



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104854107 A

(43) 申请公布日 2015. 08. 19

(21) 申请号 201380059811. 2

A61K 31/519(2006. 01)

(22) 申请日 2013. 11. 14

A61P 37/00(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00(2006. 01)

61/727, 031 2012. 11. 15 US

A61P 29/00(2006. 01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 05. 15

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2013/070164 2013. 11. 14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/078578 EN 2014. 05. 22

(71) 申请人 药品循环公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 陈伟 D·J·劳里 王龙成

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

有限公司 11262

代理人 郑霞

(51) Int. Cl.

C07D 487/04(2006. 01)

权利要求书5页 说明书249页

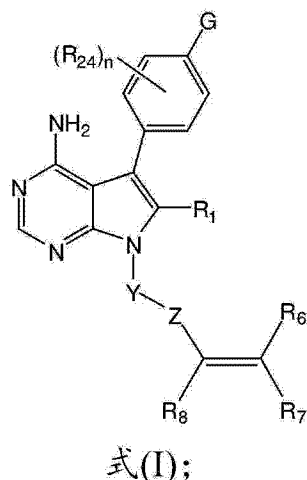
(54) 发明名称

作为激酶抑制剂的吡咯并嘧啶化合物

(57) 摘要

本文公开的是与布鲁顿氏酪氨酸激酶 (Btk) 形成共价键的化合物。还描述的是 Btk 的不可逆抑制剂。此外,还描述了 Btk 的可逆抑制剂。还公开的是包含所述化合物的药物组合物。本文公开了使用单独的或与其他治疗剂相结合的所述 Btk 抑制剂以用于治疗自身免疫疾病或病症、异种免疫疾病或病症、包括淋巴瘤在内的癌症以及炎症疾病或病症的方法。

1. 一种化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药,所述化合物具有如下式(I)结构:



其中:

R_1 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

G为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$;

L_a 为键、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{CR}_{21}(\text{OR}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;

A为取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

每一 R_{24} 独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基;

每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

n为0至4;

Y为选自以下的任选取代的基团: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基

C_2-C_7 杂亚环烷基和螺 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基；

Z 为 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

R_6 为 H、 $-CN$ 、卤素或 $L-J-W$ ；

R_7 和 R_8 独立地为 H、 $-CN$ 、卤素或 $L-J-W$ ；或者 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

W 为 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其中 G 为 L_a-A 。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其中 L_a 为 $-O-$ ；并且 A 为苯基。

4. 根据权利要求 3 所述的化合物，其中 Y 为 C_2-C_7 杂亚环烷基。

5. 根据权利要求 4 所述的化合物，其中 Z 为 $-C(=O)$ 。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物，其中 R_6 和 R_8 为 H；并且 R_7 为 H 或 $L-J-W$ 。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物，其中 R_7 为 $L-J-W$ ；L 为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基；并且 J 为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基。

8. 根据权利要求 7 所述的化合物，其中 L 为键；J 为 $-CH_2-$ ；并且 W 为 $NR_{25}R_{26}$ 。

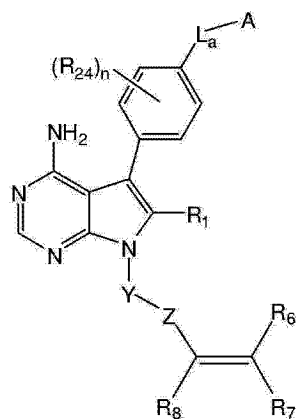
9. 根据权利要求 8 所述的化合物，其中 R_{25} 为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；并且 R_{26} 为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物，其中 R_{25} 和 R_{26} 各自为 CH_3 ；或者其中 R_{25} 为 CH_3 并且 R_{26} 为环丙基。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的化合物，其中 n 为 0。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项所述的化合物，其中 R_1 为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 或 $-OCH_3$ 。

13. 一种化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药，所述化合物具有如下式 (III) 结构：



式(III);

其中：

R_1 为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(R_{21})$ (R_{21})、 $-\text{CO}_2$ (R_{21})、 $-\text{O}$ (R_{21})、 $-\text{S}$ (R_{21})、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{27})$ (R_{28})；

L_a 为 $-\text{OC}(R_{21})$ (R_{21})、 $-\text{SC}(R_{21})$ (R_{21})、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{21})$ 、 $-\text{O}$ 、 $-\text{S}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2$ ；

A 为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

每一 R_{24} 独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(R_{21})\text{S}(=\text{O})_2R_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_{21})$ (R_{22})、 $-\text{S}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2R_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{CO}_2R_{21}$ 、 $\text{N}(R_{21})$ (R_{22})、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{21})$ (R_{22})、 $-\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})R_{23}$ 、 $\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{21})$ (R_{22})、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

每一 R_{23} 独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

n 为 0 至 4；

Y 为选自 C_6 - C_{12} 亚芳基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；

Z 为 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(R^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

R_6 为 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W ；

R_7 和 R_8 独立地为 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}$ 、 $-\text{O}$ 或 $-\text{S}$ ；

W 为 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。

14. 根据权利要求 13 所述的化合物，其中 L_a 为 $-\text{OCH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 或 $-\text{O}$ 。

15. 根据权利要求 14 所述的化合物,其中 A 为取代或未取代的芳基。
16. 根据权利要求 15 所述的化合物,其中所述芳基经卤素取代。
17. 根据权利要求 16 所述的化合物,其中所述卤素为氟。
18. 根据权利要求 14 所述的化合物,其中 A 为取代或未取代的杂芳基。
19. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中所述杂芳基为取代或未取代的吡啶基或取代或未取代的噻唑基。
20. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中所述杂芳基为经 C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、环丙基、C₁-C₆卤代烷基或 -CN 取代的吡啶基。
21. 根据权利要求 20 所述的化合物,其中所述吡啶基经甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或 -CF₃取代。
22. 根据权利要求 18 所述的化合物,其中所述杂芳基为经 C₁-C₆烷基或 -CN 取代的噻唑基。
23. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中 Y 为任选取代的 C₂-C₇杂亚环烷基。
24. 根据权利要求 23 所述的化合物,其中 Y 为任选取代的吡咯烷或任选取代的哌啶。
25. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中 Z 为 C(=O)。
26. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中 R₆和 R₈为 H;并且 R₇为 H 或 L-J-W。
27. 根据权利要求 26 所述的化合物,其中 R₇为 L-J-W, L 为取代或未取代的 C₁-C₆亚烷基,并且 J 为键。
28. 根据权利要求 27 所述的化合物,其中 L 为 -CH₂-;并且 W 为 NR₂₅R₂₆。
29. 根据权利要求 28 所述的化合物,其中 R₂₅为 H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基或取代或未取代的 C₃-C₈环烷基;并且 R₂₆为取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₃-C₈环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的 C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₂芳基或取代或未取代的 C₃-C₁₂杂芳基。
30. 根据权利要求 29 所述的化合物,其中 R₂₅和 R₂₆各自为 CH₃;或者其中 R₂₅为 CH₃且 R₂₆为环丙基;或者其中 R₂₅和 R₂₆各自为甲氧基乙基;或者其中 R₂₅为 CH₃且 R₂₆为甲氧基乙基;或者其中 R₂₅为 CH₃且 R₂₆为四氢呋喃基。
31. 根据权利要求 13 所述的化合物,其中 R₇和 R₈合在一起形成键。
32. 根据权利要求 31 所述的化合物,其中 R₆为甲基。
33. 根据权利要求 13-32 中任一项所述的化合物,其中 n 为 0。
34. 一种药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和权利要求 1-33 中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。
35. 根据权利要求 34 所述的药物组合物,所述药物组合物经配制以用于选自以下的施用途:经口施用、肠胃外施用、经口腔施用、经鼻施用、局部施用或经直肠施用。
36. 根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物,所述化合物供用于治疗自身免疫疾病或病症。
37. 根据权利要求 36 所述的化合物,其中所述自身免疫疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。
38. 根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物,所述化合物供用于治疗异种免疫疾病

或病症。

39. 根据权利要求 1-33 中任一项所述的化合物,所述化合物供用于治疗炎性疾病或病症。

作为激酶抑制剂的吡咯并嘧啶化合物

[0001] 相关专利申请的交叉引用

[0002] 本申请要求标题为“PYRROLOPYRIMIDINE COMPOUNDS AS KINASE INHIBITORS (作为激酶抑制剂的吡咯并嘧啶化合物)”且在 2012 年 11 月 15 日提交的美国临时专利申请第 61/727,031 号的权益,将该专利申请的全部内容以引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本文描述的是化合物、制备这类化合物的方法、含有这类化合物的药物组合物和药物以及使用这类化合物和组合物抑制酪氨酸激酶的活性的方法。

背景技术

[0004] 布鲁顿氏酪氨酸激酶 (Bruton's tyrosine kinase, Btk) (非受体酪氨酸激酶的 Tec 家族的成员) 是在除 T 淋巴细胞和天然杀伤细胞外的所有造血细胞类型中表达的关键信号传导酶。Btk 在将细胞表面 B 细胞受体 (BCR) 刺激与下游的细胞内应答相联系的 B 细胞信号传导路径中发挥重要作用。

[0005] Btk 是 B 细胞发育、激活、信号传导和存活的关键调节物 (Kurosaki, Curr Op Imm, 2000, 276-281; Schaeffer 和 Schwartzberg, Curr Op Imm 2000, 282-288)。此外, Btk 在诸多其他造血细胞信号传导路径中发挥作用,所述其他造血细胞信号传导路径是 (例如) 巨噬细胞中的 Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 和细胞因子受体介导的 TNF- α 产生、肥大细胞中的 IgE 受体 (Fc ϵ sRI) 信号传导、B 系淋巴样细胞中的 Fas/APO-1 细胞凋亡信号传导的抑制以及胶原刺激的血小板聚集。参见例如 C. A. Jeffries 等人, (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264; N. J. Horwood 等人, (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603-1611; Iwaki 等人 (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261-40270; Vassilev 等人 (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3):1646-1656 以及 Quek 等人 (1998), Current Biology 8(20):1137-1140。

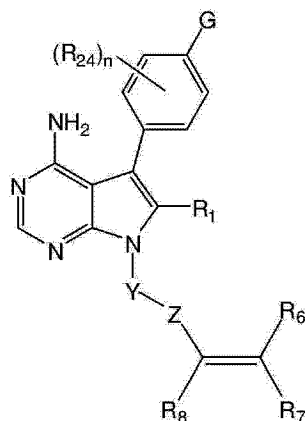
发明内容

[0006] 本文描述的是布鲁顿氏酪氨酸激酶 (Btk) 的抑制剂。本文还描述的是 Btk 的不可逆抑制剂。本文还描述的是 Btk 的可逆抑制剂。本文另外描述的是 Btk 的与 Btk 上的半胱氨酸残基形成共价键的不可逆抑制剂。本文另外描述的是其他酪氨酸激酶的不可逆抑制剂,其中所述其他酪氨酸激酶通过具有可与该不可逆抑制剂型成共价键的半胱氨酸残基 (包括 Cys 481 残基) 而与 Btk 具有同源性 (这类酪氨酸激酶在本文中称为“Btk 酪氨酸激酶半胱氨酸同源物”)。

[0007] 本文还描述的是合成这类可逆或不可逆抑制剂的方法、使用这类可逆或不可逆抑制剂治疗疾病 (包括其中 Btk 的不可逆抑制为患有疾病的患者提供治疗有益效果的疾病) 的方法。本文另外描述的是包括 Btk 的可逆或不可逆抑制剂的药物制剂。

[0008] 在一个方面,本文提供具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0009]



式(I);

[0010] 其中:

[0011] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0012] G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$;

[0013] L_a 为 键、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{CR}_{21}(\text{OR}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;

[0014] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0015] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基;

[0016] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0017] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0018] n 为 0 至 4;

[0019] Y 是选自以下的任选取代的基团: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、

C₃-C₁₂杂亚芳基、C₁-C₆亚烷基 C₆-C₁₂亚芳基、C₁-C₆亚烷基 C₃-C₁₂杂亚芳基、C₁-C₆亚烷基 C₃-C₈亚环烷基、C₁-C₆亚烷基 C₂-C₇杂亚环烷基、C₃-C₈亚环烷基、C₂-C₇杂亚环烷基、稠合 C₃-C₈亚环烷基 C₂-C₇杂亚环烷基和螺 C₃-C₈亚环烷基 C₂-C₇杂亚环烷基；

[0020] Z 是 -C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x 或 -N(R^a)S(=O)_x，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基或取代或未取代的 C₃-C₈环烷基；

[0021] R₆ 是 H、-CN、卤素或 L-J-W；

[0022] R₇ 和 R₈ 独立地是 H、-CN、卤素或 L-J-W；或 R₇ 和 R₈ 合在一起形成键；

[0023] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的 C₃-C₈亚环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂亚烷基、取代或未取代的 C₂-C₇杂亚环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₂亚芳基、取代或未取代的 C₃-C₁₂杂亚芳基、-CO-、-O- 或 -S-；

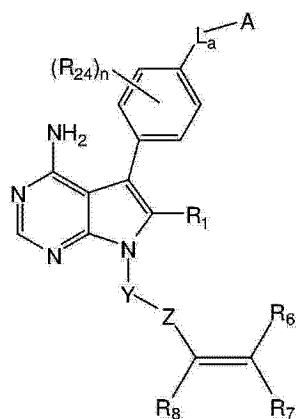
[0024] W 是 H 或 NR₂₅R₂₆；并且

[0025] R₂₅ 和 R₂₆ 各自独立地为 H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₃-C₈环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的 C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₂芳基或取代或未取代的 C₃-C₁₂杂芳基。

[0026] 在一些实施例中是其中 G 为 L_a-A 的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 L_a 为 -O- 且 A 为苯基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 Y 为 C₂-C₇杂亚环烷基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 Z 为 -C(=O) 的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R₆ 和 R₈ 为 H 且 R₇ 为 H 或 L-J-W 的式 (I) 化合物。在一些实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 R₇ 是 L-J-W；L 为键、取代或未取代的 C₁-C₆亚烷基或取代或未取代的 C₃-C₈亚环烷基；并且 J 为键、取代或未取代的 C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的 C₃-C₈亚环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂亚烷基、取代或未取代的 C₂-C₇杂亚环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₂亚芳基或取代或未取代的 C₃-C₁₂杂亚芳基。在一些实施例中是其中 L 为键、J 为 -CH₂- 且 W 为 NR₂₅R₂₆ 的式 (I) 化合物。在一些实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 R₂₅ 为 H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基或取代或未取代的 C₃-C₈环烷基；并且 R₂₆ 为取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₃-C₈环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的 C₂-C₇杂环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₂芳基或取代或未取代的 C₃-C₁₂杂芳基。在一些实施例中是其中 R₂₅ 和 R₂₆ 各自为 CH₃ 或者其中 R₂₅ 为 CH₃ 并且 R₂₆ 为环丙基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 n 为 0 的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R₁ 为 -F、-Cl、-CH₃ 或 -OCH₃ 的式 (I) 化合物。

[0027] 在另一方面是具有式 (III) 结构的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0028]



式(III);

[0029] 其中：

[0030] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(R_{21})(R_{21})$ 、 $-\text{CO}_2(R_{21})$ 、 $-\text{O}(R_{21})$ 、 $-\text{S}(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{27})(R_{28})$ ；

[0031] L_a 是 $-\text{OC}(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-\text{SC}(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0032] A 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0033] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(R_{21})\text{S}(=\text{O})_2R_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_{21})(R_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2R_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{CO}_2R_{21}$ 、 $\text{N}(R_{21})(R_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{21})(R_{22})$ 、 $-\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})R_{23}$ 、 $\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0034] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0035] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0036] n 为 0 至 4；

[0037] Y 是选自 C_6 - C_{12} 亚芳基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；

[0038] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(R^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0039] R_6 是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$ ；

[0040] R_7 和 R_8 独立地是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$ ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0041] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0042] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[0043] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

[0044] 每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8

环烷基。

[0045] 在一些实施例中是其中 L_a 为 $-OCH_2-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-O-$ 的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 A 为取代或未取代的芳基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 A 为经卤素取代的芳基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 A 为经氟取代的芳基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 A 为取代或未取代的杂芳基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 A 为取代或未取代的吡啶基或取代或未取代的噻唑基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 A 为经 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 环烷基、环丙基、 C_1-C_6 卤代烷基或 $-CN$ 取代的吡啶基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 A 为经甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或 $-CF_3$ 取代的吡啶基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 A 为经 C_1-C_6 烷基或 $-CN$ 取代的噻唑基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 Y 为任选取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 Y 为任选取代的吡咯烷或任选取代的哌啶的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 Z 为 $C(=O)$ 的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 R_6 和 R_8 为 H 且 R_7 为 H 或 L-J-W 的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 R_7 为 L-J-W、L 为取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基且 J 为键的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 L 为 $-CH_2-$ 且 W 为 $NR_{25}R_{26}$ 的式 (III) 化合物。在一些实施例中是如下式 (III) 化合物：其中 R_{25} 为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_6 环烷基；并且 R_{26} 为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_6 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。在一些实施例中是如下式 (III) 化合物：其中 R_{25} 和 R_{26} 各自为 CH_3 ；或者其中 R_{25} 为 CH_3 且 R_{26} 为环丙基；或者其中 R_{25} 和 R_{26} 各自为甲氧基乙基；或者其中 R_{25} 为 CH_3 且 R_{26} 为甲氧基乙基；或者其中 R_{25} 为 CH_3 且 R_{26} 为四氢呋喃基。在一些实施例中是其中 R_7 和 R_8 合在一起形成键的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 R_6 为甲基的式 (III) 化合物。在一些实施例中是其中 n 为 0 的式 (III) 化合物。

[0046] 在另一方面，本文提供一种药物组合物，该药物组合物包含药学上可接受的赋形剂和式 (I) 或式 (III) 的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物或药学上可接受的前药。在一些实施例中，药物组合物经配制以用于选自以下的施用途：经口施用 (oral administration)、肠胃外施用、经口腔施用 (buccal administration)、经鼻施用、局部施用或经直肠施用。

[0047] 在另一方面是用于治疗自身免疫疾病或病症的式 (I) 或式 (III) 的化合物。在一些实施例中，该自身免疫疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。在另一方面是用于治疗异种免疫疾病或病症的式 (I) 或式 (III) 的化合物。在另一方面是用于治疗炎性疾病或病症的式 (I) 或式 (III) 的化合物。

[0048] 本文设想到上文对于各个变量所描述的基团的任何组合。应理解，本文所提供化合物上的取代基和取代模式可由本领域普通技术人员进行选择，以提供化学稳定且可通过本领域已知技术以及本文所描述的那些技术合成的化合物。

[0049] 在另一方面，提供药物组合物，该药物组合物包含治疗有效量的以下至少一者：任何本文化合物或药学上可接受的盐、药学上有活性的代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。在某些实施例中，本文所提供的组合物还包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂和 / 或粘合剂。

[0050] 提供经配制以供通过适当途径和手段进行施用且含有有效浓度的一种或多种本文所提供化合物或其药学上有效的衍生物的药物组合物,其递送的量可有效治疗、预防或改善由酪氨酸激酶活性调节或以其他方式影响或与酪氨酸激酶活性有关的疾病、障碍或病症的一种或多种症状。该有效量和浓度可有效改善任何本文所公开的疾病、障碍或病症的任何症状。

[0051] 在某些实施例中,本文提供的是药物组合物,其含有:i) 生理学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂;以及 ii) 一种或多种本文所提供的化合物。

[0052] 在一个方面,本文提供的是通过施用本文所提供的化合物来治疗患者的方法。在一些实施例中,本文提供的是抑制患者中的酪氨酸激酶(例如 Btk) 的活性或治疗患者中将会受益于酪氨酸激酶(例如 Btk) 的抑制的疾病、障碍或病症的方法,该方法包括向该患者施用治疗有效量的以下至少一者:任何本文化合物或药学上可接受的盐、药学上有活性的代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0053] 在另一方面,本文提供的是本文所公开的化合物用于抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk) 活性或用于治疗将会受益于布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk) 活性的抑制的疾病、障碍或病症的用途。

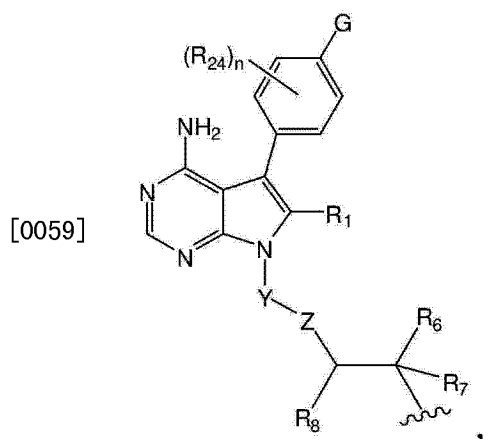
[0054] 在一些实施例中,本发明所提供的化合物施用给人。

[0055] 在一些实施例中,经口施用本文所提供的化合物。

[0056] 在其他实施例中,本发明所提供的化合物用于配制用以抑制酪氨酸激酶活性的药物。在一些其他实施例中,本发明所提供的化合物用于配制用以抑制布鲁顿氏酪氨酸激酶(Btk) 活性的药物。

[0057] 提供了制品,该制品包括:包装材料;本文所提供的化合物或组合物或其药学上可接受的衍生物,其可有效抑制酪氨酸激酶(例如 Btk) 的活性且处于该包装材料内;以及标签,其指示将所述化合物或组合物或其药学上可接受的盐、药学上有活性的代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物用于抑制酪氨酸激酶(例如 Btk) 的活性。

[0058] 在另一方面是受抑制的酪氨酸激酶,其包含共价结合至具有以下结构的抑制剂的布鲁顿氏酪氨酸激酶:

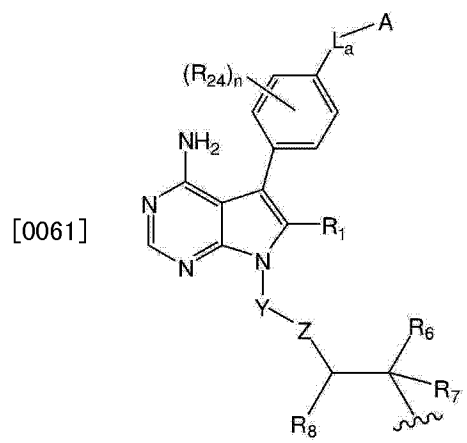


其中 R_1 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{24} 、 G 、 Y 、 Z 和 n 是如上式 (I) 中所定

义,并且 指示抑制剂与该酪氨酸激酶之间的连接点。在另一实施例中,该抑制剂共价结合至该酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基。

[0060] 在另一方面是受抑制的酪氨酸激酶,其包含共价结合至具有以下结构的抑制剂的

布鲁顿氏酪氨酸激酶：



其中 R_1 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_{24} 、 L_a 、 A 、 Y 、 Z 和 n 是如上式 (I) 中所

定义， 指示该抑制剂与该酪氨酸激酶之间的连接点。在另一实施例中，该抑制剂共价结合至该酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基。

[0062] 在另一方面，本文提供通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种具有式 (I)、式 (II) 或式 (III) 的结构的化合物的组合物来抑制该受试者中的布鲁顿氏酪氨酸激酶的方法。在一些实施例中，该有需要的受试者患有自身免疫疾病，如炎症肠病、关节炎、狼疮、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病 (Still's disease)、幼年型关节炎、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis)、奥德氏甲状腺炎 (Ord's thyroiditis)、格雷夫斯病 (Graves' disease)、舍格伦综合征 (Sjögren's syndrome)、多发性硬化症、格林-巴利综合征 (Guillain-Barré syndrome)、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病 (Addison's disease)、眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、古德帕斯彻氏综合征 (Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征 (Reiter's syndrome)、高安氏动脉炎 (Takayasu's arteritis)、颞动脉炎、温型自身免疫溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病 (Wegener's granulomatosis)、银屑病、普秃、贝赛氏病 (Behçet's disease)、慢性疲劳、自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病或外阴痛。

[0063] 在其他实施例中，该有需要的受试者患有异种免疫病症或疾病，如移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应、I 型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎或特应性皮炎。

[0064] 在某些实施例中，该有需要的受试者患有炎症性疾病，如哮喘、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、静脉炎、局限性肺炎 (pneumonitis)、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0065] 在其他实施例中，该有需要的受试者患有癌症。在一个实施例中，该癌症是 B 细胞增殖性疾病，如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋

巴细胞性白血病、B 细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (Waldenström macroglobulinemia)、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结节外边缘区 B 细胞淋巴瘤、结节边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 (burkitt lymphoma) / 白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。在受试者患有癌症的一些实施例中,除上述化合物中的一者外还向受试者施用抗癌剂。在一个实施例中,抗癌剂是促分裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂,如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或 LY294002。

[0066] 在其他实施例中,该有需要的受试者患有血栓栓塞性障碍,如心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉分流术后再闭塞、主动脉冠状动脉分流术后再狭窄、中风、短暂缺血、外周动脉阻塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

[0067] 在另一方面,本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种具有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的结构的化合物的组合物来治疗自身免疫疾病的方法。在一个实施例中,该自身免疫疾病是关节炎。在另一实施例中,该自身免疫疾病是狼疮。在一些实施例中,该自身免疫疾病是炎性肠病 (包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、幼年型关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯病、舍格伦综合征、多发性硬化症、格林-巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、眼阵挛-肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、古德帕斯彻氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、银屑病、普秃、贝赛氏病、慢性疲劳、自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病或外阴痛。

[0068] 在另一方面,本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种具有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的结构的化合物的组合物来治疗异种免疫病症或疾病的方法。在一些实施例中,异种免疫病症或疾病是移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应、I 型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎或特应性皮炎。

[0069] 在另一方面,本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种具有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的结构的化合物的组合物来治疗炎性疾病的方法。在一些实施例中,该炎性疾病是哮喘、炎性肠病 (包括克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎或外阴炎。

[0070] 在又一方面中,本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种具有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的结构的化合物的组合物来治疗癌症的方法。在一个实施例中,该癌症是 B 细胞增殖性疾病,如弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、

滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B 细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结节外边缘区 B 细胞淋巴瘤、结节边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔（胸腺）大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 / 白血病或淋巴瘤样肉芽肿病。在受试者患有癌症的一些实施例中，除上述化合物中的一者外还向受试者施用抗癌剂。在一个实施例中，抗癌剂是促分裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂，如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或 LY294002。

[0071] 在另一方面，本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种具有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的结构的化合物的组合物来治疗血栓栓塞性障碍的方法。在一些实施例中，该血栓栓塞性障碍是心肌梗塞、心绞痛、血管成形术后再闭塞、血管成形术后再狭窄、主动脉冠状动脉分流术后再闭塞、主动脉冠状动脉分流术后再狭窄、中风、短暂缺血、外周动脉阻塞性疾病、肺栓塞或深部静脉血栓形成。

[0072] 在另一方面，本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗自身免疫疾病的方法。在一个实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的激活形式形成共价键。在其他或备选的实施例中，该化合物不可逆地抑制与其共价结合的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在另一或备选的实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0073] 在另一方面，本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗异种免疫病症或疾病的方法。在一个实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的激活形式形成共价键。在其他或备选的实施例中，该化合物不可逆地抑制与其共价结合的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在另一或备选的实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0074] 在另一方面，本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗炎症性疾病的方法。在一个实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的激活形式形成共价键。在其他或备选的实施例中，该化合物不可逆地抑制与其共价结合的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在另一或备选的实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。在又一方面中，本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗癌症的方法。在一个实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的激活形式形成共价键。在其他或备选的实施例中，该化合物不可逆地抑制与其共价结合的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在另一或备选的实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0075] 在又一方面中，本文提供的是通过向有需要的受试者施用含有治疗有效量的与布鲁顿氏酪氨酸激酶形成共价键的化合物的组合物来治疗血栓栓塞性障碍的方法。在一个实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶的激活形式形成共价键。在其他或备选的实施例中，该化合物不可逆地抑制与其共价结合的布鲁顿氏酪氨酸激酶。在另一或备选的实施例中，该化合物与布鲁顿氏酪氨酸激酶上的半胱氨酸残基形成共价键。

[0076] 在另一方面是调节（包括不可逆地抑制）哺乳动物中的 Btk 或其他酪氨酸激酶的

活性的方法,其中所述其他酪氨酸激酶通过具有可与至少一种本文所描述的不可逆抑制剂型成共价键的半胱氨酸残基(包括 Cys 481 残基)而与 Btk 具有同源性,所述方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物至少一次。在另一方面是调节(包括可逆地或不可逆地抑制)哺乳动物中的 Btk 活性的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物至少一次。在另一方面是治疗 Btk 依赖性或非 Btk 介导的病症或疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物至少一次。

[0077] 在另一方面是治疗炎症的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物至少一次。

[0078] 在另一方面是治疗癌症的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物至少一次。癌症的类型可包括但不限于胰腺癌以及其他实体肿瘤或血液肿瘤。

[0079] 在另一方面是治疗呼吸系统疾病的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物至少一次。在该方面的另一实施例中,呼吸系统疾病是哮喘。在该方面的另一实施例中,呼吸系统疾病包括但不限于成人呼吸窘迫综合征和变应性(外因性)哮喘、非变应性(内因性)哮喘、急性严重哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、变应原诱导性哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、运动诱导性哮喘、等二氧化碳过度通气(isocapnic hyperventilation)、儿童发作哮喘、成人发作哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、类固醇抵抗型哮喘、季节性哮喘。

[0080] 在另一方面是预防类风湿性关节炎和骨关节炎的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物至少一次。

[0081] 在另一方面是治疗皮肤的炎性应答的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的至少一种具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物至少一次。这类皮肤炎性应答包括(例如)皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、红斑痤疮和瘢痕形成。在另一方面是减少皮肤、关节或者其他组织或器官中的银屑病病变的方法,该方法包括向哺乳动物施用有效量的具有式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的结构的化合物。

[0082] 在另一方面是式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的化合物在制造用于治疗动物中的炎性疾病或病症的药物中的用途,其中 Btk 或其他酪氨酸激酶的活性有助于该疾病或病症的病理学和/或症状,其中所述其他酪氨酸激酶通过具有可与至少一种本文所描述的不可逆抑制剂型成共价键的半胱氨酸残基(包括 Cys 481 残基)而与 Btk 具有同源性。在该方面的一个实施例中,酪氨酸激酶蛋白是 Btk。在该方面的另一或又一实施例中,炎性疾病或病症是呼吸性、心血管性或增殖性疾病。

[0083] 在任一上述方面中是其他实施例,其中施用是经肠施用、肠胃外施用或以该两种方式施用,并且其中(a)以全身方式向哺乳动物施用有效量的化合物;(b)经口向哺乳动物施用有效量的化合物;(c)经静脉内向哺乳动物施用有效量的化合物;(d)通过吸入施用有效量的化合物;(e)通过经鼻施用来施用有效量的化合物;或(f)通过注射至哺乳动物来施

用有效量的化合物 ;(g) 经局部 (皮肤) 向哺乳动物施用有效量的化合物 ;(h) 通过经眼施用来施用有效量的化合物 ;(i) 经直肠向哺乳动物施用有效量的化合物。

[0084] 在任一上述方面中是包括单一施用有效量的该化合物的其他实施例,其包括如下其他实施例:其中 (i) 将该化合物施用一次;(ii) 在一天内向哺乳动物施用化合物多次;(iii) 时断时续地施用;或 (iv) 连续施用。

[0085] 在任一上述方面中是包括多次施用有效量的该化合物的其他实施例,其包括如下其他实施例:其中 (i) 以单一剂量施用该化合物;(ii) 多次施用之间的时间是每 6 小时;(iii) 每 8 小时向哺乳动物施用该化合物。在其他的或备选的实施例中,该方法包括休药期 (drug holiday),其中暂时中断施用该化合物或暂时减小所施用的该化合物的剂量;在休药期结束时重新开始该化合物的给药。休药期的长度可从 2 天至 1 年不等。

[0086] 在涉及治疗增殖性疾病 (包括癌症) 的任何上述方面中是包括施用至少一种选自以下的附加药剂的其他实施例:阿伦单抗、三氧化二砷、天冬酰胺酶 (聚乙二醇化或非聚乙二醇化)、贝伐单抗、西妥昔单抗、基于铂的化合物 (例如顺铂)、克拉屈滨、柔红霉素 / 多柔比星 / 伊达比星、伊立替康、氟达拉滨、5- 氟尿嘧啶、吉妥单抗、甲氨蝶呤、Paclitaxel™、紫杉酚、替莫唑胺、硫鸟嘌呤或包括以下的药物类别:激素 (抗雌激素、抗雄激素或促性腺激素释放激素类似物)、干扰素 (例如 α 干扰素)、氮芥 (例如白消安或美法仑或双氯乙基甲胺)、类视色素 (例如维甲酸)、拓扑异构酶抑制剂 (例如依立替康或托泊替康)、酪氨酸激酶抑制剂 (例如吉非替尼 (gefitinib) 或伊马替尼) 或治疗由该疗法诱导的体征或症状的药剂 (包括别嘌呤醇、非格司亭、格拉司琼 / 昂丹司琼 / 帕洛诺司琼、屈大麻酚)。

[0087] 在涉及预防或治疗 Btk 依赖性酪氨酸激酶介导的疾病或病症的任何上述方面中是包括通过筛选酪氨酸激酶基因单倍型来鉴定患者的其他实施例。在其他的或备选的实施例中,酪氨酸激酶基因单倍型是酪氨酸激酶路径基因,而在其他的或备选的实施例中,酪氨酸激酶基因单倍型是 Btk 单倍型。

[0088] 在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是布鲁顿氏酪氨酸激酶 (Btk) 的可逆抑制剂,而在其他的或备选的实施例中,这类可逆抑制剂对于 Btk 具有选择性。在其他的或备选的实施例中,这类抑制剂在酶测定中具有低于 10mM 的 IC_{50} 。在一个实施例中,Btk 不可逆抑制剂具有小于 1mM 的 IC_{50} ,且在另一实施例中小于 0.25mM。

[0089] 在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 Itk 的选择性可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 Lck 的选择性可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 ABL 的选择性可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (II) 化合物是选择 Btk 优于选择 CMET 的选择性可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 EGFR 的选择性可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (II) 化合物是选择 Btk 优于选择 Lyn 的选择性可逆抑制剂。

[0090] 在其他的或备选的实施例中,该可逆 Btk 抑制剂还是 EGFR 的抑制剂。

[0091] 在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV)

的化合物是布鲁顿氏酪氨酸激酶 (Btk) 的不可逆抑制剂,而在其他的或备选的实施例中,这类不可逆抑制剂对于 Btk 具有选择性。在其他的或备选的实施例中,这类抑制剂在酶测定中具有低于 10mM 的 IC_{50} 。在一个实施例中,Btk 不可逆抑制剂具有小于 1mM 的 IC_{50} ,且在另一实施例中小于 0.25mM。

[0092] 在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 Itk 的选择性不可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 Lck 的选择性不可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 ABL 的选择性不可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 CMET 的选择性不可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 EGFR 的选择性不可逆抑制剂。在另一或备选的实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物是选择 Btk 优于选择 Lyn 的选择性不可逆抑制剂。

[0093] 在其他的或备选的实施例中,该不可逆 Btk 抑制剂还是 EGFR 的抑制剂。

[0094] 根据下面的详细描述,本文所描述的方法和组合物的其他目标、特征和优点将会变得显而易见。然而,应理解,该详细描述和具体例子尽管指示具体实施例,但仅以示例方式给出,因为根据该详细描述,本发明的精神和范围内的各种变化和修改对本领域技术人员将是显而易见的。本文所用的各部分标题仅出于编排目的,而不能理解为限制所描述的主题。特此明确地将本专利申请中提及的所有文献或文献部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文)的全部内容以引用的方式全文并入以用于任何目的。

[0095] 某些术语

[0096] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与要求保护的主体所属领域的技术人员通常所理解的含义相同的含义。在本文中对术语存在多个定义时,以本部分中的那些定义为准。在提及 URL 或其他此类标识符或位址的情形下,应理解,这类标识符可能发生改变并且互联网上的特定信息可能转瞬消失,但可通过搜寻互联网来发现等同的信息。对这种信息的提及证实这种信息的可得性和公众传播。

[0097] 应理解,前述一般性描述以及下文的详细描述仅是例示性和阐释性的,而非限制所要求保护的主体。在本申请中,除非另外具体说明,否则单数名词使用包括复数指代。必须指出的是,除非上下文另外明确指明,否则如说明书和随附的权利要求中所用的,单数形式“一个”、“一种”和“该”均包括多个指代物。在本申请中,除非另有说明,否则使用“或”意指“和/或”。另外,术语“包括”以及其他形式(例如“包含”)的使用不具有限制性。

[0098] 本文所用的各部分标题仅出于编排目的,而不能理解为限制所描述的主题。特此明确地将本专利申请中提及的所有文献或文献部分(包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、手册和论文)的全部内容以引用的方式全文并入以用于任何目的。

[0099] 标准化学术语的定义可见于参考著作,包括:Carey 和 Sundberg “ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED(《高等有机化学第四版》)”卷 A(2000) 和 B(2001), Plenum Press, New York(纽约普莱南出版社)。除非另外指明,否则采用本领域技术人员所熟知的

质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术以及药理学的常规方法。除非提供具体定义,否则结合本文所描述的分析化学、合成有机化学及医学与药物化学采用的命名以及其实验室程序与技术是本领域已知的那些。对于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗可使用标准技术。对于重组 DNA、寡核苷酸合成以及组织培养和转化(例如电穿孔、脂质转染)可使用标准技术。反应和纯化技术可(例如)使用制造商的说明书的试剂盒来实施,或如本领域通常实施的,或如本文所描述的。通常可根据本领域熟知的常规方法且如整个说明书中引用和论述的各种一般和更具体的参考文献中所描述的来进行前述技术和程序。

[0100] 应理解,本文所描述的方法和组合物并不限于本文所描述的特定方法、方案、细胞系、构建体和试剂且由此可有所变化。还应理解,本文所用术语仅出于所描述的特定实施例的目的而无意于限制本文所描述的方法和组合物的范围,该范围仅受限于随附的权利要求书。

[0101] 本文所提及的所有出版物和专利的全部内容均以引用方式并入本文,以为了描述和公开(例如)所述出版物中所描述的可结合本文所描述的方法、组合物和化合物来使用的构建体和目的。本文所论述的出版物仅为了其先于本申请的提交日期的公开内容而提供。本文没有任何东西被解释为承认本文描述的发明人无权依靠在先发明或者出于任何其他原因而先于这种公开内容。

[0102] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成、不含不饱和基团、具有 1 至 15 个碳原子的直链或支链烃链基团(例如 C_1 - C_{15} 烷基)。在某些实施例中,烷基包括 1 至 13 个碳原子(例如 C_1 - C_{13} 烷基)。在某些实施例中,烷基包括 1 至 8 个碳原子(例如 C_1 - C_8 烷基)。在其他实施例中,烷基包括 5 至 15 个碳原子(例如 C_5 - C_{15} 烷基)。在其他实施例中,烷基包括 5 至 8 个碳原子(例如 C_5 - C_8 烷基)。该烷基通过单键附接至分子的其余部分,例如甲基(Me)、乙基(Et)、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基等等。除非在说明书中另外具体说明,否则烷基任选由下列取代基中的一者或多者取代:卤代基、氰基、硝基、氧代基(oxo)、硫代基(thioxo)、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或 2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或 2),其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0103] 烷基还可为具有 1 至 6 个碳原子的“低级烷基”。

[0104] 如本文所用, C_1 - C_x 包括 C_1 - C_2 、 C_1 - C_3 ... C_1 - C_x 。

[0105] “烯基”是指仅由碳和氢原子组成、含有至少一个双键且具有 2 至 12 个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施例中,烯基包含 2 至 8 个碳原子。在其他实施例中,烯基包含 2 至 4 个碳原子。烯基通过单键附接至分子的其余部分,例如乙烯基、丙-1-烯基(即烯丙基)、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等等。除非在说明书中另外具体说明,否则烯基任选由下列取代基中的一者或多者取代:卤代基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或 2)和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或 2),其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳

基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0106] “炔基”是指仅由碳和氢原子组成、含有至少一个三键、具有 2 至 12 个碳原子的直链或支链烃链基团。在某些实施例中，炔基包含 2 至 8 个碳原子。在其他实施例中，炔基具有 2 至 4 个碳原子。炔基通过单键附接至分子的其余部分，例如乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等等。除非在说明书中另外具体说明，否则炔基任选由下列取代基中的一者或多者取代：卤代基、氰基、硝基、氧代基、硫代基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 为 1 或 2）、 $-S(O)_tOR^a$ （其中 t 为 1 或 2）和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 为 1 或 2），其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0107] “亚烷基”或“亚烷基链”是指将分子的其余部分连接至基团、仅由碳和氢组成、不含不饱和基团且具有 1 至 12 个碳原子的直链或支链二价烃链，例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等等。亚烷基链通过单键附接至该分子的其余部分且通过单键附接至该基团。亚烷基链与该分子的其余部分以及与该基团的连接点可通过亚烷基链中的一个碳或通过该链内的任何两个碳。除非在说明书中另外具体说明，否则亚烷基链任选由下列取代基中的一者或多者取代：卤代基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代基、硫代基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 为 1 或 2）、 $-S(O)_tOR^a$ （其中 t 为 1 或 2）和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 为 1 或 2），其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、碳环基、碳环基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0108] “亚烯基”或“亚烯基链”是指将分子的其余部分连接至基团、仅由碳和氢组成、含有至少一个双键且具有 2 至 12 个碳原子的直链或支链二价烃链，例如亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基等等。亚烯基链通过双键或单键附接至该分子的其余部分且通过双键或单键附接至该基团。亚烯基链与该分子的其余部分以及与该基团的连接点可通过链内的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另外具体说明，否则亚烯基链任选由下列取代基中的一者或多者取代：卤代基、氰基、硝基、芳基、环烷基、杂环基、杂芳基、氧代基、硫代基、三甲基硅烷基、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ （其中 t 为 1 或 2）、 $-S(O)_tOR^a$ （其中 t 为 1 或 2）和 $-S(O)_tN(R^a)_2$ （其中 t 为 1 或 2），其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基（任选经一个或多个卤代基取代）、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且其中除非另外指明，否则上述取代基中的每一者未经取代。

[0109] “芳基”是指从芳族单环或多环烃环系通过从环碳原子移除氢原子而衍生的基团。芳族单环或多环烃环系仅含有氢和 6 至 18 个碳原子，其中该环系中的至少一个环完全不饱和，即根据休克尔理论 (Hückel theory) 其含有环状、离域 $(4n+2) \pi$ -电子系统。芳基包括但不限于诸如苯基、苄基和萘基之类的基团。除非在说明书中另外具体说明，否则术语“芳基”或前缀“芳”（例如在“芳烷基”中）意在包括任选由一个或多个独立地选自以下的取代基取代的芳基：烷基、烯基、炔基、卤代基、氟代烷基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选

取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或 2) 和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或 2), 其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基 (任选经一个或多个卤代基取代)、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 每一 R^b 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且其中除非另外指明, 否则上述取代基中的每一者未经取代。

[0110] “芳烷基”是指式 $-R^c$ -芳基 (其中 R^c 是如上文所定义的亚烷基链) 的基团, 例如苄基、二苯基甲基等等。芳烷基的亚烷基链部分如上文针对亚烷基链所描述的任选经取代。芳烷基的芳基部分如上文针对芳基所描述的任选经取代。

[0111] “芳烯基”是指式 $-R^d$ -芳基的基团, 其中 R^d 是如上文所定义的亚烯基链。芳烯基的芳基部分如上文针对芳基所描述的任选经取代。芳烯基的亚烯基链部分如上文针对亚烯基所定义的任选经取代。

[0112] “芳炔基”是指式 $-R^e$ -芳基的基团, 其中 R^e 是如上文所定义的亚炔基链。芳炔基的芳基部分如上文针对芳基所描述的任选经取代。芳炔基的亚炔基链部分如上文针对亚炔基链所定义的任选经取代。

[0113] “碳环基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定非芳族单环或多环烃基团, 其包括具有 3 至 15 个碳原子的稠合或桥接环系。在某些实施例中, 碳环基包含 3 至 10 个碳原子。在其他实施例中, 碳环基包含 5 至 7 个碳原子。碳环基通过单键附接至分子的其余部分。碳环基任选为饱和 (即仅含有 C-C 单键) 或不饱和 (即含有一个或多个双键或三键)。完全饱和的碳环基也称为“环烷基”。单环环烷基的例子包括 (例如) 环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。不饱和碳环基也称为“环烯基”。单环环烯基的例子包括 (例如) 环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环碳环基包括 (例如) 金刚烷基、降冰片基 (即双环 [2.2.1] 庚烷基)、降冰片烯基、蒎烷基 (蒎烷基)、7,7-二甲基-双环 [2.2.1] 庚烷基等等。除非在说明书中另外具体说明, 否则术语“碳环基”意在包括任选由一个或多个独立地选自以下的取代基取代的碳环基: 烷基、烯基、炔基、卤代基、氟代烷基、氧代基、硫代基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或 2) 和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或 2), 其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基, 每一 R^b 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链, 并且其中除非另外指明, 否则上述取代基中的每一者未经取代。

[0114] “卤代基”或“卤素”是指溴代基、氯代基、氟代基或碘代基取代基。

[0115] 术语“卤代烷基”、“卤代烯基”、“卤代炔基”和“卤代烷氧基”包括其中至少一个氢被卤素原子置换的烷基、烯基、炔基和烷氧基结构。在其中两个或更多个氢原子被卤素原子置换的某些实施例中, 所有卤素原子均彼此相同。在其中两个或更多个氢原子被卤素原子

果存在的话)任选季铵化。杂芳基通过环的任一原子附接至该分子的其余部分。杂芳基的例子包括但不限于氮杂卓基(azepinyl)、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、1,3-苯并二氧杂环戊基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并[d]噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚基、苯并[b][1,4]噁嗪基、1,4-苯并二氧杂环己基、苯并蔡并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(benzothieryl、benzothiophenyl)、苯并噻吩并[3,2-d]嘧啶基、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呔唑基、噌啉基、环戊[d]嘧啶基、6,7-二氢-5H-环戊[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6-二氢苯并[h]喹唑啉基、5,6-二氢苯并[h]噌啉基、6,7-二氢-5H-苯并[6,7]环庚[1,2-c]哒嗪基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、呋喃并[3,2-c]吡啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]嘧啶基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]哒嗪基、5,6,7,8,9,10-六氢环辛[d]吡啶基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲哚基、异吲哚基、二氢吲哚基、异二氢吲哚基、异喹啉基、吲哚基、异噁唑基、5,8-亚甲基-5,6,7,8-四氢喹唑啉基、蔡啶基、1,6-蔡啶酮基、噁二唑基、2-氧代氮杂卓基、噁唑基、环氧乙烷基、5,6,6a,7,8,9,10,10a-八氢苯并[h]喹唑啉基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、吡嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡唑并[3,4-d]嘧啶基、吡啶基、吡啶并[3,2-d]嘧啶基、吡啶并[3,4-d]嘧啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、吡咯基、喹唑啉基、喹噁啉基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢喹唑啉基、5,6,7,8-四氢苯并[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、6,7,8,9-四氢-5H-环庚[4,5]噻吩并[2,3-d]嘧啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,5-c]哒嗪基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基、噻吩并[3,2-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基和噻吩基。除非在说明书中另外具体说明,否则术语“杂芳基”意在包括任选由一个或多个选自以下的取代基取代的如上文所定义的杂芳基:烷基、烯基、炔基、卤代基、氟代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代基、硫代基、氰基、硝基、任选取代的芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的芳烯基、任选取代的芳炔基、任选取代的碳环基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的杂环基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的杂芳基、任选取代的杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-SR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 为 1 或 2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 为 1 或 2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 为 1 或 2),其中每一 R^a 独立地是氢、烷基、氟代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每一 R^b 独立地是直接键或直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且 R^c 是直链或支链亚烷基或亚烯基链,并且其中除非另外指明,否则上述取代基中的每一者未经取代。

[0122] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮且其中杂芳基与分子其余部分的连接点是通过该杂芳基中的氮原子的如上文所定义的杂芳基。N-杂芳基如上文针对杂芳基所描述的任选经取代。

[0123] “C-杂芳基”是指如上文所定义且其中杂芳基与分子其余部分的连接点是通过该杂芳基中的碳原子的杂芳基。C-杂芳基如上文针对杂芳基所描述的任选经取代。

[0124] “杂芳烷基”是指式 $-R^c-$ 杂芳基的基团, 其中 R^c 是如上文所定义的亚烷基链。如果杂芳基是含氮杂芳基, 则杂芳基任选在氮原子处附接至烷基。杂芳烷基的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选经取代。杂芳基烷基的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的

任选经取代。

[0125] “硫烷基”是指 $-S-$ 基团。

[0126] “亚磺酰基”是指 $-S(=O)-$ 基团。

[0127] “磺酰基”是指 $-S(=O)_2-$ 基团。

[0128] “氨基”是指 $-NH_2$ 基团。

[0129] “氰基”是指 $-CN$ 基团。

[0130] “硝基”是指 $-NO_2$ 基团。

[0131] “氧杂”是指 $-O-$ 基团。

[0132] “氧代”是指 $=O$ 基团。

[0133] “亚氨基”是指 $=NH$ 基团。

[0134] “硫代”是指 $=S$ 基团。

[0135] “烷氧基”是指 (烷基) $O-$ 基团, 其中烷基是如本文所定义。

[0136] “芳氧基”是指 (芳基) $O-$ 基团, 其中芳基是如本文所定义。

[0137] “环烷基烷基”意指经环烷基取代的如本文所定义的烷基。非限制性环烷基烷基包括环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基等等。

[0138] 如本文所用, 术语“杂烷基”、“杂烯基”和“杂炔基”包括其中一个或多个骨架链原子是杂原子 (例如氧、氮、硫、硅、磷或其组合) 的任选取代的烷基、烯基和炔基。杂原子可放置在杂烷基的任一内部位置处或放置在杂烷基衔接至该分子的其余部分的位置处。例子包括但不限于 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 和 $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ 。此外, 至多两个杂原子可连续, 例如 (举例而言) $-CH_2-NH-OCH_3$ 和 $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ 。

[0139] 术语“杂原子”是指除碳或氢外的原子。杂原子通常独立地选自氧、硫、氮、硅和磷, 但并不限于这些原子。在存在两个或更多个杂原子的实施例, 该两个或更多个杂原子可都彼此相同, 或该两个或更多个杂原子中的一些或全部可彼此不同。

[0140] 术语“键”或“单键”是指两个原子或两个部分之间的化学键, 此时认为由该键连接的原子是较大的子结构的一部分。

[0141] “异氰酸基”是指 $-NCO$ 基团。

[0142] “异硫氰酸基”是指 $-NCS$ 基团。

[0143] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分通常认为是包埋于分子中或衔接至分子上的化学实体。

[0144] “硫代烷氧基”或“烷硫基”是指 $-S-$ 烷基。

[0145] “烷硫基烷基”是指经 $-S-$ 烷基取代的烷基。

[0146] 如本文所用, 术语“ $O-$ 羧基”或“酰氧基”是指式 $RC(=O)O-$ 的基团。

[0147] “羧基”意指 $-C(O)OH$ 基团。

[0148] 如本文所用, 术语“乙酰基”是指式 $-C(=O)CH_3$ 的基团。

[0149] “酰基”是指基团 $-C(O)R$ 。

[0150] 如本文所用, 术语“三卤代甲烷磺酰基”是指式 $X_3CS(=O)_2-$ 的基团, 其中 X 是卤素。

- [0151] “氰基烷基”意指经至少一个氰基取代的如本文所定义的烷基。
- [0152] 如本文所用,术语“N-磺酰胺基”或“磺酰基氨基”是指式 $\text{RS}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 的基团。
- [0153] 如本文所用,术语“O-氨甲酰基”是指式 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0154] 如本文所用,术语“N-氨甲酰基”是指式 $\text{ROC}(=\text{O})\text{NH}-$ 的基团。
- [0155] 如本文所用,术语“O-硫代氨甲酰基”是指式 $-\text{OC}(=\text{S})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0156] 如本文所用,“N-硫代氨甲酰基”是指式 $\text{ROC}(=\text{S})\text{NH}-$ 的基团。
- [0157] 如本文所用,术语“C-酰胺基”是指式 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_2$ 的基团。
- [0158] “氨基羰基”是指 $-\text{CONH}_2$ 基团。
- [0159] 如本文所用,术语“N-酰胺基”是指式 $\text{RC}(=\text{O})\text{NH}-$ 的基团。
- [0160] 如本文所用,单独出现且并无数字标号的取代基“R”是指选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和非芳族杂环(通过环碳键合)的取代基。
- [0161] “羟基烷基”是指经至少一个羟基取代的如本文所定义的烷基。羟基烷基的非限制性例子包括但不限于羟甲基、2-羟乙基、2-羟丙基、3-羟丙基、1-(羟甲基)-2-甲基丙基、2-羟丁基、3-羟丁基、4-羟丁基、2,3-二羟基丙基、1-(羟甲基)-2-羟乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和 2-(羟甲基)-3-羟丙基。
- [0162] “烷氧基烷基”是指经如本文所定义的烷氧基取代的如本文所定义的烷基。
- [0163] “烯氧基”是指(烯基)O-基团,其中烯基是如本文所定义。
- [0164] 术语“烷基胺”是指 $-\text{N}(\text{烷基})_x\text{H}_y$ 基团,其中 x 和 y 选自 $x=1, y=1$ 和 $x=2, y=0$ 。在 $x=2$ 时,烷基与其所附接的氮原子合在一起可任选形成环状环系。
- [0165] “烷基氨基烷基”是指经如本文所定义的烷基胺取代的如本文所定义的烷基。
- [0166] “酰胺”是具有式 $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}$ 的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环族(通过环碳键合)。酰胺部分可在氨基酸或肽分子与本文所描述的化合物之间形成键,由此形成前药。本文所描述的化合物上的任一胺或羧基侧链可经酰胺化。制备这类酰胺的程序和具体基团是本领域技术人员已知的且可在参考资料例如 Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 中容易找到,将该参考资料的全部内容以引用方式并入本文。
- [0167] 术语“酯”是指具有式 $-\text{COOR}$ 的化学部分,其中 R 选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂脂环族(通过环碳键合)。本文所描述的化合物上的任一羟基或羧基侧链可经酯化。制备这类酯的程序和具体基团是本领域技术人员已知的且可在参考资料例如: Greene 和 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999 中容易找到,将该参考资料的全部内容以引用方式并入本文。
- [0168] 如本文所用,术语“环”是指任一共价闭合的结构。环包括(例如)碳环(例如芳基和环烷基)、杂环(例如杂芳基和非芳族杂环)、芳族(例如芳基和杂芳基)以及非芳族(例如环烷基和非芳族杂环)。环可任选经取代。环可为单环或多环。
- [0169] 如本文所用,术语“环系”是指一个或一个以上的环。
- [0170] 术语“元环”可涵盖任一环状结构。术语“元”旨在表示构成环的骨架原子的数目。因此,例如,环己基、吡啶、吡喃和噻喃是 6 元环,而环戊基、吡咯、呋喃和噻吩是 5 元环。
- [0171] 术语“稠合”是指其中两个或更多个环共用一个或多个键的结构。
- [0172] 术语“任选取代的”或“取代的”意指所提及基团可经一个或多个单独且独立地

选自以下的其他基团取代：烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂脂环族基团、羟基、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、氰基、卤代基、酰基、硝基、卤代烷基、氟代烷基、氨基（包括单取代氨基和二取代氨基）以及它们受保护的衍生物。例如，任选的取代基可为 L_sR_s ，其中每一 L_s 独立地选自键、 $-O-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $S(=O)_2NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-($ 取代或未取代的 C_1-C_6 烷基 $)$ 或 $-($ 取代或未取代的 C_2-C_6 烯基 $)$ ；并且每一 R_s 独立地选自 H 、 $-($ 取代或未取代的 C_1-C_4 烷基 $)$ 、 $-($ 取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基 $)$ 、 $-($ 取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基 $)$ 、杂芳基或杂烷基。可形成上述取代基的保护性衍生物的保护基团是本领域技术人员已知的，并且可在诸如 Greene 和 Wuts（同上）的参考文献中找到。

[0173] 术语“迈克尔受体部分 (Michael acceptor moiety)”是指可参与迈克尔反应 (Michael reaction) 的官能团，其中在迈克尔受体部分的一部分与供体部分之间形成新共价键。迈克尔受体部分是亲电体而“供体部分”是亲核体。

[0174] 术语“亲核体”或“亲核性”是指富电子化合物或其部分。亲核体的例子包括（但决不限于）分子的半胱氨酸残基，例如 Btk 的 Cys 481。

[0175] 术语“亲电体”或“亲电性”是指贫电子或缺电子分子或其部分。亲电体的例子包括（但决不限于）迈克尔受体部分。

[0176] 本文所用的关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”或“药学上可接受的”意指对所治疗的受试者的一般健康并无持久的有害效应，或并不消除化合物的生物活性或性质，且相对无毒。

[0177] 如本文所用，术语“激动剂”是指这样的化合物，其存在导致蛋白质的生物活性与该蛋白质（例如 Btk）的天然配体的存在所导致的生物活性相同。

[0178] 如本文所用，术语“部分激动剂”是指这样的化合物：其存在导致蛋白质的生物活性与该蛋白质的天然配体的存在所导致的生物活性类型相同，但量级较低。

[0179] 如本文所用，术语“拮抗剂”是指这样的化合物：其存在导致蛋白质的生物活性的量级降低。在某些实施例中，拮抗剂的存在导致完全抑制蛋白质（例如 Btk）的生物活性。在某些实施例中，拮抗剂是抑制剂。

[0180] 如本文所用，通过施用特定化合物或药物组合物来“改善”特定疾病、障碍或病症的症状是指可归因于施用该化合物或组合物或与施用该化合物或组合物有关的任何持久性或暂时性的、持续性或短暂性的严重程度减轻、发作延迟、进展减缓或持续时间缩短。

[0181] “生物利用度”是指所给予的本文所公开的化合物（例如式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物）被递送至所研究的动物或人的体循环中的重量百分比。在静脉内施用时，药物的总暴露 ($AUC_{(0-\infty)}$) 通常定义为 100% 生物利用度 (F%)。“口服生物利用度”是指与静脉内注射相比在经口服用药物组合物时本文所公开的化合物（例如式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物）被吸收至体循环中的程度。

[0182] “血浆浓度”是指本文所公开的化合物（例如式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物）在受试者血液的血浆组分中的浓度。应理解，因代谢的可变性和 / 或与其他治疗剂的可能相互作用，式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的血浆浓度可在受试者之间大不相同。根据本文所公开的

一个实施例,式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物的血浆浓度可在受试者之间不同。同样,诸如最大血浆浓度($C_{\max}$)或至达到最大血浆浓度的时间($T_{\max}$)或血浆浓度时间曲线下总面积($AUC_{(0-\infty)}$)之类的值可在受试者之间不同。由于该可变性,构成“治疗有效量”的式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物所需的量可在受试者之间不同。

[0183] 本文所用的术语“布鲁顿氏酪氨酸激酶”是指来自智人(*Homo sapiens*)的布鲁顿氏酪氨酸激酶,如(例如)美国专利第6,326,469号(GenBank登录号:NP_000052)中所公开的。

[0184] 本文所用的术语“布鲁顿氏酪氨酸激酶同源物”是指布鲁顿氏酪氨酸激酶的直向同源物,例如来自小鼠(GenBank登录号:AAB47246)、狗(GenBank登录号:XP_549139.)、大鼠(GenBank登录号:NP_001007799)、鸡(GenBank登录号:NP_989564)或斑马鱼(GenBank登录号:XP_698117)的直向同源物,以及任一前述物质的对布鲁顿氏酪氨酸激酶的一种或多种底物(例如具有氨基酸序列“AVLESEEELYSSARQ”的肽底物)展现激酶活性的融合蛋白。

[0185] 本文所用的术语“共施用”或类似用语旨在涵盖向单一患者施用所选治疗剂,并且旨在包括其中所述药剂以相同或不同施用途或在相同或不同时间施用的治疗方案。

[0186] 本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以将所治疗疾病或病症的一种或多种症状减轻一定程度的所施用药剂或化合物的量。结果可为减少和/或缓解疾病的体征、症状或病因,或生物系统的任何其他期望的改变。例如,对于治疗用途而言,“有效量”是使疾病症状在临床上显著减轻而无过度不良副作用所需的包含本文所公开化合物的组合物的量。任一个别情形中的适当“有效量”均可使用诸如剂量递增研究之类的技术来确定。术语“治疗有效量”包括(例如)预防有效量。本文所公开的化合物的“有效量”是有效实现期望的药理学效果或治疗改善而无过度不良副作用的量。应理解,“有效量”或“治疗有效量”由于以下原因可在受试者之间不同:式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物的代谢变化、受试者的年龄、体重、总体健康状况、所治疗的病症、所治疗的病症的严重程度以及处方医师的判断。仅举例而言,治疗有效量可由常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)来确定。

[0187] 术语“增强”意指增加或延长期望效应的效力或持续时间。举个例子,“增强”治疗剂的效果是指能够增加或延长(在效力或持续时间方面)治疗剂在治疗疾病、障碍或病症期间的效果。本文所用的“增强有效量”是指足以增强治疗剂在治疗疾病、障碍或病症中的效果的量。在用于患者时,对于该用途的有效量将取决于疾病、障碍或病症的严重程度和病程、先前的疗法、患者的健康状况和对药物的响应以及治疗医师的判断。

[0188] 本文所用的术语“同源半胱氨酸”是指在与如本文所定义的布鲁顿氏酪氨酸激酶的半胱氨酸481的序列位置同源的序列位置中发现的半胱氨酸残基。例如,半胱氨酸482是布鲁顿氏酪氨酸激酶的大鼠直向同源物的同源半胱氨酸;半胱氨酸479是鸡直向同源物的同源半胱氨酸;而半胱氨酸481是斑马鱼直向同源物的同源半胱氨酸。在另一个例子中,TKX(与布鲁顿氏酪氨酸相关的Tec激酶家族成员)的同源半胱氨酸是Cys 350。

[0189] 本文所用的术语“同一的(identical)”是指相同的两条或更多条序列或子序列。此外,本文所用的术语“实质上同一的”是指在对比窗口或指定区域中进行比较和比对以获得最大对应性时两条或更多条序列具有一定百分比的相同序列单元,如使用对比算法或通

过人工比对和目测检查所测量的。仅举例而言,如果序列单元在指定区域中为约 60% 同一的、约 65% 同一的、约 70% 同一的、约 75% 同一的、约 80% 同一的、约 85% 同一的、约 90% 同一的或约 95% 同一的,则两条或更多条序列可为“实质上同一的”。这种百分比用于描述两条或更多条序列的“同一性百分比”。序列的同一性(identity)可存在于长度为至少约 75-100 个序列单元的区域中,存在于长度为约 50 个序列单元的区域中,或者在并未指定的情形下存在于整个序列中。该定义还指测试序列的互补序列。仅举例而言,在氨基酸残基相同时,两条或更多条多肽序列是同一的,而如果氨基酸残基在指定区域中为约 60% 同一的、约 65% 同一的、约 70% 同一的、约 75% 同一的、约 80% 同一的、约 85% 同一的、约 90% 同一的或约 95% 同一的,则两条或更多条多肽序列为“实质上同一的”。同一性可存在于长度为至少约 75-100 个氨基酸的区域中,存在于长度为约 50 个氨基酸的区域中,或者在并未指定的情形下存在于多肽序列的整个序列上。此外,仅举例而言,在核酸残基相同时,两条或更多条多核苷酸序列是同一的,而如果核酸残基在指定区域中为约 60% 同一的、约 65% 同一的、约 70% 同一的、约 75% 同一的、约 80% 同一的、约 85% 同一的、约 90% 同一的或约 95% 同一的,则两条或更多条多核苷酸序列为“实质上同一的”。同一性可存在于长度为至少约 75-100 个核酸的区域中,存在于长度为约 50 个核酸的区域中,或者在并未指定的情形下存在于多核苷酸序列的整个序列上。

[0190] 本文所用的术语“抑制”或“抑制剂”是指抑制酶促磷酸转移酶活性。

[0191] 本文所用的术语“不可逆抑制剂”是指这样的化合物:在与靶标蛋白质(例如激酶)接触时使得与该蛋白质或在该蛋白质内形成新共价键,由此靶标蛋白质的一种或更多种生物活性(例如磷酸转移酶活性)得以减弱或废止,不管随后存在或不存在不可逆抑制剂。相比之下,可逆抑制剂化合物在与靶标蛋白质接触时并不使得与该蛋白质或在该蛋白质内形成新共价键并由此可与靶蛋白缔合以及从靶蛋白解离。

[0192] 本文所用的术语“不可逆 Btk 抑制剂”是指可与 Btk 的氨基酸残基形成共价键的 Btk 抑制剂。在一个实施例中,Btk 的不可逆抑制剂可与 Btk 的 Cys 残基形成共价键;在特定实施例中,不可逆抑制剂可与 Btk 的 Cys 481 残基(或其同源物)或另一酪氨酸激酶的同源相应位置中的半胱氨酸残基形成共价键。

[0193] 本文所用的术语“分离的”是指从非目的组分分离和移出目的组分。分离的物质可呈干燥或半干燥状态,或呈溶液(包括但不限于水溶液)形式。分离的组分可呈均质状态,或分离的组分可为包含另外的药学上可接受的载体和/或赋形剂的药物组合物的一部分。仅举例而言,在核酸或蛋白质不含至少一些在天然状态下与其缔合的细胞组分时,或在核酸或蛋白质已浓缩至大于其在体内或体外产生时的浓度的水平时,该核酸或蛋白质是“分离的”。另外,举例而言,当基因从在该基因旁侧且编码除目的基因外的蛋白质的开放阅读框分离时,该基因是分离的。

[0194] 本文所公开的化合物的“代谢物”是当该化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢物”是指当化合物被代谢时形成的该化合物的生物活性衍生物。本文所用的术语“代谢”是指生物体改变特定物质的过程(包括但不限于水解反应和由酶催化的反应(例如氧化反应))的总和。因此,酶可使化合物产生特定结构改变。例如,细胞色素 P450 催化多种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸基转移酶催化激活的葡萄糖醛酸分子转移至芳族醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基上。关于代谢的其他信息可从 The

Pharmacological Basis of Therapeutics, 第 9 版, McGraw-Hill(1996) 获得。本文所公开的化合物的代谢物可通过将化合物施用给宿主并分析来自该宿主的组织样品,或通过将化合物与肝细胞在体外一起温育并分析所得化合物来进行鉴别。两种方法是本领域所熟知的。在一些实施例中,化合物的代谢物是通过氧化过程来形成且对应于相应的含羟基化合物。在一些实施例中,化合物被代谢成药理学活性代谢物。

[0195] 本文所用的术语“调节”意指直接或间接与靶标相互作用以改变该靶标的活性,包括(仅举例而言)增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或扩展靶标的活性。

[0196] 如本文所用,术语“调节剂”是指改变分子的活性的化合物。例如,与不存在调节剂时分子的某一活性的量级相比该调节剂可引起该活性的量级增加或降低。在某些实施例中,调节剂是抑制剂,其使分子的一种或多种活性的量级降低。在某些实施例中,抑制剂完全阻止分子的一种或多种活性。在某些实施例中,调节剂是激活剂,其使分子的至少一种活性的量级增加。在某些实施例中,调节剂的存在会催生出不存在该调节剂时不出现的活性。

[0197] 本文所用的术语“预防有效量”是指将所治疗疾病、病症或障碍的一种或多种症状减轻一定程度的施用于患者的组合物的量。在这种预防应用中,这种量可取决于患者的健康状态、体重等等。通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)来确定这种预防有效量,这被认为完全在本领域技术人员的技能范围内。

[0198] 如本文所用,术语“选择性结合化合物”是指选择性地结合至一种或多种靶标蛋白质的任何部分的化合物。

[0199] 如本文所用,术语“选择性结合”是指选择性结合化合物以大于其结合至非靶标蛋白质的亲和力的亲和力结合至靶标蛋白质(例如 Btk)的能力。在某些实施例中,特异性结合是指以大于针对非靶标的亲和力的至少 10 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、1000 倍或更多倍的亲和力与靶标结合。

[0200] 如本文所用,术语“选择性调节剂”是指相对于非靶标活性选择性地调节靶标活性的化合物。在某些实施例中,特异性调节剂是指以大于非靶标活性的至少 10 倍、50 倍、100 倍、250 倍、500 倍、1000 倍调节靶标活性。

[0201] 本文所用的术语“实质上纯化的”是指可实质上或基本上不含在纯化之前通常伴随目的组分或与目的组分相互作用的其他组分的目的组分。仅举例而言,在目的组分的制备物含有小于约 30%、小于约 25%、小于约 20%、小于约 15%、小于约 10%、小于约 5%、小于约 4%、小于约 3%、小于约 2%、或小于约 1%(以干重计)的污染组分时,目的组分可为“实质上纯化的”。因此,“实质上纯化的”的目的组分的纯度水平可为约 70%、约 75%、约 80%、约 85%、约 90%、约 95%、约 96%、约 97%、约 98%、约 99%或更高。

[0202] 本文所用的术语“受试者”是指作为治疗、观察或实验的目标的动物。仅举例而言,受试者可为但不限于哺乳动物,包括但不限于人。

[0203] 如本文所用,术语“靶标活性”是能够由选择性调节剂调节的生物活性。某些示例性靶标活性包括但不限于结合亲和力、信号转导、酶活性、肿瘤生长、炎症或炎症相关过程以及一种或多种与疾病或病症相关的症状的改善。

[0204] 如本文所用,术语“靶标蛋白质”是指能够被选择性结合化合物结合的蛋白质分子或蛋白质的一部分。在某些实施例中,靶标蛋白质是 Btk。

[0205] 本文所用的术语“治疗”包括缓解、减弱或改善疾病或病症的症状、预防额外的症状、改善或预防症状的潜在代谢病因、抑制疾病或病症，例如，阻止疾病或病症的发展、减轻疾病或病症、使疾病或病症消退、减轻由疾病或病症所引起的病症或使疾病或病症的症状停止。术语“治疗”包括但不限于预防性治疗和 / 或治疗性治疗。

[0206] 如本文所用， IC_{50} 是指在测量最大响应（例如 Btk 的抑制）的测定法中实现该响应的 50% 抑制的特定测试化合物的量、浓度或剂量。

[0207] 如本文所用， EC_{50} 是指特定测试化合物在所诱发的剂量依赖性响应为该特定测试化合物所诱导、引发或强化特定响应的最大表现值的 50% 时的剂量、浓度或量。

具体实施方式

[0208] 本文所描述的方法包括向有需要的受试者施用含有治疗有效量的一种或多种本文所描述的可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物的组合物。不受理论的约束，Btk 信号传导在各种造血细胞功能（例如 B 细胞受体激活）中发挥的各式各样的作用表明，小分子 Btk 抑制剂可用于减小多种由造血谱系的许多细胞类型影响的疾病的风险或治疗所述疾病或者影响所述造血谱系细胞，所述疾病包括（例如）自身免疫疾病、异种免疫病症或疾病、炎症性疾病、癌症（例如 B 细胞增殖性障碍）以及血栓栓塞性障碍。另外，本文所描述的不可逆 Btk 抑制剂化合物可用于抑制一小组通过具有可与该不可逆抑制剂型成共价键的半胱氨酸残基（包括 Cys 481 残基）而与 Btk 具有同源性的其他酪氨酸激酶。因此，除 Btk 外的一小组酪氨酸激酶还预计可用作许多健康状况的治疗靶标。

[0209] 在一些实施例中，本文所描述的方法可用于治疗自身免疫疾病，其包括但不限于类风湿性关节炎、银屑病性关节炎、骨关节炎、斯蒂尔病、幼年型关节炎、狼疮、糖尿病、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、奥德氏甲状腺炎、格雷夫斯病、舍格伦综合征、多发性硬化症、格林 - 巴利综合征、急性播散性脑脊髓炎、阿狄森氏病、眼阵挛 - 肌阵挛综合征、强直性脊柱炎、抗磷脂抗体综合征、再生障碍性贫血、自身免疫性肝炎、腹部疾病、古德帕斯彻氏综合征、特发性血小板减少性紫癜、视神经炎、硬皮病、原发性胆汁性肝硬化、莱特尔氏综合征、高安氏动脉炎、颞动脉炎、温型自身免疫溶血性贫血、韦格纳肉芽肿病、银屑病、普秃、贝赛氏病、慢性疲劳、自主神经机能异常、子宫内膜异位症、间质性膀胱炎、神经性肌强直、硬皮病和外阴痛。

[0210] 在一些实施例中，本文所描述的方法可用于治疗异种免疫病症或疾病，其包括但不限于移植物抗宿主病、移植、输血、过敏反应、变态反应（例如对植物花粉、乳胶、药物、食物、昆虫毒素、动物毛发、动物皮屑、尘螨或蟑螂萼 (cockroach calyx) 的变态反应）、I 型超敏反应、变应性结膜炎、变应性鼻炎和特应性皮炎。

[0211] 在其他实施例中，本文所描述的方法可用于治疗炎症性疾病，其包括但不限于哮喘、炎症肠病、阑尾炎、睑炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、结肠炎、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮肤炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、肝炎、化脓性汗腺炎、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、肋膜炎、静脉炎、局限性肺炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎和外阴炎。

[0212] 在其他实施例中,本文所描述的方法可用于治疗癌症,例如 B 细胞增殖性障碍,其包括但不限于弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、B 细胞幼淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤 / 瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞性骨髓瘤、浆细胞瘤、结节外边缘区 B 细胞淋巴瘤、结节边缘区 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 / 白血病和淋巴瘤样肉芽肿病。

[0213] 在其他实施例中,本文所描述的方法可用于治疗血栓栓塞性障碍,其包括但不限于心肌梗塞、心绞痛(包括不稳定心绞痛)、血管成形术或主动脉冠状动脉分流术后再闭塞或再狭窄、中风、短暂缺血、外周动脉阻塞性病症、肺栓塞和深部静脉血栓形成。

[0214] 本领域已知每一上述病症的症状、诊断测试和预后测试。参见例如 Harrison's Principles of Internal *Medicine*®,第 16 版,2004,The McGraw-Hill Companies, Inc. Dey 等人(2006),Cytojournal 3(24)以及“Revised European American Lymphoma”(REAL)分类系统(参见例如由国家癌症研究所(National Cancer Institute)维护的网站)。

[0215] 许多动物模型可用于确立用于治疗任一前述疾病的可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物的治疗有效剂量的范围。

[0216] 例如,可在类风湿性关节炎的小鼠模型中评价用于治疗自身免疫疾病的可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物的给药。在该模型中,在 Balb/c 小鼠中通过施用抗胶原抗体和脂多糖来诱导关节炎。参见 Nandakumar 等人(2003),Am. J. Pathol 163:1827-1837。

[0217] 在另一个例子中,可在(例如)人-小鼠异种移植模型(其中将人 B 细胞淋巴瘤细胞(例如 Ramos 细胞)植入免疫缺陷小鼠(例如“裸”小鼠)中)检验用于治疗 B 细胞增殖性障碍的可逆或不可逆 Btk 抑制剂的给药,如在(例如)Page1 等人(2005),Clin Cancer Res 11(13):4857-4866 中所描述的。

[0218] 还已知用于治疗血栓栓塞性障碍的动物模型。

[0219] 可在治疗过程期间优化用于前述疾病中的一者的化合物的治疗效能。例如,可对所治疗受试者实施诊断评价,以将疾病症状或病理学的减轻与通过施用给定剂量的不可逆 Btk 抑制剂所实现的体内 Btk 活性抑制关联。可使用本领域已知的细胞测定法来测定存在或不存在不可逆 Btk 抑制剂时 Btk 的体内活性。例如,因为激活的 Btk 在酪氨酸 223(Y223)和酪氨酸 551(Y551)处磷酸化,所以可使用 P-Y223 或 P-Y551 阳性细胞的磷酸特异性免疫细胞化学染色来检测或定量 Btk 在细胞群体中的激活(例如通过染色细胞对未染色细胞的 FACS 分析)。参见例如 Nisitani 等人(1999),Proc. Natl. Acad. Sci, USA96:2221-2226。因此,可视需要增加或降低施用给受试者的 Btk 抑制剂化合物的量,以维持治疗受试者的疾病状态的最佳 Btk 抑制水平。

[0220] 化合物

[0221] 在关于适用于本文所描述的方法的可逆或不可逆 Btk 化合物的下列描述的中,提到的标准化学术语的定义可参见参考著作(若未另外定义于本文中的话),包括 Carey 和 Sundberg “Advanced Organic Chemistry 4th Ed. (高等有机化学第 4 版)”,第 A(2000)和 B(2001)卷,Plenum Press, New York(纽约普莱南出版社)。除非另外指明,否则采用在本领域技术人员的普通技能范围内的质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组 DNA 技术以及药理学的常规方法。此外,Btk(例如人 Btk)的核酸和氨基酸序列是本领域已知的,

如（例如）美国专利第 6,326,469 号中所公开的。除非提供具体定义，否则结合本文所描述的分析化学、合成有机化学及医学与药物化学采用的命名以及其实验室程序与技术是本领域已知的那些。对于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗可使用标准技术。

[0222] 本文所描述的 Btk 抑制剂化合物对于 Btk 和在与 Btk 中的半胱氨酸 481 的氨基酸序列位置同源的酪氨酸激酶氨基酸序列位置处具有半胱氨酸残基的激酶具有选择性。本文所描述的抑制剂化合物包括迈克尔受体部分。

[0223] 通常，在体外测定法（例如无细胞生物化学测定法或细胞功能测定法）中鉴别或表征本文所述方法中所使用的 Btk 的可逆或不可逆抑制剂化合物。这类测定法可用于测定可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物的体外 IC_{50} 。

[0224] 例如，可使用无细胞激酶测定法来测定在不存在或存在各种浓度的候选不可逆 Btk 抑制剂化合物的情况下温育激酶之后的 Btk 活性。如果候选化合物实际上是不可逆 Btk 抑制剂，则通过使用无抑制剂培养基反复洗涤将不能恢复 Btk 激酶活性。参见例如 J. B. Smayl 等人 (1999), J. Med. Chem. 42(10):1803-1815。另外，Btk 与候选不可逆 Btk 抑制剂之间的共价复合物形成是 Btk 的不可逆抑制的有用指标，其可易于通过诸多本领域已知的方法（例如质谱分析法）测定。例如，一些不可逆 Btk 抑制剂化合物可与 Btk 的 Cys 481 形成共价键（例如经由迈克尔反应）。

[0225] 用于 Btk 抑制的细胞功能测定法包括在不存在或存在一定浓度范围的候选不可逆 Btk 抑制剂化合物的情况下测量细胞系中响应对 Btk 介导的途径的刺激（例如 Ramos 细胞中的 BCR 激活）的一种或多种细胞端点。用于测定对 BCR 激活的响应的有用端点包括（例如）Btk 的自磷酸化、Btk 靶标蛋白 (PLC- γ) 的磷酸化以及细胞质钙通量。

[0226] 本领域普通技术人员熟知用于许多无细胞生物化学测定法（例如激酶测定法）和细胞功能测定法（例如钙通量）的高通量测定法。此外，高通量筛选系统可商购获得（参见例如麻萨诸塞州霍普金顿市的 Zymark 公司 (Zymark Corp., Hopkinton, MA)；俄亥俄州门托市的 Air Technical Industries 公司 (Air Technical Industries, Mentor, OH)；加利福尼亚州富勒顿市的贝克曼仪器公司 (Beckman Instruments, Inc. Fullerton, CA)；麻萨诸塞州内蒂克市的精密仪器公司 (Precision Systems, Inc., Natick, MA) 等等)；这些系统通常自动进行所有程序，包括所有试样和试剂的移液、液体分配、定时温育以及微量板在适于测定法的检测器中的最后读数。自动化系统由此使得可在无需过多操作的情况下鉴别和表征大量可逆或不可逆 Btk 化合物。

[0227] 可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物可用于制造用于治疗任一前述病症（例如自身免疫疾病、炎症疾病、变态反应障碍、B 细胞增殖性障碍或血栓栓塞性障碍）的药物。

[0228] 在一些实施例中，用于本文所描述的方法的可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物以小于约 $10\ \mu\text{M}$ 的体外 IC_{50} 抑制 Btk 或 Btk 同源物激酶活性。（例如小于约 $1\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.5\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.4\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.3\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.1\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.08\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.06\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.05\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.04\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.03\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.02\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.01\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.008\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.006\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.005\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.004\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.003\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.002\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.001\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.00099\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.00098\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.00097\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.00096\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.00095\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.00094\ \mu\text{M}$ 、小于约 $0.00093\ \mu\text{M}$ 、小于约

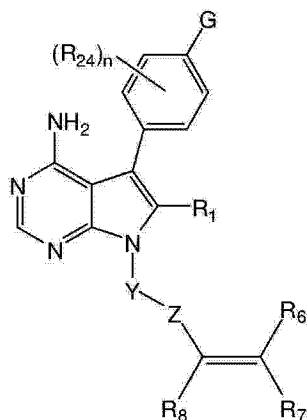
0.00092 μ M 或小于约 0.00090 μ M)。

[0229] 在一个实施例中,不可逆 Btk 抑制剂化合物选择性地且不可逆地抑制其靶酪氨酸激酶的激活形式(例如酪氨酸激酶的磷酸化形式)。例如,激活的 Btk 在酪氨酸 551 处被转磷酸化。因此,在这些实施例中,不可逆 Btk 抑制剂仅在一靶标激酶由信号传导事件激活时抑制细胞中的该靶标激酶。

[0230] 本文描述的是式(I)、式(Ia)、式(Ib)和式(II)中的任一者的化合物。本文还描述的是这些化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上有活性的代谢物和药学上可接受的前药。提供了药物组合物,其包括至少一种所述化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上有活性的代谢物或药学上可接受的前药。在一些实施例中,当本文所公开的化合物含有可氧化氮原子时,可通过本领域熟知的方法将氮原子转化为N-氧化物。在某些实施例中,还提供具有由式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)和式(IV)中的任一者所代表的结构的化合物的异构体和化学保护形式。

[0231] 在另一实施例中是具有式(I)结构的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0232]



式(I);

[0233] 其中:

[0234] R_1 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₄烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C₃-C₈环烷基;

[0235] G 为取代或未取代的 C₂-C₄烯基、取代或未取代的 C₂-C₄炔基、取代或未取代的 C₃-C₈环烷基、取代或未取代的 C₁-C₄烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₄杂烷基、取代或未取代的 C₂-C₇杂环烷基、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或 L_a-A;

[0236] L_a 为 键、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂- 或 -S(O)₂N(R₂₁)-;

[0237] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取

代或未取代的杂芳基；

[0238] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0239] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0240] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0241] n 为 0 至 4；

[0242] Y 是选自以下的任选取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0243] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0244] R_6 是 H 或 L-J-W；

[0245] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0246] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0247] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[0248] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0249] 在一个实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$ 。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基或取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环

烷基的式 (I) 化合物。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 G 为 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 G 为 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ ； R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基；并且 R_{23} 是 C_1 - C_6 烷基。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 G 为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 或 $-SCH_3$ 。在另一实施例中是其中 G 为卤素的式 (I) 化合物。在另一实施例中是其中 G 为氯代基的式 (I) 化合物。在另一实施例中是其中 G 为氟代基的式 (I) 化合物。

[0250] 在另一实施例中是其中 G 为 L_a-A 的式 (I) 化合物。在其他实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 L_a 为键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 。在其他实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 L_a 为 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-OCH_2-$ 或 $-O-$ 的式 (I) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-OCH_2-$ 的式 (I) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-O-$ 的式 (I) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-CH_2O-$ 的式 (I) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-N(H)-$ 的式 (I) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-S-$ 的式 (I) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-CH_2-$ 的式 (I) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为键的式 (I) 化合物。在其他实施例中是其中 A 为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基的式 (I) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为取代或未取代的芳基的式 (I) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为苯基的式 (I) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为取代或未取代的杂芳基的式 (I) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为吡啶基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹噁啉基、喹啉基或异喹啉基的式 (I) 化合物。

[0251] 在另一实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R_{24} 为 C_1 - C_6 烷氧基的式 (I) 化合物。在某些实施例中，当 R_{24} 为 C_1 - C_6 烷氧基时，G 为未取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0252] 在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基或取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施例中是其中 R_1 为卤素的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为 F 的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为 Cl 的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为甲基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为乙基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基的式 (I) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为甲氧基的式 (I) 化合物。

[0253] 在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 Y 是选自以下的任取代基的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、

C₁-C₆亚烷基 C₃-C₁₂杂亚芳基、C₁-C₆亚烷基 C₃-C₈亚环烷基、C₁-C₆亚烷基 C₂-C₇杂亚环烷基、C₃-C₈亚环烷基、C₂-C₇杂亚环烷基、稠合 C₃-C₈亚环烷基 C₂-C₇杂亚环烷基和螺 C₃-C₈亚环烷基 C₂-C₇杂亚环烷基。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 Y 是选自以下的任选取代的基团：C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆杂亚烷基、C₆-C₁₂亚芳基、C₃-C₁₂杂亚芳基、C₃-C₈亚环烷基和 C₂-C₇杂亚环烷基。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 Y 是选自以下的任选取代的基团：C₆-C₁₂亚芳基、C₃-C₈亚环烷基和 C₂-C₇杂亚环烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C₁-C₆亚烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C₁-C₆杂亚烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C₃-C₈亚环烷基。在另一实施例中，Y 是亚环己基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C₂-C₇杂亚环烷基。在另一实施例中，Y 是吡咯烷基。在另一实施例中，Y 是哌啶基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C₃-C₁₂杂亚芳基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C₆-C₁₂亚芳基。在另一实施例中，Y 是苯基。

[0254] 在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 Z 是 C(=O)、NHC(=O)、N(CH₃)C(=O) 或 S(=O)₂。在一些实施例中，Z 是 C(=O)。在一些实施例中，Z 是 NHC(=O)。在一些实施例中，Z 是 N(CH₃)C(=O)。在一些实施例中，Z 是 S(=O)₂。

[0255] 在一个实施例中是其中 R₆、R₇和 R₈为 H 的式 (I) 化合物。在另一实施例中是其中 R₇和 R₈为 H 且 R₆为 L-J-W 的式 (I) 化合物。在另一实施例中，R₆是 H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆烷基 C₃-C₈环烷基或 C₁-C₄烷基 (C₂-C₇杂环烷基)。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 R₆是取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或 ((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施例中，R₆是取代或未取代的 C₁-C₆烷基。在一些实施例中，R₆是取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基。在一些实施例中，R₆是取代或未取代的 (C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施例中，R₆是取代或未取代的 ((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0256] 在另一实施例中是其中 R₆和 R₈为 H 且 R₇为 L-J-W 的式 (I) 化合物。在另一实施例中，R₇是 H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基、((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈环烷基)氨基)C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆烷基 C₃-C₈环烷基或 C₁-C₄烷基 (C₂-C₇杂环烷基)。在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 R₇是取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、(C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基或 ((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施例中，R₇是取代或未取代的 C₁-C₆烷基。在一些实施例中，R₇是取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基。在一些实施例中，R₇是取代或未取代的 (C₁-C₆二烷基氨基)C₁-C₆烷基。在一些实施例中，R₇是取代或未取代的 ((C₁-C₆烷基)(C₃-C₈环烷基)氨基)C₁-C₆烷基。

[0257] 在另一实施例中是如下式 (I) 化合物：其中 R₆和 R₈是 H；R₇是 L-J-W；L 为键、取代或未取代的 C₁-C₆亚烷基或取代或未取代的 C₃-C₈亚环烷基；并且 J 为键、取代或未取代的 C₁-C₆亚烷基、取代或未取代的 C₃-C₈亚环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆杂亚烷基、取代或未取代的 C₂-C₇杂亚环烷基、取代或未取代的 C₆-C₁₂亚芳基或取代或未取代的 C₃-C₁₂杂亚芳基。在其他实施例中，L 为键。在其他实施例中，L 为取代或未取代的 C₃-C₈亚环烷基。在其他实施例中，L 为取代或未取代的 C₁-C₆亚烷基。在另一实施例中，L 为 -CH₂-。在其他实

施例中, J 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基。在一些实施例中, J 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在其他实施例中, J 是 $-CH_2-$ 。在一些实施例中, J 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚环烷基。在其他实施例中, J 是环丙基。在一些实施例中, J 是取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基。在其他实施例中, J 是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施例的另一实施例中是其中 W 为 H 的式 (I) 化合物。在上述实施例的另一实施例中是其中 W 为 $NR_{25}R_{26}$ 的式 (I) 化合物。在另一实施例中, R_{25} 为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基; 并且 R_{26} 为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。在一些实施例中, R_{25} 和 R_{26} 为 $-CH_3$ 。在一些实施例中, R_{25} 和 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 H 且 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 H 且 R_{26} 为环丁基。在一些实施例中, R_{25} 为 $-CH_3$ 且 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 $-CH_3$ 且 R_{26} 为环丁基。

[0258] 在另一实施例中是其中 R_7 和 R_8 合在一起形成键且 R_6 为 L-J-W 的式 (I) 化合物。在其他实施例中, R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、 $(C_1-C_6$ 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基、 $((C_1-C_6$ 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_4 烷基 (C_2-C_7 杂环烷基)。在其他实施例中, R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、 $(C_1-C_6$ 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基或 $((C_1-C_6$ 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基。在一些实施例中, R_6 是 $(C_1-C_6$ 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是 $((C_1-C_6$ 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基。

[0259] 在一些实施例中是如下式 (I) 化合物: 其中 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的杂环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是卤素。在其他实施例中, R_{24} 是 F、Cl 或 Br。

[0260] 在一些实施例中是如下 (I) 化合物: 其中 R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-O(R_{21})-N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ 。

[0261] 在一些实施例中是如下式 (I) 化合物, 其中 L_a 为键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{21})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ 。

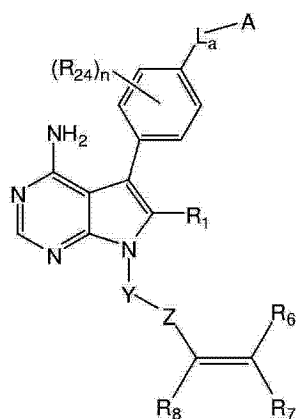
[0262] 在一些实施例中是其中 R_6 为 H、CN、卤素或 L-J-W 的式 (I) 化合物。在一些实施例中是如下式 (I) 化合物: 其中 R_7 和 R_8 独立地是 H、CN、卤素或 L-J-W; 或者 R_7 和 R_8 合在一起形成键。在一些实施例中是如下式 (I) 化合物, 其中 R_7 和 R_8 合在一起形成键, 并且 R_6 是甲基。

[0263] 在上述实施例的另一实施例中是其中 n 为 0 的式 (I) 化合物。在一些实施例中,

n 为 1。在一些实施例中, n 为 2。在一些实施例中, n 为 3。在一些实施例中, n 为 4。

[0264] 在另一实施例中是具有式 (Ia) 结构的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0265]



式(Ia);

[0266] 其中:

[0267] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0268] L_a 为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$;

[0269] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0270] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基;

[0271] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0272] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0273] n 为 0 至 4;

[0274] Y 是选自以下的任取代的基团: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基;

[0275] Z 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_x$, 其中 x 为 1 或 2, 且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0276] R_6 是 H 或 L-J-W ;

[0277] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ;或 R_7 和 R_8 合在一起形成键 ;

[0278] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、-CO-、-O- 或 -S- ;

[0279] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$; 并且

[0280] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0281] 在一个实施例中是如下式 (Ia) 化合物 : 其中 L_a 为键、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-C(H₂O)-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(H)-、-N(H)C(O)-、-C(O)N(H)-、-N(H)C(O)N(H)-、-O- 或 -S-。在其他实施例中是如下式 (Ia) 化合物 : 其中 L_a 是 -CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(H)-、-O- 或 -S-。在其他实施例中是其中 L_a 为 -OCH₂- 或 -O- 的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 -OCH₂- 的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 -O- 的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 -CH₂O- 的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 -N(H)- 的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 -S- 的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 -CH₂- 的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为键的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中是其中 A 为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基的式 (Ia) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为取代或未取代的芳基的式 (Ia) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为苯基的式 (Ia) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为取代或未取代的杂芳基的式 (Ia) 化合物。在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物 : 其中 A 为吡啶基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、噻吩基、噻唑基或异噻唑基。

[0282] 在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物 : 其中 R_1 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物 : 其中 R_1 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基或取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施例中是其中 R_1 为卤素的式 (Ia) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为 F 的式 (Ia) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为 Cl 的式 (Ia) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基的式 (Ia) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为甲基的式 (Ia) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为乙基的式 (Ia) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基的式 (Ia) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为甲氧基的式 (Ia) 化合物。

[0283] 在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物 : 其中 Y 是选自以下的任选取代的基团 : C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基。在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物 : 其中 Y 是选自以下的任选取代的基团 : C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_3 - C_8 亚环烷基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基。在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物 : 其中 Y 是选自以下的任选取代

的基团： C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_8 亚环烷基和 C_2-C_7 杂亚环烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_1-C_6 亚烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_1-C_6 杂亚烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_3-C_8 亚环烷基。在另一实施例中，Y 是亚环己基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基。在另一实施例中，Y 是吡咯烷基。在另一实施例中，Y 是哌啶基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_6-C_{12} 亚芳基。在另一实施例中，Y 是苯基。

[0284] 在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物：其中 Z 是 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $N(CH_3)C(=O)$ 或 $S(=O)_2$ 。在一些实施例中，Z 是 $C(=O)$ 。在一些实施例中，Z 是 $NHC(=O)$ 。在一些实施例中，Z 是 $N(CH_3)C(=O)$ 。在一些实施例中，Z 是 $S(=O)_2$ 。

[0285] 在一个实施例中是其中 R_6 、 R_7 和 R_8 为 H 的式 (Ia) 化合物。在另一实施例中是其中 R_7 和 R_8 为 H 且 R_6 为 L-J-W 的式 (Ia) 化合物。在另一实施例中， R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、(C_1-C_6 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基、((C_1-C_6 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_4 烷基 (C_2-C_7 杂环烷基)。在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物：其中 R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、(C_1-C_6 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基或 ((C_1-C_6 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基。在一些实施例中， R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中， R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基。在一些实施例中， R_6 是取代或未取代的 ((C_1-C_6 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基)。在一些实施例中， R_6 是取代或未取代的 ((C_1-C_6 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基。

[0286] 在另一实施例中是其中 R_6 和 R_8 为 H 且 R_7 为 L-J-W 的式 (Ia) 化合物。在另一实施例中， R_7 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、(C_1-C_6 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基、((C_1-C_6 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_4 烷基 (C_2-C_7 杂环烷基)。在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物：其中 R_7 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、(C_1-C_6 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基或 ((C_1-C_6 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基。在一些实施例中， R_7 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中， R_7 是取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基。在一些实施例中， R_7 是取代或未取代的 ((C_1-C_6 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基)。在一些实施例中， R_7 是取代或未取代的 ((C_1-C_6 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基。

[0287] 在另一实施例中是如下式 (Ia) 化合物：其中 R_6 和 R_8 是 H； R_7 是 L-J-W；L 为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基；并且 J 为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基。在其他实施例中，L 为键。在其他实施例中，L 为取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基。在其他实施例中，L 为取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在另一实施例中，L 为 $-CH_2-$ 。在其他实施例中，J 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基。在一些实施例中，J 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基。在其他实施例中，J 是 $-CH_2-$ 。在一些实施例中，J 是取代或未取代的 C_1-C_6 亚环烷基。在其他实施例中，J 是环丙基。在一些实施例中，J 是取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基。在其他实施

例中, J 是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施例的另一实施例中是其中 W 为 H 的式 (Ia) 化合物。在上述实施例的另一实施例中是其中 W 为 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ 的式 (Ia) 化合物。在另一实施例中, R_{25} 为 H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基; 并且 R_{26} 为取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 杂环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基。在一些实施例中, R_{25} 和 R_{26} 为 $-\text{CH}_3$ 。在一些实施例中, R_{25} 和 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 H 且 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 H 且 R_{26} 为环丁基。在一些实施例中, R_{25} 为 $-\text{CH}_3$ 且 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 $-\text{CH}_3$ 且 R_{26} 为环丁基。

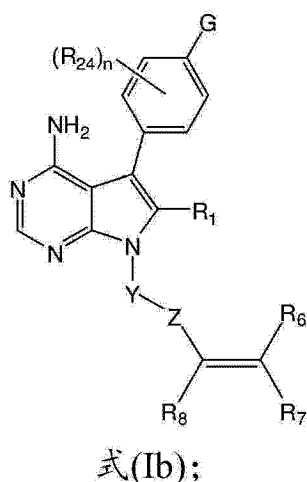
[0288] 在另一实施例中是其中 R_7 和 R_8 合在一起形成键且 R_6 为 L-J-W 的式 (Ia) 化合物。在其他实施例中, R_6 是 H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{二烷基氨基})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $((\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})\text{氨基})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基或 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 烷基 ($\text{C}_2\text{-C}_7$ 杂环烷基)。在其他实施例中, R_6 是取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{二烷基氨基})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基或 $((\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})\text{氨基})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基。在一些实施例中, R_6 是 $(\text{C}_1\text{-C}_6\text{二烷基氨基})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。在一些实施例中, R_6 是 $((\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})(\text{C}_3\text{-C}_8\text{环烷基})\text{氨基})\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

[0289] 在一些实施例中是如下式 (Ia) 化合物: 其中 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的杂环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是卤素。在其他实施例中, R_{24} 是 F、Cl 或 Br。

[0290] 在上述实施例的另一实施例中是其中 n 为 0 的式 (Ia) 化合物。在一些实施例中, n 为 1。在一些实施例中, n 为 2。在一些实施例中, n 为 3。在一些实施例中, n 为 4。

[0291] 在另一实施例中是具有式 (Ib) 结构的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0292]



[0293] 其中:

[0294] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_4$

烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0295] G 为取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ ；

[0296] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0297] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0298] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0299] n 为 0 至 4；

[0300] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 杂亚烷基、 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_8 亚环烷基、 C_1-C_6 亚烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基、 C_3-C_8 亚环烷基、 C_2-C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基和螺 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0301] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0302] R_6 是 H 或 L-J-W；

[0303] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0304] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0305] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0306] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[0307] 在一个实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 G 为取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：

其中 G 为取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_2-C_4 烯基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_2-C_4 炔基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基的式 (Ib) 化合物。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 G 为 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 G 为 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ ； R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 烷基；并且 R_{23} 是 C_1-C_6 烷基。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 G 为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 或 $-SCH_3$ 。在另一实施例中是其中 G 为卤素的式 (Ib) 化合物。在另一实施例中是其中 G 为氯代基的式 (Ib) 化合物。在另一实施例中是其中 G 为氟代基的式 (Ib) 化合物。

[0308] 在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基或取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基。在一些实施例中是其中 R_1 为卤素的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为 F 的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为 Cl 的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为甲基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为乙基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为甲氧基的式 (Ib) 化合物。

[0309] 在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 Y 是选自以下的任选取代的基团： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 杂亚烷基、 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_8 亚环烷基、 C_1-C_6 亚烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基、 C_3-C_8 亚环烷基、 C_2-C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基和螺 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 Y 是选自以下的任选取代的基团： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 杂亚烷基、 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_3-C_8 亚环烷基和 C_2-C_7 杂亚环烷基。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物：其中 Y 是选自以下的任选取代的基团： C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_8 亚环烷基和 C_2-C_7 杂亚环烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_1-C_6 亚烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_1-C_6 杂亚烷基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_3-C_8 亚环烷基。在另一实施例中，Y 是亚环己基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基。在另一实施例中，Y 是吡咯烷基。在另一实施例中，Y 是哌啶基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基。在另一实施例中，Y 是任选取代的 C_6-C_{12}

亚芳基。在另一实施例中, Y 是苯基。

[0310] 在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物: 其中 Z 是 $C(=O)$ 、 $NHC(=O)$ 、 $N(CH_3)C(=O)$ 或 $S(=O)_2$ 。在一些实施例中, Z 是 $C(=O)$ 。在一些实施例中, Z 是 $NHC(=O)$ 。在一些实施例中, Z 是 $N(CH_3)C(=O)$ 。在一些实施例中, Z 是 $S(=O)_2$ 。

[0311] 在一个实施例中是其中 R_6 、 R_7 和 R_8 为 H 的式 (Ib) 化合物。在另一实施例中是其中 R_7 和 R_8 为 H 且 R_6 为 L-J-W 的式 (Ib) 化合物。在另一实施例中, R_6 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基) (C_3 - C_8 环烷基) 氨基) C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_8 环烷基或 C_1 - C_4 烷基 (C_2 - C_7 杂环烷基)。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物: 其中 R_6 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基或 ((C_1 - C_6 烷基) (C_3 - C_8 环烷基) 氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 (C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 ((C_1 - C_6 烷基) (C_3 - C_8 环烷基) 氨基) C_1 - C_6 烷基。

[0312] 在另一实施例中是其中 R_6 和 R_8 为 H 且 R_7 为 L-J-W 的式 (Ib) 化合物。在另一实施例中, R_7 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基、((C_1 - C_6 烷基) (C_3 - C_8 环烷基) 氨基) C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_8 环烷基或 C_1 - C_4 烷基 (C_2 - C_7 杂环烷基)。在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物: 其中 R_7 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、(C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基或 ((C_1 - C_6 烷基) (C_3 - C_8 环烷基) 氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R_7 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R_7 是取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基。在一些实施例中, R_7 是取代或未取代的 (C_1 - C_6 二烷基氨基) C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R_7 是取代或未取代的 ((C_1 - C_6 烷基) (C_3 - C_8 环烷基) 氨基) C_1 - C_6 烷基。

[0313] 在另一实施例中是如下式 (Ib) 化合物: 其中 R_6 和 R_8 是 H; R_7 是 L-J-W; L 为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基; 并且 J 为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基。在其他实施例中, L 为键。在其他实施例中, L 为取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基。在其他实施例中, L 为取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在另一实施例中, L 为 $-CH_2-$ 。在其他实施例中, J 是取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基。在一些实施例中, J 是取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基。在其他实施例中, J 是 $-CH_2-$ 。在一些实施例中, J 是取代或未取代的 C_1 - C_6 亚环烷基。在其他实施例中, J 是环丙基。在一些实施例中, J 是取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基。在其他实施例中, J 是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、咪唑基或吡啶基。在上述实施例的另一实施例中是其中 W 为 H 的式 (Ib) 化合物。在上述实施例的另一实施例中是其中 W 为 $NR_{25}R_{26}$ 的式 (Ib) 化合物。在另一实施例中, R_{25} 为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基; 并且 R_{26} 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代

或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。在一些实施例中, R_{25} 和 R_{26} 为 $-CH_3$ 。在一些实施例中, R_{25} 和 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 H 且 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 H 且 R_{26} 为环丁基。在一些实施例中, R_{25} 为 $-CH_3$ 且 R_{26} 为环丙基。在一些实施例中, R_{25} 为 $-CH_3$ 且 R_{26} 为环丁基。

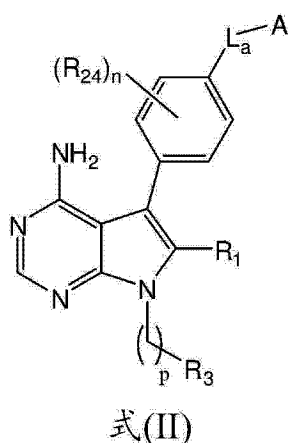
[0314] 在另一实施例中是其中 R_7 和 R_8 合在一起形成键且 R_6 为 L-J-W 的式 (Ib) 化合物。在其他实施例中, R_6 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、 $(C_1-C_6$ 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基、 $((C_1-C_6$ 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基 C_3-C_8 环烷基或 C_1-C_4 烷基 (C_2-C_7 杂环烷基)。在其他实施例中, R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、 $(C_1-C_6$ 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基或 $((C_1-C_6$ 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基。在一些实施例中, R_6 是 $(C_1-C_6$ 二烷基氨基) C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R_6 是 $((C_1-C_6$ 烷基)(C_3-C_8 环烷基)氨基) C_1-C_6 烷基。

[0315] 在一些实施例中是如下式 (Ib) 化合物: 其中 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是取代或未取代的杂环烷基。在一些实施例中, R_{24} 是卤素。在其他实施例中, R_{24} 是 F、Cl 或 Br。

[0316] 在上述实施例的另一实施例中是其中 n 为 0 的式 (Ib) 化合物。在一些实施例中, n 为 1。在一些实施例中, n 为 2。在一些实施例中, n 为 3。在一些实施例中, n 为 4。

[0317] 在另一实施例中是具有式 (II) 结构的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0318]



[0319] 其中:

[0320] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基;

[0321] L_a 为 键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$;

[0322] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0323] R_3 是取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

[0324] G 为取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0325] X 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ ；

[0326] 每一 R_4 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基；

[0327] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0328] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0329] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0330] n 为 0 至 4；并且

[0331] p 为 0 至 2。

[0332] 在一个实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 L_a 为键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(H)S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(H)-$ 。在其他实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 L_a 为键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)-$ 、 $-C(O)N(H)-$ 、 $-N(H)C(O)N(H)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 。在其他实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 L_a 是 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ 。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-OCH_2-$ 或 $-O-$ 的式 (II) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-OCH_2-$ 的式 (II) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-O-$ 的式 (II) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-CH_2O-$ 的式 (II) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-N(H)-$ 的式 (II) 化合物。在其他实施例中是其中 L_a 为 $-S-$ 的式 (II) 化合物。在其他实施例中， L_a 是 $-CH_2-$ 。在其他实施例中是其中 L_a 为键的式 (II) 化合物。

[0333] 在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 A 为取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在另一实施例中是其中 A 为取代或未取代的芳基的式 (II) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为苯基的式 (II) 化合物。在另一实施例中是其中 A 为取代或未取代的杂芳基的式 (II) 化合物。在另一实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 A 是吡啶基、噁唑基、呋喃基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、噻唑基、喹啉基或异喹啉基。

[0334] 在另一实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 R_3 是取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ 。在一些实施例中是其中 R_3 为取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 R_3 为取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基的式 (II) 化合物。在一些实施例中

是其中 R_3 为 $-G-X$ 的式 (II) 化合物。在其他实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 G 为取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基的式 (II) 化合物。在其他实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 X 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ 。在其他实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 X 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。在一些实施例中是其中 X 为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 X 为取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 X 为取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 X 为取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 X 为取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 X 为取代或未取代的 C_3-C_{12} 环芳基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 X 为 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ 的式 (II) 化合物。在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 X 是 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ 且 R_4 是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 X 是 $-OR_4$ 且 R_4 是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 X 是 $-SR_4$ 且 R_4 是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 X 是 $-NR_4R_4$ 且 R_4 是 H 或取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。

[0335] 在另一实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基。在另一实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基或取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基。在一些实施例中是其中 R_1 为卤素的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为 F 的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为 Cl 的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为甲基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为乙基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基的式 (II) 化合物。在一些实施例中是其中 R_1 为甲氧基的式 (II) 化合物。

[0336] 在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基或取代或未取代的杂环烷基；或取代或未取代的环烷基。在一些实施例中， R_{24} 是取代或未取代的烷基。在一些实施例中， R_{24} 是取代或未取代的环烷基。在一些实施例中， R_{24} 是取代或未取代的杂环烷基。在一些实施例中， R_{24} 是卤素。在其他实施例中， R_{24} 是 F 、 Cl 或 Br 。

[0337] 在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基。

[0338] 在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 L_a 为键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-$

$N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ 。

[0339] 在一些实施例中是如下式 (II) 化合物：其中 G 为取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基。

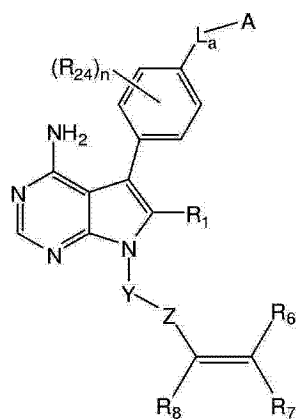
[0340] 在一些实施例中是其中 L_a 为 $-O-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 或 $-C(O)N(R_{21})-$ 的式 (II) 化合物。

[0341] 在一些实施例中是其中 A 为苯基或取代或未取代的杂芳基的式 (II) 化合物。

[0342] 在上述实施例的另一实施例中是其中 n 为 0 的式 (II) 化合物。在一些实施例中，n 为 1。在一些实施例中，n 为 2。在一些实施例中，n 为 3。在一些实施例中，n 为 4。在上述实施例的另一实施例中是其中 p 为 0 的式 (II) 化合物。在一些实施例中，p 为 1。在一些实施例中，p 为 2。

[0343] 在另一方面，提供具有式 (III) 结构的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0344]



式(III)；

[0345] 其中：

[0346] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

[0347] L_a 是 $-OC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[0348] A 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0349] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0350] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0351] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0352] n 为 0 至 4；

[0353] Y 是选自 C_6-C_{12} 亚芳基和 C_2-C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；

[0354] Z 是 $-C(=O)$ 或 $-N(R^a)C(=O)$ ，其中 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0355] R_6 是 H、 $-CN$ 、卤素或 $L-J-W$ ；

[0356] R_7 和 R_8 独立地是 H、 $-CN$ 、卤素或 $L-J-W$ ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0357] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0358] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0359] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基；

[0360] 每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基。

[0361] 在式 (III) 的一些实施例中， L_a 是 $-OCH_2-$ 、 $C(O)N(R_{21})-$ 或 $-O-$ 。在式 (III) 的一些具体实施例中， L_a 是 $C(O)N(R_{21})-$ 且 R_{21} 是 H。

[0362] 在式 (III) 的一些实施例中， A 是取代或未取代的芳基。在式 (III) 的一些具体实施例中， A 是经卤素取代的芳基。在式 (III) 的某些实施例中， A 是经氟取代的芳基。

[0363] 在式 (III) 的一些实施例中， A 是取代或未取代的杂芳基。在式 (III) 的一些具体实施例中， A 是取代或未取代的吡啶基。在式 (III) 的某些实施例中， A 是经 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 $-CN$ 取代的吡啶基。在式 (III) 的某些实施例中， A 是经甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基或 $-CF_3$ 取代的吡啶基。在式 (III) 的一些实施例中， A 是取代或未取代的噻唑基。在某些具体实施例中， A 是经 C_1-C_6 烷基或 $-CN$ 取代的噻唑基。

[0364] 在式 (III) 的一些实施例中， Y 是任选取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基。在式 (III) 的某些具体实施例中， Y 是任选取代的吡咯烷或任选取代的哌啶。

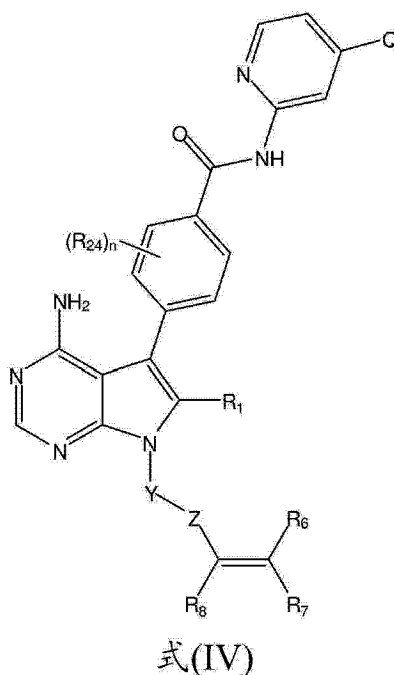
[0365] 在式 (III) 的一些实施例中， Z 是 $C(=O)$ 。

[0366] 在式 (III) 的一些实施例中， R_6 和 R_8 是 H；并且 R_7 是 $L-J-W$ 。在式 (III) 的一些具体实施例中， L 为取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基，且 J 为键。在式 (III) 的某些具体实施例中， L 是 $-CH_2-$ ；并且 W 是 $NR_{25}R_{26}$ 。在式 (III) 的一些实施例中， W 是 $NR_{25}R_{26}$ ， R_{25} 为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；并且 R_{26} 为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。在式 (III) 的某些具体实施例中， R_{25} 和 R_{26} 各自为 CH_3 。在式 (III) 的其他具体实施例中， R_{25} 为 CH_3 且 R_{26} 为环丙基。在式 (III) 的其他具体实施例中， R_{25} 和 R_{26} 各自为甲氧基乙基。在式 (III) 的其他具体实施例中， R_{25} 为 CH_3 且 R_{26} 为甲氧基乙基。在式 (III) 的其他具体实施例中， R_{25} 为 CH_3 且 R_{26} 为四氢呋喃基。

[0367] 在式 (III) 的一些实施例中， R_7 和 R_8 合在一起形成键。在式 (III) 的某些具体实施例中， R_7 和 R_8 合在一起形成键且 R_6 是甲基。

[0368] 在另一方面,提供具有式(IV)结构的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0369]



[0370] 其中:

[0371] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$;

[0372] Q 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-\text{CN}$;

[0373] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基;

[0374] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0375] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0376] n 为0至4;

[0377] Y 是选自以下的任取代的基团: C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基;

[0378] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$,其中 x 为1或2,且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0379] R_6 是 H 或 L-J-W ;

[0380] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ;或 R_7 和 R_8 合在一起形成键;

[0381] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、-CO-、-O- 或 -S-；

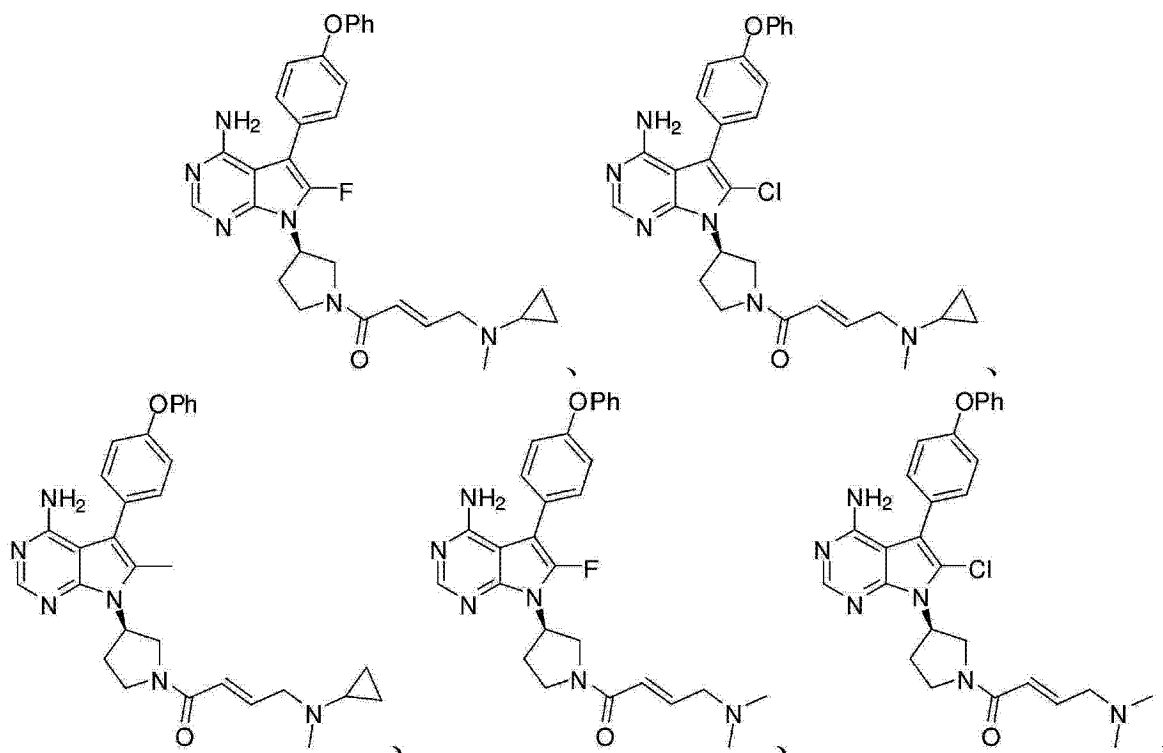
[0382] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0383] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

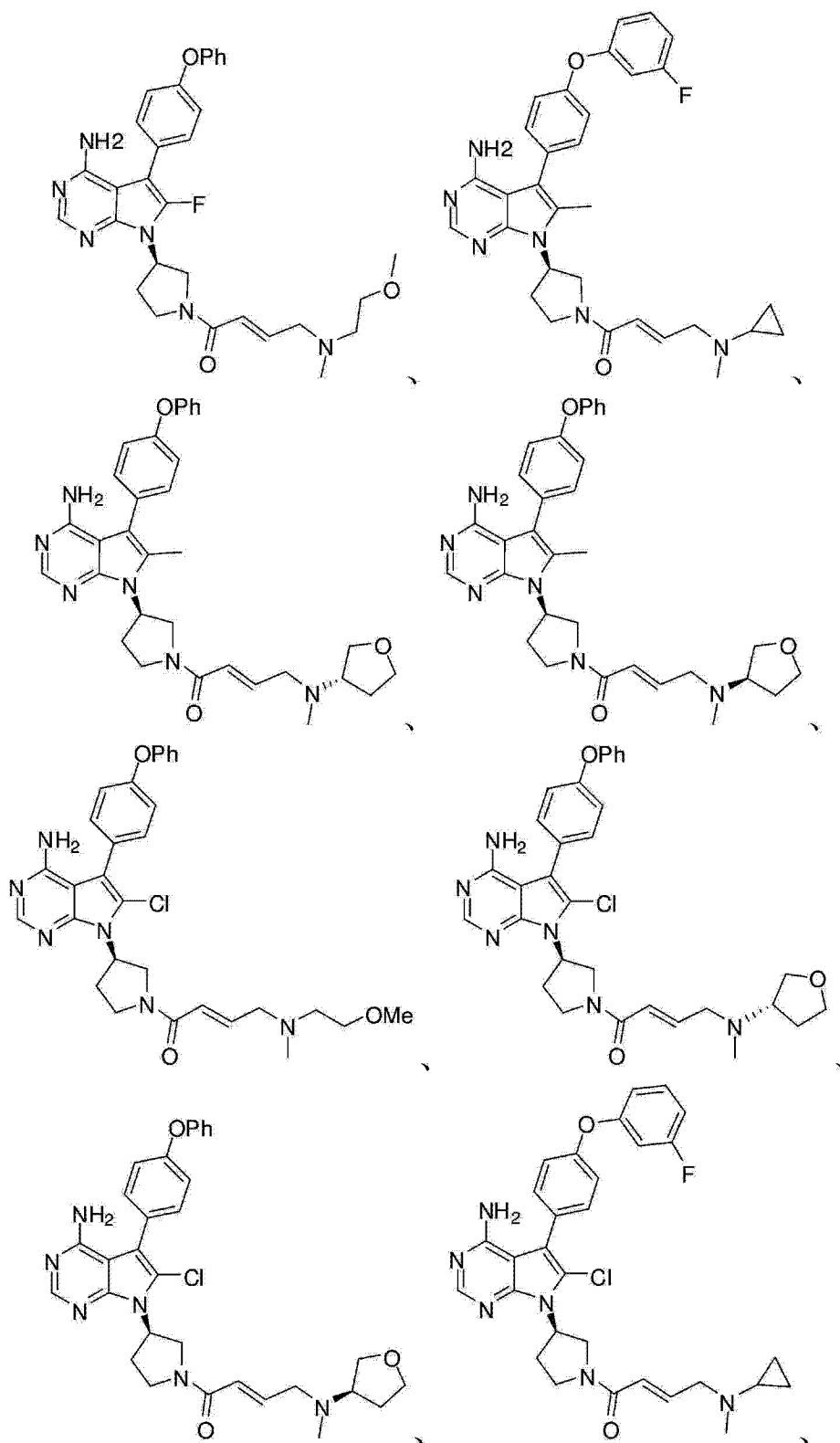
[0384] 本文设想到上文对于各个变量所描述的基团的任何组合。应理解，本文所提供化合物上的取代基和取代模式可由本领域普通技术人员进行选择，以提供化学稳定且可通过本领域已知技术以及本文所描述的那些技术合成的化合物。

[0385] 式 (I)、(Ia)、(Ib) 或 (II) 的化合物的其他实施例包括但不限于选自以下的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

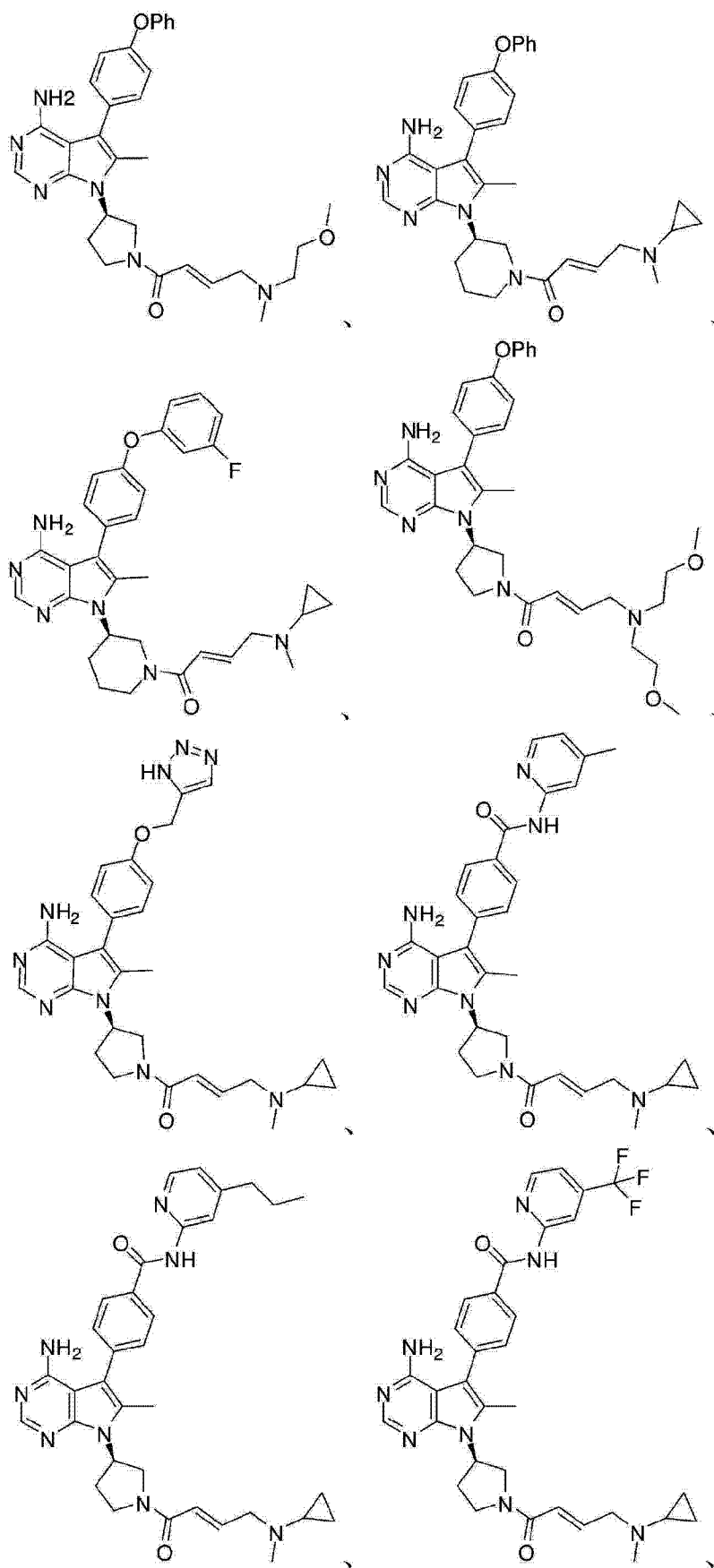
[0386]



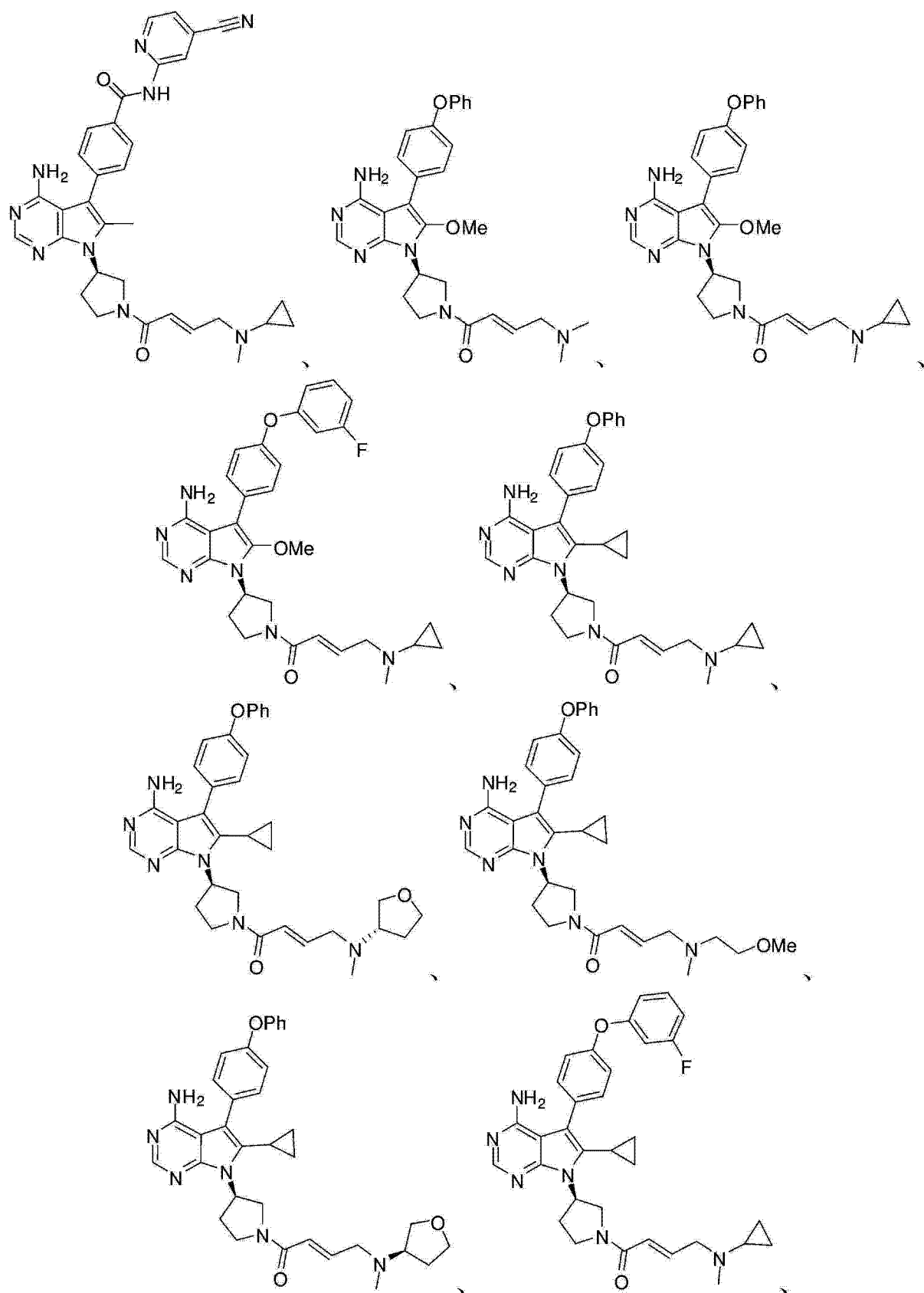
[0387]



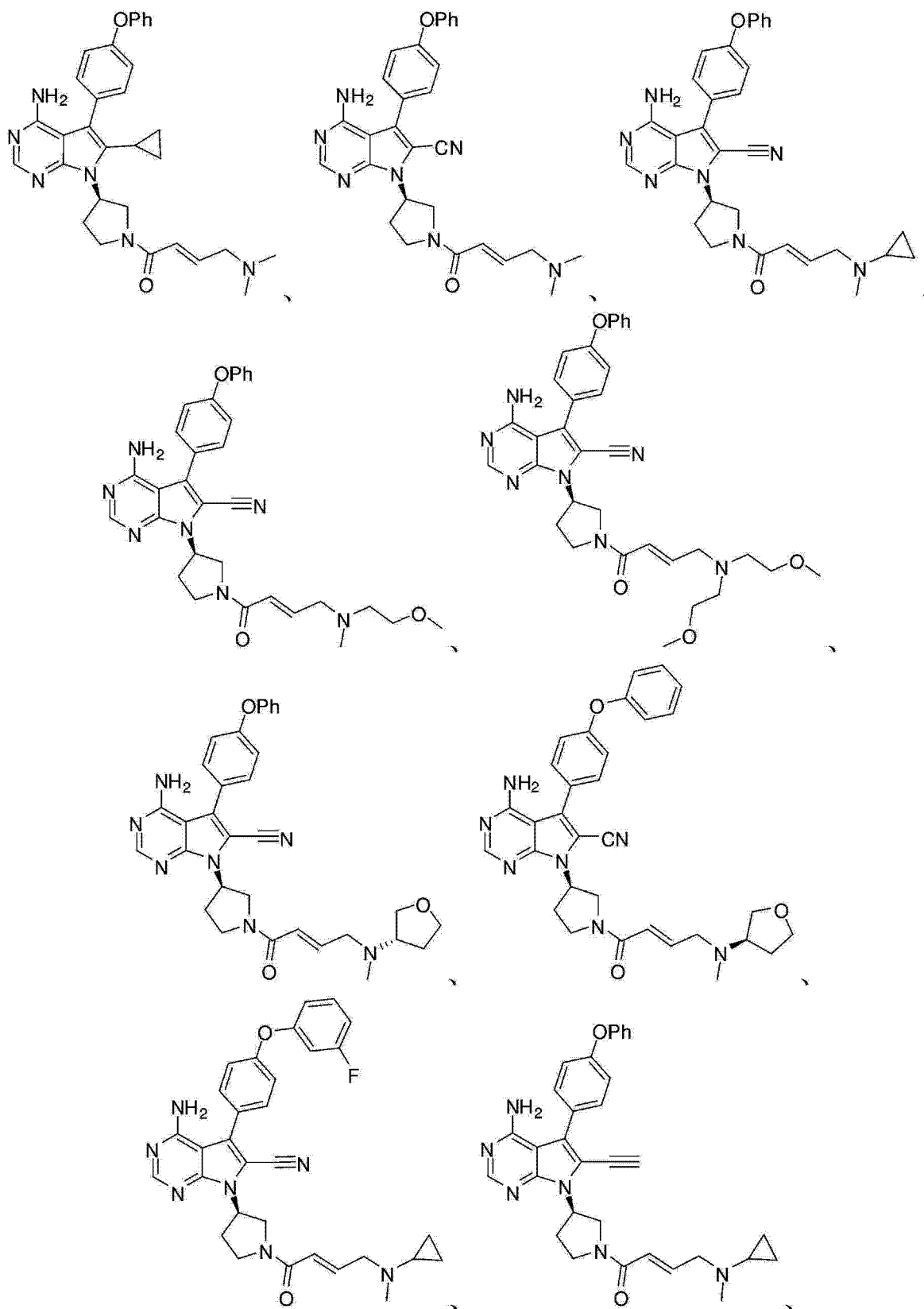
[0390]



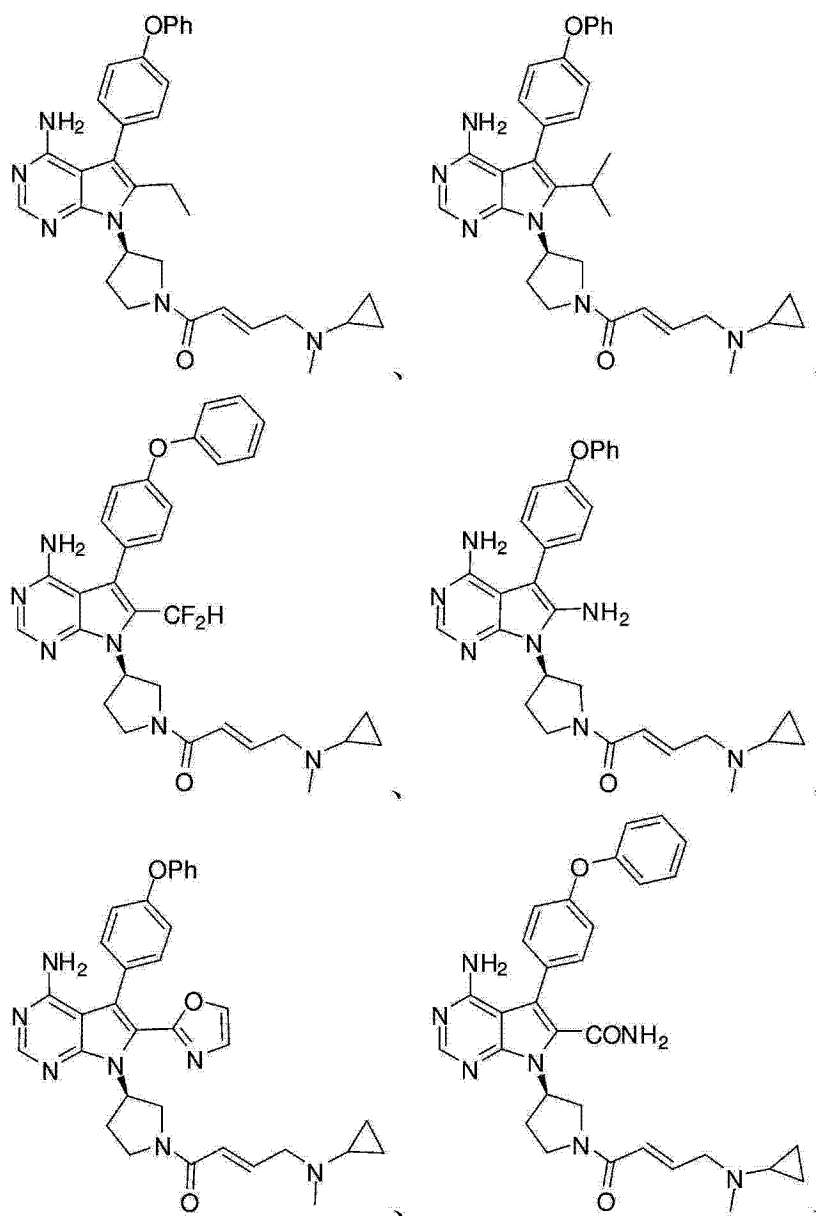
[0391]



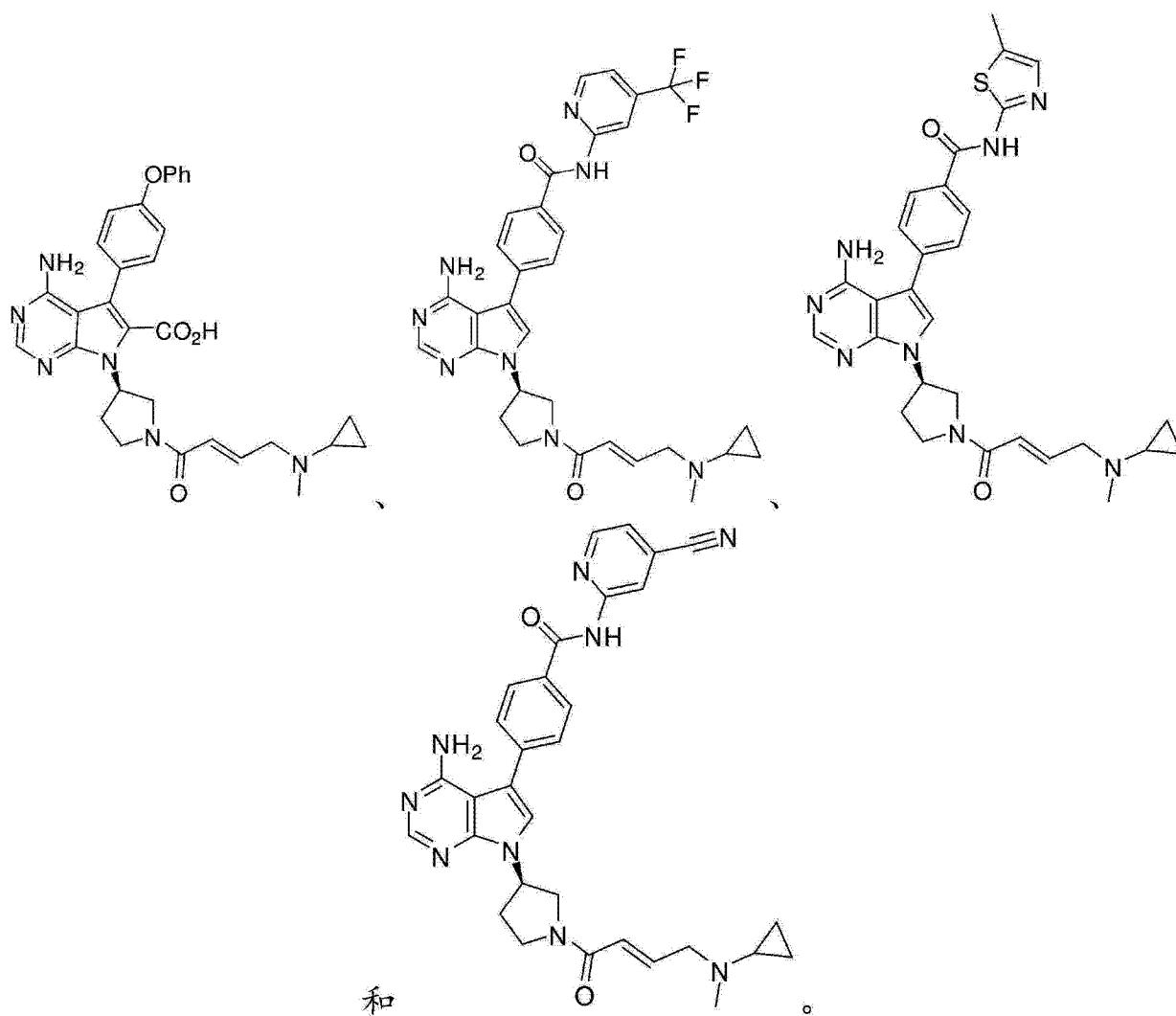
[0392]



[0393]

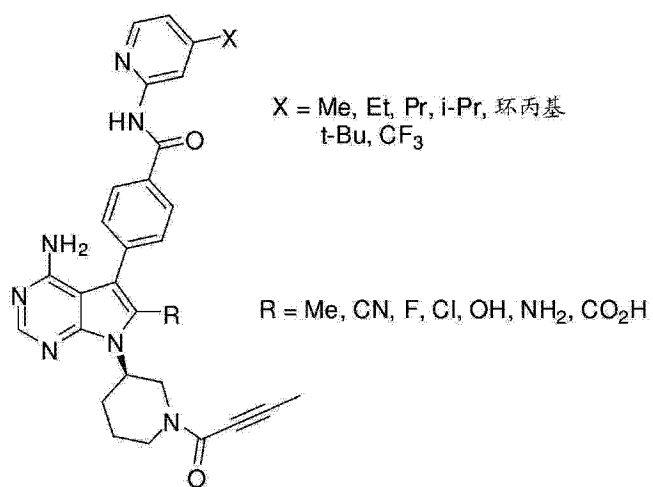
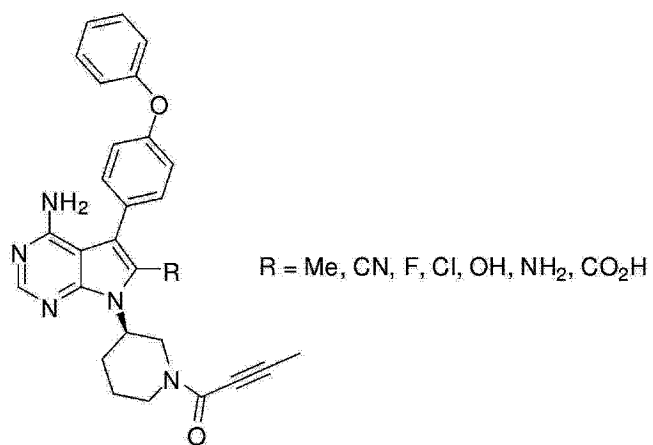
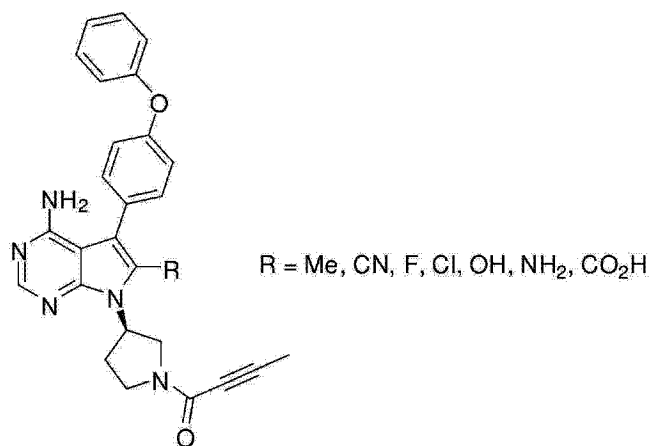


[0394]

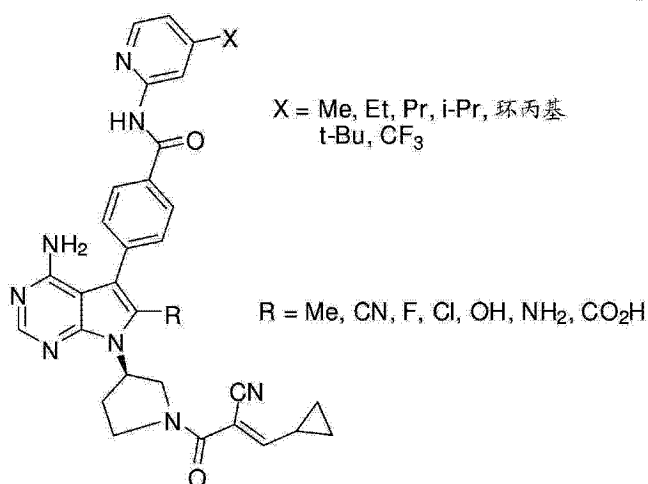
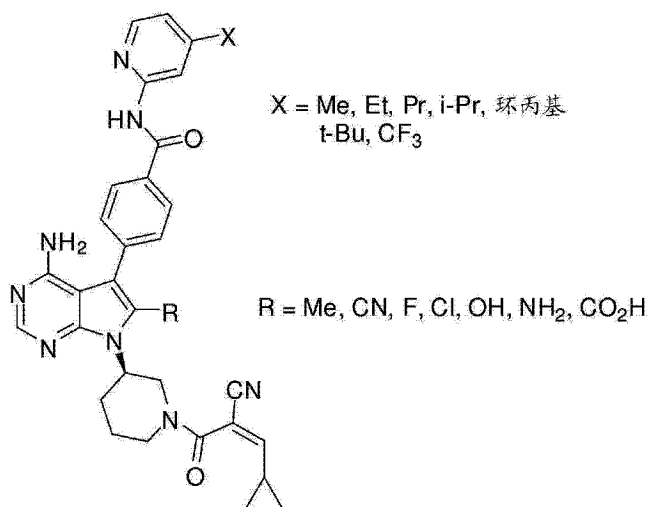
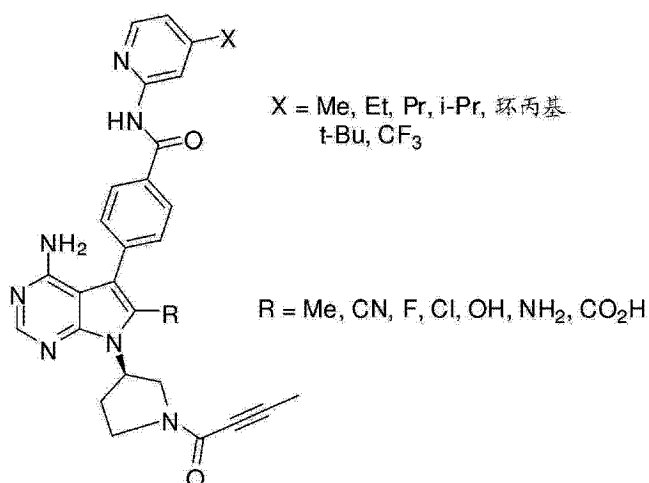


[0395] 本文所公开的化合物的其他实施例包括但不限于：

[0396]



[0397]



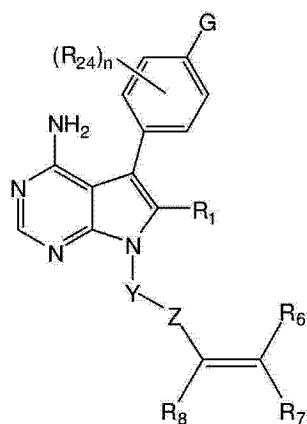
[0398] 或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药。

[0399] 在本说明书通篇中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0400] 在另一方面是药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的化合物及药学上可接受的赋形剂。在一个实施例中,包含式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的化合物的药物组合物经配制以用于选自经口施用、肠胃外施用、口腔施用、经鼻施用、局部施用或经直肠施用的施用途。

[0401] 在另一方面是治疗自身免疫疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0402]



式(I);

[0403] 其中:

[0404] R_1 是卤素、-CN、-OR₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-SR₂₁、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₄烷氧基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0405] G为取代或未取代的C₂-C₄烯基、取代或未取代的C₂-C₄炔基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的C₁-C₄烷氧基、取代或未取代的C₁-C₄杂烷基、取代或未取代的C₂-C₇杂环烷基、卤素、-CN、-NO₂、-OR₂₁、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或L_a-A;

[0406] L_a为键、-C(R₂₁)(R₂₂)-、-CR₂₁(OR₂₁)-、-C(O)-、-CO-、-O(R₂₁)(R₂₂)-、-S(R₂₁)(R₂₂)-、-C(R₂₁)(R₂₂)S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-;

[0407] A是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0408] 每一R₂₄独立地是卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基;

[0409] 每一R₂₁和R₂₂独立地是H、取代或未取代的C₁-C₆烷基或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0410] 每一R₂₃各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0411] n为0至4;

[0412] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 杂亚烷基、 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_8 亚环烷基、 C_1-C_6 亚烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基、 C_3-C_8 亚环烷基、 C_2-C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基和螺 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0413] Z 是 $-C(=O)-$ 、 $-N(R^a)C(=O)-$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0414] R_6 是 H、 $-CN$ 、卤素或 $L-J-W$ ；

[0415] R_7 和 R_8 独立地是 H、 $-CN$ 、卤素或 $L-J-W$ ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

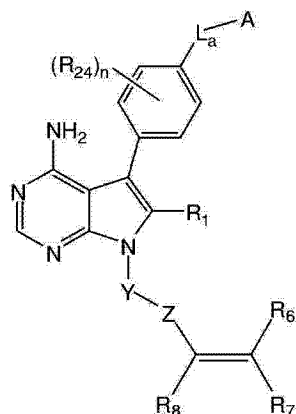
[0416] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0417] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0418] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[0419] 在另一方面是治疗自身免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0420]



式(Ia)；

[0421] 其中：

[0422] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0423] L_a 为 键、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

[0424] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0425] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N$

$(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0426] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0427] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0428] n 为 0 至 4；

[0429] Y 是选自以下的任选取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0430] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0431] R_6 是 H 或 L-J-W；

[0432] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

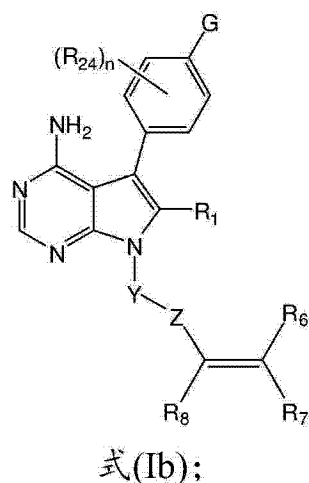
[0433] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0434] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0435] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0436] 在另一方面是治疗自身免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[0437]



[0438] 其中：

[0439] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0440] G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 或 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ ；

[0441] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0442] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0443] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0444] n 为 0 至 4；

[0445] Y 是选自以下的任选取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0446] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0447] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[0448] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

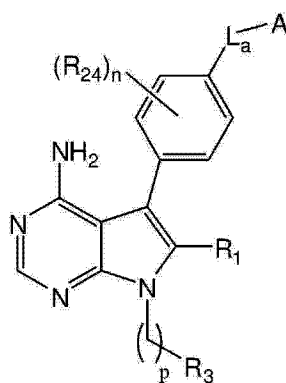
[0449] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0450] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[0451] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0452] 在另一方面是治疗自身免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (II) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[0453]



式(II)

[0454] 其中：

[0455] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0456] L_a 为 键、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{OR}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{SC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

[0457] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0458] R_3 是取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{C}_1$ - C_6 烷基、 $-(\text{C}=\text{O})\text{OR}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}_4\text{R}_4$ 、 $-(\text{C}=\text{O})\text{SR}_4$ 或 $-\text{G}-\text{X}$ ；

[0459] G 为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基或取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0460] X 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基、 $-\text{OR}_4$ 、 $-\text{SR}_4$ 或 $-\text{NR}_4\text{R}_4$ ；

[0461] 每一 R_4 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基；

[0462] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0463] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0464] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

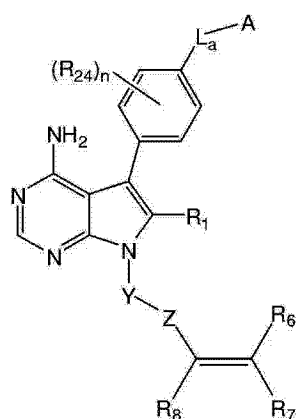
[0465] n 为 0 至 4；并且

[0466] p 为 0 至 2。

[0467] 在另一方面是治疗自身免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (III) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上

可接受的前药：

[0468]



式(III);

[0469] 其中：

[0470] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{N}(R_{21})(R_{21})$ 、 $-\text{CO}_2(R_{21})$ 、 $-\text{O}(R_{21})$ 、 $-\text{S}(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{27})(R_{28})$ ；

[0471] L_a 是 $-\text{OC}(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-\text{SC}(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；

[0472] A 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0473] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(R_{21})\text{S}(=\text{O})_2R_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(R_{21})(R_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2R_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})R_{23}$ 、 $-\text{CO}_2R_{21}$ 、 $\text{N}(R_{21})(R_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{21})(R_{22})$ 、 $-\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})R_{23}$ 、 $\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(R_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0474] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0475] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0476] n 为 0 至 4；

[0477] Y 是选自 C_6 - C_{12} 亚芳基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；

[0478] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(R^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0479] R_6 是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$ ；

[0480] R_7 和 R_8 独立地是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 $\text{L}-\text{J}-\text{W}$ ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0481] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0482] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

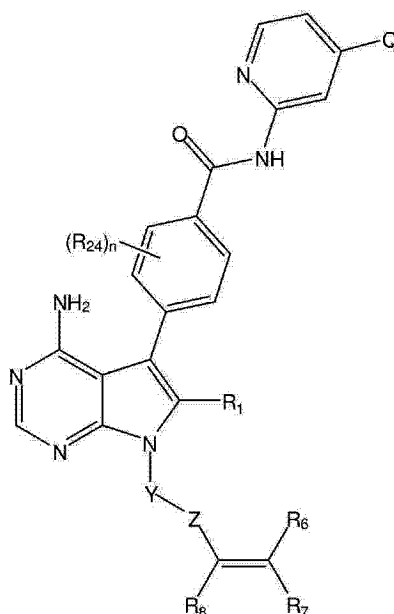
[0483] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12}

芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

[0484] 每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。

[0485] 在另一方面是治疗自身免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (IV) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0486]



式(IV)

[0487] 其中：

[0488] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-CO_2H$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

[0489] Q 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-CN$ ；

[0490] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0491] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0492] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0493] n 为 0 至 4；

[0494] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0495] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0496] R_6 是 H 或 L-J-W；

[0497] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

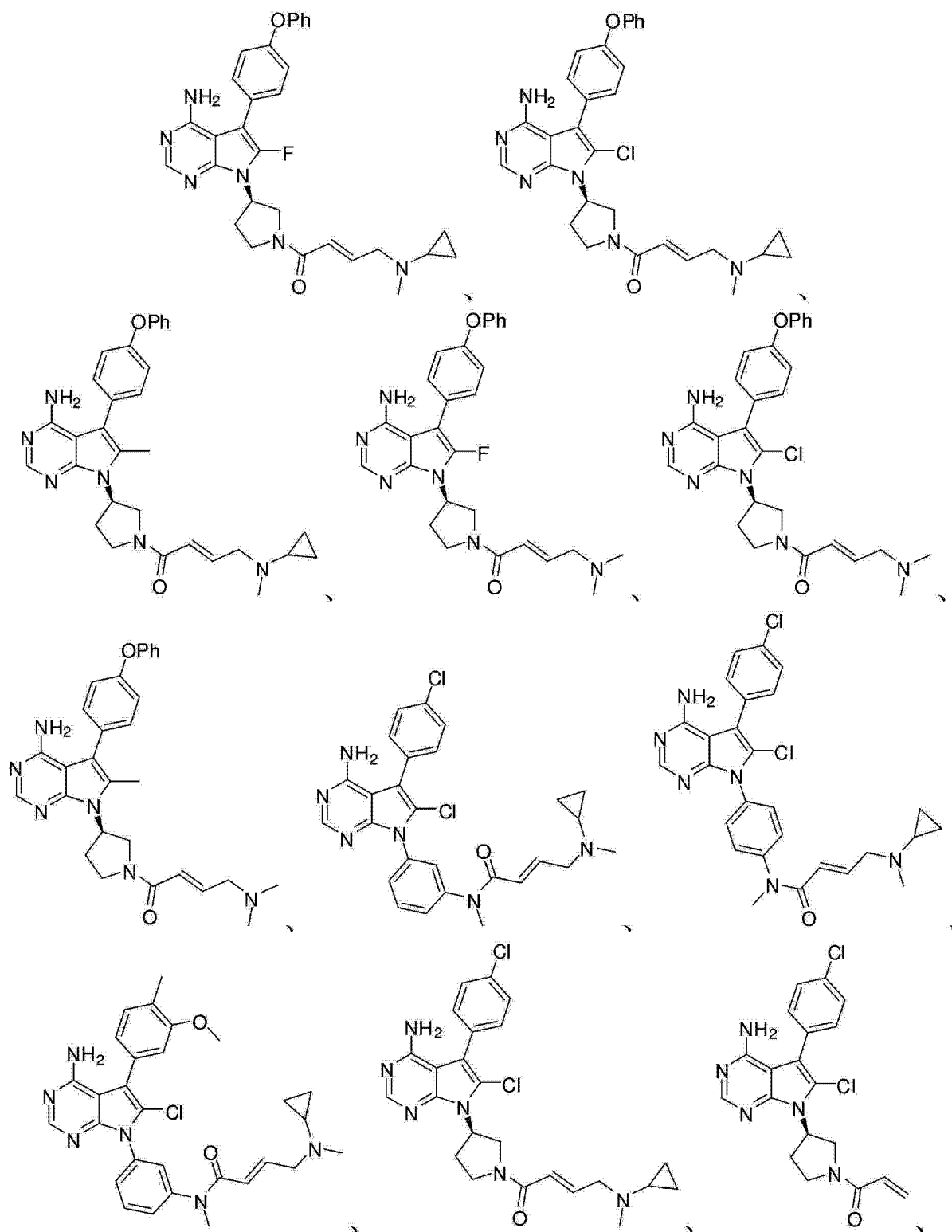
[0498] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0499] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

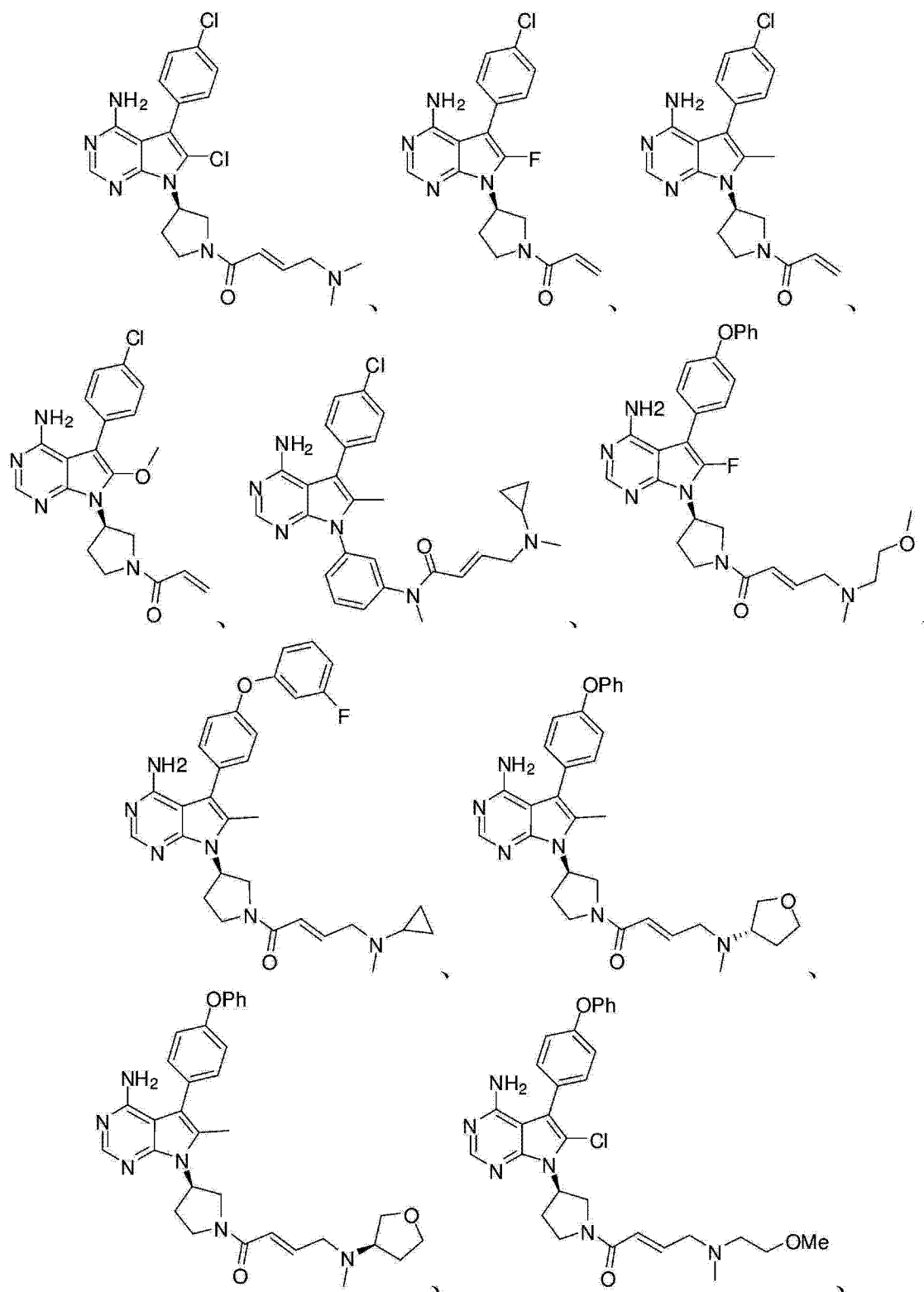
[0500] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[0501] 在另一方面是治疗自身免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的选自以下的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

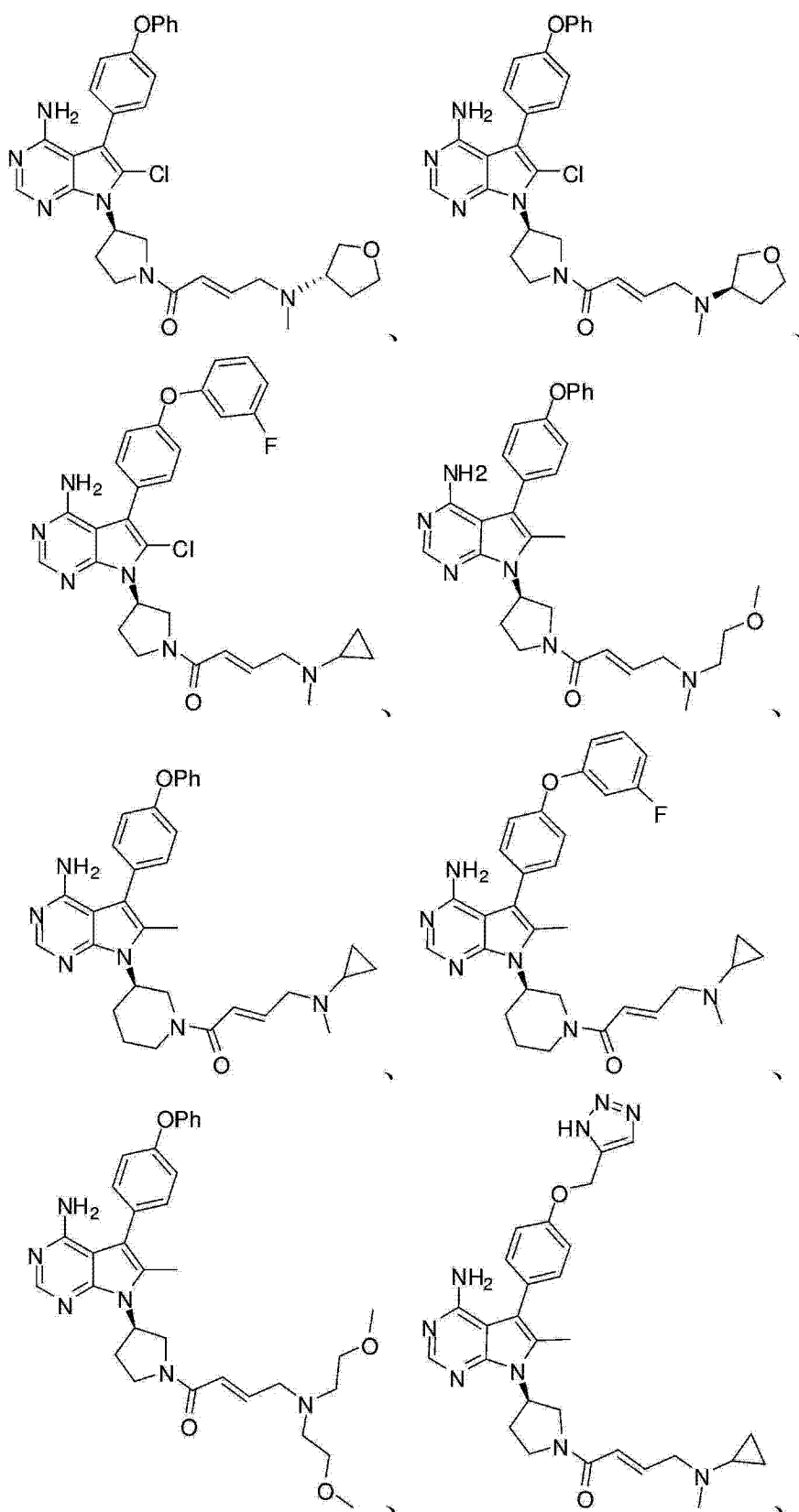
[0502]



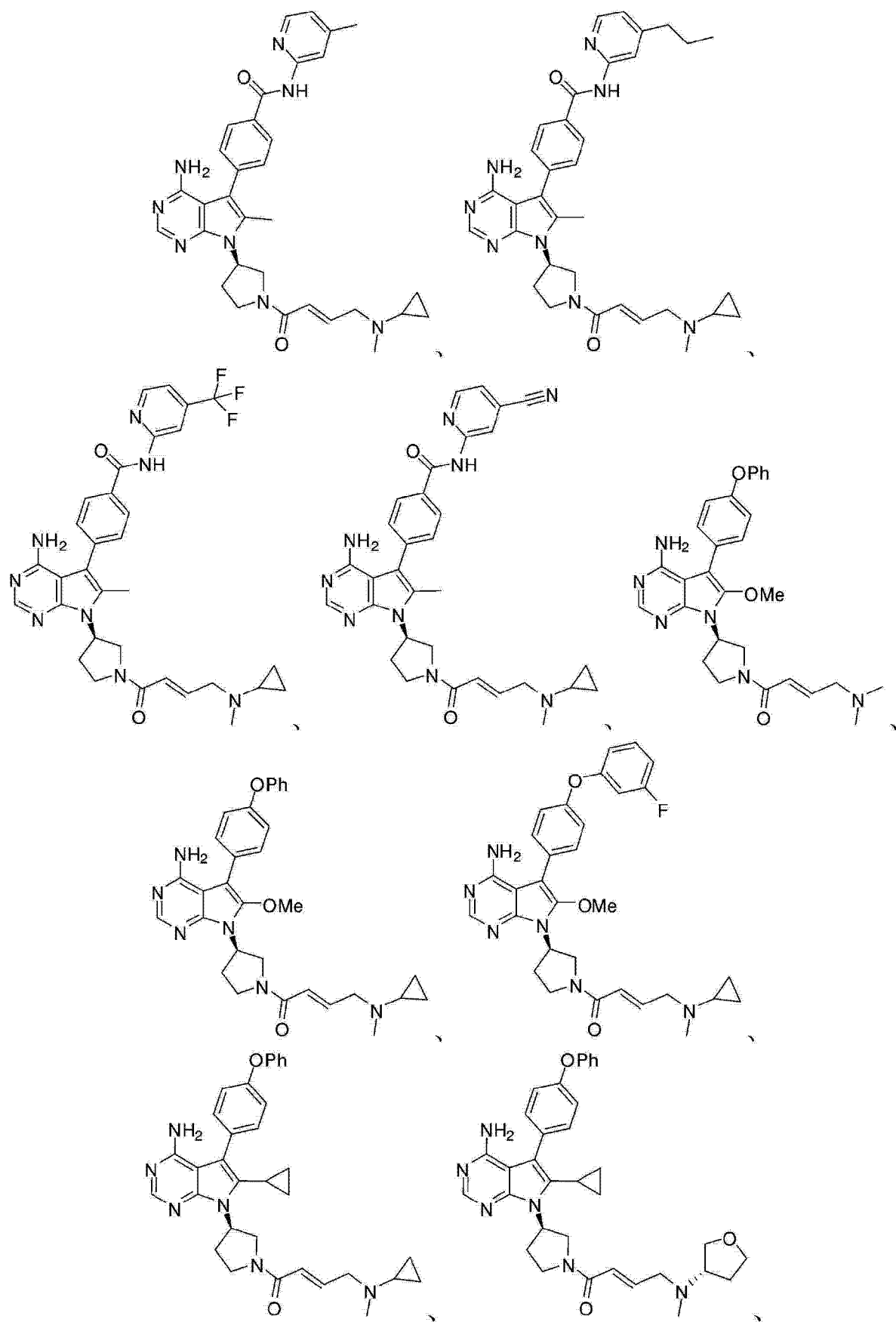
[0503]



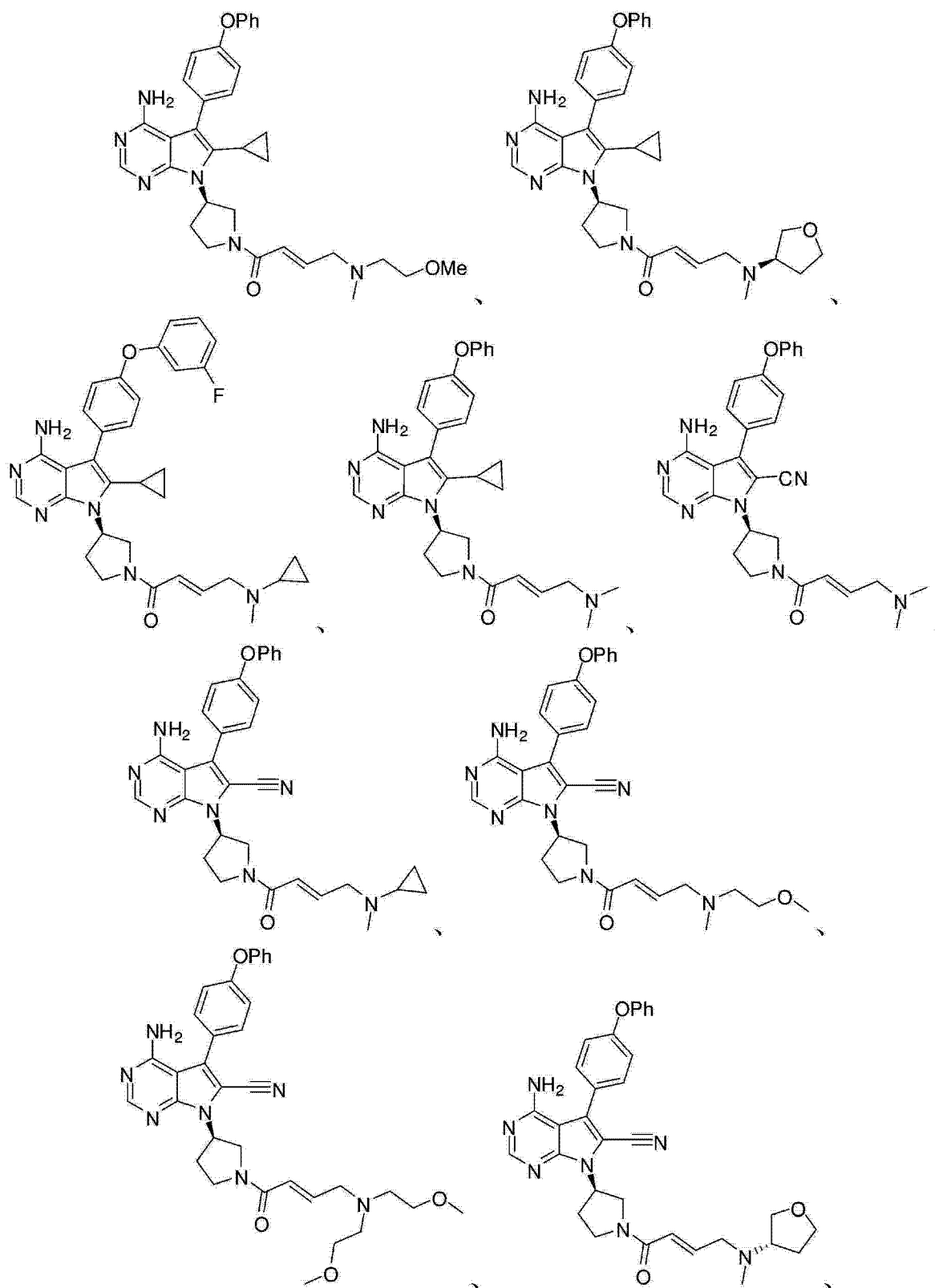
[0504]



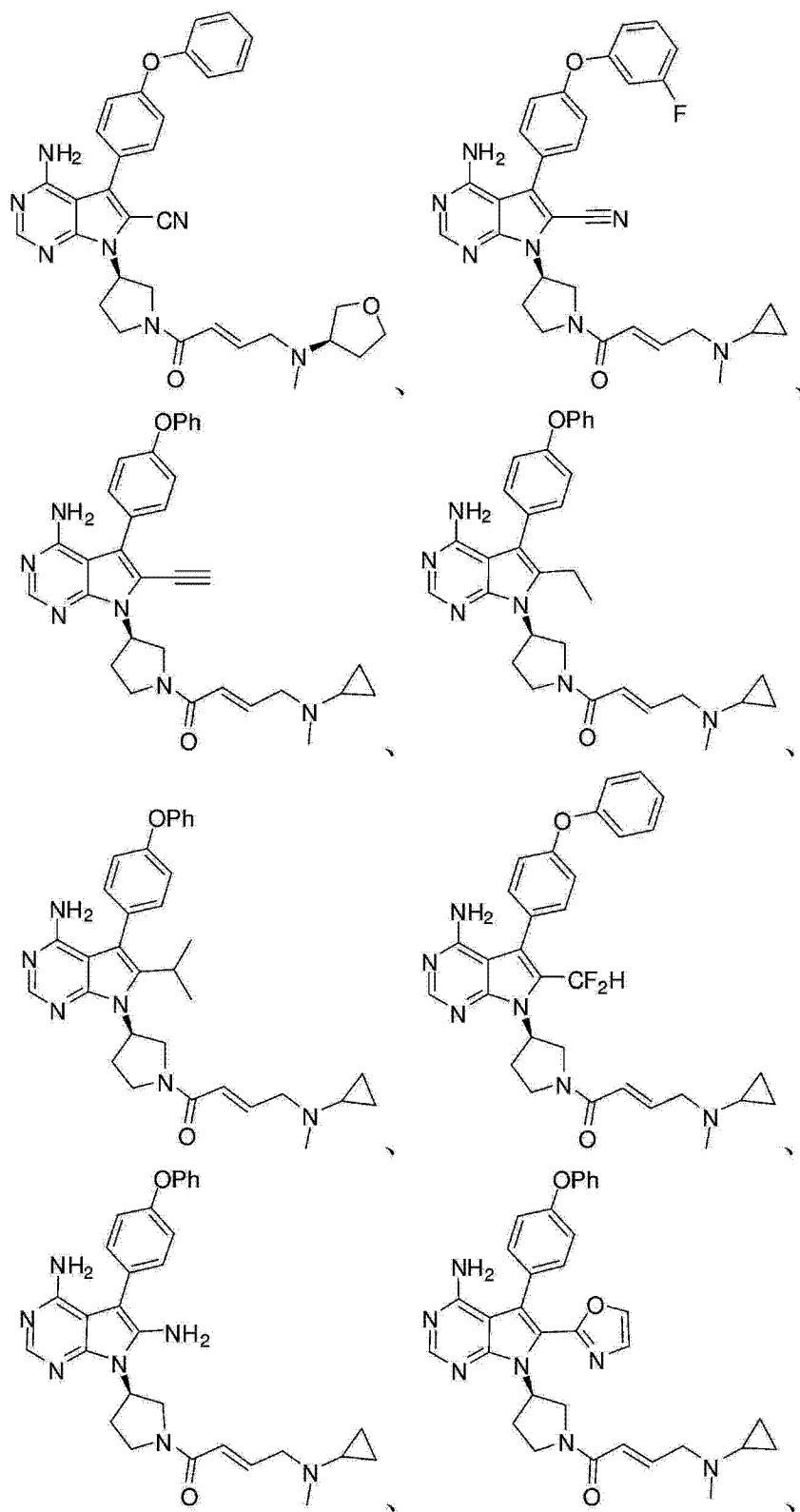
[0505]



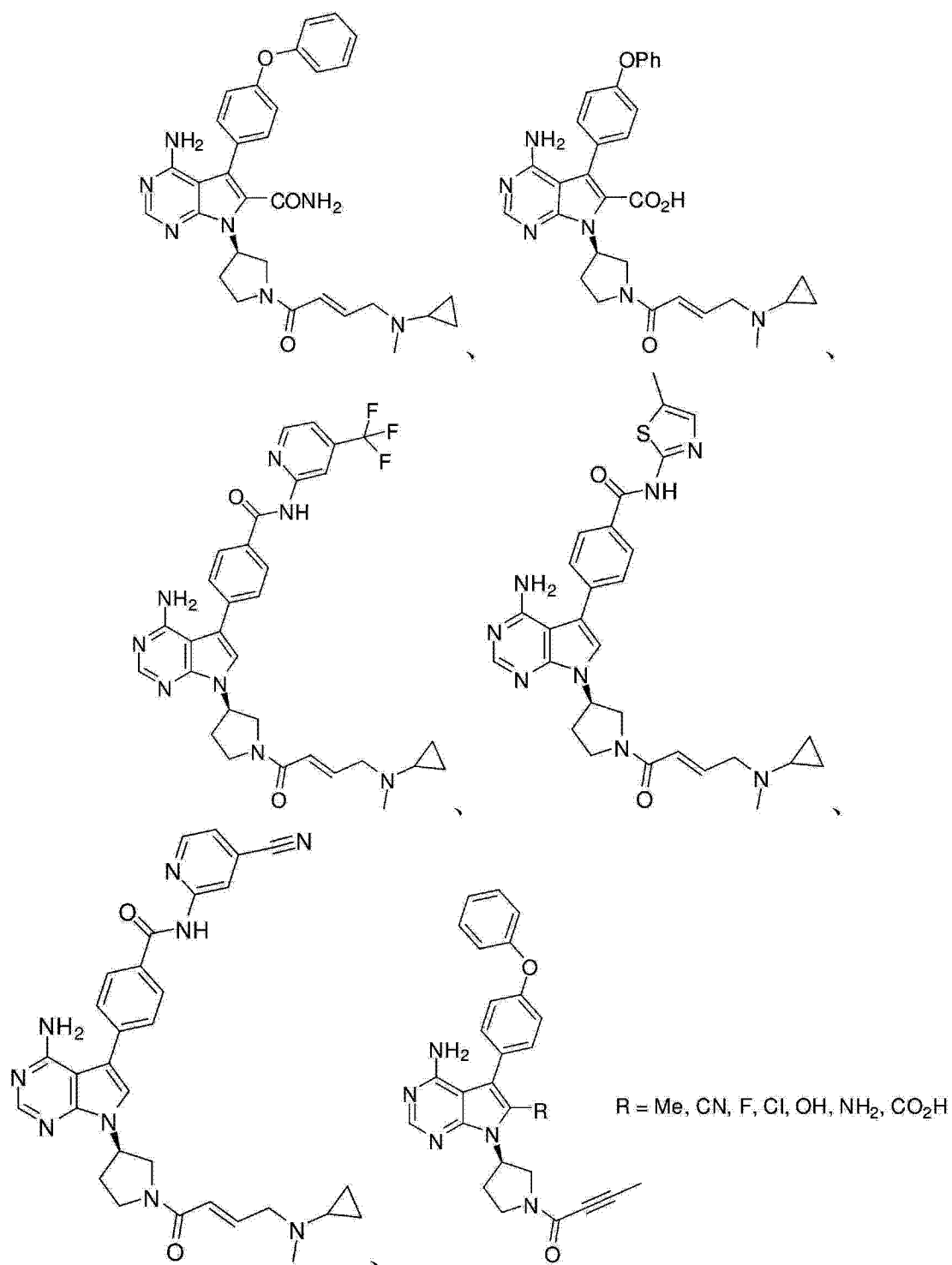
[0506]



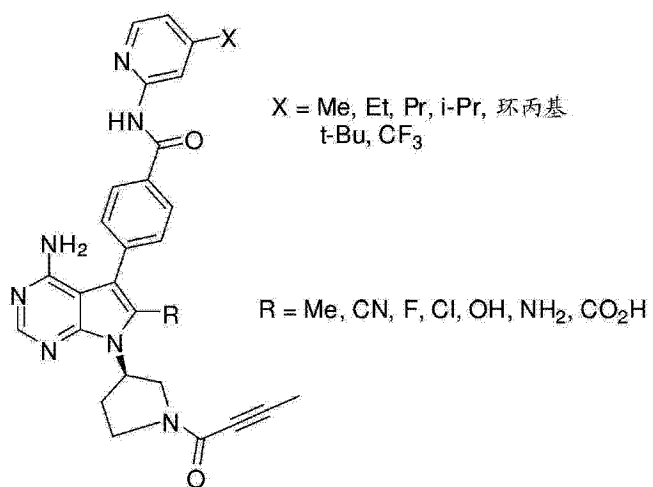
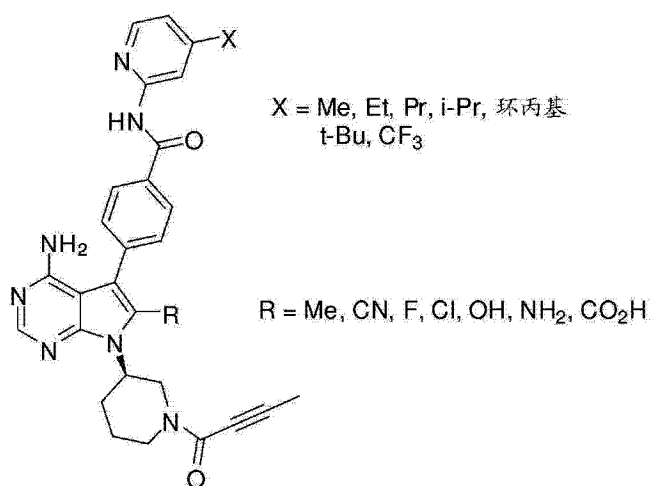
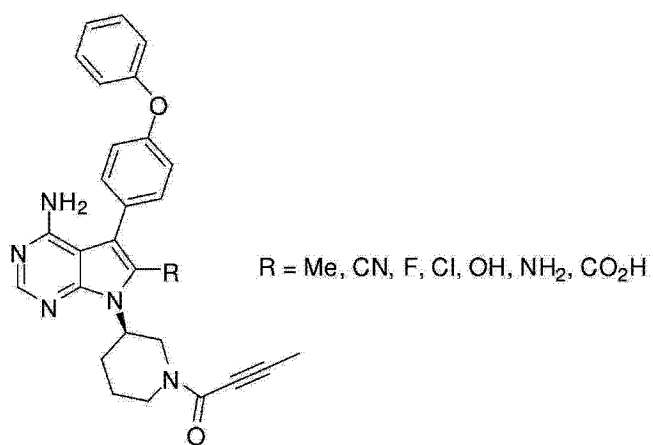
[0507]



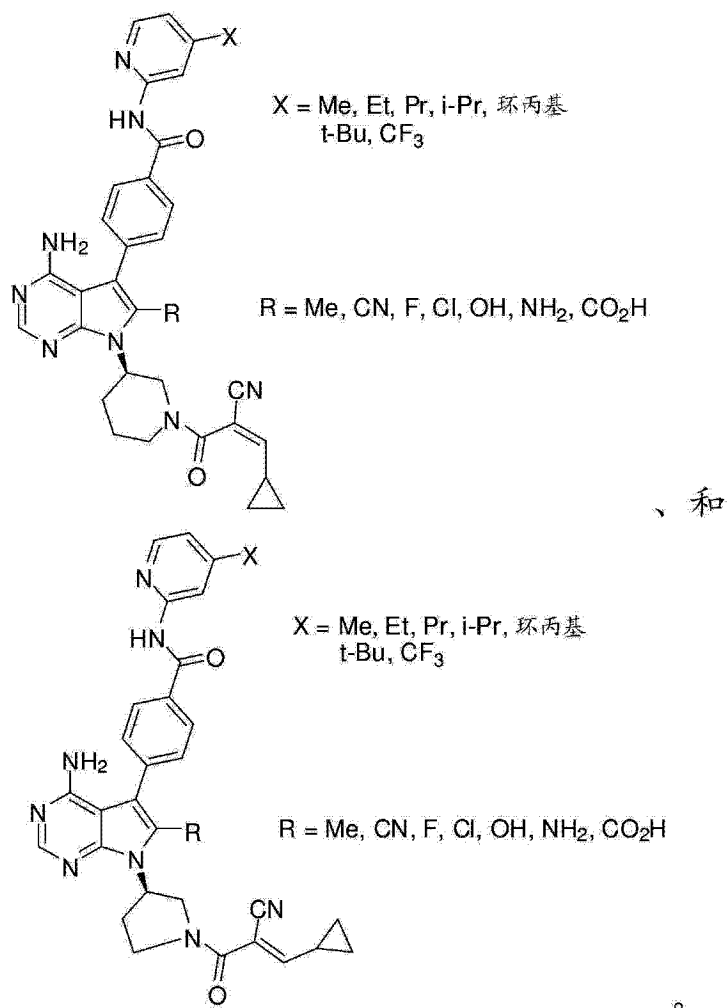
[0508]



[0509]



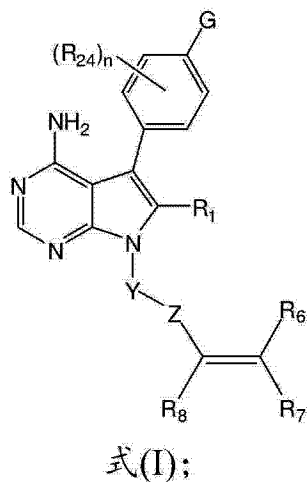
[0510]



[0511] 在一个实施例中,自身免疫疾病选自类风湿性关节炎或狼疮。

[0512] 在另一方面是治疗异种免疫疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0513]



[0514] 其中:

[0515] R₁是卤素、-CN、-OR₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-SR₂₁、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取

代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0516] G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、-CN、-NO₂、-OR₂₁、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)或 L_a-A；

[0517] L_a 为 键、-C(R₂₁)(R₂₂)-、-CR₂₁(OR₂₁)-、-C(O)-、-CO-、-O(R₂₁)(R₂₂)-、-S(R₂₁)(R₂₂)-、-C(R₂₁)(R₂₂)S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂- 或 -S(O)₂N(R₂₁)-；

[0518] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0519] 每一 R₂₄独立地是卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0520] 每一 R₂₁和 R₂₂独立地是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0521] 每一 R₂₃各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0522] n 为 0 至 4；

[0523] Y 是选自以下的任选取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0524] Z 是 -C(=O)、-N(R^a)C(=O)、-S(=O)_x或 -N(R^a)S(=O)_x，其中 x 为 1 或 2，且 R^a是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0525] R₆是 H、-CN、卤素或 L-J-W；

[0526] R₇和 R₈独立地是 H、-CN、卤素或 L-J-W；或 R₇和 R₈合在一起形成键；

[0527] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、-CO-、-O- 或 -S-；

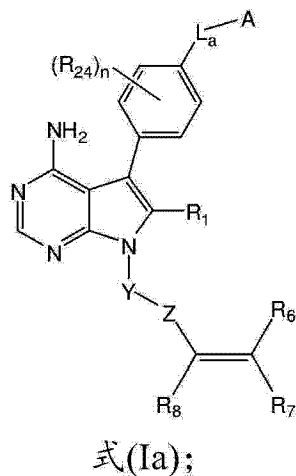
[0528] W 是 H 或 NR₂₅R₂₆；并且

[0529] R₂₅和 R₂₆各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0530] 在另一方面是治疗异种免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用

治疗有效量的式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0531]



[0532] 其中：

[0533] R_1 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的 C₁-C₆烷基、取代或未取代的 C₁-C₄烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C₃-C₈环烷基；

[0534] L_a 为 键、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂- 或 -S(O)₂N(R₂₁)-；

[0535] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0536] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0537] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基或取代或未取代的 C₃-C₈环烷基；

[0538] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C₁-C₆烷基或取代或未取代的 C₃-C₈环烷基；

[0539] n 为 0 至 4；

[0540] Y 是选自以下的任取代的基团：C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆杂亚烷基、C₆-C₁₂亚芳基、C₃-C₁₂杂亚芳基、C₁-C₆亚烷基 C₆-C₁₂亚芳基、C₁-C₆亚烷基 C₃-C₁₂杂亚芳基、C₁-C₆亚烷基 C₃-C₈亚环烷基、C₁-C₆亚烷基 C₂-C₇杂亚环烷基、C₃-C₈亚环烷基、C₂-C₇杂亚环烷基、稠合 C₃-C₈亚环烷基 C₂-C₇杂亚环烷基和螺 C₃-C₈亚环烷基 C₂-C₇杂亚环烷基；

[0541] Z 是 -C(=O)-、-N(R^a)C(=O)-、-S(=O)_x 或 -N(R^a)S(=O)_x，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C₁-C₆烷基或取代或未取代的 C₃-C₈环烷基；

[0542] R₆ 是 H 或 L-J-W；

[0543] R_7 和 R_8 独立地是H或L-J-W;或 R_7 和 R_8 合在一起形成键;

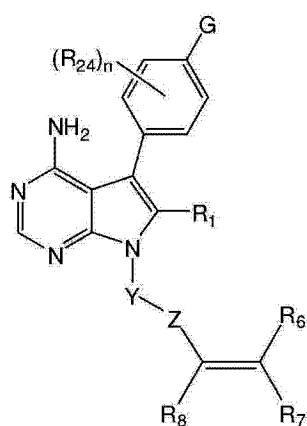
[0544] L和J各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、-CO-、-O-或-S-;

[0545] W是H或 $NR_{25}R_{26}$;并且

[0546] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0547] 在另一方面是治疗异种免疫疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(Ib)化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0548]



式(Ib);

[0549] 其中:

[0550] R_1 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0551] G为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂或N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂);

[0552] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基;

[0553] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基;

[0554] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0555] n 为 0 至 4；

[0556] Y 是选自以下的任选取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0557] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0558] R_6 是 H 或 L-J-W；

[0559] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

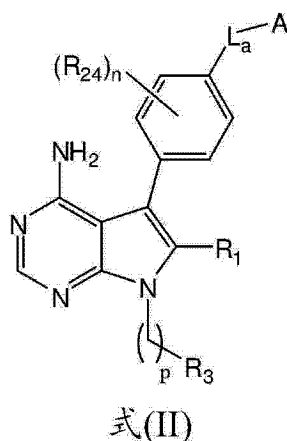
[0560] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0561] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0562] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0563] 在另一方面是治疗异种免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (II) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[0564]



[0565] 其中：

[0566] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0567] L_a 为 键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

[0568] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0569] R_3 是取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

[0570] G 为取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0571] X 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ ；

[0572] 每一 R_4 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基；

[0573] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0574] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

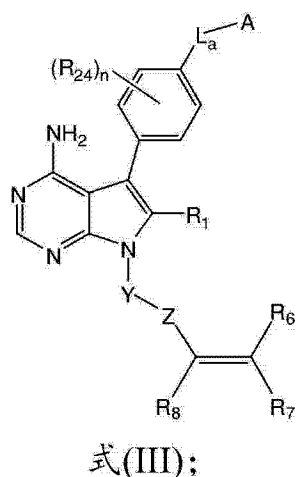
[0575] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0576] n 为 0 至 4；并且

[0577] p 为 0 至 2。

[0578] 在另一方面是治疗异种免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (III) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0579]



[0580] 其中：

[0581] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

[0582] L_a 是 $-OC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[0583] A 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0584] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0585] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0586] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0587] n 为 0 至 4；

[0588] Y 是选自 C_6 - C_{12} 亚芳基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；

[0589] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0590] R_6 是 H、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W；

[0591] R_7 和 R_8 独立地是 H、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0592] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

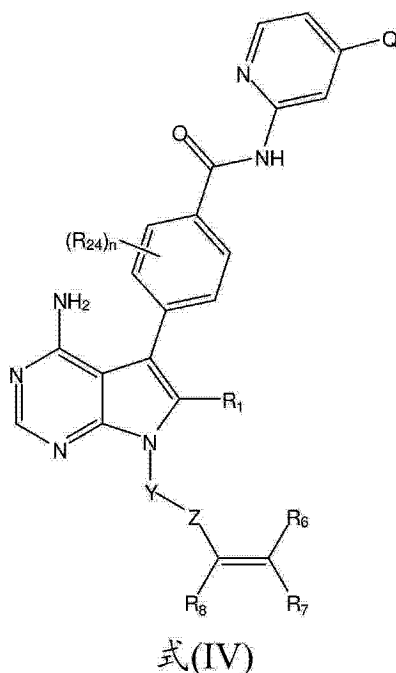
[0593] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[0594] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

[0595] 每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。

[0596] 在另一方面是治疗异种免疫疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (IV) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[0597]



[0598] 其中：

[0599] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

[0600] Q 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-\text{CN}$ ；

[0601] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0602] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0603] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0604] n 为0至4；

[0605] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0606] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为1或2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0607] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[0608] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

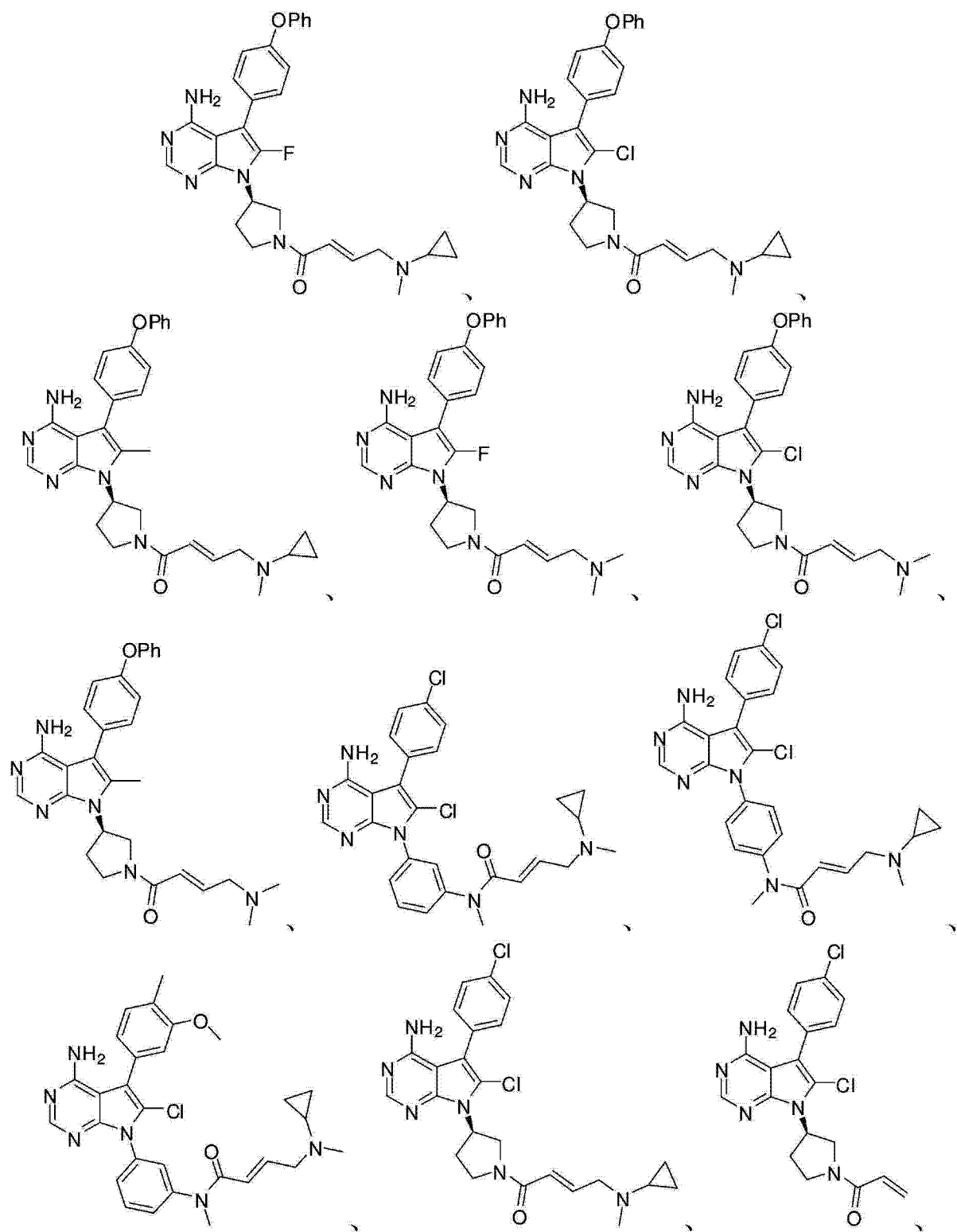
[0609] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

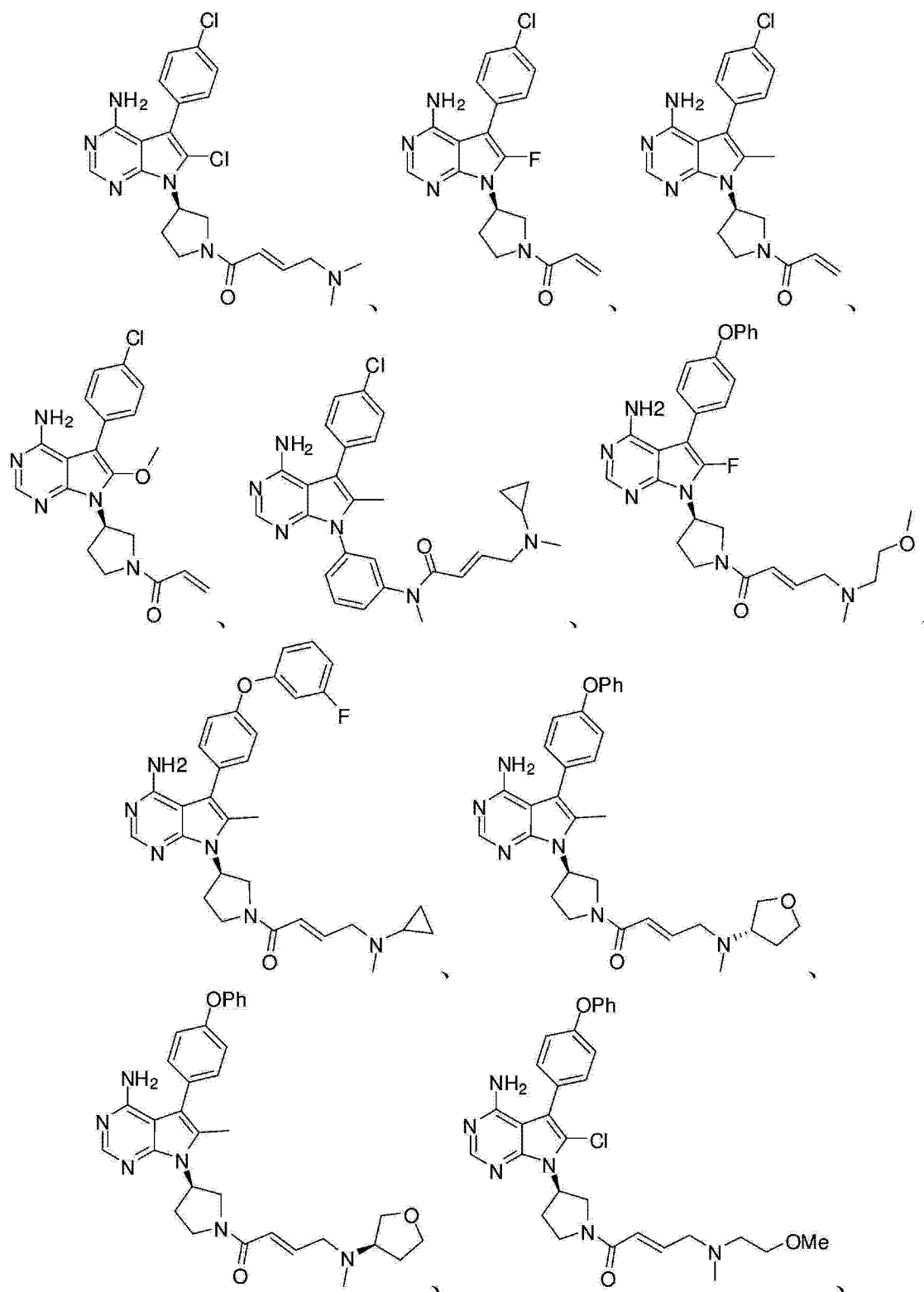
[0610] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$; 并且

[0611] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 杂环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基。

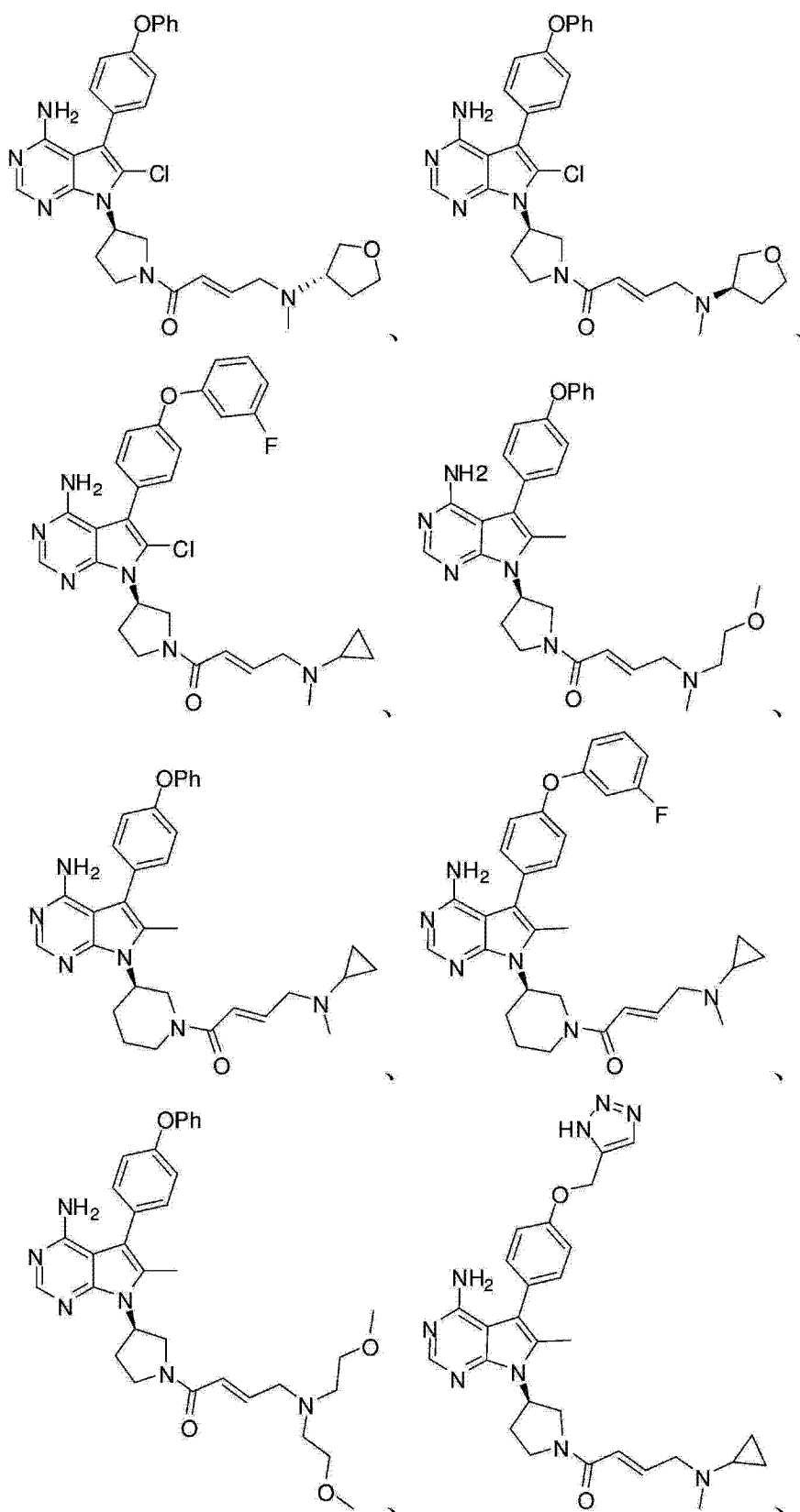
[0612] 在另一方面是治疗异种免疫疾病或病症的方法, 该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的选自以下的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0613]

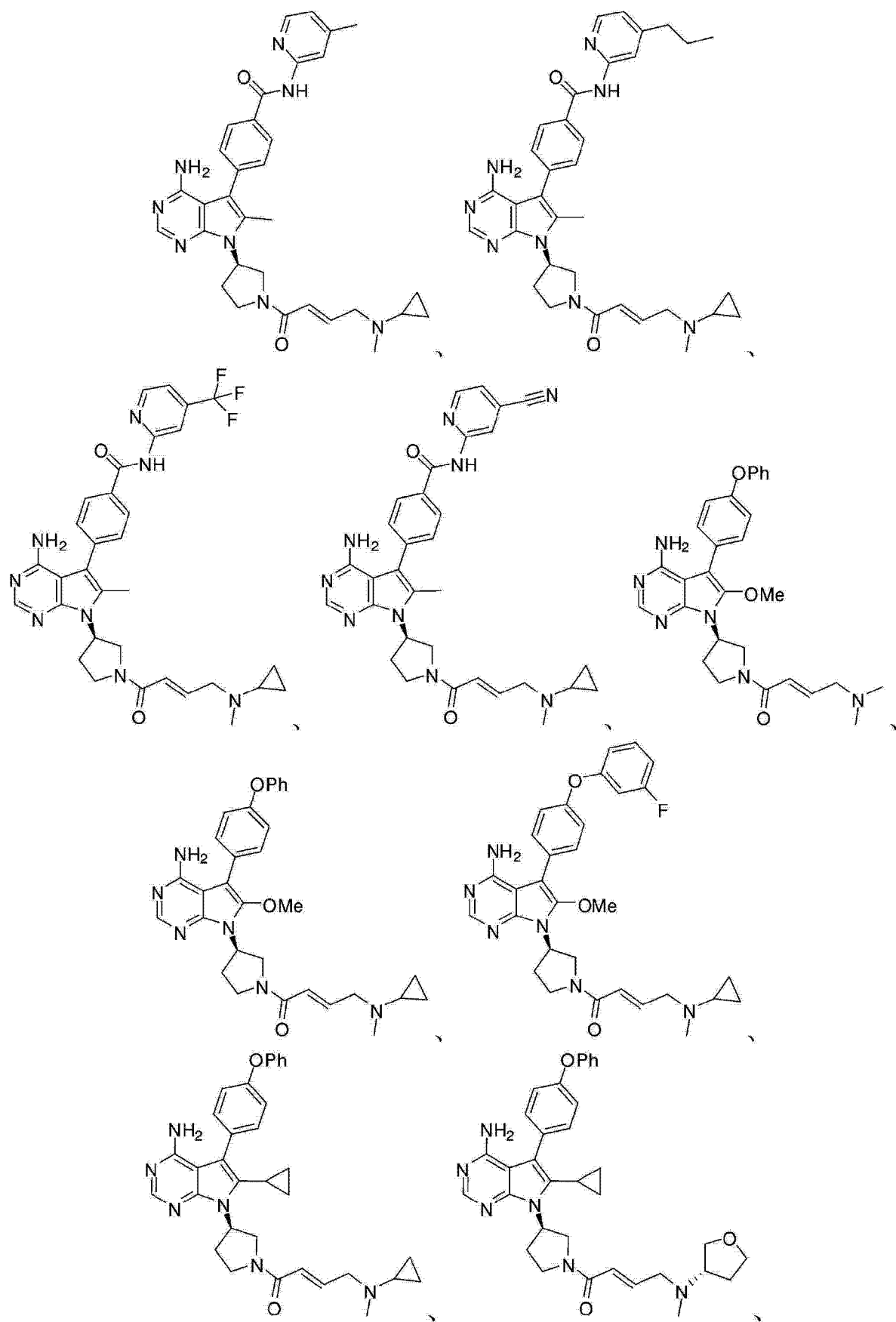




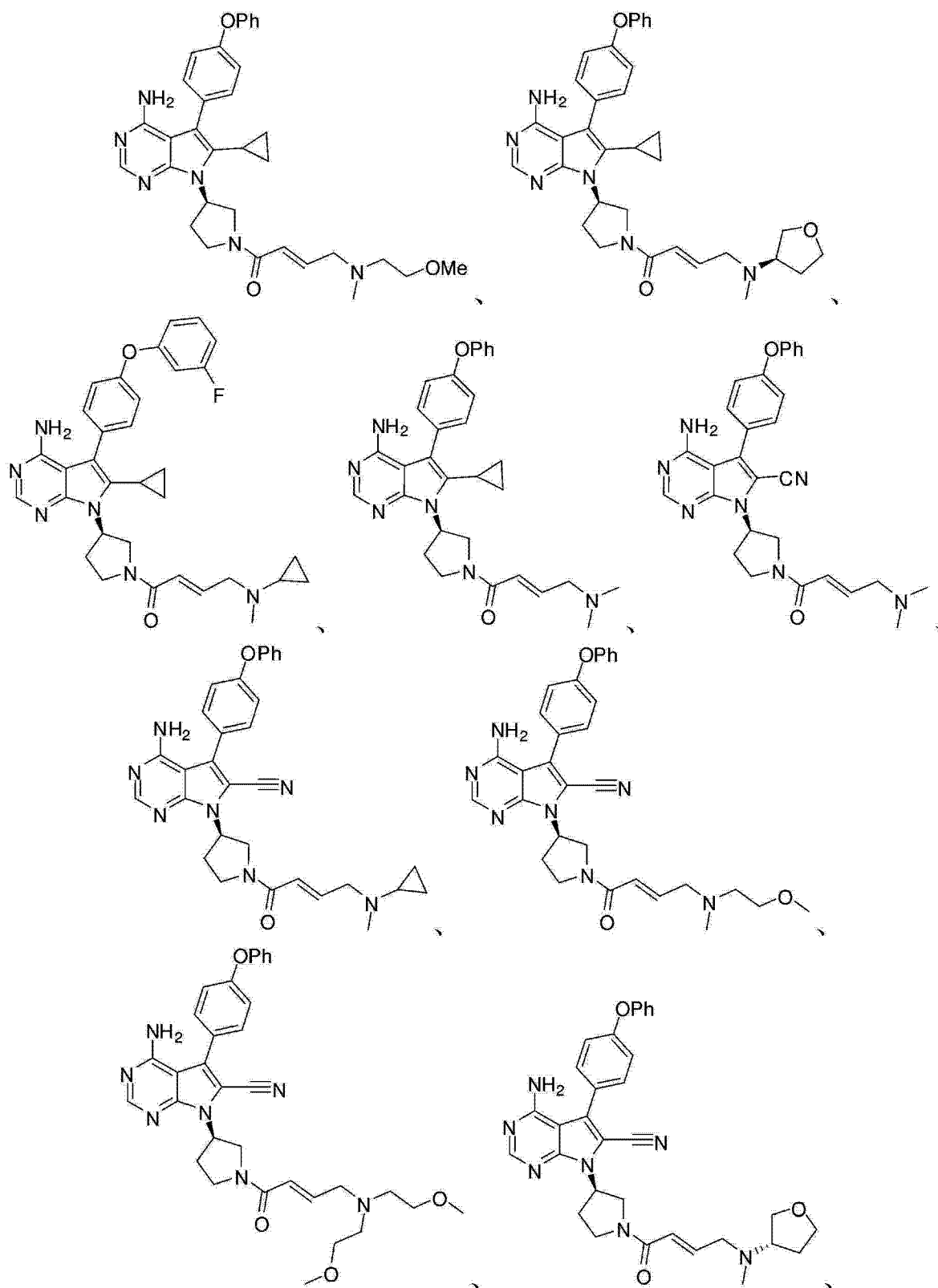
[0615]



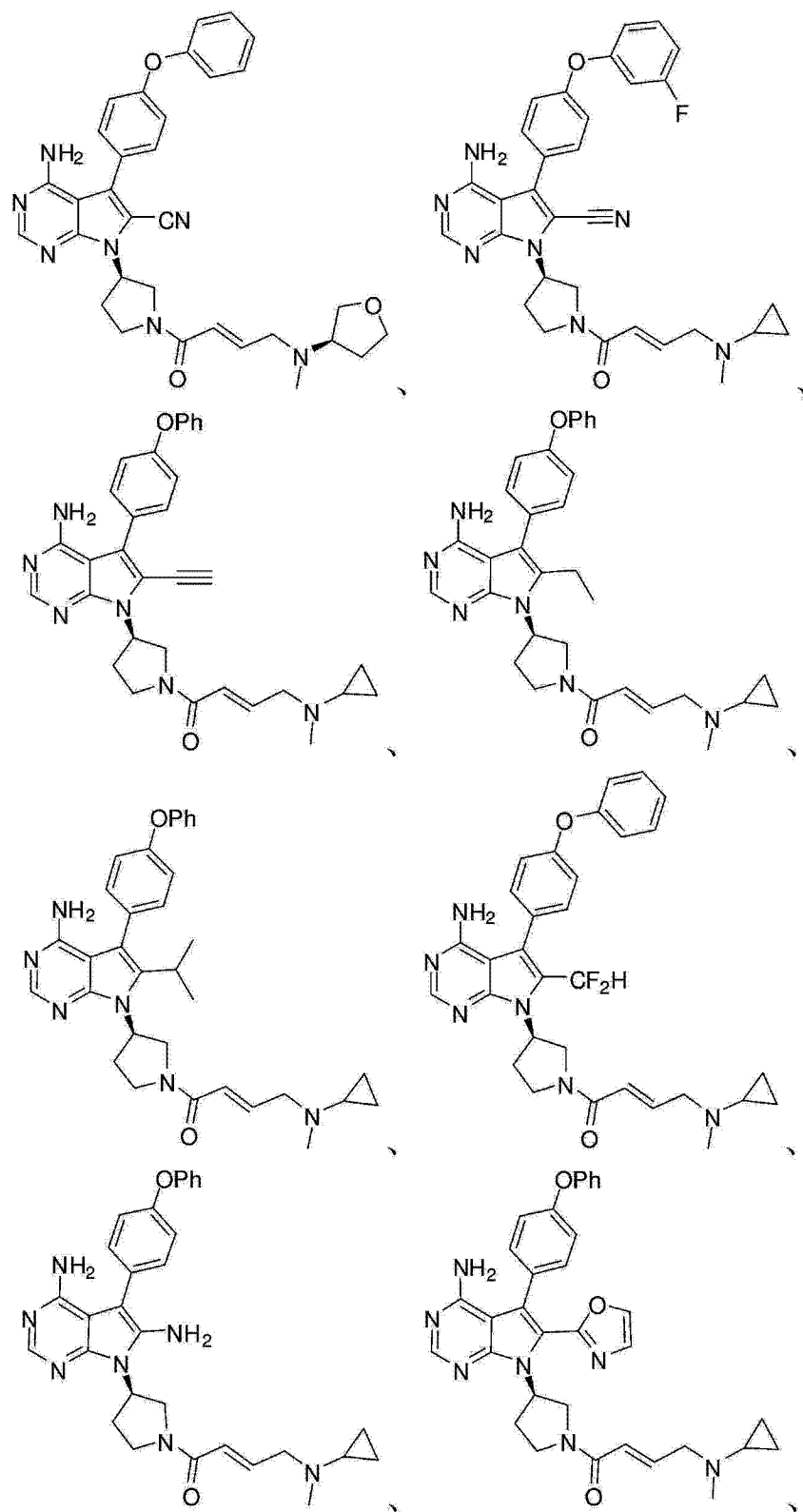
[0616]



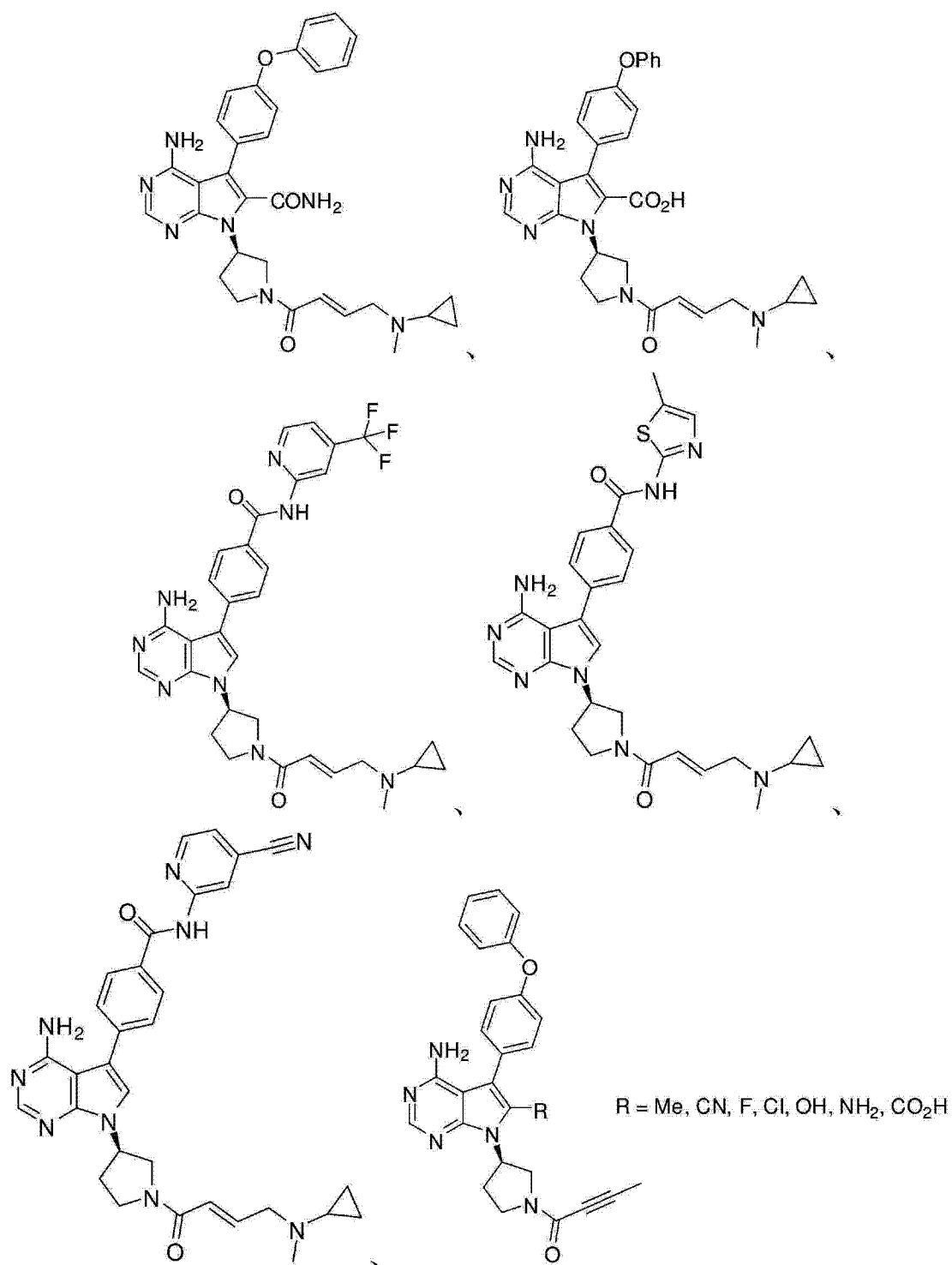
[0617]



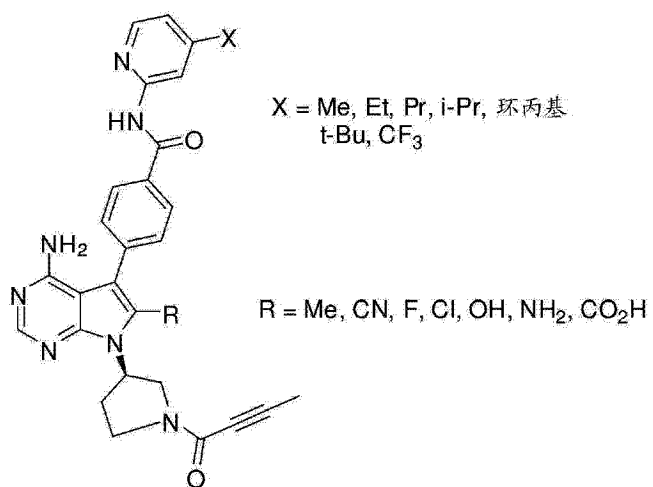
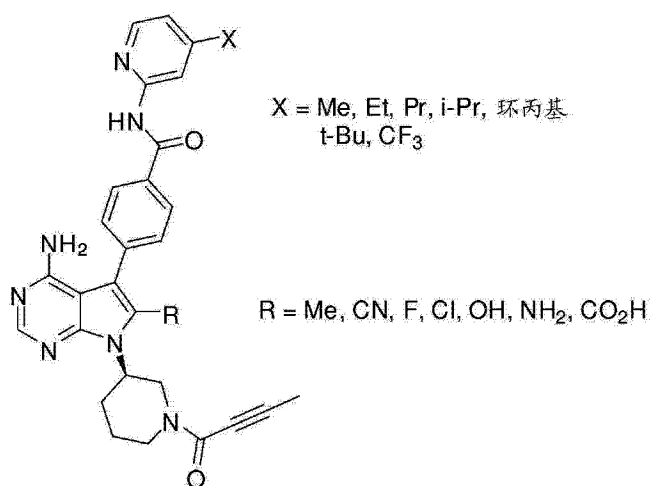
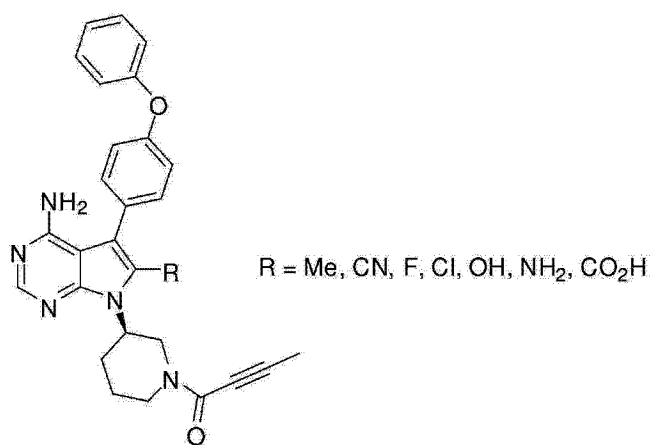
[0618]



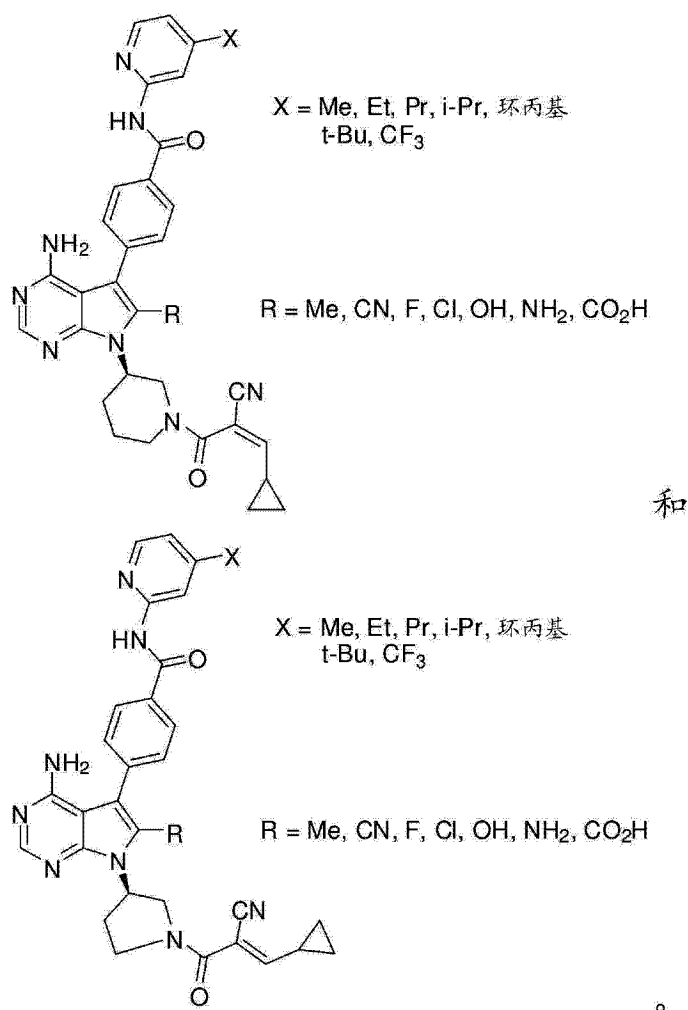
[0619]



[0620]

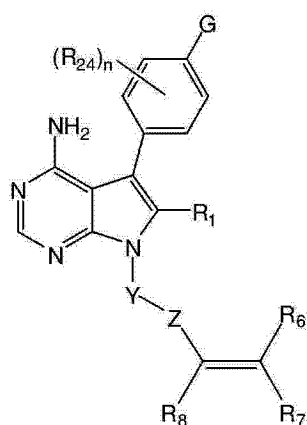


[0621]



[0622] 在又一实施例中是治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0623]



式(I);

[0624] 其中:

[0625] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂

芳基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0626] G 为取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 或 L_a-A ；

[0627] L_a 为 键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-CR_{21}(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO-$ 、 $-O(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-S(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

[0628] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0629] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0630] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0631] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0632] n 为 0 至 4；

[0633] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 杂亚烷基、 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_8 亚环烷基、 C_1-C_6 亚烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基、 C_3-C_8 亚环烷基、 C_2-C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基和螺 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0634] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0635] R_6 是 H、 $-CN$ 、卤素或 L-J-W；

[0636] R_7 和 R_8 独立地是 H、 $-CN$ 、卤素或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0637] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

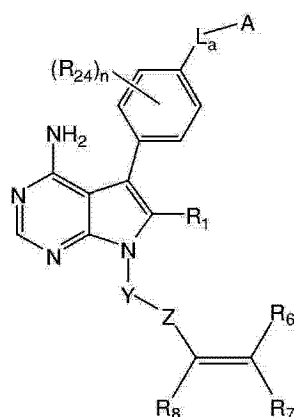
[0638] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0639] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[0640] 在又一实施例中是治疗癌症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前

药：

[0641]



式(Ia)；

[0642] 其中：

[0643] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0644] L_a 为键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

[0645] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0646] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0647] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0648] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0649] n 为 0 至 4；

[0650] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0651] Z 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0652] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[0653] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

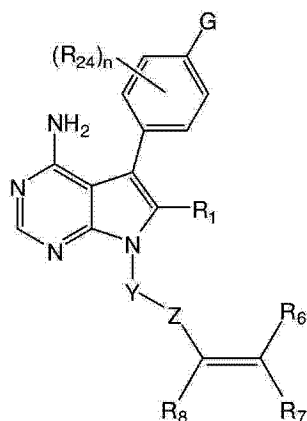
[0654] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0655] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0656] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[0657] 在又一实施例中是治疗癌症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0658]



式(Ib)；

[0659] 其中：

[0660] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0661] G 为取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ ；

[0662] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0663] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0664] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基

基；

[0665] n 为 0 至 4；

[0666] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 杂亚烷基、 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_8 亚环烷基、 C_1-C_6 亚烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基、 C_3-C_8 亚环烷基、 C_2-C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基和螺 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0667] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0668] R_6 是 H 或 L-J-W；

[0669] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

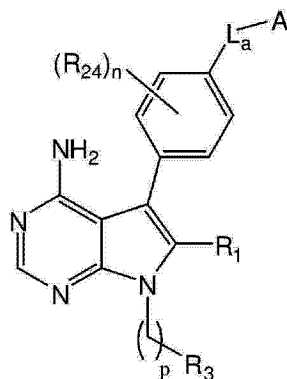
[0670] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0671] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0672] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[0673] 在又一实施例中是治疗癌症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (II) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[0674]



式(II)

[0675] 其中：

[0676] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0677] L_a 为 键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

[0678] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0679] R_3 是取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

[0680] G 为取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0681] X 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ ；

[0682] 每一 R_4 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基；

[0683] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0684] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

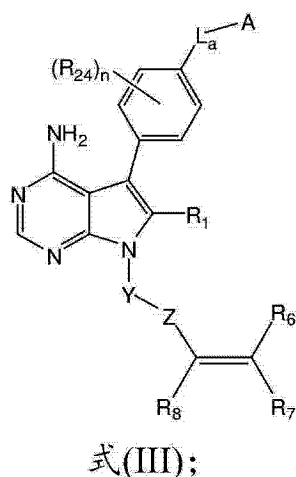
[0685] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0686] n 为 0 至 4；并且

[0687] p 为 0 至 2。

[0688] 在又一实施例中是治疗癌症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (III) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0689]



[0690] 其中：

[0691] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

[0692] L_a 是 $-OC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[0693] A 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0694] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0695] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0696] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0697] n 为 0 至 4；

[0698] Y 是选自 C_6 - C_{12} 亚芳基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；

[0699] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0700] R_6 是 H、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W；

[0701] R_7 和 R_8 独立地是 H、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0702] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

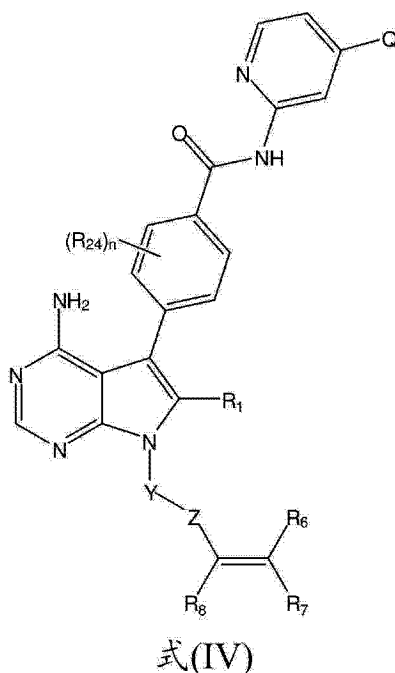
[0703] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[0704] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

[0705] 每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。

[0706] 在又一实施例中是治疗癌症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (IV) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[0707]



[0708] 其中：

[0709] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

[0710] Q 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-\text{CN}$ ；

[0711] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0712] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0713] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0714] n 为0至4；

[0715] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0716] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为1或2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0717] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[0718] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

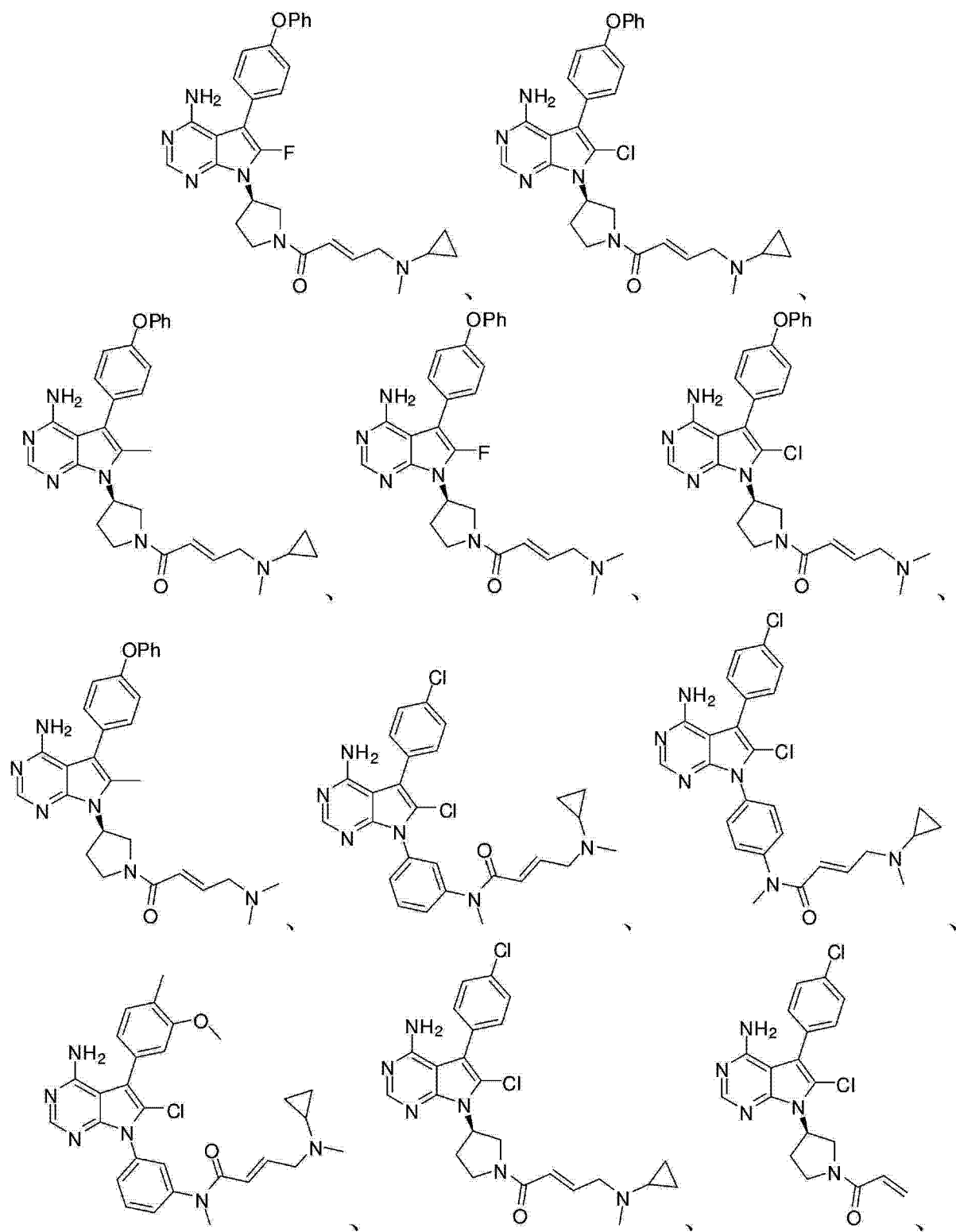
[0719] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0720] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$; 并且

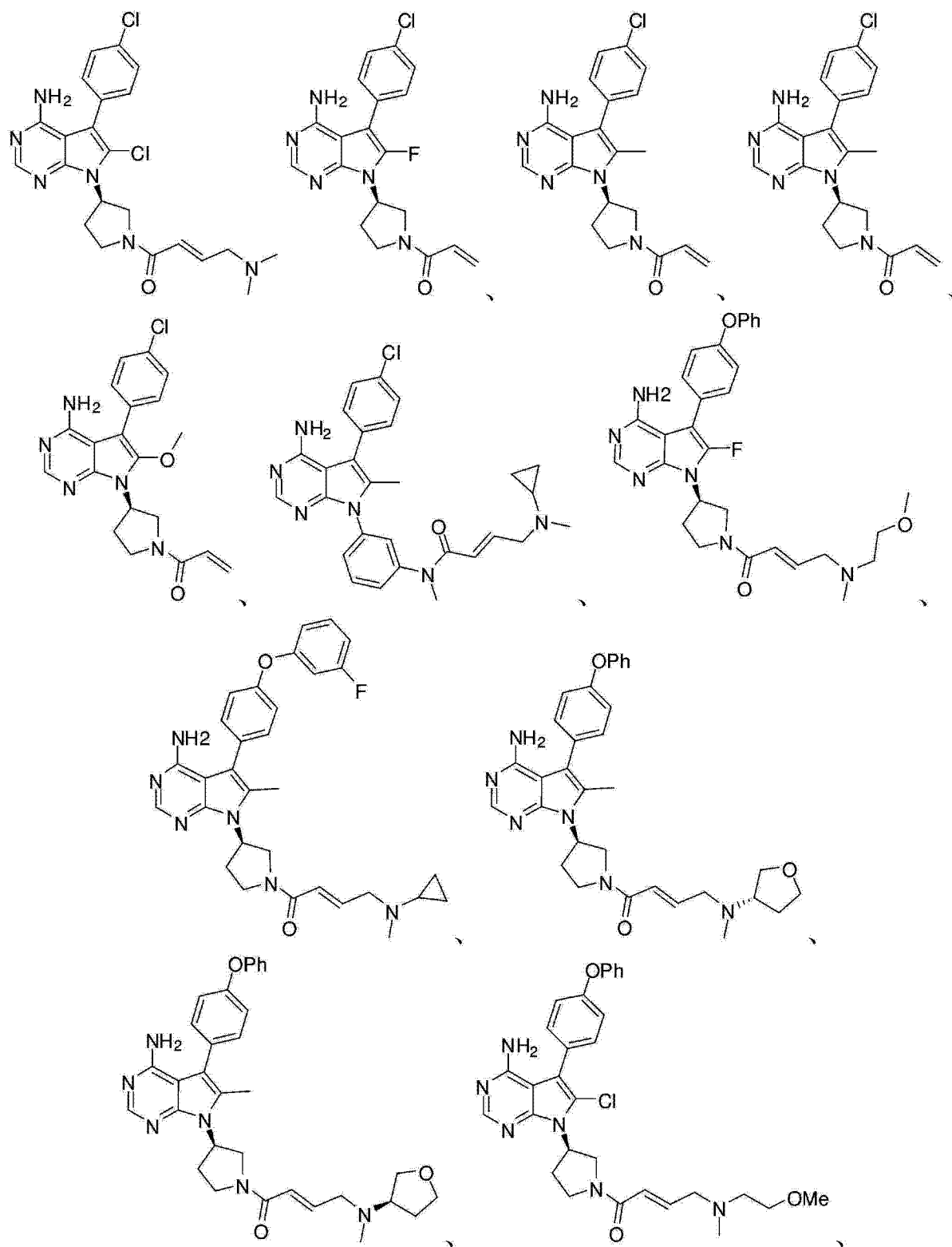
[0721] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 杂环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基。

[0722] 在又一实施例中是治疗癌症的方法, 该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的选自以下的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

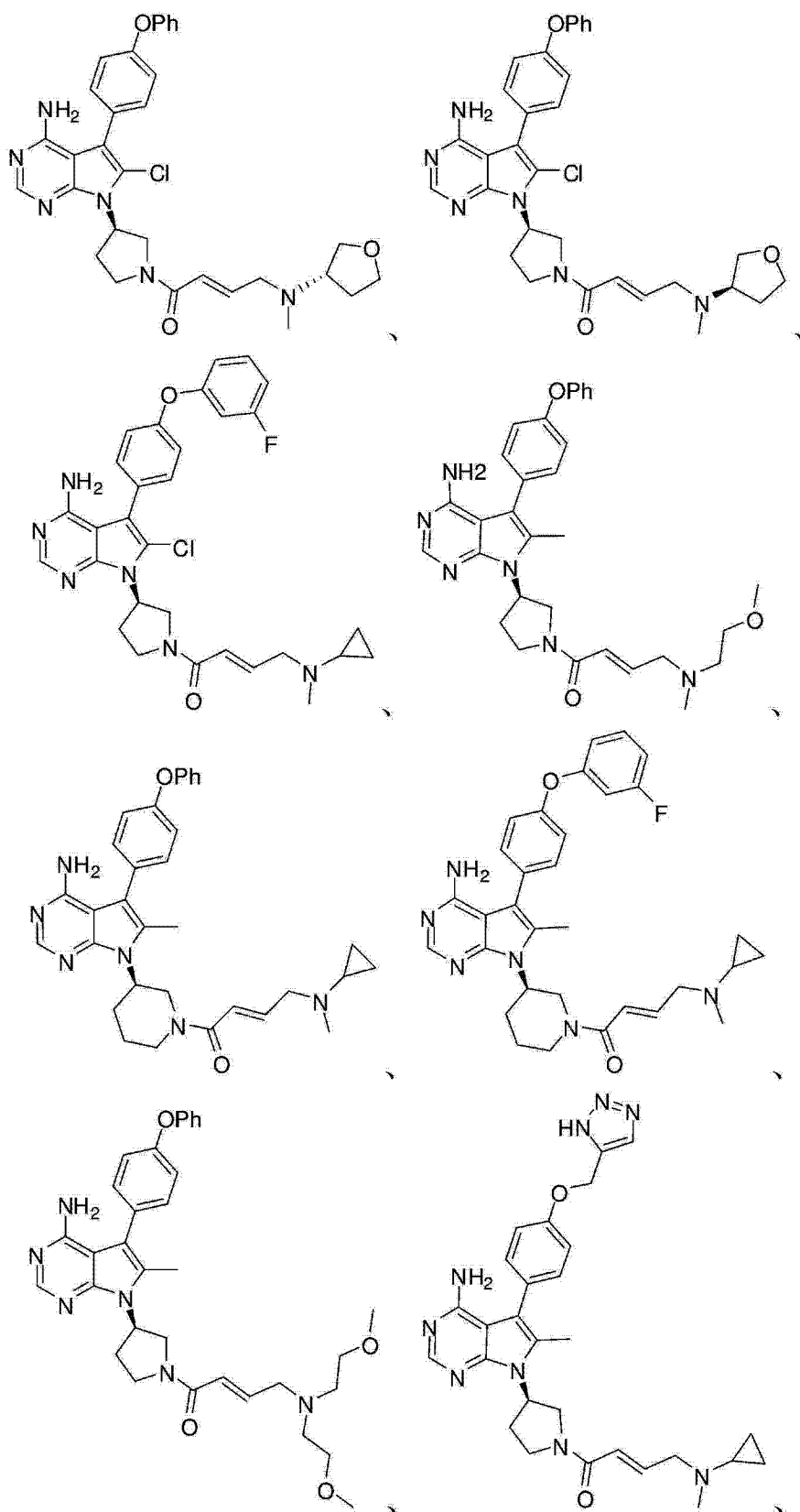
[0723]



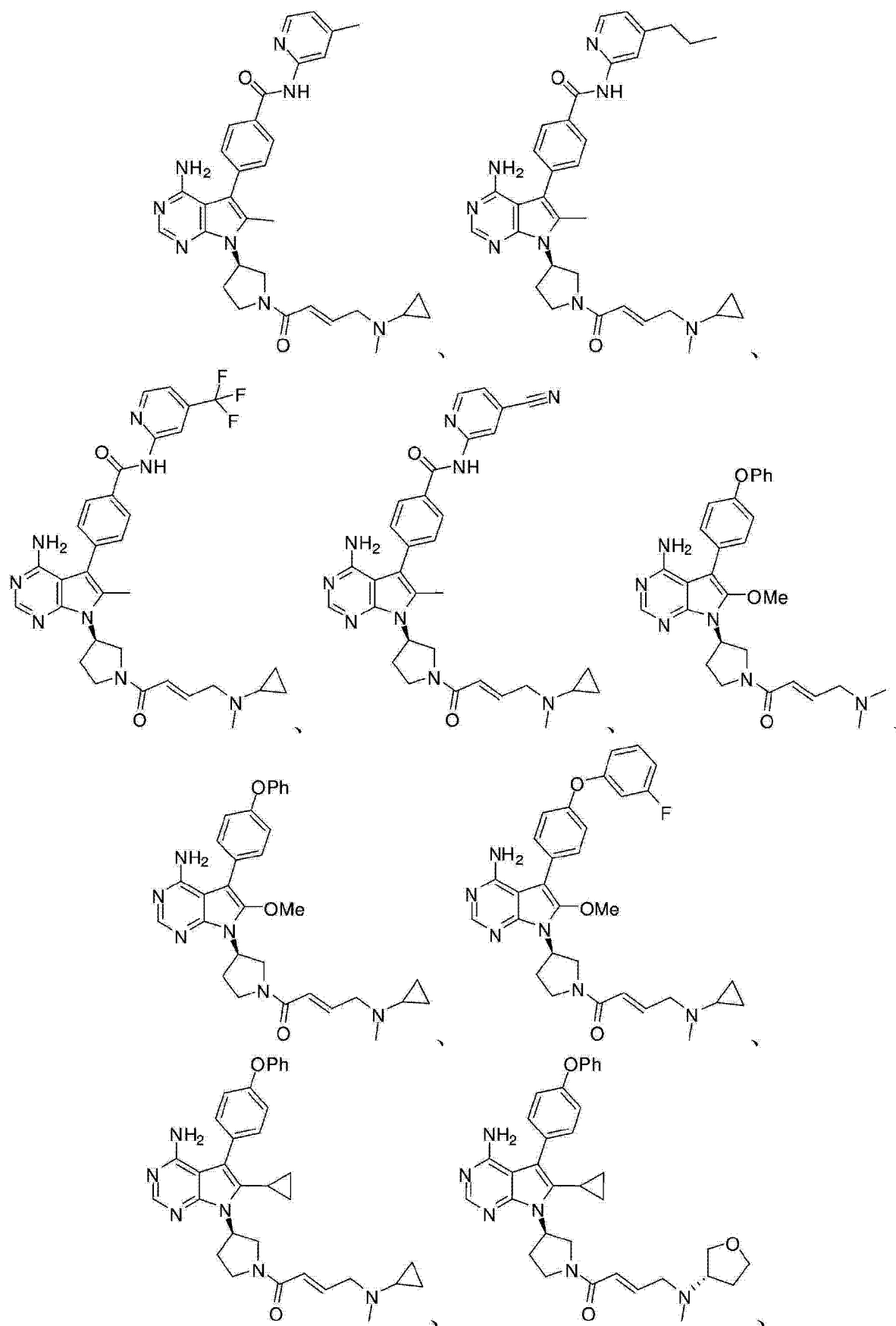
[0724]



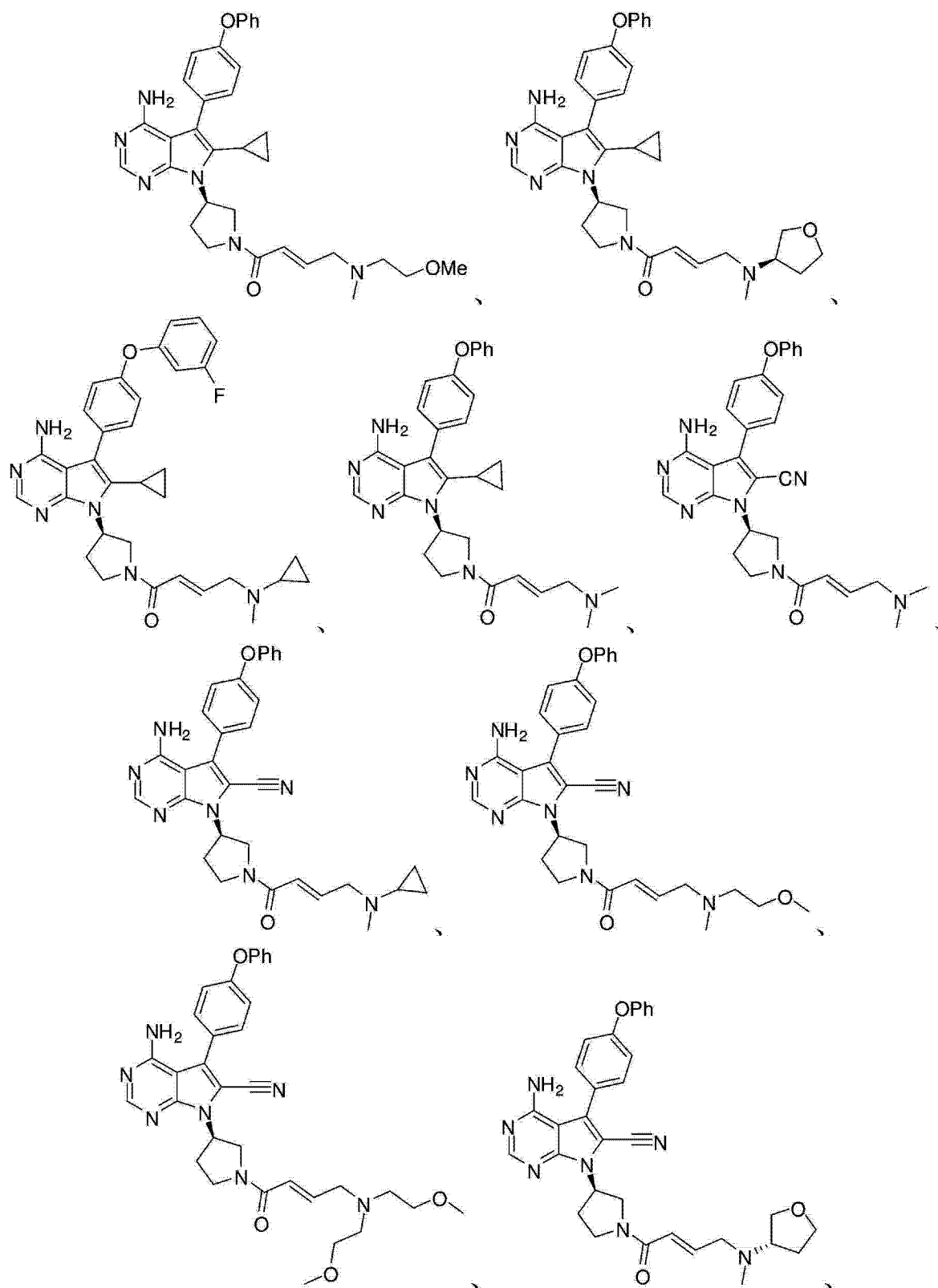
[0725]



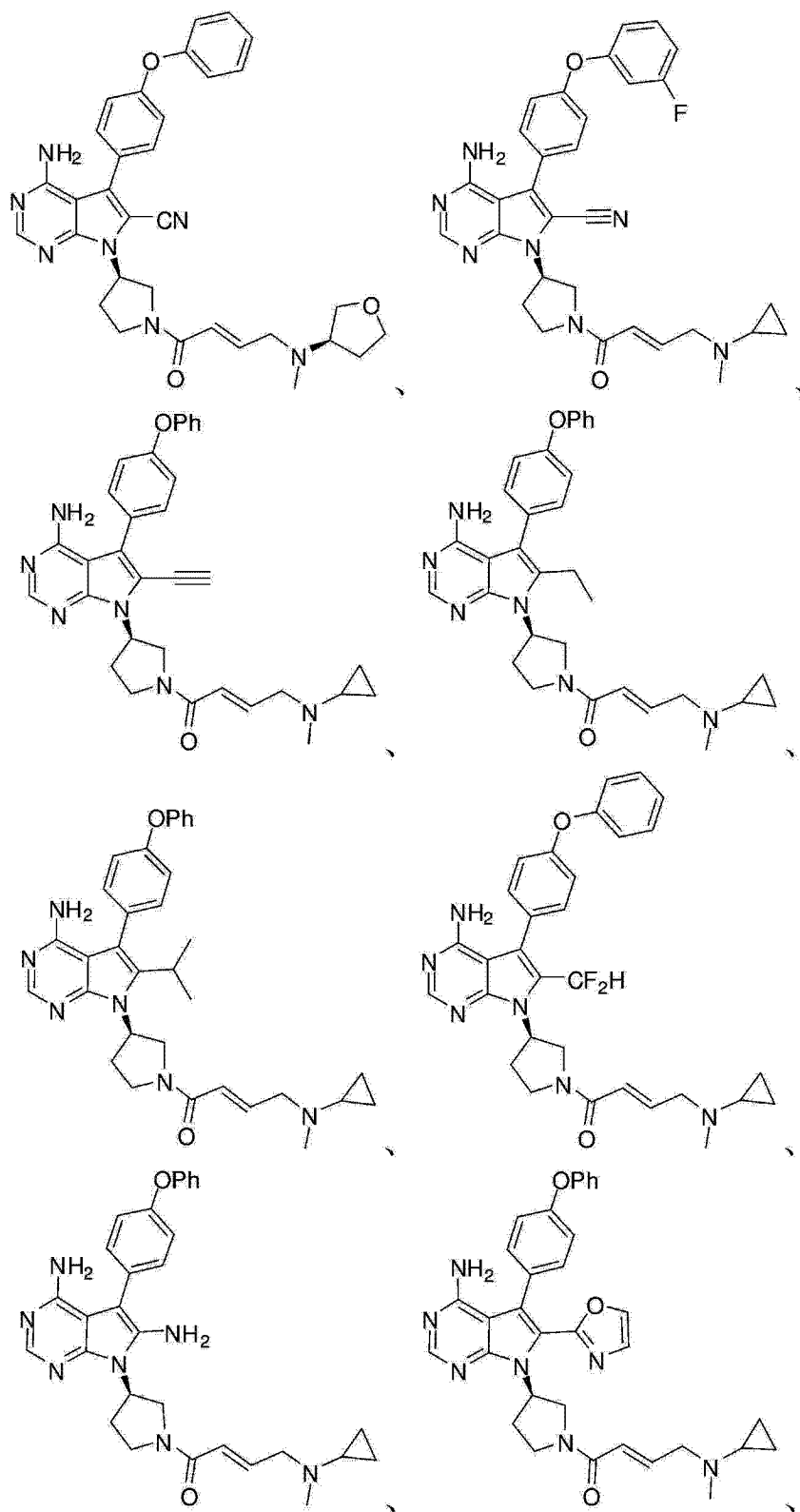
[0726]



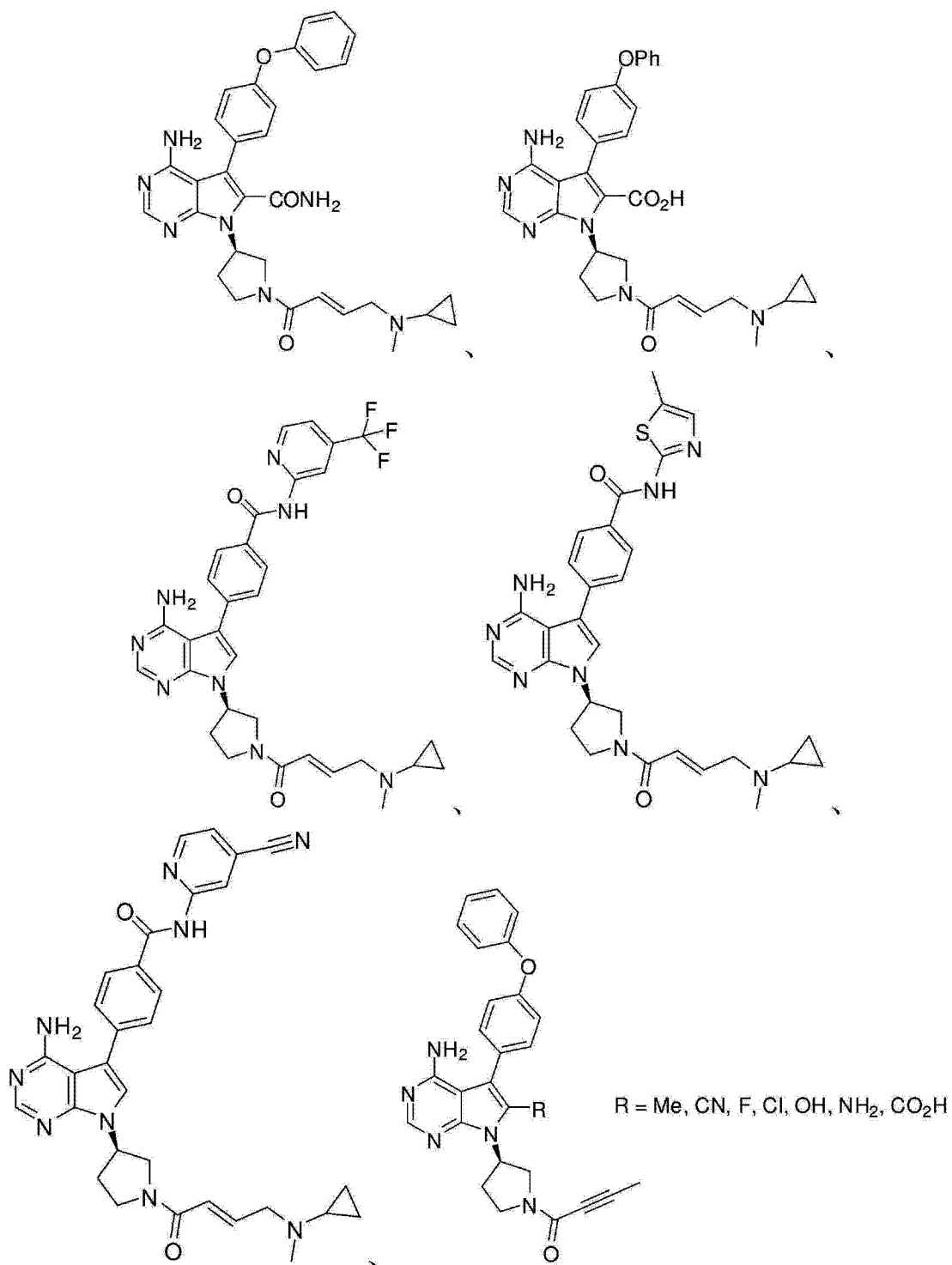
[0727]



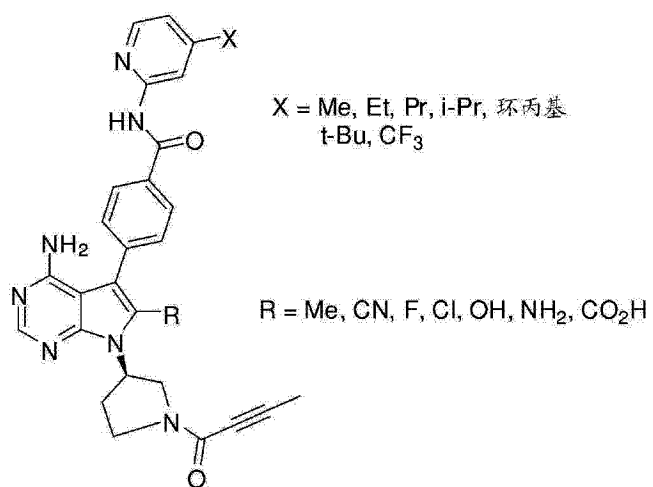
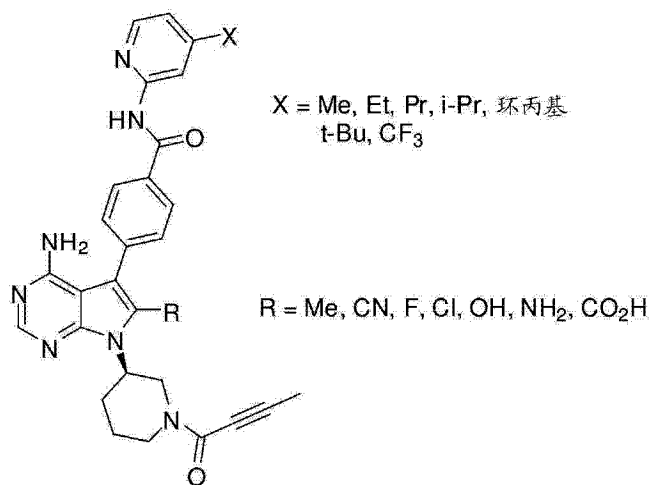
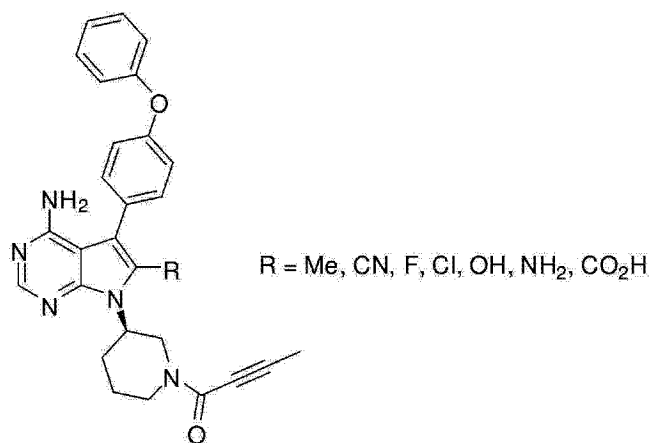
[0728]



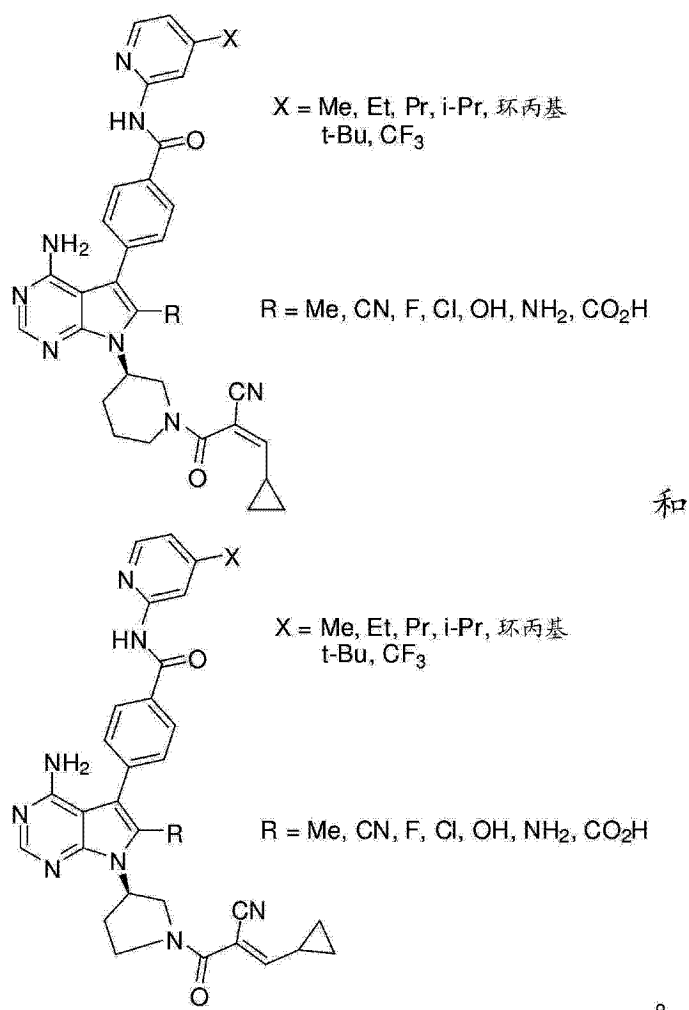
[0729]



[0730]



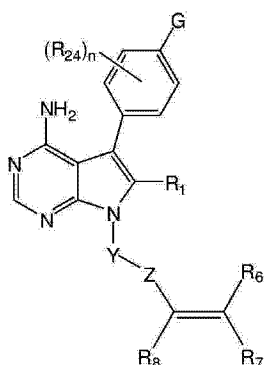
[0731]



[0732] 在一个实施例中,癌症是B细胞增殖性疾病。在另一实施例中,B细胞增殖性疾病是弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或慢性淋巴细胞性白血病。

[0733] 在另一方面是治疗肥大细胞增多症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0734]



[0735]

式(I);

[0736] 其中:

[0737] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0738] G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$ ；

[0739] L_a 为 键、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{CR}_{21}(\text{OR}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

[0740] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0741] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0742] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0743] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0744] n 为 0 至 4；

[0745] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0746] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0747] R_6 是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W ；

[0748] R_7 和 R_8 独立地是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

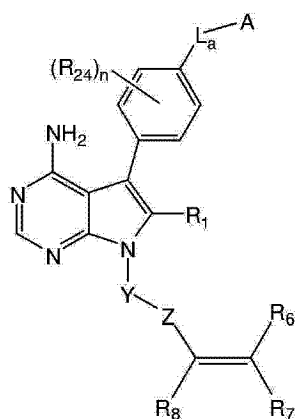
[0749] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0750] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[0751] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0752] 在另一方面是治疗肥大细胞增多症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(Ia)化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0753]



式(Ia);

[0754] 其中:

[0755] R_1 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₄烷氧基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0756] L_a 为键、-CH₂-、-CH(OH)-、-C(O)-、-CH₂O-、-OCH₂-、-SCH₂-、-CH₂S-、-N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)-、-C(O)N(R₂₁)-、-N(R₂₁)C(O)N(R₂₁)-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-N(R₂₁)S(O)₂-或-S(O)₂N(R₂₁)-;

[0757] A是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基;

[0758] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R₂₁)S(=O)₂R₂₃、S(=O)₂N(R₂₁)(R₂₂)、-S(=O)R₂₃、-S(=O)₂R₂₃、-C(=O)R₂₃、-OC(=O)R₂₃、-CO₂R₂₁、N(R₂₁)(R₂₂)、-C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、-N(R₂₁)C(=O)R₂₃、N(R₂₁)C(=O)OR₂₂、N(R₂₁)C(=O)N(R₂₁)(R₂₂)、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基;

[0759] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为H、取代或未取代的C₁-C₆烷基或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0760] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的C₁-C₆烷基或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0761] n为0至4;

[0762] Y是选自以下的任取代的基团: C₁-C₆亚烷基、C₁-C₆杂亚烷基、C₆-C₁₂亚芳基、C₃-C₁₂杂亚芳基、C₁-C₆亚烷基C₆-C₁₂亚芳基、C₁-C₆亚烷基C₃-C₁₂杂亚芳基、C₁-C₆亚烷基C₃-C₈亚环烷基、C₁-C₆亚烷基C₂-C₇杂亚环烷基、C₃-C₈亚环烷基、C₂-C₇杂亚环烷基、稠合C₃-C₈亚环烷基C₂-C₇杂亚环烷基和螺C₃-C₈亚环烷基C₂-C₇杂亚环烷基;

[0763] Z是-C(=O)-、-N(R^a)C(=O)-、-S(=O)_x或-N(R^a)S(=O)_x,其中x为1或2,且R^a是H、取代或未取代的C₁-C₆烷基或取代或未取代的C₃-C₈环烷基;

[0764] R_6 是 H 或 L-J-W ;

[0765] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ;或 R_7 和 R_8 合在一起形成键 ;

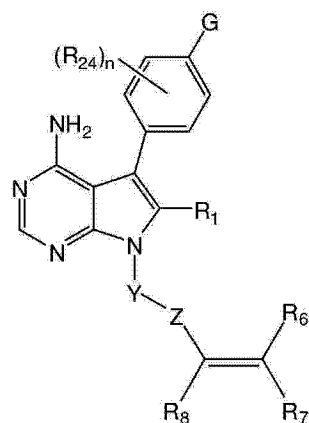
[0766] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、-CO-、-O- 或 -S- ;

[0767] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$; 并且

[0768] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0769] 在另一方面是治疗肥大细胞增多症的方法, 该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药 :

[0770]



式(Ib);

[0771] 其中 :

[0772] R_1 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基 ;

[0773] G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R_{21})S(=O)₂ R_{23} 、S(=O)₂N(R_{21})(R_{22})、-S(=O) R_{23} 、-S(=O)₂ R_{23} 、-C(=O) R_{23} 、-OC(=O) R_{23} 、-CO₂ R_{21} 、N(R_{21})(R_{22})、-C(=O)N(R_{21})(R_{22})、-N(R_{21})C(=O) R_{23} 、N(R_{21})C(=O)OR₂₂或 N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22}) ;

[0774] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R_{21})S(=O)₂ R_{23} 、S(=O)₂N(R_{21})(R_{22})、-S(=O) R_{23} 、-S(=O)₂ R_{23} 、-C(=O) R_{23} 、-OC(=O) R_{23} 、-CO₂ R_{21} 、N(R_{21})(R_{22})、-C(=O)N(R_{21})(R_{22})、-N(R_{21})C(=O) R_{23} 、N(R_{21})C(=O)OR₂₂、N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基 ;

[0775] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8

环烷基；

[0776] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0777] n 为 0 至 4；

[0778] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0779] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0780] R_6 是 H 或 L-J-W；

[0781] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

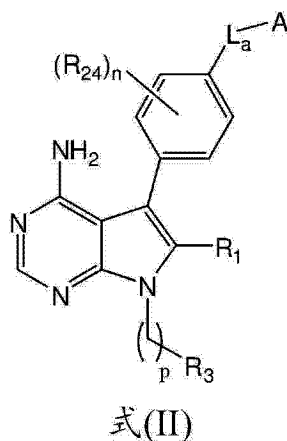
[0782] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0783] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0784] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0785] 在另一方面是治疗肥大细胞增多症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (II) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[0786]



[0787] 其中：

[0788] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0789] L_a 为 键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

[0790] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取

代或未取代的杂芳基；

[0791] R_3 是取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-(C=O)C_1-C_6$ 烷基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

[0792] G 为取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0793] X 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ ；

[0794] 每一 R_4 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基；

[0795] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0796] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

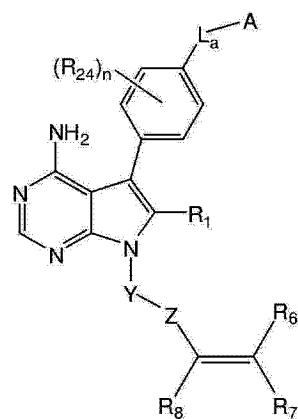
[0797] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0798] n 为 0 至 4；并且

[0799] p 为 0 至 2。

[0800] 在另一方面是治疗肥大细胞增多症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (III) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[0801]

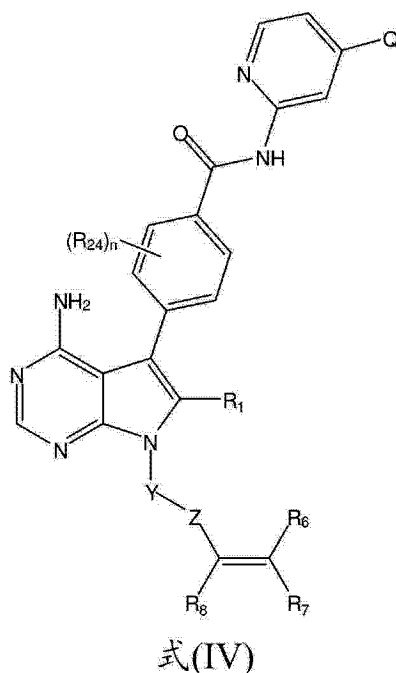


式(III)；

[0802] 其中：

[0803] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

- [0804] L_a 是 $-\text{OC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{SC}(\text{R}_{21})(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2-$ ；
- [0805] A 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；
- [0806] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；
- [0807] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；
- [0808] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；
- [0809] n 为 0 至 4；
- [0810] Y 是选自 C_6 - C_{12} 亚芳基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；
- [0811] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；
- [0812] R_6 是 H、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W；
- [0813] R_7 和 R_8 独立地是 H、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；
- [0814] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；
- [0815] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且
- [0816] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；
- [0817] 每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。
- [0818] 在另一方面是治疗肥大细胞增多症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (IV) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：
- [0819]



[0820] 其中：

[0821] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

[0822] Q 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-\text{CN}$ ；

[0823] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0824] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0825] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0826] n 为0至4；

[0827] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0828] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为1或2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0829] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[0830] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

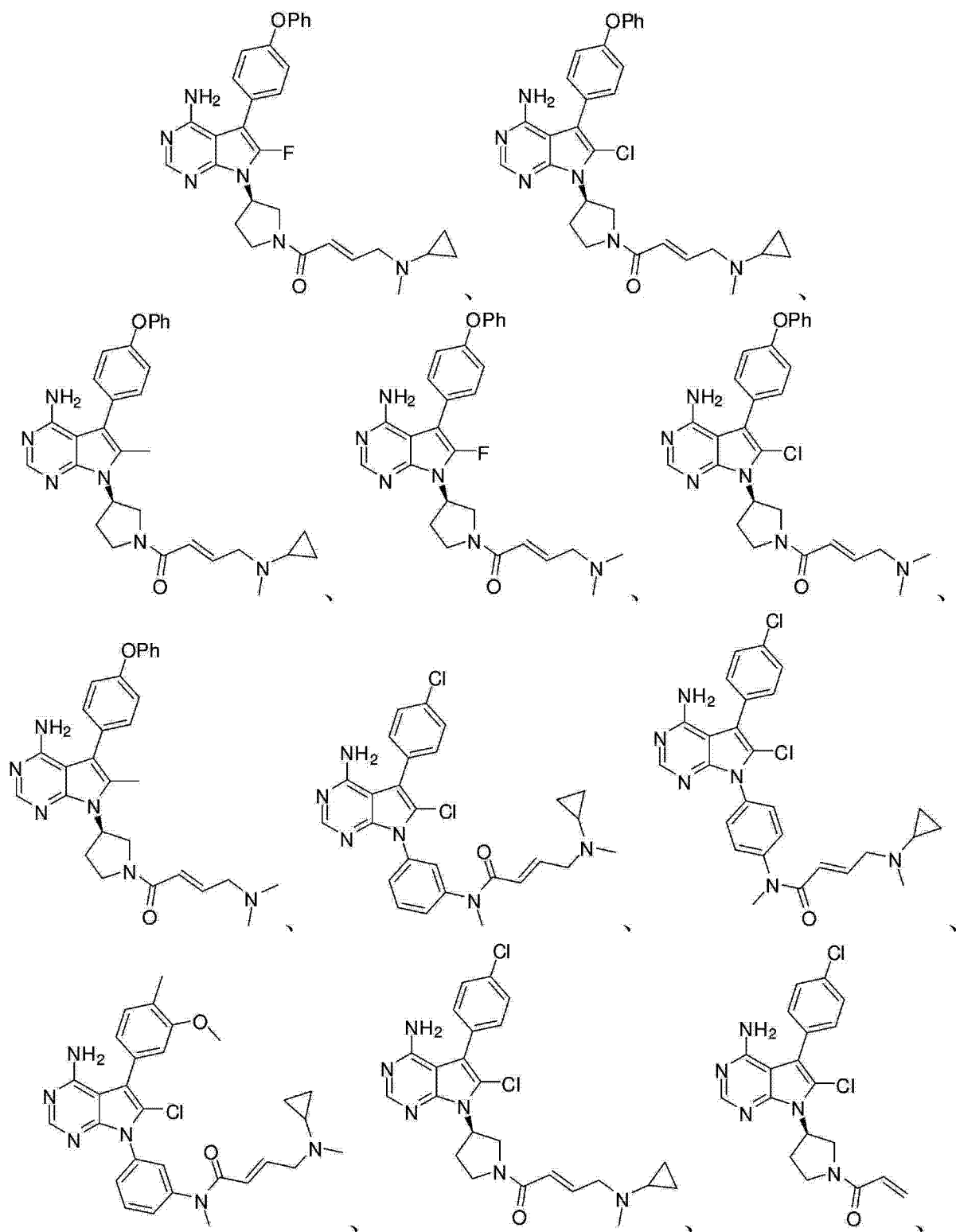
[0831] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0832] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$; 并且

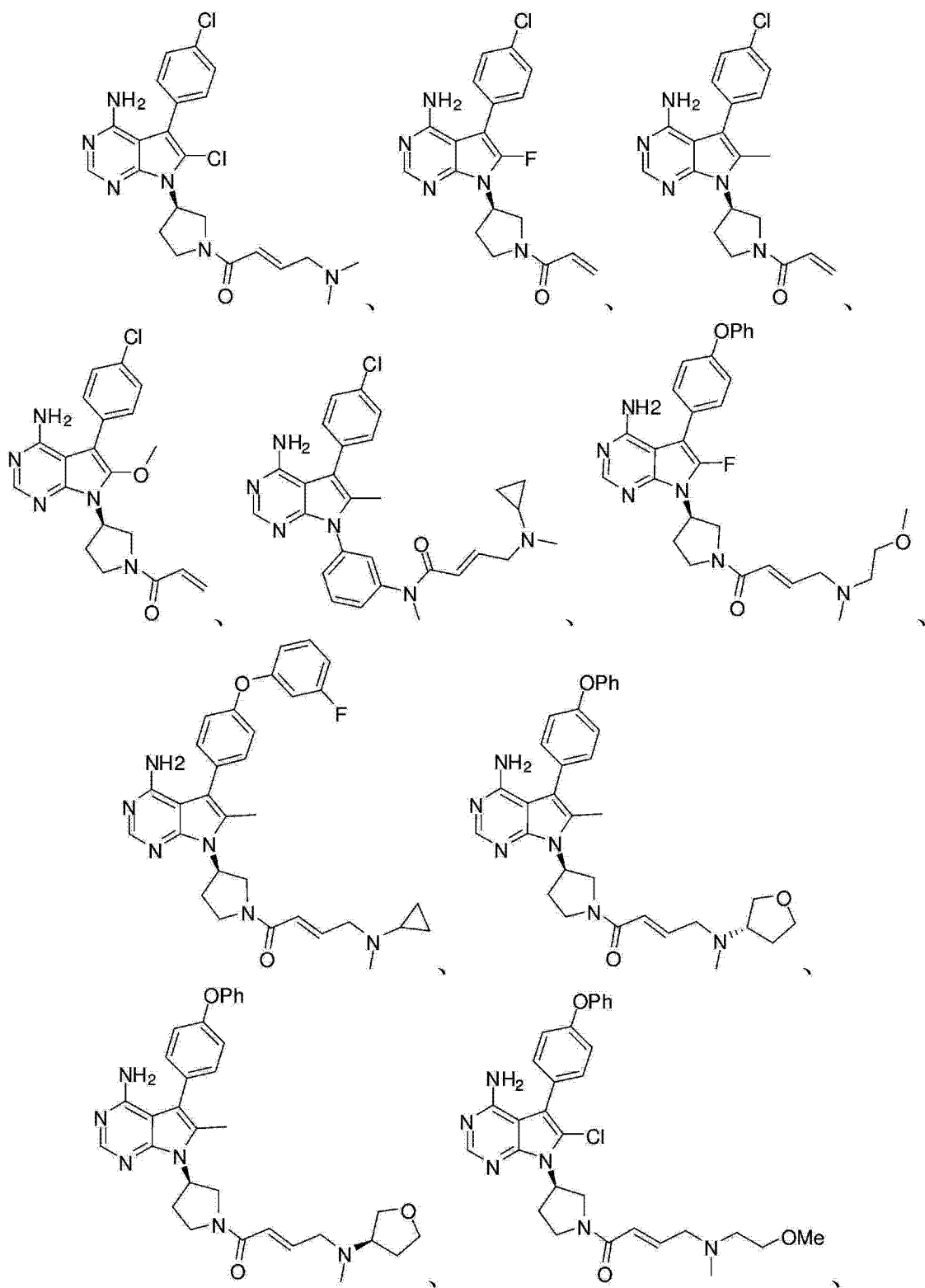
[0833] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 杂环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基。

[0834] 在另一方面是治疗肥大细胞增多症的方法, 该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的选自以下的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

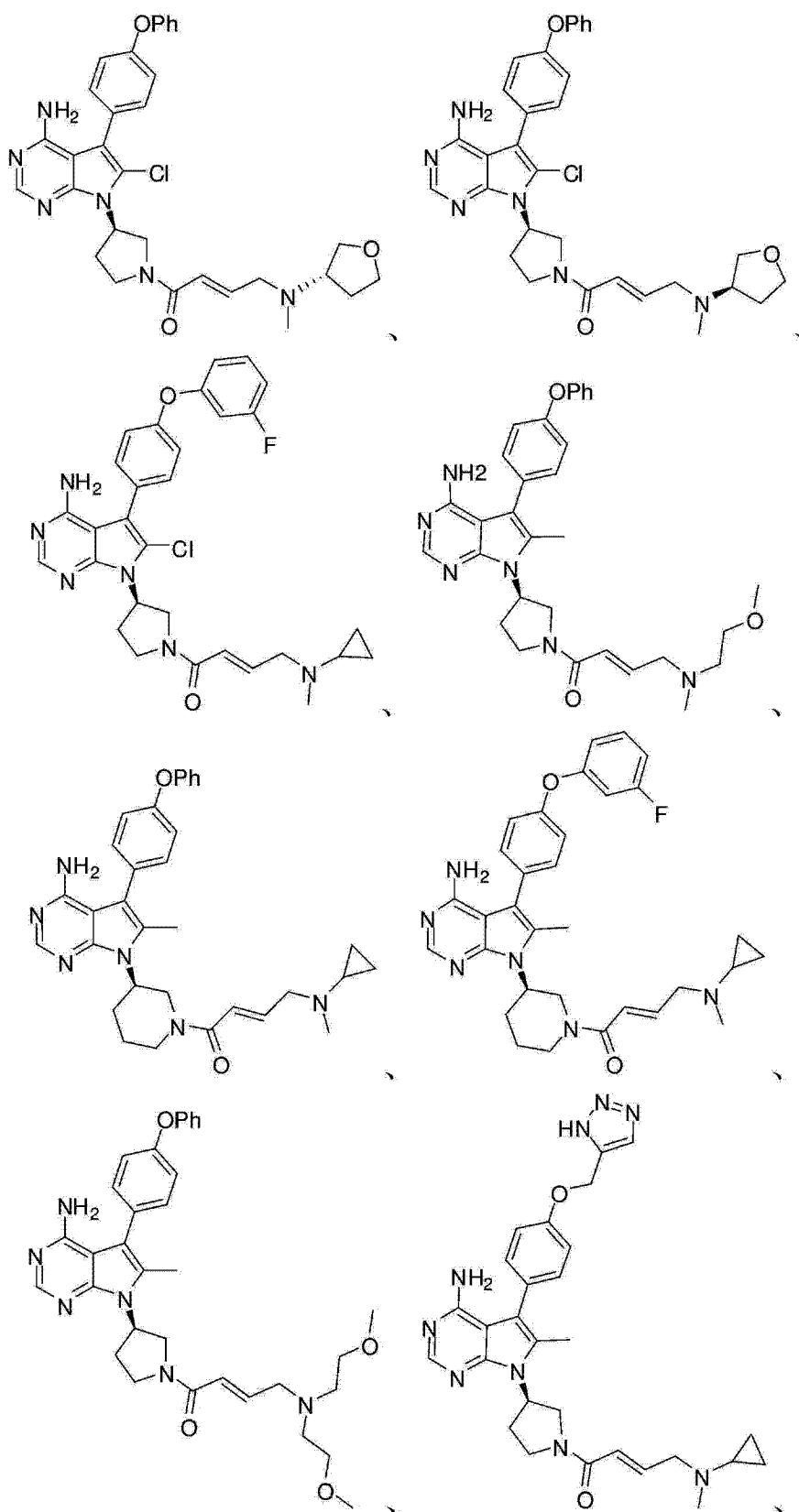
[0835]



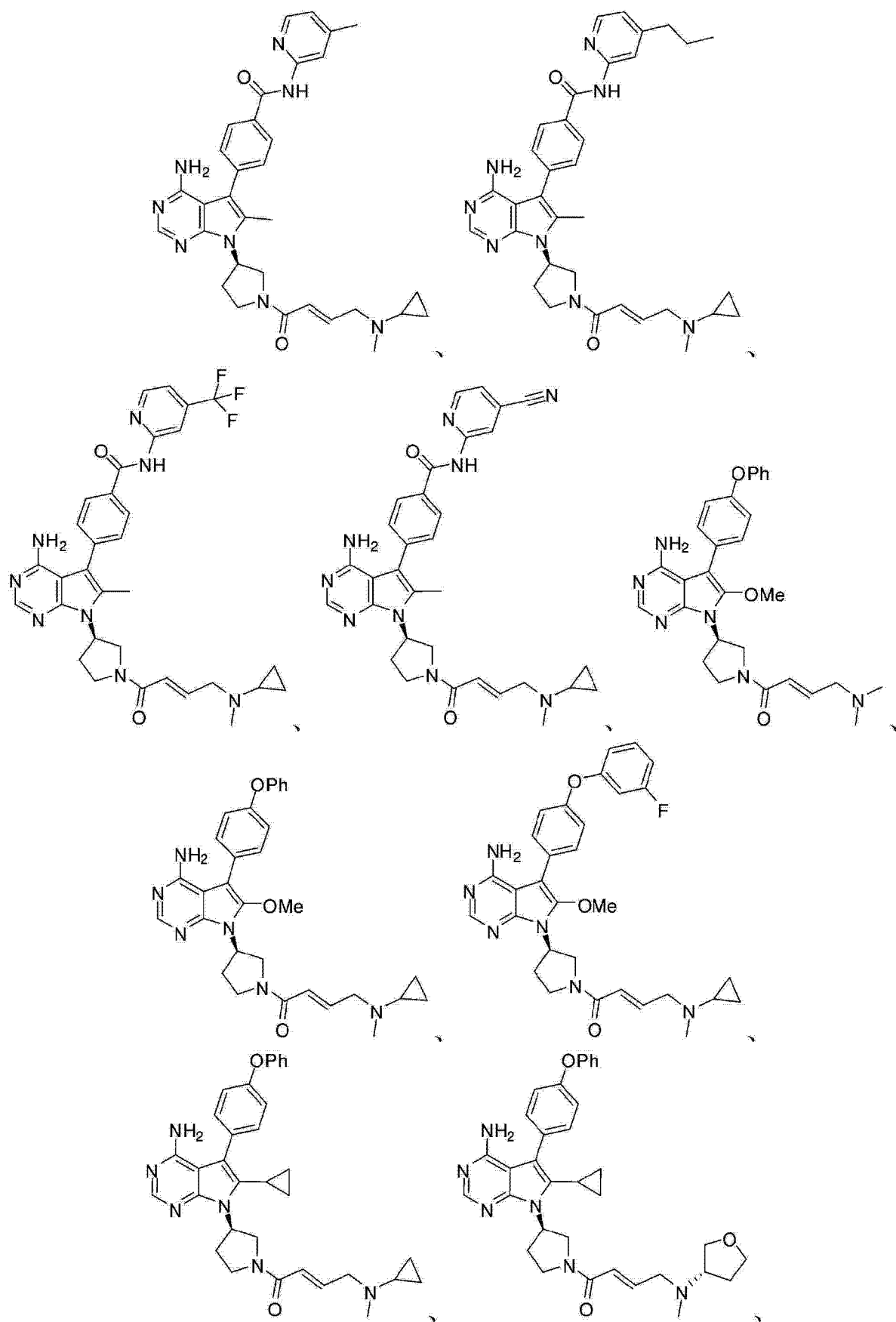
[0836]



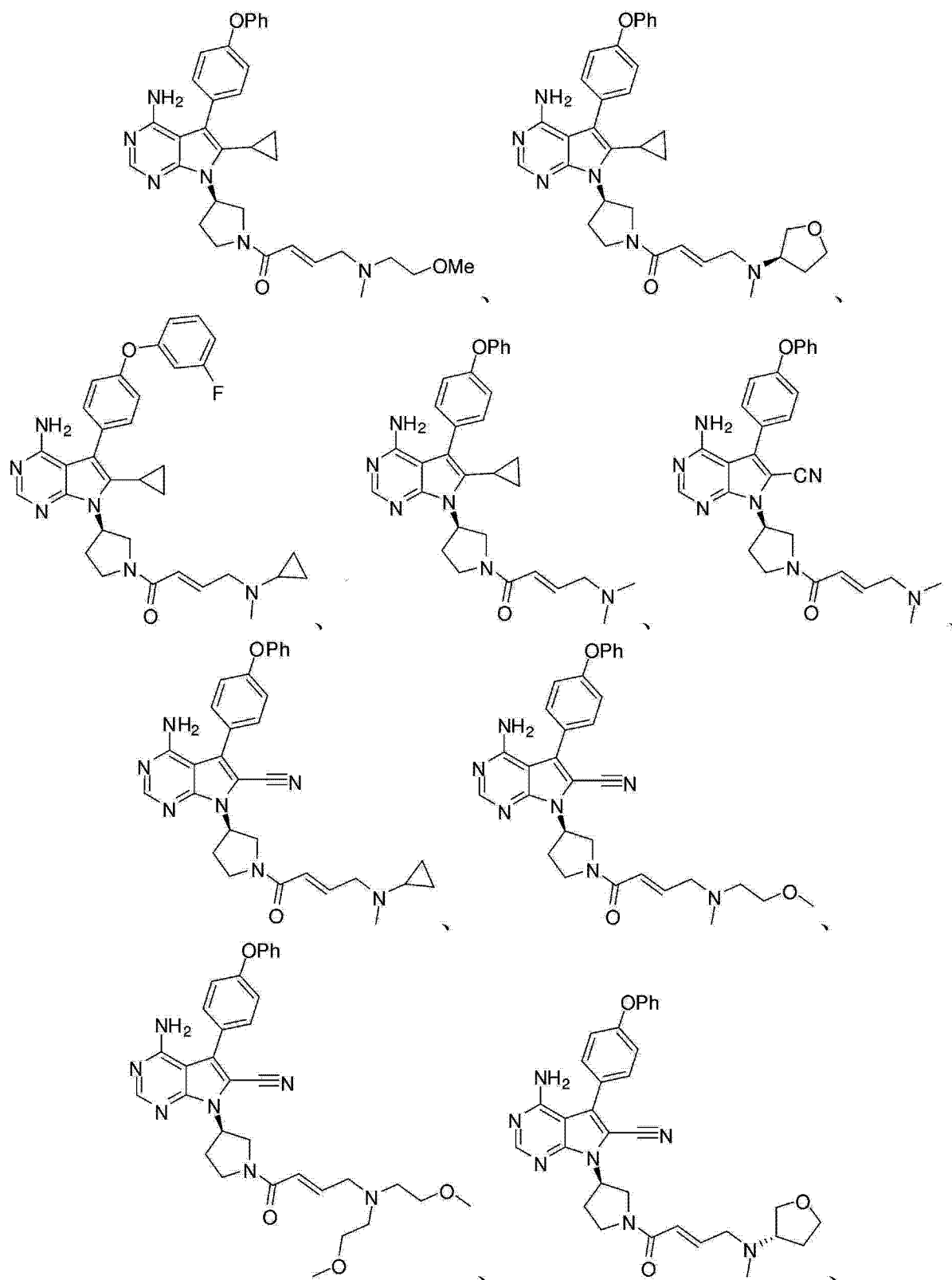
[0837]



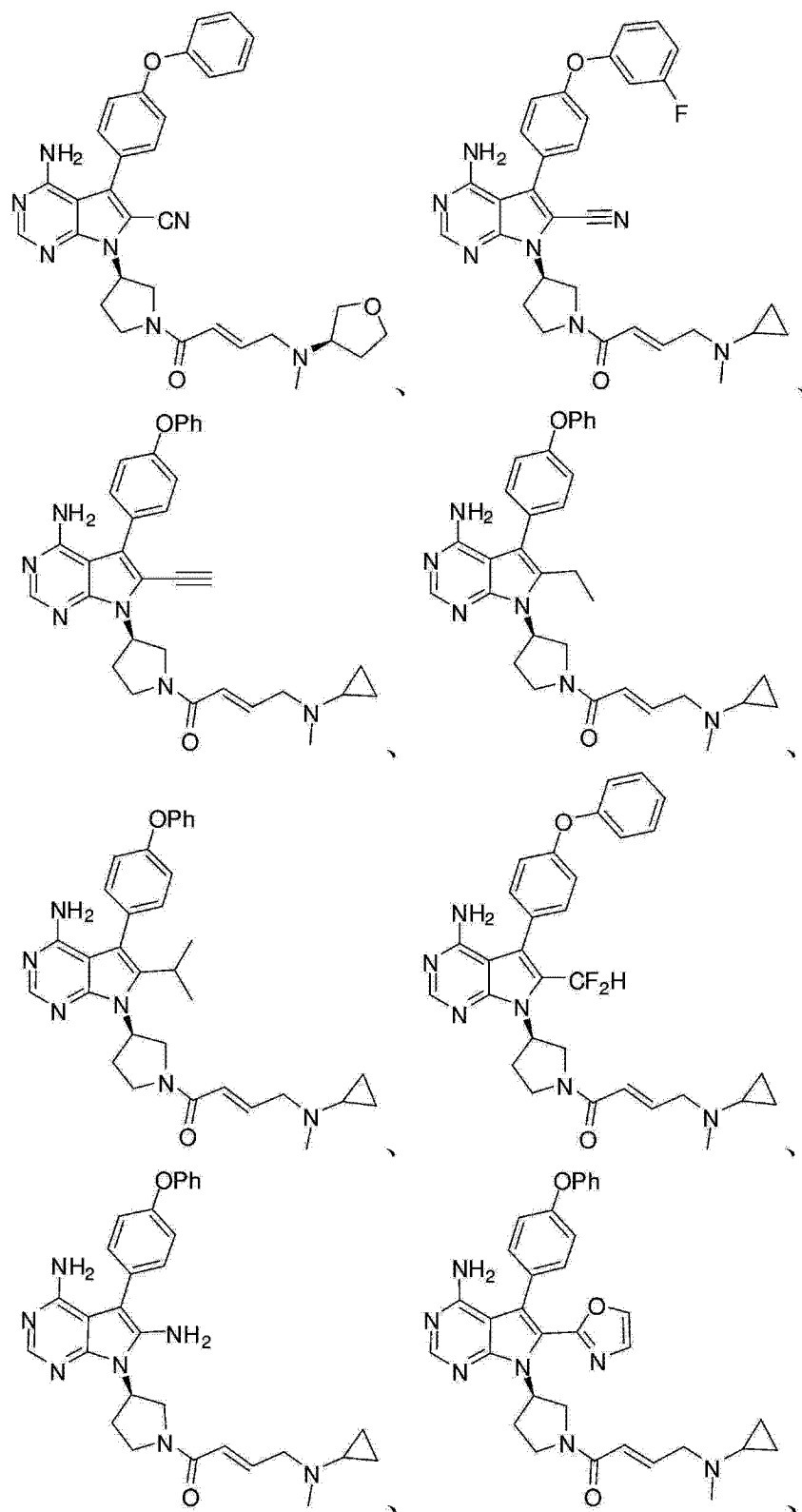
[0838]



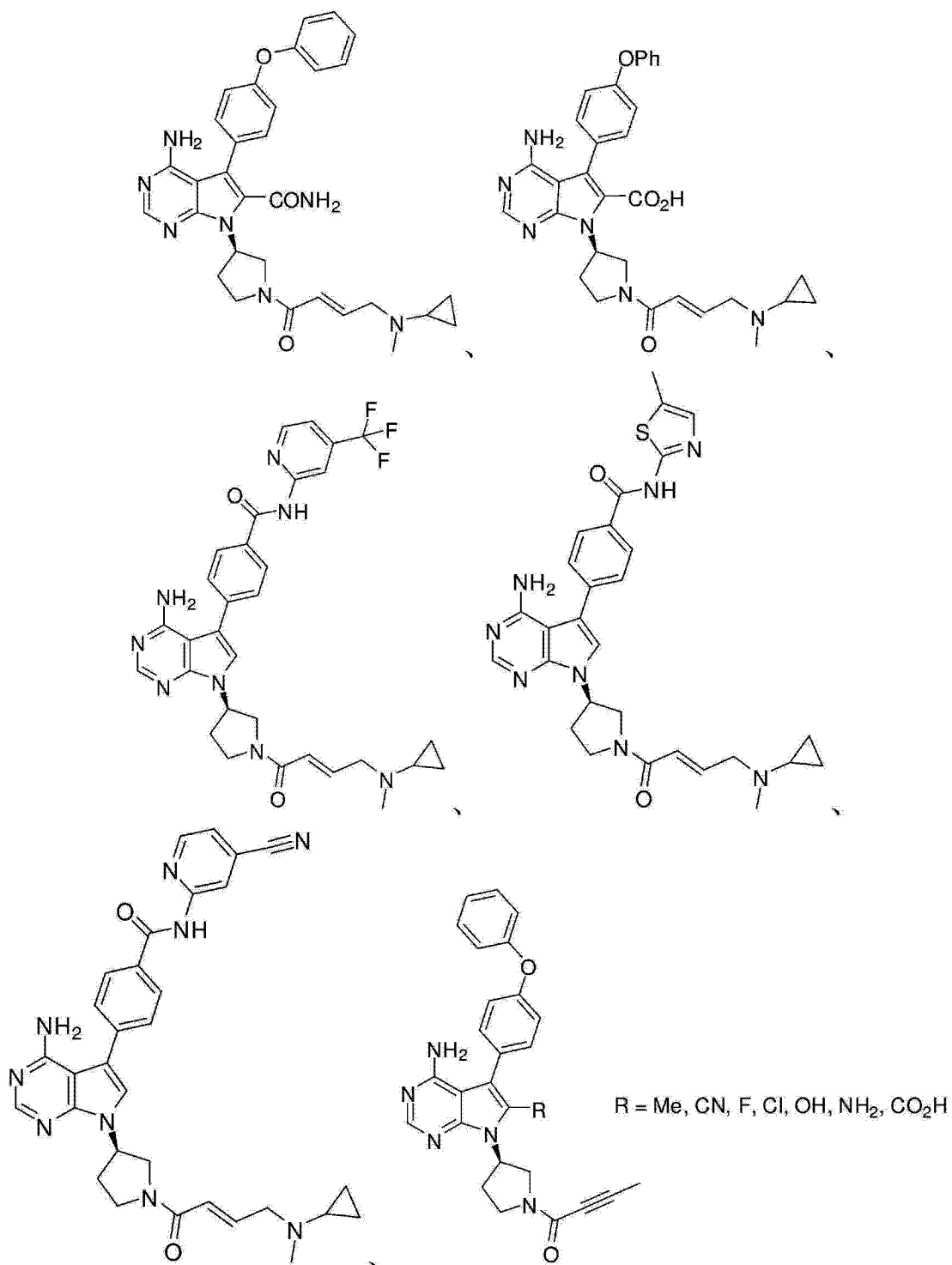
[0839]



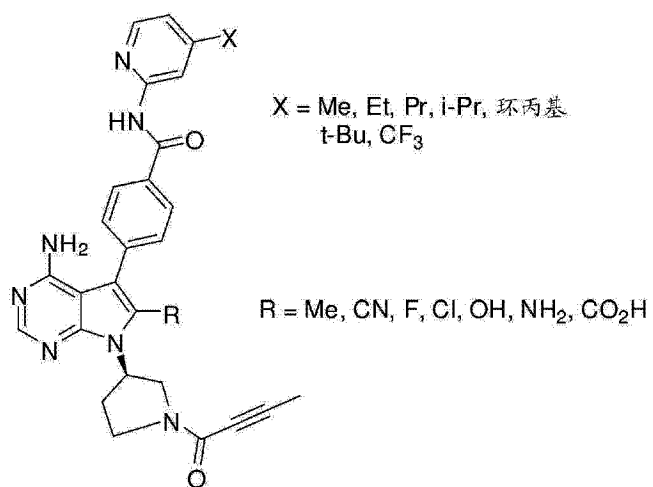
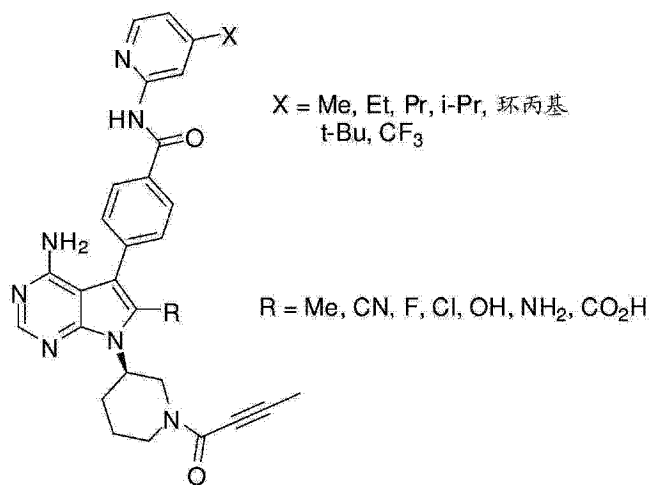
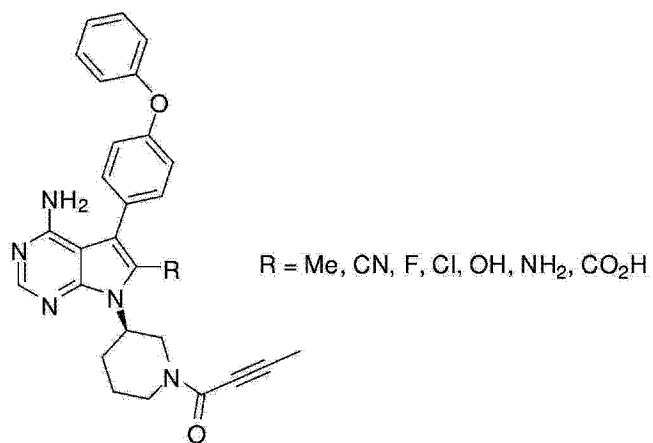
[0840]



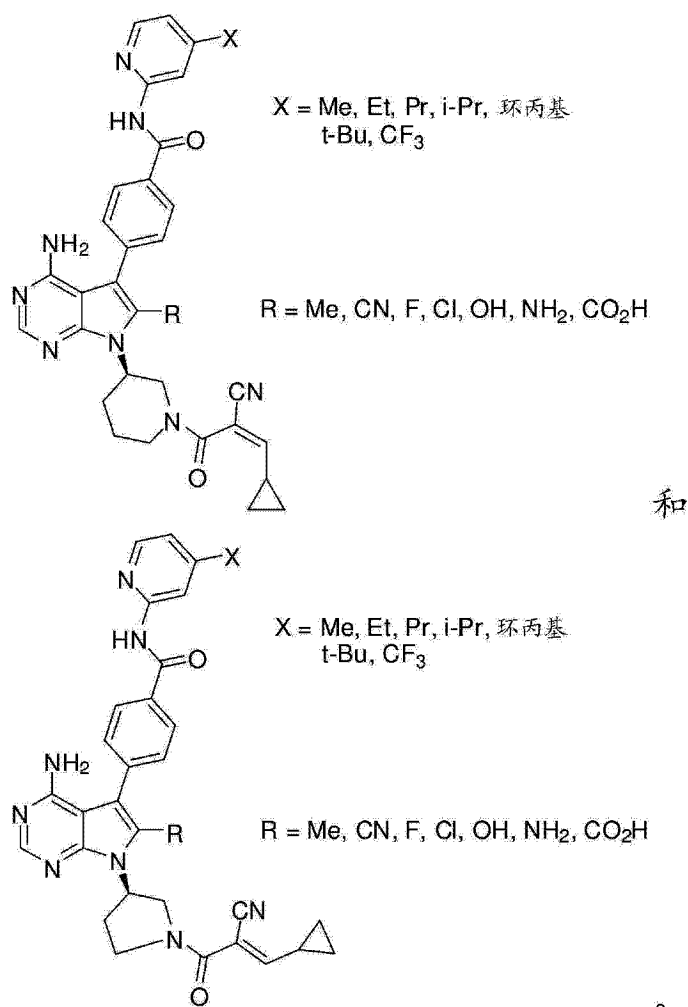
[0841]



[0842]

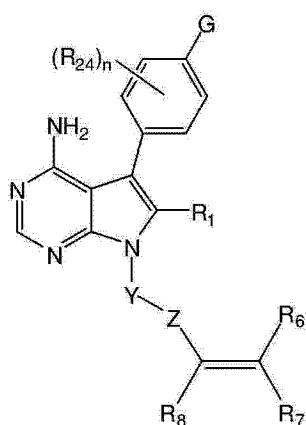


[0843]



[0844] 在另一方面是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0845]



式(I);

[0846] 其中:

[0847] R₁是卤素、-CN、-OR₂₁、-N(R₂₁)(R₂₂)、-SR₂₁、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的C₁-C₄烷氧基、取代或未取代的C₁-C₆杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂

芳基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0848] G 为取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 或 L_a-A ；

[0849] L_a 为 键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-CR_{21}(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CO-$ 、 $-O(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-S(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

[0850] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0851] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0852] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0853] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0854] n 为 0 至 4；

[0855] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 杂亚烷基、 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_8 亚环烷基、 C_1-C_6 亚烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基、 C_3-C_8 亚环烷基、 C_2-C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基和螺 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0856] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0857] R_6 是 H、 $-CN$ 、卤素或 L-J-W；

[0858] R_7 和 R_8 独立地是 H、 $-CN$ 、卤素或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0859] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

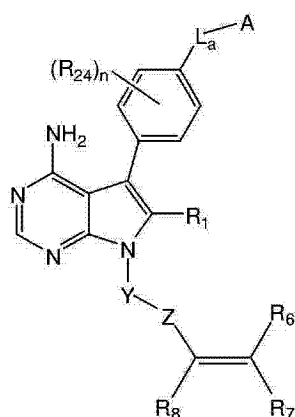
[0860] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0861] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[0862] 在另一方面是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药

学上可接受的前药：

[0863]



式(Ia)；

[0864] 其中：

[0865] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0866] L_a 为 键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

[0867] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0868] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0869] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0870] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0871] n 为 0 至 4；

[0872] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0873] Z 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0874] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[0875] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

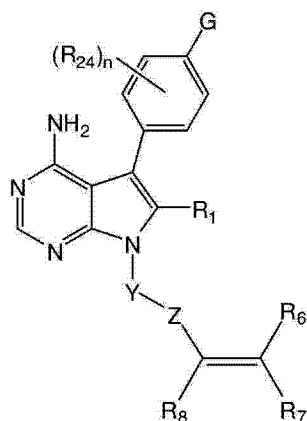
[0876] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0877] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0878] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[0879] 在另一方面是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0880]



式(Ib)；

[0881] 其中：

[0882] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0883] G 为取代或未取代的 C_2-C_4 烯基、取代或未取代的 C_2-C_4 炔基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 或 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ ；

[0884] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SCH_3$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0885] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[0886] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基

基；

[0887] n 为 0 至 4；

[0888] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0889] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0890] R_6 是 H 或 L-J-W；

[0891] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

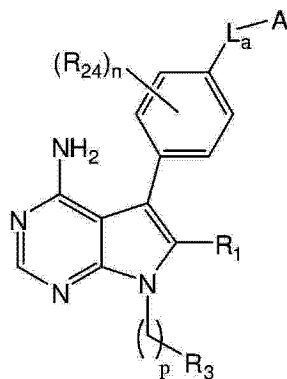
[0892] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[0893] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0894] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0895] 在另一方面是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (II) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0896]



式(II)

[0897] 其中：

[0898] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0899] L_a 为 键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

[0900] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0901] R_3 是取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基、 $-(C=O)C_1$ - C_6 烷

基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

[0902] G 为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基或取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0903] X 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ ；

[0904] 每一 R_4 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基；

[0905] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0906] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

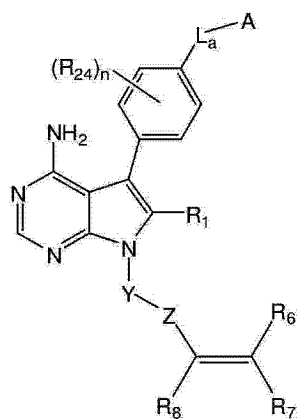
[0907] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0908] n 为 0 至 4；并且

[0909] p 为 0 至 2。

[0910] 在另一方面是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (III) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0911]



式(III)；

[0912] 其中：

[0913] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

[0914] L_a 是 $-OC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[0915] A 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0916] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0917] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0918] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0919] n 为 0 至 4；

[0920] Y 是选自 C_6 - C_{12} 亚芳基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；

[0921] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0922] R_6 是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W ；

[0923] R_7 和 R_8 独立地是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0924] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

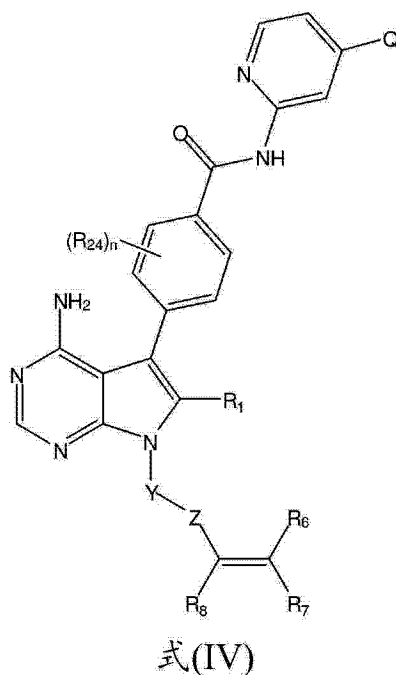
[0925] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[0926] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

[0927] 每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。

[0928] 在另一方面是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (IV) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0929]



[0930] 其中：

[0931] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

[0932] Q 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-\text{CN}$ ；

[0933] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0934] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0935] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0936] n 为 0 至 4；

[0937] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0938] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0939] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[0940] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

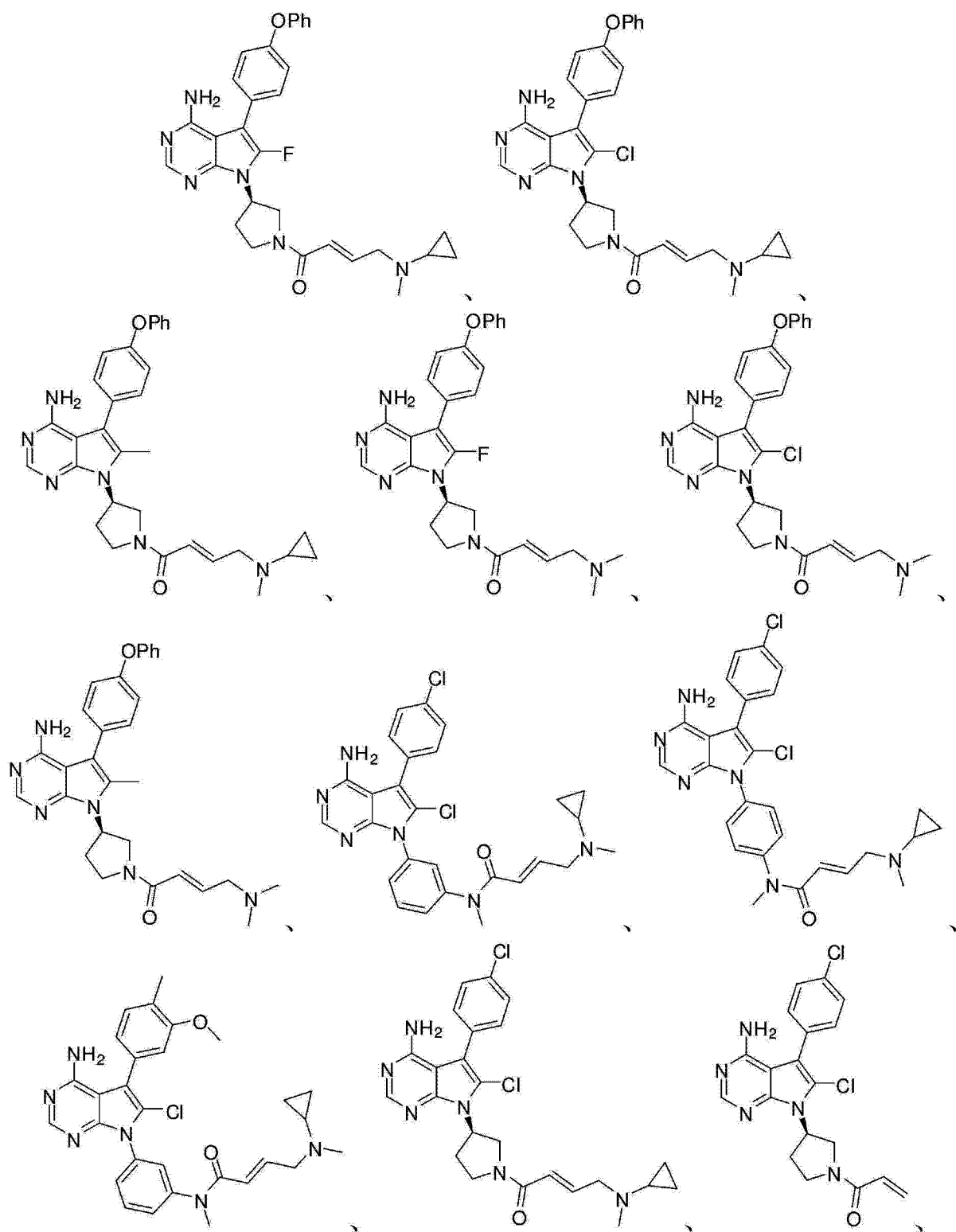
[0941] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[0942] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$; 并且

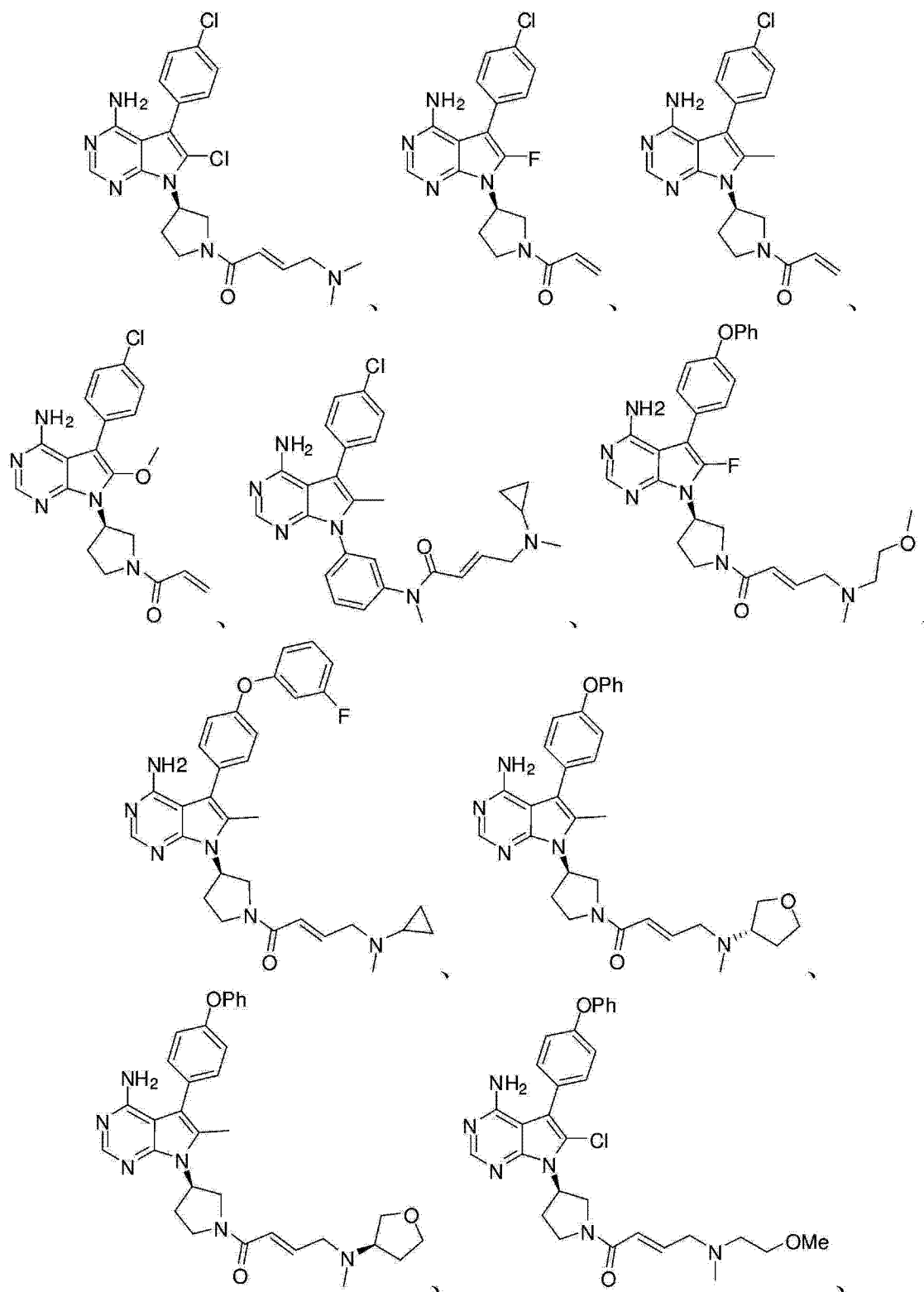
[0943] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 杂环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基。

[0944] 在另一方面是治疗骨质疏松症或骨吸收障碍的方法, 该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的选自以下的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

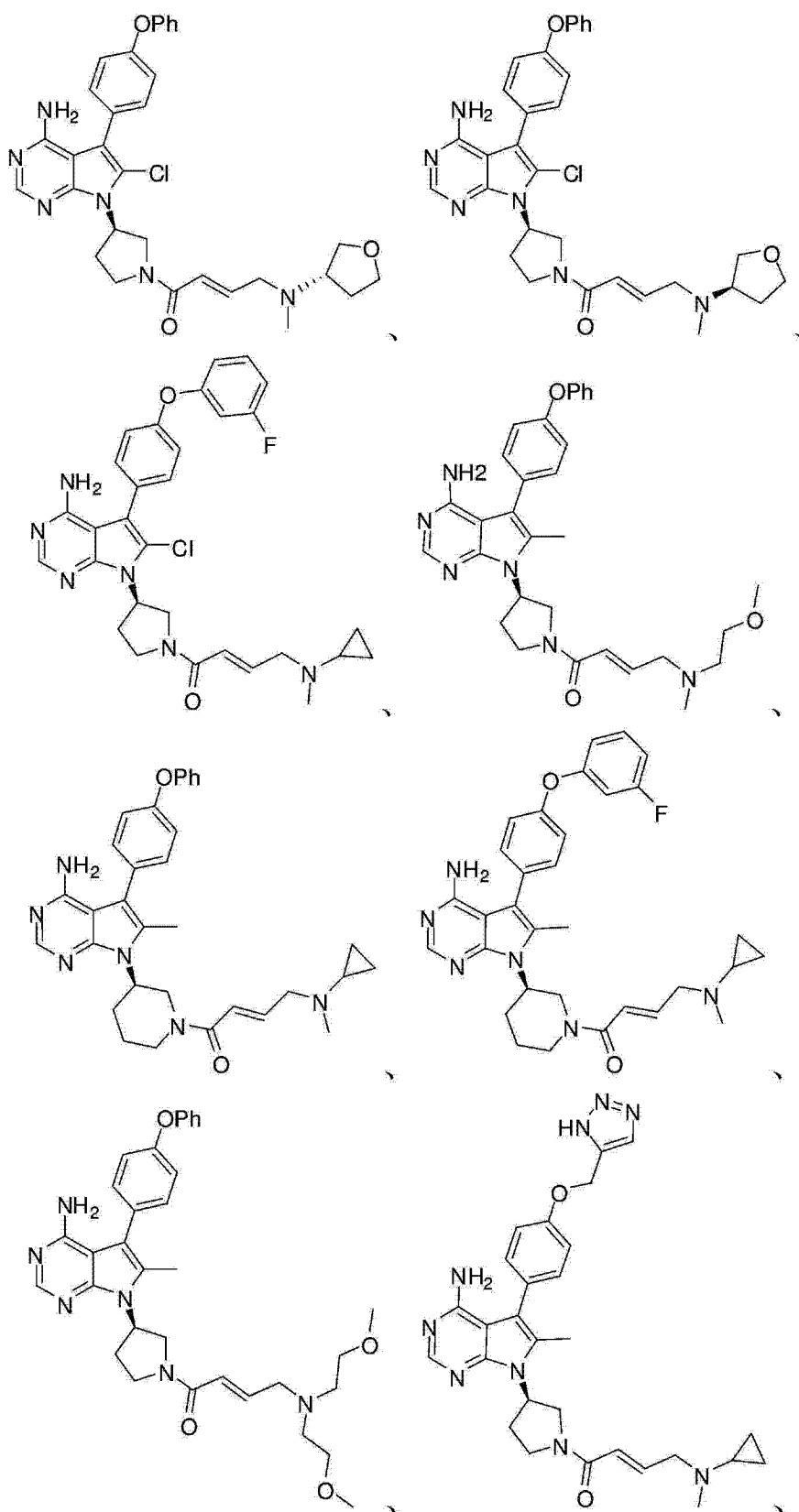
[0945]



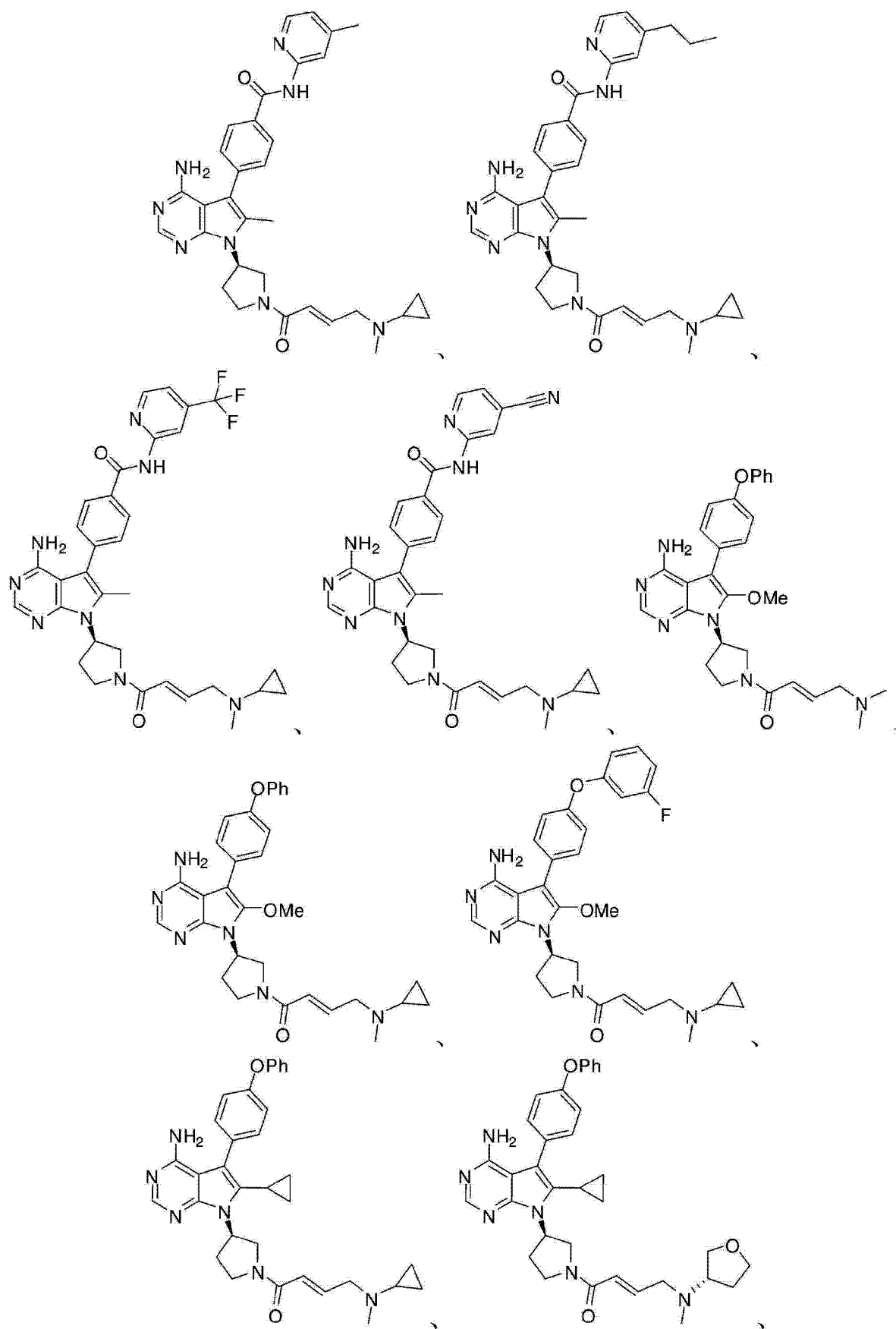
[0946]



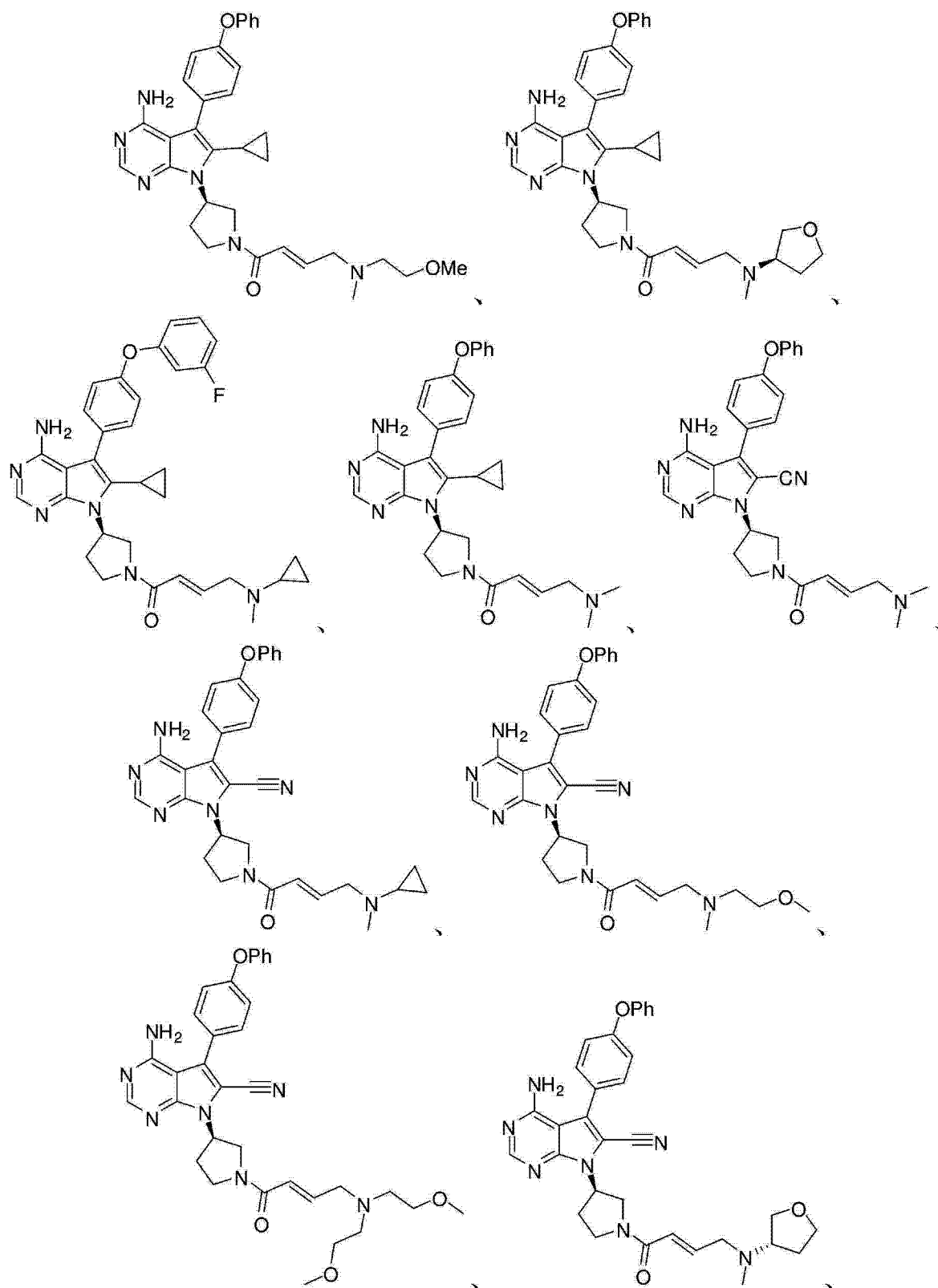
[0947]



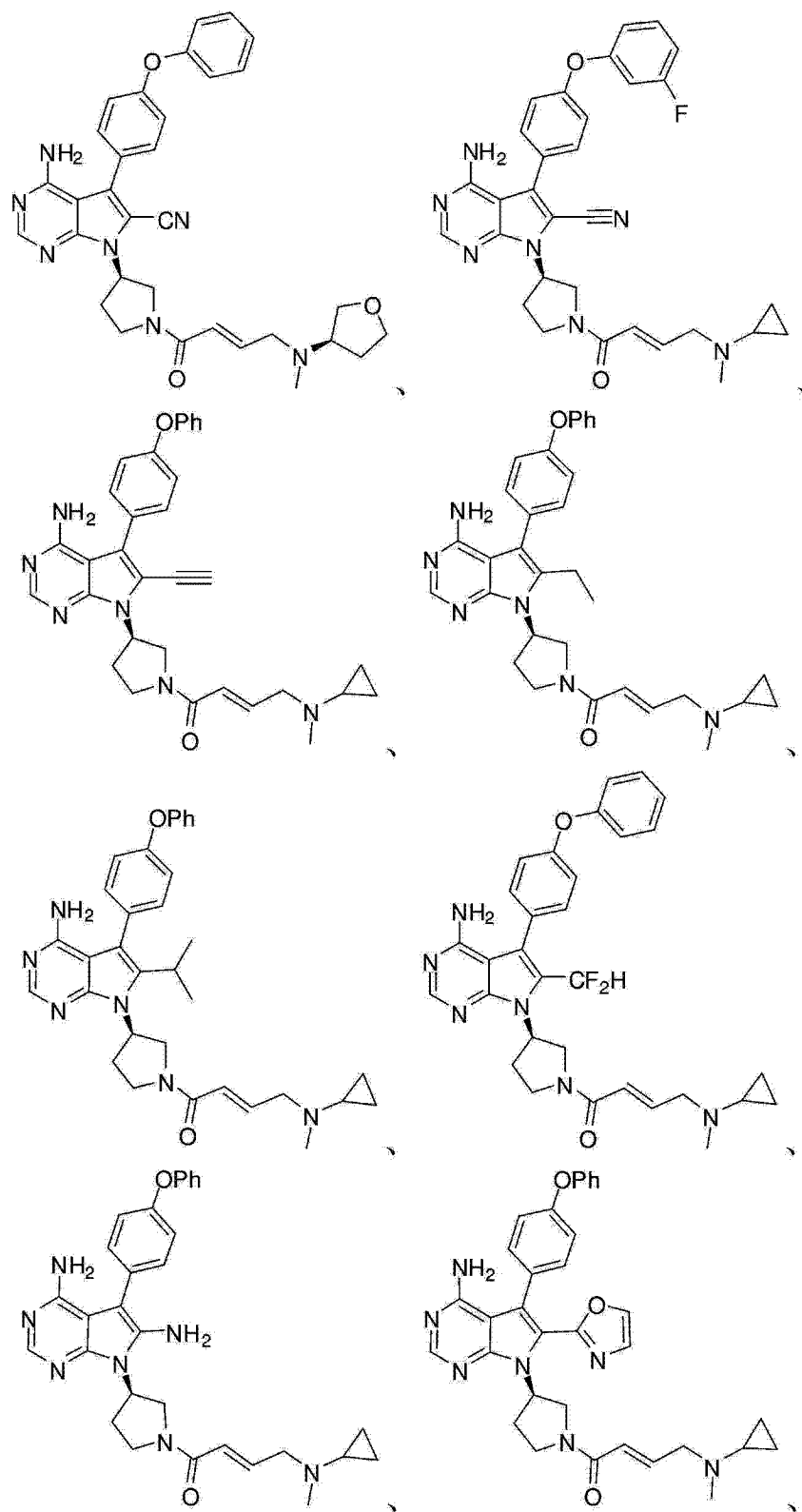
[0948]



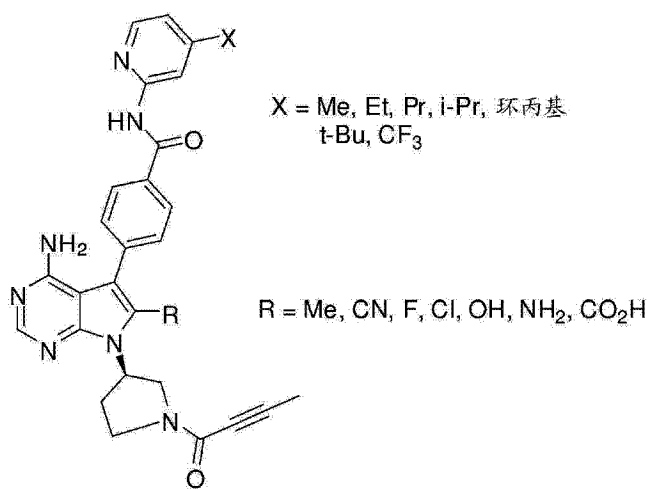
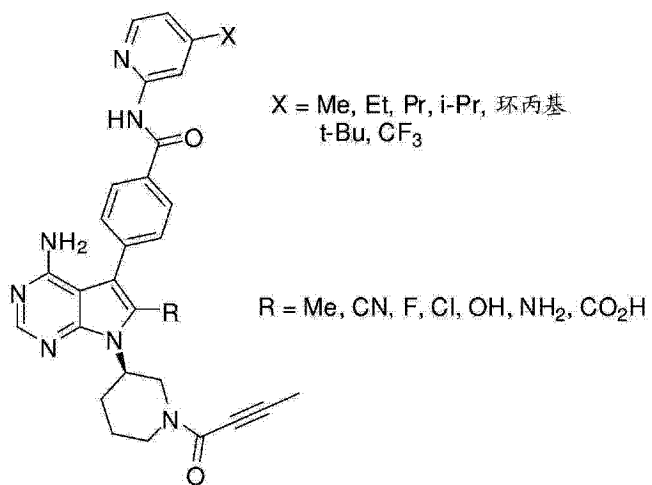
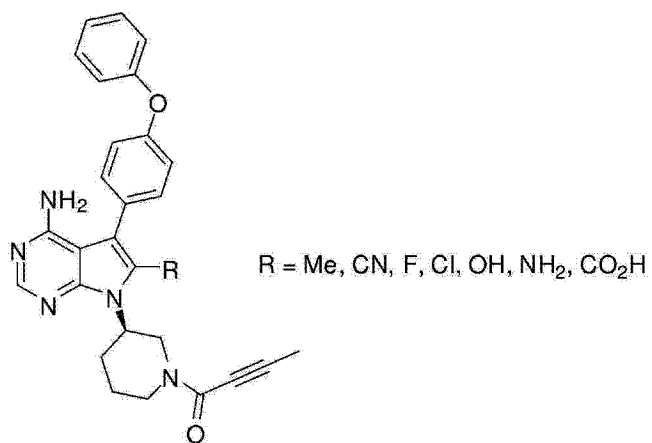
[0949]



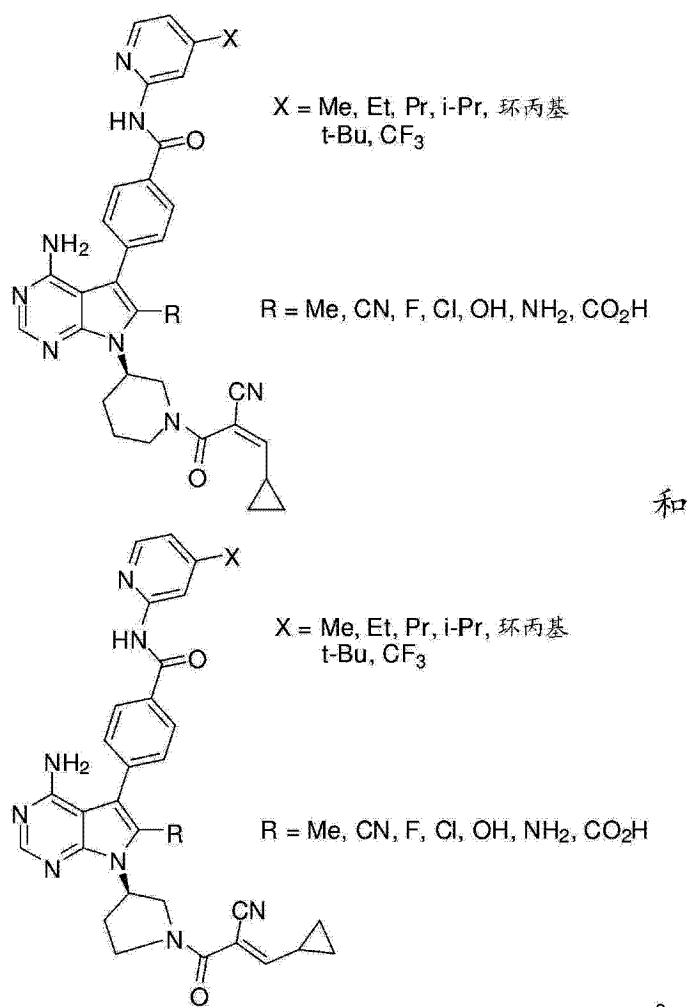
[0950]



[0951]

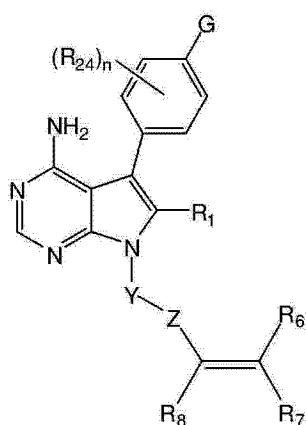


[0953]



[0954] 在另一方面是治疗炎性疾病或病症的方法,该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

[0955]



式(I);

[0956] 其中:

[0957] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{SR}_{21}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂

芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0958] G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}_{21}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 或 $\text{L}_a\text{-A}$ ；

[0959] L_a 为 键、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{CR}_{21}(\text{OR}_{21})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{S}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

[0960] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0961] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0962] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0963] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0964] n 为 0 至 4；

[0965] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0966] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0967] R_6 是 H、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W；

[0968] R_7 和 R_8 独立地是 H、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[0969] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

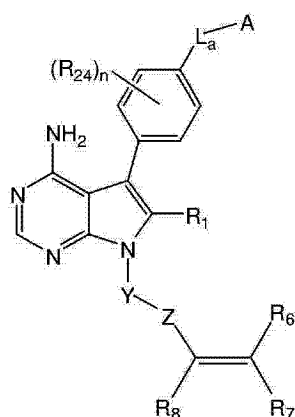
[0970] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[0971] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0972] 在另一方面是治疗炎症性疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ia) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接

受的前药：

[0973]



式(Ia)；

[0974] 其中：

[0975] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0976] L_a 为 键、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 、 $-\text{SCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})-$ ；

[0977] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[0978] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0979] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0980] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0981] n 为 0 至 4；

[0982] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[0983] Z 是 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0984] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[0985] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

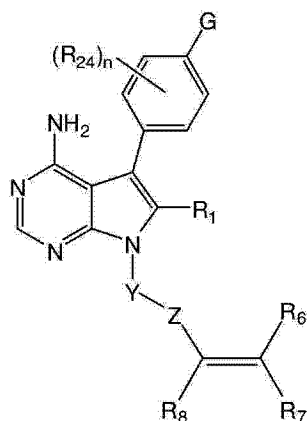
[0986] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、-CO-、-O- 或 -S-；

[0987] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[0988] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基。

[0989] 在另一方面是治疗炎症疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (Ib) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[0990]



式(Ib)；

[0991] 其中：

[0992] R_1 是卤素、-CN、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0993] G 为取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_4 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R_{21})S(=O)₂ R_{23} 、S(=O)₂N(R_{21})(R_{22})、-S(=O) R_{23} 、-S(=O)₂ R_{23} 、-C(=O) R_{23} 、-OC(=O) R_{23} 、-CO₂ R_{21} 、N(R_{21})(R_{22})、-C(=O)N(R_{21})(R_{22})、-N(R_{21})C(=O) R_{23} 、N(R_{21})C(=O)OR₂₂或 N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})；

[0994] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、-CN、-NO₂、-OH、-OCF₃、-OCH₂F、-OCF₂H、-CF₃、-SCH₃、-N(R_{21})S(=O)₂ R_{23} 、S(=O)₂N(R_{21})(R_{22})、-S(=O) R_{23} 、-S(=O)₂ R_{23} 、-C(=O) R_{23} 、-OC(=O) R_{23} 、-CO₂ R_{21} 、N(R_{21})(R_{22})、-C(=O)N(R_{21})(R_{22})、-N(R_{21})C(=O) R_{23} 、N(R_{21})C(=O)OR₂₂、N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[0995] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[0996] 每一 R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基

基；

[0997] n 为 0 至 4；

[0998] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1-C_6 亚烷基、 C_1-C_6 杂亚烷基、 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_6-C_{12} 亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 C_1-C_6 亚烷基 C_3-C_8 亚环烷基、 C_1-C_6 亚烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基、 C_3-C_8 亚环烷基、 C_2-C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基和螺 C_3-C_8 亚环烷基 C_2-C_7 杂亚环烷基；

[0999] Z 是 $-C(=O)$ 、 $-N(R^a)C(=O)$ 、 $-S(=O)_x$ 或 $-N(R^a)S(=O)_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[1000] R_6 是 H 或 L-J-W；

[1001] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

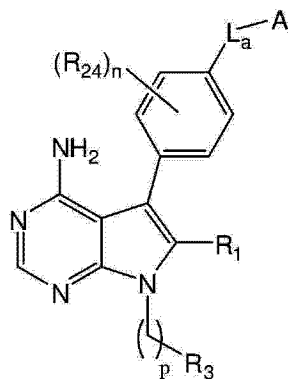
[1002] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1-C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂亚芳基、 $-CO-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$ ；

[1003] W 是 H 或 $NR_{25}R_{26}$ ；并且

[1004] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2-C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基。

[1005] 在另一方面是治疗炎症性疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (II) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[1006]



式(II)

[1007] 其中：

[1008] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-OR_{21}$ 、 $-N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基、取代或未取代的 C_1-C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1-C_6 杂烷基或取代或未取代的 C_3-C_8 环烷基；

[1009] L_a 为 键、 $-C(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(OR_{21})-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})O-$ 、 $-OC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{22})-$ 、 $-C(R_{21})(R_{22})S-$ 、 $-N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-N(R_{21})C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-N(R_{21})S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R_{21})-$ ；

[1010] A 是取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[1011] R_3 是取代或未取代的 C_6-C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3-C_{12} 杂芳基、 $-(C=O)C_1-C_6$ 烷

基、 $-(C=O)OR_4$ 、 $-(C=O)NR_4R_4$ 、 $-(C=O)SR_4$ 或 $-G-X$ ；

[1012] G 为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基或取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[1013] X 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基、 $-OR_4$ 、 $-SR_4$ 或 $-NR_4R_4$ ；

[1014] 每一 R_4 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基；

[1015] 每一 R_{24} 各自独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_2H$ 、 $-CF_3$ 、 $-SR_{21}$ 、 $-N(R_{21})S(=O)_2R_{23}$ 、 $S(=O)_2N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-S(=O)R_{23}$ 、 $-S(=O)_2R_{23}$ 、 $-C(=O)R_{23}$ 、 $-OC(=O)R_{23}$ 、 $-CO_2R_{21}$ 、 $N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、 $-N(R_{21})C(=O)R_{23}$ 、 $N(R_{21})C(=O)OR_{22}$ 、 $N(R_{21})C(=O)N(R_{21})(R_{22})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[1016] 每一 R_{21} 和 R_{22} 各自独立地为 H、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

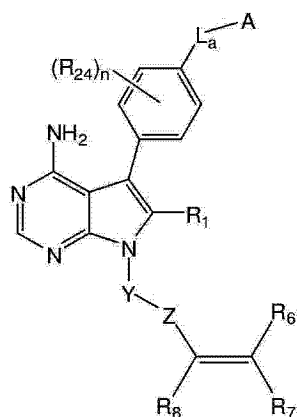
[1017] R_{23} 各自独立地为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[1018] n 为 0 至 4；并且

[1019] p 为 0 至 2。

[1020] 在另一方面是治疗炎性疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (III) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药；

[1021]



式(III)；

[1022] 其中：

[1023] R_1 是卤素、 $-CN$ 、 $-N(R_{21})(R_{21})$ 、 $-CO_2(R_{21})$ 、 $-O(R_{21})$ 、 $-S(R_{21})$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 烯基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、 C_1 - C_6 卤代烷基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-C(=O)N(R_{27})(R_{28})$ ；

[1024] L_a 是 $-OC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-SC(R_{21})(R_{21})-$ 、 $-C(O)N(R_{21})-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[1025] A 是取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基；

[1026] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[1027] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[1028] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[1029] n 为 0 至 4；

[1030] Y 是选自 C_6 - C_{12} 亚芳基和 C_2 - C_7 杂亚环烷基的任选取代的基团；

[1031] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ ，其中 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[1032] R_6 是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W ；

[1033] R_7 和 R_8 独立地是 H 、 $-\text{CN}$ 、卤素或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

[1034] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

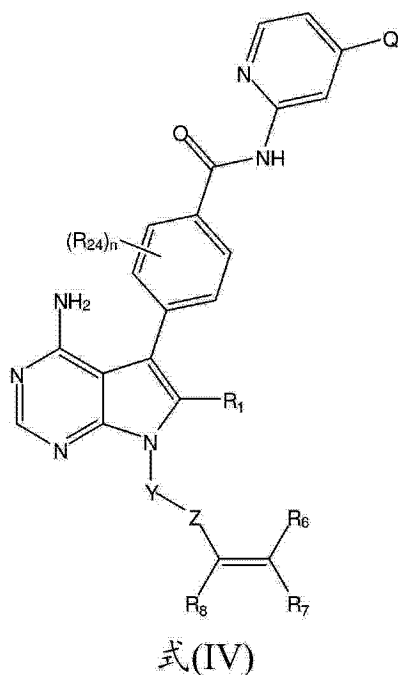
[1035] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$ ；并且

[1036] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基或取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂芳基；

[1037] 每一 R_{27} 和 R_{28} 各自独立地为 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。

[1038] 在另一方面是治疗炎性疾病或病症的方法，该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的式 (IV) 化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药：

[1039]



[1040] 其中：

[1041] R_1 是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 炔基、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂烷基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{27})(\text{R}_{28})$ ；

[1042] Q 是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基或 $-\text{CN}$ ；

[1043] 每一 R_{24} 独立地是卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCF}_2\text{H}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}_{23}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{21}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{R}_{23}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{OR}_{22}$ 、 $\text{N}(\text{R}_{21})\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})(\text{R}_{22})$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烷氧基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基或取代或未取代的环烷基；

[1044] 每一 R_{21} 和 R_{22} 独立地是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[1045] 每一 R_{23} 独立地是取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[1046] n 为 0 至 4；

[1047] Y 是选自以下的任取代的基团： C_1 - C_6 亚烷基、 C_1 - C_6 杂亚烷基、 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_6 - C_{12} 亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_1 - C_6 亚烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基、 C_3 - C_8 亚环烷基、 C_2 - C_7 杂亚环烷基、稠合 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基和螺 C_3 - C_8 亚环烷基 C_2 - C_7 杂亚环烷基；

[1048] Z 是 $-\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{C}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_x$ 或 $-\text{N}(\text{R}^a)\text{S}(=\text{O})_x$ ，其中 x 为 1 或 2，且 R^a 是 H 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基；

[1049] R_6 是 H 或 L-J-W ；

[1050] R_7 和 R_8 独立地是 H 或 L-J-W ；或 R_7 和 R_8 合在一起形成键；

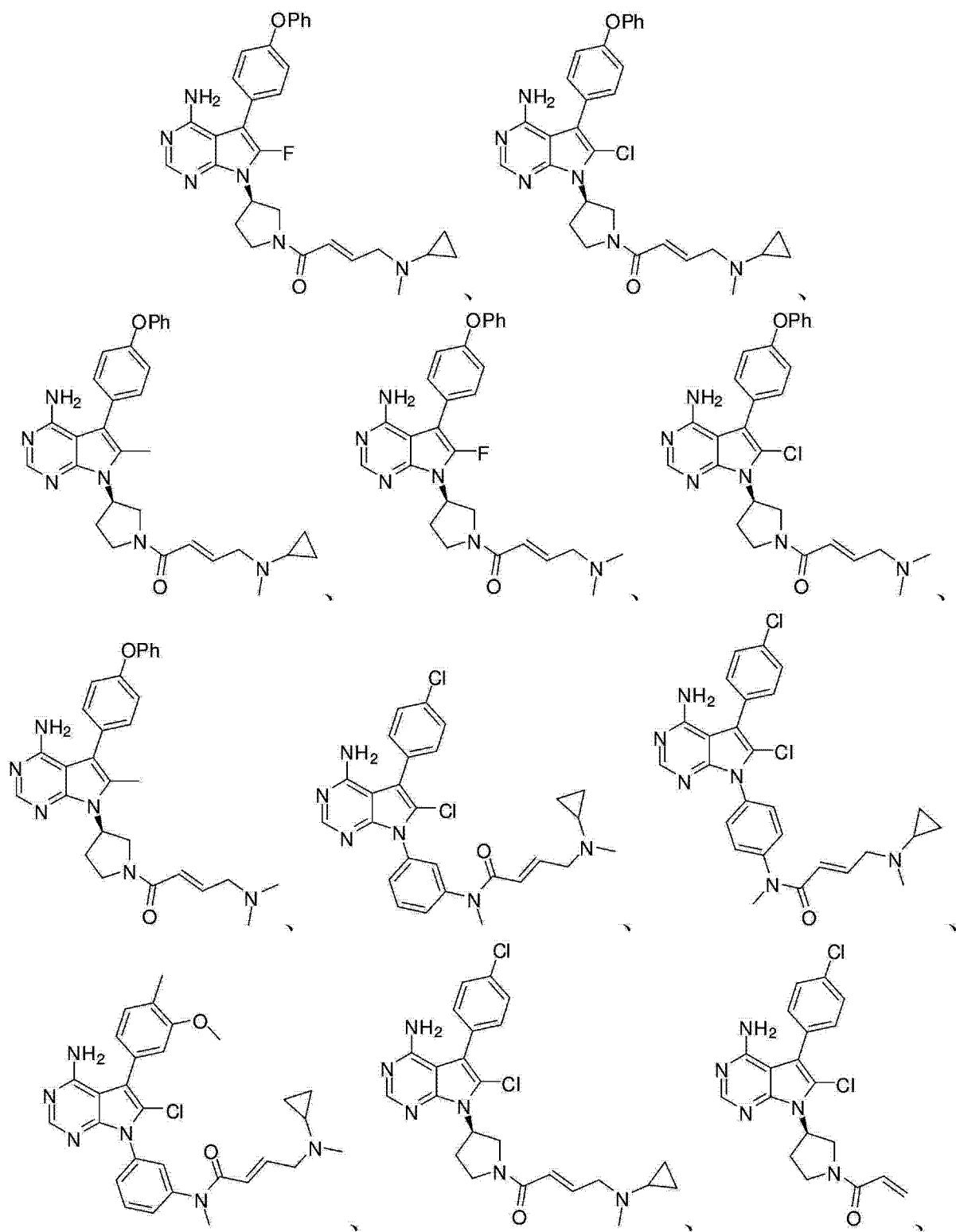
[1051] L 和 J 各自独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 杂亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_7 杂亚环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{12} 亚芳基、取代或未取代的 C_3 - C_{12} 杂亚芳基、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ ；

[1052] W 是 H 或 $\text{NR}_{25}\text{R}_{26}$; 并且

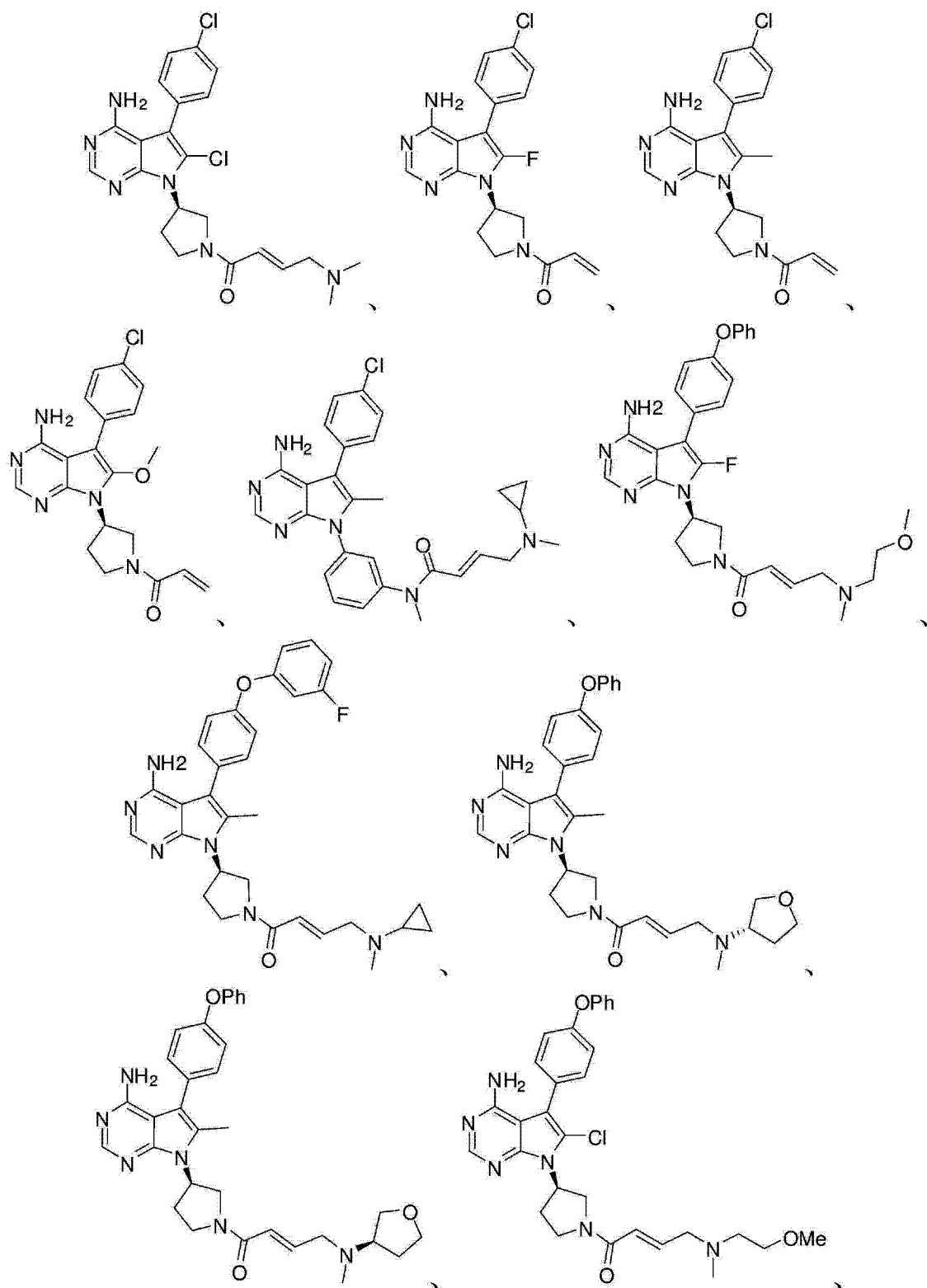
[1053] R_{25} 和 R_{26} 各自独立地为 H、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\text{-C}_7$ 杂环烷基、取代或未取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或取代或未取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 杂芳基。

[1054] 在另一方面是治疗炎性疾病或病症的方法, 该方法包括向有需要的患者施用治疗有效量的选自以下的化合物或其药学上可接受的溶剂化物、药学上可接受的盐或药学上可接受的前药:

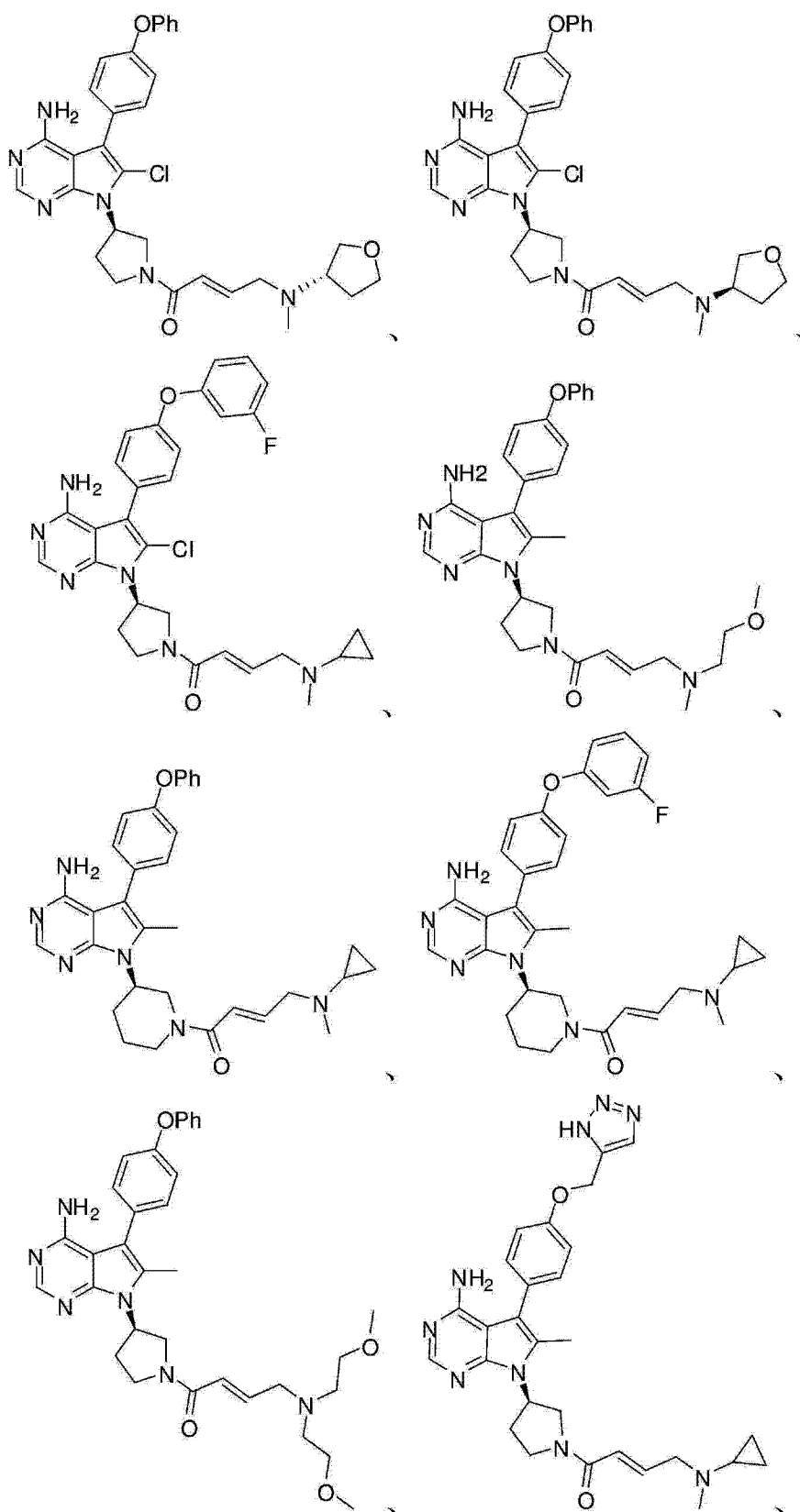
[1055]



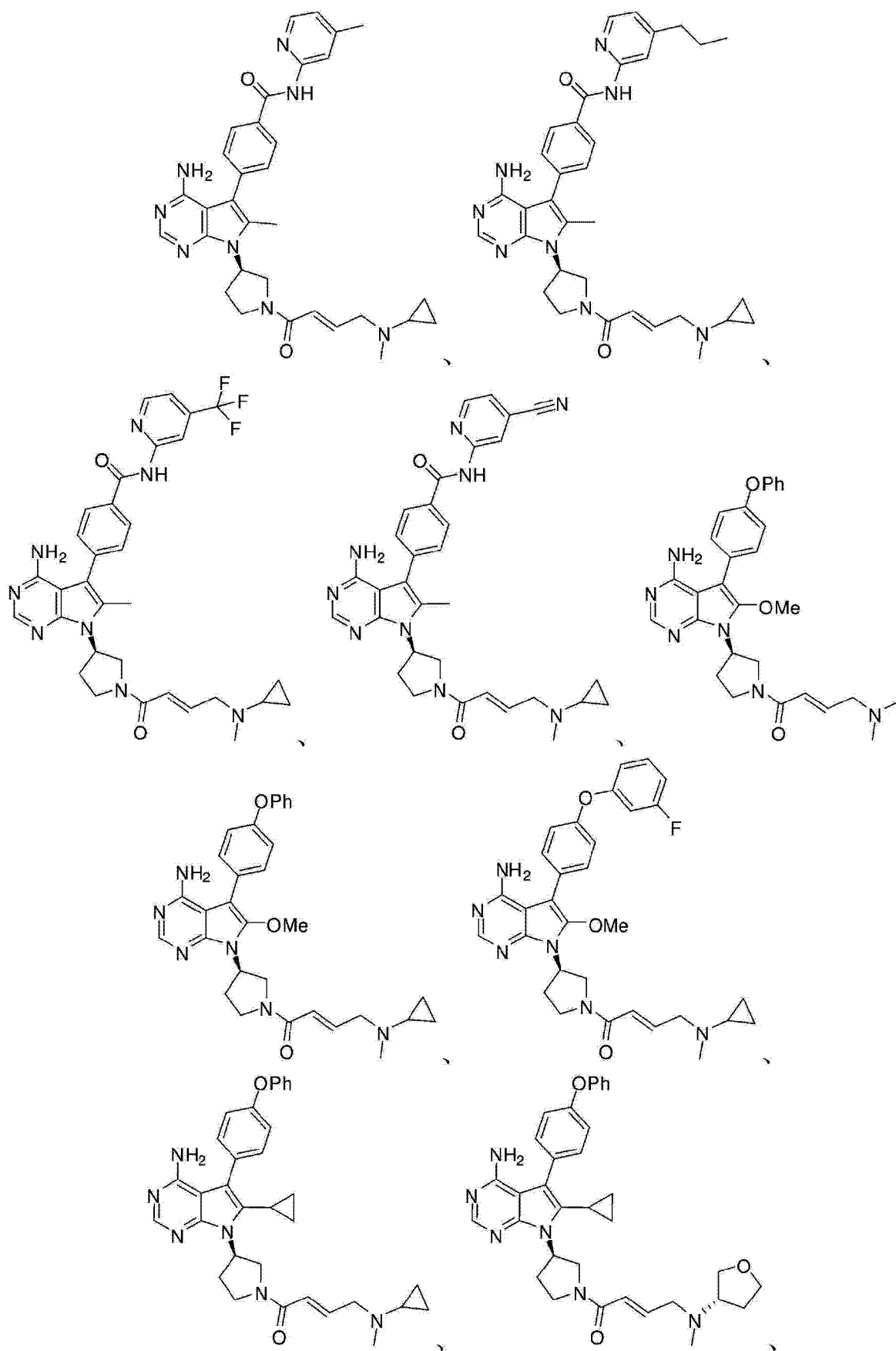
[1056]



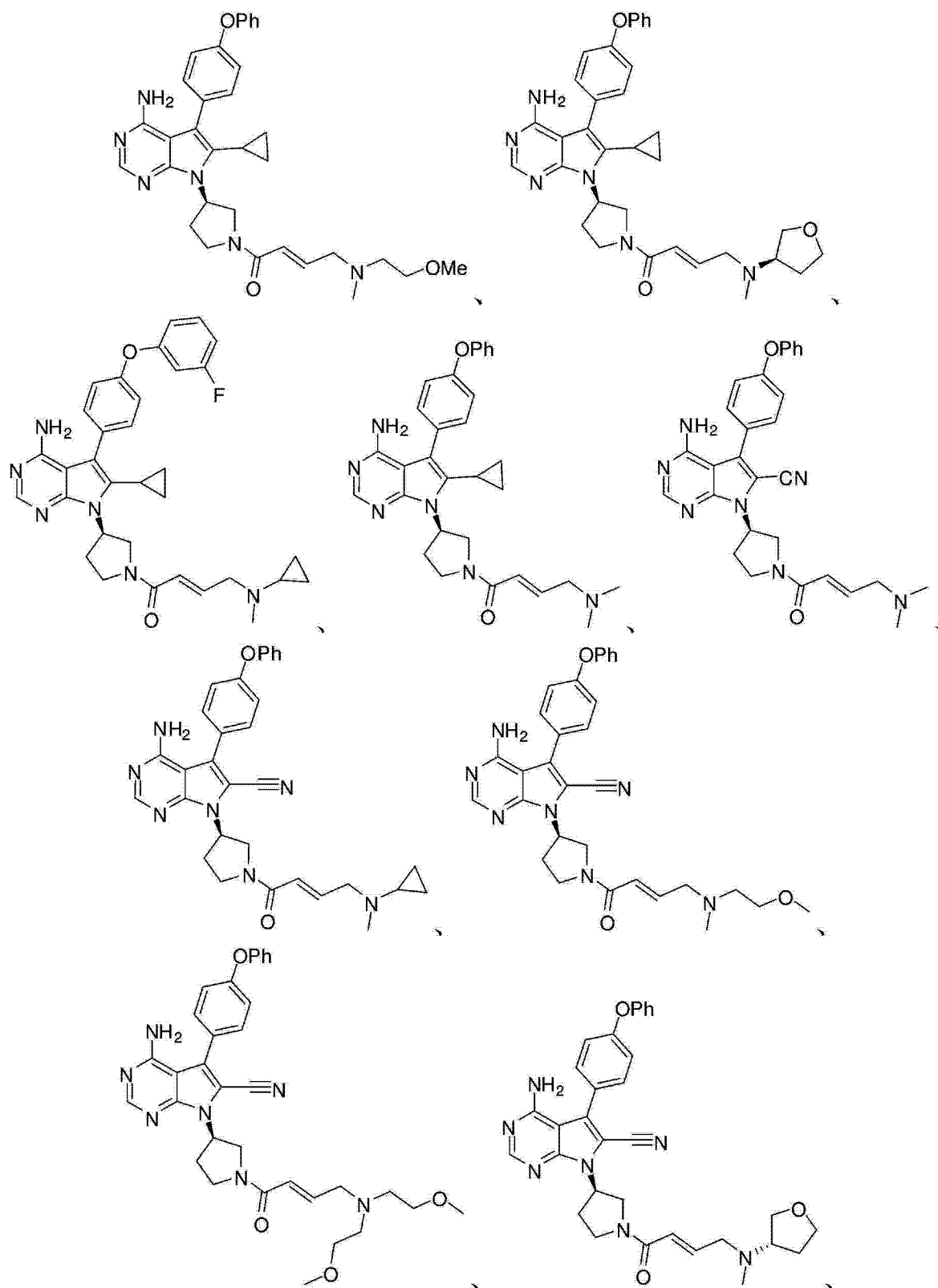
[1057]



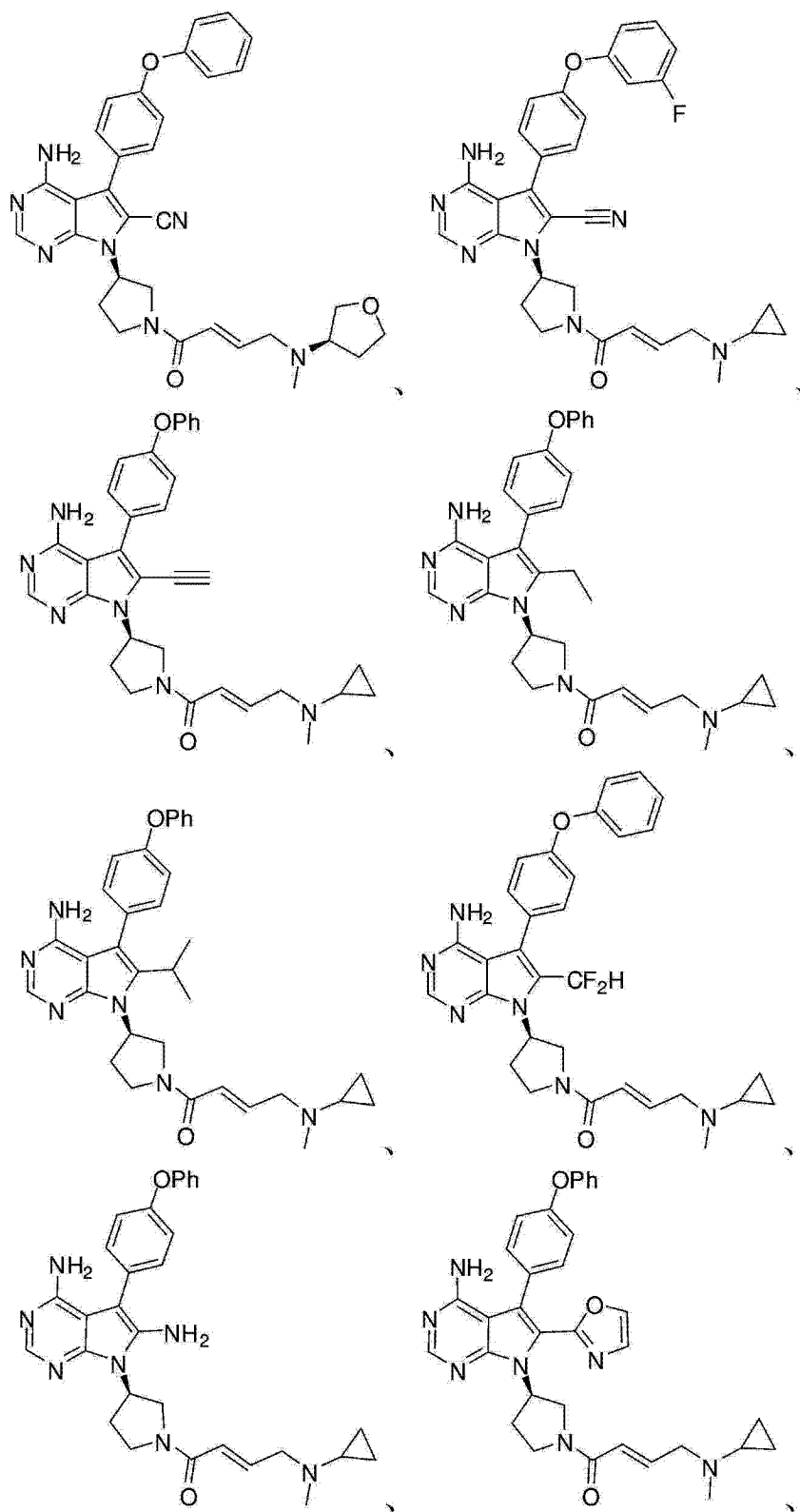
[1058]



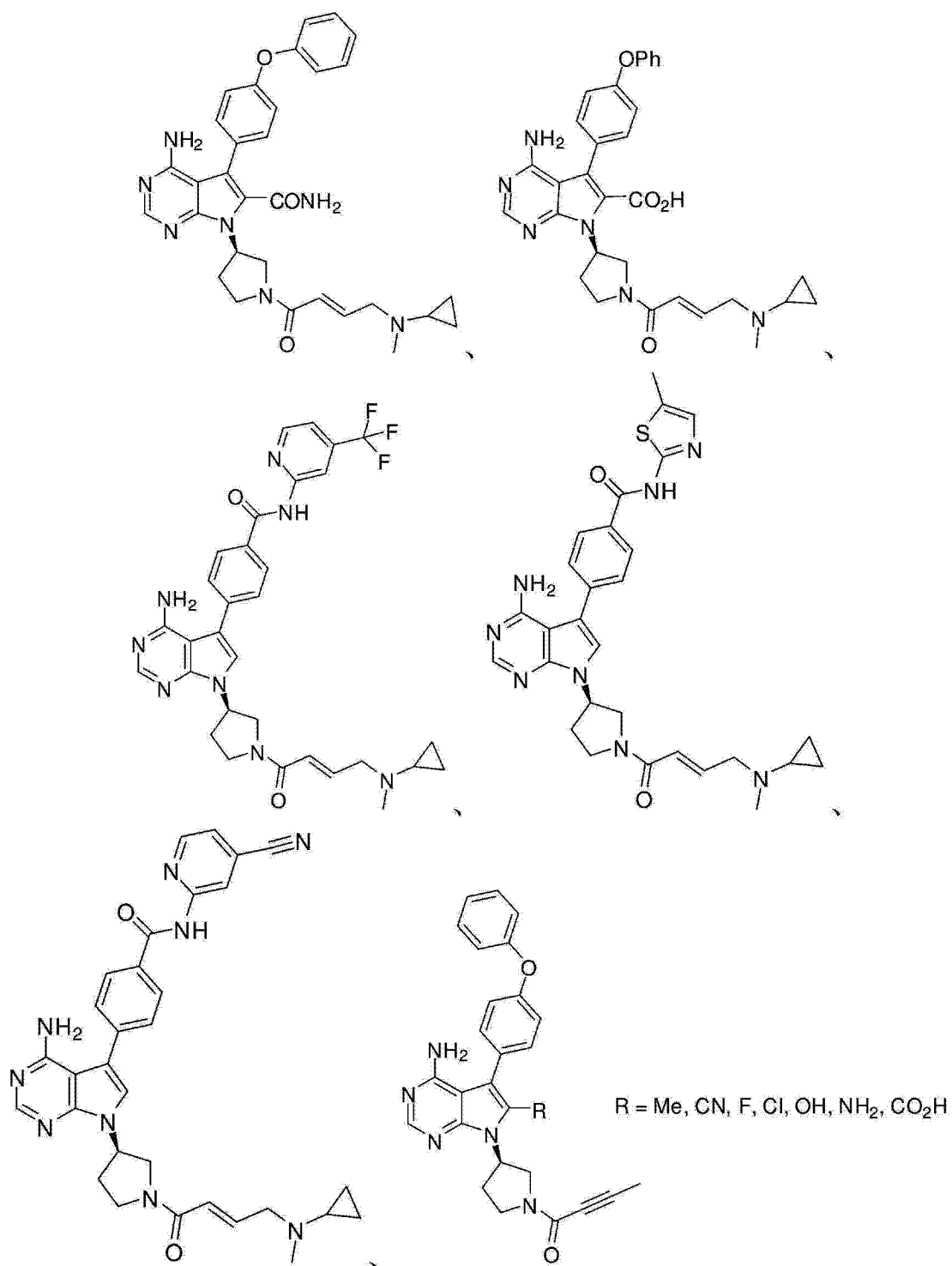
[1059]



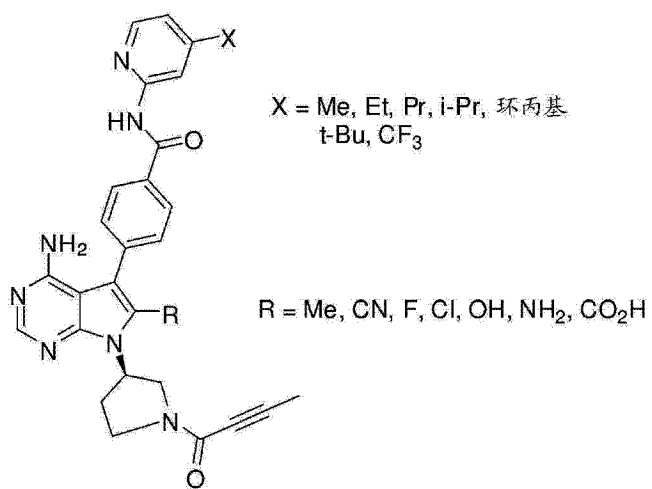
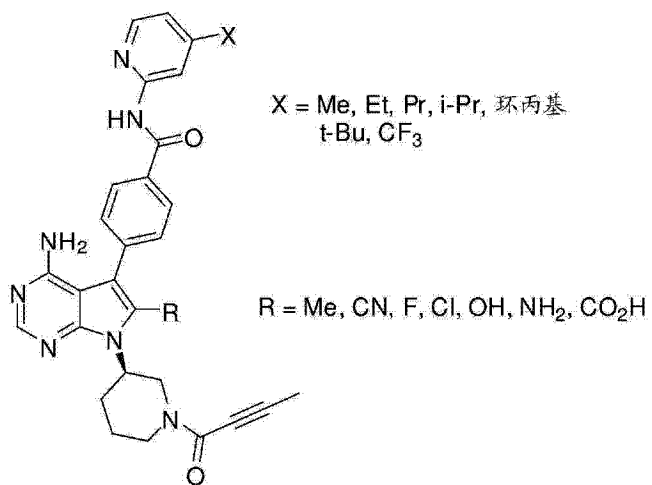
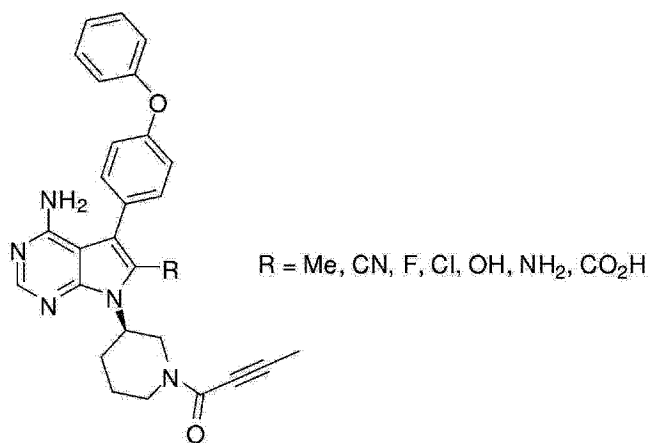
[1060]



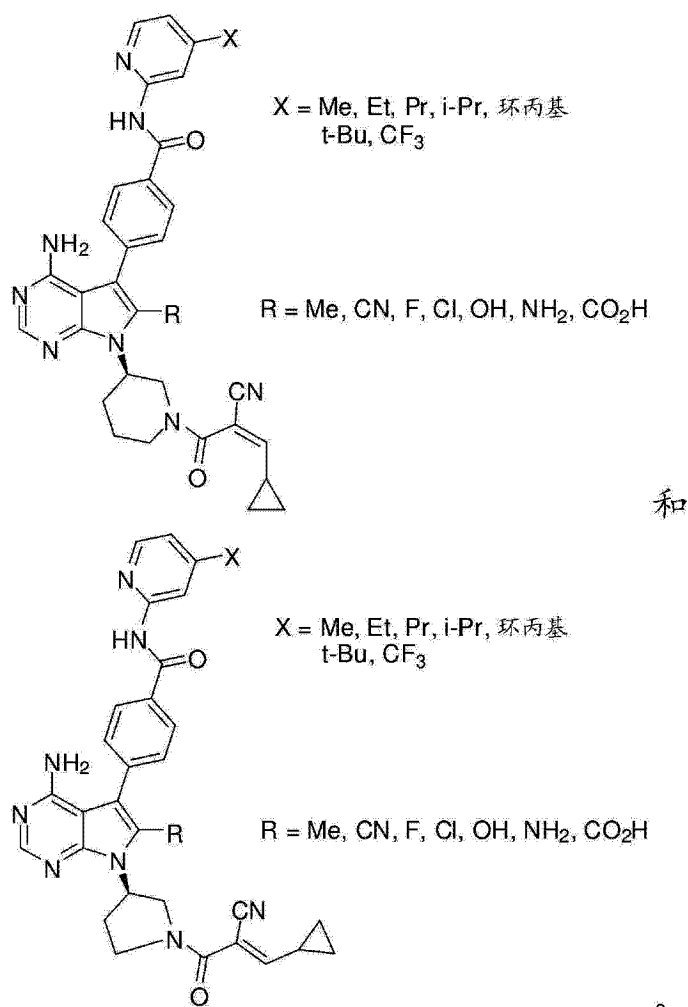
[1061]



[1062]



[1063]



[1064] 在一些实施例中,式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的化合物可逆地抑制 Btk,并且在其他实施例中,用于治疗患有布鲁顿氏酪氨酸激酶依赖性或者布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的病症或疾病(包括但不限于癌症、自身免疫疾病和其他炎性疾病)的患者。

[1065] 在一些实施例中,式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)的化合物不可逆地抑制 Btk,并且在其他实施例中,用于治疗患有布鲁顿氏酪氨酸激酶依赖性或者布鲁顿氏酪氨酸激酶介导的病症或疾病(包括但不限于癌症、自身免疫疾病和其他炎性疾病)的患者。

[1066] 化合物的制备

[1067] 可使用本领域技术人员已知的标准合成反应或使用本领域已知方法来合成式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物。所述反应可以线性顺序采用以提供化合物,或所述反应可用于合成片段,片段随后通过本领域已知方法连接。

[1068] 本文描述的是抑制酪氨酸激酶(例如 Btk)的活性的化合物及其制备方法。本文还描述的是这种化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上有活性的代谢物及药学上可接受的前药。提供药物组合物,该药物组合物包含至少一种这种化合物或这种化合物的药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂化物、药学上有活性的代谢物或药学上可接受的前药。

[1069] 用于合成本文所描述的化合物的起始材料可合成得到或可自商业来源（例如但不限于 Aldrich Chemical 公司（美国威斯康星州密尔沃基市 (Milwaukee, Wisconsin)）、Bachem（美国加利福尼亚州托兰斯市 (Torrance, California)）或 Sigma Chemical 公司（美国密苏里州圣路易斯市 (St. Louis, Mo.)））获得。可使用本领域技术人员已知的技术及材料来合成本文所描述的化合物及其他具有不同取代基的相关化合物，如（例如）以下文献中所描述的：March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第 4 版 (Wiley 1992)；Carey 及 Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 第 4 版, 第 A 及 B 卷 (Plenum 2000, 2001)；Green 及 Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 第 3 版 (Wiley 1999)；Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, 第 1-17 卷 (John Wiley and Sons, 1991)；Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第 1-5 卷 及 增刊 (Elsevier Science Publishers, 1989)；Organic Reactions, 第 1-40 卷 (John Wiley and Sons, 1991)；及 Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers 公司, 1989)。（其全部内容都以引用方式并入本文中）。其他合成本文所描述的化合物的方法可参见国际专利公布第 WO 01/01982901 号；Arnold 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10(2000)2167-2170；Burchat 等人, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12(2002)1687-1690。制备如本文所公开的化合物的一般方法可源自本领域已知反应，且可通过使用适当试剂及条件修改所述反应（如本领域技术人员所认识到）以用于引入见于本文所提供的式中的各种部分 (moiety)。

[1070] 如有需要，反应产物可使用常规技术进行分离并纯化，所述技术包括但不限于过滤、蒸馏、结晶、层析等等。所述材料可使用常规方式（包括物理常数及光谱数据）进行表征。

[1071] 本文所描述的化合物可制成单一异构体或异构体混合物。

[1072] 化合物的其他形式

[1073] 本文所公开的化合物具有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的结构。应理解，除非另外指明，否则在提及本文所描述的化合物时，其意在包括式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物以及属于这些通式范围内的所有具体化合物。

[1074] 本文所描述的化合物可具有一个或多个立体中心且每一中心可以 R 或 S 构型存在。本文所呈现的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体及差向异构体形式以及它们的适当混合物。如有需要，可通过本领域已知方法（例如通过手性层析柱分离立体异构体）获得立体异构体。

[1075] 非对映异构体混合物可基于其物理化学差异通过已知方法（例如通过层析和/或分级结晶）分离成其单个非对映异构体。在一个实施例中，可通过手性层析柱来分离对映异构体。在其他实施例中，可通过以下方式来分离对映异构体：通过与适当光学活性化合物（例如醇）进行反应将对映异构体混合物转化成非对映异构体混合物，分离非对映异构体且将单个非对映异构体转化（例如水解）成相应的纯对映异构体。所有所述异构体（包括非对映异构体、对映异构体及其混合物）都视为本文所描述的组合物的一部分。

[1076] 本文所描述的方法及制剂包括使用本文所描述的化合物的 N-氧化物、结晶形式也称为多晶型物）或药学上可接受的盐，以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢

物。在一些情况下,化合物可以互变异构体形式存在。所有互变异构体都包含于本文所呈现化合物的范围内。此外,本文所描述的化合物可以非溶剂化物形式以及与药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等等)的溶剂化物形式存在。本文所呈现化合物的溶剂化物形式也视为被本文公开。

[1077] 式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的未氧化形式的化合物可通过用还原剂(例如但不限于硫、二氧化硫、三苯基膦、硼氢化锂、硼氢化钠、三氯化磷、三溴化物等)在0至80℃下于适宜惰性有机溶剂(例如但不限于乙腈、乙醇、二噁烷水溶液等)中进行处理而从式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中任一者的化合物的N氧化物制得。

[1078] 在一些实施例中,本文所描述的化合物制备成前药。“前药”是指在体内转化成母体药物的药剂。前药通常是有用的,应为在一些情况下,其较母体药物更易于施用。前药经口施用可(例如)具有生物利用度,而母体没有。前药还可较母体药物在药物组合中具有改善的溶解度。前药的实例是但不限于本文所描述的化合物,其以酯(“前药”)形式施用以促进跨细胞膜传送(其中水溶性对于流动性不利)但然后被代谢水解成羧酸即活性实体(其中水溶性是有益的)。前药的另一实例可为与酸基团键合的短肽(聚氨基酸),其中该肽经代谢而展现活性部分。在某些实施例中,在体内施用后,前药以化学方式转化成化合物的生物、药物或治疗活性形式。在某些实施例中,前药是通过一个或多个步骤或过程以酶促方式代谢成化合物的生物、药物或治疗活性形式。对药物活性化合物进行修饰以产生前药,使得在体内施用后将重新产生活性化合物。前药可经设计以改变药物的代谢稳定性或转运特性、掩蔽副作用或毒性、改善药物味道或改变药物的其他特性或性质。借助于有关体内药效动力学过程及药物代谢的知识,本领域技术人员在已知药物活性化合物后可设计化合物的前药。(例如参见Nogrady(1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392页; Silverman(1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press 公司, San Diego, 第352-401页, Saulnier 等人(1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4卷, 第1985页)。

[1079] 本文所描述的化合物的前药形式被包括在权利要求的范围内,其中该前药在体内代谢而产生如本文所展示的衍生物。在一些情形下,一些本文所描述的化合物可为另一衍生物或活性化合物的前药。

[1080] 前药通常是有用的,因为在一些情况下,其较母体药物更易于施用。前药经口施用可(例如)具有生物利用度,而母体没有。前药还可较母体药物在药物组合中具有改善的溶解度。可将前药设计为可逆药物衍生物以用作修饰剂来增强向位点特异性组织的药物转运。在一些实施例中,对前药进行设计以增加有效水溶性。例如参见Fedorak 等人, *Am. J. Physiol.*, 269:G210-218(1995); McLoed 等人, *Gastroenterol.*, 106:405-413(1994); Hochhaus 等人, *Biomed. Chrom.*, 6:283-286(1992); J. Larsen 及 H. Bundgaard, *Int. J. Pharmaceutics*, 37, 87(1987); J. Larsen 等人, *Int. J. Pharmaceutics*, 47, 103(1988); Sinkula 等人, *J. Pharm. Sci.*, 64:181-210(1975); T. Higuchi 及 V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, A.C.S. Symposium Series Vol.14; 及 Edward B. Roche, *Bioreversible Carriers in Drug Design*, American Pharmaceutical

Association and Pergamon Press, 1987, 其全部内容都并入本文中。

[1081] 式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中任一者的化合物的芳族环部分上的位点可易于发生各种代谢反应,由此在芳族环结构上掺入适当取代基例如(仅举例而言)卤素可减小、最小化或消除此代谢路径。

[1082] 本文所描述的化合物包括同位素标记的化合物,除一个或多个原子由原子量或质量数不同于自然界中常见原子量或质量数的原子置换外,所述化合物与本文所呈现各种式及结构中所列举的那些化合物相同。可掺入本发明化合物中的同位素的例子包括氢、碳、氮、氧、氟及氯的同位素,例如分别是 2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 。某些同位素标记的本文所描述的化合物(例如掺入诸如 ^3H 及 ^{14}C 等放射性同位素的化合物)可用于药物和/或基质组织分布分析中。另外,用诸如氘(即 ^2H)等同位素进行取代,因具有较大代谢稳定性而可提供某些治疗优势,例如体内半衰期增加或剂量需要量减少。

[1083] 在额外或其他实施例中,本文所描述的化合物在施用于有需要的生物体后经代谢而产生代谢物,然后使用该代谢物产生期望效应(包括期望治疗效应)。

[1084] 本文所描述的化合物可以药学上可接受的盐形式形成和/或使用。药学上可接受的盐的类型包括但不限于:(1)酸加成盐,通过使游离碱形式的化合物与以下药学上可接受的酸反应而形成:无机酸,例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、偏磷酸等等;或有机酸,例如乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、羟乙酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、琥珀酸、苹果酸、马来酸、富马酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡糖酸、谷氨酸、羟基萘酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸等等;(2)在存在于母体化合物中的酸性质子由金属离子(例如碱金属离子(例如锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如镁或钙)或铝离子置换或与有机碱配位时形成的盐。可接受的有机碱包括乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、胺丁三醇、N-甲基葡糖胺等等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等等。

[1085] 可使用各种方法来分析及鉴别药学上可接受的盐的相应抗衡离子,所述方法包括但不限于离子交换层析、离子层析、毛细管电泳、电感耦合等离子体、原子吸收光谱、质谱或其任何组合。

[1086] 通过使用下列技术中的至少一者来回收盐:过滤、用非溶剂沉淀随后过滤、蒸发溶剂或(在水溶液的情形下)冻干。

[1087] 应理解,所提及药学上可接受的盐包括其溶剂加成形式或晶体形式,尤其是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,且可在使用药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等等)进行结晶过程期间形成。在溶剂为水时形成水合物,或在溶剂是醇时形成醇化物。本文所描述的化合物的溶剂化物可在本文所描述的过程期间方便地制得或形成。此外,本文所提供的化合物可以非溶剂化物形式以及溶剂化物形式存在。通常,出于本文所提供的化合物及方法的目的,溶剂化物形式视为等同于非溶剂化物形式。

[1088] 应理解,所提及盐包括其溶剂加成形式或晶体形式,尤其是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,且通常在使用药学上可接受的溶剂(例如水、乙醇等等)进行结晶过程期间形成。在溶剂为水时形成水合物,或在溶剂是醇时形成醇

化物。多晶型物包括相同元素组成的化合物的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同 X 射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学及电学性质、稳定性及溶解性。诸如重结晶溶剂、结晶速率及储存温度等各种因素可使某种单晶形式占优势。

[1089] 本文所描述的化合物可呈多种形式,包括但不限于非晶型形式、研磨形式及纳米微粒形式。此外,本文所描述的化合物包括结晶形式,也称为多晶型物。多晶型物包括相同元素组成的化合物的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同 X 射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学及电学性质、稳定性及溶解性。诸如重结晶溶剂、结晶速率及储存温度等各种因素可使某种单晶形式占优势。

[1090] 可使用各种技术(包括但不限于热分析、x 射线衍射、光谱、蒸气吸收及显微术)来筛选及表征药学上可接受的盐、多晶型物和 / 或溶剂化物。热分析方法着眼于热化学降解或热物理过程(包括但不限于多晶型转变),且这种方法用来分析多晶型形式之间的关系,测定重量损失,确定玻璃转变温度,或用于赋形剂相容性研究。这种方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制式差示扫描量热法(MDSC)、热重分析(TGA)及热重及红外分析(TG/IR)。X 射线衍射方法包括但不限于单晶及粉末衍射仪及同步加速器源。所使用的各种光谱技术包括但不限于拉曼(Raman)、FTIR、UVIS 及 NMR(液态及固态)。各种显微术技术包括但不限于偏振光显微术、扫描电子显微术(SEM)联用能量色散 X 射线分析(EDX)、环境扫描电子显微术联用 EDX(在气体或水蒸气气氛中)、红外显微术及拉曼显微术。

[1091] 在本说明书通篇中,本领域技术人员可选择基团及其取代基以提供稳定部分及化合物。

[1092] 药物组合物 / 制剂

[1093] 药物组合物可以常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体进行配制,所述载体包括促进将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂的赋形剂及助剂。合适的制剂根据所选的施用途而定。若适宜且如本领域所理解,可使用熟知技术、载体及赋形剂中的任一者。本文所描述的药物组合物的汇总可参见(例如)Remington:The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版(Easton, Pa.:Mack Publishing 公司, 1995);Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing 公司, Easton, Pennsylvania 1975;Lieberman, H. A. 及 Lachman, L. 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980;及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第 7 版(Lippincott Williams & Wilkins 1999),其全部内容都以引用方式并入本文中。

[1094] 本文所用的药物组合物是指本文所描述的化合物(例如式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物)与其他化学组分(例如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和 / 或赋形剂)的混合物。药物组合物促进化合物施用至生物体。在实施本文所提供治疗方法或用途时,将药物组合物中的治疗有效量的本文所描述的化合物施用至患有待治疗的疾病、障碍或病症的哺乳动物。优选地,哺乳动物是人。治疗有效量可根据疾病的严重程度、受试者的年龄及相对健康状况、所用化合物的效力及其他因素而大不相同。化合物可单独使用或与一种或多种治疗剂组合而作为混合物的组分来使用。

[1095] 在某些实施例中,组合物还可包含一种或多种 pH 调节剂或缓冲剂,包括酸,例如

乙酸、硼酸、柠檬酸、乳酸、磷酸及盐酸；碱，例如氢氧化钠、磷酸钠、硼酸钠、柠檬酸钠、乙酸钠、乳酸钠和三羟甲基氨基甲烷；及缓冲剂，例如柠檬酸盐 / 右旋糖、碳酸氢钠及氯化铵。以将组合物的 pH 维持在可接受范围内所需的量包括这类酸、碱及缓冲剂。

[1096] 在其他实施例中，组合物还可包含使组合物的重量摩尔渗透压浓度 (osmolality) 处在可接受范围内所需的量的一种或多种盐。这类盐包括那些具有钠、钾或铵阳离子及氯、柠檬酸根、抗坏血酸根、硼酸根、磷酸根、碳酸氢根、硫酸根、硫代硫酸根或亚硫酸氢根阴离子的盐；适宜的盐包含氯化钠、氯化钾、硫代硫酸钠、亚硫酸氢钠及硫酸铵。

[1097] 本文所用的术语“药物组合”意指混合或组合超过一种活性成分而产生的产品，且包括活性成分的固定及非固定组合。术语“固定组合”意指将活性成分（例如本文所描述的化合物）与辅助药剂二者以单一实体或剂量的形式同时施用至患者。术语“非固定组合”意指将活性成分（例如本文所描述的化合物）与辅助药剂作为单独实体同时、并行或依序且无具体间隔时间限制地施用至患者，其中这种施用可在患者体内提供该两种化合物的有效浓度。后者还适用于鸡尾酒疗法 (cocktail therapy)，例如施用三种或更多种活性成分。

[1098] 本文所描述的药物制剂可通过多种施用途径施用至受试者，包括但不限于经口、非经肠（例如静脉内、皮下、肌内）、鼻内、经口腔、局部、经直肠或透皮施用途径。本文所描述的药物制剂包括但不限于水性液体分散液、自乳化分散液、固体溶液、脂质体分散液、气溶胶、固体剂型、散剂、立即释放制剂、受控释放制剂、速溶制剂、片剂、胶囊、丸剂、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、多粒子制剂及立即释放与受控释放混合制剂。

[1099] 包含本文所描述的化合物的药物组合物可以常规方式制造，例如（仅举例而言）借助常规的混合、溶解、制粒、制糖衣药丸、研碎、乳化、囊封、包封或压制方法进行制造。

[1100] 药物组合物将包含至少一种本文所描述的化合物（例如式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物）作为活性成分，其呈游离酸或游离碱形式或呈药学上可接受的盐形式。此外，本文所描述的方法及药物组合物包括使用 N- 氧化物、结晶形式（也称为多晶型物）以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。在一些情况下，化合物可以互变异构体形式存在。所有互变异构体都包括在本文所呈现化合物的范围内。另外，本文所描述的化合物可以非溶剂化物形式以及与药学上可接受的溶剂（例如水、乙醇等等）的溶剂化物形式存在。本文所呈现的化合物的溶剂化物形式也视为被本文公开。

[1101] “消泡剂”可减少加工期间发生起泡，起泡会导致水性分散液凝集、在制成的膜中产生气泡，或者通常会对加工有害。示例性消泡剂包括硅乳液或脱水山梨糖醇倍半油酸酯。

[1102] “抗氧化剂”包括例如丁基化羟基甲苯 (BHT)、抗坏血酸钠、抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠及生育酚。在某些实施例中，抗氧化剂视需要增强化学稳定性。

[1103] 在某些实施例中，本文所提供的组合物还可包含一种或多种防腐剂以抑制微生物活性。适宜的防腐剂包括含汞物质，例如硼酸苯汞 (merfen) 及硫柳汞；稳定化二氧化氯；及季铵化合物，例如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵及氯化十六烷基吡啶。

[1104] 本文所描述的制剂可受益于抗氧化剂、金属螯合剂、含有硫醇的化合物及其他一般稳定剂。这类稳定剂的例子包括但不限于：(a) 约 0.5% 至约 2% w/v 的甘油、(b) 约 0.1% 至约 1% w/v 的甲硫氨酸、(c) 约 0.1% 至约 2% w/v 的单硫代甘油、(d) 约 1mM 至约 10mM 的 EDTA、(e) 约 0.01% 至约 2% w/v 的抗坏血酸、(f) 0.003% 至约 0.02% w/v 的聚山梨糖

醇酯 80、(g) 0.001% 至约 0.05% w/v. 的聚山梨糖醇酯 20、(h) 精氨酸、(i) 肝素、(j) 硫酸右旋糖酐、(k) 环糊精、(l) 多硫酸戊聚糖酯及其他类肝素、(m) 二价阳离子（例如镁及锌）或 (n) 它们的组合。

[1105] “粘合剂”赋予粘合品质,包括（例如）海藻酸及其盐;纤维素衍生物,例如羧甲基纤维素、甲基纤维素（例如 **Methocel**[®]）、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素（例如 **Klucel**[®]）、乙基纤维素（例如 **Ethocel**[®]）及微晶纤维素（例如 **Avicel**[®]）;微晶右旋糖;直链淀粉;硅酸镁铝;多糖酸;膨润土;明胶;聚乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物;交联聚维酮;聚维酮 (povidone);淀粉;预糊化淀粉;黄蓍胶;糊精;糖,例如蔗糖（例如 **Dipac**[®]）、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇（例如 **Xylitab**[®]）及乳糖;天然或合成胶,例如阿拉伯胶、黄蓍胶、印度胶 (ghatti gum)、isapol 皮壳的黏液;聚乙烯基吡咯烷酮（例如 **Polyvidone**[®] CL、**Kollidon**[®] CL、**Polyplasdone**[®] XL-10）;落叶松阿拉伯半乳聚糖;**Veegum**[®];聚乙二醇;蜡;海藻酸钠;等等。

[1106] “载体”或“载体材料”包含任何常用于药物中的赋形剂且应基于与本文所公开化合物（例如式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物）的相容性及期望剂型的释放方式 (release profile) 性质进行选择。示例性载体材料包括例如粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂、稀释剂等等。“药学上相容的载体材料”可包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、甘油、硅酸镁、聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)、胆固醇、胆固醇酯、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二钾、纤维素及纤维素缀合物、糖硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、单甘油酯、二甘油酯、预糊化淀粉等等。例如参见 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第 19 版 (Easton, Pa.: Mack Publishing 公司, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing 公司, Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. 及 Lachman, L. 编辑, Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N. Y., 1980; 及 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第 7 版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999)。

[1107] “分散剂”和 / 或“粘度调节剂”包括经由液体介质或制粒方法或共混方法来控制药物的扩散及均质性的材料。在一些实施例中,这些物质还促进涂层或侵蚀性基质的有效性。示例性扩散促进剂 / 分散剂包括例如亲水性聚合物、电解质、**Tween**[®] 60 或 80、PEG、聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP; 在商业上称为 **Plasdone**[®]) 及基于碳水化合物的分散剂（例如羟丙基纤维素（例如 HPC、HPC-SL 及 HPC-L）、羟丙基甲基纤维素（例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M 及 HPMC K100M）、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、4-(1, 1, 3, 3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷及甲醛的聚合物也称为泰洛

沙泊 (tyloxapol))、泊洛沙姆 (poloxamer) (例如 Pluronic F68[®]、F88[®] 及 F108[®], 其是环氧乙烷及环氧丙烷的嵌段共聚物) 及 poloxamine (例如 Tetronic 908[®], 也称为 Poloxamine 908[®], 其是衍生自环氧丙烷及环氧乙烷至乙二胺的顺序加成的四官能嵌段共聚物 (BASF 公司, 美国新泽西州 Parsippany)、聚乙烯基吡咯烷酮 K12、聚乙烯基吡咯烷酮 K17、聚乙烯基吡咯烷酮 K25 或聚乙烯基吡咯烷酮 K30、聚乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (S-630)、聚乙二醇 (例如, 聚乙二醇可具有约 300 至约 6000 或约 3350 至约 4000 或约 7000 至约 5400 的分子量)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、聚山梨糖醇酯 -80、海藻酸钠、胶 (例如黄蓍胶及阿拉伯胶、瓜尔胶)、黄原胶类 (包括黄原胶)、糖、纤维质 (例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠)、聚山梨糖醇酯 -80、海藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮、卡波姆 (carbomer)、聚乙烯醇 (PVA)、海藻酸盐、壳聚糖及其组合。还可使用增塑剂 (例如纤维素或三乙基纤维素) 作为分散剂。尤其可用于脂质体分散液及自乳化分散液中的分散剂是二肉豆蔻酰基磷脂酰胆碱、来自蛋的天然磷脂酰胆碱、来自蛋的天然磷脂酰甘油、胆固醇及肉豆蔻酸异丙基酯。

[1108] 一种或多种侵蚀促进剂与一种或多种扩散促进剂的组合也可用于本发明的组合物中。

[1109] 术语“稀释剂”是指用于在递送目的化合物前对其进行稀释的化学化合物。稀释剂还可用于稳定化合物, 因为其可提供更稳定环境。本领域利用溶于缓冲溶液中的盐 (其还可控制或维持 pH) 作为稀释剂, 包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液。在某些实施例中, 稀释剂增加组合物的体积以利于压缩或为均质共混物产生足够体积以便进行胶囊填充。这种化合物包括例如乳糖、淀粉、甘露糖醇、山梨糖醇、右旋糖、微晶纤维素 (例如 Avicel[®])、磷酸氢钙、二水合磷酸二钙、磷酸三钙、磷酸钙、无水乳糖、喷雾干燥乳糖、预糊化淀粉、可压缩糖 (例如 Di-Pac[®] (Amstar))、甘露糖醇、羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、基于蔗糖的稀释剂、精制细砂糖、单水合硫酸二氢钙、二水合硫酸钙、三水合乳酸钙、葡萄糖结合剂 (dextrates)、经水解的谷类固体、直链淀粉、粉末状纤维素、碳酸钙、甘氨酸、高岭土、甘露糖醇、氯化钠、肌醇、膨润土等等。

[1110] 术语“崩解”包括剂型在与胃肠液接触时发生溶解及分散。“崩解剂”促进物质的分解或崩解。崩解剂的例子包括淀粉 (例如天然淀粉, 例如玉米淀粉或马铃薯淀粉; 预糊化淀粉, 例如 National 1551 或 Amijel[®]; 或淀粉羟乙酸钠, 例如 Promogel[®] 或 Explotab[®])、纤维素 (例如木质产品、甲基结晶纤维素 (例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®] 及 Solka-Floc[®])、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素 (例如交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素 (cross-linked carboxymethylcellulose) 或交联羧甲基纤维素 (cross-linked croscarmellose))、交联淀粉 (例如淀粉羟乙酸钠)、交联聚合物 (例如交联聚维酮、交联聚乙烯基吡咯烷酮)、海藻酸盐 (例如海藻酸或海藻酸的盐, 例如海藻

酸钠)、粘土(例如 **Veegum**[®] HV(硅酸镁铝))、胶(例如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐树胶、果胶或黄蓍胶)、淀粉羟乙酸钠、膨润土、天然海绵、表面活性剂、树脂(例如阳离子交换树脂)、柑橘果肉、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸钠与淀粉的组合等等。

[1111] “药物吸收”或“吸收”通常是指药物自药物施用位点移动穿过屏障进入血管或作用位点中的过程,例如药物自胃肠道移动至门静脉或淋巴系统中。

[1112] “肠溶包衣”是在胃中保持实质上完整但在小肠或结肠中溶解且释放药物的物质。通常,肠溶包衣包括防止在低 pH 胃环境中释放但在较高 pH 下(通常 pH 为 6 至 7)发生离子化且由此在小肠或结肠中充分溶解以释放其中的活性剂的聚合材料。

[1113] “侵蚀促进剂”包括控制特定材料在胃肠液中的侵蚀的材料。侵蚀促进剂是本领域技术人员公知的。示例性侵蚀促进剂包括例如亲水性聚合物、电解质、蛋白质、肽及氨基酸。

[1114] “填充剂”包括诸如以下化合物:乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、右旋糖酐、淀粉、预糊化淀粉、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等等。

[1115] 可用于本文所描述的制剂中的“矫味剂”和/或“甜味剂”包括例如阿拉伯胶糖浆、乙酰磺胺酸钾(acesulfame K)、阿力甜(alitame)、八角、苹果、阿斯巴甜(aspartame)、香蕉、巴伐利亚乳酪(Bavarian cream)、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃乳酪、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔饮料、柑桔乳酪、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑桔、环拉酸盐(cyclamate)、克拉玛特(cylamate)、右旋糖、尤加利、丁子香酚、果糖、水果饮料、姜、甘草酸酯、甘草(glycyrrhiza、licorice)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、益寿糖(isomalt)、柠檬、莱姆酸橙、柠檬乳酪、甘草酸单铵(**MagnaSweet**[®])、麦芽糖醇、甘露糖醇、槭树、药蜀锦葵、薄荷醇、薄荷乳酪、混合浆果、新橙皮苷 DC、纽甜、橙、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷乳酪、**Prosweet**[®] 粉末、树莓、根汁汽水、朗姆酒、糖精、黄樟脑、山梨糖醇、荷兰薄荷、荷兰薄荷乳酪、草莓、草莓乳酪、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、甘露糖醇、塔林甜味剂(talin)、赛利醇代糖(sylitol)、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士乳酪(Swiss cream)、塔格糖(tagatose)、红橘、索马甜(thaumatin)、什锦蜜饯糖果、香草、胡桃、西瓜、野生樱桃、冬青、木糖醇或这些矫味成分的任何组合(例如八角-薄荷醇、樱桃-八角、肉桂-橙、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-莱姆酸橙、柠檬-薄荷、薄荷醇-尤加利、橙-乳酪、香草-薄荷)及其混合物。

[1116] “润滑剂”及“助流剂”是防止、减小或抑制材料的粘着或摩擦的化合物。示例性润滑剂包括例如硬脂酸、氢氧化钙、滑石粉、硬脂基富马酸钠、烃(例如矿物油或氢化植物油,例如氢化大豆油(**Sterotex**[®]))、高级脂肪酸及其碱金属及碱土金属盐(例如铝、钙、镁、锌盐)、硬脂酸、硬脂酸钠、甘油、滑石粉、蜡、**Stearowet**[®]、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇(例如 PEG-4000)或甲氧基聚乙二醇(例如 Carbowax[™])、油酸钠、苯甲酸钠、山萘酸甘油酯、聚乙二醇、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠、胶态二氧化硅(例如 Syloid[™]、**Cab-O-Sil**[®])、淀粉(例如玉米淀粉)、硅油、表面活性剂等等。

[1117] “可测量血清浓度”或“可测量血浆浓度”描述的是在施用后吸收至血流中的血清

或血浆浓度,通常以 mg、 μ g 或 ng 治疗剂 /ml、dl 或 l 血清的形式测量。如本文所用,可测量血浆浓度通常以 ng/ml 或 μ g/ml 的形式测量。

[1118] “药效动力学”是指决定相对于作用位点处的药物浓度所观察到的生物反应的因素。

[1119] “药物动力学”是指决定作用位点处的适当药物浓度的达到及维持的因素。

[1120] “增塑剂”是用于软化微囊封材料或膜包衣以使其具有较小脆性的化合物。适宜增塑剂包括例如聚乙二醇(例如 PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350 及 PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸、三乙基纤维素及三醋精。在一些实施例中,增塑剂还可用作分散剂或润湿剂。

[1121] “增溶剂”包括诸如以下化合物:三醋精、柠檬酸三乙酯、油酸乙酯、辛酸乙酯、月桂基硫酸钠、多库酯钠(sodium docusate)、维生素 E TPGS、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、N-羟乙基吡咯烷酮、聚乙烯基吡咯烷酮、羟丙基甲基纤维素、羟丙基环糊精、乙醇、正丁醇、异丙醇、胆固醇、胆汁盐、聚乙二醇 200-600、四氢呋喃聚乙二醇醚(glycofurol)、二乙二醇单乙醚(transcutol)、丙二醇及二甲基异山梨糖醇(dimethyl isosorbide)等等。

[1122] “稳定剂”包括诸如以下化合物:任何抗氧化剂、缓冲剂、酸、防腐剂等等。

[1123] 如本文所用的“稳态”是所施用药物量等于在一个给药间隔内消除的药物量从而得到平稳状态或恒定血浆药物暴露时。

[1124] “悬浮剂”包括诸如以下化合物:聚乙烯基吡咯烷酮(例如聚乙烯基吡咯烷酮 K12、聚乙烯基吡咯烷酮 K17、聚乙烯基吡咯烷酮 K25 或聚乙烯基吡咯烷酮 K30)、乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、聚乙二醇(例如,聚乙二醇可具有约 300 至约 6000 或约 3350 至约 4000 或约 7000 至约 5400 的分子量)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟甲基纤维素、聚山梨糖醇酯-80、羟乙基纤维素、海藻酸钠、胶(例如黄耆胶及阿拉伯胶、瓜尔胶)、黄原胶类(包括黄原胶)、糖、纤维质(例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素)、聚山梨糖醇酯-80、海藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮等等。

[1125] “表面活性剂”包括诸如以下化合物:月桂基硫酸钠、多库酯钠、Tween 60 或 80、三醋精、维生素 E TPGS、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨糖醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷及环氧丙烷的共聚物(例如 Pluronic[®] (BASF))等等。一些其他表面活性剂包括聚氧乙烯脂肪酸甘油酯及植物油(例如聚氧乙烯(60)氢化蓖麻油)及聚氧乙烯烷基醚及烷基苯基醚(例如辛苯昔醇 10、辛苯昔醇 40)。在一些实施例中,可包括表面活性剂以增强物理稳定性或用于其他目的。

[1126] “粘度增强剂”包括例如甲基纤维素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。

[1127] “润湿剂”包括诸如以下化合物:油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、多库酯钠、油酸钠、月桂基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、Tween 80、维生素 E TPGS、铵盐等等。

[1128] 剂型

[1129] 本文所描述的组合物可经配制用于经由任何常规方式（包括但不限于经口、非经肠（例如静脉内、皮下或肌内）、经口腔、鼻内、直肠或透皮施用途径）施用至受试者。如本文所用，术语“受试者”用于意指动物、优选地哺乳动物，包含人或非人。术语患者及受试者可互换使用。

[1130] 另外，可将本文所描述的药物组合物（其包含式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物）配制成任何适宜剂型，包括但不限于水性口服分散液、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液等等，以便于待治疗的患者经口摄入，固体口服剂型、气溶胶、受控释放制剂、速溶制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、散剂、丸剂、糖衣药丸、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲式释放制剂、多粒子制剂及混合立即释放与受控释放制剂。

[1131] 经口使用的药物制剂可通过以下方式获得：将一种或多种固体赋形剂与一种或多种本文所描述的化合物混合，任选碾磨所得混合物，且如有需要在添加适宜助剂之后加工颗粒的混合物以获得片剂或糖衣药丸芯。适宜赋形剂包括例如填充剂，例如糖，包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇；纤维素制品，例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠；或其他填充剂，例如聚乙烷基吡咯烷酮（PVP 或聚维酮）或磷酸钙。如有需要，可添加崩解剂，例如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烷基吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐（例如海藻酸钠）。

[1132] 糖衣药丸芯具有适宜包衣。出于此目的，可使用浓缩的糖溶液，其可任选含有阿拉伯树胶、滑石粉、聚乙烷基吡咯烷酮、聚羧乙烯凝胶、聚乙二醇和 / 或二氧化钛、漆溶液及适宜的有机溶剂或溶剂混合物。还可将染料或颜料添加至片剂或糖衣药丸包衣中以供识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[1133] 可经口使用的药物制剂包括由明胶制得的推合式 (push-fit) 胶囊以及由明胶及增塑剂（例如甘油或山梨糖醇）制得的软密封胶囊。推合式胶囊可含有活性成分与填充剂（例如乳糖）、粘合剂（例如淀粉）和 / 或润滑剂（例如滑石粉或硬脂酸镁）及任选稳定剂的混合物。在软质胶囊中，可将活性化合物溶解或悬浮于适宜的液体（例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇）中。此外，可添加稳定剂。所有用于经口施用的制剂都应处于适于该施用的剂量。

[1134] 在一些实施例中，本文所公开的固体剂型可呈以下形式：片剂（包括悬浮片剂、速溶片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂或胶囊形片剂）、丸剂、散剂（包括无菌包装散剂、可分配散剂或泡腾散剂）、胶囊（包括软质胶囊或硬质胶囊二者，例如从动物来源的明胶或植物来源的 HPMC 制得的胶囊或“撒型胶囊 (sprinkle capsule)”）、固体分散液、固体溶液、生物可蚀解剂型、受控释放制剂、脉冲式释放剂型、多粒子剂型、沉淀物、颗粒或气溶胶。在其他实施例中，药物制剂呈散剂型式。在其他实施例中，药物制剂呈片剂型式，包括但不限于速溶片剂。另外，本文所描述的药物制剂可以单一胶囊或多胶囊剂型来施用。在一些实施例中，药物制剂是以两个或三个或四个胶囊或片剂的形式来施用。

[1135] 在一些实施例中，固体剂型（例如片剂、泡腾片剂及胶囊）是通过混合式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的粒子与一种或多种药物赋形剂以形成本体共混 (bulk blend) 组合物来制得。在提及这些本体共混组合物呈均质

形式时,其意指式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的粒子均匀分散于整个组合物内,从而组合物可易于再分成等效单位剂型(例如片剂、丸剂及胶囊)。单个单位剂量还可包括膜包衣,其在经口摄入后或在与稀释剂接触后发生崩解。这些制剂可通过常规药理学技术制得。

[1136] 常规药理学技术包括例如以下技术的组合:(1) 干燥混合,(2) 直接压缩,(3) 研磨,(4) 干燥或非水性制粒,(5) 湿式制粒,或(6) 熔融。例如参见 Lachman 等人, *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* (1986)。其他方法包括例如喷雾干燥、盘涂覆、熔融制粒、制粒、流化床喷雾干燥或涂覆(例如沃斯特涂覆(wurster coating))、切向涂覆、顶部喷雾、压片、挤出等等。

[1137] 本文所描述的固体剂型可包括本文所描述的化合物及一种或多种药学上可接受的添加剂,例如相容载体、粘合剂、填充剂、悬浮剂、矫味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、湿润剂、增塑剂、稳定剂、渗透增强剂、润湿剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合。在其他方面中,使用标准涂覆程序(例如描述于 Remington's Pharmaceutical Sciences, 第 20 版 (2000) 中的那些程序),在式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的制剂周围提供膜包衣。在一个实施例中,涂覆式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的一些或所有粒子。在另一实施例中,微囊封式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的一些或所有粒子。在再一实施例中,式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的粒子未微囊封且未包衣。

[1138] 适用于本文所描述的固体剂型的载体包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶态二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸氢二钾、硬脂酰乳酸钠、角叉菜胶、单甘油酯、二甘油酯、预糊化淀粉、羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇等等。

[1139] 适用于本文所描述的固体剂型的填充剂包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉末、右旋糖、葡萄糖结合剂、右旋糖酐、淀粉、预糊化淀粉、羟丙基甲基纤维素 (HPMC)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等等。

[1140] 为尽可能有效地从固体剂型基质释放式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物,通常在制剂中使用崩解剂,尤其在使用粘合剂压缩剂型时。在水分吸收至剂型中时,崩解剂帮助通过溶胀或毛细管作用来破裂剂型基质。适用于本文所描述的固体剂型的崩解剂包括但不限于淀粉(例如天然淀粉,例如玉米淀粉或马铃薯淀粉;预糊化淀粉,例如 National 1551 或 Amijel[®];或淀粉羟乙酸钠,例如 Promogel[®] 或

Explotab[®])、纤维素(例如木质产品、甲基结晶纤维素(例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®] 及 Solka-Floc[®])、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠 (Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素 (cross-linked carboxymethylcellulose) 或交联羧

甲纤维素 (cross-linked croscarmellose))、交联淀粉 (例如淀粉羟乙酸钠)、交联聚合物 (例如交联聚维酮、交联聚乙烯基吡咯烷酮)、海藻酸盐 (例如海藻酸或海藻酸的盐, 例如海藻酸钠)、粘土 (例如 **Veegum**[®] HV (硅酸镁铝))、胶 (例如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐树胶、果胶或黄蓍胶)、淀粉羟乙酸钠、膨润土、天然海绵、表面活性剂、树脂 (例如阳离子交换树脂)、柑橘果肉、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸钠与淀粉的组合等等。

[1141] 粘合剂赋予固体口服剂型制剂粘着性: 对于粉末填充胶囊制剂而言, 其有助于可填充至软壳或硬壳胶囊中的栓塞形成 (plug formation), 而对于片剂制剂而言, 其确保在压制后片剂保持完整且帮助确保在压制或填充步骤前的共混均匀性。在本文所描述的固体剂型中适合用作粘合剂的材料包括但不限于羧甲基纤维素、甲基纤维素 (例如 **Methocel**[®])、羟丙基甲基纤维素 (例如 Hypromellose USP Pharmacop-603)、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素 (Aqoate HS-LF 及 HS)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素 (例如 **Klucel**[®])、乙基纤维素 (例如 **Ethocel**[®]) 及微晶纤维素 (例如 **Avicel**[®])、微晶右旋糖、直链淀粉、硅酸镁铝、多糖酸、膨润土、明胶、聚乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物、交联聚维酮、聚维酮、淀粉、预糊化淀粉、黄蓍胶、糊精、糖 (例如蔗糖 (例如 **Dipac**[®]))、葡萄糖、右旋糖、糖蜜)、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇 (例如 **Xylitab**[®])、乳糖、天然或合成胶 (例如阿拉伯胶、黄蓍胶、印度胶)、isapol 皮壳的黏液、淀粉、聚乙烯基吡咯烷酮 (例如 **Povidone**[®] CL、**Kollidon**[®] CL、**Polyplasdone**[®] XL-10 及 **Povidone**[®] K-12)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、**Veegum**[®]、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠等等。

[1142] 一般而言, 在粉末填充的明胶胶囊制剂中使用 20-70% 的粘合剂含量。片剂制剂中的粘合剂使用量随以下因素而变化: 直接压缩、湿式制粒、辊压实或其他本身可用作适当粘合剂的赋形剂 (例如填充剂) 的使用。本领域的配制者可确定用于制剂的粘合剂含量, 但片剂制剂中的粘合剂使用量通常为至多 70%。

[1143] 适用于本文所描述的固体剂型的润滑剂或助流剂包括但不限于硬脂酸、氢氧化钙、滑石粉、玉米淀粉、硬脂基富马酸钠、碱金属及碱土金属盐 (例如铝、钙、镁、锌盐)、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌、蜡、**Stearowet**[®]、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇 (例如 Carbowax[™]、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000)、丙二醇、油酸钠、山萘酸甘油酯、硬脂酸棕榈酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠等等。

[1144] 适用于本文所描述的固体剂型的稀释剂包括但不限于糖 (包括乳糖、蔗糖及右旋糖)、多糖 (包括葡萄糖结合剂及麦芽糊精)、多元醇 (包括甘露糖醇、木糖醇及山梨糖醇)、环糊精等等。

[1145] 术语“非水溶性稀释剂”代表通常用于配制药物的化合物, 例如磷酸钙、硫酸钙、淀粉、改质淀粉及微晶纤维素及微纤维素 (例如具有约 0.45g/cm³ 的密度, 例如 **Avicel**、粉末状纤维素) 及滑石粉。

[1146] 适用于本文所描述的固体剂型的润湿剂包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、季铵化合物（例如 Polyquat 10[®]）、油酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三醋精、维生素 E TPMS 等等。

[1147] 适用于本文所描述的固体剂型的表面活性剂包括例如月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨糖醇酯、泊洛沙姆、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷及环氧丙烷的共聚物（例如 Pluronic[®] (BASF)）等等。

[1148] 适用于本文所描述的固体剂型的悬浮剂包括但不限于聚乙烯基吡咯烷酮（例如聚乙烯基吡咯烷酮 K12、聚乙烯基吡咯烷酮 K17、聚乙烯基吡咯烷酮 K25 或聚乙烯基吡咯烷酮 K30）、聚乙二醇（例如，聚乙二醇的分子量可为约 300 至约 6000 或约 3350 至约 4000 或约 7000 至约 5400）、乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (S630)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚山梨糖醇酯-80、羟乙基纤维素、海藻酸钠、胶（例如黄蓍胶及阿拉伯胶、瓜尔胶、黄原胶类（包括黄原胶））、糖、纤维质（例如羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素）、聚山梨糖醇酯-80、海藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮等等。

[1149] 适用于本文所描述的固体剂型的抗氧化剂包括例如丁基化羟基甲苯 (BHT)、抗坏血酸钠及生育酚。

[1150] 应了解，本文所描述的固体剂型中所使用的添加剂之间存在明显重叠。因此，上文所列示的添加剂应视为仅例示可包含于本文所描述的固体剂型中的添加剂的类型，而非限制所述类型。这类添加剂的量可易于由本领域技术人员根据期望的特定性质来确定。

[1151] 在其他实施例中，将药物制剂的一个或多个层增塑。例示性地，增塑剂通常是高沸点固体或液体。适宜的增塑剂可以以占涂覆组合物的约 0.01 重量%至约 50 重量% (w/w) 的量添加。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂 (stearol)、硬脂酸盐及蓖麻油。

[1152] 压制片剂是通过压实上述制剂的固体共混物制得的固体剂型。在多个实施例中，被设计溶于口中的压制片剂将包含一种或多种矫味剂。在其他实施例中，压制片剂将包括包围最终压制片剂的膜。在一些实施例中，膜包衣可使式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的一者的化合物从制剂延迟释放。在其他实施例中，膜包衣有助于患者依从性（例如 Opadry[®] 包衣或糖包衣）。膜包衣（包括 Opadry[®] 在内）通常占片剂重量的约 1%至约 3%。在其他实施例中，压制片剂包含一种或多种赋形剂。

[1153] 可例如通过将上述式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一者的化合物的制剂的固体共混物置于胶囊内来制备胶囊。在一些实施例中，将制剂（非水性悬浮液及溶液）置于软质明胶胶囊中。在其他实施例中，将制剂置于标准明胶胶囊或非明胶胶囊（例如包括 HPMC 的胶囊）中。在其他实施例中，将制剂置于撒型胶囊中，其中可将该胶囊整颗吞下或可在进餐前打开胶囊并将内容物撒在食物上。在一些实施例中，将治疗剂量分成多个（例如两个、三个或四个）胶囊。在一些实施例中，以胶囊形式递送制剂的整个剂量。

[1154] 在多个实施例中,将式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物粒子及一种或多种赋形剂干燥共混并压缩成料团(例如片剂),该料团的硬度足以提供这样的药物组合物:在经口施用的后,该药物组合物在小于约30分钟、小于约35分钟、小于约40分钟、小于约45分钟、小于约50分钟、小于约55分钟或小于约60分钟内实质上崩解,由此使制剂释放至胃肠液中。

[1155] 在另一方面,剂型可包括微囊封制剂。在一些实施例中,在微囊封材料中存在一种或多种其他相容材料。示例性材料包括但不限于pH调节剂、侵蚀促进剂、消泡剂、抗氧化剂、矫味剂及诸如以下载体材料:粘合剂、悬浮剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、润湿剂及稀释剂。

[1156] 可用于本文所描述的微囊封的材料包括与式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物相容的材料,其足以使式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物与其他不相容赋形剂分离。与式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中任一者的化合物相容的材料是那些在体内延迟式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中任一者的化合物的释放的材料。

[1157] 可用于延迟包含本文所描述的化合物的制剂的释放的示例性微囊封材料包括但不限于羟丙基纤维素醚(HPC)(例如Klucel[®]或Nisso HPC)、低取代羟丙基纤维素醚(L-HPC)、羟丙基甲基纤维素醚(HPMC)(例如Seppifilm-LC、Pharmacoat[®]、Metolose SR、Methocel[®]-E、Opadry YS、PrimaFlo、Benecel MP824及Benecel MP843)、甲基纤维素聚合物(例如Methocel[®]-A、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素Acoat(HF-LS、HF-LG、HF-MS)及Metolose[®])、乙基纤维素(EC)及其混合物(例如E461、Ethocel[®]、Aqualon[®]-EC、Surelease[®])、聚乙烯醇(PVA)(例如Opadry AMB)、羟乙基纤维素(例如Natrosol[®])、羧甲基纤维素及羧甲基纤维素盐(CMC)(例如Aqualon[®]-CMC)、聚乙烯醇及聚乙二醇共聚物(例如Kollicoat IR[®])、单甘油酯(Myverol)、三甘油酯(KLX)、聚乙二醇、改性食物淀粉、丙烯酸系聚合物及丙烯酸系聚合物与纤维素醚的混合物(例如Eudragit[®] EP0、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D、Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5、Eudragit[®] NE30D及Eudragit[®] NE 40D)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、seppifilm(例如HPMC与硬脂酸的混合物)、环糊精及这些材料的混合物。

[1158] 在其他实施例中,将增塑剂例如聚乙二醇(例如PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1450、PEG 3350及PEG 800)、硬脂酸、丙二醇、油酸及三醋精掺入微囊封材料中。在其他实施例中,可用于延迟药物组合物的释放的微囊封材料是来自美国药典(USP)或国家处方集(National Formulary, NF)。在其他实施例中,微囊封材料是Klucel。在其他实施例中,微囊封材料是methocel。

[1159] 经微囊封的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物可通过本领域普通技术人员已知的方法进行配制。这类已知方法包括例如喷雾干燥过程、旋转圆盘溶剂过程、热熔化过程、喷雾冷却方法、流化床、静电沉积、离心挤出、旋转悬浮分离、在液-气或固-气界面处聚合、压力挤出或喷雾溶剂萃取浴。除这些技术外,还可使用若干化学技术,例如复合物凝聚、溶剂蒸发、聚合物-聚合物不相容性、液体介质中的界面聚合、原位聚合、液中干燥及在液体介质中去溶剂化。另外,还可使用其他方法,例如辊压实、挤出/滚圆、凝聚或纳米粒子涂覆。

[1160] 在一个实施例中,在配制上述形式中的一者之前,将式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的粒子微囊封。在再一实施例中,一些或大部分粒子在进一步通过使用标准涂覆程序(例如那些描述的于 Remington's Pharmaceutical Sciences,第 20 版(2000)中者)进行配制之前先进行涂覆。

[1161] 在其他实施例中,给式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的固体剂型制剂增塑(涂覆)上一个或多个层。例示性地,增塑剂通常是高沸点固体或液体。适宜的增塑剂可以以占涂覆组合物的约 0.01 重量%至约 50 重量%(w/w)的量添加。增塑剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三醋精、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、油脂剂、硬脂酸盐及蓖麻油。

[1162] 在其他实施例中,本文所描述的包含含有式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的制剂的散剂可经配制以包含一种或多种药物赋形剂及矫味剂。可例如通过将制剂及任选的药物赋形剂进行混合以形成本体共混组合物来制备这种散剂。其他实施例还包括悬浮剂和/或润湿剂。将这个本体共混物均匀地再分成单位剂量包装或多剂量包装单位。

[1163] 在其他实施例中,还根据本公开内容来制备泡腾粉末。泡腾盐已被用于将药物分散于水中以用于经口施用。泡腾盐是在干燥混合物(通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸构成)中含有医学药剂的颗粒或粗粉末。在将本文所描述的组合物的盐添加至水中时,酸及碱发生反应以释放二氧化碳气体,由此引起“泡腾”。泡腾盐的例子包括例如下列成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠及碳酸钠的混合物、柠檬酸和/或酒石酸。任何导致二氧化碳的释放的酸-碱组合都可用于代替碳酸氢钠与柠檬酸和酒石酸的组合,只要其成分适用于药物应用且得到约 6.0 或更高的 pH。

[1164] 在其他实施例中,本文所描述的制剂是固体分散液。产生这种固体分散液的方法是本领域已知的,包括但不限于例如美国专利第 4,343,789 号、第 5,340,591 号、第 5,456,923 号、第 5,700,485 号、第 5,723,269 号及美国公开申请案 2004/0013734,每一案件以引用方式明确并入本文中。在其他实施例中,本文所描述的制剂是固体溶液。固体溶液将某种物质与活性剂及其他赋形剂一起掺入,使得加热混合物会导致药物的溶解且然后冷却所得组合物以提供固体共混物,该固体共混物可进一步配制或直接添加至胶囊中或压制成片剂。产生这种固体溶液的方法是本领域已知的,包括但不限于例如美国专利第 4,151,273 号、第 5,281,420 号及第 6,083,518 号,每一案件以引用方式明确并入本文中。

[1165] 可进一步配制包含本文所描述的制剂(其包含式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物)的药物固体口服剂型,以提供式 (I)、式 (Ia)、式

(Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物的受控释放。受控释放是指式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物根据期望的释放方式在延长时间段内从掺入其的剂型释放。受控释放方式包括例如持续释放、延长释放、脉冲式释放及延迟释放方式。与立即释放组合物相反,受控释放组合物使得可以根据预定方式在延长的时间段向受试者递送药剂。与常规快速释放剂型相比,这种释放速率可在延长的时间段内提供治疗有效量的药剂且由此提供较长药理反应时段,同时使副作用最小化。这种较长反应时段提供使用相应的短效立即释放制剂不可实现的许多固有益处。

[1166] 在一些实施例中,可将本文所描述的固体剂型配制成肠溶包衣延迟释放口服剂型,即,配制成本文所描述的药物组合物的口服剂型,其利用肠溶包衣来影响在胃肠道的小肠中的释放。肠溶包衣剂型可为含有活性成分和 / 或其他组合物组分的颗粒、粉末、沉淀物、珠粒或粒子 (其本身经包衣或无包衣) 的经压制或模制或挤出的片剂 / 模制物 (经包衣或无包衣)。肠溶包衣口服剂型还可为含有固体载体或组合物的沉淀物、珠粒或颗粒 (其本身经包衣或无包衣) 的胶囊 (经包衣或无包衣)。

[1167] 本文所用的术语“延迟释放”是指经递送以使得可在肠道中的某个大致可预测的位置处实现释放,该位置要比没有改为延迟释放的情况下所实现的释放位置远。在一些实施例中,延迟释放方法是包衣。任何包衣应施加至足够的厚度,使得整个包衣在低于约 5 的 pH 下不会溶解在胃肠液中,但在约 5 及以上的 pH 下会溶解。预计可使用任何展现 pH 依赖性溶解方式的阴离子型聚合物作为本文所描述的方法及组合物中的肠溶包衣,以实现递送至下胃肠道。在一些实施例中,本文所描述的聚合物是阴离子型羧酸聚合物。在其他实施例中,聚合物及其相容混合物及其一些性质包括但不限于:

[1168] 虫胶,也称为经纯化虫漆,其是自昆虫的树脂性分泌物获得的精制产物。这种包衣溶于 pH>7 的介质中;

[1169] 丙烯酸系聚合物。丙烯酸系聚合物的性能 (主要是其在生物流体中的溶解度) 可基于取代的程度及类型而不同。适宜的丙烯酸系聚合物的例子包括甲基丙烯酸共聚物及铵 - 甲基丙烯酸酯共聚物。Eudragit 系列 E、L、S、RL、RS 及 NE (Rohm Pharma) 可以有有机溶剂中的溶液、水性分散液或干粉的形式获得。Eudragit 系列 RL、NE 及 RS 在胃肠道中不溶解,但可渗透且主要用于结肠靶向。Eudragit 系列 E 在胃中溶解。Eudragit 系列 L、L-30D 及 S 不溶于胃中而溶于肠中;

[1170] 纤维素衍生物。适宜的纤维素衍生物的例子是:乙基纤维素、纤维素的部分乙酸酯与邻苯二甲酸酐的反应混合物。性能可基于取代的程度及类型而不同。乙酸邻苯二甲酸纤维素 (CAP) 在 pH>6 下溶解。Aquateric (FMC) 是水基系统且是 <1 μ m 粒子的喷雾干燥 CAP 假乳胶。Aquateric 中的其他组分可包括 pluronics、吐温及乙酰化单甘油酯。其他适宜的纤维素衍生物包括:乙酸偏苯三酸纤维素 (Eastman)、甲基纤维素 (Pharmacoat, Methocel)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCP)、琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCS) 及乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (例如 AQOAT (Shin Etsu))。性能可基于取代的程度及类型而不同。例如,HPMCP (例如 HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55F 等级) 是适宜的。性能可基于取代的程度及类型而不同。例如,适宜等级的乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素包括但不限于 AS-LG (LF) (其在 pH 5 下溶解)、AS-MG (MF) (其在 pH 5.5 下溶解) 及 AS-HG (HF) (其在较高 pH 下溶解)。这些聚合物以颗粒形式或水性分散液的精细粉末形式提供;

[1171] 聚乙酸邻苯二甲酸乙烯酯 (PVAP)。PVAP 在 pH>5 下溶解,且其对水蒸气及胃液的渗透性极小。

[1172] 在一些实施例中,包衣可含有且通常确实含有增塑剂及可能其他在本领域熟知的包衣赋形剂(例如着色剂、滑石粉和/或硬脂酸镁)。适宜增塑剂包括柠檬酸三乙酯(Citroflex 2)、三醋精(三乙酸甘油酯)、乙酰柠檬酸三乙酯(Citroflex A2)、Carbowax 400(聚乙二醇 400)、邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰化单甘油酯、甘油、脂肪酸酯、丙二醇及邻苯二甲酸二丁酯。具体而言,阴离子型羧酸丙烯酸系聚合物通常将含有 10-25 重量%的增塑剂,尤其是邻苯二甲酸二丁酯、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯及三醋精。采用常规涂覆技术(例如喷雾或盘涂覆)来施加包衣。包衣厚度应足以确保口服剂型在到达肠道中的期望局部递送位点之前保持完整。

[1173] 除增塑剂外,可向包衣中添加着色剂、防粘剂、表面活性剂、消泡剂、润滑剂(例如巴西棕榈蜡或 PEG)以溶解或分散涂覆材料及改善涂覆性能和经涂覆产物。

[1174] 在其他实施例中,使用脉冲式剂型递送本文所描述的制剂。脉冲式剂型能够在受控滞后时间之后的预定时间点时或在特定位置处提供一个或多个立即释放脉冲。可使用本领域已知的各种脉冲式制剂来施用包含本文所描述的制剂(其包含式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物)的脉冲式剂型。例如,这类制剂包括但不限于那些描述于美国专利第 5,011,692 号、第 5,017,381 号、第 5,229,135 号及第 5,840,329 号中的制剂,每一专利以引用方式明确并入本文中。适用于本发明制剂的其他脉冲式释放剂型包括但不限于例如那些描述于美国专利第 4,871,549 号、第 5,260,068 号、第 5,260,069 号、第 5,508,040 号、第 5,567,441 号及第 5,837,284 号中的脉冲式释放剂型,所有专利都以引用方式明确并入本文中。在一个实施例中,受控释放剂型是脉冲式释放固体口服剂型,其包含至少两组各自含有本文所描述的制剂的粒子(即多粒子)。在由哺乳动物摄入后,第一组粒子提供式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中的任一者的化合物的实质上立即剂量。第一组粒子可无包衣或包括包衣和/或密封剂。第二组粒子包括经涂覆粒子,其包含所述制剂中式(I)、式(Ia)、式(Ib)、式(II)、式(III)或式(IV)中任一者的化合物的总剂量的约 2 重量%至约 75 重量%、约 2.5 重量%至约 70 重量%或约 40 重量%至约 70 重量%与一种或多种粘合剂的混合物。包衣以足以在摄入之后且在释放第二剂量之前提供约 2 小时至约 7 小时的延迟的量包含药学上可接受的成分。适宜的包衣包括一种或多种可以不同方式降解的包衣,例如(仅举例而言)单独或与纤维素衍生物(例如乙基纤维素)共混的 pH 敏感性包衣(肠溶包衣),例如丙烯酸树脂(例如 Eudragit[®] EP0、Eudragit[®] L30D-55、Eudragit[®] FS 30D、Eudragit[®] L100-55、Eudragit[®] L100、Eudragit[®] S100、Eudragit[®] RD100、Eudragit[®] E100、Eudragit[®] L12.5、Eudragit[®] S12.5 及 Eudragit[®] NE30D、Eudragit[®] NE 40D[®]);或非肠溶包衣,其具有可变厚度以提供包含任一式(I)化合物的制剂的差异释放。

[1175] 许多其他类型的受控释放系统已为本领域技术人员所知且适用于本文所描述的制剂。这类递送系统的例子包括例如基于聚合物的系统(例如聚乳酸及聚羟乙酸、聚酐及聚己酸内酯)、多孔基质、基于非聚合物的脂质系统(包括固醇,例如胆固醇、胆固醇酯

及脂肪酸 ;或中性脂肪,例如单甘油酯、二甘油酯及三甘油酯)、水凝胶释放系统、硅橡胶系统、基于肽的系统、蜡包衣、可生物蚀解剂型、使用常规粘合剂的压制片剂等等。例如参见 Liberman 等人, *Pharmaceutical Dosage Forms*, 第 2 版, 第 1 卷, 第 209-214 页 (1990); Singh 等人, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第 2 版, 第 751-753 页 (2002); 美国专利第 4,327,725 号、第 4,624,848 号、第 4,968,509 号、第 5,461,140 号、第 5,456,923 号、第 5,516,527 号、第 5,622,721 号、第 5,686,105 号、第 5,700,410 号、第 5,977,175 号、第 6,465,014 号及第 6,932,983 号,每一文献以引用方式明确并入本文中。

[1176] 在一些实施例中,提供包含本文所描述的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一者的化合物的粒子及至少一种分散剂或悬浮剂的药物制剂,其用于经口施用至受试者。所述制剂可为散剂和 / 或用于悬浮的颗粒,且在与水混合时获得实质上均匀的悬浮液。

[1177] 用于经口施用的液体制剂剂型可为选自包括但不限于以下的水性悬浮液:药学上可接受的水性口服分散液、乳液、溶液、酞剂、凝胶及糖浆。例如参见 Singh 等人, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第 2 版, 第 754-757 页 (2002)。除式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一者的化合物的粒子外,液体剂型还包含添加剂,例如:(a) 崩解剂;(b) 分散剂;(c) 润湿剂;(d) 至少一种防腐剂,(e) 粘度增强剂,(f) 至少一种甜味剂,及 (g) 至少一种矫味剂。在一些实施例中,水性分散液可进一步包含结晶抑制剂。

[1178] 本文所描述的水性悬浮液及分散液可保持如 USP Pharmacists' Pharmacopeia (2005 版, 第 905 章) 中所定义的均质状态达至少 4 小时。该均质性应通过与测定整个组合物的均质性一致的采样方法来测定。在一个实施例中,可通过持续物理搅动少于 1 分钟来将水性悬浮液再悬浮成均质悬浮液。在另一实施例中,可通过持续物理搅动少于 45 秒来将水性悬浮液再悬浮成均质悬浮液。在又一实施例中,可通过持续物理搅动少于 30 秒来将水性悬浮液再悬浮成均质悬浮液。在再一实施例中,无需搅动来维持均质水性分散液。

[1179] 用于水性悬浮液及分散液中的崩解剂的例子包括但不限于淀粉(例如天然淀粉,例如玉米淀粉或马铃薯淀粉;预糊化淀粉,例如 National 1551 或 Amijel[®];或淀粉羟乙酸钠,例如 Promogel[®] 或 Explotab[®])、纤维素(例如木质产品、甲基结晶纤维素(例如 Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®] 及 Solka-Floc[®]))、甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素(例如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®]))、交联羧甲基纤维素(cross-linked carboxymethylcellulose)或交联羧甲基纤维素(cross-linked croscarmellose))、交联淀粉(例如淀粉羟乙酸钠)、交联聚合物(例如交聚维酮、交联聚乙烯基吡咯烷酮)、海藻酸盐(例如海藻酸或海藻酸的盐,例如海藻酸钠)、粘土(例如 Veegum[®] HV(硅酸镁铝))、胶(例如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐树胶、果胶或黄蓍胶)、淀粉羟乙酸钠、膨润土、天然海绵、表面活性剂、树脂(例如阳离子交换树脂)、柑橘果肉、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸

钠与淀粉的组合等等。

[1180] 在一些实施例中,适用于本文所描述的水性悬浮液及分散液的分散剂是本领域已知的,包括例如亲水性聚合物、电解质、**Tween**[®] 60 或 80、PEG、聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP; 在商业上称为 **Plasdone**[®]) 及基于碳水化合物的分散剂 (例如羟丙基纤维素及羟丙基纤维素醚 (例如 HPC、HPC-SL 及 HPC-L)、羟丙基甲基纤维素及羟丙基甲基纤维素醚 (例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M 及 HPMC K100M)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、聚乙烯基吡咯烷酮 / 乙酸乙烯酯共聚物 (**Plasdone**[®], 例如 S-630)、4-(1, 1, 3, 3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物 (也称为泰洛沙泊 (tyloxapol))、泊洛沙姆 (例如 Pluronic **F68**[®]、**F88**[®] 及 **F108**[®], 其是环氧乙烷及环氧丙烷的嵌段共聚物) 及 poloxamine (例如 Tetronic **908**[®], 也称为 Poloxamine **908**[®], 其是衍生自环氧丙烷及环氧乙烷至乙二胺的顺序加成的四官能嵌段共聚物 (BASF 公司, 美国新泽西州 Parsippany))。在其他实施例中,分散剂是选自并不包括下列物质中的一者的群组:亲水性聚合物、电解质、**Tween**[®] 60 或 80、PEG、聚乙烯基吡咯烷酮 (PVP)、羟丙基纤维素及羟丙基纤维素醚 (例如 HPC、HPC-SL 及 HPC-L)、羟丙基甲基纤维素及羟丙基甲基纤维素醚 (例如 HPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M 及 **Pharmacoat**[®] USP 2910 (Shin-Etsu))、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、非结晶纤维素、硅酸镁铝、三乙醇胺、聚乙烯醇 (PVA)、4-(1, 1, 3, 3-四甲基丁基)-苯酚与环氧乙烷和甲醛的聚合物、泊洛沙姆 (例如 Pluronic **F68**[®]、**F88**[®] 及 **F108**[®], 其是环氧乙烷及环氧丙烷的嵌段共聚物) 及 poloxamine (例如 Tetronic **908**[®], 也称为 Poloxamine **908**[®])。

[1181] 适用于本文所描述的悬浮液及分散液的润湿剂是本领域已知的,包括但不限于十六烷醇、甘油单硬脂酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯 (例如市售 **Tweens**[®], 例如 **Tween 20**[®] 及 **Tween 80**[®] (ICI Specialty Chemicals)) 及聚乙二醇 (例如 Carbowax **3350**[®] 及 **1450**[®] 及 Carbopol **934**[®] (Union Carbide))、油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸钠、月桂基硫酸钠、多库酯钠、三醋精、维生素 E TP GS、牛黄胆酸钠、西甲硅油、磷脂酰胆碱等等。

[1182] 适用于本文所描述的水性悬浮液或分散液的防腐剂包括例如山梨酸钾、对羟基苯甲酸酯 (例如对羟基苯甲酸甲酯及对羟基苯甲酸丙酯)、苯甲酸及其盐、对羟基苯甲酸的其他酯 (例如对羟基苯甲酸丁酯)、醇 (例如乙醇或苄醇)、酚系化合物 (例如苯酚)、季化合物 (例如苯扎氯铵)。本文所用防腐剂以足以抑制微生物生长的浓度掺入该剂型中。

[1183] 适用于本文所描述的水性悬浮液或分散液的粘度增强剂包括但不限于甲基纤维

素、黄原胶、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、Plasdon[®] S-630、卡波姆、聚乙烯醇、海藻酸盐、阿拉伯胶、壳聚糖及其组合。粘度增强剂的浓度将取决于所选药剂及期望粘度。

[1184] 适用于本文所描述的水性悬浮液或分散液的甜味剂的例子包括例如阿拉伯胶糖浆、乙酰磺胺酸钾、阿力甜、八角、苹果、阿斯巴甜、香蕉、巴伐利亚乳酪、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃乳酪、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔饮料、柑桔乳酪、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑桔、环拉酸盐 (cyclamate)、克拉玛特 (cylamate)、右旋糖、尤加利、丁子香酚、果糖、水果饮料、姜、甘草酸酯、甘草 (glycyrrhiza、licorice) 糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、益寿糖 (isomalt)、柠檬、莱姆酸橙、柠檬乳酪、甘草酸单铵 (MagnaSweet[®])、麦芽酚、甘露糖醇、槭树、药蜀锦葵、薄荷醇、薄荷乳酪、混合浆果、新橙皮苷 DC、纽甜、橙、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷乳酪、Prosweet[®] 粉末、树莓、根汁汽水、朗姆酒、糖精、黄樟脑、山梨糖醇、荷兰薄荷、荷兰薄荷乳酪、草莓、草莓乳酪、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、甘露糖醇、塔林甜味剂、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士乳酪、塔格糖、红橘、索马甜、什锦蜜饯糖果、香草、胡桃、西瓜、野生樱桃、冬青、木糖醇或这些矫味成分的任何组合 (例如八角 - 薄荷醇、樱桃 - 八角、肉桂 - 橙、樱桃 - 肉桂、巧克力 - 薄荷、蜂蜜 - 柠檬、柠檬 - 莱姆酸橙、柠檬 - 薄荷、薄荷醇 - 尤加利、橙 - 乳酪、香草 - 薄荷) 及其混合物。在一个实施例中,水性液体分散液可以以占水性分散液体积的约 0.001% 至约 1.0% 之间的浓度包括甜味剂或矫味剂。在另一实施例中,水性液体分散液可以以占水性分散液体积的约 0.005% 至约 0.5% 之间的浓度包括甜味剂或矫味剂。在又一实施例中,水性液体分散液可以以占水性分散液体积的约 0.01% 至约 1.0% 之间的浓度包括甜味剂或矫味剂。

[1185] 除上文所列示添加剂外,液体制剂还可包括本领域常用的惰性稀释剂,例如水或其他溶剂、增溶剂及乳化剂。示例性乳化剂是乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯 ("EA")、苜醇、苯甲酸苄基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、月桂基硫酸钠、多库酯钠、胆固醇、胆固醇酯、牛磺胆酸、磷脂酰胆碱、油 (例如棉籽油、花生油、玉米胚芽油、橄榄油、蓖麻油及芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇、脱水山梨糖醇的脂肪酸酯或这些物质的混合物等等。

[1186] 在一些实施例中,本文所描述的药剂制剂可以是自乳化药剂递送系统 (SEDDS)。乳液是一个不可混溶相在另一相中的分散液,通常呈液滴形式。通常,乳液是通过剧烈机械分散来产生。SEDDS 与乳液或微乳液相反,其在添加至过量水中时不经任何外部机械分散或搅动即自发形成乳液。SEDDS 的优点在于只需轻柔混合即可使液滴分布于整个溶液中。另外,可在即将施用之前添加水或水相,这确保不稳定或疏水的活性成分的稳定性。因此,SEDDS 为经口及非经肠递送疏水活性成分提供有效递送系统。SEDDS 可改善疏水活性成分的生物利用度。产生自乳化剂型的方法是本领域已知的,包括但不限于例如美国专利第 5,858,401 号、第 6,667,048 号及第 6,960,563 号,每一专利以引用方式明确并入本文中。

[1187] 应了解,在本文所描述的水性分散液或悬浮液中使用的上文所列示添加剂间之间存在重叠,因为给定的添加剂通常被本领域的不同技术人员进行不同的分类,或常用于若干不同功能中的任一者。因此,上文所列示的添加剂应视为仅例示可包含于本文所描述的制剂中的添加剂的类型,而非限制所述类型。这类添加剂的量可易于由本领域技术人员根

据期望的特定性质来确定。

[1188] 经鼻型制剂

[1189] 经鼻型制剂是本领域已知的,在例如美国专利第 4,476,116 号、第 5,116,817 号及第 6,391,452 号中有描述,每一者都以引用方式明确并入本文中。采用苯醇或其他适宜的防腐剂、氟碳化物和 / 或本领域已知的其他增溶剂或分散剂,将包含式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一者的化合物且根据本领域熟知的这些及其他技术制备的制剂制备为盐水中的溶液。例如参见 Ansel, H. C. 等人, *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*, 第 6 版 (1995)。优选地,使用适宜的非毒性药学上可接受的成分制备所述组合物及制剂。这些成分是那些熟悉经鼻剂型的制备的技术人员所知道的,并这些成分中的一些可见于 REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 第 21 版, 2005 (本领域的标准参考文献)。适宜的载体的选择十分取决于期望的经鼻剂型 (例如溶液、悬浮液、软膏或凝胶) 的确切性质。除活性成分外,经鼻剂型通常含有大量的水。还可存在微量的其他成分,例如 pH 调节剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂或缓冲剂及其他稳定剂及增溶剂。经鼻剂型应与鼻分泌物等渗。

[1190] 对于通过吸入进行施用而言,本文所描述的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物可呈气溶胶、雾剂或散剂形式。本文所描述的药物组合物便利地以从加压包或喷雾器呈递的气溶胶喷雾剂形式来递送,其中使用适宜的推进剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他适宜的气体。在加压气溶胶的情形中,剂量单位可通过提供阀门以递送经计量的量来确定。用于吸入器或吹入器中的诸如 (仅举例而言) 明胶的胶囊及药筒可配制为含有本文所描述的化合物与适宜的粉末基料 (例如乳糖或淀粉) 的粉末混合物。

[1191] 经口腔制剂

[1192] 可使用本领域已知的各种制剂来施用包含式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的经口腔制剂。例如,这类制剂包括但不限于描述于美国专利第 4,229,447 号、第 4,596,795 号、第 4,755,386 号及第 5,739,136 号中的制剂,每一专利以引用方式明确并入本文中。此外,本文所描述的经口腔剂型可还包含可生物蚀解 (可水解) 的聚合物载体,其还起到将剂型粘附于口腔粘膜的作用。将经口腔剂型制作成在预定时间段内逐渐侵蚀,其中式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的递送被基本上到处提供。本领域技术人员会认识到,经口腔 (buccal) 药物递送避免了经口 (oral) 药物施用所遇到的缺点,例如吸收缓慢、活性剂被胃肠道中存在的流体降解和 / 或肝中的首过失活。就可生物蚀解 (可水解) 的聚合物载体而言,应认识到,实际上可使用任何这种载体,只要并不危害期望的药物释放方式,且该载体与式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物及可存在于经口腔剂量单位中的任何其他组分相容。通常,聚合物载体包括粘附于口腔粘膜的湿表面的亲水性 (水溶性及水可溶胀性) 聚合物。可用于本文中的聚合物载体的例子包括丙烯酸聚合物及共聚物,例如那些称为“卡波姆 (carbomer)”的聚合物载体 (Carbopol[®] 是这类聚合物中的一种,其可从 B. F. Goodrich 公司获得)。其他也可掺入本文所描述的经口腔剂型中的组分包括但不限于崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、矫味剂、着色剂、防腐剂等等。对于经口腔或舌

下施用而言,组合物可采用以常规方式配制的片剂、锭剂或凝胶形式。

[1193] 透皮制剂

[1194] 可使用本领域已描述的各种装置来施用本文所描述的透皮制剂。例如,所述装置包括但不限于描述于以下专利中的装置:美国专利第 3,598,122 号、第 3,598,123 号、第 3,710,795 号、第 3,731,683 号、第 3,742,951 号、第 3,814,097 号、第 3,921,636 号、第 3,972,995 号、第 3,993,072 号、第 3,993,073 号、第 3,996,934 号、第 4,031,894 号、第 4,060,084 号、第 4,069,307 号、第 4,077,407 号、第 4,201,211 号、第 4,230,105 号、第 4,292,299 号、第 4,292,303 号、第 5,336,168 号、第 5,665,378 号、第 5,837,280 号、第 5,869,090 号、第 6,923,983 号、第 6,929,801 号及第 6,946,144 号,每一专利的全部内容以引用方式明确并入本文中。

[1195] 本文所描述的透皮剂型可掺入本领域常规的某些药学上可接受的赋形剂。在一个实施例中,本文所描述的透皮制剂包含至少三种组分:(1) 任一式 (I) 化合物的制剂;(2) 渗透增强剂;及(3) 水性佐剂。此外,透皮制剂可包含附加组分,例如但不限于胶凝剂、霜剂及软膏基质等等。在一些实施例中,透皮制剂可进一步包含织造或非织造背衬材料以增强吸收并防止透皮制剂成皮肤去除。在其他实施例中,本文所描述的透皮制剂可维持饱和或超饱和状态以促进扩散至皮肤中。

[1196] 适于透皮施用本文所描述的化合物的制剂可采用透皮递送装置及透皮递送贴剂,且可为溶解和/或分散于聚合物或粘着剂中的亲脂乳液或经缓冲水溶液。这类贴剂可经构造用于连续、脉冲或按需递送药物药剂。另外,本文所描述的化合物的透皮递送可借助于离子导入贴剂 (iontophoretic patches) 等来实现。另外,透皮贴剂可提供式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中的任一者的化合物的受控递送。可通过使用速率控制性膜或通过将化合物捕集于聚合物基质或凝胶中来减缓吸收速率。相反地,可使用吸收增强剂来增加吸收。吸收增强剂或载体可包含药学上可接受的可吸收溶剂以有助于通过皮肤。例如,透皮装置呈绷带形式,该绷带包括背衬部件、含有该化合物(任选带有载体)的储存器、任选的用于以受控且预定速率长时间将该化合物递送至宿主皮肤的速率控制屏障、以及将该装置固定至皮肤的构件。

[1197] 可注射制剂

[1198] 包含式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一者的化合物且适于肌内、皮下或静脉内注射的制剂可包括生理学上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳液及用于重构成无菌可注射溶液或分散液的无菌散剂。适宜的水性及非水性载体、稀释剂、溶剂或媒剂的例子包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、聚氧乙炔蓖麻油 (cremophor) 等)、它们的适宜的混合物、植物油(例如橄榄油)及可注射有机酯(例如油酸乙酯)。可通过例如以下方式来维持合适的流动性:使用诸如卵磷脂等包衣,在分散液的情形中维持所需粒径,及使用表面活性剂。适于皮下注射的制剂还可含有添加剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂及分散剂。可通过各种抗细菌及抗真菌剂(例如对羟基苯甲酸类、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)来确保防止微生物的生长。还可能合乎需要的是包括等渗剂,例如糖、氯化钠等等。可通过使用延迟吸收的物质(例如单硬脂酸铝及明胶)来实现可注射药物形式的延长吸收。

[1199] 对于静脉内注射而言,可将本文所描述的化合物配制于水溶液、优选地配制于

生理上相容的缓冲剂（例如汉克氏溶液 (Hank's solution)、林格氏溶液 (Ringer's solution) 或生理盐水缓冲剂）中。对于透粘膜施用而言，在制剂中使用适用于拟透过的屏障的渗透剂。这类渗透剂是本领域公知的。对于其他非经肠注射而言，适当制剂可包括水性或非水性溶液，优选地具有生理上相容的缓冲剂或赋形剂。这类赋形剂是本领域公知的。

[1200] 非经肠注射可涉及团注 (bolus injection) 或连续输注。用于注射的制剂可以单位剂型呈现，例如在安瓿 (ampoule) 或在多剂量容器中，同时添加有防腐剂。本文所描述的药物组合物可呈适于作为油性或水性媒剂中的无菌悬浮液、溶液或乳液进行非经肠注射的形式，且可含有诸如悬浮剂、稳定剂和 / 或分散剂等配制物质。供肠胃外施用的药物制剂包括呈水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外，所述活性化合物的悬浮液可制备成适当的油性注射悬浮液。适宜的亲脂溶剂或媒剂包括脂肪油（例如芝麻油）或合成的脂肪酸酯（例如油酸乙酯或三甘油酯）或脂质体。水性注射悬浮液可含有能增加该悬浮液的粘度的物质，例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。任选地，该悬浮液还可含有适宜的稳定剂或增加所述化合物的溶解性的物质，以使得可以制备高浓度溶液。作为另一种选择，活性成分可呈粉末形式，以供在使用之前用适宜的媒剂（例如无菌无热原水）进行复溶。

[1201] 其他制剂

[1202] 在某些实施例中，可采用用于药物化合物的递送系统，例如脂质体及乳液。在某些实施例中，本文所提供的组合物还可包含粘膜粘着聚合物，其选自例如羧甲基纤维素、卡波姆（丙烯酸聚合物）、聚（甲基丙烯酸甲酯）、聚丙烯酰胺、聚卡波非 (polycarbophil)、丙烯酸 / 丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠及右旋糖酐。

[1203] 在一些实施例中，本文所描述的化合物可局部施用且可配制成各种可局部施用的组合物，例如溶液、悬浮液、洗剂、凝胶、糊剂、加药棒、香膏、霜剂或软膏。这类药物化合物可含有增溶剂、稳定剂、渗透增强剂、缓冲剂及防腐剂。

[1204] 本文所描述的化合物还可配制于直肠组合物中，例如灌肠剂、直肠凝胶、直肠发泡体、直肠气溶胶、栓剂、胶状栓剂或滞留灌肠剂，其含有常规栓剂基质（例如可可脂或其他甘油酯）以及合成的聚合物（例如聚乙烯基吡咯烷酮、PEG 等等）。在栓剂形式的组合物中，低熔点蜡（例如但不限于脂肪酸甘油酯的混合物，任选与可可脂组合）首先熔化。

[1205] 给药方法及治疗方案的实例

[1206] 本文所描述的化合物可用于制备药物，所述药物用于抑制 Btk 或其同源物，或用于治疗至少部分地受益于 Btk 或其同源物的抑制的疾病或病症。此外，用于治疗需要治疗的受试者的本文所描述的任何疾病或病症的方法涉及向所述受试者以治疗有效量施用药物组合物，所述药物组合物含有至少一种式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 中任一者的化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的 N- 氧化物、药学上有活性的代谢物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物。

[1207] 可施用含有本文所描述的化合物的组合物以供预防性和 / 或治疗性治疗。在治疗性应用中，以足以治愈或至少部分阻止疾病或病症的症状的量向已患有该疾病或病症的患者施用组合物。对于此用途有效的量将取决于疾病或病症的严重程度及病程、先前疗法、患者的健康状况、体重及对药物的反应及治疗医师的判断。通过常规实验（包括但不限于剂量递增临床试验）来确定这种治疗有效量，这被认为完全在本领域技术人员的技能范围内。

[1208] 在预防性应用中,将含有本文所描述的化合物的组合物施用于易患特定疾病、障碍或病症或另外具有特定疾病、障碍或病症的风险的患者。这种量定义为“预防有效量或剂量”。在此用途中,确切量还取决于患者的健康状况、体重等等。通过常规实验(包括但不限于剂量递增临床试验)来确定这种预防有效量,这被认为完全在本领域技术人员的技能范围内。

[1209] 在用于患者时,对于此用途有效的量将取决于疾病、障碍或病症的严重程度及病程、先前疗法、患者的健康状况及对药物的反应及治疗医师的判断。

[1210] 在患者病状未好转的情形下,可遵医嘱长期(即延长时间段,包含贯穿患者的整个寿命期限)施用化合物,以改善或另外控制或限制患者疾病或病症的症状。

[1211] 在患者状况确实好转的情形下,可遵医嘱继续施用化合物;作为另一种选择,可将所施用药物剂量暂时减小或暂时中止一定时间段(即“休药期”)。休药期的长度可从2天到1年不等,包含(仅举例而言)2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减小可为10%-100%,包含(仅举例而言)10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或100%。

[1212] 在患者病状出现好转后,视需要施用维持剂量。随后,可根据症状将施用剂量或施用频率或二者减小至可使好转的疾病、障碍或病症得以保持的水平。然而,在症状有任何复发后,患者可能需要长期间歇治疗。

[1213] 将对应于这种量的给定药剂的量将根据诸如以下因素而变:特定化合物、疾病或病症及其严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特征(例如体重),但在常规上可根据病例的特定情况以本领域已知方式来确定,所述特定情况包括例如所施用具体药剂、施用途径、所治疗病状及所治疗受试者或宿主。然而,一般而言,成人治疗所用剂量将通常在0.02mg/天至5000mg/天或1mg/天至1500mg/天的范围内。期望剂量可便利地以单一剂量或以同时(或在短时间内)或以适当间隔(例如每天两次、三次、四次或更多次分剂量)施用的分开剂量来呈现。

[1214] 本文所描述的药物组合物可呈适于单次施用确切剂量的单位剂型。在单位剂型中,将制剂分成含有适当量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可呈含有分立量的制剂的包装的形式。非限制性例子是包装片剂或胶囊及在小瓶或安瓿中的散剂。水性悬浮液组合物可包装于单一剂量不可重新盖紧容器中。作为另一种选择,可使用多剂量可重新盖紧容器,在此情形下通常在组合物中包含防腐剂。仅举个而言,非经肠注射用制剂可与所添加防腐剂一起以单位剂型(其包括但不限于安瓿)或多剂量容器呈现。

[1215] 由于单个治疗方案的变量的数量较多,因此前述范围仅为建议性,并且与这些推荐值显著偏离的情况并不少见。这种剂量可根据多个变量而变化,所述变量并不限于所用化合物的活性、所治疗的疾病或病症、施用模式、个体受试者的需要、所治疗疾病或病症的严重程度及从业医师的判断。

[1216] 可通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定这种治疗方案的毒性及治疗效能,包括但不限于测定LD₅₀(导致50%群体死亡的剂量)及ED₅₀(在50%群体中实现治疗有效的剂量)。毒性与治疗效应之间的剂量比是治疗指数,其可表示为LD₅₀与ED₅₀的比

率。展现高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养分析及动物研究所获得的数据可用于制定用于人的剂量范围。这类化合物的剂量优选地在具有最小毒性的循环浓度（包括ED₅₀）的范围内。该剂量可根据所用剂型及所用施用途在此范围内变化。

[1217] 联合治疗

[1218] 本文所描述的可逆或不可逆 Btk 抑制剂组合物还可与其他熟知治疗试剂（选择其是由于其用于待治疗的病状的治疗价值）组合使用。一般而言，本文所描述的组合物及（在采用组合疗法的实施例）其他药剂并不必须在同一药物组合物中施用，并且可能因不同物理及化学特性而必须通过不同途径施用。施用模式的确定和施用的可取性（advisability）（在可能的情况下）在熟练临床医师的知识范围内。可根据本领域已知的确立方案进行初始施用，然后基于所观察效应可由熟练临床医师来修改剂量、施用模式及施用时间。

[1219] 在某些情况下，可能适当的是施用至少一种本文所描述的可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物与另一治疗剂的组合。仅举例而言，若患者在接受本文所描述的一种可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物后经历的一种副作用是恶心，则可能适当的是施用抗恶心剂与初始治疗剂的组合。或者，仅举例而言，可通过施用佐剂来增强本文所描述的一种化合物的治疗有效性（即佐剂本身可具有极小治疗益处，但与另一治疗剂组合则会增强对患者的总体治疗益处）。或者，仅举例而言，可通过施用本文所描述的一种化合物与也具有治疗益处的另一治疗剂（其还包括治疗方案）来增加患者经历的益处。在任一情形下，不论所治疗的疾病、障碍或病症如何，患者经历的总体益处可仅为两种治疗剂的加和，或患者可经历协同益处。

[1220] 所用化合物的具体选择将取决于主治医师的诊断及其对于患者的状况及适当治疗方案的判断。根据疾病、障碍或病症的性质、患者的状况及所用化合物的实际选择，可并行（例如同时、基本上同时或在同一治疗方案内）或依序施用化合物。在评估所治疗疾病及患者的状况之后，施用顺序及在治疗期间每一治疗剂的施用重复次数的确定完全在熟练医师的知识范围内。

[1221] 本领域技术人员已知，在将药物用于治疗组合中时，治疗有效剂量可变化。以实验方式测定用于联合治疗方案的药物及其他药剂的治疗有效剂量的方法在文献中有描述。例如，文献中已广泛描述使用节拍式给药，即以较低剂量较频繁施用以使毒性副作用最小化。联合治疗进一步包括在不同时间开始及停止以助于患者临床照管的周期性治疗。

[1222] 对于本文所描述的组合法而言，共施用的化合物的剂量当然将根据所用辅助药物的类型、所用具体药物、所治疗疾病或病症等而不同。此外，在与一种或多种生物活性剂共施用时，本文所提供的化合物可与生物活性剂同时或依序施用。若依序施用，则主治医师将决定施用蛋白质与生物活性剂的组合的适当顺序。

[1223] 在任一情形下，多种治疗剂（其中一种是本文所描述的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物）可以任何顺序施用或甚至同时施用。若同时施用，则可以单一、统一形式或多种形式（仅举例而言，作为单一丸剂或作为两个单独丸剂）提供多种治疗剂。其中一种治疗剂可以多个剂量给予，或两种治疗剂都可以多个剂量给予。若并不同时施用，则多个剂量之间的时间可从大于零周到小于四周不等。此外，组合方法、组合物及制剂并不限于使用仅两种药剂；还设想的使用多种治疗组合。

[1224] 应理解，治疗、预防或改善寻求减轻的病状的剂量方案可根据多种因素予以调整。

这些因素包括受试者所患有的病症以及受试者的年龄、体重、性别、饮食及医疗状况。因此，实际采用的剂量方案可在宽范围内变化，因此可偏离本文所给出的剂量方案。

[1225] 构成本文所公开的组合疗法的药物药剂可为组合剂型或呈意欲实质上同时施用的单独剂型。还可依序施用构成组合疗法的药物药剂，其中通过需要两步骤施用的方案施用任一治疗化合物。该两步骤施用方案可需要依序施用活性剂或间隔性施用单独活性剂。根据每一药物药剂的性质（例如药物药剂的效力、溶解度、生物利用度、血浆半衰期及动力学特征），多个施用步骤之间的时间段可介于数分钟至若干小时之间。靶分子浓度的昼夜节律变化也可决定最佳剂量间隔。

[1226] 此外，本文所描述的化合物还可与可对患者提供加和性或协同性益处的程序组合使用。仅举例而言，预计患者在本文所描述的方法中会获得治疗和/或预防益处，其中将本发明所公开化合物的药物组合物和/或与其他治疗剂的组合与基因测试进行联合以确定该患者个体是否为已知与某些疾病或病症相关的突变基团的携带者。

[1227] 可在发生疾病或病症之前、期间或之后施用本文所描述的化合物及组合疗法，且施用含有化合物的组合物的时间可变。因此，例如，化合物可作为预防剂使用，且可连续施用于有发生病症或疾病倾向的受试者以防止疾病或病症发作。可在症状发作期间或在症状发作后尽可能快地向受试者施用化合物及组合物。化合物的施用可在症状发作的最初 48 小时内、症状发作的最初 6 小时内或症状发作的 3 小时内开始。可经由任何实际途径来进行初始施用，例如静脉内注射、团注 (bolus injection)、经 5 分钟至约 5 小时输注、丸剂、胶囊、透皮贴剂、经口腔递送等等或它们的组合。应在检测到或怀疑疾病或病症发作之后尽可能快地施用化合物，且持续施用达治疗疾病所需的时间长度，例如约 1 个月至约 3 个月。治疗时间长度可针对每一受试者而不同，且可使用已知的标准来确定时间长度。例如，可将化合物或含有该化合物的制剂施用至少 2 周、约 1 个月至约 5 年或约 1 个月至约 3 年。

[1228] 与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合使用的示例性治疗剂

[1229] 在受试者患有自身免疫疾病、炎症疾病或过敏疾病或具有患有自身免疫疾病、炎症疾病或过敏疾病的风险的情形下，可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物可与下列治疗剂中的一者或多者以任何组合一起使用：免疫抑制剂（例如他罗利姆 (tacrolimus)、环孢素 (cyclosporin)、雷帕霉素 (rapamycin)、甲氨喋呤、环磷酰胺 (cyclophosphamide)、硫唑嘌呤 (azathioprine)、巯嘌呤 (mercaptipurine)、麦考酚酯 (mycophenolate) 或 FTY720)、糖皮质激素（例如泼尼松 (prednisone)、乙酸可的松 (cortisone acetate)、泼尼松龙 (prednisolone)、甲基泼尼松龙、地塞米松 (dexamethasone)、倍他米松 (betamethasone)、曲安西龙 (triamcinolone)、倍氯米松 (beclometasone)、乙酸氟氢可的松 (fludrocortisone acetate)、乙酸去氧皮质酮 (deoxycorticosterone acetate)、醛固酮 (aldosterone))、非类固醇抗炎性药物（例如水杨酸酯、芳基链烷酸、2-芳基丙酸、N-芳基邻氨基苯甲酸、昔康 (oxicam)、昔布 (coxib) 或磺苯胺 (sulphonanilide))、环氧合酶-2 特异性抑制剂（例如伐地考昔 (valdecoxib)、塞来考昔 (celecoxib) 或罗非考昔 (rofecoxib))、来氟米特 (leflunomide)、硫化葡萄糖金 (gold thioglucose)、金硫苹果酸盐 (gold thiomalate)、金诺芬 (aurofin)、柳氮磺胺吡啶 (sulfasalazine)、羟氯奎宁 (hydroxychloroquine)、米诺环素 (minocycline)、TNF- α 结合蛋白（例如英利昔单抗 (infliximab)、依那西普 (etanercept) 或阿达木单抗 (adalimumab))、阿巴他塞

(abatacept)、阿那白滞素 (anakinra)、干扰素- β 、干扰素- γ 、白细胞介素-2、过敏疫苗、抗组胺剂、抗白三烯素、 β -激动剂、茶碱或抗胆碱药。

[1230] 在受试者患有 B 细胞增殖性疾病 (例如浆细胞性骨髓瘤) 或具有患有该病症的风险的情形下, 可使用可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物与一种或多种其他抗癌剂的任何组合来治疗受试者。在一些实施例中, 抗癌剂中的一者或多者是促细胞凋亡剂。抗癌剂的例子包括但不限于以下中的任一者: 棉子酚 (gossyphol)、根纳三思 (genasense)、多酚 E、氯氟新 (Chlorofusin)、全反式视黄酸 (ATRA)、苔藓抑素 (bryostatin)、与肿瘤坏死因子相关的细胞凋亡诱导配体 (TRAIL)、5-氮杂-2'-去氧胞苷、全反式视黄酸、多柔比星、长春新碱 (vincristine)、依托泊苷 (etoposide)、吉西他滨 (gemcitabine)、伊马替尼 (Gleevec[®])、格尔德霉素 (geldanamycin)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素 (17-AAG)、夫拉平度 (flavopiridol)、LY294002、波生坦 (bortezomib)、曲妥单抗 (trastuzumab)、BAY 11-7082、PKC412 或 PD184352、Taxol[™] (也称为“紫杉醇”, 其是通过增强且稳定微管形成而发挥作用的公知抗癌药) 及 Taxol[™] 类似物 (例如 Taxotere[™])。还证实, 具有基本紫杉烷骨架作为共同结构特征的化合物能够因稳定化微管而使细胞停滞在 G2-M 期, 且可用于与本文所描述的化合物联合治疗癌症。

[1231] 与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合使用的抗癌剂的其他例子包括促分裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂, 例如 U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或 LY294002; Syk 抑制剂; mTOR 抑制剂; 及抗体 (例如利妥西单抗 (rituxan))。

[1232] 可与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合采用的其他抗癌剂包括亚德里亚霉素 (Adriamycin)、更生霉素 (Dactinomycin)、博来霉素 (Bleomycin)、长春碱 (Vinblastine)、顺铂、阿西维辛 (acivicin); 阿柔比星 (acliarubicin); 阿考达唑盐酸盐 (acodazole hydrochloride); 阿克罗宁 (acronine); 阿多来新 (adozelesin); 阿地白介素 (aldesleukin); 六甲蜜胺 (altretamine); 安波霉素 (ambomycin); 双氢胺蒽醌乙酸盐 (ametantrene acetate); 氨基格鲁米特 (aminoglutethimide); 安吡啶 (amsacrine); 阿纳托司唑 (anastrozole); 安曲霉素 (anthramycin); 天冬酰胺酶; 曲林菌素 (asperlin); 阿扎胞苷 (azacitidine); 氮替派 (azetepa); 固氮霉素 (azotomycin); 巴马司他 (batimastat); 苄替派 (benzodepa); 白卡罗他迈 (bicalutamide); 比生群盐酸盐 (bisantrene hydrochloride); 二甲磺酸双奈法德 (bisnafide dimesylate); 比折来新 (bizelesin); 硫酸博来霉素 (bleomycin sulfate); 布喹那钠 (brequinar sodium); 溴匹立明 (bropirimine); 白消安; 放线菌素 C (cactinomycin); 卡鲁睾酮 (calusterone); 卡醋胺 (caracemide); 卡贝替姆 (carbetimer); 卡铂 (carboplatin); 卡莫司汀 (carmustine); 卡柔比星盐酸盐 (carubicin hydrochloride); 卡折来新 (carzelesin); 西地芬戈 (cedefingol); 苯丁酸氮芥 (chlorambucil); 西罗里霉素 (cirolemycin); 克拉屈滨; 甲磺酸克立那托 (crisnatol mesylate); 环磷酰胺; 阿糖胞苷 (cytarabine); 达卡巴嗪 (dacarbazine); 盐酸柔红霉素 (daunorubicin hydrochloride); 地西他滨 (decitabine); 右奥马铂 (dexormaplatin); 地扎哌宁 (dezaguanine); 甲磺酸地扎哌宁 (dezaguanine mesylate); 地吡醌 (diaziquone); 多柔比星; 多柔比星盐酸盐

(doxorubicin hydrochloride); 屈洛昔芬 (droloxifene); 柠檬酸屈洛昔芬 (droloxifene citrate); 丙酸甲雄烷酮 (dromostanolone propionate); 偶氮霉素 (duazomycin); 依达曲沙 (edatrexate); 依氟鸟氨酸盐酸盐 (eflornithine hydrochloride); 依沙芦星 (elsamitrucin); 恩洛铂 (enloplatin); 苯环丙炔酯 (enpromate); 双环氧哌啶 (epipropidine); 表柔比星盐酸盐 (epirubicin hydrochloride); 厄布洛唑 (erbulozole); 依索比星盐酸盐 (esorubicin hydrochloride); 雌莫司汀 (estramustine); 雌莫司汀磷酸钠 (estramustine phosphate sodium); 依他硝唑 (etanidazole); 依托泊苷; 磷酸依托泊苷 (etoposide phosphate); 氯苯乙嘧啶 (etoprine); 法罗唑啉盐酸盐 (fadozole hydrochloride); 法扎拉滨 (fazarabine); 芬维 A 胺 (fenretinide); 氟尿苷 (floxuridine); 磷酸氟达拉滨 (fludarabine phosphate); 氟尿嘧啶 (fluorouracil); 氟环胞苷 (flurocitabine); 磷喹酮 (fosquidone); 福司曲星钠 (fostriecin sodium); 吉西他滨; 吉西他滨盐酸盐 (gemcitabine hydrochloride); 羟基脲; 伊达比星盐酸盐 (idarubicin hydrochloride); 异环磷酰胺 (ifosfamide); 依莫佛新 (iimofosine); 白细胞介素 II (包含重组白细胞介素 II 或 rIL2); 干扰素 α -2a; 干扰素 α -2b; 干扰素 α -n1; 干扰素 α -n3; 干扰素 β -1a; 干扰素 γ -1b; 异丙铂 (iproplatin); 依立替康盐酸盐 (irinotecan hydrochloride); 乙酸兰瑞肽 (lanreotide acetate); 来曲唑 (letrozole); 乙酸亮丙立得 (leuprolide acetate); 利阿唑盐酸盐 (liarozole hydrochloride); 洛美曲索钠 (lometrexol sodium); 洛莫司汀 (lomustine); 洛索萘醌盐酸盐 (losoxantrone hydrochloride); 马丙考 (masoprocol); 美登素 (maytansine); 氮芥盐酸盐 (mechlorethamine hydrochloride); 乙酸甲地孕酮 (megestrol acetate); 乙酸美仑孕酮 (melengestrol acetate); 美法仑; 美诺立尔 (menogaril); 巯基嘌呤; 甲氨喋呤; 甲氨喋呤钠; 氯苯胺啶 (metoprime); 美妥替哌 (meturedopa); 米丁度胺 (mitindomide); 米托卡星 (mitocarcin); 丝裂红素 (mitocromin); 丝裂吉菌素 (mitogillin); 丝裂马菌素 (mitomalcin); 丝裂霉素 (mitomycin); 丝裂帕菌素 (mitosper); 米托坦 (mitotane); 米托萘醌盐酸盐 (mitoxantrone hydrochloride); 霉酚酸 (mycophenolic acid); 诺考达唑 (nocodazole); 诺拉霉素 (nogalamycin); 奥马铂 (ormaplatin); 奥昔舒仑 (oxisuran); 培加帕酶 (pegaspargase); 佩利霉素 (peliomycin); 溴新斯的明 (pentamustine); 硫酸培洛霉素 (peplomycin sulfate); 过磷酰胺 (perfosfamide); 哌泊溴烷 (pipobroman); 哌泊舒凡 (pipo sulfan); 吡罗萘醌盐酸盐 (piroxantrone hydrochloride); 普卡霉素 (plicamycin); 普洛美坦 (plomestane); 吡吩姆钠 (porfimer sodium); 泊非霉素 (porfiromycin); 泼尼莫司汀 (prednimustine); 丙卡巴肼盐酸盐 (procarbazine hydrochloride); 嘌呤霉素 (puromycin); 嘌呤霉素盐酸盐 (puromycin hydrochloride); 吡唑呋喃菌素 (pyrazofurin); 异戊烯腺苷 (ribooprime); 洛太米特 (rogletimide); 沙芬戈 (safingol); 沙芬戈盐酸盐 (safingol hydrochloride); 司莫司汀 (semustine); 辛曲素 (simtrazene); 磷乙酰天门冬氨酸钠 (sparfosate sodium); 司帕索霉素 (sparsomycin); 螺旋锗盐酸盐 (spirogermanium hydrochloride); 螺莫司汀 (spiromustine); 螺铂 (spiroplatin); 链黑霉素 (streptonigrin); 链佐星 (streptozocin); 磺氯苯脲 (sulofenur); 他利霉素 (talisomycin); 替可加兰钠 (tecogalan sodium); 替加氟 (tegafur); 替洛萘醌盐酸盐 (teloxantrone hydrochloride); 替莫泊芬 (temoporfin);

替尼泊苷 (teniposide); 替罗昔隆 (teroxirone); 睾内酯 (testolactone); 硫咪唑啉 (thiamiprine); 硫鸟嘌呤; 噻替派 (thiotepa); 噻唑呋林 (tiazofurin); 替拉扎明 (tirapazamine); 柠檬酸托瑞米芬 (toremifene citrate); 乙酸曲托龙 (trestolone acetate); 磷酸曲西立滨 (triciribine phosphate); 三甲曲沙 (trimetrexate); 葡糖醛酸三甲曲沙 (trimetrexate glucuronate); 曲普瑞林 (triptorelin); 妥布氯唑盐酸盐 (tubulazole hydrochloride); 尿嘧啶氮芥 (uracilmustard); 尿烷亚胺 (uredepa); 伐普肽 (vapreotide); 维替泊芬 (verteporfin); 硫酸长春碱 (vinblastine sulfate); 硫酸长春新碱 (vincristine sulfate); 长春地辛 (vindesine); 硫酸长春地辛 (vindesine sulfate); 硫酸长春匹定 (vinepidine sulfate); 硫酸长春甘酯 (vinglycinate sulfate); 硫酸环氧长春碱 (vinleurosine sulfate); 酒石酸长春瑞滨 (vinorelbine tartrate); 硫酸长春罗定 (vinrosidine sulfate); 硫酸长春利定 (vinzolidine sulfate); 伏氯唑 (vorozole); 折尼拉汀 (zeniplatin); 净司他丁 (zinostatin); 佐柔比星盐酸盐 (zorubicin hydrochloride)。

[1233] 可与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合采用的其他抗癌剂包括: 20-*epi*-1, 25- 二羟基维生素 D₃; 5- 乙炔基尿嘧啶; 阿比特龙 (abiraterone); 阿柔比星; 酰基富烯 (acylfulvene); 腺环戊醇 (adecypenol); 阿多来新; 阿地白介素; ALL-TK 拮抗剂; 六甲蜜胺; 胺莫司汀 (ambamustine); 阿米多 (amidox); 胺磷汀 (amifostine); 氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid); 胺柔比星 (amrubicin); 安吡啶; 阿那格雷 (anagrelide); 阿纳托司唑; 穿心莲内酯 (andrographolide); 血管生成抑制剂; 拮抗剂 D; 拮抗剂 G; 安雷利克斯 (antarelix); 抗背部化形态发生蛋白 -1 (anti-dorsalizing morphogenetic protein-1); 抗雄激素药, 前列腺癌; 抗雌激素药; 抗瘤酮 (antineoplaston); 反义寡核苷酸; 氨基乙酸艾菲地可宁 (aphidicolin glycinate); 细胞凋亡基因调节剂; 细胞凋亡调节物; 脱嘌呤核酸 (apurinic acid); ara-CDP-DL-PTBA; 精氨酸脱氨酶; 阿苏拉尼 (asulacrine); 阿他美坦 (atamestane); 阿曲氮芥 (atrimustine); 海洋环肽 1 (axinastatin 1); 海洋环肽 2; 海洋环肽 3; 阿扎司琼 (azasetron); 阿扎毒素 (azatoxin); 重氮酪氨酸 (azatyrosine); 浆果赤霉素 III 衍生物; 巴拉醇 (balanol); 巴马司他; BCR/ABL 拮抗剂; 苯并氯辛 (benzochlorin); 苯甲酰基星状孢子素 (benzoylstauroporine); β 内酰胺衍生物; β -丙氨酰基-半胱氨-二硫化物 (β -alethine); 贝塔克拉霉素 B (betaclamycin B); 桦木酸 (betulinic acid); 碱性成纤维细胞生长因子抑制剂 (bFGF inhibitor); 白卡罗他迈 (bicalutamide); 比生群 (bisantrene); 双氮丙啶基精胺; 双奈法德 (bisnafide); 比斯他西 A (bistratene A); 比折来新; 布瑞福特 (breflate); 溴匹立明; 布多替钛 (budotitane); 丁硫胺酸硫酸亚胺; 卡泊三醇 (calcipotriol); 卡弗他丁 C (calphostin C); 喜树碱 (camptothecin) 衍生物; 金丝雀痘 IL-2 (canarypox IL-2); 卡培他滨 (capecitabine); 甲酰胺-氨基-三唑; 羧基酰胺基三唑; CaRest M3; CARN 700; 衍生自软骨的抑制剂; 卡折来新; 酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS); 澳栗精胺 (castanospermine); 天蚕抗菌肽 B (cecropin B); 西曲瑞克 (cetorelix); 氯仑 (chlorlins); 氯喹噁啉磺酰胺 (chloroquinoxaline sulfonamide); 西卡前列素 (cicaprost); 顺式卟啉 (cis-porphyrin); 克拉屈滨; 氯底酚胺 (clomifene) 类似物; 克霉唑 (clotrimazole); 克里霉素 A (collismycin A); 克里霉素 B (collismycin

B) ;考布他丁 A4(combretastatin A4) ;考布他汀类似物 ;科纳基尼 (conagenin) ;克拉贝司丁 816(crambescidin 816) ;克立那托 (crisnatol) ;克利特非辛 8(cryptophycin 8) ;克利特非辛 A 衍生物 ;库拉辛 A(curacin A) ;环戊蒽醌 (cyclopentantraquinone) ;环普拉他 (cycloplata) ;西泼霉素 (cypemycin) ;阿糖胞苷十八烷基磷酸钠 (cytarabine ocfosfate) ;溶细胞因子 ;磷酸己烷雌酚 (cytostatin) ;达昔单抗 (dacliximab) ;地西他滨 ;脱氢膜海鞘素 B(dehydrodidemnin B) ;地洛瑞林 (deslorelin) ;地塞米松 ;右异环磷酰胺 (dexifosfamide) ;右雷佐生 (dexrazoxane) ;右维拉帕米 (dexverapamil) ;地吡醌 (diaziquone) ;代代宁 B(didemnin B) ;地多克斯 (didox) ;二乙基去甲精胺 (diethylnorspermine) ;二氢 -5- 氮杂胞苷 ;9- 多喜霉素 (9-dioxamycin) ;二苯基螺莫司汀 (diphenyl spiromustine) ;二十二烷醇 (docosanol) ;多拉司琼 (dolasetron) ;去氧氟尿苷 (doxifluridine) ;屈洛昔芬 (droloxifene) ;屈大麻酚 (dronabinol) ;多卡米星 SA(duocarmycin SA) ;依布硒啉 (ebselen) ;依考莫司汀 (ecomustine) ;依地福新 (edelfosine) ;依决可单抗 (edrecolomab) ;依氟鸟氨酸 (eflornithine) ;榄烯 (elemene) ;乙嘧替氟 (emitefur) ;表柔比星 (epirubicin) ;依立雄胺 (epristeride) ;雌莫司汀类似物 ;雌激素激动剂 ;雌激素拮抗剂 ;依他硝唑 (etanidazole) ;磷酸依托泊苷 (etoposide phosphate) ;依西美坦 (exemestane) ;法屈唑 (fadrozole) ;法扎拉滨 (fazarabine) ;芬维 A 胺 (fenretinide) ;非格司亭 ;非那雄胺 (finasteride) ;夫拉平度 (flavopiridol) ;氟卓斯汀 (flezelastine) ;普拉睾酮 (fluasterone) ;氟达拉滨 ;盐酸氟多若辛 (fluorodaunorunicin) ;福酚美克 (forfenimex) ;福美司坦 (formestane) ;福司曲星 (fostriecin) ;福莫司汀 (fotemustine) ;钆特萨卟啉 (gadolinium texaphyrin) ;硝酸镓 ;加洛他滨 (galocitabine) ;加尼瑞克 (ganirelix) ;明胶酶抑制剂 ;吉西他滨 ;谷胱甘肽抑制剂 ;西磺非 (hepsulfam) ;神经生长因子 ;六亚甲基二乙酰胺 ;金丝桃素 (hypericin) ;伊班膦酸 (ibandronic acid) ;伊达比星 (idarubicin) ;碘昔芬 (idoxifene) ;伊决孟酮 (idramantone) ;依莫佛新 (ilmofosine) ;伊洛马司他 (ilomastat) ;咪唑并吡啶酮 (imidazoacridone) ;咪喹莫特 (imiquimod) ;免疫刺激剂肽 ;胰岛素样生长因子 -1 受体抑制剂 ;干扰素激动剂 ;干扰素 ;白细胞介素 ;碘苄胍 (iobenguane) ;碘阿霉素 (iododoxorubicin) ;4- 甘薯苦醇 ;伊罗普拉 (iroplact) ;伊索格拉定 (irsogladine) ;异苯嘎唑 (isobengazole) ;软海绵素 B(isohomohalicondrin B) ;伊他司琼 (itasetron) ;叶克立得 (jasplakinolide) ;卡哈立得 F(kahalalide F) ;片螺素 -N 三乙酸酯 ;兰瑞肽 (lanreotide) ;雷纳霉素 (leinamycin) ;来格司亭 (lenograstim) ;硫酸蘑菇多糖 (lentinan sulfate) ;乐普他丁 (leptolstatin) ;来曲唑 (letrozole) ;白血病抑制因子 ;白细胞 α 干扰素 ;亮丙立得 (leuprolide) + 雌激素 + 孕酮 (progesterone) ;亮丙瑞林 (leuprorelin) ;左旋咪唑 (levamisole) ;利阿唑 (liarozole) ;直链多胺类似物 ;亲脂性二糖肽 ;亲脂性铂化合物 ;利索里胺 7(lissoclinamide 7) ;洛铂 (lobaplatin) ;蚯蚓磷脂 (lombricine) ;洛美曲索 (lometrexol) ;氯尼达明 (lonidamine) ;洛索蒽醌 (losoxantrone) ;洛伐他汀 (lovastatin) ;洛索立宾 (loxoribine) ;勒托替康 (lurtotecan) ;镱特萨卟啉 (lutetium texaphyrin) ;利索茶碱 (lysofylline) ;溶菌肽 ;美坦新 (maitansine) ;曼诺他丁 A(mannostatin A) ;马立马司他 (marimastat) ;马索罗酚 (masoprocol) ;乳腺丝氨酸蛋白酶抑制物 (maspin) ;基质溶解因子抑制剂 ;基质金属蛋

白酶抑制剂;美诺立尔;美巴龙(merbarone);美替瑞林(meterelin);蛋氨酸酶;甲氧氯普胺(metoclopramide);MIF 抑制剂;米非司酮(mifepristone);米替福新(miltefosine);米立司亭(mirimostim);不匹配双链 RNA;米托胍脲(mitoguazone);二溴卫矛醇(mitolactol);丝裂霉素类似物;米托萘胺(mitonafide);米托托新(mitotoxin) 成纤维细胞生长因子-皂草素;米托蒽醌(mitoxantrone);莫法罗汀(mofarotene);莫拉司亭(molgramostim);单株抗体;人绒毛膜促性腺激素;单磷酸脂 A+ 分枝杆菌(mycobacterium) 细胞壁 sk;莫哌达醇(mopidamol);多重抗药性基因抑制剂;基于多瘤抑制基因 1 的疗法;甘露莫司汀(mustard) 抗癌剂;印度洋海绵 B(mycaperoxide B);分枝杆菌细胞壁提取物;美拉普龙(myriaporone);N-乙酰基地那林(N-acetyldinaline);N-经取代苯酰胺;那法瑞林(nafarelin);纳格替普(nagrestip);纳洛酮(naloxone)+喷他佐辛(pentazocine);纳帕维(napavin);萘萘二醇(naphterpin);那托司亭(nartograstim);奈达铂(nedaplatin);奈莫柔比星(nemorubicin);奈立膦酸(neridronic acid);中性肽链内切酶;尼鲁米特(nilutamide);尼萨霉素(nisamycin);一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;尼图仑(nitrullyn);06-苄基鸟嘌呤;奥曲肽(octreotide);奥克西农(okicenone);寡核苷酸;奥那斯酮(onapristone);奥坦西隆(ondansetron);奥拉辛(oracin);口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆(osaterone);奥沙利铂(oxaliplatin);奥沙霉素(oxaunomycin);帕洛胺(palauamine);帕米托左新(palmitoylrhizoxin);帕米膦酸(pamidronic acid);人参三醇(panaxytriol);帕诺米芬(panomifene);帕拉沙星(parabactin);帕折普汀(pazelliptine);培加帕酶;培得星(peldesine);戊聚糖聚硫酸钠(pentosan polysulfate sodium);喷托他丁(pentostatin);喷曲唑(pentozole);潘氟隆(perflubron);过磷酸胺;紫苏子醇;苯阿诺霉素(phenazinomycin);苯乙酸盐;磷酸酶抑制剂;溶链菌素(picibanil);毛果芸香碱盐酸盐(pilocarpine hydrochloride);吡柔比星(pirarubicin);吡曲克辛(piritrexim);普斯婷 A(placetin A);普斯婷 B;纤溶酶原激活剂抑制剂;铂复合物;铂化合物;铂-三胺复合物;吡吩姆钠;泊非霉素;泼尼松;丙基双吡啶酮;前列腺素 J2(prostaglandin J2);蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质 A 的免疫调节剂;蛋白质激酶 C 抑制剂;微藻;蛋白质酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;红紫素;吡唑啉吡啶;吡醇羟乙酯化血红蛋白聚氧乙烯结合物;raf 拮抗剂;雷替曲塞(raltitrexed);雷莫司琼(ramosetron);ras 法呢基蛋白质转移酶抑制剂;ras 抑制剂;ras-GAP 抑制剂;去甲基化瑞替普汀(retelliptine demethylated);铈 Re 186 依替膦酸盐(etidronate);根霉素(rhizoxin);核酶;RII 维甲酰胺(RII retinamide);洛太米特;罗希吐碱(rohitukine);罗莫肽(romurtide);罗喹美克(roquinimex);如格吉农 B1(rubiginone B1);如波西(ruboxyl);沙芬戈;萨托平(saintopin);SarCNU;沙克非托 A(sarcophytol A);沙格莫丁(sargramostim);Sdi 1 模拟物;司莫司汀;衰老细胞衍生的抑制剂 1;正义寡核苷酸;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白质;西佐非兰(sizofiran);索布佐生(sobuzoxane);硼卡钠(borocaptate);苯乙酸钠;索喔醇(solverol);生长调节素结合蛋白;索纳明(sonermin);磷乙天门冬胺酸(sparfosic acid);斯皮卡霉素 D(splicamycin D);螺莫司汀;脾脏五肽(splenopentin);海绵抑制素 1(海绵抑制素 1);角鲨胺;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;斯皮酰胺(stipiamide);基质降解酶抑制剂;苏非诺辛(sulfinosine);强效血管活性肠肽拮抗

剂; 苏拉地他 (suradista); 苏拉明 (suramin); 苦马豆素 (swainsonine); 合成糖胺聚糖; 他莫司汀 (tallimustine); 他莫昔芬甲碘化物 (tamoxifen methiodide); 牛磺莫司汀 (tauromustine); 他佐罗汀 (tazarotene); 替可加兰钠; 替加氟; 特鲁拉吡喃鎗盐 (tellurapyrylium); 端粒末端转移酶抑制剂; 替莫泊芬; 替莫唑胺 (temozolomide); 替尼泊昔; 四氯癸烷氧化物 (tetrachlorodecaoxide); 四唑胺 (tetrazomine); 噻布拉亭 (thaliblastine); 噻可拉林 (thiocoraline); 血小板生成素; 血小板生成素模拟物; 胸腺法新 (thymalfasin); 胸腺生成素受体激动剂; 胸腺曲南 (thymotrinan); 促甲状腺激素; 乙基锡初紫红素 (tin ethyl etiopurpurin); 替拉扎明 (tirapazamine); 环戊二烯钛二氯化物; 陶普森亭 (topsentin); 托瑞米芬 (toremifene); 全能干细胞因子; 转译抑制剂; 维甲酸 (tretinoin); 三乙酰尿苷; 曲西立滨 (triciribine); 三甲曲沙; 曲普瑞林; 托吡西隆 (tropisetron); 妥罗雄脲 (turosteride); 酪氨酸激酶抑制剂; 酪氨酸磷酸化抑制剂 (tyrphostin); UBC 抑制剂; 乌苯美司 (ubenimex); 衍生自泌尿生殖道的生长抑制因子; 尿激酶受体拮抗剂; 伐普肽; 伐若啉 B (variolin B); 载体系统; 红血球基因疗法; 维拉雷琐 (velaresol); 藜芦胺 (veramine); 维丁 (verdins); 维替泊芬; 长春瑞滨 (vinorelbine); 维克萨汀 (vinxaltine); 维他辛 (vitaxin); 伏氯唑; 扎诺特隆 (zanoterone); 折尼拉汀; 亚苡维 c (zilascorb); 及净司他丁斯酯 (zinostatin stimalamer)。

[1234] 可与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合采用的另外其他抗癌剂包括烷基化剂、抗代谢物、天然产物或激素, 例如, 氮芥 (nitrogen mustard) (例如氮芥 (mechlorethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥等)、磺酸烷基酯 (例如白消安)、亚硝基脲 (例如卡莫司汀、洛莫司汀等) 或三氮烯 (胺烯咪胺 (decarbazine) 等)。抗代谢物的例子包括但不限于叶酸类似物 (例如甲氨喋呤) 或嘧啶类似物 (例如阿糖胞苷)、嘌呤类似物 (例如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[1235] 可与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合使用的天然产物的例子包括但不限于长春花生物碱 (例如长春碱、长春新碱)、表鬼臼毒素 (例如依托泊苷)、抗生素 (例如柔红霉素、多柔比星、博来霉素)、酶 (例如 L- 天冬酰胺酶) 或生物反应调节剂 (例如干扰素 α)。

[1236] 可与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合采用的烷基化剂的例子包括但不限于氮芥 (nitrogen mustard) (例如氮芥 (mechlorethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑等)、乙烯亚胺及甲基蜜胺 (methylmelamine) (例如六甲蜜胺、噻替派)、磺酸烷基酯 (例如白消安)、亚硝基脲 (例如卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲霉素等) 或三氮烯 (胺烯咪胺等)。抗代谢物的例子包括但不限于叶酸类似物 (例如甲氨喋呤) 或嘧啶类似物 (例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物 (例如巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁)。

[1237] 可与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合使用的激素及拮抗剂的例子包括但不限于肾上腺皮质类固醇 (例如泼尼松)、孕酮 (例如己酸羟孕酮 (hydroxyprogesterone caproate)、乙酸甲地孕酮、乙酸甲羟孕酮 (medroxyprogesterone acetate))、雌激素 (例如二乙基己烯雌酚 (diethylstilbestrol)、乙炔雌二醇 (ethinyl estradiol))、抗雌激素药 (例如他莫昔芬 (tamoxifen))、雄激素 (例如丙酸睾酮 (testosterone propionate)、氟甲睾酮 (fluoxymesterone))、抗雄激素物质 (例如氟他胺 (flutamide))、促性腺激素释放激素类似物 (例如亮丙立得)。可用于用以治疗或预防癌症的本文所描述方法及组合物中

的其他药剂包含铂配位复合物（例如顺铂、卡铂）、蒽二酮（例如米托蒽醌）、经取代的脲（例如羟基脲）、甲胍衍生物（例如丙卡巴胍（procarbazine））、肾上腺皮质阻抑剂（例如米托坦、氨基格鲁米特）。

[1238] 通过因稳定化微管而使细胞停滞在 G2-M 期来发挥作用且可与可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物组合使用的抗癌剂的例子包括但不限于下列市售药物及研发中药物：厄布洛唑（Erbulazole）（也称为 R-55104）、多拉司他汀 10（Dolastatin 10）（也称为 DLS-10 及 NSC-376128）、羟乙磺酸米伏布林（mivobulin isethionate）（也称为 CI-980）、长春新碱、NSC-639829、盘形德莫利得（Discodermolide）（也称为 NVP-XX-A-296）、ABT-751（Abbott，也称为 E-7010）、阿托里厅（Altorhyrtin）（例如阿托里厅 A 及阿托里厅 C）、海绵抑制素（例如海绵抑制素 1、海绵抑制素 2、海绵抑制素 3、海绵抑制素 4、海绵抑制素 5、海绵抑制素 6、海绵抑制素 7、海绵抑制素 8 及海绵抑制素 9）、西马多丁盐酸盐（Cemadotin hydrochloride）（也称为 LU-103793 及 NSC-D-669356）、埃坡霉素（Epothilone）（例如埃坡霉素 A、埃坡霉素 B、埃坡霉素 C 也称为去氧埃坡霉素 A 或 dEpoA）、埃坡霉素 D（也称 KOS-862、dEpoB 及去氧埃坡霉素 B）、埃坡霉素 E、埃坡霉素 F、埃坡霉素 B N 氧化物、埃坡霉素 A N 氧化物、16-氮杂-埃坡霉素 B、21-氨基埃坡霉素 B（也称为 BMS-310705）、21-羟基埃坡霉素 D（也称为去氧埃坡霉素 F 及 dEpoF）、26-氟埃坡霉素）、奥里斯他汀（auristatin）PE（也称为 NSC-654663）、索利多丁（Soblidotin）（也称为 TZZ-1027）、LS-4559-P（Pharmacia，也称为 LS-4577）、LS-4578（Pharmacia，也称为 LS-477-P）、LS-4477（Pharmacia）、LS-4559（Pharmacia）、RPR-112378（Aventis）、硫酸长春新碱、DZ-3358（Daiichi）、FR-182877（Fujisawa，也称为 WS-9885B）、GS-164（Takeda）、GS-198（Takeda）、KAR-2（匈牙利科学院）、BSF-223651（BASF，也称为 ILX-651 及 LU-223651）、SAH-49960（Lilly/Novartis）、SDZ-268970（Lilly/Novartis）、AM-97（Armad/Kyowa Hakko）、AM-132（Armad）、AM-138（Armad/Kyowa Hakko）、IDN-5005（Indena）、克利特非辛 52（Cryptophycin 52）（也称为 LY-355703）、AC-7739（Ajinomoto，也称为 AVE-8063A 及 CS-39.HCl）、AC-7700（Ajinomoto，也称为 AVE-8062、AVE-8062A、CS-39-L-Ser.HCl 及 RPR-258062A）、维替米得（Vitilevuamide）、土布立新 A（Tubulysin A）、卡纳德索（Canadensol）、矢车菊黄素（Centaureidin）（也称为 NSC-106969）、T-138067（Tularik，也称为 T-67、TL-138067 及 TI-138067）、COBRA-1（美国派克-休斯研究所（Parker Hughes Institute），也称为 DDE-261 及 WHI-261）、H10（美国堪萨斯州立大学）、H16（美国堪萨斯州立大学）、昂柯西丁 A1（Oncocidin A1）（也称为 BT0-956 及 DIME）、DDE-313（美国派克-休斯研究所）、非监利德 B（Fijianolide B）、劳码利德（Laulimalide）、SPA-2（美国派克-休斯研究所）、SPA-1（美国派克-休斯研究所，也称为 SPIKET-P）、3-IAABU（细胞骨架/西奈山医学院（Mt. Sinai School of Medicine），也称为 MF-569）、那可丁（Narcosine）（也称为 NSC-5366）、纳司卡滨（Nascapine）、D-24851（Asta Medica）、A-105972（Abbott）、哈密特林（Hemiasterlin）、3-BAABU（细胞骨架/西奈山医学院，也称为 MF-191）、TMPN（美国亚利桑那州立大学（Arizona State University））、乙酰基丙酮酸二茂钒（Vanadocene acetylacetonate）、T-138026（Tularik）、孟沙醇（Monsatrol）、依那斯纳（Inanocine）（也称为 NSC-698666）、3-1AABE（细胞骨架/西奈山医学院）、A-204197（Abbott）、T-607（Tularik，也称为 T-900607）、RPR-115781（Aventis）、艾榴素（Eleutherobin）（例

如去甲基艾榴素 (Desmethyleleutherobin)、去乙酰基艾榴素 (Desaetyeleutherobin)、异艾榴素 A (Isoeleutherobin A) 及 Z- 艾榴素)、卡利贝昔 (Caribaeoside)、卡利贝林 (Caribaeolin)、海利软骨胶 B (Halichondrin B)、D-64131 (Asta Medica)、D-68144 (Asta Medica)、地左米德 A (Diazonamide A)、A-293620 (Abbott)、NPI-2350 (Nereus)、根薯酮内酯 A (Taccalonolide A)、TUB-245 (Aventis)、A-259754 (Abbott)、地奥他丁 (Diozostatin)、(-)- 苯丙胺酸 ((-)-Phenylahistin) (也称为 NSCL-96F037)、D-68838 (Asta Medica)、D-68836 (Asta Medica)、米西维因 B (Myoseverin B)、D-43411 (Zentaris, 也称为 D-81862)、A-289099 (Abbott)、A-318315 (Abbott)、HTI-286 (也称为 SPA-110, 三氟乙酸盐) (Wyeth)、D-82317 (Zentaris)、D-82318 (Zentaris)、SC-12983 (NCI)、瑞威他丁磷酸钠 (Resverastatin phosphate sodium)、BPR-0Y-007 (国家卫生研究院 (National Health Research Institutes)) 及 SSR-250411 (Sanofi)。

[1239] 在受试者患有血栓栓塞性障碍 (例如中风) 或具有患血栓栓塞性障碍 (例如中风) 的风险的情形下, 该受试者可用可逆或不可逆 Btk 抑制剂化合物与一种或多种其他抗血栓栓塞剂的任何组合来治疗。抗血栓栓塞剂的例子包括但不限于下列药剂中的任一者: 血栓溶解剂 (例如阿替普酶 (alteplase)、阿尼普酶 (anistreplase)、链激酶、尿激酶或组织纤维蛋白溶酶原激活剂)、肝素、亭扎肝素 (tinzaparin)、华法林 (warfarin)、达比加群 (dabigatran) (例如达比加群酯 (dabigatran etexilate))、Xa 因子抑制剂 (例如磺达肝素 (fondaparinux)、德帕肝素 (draparinux)、瑞伐克班 (rivaroxaban)、DX-9065a、奥他克班 (otamixaban)、LY517717 或 YM150)、噻氯匹定 (ticlopidine)、氯吡格雷 (clopidogrel)、CS-747 (普拉格雷 (prasugrel)、LY640315)、希美加群 (ximelagatran) 或 BIBR 1048。

[1240] 套药包 (kit)/ 制品

[1241] 为用于本文所描述的治疗应用, 本文还描述的套药包及制品。这种套药包可包括载体、包装或间隔化成可容纳一个或多个容器 (例如小瓶、管等等) 的容器, 各容器包含一个欲用于本文所描述的方法的单独元件。适宜的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及试管。容器可从诸如玻璃或塑料等各种材料形成。

[1242] 本文所提供的制品含有包装材料。用于包装药物产品的包装材料是本领域技术人员所熟知的。参见例如美国专利第 5, 323, 907 号、第 5, 052, 558 号及第 5, 033, 252 号。药物包装材料的例子包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶及任何适合于所选的制剂及预期的施用及治疗模式的包装材料。本文所提供的化合物及组合物的多种制剂, 被设想作为多种针对任何会受益于 Btk 抑制或其中 Btk 是症状或病因的介质或引发因素的疾病、障碍或病症的治疗方案。

[1243] 例如, 容器可包含一种或多种本文所描述的化合物, 任选在组合物中或与本文所公开的另一药剂组合。容器任选具有无菌入口孔 (例如, 容器可为静脉内溶液袋或具有可由皮下注射针刺穿的塞子的小瓶)。这种套药包任选包括化合物及与其在本文所描述的方法中的使用有关的辨识说明或标签或说明书。

[1244] 套药包将通常可包括一个或多个额外容器, 各容器具有各种从商业及使用者角度考虑对本文所描述化合物的使用理想的材料 (例如任选呈浓缩形式的试剂和 / 或装置) 中的一者或多者。这类材料的非限制性例子包括但不限于缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器、载体、包装、容器、小瓶和 / 或管、列示含量和 / 或使用说明的标签及带有使用说明的包

装插页。通常还将包括一套说明书。

[1245] 标签可在容器上或伴随容器提供。在构成标签的字母、数字或其他字符被粘贴、模制或蚀刻至容器自身中时,标签可在容器上;在标签存在于还容纳容器的贮藏器或载体内时(例如作为包装插页),标签伴随容器提供。标签可用于指示拟用于特定治疗应用的内容物。标签还可指示内容物在例如本文所描述的方法中的使用说明。

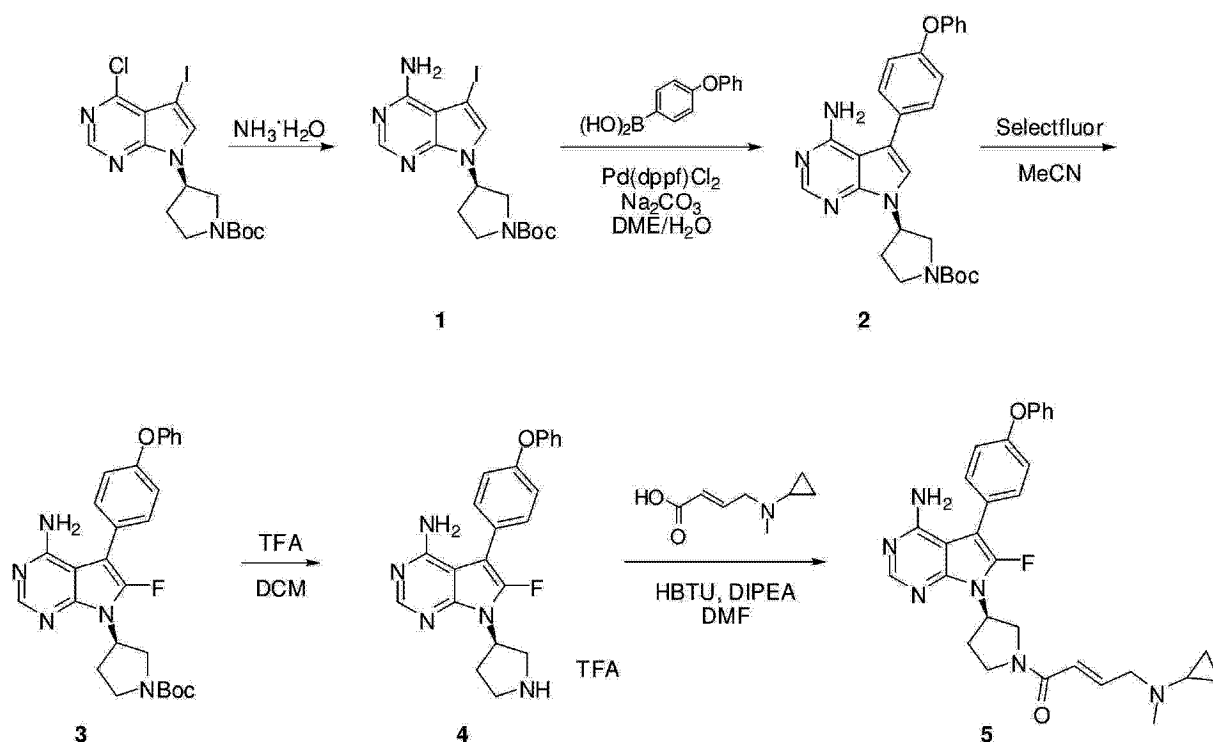
[1246] 在某些实施例中,药物组合物可呈现于包装或分配器装置中,该包装或分配器装置可含有一个或多个容纳有本文所提供化合物的单位剂型。该包装可含有例如金属或塑料箔,例如泡罩包装。该包装或分配器装置可带有关于施用的说明书。该包装或分配器还可随容器附上监管药物制造、使用或销售的政府机构所规定的形式的告示,该告示反映该机构对用于人或兽医施用的药物形式的批准。例如,这种告示可为美国食品药品监督管理局(U.S. Food and Drug Administration)对于处方药物批准的标签,或经批准的产品插页。还可制备含有配制于相容药物载体中的本文所提供化合物的组合物,将其置于适当容器中,并以标签示出用于治疗指定的病症。

[1247] 实例

[1248] 下列具体且非限制性实例应解释为仅是说明性的,且并不以任何方式限制本公开内容。无需赘述,据信,本领域技术人员可基于本文的说明最大程度地利用本公开内容。本文所引用的所有出版物的全部内容都以引用方式并入本文中。在提及 URL 或其他此类标识符或位址的情形下,应理解,这类标识符可能发生改变并且互联网上的特定信息可能转瞬消失,但可通过搜寻互联网来发现等同的信息。对这种信息的提及证实这种信息的可得性和公众传播。

[1249] 实例 1: (R, E)-1-(3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (5) 的合成

[1250]



[1251] 将密封管中存于二噁烷 (9mL) 中的 (R)-3-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (500mg, 1.11mmol) 及 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4mL) 的溶液在 MW 反应器中加热至 120℃ 保持 50 分钟。在真空中去除溶剂, 用水洗涤固体并在真空中干燥以得到白色固体形式的粗制 (R)-3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1) (476mg, 定量)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 430.1。

[1252] 将存于 DME (35.0mL) 及 H_2O (15.0mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1) (2.0g, 4.66mmol)、4-苯氧基苯基硼酸 (1.3g, 6.06mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (190mg, 0.23mmol) 及 Na_2CO_3 (1.9g, 14.0mmol) 的混合物在 90℃ 及 N_2 气氛下加热过夜。在冷却至室温后, 用水 (50.0mL) 及 DCM (50.0mL) 稀释反应混合物。分离各层并用 DCM (25mL $\times$ 1) 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以获得粗产物, 通过柱层析 (硅胶, 存于石油醚 (“PE”) 与 DCM (1:1) 中的 0-80% 乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到黄色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2) (1.3g, 收率为 60%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 472.1。

[1253] 用冰浴将存于 MeCN (30.0mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2) (1.0g, 2.1mmol) 的悬浮液冷却至 0℃。将 Selectfluor (1.5g, 4.2mmol) 一次性添加至反应混合物中。在添加之后, 去除冰-水浴, 且在室温下继续搅拌 1 小时。随后将反应混合物在水 (30mL) 与 DCM (50mL) 之间分配。分离各层且用 DCM (10mL $\times$ 3) 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以获得粗产物, 通过柱层析 (硅胶, 存于 DCM 中的 0 至 50% 乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到黄色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (3) (175mg, 收率为 17%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 490.1。

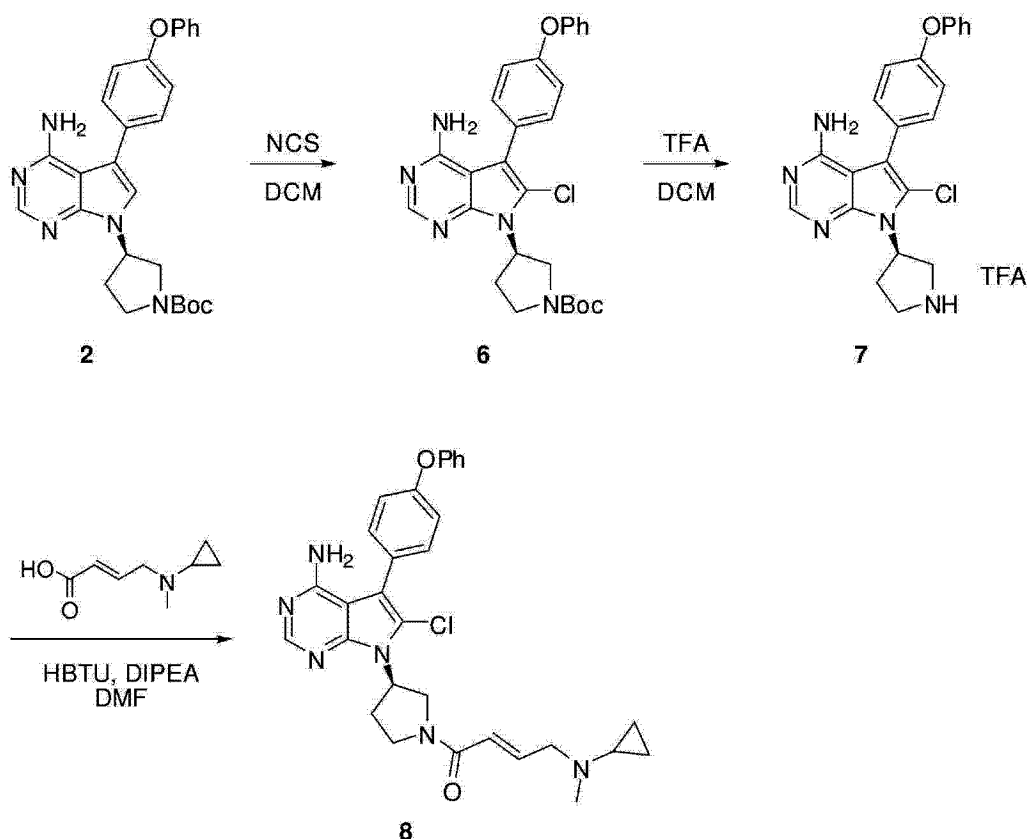
[1254] 向存于 DCM (5.0mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (3) (85mg, 0.17mmol) 的溶液中添加 TFA (1.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后将其浓缩至干。引入 DCM 且再次浓缩溶液以进一步蒸发过量 TFA。获得浅黄色油状物形式的 (R)-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺 TFA 盐 (4) (定量产率), 其未经纯化即直接用于下一步骤。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 390.0。

[1255] 向存于 DMF (4.0mL) 中的 (R)-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺 TFA 盐 (4) (0.17mmol) 的溶液中添加 DIPEA (67mg, 0.52mmol)、(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 HCl 盐 (58mg, 0.35mmol) 及 HBTU (67mg, 0.17mmol)。将反应液在室温下搅拌 1 小时且在真空中去除溶剂。通过柱层析 (硅胶, 存于 DCM 中的 0-20% MeOH) 且然后通过制备型 HPLC 纯化 (RP, C18, 存于水中的 10-95% 乙腈 (0.2% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)) 来纯化残余物, 得到白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (5) (35mg, 收率为 39%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 527.1。
 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.17 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.34 (m, 4H), 7.16 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.05 (m, 4H), 7.05-6.81 (m, 1H), 6.76-6.62 (m, 1H), 6.10 (br, 2H), 5.45-5.25 (m, 1H), 4.19-4.02 (m, 1H), 3.99-3.79 (m, 2H), 3.82-3.60 (m, 1H), 3.53-3.39 (m, 1H), 3.29-3.17 (m, 2

H), 2.59 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.41-2.26 (m, 1H), 0.89-0.33 (m, 4H)。

[1256] 实例 2 : (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (8) 的合成

[1257]



[1258] 向存于 DCM(10.0mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2) (350mg, 0.74mmol) 的溶液中添加 NCS(198mg, 1.48mmol)。将混合物在室温下搅拌 6 小时后,将反应溶液在 DCM(20.0mL) 与水(20.0mL) 之间分配。分离各层且用盐水洗涤有机相,通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以获得粗产物,通过柱层析(硅胶,存于石油醚及 DCM 的混合物 (1:1) 中的 0-50% 乙酸乙酯) 纯化粗产物,得到黄色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (6) (150mg, 收率为 40%)。LC-MS(ESI):m/z (M/M+2) 506.1/508.1。

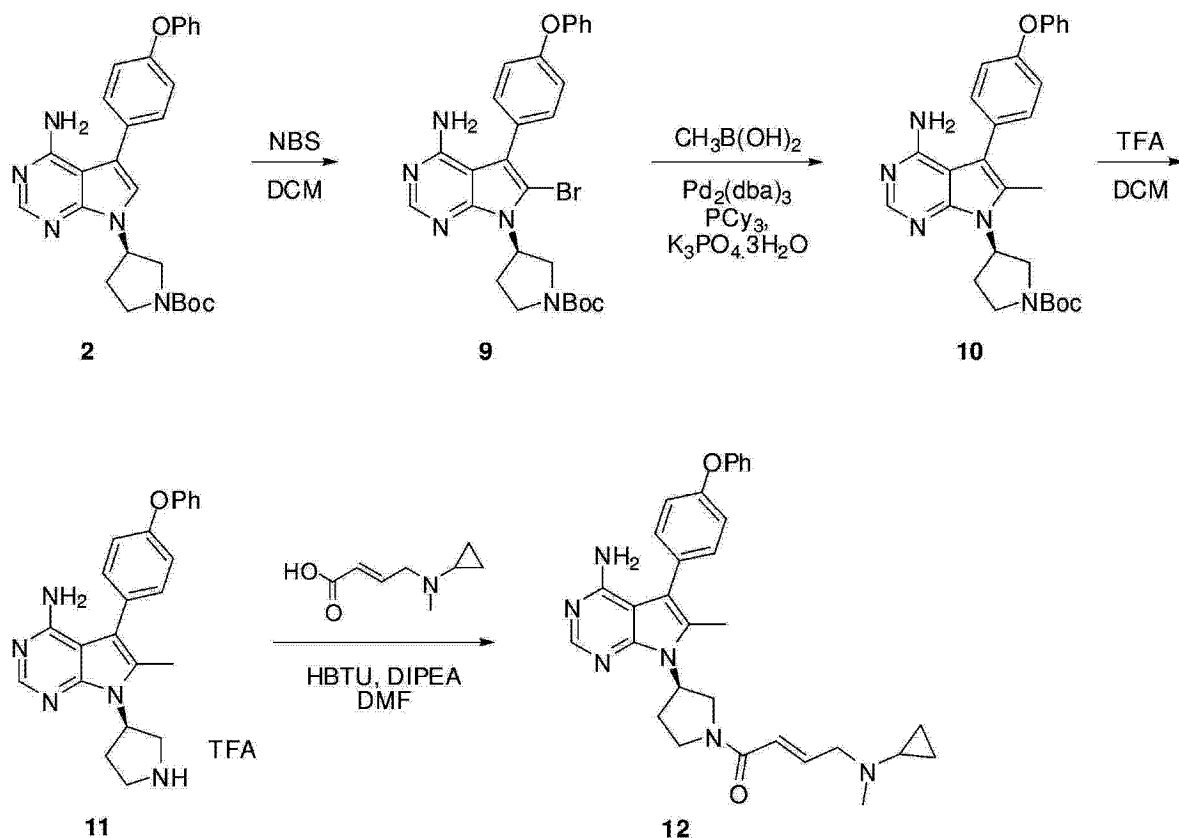
[1259] 遵循如实例 1 中所描述的类似程序,从 (R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (6) (75mg, 0.15mmol) 获得黄色油状物形式的 (R)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 TFA 盐 (7) (定量产率)。LC-MS(ESI):m/z (M/M+2) 405.0/407.0。

[1260] 遵循如实例 1 中所描述的类似程序,从 (R)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 TFA 盐 (7) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (8) (35mg, 收率为 44%)。LC-MS(ESI):m/z (M/M+2) 543.1/545.1。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.14(d, J = 5.8Hz, 1H), 7.

52-7.36 (m, 4H), 7.18 (t, $J = 9.1$, 1H), 7.11 (dd, $J = 12.0, 5.1$ Hz, 4H), 6.77-6.59 (m, 1H), 6.37 (dd, $J = 33.5, 15.1$ Hz, 1H), 5.49-5.28 (m, 1H), 4.40-3.91 (m, 2H), 3.97-3.73 (m, 2H), 3.79-3.42 (m, 1H), 3.29-3.13 (m, 2H), 2.76-2.95 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 16.0$ Hz, 3H), 1.75-1.60 (m, 1H), 0.45-0.36 (m, 2H), 0.34-0.18 (m, 2H)。

[1261] 实例 3: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (12) 的合成

[1262]



[1263] 向存于 DCM(10.0mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2) (330mg, 0.70mmol) 的溶液中添加 NBS(124mg, 0.70mmol)。在将混合物在室温下搅拌 30 分钟后,将反应溶液在 DCM(20.0mL) 与水 (20.0mL) 之间分配。分离各层且用盐水洗涤有机相,通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以获得褐色固体形式的产物 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (9) (375mg, 收率为 98%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 550.1/552.1。

[1264] 将存于甲苯 (10.0mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (9) (375mg, 0.70mmol)、甲基硼酸 (417mg, 6.96mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (64mg, 0.07mmol)、三环己基膦 (PCy_3) (39mg, 0.14mmol) 及 $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (556mg, 2.09mmol) 的混合物密封于微波管中。用 N_2 吹扫反应液,然后在 120°C 下通过微波加热 30 分钟。引入另一部分的甲基硼酸 (417mg, 6.96mmol) 且再继续反应 30 分钟。在冷却至室温后,将反应混合物在 DCM 与水之间分配。分离各层。用 DCM 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机层,通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以得到粗产物,通过柱层析(硅

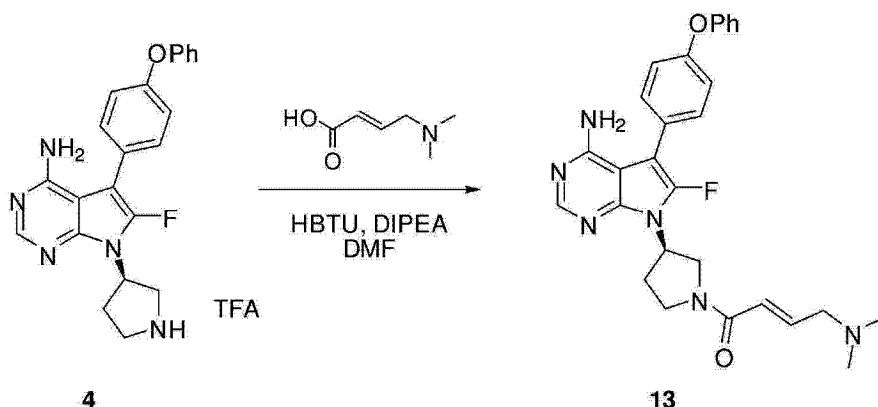
胶,存于石油醚及DCM的混合物(1:1)中的50%乙酸乙酯)纯化粗产物,得到黄色油状物形式的(R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10)(286mg,收率为70%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)486.3。

[1265] 遵循如实例1中所描述的类似程序,从(R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10)(143mg,0.29mmol)获得黄色油状物形式的(R)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺TFA盐(11)(定量产率)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)386.2。

[1266] 遵循如实例1中所描述的类似程序,从(R)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺TFA盐(11)(0.29mmol)获得白色固体形式的(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(12)(35mg,收率为23%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)523.1。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.19(s,1H),7.48-7.38(m,2H),7.35(dd, J = 8.5,3.7Hz,2H),7.17(t, J = 7.4Hz,1H),7.11(t, J = 7.5Hz,4H),6.81-6.62(m,2H),6.37(br,2H),5.33-5.02(m,1H),4.31(t, J = 9.4Hz,1H),4.16-3.75(m,3H),3.72-3.39(m,1H),3.08-2.90(m,1H),2.75(d, J = 14.5Hz,2H),2.33(m,6H),2.32-2.21(m,1H),1.11-0.89(m,2H),0.85-0.67(m,2H)。

[1267] 实例4:(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(13)的合成

[1268]

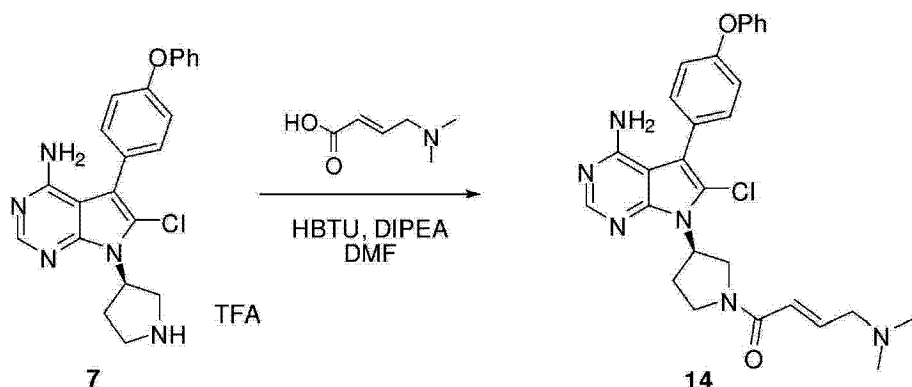


[1269] 向存于DMF(4.0mL)中的(R)-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺TFA盐(4)(0.17mmol)的溶液中添加DIPEA(67mg,0.52mmol)、(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸、HCl盐(111mg,0.35mmol)及HBTU(67mg,0.17mmol)。在将反应液在室温下搅拌1小时后,在真空中蒸发溶剂。通过柱层析(硅胶,存于DCM中的0-20%MeOH)并随后通过制备型HPLC纯化对所得残余物进行纯化,得到白色固体形式的(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(13)(30mg,收率为35%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)501.1。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.16(d, J = 4.2Hz,1H),7.51-7.30(m,4H),7.16(t, J = 7.4Hz,1H),7.14-7.01(m,4H),6.64(td, J = 13.6,6.3Hz,1H),6.46(dd, J = 31.3,15.4Hz,1H),6.08(br,2H),5.44-5.24(m,1H),4.14-4.01(m,1H),3.90(t, J = 7.3Hz,2H),3.79-3.61(m,1H),3.53-3.41(m,1H),3.23(dd, J = 20.5,6.4Hz,2H),2.72-2.5

2 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

[1270] 实例 5 : (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (14) 的合成

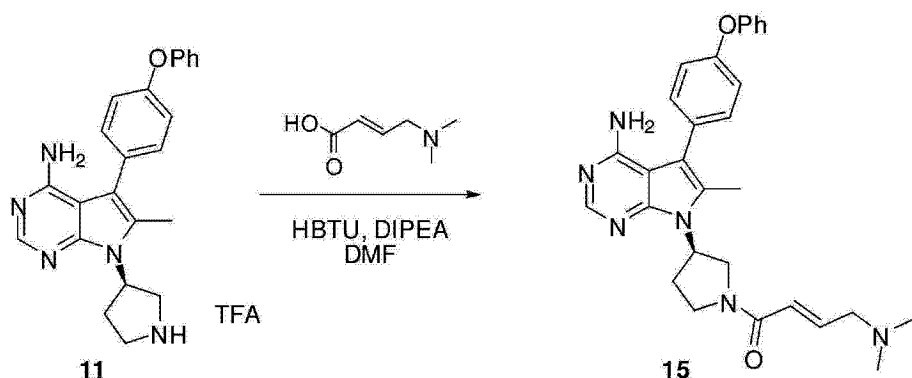
[1271]



[1272] 遵循如实例 1 中所描述的类似程序,从 (R)-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 TFA 盐 (7) (0.15mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (14) (35mg, 收率为 46%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 517.1/519.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.42-8.22 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 5.6\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.37 (m, 4H), 7.19 (t, $J = 4.0\text{Hz}$, 1H), 7.15-6.98 (m, 4H), 6.74-6.53 (m, 1H), 6.51-6.29 (m, 1H), 5.53-5.24 (m, 1H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.71-3.63 (m, 1H), 3.50-3.37 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.39-2.21 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[1273] 实例 6 : (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (15) 的合成

[1274]

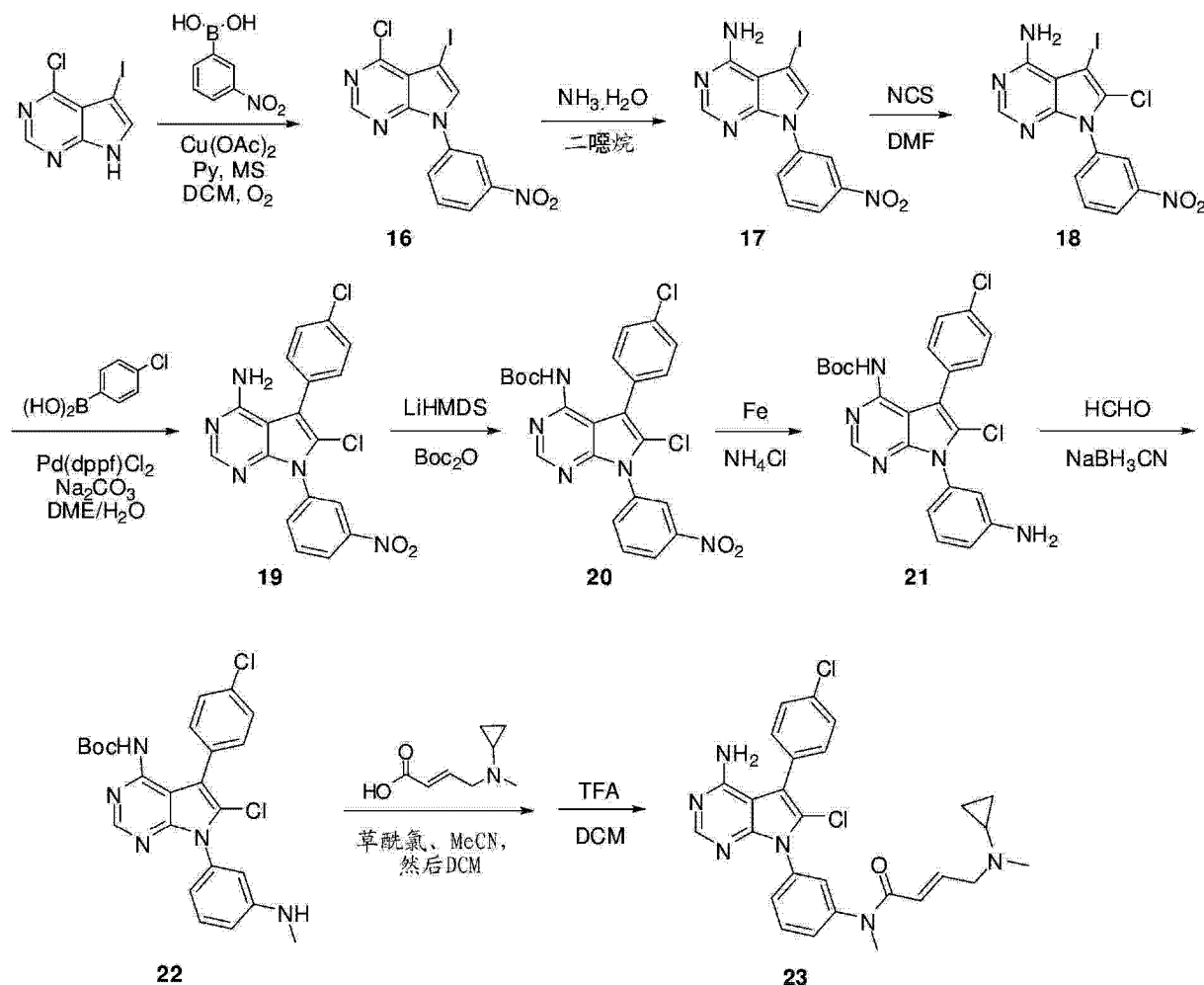


[1275] 遵循如实例 1 中所描述的类似程序,从 (R)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 TFA 盐 (11) (0.30mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (15) (40mg, 收率为 27%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 497.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.14 (s, 2H) (HCOOH), 8.05 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.5, 3.9\text{Hz}$, 2H), 7.16 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.01 (m, 4H), 6.71-6.58 (m, 1H), 6.44 (dd, $J = 36.9, 15.1\text{Hz}$, 1H), 5.81 (br, 1H),

5.21-4.97 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 1H), 4.22-4.08 (m, 1H), 4.07-3.93 (m, 1H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.69-3.36 (m, 1H), 3.15 (dd, $J = 24.0, 6.2$ Hz, 2H), 3.08-2.89 (m, 1H), 2.31 (d, $J = 3.7$ Hz, 3H), 2.23 (d, $J = 16.7$ Hz, 6H)。

[1276] 实例7:(E)-N-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(23)的合成

[1277]



[1278] 用 O_2 吹扫存于无水 DCM (150 mL) 中的 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (5.6 g, 20.0 mmol)、3-硝基苯基硼酸 (5.0 g, 30.0 mmol)、 Cu(OAc)_2 (3.6 g, 20.0 mmol)、吡啶 (9.5 g, 120.0 mmol) 及 4Å MS (10.0 g) 的混合物, 然后在室温下搅拌 5 天。经由硅藻土垫过滤反应混合物且用 DCM 充分洗涤滤饼。浓缩滤液并通过柱层析 (硅胶, 存于 PE 中的 0-50% DCM (在 15 分钟内) 及然后是存于 PE&DCM 混合物 (1:1) 中的 0-20% 乙酸乙酯) 纯化, 得到白色固体形式的 4-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (16) (6.6 g, 收率为 82%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 399.9/400.9。

[1279] 将存于二噁烷 (80 mL) 及 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (40 mL) 中的 4-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (16) (4.0 g, 10.0 mmol) 的悬浮液密封于反应器皿中并加热至 120°C 保持 1 小时。在冷却至室温后, 在减压下浓缩反应混合物, 得到黄色固体形式的 5-碘-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (17) (定量产率), 该产物直接用

于下一步骤。LC-MS (ESI) :m/z (M+1) 381.6。

[1280] 向存于 DMF (30mL) 中的 5-碘-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺 (17) (1.6g, 4.2mmol) 的悬浮液中添加 NCS (840mg, 6.3mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜。引入另一部分的 NCS (560mg, 4.2mmol)。在继续搅拌 8 小时后,用水 (100mL) 猝灭反应。通过过滤收集所得白色沉淀物,得到黄色固体形式的 6-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺 (18) (1.7g, 收率为 91%)。LC-MS (ESI) :m/z (M/M+2) 414.6/416.6。

[1281] 用 N₂ 吹扫存于 DME (30mL) 及 H₂O (15mL) 中的 6-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺 (18) (1.4g, 3.4mmol)、4-氯苯基硼酸 (696mg, 4.5mmol)、Pd(dppf)Cl₂·DCM (140mg, 0.17mmol) 及 Na₂CO₃ (1.1g, 10.3mmol) 的混合物,然后加热至 90℃ 过夜。在冷却至室温后,使用 H₂O (50mL) 猝灭反应。用含有 25% i-PrOH 的 DCM (50mL×3) 萃取所得混合物。用盐水洗涤合并的有机相,通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过柱层析 (硅胶,存于 PE&DCM 混合物 (1:1) 中的 0-50% EA 且然后是存于 DCM 中的 0-5% MeOH) 纯化粗产物,得到黄色固体形式的 6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺 (19) (1.3g, 收率为 91%)。LC-MS (ESI) :m/z (M/M+2) 399.9/401.9。

[1282] 用 N₂ 吹扫存于无水 THF (20mL) 中的 6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-胺 (19) (460mg, 1.15mmol) 的悬浮液,然后冷却至 -30℃。滴加 LiHMDS (2.9mL, 1M, 存于 THF 中, 2.87mmol), 所得混合物逐渐变为暗红色。在 -30℃ 下继续搅拌 30 分钟,然后滴加 Boc₂O (375mg, 1.72mmol)。在 -30℃ 下再过 30 分钟后,将反应液缓慢升温至室温并用饱和 NH₄Cl 溶液 (20mL) 猝灭,并使用 EA (20mL×3) 萃取。合并有机相,用盐水洗涤,通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过柱层析 (硅胶,用存于 PE&DCM 混合物 (1:1) 中的 0-40% EA) 纯化粗产物,得到黄色固体形式的 6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (20) (350mg, 收率为 61%)。LC-MS (ESI) :m/z (M/M+2) 499.3/501.3。

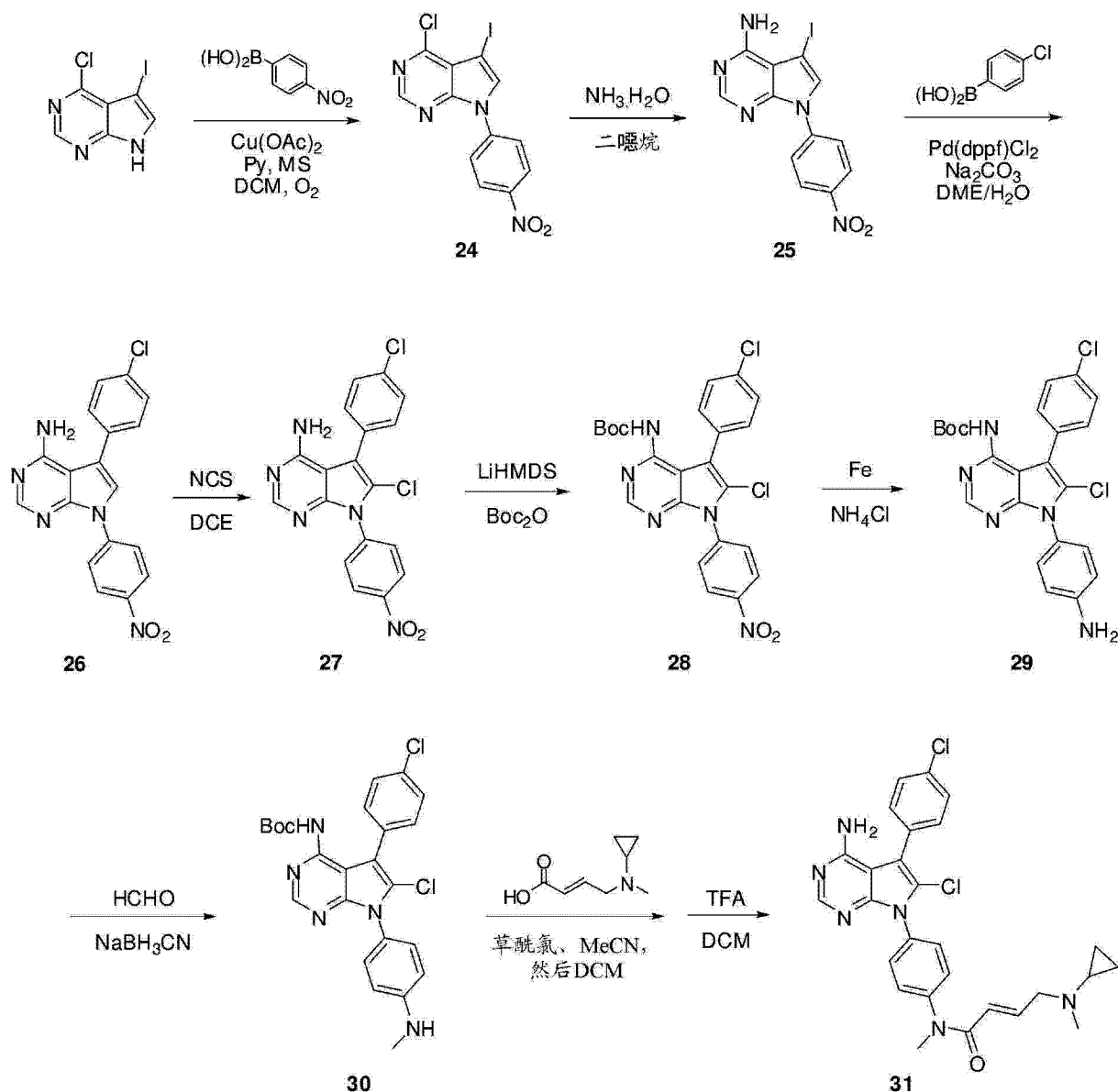
[1283] 用 N₂ 吹扫存于 THF (30mL)、H₂O (15mL) 及 EtOH (3mL) 的混合物中的 6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氨基甲酸酯 (20) (1.3g, 2.6mmol)、铁粉 (2.9g, 52.1mmol) 及 NH₄Cl (1.4g, 26.0mmol) 的悬浮液,然后加热至 50℃ 保持 8 小时。然后将反应液冷却至室温且经由硅藻土垫过滤。用 DCM 充分洗涤滤饼。用 H₂O、盐水洗涤滤液,通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过柱层析 (硅胶,使用存于 PE&DCM 混合物 (1:1) 中的 0-50% EA 且然后是存于 DCM 中的 0-10% MeOH) 纯化粗产物,得到黄色固体形式的 7-(3-氨基苯基)-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (21) (421mg, 收率为 35%)。LC-MS (ESI) :m/z (M/M+2) 468.6/470.6。

[1284] 将存于无水 THF (5.0mL) 中的 7-(3-氨基苯基)-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (21) (421mg, 0.89mmol)、HCHO 水溶液 (109mg, 1.34mmol) 及 4Å MS (3.0g) 的混合物在室温下搅拌过夜。添加 NaBH₃CN (56mg, 0.89mmol) 并在室温下搅拌 1 小时,然后使用饱和 NaHCO₃ 溶液 (10.0mL) 猝灭反应,并用 DCM (20.0mL×2) 萃取。用盐水洗涤合并的有机相,通过 Na₂SO₄ 干燥并浓缩。通过柱层析 (硅胶,存于 PE 中的 0-40% EA) 纯化粗产物,得到黄色固体形式的 6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (22) (82mg, 收率为 19%)。LC-MS (ESI) :m/z (M/M+2) 483.1/485.8。

[1285] 将存于无水 MeCN(5.0mL) 中的 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(110mg, 0.34mmol) 的悬浮液冷却至 0℃。分别添加草酰氯(0.5mL, 0.69mmol) 及一滴 DMF。将所得混合物在 0℃ 下搅拌 2 小时。在悬浮液逐渐变为透明溶液后, 在减压下(低于 35℃) 去除溶剂。添加无水 DCM(5.0mL) 并蒸发以去除过量草酰氯。将溶于无水 DCM(5.0mL) 中的新生成酰基氯滴加至 6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(22)(81mg, 0.18mmol) 的溶液中。在将所得混合物在室温下搅拌 1 小时后, 引入 TFA(2.0mL)。继续搅拌 30 分钟, 然后最终用 MeOH(1.0mL) 猝灭。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型 HPLC(RP, C18, 存于水中的 10-95% 乙腈(0.2% NH₃·H₂O)) 纯化残余物, 得到白色固体形式的 (E)-N-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(23)(34mg, 收率为 39%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 521.2/523.1。 ¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.12(s, 1H), 7.64(t, J = 7.9Hz, 1H), 7.59(d, J = 8.5Hz, 2H), 7.53-7.43(m, 5H), 6.75-6.63(m, 1H), 6.24(br, 1H), 6.09-5.96(m, 1H), 3.29(s, 3H), 3.11(d, J = 6.2Hz, 2H), 2.10(s, 3H), 1.63-1.54(m, 1H), 0.38-0.26(m, 2H), 0.25-0.15(m, 2H)。

[1286] 实例 8: (E)-N-(4-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(31)的合成

[1287]



[1288] 遵循如实例 7 中所描述的类似程序,从 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (5.1g, 18.4mmol) 获得黄色固体形式的 4-氯-5-碘-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (24) (2.7g, 收率为 37%)。LC-MS(ESI): m/z ($M/M+2$) 399.9/400.9。

[1289] 遵循如实例 7 中所描述的类似程序,从 4-氯-5-碘-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 (30) (800mg, 2.0mmol) 获得黄色固体形式的 5-碘-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (25) (690mg, 收率为 91%)。LC-MS(ESI): m/z ($M+1$) 381.6。

[1290] 遵循如实例 7 中所描述的类似程序,从 5-碘-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (25) (690mg, 1.8mmol) 获得黄色固体形式的 5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (26) (527g, 收率为 79%)。LC-MS(ESI): m/z ($M/M+2$) 366.0/368.0。

[1291] 将存于 DCE (95.0mL) 中的 5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (26) (527mg, 1.4mmol) 及 NCS (289mg, 2.2mmol) 的悬浮液加热至回流保持 2 小时。然后将反应液冷却至室温,然后用 H_2O (10.0mL) 猝灭。分离各层。用 DCM (15.0mL $\times$ 2) 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相,通过 Na_2SO_4 干燥并浓缩,得到红色固体形式的

6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(27)(550mg,收率为95%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2)399.9/401.9。

[1292] 遵循如实例7中所描述的类似程序,从6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(27)(1.1g,2.8mmol)获得黄色固体形式的6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(28)(638mg,收率为46%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2)500.4/501.6。

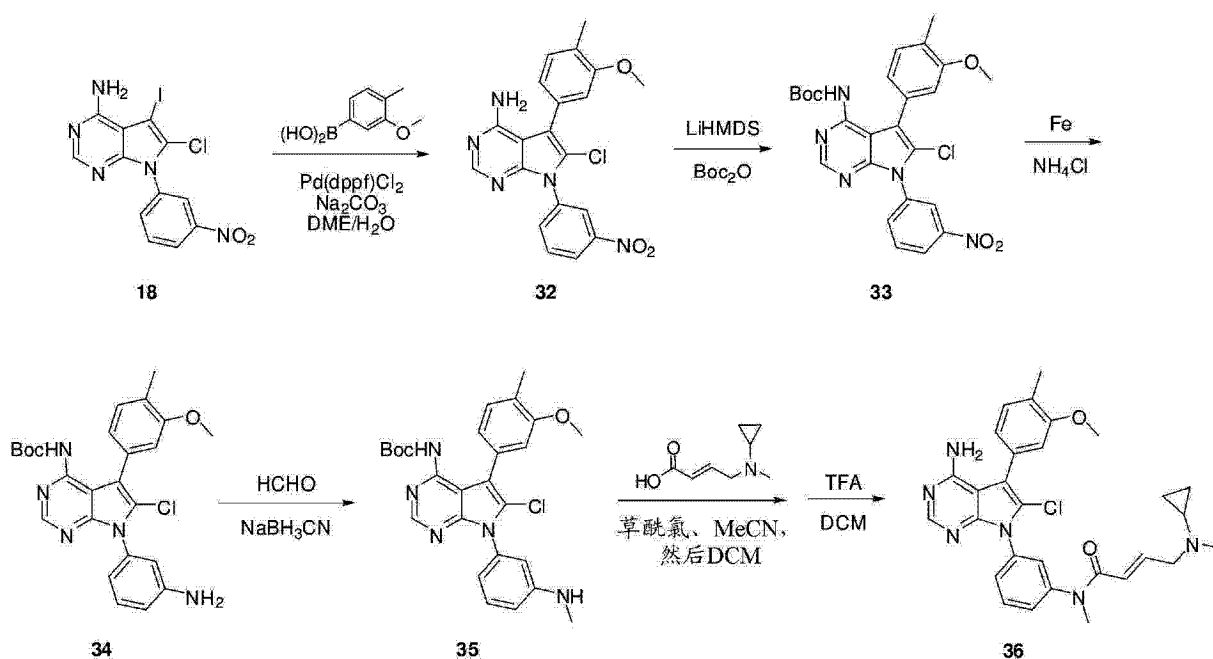
[1293] 遵循如实例7中所描述的类似程序,从6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(28)(638mg,1.3mmol)获得黄色固体形式的7-(4-氨基苯基)-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(29)(229mg,收率为38%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2)470.0/472.0。

[1294] 遵循如实例7中所描述的类似程序,从7-(4-氨基苯基)-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(29)(229mg,0.49mmol)获得黄色固体形式的6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-(甲基氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(30)(49mg,收率为21%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2)484.0/485.9。

[1295] 遵循如实例7中所描述的类似程序,从6-氯-5-(4-氯苯基)-7-(4-(甲基氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(30)(49mg,0.10mmol)获得白色固体形式的(E)-N-(4-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(31)(10.0mg,收率为19%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2)521.0/523.0。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.12(s,1H),7.70-7.36(m,8H),6.69(d, J = 15.3Hz,1H),6.43-6.06(m,2H),6.01-5.88(m,1H),3.30(s,3H),3.13(d,2H),2.13(s,3H),1.70-1.54(m,1H),0.40-0.30(m,2H),0.24-0.11(m,2H)。

[1296] 实例9:(E)-N-(3-(4-氨基-6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(36)的合成

[1297]



[1298] 遵循如实例 7 中所描述的类似程序,从 6-氯-5-碘-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(18)(1.6g, 3.9mmol) 获得白色固体形式的 6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(32)(1.2g, 收率为 76%)。LC-MS(ESI):m/z (M/M+2)。

[1299] 遵循如实例 7 中所描述的类似程序,从 6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(32)(1.2g, 2.9mmol) 获得黄色固体形式的 6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(33)(1.0g, 收率为 70%)。LC-MS(ESI):m/z (M/M+2) 510.0/512.0。

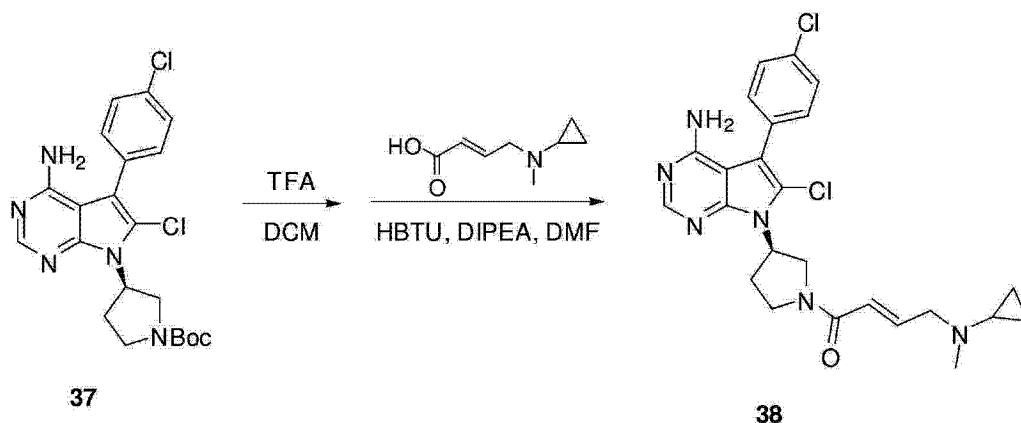
[1300] 遵循如实例 7 中所描述的类似程序,从 6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-硝基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(33)(1.0g, 2.1mmol) 获得黄色固体形式的 7-(3-氨基苯基)-6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(34)(420mg, 收率为 43%)。LC-MS(ESI):m/z (M/M+2) 479.9/499.9。

[1301] 遵循如实例 7 中所描述的类似程序,从 7-(3-氨基苯基)-6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(34)(420mg, 0.88mmol) 获得黄色固体形式的 6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(35)(70mg, 收率为 16%)。LC-MS(ESI):m/z (M/M+2) 494.0/495.9。

[1302] 遵循如实例 7 中所描述的类似程序,从 6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7-(3-(甲基氨基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(35)(70mg, 0.14mmol) 获得黄色固体形式的 (E)-N-(3-(4-氨基-6-氯-5-(3-甲氧基-4-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(36)(38mg, 收率为 51%)。LC-MS(ESI):m/z (M/M+2) 531.1/533.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.11(s, 1H), 7.64(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.54-7.40(m, 3H), 7.30(d, J = 7.5Hz, 1H), 7.03(s, 1H), 7.00-6.95(m, 1H), 6.73-6.63(m, 1H), 6.09-5.97(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.29(s, 3H), 3.11(d, J = 5.8Hz, 2H), 2.23(d, J = 14.6Hz, 3H), 2.10(s, 3H), 1.63-1.50(m, 1H), 0.38-0.27(m, 2H), 0.24-0.14(m, 2H)。

[1303] 实例 10:(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(38)的合成

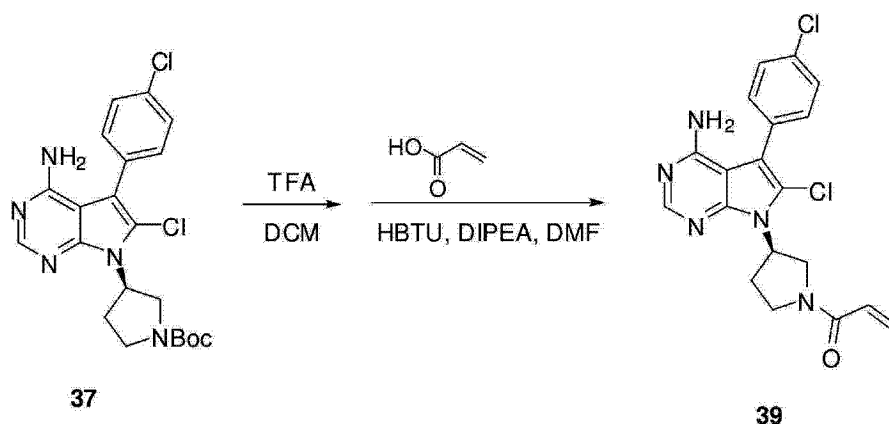
[1304]



[1305] 向存于 DCM(4.0mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (37) (根据实例 1 及 2 中所描述的程使用 4-氯苯基硼酸制得) (70mg, 0.16mmol) 的溶液中添加 TFA(1mL)。将所得混合物在室温下搅拌 1 小时, 然后在减压下浓缩至干。将残余物溶于 DMF(3mL) 及 DIPEA(0.08mL, 0.49mmol) 中, 分别添加 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 (100mg, 0.31mmol)、HBTU(60.4mg, 0.16mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。蒸发溶剂。通过制备型 HPLC(RP, C18, 存于水中的 10-95% 乙腈 (0.2% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$)) 直接纯化粗产物, 得到白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (38) (6.0mg, 收率为 7.9%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 486.4/488.4。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.17-8.12(m, 1H), 7.56(dd, $J = 8.4, 1.6\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.40(m, 2H), 6.77-6.60(m, 1H), 6.37(m, 1H), 6.10(br, 1H), 5.49-5.28(m, 1H), 4.24(t, $J = 9.1\text{Hz}$, 1H), 4.17-3.93(m, 1H), 3.91-3.75(m, 1H), 3.69-3.53(m, 1H), 3.05-2.59(m, 3H), 2.38-2.27(m, 1H), 2.20(d, $J = 16.0\text{Hz}$, 3H), 1.82-1.46(m, 1H), 0.48-0.36(m, 2H), 0.32-0.18(m, 2H)。

[1306] 实例 11: (R)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (39) 的合成

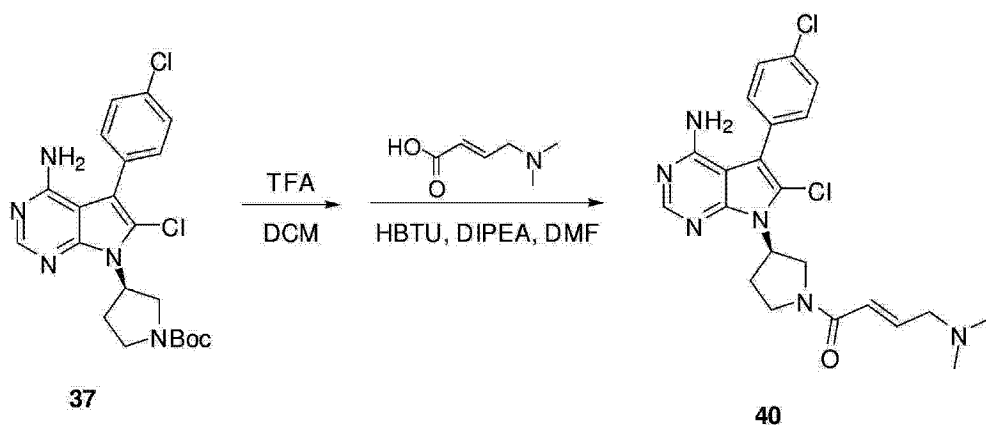
[1307]



[1308] 遵循如实例 10 中所描述的类似程序, 从 (R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (37) (70mg, 0.14mmol) 制备 (R)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (39)。

[1309] 实例 12: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (40) 的合成

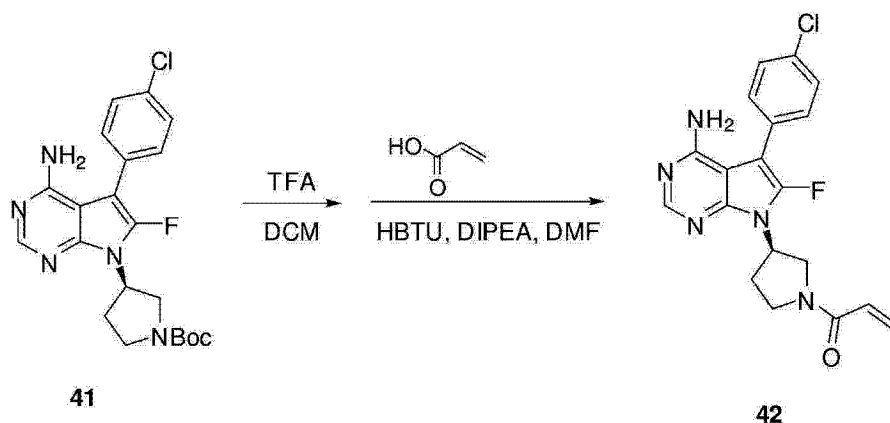
[1310]



[1311] 遵循如实例 10 中所描述的类似程序,从 (R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (37) (70mg, 0.14mmol) 制备 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-氯苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (40)。

[1312] 实例 13:(R)-1-(3-(4-氨基-5-(4-氯苯基)-6-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (42) 的合成

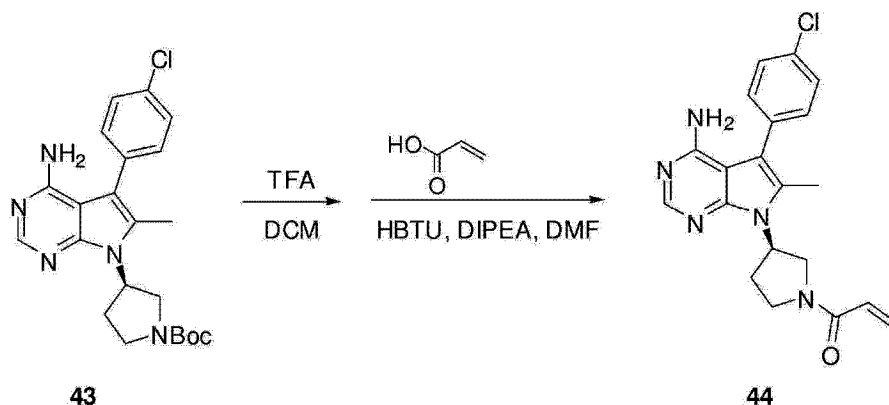
[1313]



[1314] 以与实例 1 及 7 中所描述类似的方式,从中间体 41 制备 (R)-1-(3-(4-氨基-5-(4-氯苯基)-6-氟-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (42)。

[1315] 实例 14:(R)-1-(3-(4-氨基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (44) 的合成

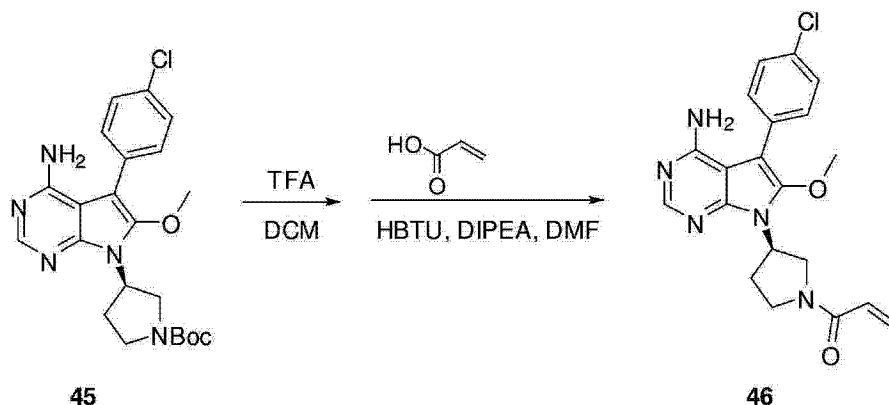
[1316]



[1317] 以与实例 3 及 7 中所描述类似的方式,从中间体 43 制备 (R)-1-(3-(4-氨基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (44)。

[1318] 实例 15:(R)-1-(3-(4-氨基-5-(4-氯苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (46) 的合成

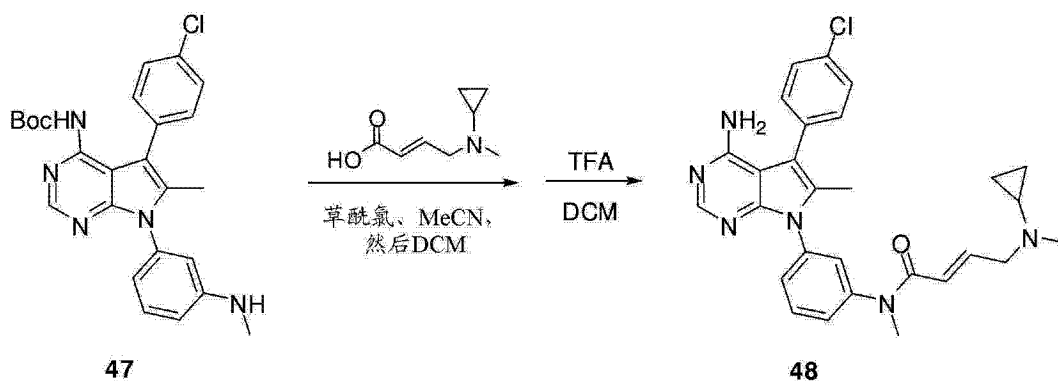
[1319]



[1320] 以与实例 7 及 10 中所描述类似的方式,从中间体 45 制备 (R)-1-(3-(4-氨基-5-(4-氯苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丙-2-烯-1-酮 (46)。

[1321] 实例 16:(E)-N-(3-(4-氨基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺 (48) 的合成

[1322]

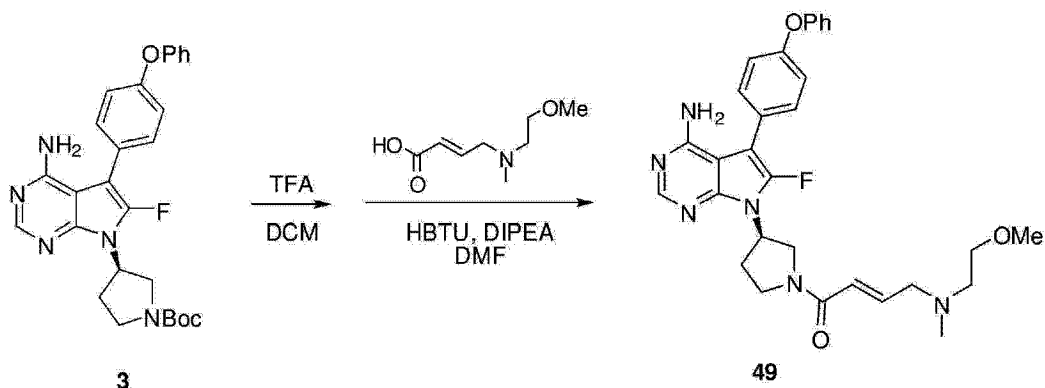


[1323] 以与实例 3 及 7 中所描述类似的方式,从中间体 47 制备 (E)-N-(3-(4-氨基

基-5-(4-氯苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)苯基)-4-(环丙基(甲基)氨基)-N-甲基丁-2-烯酰胺(48)。

[1324] 实例 17 : (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(49)的合成

[1325]



[1326] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从中间体 3 制备 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(49)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 545.1。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.16(d, $J = 3.8\text{Hz}$, 1H), 7.56-7.34(m, 4H), 7.16(t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.13-7.04(m, 4H), 6.68-6.58(m, 1H), 6.40(dd, 1H), 6.16-5.99(m, 1H), 5.47-5.25(m, 1H), 4.17-3.99(m, 1H), 3.96-3.63(m, 2H), 3.58-3.35(m, 3H), 3.19(d, $J = 21.0\text{Hz}$, 3H), 3.17-3.03(m, 2H), 2.73-2.56(m, 1H), 2.47-2.40(m, 2H), 2.43-2.27(m, 1H), 2.17(d, $J = 14.4\text{Hz}$, 3H)。

[1327] 实例 18 : (R,E)-1-(3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(53)的合成

[1328]

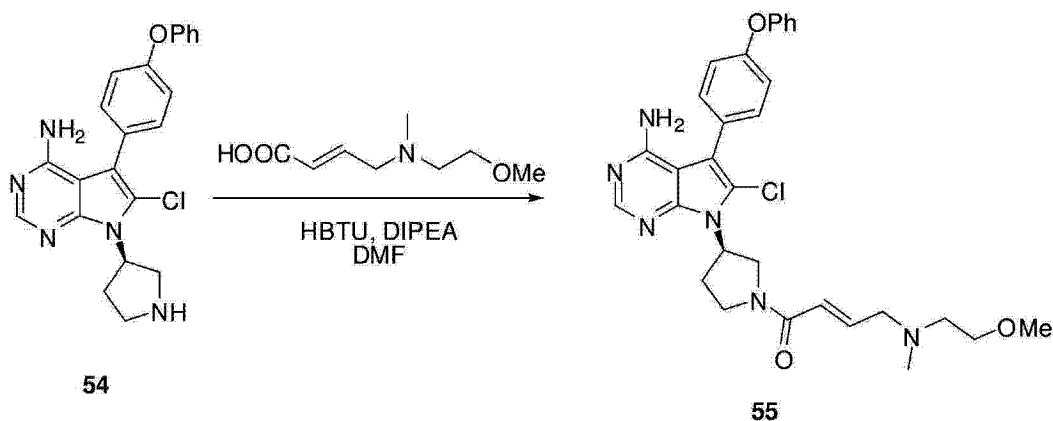


[1332] 以与实例1中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(52)(210mg, 0.42mmol)及(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(267mg, 0.83mmol)获得白色固体形式的(R,E)-1-(3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(53)(60mg, 收率为27%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)541.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.05(d, J = 7.0Hz, 1H), 7.43(dd, J = 15.4, 7.9Hz, 1H), 7.40-7.31(m, 2H), 7.15(dd, J = 8.6, 1.6Hz, 2H), 7.05-6.85(m, 3H), 6.74-6.59(m, 1H), 6.37(dd, J = 37.9, 15.1Hz, 1H), 5.83(br, 2H), 5.18-4.99(m, 1H), 4.33-4.06(m, 1H), 4.05-3.72(m, 2H), 3.69-3.33(m, 1H), 3.25(dd, J = 23.2, 6.4Hz, 2H), 3.09-2.93(m, 1H), 2.31(d, J = 4.1Hz, 3H), 2.27-2.17(m, 4H), 1.75-1.62

(m, 1H), 0.45-0.35 (m, 2H), 0.35-0.23 (m, 2H)。

[1333] 实例 19 : (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (55) 的合成

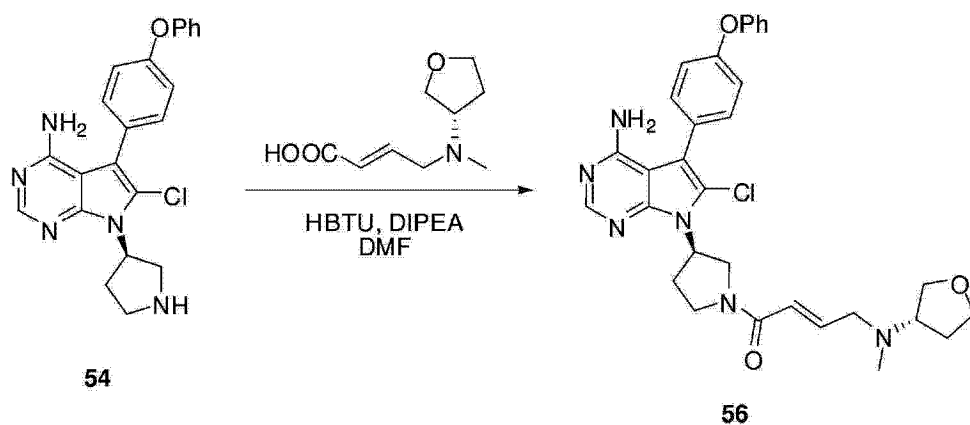
[1334]



[1335] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (54) (187mg, 0.46mmol) 及 (E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐 (116mg, 0.55mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (55) (32mg, 收率为 12 %)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 560.1/562.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.14 (d, J = 5.8Hz, 1H), 7.49 - 7.35 (m, 4H), 7.23 - 7.05 (m, 5H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 32.4, 15.2Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 5.48 - 5.27 (m, 1H), 4.31 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.33 (m, 3H), 3.20 (d, J = 24.6Hz, 3H), 3.16 - 3.07 (m, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.17 (d, J = 16.7Hz, 3H)。

[1336] 实例 20 : (E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (56) 的合成

[1337]

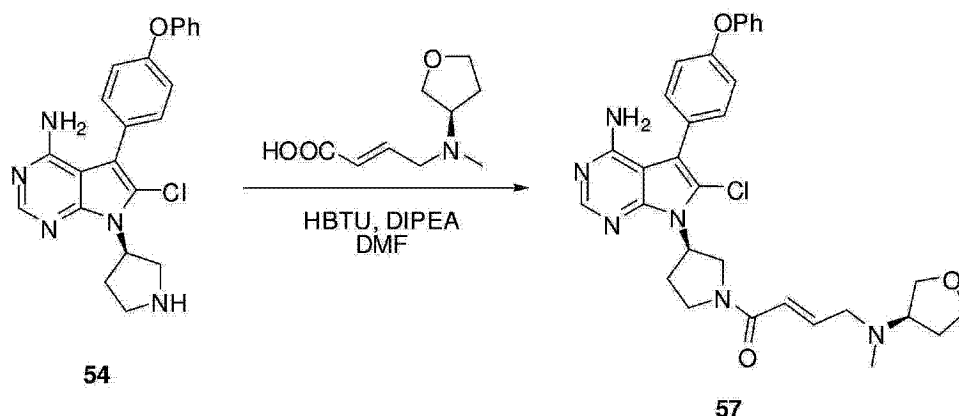


[1338] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (187mg, 0.46mmol) 及 (S,E)-4-(甲基

(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸盐(122mg, 0.55mmol) 获得白色固体形式的(E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮(56)(68mg, 收率为26%)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)572.1/574.0。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.14(d, J = 6.5Hz, 1H), 7.47-7.37(m, 4H), 7.22-7.06(m, 5H), 6.71-6.59(m, 1H), 6.41(dd, J = 32.3, 15.4Hz, 1H), 5.47-5.28(m, 1H), 4.31-3.34(m, 8H), 3.17-2.87(m, 4H), 2.37-2.22(m, 1H), 2.11(d, J = 16.1Hz, 3H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.78-1.65(m, 1H)。

[1339] 实例 21:(E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮(57)的合成

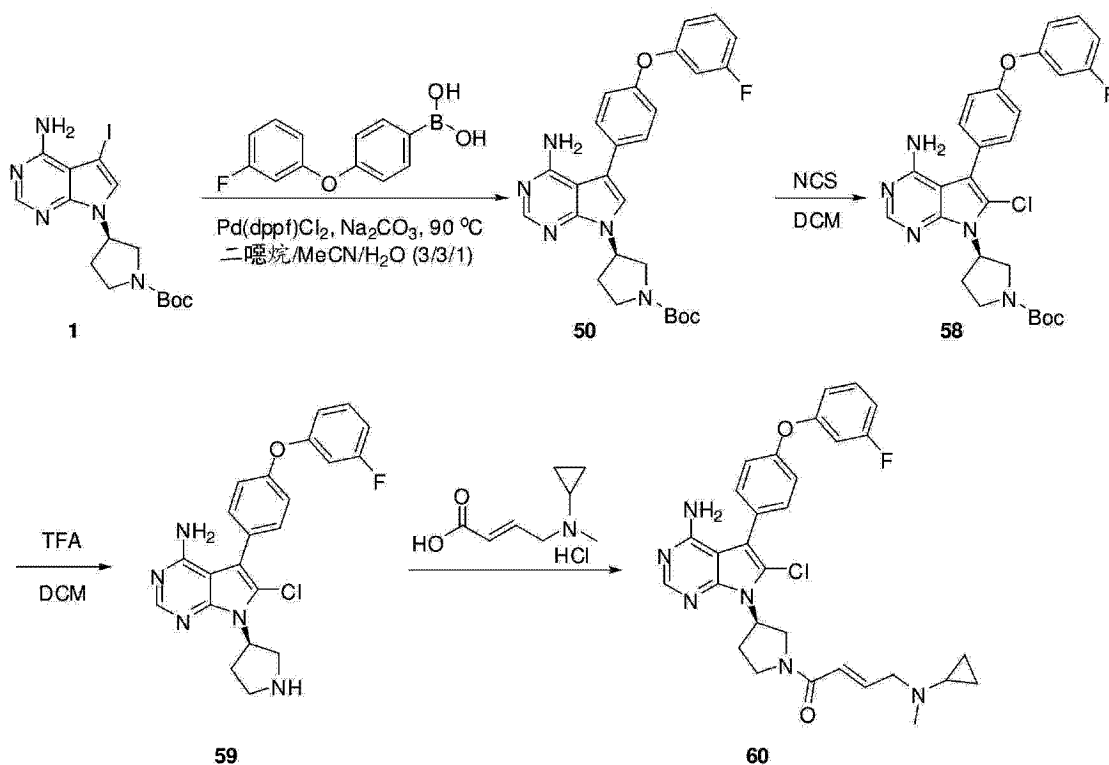
[1340]



[1341] 以与实例 2 中所描述类似的方式,从(R)-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺(54)(187mg, 0.46mmol)及(R,E)-4-(甲基((四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸盐(122mg, 0.55mmol) 获得白色固体形式的(E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮(57)(30mg, 收率为11%)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)572.1/574.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.14(d, J = 5.8Hz, 1H), 7.48-7.36(m, 4H), 7.25-7.04(m, 5H), 6.74-6.58(m, 1H), 6.41(dd, J = 32.3, 15.1Hz, 1H), 6.03(s, 2H), 5.50-5.25(m, 1H), 4.29-3.94(m, 2H), 3.89-3.41(m, 6H), 3.25-2.79(m, 4H), 2.41-2.18(m, 1H), 2.11(d, J = 15.6Hz, 3H), 2.02-1.84(m, 1H), 1.82-1.61(m, 1H)。

[1342] 实例 22:(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(60)的合成

[1343]



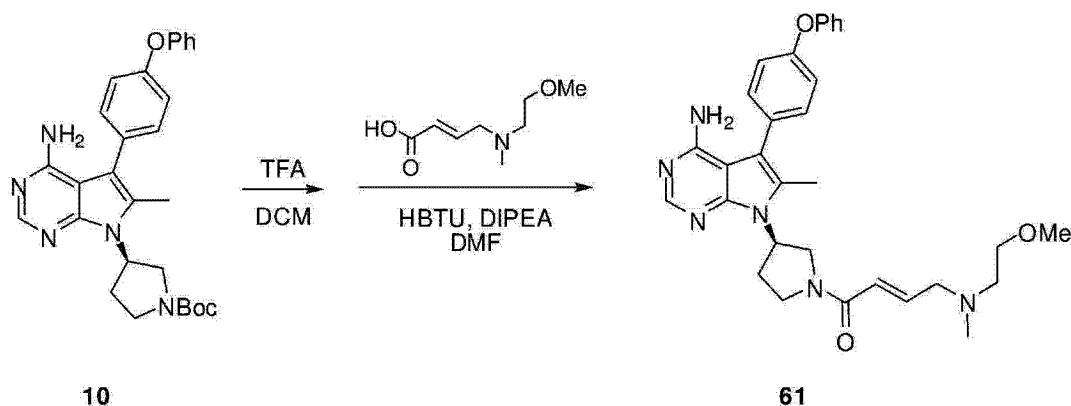
[1344] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1) (800mg, 1.9mmol) 及 4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸 (400mg, 1.7mmol) 获得浅黄色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (50) (604mg, 66%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 490. 2。

[1345] 以与实例 2 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (50) (200mg, 0.41mmol) 及 NCS (55mg, 0.41mmol) 获得浅黄色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (58) (131mg, 61%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 524. 1/526. 1。

[1346] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-氯-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (58) (130mg, 0.25mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 (160mg, 0.5mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-氯-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (60) (65mg, 61%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 561. 2/563. 2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.14 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 3H), 7.17 (d, $J = 6.7\text{Hz}$, 2H), 7.08 - 6.90 (m, 3H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.44 - 6.30 (m, 1H), 5.47 - 5.27 (m, 1H), 4.27 - 3.40 (m, 4H), 3.24 (dd, $J = 22.9, 6.4\text{Hz}$, 2H), 3.00 - 2.83 (m, 1H), 2.36 - 2.25 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 16.1\text{Hz}$, 3H), 1.74 - 1.60 (m, 1H), 0.44 - 0.35 (m, 2H), 0.33 - 0.24 (m, 2H)。

[1347] 实例 23: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (61) 的合成

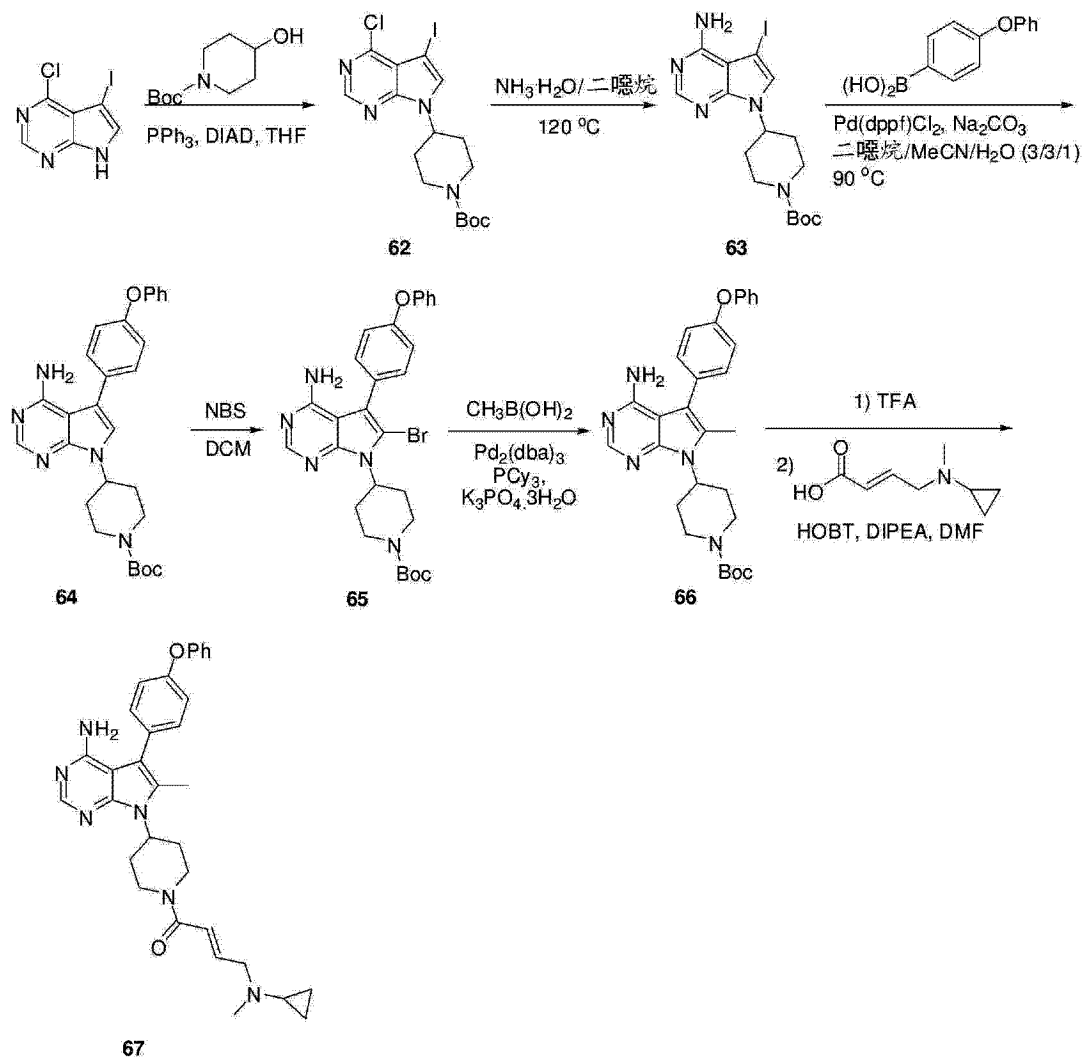
[1348]



[1349] 以与实例 3 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (10) (244mg, 0.50mmol) 及 (E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酸 (414mg, 1.0mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (61) (70mg, 收率为 25%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 541.2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J = 8.0\text{Hz}$, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 4.6\text{Hz}$, 2H), 7.16 (t, $J = 7.4\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.05 (m, 4H), 6.71-6.56 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 36.3, 15.2\text{Hz}$, 1H), 5.78 (br, 2H), 5.18-5.01 (m, 1H), 4.36-4.07 (m, 1H), 4.03-3.91 (m, 1H), 3.89-3.76 (m, 1H), 3.68-3.54 (m, 1H), 3.47-3.34 (m, 3H), 3.20 (d, $J = 26.5\text{Hz}$, 4H), 3.10 (d, $J = 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.06-2.94 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.30 (d, $J = 3.8\text{Hz}$, 3H), 2.17 (d, $J = 18.1\text{Hz}$, 3H)。

[1350] 实例 24: (E)-1-(4-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (67) 的合成

[1351]



[1352] 在 -10℃ 及 N₂ 气氛下, 经一小时向存于无水 THF 中的 4-氯-5-碘-7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶 (3.0g, 10.7mmol)、4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯 (5.4g, 26.8mmol) 及 PPh₃ 的搅拌溶液中缓慢添加 DIAD。随后将所得反应混合物升温至室温并再搅拌 2 小时。一旦生成黄色沉淀, 立即将反应混合物冷却回 -5℃ 并搅拌过夜。在溶液仍冷时, 迅速过滤黄色沉淀并使冷 THF (30mL) 洗涤, 得到白色固体形式的 4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并 [2, 3-d] 嘧啶-7-基) 哌啶-1-甲酸叔丁酯 (62) (1.77g, 36%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 463.1/465.1。

[1353] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (62) (500mg, 1.08mmol) 获得浅黄色固体形式的 4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (63) (230mg, 48%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 444. 1/446. 1。

[1354] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 4-(4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (63) (230mg, 0.5mmol) 及 4-苯氧基苯基硼酸 (166mg, 0.78mmol) 获得浅黄色油状物形式的 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (64) (215mg, 92%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 486.4。

[1355] 以与实例 3 中所描述类似的方式, 从 4-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (64) (215mg, 0.44mmol) 及 NBS (118mg, 0.66mmol)

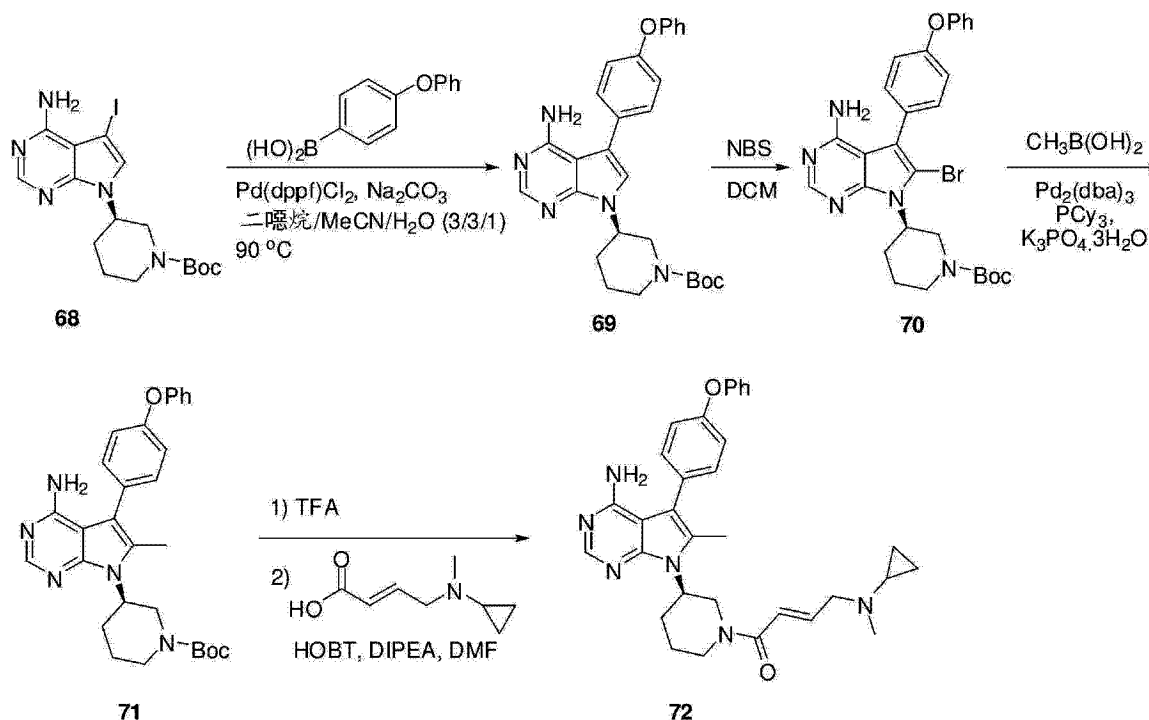
获得黄色油状物形式的 4-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (65) (142mg, 57%)。LC-MS(ESI): m/z (M/M+2) 564.1/566.1。

[1356] 以与实例 3 中所描述类似的方式, 从 4-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (65) (140mg, 0.25mmol) 及甲基硼酸 (123mg, 2mmol) 获得黄色油状物形式的 4-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (66) (90mg, 70%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 518.1。

[1357] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 4-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (66) (90mg, 0.17mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐 (62mg, 0.19mmol) 获得白色固体形式的 (E)-1-(4-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (67) (25mg, 27%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 537.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.02(s, 1H), 7.43-7.29(m, 4H), 7.21-7.00(m, 5H), 6.67(s, 2H), 5.73(br, 2H), 4.67-4.43(m, 2H), 4.29-4.12(m, 1H), 3.28-3.09(m, 3H), 2.78-2.57(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.23(s, 3H), 1.87-1.76(m, 2H), 1.73-1.64(m, 1H), 0.45-0.39(m, 2H), 0.33-0.27(m, 2H)。

[1358] 实例 25: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (72) 的合成

[1359]



[1360] 以与实例 24 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (68) (300mg, 0.67mmol) 及 4-苯氧基苯基硼酸 (172mg, 0.8mmol) 获得浅黄色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (69) (300mg, 92%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 486.4。

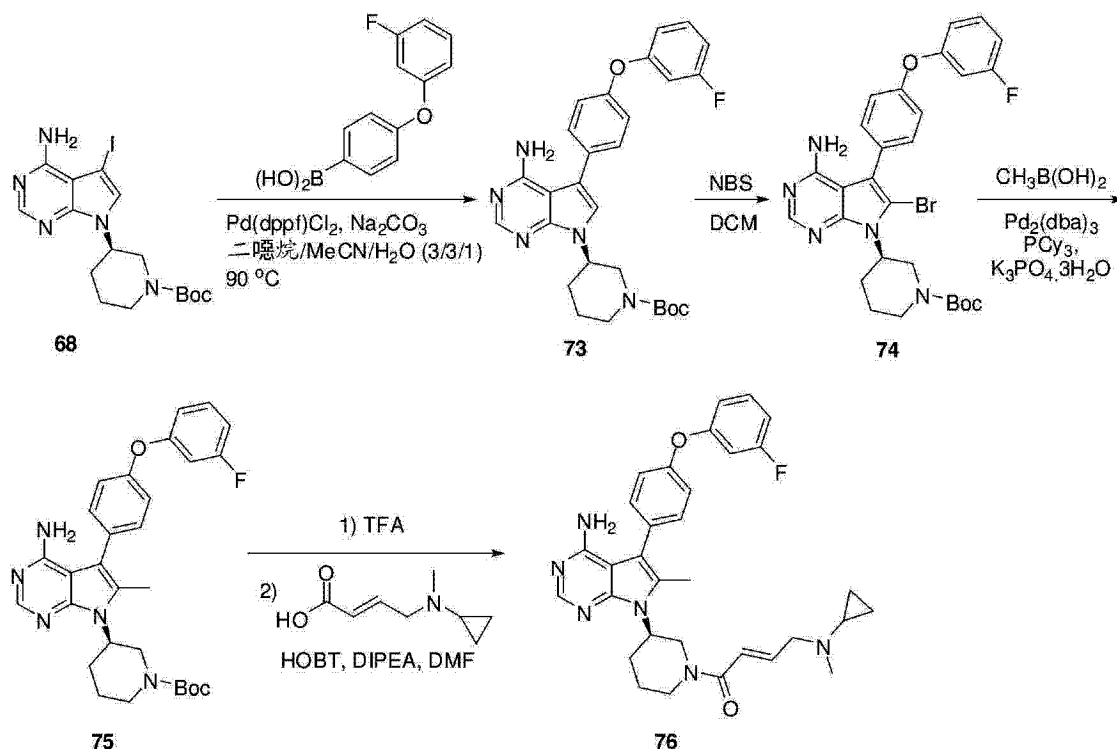
[1361] 以与实例 24 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (69) (300mg, 0.62mmol) 及 NBS (165mg, 0.93mmol) 获得黄色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (70) (280mg, 80%)。LC-MS (ESI): m/z (M/M+2) 564.4/566.4。

[1362] 以与实例 24 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (70) (280mg, 0.5mmol) 及甲基硼酸 (148mg, 2.5mmol) 获得黄色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (71) (235mg, 94%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 500.2。

[1363] 以与实例 24 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (71) (100mg, 0.2mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐 (80mg, 0.25mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (72) (40mg, 37%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 537.1。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.08 (s, 1H), 7.49 - 7.28 (m, 4H), 7.25 - 7.02 (m, 5H), 6.65 (s, 2H), 5.80 (br, 2H), 4.56 - 4.45 (m, 1H), 4.33 - 3.60 (m, 3H), 3.25 (d, J = 18.9Hz, 2H), 3.17 - 2.57 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (d, J = 19.9Hz, 3H), 2.03 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.48 (m, 2H), 0.47 - 0.35 (m, 2H), 0.33 - 0.22 (m, 2H)。

[1364] 实例 26: (R,E)-1-(3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (76) 的合成

[1365]



[1366] 以与实例 22 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (68) (270mg, 0.61mmol) 及 4-(3-氟苯氧基)苯基硼酸 (212mg, 0.9mmol) 获得浅黄色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (73) (180mg, 92%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 504.4。

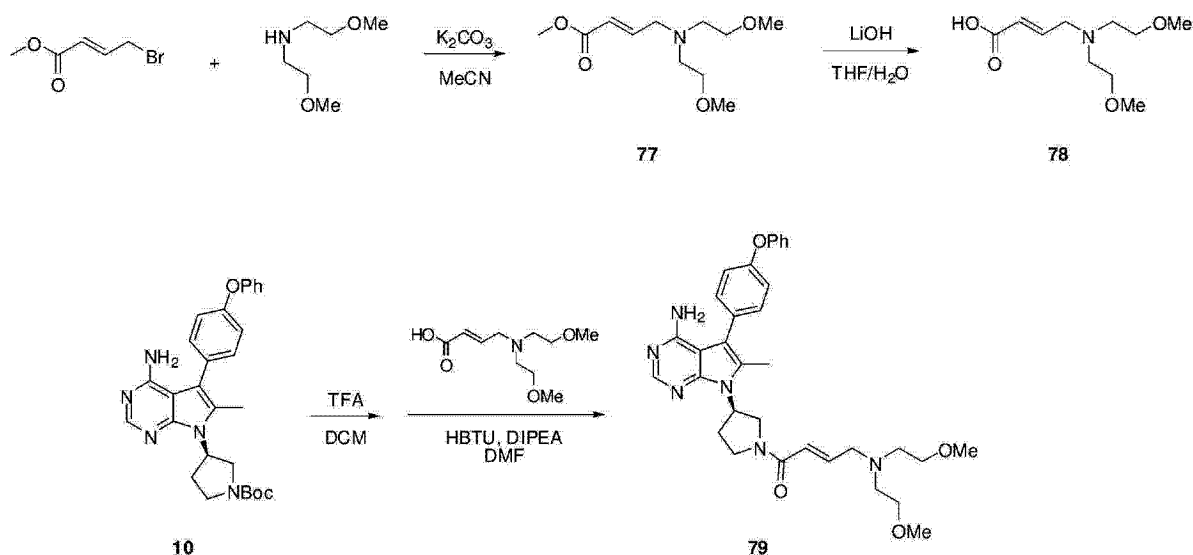
[1367] 以与实例 3 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (73) (180mg, 0.36mmol) 及 NBS (96mg, 0.54mmol) 获得黄色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (74) (120mg, 57%)。LC-MS (ESI): m/z ($M/M+2$) 582.1/584.1。

[1368] 以与实例 3 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (74) (120mg, 0.2mmol) 及甲基硼酸 (123mg, 2mmol) 获得黄色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (75) (60mg, 58%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 518.1。

[1369] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (75) (60mg, 0.12mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐 (34mg, 0.11mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)哌啶-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (76) (25mg, 37%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 555.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.06 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 18.7, 10.9Hz, 3H), 7.15 (d, J = 8.3Hz, 2H), 7.04 - 6.88 (m, 3H), 6.76 - 6.52 (m, 2H), 5.95 - 5.60 (br, 2H), 4.59 - 3.58 (m, 4H), 3.28 - 2.55 (m, 4H), 2.37 - 2.06 (m, 6H), 1.96 - 1.49 (m, 4H), 0.46 - 0.19 (m, 4H)。

[1370] 实例 27: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (79) 的合成

[1371]



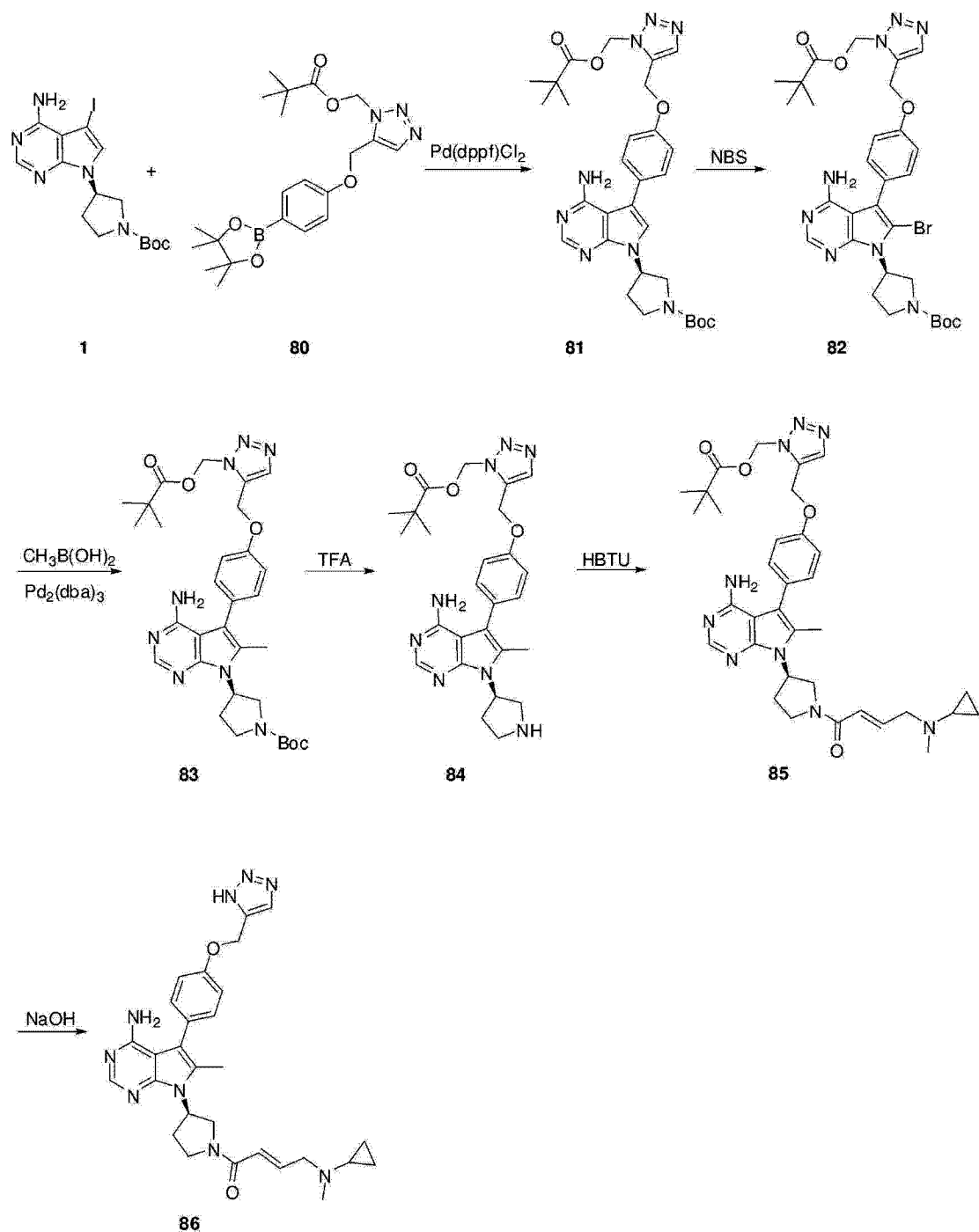
[1372] 用冰浴将存于无水 MeCN(100mL) 中的双(2-甲氧基乙基)胺(8.1mL, 56mmol)及 K_2CO_3 (15.5g, 112mmol) 的悬浮液冷却至 0°C 。将存于无水 MeCN(20mL) 中的 (E)-4-溴丁-2-烯酸甲酯(15.6mL, 56mmol) 的溶液滴加至反应混合物中。在添加后, 将所得混合物升温至室温并搅拌 2 小时。然后过滤反应混合物且浓缩滤液。通过快速层析(硅胶, 存于 DCM 中的 0-10% MeOH) 纯化残余物, 得到黄色油状物形式的 (E)-4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(77)(10.0g, 收率为 78%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 232.1。

[1373] 用存于 THF(100mL) 及 H_2O (50mL) 中的 LiOH(5.4g, 130mmol) 水解 (E)-4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯酸甲酯(77)(10.0g, 43mmol), 得到黄色油状物形式的 (E)-4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯酸(78)(定量产率)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 218.1。

[1374] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(10)(110mg, 0.23mmol) 及 (E)-4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯酸(78)(154mg, 0.45mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯-1-酮(79)(45mg, 收率为 34%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 585.2。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.05(d, $J = 6.1\text{Hz}$, 1H), 7.41(t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.30(m, 2H), 7.16(t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.10(t, $J = 8.6\text{Hz}$, 4H), 6.76-6.57(m, 1H), 6.44(dd, $J = 34.3, 15.2\text{Hz}$, 1H), 5.79(br, 1H), 5.23-4.95(m, 1H), 4.41-3.53(m, 3H), 3.42-3.29(m, 6H), 3.29-3.19(m, 4H), 3.16(s, 3H), 3.09-2.93(m, 1H), 2.60(dt, $J = 19.3, 5.9\text{Hz}$, 4H), 2.36-2.18(m, 4H)。

[1375] 实例 28: (R,E)-1-(3-(5-(4-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-4-氨基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(86)的合成

[1376]



[1377] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (1) (866mg, 2.01mmol) 及新戊酸 (5-((4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯 (80) (896mg, 2.11mmol) 制备 (R)-3-(4-氨基-5-(4-((1-(新戊酰氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (81) (1.023g, 86%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 591.0。

[1378] 向存于 DCM (20mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-((1-(新戊酰氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (81) (506mg, 0.856mmol) 的冷却溶液中添加 NBS (167mg, 0.942mmol)。将所得混合物在 0°C 下搅拌 2 小时。用水猝灭反应并用 DCM (20mL × 2) 萃取。通过 Na_2SO_4

干燥合并的有机层。在真空下去除溶剂并通过快速层析(硅胶,存于DCM中的0-15% MeOH(含有0.5% TEA))纯化残余物,得到(R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-((1-(新戊酰氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82)(344mg,60%)。LC-MS(ESI):m/z(M/M+2)668.8/670.8

[1379] 向存于甲苯(10mL)中的(R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-((1-(新戊酰氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(82)(344mg,0.51mmol)的溶液中添加甲基硼酸(306mg,5.1mmol)、Pd₂(dba)₃(23.3mg,0.0255mmol)、PCy₃(14.3mg,0.051mmol)及K₃PO₄·3H₂O(407mg,1.53mmol)。用N₂将所得混合物吹扫三次,然后加热至120℃过夜。在真空下去除溶剂并通过快速层析(硅胶,存于DCM中的0-15% MeOH(含有0.5% TEA))纯化残余物,得到(R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-((1-(新戊酰氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(83)(188mg,61%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)605.0。

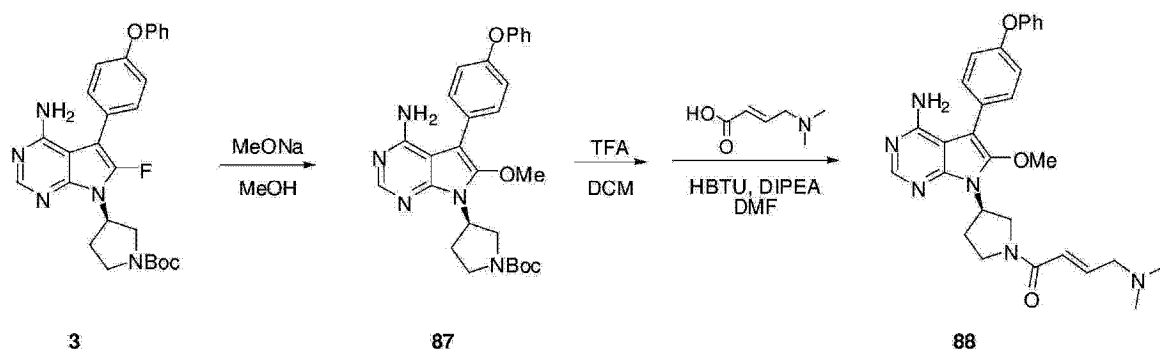
[1380] 通过以与实例1中所描述类似的方式用TFA处理(R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-((1-(新戊酰氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(83)(188mg,0.31mmol),来制备(R)-新戊酸(5-((4-(4-氨基-6-甲基-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(84)(121mg,定量产率)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)505.0。

[1381] 以与实例1中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-((1-(新戊酰氧基甲基)-1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(84)(27mg,0.054mmol)及(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸HCl盐(17mg,0.059mmol)制备(R,E)-新戊酸(5-((4-(4-氨基-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(85)(33mg,94%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)642.0。

[1382] 在室温下,向存于MeOH/H₂O(1mL/1mL)中的(R,E)-新戊酸(5-((4-(4-氨基-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)苯氧基)甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)甲酯(85)(33mg,0.051mmol)的溶液中添加1N NaOH(0.1mL)。将所得混合物在室温下搅拌0.5小时。在用HCl酸化至pH=7的后,通过制备型HPLC纯化所得混合物,得到白色固体形式的(R,E)-1-(3-(5-(4-((1H-1,2,3-三唑-5-基)甲氧基)苯基)-4-氨基-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(86)(12mg,32%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)528.1。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.16(s,1H),8.06-7.99(m,1H),7.32-7.22(m,2H),7.15(d,2H),6.72-6.63(m,1H),6.37(dd,J=37.5,15.1Hz,1H),5.22(s,2H),5.15-5.00(m,1H),4.32-4.19(m,1H),3.98(m,1H),3.82(m,1H),3.61-3.38(m,1H),3.30-3.19(m,2H),3.07-2.95(m,1H),2.32-2.17(m,J=22.6,10.3Hz,7H),1.75-1.61(m,1H),0.46-0.35(m,2H),0.34-0.24(m,2H)。

[1383] 实例29:(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(88)的合成

[1384]

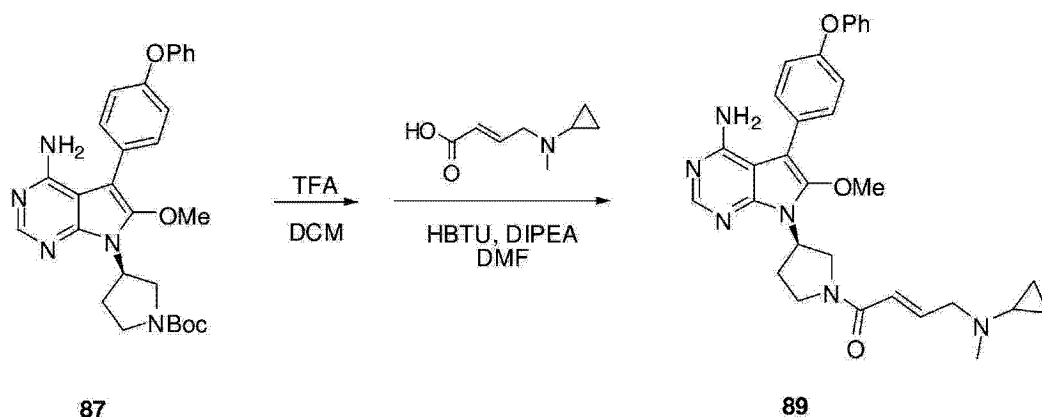


[1385] 向存于 MeOH 中的 (R)-3-(4-氨基-6-氟-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (3) (250mg, 0.51mmol) 的溶液中添加 MeONa。将所得混合物在 N_2 下加热至回流过夜。在冷却至室温后,浓缩反应混合物且将残余物在 DCM 与水之间分配。分离各层。用盐水洗涤有机相,通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩,得到黄色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (87) (230mg, 收率为 90%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 502. 1。

[1386] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (87) (120mg, 0.24mmol) 及 (E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸 (81mg, 0.48mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮 (88) (35mg, 收率为 28%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 513. 2。 1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.08 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.19-7.06 (m, 5H), 6.70-6.56 (m, 1H), 6.46-6.29 (m, 1H), 5.75 (br, 2H), 5.33-5.11 (m, 1H), 4.17-3.74 (m, 3H), 3.67-3.38 (m, 4H), 3.01 (dd, $J = 21.2, 6.0$ Hz, 2H), 2.84-2.71 (m, 1H), 2.36-2.18 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 3H)。

[1387] 实例 30: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (89) 的合成

[1388]

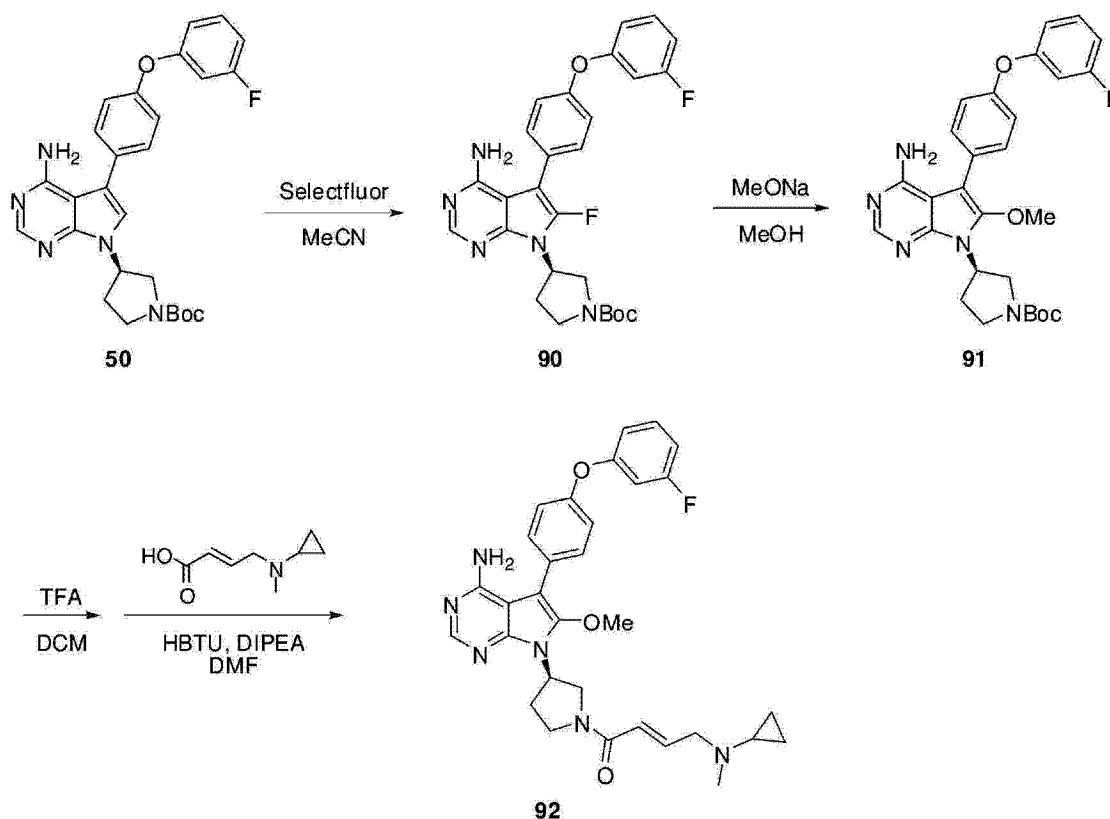


[1389] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (87) (123mg, 0.25mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 (156mg, 0.49mmol) 获得白色固体形式的

(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-甲氧基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (89) (42mg, 收率为 17%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 539.2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.13 (d, $J = 5.5\text{Hz}$, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 7.27 - 7.09 (m, 5H), 6.72 (dt, $J = 11.9, 5.9\text{Hz}$, 1H), 6.43 (dd, $J = 31.0, 15.2\text{Hz}$, 1H), 5.79 (br, 2H), 5.39 - 5.12 (m, 1H), 4.22 - 3.79 (m, 3H), 3.74 - 3.43 (m, 4H), 3.34 - 3.24 (m, 2H), 2.94 - 2.73 (m, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 4H), 1.82 - 1.66 (m, 1H), 0.50 - 0.42 (m, 2H), 0.38 - 0.31 (m, 2H)。

[1390] 实例 31: (R,E)-1-(3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (92) 的合成

[1391]



[1392] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (50) (450mg, 0.92mmol) 获得黄色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-6-氟-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (90) (100mg, 收率为 21%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 509.1。

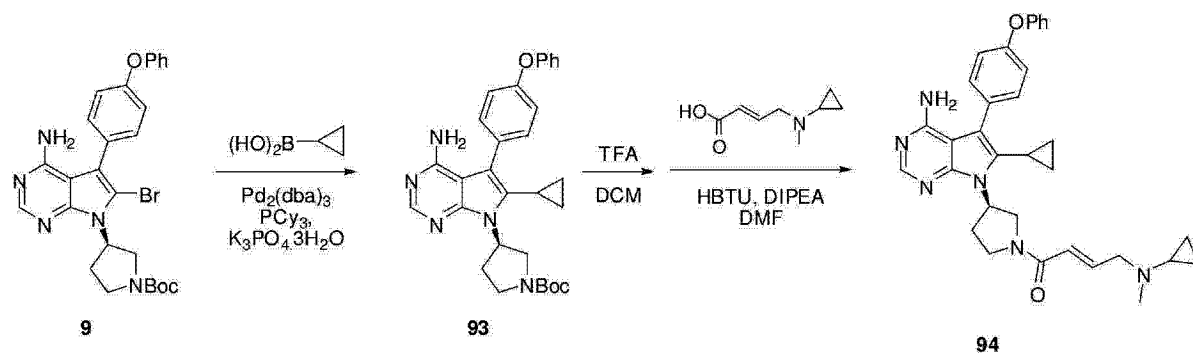
[1393] 以与实例 29 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-氟-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (90) (100mg, 0.20mmol) 获得无色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (91) (130mg, 收率为 100%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 519.3。

[1394] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)

苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(91)(130mg, 0.26mmol)及(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(164mg, 0.51mmol)获得白色固体形式的(R,E)-1-(3-(4-氨基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-6-甲氧基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(92)(21mg, 收率为15%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)557.0。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.08(d, J = 5.4Hz, 1H), 7.57-7.35(m, 3H), 7.15(d, J = 8.2Hz, 2H), 7.05-6.89(m, 3H), 6.76-6.60(m, 1H), 6.37(dd, J = 31.6, 15.3Hz, 1H), 5.82(br, 1H), 5.32-5.12(m, 1H), 4.24-3.72(m, 3H), 3.65(d, J = 5.0Hz, 3H), 3.47-3.36(m, 1H), 3.28-3.19(m, 2H), 2.90-2.65(m, 1H), 2.34-2.17(m, 4H), 1.77-1.59(m, 1H), 0.46-0.35(m, 2H), 0.34-0.22(m, 2H)。

[1395] 实例 32:(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(94)的合成

[1396]

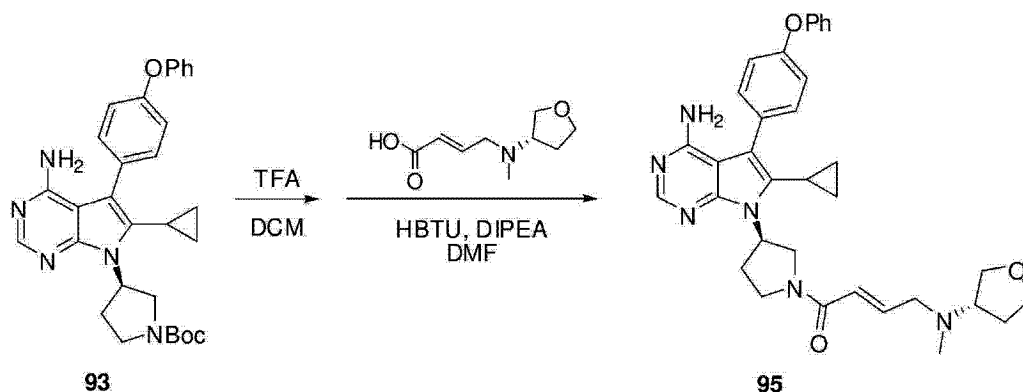


[1397] 以与实例 3 中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9)(17.5g, 32mmol)及环丙基硼酸(13.7g, 159mmol)获得黄色固体形式的(R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(93)(10.8g, 收率为66%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)512.1。

[1398] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(93)(1.4g, 2.8mmol)获得黄色固体形式的(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(94)(700mg, 收率为55%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)549.2。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.06(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.52-7.30(m, 4H), 7.26-6.97(m, 5H), 6.76-6.62(m, 1H), 6.43(dd, J = 35.7, 16.2Hz, 1H), 5.84(br, 1H), 5.59-5.33(m, 1H), 4.42-3.50(m, 4H), 3.33-3.22(m, 2H), 3.17-2.98(m, 1H), 2.44-2.11(m, 4H), 2.02-1.90(m, 1H), 1.86-1.64(m, 1H), 0.88-0.75(m, 2H), 0.66-0.26(m, 4H), 0.26-0.14(m, 2H)。

[1399] 实例 33:(E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮(95)的合成

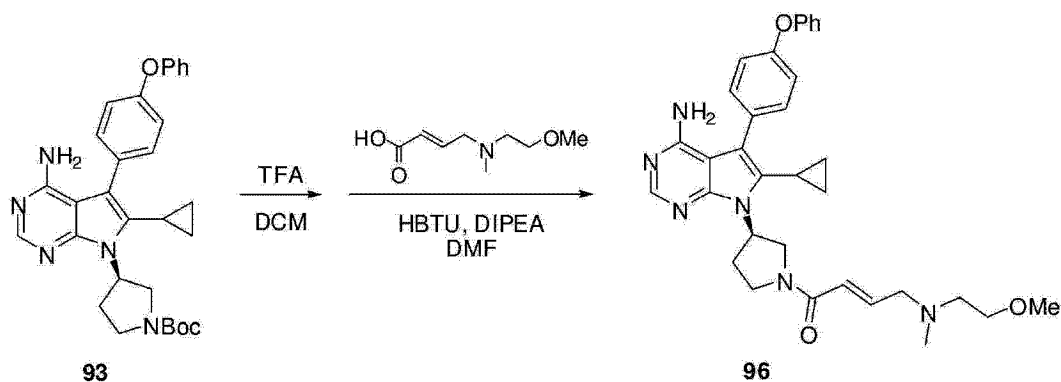
[1400]



[1401] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (93) (125mg, 0.25mmol) 及 (S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸 (91mg, 0.48mmol) 获得白色固体形式的 (E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (95) (80mg, 收率为 28%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 579. 2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.06 (d, J = 8.3Hz, 1H), 7.47 - 7.32 (m, 4H), 7.20 - 7.00 (m, 5H), 6.74 - 6.59 (m, 1H), 6.41 (dd, J = 33.8, 15.2Hz, 1H), 5.82 (br, 1H), 5.54 - 5.33 (m, 1H), 4.43 - 3.36 (m, 8H), 3.23 - 2.99 (m, 4H), 2.38 - 2.17 (m, 1H), 2.11 (d, J = 18.0Hz, 3H), 2.03 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.60 (m, 1H), 0.86 - 0.73 (m, 2H), 0.29 - 0.13 (m, 2H)。

[1402] 实例 34: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (96) 的合成

[1403]

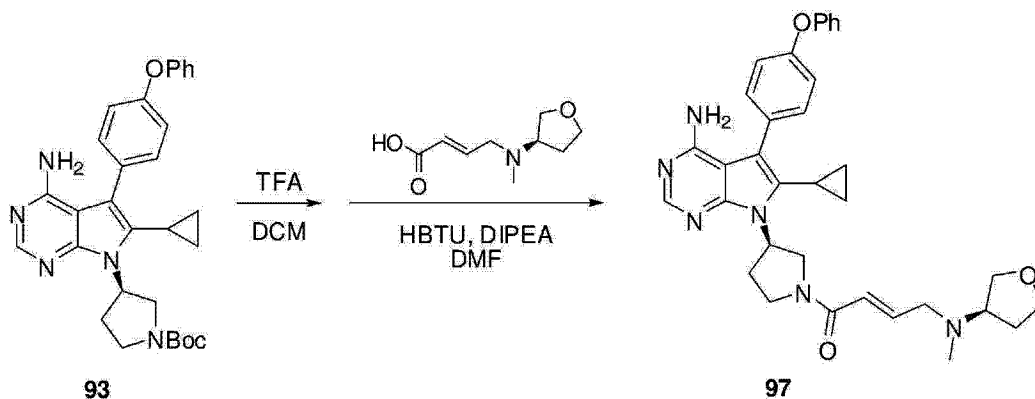


[1404] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (93) (125mg, 0.24mmol) 及 (E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酸 (85mg, 0.48mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (96) (18mg, 收率为 12%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 567. 2。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.34 (s, 1H), 8.11 - 7.99 (m, 1H), 7.48 - 7.32 (m, 4H), 7.20 - 7.00 (m, 5H), 6.73 -

6.33 (m, 1H), 5.85 (br, 1H), 5.61 - 5.36 (m, 1H), 4.47 - 3.55 (m, 4H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.26 - 3.08 (m, 5H), 3.03 - 2.89 (m, 3H), 2.46 - 2.43 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 18.7\text{Hz}$, 3H), 2.04 - 1.83 (m, 1H), 1.03 - 0.64 (m, 2H), 0.35 - 0.05 (m, 2H)。

[1405] 实例 35 : (E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (97) 的合成

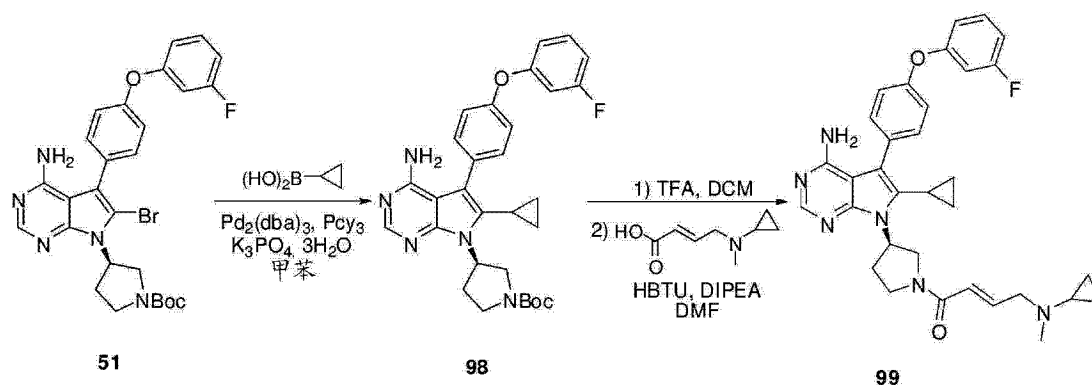
[1406]



[1407] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (93) (100mg, 0.19mmol) 及 (R,E)-4-(甲基((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸 (72mg, 0.39mmol) 获得白色固体形式的 (E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (97) (40mg, 收率为 35%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 579.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.50 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.0\text{Hz}$, 1H), 7.65 - 7.50 (m, 4H), 7.37 - 7.20 (m, 5H), 6.93 - 6.74 (m, 1H), 6.59 (dd, $J = 33.5, 15.1\text{Hz}$, 1H), 6.00 (br, 1H), 5.72 - 5.49 (m, 1H), 4.55 - 3.19 (m, 11H), 2.52 - 2.37 (m, 1H), 2.29 (d, $J = 17.5\text{Hz}$, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), 0.43 - 0.33 (m, 2H)。

[1408] 实例 36 : (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (99) 的合成

[1409]



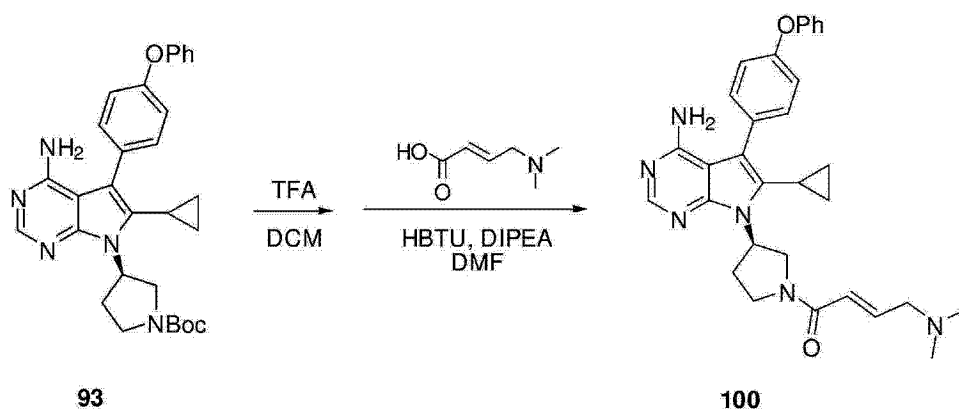
[1410] 以与实例 32 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-(3-氟苯氧基)

苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(51)(200mg, 0.35mmol)及环丙基硼酸(150mg, 1.75mmol)获得黄色固体形式的(R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(98)(130mg, 收率为70%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 531.1。

[1411] 以与实例1中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(98)(130mg, 0.25mmol)及(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(157mg, 0.49mmol)获得白色固体形式的(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(99)(63mg, 收率为45%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 568.1。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.07(d, J = 7.9Hz, 1H), 7.50-7.33(m, 3H), 7.15(dd, J = 8.6, 2.1Hz, 2H), 7.02-6.88(m, 3H), 6.76-6.61(m, 1H), 6.38(dd, J = 35.2, 15.2Hz, 1H), 5.83(br, 1H), 5.55-5.35(m, 1H), 4.43-3.32(m, 4H), 3.25(dd, J = 24.1, 6.6Hz, 2H), 3.16-2.99(m, 1H), 2.31-2.19(m, 4H), 2.01-1.90(m, 1H), 1.75-1.64(m, 1H), 0.84-0.77(m, 2H), 0.45-0.37(m, 2H), 0.34-0.27(m, 2H), 0.23-0.16(m, 2H)。

[1412] 实例 37:(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(100)的合成

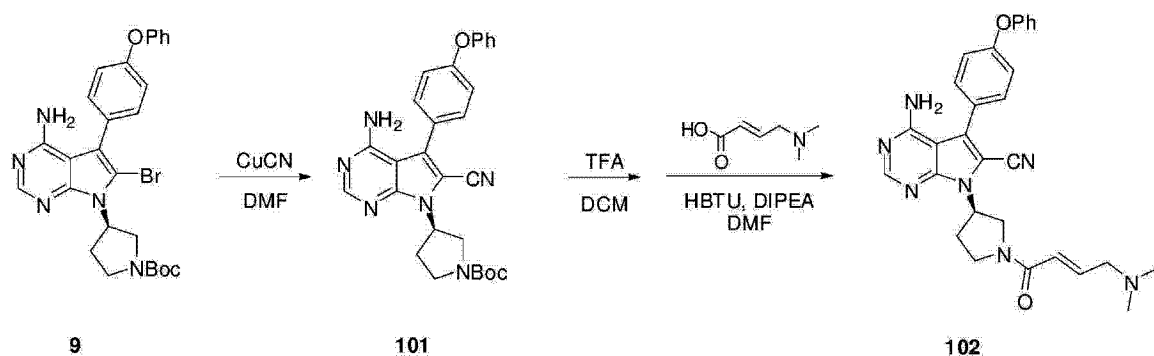
[1413]



[1414] 以与实例1中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(93)(260mg, 0.51mmol)及(E)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯酸(169mg, 1.02mmol)获得白色固体形式的(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-环丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(二甲基氨基)丁-2-烯-1-酮(100)(60mg, 收率为22%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 523.1。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.06(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.46-7.34(m, 4H), 7.15(t, J = 7.5Hz, 1H), 7.09(t, J = 7.2Hz, 4H), 6.70-6.59(m, 1H), 6.40(dd, J = 34.8, 15.1Hz, 1H), 5.81(br, 1H), 5.55-5.35(m, 1H), 4.45-3.38(m, 4H), 3.15-3.01(m, 3H), 2.38-2.22(m, 1H), 2.15(d, J = 17.7Hz, 6H), 1.99-1.92(m, 1H), 0.89-0.73(m, 2H), 0.27-0.18(m, 2H)。

[1415] 实例 38:(R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(102)的合成

[1416]

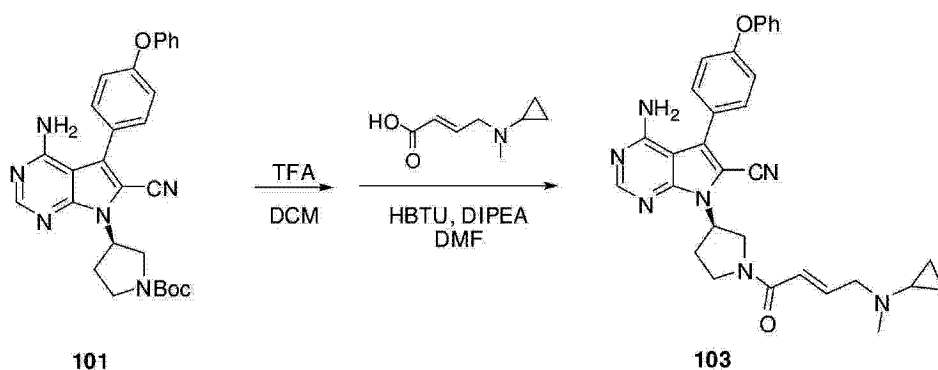


[1417] 用 N_2 将存于 DMF (10 mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (9) (200 mg, 0.36 mmol) 及 CuCN (110 mg, 1.08 mmol) 的溶液吹扫三次。将所得混合物在 160 °C 下搅拌过夜。在冷却至室温后, 浓缩反应混合物以获得粗产物, 通过快速层析 (硅胶, 存于石油醚中的 0-100 % 乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到黄色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (101) (117 mg, 收率为 65 %)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 497.1。

[1418] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (101) 获得白色固体形式的 (R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(二甲基氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈 (102) (47 mg, 收率为 39 %)。LC-MS (ESI) : m/z (M+1) 508.1。 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.26 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 19.7, 8.0 Hz, 5H), 6.73-6.53 (m, 1H), 6.38 (dd, J = 33.3, 15.2 Hz, 1H), 5.54-5.35 (m, 1H), 4.28-3.39 (m, 4H), 3.03 (dd, J = 20.0, 5.9 Hz, 2H), 2.87-2.60 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 1H), 2.14 (d, J = 14.2 Hz, 6H)。

[1419] 实例 39 : (R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈 (103) 的合成

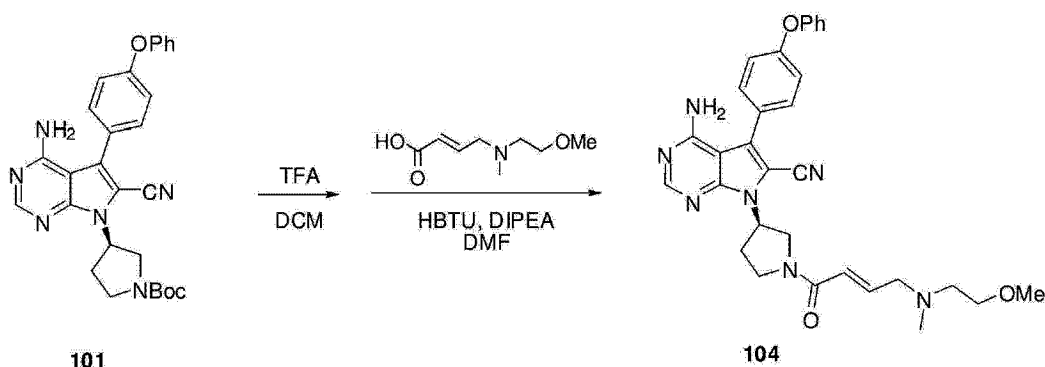
[1420]



[1421] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (101) (100 mg, 0.20 mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 (129 mg, 0.40 mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈 (103) (25 mg, 收率为 23 %)。LC-MS (ESI) : m/z

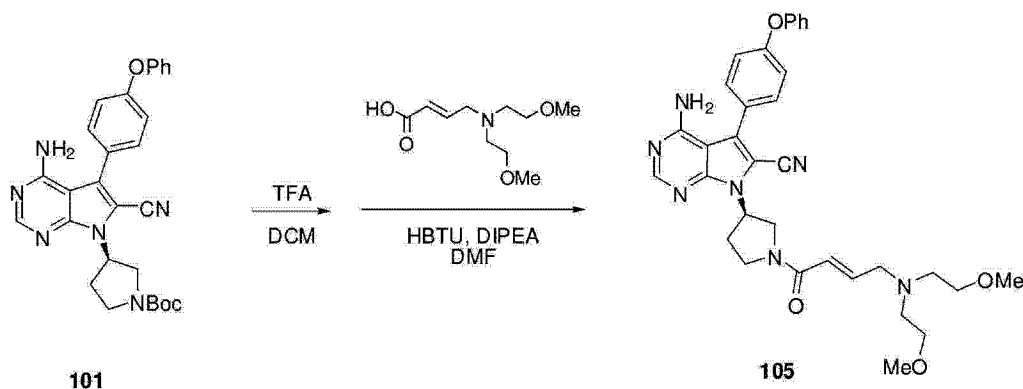
$z(M+1) 534.1$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.26(d, $J = 4.5\text{Hz}$, 1H), 7.53(dd, $J = 8.7, 2.4\text{Hz}$, 2H), 7.48 – 7.35(m, 2H), 7.28 – 6.98(m, 5H), 6.74 – 6.60(m, 1H), 6.44 – 6.27(m, 1H), 5.54 – 5.31(m, 1H), 4.20 – 3.34(m, 4H), 3.28 – 3.16(m, 2H), 2.85 – 2.61(m, 1H), 2.45 – 2.25(m, 1H), 2.22(d, $J = 14.1\text{Hz}$, 3H), 1.75 – 1.60(m, 1H), 0.46 – 0.34(m, 2H), 0.34 – 0.20(m, 2H)。

[1422] 实例 40 : (R,E)-4-氨基-7-(1-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(104)的合成 [1423]



[1424] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(101)(200mg, 0.4mmol)及(E)-4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酸(274mg, 0.8mmol)获得白色固体形式的(R,E)-4-氨基-7-(1-(4-((2-甲氧基乙基)(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(104)(103mg, 收率为46%)。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.26(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 7.54(dd, $J = 8.5, 3.1\text{Hz}$, 2H), 7.43(t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.23 – 7.12(m, 5H), 6.76 – 6.54(m, 1H), 6.40(dd, $J = 32.7, 15.1\text{Hz}$, 1H), 5.55 – 5.30(m, 1H), 4.22 – 3.44(m, 4H), 3.39(dt, $J = 15.5, 5.8\text{Hz}$, 2H), 3.25 – 3.09(m, 5H), 2.88 – 2.68(m, 1H), 2.52 – 2.34(m, 3H), 2.17(d, $J = 14.7\text{Hz}$, 3H)。

[1425] 实例 41 : (R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(105)的合成 [1426]

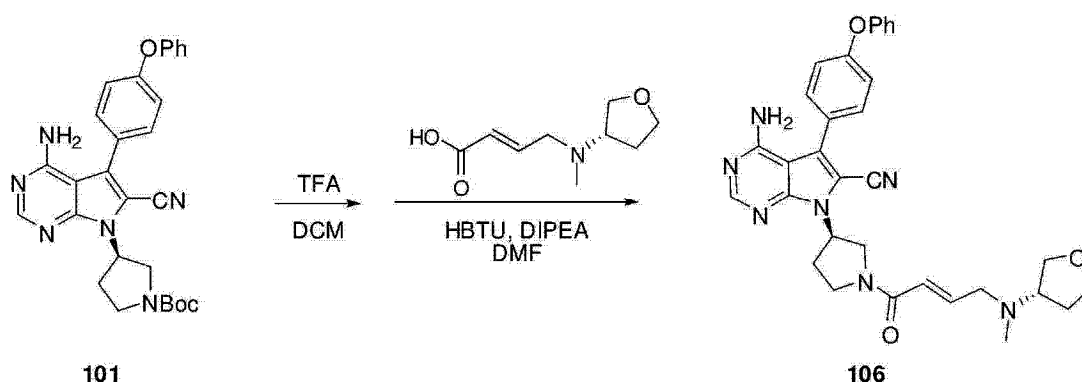


[1427] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(101)(200mg, 0.4mmol)

及(E)-4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯酸获得白色固体形式的(R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(双(2-甲氧基乙基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(105)(86mg,收率为36%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)596.3。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.26(d,J = 4.3Hz,1H),7.54(dd,J = 8.5,3.9Hz,2H),7.43(t,J = 7.9Hz,2H),7.24-7.09(m,5H),6.77-6.55(m,1H),6.43(dd,J = 31.6,15.2Hz,1H),5.61-5.23(m,1H),4.23-3.42(m,4H),3.36(dt,J = 16.7,5.9Hz,4H),3.30-3.23(m,2H),3.22(s,3H),3.16(s,3H),2.89-2.69(m,1H),2.60(dt,J = 15.4,6.0Hz,4H),2.39(s,1H)。

[1428] 实例 42:4-氨基-7-((R)-1-((E)-4-(甲基((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(106)的合成

[1429]



[1430] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(101)(200mg,0.4mmol)及(S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸(93mg,0.5mmol)获得白色固体形式的4-氨基-7-((R)-1-((E)-4-(甲基((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(106)(80mg,收率为36%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)564.4。¹H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.26(d,J = 4.7Hz,1H),7.56-7.51(m,2H),7.43(t,J = 7.9Hz,2H),7.23-7.10(m,5H),6.70-6.60(m,1H),6.39(dd,J = 32.9,15.0Hz,1H),5.52-5.31(m,1H),4.18-3.74(m,4H),3.73-3.43(m,4H),3.22-2.96(m,3H),2.86-2.63(m,1H),2.47-2.30(m,1H),2.11(d,J = 14.1Hz,3H),2.00-1.85(m,1H),1.81-1.58(m,1H)。

[1431] 实例 43:4-氨基-7-((R)-1-((E)-4-(甲基((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈(107)的合成

[1432]



[1434] 实例 44 : (R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈 (109) 的合成

[1435]

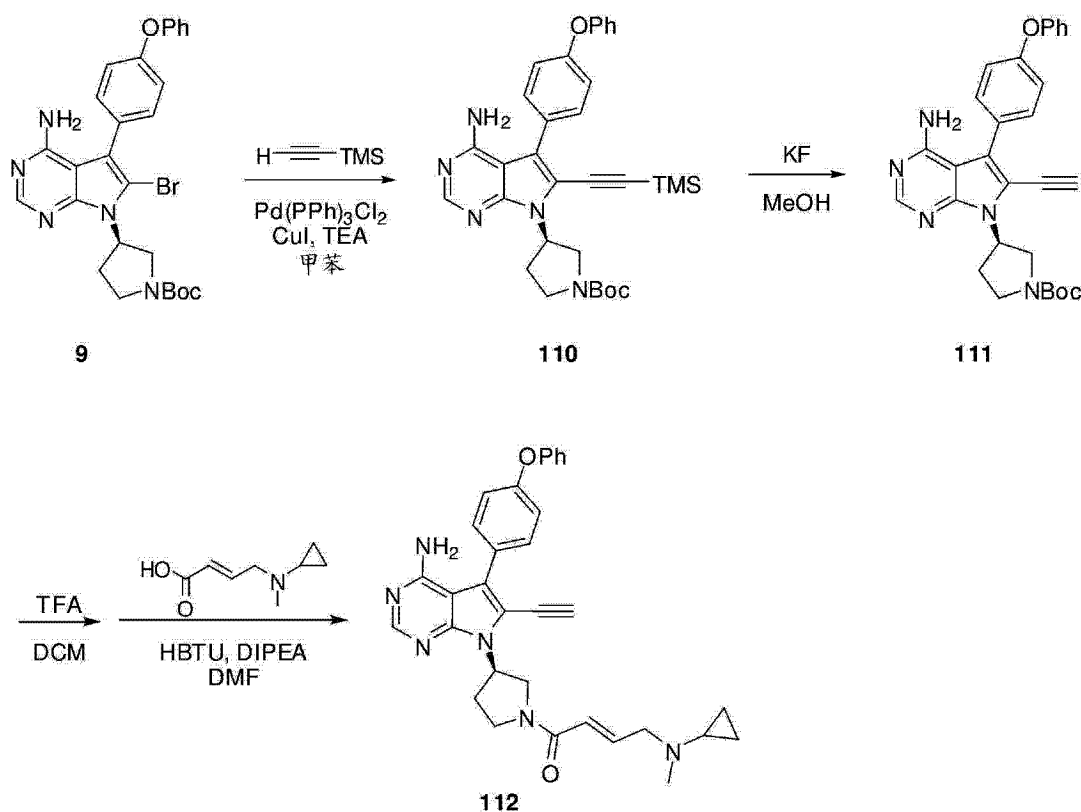


[1437] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(108)(150mg, 0.29mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(186mg, 0.58mmol) 获

得白色固体形式的 (E)-4-氨基-7-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-(3-氟苯氧基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲腈 (109) (68mg, 收率为 42%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 552.7。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.27(d, J = 4.7Hz, 1H), 7.56(dd, J = 8.7, 2.5Hz, 2H), 7.45(dd, J = 15.3, 8.1Hz, 1H), 7.23(dd, J = 8.6, 2.1Hz, 2H), 7.11-6.93(m, 3H), 6.76-6.59(m, 1H), 6.36(dd, J = 34.4, 15.1Hz, 1H), 5.60-5.29(m, 1H), 4.23-3.38(m, 4H), 3.24(dd, J = 20.5, 6.3Hz, 2H), 2.89-2.66(m, 1H), 2.45-2.32(m, 1H), 2.22(d, J = 14.0Hz, 3H), 1.76-1.60(m, 1H), 0.46-0.35(m, 2H), 0.34-0.23(m, 2H)。

[1438] 实例 45: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-乙炔基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (112) 的合成

[1439]



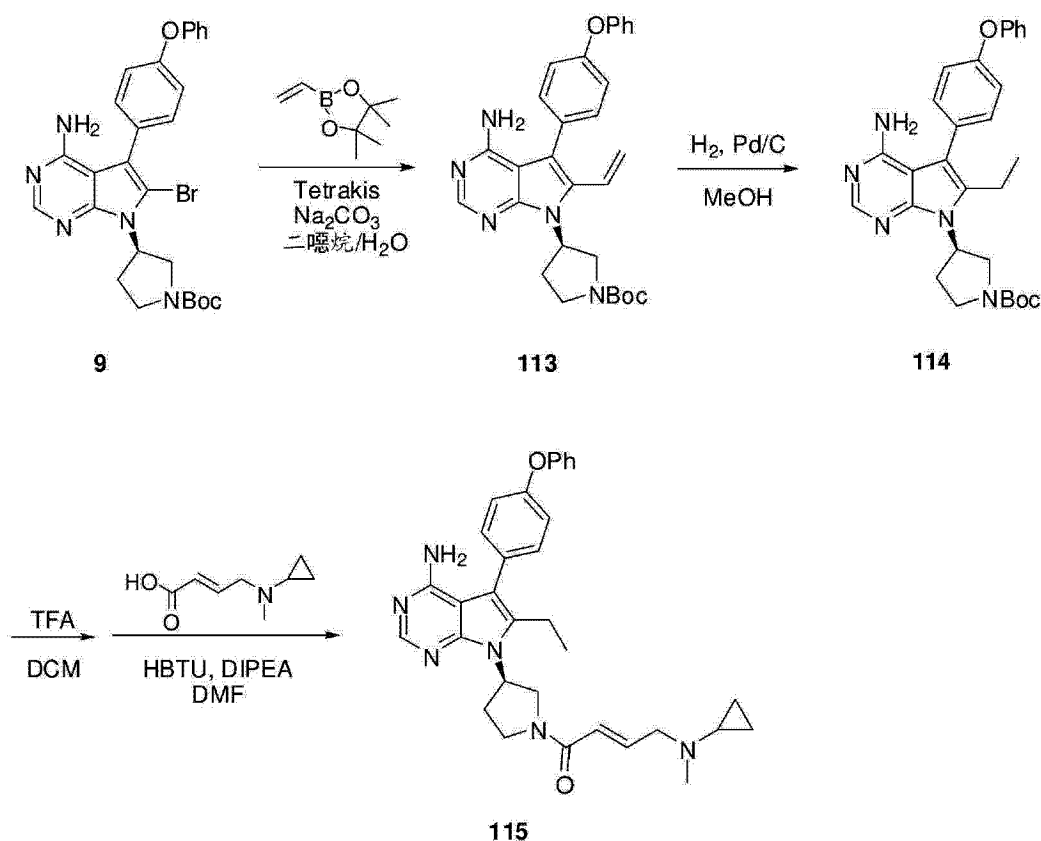
[1440] 将存于甲苯 (5mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (9) (200mg, 0.36mmol)、乙炔基三甲基硅烷 (184mg, 1.87mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2$ (26mg, 0.036mmol)、 CuI (17mg, 0.087mmol) 及 TEA (0.26mL, 1.87mmol) 的混合物密封于微波小瓶中并用 N_2 吹扫三次。将所得混合物在 80°C 下加热 2 小时, 然后用 EA (20mL) 及水 (20mL) 稀释。分离各层。用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以得到粗产物, 通过快速层析 (硅胶, 存于 PE 中的 0-100% EA) 纯化粗产物, 得到 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-6-((三甲基硅烷基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (110)。然后将产物溶于 MeOH (5mL) 中且向溶液中添加 KF。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟且然后在真空中浓缩。用 DCM (10mL) 及水 (10mL) 稀释残余物。分离各层。用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干

干燥并在真空中浓缩,得到黄色油状物形式的(R)-3-(4-氨基-6-乙炔基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(111)(70mg,收率为39%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)496.1。

[1441] 以与实例1中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-6-乙炔基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(111)(115mg,0.23mmol)及(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(148mg,0.46mmol)获得白色固体形式的(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-乙炔基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(112)(28mg,收率为23%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)533.6。 ^1H NMR(400MHz,DMSO) δ 8.17(d, J = 6.0Hz, 1H), 7.54 - 7.36(m, 4H), 7.24 - 7.05(m, 5H), 6.75 - 6.60(m, 1H), 6.37(dd, J = 28.0, 15.2Hz, 1H), 5.63 - 5.29(m, 1H), 4.77(d, J = 8.9Hz, 1H), 4.26 - 3.40(m, 4H), 3.29 - 3.18(m, 2H), 3.04 - 2.77(m, 1H), 2.38 - 2.17(m, 4H), 1.87 - 1.54(m, 1H), 0.51 - 0.36(m, 2H), 0.34 - 0.19(m, 2H)。

[1442] 实例46:(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-乙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(115)的合成

[1443]



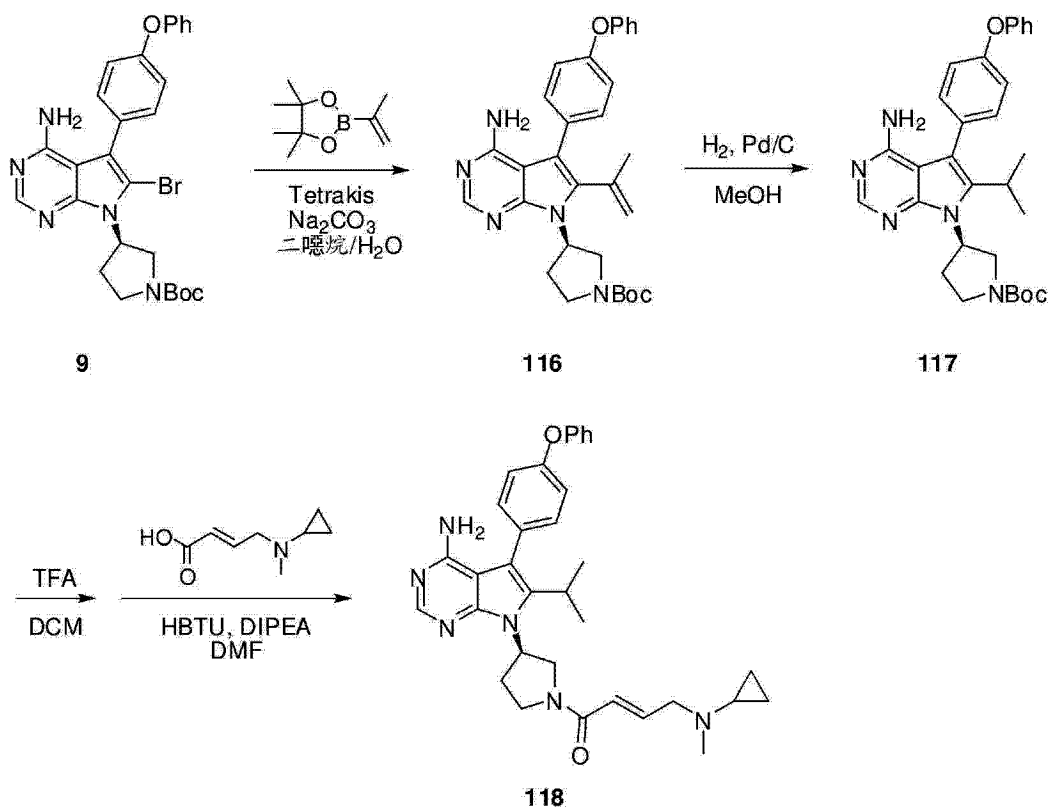
[1444] 以与实例47中所描述类似的方式,从(R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9)(300mg,0.54mmol)及4,4,5,5-四甲基-2-乙烯基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(252mg,1.62mmol)获得(R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(113)(254mg,收率为94%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1)497.6。

[1445] 以与实例 47 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(113)(254mg, 0.51mmol)与 10% Pd/C(250mg) 获得褐色油状物形式的 (R)-3-(4-氨基-6-乙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(114)(192mg, 收率为 75%)。LC-MS(ESI):m/z (M+1) 499.6。

[1446] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-乙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(114)(192mg, 0.38mmol)及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸(246mg, 0.77mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-乙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(115)(60mg, 收率为 29%)。LC-MS(ESI):m/z (M+1) 537.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.06(d, J = 7.7Hz, 1H), 7.42(t, J = 8.0Hz, 2H), 7.34(dd, J = 8.5, 3.2Hz, 2H), 7.17(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.13-7.03(m, 4H), 6.75-6.59(m, 1H), 6.38(dd, J = 34.9, 15.1Hz, 1H), 5.76(br, 1H), 5.14-4.93(m, 1H), 4.44-3.36(m, 4H), 3.29-3.20(m, 2H), 3.19-2.94(m, 1H), 2.75-2.55(m, 2H), 2.34-2.11(m, 5H), 1.80-1.60(m, 1H), 1.19-1.12(m, 3H), 0.47-0.37(m, 2H), 0.33-0.23(m, 2H)。

[1447] 实例 47:(R,E)-1-(3-(4-氨基-6-异丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(118)
的合成

[1448]



[1449] 用 N₂吹扫存于二噁烷(3.0mL)中的 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(9)(150mg, 0.27mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(丙-1-烯-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(136mg, 0.81mmol)、

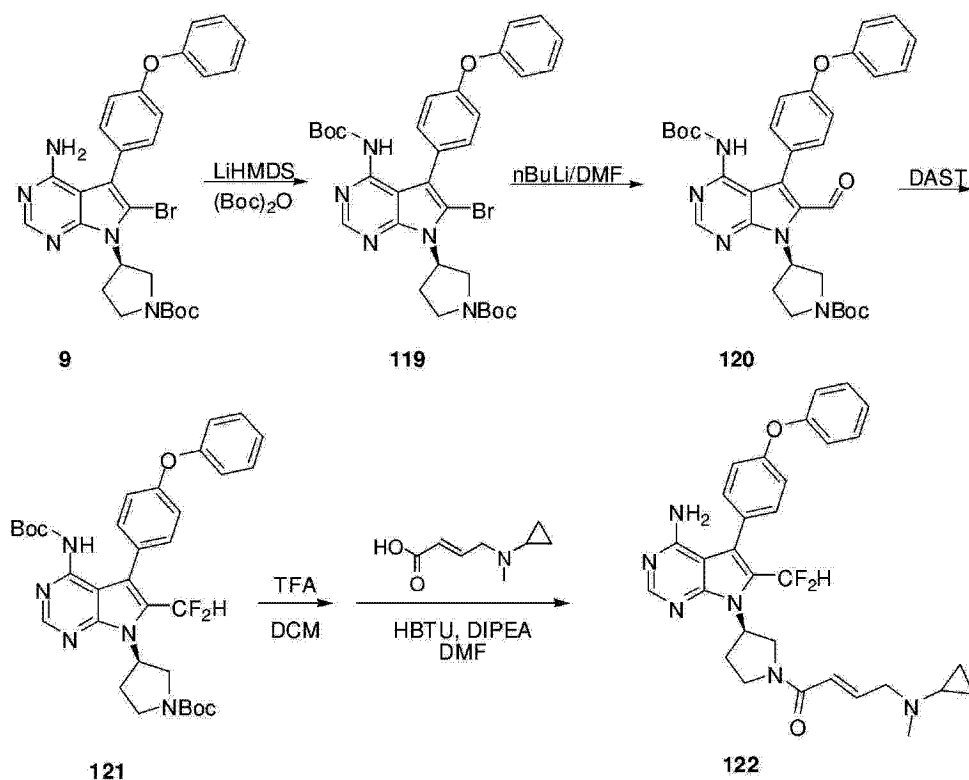
tetrakis (31mg, 0.027mmol) 及 Na_2CO_3 (0.40mL, 2M 水溶液) 的混合物, 然后在 80℃ 下加热过夜。在冷却至室温后, 在减压下浓缩反应混合物以得到粗产物, 通过柱层析 (硅胶, 存于石油醚中的 0-70% 乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到褐色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-6-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (116) (118mg, 收率为 85%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 512.1。

[1450] 用 H_2 吹扫 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-6-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (116) (218mg, 0.43mmol) 及 10% Pd/C (200mg) 的混合物, 然后在 65℃ 下加热过夜。通过 LCMS 来监测反应直至所有起始材料都转化成产物为止。在冷却至室温后, 经由硅藻土垫过滤反应混合物并在减压下浓缩, 得到黄色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-6-异丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (117)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 514.1。

[1451] 以与实例 1 中所描述类似的方式, 从 (R)-3-(4-氨基-6-异丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (117) (94mg, 0.18mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 (115mg, 0.36mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-异丙基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (118) (35mg, 收率为 35%)。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 551.5。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.04 (d, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.34 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 2H), 7.17 (t, $J = 7.3\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 2H), 6.82-6.57 (m, 1H), 6.38 (dd, $J = 30.4, 15.3\text{Hz}$, 1H), 5.28-5.09 (m, 1H), 4.46-3.39 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 3H), 2.31-2.11 (m, 5H), 1.77-1.61 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 6H), 0.47-0.36 (m, 2H), 0.34-0.26 (m, 2H)。

[1452] 实例 48: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-(二氟甲基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并 [2,3-d] 嘧啶-7-基) 吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (122) 的合成

[1453]



[1454] 以与实例 7 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-溴-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (9) (3g, 5.45mmol) 获得浅黄色固体形式的 (R)-3-(6-溴-4-(叔丁氧基羰基氨基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (119) (2.7g, 77%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+2$) 649.9/652.2。

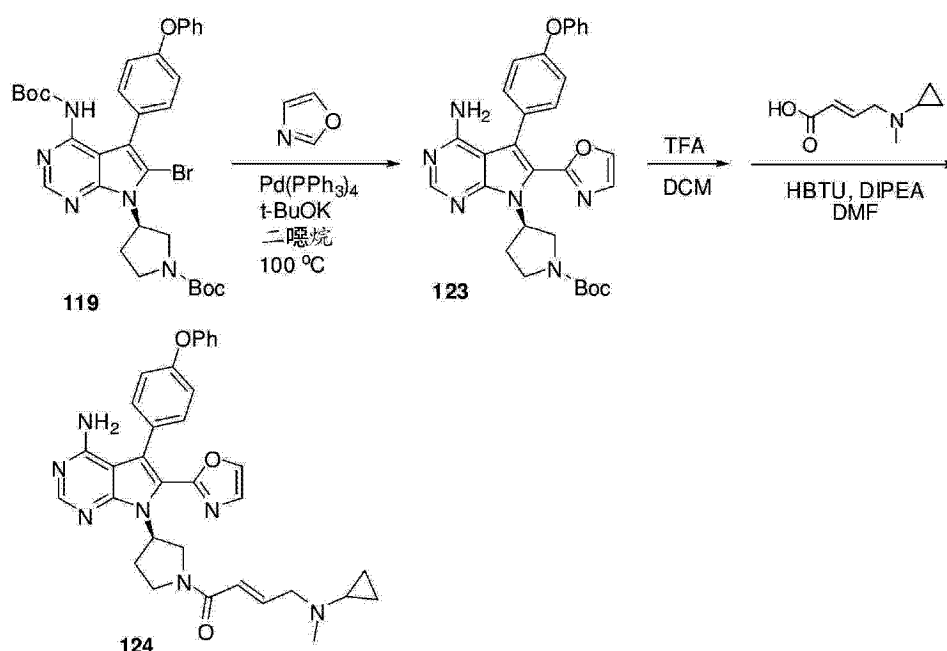
[1455] 在 -78°C 及 N_2 气氛下,向存于 THF (20mL) 中的 (R)-3-(6-溴-4-(叔丁氧基羰基氨基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (119) (1.57g, 2.41mmol) 的溶液中滴加 $n\text{-BuLi}$ (3mL, 7.23mmol, 2.5M, 存于 THF 中)。将所得混合物在 -78°C 下搅拌 1 小时,然后引入 DMF (264mg, 3.62mmol)。在 -78°C 下再继续搅拌 1 小时。用饱和 NH_4Cl 猝灭反应,然后用 EA (30mL $\times$ 3) 萃取。用盐水洗涤合并的有机层且通过 Na_2SO_4 干燥。在真空下去除溶剂且通过快速层析 (硅胶, 存于 PE 中的 0-50% EA) 纯化残余物,得到黄色油状物形式的 (R)-3-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-6-甲酰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (120) (118mg, 8%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 600.0。

[1456] 在 0°C 及 N_2 气氛下,向存于 DCM (2mL) 中的 (R)-3-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-6-甲酰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (120) (161mg, 0.27mmol) 的溶液中添加 DAST (87mg, 0.54mmol)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,然后使用 (饱和) NaHCO_3 水溶液猝灭。用 DCM (10mL $\times$ 3) 萃取混合物。用盐水洗涤合并的有机层,通过 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。通过快速层析 (硅胶, 存于 PE 中的 0-50% EA) 纯化残余物,得到无色油状物形式的 (R)-3-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(二氟甲基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (121) (160mg, 96%)。LC-MS (ESI): m/z ($M+1$) 622.0。

[1457] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-(叔丁氧基羰基氨基)-6-(二氟甲基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (121) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 HCl 盐 (98mg, 0.30mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-(二氟甲基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (122) (22mg, 13 %)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 559.0。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.19 (d, J = 8.2Hz, 1H), 7.46 - 7.35 (m, 4H), 7.23 - 7.07 (m, 5H), 7.04 - 6.74 (m, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 5.31 - 5.13 (m, 1H), 4.40 - 3.38 (m, 4H), 3.27 (d, J = 6.4Hz, 1H), 3.21 (d, J = 6.3Hz, 1H), 3.17 - 2.98 (m, 1H), 2.38 - 2.15 (m, 4H), 1.76 - 1.61 (m, 1H), 0.40 (dd, J = 13.5, 5.5Hz, 2H), 0.30 (dd, J = 13.7, 2.9Hz, 2H)。

[1458] 实例 49: (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-(噁唑-2-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (124) 的合成

[1459]



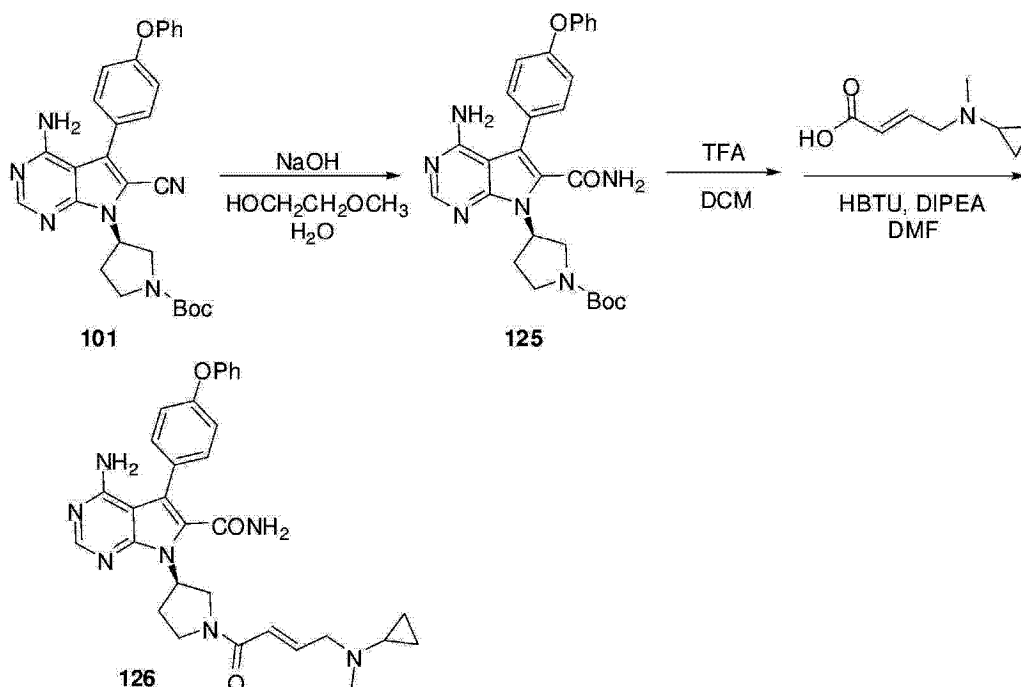
[1460] 向存于二噁烷 (4mL) 中的 (R)-3-(6-溴-4-(叔丁氧基羰基氨基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (119) (100mg, 0.15mmol)、噁唑 (52mg, 0.75mmol)、 $t\text{-BuOK}$ (35mg, 0.3mmol) 的悬浮液中添加 tetrakis (36mg, 0.03mmol)。用 N_2 (2 $\times$) 吹扫所得混合物,然后在 N_2 气氛下加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 保持 30 小时。将混合物冷却至室温并在减压下浓缩。通过快速层析 (硅胶, 存于 PE 中的 0-50% EA) 纯化残余物,得到白色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-6-(噁唑-2-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (123) (30mg, 收率为 42%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 539.1。

[1461] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-(噁唑-2-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (123) (30mg, 0.056mmol) 及 (E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 (18mg, 0.056mmol) 获得白色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-(噁唑-2-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (124)。

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮(124)(12mg, 38%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 576.0。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.20(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.12(s, 1H), 7.46-7.35(m, 3H), 7.35-7.28(m, 2H), 7.22-7.08(m, 3H), 7.03(dd, J = 8.7, 2.9Hz, 2H), 6.69-6.63(m, 1H), 6.41(br, 2H), 5.80-5.66(m, 1H), 4.37-3.56(m, 4H), 3.19-2.90(m, 2H), 2.31-2.19(m, 2H), 1.82-1.45(m, 1H), 0.96-0.25(m, 4H)。

[1462] 实例 50:(R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(126)的合成

[1463]



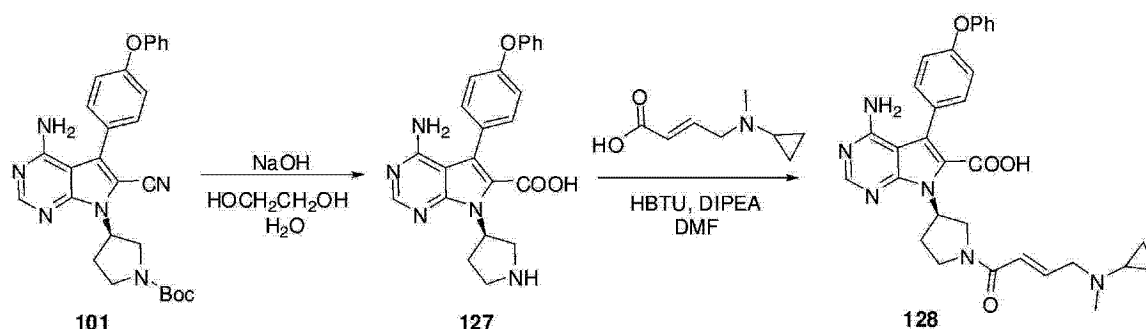
[1464] 将存于 2-甲氧基乙醇/ H_2O (8mL/2mL) 中的 (R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(101)(290mg, 0.58mmol) 及 NaOH(290mg, 7mmol) 的混合物密封于微波管中。用 N_2 (3 $\times$) 吹扫反应混合物并在微波反应器中在 125 $^\circ\text{C}$ 下加热 45 分钟。在冷却至室温后,用水稀释反应液,且过滤所得固体,用水洗涤,在真空下干燥。获得褐色固体形式的 (R)-3-(4-氨基-6-氨甲酰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(125)(300mg, 定量)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 515.0。

[1465] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-3-(4-氨基-6-氨甲酰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(125) 获得白色固体形式的 (R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺(126)(24mg, 收率为 18%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 552.1。 ^1H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.24(HCOOH), 8.15(d, J = 6.7Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.60(d, J = 21.3Hz, 1H), 7.46-7.36(m, 4H), 7.17(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.13-7.02(m, 4H), 6.72-6.58(m, 1H), 6.35(dd, J = 31.5, 15.0Hz, 1H), 5.36-5.09(m, 1H), 4.33-3.57(m, 4H), 3.22(d, J = 6.4Hz, 2H), 3.10-2.87(m, 2H), 2.22(d, J =

15.3Hz, 3H), 1.75 - 1.63 (m, 1H), 0.45 - 0.35 (m, 2H), 0.34 - 0.25 (m, 2H)。

[1466] 实例 51: (R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(128)的合成

[1467]

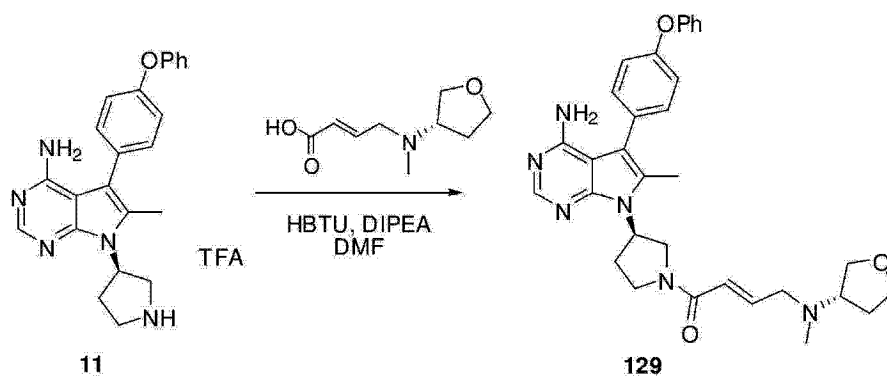


[1468] 向存于乙二醇/H₂O(20mL/5mL)中的(R)-3-(4-氨基-6-氰基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(101)(2.0g, 4.0mmol)的混合物添加NaOH(1.0g, 25mmol)。用N₂(2×)吹扫反应混合物,然后在150℃下加热过夜。在冷却至室温后,使用冰-水稀释反应液,通过缓慢添加浓HCl中和至pH 7。用DCM洗涤水层,在真空下浓缩。通过制备型HPLC(RP, C18, 存于水中的10-95%乙腈(0.2% HCOOH))纯化一部分残余物,得到白色固体形式的(R)-4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(127)(60mg, 4%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)416.0。

[1469] 以与实例1中所描述类似的方式,从(R)-4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(127)(60mg, 0.14mmol)及(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸盐(55mg, 0.28mmol)获得白色固体形式的(R,E)-4-氨基-7-(1-(4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酰基)吡咯烷-3-基)-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸(128)(13mg, 收率为16%)。LC-MS(ESI):m/z(M+1)553.1。¹H NMR(400MHz, DMSO) δ 8.18(d, J = 7.3Hz, 1H), 7.47 - 7.33(m, 4H), 7.18(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.11(d, J = 7.9Hz, 2H), 7.07 - 7.00(m, 2H), 6.73 - 6.59(m, 1H), 6.38(dd, J = 31.0, 15.4Hz, 1H), 5.92 - 5.72(m, 1H), 4.37 - 3.57(m, 4H), 3.26 - 3.22(m, 2H), 3.14 - 2.89(m, 2H), 2.24(d, J = 16.8Hz, 3H), 1.78 - 1.67(m, 1H), 0.45 - 0.39(m, 2H), 0.34 - 0.28(m, 2H)。

[1470] 实例 52: (E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮(129)的合成

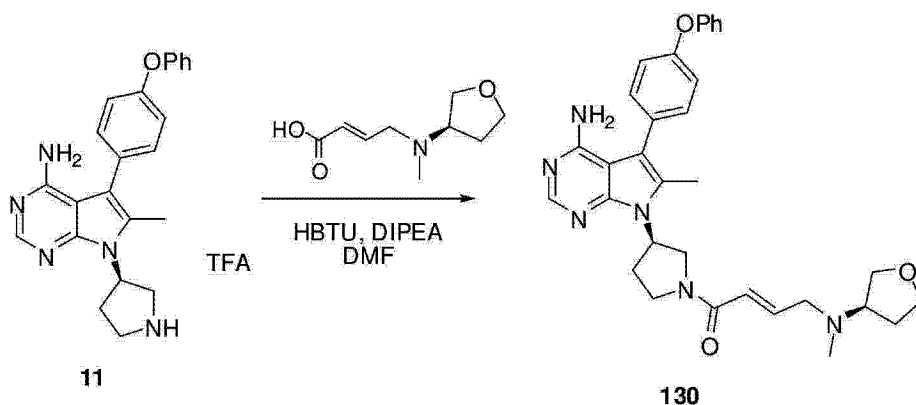
[1471]



[1472] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 TFA 盐 (11) (300mg, 0.78mmol) 及 (S,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸盐 (207mg, 0.94mmol) 获得白色固体形式的 (E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((S)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (129) (24mg, 收率为 7%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 553.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5\text{Hz}$, 2H), 7.37 - 7.28 (m, 2H), 7.21 - 7.04 (m, 5H), 6.71 - 6.59 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 36.0, 15.1\text{Hz}$, 1H), 5.99 - 5.55 (m, 2H), 5.19 - 4.98 (m, 1H), 4.38 - 4.06 (m, 1H), 4.06 - 3.90 (m, 1H), 3.90 - 3.34 (m, 6H), 3.26 - 2.87 (m, 5H), 2.30 (d, $J = 4.2\text{Hz}$, 3H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 17.3\text{Hz}$, 3H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.63 (m, 1H)。

[1473] 实例 53: (E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (130) 的合成

[1474]

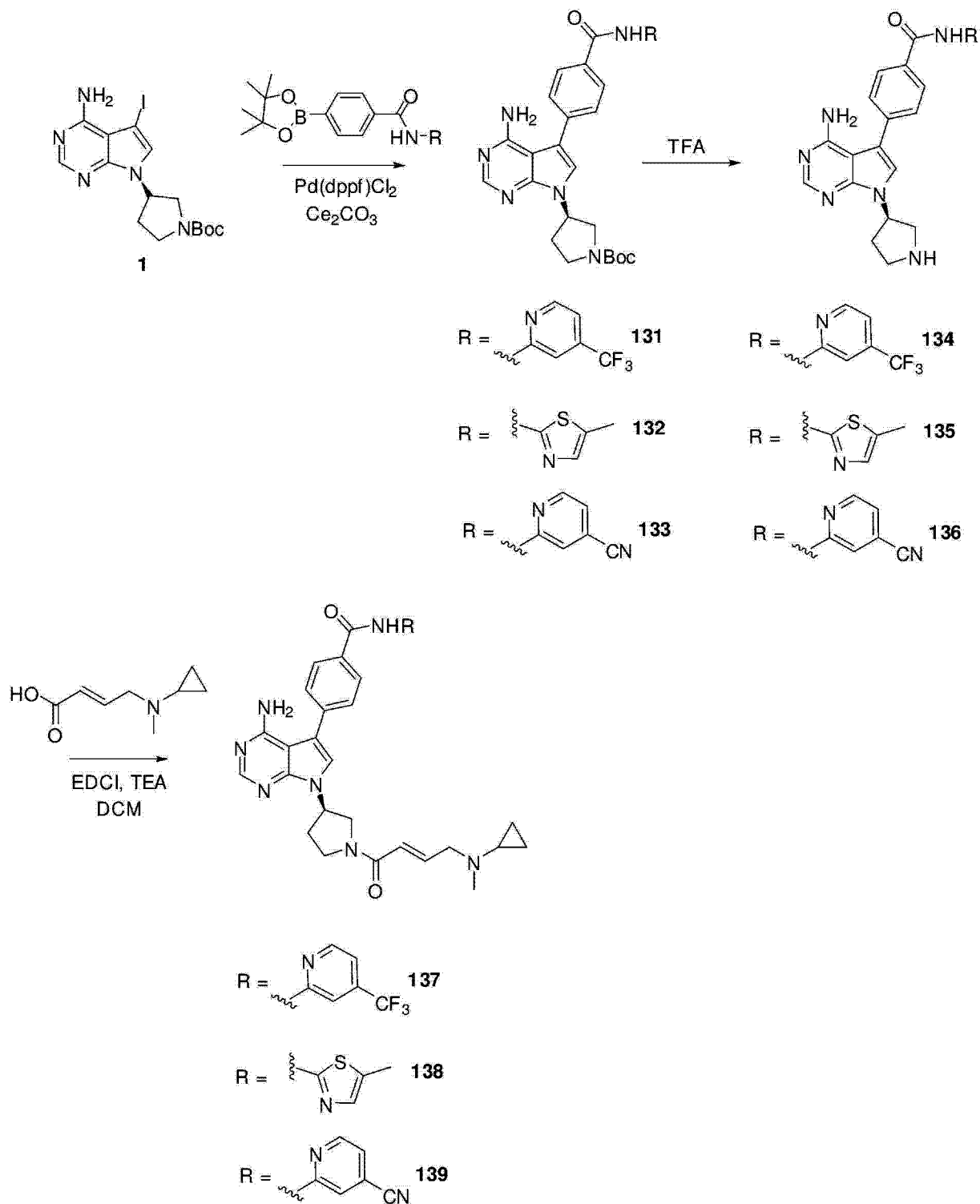


[1475] 以与实例 1 中所描述类似的方式,从 (R)-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 TFA 盐 (11) (168mg, 0.44mmol) 及 (R,E)-4-(甲基(四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯酸盐 (116mg, 0.52mmol) 获得白色固体形式的 (E)-1-((R)-3-(4-氨基-6-甲基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(甲基((R)-四氢呋喃-3-基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (130) (22mg, 收率为 9%)。LC-MS(ESI): m/z (M+1) 553.1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8.05 (d, $J = 7.1\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J = 7.9\text{Hz}$, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 2H), 7.20 -

7.04 (m, 5H), 6.71 - 6.60 (m, 1H), 6.41 (dd, $J = 35.9, 15.2$ Hz, 1H), 6.06 - 5.53 (m, 2H), 5.16 - 4.99 (m, 1H), 4.35 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.88 - 3.53 (m, 5H), 3.52 - 3.31 (m, 2H), 3.28 - 2.94 (m, 5H), 2.30 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.11 (d, $J = 16.8$ Hz, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 1H), 1.81 - 1.62 (m, 1H)。

[1476] 实例 54: 化合物 137-139 的合成

[1477]



[1478] 向存于二噁烷 (8.0mL) 及水 (0.3mL) 中的 **1** (0.42g, 0.97mmol)、硼酸酯

(boronic ester) (0.58g, 13.5mmol)、 Ce_2CO_3 (0.945g, 2.91mmol) 的悬浮液中添加 Pd(dppf) Cl_2 (0.14g, 0.19mmol)。用 N_2 (3 $\times$) 吹扫所得混合物, 然后在 N_2 气氛下加热至 90–100 $^\circ\text{C}$ 保持 4 小时。将混合物冷却到室温。分离有机层且用 EA (20mL $\times$ 2) 萃取水层。通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并在真空中浓缩。使用硅胶 (乙酸乙酯) 通过快速层析纯化残余物, 得到 0.23g 浅灰色固体 131。

[1479] 将化合物 131 (0.2g, 0.352mmol) 溶于 TFA (100mL) 中。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后在减压下去除溶剂。将残余物溶于 EA (200mL) 中, 用 NaHCO_3 饱和水溶液调节 pH 至 >7 并用 EA (50mL $\times$ 3) 萃取。通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并在真空中浓缩。使用硅胶 (存于 DCM 中的 5% $>\text{MeOH}$ (含有 0.3% $>\text{Et}_3\text{N}$)) 通过快速层析纯化残余物, 获得 0.10g 白色固体形式的 134。

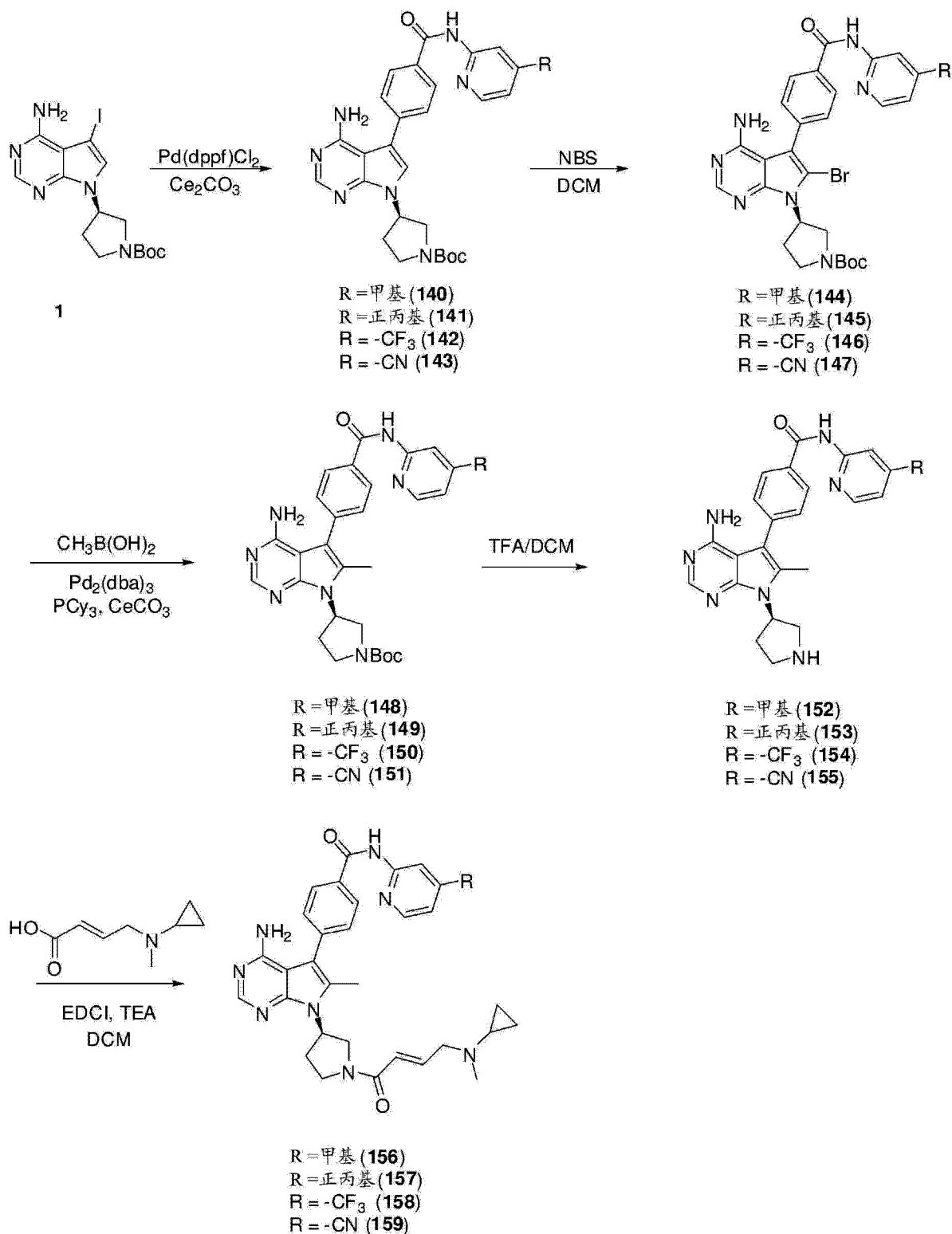
[1480] 向存于 DCM 中的 134 (0.10g, 0.21mmol)、(E)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯酸 HCl 盐 (82mg, 0.428mmol) 及三乙胺 (86.5mg, 0.856mmol) 的溶液中添加 EDCI (0.130g, 0.535mmol)。将混合物在室温下搅拌 4 小时。分离有机层且用 EA (80mL $\times$ 4) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空中去除溶剂且使用硅胶 (15:1 至 10:1 DCM/MeOH) 通过快速层析预纯化残余物, 得到 65.0mg 浅黄色固体形式的 137。MS (ESI) m/e (M+H): 605.4。HNMR (CDCl_3 , 400MHz,) 8.78 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.63 (d, 2H), 7.31 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.06–6.97 (m, 1H), 6.51–6.37 (dd, 1H), 5.58–5.50 (m, 1H), 5.19 (d, 1H), 4.23–3.77 (m, 4H), 3.42 (dd, 2H), 2.63–2.40 (m, 2H), 2.40 (d, 3H), 1.90 (m, 1H), 0.55 (m, 4H)。HPLC :99.6%。

[1481] 以类似方式制备化合物 138。MS (ESI) m/e (M+H): 562.4。HNMR (CDCl_3 , 400MHz,) 8.31 (d, 1H), 8.09 (d, 2H), 7.61 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.54 (m, 1H), 5.37 (d, 2H), 4.23–3.77 (m, 4H), 3.35 (dd, 2H), 2.63–2.40 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.40 (d, 3H), 1.77 (m, 1H), 0.49 (m, 4H)。HPLC :99.6%。

[1482] 以类似方式制备化合物 139。MS (ESI) m/e (M+H): 557.4。HNMR (CDCl_3 , 400MHz,) 8.84 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.30 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.06–6.97 (m, 1H), 6.48 (dd, 1H), 5.58–5.48 (m, 1H), 5.36 (d, 1H), 4.23–3.72 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.63–2.38 (m, 2H), 2.50 (d, 3H), 1.90 (m, 1H), 0.8–0.6 (m, 4H)。HPLC :99.8%。

[1483] 实例 55 :156–159 的合成

[1484]



[1485] 将存于二噁烷 (12.0mL) 及 H₂O (0.30mL) 中的 **1** (0.6g, 1.4mmol)、硼酸 (0.95g, 2.8mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (190mg, 0.23mmol) 及 Ce₂CO₃ (1.36g, 4.2mmol) 的混合物在 90℃ 及 N₂ 气氛下加热过夜。在冷却至室温后, 用水 (50.0mL) 及 DCM (50.0mL) 稀释反应混合物。分离各层且用 DCM (25mL × 1) 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机相, 通过 Na₂SO₄ 干燥并在减压下浓缩以获得粗产物, 通过柱层析 (硅胶, 存于石油醚与 DCM (1:1) 中的 0-80% 乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到黄色固体形式的 (**140**) (0.62g, 收率为 86.2%)。

[1486] 向存于 DCM(40.0mL) 中的 140(1.0g, 1.94mmol) 的溶液中添加 NBS(381mg, 2.14mmol)。在将混合物在室温下搅拌 30 分钟后, 将反应溶液在 DCM(20.0mL) 与水(20.0mL) 之间分配。分离各层且用盐水洗涤有机相, 通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩, 获得褐色固体形式的 144(1.01g, 收率为 87.9%)。

[1487] 将存于甲苯(10.0mL) 中的 144(1.0g, 1.68mmol)、甲基硼酸(1.25g, 20.0mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (308mg, 0.33mmol)、三环己基膦(PCy_3)(177mg, 0.50mmol) 及 Ce_2CO_3 (1.65g, 0.50mmol) 的混合物密封于微波管中。用 N_2 吹扫反应液, 然后在 120℃ 下通过微波加热 30 分钟。引入另一部分的甲基硼酸(1.25g, 20.0mmol) 且再继续反应 30 分钟。在冷却至室温后, 将反应混合物在 DCM 与水之间分配。分离各层。用 DCM 萃取水相。用盐水洗涤合并的有机层, 通过 Na_2SO_4 干燥并在减压下浓缩以得到粗产物, 通过柱层析(硅胶, 存于石油醚及 DCM 的混合物(1:1) 中的 50% 乙酸乙酯) 纯化粗产物, 得到黄色油状物形式的 148(400mg, 收率为 45.0%)。

[1488] 将化合物 148(0.4g, 0.75mmol) 溶于 TFA(100mL) 中。将混合物在室温下搅拌过夜, 然后在减压下去除溶剂。将残余物溶于 EA(200mL) 中, 用 NaHCO_3 饱和水溶液调节 pH 至 >7 并用 EA(50mL×3) 萃取。通过 Na_2SO_4 干燥合并的有机相并在真空中浓缩。使用硅胶(存于 DCM 中的 5% MeOH (含有 0.3% Et_3N)) 通过快速层析纯化残余物, 获得 0.366g 白色固体形式的 152。

[1489] 向存于 DCM 中的 152(0.35g, 0.81mmol)、4-(环丙基-甲基-氨基)-丁-2-烯酸盐盐酸盐(313mg, 1.636mmol) 及三乙胺(0.45mg, 3.72mmol) 的溶液中添加 EDCI(0.39g, 2.05mmol)。将混合物在室温下搅拌 4 小时。分离有机层, 且用 EA(80mL×4) 萃取水层。用盐水洗涤合并的有机相并通过 Na_2SO_4 干燥。在真空中去除溶剂且使用硅胶(15:1 至 10:1 DCM/ MeOH) 通过快速层析预纯化残余物, 得到 110.0mg 浅黄色固体形式的 156。MS(ESI) m/e ($M+H$): 565.5。HNMR(CDCl_3 , 400MHz,) 8.77(s, 1H), 8.25(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.15(d, 1H), 8.04(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.06–6.92(m, 1H), 6.91(d, 1H), 6.30(dd, 1H), 5.12–4.94(m, 1H), 4.94(d, 1H), 4.54–3.55(m, 4H), 3.33(dd, 2H), 3.25(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.35(d, 3H), 2.34–2.18(m, 2H), 1.74(m, 1H), 0.48(m, 4H)。HPLC: 99.9%。

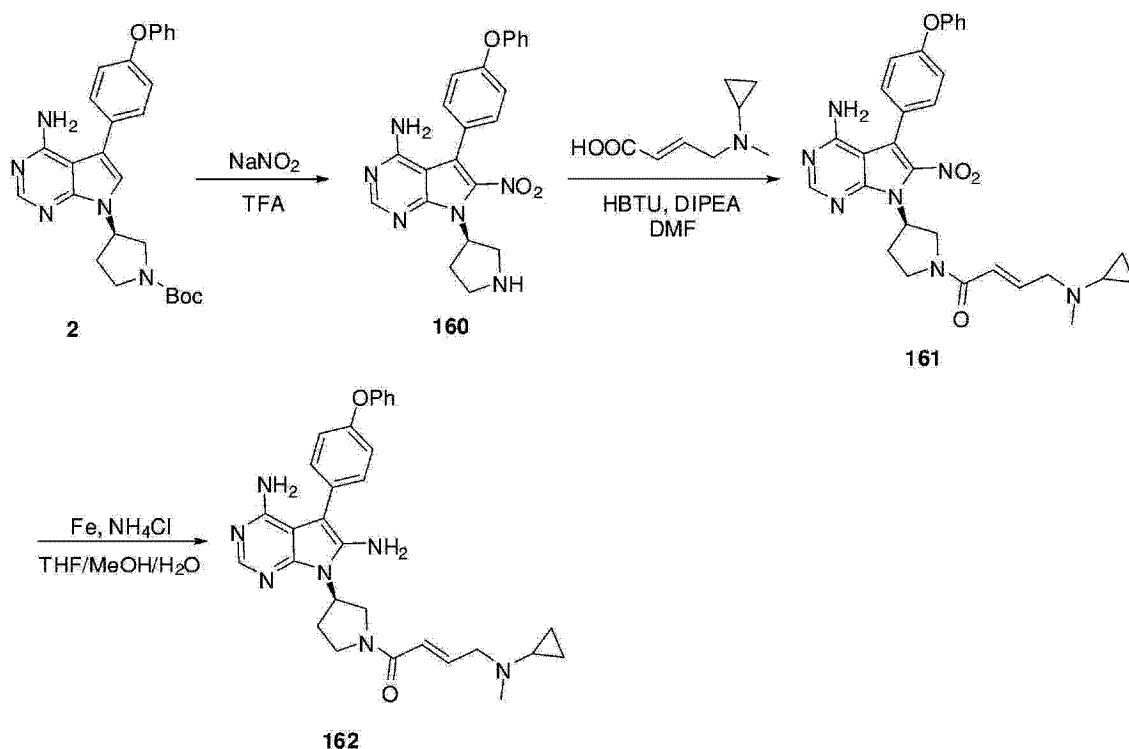
[1490] 以类似方式制备化合物 157。MS(ESI) m/e ($M+H$): 593.5。HNMR(CDCl_3 , 400MHz,) 8.88(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.18(d, 1H), 8.15(s, 1H), 8.04(d, 2H), 7.50(d, 2H), 7.06–6.95(m, 1H), 6.92(d, 1H), 6.30(dd, 1H), 5.12–4.94(m, 1H), 4.94(d, 1H), 4.54–3.55(m, 4H), 3.33(dd, 2H), 3.25(m, 1H), 2.66(t, 2H), 2.39(d, 3H), 2.37(s, 3H), 2.34–2.22(m, 2H), 1.74(m, 1H), 1.72(m, 2H), 0.98(t, 3H), 0.48(m, 4H)。HPLC: 99.9%。

[1491] 以类似方式制备化合物 158。MS(ESI) m/e ($M+H$): 619.4。HNMR(CDCl_3 , 400MHz,) 8.81(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.50(d, 1H), 8.25(d, 1H), 8.06(d, 2H), 7.55(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.05–6.97(m, 1H), 6.50(dd, 1H), 5.06–5.00(m, 1H), 4.95(d, 1H), 4.60–3.15(m, 6H), 2.42(d, 3H), 2.39(d, 3H), 2.34–2.20(m, 2H), 1.88(m, 1H), 0.55(m, 4H)。HPLC: 100%。

[1492] 以类似方式制备化合物 159。MS(ESI) m/e ($M+H$): 576.5。HNMR(CDCl_3 , 400MHz,) 8.95(d, 1H), 8.74(s, 1H), 8.48(d, 1H), 8.20(d, 1H), 8.06(d, 2H), 7.55(d, 2H), 7.32(d, 2H), 7.05–6.97(m, 1H), 6.31(dd, 1H), 5.12–4.96(m, 3H), 4.57–3.55(m, 6H), 3.33(m, 2H), 3.25(m, 1H), 2.42–2.22(m, 8H), 1.74(m, 1H), 0.46(m, 4H)。HPLC: 93.3%。

[1493] 实例 56 : (R, E)-4-(环丙基(甲基)氨基)-1-(3-(4,6-二氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丁-2-烯-1-酮 (162) 的合成

[1494]



[1495] 用 TFA (6mL) 处理 (R)-3-(4-氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯 (2) (400mg, 0.85mmol)。将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟,然后添加 NaNO_2 (41mg, 0.59mmol)。在继续搅拌 1 小时后,在真空下浓缩反应液。添加 DCM (10mL $\times$ 2) 并浓缩以去除残余 TFA,得到黄色油状物形式的 (R)-6-硝基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (160) (353mg, 定量产率),该产物未经纯化即直接用于下一步骤。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 417.2。

[1496] 以与实例 1 中所描述类似的方式,自存于 DMF (5mL) 中的 (R)-6-硝基-5-(4-苯氧基苯基)-7-(吡咯烷-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 (160) (353mg, 0.85mmol) 获得黄色固体形式的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-硝基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (161) (227mg, 收率为 48%)。通过柱层析(硅胶,存于二氯甲烷中的 0-5% 甲醇)纯化残余物以得到产物。LC-MS (ESI): m/z (M+1) 553.9。

[1497] 向存于 THF/MeOH/ H_2O (4mL/2mL/1mL) 中的 (R,E)-1-(3-(4-氨基-6-硝基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)-4-(环丙基(甲基)氨基)丁-2-烯-1-酮 (161) (227mg, 0.41mmol) 的搅拌溶液中添加铁粉 (92mg, 1.64mmol) 及 NH_4Cl (89mg, 1.64mmol)。将所得混合物在 50 $^\circ\text{C}$ 及 N_2 下加热 1 小时,然后经由硅藻土垫过滤。直接载入滤液并通过制备型 HPLC (RP, C18, 存于水中的 10-95% 乙腈 (0.1% HCOOH)) 纯化,得到白色固体形式的 (R,E)-4-(环丙基(甲基)氨基)-1-(3-(4,6-二氨基-5-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡咯烷-1-基)丁-2-烯-1-酮 (162) (12mg, 收率为 6%)。LC-MS (ESI): m/z

z (M+1) 524. 1。 ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 8. 21 (s, 1H), 7. 91 (d, J = 6. 4Hz, 1H), 7. 40 (t, J = 7. 8Hz, 2H), 7. 32 (d, J = 5. 6Hz, 2H), 7. 14 (t, J = 7. 2Hz, 1H), 7. 07 (t, J = 6. 9Hz, 3H), 6. 74 - 6. 57 (m, 1H), 6. 38 (dd, J = 31. 6, 15. 5Hz, 1H), 5. 51 (s, 2H), 5. 25 (d, J = 11. 5Hz, 2H), 5. 17 - 4. 96 (m, 1H), 4. 35 - 3. 45 (m, 4H), 3. 29 - 3. 20 (m, 3H), 3. 09 - 2. 94 (m, 1H), 2. 22 (d, J = 15. 3Hz, 3H), 1. 76 - 1. 61 (m, 1H), 0. 47 - 0. 34 (m, 2H), 0. 34 - 0. 22 (m, 2H)。

[1498] 实例 57a :Btk 体外抑制活性 (方法 A)

[1499] 如下文所描述,在细胞激酶测定法中及 BCR 诱导钙通量的细胞功能测定法中测定本文所公开化合物的 Btk IC_{50} 。

[1500] 使用时间解析荧光共振能量转移 (TR-FRET) 方法来测定 Btk 激酶活性。以 50 μL 的反应体积使用 96 孔测定板来进行测量。将激酶、抑制剂、ATP (在激酶的 K_m 下) 及 1 μM 肽底物 (生物素 -AVLESEEEYSSARQ-NH₂) 在由 20mM Tris、50mM NaCl、MgCl₂ (5-25mM, 取决于激酶)、MnCl₂ (0-10mM)、1mM DTT、0. 1mM EDTA、0. 01% 牛血清白蛋白、0. 005% Tween-20 及 10% DMSO 构成的反应缓冲液中,于 pH 7. 4 下温育一小时。通过添加 1. 2 当量存于 25 μL 1×Lance 缓冲液 (Perkin-Elmer) 中的 EDTA (相对于二价阳离子) 来猝灭反应。添加 25 μL 体积存于 1×Lance 缓冲液中的链霉抗生物素 -APC (Perkin-Elmer) 及 Eu 标记 p-Tyr100 抗体 (Perkin-Elmer) 至分别得到 100nM 及 2. 5nM 的最终浓度,且让混合物温育一小时。在多模式读板仪上以 330nm 的激发波长 (λ_{ex}) 及 615nm 与 665nm 的检测波长 (λ_{em}) 测量 TR-FRET 信号。通过 665nm 下荧光对 615nm 下荧光的比率来测定活性。对于每一化合物而言,在各种化合物浓度下测量酶活性。在不存在抑制剂下,以一式六份实施阴性对照反应,且使用两种无酶对照来测定基线荧光水平。使用 BatchK_i 程序 (Kuzmic 等人 (2000), Anal. Biochem. 286:45-50) 获得抑制常数 K_i (app)。根据以下方程式获得 IC_{50} :

$$\text{[1501]} \quad \text{IC}_{50} = \{K_i(\text{app}) / (1 + [\text{ATP}] / K_m^{\text{ATP}})\} + [\text{E}]_{\text{total}} / 2 ;$$

[1502] 对于所有激酶而言, $[\text{ATP}] = K_m^{\text{ATP}}$, $[\text{Btk}]_{\text{总}} = 0. 5\text{nm}$ 且 $[\text{Lck}]_{\text{总}} = 6\text{nM}$ 。

[1503] 实例 57b :Btk 体外抑制活性 (方法 B)

[1504] 在体外使用电泳迁移率变动测定法来测量激酶活性。将激酶反应液以 25 μL 的总体积集合于 384 孔板中。反应液包括 :BTK 酶 (1nM, 来自杆状病毒 Sf21 昆虫细胞系统的 N 末端加 His6 标签、重组、全长、人 BTK 纯化形式)、抑制剂、ATP (16 μM , 激酶的表现 K_m)、荧光标记的肽底物 (1 μM , FAM-GEEPLYWSFPAKKK-NH₂), 其存于由 100mM pH7. 5HEPES、5mM MgCl₂、1mM DTT、0. 1% 牛血清白蛋白、0. 01% Triton X-100 及 1% DMSO 构成的反应缓冲液中。将反应液温育一小时且通过添加 4 μL 终止缓冲液 (100mM pH7. 5HEPES、0. 01% Triton X-100、30mM EDTA) 来猝灭。使用 12 通道 LabChip[®] 3000 微流体检测仪器 (Caliper Life Sciences) 来分析终止的反应液。肽的酶促磷酸化导致净电荷发生变化,从而能够利用电泳法分离产物与底物肽。随着底物及产物肽发生分离,观察到两个荧光峰。底物与产物峰的相对荧光强度的变化为测量的参数,其反映了酶活性。在存在抑制剂下,产物与底物之间的比率会改变 :产物信号降低,而底物信号增加。

[1505] 以产物与总和之比 (PSR) :P/(S+P) 形式测定每一试样中的活性,其中 P 是产物肽的峰高而 S 是底物肽的峰高。对于每一化合物而言,在不同浓度 (12 个相隔 3× 稀释间隔的化合物浓度) 下测量酶活性。将阴性对照试样 (0% 抑制,在不存在抑制剂下) 及阳性对照试样 (100% 抑制,在存在 20mM EDTA 下) 一式四份进行集合且用于计算每一抑制剂在每

一浓度下的抑制%值。使用下列方程式来测定抑制百分比 (P_{inh}) :

[1506] $P_{inh} = (PSR_{0\%} - PSR_{inh}) / (PSR_{0\%} - PSR_{100\%}) * 100$, 其中 PSR_{inh} 是在存在抑制剂下的产物与总和之比, $PSR_{0\%}$ 是在不存在抑制剂下的平均产物与总和之比, $PSR_{100\%}$ 是 100% 抑制对照试样中的平均产物与总和之比;

[1507] 通过使用 Xlfit 4 软件对抑制曲线 (P_{inh} 对抑制剂浓度) 实施 4 参数 S 形剂量-响应模型拟合来测定抑制剂的 IC_{50} 值。

[1508] 实例 57c :Btk 体外抑制活性 (方法 C)

[1509] 从昆虫细胞以含有 N 末端 6X-His 标签的全长构建体形式纯化人 Btk 激酶 (基因库登录编号 :NP_000052)。使用放射测量过滤结合测定法来测定 Btk 激酶活性。在低 μL 反应体积 384 孔测定板中实施测量。将 BTK 酶 (在反应中最终是 8nm)、抑制剂 (以所要求的剂量) 和 0.2mg/mL 肽底物 (聚 Glu-Tyr, 4:1 比率) 在由 20mM Hepes (pH 7.5)、10mM $MgCl_2$ 、1mM EGTA、0.02% Brij35、0.02mg/ml BSA、0.1mM Na_3VO_4 、2mM DTT、1% DMSO 构成的反应缓冲液中温育 15 分钟., 随后添加 1 μM ATP 以开始测定。在室温下实施激酶反应 120 分钟。通过将反应试样点样于 P81 阳离子型交换纸 (Whatman) 上来停止反应。通过在 0.75% 磷酸中充分洗涤过滤器来去除未结合磷酸盐。在减去源于含有无活性酶的对照反应 (经由添加饱和 EDTA) 的背景后, 将所测试每一化合物剂量的激酶活性数据表示为测试试样中的剩余激酶活性相对于媒介 (二甲亚砜) 反应液的百分比。使用 Prism (GraphPad 软件) 获得 IC_{50} 值及曲线拟合。

[1510] 实例 58 :一组激酶的抑制

[1511] 使用实例 17a、17b 及 17c 中所概述方法中的一者来测定一组激酶的抑制程度。

[1512]

化合物	BTK IC_{50}	EGFR IC_{50}	LCK IC_{50}
5	A	C	A
8	A	C	A
12	A	C	A
13	A	C	A
14	A	C	A
15	A	C	A
23	A	C	C
31	A	--	--
36	A	C	C
38	A	--	C

39	A	A	B
40	A	B	B
42	A	A	B
44	A	A	B
46	A	A	B
48	A	--	--
49	A	--	--
53	A	--	--
55	A	--	--
56	A	--	--
57	A	--	--
60	A	--	--
61	A	--	--
67	A	--	--
72	A	--	--
76	A	--	--
79	A	--	--
86	A	--	--
88	A	--	--
89	A	--	--
92	A	--	--

[1513]

94	A	--	--
95	A	--	--

96	A	--	--
97	A	--	--
99	B	--	--
100	A	--	--
102	A	--	--
103	A	--	--
104	A	--	--
105	A	--	--
106	A	--	--
107	A	--	--
109	A	--	--
112	A	--	--
115	B	--	--
118	B	--	--
122	A	--	--
124	A	--	--
126	A	--	--
128	A	--	--
129	A	--	--
130	A	--	--
137	A	--	--
138	A	--	--
139	A	--	--
156	A	--	--

157	A	--	--
158	A	--	--
159	A	--	--
162	A	--	--

[1514] IC₅₀:A<100nM;100nM ≤ B ≤ 1 μM;1 μM<C ≤ 10 μM;D>10 μM;-- = no data

[1515] 实例 19:药物组合物

[1516] 出于说明目的,用式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物来呈现下文所描述的组合物。

[1517] 实例:非经肠组合物

[1518] 为制备适于通过注射施用的非经肠药物组合物,将 100mg 式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物的水溶性盐溶于 DMSO 中且然后与 10mL 0.9% 无菌盐水混合。将混合物掺入适于通过注射施用的剂量单位形式中。

[1519] 实例:口服组合物

[1520] 为制备用于经口递送的药物组合物,将 100mg 式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物与 750mg 淀粉混合。将混合物掺入适于经口施用的用于 (例如) 硬质明胶胶囊的口服剂量单位中。

[1521] 实例:舌下 (硬质锭剂) 组合物

[1522] 为制备经口腔递送的药物组合物 (例如硬质锭剂),将 100mg 式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物与 420mg 糖粉混合,该糖粉混合有 1.6mL 低度玉米糖浆、2.4mL 蒸馏水及 0.42mL 薄荷提取物。将混合物轻轻共混并倾倒入模具中以形成适于经口腔施用的锭剂。

[1523] 实例:吸入组合物

[1524] 为制备用于吸入递送的药物组合物,将 20mg 式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物与 50mg 无水柠檬酸及 100mL 0.9% 氯化钠溶液混合。将混合物掺入适于吸入施用的吸入递送单元 (例如雾化器) 中。

[1525] 实例:直肠凝胶组合物

[1526] 为制备用于直肠递送的药物组合物,将 100mg 式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物与 2.5g 甲基纤维素 (1500mPa)、100mg 对羟基苯甲酸甲酯、5g 甘油及 100mL 纯化水混合。然后将所得凝胶混合物掺入适于经直肠施用的直肠递送单元 (例如注射器) 中。

[1527] 实例:局部凝胶组合物

[1528] 为制备药物局部凝胶组合物,将 100mg 式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物与 1.75g 羟丙基纤维素、10mL 丙二醇、10mL 肉豆蔻酸异丙酯及 100mL 纯化醇 (USP) 混合。然后将所得凝胶混合物掺入适于局部施用的容器 (例如管) 中。

[1529] 实例:眼用溶液组合物

[1530] 为制备药物眼用溶液组合物,将 100mg 式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III)

或式 (IV) 的化合物与存于 100mL 纯化水中的 0.9g NaCl 混合并使用 0.2 微米过滤器进行过滤。然后将所得等渗溶液掺入适于经眼施用的眼用递送单元（例如滴眼剂容器）中。

[1531] 实例：式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 化合物在复发性 B 细胞淋巴瘤患者中的安全及最大耐受剂量的临床试验

[1532] 本研究的目的在于测定式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 化合物在复发性 B 细胞淋巴瘤患者中的安全及最大耐受剂量。

[1533] 接收标准

[1534] • 女性及男性的年龄大于或等于 18 岁。在儿科群体中并无此药物的经历。

[1535] • 体重大于或等于 40kg。

[1536] • 复发性表面免疫球蛋白阳性 B 细胞非何杰金氏淋巴瘤 (NHL) (根据 WHO 分类, 包括小淋巴细胞性淋巴瘤 / 慢性淋巴细胞性白血病 (SLL/CLL)) 及淋巴浆细胞性淋巴瘤 (包括沃尔登斯特伦巨球蛋白血症 (WM))。

[1537] • 可测量的疾病 (对于 NHL 二维疾病而言, 在至少一个维度上直径大于或等于 2cm; 对于 CLL 而言, 大于或等于 5000 个白血病细胞 /mm³; 且对于 WM 而言, 存在最小 IgM 水平大于或等于 1000mg/dL 的免疫球蛋白 M 副蛋白且骨髓被淋巴质浆细胞浸润)。(Bullet)

[1538] • 已在大于或等于 1 个先前淋巴瘤治疗中失败且并无可用标准疗法。对于自体干细胞移植, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤患者必须已失败、拒绝或不适用。

[1539] • 美国东部肿瘤协作组 (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) 表现状态于或等于 1。

[1540] • 能够没有困难地吞下口服胶囊。

[1541] • 愿意且能够签署书面知情同意。

[1542] 排除标准

[1543] • 除 CLL 患者外, 多于 4 个先前全身性疗法 (不计维持性利妥昔单抗 (rituximab))。导致自体骨髓移植的补救疗法 / 调理方案视为一种方案。

[1544] • 先前异基因骨髓移植。

[1545] • 在研究药物给药第一天前的 4 周内进行免疫疗法、化学疗法、放射疗法或实验疗法。

[1546] • 在研究药物给药第一天前的 4 周内进行大手术。

[1547] • 淋巴瘤侵犯中枢神经系统。

[1548] • 在研究药物给药第一天前的 4 周内发生活动性机会性感染或对机会性感染进行治疗。

[1549] • 吸收不良史。

[1550] • 实验室异常：

[1551] • 肌酸酐 > 规定的正常值上限 (ULN) 的 1.5 倍

[1552] • 总胆红素 > 规定的 ULN 的 1.5 倍 (除非因所记载的吉尔伯特氏综合征 (Gilbert's syndrome) 而升高)

[1553] • 天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) > 规定的 ULN 的 2.5 倍)

[1554] • 血小板计数 < 75,000 / 微升 (除非患者患有 CLL 及骨髓侵犯, 前提是他们并无输血依赖性)

- [1555] • 绝对嗜中性粒细胞数计数 (ANC) < 1500/ 微升 (除非患者患有 CLL 及骨髓侵犯)
- [1556] • 血红蛋白 (Hgb) < 8. 0g/dL。
- [1557] • 不受控性疾病, 包括但不限于 : 持续性或活动性感染、症状性充血性心脏衰竭 (纽约心脏协会 (New York Heart Association) III 或 IV 类心脏衰竭)、不稳定型心绞痛、心律不整及会限制服从研究要求的精神病疾病。
- [1558] • 已知延长 QTc 间隔或在开始治疗 7 天内可与尖端扭转型室性心动过速 (Torsades de Pointes) 有关的风险因子或药物应用。
- [1559] • QTc 延长 (定义为 $QTc \geq 450\text{msec}$) 或其他显著 ECG 异常, 包括第 2 度 AV 阻断类型 II、第 3 度 AV 阻断或心博徐缓 (心室率小于 50 次搏动 /min)。若筛选心电图 (ECG) 的 $QTc \geq 450\text{msec}$, 则 ECG 可提交进行集中式心脏学评估。
- [1560] • 在过去 6 个月内具有以下疾病史 : 心肌梗塞、急性冠状动脉综合征 (包括不稳定型心绞痛)、冠状动脉成形术和 / 或支架。
- [1561] • 已知人免疫缺陷病毒 (HIV) 感染。
- [1562] • B 型肝炎 sAg 或阳性 C 型肝炎。
- [1563] • 其他医学或精神病疾病或器官功能障碍, 其从研究者的角度考虑会危害患者安全或干扰研究药剂安全性评估。
- [1564] • 怀孕或哺乳期女性 (育龄女性患者在第一天药物给药 14 天内血清怀孕测试必须为阴性, 或 (若为阳性) 由超音波排除怀孕)。
- [1565] • 在研究过程期间不愿使用适当避孕保护的育龄女性或性行为活跃男性。
- [1566] • < 2 年前的先前癌症史, 皮肤的基底细胞或鳞状细胞癌、原位子宫颈癌或其他原位癌除外。

[1567] 研究设计

- [1568] • 在 NCI 招募 15 名患有预先鉴定的 DLBCL ABC 亚型淋巴瘤的患者。患者将在 35 天内每天一次不间断地接受 560mg 固定剂量的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物 (4×140mg 胶囊)。每一循环为 35 天。在每一循环之间并无休息期。
- [1569] • 在连续给药小组及 ABC DLBCL 小组中, 35 天循环可不间断地持续进行直至疾病进展不再治疗可耐受或研究者不再认为治疗可耐受为止。

[1570] 主要结果度量

- [1571] • 确立经口施用的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物在复发性 B 细胞淋巴瘤患者中的安全及最大耐受剂量 (MTD)。
- [1572] • 测定经口施用的式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (II)、式 (III) 或式 (IV) 的化合物的 PK。

[1573] 次要结果度量

- [1574] • 评估肿瘤响应

[1575] 应理解, 本文所描述的实例及实施例仅出于说明目的, 根据这些实例和实施例, 本领域技术人员会想到各种修改或者变化, 且这些修改或者变化要被包括在本申请的精神与范畴内及随附权利要求的范围内。出于所有目的, 本文所引用的所有出版物、专利及专利申请的全部内容都以引用方式并入本文中。