



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118903087 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 08

(21) 申请号 202410969586.6

A61P 1/16 (2006.01)

(22) 申请日 2020.07.23

(30) 优先权数据

62/878,852 2019.07.26 US

62/901,739 2019.09.17 US

(62) 分案原申请数据

202080052472.5 2020.07.23

(71) 申请人 埃斯佩尔维塔治疗股份有限公司

地址 美国

(72) 发明人 D·C·奥尼丘

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 王贵杰

(51) Int. Cl.

A61K 31/194 (2006.01)

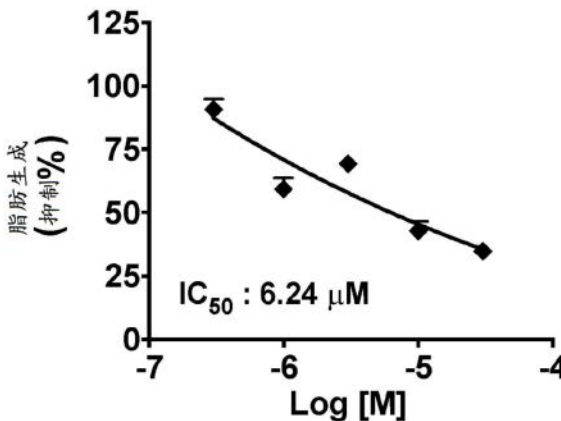
权利要求书1页 说明书150页 附图16页

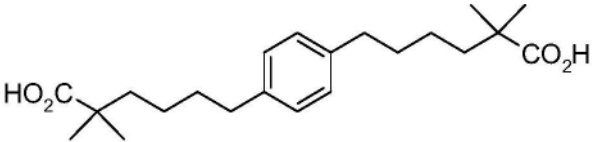
(54) 发明名称

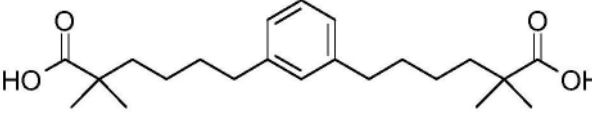
可用于预防或治疗疾病的官能化的长链烃一元和二元羧酸

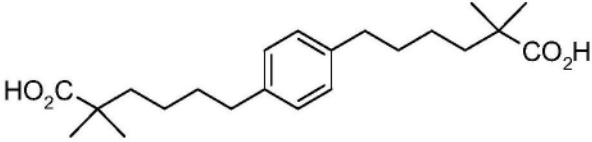
(57) 摘要

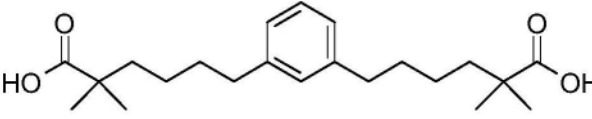
本发明提供式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)、(IL)、(II)、(III)、(IIIA) 和 (IIIB) 的化合物;其药学上可接受的盐和溶剂合物;以及其组合物。本发明进一步提供用于治疗疾病的方法,所述疾病包括但不限于肝脏疾病或肝脏状况异常;癌症(诸如肝细胞癌或胆管癌);肺、肝、胆囊、胆管或消化道的恶性或良性肿瘤;肝内或肝外胆管疾病;脂蛋白病症;脂质和代谢病症;硬化;纤维化;葡萄糖代谢病症;心血管或相关血管病症;由脂肪变性、纤维化或硬化导致的疾病;与炎症增加相关的疾病(诸如肝脏炎症或肺部炎症);肝细胞气球样变;过氧化物酶体增殖物活化受体相关病症;ATP-柠檬酸盐裂解酶病症;乙酰-辅酶A羧化酶病症;肥胖症;胰腺炎;或肾脏疾病。



1. 具有结构  的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制、减少或延迟受试者的肝纤维化的发展的药物中的用途。

2. 具有结构  的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制、减少或延迟受试者的肝纤维化的发展的药物中的用途。

3. 具有结构  的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防硬化的药物中的用途。

4. 具有结构  的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防硬化的药物中的用途。

可用于预防或治疗疾病的官能化的长链烃一元和二元羧酸

[0001] 本申请是申请日为2020年7月23日、申请号为202080052472.5、发明名称为“可用于预防或治疗疾病的官能化的长链烃一元和二元羧酸”的中国专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2019年7月26日提交的美国临时申请号62/878,852和2019年9月17日提交的美国临时申请号62/901,739的权益,所述临时申请各自的公开内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0004] 本发明提供式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)、(IL)、(II)、(III)、(IIIA)和(IIIB)的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂合物以及其组合物。本发明进一步提供用于预防或治疗疾病的方法,所述疾病包括但不限于肝脏疾病或肝脏状况异常;癌症(诸如肝细胞癌或胆管癌);肺、肝、胆囊、胆管或消化道的恶性或良性肿瘤;肝内或肝外胆管疾病;脂蛋白病症;脂质和代谢病症;硬化;纤维化;葡萄糖代谢病症;心血管或相关血管病症;由脂肪变性、纤维化或硬化导致的疾病;与炎症增加相关的疾病(诸如肝脏炎症或肺部炎症);肝细胞气球样变(hepatocyte ballooning);过氧化物酶体增殖物活化受体相关病症(peroxisome proliferator activated receptor-associated disorder);ATP-柠檬酸盐裂解酶病症;乙酰-辅酶A羧化酶病症;肥胖症;胰腺炎;或肾脏疾病。

发明背景

[0006] 肝细胞癌(HCC)为最常见的原发性肝恶性肿瘤之一。患有慢性肝脏疾病(诸如肝硬化和纤维化)的患者发展HCC的风险增加。因此,应密切监测患有慢性肝脏疾病的患者的HCC的发展。HCC的风险因素包括肝硬化、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、长期酗酒、B型肝炎和C型肝炎、IIb型高脂血症、混合血脂异常、肥胖症和2型糖尿病。

[0007] IIb型高脂血症患者有发展NAFLD和非酒精性脂肪性肝炎(NASH)的高风险,其由于肝甘油三酯过量产生和累积而发展。低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和甘油三酯的水平升高与混合血脂异常(包括特征在于载脂蛋白B升高的IIb型高脂血症)、极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)、中密度脂蛋白胆固醇(IDL)和小致密低密度脂蛋白(LDL)水平以及LDL-C和甘油三酯水平的升高相关。

[0008] 目前用于治疗IIb型高脂血症的治疗选项是有限的。尽管他汀类(statins)可有效降低LDL-C和减轻炎症,但它们通常对降低甘油三酯浓度不是很有效。另外,高剂量他汀类疗法通常耐受不良,因为它们会引起肌肉疼痛(肌痛)并增加患者出现严重肌肉毒性(诸如横纹肌溶解)的风险。而且,与他汀类组合施用的常用甘油三酯降低剂通常耐受不良。当与他汀类一起施用,已知贝特类(fibrate)具有药物-药物相互作用,从而导致他汀类血液药物水平增加、肌痛、肌肉毒性的风险增加和安全风险增加。实际上,他汀类Baychol(西立伐

他汀 (cerivastatin)) 与贝特类吉非罗齐 (gemfibrozil) 的相互作用导致严重的肌肉毒性和死亡, 并引起安全忧虑, 导致Baychol从美国市场撤离。已用于降低甘油三酯水平的鱼油需要每天服用多次, 并会导致鱼油余味、打嗝或反胃。烟酸 (niacin) 会引起潮红, 特别是与他汀类组合施用。

[0009] 肝细胞腺瘤为良性肝肿瘤, 其遗传学和病理生理学还不完全清楚。这些病变造成诊断和治疗挑战, 而治疗后存在仍然具有挑战性。胆管腺瘤引起同样的治疗挑战。消化系统腺瘤为起因于胃、小肠、胆道、结肠和直肠的腺上皮的散发性肿瘤。

[0010] 胃肠 (消化系统) 癌症为影响胃肠道和消化系统内其他器官的癌症。胃肠道间质瘤 (GIST) 为一种沿胃肠道形成但主要开始于胃或小肠的罕见肉瘤类型。消化系统癌症的起源与透过一系列取决于受影响器官的组织病理学阶段的发展的器官的慢性炎症密切相关。对于胃肠道或GIST的癌症, 可能会建议手术切除肿瘤和/或帮助维持正常功能。其他治疗选项为放射疗法、化学疗法、激素疗法或靶向疗法。

[0011] 因此, 需要一种安全且有效的疗法来治疗或预防癌症 (诸如胃肠癌、肝细胞癌或胆管癌); 肺、肝、胆囊、胆管或消化道的恶性或良性肿瘤; 肝脏疾病或肝脏状况异常、肝内或肝外胆管疾病; 脂蛋白病症; 脂质和代谢病症; 硬化; 纤维化; 葡萄糖代谢病症; 心血管或相关血管病症; 由脂肪变性、纤维化或硬化导致的疾病; 与炎症增加相关的疾病 (诸如肝脏炎症或肺部炎症); 肝细胞气球样变; 过氧化物酶体增殖物活化受体相关病症; ATP-柠檬酸盐裂解酶病症; 乙酰-辅酶A羧化酶病症; 肥胖症; 胰腺炎; 或肾脏疾病。

发明内容

[0012] 本发明提供式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)、(IL)、(II)、(III)、(IIIA) 和 (IIIB) 的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂合物 (各化合物、药学上可接受的盐和溶剂合物为“本发明化合物”)。

[0013] 本发明也提供组合物, 所述组合物包含 i) 有效量的本发明化合物和 ii) 药学上可接受的载体或媒介物 (各组合物为“本发明组合物”)。

[0014] 本发明进一步提供用于治疗或预防疾病的方法, 所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者, 其中所述疾病为肝脏疾病或肝脏状况异常; 癌症 (诸如肝细胞癌或胆管癌); 肺、肝、胆囊、胆管或消化道的恶性或良性肿瘤; 肝内或肝外胆管疾病; 脂蛋白病症; 脂质和代谢病症; 硬化; 纤维化; 葡萄糖代谢病症; 心血管或相关血管病症; 由脂肪变性、纤维化或硬化导致的疾病; 与炎症增加相关的疾病 (诸如肝脏炎症或肺部炎症); 肝细胞气球样变; 过氧化物酶体增殖物活化受体相关病症; ATP-柠檬酸盐裂解酶病症; 乙酰-辅酶A羧化酶病症; 肥胖症; 胰腺炎; 或肾脏疾病。

[0015] 本发明进一步提供用于治疗或预防疾病的方法, 其中所述疾病为癌症、脂质和代谢病症、肝脏病症、硬化、纤维化、葡萄糖代谢病症、过氧化物酶体增殖物活化受体相关病症、肺、肝、胆和消化道的恶性或良性肿瘤、ATP-柠檬酸盐裂解酶病症、乙酰-辅酶A羧化酶病症、肥胖症、胰腺炎、肾脏疾病、肝细胞气球样变、肝脏炎症或肺部炎症。

[0016] 本发明进一步提供用于减少受试者的血浆或血清中所述受试者的C反应蛋白 (CRP) 浓度、血清淀粉样蛋白A (SAA) 浓度、丙氨酸转氨酶 (ALT) 浓度、天冬氨酸转氨酶 (AST) 浓度、碱性磷酸酶 (ALP) 浓度、 γ -谷氨酰基转移酶 (GGT) 浓度、血清肌酐浓度、7 α -羟基-4-胆

甾烯-3-酮(C4)浓度、蛋白质:肌酐比例、肌酸激酶浓度、血管生成素样蛋白3浓度、血管生成素样蛋白4浓度、血管生成素样蛋白8浓度、纤维蛋白原浓度、总胆固醇浓度、低密度脂蛋白胆固醇浓度、低密度脂蛋白浓度、极低密度脂蛋白胆固醇浓度、极低密度脂蛋白浓度、非HDL胆固醇浓度、非HDL浓度、载脂蛋白B浓度、脂蛋白(a)浓度或血清甘油三酯浓度的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0017] 本发明另外提供用于减少受试者肝中甘油三酯浓度的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0018] 本发明进一步提供用于提高受试者血浆或血清中高密度脂蛋白胆固醇或高密度脂蛋白的浓度的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0019] 本发明进一步提供用于治疗疾病的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者,其中所述疾病为胃肠疾病、肠易激综合征(IBS)、炎症性肠病(IBD)或自身免疫性疾病。

[0020] 本发明进一步提供用于使纤维化、肝细胞气球样变和肝脏炎症消退、降低其进展速率或抑制其进展的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0021] 本发明进一步提供用于抑制、减少或延迟受试者的脂质合成、肝脂肪变性、肝细胞气球样变或炎症、肝纤维化、肺纤维化或硬化的发展的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0022] 本发明进一步提供用于降低受试者发展或患有动脉粥样硬化、冠心病、末梢血管疾病、中风或再狭窄的风险的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0023] 本发明进一步提供用于提高受试者血清或血浆中的HDL浓度的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0024] 本发明进一步提供用于抑制NF- κ B或星状细胞活化的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0025] 本发明进一步提供用于活化PPAR(过氧化物酶体增殖物活化受体)的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0026] 本发明进一步提供用于减少家畜肉或家禽蛋的脂肪或胆固醇含量的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至所述家畜或家禽。

[0027] 本发明进一步提供用于调节、直接抑制或变构抑制受试者中ATP柠檬酸盐裂解酶的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0028] 本发明另外提供用于调节、直接抑制或变构抑制受试者中乙酰-CoA羧化酶1或乙酰-CoA羧化酶2的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至受试者。

[0029] 本发明进一步提供用于治疗或预防疾病的方法,所述方法包括将有效量的本发明组合物施用至有需要的受试者,其中所述疾病为癌症、脂质和代谢病症、肝脏病症、硬化、纤维化、葡萄糖代谢病症、过氧化物酶体增殖物活化受体相关病症、肺、肝、胆和消化道的恶性或良性肿瘤、ATP-柠檬酸盐裂解酶病症、乙酰-辅酶A羧化酶病症、肥胖症、胰腺炎、肾脏疾病、肝细胞气球样变、肝脏炎症或肺部炎症。

附图说明

[0030] 图1A-1D分别示出化合物I-32、I-61、I-1和III-1对小鼠原发性肝细胞脂肪生成的抑制效应,以百分比对照组表示。

[0031] 图2A-2D分别示出化合物I-32、I-61、I-1和III-1对Hepa1-6细胞的抗增殖效应,以媒介物对照的百分比表示。

[0032] 图3A-3D分别示出化合物I-32、I-61、I-1和III-1对Hep3B细胞增殖的抗增殖效应,以媒介物对照的百分比表示。

[0033] 图4A-4D示出分别显示化合物I-32、I-61、I-1和III-1于Hepa1-6细胞中的抗克隆生成效应(anti-clonogenic effects),以媒介物对照的百分比表示。

[0034] 图5A-5D示出分别显示化合物I-32、I-61、I-1和III-1于Hep3B细胞中的抗克隆生成效应,以媒介物对照的百分比表示。

[0035] 图6A示出化合物I-32和索拉非尼(sorafenib)在其他化合物存在或不存在于Hep3B细胞中的抗增殖效应。图6B示出化合物I-32和乐伐替尼(lenvatinib)在其他化合物存在或不存在于Hep3B细胞中的抗增殖效应。图6C示出化合物I-61和索拉非尼在其他化合物存在或不存在于Hep3B细胞中的抗增殖效应。图6D示出化合物I-61和乐伐替尼在其他化合物存在或不存在于Hep3B细胞中的抗增殖效应。

[0036] 图7A示出化合物I-32和索拉非尼在其他化合物存在或不存在于Hepa1-6细胞中的抗增殖效应。图7B示出化合物I-32和乐伐替尼在其他化合物存在或不存在于Hepa1-6细胞中的抗增殖效应。图7C示出化合物I-61和索拉非尼在其他化合物存在或不存在于Hepa1-6细胞中的抗增殖效应。图7D示出化合物I-61和乐伐替尼在其他化合物存在或不存在于Hepa1-6细胞中的抗增殖效应。

[0037] 图8A示出化合物I-32和索拉非尼于Hep3B细胞中的协同抗增殖效应。图8B示出化合物I-32和乐伐替尼于Hep3B细胞中的协同抗增殖效应。图8C示出化合物I-61和索拉非尼于Hep3B细胞中的协同抗增殖效应。图8D示出化合物I-61和乐伐替尼于Hep3B细胞中的协同抗增殖效应。

具体实施方式

[0038] 定义

[0039] 术语“约”当紧接于数值前时意指数值的±至多20%。例如,“约”数值意指数值的±至多20%,在一些实施方案中,±至多19%、±至多18%、±至多17%、±至多16%、±至多15%、±至多14%、±至多13%、±至多12%、±至多11%、±至多10%、±至多9%、±至多8%、±至多7%、±至多6%、±至多5%、±至多4%、±至多3%、±至多2%、±至多1%、至少于±1%或其中的任何其他值或值的范围。

[0040] 在本说明书整个中,提供某些数量的数值范围。这些范围包含其中的所有子范围。因此,范围“从50至80”包括其中的所有可能范围(例如51至79、52至78、53至77、54至76、55至75、60至70等)。此外,给定范围内的所有值均可由此所涵盖范围的端点(例如,范围50至80包括具有端点的范围,例如诸如55至80、50至75等)。

[0041] 术语“药学上可接受的盐”包括酸和碱加成盐两者。药学上可接受的盐可通过使作用为碱的本发明化合物与无机或有机酸反应以形成盐而获得,例如盐酸、硫酸、磷酸、甲磺

酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、甲酸、氢溴酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、水杨酸、杏仁酸、碳酸等等的盐。药学上可接受的盐还可通过使作用为酸的本发明化合物与无机或有机碱反应以形成盐而获得,例如钠、钾、锂、铵、钙、镁、铁、锌、铜、锰、铝、氨、异丙胺、三甲胺等的盐。本领域技术人员应进一步认识到药学上可接受的盐可通过经由多种已知方法中的任一者通过本发明化合物与适当无机或有机酸或碱的反应来制备。

[0042] 术语“溶剂合物”是指溶剂合复合物。溶剂合物可通过溶剂合作用(溶剂分子与本发明的分子或离子的组合)形成,或溶剂合物可为包含溶质离子或分子或溶剂分子的聚集物。溶剂可为水,在此情况下溶剂合物为水合物。水合物的实例包括但不限于半水合物、一水合物、二水合物、三水合物、六水合物等。溶剂合物可经由水合(包括经由吸收水分)形成。药学上可接受的盐也可作为溶剂合物。在溶剂合物经由从溶剂结晶获得的情况下,所述溶剂可为醇,诸如甲醇或乙醇;醛;酮,诸如丙酮;或酯,诸如乙酸乙酯。

[0043] 本发明化合物可具有一个或多个不对称中心且因此可为镜像异构体、外消旋物、非镜像异构体、其他立体异构体以及其混合物。本发明化合物包括所有此类可能的异构体(包括几何异构体),以及其外消旋和光学纯形式,无论本文中是否在具体描述。光学活性的(+)和(-)、(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体可使用手性合成子或手性试剂来制备,或使用常规技术例如色谱法和分级结晶来解析。用于制备或分离单独镜像异构体的常规技术包括由适当光学纯前体进行手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)解析外消旋物。当本发明化合物包含烯烃双键或另一几何不对称中心时,并且除非另外规定,否则化合物包括E和Z几何异构体。同样地,本发明化合物包括所有互变异构形式。

[0044] “有效量”当与本发明化合物结合使用时,意指本发明化合物当单独或与另一药物活性剂一起施用至受试者有效治疗或预防疾病时的量。

[0045] “有效量”当与另一药物活性剂结合使用时,意指另一药物活性剂当单独或与本发明化合物组合有效治疗或预防疾病时的量。

[0046] “受试者”为人或非人哺乳动物,例如牛、马、猫、犬、啮齿动物或非人灵长类动物。人可为男性或女性、儿童、青少年或成年人。女性可为月经前期或月经后期。

[0047] “哺乳动物”包括人、家畜诸如实验室动物(例如,小鼠、大鼠、兔、猴、狗等)和家养宠物(例如猫、狗、猪、牛、绵羊、山羊、马、兔)以及非家养野生动物。

[0048] 除非另有指示,否则本文提及的所有重量百分比(即,“重量%”和“wt.%”和w/w)为相对于混合物或组合物的总重量,视情况而定。

[0049] 如本文所用,下述术语具有下列意义,除非另有指示:

[0050] “卤基”、“Hal”或“卤素”是指Br、Cl、F或I。

[0051] “烷基”是指具有一至十二个碳原子且其以单键连接至原子的完全饱和的直链或支链烃链。包括具有范围从1至12的碳原子数目的烷基。具有1至12个碳原子的烷基为 C_1 - C_{12} 烷基,具有1至10个碳原子的烷基为 C_1 - C_{10} 烷基,具有1至6个碳原子的烷基为 C_1 - C_6 烷基并且具有1至5个碳原子的烷基为 C_1 - C_5 烷基。 C_1 - C_5 烷基包括 C_5 烷基、 C_4 烷基、 C_3 烷基、 C_2 烷基和 C_1 烷基(即甲基)。 C_1 - C_6 烷基包括上述关于 C_1 - C_5 烷基的所有部分,但还包括 C_6 烷基。 C_1 - C_{10} 烷基包括上述关于 C_1 - C_5 烷基和 C_1 - C_6 烷基的所有部分,但还包括 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 烷基。类似地, C_1 - C_{12} 烷基包括所有前述部分,但还包括 C_{11} 和 C_{12} 烷基。 C_1 - C_{12} 烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、正己基、正庚

基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一基和正十二基。除非另有说明,否则烷基可未取代或被本文所公开的取代基取代。

[0052] “亚烷基”是指完全饱和的直链或支链二价烃,并且具有一至十二个碳原子。 C_1 - C_{12} 亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基等。各亚烷基末端以单键连接至原子。亚烷基链的连接点可为一个或两个原子。除非另有说明,否则亚烷基链可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0053] “烯基”是指具有二至十二个碳原子且具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链烃链。各烯基以单键连接至原子。包括具有范围从2至12的碳原子数目的烯基。具有2至12个碳原子的烯基为 C_2 - C_{12} 烯基,具有2至10个碳原子的烯基为 C_2 - C_{10} 烯基,具有2至6个碳原子的烯基为 C_2 - C_6 烯基和具有2至5个碳原子的烯基为 C_2 - C_5 烯基。 C_2 - C_5 烯基包括 C_5 烯基、 C_4 烯基、 C_3 烯基和 C_2 烯基。 C_2 - C_6 烯基包括上述关于 C_2 - C_5 烯基的所有部分,但还包括 C_6 烯基。 C_2 - C_{10} 烯基包括上述关于 C_2 - C_5 烯基和 C_2 - C_6 烯基的所有部分,但还包括 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 烯基。类似地, C_2 - C_{12} 烯基包括所有前述部分,但还包括 C_{11} 和 C_{12} 烯基。 C_2 - C_{12} 烯基的非限制性实例包括乙烯基(乙烯基)、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、5-辛烯基、6-辛烯基、7-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、4-壬烯基、5-壬烯基、6-壬烯基、7-壬烯基、8-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基、4-癸烯基、5-癸烯基、6-癸烯基、7-癸烯基、8-癸烯基、9-癸烯基、1-十一碳烯基、2-十一碳烯基、3-十一碳烯基、4-十一碳烯基、5-十一碳烯基、6-十一碳烯基、7-十一碳烯基、8-十一碳烯基、9-十一碳烯基、10-十一碳烯基、1-十二碳烯基、2-十二碳烯基、3-十二碳烯基、4-十二碳烯基、5-十二碳烯基、6-十二碳烯基、7-十二碳烯基、8-十二碳烯基、9-十二碳烯基、10-十二碳烯基和11-十二碳烯基。除非另有说明,否则烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0054] “亚烯基”是指具有从二至十二个碳原子且具有一个或多个碳-碳双键的直链或支链二价烃链基团。 C_2 - C_{12} 亚烯基的非限制性实例包括亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基等。亚烯基链的各末端以单键连接至原子。亚烯基链的连接点可通过一个或两个原子。除非另有说明,否则亚烯基链可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0055] “炔基”是指具有从二至十二个碳原子且具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链烃链基团。各炔基以单键连接至原子。包括具有范围从2至12的碳原子数目的炔基。具有2至12个碳原子的炔基为 C_2 - C_{12} 炔基,具有2至10个碳原子的炔基为 C_2 - C_{10} 炔基,具有2至6个碳原子的炔基为 C_2 - C_6 炔基和具有2至5个碳原子的炔基为 C_2 - C_5 炔基。 C_2 - C_5 炔基包括 C_5 炔基、 C_4 炔基、 C_3 炔基和 C_2 炔基。 C_2 - C_6 炔基包括上述关于 C_2 - C_5 炔基的所有部分,但还包括 C_6 炔基。 C_2 - C_{10} 炔基包括上述关于 C_2 - C_5 炔基和 C_2 - C_6 炔基的所有部分,但还包括 C_7 、 C_8 、 C_9 和 C_{10} 炔基。类似地, C_2 - C_{12} 炔基包括所有前述部分,但还包括 C_{11} 和 C_{12} 炔基。 C_2 - C_{12} 炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等等。除非另有说明,否则烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0056] “亚炔基”是指具有从二至十二个碳原子且具有一个或多个碳-碳三键的直链或支链二价烃链基团。 C_2 - C_{12} 亚炔基的非限制性实例包括亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基等。亚炔

基链的各末端以单键连接至原子。亚炔基链的连接点可通过一个或两个原子。除非另有说明,否则亚炔基链可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0057] “烷氧基”是指式-OR_a的基团,其中R_a为如本文所定义的烷基、烯基或炔基。除非另有说明,否则烷氧基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0058] “芳基”是指包含氢、6至18个碳原子和至少一个芳族环的烃环系统基团。芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合或桥联环系统。芳基包括但不限于乙烯合蒽基(aceanthrylenyl)、苊基、乙烯合菲基(acephenanthrylenyl)、蒽基、萹基、屈基(chrysenyl)、丙二烯合茚基(fluoranthenyl)、茚基、as-二环戊二烯并苯基、s-二环戊二烯并苯基、二氢茚基、茚基、萘基、迫苯并萘基、菲基、苯基、卜基(pleiadenyl)、芘基和三亚苯基。除非另有说明,否则芳基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0059] “亚芳基”是指二价芳基,其中所述芳基如本文所定义。除非另有说明,否则亚芳基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0060] “芳基烷基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b为如本文所定义的亚烷基并且R_c为如本文所定义的芳基,例如,苯甲基、二苯基甲基等等。除非另有说明,否则芳基烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。“芳基烯基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b为如本文所定义的亚烯基并且R_c为如本文所定义的芳基。除非另有说明,否则芳基烯基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0061] “芳基炔基”是指式-R_b-R_c的基团,其中R_b为如本文所定义的亚炔基和R_c为如本文所定义的芳基。除非另有说明,否则芳基炔基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0062] “环烷基”是指由碳和氢原子组成的非芳族单环或多环完全饱和烃基团,其包括稠合或桥联环系统,具有从三至十二个碳原子,优选具有从三至十个碳原子且其以单键连接至原子上。单环环烷基包括(例如)环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基包括(例如)金刚烷基、降蒽基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。除非另有说明,否则环烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0063] “芳氧基”是指式-O(芳基)的基团,其中所述芳基如本文所定义。芳氧基包括但不限于苯氧基(-O(苯基))。除非另有说明,否则芳氧基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0064] “环烯基”是指由碳和氢原子组成且具有一个或多个碳-碳双键的非芳族单环或多环基团。环烯基可包括具有从三至十二个碳原子(在一些实施方案中具有从三至十个碳原子)的稠合或桥联环系统。环烯基以单键连接至原子上。单环环烯基包括(例如)环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。多环环烯基包括(例如)双环[2.2.1]庚-2-烯基等等。除非另有说明,否则环烯基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0065] “环炔基”是指具有一个或多个碳-碳三键的仅由碳和氢原子组成的非芳族单环或多环烃基团,其可包括具有从五至十二个碳原子(在一些实施方案中具有从五至十个碳原子)的稠合或桥联环系统,并且其以单键连接至分子的其余部分。单环环炔基包括(例如)环庚炔基、环辛炔基等。除非另有说明,否则环炔基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0066] “环烷基烷基”是指式-R_b-R_d的基团,其中R_b为如本文所定义的亚烷基并且R_d为如本文所定义环烷基。除非另有说明,否则环烷基烷基可未经取代或被本文所公开的取代

基取代。“环烷基烯基”是指式- R_b-R_d 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烯基并且 R_d 为如本文所定义的环烷基。除非另有说明,否则环烷基烯基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。“环烷基炔基”是指式- R_b-R_d 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚炔基并且 R_d 为如本文所定义的环烷基。除非另有说明,否则环烷基炔基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0067] “环烯基烷基”是指式- R_b-R_d 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烷基并且 R_d 为如本文所定义的环烯基。除非另有说明,否则环烯基烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。“环烯基烯基”是指式- R_b-R_d 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烯基并且 R_d 为如本文所定义的环烷基。除非另有说明,否则环烯基烯基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。“环烯基炔基”是指式- R_b-R_d 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚炔基并且 R_d 为如本文所定义的环烷基。除非另有说明,否则环烯基炔基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0068] “环炔基烷基”是指式- R_b-R_d 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烷基并且 R_d 为如本文所定义的环炔基。除非另有说明,否则环炔基烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。“环炔基烯基”是指式- R_b-R_d 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烯基并且 R_d 为如本文所定义的环烷基。除非另有说明,否则环炔基烯基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。“环炔基炔基”是指式- R_b-R_d 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚炔基并且 R_d 为如本文所定义的环烷基。除非另有说明,否则环炔基炔基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0069] “碳环基”、“碳环(carbocyclic ring)”或“碳环(carbocycle)”是指环结构,其中形成所述环的原子各自为碳。碳环基、碳环(carbocyclic ring)或碳环(carbocycle)在环中可包含从3到20个碳原子。碳环基、碳环(carbocyclic ring)或碳环(carbocycle)包括如本文所定义的芳基、环烷基、环烯基和环炔基。碳环基、碳环(carbocyclic ring)或碳环(carbocycle)可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合、桥联和螺环系统。除非另有说明,否则碳环基、碳环(carbocyclic ring)或碳环(carbocycle)可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0070] “卤代烷基”是指如本文所定义的烷基,其被一个或多个如本文所定义的卤基取代,例如,三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非另有说明,否则卤代烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0071] “卤代烯基”是指如上文所定义的烯基,其被一个或多个如本文所定义的卤基取代,例如,1-氟丙烯基、1,1-二氟丁烯基等。除非另有说明,否则卤代烯基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0072] “卤代炔基”是指如本文所定义的炔基,其被一个或多个如本文所定义的卤基取代,例如,1-氟丙炔基、1-氟丁炔基等。除非另有说明,否则卤代炔基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0073] “杂环基”是指包括二至十二个碳原子和从一到六个氮、氧或硫杂原子的3至20元非芳族部分不饱和或芳族环基团。杂环基包括如本文所定义的杂芳基。除非另有说明,否则杂环基可为单环、双环、三环或四环环系统,其包括稠合、桥联和螺环系统;并且杂环基中的氮、碳或硫原子可任选地氧化;氮原子可任选地季铵化;并且杂环基可为部分或完全饱和。

杂环基的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧化-硫代吗啉基。除非另有说明,否则杂环基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0074] “杂环基烷基”是指式- R_b-R_e 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烷基并且 R_e 为如本文所定义的杂环基。除非另有说明,否则杂环基烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0075] “杂环基烯基”是指式- R_b-R_e 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烯基并且 R_e 为如本文所定义的杂环基。除非另有说明,否则杂环基烯基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0076] “杂环基炔基”是指式- R_b-R_e 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚炔基并且 R_e 为如本文所定义的杂环基。除非另有说明,否则杂环基炔基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0077] “N-杂环基”是指如本文所定义的杂环基,其包括至少一个氮且其中本发明化合物的原子的杂环基的连接点是通过杂环基中的氮原子。除非另有说明,否则N-杂环基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0078] “杂芳基”是指包括氢原子、一至十三个碳原子、一至六个氮、氧或硫杂原子和至少一个芳族环的5至20元环系统基团。杂芳基可为单环、双环、三环或四环环系统,其可包括稠合或桥联环系统;并且杂芳基中的氮、碳或硫原子可任选地经氧化;氮原子可任选地季铵化。杂芳基的实例包括但不限于氮杂卓基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二氧杂卓基、1,4-苯并二噁烷基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并间二氧杂环己烯基(benzodioxinyl)、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基(苯并噻吩)、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吲唑基、吲哚基、吲唑基、异吲哚基、吲哚啉基、异吲哚啉基、异喹啉基、吲哚基、异噁唑基、萘啶基、噁二唑基、2-氧代氮杂卓基、噁唑基、环氧乙烷基、1-氧化吡啶基、1-氧化嘧啶基、1-氧化吡嗪基、1-氧化哒嗪基、1-苯基-1H-吡咯基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基、酞嗪基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹唑啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、四氢喹啉基、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基)。除非另有说明,否则杂芳基可未经取代或经取代。

[0079] “N-杂芳基”是指如本文所定义的杂芳基,其具有至少一个氮原子且其中本发明化合物的原子的杂芳基的连接点是通过杂芳基中的氮原子。除非另有说明,否则N-杂芳基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0080] “杂芳基烷基”是指式- R_b-R_f 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烷基链并且 R_f 为如本文所定义的杂芳基。除非另有说明,否则杂芳基烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0081] “杂芳基烯基”是指式 $-R_b-R_f$ 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚烯基链并且 R_f 为如本文所定义的杂芳基。除非另有说明,否则杂芳基烯基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0082] “杂芳基炔基”是指式 $-R_b-R_f$ 的基团,其中 R_b 为如本文所定义的亚炔基链并且 R_f 为如本文所定义的杂芳基。除非另有说明,否则杂芳基炔基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0083] “环”是指环基,其可为饱和或包括一个或多个双键或三键。环可为单环、双环、三环或四环。除非另有说明,否则环可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0084] “硫代烷基”是指式 $-SR_a$ 的基团,其中 R_a 为如本文所定义的烷基、烯基或炔基。除非另有说明,否则硫代烷基可未经取代或被本文所公开的取代基取代。

[0085] 本文所公开的基团(group或radical)可被下列取代基中的一者或多者取代:卤素原子诸如F、Cl、Br和I;羟基、烷氧基或酯;硫醇、硫代烷基、砜、磺酰基或亚砜;胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺;三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基;以及其他基团,任选地包括一个或多个杂原子。

[0086] 本文所公开的基团(group或radical)可替代地或另外地被一个或多个下列取代基取代:氧代基、羰基、羧基或酯基;或亚胺、肟、腙和腓。

[0087] 其他取代基的实例包括但不限于:

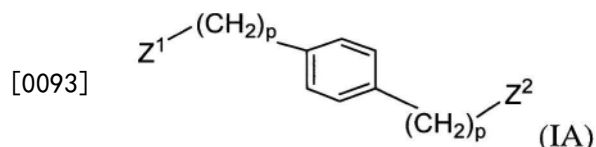
[0088] 氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代基、硫代、卤基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和杂芳基烷基、 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、 $-SO_2NR_gR_h$ 、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 和 $-CH_2SO_2NR_gR_h$,其中 R_g 和 R_h 相同或不同并且独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基或杂芳基烷基,其中前述取代基中的每一者为未取代的或被一个或多个本文所公开的取代基取代。

[0089] 如本文所用,符号“”(“连接点键”)是指两个化学实体之间的连接点的键,其中一个描述为连接至连接点键,而另一个不描述为连接至连接点键。例如,“ XY ”,表示化学实体“XY”经由连接点键键合至另一化学实体。

[0090] 本发明化合物

[0091] 式(IA)化合物

[0092] 在一些实施方案中,本发明化合物为式(IA)化合物:



[0094] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0095] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7;

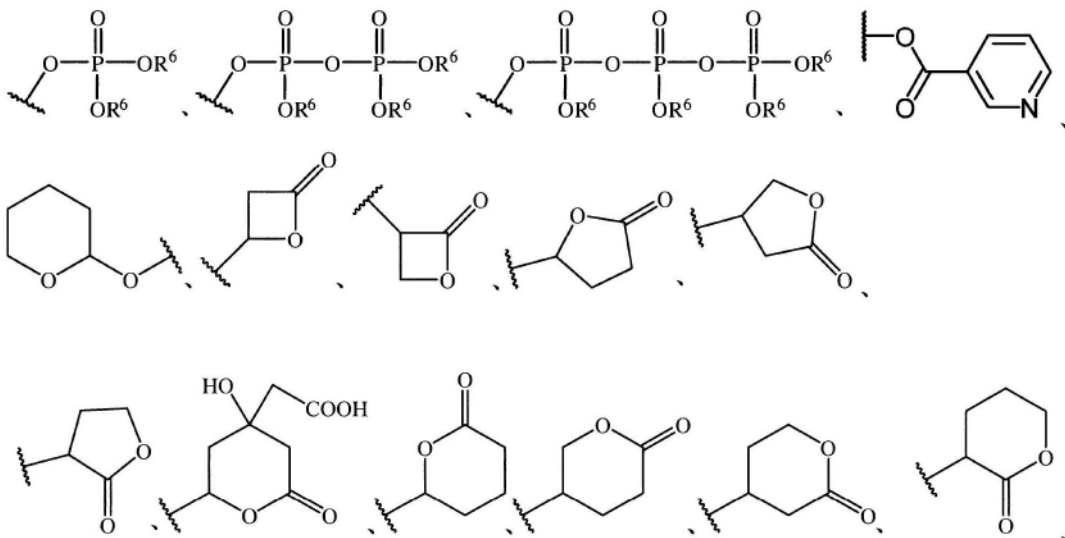
[0096] Z^1 和 Z^2 独立地为 $-C(R^{1A})(R^{2A})-(CH_2)_d-X^A$ 或 $-W-(CH_2)_d-C(R^3)(R^4)-Y$;

[0097] 各d独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8或9;

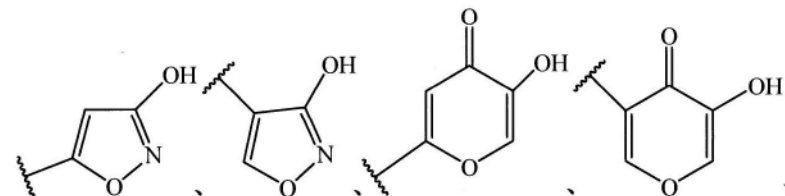
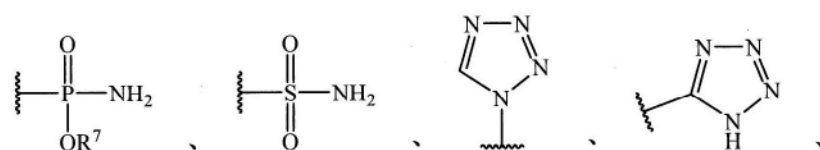
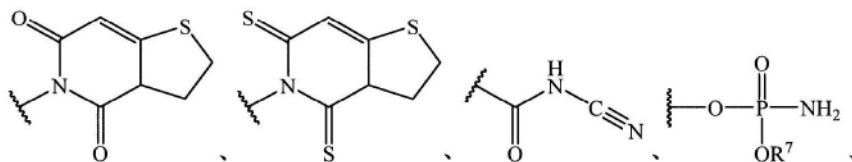
[0098] 各R^{1A}和R^{2A}独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R^{1A}和R^{2A}一起独立地形成-C₃-C₇环烷基;

[0099] 各R³和R⁴独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、NO₂或CF₃,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R³和R⁴一起独立地形成-C₃-C₇环烷基;

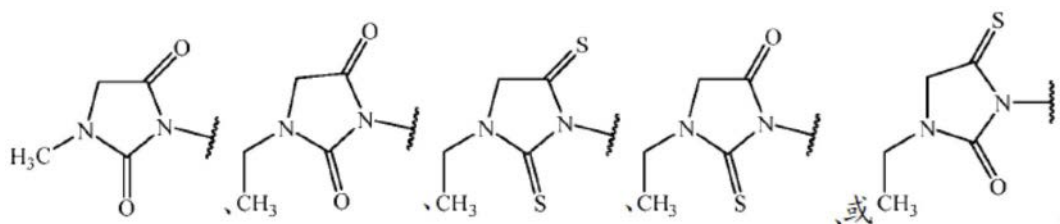
[0100] 各 X^A 独立地为H、OH、 $-SO_3H$,



[0101]



[0102]



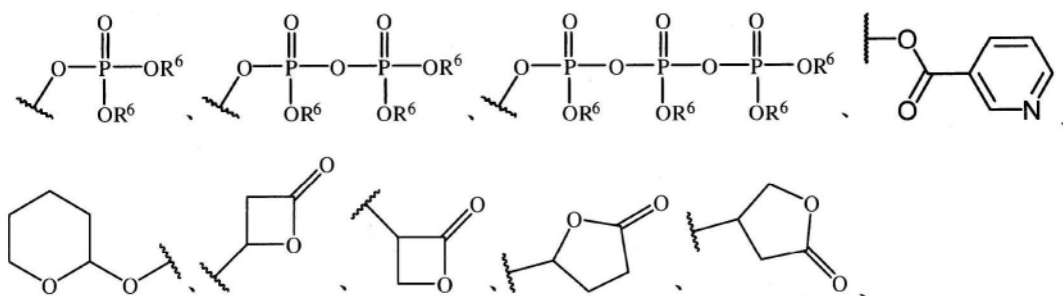
[0103] 各R⁶独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基,其中所述-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆

烯基或-C₂-C₆炔基为未取代的或被一个或两个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代；

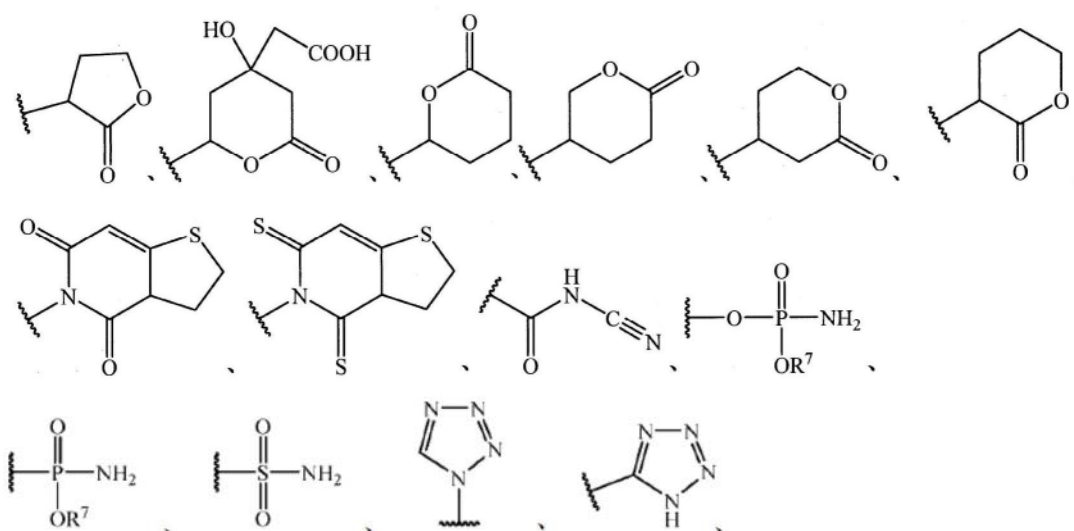
[0104] 各R⁷独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基；

[0105] 各W独立地为-O-、-NH-、-N(OH)-、-N(→O)-、-S-、-S(=O)-、-S(O)₂-或-Se-；

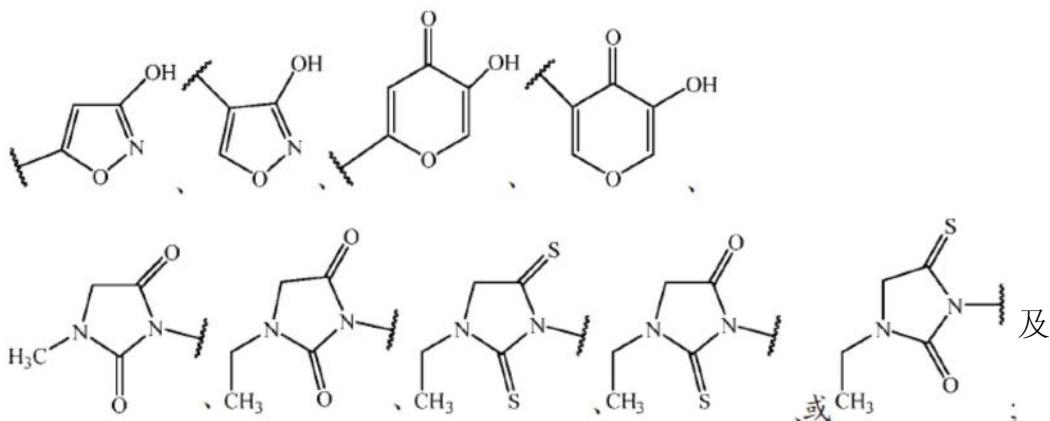
[0106] 各Y独立地为-OH、-COOH、-COOR⁵、-SO₃H、



[0107]



[0108]



[0109] 各R⁵独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基，各自为未取代的或被一个或多个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代。

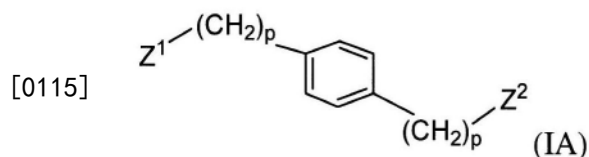
[0110] 在式(IA)化合物的一些实施方案中，Z¹和Z²独立地为-C(R^{1A})(R^{2A})-(CH₂)_d-X^A。

[0111] 在式(IA)化合物的一些实施方案中，各R^{1A}和R^{2A}独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。在一些实施方案中，各R^{1A}和R^{2A}独立地为-C₁-C₃烷基、-C₂-C₃烯基或-C₂-C₃炔基。在一些实施方案中，各R^{1A}和R^{2A}独立地为H或-C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R^{1A}和R^{2A}为甲基。

[0112] 在式 (IA) 化合物的一些实施方案中, 各p为2、3、4或5。

[0113] 在式 (IA) 化合物的一些实施方案中, 各d为0、1、2或3。在一些实施方案中, d为0或1。

[0114] 在一些实施方案中, 本发明化合物为式 (IA) 化合物:



[0116] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物, 其中:

[0117] 各p独立地为4、5、6或7;

[0118] Z^1 和 Z^2 独立地为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ 或 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$;

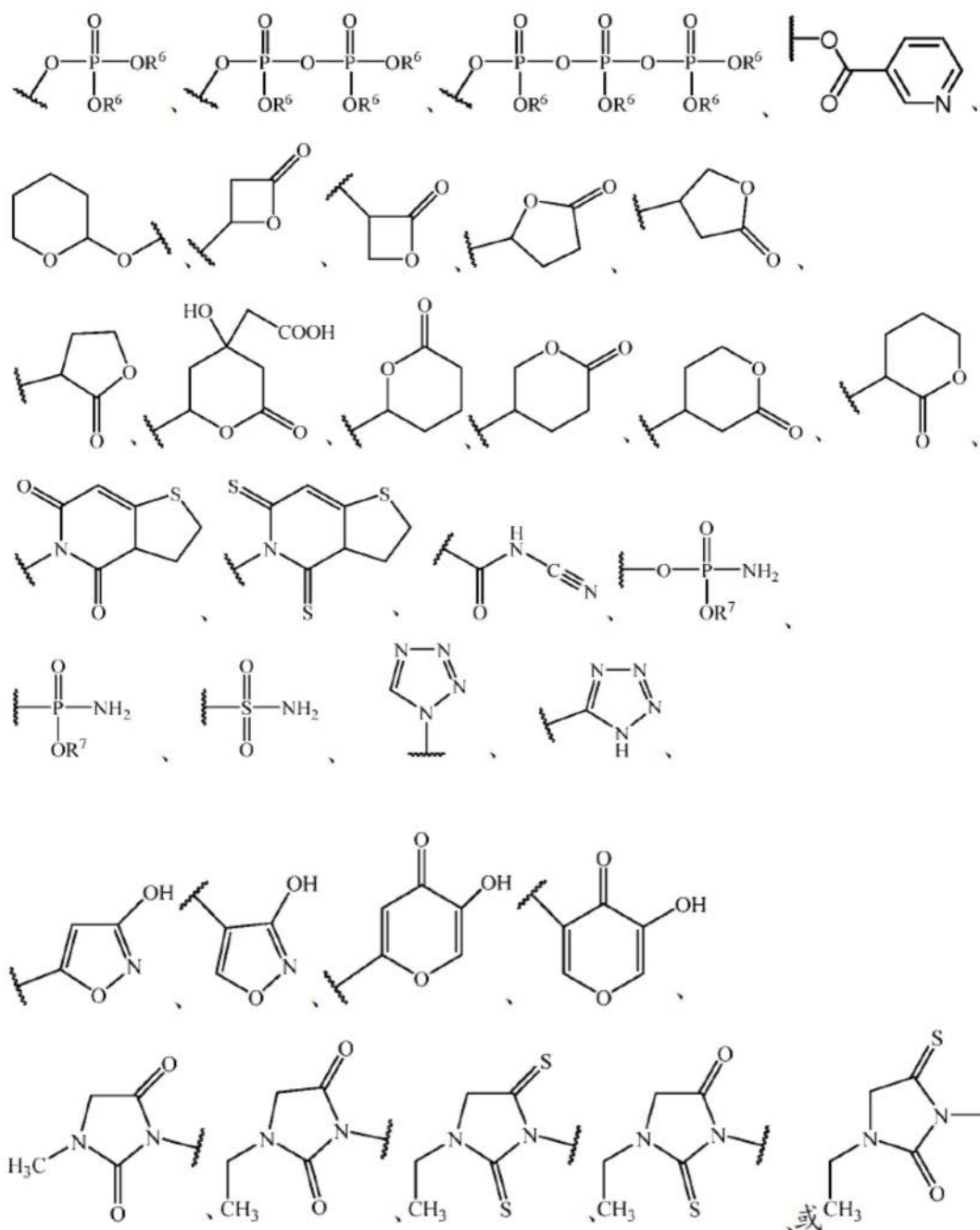
[0119] 各c独立地为0、1、2或3;

[0120] 各 R^1 和 R^2 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基, 或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^1 和 R^2 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0121] 各 R^3 和 R^4 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、NO₂或CF₃, 或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^3 和 R^4 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0122] 各X和Y独立地为-OH、-COOH、-COOR⁵、-SO₃H、

[0123]



[0124] 各 R^6 独立地为H、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基,其中所述 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基为未取代的或被一个或两个卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或苯基取代;

[0125] 各 R^7 独立地为H、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基;

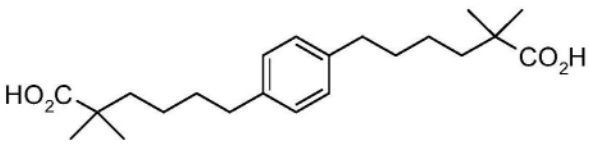
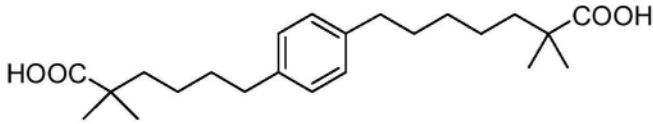
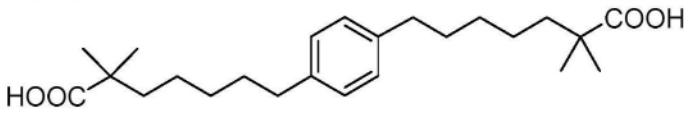
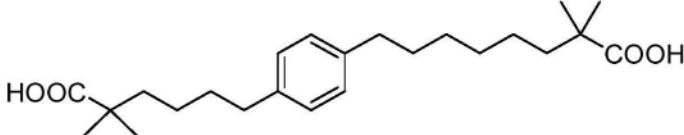
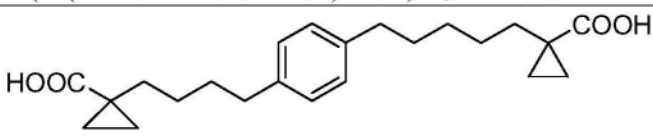
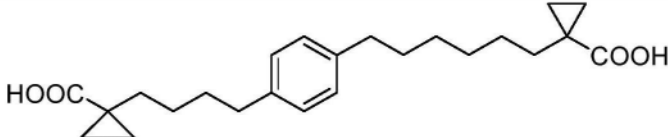
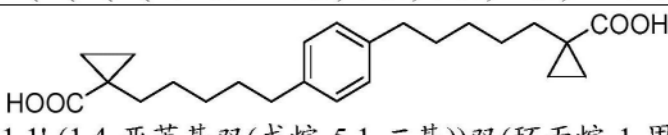
[0126] 各W独立地为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{OH})-$ 、 $-\text{N}(\rightarrow\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{Se}-$;并且

[0127] 各 R^5 独立地为 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或苯基取代。

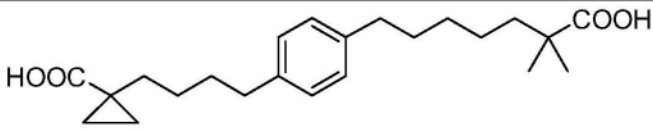
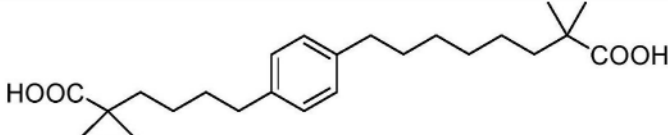
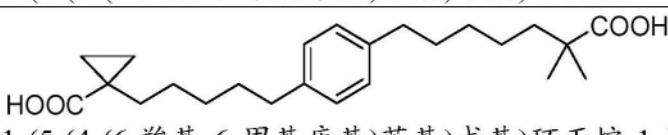
[0128] 在一些实施方案中,式(IA)化合物具有表A-1中所示的任一种结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0129] 表A-1

[0130]

化合物编号	结构和名称
I-1	 6-[4-(5-羧基-5-甲基-己基)-苯基]-2,2-二甲基己酸
I-2	 7-(4-(5-羧基-5-甲基-己基)苯基)-2,2-二甲基庚酸
I-3	 7,7'-(1,4-亚苯基)双(2,2-二甲基庚酸)
I-4	 8-(4-(5-羧基-5-甲基-己基)苯基)-2,2-二甲基辛酸
I-5	 1-(5-(4-(4-(1-羧基环丙基)丁基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸
I-6	 1-(6-(4-(4-(1-羧基环丙基)丁基)苯基)己基)环丙烷-1-甲酸
I-7	 1,1'-(1,4-亚苯基双(戊烷-5,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)

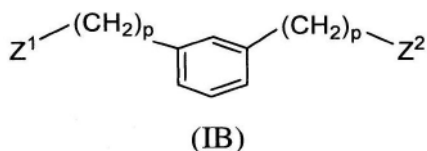
[0131]

化合物编号	结构和名称
I-8	 1-(4-(4-(6-羧基-6-甲基庚基)苯基)丁基)环丙烷-1-甲酸
I-9	 1-(4-(4-(7-羧基-7-甲基辛基)苯基)丁基)环丙烷-1-甲酸
I-10	 1-(5-(4-(6-羧基-6-甲基庚基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸

[0132] 式 (IB) 化合物

[0133] 在一些实施方案中,本发明化合物为式 (IB) 化合物:

[0134]



[0135] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

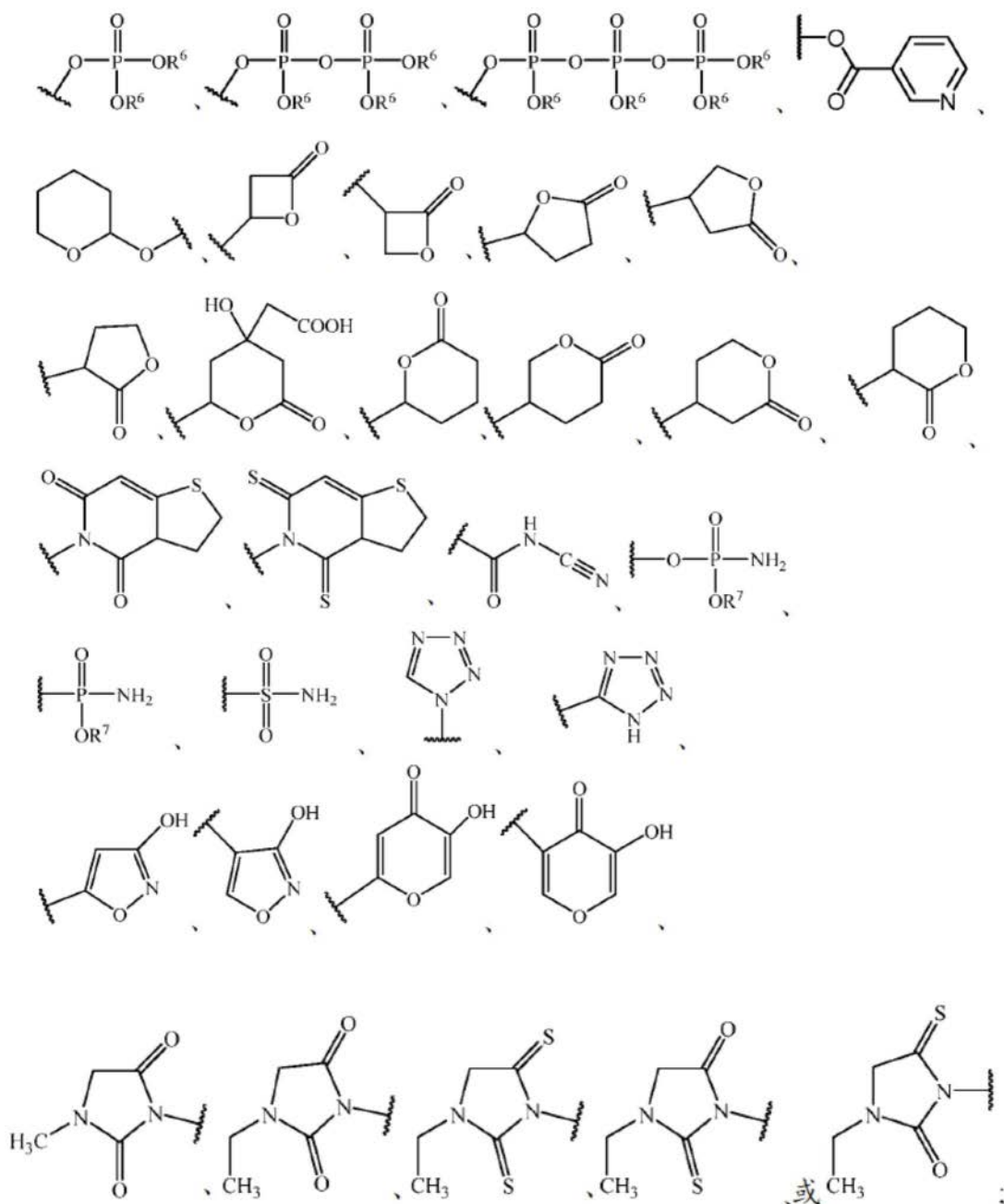
[0136] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7;

[0137] 各Z¹和Z²独立地为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X或-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y;

[0138] 各c独立地为0、1、2或3;

[0139] 各R¹和R²独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R¹和R²一起独立地形成-C₃-C₇环烷基;[0140] 各R³和R⁴独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、NO₂或CF₃,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R³和R⁴一起独立地形成-C₃-C₇环烷基;[0141] 各X和Y独立地为-OH、-COOH、-COOR⁵、-SO₃H、

[0142]



[0143] 各 R^6 独立地为H、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基,其中所述 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基为未取代的或被一个或两个卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或苯基取代;

[0144] 各 R^7 独立地为H、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基;

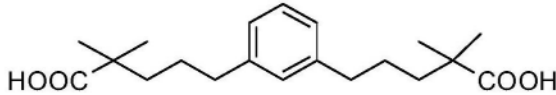
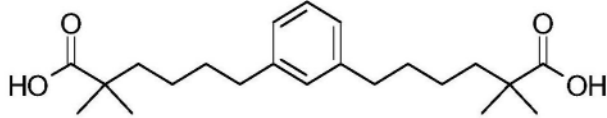
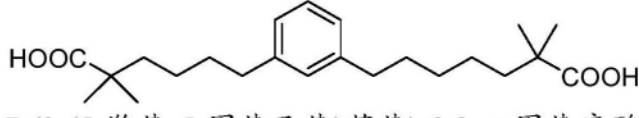
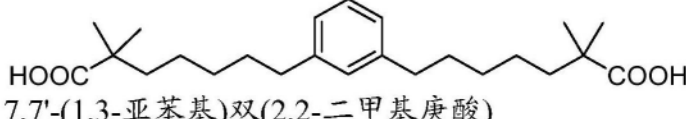
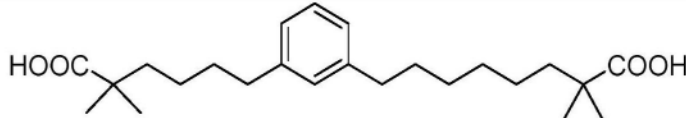
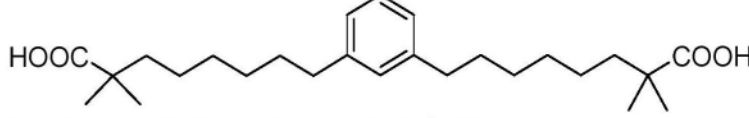
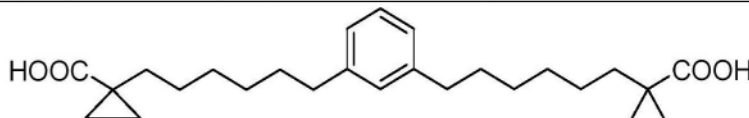
[0145] 各W独立地为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}(\text{OH})-$ 、 $-\text{N}(\rightarrow\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或 $-\text{Se}-$;并且

[0146] 各 R^5 独立地为 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或苯基取代。

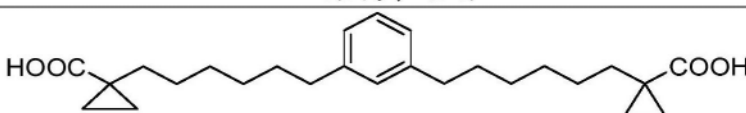
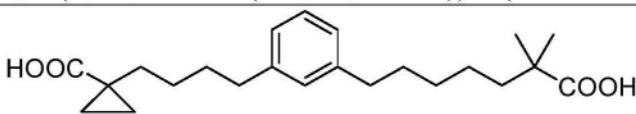
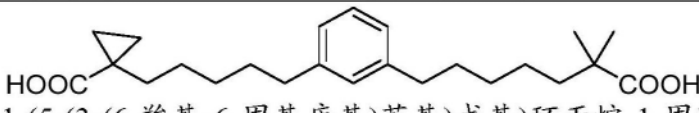
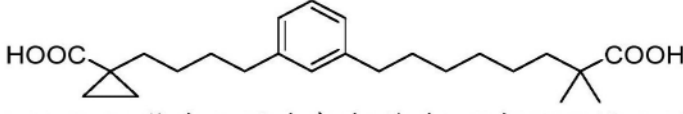
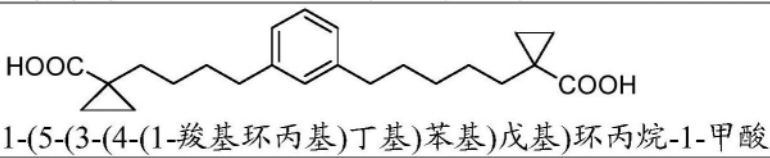
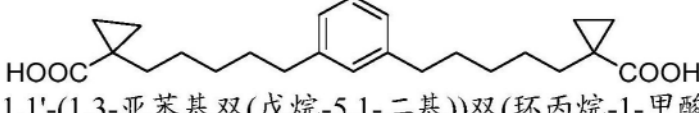
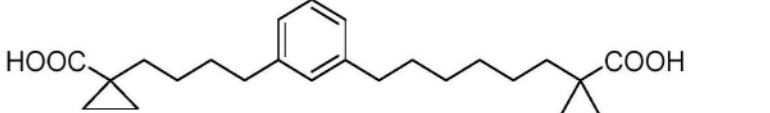
[0147] 在一些实施方案中,式(1B)化合物具有表A-2中所示的任一种结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0148] 表A-2

[0149]

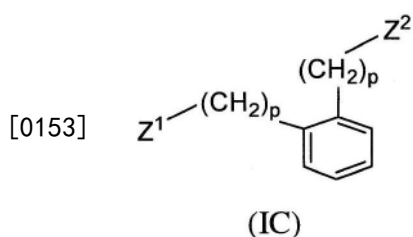
化合物编号	结构和名称
I-31	 5-[3-(4-羧基-4-甲基戊基)苯基]-2,2-二甲基戊酸
I-32	 6-[3-(5-羧基-5-甲基己基)-苯基]-2,2-二甲基己酸
I-33	 7-(3-(5-羧基-5-甲基己基)苯基)-2,2-二甲基庚酸
I-34	 7,7'-(1,3-亚苯基)双(2,2-二甲基庚酸)
I-35	 8-(3-(5-羧基-5-甲基己基)苯基)-2,2-二甲基辛酸
I-36	 8,8'-(1,3-亚苯基)双(2,2-二甲基辛酸)
I-37	 1-(6-(3-(7-羧基-7-甲基辛基)苯基)己基)环丙烷-1-甲酸

[0150]

化合物编号	结构和名称
I-38	 1,1'-(1,3-亚苯基双(己烷-6,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
I-39	 1-(4-(3-(6-羧基-6-甲基庚基)苯基)丁基)环丙烷-1-甲酸
I-40	 1-(5-(3-(6-羧基-6-甲基庚基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸
I-41	 1-(4-(3-(7-羧基-7-甲基辛基)苯基)丁基)环丙烷-1-甲酸
I-42	 1-(5-(3-(4-(1-羧基环丙基)丁基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸
I-43	 1,1'-(1,3-亚苯基双(戊烷-5,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
I-44	 1-(6-(3-(4-(1-羧基环丙基)丁基)苯基)己基)环丙烷-1-甲酸

[0151] 式 (IC) 化合物

[0152] 在一些实施方案中,本发明化合物为式 (IC) 化合物:



[0154] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0155] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7;

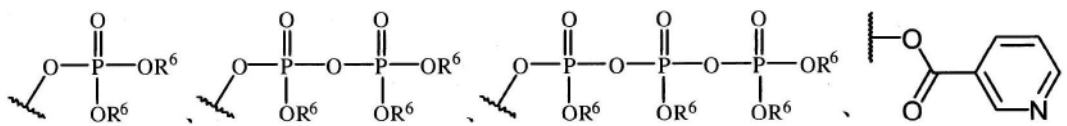
[0156] 各Z¹和Z²独立地为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X或-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y;

[0157] 各c独立地为0、1、2或3;

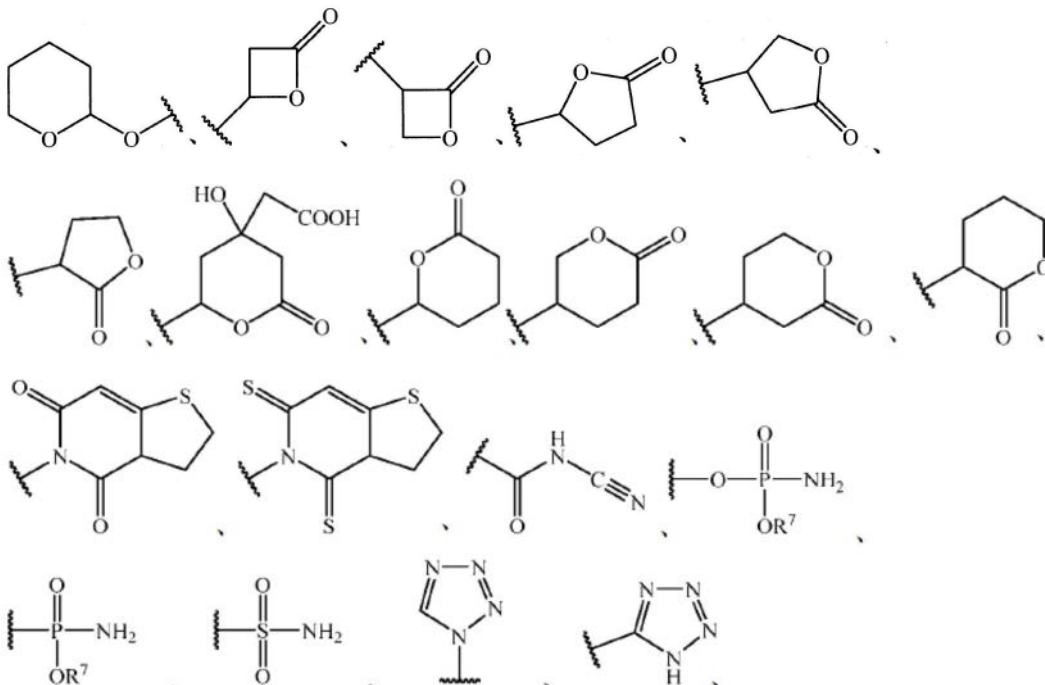
[0158] 各R¹和R²独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R¹和R²一起独立地形成-C₃-C₇环烷基;[0159] 各R³和R⁴独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、NO₂或CF₃,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R³和R⁴一起独立地形成-C₃-C₇

环烷基；

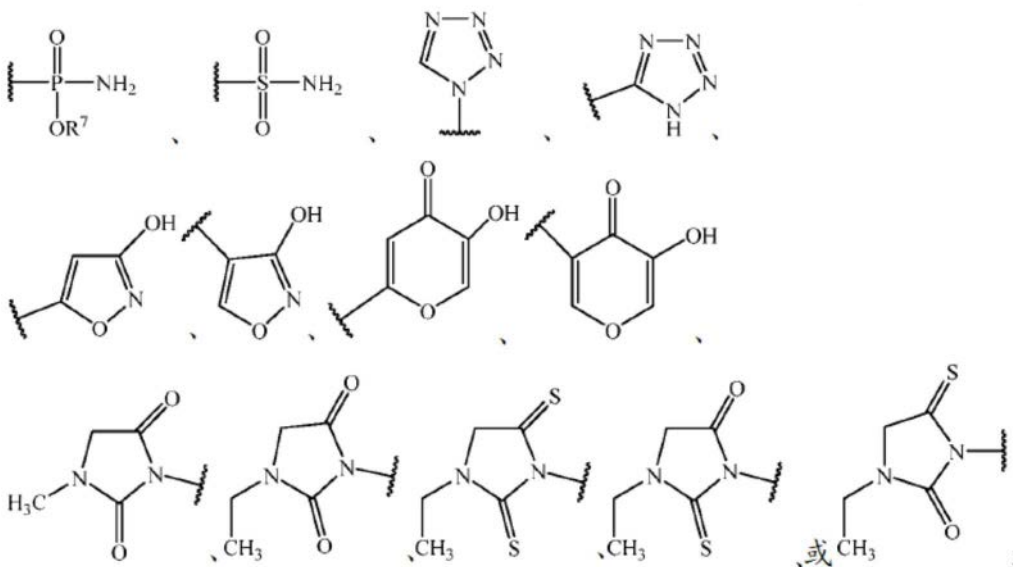
[0160] 各X和Y独立地为-OH、-COOH、-COOR⁵、-SO₃H、



[0161]



[0162]



[0163] 各R⁶独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基，其中所述-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基为未取代的或被一个或两个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代；

[0164] 各R⁷独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基；

[0165] 各W独立地为-O-、-NH-、-N(OH)-、-N(→O)-、-S-、-S(=O)-、-S(O)₂-或-Se-；并且

[0166] 各R⁵独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基，各自为未取代的或被一个或多个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代。

[0167] 在式(IA)、(IB)或(IC)化合物的一些实施方案中，Z¹和Z²各自独立地为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X。在一些实施方案中，Z¹和Z²中的一者或两者为-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y。

[0168] 在式(IA)、(IB)或(IC)化合物的一些实施方案中，X为-COOH或-COOR⁵。

[0169] 在式(IA)、(IB)或(IC)化合物的一些实施方案中，各R¹和R²独立地为-C₁-C₆烷基、-

C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,各R¹和R²独立地为-C₁-C₃烷基、-C₂-C₃烯基或-C₂-C₃炔基。在一些实施方案中,R¹和R²为甲基。

[0170] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,Z¹和Z²各自独立地为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X,X为-COOH或-COOR⁵,并且R¹和R²为甲基。

[0171] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,c为0或1。

[0172] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,Z¹和Z²各自为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X。在一些实施方案中,Z¹和Z²各自为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X,并且X各自为-COOH。

[0173] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,各碳原子与连接至所述碳原子的R¹和R²一起独立地形成-C₃-C₇环烷基。在一些实施方案中,各碳原子与连接至所述碳原子的R¹和R²一起独立地形成环丙基环。

[0174] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,Z¹和Z²各自为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X,并且至少一个R¹和一个R²与它们所连接的碳原子一起形成-C₃-C₇环烷基。在一些实施方案中,Z¹和Z²各自为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X,并且至少一个R¹和一个R²与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

[0175] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,R³和R⁴独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。

[0176] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,Y为-COOH或-COOR⁵。

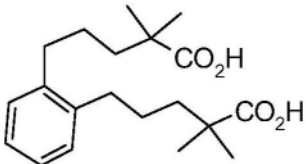
[0177] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,R⁵为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,R⁵为-C₁-C₃烷基、-C₂-C₃烯基或-C₂-C₃炔基。

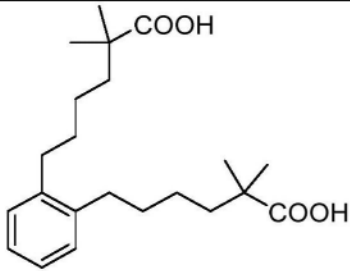
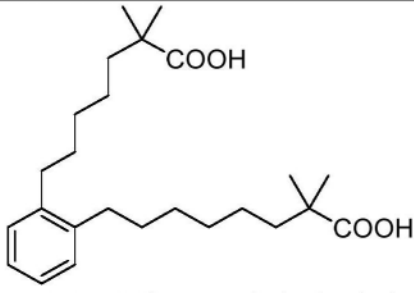
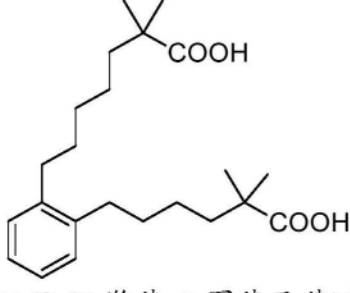
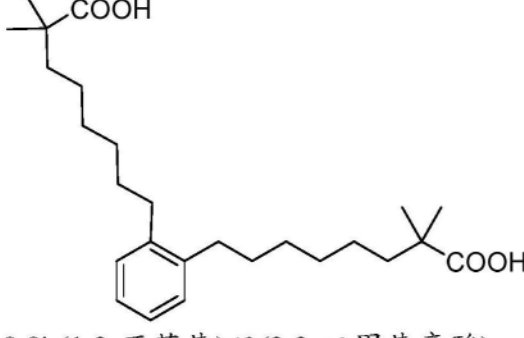
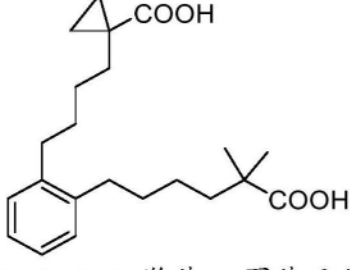
[0178] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,p为3、4、5、6或7。在一些实施方案中,p为4、5、6或7。

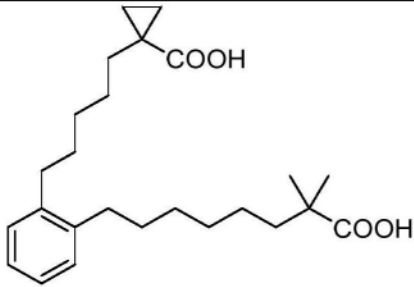
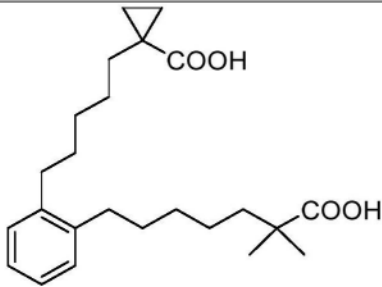
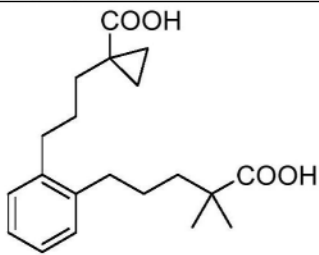
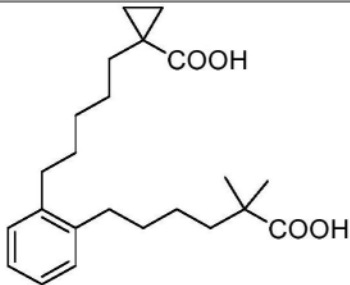
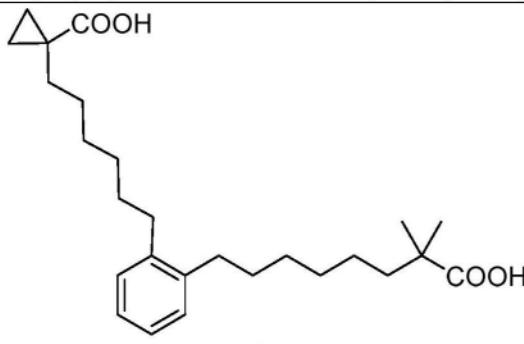
[0179] 在式 (IA)、(IB) 或 (IC) 化合物的一些实施方案中,Z¹和Z²中的一者或两者为-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y,并且R³和R⁴独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,Z¹和Z²中的一者或两者为-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y,并且Y为-COOH或-COOR⁵。在一些实施方案中,Z¹和Z²中的一者或两者为-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y,Y为-COOH或-COOR⁵,并且R⁵为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,Z¹和Z²中的一者或两者为-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y,Y为-COOH或-COOR⁵,并且R⁵为-C₁-C₃烷基、-C₂-C₃烯基或-C₂-C₃炔基。

[0180] 在一些实施方案中,式 (IC) 化合物具有表A-3中所示的任一种结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

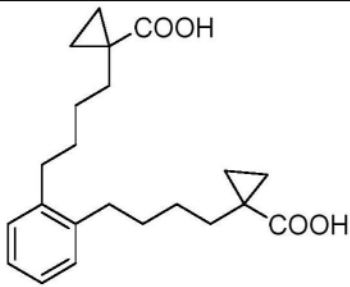
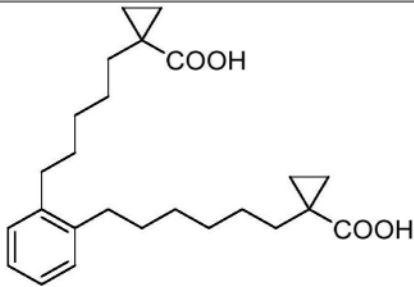
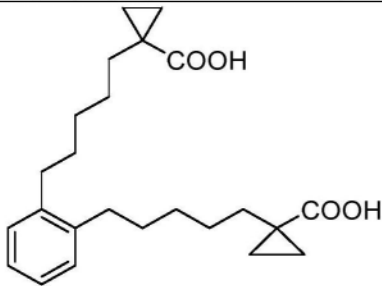
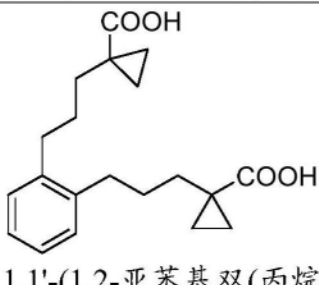
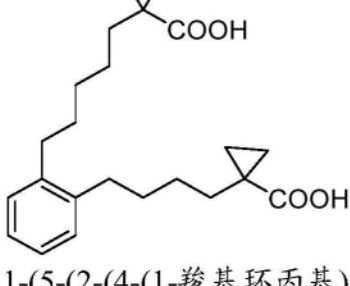
[0181] 表A-3

化合物编号	结构和名称
[0182] I-61	 5-[2-(4-羧基-4-甲基戊基)-苯基]-2,2-二甲基戊酸

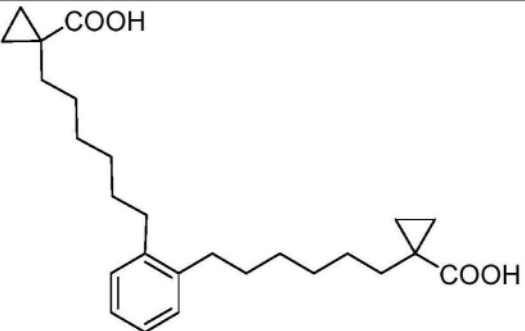
化合物编号	结构和名称
I-62	 6,6'-(1,2-亚苯基)双(2,2-二甲基己酸)
I-63	 8-(2-(6-羧基-6-甲基庚基)苯基)-2,2-二甲基辛酸
I-64	 7-(2-(5-羧基-5-甲基己基)苯基)-2,2-二甲基庚酸
I-65	 8,8'-(1,2-亚苯基)双(2,2-二甲基辛酸)
I-66	 1-(4-(2-(5-羧基-5-甲基己基)苯基)丁基)环丙烷-1-甲酸

化合物编号	结构和名称
I-67	 1-(5-(2-(7-羧基-7-甲基辛基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸
I-68	 1-(5-(2-(6-羧基-6-甲基庚基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸
I-69	 1-(3-(2-(4-羧基-4-甲基戊基)苯基)丙基)环丙烷-1-甲酸
I-70	 1-(5-(2-(5-羧基-5-甲基己基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸
I-71	 1-(6-(2-(7-羧基-7-甲基辛基)苯基)己基)环丙烷-1-甲酸

[0184]

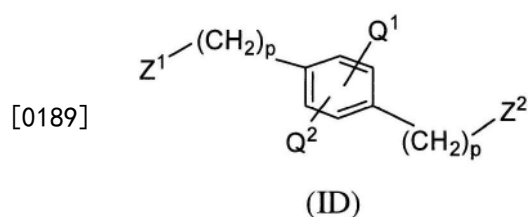
化合物编号	结构和名称
I-72	 1,1'-(1,2-亚苯基双(丁烷-4,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
I-73	 1-(5-(2-(6-(1-羧基环丙基)己基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸
I-74	 1,1'-(1,2-亚苯基双(戊烷-5,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
I-75	 1,1'-(1,2-亚苯基双(丙烷-3,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
I-76	 1-(5-(2-(4-(1-羧基环丙基)丁基)苯基)戊基)环丙烷-1-甲酸

[0185]

化合物编号	结构和名称
[0186] I-77	 1,1'-(1,2-亚苯基双(己烷-6,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)

[0187] 式 (ID) 化合物

[0188] 在一些实施方案中,本发明化合物为式 (ID) 化合物:



[0190] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0191] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7;

[0192] Z^1 和 Z^2 独立地为 $-C(R^{1A})(R^{2A})-(CH_2)_d-X^A$ 或 $-W-(CH_2)_d-C(R^3)(R^4)-Y$;

[0193] 各d独立地为0、1、2、3、4、5、6、7、8或9;

[0194] 各 R^{1A} 和 R^{2A} 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^{1A} 和 R^{2A} 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

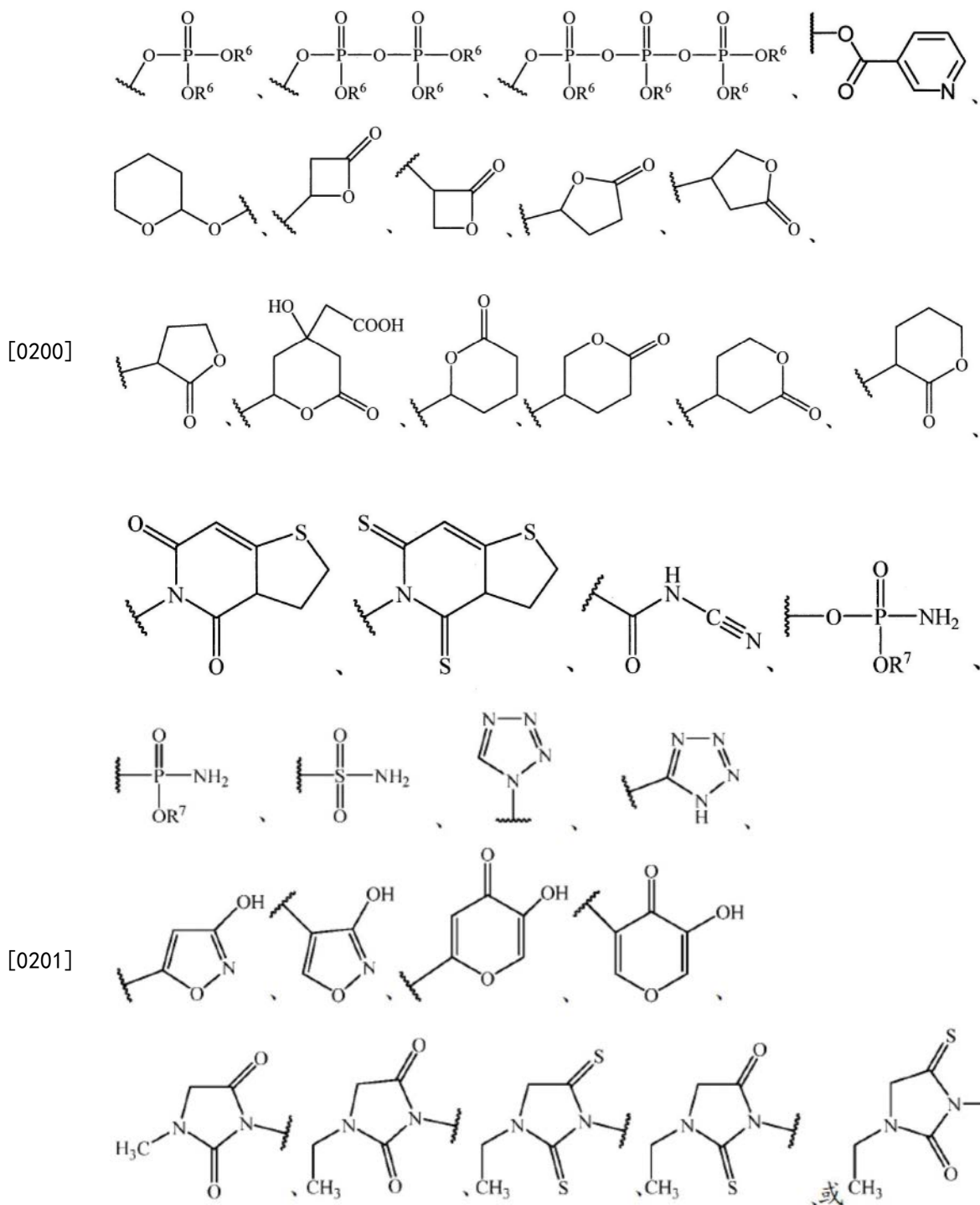
[0195] 各 R^3 和 R^4 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、 NO_2 或 CF_3 ,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^3 和 R^4 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0196] Q^1 和 Q^2 独立地为H、OH、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯氧基、芳氧基、苯甲基、 $-S-$ 芳基、 $-SR^{1A}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基、杂环基或 $-V-OH$,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基;

[0197] V为 $(CH_2)_t$ 或亚芳基;

[0198] t为0、1、2、3或4;

[0199] 各 X^A 独立地为H、 $-OH$ 、 $-SO_3H$ 、



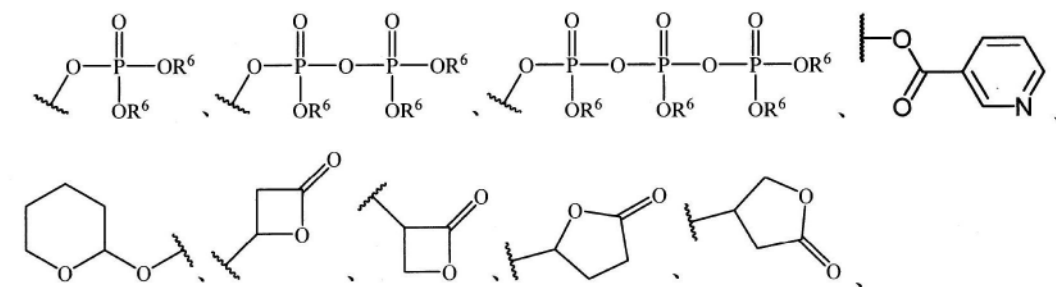
[0202] 各 R^6 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基,其中所述 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基为未取代的或被一个或两个卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)或苯基取代;

[0203] 各 R^7 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基;

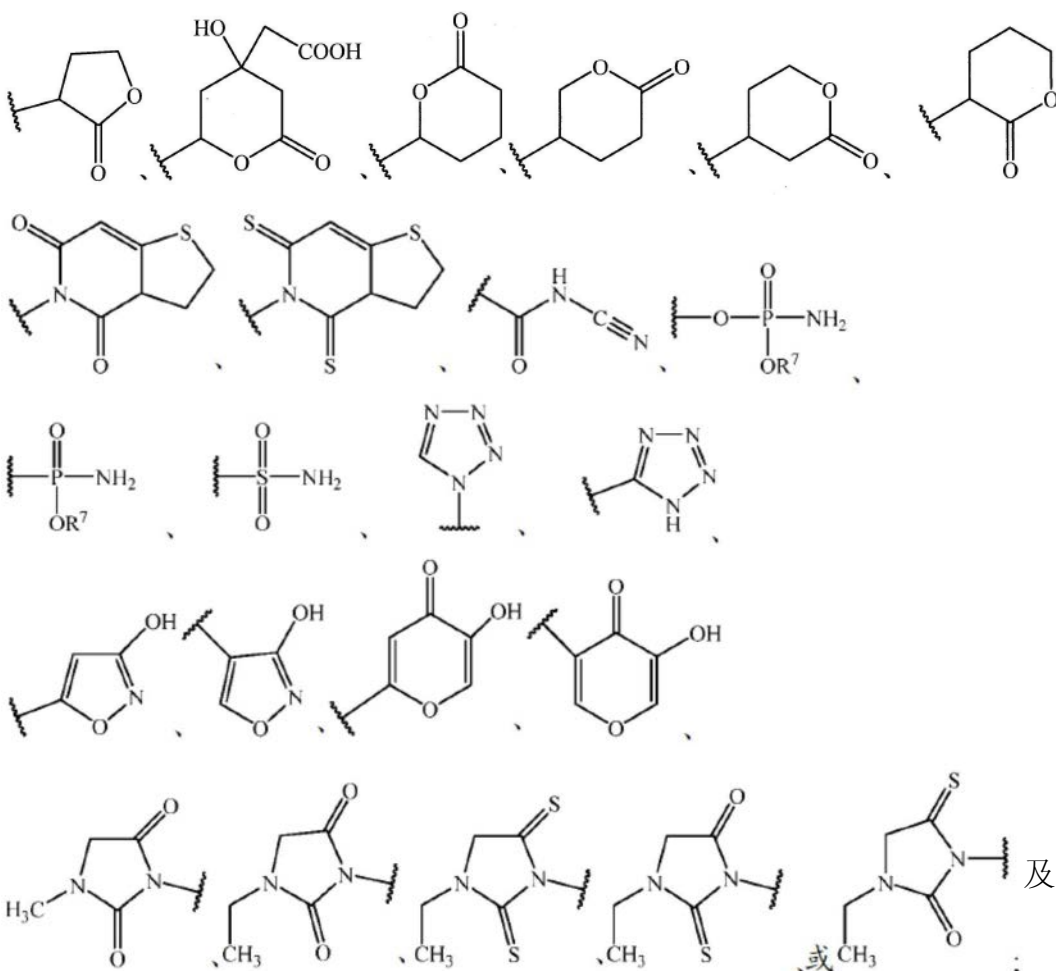
[0204] 各W独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(\rightarrow O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-Se-$;

[0205] 各Y独立地为 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^5$ 、 $-SO_3H$ 、

[0206]



[0207]



[0208] 各 R^5 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、 $-OH$ 、 $-O$ (C_1-C_6 烷基)或苯基取代。

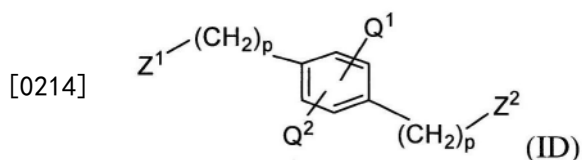
[0209] 在式(ID)化合物的一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 独立地为 $-C(R^{1A})(R^{2A})-(CH_2)_d-X^A$ 。

[0210] 在式(ID)化合物的一些实施方案中,各 R^{1A} 和 R^{2A} 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基。在一些实施方案中,各 R^{1A} 和 R^{2A} 独立地为 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_2-C_3$ 烯基或 $-C_2-C_3$ 炔基。在一些实施方案中,各 R^{1A} 和 R^{2A} 独立地为H或 $-C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, R^{1A} 和 R^{2A} 为甲基。

[0211] 在式(ID)化合物的一些实施方案中,各p为2、3、4或5。

[0212] 在式(ID)化合物的一些实施方案中,各d为0、1、2或3。在一些实施方案中,d为0或1。

[0213] 在一些实施方案中,本发明化合物为式(ID)化合物:



[0215] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0216] 各p独立地为4、5、6或7;

[0217] Z^1 和 Z^2 独立地为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ 或 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$;

[0218] 各c独立地为0、1、2或3;

[0219] 各 R^1 和 R^2 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^1 和 R^2 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0220] 各 R^3 和 R^4 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、NO₂或CF₃,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^3 和 R^4 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0221] Q^1 和 Q^2 独立地为H、OH、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯氧基、芳氧基、苯甲基、 $-S-$ 芳基、 $-SR^{1A}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基、杂环基或 $-V-OH$,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基;

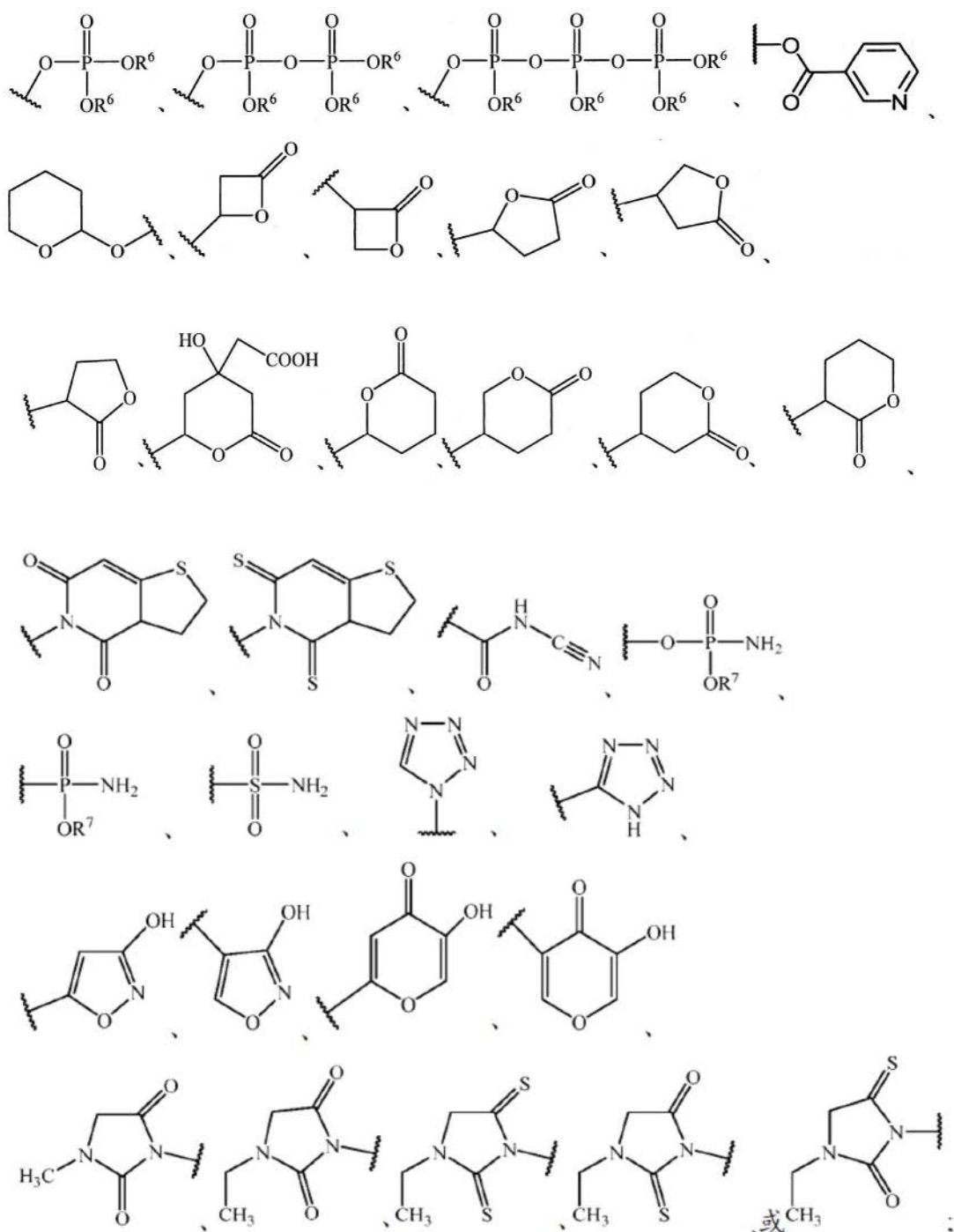
[0222] 各 R^{1A} 和 R^{2A} 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基;

[0223] V为 $(CH_2)_t$ 或亚芳基;

[0224] t为0、1、2、3或4;

[0225] 各X和Y独立地为 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^5$ 、 $-SO_3H$ 、

[0226]



[0227] 各 R^6 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基,其中所述 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基为未取代的或被一个或两个卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)或苯基取代;

[0228] 各 R^7 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基;

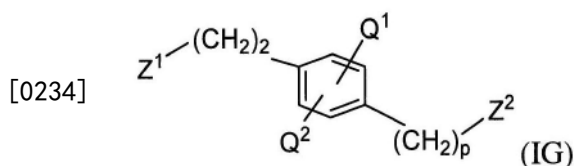
[0229] 各W独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(\rightarrow O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-Se-$;并且

[0230] 各 R^5 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)或苯基取代。

[0231] 在一些实施方案中,式(ID)化合物具有表A-1中所示的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,式(ID)化合物具有表A-5中所示的结构,其在苯基上被 $-OH$ 或甲基单或二取代,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0232] 式 (IG) 化合物

[0233] 在一些实施方案中,本发明化合物为式 (IG) 化合物:



[0235] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0236] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7;

[0237] Z^1 和 Z^2 独立地为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ 或 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$;

[0238] 各c独立地为0、1、2或3;

[0239] 各 R^1 和 R^2 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^1 和 R^2 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0240] 各 R^3 和 R^4 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、NO₂或CF₃,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^3 和 R^4 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

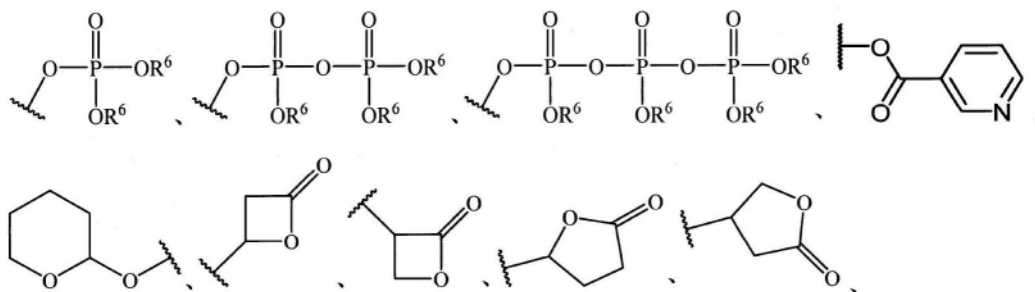
[0241] Q^1 和 Q^2 独立地为H、OH、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯氧基、芳氧基、苯甲基、 $-S-$ 芳基、 $-SR^{1A}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基、杂环基或 $-V-OH$,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基;

[0242] 各 R^{1A} 和 R^{2A} 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基;

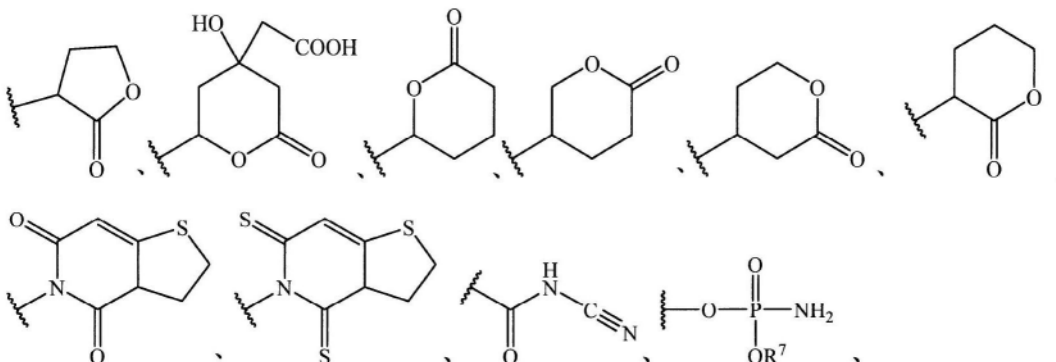
[0243] V为 $(CH_2)_t$ 或亚芳基;

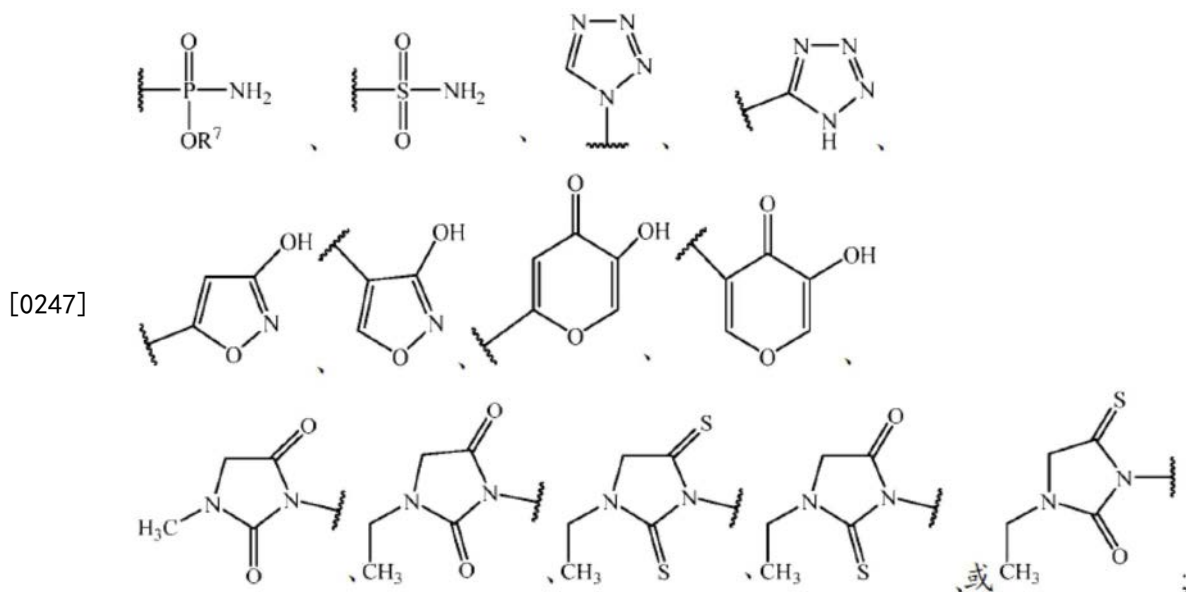
[0244] t为0、1、2、3或4;

[0245] 各X和Y独立地为 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^5$ 、 $-SO_3H$ 、



[0246]





[0248] 各R⁶独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基,其中所述-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基为未取代的或被一个或两个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代;

[0249] 各R⁷独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基;

[0250] 各W独立地为-O-、-NH-、-N(OH)-、-N(→O)-、-S-、-S(=O)-、-S(O)₂-或-Se-;并且

[0251] 各R⁵独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代。

[0252] 在一些实施方案中,式(IG)化合物, Q^1 和 Q^2 各自为H。

[0253] 在一些实施方案中,式(IG)化合物,p为2、3、4、5、6或7。在一些实施方案中,式(IG)化合物,p为2。

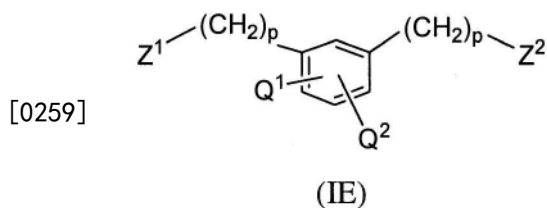
[0254] 在一些实施方案中,式(IG)化合物具有表A-4中所示的任一种结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0255] 表A-4

化合物编号	结构和名称
I-78	 4,4'-(1,4-亚苯基)双(2,2-二甲基丁酸)

[0257] 式(IE)化合物

[0258] 在一些实施方案中,本发明化合物为式(IE)化合物:



[0260] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0261] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7；

[0262] 各Z¹和Z²独立地为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X或-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y；

[0263] 各c独立地为0、1、2或3；

[0264] 各R¹和R²独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基，或者各碳原子与连接至所述碳原子的R¹和R²一起独立地形成-C₃-C₇环烷基；

[0265] 各R³和R⁴独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、NO₂或CF₃，或者各碳原子与连接至所述碳原子的R³和R⁴一起独立地形成-C₃-C₇环烷基；

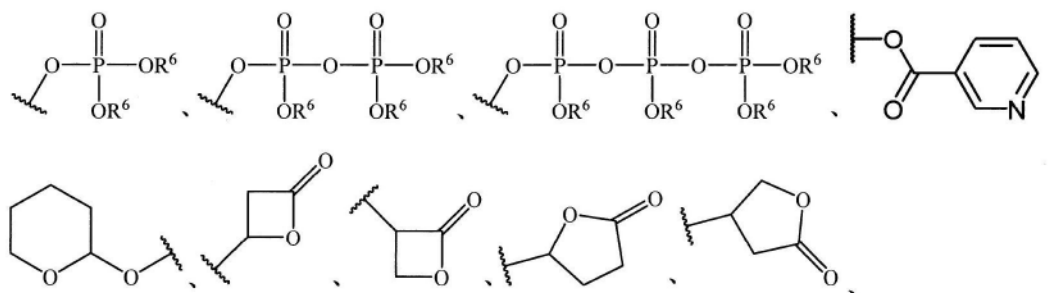
[0266] Q¹和Q²独立地为H、OH、-C₁-C₆烷基、-O(C₁-C₆烷基)、苯氧基、芳氧基、苯甲基、-S-芳基、-SR^{1A}、-NR^{1A}R^{2A}、F、Cl、Br、I、-CF₃、-COR^{1A}、杂芳基、杂环基或-V-OH，或者各碳原子与连接至所述碳原子的Q¹和Q²一起独立地形成杂环基或碳环基；

[0267] 各R^{1A}和R^{2A}独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基；

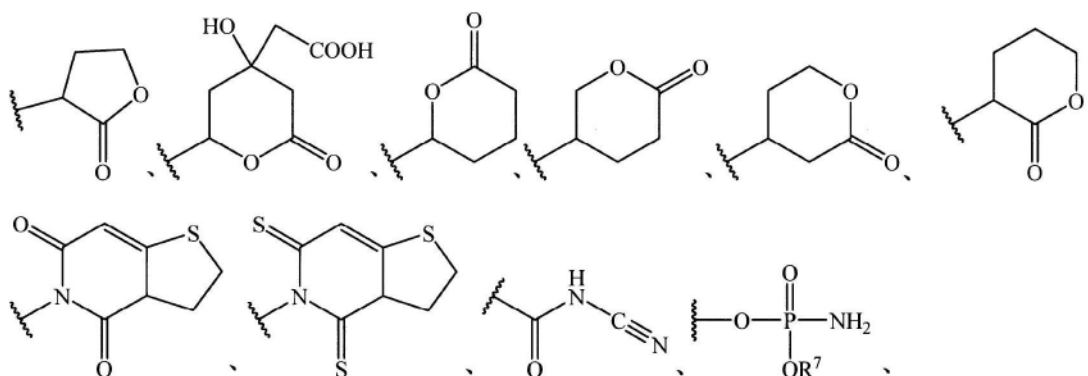
[0268] V为(CH₂)_t或亚芳基；

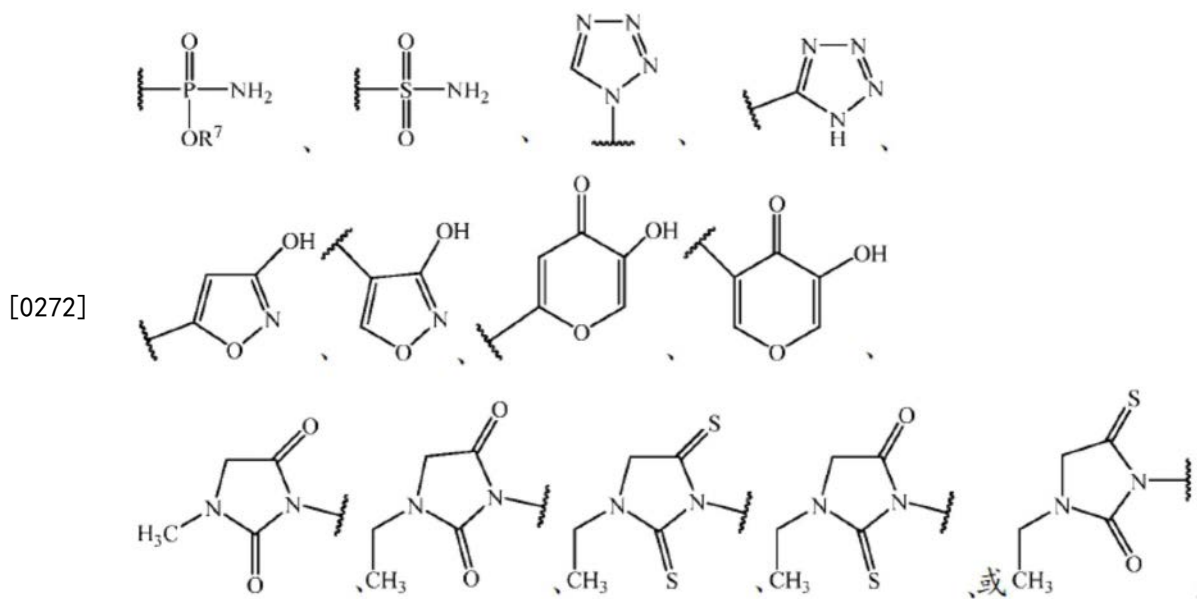
[0269] t为0、1、2、3或4；

[0270] 各X和Y独立地为-OH、-COOH、-COOR⁵、-SO₃H、



[0271]





[0273] 各 R^6 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基,其中所述 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基为未取代的或被一个或两个卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)或苯基取代;

[0274] 各 R^7 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基;

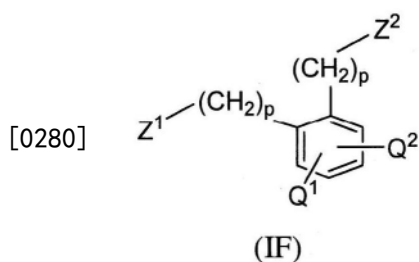
[0275] 各W独立地为 $-O-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(\rightarrow O)-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-Se-$;并且

[0276] 各 R^5 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)或苯基取代。

[0277] 在一些实施方案中,式(IE)化合物具有表A-2中所示的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,式(IE)化合物具有表A-6中所示的结构,其在苯基上被 $-OH$ 或甲基单或二取代,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0278] 式(IF)化合物

[0279] 在一些实施方案中,本发明化合物为式(IF)化合物:



[0281] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0282] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7;

[0283] 各 Z^1 和 Z^2 独立地为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ 或 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$;

[0284] 各c独立地为0、1、2或3;

[0285] 各 R^1 和 R^2 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^1 和 R^2 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0286] 各 R^3 和 R^4 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、 NO_2 或 CF_3 ,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^3 和 R^4 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

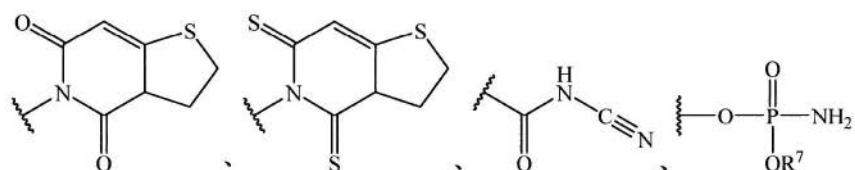
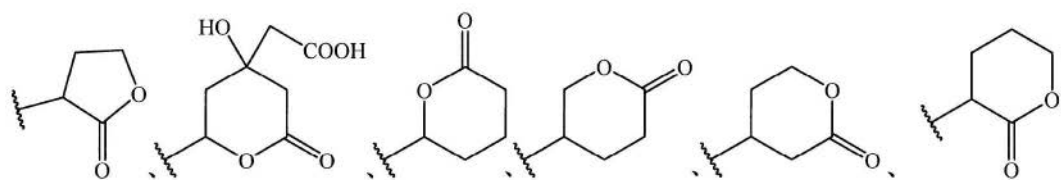
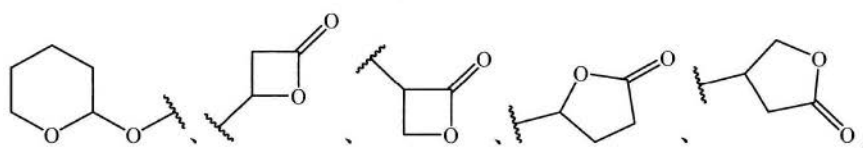
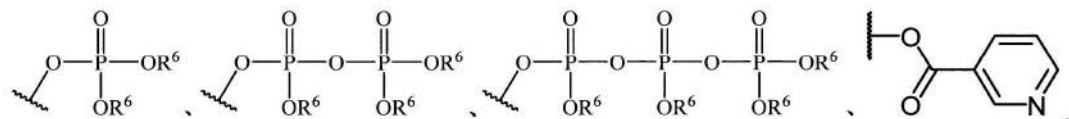
[0287] Q^1 和 Q^2 独立地为H、OH、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、苯氧基、芳氧基、苯甲基、 $-S-$ 芳基、 $-SR^{1A}$ 、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基、杂环基或 $-V-OH$,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基;

[0288] 各 R^{1A} 和 R^{2A} 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基;

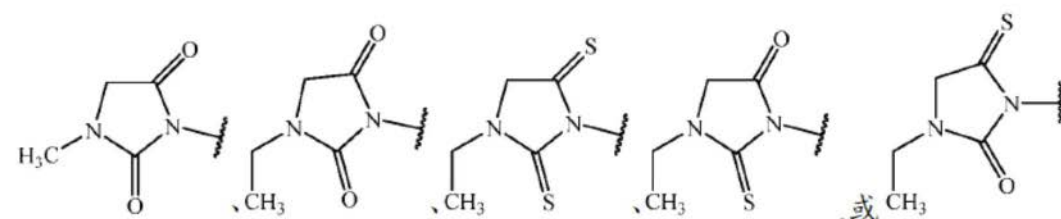
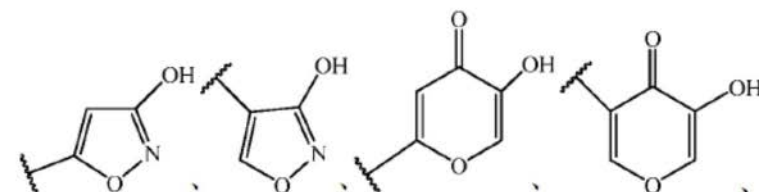
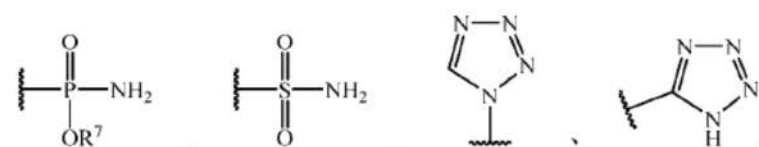
[0289] V为 $(CH_2)_t$ 或亚芳基;

[0290] t为0、1、2、3或4;

[0291] 各X和Y独立地为 $-OH$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^5$ 、 $-SO_3H$ 、



[0292]



[0293] 各 R^6 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基,其中所述 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基为未取代的或被一个或两个卤素、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)或苯基取代;

[0294] 各 R^7 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基;

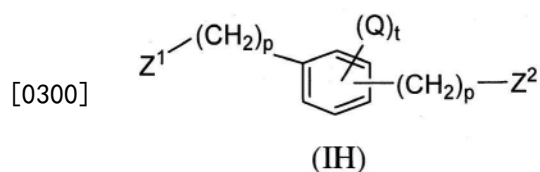
[0295] 各W独立地为-O-、-NH-、-N(OH)-、-N(→O)-、-S-、-S(=O)-、-S(O)₂-或-Se-;并且

[0296] 各R⁵独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代。

[0297] 在一些实施方案中,式(IF)化合物具有表A-3中所示的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,式(IE)化合物具有表A-7中所示的结构,其在苯基上被-OH或甲基单或二取代,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0298] 式(IH)和(IJ)-(IL)化合物

[0299] 在一些实施方案中,本发明化合物为式(IH)化合物:



[0301] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0302] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7;

[0303] 各Z¹和Z²独立地为-C(R¹)(R²)-(CH₂)_c-X或-W-(CH₂)_c-C(R³)(R⁴)-Y;

[0304] 各c独立地为0、1、2或3;

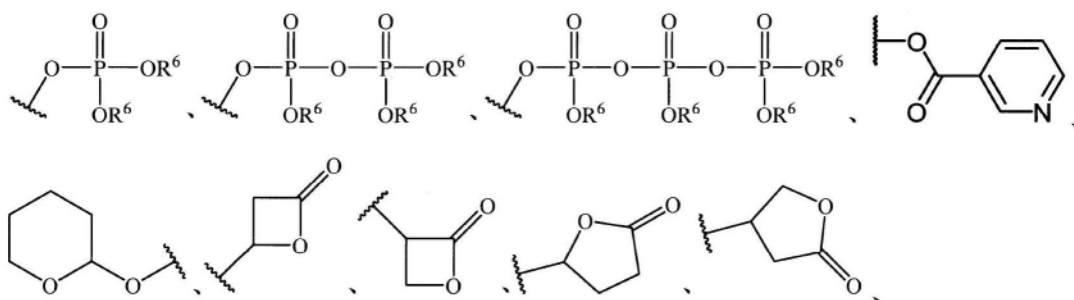
[0305] 各R¹和R²独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R¹和R²一起独立地形成-C₃-C₇环烷基;

[0306] 各R³和R⁴独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、-O(C₁-C₆烷基)、苯基、苯甲基、Cl、Br、CN、NO₂或CF₃,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R³和R⁴一起独立地形成-C₃-C₇环烷基;

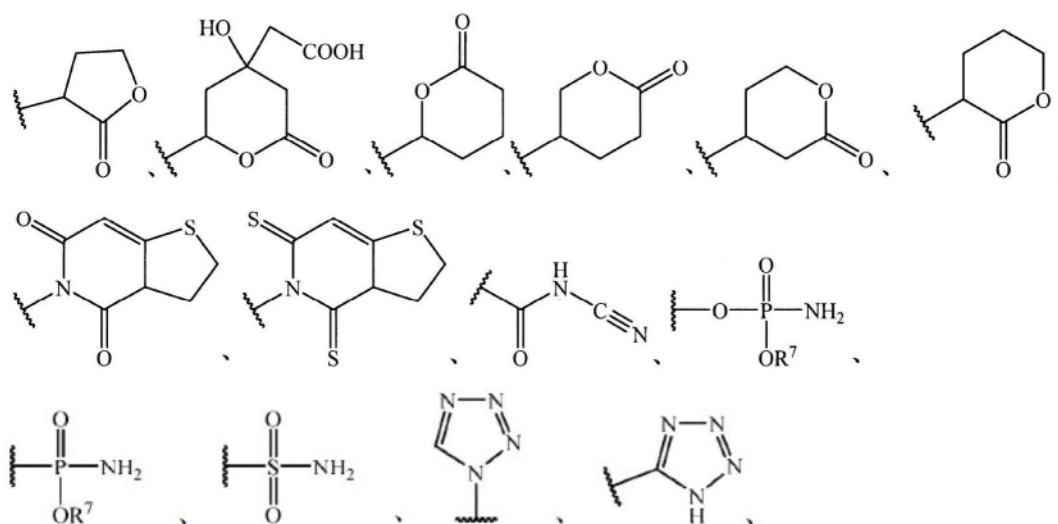
[0307] Q独立地为-OH、甲基或甲氧基;

[0308] t为1、2、3或4;

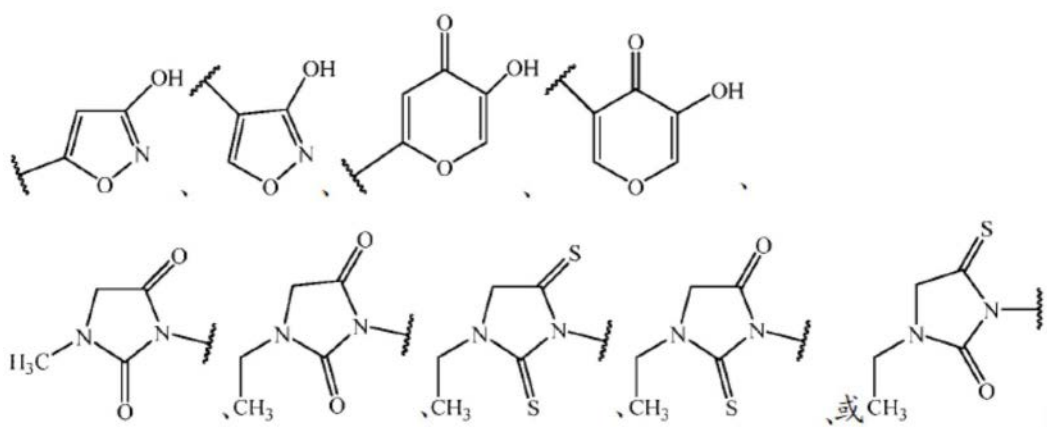
[0309] 各X和Y独立地为-OH、-COOH、-COOR⁵、-SO₃H、



[0310]



[0311]



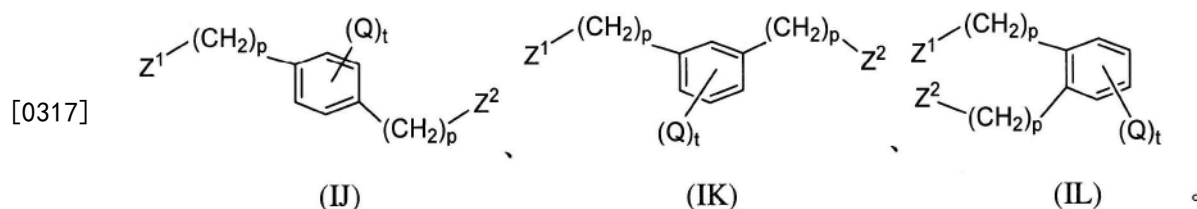
[0312] 各R⁶独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基,其中所述-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基为未取代的或被一个或两个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代;

[0313] 各R⁷独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基；

[0314] 各W独立地为-O-、-NH-、-N(OH)-、-N(→O)-、-S-、-S(=O)-、-S(O)₂-或-Se-;并且

[0315] 各R⁵独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代。

[0316] 在一些实施方案中,式(IH)化合物具有式(IJ)、(IK)或(IL)的结构或其药学上可接受的盐:



[0318] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中，
[0319]

[0320] Z^1 和 Z^2 各自独立地为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ 。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， Z^1 和 Z^2 中的一者或两者为 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$ 。

[0321] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， X 为 $-COOH$ 或 $-COOR^5$ 。

[0322] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中，各 R^1 和 R^2 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中，各 R^1 和 R^2 独立地为 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_2-C_3$ 烯基或 $-C_2-C_3$ 炔基。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， R^1 和 R^2 为甲基。

[0323] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， Z^1 和 Z^2 各自独立地为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ ， X 为 $-COOH$ 或 $-COOR^5$ ，并且 R^1 和 R^2 为甲基。

[0324] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， c 为 0 或 1。

[0325] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， Z^1 和 Z^2 各自为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ 。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， Z^1 和 Z^2 各自为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ ，并且 X 各自为 $-COOH$ 。

[0326] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中，各碳原子与连接至所述碳原子的 R^1 和 R^2 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中，各碳原子与连接至所述碳原子的 R^1 和 R^2 一起独立地形成环丙基环。

[0327] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， Z^1 和 Z^2 各自为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ ，并且至少一个 R^1 和一个 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成 $-C_3-C_7$ 环烷基。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， Z^1 和 Z^2 各自为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$ ，并且至少一个 R^1 和一个 R^2 与它们所连接的碳原子一起形成环丙基环。

[0328] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， R^3 和 R^4 独立地为 H 、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基。

[0329] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， Y 为 $-COOH$ 或 $-COOR^5$ 。

[0330] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中， R^5 为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL)

化合物的一些实施方案中, R^5 为 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_2-C_3$ 烯基或 $-C_2-C_3$ 炔基。

[0331] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中, p 为 3、4、5、6 或 7。在一些实施方案中, p 为 4、5、6 或 7。

[0332] 在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 中的一者或两者为 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$, 并且 R^3 和 R^4 独立地为 H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 中的一者或两者为 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$, 并且 Y 为 $-COOH$ 或 $-COOR^5$ 。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 中的一者或两者为 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$, Y 为 $-COOH$ 或 $-COOR^5$, 并且 R^5 为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基或 $-C_2-C_6$ 炔基。在式 (ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 中的一者或两者为 $-W-(CH_2)_c-C(R^3)(R^4)-Y$, Y 为 $-COOH$ 或 $-COOR^5$, 并且 R^5 为 $-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_2-C_3$ 烯基或 $-C_2-C_3$ 炔基。

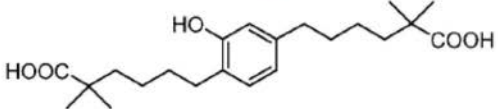
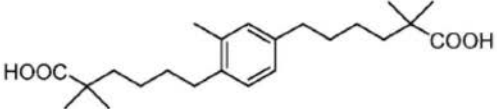
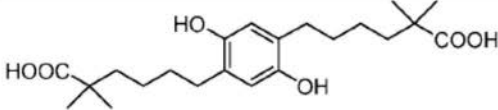
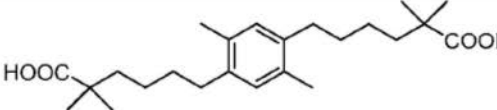
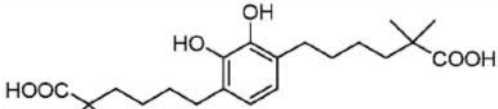
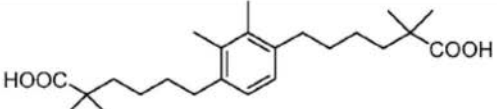
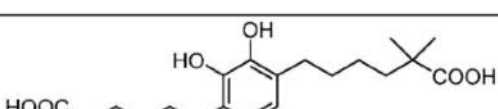
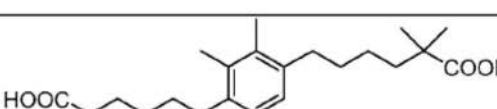
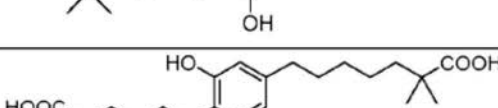
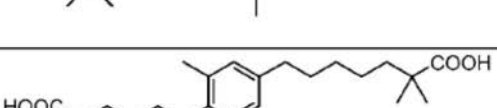
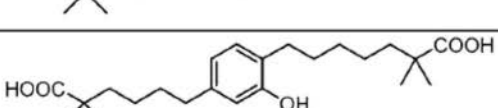
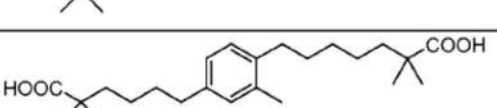
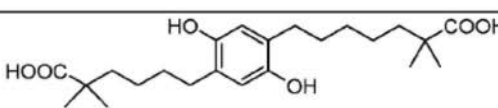
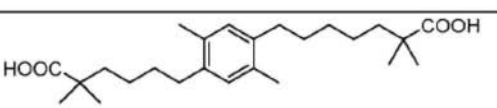
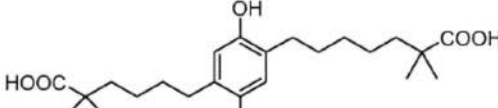
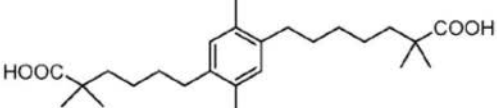
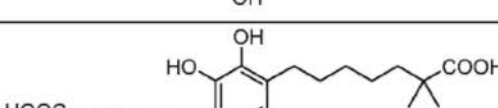
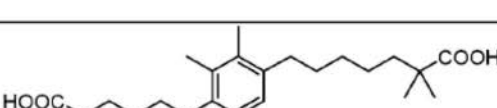
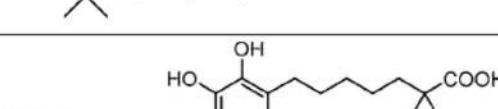
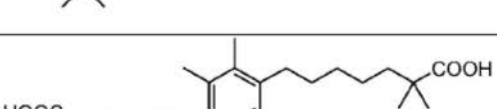
[0333] 在式 (IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中, Q 独立地为甲基或 $-OH$ 。

[0334] 在式 (IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物的一些实施方案中, t 为 1。在一些实施方案中, t 为 2。在一些实施方案中, t 为 3。

[0335] 在一些实施方案中, 式 (IH)、(IJ)、(IK) 或 (IL) 化合物具有表 A-5、表 A-6 或表 A-7 中所示的任一种结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0336] 表 A-5。

[0337]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0338]

结构	结构

[0339]

结构	结构

[0340]

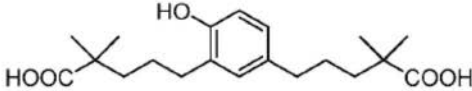
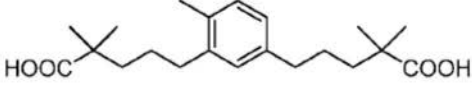
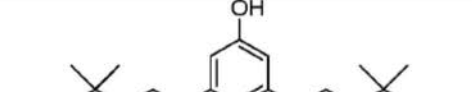
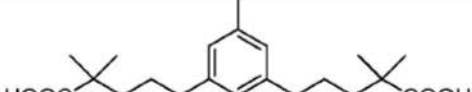
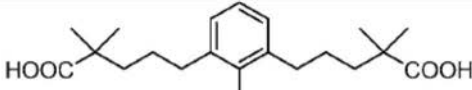
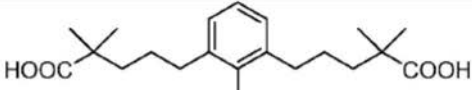
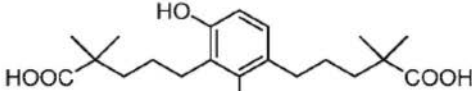
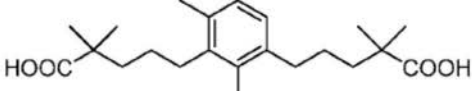
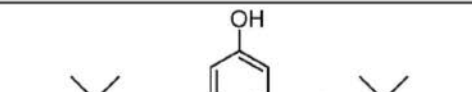
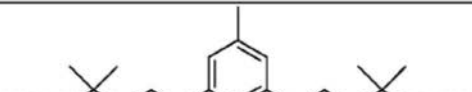
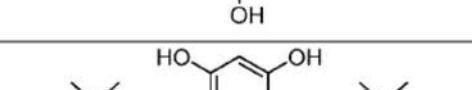
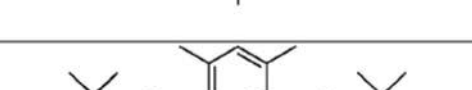
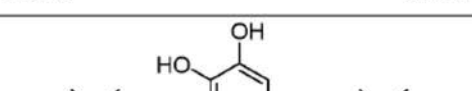
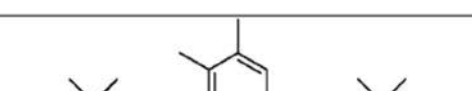
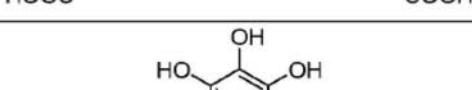
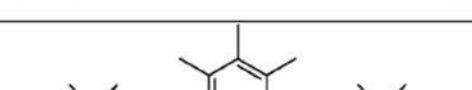
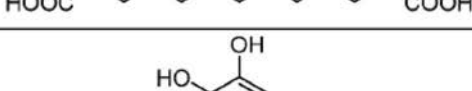
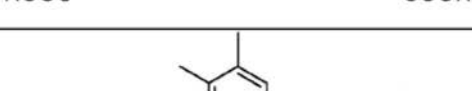
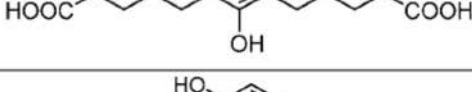
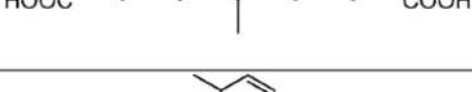
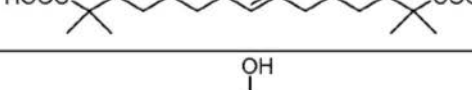
结构	结构

[0341]

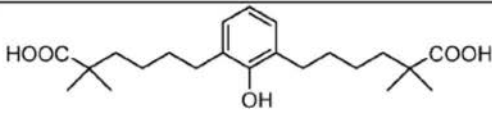
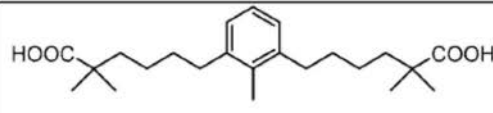
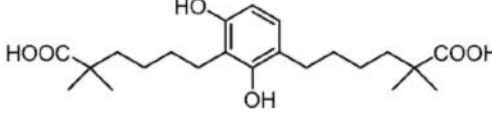
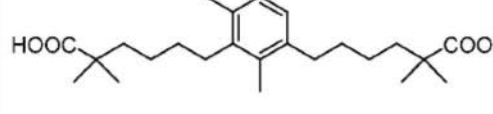
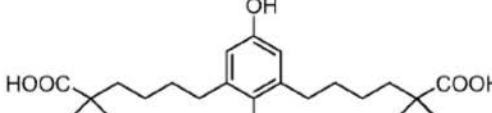
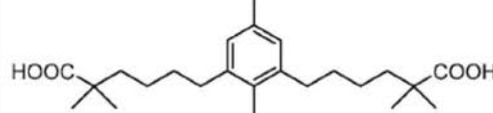
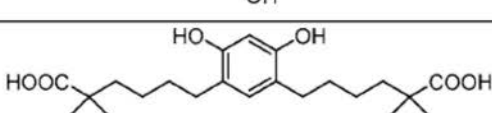
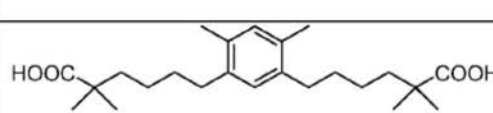
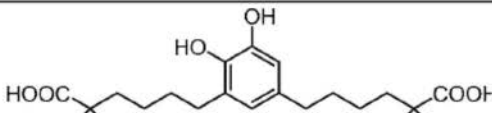
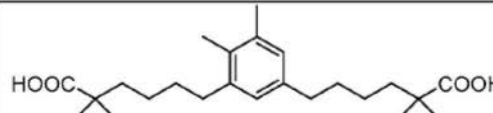
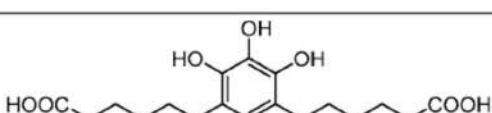
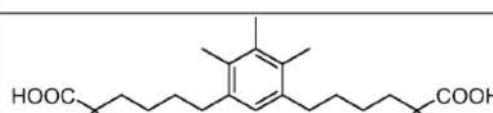
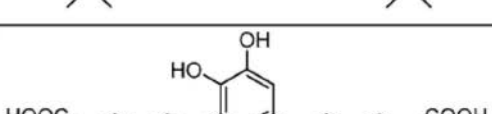
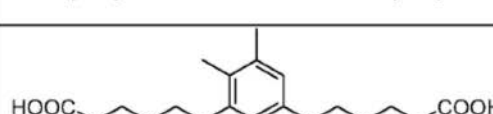
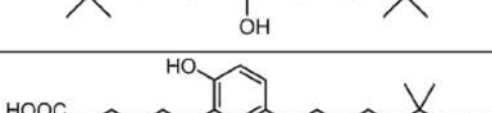
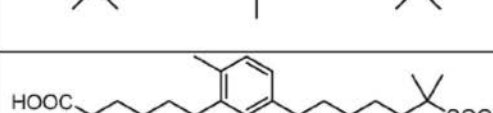
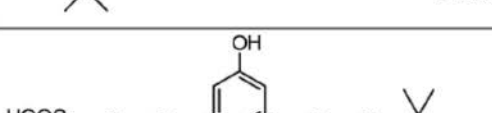
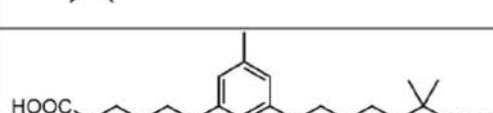
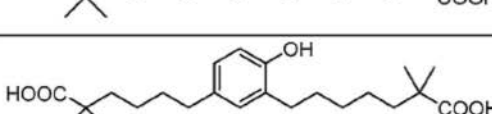
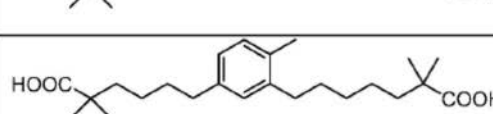
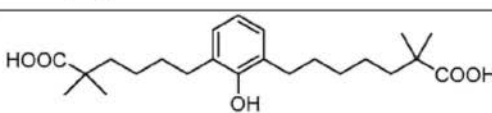
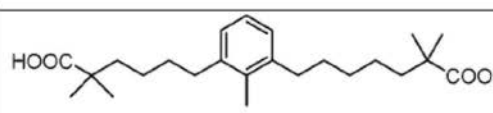
结构	结构

[0342] 表A-6

[0343]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

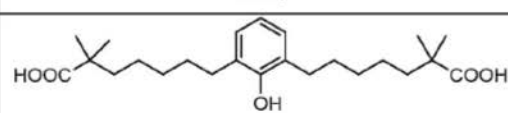
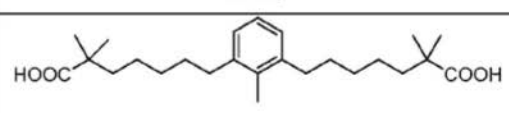
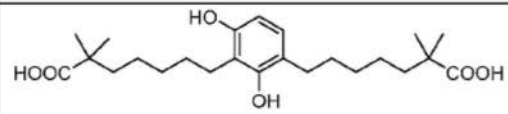
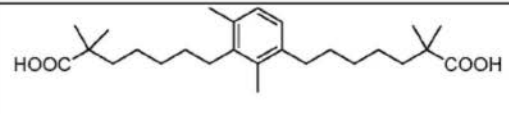
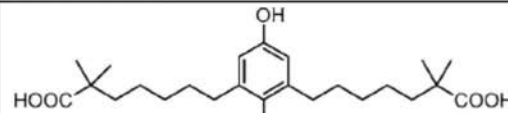
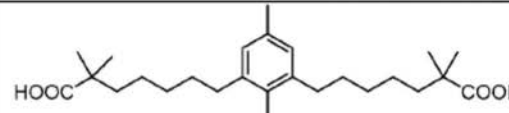
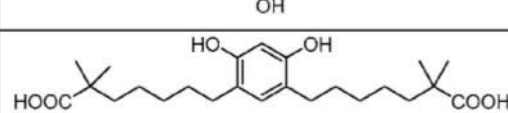
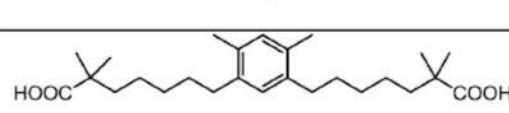
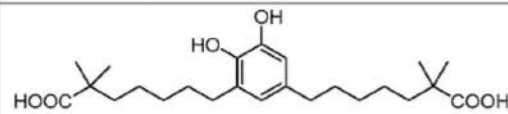
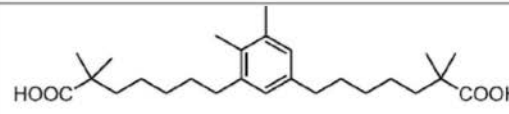
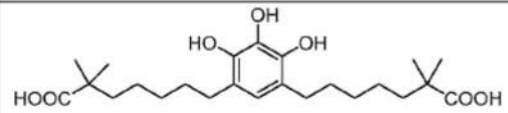
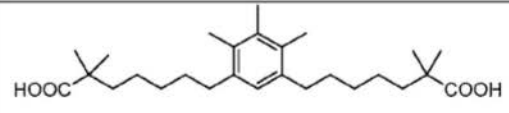
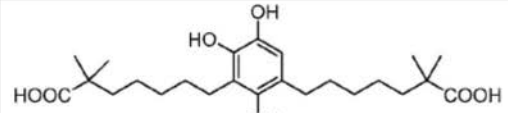
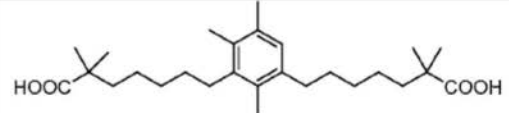
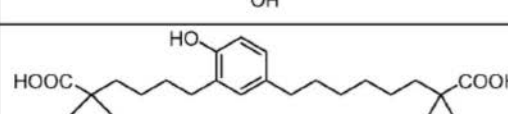
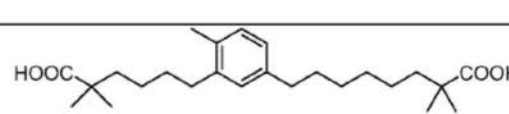
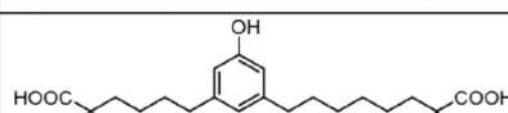
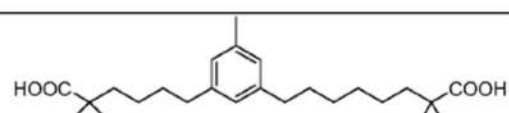
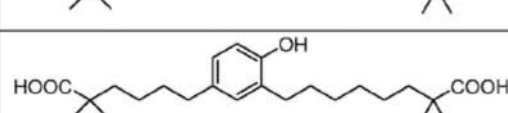
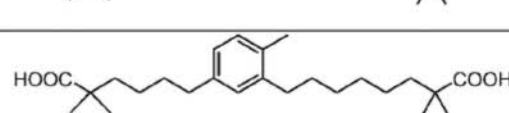
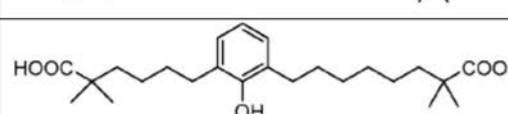
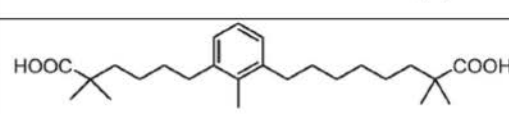
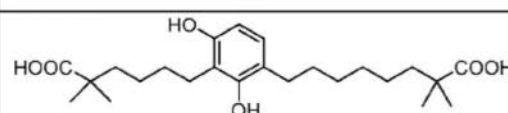
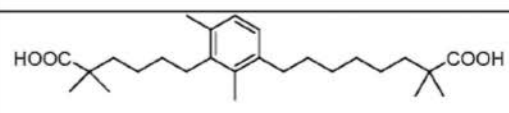
[0344]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0345]

结构	结构

[0346]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

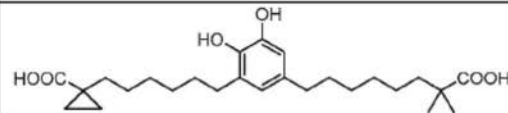
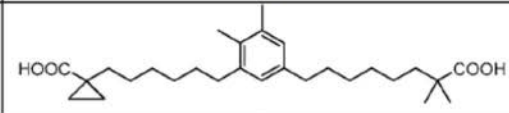
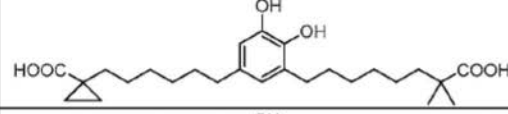
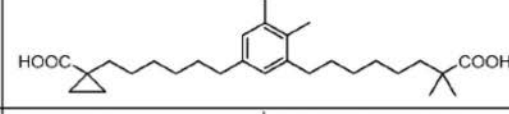
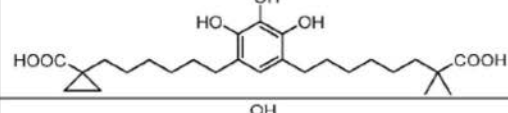
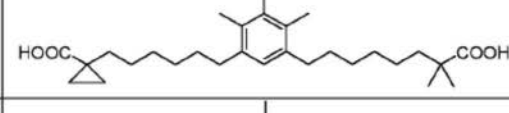
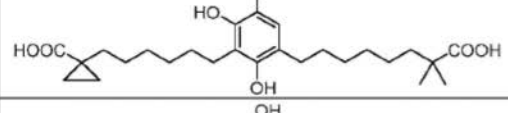
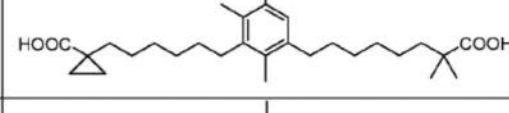
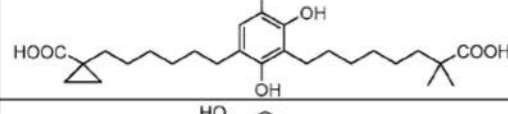
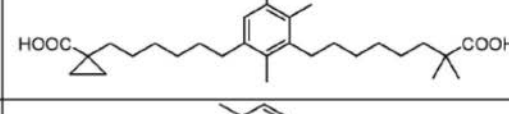
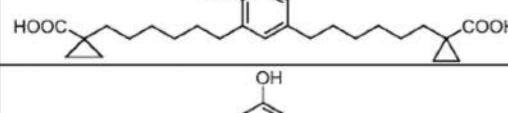
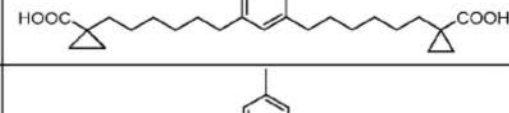
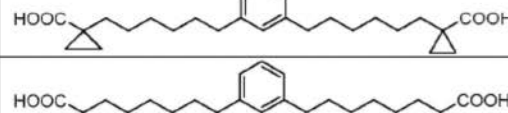
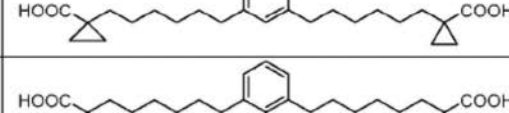
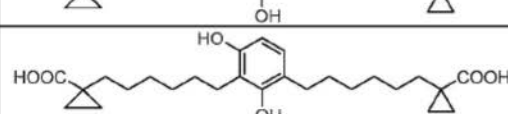
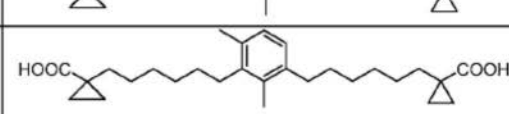
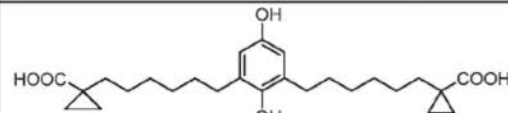
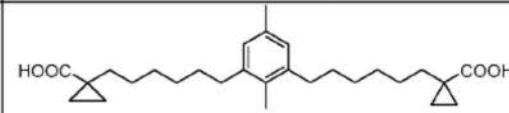
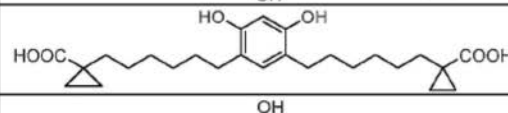
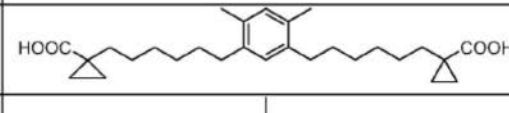
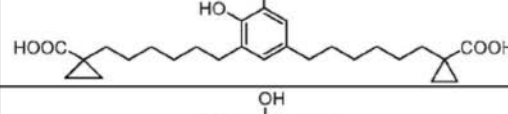
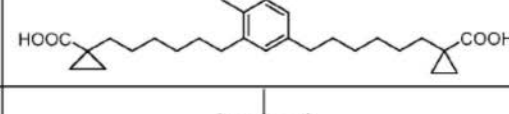
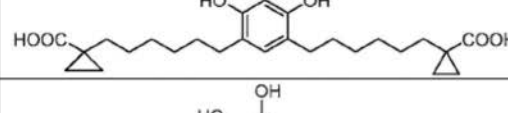
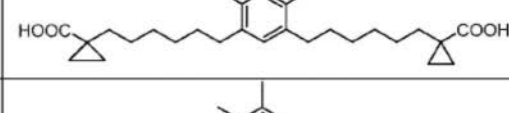
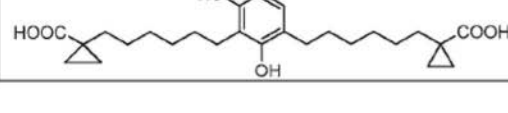
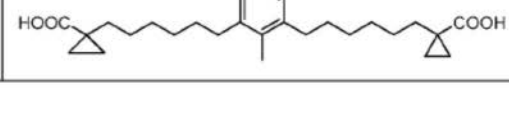
[0347]

结构	结构

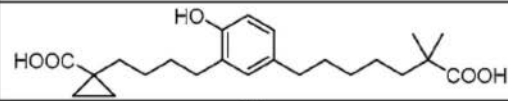
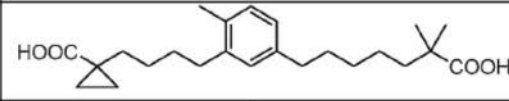
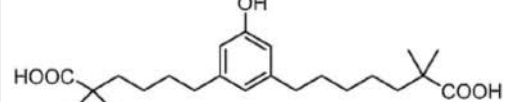
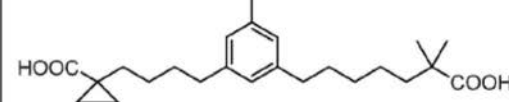
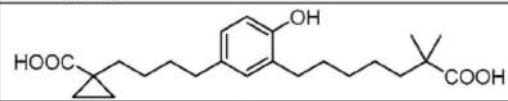
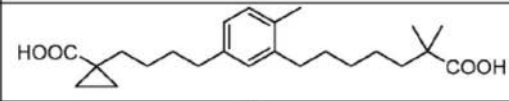
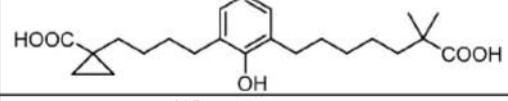
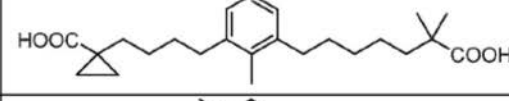
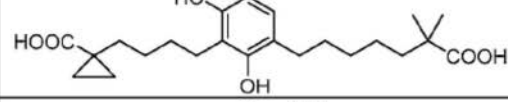
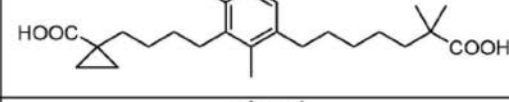
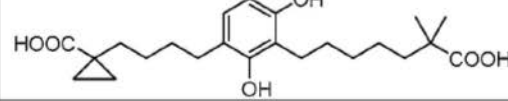
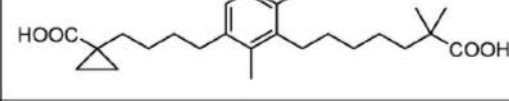
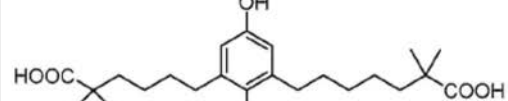
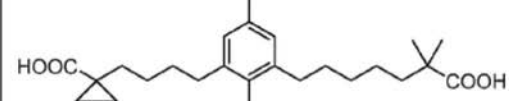
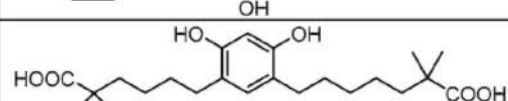
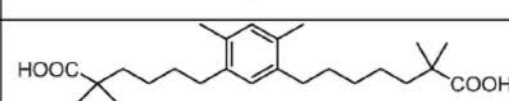
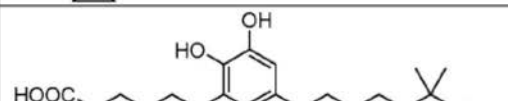
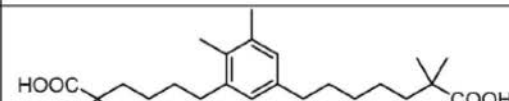
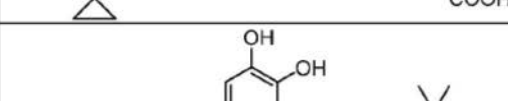
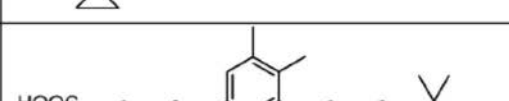
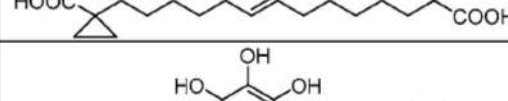
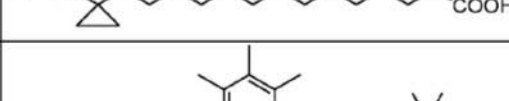
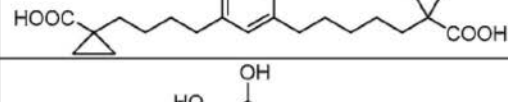
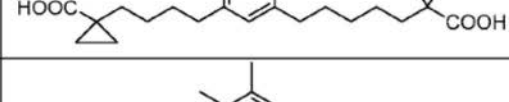
[0348]

结构	结构

[0349]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

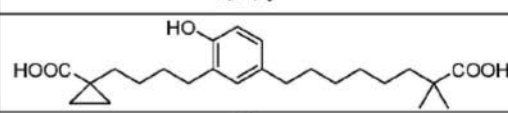
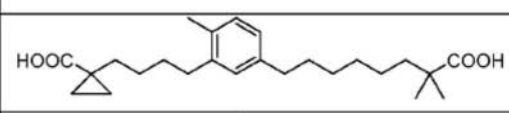
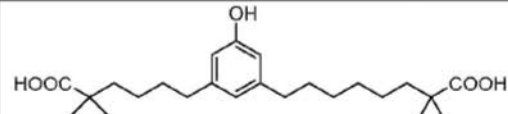
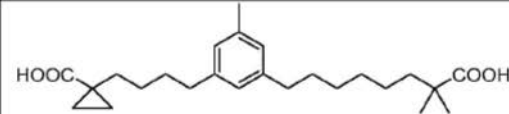
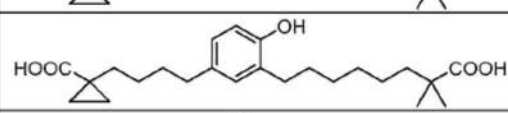
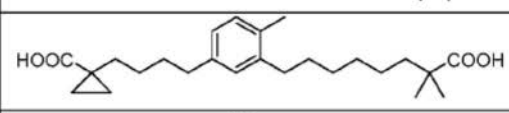
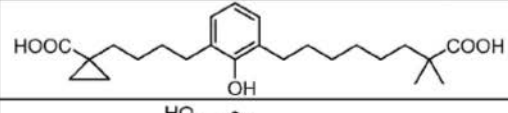
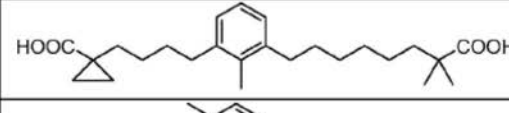
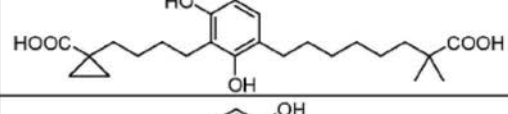
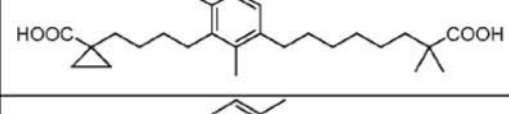
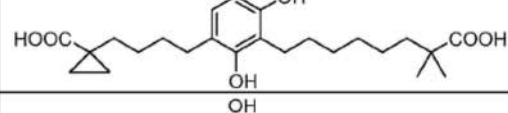
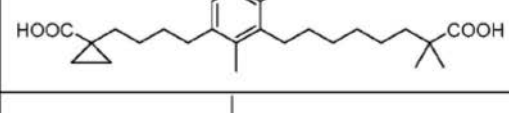
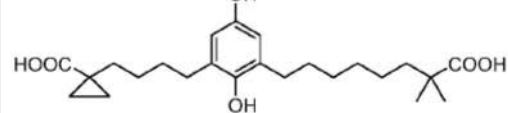
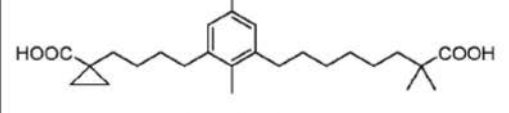
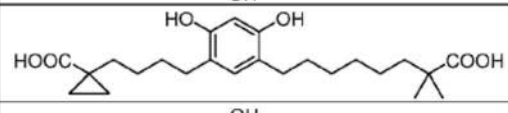
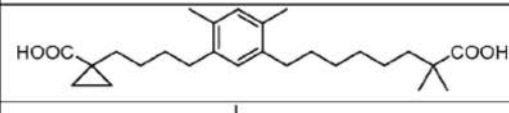
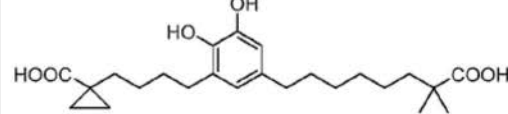
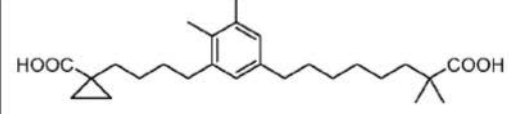
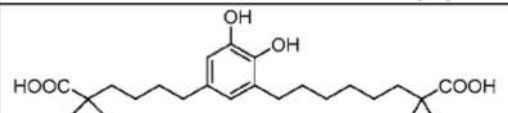
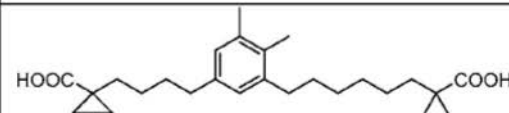
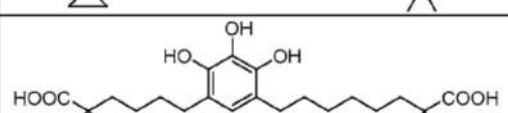
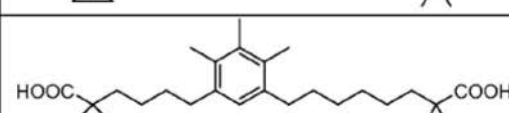
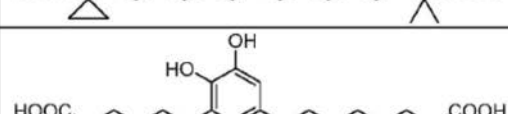
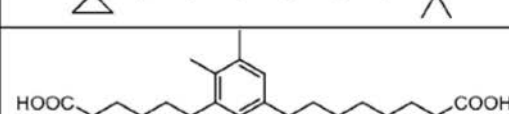
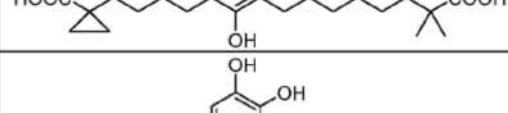
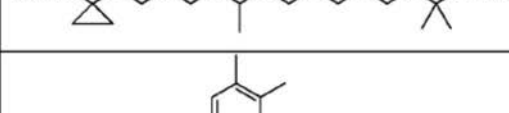
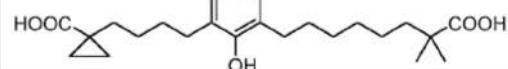
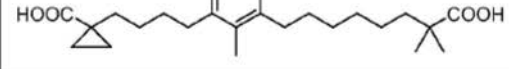
[0350]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

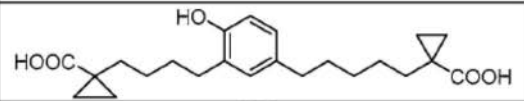
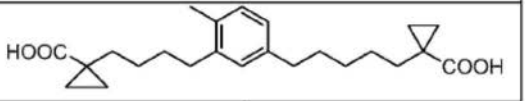
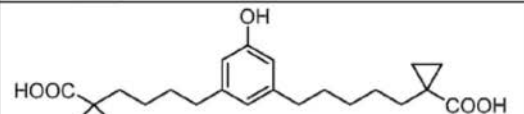
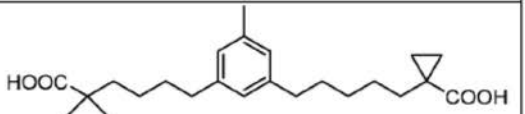
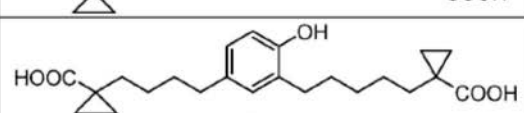
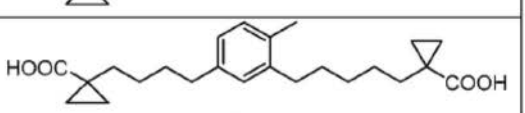
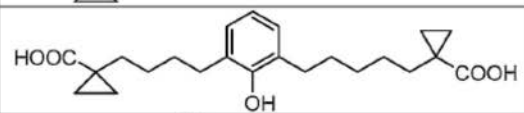
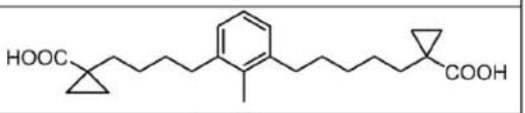
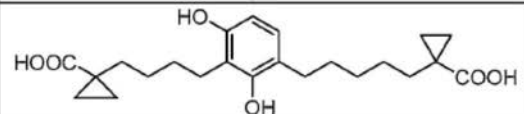
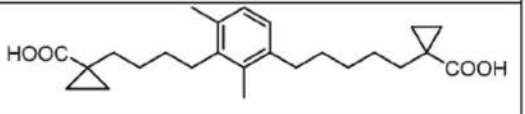
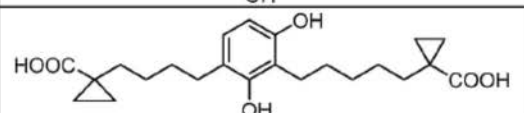
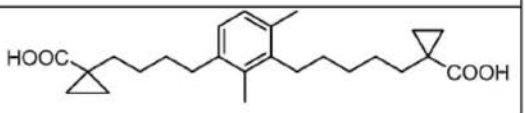
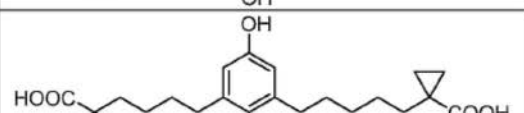
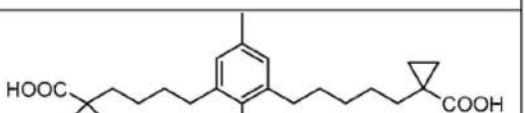
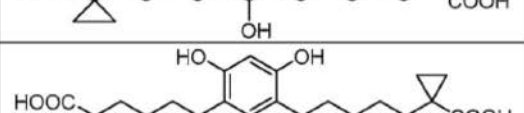
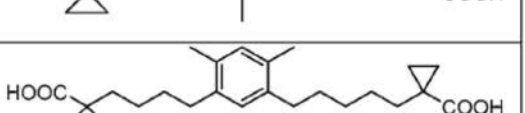
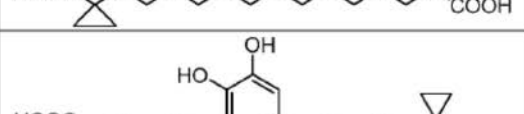
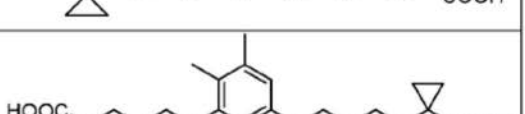
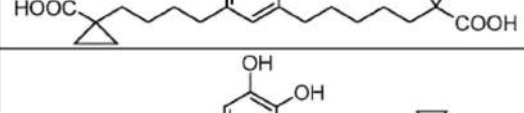
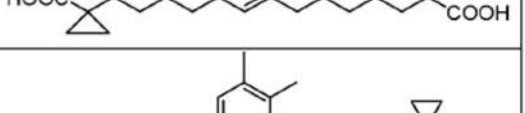
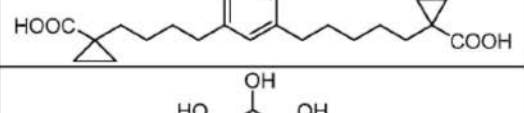
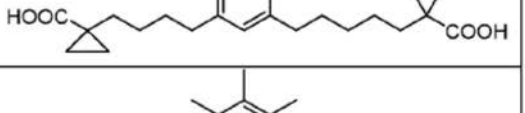
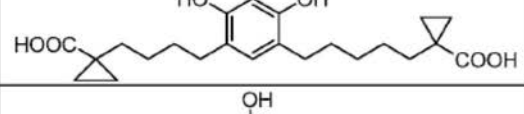
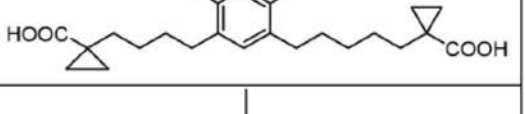
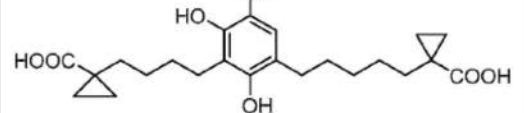
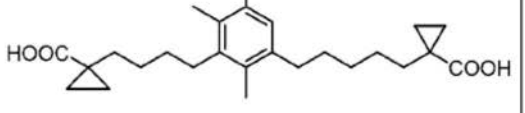
[0351]

结构	结构

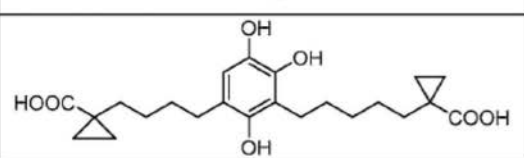
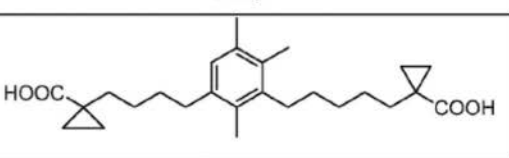
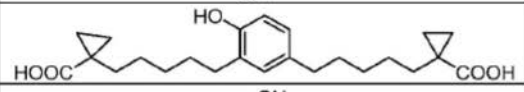
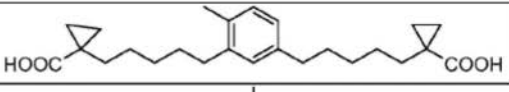
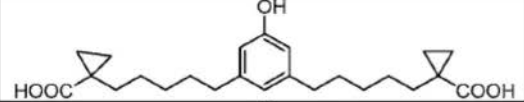
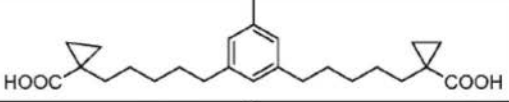
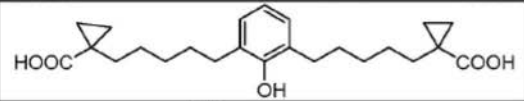
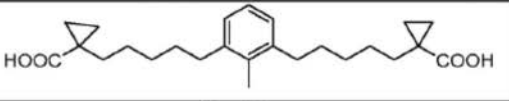
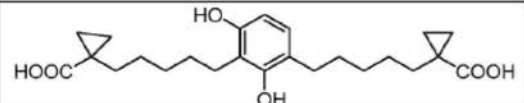
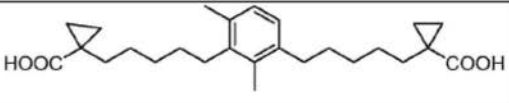
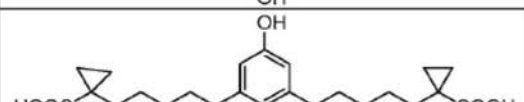
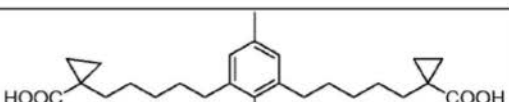
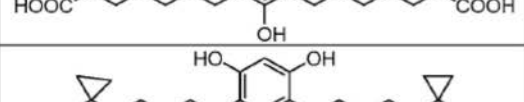
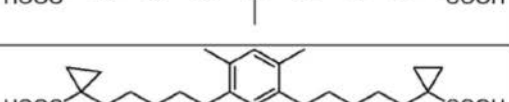
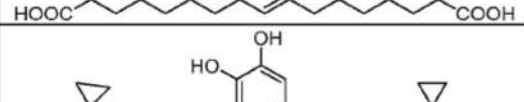
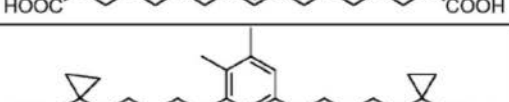
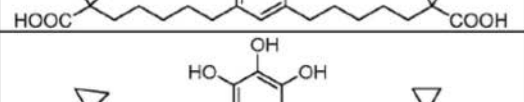
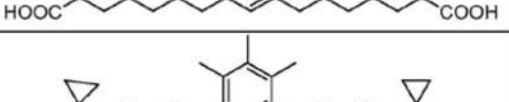
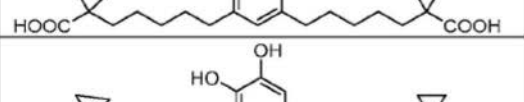
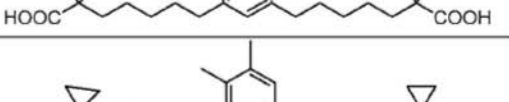
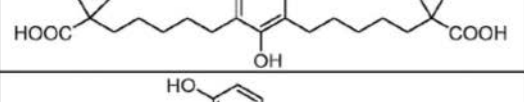
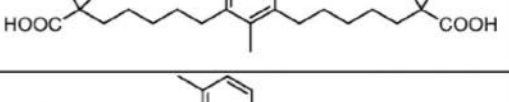
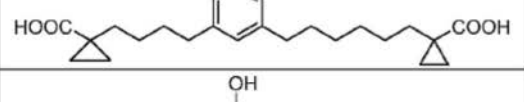
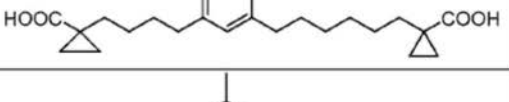
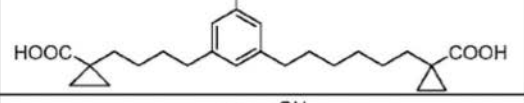
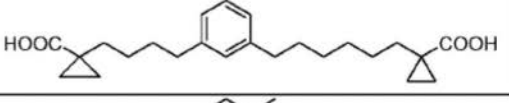
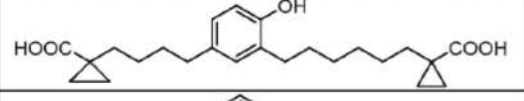
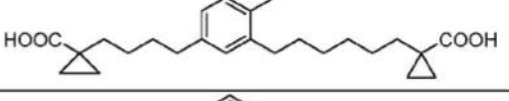
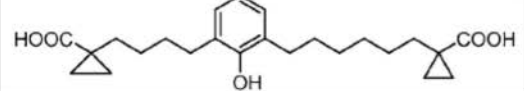
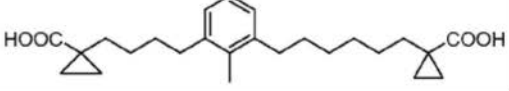
[0352]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0353]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0354]

结构	结构
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

[0355]

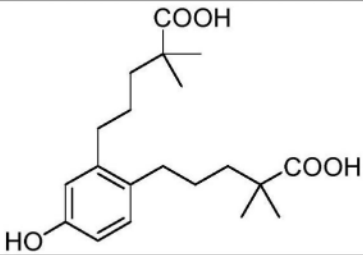
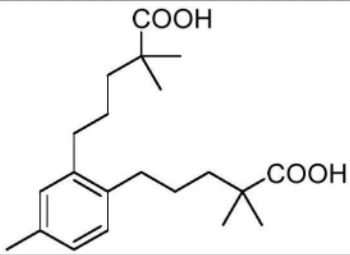
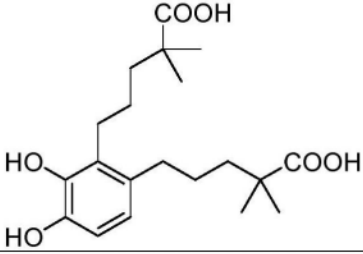
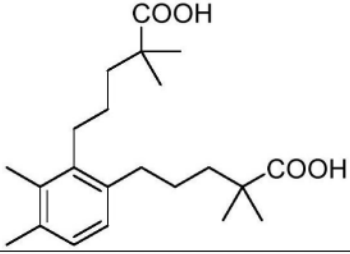
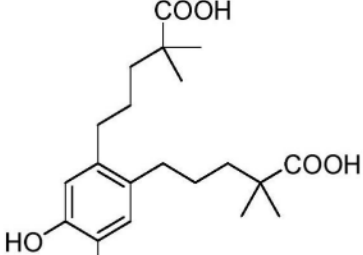
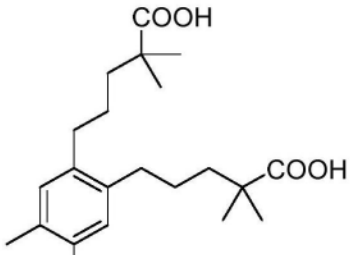
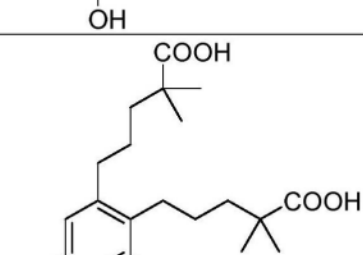
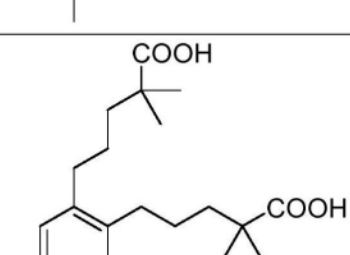
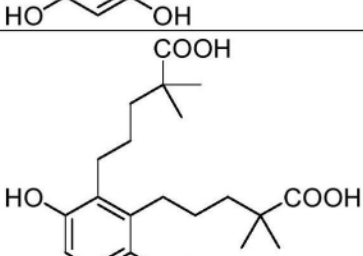
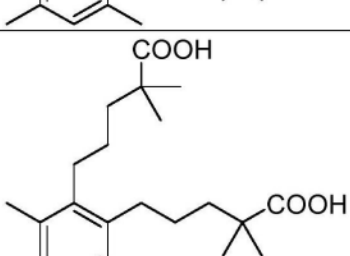
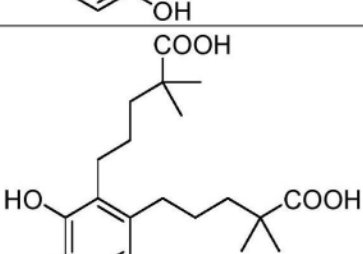
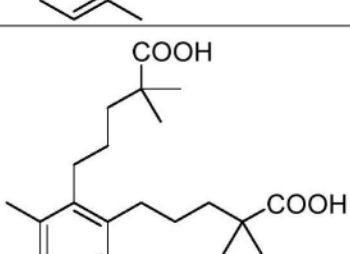
结构	结构

[0356] 表A-7

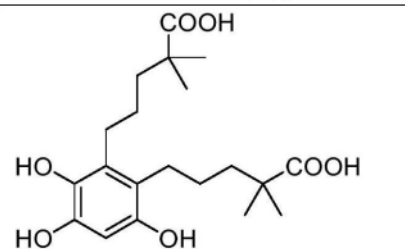
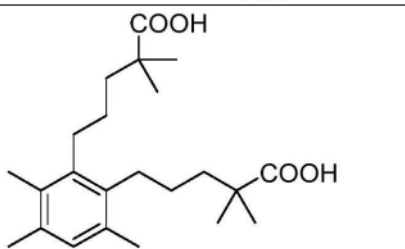
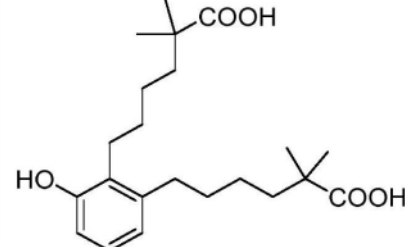
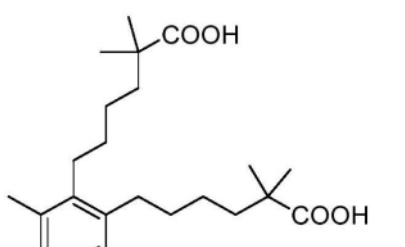
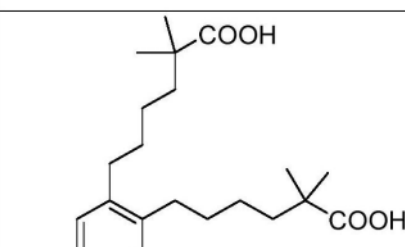
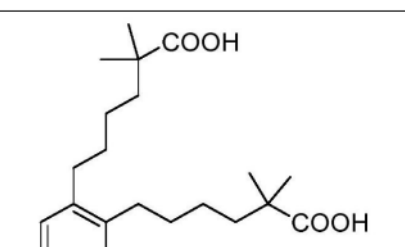
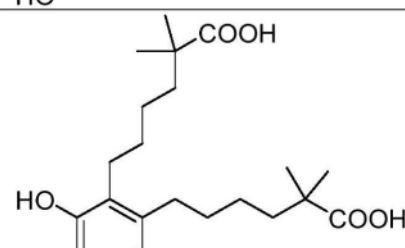
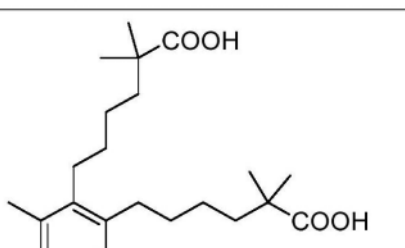
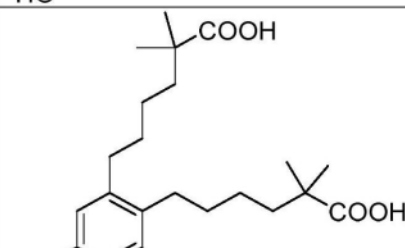
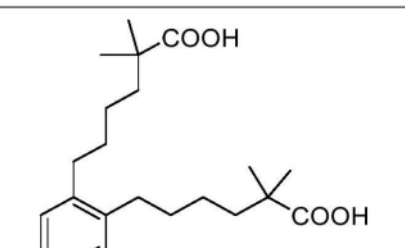
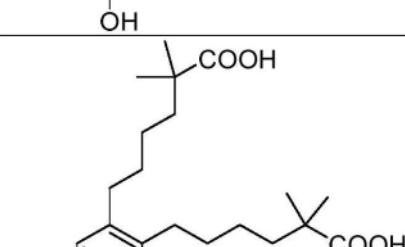
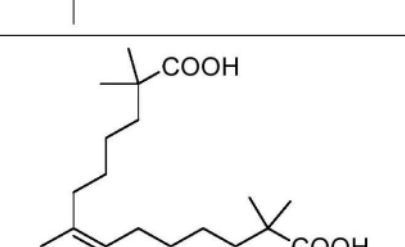
[0357]

结构	结构

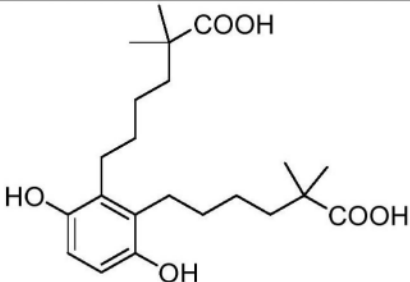
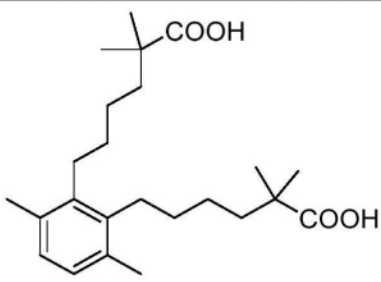
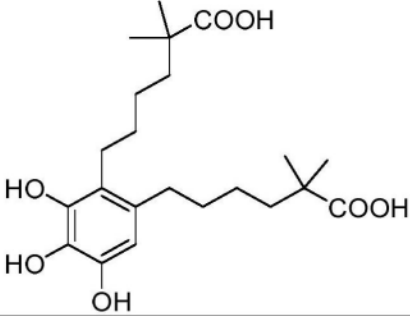
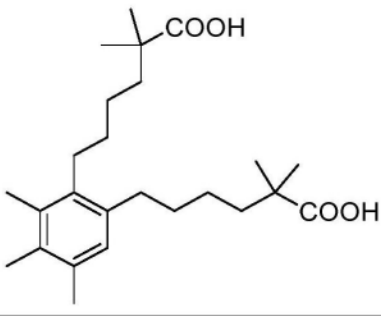
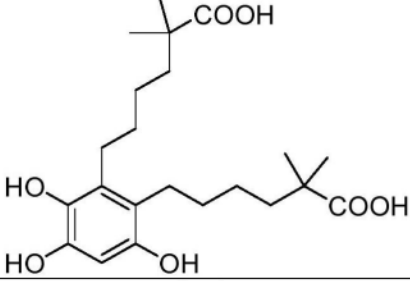
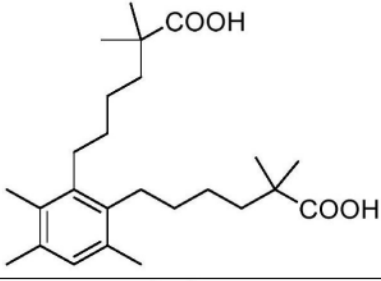
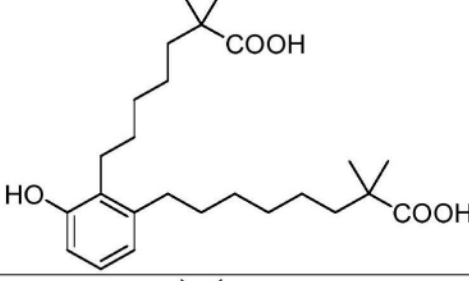
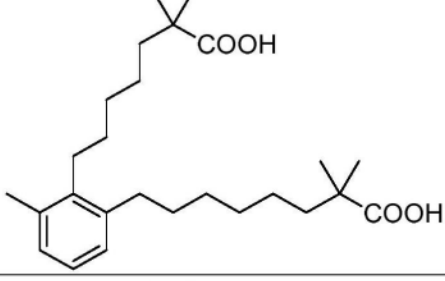
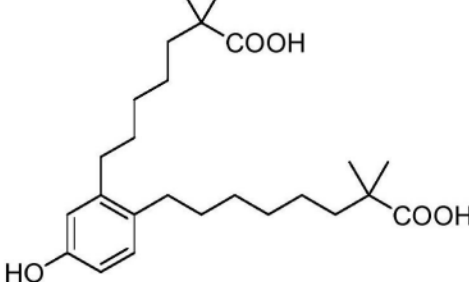
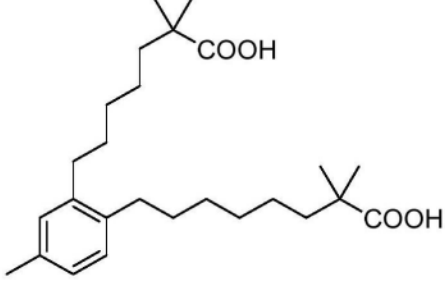
[0358]

结构	结构
	
	
	
	
	
	

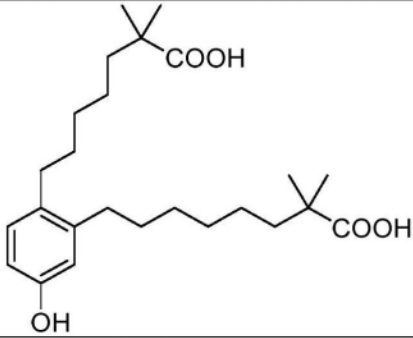
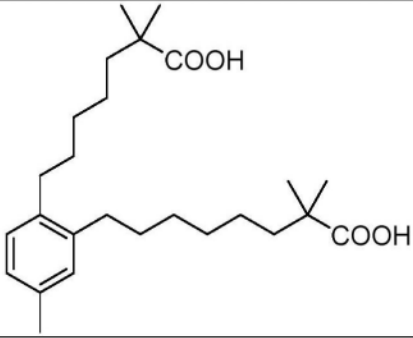
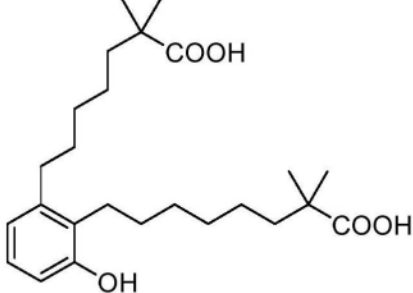
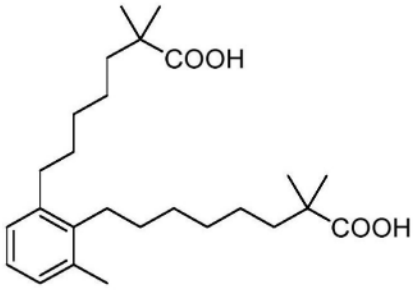
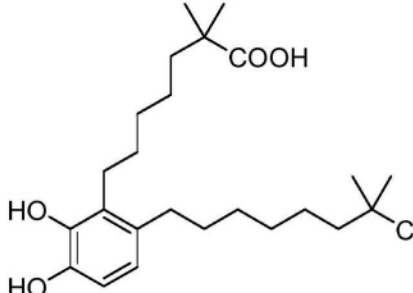
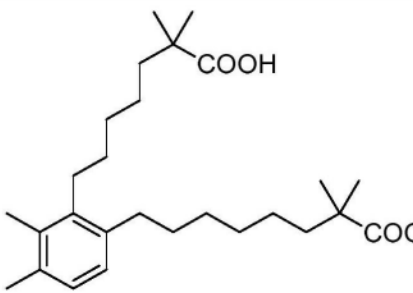
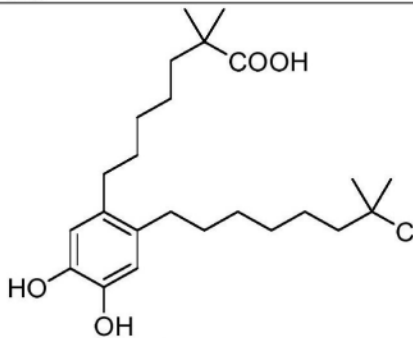
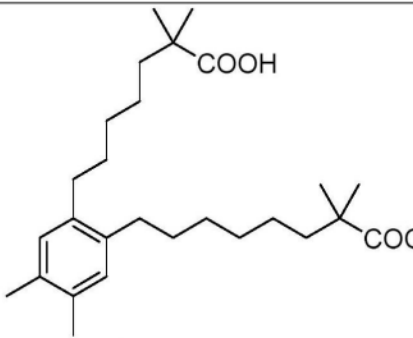
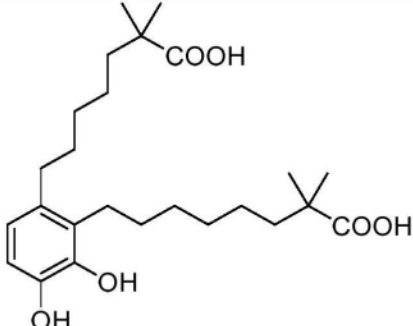
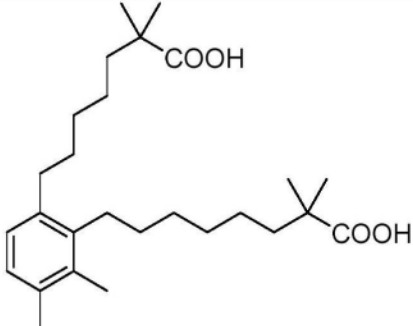
[0359]

结构	结构
	
	
	
	
	
	

[0360]

结构	结构
	
	
	
	
	

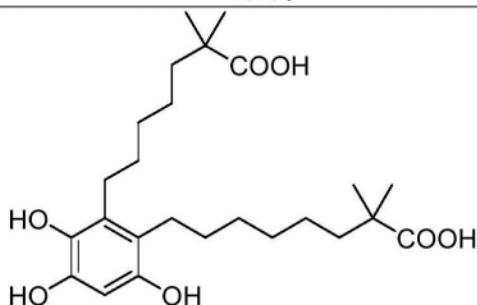
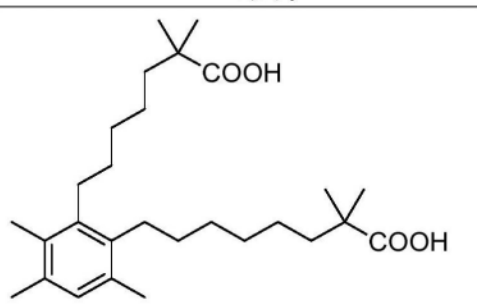
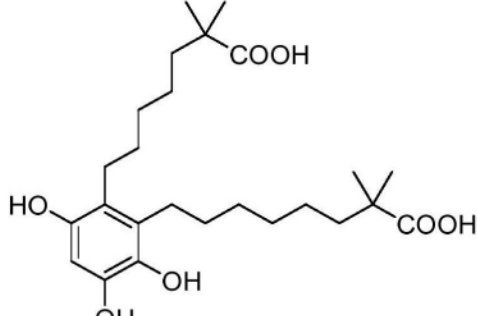
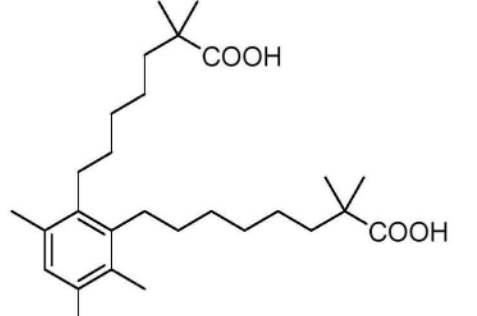
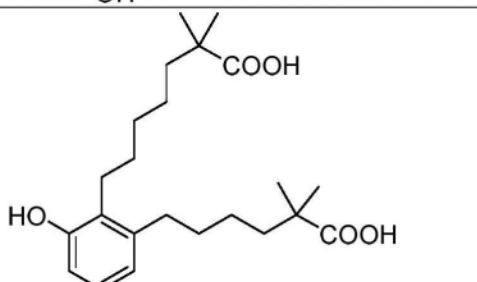
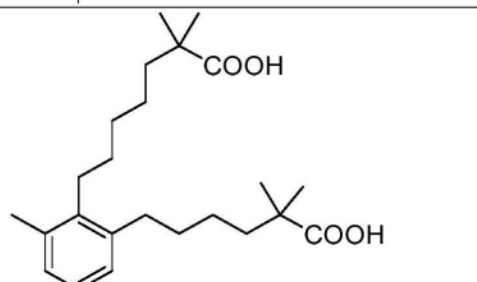
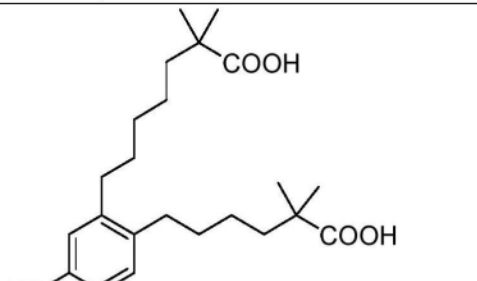
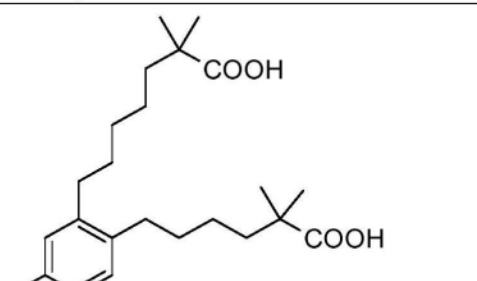
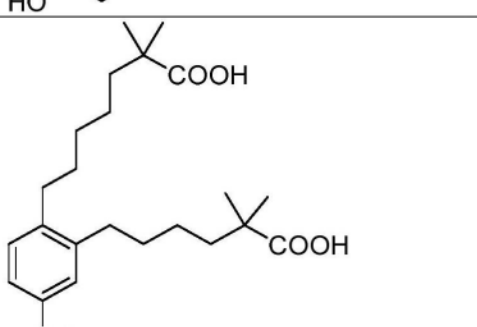
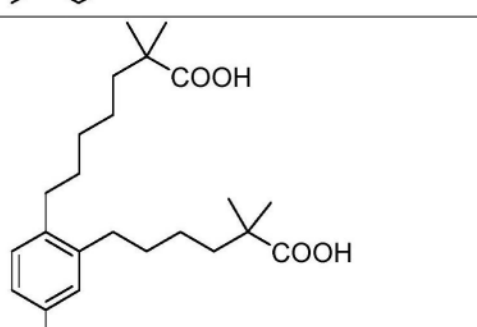
[0361]

结构	结构
	
	
	
	
	

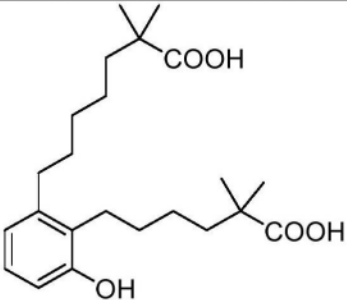
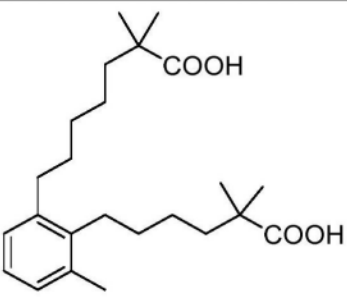
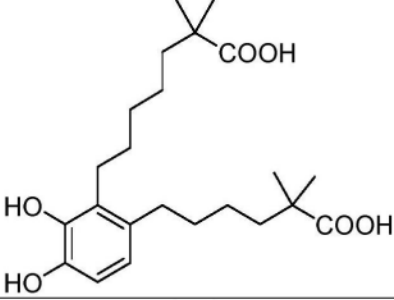
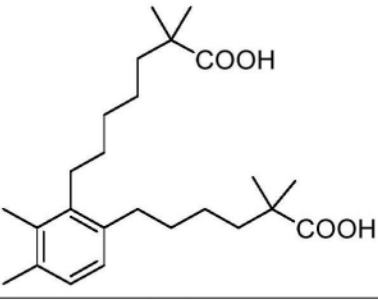
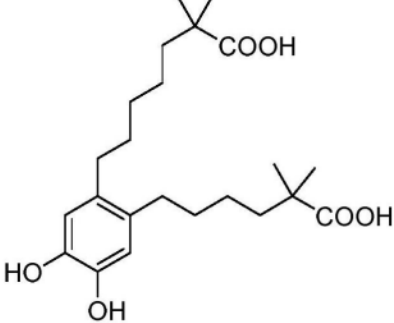
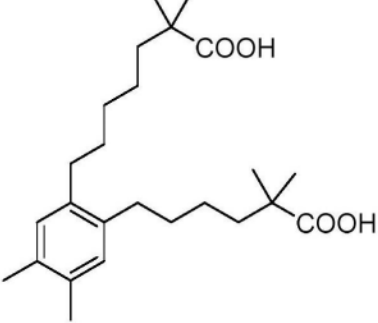
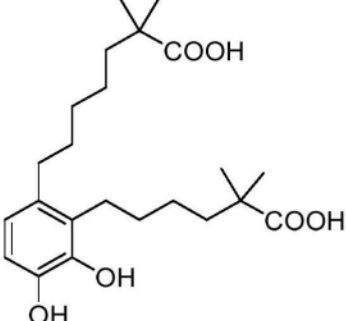
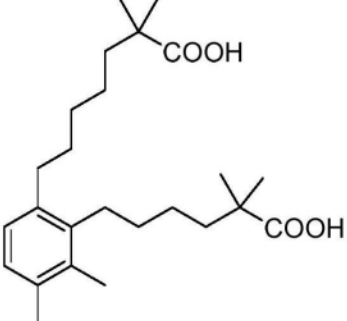
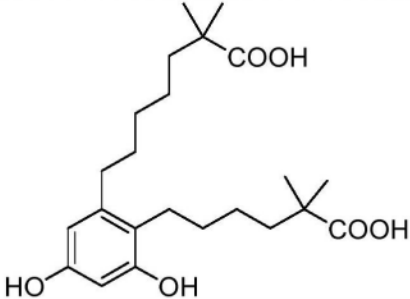
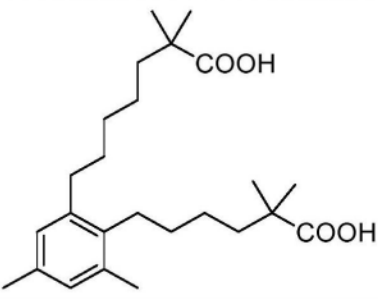
[0362]

结构	结构

[0363]

结构	结构
	
	
	
	
	

[0364]

结构	结构
	
	
	
	
	

[0365]

结构	结构

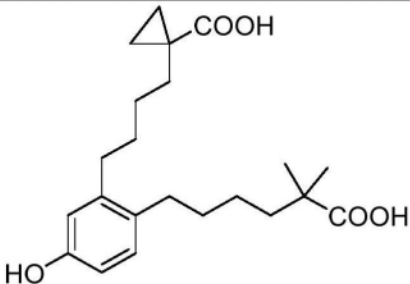
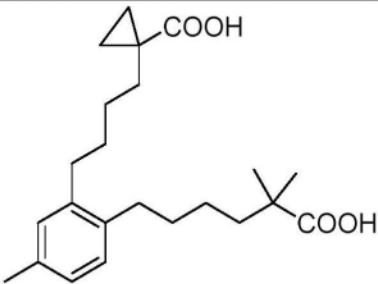
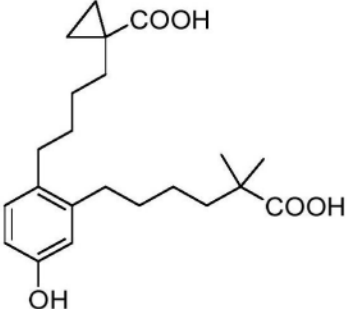
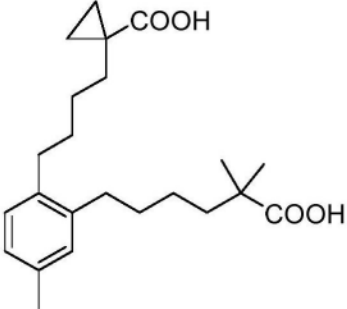
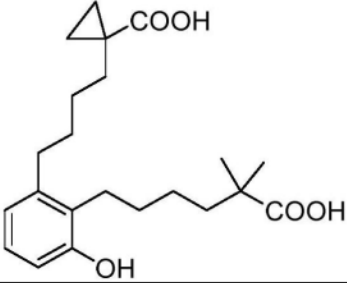
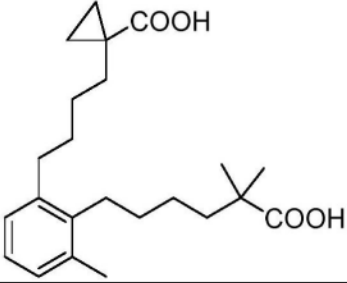
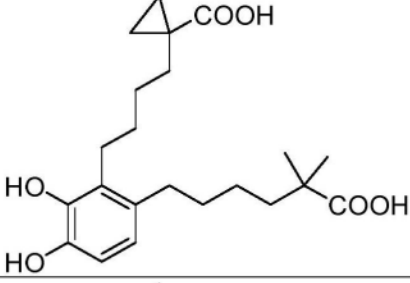
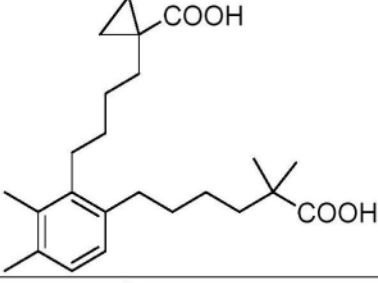
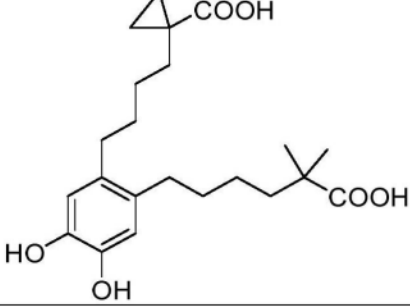
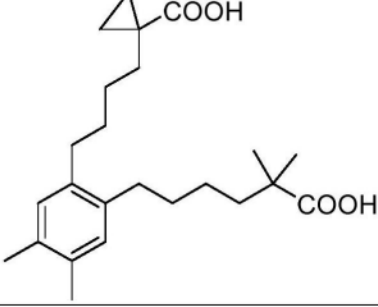
[0366]

结构	结构

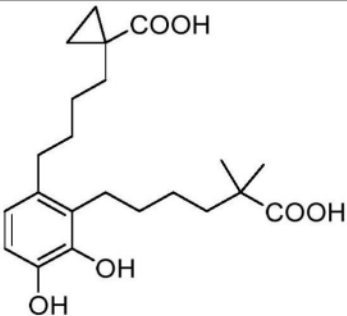
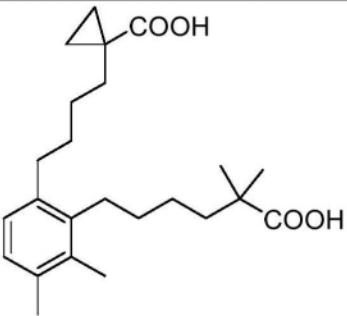
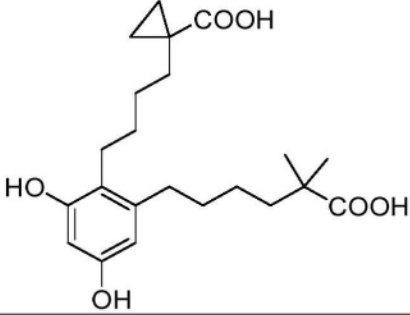
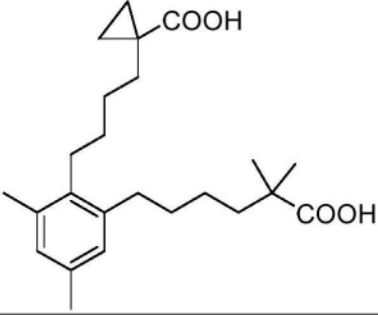
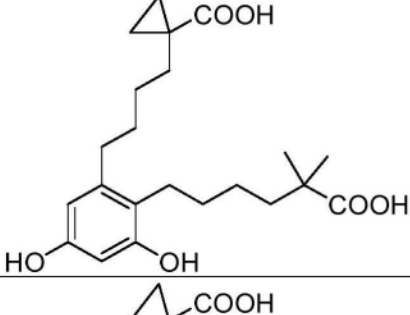
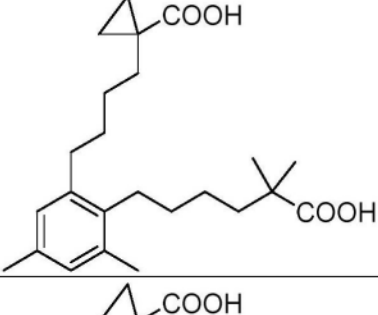
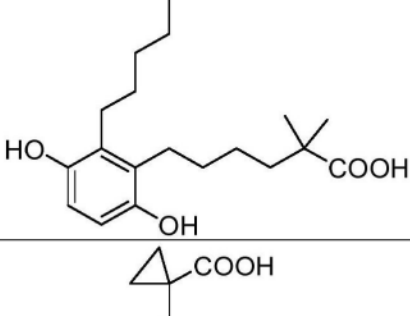
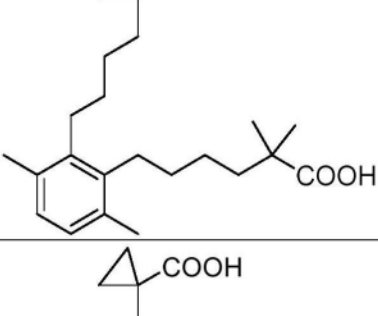
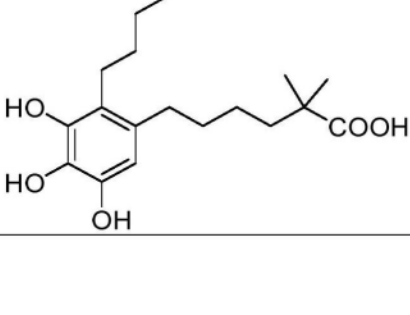
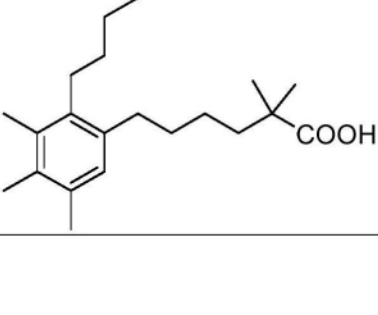
[0367]

结构	结构

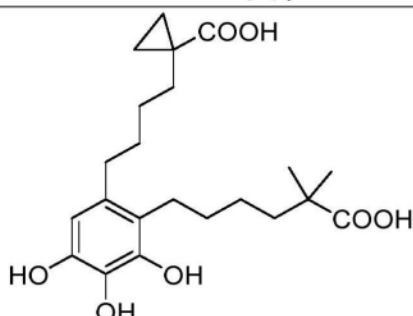
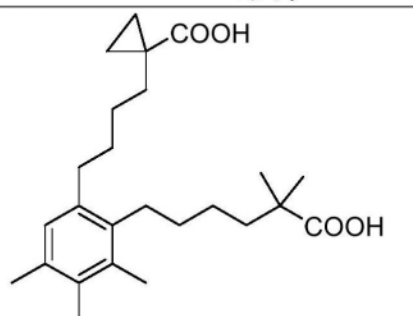
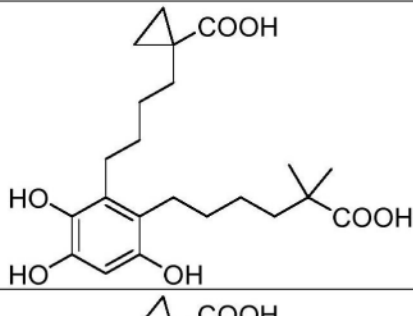
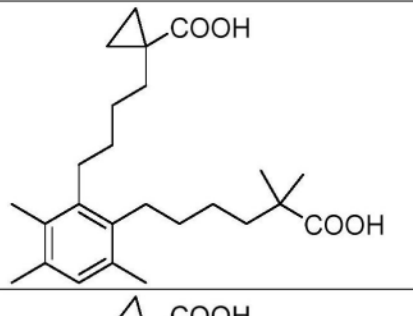
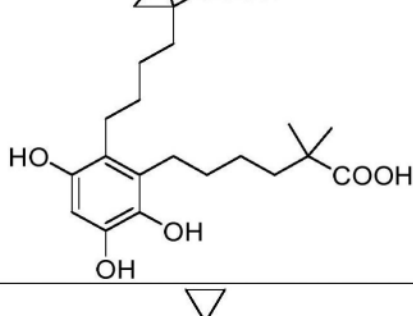
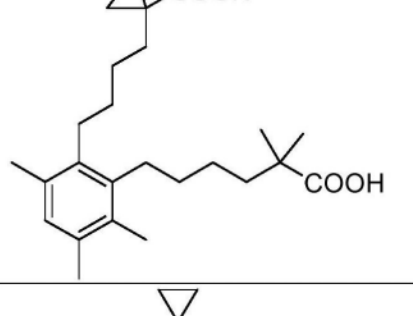
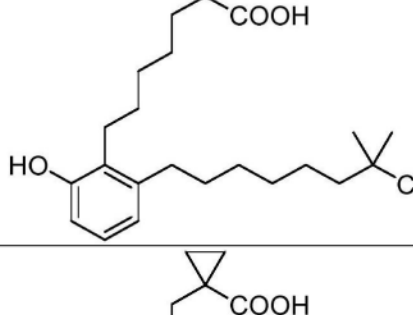
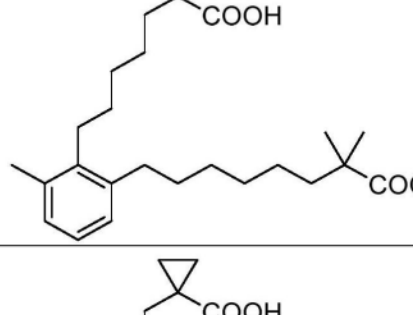
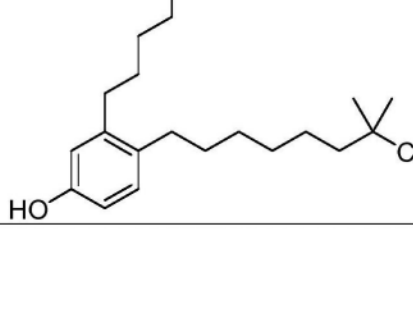
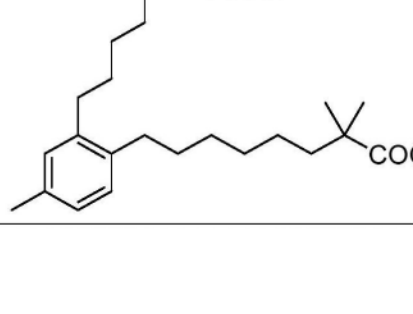
[0368]

结构	结构
	
	
	
	
	

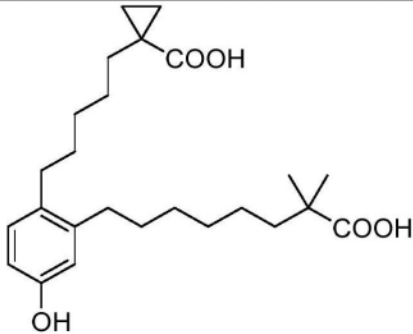
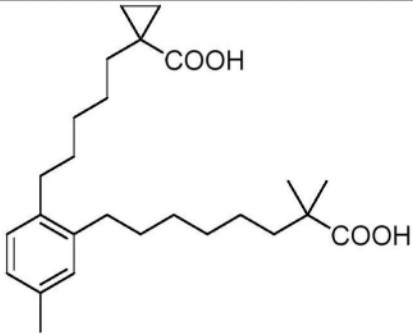
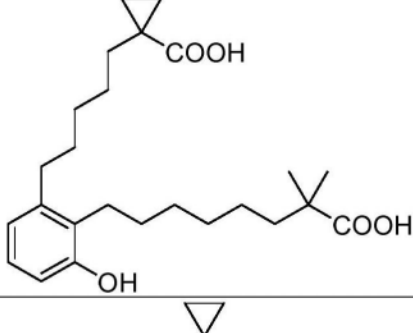
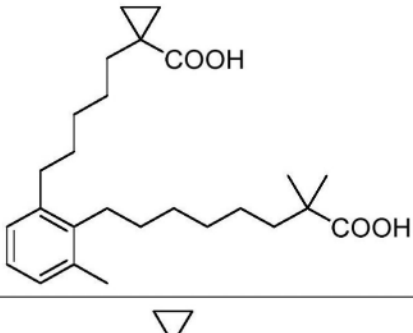
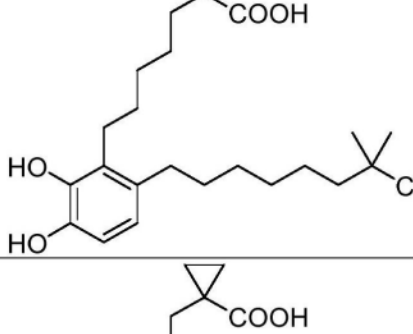
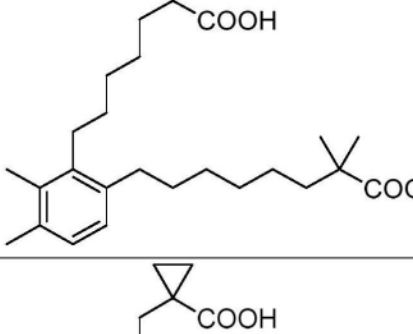
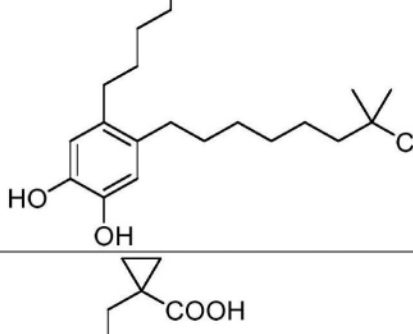
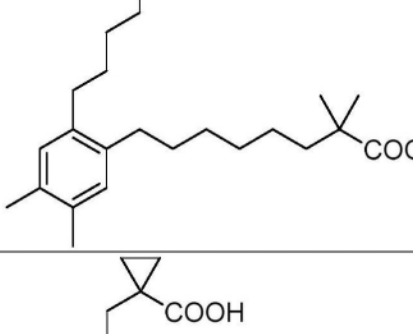
[0369]

结构	结构
	
	
	
	
	

[0370]

结构	结构
	
	
	
	
	

[0371]

结构	结构
	
	
	
	

[0372]

结构	结构

[0373]

结构	结构

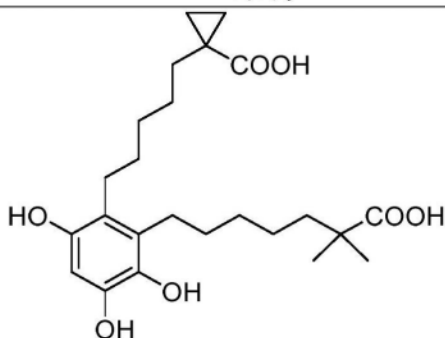
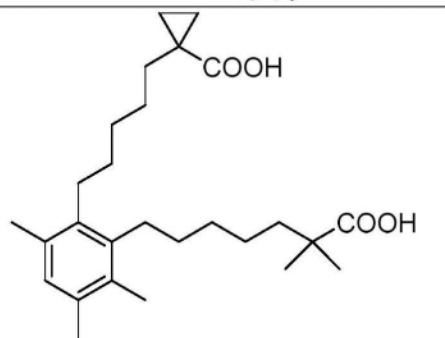
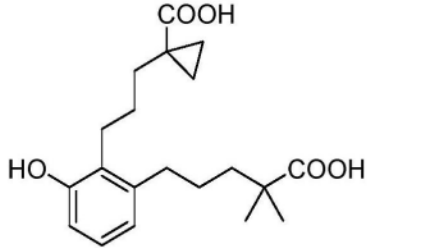
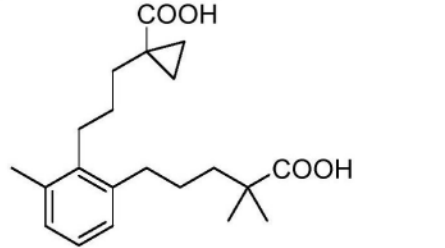
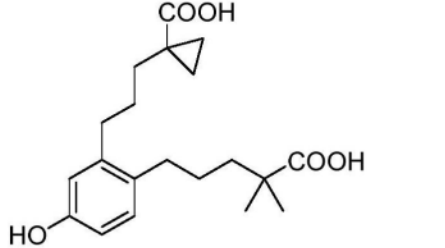
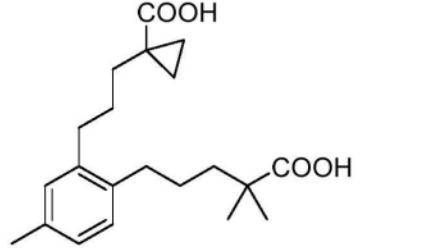
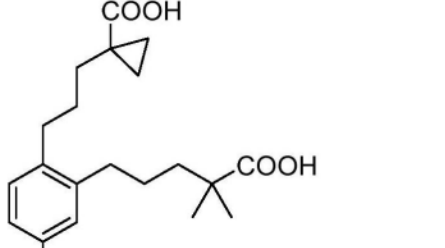
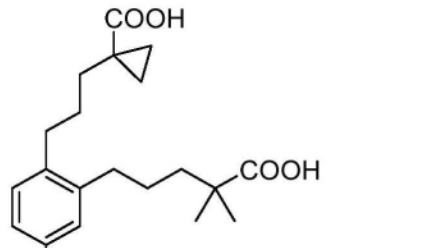
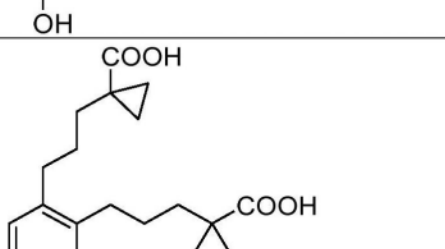
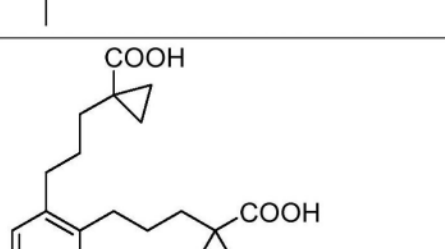
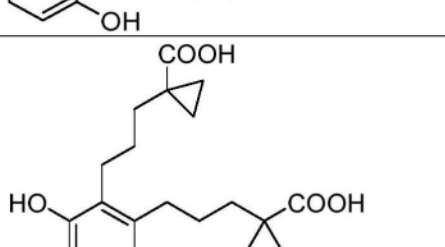
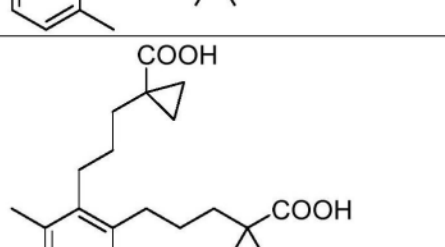
[0374]

结构	结构

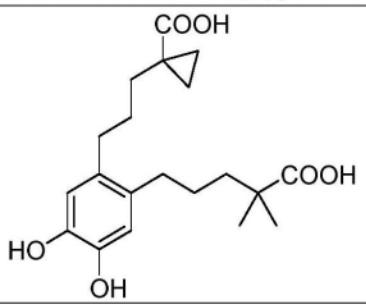
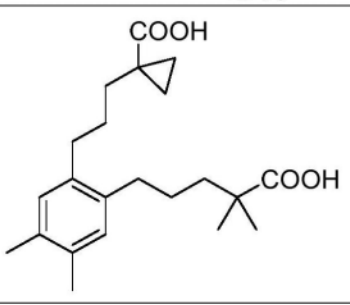
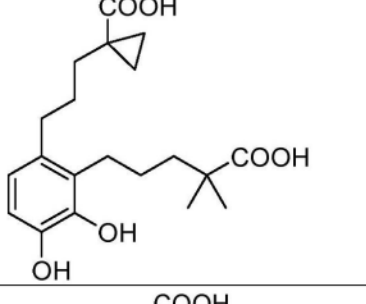
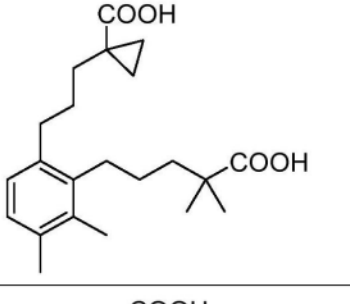
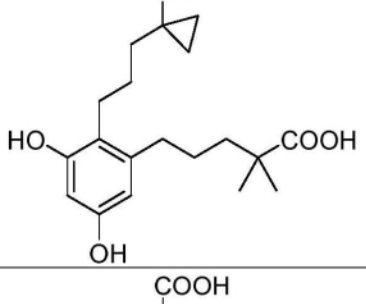
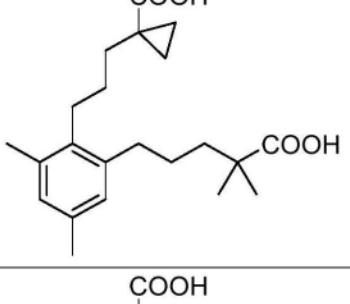
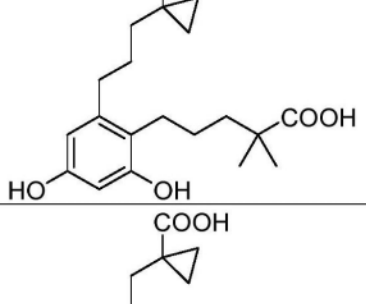
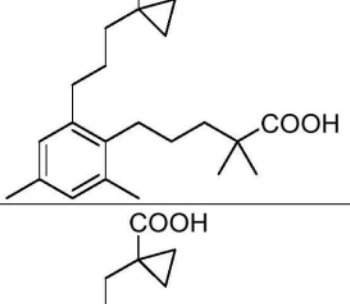
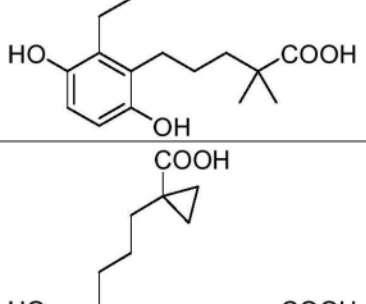
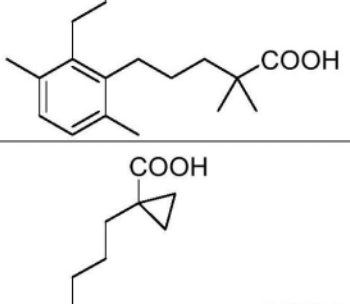
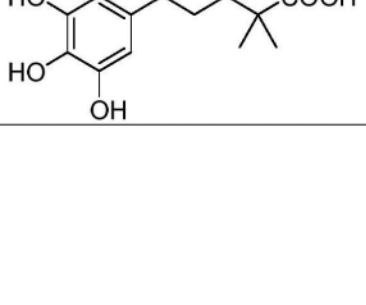
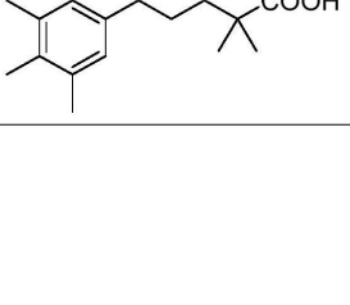
[0375]

结构	结构

[0376]

结构	结构
	
	
	
	
	
	

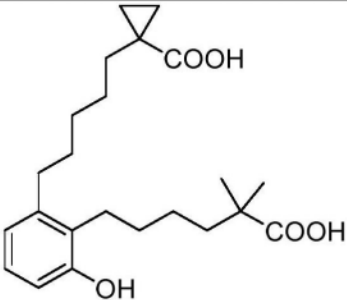
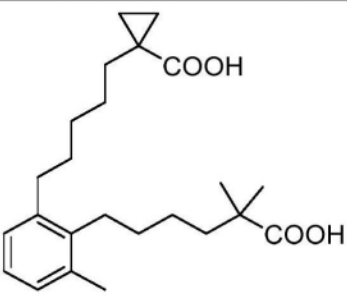
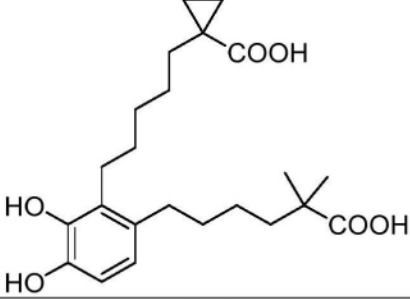
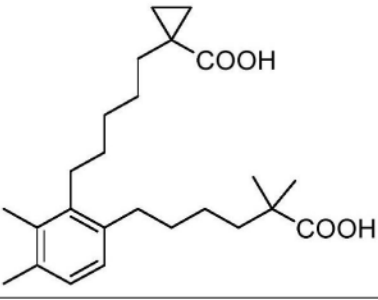
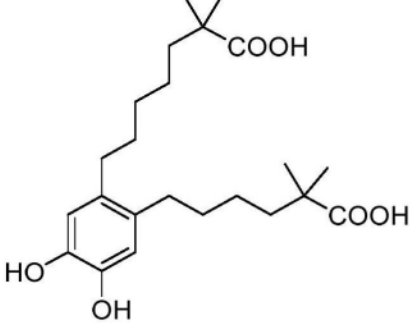
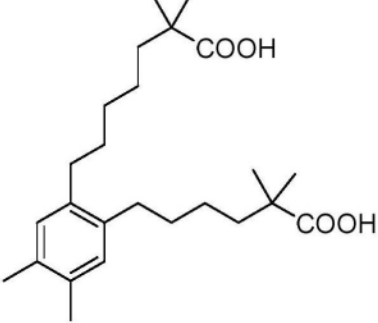
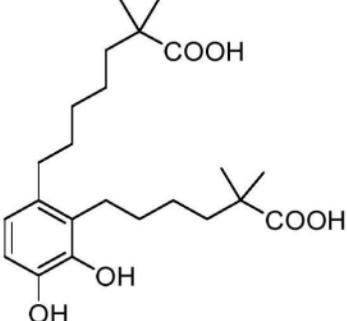
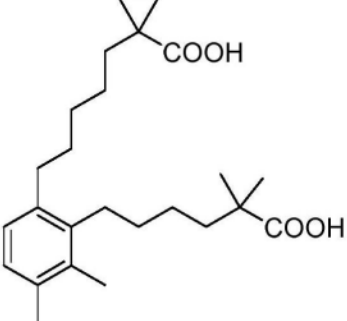
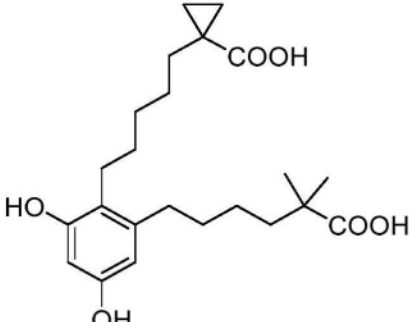
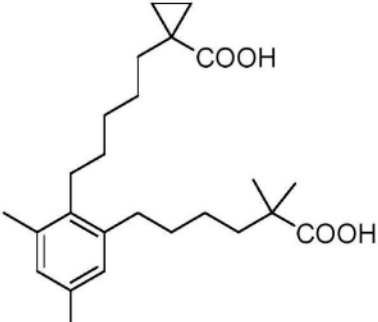
[0377]

结构	结构
	
	
	
	
	
	

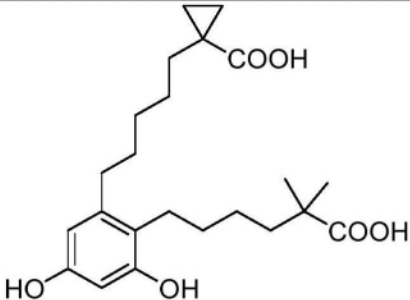
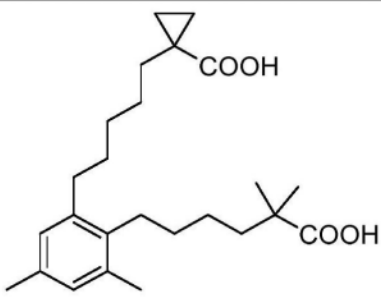
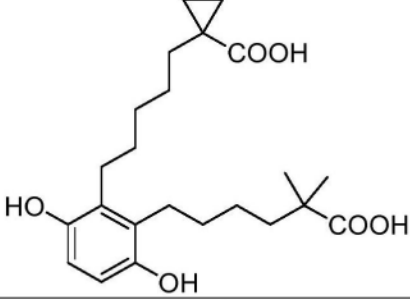
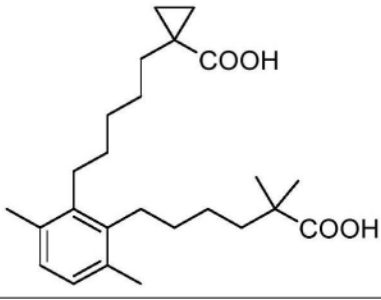
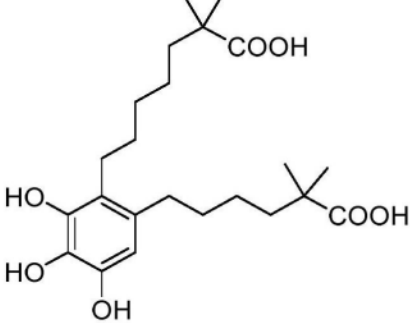
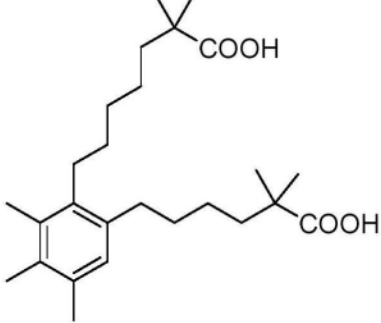
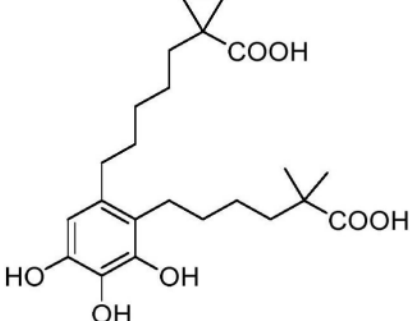
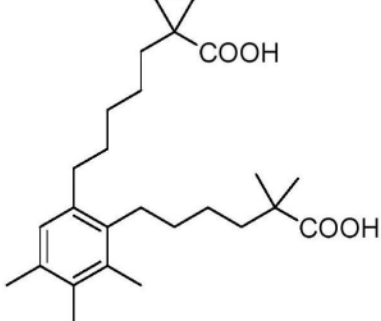
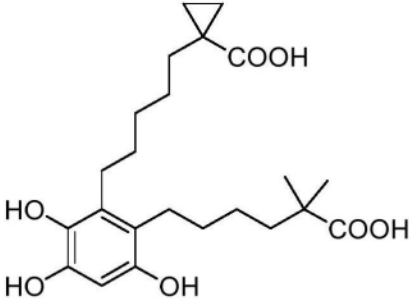
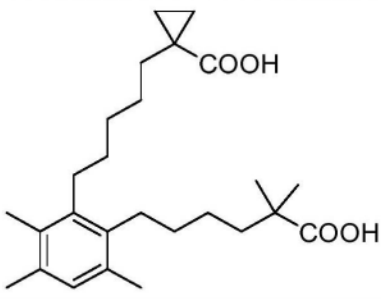
[0378]

结构	结构

[0379]

结构	结构
	
	
	
	
	

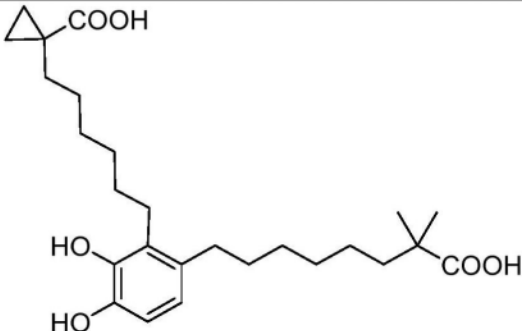
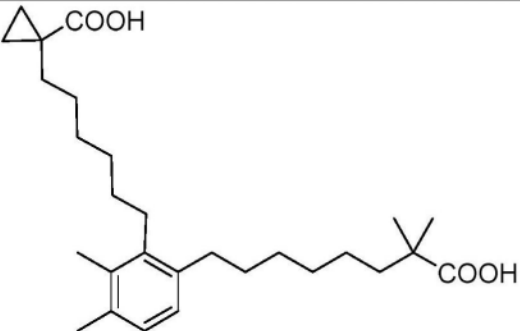
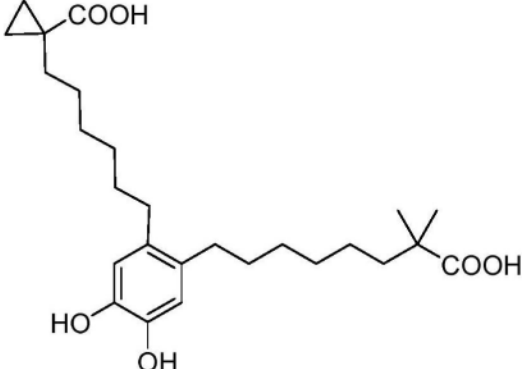
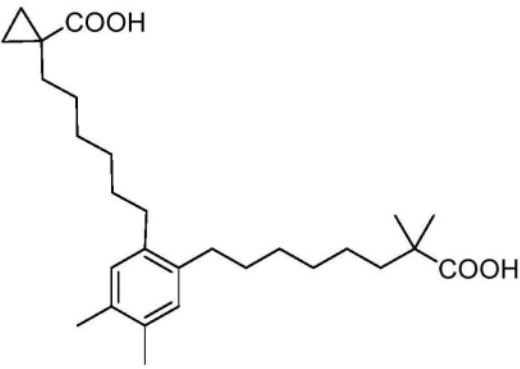
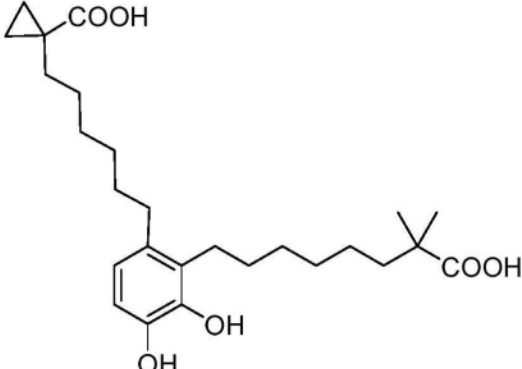
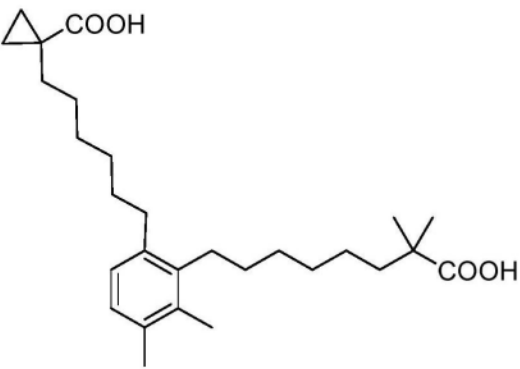
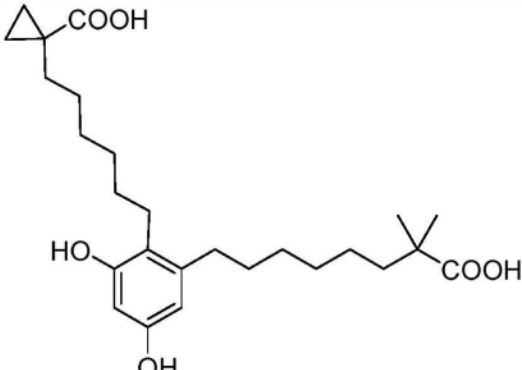
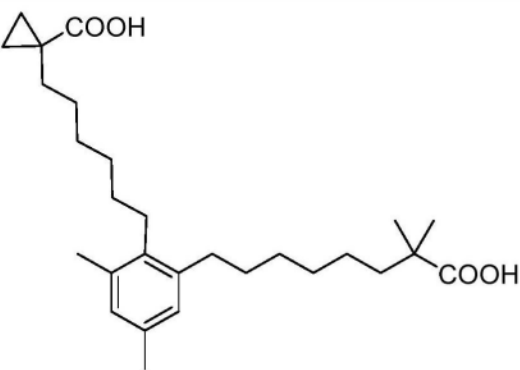
[0380]

结构	结构
	
	
	
	
	

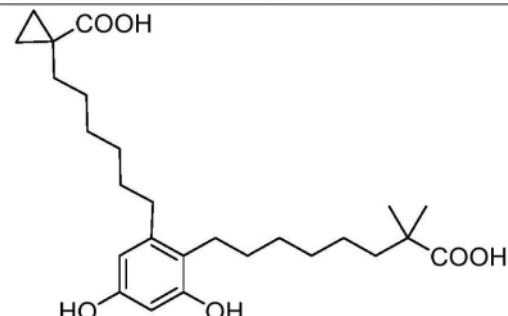
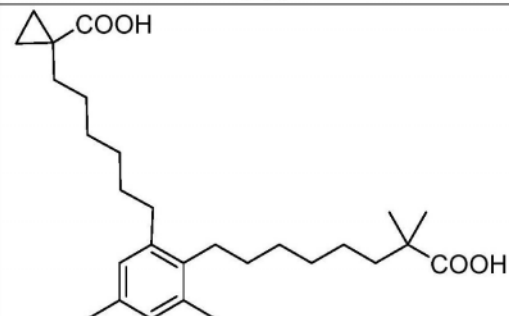
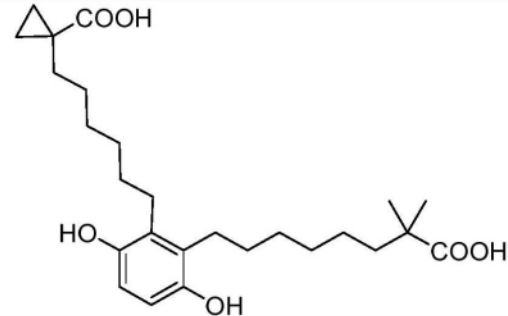
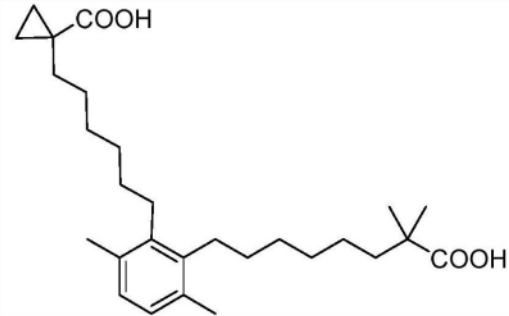
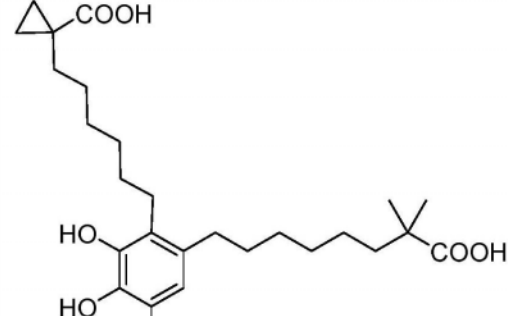
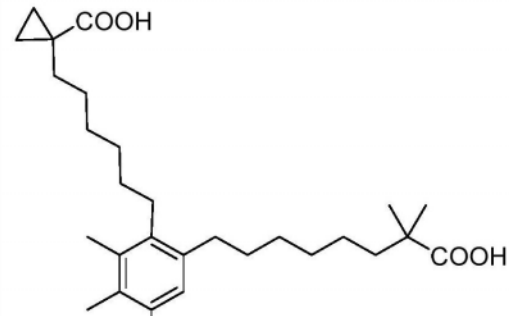
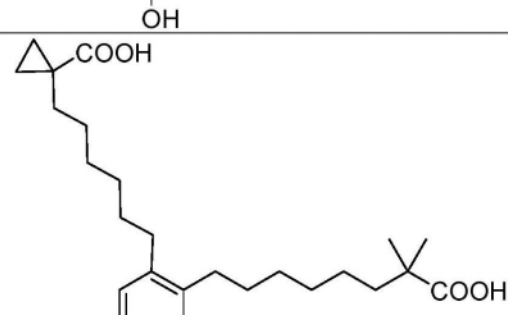
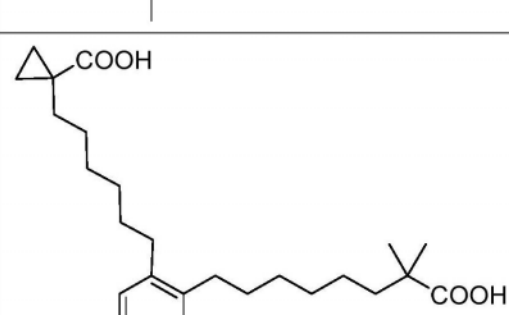
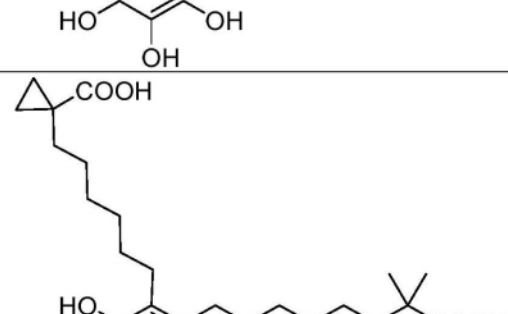
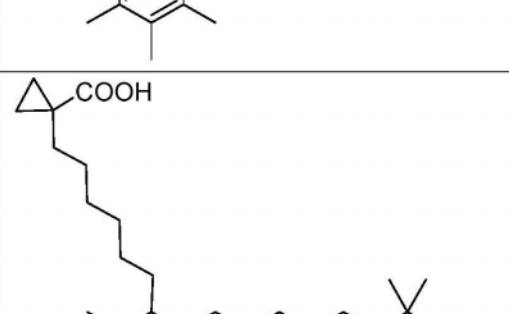
[0381]

结构	结构

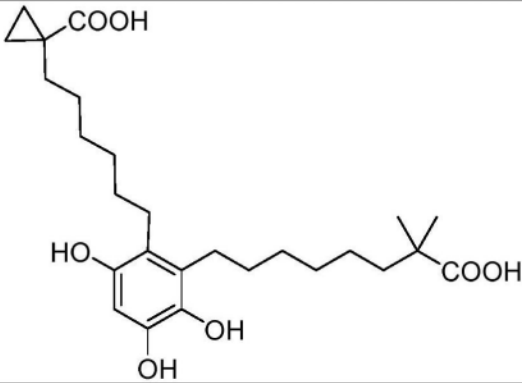
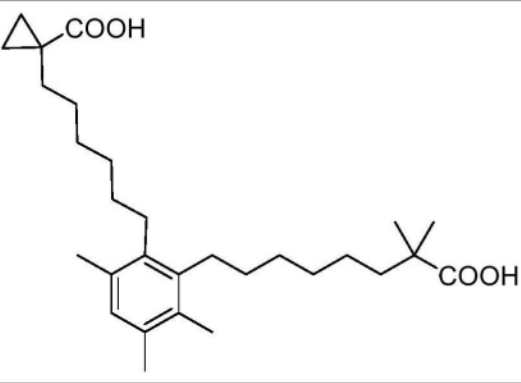
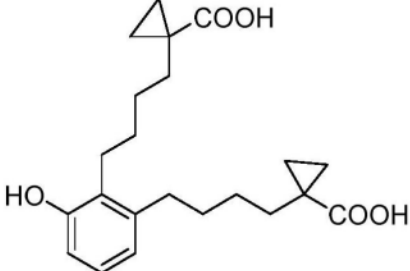
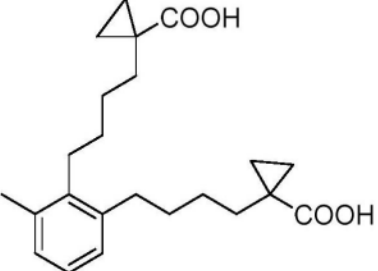
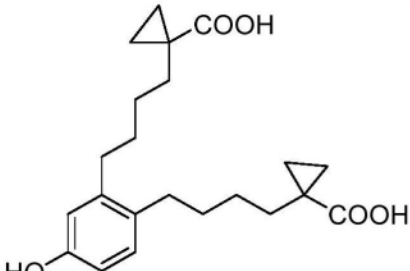
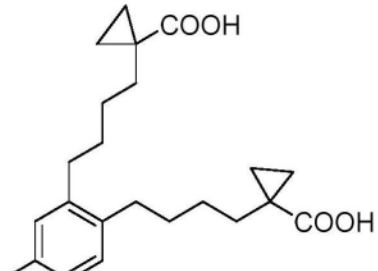
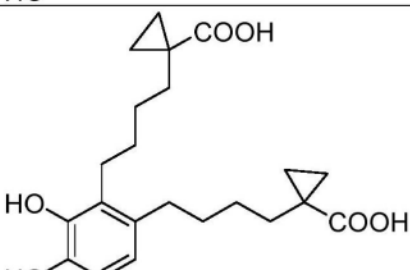
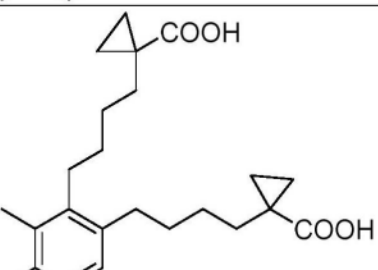
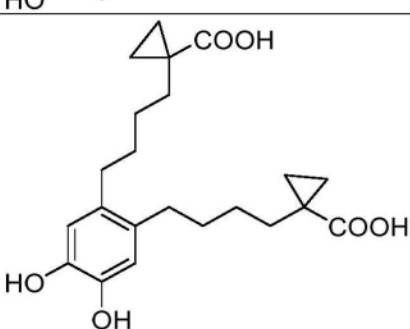
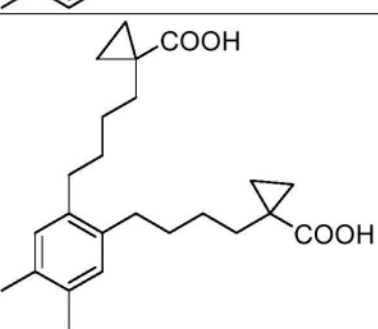
[0382]

结构	结构
	
	
	
	

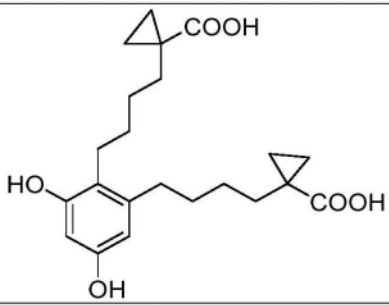
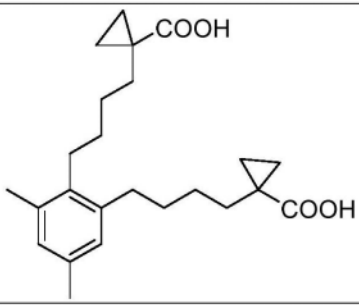
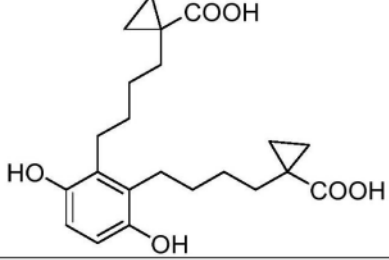
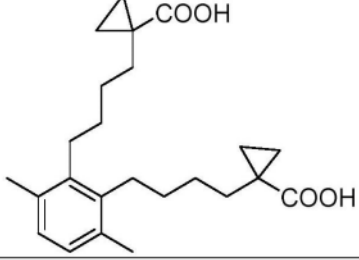
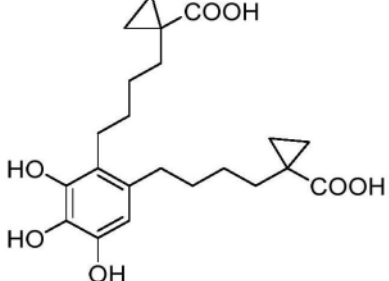
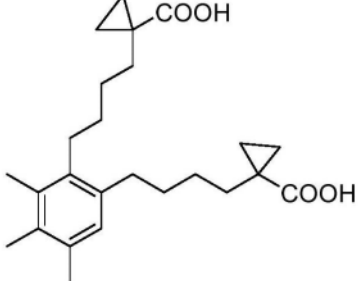
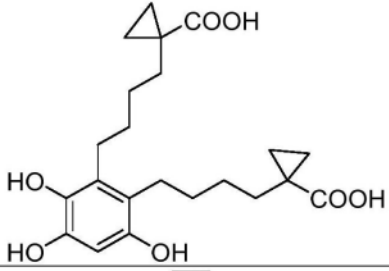
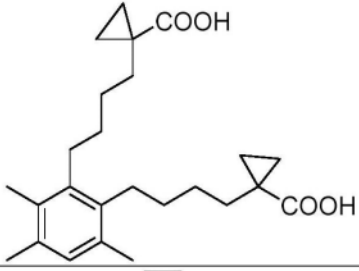
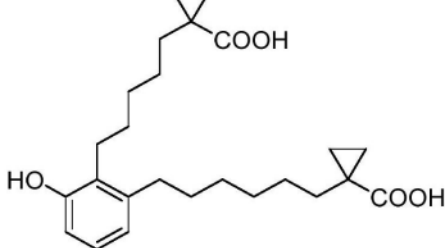
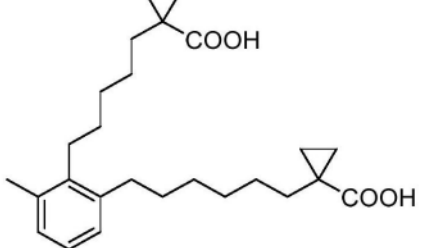
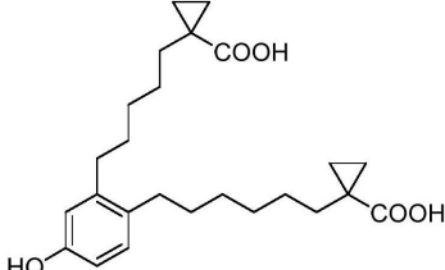
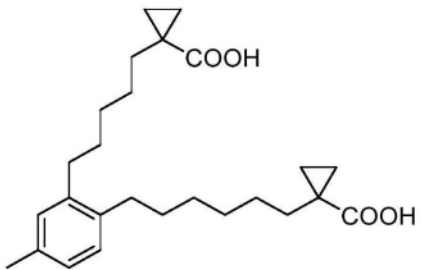
[0383]

结构	结构
	
	
	
	
	

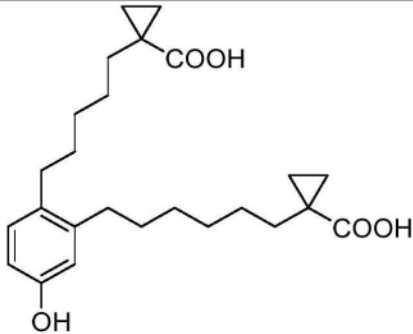
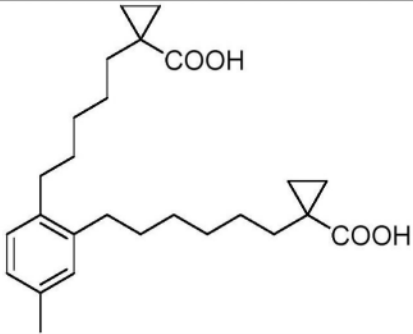
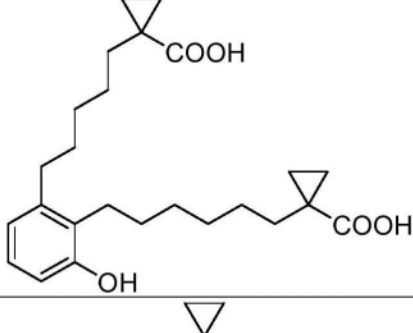
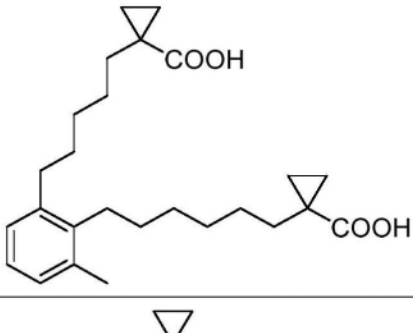
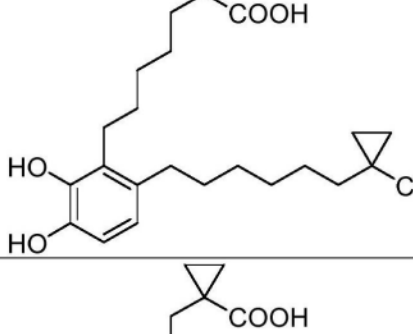
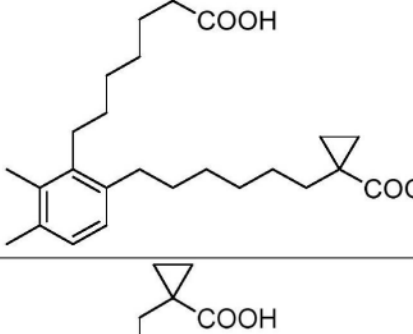
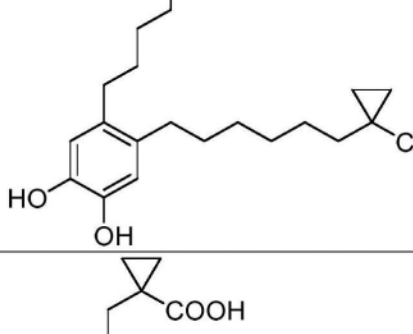
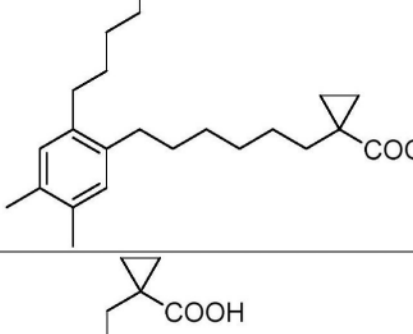
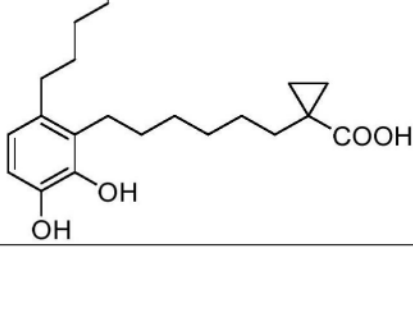
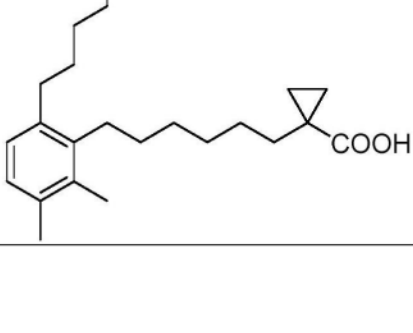
[0384]

结构	结构
	
	
	
	
	

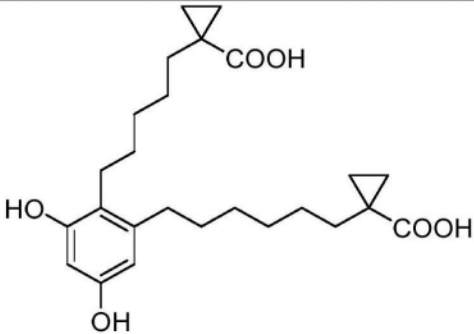
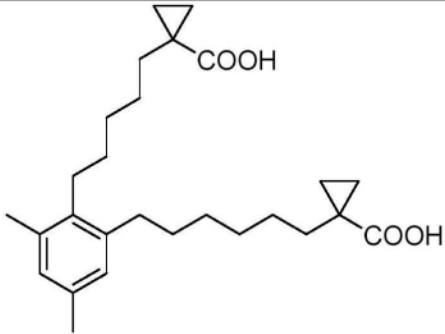
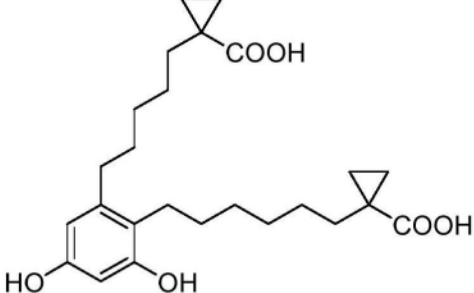
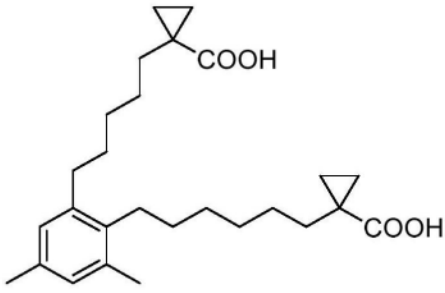
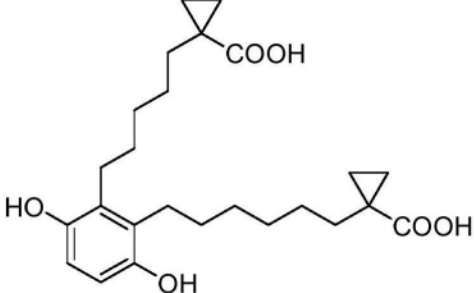
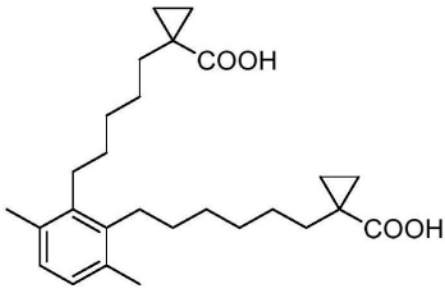
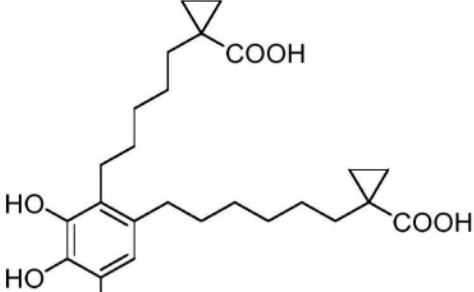
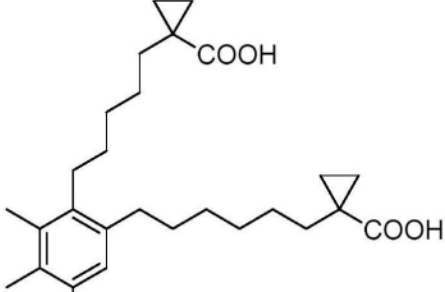
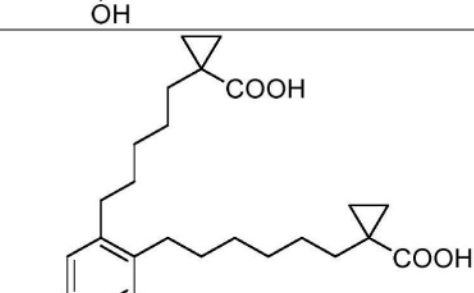
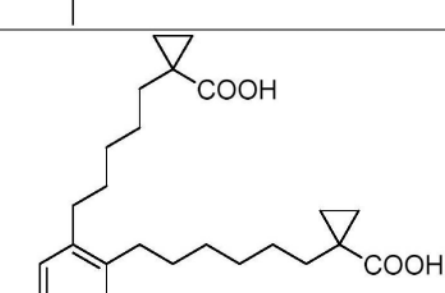
[0385]

结构	结构
	
	
	
	
	
	

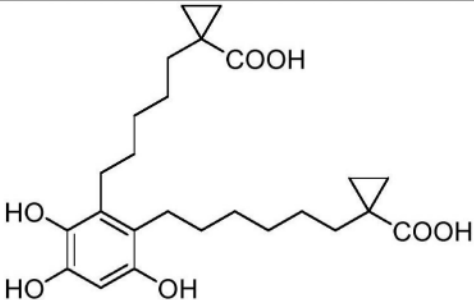
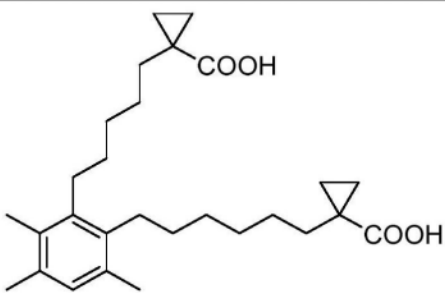
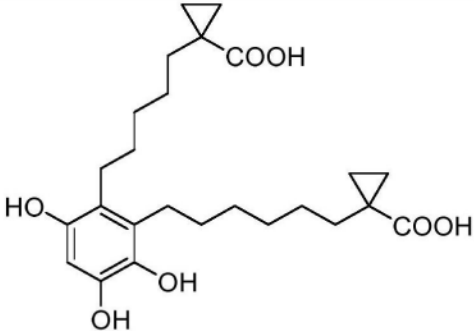
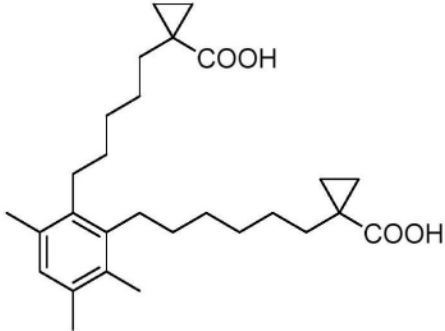
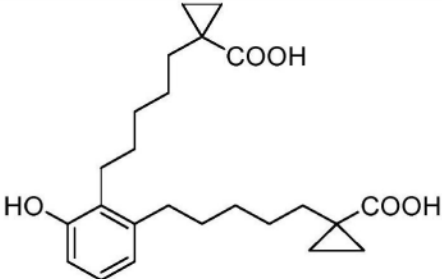
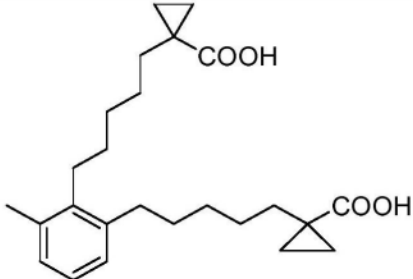
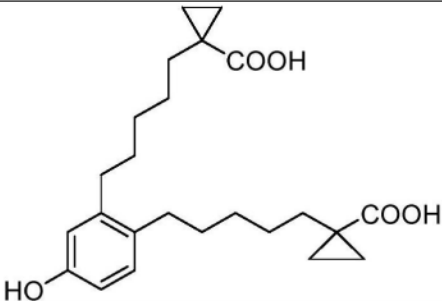
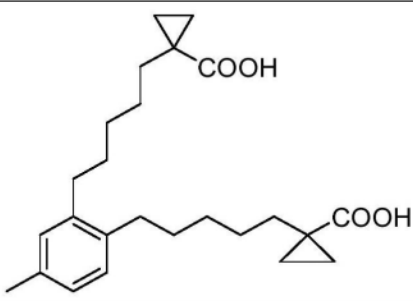
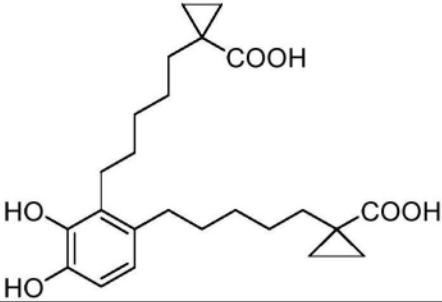
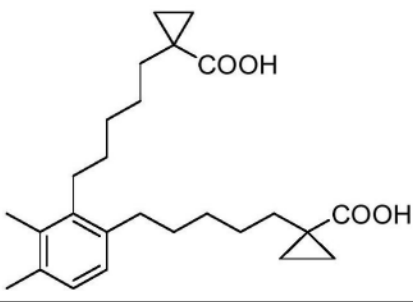
[0386]

结构	结构
	
	
	
	
	

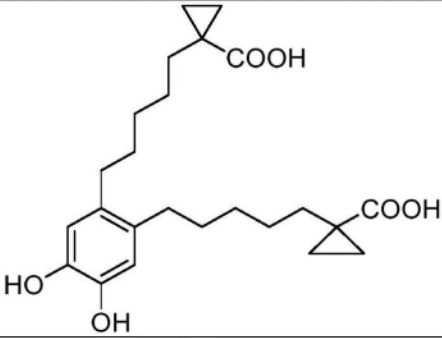
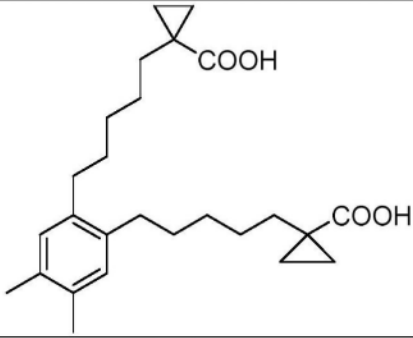
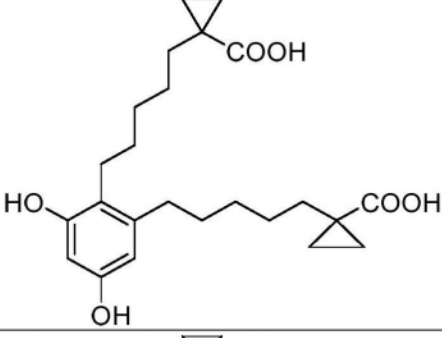
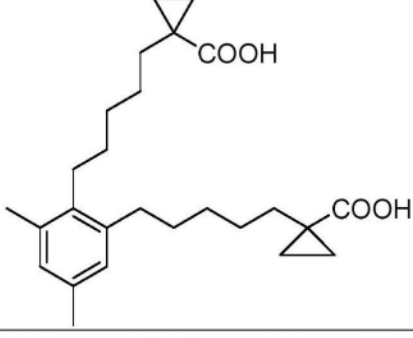
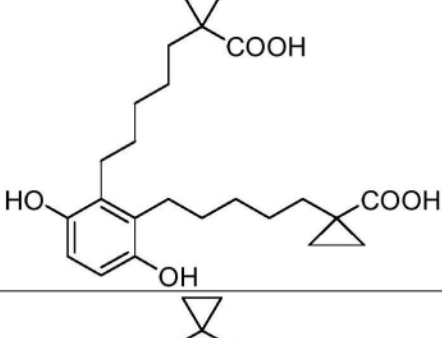
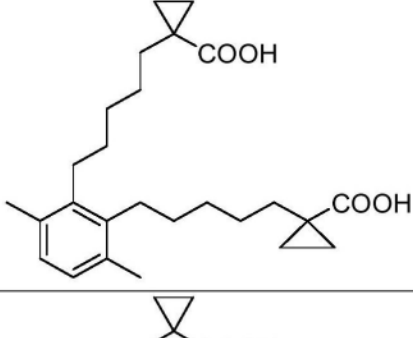
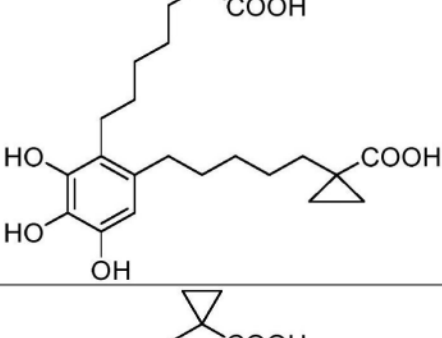
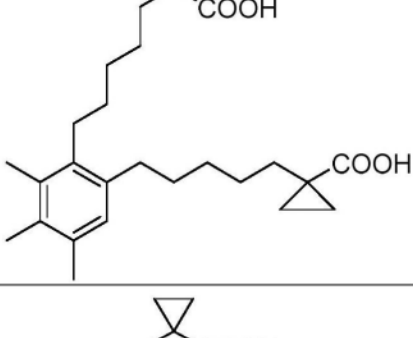
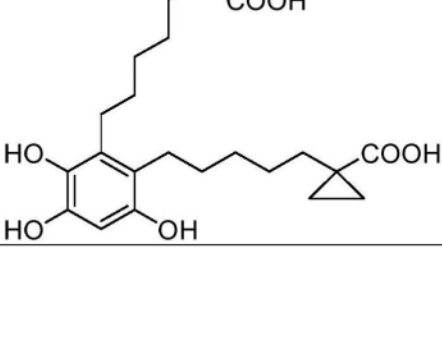
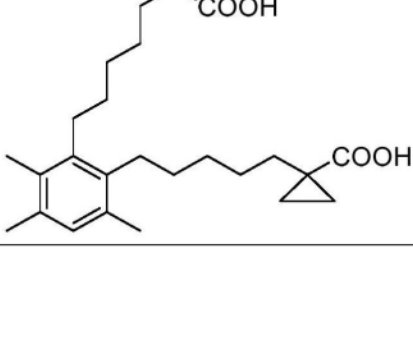
[0387]

结构	结构
	
	
	
	
	

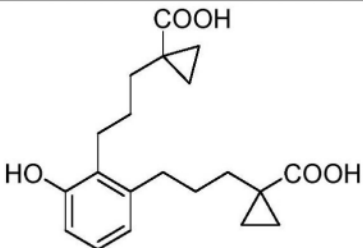
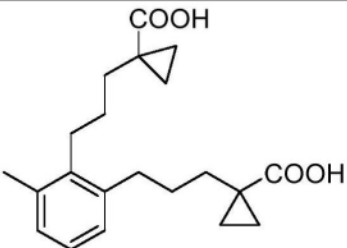
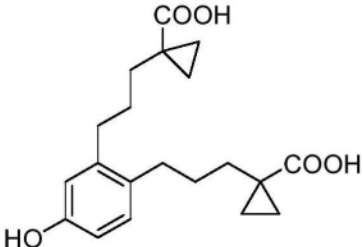
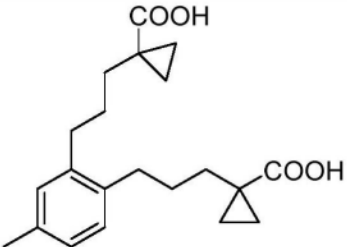
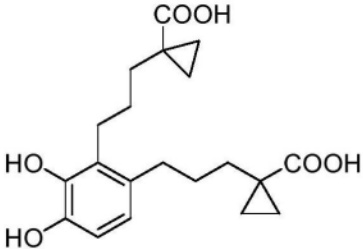
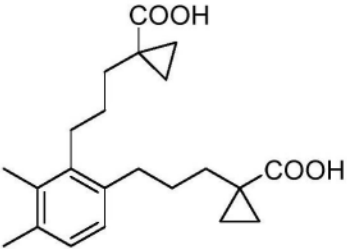
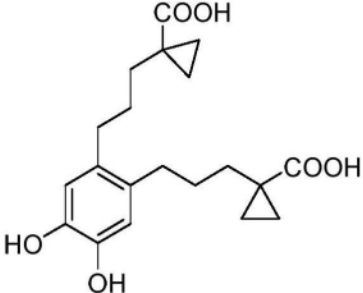
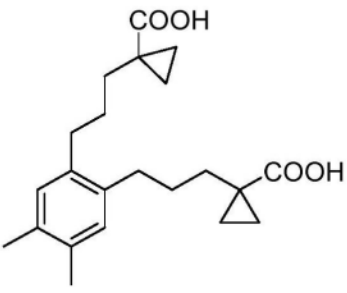
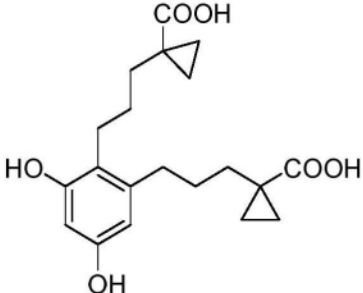
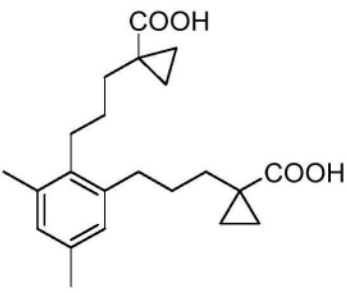
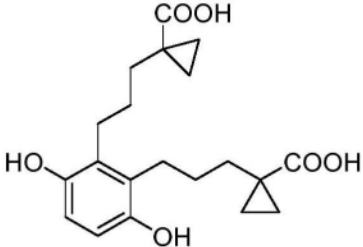
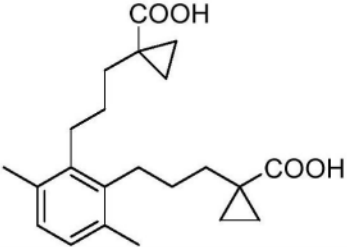
[0388]

结构	结构
	
	
	
	
	

[0389]

结构	结构
	
	
	
	
	

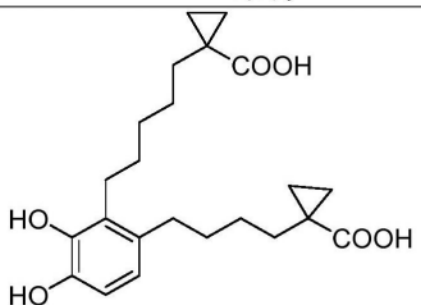
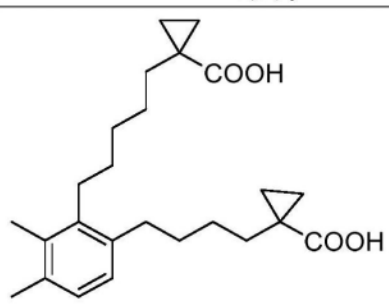
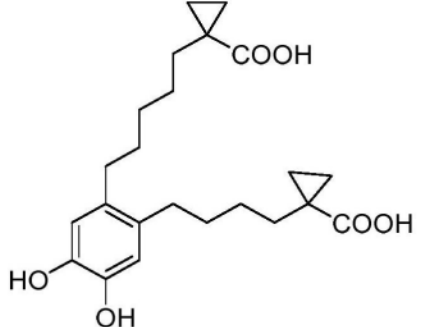
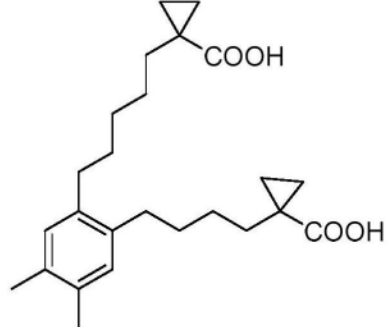
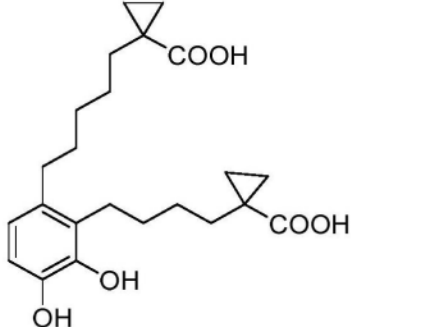
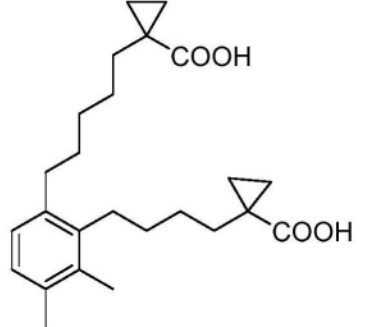
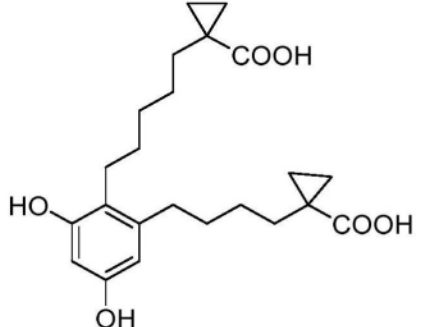
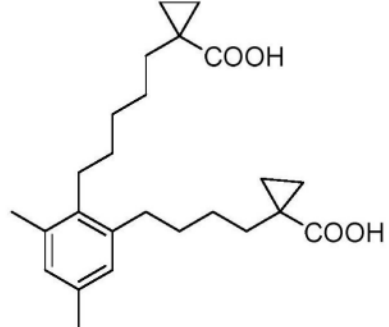
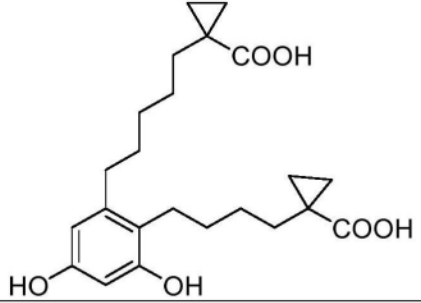
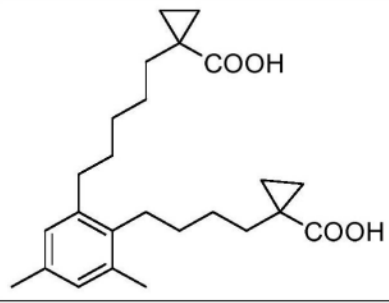
[0390]

结构	结构
	
	
	
	
	
	

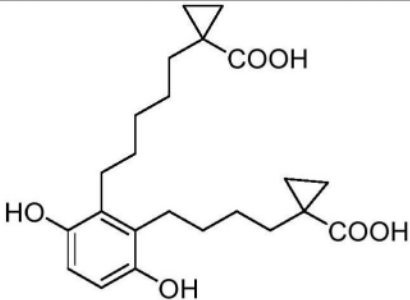
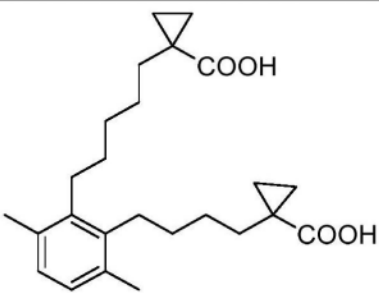
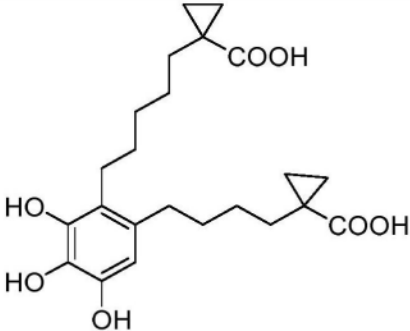
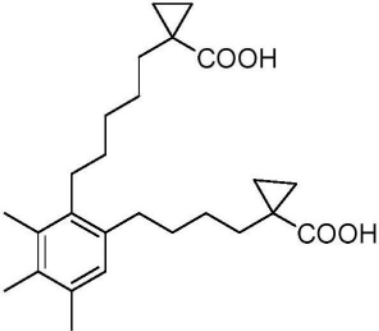
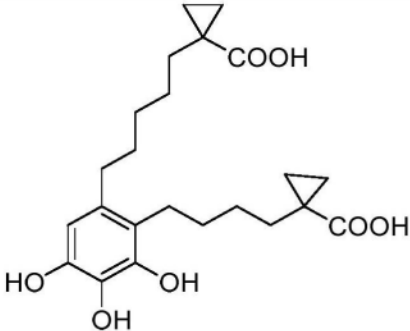
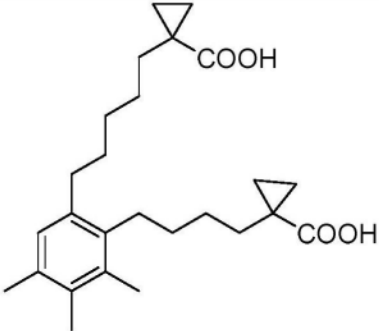
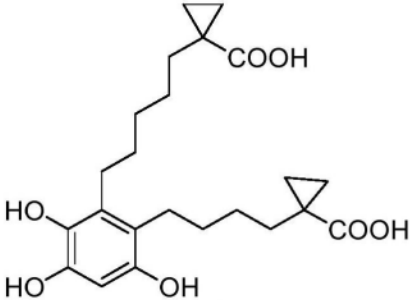
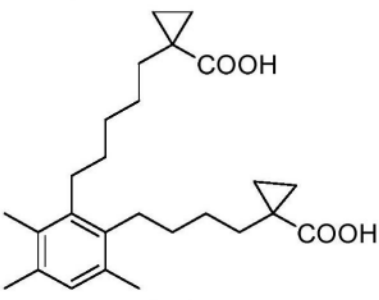
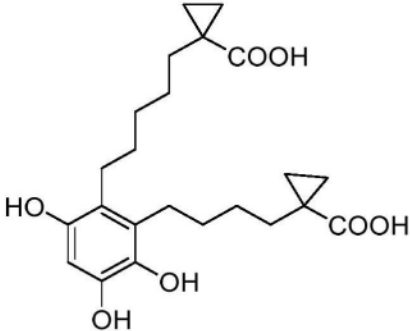
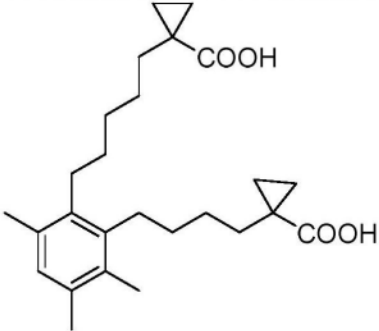
[0391]

结构	结构

[0392]

结构	结构
	
	
	
	
	

[0393]

结构	结构
	
	
	
	
	

[0394]

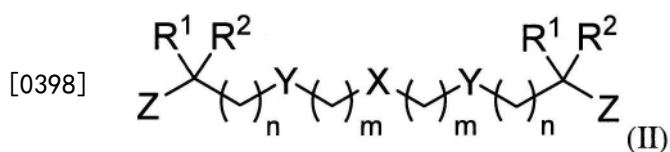
结构	结构

[0395]

结构	结构

[0396] 式(II)化合物

[0397] 在一些实施方案中,本发明化合物为式(II)化合物:



[0399] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0400] 各 R^1 和 R^2 独立地为H、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 R^1 和 R^2 一起独立地形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0401] 各n独立地为0、1、2或3;

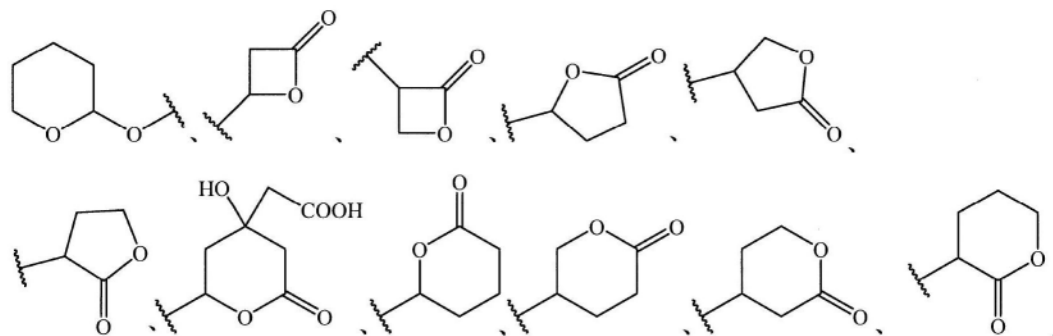
[0402] 各m独立地为1、2、3、4、5、6、7、8或9;

[0403] X为 $-C(=O)-$ 、 $-CHR^3-$ 、 $-CH-CH_2(OR^3)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^3-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(=O)-$ 或 $-Se-$;[0404] R^3 为H、 $-OH$ 、 $-O(C_1-C_6$ 烷基)、 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_7$ 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_5-C_8 环炔基、苯基或苯甲基,各 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、 $-C_3-C_7$ 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_5-C_8 环炔基、苯基和苯甲基为未取代的或被一个或多个卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 或 $-CF_3$

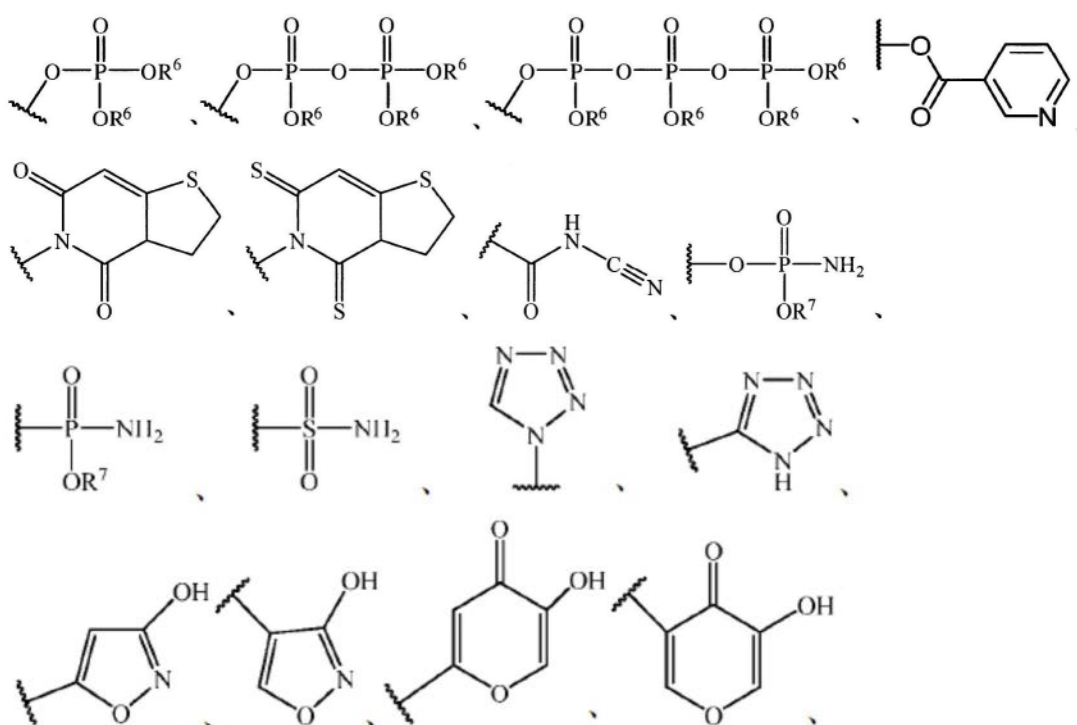
基团取代；

[0405] 各Y独立地为-O-、-NH-、-N(OH)-、-N(→O)-、-S-、-S(=O)-、-S(O)₂-或-Se-；

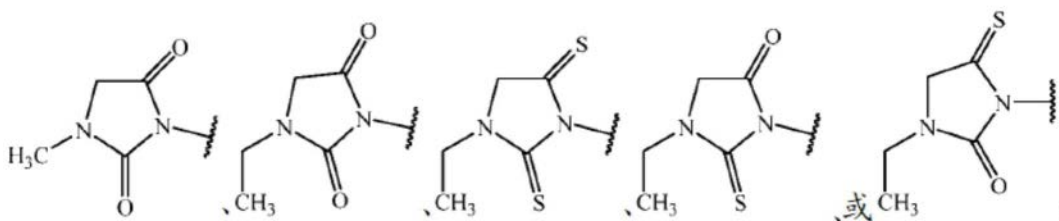
[0406] 各Z独立地为-OH、-COOH、-COOR⁵、-SO₃H、-SO₃R⁵、



[0407]



[0408]



[0409] 各R⁵独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基，各自为未取代的或被一个或多个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代；

[0410] 各R⁶独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基，其中所述-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基为未取代的或被一个或两个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代；并且

[0411] 各R⁷独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。

[0412] 在式(II)化合物的一些实施方案中,X为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CHR}^3-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、或Se。在一些实施方案中,X为 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 或Se。

[0413] 在式(II)化合物的一些实施方案中, R^3 为H、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 。

[0414] 在式(II)化合物的一些实施方案中,各Y独立地为 $-\text{O}-$ 或 $-\text{S}-$ 。

[0415] 在式(II)化合物的一些实施方案中,各 R^1 和 R^2 独立地为H、 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_2\text{-C}_3\text{烯基}$ 或 $-\text{C}_2\text{-C}_3\text{炔基}$ 。在一些实施方案中,各 R^1 和 R^2 独立地为H或甲基。

[0416] 在式(II)化合物的一些实施方案中,各Z独立地为 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COOR}^5$ 。在一些实施方案中,各Z为 $-\text{COOH}$ 。

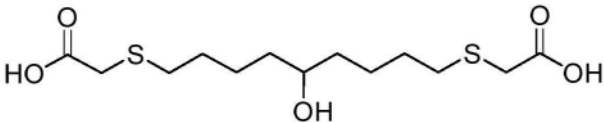
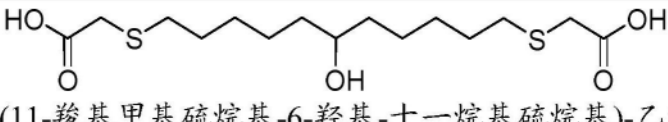
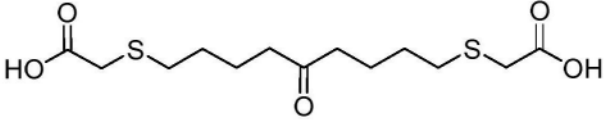
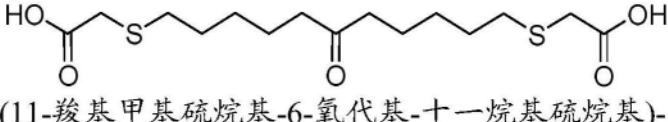
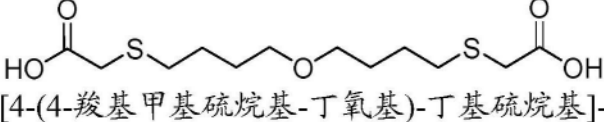
[0417] 在式(II)化合物的一些实施方案中,各 R^5 独立地为 $-\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基}$ 、 $-\text{C}_2\text{-C}_3\text{烯基}$ 或 $-\text{C}_2\text{-C}_3\text{炔基}$ 。

[0418] 在式(II)化合物的一些实施方案中,各n独立地为0,1,或2。在一些实施方案中,n为1。

[0419] 在式(II)化合物的一些实施方案中,各m独立地为3、4、5或6。在一些实施方案中,各m独立地为4或5。

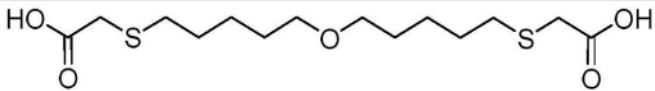
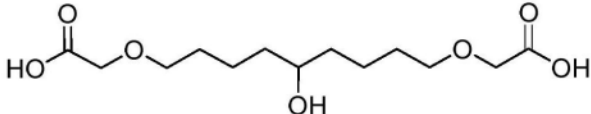
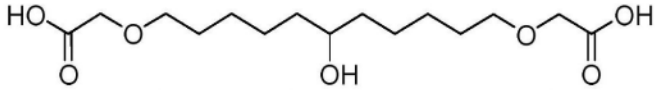
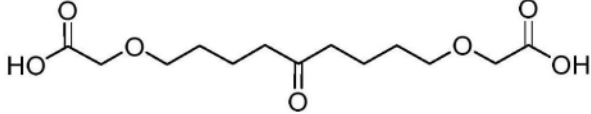
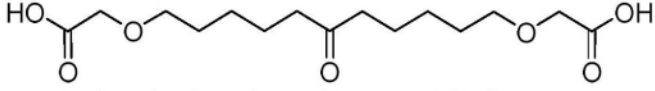
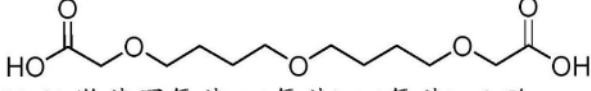
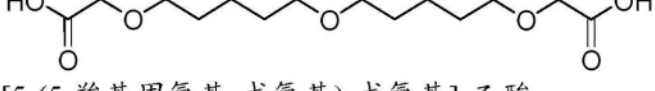
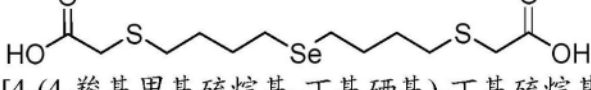
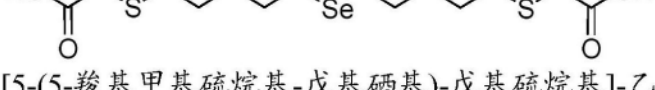
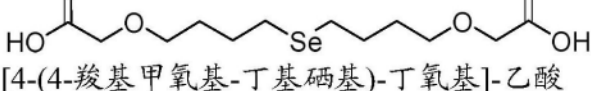
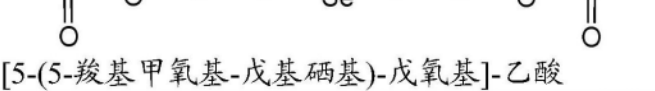
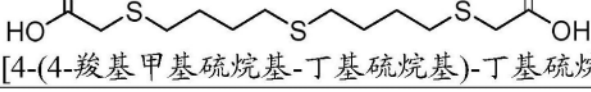
[0420] 在一些实施方案中,式(II)化合物具有表B1中所示的任一种结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

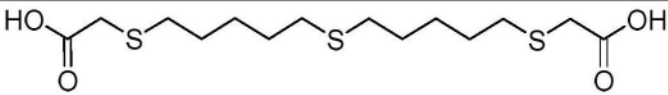
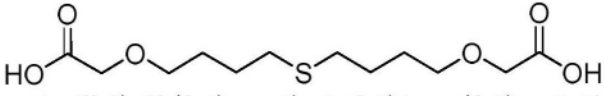
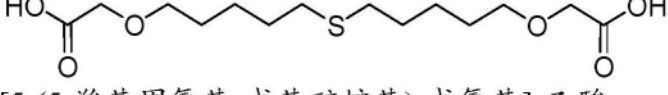
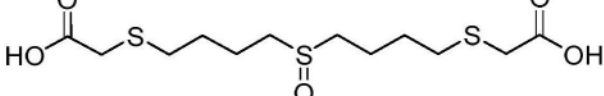
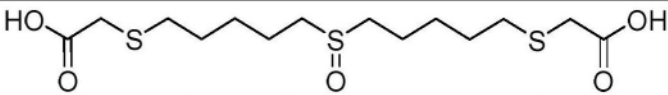
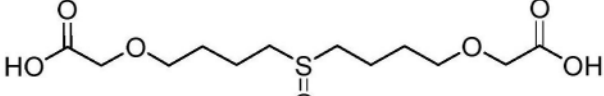
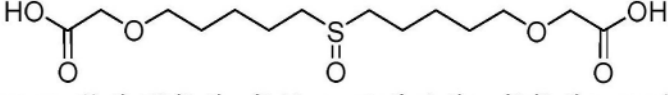
[0421] 表B1

化合物编号	结构和名称
II-1	 (9-羧基甲基硫烷基-5-羟基-壬基硫烷基)-乙酸
II-2	 (11-羧基甲基硫烷基-6-羟基-十一烷基硫烷基)-乙酸
II-3	 (9-羧基甲基硫烷基-5-氧代基-壬基硫烷基)-乙酸
II-4	 (11-羧基甲基硫烷基-6-氧代基-十一烷基硫烷基)-乙酸
II-5	 [4-(4-羧基甲基硫烷基-丁氧基)-丁基硫烷基]-乙酸

[0422]

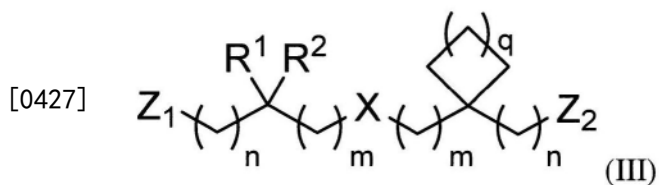
[0423]

化合物编号	结构和名称
II-6	 [5-(5-羧基甲基硫烷基-戊氧基)-戊基硫烷基]-乙酸
II-7	 (9-羧基甲氧基-5-羟基-壬氧基)-乙酸
II-8	 (11-羧基甲氧基-6-羟基-十一烷氧基)-乙酸
II-9	 (9-羧基甲氧基-5-氧代基-壬氧基)-乙酸
II-10	 (11-羧基甲氧基-6-氧代基-十一烷氧基)-乙酸
II-11	 [4-(4-羧基甲氧基-丁氧基)-丁氧基]-乙酸
II-12	 [5-(5-羧基甲氧基-戊氧基)-戊氧基]-乙酸
II-13	 [4-(4-羧基甲基硫烷基-丁基硒基)-丁基硫烷基]-乙酸
II-14	 [5-(5-羧基甲基硫烷基-戊基硒基)-戊基硫烷基]-乙酸
II-15	 [4-(4-羧基甲氧基-丁基硒基)-丁氧基]-乙酸
II-16	 [5-(5-羧基甲氧基-戊基硒基)-戊氧基]-乙酸
II-17	 [4-(4-羧基甲基硫烷基-丁基硫烷基)-丁基硫烷基]-乙酸

化合物编号	结构和名称
II-18	 [5-(5-羧基甲基硫烷基-戊基硫烷基)-戊基硫烷基]-乙酸
II-19	 [4-(4-羧基甲氧基-丁基硫烷基)-丁氧基]-乙酸
II-20	 [5-(5-羧基甲氧基-戊基硫烷基)-戊氧基]-乙酸
II-21	 [4-(4-羧基甲基硫烷基-丁烷-1-亚磺酰基)-丁基硫烷基]-乙酸
II-22	 [5-(5-羧基甲基硫烷基-戊烷-1-亚磺酰基)-戊基硫烷基]-乙酸
II-23	 [4-(4-羧基甲氧基-丁烷-1-亚磺酰基)-丁氧基]-乙酸
II-24	 [5-(5-羧基甲氧基-戊烷-1-亚磺酰基)-戊氧基]-乙酸

[0425] 式(III)、(IIIA)和(IIIB)化合物

[0426] 在一些实施方案中,本发明化合物为式(III)化合物:



[0428] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0429] R^1 和 R^2 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,或 R^1 和 R^2 连接的碳原子一起形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;

[0430] 各m独立地为3、4、5、6或7;

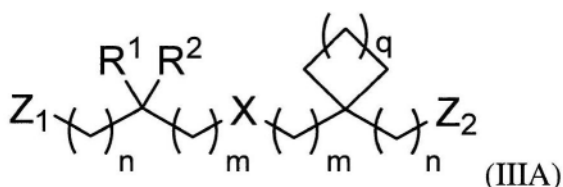
[0431] 各n独立地为0、1、2、3、4或5;

[0432] 各q为0、1、2、3或4;

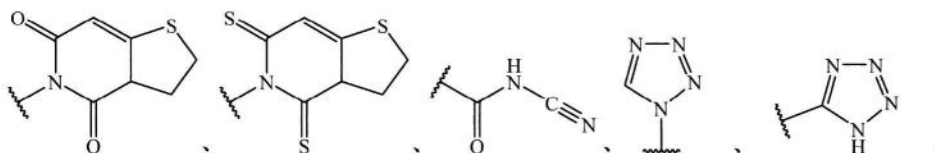
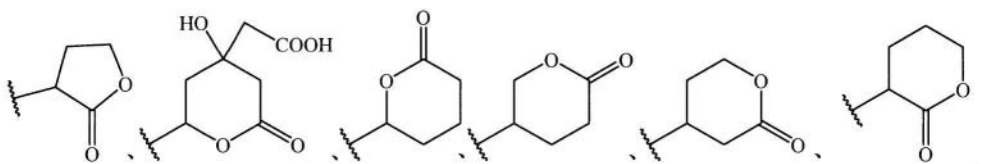
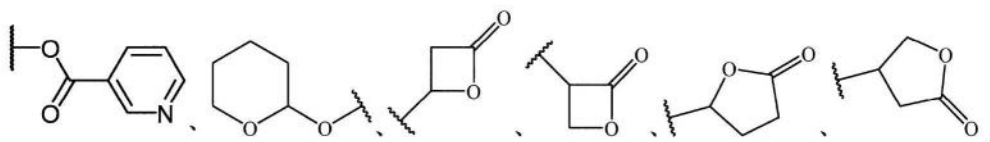
[0433] X为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(\rightarrow O)-$ 、

[0434] N(烷基)-或N(芳基)-;

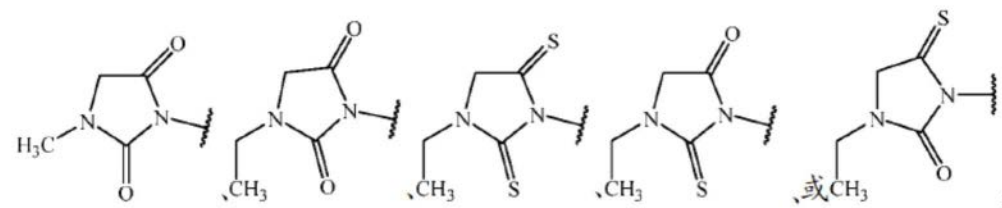
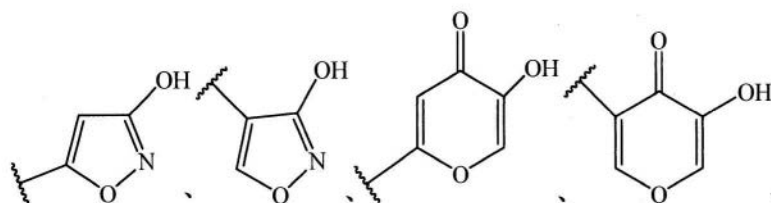
[0442]



[0443] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0444] R^1 和 R^2 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,或 R^1 和 R^2 与连接的碳原子一起形成 $-C_3-C_7$ 环烷基;[0445] 各 m 独立地为2,3,4,5,6或7;[0446] 各 n 独立地为0,1,2,3,4或5;[0447] 各 q 为0,1,2,3或4;[0448] X 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(=O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-N(OH)-$ 、 $-N(\rightarrow O)-$ 、[0449] N (烷基)-或 N (芳基)-;[0450] Z_1 和 Z_2 为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-COOH$ 、 $-COOR^5$ 、 $-SO_3R^5$ 、

[0451]

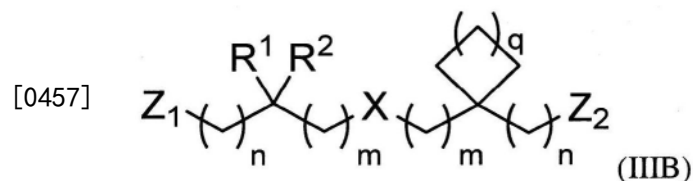
[0452] 其中 Z_1 和 Z_2 为相同;[0453] 各 R^5 独立地为 $-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_2-C_6$ 烯基、 $-C_2-C_6$ 炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的

或被一个或多个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代；

[0454] 各R⁶独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基，其中所述-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基为未取代的或被一个或两个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代；并且

[0455] 各R⁷独立地为H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。

[0456] 在一些实施方案中，本发明化合物为式(IIIB)化合物：



[0458] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中：

[0459] R¹和R²独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基，或R¹和R²与连接的碳原子一起形成-C₃-C₇环烷基；

[0460] 各m独立地为2、3、4、5、6或7；

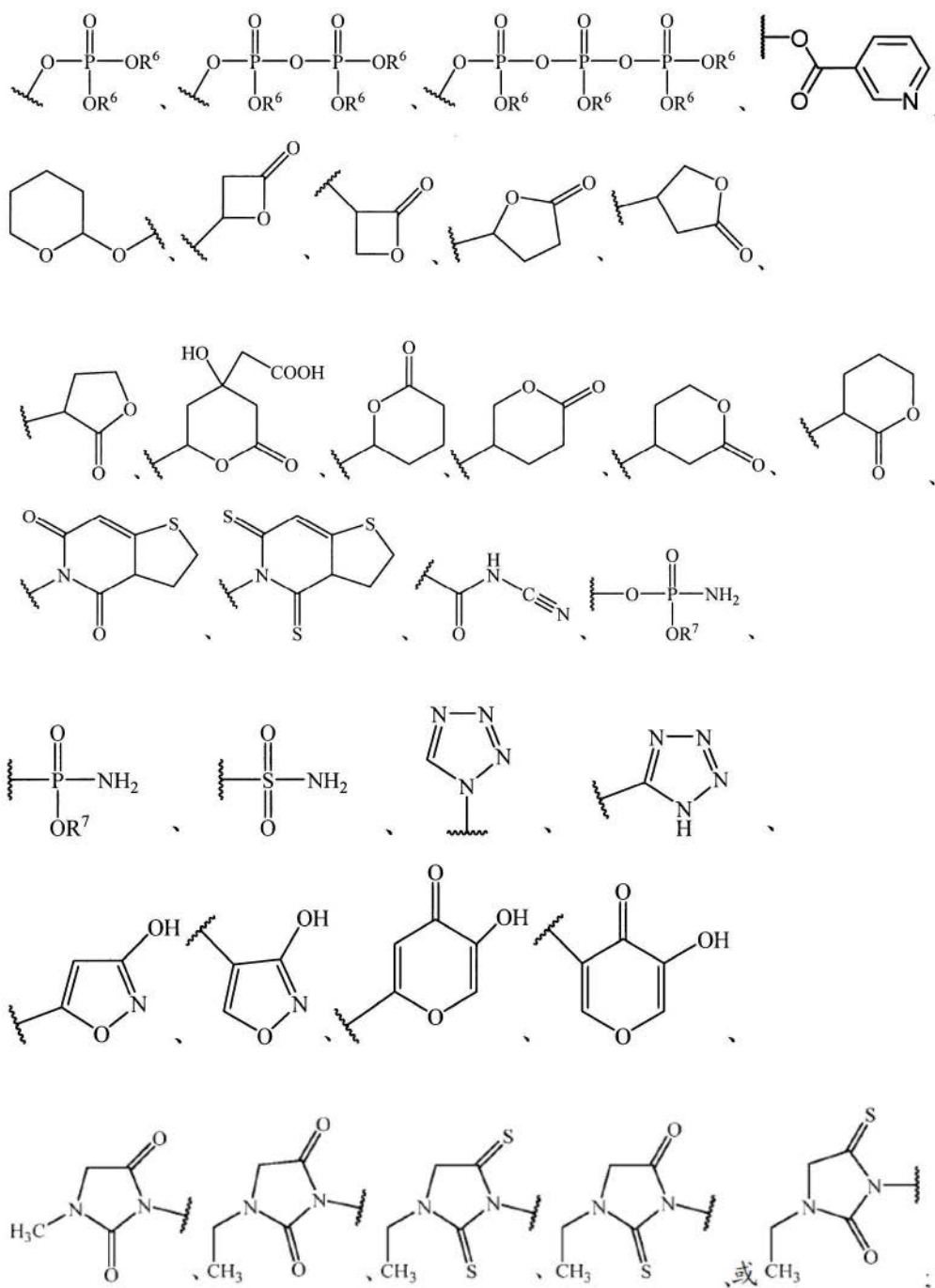
[0461] 各n独立地为0、1、2、3、4或5；

[0462] 各q为0、1、2、3或4；

[0463] X为-S-、-S(=O)-、-S(O)₂-、-NH-、-N(OH)-、-N(→O)-、N(烷基)-

[0464] 或-N(芳基)-；

[0465] Z₁和Z₂独立地为-C₁-C₆烷基、-OH、-COOH、-COOR⁵、-SO₃H、-SO₃R⁵、



[0467] 各 R^5 独立地为 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或苯基取代;

[0468] 各 R^6 独立地为 H 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基,其中所述 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基为未取代的或被一个或两个卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{烷基})$ 或苯基取代;并且

[0469] 各 R^7 独立地为 H 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基或 $-\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基。

[0470] 在式(III)和(IIIB)化合物的一些实施方案中,各 Z^1 和 Z^2 独立地为 $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COOR}^5$ 。在一些实施方案中,各 Z^1 和 Z^2 独立地为 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

[0471] 在式(III)、(IIIA)和(IIIB)化合物的一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 为相同基团: $-\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ 或 $-\text{COOR}^5$ 。在一些实施方案中, Z^1 和 Z^2 两者为 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

[0472] 在式(III)化合物的一些实施方案中, X 为 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{N}$

(OH) -、-N(→O) -、N(烷基) -或-N(芳基) -。

[0473] 在式(III)和(IIIA)化合物的一些实施方案中,X为0。在式(III)化合物的一些实施方案中,当X为0时,m为2、3、5、6或7。

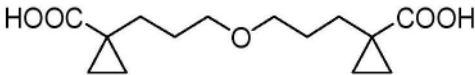
[0474] 在式(III)、(IIIA)和(IIIB)化合物的一些实施方案中,各n独立地为0或1。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。

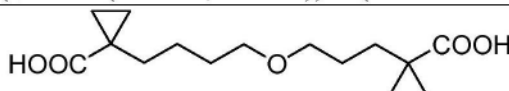
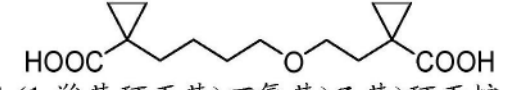
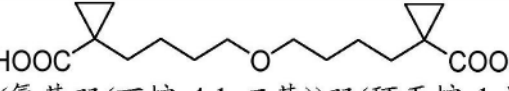
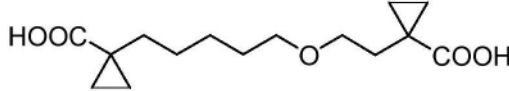
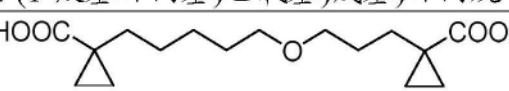
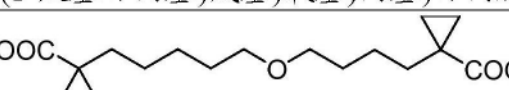
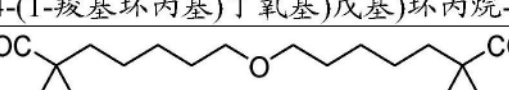
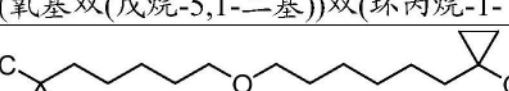
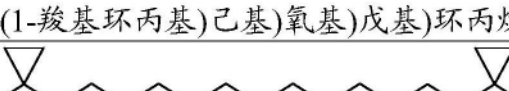
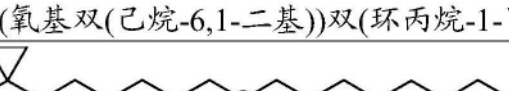
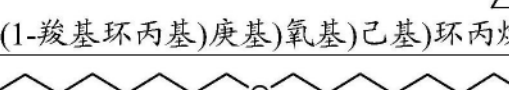
[0475] 在式(III)、(IIIA)和(IIIB)化合物的一些实施方案中,各m独立地为4、5或6。在一些实施方案中,m为5或6。在一些实施方案中,m为4。在一些实施方案中,m为5。在一些实施方案中,m为6。在一些实施方案中,m为2或3。

[0476] 在式(III)、(IIIA)和(IIIB)化合物的一些实施方案中, R^1 和 R^2 与连接的碳原子一起形成 $-C_3-C_7$ 环烷基。

[0477] 在一些实施方案中,式(III)或(IIIA)化合物具有表B2中所示的任一种结构,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0478] 表B2

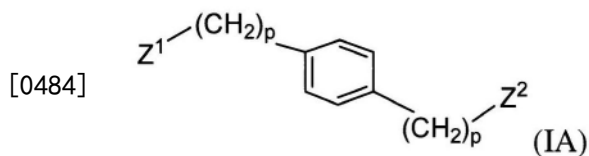
化合物编号	结构和名称
[0479] III-10	

化合物编号	结构和名称
	1,1'-(氧基双(戊烷-3,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
III-11	 1-(3-(4-(1-羧基环丙基)丁氧基)丙基)环丙烷-1-甲酸
III-12	 1-(2-(4-(1-羧基环丙基)丁氧基)乙基)环丙烷-1-甲酸
III-13	 1,1'-(氧基双(丁烷-4,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
III-14	 1-(5-(2-(1-羧基环丙基)乙氧基)戊基)环丙烷-1-甲酸
III-15	 1-(3-((5-(1-羧基环丙基)戊基)氧基)丙基)环丙烷-1-甲酸
III-16	 1-(5-(4-(1-羧基环丙基)丁氧基)戊基)环丙烷-1-甲酸
III-17	 1,1'-(氧基双(戊烷-5,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
III-18	 1-(5-((6-(1-羧基环丙基)己基)氧基)戊基)环丙烷-1-甲酸
III-19	 1,1'-(氧基双(己烷-6,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)
III-20	 1-(6-((7-(1-羧基环丙基)庚基)氧基)己基)环丙烷-1-甲酸
III-21	 1,1'-(氧基双(庚烷-7,1-二基))双(环丙烷-1-甲酸)

[0481] 本发明组合物

[0482] 在一些实施方案中,本发明组合物包含 (i) 有效量的本发明化合物和 (ii) 药学上可接受的载体或媒介物。

[0483] 在一些实施方案中,本发明组合物包含 (i) 有效量的式 (IA) 化合物:



[0485] 或其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中:

[0486] 各p独立地为1、2、3、4、5、6或7;

[0487] Z¹和Z²独立地为-C(R¹)(R²)-(CH₂)ₑ-COOH或-C(R¹)(R²)-(CH₂)ₑ-COOR⁵;

[0488] 各c独立地为0、1、2或3;

[0489] 各R¹和R²独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的R¹和R²一起独立地形成-C₃-C₇环烷基;

[0490] 各R⁵独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或苯甲基,各自为未取代的或被一个或多个卤素、-OH、-O(C₁-C₆烷基)或苯基取代;以及

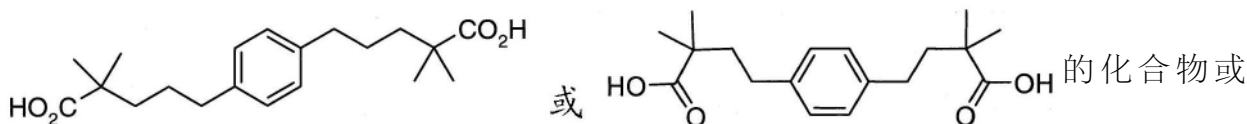
[0491] (ii) 药学上可接受的载体或媒介物。

[0492] 在包含式 (IA) 化合物的组合物的一些实施方案中,各R¹和R²独立地为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,各R¹和R²独立地为-C₁-C₃烷基、-C₂-C₃烯基或-C₂-C₃炔基。在一些实施方案中,R¹和R²为甲基。

[0493] 在包含式 (IA) 化合物的组合物的一些实施方案中,c为0或1。

[0494] 在包含式 (IA) 化合物的组合物的一些实施方案中,R⁵为-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基或-C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,R⁵为-C₁-C₃烷基、-C₂-C₃烯基或-C₂-C₃炔基。

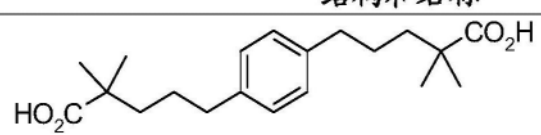
[0495] 在包含式 (IA) 化合物的组合物的一些实施方案中,所述化合物为化合物I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、I-7、I-8、I-9或I-10或其药学上可接受的盐或溶剂合物或具有结构



其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0496] 在一些实施方案中,本发明组合物包含有效量的具有表A-1、A-2、A-3或A-4中所述结构的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本发明组合物包含有效量的具有表B1中所述结构的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本发明组合物包含有效量的具有表B2中所述结构的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中,本发明组合物包含有效量的具有表C中所述结构的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0497] 表C

化合物编号	结构和名称
[0498] III-1	 5-[4-(4-羧基-4-甲基戊基)-苯基]-2,2-二甲基戊酸

[0499] 在一些实施方案中,本发明组合物还包含另一种药物活性剂。

[0500] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为他汀类(statin)、噻唑烷二酮

(thiazolidinedione)或贝特类、胆汁酸结合树脂(bile-acid-binding-resin)、烟酸、抗肥胖药、激素、泰洛否汀(tyrophostine)、基于磺酰脲的药物、双胍(biguanide)、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、载脂蛋白A-I激动剂、载脂蛋白E激动剂、磷酸二酯酶5型抑制剂、心血管药物、HDL升高药物、HDL增强剂、载脂蛋白A-I基因或蛋白质的激动剂、载脂蛋白A-IV基因或蛋白质的激动剂、载脂蛋白基因的激动剂、ATP柠檬酸盐裂解酶调节剂、ATP柠檬酸盐裂解酶变构抑制剂、乙酰-CoA羧化酶调节剂或乙酰-CoA羧化酶变构抑制剂。

[0501] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为促炎性基因或蛋白质的拮抗剂或抑制剂或抗炎性基因或蛋白质的激动剂。在一些实施方案中,其他药物活性剂抑制或降低促炎性功能或增加IL-6、CRP、TNF- α 、MCP-1、MIP-1 β 、CCR5、CCR2、NF- κ B或TGF- β 1的抗炎性功能。

[0502] 在一些实施方案中,其他药物活性剂影响纤维化基因或蛋白质或致有丝分裂基因或蛋白质的表达或功能。在一些实施方案中,其他药物活性剂调控FGF-21、MMP-2、TIMP-1、ASK1或3型胶原蛋白的表达或功能。

[0503] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为脂质代谢或转运相关基因的调节剂、PPAR- α 靶基因的调节剂,诸如但不限于HD(ECHS1)、PDK4和Cyp7A 1、SGLT 1、SGL2、ApoC-III、Sulf-2、ANGPTL3、ANGPTL4和LPL基因的调节剂。

[0504] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为他汀类。在一些实施方案中,他汀类为阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、普伐他汀(pravastatin)、瑞舒伐他汀(rosuvastatin)、氟伐他汀(fluvastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、匹伐他汀(pitavastatin)、美伐他汀(mevastatin)、达伐他汀(dalvastatin)、二氢康帕汀(dihydrocompactin)或西利伐他汀或其药学上可接受的盐。他汀类为洛伐他汀。

[0505] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为贝特类。在一些实施方案中,贝特类为非诺贝特(fenofibrate)、吉非罗齐或非诺贝酸(fenofibric acid)。

[0506] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为索拉非尼。在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为泰素(taxol)。在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为卡罗妥昔单抗(carotuximab)。在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为派姆单抗(pembrolizumab)。在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为乐伐替尼。在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为阿维鲁单抗(avelumab)。在一些实施方案中,其他药物活性剂为德瓦鲁单抗(durvalumab)。在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为曲美木单抗(tremelimumab)。在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为纳武单抗(nivolumab)。在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为他泽司他(tazemetostat)、西米普利单抗(cemiplimab)、ABX196、T细胞受体(TCR)免疫细胞治疗剂、诸如LioCyxTM、TBI-302、那莫迪松(namodenoson)、MM-310、肿瘤注射溶瘤病毒(oncolytic virus)或基因修饰的溶瘤病毒,诸如但不限于特洛美新(telomelysin)和依林吉(imlygic);或免疫调节基因治疗剂诸如MDA-7/IL-24、GLIPR1/RTVP-1和REIC/Dkk-3。

[0507] 在又一些其他实施方案中,其他药物活性剂为塞尼韦洛(cenicriviroc)、依拉雷诺(elafibranor)、二十碳五烯酸、加尼舍替(galunisertib)、LY2109761、LDE225、纳武单抗(nivolumab)、菲可司他(firsocostat)、阿帕利酮(apararenone)、二甲双胍(metformin)、亮氨酸-二甲双胍-西地那非(sildenafil)组合、IMM-124E、RG-125、维生素E、半胱胺、瑟隆舍替(selonsertib)、洛沙坦(losartan)、R05093151、普加司他(pradigastat)、西格列汀

(Sitagliptin)、维格列汀(vildagliptin)、NGM282、培贝夫明(pegbelfermin)、PF-05231023、奥贝胆酸(obeticholic acid)、希罗氟索(cilofexo)、曲匹氟索(tropifexor)、EDP-305、INT-767、阿拉伯半乳聚糖-鼠李半乳糖醛酸酯、利拉鲁肽(liraglutide)、索马鲁肽(semaglutide)、艾塞那肽(exenatide)、ND-L02-s0201/BMS-986263、沃立昔巴(volixibat)、氨来咕诺(amlexanox)、PF-06835919、瘦素(leptin)、美曲普汀(metreleptin)、辛妥珠单抗(simtuzumab)、泰鲁司特(tipelukast)、奥替普拉(oltipraz)、MSDC-0602K、ASP9831、罗氟司特(roflumilast)、依拉雷诺、吡格列酮(pioglitazone)、罗格列酮(rosiglitazone)、非诺贝特、沙罗格列扎(saroglitazar)、兰尼雷诺(lanifibranor)、阿拉曲(aramchol)、伊格列净(ipragliflozin)、达格列净(dapagliflozin)、恩格列净(empagliflozin)、BI 1467335、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、VK2809、MGL-3196、或纳麻芬(nalmafene)。在一些实施方案中,其他药物活性剂为喷他脒(pentamidine)、小檗碱(berberine)、L-肉碱、EYP001 a、水飞蓟素(silymarin)、美利可兰(miricorilant)、熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid)、美他多辛(metadoxine)、依泽替米贝(ezetimibe)、西斯他等(cystadane)、L-丙氨酸、沙罗格列扎镁、沃立昔巴、菲可司他、希罗氟索、依拉雷诺、纳美芬(nalmefene)、索利霉素(solithromycin)、99m锝-甲溴菲宁(mebrofenin)、曲匹氟索、S-腺苷甲硫氨酸、己酮可可碱(pentoxifylline)、奥利索西(olesoxime)、AKR-001、塞拉德帕(seladelpar)、非索替尼(fisogatinib)、阿霉素(doxorubicin)、卡博替尼(cabozantinib)、去铁胺(deferoxamine)、伊他替尼(itacitinib)、西奥罗尼(chiauranib)、SF 1126、安罗替尼(anlotinib)、P 1101、伐利替尼(varlitinib)、SHR-1210、SHR6390、卡马替尼(capmatinib)、达拉菲尼(dabrafenib)、曲美替尼(trametinib)、沙帕色替(sapanisertib)、美克洛嗪(meclizine)、恩杂鲁胺(enzalutamide)、H3B-6527、OBI-3424、布立尼布(brivanib)、特泊替尼(tepotinib)、替西罗莫司(temsirolimus)、依多司他(epacadostat)、R07119929、瓜地他滨(guadecitabine)、林罗多司他(linrodostat)、考泮利司(copanlisib)、MIV-818、沃洛拉尼(vorolanib)、R07070179、阿西替尼(axitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、柠檬酸佐替可立(zotiraciclib)、信迪利单抗(sintilimab)、卡瑞利珠单抗(camrelizumab)、斯巴达珠单抗(spartalizumab)、特瑞普利单抗(toripalimab)、双特异性抗体XmAb20717、马帕木单抗(mapatumumab)、曲美木单抗、卡罗妥昔单抗、托珠单抗(tocilizumab)、伊匹单抗(ipilimumab)、阿特殊单抗(atezolizumab)、贝伐单抗(bevacizumab)、雷莫芦单抗(ramucirumab)、IBI305、阿伐苏单抗(ascrinvacumab)、西屈替尼(sitravatinib)、基于细胞因子的生物制剂IRX-2、贝培阿地白介素(bempegaldesleukin)、DKN-01、PTX-9908、AK104、PT-112、SRF388、ET1402L1-CART、表达磷脂酰肌醇蛋白聚糖3-特异性嵌合抗原受体的T细胞(CAR-T细胞)、靶向CD 147的CAR-T细胞、基于NKG2D的CAR T细胞,新抗原反应性T细胞、迪-培萨替莫近(Pexastimogene Devacirepvec)、拉-他利莫近(Talimogene Laherparepvec)、GNOS-PV02、INO-9012、ABBV-176、NCI-4650、DNAJB 1-PRKACA融合激酶肽疫苗或IMA970A、诺安托(novantrone)、泼尼松、吡蒽醌(pixantrone)、洛索蒽醌(losoxantrone)、胞苷-磷酸盐-鸟苷(CpG) DNA、紫杉醇(paclitaxel)、奥拉索(oraxol)、MTL-CEBPA、利巴韦林(ribavirin)、艾尔巴韦(elbasvir)、格拉瑞韦(grazoprevir)、立泊替康(lipotecan)、ZSP1241、U3-1784、阿伐度胺(avadomide)、INCAGN01949或CMP-001。

[0508] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为抗癌剂。在一些实施方案中,抗癌剂为索拉非尼、泰素、乐伐替尼、他泽司他、TBI-302、那莫迪松、MM-310、塞尼韦洛、依拉雷诺、二十碳五烯酸、加尼舍替、LY2109761、LDE225、菲可司他、阿帕利酮、二甲双胍、亮氨酸-二甲双胍-西地那非组合、维生素E、半胱胺、瑟隆舍替、洛沙坦、R05093151普加司他、西格列汀、维格列汀、NGM282、培贝夫明、PF-05231023、奥贝胆酸、希罗氟索、曲匹氟索、EDP-305、INT-767、阿拉伯半乳聚糖-鼠李半乳糖醛酸酯、利拉鲁肽、索马鲁肽、艾塞那肽、沃立昔巴、氨来咕诺、PF-06835919、瘦素、美曲普汀、辛妥珠单抗、泰鲁司特、奥替普拉、MSDC-0602K、ASP9831、罗氟司特、依拉雷诺、吡格列酮、罗格列酮、非诺贝特、沙罗格列扎、兰尼雷诺、阿拉曲、伊格列净、达格列净、恩格列净、BI 1467335、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、VK2809、MGL-3196、纳麻芬、喷他脒、小檗碱、L-肉碱、EYP001a、水飞蓟素、美利可兰、熊脱氧胆酸、美他多辛、依泽替米贝、西斯他等、L-丙氨酸、沙罗格列扎镁、沃立昔巴、依拉雷诺、纳美芬、索利霉素、^{99m}锝-甲溴菲宁、S-腺苷甲硫氨酸、己酮可可碱、奥利索西、AKR-001、塞拉德帕、非索替尼、阿霉素、卡博替尼、去铁胺、伊他替尼、西奥罗尼、SF 1126、安罗替尼、P 1101、伐利替尼、SHR-1210、SHR6390、卡马替尼、达拉菲尼、曲美替尼、沙帕色替、美克洛嗪、恩杂鲁胺、H3B-6527、OBI-3424、布立尼布、特泊替尼、替西罗莫司、依多司他、R07119929、瓜地他滨、林罗多司他、考泮利司、MIV-818、沃洛拉尼、R07070179、阿西替尼、舒尼替尼或柠檬酸佐替可立。

[0509] 在一些实施方案中,本发明组合物还包含抗癌剂。

[0510] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为免疫治疗剂。在一些实施方案中,免疫治疗剂为派姆单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、纳武单抗、西米普利单抗、ABX 196、信迪利单抗、卡瑞利珠单抗、斯巴达珠单抗、特瑞普利单抗、双特异性抗体XmAb20717、马帕木单抗、曲美木单抗、卡罗妥昔单抗、托珠单抗、伊匹单抗、阿特珠单抗、贝伐单抗、雷莫芦单抗、IBI305、阿伐苏单抗、TCR T-细胞治疗剂、西屈替尼、基于细胞因子的生物制剂IRX-2、贝培阿地白介素、DKN-01、PTX-9908、AK104、PT-112、SRF388、ET 1402L 1-CART、表达磷脂酰肌醇蛋白聚糖3-特异性嵌合抗原受体的T细胞(CAR-T细胞)、靶向CD 147的CAR-T细胞、基于NKG2D的CAR T细胞或新抗原反应性T细胞。

[0511] 在一些实施方案中,本发明组合物还包含免疫治疗剂。

[0512] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为致癌病毒(oncologic virus)。在一些实施方案中,致癌病毒为迪-培萨替莫近或拉-他利莫近。在一些实施方案中,本发明组合物还包含致癌病毒。

[0513] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为疫苗。在一些实施方案中,疫苗为GNOS-PV02、INO-9012、ABBV-176、NCI-4650、DNAJB 1-PRKACA融合激酶肽疫苗或IMA970A。在一些实施方案中,本发明组合物还包含疫苗。

[0514] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为诺安托、泼尼松、吡蒽醌、洛索蒽醌、胞苷-磷酸盐-鸟苷(CpG)DNA、紫杉醇、奥拉索、MTL-CEBPA、利巴韦林、艾尔巴韦、格拉瑞韦、立泊替康、ZSP 1241、U3-1784、阿伐度胺、INCAGN01949或CMP-001。

[0515] 在一些实施方案中,本发明组合物还包含两种或更多种其他药物活性剂。在一些实施方案中,两种或更多种其他药物活性剂为溶瘤剂,诸如但不限于纳那司他(nanatinostat)和缬更昔洛韦(valganciclovir)。

[0516] 在一些实施方案中,本发明组合物还包含药物活性剂:索拉非尼、泰素、乐伐替尼、

他泽司他、TBI-302、那莫迪松、MM-310、塞尼韦洛、依拉雷诺、二十碳五烯酸、加尼舍替、LY2109761、LDE225、菲可司他、阿帕利酮、二甲双胍、亮氨酸-二甲双胍-西地那非组合、维生素E、半胱胺、瑟隆舍替、洛沙坦、R05093151普加司他、西格列汀、维格列汀、NGM282、培贝夫明、PF-05231023、奥贝胆酸、希罗氟索、曲匹氟索、EDP-305、INT-767、阿拉伯半乳聚糖-鼠李半乳糖醛酸酯、利拉鲁肽、索马鲁肽、艾塞那肽、沃立昔巴、氨来咕诺、PF-06835919、瘦素、美曲普汀、辛妥珠单抗、泰鲁司特、奥替普拉、MSDC-0602K、ASP9831、罗氟司特、依拉雷诺、吡格列酮、罗格列酮、非诺贝特、沙罗格列扎、兰尼雷诺、阿拉曲、伊格列净、达格列净、恩格列净、BI 1467335、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、VK2809、MGL-3196、纳麻芬、喷他脒、小檗碱、L-肉碱、EYP001 a、水飞蓟素、美利可兰、熊脱氧胆酸、美他多辛、依泽替米贝、西斯他等、L-丙氨酸、沙罗格列扎镁、沃立昔巴、依拉雷诺、纳美芬、索利霉素、99m锝-甲溴菲宁、S-腺苷甲硫氨酸、己酮可可碱、奥利索西、AKR-001、塞拉德帕、非索替尼、阿霉素、卡博替尼、去铁胺、伊他替尼、西奥罗尼、SF 1126、安罗替尼、P 1101、伐利替尼、SHR-1210、SHR6390、卡马替尼、达拉菲尼、曲美替尼、沙帕色替、美克洛嗪、恩杂鲁胺、H3B-6527、OBI-3424、布立尼布、特泊替尼、替西罗莫司、依多司他、R07119929、瓜地他滨、林罗多司他、考泮利司、MIV-818、沃洛拉尼、R07070179、阿西替尼、舒尼替尼或柠檬酸佐替可立。在本发明组合物的一些实施方案中，组合物包含(a)化合物I-1、化合物I-32、化合物I-61或化合物III-1或其药学上可接受的盐或溶剂合物和(b)药物活性剂：索拉非尼、泰素、乐伐替尼、他泽司他、TBI-302、那莫迪松、MM-310、塞尼韦洛、依拉雷诺、二十碳五烯酸、加尼舍替、LY2109761、LDE225、菲可司他、阿帕利酮、二甲双胍、亮氨酸-二甲双胍-西地那非组合、维生素E、半胱胺、瑟隆舍替、洛沙坦、R05093151普加司他、西格列汀、维格列汀、NGM282、培贝夫明、PF-05231023、奥贝胆酸、希罗氟索、曲匹氟索、EDP-305、INT-767、阿拉伯半乳聚糖-鼠李半乳糖醛酸酯、利拉鲁肽、索马鲁肽、艾塞那肽、沃立昔巴、氨来咕诺、PF-06835919、瘦素、美曲普汀、辛妥珠单抗、泰鲁司特、奥替普拉、MSDC-0602K、ASP9831、罗氟司特、依拉雷诺、吡格列酮、罗格列酮、非诺贝特、沙罗格列扎、兰尼雷诺、阿拉曲、伊格列净、达格列净、恩格列净、BI 1467335、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、VK2809、MGL-3196、纳麻芬、喷他脒、小檗碱、L-肉碱、EYP001 a、水飞蓟素、美利可兰、熊脱氧胆酸、美他多辛、依泽替米贝、西斯他等、L-丙氨酸、沙罗格列扎镁、沃立昔巴、依拉雷诺、纳美芬、索利霉素、99m锝-甲溴菲宁、S-腺苷甲硫氨酸、己酮可可碱、奥利索西、AKR-001、塞拉德帕、非索替尼、阿霉素、卡博替尼、去铁胺、伊他替尼、西奥罗尼、SF1126、安罗替尼、P1101、伐利替尼、SHR-1210、SHR6390、卡马替尼、达拉菲尼、曲美替尼、沙帕色替、美克洛嗪、恩杂鲁胺、H3B-6527、OBI-3424、布立尼布、特泊替尼、替西罗莫司、依多司他、R07119929、瓜地他滨、林罗多司他、考泮利司、MIV-818、沃洛拉尼、R07070179、阿西替尼、舒尼替尼，或柠檬酸佐替可立。

[0517] 在本发明组合物的一些实施方案中，组合物包含本发明化合物和药物活性剂：索拉非尼、泰素、卡罗妥昔单抗、派姆单抗、乐伐替尼、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、曲美木单抗、纳武单抗、他泽司他、西米普利单抗、ABX 196、T细胞受体 (TCR) 免疫细胞治疗剂、TBI-302、那莫迪松、MM-310、肿瘤注射溶瘤病毒或基因修饰的溶瘤病毒或免疫调节基因治疗剂。在一些实施方案中，组合物包含(a)化合物I-1、化合物I-32、化合物I-61或化合物III-1或其药学上可接受的盐或溶剂合物和(b)药物活性剂为索拉非尼、泰素、卡罗妥昔单抗、派姆单抗、乐伐替尼、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、曲美木单抗、纳武单抗、他泽司他、西米普利单抗、ABX

196、T细胞受体 (TCR) 免疫细胞治疗剂、TBI-302、那莫迪松、MM-310、肿瘤注射溶瘤病毒或基因修饰的溶瘤病毒或免疫调节基因治疗剂。

[0518] 在本发明组合物的一些实施方案中,组合物包含本发明化合物和索拉非尼或乐伐替尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物I-1、化合物I-32、化合物I-61或化合物III-1或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 索拉非尼或乐伐替尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物I-1或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 索拉非尼或乐伐替尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物I-32或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 索拉非尼或乐伐替尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物I-32或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 索拉非尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物I-32或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 乐伐替尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物I-61或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 索拉非尼或乐伐替尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物I-61或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 索拉非尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物I-61或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 乐伐替尼。在一些实施方案中,组合物包含 (a) 化合物III-1或其药学上可接受的盐或溶剂合物和 (b) 索拉非尼或乐伐替尼。

[0519] 表D阐述实施方案A1-A4、B 1-B4、C 1-C4、D 1-D4、E 1-E4、F 1-F4、G 1-G4、H1-H4、I1-I4、J1-J4、K1-K4、L 1-L4、M1-M4、N 1-N4、O 1-O4、P 1-P4、Q 1-Q4、R1-R4和S1-S4。表D的各实施方案是指本发明的特定化合物和另一种药物活性剂。例如,实施方案A1是指化合物I-1 (或其药学上可接受的盐或溶剂合物) 和索拉非尼;实施方案A2是指化合物I-32 (或其药学上可接受的盐或溶剂合物) 和索拉非尼;等等。在一些实施方案中,本发明组合物包含有效量的阐述于表D的实施方案中的本发明化合物和另一种药物活性剂。

[0520] 表D. 实施方案

[0521]

		1	2	3	4
		化合物 I-1 或其药学上可接受的盐或溶剂合物	化合物 I-32 或其药学上可接受的盐或溶剂合物	化合物 I-61 或其药学上可接受的盐或溶剂合物	化合物 III-1 或其药学上可接受的盐或溶剂合物
A	索拉非尼	A1	A2	A3	A4
B	乐伐替尼	B1	B2	B3	B4
C	泰素	C1	C2	C3	C4
D	卡罗妥昔单抗	D1	D2	D3	D4
E	派姆单抗	E1	E2	E3	E4
F	阿维鲁单抗	F1	F2	F3	F4
G	德瓦鲁单抗	G1	G2	G3	G4
H	曲美木单抗	H1	H2	H3	H4
I	纳武单抗	I1	I2	I3	I4
J	他泽司他	J1	J2	J3	J4
K	西米普利单抗	K1	K2	K3	K4
L	ABX196	L1	L2	L3	L4
M	T 细胞受体 (TCR) 免疫细胞疗法	M1	M2	M3	M4
N	TBI-302	N1	N2	N3	N4
O	那莫迪松	O1	O2	O3	O4
P	MM-310	P1	P2	P3	P4
Q	肿瘤注射溶瘤病毒	Q1	Q2	Q3	Q4
R	基因修饰的溶瘤病毒	R1	R2	R3	R4
S	免疫调节基因治疗剂	S1	S2	S3	S4

[0522] 在一些实施方案中,药学上可接受的载体或媒介物包括但不限于粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、助流剂、着色剂、染料泳移抑制剂、甜味剂或调味剂。

[0523] 粘合剂或制粒剂赋予片剂内聚性以确保片剂在压缩后保持完整。适合粘合剂或制粒剂包括但不限于淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预糊化淀粉(例如STARCH 1500);明胶;糖类,如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然和合成树胶,如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、爱尔兰苔藓提取物、潘瓦尔胶(Panwar gum)、印度树胶(ghatti gum)、依莎贝果壳粘液、羧甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、硅酸镁铝(Veegum)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、粉状黄蓍胶和瓜尔胶;纤维素,如乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC Corp., Marcus Hook, PA);以及它们的混合物。

[0524] 合适的填充剂包括但不限于滑石、碳酸钙、微晶纤维素、粉状纤维素、葡萄糖结合剂(dextrate)、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预糊化淀粉以及它们的混合物。在一些

实施方案中,粘合剂为羟丙基纤维素。

[0525] 粘合剂或填充剂可以本文所提供的本发明组合物的约2重量%至约49重量%或这些值内的任何范围存在。在一些实施方案中,粘合剂或填充剂以约5重量%至约15重量%存在于本发明组合物中。在一些实施方案中,粘合剂或填充剂以约5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、8重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%或15重量%或这些值中任一者之内的任何范围存在于本发明组合物中。

[0526] 合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、干淀粉和糖粉。某些稀释剂(如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇)当以足够量存在时,可赋予一些压制片剂允许通过咀嚼在口腔中崩解的性质。此类压制片剂可用作咀嚼片剂。在一些实施方案中,稀释剂为乳糖一水合物。在一些实施方案中,稀释剂为乳糖一水合物Fast-Flo 316NF。

[0527] 本发明组合物可包含稀释剂,例如以组合物重量计约5%至约49%的稀释剂或这些值中任一者之间的任何范围。在一些实施方案中,稀释剂以约15重量%至约30重量%存在于本发明组合物中。在一些实施方案中,稀释剂以约15重量%、16重量%、17重量%、18重量%、19重量%、18重量%、20重量%、21重量%、22重量%、23重量%、24重量%、25重量%、26重量%、27重量%、28重量%、29重量%或30重量%或这些值中任一者之内的任何范围存在于本发明组合物中。

[0528] 合适的崩解剂包括但不限于琼脂;膨润土;纤维素,如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木制品;天然海绵;阳离子交换树脂;海藻酸;树胶,如瓜尔胶和硅酸镁铝HV;柑橘渣;交联纤维素,如交联羧甲基纤维素(croscarmellose);交联聚合物,如交联聚维酮(crospovidone);交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,如羟基乙酸淀粉钠;波拉克林钾(polacrillin potassium);淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预糊化淀粉;粘土;海藻胶(algins);以及它们的混合物。可改变崩解剂在本发明组合物中的量。在一些实施方案中,崩解剂为交联羧甲基纤维素钠。在一些实施方案中,崩解剂为交联羧甲基纤维素钠NF(Ac-Di-Sol)。

[0529] 本发明组合物可包含崩解剂,例如约0.5重量%至约15重量%或约1重量%至约10重量%的崩解剂。在一些实施方案中,本发明组合物包含其量为组合物的约5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、8重量%、10重量%、11重量%、12重量%、13重量%、14重量%或15重量%或这些值中任一者的内的任何范围的崩解剂。

[0530] 合适的润滑剂包括但不限于硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻矿物油;甘油;山梨醇;甘露醇;二醇类,如山萘酸甘油酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;月桂基硫酸钠;滑石;氢化植物油,包括花生油、棉籽油、向日葵油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松;二氧化硅或硅胶,诸如AEROSIL®200(W.R.Grace Co.,Baltimore,MD)和CAB-O-SIL®(Cabot Co.of Boston,MA);以及它们的混合物。在一些实施方案中,润滑剂为硬脂酸镁。

[0531] 本发明组合物可包含润滑剂,例如约0.1重量%至约5重量%的润滑剂。在一些实施方案中,本发明组合物包含其量为组合物的约0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8重量%、0.9重量%、0.8重量%、1.0重量%、1.1重量%、1.2重量%、1.3重量%、1.4重量%、1.5重量%、1.6重量%、1.7重量%、1.8重量%、1.9重量%、2.0重量%、2.1重量%、2.2重

量%、2.3重量%、2.4重量%、2.5重量%、2.6重量%、2.7重量%、2.8重量%、2.9重量%或3.0重量%或在这些值中任一者内的任何范围的润滑剂。

[0532] 合适的助流剂包括胶态二氧化硅、**CAB-O-SIL®** (Cabot Co. of Boston, MA) 和滑石, 包括无石棉滑石。

[0533] 着色剂包括经核准认证的水溶性FD&C染料和悬浮于氧化铝水合物上的水不溶性FD&C染料和色淀以及它们的混合物。

[0534] 调味剂包括从植物 (诸如果实) 提取的天然香料和提供令人愉快的味觉的化合物 (诸如薄荷和水杨酸甲酯) 的合成掺合物。

[0535] 甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆、甘油、蔗糖素和人工甜味剂, 诸如糖精和阿斯巴甜 (aspartame)。

[0536] 合适的乳化剂包括明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、膨润土和表面活性剂, 如聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯 (**TWEEN® 20**)、聚氧乙烯山梨醇酐单油酸酯80 (**TWEEN® 80**) 和三乙醇胺油酸酯。悬浮剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、硅酸镁铝 (Veegum)、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。防腐剂包括甘油、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、苯甲酸钠和醇。润湿剂包括单硬脂酸丙二醇酯、山梨醇酐单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。

[0537] 合适的溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。

[0538] 用于乳液的非水性液体的实例包括矿物油和棉籽油。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳的来源包括碳酸氢钠和碳酸钠。

[0539] 本发明化合物和本发明组合物可被配制用于以各种方式 (包括以含有药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的制剂口服、胃肠外、通过吸入喷雾、局部或直肠) 施用。术语“胃肠外”如本文所用包括以各种输液技术经皮下、静脉内、肌肉内和动脉内注射。动脉内和静脉内注射如本文所用包括通过导管施用。

[0540] 本发明化合物和本发明组合物可根据适合于所需施用途的例行程序配制。因此, 本发明组合物可呈诸如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式, 并且可含有配制剂诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。本发明化合物和本发明组合物可配制成适合于植入或注射的制剂。因此, 例如, 本发明组合物可以适合聚合性或疏水性材料 (例如, 呈在可接受的油中的乳液) 或离子交换树脂配制或配制成微溶性衍生物 (例如, 呈微溶性盐)。本发明化合物和本发明组合物可呈在使用前以适合媒介物 (例如无菌的无热源水) 重组的粉末形式。用于这些施用方法中的各者的适合制剂可见于例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, ed., 第20版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 中。

[0541] 在一些实施方案中, 本发明组合物适合于口服施用。这些组合物可包含适合于口服施用的固体、半固体、凝胶基质或液体剂型。如本文所用, 口服施用包括经颊、舌和舌下施用。合适的口服剂型包括而限于片剂、胶囊、丸剂、锭剂、糖锭剂、软锭剂 (pastilles)、扁囊剂、小丸剂、含药口香糖、颗粒、散装粉末、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、溶液、乳液、悬浮液、溶液、糯米纸囊剂 (wafers)、喷洒剂 (sprinkle)、酞剂、糖浆或其任何组合。在一些实施方案中, 适合于口服施用的本发明组合物呈片剂或胶囊的形式。在一些实施方案中, 本发明组合物呈片剂形式。在一些实施方案中, 本发明组合物呈胶囊的形式。在一些实施方案中, 本发

明化合物包含在胶囊内。

[0542] 在一些实施方案中,胶囊为立即释放胶囊。胶囊的非限制性实例为 **coni-snap®**硬明胶胶囊。

[0543] 本发明组合物可呈压制片剂、研制片剂、可咀嚼锭剂、快速溶解片剂、多重压制片剂或肠溶包衣片剂、糖衣片剂或薄膜包衣片剂。肠溶包衣片剂是用抵抗胃酸作用、但在肠中溶解或崩解的物质包衣的压制片剂,从而保护活性成分免于胃的酸性环境。肠溶包衣包括但不限于脂肪酸、脂肪、水杨酸苯酯、蜡、虫胶、氯化虫胶和邻苯二甲酸乙酸纤维素。糖衣片剂是被糖衣围绕的压制片剂,其可能有益于掩盖令人不快的味道或气味并保护片剂免于氧化。薄膜包衣片剂是被水溶性材料的薄层或薄膜覆盖的压制片剂。薄膜包衣包括但不限于羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素。薄膜包衣可赋予与糖衣相同的一般特征。多重压制片剂是通过多于一个压制循环制成的压制片剂,包括分层片剂、压制包衣或干包衣片剂。

[0544] 在一些实施方案中,包衣为薄膜包衣。在一些实施方案中,薄膜包衣包含Opadry白色和西甲硅油(simethicone)乳液30% USP。

[0545] 在一些实施方案中,本发明化合物包含在片剂内。在一些实施方案中,本发明化合物包含在压制片剂内。在一些实施方案中,本发明化合物包含在薄膜包衣压制片剂内。在一些实施方案中,本发明组合物呈薄膜包衣压制片剂的形式。

[0546] 在一些实施方案中,本发明组合物通过本发明化合物与一种或多种药学上可接受的载体、媒介物或赋形剂的流体床粒化而制备。在一些实施方案中,以流体床粒化方法制备的本发明组合物可提供具有良好流动性、良好压缩性、快速溶解、良好稳定性和/或最小的裂开至无裂开的片剂制剂。在一些实施方案中,流体床粒化方法容许制备具有高载药量(诸如超过70%或超过75%的本发明化合物)的制剂。

[0547] 本发明组合物可呈软或硬胶囊形式,其可由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制造。硬明胶胶囊(还称为干填充胶囊(DFC))可由两部分组成,一部分套在另一部分上,因此完全包封活性成分。软弹性胶囊(SEC)为软球形外壳,诸如明胶外壳,其通过添加甘油、山梨醇或类似多元醇来塑化。软明胶外壳可含有防腐剂以防止微生物生长。合适的防腐剂为如本文所述的那些,包括对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯和山梨酸。可将本文所提供的液体、半固体和固体剂型封装于胶囊中。合适的液体和半固体剂型包括在碳酸亚丙酯、植物油或甘油三酯中的溶液和悬浮液。含有此类溶液的胶囊可如美国专利号4,328,245;4,409,239和4,410,545中所述制备。所述胶囊还可如本领域技术人员已知的来涂覆以改良或维持活性成分的溶解。

[0548] 本发明组合物可呈液体和半固体剂型(包括乳液、溶液、悬浮液、酞剂和糖浆)。乳液可为两相系统,其中一种液体以小球体形式分散遍布于另一种液体中,其可为水包油或油包水。乳液可包括药学上可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可包括药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。醇水溶液可包括药学上可接受的缩醛,诸如低级烷基醛的二(低碳烷基)缩醛(术语“低级”意指具有介于1与6个碳原子之间的烷基),例如乙醛二乙基缩醛;以及具有一个或多个羟基的水混溶性溶剂,如丙二醇和乙醇。酞剂可为透明、甜味化且水醇性溶液。糖浆可为糖(例如蔗糖)的浓水溶液,并且可包含防腐剂。就液体剂型而言,例如,聚乙二醇中的溶液可以足够量的药学上可接受的液体载体(例如水)稀释以方便地

测量施用。

[0549] 用于口服施用的本发明组合物还可以脂质体、胶束、微球体或纳米系统的形式提供。胶束剂型可如美国专利号6,350,458中所述制备。

[0550] 本发明组合物可以待复原为液体剂型的非泡腾性或泡腾性颗粒和粉末提供。用于非泡腾性颗粒或粉末的药理学上可接受的载体和赋形剂可包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于泡腾性颗粒或粉末的药理学上可接受的载体和赋形剂可包括有机酸和二氧化碳来源。

[0551] 着色剂和调味剂可用于所有上述剂型中。并且,调味和甜味剂尤其有用于可咀嚼片剂和糖锭剂的形成。

[0552] 本发明组合物可配制成立即或改良释放剂型,包括延迟、延长、脉冲、控制、靶向和程序性释放形式。

[0553] 在一些实施方案中,本发明组合物包含薄膜包衣。

[0554] 本发明组合物可包含不赋予组合物治疗性或预防性功效的另一活性成分或可包含扩大或补充组合物功效的物质。

[0555] 片剂剂型可包含呈粉状、结晶或颗粒形式的本发明化合物,并且还可包含本文所述的载体或媒介物,包括粘合剂、崩解剂、控制释放聚合物、润滑剂、稀释剂或着色剂。

[0556] 在一些实施方案中,本发明组合物还可包含赋形剂,诸如稀释剂、崩解剂、润湿剂、粘合剂、助流剂、润滑剂或其任何组合。在一些实施方案中,片剂包含粘合剂。并且,在一些实施方案中,粘合剂包含微晶纤维素、磷酸氢钙、蔗糖、玉米淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素或其任何组合。在其他实施方案中,片剂包含崩解剂。在其他实施方案中,崩解剂包含交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠或其任何组合。在其他实施方案中,片剂包含润滑剂。并且,在一些实施方案中,润滑剂包含硬脂酸镁、硬脂酸、氢化油、硬脂基富马酸钠或其任何组合。

[0557] 在一些实施方案中,本发明组合物呈片剂形式,其包含粘合剂,如本文所述的任何粘合剂。

[0558] 在一些实施方案中,本发明组合物呈片剂形式,其包含崩解剂,如本文所述的任何崩解剂。

[0559] 在一些实施方案中,本发明组合物呈片剂形式,其包含润滑剂,诸如本文所述的任何润滑剂。

[0560] 在一些实施方案中,本发明组合物可呈改良释放或控制释放剂型。在一些实施方案中,本发明组合物可包含展现特定释放特征的颗粒。例如,本发明组合物可包含呈立即释放形式的本发明化合物,同时还包含呈改良释放形式的他汀类或其药理学上可接受的盐,两者压缩成单一片剂。如本领域技术人员所了解,可实现释放特征的其他组合和改良。适合于本发明药物组合物的改良释放剂型的实例描述而限于美国专利号:3,845,770;3,916,899;3,536,809;3,598,123;4,008,719;5,674,533;5,059,595;5,591,767;5,120,548;5,073,543;5,639,476;5,354,556;5,639,480;5,733,566;5,739,108;5,891,474;5,922,356;5,972,891;5,980,945;5,993,855;6,045,830;6,087,324;6,113,943;6,197,350;6,248,363;6,264,970;6,267,981;6,376,461;6,419,961;6,589,548;6,613,358;和6,699,500中。

[0561] 在一些实施方案中,本发明组合物为基质控制释放剂型。例如,本发明组合物可包

含约300mg至约600mg的以基质控制释放形式提供的本发明化合物。在一些实施方案中,基质控制释放形式还可包含另一药物活性剂。在一些实施方案中,本发明化合物和其他药物活性剂的释放特征为相同或不同。合适的基质控制释放剂型描述于例如Takada等人的“Encyclopedia of Controlled Drug Delivery,”第2卷,Mathiowitz编辑,Wiley,1999。

[0562] 在一些实施方案中,本发明组合物包含约10mg至约400mg的另一药物活性剂和约300mg至约600mg的本发明化合物。在一些实施方案中,本发明组合物包含约10mg至约400mg的抗癌剂和约300mg至约600mg的本发明化合物。在一些实施方案中,组合物呈基质控制的改良释放剂型。

[0563] 在一些实施方案中,本发明组合物包含约10mg至约40mg的他汀类和约300mg至约600mg的本发明化合物,其中组合物呈基质控制的改良释放剂型。

[0564] 在一些实施方案中,基质控制释放形式包含溶蚀性基质,其包含水可溶胀性、溶蚀性或可溶性聚合物,包括合成聚合物和天然存在的聚合物和衍生物,诸如多糖类和蛋白质。

[0565] 在一些实施方案中,基质控制释放形式的溶蚀性基质包含几丁质、壳聚糖、葡聚糖或普鲁兰多糖;琼脂、阿拉伯胶、刺梧桐胶、刺槐豆胶、黄蓍胶、角叉菜胶、印度树胶、瓜尔胶、黄原胶、硬葡聚糖;淀粉,如糊精或麦芽糊精;亲水性胶体,如果胶;磷脂质,如卵磷脂;海藻酸盐;丙二醇海藻酸盐;明胶;胶原;纤维素类(cellulosics),如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧甲基纤维素(CMC)、羧甲基乙基纤维素(CMEC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、丁酸乙酸纤维素(CAB)、邻苯二甲酸乙酸纤维素(CAP)、偏苯三酸乙酸纤维素(CAT)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、偏苯三酸乙酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAT)或乙基羟乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸或甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT[®], Rohm America, Inc., Piscataway, NJ);聚(2-羟乙基-甲基丙烯酸酯);聚交酯;L-谷氨酸与乙基-L-谷氨酸酯的共聚物;可降解的乳酸-乙醇酸共聚物;聚-D-(-)-3-羟基丁酸;或其他丙烯酸衍生物,如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸(2-二甲基氨基乙基)酯或甲基丙烯酸(三甲基氨基乙基)酯氯化物的均聚物和共聚物;或它们的任何组合。

[0566] 在其他实施方案中,本发明组合物呈基质控制的改良释放形式,其包含非溶蚀性基质。在一些实施方案中,他汀类、本发明化合物溶解或分散在惰性基质中,并且一旦施用时主要通过扩散通过惰性基质释放。在一些实施方案中,基质控制释放形式的非溶蚀性基质包含不溶性聚合物,诸如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物,与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯或丙烯的氯乙烯共聚物,离聚物聚对苯二甲酸乙二酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化尼龙、塑化聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、硅酮橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物或亲水性聚合物,如乙基纤维素、乙酸纤维素、交联聚维酮或交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯;脂肪化合物,如巴西棕榈蜡、微晶蜡或甘油三酯;或它们的任何组合。

[0567] 呈改良释放剂型的本发明组合物可通过本领域技术人员已知的方法(包括直接压制、干法或湿法制粒、接着压制、熔融制粒、接着压制)制备。

[0568] 在一些实施方案中,本发明组合物包含可为多功能和多重单位系统的胶囊包片剂系统,其包含多样性微型片剂(mini-tablet)于硬明胶胶囊中。微型片剂可为快速释放、延长释放、脉冲式、延迟开始的延长释放微型片剂或它们的任何组合。在一些实施方案中,包含多种活性药剂的微型片剂的组合或微型片剂与微型珠的组合可各自具有释放倍增的脉冲式药物递送系统(DDS)、位点特异性DDS、慢速-快速DDS、快速/慢速DDS和零级DDS的特定滞后时间。

[0569] 在一些实施方案中,本发明组合物呈渗透控制释放剂型。

[0570] 在一些实施方案中,渗透控制释放装置包含单室系统、双室系统、不对称膜技术(AMT)、挤压核心系统(ECS)或它们的任何组合。在一些实施方案中,此类装置包含至少两种部件:(a)含有活性药剂的核心和(b)囊封所述核心的具有至少一个递送口的半透膜。半透膜控制水从使用的水性环境流入核心,以通过挤压而通过递送口来释放药物。

[0571] 在一些实施方案中,渗透装置的核心任选地包含渗透剂,其产生使水从使用环境运送至装置核心中的驱动力。一种有用于本发明组合物中的渗透剂的类别包含水可膨胀的亲水性聚合物,其还称为“渗透聚合物”或“水凝胶”,其包括但不限于亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物、多糖类(如藻酸钙)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(甲基丙烯酸2-羟乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、具有疏水性单体(如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯)的PVA/PVP共聚物、含有大PEO嵌段的亲水性聚氨酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧甲基纤维素(CMC)和羧乙基纤维素(CEC)、海藻酸钠、聚卡波非(polycarbophil)、明胶、黄原胶和羟基乙酸淀粉钠。

[0572] 另一种有用于本发明组合物中的渗透剂的类别包含渗透原(osmogen),其能够吸收水以影响跨越周围包衣的障壁的渗透压梯度。合适的渗透原包括但不限于无机盐,诸如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠;糖类,如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇;有机酸,如抗坏血酸、苯甲酸、富马酸、柠檬酸、马来酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸(edetic acid)、谷氨酸、对-甲苯磺酸、琥珀酸和酒石酸;尿素;以及它们的混合物。

[0573] 可使用不同溶解速率的渗透剂以影响本发明化合物在施用后如何快速地溶解。例如,可包括非晶形糖(诸如Mannogeme EZ(SPIPharma,Lewes,DE))以在最初几小时内(例如约1至约5小时)提供更快的递送而迅速地产生预防性或治疗性功效,并且经延长时间段逐渐地且持续地释放剩余量以维持所需水平的治疗性或预防性效应。在一些实施方案中,本发明化合物以替代由受试者代谢或分泌的本发明化合物的量的速率从本发明组合物释放。

[0574] 核心还可包括如本文所述的各种广泛的其他赋形剂和载体以增强剂型的性能或促进稳定性或加工。

[0575] 有用于形成半透膜的材料包括各种等级的丙烯酸树脂、乙烯类、醚类、聚酰胺类、聚酯类和纤维质衍生物,其在生理相关pH下为透水性和水不溶性,或易受化学改变(诸如交联)而成为水不溶性。有用于形成包衣的合适聚合物的实例包括塑化、非塑化和强化的乙酸纤维素(CA)、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、丙酸CA、硝酸纤维素、丁酸乙酸纤维素(CAB)、CA氨基甲酸乙酯、CAP、CA氨基甲酸甲酯、琥珀酸CA、偏苯三酸乙酸纤维素(CAT)、二甲基氨基乙

酸CA、CA碳酸乙酯、氯乙酸CA、CA草酸乙酯、CA磺酸甲酯、CA磺酸丁酯、对-甲苯磺酸CA、琼脂乙酸酯、直链淀粉三乙酸酯、 β -葡聚糖乙酸酯、 β -葡聚糖三乙酸酯、乙醛乙酸二甲酯、刺槐豆胶的三乙酸酯、羟基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸)和酯以及聚(甲基丙烯酸)和酯以及其共聚物、淀粉、葡聚糖、糊精、壳聚糖、胶原蛋白、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡以及合成蜡。

[0576] 半透膜还可为疏水性微孔膜,其中所述孔实质上经气体填充且未经水性介质润湿,但是水蒸气可渗透,如美国专利号5,798,119中所公开。所述疏水性但水蒸气可渗透的膜通常由疏水性聚合物如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚卤乙烯、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡以及合成蜡组成。

[0577] 在半透膜上的递送口可在包覆后通过机械或激光钻孔形成。递送口还可通过浸蚀水溶性材料塞或通过核心中的凹陷上较薄的膜部分破裂而于原位形成。此外,递送口可在包覆过程期间形成,如美国专利号5,612,059和5,698,220所公开的类型的不对称膜涂层的情况。

[0578] 所释放的本发明化合物的总量和释放速率实质上可经由半透膜的厚度和孔隙率、核心的组合物和递送口的数量、大小和位置来调控。

[0579] 在一些实施方案中,呈渗透控制释放剂型的药物组合物还可包含如本文所述的额外的常规赋形剂,以促进制剂的性能或加工。

[0580] 渗透控制释放剂型可根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备(参见Remington:The Science and Practice of Pharmacy,同上;Santus和Baker, J.Controlled Release 1995,35,1-21;Verma等人,Drug Development and Industrial Pharmacy 2000,26,695-708;Verma等人,J.Controlled Release 2002,79,7-27。

[0581] 在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物被配制成不对称膜技术(AMT)控制的释放剂型,其包含包被核心的不对称渗透膜,所述核心包含活性成分和其他药学上可接受的赋形剂。参见美国专利号5,612,059和WO 2002/17918。AMT控制释放剂型可根据本领域技术人员已知的常规方法和技术制备,包括直接压制、干法制粒、湿法制粒和浸涂方法。

[0582] 在一些实施方案中,本文所提供的药物组合物被配制成ESC控制释放剂型,其包含包被核心的渗透膜,所述核心包含本发明化合物、羟乙基纤维素和其他药学上可接受的赋形剂。

[0583] 在一些实施方案中,本发明组合物为改良释放剂型,其被制造成多微粒控制释放剂型,所述剂型包含许多直径范围约10 μ m至约3mm、约50 μ m至约2.5mm,或约100 μ m至1mm的粒子、颗粒或丸粒、微粒、珠粒、微胶囊和微片剂。

[0584] 多微粒控制释放剂型可提供具有改良的生物利用率的延长释放剂型。维持本发明化合物的释放速率的合适载体包括而限于乙基纤维素、HPMC、HPMC-邻苯二甲酸酯、胶态二氧化硅和Eudragit-RSPM。

[0585] 呈丸粒形式的本发明组合物包含50至80% (w/w) 的药物和20至50% (w/w) 的微晶纤维素或其他聚合物。合适的聚合物包括但不限于微晶蜡、预糊化淀粉和麦芽糖糊精。

[0586] 可制备呈胶囊和片剂剂型的珠粒。呈片剂剂型的珠粒可显示比呈胶囊形式的微粒更缓慢溶解特征。适合于本发明组合物和治疗或预防方法的微粒填充剂包括而限于山梨

醇酐单油酸酯 (Span 80)、HPMC或它们的任何组合。用于控制释放乳胶的合适分散剂包括例如乙基-丙烯酸酯和甲基-丙烯酸酯。

[0587] 在一些实施方案中,本发明组合物呈微胶囊和/或微片剂形式。在一些实施方案中,微胶囊包含延长释放聚合物微胶囊,其含有他汀类和具有各种溶解度特性的本发明化合物。延长释放聚合物微胶囊可用水性环境中的胶态聚合物分散液制备。在其他实施方案中,适合于本文所提供的组合物和方法的微胶囊可使用常规的微囊封技术 (Bodmeier & Wang, 1993) 制备。

[0588] 此类多微粒可以本领域技术人员已知的方法,包括湿法和干法制粒、挤压/球形化、辊压、熔融凝结和通过喷雾包覆种子核心制备。参见,例如Multiparticulate Oral Drug Delivery; Marcel Dekker: 1994; 和Pharmaceutical Pelletization Technology; Marcel Dekker: 1989。用于此类技术的赋形剂为市售且描述于美国药典中。

[0589] 如本文所述的其他赋形剂可与本发明组合物掺合以帮助加工和形成多微粒。所得颗粒本身可构成多微粒剂型或可以各种膜形成材料 (诸如肠衣聚合物、水可溶胀性或水溶性聚合物) 涂覆。多微粒可进一步加工成胶囊或片剂。

[0590] 在其他实施方案中,本发明组合物呈具有立即释放组分和至少一种延迟释放组分的剂型,并且能够以0.1小时至24小时的至少两个时间分隔的连续脉冲形式产生化合物的不连续释放。

[0591] 在一些实施方案中,本发明组合物包含约1mg至约1000mg的本发明化合物或从这些值和至这些值的任何量。在一些实施方案中,本发明组合物包含约1mg至约500mg的本发明化合物或从这些值和至这些值的任何量。在一些实施方案中,本发明组合物包含约1mg至约400mg的本发明化合物或从这些值和至这些值的任何量。

[0592] 在其他实施方案中,本发明组合物包含本发明化合物,其量为相当于约1mg至约1000mg的摩尔当量的本发明化合物或从这些值和至这些值的任何量。在其他实施方案中,本发明组合物包含本发明化合物,其量为相当于约1mg至约500mg的摩尔当量的本发明化合物或从这些值和至这些值的任何量。在其他实施方案中,本发明组合物包含本发明化合物,其量为相当于约1mg至约400mg的摩尔当量的本发明化合物或从这些值和至这些值的任何量。

[0593] 在一些实施方案中,本发明组合物包含本发明化合物,其量为约10wt % 至约99wt % 的本发明组合物的总重量。

[0594] 本发明的方法

[0595] 本发明提供用于治疗或预防疾病的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者,其中所述疾病为肝脏疾病或肝脏状况异常;癌症 (诸如肝细胞癌或胆管癌);肺、肝、胆囊、胆管或消化道的恶性或良性肿瘤;肝内或肝外胆管疾病;脂蛋白病症;脂质和代谢病症;硬化;纤维化;葡萄糖代谢病症;心血管或相关血管病症;由脂肪变性、纤维化或硬化导致的疾病;与炎症增加相关的疾病 (诸如肝脏炎症或肺部炎症);肝细胞气球样变;过氧化物酶体增殖物活化受体相关病症;ATP-柠檬酸盐裂解酶病症;乙酰-辅酶A羧化酶病症;肥胖症;胰腺炎;或肾脏疾病。

[0596] 本发明提供用于治疗或预防疾病的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者,其中所述疾病为癌症、脂质和代谢病症、肝脏病

症、硬化、纤维化、葡萄糖代谢病症、过氧化物酶体增殖物活化受体相关病症、肺、肝、胆和消化道的恶性或良性肿瘤、ATP-柠檬酸盐裂解酶病症、乙酰-辅酶A羧化酶病症、肥胖症、胰腺炎、肾脏疾病、肝细胞气球样变、肝脏炎症或肺部炎症。

[0597] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,疾病为癌症。在一些实施方案中,癌症为肝细胞癌(HCC)、并发硬化的HCC、无并发硬化的HCC、胆管癌、结肠直肠癌、胆道癌或肺癌。在一些实施方案中,癌症为纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、骨源性肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴血管肉瘤、淋巴管内皮细胞肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、乳癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、喉癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌腺癌(basal cell carcinoma adenocarcinoma)、汗腺癌(sweat gland carcinoma)、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌(papillary adenocarcinomas)、囊腺癌、髓质癌、支气管癌、肾细胞癌、肝癌、胆管癌(bileduct carcinoma)、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎性癌、威尔姆斯肿瘤(Wilms' tumor)、子宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、星形细胞瘤、成神经管细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、成血管细胞瘤、听神经瘤、少突神经胶质瘤、脑膜瘤、皮肤癌、黑素瘤、成神经细胞瘤、成视网膜细胞瘤、急性成淋巴细胞性B细胞白血病、急性成淋巴细胞性T细胞白血病、急性成髓细胞性白血病(AML)、急性早幼粒细胞性白血病(APL)、急性成单核细胞性白血病、急性红细胞细胞白血病(acute erythroleukemic leukemia)、急性成巨核细胞性白血病、急性骨髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病(nonlymphocytic leukemia)、急性未分化性白血病、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、毛细胞白血病、多发性骨髓瘤、成淋巴细胞性白血病、骨髓性白血病、淋巴细胞性白血病、髓细胞性白血病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、重链病、胃肠癌(gastrointestinal cancer)、头颈癌(head-and-neck cancer)、造血系统癌症(hematopoietic cancer)或真性红细胞增多症。

[0598] 在一些实施方案中,胃肠(消化系统)癌为胃肠道间质瘤(GIST)、食道癌、胆囊癌、胃肠类癌瘤、胆管癌、十二指肠癌、食道胃(ge)接合部癌、胰岛细胞癌、胰腺癌、胃癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、肛门癌、肝癌、胆道癌(biliary cancer)、胆管癌、小肠癌、腹膜伪粘液瘤(seudomyxoma peritonei)、小肠癌或原发部位不明癌症。

[0599] 在一些实施方案中,造血系统癌症为非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、伯基特氏淋巴瘤(BL)、多发性骨髓瘤(MM)、B慢性淋巴细胞性白血病(B-CLL)、B和T急性淋巴细胞性白血病(ALL)、T细胞淋巴瘤(TCL)、急性骨髓性白血病(AML)、毛细胞白血病(HCL)、霍奇金氏淋巴瘤(HL)或慢性骨髓性白血病(CML)。

[0600] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,癌症处于任何期。在一些实施方案中,癌症可处于0期、I期、II期、III期或IV期。在如本文所公开的方法的一些实施方案中,疾病为肿瘤且所述肿瘤可处于任何期。在一些实施方案中,肿瘤为1级、2级、3级或4级。

[0601] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,疾病为脂质和代谢病症。在一些实施方案中,脂质和代谢病症的特征在于受试者的血浆或血清中的高C反应蛋白(CRP)、高血清淀粉样蛋白A(SAA)、高丙氨酸转氨酶(ALT)、高天冬氨酸转氨酶(AST)、高碱性磷酸酶(ALP)、

高 γ -谷氨酰转移酶 (CGT)、高低密度脂蛋白 (LDL)、高极低密度脂蛋白 (VLDL)、高载脂蛋白B (ApoB) 和 ApoB/Lp (a) (脂蛋白 (a)) 比、高总胆固醇、低高密度脂蛋白 (HDL) 或高非-HDL-胆固醇; 或特征在于患有糖尿病的受试者的高葡萄糖和胰岛素抗性。在一些实施方案中, 脂质和代谢病症为非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH) 或酒精性脂肪性肝炎 (ASH)。

[0602] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中, 疾病为葡萄糖代谢病症。在一些实施方案中, 葡萄糖代谢病症为 I 型糖尿病或 II 型糖尿病。

[0603] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中, 疾病为脂肪变性、纤维化和硬化导致的疾病。在一些实施方案中, 脂肪变性导致的疾病为炎症。在一些实施方案中, 脂肪变性导致的疾病为 NAFLD、NASH 或 ASH。在一些实施方案中, 纤维化导致的疾病为肝硬化或肝衰竭。在一些实施方案中, 硬化导致的疾病为肝细胞癌、肝损伤或肝性脑病变。

[0604] 本发明提供一种降低受试者的血浆或血清中所述受试者的 C 反应蛋白 (CRP) 浓度、血清淀粉样蛋白 A (SAA) 浓度、丙氨酸转氨酶 (ALT) 浓度、天冬氨酸转氨酶 (AST) 浓度、碱性磷酸酶 (ALP) 浓度、 γ -谷氨酰基转移酶 (GGT) 浓度、血清肌酐浓度、 7α -羟基-4-胆甾烯-3-酮 (C4) 浓度、蛋白质: 肌酐比例、肌酸激酶浓度、血管生成素样蛋白 3 浓度、血管生成素样蛋白 4 浓度、血管生成素样蛋白 8 浓度、纤维蛋白原浓度、总胆固醇浓度、低密度脂蛋白胆固醇浓度、低密度脂蛋白浓度、极低密度脂蛋白胆固醇浓度、极低密度脂蛋白浓度、非 HDL 胆固醇浓度、非 HDL 浓度、载脂蛋白 B 浓度、脂蛋白 (a) 浓度或血清甘油三酯浓度的方法, 所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0605] 本发明提供用于降低受试者肝中甘油三酯浓度的方法, 所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0606] 本发明提供用于提高受试者血浆或血清中高密度脂蛋白胆固醇或高密度脂蛋白的浓度的方法, 所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0607] 本发明提供用于增加高密度脂蛋白胆固醇的官能化而不增加其在受试者血浆或血清中的浓度的方法, 所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者, 其中甘油三酯的排泄量或排泄率增加。

[0608] 本发明提供用于治疗疾病的方法, 所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者, 其中所述疾病为胃肠疾病、肠易激综合征 (IBS)、炎症性肠病 (IBD) 或自身免疫性疾病。

[0609] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中, 疾病为炎症性肠病。在一些实施方案中, 炎症性肠病为克罗恩氏病或溃疡性结肠炎。

[0610] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中, 疾病为自身免疫性疾病。在一些实施方案中, 自身免疫性疾病为全身性红斑狼疮。

[0611] 本发明提供用于使纤维化、肝细胞气球样变或肝脏炎症消退、降低其进展速率或抑制其进展的方法, 所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0612] 本发明提供用于抑制、减少或延迟受试者的脂质合成、肝脂肪变性、肝细胞气球样变或炎症、肝纤维化、肺纤维化或硬化的发展的方法, 所述方法包括将有效量的本发明化合

物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0613] 本发明提供用于降低受试者发展或患有动脉粥样硬化、冠心病、末梢血管疾病、中风或再狭窄的风险的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0614] 本发明提供用于提高受试者血清或血浆中的HDL浓度的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0615] 本发明提供用于抑制NF- κ B或星状细胞活化的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0616] 本发明提供用于活化受试者的PPAR(过氧化物酶体增殖物活化受体)的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0617] 本发明提供用于CCR2/CCR5基因下调的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物施用至有需要的受试者。

[0618] 本发明提供用于抑制NF- κ B活化、CCR2活化、CCR5活化和星状细胞活化中的一者或多者的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0619] 本发明提供用于抑制白细胞介素的活化或浓缩的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。在一些实施方案中,白细胞介素(IL)为IL-2、IL-6、IL-17或IL-18。

[0620] 本发明提供用于抑制纤维蛋白/纤维蛋白原、胃泌激素、乳酸去氢酶、前列腺酸磷酸酶(PAP)、甲状腺球蛋白、尿儿茶酚胺、尿香草基苦杏仁酸(VMA)或尿高香草酸(HVA)的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0621] 本发明提供用于抑制 β -人绒毛膜促性腺激素(β -hCG)、 β -2-微球蛋白(B2M)、B-细胞免疫球蛋白的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0622] 本发明提供用于抑制甲胎蛋白(AFP)的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0623] 本发明还提供用于抑制肝脂肪酸或固醇合成的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0624] 本发明还提供用于治疗或预防能够通过增加HDL水平来治疗或预防的疾病或病症的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0625] 本发明还提供用于治疗或预防能够通过降低LDL水平来治疗或预防的疾病或病症的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0626] 不受理论的限制,据信本发明化合物至少部分地通过ACC/丙二酰基-CoA/CPT-I调节轴通过增强脂肪酸的氧化而有利地改变脂质代谢。因此,本发明也提供用于治疗或预防代谢综合征病症的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至有需要的受试者。

[0627] 本发明进一步提供用于调节、直接抑制或变构抑制受试者中ATP柠檬酸盐裂解酶的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至受试者。

[0628] 本发明进一步提供用于调节、直接抑制或变构抑制受试者中乙酰-CoA羧化酶1

(ACC 1)或乙酰-CoA羧化酶2(ACC2)的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至受试者。

[0629] 本发明进一步提供用于减少家畜肉或家禽蛋的脂肪或胆固醇含量的方法,所述方法包括将有效量的本发明化合物或本发明组合物施用至所述家畜或家禽。

[0630] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,本发明化合物以约1mg至约1000mg或从这些值和至这些值的任何量的范围施用至有需要的受试者。在一些实施方案中,本发明化合物以约1mg至约900mg、约1mg至约800mg、约1mg至约700mg、约1mg至约600mg、约1mg至约500mg、约1mg至约400mg或约1mg至约300mg的范围施用至有需要的受试者。

[0631] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,本发明化合物以范围约1mg至约1000mg或范围从这些值和至这些值的任何量的每日剂量施用至有需要的受试者。在一些实施方案中,本发明化合物以约1000mg、约950mg、约900mg、约850mg、约800mg、约750mg、约700mg、约650mg、约600mg、约550mg、约500mg、约450mg、约400mg、约350mg、约300mg、约250mg、约200mg、约150mg、约100mg、约80mg、约60mg、约40mg、约20mg、约10mg、约5mg或约1mg的每日剂量施用至有需要的受试者。

[0632] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,本发明化合物以约1mg至约1000mg或范围从这些值和至这些值的任何量的剂量一天一次施用至有需要的受试者。

[0633] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,本发明化合物一天两次施用至有需要的受试者,各剂量包含约1mg至约500mg或范围从这些值和至这些值的任何量的本发明化合物。在一些实施方案中,本发明化合物一天两次施用至有需要的受试者,各剂量包含约500mg、约450mg、约400mg、约350mg、约300mg、约250mg、约200mg、约150mg、约100mg、约80mg、约60mg、约40mg、约20mg、约10mg、约5mg或约1mg的本发明化合物。

[0634] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,本发明化合物一天三次施用至有需要的受试者,各剂量包含约1mg至约400mg或范围从这些值和至这些值的任何量的本发明化合物。在一些实施方案中,本发明化合物一天三次施用至有需要的受试者,各剂量包含约400mg、约350mg、约300mg、约250mg、约200mg、约150mg、约100mg、约80mg、约60mg、约40mg、约20mg、约10mg、约5mg或约1mg的本发明化合物。

[0635] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,所述方法还包含施用有效量的另一药物活性剂。在一些实施方案中,其他药物活性剂与本发明化合物或本发明组合物的施用同时地或顺序地(之前或之后)施用。在一些实施方案中,其他药物活性剂为他汀类、噻唑烷二酮或贝特类、胆汁酸结合树脂、烟酸、抗肥胖药、激素、泰洛否汀、基于磺酰脲的药物、双胍、 α -葡萄糖苷酶抑制剂、载脂蛋白A-I激动剂、载脂蛋白E激动剂;磷酸二酯酶5型抑制剂、心血管药物、HDL升高药物、HDL增强剂、载脂蛋白A-I基因的调节剂、载脂蛋白A-IV基因的调节剂、载脂蛋白基因的调节剂、ATP柠檬酸盐裂解酶调节剂、ATP柠檬酸盐裂解酶变构抑制剂、乙酰-CoA羧化酶调节剂,或乙酰-CoA羧化酶变构抑制剂。在一些实施方案中,其他药物活性剂为洛伐他汀。在一些实施方案中,其他药物活性剂为索拉非尼;泰素;卡罗妥昔单抗;派姆单抗;乐伐替尼;阿维鲁单抗;德瓦鲁单抗;曲美木单抗;纳武单抗;他泽司他;西米普利单抗;ABX 196;T细胞受体(TCR)免疫细胞治疗剂;TBI-302;那莫迪松;MM-310;肿瘤注射溶瘤病毒或基因修饰的溶瘤病毒诸如但不限于特洛美新和依林吉;或免疫调节基因治疗剂诸如MDA-7/IL-24、GLIPR1/RTVP-1和REIC/Dkk-3。

[0636] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,方法还包括施用两种或更多种其他药物活性剂。在一些实施方案中,本发明的方法包括施用两种或更多种其他药物活性剂,任选地组合。在一些实施方案中,两种或更多种其他药物活性剂为溶瘤剂,诸如但不限于纳那司他和缬更昔洛韦。在其他实施方案中,本发明的方法包括口服施用本发明化合物并且还包包括施用肿瘤注射溶瘤治疗。在一些实施方案中,组合为口服施用。

[0637] 在一些实施方案中,其他药物活性剂为塞尼韦洛、依拉雷诺、二十碳五烯酸、加尼舍替、LY2109761、LDE225、纳武单抗、菲可司他、阿帕利酮、二甲双胍、亮氨酸-二甲双胍-西地那非组合(NS-0200)、IMM-124E、RG-125、维生素E、半胱胺、瑟隆舍替、洛沙坦、R05093151、普加司他、西格列汀、维格列汀、NGM282、培贝夫明、PF-05231023、奥贝胆酸、希罗氟索、曲匹氟索、EDP-305、INT-767、阿拉伯半乳聚糖-鼠李半乳糖醛酸酯、利拉鲁肽、索马鲁肽、艾塞那肽、ND-L02-s0201/BMS-986263、沃立昔巴、氨来咕诺、PF-06835919、瘦素、美曲普汀、辛妥珠单抗、泰鲁司特、奥替普拉、MSDC-0602K、ASP9831、罗氟司特、依拉雷诺、吡格列酮、罗格列酮、非诺贝特、沙罗格列扎、兰尼雷诺、阿拉曲、伊格列净、达格列净、恩格列净、BI 1467335、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、VK2809、MGL-3196、纳麻芬、喷他脒、小檗碱、L-肉碱、EYP001 a、水飞蓟素、美利可兰、熊脱氧胆酸、美他多辛、依泽替米贝、西斯他等、L-丙氨酸、沙罗格列扎镁、沃立昔巴、索利霉素、99m锝-甲溴菲宁、曲匹氟索、S-腺苷甲硫氨酸、己酮可可碱、奥利索西、AKR-001或塞拉德帕。

[0638] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,用于治疗或预防疾病的方法包括施用化合物I-1、化合物I-32、化合物I-61或化合物III-1或其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0639] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,用于治疗或预防疾病的方法包括施用有效量的(a)本发明化合物和(b)另一药物活性剂,其为索拉非尼、泰素、乐伐替尼、他泽司他、TBI-302、那莫迪松、MM-310、塞尼韦洛、依拉雷诺、二十碳五烯酸、加尼舍替、LY2109761、LDE225、菲可司他、阿帕利酮、二甲双胍、亮氨酸-二甲双胍-西地那非组合、维生素E、半胱胺、瑟隆舍替、洛沙坦、R05093151普加司他、西格列汀、维格列汀、NGM282、培贝夫明、PF-05231023、奥贝胆酸、希罗氟索、曲匹氟索、EDP-305、INT-767、阿拉伯半乳聚糖-鼠李半乳糖醛酸酯、利拉鲁肽、索马鲁肽、艾塞那肽、沃立昔巴、氨来咕诺、PF-06835919、瘦素、美曲普汀、辛妥珠单抗、泰鲁司特、奥替普拉、MSDC-0602K、ASP9831、罗氟司特、依拉雷诺、吡格列酮、罗格列酮、非诺贝特、沙罗格列扎、兰尼雷诺、阿拉曲、伊格列净、达格列净、恩格列净、BI 1467335、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、VK2809、MGL-3196、纳麻芬、喷他脒、小檗碱、L-肉碱、EYP001 a、水飞蓟素、美利可兰、熊脱氧胆酸、美他多辛、依泽替米贝、西斯他等、L-丙氨酸、沙罗格列扎镁、沃立昔巴、依拉雷诺、纳美芬、索利霉素、99m锝-甲溴菲宁、S-腺苷甲硫氨酸、己酮可可碱、奥利索西、AKR-001、塞拉德帕、非索替尼、阿霉素、卡博替尼、去铁胺、伊他替尼、西奥罗尼、SF 1126、安罗替尼、P 1101、伐利替尼、SHR-1210、SHR6390、卡马替尼、达拉菲尼、曲美替尼、沙帕色替、美克洛嗪、恩杂鲁胺、H3B-6527、0BI-3424、布立尼布、特泊替尼、替西罗莫司、依多司他、R07119929、瓜地他滨、林罗多司他、考泮利司、MIV-818、沃洛拉尼、R07070179、阿西替尼、舒尼替尼或柠檬酸佐替可立。在如本文所公开的方法的一些实施方案中,用于治疗或预防疾病的方法包括施用有效量的(a)化合物I-1、化合物I-32、化合物I-61或化合物III-1或其药学上可接受的盐或溶剂合物和(b)另一药物活性剂,其为索拉非尼、泰素、乐伐替尼、他泽司他、TBI-302、那莫迪松、MM-310、塞尼韦洛、依拉雷诺、二十碳

五烯酸、加尼舍替、LY2109761、LDE225、菲可司他、阿帕利酮、二甲双胍、亮氨酸-二甲双胍-西地那非组合、维生素E、半胱胺、瑟隆舍替、洛沙坦、R05093151普加司他、西格列汀、维格列汀、NGM282、培贝夫明、PF-05231023、奥贝胆酸、希罗氟索、曲匹氟索、EDP-305、INT-767、阿拉伯半乳聚糖-鼠李半乳糖醛酸酯、利拉鲁肽、索马鲁肽、艾塞那肽、沃立昔巴、氨来咕诺、PF-06835919、瘦素、美曲普汀、辛妥珠单抗、泰鲁司特、奥替普拉、MSDC-0602K、ASP9831、罗氟司特、依拉雷诺、吡格列酮、罗格列酮、非诺贝特、沙罗格列扎、兰尼雷诺、阿拉曲、伊格列净、达格列净、恩格列净、BI 1467335、瑞舒伐他汀、阿托伐他汀、匹伐他汀、VK2809、MGL-3196、纳麻芬、喷他脒、小檗碱、L-肉碱、EYP001 a、水飞蓟素、美利可兰、熊脱氧胆酸、美他多辛、依泽替米贝、西斯他等、L-丙氨酸、沙罗格列扎镁、沃立昔巴、依拉雷诺、纳美芬、索利霉素、^{99m}锝-甲溴菲宁、S-腺苷甲硫氨酸、己酮可可碱、奥利索西、AKR-001、塞拉德帕、非索替尼、阿霉素、卡博替尼、去铁胺、伊他替尼、西奥罗尼、SF 1126、安罗替尼、P 1101、伐利替尼、SHR-1210、SHR6390、卡马替尼、达拉菲尼、曲美替尼、沙帕色替、美克洛嗪、恩杂鲁胺、H3B-6527、OBI-3424、布立尼布、特泊替尼、替西罗莫司、依多司他、R07119929、瓜地他滨、林罗多司他、考泮利司、MIV-818、沃洛拉尼、R07070179、阿西替尼、舒尼替尼或柠檬酸佐替可立。

[0640] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,用于治疗或预防疾病的方法包括施用有效量的(a)本发明化合物和(b)另一药物活性剂,其为索拉非尼、泰素、卡罗妥昔单抗、派姆单抗、乐伐替尼、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、曲美木单抗、纳武单抗、他泽司他、西米普利单抗、ABX 196、T细胞受体(TCR)免疫细胞治疗剂、TBI-302、那莫迪松、MM-310、肿瘤注射溶瘤病毒、基因修饰的溶瘤病毒或免疫调节基因治疗剂。在如本文所公开的方法的一些实施方案中,用于治疗或预防疾病的方法包括施用有效量的(a)化合物I-1、化合物I-32、化合物I-61或化合物III-1或其药学上可接受的盐或溶剂合物和(b)另一药物活性剂,其为索拉非尼、泰素、卡罗妥昔单抗、派姆单抗、乐伐替尼、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、曲美木单抗、纳武单抗、他泽司他、西米普利单抗、ABX196、T细胞受体(TCR)免疫细胞治疗剂、TBI-302、那莫迪松、MM-310、肿瘤注射溶瘤病毒、基因修饰的溶瘤病毒或免疫调节基因治疗剂。

[0641] 在一些实施方案中,本发明的方法包括将有效量的本发明化合物和表D的实施方案中所阐述的另一药物活性剂施用至有需要的受试者。在一些实施方案中,其他药物活性剂在施用本发明化合物或本发明组合物同时、之前或之后施用。

[0642] 在如本文所公开的方法的一些实施方案中,所述方法还包括将放射疗法施用至受试者。在一些实施方案中,放射疗法为 γ 射线放射疗法或x射线放射疗法。在一些实施方案中,放射疗法经由 γ 射线或x射线放射装置施用。

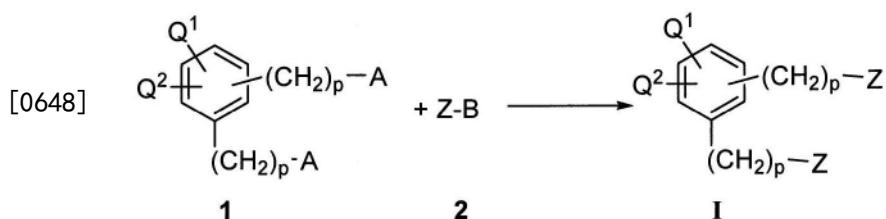
[0643] 在一些实施方案中,放射疗法在施用本发明化合物或本发明组合物同时、之前或之后施用。在一些实施方案中,放射疗法在施用本发明化合物或本发明组合物之前或之后施用。

[0644] 用于制备本发明化合物的方法

[0645] 合成和一般程序

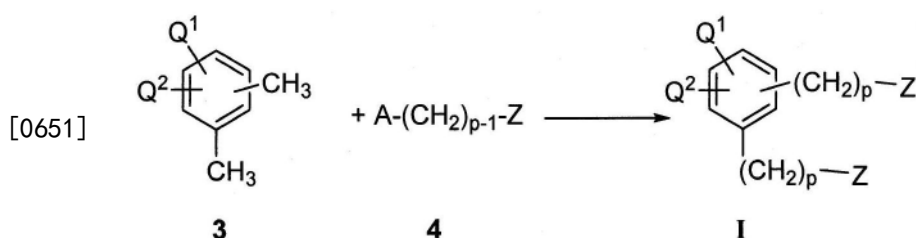
[0646] 式(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)、(IH)、(IJ)、(IK)和(IL)的化合物(统称为“式(I)”)可经由方案1至7中所说明的合成方法来制备。可用于制备本发明化合物及其中间体的起始材料为市售,或者可使用已知的合成方法和试剂由市售材料制备。

[0647] 方案1:式(I)的一般合成



[0649] 在方案1中,A可为卤素,诸如Cl、Br或I。在一些实施方案中,A为Br。在方案1中,B可为羧酸的酯或丙二酸酯的碳阴离子。在方案1中, Q^1 和 Q^2 可各自独立地为-O-烷基、-S-烷基、-S-芳基、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、 NHR^{1A} 、苯氧基、芳氧基、苯甲基、芳基、环烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基或杂环基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基。 R^{1A} 和 R^{2A} 如本文中关于式(I)所定义。

[0650] 方案2:式(I)的一般合成

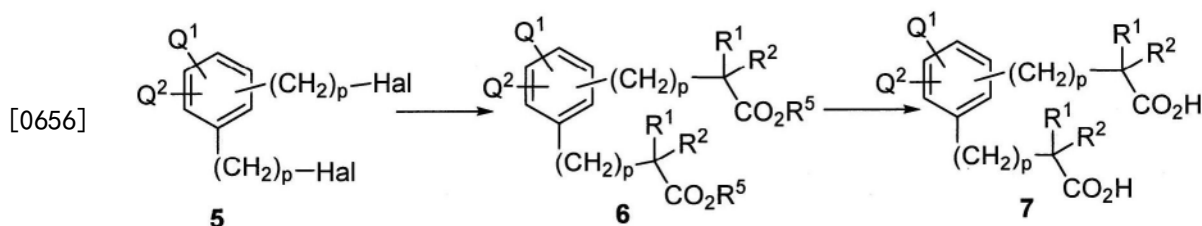


[0652] 在方案2中, Q^1 和 Q^2 可各自独立地为-O-烷基、-S-烷基、

[0653]

[0654] -S-芳基、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、 NHR^{1A} 、苯氧基、芳氧基、苯甲基、芳基、环烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基或杂环基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基。 R^{1A} 和 R^{2A} 如本文中关于式(I)所定义。

[0655] 方案3:式(I)的一般合成,其中Z为 $-C(R^1)(R^2)-(CH_2)_c-X$,X为 $COOR^5$ 或 $COOH$,并且c为0。

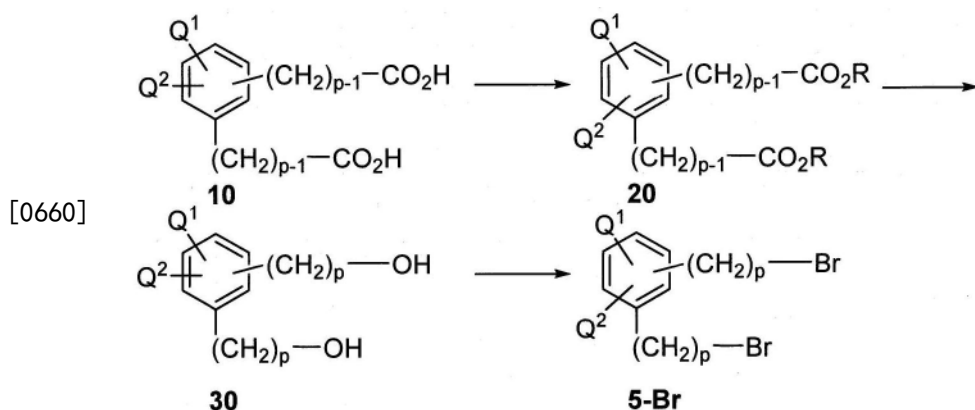


[0657] 在方案3中, Q^1 和 Q^2 可各自独立地为-O-烷基、-S-烷基、-S-芳基、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、 NHR^{1A} 、苯氧基、芳氧基、苯甲基、芳基、环烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基或杂环基,或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基。 R^{1A} 、 R^{2A} 如本文中关于式(I)所定义。

[0658] 方案3说明式5的邻位、间位或对位 ω -卤代烷基取代的芳烃类(其中p为在2至5范围内的整数并且Hal为Cl、Br或I)至式7的二元羧酸(其中 R^1 和 R^2 为烷基和/或芳基部分以三至七元环连接)的转变。此转变可通过两种不同但相关的途径完成。根据第一种方法,将式 $R^1R^2CHCO_2R^5$ 的酯(其中 R^1 和 R^2 为烷基和/或芳基部分或以三至七元环连接并且 R^5 通常为乙基或甲基)用强碱(优选但不限于丁基锂或二异丙基氨基锂)去质子化,且接着与式5的二卤化物反应,以提供对应的式6的二酯。通常,反应在约-78°C至约25°C的温度下进行并且反应溶

剂优选为THF或乙醚(关于此方法的范围的讨论参见Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 第2版; Wiley-VCH, New York, 1999, 第1725-1726页。关于此方法的特定实例参见Dasseux等人, US6,646,170和US6,410,802; Oniciu等人US10,227,285和Ackerley等人, J. Med. Chem. 1995, 38, 1608-1628)。在第二步骤中, 将式6的二酯皂化(概述参见Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 第2版; Wiley-VCH, New York, 1999, 第1959-1968页和Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第5版; John Wiley and Sons, New York, 2001, 第469-474页)成式7的二酸。作为替代, 当式 $R^1R^2CHCO_2H$ 的羧酸(其中 R^1 和 R^2 为烷基和/或芳基)在类似于上述 $R^1R^2CHCO_2R^5$ 的烷基化条件去质子化两次, 且随后与二溴化物5反应时, 式5的二卤化物转变为式7的二酸也可以一步实现(关于讨论, 参见Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 2版; Wiley-VCH, New York, 1999, 第1717-1718页)。例如, 使式5的化合物(邻位, $p=3$, $Hal=Br$)与异丁酸乙酯锂(lithio ethyl isobutyrate)(从异丁酸乙酯与二异丙基氨基锂制备)在范围约 -78°C 至室温的温度下在THF和DMPU的混合物溶剂中反应, 提供对应的式7的二酯(邻位, $p=3$)。此二酯随后在标准条件下(乙醇水溶液、氢氧化钾、回流温度)水解, 以在用稀盐酸水溶液重新酸化后, 提供具有邻位取代模式的式7的二羧酸, $R^1=R^2$ =甲基且 $p=3$ 。在另一种方法(其描述于Gleiter等人, J. Org. Chem. 1992, 57, 252-258)中, 异丁酸先用正丁基锂和二异丙胺在THF溶液中首先在约 -20°C 下且接着在约 50°C 下去质子化两次。再冷却至约 -20°C 后, 逐滴添加式5化合物(邻位, $R^1=R^2$ =甲基, $p=3$, $Hal=Br$) 在THF中的溶液, 同时将温度保持低于 10°C 。随后将混合物先在室温下搅拌且接着在约 40°C 下搅拌, 并以典型方式进行后处理, 以提供对应的二酸7。类型5卤化物衍生物可通过几种方法获得, 例如Gleiter等人, J. Org. Chem. 1992, 57, 252-258中所述。

[0659] 方案4: 化合物5-Br(化合物5, 其中 $Hal=Br$)的一般合成

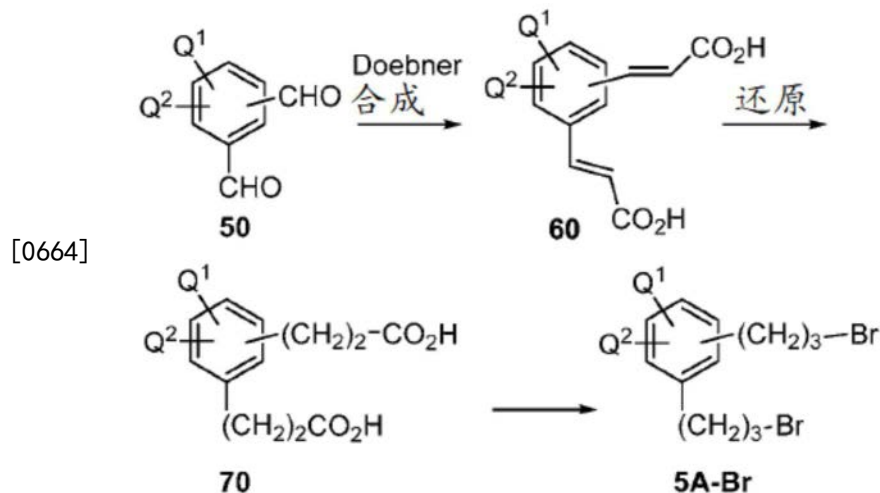


[0661] 在方案4中, Q^1 和 Q^2 可各自独立地为-O-烷基、-S-烷基、-S-芳基、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、 NHR^{1A} 、苯氧基、芳氧基、苯甲基、芳基、环烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基或杂环基, 或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基。 R^{1A} 和 R^{2A} 如本文中关于式(I)所定义。

[0662] 方案4说明从母体二羧酸10合成对位、间位和邻位二-溴烷基取代的芳烃化合物5-Br, 其中($p-1$)为在从1至2范围内的整数。方案4首先概述使用Larock, R.C. *Comprehensive*

Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations, 第2版; Wiley-VCH, New York, 1999, 第1932-1941页和Smith, M.B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版; John Wiley and Sons, New York, 2001, 第484-486页中引用的一般程序, 将式10化合物酯化成式20的二酯, 其中R为烷基部分, 诸如但不限于甲基、乙基或异丙基。二醇30可通过众所周知的合成方法从二酯20制备 (关于适当还原方法的讨论, 参见例如Hudlicky, M. Reductions in Organic Chemistry, 第2版; ACS Monograph 188, Washington, DC, 1996, 第212-216页)。在下一步骤中, 可通过Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations, 第2版; Wiley-VCH, New York, 1999, 第693-695页中引用的多种标准方法, 将30中的醇官能性转变为化合物5-Br中的溴部分。例如, 在回流温度下用过量的甲醇和浓硫酸处理具有对位取代模式且 $(p-1) = 1$ 的式10化合物 (可购自Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin), 以产生对应的式2的二甲基酯。可用于此转变的程序参考例如Schimelpfenig, C.W.J. Org. Chem. 1975, 40, 1493-1494 (以引用的方式并入本文中)。此外, 通过与络合金属氢化物 (优选但不限于氢化铝锂) 在非质子性有机溶剂 (诸如THF或乙醚) 中反应, 可将式20化合物 (对位, $(p-1) = 1$) 可转变成对应的式30化合物, 如Reynolds等人1953年12月8日提交的US2,789,970, 申请号397,037中所引用。另外, 式30的二醇 (对位, $p=1$) 可通过在高温下用溴化钠和浓硫酸处理而转化成式5-Br溴化物 (对位, $p=1$)。用于此转化的有用溶剂为水, 如在Schimelpfenig, C.W.J. Org. Chem. 1975, 40, 1493-1494中所述。

[0663] 方案5: 化合物5A-Br的一般合成

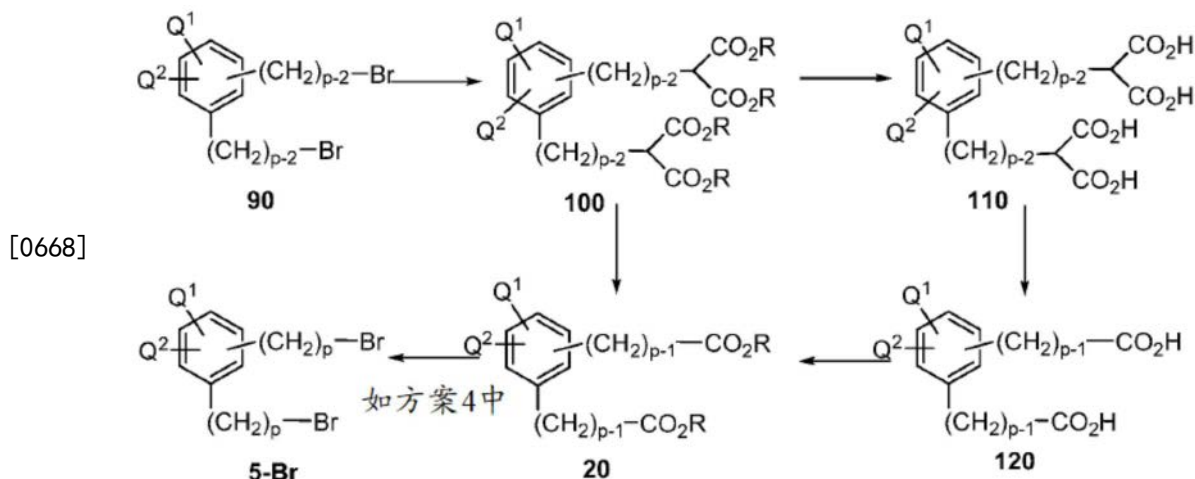


[0665] 在方案5中, Q^1 和 Q^2 可各自独立地为-O-烷基、-S-烷基、-S-芳基、-NR^{1A}R^{2A}、NHR^{1A}、苯氧基、芳氧基、苯甲基、芳基、环烷基、F、Cl、Br、I、-CF₃、-COR^{1A}、杂芳基或杂环基, 或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基。R^{1A}和R^{2A}如本文中关于式(I)所定义。

[0666] 方案5说明式5A-Br的具有二个3-溴丙基取代基的邻位、间位和对位取代的芳烃化合物的制备。在Schimelpfenig, C.W.J. Org. Chem. 1975, 40, 1493-1494和Gleiter等人, J. Org. Chem. 1992, 57, 252-258中分别给出合成具有间位和对位取代的化合物5A-Br的具体实例。例如, 将式50化合物用在约90°C-110°C下的在吡啶溶液中的丙二酸和哌啶处理, 以产生式60的 α , β -不饱和羧酸。此转化的终点通常以CO₂起泡停止指示。此程序称为

Knoevenagel-Doebner反应且此转化的有用反应程序在Organikum, Organisch-Chemisches Grundpraktikum, VEB Verlag Deutscher Wissenschaften, Berlin 1984, 第572-574页中给出。将式60化合物还原至式70化合物可如Hudlicky, M. Reductions in Organic Chemistry, 第2版; ACS Monograph 188, Washington, DC, 1996, 第196-197页中所述, 利用在胶体钨、雷尼镍或亚铬酸铜进行催化氢化来完成。Schimelpfenig, C.W.J. Org. Chem. 1975, 40, 1493-1494 (其全部内容包括在本文中作为参考) 中报告, 通过在约20-60psi的压力下和在氢氧化钠水溶液中的钨碳催化剂用氢气处理而将具有间位取代的式60化合物转化至对应的化合物70。接着可根据方案4中所述的方法完成将式70化合物进一步转变至式5A-Br化合物。

[0667] 方案6: 通过链延长的化合物5-Br的一般合成

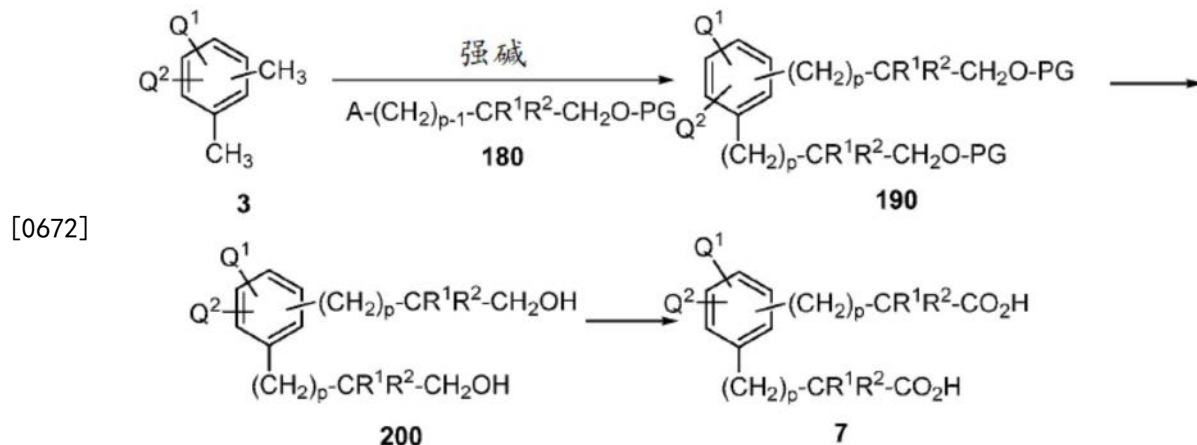


[0669] 在方案6中, Q^1 和 Q^2 可各自独立地为-O-烷基、-S-烷基、-S-芳基、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、 NHR^{1A} 、苯氧基、芳氧基、苯甲基、芳基、环烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基或杂环基, 或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基。 R^{1A} 和 R^{2A} 如本文中关于式(I)所定义。

[0670] 方案6说明具有由(p-2)亚甲基组成的烷基链的式90溴化物链延长为具有由(p)亚甲基组成的烷基链的式5-Br溴化物的一般方法。从烷基卤化物(诸如90)至羧酸(诸如120)的转化顺序可使用Smith, M.B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure, 第5版; John Wiley and Sons, New York, 2001, 第549页和Larock, R.C. Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations, 第2版; Wiley-VCH, New York, 1999, 第1765页中引用的丙二酸酯合成来完成。通常, 丙二酸酯的单烷基化(R通常为乙基或甲基)使用乙醇钠在乙醇中的碱-溶剂组合, 其可抑制二烷基化副产物的形成(Organic Reactions, 第IX卷, 主编: R. Adams; Robert E. Krieger Publishing Company, Malabar, Florida, 1957, 第132页)以产生式100化合物。接着将式100化合物皂化以产生式110化合物, 可将其加热至其熔点以上而脱烷氧羰基化成式120化合物。接着根据方案4中所述的方法进行从二元羧酸120经由二酯20转化至链延长的二溴化物5-Br。或者, 可通过在有或没有添加盐存在下用水和DMSO处理来实现将偕二酯100直接脱烷氧羰基化成式20化合物。然而, 将盐诸如KCN、NaCl或LiCl添加至水/DMSO溶剂可提高这些反应物的脱烷氧羰基化速率(Fakhri, S.A.; Yousefi, B.H. Tetrahedron 2000, 56, 8301-8308)。例如, 使丙二酸乙酯与在乙醇中的钠金属和具有

(p-2) = 2的式90化合物的溶液反应,并添加丙二酸乙酯以产生对应的式100化合物。随后使用例如乙醇和氢氧化钾水溶液将此四酯皂化,产生对应的式110的四酸。然后将四酸在约200℃的温度下脱羧基至式120的二酸。用甲醇和浓硫酸(参见方案4)酯化成二酯20。用于式100的四酯(邻位, (p-2) = 1, R = 乙基) 转变成式20的二酯的有用方法描述于Fakhri, S.A.; Yousefi, B.H. *Tetrahedron* 2000, 56, 8301-8308 (其全部内容包括在本文中作为参考)。

[0671] 方案7:用于式7化合物的一般合成



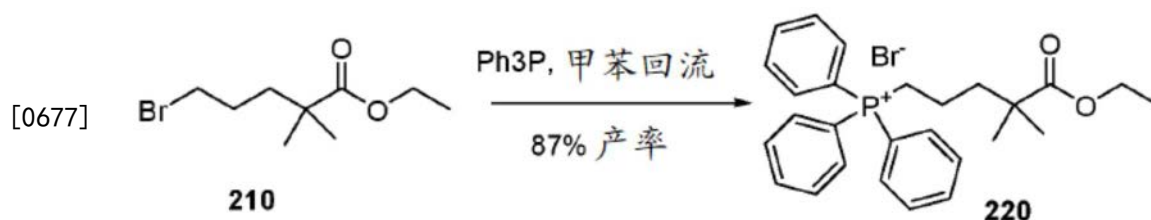
[0673] 在方案7中, Q^1 和 Q^2 可各自独立地为 -O-烷基、-S-烷基、-S-芳基、 $-NR^{1A}R^{2A}$ 、 NHR^{1A} 、苯氧基、芳氧基、苯甲基、芳基、环烷基、F、Cl、Br、I、 $-CF_3$ 、 $-COR^{1A}$ 、杂芳基或杂环基, 或者各碳原子与连接至所述碳原子的 Q^1 和 Q^2 一起独立地形成杂环基或碳环基。 R^{1A} 和 R^{2A} 如本文中关于式(I)所定义。

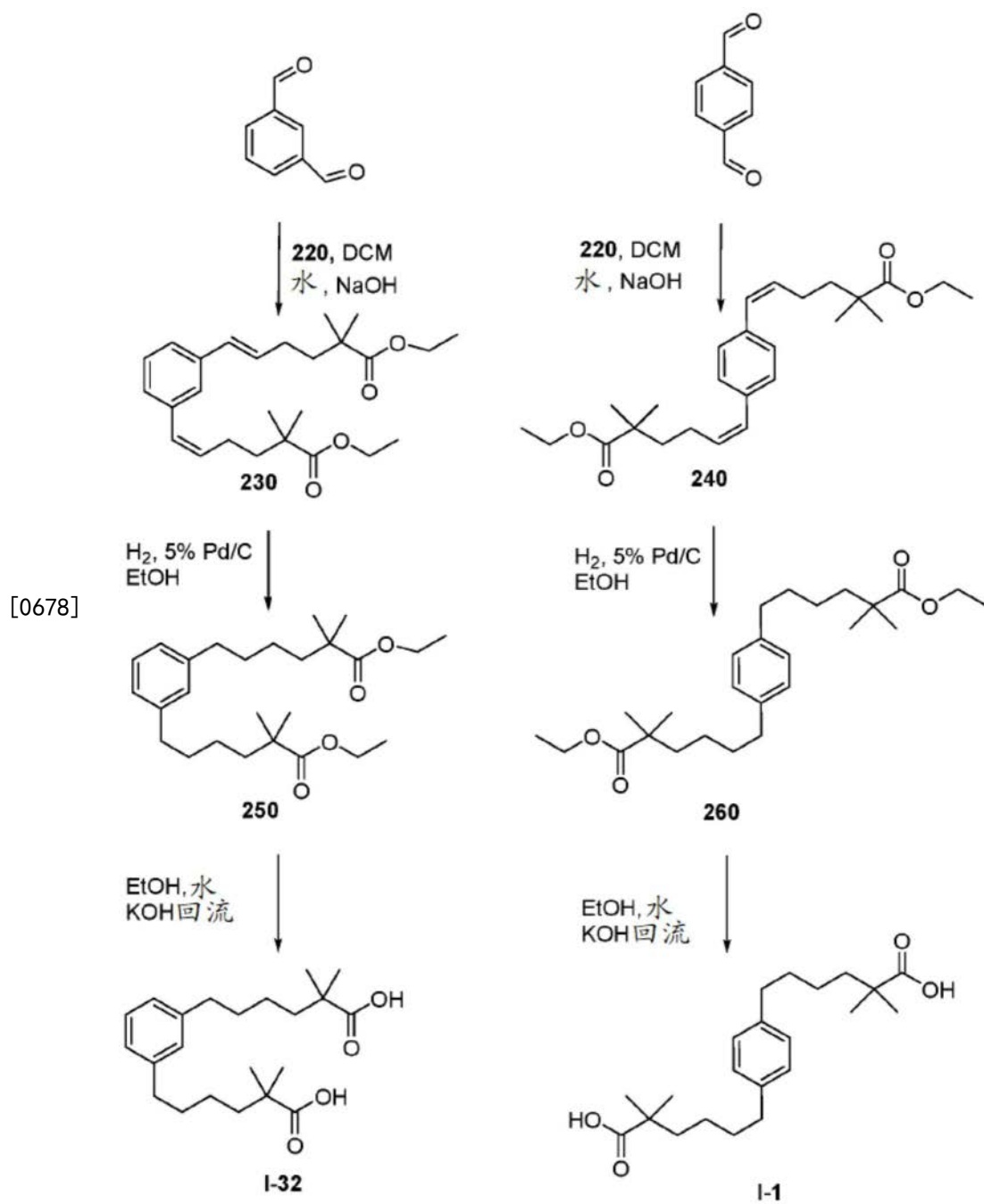
[0674] 方案7说明具有 ω -羧烷基取代的式7的邻位、间位和对位取代的芳烃化合物的合成, 其中 (p-1) 为在从范围从2至12内的整数且 R^1 和 R^2 为烷基和/或芳基部分或以3-至7元环连接的两个烷基部分。合成开始于邻位-、间位-或对位-二甲苯3与强碱(诸如, 但不限于正丁基锂和叔丁醇钾的组合) 在非质子性溶剂(诸如, 但不限于己烷) 中的双重去质子化, 并且所形成的3的二阴离子与适当亲电子剂 $A-(CH_2)_{p-1}-CR^1R^2-CH_2O-PG$, 其中 (p-1)、 R^1 和 R^2 如上述所定义且A为Cl、Br或I的反应。“PG”为羟基保护基。羟基保护基的实例描述于Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective groups in organic synthesis*, 第3版, John Wiley and Sons, New York, 1999, 第17-245页, 其以引用的方式整体并入本文中。甲基芳烃类可根据Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 第2版; Wiley-VCH, New York, 1999, 第88页经由使用锂碱的去质子化将甲基芳烃类烷基化, 接着用适当亲电子剂进行烷基化。用于制备二甲苯二阴离子的实例参见Bates等人, *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 5052-5058。在接下来的步骤中, 移除190的保护基以释放200中的末端羟甲基部分, 使用适当氧化剂将其氧化(Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations. A Guide to Functional Group Preparations*, 第2版; Wiley-VCH, New York, 1999, 第1646-1648页和Smith, M.B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and Structure*, 第5版; John Wiley and Sons, New York, 2001, 第1537页) 以产生式7的二羧酸。例如, 首先在室温下然后在回流温度下使用间-二甲苯(间位-3) 与正丁基锂和叔丁醇钾在己烷中反应。冷却至0℃后, 添加式180化合物(A = Br, (p-1) = 3, $R^1 = R^2$ = 甲基, PG = 四氢吡喃基, 根据Dasseux等人, US 6,646,170和US 6,

410,802制备)并在回流温度下继续反应,在通常后处理和通过柱色谱法纯化后,提供对应的式190化合物。接着190去保护成200(R^1, R^2 =甲基、 $p=3$)通过在甲醇和浓盐酸水溶液中加热完成(Vogel, A.I. Vogel's textbook of practical organic chemistry, 第5版, Longman Scientific and Technical, 1989, 第552页)。接着根据Vedejs, E.; Dent, W.H., III; Gapinski, D.M.; McClure, C.K. J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5437-5446将此化合物200用在N,N'-二甲基甲酰胺中的重铬酸吡啶鎓处理以产生式7的二羧酸(间位, $p=3$; R^1, R^2 =甲基)。

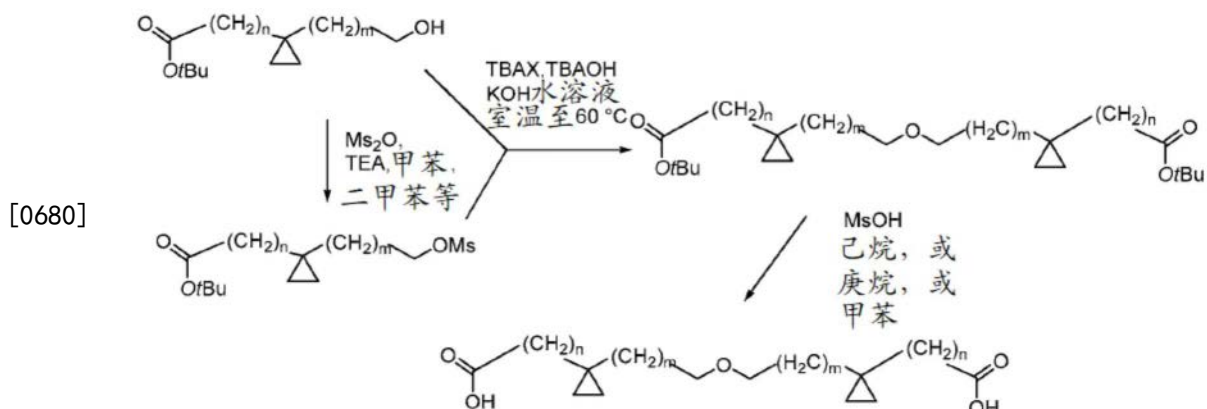
[0675] 方案8显示说明性化合物I-1和I-32的替代合成。以Le Bigot Y.等人, 1988, Tetrahedron 44 (4), 第1057-1072页中描述的方式使市售苯二甲醛(Sigma-Aldrich、AK Scientific等)与(5-乙氧基-4,4-二甲基-5-氧代戊基)三苯基溴化磷(220)(如Oniciu, D, C.等人, W02012/054535和US 8,349,833 B2中所述制备)在碱(包括但不限于氢氧化钠或钾、叔丁醇钾或钠、碳酸钾或钠和氢化钠)的存在下反应,呈顺式和反式异构体的混合物。式(230)或(240)的顺式和反式异构体的混合物可通过本领域中已知的烯烃的氢化方法诸如H.-U. Blaser, F. Spindler, M. Thommen, The Handbook of Homogeneous Hydrogenation, J.G. De Vries, C.J. Elsevier, 编辑(Wiley-VCH, 2008), 第37章; Scharnagl, F.K.等人, Sci. Adv. 2018; 4: eaau1248, 2018年9月21日; 以及本文引用的参考文献中所述的方法催化还原。在使用适当分析方法认为氢化反应实质上完成之后,将如此获得的酯进行水解。分别在碱土金属盐或碱或氧化物或碱金属盐或碱的存在下,在回流的醇中经2至96小时水解含有式(250)或(260)化合物的反应混合物。典型实例包括但不限于在DMSO和水的回流混合物中用 K_2CO_3 水解。其他适合程序引用于Houben-Weyl, Methoden der Organische Chemie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1964, 第XII/2卷, 第143-210和872-879页, 或Anderson, N.G., Practical Process Research & Development, Academic Press, London, 2000, 第93-94和181-182页。

[0676] 方案8. 化合物I-1和I-32的说明性合成。





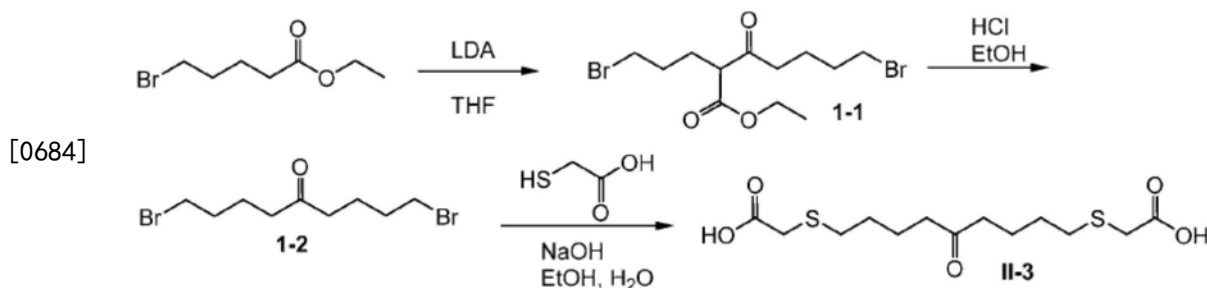
[0679] 方案9. 式(III)或(IIIA)化合物的一般合成, 其中 $X=0$, Z^1 、 $Z^2=C(=O)OH$, $q=0$, 并且 R^1 和 R^2 一起形成环丙基环



[0681] 式(III)或(IIIA)化合物,其中X=O可通过Williamson合成制备,其通过使醇与衍生物包含离去基团诸如卤化物、甲苯磺酸酯或甲磺酸酯反应。参见方案9。

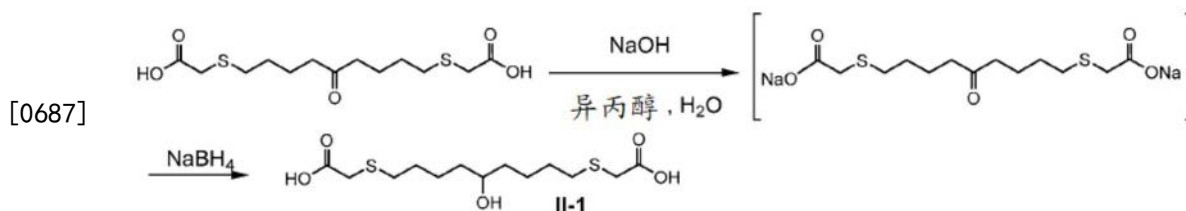
[0682] 合成实施例

[0683] 实施例1: (9-羧甲基硫烷基-5-氧代基-壬基硫烷基)-乙酸(化合物II-3)的合成



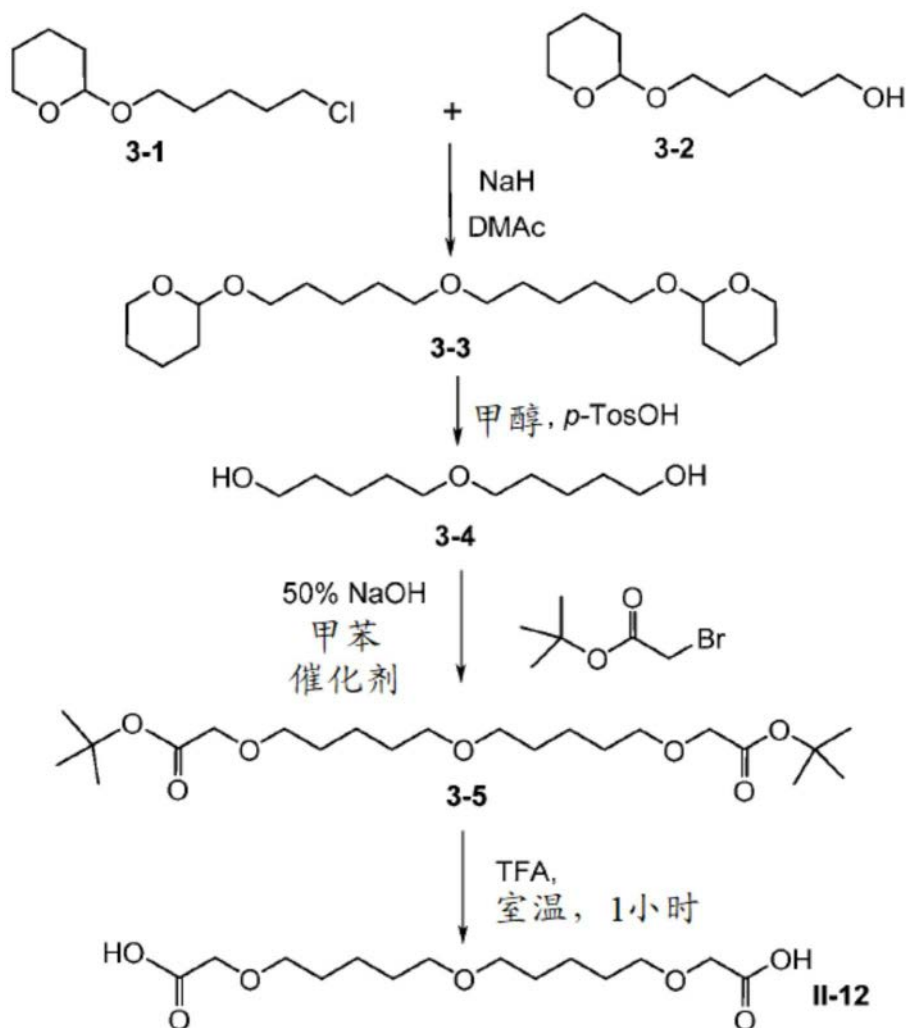
[0685] 5-溴戊酸乙酯与二异丙基氨基锂在THF中于室温下的反应产生酮酯1-1(参见例如,Cooke,M.P.J.Org.Chem.1993,58,2910-2912;Stetter,H.;Rauhut,H.Chem.Ber.1958,91)。1-1通过在HCl/乙醇中回流的脱羧(Cooke,M.P.J.Org.Chem.1993,58,2910-2912)产生粗产物1-2,其可通过柱色谱法使用系统诸如硅胶和比例为从1/20至1/8的乙酸乙酯/己烷的混合物纯化。溶解于乙醇和水的混合物中的巯基乙酸用氢氧化钠于水中的溶液处理以制备巯基乙酸钠,并用于在溶剂诸如乙醇中处理1-2,如Agnus,A.,Louis,Gissebrecht,J.P.,Weiss,R.,J.Am.Chem.Soc.,1984,106,93或Riesen,P.C.;Kaden,T.A.Helv.Chim.Acta.1995,78,1325-1333中所述,以提供粗化合物II-3。可通过从溶剂或溶剂的混合物诸如MTBE和庚烷中再结晶来纯化粗化合物II-3。

[0686] 实施例2: (9-羧甲基硫烷基-5-羟基-壬基硫烷基)-乙酸(化合物II-1)的合成



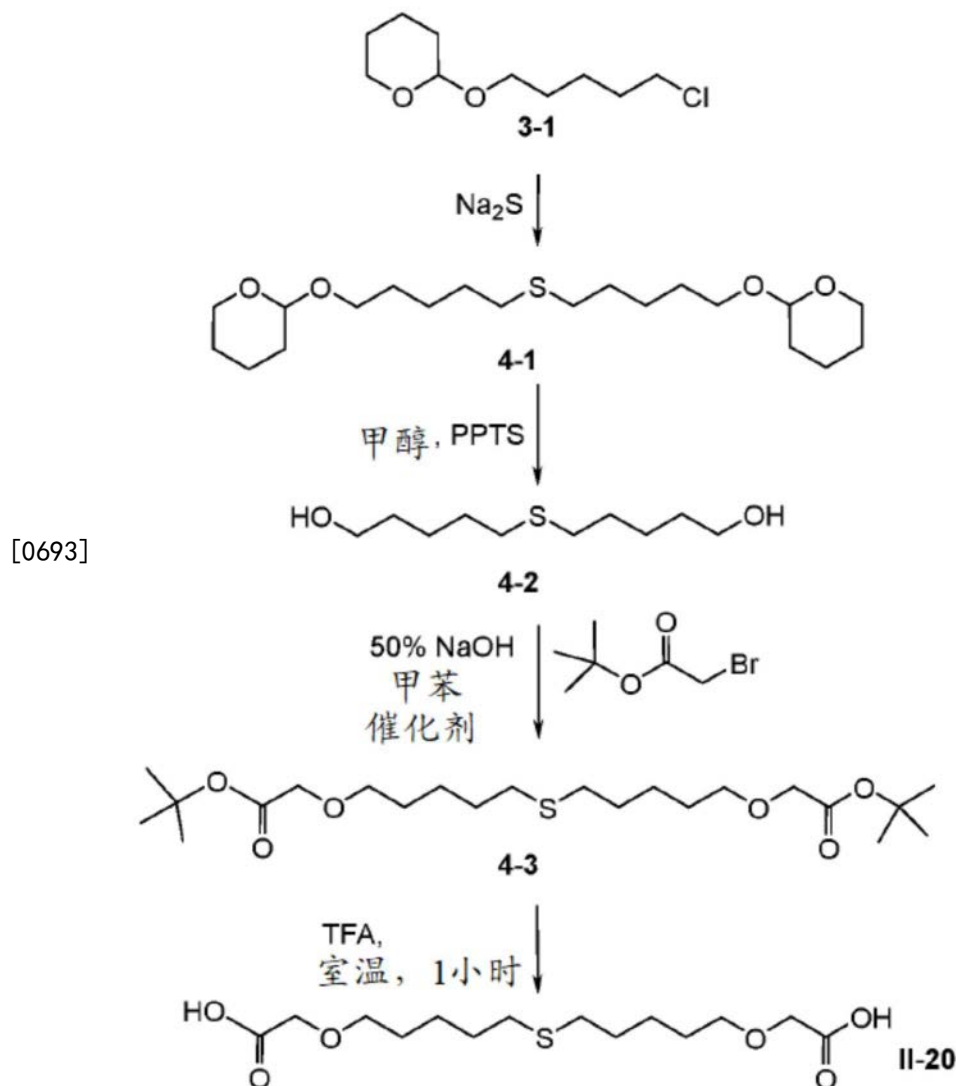
[0688] 来自实施例1的酮二酸化合物II-3的还原在与NaOH的盐形成之后,用硼氢化钠实现而产生化合物II-1(关于适当反应条件参见美国专利号7,119,221)。将化合物II-3(实施例1)溶解于NaOH溶液(2至7当量)中在水中形成中间体二钠盐。然后添加异丙醇,接着分批添加硼氢化钠(1.05当量)。将反应混合物加热至约45℃持续几个小时以产生化合物II-1。可通过从MTBE、庚烷或混合物再结晶纯化所述产物。

[0689] 实施例3:[5-(5-羧基甲氧基-戊氧基)-戊氧基]-乙酸(化合物II-12)的合成



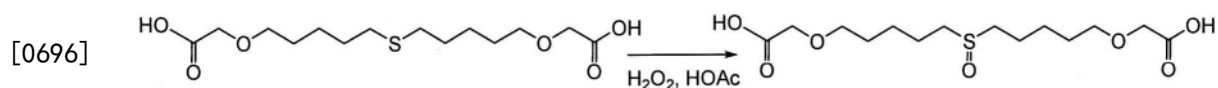
[0691] 经由Williamson醚合成从3-1和3-2(如Dasseux等人U.S.6,459,003中所述制备)开始制备化合物II-12。将所得3-3在甲醇中在催化量的对甲苯磺酸一水合物的存在下去保护以产生二醇3-4。接着如美国专利号10,227,285中所述,将此二醇与溴乙酸叔丁酯在NaOH水溶液和甲苯的两相系统中在作为PTC催化剂的四丁基溴化铵的存在下偶联。最后,在酸性条件下裂解此叔丁酯以提供化合物II-12。

[0692] 实施例4:[5-(5-羧基甲氧基-戊基硫烷基)-戊氧基]-乙酸(化合物II-20)的合成



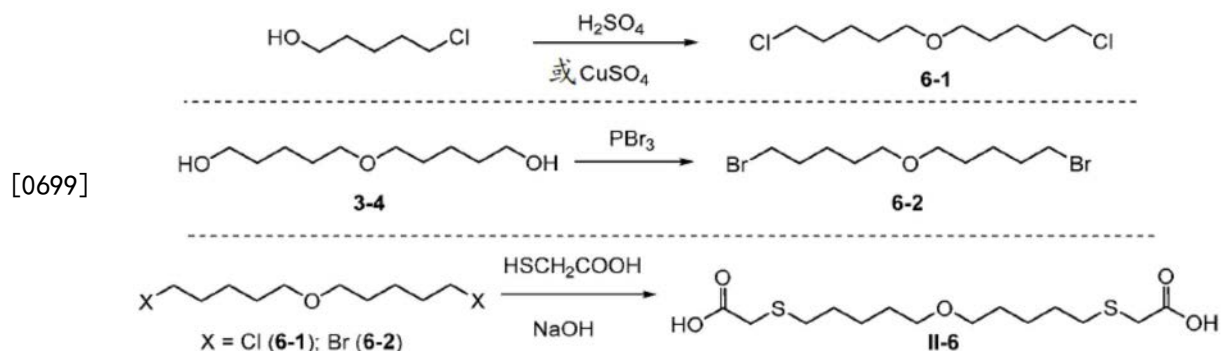
[0694] 类似于Edwards, D.; Stenlake, J. B. J. *Pharmacy Pharmacol.* 1955, 7, 852-860的方法用硫化钠处理化合物3-1 (如美国专利号6,790,953中所述制备), 以形成硫醚4-1, 如Miyashita, N.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.* 1977, 42 (23), 3772-73中所述在甲醇中在催化量的对甲苯磺酸吡啶 (PPTS) 的存在下将其去保护。使如此获得的二醇4-2与溴乙酸叔丁基酯在相转移催化条件下使用 $(\text{Bu}_4\text{N})(\text{HSO}_4)$ 作为催化剂反应, 按照Nagatsugi, F.; Sasaki, S.; Maeda, M. *J. Fluorine Chem.* 1992, 56, 373-383的方法, 以获得其叔丁基酯4-3。随后类似于Nagatsugi, F.; Sasaki, S.; Maeda, M. *J. Fluorine Chem.* 1992, 56, 373-383中的程序以三氟乙酸 (TFA) 裂解叔丁基酯提供游离酸化合物II-20, 90%产率。

[0695] 实施例5: [5-(5-羧基甲氧基-戊烷-1-亚磺酰基)-戊氧基]-乙酸 (化合物II-24) 的合成



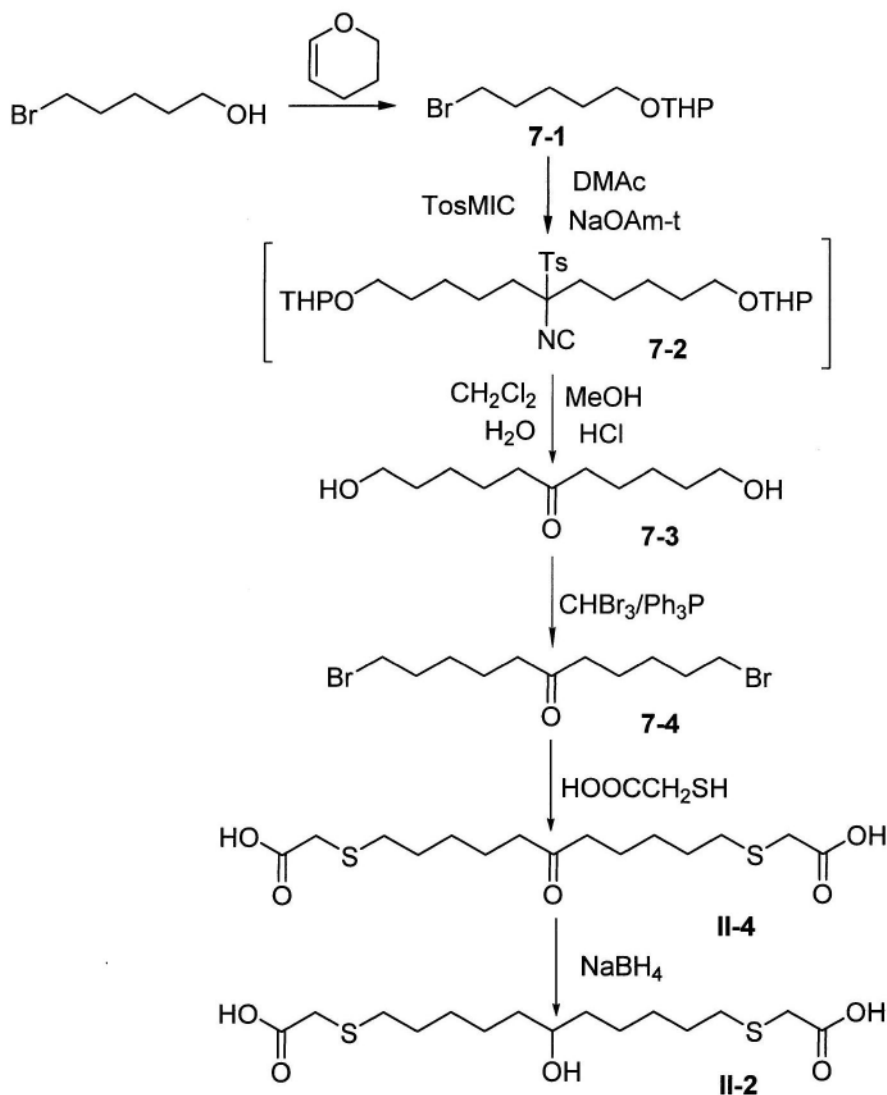
[0697] 类似于美国专利号6,673,780中所述的程序使用过氧化氢作为氧化剂从化合物II-12 (实施例4) 开始制备化合物II-24。

[0698] 实施例6: [5-(5-羧甲基硫烷基-戊氧基)-戊基硫烷基]-乙酸 (化合物II-6) 的合成



[0700] 根据Harrison, G.C.; Diehl, H. Organic Synthesis 1955 Coll. 第3卷, 370和Francis, G.W.; Berg, J.F. Acta Chem. Scand. B 1977, 31, 721-722中所述的方法分别获得化合物6-1和6-2。5-氯-戊-1-醇为市售且如实施例3中所述制备3-4, 如下: 将巯基乙酸(8.1g, 87.9mmol)溶解在去离子水/乙醇溶液(50mL/40mL)中。在搅拌下添加氢氧化钠(7.0g, 175.5mmol)于水(50mL)中的溶液。经30分钟将乙醇(20mL)中的双(4-氯丁基醚)(7.0g, 35.1mmol)逐滴添加至此混合物。将此混合物加热至回流持续20小时, 随后蒸发乙醇。用水(20mL)稀释残余物。用MTBE(4x 20mL)萃取水层并丢弃有机层。将水层用浓HCl酸化至pH 2(约12mL)并用MTBE(4x 30mL)萃取。将合并的有机层以TLC(二氧化硅, CH₂Cl₂:MeOH=9:1)检查起始巯基乙酸的存在(RF=0.7; 亮蓝点, 使用磷钼酸(Phosphomolybdic acid)/EtOH)。将有机层用水洗涤直到起始酸完全消失(约700mL分批)。在减压下移除溶剂以产生无色油(7.7g), 其在室温下固化。将此固体从庚烷/MTBE(50/60mL)再结晶以产生细微白色晶体(6.2g, 产率57%; 纯度99%-RI, 91%-UV, mp 43°C-44°C)。从母液中获得额外量的产物(0.87g, mp 38°C-40°C)。

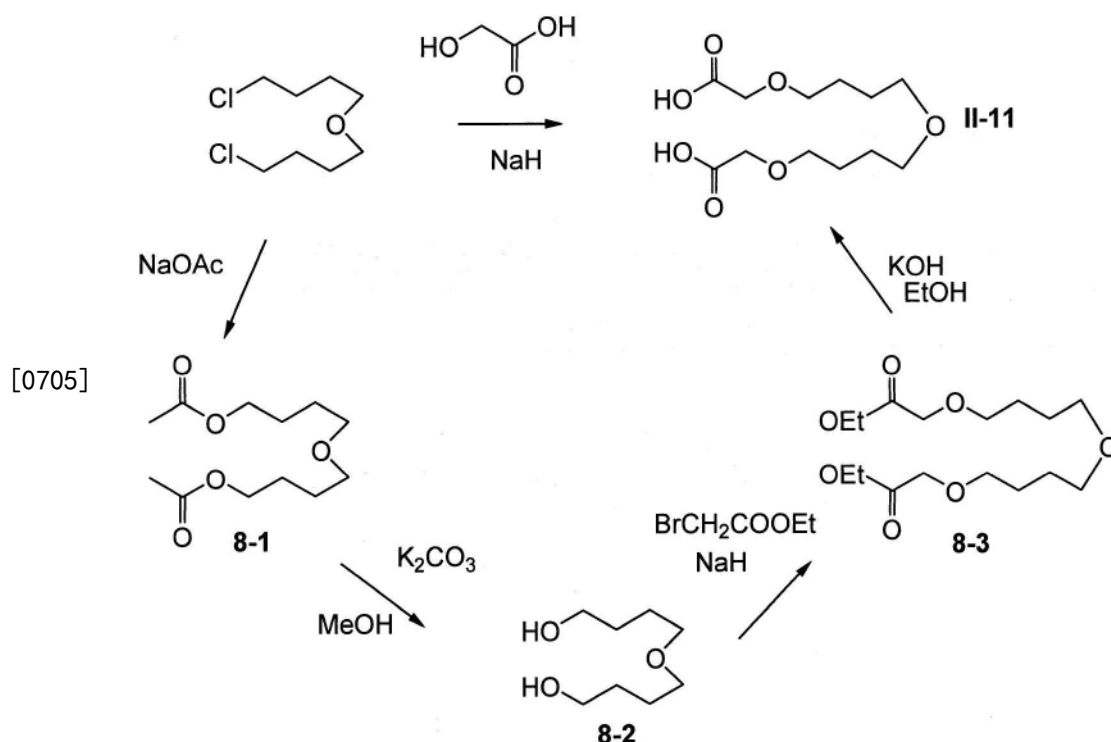
[0701] 实施例7: (11-羧甲基硫烷基-6-氧代基-十一烷基硫烷基)-乙酸(化合物II-4)和(11-羧甲基硫烷基-6-羟基-十一烷基硫烷基)-乙酸(化合物II-2)的合成



[0702]

[0703] 化合物II-4和II-2的合成以1,11-二溴十一烷-6-酮(7-4)(如上所示制备,从市售的6-溴己醇起始)开始。如美国专利号6,646,170和6,410,802中所述用二氢吡喃保护6-溴己醇的羟基提供中间体7-1。7-1与TosMIC在二甲基乙酰胺(DMAc)中在戊醇钠(NaOAm-t)存在下的反应导致形成中间体7-2,其转化成二醇7-3。在约12至24小时内,在溶剂诸如二氯甲烷、甲醇的混合物中,在HCl水溶液的存在下,同时进行去除THP保护基和异氰基-甲苯基-片段转化成酮基。二醇7-3可通过柱色谱法在硅胶上和溶剂(诸如乙酸乙酯和二氯甲烷)的混合物纯化。将如此获得的化合物7-3进行Mitsunobu反应,以提供溴化物7-4,随后将其用巯基乙酸的钠盐在醇或醇的混合物(乙醇、异丙醇)中处理,以提供二酸化合物II-4。用硼氢化钠将化合物II-4还原,以提供化合物II-2(参见实施例2)。

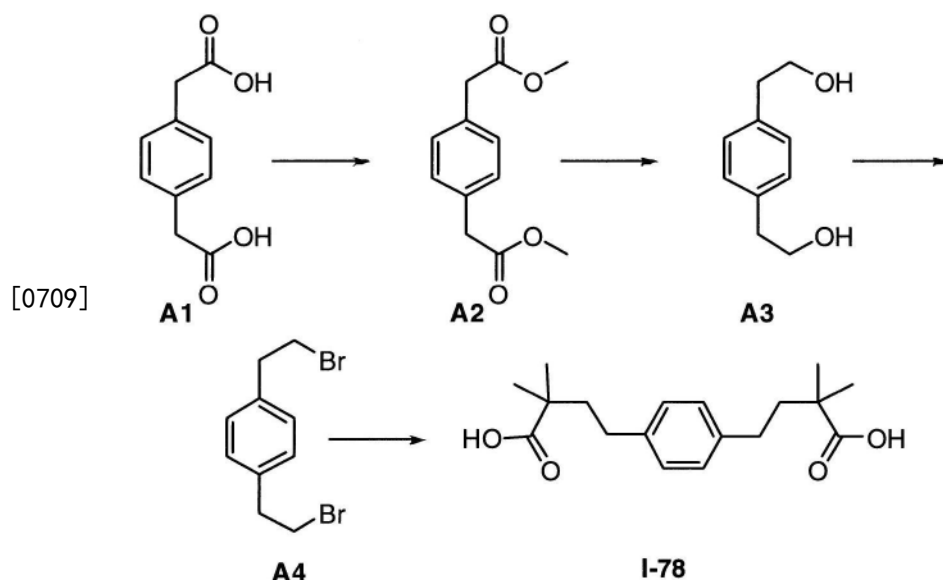
[0704] 实施例8:[4-(4-羧基甲氧基-丁氧基)-丁氧基]-乙酸(化合物II-11)的合成



[0706] 将市售双(4-氯丁基醚)经由二乙酸酯8-1[Kliem, A., Schniepp, L.E.J. Am. Chem. Soc, 1948, 70, 1839]转化至二醇8-2,使其与溴乙酸乙酯进一步反应以提供8-3。将化合物8-3水解以提供II-11。或者,经由高压釜或高温将双(4-氯丁基醚)用羟乙酸的二阴离子处理以提供化合物II-11。

[0707] 具体地说,类似于Kliem, A., Schniepp, L.E.J. Am. Chem. Soc, 1948, 70, 1839中所述的方法,用碳酸钾在甲醇中处理二乙酸酯8-1,并将粗化合物8-2任选地通过柱色谱法纯化。使二醇8-2与氢化钠(在矿物油中95%或60%)在THF中反应而去质子化持续约2小时至约4小时且接着使其与溴乙酸乙酯反应以产生二酯8-3。最后步骤,8-3的水解,以KOH在乙醇中进行约2至约8小时。接着将产物进行后处理,包括用HCl水溶液酸化,接着用二氯甲烷萃取,以提供粗化合物II-11。任选地通过梯度柱色谱法在硅胶上使用溶剂诸如EtOAc和己烷及其混合物将制化合物II-11纯化。

[0708] 实施例9:5,5'-(1,4-亚苯基)双(2,2-二甲基戊酸)(化合物I-78)的合成



[0710] (4-甲氧羰基甲基苯基)-乙酸甲基酯 (A2)

[0711] 将浓硫酸 (40mL) 添加至 MeOH (300mL) 中的亚苯基二乙酸 (A1) (25.0g, 0.129mol)。将反应混合物加热至回流过夜。在真空中蒸发大部分的 MeOH。将残余物用 EtOAc (300mL) 和水 (300mL) 稀释。将水溶液分离并用 EtOAc (2 × 100mL) 萃取。将合并的有机溶液用水 (100mL)、饱和 NaHCO₃ 溶液 (2 × 100mL) 和盐水 (100mL) 稀释, 并且经 MgSO₄ 干燥。将溶剂蒸发以产生呈白色固体的 (4-甲氧羰基甲基苯基)-乙酸甲基酯 (27.1g, 95%, 通过 HPLC 为 92.3%)。Mp 59°C - 60°C (51°C - 54°C, Dynamit Nobel, 英国专利 1495472, 申请号 9008/75, 提交于 1975 年 3 月 4 日)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.25 (s, 4H), 3.70 (s, 6H), 3.60 (s, 4H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ = 174.0, 132.5, 129.0, 52.0, 40.5。

[0712] 2-[4-(2-羟乙基)-苯基]-乙醇 (A3)

[0713] 在室温下将在 THF (100mL) 中的 (4-甲氧羰基甲基苯基)-乙酸甲基酯 (A2) (26.5g, 0.12mol) 添加至 LiAlH₄ (11.0g, 0.29mol) 于 THF (300mL) 中的溶液并搅拌。将反应混合物加热至回流持续 2 小时。小心地添加水 (100mL)、接着添加稀 HCl 水溶液 (在 100mL 水中的 75mL 浓 HCl)。用 EtOAc (2 × 100mL) 萃取水相。将合并的有机溶液用水 (100mL)、饱和 NaHCO₃ 溶液 (150mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 并且经 MgSO₄ 干燥。将溶剂蒸发以产生呈白色固体的 2-[4-(2-羟乙基)-苯基]-乙醇 (18.68g, 94%, 通过 HPLC 为 93.5% 纯)。Mp 89°C - 90°C (87°C - 88°C, Reynolds 等人 US2,789,970, 申请号 397,037, 提交于 1953 年 12 月 8 日)。¹H NMR (CDCl₃): δ = 7.17 (s, 4H), 3.78 (t, J = 6.6Hz, 4H), 2.81 (t, J = 6.6Hz, 4H), 2.30 (br s, 2H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ = 136.9, 129.4, 63.8, 39.0。

[0714] 1,4-双-(2-溴乙基)-苯 (A4)

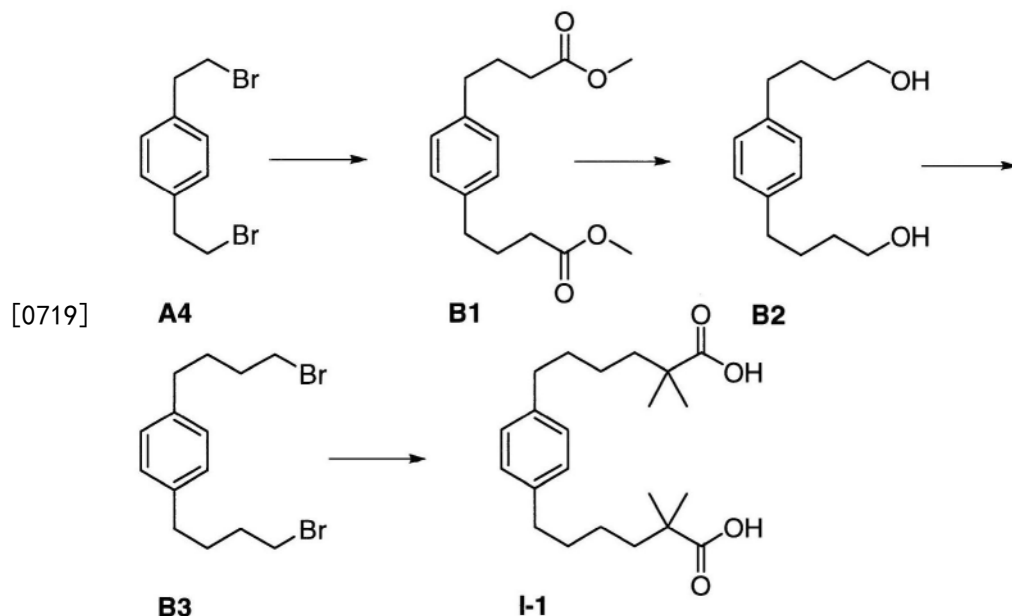
[0715] 经 1 小时将浓硫酸 (30.0g) 逐滴添加至 2-[4-(2-羟乙基)-苯基]-乙醇 (A3) (18.29g, 0.11mol)、NaBr (40.0g, 0.39mol) 和水 (50mL) 的沸腾混合物中。将反应混合物加热至回流持续 1 小时。添加另外部分的硫酸 (10mL) 和 NaBr (16.0g, 0.16mol) 并在回流下继续加热 1.5 小时。将水 (100mL) 添加至冷却混合物并用二氯甲烷 (3 × 100mL) 萃取产物。将合并的有机溶液用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 并且经 MgSO₄ 干燥。将溶剂蒸发并通过柱色谱法 (硅胶, EtOAc: 己烷, 1:1) 将残余物纯化。从己烷再结晶固体产物以产生呈白色固体的 1,4-

双-(2-溴乙基)-苯 (22.27g, 69%, 通过HPLC为99.8%纯)。Mp 71°C-72°C (70°C-71°C, Longone, D.T.; Küsefoglul, S.H.; Gladysz, J.A.J. Org. Chem. 1977, 42, 2787-2788. ^1H NMR (CDCl_3): δ =7.18(s, 4H), 3.57(t, J=2.2Hz, 4H), 3.16(t, J=7.8Hz, 4H). ^{13}C NMR (CDCl_3): δ =138.6, 130.0, 40.1, 34.0。

[0716] 4-[4-(3-羧基-3-甲基丁基)-苯基]-2,2-二甲基丁酸

[0717] 在-78°C下将二异丙基氨基锂的溶液 (89mL, 0.16mol, 在庚烷/THF/EtPh中1.8M) 逐滴添加至异丁酸乙酯 (18.0g, 155mmol) 于THF (100mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌1小时并慢慢添加1,4-双-(2-溴乙基)-苯 (A4) (20.0g, 68.5mmol) 于THF (50mL) 中的溶液、接着添加DMPU (10mL)。经2小时将反应混合物加热至室温并在40°C-50°C下搅拌1小时。添加水 (200mL), 将水溶液分离, 并用EtOAc (3×80mL) 萃取。将合并的有机溶液用水 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤。在减压下浓缩之后, 通过柱色谱法 (硅胶, EtOAc:庚烷, 1:10) 将残余物纯化以产生4-[4-(3-乙氧羰基-3-甲基丁基)-苯基]-2,2-二甲基丁酸乙基酯 (24.0g)。将此中间体 (24.0g, 66.2mmol) 溶解在EtOH (300mL) 和水 (50mL) 中, 添加KOH (85%, 15.0g, 227mmol), 并将反应混合物回流3小时。将溶剂蒸发, 将残余物溶解在水 (150mL) 中并用MTBE (2×30mL) 萃取。用HCl水溶液将水溶液酸化至pH 1-2。将沉淀物过滤, 从 CHCl_3 /EtOH (1:1) 再结晶, 并在真空中干燥以产生呈白色晶体的4-[4-(3-羧基-3-甲基丁基)-苯基]-2,2-二甲基丁酸 (13.6g, 64%, 通过HPLC为94.8%纯) (化合物I-78)。Mp 214°C-215°C。元素分析 ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$): 计算值C, 70.56; H, 8.55, 实测值: C, 70.78; H, 8.64. ^1H NMR (CD_3OD): δ =7.06(s, 4H), 4.90(s, 2H), 2.54-2.48(m, 4H), 1.80-1.74(m, 4H), 1.22(m, 12H). ^{13}C NMR (CD_3OD): δ =181.5, 140.9, 129.2, 44.3, 43.2, 32.3, 25.8. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4$ 的HRMS计算值 (M^+): 306.1831, 实测值: 306.1831。

[0718] 实施例10: 6,6'-(1,4-亚苯基)双(2,2-二甲基己酸) (化合物I-1) 的合成



[0720] 4-[4-(3-甲氧羰基丙基)-苯基]-丁酸甲基酯 (B1)

[0721] 通过Cram, D.J.; Allinger, N.L.; Steinberg, H.J. Amer. Chem. Soc. 1954, 76, 6132中报告的改良方法制备所述化合物。

[0722] 在 N_2 气氛下, 将钠 (3.5g, 0.152mol) 溶解在EtOH (200mL) 中并将丙二酸乙酯 (50.0g, 0.31mol) 添加至所述温溶液。将反应混合物加热至回流持续5分钟并在室温下经5

分钟逐滴添加1,4-双-(2-溴乙基)-苯(A4)(22.02g,75.4mmol)于丙二酸乙酯(50mL)中的溶液。将反应混合物加热至回流持续0.5小时。在添加水(150mL)和EtOAc(200mL)之后,将溶剂蒸发并将残余物溶解在EtOAc(200mL)中。将溶液用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并在真空中浓缩。将残余物在80℃-100℃下(油浴)在高真空中干燥。将所得粗2-[2-[4-(3,3-双-乙氧羰基丙基)-苯基]-乙基]丙二酸二乙基酯溶解于EtOH水溶液(80%,200mL)中并添加KOH(85%,35.0g,0.53mol)。将反应混合物加热至回流持续2小时。将溶剂部分蒸发并添加EtOAc(150mL)。将水层分离并用EtOAc(2×100mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。将粗2-[2-[4-(3,3-双-羧丙基)-苯基]-乙基]丙二酸(28.0g)在油浴上在200℃-210℃下加热1.5小时。将所得粗4-[4-(3-羧丙基)-苯基]-丁酸(16.3g)溶解在MeOH(100mL)中并添加浓硫酸(40mL)。将反应混合物回流5小时,接着在室温下搅拌过夜。部分蒸发MeOH,将残余物溶解在EtOAc(150mL)中,用水(150mL)和盐水(150mL)洗涤,并且经MgSO₄干燥。将溶剂蒸发以产生呈黄色油的粗4-[4-(3-甲氧羰基丙基)-苯基]-丁酸甲基酯(B1)(17.9g,85%),其无需纯化即可用于下一步骤。¹H NMR(CDCl₃): δ=7.10(s,4H),3.67(s,6H),2.59(t,J=7.4Hz,4H),2.33(t,J=7.4Hz,4H),1.95-1.90(m,4H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=174.0,138.9,128.4,51.5,34.6,33.3,26.5。

[0723] 4-[4-(4-羟丁基)-苯基]-丁-1-醇(B2)

[0724] 根据Cram,D.J.;Allinger,N.L.;Steinberg,H.J.Am.Chem.Soc.1954,76,6132-6141制备化合物。在0℃下将4-[4-(3-甲氧羰基丙基)-苯基]-丁酸甲基酯(17.7g,63.6mmol)于THF(50mL)中的溶液加至LiAlH₄(7.2g,0.19mol)于THF(300mL)中的悬浮液并搅拌。将反应混合物加热至回流持续1小时。添加水(100mL)和HCl水溶液(10%,200mL)。将水层分离并用EtOAc(2×50mL)萃取。将合并的有机溶液用盐水洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩。通过柱色谱法(硅胶,EtOAc:己烷,1:1)将残余纯化物以产生呈白色晶体的4-[4-(4-羟丁基)-苯基]-丁-1-醇(7.5g,53%,通过HPLC为96.2%纯)。Mp 60℃-62℃(60.5℃-62.4℃,Cram,D.J.;Allinger,N.L.;Steinberg,H.J.Am.Chem.Soc.1954,76,6132-6141)。¹H NMR(CDCl₃): δ=7.10(s,4H),3.63(t,J=6.4Hz,4H),2.61(t,J=7.1Hz,4H),2.12(br s,2H),1.71-1.57(m,8H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=140.7,129.4,63.8,36.3,33.4,28.67。

[0725] 1,4-双-(4-溴丁基)-苯(B3)

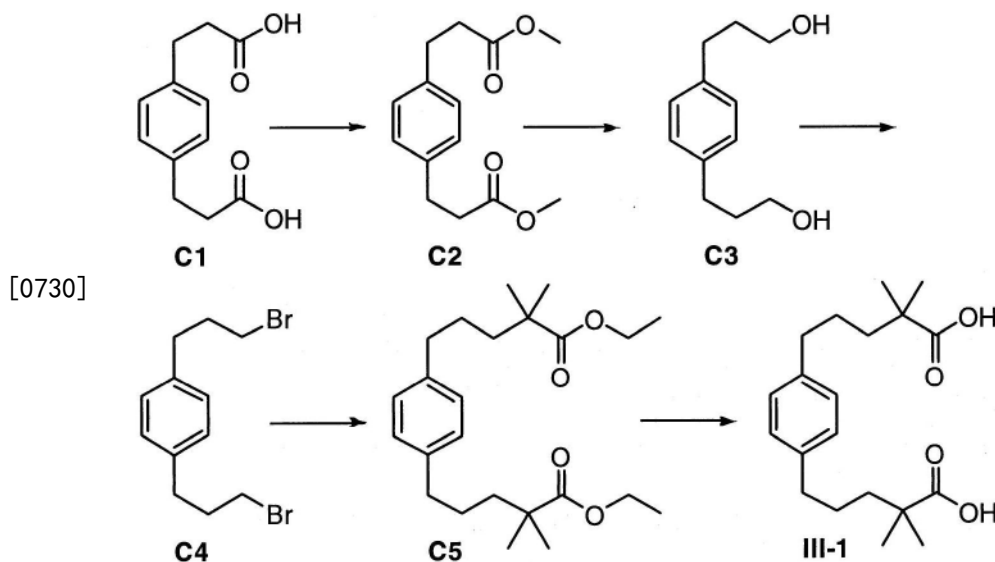
[0726] 经1小时将浓硫酸(30mL)逐滴添加至4-[4-(4-羟丁基)-苯基]-丁-1-醇(9.4g,42.3mmol)、NaBr(17.4g,0.169mol)和水(50mL)的沸腾混合物。将反应混合物回流1小时。经20分钟添加另外浓硫酸(10mL)并继续回流1.5小时。在添加水(300mL)和二氯甲烷(500mL)之后,将水溶液分离并用二氯甲烷(2×50mL)萃取。将合并的有机溶液用水(200mL)和盐水(150mL)洗涤,并且经MgSO₄干燥。将溶剂蒸发且通过柱色谱法(硅胶,EtOAc:己烷,1:20)将残余物纯化以产生呈油状的1,4-双-(4-溴丁基)-苯(11.8g,80%,通过HPLC为96.1%纯)。¹H NMR(CDCl₃): δ=7.14(s,4H),3.46(t,J=6.6Hz,4H),2.65(t,J=7.5Hz,4H),1.96-1.89(m,4H),1.83-1.75(m,4H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=139.5,128.6,34.7,34.0,32.5,30.1。此程序是从Cram,D.J.;Allinger,N.L.;Steinberg,H.J.Am.Chem.Soc.1954,76,6132-6141描述的方法修改。

[0727] 6-[4-(5-羧基-5甲基己基)-苯基]-2,2-二甲基己酸

[0728] 在-78℃下将二异丙基氨基锂(90mmol,在庚烷/THF/EtPh中1.8M,50mL)的溶液逐

滴添加至异丁酸乙酯(8.97g, 77.2mmol)于THF(200mL)中的溶液。将反应混合物搅拌1小时, 之后慢慢地添加1,4-双-(4-溴丁基)-苯(11.2g, 32.2mmol)于THF(50mL)中的溶液, 接着添加DMPU(10mL)。经2小时将反应混合物加热至室温并在40℃-50℃下搅拌1小时。添加水(200mL), 将水溶液分离, 并用EtOAc(3×80mL)萃取。将合并的有机溶液用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。将溶剂蒸发, 并将残余物溶解在EtOH(100mL)中。添加水(50mL)和KOH(85%, 15.0g, 227mmol)并将反应混合物加热至回流持续3小时。添加水(200mL)并冷却至室温之后, 用浓HCl将反应混合物酸化至pH 1并搅拌1小时。将沉淀物过滤, 用水洗涤并溶解在二氯甲烷(400mL)中。将溶液用MgSO₄干燥并在真空中蒸发。将残余物在加热下溶解于EtOAc:己烷(1:30, 200mL)中, 并在冷冻器中冷却。从油中倒出溶液, 并蒸发至60mL的体积。将混合物搅拌过夜, 过滤沉淀物, 用己烷洗涤, 并在真空中干燥以产生呈白色固体的6-[4-(5-羧基-5-甲基己基)-苯基]-2,2-二甲基己酸(8.02g, 69%, 通过HPLC为96.4%纯)(化合物I-1)。Mp 129℃-131℃。元素分析(C₂₂H₃₄O₄): 计算值C, 72.89; H, 9.45。实测值: C, 72.90; H, 9.49。¹H NMR(CDCl₃): δ=7.05(s, 4H), 2.66-2.62(m, 4H), 1.68-1.56(m, 4H), 1.53-1.47(m, 4H), 1.17(s, 12H), 1.08-0.98(m, 4H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=185.3, 138.6, 128.5, 42.3, 41.5, 34.5, 30.6, 25.0, 23.2。C₂₂H₃₄O₄的HRMS计算值(M⁺): 362.2457, 实测值: 362.2453。

[0729] 实施例11: 1,4-双(4-羧基-4-甲基戊基)苯(化合物III-1)的合成



[0731] 1,4-双(2-甲氧羰基乙基)苯(C2)

[0732] 在Ar气氛下, 将1,4-双(2-羧乙基)苯(C1)(10.0g, 45.0mmol)于无水甲醇(75mL)和浓硫酸(5.0g)中的溶液添加热至回流持续5小时。将反应混合物冷却至室温, 将晶体过滤, 用MeOH(30mL)洗涤, 并在真空中干燥以产生呈白色晶体的1,4-双(2-甲氧羰基乙基)-苯(11.0g, 99%)。Mp 116℃-117℃(116℃-118℃, Matsuoka, T.; Negi, T.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. Bull. Chem. Soc. Japan 1972, 45, 1825-1833)。¹H NMR(CDCl₃): δ=7.11(s, 4H), 3.69(s, 6H), 2.94(t, J=8.1Hz, 4H), 2.62(t, J=8.2Hz, 4H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=173.3, 138.4, 128.4, 51.6, 35.6, 30.5。此已知化合物系通过一种不同于Matsuoka, T.; Negi, T.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. Bull. Chem. Soc. Japan 1972, 45, 1825-1833中所述的方法制备。

[0733] 1,4-双(3-羟丙基)苯(C3)

[0734] 根据Matsuoka, T.; Negi, T.; Otsubo, T.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Bull. Chem. Soc. Japan* 1972, 45, 1825-1833制备C3。在Ar气氛下,将氢化铝锂(5.2g, 13.7mmol)分批添加至无水THF(300mL)。经1小时逐滴添加1,4-双(2-甲氧羰基乙基)苯(11.5g, 45.9mmol)于THF(50mL)中的溶液,导致放热反应。将反应混合物回流5分钟并在室温下搅拌3小时。接着用水(100mL)和NH₄Cl(50mL)的10%水溶液将其水解。将有机层分离并将水溶液用EtOAc(100mL)萃取。合并有机相,用盐水(50mL)洗涤,经MgSO₄干燥,并浓缩以提供呈油状的1,4-双(3-羟丙基)苯(9.0g, 定量),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR(DMSO-d₆): δ=7.10(s, 4H), 4.43(br s, 2H), 3.41(t, J=8.1Hz, 4H), 2.59(t, J=8.2Hz, 4H), 1.71(m, 2H)。¹³C NMR(DMSO-d₆): δ=139.0, 127.0, 60.0, 34.5, 31.2。

[0735] 1,4-双(3-溴丙基)苯(C4)

[0736] 将1,4-双(3-羟丙基)苯(9.0g, 46.3mmol)和溴化钠(24.0g, 0.23mol)于去离子水(25mL)中的乳液加热至回流,同时经1小时逐滴添加浓硫酸(17mL)。添加后,在回流下继续加热3.5小时。将溶液冷却至室温,用水(40mL)稀释,并用CH₂Cl₂(2×150mL)萃取。将合并的有机层用NaHCO₃的饱和溶液(100mL)、饱和NaCl溶液(100mL)洗涤且经MgSO₄干燥。将溶剂蒸发并通过柱色谱法(硅胶, EtOAc:己烷, 1:40)将残余物纯化以产生呈无色油状的1,4-双(3-溴丙基)苯(11.6g, 78%)。¹H NMR(CDCl₃): δ=7.15(s, 4H), 3.41(t, J=6.6Hz, 4H), 2.77(t, J=7.1Hz, 4H), 2.18(m, 4H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=138.3, 128.7, 34.2, 33.4, 33.3。此已知化合物是通过不同于Matsuoka, T., Negi, T., Otsubo, T., Sakata, Y., Misumi, S. *Bull. Chem. Soc., Japan*, 1972, 45, 1825-1833和Ruzicka, L.; Buijs, J.B.; Stoll, M. *Helv. Chim. Acta* 1932, 15, 1220中所述方法的方法制备。

[0737] 1,4-双(4-乙氧基羰基-4-甲基戊基)苯(C5)

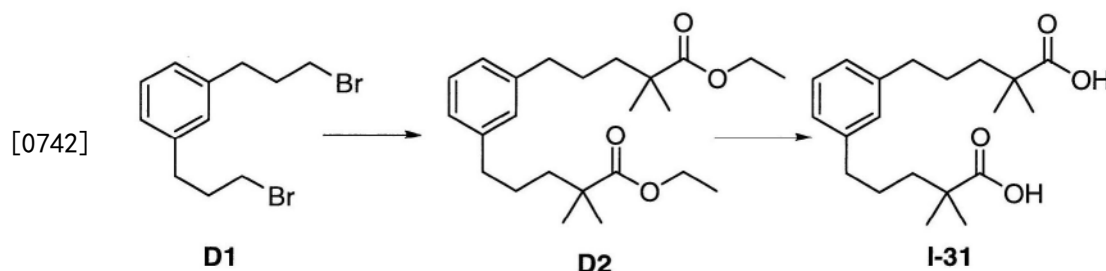
[0738] 在N₂-气氛下,在-78℃下将二异丙基氨基锂(在庚烷/THF/EtPh中的1.8M溶液, 46.7mL, 84.0mmol)逐滴添加至异丁酸乙酯(9.0g, 77.5mmol)于无水THF中(300mL)的溶液。1小时之后,逐滴添加1,4-双(3-溴丙基)苯(11.6g, 36.3mmol)于无水THF(70mL)中的溶液,接着添加DMPU(20mL)。使反应混合物加热至室温过夜,接着用冰浴冷却,并用饱和NH₄Cl溶液(100mL)水解。添加水(100mL)并分离各层。用乙酸乙酯(2×50mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NaCl溶液(100mL)稀释,用MgSO₄干燥,并在真空中浓缩。通过柱色谱法在硅胶上(EtOAc:己烷, 1:10)将残余物纯化以产生呈无色油状的1,4-双(4-乙氧基羰基-4-甲基戊基)苯(13.3g, 94%)。¹H NMR(CDCl₃): δ=7.09(s, 4H), 4.11(q, J=7.1Hz, 4H), 2.57(m, 4H), 1.57(m, 8H), 1.24(t, J=7.1Hz, 6H), 1.47(s, 12H)。¹³C NMR(CDCl₃): δ=177.9, 139.6, 128.2, 60.1, 42.0, 40.2, 35.8, 26.8, 25.1, 14.2。C₂₄H₃₉O₄的计算值(MH⁺): 391.2838, 实测值: 391.2836。

[0739] 1,4-双(4-羧基-4-甲基戊基)苯

[0740] 将1,4-双(4-乙氧基羰基-4-甲基戊基)苯(13.0g, 33.3mmol)和氢氧化钾(85%, 7.0g, 106mmol)于乙醇(25mL)和水(15mL)中的溶液加热至回流持续3.5小时。将反应混合物冷却至室温,用水(100mL)稀释并用HCl(水中的2M溶液)酸化至pH 1。沉淀物立即形成。将混合物搅拌1小时,过滤沉淀物并用水(2×50mL)洗涤。将粗沉淀物溶解在二氯甲烷(700mL)中并将溶液经MgSO₄干燥过夜。将溶剂蒸发并将残余物再结晶(二氯甲烷:己烷, 1:1)以产生呈白色晶体的1,4-双(4-羧基-4-甲基戊基)苯(9.5g, 85%, 通过HPLC为100%纯)(化合物

III-1)。Mp 131°C (125°C-126°C, Gleiter, R.; Krämer, R.; Irngartinger, H.; Bissinger, C. Synthesis and Properties of 4,4,9,9-Tetramethyl[12]paracyclophane-5,6,7,8-tetrone. J. Org. Chem. 1992, 57, 252-258)。元素分析 ($C_{20}H_{30}O_4$) : 计算值 C, 71.82; H, 9.04; 实测值: C, 71.10; H, 9.00。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : δ = 7.07 (br s, 4H), 2.55 (m, 4H), 1.59 (m, 8H), 1.18 (s, 12H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ = 184.9, 139.6, 128.1, 42.1, 40.3, 35.8, 26.8, 24.9。此已知化合物通过修改 Gleiter, R.; Krämer, R.; Irngartinger, H.; Bissinger, C. Synthesis and Properties of 4,4,9,9-Tetramethyl[12]paracyclophane-5,6,7,8-tetrone. J. Org. Chem. 1992, 57, 252-258 中所述的方法的方法制备。

[0741] 实施例12: 5,5'-(1,3-亚苯基)双(2,2-二甲基戊酸) (化合物I-31) 的合成



[0743] 间-苯-双(2,2-二甲基)戊酸二甲酯(D2)

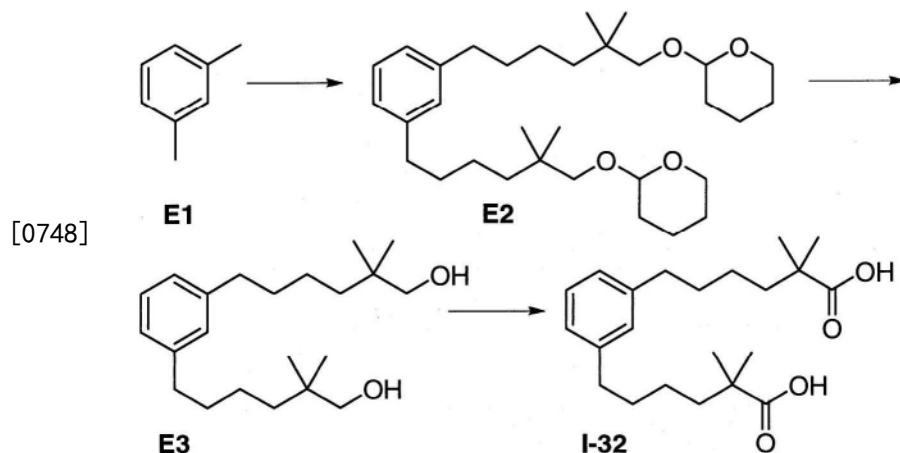
[0744] 在Ar气氛下,在-78°C下将二异丙基氨基锂(在庚烷/THF/乙基苯中2.0M,91.5mL,183mmol)逐滴添加至异丁酸乙酯(21.2g,24.4mL,183mmol)于无水THF(200mL)中的溶液。1小时之后,逐滴添加间-双(3-溴丙基)苯(D1)(根据Schimelpfenig, C.W. J. Org. Chem. 1975, 40, 1493-1494和Effenberger, F.; Kurtz, W. Chem. Ber. 1973, 106, 511-524制备; 26.6g, 83.1mmol)于无水THF(50mL)中的溶液,接着添加DMPU(25mL)。使反应混合物加热至室温过夜,接着用冰浴冷却,并用饱和 NH_4Cl 溶液(100mL)水解。添加去离子水(100mL)并分离各层。用乙酸乙酯(3×100mL)萃取水层。将合并的有机层用饱和NaCl溶液(100mL)、1N盐酸(2×100mL)、饱和 $NaHCO_3$ 溶液(100mL)和饱和NaCl溶液(100mL)洗涤。将合并的有机相经 $MgSO_4$ 干燥,在真空中浓缩,并在高真空中干燥。通过快速色谱法在二氧化硅上(己烷/乙酸乙酯=95/5)将残余物纯化以产生呈淡黄色油状的5,5'-(1,3-亚苯基)双(2,2-二甲基戊酸)二乙酯(15.7g, 48%)。 ^1H NMR ($CDCl_3$) : δ = 7.17 (t, 1H, J = 7.0Hz), 6.97 (m, 3H), 4.09 (q, 4H, J = 7.3Hz), 2.55 (m, 4H), 1.56 (m, 8H), 1.22 (t, 6H, J = 7.3Hz), 1.15 (s, 12H)。 ^{13}C NMR ($CDCl_3$) : δ = 178.02, 142.37, 128.58, 128.32, 125.86, 60.31, 42.25, 40.52, 36.48, 27.03, 25.30, 14.39。

[0745] 5,5'-(1,3-亚苯基)双(2,2-二甲基戊酸)

[0746] 将5,5'-(1,3-亚苯基)双(2,2-二甲基戊酸)二乙酯(D2)(10.6g, 27.14mmol)和氢氧化钾(85%, 6.3g, 95.00mmol)于乙醇(20mL)和水(10mL)中的溶液加热至回流持续4小时。将反应混合物冷却至室温,用水(50mL)稀释,并在减压下除去乙醇。将剩余的水溶液用二氯甲烷(2×50mL)萃取。用浓盐酸(10mL)将水层酸化至pH 1并用二氯甲烷(3×50mL)萃取。将合并的有机层用饱和NaCl溶液(50mL)洗涤,经 $MgSO_4$ 干燥,在真空中浓缩,并在高真空中干燥以产生粘稠油(9.3g)。将此油在-5°C下从戊烷/二氯甲烷(75mL/5mL)结晶以提供呈白色粉末的5,5'-(1,3-亚苯基)双(2,2-二甲基戊酸)(4.78g, 49%, 通过HPLC为93.2%纯)(化合物I-31)。Mp 79°C。元素分析 ($C_{20}H_{30}O_4$) : 计算值 C, 71.82; H, 9.04; 实测值: C, 71.71; H, 9.22。

^1H NMR (DMSO- d_6): $\delta=12.2-11.7$ (m br, 2H), 7.17 (m, 1H), 6.98 (m, 3H), 2.52 (m, 4H), 1.49 (m, 8H), 1.07 (s, 12H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): $\delta=178.86, 141.96, 128.26, 125.69, 41.21, 39.91, 35.68, 26.62, 25.06$. $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{O}_3$ 的 HRMS 计算值 (M^+): 335.2222, 实测值: 335.2232。

[0747] 实施例13: 6-[3-(5-羧基-5-甲基己基)-苯基]-2,2-二甲基己酸 (化合物 I-32) 的合成



[0749] [1,3-双(5,5-二甲基-6-(四氢吡喃-2-基氧基)-己基]-亚苯基 (E2)

[0750] 在室温下将正丁基锂的溶液 (38.8mL, 在己烷/THF/EtPh 中 2.5M, 96.9mmol) 添加至间-二甲苯 (E1) (5.0g, 47.1mmol) 和叔丁醇钾 (5.4g, 48.1mmol) 于己烷 (100mL) 中的混合物。将反应混合物加热至回流持续1小时。形成黄色沉淀物。将反应混合物冷却至0℃并逐滴添加2-(5-溴-2,2-二甲基戊氧基)-四氢吡喃 (根据Dasseux等人, US6646170和US6410802制备, 30.0g, 107.5mmol)。将反应混合物加热至回流持续20小时。添加水 (150mL) 并分离有机相。用EtOAc (2×100mL) 萃取水溶液。合并有机相, 用盐水 (50mL) 洗涤, 并且经 MgSO_4 干燥。将溶剂蒸发并通过柱色谱法 (硅胶, EtOAc:己烷, 1:30) 将残余物纯化以产生呈油状的[1,3-双(5,5-二甲基-6-(四氢吡喃-2-基氧基)-己基]-亚苯基 (14.8g, 62%, 通过HPLC为96.1%纯)。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=7.17-7.14$ (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 3H), 4.54 (t, $J=3.0\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.86 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.47 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 2.98 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 2H), 2.59 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 4H), 1.90-1.28 (m, 24H), 0.89 (s, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta=142.8, 128.5, 128.1, 125.6, 99.1, 77.5, 61.8, 39.2, 36.0, 34.2, 32.5, 30.7, 25.6, 24.6, 23.7, 19.4$. $\text{C}_{32}\text{H}_{54}\text{O}_4$ 的 HRMS 计算值 (M^+): 501.3943, 实测值: 501.3943。

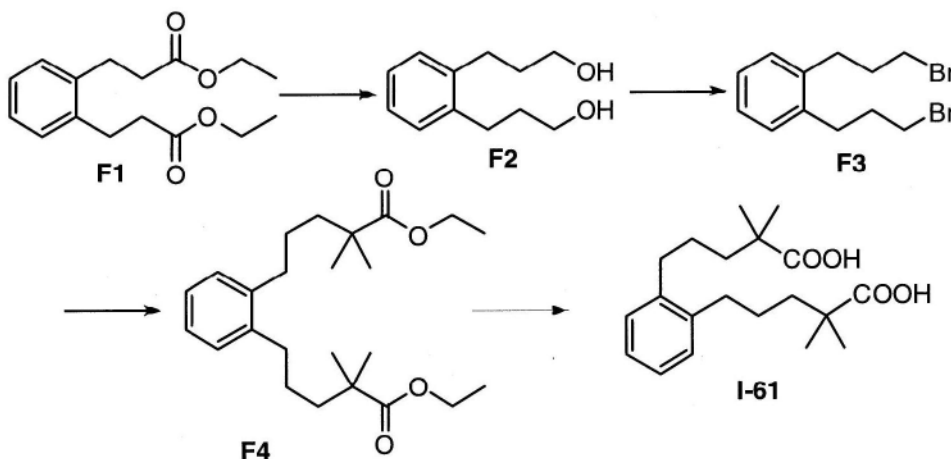
[0751] 6-[3-(6-羟基-5,5-二甲基己基)-苯基]-2,2-二甲基己-1-醇 (E3)

[0752] 将浓HCl水溶液 (20mL) 添加至MeOH (200mL) 中的1,3-双(5,5-二甲基-6-(四氢吡喃-2-基氧基)-己基)-亚苯基 (18.0g, 35.7mmol)。将反应混合物加热至回流持续2小时并在室温下搅拌过夜。在真空中蒸发MeOH并将残余物溶解在二氯甲烷 (200mL) 中。将溶液用水 (100mL)、饱和 NaHCO_3 溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 并且经 MgSO_4 干燥。将溶剂蒸发并通过柱色谱法 (硅胶, EtOAc:己烷, 1:1) 将残余物纯化以产生呈油状的6-[3-(6-羟基-5,5-二甲基己基)-苯基]-2,2-二甲基己-1-醇 (10.41g, 87%, 通过HPLC为86.4%)。 ^1H NMR (CDCl_3): $\delta=7.21-7.19$ (m, 1H), 7.02-6.99 (3H), 3.32 (s, 4H), 2.62 (t, $J=7.8\text{Hz}$, 4H), 1.64-1.26 (m, 12H), 0.89 (s, 12H). ^{13}C NMR (CDCl_3): $\delta=142.6, 128.5, 128.1, 125.6, 71.9, 38.4, 35.8, 35.0, 32.4, 23.7, 23.5$. $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{O}_4$ 的 HRMS 计算值 (M^+): 335.2950, 实测值: 335.2950。

[0753] 6-[3-(5-羧基-5-甲基己基)-苯基]-2,2-二甲基己酸

[0754] 在室温下将重铬酸吡啶鎓(74.85g, 199mmol)添加至6-[3-(6-羟基-5,5-二甲基己基)-苯基]-2,2-二甲基己-1-醇(8.5g, 25.4mmol)于DMF(200mL)中的溶液。将反应混合物搅拌30小时,接着加热至40℃持续10小时。在搅拌下添加乙酸乙酯(100mL),接着添加水(200mL)和浓H₂SO₄(20mL)。分离有机层,并用EtOAc(3×100mL)萃取水层。将合并的有机溶液用水(100mL)、饱和NaHCO₃溶液(100mL)和盐水(2×100mL)洗涤并且经MgSO₄干燥。将溶剂蒸发并通过柱色谱法(硅胶, EtOAc:己烷, 1:1)将残余物纯化。将所得油在Et₂O:己烷(1:10, 50mL)中搅拌3小时并过滤沉淀的固体产物(7.2g, 78%, 通过HPLC为96.1%) (化合物I-32)。Mp 99℃-101℃。元素分析(C₂₂H₃₄O₄): 计算值C, 72.89; H, 9.45; 实测值: C, 73.02; H, 9.57。¹H NMR (CDCl₃): δ=7.19-7.16 (m, 1H), 6.99-6.94 (m, 3H), 2.58 (t, J=7.1Hz, 4H), 1.63-1.56 (m, 8H), 1.32-1.22 (m, 4H), 1.18 (s, 12H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ=185.5, 142.2, 128.6, 128.3, 126.0, 42.0, 40.8, 35.7, 31.0, 25.1, 24.4。C₂₂H₃₄O₄的HRMS计算值(MH⁺): 363.2535, 实测值: 363.2530。

[0755] 实施例14: 5,5'-(1,2-亚苯基)双(2,2-二甲基戊酸) (化合物I-61)的合成



[0757] 3-[2-(3-羟丙基)-苯基]-丙醇(F2)

[0758] 在Ar气氛下,在室温下经50分钟将3-[2-(2-乙氧羰基乙基)-苯基]-丙酸乙基酯(根据Fakhri, S.A.; Behrooz, Y.H. Tetrahedron 2000, 56, 8301-8308制备; 14.5g, 52.1mmol)于THF(100mL)中的溶液逐滴添加至氢化铝锂(3.0g, 78.2mmol)于无水THF(100mL)中的搅拌悬浮液。将混合物搅拌2小时,接着用冰浴冷却并通过逐滴添加去离子水(100mL)小心地水解。通过在室温下逐滴添加10%硫酸并搅拌过夜来完成水解。将混合物用二氯甲烷(200mL, 2×100mL)萃取。将合并的有机层用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,经MgSO₄干燥,在真空中浓缩,并在高真空中干燥以产生呈混浊油状的3-[2-(3-羟丙基)-苯基]-丙醇(8.6g, 85%, 通过GC为87.9%纯),其无需进一步纯化即可用于下一步骤。¹H NMR (CDCl₃): δ=7.20-7.05 (m, 4H), 3.67 (t, 4H, J=6.1Hz), 3.50-3.20 (m br., 2H), 2.72 (m, 4H), 1.82 (m, 4H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ=139.98, 129.43, 126.24, 62.35, 34.36, 29.01。C₁₂H₁₉O₂的HRMS计算值(MH⁺): 195.1385, 实测值: 195.1388。此已知化合物通过不同于Uenaka, M.; Kubota, B. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1936, 11, 19-26中所述方法的方法制备。

[0759] 1,2-双-(3-溴丙基)-苯(F3)

[0760] 将3-[2-(3-羟丙基)-苯基]-丙醇(8.6g, 44.27mmol)、溴化钠(18.6g, 180.62mmol)

和水 (16mL) 的混合物在回流下加热同时经20分钟逐滴添加浓硫酸 (13.3mL)。将所述溶液在回流下加热另75分钟,然后冷却至室温,并用去离子水 (200mL) 稀释。将混合物用二氯甲烷 (3×100mL) 萃取并将合并的有机层依次用水 (100mL)、饱和碳酸氢钠溶液 (100mL)、10% 硫代硫酸钠水溶液 (200mL) 和饱和氯化钠溶液 (100mL) 洗涤。将有机层经MgSO₄干燥,在真空中浓缩,并在高真空中干燥以产生呈褐色油状的粗产物 (11.2g)。通过快速色谱法 (二氧化硅, 己烷, 接着己烷/乙酸乙酯=90/10) 将粗材料纯化, 提供呈粘稠黄色油状的1,2-双- (3-溴丙基) -苯 (8.25g, 58%, 通过GC为95.9%纯)。¹H NMR (CDCl₃): δ=7.16 (s, 4H), 3.33 (t, 4H, J=6.3Hz), 2.79 (m, 4H), 2.12 (m, 4H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ=138.69, 129.69, 126.66, 34.14, 33.62, 30.99。C₁₂H₁₆Br₂的HRMS计算值 (M⁺): 317.9619, 实测值: 317.9624。此已知化合物是通过不同于Uenaka, M.; Kubota, B. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1936, 11, 19-26中所述方法的方法制备。

[0761] 5-[2- (4-乙氧羰基-4-甲基戊基) -苯基] -2,2-二甲基戊酸乙基酯 (F4)

[0762] 在Ar气氛下,在-78℃下经15分钟将二异丙基氨基锂的溶液 (在庚烷/THF/乙基苯中2.0M, 41.2mL, 82.48mmol) 逐滴添加至异丁酸乙酯 (8.7g, 10.0mL, 74.98mmol) 于无水THF (100mL) 中的溶液。85分钟之后,经10分钟逐滴添加1,2-双- (3-溴丙基) -苯 (8.0g, 74.98mmol) 于无水THF (25mL) 中的溶液,接着逐滴添加DMPU (15mL)。将混合物在-78℃下搅拌另一小时,然后在接下来的2小时内将其缓慢升温至室温,并搅拌过夜。将反应混合物用冰浴冷却,并通过添加饱和NH₄Cl溶液 (100mL) 和去离子水 (100mL) 进行水解。分离各层,并用乙酸乙酯 (3×100mL) 萃取水层。将合并的有机层用水 (100mL)、1N盐酸 (100mL)、水 (100mL) 和饱和氯化钠溶液 (100mL) 洗涤。接着将有机相经MgSO₄干燥并在真空中浓缩以产生呈淡红色油状的粗产物 (14.0g)。通过快速色谱法 (二氧化硅, 己烷/乙酸乙酯=95/5) 的纯化提供呈微淡黄色油状的5-[2- (4-乙氧羰基-4-甲基戊基) -苯基] -2,2-二甲基戊酸乙基酯 (8.2g, 84%, 通过GC为79%纯)。¹H NMR (CDCl₃): δ=7.11 (s, 4H), 4.10 (q, 4H, J=7.0Hz), 2.56 (t, 4H, J=7.6Hz), 1.68-1.42 (m, 8H), 1.23 (t, 6H, J=7.0Hz), 1.16 (s, 16H)。¹³C NMR (CDCl₃): δ=177.95, 140.01, 129.12, 126.04, 60.34, 42.26, 40.79, 33.11, 26.75, 25.29, 14.41。C₂₄H₃₉O₄的HRMS计算值 (MH⁺): 391.2848, 实测值: 391.2846。

[0763] 5,5'-(1,2-亚苯基)双(2,2-二甲基戊酸) (或5-[2- (4-羧基-4-甲基戊基) -苯基] -2,2-二甲基戊酸)

[0764] 将5-[2- (4-乙氧羰基-4-甲基戊基) -苯基] -2,2-二甲基戊酸乙基酯 (8.3g, 21.25mmol) 和氢氧化钾 (>85%, 4.91g, 74.38mmol) 于乙醇 (20mL) 和水 (10mL) 中的溶液在回流下加热4小时。冷却至室温后,将混合物用水 (50mL) 稀释,并在真空中浓缩至约60mL体积。将此水溶液用二氯甲烷 (2×30mL) 萃取并接着用1N盐酸 (8mL) 酸化至pH 1。用二氯甲烷 (3×30mL) 萃取水层。将合并的有机萃取物用饱和NaCl溶液 (30mL) 洗涤,通过MgSO₄干燥,并在真空中浓缩以提供粗产物 (5.50g), 呈白色固体/粘稠油。将粗材料在-5℃下从庚烷/二氯甲烷结晶以提供极小的白色晶体,将其用冷庚烷 (10mL) 洗涤并在高真空中干燥 (5.05g, 71%, 通过HPLC为98.3%纯) (化合物I-61)。Mp 108℃-109℃。元素分析 (C₂₀H₃₀O₄): 计算值C, 71.82; H, 9.04; 实测值: C, 71.14; H, 9.06。¹H NMR (DMSO-d₆): δ=12.7-11.5 (m br, 2H), 7.11 (s, 4H), 2.55 (t, 4H, J=7.3Hz), 1.62-1.38 (m, 8H), 1.09 (s, 12H)。¹³C NMR (DMSO-d₆): δ=178.83, 139.69, 128.98, 125.89, 41.25, 40.20, 32.49, 26.57, 25.04。C₂₀H₃₁O₄的HRMS计算值 (MH⁺):

335.2222,实测值:335.2232。

[0765] 生物测定

[0766] 实施例15:化合物I-32、I-61、I-1和III-1在Hep3B和Hep1-6肝癌细胞中的抗增殖效应

[0767] 将人肝癌细胞Hep3B和鼠肝癌细胞Hep1-6分别以3000个细胞/孔的细胞密度接种在96孔板中,用伊格尔最低必需培养基(Eagle's Minimum Essential Medium)(Corning)(用于Hep3B细胞)或杜尔贝科氏改良的伊格尔氏培养基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)(DMEM)高葡萄糖(Gibco)(用于Hep1-6细胞),补充有10%胎牛血清(FBS,Gibco)和1%抗生素-抗霉菌药溶液(Thermo-Fisher Scientific)。第二天,用0(媒介物对照组)、0.1、0.5、1、5、10、30、50或100 μ M化合物I-32、I-61、I-1或III-1(最终浓度DMSO 0.1%)处理细胞并使其在37℃下生长72小时。在第5天,将10 μ l的PrestoBlue™细胞活力试剂(Invitrogen)添加至各孔中,并将板在37℃下再孵育1-2小时。孵育后,使用SpectraMax M5酶标仪(Molecular Devices)以560/590nm的激发/发射波长测量荧光信号。

[0768] 在Hep1-6细胞中化合物I-32、I-61、I-1和III-1对细胞增殖的影响,以媒介物对照的百分比表示(DMSO,0.1%最终浓度),分别显示于图2A-2D中(n=4次重复,单一实验,误差条表示标准偏差)。化合物I-32、I-61、I-1和III-1对Hep3B细胞增殖的影响,以媒介物对照的百分比表示(DMSO,0.1%最终浓度),分别显示于图3A-3D中(n=5,单一实验,误差条表示标准偏差)。

[0769] 实施例16:在Hep3B和Hep1-6肝癌细胞中化合物I-32、I-61、I-1和III-1的抗克隆生成效应。

[0770] 将肝癌细胞系Hep3B(人)和Hep1-6(鼠)维持在伊格尔最低必需培养基(Corning)(用于Hep3B细胞)或高葡萄糖DMEM(Gibco)(用于Hep1-6细胞),并补充有10% FBS(Gibco)和1%抗生素-抗霉菌药(Thermo-Fisher Scientific)。将各细胞系以1000个细胞/孔接种在12孔板中。第二天,更换培养基,并用0(媒介物对照,0.1% DMSO)、1、5、10、30、50或100 μ M化合物I-32、I-61、I-1或III-1(最终浓度DMSO 0.1%)处理7天。在第9天,除去培养基,并用10%福尔马林(500 μ l)将细胞在室温下固定10分钟,用1X PBS洗涤并用结晶紫染色。10分钟后,通过用自来水冲洗3次来去除多余的染色。使所述板干燥过夜,接着如先前由Villiani L.A.等人所述使用光学显微镜计数各孔中的菌落数(>50个细胞)。

[0771] 在Hep1-6细胞中化合物I-32、I-61、I-1和III-1对克隆生成性的影响,以媒介物对照的百分比表示(DMSO,0.1%最终浓度),分别显示于图4A-4D中(n=2,误差条表示标准偏差)。在Hep3B细胞中化合物I-32、I-61、I-1和III-1对克隆生成性的影响,以媒介物对照的百分比表示(DMSO,0.1%最终浓度),分别显示于图5A-5D中(n=2,误差条表示标准偏差)。

[0772] 表1总结来自实施例15-17的生物学结果。ND=未确定。

[0773] 表1:在人(h)和鼠(m)细胞中本发明的说明性化合物对重头脂肪生成(DNL)、克隆生成性和癌细胞增殖的影响(分别为IC₅₀或增殖减少%)。

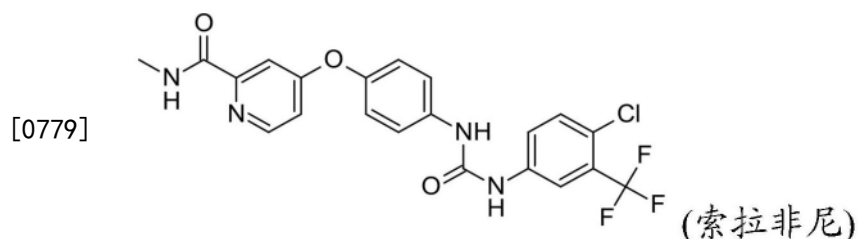
测定	细胞系	IC ₅₀ (μM)			
		化合物 I-1	化合物 I-32	化合物 I-61	化合物 III-1
DNL	原发性肝细胞(m)	12.1	8.3	ND	ND
克隆生成性	Hepa1-6 (m)	55.6	52.3	73.4	61.0
[0774] 克隆生成性	Hep3B (h)	53.9	41.7	57.3	55.6
		在 100 μM 下对比对照的减少% 平均值(标准偏差)			
		化合物 I-1	化合物 I-32	化合物 I-61	化合物 III-1
癌细胞增殖	Hepa1-6 (m)	25.9 (5.7)	18.6 (3.1)	21.8 (8.9)	15.7 (6.7)
癌细胞增殖	Hep3B (h)	41.8 (8.4)	30.8 (2.6)	35.7 (5.8)	29.7(6.2)

[0775] 实施例17:本发明的说明性化合物与索拉非尼或乐伐替尼的协同效应。

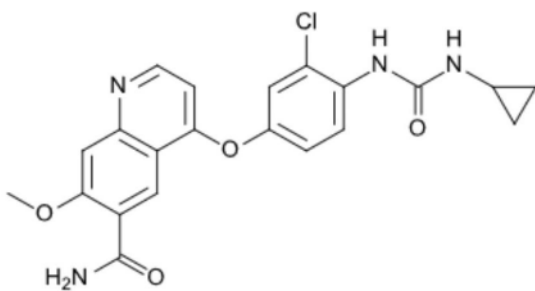
[0776] 用本发明的化合物进行组合研究以确定索拉非尼或乐伐替尼在化合物I-32或化合物I-61存在下的潜在协同作用。在单独的实验中,索拉非尼在本发明化合物不存在的情况下和乐伐替尼在本发明化合物不存在的情况下抑制增殖的IC₅₀在Hep3B细胞分别确定为3 μM和0.5 μM并且在Hepa1-6细胞中分别为5 μM和30 μM(数据未显示)。

[0777] 将Hep3B(由ATCC提供)或Hepa1-6(由ATCC提供)细胞以500个细胞/孔的密度接种在具有完全培养基的96孔板中。在第2天,吸出各孔中的培养基,并用100 μl新鲜完全培养基替换,并在本发明化合物存在或不存在下,以浓度依赖性方式(化合物I-32(100 μM)或化合物I-61(100 μM)单独使用或与索拉非尼(3 μM)或乐伐替尼(0.5 μM)组合)处理细胞。然后,将细胞在孵育箱中培养72小时。在第5天,将10 μl的presto蓝(Invitrogen,目录号A13261)细胞活力试剂添加至各96孔板中,并在37℃下孵育1-2小时。孵育后,以560/590nm的激发/发射波长测量荧光。结果表示为平均值±标准偏差(SD)。使用Graph Pad Prism 8软件准备所有条形图和线图。使用Graph pad Prism8中的非线性回归模式计算增殖IC₅₀值。对于各细胞类型,当相较于单独索拉非尼或乐伐替尼,组合治疗显示细胞增殖减少。在Hep3B细胞中的结果呈现于图6A-6B中并且在Hepa1-6细胞中的结果呈现于图7A-7B中。

[0778] 索拉非尼和乐伐替尼具有下列结构:



[0780]



(乐伐替尼)

[0781] 由于在组合研究中观察到细胞增殖的进一步抑制,所以使用CompuSyn软件(由ComboSyn Inc.提供)分析结果,以检查其对抗增殖活性是否具有协同或累加作用。图8A-8D证明化合物I-32和I-61在索拉非尼或乐伐替尼的存在下显示协同抑制作用。

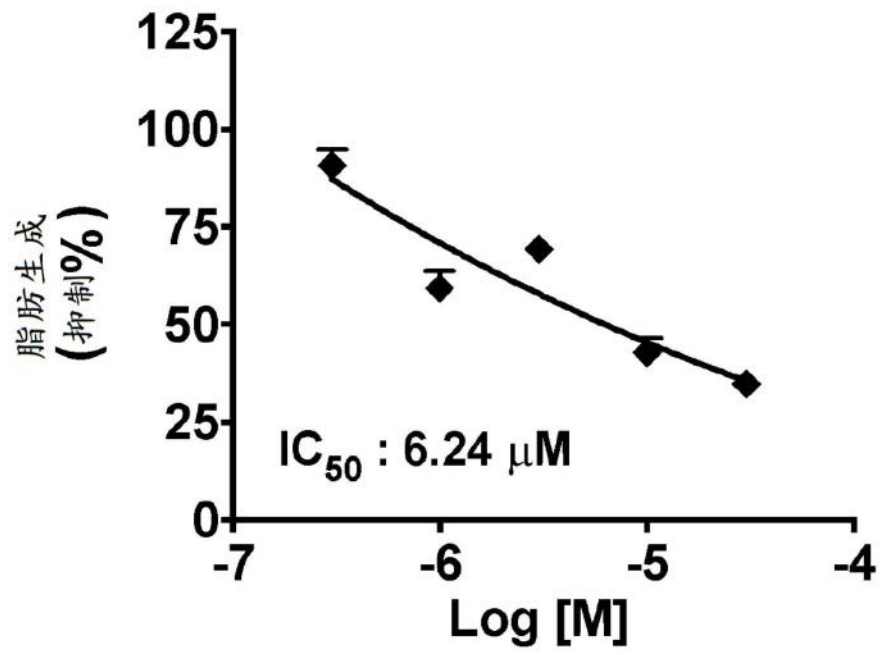


图1A

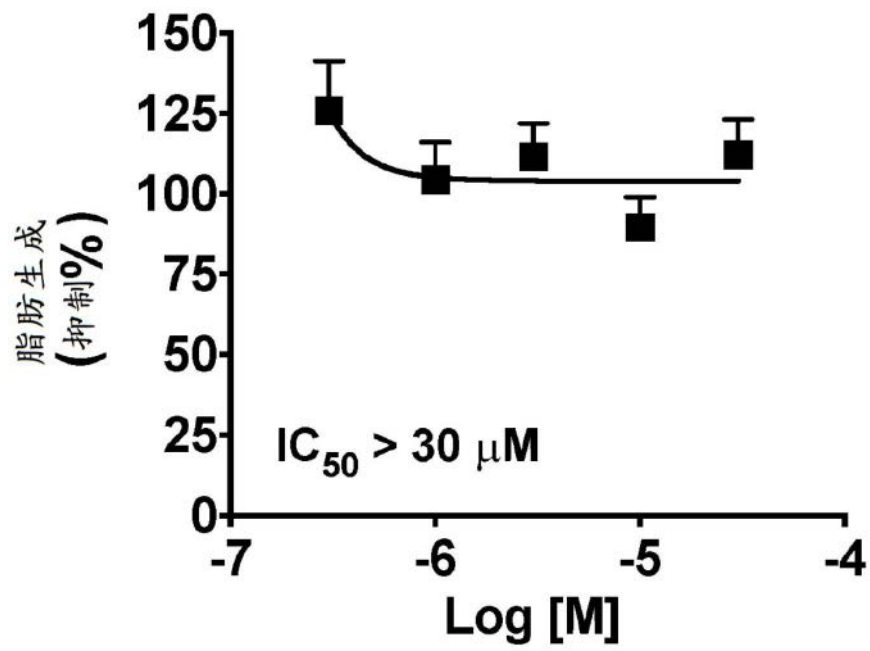


图1B

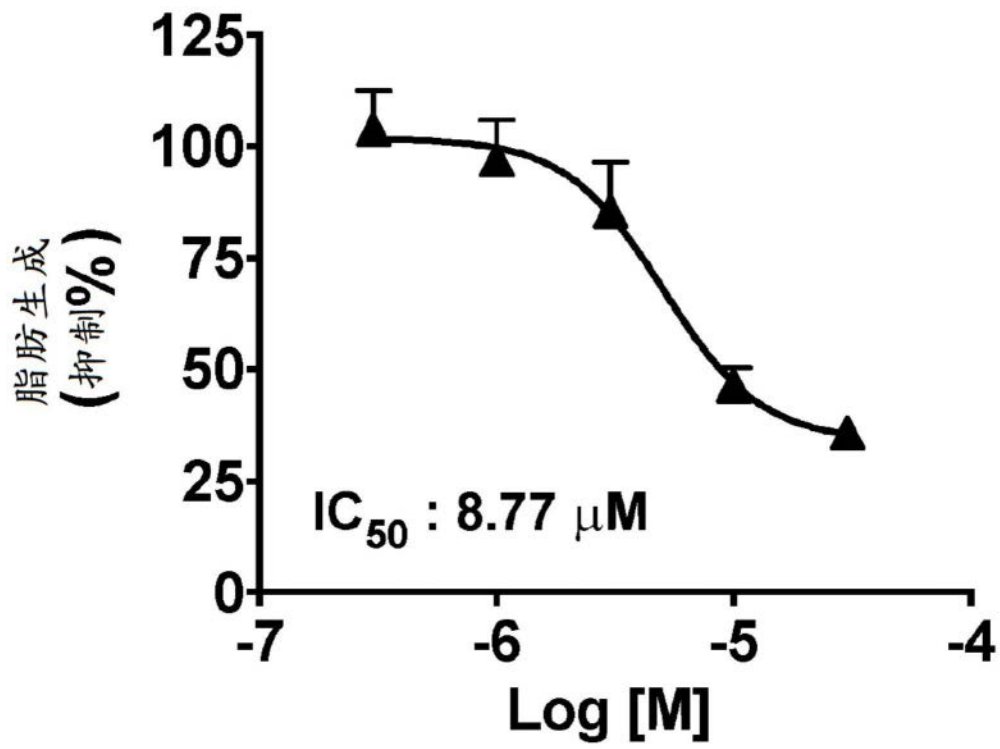


图1C

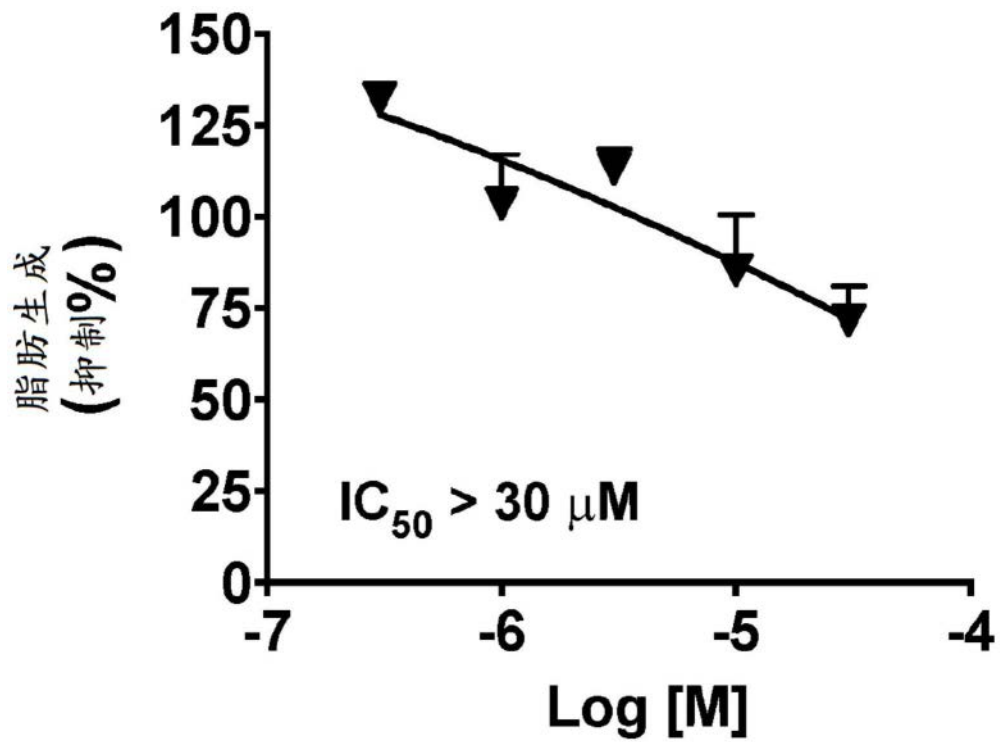


图1D

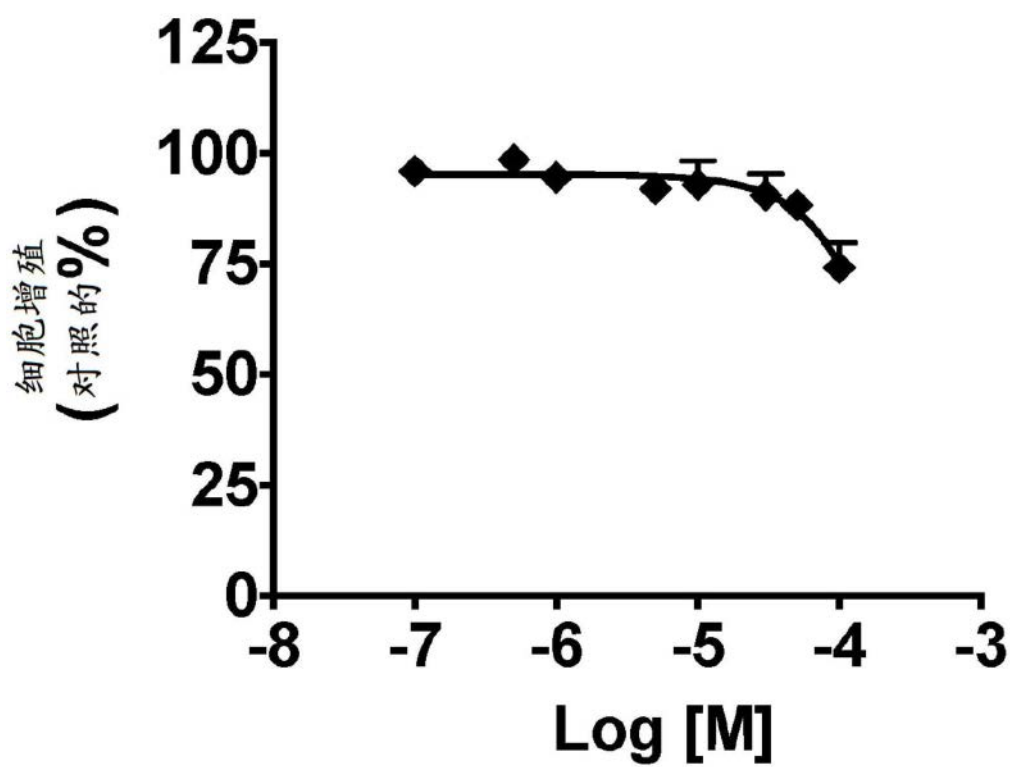


图2A

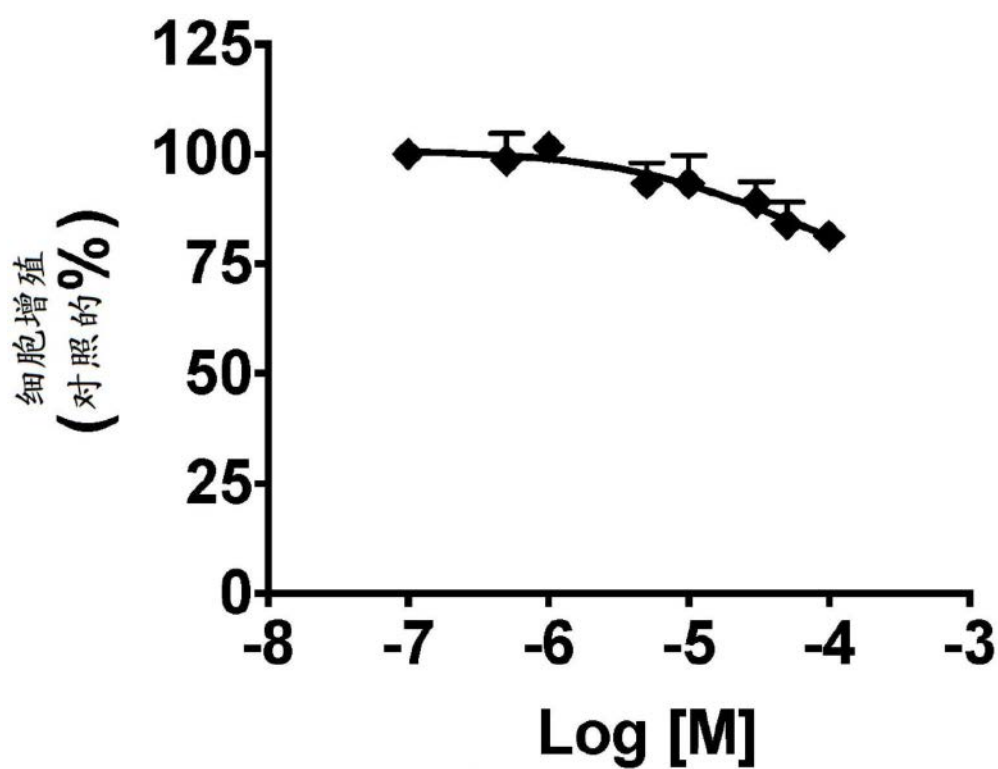


图2B

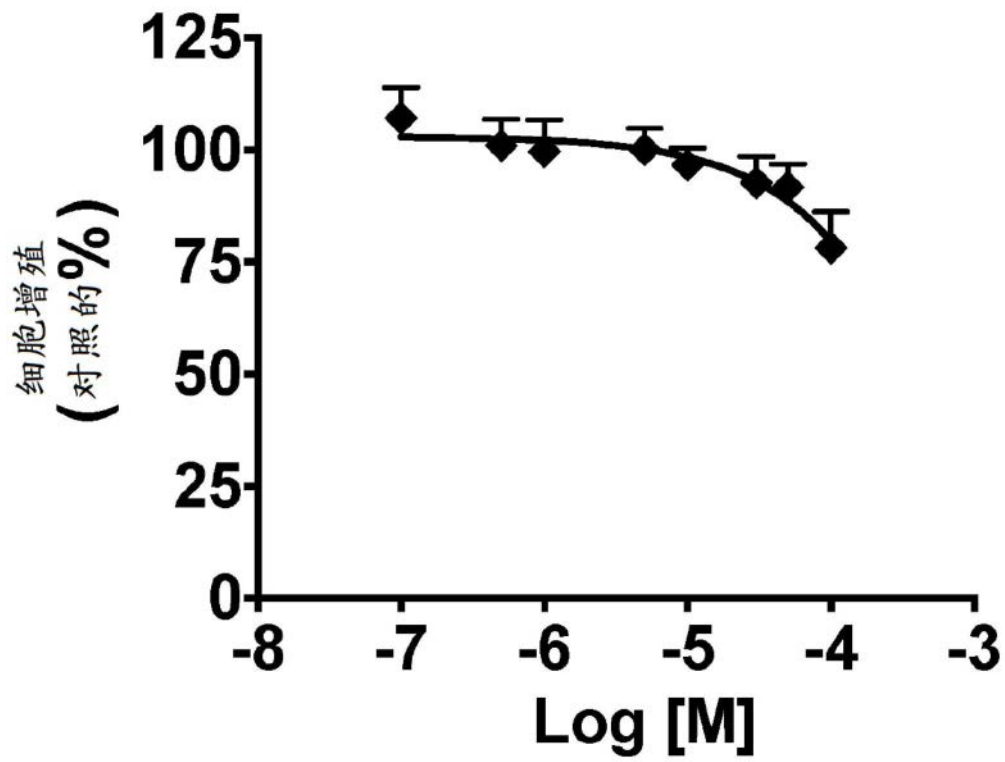


图2C

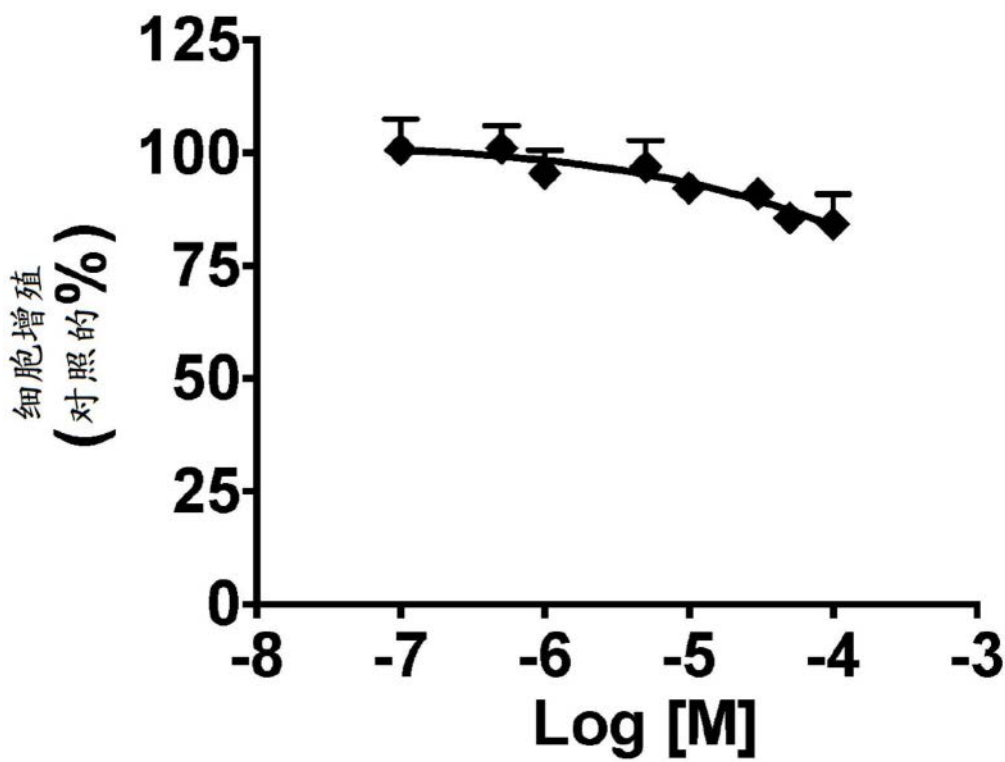


图2D

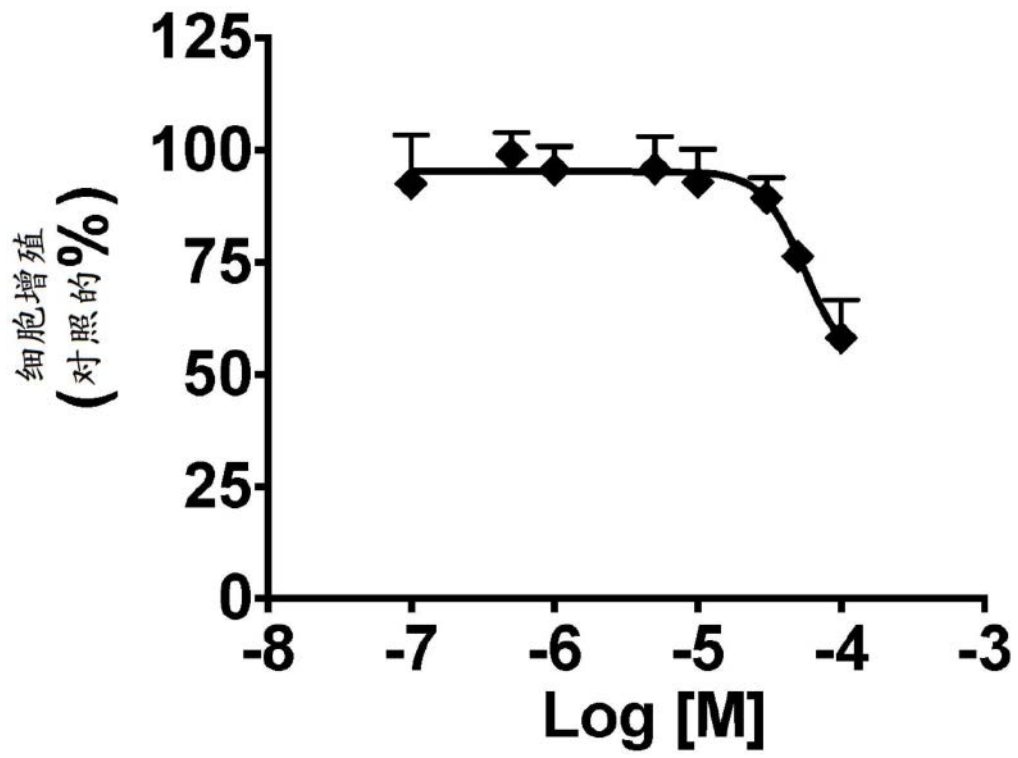


图3A

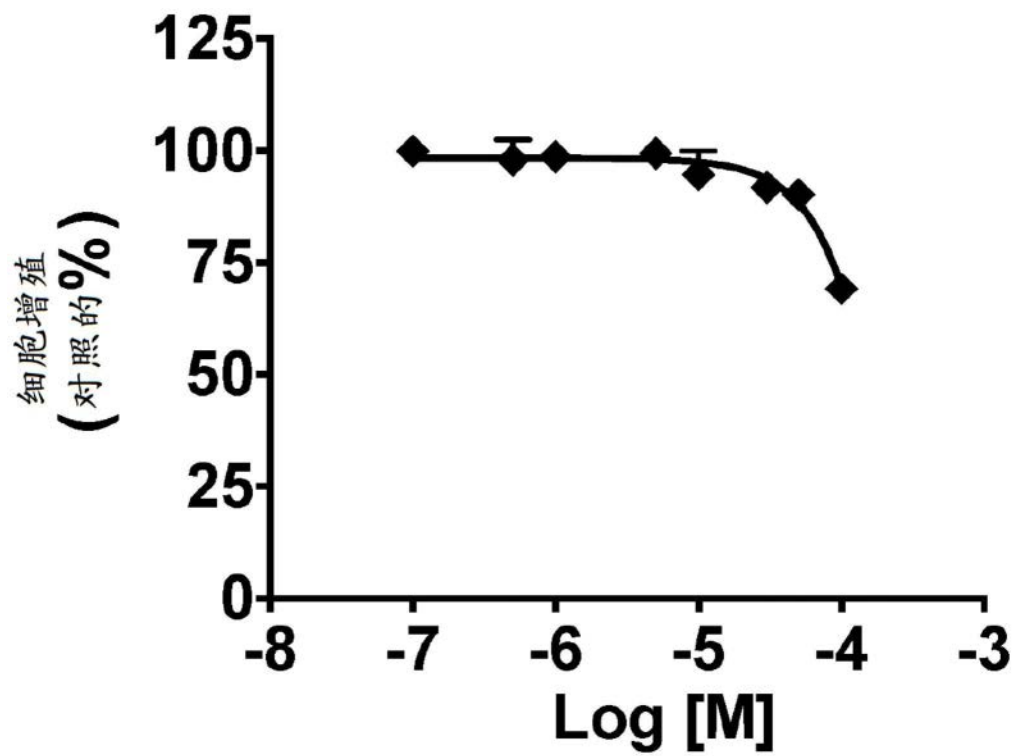


图3B

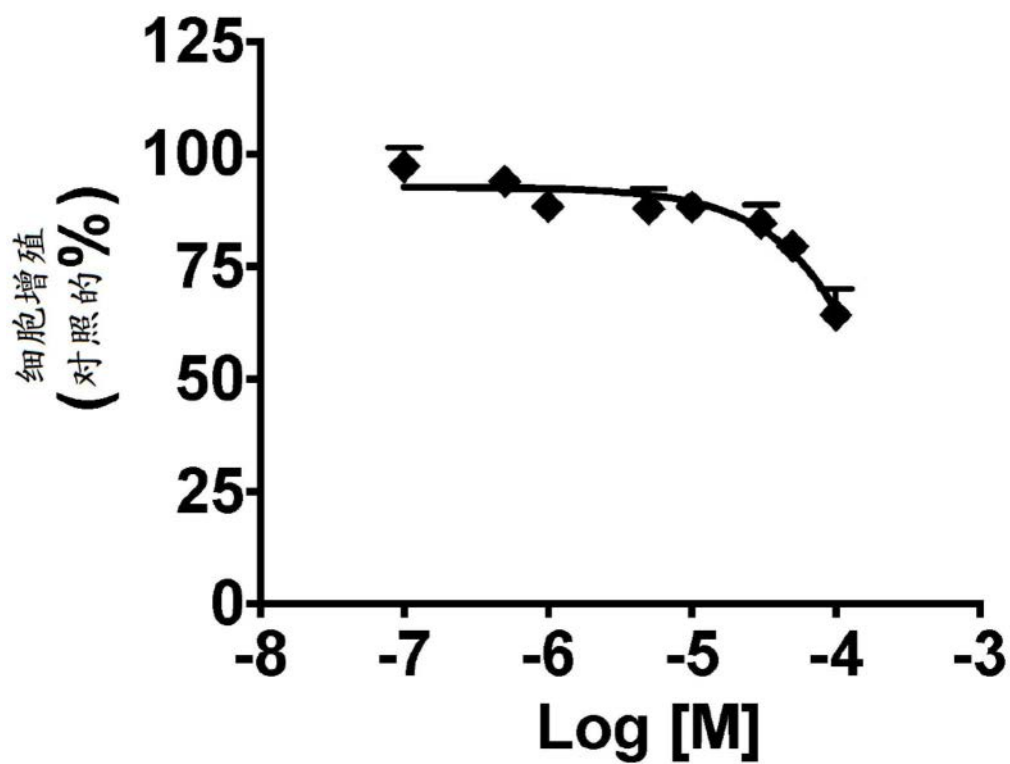


图3C

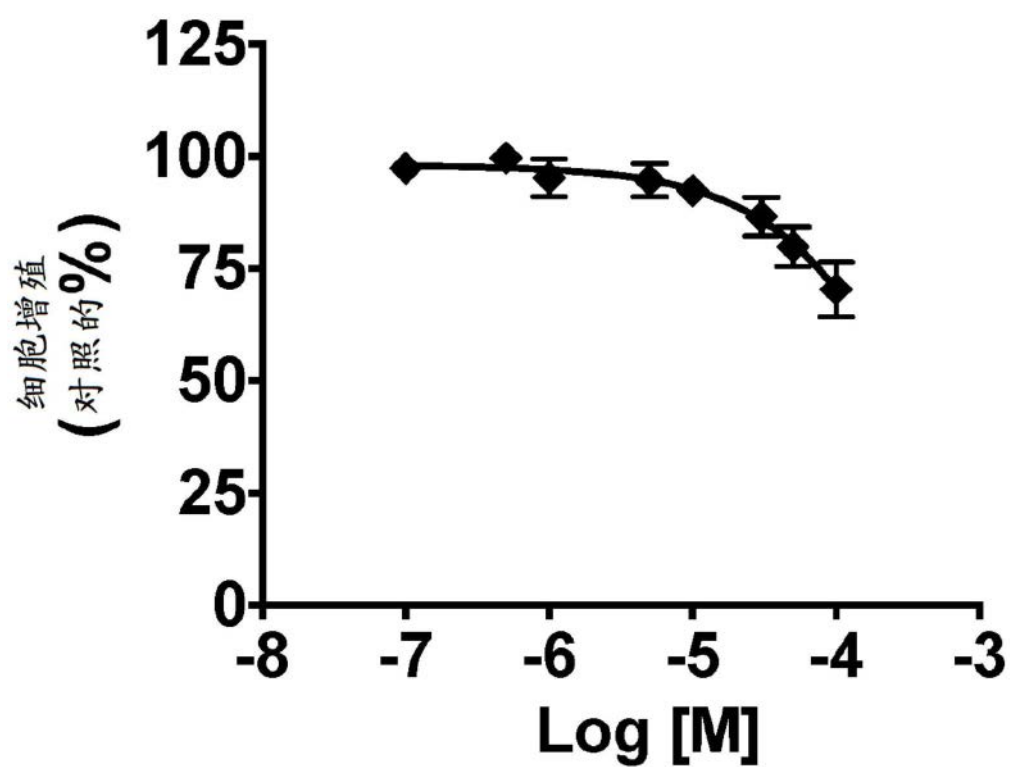


图3D

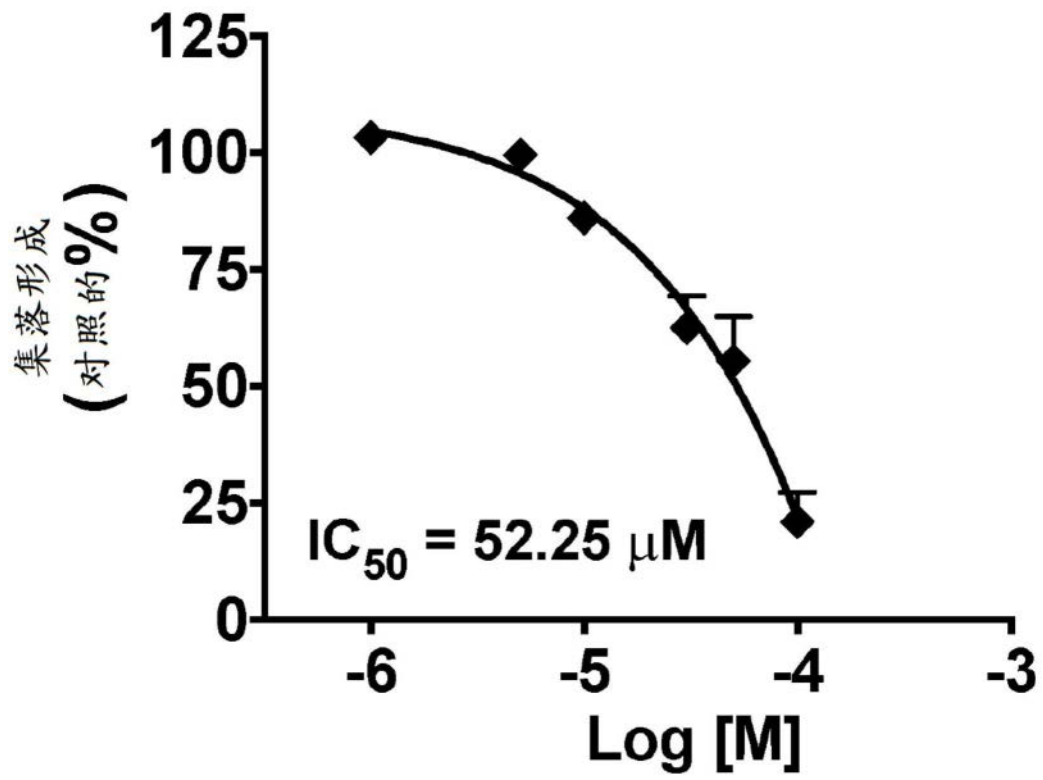


图4A

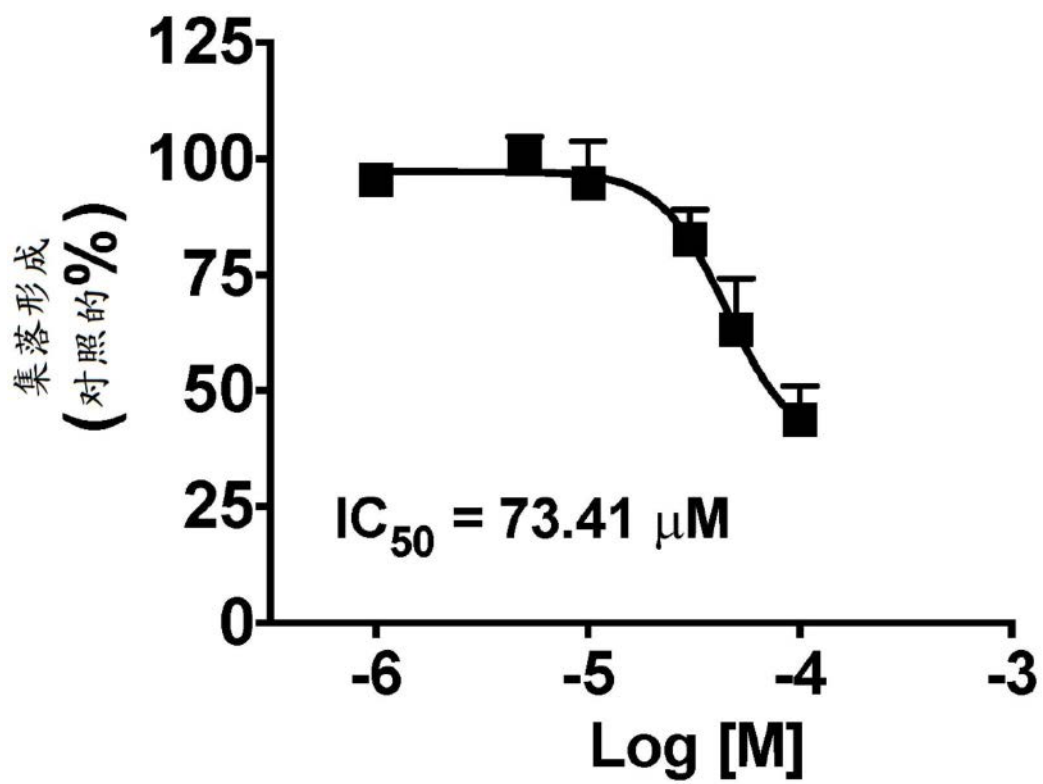


图4B

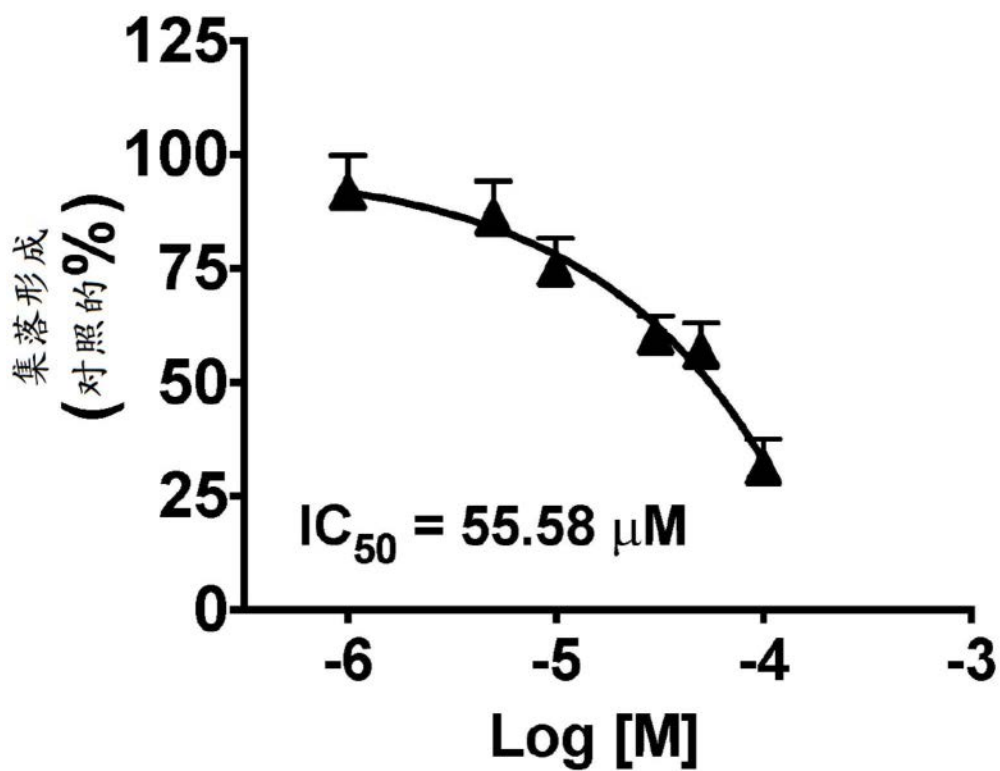


图4C

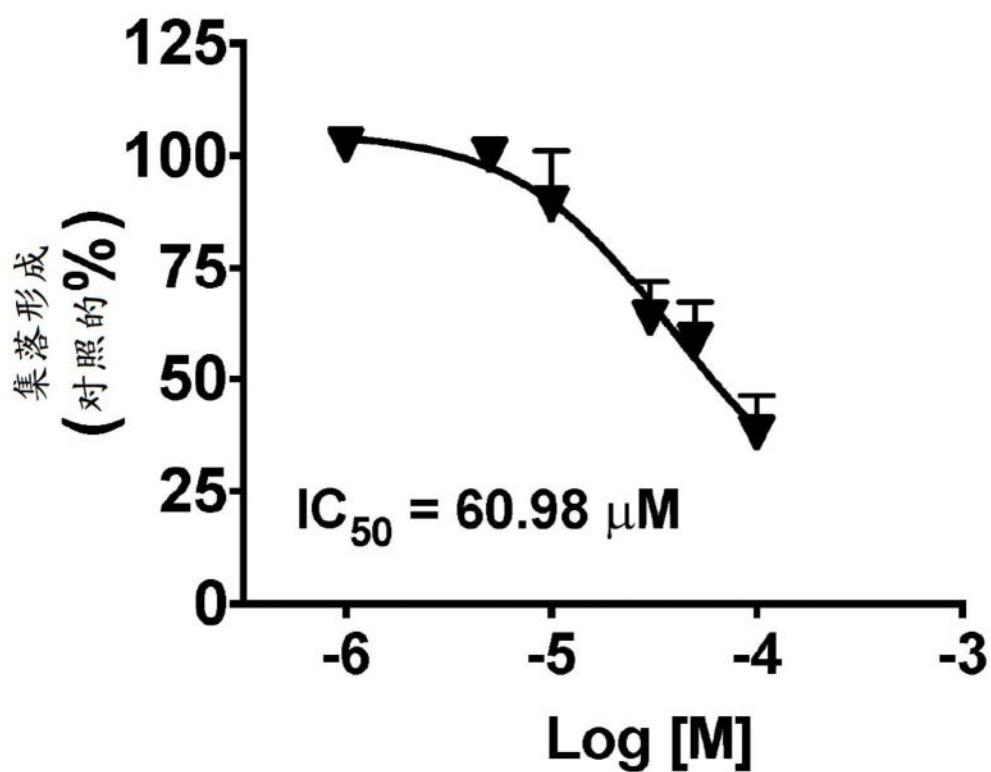


图4D

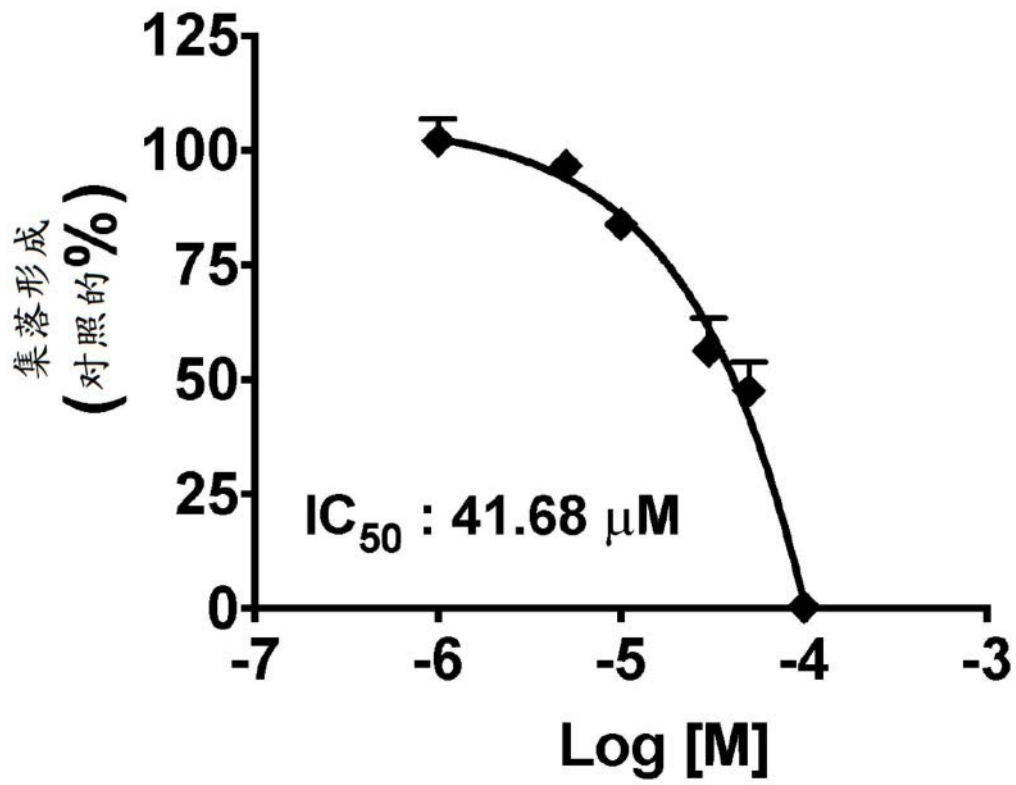


图5A

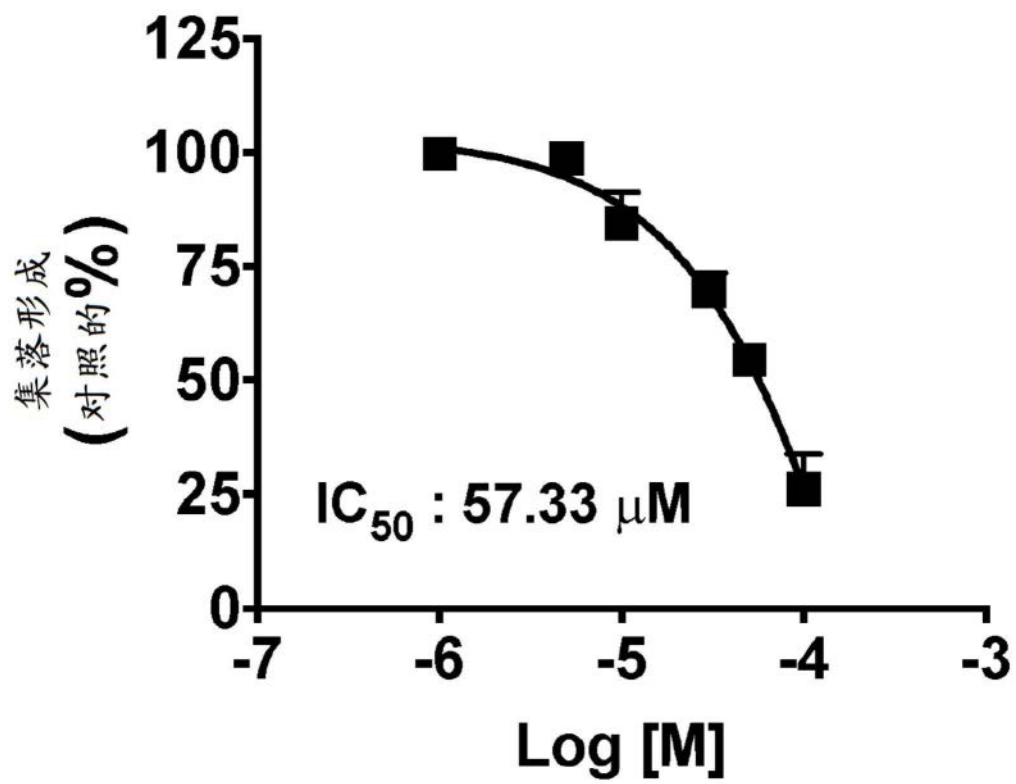


图5B

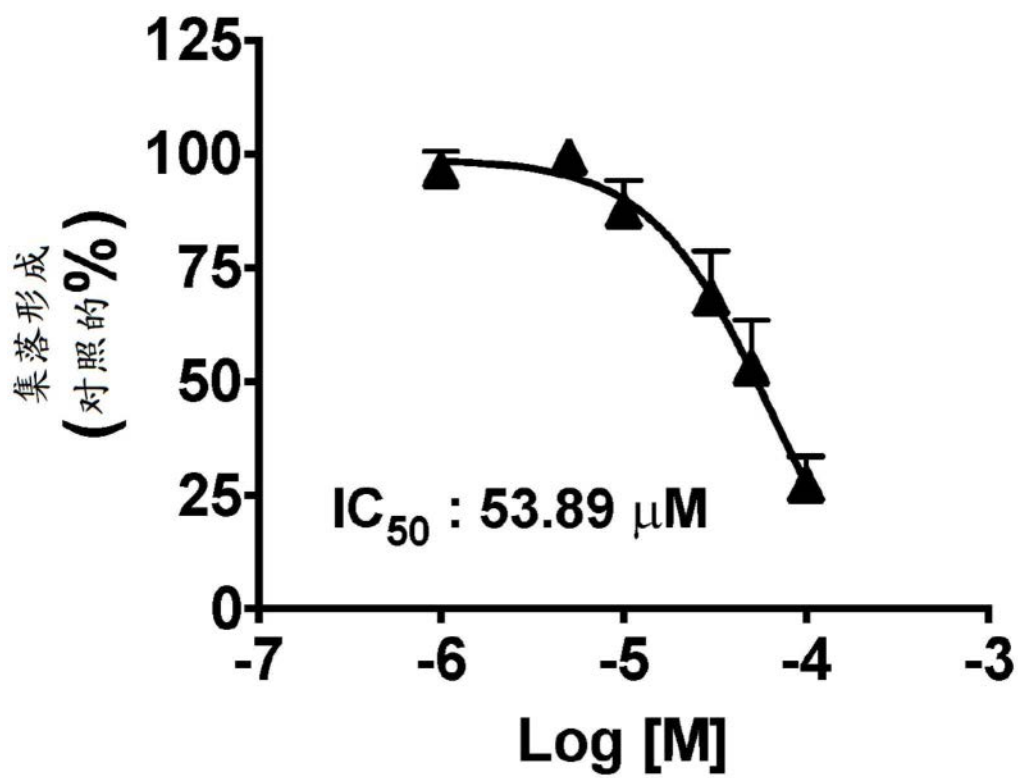


图5C

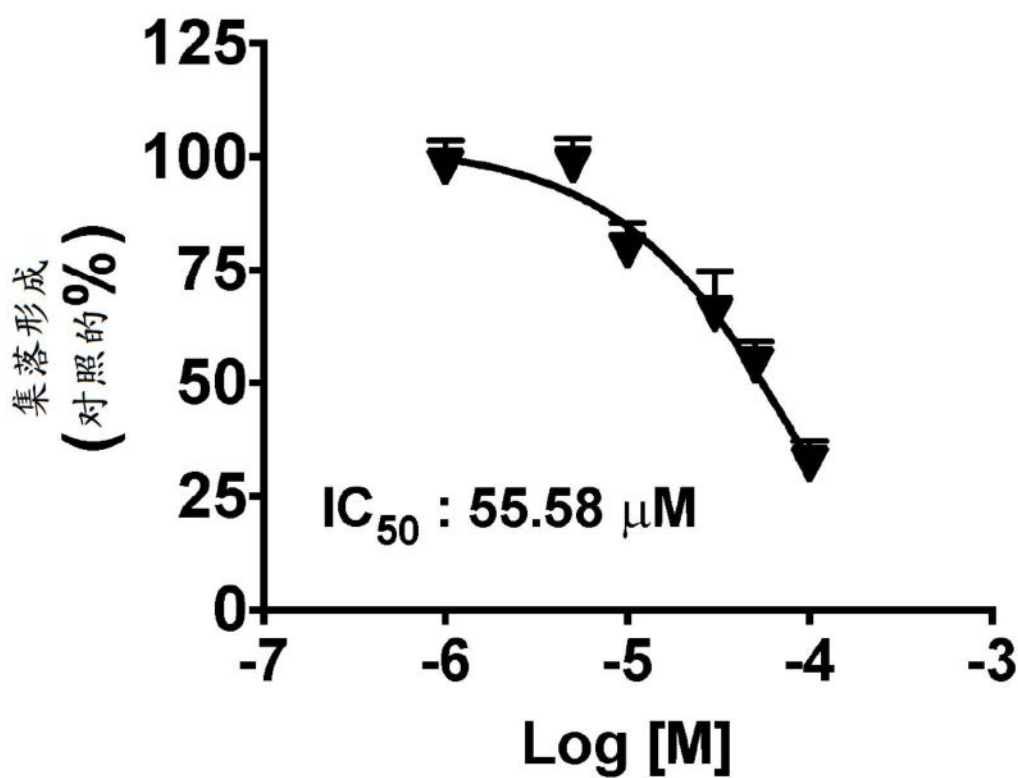


图5D

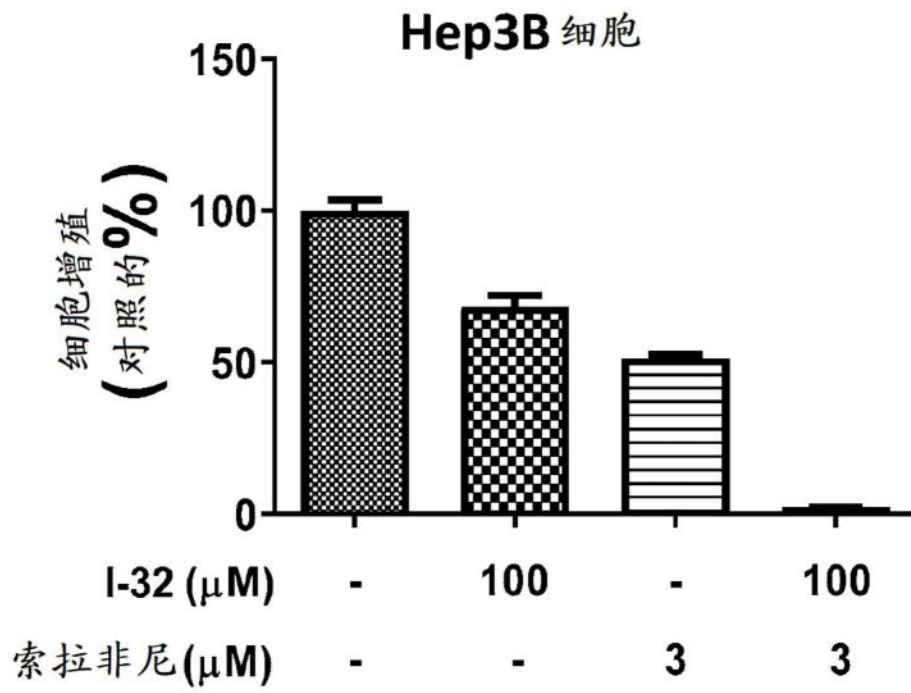


图6A

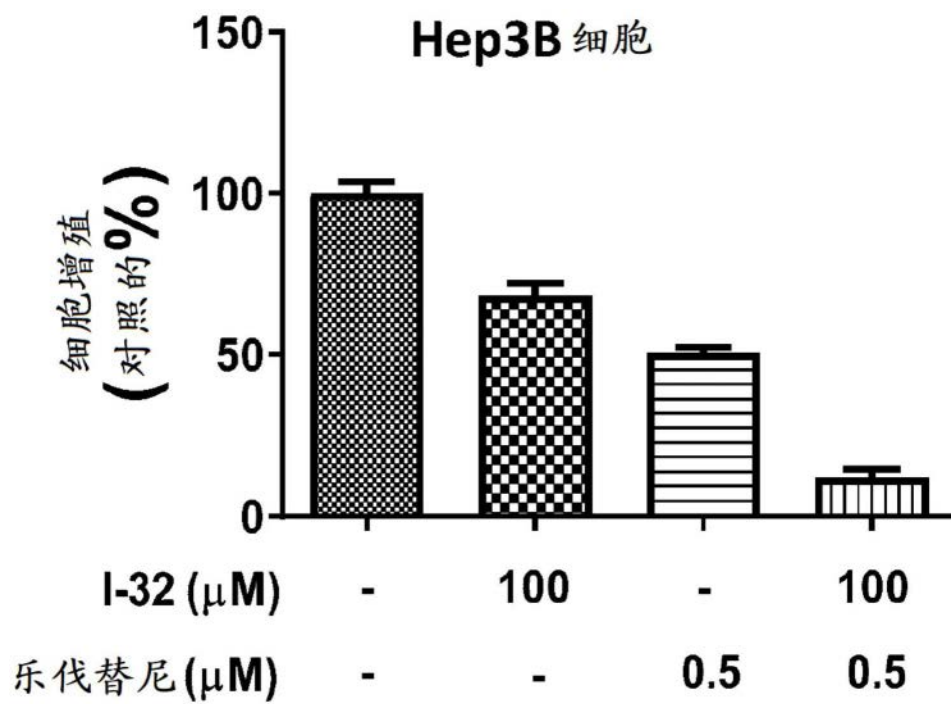


图6B

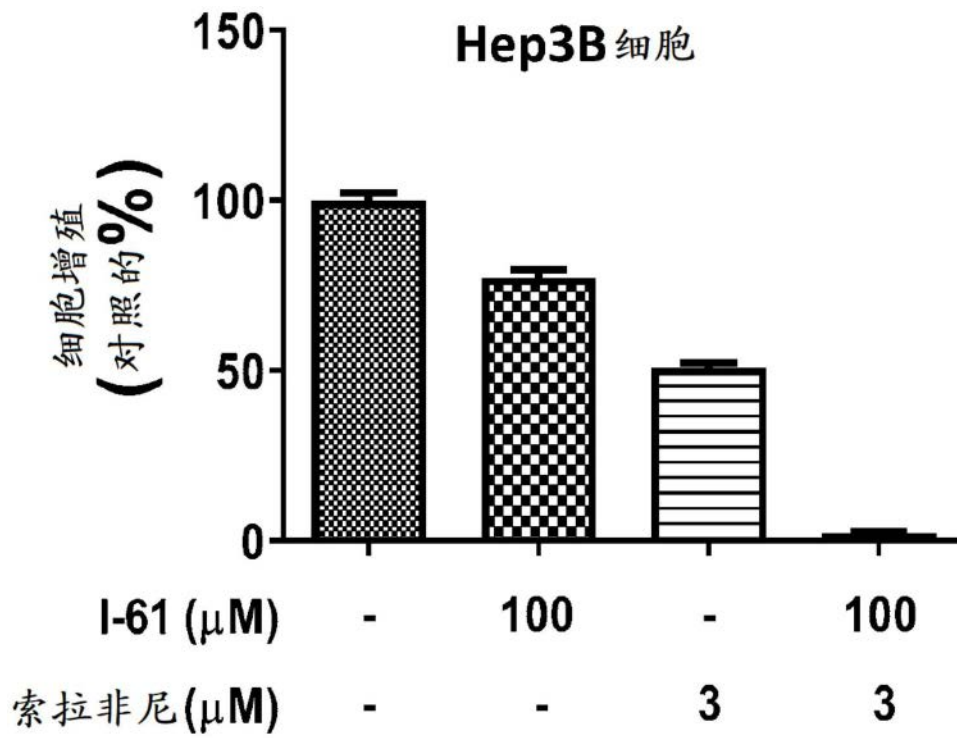


图6C

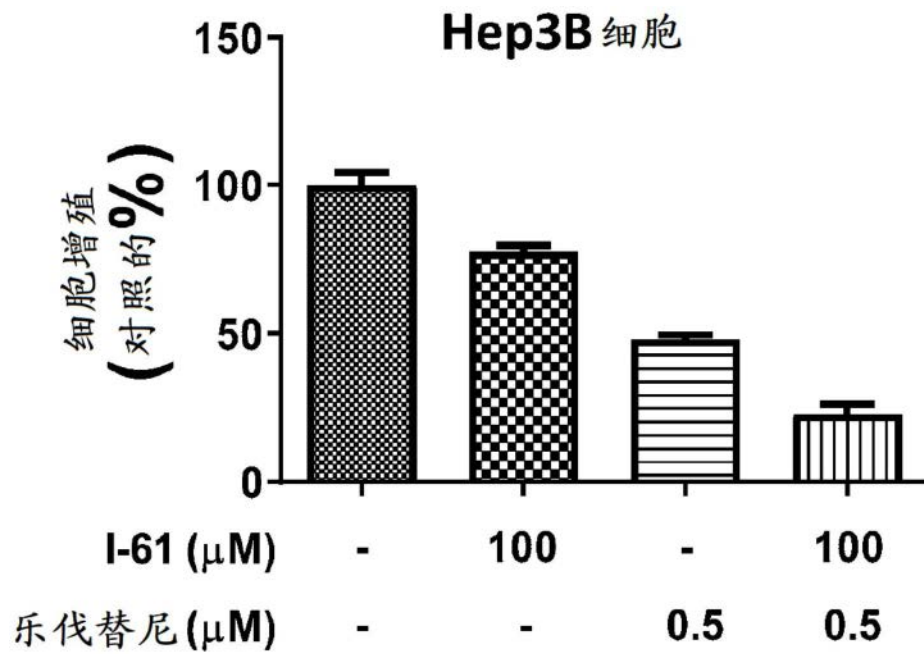


图6D

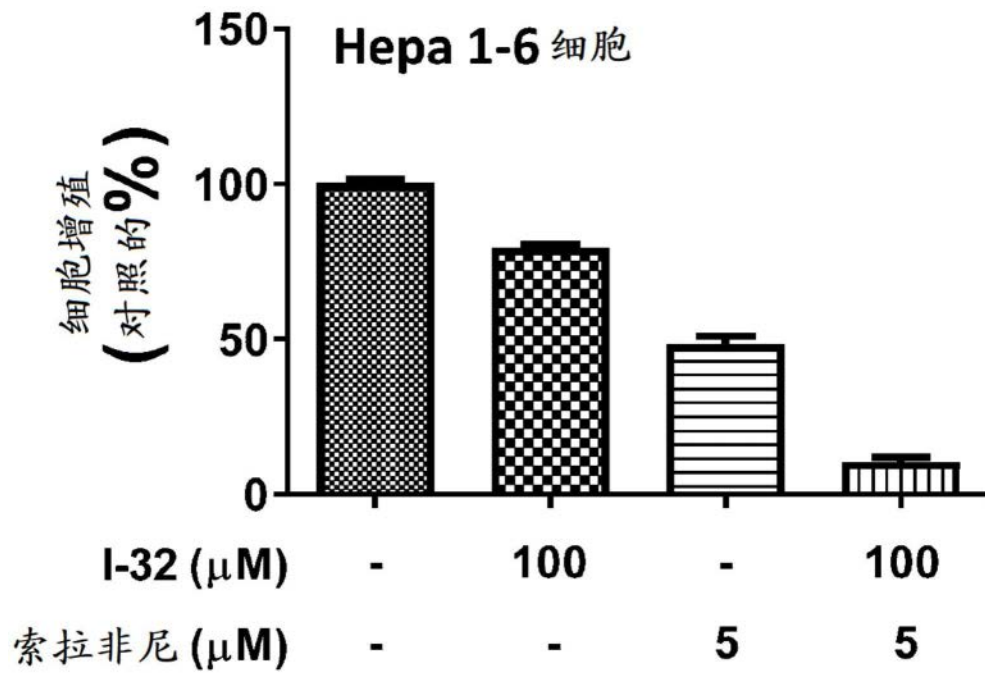


图7A

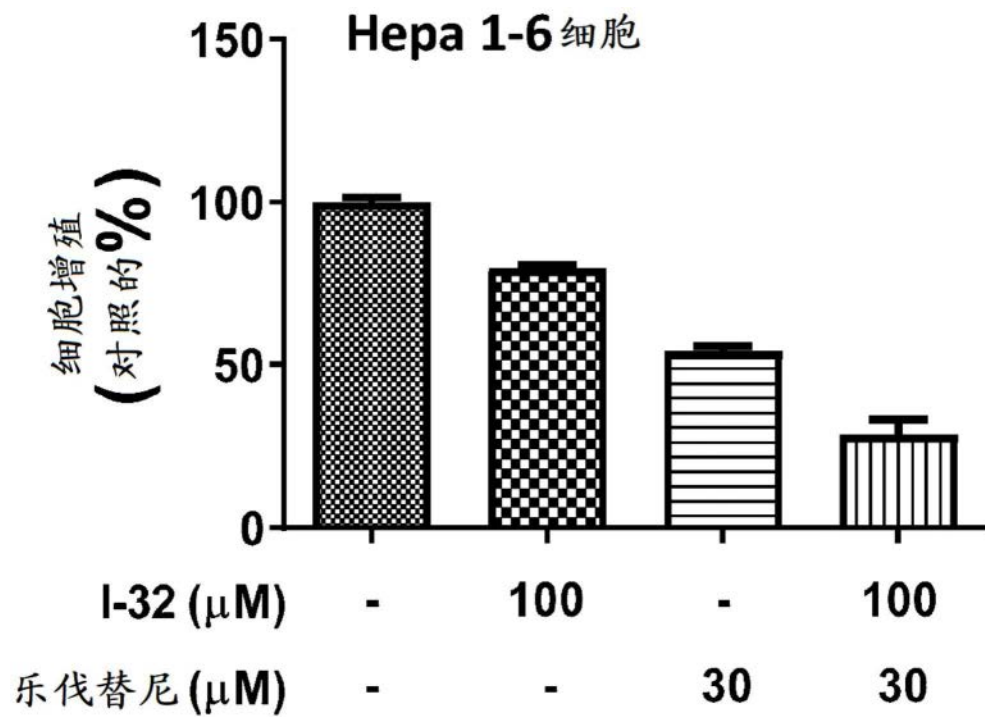


图7B

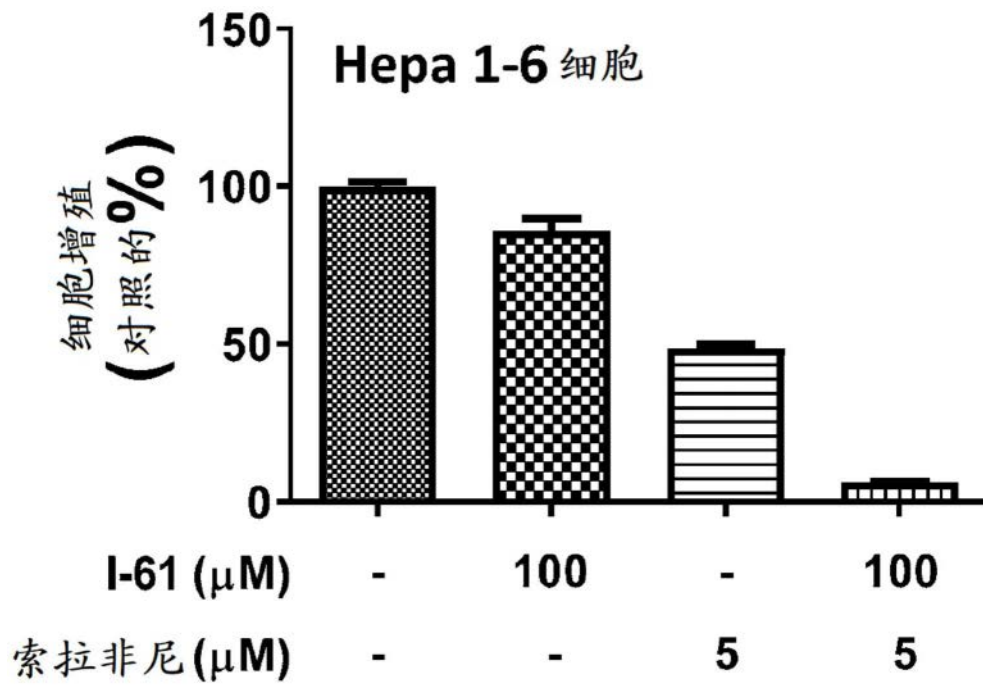


图7C

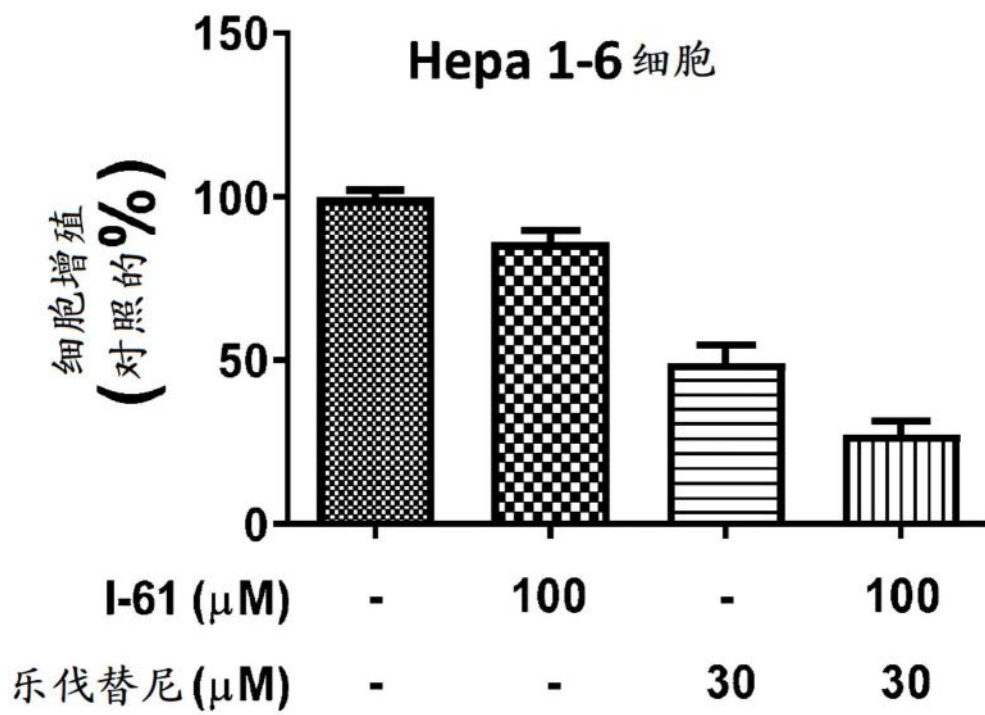


图7D

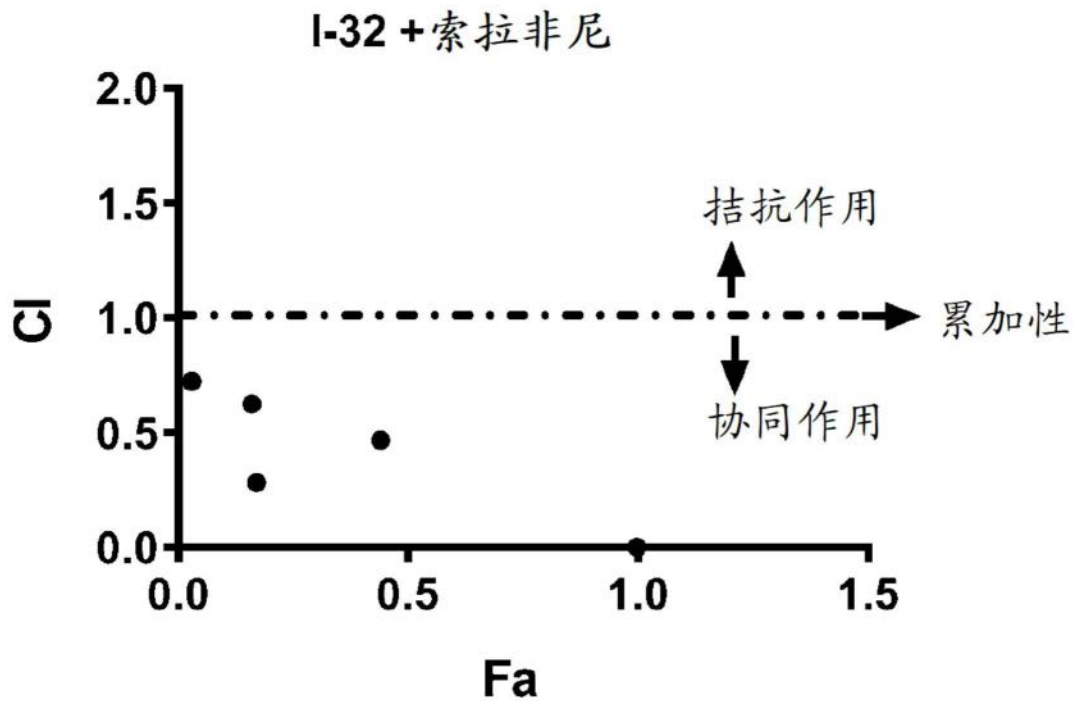


图8A

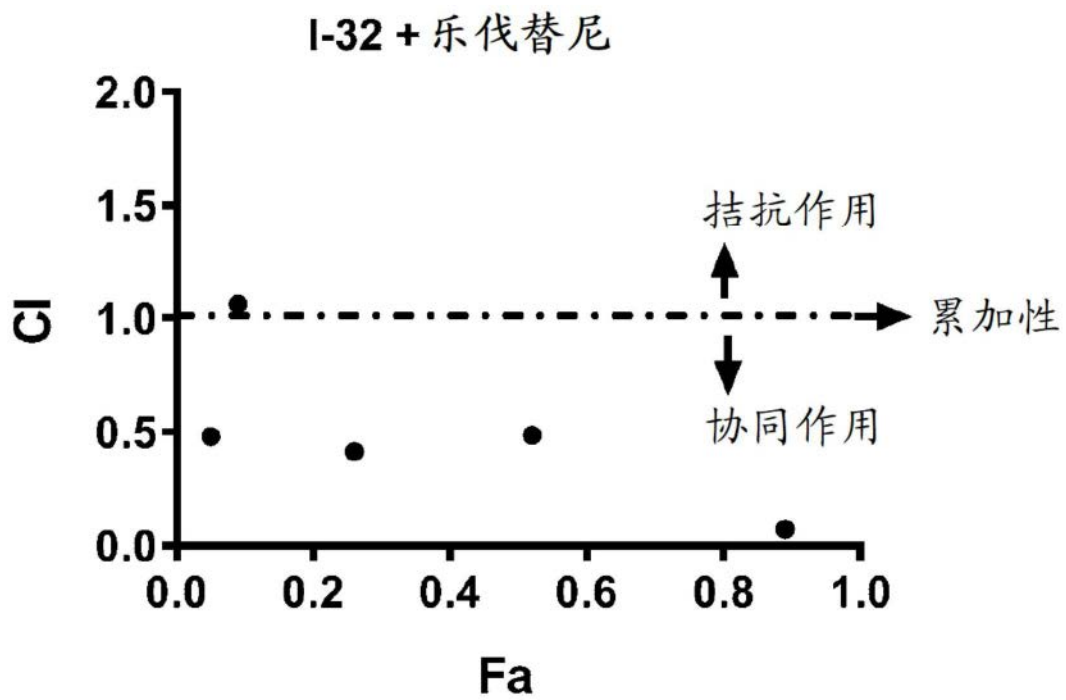


图8B

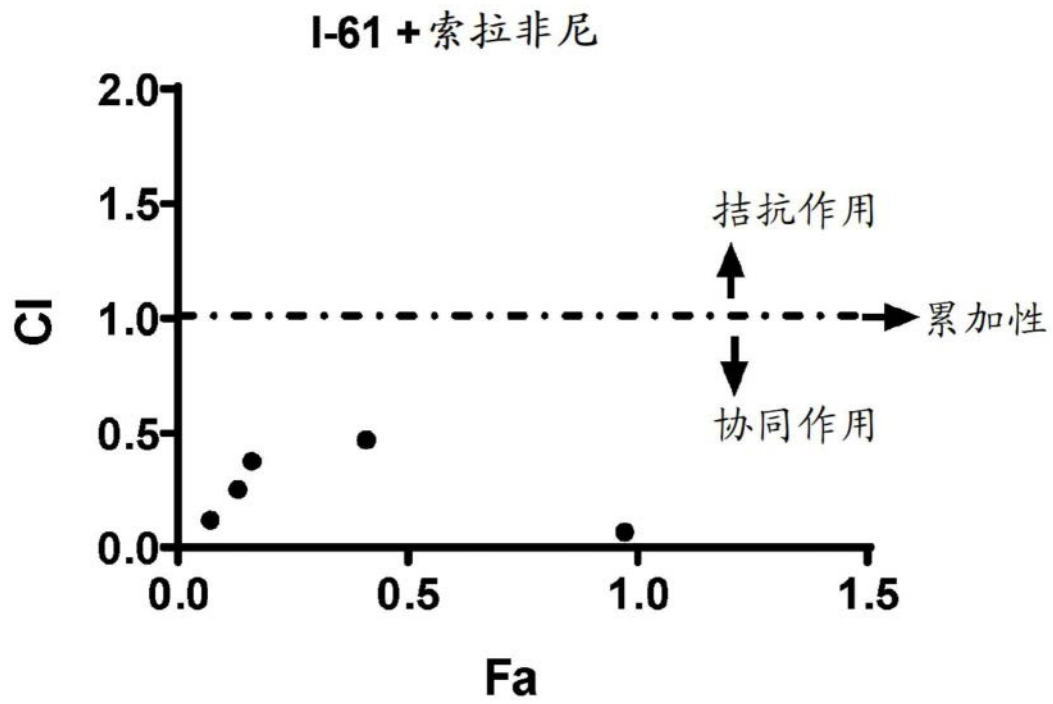


图8C

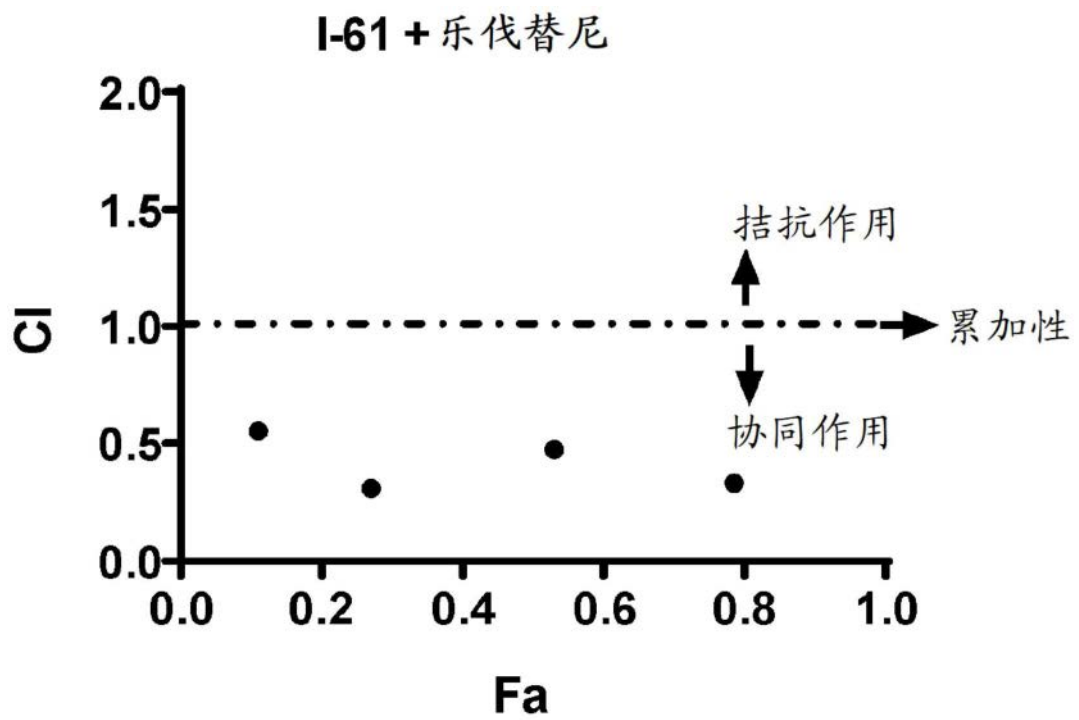


图8D