



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119874775 A

(43) 申请公布日 2025. 04. 25

(21) 申请号 202411276293.6	C07F 9/6584 (2006.01)
(22) 申请日 2021.02.05	C07F 9/6568 (2006.01)
(66) 本国优先权数据	A61P 3/10 (2006.01)
PCT/CN2020/074537 2020.02.07 CN	A61P 3/04 (2006.01)
PCT/CN2020/109304 2020.08.14 CN	A61P 3/06 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 3/00 (2006.01)
202180013186.2 2021.02.05	A61P 9/10 (2006.01)
(71) 申请人 加舒布鲁姆生物公司	A61P 13/12 (2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	A61P 17/00 (2006.01)
(72) 发明人 孟庆华 X·林 H·张 W·邢	A61P 9/12 (2006.01)
H·雷 A·詹宁斯	A61P 11/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494	A61P 1/16 (2006.01)
专利代理师 封新琴	A61K 31/675 (2006.01)

(51) Int. Cl.

C07F 9/6561 (2006.01)

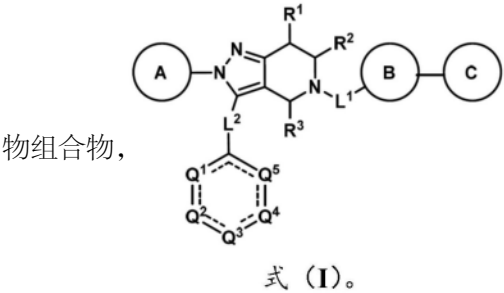
权利要求书3页 说明书161页

(54) 发明名称

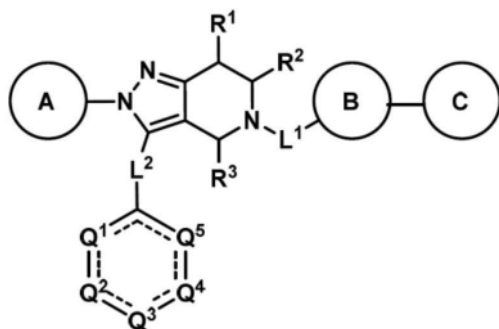
杂环GLP-1激动剂

(57) 摘要

本公开案是关于式(I)的GLP-1激动剂、包含其药学上可接受的盐及溶剂化物,及包含其的药



1. 一种式 (I) 化合物,



式 (I)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是根据以下 (AA) 或 (BB) 定义:

(AA)

Q^1 及 Q^5 是独立地选自由N、CH及 CR^{QA} 组成的群;

Q^2 、 Q^3 及 Q^4 是独立地选自由N、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} 组成的群,其限制条件为 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中的至少一者为 CR^{QB} ;

各 $\equiv$ 为单键或双键,其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的;

(BB)

Q^1 为键;

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群:O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} ,其限制条件为 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 中的至少一者为 CR^{QB} ;

各 $\equiv$ 为单键或双键,其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的;

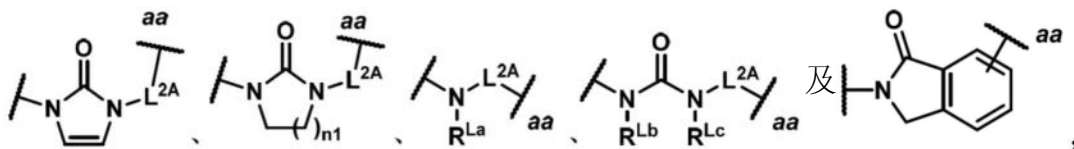
R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 是独立地选自由以下组成的群:任选经1至6个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选经1至3个各自独立地选自由 C_{1-3} 烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基;及任选经1至3个独立选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;或

R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为各自独立地选自由O、S及N组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代;

各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群:(a) 卤基;(b) 氰基;(c) OH;(d) $-NR^cR^d$;(e) $C(=O)NR^cR^d$;(f) $S(=O)_{0-2}Re$;(g) 任选经1至6个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;(h) 任选经1至6个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;(i) 任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基;(j) 任选经1至3个独立选择的 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 取代的 C_{6-10} 芳基;及(k) 任选经1至6个独立选择的 R_g 取代的5元至10元杂芳基;

或在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子为各自独立地选自由O、N及S组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至2个独立选择的 R^h 基团取代;

L^2 是选自由以下组成的群:



其中aa表示与含有Q¹至Q⁵的环的连接点；

n₁为1至3的整数；

L^{2A}为键或C₁₋₁₀亚烷基；

R^{La}是选自由H、C₁₋₆烷基及C(=O) (C₁₋₆烷基)组成的群；

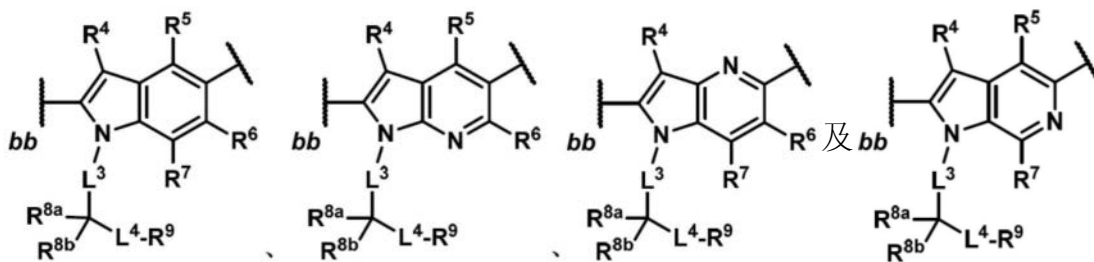
R^{Lb}及R^{Lc}中的每一者是独立地选自由H及C₁₋₆烷基组成的群；

环A为C₆₋₁₀芳基、C₅₋₇环烷基、5元至7元杂环基或5元至10元杂芳基，其中的每一者任选经1至5个各自独立地选自由卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基及C₁₋₆烷氧基组成的群的取代基取代；

R¹、R²及R³是各自独立地选自由以下组成的群：H及任选经1至6个各自独立地选自由卤基、-OH及C₁₋₆烷氧基组成的群的取代基取代的C₁₋₆烷基；

L¹是选自由以下组成的群：-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C₁₋₆烷基)-及-S(=O)₂；

环B是选自由以下组成的群：



其中bb表示与L¹的连接点；

R⁴、R⁵、R⁶及R⁷是独立地选自由以下组成的群：H、卤基及C₁₋₆烷基；

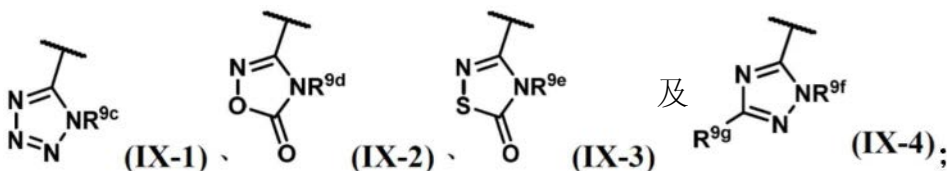
L³为键或C₁₋₃亚烷基；

L⁴为键或C₁₋₅亚烷基；

R^{8a}及R^{8b}是独立地选自由以下组成的群：H及任选经一或多个独立地选自由卤基及C₃₋₁₅环烷基组成的群的取代基取代的C₁₋₆烷基；或

R^{8a}及R^{8b}与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至3个独立选择的C₁₋₆烷基取代的C₃₋₁₅环烷基环，其中所述C₁₋₆烷基任选经1至6个独立选择的R^f取代；

R⁹是选自由以下组成的群：C(=O)OH、C(=O) (OC₁₋₆烷基)、C(=O)NR^{9a}R^{9b}、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)及(IX-4)：



R^{9a}为H或C₁₋₆烷基；

R^{9b}为H、C₁₋₆烷基、C(=O) (C₁₋₆烷基)、S(=O)₀₋₂ (C₁₋₆烷基)或氰基；

R^{9c}、R^{9d}、R^{9e}、R^{9f}及R^{9g}是各自独立地选自由以下组成的群：H；及任选经1至6个独立选择的卤基及C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基；及C(=O) (C₁₋₆烷基)；

环C是选自自由3元至12元杂环基;C₃₋₁₅环烷基;及5元至10元杂芳基组成的群,其中的每一者任选经1至3个R^c取代;

各R^c是独立地选自自由以下组成的群:卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基及NR^cR^d;

或在相同或不同环原子上的R^c对与其各自所连接的一或多个环原子一起形成包含3至8个环原子的碳环;

各R^c及R^d是独立地选自自由以下组成的群:H、C₁₋₆烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₃₋₆环烷基)、C(=O)O(C₁₋₆烷基)、S(O)₁₋₂(C₁₋₆烷基)及S(O)₁₋₂(C₃₋₆环烷基),其中所述C₁₋₆烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、C(=O)(C₃₋₆环烷基)、C(=O)O(C₁₋₆烷基)、S(O)₁₋₂(C₁₋₆烷基)及S(O)₁₋₂(C₃₋₆环烷基)各自任选经1至6个独立地选自自由-OH、卤基及C₁₋₆烷氧基组成的群的取代基取代;

R^e为H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

各R^f是独立地选自自由以下组成的群:卤基、-OH、NR^cR^d、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基及任选经1至4个各自独立地选自自由-OH、C₁₋₆烷基及3元至12元杂环基组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基;

各R^g是独立地选自自由以下组成的群:C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、NR^cR^d及任选经一或多个各自独立地选自自由C₁₋₆烷基及C(=O)C₁₋₆烷基组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基;且

各R^h是独立地选自自由以下组成的群:卤基、氰基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OH、NH₂、NH(C₁₋₃烷基)、N(C₁₋₃烷基)₂、C₁₋₃烷氧基及C₁₋₃卤代烷氧基。

2. 如权利要求1的化合物,其中Q¹、Q²、Q³、Q⁴及Q⁵是如根据(AA)所定义。

3. 如权利要求2的化合物,其中Q³为CR^{QB}。

4. 如权利要求3的化合物,其中Q⁴为N、CH或CR^{QA}。

5. 如权利要求2的化合物,其中Q⁴为CR^{QB};且Q³为N、CH或CR^{QA}。

6. 如权利要求2至5中任一项的化合物,其中Q¹为CH。

7. 如权利要求2至6中任一项的化合物,其中Q²为CH。

8. 如权利要求2至7中任一项的化合物,其中Q⁵为CR^{QA}。

9. 如权利要求2至7中任一项的化合物,其中Q⁵为CH。

杂环GLP-1激动剂

本申请是申请号为202180013186.2的中国专利申请(申请日:2021年2月5日,发明名称:杂环GLP-1激动剂)的分案申请。

【相关申请的交叉引用】

[0001] 本申请案主张于2020年8月14日申请的国际专利申请案第PCT/CN2020/109304号;及2020年2月7日申请的国际专利申请案第PCT/CN2020/074537号的权益,其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

【技术领域】

[0002] 本公开案是关于GLP-1激动剂、药物组合物及其使用方法。

【先前技术】

[0003] 包含升糖素类肽-1 (GLP-1) 及葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 的肠促胰岛素代谢激素在葡萄糖稳态调节中至关重要。靶向此肠肽家族的药物,诸如GLP-1激动剂已显示可抑制升糖素产生、降低胃运动及增加饱腹感。

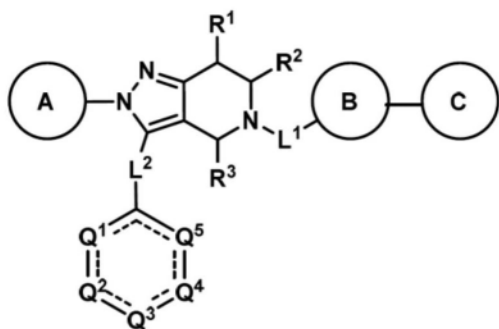
[0004] 糖尿病是指一组以持续性高血糖为特征的代谢异常。最为常见形式的2型糖尿病 (T2DM) 是一种获得性病状,其占糖尿病病例的90%以上。典型发作出现在肥胖抑或久坐的成年人中且开始出现胰岛素抗性。尽管改变生活方式可以有效控制所述疾病,但可能需要T2DM患者服用抗糖尿病药物,包含二肽基肽酶4抑制剂、SGLT2抑制剂及磺酰脲类等药物。

[0005] 在健康个体中,肠促胰岛素激素的葡萄糖依赖性促胰岛素多肽 (GIP) 及升糖素类肽1 (GLP-1) 可串联调节胰岛素对葡萄糖摄入的分泌反应。虽然在T2DM的病例中肠促胰岛素效应明显减弱(若完全存在),但即使内分泌胰腺对GIP的反应被有效地终止,GLP-1仍保留促胰岛素的特性。因此,肠促胰岛素模拟物及其他基于GLP-1的疗法可帮助刺激T2DM患者中的胰岛素产生。

【发明内容】

[0006] 本申请案描述杂环GLP-1激动剂,以及包括本文所公开的化合物的药物组合物。亦提供治疗GLP-1相关疾病、病症及病状的方法。

[0007] 因此,本文提供式(I)化合物:



式 (I)

或其药学上可接受的盐或其溶剂化物,其中:

[0008] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是根据(AA)或(BB)定义:

[0009] (AA)

Q^1 及 Q^5 是独立地选自由N、CH及 CR^{QA} 组成的群;

Q^2 、 Q^3 及 Q^4 是独立地选自由N、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} 组成的群,其限制条件为 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中的至少一者为 CR^{QB} ;

各 --- 为单键或双键,其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的;

[0010] (BB)

Q^1 为键;

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群:O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} ,其限制条件为 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 中的至少一者为 CR^{QB} ;

各 --- 为单键或双键,其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的;

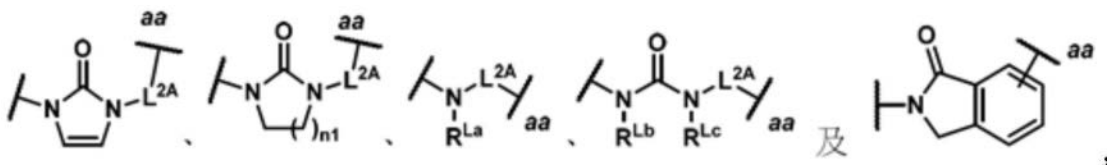
[0011] R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 是独立地选自由以下组成的群:任选经1至6个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选经1至3个各自独立地选自由 C_{1-3} 烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基;及任选经1至3个独立选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;或

[0012] R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为各自独立地选自由O、S及N组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代;

[0013] 各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群:(a) 卤基;(b) 氰基;(c) OH;(d) $-NR^cR^d$;(e) $C(=O)NR^cR^d$;(f) $S(=O)_{0-2}R^e$;(g) 任选经1至6个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;(h) 任选经1至6个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;(i) 任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基;(j) 任选经1至3个独立选择的 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 取代的 C_{6-10} 芳基;及(k) 任选经1至6个独立选择的 R^g 取代的5元至10元杂芳基;

[0014] 或在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子为各自独立地选自由O、N及S组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至2个独立选择的 R^h 基团取代;

[0015] L^2 是选自由以下组成的群:



其中aa表示与含有 Q^1 至 Q^5 的环的连接点;

$n1$ 为1至3的整数;

L^{2A} 为键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 是选自由H、 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}\text{烷基})$ 组成的群;

R^{Lb} 及 R^{Lc} 中的每一者是独立地选自由H及 C_{1-6} 烷基组成的群;

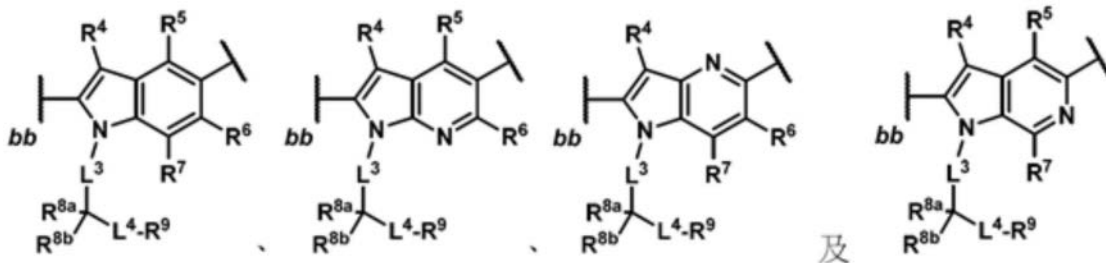
[0016] 环A为 C_{6-10} 芳基、 C_{5-7} 环烷基、5元至7元杂环基或5元至10元杂芳基,其中的每一者任选经1至5个各自独立地选自由卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代

基取代；

[0017] R^1 、 R^2 及 R^3 是各自独立地选自由以下组成的群：H及任选经1至6个各自独立地选自由卤基、-OH及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

[0018] L^1 是选自由以下组成的群：-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C_{1-6} 烷基)-及-S(=O)₂；

[0019] 环B是选自由以下组成的群：



其中bb表示与 L^1 的连接点；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 是独立地选自由以下组成的群：H、卤基及 C_{1-6} 烷基；

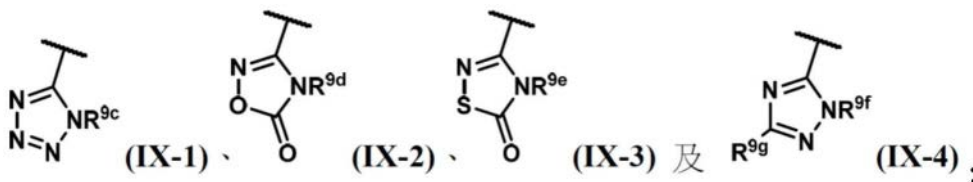
L^3 为键或 C_{1-3} 亚烷基；

L^4 为键或 C_{1-5} 亚烷基；

R^{8a} 及 R^{8b} 是独立地选自由以下组成的群：H及任选经一或多个独立地选自由卤基及 C_{3-15} 环烷基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环，其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至6个独立选择的 R^f 取代；

R^9 是选自由以下组成的群：C(=O)OH、C(=O)(OC_{1-6} 烷基)、C(=O)NR^{9a}R^{9b}、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)及(IX-4)：



R^{9a} 为H或 C_{1-6} 烷基；

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

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 及 R^{9g} 是各自独立地选自由以下组成的群：H；及任选经1至6个独立选择的卤基及 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基；及C(=O)(C_{1-6} 烷基)；

[0020] 环C是选自由3元至12元杂环基； C_{3-15} 环烷基；及5元至10元杂芳基组成的群，其中的每一者任选经1至3个 R^{Ca} 取代；

[0021] 各 R^{Ca} 是独立地选自由以下组成的群：卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基及NR^cR^d；

[0022] 或在相同或不同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的一或多个环原子一起形成包含3至8个环原子的碳环；

[0023] 各 R^c 及 R^d 是独立地选自由以下组成的群：H、 C_{1-6} 烷基、C(=O)(C_{1-6} 烷基)、C(=O)(C_{3-6} 环烷基)、C(=O)O(C_{1-6} 烷基)、S(=O)₁₋₂(C_{1-6} 烷基)及S(=O)₁₋₂(C_{3-6} 环烷基)，其中 C_{1-6} 烷基、C(=O)(C_{1-6} 烷基)、C(=O)(C_{3-6} 环烷基)、C(=O)O(C_{1-6} 烷基)、S(=O)₁₋₂(C_{1-6} 烷基)及S(=O)₁₋₂(C_{3-6} 环烷基)各自任选经1至6个独立地选自由-OH、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代；

[0024] R^e 为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基；

[0025] 各 R^f 是独立地选自自由以下组成的群：卤基、-OH、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基及任选经1至4个各自独立地选自自由-OH、 C_{1-6} 烷基及3元至12元杂环基组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基；

[0026] 各 R^g 是独立地选自自由以下组成的群： C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 NR^cR^d 及任选经一或多个各自独立地选自自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基；且

[0027] 各 R^h 是独立地选自自由以下组成的群：卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 卤代烷氧基。

[0028] 本文亦提供药物组合物，其包括式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物及药学上可接受的赋形剂。

[0029] 本文亦提供用于治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法，所述方法包括向所述患者投与治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其药物组合物。

[0030] 本文亦提供用于治疗患者的2型糖尿病的方法，所述方法包括向经鉴定或诊断为患有2型糖尿病的患者投与治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其药物组合物。

[0031] 本文亦提供用于治疗患者的糖尿病的方法，所述方法包括确定患者患有2型糖尿病；及向所述患者投与治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，或其药物组合物。在一些实施方案中，确定患者患有2型糖尿病的步骤包含进行分析以确定来自所述患者的样品中的分析物的含量，其中所述分析物是选自自由以下组成的群：血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合。在一些实施方案中，HbA1c的含量大于或约为6.5%。在一些实施方案中，空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为126mg/dL。在一些实施方案中，非空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为200mg/dL。

[0032] 在一些实施方案中，所述方法其进一步包括自患者获得样品。在一些实施方案中，样品为体液样品。在一些实施方案中，患者为约40至约70岁且超重或肥胖。在一些实施方案中，患者的身体质量指数(BMI)大于或约为22kg/m²。在一些实施方案中，患者的BMI大于或约为30kg/m²。

[0033] 在一些实施方案中，用于治疗2型糖尿病的方法包括降低空腹血浆葡萄糖含量。在一些实施方案中，空腹血浆葡萄糖含量降低至约或低于100mg/dL。

[0034] 在一些实施方案中，用于治疗2型糖尿病的方法包括降低HbA1c含量。在一些实施方案中，HbA1c含量降低至约或低于5.7%。

[0035] 在一些实施方案中，用于治疗2型糖尿病的方法包括降低升糖素素含量。

[0036] 在一些实施方案中，用于治疗2型糖尿病的方法包括升高胰岛素含量。

[0037] 在一些实施方案中，用于治疗2型糖尿病的方法包括降低BMI。在一些实施方案中，BMI降低至约或低于25kg/m²。

[0038] 在一些实施方案中，式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其药物组合物是经口投与。

[0039] 在一些实施方案中，2型糖尿病的治疗方法进一步包括向患者投与额外疗法或治疗剂。在一些实施方案中，额外疗法或治疗剂是选自自由以下组成的群：抗糖尿病药剂、抗肥

胖药剂、GLP-1受体激动剂、用于治疗非酒精性脂肪变性肝炎 (NASH) 的药剂、胃电刺激、饮食监测、体能活动或其任何组合。在一些实施方案中,抗糖尿病药剂是选自由以下组成的群:双胍、磺酰脲、格列扎 (glitazar)、噻唑烷二酮、二肽基肽酶4 (DPP-4) 抑制剂、美格替耐 (meglitinide)、钠-葡萄糖连接转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂、格列酮 (glitazone)、GRP40激动剂、葡萄糖依赖性促胰岛素肽 (GIP)、胰岛素或胰岛素类似物、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖连接转运蛋白1 (SGLT1) 抑制剂或其任何组合。在一些实施方案中,双胍为二甲双胍。在一些实施方案中,抗肥胖症药剂是选自由以下组成的群:神经肽Y受体2型 (NPYR2) 激动剂、NPYR1或NPYR5拮抗剂、人类前胰肽 (human proislet peptide, HIP)、脂肪酶抑制剂、黑皮质素受体4激动剂、法尼醇X受体 (farnesoid Xreceptor, FXR) 激动剂、芬特明 (phentermine)、唑尼沙胺 (zonisamide)、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂、GDF-15类似物、胆囊收缩素激动剂、血清素能药剂、甲硫氨酸氨基肽酶2 (MetAP2) 抑制剂、安非拉酮 (diethylpropion)、苯甲曲秦 (phendimetrazine)、苄非他明 (benzphetamine)、纤维母细胞生长因子受体 (FGFR) 调节剂、AMP活化蛋白激酶 (AMPK) 活化剂或其任何组合。在一些实施方案中, GLP-1受体激动剂是选自由以下组成的群:利拉鲁肽 (liraglutide)、艾塞那肽 (exenatide)、杜拉鲁肽 (dulaglutide)、阿比鲁肽 (albiglutide)、他司鲁肽 (taspoglutide)、利西那肽 (lixisenatide)、司美鲁肽 (semaglutide) 或其任何组合。在一些实施方案中,治疗NASH的药剂是选自由以下组成的群:FXR激动剂PF-05221304、合成性脂肪酸胆汁结合物、抗赖氨酰氧化酶同系物2 (LOXL2) 单克隆抗体、凋亡蛋白酶抑制剂、MAPK5抑制剂、半乳糖凝集素3抑制剂、纤维母细胞生长因子21 (FGF21) 激动剂、烟酸类似物、白三烯D4 (LTD4) 受体拮抗剂、乙酰辅酶A羧化酶 (ACC) 抑制剂、己酮糖激酶 (KHK) 抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白 (IBAT) 抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶1 (ASK1) 抑制剂或其任何组合。在一些实施方案中,式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或其药物组合物与所述额外治疗剂以单独剂量按任何次序依序投与。

[0040] 本文亦提供用于调节需要此类调节的患者中的胰岛素含量的方法,所述方法包括向所述患者投与有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,调节引起胰岛素含量的增加。

[0041] 本文亦提供用于调节需要此类调节的患者中的葡萄糖含量的方法,所述方法包括向所述患者投与有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,调节引起葡萄糖含量的降低。

[0042] 本文亦提供用于治疗GLP-1相关疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向有需要的患者投与有效量的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或其药物组合物。在一些实施方案中,疾病、病症或病状是选自由以下组成的群:1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病 (1b型)、青年型非典型糖尿病 (YOAD)、年轻人成年型糖尿病 (MODY)、成人潜伏性自体免疫性糖尿病 (LADA)、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征 (Wolfram syndrome)、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能异常、睡眠呼吸中止、内脏脂肪沉积、饮食障碍症、心血管疾病、郁血性心脏衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、周边动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、暂时性脑缺血、动脉粥样硬化性心血管疾病、外伤性脑损伤、周边血管疾病、内皮细胞功能异常、血管顺应性受损、血管再狭窄、血

栓症、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、酒精使用疾患、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑部退化、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松症、成瘾治疗、古柯碱依赖、躁郁症/重度忧郁症、皮肤及结缔组织病症、足溃疡、牛皮癣、原发性多渴症、非酒精性脂肪变性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、溃疡性结肠炎、发炎性肠道疾病、结肠炎、肠躁综合征、克罗恩病 (Crohn's disease)、短肠综合征、帕金森氏病 (Parkinson's)、阿尔茨海默氏症 (Alzheimer's disease)、认知受损、精神分裂症、多囊性卵巢综合征 (PCOS) 或其任何组合。在一些实施方案中,疾病、病症或病状是选自由以下组成的群:2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能异常、睡眠呼吸中止、内脏脂肪沉积、饮食障碍症、心血管疾病、郁血性心脏衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、周边动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、暂时性脑缺血、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、酒精使用疾患、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、躁郁症/重度忧郁症、皮肤及结缔组织疾病、足溃疡、牛皮癣、原发性多渴症、非酒精性脂肪变性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪肝疾病 (NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊性卵巢综合征 (PCOS)、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征或其任何组合。在一些实施方案中,疾病、病症或病状包含但不限于:2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能异常、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、周边动脉疾病、中风、暂时性脑缺血、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织疾病、足溃疡、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征或其任何组合。

[0043] 本说明书中所提及的所有公开案、专利及专利申请案均以引用的方式并入本文中,其引用的程度如同各个别公开案、专利或专利申请案经具体且个别地指示以引用的方式并入一般。就以引用的方式并入的公开案及专利或专利申请案与本说明书中所含的公开内容相抵触而言,本说明书意欲替代及/或优先于任何此类相抵触的材料。

[0044] 本发明的其他特征及优势将根据以下实施方式及根据申请专利范围而显而易见。

【实施方式】

[0045] 本文提供杂环GLP-1激动剂,其用于控制2型糖尿病 (T2DM) 及其他病状,其中GLP-1活性的活化为有用的。

[0046] 定义

在值被描述为范围的情况下,应理解,此类公开内容包含此类范围内的所有可能子范围的公开内容,以及属于此类范围内的特定数值,无论特定数值或特定子范围是否明确地陈述。

[0047] 如本文所用,术语“卤代”或“卤素”是指-F(有时在本文中称为“氟(fluoro)”或“氟(fluoros)”)、-Cl(有时在本文中称为“氯(chloro)”或“氯(chloros)”)、-Br(有时在本文中称为“溴(bromo)”或“溴(bromos)”)及-I(有时在本文中称为“碘(iodo)”或“碘(iodos)”)。

[0048] 如本文所用,术语“烷基”是指含有所指示数目的碳原子的饱和直链或分支链单价烃基。例如,“C₁₋₆烷基”是指具有一至六个碳原子的饱和直链或分支链单价烃基。烷基的非限制性实施例包含甲基、乙基、1-丙基、异丙基、1-丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、2-甲基-2-丙基、戊基、新戊基及己基。

[0049] 如本文所用,术语“亚烷基”是指含有所指示数目的碳原子的二价烷基。例如,“C₁₋₃亚烷基”是指具有一至三个碳原子的二价烷基(例如,-CH₂-、-CH(CH₃)-、-CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂-)。

[0050] 如本文所用,术语“烯基”是指含有所指示数目的碳原子的直链或分支链单不饱和烃链。例如,“C₂₋₆烯基”是指具有二至六个碳原子的直链或分支链单不饱和烃链。烯基的非限制性实施例包含乙烯基、丙烯基、丁烯基或戊烯基。

[0051] 如本文所用,术语“炔基”是指含有所指示数目的碳原子的直链或分支链二不饱和烃链。例如,“C₂₋₆炔基”是指具有二至六个碳原子的直链或分支链二不饱和烃链。炔基的非限制性实施例包含乙炔基、丙炔基、丁炔基或戊炔基。

[0052] 如本文所用,术语“环烷基”是指含有所指示数目的碳原子的饱和或部分饱和环烃。例如,“C₃₋₆环烷基”是指具有三至六个环碳原子的饱和或部分饱和环烃。环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基及环己基。环烷基可包含多个稠合及/或桥接环。融合/桥接环烷基的非限制性实施例包括双环[1.1.0]丁烷、双环[2.1.0]戊烷、双环[1.1.1]戊烷、双环[3.1.0]己烷、双环[2.1.1]己烷、双环[3.2.0]庚烷、双环[4.1.0]庚烷、双环[2.2.1]庚烷、双环[3.1.1]庚烷、双环[4.2.0]辛烷、双环[3.2.1]辛烷、双环[2.2.2]辛烷及其类似基团。环烷基亦包括螺环(例如螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环环烷基的非限制性实施例包含螺[2.2]戊烷、螺[2.5]辛烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[3.5]壬烷、螺[4.4]壬烷、螺[2.6]壬烷、螺[4.5]癸烷、螺[3.6]癸烷、螺[5.5]十一烷及其类似基团。

[0053] 如本文所用,术语“杂环基”是指含有所指示数目的环原子的单环、双环、三环或多环非芳族环系统(例如3元至8元单环、8元至12元双环或11元至14元三环环系统),若为单环,则其具有1至3个杂原子;若为双环,则其具有1至6个杂原子,或若为三环或多环,则其具有1至9个杂原子,所述杂原子选自O、N或S(例如碳原子,以及在单环、双环或三环情况下分别具有1至3个、1至6个或1至9个N、O或S的杂原子),其中各环的0、1、2或3个原子可经取代基取代。杂环基的实施例包含哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、吗啉基、四氢呋喃基及其类似基团。杂环基可包括多个稠合及桥接环。融合/桥接杂环基的非限制性实施例包括:2-氮杂双环[1.1.0]丁烷、2-氮杂双环[2.1.0]戊烷、2-氮杂双环[1.1.1]戊烷、3-氮杂双环[3.1.0]己烷、5-氮杂双环[2.1.1]己烷、3-氮杂双环[3.2.0]庚烷、八氢环戊并[c]吡咯、3-氮杂双环[4.1.0]庚烷、7-氮杂双环[2.2.1]庚烷、6-氮杂双环[3.1.1]庚烷、7-氮杂双环[4.2.0]辛烷、2-氮杂双环[2.2.2]辛烷、3-氮杂双环[3.2.1]辛烷、2-氧杂双环[1.1.0]丁烷、2-氧杂双环[2.1.0]戊烷、2-氧杂双环[1.1.1]戊烷、3-氧杂双环[3.1.0]己烷、5-氧杂双环[2.1.1]己烷、3-氧杂双环[3.2.0]庚烷、3-氧杂双环[4.1.0]庚烷、7-氧杂双环[2.2.1]庚烷、6-氧杂双

环[3.1.1]庚烷、7-氧杂双环[4.2.0]辛烷、2-氧杂双环[2.2.2]辛烷、3-氧杂双环[3.2.1]辛烷及其类似基团。杂环基亦包括螺环(例如螺环双环,其中两个环仅经由一个原子连接)。螺环杂环基的非限制性实施例包含2-氮杂螺[2.2]戊烷、4-氮杂螺[2.5]辛烷、1-氮杂螺[3.5]壬烷、2-氮杂螺[3.5]壬烷、7-氮杂螺[3.5]壬烷、2-氮杂螺[4.4]壬烷、6-氮杂螺[2.6]壬烷、1,7-二氮杂螺[4.5]癸烷、7-氮杂螺[4.5]癸烷、2,5-二氮杂螺[3.6]癸烷、3-氮杂螺[5.5]十一烷、2-氧杂螺[2.2]戊烷、4-氧杂螺[2.5]辛烷、1-氧杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂螺[3.5]壬烷、7-氧杂螺[3.5]壬烷、2-氧杂螺[4.4]壬烷、6-氧杂螺[2.6]壬烷、1,7-二氧杂螺[4.5]癸烷、2,5-二氧杂螺[3.6]癸烷、1-氧杂螺[5.5]十一烷、3-氧杂螺[5.5]十一烷、3-氧杂-9-氮杂螺[5.5]十一烷及其类似基团。

[0054] 如本文所用,术语“芳基”是指含有所指示数目的碳原子的单环、双环、三环或多环烃基,其中系统中的至少一个环为芳族的(例如, C_6 单环、 C_{10} 双环或 C_{14} 三环芳族环系统)。芳基的实施例包含苯基、萘基、四氢萘基及其类似基团。

[0055] 如本文所用,术语“杂芳基”是指具有所指示数目的环原子(例如5至6个环原子;例如5、6、9、10或14个环原子)的单环、双环、三环或多环基团;其中系统中的至少一个环为芳族的(但未必为含有杂原子的环,例如四氢异喹啉基,例如四氢喹啉基),且所述系统中的至少一个环含有一或多个独立地选自N、O及S组成的群的杂原子。杂芳基可未经取代或经一或多个取代基取代。杂芳基的实施例包含噻吩基、吡啶基、呋喃基、噁唑基、噁二唑基、吡咯基、咪唑基、三唑基、噻二唑基、吡唑基、异噁唑基、噻二唑基、吡喃基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、三嗪基、噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并三唑基、噌啉基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、嘌呤基、噻吩并吡啶基、吡啶并[2,3-d]嘧啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、喹啉基、喹啉基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡唑并[3,4-b]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、吡唑并[4,3-c]吡啶基、吡唑并[4,3-b]吡啶基、四唑基、色烷、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己二烯、苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯、2,3-二氢苯并呋喃、四氢喹啉、2,3-二氢苯并[b][1,4]氧硫杂环己二烯、异吲哚啉等。

[0056] 如本文所用,术语“卤代烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一或多个氢原子经一或多个卤素原子置换。非限制性实施例包含氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2-氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、氯甲基、二氯甲基、氯乙基、三氯乙基、溴甲基及碘甲基。

[0057] 如本文所用,术语“烷氧基”是指-O-烷基基团,其中所述基团位于氧原子上。例如,“ C_{1-6} 烷氧基”是指-O- (C_{1-6}) 烷基基团,其中所述基团在氧原子上。烷氧基的实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基以及叔丁氧基。因此,如本文所用,术语“卤代烷氧基”是指-O-卤代烷基基团,其中所述基团在氧原子上。

[0058] 如本文所用,“”指示在价数允许的情况下任选存在的单键或双键。如本文所用,“”指示与母分子的连接点。

[0059] 如本文中所用,术语“化合物”意谓包含所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体及同位素。除非另外说明,否则本文中通过名称或结构鉴别为一种特定互变异构形式的化合物意欲包含其他互变异构形式。

[0060] 如本文所用,术语“互变异构体”是指其结构因原子排列而显着不同、但容易且快速达成平衡的化合物,且应了解本文所提供的化合物可描绘为不同互变异构体,且当化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式意欲属于本发明的范围内,且化合物命名不排

除任何互变异构体。

[0061] 如本文所用的术语“GLP-1R”或“GLP-1R受体”意欲包含(但不限于)核酸、聚核苷酸、寡核苷酸、正义及反义聚核苷酸、互补序列、肽、多肽、蛋白、同源及/或直是同源GLP-1R分子、同功异型物、前驱体、突变体、变异体、衍生物、剪接变异体、对偶基因、不同物种以及其活性片段。

[0062] 如本文所用的术语“GLP-1相关疾病”意欲包含(但不限于)所有那些疾病、病症或病状,其中调节升糖素类肽-1 (GLP-1) 受体信号传导可改变疾病、病症或病状的病变及/或症状,及/或进展。

[0063] 本文所用的术语“GLP-1激动剂或“GLP-1RA”是指升糖素类肽-1 (GLP-1) 受体的激动剂。GLP-1RA增强葡萄糖依赖性胰岛素分泌;在空腹及餐后状态下抑制升糖素含量的不适当上升;及缓慢胃排空。Karla等人,2型糖尿病治疗中的升糖素类肽-1受体激动剂:过去、现在及未来(Glucagon-like peptide-1receptor agonists in the treatment of type 2diabetes:Past,present,and future),《印度内分泌代谢杂志(Indian J Endocrinol Metab)》.2016年3月至4月;20(2):254-267。GLP-1RA已表明可治疗2型糖尿病。GLP-1RA的实施例包含(但不限于)阿比鲁肽(albiglutide) (**TANZEUM®**)、杜拉鲁肽(dulaglutide) (LY2189265, **TRULICITY®**)、埃佩格纳肽(efpeglenatide)、艾塞那肽(exenatide) (**BYETTA®**, **BYDUREON®**, Exendin-4)、利拉鲁肽(liraglutide) (**VICTOZA®**, NN2211)、利西那肽(lixisenatide) (**LYXUMIA®**)、司美鲁肽(semaglutide) (**OZEMPIC®**)、替尔泊肽(tirzepatide)、ZP2929、NNC0113-0987、BPI-3016及TT401。GLP-1受体激动剂亦参见例如美国专利第10,370,426号;第10,308,700号;第10,259,823号;第10,208,019号;第9,920,106号;第9,839,664号;第8,129,343号;第8,536,122号;第7,919,598号;第6,414,126号;第6,628,343号;第RE45313号;及国际公开案第WO 2019/239319号;第WO 2019/239371号;第WO 2020/103815号;第WO 2020/207474号;第WO 20202/34726号;第WO 2020/044266号;第WO 2020117987号;及WO 2020263695号。

[0064] 如本文所用的术语“药学上可接受”指示化合物或其盐或组合物在化学上及/或毒理学上与构成调配物的其他成分及/或用其治疗的患者兼容。

[0065] 如本文所用的术语“治疗化合物”意欲包含(但不限于)以下:所有式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物),以及所有组合物(例如药物组合物),其中式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)为组合物的组分。

[0066] 术语“投与(administration)”或“投与(administering)”是指一种将一定剂量的化合物或药物组合物给与脊椎动物或无脊椎动物(包含哺乳动物、鸟、鱼或两栖动物)的方法。投与方法可以视各种因素而变,例如药物组合物的组分、疾病位点及疾病严重程度。

[0067] 如本文所用的术语“有效量”或“有效剂量”或“药学上有效量”或“治疗有效量”是指足够量的化学实体(例如,式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)在一定程度上可以缓解进行治疗的疾病或病状的一或多种症状,且可包含治愈疾病。“治愈”意

谓消除活动性疾病的症状。结果包含减轻及/或缓解疾病的征象、症状或病因、或生物系统的任何其他所要的改变。举例而言,用于治疗用途的“有效量”是使疾病症状临床上显着减轻所需的包括如本文所公开的化合物的组合物的量。在任何个别情况下的适当“有效”量是使用任何适合技术确定,诸如剂量递增研究。在一些实施方案中,本文提供的化合物的“治疗有效量”是指作为单一疗法或联合疗法有效的化合物的量。

[0068] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意谓药学上可接受的物质、组合物或媒剂,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、载剂、溶剂或囊封物质。在一些实施方案中,各组分在以下意义上为“药学上可接受”:与药物调配物的其他成分兼容且适合用于与人类及动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称。参见例如《雷明顿:药物科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第21版;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA, 2005;《药物赋形剂手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients)》,第6版;Rowe等人编辑;The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;《药物添加剂手册(Handbook of Pharmaceutical Additives)》,第3版;Ash及Ash编辑;Gower Publishing Company:2007;《药物预调配物及调配物(Pharmaceutical Preformulation and Formulation)》,第2版;Gibson编辑;CRC Press LLC:Boca Raton, FL, 2009。

[0069] 术语“药物组合物”是指以下的混合物:如本文所描述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)与其他化学组分(在本文中统称为“赋形剂”),诸如载剂、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂及/或增稠剂。药物组合物有助于将化合物投与至生物体。此项技术中存在多种投与化合物的技术,包括但不限于:经直肠、经口、静脉内、气雾剂、非经肠、经眼、经肺及局部投与。

[0070] 在治疗疾病、病症或病状的情况下,术语“治疗(Treat/treating/treatment)”意欲包含缓解或消除病症、疾病或病状或与所述病症、疾病或病状相关的症状中的一或多个者;或减缓疾病、病症或病状或其一或多种症状的进展、扩散或恶化。

[0071] 如本文所用的术语“预防”为完全或部分预防如本文所描述的疾病或病状或其症状的发作、复发或扩散。

[0072] 如本文使用的术语“受试者”、“患者”或“个体”可互换使用且是指任何动物,包含哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、羊、马、灵长类动物以及人类。在一些实施方案中,术语是指需要诊断、预后或疗法的受试者,尤其是指哺乳动物受试者。在一些实施方案中,患者为人类。在一些实施方案中,受试者已经历及/或展现待治疗及/或预防的疾病、病症或病状的至少一种症状。

[0073] 术语“治疗方案”及“给药规程”可互换地使用以指代本发明的组合中各种治疗剂的投与剂量及时序。

[0074] 如本文所用的术语“药物组合”是指通过混合或合并超过一种活性成分所得到的药物治疗且包含活性成分的固定组合不变非固定组合两者。

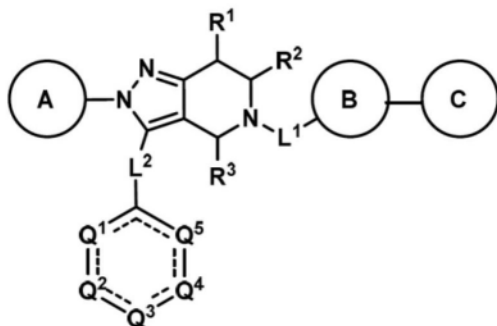
[0075] 如本文所用的术语“组合疗法”是指两种不同治疗活性剂(亦即组合的组分或组合搭配物)的给药方案,其中所述治疗活性剂以医护人员规定的方式或根据本文所定义的管

理机构一起或分开投与。

[0076] 如本文所用的术语“调节”是指调控或调整(例如增加或减少),且可包含例如促效作用、部分促效作用或拮抗作用。

[0077] 化合物

在一个方面中,本文提供式(I)化合物:



式 (I)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

[0078] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是根据(AA)或(BB)定义:

[0079] (AA)

Q^1 及 Q^5 是独立地选自由N、CH及 CR^{QA} 组成的群;

Q^2 、 Q^3 及 Q^4 是独立地选自由N、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} 组成的群,其限制条件为 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中的至少一者为 CR^{QB} ;

各 $\equiv$ 为单键或双键,其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的;

[0080] (BB)

Q^1 为键;

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群:O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} ,其限制条件为 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 中的至少一者为 CR^{QB} ;

各 $\equiv$ 为单键或双键,其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的;

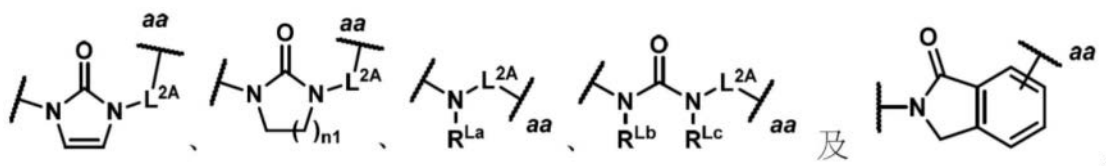
[0081] R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 是独立地选自由以下组成的群:任选经1至6个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选经1至3个各自独立地选自由 C_{1-3} 烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基;及任选经1至3个独立选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;或

[0082] R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为各自独立地选自由O、S及N组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代;

[0083] 各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群:(a) 卤基;(b) 氰基;(c) OH;(d) $-NR^cR^d$;(e) $C(=O)NR^cR^d$;(f) $S(=O)_{0-2}R^e$;(g) 任选经1至6个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;(h) 任选经1至6个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;(i) 任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基;(j) 任选经1至3个独立选择的 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 取代的 C_{6-10} 芳基;及(k) 任选经1至6个独立选择的 R^g 取代的5元至10元杂芳基;

[0084] 或在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子为各自独立地选自由O、N及S组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至2个独立选择的 R^h 基团取代;

[0085] L^2 是选自由以下组成的群:



其中aa表示与含有 Q^1 至 Q^5 的环的连接点;

n_1 为1至3的整数;

L^{2A} 为键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 是选自由H、 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)组成的群;

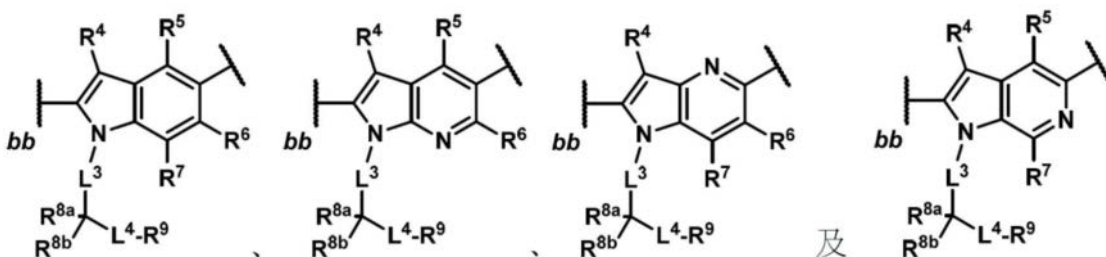
R^{Lb} 及 R^{Lc} 中的每一者是独立地选自由H及 C_{1-6} 烷基组成的群;

[0086] 环A为 C_{6-10} 芳基、 C_{5-7} 环烷基、5元至7元杂环基或5元至10元杂芳基,其中的每一者任选经1至5个各自独立地选自由卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代;

[0087] R^1 、 R^2 及 R^3 是各自独立地选自由以下组成的群:H及任选经1至6个各自独立地选自由卤基、-OH及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;

[0088] L^1 是选自由以下组成的群:- $C(=O)$ -、- CH_2 -、- CH (C_{1-6} 烷基) -及-S($=O$)₂;

[0089] 环B是选自由以下组成的群:



其中bb表示与 L^1 的连接点;

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 是独立地选自由以下组成的群:H、卤基及 C_{1-6} 烷基;

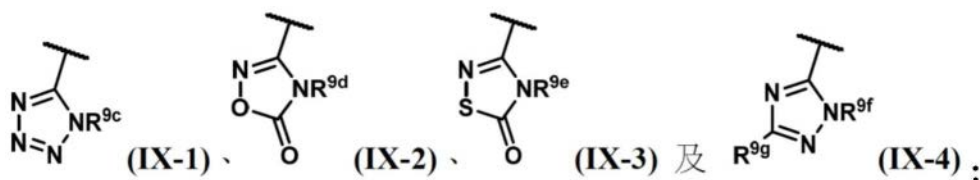
L^3 为键或 C_{1-3} 亚烷基;

L^4 为键或 C_{1-5} 亚烷基;

R^{8a} 及 R^{8b} 是独立地选自由以下组成的群:H及任选经一或多个独立地选自由卤基及 C_{3-15} 环烷基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;或

R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至6个独立选择的 R^f 取代;

R^9 是选自由以下组成的群: $C(=O)OH$ 、 $C(=O)(OC_{1-6}烷基)$ 、 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)及(IX-4):



R^{9a} 为 H 或 C_{1-6} 烷基;

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

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 及 R^{9g} 是各自独立地选自由以下组成的群: H; 及任选经 1 至 6 个独立选择的卤基及 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基; 及 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基);

[0090] 环 C 是选自由 3 元至 12 元杂环基; C_{3-15} 环烷基; 及 5 元至 10 元杂芳基组成的群, 其中的每一者任选经 1 至 3 个 R^{Ca} 取代;

[0091] 各 R^{Ca} 是独立地选自由以下组成的群: 卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基及 NR^cR^d ;

[0092] 或在相同或不同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的一或多个环原子一起形成包含 3 至 8 个环原子的碳环;

[0093] 各 R^c 及 R^d 是独立地选自由以下组成的群: H、 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基) 及 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基), 其中 C_{1-6} 烷基、 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基)、 $C(=O)$ (C_{3-6} 环烷基)、 $C(=O)O$ (C_{1-6} 烷基)、 $S(O)_{1-2}$ (C_{1-6} 烷基) 及 $S(O)_{1-2}$ (C_{3-6} 环烷基) 各自任选经 1 至 6 个独立地选自由 -OH、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代;

[0094] R^e 为 H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

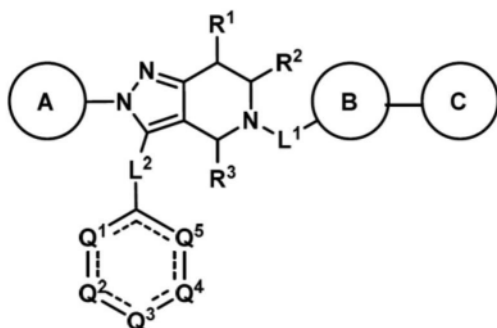
[0095] 各 R^f 是独立地选自由以下组成的群: 卤基、-OH、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基及任选经 1 至 4 个各自独立地选自由 -OH、 C_{1-6} 烷基及 3 元至 12 元杂环基组成的群的取代基取代的 3 元至 12 元杂环基;

[0096] 各 R^g 是独立地选自由以下组成的群: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 NR^cR^d 及任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)$ C_{1-6} 烷基组成的群的取代基取代的 3 元至 12 元杂环基;

且

[0097] 各 R^h 是独立地选自由以下组成的群: 卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OH、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}$ 烷基)、 $N(C_{1-3}$ 烷基) $_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 卤代烷氧基。

[0098] 在一些实施方案中, 本文提供式 (I) 化合物:



式 (I)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中:

[0099] Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是根据 (AA) 或 (BB) 定义:

[0100] (AA)

Q^1 及 Q^5 是独立地选自由N、CH及 CR^{QA} 组成的群；

Q^2 、 Q^3 及 Q^4 是独立地选自由N、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} 组成的群，其限制条件为 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中的至少一者为 CR^{QB} ；

各 $\equiv$ 为单键或双键，其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的；

[0101] (BB)

Q^1 为键；

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群：O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} ，其限制条件为 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 中的至少一者为 CR^{QB} ；

各 $\equiv$ 为单键或双键，其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的；

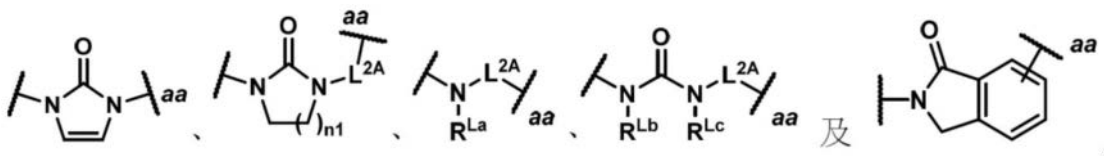
[0102] R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$ ，其中 R^a 及 R^b 是独立地选自由以下组成的群：任选经1至6个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；及任选经1至3个独立选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基；或

[0103] R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至8个环原子的环，其中0至2个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为各自独立地选自由O、S及N组成的群的杂原子，其中所述环任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代；

[0104] 各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群：(a) 卤基；(b) 氰基；(c) OH；(d) $-NR^d$ ；(e) $C(-O)NR^d$ ；(f) $S(-O)_{0-2}R^e$ ；(g) 任选经1至6个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基；(h) 任选经1至6个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基；(i) 任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基；(j) 任选经1至3个独立选择的 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 取代的 C_{6-10} 芳基；及(k) 任选经1至6个独立选择的 R^g 取代的5元至10元杂芳基；

[0105] 或在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含5至8个环原子的环，其中0至2个环原子为各自独立地选自由O、N及S组成的群的杂原子，其中所述环任选经1至2个独立选择的 R^h 基团取代；

[0106] L^2 是选自由以下组成的群：



其中aa表示与含有 Q^1 至 Q^5 的环的连接点；

n_1 为1至3的整数；

L^{2A} 为键或 C_{1-10} 亚烷基；

R^{La} 是选自由H、 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 组成的群；

R^{Lb} 及 R^{Lc} 中的每一者是独立地选自由H及 C_{1-6} 烷基组成的群；

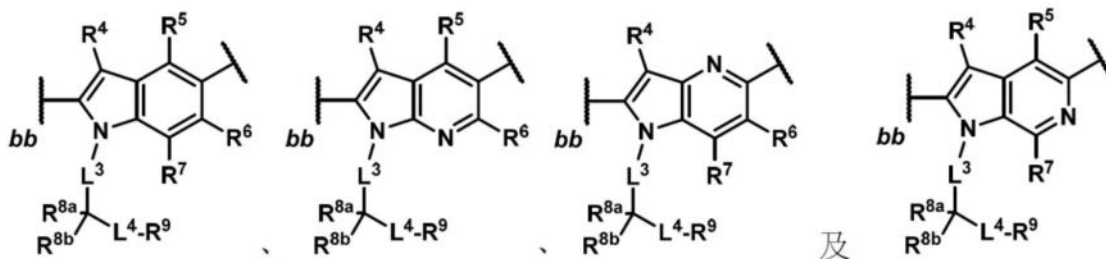
[0107] 环A为 C_{6-10} 芳基、 C_{5-7} 环烷基、5元至7元杂环基或5元至10元杂芳基，其中的每一者任选经1至5个各自独立地选自由卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代；

[0108] R^1 、 R^2 及 R^3 是各自独立地选自由以下组成的群：H及任选经1至6个各自独立地选自

由卤基、-OH及C₁₋₆烷氧基组成的群的取代基取代的C₁₋₆烷基；

[0109] L¹是选自由以下组成的群：-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C₁₋₆烷基)-及-S(=O)₂；

[0110] 环B是选自由以下组成的群：



其中bb表示与L¹的连接点；

R⁴、R⁵、R⁶及R⁷是独立地选自由以下组成的群：H、卤基及C₁₋₆烷基；

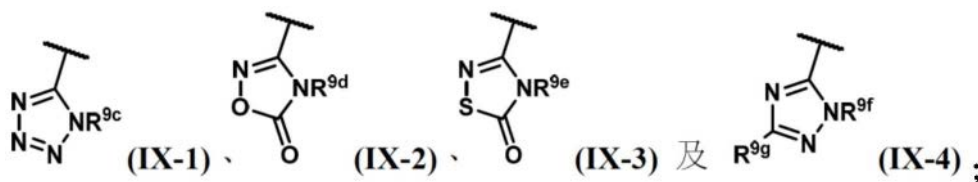
L³为键或C₁₋₃亚烷基；

L⁴为键或C₁₋₅亚烷基；

R^{8a}及R^{8b}是独立地选自由以下组成的群：H及任选经一或多个独立地选自由卤基及C₃₋₁₅环烷基组成的群的取代基取代的C₁₋₆烷基；或

R^{8a}及R^{8b}与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至3个独立选择的C₁₋₆烷基取代的C₃₋₁₅环烷基环，其中所述C₁₋₆烷基任选经1至6个独立选择的R^f取代；

R⁹是选自由以下组成的群：C(=O)OH、C(=O)(OC₁₋₆烷基)、C(=O)NR^{9a}R^{9b}、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)及(IX-4)：



R^{9a}为H或C₁₋₆烷基；

R^{9b}为H、C₁₋₆烷基、C(=O)(C₁₋₆烷基)、S(=O)₀₋₂(C₁₋₆烷基)或氰基；

R^{9c}、R^{9d}、R^{9e}、R^{9f}及R^{9g}是各自独立地选自由以下组成的群：H；及任选经1至6个独立选择的卤基及C₁₋₆烷氧基取代的C₁₋₆烷基；及C(=O)(C₁₋₆烷基)；

[0111] 环C是选自由3元至12元杂环基及5元至10元杂芳基组成的群，其中的每一者任选经1至3个R^{Ca}取代；

[0112] 各R^{Ca}是独立地选自由以下组成的群：卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基及NR^cR^d；

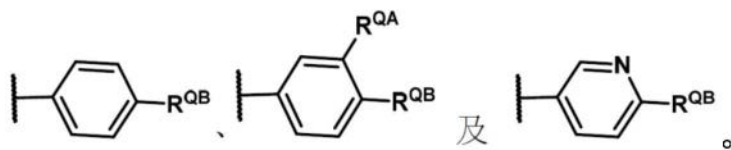
[0113] 或在相同或不同环原子上的R^{Ca}对与其各自所连接的一或多个环原子一起形成包含3至8个环原子的碳环；

[0114] 各R^c及R^d是独立地选自由以下组成的群：H、C₁₋₆烷基及C(=O)(C₁₋₆烷基)，其中C₁₋₆烷基及C(=O)(C₁₋₆烷基)各自任选经1至6个独立地选自由-OH、卤基及C₁₋₆烷氧基组成的群的取代基取代；

[0115] R^e为H、C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基；

[0116] 各R^f是独立地选自由以下组成的群：卤基、-OH、NR^cR^d、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤代烷氧基及任选经1至4个各自独立地选自由-OH、C₁₋₆烷基及3元至12元杂环基组成的群的取代基取

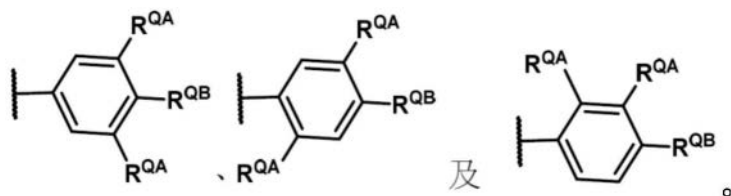
[0131] 在某些实施方案中, Q^3 为 CR^{QB} ; 且 $\begin{array}{c} Q^2=Q^1 \\ Q^3 \quad Q^4=Q^5 \end{array}$ 部分是选自由以下组成的群:



[0132] 作为一非限制性实施例, $\begin{array}{c} Q^5=Q^4 \\ Q^1-Q^2 \quad Q^3 \end{array}$ 部分可为 。

[0133] 作为另一非限制性实施例, $\begin{array}{c} Q^5=Q^4 \\ Q^1-Q^2 \quad Q^3 \end{array}$ 部分可为 。

[0134] 在某些实施方案中, Q^3 为 CR^{QB} ; 且 $\begin{array}{c} Q^2=Q^1 \\ Q^3 \quad Q^4=Q^5 \end{array}$ 部分是选自由以下组成的群:



[0135] 作为一非限制性实施例, $\begin{array}{c} Q^2=Q^1 \\ Q^3 \quad Q^4=Q^5 \end{array}$ 部分可为 。

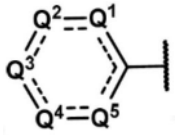
[0136] 作为另一非限制性实施例, $\begin{array}{c} Q^2=Q^1 \\ Q^3 \quad Q^4=Q^5 \end{array}$ 部分可为 。

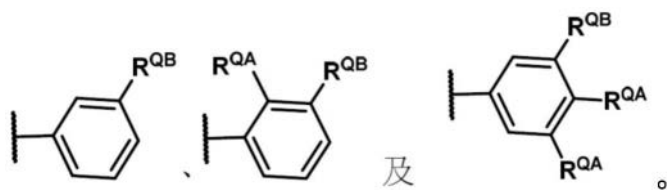
[0137] 在某些实施方案中, Q^4 为 CR^{QB} ; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的每一者独立地为 CH 或 CR^{QA} 。在某些这些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的每一者为 CH。

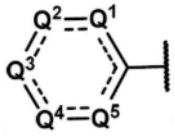
[0138] 在某些实施方案中 (当 Q^4 为 CR^{QB} ; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的每一者独立地为 CH 或 CR^{QA} 时), Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中之一者为 CR^{QA} ; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的其余各者为 CH。作为前述实施方案的非限制性实施例, Q^5 为 CR^{QA} ; 且 Q^1 、 Q^2 及 Q^3 为 CH。

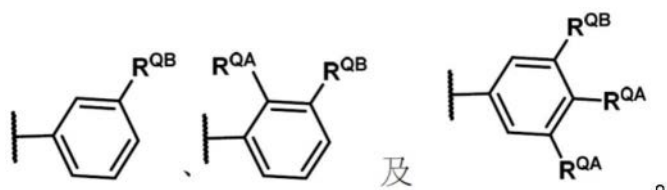
[0139] 在某些实施方案中 (当 Q^4 为 CR^{QB} ; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的每一者独立地为 CH 或 CR^{QA} 时), Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的两个为独立选择的 CR^{QA} ; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的其余各者为 CH。作为前述实施方案的非限制性实施例, Q^2 及 Q^3 为独立选择的 CR^{QA} ; 且 Q^1 及 Q^5 为 CH。

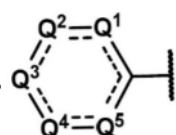
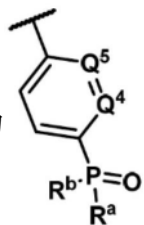
[0140] 在某些实施方案中, Q^4 为 CR^{QB} ; Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中之一者为 N; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的其余各者独立地为 CH 或 CR^{QA} 。

[0141] 在某些实施方案中, Q^4 为 CR^{QB} ; 且  部分是选自由以下组成的群:

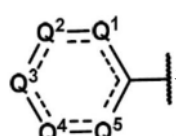
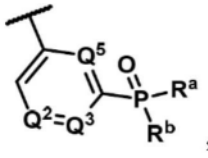


[0142] 在某些实施方案中, Q^4 为 CR^{QB} ; 且  部分是选自由以下组成的群:



[0143] 在某些实施方案中,  部分为  其中 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由 N、

CH 及 CR^{QA} 组成的群。在某些这些实施方案中, Q^4 及 Q^5 中的各者为 CH。在某些其他实施方案中, Q^4 为 CR^{QA} ; 且 Q^5 为 CH。在某些其他实施方案中, Q^4 为 N; 且 Q^5 为 CR^{QA} 或 CH。在某些实施方案中, Q^5 为 CH。

[0144] 在某些实施方案中,  部分为  其中 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 是独立地选

自由 N、CH 及 CR^{QA} 组成的群。在某些这些实施方案中, Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的各者为 CH。在某些其他实施方案中, Q^5 为 CR^{QA} ; 且 Q^2 及 Q^3 中的各者为 CH。在某些其他实施方案中, Q^5 为 CH; 且 Q^2 及 Q^3 为独立选择的 CR^{QA} 。

[0145] 在一些实施方案中, R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$, 其中 R^a 及 R^b 是独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基组成的群。

[0146] 在一些实施方案中, R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$, 其中 R^a 及 R^b 各自独立地为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$, 其中 R^a 及 R^b 各自独立地为 C_{1-3} 烷基。

[0147] 在某些实施方案中, R^a 与 R^b 相同。

[0148] 在某些这些实施方案中, R^a 及 R^b 各自为甲基 (亦即 R^{QB} 为 $P(=O)Me_2$)。

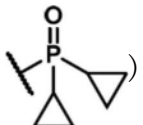
[0149] 在某些实施方案中, R^a 及 R^b 各自为乙基 (亦即 R^{QB} 为 $P(=O)Et_2$)。

[0150] 在某些实施方案中, R^a 及 R^b 各自为丙基, 诸如异丙基。例如, R^{QB} 可为 $P(=O)iPr_2$ 。

[0151] 在某些实施方案中, R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$; R^a 及 R^b 各自独立地为 C_{1-6} 烷基; 且 R^a 与 R^b 不同。

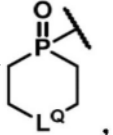
在某些这些实施方案中, R^a 为 C_{1-3} 烷基 (例如, 甲基或乙基); 且 R^b 为 C_{4-6} 烷基 (例如丁基, 诸如叔丁基)。例如, R^a 可为甲基; 且 R^b 可为叔丁基 (亦即 R^{QB} 可为 $P(=O)(Me)(tBu)$)。在某些实施方案中, R^a 及 R^b 为独立选择的 C_{1-3} 烷基, 其限制条件为 R^a 与 R^b 不同。

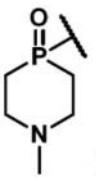
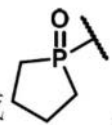
[0152] 在一些实施方案中, R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$, 其中 R^a 及 R^b 各自独立地为 C_{3-6} 环烷基。在某些

这些实施方案中, R^a 与 R^b 相同。例如, R^a 及 R^b 均可为环丙基 (亦即 R^{QB} 可为 )。

[0153] 在一些实施方案中, R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$, 其中 R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含 5 至 8 个环原子的环, 其中 0 至 2 个环原子 (除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外) 为各自独立地选自由 O、S 及 N 组成的群的杂原子, 其中所述环任选经 1 至 3 个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代。

[0154] 在某些这些实施方案中, R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$, 其中 R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含 5 至 6 个环原子的环, 其中 0 至 1 个环原子 (除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外) 为选自由 O、S 及 N 组成的群的杂原子, 其中所述环任选经 1 至 2 个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代。

[0155] 作为前述实施方案的非限制性实施例, R^{QB} 可为 , 其中 L^Q 为键、 CH_2 、O、S、NH 或 N

(C_{1-6} 烷基)。例如, R^{QB} 可为  或 。

[0156] 在一些实施方案中, 各 R^{QA} 是选自由以下组成的群: 卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、OH 及 NR^cR^d ;

[0157] 在一些实施方案中, 各 R^{QA} 是选自由以下组成的群: 卤基、氰基、OH 及 NR^cR^d 。

[0158] 在一些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为卤基。在某些这些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为 -F。

[0159] 在一些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为 -OH。

[0160] 在一些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为 NR^cR^d 。

[0161] 在这些实施方案中的某些中, R^{QA} 在一次出现时为 $NH(C_{1-3}$ 烷基) (例如 $NHMe$ 、 $NHEt$ 或 $NHiPr$)。

[0162] 在某些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为 NH_2 。

[0163] 在某些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为 $N(C_{1-3}$ 烷基)₂ (例如 NMe_2)。

[0164] 在某些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时是选自由以下组成的群: $NHC(=O)(C_{1-6}$ 烷基)、 $NHC(=O)(C_{3-6}$ 环烷基)、 $NHC(=O)O(C_{1-6}$ 烷基)、 $NHS(O)_{1-2}(C_{1-6}$ 烷基) 及 $NHS(O)_{1-2}(C_{3-6}$ 环烷基)。

[0165] 在某些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为 $NHC(=O)(C_{1-3}$ 烷基)、 $NHC(=O)(C_{3-6}$ 环烷基) (例如 $NHC(=O)$ (环丙基)) 或 $NHS(O)_2(C_{1-3}$ 烷基) (例如 $NHS(O)_2Me$)。

[0166] 在一些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}$ 烷基) 组成的群的取代基取代的 5 元至 6 元杂环基。在某些这些实施方案中,

R^{QA} 在一次出现时为吗啉基。

[0167] 在一些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为任选经1至6个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在某些这些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为任选经1至6个(例如1至3个)独立选择的卤基取代的 C_{1-6} 烷氧基。作为前述实施方案的非限制性实施例, R^{QA} 可为 $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 或 $-OCHF_2$ 。例如, R^{QA} 可为 $-OMe$ 。例如, R^{QA} 可为 $-OCF_3$ 。作为另一非限制性实施例, R^{QA} 可为 $-OCHF_2$ 。

[0168] 在一些实施方案中, R^{QA} 为任选经1至6个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。在某些这些实施方案中, R^{QA} 为 C_{1-3} 烷基。作为前述实施方案的非限制性实施例, R^{QA} 可为甲基。

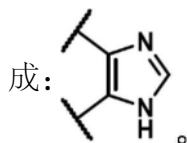
[0169] 在某些这些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为经1至6个独立选择的卤基取代的 C_{1-3} 烷基。例如, R^{QA} 可为 CF_3 、 CHF_2 或 CH_2F (例如 CF_3 或 CHF_2)。

[0170] 在某些这些实施方案中, R^{QA} 在一次出现时为经 NR^cR^d 取代的 C_{1-3} 烷基。例如, R^{QA} 可为 CH_2NHMe 。

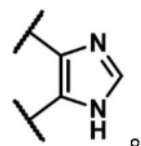
[0171] 在某些实施方案中,其余各 R^{QA} 在存在时为独立选择的卤基,诸如 $-F$ 。

[0172] 在一些实施方案中,在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含5至6个环原子的环,其中1至2个环原子为各自独立地选自由O、N及S组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至2个独立选择的 R^h 基团取代。

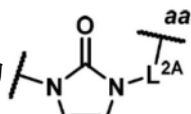
[0173] 在某些这些实施方案中,在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形



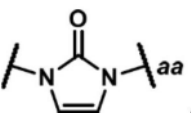
[0174] 在某些实施方案中,在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成:

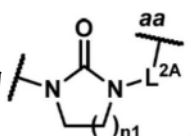


[0175] 在一些实施方案中,其余各 R^{QA} 在存在时独立地为卤基、氰基或 C_{1-3} 烷基。

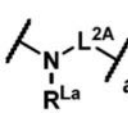
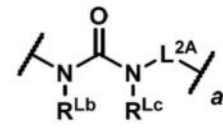
[0176] 在一些实施方案中, L^2 为。在某些这些实施方案中, L^{2A} 为键。在某些

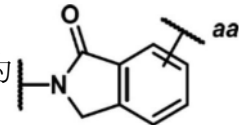
其他实施方案中, L^{2A} 为 CH_2 。

[0177] 在一些实施方案中, L^2 为。

[0178] 在一些实施方案中, L^2 为。在某些这些实施方案中, n_1 为1。在某些其

他实施方案中, n_1 为2或3。在某些实施方案中, L^{2A} 为键。在某些其他实施方案中, L^{2A} 为 C_{1-2} 亚烷基。

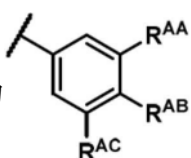
[0179] 在一些实施方案中, L^2 为  或 。在某些实施方案中, L^{2A} 为键。在某些其他实施方案中, L^{2A} 为 C_{1-2} 亚烷基。

[0180] 在一些实施方案中, L^2 为 。

[0181] 在一些实施方案中, 环A为 C_{6-10} 芳基或5元至10元杂芳基, 其中的每一者任选经1至4个各自独立地选自由卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代。

[0182] 在一些实施方案中, 环A为苯基或吡啶基, 其中的每一者任选经2至4个各自独立地选自由卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代。

[0183] 在某些前述实施方案中, 环A为苯基, 其任选经2至4个各自独立地选自由卤基 (例如-F) 及 C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-3} 烷基) 组成的群的取代基取代。作为前述实施方案的非限制性实

施例, 环A可为  , 其中 R^{AA} 、 R^{AB} 及 R^{AC} 独立地为卤基或 C_{1-6} 烷基。例如, R^{AA} 及 R^{AC} 可为

独立选择的 C_{1-3} 烷基 (例如甲基); 及/或 R^{AB} 可为卤基 (例如-F)。

[0184] 在某些实施方案中, 环A为吡啶基, 其任选经2至4个各自独立地选自由卤基及 C_{1-6} 烷基组成的群的取代基取代。例如, 环A可为4-吡啶基, 其任选经2至4个各自独立地选自由卤基及 C_{1-6} 烷基组成的群的取代基取代。作为另一实施例, 环A为3-吡啶基, 其任选经2至4个各自独立地选自由卤基及 C_{1-6} 烷基组成的群的取代基取代。作为又一实施例, 环A为2-吡啶基, 其任选经2至4个各自独立地选自由卤基及 C_{1-6} 烷基组成的群的取代基取代。

[0185] 在一些实施方案中, R^1 是H。在一些实施方案中, R^1 是 C_{1-6} 烷基。

[0186] 在一些实施方案中, R^2 为H。在一些实施方案中, R^2 为 C_{1-6} 烷基。

[0187] 在一些实施方案中, R^3 为H。在一些实施方案中, R^3 为 C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-3} 烷基, 诸如甲基)。

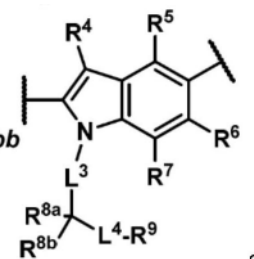
[0188] 在某些实施方案中, R^1 、 R^2 及 R^3 为H。在某些其他实施方案中, R^1 及 R^2 为H; 且 R^3 为 C_{1-6} 烷基。在某些这些实施方案中, R^3 为甲基。

[0189] 在某些实施方案中, R^1 为H; 且 R^2 及 R^3 为独立选择的 C_{1-6} 烷基。

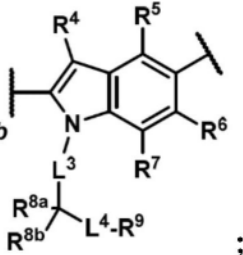
[0190] 在一些实施方案中, L^1 为 $C(=O)$ 。

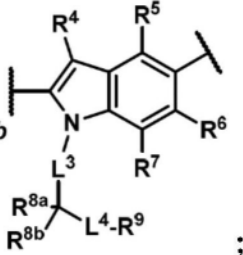
[0191] 在一些实施方案中, L^1 为 $-CH_2-$ 或 $-CH(C_{1-6} \text{ 烷基})-$ 。

[0192] 在一些实施方案中, L^1 为 $-S(=O)_2$ 。

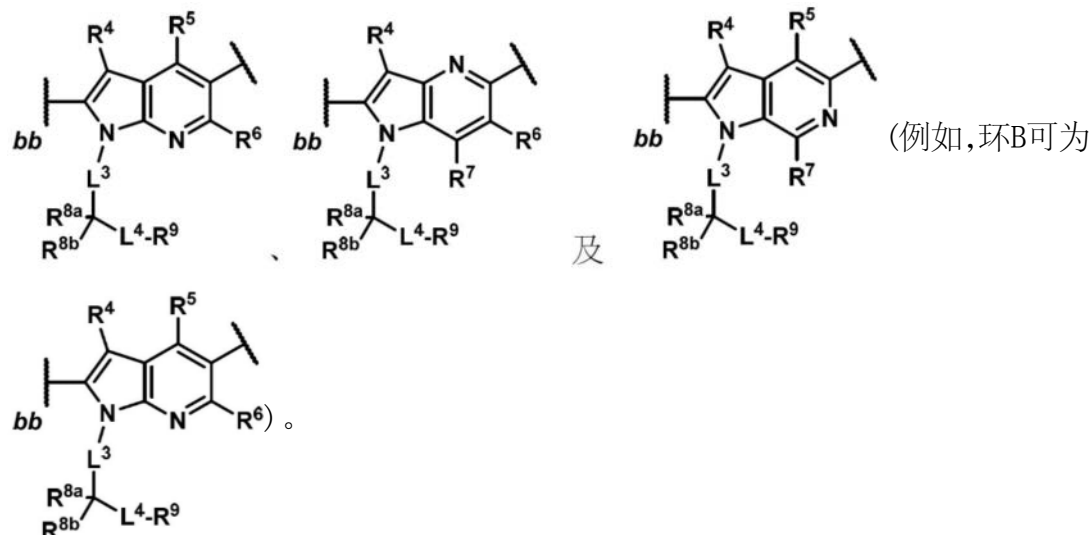
[0193] 在一些实施方案中, 环B为 。

[0194] 在某些这些实施方案中, R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H或卤基。在某些实施方案中, R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H或-F。作为前述实施方案的非限制性实施例, R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H。作为另一非限制性实施例, R^4 及 R^5 为H;且 R^6 为-F。在某些实施方案中, R^7 为H,在某些其他实施方案中, R^7 为-F。

[0195] 在某些实施方案中, 环B为  且 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中的各者为H。

[0196] 在某些实施方案中, 环B为  R^4 、 R^5 及 R^6 中的各者为H;且 R^7 为-F。

[0197] 在一些实施方案中, 环B是选自由以下组成的群:



[0198] 在某些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中的各者在存在时是独立地选自由-H及卤基组成的群。例如, R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 中的各者在存在时是独立地选自由-H及-F组成的群。

[0199] 在一些实施方案中, L^3 及 L^4 中的至少一者为键。在某些这些实施方案中, L^3 及 L^4 均为键。

[0200] 在某些具体实施例中, L^3 为键;且 L^4 为 C_{1-2} 亚烷基。

[0201] 在某些其他实施方案中, L^4 为键;且 L^3 为 C_{1-2} 亚烷基。

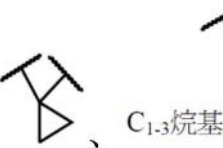
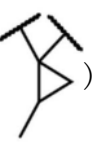
[0202] 在某些实施方案中, L^3 及 L^4 各自独立地为 C_{1-2} 亚烷基。

[0203] 在一些实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-8} 环烷基环, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至3个独立选择的 R^f 取代。

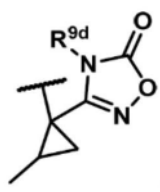
[0204] 在某些实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-5} 环烷基环, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至3个独立选择的 R^f 取代。

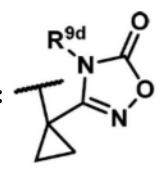
[0205] 在某些实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-4} 环烷基环。

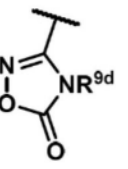
[0206] 作为前述实施方案的非限制性实施例, R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形

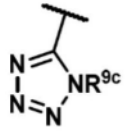
成:  (例如 ) 或者 。例如, R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成: 。

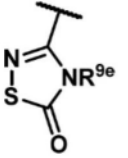
[0207] 在一些实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 各自独立地选自由H及 C_{1-6} 烷基组成的群。例如, R^{8a} 及 R^{8b} 均可为H。作为另一实施例, R^{8a} 及 R^{8b} 可为独立选择的 C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-3} 烷基)。作为另一实施例, R^{8a} 可为H; 且 R^{8b} 可为 C_{1-6} 烷基 (例如 C_{1-3} 烷基)。

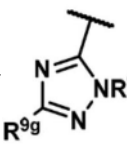
[0208] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分为: 。在某些这些实施方案中, R^{9d} 为H或 C_{1-6} 烷基。例如, R^{9d} 可为H。

[0209] 在一些实施方案中, $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分为: 。在某些这些实施方案中, R^{9d} 为H或 C_{1-6} 烷基。例如, R^{9d} 可为H。

[0210] 在一些实施方案中, R^9 为  (IX-2)。在某些这些实施方案中, R^{9d} 为H或 C_{1-6} 烷基。例如, R^{9d} 可为H。

[0211] 在一些实施方案中, R^9 为  (IX-1)。在某些这些实施方案中, R^9 为

在某些实施方案中, R^9 为  (IX-3)。

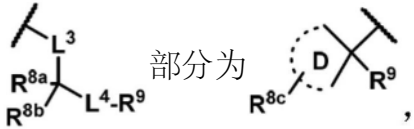
在某些实施方案中, R^9 为  (IX-4)。

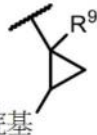
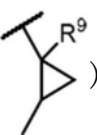
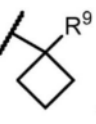
[0212] 在一些实施方案中, R^9 为 $C(=O)OH$ 。

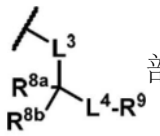
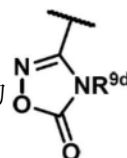
[0213] 在一些实施方案中, R^9 为 $C(=O)(OC_{1-6} \text{ 烷基})$ 。

[0214] 在一些实施方案中, R^9 为 $C(=O)NR^{9a}R^{9b}$ 。在某些实施方案中, R^{9a} 为H。在某些实施方案中, R^{9b} 为H。在某些实施方案中, R^{9b} 为 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^{9b} 是选自由以下组成

的群: C(=O) (C₁₋₆烷基)、S(O)₀₋₂ (C₁₋₆烷基) 及氰基。

[0215] 在一些实施方案中,  部分为  , 其中环D为C₃₋₆环烷基; 且R^{8c}是选自由以下组成的群: H及任选经1至3个独立选择的R^f取代的C₁₋₆烷基。非限制性实施例包

含: 、 C₁₋₃烷基 (例如 ) 或 。

[0216] 在某些实施方案中(当  部分为  时), R⁹为  (IX-2)。

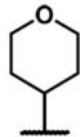
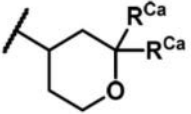
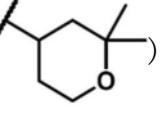
在某些这些实施方案中, R^{9d}为H或C₁₋₆烷基。例如, R^{9d}可为H。

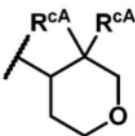
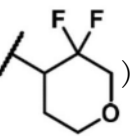
[0217] 在一些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立选择的R^{Ca}取代的3元至12元杂环基。

[0218] 在某些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立选择的R^{Ca}取代的4元至8元杂环基。

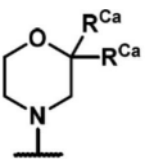
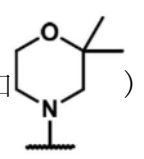
[0219] 在某些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立选择的R^{Ca}取代的5元至6元杂环基。

[0220] 在某些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立地R^{Ca}取代的四氢吡喃基。例如, 环C可

选自由以下组成的群:  及  (例如 )。作为另一非限制性实施

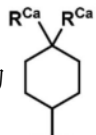
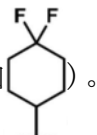
例, 环C可为  (例如可为 )。

[0221] 在某些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立选择的R^{Ca}取代的吗啉基。例如, 环C可

为  (例如 )。

[0222] 在一些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立选择的R^{Ca}取代的5元至6元杂芳基。

[0223] 在一些实施方案中, 环C为任选经1至3个R^{Ca}取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方案

中, 环C为任选经1至3个独立选择的R^{Ca}取代的C₃₋₈环烷基。例如, 环C可为  (例如 )。

[0224] 在一些实施方案中, 各R^{Ca}是独立地选自由卤基、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基及NR^cR^d组成的群。

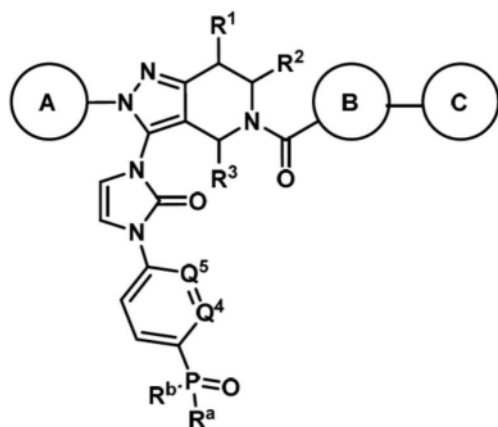
[0225] 在一些实施方案中, 各R^{Ca}是独立地选自由卤基及C₁₋₆烷基组成的群。

[0226] 在一些实施方案中, 各R^{Ca}独立地为C₁₋₆烷基。举例而言, 各R^{Ca}可为甲基。

[0227] 在一些实施方案中, 各R^{Ca}为独立选择的卤基。举例而言, 各R^{Ca}可为-F。

[0228] 在一些实施方案中,在相同或不同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的一或多个环原子一起形成包含3至6个环原子的碳环。在一些实施方案中,在相同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的环原子一起形成包含3至5个环原子的碳环。

[0229] 在一些实施方案中,式(I)化合物为式(IA)化合物:



式 (IA)

其中 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群:N、CH及 CR^{QA} ;
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

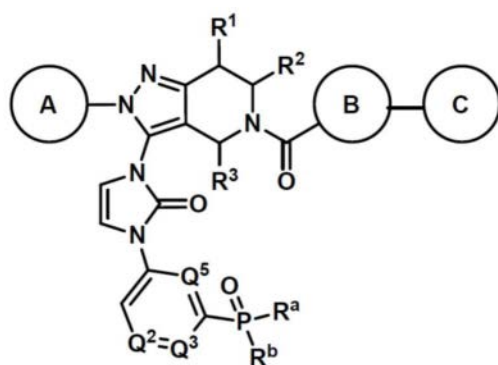
[0230] 在式(IA)的一些实施方案中, Q^4 及 Q^5 中的各者为CH。

[0231] 在式(IA)的一些实施方案中, Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为CH。

[0232] 在式(IA)的一些实施方案中, Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为 CR^{QA} 。在某些其他实施方案中, Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为C-卤基,诸如CF。

[0233] 在式(IA)的一些实施方案中, Q^4 为N;且 Q^5 为 CR^{QA} 或CH。在某些这些实施方案中, Q^5 为CH。

[0234] 在一些实施方案中,式(I)化合物为式(IB)化合物:



式 (IB)

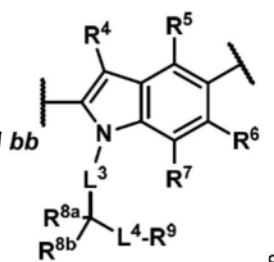
其中 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群:N、CH及 CR^{QA} ;
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0235] 在式(IB)的一些实施方案中, Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的各者为CH。

[0236] 在式(IB)的一些实施方案中, Q^5 为 CR^{QA} ;且 Q^2 及 Q^3 中的各者为CH。

[0237] 在式(IB)的一些实施方案中, Q^5 为CH;且 Q^2 及 Q^3 为独立选择的 CR^{QA} 。

[0238] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中, 环B为



[0239] 在某些这些实施方案中, L^3 及 L^4 中的至少一者为键。作为前述实施方案的非限制性实施例, L^3 及 L^4 均为键。

[0240] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-5} 环烷基环, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至3个独立选择的 R^f 取代。

[0241] 在某些这些实施方案中, R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-4} 环烷基环。

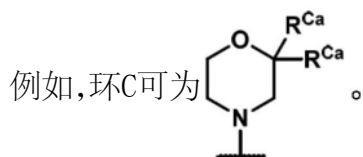
[0242] 作为前述实施方案的非限制性实施例, R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形



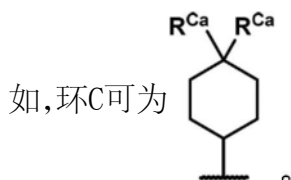
[0243] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的3元至12元杂环基。在某些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的5元至6元杂环基。在某些实施方案中, 环C为任选经1至3个独立地 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。作为前述实施方案



中, 环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的吗啉基。



[0244] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中, 环C为任选经1至3个 R^{Ca} 取代的 C_{3-8} 环烷基。例



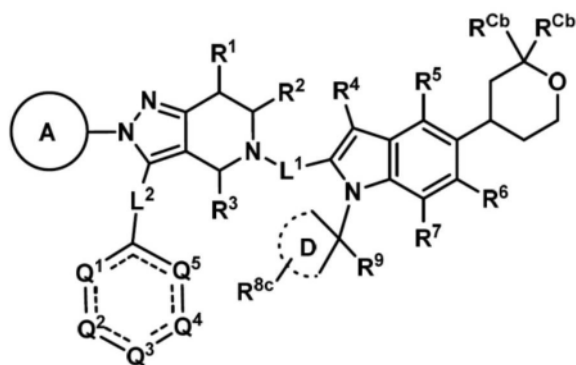
[0245] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中, 各 R^{Ca} 独立地为 C_{1-6} 烷基。例如, 各 R^{Ca} 可为H。作为另一非限制性实施例, 各 R^{Ca} 为 C_{1-3} 烷基 (例如甲基)。

[0246] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中, 各 R^{Ca} 为独立选择的卤基 (例如-F)。

[0247] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中, 在相同或不同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的一或多个环原子一起形成包含3至6个环原子的碳环;

[0248] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中,在相同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的环原子一起形成包含3至5个环原子的碳环。

[0249] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物为式 (IC) 化合物:



式 (IC)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

环D为 C_{3-6} 环烷基;

R^{8c} 是选自由H及任选经1至3个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基组成的群;且各 R^{Cb} 是独立地选自由H及 R^{Ca} 组成的群。

[0250] 在式 (IC) 的一些实施方案中,环D为环丙基。

[0251] 在式 (IC) 的某些实施方案中,环D为环丁基。

[0252] 在式 (IC) 的一些实施方案中, R^{8c} 为H。

[0253] 在式 (IC) 的一些实施方案中, R^{8c} 为 C_{1-3} 烷基。例如, R^{8c} 可为甲基。

[0254] 在式 (IC) 的一些实施方案中,各 R^{Cb} 为H。

[0255] 在式 (IC) 的一些实施方案中,各 R^{Cb} 独立地为 C_{1-6} 烷基(例如 C_{1-3} 烷基(例如甲基))。

[0256] 在式 (IC) 的一些实施方案中, Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是如根据(AA)所定义。

[0257] 在式 (IC) 的实施方案中, 部分为 其中 Q^4 及 Q^5 是独立地选自

由N、CH及 CR^{QA} 组成的群。

[0258] 在某些这些实施方案中, Q^4 及 Q^5 中的各者为CH。

[0259] 在某些其他实施方案中, Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为CH。

[0260] 在某些实施方案中, Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为 CR^{QA} 。在某些其他实施方案中, Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为C-卤基,诸如CF。

[0261] 在某些其他实施方案中, Q^4 为N;且 Q^5 为 CR^{QA} 或CH。在某些这些实施方案中, Q^5 为CH。

[0262] 在式 (IC) 的实施方案中, 部分为 其中 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 是独立地选自自由N、CH及 CR^{QA} 组成的群。

[0263] 在某些这些实施方案中, Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的各者为 CH。

[0264] 在某些其他实施方案中, Q^5 为 CR^{QA} ; 且 Q^2 及 Q^3 中的各者为 CH。

[0265] 在某些其他实施方案中, Q^5 为 CH; 且 Q^2 及 Q^3 为独立选择的 CR^{QA} 。

[0266] 在式 (IC) 的一些实施方案中, L^1 为 $C(=O)$ 。

[0267] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, R^a 及 R^b 是各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基组成的群。

[0268] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, R^a 及 R^b 各自独立地为 C_{1-3} 烷基。例如, R^a 及 R^b 可各自为甲基。作为另一非限制性实施例, R^a 及 R^b 可各自为乙基。作为其他非限制性实施例, R^a 及 R^b 可各自为异丙基。

[0269] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, R^a 为甲基; 且 R^b 为叔丁基。

[0270] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, R^a 及 R^b 为独立选择的 C_{3-6} 环烷基。例如, R^a 及 R^b 均可可为环丙基。

[0271] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, 各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群: 卤基; 氰基; OH ; NR^cR^d ; 任选经 1 至 6 个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基; 任选经 1 至 6 个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基; 及任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)$ (C_{1-6} 烷基) 组成的群的取代基取代的 3 元至 12 元杂环基。

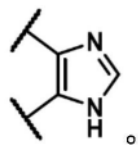
[0272] 在某些这些实施方案中, 各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群: $-F$ 、 OH 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 $NHiPr$ 、 $N(Me)_2$ 、 $NHC(=O)$ (环丙基)、 $NHS(O)_2Me$ 、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、 OMe 、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 及吗啉基。

[0273] 在某些这些实施方案中, R^{QA} 是选自由以下组成的群: $-F$ 、 OH 、 NH_2 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 $NHC(=O)$ (环丙基)、 $NHS(O)_2Me$ 、甲基、 OMe 、 OCF_3 及吗啉基。

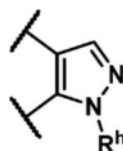
[0274] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, 各 R^{QA} 是选自由以下组成的群: 卤基、氰基、 OH 及 NR^cR^d 。

[0275] 在某些这些实施方案中, 各 R^{QA} 是选自由以下组成的群: $-F$ 、 OH 及 $NHMe$ 。

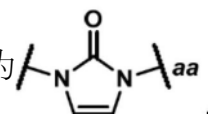
[0276] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, 在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含 5 至 6 个环原子的环, 其中 1 至 2 个环原子为各自独立地选自由 O 、 N 及 S 组成的群的杂原子, 其中所述环任选经 1 至 2 个独立选择的 R^h 基团取代。例如, 在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起可形成:



作为另一限制性实施例, 在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起可形成:



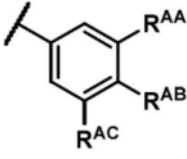
原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起可形成: (例如, R^h 为甲基)。

[0277] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, L^2 为 

[0278] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中, 环 A 为苯基或吡啶基, 其中的每一者任选经 2 至 4 个各自独立地选自由卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基

取代。

[0279] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中,环A为苯基,其任选经2至4个各自独立地选自自由卤基及C₁₋₆烷基组成的群的取代基取代。

[0280] 作为前述实施方案的非限制性实施例,环A为  , 其中R^{AA}、R^{AB}及R^{AC}独立

地为卤基或C₁₋₆烷基。例如,R^{AA}及R^{AC}中的各者可独立地为C₁₋₆烷基,诸如C₁₋₃烷基(例如甲基);及/或R^{AB}可为卤基(例如-F)。

[0281] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中,R¹及R²为H。

[0282] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中,R³为H。

[0283] 在式 (IA) 或 (IB) 的一些实施方案中,R³为C₁₋₆烷基。

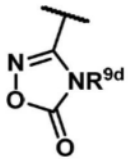
[0284] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的某些实施方案中,R¹及R²为H;且R³为C₁₋₆烷基。例如,R³可为甲基。

[0285] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中,R⁴、R⁵及R⁶各自为H或卤基。

[0286] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中,R⁴、R⁵及R⁶各自为H或-F。在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的某些实施方案中,R⁴、R⁵及R⁶各自为H。在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的某些实施方案中,R⁴及R⁵为H;且R⁶为-F。

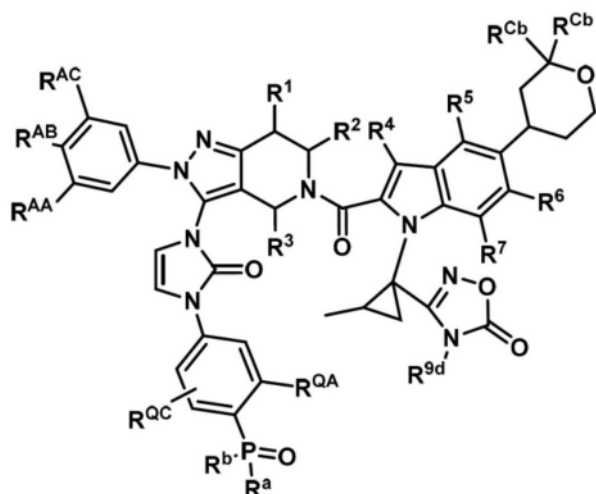
[0287] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中,R⁷为H。

[0288] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中,R⁷为-F。

[0289] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 的一些实施方案中,R⁹为  (IX-2)。在某些这些实施

方案中,R^{9d}为H。

[0290] 在一些实施方案中,式 (I) 化合物为式 (ID) 化合物:



式 (ID)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

R^{AA} 、 R^{AB} 及 R^{AC} 独立地为卤基或 C_{1-6} 烷基；

R^{QC} 为H或卤基；且

各 R^{Cb} 是独立地选自由H及 R^{Ca} 组成的群。

[0291] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^1 及 R^2 为H。

[0292] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^3 为 C_{1-3} 烷基。在某些这些实施方案中, R^3 为甲基。

[0293] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^4 、 R^5 、 R^6 、及 R^7 为H。

[0294] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{9d} 为H。

[0295] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{AA} 及 R^{AC} 独立地为 C_{1-6} 烷基。在某些这些实施方案中, R^{AA} 及 R^{AC} 为甲基。

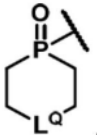
[0296] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{AB} 为卤基。在某些这些实施方案中, R^{AB} 为-F。

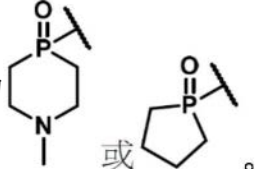
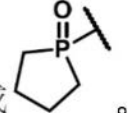
[0297] 在式 (ID) 的一些实施方案中,各 R^{Cb} 为H。在式 (ID) 的一些实施方案中,各 R^{Cb} 为 C_{1-3} 烷基。在某些这些实施方案中,各 R^{Cb} 为甲基。

[0298] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^a 及 R^b 独立地为 C_{1-3} 烷基。在某些这些实施方案中, R^a 及 R^b 为甲基。在某些实施方案中, R^a 及 R^b 为乙基。在某些实施方案中, R^a 及 R^b 为异丙基。

[0299] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^a 为甲基；且 R^b 为叔丁基。

[0300] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^a 及 R^b 独立地为 C_{3-6} 环烷基。例如, R^a 及 R^b 均可为环丙基。

[0301] 在式 (ID) 的一些实施方案中, $P(=O)R^aR^b$ 为 , 其中 L^Q 为键、 CH_2 、O、S、NH或N

(C_{1-6} 烷基)。在某些这些实施方案中, $P(=O)R^aR^b$ 为  或 。

[0302] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{QA} 为-F。

[0303] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{QA} 为-OH。

[0304] 在式 (ID) 的某些实施方案中, R^{QA} 为 NR^cR^d 。在某些实施方案中, R^{QA} 为NH(C_{1-3} 烷基) (例如NHMe或NHET)。在某些实施方案中, R^{QA} 为 NH_2 。在某些实施方案中, R^{QA} 为N(C_{1-3} 烷基) $_2$ (例如NMe $_2$)。在某些实施方案中, R^{QA} 为NHC(=O)(C_{1-3} 烷基)、NHC(=O)(C_{3-6} 环烷基)或NHS(O) $_2$ (C_{1-3} 烷基)。

[0305] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{QA} 为任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及C(=O)(C_{1-6} 烷基)组成的群的取代基取代的5元至6元杂环基。

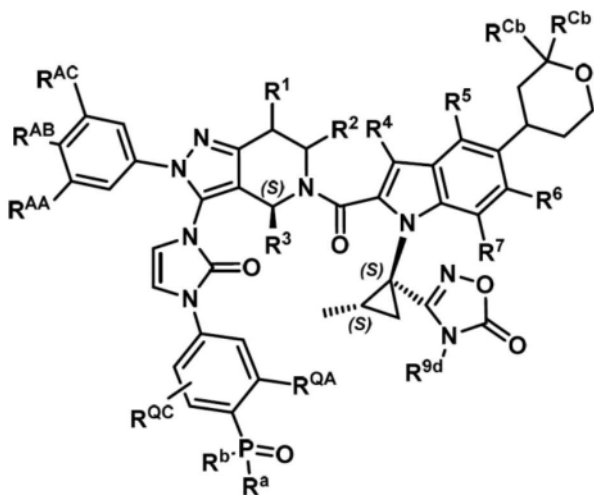
[0306] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{QA} 为任选经1至6个独立选择的卤基取代的 C_{1-6} 烷氧基。在某些这些实施方案中, R^{QA} 为-OMe、-OCF $_3$ 或-OCHF $_2$ 。

[0307] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{QA} 为 C_{1-3} 烷基。在某些这些实施方案中, R^{QA} 为甲基。在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{QA} 为任选经1至3个独立选择的卤基取代的 C_{1-3} 烷基。在某些这些实施方案中, R^{QA} 为-CF $_3$ 或-CHF $_2$ 。

[0308] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{QC} 为H。

[0309] 在式 (ID) 的一些实施方案中, R^{QC} 为卤基。在某些这些实施方案中, R^{QC} 为 -F。在某些实施方案中, R^{QC} 为 $P(=O)R^aR^b$ 的间位。在某些实施方案中, R^{QC} 为 $P(=O)R^aR^b$ 的间位且为 R^{QA} 的邻位。在某些实施方案中, R^{QC} 为 -F, 其为 R^{QA} 的邻位。在某些实施方案中, R^{QC} 为 -F, 其为 $P(=O)R^aR^b$ 的间位且为 R^{QA} 的邻位。

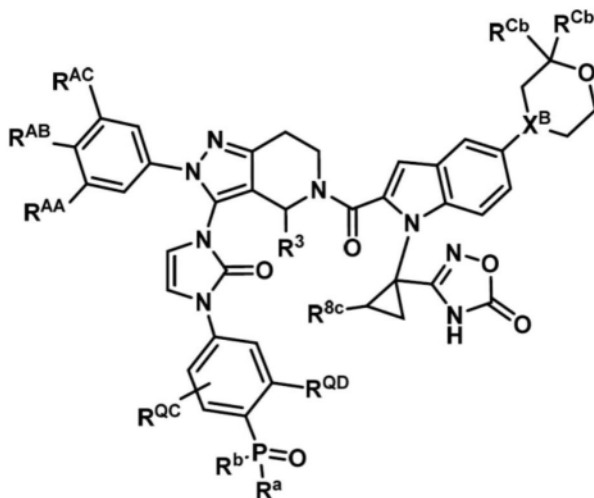
[0310] 在式 (ID) 的一些实施方案中, 化合物为式 (S, S, S) - (ID) 化合物



式 (S, S, S) - (ID)

或其药学上可接受的盐; 其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基。

[0311] 在一些实施方案中, 式 (I) 化合物为式 (IE) 化合物:



式 (IE)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中:

R^{AA} 、 R^{AB} 及 R^{AC} 独立地为卤基或 C_{1-3} 烷基;

R^3 为 H 或 C_{1-3} 烷基;

R^{QC} 为 H 或卤基;

R^{QD} 是选自由以下组成的群: (a) H; (b) $-NH_2$; (c) $-NH(C_{1-3} \text{ 烷基})$; (d) 卤基; (e) 任选经 1 至 3 个独立选择的卤基取代的 C_{1-3} 烷氧基; 及 (f) 任选经 1 至 3 个独立选择的卤基取代的 C_{1-3} 烷基;

R^a 及 R^b 是各自独立地选自由以下组成的群: C_{1-4} 烷基及 C_{3-6} 环烷基; 或

R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至1个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为各自独立地选自由O、S及N组成的群的杂原子;

R^{8c} 为H或 C_{1-3} 烷基;

X^B 为CH或N;且

各 R^{Cb} 是独立地选自由H及 C_{1-3} 烷基组成的群。

[0312] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{AA} 及 R^{AC} 各自独立地为 C_{1-3} 烷基。例如, R^{AA} 及 R^{AC} 可各自为甲基。

[0313] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{AB} 为卤基。例如, R^{AB} 可为F。

[0314] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{AA} 及 R^{AC} 各自独立地为 C_{1-3} 烷基;且 R^{AB} 为卤基。例如, R^{AA} 及 R^{AC} 可各自为甲基;且 R^{AB} 可为F。

[0315] 在式(IE)的一些实施方案中, R^3 为 C_{1-3} 烷基。例如, R^3 可为甲基。

[0316] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{QD} 为H。

[0317] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{QD} 是选自由以下组成的群: $-NH_2$ 及 $-NH(C_{1-3} \text{烷基})$ 。例如, R^{QD} 可为 $-NH_2$ 。作为另一非限制性实施例, R^{QD} 可为 $-NHMe$ 。作为其他非限制性实施例, R^{QD} 可为 $-NHEt$ 。

[0318] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{QD} 为卤基。例如, R^{QD} 可为-F或-Cl。

[0319] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{QD} 为任选经1至3个独立选择的卤基取代的 C_{1-3} 烷氧基。例如, R^{QD} 可为-OMe。作为另一非限制性实施例, R^{QD} 可为 OCF_3 。作为其他非限制性实施例, R^{QD} 可为 $OCHF_2$ 。

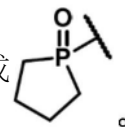
[0320] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{QD} 为任选经1至3个独立选择的卤基取代的 C_{1-3} 烷基。例如, R^{QD} 可为甲基。作为另一非限制性实施例, R^{QD} 可为 CF_3 。作为另一非限制性实施例, R^3 可为 $-CHF_2$ 。

[0321] 在式(IE)的一些实施方案中, R^a 及 R^b 各自为独立选择的 C_{1-4} 烷基。例如, R^a 及 R^b 各自可为甲基。作为另一非限制性实施例, R^a 及 R^b 可各自为乙基。作为其他非限制性实施例, R^a 及 R^b 可各自为异丙基。作为其他非限制性实施例, R^a 可为甲基;且 R^b 可为叔丁基。

[0322] 在式(IE)的一些实施方案中, R^a 及 R^b 各自为独立选择的 C_{3-6} 环烷基。例如, R^a 及 R^b 可各自为环丙基。

[0323] 在式(IE)的一些实施方案中, R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至1个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为各自独立地选自由O、S及N

组成的群的杂原子。例如, R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成



[0324] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{QC} 为H。

[0325] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{QC} 为卤基。例如, R^{QC} 可为-F。在一些实施方案中, R^{QC} 为 R^{QD} 的邻位。在一些实施方案中, R^{QC} 为 R^{QD} 的对位。在一些实施方案中, R^{QC} 为 R^{QD} 的间位。

[0326] 在式(IE)的一些实施方案中, R^{8c} 为H。在式(IE)的一些实施方案中, R^{8c} 为 C_{1-3} 烷基。例如, R^{8c} 可为甲基。

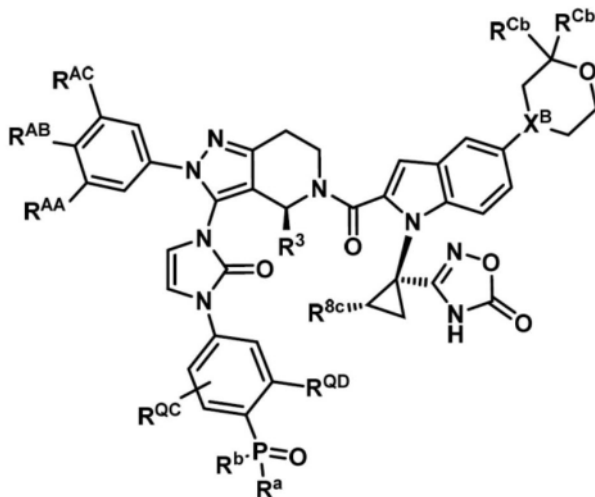
[0327] 在式(IE)的一些实施方案中, X^B 为CH。在式(IE)的一些实施方案中, X^B 为N。

[0328] 在式(IE)的一些实施方案中,各 R^{Cb} 为H。在式(IE)的一些实施方案中,各 R^{Cb} 为独立

选择的 C_{1-3} 烷基。举例而言,各 R^{Cb} 可为甲基。

[0329] 在式(IE)的一些实施方案中, X^B 为CH;且各 R^{Cb} 为CH。在式(IE)的一些实施方案中, X^B 为CH;且各 R^{Cb} 为独立选择的 C_{1-3} 烷基(例如甲基)。在式(IE)的一些实施方案中, X^B 为N;且各 R^{Cb} 为H。在式(IE)的一些实施方案中, X^B 为N;且各 R^{Cb} 为独立选择的 C_{1-3} 烷基(例如甲基)。

[0330] 在式(IE)的一些实施方案中,化合物为式(S,S,S)-(IE)化合物



式(S, S, S)- (IE)

或其药学上可接受的盐;其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基。

[0331] 在式(IE)的一些实施方案中:

R^{AA} 及 R^{AC} 为甲基;

R^{AB} 为-F;

R^3 为甲基;

R^{QC} 为H或-F;

R^{QD} 是选自由以下组成的群:H;-NHMe;-NHEt;-NH₂;-OMe;-OCF₃;-OCHF₂;-Me;-CF₃;

及-CHF₂;

R^a 及 R^b 是独立地选自由以下组成的群:甲基、乙基、异丙基、叔丁基及环丙基;

R^{8c} 为H或甲基;

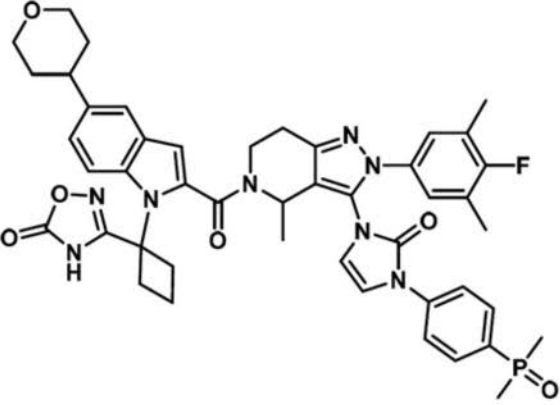
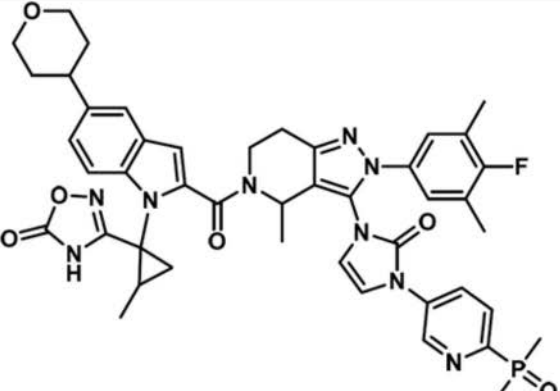
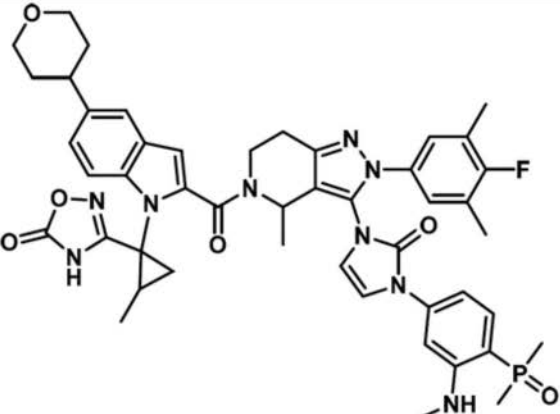
X^B 为CH;且

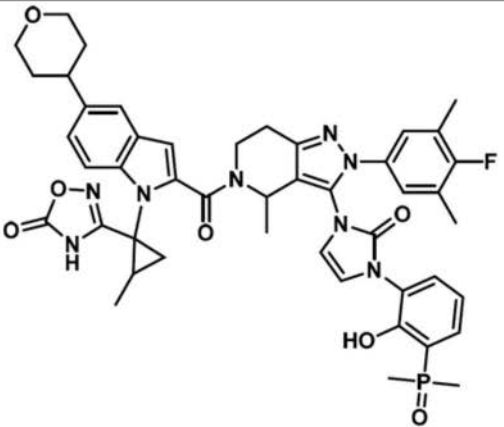
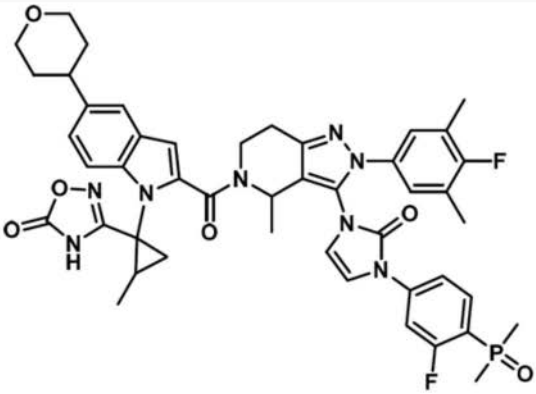
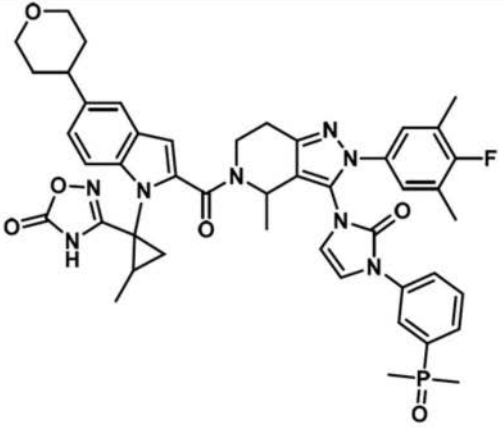
各 R^{Cb} 独立地为H或甲基。

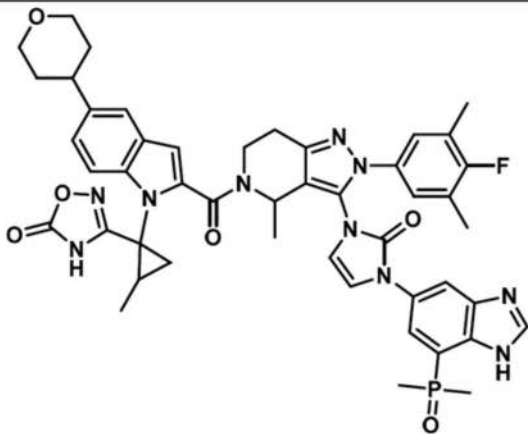
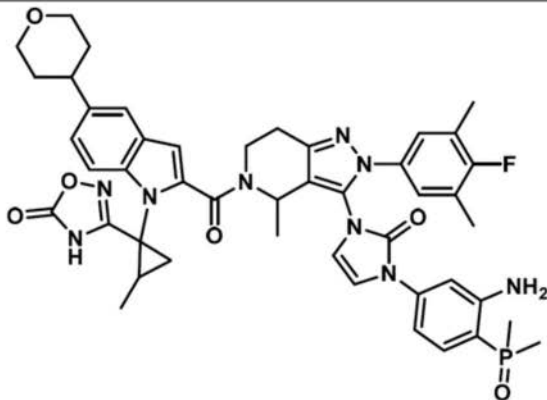
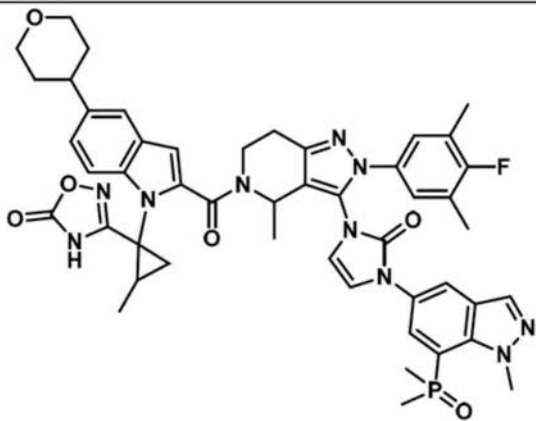
[0332] 在某些这些实施方案中,所述化合物为式(S,S,S)-(IE)化合物。

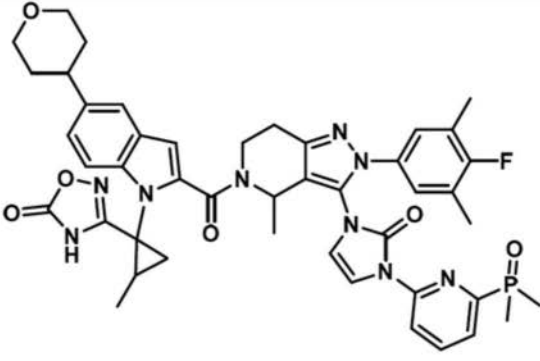
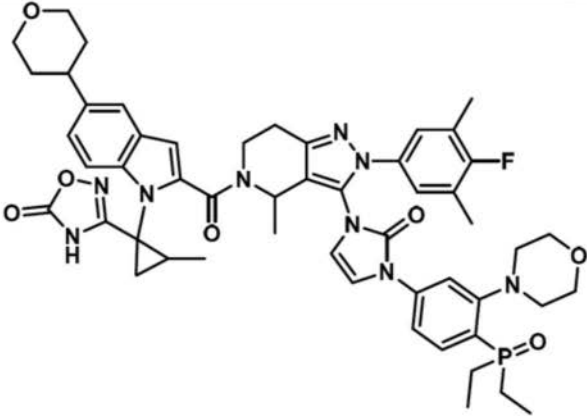
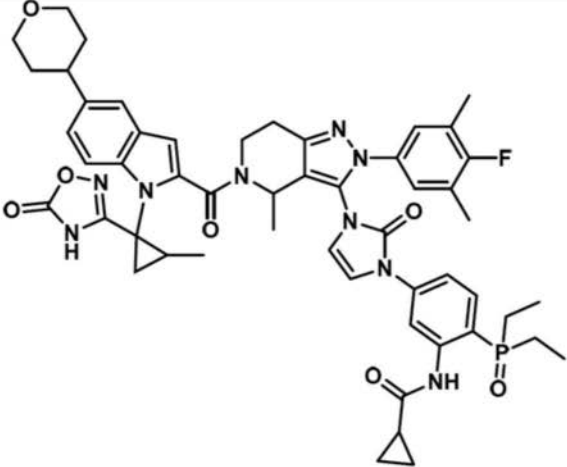
[0333] 在一些实施方案中,式(I)化合物是选自由以下组成的群:表C1中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

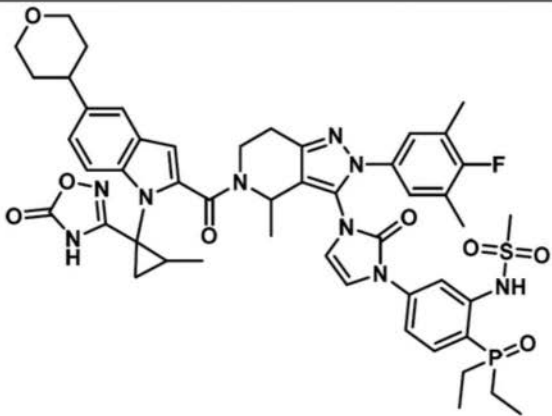
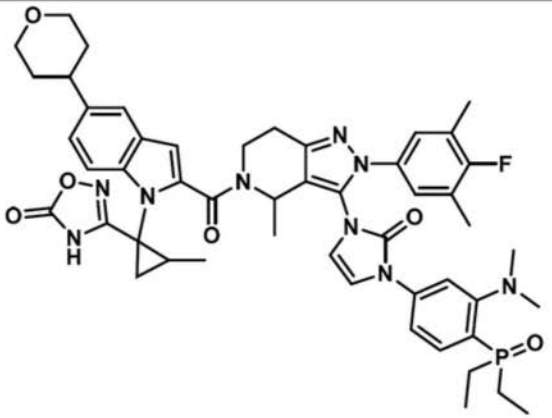
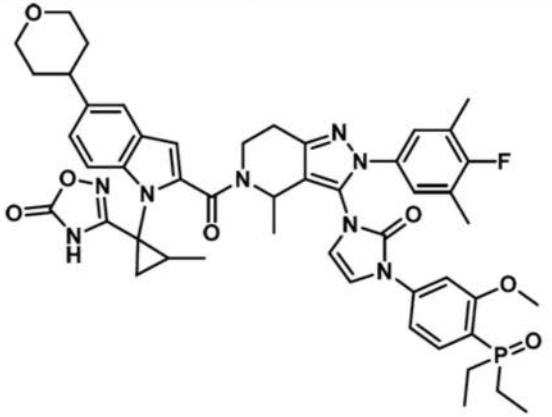
[0334] 表C1

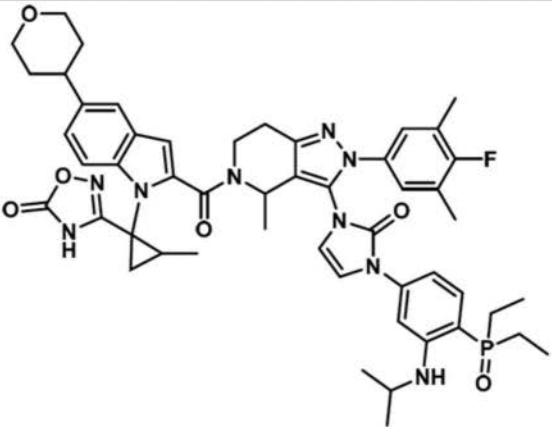
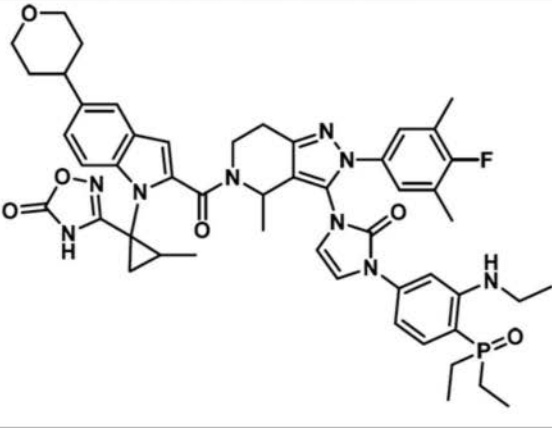
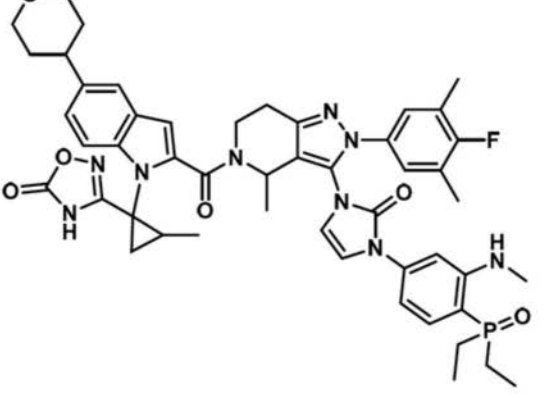
化合物编号	结构
104	
105	
106	

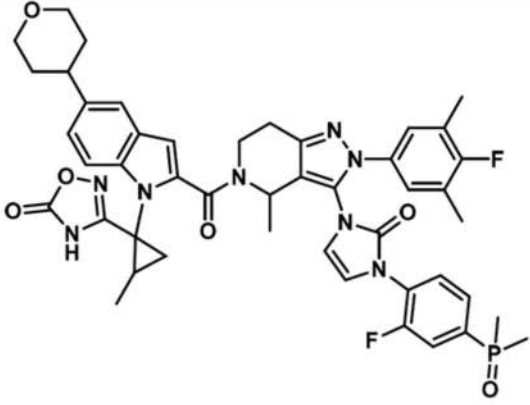
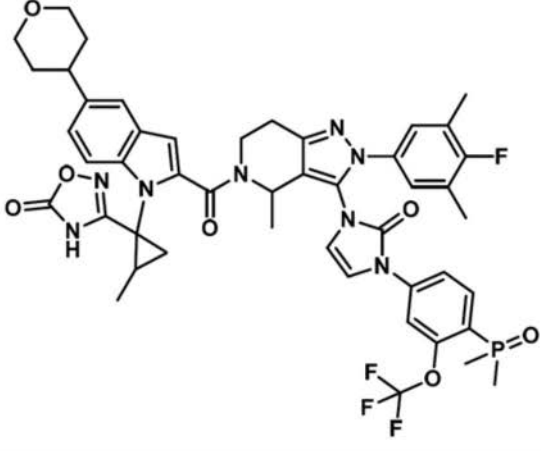
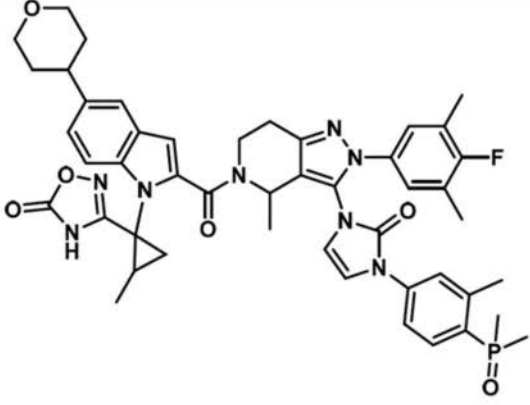
化合物编号	结构
107	
108	
109	

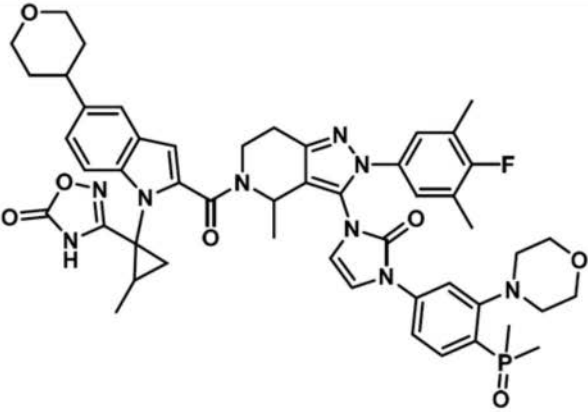
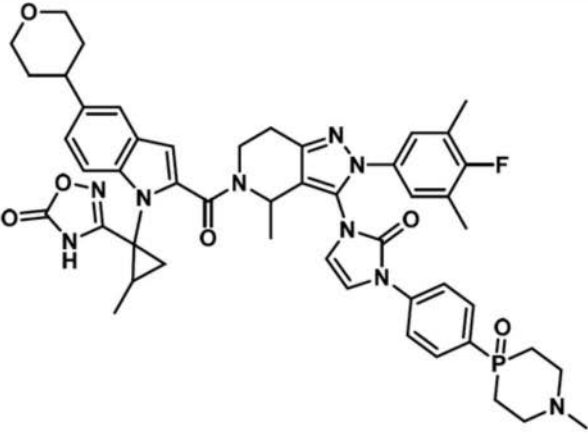
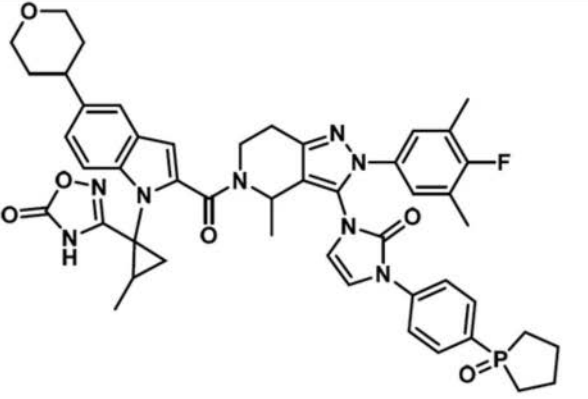
化合物编号	结构
110	
111	
112	

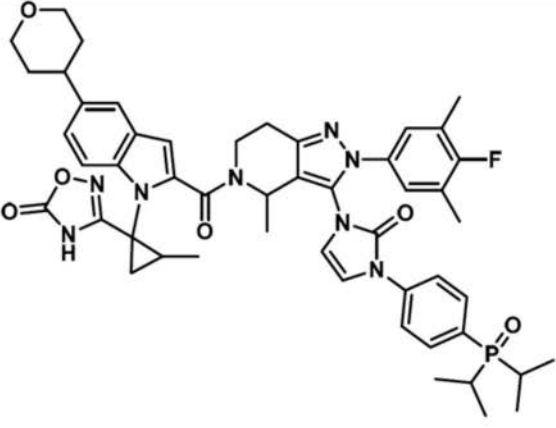
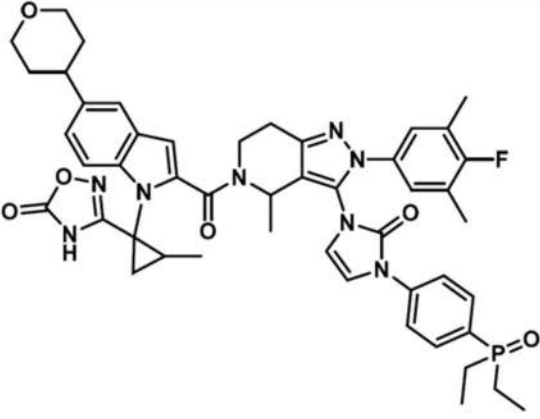
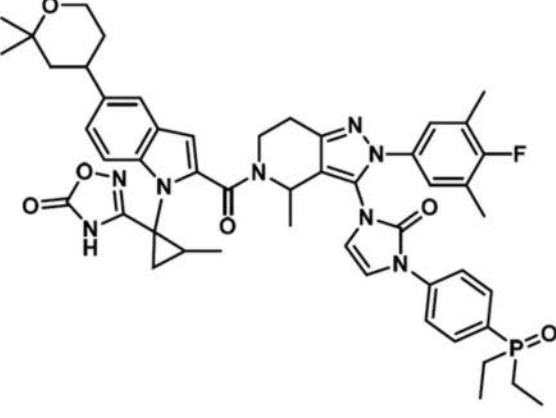
化合物编号	结构
113	 Chemical structure of compound 113. It features a complex polycyclic system. On the left, a benzimidazole ring is substituted with a tetrahydropyran group at the 2-position and a cyclopropylmethyl group at the 4-position. This is linked via an amide bond to a piperidine ring, which is further connected to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a 2,4-dimethyl-5-fluorophenyl group and a 1-(4-(diethylphosphoryl)phenyl)-1H-imidazole-4-carbonyl group.
114	 Chemical structure of compound 114. It features a complex polycyclic system. On the left, a benzimidazole ring is substituted with a tetrahydropyran group at the 2-position and a cyclopropylmethyl group at the 4-position. This is linked via an amide bond to a piperidine ring, which is further connected to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a 2,4-dimethyl-5-fluorophenyl group and a 1-(4-(diethylphosphoryl)-2-(morpholin-4-yl)phenyl)-1H-imidazole-4-carbonyl group.
115	 Chemical structure of compound 115. It features a complex polycyclic system. On the left, a benzimidazole ring is substituted with a tetrahydropyran group at the 2-position and a cyclopropylmethyl group at the 4-position. This is linked via an amide bond to a piperidine ring, which is further connected to a pyrazole ring. The pyrazole ring is substituted with a 2,4-dimethyl-5-fluorophenyl group and a 1-(4-(diethylphosphoryl)-2-(cyclopropylcarbamoyl)phenyl)-1H-imidazole-4-carbonyl group.

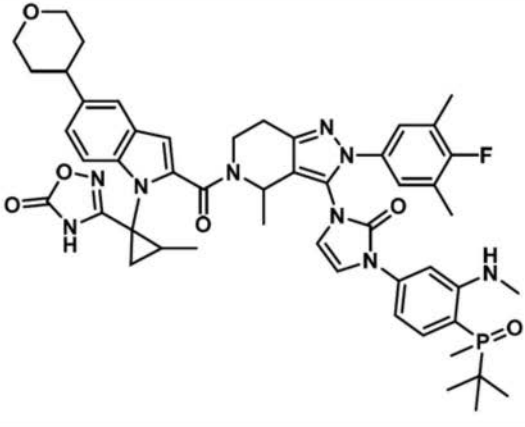
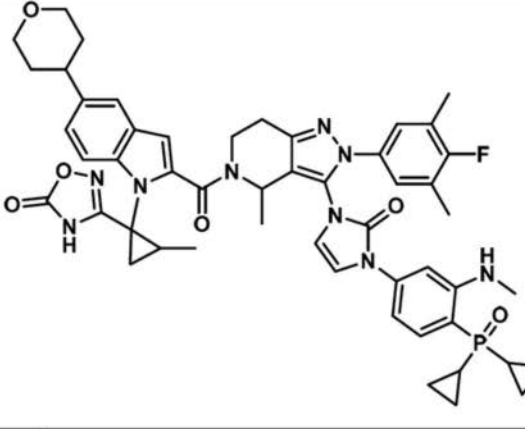
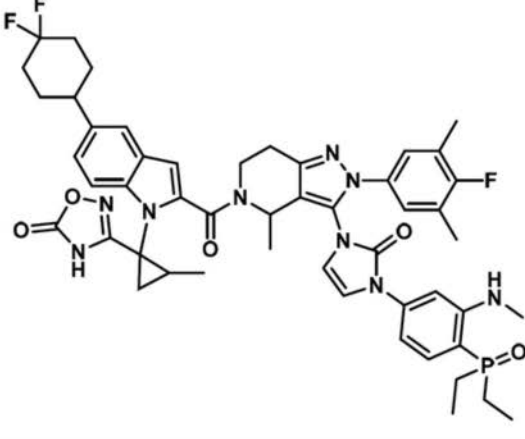
化合物编号	结构
116	
117	
118	

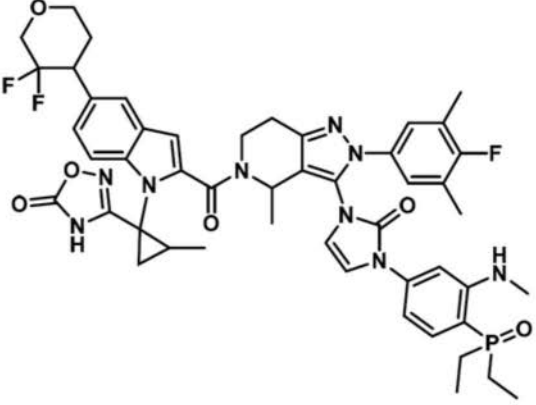
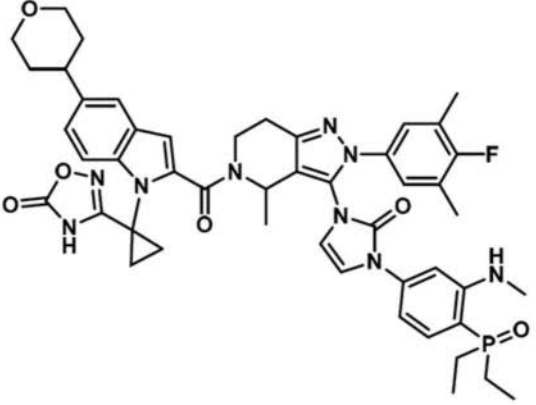
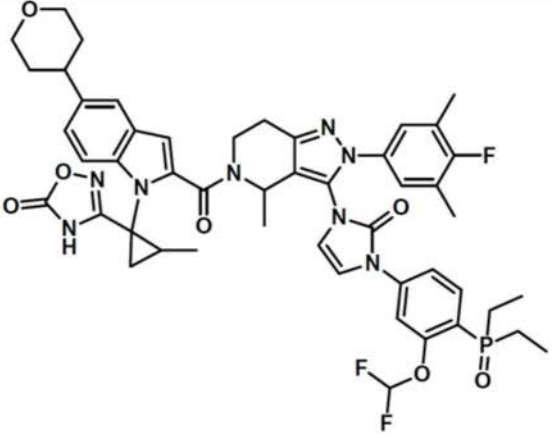
化合物编号	结构
119	 Chemical structure of compound 119. It features a complex polycyclic system. On the left, a bicyclic indole-like core is fused to a cyclopropane ring, which is substituted with a morpholine group. This core is linked via an amide bond to a central piperidine ring. The piperidine ring is further substituted with a fluorinated phenyl group and a pyrazole ring. The pyrazole ring is connected to a benzene ring, which is substituted with a diethylphosphoryl group and an isopropylamino group.
120	 Chemical structure of compound 120. It is similar to compound 119, but the isopropylamino group on the benzene ring is replaced by an ethylamino group.
121	 Chemical structure of compound 121. It is similar to compound 120, but the ethylamino group on the benzene ring is replaced by a methylamino group.

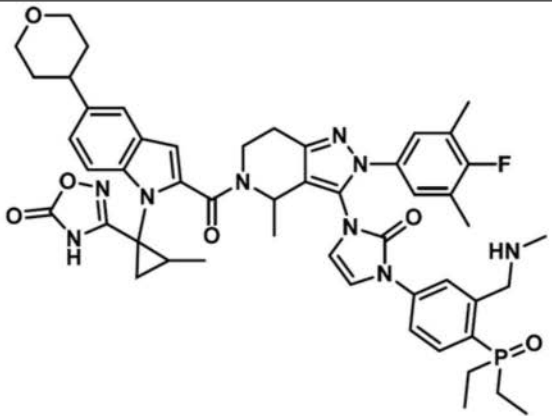
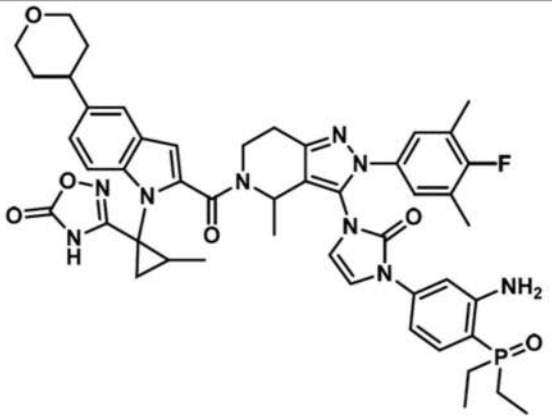
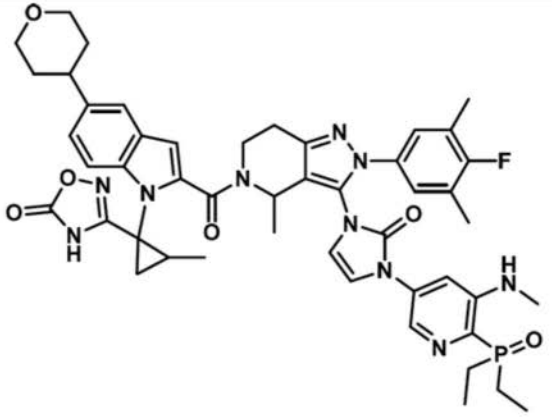
化合物编号	结构
122	
123	
124	

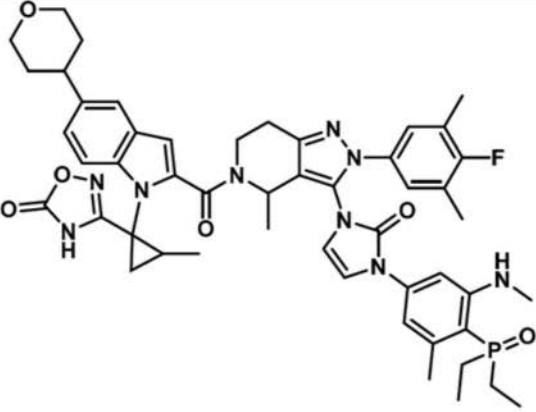
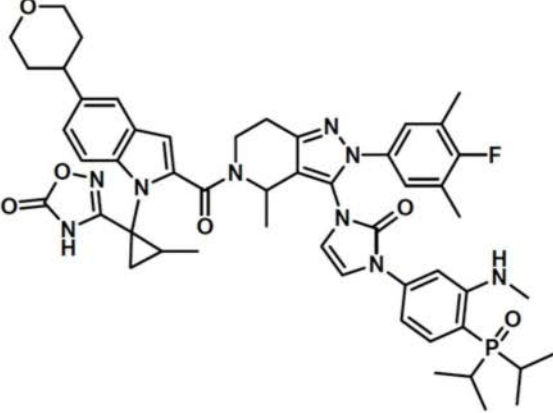
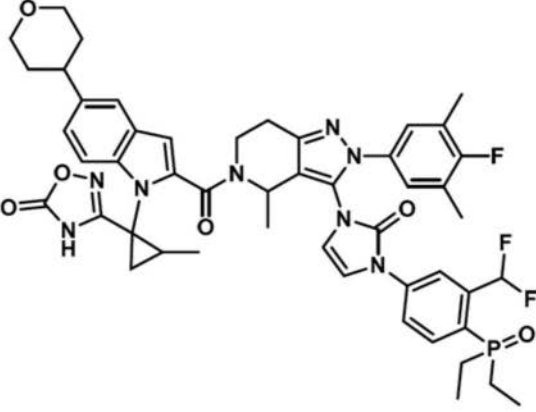
化合物编号	结构
125	 Chemical structure of compound 125. It features a complex molecule with a morpholine ring, a pyridine ring, a pyrrole ring, a carbamate group, a cyclopropane ring, a carbonyl group, a piperidine ring, a pyrazole ring, a fluorinated phenyl ring, a pyrimidine ring, a benzimidazole ring, and a phosphonate group.
126	 Chemical structure of compound 126. It is similar to compound 125, but the phosphonate group is replaced by a dimethylamino group.
127	 Chemical structure of compound 127. It is similar to compound 125, but the phosphonate group is replaced by a cyclopentyl group.

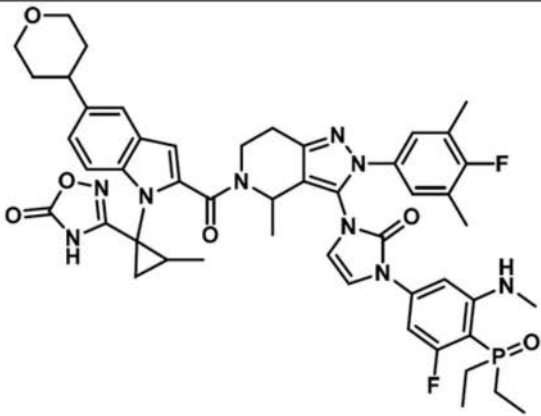
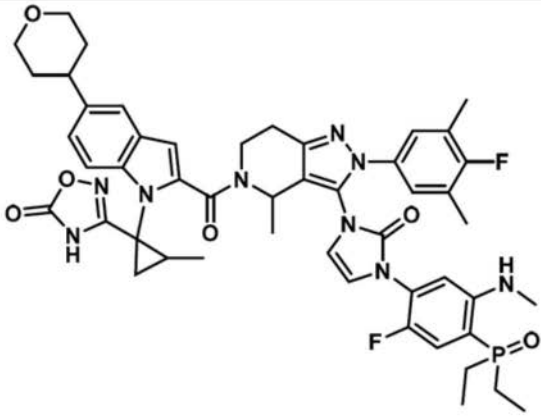
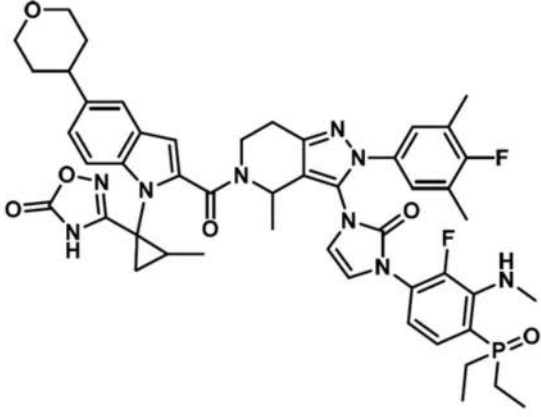
化合物编号	结构
128	
129	
130	

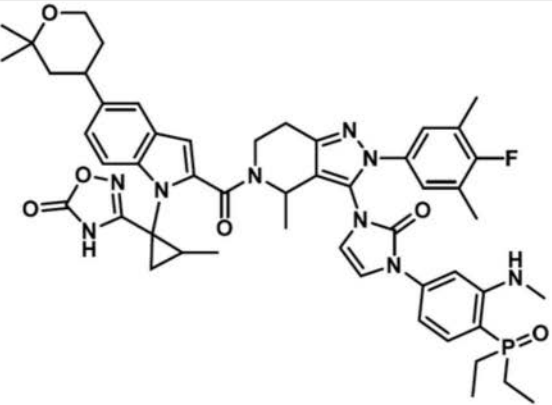
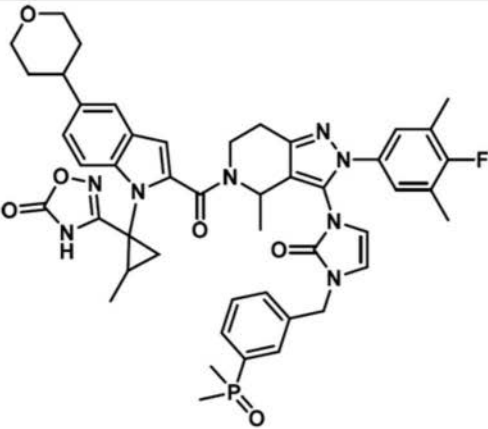
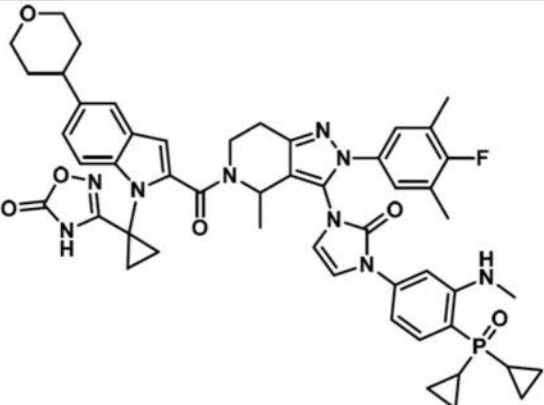
化合物编号	结构
131	
132	
133	

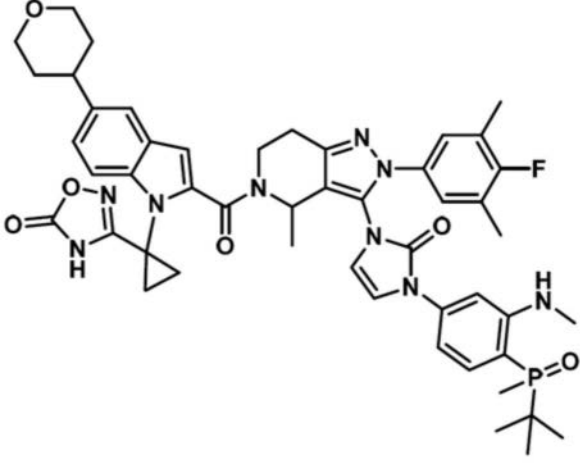
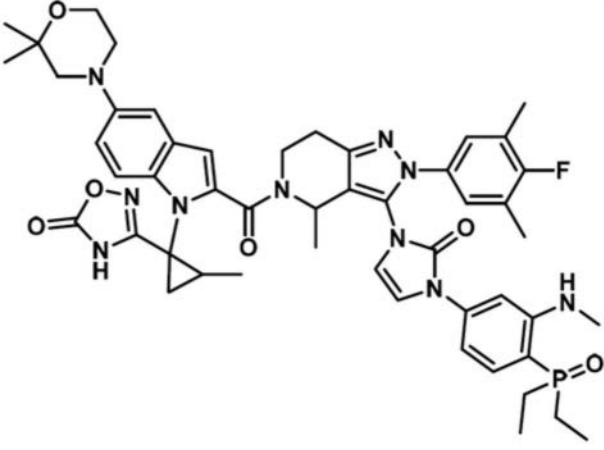
化合物编号	结构
134	
135	
136	

化合物编号	结构
137	
138	
139	

化合物编号	结构
140	
141	
142	

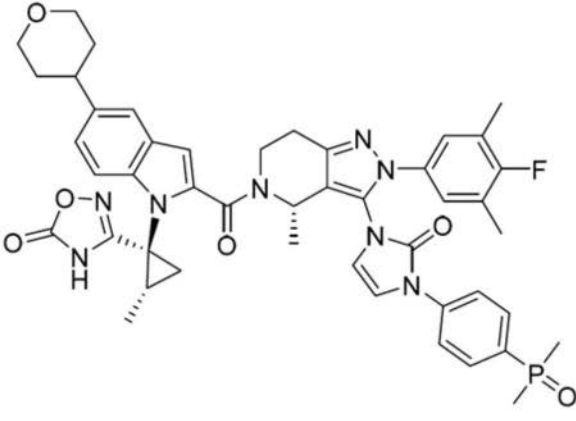
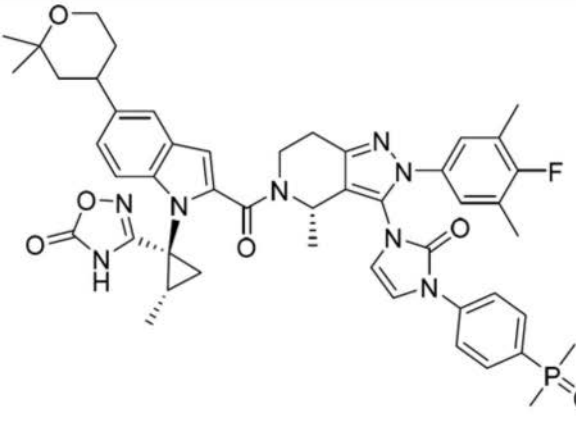
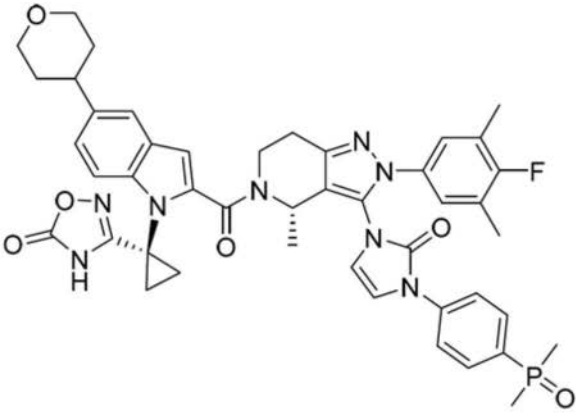
化合物编号	结构
143	
144	
145	

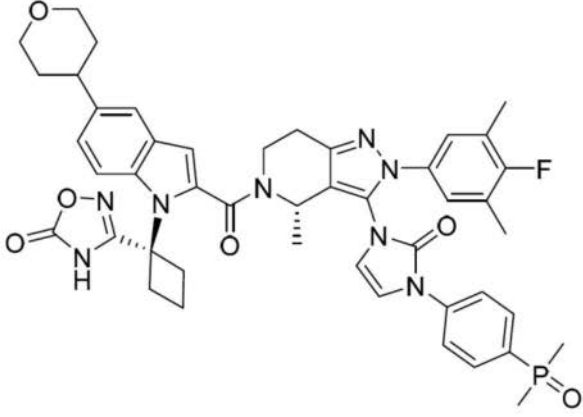
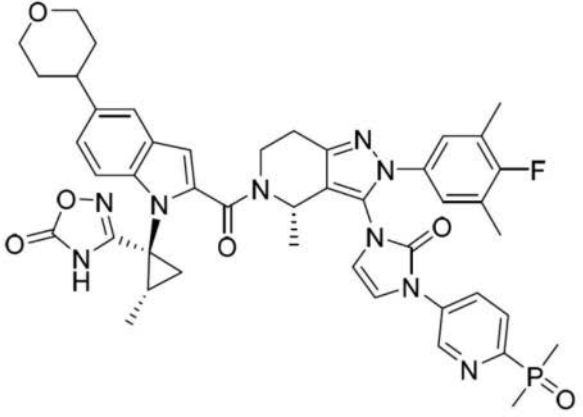
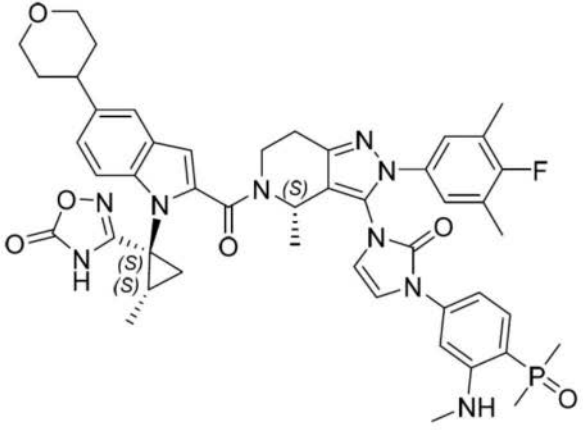
化合物编号	结构
146	
147	
148	

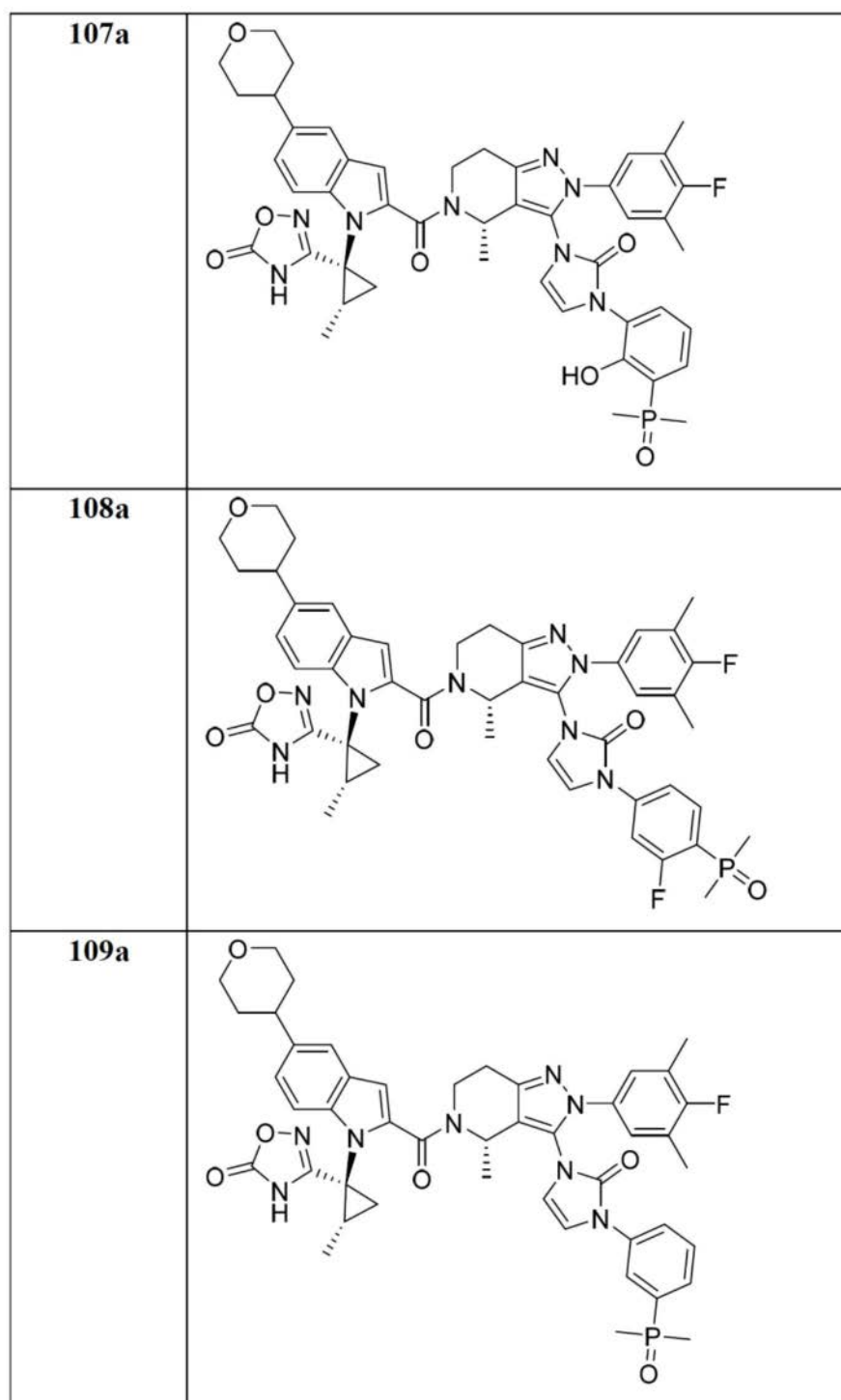
化合物编号	结构
149	
150	

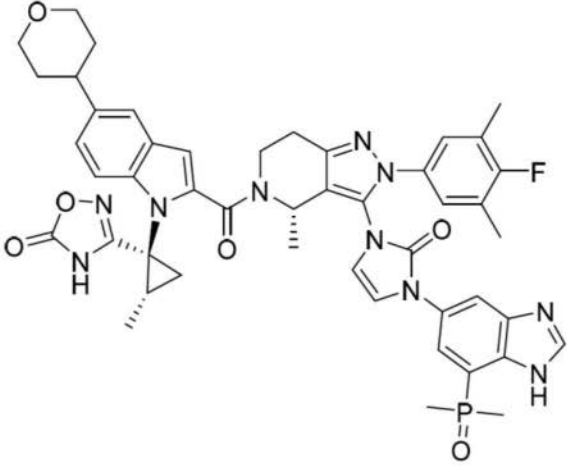
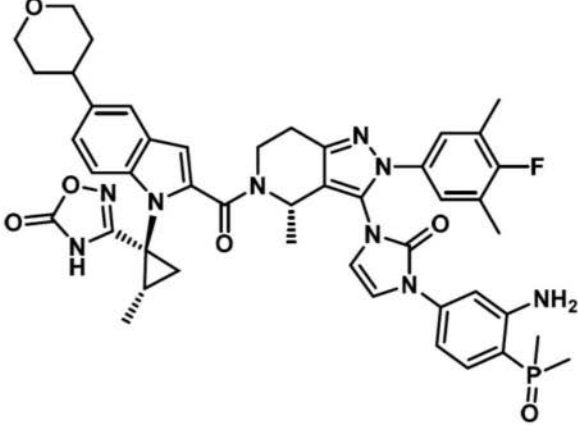
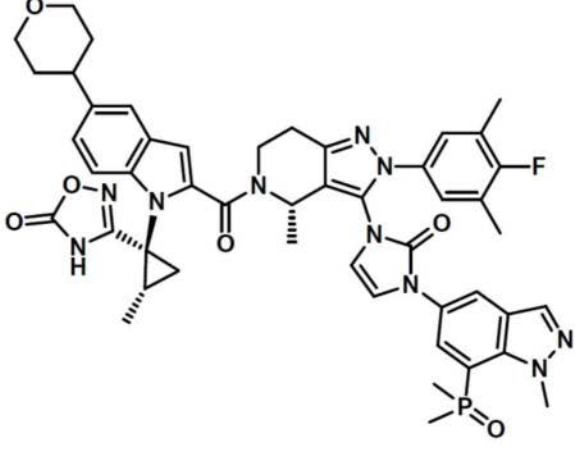
[0335] 在一些实施方案中,化合物是选自由以下组成的群:表C2中的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

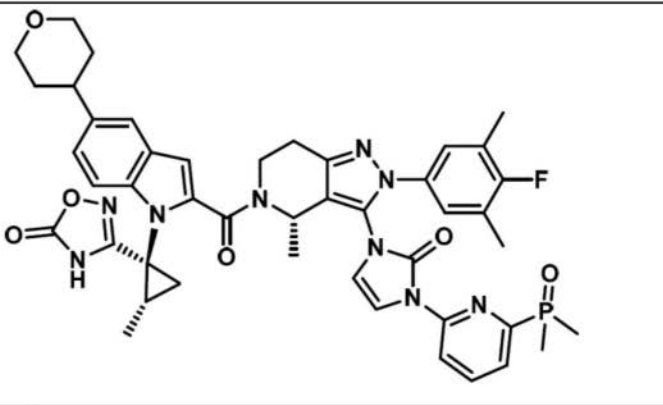
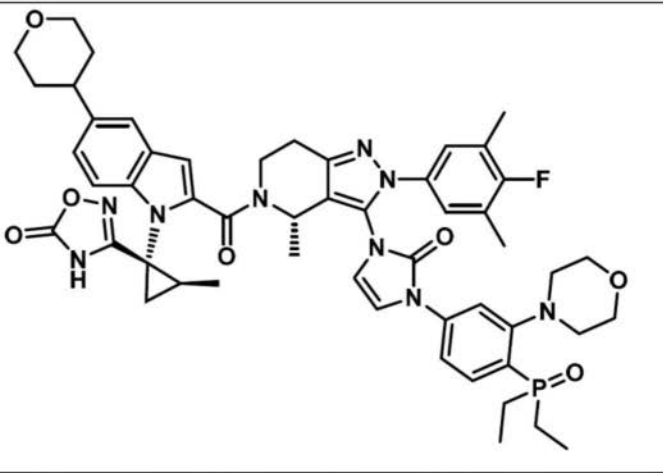
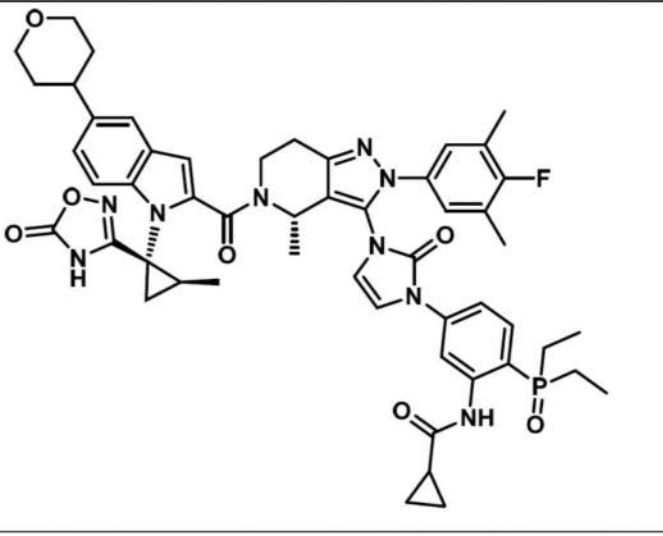
[0336] 表C2

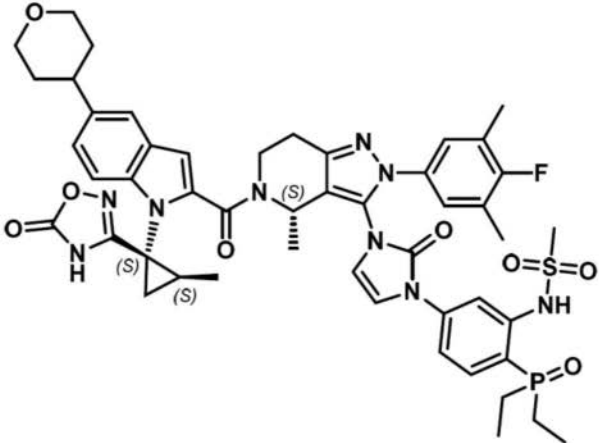
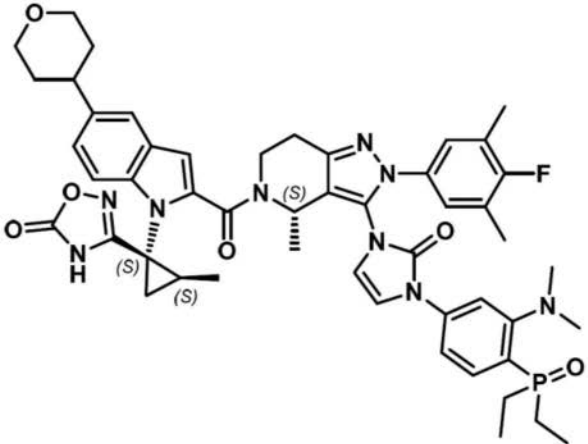
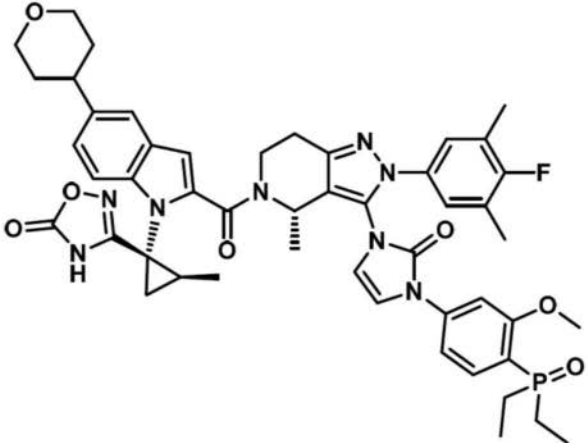
化合物编号	结构
101a	 Chemical structure of compound 101a. It features a central benzimidazole core. The left side of the core is substituted with a 4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)phenyl group and a 1,2,4-oxadiazol-5-yl group. The right side is substituted with a 1,2,4-triazole ring, which is further substituted with a 4-(dimethylphosphoryl)phenyl group and a 2,6-dimethyl-4-fluorophenyl group. The central benzimidazole core is also substituted with a 1,2,4-oxadiazol-5-yl group.
102a	 Chemical structure of compound 102a. It is similar to compound 101a, but the tetrahydro-2H-pyran-2-yl group is replaced by a 4-(4-methyl-2-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)phenyl group.
103a	 Chemical structure of compound 103a. It is similar to compound 101a, but the tetrahydro-2H-pyran-2-yl group is replaced by a 4-(4-methyl-2-oxotetrahydro-2H-pyran-2-yl)phenyl group.

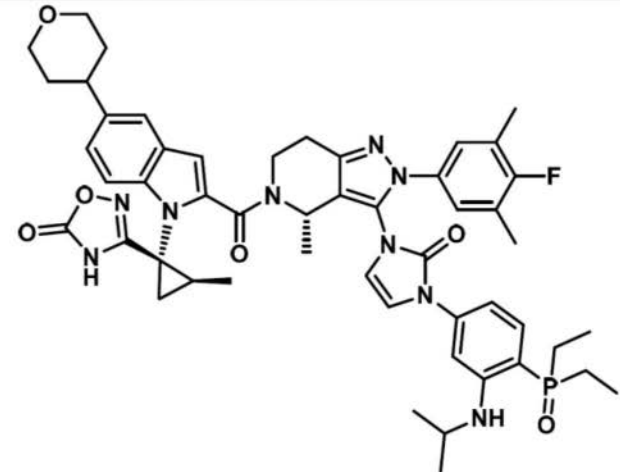
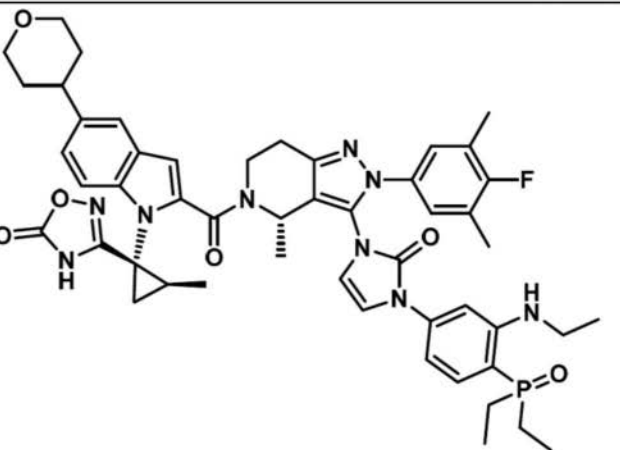
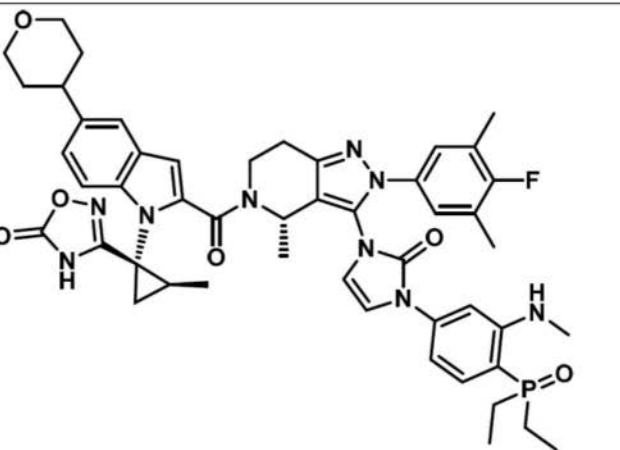
104a	
105a	
106a	

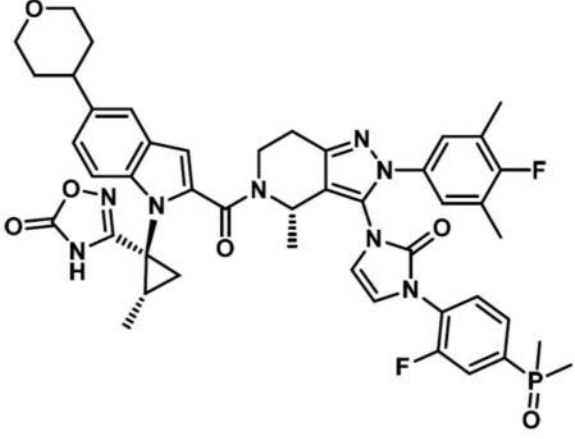
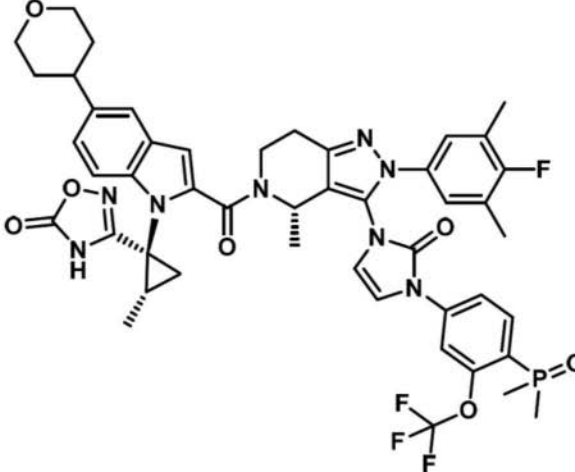
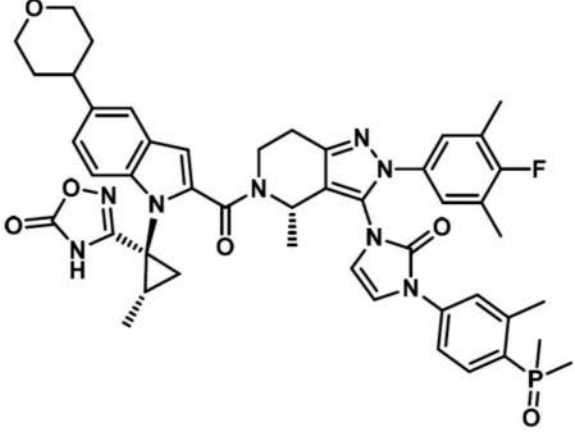


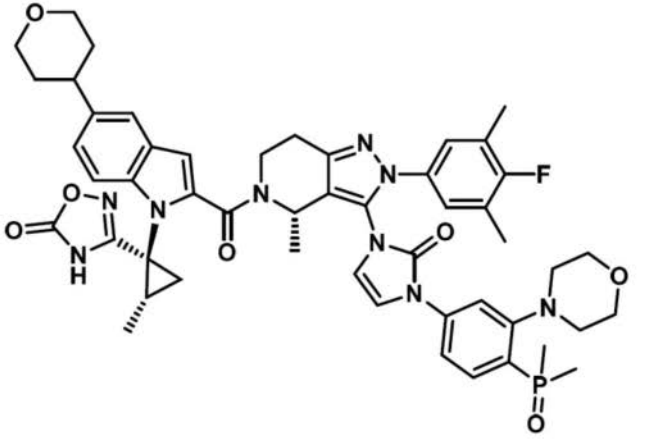
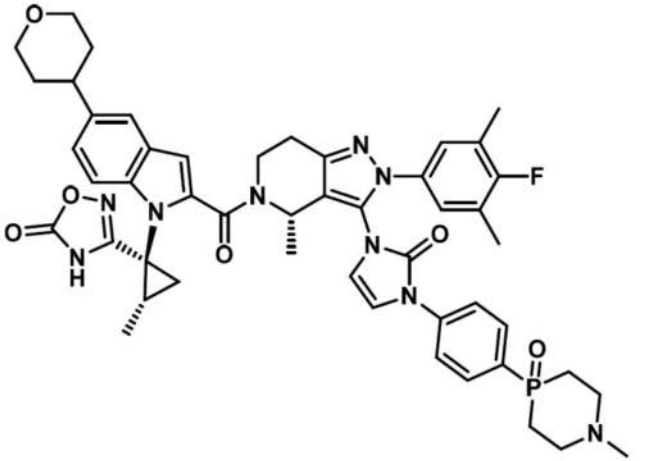
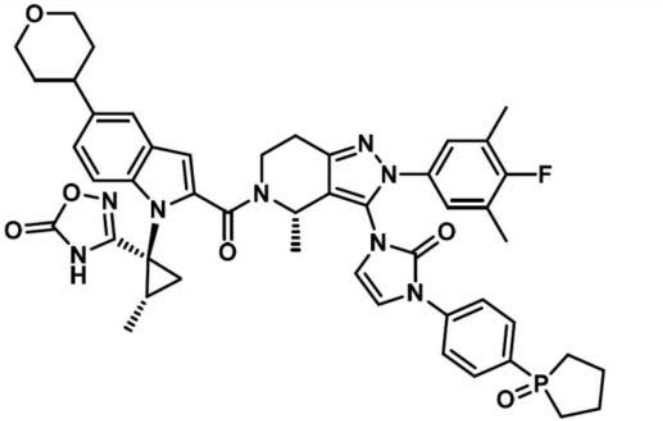
110a	
111a	
112a	

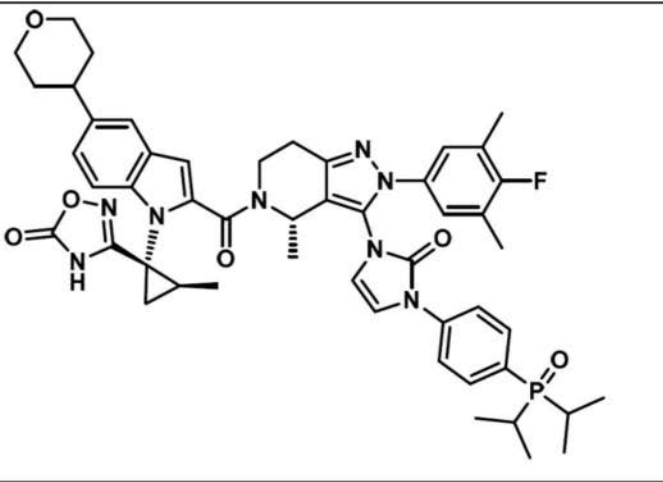
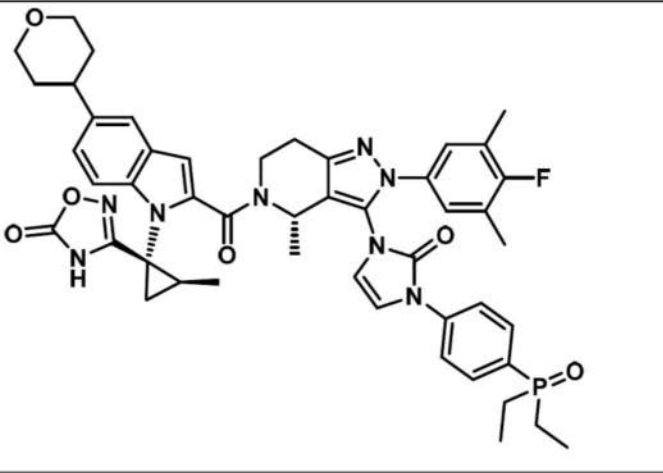
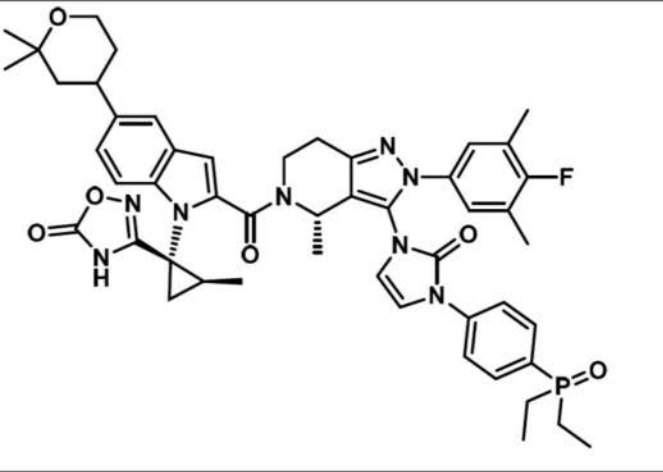
113a	
114a	
115a	

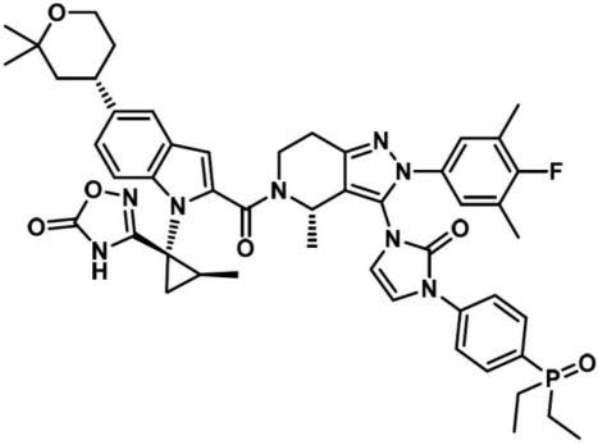
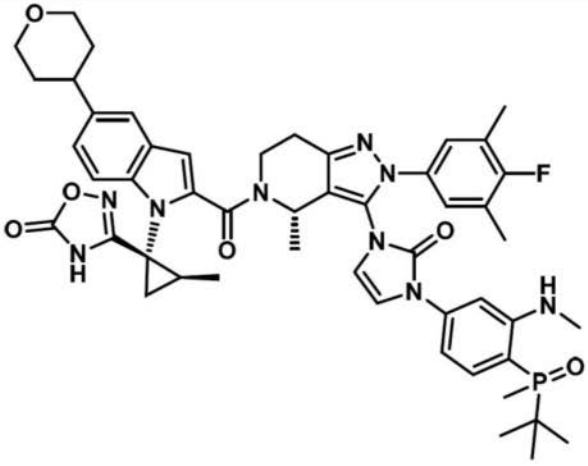
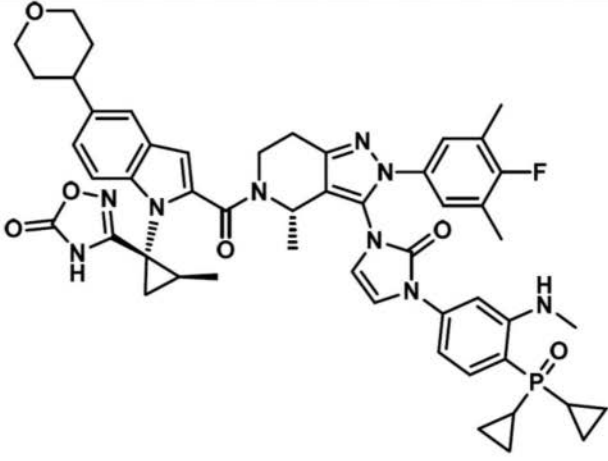
116a	
117a	
118a	

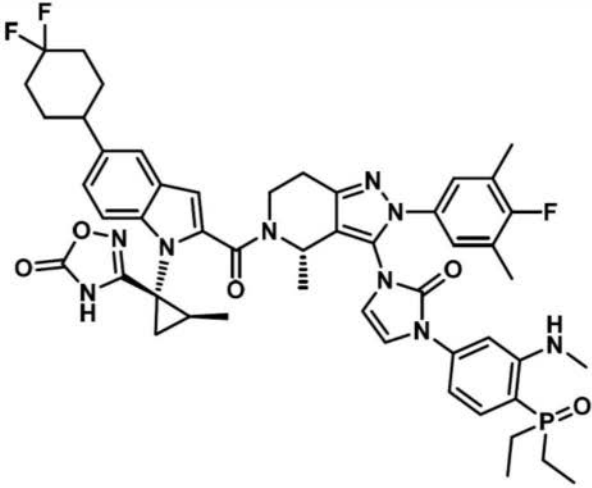
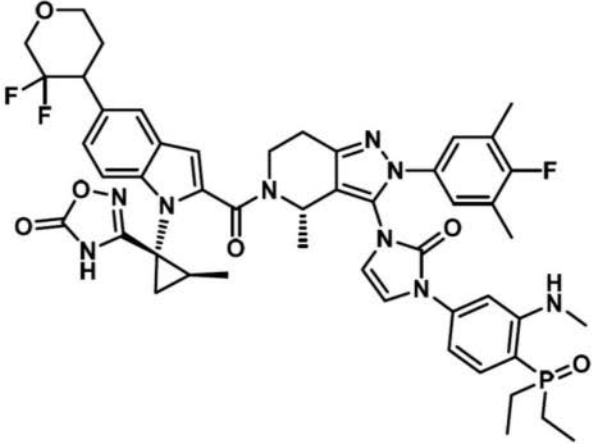
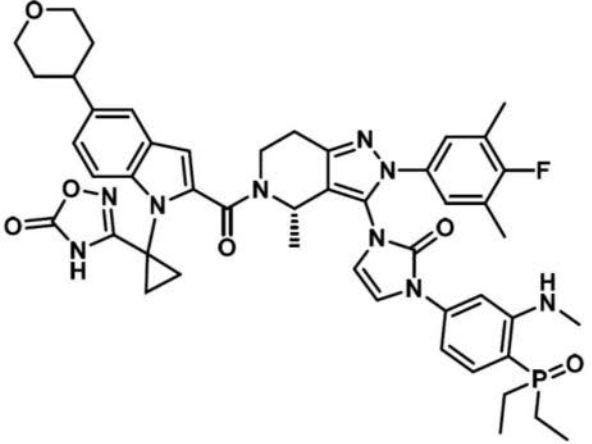
119a	 Chemical structure of compound 119a. It features a complex polycyclic system. On the left, a benzimidazole core is substituted with a tetrahydropyran ring at the 2-position and a cyclopropyl group at the 4-position. This is linked via an amide bond to a piperidine ring, which is further substituted with a methyl group and a triazole ring. The triazole ring is connected to a 2,4-dimethyl-5-fluorophenyl group and a 1H-imidazole ring. The imidazole ring is substituted with a 4-((diethylamino)phosphoryl)phenyl group.
120a	 Chemical structure of compound 120a. It is similar to 119a, but the 4-((diethylamino)phosphoryl)phenyl group is replaced by a 4-((diethylamino)phosphoryl)-2-ethylphenyl group.
121a	 Chemical structure of compound 121a. It is similar to 120a, but the 4-((diethylamino)phosphoryl)-2-ethylphenyl group is replaced by a 4-((diethylamino)phosphoryl)-2-methylphenyl group.

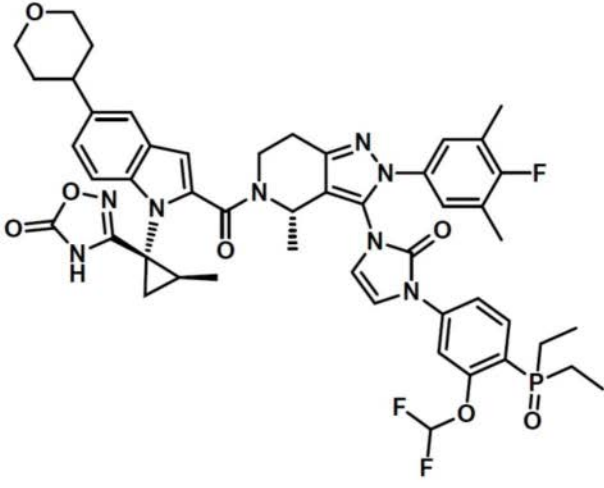
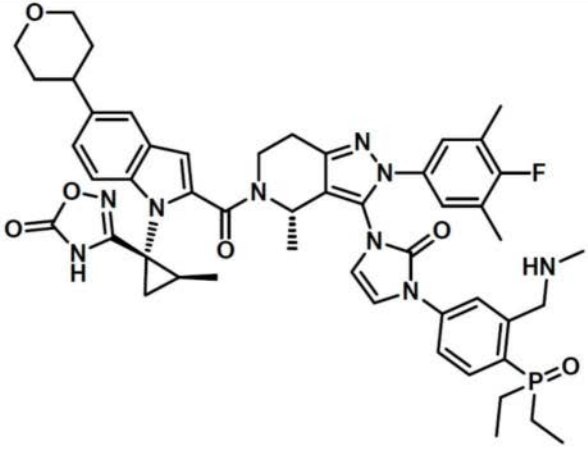
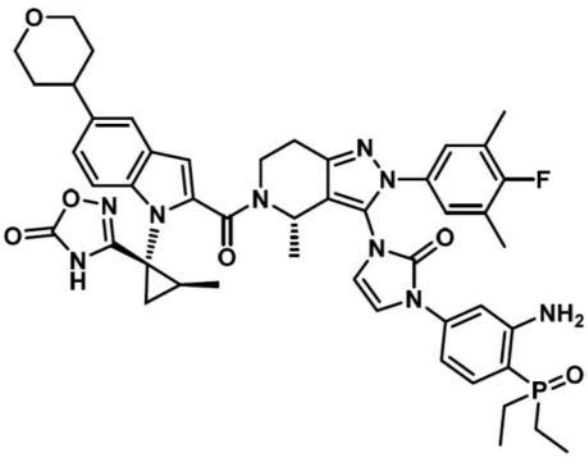
122a	
123a	
124a	

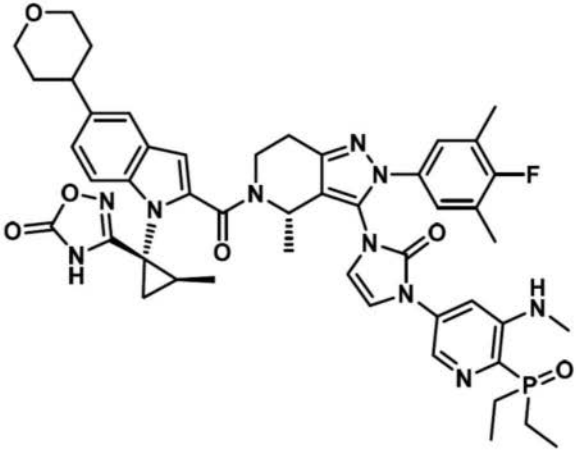
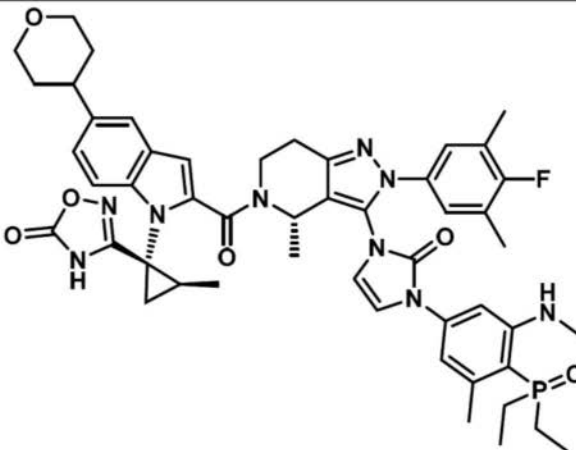
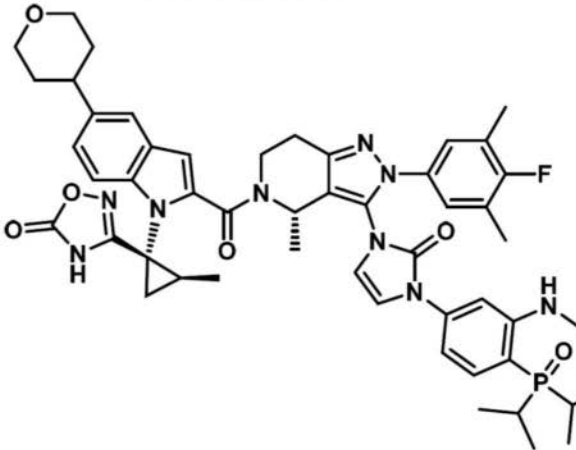
125a	 Chemical structure of compound 125a. It features a central core consisting of a benzimidazole ring system. The left side of the core is substituted with a morpholine ring and a carbonyl group. The right side is substituted with a 2-fluoro-4-methylphenyl group and a 1-methyl-4-(dimethylphosphoryl)phenyl group. The structure includes stereochemical indicators (wedges and dashes) at several chiral centers.
126a	 Chemical structure of compound 126a. It features a central core consisting of a benzimidazole ring system. The left side of the core is substituted with a morpholine ring and a carbonyl group. The right side is substituted with a 2-fluoro-4-methylphenyl group and a 1-methyl-4-(dimethylphosphoryl)phenyl group. The structure includes stereochemical indicators (wedges and dashes) at several chiral centers.
127a	 Chemical structure of compound 127a. It features a central core consisting of a benzimidazole ring system. The left side of the core is substituted with a morpholine ring and a carbonyl group. The right side is substituted with a 2-fluoro-4-methylphenyl group and a 1-methyl-4-(dimethylphosphoryl)phenyl group. The structure includes stereochemical indicators (wedges and dashes) at several chiral centers.

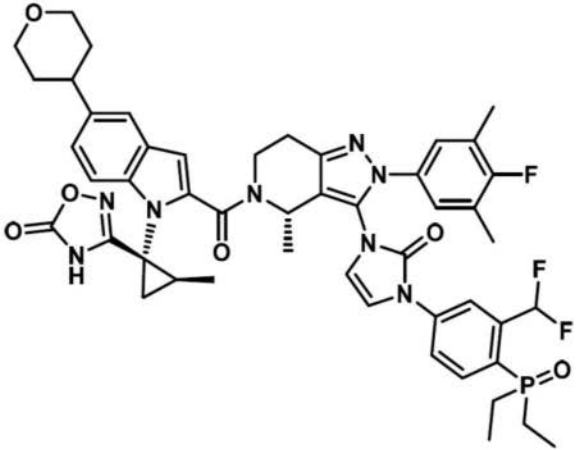
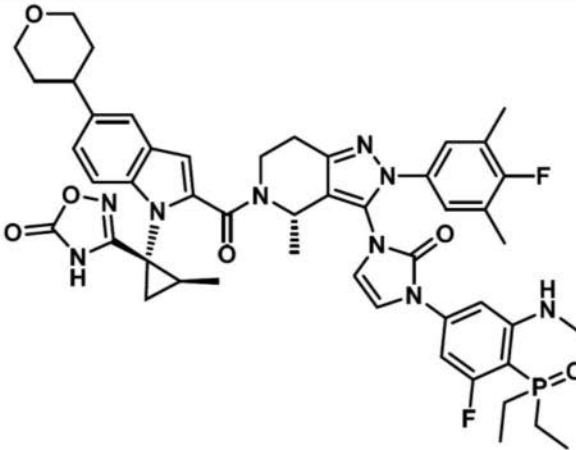
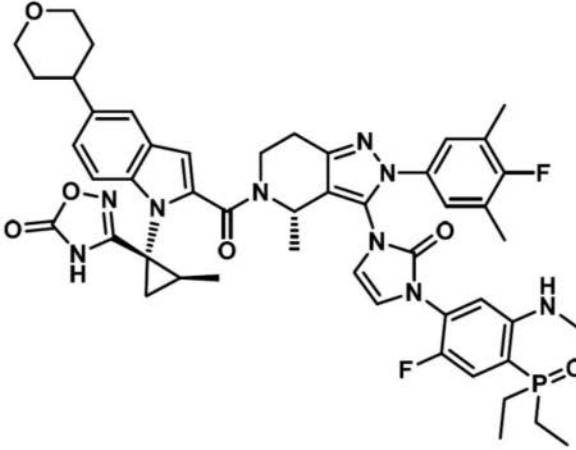
128a	
129a	
130a	

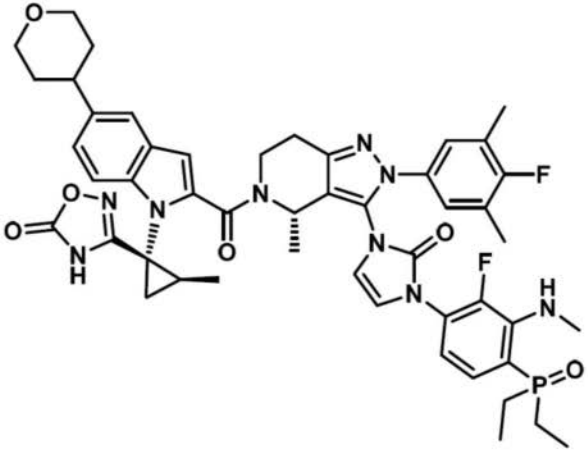
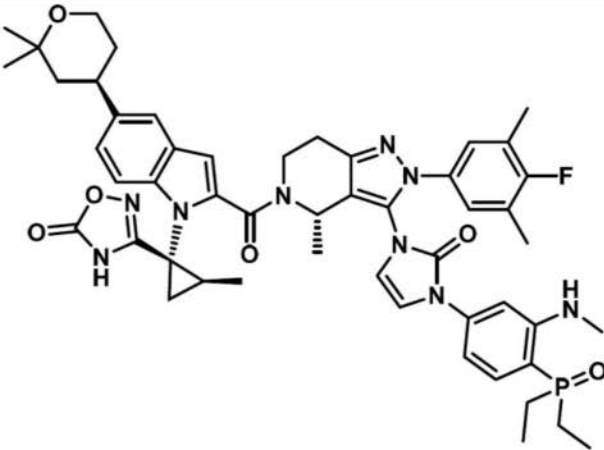
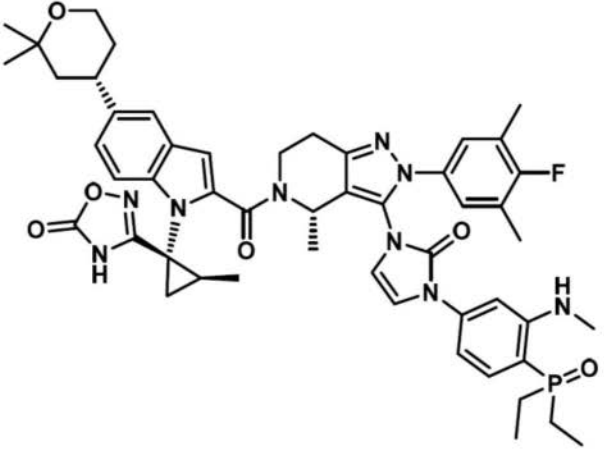
130b	
131a	
132a	

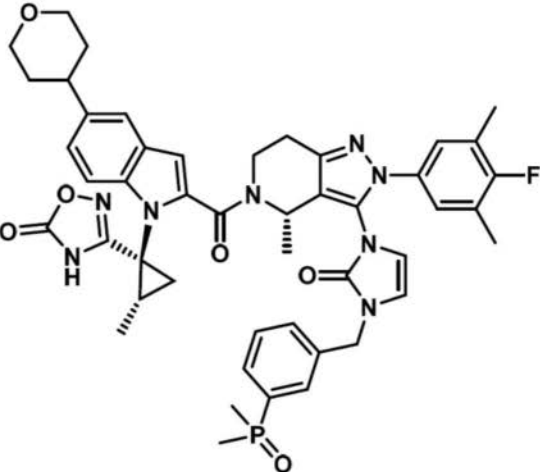
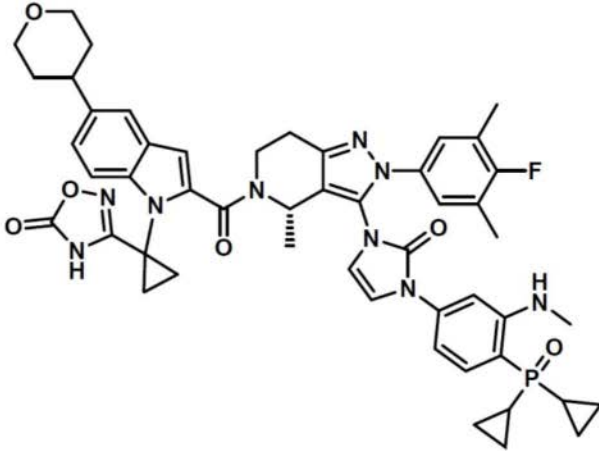
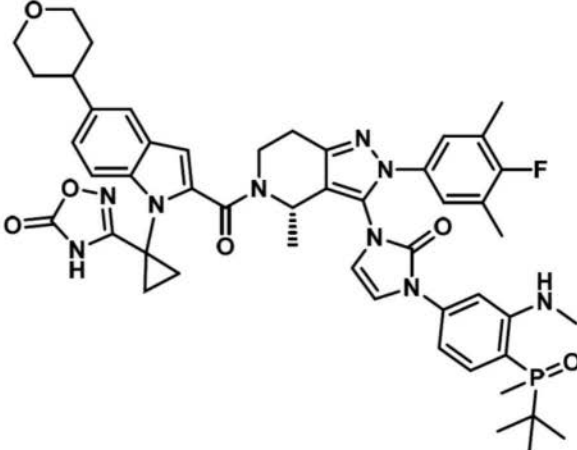
133a	
134a	
135a	

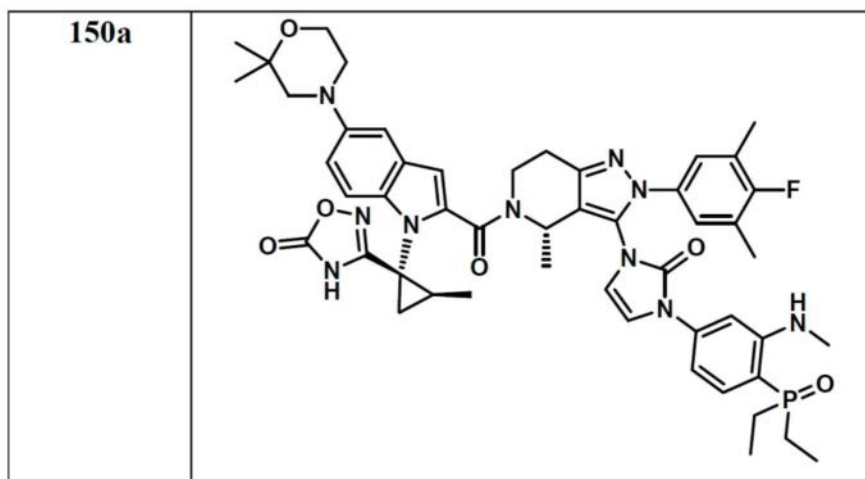
136a	
137a	
138a	

139a	
140a	
141a	

142a	
143a	
144a	

145a	
146a	
146b	

147a	
148a	
149a	



[0337] 式(I)化合物包含其药学上可接受的盐。此外,式(I)化合物亦包含此类化合物的其他盐,其未必为药学上可接受的盐且可适用作用于制备及/或纯化式(I)化合物及/或分离式(I)化合物的对映异构体的中间体。式(I)化合物的药学上可接受的盐的非限制性实施例包含三氟乙酸盐。

[0338] 进一步应了解,式(I)化合物或其盐可以溶剂化物形式分离,且相应地,任何此类溶剂化物包含于本发明范畴内。例如,式(I)化合物及其盐可以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇及其类似物)所形成的溶剂化形式存在。

[0339] 药物组合物及投与

当用作药品时,式(I)化合物(包含其药学上可接受的盐或溶剂化物)可以药物组合物形式投与。这些组合物可以药物技术方式熟知的方式制备,且可通过多种路径投与,此根据需要局部或全身治疗及所治疗的区域而定。投与可为局部(包含经皮、表皮、经眼及黏膜,包含鼻内、经阴道及直肠递送)、肺(例如通过吸入或吹入粉末或气溶胶,包含通过雾化器;气管内或鼻内)、经口或非经肠。经口投与可包含经调配用于每日一次或每日两次(BID)投与的剂型。非经肠投与包含静脉内、动脉内、皮下、腹膜内、肌肉内或注射或输注;或颅内(例如鞘内或脑室内)投与。非经肠投与可呈单次推注剂量形式,或可为例如连续灌注泵浦。用于外用施用的药物组合物及调配物可包含经皮贴片、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体及粉末。习知药物载剂、水性、粉末或油性基剂、增稠剂及其类似物可为必需或合乎需要的。

[0340] 本文亦提供药物组合物,其含有作为活性成分的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与一或多种药学上可接受的赋形剂(载剂)的组合。例如,使用式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物制备的药物组合物。在一些实施方案中,组合物适用于局部投与。在制备本文中所提供的组合物时,通常将活性成分与赋形剂混合,通过赋形剂稀释或封闭于呈例如胶囊、药囊、纸或其他容器形式的此载体中。当赋形剂充当稀释剂时,其可为固体、半固体或液体材料,其充当活性成分的媒剂、载剂或介质。因此,组合物可呈以下形式:片剂、丸剂、散剂、口含片、药囊、扁囊剂、酏剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或在液体介质中)、含有例如高达10重量%的活性化合物的软膏、软及硬明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液及无菌封装粉末。在一些实施方案中,组合物经调配用于经口施用。在一些实施方案中,组合物为固体口服调配物。在一个实施方案中,组合物调配为片剂或胶

囊。

[0341] 本文进一步提供药物组合物,其含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物及药学上可接受的赋形剂。含有式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物作为活性成分的药物组合物可通过根据习知药物混配技术均匀地混合式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物与药物载体来制备。载体可视所需投与途径(例如,经口、非经肠)而呈各种形式。在一些实施方案中,组合物为固体口服组合物。

[0342] 适合的药学上可接受的载体为此项技术中所熟知。一些这些药学上可接受的载体的描述可见于美国药物协会(American Pharmaceutical Association)及英国药物学会(Pharmaceutical Society of Great Britain)所出版的《药物赋形剂手册(The Handbook of Pharmaceutical Excipients)》中。

[0343] 调配药物组合物的方法已描述于大量出版物中,诸如Lieberman等人编辑的《药物剂型:片剂,经修订及扩增的第二版(Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,Second Edition,Revised and Expanded)》,第1-3卷;Avis等人编辑的《药物剂型:非经肠药物治疗(Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications)》第1-2卷;及Lieberman等人编辑的《药物剂型:分散系统(Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems)》第1-2卷;Marcel Dekker,Inc出版。

[0344] 在一些实施方案中,化合物或药物组合物可与一或多种习知药物赋形剂组合投与。药学上可接受的赋形剂包含但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自乳化药物递送系统(SEDDS),诸如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯;以药物剂型使用的表面活性剂,诸如Tweens、泊洛沙姆(poloxamer)或其他类似聚合物递送基质;血清蛋白,诸如人类血清白蛋白;缓冲物质,诸如磷酸盐、tris、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾;饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物;水、盐或电解质,诸如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠;锌盐;胶态二氧化硅;三硅酸镁;聚乙烯吡咯烷酮;纤维素类物质;聚乙二醇;羧甲基纤维素钠;聚丙烯酸酯;蜡;聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物;及羊毛脂。环糊精诸如 α -环糊精、 β -环糊精及 γ -环糊精,或化学改质衍生物诸如羟基烷基环糊精,包含2-羟丙基- β -环糊精及3-羟丙基- β -环糊精,或其他溶解衍生物亦可用于增强本文所描述的化合物的递送。可制备含有在0.005%至100%范围内的如本文所描述的化学实体且其余部分由无毒赋形剂组成的剂型或组合物。所涵盖组合物可含有0.001%至100%的本文所提供的化学实体,在一个实施方案中,0.1%至95%,在另一实施方案中,75%至85%,在另一实施方案中,20%至80%。制备此类剂型的实际方法为本领域技术人员已知或为显而易见的;举例而言,参见《雷明顿:药物科学和实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy)》,第22版(Pharmaceutical Press,London,UK,2012)。

[0345] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物或其药物组合物可通过任何可接受的投与途径投与有需要的患者。可接受的投与途径包含但不限于经颊、皮肤、子宫颈内、阴道内、气管内、经肠、硬膜外、间质、腹内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、皮内、管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、牙龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌肉内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、小管内、肿瘤内、子宫内、血管内、静脉内、经鼻(例如鼻内)、鼻胃管、经口、非经肠、经皮、硬膜外(peridural)、经直肠、呼吸道(吸入)、皮下、舌下、黏膜下、表面、经皮、经黏膜、经

气管、输尿管、尿道及阴道。在一些实施方案中,优选投与途径为非经肠(例如肿瘤内)。

[0346] 在一些实施方案中,如本文所描述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药物组合物可经调配用于非经肠投与,例如经调配用于经由动脉内、胸骨内、颅内、静脉内、肌肉内、皮下或腹膜内途径注射。例如,此类组合物可制备为可注射剂形式,如液体溶液或悬浮液形式;亦可制备为适用于在注射之前添加液体后制备溶液或悬浮液的固体形式;且制剂亦可乳化。根据本公开案,本领域技术人员将已知此类调配物的制备。在一些实施方案中,装置用于非经肠投与。例如,此类装置可包含针注射器、微针注射器、无针注射器及输注技术。

[0347] 在一些实施方案中,适用于可注射使用的药物形式包含无菌水溶液或分散液;调配物,包含芝麻油、花生油或水性丙二醇;及用于无菌可注射溶液或分散液的临时制备的无菌粉末。在一些实施方案中,形式必须为无菌的且必须在其可容易注射的程度为流体。在一些实施方案中,形式在制造及储存条件下应为稳定的,且必须针对微生物(诸如细菌及真菌)的污染作用加以保存。

[0348] 在一些实施方案中,载剂亦可为含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇及液体聚乙二醇以及类似物)、其适合混合物及植物油的溶剂或分散介质。在一些实施方案中,可通过使用包衣诸如卵磷脂、通过维持就分散液而言所需粒度及通过使用表面活性剂来维持适当的流动性。在一些实施方案中,微生物作用的预防可通过各种抗菌剂及抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞及其类似物来实现。在一些实施方案中,包含等张剂,例如糖或氯化钠。在一些实施方案中,可通过在组合物中使用推迟吸收剂(例如,单硬脂酸铝及明胶)来延长可注射组合物的吸收。

[0349] 在一些实施方案中,无菌可注射溶液是通过以所需数量将式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)视需要并入于具有以上所列举的各种其他成分的适当溶剂中,随后经过滤消毒来制备的。在一些实施方案中,分散液是通过将各种灭菌活性成分并入含有基本分散介质及来自上文所列举的那些成分的所需其他成分的无菌媒剂中来制备。在一些实施方案中,无菌粉末用于制备无菌可注射溶液。在一些实施方案中,制备方法为真空干燥及冷冻干燥技术,其产出先前经无菌过滤溶液得到活性成分加上任何其他所需成分的粉末。

[0350] 在一些实施方案中,可作为凝胶、乳膏、灌肠剂或直肠栓剂用于经直肠组合物中的药理学上可接受的赋形剂包含但不限于以下中的任一或多个:可可脂甘油酯、合成聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮)、PEG(如PEG软膏)、甘油、甘油明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇与聚乙二醇的脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精钠、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气雾剂、苯氧基乙醇中的对羟基苯甲酸酯、甲基对氧基苯甲酸钠、丙基对氧基苯甲酸钠、二乙胺、卡波姆(carbomer)、卡波莫(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇十六基十八基醚、辛酰基辛酸酯椰油酰酯(cocoyl caprylocaprates)、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、三仙胶、羧基-偏亚硫酸氢盐、乙二胺四乙酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄柚种子提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素(诸如维生素A及E)及乙酸钾。

[0351] 在一些实施方案中,栓剂可是通过将式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或如本文所描述的药物组合物与适合无刺激性赋形剂或载剂混合来制备,所述赋形剂或载剂为诸如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡,且其在室温下为固体,但在体温下为液体,且因此于直肠中融化且释放活性化合物。在一些实施方案中,用于经直肠投与的组合物呈灌肠剂形式。

[0352] 在一些实施方案中,如本文所描述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药物组合物可经调配用于通过口服投与(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或胃肠道。

[0353] 在一些实施方案中,用于经口投与的固体剂型包含胶囊、片剂、丸剂、粉剂及颗粒剂。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)与一或多种药学上可接受的赋形剂,诸如柠檬酸钠或磷酸二钙及/或以下各者混合:a)填充剂或增量剂,诸如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇及硅酸;b)黏合剂,诸如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖及阿拉伯胶;c)保湿剂,诸如甘油;d)崩解剂,诸如洋菜(agar-agar)、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、褐藻酸、某些硅酸盐及碳酸钠;e)溶液延迟剂,诸如石蜡;f)吸收促进剂,诸如四级铵化合物;g)湿润剂,诸如鲸蜡醇及甘油单硬脂酸酯;h)吸附剂,诸如高岭土及膨润土;i)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。例如,在胶囊、片剂及丸剂的情况下,剂型亦可包含缓冲剂。在一些实施方案中,亦可使用相似类型的固体组合物作为软填充及硬填充的明胶胶囊中的填充剂,所述胶囊使用赋形剂,诸如乳糖(lactose/milk sugar)以及高分子量聚乙二醇及其类似物。

[0354] 在一些实施方案中,药物组合物将呈诸如丸剂或片剂的单位剂型的形式,且因此所述组合物除含有本文所提供的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)亦可包含:稀释剂,诸如乳糖、蔗糖、磷酸二钙或其类似物;润滑剂,诸如硬脂酸镁或其类似物;及黏合剂,诸如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物或其类似物。在一些实施方案中,在另一固体剂型中,粉末、造粒(marume)、溶液或悬浮液(例如,在碳酸亚丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)囊封于胶囊(明胶或纤维素类胶囊)中。在一些实施方案中,亦涵盖如本文所提供的一或多种化合物及药物组合物或额外活性剂在物理上分离的单位剂型;例如具有各药物的颗粒的胶囊(或胶囊中的片剂);二层片剂;二室胶囊片等。在一些实施方案中,亦涵盖包覆肠溶包衣或延迟释放经口剂型。

[0355] 在一些实施方案中,其他生理学上可接受的化合物可包含湿润剂、乳化剂、分散剂或尤其适用于防止微生物生长或活动的防腐剂。例如,各种防腐剂是熟知的且包含例如苯酚及抗坏血酸。

[0356] 在一些实施方案中,赋形剂是无菌的且一般不含非所需的物质。例如,这些组合物可通过习知、熟知的灭菌技术来灭菌。在一些实施方案中,对于各种口服剂型赋形剂,诸如片剂及胶囊,不需要灭菌。例如,美国药典/国家处方集(USP/NF)标准可为足够。

[0357] 在一些实施方案中,如本文所描述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药物组合物经调配用于眼部投与。在一些实施方案中,眼部组合物可包含不限于以下中的任一者中的一或多个:黏稠元(例如羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如普洛尼克(Pluronic)(三嵌段共聚物)、环糊精);防腐剂(例如,苯扎氯铵(Benzalkonium chloride)、ETDA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨糖醇及氯化锌;Alcon Laboratories有限公司)、Purite(稳定氧氯复合物;Allergan有限公司))。

[0358] 在一些实施方案中,如本文所描述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药物组合物经调配用于向皮肤或黏膜局部投与(例如,经皮或透皮)。在一些实施方案中,局部用组合物可包含软膏及乳膏。在一些实施方案中,软膏为典型地基于石蜡脂或其他石油衍生物的半固体制剂。在一些实施方案中,含有所选活性剂的乳膏典型地是黏稠液体或半固体乳液,常常为水包油或油包水的。例如,乳膏基质通常是可水洗的,且含有油相、乳化剂及水相。例如,油相,有时亦称作“内部”相,一般包括石蜡脂及脂肪醇诸如鲸蜡醇或硬脂醇;尽管不必需,但水相的体积通常超过油相,且一般含有保湿剂。在一些实施方案中,乳膏调配物中的乳化剂一般是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。在一些实施方案中,与其他载剂或媒剂相同,软膏基质应为惰性、稳定、无刺激性且不致敏的。

[0359] 在前述实施方案中的任一者中,如本文所描述的药物组合物可包含以下各者中的一或多个:脂质、双层间交联多层囊泡、生物可降解聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]类或聚酞类纳米粒子或微米粒子,及纳米多孔粒子负载型脂质双层。

[0360] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)的剂量是基于多种因素来确定,所述因素包含但不限于类型、年龄、体重、性别、患者的医学病状、患者的医学病状的严重程度、投与途径及化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的活性。在一些实施方案中,用于特定情况的适当剂量可通过医学领域的熟练技术人员确定。在一些实施方案中,总日剂量可分成多份且在一天内按多份投与或通过提供连续递送的方式投与。

[0361] 在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)以约0.01mg至约1000mg的剂量使用。例如,约0.1mg至约30mg、约10mg至约80mg、约0.5mg至约15mg、约50mg至约200mg、约100mg至约300mg、约200mg至约400mg、约300mg至约500mg、约400mg至约600mg、约500mg至约800mg、约600mg至约900mg或约700mg至约1000mg。在一些实施方案中,剂量为治疗有效量。

[0362] 在一些实施方案中,本文所描述的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)以约0.0002mg/Kg至约100mg/Kg(例如,约0.0002mg/Kg至约50mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约25mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约10mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约5mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约1mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约0.5mg/Kg;约0.0002mg/Kg至约0.1mg/Kg;约0.001mg/Kg至约50mg/Kg;约0.001mg/Kg至约25mg/Kg;约0.001mg/Kg至约10mg/Kg;约0.001mg/Kg至约

5mg/Kg; 约0.001mg/Kg至约1mg/Kg; 约0.001mg/Kg至约0.5mg/Kg; 约0.001mg/Kg至约0.1mg/Kg; 约0.01mg/Kg至约50mg/Kg; 约0.01mg/Kg至约25mg/Kg; 约0.01mg/Kg至约10mg/Kg; 约0.01mg/Kg至约5mg/Kg; 约0.01mg/Kg至约1mg/Kg; 约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg; 约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg; 约0.1mg/Kg至约50mg/Kg; 约0.1mg/Kg至约25mg/Kg; 约0.1mg/Kg至约10mg/Kg; 约0.1mg/Kg至约5mg/Kg; 约0.1mg/Kg至约1mg/Kg; 约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg) 的剂量投与。在一些实施方案中, 如本文所描述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 以约100mg/Kg的剂量投与。

[0363] 在一些实施方案中, 式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 的前述剂量可每天 (例如, 以单次剂量或两次或更多次分次剂量) 投与非每天 (例如, 每隔一天、每两天、每三天、每周一次、每周两次、每两周一次、每月一次) 投与。

[0364] 在一些实施方案中, 本文所描述的式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 的投与时段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中, 停止投与时段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中, 向患者投与式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 一时间段, 随后停止投与式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 单独一时间段。在一些实施方案中, 将式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 投与第一时段, 且第一时段之后进行第二时段, 其中在第二时段停止投与, 随后开始式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 的第三时段投与, 且接着在第三时段之后进行停止投与的第四时段。例如, 在式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 的投与时段随后重复停止投与确定或未确定的时段。在一些实施方案中, 投与时段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中, 停止投与时段为1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。

[0365] 在一些实施方案中, 向患者经口投与式 (I) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物 (例如, 式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 每天一或多次 (例如, 每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂

量)。

[0366] 在一些实施方案中,通过非经肠投与向患者投与式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)每天一或多次(例如1至4次,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)。

[0367] 在一些实施方案中,通过非经肠投与向患者每周投与式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)。

[0368] 治疗方法

在一些实施方案中,本公开案特征在于用于治疗患有疾病、病症或病状的患者(例如人类)的方法,其中调节GLP-1R(例如抑制或削弱及/或升高或非所需的GLP-1R)有益于治疗疾病、病症或病状的潜在病理及/或症状及/或进展。在一些实施方案中,本文所描述的方法可包含或进一步包含治疗与本文所描述的病状中的任何一或多个者相关的一或多种病状、并发症或后遗症。

[0369] 本文提供一种用于治疗GLP-1相关疾病、病症或病状况的方法,所述方法包括向有需要的患者投与有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或如本文所公开的药物组合物。

[0370] 在一些实施方案中,疾病、病症或病状包括但不限于:1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年型非典型糖尿病(YOAD)、年轻人成年型糖尿病(MODY)、成人潜伏性自体免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症(包含下丘脑肥胖症及单基因性肥胖症)、使用其他药剂引起的体重增加、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征(Wolfram syndrome)、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能异常、睡眠呼吸中止、内脏脂肪沉积、饮食障碍症、心血管疾病、郁血性心脏衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、周边动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、暂时性脑缺血、动脉粥样硬化性心血管疾病、外伤性脑损伤、周边血管疾病、内皮细胞功能异常、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓症、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、酒精使用疾患、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑部退化、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松症、成瘾治疗、古柯碱依赖、躁郁症/重度忧郁症、皮肤及结缔组织病症、足溃疡、牛皮癣、原发性多渴症、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、溃疡性结肠炎、发炎性肠道疾病、结肠炎、肠躁综合征、克罗恩病(Crohn's disease)、短肠综合征、帕金森氏病(Parkinson's)、阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disease)、认知受损、精神分裂症、多囊性卵巢综合征(PCOS)。

[0371] 在一些实施方案中,疾病、病症或病状包括但不限于:2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病(例如急性肾病、肾小管功能异常、近端肾小管的促炎性变化)、脂肪细胞功能异常、睡眠呼吸中止、内脏脂肪沉积、饮食障

碍症、心血管疾病、郁血性心脏衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、周边动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、暂时性脑缺血、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、酒精使用疾患、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、躁郁症/重度忧郁症、皮肤及结缔组织病症、足溃疡、牛皮癣、原发性多渴症、非酒精性脂肪变性肝炎 (NASH)、非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊性卵巢综合征 (PCOS) 或其任何组合。

[0372] 在一些实施方案中,疾病、病症或病状包括但不限于:2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能异常、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、周边动脉疾病、中风、暂时性脑缺血、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、慢性肾衰竭、X综合征、戒烟、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织病症、足溃疡或其任何组合。

[0373] 在一些实施方案中,用于治疗本文所描述的患者的化合物及药物组合物及方法诱发以下中的一或多种:血糖含量降低(例如降低血糖含量)、血液血红蛋白A1c (HbA1c) 含量降低、促进胰岛素合成、刺激胰岛素分泌、 β 细胞的质量增加、调节胃酸分泌、调节胃排空、身体质量指数 (BMI) 降低及/或升糖素产生(例如含量)降低。在一些实施方案中,用于治疗本文所描述的患者的化合物及药物组合物及方法可降低血糖含量、降低血液血红蛋白A1c (HbA1c) 含量、促进胰岛素合成、刺激胰岛素分泌、增加 β 细胞质量、调节胃酸分泌、调节胃排空、降低身体质量指数 (BMI) 及/或降低升糖素产生(例如含量)或其任何组合。在某些实施方案中,用于治疗本文所述的患者的化合物及药物组合物及方法使血清葡萄糖及血清胰岛素含量(例如血清葡萄糖及血清胰岛素浓度)稳定。本文亦提供调节需要此类调节的患者的葡萄糖或胰岛素含量的方法,所述方法包括向所述患者投与有效量的呈药物组合物形式的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 或如本文所公开的药物组合物。

[0374] 在一些实施方案中,本文提供一种降低有需要的患者的主要不良心血管事件 (MACE) 风险(例如,降低约至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%) 的方法,所述方法包括向患者投与有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID) 及 (IE) 中任一者的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物) 或如本文所公开的药物组合物。在某些这些实施方案中,患者为已诊断患有2型糖尿病 (T2D) 的成人。在某些实施方案中,患者为已诊断患有心脏病的成人。在某些实施方案中,患者为已诊断患有2型糖尿病 (T2D) 及心脏病的成人。在某些实施方案中,患者为患有2型糖尿病 (T2D) 的成人。在某些实施方案中,患者为患有心脏病的成人。在某些实施方案中,患者患有2型糖尿病 (T2D) 及心脏病。

[0375] 适应症

肥胖症

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为肥胖症及与肥胖相关或有关的病状、疾病或病症。肥胖症及肥胖症相关病状的非限制性实施例包含症状性肥胖症、单纯性肥胖症、儿

童肥胖症、病态肥胖症及腹部肥胖症(通过腹部肥胖症表征的中心型肥胖症)。症状性肥胖症的非限制性实施例包含内分泌性肥胖症(例如库欣综合征(Cushing syndrome)、甲状腺功能低下、胰岛素瘤、肥胖II型糖尿病、假副甲状腺低能症、性腺功能低下症)、下丘脑性肥胖症、遗传性肥胖症(例如普拉德-威利综合征(Prader-Willi syndrome)、劳穆比三氏综合征(Laurence-Moon-Biedl syndrome))及药物诱发性肥胖症(例如类固醇、啡噻嗪、胰岛素、磺酰脲药剂或 β -阻断剂诱发性肥胖症)。

[0376] 在一些实施方案中,病状、疾病或病症与肥胖症相关联。此类病状、疾病或病症的实施例包含但不限于葡萄糖耐受性病症、糖尿病(例如2型糖尿病、肥胖糖尿病)、脂质代谢异常、高脂质血症、高血压、心脏衰竭、高尿酸血症、痛风、脂肪肝(包含非酒精性脂肪变性肝炎(NASH))、冠心病(例如心肌梗塞、心绞痛)、脑梗塞(例如脑血栓、暂时性大脑缺血性发作)、骨骼或关节疾病(例如膝骨性关节炎、髌关节炎、变形性脊椎炎、腰痛)、睡眠呼吸中止综合征、肥胖症换气不足综合征(匹克威克综合征(Pickwickian syndrome))、月经病症(例如异常月经周期、月经量及周期异常、闭经、异常月经症状)、内脏性肥胖症综合征、尿失禁以及代谢综合征。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物可用于治疗展现肥胖症及胰岛素缺陷症两者的症状的患者。

[0377] 糖尿病

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为糖尿病。糖尿病的非限制性实施例包含1型糖尿病、2型糖尿病(例如饮食治疗的2型糖尿病、磺酰脲治疗的2型糖尿病、极晚期2型糖尿病、长期胰岛素治疗的2型糖尿病)、糖尿病(例如非胰岛素依赖型糖尿病、胰岛素依赖型糖尿病)、妊娠期糖尿病、肥胖糖尿病、自体免疫糖尿病及边缘型糖尿病。在一些实施方案中,病状、疾病或病症为2型糖尿病(例如饮食治疗的2型糖尿病、磺酰脲治疗的2型糖尿病、极晚期2型糖尿病、长期胰岛素治疗的2型糖尿病)。

[0378] 本文提供一种治疗患者的糖尿病的方法,所述方法包括(a)确定患者患有2型糖尿病,及(b)向患者投与治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或如本文所公开的药物组合物。

[0379] 本文提供一种用于治疗患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向经鉴定或诊断患有2型糖尿病的患者投与治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或如本文所公开的药物组合物。

[0380] 本文亦提供一种治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向患者投与治疗有效量的式I化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或如本文所公开的药物组合物。

[0381] 在一些实施方案中,用于治疗患有本文所描述的病状、疾病或病症(例如2型糖尿病)的患者的化合物及药物组合物及方法降低空腹血浆葡萄糖含量。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所描述的病状、疾病或病症(例如2型糖尿病)的患者的化合物及药物组合物及方法降低非空腹血浆葡萄糖含量。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所描述的病状、疾病或病症(例如2型糖尿病)的患者的化合物及药物组合物及方法降低HbA1c含量。在

一些实施方案中,用于治疗患有本文所描述的病状、疾病或病症(例如2型糖尿病)的患者的化合物及药物组合物及方法降低升糖素含量。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所描述的病状、疾病或病症(例如2型糖尿病)的患者的化合物及药物组合物及方法增加胰岛素含量。在一些实施方案中,用于治疗患有本文所描述的病状、疾病或病症(例如2型糖尿病)的患者的化合物及药物组合物及方法降低BMI。

[0382] 在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖含量降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖含量降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖含量降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖含量降低至约或低于126mg/dL、约或低于110mg/dL或约或低于90mg/dL指示2型糖尿病的治疗。

[0383] 在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖含量降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖含量降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖含量降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖含量降低至约或低于200mg/dL、约或低于150mg/dL或约或低于130mg/dL指示2型糖尿病的治疗。

[0384] 在一些实施方案中,HbA1c含量降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c含量降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c含量降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,HbA1c含量降低至约或低于6.5%、约或低于6.0%或约或低于5.0%指示2型糖尿病的治疗。

[0385] 在一些实施方案中,升糖素含量降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,升糖素含量降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,升糖素含量降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素含量增加约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素含量增加约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,胰岛素含量增加约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。

[0386] 在一些实施方案中,BMI降低约5%至约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约15%至约80%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约25%至约60%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%或约95%指示2型糖尿病的治疗。在一些实施方案中,BMI降低至约或低于40、约或低于30或约或低于20指示2型糖尿病的治疗。

[0387] 在一些实施方案中,病状、疾病或病症与糖尿病相关联(例如糖尿病的并发症)。与糖尿病相关的病症的非限制性实施例包含肥胖症、肥胖症相关病症、代谢综合征、神经病变、肾病(例如糖尿病肾病)、视网膜病、糖尿病性心肌病、白内障、大血管病变、骨质减少、高渗压糖尿病性昏迷、感染性疾病(例如呼吸道感染、泌尿道感染、胃肠道感染、皮肤软组织感染、下肢感染)、糖尿病性坏疽、口干症、听力减退、脑血管病症、糖尿病性恶病质、伤口愈合迟缓、糖尿病性血脂异常周边血液循环障碍、心血管风险因。(例如冠状动脉疾病、周边动脉疾病、脑血管疾病、高血压及与未受控制的胆固醇及/或脂质含量相关的风险因素,及/或发炎)、NASH、骨折及认知功能障碍。

[0388] 与糖尿病相关的病症的其他非限制性实施例包含前期糖尿病、高脂质血症(例如高三酸甘油酯血症、高胆固醇血症、高LDL-胆固醇血症、低HDL-胆固醇血症、餐后高脂血症)、代谢综合征(例如其中GLP-1R的活化为有益的代谢病症,代谢X综合征)、高血压、葡萄糖耐受性异常(IGT)、胰岛素抗性以及肌肉减少症。

[0389] 在一些实施方案中,病状、疾病或病症为糖尿病及肥胖症(糖尿肥胖症)。在一些实施方案中,本文所描述的化合物适用于改良二甲双胍的治疗有效性。

[0390] 代谢重要组织病症

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为代谢重要组织病症。代谢重要组织的非限制性实施例包含肝、脂肪、胰腺、肾脏及肠。

[0391] 在一些实施方案中,病状、疾病或病症为脂肪肝疾病。脂肪肝疾病包含但不限于非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、脂肪变性肝炎、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、由肝炎引起的脂肪肝疾病、由肥胖症引起的脂肪肝疾病、由糖尿病引起的脂肪肝疾病、由胰岛素抗性引起的脂肪肝疾病、由高三酸甘油酯血症引起的脂肪肝疾病、无 β 脂蛋白血症、高脂蛋白血症、肝糖贮积症、韦柯二氏病(Weber-Christian disease)、伍尔曼氏病(Wolman disease)、妊娠急性脂肪肝及脂质营养不良。

[0392] 非酒精性脂肪肝病(NAFLD)表示在不存在酒精滥用的情况下发生之一系列疾病且典型地通过脂肪变性(肝中的脂肪)的存在表征。咸信NAFLD与多种病状,例如代谢综合征(包含肥胖、糖尿病及高三酸甘油酯血症)及胰岛素抗性相关。其可导致成人及儿童的肝疾病且可最终导致肝硬化(Skelly等人,《肝病学杂志(J Hepatol)》2001;35:195-9;Chitturi等人,《肝病学(Hepatology)》2002;35(2):373-9)。NAFLD的严重度范围介于相对良性的孤立的主要为大泡性的脂肪变性(亦即非酒精性脂肪肝或NAFL)至非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)(Angulo等人,《胃肠肝病学杂志(J Gastroenterol Hepatol)》2002;17增刊:S186-90)。

[0393] 代谢重要组织病症的其他非限制性实施例包含关节病症(例如骨关节炎、继发性骨关节炎)、脂肪变性(例如在肝中);纤维化(例如在肝中);肝硬化(例如在肝中);胆石;胆囊病症;胃食道回流;睡眠呼吸中止;肝炎;脂肪肝;骨骼病症,其通过改变的骨代谢,诸如骨质疏松表征,包含绝经后骨质疏松、不佳骨强度、骨质减少、佩吉特氏病(Paget's disease)、癌症患者的溶骨性转移、肝病中的骨营养不良及由肾衰竭或血液透析、骨折、骨手术、老化、怀孕、对骨折的保护措施及营养不良多囊卵巢综合征引起的改变的骨代谢;肾病(例如慢性肾衰竭、肾小球肾炎、肾小球硬化、肾病综合征、高血压肾硬化、末期肾病);肌营养不良、心绞痛、急性或慢性腹泻、睾丸功能障碍、呼吸功能障碍、虚弱、性功能障碍(例如勃起功能障碍)及老年综合征。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物可用于通过改善手术后恢复及/或通过预防由手术创伤引起的分解代谢反应来治疗手术创伤。

[0394] 心血管及血管疾病

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为心血管疾病。心血管疾病的非限制性实施例包含郁血性心脏衰竭、动脉粥样硬化、动脉硬化、冠心病、冠状动脉疾病、郁血性心脏衰竭、冠心病、高血压、心脏衰竭、脑血管病症(例如脑梗塞)、血管功能障碍、心肌梗塞、血压升高(例如130/85mm Hg或更高)及血栓前状态(通过血液中的高纤维蛋白原或纤维蛋白溶酶原活化因子抑制剂例示)。

[0395] 在一些实施方案中,病状、疾病或病症是关于血管疾病。血管疾病的非限制性实施例包含周边血管疾病、大血管并发症(例如中风)、血管功能障碍、周边动脉疾病、腹主动脉瘤、颈动脉疾病、脑血管病症(例如脑梗塞)、肺栓塞、慢性静脉功能不全、严重肢体缺血、视网膜病、肾病及神经病变。

[0396] 神经疾病

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为神经病症(例如神经退化病症)或精神病症。神经病症的非限制性实施例包含特发性颅内高压(IIH)、脑胰岛素抗性、轻度认知障碍(MCI)、阿尔茨海默氏症(AD)、帕金森氏病(PD)、焦虑症、痴呆(例如老年痴呆症)、创伤性脑损伤、亨廷顿氏舞蹈病(Huntington's chorea)、迟发性运动不能、运动机能亢进、躁症、帕金森病、斯蒂尔-理查德德德综合征(Steel-Richard syndrome)、唐氏综合征(Down's syndrome)、重症肌无力、神经外伤、脑外伤、血管淀粉样变性、脑出血I伴淀粉样变性、脑炎、弗里德利希共济失调(Friedrich's ataxia)、急性混乱病症、肌肉萎缩性侧索硬化(ALS)、青光眼以及凋亡介导的退行性中枢神经系统疾病(例如克-雅氏病(Creutzfeldt-Jakob Disease)、牛海绵状脑病(疯牛病)及慢性消瘦综合征)。参见例如美国公开案第20060275288A1号。

[0397] 在一些实施方案中,病状、疾病或病症为特发性颅内高压。特发性颅内高压的特征在于颅内压升高及视乳头水肿。参见例如Virdee等人,《眼科治疗学(Ophthalmol Ther)》2020;9(4):767-781。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物及方法减少患有特发性颅内高压的患者的脑脊髓液分泌。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物及方法降低患有特发性颅内高压的患者的颅内压。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物及方法减少患有特发性颅内高压的患者的一或多种症状。特发性颅内高压的症状可包含重度头痛及视觉障碍。在一些实施方案中,患有特发性颅内高压的患者为女性。在一些实施方案中,患有特发性颅内高压的患者为约20至约30岁。在一些实施方案中,患有特发性颅内高压的患者为肥胖的。

[0398] 在一些实施方案中,病状、疾病或病症为沃尔夫勒姆综合征。沃尔夫勒姆综合征是由Wolframin ER跨膜糖蛋白(Wfs1)基因的双等位基因突变引起。参见例如Seppa等人,《科学报告(Sci Rep)》,9,15742(2019)。沃尔夫勒姆综合征可首先呈现为糖尿病,随后为视神经萎缩、耳聋及神经退化的症状。患有沃尔夫勒姆综合征的患者可由于脑干萎缩而具有共济失调、睡眠呼吸中止、吞咽困难、听觉丧失及味觉丧失的症状。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物及方法降低患有沃尔夫勒姆综合征的患者的神经炎症。在一些实施方案中,患者下橄榄核中的神经炎症降低。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物及方法降低患有沃尔夫勒姆综合征的患者的视网膜神经节细胞死亡。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物及方法降低患有沃尔夫勒姆综合征的患者的轴索变性。在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物及方法减少患有沃尔夫勒姆综合征的患者的一或多种症状(例如本文所描述的症状中的任一者)。

[0399] 精神病症的非限制性实施例包含药物依赖性/成瘾(麻醉剂)以及注意力不足/多动症(ADHD)。本文所描述的化合物及药物组合物可适用于改善对于成瘾药物的行为反应、减少药物依赖性、预防药物滥用复发以及缓解由缺乏给定成瘾物质引起的焦虑。参见例如美国公开案第20120021979A1号。

[0400] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物适用于通过增强神经元可塑性及细胞分化便利性来改善学习及记忆,以及在帕金森病中保护多巴胺神经元及运动功能。

[0401] 胰岛素相关

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为空腹葡萄糖受损(IFG)、空腹血糖受损(IFG)、高血糖症、胰岛素抗性(葡萄糖稳态受损)、高胰岛素血症、脂肪酸或甘油的血液含量升高、低血糖病状、胰岛素抵抗综合征、由高胰岛素血症、高脂质血症、高胆固醇血症引起的感觉异常、伤口愈合受损、瘦素抗性、葡萄糖不耐、空腹葡萄糖增加、血脂异常(例如高脂质血症、通过高三酸甘油酯及低HDL胆固醇表征的致动脉粥样硬化性血脂异常)、升糖素瘤、高尿酸血症、低血糖症(例如夜间低血糖症)及与胰岛素相关的伴随昏迷事件。

[0402] 在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物可减少或减缓边缘型、空腹葡萄糖受损或空腹血糖受损发展为糖尿病。

[0403] 自身免疫性疾病

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为自体免疫性病症。自体免疫性病症的非限制性实施例包含多发性硬化症、实验性自体免疫性脑脊髓炎、与免疫排斥反应相关的自体免疫性病症、移植物抗宿主疾病、葡萄膜炎、视神经病变、视神经炎、横贯性脊髓炎、炎症性肠道疾病、类风湿性关节炎、僵直性脊椎炎、全身性红斑狼疮、重症肌无力及格雷夫斯病(Graves disease)。参见例如美国公开案第20120148586A1号。

[0404] 胃及肠相关病症

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为胃或肠相关病症。这些病症的非限制性实施例包含任何病因的溃疡(例如胃溃疡、佐-埃二氏综合征(Zollinger-Ellison syndrome)、药物诱发的溃疡、与感染或其他病原体相关的溃疡)、消化病症、吸收障碍、短肠症候群、盲管综合征、炎症性肠病(克罗恩病及溃疡性结肠炎)、脂肪痢、低丙球蛋白血症口疮、化学疗法及/或放射疗法诱发的黏膜炎及腹泻、胃肠道发炎、短肠症候群、溃疡性结肠炎、胃黏膜损伤(例如由阿司匹林引起的胃黏膜损伤)、小肠黏膜损伤及恶病质(例如癌性恶病质、结核性恶病质、与血液病相关的恶病质、与内分泌疾病相关的恶病质、与感染性疾病相关的恶病质及由后天免疫缺乏综合征引起的恶病质)。

[0405] 体重

在一些实施方案中,本文所描述的化合物及药物组合物可用于使患者(例如有需要的患者)减轻体重(例如过量体重)、预防体重增加、诱发体重减轻、减少体脂肪或减少摄食量。在一些实施方案中,患者的体重增加可归因于过度摄入食物或不平衡饮食,或可为源自并用药物(例如具有PPAR γ 激动剂类作用的胰岛素敏化剂,诸如曲格列酮(troglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、恩格列酮(englitazone)、环格列酮(ciglitazone)、吡格列酮(pioglitazone)及类似物)的体重增加。在一些实施方案中,体重增加可为达到肥胖症之前的体重增加,或可为肥胖患者的体重增加。在一些实施方案中,体重增加亦可为药物诱发的体重增加或停止吸烟之后的体重增加。在一些实施方案中,体重增加通过使用类固醇或抗精神病剂诱发。

[0406] 在一些实施方案中,病状、疾病或病症为饮食障碍症,诸如摄食过量、暴食症、贪食症、强迫性进食或综合征性肥胖症,诸如普拉德-威利综合征及巴德-毕德氏综合征。

[0407] 发炎性疾病

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为发炎性病症。发炎性病症的非限制性实施例包含慢性类风湿性关节炎、变形性脊椎炎、变形性关节炎、腰痛、痛风、手术后或创伤后发炎、腹胀、神经痛、咽喉炎、膀胱炎、肺炎、胰脏炎、肠炎、发炎性肠病(包含发炎性大肠病),包含肝脏、脂肪、胰脏、肾脏以及肠的代谢重要组织中的发炎,及促炎性状态(例如血液中炎症样C反应蛋白的促炎性细胞介素或标记物的含量升高)。

[0408] 癌症

在一些实施方案中,病状、疾病或病症为癌症。癌症的适合实施例包含乳癌(例如侵袭性乳腺导管癌、非侵袭性乳腺导管癌、炎性乳癌)、前列腺癌(例如激素依赖性前列腺癌、激素非依赖性前列腺癌)、胰脏癌(例如导管胰脏癌)、胃癌(例如乳头状腺癌、黏液腺癌、腺鳞癌)、肺癌(例如非小细胞肺癌、小细胞肺癌、恶性间皮瘤)、结肠癌(例如胃肠基质瘤)、直肠癌(例如胃肠基质瘤)、大肠直肠癌(例如家族性大肠直肠癌、遗传性非息肉病性大肠直肠癌、胃肠基质瘤)、小肠癌(例如非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)、胃肠基质瘤)、食道癌、十二指肠癌、舌癌、咽癌(例如鼻咽癌、口咽癌、下咽癌)、唾液腺癌、脑瘤(例如松果体星形细胞瘤、毛细胞型星形细胞瘤、弥漫性星形细胞瘤、多形性星形细胞瘤)、神经鞘瘤、肝癌(例如原发性肝癌、肝外胆管癌)、肾癌(例如肾细胞癌、肾盂及尿管的移行细胞癌)、胆管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、卵巢癌(例如上皮卵巢癌、性腺外生殖细胞肿瘤、卵巢生殖细胞肿瘤、低恶性潜能的卵巢肿瘤)、膀胱癌、尿道癌、皮肤癌(例如眼内(眼部)黑素瘤、梅克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma))、血管瘤、恶性淋巴瘤、恶性黑素瘤、甲状腺癌(例如甲状腺髓样癌)、副甲状腺癌、鼻腔癌、鼻窦癌、骨肿瘤(例如骨肉瘤、尤文氏肿瘤(Ewing tumor)、子宫肉瘤、软组织肉瘤)、血管纤维瘤、视网膜肉瘤、阴茎癌、睾丸肿瘤、小儿实体肿瘤(例如威尔姆斯氏肿瘤(Wilms' tumor)、儿童肾肿瘤)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、由AIDS引起的卡波西氏肉瘤、上颌窦肿瘤、纤维组织细胞瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤及白血病(例如急性骨髓性白血病、急性淋巴母细胞白血病)。

[0409] 下丘脑-垂体病症

在一些实施方案中,病状、疾病或病症是关于下丘脑-垂体-性腺轴。例如,病状、疾病或病症是关于下丘脑-垂体-卵巢轴。在另一实施例中,病状、疾病或病症是关于下丘脑-垂体-睾丸轴。下丘脑-垂体-性腺轴疾病包含但不限于性腺低能症、多囊性卵巢综合征、甲状腺功能低下、垂体机能减退症、性功能障碍及库欣氏疾病(Cushing's disease)。

[0410] 在一些实施方案中,与糖尿病相关的病状、疾病或病症是关于下丘脑-垂体-性腺轴。

[0411] 肺病

在一些实施方案中,病状、疾病或病症是关于肺病。肺病包含但不限于哮喘、特发性肺纤维化、肺性高血压、阻塞性睡眠呼吸中止综合征及慢性阻塞性肺病(COPD)(例如肺气肿、慢性支气管炎及难治性(非可逆)哮喘)。

[0412] 在一些实施方案中,与糖尿病相关的病状、疾病或病症为肺病。

[0413] 组合疗法

在一些实施方案中,本公开案涵盖单药疗法方案以及组合疗法方案两者。

[0414] 在一些实施方案中,本文所描述的方法可进一步包含与授予本文所描述的化合物

组合投与一或多种额外疗法(例如一或多种额外治疗剂及/或一或多种治疗方案)。

[0415] 在一些实施方案中,本文所描述的方法包含与以下各者中的一或多者组合投与本文所描述的化合物:饮食疗法(例如饮食监测、针对糖尿病的饮食疗法)、运动疗法(例如体能活动)、血糖监测、胃电刺激(例如TANTALUS®)及饮食改变。

[0416] 在一些实施方案中,如本文所描述的式(I)化合物(例如,式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)及(IE)中任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物)或其药学上可接受的盐或溶剂化物可与一或多种额外治疗剂组合投与。

[0417] 代表性额外治疗剂包含但不限于减肥药剂、糖尿病治疗剂、糖尿病并发症治疗剂、高脂质血症治疗剂、抗高血压剂、利尿剂、化学治疗剂、免疫治疗剂、消炎药、抗血栓剂、抗氧化剂、骨质疏松治疗剂、维生素、抗痴呆药物、勃起功能障碍药物、尿频或尿失禁的治疗药物、NAFLD的治疗剂、NASH的治疗剂及尿痛治疗剂。

[0418] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如减肥药剂的那些治疗剂。非限制性实施例包含单胺摄取抑制剂(例如曲马多(tramadol)、芬特明、氯苯咪唑啉(mazindol)、氟西汀(fluxetine)、特索芬辛(tesofensine))、血清素2C受体激动剂(例如氯卡色林(lorcaserin))、血清素6受体拮抗剂、组胺H3受体调节剂、包含GABA受体激动剂(例如加巴喷丁(gabapentin)、普瑞巴林(pregabalin))的GABA调节剂(例如托吡酯(topiramate))、神经肽Y拮抗剂(例如韦利贝特(velneperit))、肽YY或其类似物、利莫那班(rimonabant)、泰伦那班(taranabant)、饥饿素拮抗剂、饥饿素受体拮抗剂、饥饿素酰化酶抑制剂、GSK-1521498、纳曲酮(naltrexone)、食欲素受体拮抗剂、黑皮质素4受体激动剂、11 β -羟基类固醇去氢酶抑制剂(例如AZD-4017、BVT-3498、INCB-13739)、胰脏脂肪酶抑制剂(例如罗氏鲜(orlistat)、西替利司他(cetilistat))、 β 3激动剂(例如N-5984)、二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂(例如描述于WO 2020/234726、WO 2020/044266及U.S.8,859,577中的化合物)、硬脂酰辅酶A去饱和酶抑制剂、微粒体甘油三酯转移蛋白抑制剂(例如R-256918)、钠-葡萄糖共转运蛋白2(SGLT-2)抑制剂(例如JNJ-28431754、达格列净(dapagliflozin)、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、瑞格列净(remogliflozin)、恩格列净(empagliflozin)、卡格列净(canagliflozin)、伊格列净(ipragliflozin)、托格列净(tofogliflozin)、舍格列净依碳酸盐(sergliflozin etabonate)、瑞格列净依碳酸盐(remogliflozin etabonate)或埃格列净(ertugliflozin))、SGLT-1抑制剂、MCR-4激动剂、单胺再摄取抑制剂、促黑素细胞生成激素类似物、5HT2c激动剂、甘丙胺素拮抗剂、厌食药剂(诸如铃蟾素(bombesin)激动剂)、拟甲状腺素药剂、去氢表雄固酮或其类似物、人类蹄鼠关联蛋白(AGRP)抑制剂、神经介肽U激动剂、NFK抑制剂(例如HE-3286)、PPAR激动剂(例如GFT-505、DRF-11605、吉非罗齐(gemfibrozil)、非诺贝特(fenofibrate)、巴拉列酮(balaglitazone)、环格列酮、达格列酮(darglitazone)、恩格列酮、伊萨列酮(isaglitazone)、吡格列酮、罗格列酮、CLX-0940、GW-1536、GW-1929、GW-2433、KRP-297、L-796449、LR-90、MK-0767及SB-21 9994)、磷酸酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如钒酸钠、曲杜司明(trodesquemin))、GPR119激动剂(例如PSN-821、MBX-2982、APD597、描述于WO 2010/140092、WO 2010/128425、WO 2010/128414、WO 2010/106457中的化合物)、葡萄糖激酶活化剂(例如吡格列汀(piragliatin)、AZD-1656、AZD6370、TTP-355、TTP-399、TTP547、ARRY403、MK-0599、TAK-329、AZD5658或描述于WO 2010/103437、WO

2010/103438、WO 2010/013161、WO 2007/122482、WO 2006/112549、WO 2007/028135、WO 2008/047821、WO 2008/050821、WO 2008/136428及WO 2008/156757中的GKM-001化合物)、瘦素、瘦素衍生物(例如美曲普汀(metreleptin))、瘦素抗性改良药物、CNTF(睫状神经营养因子)、BDNF(脑衍生神经营养因子)、胆囊收缩素激动剂、淀粉素制剂(例如普兰林肽(pramlintide)、AC-2307)、神经肽Y激动剂(例如PYY3-36、PYY3-36的衍生物、奥宾朴泰(obineptide)、TM-30339、TM-30335)、调酸素(OXM)制剂、食欲抑制剂(例如麻黄素(ephedrine))、FGF21制剂(例如自牛或猪胰腺提取的动物FGF21制剂;使用大肠杆菌或酵母基因合成的人类FGF21制剂;FGF21的片段或衍生物)、食欲减退药剂(例如P-57)、人类前胰肽(HIP)、黑皮质素受体4激动剂(例如司美诺肽(setmelanotide))、黑色素浓集激素受体1拮抗剂、血清素能药剂(例如氯卡色林)、法尼醇X受体(FXR)激动剂(例如奥贝胆酸(obeticholic acid)、曲匹氟索(tropifexor)、希勒氟索(cilofexor)、LY2562175、Met409、TERN-101、EDP305、描述于WO 2020/234726及WO 2020/044266中的化合物)、芬特明、唑尼沙胺、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂(例如丁胺苯丙酮)、GDF-15类似物、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂(例如贝洛尼布(beloranib)或ZGN-1061)、安非拉酮、苯甲曲秦、苜非他明、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、生物素、MAS受体调节剂、升糖素受体激动剂、CCKa激动剂(例如描述于WO 2005/116034及美国公开案第2005/0287100号中的化合物)及AMP活化蛋白激酶(AMPK)活化剂。

[0419] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如抗糖尿病药剂的那些治疗剂。非限制性实施例包含胰岛素及胰岛素制剂(例如自牛或猪的胰脏提取的动物胰岛素制剂;使用大肠杆菌或酵母基因合成的人类胰岛素制剂;锌胰岛素;鱼精蛋白锌胰岛素;胰岛素片段或衍生物(例如INS-1)、口服胰岛素制剂、合成人类胰岛素)、胰岛素敏化剂(例如吡格列酮或其盐)、双胍(例如二甲双胍、丁双胍或其盐(例如盐酸盐、反丁烯二酸盐、琥珀酸盐))、升糖素类似物(例如WO 2010/011439中描述的任何升糖素类似物)、拮抗升糖素作用或减少升糖素分泌的药剂、磺酰脲药剂(例如氯磺丙脲(chlorpropamide)、妥拉磺脲(tolazamide)、格列美脲(glimepiride)、甲苯磺丁尿(tolbutamide)、格列本脲(glibenclamide)、格列齐特(gliclazide)、醋磺环己脲(acetohexamide)、格列吡脲(glyclopamide)、格列丁唑(glybuzole)、格列本脲(glyburide)、格列吡嗪(glipizide))、噻唑烷二酮药剂(例如罗格列酮、洛贝格列酮(lobeglitazone)、曲格列酮、巴拉列酮、利格列酮(rivoglitazone)、洛贝格列酮或吡格列酮)、格列扎(例如阿格列扎(aleglitazar)、西格列扎(chiglitazar)、沙格列扎(saroglitazar)、莫格列扎(muraglitazar)、替格列扎(tesaglitazar))、SGLT2抑制剂(例如JNJ-28431754、达格列净、AVE2268、TS-033、YM543、TA-7284、ASP1941、THR1474、TS-071、ISIS388626、LX4211、瑞格列净、恩格列净、卡格列净、伊格列净、托格列净、舍格列净依碳酸盐、瑞格列净依碳酸盐、埃格列净、描述于WO 2010/023594中的化合物)、GPR40激动剂(例如FFAR1/FFA1激动剂,例如法斯利方(fasiglifam)、 α 葡萄糖苷酶抑制剂(例如降脂蛋白(adiposin)、卡格列波糖(camiglibose)、普拉米星(pradimicin-Q)、沙波他汀(salbostatin)、伏格列波糖(voglibose)、阿卡波糖(acarbose)、米格列醇(miglitol)、乙格列酯(emiglitate))、胰岛素促分泌物诸如膳食葡萄糖调节剂(时常称为“短效促分泌剂”,例如美格替耐(meglitinides)(例如瑞格列奈(repaglinide)及那格列奈(nateglinide))、胆碱酯酶抑制

剂(例如多奈哌齐(donepezil)、加兰他敏(galantamine)、雷斯替明(rivastigmine)、他可林(tacrine))、NMDA受体拮抗剂、双重GLP-1/GIP受体激动剂(例如LBT-2000、ZPD1-70)、GLP-1R激动剂(例如艾塞那肽、利拉鲁肽、阿比鲁肽、杜拉鲁肽、阿比鲁肽、他司鲁肽、利西那肽、司美鲁肽、AVE-0010、S4P及Boc5)、及二肽基肽酶IV(DPP-4)抑制剂(例如维格列汀(vildagliptin)、度格列汀(dutogliptin)、吉格列汀(gemigliptin)、阿格列汀(alogliptin)、沙格列汀(saxagliptin)、西格列汀(sitagliptin)、利格列汀(linagliptin)、小檗碱(berberine)、阿多列汀(adogliptin)、阿拉格列汀(anagliptin)(SK-0403)、替格列汀(teneligliptin)、奥格列汀(omarigliptin)、BI1356、GRC8200、MP-513、PF-00734200、PHX1149、ALS2-0426、TA-6666、TS-021、KRP-104、曲格列汀(trelagliptin))。

[0420] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如治疗NAFL及NASH的那些治疗剂。非限制性实施例包含FXR激动剂(例如奥贝胆酸)、PF-05221304、PPAR α / δ 激动剂(例如埃拉菲诺(elafibranor))、合成性脂肪胆汁结合物(例如阿雷美罗(aramchol))、抗赖氨酰氧化酶同系物2(LOXL2)单克隆抗体(例如辛图珠单抗(simtuzumab))、凋亡蛋白酶抑制剂(例如恩利卡生(emricasan))、MAPK5抑制剂(例如GS-4997)、半乳糖凝集素3抑制剂(例如GR-MD-02)、纤维母细胞生长因子21(FGF21)(例如BMS-986036)、烟酸类似物(例如ARJ3037M0)、白三烯D4(LTD4)受体拮抗剂(例如泰鲁斯特(tipelukast))、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂(例如NDI 010976及描述于WO 2009/144554、WO 2003/072197、WO 2009/144555及WO 2008/065508中的化合物)、己酮糖激酶(KHK)抑制剂(例如描述于WO 2020/234726中的化合物)、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂、趋化激素受体2(CCR2)及CCR5的双重拮抗剂(例如森尼韦若(cenicriviroc))、二酰基甘油酰基转移酶2(DGAT2)抑制剂(例如描述于WO 2020/234726及美国公开案第20180051012号中的化合物)、CB1受体拮抗剂、抗CB1R抗体、甘草素(glycyrrhizin)、五味子提取物(schisandra extract)、抗坏血酸、麸胱甘肽(glutathione)、水飞蓟素(silymarin)、类脂酸及d- α -生育酚、抗坏血酸、麸胱甘肽、维生素B复合物、格列酮/噻唑烷二酮(例如曲格列酮、罗格列酮、吡格列酮、巴拉列酮、利格列酮、洛贝格列酮)、二甲双胍、半胱胺、磺酰脲、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、美格替耐、维生素E、四氢利普司他汀(tetrahydrolipistatin)乳汁蓟蛋白、抗病毒剂及抗氧化剂。

[0421] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如治疗糖尿病并发症的那些治疗剂。非限制性实施例包含醛糖还原酶抑制剂(例如托瑞司他(tolrestat)、依帕司他(epalrestat)、唑泊司他(zopolrestat)、非达司他(fidarestat)、CT-112、雷尼司他(ranirestat)、利多司他(lidorestat))、神经营养因子及其增强药剂(例如NGF、NT-3、BDNF、描述于W001/14372中的神经营养产生/分泌促进剂(例如4-(4-氯苯基)-2-(2-甲基-1咪唑基)-5-[3-(2-甲基苯氧基)丙基]噻唑)、描述于WO 2004/039365中的化合物)、PKC抑制剂(例如鲁伯斯塔甲磺酸盐(ruboxistaurin mesylate)、AGE抑制剂(例如ALT946、N-苯甲酰噻唑溴化物(ALT766)、EX0-226、吡哆啉(pyridorin)、吡哆胺(pyridoxamine))、血清素及去甲肾上腺素再摄取抑制剂(例如度洛西汀(duloxetine))、钠离子通道抑制剂(例如拉科酰胺(lacosamide))、活性脱氧剂(例如硫辛酸)、脑血管扩张剂(例如蒂阿普莱(tiapuride)、美西律(mexiletine))、生长抑素受体激动剂(例如BIM23190)、及细胞凋亡信号调节激酶1

(ASK-1) 抑制剂。

[0422] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如治疗高脂质血症的那些治疗剂。非限制性实施例包含HMG-COA还原酶抑制剂(例如普伐他汀(pravastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)或其盐(例如,钠盐,钙盐))、角鲨烯合酶抑制剂(例如,描述于W097/10224中的化合物,例如N-[[(3R,5S)-1-(3-乙酰氧基-2,2-二甲基丙基)-7-氯-5-(2,3-二甲氧基苯基)-2-氧-1,2,3,5-四氢-4,1-苯并氧氮杂卓-3-基]乙酰基]哌啶-4-乙酸)、贝特类化合物(例如苯扎贝特(bezafibrate)、氯贝特(clofibrate)、双贝特(simfibrate)、克利贝特(clinofibrate))、阴离子交换树脂(例如考来烯胺(colestyramine))、烟碱酸药物(例如尼可摩尔浓度(nicomol)、尼美特罗(niceritrol)、尼亚斯潘(niaspan))、植物固醇(例如,大豆固醇、 γ 米糠醇(amma oryzanol/ γ -oryzanol))、胆固醇吸收抑制剂(例如,zechia)、CETP抑制剂(例如达塞曲匹(dalcetrapib),安塞曲匹(anacetrapib))及 ω -3脂肪酸制剂(例如, ω -3-脂肪酸乙酯90)。

[0423] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如抗高血压剂的那些治疗剂。非限制性实施例包含血管紧张素转化酶抑制剂(例如卡托普利(captopril)、佐芬普利(zofenopril)、福辛普利(fbsinopril)、依那普利(enalapril)、西那普利(ceranopril)、西拉普利(cilazopril)、地拉普利(delapril)、喷托普利(pentopril)、喹那普利(quinapril)、雷米普利(ramipril)、赖诺普利(lisinopril))、血管紧张素II拮抗剂(例如坎地沙坦酯(candesartan cilexetil)、坎地沙坦(candesartan)、氯沙坦(losartan)、氯沙坦钾(losartan potassium)、依普罗沙坦(eprosartan)、缬沙坦(valsartan)、替米沙坦(telmisartan)、厄贝沙坦(irbesartan)、他索沙坦(tasosartan)、奥美沙坦(olmesartan)、奥美沙坦酯(olmesartan medoxomil)、阿齐沙坦(azilsartan)、阿齐沙坦酯(azilsartan medoxomil))、钙拮抗剂(如马尼地平(manidipine)、硝苯地平(nifedipine)、胺氯地平(amlodipine)、依福地平(efonidipine)、尼卡地平(nicardipine)、西尼地平(cilnidipine))、 β 阻断剂(例如美托洛尔(metoprolol)、阿替洛尔(atenolol)、普萘洛尔(propranolol)、卡维地洛(carvedilol)、吲哚洛尔(pindolol))。抗高血压剂的其它非限制性实施例包含:利尿剂(例如氯噻嗪(chlorothiazide)、氢氯噻嗪(hydrochlorothiazide)、氟甲噻嗪(氟甲噻嗪)、氢氟噻嗪(hydroflumethiazide)、苯甲氟噻嗪(bendroflumethiazide)、甲基氯噻嗪(methylchlorothiazide)、三氯噻嗪(trichloromethiazide)、多噻嗪(polythiazide)、苯甲噻嗪(benzthiazide)、依他尼酸(ethacrynic acid)、替尼酸(tricrynafen)、氯噻酮(chlorthalidone)、托拉塞米(torsemide)、呋塞米(furosemide)、姆索利胺(musolimine)、布美他尼(bumetanide)、三胺蝶呤(triamtrenene)、阿米洛利(amiloride)、螺内酯(spironolactone))、 α 肾上腺素阻断剂、 β 肾上腺素阻断剂、钙通道阻断剂(例如地尔硫革(diltiazem)、维拉帕米(verapamil)、硝苯地平(nifedipine)及胺氯地平(amlodipine))、血管扩张剂(例如联胺胍(hydralazine))、肾素抑制剂、AT-1受体拮抗剂(例如氯沙坦、厄贝沙坦、缬沙坦)、ET受体拮抗剂(例如西他生坦(sitaxsentan)、阿曲生坦(atrsentan)、美国专利案第5,612,359及6,043,265号中公开的化合物)、双重ET/AII拮抗剂(例如W0 2000/01389中公开的化合物)、中性内肽酶(NEP)抑制剂、If通道阻断剂伊伐布雷定(ivabradin)及血管肽酶抑制剂(双重

NEP-ACE抑制剂) (例如,吉莫曲拉(gemopatrilat)及硝酸盐)。

[0424] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如利尿剂的那些治疗剂。非限制性实施例包含黄嘌呤衍生物(例如可可碱水杨酸钠,可可碱水杨酸钙)、噻嗪制剂(例如乙噻嗪、环戊噻嗪、三氯噻嗪、氢氯噻嗪、氢氟噻嗪、苯甲氢氯噻嗪、戊氟噻嗪、多噻嗪、甲氯噻嗪)、抗醛固酮制剂(例如螺内酯、三胺螺素(triamterene))、碳酸酐酶抑制剂(例如乙酰唑胺(acetazolamide))及氯苯磺酰胺药剂(例如氯噻酮(chlortalidone)、美夫西特(mefruside)、吲达帕胺(indapamide))。

[0425] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如免疫治疗剂的那些治疗剂。非限制性实施例包含微生物或细菌化合物(例如胞壁酰二肽衍生物,毕西巴尼(picibanil))、具有免疫增强活性的多糖(例如香菇多糖、西索菲兰(sizofiran)、云芝多糖)、通过基因工程化方法获得的细胞介素(例如干扰素、介白素(IL),诸如IL-1、IL-2、IL-12)、及群落刺激因子(例如颗粒球群落刺激因子、红细胞生成素)。

[0426] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如抗栓塞剂的那些治疗剂。非限制性实施例包含肝素(例如肝素钠、肝素钙、依诺肝素钠、达肝素钠)、华法林(warfarin)(例如华法林钾);抗凝血酶药物(例如,阿加曲班(aragatroban)、达比加群(dabigatran)、硼精氨酸衍生物、硼肽、肝素、水蛭素及美拉加群(melagatran))、FXa抑制剂(例如利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)、依度沙班(edoxaban)、描述于WO 2002/06234、WO 2004/048363、WO 2005/030740、WO 2005/058823及WO 2005/113504中的化合物)、溶栓剂(例如阿尼普酶(anistreplase)、链激酶、替奈普酶(tenecteplase, TNK)、兰替普酶(alteplase, nPA)、尿激酶、替索激酶(tisokinase)、阿替普酶(alteplase)、那替普酶(nateplase)、孟替普酶(montepase)、帕米普酶(pamiteplase)、因子VIIa抑制剂、PAI-1抑制剂、 α 2-抗纤溶酶抑制剂及茴酰化纤溶酶原链激酶活化剂复合物)及血小板聚集抑制剂(例如盐酸噻氯匹定(ticlopidine hydrochloride)、氯吡格雷(clopidogrel)、普拉格雷(prasugrel)、E5555、SHC530348、西洛他唑(cilostazol)、二十碳五烯酸乙酯、贝拉前列素钠及沙格雷酯盐酸盐(sarpogrelate hydrochloride))。

[0427] 在一些实施方案中,一或多种额外治疗剂包含适用于例如治疗骨质疏松症的那些治疗剂。非限制性实施例包含阿法骨化醇(alfacalcidol)、骨化三醇(calcitriol)、依降钙素(elcatonin)、鲑鱼降钙素(calcitonin salmon)、雌三醇(estriol)、依普黄酮(ipriflavone)、帕米膦酸二钠(pamidronate disodium)、水合阿仑膦酸钠(alendronate sodium hydrate)、因卡膦酸二钠(incadronate disodium)及利塞膦酸二钠(risedronate disodium)。维生素的适合实施例包含维生素B1及维生素B12。勃起功能障碍药物的适合实施例包含西地那非柠檬酸盐。尿频或尿失禁治疗剂的适合实施例包含盐酸弗雷沃酯(flavorxate)、盐酸氧基羟丁宁(oxybutynin)及盐酸丙哌维林(propiverine)。尿痛治疗剂的适合实施例包含乙酰胆碱酯酶抑制剂(例如地斯的明(distigmine))。消炎剂的适合实施例包含非类固醇消炎药,诸如阿司匹林(aspirin)、乙酰胺苯酚、吲哚美辛(indomethacin)。

[0428] 其他例示性额外治疗剂包含调节肝葡萄糖平衡的试剂(例如果糖1,6-双磷酸酶抑制剂、肝糖磷酸化酶抑制剂、肝糖合酶激酶抑制剂、葡糖激酶活化剂)、旨在治疗长期高血糖并发症的药剂,诸如醛糖还原酶抑制剂(例如依帕司他及雷尼司他)、用于治疗与微血管病变相关并发症的药物、抗血脂异常药物,诸如HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类药物、例如瑞舒

伐他汀、普伐他汀、匹伐他汀、洛伐他汀、阿托伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀、ZD-4522)、HMG-CoA合成酶抑制剂、降胆固醇剂、胆汁酸螯合剂(例如消胆胺(cholestyramine)、降胆敏(questran)、考来替泼(colestipol)及考来维仑(colesevelam))、胆固醇吸收抑制剂(例如植株固醇诸如植物固醇)、胆固醇酯转移蛋白(CETP)抑制剂、回肠胆汁酸转运系统抑制剂(IBAT抑制剂)、二酰基甘油酰基转移酶1(DGAT1)抑制剂(例如AZD7687、LCQ908、描述于WO 2009/016462、WO 2010/086820中的化合物)、单酰基甘油O-酰基转移酶抑制剂、 α -淀粉酶抑制剂(例如淀粉酶抑肽(tendamistat)、司他汀(trestatin)、AL-3688)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、SIRT-1活化剂、c-Jun N末端激酶(JNK)抑制剂、VPAC2受体激动剂、TGR5受体调节剂(例如中的化合物)、GPBAR1受体调节剂、GPR120调节剂、高亲和力烟碱酸受体(HM74A)活化剂、肉碱软脂酰基转移酶抑制剂、盐皮质激素受体抑制剂、TORC2抑制剂、脂肪酸合成酶抑制剂、丝氨酸软脂酰基转移酶抑制剂、GPR81调节剂、GPR39调节剂、GPR43调节剂、GPR41调节剂、GPR105调节剂、Kv1.3调节剂、视黄醇结合蛋白4调节剂、生长抑素受体调节剂、PDHK2调节剂、PDHK4调节剂、MAP4K4抑制剂、IL1家族调节剂(例如IL1 β 调节剂)、ACAT抑制剂、MTP抑制剂(例如地洛他派(diriotapide)、米瑞他派(mitratapide)及英普他派(implitapide))、脂氧合酶抑制剂、PCSK9调节剂(例如阿利库单抗(alirocumab)及依伏库单抗(evolocumab))、RXR α 调节剂、半胱胺、胱胺、抑制蛋白酪氨酸磷酸酶PTPRU的RNA反义构建体、维生素B复合物、五味子蛋白、蛋白酪氨酸磷酸酶-1B(PTP-1B)抑制剂(例如(trodesquamine)、西替欧醛提取物(hyrtiosal extract)及描述于Zhang等人,《当今药物发现(Drug Discovery Today)》,2007,12(9-10):373-381的化合物)、依泽替米贝(ezitimibe)、甜菜碱、己酮可可碱、 $\alpha\delta$ -9去饱和酶、BCKDK抑制剂、支链 α 酮酸去氢酶激酶(BCBK)抑制剂、PNPLA3抑制剂、FGF1 9类似物、SCD1抑制剂、胆汁酸结合树脂、烟碱酸(烟酸)及其类似物、抗氧化剂(例如普罗布考(probucol))、 ω -3脂肪酸、抗高血压剂,其包含肾上腺素能受体拮抗剂(诸如 β 受体阻断剂(例如阿替洛尔)、 α 受体阻断剂(例如多沙唑嗪(doxazosin))及混合性 α/β 受体阻断剂(例如拉贝洛尔(labetalol))、包含 α -2激动剂(例如可乐定(clonidine))的肾上腺素受体激动剂、血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(例如赖诺普利)、钙通道阻断剂(诸如二氢吡啶(例如硝苯地平)、苯烷基胺(例如维拉帕米)及苯并硫氮杂萘(例如地尔硫萘))、血管紧张素II受体拮抗剂(例如坎地沙坦)、醛固酮受体拮抗剂(例如依普利酮、螺内酯)、中枢作用肾上腺素能药物诸如中枢 α 激动剂(例如可乐定)、利尿剂(例如呋塞米、托拉塞米、布美他尼、依他尼酸、噻嗪类利尿剂(例如氯噻嗪、氢氯噻嗪、苯甲噻嗪、氢氟噻嗪、苯甲氟噻嗪、甲基氯噻嗪、多噻嗪、三氯甲噻嗪、吲达帕胺)、邻苯二甲酰亚胺类利尿剂(例如氯噻酮、美托拉宗(metolazone))、喹唑啉类利尿剂(例如喹乙唑酮)、保钾利尿剂(例如三胺蝶素及阿米洛利)、甲状腺受体激动剂(例如描述于WO 2020/117987中的化合物)、止血调节剂(包含抗血栓药(例如纤维蛋白溶解活化剂)、凝血酶拮抗剂、VIIa因子抑制剂、抗凝剂(例如维生素K拮抗剂诸如华法林)、肝素及其低分子量类似物、Xa因子抑制剂及直接凝血酶抑制剂(例如阿加曲班))、抗血小板药剂(例如环氧合酶抑制剂(例如阿司匹林)、非类固醇抗炎药(NSAIDs)、凝血脂素-A2受体拮抗剂(例如伊非曲班(ifetroban))、凝血脂素-A2-合成酶抑制剂、PDE抑制剂(例如培达(Pletal)、双嘧达莫(dipyridamole))、嘌呤受体拮抗剂(例如P2Y1及P2Y12)、二磷酸腺苷(ADP)受体抑制剂(例如氯吡格雷)、磷酸二酯酶抑制剂(例如西洛他唑)、糖蛋白IIB/IIA抑制剂(例如替罗非班(tirofiban)、伊巴肽

(eptifibatide) 及阿昔单抗)、腺苷再摄取抑制剂(例如双嘧达莫)、去甲肾上腺素能药剂(例如芬特明)、血清素能药剂(例如洛卡斯汀)、二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)抑制剂、进食行为调节药剂、丙酮酸去氢酶激酶(PDK)调节剂、血清素受体调节剂、单胺传递调节剂诸如选择性血清素再摄取抑制剂(SSRI)(例如氟西汀)、去甲肾上腺素再摄取抑制剂(NARI)、去甲肾上腺素-血清素再摄取抑制剂(SNRI)及单胺氧化酶抑制剂(MAOI)(例如、托洛沙酮(toloxatone)及阿米夫胺(amiflamine))、描述于WO 2007/013694、WO 2007/018314、WO 2008/093639及WO 2008/099794中的化合物、GPR40激动剂(例如法斯利方或其水合物、描述于WO 2004/041266、WO 2004/106276、WO 2005/063729、WO 2005/063725、WO 2005/087710、WO 2005/095338、WO 2007/013689及WO 2008/001931中的化合物)、SGLT1抑制剂、脂联素或其激动剂、IKK抑制剂(例如AS-2868)、生长抑素受体激动剂、ACC2抑制剂、恶病质改善剂(诸如环氧合酶抑制剂(例如吲哚美辛))、孕酮衍生物(例如乙酸甲地孕酮)、糖皮质激素(例如地塞米松)、甲氧氯普胺药剂、用于改善脂肪代谢的药剂(例如二十碳五烯酸)、生长激素、IGF-1、抗恶病质诱发因子TNF- α 的抗体、LIF、IL-6、及抑癌素M、代谢修饰蛋白或肽诸如葡萄糖激酶(GK)、葡萄糖激酶调节蛋白(GKRP)、解偶联蛋白2及3(UCP2及UCP3)、过氧化体增殖物活化受体 α (PPAR α)、MC4r激动剂、胰岛素受体激动剂、PDE 5抑制剂、糖基化抑制剂(例如ALT-711)、促进神经再生药物(例如Y-128、VX853、神经营养肽(prosaptide))、抗抑郁药(例如地昔帕明(desipramine)、阿米替林(amitriptyline)、伊米帕明(imipramine))、抗癫痫药(例如拉莫三嗪(lamotrigine)、奥卡西平(trileptal)、左乙拉西坦(keppra)、唑尼沙胺(zonegran)、普瑞巴林、哈科德(harkoseride)、卡马西平carbamazepine))、抗心律失常药物(例如、K⁺通道开放剂、美西律、普罗帕酮(propafenone)、美托洛尔、阿替洛尔、卡维地洛、普萘洛尔、索他洛尔(sotalol)、多非利特(dofetilide)、胺碘酮(amiodarone)、阿齐利特(azimilide)、伊布利特(ibutilide)、地尔硫卓及维拉帕米)、乙酰胆碱受体配体(例如ABT-594)、内皮素受体拮抗剂(例如ABT-627)、麻醉性镇痛药、 α 2受体激动剂(例如可乐定)、局部镇痛药(例如辣椒素)、抗焦虑药(例如苯并硫氮杂卓)、磷酸二酯酶抑制剂(例如西地那非)、多巴胺受体激动剂、细胞毒性抗体(例如T细胞受体及IL-2受体特异性抗体)、B细胞耗竭疗法(例如抗CD20抗体(例如美罗华(rituxan))、i-BLyS抗体)、影响T细胞迁移的药物(例如抗整合素 α 4/ β 1抗体(例如泰吉利(tysabri))、对免疫亲和素起作用的药物(例如环孢素(cyclosporine)、他克莫司(tacrolimus)、西罗莫司(sirolimus)、雷帕霉素(rapamicin))、干扰素(例如IFN- β)、免疫调节剂(例如格拉替雷(glatiramer))、TNF结合蛋白(例如循环受体)、免疫抑制剂(例如霉酚酸酯(mycophenolate))、美格列酮(metaglidase)、AMG-131、巴格列酮(balaglitazone)、MBX-2044、利格列酮、阿格列扎、西格列扎、沙格列扎、莫格列扎、替格列扎、洛贝格列酮、PLX-204、PN-2034、GFT-505、THR-0921、艾塞那肽、肠促胰岛素类似物-4(exendin-4)、美金刚(memantine)、咪达唑仑(midazolam)、酮康唑(ketoconazole)、二十碳五烯酸乙酯、可乐定、阿佐塞米(azosemide)、异山梨醇、依他尼酸、吡咯他尼(piretanide)、布美他尼、依托泊苷(etoposide)、吡罗昔康(piroxicam)、NO供给剂(例如有机硝酸盐)及NO促进剂(例如磷酸二酯酶抑制剂)。

[0429] 在一些实施方案中,额外治疗剂或疗程在与化合物及药物组合物接触或投与化合物及药物组合物之前(例如,约一小时前、或约6小时前、或约12小时前、或约24小时前、或约48小时前、或约1周前、或约1个月前)向患者投与。

[0430] 在一些实施方案中,额外治疗剂或方案在约与化合物及药物组合物接触或投与化合物及药物组合物相同的时间向患者投与。例如,额外治疗剂或方案及化合物及药物组合物以同一剂型同时提供至患者。作为另一实施例,额外治疗剂或疗程及化合物及药物组合物以单独剂型同时提供至患者。

[0431] 在一些实施方案中,本文所描述的方法进一步包含鉴定需要此类治疗的患者(例如受试者)的步骤(例如通过血液分析、身体质量指数或此项技术中已知的其他习知方法)。

[0432] 在一些实施方案中,本文所描述的方法进一步包含鉴定患有如本文所提供的疾病、病症或病状(例如GLP-1相关疾病、病症或病状)的患者(例如患者)的步骤。

[0433] 在一些实施方案中,本文所描述的方法进一步包含识别患有2型糖尿病的患者(例如患者)的步骤。在一些实施方案中,确定患者是否患有2型糖尿病包含进行分析以确定血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合的含量。在一些实施方案中,HbA1c的含量为约6.5%至约24.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为6.5%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为8.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为10.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为12.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为14.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为16.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为18.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为20.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为22.0%。在一些实施方案中,HbA1c的含量大于或约为24.0%。

[0434] 在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为120mg/dL至大于或约为750mg/dL。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为200mg/dL至大于或约为500mg/dL。在一些实施方案中,空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为300mg/dL至大于或约为700mg/dL。

[0435] 在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为190mg/dL至大于或约为750mg/dL。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为250mg/dL至大于或约为450mg/dL。在一些实施方案中,非空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为400mg/dL至大于或约为700mg/dL。

[0436] 在一些实施方案中,确定患者是否患有2型糖尿病进一步包含确定患者的BMI。在一些实施方案中,患者的BMI大于或约为22kg/m²至大于或约为100kg/m²。在一些实施方案中,患者的BMI大于或约为30kg/m²至大于或约为90kg/m²。在一些实施方案中,患者的BMI大于或约为40kg/m²至大于或约为80kg/m²。在一些实施方案中,患者的BMI大于或约为50kg/m²至大于或约为70kg/m²。

[0437] 在一些实施方案中,用于确定患者是否患有2型糖尿病的额外因素(例如危险因素)进一步包含患者的年龄及种族。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为10岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为15岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为20岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为25岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为30岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为35岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为40岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为42岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为44岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为46岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为48岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为50

岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为52岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为54岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为56岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为58岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为60岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为62岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为64岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为66岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为68岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为70岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为72岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为74岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为76岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为78岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为80岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为85岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为90岁。在一些实施方案中,患者的年龄大于或约为95岁。在一些实施方案中,患者的种族可为非裔美国人、美洲印第安人或阿拉斯加原住民、亚裔美国人、西班牙裔或拉丁裔或夏威夷原住民或太平洋岛民。

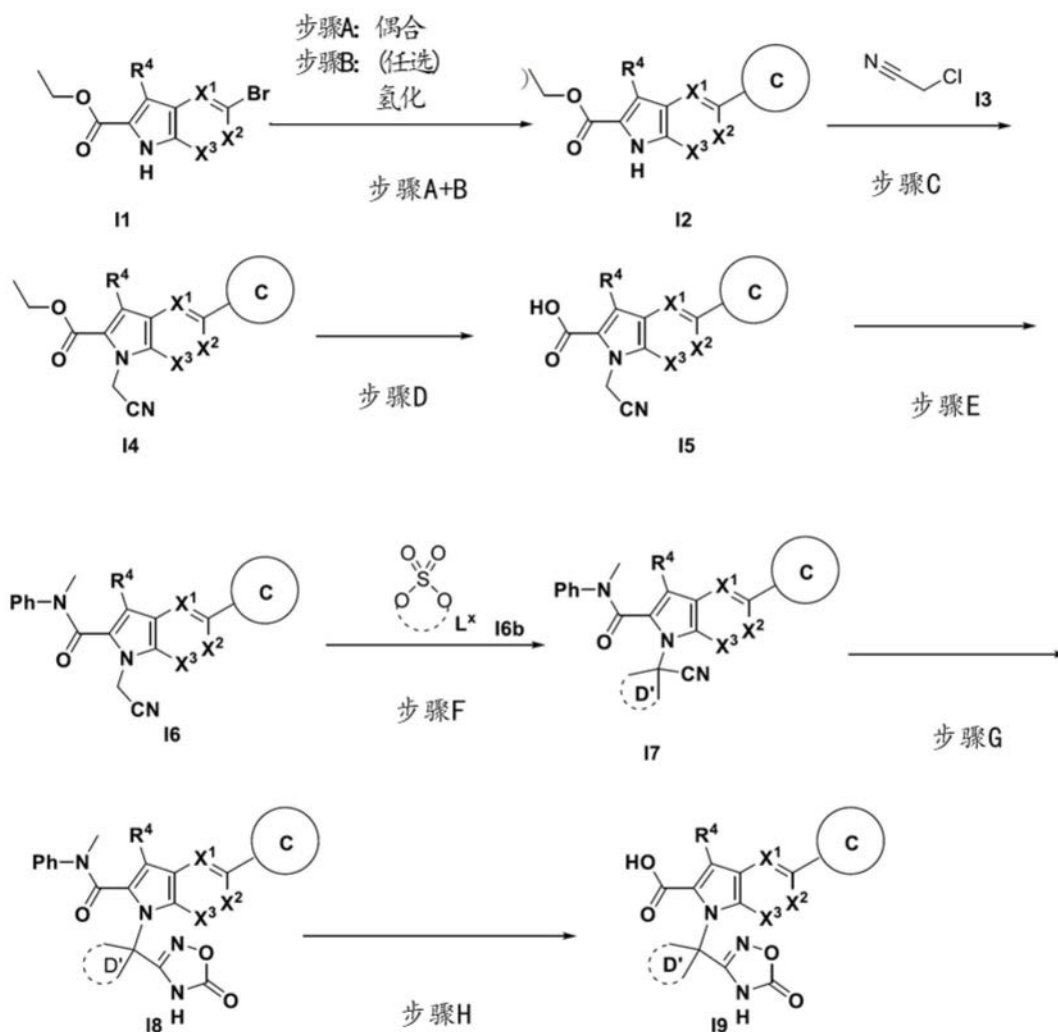
[0438] 在一些实施方案中,患者为儿科患者。如本文所用的术语“儿科患者”是指在诊断或治疗时年龄未满21岁的患者。术语“儿科”可进一步分成不同亚群,其包含:新生儿(自出生至生命第一个月);婴儿(1个月直至两岁);儿童(两岁直至12岁);及青少年(12岁至21岁(直至但不包含第二十二个生日))。Berhman RE,Kliegman R,Arvin AM,Nelson WE.Nelson《儿科学教科书(Textbook of Pediatrics)》第15版,费城:W.B.桑德斯公司(Saunders Company),1996年;Rudolph AM等人《鲁道夫的儿科学(Rudolph's Pediatrics)》第21版,纽约:麦格劳-希尔(McGraw-Hill),2002年;及Avery MD,First LR,《儿科医学(Pediatric Medicine)》第2版,巴尔的摩:威廉姆斯&威尔金斯(Williams&Wilkins);1994年。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命之前28天、29日龄至小于两岁、两岁至小于12岁或12岁至21岁(直至但不包含第二十二个生日)。在一些实施方案中,儿科患者为出生至生命之前28天、29日龄至小于1岁、一月龄至小于四月龄、三月龄至小于七月龄、六月龄至小于1岁、1岁至小于2岁、2岁至小于3岁、2岁至小于七岁、3岁至小于5岁、5岁至小于10岁、6岁至小于13岁、10岁至小于15岁或15岁至小于22岁。在一些实施方案中,患者为成年患者。

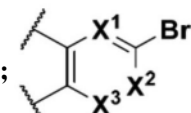
实施例

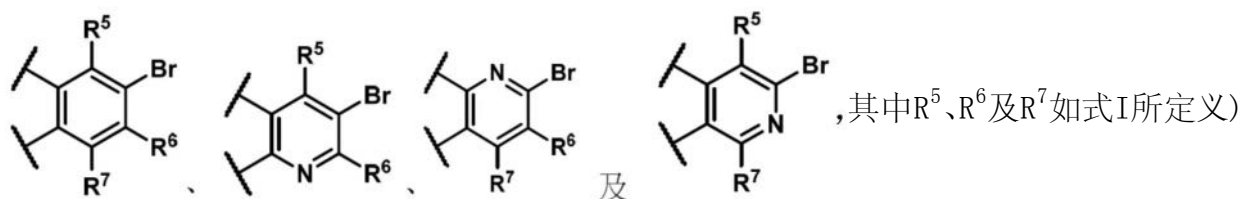
[0439] 以下实施例中进一步描述本发明,所述实施例不限制申请专利范围中所描述的本发明的范围。

[0440] 流程1-3描绘制备式(I)化合物及用于合成式(I)化合物的中间物的例示性方法。

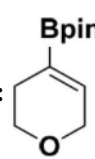
[0441] 流程1



[0442] 参考流程1, 酯I1 (其中 R^4 如式I所定义;  是选自由以下组成的群:



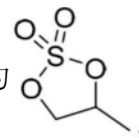
经受金属催化的交叉偶合反应 (例如在碳酸钾存在下使用Pd(dppf) $ClCH_2Cl_2$ 的铃木偶合 (Suzuki coupling)) 用适合的偶合搭配物诸如具有式 (环C) -Y 的试剂 (其中环C如式I所定义; 且Y为 $B(OH)_2$ 或硼酸酯, 诸如BPin), 得到化合物I2。任选当环C为饱和杂环基时, I1可与式 (环C') -Y 的试剂偶合, 其中环C' 为部分饱和杂环基, 随后氢化 (例如, 用钯/碳) 得到I2。

作为一非限制性实施例, 当环C为四氢吡喃-4-基时, I1可与式 (环C') -Y:  偶合。

[0443] I2与I3随后反应 (例如, 在存在NaH于DMF中的情况下) 提供化合物I4, 接着在标准条件下 (例如, 用LiOH于 H_2O /THF中) 水解酯基, 得到化合物I5。I5与NHMePh在标准条件下 (例

如, HATU和惠宁氏 (Hunig's) 碱) 酰胺偶合, 得到I6。I6与试剂I6b (其中虚线Lx表示任选经C₁₋₆烷基取代的C₂₋₅亚烷基, 其中所述C₁₋₆烷基任选经1至3个独立选择的R^f取代) 在碱性条件 (例如KHMDs、DMPU) 下反应, 随后提供I7, 其中环D'为任选可具有C₁₋₆烷基的C₃₋₆环烷基, 其中

所述C₁₋₆烷基任选经1至3个独立选择的R^f取代。作为一非限制性实施例, I6b可为

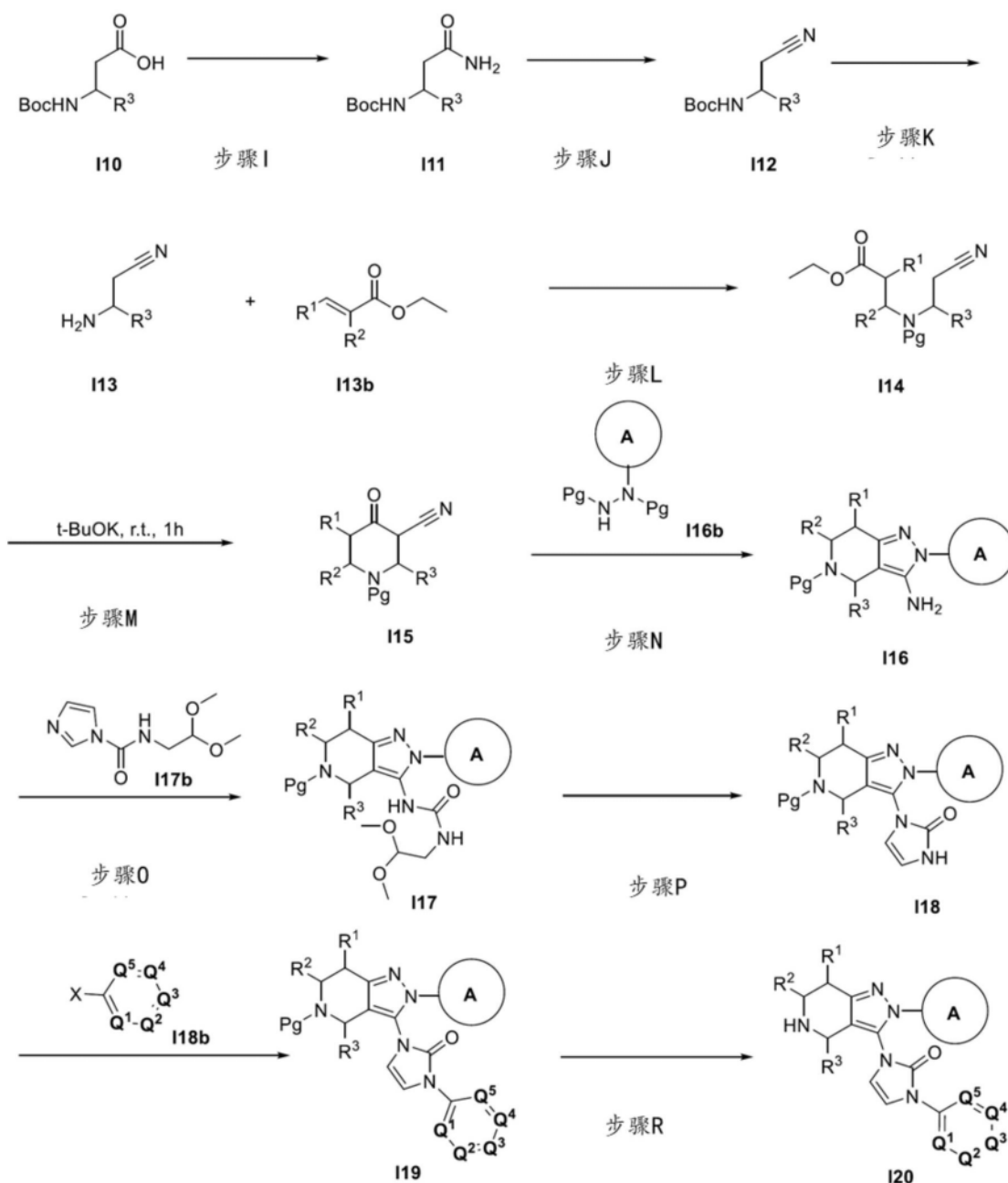


其中对应产物中的环D为



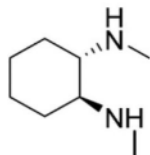
[0444] 用羟胺源 (例如, 在回流下NH₂OH·HCl于EtOH中) 处理I7, 随后与光气等价物 (例如CDI (例如, 在80℃下在DBU及DMSO的存在下) 反应, 得到化合物I8。I8中酰胺基的水解 (例如, 在例如125℃下用CH₃OCH₂CH₂OH中的KOH) 得到化合物I9。

[0445] 流程2



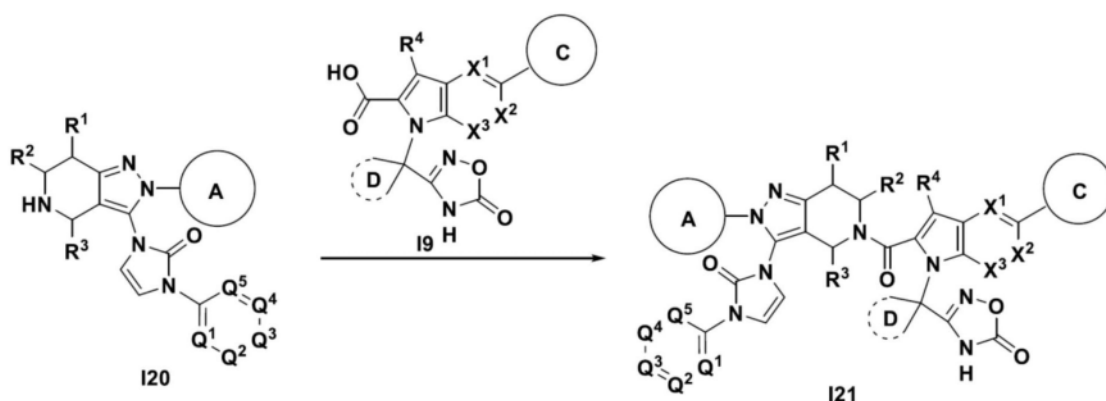
[0446] 参考流程2,其中 R^3 如式I所定义的羧酸I10在酰胺键形成的标准条件下(例如在用羧基活化剂诸如HATU,在诸如惠宁氏碱的碱的存在下)与铵源(例如 NH_4Cl)经受酰胺化,得到化合物I11。在脱水条件下(例如,在室温下用TFAA及吡啶),I11转换成化合物I12,其经受酸性条件(例如,在例如 65°C 下于THF中的 MeSO_3H),得到化合物I13。随后将化合物I13与I13b(其中 R^2 及 R^3 如式I所定义)以迈克尔型加成(Michael-type addition)方式偶合以得到化合物I14(例如,在诸如 70°C 的高温下于极性质子溶剂诸如EtOH中的 NEt_3 的存在下),随后使用适当保护基(亦即Pg)保护氨基氮。作为一非限制性实施例,Pg可为氨基甲酸酯保护基,诸如Boc。在碱性条件下,使I14经受分子内狄克曼型缩合(Dieckmann-type condensation)(例如,在室温下用 $t\text{BuOK}$),以得到I15。受保护脒化合物I16b(其中环A如式I所定义;且各Pg为氮保护基,诸如氨基甲酸酯保护基,如Boc)与I15缩合,随后得到化合物I16(例如在室温下用TFA于DCM中处理,随后在回流下用在EtOH中的Py-HCl处理)。I16与I17b之间的反应(例

如,在极性非质子性溶剂,诸如DMA存在下)提供化合物I17,接着在酸(例如, MeSO_3H , THF, 60°C)下处理,接着再保护二级氨基(例如,用 Boc_2O),得到化合物I18,其中Pg为氮保护基,诸如氨基甲酸酯保护基,如Boc。化合物I18然后与化合物I18b偶合,其中 Q^1 至 Q^5 如对式I所定义且X为卤基(例如, $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$)或拟卤基(例如, $-\text{OTf}$) (例如,在此项技术中已知的典型厄尔曼(Ullman)偶合条件下),以得到化合物I19。作为一非限制性实施例,可以在 CuI 、 K_2CO_3 及



在NMP中(例如在 130°C 下)存在下进行偶合。在I19上(例如在诸如 HCl 于二噁烷中的酸性条件下)去除氮保护基(亦即Pg),随后得到化合物I20。

流程3



[0447] 参考流程3,在标准酰胺键形成条件下(例如在诸如HATU的羧基活化剂存在下(例如在诸如DMF的极性非质子溶剂中))使I20与I9偶合,得到化合物I21,其为式I化合物。

[0448] 一般本领域技术人员将显而易见,在上文所描述的合成顺序中(参见流程1-3),诸如 NH_2 、 NH 及 OH 的反应性基团可经适当保护基保护,随后在合成的适当阶段进行去保护步骤。构想合成其他式I化合物的前述方法的变化形式亦在一般本领域技术人员的能力范围内。例如,通过将I6b与其他亲电试剂交换,可获得具有其他 $\text{L}^3\text{-C}(\text{R}^{8a}\text{R}^{8b})\text{-L}^4\text{-R}^9$ 基团的化合物。作为另一实施例,通过用其他适当试剂置换I16,可获得具有其他 L^2 部分的化合物。

[0449] 一般信息所有的NMR光谱都记录于Bruker 400 (400MHz) 光谱仪上。 ^1H 化学位移以ppm的 δ 值形式报导,其中氘化溶剂作为内标。资料如下报导:化学位移、多重性(s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰信号,m=多重峰)、偶合常数(Hz)、积分值。除非另有说明,否则LCMS光谱在Agilent系列上用电喷雾电离获得。

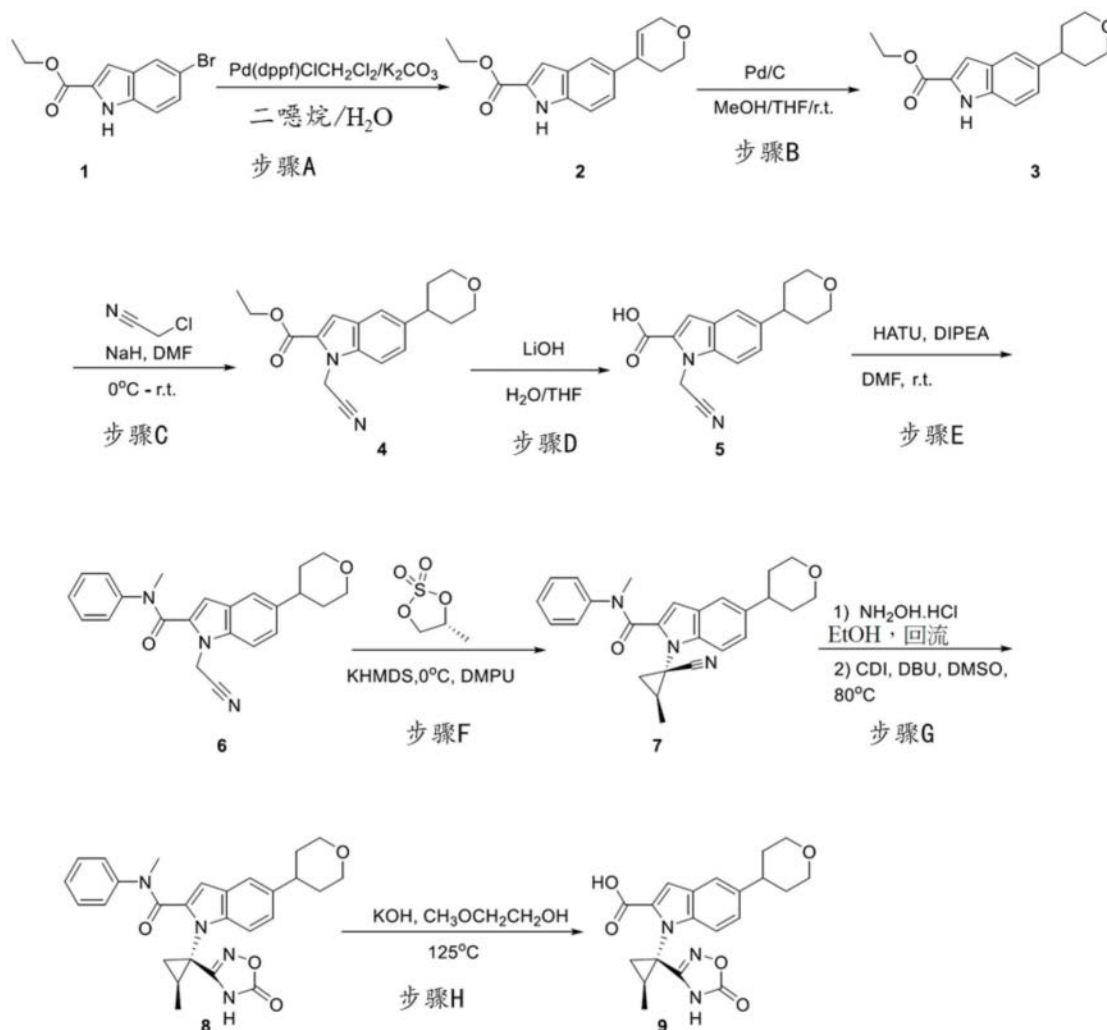
[0450] 缩写

Ac 乙酰基	m 多重峰 (光谱); 公尺; 毫
acac 乙酰丙酮酸盐	M 摩尔浓度 (摩尔浓度/公升);
AIBN 2,2'-偶氮二异丁腈	M ⁺ 母分子离子
aq 水溶液	max 最大值
Ar 芳基	Me 甲基
atm 大气	MEM (2-甲氧基乙氧基)甲基
av 平均值	Mes 2,4,6-三甲基苯基 (苯基) [而非甲基磺酰基 (甲磺酰基)]
9-BBN 9-硼双环 [3.3.1] 壬基 9-BBN-H 9-硼双环 [3.3.1] 壬烷	MHz 百万赫
Bn、Bzl 苯甲基	min 分钟; 最小值
bpy 2,2'-联吡啶	mM 毫摩尔浓度 (毫摩尔浓度/公升)
BOC、Boc 叔丁氧羰基	MOM 甲氧基甲基
bp 沸点	mp 熔点
br 宽 (光谱)	Ms 甲基磺酰基 (甲磺酰基)
Bu、n-Bu 正 (一级) 丁基	MS 质谱
s-Bu 仲丁基	MTBE 甲基叔丁基醚
t-Bu 叔丁基	MW、mol wt 分子量
Bz 苯甲酰基 (而非苯甲基)	m/z 质荷比 (而非m/e)
°C 摄氏度	N 正常 (当量/公升)
calcd 所计算	NBS N-溴琥珀酰亚胺
CAN 硝酸铈铵	NCS N-氯琥珀酰亚胺
cat 催化剂	NICS 核独立性化学位移
CBZ、Cbz 苯甲氧羰基 (优选为缩写Z)	nM 纳米
CD 圆二色性	NMO N-甲基吗啉-N-氧化物
c-Hex、c-C ₆ H ₁₁ 环己基	NMP N-甲基吡咯烷酮
CI 化学电离; 组态交互作用	NMR 核磁共振
CIF 结晶信息档案	NOE 核奥佛豪瑟效应
cm 公分	NOESY 核奥佛豪瑟效应光谱
cod 1,5-环辛二烯	Nu 亲核试剂
compd 化合物	obsd 所观测
concd 浓缩	PCC 氯铬酸吡啶鎓
concn 浓度	PDC 重铬酸吡啶鎓
COSY 相关光谱学	PES 光电子光谱
cot 1,3,5,7-环辛四烯	Ph 苯基

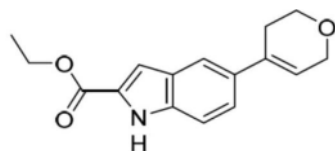
Cp 环戊二烯基	piv 特戊酰基
m-CPBA 间氯过氧苯甲酸	pm 皮米
δ 自四甲基硅烷向低场以每百万份中的份数为单位的化学位移	PMB 对甲氧基苯甲基
d 天; 双重峰 (光谱); 分	PPA 聚(磷酸)
<i>d</i> 密度	ppm 每百万份中的份数
DABCO 1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷	PPTS 对甲苯磺酸吡啶鎓
dansyl 5-(二甲氨基)-1-萘磺酰基	Pr 丙基
DBN 1,5-二氮杂双环[4.3.0]壬-5-烯	i-Pr 异丙基
DBU 1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯	PTC 相转移催化
DCC N,N'-二环己基碳化二亚胺	Py 吡啶
DCE 1,2-二氯乙烷	q 四重峰 (光谱)
DDQ 2,3-二氯-5,6-二氧基-1,4-苯醌	QSAR 定量结构活性关系
DEAD 偶氮二甲酸二乙酯	RCM 环合置换
DEPT 无畸变极化转移增强	redox 还原氧化
DFT 密度泛函理论	rel 相对
DIBALH 二异丁基氢化铝	Rf 保留因子 (层析中)
DMA 二甲基乙酰胺	ROESY 旋转坐标奥佛豪瑟效应光谱
DMAP 4-(N,N-二甲氨基)吡啶	ROMP 开环移位聚合
DMDO 二甲基二环氧乙烷	rt 室温
DME 1,2-二甲氧基乙烷	s 单峰(光谱); 秒
DMF 二甲基甲酰胺	SAR 结构活性关系
DMPU 1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮	SET 单一电子转移
DMSO 二甲亚砜	SN1 单分子亲核取代
DMT 4,4'-二甲氧基三苯甲基 (4,4'-二甲氧基三苯基甲基)	SN2 双分子亲核取代
DNA 脱氧核糖核酸	SN' 亲核取代与烯丙基重排
DPS 叔丁基二苯基硅烷基	SOMO 单占分子轨域
dr 非对映异构比率	t 三重峰 (光谱)
ED50 针对50%受试者的有效剂量	t 时间; 以摄氏度 (°C) 为单位的温度
EDTA 乙二胺四乙酸	T 以开尔文 (K) 为单位的绝对温度
eq 等式	TBAB 四丁基溴化铵
equiv 当量	TBAC 四丁基氯化铵
er 对映异构比率	TBAF 四丁基氟化铵
ESI 电喷雾电离	TBS 叔丁基二甲基硅烷基
Et 乙基	TBHP 氢过氧化叔丁基

FID 火焰电离检测器；自由感应衰减	TCA 三氯乙酸
Fmoc 9-芴基甲氧基羰基	TCNE 四氰基乙烯
g 克；表示所选梯度的NMR缩写之前缀（例如gCOSY, gHMQC）	TDDFT 时变密度泛函理论
GC 气相层析	TEAB 四乙基溴化铵 temp 温度
HMBC 异核多键相关	Tf 三氟甲烷磺酰基（三氟甲磺酰基）
HMPA 六甲基磷酰三胺（六甲基磷酰胺）	TFA 三氟乙酸
HMBC 异核多重量子相关	TFA 三氟乙酸酐
HOMO 最高占用分子轨域	THF 四氢呋喃
HPLC 高效液相层析	THP 四氢吡喃-2-基
HRMS 高分辨率质谱	TIPS 三异丙基硅烷基
HSQC 异核单一量子相关	TLC 薄层层析
Hz 赫兹	TMAI 四甲基碘化铵
J 偶合常数（在NMR光谱测定法中）	TMEDA N,N,N',N'-四甲基-1,2-乙二胺
k 千克 K 开尔文（绝对温度）	TMS 三甲基硅烷基；四甲基硅烷
L 公升	Tr 三苯基甲基（三苯甲基）
LAH 氢化铝锂	tR 保留时间（层析中）
LDA 二异丙氨基锂；	Ts 对甲苯磺酰基（甲苯磺酰基）
LHMDS 六甲基二硅烷锂、双(三甲基硅烷基)氨基锂	UV 紫外线
lit.文献值（缩写与句点一起使用）	VCD 振动圆二色性
LTMP 2,2,6,6-四甲基哌啶锂	vol 体积
LUMO 最低未占用分子轨域	v/v 体积/单位体积（体积与体积的比）
μ 微	wt 重量
	w/w 重量/单位重量（重量与重量的比）

[0451] 实施例1:3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物101a)的合成



[0452] 步骤A: 5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

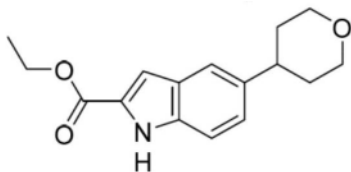


向5-溴-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(10.0g, 37.3mmol)于二噁烷/ H_2O (240mL/60mL)中的溶液中添加2-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(8.60g, 41.0mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (3.00g, 3.73mmol)、 K_2CO_3 (15.4g, 112mmol)。将反应抽真空且用 N_2 回填三次。将反应混合物在 80°C 下在 N_2 氛围下搅拌2.5小时,然后将其过滤,用DCM稀释,用水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩,且通过硅胶管柱($\text{PE/EtOAc}=10/1$ 至 $4/1$)纯化,得到呈白色至黄色固体状的5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯,(7.00g, 69%产率)。

LC-MS: m/z 272.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 8.89(s, 1H), 7.66(s, 1H), 7.44(dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.21(dd, $J=2.0, 0.8\text{Hz}$, 1H), 6.01-6.17(m, 1H), 4.41(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.35(q, $J=2.8\text{Hz}$, 2H), 3.97(t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.56-2.62(m, 2H), 1.42(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。

[0453] 步骤B: 5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

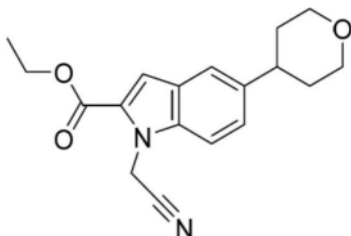


向5-(3,6-二氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(7.00g, 25.8mmol)于MeOH/THF(50mL/150mL)中的溶液中添加10%w/w Pd/C(700mg)。将混合物在室温下在H₂氛围下搅拌隔夜。将反应混合物过滤, 浓缩, 用MeOH制浆, 且过滤, 得到呈白色固体状的5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(6.00g, 85%产率)。

LC-MS:m/z 274.0(M+H)⁺

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 8.87(s, 1H), 7.51(s, 1H), 7.37(d, J=8.4Hz, 1H), 7.21(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 7.18-7.19(m, 1H), 4.41(q, J=7.2Hz, 2H), 4.11(dd, J=10.8, 4.0Hz, 2H), 3.56(td, J=11.6, 2.8Hz, 2H), 2.80-2.88(m, 1H), 1.80-1.90(m, 4H), 1.42(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0454] 步骤C: 1-(氰基甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯

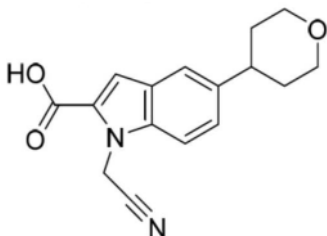


在0℃下, 向5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(6.00g, 22.0mmol)于DMF(170mL)中的溶液中添加NaH(60%于油中)(1.30g, 33.0mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5小时, 且随后添加2-氯乙腈(3.30g, 43.9mmol)。将混合物在室温搅拌隔夜。将反应在0℃下用H₂O(100mL)淬灭。将悬浮液过滤且干燥, 得到呈乳白色固体状的1-(氰基甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(6.30g, 92%产率)。

LC-MS:m/z 313.0(M+H)⁺

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.71(d, J=8.8Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.39(dd, J=8.8, 1.6Hz, 1H), 7.36(d, J=0.8Hz, 1H), 5.75(s, 2H), 4.37(q, J=7.2Hz, 2H), 3.95-3.98(m, 2H), 3.42-3.48(m, 2H), 2.82-2.90(m, 1H), 1.70-1.75(m, 4H), 1.36(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0455] 步骤D: 1-(氰基甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸



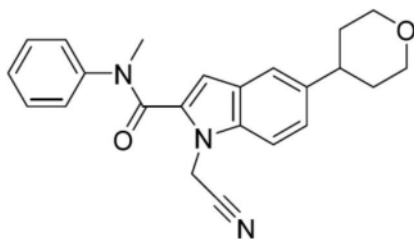
在0℃下, 向1-(氰基甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酸乙酯(4.90g, 15.7mmol, 1.0当量)于H₂O/THF(40mL/70mL)中的溶液中添加LiOH(564mg, 23.6mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。随后真空去除THF且用1N HCl溶液将pH调节至约

4~5。将悬浮液过滤,得到呈米白色固体状的1-(氰基甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(4.30g,97%产率)。

LC-MS:m/z 285.0(M+H)⁺

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ:13.3(s,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.58(s,1H),7.37(dd,J=8.8,1.6Hz,1H),7.31(d,J=0.4Hz,1H),5.76(s,2H),3.95-3.98(m,2H),3.45-3.49(m,2H),2.82-2.90(m,1H),1.71-1.76(m,4H)。

[0456] 步骤E:1-(氰基甲基)-N-甲基-N-苯基5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺

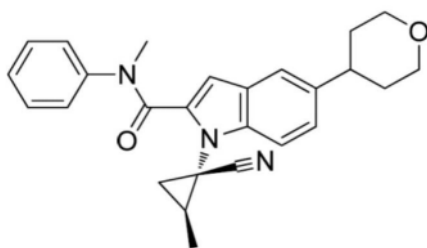


在0℃下,向1-(氰基甲基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-羧酸(4.70g,16.6mmol)于DMF(70mL)及HATU(9.43g,24.8mmol)中的溶液中添加DIPEA(8.65mL,49.6mmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,且随后添加N-甲基苯胺(2.68mL,24.8mmol)。将混合物在室温下搅拌隔夜,然后将其用水(150mL)稀释,且用EtOAc(100mL×3)萃取。有机层经Na₂SO₄干燥,浓缩,且通过硅胶管柱(PE/EA=6/1至4/1)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物(4.30g,70%产率)。

LC-MS:m/z 374.0(M+H)⁺

¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ:7.34-7.38(m,2H),7.29-7.31(m,2H),7.21-7.24(m,4H),5.90(s,1H),5.54(s,2H),4.04-4.07(m,2H),3.47-3.54(m,5H),2.73-2.80(m,1H),1.72-1.84(m,4H)

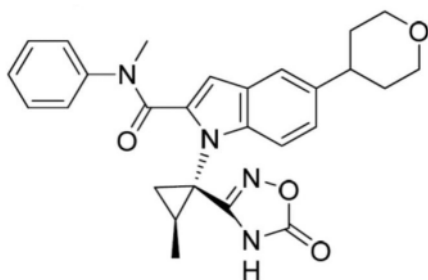
[0457] 步骤F:1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-N-甲基-N-苯基5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺



在N₂氛围下在0℃下,向1-(氰基甲基)-N-甲基-N-苯基5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺(2.90g,7.80mmol)及(R)-4-甲基-1,3,2-二氧杂硫杂环戊烷2,2-二氧化物(2.70g,19.5mmol)于DMPU(15mL)中的溶液中逐滴添加KHMDS(1.0mol/L于THF中,31.2mL,31.2mmol)。将反应混合物在0℃下搅拌2小时。反应混合物用HCOOH(10mL)淬灭,真空浓缩,且通过急骤层析法(PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色油物的粗1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-N-甲基-N-苯基5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吲哚-2-甲酰胺(3.20g),其无需进一步纯化即可直接用于下一步。

LC-MS:m/z 414.1(M+H)⁺

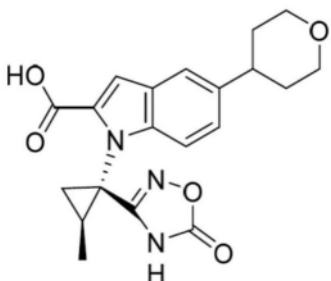
[0458] 步骤G:N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺



将粗1-((1S,2S)-1-氰基-2-甲基环丙基)-N-甲基-N-苯基5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺(3.20g,7.80mmol)、 $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (2.70g,39.0mmol)及 K_2CO_3 (5.90g,43.0mmol)于EtOH(50mL)中的溶液在100℃下搅拌2小时。将反应混合物浓缩且用 H_2O (100mL)稀释。将悬浮液过滤且在真空下干燥。将固体溶解于DMSO(10mL)中,且随后添加羰基二咪唑(2.50g,15.6mmol)及1,8-二氮杂双环十一-7-烯(3.00g,19.5mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌1小时。添加甲酸(5mL),且随后浓缩混合物,且通过反相层析法(乙腈/ H_2O =7/3,0.1%甲酸)纯化,得到呈白色固体状的N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺(1.00g,27%产率)。

LC-MS:m/z 473.1(M+H)⁺

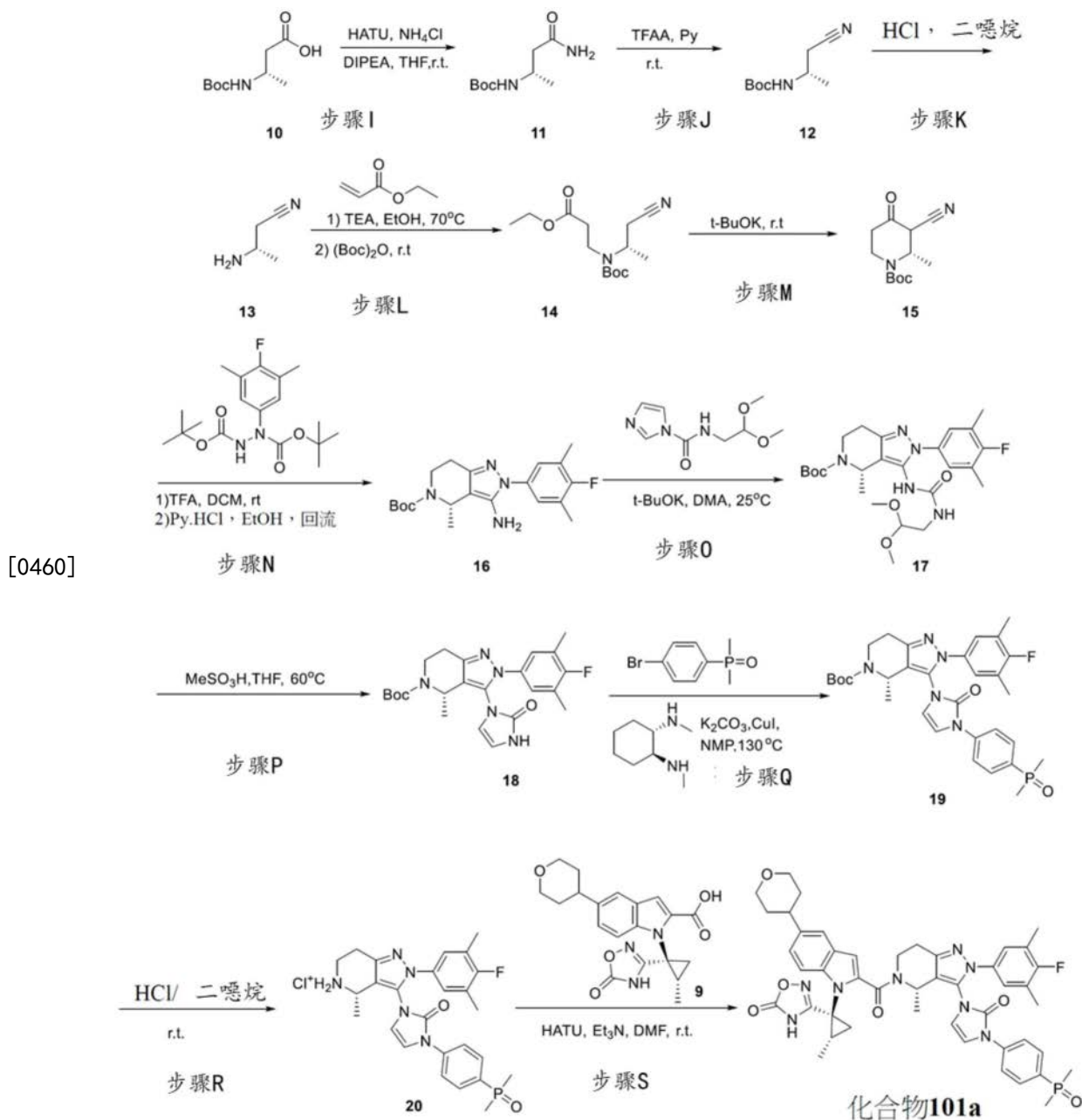
[0459] 步骤H:1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸



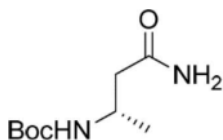
N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-甲酰胺(1.00g,2.10mmol)及KOH(1.20g,21.0mmol)于 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (4mL)中的溶液在130℃下搅拌1小时。用5N HCl溶液将反应混合物酸化至pH=3,且观察到褐色沉淀。通过过滤收集固体,用 H_2O (5mL)洗涤,且在减压下干燥,得到呈褐色固体状的1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(700mg,86%产率)。

LC-MS:m/z 384.1(M+H)⁺

^1H NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :12.88(s,1H),12.29(s,0.4H),12.02(s,0.6H),7.54(d,J=4.8Hz,1H),7.37(t,J=8.0Hz,1H),7.29(td,J=11.2Hz,1.2Hz,1H),7.19(d,J=4.4Hz,1H),3.94-3.97(m,2H),3.41-3.49(m,2H),2.79-2.88(m,1H),1.89-2.03(m,1H),1.54-1.82(m,6H),1.39(d,J=6.4Hz,1.3H),1.27(d,J=6.5Hz,1.7H)。



[0461] 步骤I: (S) - (4-氨基-4-氧代基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯

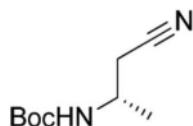


在0℃下,向(S) - 3 - ((叔丁氧基羰基)氨基)丁酸甲酯(10.0g, 49.2mmol)于THF(150mL)中的混合物中添加HATU(22.5g, 59.0mmol)、DIPEA(19.0g, 148mmol)及NH₄Cl(6.60g, 123mmol)。将反应混合物在室温下在N₂下搅拌隔夜,然后将其用EtOAc(150mL)稀释,用H₂O(50mL×3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,通过急骤层析法(PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体状的(S) - (4-氨基-4-氧代基丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(12.2g, 100%产率)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.27(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.69(d, J=8.0Hz, 1H), 3.70-

3.84 (m, 1H), 2.23 (dd, $J=14.0, 5.6\text{Hz}$, 1H), 2.06 (dd, $J=14.0, 8.0\text{Hz}$, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.01 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

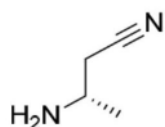
[0462] 步骤J: (S) - (1-氰基丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯



向 (S) - (4-氨基-4-氧代基丁-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (10.0g, 49.5mmol) 中的混合物中添加 TFAA (6.90mL, 49.5mmol) 及吡啶 (8.00mL, 99.0mmol)。将混合物在室温下搅拌 1 小时。用 H_2O (100mL) 淬灭反应, 且用 EtOAc (100mL $\times$ 3) 萃取。有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 且通过急骤层析法 (PE/EtOAc = 20/1) 纯化, 得到呈白色固体状的 (S) - (1-氰基丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (6.00g, 65% 产率)。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.11 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 3.71-3.74 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.11 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)。

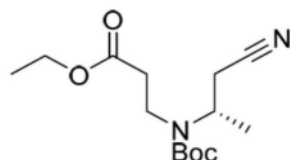
[0463] 步骤K: (S) - 3-氨基丁腈



将 (S) - (1-氰基丙烷-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (2.10g, 11.4mmol) 于 4N HCl 的二噁烷 (20mL) 溶液中的溶液在室温下搅拌 3 小时。真空浓缩反应混合物, 得到呈白色固体状的 (S) - 3-氨基丁腈盐酸盐 (1.50g, 100% 产率)。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (br. s, 2H), 3.38-3.53 (m, 1H), 2.90-3.06 (m, 2H), 1.27-1.38 (m, 3H)。

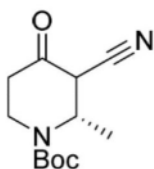
[0464] 步骤L: (S) - 3-((叔丁氧基羰基) (1-氰基丙烷-2-基) 氨基) 丙酸乙酯



在室温下, 向 (S) - 3-氨基丁腈 (2.80g, 23.1mmol, 1.0 当量) 于 EtOH (20mL) 中的溶液中添加 TEA (3.50g, 34.6mmol, 1.5 当量) 及丙烯酸乙酯 (2.33g, 23.1mmol, 1.0 当量)。在 70°C 下搅拌 3 小时后, 将反应混合物冷却至室温, 且添加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6.10mL, 27.8mmol, 1.2 当量)。将溶液在室温下搅拌隔夜, 且用 H_2O (50mL) 稀释。用 EtOAc (50mL $\times$ 3) 萃取混合物。有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩且通过急骤层析法 (PE/EtOAc = 10/1) 纯化, 得到 (S) - 3-((叔丁氧基羰基) (1-氰基丙烷-2-基) 氨基) 丙酸乙酯 (4.00g, 68% 产率)。

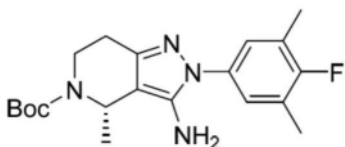
^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.09-4.18 (m, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H), 2.51-2.78 (m, 4H), 1.48 (s, 9H), 1.34-1.36 (m, 3H), 1.25-1.29 (m, 3H)。

[0465] 步骤M: (2S) - 3-氰基-2-甲基-4-氧代基哌啶-1-甲酸叔丁酯



向(S)-3-((叔丁氧基羰基)(1-氰基丙烷-2-基)氨基)丙酸乙酯(3.00g, 10.6mmol)于THF(100mL)中的溶液中添加t-BuOK(1.20g, 10.6mmol)。将混合物在室温下搅拌1小时,且随后用2N HCl溶液淬灭。将混合物用H₂O(100mL)稀释,且用EtOAc(100mL×3)萃取。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,真空浓缩,且通过急骤层析法(PE/EtOAc=8/1)纯化,得到(2S)-3-氰基-2-甲基-4-氧代基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.60g, 100%产率)。

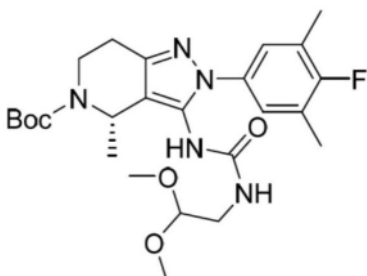
[0466] 步骤N: (S)-3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯



向1-(4-氟-3,5-二甲基苯基)胍-1,2-二甲酸酯二叔丁酯(4.46g, 12.6mmol)于DCM(40mL)中的溶液中添加TFA(18mL),且将混合物在室温下搅拌1小时。真空浓缩反应混合物。添加Py·HCl(145mg, 1.26mmol)及(2S)-3-氰基-2-甲基-4-氧代基哌啶-1-甲酸叔丁酯(2.40g, 10.1mmol)的EtOH(40mL)溶液。将反应混合物在85℃下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用饱和NaOH水溶液(20mL)稀释,且用DCM(20mL×3)萃取。经合并的有机相在真空浓缩,且残余物通过急骤层析法(PE/EtOAc=20/1)纯化,得到(S)-3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(2.70g, 产率57%)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 7.23(d, J=6.4Hz, 2H), 5.20(br. s, 2H), 5.01-5.12(m, 1H), 4.02-4.16(m, 1H), 2.98-3.07(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 2.25(d, J=2.0Hz, 6H), 1.43(s, 9H), 1.24-1.26(m, 3H)。

[0467] 步骤O: (S)-3-(3-(2,2-二甲氧基乙基)脲基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

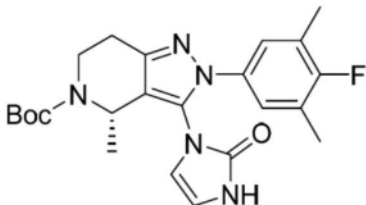


在室温下,向(S)-3-氨基-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(400mg, 1.10mmol)及N-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-咪唑-1-甲酰胺(426mg, 2.2mmol)于DMA(20mL)中的溶液中添加t-BuOK(358mg, 3.20mmol)。将反应混合物在80℃下搅拌48小时。反应混合物用H₂O(10mL)淬灭,真空浓缩,且通过急骤层析法(PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体状的(S)-3-(3-(2,2-二甲氧基乙基)脲基)-2-(4-

氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(181mg,33%产率)。

LC-MS:m/z 506.4(M+H)⁺

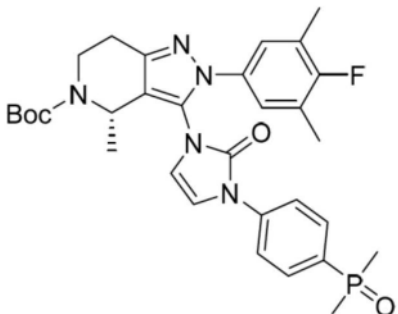
[0468] 步骤P: (S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯



将(S)-3-(3-(2,2-二甲氧基乙基)脲基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(181mg,0.360mmol)悬浮于THF(10mL)中。在外部温度60℃下添加甲磺酸(35.0mg,0.360mmol)。将混合物搅拌2小时。将水(10mL)添加至反应溶液中,且随后用EtOAc(10mL×3)萃取混合物。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩,且通过硅胶管柱层析法(PE/EtOAc=1/1)纯化,得到呈黄色固体状的(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(139mg,88%产率)。

LC-MS:m/z 442.3(M+H)⁺

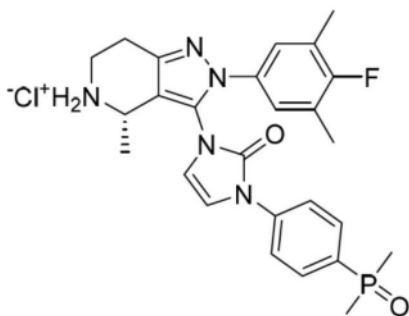
[0469] 步骤Q: (S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯



形成叔丁基(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-氧代-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)的混合物-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羧酸酯(139mg,0.320mmol), (4-溴苯基)二甲基氧化膦(110mg,0.470mmol), (添加在N-甲基吡咯烷酮(15mL)中的1S, 2S)-1-N,2-N-二甲基环己烷-1,2-二胺(67.0mg,0.470mmol)和碳酸钾(88.0mg,0.640mmol)(I)室温下的碘化物(90.0mg,0.470mmol)。将混合物脱气且再充入N₂三次。将混合物在130℃下在N₂氛围下搅拌3小时。反应混合物通过硅胶层析法纯化,得到呈黄色固体状的(S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(76.0mg,41%产率)。

LC-MS:m/z 594.4(M+H)⁺

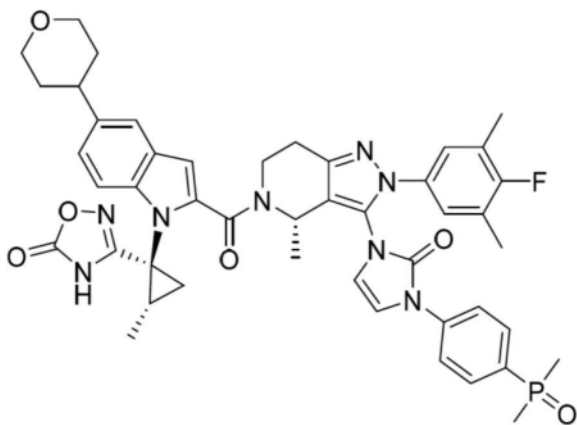
[0470] 步骤R: (S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-氯化鎗



将(S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(76.0mg,0.130mmol)及4N HCl的二噁烷溶液(50ml)中的混合物在室温下搅拌16小时。在减压下浓缩混合物,得到呈黄色固体状的标题化合物(S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-氯化鎗(54.0mg,34%产率)。

LC-MS:m/z 494.2(M+H)⁺

[0471] 步骤S:3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮



(S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-氯化鎗(54.0mg,0.110mmol)、1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(46.0mg,0.120mmol)、HATU(125mg,0.320mmol)及Et₃N(220mg,2.20mmol)于DMF(4ml)中的溶液在室温下搅拌16小时。用水(30ml)处理混合物,且用EtOAc(10mL×3)萃取。有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,在减压下浓缩,且通过制备型HPLC纯化,得到呈黄色固体状的化合物3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(29.0mg,33%产率)。

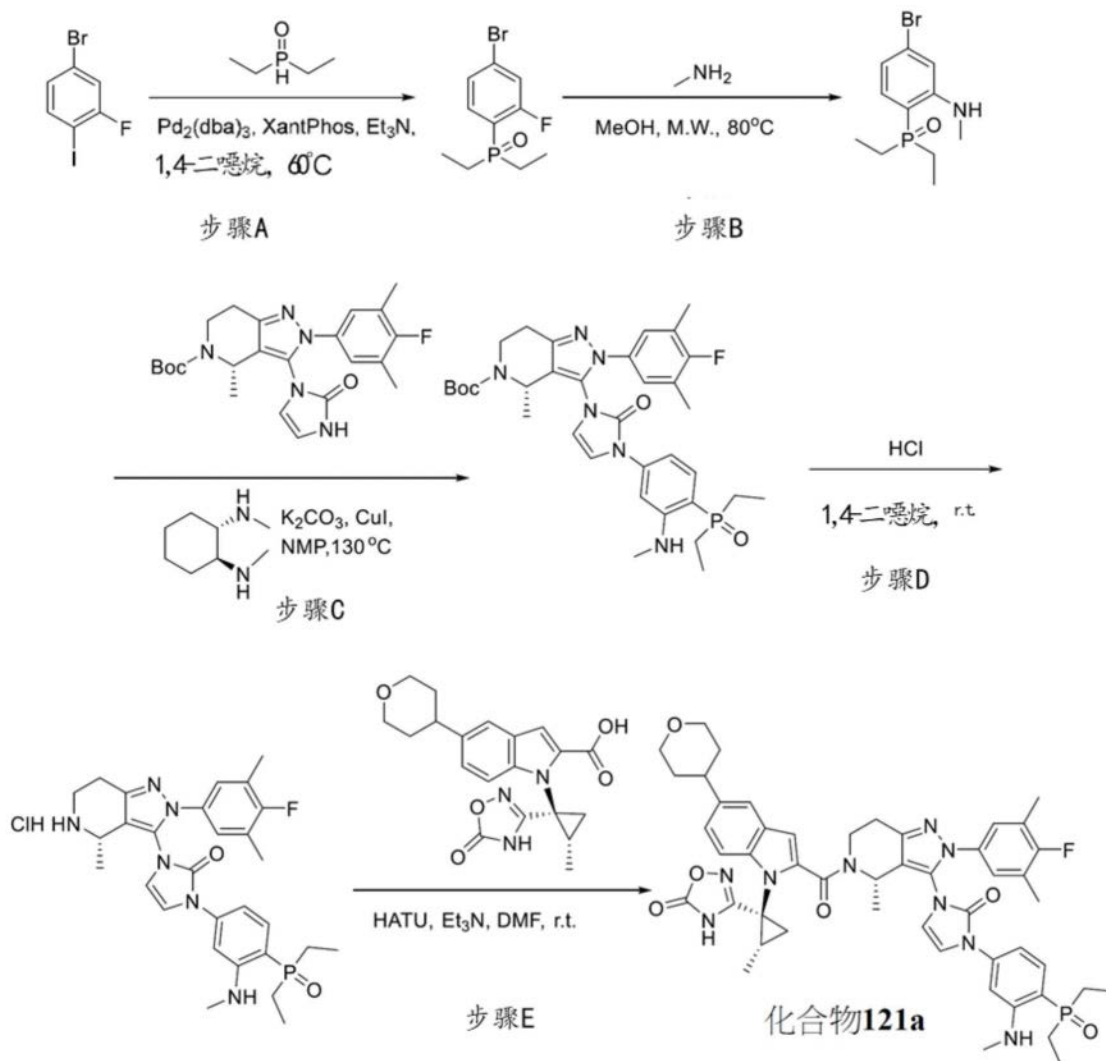
LC-MS:m/z 859.2(M+H)⁺

¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆,80℃)δ:7.79-7.90(m,4H),7.35-7.45(m,2H),7.10-

7.30 (m, 4H), 6.95 (br, 1H), 6.57 (br, 1H), 5.41-5.52 (m, 1H), 4.37 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 3.96 (d, $J=10.4\text{Hz}$, 2H), 3.85 (dd, $J=9.2, 6.0\text{Hz}$, 1H), 3.47 (td, $J=10.8, 3.6\text{Hz}$, 2H), 2.98-3.01 (m, 1H), 2.75-2.83 (m, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.18 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 6H), 1.71-1.76 (s, 4H), 1.56-1.70 (m, 8H), 1.15-1.40 (m, 6H)。

[0472] 实施例2:

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物121a)的合成



[0473] 步骤A: (4-溴-2-氟苯基)二乙基氧化膦

将4-溴-2-氟-1-碘苯(2.00g, 6.60mmol)、二乙基氧化膦(775mg, 7.30mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (302mg, 0.330mmol)及XantPhos(382mg, 0.660mmol)于40mL 1,4-二噁烷中的混合物用氩气喷气。随后添加三乙胺(1.30g, 13.2mmol)。将混合物在60℃下在氩气氛围下加热12小时。LCMS显示反应完成。浓缩混合物,且将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释,且用水(50mL)洗涤。将有机层干燥且浓缩。残余物用硅胶管柱层析法(PE/EA/甲醇=1:2:0.1)纯化,得到浅白色固体状的(4-溴-2-氟苯基)二乙基氧化膦(1.50g, 5.37mmol, 80.6%产率)。

LCMS: $m/z = 279.0, 281.0 (M+H)^+$.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.63-7.73 (m, 3H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 2H), 0.80-1.10 (m, 6H)。

[0474] 步骤B: (4-溴-2-(甲基氨基)苯基)二乙基氧化膦

向(4-溴-2-氟苯基)二乙基氧化膦(360mg, 1.29mmol)于2mL甲醇中的混合物中添加甲胺(9.8M于甲醇中, 4mL, 39.2mmol)。将混合物在80℃下在微波反应器中加热3小时。LCMS显示大部分起始物质已消耗。浓缩混合物, 用乙酸乙酯(50mL)稀释且用水(30mL)洗涤。将有机层干燥且浓缩。所得残余物用硅胶管柱层析法(PE/EA/甲醇=1:2:0.1)纯化, 得到呈白色固体状的(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)二乙基氧化膦(179mg, 0.617mmol, 47.9%产率)。

LCMS: $m/z = 290.0, 292.0 (M+H)^+$.

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 7.75-7.76 (m, 1H), 7.11 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 6.63-6.80 (m, 2H), 2.71 (d, $J = 5.4$ Hz, 3H), 1.88-1.94 (m, 4H), 0.90-1.05 (m, 6H)。

[0475] 步骤C: (S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯

将(4-溴-2-(甲基氨基)苯基)二乙基氧化膦(310mg, 1.07mmol)、(S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(428mg, 0.970mmol)、CuI(278mg, 1.46mmol)、碳酸钾(268mg, 1.94mmol)及(1S,2S)- N^1,N^2 -二甲基环己烷-1,2-二胺(208mg, 1.46mmol)于NMP(25mL)中的混合物在130℃下在氩气氛围下加热3小时。LCMS显示反应完成。向混合物中添加乙酸乙酯(100mL), 且用水(50mL $\times$ 3)洗涤。将有机层干燥且浓缩。残余物用硅胶管柱层析法(PE/EA/甲醇=1:4:0.3)纯化, 得到呈浅黄色固体状的(S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(530mg, 0.810mmol, 84.0%产率)。

LCMS: $m/z = 651.3 (M+H)^+$.

^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (q, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 13.2, 8.4$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 4.13-4.34 (m, 1H), 3.02-3.19 (m, 1H), 2.69-2.74 (m, 4H), 2.61-2.69 (m, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.89-1.95 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.17-1.18 (m, 3H), 0.95-1.05 (m, 6H)。

[0476] 步骤D: (S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮盐酸盐

向(S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-2,4,6,7-四氢-5H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-甲酸叔丁酯(520mg, 0.800mmol)于1,4-二噁烷(6mL)中的混合物中添加氯化氢(4M于1,4-二噁烷中, 12mL, 48.0mmol)。将混合物在室温下搅拌3小时。LCMS显示反应完成。浓缩混合物, 并将残余物分散在40mL乙醚中。收集所得固体, 且真空干燥, 得到呈浅黄色固体状的(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-

4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮盐酸盐(430mg, 0.730mmol, 91.7%产率)。

LCMS: $m/z=551.2(M+H)^+$ 。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.46-9.53 (m, 1H), 7.39 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.27 (dd, $J=12.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.90 (dt, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.86-6.87 (m, 1H), 4.55-4.59 (m, 2H), 3.58-3.62 (m, 1H), 3.28-3.33 (m, 1H), 3.03-3.10 (m, 1H), 2.90-3.05 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.20 (d, $J=2.0$ Hz, 6H), 1.88-1.97 (m, 4H), 1.36 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.90-1.05 (m, 6H)。

[0477] 步骤E: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

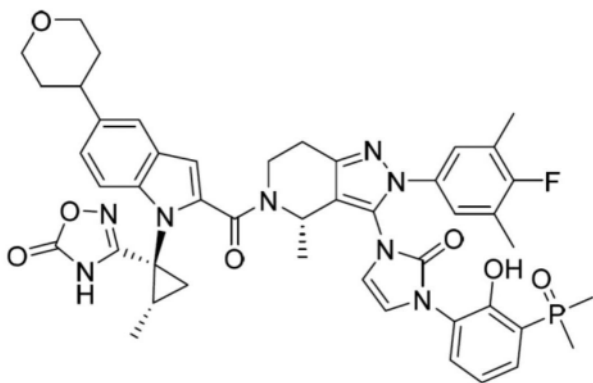
在50mL烧瓶(烧瓶A)中,向1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-羧酸(272mg, 0.710mmol)及DMF(7mL)中的混合物中添加HATU(810mg, 2.13mmol)及三乙胺(1.45g, 14.3mmol)。将混合物在室温下搅拌10分钟。在另一50mL烧瓶(烧瓶B)中,将(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮盐酸盐(420mg, 0.710mmol)及三乙胺(2.90g, 28.7mmol)于7mL DMF中在室温下搅拌10分钟。随后将烧瓶B中的混合物逐滴添加至烧瓶A中。将所得混合物在室温下搅拌12小时。LCMS显示大部分起始物质已消耗。将混合物用DCM(100mL)稀释,且用水(50mL $\times$ 3)洗涤。将有机层干燥且浓缩。残余物用制备型HPLC(0.01%盐酸的水溶液及乙腈)纯化,得到呈白色固体状的3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(290mg)。

LCMS: $m/z=916.4(M+H)^+$ 。

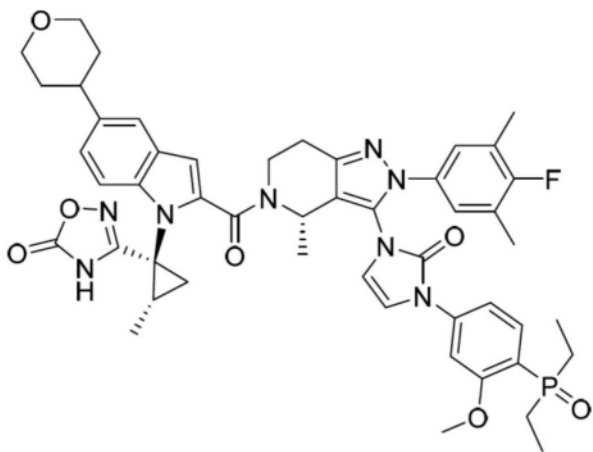
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.58 (br. s, 1H), 7.66 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.05-7.30 (m, 5H), 6.70-6.95 (m, 4H), 5.56 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.95-3.99 (m, 2H), 3.40-3.70 (m, 3H), 2.83-2.90 (m, 3H), 2.60-2.80 (m, 3H), 2.22 (d, $J=1.6$ Hz, 6H), 1.88-1.96 (m, 4H), 1.58-1.80 (m, 7H), 1.43 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H), 0.95-1.10 (m, 6H)。

[0478] 使用与实施例2中描述的化合物121a类似的方法合成以下化合物。

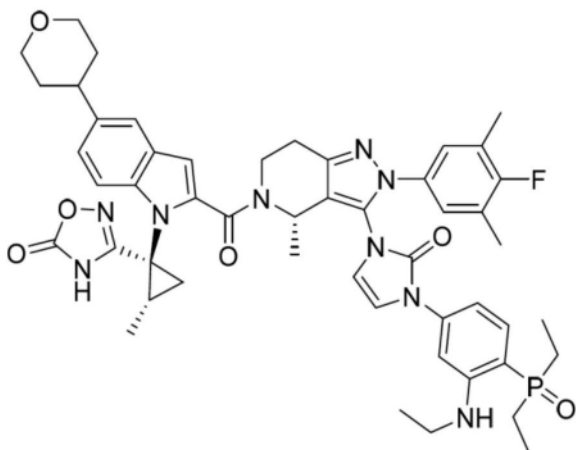
[0479] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(二甲基磷酰基)-2-羟基苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物107a)



[0480] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-甲氧基苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基))-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物118a)

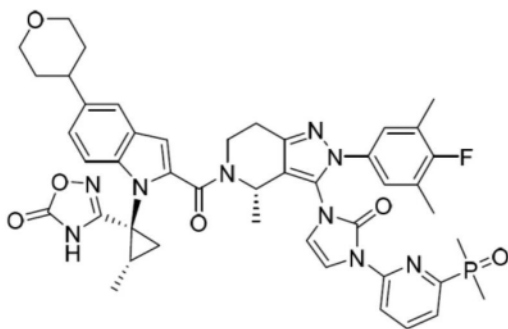


[0481] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(乙基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物120a)



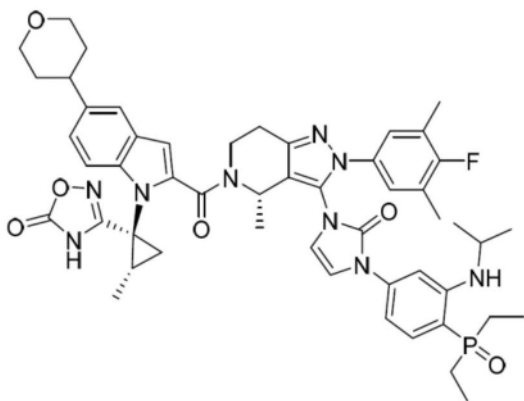
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.57 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.15 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.84-6.89 (m, 4H), 5.56 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.61-3.44 (m, 3H), 3.08-3.11 (m, 3H), 2.85-2.94 (m, 2H), 2.22 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 6H), 1.88-1.97 (m, 4H), 1.71-1.81 (m, 6H), 1.64 (br. s, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.17 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.07 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H), 1.01 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H). LCMS: $m/z=466.0$ ($M/2+H$) $^+$.

[0482] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(二甲基磷酰基)吡啶-2-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物113a)

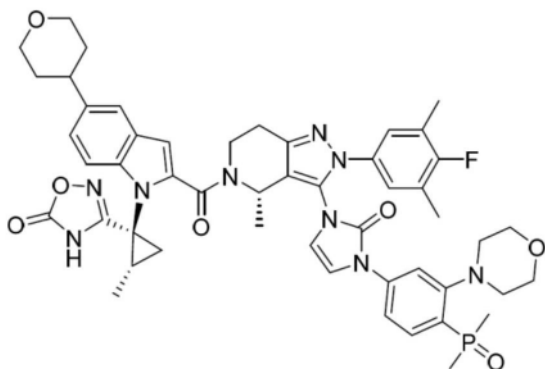


^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.62 (br. s, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.06 (br. s, 1H), 7.82 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.65 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42-7.45 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H), 7.16-7.19 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.59 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.59 (m, 3H), 3.01-3.11 (m, 1H), 2.84-2.92 (m, 2H), 2.21 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 6H), 1.61-1.79 (m, 12H), 1.56 (br. s, 1H), 1.43 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 860.2 ($M+H$) $^+$

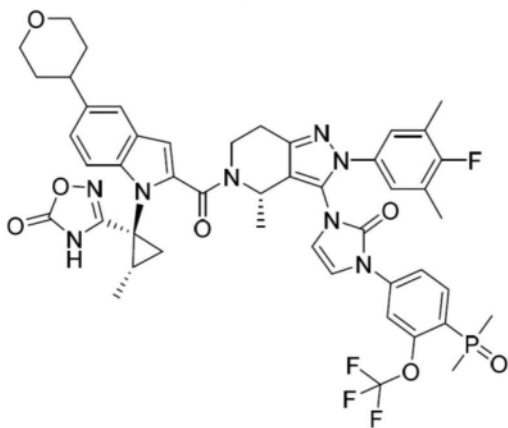
[0483] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(异丙基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物119a)



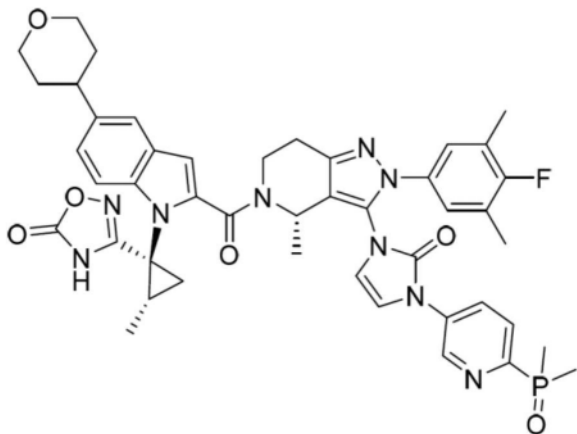
[0484] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)-3-吗啉基苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物125a)



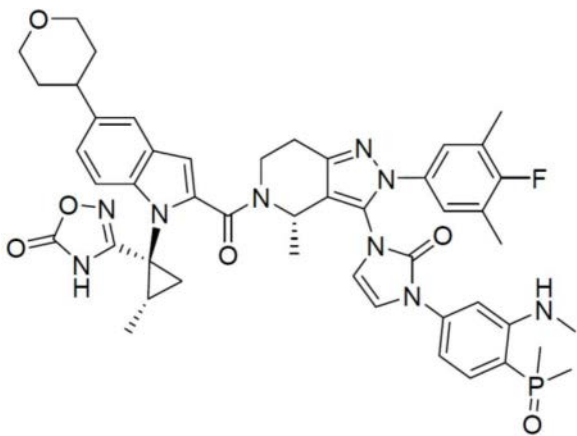
[0485] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)-3-(三氟甲氧基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物123a)



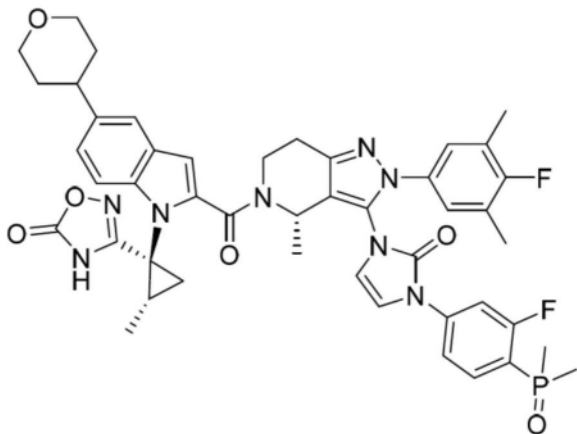
[0486] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(二甲基磷酰基)吡啶-3-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物105a)



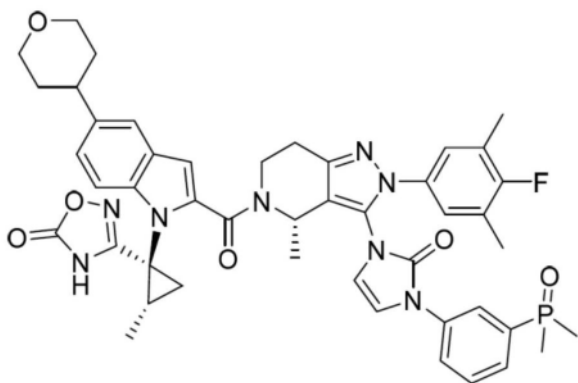
[0487] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物106a)



[0488] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)-3-氟苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5-(4H)-酮(化合物108a)

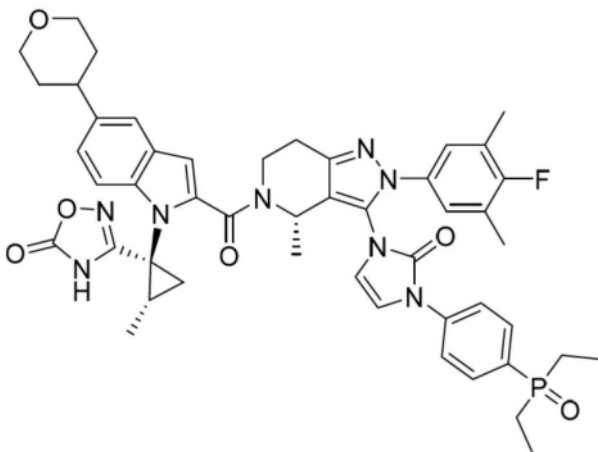


[0489] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5-(4H)-酮(化合物109a)



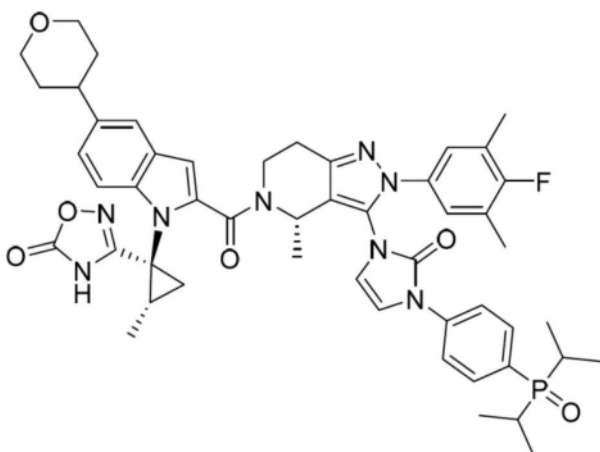
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11.58 (br.s, 1H), 7.95 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 7.78 (br.s, 1H), 7.62-7.69 (m, 1H), 7.58 (br.s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 7.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (br.s, 2H), 5.55 (br.s, 1H), 4.46 (br.s, 1H), 3.93-4.03 (m, 2H), 3.56 (br.s, 1H), 3.44-3.50 (m, 2H), 3.05 (br.s, 1H), 2.81-2.89 (m, 2H), 2.20 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.82-1.57 (m, 13H), 1.43 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). LC-MS: m/z 859.2 ($M+H$) $^+$

[0490] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物129a)



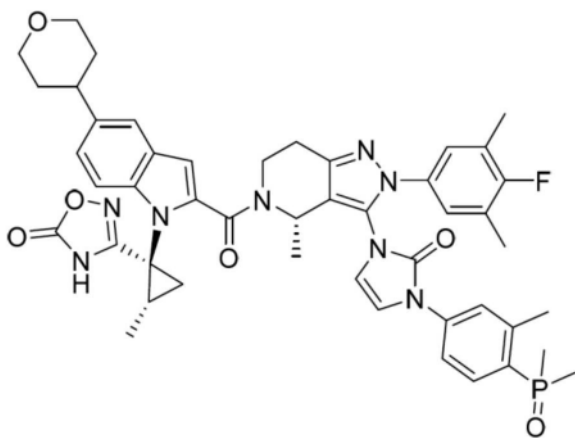
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11.56 (br.s, 1H), 7.75-7.78 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.26 (m, 2H), 7.13 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.86-6.87 (m, 2H), 5.54 (br.s, 1H), 4.44 (br.s, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.55 (br.s, 1H), 3.47 (td, $J=11.2, 3.2\text{Hz}$, 2H), 3.11-3.15 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.20 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.99-1.81 (m, 4H), 1.71-1.76 (m, 6H), 1.60-1.70 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.02-0.91 (m, 6H). LCMS: $m/z=444.2$ ($M/2+H$) $^+$.

[0491] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二异丙基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物128a)



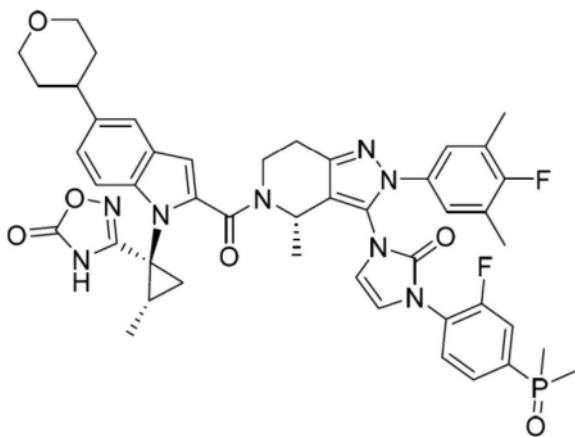
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11.57 (br. s, 1H), 7.73-7.79 (m, 4H), 7.51 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (br. s, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.95-3.98 (m, 2H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.47 (td, $J=11.2, 3.2\text{Hz}$, 2H), 2.97-3.16 (m, 1H), 2.81-2.94 (m, 2H), 2.27-2.36 (m, 2H), 2.20 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.70-1.76 (m, 6H), 1.63-1.65 (m, 1H), 1.42-1.43 (m, 3H), 1.07-1.15 (m, 9H), 0.85-1.00 (m, 6H). LC-MS: m/z 915.3 ($M+H$) $^+$

[0492] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)-3-甲基苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物124a)

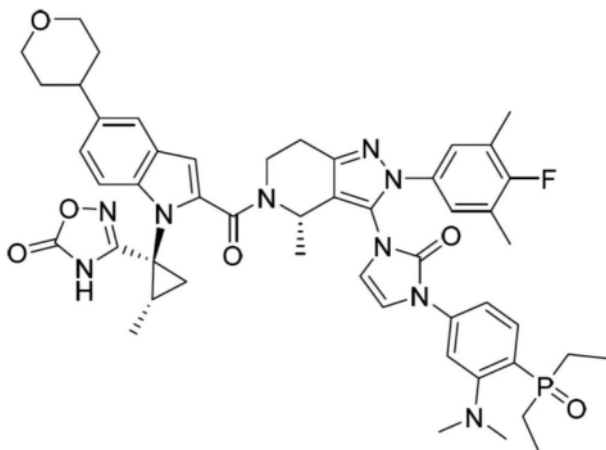


^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11.56 (br. s, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.57 (br. s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.28 (m, 2H), 7.12 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.86 (br. s, 2H), 5.54 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.54 (br. s, 1H), 3.47 (td, $J=11.2, 3.2\text{Hz}$, 2H), 3.11-3.15 (m, 1H), 2.83-2.89 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.20 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.68-1.75 (m, 13H), 1.41-1.42 (br. s, 3H), 1.15 (br. s, 3H). LC-MS: m/z 873.2 ($M+H$) $^+$

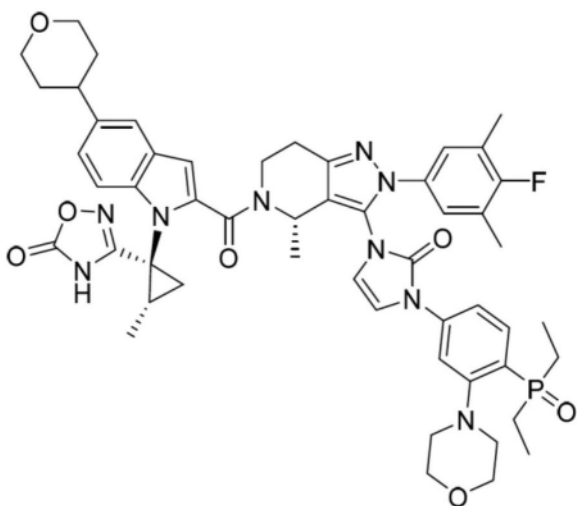
[0493] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)-2-氟苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物122a)



[0494] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(二甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮盐酸盐(化合物117a)

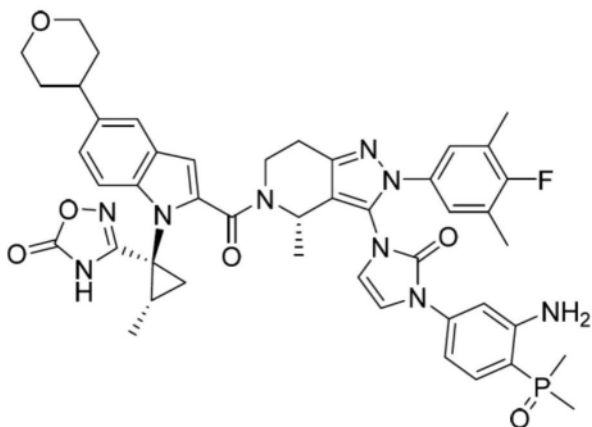


[0495] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-吗啉基苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物114a)



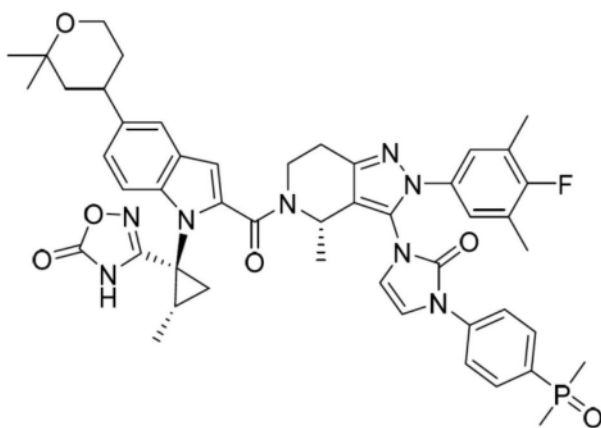
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11.56 (br. s, 1H), 7.79-7.84 (m, 2H), 7.67 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.35 (br. s, 1H), 7.25 (dd, $J=8.4, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 5.52 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.94-3.98 (m, 2H), 3.77-3.70 (m, 4H), 3.56 (br. s, 1H), 3.47 (td, $J=10.8, 3.2\text{Hz}$, 2H), 3.02-3.08 (m, 1H), 2.82-2.88 (m, 6H), 2.20 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 6H), 1.95-2.12 (m, 4H), 1.60-1.75 (m, 7H), 1.42 (br. s, 3H), 1.15 (br. s, 3H), 0.92-1.02 (m, 6H)。LC-MS: m/z 972.4 ($M+H$) $^+$ 。

[0496] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-氨基-4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物111a)



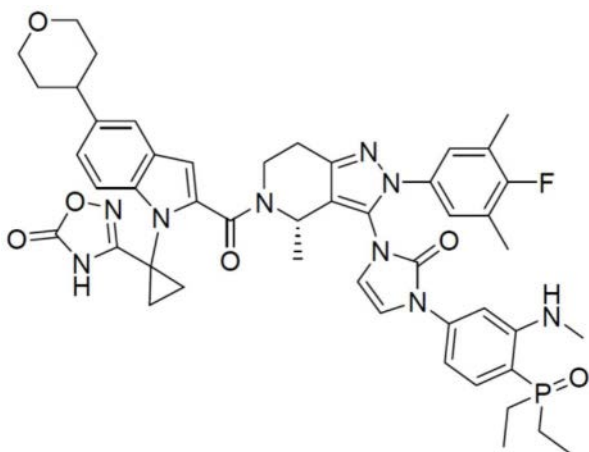
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11.55 (br. s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.25 (m, 2H), 7.11 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 7.05 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.99 (br. s, 1H), 6.70-6.90 (m, 3H), 5.53 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.94-3.97 (m, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 3.44-3.49 (m, 3H), 2.90-2.83 (m, 2H), 2.20 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.69-1.80 (m, 6H), 1.67 (br. s, 3H), 1.61-1.62 (m, 4H), 1.35-1.45 (m, 3H), 1.16 (br. s, 3H)。LC-MS: m/z 874.2 ($M+H$) $^+$ 。

[0497] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二甲基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物102a)



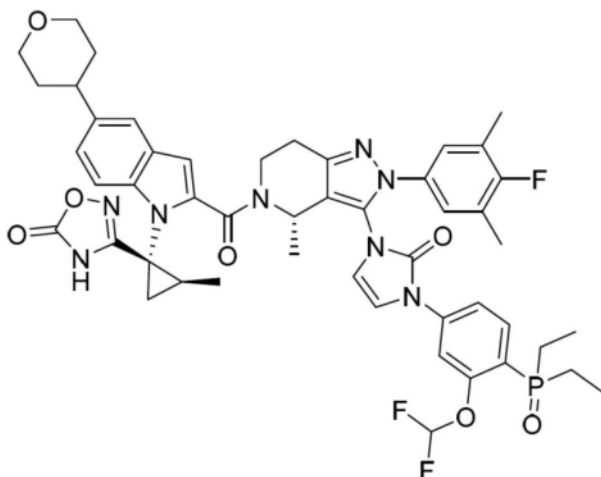
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11.58 (s, 1H), 7.80-7.81 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.13 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.86-6.88 (m, 2H), 5.57 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.65-3.75 (m, 2H), 3.55 (br. s, 1H), 3.00-3.03 (m, 2H), 2.80-2.95 (m, 1H), 2.20 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.62-1.72 (m, 12H), 1.47-1.56 (m, 2H), 1.41-1.42 (m, 3H), 1.27 (br. s, 3H), 1.15-1.18 (m, 5H). LC-MS: m/z 887.3 (M+H) $^+$.

[0498] (S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (化合物135a)



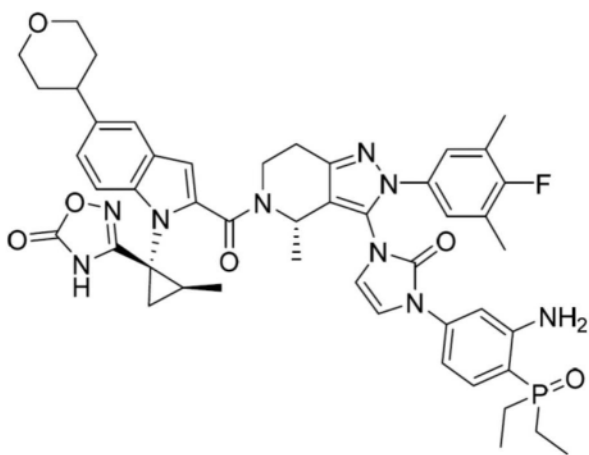
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ : 11.81 (br. s, 1H), 7.49-7.50 (m, 2H), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.15 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.81-6.92 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 4.49 (br. s, 1H), 3.98-4.00 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 3H), 2.82-2.92 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.22 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 6H), 1.90-1.95 (m, 4H), 1.75-1.79 (m, 7H), 1.54 (br. s, 1H), 1.39 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 0.95-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 901.8 (M+H) $^+$.

[0499] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(二氟甲氧基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮 (化合物136a)



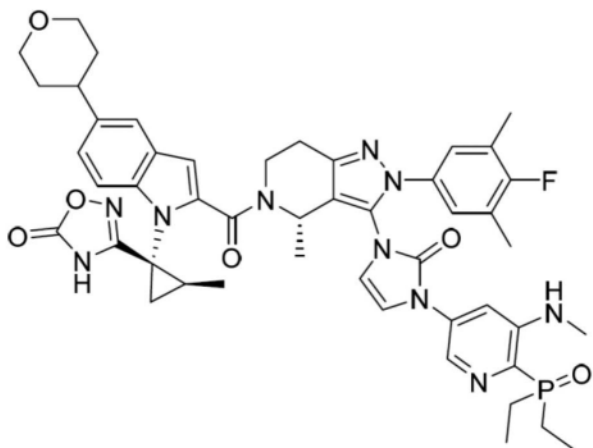
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.57 (s, 1H), 7.92 (br. s, 1H), 7.70 (br. s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.36 (m, 3H), 7.16 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.96 (br. s, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 5.57 (br. s, 1H), 4.47 (s, 1H), 3.95-4.05 (m, 2H), 3.42-3.65 (m, 3H), 2.88-2.92 (m, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.84-2.09 (m, 4H), 1.60-1.82 (m, 7H), 1.44 (br. s, 3H), 1.18 (br. s, 3H), 0.91-1.05 (m, 6H). LC-MS: m/z 952.9 (M+H) $^+$.

[0500] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-氨基-4-(二乙基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物138a)



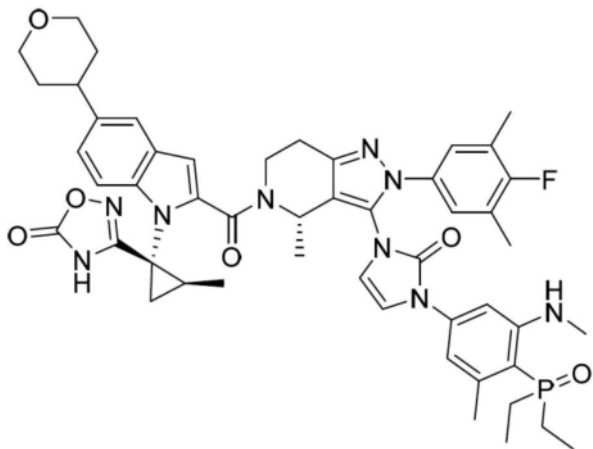
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.39 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.77-6.82 (m, 2H), 6.32 (s, 2H), 5.55 (br. s, 1H), 4.42 (br. s, 1H), 3.96 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 3.40-3.55 (m, 3H), 2.95-3.01 (m, 1H), 2.82-2.89 (m, 2H), 2.20 (s, 6H), 1.85-1.94 (m, 4H), 1.70-1.75 (m, 6H), 1.62 (br. s, 1H), 1.39 (br. s, 3H), 1.10-1.25 (m, 3H), 1.08-0.97 (m, 6H). LC-MS: m/z 452.0 (M/2+H) $^+$.

[0501] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(6-(二乙基磷酰基)-5-(甲基氨基)吡啶-3-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物139a)



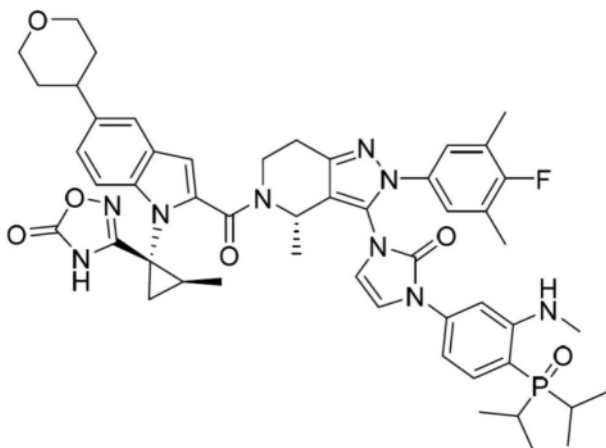
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.55 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.26 (d, J = 8.0Hz, 2H), 7.15 (d, J = 6.0Hz, 2H), 6.88-6.95 (m, 2H), 5.57 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.90-4.10 (m, 2H), 3.43-3.62 (m, 3H), 2.84-2.92 (m, 3H), 2.75 (br. s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.88-2.01 (m, 5H), 1.56-1.80 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.10-1.30 (m, 3H), 0.90-1.09 (m, 6H)。LCMS: m/z = 917.4 ($M+H$) $^+$ 。

[0502] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-甲基-5-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物140a)



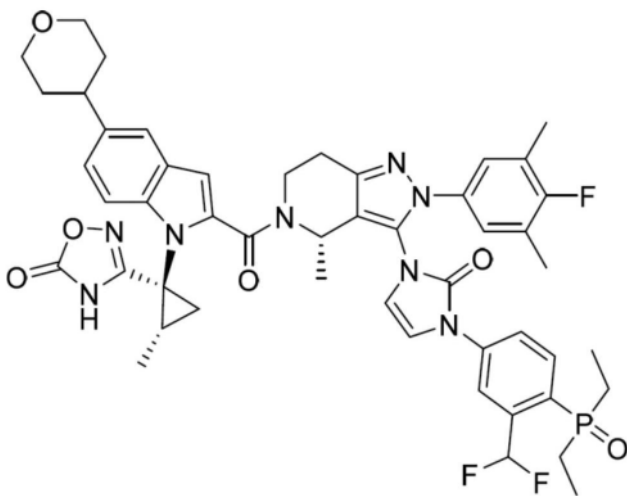
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.59 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, J = 5.6Hz, 2H), 6.67-7.00 (m, 4H), 5.55 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.98 (d, J = 10.8Hz, 2H), 3.53-3.45 (m, 3H), 2.87-2.91 (m, 3H), 2.67 (br. s, 3H), 2.27 (br. s, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.95-2.07 (m, 4H), 1.60-1.81 (m, 7H), 1.44 (s, 3H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.13-0.99 (m, 6H)。LC-MS: m/z 466.0 ($M/2+H$) $^+$ 。

[0503] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二异丙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物141a)



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ 11.56 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J=8.8, 1.6\text{Hz}$, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.00-7.20 (m, 3H), 6.87 (br. s, 4H), 5.57 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.94-4.03 (m, 2H), 3.54 (br. s, 1H), 3.49 (td, $J=11.2, 4.0\text{Hz}$, 2H), 2.83-2.91 (m, 3H), 2.71 (br. s, 3H), 2.38-2.27 (m, 2H), 2.22 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 6H), 1.72-1.77 (m, 6H), 1.64 (br. s, 1H), 1.44 (br. s, 3H), 0.97-1.20 (m, 9H), 0.95-1.20 (m, 6H). LC-MS: m/z 473.2 ($\text{M}/2+\text{H}$) $^+$.

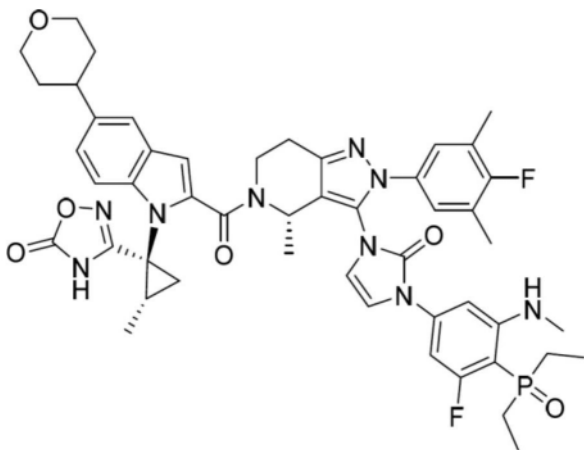
[0504] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(二氟甲基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物142a)



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ 11.60 (br. s, 1H), 7.77-8.27 (m, 4H), 7.53 (s, 1H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.27 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.58 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.96-4.03 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 3H), 2.84-2.91 (m, 3H), 2.22 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.99-2.08 (m, 4H), 1.64-1.77 (m, 7H), 1.44 (br. s, 3H), 1.10-1.30 (m, 3H), 0.80-1.05 (m, 6H). LC-MS: m/z 937.2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

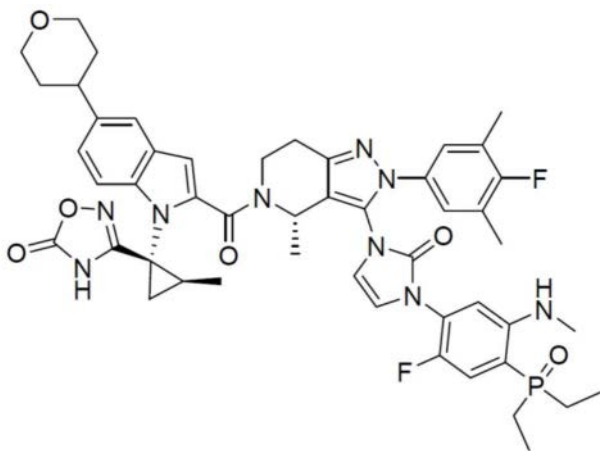
[0505] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-氟-5-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-

1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物143a)



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ : 8.39 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.32 (m, 2H), 7.13 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (s, 2H), 6.71 (s, 2H), 5.54 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.97 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 3.45-3.51 (m, 3H), 2.85-2.95 (m, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 1.85-1.99 (m, 4H), 1.60-1.79 (m, 7H), 1.42 (m, 3H), 1.15 (br. s, 3H), 1.02-1.15 (m, 6H). LC-MS: m/z 934.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

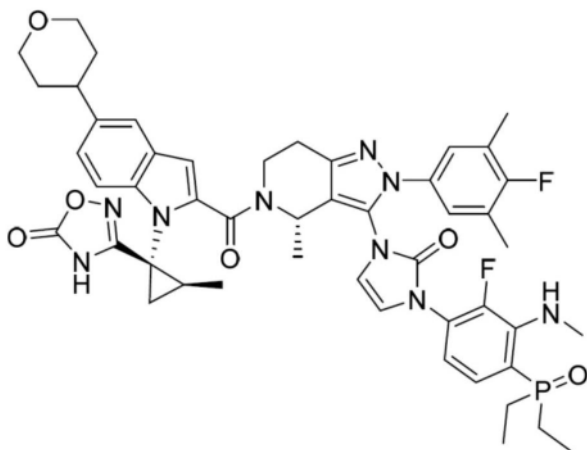
[0506] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-2-氟-5-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物144a)



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ : 11.60 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.22-7.30 (m, 2H), 7.16 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.97 (br. s, 1H), 6.88 (br. s, 1H), 6.82 (br. s, 1H), 6.62 (br. s, 1H), 5.57 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.55 (br. s, 1H), 3.46-3.53 (m, 2H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.72 (br. s, 3H), 2.25 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.94-2.03 (m, 4H), 1.73-1.78 (m, 6H), 1.64 (br. s, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.00-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 934.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

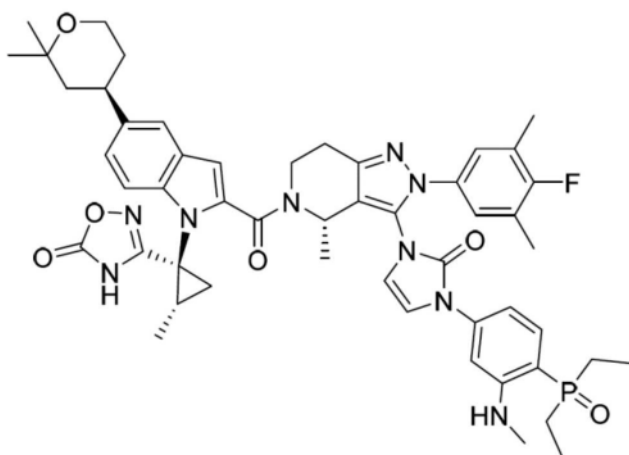
[0507] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-2-氟-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物144a)

1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物145a)



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.58 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.06-7.12 (m, 1H), 6.74-6.93 (m, 4H), 5.57 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.98 (d, $J=12.0\text{Hz}$, 2H), 3.42-3.55 (m, 3H), 2.88-2.94 (m, 6H), 2.25 (s, 6H), 1.94-2.00 (m, 4H), 1.64-1.75 (m, 7H), 1.45 (br. s, 3H), 1.15-1.31 (m, 4H), 1.01-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 934.2 ($M+H$) $^+$.

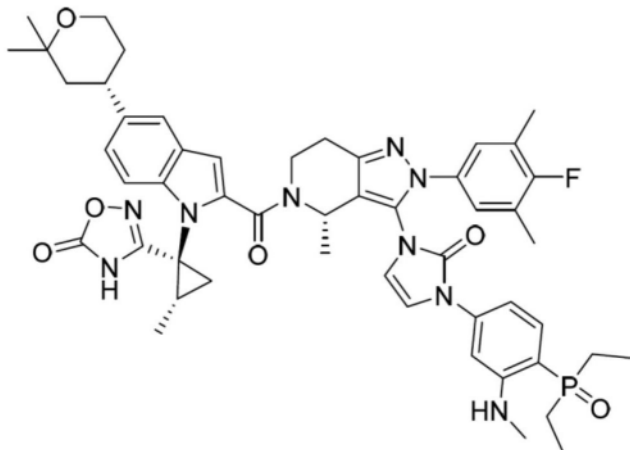
[0508] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((R)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物146a)



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.57 (br. s, 1H), 7.68 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.21-7.27 (m, 3H), 7.15 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (br. s, 4H), 5.56 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.74 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.58 (s, 1H), 2.99-3.02 (m, 1H), 2.86-2.93 (m, 2H), 2.65-2.80 (m, 3H), 2.23 (s, 6H), 1.88-1.97 (m, 4H), 1.69-1.77 (m, 4H), 1.59-1.67 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.44 (br. s, 3H), 1.30 (br. s, 3H), 1.27 (br. s, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.15-1.25 (m, 2H), 0.99-1.08 (m, 6H). LC-MS: m/z 473.0 ($M/2+H$) $^+$.

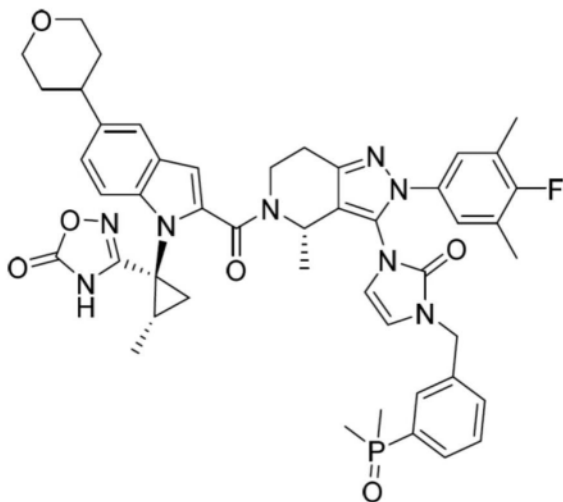
[0509] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡咯-1-基)-2-甲

基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物146b)



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ 11.59 (br. s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.15 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.86 (br. s, 4H), 5.55 (br. s, 1H), 4.45 (br. s, 1H), 3.73 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 2.95-3.05 (m, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 2.72 (br. s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.88-1.96 (m, 4H), 1.51-1.77 (m, 7H), 1.44 (br. s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (br. s, 3H), 0.95-1.10 (m, 6H). LC-MS: m/z 944.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0510] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(3-(二甲基磷酰基)苯甲基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物147a)

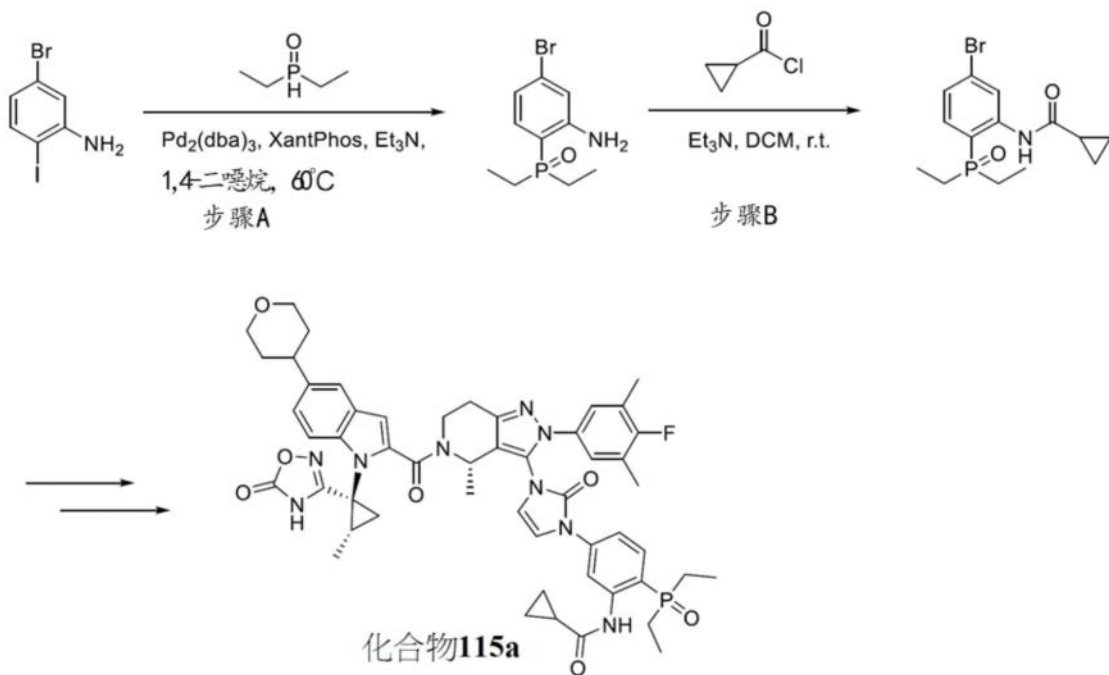


^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ 11.56 (br. s, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.40-7.50 (m, 2H), 7.20-7.38 (m, 2H), 7.08 (d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 6.87 (br. s, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 6.59 (br. s, 1H), 5.50 (br. s, 1H), 4.82 (br. s, 2H), 4.43 (br. s, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.45-3.54 (m, 3H), 2.83-2.91 (m, 2H), 2.16 (d, $J=0.8\text{Hz}$, 6H), 1.72-1.77 (m, 6H), 1.61-1.65 (m, 8H), 1.36 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H). LCMS: $m/z=873.3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0511] 实施例3:

N-(2-(二乙基磷酰基)-5-(3-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-5-(1-

((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基)环丙烷甲酰胺(化合物115a)的合成



[0512] 步骤A: (2-氨基-4-溴苯基)二乙基氧化膦

在室温下,向5-溴-2-碘苯胺(1.00g, 3.36mmol)于二噁烷(10mL)中的溶液中添加 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (154mg, 0.168mmol)、Xantphos (194mg, 0.336mmol)、TEA (680mg, 6.71mmol) 及二乙基氧化膦 (356mg, 3.36mmol)。将所得混合物在60℃下在 N_2 氛围下搅拌12小时。反应混合物用水(20mL)稀释且用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。经合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过急骤层析法(用DCM/MeOH=10/1洗脱)纯化,得到呈褐色油状物的标题化合物(2-氨基-4-溴苯基)二乙基氧化膦(1.10g, 超重, 100%产率)。

LC-MS: m/z 276.0, 278.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 6.75-6.81 (m, 3H), 5.63 (br. s, 2H), 1.84-2.01 (m, 4H), 1.12-1.20 (m, 6H)。

[0513] 步骤B: N-(5-溴-2-(二乙基磷酰基)苯基)环丙烷甲酰胺

在室温下,向(2-氨基-4-溴苯基)二乙基氧化膦(200mg, 0.730mmol)于DCM(5mL)中的溶液中添加TEA (221mg, 2.19mmol)及环丙烷甲酰氯(114mg, 1.09mmol)。将所得混合物在室温下搅拌12小时。反应混合物用水(15mL)淬灭。所得混合物用DCM(3×15mL)萃取。经合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥且浓缩。残余物通过急骤层析法(用PE/EA=1/2洗脱)纯化,得到呈黄色油状物的标题化合物N-(5-溴-2-(二乙基磷酰基)苯基)环丙烷甲酰胺(120mg, 48%产率)。

LC-MS: m/z 344.0, 346.0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

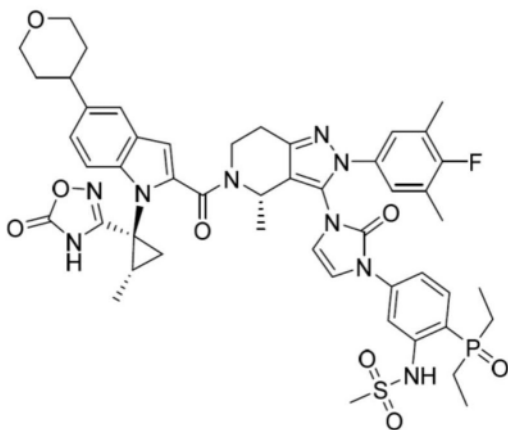
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ : 11.85 (s, 1H), 8.94-8.96 (m, 1H), 7.20 (dt, $J=8.0$, 2.0Hz, 1H), 6.93-6.98 (m, 1H), 1.89-2.07 (m, 4H), 1.59-1.63 (m, 1H), 1.14-1.22 (m, 6H), 1.04-1.08 (m, 2H), 0.82-0.87 (m, 2H)。

[0514] N-(2-(二乙基磷酰基)-5-(3-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-5-(1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基)环丙烷甲酰胺(化合物115a)按照实施例2中的方法合成。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 12.01 (s, 1H), 11.59 (br. s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.30-7.50 (m, 2H), 7.27 (dd, J=5.6, 1.6Hz, 1H), 7.00-7.25 (m, 3H), 6.88 (s, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.97-3.99 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 3H), 3.12-3.14 (m, 1H), 2.83-2.91 (m, 2H), 2.22 (d, J=2.0Hz, 6H), 2.01-2.11 (m, 4H), 1.72-1.78 (m, 6H), 1.64-1.67 (m, 1H), 1.53-1.58 (m, 1H), 1.43 (br. s, 3H), 1.17-1.27 (m, 3H), 1.02-1.10 (m, 6H), 0.84-0.91 (m, 4H)。LC-MS: m/z 970.4 (M+H) $^+$ 。

[0515] 使用与实施例2中描述的化合物115a类似的方法合成以下化合物。

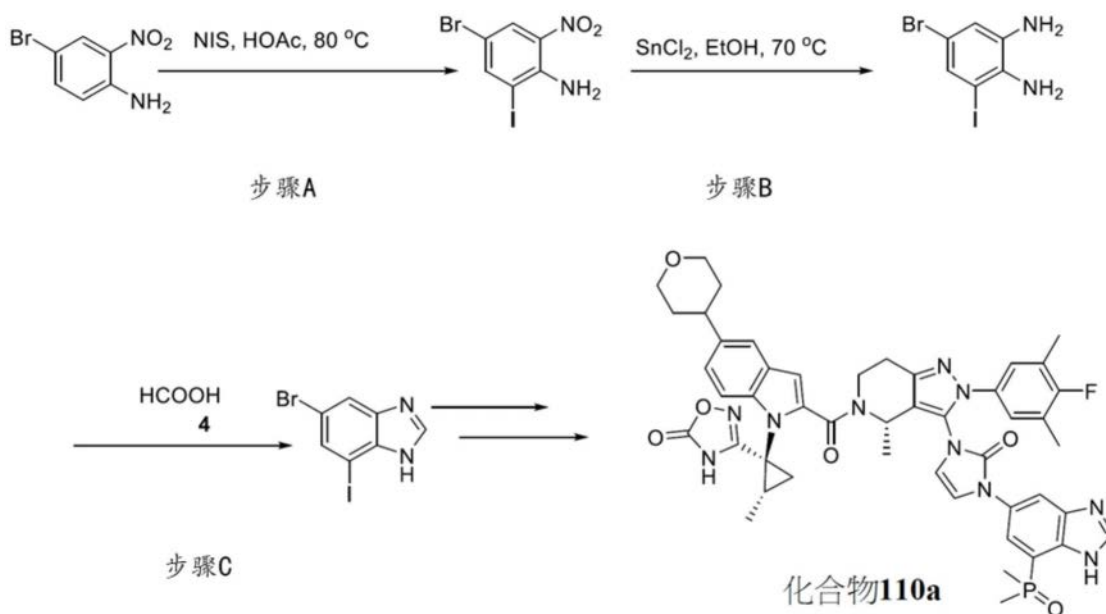
[0516] N-(2-(二乙基磷酰基)-5-(3-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-5-(1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-2-羰基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-3-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)苯基)甲磺酰胺(化合物116a)



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.51-11.62 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.42-7.44 (m, 2H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.15-7.16 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.52 (m, 3H), 2.99-3.20 (m, 2H), 2.87-2.91 (m, 2H), 2.22 (d, J=2.0Hz, 6H), 2.04-2.12 (m, 5H), 1.65-1.77 (m, 8H), 1.44 (br. s, 3H), 1.18 (br. s, 3H), 1.00-1.10 (m, 6H)。LC-MS: m/z 980.3 (M+H) $^+$

[0517] 实施例4

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(二甲基磷酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物110a)



[0518] 步骤A: 4-溴-2-碘-6-硝基苯胺

向4-溴-2-硝基苯胺(4.40g, 20.2mmol)于AcOH(30mL)中的溶液中添加NIS(8.80g, 40.4mmol)。将所得混合物在80℃下在N₂氛围下搅拌2小时。将反应混合物冷却至室温,用水(60mL)稀释且用DCM(3×50mL)萃取。经合并的有机相用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物通过急骤层析法(用PE/EtOAc=5/1洗脱)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物4-溴-2-碘-6-硝基苯胺(6.00g, 88%产率)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ8.31(d, J=2.4Hz, 1H), 8.01(d, J=2.4Hz, 1H), 6.67(s, 2H)。

[0519] 步骤B: 5-溴-3-碘苯-1,2-二胺

向4-溴-2-碘-6-硝基苯胺(3.00g, 8.70mmol)于EtOH(30mL)中的溶液中添加SnCl₂(6.00g, 43.5mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌3小时。将反应混合物用水(10mL)淬灭且出现黄色固体。将混合物过滤,且将滤饼干燥,得到呈黄色固体状的5-溴-3-碘苯-1,2-二胺(2.60g, 粗品)。粗产物无需纯化即直接用于下一步骤中。LC-MS:m/z 312.8, 314.8(M+H)⁺

[0520] 步骤C: 5-溴-7-碘-1H-苯并[d]咪唑

将5-溴-3-碘代苯-1,2-二胺(3.50g, 11.2mmol)于HCOOH(20mL)中的溶液在100℃下在N₂氛围下搅拌3小时。将反应浓缩以去除过量的HCOOH。随后添加水,并将混合物用EA萃取。经合并的有机相用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥且浓缩。残余物经由二氧化硅柱纯化,得到呈黄色固体状的粗标题化合物5-溴-7-碘-1H-苯并[d]咪唑(2.60g, 72%产率)。LC-MS:m/z 322.8, 324.8(M+H)⁺

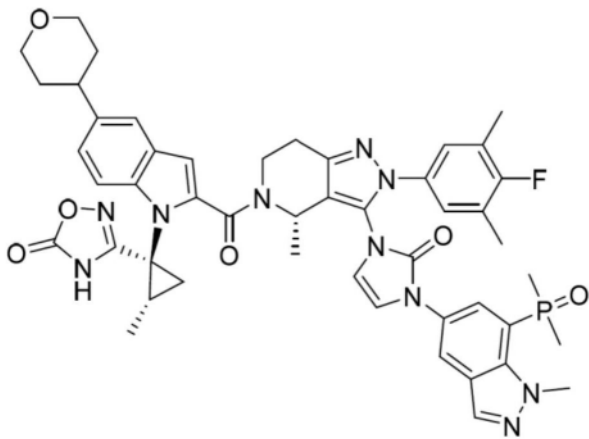
[0521] 使用实施例2中描述的方法合成3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(二甲基磷酰基)-1H-苯并[d]咪唑-5-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物110a)。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ11.59(br. s, 1H), 8.10-8.46(m, 1H), 7.74(br. s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.42(d, J=8.8Hz, 1H), 7.29(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16-7.21(m, 4H), 6.85-6.88(m, 3H), 5.59(br. s, 1H), 4.46(br. s, 1H), 3.96-3.98(m, 2H), 3.54-3.63(m, 1H), 3.45-3.54(m, 2H), 3.02-3.11(m, 1H), 2.87-2.91(m, 2H), 2.24(s, 6H), 1.83-1.74(m, 13H), 1.47(s,

3H), 1.10-1.25 (m, 3H)。LC-MS: m/z 450.6 (M/2+H)⁺

[0522] 使用与实施例4中描述的化合物110a类似的方法合成以下化合物。

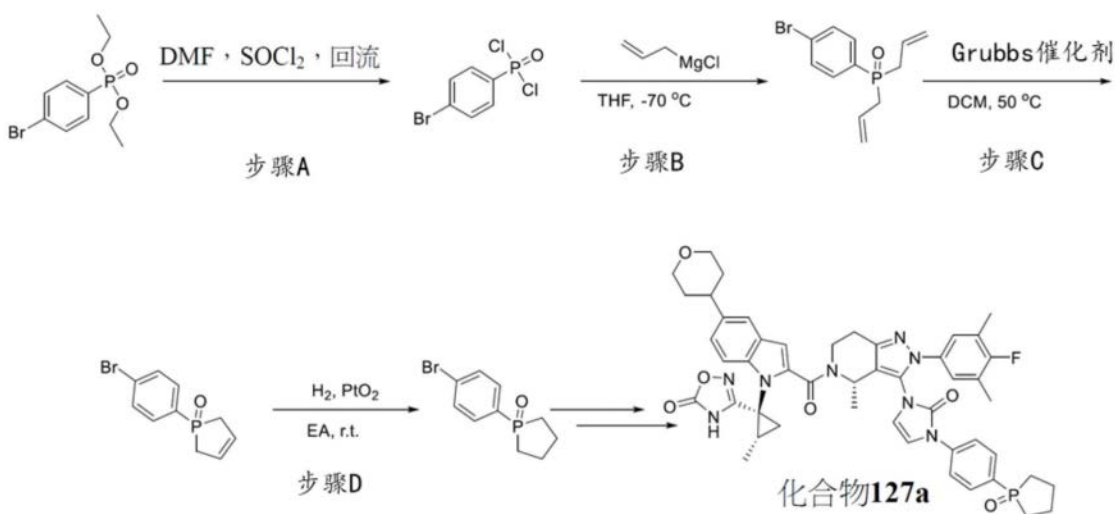
[0523] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(7-(二甲基磷酰基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物112a)



¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.60 (br. s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (br. s, 1H), 7.81 (d, J=15.2Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.17 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.88 (br. s, 2H), 5.60-5.63 (m, 1H), 4.53 (s, 3H), 4.46-4.58 (m, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.51-3.58 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.02-3.07 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 2H), 2.23 (d, J=1.6Hz, 6H), 1.62-2.00 (m, 13H), 1.47 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H)。LC-MS: m/z 913.4 (M+H)⁺

[0524] 实施例5

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(4-(1-氧化膦-1-基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物127a)



[0525] 步骤A: (4-溴苯基) 二氯化膦

向(4-溴苯基) 磷酸二乙酯(4.00g, 13.6mmol)及DMF(948mg, 13.0mmol)的混合物中

添加氯化亚砷(49.2g, 413mmol)。将混合物加热至回流持续48小时。浓缩反应混合物, 且真空干燥残余物, 得到呈黄色油状物的粗产物(4-溴苯基)二氯化磷(3.88g), 其直接用于下一步骤。

[0526] 步骤B: 二烯丙基(4-溴苯基)氧化膦

在-70℃下, 向(4-溴苯基)二氯化磷(3.88g)于干燥THF(10mL)中的溶液中逐滴添加烯丙基氯化镁(1.0M于THF中, 42.6mL, 42.6mmol)。将混合物在-70℃下搅拌1.5小时。LCMS显示反应完成。将混合物在-70℃下用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭。随后将混合物温热至室温, 且用EtOAc(3×30mL)萃取。将有机层干燥且浓缩。残余物用硅胶管柱层析法(用PE/EtOAc=1/3洗脱)纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物二烯丙基(4-溴苯基)氧化膦(1.80g, 两步的46%产率)。

LC-MS: m/z 285.2, 287.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.72-7.75 (m, 2H), 7.63-7.69 (m, 2H), 5.58-5.70 (m, 2H), 5.06-5.10 (m, 4H), 2.82-2.98 (m, 4H)。

[0527] 步骤C: 1-(4-溴苯基)-2,5-二氢磷杂茂1-氧化物

向二烯丙基(4-溴苯基)氧化膦(400mg, 1.58mmol)于二氯甲烷(40mL)中的溶液中添加Grubbs催化剂(第2代, 70.0mg, 0.08mmol)。将混合物在50℃下在Ar氛围下搅拌12小时。LCMS显示反应完成。浓缩混合物, 且残余物用硅胶管柱层析法(用PE/EA/甲醇=1/4/0.1洗脱)纯化, 得到呈浅白色固体状的标题化合物1-(4-溴苯基)-2,5-二氢磷脂1-氧化物(154mg, 38%产率)。

LC-MS: m/z 257.0, 259.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (dd, J=8.4, 2.0Hz, 2H), 7.64 (dd, J=10.8, 8.4Hz, 2H), 6.03 (d, J=28.8Hz, 2H), 2.60-2.77 (m, 4H)。

[0528] 步骤D: 1-(4-溴苯基)膦烷1-氧化物

向1-(4-溴苯基)-2,5-二氢磷杂茂1-氧化物(154mg, 0.600mmol)于EtOAc(8mL)中的溶液中添加二氧化铂(15.0mg, 0.0660mmol)。将混合物在室温下在H₂氛围下搅拌4小时。LCMS显示反应完成。过滤固体且将滤液浓缩。残余物用硅胶管柱层析法(用PE/EA/甲醇=1/4/0.2洗脱)纯化, 得到呈浅白色固体状的标题化合物1-(4-溴苯基)膦烷1-氧化物(107mg, 69%产率)。

LC-MS: m/z 259.0, 261.0 (M+H)⁺。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.73-7.76 (m, 2H), 7.66-7.71 (m, 2H), 1.93-2.07 (m, 4H), 1.77-1.90 (m, 4H)。

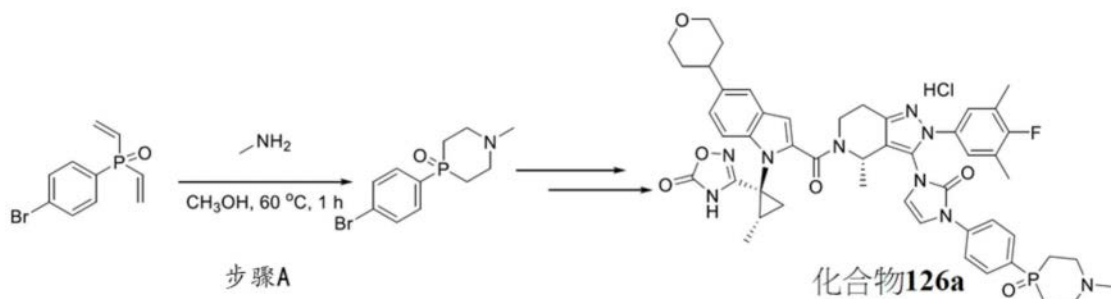
[0529] 使用实施例2中描述的方法合成3-((1S, 2S)-1-(2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(4-(1-氧化膦-1-基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物127a)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ 11.58 (br. s, 1H), 7.81 (br. s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.26-7.28 (m, 2H), 7.15 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.88 (br. s, 2H), 5.55 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.96-3.99 (m, 2H), 3.45-3.65 (m, 3H), 3.18-3.24 (m, 1H), 2.84-2.91 (m, 2H), 2.21 (d, J=2.0Hz, 6H), 1.60-2.08 (m, 15H), 1.44 (d, J=4.8Hz, 3H), 1.17 (s,

3H)。LC-MS: m/z 885.3 (M+H)⁺。

[0530] 实施例6

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(4-(1-甲基-4-氧桥-1,4-氮杂磷-4-基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮盐酸盐(化合物126a)



[0531] 步骤A:4-(4-溴苯基)-1-甲基-1,4-氮杂磷烷4-氧化物

向(4-溴苯基)二乙烯基氧化膦(585mg, 2.28mmol)于甲醇(10mL)中的溶液中逐滴添加甲胺(0.98M于甲醇中, 2.79mL, 2.74mmol)。将混合物在60℃下搅拌1小时。LCMS显示反应完成。浓缩混合物, 残余物用硅胶管柱层析法(用DCM/甲醇=10/1洗脱)纯化, 得到呈黄色固体状的标题化合物4-(4-溴苯基)-1-甲基-1,4-氮杂磷烷4-氧化物(278mg, 42%产率)。

LC-MS: m/z 288.0, 290.0 (M+H)⁺。

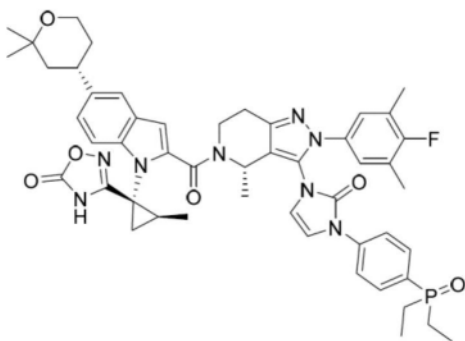
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ7.72-7.77 (m, 4H), 2.68-2.78 (m, 4H), 2.19-2.29 (m, 5H), 1.84-1.99 (m, 2H)。

[0532] 使用实施例2中描述的方法合成3-((1S,2S)-1-(2-((S)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-3-(3-(4-(1-甲基-4-氧桥-1,4-氮杂磷-4-基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮盐酸盐(化合物126a)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ11.62 (br. s, 2H), 7.92 (br. s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.33 (br. s, 1H), 7.28 (dd, J=8.4, 1.2Hz, 1H), 7.15 (d, J=6.0Hz, 2H), 6.87-6.93 (m, 2H), 5.56 (br. s, 1H), 4.46 (br. s, 1H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.59-3.81 (m, 4H), 3.43-3.52 (m, 3H), 3.00-3.40 (m, 1H), 2.80-2.92 (m, 7H), 2.21-2.32 (m, 8H), 1.65-1.77 (m, 7H), 1.43 (br. s, 3H), 1.17 (br. s, 3H)。LC-MS: m/z 914.4 (M+H)⁺。

[0533] 使用与实施例2中描述的化合物121a类似的方法合成以下化合物。

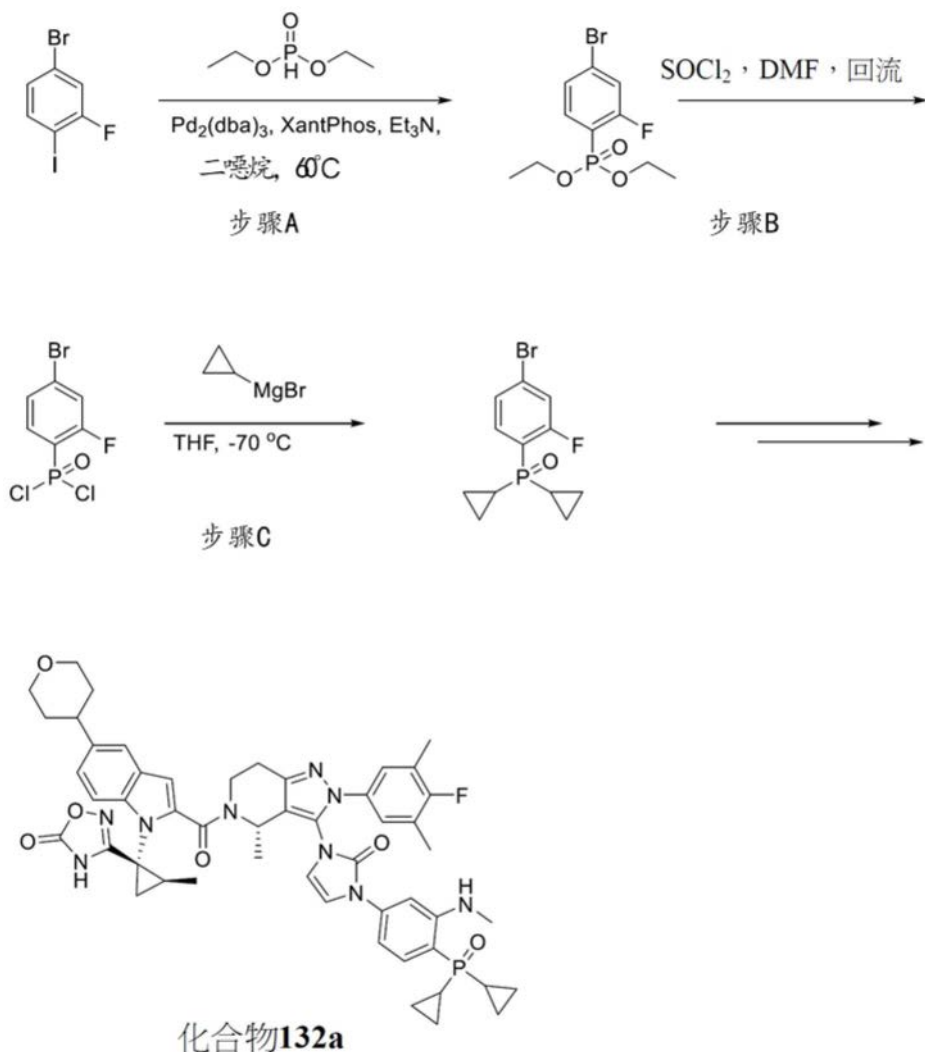
[0534] 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-((S)-2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物130b)



^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$, 80°C) δ 11.47 (br. s, 1H), 7.79-7.80 (br. s, 4H), 7.52 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.26 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 6.91 (br. s, 1H), 6.85 (br. s, 1H), 5.57 (br. s, 1H), 4.44 (br. s, 1H), 3.73-3.75 (m, 2H), 3.56 (br. s, 1H), 2.96-3.04 (m, 2H), 2.82-2.95 (m, 1H), 2.22 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.82-2.04 (m, 4H), 1.52-1.76 (m, 7H), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.25-1.35 (m, 3H), 1.18-1.21 (m, 6H), 0.92-1.05 (m, 6H)。LC-MS: m/z 915.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

[0535] 实施例7

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二环丙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物132a)



[0536] 步骤A: (4-溴-2-氟苯基) 膦酸二乙酯

将4-溴-2-氟-1-碘苯(2.02g, 6.70mmol)、膦酸二乙酯(1.11g, 8.04mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (311mg, 0.34mmol)、XantPhos(388mg, 0.67mmol)及三乙胺(1.36g, 13.4mmol)于1,4-二噁烷(27mL)中的混合物在60℃下在氩气氛围下搅拌隔夜。冷却至室温后,将混合物浓缩且将残余物用EtOAc(100mL)稀释,用水(50mL)洗涤。将有机层干燥且浓缩。残余物通过硅胶管柱层析法(PE/EA=2/1)纯化,得到呈黄色油状物的标题化合物(4-溴-2-氟苯基)膦酸二乙酯(1.40g, 67%产率)。

LC-MS: m/z 311.0, 313.0($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0537] 步骤B: (4-溴-2-氟苯基) 二氯化膦

向(4-溴-2-氟苯基)膦酸二乙酯(1.40g, 4.50mmol)于氯化亚砷(49.2g, 414mmol)中的混合物中逐滴添加无水DMF(1.42g, 19.4mmol)。将混合物加热至回流持续72小时。将混合物浓缩且真空干燥,得到呈无色油状物的(4-溴-2-氟苯基)二氯化膦(1.50g, 粗品),其无需进一步纯化即可直接用于下一步骤。

[0538] 步骤C: (4-溴-2-氟苯基) 二环丙基氧化膦

在-70℃下,向(4-溴-2-氟苯基)二氯化膦(1.50g, 粗品)于无水THF(10mL)中的混合物中逐滴添加环丙基溴化镁(2.0M于THF中, 5.13mL, 10.3mmol)。将混合物在-70℃下搅拌

2小时。LCMS显示反应完成。将混合物在-70℃下用饱和NH₄Cl水溶液(50mL)淬灭。随后将混合物温热至室温,且用EtOAc(3×50mL)萃取。将有机层干燥且浓缩。残余物用硅胶管柱层析法(用PE/EtOAc=1/2洗脱)纯化,得到标题化合物呈黄色固体状的(4-溴-2-氟苯基)二环丙基氧化膦(420mg,27%产率)。

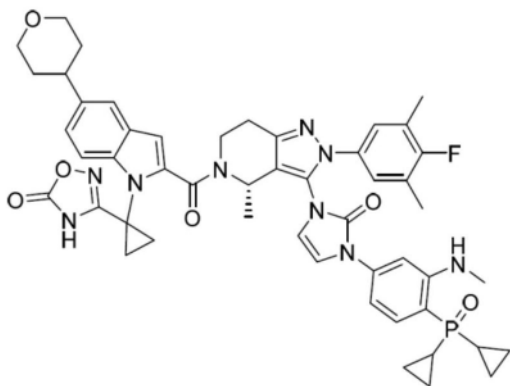
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.75 (m, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 1.15-1.24 (m, 2H), 1.01-1.12 (m, 2H), 0.71-0.97 (m, 6H)。

[0539] 使用实施例2中描述的方法合成3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二环丙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物132a)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ: 10.95 (br. s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 3H), 7.13 (d, J=5.6Hz, 2H), 6.82-6.84 (m, 3H), 5.54 (br. s, 1H), 4.41 (br. s, 1H), 3.96 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.44-3.50 (m, 3H), 2.81-2.89 (m, 3H), 2.62-2.78 (m, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.62-1.74 (m, 7H), 1.40 (br. s, 3H), 1.17-1.25 (m, 5H), 0.71-0.93 (m, 6H), 0.57-0.70 (m, 2H)。LC-MS:m/z 940.4 (M+H)⁺。

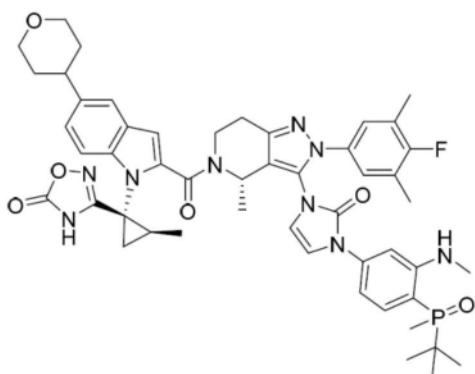
[0540] 使用与实施例2中描述的化合物121a类似的方法合成以下化合物。

[0541] (S)-3-(1-(2-(3-(3-(4-(二环丙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物148a)



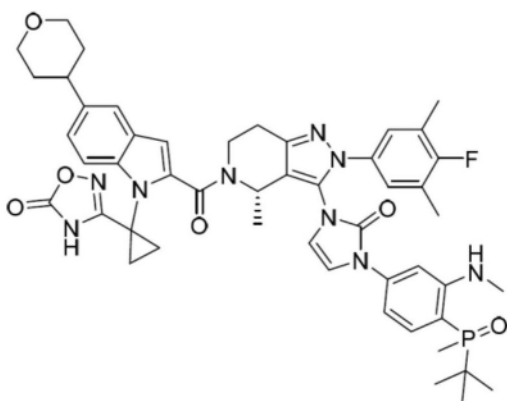
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, 80℃) δ 7.45-7.50 (m, 3H), 7.18-7.20 (m, 3H), 7.13 (d, J=6.4Hz, 2H), 6.81-6.88 (m, 2H), 6.71 (s, 1H), 5.51 (br. s, 1H), 4.47 (br. s, 1H), 3.96 (d, J=10.8Hz, 2H), 3.43-3.51 (m, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.65-1.73 (m, 6H), 1.40-1.55 (br. s, 1H), 1.35 (d, J=6.4Hz, 3H), 1.15-1.30 (m, 3H), 0.72-0.92 (m, 6H), 0.58-0.69 (m, 2H)。LC-MS:m/z 926.4 (M+H)⁺

[0542] 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(叔丁基(甲基)磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物131a)



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.57 (br. s, 1H), 7.77 (br. s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.28 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.14-7.26 (m, 5H), 6.87 (br. s, 4H), 5.56 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.57 (m, 3H), 2.83-2.91 (m, 3H), 2.72 (br. s, 3H), 2.22 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 6H), 1.64-1.75 (m, 10H), 1.45 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.08 (d, $J=14.4\text{Hz}$, 9H). LCMS: $m/z=930.4$ (M+H) $^+$.

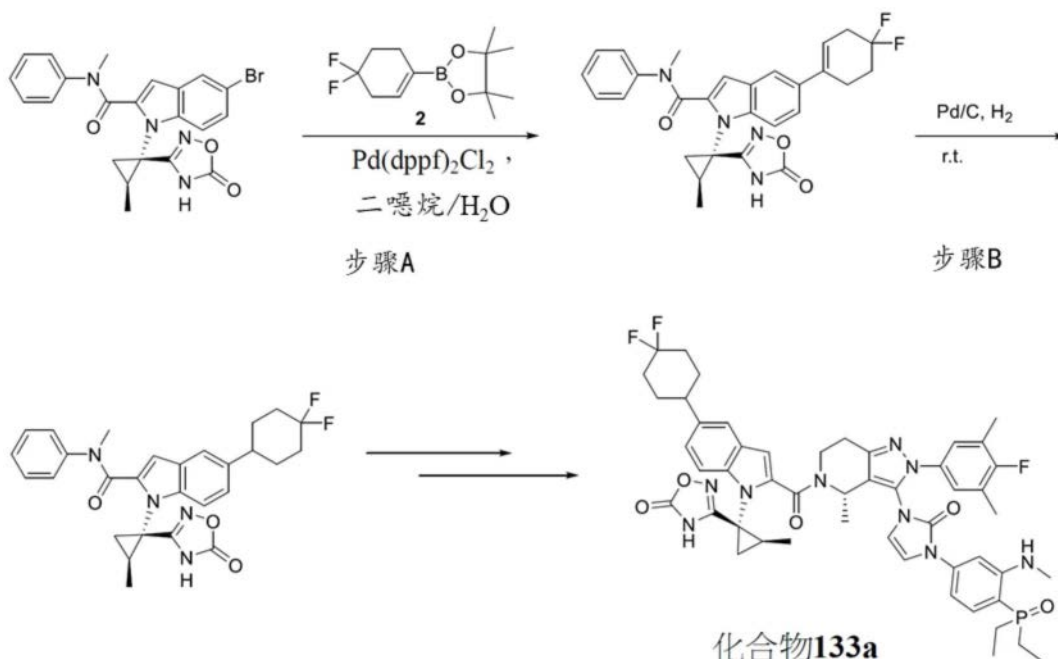
[0543] 3-((1S,2S)-1-(2-((4S)-3-(3-(4-(叔丁基(甲基)磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(四氢-2H-吡喃-4-基)-1H-吡啶-1-基)环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物149a)



^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.76 (br. s, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 7.14-7.26 (m, 5H), 6.79-6.87 (m, 4H), 5.54 (br. s, 1H), 4.48 (br. s, 1H), 3.97-4.00 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 3H), 2.83-2.91 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.22 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 6H), 1.69-1.82 (m, 10H), 1.52-1.54 (m, 1H), 1.39 (d, $J=6.4\text{Hz}$, 3H), 1.08 (d, $J=11.8\text{Hz}$, 9H). LCMS: $m/z=916.4$ (M+H) $^+$.

[0544] 实施例8

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(4,4-二氟环己基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物133a)



[0545] 步骤A: 5-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺

在室温下,向5-溴-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺(400mg,0.86mmol)及2-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(629.4mg,2.58mmol)于二噁烷/ H_2O = 5/1 (20mL) 中的溶液中添加 K_2CO_3 (237mg,1.72mmol) 及 $Pd(dppf)Cl_2$ (70.1mg,0.0860mmol)。将所得混合物在80℃下在 N_2 氛围下搅拌16小时。将反应溶液浓缩。残余物通过用PE/EA=3/1至2/1的硅胶纯化,得到呈黄色胶物的5-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺(360mg,83%产率)。 ^1H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 11.19(s,1H),7.54(d, J =8.4Hz,1H),7.32-7.36(m,5H),7.15(s,2H),5.89(s,1H),5.78(s,1H),3.56(s,3H),2.64-2.71(m,3H),2.10-2.20(m,2H),1.92(t, J =7.2Hz,1H),1.78-1.83(m,2H),1.48(dd, J =9.2,6.8Hz,1H),1.28(d, J =6.8Hz,3H)。LC-MS: m/z 505.2(M+H) $^+$ 。

[0546] 步骤B: 5-(4,4-二氟环己基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺

在室温下在Ar下,向5-(4,4-二氟环己-1-烯-1-基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺(360mg,0.71mmol)于乙酸乙酯(10mL)中的溶液中添加Pd/C(10%,64mg)。随后将所得溶液在室温下在 H_2 下搅拌16小时。过滤反应且浓缩滤液。粗产物通过制备型HPLC($HCOOH/CH_3CN/H_2O$)纯化,得到呈白色固体状的5-(4,4-二氟环己基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺(50mg,14%产率)。

LC-MS: m/z 507.2(M+H) $^+$ 。

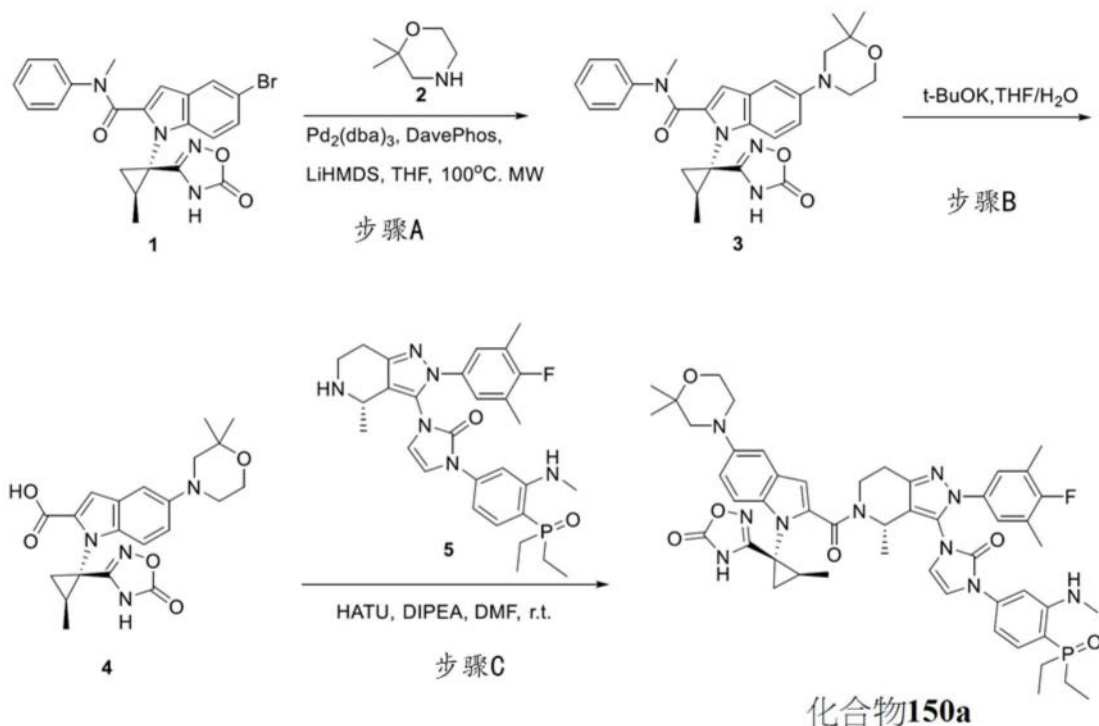
[0547] 使用实施例2中描述的方法合成3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(4,4-二氟环己基)-1H-吡

啉-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物133a)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 80°C) δ 11.57 (br.s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.12-7.25 (m, 5H), 6.84 (br.s, 4H), 5.55 (br.s, 1H), 4.43 (br.s, 1H), 3.54 (br.s, 1H), 3.17 (br.s, 1H), 2.70-2.89 (m, 5H), 2.24-2.31 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.86-2.12 (m, 10H), 1.62-1.78 (m, 5H), 1.35-1.50 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 3H), 1.01 (dt, $J=7.6, 16.4\text{Hz}$, 6H)。LC-MS: m/z 950.4 ($M+H$) $^+$ 。

[0548] 实施例9

3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(2,2-二甲基吗啉基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(化合物150a)



[0549] 步骤A: 5-(2,2-二甲基吗啉基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺

在 N_2 氛围下,向5-溴-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺(585mg, 1.25mmol)、2,2-二甲基吗啉(173mg, 1.50mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (115mg, 0.13mmol)及Davephos(98mg, 0.25mmol)于THF(20mL)中的混合物中添加LiHMDS(2.8mL, 2.75mmol)。将混合物在100°C下经由微波辐射搅拌4小时。向混合物中添加1M HCl(10mL),且用EA(30mL)萃取。有机层用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(10mL)、盐水(10mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,浓缩且通过急骤层析法(用DCM/MeOH=60/1洗脱)纯化,得到呈黄色固体状的标题化合物5-(2,2-二甲基吗啉基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺(341mg, 54%产率)。

LC-MS: m/z 502.2 ($M+H$) $^+$

[0550] 步骤B: 5-(2,2-二甲基吗啉基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡啶-2-羧酸

向5-(2,2-二甲基吗啉基)-N-甲基-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-N-苯基1H-吡啶-2-甲酰胺(341mg, 0.68mmol)于THF(16mL)中的溶液中添加t-BuOK(2.3g, 20.5mmol), 随后添加H₂O(116mg)。将混合物在室温下搅拌隔夜。浓缩混合物, 且使用1N HCl水溶液将pH调节至4~5。将混合物用DCM(3×20mL)萃取, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩, 且通过反相纯化, 得到呈白色固体状的标题化合物5-(2,2-二甲基吗啉基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(225mg, 80%产率)。

LC-MS:m/z 411.2(M-H, 负模式)⁺。

[0551] 步骤C: 3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(2,2-二甲基吗啉基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮

向(S)-1-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-3-(2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-3-基)-1,3-二氢-2H-咪唑-2-酮(118mg, 0.210mmol)、5-(2,2-二甲基吗啉基)-1-((1S,2S)-2-甲基-1-(5-氧代基-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)环丙基)-1H-吡啶-2-羧酸(80mg, 0.190mmol)及HATU(221mg, 0.580mmol)于DMF(4mL)中的混合物中添加DIEA(150mg, 1.16mmol)。将混合物在室温下搅拌隔夜。向混合物中添加水(30mL)且用DCM(3×20mL)萃取。有机层用盐水洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 浓缩且通过制备型HPLC纯化, 得到呈白色固体状的3-((1S,2S)-1-(2-((S)-3-(3-(4-(二乙基磷酰基)-3-(甲基氨基)苯基)-2-氧代基-2,3-二氢-1H-咪唑-1-基)-2-(4-氟-3,5-二甲基苯基)-4-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡啶并[4,3-c]吡啶-5-羰基)-5-(2,2-二甲基吗啉基)-1H-吡啶-1-基)-2-甲基环丙基)-1,2,4-噁二唑-5(4H)-酮(71.0mg, 35%产率)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆, 80°C) δ11.58(br.s, 1H), 7.35(d, J=8.8Hz, 1H), 7.07-7.21(m, 6H), 6.83(br.s, 3H), 6.77(br.s, 1H), 5.50(br.s, 1H), 4.43(br.s, 1H), 3.74-3.82(m, 2H), 3.54(br.s, 2H), 2.98-3.03(m, 2H), 2.85-2.95(m, 3H), 2.71(br.s, 3H), 2.20(s, 6H), 1.85-1.96(m, 4H), 1.65-1.72(m, 1H), 1.60(br.s, 1H), 1.42(br.s, 3H), 1.20-1.32(m, 7H), 1.14(br.s, 3H), 0.95-1.07(m, 6H)。LC-MS:m/z 473.2(M/2+H)⁺。

[0552] 实施例A:cAMP分析

已知GLP-1受体的活化刺激细胞中环状AMP(cAMP)产生, 其指示与G蛋白异源三聚体复合物的Gα_s次单元的主要偶合。证据表明通过Gα_s诱发的cAMP刺激的信号传导引起关于自胰脏β细胞的胰岛素释放所需的药理学反应。

[0553] 方法1: 为优化针对Gα_s偶合的功能活性, 使用由稳定表达GLP-1受体的DiscoverX产生的CHO-K1细胞株。将表达GLP-1受体的细胞涂铺于384孔微量滴定盘中且在37°C及5% CO₂下培育隔夜以允许细胞附着及生长。随后自细胞抽吸培养基且用15μL汉克斯平衡盐溶液(Hanks Balanced Salt Solution, HBSS)/5mM Hepes:0.5mM IBMX 0.1% BSA(pH7.4)[刺激缓冲液]替换。将涂铺的细胞再悬浮于刺激缓冲液中且五微升(5μL)的悬浮液添加至先前产生的于刺激缓冲液中的最终浓度为4×的化合物样品储备液中, 随后随后向添加至

细胞中且使其在37℃下培育30或60分钟。

[0554] 培育后,使用铕螯合剂标记的cAMP示踪剂生成分析信号,所述示踪剂与cAMP竞争用ULight™染料标记的cAMP特异性单克隆抗体上的结合位点。当抗体与Eu标记的cAMP示踪剂结合时,可检测到Eu螯合剂及ULight™标记的抗体之间的FRET转移。由受刺激细胞产生的游离cAMP与Eu-cAMP示踪剂竞争与ULight-mAb的结合,从而导致TR-FRET信号以剂量依赖性方式降低。

[0555] 使用Eu-螯合剂技术检测cAMP的方法需要在室温下与Eu-cAMP示踪剂溶液+ULight-抗cAMP溶液一起培育一小时。在信号产生之后通过利用TR-FRET信号检测的PerkinElmer Envision仪器读取微量培养盘。使用下式计算活性百分比:

[0556] $\text{活性}\% = 100\% \times (\text{测试样品的平均RLU} - \text{媒剂对照的平均RLU}) / (\text{最大对照的平均RLU} - \text{媒剂对照的平均RLU})$

[0557] 方法2:为优化针对 $G\alpha_s$ 耦合的功能活性,使用由稳定表达GLP-1受体的DiscoverX产生的CHO-K1细胞株。将表达GLP-1受体的细胞涂铺于384孔微量滴定盘中且在37℃及5% CO₂下培育隔夜以允许细胞附着及生长。随后自细胞抽吸培养基且用15μL 2:1汉克斯平衡盐溶液(HBSS)/10mM Hepes:cAMP XS+Ab试剂替换。随后向细胞中添加于分析缓冲液中的五微升(5μL)先前产生的4×最终浓度的化合物样品储备液且使其在37℃下培育30或60分钟。

[0558] 在培育之后,使用酶片段互补(EFC)生成分析信号。在EFC中,将酶B-半乳糖苷酶分成两个互补部分(EA及ED)。片段ED与cAMP融合且在分析格式中与内源性cAMP竞争结合于cAMP特异性抗体。当外源性EA片段结合于游离ED-cAMP(不结合于cAMP特异性抗体)时,形成活化B-Gal。活化酶含量经由B-gal化学发光底物的转化检测,所述底物会产生可检测发光信号,且在标准微量滴定盘上读取。

[0559] 使用EFC检测cAMP的方法需要与20μL cAMP XS+ED/CL裂解混合物一起培育一小时,接着在室温下与20μL cAMP XS+EA试剂一起培育三小时。在信号产生之后通过利用化学发光信号检测的PerkinElmer Envision仪器读取微量培养盘。使用CBIS数据分析套件(ChemInnovation,CA)分析化合物活性。使用下式计算活性百分比:

[0560] $\text{活性}\% = 100\% \times (\text{测试样品的平均RLU} - \text{媒剂对照的平均RLU}) / (\text{最大对照的平均RLU} - \text{媒剂对照的平均RLU})$

[0561] 方法3:已知GLP-1受体的活化刺激细胞中环状AMP(cAMP)产生,其指示与G蛋白异源三聚体复合物的 $G\alpha_s$ 次单元的初级耦合。证据表明通过 $G\alpha_s$ 诱发的cAMP刺激的信号传导引起关于自胰脏β细胞释放胰岛素所需的药理学反应。

[0562] 为优化针对 $G\alpha_s$ 耦合的功能活性,使用由稳定表达GLP-1受体的HDB产生的HEK293/CRE-Luc细胞株。在384孔Echo LDV盘(Labcyte,目录号LP-0200)中以1/2log连续稀释液制备200×浓度的化合物工作溶液(Agilent Technologies Bravo)。使用Labcyte ECH0550将50nL/孔的200×浓度的化合物工作溶液移至384孔白色低容量盘(Greiner,目录号784075)。1×10⁵个细胞/mL HEK293/GLP1R/CRE-LUC(HD Biosciences)细胞悬浮液用分析缓冲液[含有0.5mM IBMX(Sigma,目录号I5879)及0.1% BSA(GENVIEW,目录号FA016-100g)的DPBS]制备,使用ThermoFisher Multidrop Combi将10μL细胞悬浮液添加至先前生成的分析盘的各孔中(1000个细胞/孔),所述孔已含有200×浓度的50nL化合物。将盘密封且在37℃及5% CO₂中培育30分钟。

[0563] 在培育之后,使用cAMP动态2试剂盒(Cisbio)生成cAMP分析信号。将5 μ L cAMP-d2工作溶液添加至各孔中,随后使用ThermoFisher Multidrop Combi将5 μ L抗cAMP抗体-穴状化合物工作溶液添加至各孔中。在室温下避光培育1小时。使用Reader PerkinElmer EnVision读取665及615nm处的荧光。

[0564] 活性% = 100% $\times$ (测试样品的平均RLU-媒剂对照的平均RLU) / (最大对照的平均RLU-媒剂对照的平均RLU)

[0565] 表1显示化合物在GLP-1R激动剂cAMP刺激分析中的生物活性(EC_{50}) [nM] (方法3)

化合物 编号	GLP1R cAMP刺激DR: EC_{50} (nM) \[物种: 人类, 分析细胞株: HDB]	GLP1R cAMP刺激DR: pEC_{50} (M) \[物种: 人类, 分析细胞株: HDB]
101a	B	B
102a	A	A
105a	B	B
106a	A	A
107a	C	B
108a	C	B
109a	B	B
110a	D	B
111a	A	A
112a	D	B
113a	C	B
114a	C	B
115a	C	B
116a	C	B
117a	C	B
118a	A	A
119a	C	B
120a	A	A
121a	A	A
122a	A	A
123a	C	B
124a	A	A
125a	C	B
126a	B	B
127a	A	A
128a	A	A
129a	A	A
130b	A	A
131a	B	B
132a	B	B
133a	B	B
135a	A	A

136a	C	B
138a	A	A
139a	A	A
140a	D	B
141a	A	A
142a	A	A
143a	B	B
144a	A	A
145a	A	A
146a	A	A
146b	A	A
147a	D	C
148a	A	A
149a	B	B
150a	B	B

[0566] 注意:

[0567] EC_{50} 范围: A: $0 < EC_{50} \leq 0.1$; B: $0.1 < EC_{50} \leq 0.2$; C: $0.2 < EC_{50} \leq 0.5$; D: $0.5 < EC_{50} < 5$

[0568] pEC_{50} 范围: A: $pEC_{50} \geq 10$; B: $9 \leq pEC_{50} < 10$; C: $8 \leq pEC_{50} < 9$

[0569] 实施例B大鼠药代动力学 (PK) 研究

通过静脉内 (IV) 及/或经口管饲 (PO) 两次递送途径对雄性史泊格多利 (SD) 大鼠进行药代动力学 (PK) 研究。IV途径的大鼠 ($n=3$) 自由获取食物及水。PO途径的大鼠 ($n=3$) 空腹隔夜且在给药后4小时喂食。测试物品分别调配为用于IV途径的溶液及用于PO途径的溶液或悬浮液。在实验当天,测试物品分别经由静脉 (例如脚背静脉) 注射 (通常以0.2至1mg/kg及2mL/kg) 以IV途径或经由经口管饲 (通常以5至100mg/kg及10mL/kg) 以PO途径进行投与。在给药后0.083至24小时内,经由连续放血在约8个时间点收集血液样品。经由尾部静脉将大致150 μ L血液/时间点收集至K₂EDTA管中。将血液样品置于湿冰上且离心以获得血浆样品,且将血浆样品提供至LC-MS/MS进行样品分析。使用WinNonlin通过非隔室模型计算药代动力学参数,包含清除率 (IV)、曲线下面积 (AUC) 及口服生物可用性 (F%) 等。

[0570] 使用上述方案测试例示性式 (I) 化合物 (例如,某些式 (IE) 化合物)。所测试的化合物展现出0.20至1.60范围内 (例如,在0.20至0.80之间 (例如,0.30至0.50之间); 或1.00至1.60之间 (例如,1.20至1.60之间)) 的血浆清除率 (L/hr/kg); 及在0.40至0.70 (L/Kg) 范围内的分布体积 (L/Kg)。

[0571] 实施例C非人类灵长类动物 (NHP) 中的葡萄糖耐受性测试

在研究期间,将食蟹猕猴 (2.5-6.0kg) 分别圈养于在受控环境下的不锈钢笼中,所述受控环境经设定以维持温度为18-26℃及相对湿度为30-70%,每小时最少换气10次。使用时间控制的照明系统 (7:00AM-7:00PM照明) 以提供常规12小时光照/12小时黑暗昼夜周期。每天为猴提供3次餐食,其中餐食由以下足证组成:上午9:00-10:00的100g专有正常饮食,下午14:00-15:00的一种常规水果 (150g) 及下午16:00-17:00的100g专有正常饮食。随意提供饮用水。所有动物均进行基线ivGTT,且随后基于基线ivGTT胰岛素AUC及其体重将选定的动物分为预设组。

[0572] 一般研究概述呈现于下表中：

天：	-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	适应阶段							治疗阶段								

[0573] 在开始研究之前,使动物适应1周。在第1天,所有动物在IV葡萄糖攻击之前经由IV注射给药媒剂5分钟。在第9天,所有动物在IV葡萄糖攻击之前经由IV注射给药媒剂或化合物5分钟。

[0574] 在第1天及第9天分别进行ivGTT。麻醉隔夜空腹动物(Zoletil50,肌肉内,初始剂量5mg/kg,且随后若需要,维持剂量为2.5-5mg/kg)。

[0575] 在化合物或媒剂给药后5分钟,经由隐静脉或适当周边静脉向动物静脉内注射剂量为0.5g/kg (1mL/kg) 的50%葡萄糖,持续30秒。在以下时间点自周边静脉将全血样品(1.2mL)收集至EDTA-K2管中:-6(在化合物给药之前)及葡萄糖攻击之后1、3、5、10、20、40及60分钟。

[0576] 所收集的血液样品储存在湿冰下且接着在60分钟内在4℃下以3500rpm离心10分钟。所收集的血浆样品(各0.5mL)储存于经设定以维持80°F的冰箱中直至对葡萄糖、胰岛素及C-肽进行分析。

[0577] 对于测试化合物组,在第9天各时间点,将自隐静脉或头部静脉的约1.0mL全血收集至EDTA-K2管中。所收集的血液样品维持于湿冰上直至离心。通过在收集的60分钟内在4℃下以3500rpm离心10分钟以分离血浆。使用GraphPad Prism(版本9,UGraphPad Software Inc,La Jolla,CA)完成资料的统计分析。

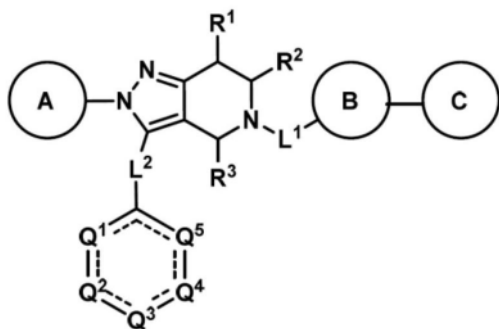
[0578] 使用上述方案测试例示性式(I)化合物(例如,某些式(IE)化合物)。特定言之,以选自0.03至0.30mg/kg的剂量(例如,以0.05mg/kg的剂量)将测试化合物静脉内注射至健康NHP中。按照上述程序,在ivGTT中诱导2.0至6.0倍(例如3.0至5.0倍)的胰岛素分泌,且观察到葡萄糖清除率增加10%至40%(例如30%至40%)。

[0579] 其他实施方案

应了解,虽然本发明已结合其实施方式描述,但前述描述意欲说明且不限制本发明的范畴,本发明的范畴是由随附申请专利范围的范畴界定。其他方面、优势及修改在以下申请专利范围的范畴内。

综上所述,本发明包括但不限于以下项:

1、一种式(I)化合物,



式 (I)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是根据以下(AA)或(BB)定义:

(AA)

Q^1 及 Q^5 是独立地选自由N、CH及 CR^{QA} 组成的群;

Q^2 、 Q^3 及 Q^4 是独立地选自由N、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} 组成的群,其限制条件为 Q^2 、 Q^3 及 Q^4 中的至少一者为 CR^{QB} ;

各 $\equiv$ 为单键或双键,其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的;

(BB)

Q^1 为键;

Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群:O、S、N、NH、 NR^c 、CH、 CR^{QA} 及 CR^{QB} ,其限制条件为 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 中的至少一者为 CR^{QB} ;

各 $\equiv$ 为单键或双键,其限制条件为包含 Q^1 至 Q^5 的环为芳族的;

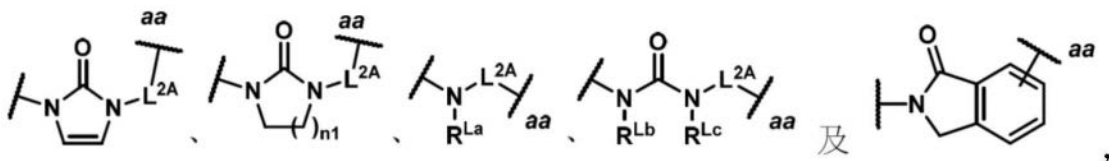
R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 是独立地选自由以下组成的群:任选经1至6个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基;任选经1至3个各自独立地选自由 C_{1-3} 烷基及卤基组成的群的取代基取代的 C_{3-6} 环烷基;及任选经1至3个独立选择的 C_{1-3} 烷基取代的 C_{6-10} 芳基;或

R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为各自独立地选自由O、S及N组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代;

各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群:(a) 卤基;(b) 氰基;(c) OH;(d) $-NR^cR^d$;(e) $C(=O)NR^cR^d$;(f) $S(=O)_{0-2}R^e$;(g) 任选经1至6个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;(h) 任选经1至6个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;(i) 任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基;(j) 任选经1至3个独立选择的 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 取代的 C_{6-10} 芳基;及(k) 任选经1至6个独立选择的 R^g 取代的5元至10元杂芳基;

或在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子为各自独立地选自由O、N及S组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至2个独立选择的 R^h 基团取代;

L^2 是选自由以下组成的群:



其中aa表示与含有 Q^1 至 Q^5 的环的连接点;

$n1$ 为1至3的整数;

L^{2A} 为键或 C_{1-10} 亚烷基;

R^{La} 是选自由H、 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 组成的群;

R^{Lb} 及 R^{Lc} 中的每一者是独立地选自由H及 C_{1-6} 烷基组成的群;

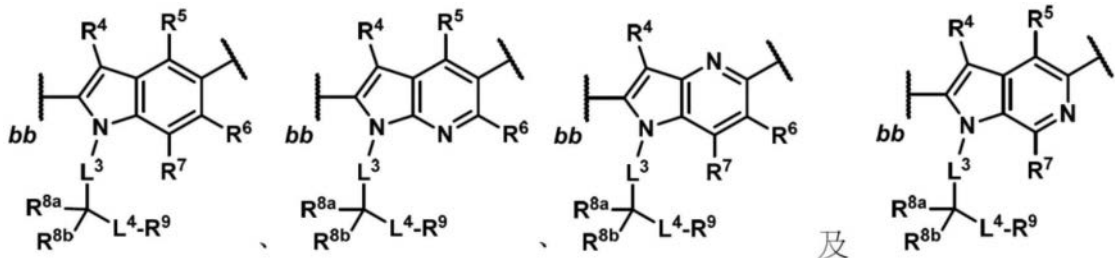
环A为 C_{6-10} 芳基、 C_{5-7} 环烷基、5元至7元杂环基或5元至10元杂芳基,其中的每一者任选经1至5个各自独立地选自由卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代

基取代；

R^1 、 R^2 及 R^3 是各自独立地选自由以下组成的群：H及任选经1至6个各自独立地选自由卤基、-OH及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；

L^1 是选自由以下组成的群：-C(=O)-、-CH₂-、-CH(C_{1-6} 烷基)-及-S(=O)₂；

环B是选自由以下组成的群：



其中bb表示与 L^1 的连接点；

R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 是独立地选自由以下组成的群：H、卤基及 C_{1-6} 烷基；

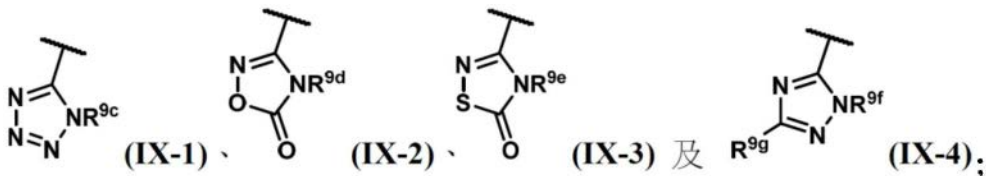
L^3 为键或 C_{1-3} 亚烷基；

L^4 为键或 C_{1-5} 亚烷基；

R^{8a} 及 R^{8b} 是独立地选自由以下组成的群：H及任选经一或多个独立地选自由卤基及 C_{3-15} 环烷基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷基；或

R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-15} 环烷基环，其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至6个独立选择的 R^f 取代；

R^9 是选自由以下组成的群：C(=O)OH、C(=O)(OC_{1-6} 烷基)、C(=O)NR^{9a}R^{9b}、(IX-1)、(IX-2)、(IX-3)及(IX-4)：



R^{9a} 为H或 C_{1-6} 烷基；

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

R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{9f} 及 R^{9g} 是各自独立地选自由以下组成的群：H；及任选经1至6个独立选择的卤基及 C_{1-6} 烷氧基取代的 C_{1-6} 烷基；及C(=O)(C_{1-6} 烷基)；

环C是选自由3元至12元杂环基； C_{3-15} 环烷基；及5元至10元杂芳基组成的群，其中的每一者任选经1至3个 R^{Ca} 取代；

各 R^{Ca} 是独立地选自由以下组成的群：卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基及NR^cR^d；

或在相同或不同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的一或多个环原子一起形成包含3至8个环原子的碳环；

各 R^c 及 R^d 是独立地选自由以下组成的群：H、 C_{1-6} 烷基、C(=O)(C_{1-6} 烷基)、C(=O)(C_{3-6} 环烷基)、C(=O)O(C_{1-6} 烷基)、S(=O)₁₋₂(C_{1-6} 烷基)及S(=O)₁₋₂(C_{3-6} 环烷基)，其中所述 C_{1-6} 烷基、C(=O)(C_{1-6} 烷基)、C(=O)(C_{3-6} 环烷基)、C(=O)O(C_{1-6} 烷基)、S(=O)₁₋₂(C_{1-6} 烷基)及S(=O)₁₋₂(C_{3-6} 环烷基)各自任选经1至6个独立地选自由-OH、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取

代;

R^e 为H、 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基;

各 R^f 是独立地选自由以下组成的群: 卤基、 $-OH$ 、 NR^cR^d 、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷氧基及任选经1至4个各自独立地选自由 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基及3元至12元杂环基组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基;

各 R^g 是独立地选自由以下组成的群: C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 NR^cR^d 及任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)C_{1-6}$ 烷基组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基; 且

各 R^h 是独立地选自由以下组成的群: 卤基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OH$ 、 NH_2 、 $NH(C_{1-3}烷基)$ 、 $N(C_{1-3}烷基)_2$ 、 C_{1-3} 烷氧基及 C_{1-3} 卤代烷氧基。

2、如项1的化合物, 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 Q^4 及 Q^5 是根据(AA)所定义。

3、如项2的化合物, 其中 Q^3 为 CR^{QB} 。

4、如项3的化合物, 其中 Q^4 为N、CH或 CR^{QA} 。

5、如项2的化合物, 其中 Q^4 为 CR^{QB} ; 且 Q^3 为N、CH或 CR^{QA} 。

6、如项2至5中任一项的化合物, 其中 Q^1 为CH。

7、如项2至6中任一项的化合物, 其中 Q^2 为CH。

8、如项2至7中任一项的化合物, 其中 Q^5 为 CR^{QA} 。

9、如项2至7中任一项的化合物, 其中 Q^5 为CH。

10、如项2的化合物, 其中 Q^3 为 CR^{QB} ; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 及 Q^5 中的每一个独立地为CH或 CR^{QA} 。

11、如项10的化合物, 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 及 Q^5 中的每一个为CH。

12、如项10的化合物, 其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 及 Q^5 中之一者为 CR^{QA} ; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 及 Q^5 中的其余各者为CH。

13、如项12的化合物, 其中 Q^4 为 CR^{QA} ; 且 Q^1 、 Q^2 及 Q^5 为CH。

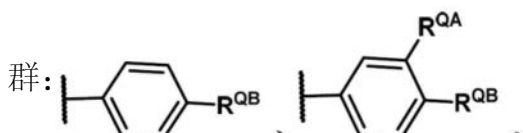
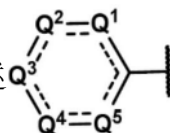
14、如项10的化合物, Q^1 、 Q^2 、 Q^4 及 Q^5 中的两个为独立选择的 CR^{QA} ; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 及 Q^5 中的其余各者为CH。

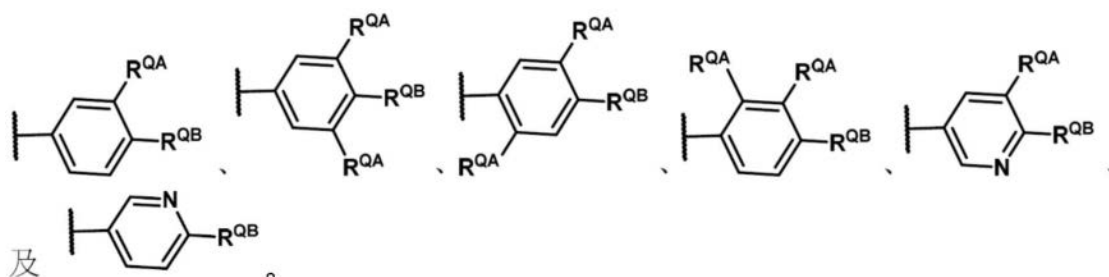
15、如项2的化合物, 其中 Q^3 为 CR^{QB} ; Q^1 、 Q^2 、 Q^4 及 Q^5 中之一者为N; 且 Q^1 、 Q^2 、 Q^4 及 Q^5 中的其余各者独立地为CH或 CR^{QA} 。

16、如项15的化合物, 其中 Q^4 为N。

17、如项15或16的化合物, 其中 Q^1 、 Q^2 及 Q^5 为CH。

18、如项2的化合物, 其中 Q^3 为 CR^{QB} ; 且所述





19、如项2的化合物,其中 Q^4 为 CR^{QB} ;且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的每一个独立地为CH或 CR^{QA} 。

20、如项19的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的每一个为CH。

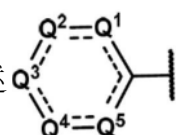
21、如项19的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中之一者为 CR^{QA} ;且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的其余各者为CH。

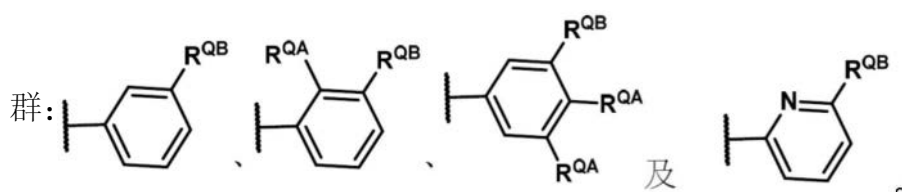
22、如项21的化合物,其中 Q^5 为 CR^{QA} ;且 Q^1 、 Q^2 及 Q^3 为CH。

23、如项19的化合物,其中 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的两个为独立选择的 CR^{QA} ;且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的其余各者为CH。

24、如项23的化合物,其中 Q^2 及 Q^3 为独立选择的 CR^{QA} ;且 Q^1 及 Q^5 为CH。

25、如项2的化合物,其中 Q^4 为 CR^{QB} ;且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中之一者为N;且 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的其余各者独立地为CH或 CR^{QA} 。

26、如项2的化合物,其中 Q^4 为 CR^{QB} ;且所述  部分是选自由以下组成的



27、如项1至26中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 是独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基组成的群。

28、如项1至27中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 独立地为 C_{1-3} 烷基。

29、如项28的化合物,其中 R^a 与 R^b 相同。

30、如项1至29中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)Me_2$ 。

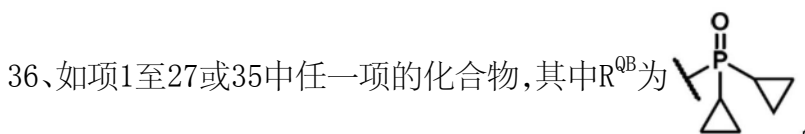
31、如项1至29中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)Et_2$ 。

32、如项1至29中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)iPr_2$ 。

33、如项28的化合物,其中 R^a 与 R^b 不同。

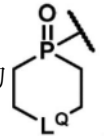
34、如项1至27或33中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)(Me)(tBu)$ 。

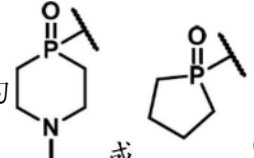
35、如项1至27中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 各自独立地为 C_{3-6} 环烷基。



37、如项1至26中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至8个环原子的环,其中0至2个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为各自独立地选自由O、S及N组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至3个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代。

38、如项1至26或37中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 $P(=O)R^aR^b$,其中 R^a 及 R^b 与其各自所连接的磷原子一起形成包含5至6个环原子的环,其中0至1个环原子(除与 R^a 及 R^b 所连接的磷外)为选自由O、S及N组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代。

39、如项1至26或37至38中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为 , 其中 L^Q 为键、 CH_2 、O、S、NH或N(C_{1-6} 烷基)。

40、如项1至26或37至39中任一项的化合物,其中 R^{QB} 为  。

41、如项1至40中任一项的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为卤基。

42、如项41的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为-F。

43、如项1至40中任一项的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为-OH。

44、如项1至40中任一项的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为 NR^cR^d 。

45、如项44的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为NH(C_{1-3} 烷基)。

46、如项44的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为 NH_2 。

47、如项44的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为N(C_{1-3} 烷基)₂。

48、如项44的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时是选自由以下组成的群:NHC(=O) (C_{1-6} 烷基)、NHC(=O) (C_{3-6} 环烷基)、NHC(=O)O (C_{1-6} 烷基)、NHS(O)₁₋₂ (C_{1-6} 烷基)及NHS(O)₁₋₂ (C_{3-6} 环烷基)。

49、如项48的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为NHC(=O) (C_{1-3} 烷基)、NHC(=O) (C_{3-6} 环烷基)或NHS(O)₂ (C_{1-3} 烷基)。

50、如项1至40中任一项的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及C(=O) (C_{1-6} 烷基)组成的群的取代基取代的5元至6元杂环基。

51、如项50的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为吗啉基。

52、如项1至40中任一项的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为任选经1至6个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

53、如项1至40或52中任一项的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为任选经1至6个独立选择的卤基取代的 C_{1-6} 烷氧基。

54、如项53的化合物,其中 R^{QA} 为-OMe、-OCF₃或-OCHF₂。

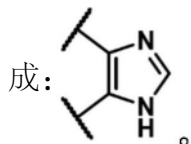
55、如项1至40中任一项的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为任选经1至6个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基。

56、如项1至40或55中任一项的化合物,其中 R^{QA} 在一次出现时为 C_{1-3} 烷基或经1至6个独立选择的卤基取代的 C_{1-3} 烷基,任选其中 R^{QA} 为甲基、 $-CF_3$ 或 $-CHF_2$ 。

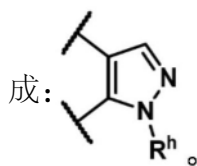
57、如项41至56中任一项的化合物,其中其余各 R^{QA} 在存在时为独立选择的卤基。

58、如项1至40中任一项的化合物,其中在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含5至6个环原子的环,其中1至2个环原子为各自独立地选自O、S及N组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至2个独立选择的 R^h 基团取代。

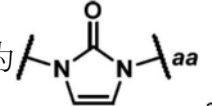
59、如项58的化合物,其中在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形



60、如项58的化合物,其中在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形



61、如项1至60中任一项的化合物,其中 L^2 为



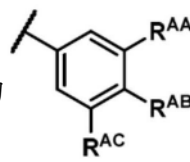
62、如项1至61中任一项的化合物,其中环A为 C_{6-10} 芳基或5元至10元杂芳基,其中的每一者任选经1至4个各自独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代。

63、如项1至62中任一项的化合物,其中环A为苯基或吡啶基,其中的每一者任选经2至4个各自独立地选自卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代。

64、如项63的化合物,其中环A为苯基,其任选经2至4个各自独立地选自卤基及 C_{1-6} 烷基组成的群的取代基取代。

65、如项63的化合物,其中环A为吡啶基,其任选经2至4个各自独立地选自卤基及 C_{1-6} 烷基组成的群的取代基取代。

66、如项1至64中任一项的化合物,其中环A为



其中 R^{AA} 、 R^{AB} 及 R^{AC} 独立

地为卤基或 C_{1-6} 烷基。

67、如项1至66中任一项的化合物,其中 R^1 、 R^2 及 R^3 为H。

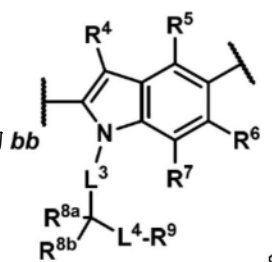
68、如项1至66中任一项的化合物,其中 R^1 及 R^2 为H;且 R^3 为 C_{1-6} 烷基。

69、如项68的化合物,其中 R^3 为甲基。

70、如项1至66中任一项的化合物,其中 R^1 为H;且 R^2 及 R^3 为独立选择的 C_{1-6} 烷基。

71、如项1至70中任一项的化合物,其中 L^1 为C(=O)。

72、如项1至71中任一项的化合物,其中环B为



73、如项1至72中任一项的化合物,其中 R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H或卤基。

74、如项1至73中任一项的化合物,其中 R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H或-F。

75、如项1至74中任一项的化合物,其中 R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H。

76、如项1至74中任一项的化合物,其中 R^4 及 R^5 为H;且 R^6 为-F。

77、如项1至76中任一项的化合物,其中 R^7 为H。

78、如项1至76中任一项的化合物,其中 R^7 为-F。

79、如项1至78中任一项的化合物,其中 L^3 及 L^4 中的至少一者为键。

80、如项1至79中任一项的化合物,其中 L^3 及 L^4 均为键。

81、如项1至79中任一项的化合物,其中 L^3 为键;且 L^4 为 C_{1-2} 亚烷基。

82、如项1至79中任一项的化合物,其中 L^4 为键;且 L^3 为 C_{1-2} 亚烷基。

83、如项1至78中任一项的化合物,其中 L^3 及 L^4 各自独立地为 C_{1-2} 亚烷基。

84、如项1至83中任一项的化合物,其中 R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-8} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至3个独立选择的 R^f 取代。

85、如项1至84中任一项的化合物,其中 R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-5} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至3个独立选择的 R^f 取代。

86、如项1至85中任一项的化合物,其中 R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-4} 环烷基环。

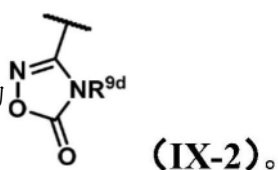
87、如项1至83中任一项的化合物,其中 R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形



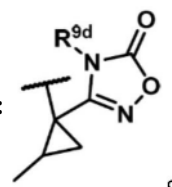
88、如项1至83或87中任一项的化合物,其中 R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一



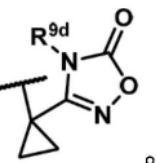
89、如项1至88中任一项的化合物,其中 R^9 为



90、如项1至79中任一项的化合物,其中 $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分为:



91、如项1至79中任一项的化合物,其中 $L^3-C(R^{8a}R^{8b})-L^4-R^9$ 部分为:



92、如项89至91中任一项的化合物,其中 R^{9d} 为H或 C_{1-6} 烷基。

93、如项89至92中任一项的化合物,其中 R^{9d} 为H。

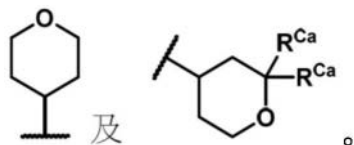
94、如项1至93中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的3元至12元杂环基。

95、如项1至94中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的4元至8元杂环基。

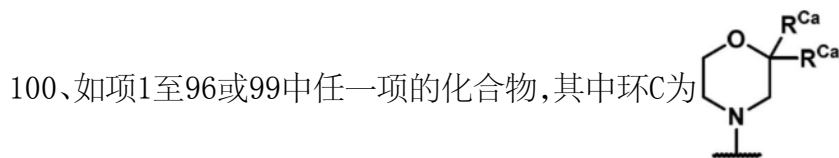
96、如项1至95中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的5元至6元杂环基。

97、如项1至96中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立地 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。

98、如项1至97中任一项的化合物,其中环C是选自由以下组成的群:

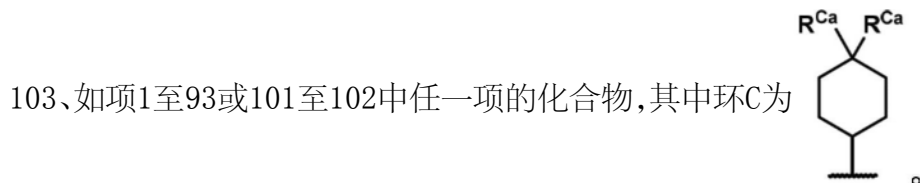


99、如项1至96中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的吗啉基。



101、如项1至93中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个 R^{Ca} 取代的 C_{3-10} 环烷基。

102、如项1至93或101中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个 R^{Ca} 取代的 C_{3-8} 环烷基。



103、如项1至93或101至102中任一项的化合物,其中环C为

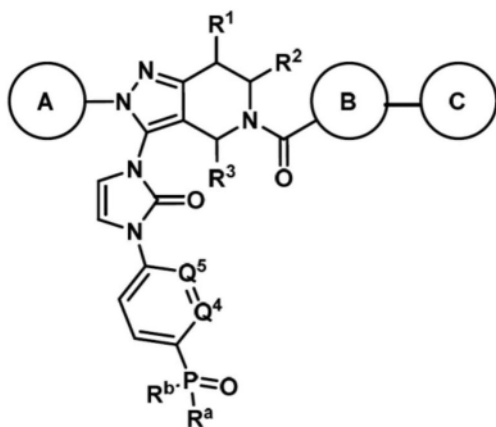
104、如项1至103中任一项的化合物,其中各 R^{Ca} 是独立地选自由以下组成的群:卤基及 C_{1-6} 烷基。

105、如项1至104中任一项的化合物,其中各 R^{Ca} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

106、如项1至103中任一项的化合物,其中在相同或不同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的一或多个环原子一起形成包含3至6个环原子的碳环。

107、如项1至103或106中任一项的化合物,其中在相同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的环原子一起形成包含3至5个环原子的碳环。

108、如项1的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IA)化合物:



式 (IA)

其中 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群:N、CH及 CR^{QA} ;
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

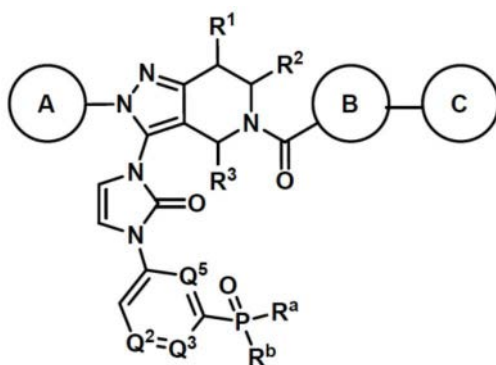
109、如项108的化合物,其中 Q^4 及 Q^5 中的每一者为CH。

110、如项108的化合物,其中 Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为CH。

111、如项108的化合物,其中 Q^4 为N;且 Q^5 为 CR^{QA} 或CH,任选其中 Q^5 为CH。

112、如项108的化合物,其中 Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为 CR^{QA} 。

113、如项1的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IB)化合物:



式 (IB)

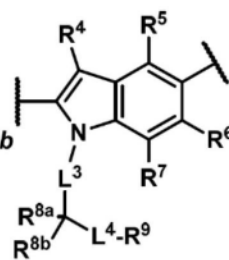
其中 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 是独立地选自由以下组成的群:N、CH及 CR^{QA} ;
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

114、如项113的化合物,其中 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的每一者为CH。

115、如项113的化合物,其中 Q^5 为 CR^{QA} ;且 Q^2 及 Q^3 中的每一者为CH。

116、如项113的化合物,其中 Q^5 为CH;且 Q^2 及 Q^3 为独立选择的 CR^{QA} 。

117、如项108至116中任一项的化合物,其中环B为



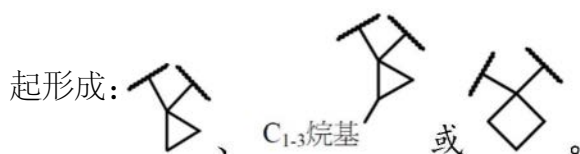
118、如项108至117中任一项的化合物,其中 L^3 及 L^4 中的至少一者为键。

119、如项108至118中任一项的化合物,其中 L^3 及 L^4 均为键。

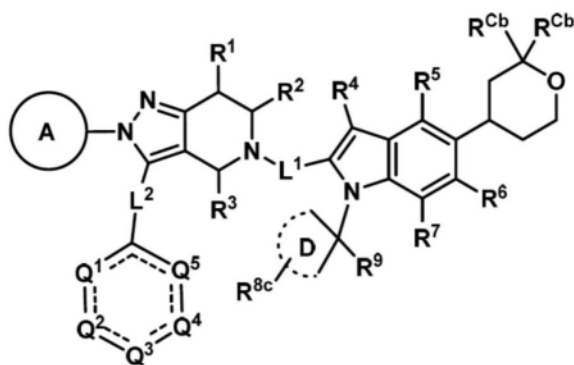
120、如项108至119中任一项的化合物,其中 R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-5} 环烷基环,其中所述 C_{1-6} 烷基任选经1至3个独立选择的 R^f 取代。

121、如项120的化合物,其中 R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一起形成任选经1至2个独立选择的 C_{1-6} 烷基取代的 C_{3-4} 环烷基环。

122、如项108至121中任一项的化合物,其中 R^{8a} 及 R^{8b} 与其各自所连接的碳原子一



123、如项1的化合物,其中所述式(I)化合物为式(IC)化合物:



式 (IC)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

环D为 C_{3-6} 环烷基;

R^{8c} 是选自由H及任选经1至3个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基组成的群;且各 R^{Cb} 是独立地选自由H及 R^{Ca} 组成的群。

124、如项123的化合物,其中环D为环丙基。

125、如项123的化合物,其中环D为环丁基。

126、如项123至125中任一项的化合物,其中 R^{8c} 为H。

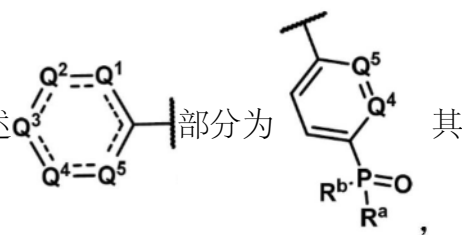
127、如项123至125中任一项的化合物,其中 R^{8c} 为 C_{1-3} 烷基。

128、如项127的化合物,其中 R^{8c} 为甲基。

129、如项123至128中任一项的化合物,其中各 R^{Cb} 为H。

130、如项123至128中任一项的化合物,其中各 R^{Cb} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

131、如项123至130中任一项的化合物,其中所述



其

中 Q^4 及 Q^5 是独立地选自由N、CH及 CR^{QA} 组成的群。

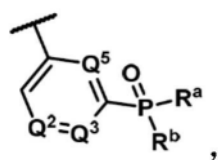
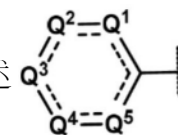
132、如项131的化合物,其中 Q^4 及 Q^5 中的每一者为CH。

133、如项131的化合物,其中 Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为CH。

134、如项131的化合物,其中 Q^4 为N;且 Q^5 为 CR^{QA} 或CH,任选其中 Q^5 为CH。

135、如项131的化合物,其中 Q^4 为 CR^{QA} ;且 Q^5 为 CR^{QA} 。

136、如项123至130中任一项的化合物,其中所述



其中 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 是独立地选自由N、CH及 CR^{QA} 组成的群。

137、如项136的化合物,其中 Q^2 、 Q^3 及 Q^5 中的每一者为CH。

138、如项136的化合物,其中 Q^5 为 CR^{QA} ;且 Q^2 及 Q^3 中的每一者为CH。

139、如项136的化合物,其中 Q^5 为CH;且 Q^2 及 Q^3 为独立选择的 CR^{QA} 。

140、如项108至138中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 是各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 C_{3-6} 环烷基组成的群。

141、如项108至140中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 各自独立地为 C_{1-3} 烷基。

142、如项108至141中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 各自为甲基。

143、如项108至141中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 各自为乙基。

144、如项108至141中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 各自为异丙基。

145、如项108至140中任一项的化合物,其中 R^a 为甲基;且 R^b 为叔丁基。

146、如项108至140中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 为独立选择的 C_{3-6} 环烷基。

147、如项108至140或146中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 均为环丙基。

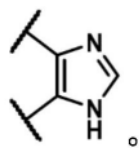
148、如项108至147中任一项的化合物,其中各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群: 卤基;氰基;OH; NR^cR^d ;任选经1至6个独立选择的 R^f 取代的 C_{1-6} 烷基;任选经1至6个各自独立地选自由羟基、卤基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代的 C_{1-6} 烷氧基;及任选经一或多个各自独立地选自由 C_{1-6} 烷基及 $C(=O)(C_{1-6} \text{烷基})$ 组成的群的取代基取代的3元至12元杂环基。

149、如项108至148中任一项的化合物,其中各 R^{QA} 是独立地选自由以下组成的群: -F、OH、 NH_2 、NHMe、NHEt、NHPr、 $N(Me)_2$ 、 $NHC(=O)$ (环丙基)、 $NHS(=O)_2Me$ 、甲基、 CF_3 、 CHF_2 、OMe、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 及吗啉基。

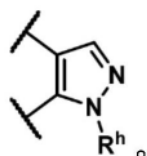
150、如项108至147中任一项的化合物,其中在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成包含5至6个环原子的环,其中1至2个环原子为各自独立地选自由O、N及S

组成的群的杂原子,其中所述环任选经1至2个独立选择的 R^h 基团取代。

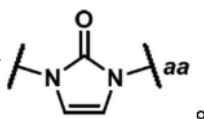
151、如项108至147或150中任一项的化合物,其中在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成:



152、如项108至147或150中任一项的化合物,其中在相邻碳原子上的 R^{QA} 对与其各自所连接的原子一起形成:



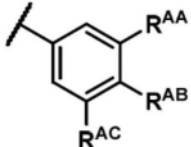
153、如项123至152中任一项的化合物,其中 L^2 为



154、如项108至153中任一项的化合物,其中环A为苯基或吡啶基,其中的每一者任选经2至4个各自独立地选自由卤基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基及 C_{1-6} 烷氧基组成的群的取代基取代。

155、如项108至154中任一项的化合物,其中环A为苯基,其任选经2至4个各自独立地选自由卤基及 C_{1-6} 烷基组成的群的取代基取代。156、如项108至155中任一项的化合物,其

中环A为



其中 R^{AA} 、 R^{AB} 及 R^{AC} 独立地为卤基或 C_{1-6} 烷基。

157、如项108至156中任一项的化合物,其中 R^1 及 R^2 为H。

158、如项108至157中任一项的化合物,其中 R^3 为H。

159、如项108至157中任一项的化合物,其中 R^3 为 C_{1-6} 烷基。

160、如项108至156中任一项的化合物,其中 R^1 及 R^2 为H;且 R^3 为 C_{1-6} 烷基。

161、如项159或160的化合物,其中 R^3 为甲基。

162、如项108至161中任一项的化合物,其中 L^1 为C(=O)。

163、如项108至162中任一项的化合物,其中 R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H或卤基。

164、如项108至163中任一项的化合物,其中 R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H或-F。

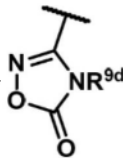
165、如项108至164中任一项的化合物,其中 R^4 、 R^5 及 R^6 各自为H。

166、如项108至164中任一项的化合物,其中 R^4 及 R^5 为H;且 R^6 为-F。

167、如项108至166中任一项的化合物,其中 R^7 为H。

168、如项108至166中任一项的化合物,其中 R^7 为-F。

169、如项108至168中任一项的化合物,其中 R^9 为



(IX-2)。

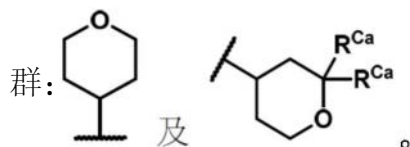
170、如项169的化合物,其中 R^{9d} 为H。

171、如项108至122或140至170中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的3元至12元杂环基。

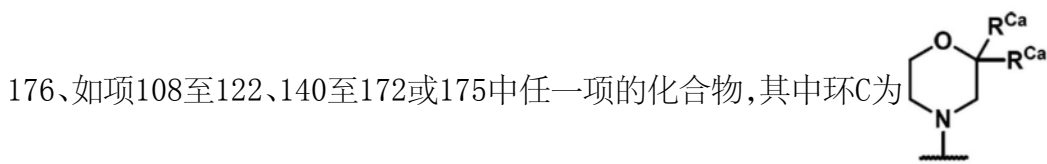
172、如项108至122或140至171中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的5元至6元杂环基。

173、如项108至122或140至172中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立地 R^{Ca} 取代的四氢吡喃基。

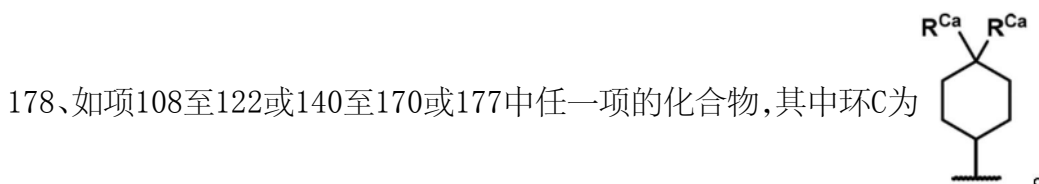
174、如项108至122或140至173中任一项的化合物,其中环C是选自由以下组成的



175、如项108至122或140至172中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个独立选择的 R^{Ca} 取代的吗啉基。



177、如项108至122或140至170中任一项的化合物,其中环C为任选经1至3个 R^{Ca} 取代的 C_{3-8} 环烷基。



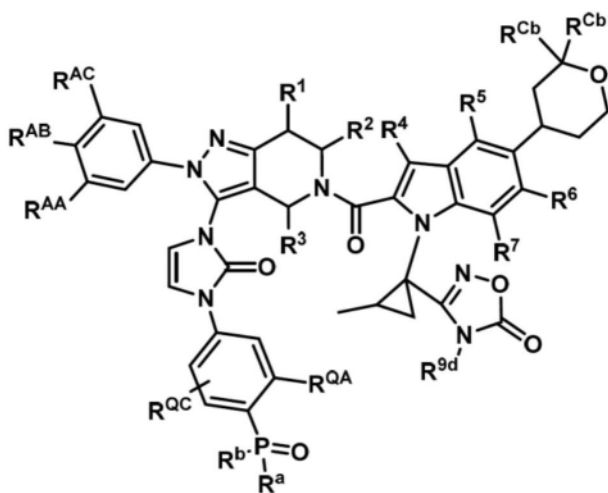
179、如项108至122或140至178中任一项的化合物,其中各 R^{Ca} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

180、如项108至122或140至178中任一项的化合物,其中各 R^{Ca} 为-F。

181、如项108至122或140至178中任一项的化合物,其中在相同或不同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的环原子一起形成包含3至6个环原子的碳环。

182、如项108至122或140至178中任一项的化合物,其中在相同环原子上的 R^{Ca} 对与其各自所连接的环原子一起形成包含3至5个环原子的碳环。

183、如项1的化合物,其中所述式(I)化合物为式(ID)化合物:



式 (ID)

或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

R^{AA} 、 R^{AB} 及 R^{AC} 独立地为卤基或 C_{1-6} 烷基;

R^{QC} 为H或卤基;且

各 R^{Cb} 是独立地选自由H及 R^{Ca} 组成的群。

184、如项183的化合物,其中 R^1 及 R^2 为H。

185、如项183或184的化合物,其中 R^3 为 C_{1-3} 烷基。

186、如项183至185中任一项的化合物,其中 R^3 为甲基。

187、如项183至186中任一项的化合物,其中 R^4 、 R^5 、 R^6 及 R^7 为H。

188、如项183至187中任一项的化合物,其中 R^{9d} 为H。

189、如项183至188中任一项的化合物,其中 R^{AA} 及 R^{AC} 独立地为 C_{1-6} 烷基。

190、如项183至189中任一项的化合物,其中 R^{AA} 及 R^{AC} 为甲基。

191、如项183至190中任一项的化合物,其中 R^{AB} 为卤基。

192、如项183至191中任一项的化合物,其中 R^{AB} 为-F。

193、如项183至192中任一项的化合物,其中各 R^{Cb} 为H或甲基,任选其中各 R^{Cb} 为H。

194、如项183至193中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 独立地为 C_{1-3} 烷基。

195、如项183至194中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 为甲基。

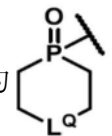
196、如项183至194中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 为乙基。

197、如项183至194中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 为异丙基。

198、如项183至193中任一项的化合物,其中 R^a 为甲基;且 R^b 为叔丁基。

199、如项183至193中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 独立地为 C_{3-6} 环烷基。

200、如项183至193或199中任一项的化合物,其中 R^a 及 R^b 各自为环丙基。

201、如项183至193中任一项的化合物,其中 $P(=O)R^aR^b$ 为  其中 L^Q 为键、

CH_2 、O、S、NH或 $N(C_{1-6}$ 烷基)。

表C1及表C2中的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

221、一种药物组合物,其包括如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,及药学上可接受的赋形剂。

222、一种治疗有需要的患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向所述患者投与治疗有效量的如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如项221的药物组合物。

223、一种用于治疗患者的2型糖尿病的方法,所述方法包括向经鉴定或诊断为患有2型糖尿病的患者投与治疗有效量的如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如项221的药物组合物。

224、一种治疗患者的糖尿病的方法,所述方法包括:

a) 确定所述患者患有2型糖尿病;及

b) 向所述患者投与治疗有效量的如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如项221的药物组合物。

225、如项222至224中任一项的方法,其中确定所述患者患有2型糖尿病的步骤包含进行分析以确定来自所述患者的样品中的分析物的含量,其中所述分析物是选自由以下组成的群:血红蛋白A1c(HbA1c)、空腹血浆葡萄糖、非空腹血浆葡萄糖或其任何组合。

226、如项225的方法,其中所述HbA1c的含量大于或约为6.5%。

227、如项225至226中任一项的方法,其中空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为126mg/dL。

228、如项225至227中任一项的方法,其中非空腹血浆葡萄糖的含量大于或约为200mg/dL。

229、如项222至228中任一项的方法,其进一步包括自所述患者获得样品。

230、如项229的方法,其中所述样品为体液样品。

231、如项222至230中任一项的方法,其中所述患者为约40至约70岁且超重或肥胖。

232、如项222至231中任一项的方法,其中所述患者的身体质量指数(BMI)大于或约为22kg/m²。

233、如项222至232中任一项的方法,其中所述患者的BMI大于或约为30kg/m²。

234、如项222至233中任一项的方法,其中2型糖尿病的治疗包括降低空腹血浆葡萄糖含量。

235、如项234的方法,其中所述空腹血浆葡萄糖含量降低至约或低于100mg/dL。

236、如项222至235中任一项的方法,其中所述2型糖尿病的治疗包括降低HbA1c含量。

237、如项236的方法,其中所述HbA1c含量降低至约或低于5.7%。

238、如项222至237中任一项的方法,其中所述2型糖尿病的治疗包括降低升糖素含量。

239、如项222至238中任一项的方法,其中所述2型糖尿病的治疗包括升高胰岛素含量。

240、如项222至239中任一项的方法,其中所述2型糖尿病的治疗包括降低BMI。

241、如项240的方法,其中所述BMI降低至约或低于 25kg/m^2 。

242、如项222至241中任一项的方法,其中如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物或如项221的药物组合物是经口投与。

243、如项222至242中任一项的方法,其进一步包括向所述患者投与额外疗法或治疗剂。

244、如项243的方法,其中所述额外疗法或治疗剂是选自由以下组成的群:抗糖尿病药剂、抗肥胖药剂、GLP-1受体激动剂、用于治疗非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)的药剂、胃电刺激、饮食监测、体能活动或其任何组合。

245、如项244的方法,其中所述抗糖尿病药剂是选自由以下组成的群:双胍、磺酰脲、格列扎(glitazar)、噻唑烷二酮、二肽基肽酶4(DPP-4)抑制剂、美格替耐(meglitinide)、钠-葡萄糖连接转运蛋白2(SGLT2)抑制剂、格列酮(glitazone)、GRP40激动剂、葡萄糖依赖性促胰岛素肽(GIP)、胰岛素或胰岛素类似物、 α 葡萄糖苷酶抑制剂、钠-葡萄糖连接转运蛋白1(SGLT1)抑制剂或其任何组合。

246、如项245的方法,其中所述双胍为二甲双胍。

247、如项244的方法,其中所述抗肥胖药剂是选自由以下组成的群:神经肽Y受体2型(NPYR2)激动剂、NPYR1或NPYR5拮抗剂、人类前胰肽(human proislet peptide,HIP)、脂肪酶抑制剂、黑皮质素受体4激动剂、法尼醇X受体(farnesoid X receptor,FXR)激动剂、芬特明(phentermine)、唑尼沙胺(zonisamide)、去甲肾上腺素/多巴胺再摄取抑制剂、GDF-15类似物、胆囊收缩素激动剂、血清素能药剂、甲硫氨酸氨基肽酶2(MetAP2)抑制剂、安非拉酮(diethylpropion)、苯甲曲秦(phendimetrazine)、苄非他明(benzphetamine)、纤维母细胞生长因子受体(FGFR)调节剂、AMP活化蛋白激酶(AMPK)活化剂、钠-葡萄糖共转运蛋白1(SGLT-1)抑制剂或其任何组合。

248、如项244的方法,其中所述GLP-1受体激动剂是选自由以下组成的群:利拉鲁肽(liraglutide)、艾塞那肽(exenatide)、杜拉鲁肽(dulaglutide)、阿比鲁肽(albiglutide)、他司鲁肽(taspoglutide)、利西那肽(lixisenatide)、司美鲁肽(semaglutide)或其任何组合。

249、如项244的方法,其中所述用于治疗NASH的药剂是选自由以下组成的群:FXR激动剂PF-05221304、合成性脂肪酸胆汁结合物、抗赖氨酰氧化酶同系物2(LOXL2)单克隆抗体、凋亡蛋白酶抑制剂、MAPK5抑制剂、半乳糖凝集素3抑制剂、纤维母细胞生长因子21(FGF21)激动剂、烟酸类似物、白三烯D4(LTD4)受体拮抗剂、乙酰辅酶A羧化酶(ACC)抑制剂、己酮糖激酶(KHK)抑制剂、回肠胆汁酸转运蛋白(IBAT)抑制剂、细胞凋亡信号调节激酶1(ASK1)抑制剂、过氧化体增殖物活化受体(PPAR)激动剂、二酰基甘油酰基转移酶2(DGAT2)抑制剂或其任何组合。

250、如项243至249中任一项的方法,其中如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如项221的药物组合物与所述额外治疗剂以单独剂量按任何次序依序投与。

251、一种用于调节需要此类调节的患者中的胰岛素含量的方法,所述方法包括向所述患者投与有效量的如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如项221的药物组合物。

252、如项251的方法,其中所述调节引起胰岛素含量的增加。

253、一种用于调节需要此类调节的患者中的葡萄糖含量的方法,所述方法包括向所述患者投与有效量的如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如项221的药物组合物。

254、如项253的方法,其中所述调节引起葡萄糖含量的降低。

255、一种用于治疗GLP-1相关疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向有需要的患者投与有效量的如项1至220中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或如项221的药物组合物。

256、如项255的方法,其中所述疾病、病症或病状是选自由以下组成的群:1型糖尿病、2型糖尿病、早发2型糖尿病、特发性1型糖尿病(1b型)、青年型非典型糖尿病(YOAD)、年轻人成年型糖尿病(MODY)、成人潜伏性自体免疫性糖尿病(LADA)、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征(Wolfram syndrome)、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、营养不良有关的糖尿病、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能异常、睡眠呼吸中止、内脏脂肪沉积、饮食障碍症、心血管疾病、郁血性心脏衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、周边动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、暂时性脑缺血、动脉粥样硬化性心血管疾病、外伤性脑损伤、周边血管疾病、内皮细胞功能异常、血管顺应性受损、血管再狭窄、血栓症、高血压、肺性高血压、血管成形术后再狭窄、间歇性跛行、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、酒精使用疾患、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、黄斑部退化、白内障、肾小球硬化症、关节炎、骨质疏松症、成瘾治疗、古柯碱依赖、躁郁症/重度忧郁症、皮肤及结缔组织病症、足溃疡、牛皮癣、原发性多渴症、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、溃疡性结肠炎、发炎性肠道疾病、结肠炎、肠躁综合征、克罗恩病(Crohn's disease)、短肠综合征、帕金森氏病(Parkinson's)、阿尔茨海默氏症(Alzheimer's disease)、认知受损、精神分裂症、多囊性卵巢综合征(PCOS)或其任何组合。

257、如项256的方法,其中所述疾病、病症或病状是选自由以下组成的群:2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、肾脏疾病、脂肪细胞功能异常、睡眠呼吸中止、内脏脂肪沉积、饮食障碍症、心血管疾病、郁血性心脏衰竭、心肌梗塞、左心室肥大、周边动脉疾病、中风、出血性中风、缺血性中风、暂时性脑缺血、动脉粥样硬化性心血管疾病、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、酒精使用疾患、慢性肾衰竭、代谢综合征、X综合征、戒烟、经前综合征、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、躁郁症/重度忧郁症、皮肤及结缔组织疾病、足溃疡、牛皮癣、原发性多渴症、非酒精性脂肪变性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝疾病(NAFLD)、短肠综合征、帕金森氏病、多囊性卵巢综合征(PCOS)、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征或其任何组合。

258、如项257的方法,其中所述疾病、病症或病状包含但不限于:2型糖尿病、早发2型糖尿病、肥胖症、使用其他药剂引起的体重增加、痛风、过度嗜糖、高三酸甘油酯血症、血脂异常、妊娠期糖尿病、脂肪细胞功能异常、内脏脂肪沉积、心肌梗塞、周边动脉疾病、中风、

暂时性脑缺血、高血糖症、餐后脂血症、代谢性酸中毒、酮病、高胰岛素血症、葡萄糖代谢受损、胰岛素抗性、肝胰岛素抗性、慢性肾衰竭、X综合征、心绞痛、糖尿病肾病变、葡萄糖耐受性受损、糖尿病性神经病变、糖尿病性视网膜病变、皮肤及结缔组织疾病、足溃疡、特发性颅内高压、沃尔夫勒姆综合征或其任何组合。