匹伐他汀或其盐 (例如, 钠盐、钙盐))、角鲨烯合酶抑制剂 (例如, 描述于 W097/10224 中的化合物, 例如 N-[[(3R, 5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧代-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂卓-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸)、贝特类 (fibrate) 化合物 (例如, 苯扎贝特、氯贝特 (clofibrate)、双贝特 (simfibrate)、克利贝特 (clinfibrate))、阴离子交换树脂 (例如, 考来烯胺 (colestyramine))、烟碱酸药物 (例如, 尼可莫尔 (nicomol)、烟酸戊四醇酯 (niceritol)、niaspan)、植物甾醇 (例如, 大豆固醇、 γ 谷维素 (gamma oryzanol、 γ -oryzanol))、胆固醇吸收抑制剂 (例如, zechia)、CETP 抑制剂 (例如, 达塞曲匹 (dalcetrapib)、安塞曲匹 (anacetrapib)) 和 ω -3 脂肪酸制剂 (例如, ω -3-脂肪酸乙酯 90)。

[0571] 在一些实施方案中, 所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗高血压剂的那些治疗剂。非限制性例子包括血管紧张素转化酶抑制剂 (例如, 卡托普利 (captopril)、佐芬普利 (zofenopril)、福辛普利 (fbsinopril)、依那普利 (enalapril)、西那诺普利 (ceranopril)、西拉普利 (cilazopril)、地拉普利 (delapril)、喷托普利 (pentopril)、喹那普利 (quinapril)、雷米普利 (ramipril)、赖诺普利 (lisinopril))、血管紧张素 II 拮抗剂 (例如, 坎地沙坦西来替昔酯 (candesartan cilexetil)、坎地沙坦 (candesartan)、氯沙坦 (losartan)、氯沙坦钾 (losartan potassium)、依普沙坦 (eprosartan)、缬沙坦 (valsartan)、替米沙坦 (telmisartan)、厄贝沙坦 (irbesartan)、他索沙坦 (tasosartan)、奥美沙坦 (olmesartan)、奥美沙坦美索酯 (olmesartan medoxomil)、阿齐沙坦 (azilsartan)、阿齐沙坦酯 (azilsartan medoxomil))、钙拮抗剂 (例如, 马尼地平 (manidipine)、硝苯地平 (nifedipine)、氨氯地平 (amlodipine)、依福地平 (efonidipine)、尼卡地平 (nicardipine)、西尼地平 (cilnidipine)) 和 β 阻断剂 (例如, 美托洛尔 (metoprolol)、阿替洛尔 (atenolol)、普萘洛尔 (propranolol)、卡维地洛 (carvedilol)、吲哚洛尔 (pindolol))。抗高血压剂的其他非限制性例子包括: 利尿药 (例如, 氯噻嗪 (chlorothiazide)、氢氯噻嗪 (hydrochlorothiazide)、氟甲噻嗪 (flumethiazide)、氢氟噻嗪 (hydroflumethiazide)、苄氟噻嗪 (bendroflumethiazide)、甲基氯噻嗪 (m 乙基 chlorothiazide)、三氯噻嗪 (trichloromethiazide)、泊利噻嗪 (polythiazide)、苄硫噻嗪 (benzthiazide)、依他尼酸 (ethacrynic acid)、替尼酸 (tricrynafene)、氯噻酮 (chlorthalidone)、托拉塞米 (torsemide)、呋塞米 (furosemide)、姆索利胺 (musolimine)、

布美他尼(bumetanide)、氨苯蝶啶(triamterene)、阿米洛利(amiloride)、螺内酯(spironolactone))、 α 肾上腺素能阻断剂、 β 肾上腺素能阻断剂、钙通道阻断剂(例如,地尔硫卓(diltiazem)、维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)和氨氯地平(amlodipine))、血管扩张剂(例如,肼苯哒嗪(hydralazine))、肾素抑制剂、AT-1受体拮抗剂(例如,氯沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦)、ET受体拮抗剂(例如,西他生坦(sitaxsentan)、阿曲生坦(atrsentan)、美国专利号5,612,359和6,043,265中披露的化合物)、双重ET/AII拮抗剂(例如,WO 2000/01389中披露的化合物)、中性内肽酶(NEP)抑制剂、If通道阻断剂伊伐布雷定(ivabradin)以及血管肽酶抑制剂(双重NEP-ACE抑制剂)(例如,吉莫曲拉(gemopatrilat)和硝酸盐)。

[0572] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如利尿药的那些治疗剂。非限制性例子包括黄嘌呤衍生物(例如,可可碱水杨酸钠、可可碱水杨酸钙)、噻嗪制剂(例如,乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、苄基氢氯噻嗪、戊氟噻嗪(penfluthiazide)、多噻嗪(polythiazide)、甲氯噻嗪(methyclothiazide))、抗醛固酮制剂(例如,螺内酯、氨苯蝶啶(triamterene))、碳酸酐酶抑制剂(例如,乙酰唑胺(acetazolamide))以及氯苯磺酰胺药剂(例如,氯噻酮(chlortalidone)、美夫西特(mefruside)、吲达帕胺(indapamide))。

[0573] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如免疫治疗剂的那些治疗剂。非限制性例子包括微生物或细菌化合物(例如,胞壁酰二肽衍生物、毕西巴尼(picibanil))、具有免疫增强活性的多糖(例如,香菇多糖、西索菲兰(sizofiran)、云芝孢内多糖(krestin))、通过基因工程化方法获得的细胞因子(例如,干扰素、白介素(IL),诸如IL-1、IL-2、IL-12)、以及集落刺激因子(例如,粒细胞集落刺激因子、红细胞生成素)。

[0574] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用作例如抗栓塞剂的那些治疗剂。非限制性例子包括肝素(例如,肝素钠、肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠)、华法林(warfarin)(例如,华法林钾);抗凝血酶药物(例如,阿加曲班(aragatroban)、达比加群(dabigatran)、硼精氨酸衍生物、硼肽、肝素、水蛭素和美拉加群(melagatran))、FXa抑制剂(例如,利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)、YM150、描述于W002/06234、WO 2004/048363、WO 2005/030740、WO 2005/058823和WO 2005/113504中的化合物)、溶栓剂(例如,阿尼普酶(anistreplase)、链激酶、替奈普酶(tenecteplase, TNK)、拉诺替普酶(lanoteplase, nPA)、尿激酶、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(montepase)、帕米普酶(pamiteplase)、因子VIIa抑制剂、PAI-1抑制剂、 α 2-抗纤维蛋白溶酶抑制剂以及茴香酰化纤溶酶原链激酶激活剂复合物)以及血小板聚集抑制剂(例如,盐酸噻氯匹定(ticlopidine hydrochloride)、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西洛他唑(cilostazol)、二十碳五烯酸乙酯、贝拉前列素钠和沙格雷酯盐酸盐(sarpogrelate hydrochloride))。

[0575] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如治疗骨质疏松的那些治疗剂。非限制性例子包括阿法骨化醇(alfacalcidol)、骨化三醇(calcitriol)、依降钙素(elcatonin)、鲑鱼降钙素(calcitonin salmon)、雌三醇(estriol)、依普黄酮(ipriflavone)、帕米膦酸二钠(pamidronate disodium)、水合阿仑膦酸钠(alendronate sodium hydrate)、因卡膦酸二钠(incadronate disodium)和利塞膦酸二钠(risedronate

disodium)。维生素的合适例子包括维生素B1和维生素B12。勃起功能障碍药物的合适例子包括阿朴吗啡和西地那非柠檬酸盐。尿频或尿失禁治疗剂的合适例子包括黄酮哌酯盐酸盐(flavorxate hydrochloride)、奥昔布宁盐酸盐(oxybutynin hydrochloride)和丙哌维林盐酸盐(propiverine hydrochloride)。排尿困难治疗剂的合适例子包括乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如,地斯的明(distigmine))。抗炎剂的合适例子包括非类固醇抗炎药物,诸如阿司匹林(aspirin)、乙酰胺苯酚、吲哚美辛(indomethacin)。

[0576] 其他示例性的另外的治疗剂包括调节肝脏葡萄糖平衡的药剂(例如,果糖1,6-双磷酸酶抑制剂、糖原磷酸化酶抑制剂、糖原合酶激酶抑制剂、葡萄糖激酶激活剂)、被设计用于治疗长期高血糖症的并发症的药剂诸如醛糖还原酶抑制剂(例如,依帕司他和雷尼司他)、用于治疗与微血管病变相关的并发症的药剂、抗血脂异常药剂诸如HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物,例如瑞舒伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、伊伐他汀、ZD-4522)、HMG-CoA合酶抑制剂、降胆固醇剂、胆汁酸螯合剂(例如,消胆胺(cholestyramine)、考来烯胺(questran)、考来替泊(colestipol)和考来维仑(colesevelam))、胆固醇吸收抑制剂(例如,植物的固醇(plant sterol),诸如植物固醇(phytosterol))、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、回肠胆汁酸转运系统抑制剂(IBAT抑制剂)、二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂(例如,AZD7687、LCQ908、描述于WO 2009/016462、WO 2010/086820中的化合物)、单酰基甘油0-酰基转移酶抑制剂、 α -淀粉酶抑制剂(例如,淀粉酶抑肽、萃他丁、AL-3688)、 α -葡萄糖苷水解酶抑制剂、SIRT-1激活剂、c-Jun N-末端激酶(JNK)抑制剂、VPAC2受体激动剂、TGR5受体调节剂(例如,描述在中的化合物)、GPBAR1受体调节剂、GPR120调节剂、高亲和力烟碱酸受体(HM74A)激活剂、肉毒碱棕榈酰转移酶抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、TORC2的抑制剂、脂肪酸合成酶抑制剂、丝氨酸棕榈酰基转移酶抑制剂、GPR81调节剂、GPR39调节剂、GPR43调节剂、GPR41调节剂、GPR105调节剂、Kv1.3调节剂、视黄醇结合蛋白质4调节剂、生长抑素受体调节剂、PDHK2调节剂、PDHK4调节剂、MAP4K4抑制剂、IL1家族调节剂(例如,IL1 β 调节剂)、ACAT抑制剂、MTP抑制剂(例如,狄乐肽(diriotapide)、米瑞他匹(mitratapide)和英普他派(implitapide))、脂氧化酶抑制剂、PCSK9调节剂(例如,阿利珠单抗和依洛尤单抗)、RXR α 调节剂、半胱胺、胱胺、抑制蛋白质酪氨酸磷酸酶PTPRU的RNA反义构建体、维生素B复合物、穿透素蛋白、蛋白质酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂(例如,曲度奎明(trodesquamine)、西替欧醛提取物(hyrtiosal extract)以及描述于Zhang等人Drug Discovery Today.2007,12(9-10):373-381中的化合物)、依泽替米贝(ezitimibe)、甜菜碱、己酮可可碱、 $\alpha\delta$ -9去饱和酶、BCKDK抑制剂、支链 α 酮酸脱氢酶激酶(BCBK)抑制剂、PNPLA3抑制剂、FGF19类似物、SCD1抑制剂、胆汁酸结合树脂、烟碱酸(nicotinic acid)(烟酸(niacin))及其类似物、抗氧化剂(例如,普罗布考(probucol))、 ω -3脂肪酸、抗高血压剂(包括肾上腺素能受体拮抗剂,诸如 β 阻断剂(例如,阿替洛尔)、 α 阻断剂(例如,多沙唑嗪(doxazosin))和混合 α/β 阻断剂(例如,拉贝洛尔(labetalol)))、肾上腺素能受体激动剂(包括 α -2激动剂(例如,可乐定(clonidine)))、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(例如,赖诺普利)、钙通道阻断剂(诸如二氢吡啶(例如,硝苯地平)、苯基烷基胺(例如,维拉帕米)和苯并硫氮杂卓(例如,地尔硫卓))、血管紧张素II受体拮抗剂(例如,坎地沙坦)、醛固酮受体拮抗剂(例如,依普利酮、螺内酯)、中枢作用肾上腺素能药物(诸如中枢 α 激动剂(例如,可乐定))、利尿剂(例如,呋塞米、托拉塞米、布美他尼(bemetanide)、依他尿

酸)、噻嗪型利尿药(例如,氯噻嗪、氢氯噻嗪、苄噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟噻嗪、甲基氯噻嗪、多噻嗪、三氯甲噻嗪、吲达帕胺)、苯并吡咯酮型利尿药(例如,氯噻酮、美托拉宗)、喹唑啉型利尿药(例如,喹乙唑酮)、保钾利尿药(例如,氨苯蝶啶和阿米洛利)、甲状腺受体激动剂(例如,描述于WO 2020/117987中的化合物)、止血调节剂(包括抗血栓药(例如,纤维蛋白溶解激活剂)、凝血酶拮抗剂、VIIa因子抑制剂、抗凝剂(例如,维生素K拮抗剂,诸如华法林)、肝素及其低分子量类似物、Xa因子抑制剂和直接凝血酶抑制剂(例如,阿加曲班))、抗血小板药剂(例如,环氧合酶抑制剂(例如,阿司匹林)、非甾体抗炎药(NSAIDS)、血栓噁烷-A2-受体拮抗剂(例如,伊非曲班(ifetroban))、血栓噁烷-A2-合成酶抑制剂、PDE抑制剂(例如,西洛他唑(Pletal)、双嘧达莫(dipyridamole)))、嘌呤能受体拮抗剂(例如,P2Y1和P2Y12)、二磷酸腺苷(ADP)受体抑制剂(例如,氯吡格雷)、磷酸二酯酶抑制剂(例如,西洛他唑)、糖蛋白IIB/IIA抑制剂(例如,替罗非班(tirofiban)、依替巴肽(eptifibatide)和阿昔单抗(abcixima))、腺苷再摄取抑制剂(例如,双嘧达莫)、去甲肾上腺素能药剂(例如,苯丁胺)、血清素能药剂(例如,西布曲明、氯卡色林)、二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)抑制剂、进食行为调节剂、丙酮酸脱氢酶激酶(PDK)调节剂、血清素受体调节剂、单胺传递调节剂(诸如选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(例如,氟西汀)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARI)、去甲肾上腺素-血清素再摄取抑制剂(SNRI)和单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(例如,托洛沙酮和阿米夫胺))、描述于WO 2007/013694、WO 2007/018314、WO 2008/093639和WO 2008/099794中的化合物、GPR40激动剂(例如,法西格利姆(fasiglifam)或其水合物、描述于WO 2004/041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2005/063725、WO 2005/087710、WO 2005/095338、WO 2007/013689和WO 2008/001931中的化合物)、SGLT1抑制剂、脂联素或其激动剂、IKK抑制剂(例如,AS-2868)、生长抑素受体激动剂、ACC2抑制剂、恶病质改善剂(诸如环氧合酶抑制剂(例如,吲哚美辛))、孕酮衍生物(例如,乙酸甲地孕酮)、糖皮质激素(例如,地塞米松)、甲氧氯普胺药剂、四氢大麻酚剂、用于改善脂肪代谢的药剂(例如,二十碳五烯酸)、生长激素、IGF-1、抗恶病质诱发因子TNF- α 的抗体、LIF、IL-6和制瘤素M、代谢修饰蛋白或肽(诸如葡萄糖激酶(GK)、葡萄糖激酶调节蛋白(GKRP)、解偶联蛋白2和3(UCP2和UCP3))、过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)、MC4r激动剂、胰岛素受体激动剂、PDE 5抑制剂、糖化抑制剂(例如,ALT-711)、促进神经再生药物(例如,Y-128、VX853、神经营养肽)、抗抑郁药(例如,地昔帕明(desipramine)、阿米替林、丙咪嗪)、抗癫痫药物(例如,拉莫三嗪(lamotrigine)、曲莱(trileptal)、开普兰(keppra)、唑尼沙胺(zonegran)、普瑞巴林、哈科德(harkoseride)、卡马西平(carbamazepine))、抗心律失常药物(例如,K⁺通道开放剂、美西律、丙胺苯丙酮(propafenone)、美托洛尔、阿替洛尔、卡维地洛(carvadiol)、普萘洛尔、索他洛尔(sotalol)、多非利特(dofetilide)、胺碘酮(amiodarone)、阿齐利特(azimilide)、依布利特(ibutilide)、地尔硫卓(diltiazem)和维拉帕米(verapamil))、乙酰胆碱受体配体(例如,ABT-594)、内皮素受体拮抗剂(例如,ABT-627)、麻醉性镇痛药(例如,吗啡)、 α 2受体激动剂(例如,可乐定)、局部镇痛药(例如,辣椒素)、抗焦虑药物(例如,苯并硫氮杂卓)、磷酸二酯酶抑制剂(例如,西地那非)、多巴胺受体激动剂(例如,阿朴吗啡)、细胞毒性抗体(例如,T细胞受体和IL-2受体特异性抗体)、B细胞耗竭疗法(例如,抗CD20抗体(例如,美罗华(rituxan))、i-BLyS抗体)、影响T细胞迁移的药物(例如,抗整合素 α 4/ β 1抗体(例如,泰萨布里(tysabri))、对免疫亲和素起作用的药物(例如,环孢霉素、他克莫司、西罗莫司、雷帕霉

素(rapamycin))、干扰素(例如,IFN- β)、免疫调节剂(例如,格拉替雷(glatiramer))、TNF结合蛋白(例如,循环受体)、免疫抑制剂(例如,霉酚酸酯(mycophenolate))、美格列酮(metaglidasen)、AMG-131、巴格列酮(balaglitazone)、MBX-2044、利格列酮(rivoglitazone)、阿格列扎、西格列扎、萨罗格列他嗪(saroglitazar)、莫格列扎、特萨格利他唑(tesaglitazar)、洛贝格列酮、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、艾塞那肽(exenatide)、肠促胰岛素类似物(exendin)-4、美金刚(memantine)、咪达唑仑(midazolam)、酮康唑(ketoconazole)、二十碳五烯酸乙酯、可乐定、阿佐塞米(azosemide)、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼、依托泊苷(etoposide)、吡罗昔康(piroxicam)、NO供给剂(例如,有机硝酸盐)和NO促进剂(例如,磷酸二酯酶抑制剂)。

[0577] 在一些实施方案中,所述一种或多种另外的治疗剂包括可用于例如止吐剂的治疗剂。如本文所用,“止吐”剂是指任何抵制(例如,减少或消除)恶心或呕吐(吐)的药剂。应理解,当提及止吐剂的治疗有效量时,所施用的量是抵消(例如,减少或消除)恶心或呕吐(吐)所需的量。在不希望受理论束缚时,据信,将一种或多种止吐剂与本文所述式(I)化合物组合施用可以允许施用更高剂量的式(I)的化合物,例如因为患者可以能够正常摄入食物并且因此对治疗反应更快。

[0578] 止吐剂的非限制性例子包括5HT₃受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)、神经阻滞剂/抗精神病药、抗组胺、抗胆碱能药剂、甾体(例如皮质类固醇)、NK₁受体拮抗剂(神经激肽1P物质受体拮抗剂)、抗多巴胺能剂/多巴胺受体拮抗剂、苯并二氮杂卓、大麻素。

[0579] 例如,所述止吐剂可以选自神经阻滞剂、抗组胺药、抗胆碱能药剂、甾体、5HT-3受体拮抗剂、NK₁受体拮抗剂、抗多巴胺能剂/多巴胺受体拮抗剂、苯并二氮杂卓以及非精神活性大麻素。

[0580] 在一些实施方案中,所述止吐剂是5HT₃受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)。5HT₃受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)的非限制性例子包括:格拉司琼(Kytril)、多拉司琼、昂丹司琼(Zofran)、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、阿扎司琼、贝美司琼、扎托司琼(Zatisetron)、巴他必利(Batanopirde)、MDL-73147EF;甲氧氯普胺、N-3389(内-3,9-二甲基-3,9-二氮杂双环[3,3,1]酮-7-基-1H-吡啶-3-甲酰胺二盐酸盐)、Y-25130盐酸盐、MDL 72222、托烷基-3,5-二甲基苯甲酸、3-(4-烯丙基哌嗪-1-基)-2-喹喔啉甲腈马来酸、盐酸盐扎考必利(Zacopride)以及米氮平。5HT₃受体拮抗剂(血清素受体拮抗剂)的其他非限制性例子包括:西拉司琼、氯氮平、赛庚啶、达佐必利、羟嗪、来立司琼、甲氧氯普胺、米安色林、奥氮平、帕洛诺司琼(+奈妥匹坦)、喹硫平、qamosetron、雷莫司琼(ramosteron)、利卡司琼、利培酮、齐拉西酮以及扎托司琼(zatosetron)。

[0581] 在某些实施方案中,5HT-3受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼、盐酸盐、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、贝美司琼、扎托司琼(zatisetron)、巴他必利(batanopirde)、MDL-73147EF、甲氧氯普胺、N-3389、Y-25130盐酸盐、MDL 72222、托烷基-3,5-二甲基苯甲酸酯、3-(4-烯丙基-哌嗪-1-基)-2-喹喔啉甲腈马来酸盐、盐酸扎考必利(zacopride)以及米氮平。

[0582] 在某些实施方案中,所述5HT-3受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼、昂丹司琼、盐酸盐、托烷司琼、雷莫司琼、帕洛诺司琼、阿洛司琼、贝美司琼以及扎托司琼。

[0583] 在某些实施方案中,所述5HT-3受体拮抗剂是格拉司琼、多拉司琼以及昂丹司琼。

[0584] 在某些实施方案中,所述5HT-3受体拮抗剂是格拉司琼。

[0585] 在某些实施方案中,所述5HT-3受体拮抗剂是昂丹司琼。

[0586] 在一些实施方案中,所述止吐剂是抗组胺。抗组胺的非限制性例子包括:哌嗪衍生物(例如,赛克利嗪、美克洛嗪和桂利嗪);普鲁米近;乘晕宁(茶苯海明(Dramamine)、晕海宁(Gravol));苯海拉明;羟嗪;布克立嗪;以及盐酸美克洛嗪(氯苯甲嗪(Bonine、Antivert))、多西拉敏以及米氮平。

[0587] 在一些实施方案中,所述止吐剂是抗胆碱能药剂(乙酰胆碱受体抑制剂)。抗胆碱能药剂的非限制性例子包括:阿托品、莨菪碱(scopolamine)、格隆溴铵(glycopyrron)、东莨菪碱(hyoscine)、安坦(trihexy-5,盐酸苯海索)、苯扎托品(甲磺酸苯托品)、安克痉(盐酸比哌立登)、的息巴(Disipal)(枸橼酸奥芬那君)、苯海拉明、羟嗪、天仙子胺(hyoscyamine)以及卡马特灵(盐酸丙环定)。

[0588] 在一些实施方案中,所述止吐剂是甾体(例如,皮质类固醇)。甾体的非限制性例子包括:倍他米松、地塞米松、甲基泼尼松龙、Prednisone®以及曲美苄胺(替甘(Tigan))。

[0589] 在一些实施方案中,所述止吐剂是NK1受体拮抗剂(例如,神经激肽1P物质受体拮抗剂)。NK1受体拮抗剂的非限制性例子包括:阿瑞匹坦、卡索吡坦、依洛匹坦、福沙匹坦、马罗匹坦、奈妥匹坦、洛拉吡坦以及维替匹坦。

[0590] NK1受体拮抗剂的其他非限制性例子包括:MPC-4505、GW597599、MPC-4505、GR205171、L-759274、SR 140333、CP-96,345、BIIF 1149、NKP 608C、NKP 608A、CGP 60829、SR 140333(苯磺诺匹坦铵/氯化物)、LY 303870(拉奈匹坦(Lanepitant))、MDL-105172A、MDL-103896、MEN-11149、MEN-11467、DNK 333A、YM-49244、YM-44778、ZM-274773、MEN-10930、S-19752、Neuronorm、YM-35375、DA-5018、MK-869、L-754030、CJ-11974、L-758298、DNK-33A、6b-1、CJ-11974j。苄丝肼和卡比多巴k。TAK-637[(aR,9R)-7-[3,5-双(三氟甲基)苄基]-8,9,10,11-四氢-9-甲基-5-(4-甲基苄基)-7H-[1,4]二氮杂芳辛并[2,1-g][1,7]萘啶-6,13-二酮]、PD 154075、[(2-苯并呋喃)-CH₂OCO]-(R)- α -MeTrp-(S)-NHCH(CH₃)Ph)、FK888和(D-Pro4,D-Trp7,9,10,Phe11)SP4-11。

[0591] 在一些实施方案中,所述止吐剂是抗多巴胺能药剂/多巴胺受体拮抗剂(例如,多巴胺受体拮抗剂,例如D2或D3拮抗剂)。非限制性例子包括吩噻嗪类(例如,普鲁米近、氯丙嗪、普鲁氯嗪、奋乃静、羟嗪、硫乙拉嗪、美托哌丙嗪);苯甲酰胺(例如,甲氧氯普胺、多潘立酮)、丁酰苯类(例如,氟哌啶醇、氟哌利多);阿立必利、溴必利、氯波必利、多潘立酮、依托必利、甲氧氯普胺、曲美苄胺以及氨磺必利。

[0592] 在一些实施方案中,所述止吐剂是非精神活性大麻素(例如,大麻二酚(CBD)、大麻二酚二甲基庚基(CBD-DMH)、四氢大麻二酚(THC)、大麻素激动剂诸如WIN 55-212(CB1和CB2受体激动剂)、屈大麻酚(Marinol®)以及大麻隆(Cesamet))。

[0593] 其他示例性止吐剂包括:c-9280(Merck);苯并二氮杂卓(地西洋、咪达唑仑、氯羟去甲安定);神经阻滞剂/抗精神病药(例如,地西拉嗪、氟哌啶醇和普鲁氯嗪(Compazine®));草酸铈;丙泊酚;柠檬酸钠;右旋糖;果糖(Nauzene);正磷酸;果糖;葡萄糖(Emetrol);次水杨酸铋(Pepto Bismol);麻黄碱;维生素B6;胡椒薄荷、薰衣草和柠檬精油;以及生姜。

[0594] 在一些实施方案中,在与化合物和药物组合物接触或施用化合物和药物组合物之前(例如,前约一小时、或前约6小时、或前约12小时、或前约24小时、或前约48小时、或前约1

周、或前约1个月)将另外的治疗剂或方案施用于患者。

[0595] 在一些实施方案中,在与化合物和药物组合物接触或施用化合物和药物组合物大约相同的时间将另外的治疗剂或方案施用于患者。举例来说,将另外的治疗剂或方案以及化合物和药物组合物以相同剂型同时向患者提供。又例如,将另外的治疗剂或方案以及化合物和药物组合物以单独的剂型并行地向患者提供。

药物组合物和施用方式

[0596] 当用作药物时,式I的化合物(包括其药学上可接受的盐或溶剂化物)可以药物组合物形式施用。这些组合物可以药学领域中所熟知的方式制备,并且可以通过各种途径施用,这取决于希望局部治疗还是希望全身治疗以及待治疗的区域。施用可以是外用(包括透皮、表皮、眼部和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部(例如,通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过雾化器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外。口服施用可以包括配制用于每天一次或每天两次(BID)施用的剂型。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内肌内或注射或输注;或颅内,例如鞘内或心室内施用。肠胃外施用可以呈单次推注剂量的形式或者可以例如通过连续灌注泵。用于外用施用的药物组合物和配制品可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体以及散剂。常规的药物载体、水性、粉末或油性基质、增稠剂等可以是必要的或希望的。

[0597] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物含有作为活性成分的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物与一种或多种药学上可接受的赋形剂(载体)的组合。例如,使用式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物制备的药物组合物。在一些实施方案中,所述组合物适用于外用施用。在制造本文提供的组合物中,典型地将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或封装在这样的载体内,所述载体呈例如胶囊、小药囊(sachet)、纸或其他容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,所述材料充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,所述组合物可以是以下形式:片剂、丸剂、散剂、口含片、小药囊、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或在液体介质中)、含有例如按重量计高达10%的活性化合物的软膏、软及硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液及无菌包装散剂。在一些实施方案中,所述组合物被配制用于口服施用。在一些实施方案中,所述组合物是固体口服配制品。在一些实施方案中,所述组合物被配制为片剂或胶囊。

[0598] 本文进一步提供了药物组合物,所述药物组合物含有式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物及药学上可接受的赋形剂。含有式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物作为活性成分的药物组合物可以通过根据常规药物混配技术将式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物与药物载体均匀地混合来制备。载体可以采用许多种形式,取决于所希望的施用途径(例如,口服、肠胃外)。在一些实施方案中,所述组合物是固体口服组合物。

[0599] 合适的药学上可接受的载体是本领域中熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可以在由American Pharmaceutical Association和Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0600] 配制药物组合物的方法已描述于大量出版物中,诸如Lieberman等人编辑的Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,第二版,经修订和扩增,第1-3卷;Avis等人编辑

的Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications,第1-2卷;以及Lieberman等人编辑并且由Marcel Dekker,Inc出版的Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems,第1-2卷。

[0601] 在一些实施方案中,所述化合物或药物组合物可以与一或多种常规药物赋形剂组合施用。药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDSS),诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;以药物剂型使用的表面活性剂,诸如Tween、泊洛沙姆(poloxamer)或其他类似聚合物递送基体;血清蛋白,诸如人血清白蛋白;缓冲物质,诸如磷酸盐、tris、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水、盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠;锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;基于纤维素的物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物;以及羊毛脂。环糊精(诸如 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精)或经化学修饰的衍生物诸如羟基烷基环糊精(包括2-和3-羟丙基- β -环糊精)或其他溶解衍生物也可以用于增强本文所述化合物的递送。可以制备含有在0.005%至100%范围内的如本文所述的化学实体且其余部分由无毒赋形剂补充的剂型或组合物。所考虑的组合物可以含有0.001%-100%的本文所提供的化学实体,在一个实施方案中为0.1%-95%,在另一实施方案中为75%-85%,在另一实施方案中为20%-80%。制备此类剂型的实际方法是本领域技术人员已知的或将清楚的;例如,参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第22版(Pharmaceutical Press,London,UK.2012)。

[0602] 在一些实施方案中,本文所述的化合物和药物组合物或其药物组合物可以通过任何可接受的施用途径施用至有需要的患者。可接受的施用途径包括但不限于经颊、皮肤、宫颈内、鼻窦内、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、牙龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内、瘤内、宫内、血管内、静脉内、鼻(例如,鼻内)、鼻胃、口服、肠胃外、经皮、经硬膜、直肠、呼吸系统(吸入)、皮下、舌下、粘膜下、外用、透皮、透粘膜、透气管、输尿管、尿道和阴道。在一些实施方案中,施用途径是口服或肠胃外(例如,瘤内)。

[0603] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或其药物组合物可以被配制用于肠胃外施用,例如被配制用于经由动脉内、胸骨内、颅内、静脉内、肌内、皮下或腹膜内途径注射。例如,此类组合物可以制备为可注射剂,作为液体溶液或混悬剂;也可以制备适用于在注射之前添加液体后制备溶液或混悬剂的固体形式;并且制剂也可以乳化。鉴于本公开文本,此类配制品的制备将是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中,使用装置进行肠胃外施用。例如,此类装置可以包括针注射器、微针注射器、无针注射器和输注技术。

[0604] 在一些实施方案中,适用于注射用途的药物形式包括无菌水溶液或分散体;包含芝麻油、花生油或丙二醇的配制品;以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。在一些实施方案中,所述形式必须是无菌的并且必须在其可容易注射的程度上是流体的。在一些实施方案中,所述形式在制造及储存条件下应为稳定的,并且必须针对微生物(诸如细菌和真菌)的污染作用加以保存。

[0605] 在一些实施方案中,载体也可以是溶剂或分散介质,所述溶剂或分散介质含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物以及植物油。在一些实施方案中,例如通过使用包衣(诸如卵磷脂),在分散体的情况下通过维持所需要的粒度,以及通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。在一些实施方案中,防止微生物的作用可以通过各种抗菌和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来达到。在一些实施方案中,包括等渗剂,例如糖或氯化钠。在一些实施方案中,通过在组合物中使用延迟吸收的药剂(例如,单硬脂酸铝和明胶),可以延长可注射组合物的吸收。

[0606] 在一些实施方案中,无菌可注射溶液通过以下方式制备:将所需量式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)掺入具有以上所列举的各种其他成分的适当溶剂中,随后进行过滤灭菌。在一些实施方案中,分散体通过以下方式制备:将各种无菌活性成分掺入无菌媒介物中,所述媒介物含有基础分散介质和来自上文列举的那些成分的所需其他成分。在一些实施方案中,无菌粉末用于制备无菌可注射溶液。在一些实施方案中,制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其由其先前无菌过滤的溶液产生活性成分加上任何另外希望成分的粉末。

[0607] 在一些实施方案中,在作为凝胶、乳膏、灌肠剂或直肠栓剂的直肠组合物中可使用的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于以下中的任一个或多个:可可脂甘油酯、合成聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮)、PEG(如PEG软膏)、甘油、经甘油处理的明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇与聚乙二醇脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精钠、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气雾剂、苯氧基乙醇中的对羟基苯甲酸酯、甲基对氧基苯甲酸钠、丙基对氧基苯甲酸钠、二乙胺、卡波姆、卡波普(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇鲸蜡硬脂基醚、椰油酰基辛酰癸酸酯(cocoyl caprylocaprate)、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基-偏亚硫酸氢盐、依地酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄柚种子提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素(诸如维生素A和E)和乙酸钾。

[0608] 在一些实施方案中,栓剂可以通过以下方式制备:将式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或如本文所述的药物组合物与合适的无刺激性赋形剂或载体混合,所述赋形剂或载体诸如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡,并且其在环境温度下为固体但在体温下为液体,并且因此在直肠中融化并且释放活性化合物。在一些实施方案中,用于直肠施用的组合物呈灌肠剂的形式。

[0609] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或其药物组合物可以被配制用于借助于口服施用(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或胃肠(GI)道。

[0610] 在一些实施方案中,用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)与

一种或多种药学上可接受的赋形剂诸如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质混合:a) 填充剂或增量剂, 诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸;b) 粘合剂, 例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 保湿剂, 诸如甘油;d) 崩解剂, 诸如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶液阻滞剂, 诸如石蜡;f) 吸收促进剂, 诸如季铵化合物;g) 润湿剂, 例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸附剂, 诸如高岭土和膨润土;以及i) 润滑剂, 诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。例如, 在胶囊、片剂和丸剂的情况下, 剂型还可以包含缓冲剂。在一些实施方案中, 类似类型的固体组合物也可作为填充剂用于使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中。

[0611] 在一些实施方案中, 药物组合物将采用诸如丸剂或片剂的单位剂型的形式, 并且因此, 所述组合物可以含有与如本文提供的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如, 式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)一起的稀释剂, 诸如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂, 诸如硬脂酸镁等;以及粘合剂, 诸如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在一些实施方案中, 将作为另一种固体剂型的散剂、球形造粒物(marume)、溶液或混悬剂(例如, 在碳酸亚丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)包囊在胶囊(明胶或纤维素基质胶囊)中。在一些实施方案中, 还考虑了如本文提供的一种或多种化合物和药物组合物或额外活性剂在物理上分离的单位剂型;例如, 具有各药物的颗粒的胶囊(或胶囊中的片剂);二层片剂;二室囊形片(gel cap)等。在一些实施方案中, 还考虑了包覆肠溶包衣或延迟释放口服剂型。

[0612] 在一些实施方案中, 其他生理学上可接受的化合物可以包括润湿剂、乳化剂、分散剂或特别可用于防止微生物生长或活动的防腐剂。例如, 各种防腐剂是众所周知的并且包括例如苯酚和抗坏血酸。

[0613] 在一些实施方案中, 赋形剂是无菌的并且一般不含不希望的物质。例如, 这些组合物可以通过常规的众所周知的杀菌技术来杀菌。在一些实施方案中, 对于各种口服剂型赋形剂, 诸如片剂和胶囊, 不需要杀菌。例如, 美国药典/国家处方集(United States Pharmacopeia/National Formulary, USP/NF)标准可以是足够的。

[0614] 在一些实施方案中, 如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如, 式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或其药物组合物被配制用于眼部施用。在一些实施方案中, 眼部组合物可以包含但不限于以下中的任一种或多种:粘精(viscogen)(例如, 羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如, 普洛尼克(Pluronic)(三嵌段共聚物)、环糊精);防腐剂(例如, 苯扎氯铵(Benzalkonium chloride)、EDTA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨糖醇和氯化锌;Alcon Laboratories, Inc.)、Purite(稳定化的氧氯复合物;Allergan, Inc.))。

[0615] 在一些实施方案中, 如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如, 式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)或其药物组合物可以被配制用于外用施用至皮肤或粘膜(例如, 经皮或透皮)。在一些实施方案中, 外用组合物可以包括软膏和乳膏。在一些实施方案中, 软膏是典型地基于矿脂或其他石油衍生物的半固体制剂。在一些实施方案中, 含有所选活性剂的乳膏典型

地是粘稠液体或半固体乳剂,常常是水包油或油包水的。例如,乳膏基质典型地是可水洗的,并且含有油相、乳化剂和水相。例如,油相,有时还称作“内部”相,一般包括石蜡脂及脂肪醇诸如鲸蜡醇或硬脂醇;尽管不必需,但水相的体积通常超过油相,且一般含有保湿剂。在一些实施方案中,乳膏配制品中的乳化剂通常是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。在一些实施方案中,像其他载体或媒介物那样,软膏基质应是惰性、稳定、无刺激性且不致敏的。

[0616] 在前述实施方案中的任一个中,如本文所述的药物组合物可以包含以下中的一种或多种:脂质、双层间交联多层囊泡、可生物降解的基于聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]的或基于聚酞的纳米颗粒或微颗粒、以及纳米多孔颗粒负载型脂质双层。

[0617] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)的剂量基于多种因素来确定,所述因素包括但不限于患者的类型、年龄、体重、性别、医学状况;患者的医学状况的严重程度;施用途径;以及化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物的活性。在一些实施方案中,用于特定情况的适当剂量可以通过医学领域技术人员来确定。在一些实施方案中,总每日剂量可以分成多份并且在一整天内以多份施用或借助提供连续递送的方式施用。

[0618] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)以约0.01mg至约1000mg的剂量施用。例如,约0.1mg至约30mg、约10mg至约80mg、约0.5mg至约15mg、约50mg至约200mg、约100mg至约300mg、约200至约400mg、约300mg至约500mg、约400mg至约600mg、约500mg至约800mg、约600mg至约900mg、或约700mg至约1000mg。在一些实施方案中,所述剂量是治疗有效量。

[0619] 在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)以约0.0002mg/Kg至约100mg/Kg(例如,约0.0002mg/Kg至约50mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约25mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约10mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约5mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约1mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.001mg/Kg至约50mg/Kg;约0.001mg/Kg至约25mg/Kg;约0.001mg/Kg至约10mg/Kg;约0.001mg/Kg至约5mg/Kg;约0.001mg/Kg至约1mg/Kg;约0.001mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.001mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约50mg/Kg;约0.01mg/Kg至约25mg/Kg;约0.01mg/Kg至约10mg/Kg;约0.01mg/Kg至约5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约1mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约50mg/Kg;约0.1mg/Kg至约25mg/Kg;约0.1mg/Kg至约10mg/Kg;约0.1mg/Kg至约5mg/Kg;约0.1mg/Kg至约1mg/Kg;约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)的剂量施用。在一些实施方案中,如本文所述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)以约100mg/Kg的剂量施用。

[0620] 在一些实施方案中,式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)的前述剂量可以每天(例如,以单次剂量或两次或更多次分次剂量)施用或非每天(例如,每

隔一天、每两天、每三天、每周一次、每周两次、每两周一次、每月一次)施用。

[0621] 在一些实施方案中,本文所描述的式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)的施用时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,停止施用的时间段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)向患者施用一定时间段,随后是分开的停止施用式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)的时间段。在一些实施方案中,将式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)施用第一时间段以及在第一时间段后的第二时间段,其中在第二时间段期间停止施用,随后是开始施用式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)的第三时间段,并且然后是在第三时间段后的停止施用的第四时间段。例如,在式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)的施用时间段之后,随后重复停止施用确定或未确定的时间段。在一些实施方案中,施用时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4月、5月、6月、7月、8月、9月、10月、11月、12月或更长时间。在一些实施方案中,停止施用的时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4月、5月、6月、7月、8月、9月、10月、11月、12月或更长时间。

[0622] 在一些实施方案中,向患者口服施用式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物,或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)每天一次或多次(例如,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)。

[0623] 在一些实施方案中,通过肠胃外施用向患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)每天一次或多次(例如,每天1至4次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)。

[0624] 在一些实施方案中,通过肠胃外施用每周向患者施用式I的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物(例如,式II、III或IV中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、氘化类似物或溶剂化物)。

患者选择

[0625] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定需要此类治疗的

患者(例如,受试者)(例如,通过血液测定、身体质量指数、或本领域中已知的其他常规方法)。

[0626] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定患有如本文提供的疾病、障碍或病症(例如,GLP-1相关疾病、障碍或病症)的患者(例如,患者)。

[0627] 在一些实施方案中,本文所述的方法进一步包括以下步骤:鉴定患有2型糖尿病的患者(例如,患者)。在一些实施方案中,确定患者是否患有2型糖尿病包括进行测定以确定血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合的水平。在一些实施方案中,HbA1c的水平是约6.5%至约24.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为6.5%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为8.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为10.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为12.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为14.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为16.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为18.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为20.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为22.0%。在一些实施方案中,HbA1c的水平大于或约为24.0%。

[0628] 在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约120mg/dL至大于或约750mg/dL。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约200mg/dL至大于或约500mg/dL。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约300mg/dL至大于或约700mg/dL。

[0629] 在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约190mg/dL至大于或约750mg/dL。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约250mg/dL至大于或约450mg/dL。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的水平是大于或约400mg/dL至大于或约700mg/dL。

[0630] 在一些实施方案中,确定患者是否患有2型糖尿病进一步包括确定患者的BMI。在一些实施方案中,患者的BMI是大于或约22kg/m²至大于或约100kg/m²。在一些实施方案中,患者的BMI是大于或约30kg/m²至大于或约90kg/m²。在一些实施方案中,患者的BMI是大于或约40kg/m²至大于或约80kg/m²。在一些实施方案中,患者的BMI是大于或约50kg/m²至大于或约70kg/m²。

[0631] 在一些实施方案中,用于确定患者是否患有2型糖尿病的额外因素(例如,风险因素)进一步包括患者的年龄和种族。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为10岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为15岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为20岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为25岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为30岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为35岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为40岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为42岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为44岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为46岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为48岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为50岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为52岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为54岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为56岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为58岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为60岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为62岁。在一些实施方案中,

患者的年龄是大于或约为64岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为66岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为68岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为70岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为72岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为74岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为76岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为78岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为80岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为85岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为90岁。在一些实施方案中,患者的年龄是大于或约为95岁。在一些实施方案中,患者的种族可以是非裔美国人、美洲印第安人或阿拉斯加原住民、亚裔美国人、西班牙裔或拉丁裔或夏威夷原住民或太平洋岛民。

化合物的合成

[0632] 化合物可以使用本文公开的方法及其常规修改来制备,鉴于本文的公开文本和本领域熟知的方法,所述常规修改将是清楚的。除了本文的传授内容之外,还可以使用常规且熟知的合成方法。本文所述的典型化合物的合成可以如以下实施例中所述完成。如果可用,则试剂可以商购,例如从Sigma Aldrich或其他化学供应商。

通用合成

[0100] 本公开文本的化合物可以使用例如以下通用方法和程序由容易获得的起始材料制备。应了解,除非另有说明,否则在给出某些方法条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他方法条件。最佳反应条件可以随所用的反应物或溶剂而变化,但是此类条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序确定。

[0101] 另外,如对于本领域技术人员而言将清楚的,常规保护基团可能是必要的以防止某些官能团经历不希望的反应。针对各种官能团的合适保护基团以及用于保护和脱保护某些官能团的合适条件是本领域熟知的。例如,在T.W.Greene和G.M.Wuts(1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*,第3版,Wiley,NewYork以及其中引用的参考文献中描述了许多保护基团。

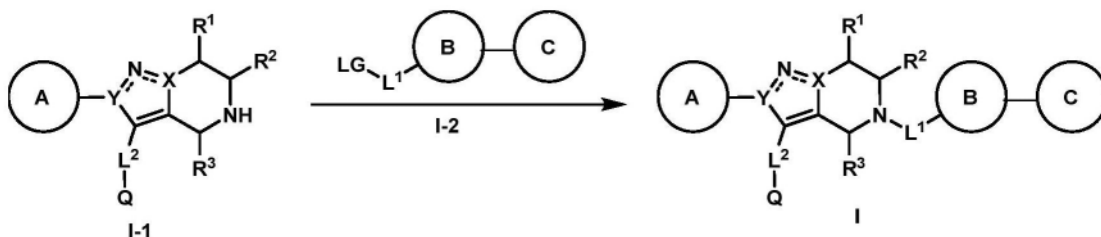
[0102] 此外,本公开文本的化合物可以含有一个或多个手性中心。因此,如果希望,可以将此类化合物制备或分离为纯的立体异构体,即作为单独的对映异构体或非对映异构体或作为立体异构体富集的混合物。除非另有指示,否则所有此类立体异构体(和富集的混合物)均包括在本公开文本的范围内。可以使用例如本领域熟知的光活性起始材料或立体选择性试剂来制备纯的立体异构体(或富集的混合物)。可替代地,可以使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等来分离此类化合物的外消旋混合物。

[0103] 用于以下反应的起始材料通常是已知的化合物,或者可以通过已知的程序或其明显的修改来制备。例如,许多起始材料可从商业供应商(诸如Aldrich Chemical Co.(美国威斯康辛州密尔沃基)、Bachem(美国加利福尼亚州托伦斯)、EMKA-Chemie GmbH & Co. KG(德国埃兴)或Millipore Sigma(美国马萨诸塞州伯灵顿))处获得。其他起始材料可以通过在标准参考文本中描述的程序或其明显的修改来制备,所述标准参考文本诸如Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*,第1-15卷(John Wiley, and Sons, 1991)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers, 1989)、Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley, and Sons, 1991)、March's *Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 第5版, 2001) 和 Larock's

Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0104] 方案I说明了可用于合成本文所述化合物的通用方法,其中环A、环B、环C、Q、X、Y、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 和 R^3 中的每一个各自独立地如本文所定义,并且LG是离去基团,诸如烷氧基、羟基、卤代基(例如,Cl、Br或I)等。

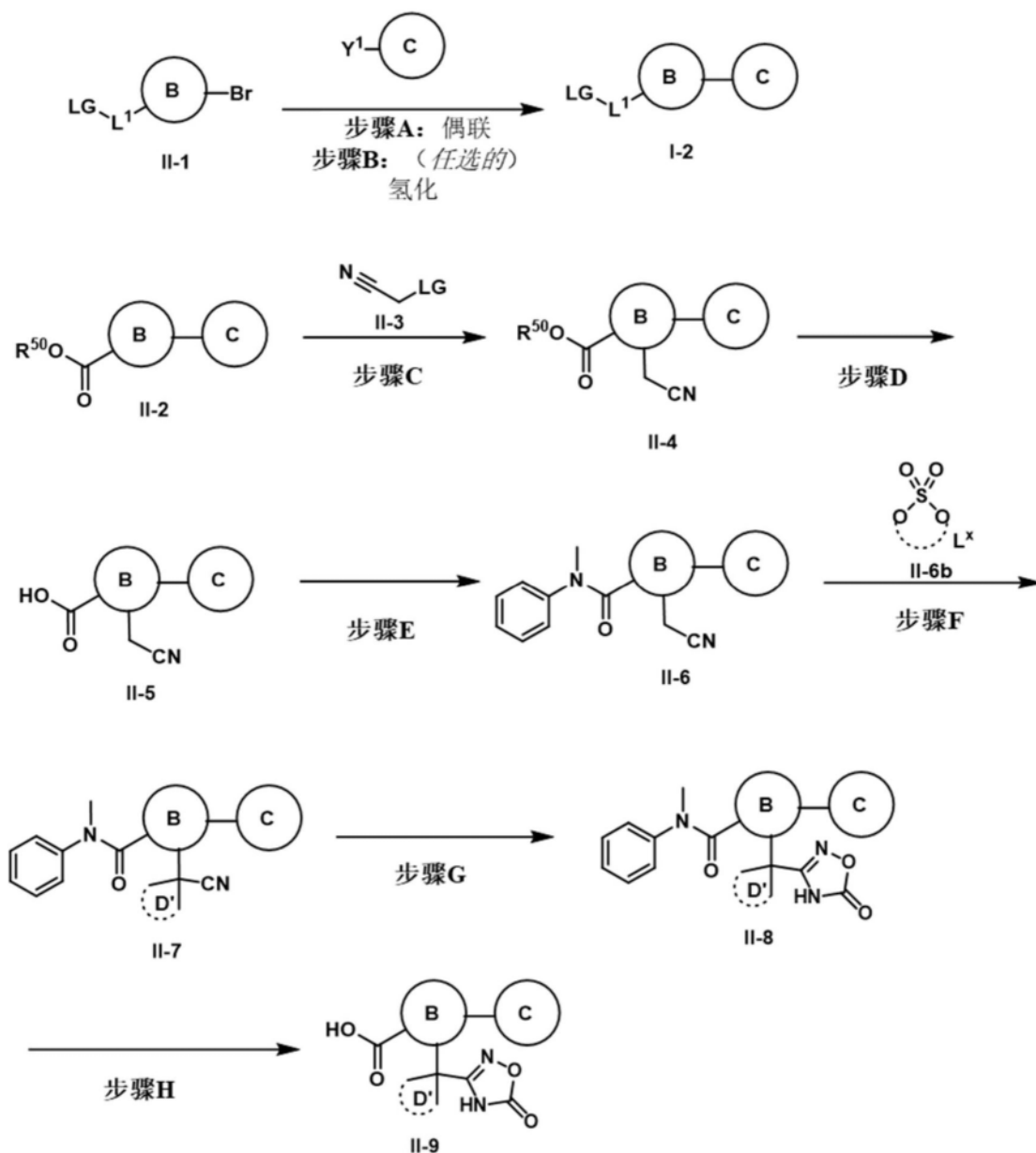
方案I



[0633] 参考方案I,将化合物I-1与I-2在标准偶联条件(诸如当 L^1 是 $-C(=O)-$ 时的酰胺键形成条件,例如在诸如HATU的羧基活化剂的存在下(例如,在诸如DMF的极性非质子溶剂中))下偶联,提供式I的化合物。在反应完成后,可以通过常规技术(诸如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等)来回收式I的化合物。

[0634] 方案II说明了可用合成化合物I-2的通用方法,其中环B和环C独立地如本文所定义, L^3 是键,并且 R^{8a} 和 R^{8b} 连同各自所附接的碳原子一起形成任选地经取代的 C_{3-15} 环烷基(例如,环丙基),所述 C_{3-15} 环烷基在方案II中表示为环D',虚线曲线 L_x 表示 C_{2-14} 亚烷基,所述 C_{2-14} 亚烷基可以如本文所定义任选地被取代(例如,任选地被 C_{1-6} 烷基取代,所述 C_{1-6} 烷基任选地被1-3个 R^f 取代), R^{50} 是烷基,所述烷基可以任选地被取代,并且LG是离去基团,诸如烷氧基、羟基、卤代基(例如,Cl、Br或I)等。

方案II

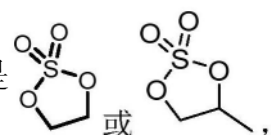


[0635] 参考方案II,使化合物II-1与适当的偶联配偶体(诸如具有式(环C)-Y¹的试剂(其中环C如式I所定义;并且Y¹是B(OH)₂或硼酸酯诸如BPin))经受金属催化的交叉偶联反应(例如,在碳酸钾的存在下使用Pd(dppf)ClCH₂Cl₂的铃木偶联),以提供化合物I-2。任选地,当环C是饱和杂环基时,可以使II-1与式(环C)-Y¹的试剂偶联,其中环C是部分饱和的杂环基,随后任选地氢化(例如,用钯碳),以得到I-2。作为非限制性例子,当环C是四氢吡喃-4-基时,可以使II-1与(环-C)-Y¹(例如,下式的2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,

3,2-二氧杂环戊硼烷:)偶联。

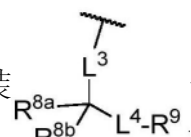
[0636] 如方案II所示,某些式I-2的化合物可以由化合物II-2制备。例如,II-2与II-3的反应(例如,在DMF中的NaH的存在下)提供II-4,随后在标准条件下(例如,用在H₂O/THF中的LiOH)水解酯基,得到化合物II-5。在标准条件(例如,HATU和Hunig碱)下,II-5与NHMePh的

酰胺偶联提供II-6。然后,在碱性条件下(例如,KHMDS、DMPU),II-6与试剂II-6b的反应提供

II-7。作为非限制性例子,II-6b可以是  其中对应产物中的环D' 分别是

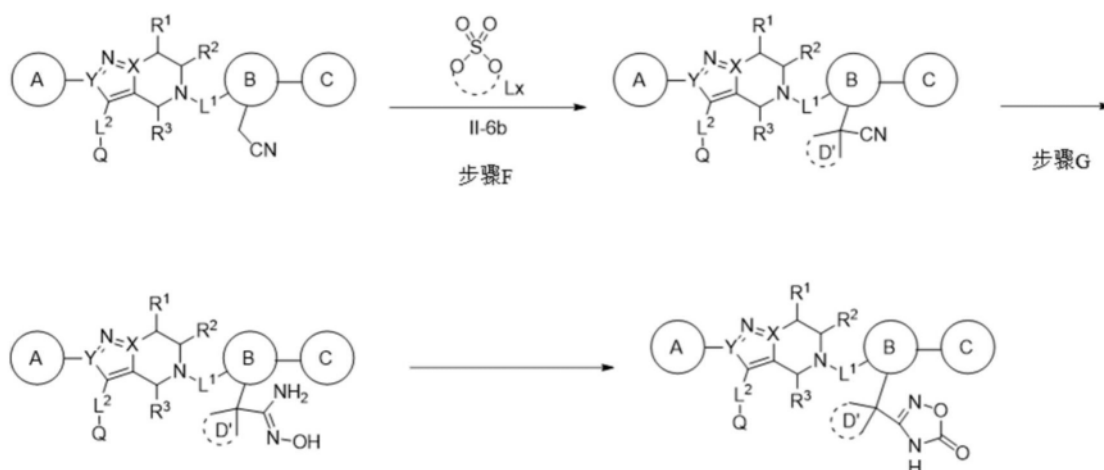


将II-7用羟胺源(例如,在回流下在EtOH中的 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$)处理,随后与光气等价物(例如,CDI(例如,在 80°C 下,在DBU和DMSO的存在下))反应,提供化合物II-8。水解化合物II-8中的酰胺基团(例如,在例如 125°C 下,用在 $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 中的KOH),提供化合物II-9。化合物II-9可以在方案I中作为化合物I-2使用。

[0637] 在某些实施方案中,方案II中概述的用于在环B上安装  部分的程序可

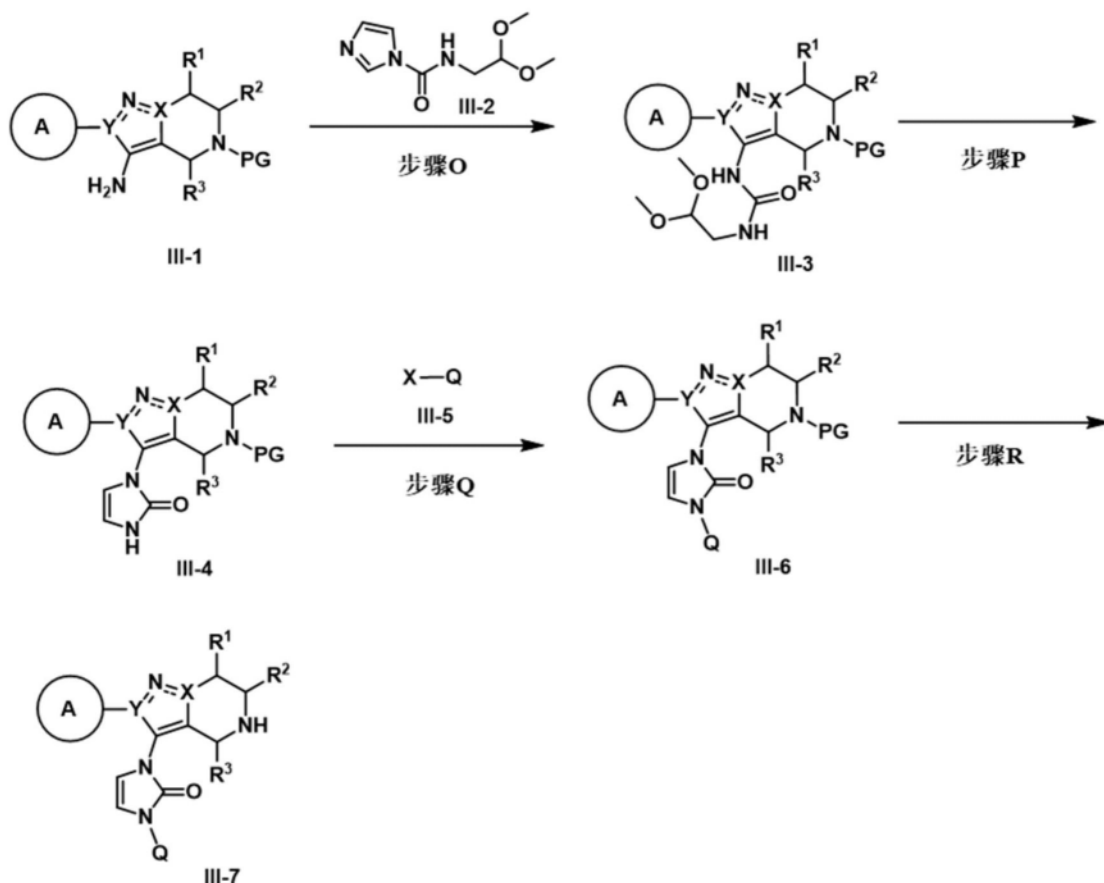
以根据以下所示的方案IIA进行,其中环A、环B、环C、环D'、Q、X、Y、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 和 R^3 中的每一个独立地如本文所定义。

方案IIA

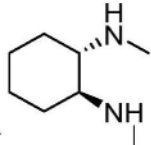


[0638] 方案III说明了可用于合成式I-1的示例性化合物(例如,化合物III-7)的通用方法,所述示例性化合物可以在方案I中用于提供式I的化合物,其中环A、Q、X、Y、 L^1 、 L^2 、 R^1 、 R^2 和 R^3 中的每一个独立地如本文所定义,并且X是离去基团诸如卤代基(例如, Cl 、 Br 或 I),并且PG是保护基团。

方案III



[0639] 在方案III中,III-1与III-2之间的反应(例如,在极性非质子溶剂(诸如DMA)的存在下)提供化合物III-3,随后在酸下处理(例如,MeSO₃H, THF, 60°C)和之后对仲氨基的再保护(例如,用Boc₂O)提供化合物III-4,其中PG是氮保护基团,诸如氨基甲酸酯保护基团(像Boc)。然后,在例如本领域已知的典型Ullman偶联条件下使化合物III-4与化合物III-5(其中X是卤代基(例如,-Br或-I)或拟卤代基(例如,-OTf))偶联以提供化合物III-6。作为非限

制性例子,偶联可以在CuI、K₂CO₃和的存在下在NMP中进行(例如,在130°C下)。然

后除去III-6上的氮保护基团(即,PG)(例如,在酸性条件(诸如在二噁烷中的HCl)下),提供化合物III-7。

[0640] 可以购买或通过本领域技术人员已知的方法制备用于方案I、II或III中的任一个中概述的步骤的适当的起始材料和试剂。在每个反应完成后,可以回收每个中间体或最终化合物,并且任选地通过常规技术(诸如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等)进行纯化。为得到本公开文本化合物的其他修改在本领域技术内。

[0641] 在某些实施方案中,当希望控制立体化学时,恰当控制反应条件和选择试剂的取代基可以至少部分地决定或保持各种立体异构体的形成。在一些实施方案中,方案I、II或III的各种化合物的各种取代基(例如,环A、环B、环C、Q、X、Y、L¹、L²、R¹、R²和R³)各自独立地如本文所定义。然而,在反应步骤之前对方案I、II或III的各种化合物中的任一种进行衍生化,和/或对所得反应产物进行进一步衍生化,提供式I的各种化合物。

[0642] 对于本领域普通技术人员而言将清楚的是,在上文方案I、II或III中细述的合成序列中,反应性基团(诸如 NH_2 、 NH 和 OH)可以用适当的保护基团保护,随后在合成的适当阶段进行脱保护步骤。本领域普通技术人员还可以设想前述方法的变型以合成其他式I化合物。例如,通过将III-2与其他亲电试剂交换,可以获得具有其他 $\text{L}^3\text{-C}(\text{R}^{8a}\text{R}^{8b})\text{-L}^4\text{-R}^9$ 基团的化合物。再例如,通过用其他适当的试剂替代III-1,可以获得具有其他 L^2 部分的化合物。

[0643] 可以根据方案I、II和III中示出的方法来制备表1中提供的化合物。

实施例

[0644] 包括以下实施例以展示本公开文本的具体实施方案。本领域技术人员应了解,以下实施例中公开的技术代表在本公开文本的实践中很好地起作用的技术,并且因此可以被认为是构成其实践的具体模式。然而,根据本公开文本,本领域技术人员应了解,在不脱离本公开文本的精神和范围的情况下,可以在所公开的具体实施方案中进行许多改变并且仍然获得相同或相似的结果。

[0645] 缩写(如本文所用):

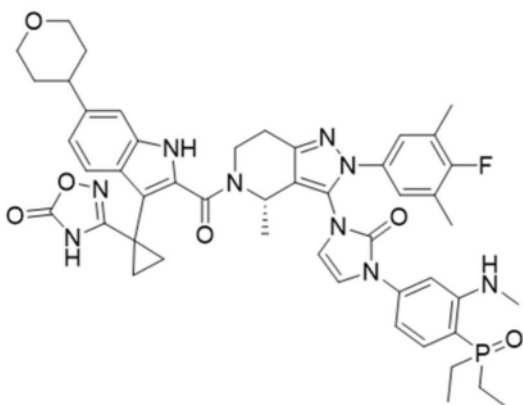
<i>aq.</i>	水性
BPO	过氧化苯甲酰
CCl_4	四氯化碳
CDI	1,1'-羰基二咪唑
CH_2Cl_2	二氯甲烷
CH_3CN	乙腈
CuBr	溴化亚铜
DABCO	1,4-二氮杂[2.2.2]双环辛烷
DCM 或 CH_2Cl_2	二氯甲烷
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DIPEA	<i>N,N</i> -二异丙基乙胺
DMF	<i>N,N</i> -二甲基-甲酰胺
DMPU	1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮
DMSO	二甲基亚砷
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
$\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	硫酸亚铁
h	小时
HATU	2-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- <i>N,N,N',N'</i> -四甲基脲六氟磷酸盐
HCl	盐酸
HMDSLi	双(三甲基甲硅烷基)氨基锂
H_2O	水
H_2O_2	过氧化氢
K_2CO_3	碳酸钾
KF	氟化钾
LiOH	氢氧化锂

MeOH	甲醇
NaBH ₄	硼氢化钠
NaH	氢化钠
NaI	碘化钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NBS	溴丁二酰亚胺
NH ₂ OH.HCl	盐酸羟胺
NiCl ₂	氯化镍
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苄基丙酮)二钯
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苯基膦基)-二茂铁]氯化钯(II)
PE	石油醚
制备型 HPLC	制备型高效液相色谱法
制备型 TLC	制备型薄层色谱法
sat.	饱和
TBAF	四丁基氟化铵
THF	四氢呋喃
TMSCN	三甲基氰硅烷

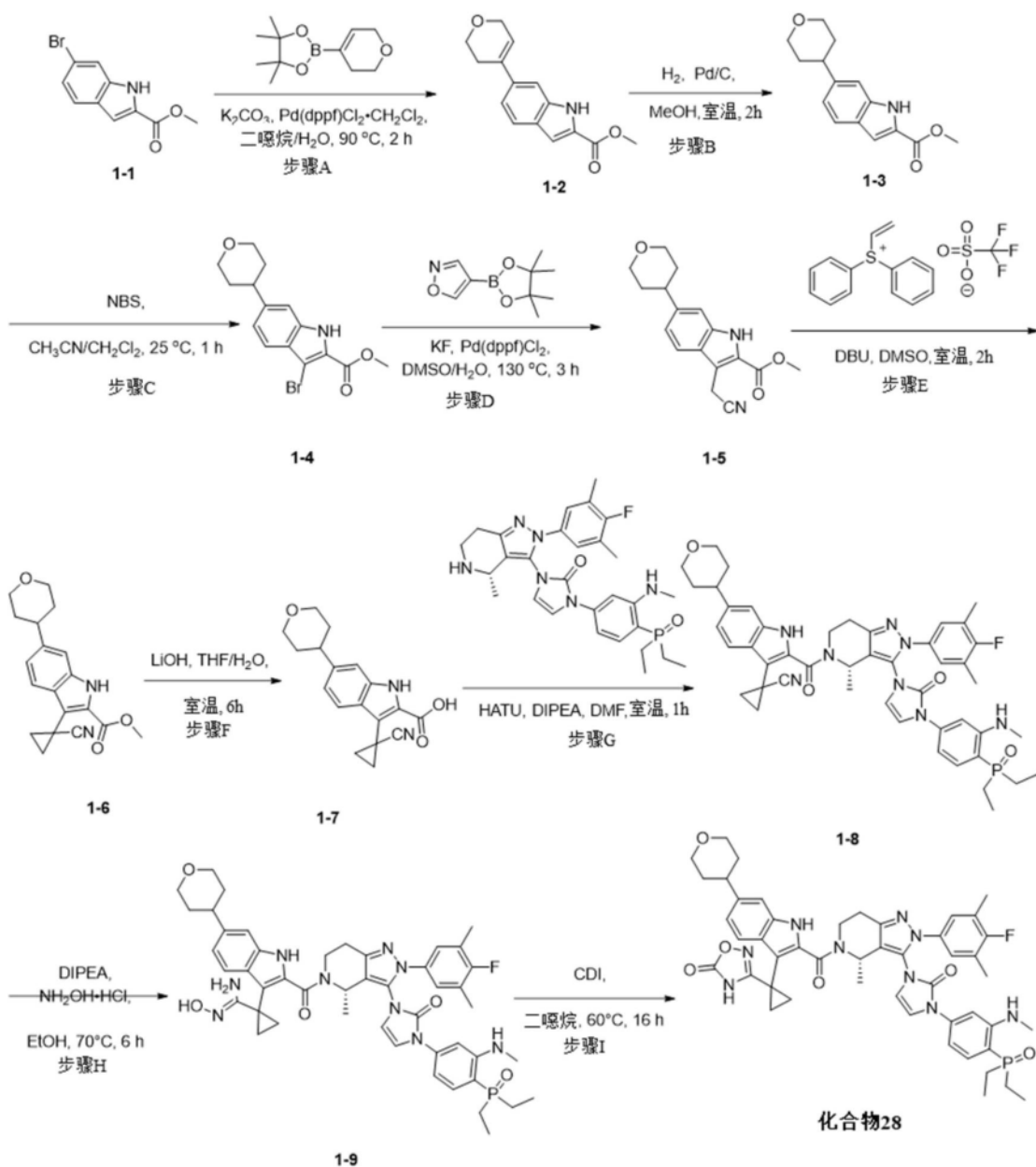
[0646] 一般信息:所有蒸发或浓缩均在真空中用旋转蒸发器进行。在室温下在真空(1-5mmHg)中将分析样品干燥。在硅胶板上进行薄层色谱法(TLC),用紫外光(214和254nm)可视化斑点。使用硅胶(100-200目)通过柱和快速色谱法进行纯化。溶剂体系报告为按体积的混合物。NMR谱记录在Bruker 400或Varian(400MHz)波谱仪上。¹H化学位移以按ppm计的δ值报告,其中氘化溶剂作为内标。数据如下报告:化学位移、多重性(s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰,m=多重峰)、耦合常数(Hz)、积分。通过电喷雾电离在SHIMADZU LC20-MS2020或Agilent 1260系列6125B质谱仪或Agilent 1200系列6110或6120质谱仪上获得LCMS光谱,且除非另有指示。

实施例1

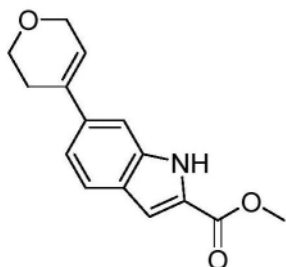
3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)-1H-吡啶-3-基}环丙基)-2,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物28)



化合物28



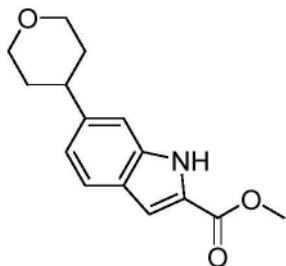
步骤A6- (3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯



[0647] 向6-溴-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(5g, 19.69mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.96g, 23.62mmol)和 K_2CO_3 (8.15g, 59.06mmol)在二噁烷(80mL)和 H_2O (8mL)中的混合物中添加 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.8g, 0.98mmol)。在用氮气充气三次后,将所得混合物在90 °C下在氮气下搅拌3h。在冷却后,将混合物过滤并且在真空下浓缩至干燥。将残余物通过快速硅胶色谱法(二氧化硅快速柱(Silica Flash Column),

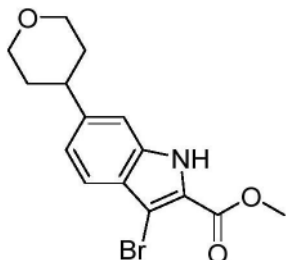
洗脱剂为0-25% EtOAc/PE梯度)纯化以得到6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(3.58g,产率70.8%)。LC-MS:m/z:258.4(M+H)⁺。

步骤B 6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯



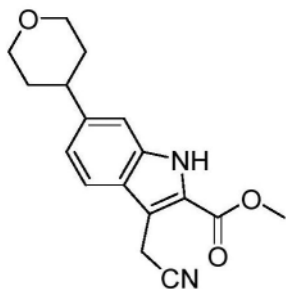
[0648] 将6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(3.48g,13.54mmol)和5% Pd/C(348mg)在MeOH(35mL)中的混合物脱气并且用H₂充气三次。将反应混合物在室温下在H₂气球下搅拌2h。将混合物过滤并且浓缩以得到6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(3.43g,产率98.0%)。LC-MS:m/z:260.1(M+H)⁺。

步骤C 3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯



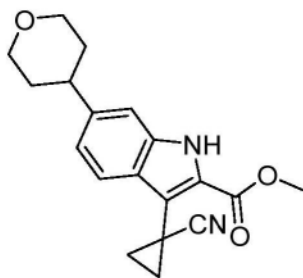
[0649] 向6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(3.33g,12.86mmol)在CH₃CN(30mL)和CH₂Cl₂(20mL)中的溶液中添加NBS(1.6g,9.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用H₂O(300mL)稀释,用CH₂Cl₂(50mL x 3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩以得到粗3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(3.9g,产率90.7%)。LC-MS:m/z:338.1(M+H)⁺。

步骤D 3-(氰基甲基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯



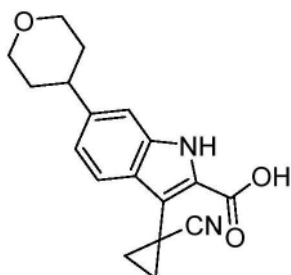
[0650] 向3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(300mg,0.89mmol)在DMSO(6mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噻唑(346mg,1.77mmol)、KF(154mg,2.66mmol)和Pd(dppf)Cl₂(65mg,0.09mmol)。在用氮气充气三次后。将所得混合物在130℃下在氮气下搅拌3h。在冷却后,将混合物浓缩并且通过快速硅胶色谱法(二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-20% EtOAc/PE梯度)纯化以得到3-(氰基甲基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(290mg,产率65.1%)。LC-MS:m/z 299.3(M+H)⁺。

步骤E 3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯



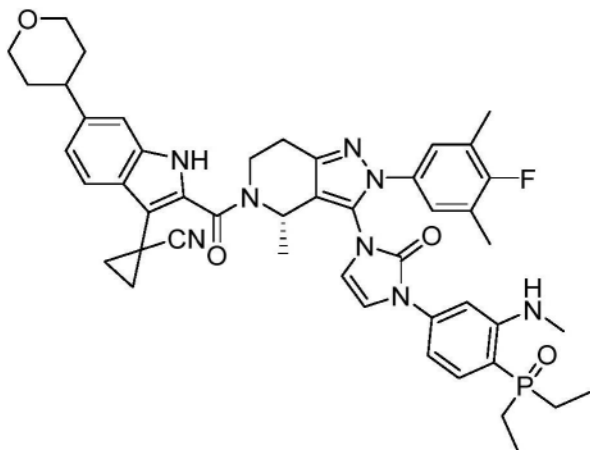
[0651] 将3-(氰基甲基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(100mg, 0.34mmol)、乙烯基二苯基铈三氟甲烷磺酸盐(146mg, 0.40mmol)和DBU(153mg, 1.01mmol)在DMSO(1mL)中的混合物在室温下在氮气下搅拌2h。将混合物用H₂O(30mL)稀释,用EtOAc(10mL x 3)萃取。将有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过制备型TLC(20%EtOAc/PE)纯化,以得到3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸甲酯(38mg, 产率35.0%)。LC-MS:m/z 325.2(M+H)⁺。

步骤F 3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸

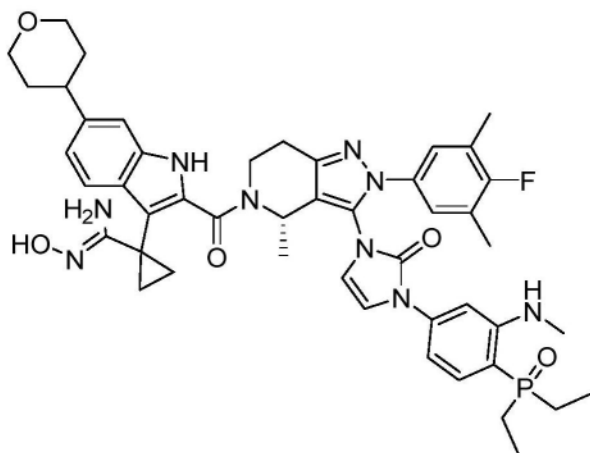


[0652] 将3-(氰基环丙基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(38mg, 0.12mmol)和LiOH(9.8mg, 0.23mmol)在THF(1mL)和H₂O(0.2mL)中的混合物在室温下搅拌6h。将混合物用水(30mL)稀释,用1M HCl水溶液酸化至pH=5.0,用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩以得到3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸(37mg, 粗品)。LC-MS:m/z 311.3(M+H)⁺。

步骤G(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-3-基)环丙烷-1-甲腈

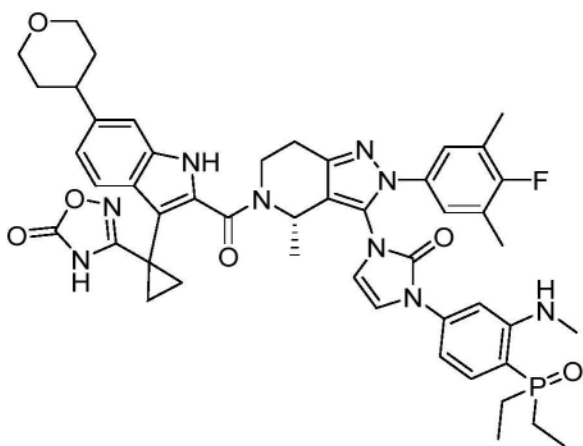


[0653] 向3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-甲酸(37mg, 0.12mmol)在DMF(2mL)中的溶液中添加(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(65mg, 0.12mmol) (HCl盐, 制备描述在WO 2021155841A1中)、HATU(54mg, 0.14mmol)和DIPEA(46mg, 0.36mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。然后将混合物用盐水(30mL)稀释, 用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 洗脱剂为0-10% MeOH/CH₂Cl₂梯度, 以50mL/min)纯化以得到(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-基)环丙烷-1-甲脒(66mg, 产率65.3%)。LC-MS:m/z 843.4(M+H)⁺。步骤H(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒



[0654] 向(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-基)环丙烷-1-甲脒(66mg, 0.078mmol)在EtOH(1mL)中的溶液中添加DIPEA(30mg, 0.234mmol)和NH₂OH·HCl(16.3mg, 0.234mmol)。将所得混合物在70℃下搅拌6h。在冷却后, 将混合物用盐水(30mL)稀释, 用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 洗脱剂为0-5% MeOH/CH₂Cl₂梯度, 以50mL/min)纯化以得到标题化合物(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(36mg, 产率57.6%)。LC-MS:m/z 876.2(M+H)⁺。

步骤I 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)-1H-吡啶-3-基}环丙基)-2,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物28)

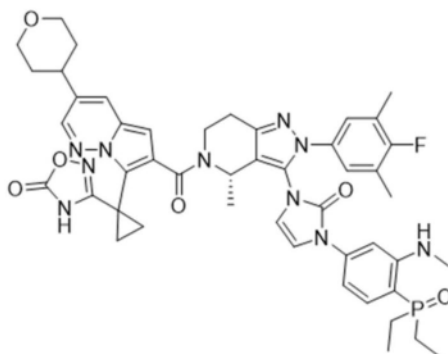


[0655] 向(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(36mg, 0.041mmol)在二噁烷(1mL)中的溶液中添加CDI(20mg, 0.123mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Pursuit XRs C18 19*250mm*10 μ m;流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:57% B至67% B,保留时间:9.2-10.3min)纯化,以得到3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)-1H-吡啶-3-基}环丙基)-2,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(12.0mg,产率32.3%)。LC-MS:m/z 902.9(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 11.88(br s,1H),11.47(s,1H),7.67-7.78(m,1H),7.52(d,J=8.0Hz,1H),7.33-7.44(m,1H),7.20-7.32(m,2H),7.08-7.19(m,2H),6.97-7.07(m,2H),6.81-6.96(m,2H),5.56-5.70(m,1H),3.84-4.02(m,3H),3.39-3.51(m,3H),2.61-2.91(m,6H),2.20(s,6H),1.86-1.98(m,4H),1.64-1.78(m,4H),1.43-1.58(m,2H),1.17-1.36(m,5H),0.93-1.05(m,6H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆): δ -122.07。

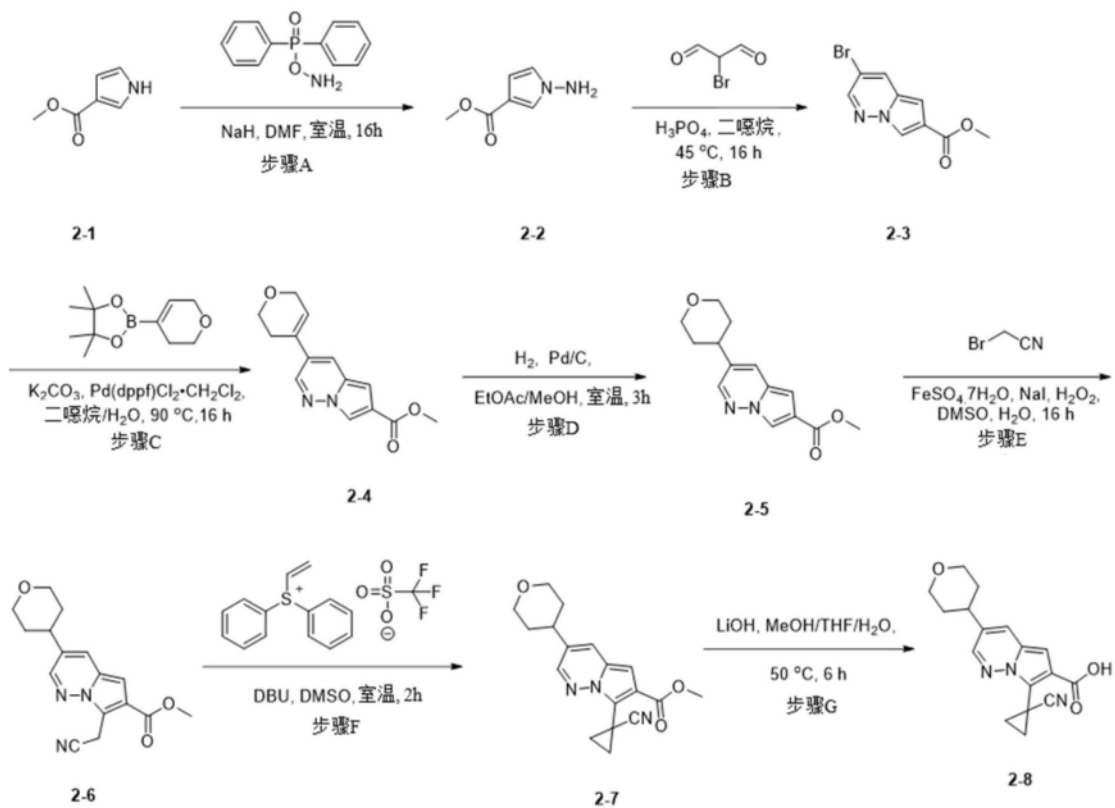
实施例2

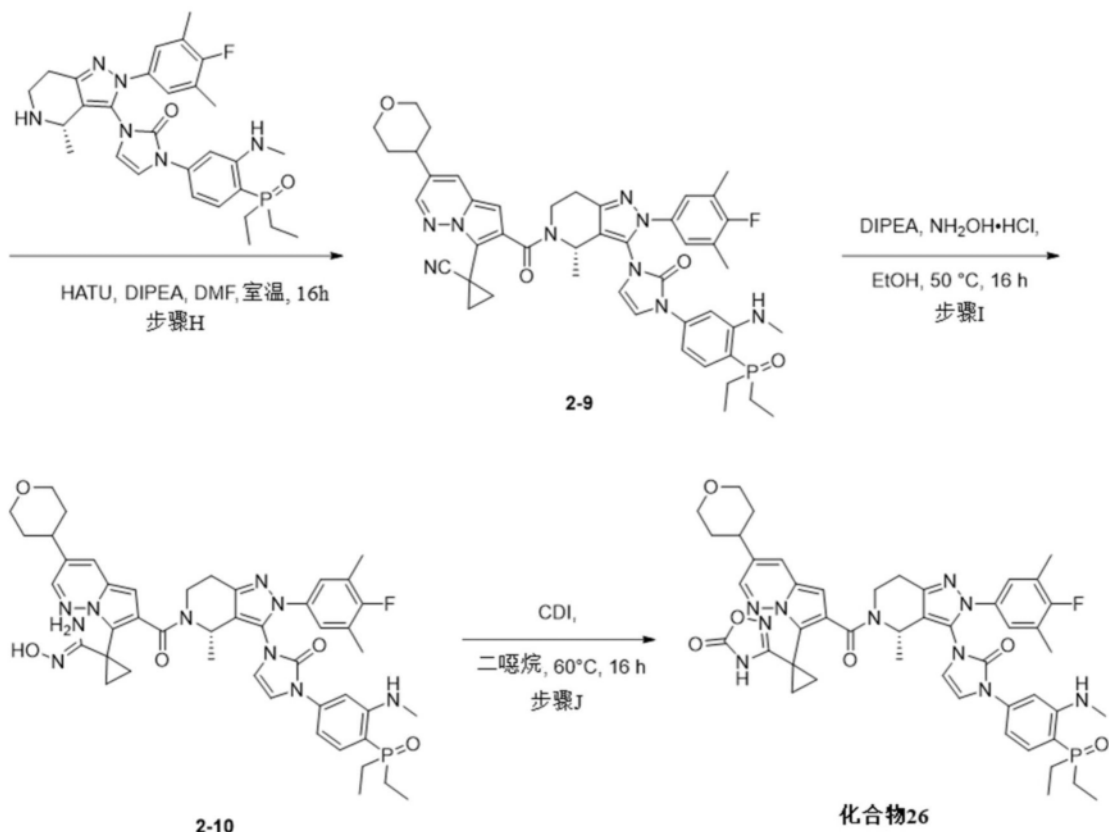
3-(1-{6-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-3-(噁烷-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮

(化合物26)

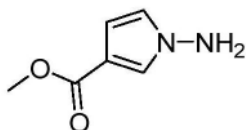


化合物26



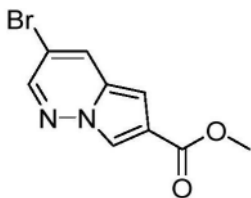


步骤A1-氨基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯



[0656] 在0℃下,在搅拌下向1H-吡咯-3-甲酸甲酯(10.0g,80.0mmol)在DMF(300mL)中的溶液中添加NaH(60%wt,分散在石蜡液体中)(2.50g,104mmol)。在0℃下搅拌20min后。然后在0℃下添加(氨基氧基)二苯基氧化膦(28.0g,120.0mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物倒入冰水(300mL)中并且用EtOAc(300mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(220g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 梯度,以100mL/min)纯化以得到1-氨基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(8.8g,产率78.6%)。LC-MS: m/z 141.0($\text{M}+\text{H}$)⁺。

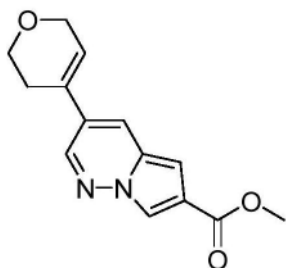
步骤B 3-溴吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲酯



[0657] 向1-氨基-1H-吡咯-3-甲酸甲酯(8.8g,62.85mmol)、2-溴丙二醛(18.98g,125.71mmol)在二噁烷(50mL)中的混合物中添加 H_3PO_4 (8.5mL)。将所得混合物在45℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物通过饱和 NaHCO_3 水溶液碱化,用DCM(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色

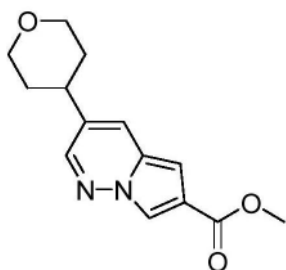
谱法 (120g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 洗脱剂为 0-10% EtOAc/PE 梯度, 以 40mL/min) 纯化以得到 3-溴吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯 (601mg, 产率 3.8%)。LC-MS: m/z 255.0 (M+H)⁺。

步骤C 3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯



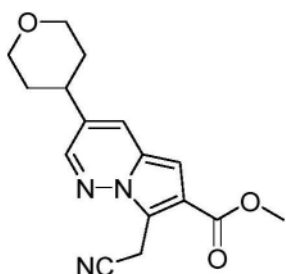
[0658] 向 3-溴吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯 (600mg, 2.36mmol) 和 2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (992mg, 4.72mmol) 在二噁烷 (5mL) 和 H₂O (1mL) 中的混合物中添加 Pd(dppf)Cl₂ (173mg, 0.236mmol) 和 K₂CO₃ (978mg, 7.09mmol)。将反应混合物用氮气充气三次并且然后在 90℃ 下搅拌 16h。在冷却后, 将混合物倒入水 (50mL) 中并且用 EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (4g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 洗脱剂为 0-25% EtOAc/PE 梯度, 以 50mL/min) 纯化以获得 3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯 (427mg, 产率 70.1%)。LC-MS: m/z 259.1 (M+H)⁺。

步骤D 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯



[0659] 将 3-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯 (470mg, 1.82mmol) 和 10% Pd/C (388mg) 在 EtOAc/MeOH (5mL/5mL) 中的混合物在室温下在 H₂ 气球下搅拌 3h。将混合物过滤, 并且将残余物浓缩以获得 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯 (395mg, 产率 83.4%)。LC-MS: m/z 261.1 (M+H)⁺。

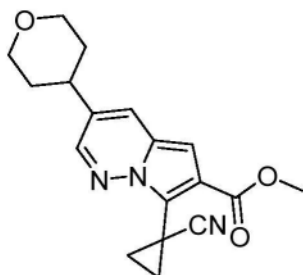
步骤E 7-(氰基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯



[0660] 在搅拌下向 3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]吡嗪-6-甲酸甲酯 (350mg, 1.35mmol)、2-溴乙腈 (178mg, 1.48mmol)、FeSO₄·7H₂O (187mg, 0.67mmol) 和 NaI (202mg, 1.35mmol) 在 DMSO (7mL) 和 H₂O (1mL) 中的冰水冷却的混合物中添加 30% H₂O₂ (0.4g)。添加后, 将混合物在室温下搅拌 16h。将混合物用水 (20mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取。将

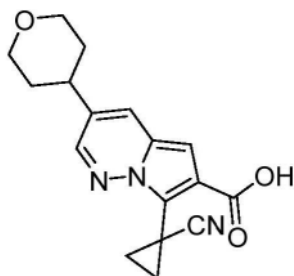
合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-25% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以获得7-(氰基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲酯(100mg,产率24.9%)。LC-MS: m/z 300.0(M+H)⁺。

步骤F 7-(1-氰基环丙基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲酯



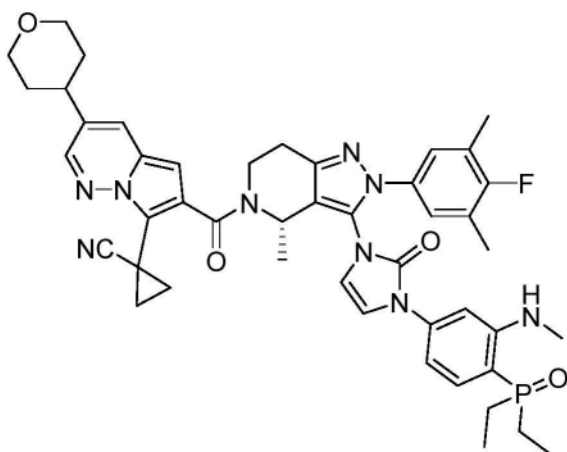
[0661] 向7-(氰基甲基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲酯(100mg,0.33mmol)和乙烯基二苯基铈三氟甲烷磺酸盐(145mg,0.40mmol)在DMSO(3mL)中的混合物中添加DBU(154mg,1.00mmol)。将所得混合物在室温下在氮气下搅拌2h。将混合物倒入水(50mL)中并且用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-25% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以获得7-(1-氰基环丙基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲酯(95mg,产率87.4%)。LC-MS: m/z 326.5(M+H)⁺。

步骤G 7-(1-氰基环丙基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸



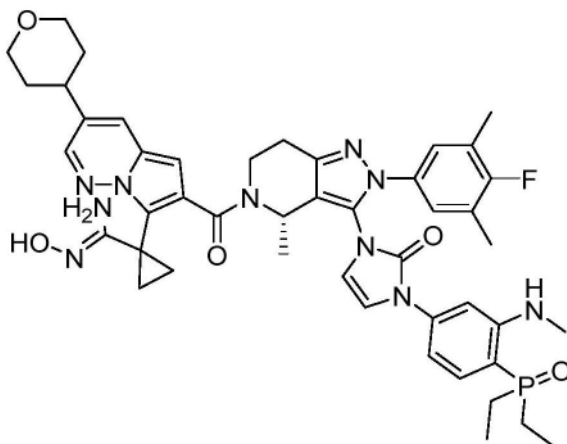
[0662] 将7-(1-氰基环丙基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸甲酯(95mg,0.292mmol)和LiOH(123mg,2.923mmol)在THF/MeOH/ H_2O (5mL/1mL/1mL)中的混合物在50℃下搅拌6h。在冷却后,将混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(25mL x 2)萃取。将水相通过1M HCl水溶液酸化至pH=4,用 CH_2Cl_2 (30mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥并且然后浓缩以获得7-(1-氰基环丙基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸(80mg,产率88.0%)。LC-MS: m/z 312.1(M+H)⁺。

步骤H(S)-1-(6-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)环丙烷-1-甲腈



[0663] 向7-(1-氰基环丙基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-6-甲酸(80mg, 0.258mmol)和(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(167mg, 0.284mmol) (HCl盐, 制备描述在WO 2021155841A1中)在DMF(3mL)中的混合物中添加DIPEA(133mg, 1.032mmol)和HATU(147mg, 0.387mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物倒入水(50mL)中并且用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且将残余物浓缩。将残余物通过制备型TLC(5% MeOH/CH₂Cl₂)纯化, 以获得(S)-1-(6-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)环丙烷-1-甲腈(305mg, 粗品)。LC-MS:m/z 844.2(M+H)⁺。

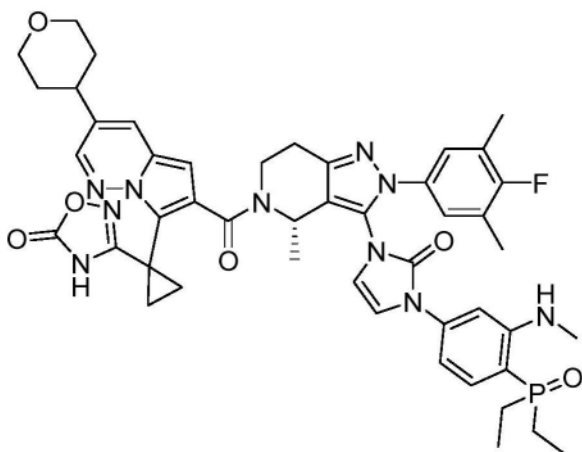
步骤I(S,Z)-1-(6-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒



[0664] 向(S)-1-(6-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)环丙烷-1-甲脒(300mg, 0.356mmol)和NH₂OH·HCl(246mg, 3.559mmol)在EtOH(10mL)中的混合物中添加DIPEA

(505mg, 3.915mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物浓缩,将残余物用水(20mL)稀释,用CH₂Cl₂(20mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩以获得(S,Z)-1-(6-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(200mg,粗品)。LC-MS:m/z 877.7(M+H)⁺。

步骤J 3-(1-{6-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-3-(噁烷-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物26)

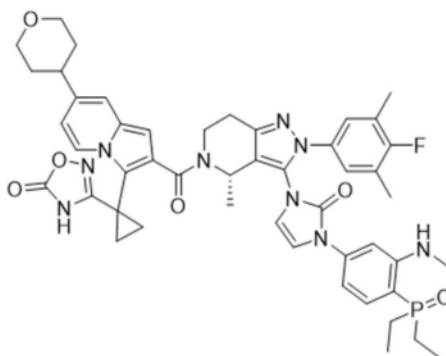


[0665] 将(S,Z)-1-(6-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(200mg, 0.228mmol)和CDI(148mg, 0.913mmol)在THF(2mL)中的混合物在50℃下搅拌2h。并且然后在60℃下搅拌16h。在冷却后,将混合物过滤,并且通过制备型HPLC(柱:Sunfire C18 19*250mm*10μm;流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:57% B至67% B,保留时间:8.8-9.5min)纯化,以获得3-(1-{6-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-3-(噁烷-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-7-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(79.3mg,产率38.5%)。LC-MS:m/z 903.7(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 8.33(s, 1H), 7.68-7.79(m, 2H), 7.21-7.31(m, 2H), 7.07-7.13(m, 2H), 6.77-6.93(m, 2H), 6.55(s, 1H), 5.66-5.69(m, 1H), 3.98-4.09(m, 3H), 3.26-3.51(m, 3H), 2.65-2.87(m, 6H), 2.21(s, 6H), 1.87-1.97(m, 4H), 1.67-1.82(m, 4H), 1.56(s, 2H), 1.42-1.46(m, 1H), 1.42(d, J=1.2Hz, 4H), 0.99-1.17(m, 6H)。¹⁹F NMR(377MHz, DMSO-d₆): δ -122.14。

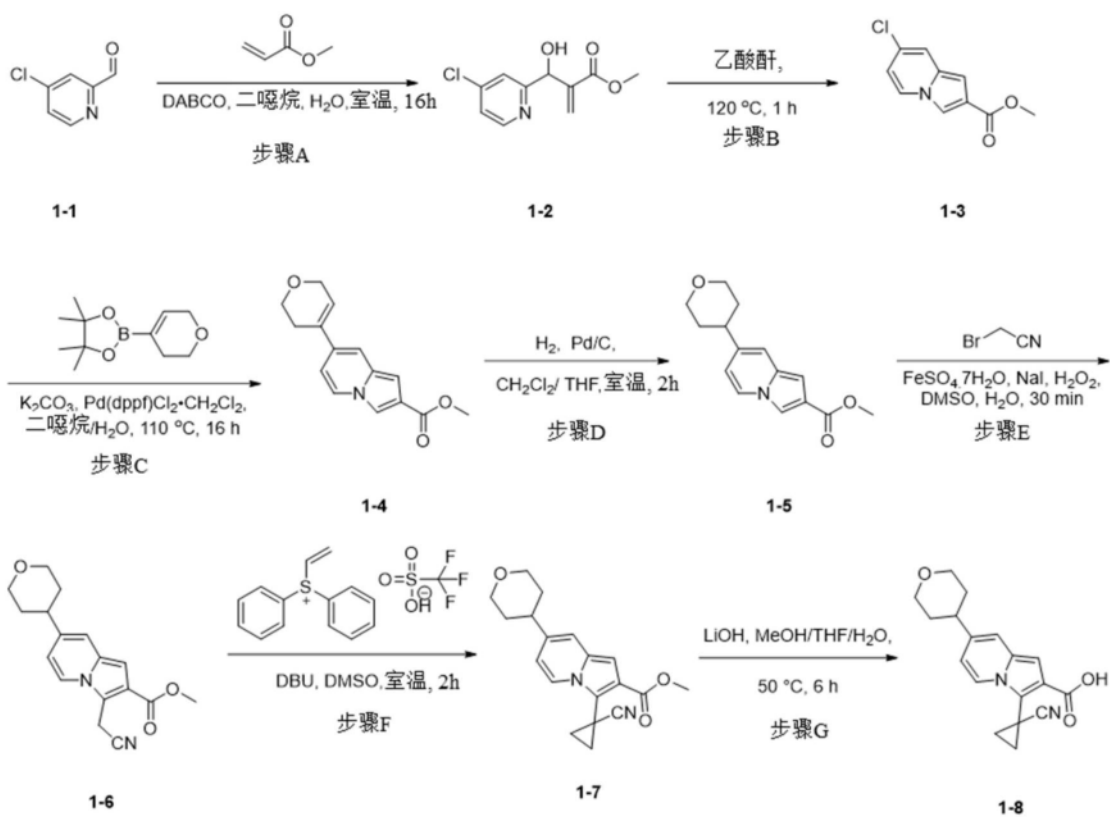
实施例3

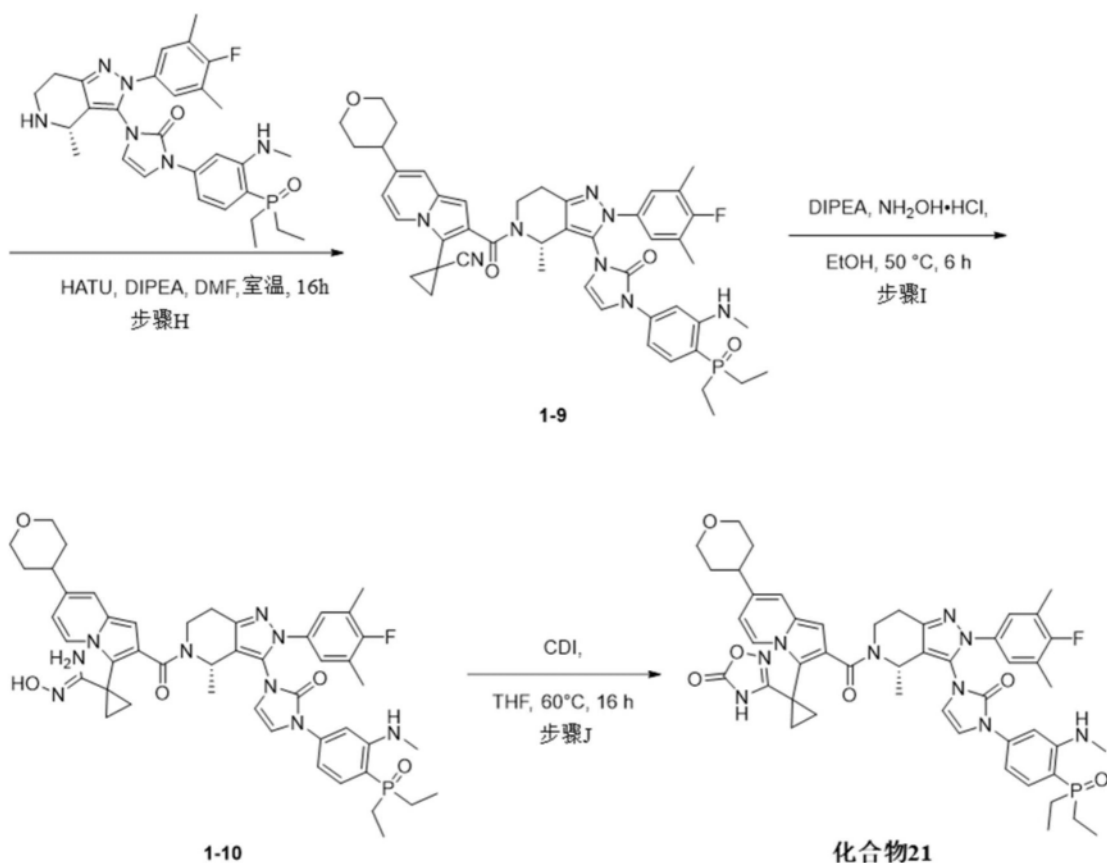
3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-7-(噁烷-4-基)吡咯并[1,2-b]哒嗪-3-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合

物21)

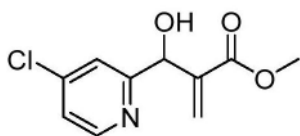


化合物21



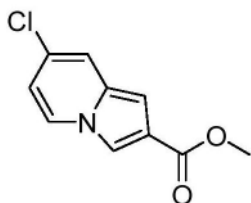


步骤A2- ((4-氯吡啶-2-基) (羟基) 甲基) 丙烯酸甲酯



[0666] 向4-氯吡啶甲醛(10.0g, 70.65mmol)、丙烯酸甲酯(18.3g, 211.93mmol)在二噁烷(100mL)和 H_2O (100mL)中的混合物中添加DABCO(7.91g, 70.65mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。然后将反应用 H_2O (200mL)稀释,用EtOAc(300mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(120g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-25% EtOAc/PE梯度,以80mL/min)纯化以得到2-[(4-氯吡啶-2-基) (羟基) 甲基]丙-2-烯酸甲酯(13.9g, 产率86.4%)。LC-MS: m/z 228.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

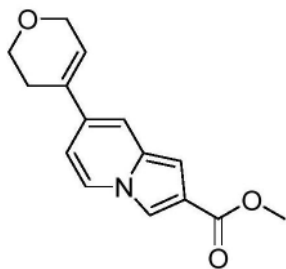
步骤B 7-氯吡啶-2-甲酸甲酯



[0667] 将2-[(4-氯吡啶-2-基) (羟基) 甲基]丙烯酸甲酯(5g, 21.97mmol)在乙酸酐(100mL)中的混合物在100°C下搅拌1h,并且然后在130°C下搅拌2h。在冷却后,将反应混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液(30mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(120g

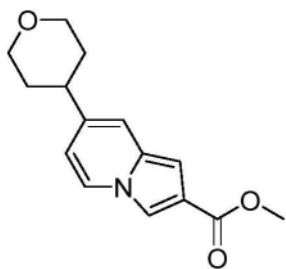
SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-20% EtOAc/PE梯度,以80mL/min)纯化以得到7-氯吲哚啉-2-甲酸甲酯(4.3g,产率93.4%)。LC-MS:m/z 210.2(M+H)⁺。

步骤C 7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯



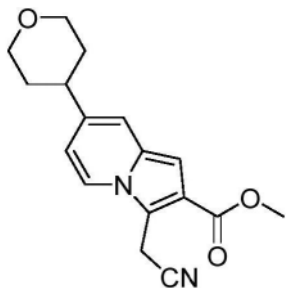
[0668] 向7-氯吲哚啉-2-甲酸甲酯(4.3g,20.51mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(6.46g,30.77mmol)和K₂CO₃(8.49g,61.54mmol)在二噁烷(40mL)和水(4mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(1.67g,2.05mmol)。在用氮气充气三次后,将反应混合物在110℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物过滤,将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(120g**SepaFlash®**二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-75% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以得到7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯(2.2g,产率41.7%)。LC-MS:m/z 258.2(M+H)⁺。

步骤D 7-(四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯



[0669] 将7-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯(2.2g,8.55mmol)和10% Pd/C(2.2g)在DCM(10mL)和THF(30mL)中的混合物在室温下在H₂气球下搅拌2h。将混合物过滤,并且将残余物浓缩以得到7-(四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯(2.2g,产率99.2%)。LC-MS:m/z 260.1(M+H)⁺。

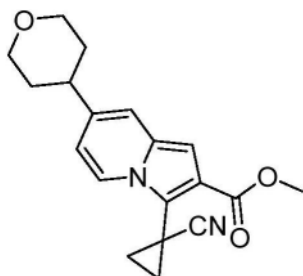
步骤E 3-(氰基甲基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯



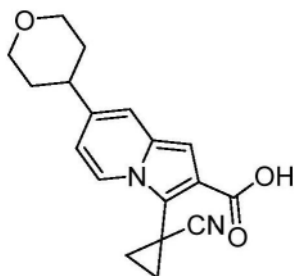
[0670] 在搅拌下,向7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯(360mg,1.39mmol)、溴乙腈(249.8mg,2.08mmol)、NaI(208.2mg,1.39mmol)和FeSO₄·7H₂O(193.0mg,0.69mmol)在DMSO(5.5mL)和水(1.1mL)中的冰水冷却的混合物中添加30% H₂O₂(0.4g)。添加后,将反应混合物在0℃下再搅拌30min。将反应混合物用EtOAc(50mL)和水(50mL)稀释。

将有机层分离,用盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Sunfire C18 19*250mm*10 μm ;流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B: CH_3CN ;流速:20mL/min;梯度:50% B至60% B,保留时间:9.8-10.5min)纯化,以得到3-(氰基甲基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯(136mg,产率32.7%)。LC-MS:m/z 299.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤F 3-(氰基环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯

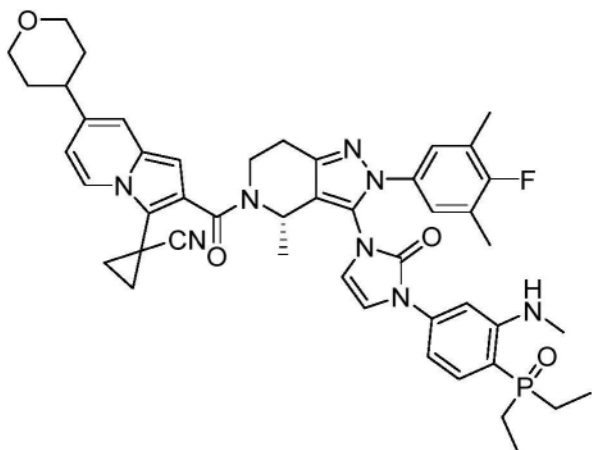


[0671] 向3-(氰基甲基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯(270mg, 0.91mmol)在DMSO(10.0mL)中的溶液中添加DBU(0.41mL, 2.72mmol)和乙烯基二苯基铈三氟甲烷磺酸盐(393.6mg, 1.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。然后将反应混合物用EtOAc(50mL)和水(20mL)稀释。将有机层分离,用盐水(50mL)洗涤,用无水 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-50% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以得到3-(氰基环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯(172mg,产率58.3%)。LC-MS:m/z 325.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。步骤G 3-(氰基环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸



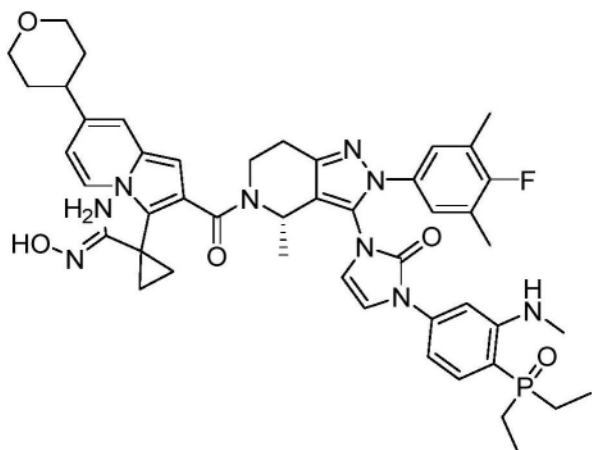
[0672] 向3-(氰基环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸甲酯(275mg, 0.85mmol)在THF(8.0mL)、MeOH(1.5mL)和 H_2O (1.5mL)中的溶液中添加 $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (356mg, 8.48mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌6h。在冷却后,将反应混合物用EtOAc(10mL)和水(20mL)稀释。将有机层分离,将水层用1M HCl水溶液酸化至pH=5,然后用DCM/MeOH(V/V=10:1, 50mL)萃取两次。将有机层合并,用无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩以提供呈白色固体的3-(氰基环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-2-甲酸(215mg, 产率81.9%)。LC-MS:m/z 311.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

步骤H1-(2-{[(4S)-3-(1-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代咪唑-3-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]羰基}-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吲哚啉-3-基)环丙烷-1-甲腈



[0673] 向3-(氰基环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-甲酸(225mg, 0.73mmol)和(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(467.5mg, 0.80mmol) (HCl盐, 制备描述在WO 2021155841A1中)在DMF(10mL)中的溶液中添加DIPEA(0.24mL, 1.45mmol)和HATU(413.5mg, 1.09mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水(50mL)稀释, 用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 用无水Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且浓缩以提供粗1-(2-[(4S)-3-(1-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代咪唑-3-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]羰基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲腈(0.69g)。LC-MS:m/z 843.4(M+H)⁺。

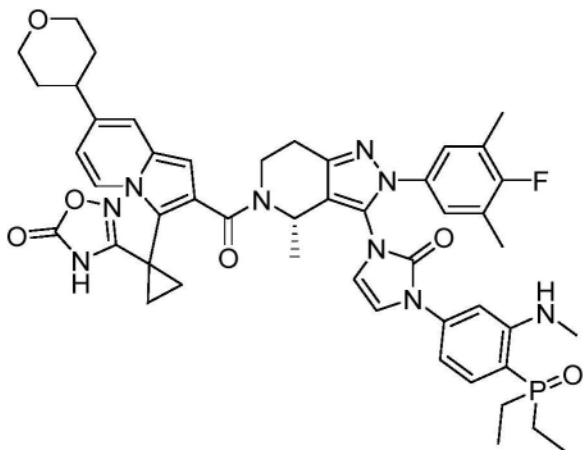
步骤I1-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-3-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-5-[(3-[(Z)-氨基(羟基亚氨基)甲基]环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基]羰基]-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2,3-二氢-1H-咪唑-2-酮



[0674] 向1-(2-[(4S)-3-(1-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代咪唑-3-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-5-基]羰基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-3-基)环丙烷-1-甲腈(1230mg, 1.46mmol)在EtOH(80mL)中的溶液中添加NH₂OH·HCl(500mg, 7.25mmol)和DIPEA(2.381mL, 14.59mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16h。在冷却后, 将反应混合物浓缩。将残余物用EtOAc(100mL)和水

(50mL) 稀释。将有机层分离,用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,并且浓缩以得到粗1-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-3-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-5-[(3-[(Z)-氨基(羟基亚氨基)甲基]环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)羰基]-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2,3-二氢-1H-咪唑-2-酮(1080mg)。LC-MS: m/z 876.5(M+H)⁺。

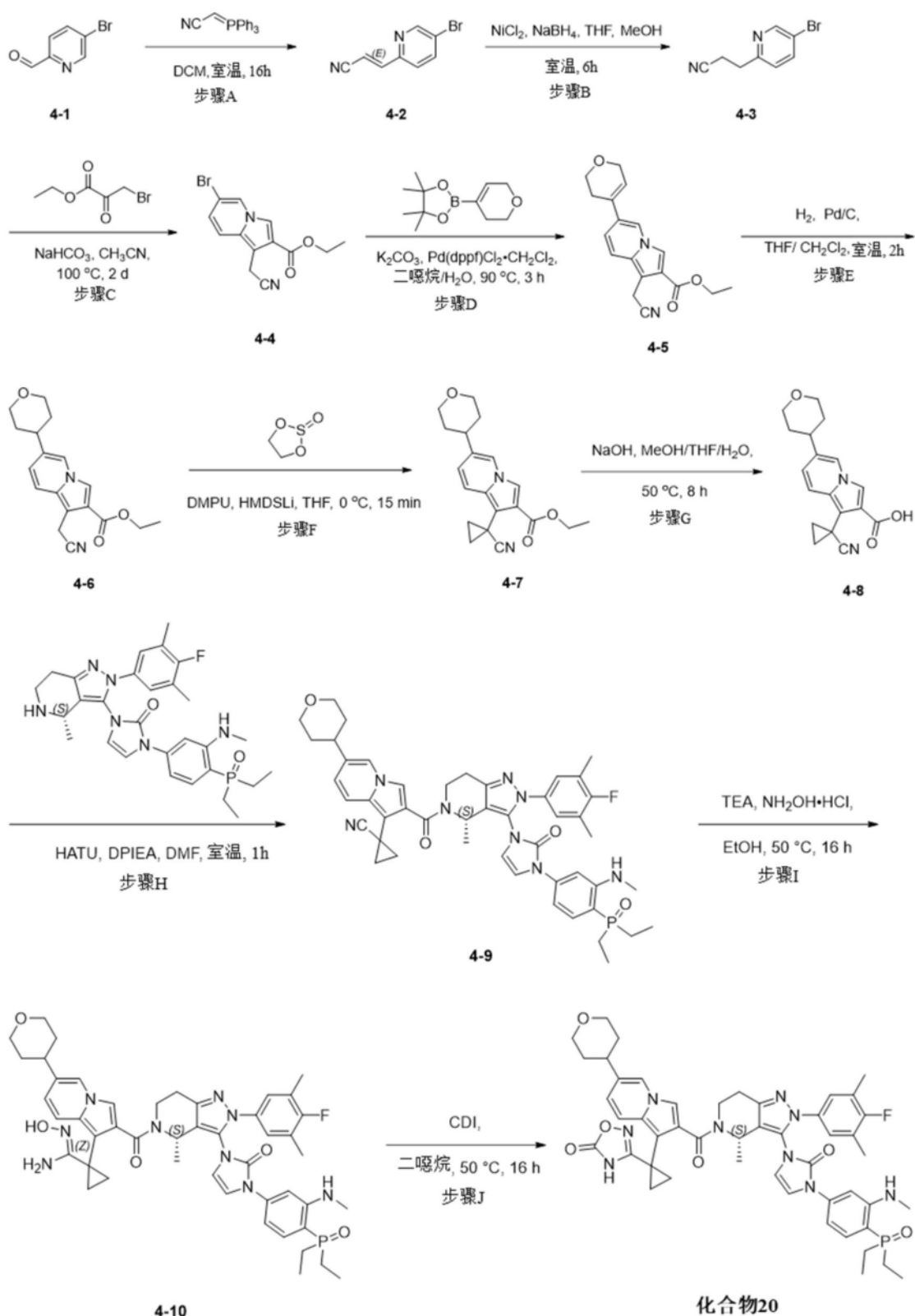
步骤J 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-7-(噁烷-4-基)吡啶-3-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物21)



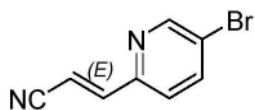
[0675] 向1-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-3-[(4S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-5-[(3-[(Z)-氨基(羟基亚氨基)甲基]环丙基)-7-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-基)羰基]-4-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基]-2,3-二氢-1H-咪唑-2-酮(540mg,0.62mmol)在THF(8.0mL)中的溶液中添加CDI(99.96mg,0.62mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌2h,并且然后在60℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物浓缩,将残余物通过制备型HPLC(柱:Sunfire C1819*250mm*10 μm ;流动相A:水(0.1%甲酸),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:60% B至70% B,保留时间:8.5min)纯化,以提供3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-7-(噁烷-4-基)吡啶-3-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(144.3mg,产率12.9%)。LC-MS: m/z 902.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 8.08-8.12(m,1H),7.63(s,1H),7.22-7.34(m,3H),7.11-7.19(m,2H),6.81-6.92(m,2H),6.68(d,J=6.8Hz,1H),6.39(s,1H),5.60-5.73(m,1H),4.78-5.08(m,1H),4.04-4.14(m,1H),3.94-3.96(m,2H),3.44-3.47(m,4H),2.66-2.90(m,6H),2.18(s,6H),1.88-1.93(m,4H),1.60-1.76(m,6H),1.24-1.53(m,5H),0.96-1.04(m,6H)。¹⁹F NMR(377MHz,DMSO-d₆): δ -122.13。

[0676] 实施例4

3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)吡啶-1-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物20)



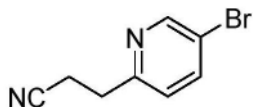
步骤A(E) - 3-(5-溴吡啶-2-基)丙烯腈



[0677] 将5-溴吡啶甲醛(10.0g, 54.05mmol)和2-(三苯基-15-亚膦酰基)乙腈(16.3g,

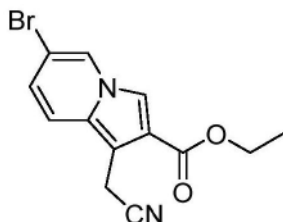
54.15mmol) 在DCM(50mL) 中的混合物在室温下搅拌2天。将反应混合物过滤, 将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (120g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 洗脱剂为0-8% EtOAc/PE 梯度, 以50mL/min) 纯化以得到 (E)-3-(5-溴吡啶-2-基) 丙烯腈 (7.0g, 产率62.0%)。LC-MS: m/z 209.0 (M+H)⁺。

步骤B 3-(5-溴吡啶-2-基) 丙烯腈



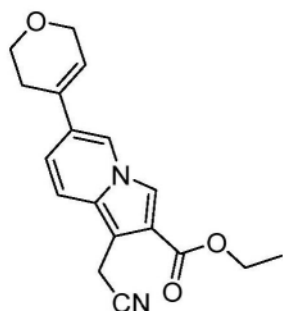
[0678] 在0℃下, 向 (E)-3-(5-溴吡啶-2-基) 丙烯腈 (7.0g, 33.65mmol) 在THF (60mL) 和 MeOH (20mL) 中的混合物中添加NaBH₄ (2.30g, 60.57mmol) 和NiCl₂ (438mg, 3.36mmol)。将反应在室温下搅拌6h。将反应混合物用H₂O (300mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (200mL x 3) 萃取。将有机层合并, 并且用盐水 (100mL x 2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (120g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 洗脱剂为0-70% EtOAc/PE梯度, 以80mL/min) 纯化以得到3-(5-溴吡啶-2-基) 丙烯腈 (6.0g, 产率85.0%)。LC-MS: m/z 211.0 (M+H)⁺。

步骤C 6-溴-1-(氰基甲基) 吡啶-2-甲酸乙酯



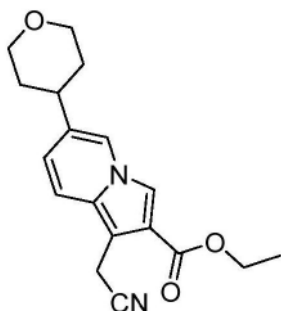
[0679] 向3-(5-溴吡啶-2-基) 丙烯腈 (4.5g, 21.43mmol) 和NaHCO₃ (5.4g, 64.28mmol) 在CH₃CN (8.0mL) 中的混合物中添加3-溴-2-氧代丙酸乙酯 (12.5g, 64.10mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌2天。在冷却后, 将反应混合物过滤, 将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (120g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 洗脱剂为0-25% EtOAc/PE梯度, 以80mL/min) 纯化以得到6-溴-1-(氰基甲基) 吡啶-2-甲酸乙酯 (350mg, 产率11.4%)。LC-MS: m/z 307.3 (M+H)⁺。

步骤D1- (氰基甲基) -6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) 吡啶-2-甲酸乙酯



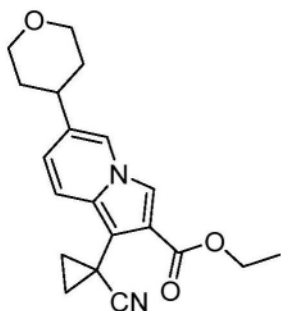
[0680] 向6-溴-1-(氰基甲基) 吡啶-2-甲酸乙酯 (350mg, 1.14mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (360mg, 1.71mmol) 和K₂CO₃ (439mg, 3.18mmol) 在二噁烷 (6.0mL) 和H₂O (0.6mL) 中的混合物中添加Pd (dppf) Cl₂·CH₂Cl₂ (86.35mg, 0.106mmol)。在用氮气充气三次后, 将混合物在80℃下在氮气下搅拌3h。在冷却后, 将混合物过滤并且在真空中浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (4g SepaFlash® 二氧化硅快速柱, 洗脱剂为0-25% EtOAc/PE梯度, 以40mL/min) 纯化以得到1-(氰基甲基)-6-(3,6-二氢-2H-

吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸乙酯 (325mg, 产率91.8%)。LC-MS: m/z 311.2 (M+H)⁺。步骤E1- (氰基甲基)-6- (四氢-2H-吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸乙酯



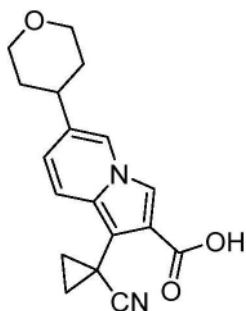
[0681] 在室温下,向1- (氰基甲基)-6- (3,6-二氢-2H-吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸乙酯 (325mg, 1.05mmol) 在THF (3mL) 和DCM (1mL) 中的溶液中添加5% Pd/C (487.5mg)。将反应混合物在室温下在H₂气球下搅拌2h。将反应混合物过滤,将滤液浓缩以得到1- (氰基甲基)-6- (四氢-2H-吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸乙酯 (300mg, 产率91.7%)。LC-MS: m/z 313.2 (M+H)⁺。

步骤F1- (1-氰基环丙基)-6- (四氢-2H-吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸乙酯



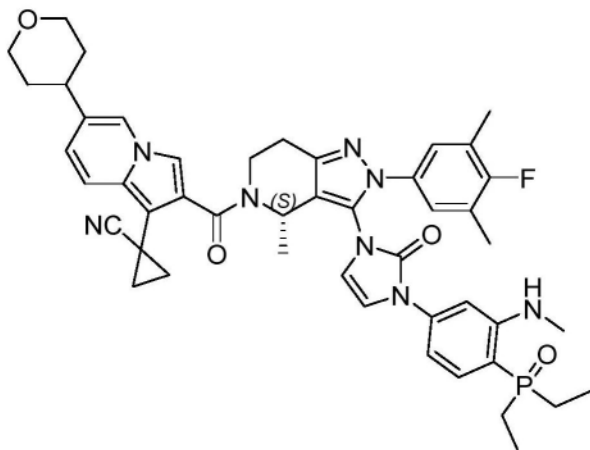
[0682] 在0℃下在氮气下,向1- (氰基甲基)-6- (3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸乙酯 (300mg, 0.96mmol)、1,3,2-二氧硫杂环戊烷2-氧化物 (124.6mg, 1.15mmol) 在THF (6mL) 中的混合物中添加HMDSLi (2.88mL, 2.88mmol, 1M在THF中) 和DMPU (245.9mg, 1.92mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌15min。将反应用饱和NH₄Cl (30mL) 水溶液淬灭,用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (30mL x 2) 洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (4g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-25% EtOAc/PE梯度,以50mL/min) 纯化以得到1- (1-氰基环丙基)-6- (四氢-2H-吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸乙酯 (130mg, 产率40.0%)。LC-MS: m/z 339.2 (M+H)⁺。

步骤G1- (1-氰基环丙基)-6- (四氢-2H-吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸



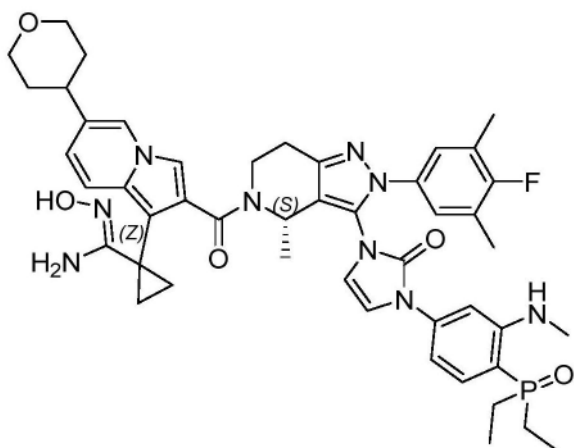
[0683] 在室温下,向1- (1-氰基环丙基)-6- (四氢-2H-吡喃-4-基) 吲哚啉-2-甲酸乙酯 (130mg, 0.38mmol) 在MeOH (2mL)、THF (3mL) 和H₂O (1mL) 中的混合物中添加NaOH (61.5mg,

1.54mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌8h。在冷却后,将混合物用水(20mL)稀释,用1M HCl水溶液酸化至pH=5,用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(4g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-4% MeOH/CH₂Cl₂梯度,以50mL/min)纯化以得到1-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-甲酸(70mg,产率58.8%)。LC-MS:m/z 311.5(M+H)⁺。步骤H(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-1-基)环丙烷-1-甲腈



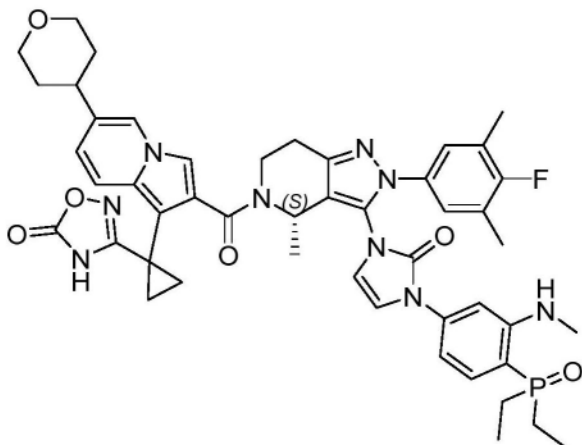
[0684] 向1-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-2-甲酸(70mg,0.23mmol)和(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(132.5mg,0.23mmol)(HCl盐,制备描述在WO 2021155841A1中)在DMF(2mL)中的溶液中添加DIPEA(0.5mL)和HATU(103.0mg,0.27mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物用H₂O(25mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-5% MeOH/CH₂Cl₂梯度,以50mL/min)纯化以得到(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-1-基)环丙烷-1-甲腈(160mg,产率84.2%)。LC-MS:m/z 843.9(M+H)⁺。

步骤I(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡啶-1-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒



[0685] 将(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑啉-1-基)环丙烷-1-甲脒(50mg,0.059mmol)、NH₂OH·HCl(12mg,0.17mmol)和TEA(0.3mL)在EtOH(2.0mL)中的混合物在50℃下搅拌16h。在冷却后,将反应用H₂O(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩以得到(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑啉-1-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(50mg,粗品)。LC-MS:m/z 876.4(M+H)⁺。

步骤J 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)咪唑啉-1-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物20)

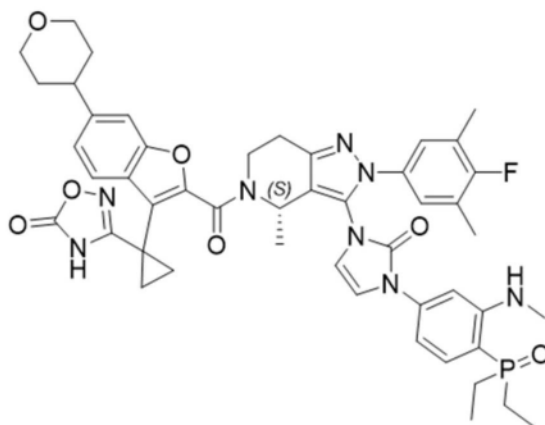


[0686] 将(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑啉-1-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(50mg,粗品)和CDI(28mg,0.17mmol)在二噁烷(2.0mL)中的混合物在50℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Sunfire C18 19*250mm*10μm;流动相A:水(0.05% TFA),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:62% B至72% B,保留时间:7.5-

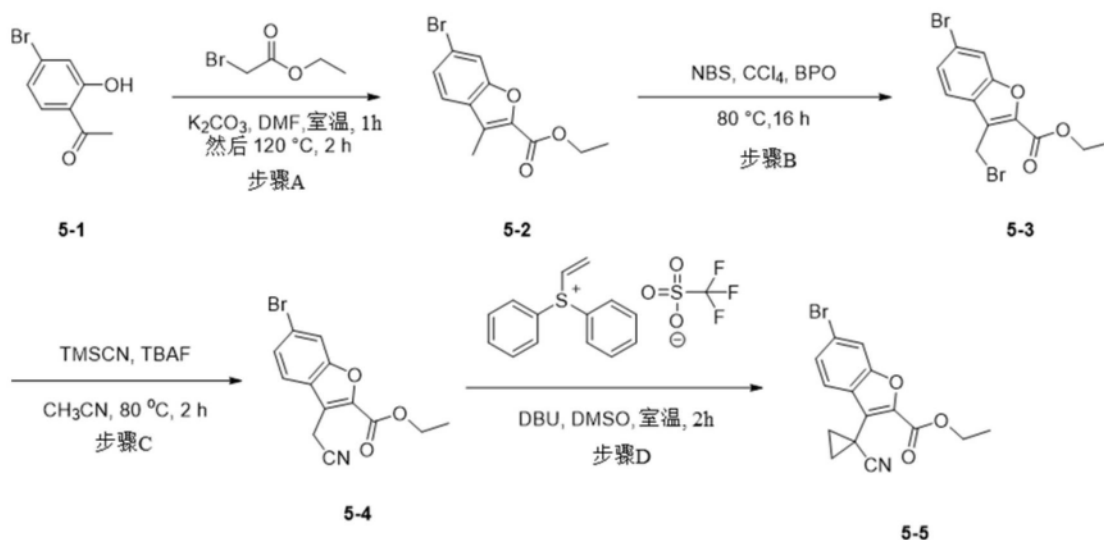
8.4min) 纯化, 以得到 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)吡啶-1-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮 (12.5mg, 产率: 24.4% 产率)。LC-MS: m/z 902.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.75 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.20-7.33 (m, 2H), 7.10-7.17 (m, 2H), 6.78-6.93 (m, 4H), 3.96-4.00 (m, 2H), 3.41-3.53 (m, 3H), 2.66-2.87 (m, 6H), 2.25 (s, 6H), 1.85-2.01 (m, 4H), 1.41-1.81 (m, 7H), 1.26-1.37 (m, 5H), 1.13-1.21 (m, 1H), 0.95-1.01 (m, 6H)。¹⁹F NMR: (377MHz, DMSO-d₆): δ -122.33。

实施例5

3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)-1-苯并呋喃-3-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮 (化合物19)

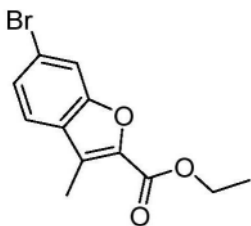


化合物19



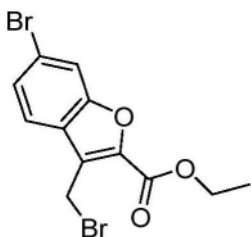


步骤A 6-溴-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯



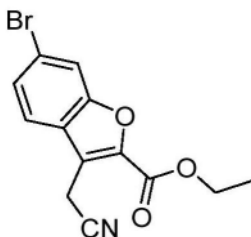
[0687] 向1-(4-溴-2-羟基苯基)乙-1-酮(10.0g, 46.5mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加2-溴乙酸乙酯(9.3g, 55.8mmol)和 K_2CO_3 (19.3g, 139.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌1h并且然后在120℃下加热,并且继续搅拌2h。在冷却后,将反应混合物倒入水(200mL)中,用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层用盐水(200mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(120g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-10% EtOAc/PE梯度,以100mL/min)纯化以得到6-溴-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯(6.0g, 产率45.6%)。LC-MS:m/z 283.0(M+H)⁺。

步骤B 6-溴-3-(溴甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯



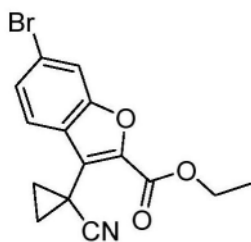
[0688] 向6-溴-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸乙酯(6.0g, 21.2mmol)在 CCl_4 (60mL)中的溶液中添加BPO(136mg, 0.42mmol)和NBS(3.8g, 21.2mmol)。将所得反应混合物在80℃下在氮气下搅拌16h。在冷却并且浓缩后,将残余物用水(200mL)稀释,用乙酸乙酯(200mL)萃取。将有机层用盐水(200mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(120g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-10% EtOAc/PE梯度,以80mL/min)纯化以得到6-溴-3-(溴甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(5.7g, 产率74.3%)。LC-MS:m/z 362.6(M+H)⁺。

步骤C 6-溴-3-(氰基甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯



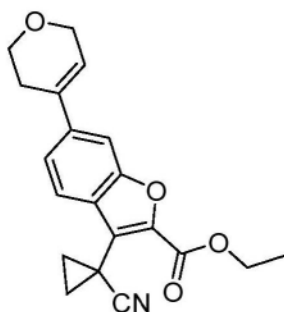
[0689] 将6-溴-3-(溴甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(2.30g, 6.35mmol)、TMSCN(2.52g, 25.41mmol)和TBAF(9.53mL, 9.53mmol, 1M THF溶液)在 CH_3CN (10mL)中的混合物在80℃下搅拌2h。在冷却后,将反应混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(40g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-50% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以得到6-溴-3-(氰基甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(730mg, 产率37.3%)。LC-MS:m/z 308.0(M+H)⁺。

步骤D 6-溴-3-(1-氰基环丙基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯



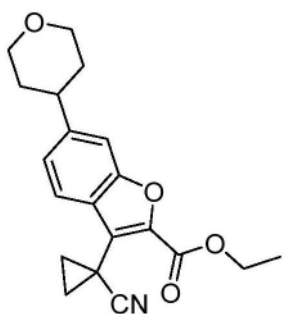
[0690] 将6-溴-3-(1-氰基甲基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(940mg, 3.05mmol)、乙烯基二苯基铈三氟甲烷磺酸盐(1.33g, 3.66mmol)和DBU(1.37mL, 9.15mmol)在DMSO(5mL)中的混合物在室温下搅拌2h。将混合物倒入水(20mL)中,用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过制备型TLC(PE/EtOAc=3/1)纯化以得到6-溴-3-(1-氰基环丙基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(535mg, 产率52.5%)。LC-MS:m/z 334.0 (M+H)⁺。

步骤E 3-(1-氰基环丙基)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯



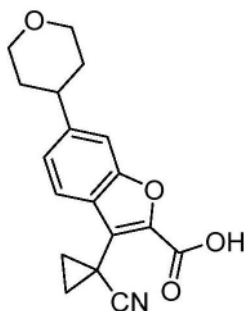
[0691] 向6-溴-3-(1-氰基环丙基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(350mg, 1.05mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(330mg, 1.57mmol)和K₂CO₃(434mg, 3.14mmol)在二噁烷/H₂O(5mL/0.5mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(77mg, 0.11mmol)。在用氮气充气三次后,将反应混合物在90℃下搅拌16h。在冷却后,将混合物浓缩并且通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-10% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以得到3-(1-氰基环丙基)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(290mg, 产率82.1%)。LC-MS:m/z 338.2 (M+H)⁺。

步骤F 3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯



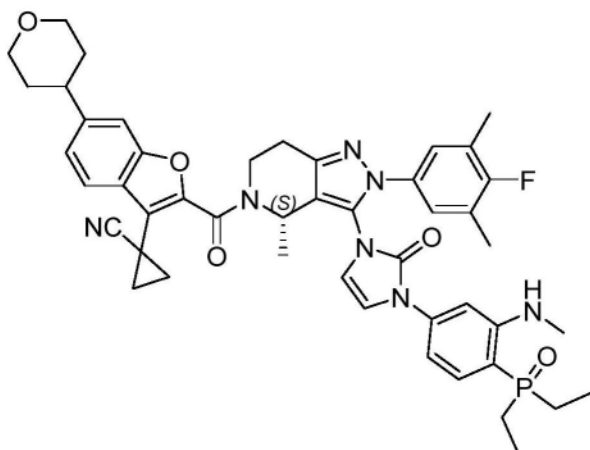
[0692] 将3-(1-氰基环丙基)-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(290mg, 0.86mmol)和10% Pd/C(60mg)在EtOAc(20mL)中的混合物在室温下在H₂气球下搅拌16h。将反应混合物过滤,将滤液浓缩以获得3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(291mg, 产率99%)。LC-MS:m/z 340.2 (M+H)⁺。

步骤G 3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸



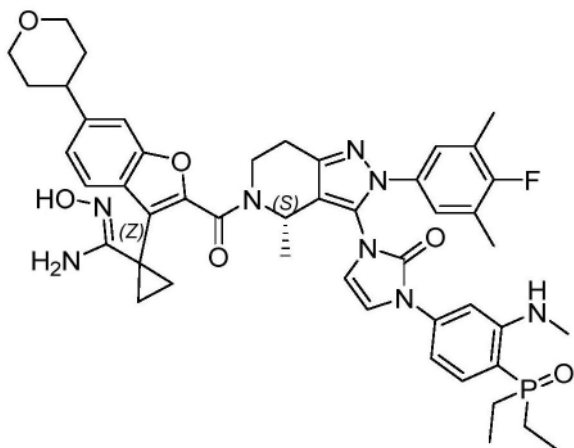
[0693] 向3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸乙酯(291mg, 0.86mmol)在THF/EtOH/H₂O(5mL/1mL/1mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(288mg, 6.86mmol)。将所得混合物在50℃下搅拌16h。在冷却后,将混合物用水(50mL)稀释,用EtOAc(25mL x 2)萃取。将水相通过2M HCl水溶液酸化至pH=2,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩以得到3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸(170mg,产率63.7%)。LC-MS:m/z 312.2(M+H)⁺。

步骤H(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-3-基)环丙烷-1-甲腈

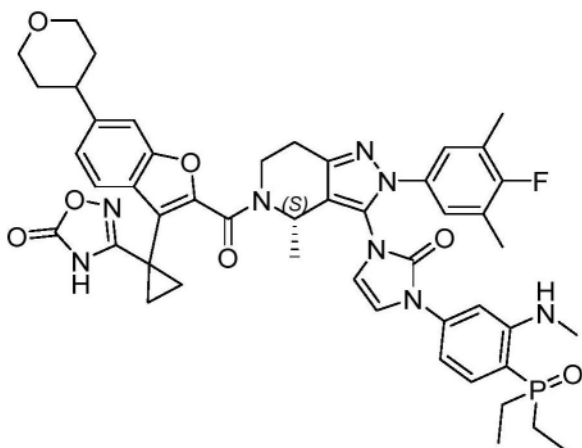


[0694] 向3-(1-氰基环丙基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-2-甲酸(170mg, 0.54mmol)、(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(320mg, 0.54mmol)(HCl盐,制备描述在WO 2021155841 A1中)在DMF(4mL)中的混合物中添加HATU(311.4mg, 0.82mmol)和DIPEA(212mg, 1.64mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将混合物倒入水中,用CH₂Cl₂(50mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash®二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-5% MeOH/CH₂Cl₂梯度,以50mL/min)纯化以获得(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-3-基)环丙烷-1-甲腈(260mg,产率56.4%)。LC-MS:m/z 844.4(M+H)⁺。步骤I(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-3-基)环丙烷-1-甲腈

基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒



[0695] 将(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-3-基)环丙烷-1-甲脒(130mg,0.154mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (107mg,5.40mmol)和DIPEA(0.32mL,1.84mmol)在EtOH(6mL)中的混合物在50℃下搅拌16h。在冷却后,将反应用 H_2O (20mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩以得到(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(134mg,粗品)。LC-MS: m/z 877.4($\text{M}+\text{H}$)⁺。步骤J 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)-1-苯并呋喃-3-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物19)

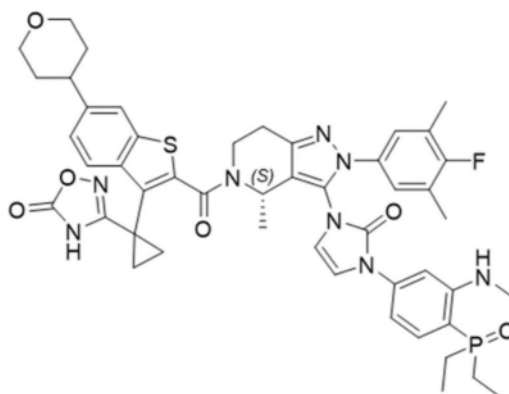


[0696] 将(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并呋喃-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(134mg,0.15mmol)和CDI(98mg,0.61mmol)在THF(2mL)中的混合物在50℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Sunfire C18 19*250mm*10 μm ;流动相A:水

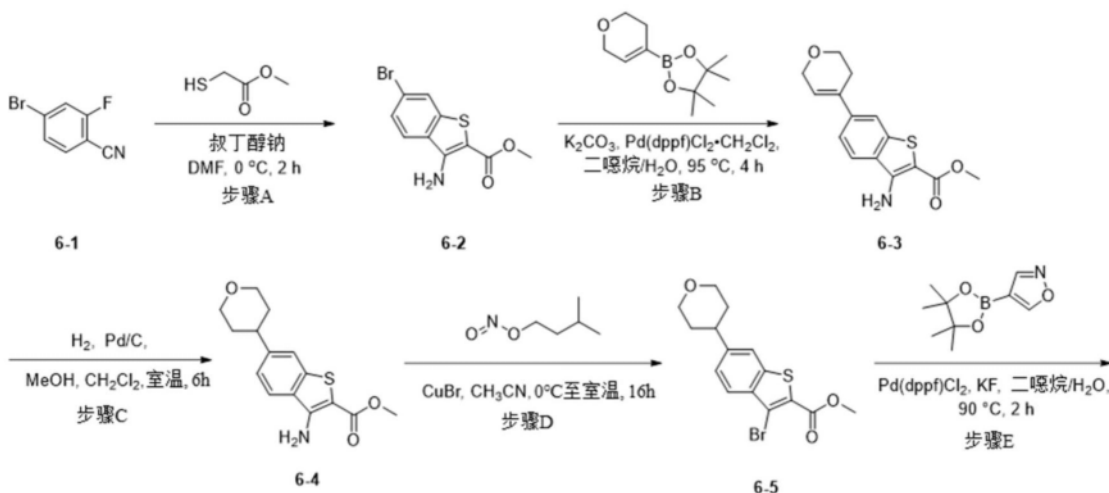
(0.1%甲酸),流动相B:CH₃CN;流速:20mL/min;梯度:63% B至68% B,保留时间:7.5-8.5min)纯化,以得到3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)-1-苯并呋喃-3-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(26.2mg,产率19.0%)。LC-MS:m/z 903.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.19 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21-7.35 (m, 3H), 7.15-7.16 (m, 2H), 6.81-7.00 (m, 3H), 5.61 (brs, 1H), 3.95-4.02 (m, 2H), 3.42-3.56 (m, 4H), 2.91-2.96 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.21 (d, J=1.2Hz, 6H), 1.89-1.97 (m, 4H), 1.72-1.81 (m, 4H), 1.44-1.53 (m, 2H), 1.34 (d, J=6.8Hz, 3H), 1.15-1.23 (m, 2H), 0.99-1.07 (m, 6H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ -122.11。

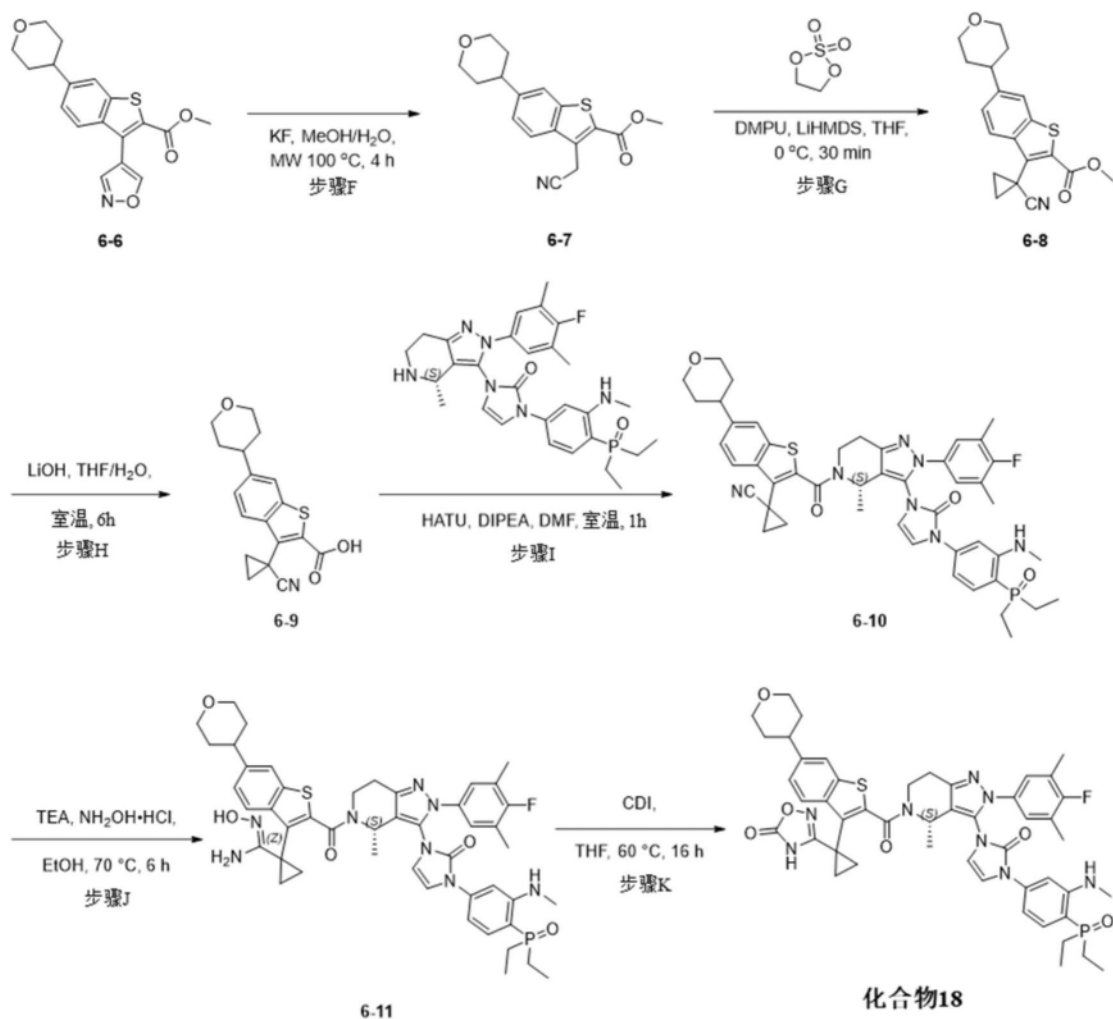
实施例6

3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)-1-苯并噻吩-3-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物18)

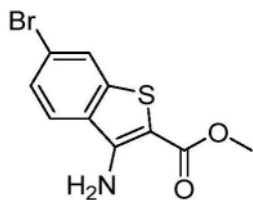


化合物18



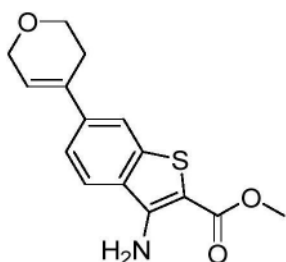


步骤A3-氨基-6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯



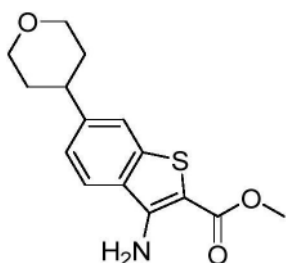
[0697] 向4-溴-2-氟苯甲腈(10g, 50mmol)和2-巯基乙酸甲酯(6.4g, 60mmol)在DMF(120mL)中的冰水冷却的溶液中分批添加叔丁醇钠(7.21g, 75mmol),保持内部温度低于 0°C 。添加后,将反应混合物在 0°C 下搅拌2h。然后将反应混合物倒入冷水(200mL)中并且用EtOAc(200mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(120g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-10% EtOAc/PE梯度,以100mL/min)纯化以得到3-氨基-6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(11.2g, 产率78.4%)。LC-MS: m/z 285.9(M+H)⁺。

步骤B 3-氨基-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯



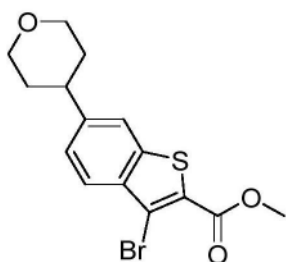
[0698] 向3-氨基-6-溴苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(2.65g, 12.63mmol)、2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.65g, 12.63mmol)和 K_2CO_3 (4.36g, 31.58mmol)在二噁烷(30mL)和 H_2O (3mL)中的混合物中添加Pd(dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (1.05g, 1.3mmol)。将反应混合物在90℃下在氮气下搅拌3h。在冷却后,将混合物过滤,将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(120g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-10% MeOH/ CH_2Cl_2 梯度,以80mL/min)纯化以得到3-氨基-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(1.9g, 产率62.5%)。LC-MS:m/z 290.1(M+H)⁺。

步骤C 3-氨基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯



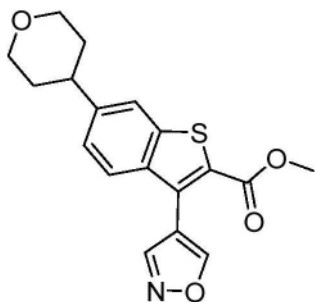
[0699] 向3-氨基-6-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(1.9g, 6.57mmol)在MeOH(20mL)和DCM(20mL)中的混合物中添加5% Pd/C(3.8g)。在脱气并且用 H_2 充气三次后。将反应混合物在室温下在 H_2 气球下搅拌6h。在过滤后,将滤液浓缩以得到3-氨基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(1.75g, 产率91.2%)。LC-MS:m/z 292.2(M+H)⁺。

步骤D 3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯



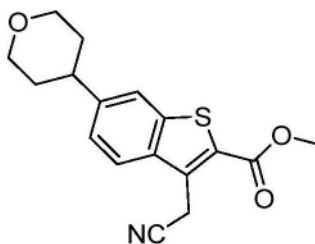
[0700] 在0℃下,向3-氨基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(1.65g, 5.67mmol)和CuBr(1.22g, 8.5mmol)在 CH_3CN (20mL)中的混合物中添加亚硝酸异戊酯(929mg, 7.94mmol)。将反应在室温下在氮气下搅拌16h。将反应混合物过滤,用 H_2O (100mL)稀释,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(80g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-10% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以得到3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(900mg, 产率45%)。LC-MS:m/z 355.0(M+H)⁺。

步骤E 3-(异噁唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯



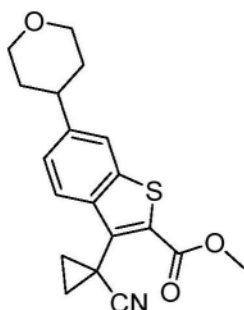
[0701] 向3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(900mg, 2.54mmol)、4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)异噁唑(992mg, 5.08mmol)在二噁烷(15mL)和H₂O(1.5mL)中的混合物中添加KF(737mg, 12.71mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(186mg, 0.25mmol)。将所得混合物在90℃下在氮气下搅拌3h。在冷却后,将反应混合物浓缩并且通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-30% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以得到3-(异噁唑-4-基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(485mg, 产率55.6%)。LC-MS:m/z 344.1(M+H)⁺。

步骤F 3-(氰基甲基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯



[0702] 将3-(异噁唑-4-基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)苯并噻吩-2-甲酸甲酯(485mg, 1.41mmol)和KF(246mg, 4.24mmol)在MeOH(5mL)和H₂O(1mL)中的混合物在Biotage微波反应器中在100℃下加热2h。在冷却后,将反应混合物浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-30% EtOAc/PE梯度,以50mL/min)纯化以得到3-(氰基甲基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)苯并噻吩-2-甲酸甲酯(290mg, 产率65.1%)。LC-MS:m/z 316.1(M+H)⁺。

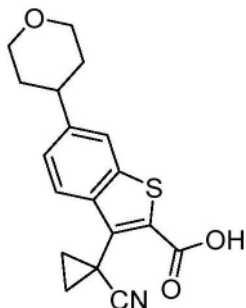
步骤G 3-(氰基环丙基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯



[0703] 在0℃下,向3-(氰基甲基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(290mg, 0.92mmol)、1,3,2-二氧硫杂环戊烷2,2-二氧化物(228.2mg, 1.84mmol)和DMPU(235.7mg, 1.84mmol)在THF(6mL)中的溶液中添加HMDSLi(2.5mL, 2.5mmol)。将反应混

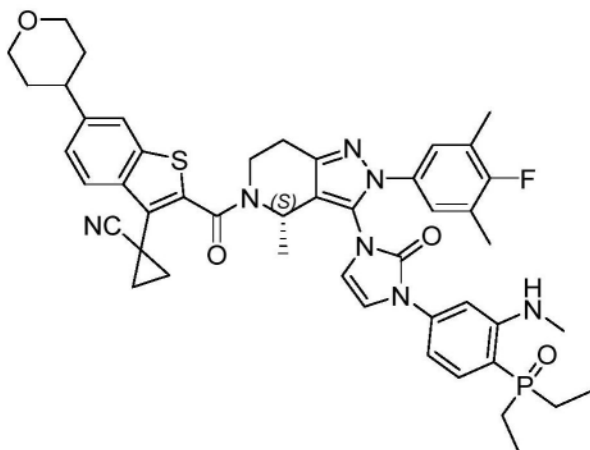
合物在0℃下搅拌30min。然后将混合物用饱和NH₄Cl (5mL) 水溶液淬灭,用EtOAc (15mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过制备型TLC (PE/EtOAc=2/1) 纯化以得到3-(氰基环丙基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基) 苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(182mg,产率58.0%)。LC-MS:m/z 342.2 (M+H)⁺。

步骤H 3-(氰基环丙基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基) 苯并[b]噻吩-2-甲酸



[0704] 将3-(氰基环丙基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基) 苯并[b]噻吩-2-甲酸甲酯(182mg,0.53mmol)和LiOH(44.8mg,1.07mmol)在THF(2mL)和H₂O(0.4mL)中的混合物在室温下搅拌6h。将反应混合物用水(25mL)稀释,用1M HCl水溶液酸化至pH=5.0,用EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩以得到3-(氰基环丙基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基) 苯并[b]噻吩-2-甲酸(180mg,粗品)。LC-MS:m/z 328.1 (M+H)⁺。

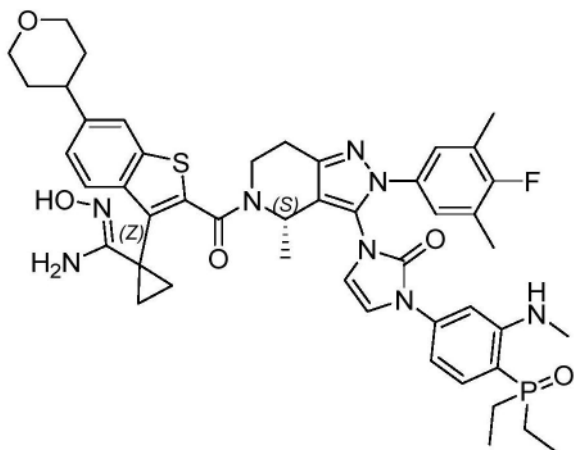
步骤I (S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基) 苯并[b]噻吩-3-基) 环丙烷-1-甲腈



[0705] 向3-(氰基环丙基)-6-(3,4,5,6-四氢-2H-吡喃-4-基) 苯并[b]噻吩-2-甲酸(170mg,0.52mmol)、(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(257mg,0.47mmol) (HCl盐,制备描述在WO 2021155841A1中)在DMF(4mL)中的混合物中添加HATU(237mg,0.62mmol)和DIPEA(134mg,1.04mmol)。将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物倒入水中,用EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash® 二氧化硅快速柱,洗脱剂为0-5% MeOH/CH₂Cl₂梯度,以50mL/min)纯化以获得(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙

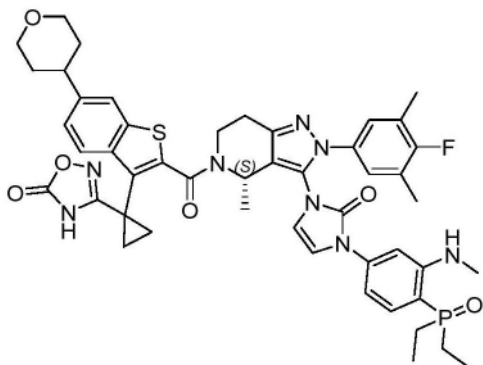
基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-3-基)环丙烷-1-甲脒(137mg,产率30.7%)。LC-MS:m/z 860.3(M+H)⁺。

步骤J(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒



[0706] 将(S)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-3-基)环丙烷-1-甲脒(137mg, 0.16mmol)、NH₂OH·HCl(33.2mg, 0.478mmol)和DIPEA(61.8mg, 0.478mmol)在EtOH(2mL)中的混合物在70℃下搅拌6h。在冷却后,将反应用H₂O(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩以得到(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒(82mg,产率57.6%)。LC-MS:m/z 893.3(M+H)⁺。

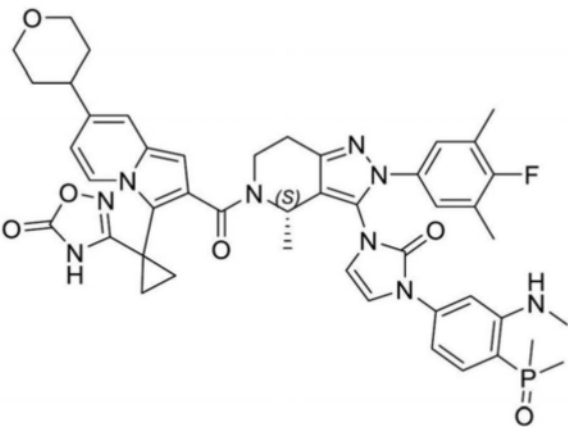
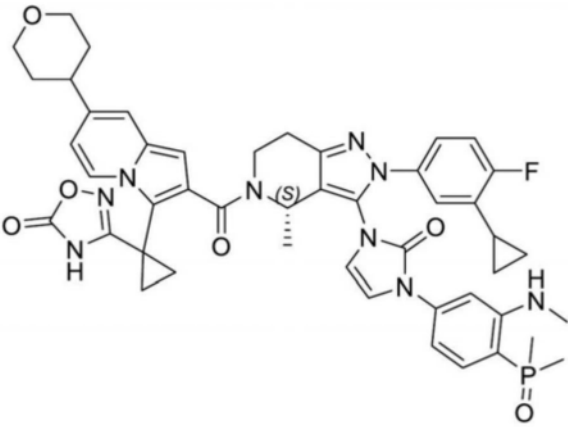
步骤K 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-6-(噁烷-4-基)-1-苯并噻吩-3-基}环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮(化合物18)

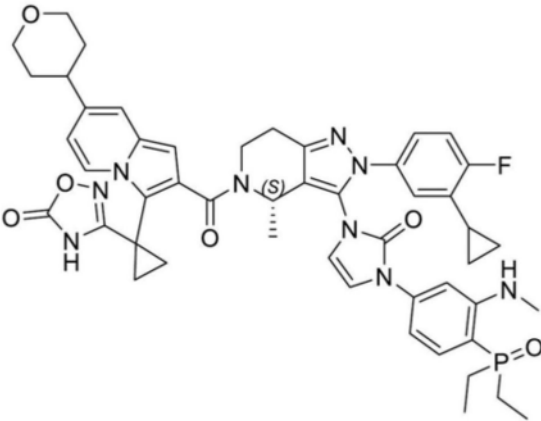
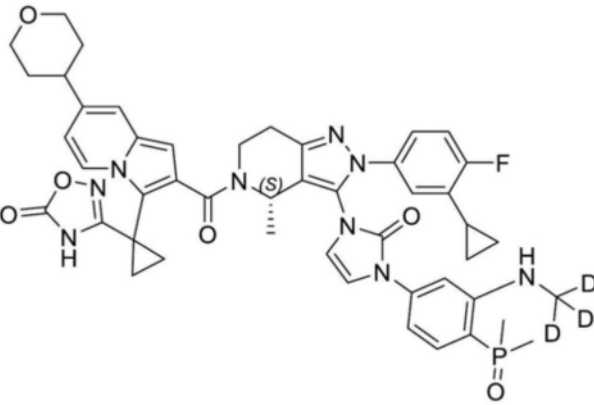
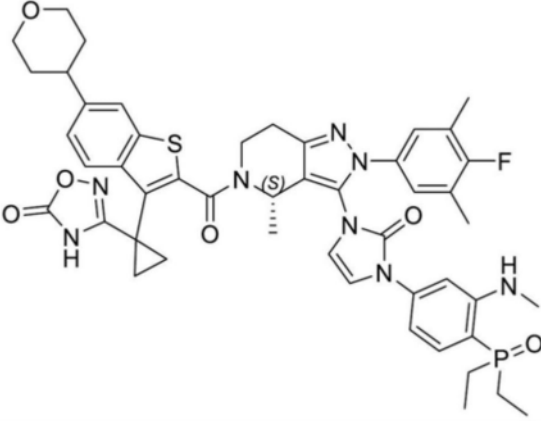
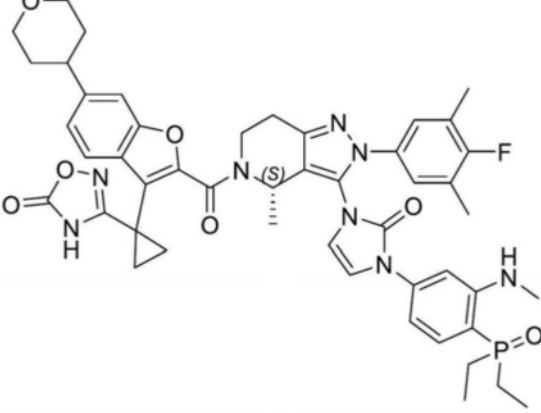


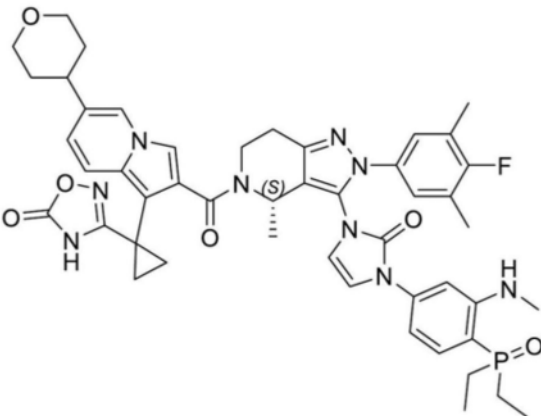
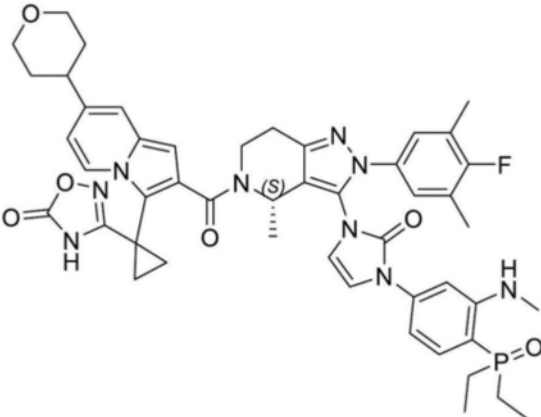
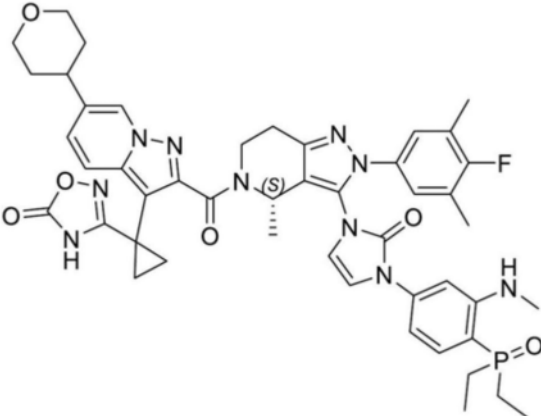
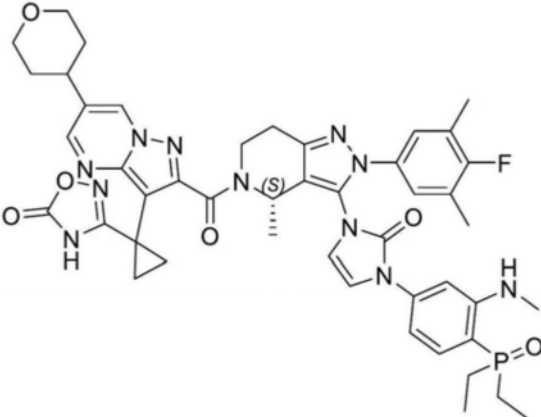
[0707] 将(S,Z)-1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]

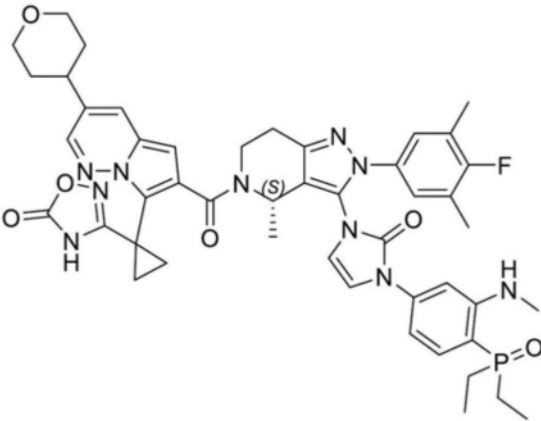
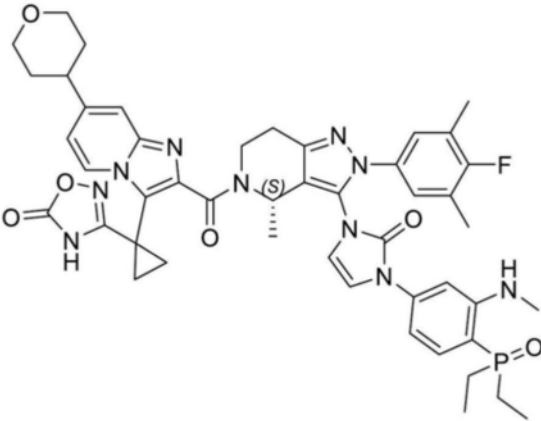
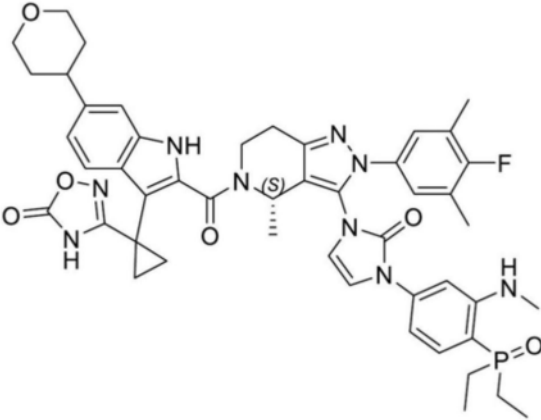
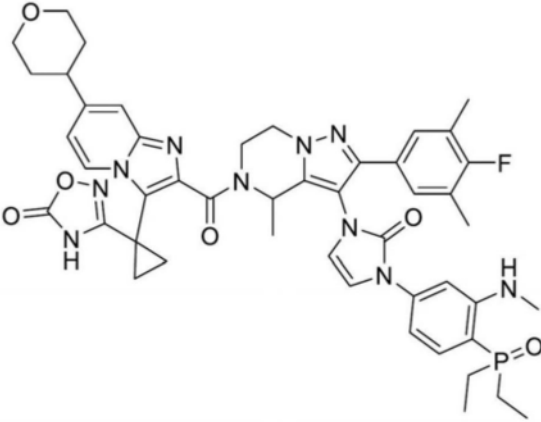
吡啶-5-羰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)苯并[b]噻吩-3-基)-N'-羟基环丙烷-1-甲脒 (82mg, 0.092mmol) 和 CDI (29.8mg, 0.184mmol) 在二噁烷 (1mL) 中的混合物在 60℃ 下搅拌 16h。在冷却后, 将反应混合物浓缩。将残余物通过制备型 HPLC (柱: Sunfire C18 19*250mm*10μm; 流动相 A: 水 (0.1% 甲酸), 流动相 B: CH₃CN; 流速: 20mL/min; 梯度: 64% B 至 74% B, 保留时间: 8.7-9.6min) 纯化, 以得到 3-(1-{2-[(4S)-3-{3-[4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基) 苯基]-2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基}-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2H,4H,5H,6H,7H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基]-6-(噁烷-4-基)-1-苯并噻吩-3-基} 环丙基)-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-5-酮 (18.6mg, 产率 22.0%)。LC-MS: m/z 919.4 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11.93 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.40-7.42 (m, 1H), 7.19-7.35 (m, 2H), 7.10-7.18 (m, 2H), 6.76-7.03 (m, 3H), 5.52-5.96 (m, 1H), 3.99 (d, J = 10.8Hz, 2H), 3.41-3.56 (m, 3H), 2.88-3.01 (m, 2H), 2.61-2.85 (m, 5H), 2.21 (s, 6H), 1.86-1.97 (m, 4H), 1.72-1.82 (m, 4H), 1.45-1.69 (m, 3H), 1.25-1.43 (m, 4H), 0.96-1.08 (m, 6H)。¹⁹F NMR (377MHz, DMSO-d₆): δ -122.22。

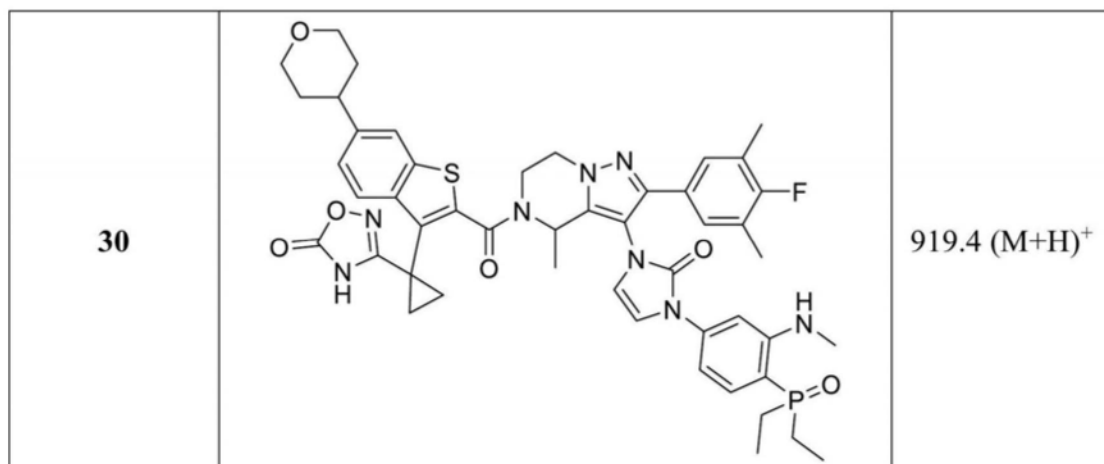
[0708] 表1中的化合物使用或可以使用上文实施例中描述的类似的程序使用适当的起始材料来合成。

化合物	结构	LC-MS: m/z
3		874.3 (M+H) ⁺
4		886.2 (M+H) ⁺

5		914.2 (M+H) ⁺
6		889.2 (M+H) ⁺
18		919.4 (M+H) ⁺
19		903.3 (M+H) ⁺

20		902.2 (M+H) ⁺
21		902.4 (M+H) ⁺
22		903.3 (M+H) ⁺
24		904.2 (M+H) ⁺

26		903.7 (M+H) ⁺
27		903.4 (M+H) ⁺
28		902.9 (M+H) ⁺
29		903.5 (M+H) ⁺



生物测定

cAMP测定

[0709] 已知GLP-1受体的激活可刺激细胞中环状AMP (cAMP) 产生,这表明与G蛋白异源三聚体复合物的G α s亚基的主要偶联。证据表明通过G α s诱发的cAMP刺激的信号传导引发关于从胰脏 β 细胞释放胰岛素所希望的药理学反应。

[0710] 方法1:为优化针对G α s偶联的功能活性,使用由稳定表达GLP-1受体的DiscoverX产生的CHO-K1细胞系。将表达GLP-1受体的细胞铺板在384孔微量滴定板中并且在37°C和5% CO₂下孵育过夜以允许细胞附着和生长。然后从细胞抽吸培养基,并且用15 μ L汉克斯平衡盐溶液(Hanks Balanced Salt Solution, HBSS)/5mM Hepes:0.5mM IBMX 0.1% BSA (pH 7.4) [刺激缓冲液]替代。将铺板的细胞重悬于刺激缓冲液中,并且将五微升(5 μ L)悬浮液添加至在刺激缓冲液中的4x最终浓度的先前产生的化合物样品储备液中,然后添加至细胞中,并且允许其在37°C下孵育30分钟或60分钟。

[0711] 在孵育后,使用铈螯合物标记的cAMP示踪剂产生测定信号,所述示踪剂与cAMP竞争用ULightTM染料标记的cAMP特异性单克隆抗体上的结合位点。当抗体与Eu标记的cAMP示踪剂结合时,检测Eu螯合物与ULightTM标记的抗体之间的FRET转移。由受刺激细胞产生的游离cAMP与Eu-cAMP示踪剂竞争结合至ULightTM-mAb,导致TR-FRET信号以剂量依赖性方式降低。

[0712] 使用Eu-螯合物技术检测cAMP的方法要求在室温下与Eu-cAMP示踪剂溶液+ULightTM-抗cAMP溶液孵育一小时。在信号产生之后,用PerkinElmer Envision仪器利用TR-FRET信号检测读取微板。使用以下公式计算活性百分比:

$$\text{活性}\% = 100\% \times (\text{测试样品的平均RLU} - \text{媒介物对照的平均RLU}) / (\text{最大对照的平均RLU} - \text{媒介物对照的平均RLU})$$

[0713] 方法2:为优化针对G α s偶联的功能活性,使用由稳定表达GLP-1受体的DiscoverX产生的CHO-K1细胞系。将表达GLP-1受体的细胞铺板在384孔微量滴定板中并且在37°C和5% CO₂下孵育过夜以允许细胞附着和生长。然后从细胞抽吸培养基,并且用15 μ L 2:1汉克斯平衡盐溶液(HBSS)/10mM Hepes:cAMP XS+Ab试剂替代。然后将五微升(5 μ L)在测定缓冲液中的4x最终浓度的先前产生的化合物样品储备液添加至细胞中,并且允许在37°C下孵育30分钟或60分钟。

[0714] 在孵育之后,使用酶片段互补(EFC)产生测定信号。在EFC中,将酶B-半乳糖苷酶分

成两个互补部分(EA和ED)。将片段ED与cAMP融合,并且在测定形式中与内源性cAMP竞争结合至cAMP特异性抗体。当外源性EA片段结合至游离ED-cAMP(不结合至cAMP特异性抗体)时,形成激活的B-Gal。通过B-gal化学发光底物的转化检测激活的酶的水平,所述转化产生可检测发光信号,并且在标准微量滴定板上读取。

[0715] 使用EFC检测cAMP的方法要求与20 μ L cAMP XS+ED/CL裂解混合物一起孵育一小时,随后在室温下与20 μ L cAMP XS+EA试剂一起孵育三小时。在信号产生之后,用PerkinElmer Envision仪器利用化学发光信号检测读取微板。使用CBIS数据分析套件(ChemInnovation,加利福尼亚州)分析化合物活性。使用以下公式计算活性百分比:

$$\text{活性}\% = 100\% \times (\text{测试样品的平均RLU} - \text{媒介物对照的平均RLU}) / (\text{最大对照的平均RLU} - \text{媒介物对照的平均RLU})$$

[0716] 方法3:已知GLP-1受体的激活可刺激细胞中环状AMP(cAMP)产生,这表明与G蛋白异源三聚体复合物的G α s亚基的主要偶联。证据表明通过G α s诱发的cAMP刺激的信号传导引发关于从胰脏 β 细胞释放胰岛素所希望的药理学反应。

[0717] 为优化针对G α s偶联的功能活性,使用由稳定表达GLP-1受体的HDB产生的HEK293/CRE-Luc细胞系。在384孔Echo LDV板(Labcyte,目录号LP-0200)中以1/2log连续稀释制备200 $\times$ 浓度的化合物工作溶液(Agilent Technologies Bravo)。使用Labcyte ECH0550将50nL/孔的200 $\times$ 浓度的化合物工作溶液移至384孔白色低容量板(Greiner,目录号784075)中。用测定缓冲液[含有0.5mM IBMX(Sigma,目录号I5879)和0.1% BSA(GENVIEW,目录号FA016-100g)的DPBS]制备1 $\times$ 10⁵个细胞/mL HEK293/GLP1R/CRE-LUC(HD Biosciences)细胞悬液,使用ThermoFisher Multidrop Combi将10 μ L细胞悬液添加至先前产生的测定板的每个孔中(1000个细胞/孔),所述测定板已含有50nL浓度为200 $\times$ 的化合物。将板密封并且在37 $^{\circ}$ C和5% CO₂下孵育30min。

[0718] 孵育后,使用cAMP dynamic 2试剂盒(Cisbio)产生cAMP测定信号。使用ThermoFisher Multidrop Combi,将5 μ L cAMP-d2工作溶液添至每个孔中,然后将5 μ L抗cAMP抗体-穴状化合物工作溶液添加到每个孔中,并且在室温下避光孵育1小时。用Reader PerkinElmer EnVision在665和615nm处读取荧光。使用以下公式计算活性百分比:

$$\text{活性}\% = 100\% \times (\text{测试样品的平均RLU} - \text{媒介物对照的平均RLU}) / (\text{最大对照的平均RLU} - \text{媒介物对照的平均RLU})$$

[0719] 表2示出了在GLP-1R激动剂cAMP刺激测定中化合物的生物活性(EC₅₀) 表2

化合物	EC ₅₀ (μ M)	化合物	EC ₅₀ (μ M)	化合物	EC ₅₀ (μ M)
3	0.00007	19	0.000049	26	0.000014
4	0.000085	20	0.00003	27	0.0025
5	0.00011	21	0.00002	28	0.000033
6	0.000089	22	0.000088	29	0.029
18	0.000061	24	0.00018	30	0.00032

[0720] 包括先前的实施例以展示本公开文本的具体实施方案。本领域技术人员应了解,本文所公开的技术代表在本公开文本的实践中很好地起作用的技术,并且因此可以被认为构成其实践的具体模式。然而,根据本公开文本,本领域技术人员应了解,在不脱离本公开文本的精神和范围的情况下,可以在所公开的具体实施方案中进行许多改变并且仍然获得相同或相似的结果。