



(10) 授权公告号 CN 115103835 B

(45) 授权公告日 2024.12.10

(21) 申请号 202080079537.5

玛戈特·G·保利克

(22) 申请日 2020.09.15

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 115103835 A

11247

专利代理师 陈润杰 黄革生

(43) 申请公布日 2022.09.23

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

62/901,249 2019.09.16 US

16/783,268 2020.02.06 US

PCT/US2020/016925 2020.02.06 US

63/061,719 2020.08.05 US

C07D 241/04 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 409/12 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.05.16

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/050924 2020.09.15

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/055376 EN 2021.03.25

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 493/04 (2006.01)

(73) 专利权人 戴斯阿尔法公司

地址 美国印第安纳州

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(72) 发明人 保罗·R·法瑟雷

马丁·S·林塞尔

约翰·R·雅各布森

沃特·A·范德林登

蒂莫西·J·丘奇

克劳迪奥·阿基诺

(56) 对比文件

CN 113874080 A, 2021.12.31

审查员 邱李

权利要求书11页 说明书158页

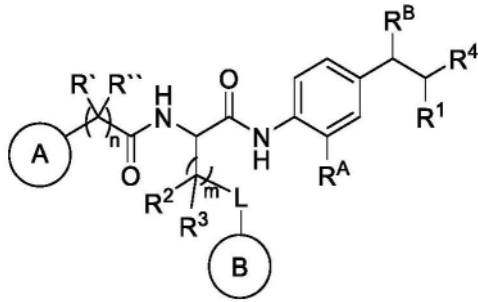
(54) 发明名称

IL-17A调节剂及其用途

(57) 摘要

本文的公开内容提供了用于调节IL-17A的化合物和药物组合物,其用于治疗炎性病况,例如银屑病。

1. 一种由式I结构表示的化合物:



(I);

或其药学上可接受的盐,其中:

(A) 选自任选取代的 C_3 - C_6 碳环、任选取代的5至6元单环杂环和任选取代的8至9元双环杂环,其中环A上的一个或多个取代基在每次出现时独立地选自:

卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、-

$S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$;和

C_{1-6} 烷基,任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和3至6元杂环;以及

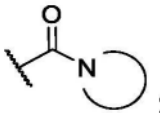
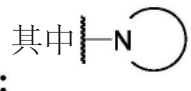
C_{3-6} 碳环和3至6元杂环,其各自任选地被 C_{1-6} 烷基取代;


其中 R^{11} 选自氢和任选地被一个或多个卤素取代的 C_{1-6} 烷基;

(B) 选自任选取代的苯基、任选取代的单环 C_{3-8} 环烷基和任选取代的8至10元双环碳环,其中环B上的一个或多个取代基在每次出现时独立地选自:

卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$;和

C_{1-6} 烷基,任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$;

R^4 选自 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ 和;其中是任选取代的饱和4至8元杂环,其

中上的任选取代基在每次出现时独立地选自:

卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$;和

C_{1-10} 烷基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、-

$C(O)N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-8} 碳环和3至8元杂环;

其中 R^{13} 选自H、 C_{3-12} 碳环和 C_{1-6} 烷基;

L不存在或选自 $-O-$;

R^A 选自氢、卤素、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 和 C_{1-6} 烷基;

R^B 选自氢、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 和 C_{1-6} 烷基,其中 R^A 或 R^B 中的至少一个不是氢,其中 R^{15} 为 C_{1-6} 烷基;

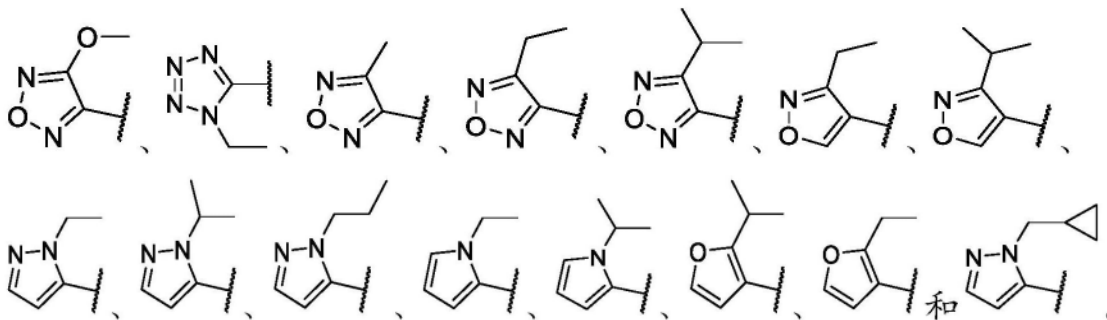
- R^1 和 R^2 独立地选自:氢、卤素和 C_{1-6} 烷基;
 R^1 选自 $-N(R^{21})(R^{22})$ 、 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 、 $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$ 和 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$;
 R^2 和 R^3 各自独立地选自:
 氢、 $-OR^{17}$ 、直链或支链 C_{1-6} 烷基,其中 R^{17} 为 C_{1-6} 烷基;
 R^{21} 在每次出现时独立地选自氢以及 C_{1-6} 烷基;
 R^{22} 选自饱和和5-6元单环杂环;
 R^{23} 选自:
 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基: $-OR^{19}$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;
 其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被 C_{1-6} 烷基取代;和
 C_{3-6} 碳环和3至6元杂环;
 其中 R^{19} 选自H和 C_{1-6} 烷基;
 R^{24} 选自氢和 C_{1-6} 烷基;
 n 选自0和1;并且
 m 选自0、1和2。
2. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自任选取代的环丙基、任选取代的环己基、任选取代的苯基、任选取代的5至6元杂芳基和任选取代的8至9元双环杂环。
3. 根据权利要求2所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自环丙基、环己基、苯基、吡啶、嘧啶、吡唑、噁唑、噁吩、吡唑、四唑、噁二唑、噁唑、异噁唑、咪唑、吡咯、呋喃、苯并噁吩、苯并呋喃、噁吩并[2,3-c]吡啶、噁吩并[2,3-b]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、4,6-二氢呋喃并[3,4-b]呋喃和苯并二噁茂,其中的任一个都是任选取代的。
4. 根据权利要求1至3中任一项所述的化合物或盐,其中环A上的取代基独立地选自:
 卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$;
 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和3至6元杂环;和
 C_{3-6} 碳环和3至6元杂环,其各自任选地被一个或多个 C_{1-6} 烷基取代。
5. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 n 为0。
6. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 n 是1。
7. 根据权利要求5所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自任选取代的5元单环杂环和任选取代的8至9元双环杂环。
8. 根据权利要求7所述的化合物或药学上可接受的盐,其中所述任选取代的5元单环杂环是任选取代的5元单环杂芳基,且其和任选取代的8至9元双环杂环包含选自氮、氧和硫中的至少一个杂原子。
9. 根据权利要求8所述的化合物或药学上可接受的盐,其中所述任选取代的5元单环杂芳基选自吡唑、四唑、噁二唑、异噁唑、吡咯和呋喃,其中的任一个都是任选取代的。
10. 根据权利要求7至9任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A是任选取代的5元单环杂芳基,其任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N$

(R¹¹)₂、-N(R¹¹)S(O)₂R¹¹、-NO₂、-CN、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₅碳环、C₃₋₅碳环和3至5元杂环。

11. 根据权利要求9所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A是被单个取代基取代的5元单环杂芳基,其中所述单个取代基选自卤素、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-NO₂、-CN、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₅碳环、C₃₋₅碳环和3至5元杂环烷基。

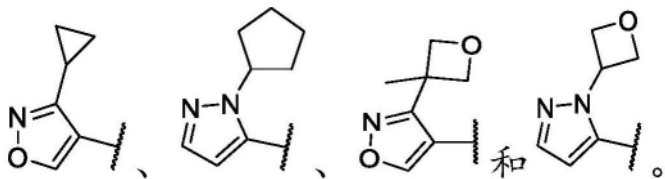
12. 根据权利要求11所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A是被单个取代基取代的5元单环杂芳基,所述单个取代基选自-OR¹¹、C₁₋₆烷基、-C₁₋₆烷基-C₃₋₅碳环、C₃₋₅碳环、3至5元杂环烷基,其中R¹¹选自C₁₋₆烷基。

13. 根据权利要求12所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自:



14. 根据权利要求7至9任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A是被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的5元单环杂芳基:任选取代的C₃₋₆碳环和任选取代的3至6元杂环。

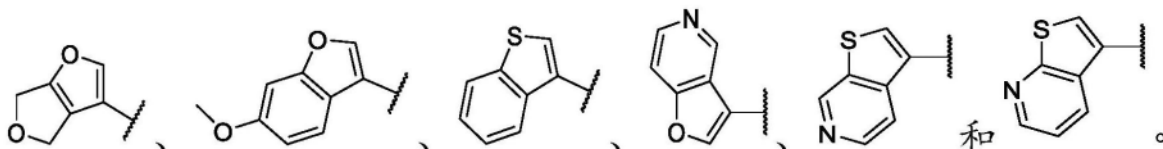
15. 根据权利要求14所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自:



16. 根据权利要求7或8所述的化合物或药学上可接受的盐,其中当环A是任选取代的8至9元双环杂环时,其选自任选取代的稠合咪喃或任选取代的稠合噻吩。

17. 根据权利要求7或8所述的化合物或药学上可接受的盐,其中所述双环杂环是5-6稠合环体系并且所述5元环包含不超过一个氮,其中所述双环不选自稠合吡唑。

18. 根据权利要求16所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自:



19. 根据权利要求6所述的化合物或盐,其中R[`]和R^{``}各自独立地选自卤素和C₁₋₆烷基。

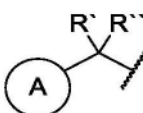
20. 根据权利要求19所述的化合物或药学上可接受的盐,其中R[`]和R^{``}两者都是氟。

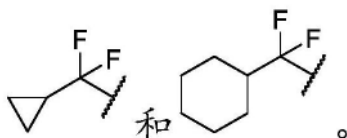
21. 根据权利要求19或20所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自C₃₋₆环烷基、苯基、5或6元杂芳基和8至9元双环杂环,其中的任一个都任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-N(R¹¹)S(O)₂R¹¹、-NO₂、-CN和C₁₋₆烷基。

22. 根据权利要求19或20所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A是具有独立地选自以下中的一个或多个取代基的任选取代的C₃₋₆碳环:卤素、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-

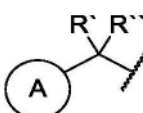
(O)N(R¹¹)₂、N(R¹¹)C(O)R¹¹、-N(R¹¹)S(O)₂R¹¹、-C(O)OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-NO₂和-CN。

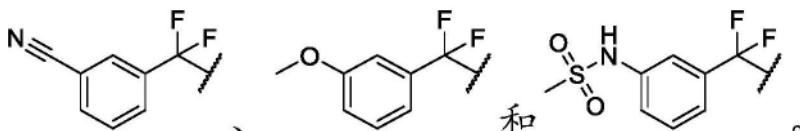
23. 根据权利要求19或20所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A选自未取代的环丙基、环丁基、环戊基和环己基。

24. 根据权利要求23所述的化合物或药学上可接受的盐,其中  选自:



25. 根据权利要求21所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A是具有独立地选自以下中的一个或多个取代基的苯基: -OR¹¹、-N(R¹¹)S(O)₂R¹¹和-CN;其中每个R¹¹独立地选自氢和C₁₋₆烷基。

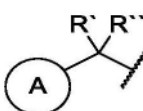
26. 根据权利要求25所述的化合物或药学上可接受的盐,其中  选自:

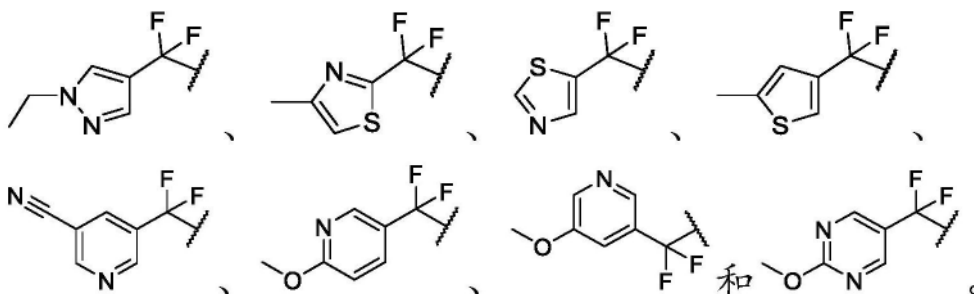


27. 根据权利要求19或20所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环A是任选被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的5至6元杂芳基: -OR¹¹、-SR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-NO₂、-CN;和任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基: -OR¹¹、-SR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-NO₂、-CN、C₃₋₆碳环和3至6元杂环。

28. 根据权利要求27所述的化合物或盐,其中环A是被选自以下中的一个或多个取代基取代的吡啶基: -OR¹¹、-SR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-NO₂和-CN。

29. 根据权利要求27所述的化合物或盐,其中环A是5至6元杂芳基,其任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: -OR¹¹和任选取代的C₁₋₆烷基。

30. 根据权利要求27所述的化合物或药学上可接受的盐,其中  选自:

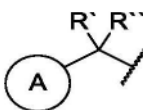


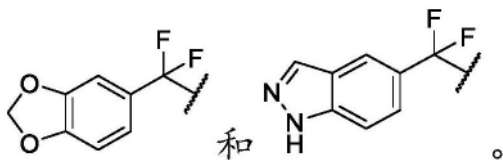
31. 根据权利要求19或20所述的化合物或盐,其中环A是具有独立地选自以下中的一个或多个取代基的任选取代的8至9元双环杂环: -OR¹¹、-NO₂、-CN;以及C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选地被独立地选自OR¹¹、-NO₂和-CN中的一个或多个取代基取代。

32. 根据权利要求21所述的化合物或盐,其中环A是任选取代的9元双环杂环,其中所述

任选取代的9元双环杂环是5-6双环稠合环体系并且所述6元环不含杂原子。

33. 根据权利要求21所述的化合物或药学上可接受的盐,环A是未取代的8至9元双环杂环。

34. 根据权利要求33所述的化合物或药学上可接受的盐,其中  选自:



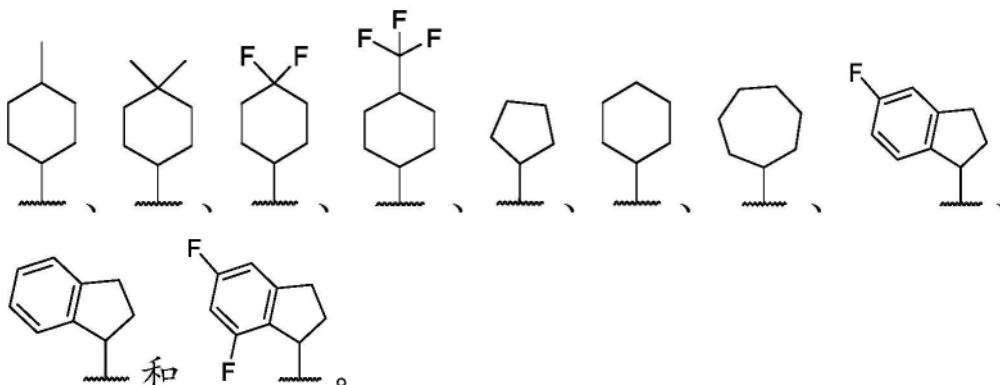
35. 根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中m为0且L不存在。

36. 根据权利要求35所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环B是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的饱和 C_{3-8} 单环烷基:卤素,以及任选地被独立地选自卤素和-CN中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基。

37. 根据权利要求35所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环B选自环戊基、环己基和环庚基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素,和任选被一个或多个卤素取代的 C_{1-3} 烷基;或环B是任选被卤素取代的9元双环碳环。

38. 根据权利要求35所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环B是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的环己基:卤素、 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 卤代烷基;或任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的茚满:氟、氯。

39. 根据权利要求37所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环B选自:



40. 根据权利要求1至34中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中m为1。

41. 根据权利要求40所述的化合物或药学上可接受的盐,其中L不存在。

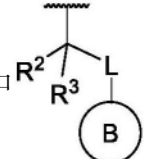
42. 根据权利要求40所述的化合物或药学上可接受的盐,其中L为-O-。

43. 根据权利要求40至42任一项所述的化合物或盐,其中 R^2 和 R^3 选自氢、-OR¹⁷和 C_{1-6} 烷基。

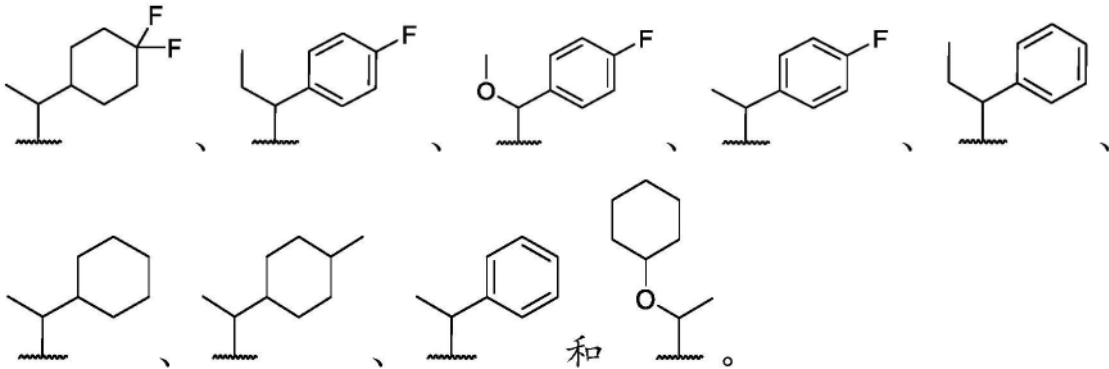
44. 根据权利要求43所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^2 和 R^3 中的至少一个选自-OR¹⁷和 C_{1-6} 烷基。

45. 根据权利要求43所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^2 和 R^3 各自独立地选自氢、-O- C_{1-3} 烷基和直链或支链 C_{1-3} 烷基。

46. 根据权利要求40至45中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中环B选自单环 C_{3-8} 环烷基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:氟、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 卤代烷基。

47. 根据权利要求40至45任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中  选自:

自:



48. 根据权利要求1至47任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^A 选自氢、氟和 C_{1-6} 烷基。

49. 根据权利要求48所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^A 是氟。

50. 根据权利要求1至49中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^B 选自氢、 $-OR^{15}$ 和 C_{1-6} 烷基。

51. 根据权利要求50所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^B 选自 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、甲基、乙基、丙基和异丙基。

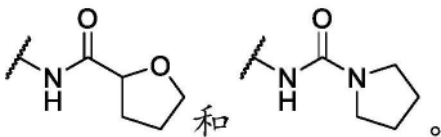
52. 根据权利要求50所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^B 是甲基。

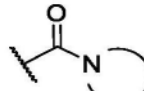
53. 根据权利要求1至52中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^1 选自 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 和 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 。

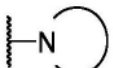
54. 根据权利要求53所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{21} 在每次出现时选自氢和 C_1-C_3 烷基。

55. 根据权利要求53所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^{21} 在每次出现时为氢。

56. 根据权利要求1至55任一项所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^1 选自:

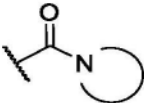


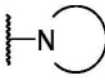
57. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐,其中 R^4 为  时,

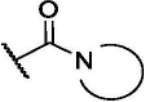
 的任选取代的饱和4至8元杂环是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的饱和4至6元杂环烷基:

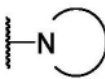
卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $=O$ ；和

任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-10} 烷基：卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 C_{3-8} 碳环。

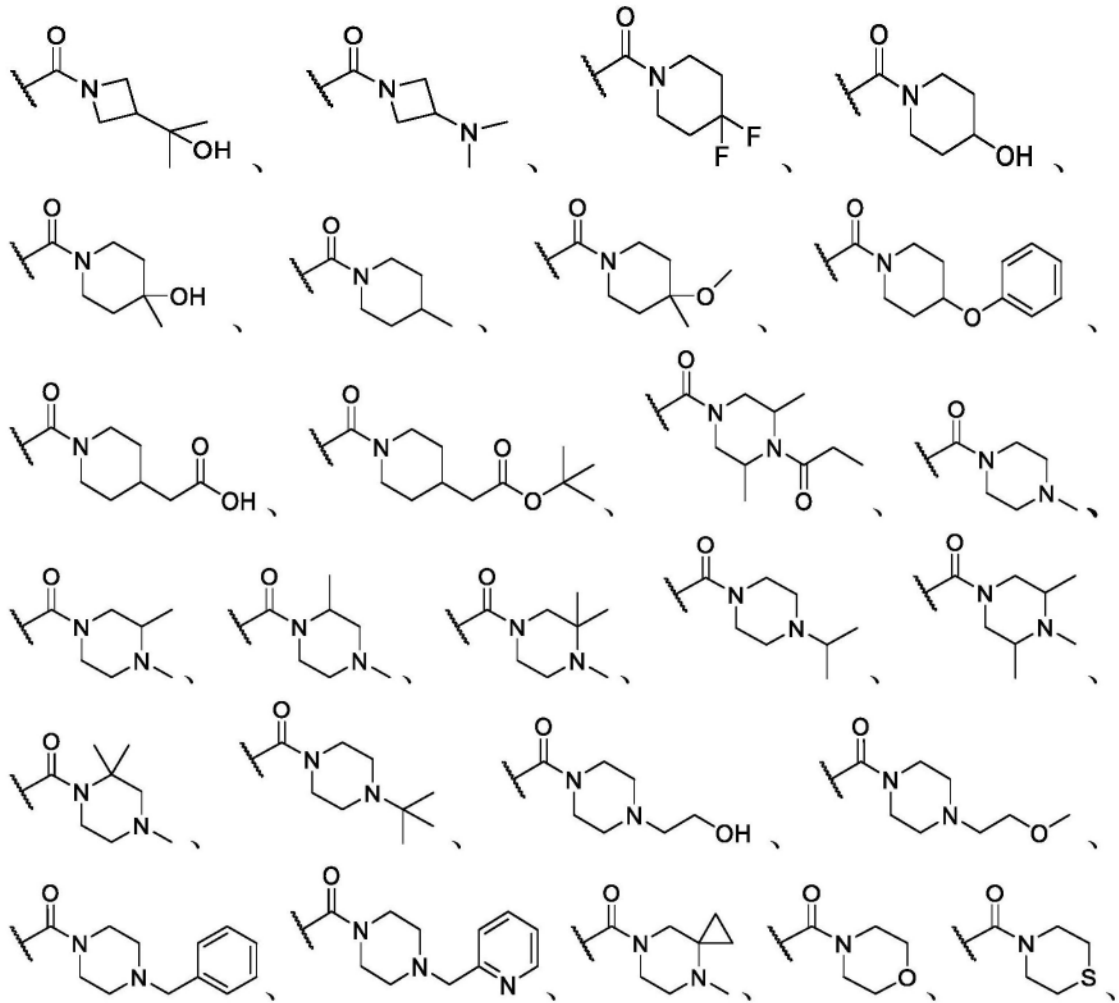
58. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中当 R^4 为  时，

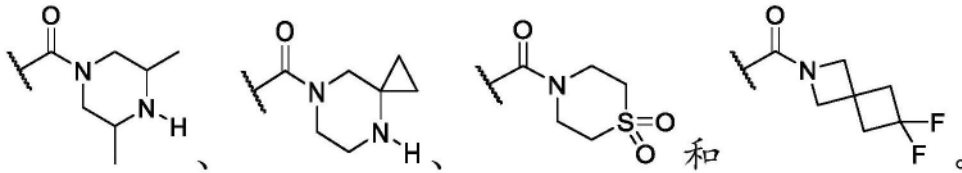
 选自氮杂环丁烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物和氮杂螺[3.3]庚烷，其中的任一个都是任选取代的。

59. 根据权利要求58所述的化合物或药学上可接受的盐，其中当 R^4 为  时，

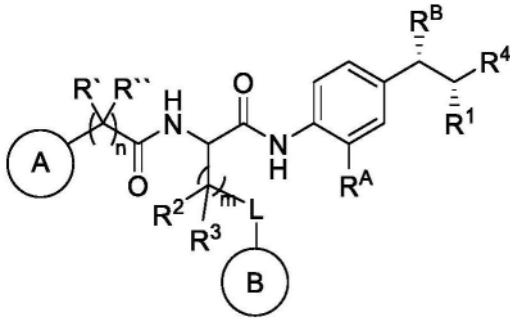
 选自氮杂环丁烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉和硫代吗啉1,1-二氧化物，其中的任一个都是任选取代的。

60. 根据权利要求1所述的化合物或药学上可接受的盐，其中 R^4 选自：



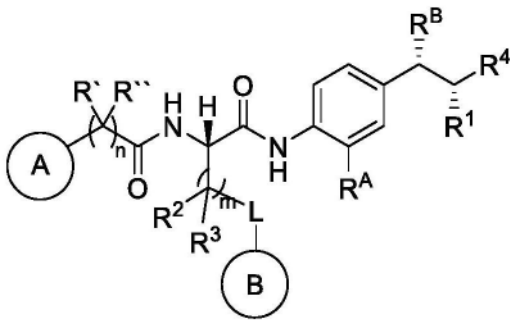


61. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中式(I)的所述化合物由式(IA)表示:



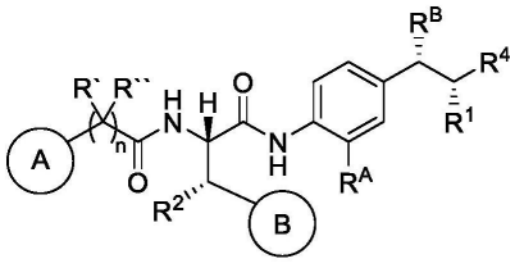
(IA)。

62. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中式(I)的所述化合物由式(IB)表示:



(IB)。

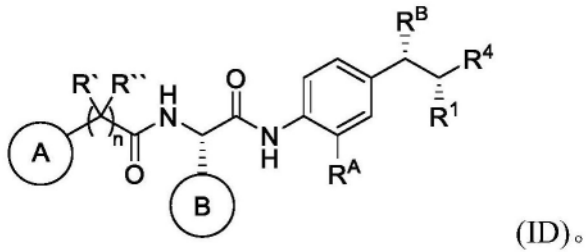
63. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中式(I)的所述化合物由式(IC)表示:



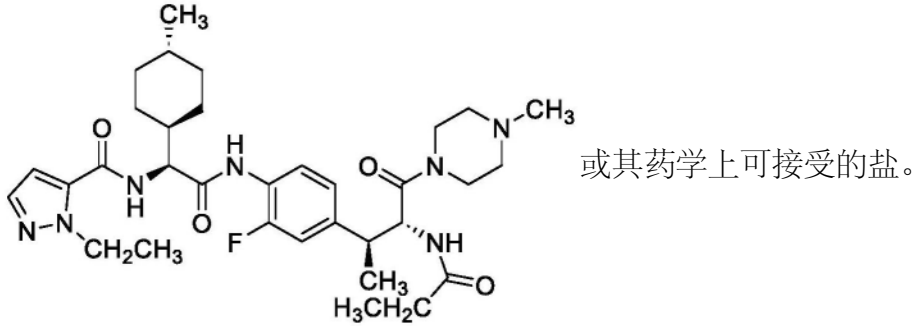
(IC);

其中 R^2 独立地选自 $-OR^{17}$ 、直链或支链 C_{1-6} 烷基。

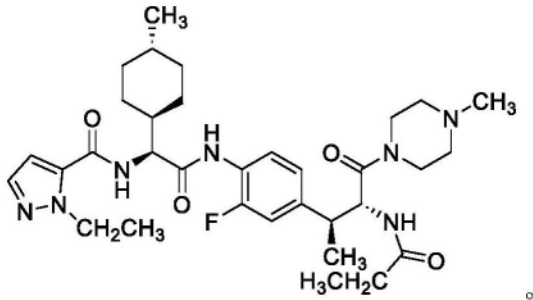
64. 根据权利要求1至60中任一项所述的化合物或药学上可接受的盐, 其中式(I)的所述化合物由式(ID)表示:



65. 化合物,



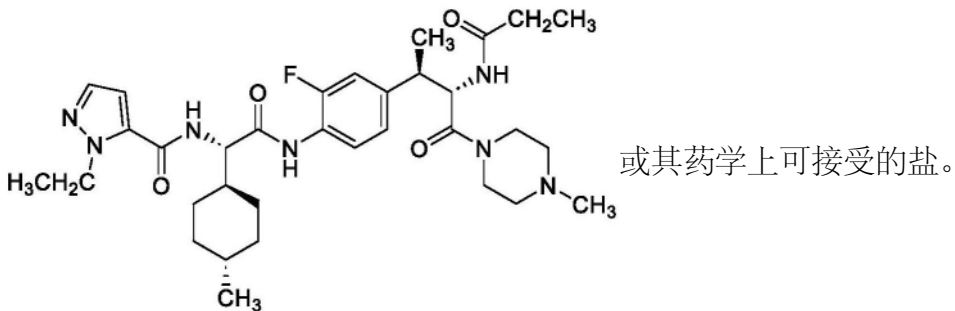
66. 化合物,



67. 化合物,



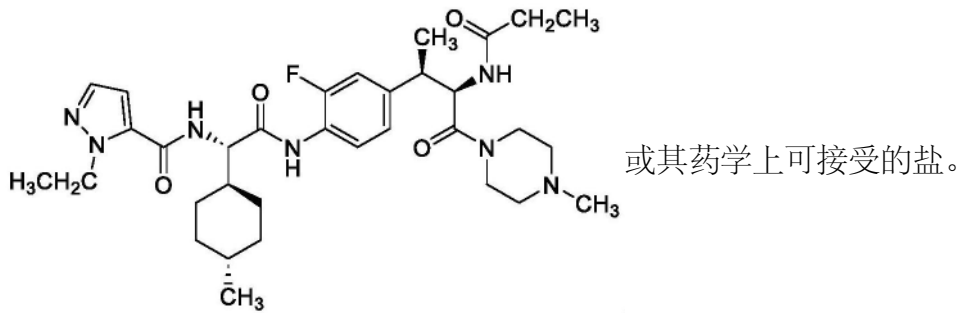
68. 化合物,



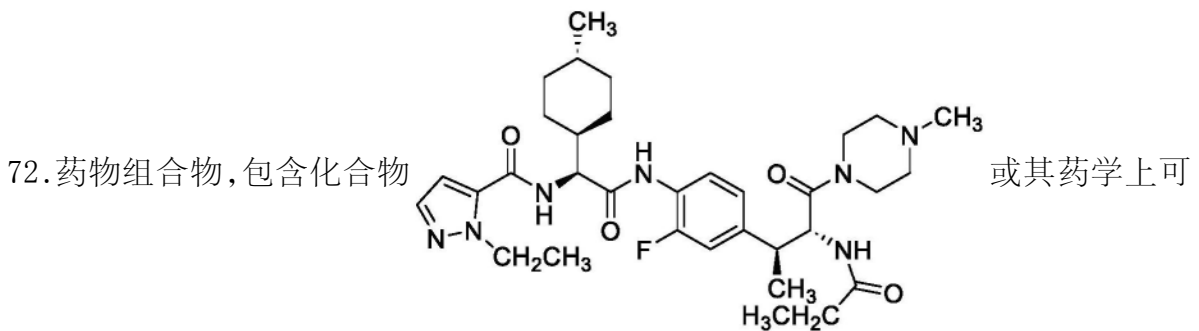
69. 化合物,



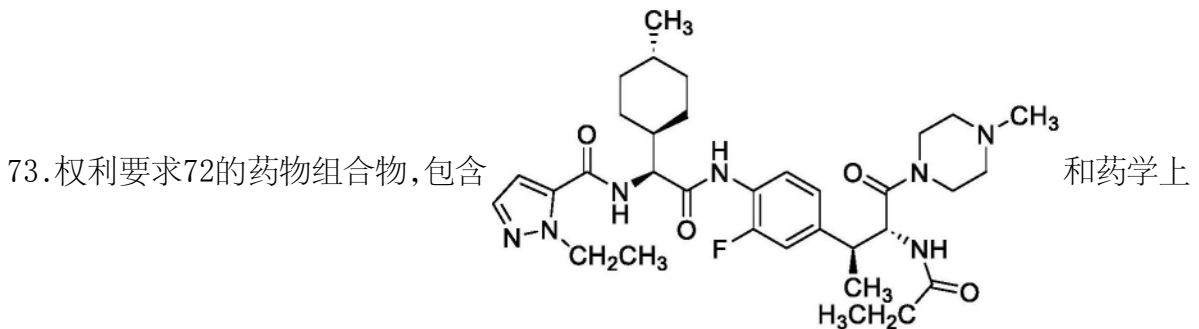
70. 化合物



71. 药物组合物, 包含根据权利要求1至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐, 和药学上可接受的赋形剂。



接受的盐, 和药学上可接受的赋形剂。



可接受的赋形剂。

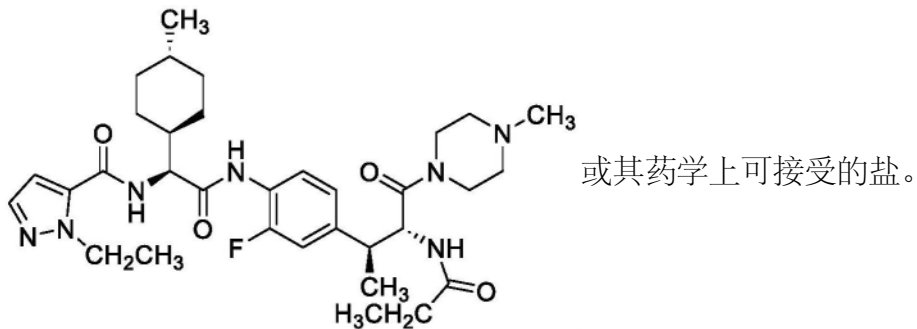
74. 根据权利要求1至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或根据权利要求71至72任一项所述的药物组合物在制备用于在有需要的对象中调节IL-17A的药物中的用途。

75. 根据权利要求1至70中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于在有需要的对象中治疗IL-17A调控的炎症疾病或病况的药物中的用途。

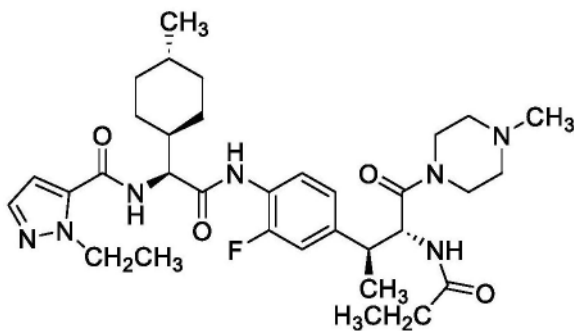
76. 根据权利要求75所述的用途, 其中所述IL-17A调控的炎症疾病或病况选自斑块状

银屑病、点滴状银屑病、反向型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、掌跖银屑病、脊柱关节炎和非传染性葡萄膜炎。

77. 根据权利要求74至76任一项所述的用途,其中所述化合物是



78. 根据权利要求77所述的用途,其中所述化合物是

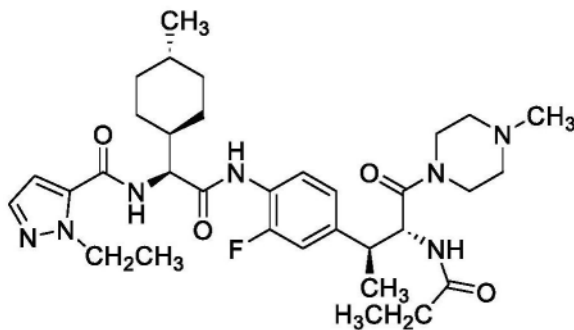


79. 化合物



于通过调控IL-17A治疗斑块状银屑病的药物中的用途。

80. 根据权利要求79所述的用途,其中所述化合物是



IL-17A调节剂及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年9月16日提交的美国临时专利申请号62/901,249、于2020年8月5日提交的美国临时专利申请号63/061,719、于2020年2月6日提交的美国非临时申请号16/783,268和于2020年2月6日提交的PCT申请号PCT/US2020/016925的权益,所述申请各自的全部内容通过引用并入本文中。

背景技术

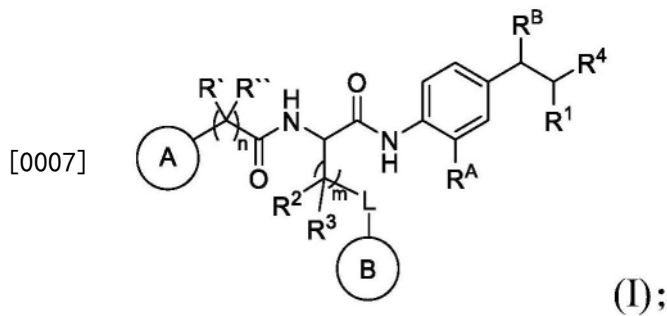
[0003] 用白介素-17A(“IL-17A”)是一种促炎性细胞因子,它是(Spriggs等人,J Clin Immunol,17:366-369(1997))在各种细胞类型中刺激分泌各种其它细胞因子的糖蛋白。例如,IL-17A诱导IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、IL-1 β 、PGE2和IFN- γ ,以及许多趋化因子和其它效应物(Gaffen,Arthritis Research&Therapy 6:240-247(2004))。IL-17A由涉及炎症和自身免疫病理学的Th17细胞表达,并且也由CD8+T细胞、 γ δ 细胞、NK细胞、NKT细胞、巨噬细胞和树突状细胞表达。尽管IL-17A和Th17涉及炎症和自身免疫性疾病,但它们对于防御各种微生物也是必需的。

[0004] IL-17A可以与其家族成员IL-17F形成同源二聚体或异源二聚体。IL-17A结合至IL-17RA和IL-17RC二者,以介导信号传导。IL-17A通过其受体传导信号,激活NF- κ B转录因子以及各种MAPK(Gaffen,S L,Nature Rev Immunol,9:556-567(2009))。IL-17A可以与其其它炎性细胞因子(诸如TNF- α 、IFN- γ 和IL-1 β)协同作用以介导促炎性效应(Gaffen,Arthritis Research&Therapy 6:240-247(2004))。IL-17A水平升高已经与多种疾病相关联,包括但不限于类风湿性关节炎(RA)、骨侵蚀、腹膜内脓肿、炎性肠病、同种异体移植排斥、银屑病、血管生成、动脉粥样硬化、哮喘和多发性硬化。最近已表明IL-17A和产生IL-17A的Th17细胞也与某些癌症有关(Ji和Zhang,Cancer Immunol Immunother 59:979-987(2010))。例如,表达IL-17的Th17细胞显示出与多发性骨髓瘤有关(Prabhala等人,Blood,在线DOI10.1182/blood-2009-10-246660,4月15日(2010)),并且与肝细胞癌(HCC)患者的预后不良相关(Zhang等人,J Hepatology 50:980-89(2009))。

[0005] 显然,IL-17A的调节具有重要的治疗意义。然而,尽管其具有治疗重要性,但已知IL-17A的小分子调节剂的示例相对较少。因此,需要开发用于治疗疾病的IL-17A的小分子调节剂。

发明内容

[0006] 在某些方面,本公开提供了由式I的结构表示的化合物:



[0008] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0009] **(A)** 选自任选取代的 C_{3-12} 碳环和任选取代的3至12元杂环,其中环A上的一个或多个取代基在每次出现时独立地选自:

[0010] 卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $\bar{N}(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$;和

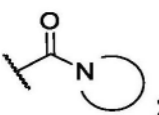
[0011] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $\bar{N}(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $\bar{N}(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$ 和 $-CN$;以及

[0012] C_{3-12} 碳环和3至12元杂环,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $\bar{N}(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0013] **(B)** 选自任选取代的 C_{3-10} 碳环和任选取代的3至12元杂环,其中环B上的一个或多个取代基在每次出现时独立地选自:

[0014] 卤素、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $\bar{N}(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$;和

[0015] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $\bar{N}(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $\bar{N}(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{12})$ 和 $-CN$;

[0016] R^4 选自 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ 和;其中是任选取代的4至9元杂环,其

中上的任选取代基在每次出现时独立地选自:

[0017] 卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-SR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $\bar{N}(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-$

OC(O)R^{13} 、 $-\text{S(O)R}^{13}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N(R}^{13})}$ 、 $-\text{CN}$ ；和

[0018] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{N(R}^{13})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{13}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{13})_2$ 、 $\text{N(R}^{13})\text{C(O)R}^{13}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{13}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{13}$ 、 $-\text{S(O)R}^{13}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N(R}^{13})}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环，其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{N(R}^{13})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{13}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{13})_2$ 、 $\text{N(R}^{13})\text{C(O)R}^{13}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{13}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{N(R}^{13})}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0019] L不存在或选自 $-\text{O}$ -和 $-\text{NH}$ -；

[0020] R^A 选自氢、卤素、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{N(R}^{14})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{14}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{14})_2$ 、 $\text{N(R}^{14})\text{C(O)R}^{14}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{14}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 OR^{14} 、 $-\text{N(R}^{14})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{14}$ 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0021] R^B 选自氢、卤素、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N(R}^{15})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{15}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{15})_2$ 、 $\text{N(R}^{15})\text{C(O)R}^{15}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{15}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 OR^{15} 、 $-\text{N(R}^{15})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{15}$ 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ，其中 R^A 或 R^B 中的至少一个不是氢；

[0022] R^- 和 R^{\cdot} 独立地选自：

[0023] 氢、卤素、 $-\text{OR}^{16}$ 和 C_{1-6} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N(R}^{16})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{16}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0024] R^1 选自 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{N(R}^{21})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)R}^{22}$ 、 $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)OR}^{22}$ 、 $-\text{N(R}^{21})\text{C(O)N(R}^{21})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N(R}^{21})\text{S(=O)}_2\text{N(R}^{21})(\text{R}^{22})$ 和 $-\text{N(R}^{21})\text{S(=O)}_2(\text{R}^{22})$ ；

[0025] R^2 和 R^3 各自独立地选自：

[0026] 氢、卤素、 $-\text{OR}^{17}$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N(R}^{17})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；或

[0027] 与同一碳结合的 R^2 和 R^3 一起形成任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{3-6} 环烷基：卤素、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N(R}^{17})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0028] R^{21} 在每次出现时独立地选自氢以及任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_1 - C_6 烷基：卤素、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N(R}^{17})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0029] R^{22} 选自：

[0030] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{N(R}^{18})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{18}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{18})_2$ 、 $\text{N(R}^{18})\text{C(O)R}^{18}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{18}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{18}$ 、 $-\text{S(O)R}^{18}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N(R}^{18})}$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{N(R}^{18})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{18}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{18})_2$ 、 $\text{N(R}^{18})\text{C(O)R}^{18}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{18}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{18}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{N(R}^{18})}$ 和 $-\text{CN}$ ；以及

[0031] C_{3-12} 碳环和3至12元杂环，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：

[0032] 卤素、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{N(R}^{18})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{18}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{18})_2$ 、 $\text{N(R}^{18})\text{C(O)R}^{18}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{18}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{18}$ 、 $-\text{S(O)R}^{18}$ 、 $-\text{S(O)}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N(R}^{18})}$ 、 $-\text{CN}$ ；和

[0033] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{N(R}^{18})_2$ 、 $-\text{C(O)R}^{18}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{18})_2$ 、 $\text{N(R}^{18})\text{C(O)R}^{18}$ 、 $-\text{C(O)OR}^{18}$ 、 $-\text{OC(O)R}^{18}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N(R}^{18})}$ 和 $-\text{CN}$ ；

OR^{18} 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-S(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$ 和 $-CN$ ；以及

[0034] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环，其各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、

[0035] $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)N(R^{18})_2$ 、 $N(R^{18})C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、-

[0036] $OC(O)R^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{18})$ 和 $-CN$ ；

[0037] R^{23} 选自：

[0038] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基：卤素、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 $-CN$ ；以及

[0039] C_{3-12} 碳环和3至12元杂环，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 $-CN$ ；

[0040] R^{24} 选自氢和任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基：卤素、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和3至6元杂环；

[0041] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 在每次出现时独立地选自：

[0042] 氢；和

[0043] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基：卤素、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ ；以及

[0044] C_{3-12} 碳环和3至12元杂环，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：

[0045] 卤素、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ ；和

[0046] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基：卤素、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 卤代烷基、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ ；

[0047] n 选自0和1；并且

[0048] m 选自0、1和2。

[0049] 在某些实施方案中，本公开提供了由式 (IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项表示的式 (I) 的化合物或盐。

[0050] 在某些实施方案中，本公开提供了一种药物组合物，其包含式 (I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项的化合物或盐，和药学上可接受的赋形剂。

[0051] 在某些实施方案中，本公开提供了治疗炎性疾病或病况的方法，包括向处于炎性疾病或病况中的对象施用式 (I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III) 或 (IV) 中任一项的化合物或盐。在某些实施方案中，所述炎性疾病或病况选自斑块状银屑病、点滴状银屑病、反向型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、银屑病关节炎 (psoriatic arthritis)、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、掌跖银屑病、脊柱关节炎和非传染性葡萄膜

炎。在某些实施方案中,炎性疾病或病况是银屑病。

[0052] 援引并入

[0053] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文中,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请被具体且单独地指明通过引用而并入。在通过引用而并入的出版物和专利或专利申请与本说明书中包含的公开内容相抵触的程度上,本说明书旨在取代和/或优先于任何此类抵触的材料。

具体实施方式

[0054] 虽然在本文中已经示出和描述了本发明的优选实施方案,但是对于本领域技术人员而言将显而易见,这些实施方案仅作为示例提供。在不背离本发明的情况下,本领域技术人员此时将想到许多变化、改变和替换。应当理解,在实施本发明时可以采用本文描述的本发明实施方案的各种替代方案。所附权利要求旨在定义本发明的范围,并且由此涵盖这些权利要求范围内的方法和结构及其等同方案。

[0055] 定义

[0056] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。本文提及的所有专利和出版物均通过引用并入本文中。

[0057] 如在说明书和权利要求书中使用的,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括复数所指物。

[0058] 当与化学部分诸如烷基、烯基或炔基结合使用时,术语“C_{x-y}”意在包括在链中含有x至y个碳的基团。例如,术语“C₁₋₆烷基”是指饱和烃基,包括含有1至6个碳的直链烷基和支链烷基。术语“-C_{x-y}亚烷基-”是指在亚烷基链中具有x至y个碳的取代或未取代的亚烷基链。例如-C₁₋₆亚烷基-可以选自亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基,其中的任一个都是任选取代的。

[0059] 术语“C_{x-y}烯基”和“C_{x-y}炔基”是指不饱和脂肪族基团,其长度和可能的取代与上述烷基类似,但分别包含至少一个双键或三键。术语“-C_{x-y}亚烯基-”是指在亚烯基链中具有x至y个碳的取代或未取代的亚烯基链。例如,-C₂₋₆亚烯基-可以选自亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基和亚己烯基,其中的任一个都是任选取代的。亚烯基链可以在亚烯基链中具有一个双键或多于一个的双键。术语“-C_{x-y}亚炔基-”是指在亚炔基链中具有x至y个碳的取代或未取代的亚炔基链。例如,-C₂₋₆亚炔基-可以选自亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基和亚己炔基,其中的任一个都是任选取代的。亚炔基链可以在亚炔基链中具有一个三键或多于一个的三键。

[0060] “亚烷基”是指将分子的其余部分连接到自由基基团的直链二价烃链,其仅由碳和氢组成,不含不饱和度,并优选具有1至12个碳原子,例如,亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。亚烷基链通过单键连接到分子的其余部分,并通过单键连接到自由基基团。亚烷基链与分子的其余部分和自由基基团的连接点分别通过末端碳。亚烷基链可以任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0061] “亚烯基”是指将分子的其余部分连接到自由基基团的直链二价烃链,其仅由碳和氢组成,包含至少一个碳-碳双键,并且优选具有二至十二个碳原子。亚烯基链通过单键连接到分子的其余部分,并通过单键连接到自由基基团。亚烯基链与分子的其余部分和自由

基基团的连接点分别通过末端碳。亚烯基链可以任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0062] “亚炔基”是指将分子的其余部分连接到自由基基团的直链二价烃链,其仅由碳和氢组成,包含至少一个碳-碳三键,并且优选具有二至十二个碳原子。亚炔基链通过单键连接到分子的其余部分,并通过单键连接到自由基基团。亚炔基链与分子的其余部分和自由基基团的连接点分别通过末端碳。亚炔基链可以任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0063] 如本文所用,术语“碳环”是指饱和环、不饱和环或芳香族环,其中环的每个原子都是碳。碳环包括3至10元单环和6至12元双环。双环碳环的每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳香族环。双环碳环可以是稠环、桥环或螺环体系。在一些实施方案中,碳环是芳基。在一些实施方案中,碳环是环烷基。在一些实施方案中,碳环是环烯基。在一个示例性实施方案中,芳香族环(例如,苯基)可以稠合到饱和环或不饱和环(例如,环己烷、环戊烷或环己烯)。如果化合价允许,饱和环、不饱和环和芳香族双环的任何组合都被包括在碳环的定义中。示例性碳环包括环戊基、环己基、环己烯基、金刚烷基、苯基、茛满基和萘基。碳环可以任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0064] 如本文所用,术语“环烷基”是指饱和碳环。示例性环烷基环包括环丙基、环己基和降冰片烷。环烷基可以任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0065] 如本文所用,术语“杂环”是指包含一个或多个杂原子的饱和环、不饱和环或芳香族环。示例性杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子。杂环包括3至10元单环和6至12元双环。双环杂环的每个环可以选自饱和环、不饱和环和芳香族环。若化合价允许,杂环可以通过杂环的任何原子,诸如杂环的碳或氮原子连接到分子的其余部分。双环杂环可以是稠环、桥环或螺环体系。在一些实施方案中,杂环是杂芳基。在一些实施方案中,杂环是杂环烷基。在一个示例性实施方案中,杂环(例如,吡啶基)可以稠合到饱和环或不饱和环(例如,环己烷、环戊烷或环己烯)。示例性杂环包括吡咯烷基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噁吩基、噁唑基、噁唑基、吗啉基、吡啶基、吡啶基、咪唑基、咪唑基和喹啉基。杂环可以任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0066] 术语“杂芳基”包括芳香族单环结构,优选5至6元环,其环结构包含至少一个杂原子,优选一至四个杂原子,更优选一或两个杂原子。术语“杂芳基”还包括具有两个或更多个环的多环体系,其中两个或更多个原子为两个相邻的环所共有,其中环中的至少一个是杂芳香族的,例如,其它环可以是芳香族或非芳香族碳环,或杂环。杂芳基基团包括例如吡咯、呋喃、噁吩、咪唑、噁唑、噁唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。杂芳基可以任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0067] 如本文所用,术语“杂环烷基”是指饱和杂环。示例性杂环烷基环包括吗啉基、哌啶基和哌嗪基。杂环烷基可以任选地被一个或多个取代基(诸如本文所述的那些取代基)取代。

[0068] 术语“取代的”是指具有取代基的部分,该取代基替代了化合物的一个或多个碳上的氢或可取代的杂原子,例如,NH或NH₂上的氢。应当理解,“取代”或“被…取代”包括隐含的前提条件,即这种取代符合被取代原子和取代基的允许化合价,并且该取代产生稳定的化合物,即,不会诸如通过重排、环化、消去等而自发进行转化的化合物。在某些实施方案中,

取代的是指具有替代同一碳原子上的两个氢原子的取代基(诸如用氧代基团、亚氨基基团或硫代基团取代单个碳上的两个氢原子)的部分。如本文所用,术语“取代的”被考虑为包括有机化合物的所有允许的取代基。在广泛的方面,允许的取代基包括有机化合物的非环状和环状、支链和直链、碳环和杂环、芳香族和非芳香族的取代基。对于合适的有机化合物,允许的取代基可以是一种或多种并且可以是相同或不同的。

[0069] 在一些实施方案中,取代基可以包括本文所述的任何取代基,例如:卤素、羟基、氧代(=O)、硫代(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=NH)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2);和烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基,其中的任一个都可以任选地被烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代(=O)、硫代(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=NH)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2)取代;其中每个R^a独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中每个R^a在化合价允许的情况下可以任选地被烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代(=O)、硫代(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=NH)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t为1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2)取代;并且其中每个R^b独立地选自直接键或直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链,并且每个R^c是直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链。本领域技术人员将理解,如果合适,取代基本身可以是取代的。

[0070] 短语“药学上可接受的”用在本文中是指在合理的医学判断范围内,适合用于与人类和动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激、过敏反应或其它问题或并发症的,与合理的收益/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0071] 如本文所用的短语“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”是指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或封装材料。每种载体必须与制剂的其它成分相容且对患者无害的意义上是“可接受的”。可以用作药学上可接受的载体的材料的一些示例包括:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素及其衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和醋酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇;(12)酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等渗盐水;(18)林格氏溶液;(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;和(21)药物制剂中使用

的其它无毒相容性物质。

[0072] 术语“对象”、“个体”和“患者”可以互换使用,并且是指人类以及非人类哺乳动物(例如,非人类灵长类动物、犬科动物、马科动物、猫科动物、猪科动物、牛科动物、有蹄类动物、兔类动物等)。在各种实施方案中,对象可以是在医院的医生或其它卫生工作者的护理下作为门诊病人或在其它临床情况下的人(例如,成年男性、成年女性、青春期男性、青春期女性、男童、女童)。在某些实施方案中,对象可以不在医生或其它卫生工作者的护理或处方下。

[0073] 如本文所用,短语“有需要的对象”是指如下所述的对象:该对象患有将用本文所述的化合物或盐进行预防性或治疗性治疗的病理或处于将用本文所述的化合物或盐进行预防性或治疗性治疗的病理的风险中。

[0074] 术语“施用(administer、administered、administers和administering)”定义为通过本领域已知的途径向对象提供组合物,所述途径包括但不限于静脉内、动脉内、口服、肠胃外、经颊、局部、透皮、经直肠、肌肉内、皮下、骨内、经粘膜或腹膜内施用途径。在某些实施方案中,可以使用施用组合物的口服途径。术语“施用”化合物应理解为意指向有需要的个体提供本发明的化合物或本发明的化合物的前药。

[0075] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以实现包括但不限于如下定义的疾病治疗的预期应用的本文所述的化合物或盐的量。治疗有效量可以根据预期应用(体外或体内)或所治疗的对象和疾病状况(例如,对象的体重和年龄、疾病状况的严重程度、施用方式等)而变化,这可以由本领域的普通技术人员容易地确定。该术语还可以应用于可以在靶细胞中诱导特定应答(例如,增殖减少或靶蛋白的活性下调)的剂量。具体剂量可以根据所选择的特定化合物、要遵循的给药方案、是否与其它化合物联合施用、施用时机、其所施用于的组织以及载送其的物理递送系统而变化。

[0076] 如本文所用,“治疗(treatment或treating)”是指用于获得关于疾病、病症或医学病况的有益或期望结果的方法,包括但不限于治疗益处和/或预防益处。在某些实施方案中,治疗包括将本文公开的化合物或组合物施用于对象。治疗益处可以包括根除或改善正在治疗的潜在病症。此外,治疗益处可以通过根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状来实现,诸如观察到对象的改善,尽管对象可能仍然患有潜在病症。在某些实施方案中,为了预防益处,将组合物施用于处于患有特定疾病风险中的对象或施用于报告疾病的一种或多种生理症状的对象,即使可能尚未做出该疾病的诊断。治疗可以包括例如降低、延迟或减轻疾病或病况的一种或多种症状的严重性,或者它可以包括降低患者经历的疾病、缺陷、病症或不利病况等的症状的频率。治疗在本文中可以用来指导致疾病或病况的某种水平的治疗或改善的方法,并且可以考虑针对该目的的一定范围的结果,包括但不限于完全预防病况。

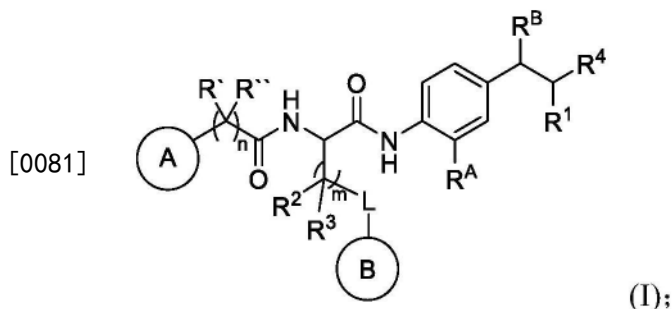
[0077] 在某些实施方案中,与疾病或病症相关的术语“预防(prevent或preventing)”可以指,相对于未经治疗的对照样本,在统计样本中化合物在经治疗的样本中降低了病症或病况的发生率,或相对于未经治疗的对照样本,在统计样本中化合物延迟了病症或病况的一种或多种症状的发作或降低了其严重性。

[0078] 如本文所用的术语“治疗效果”包括如上所述的治疗益处和/或预防益处。预防效果包括:延迟或消除疾病或病况的出现,延迟或消除疾病或病况的症状的发作,减缓、停止

或逆转疾病或病况的进展,或其任何组合。

[0079] 化合物

[0080] 在一些方面,本公开提供了由式(I)的结构表示的化合物:



[0082] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0083] **(A)** 选自任选取代的 C_{3-12} 碳环和任选取代的3至12元杂环,其中环A上的一个或多个取代基在每次出现时独立地选自:

[0084] 卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$;和

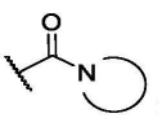
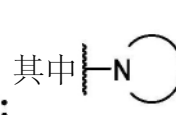
[0085] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-S(O)R^{11}$ 、 $-S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{11})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{11})$ 和 $-CN$;以及

[0086] C_{3-12} 碳环和3至12元杂环,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0087] **(B)** 选自任选取代的 C_{3-10} 碳环和任选取代的3至12元杂环,其中环B上的一个或多个取代基在每次出现时独立地选自:

[0088] 卤素、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$;和

[0089] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{12}$ 、 $-SR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-S(O)R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{12})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{12}$ 、 $-N(R^{12})_2$ 、 $-C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{12})_2$ 、 $N(R^{12})C(O)R^{12}$ 、 $-C(O)OR^{12}$ 、 $-OC(O)R^{12}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{12})$ 和 $-CN$;

[0090] R^4 选自 $-C(O)N(R^{23})(R^{24})$ 和;其中是任选取代的4至9元杂环,其

中 N 上的任选取代基在每次出现时独立地选自：

[0091] 卤素、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{CN}$ ；和

[0092] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{SR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{13})$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环，其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{13})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{13})$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0093] L不存在或选自 $-\text{O}$ -和 $-\text{NH}$ -；

[0094] R^A 选自氢、卤素、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 OR^{14} 、 $-\text{N}(\text{R}^{14})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$ 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0095] R^B 选自氢、卤素、 $-\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 和 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 OR^{15} 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 NO_2 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ，其中 R^A 或 R^B 中的至少一个不是氢；

[0096] R' 和 R'' 独立地选自：

[0097] 氢、卤素、 $-\text{OR}^{16}$ 和 C_{1-6} 烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{16})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0098] R^1 选自 $-\text{OR}^{21}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{21})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{21})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{21})(\text{R}^{22})$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{21})\text{S}(=\text{O})_2(\text{R}^{22})$ ；

[0099] R^2 和 R^3 各自独立地选自：

[0100] 氢、卤素、 $-\text{OR}^{17}$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基；其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；或

[0101] 与同一碳结合的 R^2 和 R^3 一起形成任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{3-6} 环烷基：卤素、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0102] R^{21} 在每次出现时独立地选自氢和任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_1 - C_6 烷基：卤素、 $-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{17})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 和 $-\text{CN}$ ；

[0103] R^{22} 选自：

[0104] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{18})$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{18})$ 和 $-\text{CN}$ ；以及

[0105] C_{3-12} 碳环和3至12元杂环，其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代：

[0106] 卤素、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{SR}^{18}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{18})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{18})\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{18})$ 和 $-\text{CN}$ ；

OC(O)R¹⁸、-S(O)R¹⁸、-S(O)₂R¹⁸、-NO₂、=O、=S、=N(R¹⁸)、-CN;和

[0107] C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁸、-SR¹⁸、-N(R¹⁸)₂、-C(O)R¹⁸、-C(O)N(R¹⁸)₂、N(R¹⁸)C(O)R¹⁸、-C(O)OR¹⁸、-OC(O)R¹⁸、-S(O)R¹⁸、-S(O)₂R¹⁸、-NO₂、=O、=S、=N(R¹⁸)、-CN、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环;其中所述C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁸、-N(R¹⁸)₂、-C(O)R¹⁸、-C(O)N(R¹⁸)₂、N(R¹⁸)C(O)R¹⁸、-C(O)OR¹⁸、-OC(O)R¹⁸、-NO₂、=O、=N(R¹⁸)和-CN;以及

[0108] C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环,其各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁸、-N(R¹⁸)₂、-C(O)R¹⁸、-C(O)N(R¹⁸)₂、N(R¹⁸)C(O)R¹⁸、-C(O)OR¹⁸、-OC(O)R¹⁸、-NO₂、=O、=N(R¹⁸)和-CN;

[0109] R²³选自:

[0110] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OR¹⁹、-SR¹⁹、-N(R¹⁹)₂、-NO₂、-CN、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环;其中所述C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁹、-N(R¹⁹)₂、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-CN;以及

[0111] C₃₋₁₂碳环和3至12元杂环,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁹、-N(R¹⁹)₂、=O、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和-CN;

[0112] R²⁴选自氢和任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OR¹⁹、-SR¹⁹、-N(R¹⁹)₂、-NO₂、-CN、C₃₋₆碳环和3至6元杂环;

[0113] R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹在每次出现时独立地选自:

[0114] 氢;和

[0115] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O、-CN、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环;其中所述C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O和-CN;以及

[0116] C₃₋₁₂碳环和3至12元杂环,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:

[0117] 卤素、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O、-CN;和

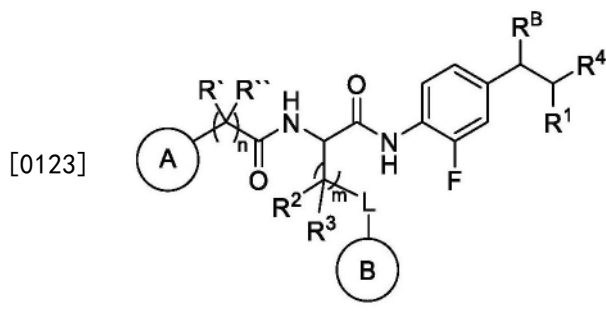
[0118] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O和-CN;

[0119] n选自0和1;并且

[0120] m选自0、1和2。

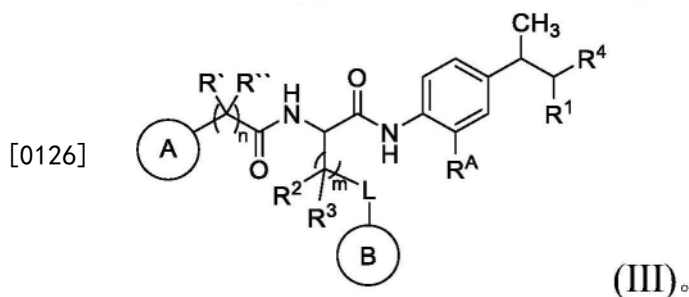
[0121] 在一些实施方案中,对于式(I)的化合物或盐,R^A选自氢、氟、-OR¹⁴和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁴、-NO₂、=O和-CN。在一些实施方案中,R^A选自氢、氟、氯、溴、碘、-OR¹⁴和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁴、-NO₂、=O和-CN。在一些实施方案中,R^A选自氢、氟和氯。在一些实施方案中,R^A是氟。

[0122] 在某些实施方案中,式(I)的化合物选自式(II)或其盐:

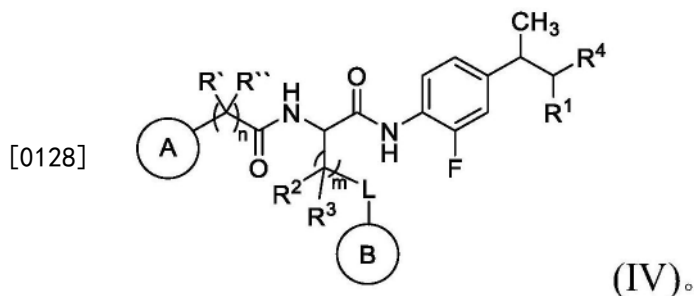


[0124] 在一些实施方案中,对于式(I)或(II)的化合物或盐, R^B 选自氢、 $-OR^{15}$ 和 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-6} 烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{15}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^B 选自 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、甲基、乙基、丙基和异丙基。在一些实施方案中, R^B 选自甲基、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 和 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^B 选自甲基、乙基、丙基和异丙基。在一些实施方案中, R^B 是甲基。

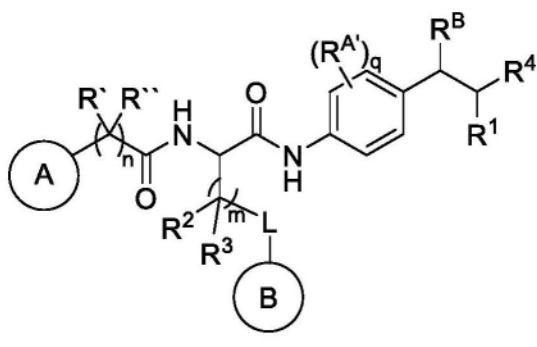
[0125] 在某些实施方案中,式(I)的化合物由式(III)或其盐表示:



[0127] 在一些实施方案中,对于式(I)的化合物或盐, R^A 是氟并且 R^B 是甲基。在一些实施方案中,式(I)的化合物由式(IV)或其盐表示:



[0129] 在一些实施方案中,本公开的化合物或盐由式(I')表示:



其中环A、环B、 n 、 m 、 R' 、 R'' 、 R^2 、 R^3 、 L 、 R^B 、 R^1 和 R^4 如关于式(I)所述; q 选自0、1、2、3或4;且 R^A 在每次出现时独立地选自卤素、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)N(R^{14})_2$ 、 $-N(R^{14})C$

(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁴、-OC(O)R¹⁴、-NO₂、-CN和C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(O)R¹⁴、-NO₂、=O和-CN;其中当R^B为氢时,q为至少1。在某些实施方案中,对于式(I')的化合物或盐,R^{A'}在每次出现时独立地选自卤素、-OR¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-C(O)R¹⁴、-NO₂、-CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在某些实施方案中,对于式(I')的化合物或盐,R^{A'}在每次出现时独立地选自卤素、-OR¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-CN、C₁₋₃烷基和C₁₋₃卤代烷基。在某些实施方案中,q选自0、1或2。在某些实施方案中,q是1。

[0130] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A选自任选取代的C₃₋₁₂碳环。在一些实施方案中,环A的任选取代的C₃₋₁₂碳环是饱和的。在一些实施方案中,环A的任选取代的C₃₋₁₂碳环是不饱和的。在一些实施方案中,环A的任选取代的C₃₋₁₂碳环选自C₃₋₆碳环、C₃₋₇碳环或C₃₋₉碳环,其中的任一个都是任选取代的。在一些实施方案中,环A的任选取代的C₃₋₁₂碳环是选自螺环、稠合双环和桥式双环中的C₅₋₁₂碳环。在一些实施方案中,环A的任选取代的C₃₋₁₂碳环是任选取代的C₃₋₆碳环。在一些实施方案中,环A的任选取代的C₃₋₆碳环选自任选取代的C₃₋₆环烷基和任选取代的苯基。

[0131] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A选自任选取代的3至12元杂环。在一些实施方案中,环A的任选取代的3至12元杂环是饱和的。在一些实施方案中,任选取代的3至12元杂环是不饱和的。在某些实施方案中,任选取代的3-12元杂环是5-9元杂环,诸如5-9元杂芳香族化合物。在一些实施方案中,环A的5至12元杂环选自螺环、稠合双环和桥式双环。在一些实施方案中,环A的任选取代的3至12元杂环选自任选取代的5元杂芳基、6元杂芳基或9元杂芳基或任选取代的9至10元杂环。

[0132] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A的任选取代的3至12元杂环包含选自氧、氮和硫中的至少一个杂原子。在一些实施方案中,环A的任选取代的3至12元杂环包含选自氧和氮中的至少一个杂原子。在一些实施方案中,环A选自任选取代的5至10元杂芳基,其包含选自氧、氮和硫中的至少一个杂原子。

[0133] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A上的取代基独立地选自:

[0134] 卤素、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、N(R¹¹)C(O)R¹¹、-N(R¹¹)S(O)₂R¹¹、-NO₂、=O和-CN;以及

[0135] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-CN、C₃₋₆碳环和3至6元杂环;其中所述C₃₋₆碳环和3至6元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹¹、-N(R¹¹)₂、-NO₂、=O、-CN;以及

[0136] C₃₋₆碳环和3至6元杂环,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹¹、-NO₂、-CN、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

[0137] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A选自任选取代的C₃-C₆碳环、任选取代的5至6元单环杂环和任选取代的8至9元双环杂环。在一些实施方案中,环A选自任选取代的环丙基、任选取代的环己基、任选取代的苯基、任选取代的5至6元杂芳基和任选取代的8至9元双环杂环。

[0138] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A选自环丙基、环己基、苯基、吡啶、嘧啶、吡唑、噁唑、噻吩、吡唑、四唑、噁二唑、噁唑、异噁唑、咪唑、吡咯、呋喃、苯并噻吩、苯并呋喃、噻吩并[2,3-c]吡啶、噻吩并[2,3-b]吡啶、呋喃并[3,2-c]吡啶、4,6-二氢呋喃并[3,4-b]呋喃和苯并二噁茂,其中的任一个都是任选取代的。

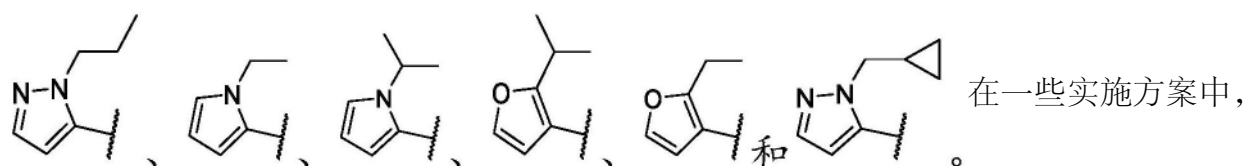
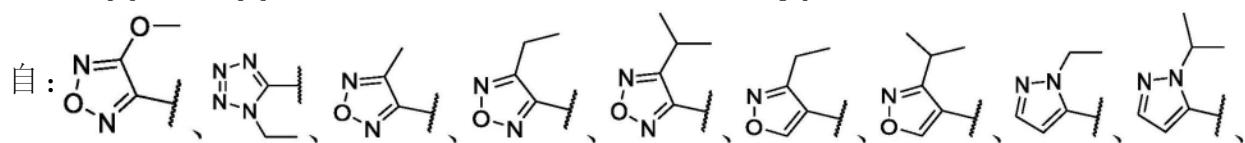
[0139] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,n是0。在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,n是1。

[0140] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,n是0,并且环A选自任选取代的5元单环杂环和任选取代的8至9元双环杂环。在一些实施方案中,环A选自任选取代的5元单环杂芳基和任选取代的8至9元双环杂环。在一些实施方案中,任选取代的5元单环杂芳基和任选取代的8至9元双环杂环包含选自氮、氧和硫中的至少一个杂原子。

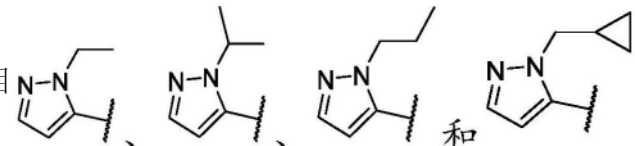
[0141] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A选自任选取代的5元单环杂芳基。在一些实施方案中,任选取代的5元单环杂芳基任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-5} 碳环、 C_{3-5} 碳环和3至5元杂环。在一些实施方案中,任选取代的5元单环杂芳基被单个取代基取代,其中所述单个取代基选自卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-5} 碳环、 C_{3-5} 碳环和3至5元杂环烷基。

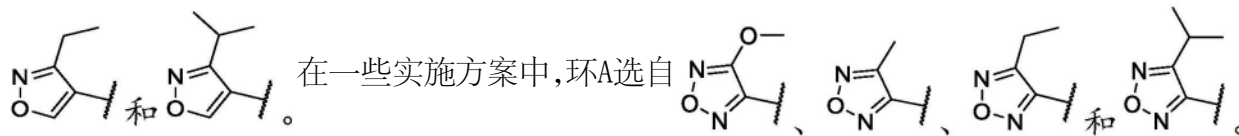
[0142] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,任选取代的5元单环杂芳基选自吡唑、四唑、噁二唑、异噁唑、吡咯和呋喃,其中的任一个都是任选取代的。在一些实施方案中,任选取代的5元单环杂芳基选自吡唑、四唑、噁二唑、异噁唑、吡咯和呋喃,其任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-5} 碳环、 C_{3-5} 碳环和3至5元杂环。在一些实施方案中,任选取代的5元单环杂芳基选自吡唑、四唑、噁二唑、异噁唑、吡咯和呋喃,其中的任一个都被单个取代基取代,其中所述单个取代基选自卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-5} 碳环、 C_{3-5} 碳环和3至5元杂环烷基。

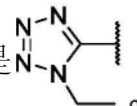
[0143] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A的5元单环杂芳基被选自以下中的单个取代基取代: $-OR^{11}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-5} 碳环、 C_{3-5} 碳环、3至5元杂环烷基,其中 R^{11} 选自 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,环A选自吡唑、四唑、噁二唑、异噁唑、吡咯和呋喃,其中的任一个都被选自以下中的单个取代基取代: $-OR^{11}$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-5} 碳环、 C_{3-5} 碳环、3至5元杂环烷基,其中 R^{11} 选自 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,环A选



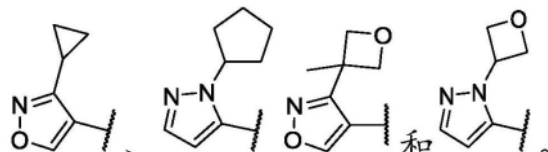
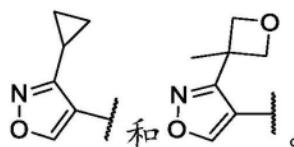
环A选自 和 在一些实施方案中,环A选自 和 在一些实施

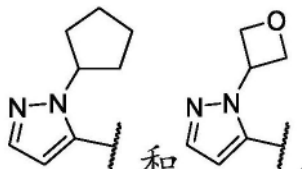
方案中,环A选自  在一些实施方案中,环A选自

 在一些实施方案中,环A选自

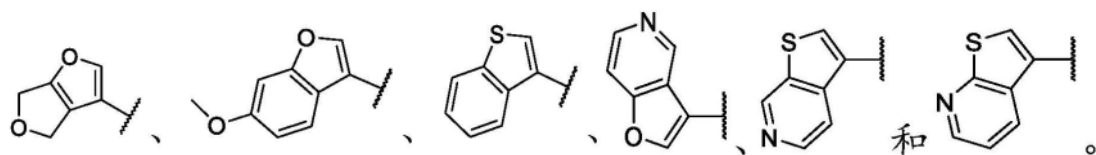
在一些实施方案中,环A是 .

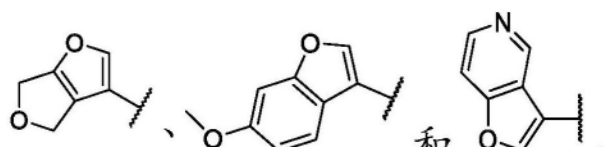
[0144] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A的5元单环杂芳基被独立地选自任选取代的 C_{3-6} 碳环和任选取代的3至6元杂环中的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中,环A选自异噁唑和吡唑,其各自被独立地选自任选取代的 C_{3-6} 碳环和任选取代的3至6元杂环中的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中,环A选自:

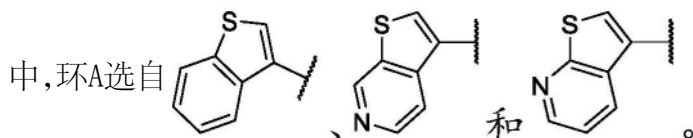
 在一些实施方案中,环A选自 .

在一些实施方案中,环A选自 .

[0145] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A是任选取代的8至9元杂环。在一些实施方案中,8至9元杂环任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,8至9元杂环是芳香族的。在一些实施方案中,环A选自双环,其中所述双环是5-6稠合环体系并且5元环包含不超过一个氮。在一些实施方案中,环A选自双环,其中所述双环是5-6稠合环体系并且5元环包含选自氧、硫及其任意组合中的至少一个杂原子。在一些实施方案中,环A选自双环,其中所述双环选自任选取代的稠合呋喃或任选取代的稠合噻吩。在一些实施方案中,环A选自双环,其中所述双环不选自稠合吡唑。在一些实施方案中,环A选自:



在一些实施方案中,环A选自  在一些实施方案

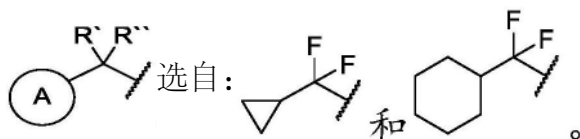


[0146] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R' 和 R'' 各自独立地选自卤素、 $-OR^{16}$,和任选取代的 C_{1-6} 烷基,所述任选取代的 C_{1-6} 烷基具有选自以下中的一个或多个取代基:卤素、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ 。在一些实施方案中, R' 和 R'' 各自独立地选自氟和 $-OR^{16}$,其中 R^{16} 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R' 和 R'' 各自都为氟。

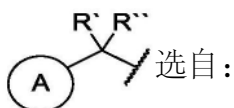
[0147] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, n 是1,并且环A选自任选取代的 C_{3-6} 碳环、任选取代的3至6元杂环和任选取代的8至9元双环杂环。在一些实施方案中, n 是1,并且环A选自 C_{3-6} 环烷基、苯基、5或6元杂芳基和8至9元双环杂环,其中的任一个都是任选取代的。在一些实施方案中, n 是1,并且环A选自 C_{3-6} 环烷基、苯基、5或6元杂芳基和8至9元双环杂环,其中的任一个都任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 和 C_{1-6} 烷基。

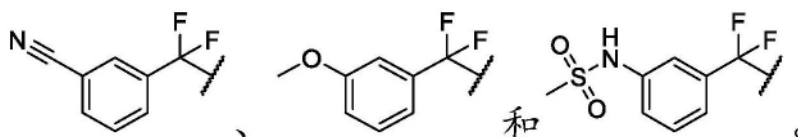
[0148] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, n 是1,并且环A是具有独立地选自以下中的一个或多个取代基的任选取代的 C_{3-6} 碳环:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})C(O)R^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 。

[0149] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, n 是1,并且环A选自未取代的环丙基、环丁基、环戊基和环己基。在一些实施方案中, n 是1;环A选自未取代的环丙基、环丁基、环戊基和环己基;并且 R' 和 R'' 各自都为氟。在一些实施方案中,



[0150] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, n 是1,并且环A是被一个或多个取代基取代的苯基。在一些实施方案中, n 是1,并且环A是具有独立地选自 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 和 $-CN$ 中的一个或多个取代基的苯基;其中每个 R^{11} 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, n 是1;环A是具有独立地选自 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 和 $-CN$ 中的一个或多个取代基的苯基;其中每个 R^{11} 独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基;并且 R' 和 R'' 各自都为

氟。在一些实施方案中,  选自:



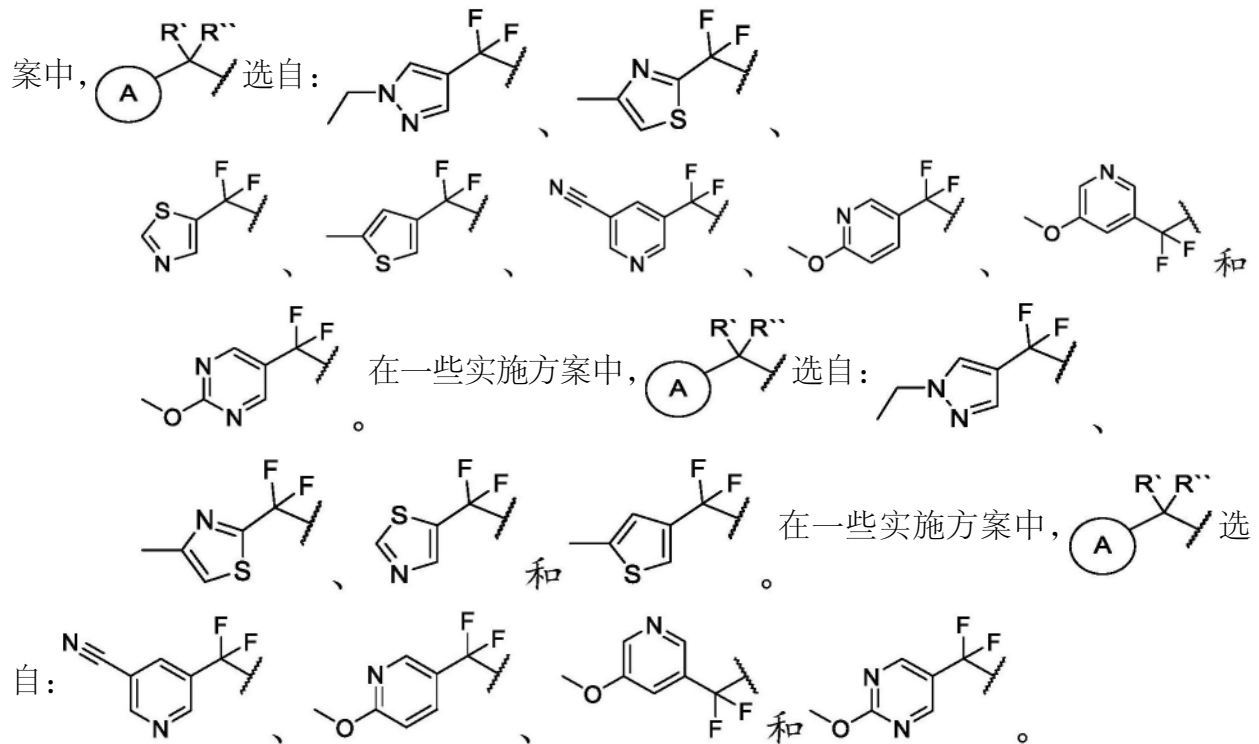
[0151] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A是具有独立地选自以下中的一个或多个取代基的任选取代的5至6元杂芳基: $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$;和任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基: $-OR^{11}$ 、 $-SR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)OR^{11}$ 、 $-OC(O)R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、-

CN、C₃₋₆碳环和3至6元杂环。

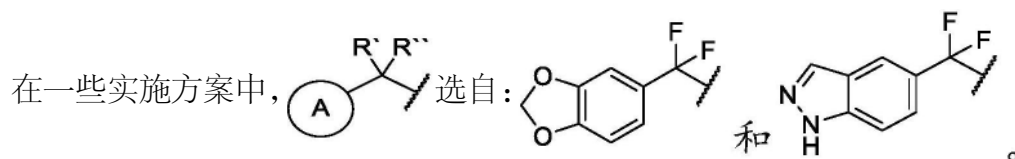
[0152] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A是被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的5至6元杂芳基:-OR¹¹、-SR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-NO₂、-CN;和任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:-OR¹¹、-SR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-NO₂、-CN、C₃₋₆碳环和3至6元杂环。

[0153] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A是被选自以下中的一个或多个取代基取代的吡啶基:-OR¹¹、-SR¹¹、-N(R¹¹)₂、-C(O)R¹¹、-C(O)OR¹¹、-OC(O)R¹¹、-NO₂和-CN。

[0154] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环A是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的5至6元杂芳基:-OR¹¹和任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,n是1;环A是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的5至6元杂芳基:-OR¹¹和任选取代的C₁₋₆烷基;并且R¹和R²二者都为氟。在一些实施方案中,



[0155] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,n是1,并且环A是具有独立地选自以下中的一个或多个取代基的任选取代的8至9元双环杂环:-OR¹¹、-NO₂、-CN;和任选地被独立地选自OR¹¹、-NO₂和-CN中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,n是1,并且环A是任选取代的9元双环,其中任选取代的9元双环为5-6双环稠合环体系,并且6元环不含杂原子。在一些实施方案中,n是1,并且环A为未取代的8至9元双环。在一些实施方案中,n是1;环A是未取代的8至9元双环;且R¹和R²二者都是氟。



[0156] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,m为0。在一些实施方案中,m为1。在一些实施方案中,m为2。在一些实施方案中,L为-O-。在一些实施方案中,L为-NH-。在一些实施方案中,L不存在。

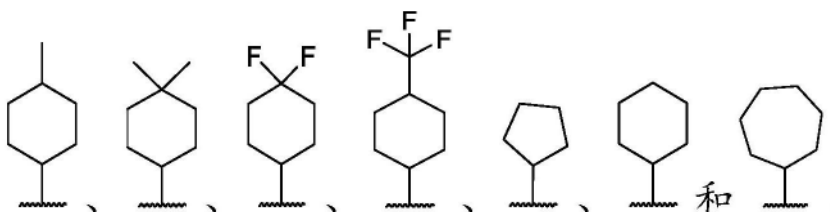
[0157] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,m为0且L不存在。

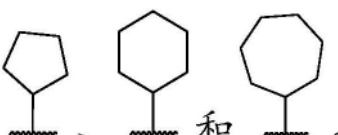
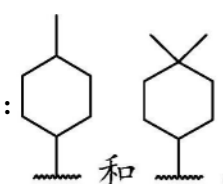
[0158] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环B选自任选取代的C₃₋₁₀碳环。在一些实施方案中,环B的任选取代的C₃₋₁₀碳环是饱和的。在一些实施方案中,环B的任选取代的C₃₋₁₀碳环是不饱和的。在一些实施方案中,环B的任选取代的C₃₋₁₀碳环选自C₃₋₉碳环或C₅₋₉碳环。在一些实施方案中,环B的任选取代的C₃₋₁₀碳环是任选取代的单环C₃₋₈碳环。在一些实施方案中,环B选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基和苯基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:氟、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃烷氧基。

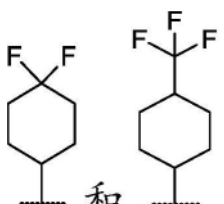
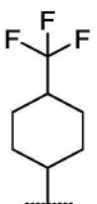
[0159] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环B的任选取代的3至12元杂环包含选自氧、氮和硫中的至少一个杂原子。在一些实施方案中,环B的任选取代的3至12元杂环包含选自氧、氮及其任何组合中的至少一个杂原子。

[0160] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环B选自任选取代的单环C₃₋₈环烷基和任选取代的8至10元双环碳环,其中环B上的一个或多个取代基在每次出现时独立地选自:卤素、-OR¹²、-NO₂和-CN;和任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OR¹²、-NO₂、=O和-CN。

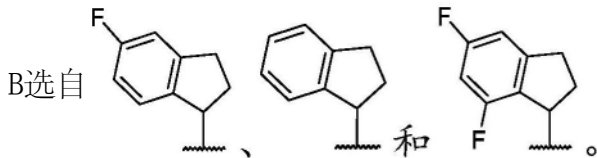
[0161] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环B是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的饱和C₃₋₈单环环烷基:卤素;和任选地被独立地选自卤素、-OR¹²和-CN中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,环B选自环戊基、环己基和环庚基,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹²和任选取代的C₁₋₃烷基。在一些实施方案中,环B是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的环己基:卤素、C₁₋₃烷基和C₁₋₃卤代烷基。在一些实施方案

中,环B选自:
 在一些实施方案

案中,环B选自:
 和  在

一些实施方案中,环B选自:
 和  。

[0162] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,环B是任选取代的9或10元双环碳环。在一些实施方案中,环B是选自5-6稠合环体系中的任选取代的9元双环碳环,并且任选的取代基独立地选自卤素、-OR¹²、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中,环B是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的茚满:氟、氯、-OR¹²和任选地被选自卤素和-OR¹²中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中,环

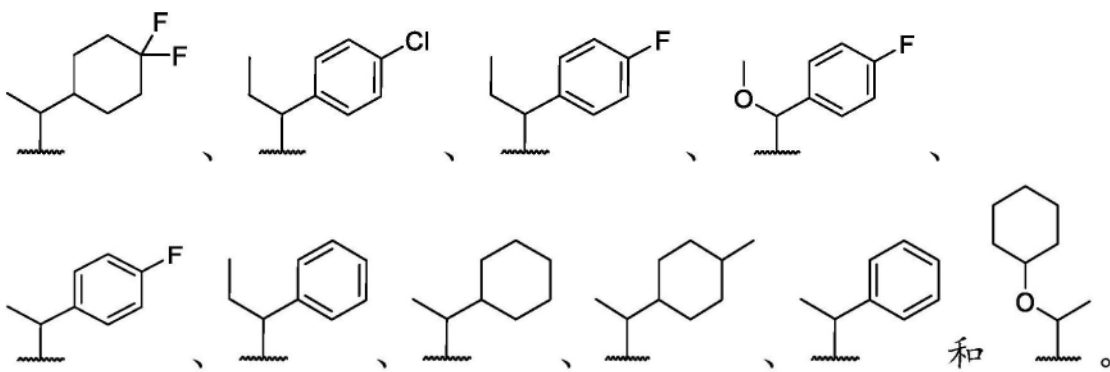


[0163] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,m为1且L不存在。在一些实施方案中,m为1且L为-0-。

[0164] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,R²和R³各自独立地选自:氢、卤素、-OR¹⁷、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基;其中所述C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁷、-N(R¹⁷)₂、-C(O)R¹⁷、-NO₂、=O和-CN。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地选自氢、-OR¹⁷和C₁₋₆烷基;其中所述C₁₋₆烷基任选地被选自卤素、-OR¹⁷和-CN中的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中,R²和R³中的至少一个选自-OR¹⁷和C₁₋₆烷基;其中所述C₁₋₆烷基任选地被选自卤素、-OR¹⁷和-CN中的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中,R²和R³各自独立地选自氢、-O-C₁₋₃烷基和任选地被选自-O-C₁₋₃烷基中的一个或多个取代基取代的C₁₋₃烷基。在一些实施方案中,环B选自C₃₋₈碳环,其各自任选地被独立地选自氟、C₁₋₃烷基、C₁₋₃卤代烷基和C₁₋₃烷氧基中的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中,环B的C₃₋₈碳环选自任选取代的苯基、任选取代的饱和C₃₋₈碳环和任选取代的饱和C₅₋₈碳环。在一些实施方案中,环B的C₃₋₈碳环选自任选取代的苯基和任选取代的环己基。在一些实施方案中,环B的C₃₋₈碳环选自任选取代的苯基和任选取代的环己基;m

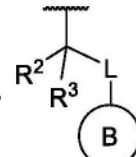
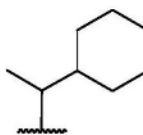
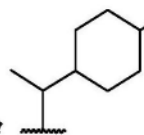
为1;且L不存在或是-0-。在一些实施方案中,

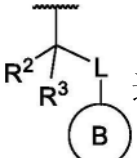
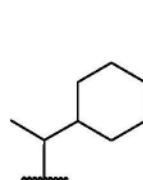
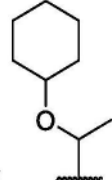
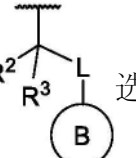
选自:

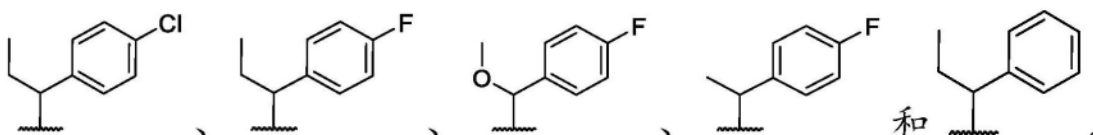


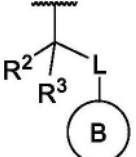
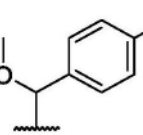
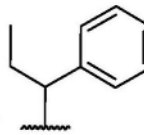
在一些实施方案中,

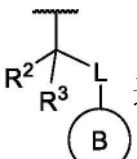
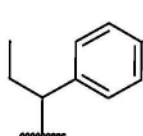
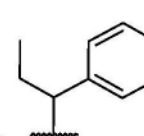
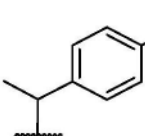
选自:

在一些实施方案中,  选自:  和  。 在一些实施方案中,

 选自:  和  。 在一些实施方案中,  选自:



在一些实施方案中,  选自:  和  。 在一些实施方案中,

 选自:  、  和  。

[0165] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^1 选自 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 和 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 。在一些实施方案中, R^{21} 在每次出现时选自氢和 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^{21} 在每次出现时是氢。在一些实施方案中, R^{21} 在每次出现时选自甲基、乙基和丙基。

[0166] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-8} 碳环和任选取代的3至10元杂环。在一些实施方案中, R^1 的 R^{22} 选自任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的单环 C_{3-7} 碳环和任选取代的3至6元单环杂环以及任选取代的8至10元双环杂环。

[0167] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自:

[0168] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基:卤素、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-OR^{18}$ 和 C_{3-6} 环烷基;

[0169] 任选地被卤素、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基取代的 C_{3-6} 环烷基;

[0170] 任选地被卤素、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{3-6} 环烷基- C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基-(3至6元杂环烷基)取代的3至6元单环杂环;和

[0171] 任选地被卤素、 $-OR^{18}$ 、 C_{1-6} 卤代烷基取代的8至10元双环杂环。

[0172] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自:

[0173] 任选地被独立地选自卤素、 $-C(O)OR^{18}$ 和 C_{3-6} 环烷基中的一个或多个取代基取代的

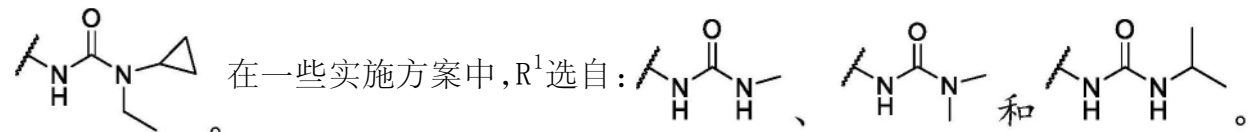
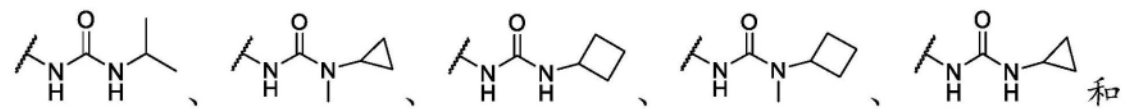
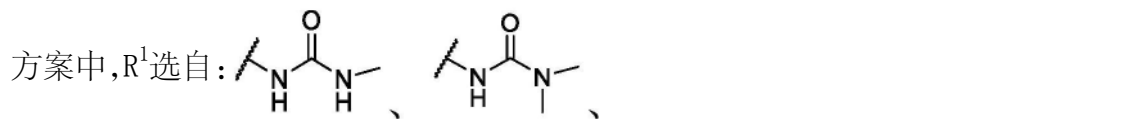
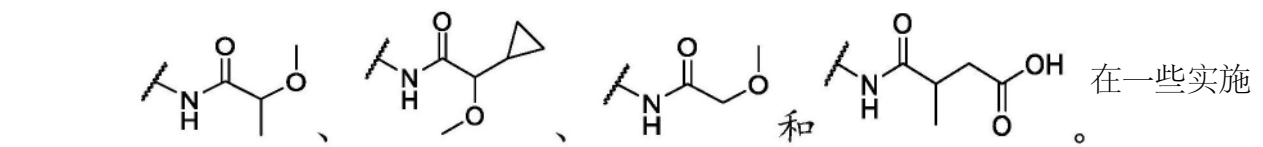
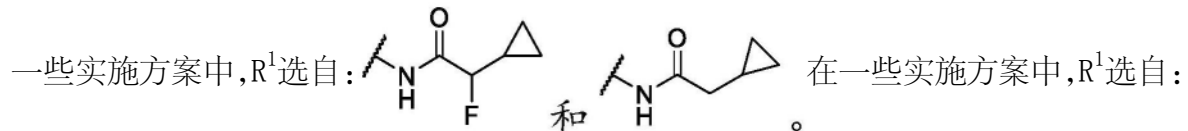
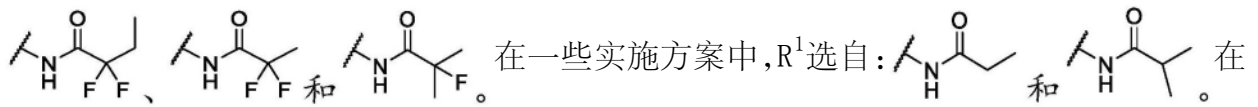
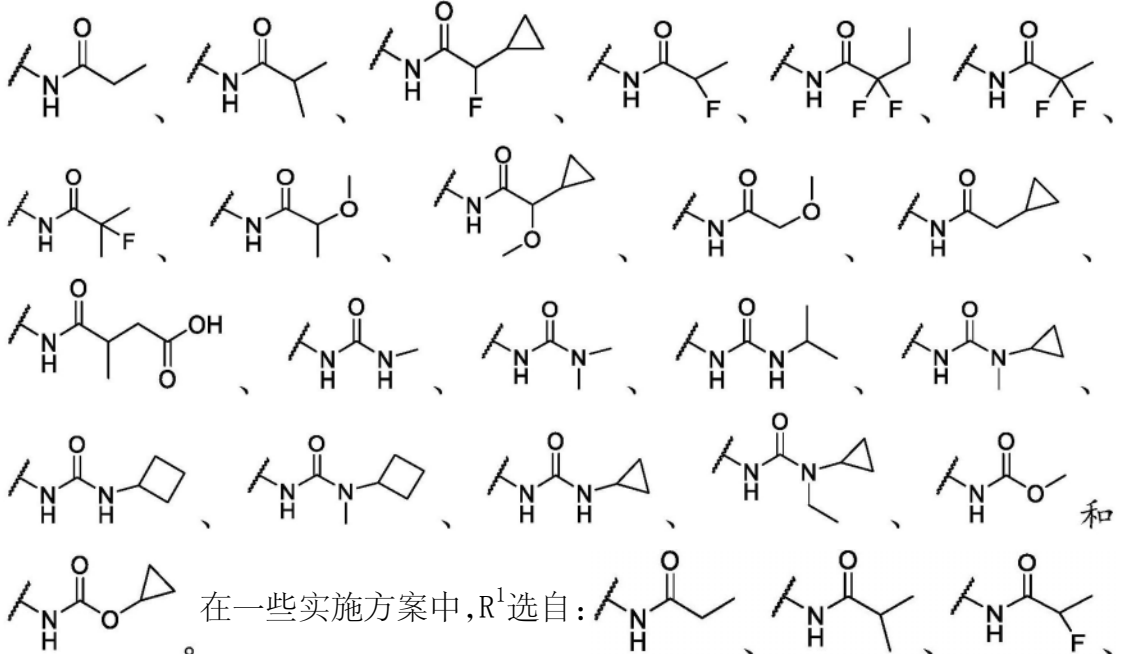
C₁₋₄烷基;

[0174] 任选地被卤素取代的C₃₋₆环烷基;

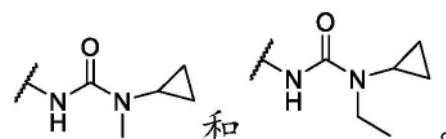
[0175] 任选地被-OR¹⁸、C₁₋₆烷基、C₃₋₆环烷基、C₃₋₆环烷基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-(3至6元杂环烷基)取代的3至6元单环杂环;和

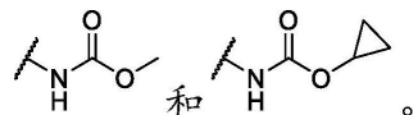
[0176] 8至10元双环杂环。

[0177] 在一些实施方案中,对于式(I)、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐,R¹选自:



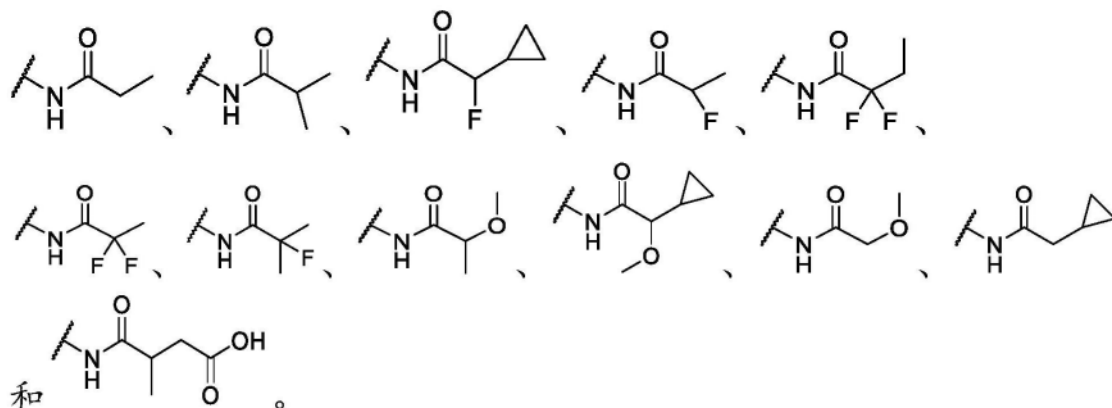
在一些实施方案中, R^1 选自:  在一些

实施方案中, R^1 选自:  在一些实施方案中, R^1 选自:

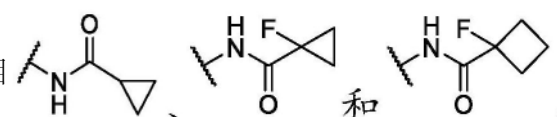


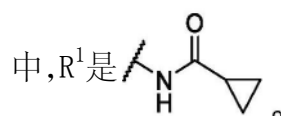
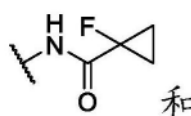
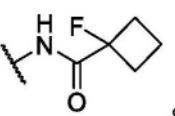
[0178] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-4} 烷基: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环基; 其中所述 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^1 的 R^{22} 选自任选地被独立地选自以下中的一个或两个取代基取代的 C_{1-4} 烷基: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环; 其中所述 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 和 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^{22} 选自未取代的甲基、乙基、丙基和异丙基。在一些实施方案中, R^{22} 是乙基。

[0179] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^1 选自 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 且 R^1 的 R^{22} 选自 C_{1-4} 烷基, 所述 C_{1-4} 烷基任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环; 其中所述 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^1 选自:



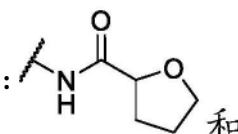
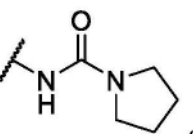
[0180] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^1 选自 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 且 R^1 的 R^{22} 是任选取代的 C_{3-6} 碳环。在一些实施方案中, R^1 的 R^{22} 选自环丙基、环丁基、环戊基、环己基和苯基, 其中的任一个任选地被独立地选自卤素和 $-OR^{18}$ 中的一个或多个取代基取代。在一些实施方案中, R^{22} 选自环丙基和环丁基, 其各自任选地被一个或多个氟取

代。在一些实施方案中, R^1 选自  在一些实施方案

中, R^1 是 。在一些实施方案中, R^1 选自:  和 。

[0181] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自任选取代的 5 至 6 元单环杂环和任选取代的 8 至 10 元双环杂环, 其中的任一个包含选自氮、氧和硫中的至少一个杂原子。

[0182] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^{22} 选自任选取代的饱和 5 至 6 元单环杂环。在一些实施方案中, R^{22} 选自四氢呋喃、吡咯烷和四氢噻吩, 其中的任一个都是任选取代的。在一些实施方案中, R^{22} 选自未取代的四氢呋喃和未取代的

吡咯烷。在一些实施方案中, R^1 选自:  和 。

[0183] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代的 5 至 6 元单环杂芳基:

[0184] 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$;

[0185] $-C_{1-6}$ 烷基, 其任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环; 其中所述 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$;

[0186] C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环, 其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 和任选取代的 C_{1-3} 烷基。

[0187] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自被选自以下中的一个或多个取代基取代的吡唑和异噁唑: 卤素、 $-OR^{18}$ 和 $-NO_2$;

[0188] $-C_1$ 烷基, 其被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环; 其中所述 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$;

[0189] $-C_{2-6}$ 烷基, 其任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环; 其中所述 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$;

[0190] C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环, 其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 和任选取代的 C_{1-3} 烷基。

[0191] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自被选自以下中的一个或多个取代基取代的吡唑和异噁唑: 卤素、 $-OR^{18}$ 和 $-NO_2$;

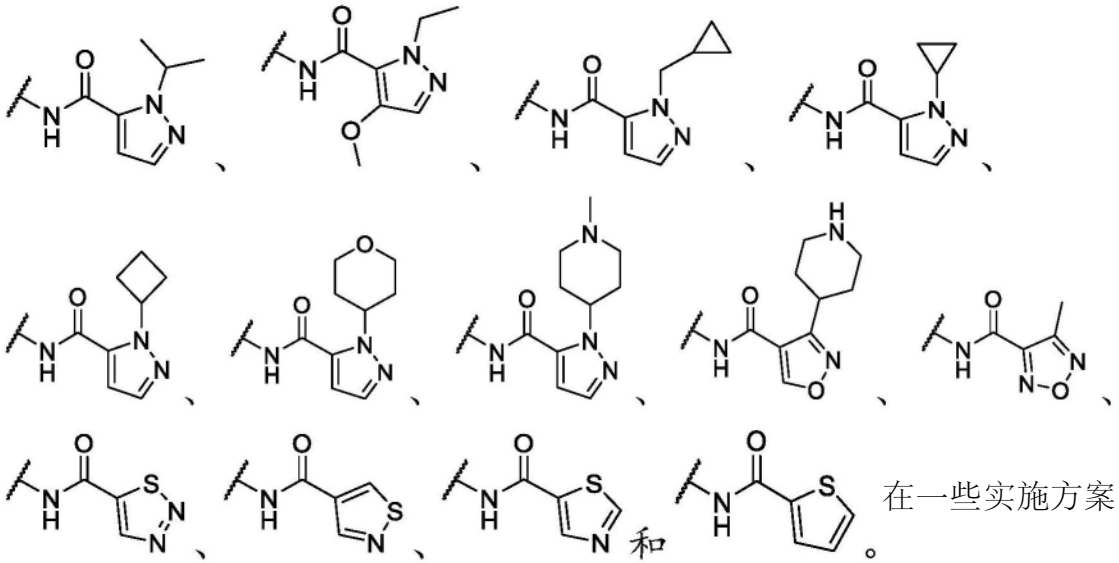
[0192] $-C_1$ 烷基, 其被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环; 其中所述 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$; 以及

[0193] $-C_{2-6}$ 烷基, 其任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代: $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{18})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环; 其中所述 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$ 。

[0194] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选

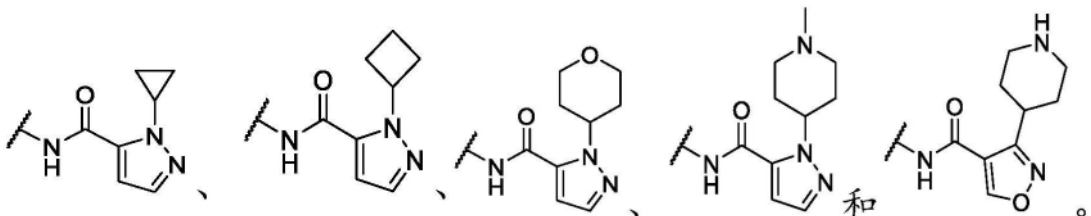
自1,2,3-噻二唑、异噻唑、噻唑和噻吩,其中的任一个都是任选取代的。

[0195] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^1 选自



中, R^1 选自:

案中, R^1 选自:

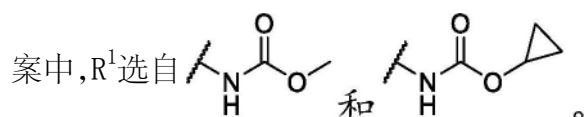


[0196] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^{22} 是具有独立地选自以下中的一个或多个取代基的6元杂芳基: $-OR^{18}$ 、任选地被选自 $-OR^{18}$ 中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{3-6} 碳环和任选取代的3至6元杂环。在一些实施方案中, R^{22} 是任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代的吡啶: $-OR^{18}$ 和任选地被选

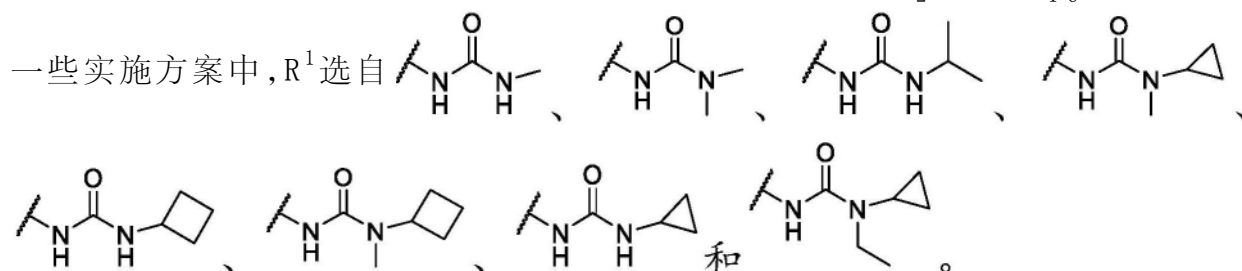
自 $-OR^{18}$ 中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 是

[0197] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^1 是 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 且 R^{22} 选自任选地被选自 C_{1-4} 烷基中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基,所述 C_{1-4} 烷基任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂

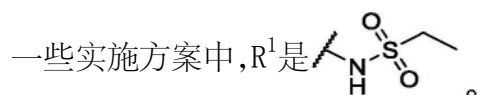
环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$;和任选地被选自卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ 中的一个或多个取代基取代的 C_{3-6} 碳环。在一些实施方案中,



[0198] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^1 是 $N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$ 且 R^{22} 选自甲基、乙基、丙基、异丙基、环丙基和环丁基,其中的任一个任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 和 $-C_{1-6}$ 卤代烷基。在

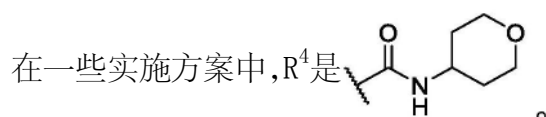
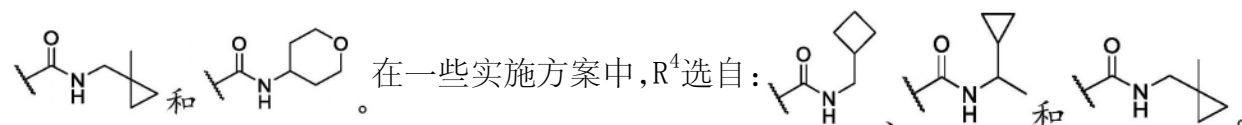
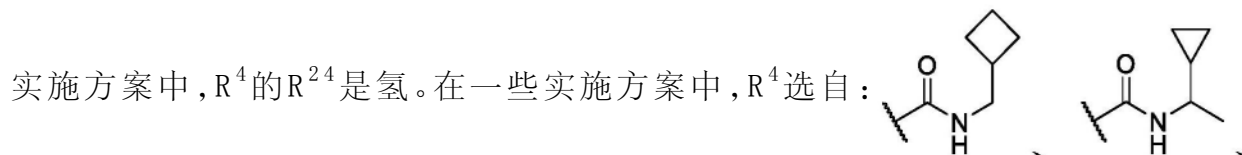


[0199] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^1 是 $-N(R^{21})S(=O)_2(R^{22})$ 或 $-N(R^{21})S(=O)_2N(R^{21})(R^{22})$,并且 R^{22} 是 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 环烷基,其中的任一个任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ 。在

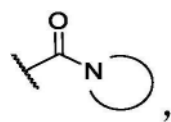
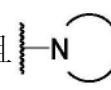
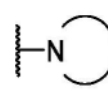
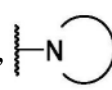
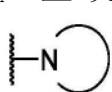
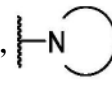
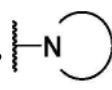
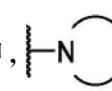
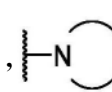


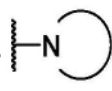
[0200] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^4 是 $-C(=O)N(R^{23})(R^{24})$;并且 R^{23} 是3至12元杂环,例如,7至10元双环杂环,其任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 $-CN$,并且 R^4 的 R^{24} 是 C_{1-6} 烷基或氢。

[0201] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^4 是 $-C(=O)N(R^{23})(R^{24})$,并且 R^{23} 是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基:卤素、 $-O-C_{1-6}$ 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{19}$ 、 $-N(R^{19})_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基和 $-CN$;任选取代的 C_{3-6} 碳环和任选取代的3至6元杂环。在一些



[0202] 在一些实施方案中,对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐, R^4 是

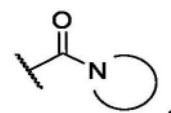
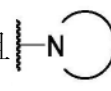
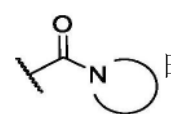
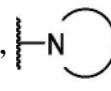
 并且  选自任选取代的饱和4至9元杂环烷基。在一些实施方案中， 选自任选取代的4至8元杂环烷基。在一些实施方案中， 选自4至5元杂环烷基、4至6元杂环烷基、4至7元杂环烷基和4至8元杂环烷基，其中的任一个都是任选取代的。在一些实施方案中， 选自4元杂环烷基、5元杂环烷基、6元杂环烷基、7元杂环烷基、8元杂环烷基，其中的任一个都是任选取代的。在某些实施方案中， 选自7至9元双环杂环烷基，诸如桥连双环或螺双环。在一些实施方案中， 包含选自氧、氮、硫或其任何组合中的至少一个其它杂原子。在一些实施方案中， 包含单个氮杂原子。在一些实施方案中， 任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $\bar{N}(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 C_{1-6} 烷基，所述 C_{1-6} 烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $\bar{N}(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 C_{3-8} 碳环以及3至8元杂环。

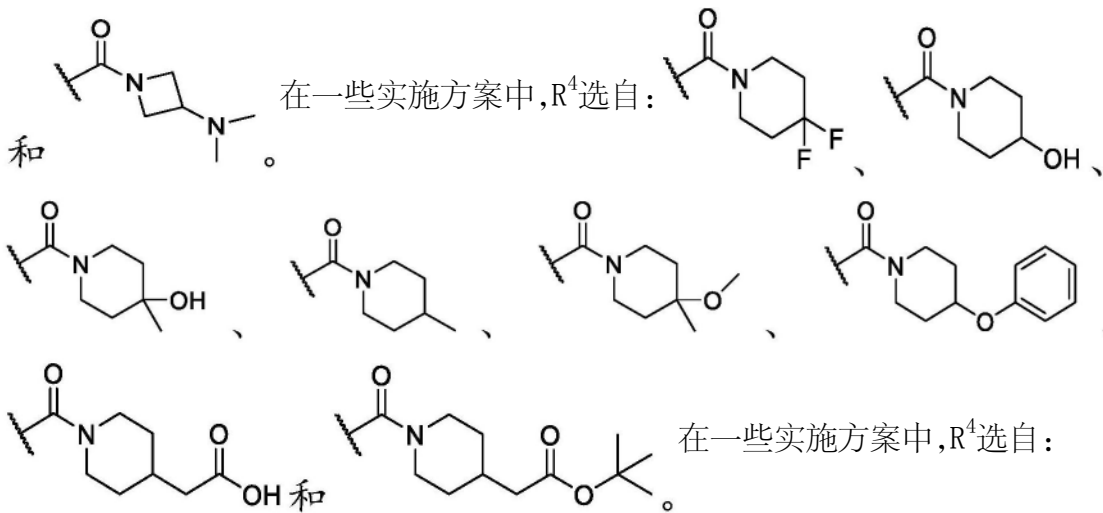
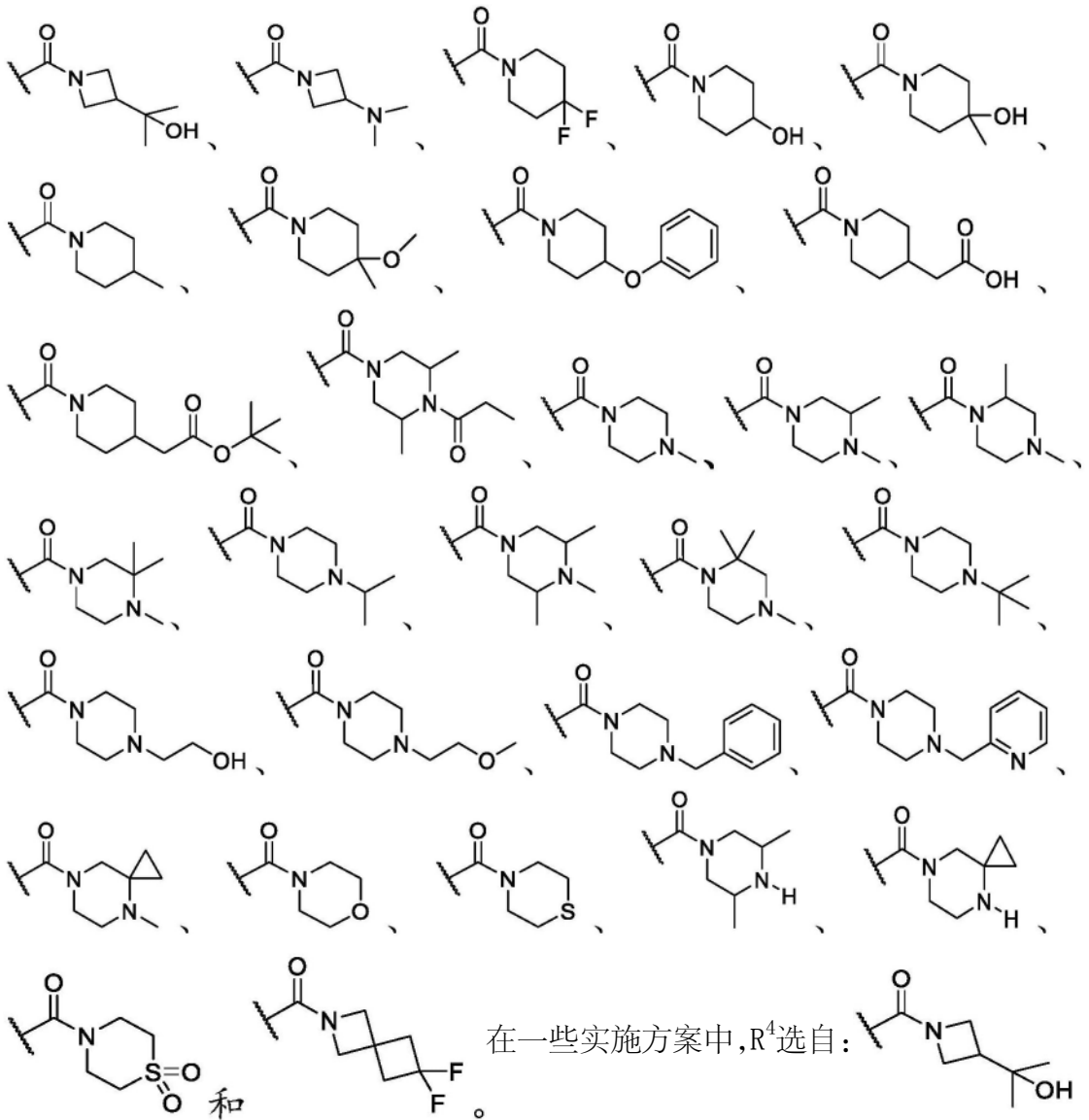
[0203] 在一些实施方案中，对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐， 是任选取代的饱和杂环，其是任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的4至6元杂环烷基：

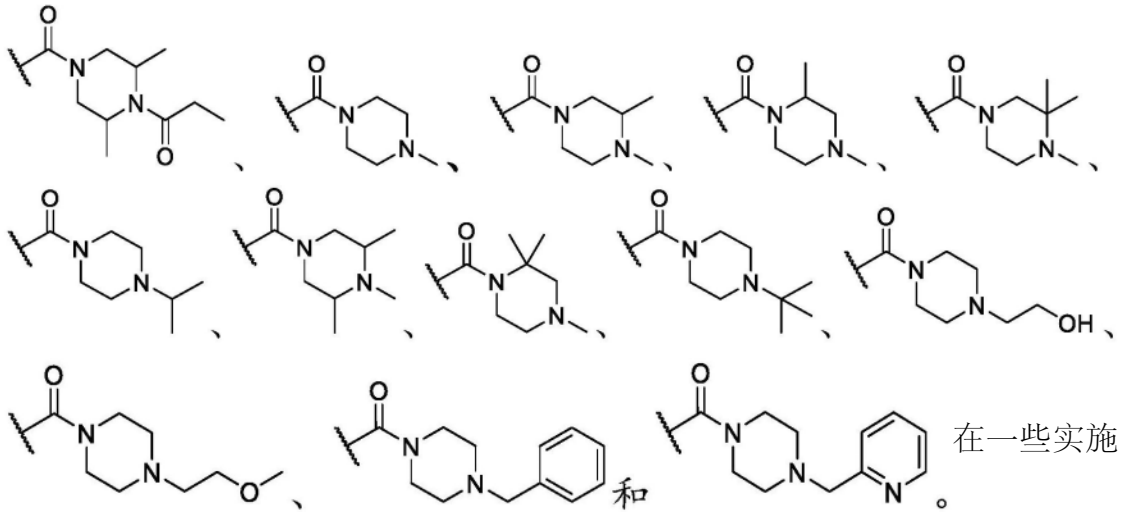
[0204] 卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $\bar{N}(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-S(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{13})$ 、 $-CN$ ；

[0205] 任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-10} 烷基： $-OR^{13}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环，且其中 C_{3-10} 碳环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代：卤素、 $-OR^{13}$ 、 $-N(R^{13})_2$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)N(R^{13})_2$ 、 $\bar{N}(R^{13})C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-OC(O)R^{13}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=N(R^{13})$ 和 $-CN$ 。

[0206] 在一些实施方案中，对于式(I)、(I')、(II)、(III)和(IV)的化合物或盐， R^4 是

 并且  选自氮杂环丁烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物和氮杂螺[3.3]庚烷，其中的任一个都是任选取代的。在一些实施方案中，其中当 R^4 是  时， 选自氮杂环丁烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉和硫代吗啉1,1-二氧化物，其中的任一个都是任选取代的。在一些实施方案中， R^4 选自：





方案中, R⁴选自: 在一些

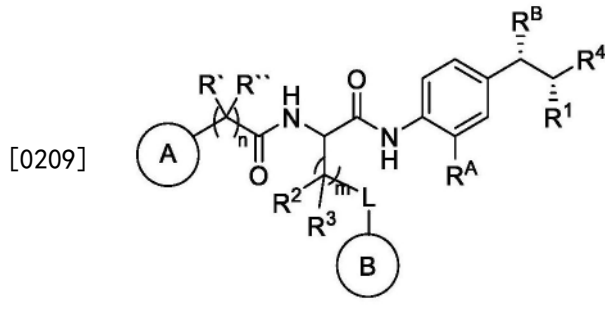
实施方案中, R⁴是

[0207] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(I')、(II)、(III) 和 (IV) 的化合物或盐, R⁴是 并且 选自任选取代的饱和8元双环杂环。在一些实施方案中, 饱和8元双

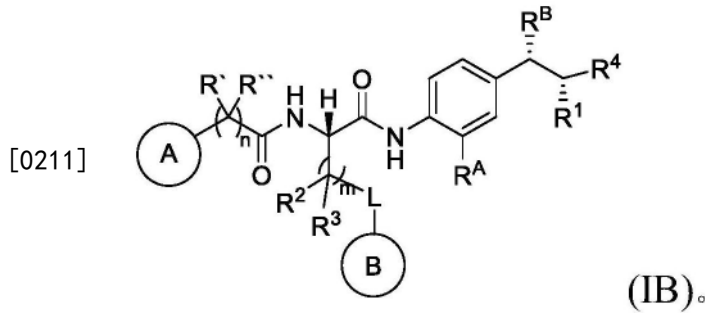
环杂环任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、-C(O)R¹³、-C(O)N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、-OR¹³、-NO₂、=O和C₁₋₆烷基, 所述C₁₋₆烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代: 卤素、-C(O)R¹³、-C(O)N(R¹³)₂、N(R¹³)C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、-OR¹³、-NO₂、=O和C₃₋₈碳环以及3至8元杂环。在一些实施方案中, R⁴是 ,

并且 选自未取代的饱和8元双环杂环。在一些实施方案中, R⁴是

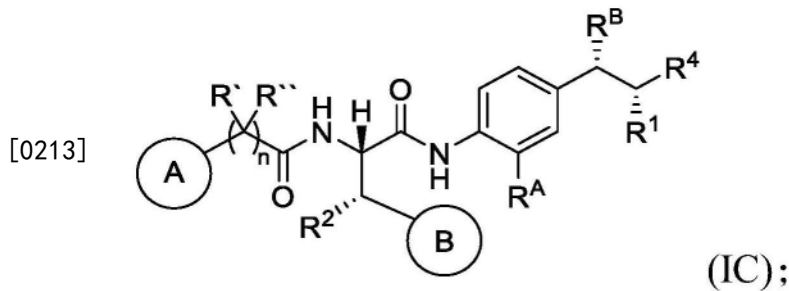
[0208] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物由式 (IA) 或其盐表示:



[0210] 在一些实施方案中,式(I)的化合物由式(IB)或其盐表示:

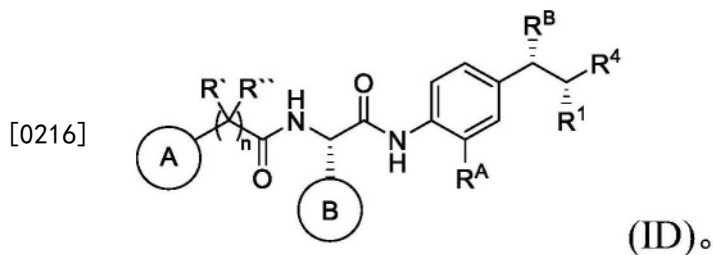


[0212] 在一些实施方案中,式(I)的化合物由式(IC)或其盐表示:



[0214] 其中 R^2 独立地选自 $-OR^{17}$ 、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基;其中所述 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$ 。


[0215] 在一些实施方案中,式(I)的化合物由式(ID)表示:

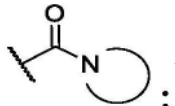
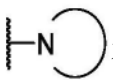
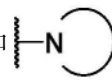


[0217] 在某些实施方案中,本公开的化合物选自本文实施例中描述的化合物或其盐。

[0218] 在某些方面,本公开提供了由式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)或(ID)的结构表示的化合物或盐,其中:

[0219] **(A)** 选自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的5元单环杂芳基:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-5} 碳环、 C_{3-5} 碳环和3至5元杂环;

[0220]  选自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₃₋₈单环烷基;卤素和任选地被独立地选自卤素、-OR¹²和-CN中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基;

[0221] R⁴选自 ; 其中  是任选取代的饱和4至8元杂环,其中  上的

任选取代基在每次出现时独立地选自:

[0222] 卤素、-OR¹³、-N(R¹³)₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、=O和-CN;以及

[0223] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OR¹³、-N(R¹³)₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、=O和-CN、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环,其中所述C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹³、-N(R¹³)₂、-C(O)R¹³、-C(O)OR¹³、-OC(O)R¹³、=O和-CN;

[0224] L不存在;

[0225] R^A选自氢和卤素,例如,氟;

[0226] R^B选自氢、-OMe、-OEt、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、甲基、乙基、丙基和异丙基,其中R^A或R^B中的至少一个不是氢;

[0227] R[˘]和R^{˘˘}各自为卤素;

[0228] R¹选自-N(R²¹)C(O)R²²、-N(R²¹)C(O)OR²²和-N(R²¹)C(O)N(R²¹)(R²²);

[0229] R²和R³各自独立地选自氢、-OR¹⁷、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基;其中所述C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁷、-N(R¹⁷)₂、-C(O)R¹⁷、-NO₂、=O和-CN;

[0230] R²¹在每次出现时独立地选自氢和C₁₋₆烷基,所述C₁₋₆烷基任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OR¹⁷、-N(R¹⁷)₂、-C(O)R¹⁷、-NO₂、=O和-CN;

[0231] R²²选自任选地被独立地选自以下中的一个或两个取代基取代的C₁₋₄烷基:卤素、-OR¹⁸、-SR¹⁸、-N(R¹⁸)₂、-C(O)R¹⁸、-C(O)OR¹⁸、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环;其中所述C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环各自任选地被选自卤素、-OR¹⁸和-NO₂中的一个或多个取代基取代;

[0232] R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁷和R¹⁸在每次出现时独立地选自:

[0233] 氢;和

[0234] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O、-CN、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环;其中所述C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O和-CN;以及

[0235] C₃₋₁₂碳环和3至12元杂环,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:



[0236] 卤素、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O、-CN;和



[0237] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OH、-O-C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O和-CN;

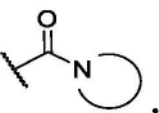


[0238] n选自0和1;并且

[0239] m选自0、1和2,优选地,m为0或1。

[0240] 在某些方面,本公开提供了由式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)或(ID)的结构表示的化合物或盐,其中:

[0241]  选自吡唑、四唑、噁二唑、异噁唑、吡咯和咪喃,其中的任一个任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{11}$ 、 $-N(R^{11})_2$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{11}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 $-C_{1-6}$ 烷基- C_{3-5} 碳环、 C_{3-5} 碳环和3至5元杂环,例如, 是被 C_{1-6} 烷基取代的吡唑;

[0242]  选自环戊基、环己基和环庚基,其中的每一个任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{12}$ 和任选取代的 C_{1-3} 烷基,例如, 是任选地被 C_{1-3} 烷基取代的环己基;

[0243] R^4 是, 其中, 选自氮杂环丁烷、哌啶、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、硫代吗啉1,1-二氧化物和氮杂螺[3.3]庚烷,其中的任一个任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{13}$ 和任选取代的 C_{1-3} 烷基,例如, 是任选地被 C_{1-3} 烷基取代的哌嗪;

[0244] L不存在;

[0245] R^A 选自氢和卤素,例如,氟;

[0246] R^B 选自氢、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、甲基、乙基、丙基和异丙基,其中 R^A 或 R^B 中的至少一个不是氢,例如, R^B 是甲基;

[0247] R^{\prime} 和 $R^{\prime\prime}$ 各自为卤素;

[0248] R^1 选自 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{21})C(O)OR^{22}$ 和 $-N(R^{21})C(O)N(R^{21})(R^{22})$,例如, R^1 是 $-N(R^{21})C(O)R^{22}$;

[0249] R^{21} 在每次出现时独立地选自氢和 C_1-C_3 烷基,所述 C_1-C_3 烷基任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{17}$ 、 $-N(R^{17})_2$ 和 $-CN$,例如, R^{21} 是H或 C_1-C_3 烷基;

[0250] R^{22} 选自任选地被独立地选自以下中的一个或两个取代基取代的 C_{1-4} 烷基:卤素、 $-OR^{18}$ 、 $-SR^{18}$ 、 $-N(R^{18})_2$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;其中所述 C_{3-10} 碳环和3-10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OR^{18}$ 和 $-NO_2$,例如, R^{22} 是 C_{1-4} 烷基;

[0251] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地选自:

[0252] 氢;和

[0253] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的 C_{1-6} 烷基:卤素、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 卤代烷基- NH_2 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;其中所述 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环各自任选地被选自以下中的一个或多个取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 卤代烷基- NH_2 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 和 $-CN$;以及

[0254] C_{3-12} 碳环和3至12元杂环,其各自任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代

基取代:

[0255] 卤素、-OH、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₁-C₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O、-CN;和

[0256] 任选地被独立地选自以下中的一个或多个取代基取代的C₁₋₆烷基:卤素、-OH、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₁-C₆卤代烷基-NH₂、-NO₂、=O和-CN;

[0257] n选自0和1,例如,n是0;并且

[0258] m为0。

[0259] 具有碳-碳双键或碳-氮双键的化学实体可以以Z-形式或E-形式(或顺式或反式形式)存在。此外,一些化学实体可以以各种互变异构形式存在。除非另有说明,否则本文所述的化合物也旨在包括所有Z-形式、E-形式和互变异构形式。

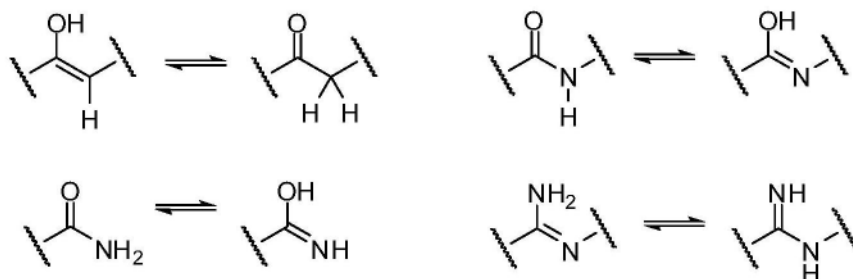
[0260] “异构体”是具有相同分子式不同化合物。“立体异构体”是仅在原子在空间中排列方式方面不同的异构体。“对映异构体”是一对彼此互为不可重叠镜像的立体异构体。一对对映异构体的1:1混合物是“外消旋”混合物。术语“(±)”在适当的情况下用于表示外消旋混合物。“非对映异构体”或“非对映体”是具有至少两个不对称原子但彼此不互为镜像的立体异构体。绝对立体化学是根据Cahn-Ingold-Prelog R-S系统指定的。当化合物是纯对映异构体时,每个手性碳的立体化学可由R或S指定。绝对构型未知的已拆分化合物可根据它们在钠D线波长下使平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)而被指定为(+)或(-)。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心,因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其它立体异构形式,其不对称中心可以根据绝对立体化学定义为(R)-或(S)-。旋光性(R)-异构体和(S)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂进行制备,或使用常规技术进行拆分。可以通过任何合适的方法分析化合物的旋光性,包括但不限于手性色谱法和旋光法,并且可以确定一种立体异构体相对于另一种异构体的优势度。

[0261] 在本文所述的具有立体中心的分子可以由本领域普通技术人员通过常规实验制备的范围内,当化学结构中未指定立体化学时,本文所述的具有立体中心的分子包括异构体,诸如对映异构体和非对映异构体、对映异构体的混合物,包括外消旋体、非对映异构体的混合物,以及它们的其它混合物。在某些实施方案中,单一对映异构体或非对映异构体,即,旋光性形式,可以通过不对称合成或通过外消旋体或非对映异构体混合物的拆分获得。如果可能的话,外消旋体或非对映异构体混合物的拆分可以通过常规方法来完成,例如诸如在拆分剂存在下结晶,或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱的色谱法。此外,可对富含两种对映异构体之一的两种对映异构体的混合物进行纯化,以通过重结晶和/或研磨提供主要对映异构体的进一步光学富集形式。

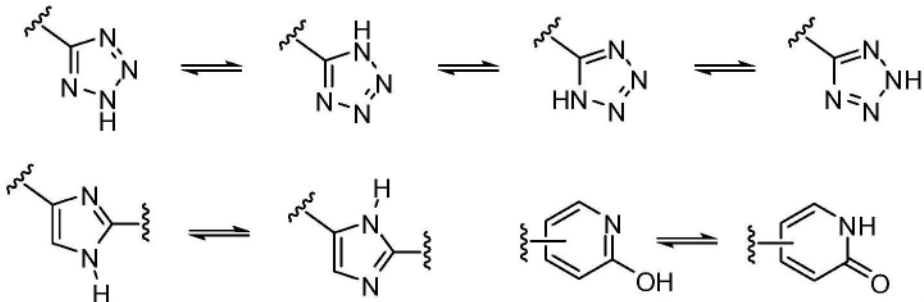
[0262] 在某些实施方案中,本公开的组合物可以包含化合物的两种或更多种对映异构体或非对映异构体,其中单一对映异构体或非对映异构体占有所有立体异构体的总重量的至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约98重量%或至少约99重量%或更多。生产基本上纯的对映异构体的方法是本领域技术人员众所周知的。例如,单一立体异构体,例如,对映异构体(基本上不含其立体异构体)可以通过使用诸如使用旋光性拆分剂形成非对映异构体的方法拆分外消旋混合物来获得(E.L.Eliel, McGraw Hill, Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962); Lochmuller(1975) J.Chromatogr., 113 (3):283-302)。手性化合物的外消旋混合物可以通过任何合适的方法进行分开和分离,包括但不限于:(1)与手性化合物形成离子、非对映体盐并通过分级结晶或其它方法进行分

离, (2) 使用手性衍生试剂形成非对映异构体化合物、分离非对映异构体并转化为纯立体异构体, 以及 (3) 在手性条件下直接分离基本上纯的或富集的立体异构体。分离对映异构体的另一种方法是使用Diacel手性柱并使用有机流动相进行洗脱, 诸如通过手性技术 (Chiral Technologies) (www.chiraltech.com) 在收费服务的基础上进行的。

[0263] “互变异构体”是指如下分子: 其中质子从分子的一个原子转移到同一分子的另一个原子是可能的。在某些实施方案中, 本文呈现的化合物作为互变异构体存在。在可能发生互变异构化的情况下, 将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的确切比例取决于多个因素, 包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些示例包括:



[0264]



[0265] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物以不同的富集同位素形式使用, 例如, 富集了²H、³H、¹¹C、¹³C和/或¹⁴C的含量。在一个具体实施方案中, 化合物在至少一个位置被氘化。这种氘化形式可以通过美国专利号5,846,514和6,334,997中描述的程序来制备。如美国专利号5,846,514和6,334,997中所述, 氘化可以提高代谢稳定性和或功效, 从而增加药物的作用持续时间。

[0266] 除非另有说明, 否则本文所述的化合物旨在包括仅在一种或多种同位素富集原子的存在方面不同的化合物。例如, 除了氢被氘或氚替换或碳被富集¹³C或¹⁴C的碳替换之外的具有本发明结构的化合物在本公开的范围之内。

[0267] 本公开的化合物任选地在构成此类化合物的一个或多个原子处包含非自然比例的原子同位素。例如, 化合物可以用同位素, 诸如例如, 氘(²H)、氚(³H)、碘125 (¹²⁵I) 或碳14 (¹⁴C) 标记。用²H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵C、¹²N、¹³N、¹⁵N、¹⁶N、¹⁶O、¹⁷O、¹⁴F、¹⁵F、¹⁶F、¹⁷F、¹⁸F、³³S、³⁴S、³⁵S、³⁶S、³⁵Cl、³⁷Cl、⁷⁹Br、⁸¹Br和¹²⁵I的同位素取代都被考虑。本发明化合物的所有同位素变体, 无论是否具有放射性, 都涵盖在本发明的范围之内。

[0268] 在某些实施方案中, 本文公开的化合物的一些或全部¹H原子被²H原子替换。含氘化合物的合成方法是本领域已知的并且仅作为非限制性示例包括以下合成方法。

[0269] 使用各种方法合成氘取代的化合物, 所述方法诸如描述于: Dean, Dennis C. 编著 Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds

for Drug Discovery and Development. [In: Curr., Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 第110页; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601-21; 和 Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compounds, J. Radioanal. Chem., 1981, 64(1-2), 9-32。

[0270] 氘代起始材料是容易获得的并且进行本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量的含氘试剂和构建单元可从化学供应商, 诸如 Aldrich Chemical Co. 商购。

[0271] 本发明的化合物还包括那些化合物的结晶和无定形形式、药学上可接受的盐和具有相同类型活性的这些化合物的活性代谢物, 包括例如多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、非溶剂化多晶型物(包括无水化合物)、构象多晶型物和化合物的无定形形式, 及其混合物。

[0272] 本公开包括本文所述的化合物的盐, 特别是药学上可接受的盐。具有足够酸性、足够碱性或这两种官能团的本公开的化合物可以与多种无机碱以及无机酸和有机酸中的任一种反应以形成盐。或者, 固有带电的化合物, 诸如那些具有季氮的化合物, 可以与适当的反离子, 例如, 卤离子, 诸如溴离子、氯离子或氟离子, 特别是溴离子形成盐。

[0273] 本文所述的方法和组合物包括使用无定形形式以及结晶形式(也称为多晶型物)。本文所述的化合物可以是药学上可接受的盐的形式。同样, 在一些实施方案中, 具有相同类型活性的这些化合物的活性代谢物包括在本公开的范围内。此外, 本文所述的化合物可以以非溶剂化形式存在以及与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等一起以溶剂化形式存在。本文呈现的化合物的溶剂化形式也被认为是本文所公开的。

[0274] 本文所述的化合物在一些情况下可以以非对映异构体、对映异构体或其它立体异构体形式存在。本文呈现的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式及其适当的混合物。立体异构体的分离可以通过色谱法或通过形成非对映体并通过重结晶或色谱法进行分离, 或其任何组合来进行。(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 对于本公开通过引用并入本文)。立体异构体也可以通过立体选择性合成获得。

[0275] 在某些实施方案中, 化合物或化合物的盐可以是前药, 例如, 其中母体化合物中的羟基以酯或碳酸酯的形式存在, 或母体化合物中存在的羧酸以酯的形式存在。术语“前药”旨在涵盖在生理条件下转化为本公开的药剂的化合物。一种用于制备前药的方法是包括一个或多个在生理条件下水解以显示期望分子的选定部分。在其它实施方案中, 前药通过宿主动物的酶活性(诸如宿主动物中的特定靶细胞)转化。例如, 酯或碳酸酯(例如, 醇或羧酸的酯或碳酸酯和磷酸的酯)是本公开的优选前药。

[0276] 前药通常是有用的, 因为在某些情况下, 它们可以比母体药物更容易施用。例如, 它们可通过口服施用具有生物利用度, 而母体则不然。前药相对于母体药物可有助于提高化合物的细胞渗透性。相对于母体药物, 前药在药物组合物中也可具有提高的溶解度。前药可以被设计为可逆的药物衍生物, 用作修饰剂以增强药物向特定部位组织的转运或增加药物在细胞内的停留。

[0277] 在某些实施方案中, 前药可以在细胞内的条件下例如以酶促或化学方式被转化为母体化合物。在某些实施方案中, 母体化合物包含例如由前药的水解产生的酸性部分, 其可

以在细胞内的条件下带电。在特定的实施方案中,前药一旦已通过细胞膜进入细胞就转化为母体化合物。在某些实施方案中,母体化合物相对于前药具有降低的细胞膜渗透特性,诸如降低的亲油性和提高的亲水性。

[0278] 在一些实施方案中,前药的设计提高了药剂的亲油性。在一些实施方案中,前药的设计提高了有效的水溶性。参见,例如,Fedorak等人,Am.J.Physiol.,269:G210-218(1995);McLoed等人,Gastroenterol,106:405-413(1994);Hochhaus等人,Biomed.Chrom.,6:283-286(1992);J.Larsen和H.Bundgaard,Int.J.Pharmaceutics,37,87(1987);J.Larsen等人,Int.J.Pharmaceutics,47,103(1988);Sinkula等人,J.Pharm.Sci.,64:181-210(1975);T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,A.C.S.Symposium Series第14卷;和Edward B.Roche,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,对于此公开全部并入本文)。根据另一个实施方案,本公开提供了生产以上定义的化合物的方法。所述化合物可以使用常规技术合成。有利地,这些化合物由容易获得的起始材料方便地合成。

[0279] 在一些实施方案中,前药的设计提高了药剂的亲油性。在一些实施方案中,前药的设计提高了有效的水溶性。参见,例如,Fedorak等人,Am.J.Physiol.,269:G210-218(1995);McLoed等人,Gastroenterol,106:405-413(1994);Hochhaus等人,Biomed.Chrom.,6:283-286(1992);J.Larsen和H.Bundgaard,Int.J.Pharmaceutics,37,87(1987);J.Larsen等人,Int.J.Pharmaceutics,47,103(1988);Sinkula等人,J.Pharm.Sci.,64:181-210(1975);T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,A.C.S.Symposium Series第14卷;和Edward B.Roche,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,对于此公开全部并入本文)。根据另一个实施方案,本公开提供了生产以上定义的化合物的方法。所述化合物可以使用常规技术合成。有利地,这些化合物由容易获得的起始材料方便地合成。

[0280] 用于合成本文所述的化合物的合成化学转化和方法是本领域已知的并包括,例如,描述于以下中的那些方法:R.Larock,Comprehensive Organic Transformations(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版(1991);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis(1994);和L.Paquette,编著,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis(1995)。

[0281] 药物制剂

[0282] 在一些方面,本公开提供了一种药物组合物,其包含至少一种药学上可接受的赋形剂和式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、(IV)的化合物或盐,或本文实施例中描述的化合物或盐。

[0283] 可以使用一种或多种生理学上可接受的载体来配制药物组合物,所述生理学上可接受的载体包括赋形剂和助剂。可以根据所选择的施用途径对制剂进行改性。包含化合物或其盐的药物组合物可以例如通过将化合物或其盐冻干、将化合物混合、溶解、乳化、封装或包封来制造。药物组合物还可以包含游离碱形式或药学上可接受的盐形式的化合物或其盐。

[0284] 用于配制化合物或其盐的方法可以包括将任何化合物或盐与一种或多种惰性的、

药学上可接受的赋形剂或载体一起配制以形成固体、半固体或液体组合物。固体组合物可以包括例如散剂、片剂、可分散颗粒剂和胶囊剂,并且在一些方面,固体组合物还包含无毒的辅助物质,例如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂和其它药学上可接受的添加剂。或者,可以将化合物或盐冻干或使其呈粉末形式,以在使用前用合适的媒介物例如无菌无热原水进行重构。

[0285] 药物组合物可以包含至少一种活性成分(例如,化合物或其盐)。可以将活性成分包封在例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊(例如,分别为羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊)中,包封在胶体药物递送系统(例如,脂质体、白蛋白微球、微乳液、纳米颗粒和纳米胶囊)或粗乳液中。

[0286] 如治疗特定适应症所必需的,药物组合物通常还可包含多于一种活性化合物(例如,化合物或其盐)。活性化合物可以具有不会对彼此产生不利影响的互补活性。此类分子可以以对预期目的有效的量组合存在。

[0287] 可以对组合物和制剂进行灭菌。灭菌可以通过无菌过滤通过过滤来完成。

[0288] 组合物可以配制用于作为注射剂施用。用于注射的制剂的非限制性示例可以包括在油性或水性媒介物中的无菌混悬剂、溶液或乳剂。合适的油性媒介物可以包括但不限于亲脂性溶剂或媒介物,诸如脂肪油或合成脂肪酸酯,或脂质体。水性注射混悬剂可以包含增加混悬剂粘度的物质。混悬剂也可以含有合适的稳定剂。注射剂可配制用于大剂量注射或连续输注。或者,可以将组合物冻干或使其呈粉末形式在使用前用合适的媒介物例如无菌无热原水进行重构。

[0289] 对于肠胃外施用,可以将化合物或其盐与药学上可接受的肠胃外媒介物一起配制成单位剂量的可注射形式(例如,溶液、混悬剂、乳剂)。此类媒介物可以是本质上无毒的和非治疗性的。媒介物可以是水、盐水、林格氏溶液、右旋糖溶液和5%人血清白蛋白。也可以使用非水性媒介物,诸如不挥发油和油酸乙酯。脂质体可用作载体。媒介物可以包含少量添加剂,诸如增强等渗性和化学稳定性的物质(例如,缓冲剂和防腐剂)。

[0290] 也可以制备缓释制剂。缓释制剂的示例可以包括可以包含所述化合物或其盐的固体疏水聚合物的半透性基质,并且这些基质可以是成型制品的形式(例如,膜或微胶囊)。缓释基质的示例可以包括聚酯、水凝胶(例如,聚(2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯)或聚(乙烯醇))、聚丙交酯、L-谷氨酸和 γ 乙基-L-谷氨酸酯的共聚物、不可降解的乙烯-乙酸乙烯酯、可降解的乳酸-乙醇酸共聚物(诸如LUPRON DEPO™(即,由乳酸-乙醇酸共聚物和醋酸亮丙瑞林组成的可注射微球))和聚-D-(-)-3-羟基丁酸。

[0291] 可以通过将化合物或其盐与药学上可接受的载体、赋形剂和/或稳定剂混合来制备用于储存的药物制剂。该制剂可以是冻干制剂或水溶液。可接受的载体、赋形剂和/或稳定剂在使用的剂量和浓度下对受体是无毒的。可接受的载体、赋形剂和/或稳定剂可以包括缓冲剂,诸如磷酸盐、柠檬酸盐和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和蛋氨酸;防腐剂,多肽;蛋白质,诸如血清白蛋白或明胶;亲水性聚合物;氨基酸;单糖,二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖,诸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇;形成盐的反离子,诸如钠;金属配合物;和/或非离子表面活性剂或聚乙二醇。

[0292] 式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐,可以配制成任何合适的药物制剂。本公开的药物制剂通常包含活性成分(例如,式(I)、

(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,其包括但不限于:惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂、无菌水溶液和各种有机溶剂、渗透促进剂、抗氧化剂、增溶剂和佐剂。

[0293] 在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐与抑制化合物或盐降解的药剂一起配制。在某些实施方案中,化合物或盐与一种或多种抗氧化剂一起配制。可接受的抗氧化剂包括但不限于柠檬酸、d, I- α -生育酚、BHA、BHT、单硫代甘油、抗坏血酸基棕榈酸酯、抗坏血酸和没食子酸丙酯。在某些实施方案中,制剂含有:0.1至30%、0.5至25%、1至20%、5至15%或7至12% (wt/wt)的CCI-779;0.5至50%、1至40%、5至35%、10至25%或15至20% (wt/wt)的水溶性聚合物;0.5至10%、1至8%或3至5% (wt/wt)的表面活性剂;以及0.001%至1%、0.01%至1%或0.1%至0.5% (wt/wt)的抗氧化剂。在某些实施方案中,本发明制剂的抗氧化剂将以0.001%至3%wt/wt的浓度范围使用。

[0294] 在某些实施方案中,将式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐用pH调节剂配制以维持约4至约6的pH。可接受的pH调节剂包括但不限于柠檬酸、柠檬酸钠、稀盐酸和其它能够将包含本公开的化合物或盐的溶液缓冲至约4至约6的pH范围内的弱酸或碱。

[0295] 在某些实施方案中,将式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐与螯合剂或能够结合金属离子的其它材料一起配制,所述材料诸如乙二胺四乙酸(EDTA)及其能够增强式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐的稳定性的盐。

[0296] 药物制剂可以以任何合适的形式提供,这可取决于施用途径。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物可以配制成用于施用于对象的剂型。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于经口服、静脉内、动脉内、气雾剂、肠胃外、经颊、局部、经皮、直肠、肌肉内、皮下、骨内、鼻内、肺内、经粘膜、吸入和/或腹膜内施用。在一些实施方案中,剂型被配制用于口服施用。例如,药物组合物可以配制成丸剂、片剂、胶囊剂、吸入剂、液体混悬剂、液体乳剂、凝胶剂或散剂的形式。在一些实施方案中,药物组合物可以配制成液体、凝胶剂、半液体、半固体或固体形式的单位剂量。

[0297] 式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)中任一项的化合物或盐的量将取决于被治疗的哺乳动物、病症或病况的严重程度、施用速率、式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐的处置以及处方医生的酌处权。

[0298] 在一些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)的药学上可接受的载体可以包括作为抗氧化剂的生理上可接受的化合物。

[0299] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于口服施用的药物组合物,其包含式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的至少一种化合物或盐以及适合口服施用的药用赋形剂。所述组合物可以是固体、液体、凝胶、半液体或半固体的形式。在一些实施方案中,所述组合物还包含第二药剂。

[0300] 适用于口服施用的本公开的药物组合物可以呈离散剂型(诸如硬或软胶囊剂、扁囊剂、糖锭、锭剂或片剂)或各自含有预定量的作为粉末或颗粒的活性成分的液体或气溶胶

喷雾剂、溶液或在水性或非水性液体中的混悬剂、水包油乳剂或油包水液体乳剂或可分散剂或颗粒剂或糖浆或酞剂。此类剂型可以通过任何药学方法制备,所述药学方法通常包括使活性成分与载体结合的步骤。通常,通过如下来制备组合物:将活性成分与液体载体或细碎的固体载体或两者均匀且紧密地混合,然后,如果需要,将产品成形为所需的外观。例如,片剂可以任选地用一种或多种辅助成分通过压制或模制来制备。压制片剂可以通过在合适的机器中压制自由流动形式的活性成分诸如粉末或颗粒来制备,所述活性成分任选地与赋形剂混合,所述赋形剂诸如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂。模制片剂可以通过在合适的机器中模制式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物或盐的混合物来制备。

[0301] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于注射的药物组合物,其包含本文公开的式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐以及适用于注射的药用赋形剂。组合物中药剂的组分和量如本文所述。

[0302] 在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐可以与芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油以及酞剂、甘露糖醇、右旋糖或无菌水溶液和类似的药物媒介物一起配制成水性或油性混悬剂、乳剂以用于注射。

[0303] 盐水中的水溶液通常也用于注射。也可以使用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(及其合适的混合物)、环糊精衍生物和植物油。可以例如通过使用包衣诸如卵磷脂以在分散体的情况下保持所需的粒度和通过使用表面活性剂来保持适当的流动性。可以通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等来防止微生物的作用。

[0304] 药物组合物还可以由式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐以及适用于经皮、吸入、舌下、经颊、直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内施用的一种或多种药学上可接受的赋形剂来制备。此类药物组合物的制剂在本领域中是众所周知的。参见,例如,Anderson, Philip O.;Knoben, James E.;Troutman, William G, 编著, Handbook of Clinical Drug Data, 第十版, McGraw-Hill, 2002; Pratt和Taylor, 编著, Principles of Drug Action, 第三版, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, 编著, Basic and Clinical Pharmacology, 第九版, McGraw Hill, 2003; Goodman和Gilman, 编著, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第十版, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, Lippincott Williams&Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第三十二版(The Pharmaceutical Press, London, 1999)。

[0305] 本公开还提供了试剂盒。所述试剂盒可包含在附有书面材料的合适的包装材料中的式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐以及一种或多种另外的药剂,所述书面材料可包括使用说明、临床研究讨论、副作用列表等。此类试剂盒还可以包括信息,诸如科学文献参考、包装插页材料、临床试验结果和/或这些的总结等,其指示或证实组合物的活性和/或优点,和/或其描述定量给药、施用、副作用、药物相互作用或其它对医疗保健提供者有用的信息。此类信息可基于各种研究的结果,例如,使用涉及体内模型的实验动物的研究和基于人类临床试验的研究。所述试剂盒还可以包含另一种药剂。在一些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项

的化合物或盐和所述药剂作为单独的组合物在试剂盒内的单独容器中提供。在一些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐和所述药剂作为单一组合物在试剂盒的容器内提供。合适的包装材料和使用的附加制品(例如,用于液体制剂的量杯、用于最小化暴露于空气的箔包装材料等)是本领域已知的并且可以包括在试剂盒中。本文所述的试剂盒可以被提供、销售和/或推广给健康提供者,包括医生、护士、药剂师、处方官员等。在一些实施方案中,试剂盒也可以直接销售给消费者。

[0306] 本文提供的组合物含有治疗有效量的一种或多种本文提供的化合物和媒介物,所述化合物用于预防、治疗或改善本文所述的疾病或病症的一种或多种症状。适合于施用本文提供的化合物的媒介物包括本领域技术人员已知适合于特定施用方式的任何这样的载体。另外,所述化合物可被配制成组合物中唯一的活性成分或者可与其它活性成分组合。

[0307] 所述组合物含有一种或多种本文提供的化合物。在一些实施方案中,将化合物配制成合适的制品,诸如溶液、混悬剂、片剂、分散片、丸剂、胶囊、粉剂、持续释放制剂或酞剂,以用于口服施用或在无菌溶液或混悬剂中以用于肠胃外施用,以及局部施用、透皮施用和通过雾化器、加压计量剂量吸入器和干粉吸入器口服吸入。在一些实施方案中,使用本领域公知的技术和程序将上述化合物配制成组合物(参见,例如,Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第七版(1999))。

[0308] 在组合物中,有效浓度的一种或多种化合物或其衍生物与合适的媒介物混合。如上所述,化合物可以在配制之前衍生为相应的盐、酯、烯醇醚或酯、缩醛、缩酮、原酸酯、半缩醛、半缩酮、酸、碱、溶剂化物、离子对、水合物或前药。组合物中化合物的浓度对于递送一定的量是有效的,该量在施用后治疗、导致预防或改善本文所述的疾病或病症的一种或多种症状。在一些实施方案中,将组合物配制用于单剂量施用。为了配制组合物,将一定重量分数的化合物以有效浓度溶解、悬浮、分散或以其它方式混合在选定的媒介物中,使得所治疗的状况得到缓解、预防,或者一种或多种症状得到改善。

[0309] 活性化合物以足以对所治疗的患者发挥治疗上有用的作用而没有不希望的副作用的量包含在媒介物中。治疗有效浓度可以通过在本领域技术人员熟知的体外和体内系统中测试化合物,然后由此推算用于人类的剂量来凭经验预测。然后通常在临床试验中对人用剂量进行微调,并根据反应进行滴定。

[0310] 组合物中活性化合物的浓度将取决于活性化合物的吸收、失活和排泄速率,化合物的物理化学特性、剂量时间表和施用量以及本领域技术人员已知的其它因素。例如,递送的量足以改善如本文所述的疾病或病症的一种或多种症状。

[0311] 在化合物表现出溶解度不足的情况下,可以使用用于溶解化合物的方法,诸如使用脂质体、前药、络合/螯合、纳米颗粒或乳液或三级制模。此类方法是本领域技术人员已知的,包括但不限于使用共溶剂,诸如二甲亚砜(DMSO),使用表面活性剂或表面改性剂,诸如TWEEN[®],络合剂,诸如环糊精,或通过增强的电离来溶解(即,溶解在碳酸氢钠水溶液中)。化合物的衍生物,诸如化合物的前药,也可用于配制有效的组合物。

[0312] 在混合或添加化合物后,所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期的施用方式以及化合物在所选媒介物中的溶解度。有效浓度足以改善所治疗的疾病、病症或状况的症状并且可以凭经验确定。

[0313] 在适应症适当的剂型中提供组合物以施用于人类和动物,所述剂型诸如含有适量

化合物或其衍生物的干粉吸入器(DPI)、加压计量剂量吸入器(pMDI)、雾化器、片剂、胶囊、丸剂、舌下贴剂/生物侵蚀条、片剂或胶囊、粉剂、颗粒剂、锭剂、洗剂、药膏、栓剂、速溶剂、透皮贴剂或其它透皮应用装置/制品、无菌肠胃外溶液或混悬剂、口服溶液或混悬剂以及油水乳液。在一些实施方案中,治疗活性化合物及其衍生物以单位剂量形式或多剂量形式配制并施用。如本文所用的单位剂量形式是指适合人和动物对象并且如本领域所知单独包装的物理离散单元。每个单位剂量含有足以产生所需治疗效果的预定量的治疗活性化合物以及所需的媒介物。单位剂量形式的示例包括安瓿和注射器以及独立包装的片剂或胶囊。单位剂量形式可分成几份或多次施用。多剂量形式是包装在单一容器内待以分离的单位剂型施用的多个相同的单位剂量形式。多剂量形式的示例包括装有片剂或胶囊的小瓶、瓶子,或品脱瓶或加仑瓶。因此,多剂量形式是未在包装中分离的多个单位剂量。

[0314] 例如,液体组合物可以如下制备:将如上定义的活性化合物和任选的佐剂溶解、分散或以其它方式混合在媒介物,诸如例如水、盐水、右旋糖水溶液、甘油、二醇、乙醇等中,从而形成溶液或悬浮液、胶体分散体、乳液或脂质体制剂。如果需要,待施用的组合物还可包含少量的无毒辅助物质,诸如润湿剂、乳化剂、增溶剂、pH缓冲剂等,例如,乙酸盐、柠檬酸钠、环糊精衍生物、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、油酸三乙醇胺和其它这样的试剂。

[0315] 制备此类剂型的实际方法对本领域技术人员而言是已知的或将是显而易见的;例如,参见Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 第15版,1975或其后续版本。

[0316] 可以制备含有0.005%至100%范围内的活性成分而余量由媒介物或载体组成的剂型或组合物。制备这些组合物的方法是本领域技术人员已知的。预期的组合物可包含0.001%-100%的活性成分,在一个实施方案中为0.1-95%,在另一个实施方案中为0.4-10%。

[0317] 在某些实施方案中,组合物是不含乳糖的组合物,其含有本领域公知的并且例如在美国药典(USP) 25-NF20(2002)中列出的赋形剂。通常,不含乳糖的组合物含有相容量的活性成分、粘合剂/填料和润滑剂。特定的不含乳糖剂型含有活性成分、微晶纤维素、预胶化淀粉和硬脂酸镁。

[0318] 进一步提供了包含活性成分的无水组合物和剂型,因为水可以促进一些化合物的降解。例如,加水(例如,5%)被广泛接受为模拟长期贮存的手段,以确定诸如制剂随时间的贮存期限或稳定性等特性。参见,例如,Jens T.Carstensen, Drug Stability: Principles & Practice, 第2版, Marcel Dekker, NY, NY, 1995, pp. 379-80。实际上,水和热会加速一些化合物的分解。因此,水对制剂的影响可能非常重要,因为在制剂的制造、处理、包装、储存、运输和使用期间通常会遇到水分和/或湿气。

[0319] 本文提供的无水组合物和剂型可以使用无水或低含水成分并在低水分或低湿度条件下制备。

[0320] 应制备并储存无水组合物,使得其无水性质得以保持。因此,无水组合物通常使用已知防止暴露于水的材料进行包装,使得它们可以容纳在合适的制剂试剂盒(formulary kit)中。合适的包装的示例包括但不限于气密的箔、塑料、单位剂量容器(例如,小瓶)、泡罩包装和条带包装。

[0321] 口服剂型为固体、凝胶或液体。固体剂型有片剂、胶囊、颗粒剂和散装粉剂。口服片剂的类型包括压缩的可咀嚼的锭剂和可以肠溶包衣、糖包衣或膜包衣的片剂。胶囊可以是硬或软明胶胶囊,而颗粒剂和粉剂可以与本领域技术人员已知的其它成分组合以非泡腾形式或泡腾形式提供。

[0322] 在某些实施方案中,制剂是固体剂型,诸如例如胶囊或片剂。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有一种或多种以下成分或类似性质的化合物:粘合剂;润滑剂;稀释剂;助流剂;崩解剂;着色剂;甜味剂;调味剂;润湿剂;肠溶衣;膜包衣剂和改性脱模剂。粘合剂的示例包括微晶纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、聚环氧烷、黄蓍胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、糖蜜、聚乙烯吡咯烷、聚维酮、交聚维酮、蔗糖和淀粉及淀粉衍生物。润滑剂包括滑石、淀粉、硬脂酸镁/硬脂酸钙、石松粉和硬脂酸。稀释剂包括,例如,乳糖、蔗糖、海藻糖、赖氨酸、亮氨酸、卵磷脂、淀粉、高岭土、盐、甘露醇和磷酸二钙。助流剂包括但不限于胶体二氧化硅。崩解剂包括交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、海藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括,例如,任何经批准的认证水溶性FD和C染料、其混合物;以及悬浮在氧化铝水合物上的水不溶性FD和C染料以及本领域技术人员已知的高级着色或防伪颜色/乳白色添加剂。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露醇和人造甜味剂,诸如糖精和任何量的喷雾干燥香料。调味剂包括从植物诸如水果中提取的天然香料,和产生令人愉悦的感觉或掩盖令人不快的味觉的化合物的合成掺合物,诸如但不限于薄荷和水杨酸甲酯。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、失水山梨醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。肠溶包衣包括脂肪酸、脂肪、蜡类、虫胶、氨合虫胶和邻苯二甲酸醋酸纤维素。膜包衣包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸醋酸纤维素。改性脱模剂包括聚合物,诸如Eudragit®系列和纤维素酯。

[0323] 所述化合物或其衍生物可以以保护其免受胃的酸性环境影响的组合物的形式提供。例如,该组合物可配制在肠溶包衣中,其在胃中保持其完整性并在肠中释放活性化合物。该组合物还可以与抗酸剂或其它此类成分组合配制。

[0324] 当剂量单位形式是胶囊时,除以上类型的材料外,它还可以含有液体载体,诸如脂肪油。另外,剂量单位形式可以包含改变剂量单位物理形式的各种其它材料,例如,糖和其它肠溶剂的包衣。化合物也可以作为酞剂、混悬剂、糖浆、糯米纸囊剂、撒布剂、口香糖等的组分施用。除活性化合物外,糖浆还可含有作为甜味剂的蔗糖以及某些防腐剂、染料、着色剂和调味剂。

[0325] 活性材料也可以与不损害所需作用的其它活性材料混合,或与补充所需作用的材料诸如抗酸剂、H₂阻滞剂和利尿剂混合。活性成分是如本文所述的化合物或其衍生物。可以包括更高浓度,至多约98重量%的活性成分。

[0326] 在所有实施方案中,片剂和胶囊制剂可以如本领域技术人员已知的那样进行包衣,以改善或维持活性成分的溶出。因此,例如,它们可以用常规的肠易消化的包衣诸如水杨酸苯酯、蜡和邻苯二甲酸醋酸纤维素包衣。

[0327] 液体口服剂型包括水溶液、乳液、混悬剂、溶液和/或由非泡腾颗粒重构的混悬剂以及从泡腾颗粒重构的泡腾制剂。水溶液包括,例如,酞剂和糖浆。乳液是水包油或油包水型。

[0328] 酞剂是澄清的、甜味的水醇制品。酞剂中使用的媒介物包括溶剂。糖浆是糖例如蔗

糖的浓缩水溶液,并且可包含防腐剂。乳液是两相系统,其中一种液体以小球形式完全分散在另一种液体中。乳液中使用的载体是非水液体、乳化剂和防腐剂。悬浮液使用助悬剂和防腐剂。在将要重构成液体口服剂型的非泡腾颗粒中使用的可接受的物质包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。在将要重构成液体口服剂型的泡腾颗粒中使用的可接受的物质包括有机酸和二氧化碳源。着色剂和调味剂在所有上述剂型中使用。

[0329] 溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。防腐剂的示例包括甘油、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。乳液中使用的非水性液体的示例包括矿物油和棉籽油。乳化剂的示例包括明胶、阿拉伯胶、黄蓍胶、膨润土和表面活性剂,诸如聚氧乙烯失水山梨醇单油酸酯。助悬剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、硅酸镁铝(Veegum)和阿拉伯胶。甜味剂包括蔗糖、糖浆、甘油和人工甜味剂诸如糖精。润湿剂包括丙二醇单硬脂酸酯、失水山梨醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。有机酸包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括任何经批准的认证水溶性FD和C染料,及其混合物。调味剂包括从植物诸如水果中提取的天然香料,和产生令人愉悦的味觉的化合物的合成掺合物。

[0330] 在一些实施方案中,固体剂型、溶液或悬浮液,例如,碳酸亚丙酯、植物油或甘油三酯,被封装在明胶胶囊中。此类溶液及其制备和封装公开于美国专利号4,328,245;4,409,239;和4,410,545。对于液体剂型,例如,聚乙二醇中的溶液可以用足量的液体媒介物例如水稀释,以便易于测量用于施用。

[0331] 或者,液体或半固体口服制剂可以通过将活性化合物或盐溶解或分散在植物油、二醇、甘油三酯、丙二醇酯(例如,碳酸亚丙酯)和其它此类载体中,并将这些溶液或悬浮液封装在硬或软明胶胶囊壳中而制备。其它有用的制剂包括美国专利号RE28,819和4,358,603中描述的那些制剂。简言之,此类制剂包括但不限于含有本文提供的化合物、二烷基化单或聚亚烷基二醇,包括但不限于1,2-二甲氧基乙烷、二甘醇二甲醚、三甘醇二甲醚、四甘醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚(其中350、550和750是指聚乙二醇的近似平均分子量)以及一种或多种抗氧化剂,诸如丁基羟基甲苯(BHT)、丁基羟基茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、氢醌、羟基香豆素类、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、硫代二丙酸及其酯,以及二硫代氨基甲酸酯类的那些制剂。

[0332] 其它制剂包括但不限于包括缩醛的含水性醇溶液。在这些制剂中使用的醇是含有一个或多个羟基基团的任何与水混溶的溶剂,包括但不限于丙二醇和乙醇。缩醛包括但不限于低级烷基醛的二(低级烷基)缩醛,诸如乙醛二乙基乙缩醛。

[0333] 在一些以皮下、肌肉内或静脉内注射为特征的实施方案中,本文也考虑肠胃外施用。可注射剂可以以常规形式,作为液体溶液或悬浮液、适合于在注射前溶解或悬浮于液体中的固体形式或作为乳液进行制备。可注射剂、溶液和乳液还含有一种或多种赋形剂。合适的赋形剂是,例如,水、盐水、右旋糖、甘油或乙醇。另外,如果需要,待施用的组合物还可以含有少量无毒辅助物质,诸如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂、稳定剂、溶解度增强剂和其它这样的试剂,诸如例如乙酸钠、失水山梨醇单月桂酸酯、三乙醇胺油酸酯和环糊精。

[0334] 本文中考虑缓释或持续释放系统的植入,使得维持恒定的剂量水平(参见,例如,美国专利号3,710,795)。简而言之,本文提供的化合物分散在固体内部基质中,所述基

质例如聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水聚合物诸如丙烯酸和甲基丙烯酸酯的水凝胶、胶原蛋白、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯,其被外聚合物膜包围,例如,聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与醋酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物,其不溶于体液。该化合物在释放速率控制步骤中扩散通过外聚合物膜。此类肠胃外组合物中包含的活性化合物的百分比高度取决于其具体性质,以及化合物的活性和对象的需要。

[0335] 组合物的肠胃外施用包括静脉内、皮下和肌肉内施用。用于肠胃外施用的制剂包括准备好用于注射的无菌溶液、准备在临使用前与溶剂组合的无菌干燥可溶性产品,诸如冻干粉末,包括皮下注射用的片剂、准备好用于注射的无菌悬浮液、准备在临使用前与媒介物组合的无菌干燥不溶性产品以及无菌乳液。溶液可以是水性的或非水性的。

[0336] 如果静脉内施用,则合适的载体包括生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS),以及含有增稠剂和增溶剂诸如葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇及其混合物的溶液。

[0337] 在肠胃外制剂中使用的媒介物包括水性媒介物、非水性媒介物、抗微生物剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、助悬剂和分散剂、乳化剂、隔离剂或螯合剂和其它物质。

[0338] 水性媒介物的示例包括氯化钠注射液、林格注射液、等渗右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸林格注射液。非水性肠胃外媒介物包括植物来源的不挥发油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。必须向包装在多剂量容器中的肠胃外制剂中添加抑制细菌或抑制真菌浓度的抗微生物剂,其包括酚类或甲酚类、汞制剂、苯甲醇、三氯叔丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵和苄索氯铵。等渗剂包括氯化钠和右旋糖。缓冲剂包括磷酸盐和柠檬酸盐。抗氧化剂包括硫酸氢钠。局部麻醉剂包括盐酸普鲁卡因。助悬剂和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包括聚山梨醇酯80(Tween®80)。金属离子的隔离剂或螯合剂包括EDTA。载体还包括用于可与水混溶的媒介物的乙醇、聚乙二醇和丙二醇;以及用于调节pH的氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸。

[0339] 调节化合物的浓度以使得注射剂提供产生所需的药理效应的有效量。确切的剂量取决于本领域已知的患者或动物的年龄、体重、体表面积和状况。

[0340] 单位剂量肠胃外制剂被包装在安瓿、小瓶或带针头的注射器中。如本领域已知和实践的那样,所有用于肠胃外施用的制剂都必须是无菌的。

[0341] 说明性地,静脉内或动脉内输注含有活性化合物的无菌水溶液是有效的施用方式。另一个实施方案是含有活性材料的无菌水溶液或油性溶液或悬浮液,其根据需要注射以产生所需的药理效应。

[0342] 注射剂针对局部和全身施用而设计。在一些实施方案中,治疗有效剂量被配制成含有至少约0.01%w/w直至约90%w/w或更高的浓度,在某些实施方案中,超过0.1%w/w的活性化合物,以针对所治疗的组织。

[0343] 化合物可以以微粉化或其它合适的形式悬浮,或者可以被衍生化以产生更易溶的活性产物或产生前药。所得混合物的形式取决于许多因素,包括预期的施用方式以及化合物在所选载体或媒介物中的溶解度。有效浓度足以改善状况的症状并且可以凭经验确定。

[0344] 本文提供的活性成分可以通过控制释放手段或通过本领域普通技术人员公知的递送装置来施用。示例包括但不限于以下美国专利号描述的那些: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;6,699,500和6,740,634。此类剂型可用于提供一种或多种活性成分的缓释或控释,例如,使用羟丙基甲基纤维素、其它聚合物基质、凝胶、渗透膜、渗透系统、多层包衣、微粒、脂质体、微球或其组合,以提供不同比例的所需释放曲线。本领域普通技术人员已知的合适的控释制剂,包括本文所述的那些,可以容易地选择用于与本文提供的活性成分一起使用。

[0345] 所有控释产品都具有一个共同的目标,即相对于非控释产品所达到的效果,改善药物治疗。理想地,在医学治疗中使用优化设计的控释制剂的特征在于使用最少的原料药在最短的时间内治愈或控制病况。控释制剂的优点包括延长的药物活性、降低的给药频率和提高的患者依从性。另外,控释制剂可用于影响起效时间或其它特性,诸如药物的血液水平,从而可影响副作用(例如,不良反应)的发生。

[0346] 大多数控释制剂被设计为在开始时释放一定量的药物(活性成分),以迅速产生所需的治疗效果,然后逐渐并持续释放其它量的药物,以在较长的一段时间内维持该水平的治疗或预防效果。为了在体内维持这种恒定的药物水平,药物必须以一定的速率从剂型中释放,以补偿被代谢和排出体外的药物量。活性成分的控释可以通过各种条件来刺激,包括但不限于pH、温度、酶、水或其它生理条件或化合物。

[0347] 在某些实施方案中,可以使用静脉输注、植入式渗透泵、透皮贴剂、脂质体或其它施用方式来施用药剂。在一些实施方案中,可以使用泵(参见,Sefton,CRC Crit.Ref.Biomed.Eng.14:201(1987);Buchwald等人,Surgery 88:507(1980);Saudek等人,N.Engl.J.Med.321:574(1989))。在其它实施方案中,可以使用聚合材料。在其它实施方案中,控释系统可以放置在治疗靶标附近,即,因此只需要全身剂量的一部分(参见,例如,Goodson,Medical Applications of Controlled Release,vol.2,pp.115-138(1984))。在一些实施方案中,将控释装置引入对象中不适当的免疫激活或肿瘤部位附近。其它控释系统在Langer的综述(Science 249:1527-1533(1990))中讨论。活性成分可以分散在固体内部基质中,所述基质例如,聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、增塑或未增塑的聚氯乙烯、增塑尼龙、增塑的聚对苯二甲酸乙二醇酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-醋酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、硅酮碳酸酯共聚物、亲水聚合物诸如丙烯酸和甲基丙烯酸酯的水凝胶、胶原蛋白、交联聚乙烯醇和交联的部分水解的聚乙酸乙烯酯,其被外聚合物膜包围,例如,聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯共聚物、硅橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与醋酸乙烯酯的共聚物、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯、离聚物聚对苯二甲酸乙二醇酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/醋酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物

和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物,其不溶于体液。然后活性成分在释放速率控制步骤中扩散通过外聚合物膜。此类肠胃外组合中所含活性成分的百分比高度取决于其具体性质以及对象的需要。

[0348] 本文感兴趣的还有冻干粉末,其可以重构以作为溶液、乳液和其它混合物来施用。它们也可以重构并配制成固体或凝胶。

[0349] 无菌冻干粉末通过将本文提供的化合物或其衍生物溶解于合适的溶剂中来制备。溶剂可包含改善粉末或由粉末制备的重构溶液的稳定性或其它药理学成分的赋形剂。可以使用的赋形剂包括但不限于抗氧化剂、缓冲剂和填充剂。在一些实施方案中,赋形剂选自右旋糖、山梨醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖和其它合适的试剂。溶剂可包含缓冲剂,诸如柠檬酸盐、磷酸钠或磷酸钾,或本领域技术人员已知的其它这样的缓冲剂,pH约为中性。随后对溶液进行除菌过滤,然后在本领域技术人员已知的标准条件下冻干,提供所需的制剂。在一些实施方案中,将所得溶液分配到小瓶中用于冻干。每个小瓶将包含单剂量或多剂量的化合物。冻干粉末可保存于适当条件下,诸如约4°C至室温。

[0350] 使用用于注射的水重构该冻干粉末提供了用于肠胃外施用的制剂。为了重构,将冻干粉末加入无菌水或其它合适的载体中。精确的量取决于所选的化合物。这样的量可以凭经验确定。

[0351] 局部混合物如针对局部和全身施用所描述的来制备。所得混合物可以是溶液、悬浮液、乳液等,并配制成乳膏、凝胶、软膏、乳液、溶液、酞剂、洗剂、悬浮液、酞剂、糊剂、泡沫、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带、皮肤贴剂或任何其它适合局部施用的制剂。

[0352] 化合物或其衍生物可以配制成用于局部应用的气雾剂,诸如通过吸入应用(参见,例如,美国专利号4,044,126、4,414,209和4,364,923,它们描述了用于递送可用于治疗炎症性疾病,特别是哮喘的类固醇的气雾剂)。这些用于呼吸道施用的制剂可以是气雾剂或用于喷雾器的溶液的形式,或者作为用于吹入的微细粉末,它们单独使用或与惰性载体诸如乳糖组合使用。在这样的情况下,在一些实施方案中,制剂的颗粒的质量中位几何直径小于5微米,在其它实施方案中小于10微米。

[0353] 适用于吸入的化合物或衍生物的口服吸入制剂包括计量剂量吸入器、干粉吸入器和用于从雾化器或计量剂量液体分配系统施用的液体制剂。对于计量剂量吸入器和干粉吸入器,化合物或衍生物的结晶形式是药物的优选物理形式,以赋予更长的产品稳定性。

[0354] 除了本领域技术人员已知的粒度减小方法之外,还可以使用超临界流体处理生成化合物或衍生物的结晶颗粒,超临界流体处理通过一步产生所需大小的可吸入颗粒在生产用于吸入递送的此类颗粒方面具有显著优势(例如,国际公开号W02005/025506)。可以选择微晶的受控粒度以确保有显著比例的化合物或衍生物沉积在肺中。在一些实施方案中,这些颗粒的质量中位空气动力学直径为约0.1至约10微米,在其它实施方案中,约1至约5微米,而在另外其它实施方案中,约1.2至约3微米。

[0355] 惰性且不易燃的HFA抛射剂选自HFA 134a(1,1,1,2-四氟乙烷)和HFA 227e(1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷),并且单独提供或以与化合物或衍生物的晶体颗粒密度相匹配的比例提供。还选择了比例,以确保产品悬浮液避免有害的沉降或变成奶油状(这可导致不可逆的团聚),而是促进松散絮凝系统,其在摇动时容易分散。松散波动的系统被广泛认为可以为pMDI罐提供最佳稳定性。由于制剂的性质,该制剂不含乙醇,也不含表面活性剂/稳定剂。

[0356] 可以将化合物配制用于局部或局部应用,诸如,以凝胶、乳膏和洗涤剂的形式局部应用于皮肤和粘膜,诸如眼睛,以及应用于眼睛或应用于脑池内或脊柱内。考虑局部施用以用于透皮递送,也用于施用至眼睛或粘膜,或用于吸入疗法。活性化合物的鼻用溶液也可以单独施用或与其它赋形剂组合施用。

[0357] 对于经鼻施用,制剂可以含有溶解或悬浮在液体载体,特别是水性载体中的酯化磷酸酯化合物,以用于气雾剂应用。载体可含有增溶剂或助悬剂诸如丙二醇、表面活性剂、吸收促进剂诸如卵磷脂或环糊精,或防腐剂。

[0358] 溶液,特别是预期眼科使用的溶液,可以采用适当的盐配制成0.01%-10%等渗溶液,pH约为5-7.4。

[0359] 本文还考虑其它施用途径,诸如透皮贴剂,包括离子电渗和电泳装置,以及直肠施用。

[0360] 透皮贴剂,包括离子电渗和电泳装置,是本领域技术人员公知的。例如,此类贴剂公开于美国专利号6,267,983、6,261,595、6,256,533、6,167,301、6,024,975、6,010715、5,985,317、5,983,134、5,948,433和5,860,957。

[0361] 例如,用于直肠施用的剂型是用于全身作用的直肠栓剂、胶囊和片剂。本文中使用的直肠栓剂是指用于插入直肠中的固体,其在体温下融化或软化,从而释放一种或多种药理学或治疗活性成分。直肠栓剂中使用的物质是基质或媒介物和提高熔点的试剂。基质的示例包括可可脂(可可油)、甘油-明胶、碳蜡(聚乙二醇)和脂肪酸的甘油单酯、甘油二酯和甘油三酯的适当混合物。可以使用各种基质的组合。提高栓剂熔点的试剂包括鲸蜡和蜡。直肠栓剂可以通过压缩法或通过模塑法制备。在一个实施方案中,直肠栓剂的重量为约2至3克。用于直肠施用的片剂和胶囊使用与用于口服施用的制剂相同的物质和相同的方法制备。

[0362] 本文提供的化合物或其衍生物也可配制成靶向特定组织、受体或待治疗对象身体的其它区域。许多这样的靶向方法是本领域技术人员公知的。本文考虑了所有这样的靶向方法用于本发明组合物。对于靶向方法的非限制性示例,参见,例如,美国专利号6,316,652、6,274,552、6,271,359、6,253,872、6,139,865、6,131,570、6,120,751、6,071,495、6,060,082、6,048,736、6,039,975、6,004,534、5,985,307、5,972,366、5,900,252、5,840,674、5,759,542和5,709,874。

[0363] 在一些实施方案中,脂质体悬浮液,包括靶向组织的脂质体,诸如靶向肿瘤的脂质体,也可以适合作为载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备。例如,脂质体制剂可以如美国专利号4,522,811所述制备。简而言之,脂质体诸如多层囊泡(MLV)可以通过以下步骤形成:在烧瓶内部干燥磷脂酰胆碱和磷脂酰丝氨酸(7:3摩尔比)。加入本文提供的化合物在缺乏二价阳离子的磷酸盐缓冲盐水(PBS)中的溶液,并摇动烧瓶直到脂质膜分散。洗涤得到的囊泡以去除未包封的化合物,通过离心沉淀,然后重悬于PBS中。

[0364] 化合物或衍生物可以包装成制品,其包含包装材料(有效治疗、预防或改善上述疾病或病症的一种或多种症状的本文提供的化合物或其衍生物在包装材料内)以及指示该化合物或组合物或其衍生物用于治疗、预防或改善上述疾病或病症的一种或多种症状的标签。

[0365] 本文提供的制品含有包装材料。用于包装产品的包装材料是本领域技术人员公知

的。参见,例如,美国专利号5,323,907、5,052,558和5,033,252。包装材料的示例包括但不限于泡罩包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶子,和任何适于选定制剂和预期的施用和治疗模式的包装材料。本文提供的化合物和组合物的多种制剂都被考虑用作本文所述的任何疾病或病症的多种治疗。

[0366] 为了用于治疗或预防感染性疾病,以治疗有效量施用或应用本文所述的化合物或其药物组合物。在人类治疗中,医生将根据预防性或治疗性处置并根据待治疗对象特定的年龄、体重、疾病阶段和其它因素来确定最合适的剂量方案。本文提供的制剂中有效预防或治疗感染性疾病的活性成分的量将随着疾病或状况的性质和严重程度以及活性成分的施用途径而不同。频率和剂量也将根据每个对象特定的因素而不同,这取决于所施用的具体疗法(例如,治疗剂或预防剂)、感染的严重程度、施用途径以及对象的年龄、体重、反应以及既往病史。

[0367] 制剂的示例性剂量包括毫克或微克量的活性化合物/千克的对象(例如,约1微克/千克至约50毫克/千克、约10微克/千克至约30毫克/千克、约100微克/千克至约10毫克/千克,或约100微克/千克至约5毫克/千克)。

[0368] 在一些实施方案中,治疗有效剂量应产生约0.001ng/ml至约50-200 μ g/ml的活性成分的血清浓度。在其它实施方案中,组合物应提供每天每千克体重约0.0001mg至约70mg化合物的剂量。制备剂量单位形式以提供每个剂量单位形式约0.01mg、0.1mg或1mg至约500mg、1000mg或5000mg,并且在一些实施方案中,提供约10mg至约500mg的活性成分或基本成分的组合。

[0369] 所述活性成分可以施用一次,或者可以分成多个较小的剂量以一定的时间间隔施用。应当理解,治疗的精确剂量和持续时间是所治疗的疾病的函数,并且可以使用已知的测试方案或通过从体内或体外测试数据或随后的临床试验推算来经验性地确定。应当指出,浓度和剂量值也可以随待缓解的病况的严重程度而不同。应当进一步理解,对于任何特定的对象,具体的剂量方案应根据个体的需要和施用或监督组合物施用者的专业判断随时间而调整,并且本文所提出的浓度范围仅为示例性的,并非旨在限制所请求保护的组合物的范围或实施。

[0370] 在一些情况下,使用本文公开的范围之外的活性成分的剂量可能是必要的,这对于本领域普通技术人员来说是显而易见的。此外,值得注意的是,临床医生或治疗医生结合对象反应将知道如何以及何时中断、调整或终止治疗。

[0371] 对于全身施用,可以在开始时从体外测定估计治疗有效剂量。例如,可以在动物模型中制定剂量以达到循环浓度范围,其包括在细胞培养中确定的 IC_{50} (即,对细胞培养物的50%致死的测试化合物浓度),或在细胞培养中确定的 IC_{100} (即,对细胞培养物的100%致死的化合物浓度)。这类信息可用来更准确地确定在人体中有用的剂量。

[0372] 还可以使用本领域公知的技术从体内数据(例如,动物模型)估计初始剂量。本领域普通技术人员可以根据动物数据容易地优化对人类的施用。

[0373] 或者,可以通过将本文公开的具体化合物的 IC_{50} 、MIC和/或 I_{100} 与已知药剂的 IC_{50} 、MIC和/或 I_{100} 进行比较并相应地调整初始剂量,从已知药剂的施用剂量确定初始剂量。最佳剂量可通过常规优化从这些初始值获得。

[0374] 在局部施用或选择性摄取的情况下,所用的有效局部浓度化合物可能与血浆浓度

无关。本领域技术人员将能够优化治疗有效局部剂量而无需过度的实验。

[0375] 理想地,本文所述化合物的治疗有效剂量将提供治疗益处而不引起显著毒性。可以在细胞培养物或实验动物中使用标准药物程序来确定化合物的毒性,例如,通过确定LD₅₀(对群体的50%致死的剂量)或LD₁₀₀(对群体的100%致死的剂量)。毒性作用与治疗效果之间的剂量比是治疗指数。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从这些细胞培养试验和动物研究获得的数据可以用于制定对用于对象而言无毒的剂量范围。本文所述化合物的剂量优选地处于包括有效剂量且几乎没有或没有毒性的循环浓度范围内。剂量可以在该范围内变化,这取决于所使用的剂型和所采用的施用途径。确切的制剂、施用途径和剂量可由个体医生根据患者的状况来选择(参见,例如,Fingl等人,1975,In:The Pharmacological Basis of Therapeutics,Ch.1,p.1)。

[0376] 可以间歇性地重复治疗。在某些实施方案中,可以重复本文提供的相同制剂的施用,并且施用可以相隔至少1天、2天、3天、5天、10天、15天、30天、45天、2个月、75天、3个月或6个月。在其它实施方案中,施用可以相隔。

[0377] 治疗应用

[0378] 在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)、(IV)的化合物或盐,或实施例中描述的化合物或其盐可用于治疗或预防由IL-17A直接或间接介导的疾病或病况。此类疾病包括炎症性疾病和病况、增殖性疾病(例如,癌症)、自身免疫性疾病和本文描述的其它疾病。所述方法通常包括向对象施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药物组合物。

[0379] IL-17A水平升高已经与若干状况,包括气道炎症、类风湿性关节炎(RA)、骨关节炎、骨侵蚀、腹膜内脓肿和粘连、炎症肠病(IBD)、同种异体移植排斥、银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、某些类型的癌症、血管生成、动脉粥样硬化和多发性硬化(MS)相关。IL-17A和IL-17R二者在RA患者的滑膜组织中均上调。IL-17A通过IL-1 β 和TNF- α 依赖性和非依赖性途径在RA的发病机制中发挥作用。IL-17A刺激其它细胞因子和趋化因子例如TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8和Gro- α 的分泌。IL-17A直接促进RA的疾病进展。将IL-17A注射到小鼠膝盖中促进关节破坏,而与IL-1 β 活性无关(Ann Rheum Dis 2000,59:529-32)。抗IL-1 β 抗体对IL-17A诱发的炎症和关节损伤没有影响(J Immunol 2001,167:1004-1013)。在SCW诱发的鼠关节炎模型中,IL-17A在野生型和IL-1 β 敲除和TNF- α 敲除的小鼠中诱发炎症细胞浸润和蛋白聚糖消耗。IL-17A敲除的小鼠在没有抗原激惹的情况下表型正常,但在II型胶原蛋白免疫后关节炎显著减轻(J Immunol 2003,171:6173-6177)。在患有强直性脊柱炎的患者的面关节中也已观察到分泌IL-17A的细胞的水平增加(H Appel等人,Arthritis Res Therap2011,13:R95)。

[0380] 多发性硬化是一种自身免疫性疾病,其特征存在于中枢神经系统(CNS)炎症伴有围绕轴突的髓鞘受损。MS的标志是T细胞浸润到CNS中。与缓解期相比,在MS临床恶化期间检测到更多数目的表达IL-17A mRNA的血液单核细胞(MNC)(Multiple Sclerosis,5:101-104,1999)。此外,实验性自身免疫性脑脊髓炎("EAE"),即MS的临床前动物模型,在IL-17A敲除的小鼠中被显著抑制。

[0381] 在某些方面,本公开提供了在有需要的对象中调节IL-17A的方法,包括向所述对象施用式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)和(IV)中任一项的化合物或盐。在

某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐在有需要的对象中抑制IL-17A的活性。

[0382] 在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐用于治疗或预防炎性疾病或病况。在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐被施用至有需要的对象以治疗炎性疾病或病况,例如,银屑病。

[0383] 在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐用于治疗或预防选自以下中的炎性疾病或病况:斑块状银屑病、点滴状银屑病、反向型银屑病、脓疱型银屑病、红皮病型银屑病、银屑病关节炎、强直性脊柱炎、化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、掌跖银屑病、脊柱关节炎和非传染性葡萄膜炎。在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐用于治疗或预防银屑病。

[0384] 在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐用于治疗或预防包括但不限于以下的病况:气道炎症、强直性脊柱炎、哮喘、RA(包括青少年RA)、骨关节炎、骨侵蚀、腹膜内脓肿和粘连、IBD、克罗恩病、同种异体移植排斥、银屑病、银屑病关节炎、某些类型的癌症、血管生成、动脉粥样硬化和MS,以及其它炎性病况、疾病或状态,包括但不限于:红斑、对变应原暴露的反应、幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*)相关性胃炎、支气管哮喘、同种异体移植排斥(例如,肾)、系统性红斑狼疮和狼疮肾炎。

[0385] 在某些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐用于治疗或预防包括但不限于以下的病况:白塞病、溃疡性结肠炎、韦格纳肉芽肿病、结节病、系统性硬化、胰岛素依赖型糖尿病、脓毒性休克综合征、阿尔茨海默病、炎性眼病和葡萄膜炎。

[0386] 在一些实施方案中,式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐用于治疗患有与IL-17A水平升高相关的疾病或病况的患者,包括以下步骤:a)确定患者是否具有水平升高的一种或多种IL-17A诱导的趋化因子或效应物;和b)如果患者的确具有水平升高的一种或多种IL-17A趋化因子或效应物,则向患者施用有效量的式(I)、(I')、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(II)、(III)或(IV)的化合物或盐,持续足以治疗该疾病或病况的时间。IL-17A趋化因子或效应物可以是IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、IL-1 β 、PGE2或IFN- γ 中的一种或多种。

[0387] 用于确定患者中IL-17A或其任何趋化因子或效应物水平的方法是本领域公知的。通常,从患者获得组织或生物体液样品,并使用可商购获得的抗体或试剂盒(例如,Quantikine IL-17A ELISA;R&D Systems,Minneapolis,MN,USA)进行ELISA。可商购获得的抗体和试剂盒可用于IL-6、IL-8、G-CSF、TNF- α 、IL-1 β 、PGE2和IFN- γ 。

[0388] 一般合成方案和实施例

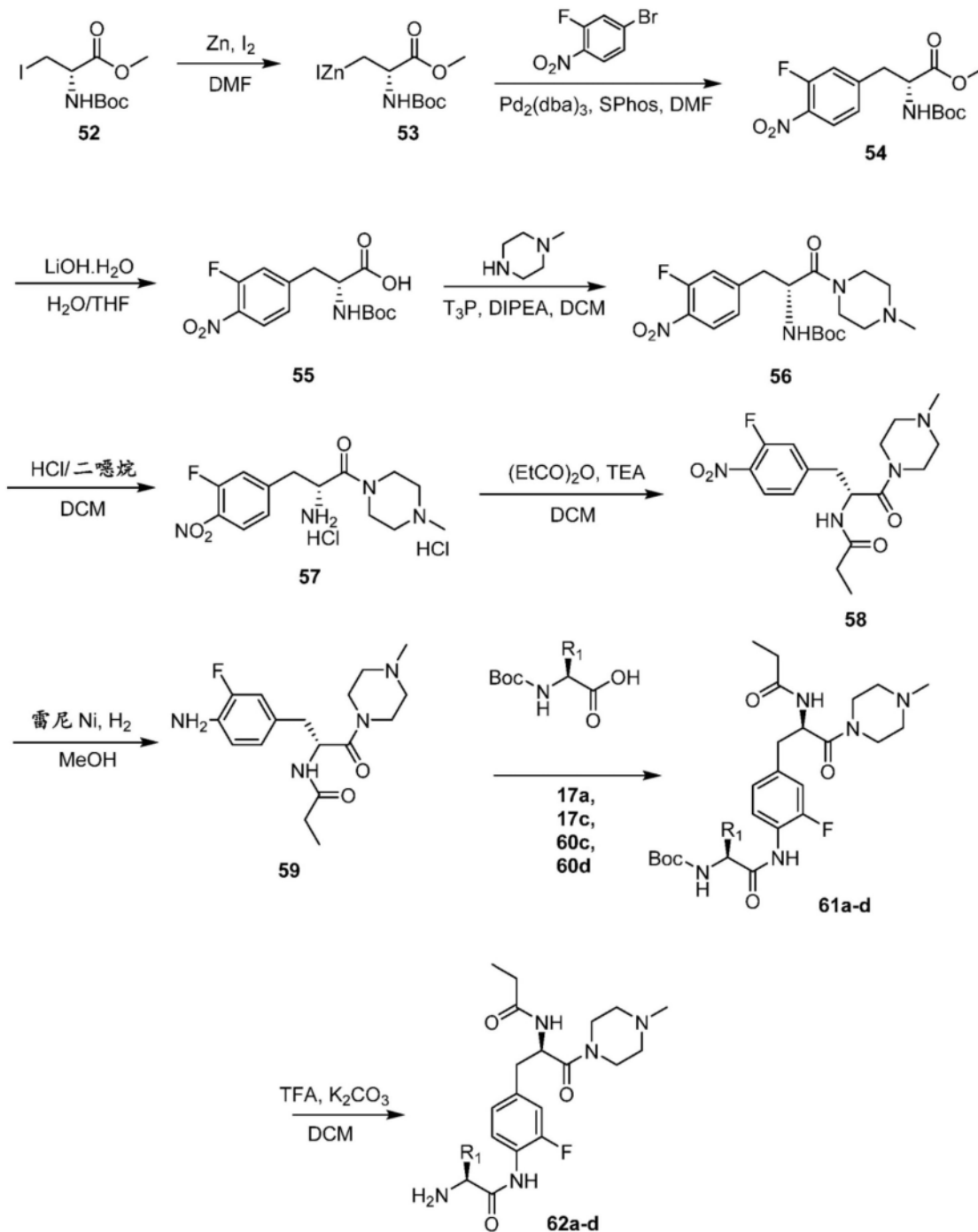
[0389] 提供以下合成方案是为了说明而非限制的目的。以下实施例说明了制备本文所述化合物的各种方法。应当理解,本领域技术人员能够通过类似方法或通过组合本领域技术人员已知的其它方法来制备这些化合物。还应理解,本领域技术人员将能够以与下文所述类似的方式通过使用合适的起始材料并根据需要修改合成路线来进行制备。通常,起始材

料和试剂可以从商业供应商获得或根据本领域技术人员已知的来源合成或如本文所述进行制备。

[0390] 实施例1-39示出了制备要求保护的IL-17A调节剂的通用程序。

[0391] 实施例40示出了选定化合物的IL-17A/A抑制数据。

[0392] 实施例1: 示例性方案- 中间体化合物62a-62d的合成



[0394] 步骤1: 在20℃下, 向Zn(28.4g, 434mmol, 1.78eq) 在DMF(200mL) 中的悬浮液中加入I₂(6.17g, 24.3mmol, 4.90mL, 0.100eq), 然后将混合物搅拌0.2hr, 此时颜色从棕色变为灰色。然后在20℃下向悬浮液中加入化合物52(80.0g, 243mmol, 1.00eq) 以及I₂(6.17g, 24.3mmol, 4.90mL, 0.100eq), 将其在20℃下搅拌2hr。未分离碘化锌化合物53。

[0395] 步骤2:在20℃下向DMF (200mL) 中的化合物53中添加3-氟-4-硝基溴苯 (53.5g, 243mmol, 1.00eq)、SPhos (5.99g, 14.6mmol, 0.060eq) 和Pd₂(dba)₃ (6.68g, 7.29mmol, 0.030eq) 在DMF (400mL) 中的混合物,然后将该溶液在N₂下于65℃搅拌6hr。TLC (板1,石油醚:乙酸乙酯=5:1, R_f=0.23) 显示剩余了一些3-氟-4-硝基溴苯,并且已形成另外一个主要斑点。LCMS指示形成了所需产物。将反应混合物减压浓缩以除去大多数DMF,用乙酸乙酯 (500mL) 和水 (300mL) 稀释,并过滤,并用乙酸乙酯 (200mL (3X)) 萃取。将合并的有机层用水 (300mL) 和盐水 (300mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩而得到残余物。将残余物通过柱 (SiO₂,石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1;板2;石油醚:乙酸乙酯=5:1) 纯化,从而得到呈黄色固体的所需产物,化合物54 (36.0g, 105mmol, 43.3%产率),将其用于下一步骤。LCMS: (M-99)⁺:243.2。

[0396] 步骤3:向化合物54 (36.0g, 105mmol, 1.00eq) 在THF (300mL) 中的溶液中加入LiOH H₂O (8.83g, 210mmol, 2.00eq) 在H₂O (300mL) 中的溶液,并将混合物在20℃下搅拌12hr。LCMS指示存在所需产物。将反应混合物用水 (150mL) 稀释,然后用1M HCl将溶液的pH调节至3,并用乙酸乙酯 (200mL (3X)) 萃取。将合并的有机层用盐水 (300mL (2X)) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩而得到呈棕色胶状物的粗产物,化合物55 (36.8g, 粗品)。LCMS: (M-99)⁺:229.1。

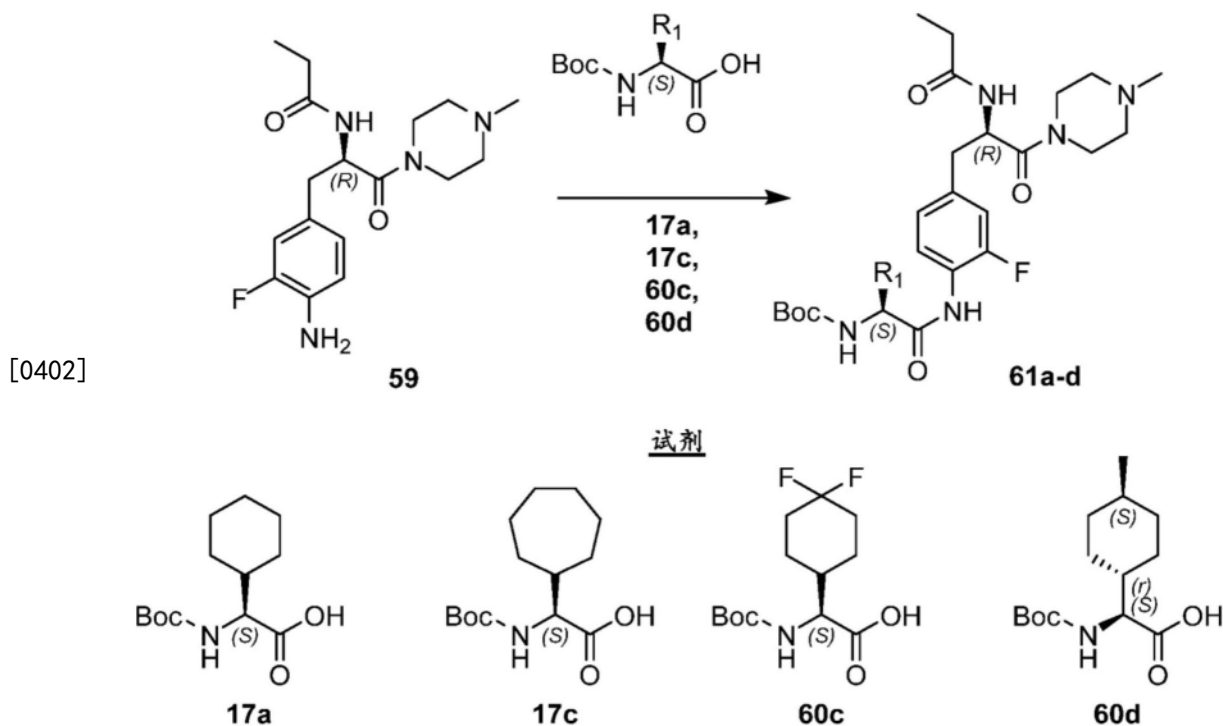
[0397] 步骤4:在-20℃下向化合物55 (36.8g, 106mmol, 1.00eq) 在DCM (350mL) 中的溶液中加入N-甲基哌嗪 (12.8g, 127mmol, 14.1mL, 1.20eq),随后加入T₃P (81.0g, 127mmol, 75.7mL, 50.0%纯度, 1.20eq) 和DIEA (20.6g, 159mmol, 27.7mL, 1.50eq),然后将混合物在-20℃下搅拌1.5hr。LCMS显示化合物55完全耗尽并且形成所需产物。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (300mL) 稀释,将有机层用水 (200mL) 和盐水 (200mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩而得到呈黄色胶状物的粗产物,化合物56 (41.4g, 粗品)。通过制备型-TLC (板1, DCM:MeOH=10:1, R_f=0.47) 获得样品,其结构通过LCMS (M+1)⁺:411.3来确认。

[0398] 步骤5:在0℃下向化合物56 (41.4g, 101mmol, 1.00eq) 在DCM (250mL) 中的溶液中加入HCl/二噁烷 (4.00M, 250mL, 9.93eq)。然后使混合物升温至20℃并搅拌1hr。LCMS显示化合物56完全耗尽,从而得到所需产物。将反应混合物减压浓缩而得到呈黄色固体的粗产物,化合物57 (40.9g, 粗品, 2HCl)。LCMS: (M+1)⁺:311.3。

[0399] 步骤6:进而在0℃下向化合物57 (40.9g, 107mmol, 1.00eq, 2HCl) 在DCM (400mL) 中的溶液中加入TEA (32.4g, 320mmol, 44.5mL, 3.00eq) 和丙酰丙酸酯 (propanoyl propanoate) (16.7g, 128mmol, 16.5mL, 1.20eq)。然后使混合物升温至20℃并搅拌2hr。LCMS指示形成所需产物。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (100mL) 稀释并用另外的DCM (50.0mL*2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50.0mL) 洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩而得到呈黄色固体的所需产物,化合物58 (36.7g, 粗品)。LCMS: (M+1)⁺:367.3。

[0400] 步骤7:在N₂下在20℃下向化合物58 (35.7g, 97.6mmol, 1.00eq) 在MeOH (350mL) 中的溶液中加入雷尼Ni (7.00g, 119mmol, 1.22eq),然后使混合物脱气并用H₂ (50psi) 吹扫并搅拌4hr。LCMS指示存在所需产物。将反应混合物过滤并减压浓缩而得到残余物。将残余物在Xtimate C-18 (20/40um, 120A) 凝胶上通过反相-MPLC (NH₄OH) 纯化,用H₂O:MeCN (75:25) 洗脱而得到呈黄色固体的所需产物59 (21.3g, 61.3mmol, 62.8%产率, 96.8%纯度)。LCMS: (M+1)⁺:337.3。

[0401] 实施例2:通用方案——中间体61a-d的合成 (步骤8)



[0403] 向N-[(2R)-3-(4-氨基-3-氟苯基)-1-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-氧代丙烷-2-基]丙酰胺59(1.0eq.)在DMF中的溶液中加入17a、17c、60c或60d(1.2eq.)、DIPEA(4.0-8.0eq.)和HATU(1.5-2.0eq.)，并将所得混合物搅拌1h。添加饱和碳酸氢钠水溶液，然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，然后浓缩而得到61a-d，其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0404] 步骤8a:使化合物59(2.69g,8.00mmol,1.0eq.)与(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-环己基乙酸17a(2.47g,9.60mmol,1.2eq.)、HATU(6.08g,16.0mmol,2.0eq.)和DIPEA(5.6mL,32.0mmol,4.0eq.)在DMF(27mL)中反应，在水性后处理后得到呈黄色固体的61a(4.41g,96%产率)，其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):rt=1.09min;m/z=576.3,[M+H]⁺。

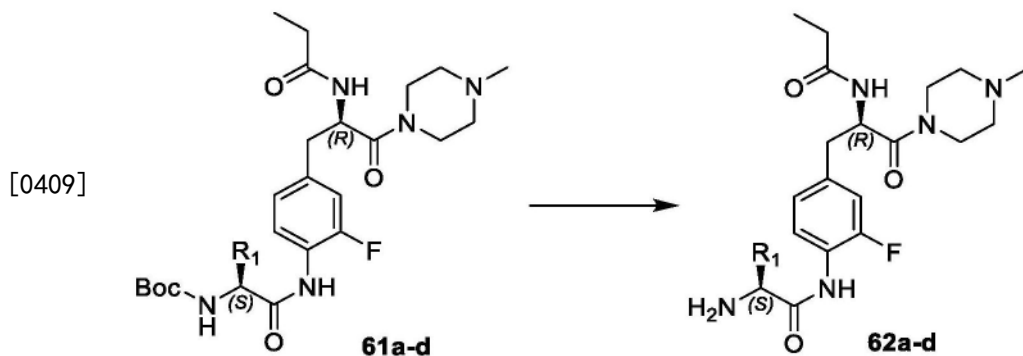
[0405] 步骤8b:使化合物59(0.200g,0.595mmol,1.0eq.)与(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-环庚基乙酸17c(0.194g,0.713mmol,1.2eq.)、HATU(0.339g,0.892mmol,1.5eq.)和DIPEA(0.83mL,4.76mmol,8.0eq.)在DMF(2mL)中反应，在水性后处理后得到呈黄橙色粘性固体的61b(0.140g,40%产率)，其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):rt=1.12min;m/z=590.2,[M+H]⁺。

[0406] 步骤8c:使化合物59(0.300g,0.892mmol,1.0eq.)与(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-(4,4-二氟环己基)乙酸60c(0.314g,1.07mmol,1.2eq.)、HATU(0.678g,1.78mmol,2.0eq.)和DIPEA(1.2mL,7.13mmol,8.0eq.)在DMF(6mL)中反应，在水性后处理后得到呈黄色粘性固体的61c(0.284g,52%产率)，其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):rt=1.04min;m/z=612.3,[M+H]⁺。

[0407] 步骤8d:使化合物59(0.200g,0.595mmol,1.0eq.)与(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基}-2-[(1r,4S)-4-甲基环己基]乙酸60d(0.194g,0.713mmol,1.2eq.)、HATU(0.339g,0.892mmol,1.5eq.)和DIPEA(0.83mL,4.76mmol,8.0eq.)在DMF(2mL)中反应，在水性后处理

后得到呈黄色粘性固体的61d (0.184g, 53%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。
UPLC-MS (碱性2min): $rt=1.14\text{min}$; $m/z=590.2$, $[M+H]^+$ 。

[0408] 实施例3:通用方案——中间体62a-d的合成(步骤9)



[0410] 向61a-d (1.0eq.) 在DCM中的溶液中加入TFA, 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干, 并将残余物在饱和 K_2CO_3 水溶液中搅拌, 然后用DCM萃取而得到62a-d, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0411] 步骤9a:使化合物61a (3.11g, 5.40mmol, 1.0eq.) 与TFA (10mL) 在DCM (10mL) 中反应, 在水性后处理后得到呈黄色固体的62a (2.54g, 99%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): $rt=0.93\text{min}$; $m/z=476.3$, $[M+H]^+$ 。

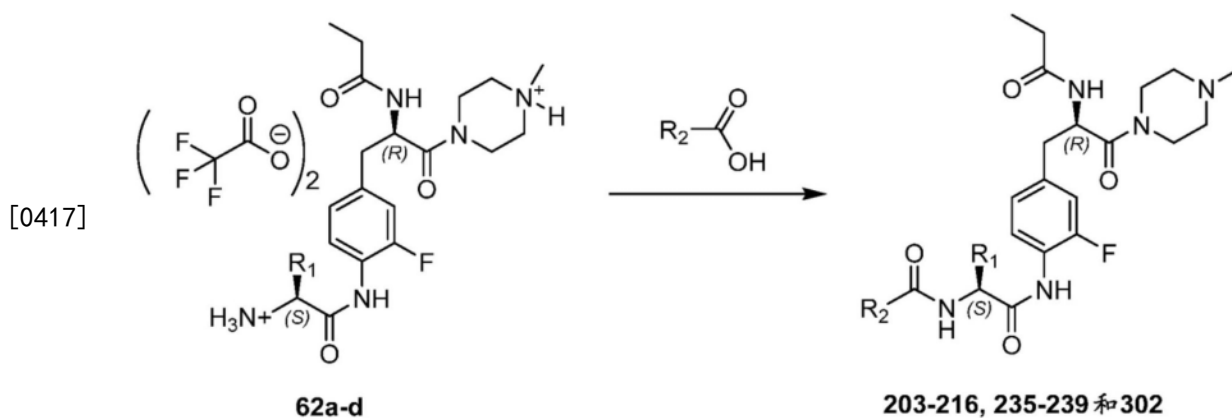
[0412] 步骤9b:使化合物61b (0.140g, 0.237mmol, 1.0eq.) 与TFA (1mL) 在DCM (2mL) 中反应, 在水性后处理后得到呈黄色粘性固体的62b (0.084g, 72%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): $rt=0.99\text{min}$; $m/z=490.3$, $[M+H]^+$ 。

[0413] 步骤9c:使化合物61c (0.284g, 0.464mmol, 1.0eq.) 与TFA (2mL) 在DCM (4mL) 中反应, 在水性后处理后得到呈黄色粘性固体的62c (0.190g, 80%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): $rt=0.88\text{min}$; $m/z=512.2$, $[M+H]^+$ 。

[0414] 步骤9d:使化合物61d (0.160g, 0.271mmol, 1.0eq.) 与TFA (1mL) 在DCM (2mL) 中反应, 在水性后处理后得到呈黄色粘性固体的62d (0.090g, 68%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0415] UPLC-MS (碱性2min): $rt=0.99\text{min}$; $m/z=490.3$, $[M+H]^+$ 。

[0416] 实施例4:通用方案--化合物203-216、235-239和302的合成

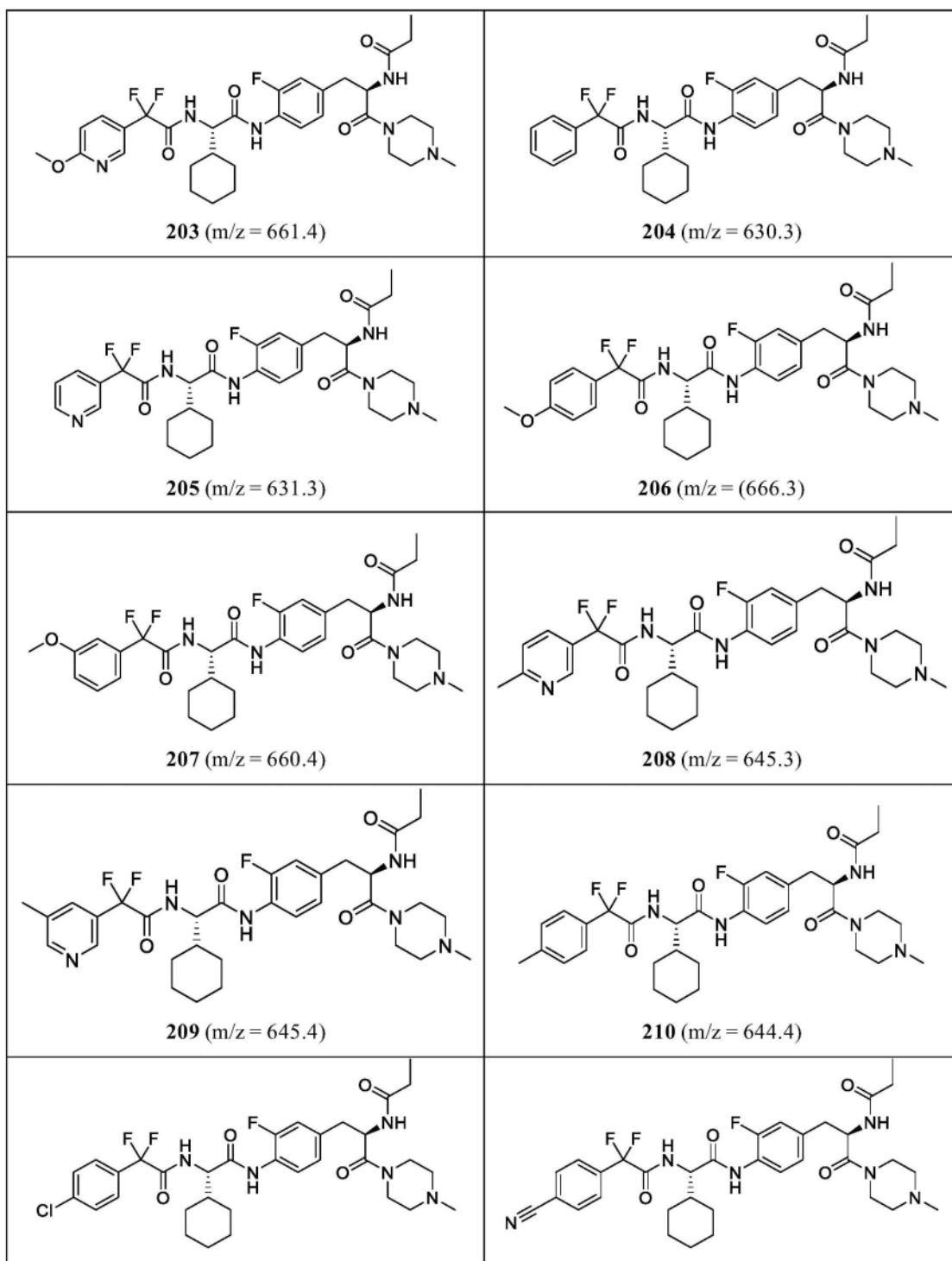


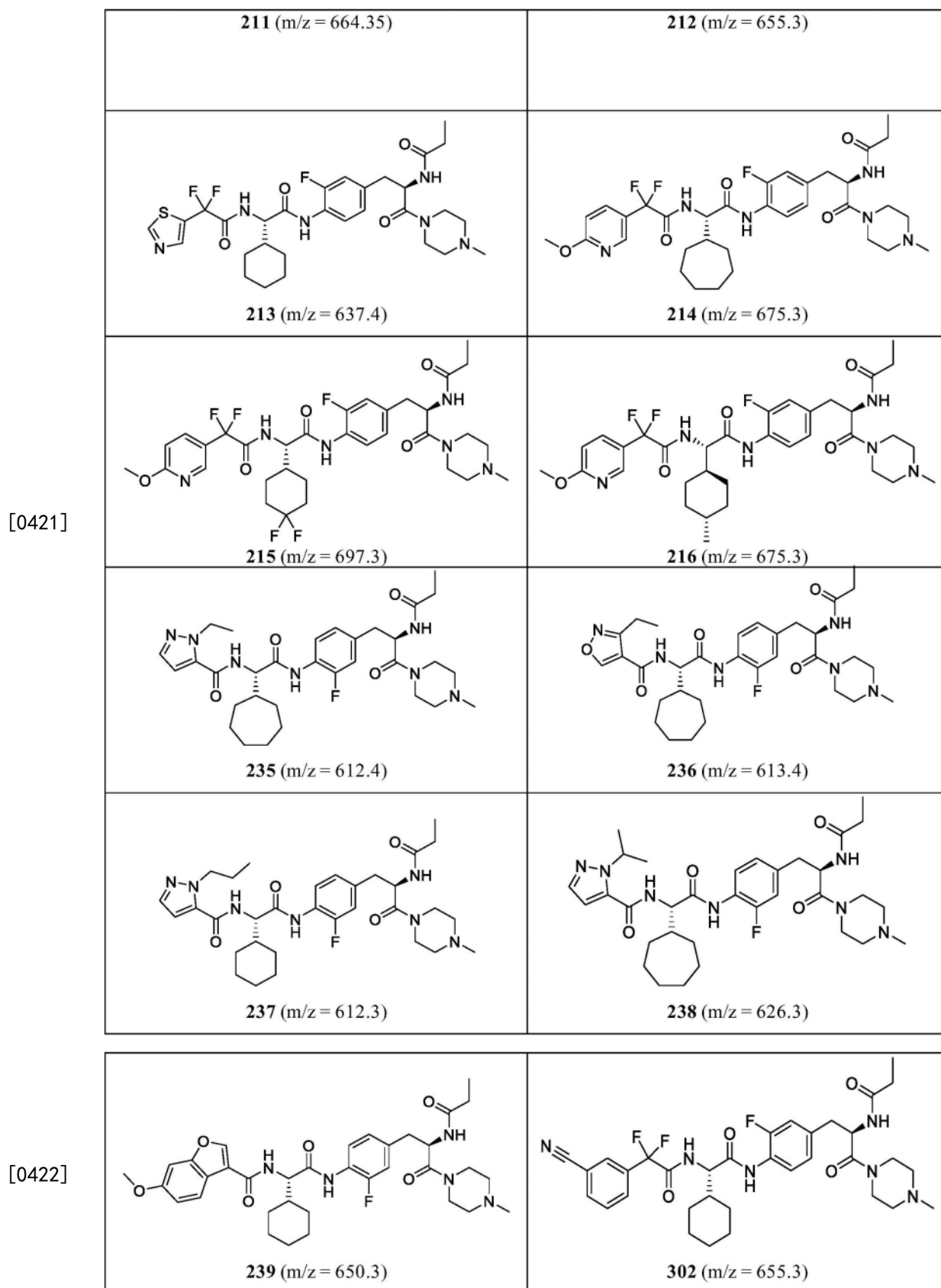
[0418] 向62a-d (1.0eq.) 在DMF中的溶液中加入所需的羧酸 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.), 然后加入HATU (1.5-2.0eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至

干,并将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化,用5-95% H₂O:MeCN洗脱液(0.1%氨)洗脱而得到化合物203-216、235-239和302。

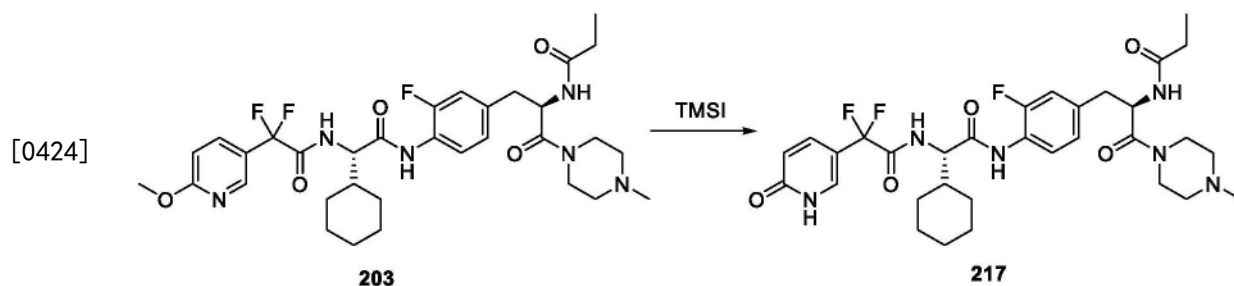
[0419] 按照类似于实施例4的程序从62a-d开始并与合适的羧酸反应而制备了以下化合物。

[0420]



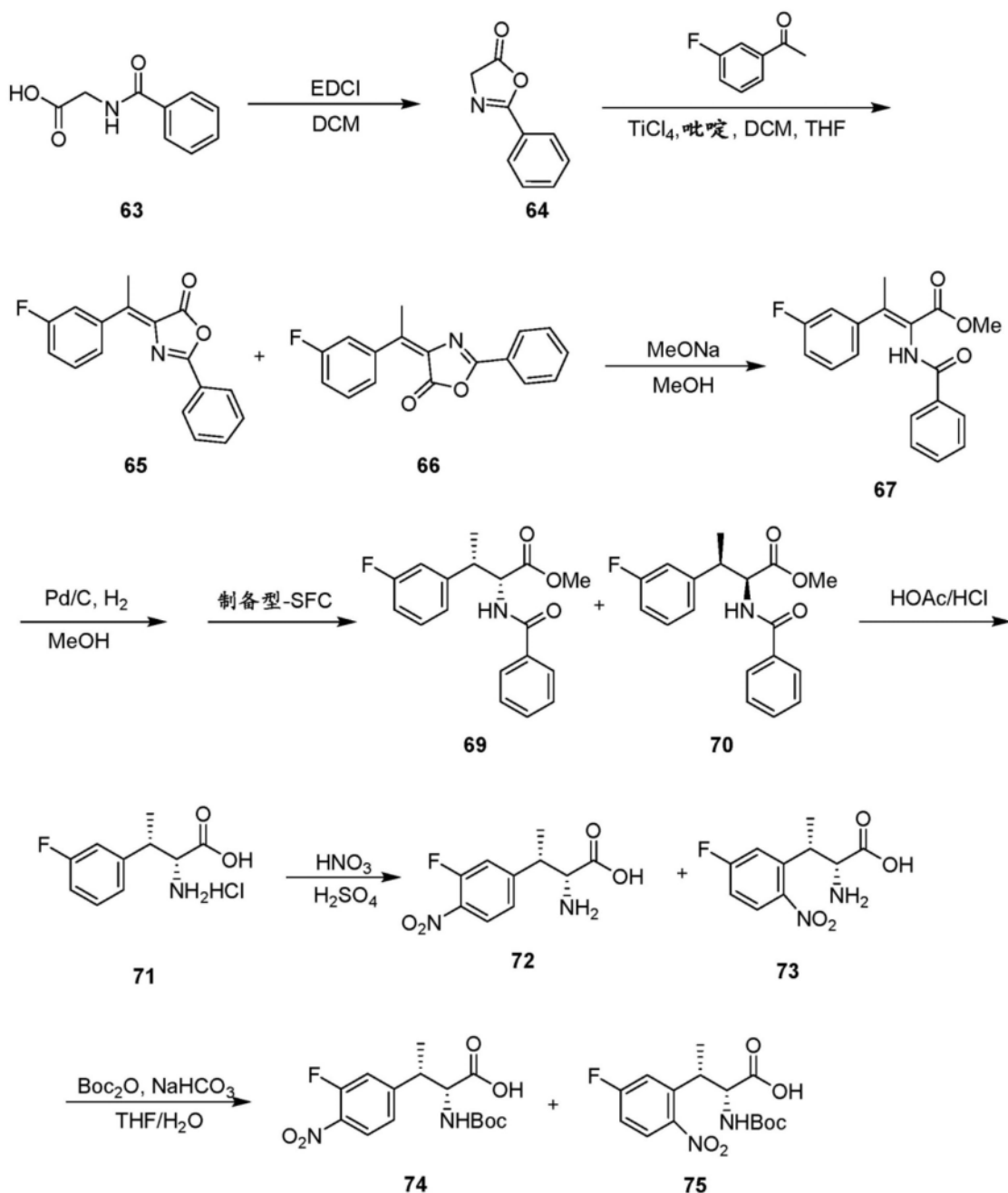


[0423] 实施例5: 示例性方案一化合物217的合成



[0425] 向203 (0.063g, 0.095mmol, 1.0eq.) 在DCM (1.89mL) 中的溶液中加入三甲基碘硅烷 (14 μ L, 0.100mmol, 1.05eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌18h。向反应混合物中加入甲醇 (0.2mL), 然后将溶液浓缩至干。将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化, 用5-95% H₂O:MeCN洗脱液 (0.1%氨) 洗脱而得到呈白色固体的217 (24.4mg)。UPLC-MS (碱性 2min): rt=0.87min; m/z=647.3, [M+H]⁺

[0426] 实施例6: 示例性方案--中间体化合物74和75的合成



[0427] 步骤1:向化合物63 (140g, 781mmol, 1.00eq) 在DCM (1.50L) 中的溶液中加入EDCI (180g, 937mmol, 1.20eq)。将混合物在25℃下搅拌5hr。TLC (板1, 石油醚:乙酸乙酯=10:1) 指示化合物63完全耗尽并且形成一个新的斑点。将混合物用盐水 (1.00L*3) 洗涤, 经Na₂SO₄ 干燥, 过滤并减压浓缩而得到残余物。获得呈黄色固体的化合物64 (121g, 粗品), 其结构通过LCMS: (M+H)⁺: 162.1确认。

[0428] 步骤2:将THF (1.70L) 冷却至-10℃, 并添加TiCl₄ (194g, 1.02mol, 1.50eq), 并将混合物在-10℃下搅拌20min。加入THF (300mL) 中的3'-氟苯乙酮 (3'-Fluoroacetophenone) (94.3g, 682mmol, 83.4mL, 1.00eq), 并将混合物再搅拌10min。然后向混合物中加入化合物64 (121g, 751mmol, 1.10eq), 并将溶液搅拌30min。向混合物中逐滴加入吡啶 (108g, 1.37mol, 110mL, 2.00eq), 并将混合物在25℃下搅拌12hr。TLC (板1, 石油醚:乙酸乙酯=10:1) 指示化合物64完全耗尽并形成四个新的斑点。将混合物用H₂O (1.00L) 稀释并用乙酸乙酯

(1.00L*3) 萃取。将合并的有机层用盐水(1.00L*2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩而得到残余物。将粗产物与 MeOH (500mL)一起在 25°C 下研磨1hr并过滤而得到滤饼。将滤饼通过在 60°C 下从乙酸乙酯(400mL)中重结晶来纯化,得到呈淡黄色固体的滤饼化合物(65.0g)。将滤液减压浓缩而得到黄色固体(80.0g),将其通过制备型HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250*50mm*10um;流动相:[水(0.1% TFA)- MeCN];B%:60%-85%,20min)进行纯化而得到化合物65(35g)和化合物66(33g)。获得呈淡黄色固体的化合物65,其结构通过LCMS:(M+H)⁺:282.1来确认。

[0429] 步骤3:在 0°C 下向化合物65(65.0g,231mmol,1.00eq)在 MeOH (420mL)中的溶液中加入在 MeOH (30.0mL)中的 NaOMe (624mg,11.5mmol,0.05eq)。将混合物在 0°C 下搅拌0.5hr。TLC(板1,石油醚:乙酸乙酯=10:1)指示化合物65完全耗尽并且形成一个新的斑点。将混合物加入冰冷的水(600mL)中,并用乙酸乙酯(1000mL*2)萃取。将合并的有机层用盐水(700mL)洗涤,然后经 Na_2SO_4 干燥,过滤并减压浓缩而得到残余物。获得呈淡黄色固体的化合物67(70.0g,223mmol,96.7%产率),其结构通过LCMS:(M+H)⁺:314.0来确认。

[0430] 步骤4:向化合物67(70.0g,223mmol,1.00eq)在 MeOH (650mL)中的溶液中加入 Pd/C (20.0g,10.0%纯度)。将混合物脱气并用 H_2 吹扫3次,然后将混合物在 H_2 气氛下于 50°C 搅拌12hr。TLC(板1,石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示化合物67完全耗尽并且形成一个新的斑点。将混合物过滤并将滤液减压浓缩而得到白色固体。获得呈白色固体的化合物69和70的混合物(70.0g,222mmol,99.4%产率),其结构通过LCMS:(M+H)⁺:316.1来确认。将化合物69和70通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*50mm,10um);流动相:[Neu-EtOH];B%:25%-25%,5.2min;920min)分离而得到峰1(34.5g)和峰2(35.0g)。获得呈白色固体的化合物69(34.5g,109mmol,49.3%产率)(峰1)。获得呈白色固体的化合物70(35.0g,111mmol,50.0%产率)(峰2)。

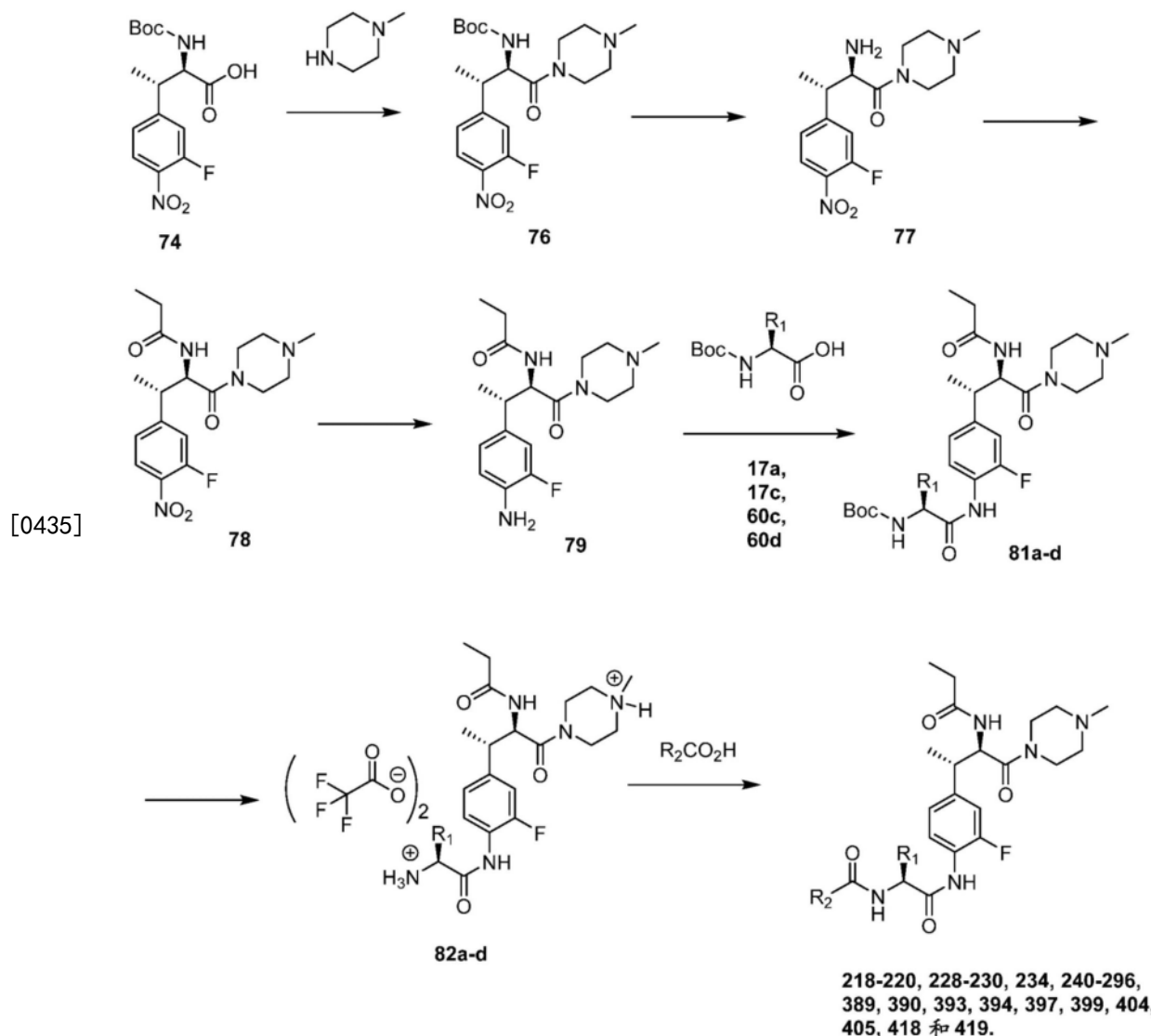
[0431] 步骤5:向化合物69(17.0g,53.9mmol,1.00eq)在 HCl (3.00M,898mL,50.0eq)中的溶液中加入 HOAc (323g,5.39mol,308mL,100eq)。将混合物在 125°C 下搅拌60hr。LC-MS显示化合物69完全耗尽并且检测到具有所需质量的一个主峰。将混合物减压浓缩而得到白色固体,并将残余物用 DCM (300mL*2)洗涤。获得呈白色固体的化合物71(27.5g,粗品, HCl ,2批)。

[0432] 步骤6:在 -20°C 下向化合物71(15.5g,66.3mmol,1.00eq. HCl)在 H_2SO_4 (101g,1.03mol,55.0mL,15.6eq)中的溶液中加入 HNO_3 (7.56g,81.6mmol,5.40mL,68.0%纯度,1.23eq),并将混合物在 0°C 下搅拌0.5hr。HPLC指示化合物71完全耗尽。将混合物加入碎冰(500mL)中,并添加固体 Na_2CO_3 直到 $\text{pH}=8$ 。获得呈黄色悬浮液的在 H_2O (500mL)中的化合物72和73(16.1g,粗品),将其直接用于下一步骤。

[0433] 步骤7:向 THF (1.50L)中的化合物72和73(48.0g,198mmol,1.50L H_2O ,1.00eq)中加入 Boc_2O (86.5g,396mmol,91.1mL,2.00eq)。将混合物脱气并用 N_2 吹扫3次,然后在 N_2 气氛下于 25°C 搅拌1hr。LCMS显示化合物72和73完全耗尽并且检测到具有所需质量的一个主峰。将混合物用乙酸乙酯(700mL*2)萃取并弃去水性层。将有机层用 H_2O (300mL*3)洗涤,从而得到水性萃取物,将其通过添加1M HCl 调节 pH 至5,并用乙酸乙酯萃取,从而得到粗品化合物74和75。将合并的有机层用 H_2O (500mL*2)、盐水(500mL)洗涤,并经 Na_2SO_4 干燥,过滤和减压浓缩而得到残余物。将残余物通过SFC(柱:REGIS(s,s)WHELK-01(250mm*50mm,10um);流动相:[0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ - MeOH];B%:20%-20%,2.5min;1025min)进行纯化而得到峰1和峰2。将峰

1减压浓缩而得到黄色固体(化合物74, 45g)。将峰2减压浓缩而得到残余物(P1)。将残余物(P1)溶解于H₂O(300mL)中并添加0.05M HCl直到pH=5, 然后用乙酸乙酯(300mL*2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩而得到残余物。将残余物与MTBE/PE(200mL, V/V=1/1)一起在25℃下研磨1hr并过滤而得到滤饼(10.2g)。将滤液减压浓缩而得到黄色固体(化合物75, 7.00g, 粗品)。获得呈黄色固体的化合物74。获得呈黄色固体的化合物74(45.0g, 125mmol, 63.2%产率, NH₃) (峰1)。

[0434] 实施例7:通用方案一化合物218-220、228-230、234、240-296、389-390、393-394、397、399、404-405和418-419的合成。



[0436] 步骤1:向74(1.13g, 3.30mmol, 1.0eq.)在DMF(10mL)中的溶液中加入N-甲基哌嗪(0.44mL, 3.96mmol, 1.2eq.)、DIPEA(2.9mL, 16.5mmol, 5.0eq)和HATU(1.88g, 4.95mmol, 1.5eq.),并将所得混合物在N₂气氛下于室温搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液(600mL)稀释,然后用DCM(150mL)萃取。将有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后浓缩而得到呈灰白色固体的76(1.15g, 82%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):Rt=1.06min;m/z=425.2, [M+H]⁺。

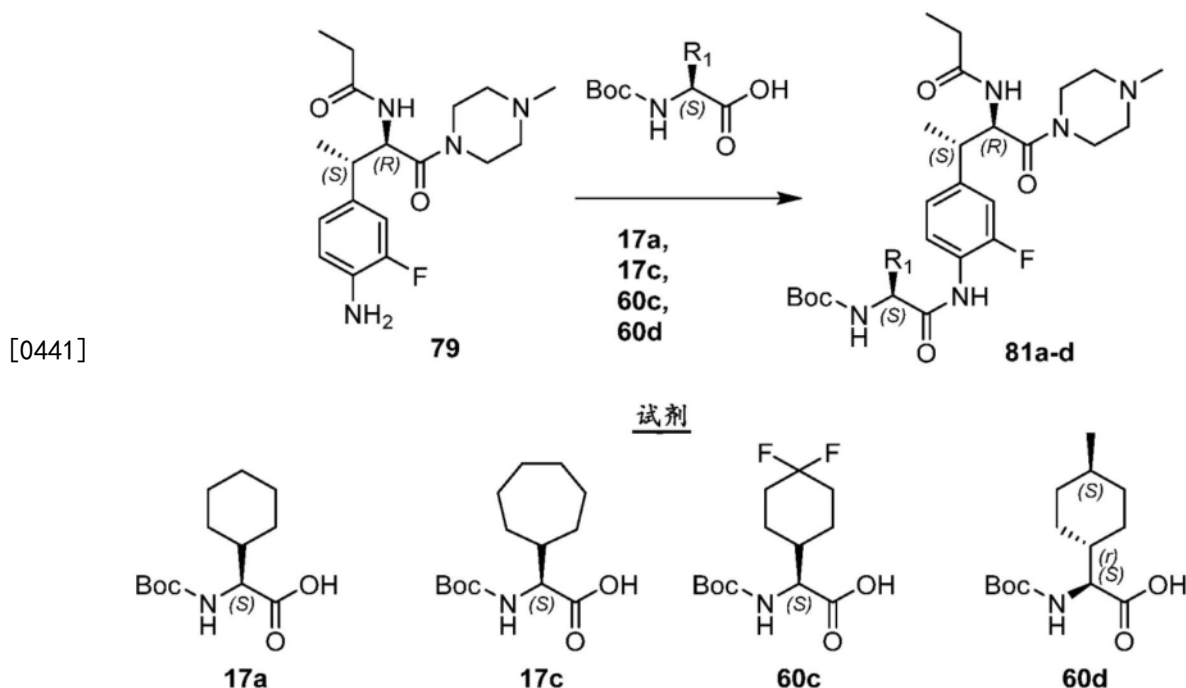
[0437] 步骤2:向76(0.683g, 1.61mmol, 1.0eq.)在DCM(6mL)中的溶液中加入TFA(3mL),并

将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩至干,并将残余物溶解于DCM(15mL)中,在饱和 K_2CO_3 水溶液(2.5g在15mL H_2O 中)中搅拌,然后用DCM萃取而得到呈棕色油状物的77(0.458g,88%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min): $R_t=0.85\text{min};m/z=325.2, [M+H]^+$ 。

[0438] 步骤3:向77(0.458g,1.41mmol,1.0eq.)在DMF(5.0mL)中的溶液中加入丙酸酐(0.22mL,1.69mmol,1.2eq.)和DIPEA(0.74mL,4.24mmol,1.2eq.),并将所得混合物在 N_2 气氛下于室温搅拌1h。将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液(100mL)稀释,然后用DCM(100mL)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,然后浓缩而得到呈深黄色油状物的78(0.425g,70%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min): $R_t=0.90\text{min};m/z=381.2, [M+H]^+$ 。

[0439] 步骤4:向78(0.425g,1.12mmol,1.0eq)在EtOH(10mL)和THF(10mL)中的脱气溶液中加入Pd/C(0.050g,0.224mmol,0.20eq)。将混合物再脱气20分钟,然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌18h。将混合物通过硅藻土垫过滤,将该垫用EtOH(50mL)洗涤。将溶液浓缩至干。将残余物与DCM和异己烷一起研磨而得到呈淡棕色固体的79(0.354g,90%产率)。UPLC-MS(碱性2min): $R_t=0.79\text{min};m/z=351.2, [M+H]^+$ 。

[0440] 实施例8:通用方案一中间体81a-d的合成(步骤5)



[0442] 向79(1.0eq.)在DMF(0.1M)中的溶液中加入17a、17c、60c或60d(1.2eq.)、DIPEA(4.0-8.0eq.)和HATU(1.5-2.0eq.),并将所得混合物搅拌1h。添加饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干。将残余物通过快速色谱法纯化(二氧化硅,0-10%MeOH,DCM)而得到81a-c。

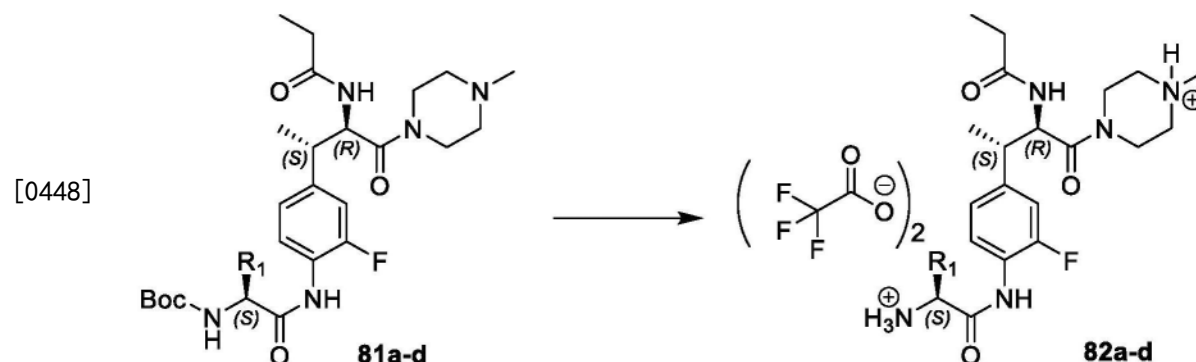
[0443] 步骤5a:使化合物79(0.118g,0.337mmol,1.0eq.)与(2S)-2-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-环己基乙酸17a(0.104g,0.404mmol,1.2eq.)、HATU(0.256g,0.673mmol,2.0eq.)和DIPEA(0.47mL,2.69mmol,8.0eq.)在DMF(5mL)中反应,在快速色谱法后得到呈棕色固体的81a(0.136g,51%产率)。UPLC-MS(碱性2min): $rt=1.10\text{min};m/z=590.3, [M+H]^+$ 。

[0444] 步骤5b:使化合物79 (0.118g, 0.337mmol, 1.0eq.) 与 (2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-环庚基乙酸) 17c (0.110g, 0.404mmol, 1.2eq.)、HATU (0.256g, 0.673mmol, 2.0eq.) 和DIPEA (0.47mL, 2.69mmol, 8.0eq.) 在DMF (5mL) 中反应, 在快速柱色谱法后得到呈棕色固体的81b (0.124g, 61%产率)。UPLC-MS (碱性2min): $rt=1.15\text{min}$; $m/z=604.4$, $[M+H]^+$ 。

[0445] 步骤5c:使化合物79 (0.118g, 0.337mmol, 1.0eq.) 与 (2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-(4,4-二氟环己基)乙酸) 60c (0.119g, 0.404mmol, 1.2eq.)、HATU (0.256g, 0.673mmol, 2.0eq.) 和DIPEA (0.47mL, 2.69mmol, 8.0eq.) 在DMF (5mL) 中反应, 在快速柱色谱法后得到呈棕色固体的81c (0.104g, 49%产率)。UPLC-MS (碱性2min): $rt=1.06\text{min}$; $m/z=626.3$, $[M+H]^+$ 。

[0446] 步骤5d:使DMF (3mL) 中的化合物79 (0.300g, 0.856mmol, 1.0eq.) 与 (2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-[(1r,4S)-4-甲基环己基]乙酸) 60d (0.279g, 1.03mmol, 1.2eq.)、DIPEA (1.2mL, 6.85mmol, 8.0eq.) 和然后的HATU (0.488g, 1.28mmol, 1.5eq.) 反应, 并将所得混合物在室温下搅拌18h。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩而得到81d, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (2min碱性运行) $Rt=1.15\text{min}$. $m/z=604.4$, $[M+H]^+$

[0447] 实施例9:通用方案--中间体82a-d的合成(步骤6)



[0449] 向81a-d (1.0eq.) 在DCM中的溶液中加入TFA (10eq.) , 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干而得到82a-d, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0450] 步骤6a:使化合物81a (0.103g, 0.175mmol, 1.0eq.) 与TFA (2mL) 在DCM (2mL) 中反应, 浓缩至干后得到呈棕色油状物的82a (0.106g, 99%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): $rt=0.96\text{min}$; $m/z=490.3$, $[M+H]^+$ 。

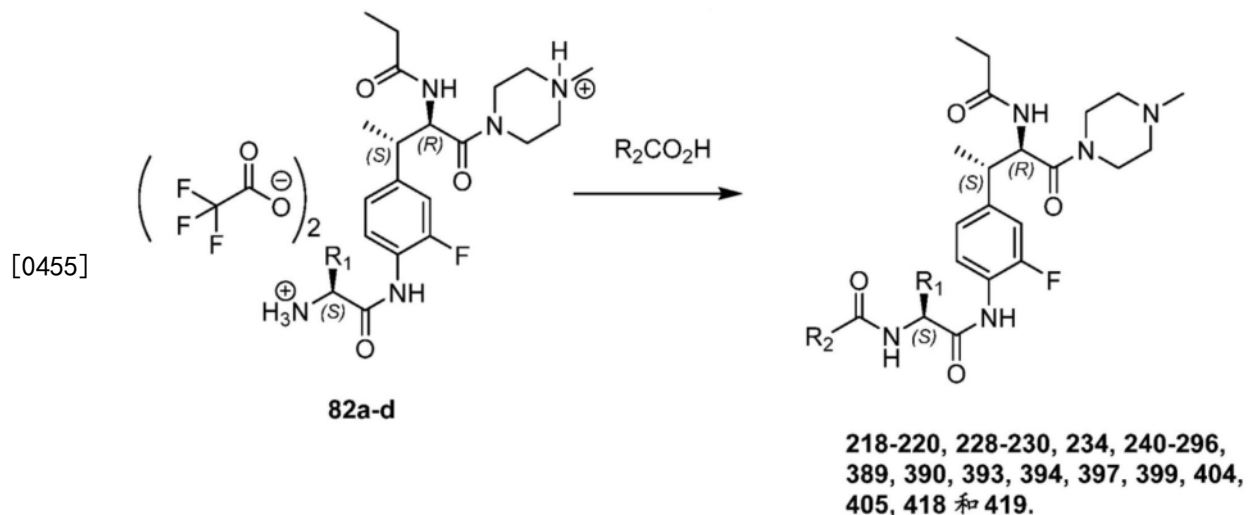
[0451] 步骤6b:使化合物81b (0.140g, 0.237mmol, 1.0eq.) 与TFA (2mL) 在DCM (2mL) 中反应, 浓缩至干后得到呈棕色油状物的82b (0.127g, 99%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): $rt=1.01\text{min}$; $m/z=504.3$, $[M+H]^+$ 。

[0452] 步骤6c:使化合物81c (0.104g, 0.166mmol, 1.0eq.) 与TFA (1mL) 在DCM (1mL) 中反应, 水性后处理后得到呈棕色油状物的82c (0.106g, 99%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): $rt=0.91\text{min}$; $m/z=526.3$, $[M+H]^+$ 。

[0453] 步骤6d:使DCM (3mL) 中的化合物81d (0.280g, 0.464mmol, 1.0eq.) 与TFA (0.36mL, 4.64mmol, 10eq.) 反应, 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干而得到呈棕色粘性固体的82d (0.340g, 100%), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0454] 实施例10:由中间体82a-d合成化合物218-220、228-230、234、240-296、389-390、

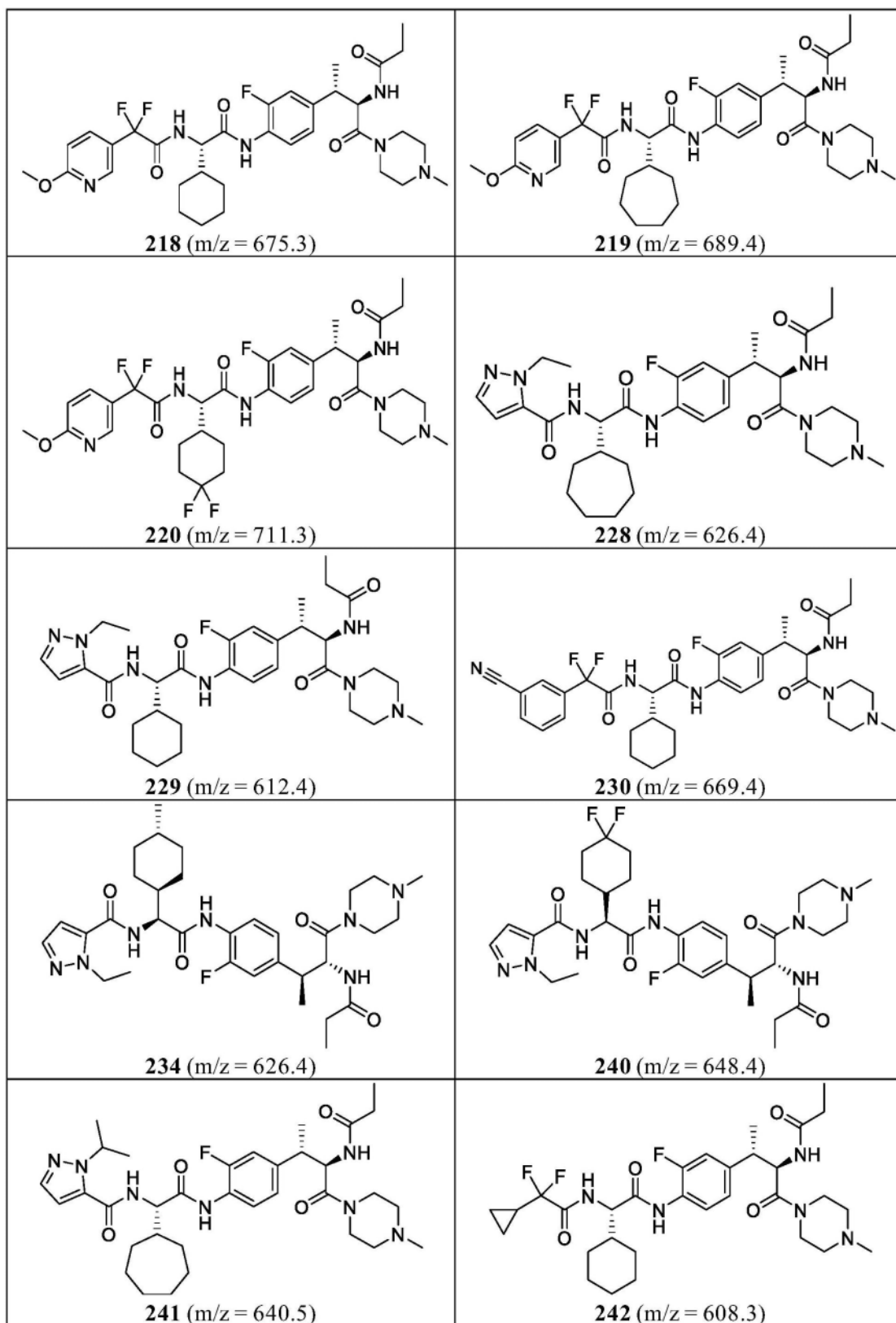
393-394、397、399、404-405和418-419的通用方案



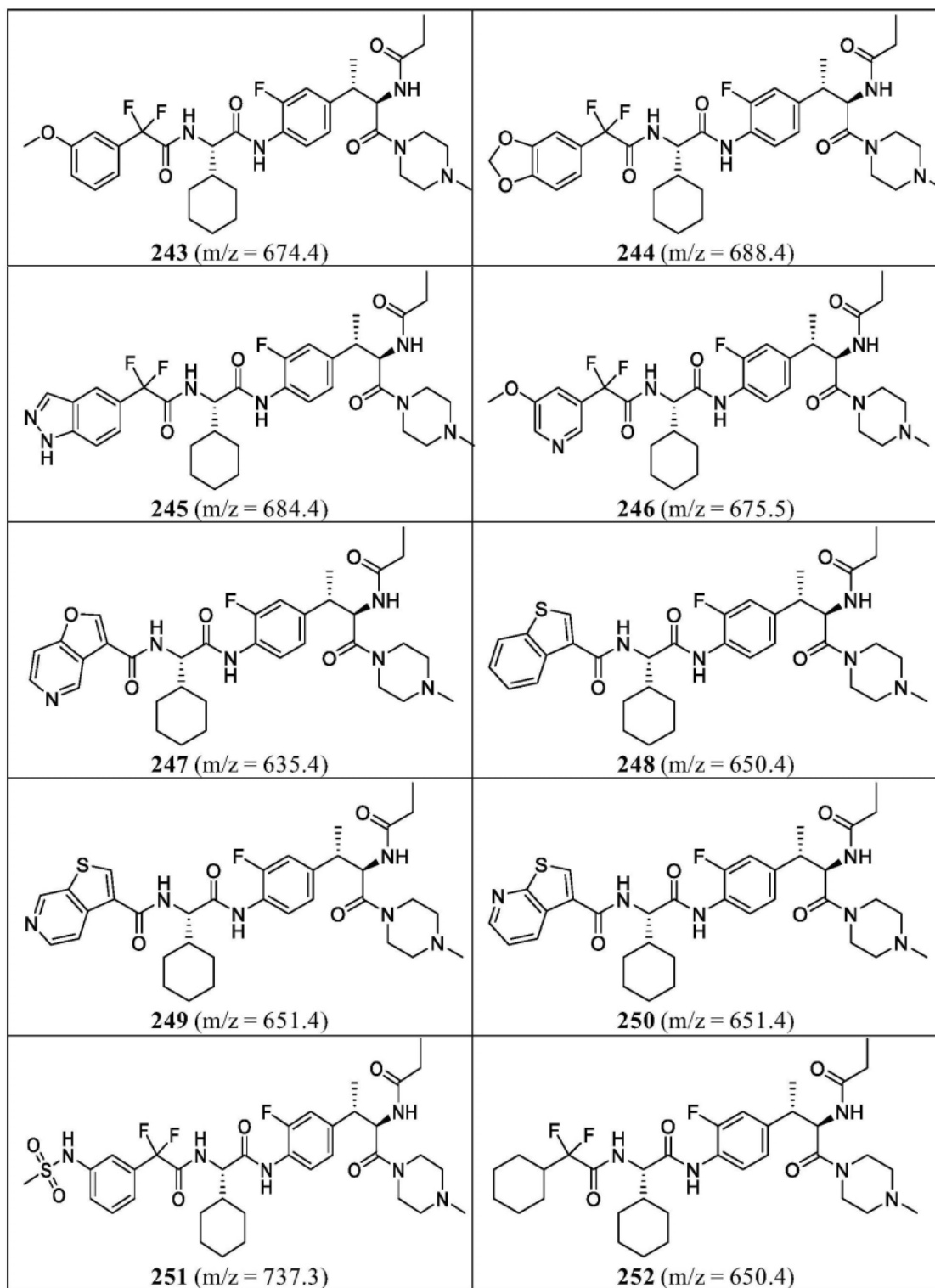
[0456] 向其82a-d (1.0eq.) 在DMF中的溶液中加入所需的羧酸、DIPEA (8.0eq.) 和HATU (1.5eq.) ,并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干,并将残余物在120g C18柱体上通过反相色谱法纯化,用5-95% H₂O:MeCN洗脱液 (0.1% 氨) 洗脱而得到218-220、228-230、234、240-296、389、390、393、394、397、399、404、405、418和419。

[0457] 按照类似于实施例10的程序从82a-d开始并与合适的羧酸反应而制备了以下化合物。

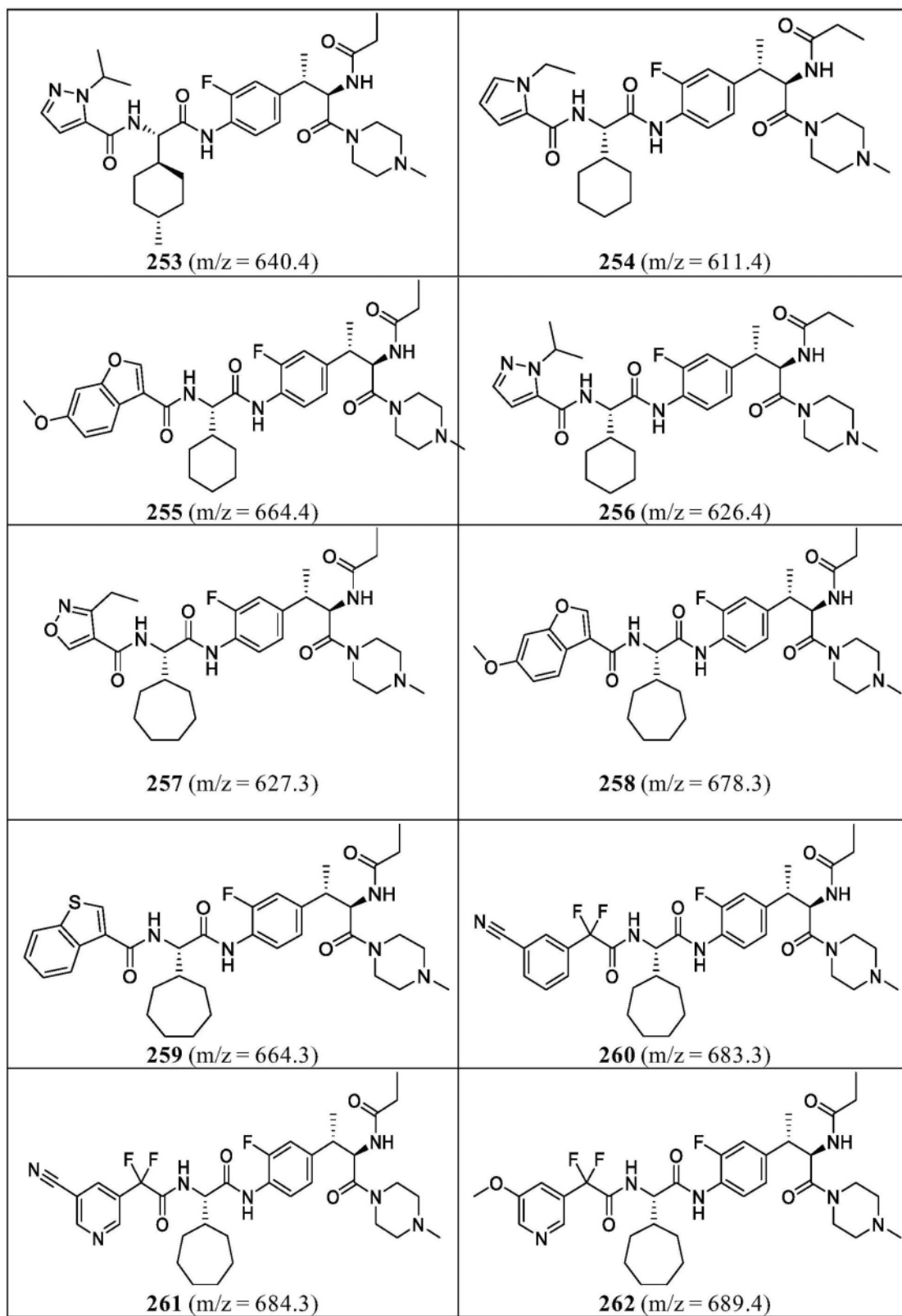
[0458]



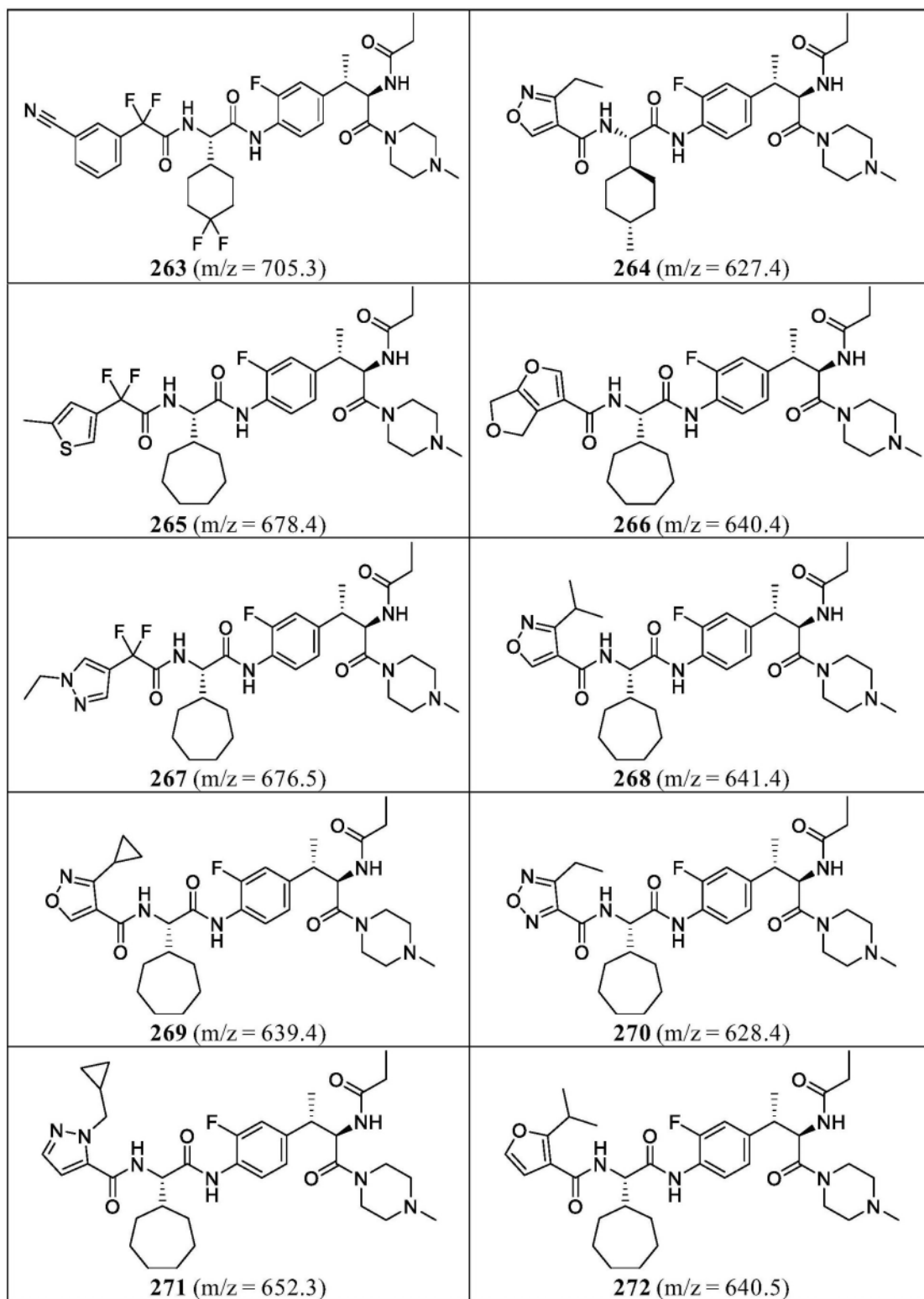
[0459]



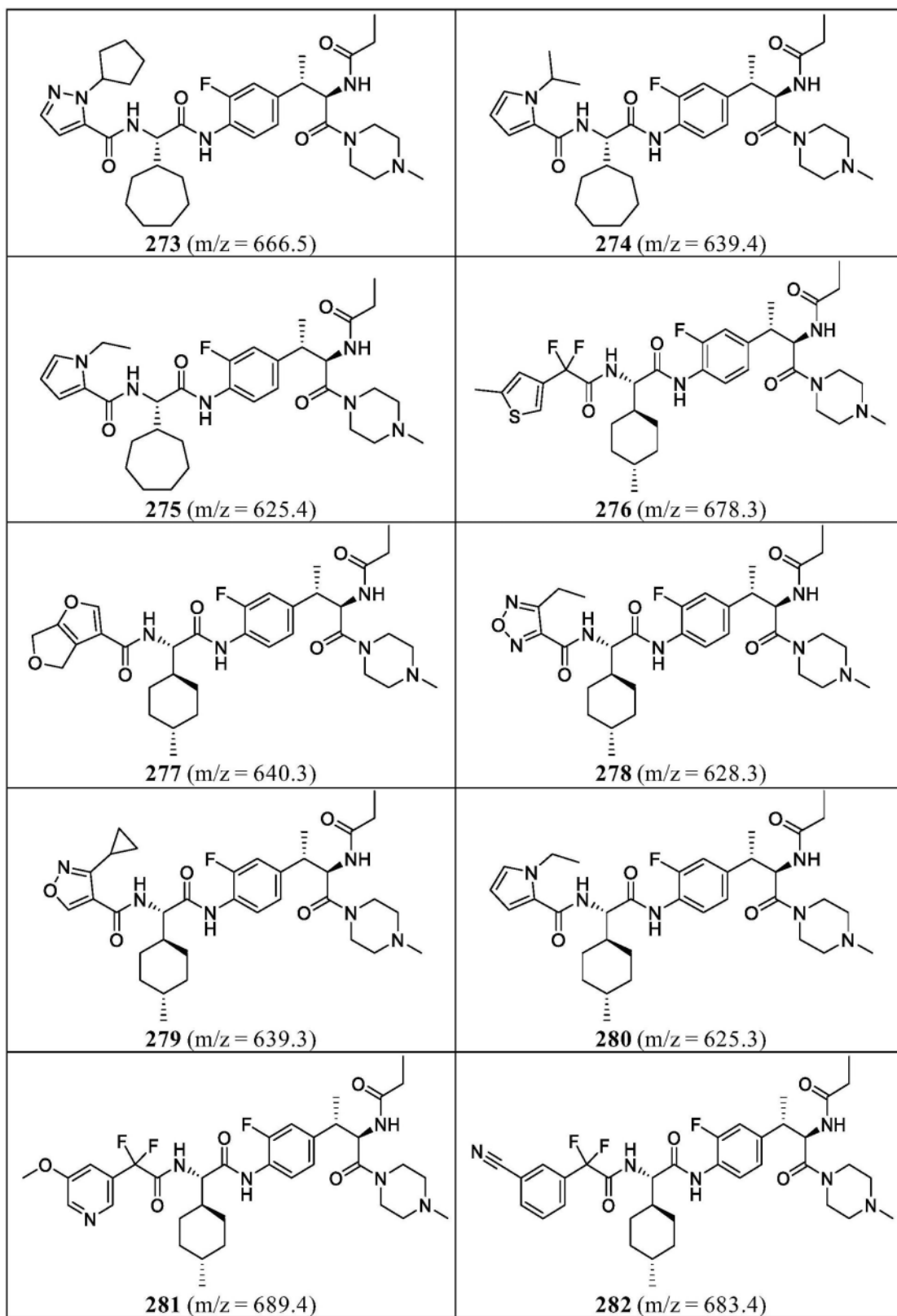
[0460]



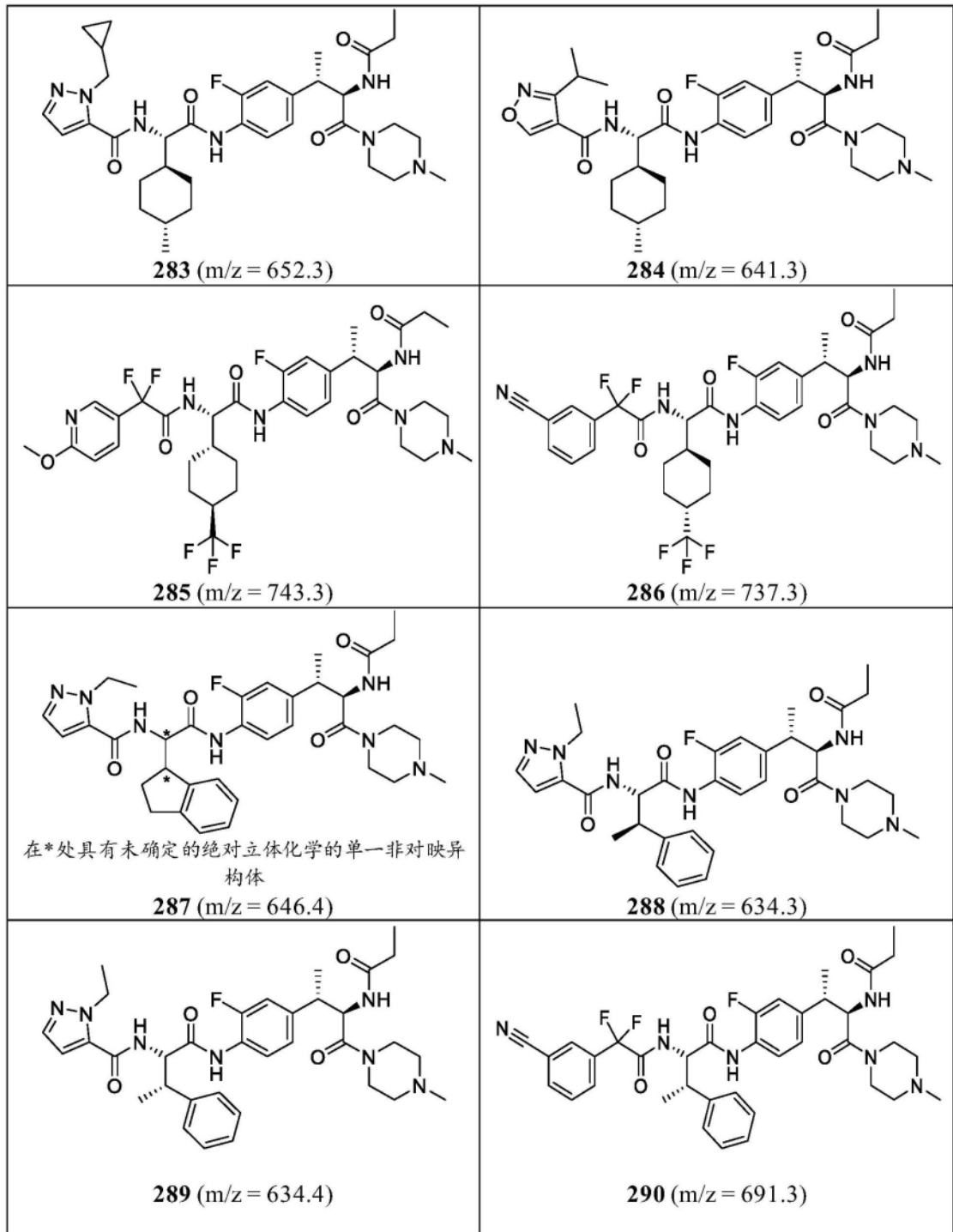
[0461]



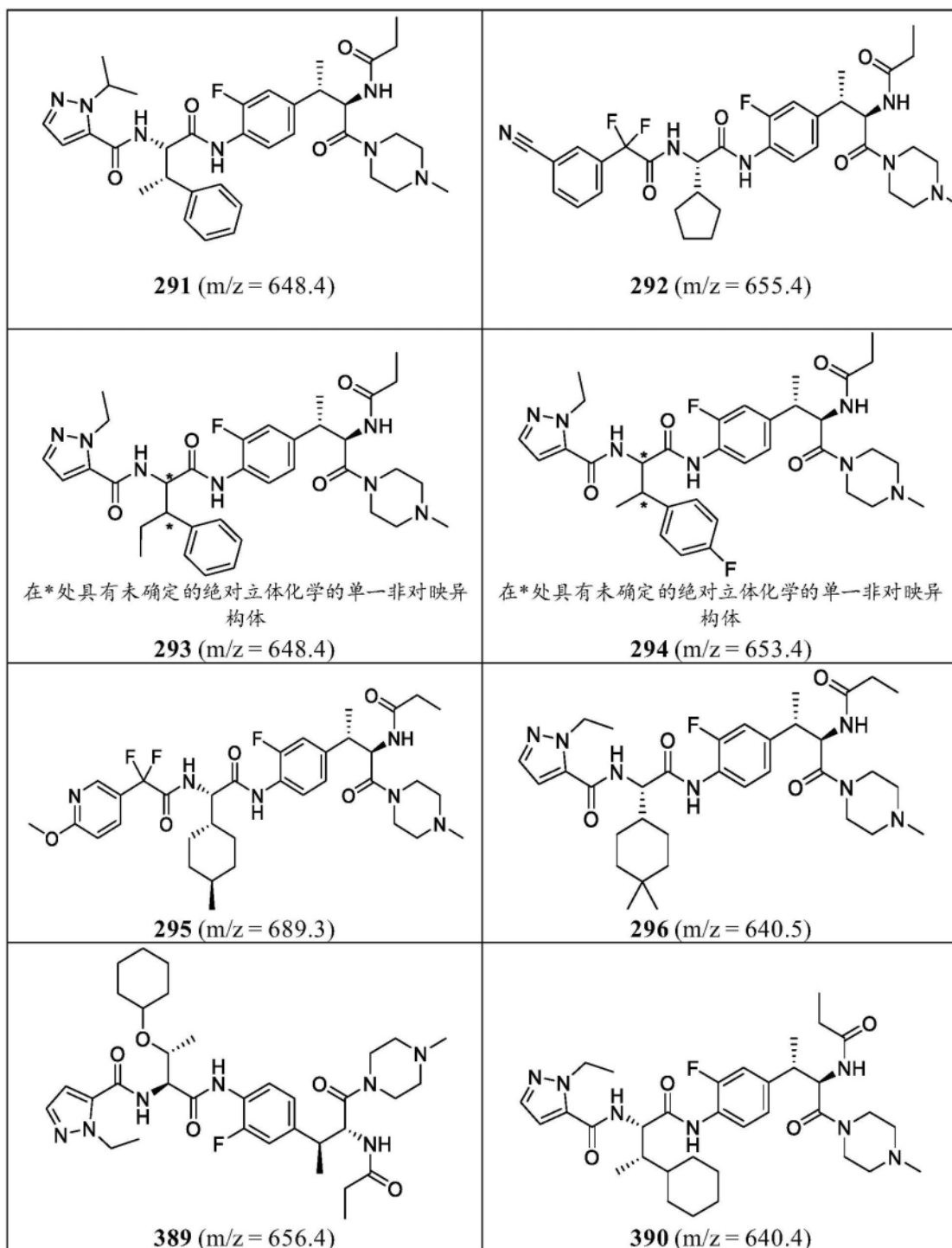
[0462]

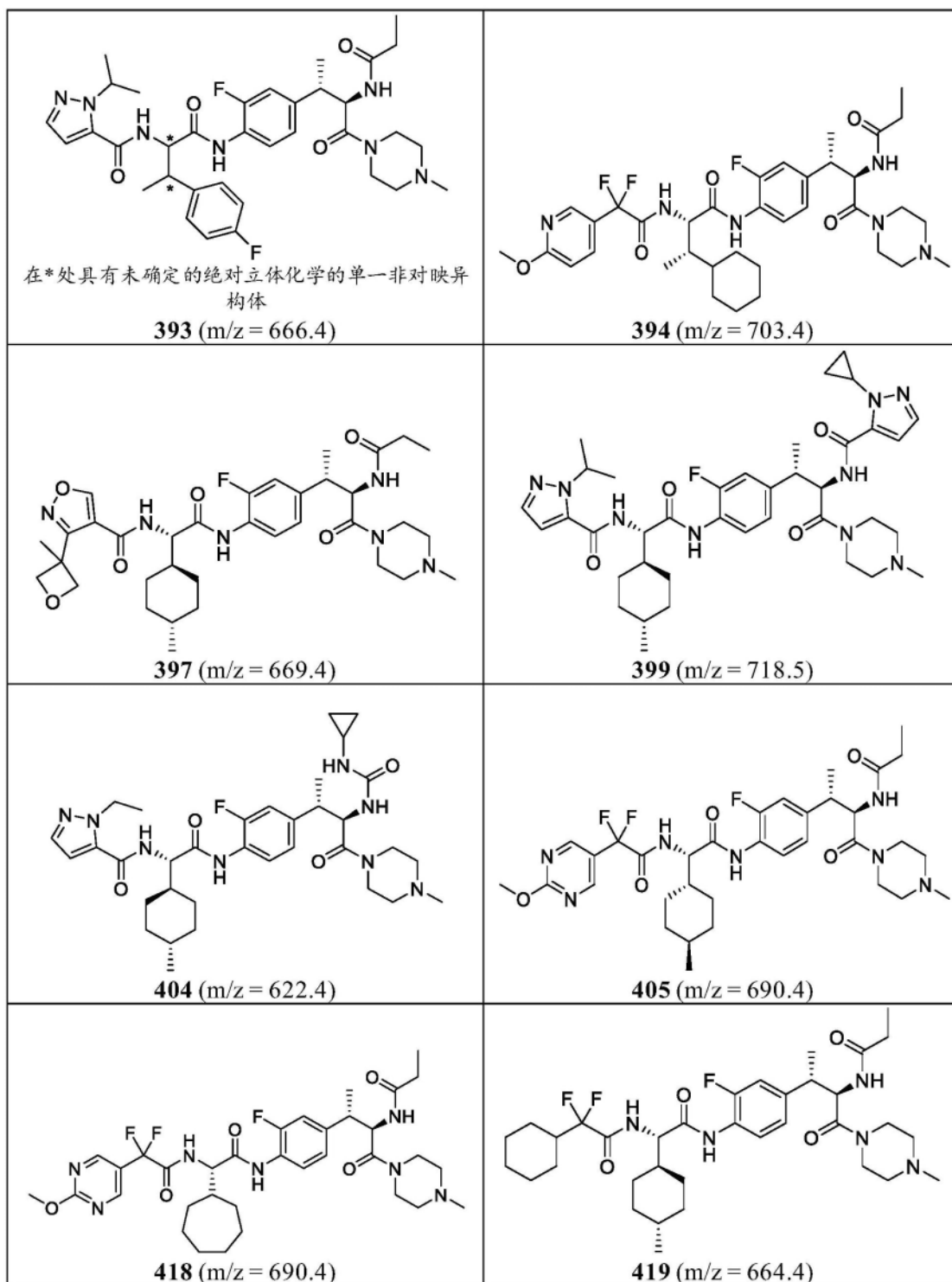


[0463]



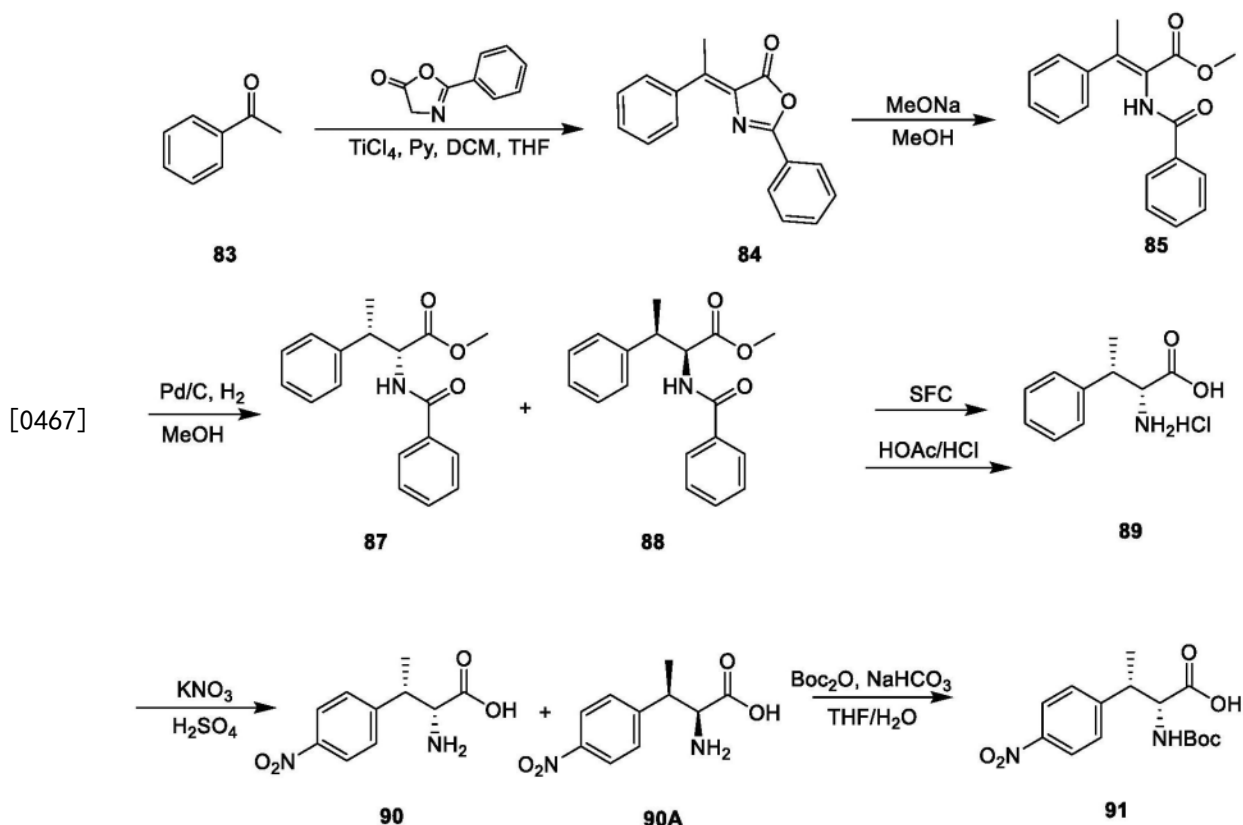
[0464]





[0465]

[0466] 实施例11: 示例性方案--中间体化合物91的合成



[0468] **步骤1:** 将THF (150mL) 在N₂下冷却至-10℃。将TiCl₄ (23.7g, 124mmol, 13.7mL, 1.50eq) 在DCM (30.0mL) 中的溶液加入并搅拌20min。向搅拌的溶液中加入化合物83 (10.0g, 83.2mmol, 9.71mL, 1.00eq), 然后将混合物搅拌10min, 然后加入取代的苯衍生物化合物 (14.8g, 91.6mmol, 1.10eq) 并将反应进一步搅拌30min。向该混合物中逐滴加入吡啶 (13.2g, 166mmol, 13.4mL, 2.00eq)。将混合物在25℃下进一步搅拌5hr。TLC (石油醚:乙酸乙酯=10:1, 板1, R_f (R1) = 0.70, R_f (P1) = 0.75) 显示化合物83完全耗尽并生成新的主斑点。将混合物加入饱和NH₄Cl (400mL) 中, 并用乙酸乙酯 (300mL*2) 萃取水层。将合并的有机相用盐水 (200mL*2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并减压浓缩而得到残余物。将残余物用MeOH (50.0mL) 浆化。获得呈黄色固体的化合物84 (7.80g, 28.9mmol, 34.7%产率, 97.6%纯度), 通过LCMS: Rt = 1.06min, (M+H)⁺: 264.2来确认。

[0469] **步骤2:** 在25℃下向CH₃ONa (365mg, 6.76mmol, 0.100eq) 在MeOH (350mL) 中的溶液中加入化合物84 (17.8g, 67.6mmol, 1.00eq), 然后将混合物在25℃下搅拌1hr。TLC (石油醚:乙酸乙酯=5:1, 板1, R_f (R1) = 0.85, R_f (P1) = 0.15) 显示化合物84完全耗尽并生成新的主斑点。在真空中除去MeOH而得到残余物。向残余物中逐滴加入冷水 (50.0mL), 然后将其过滤, 并收集呈白色固体的滤饼。获得呈白色固体的化合物85 (19.2g, 65.0mmol, 96.2%产率, 100%纯度), 通过LCMS: Rt = 0.894min, (M+H)⁺: 296.1来确认。

[0470] **步骤3:** 向化合物85 (19.2g, 65.0mmol, 990μL, 1.00eq) 在MeOH (500mL) 中的溶液中加入Pd/C (4.00g, 10.0%纯度), 并将反应在H₂ (50psi) 下于35℃搅拌12hr。TLC (石油醚:乙酸乙酯=3:1, 板1, R_f (R1) = 0.20, R_f (P1) = 0.25) 显示化合物85完全耗尽并生成新的主斑点。将混合物过滤并将滤液在真空中浓缩而得到残余物。获得呈白色固体的化合物87和88的混合物 (19.3g, 64.9mmol, 99.8%产率, 100%纯度), 通过LCMS: Rt = 0.915min, (M+H)⁺:

298.1来确认。

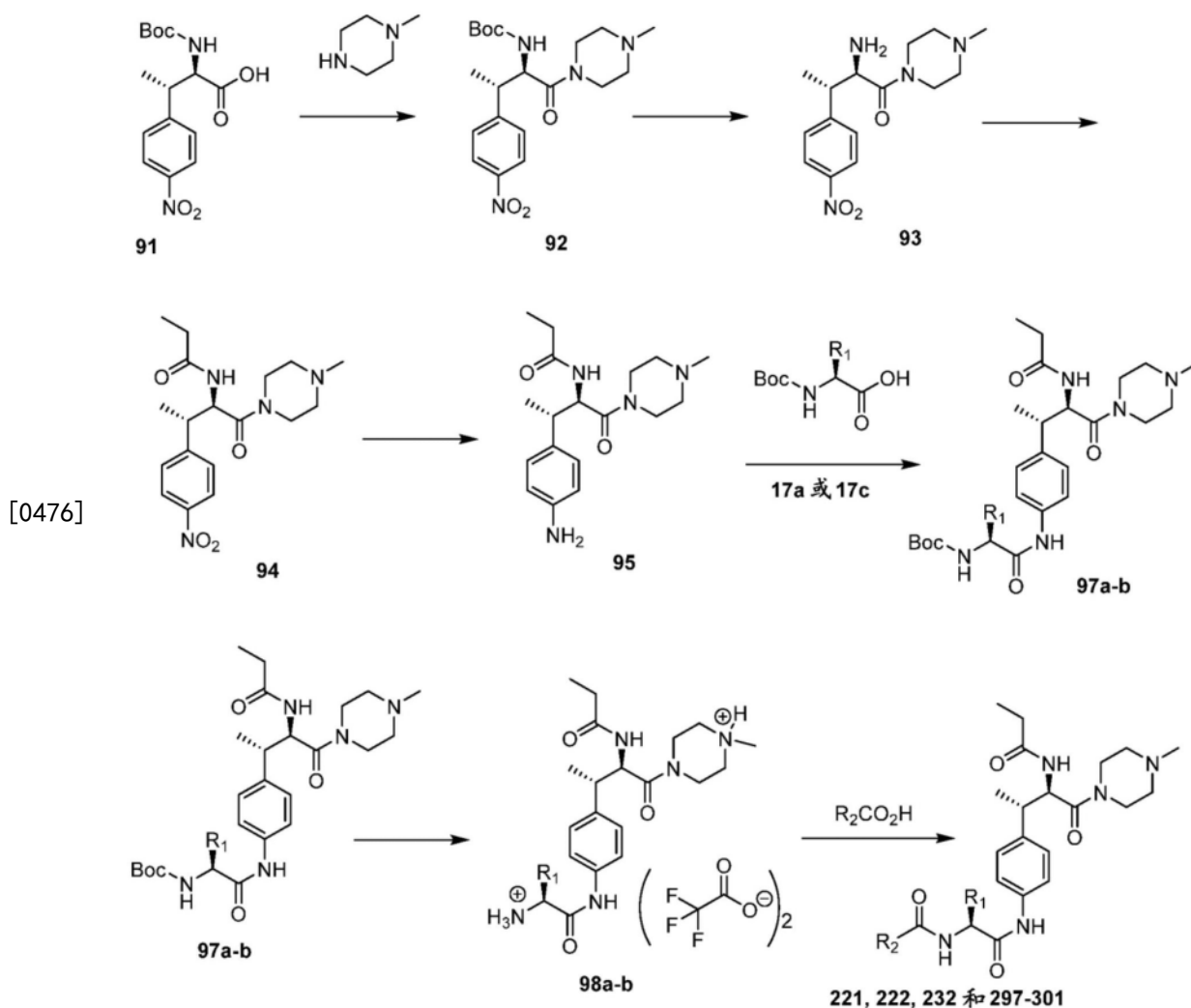
[0471] 步骤4:化合物87和88的混合物通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm, 10um);流动相:[0.1%NH₃H₂O ETOH];B%:20%-20%,3.4min,780min)进行拆分而得到2种产物:呈白色固体的化合物87(9.45g,31.8mmol,49.0%产率,100%纯度)(LCMS(Rt=0.909min,(M+1)⁺:298.1))和呈白色固体的化合物88(9.57g,32.2mmol,49.6%产率,100%纯度)(LCMS(Rt=0.920min,(M+1)⁺:298.1))。

[0472] 步骤5:向化合物87(9.40g,31.6mmol,1.00eq)在HCl(3M,527mL,50.0eq)中的溶液中加入AcOH(190g,3.16mol,181mL,100eq),然后将混合物在125℃下搅拌60hr。LCMS显示化合物87被消耗。在真空中除去溶剂而得到残余物,将该残余物通过用DCM(50.0mL)浆化进行纯化而得到呈白色固体的所需产物化合物89(6.21g,28.3mmol,89.7%产率,98.4%纯度,HCl),通过LCMS:Rt=0.360min,(M+1)⁺:180.1来确认。

[0473] 步骤6:在0℃下向化合物89(5.21g,23.8mmol,1.00eq,HCl)在H₂SO₄(30.0mL)中的溶液中加入KNO₃(2.65g,26.2mmol,1.10eq),然后使混合物升温至25℃并搅拌0.5hr。LCMS显示形成了所需产物。HPLC显示形成了一个主峰。将反应混合物用冰水(250mL)猝灭,然后将溶液用固体Na₂CO₃调节pH至9而得到所需产物化合物90和90A(5.33g,23.8mmol,100%产率),将其储存于水中并直接用于下一步骤。LCMS:Rt=0.533min,(M+1)⁺:225.0。

[0474] 步骤7:向化合物90和90A(未示出)(5.33g,23.8mmol,1.00eq)在水(250mL)中的混合物中加入THF(40.0mL),然后在0℃下添加Boc₂O(7.78g,35.7mmol,8.19mL,1.50eq),并将溶液升温至25℃并搅拌2hr。LCMS指示形成了所需产物。将反应混合物用石油醚(100mL)稀释,然后在0℃下用1N HCl将溶液的pH调节至3,然后用乙酸乙酯(100mL*4)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥并减压浓缩而得到残余物。将残余物通过SFC(柱:DAICEL CHIRALPAK AD-H(250mm*30mm,5um);流动相:[0.1%NH₃H₂O MEOH];B%:30%-30%,3.2min;400min)进行纯化而得到呈淡黄色固体的所需产物91(4.70g,14.5mmol,61.0%产率,100%纯度)(LCMS:Rt=0.876min,(M-99)⁺:225.2)。

[0475] 实施例12:通用方案--化合物221、222、232和297-301的合成



[0477] 步骤1:向91 (0.600g, 1.85mmol, 1.0eq.) 在DMF (6mL) 中的溶液中加入N-甲基哌嗪 (0.25mL, 2.22mmol, 1.2eq.)、DIPEA (0.97mL, 5.55mmol, 3.0eq) 和HATU (1.06g, 2.78mmol, 1.5eq.), 并将所得混合物在N₂气氛下于室温搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 稀释, 然后用EtOAc (2x 20mL) 萃取。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 然后浓缩而得到呈黄色油状物的92 (0.684g, 91%)。UPLC-MS (碱性2min): Rt=1.06min; m/z=407.2, [M+H]⁺。

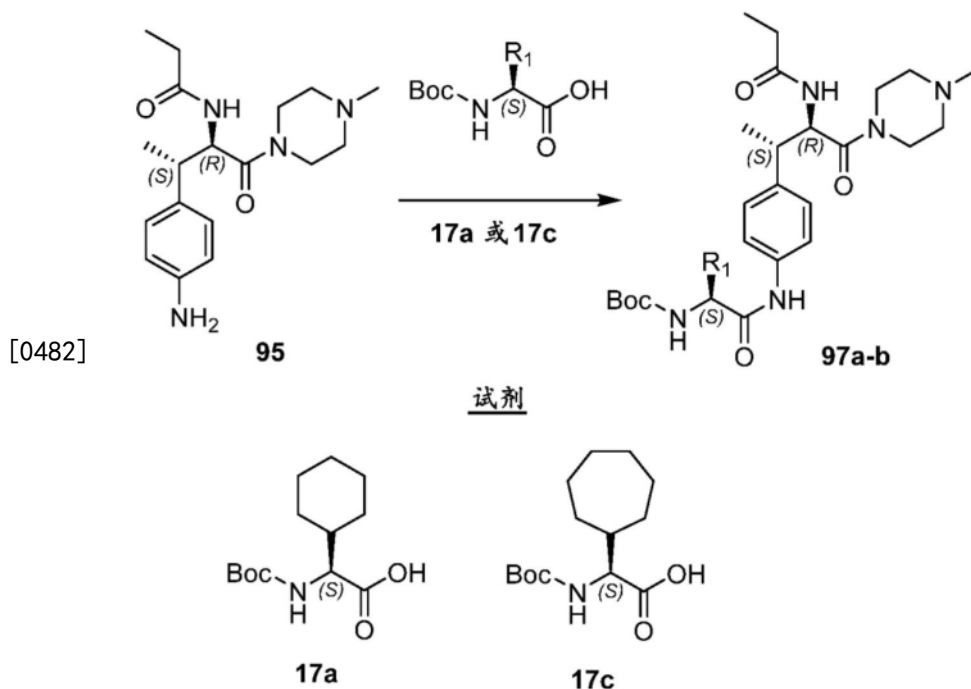
[0478] 步骤2:向92 (0.684g, 1.68mmol, 1.0eq.) 在DCM (10mL) 中的溶液中加入TFA (5mL), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩至干, 并将残余物溶解于DCM (10mL) 中, 在饱和K₂CO₃水溶液 (1g在10mL H₂O中) 中搅拌, 然后用DCM萃取而得到呈黄色粘性固体的93 (0.316g, 61%产率)。UPLC-MS (碱性2min): Rt=0.83min; m/z=307.2, [M+H]⁺。

[0479] 步骤3:向93 (0.310g, 1.01mmol, 1.0eq.) 在DMF (3.0mL) 中的溶液中加入丙酸酐 (0.16mL, 1.21mmol, 1.2eq.) 和DIPEA (0.53mL, 3.04mmol, 3.0eq), 并将所得混合物在N₂气氛下于室温搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 稀释, 然后用EtOAc (2x 20mL) 萃取。将有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩而得到呈黄色油状物的94 (0.350g, 95%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): Rt=0.88min; m/z=363.2, [M+H]⁺。

[0480] 步骤4:向94 (0.362g, 1.00mmol, 1.0eq) 在EtOH (10mL) 和THF (10mL) 中的脱气溶液

中加入Pd/C(0.020g,0.200mmol,0.20eq)。将混合物再脱气20分钟,然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌6h。将混合物通过硅藻土垫过滤,将该垫用EtOH(50mL)洗涤,并浓缩至干。将残余物与DCM和异己烷一起研磨而得到呈黄色粘性固体的95(0.200g,60%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):Rt=0.75min;m/z=333.2,[M+H]⁺。

[0481] 实施例13:通用方案——中间体97a和97b的合成(步骤5)

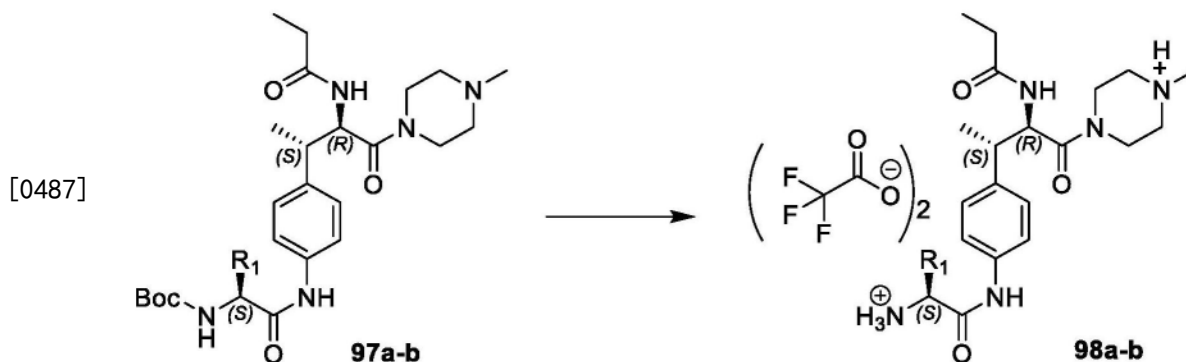


[0483] 向95(1.0eq.)在DMF(0.1M)中的溶液中加入17a或17c(1.2eq.)、DIPEA(4.0-8.0eq.)和HATU(1.5-2.0eq.),并将所得混合物搅拌1h。添加饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干而得到97a-b,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0484] 步骤5a:使化合物95(0.100g,0.301mmol,1.0eq.)与(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-环己基乙酸17a(0.093g,0.361mmol,1.2eq.)、HATU(0.172g,0.451mmol,1.5eq.)和DIPEA(0.16mL,0.902mmol,3.0eq.)在DMF(1mL)中反应,在水性后处理后得到呈黄色粘性固体的97a(0.065g,38%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):rt=1.08min;m/z=572.3,[M+H]⁺。

[0485] 步骤5b:使化合物95(0.100g,0.301mmol,1.0eq.)与(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-环庚基乙酸17c(0.098g,0.361mmol,1.2eq.)、HATU(0.172g,0.451mmol,1.5eq.)和DIPEA(0.16mL,0.902mmol,3.0eq.)在DMF(1mL)中反应,在水性后处理后得到呈黄色粘性固体的97b(0.058g,33%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):rt=1.12min;m/z=586.3,[M+H]⁺。

[0486] 实施例14:通用方案——中间体98a-b的合成(步骤6)

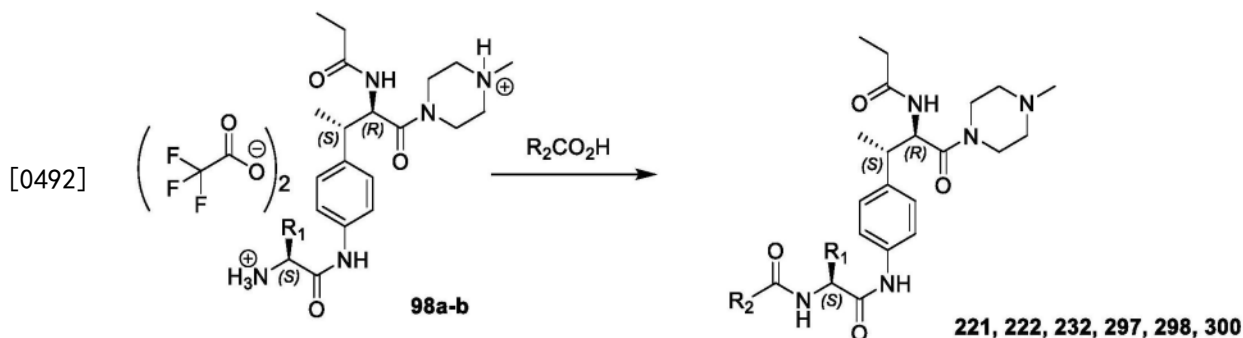


[0488] 向97a-b(1.0eq.)在DCM中的溶液中加入TFA,并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干而得到98a-b,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

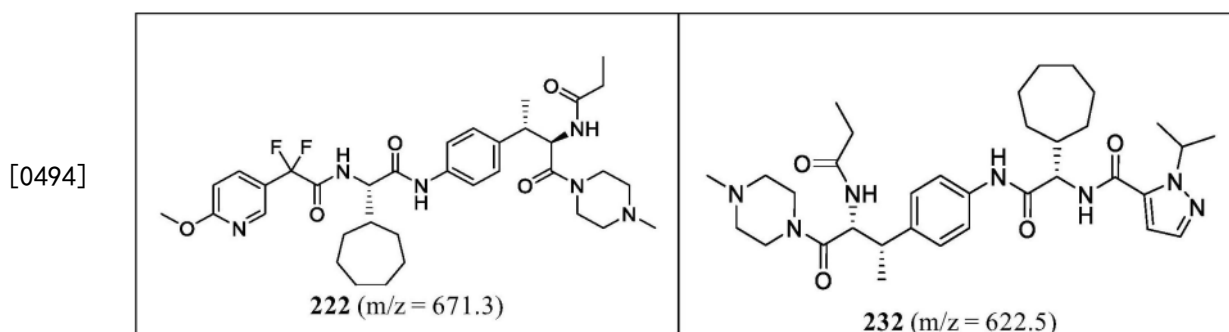
[0489] 步骤6a:使化合物97a(0.065g,0.114mmol,1.0eq.)与TFA(0.5mL)在DCM(1mL)中反应,在浓缩至干后得到呈棕色油状物的98a(0.066g,99%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):rt=0.91min;m/z=472.3,[M+H]⁺。

[0490] 步骤6b:使化合物97b(0.058g,0.099mmol,1.0eq.)与TFA(0.5mL)在DCM(1mL)中反应,在浓缩至干后得到呈棕色油状物的98b(0.066g,99%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):rt=285;m/z=486.3,[M+H]⁺。

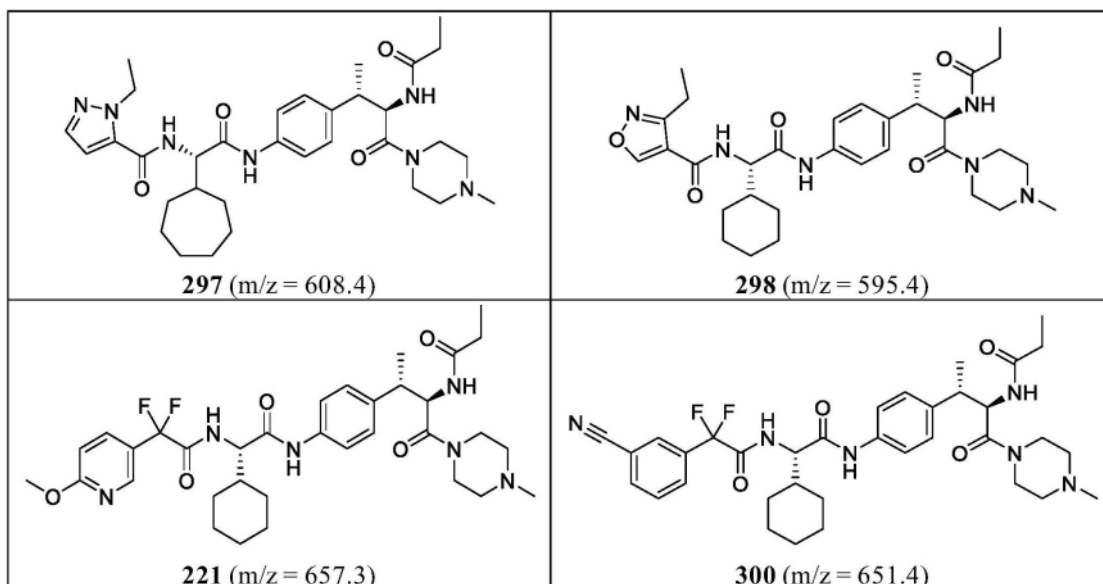
[0491] 实施例15:通用方案一化合物221、222、232、297、298和300的合成



[0493] 按照类似于实施例15的程序从98a-b开始并与合适的羧酸反应而制备了以下化合物。

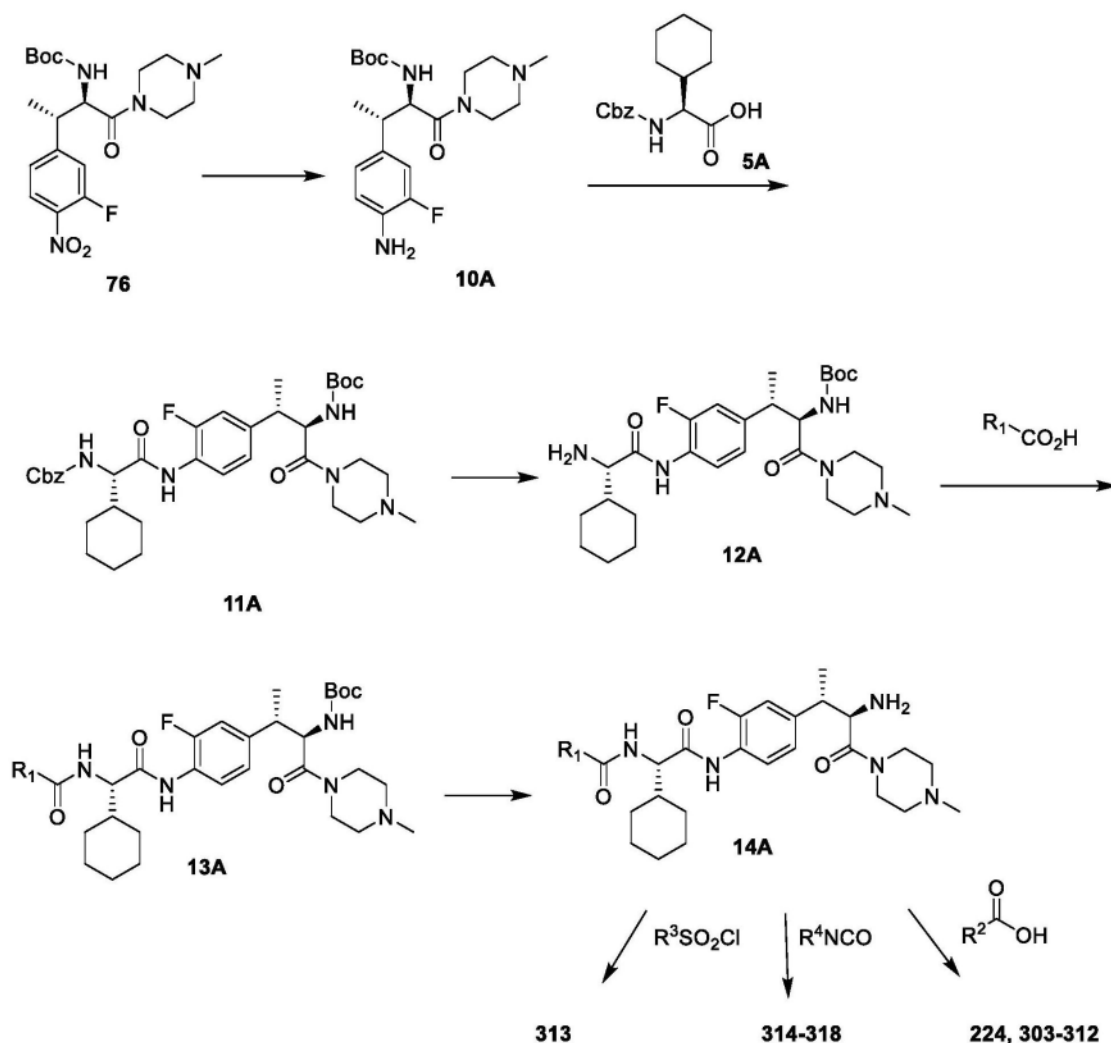


[0495]



[0496]

实施例16:通用方案一化合物224、303-318的合成



[0497] 步骤1:向76 (0.457g, 1.08mmol, 1.0eq) 在THF (10mL) 中的脱气溶液中加入Pd(OH)₂/C(0.150g, 1.08mmol, 1.0eq.)。将混合物再脱气20分钟,然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌18h,通过硅藻土垫过滤并浓缩至干而得到呈淡棕色

固体的10A(0.414g,98%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min): $R_t=0.96\text{min};m/z=395.3, [M+H]^+$ 。

[0498] 步骤2:向10A(0.200g,0.507mmol,1.0eq.)在DMF(2mL)中的溶液中加入5A(0.177g,0.291mmol,1.2eq.)、DIPEA(0.5mL,2.87mmol,5.7eq.)和HATU(0.739g,1.94mmol,3.8eq.),并将所得混合物搅拌18h。加入更多5A(0.250g,0.858mmol,1.7eq.)和COMU(0.217g,0.507mmol,1.0eq.),并将反应混合物搅拌18h。添加饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,0-10%MeOH,含有0.1%氨添加剂的DCM)进行纯化而得到呈黄橙色固体的11A(0.187g,55%产率)。UPLC-MS(碱性2min): $R_t=1.23\text{min};m/z=668.5, [M+H]^+$ 。

[0499] 步骤3:向11A(0.187g,0.280mmol,1.0eq)在THF(10mL)中的脱气溶液中加入Pd(OH)₂/C(0.050g,0.356mmol,1.27eq.)。将混合物再脱气20分钟,然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌2h。将混合物通过硅藻土垫过滤并将滤液浓缩至干而得到呈棕色油状物的12A(0.149g,100%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min): $R_t=1.11\text{min};m/z=534.4, [M+H]^+$ 。

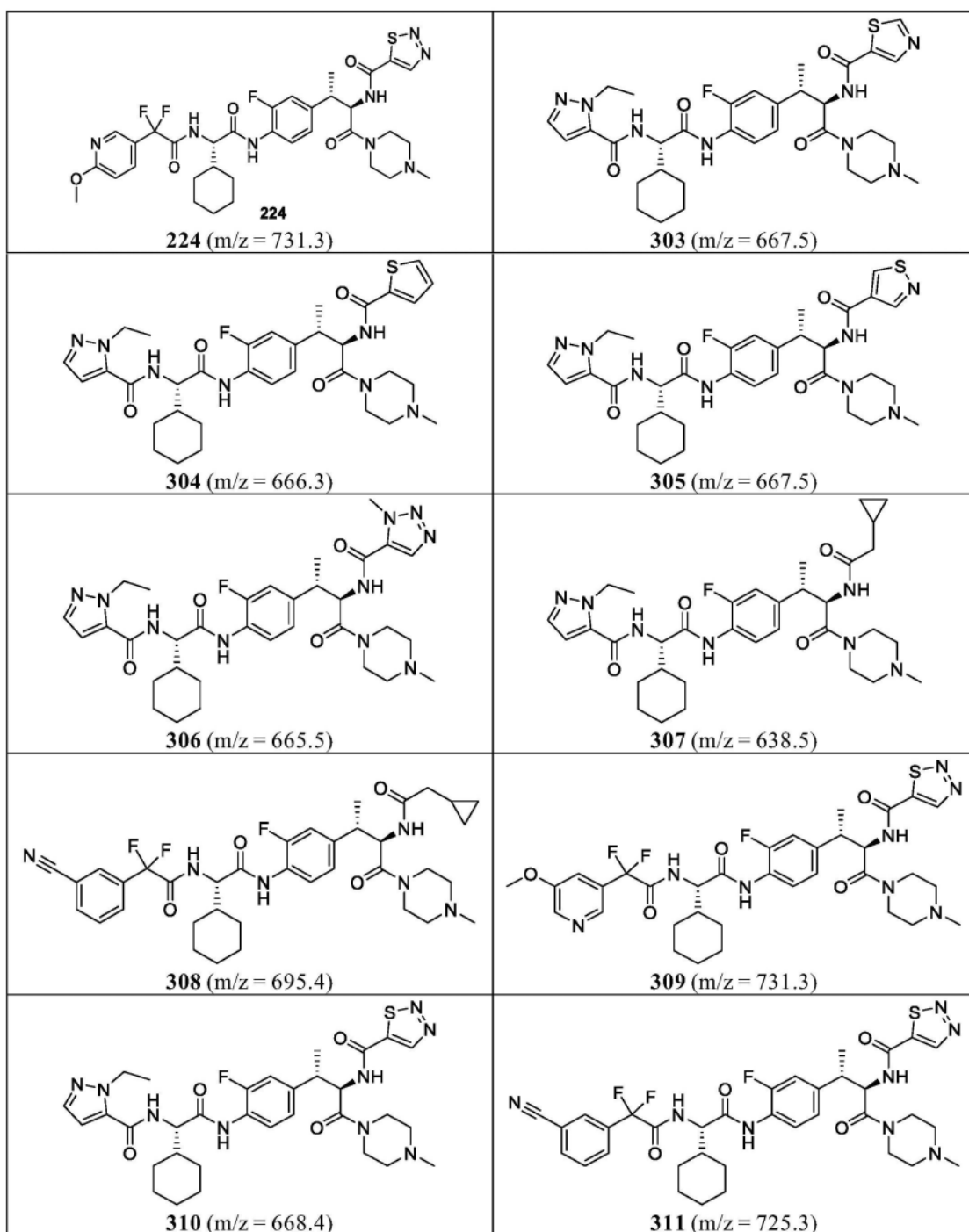
[0500] 步骤4:向12A(0.158g,0.296mmol,1.0eq.)在DMF(4mL)中的溶液中加入2-二氟-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酸(1.2eq.)、DIPEA(0.21mL,1.18mmol,4.0eq.),然后加入HATU(0.220g,0.185mmol,1.5eq.),并将所得混合物在室温下搅拌1h。添加饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干而得到呈白色固体的13A(0.158g,74%),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min): $R_t=1.23\text{min};m/z=719.3, [M+H]^+$ 。

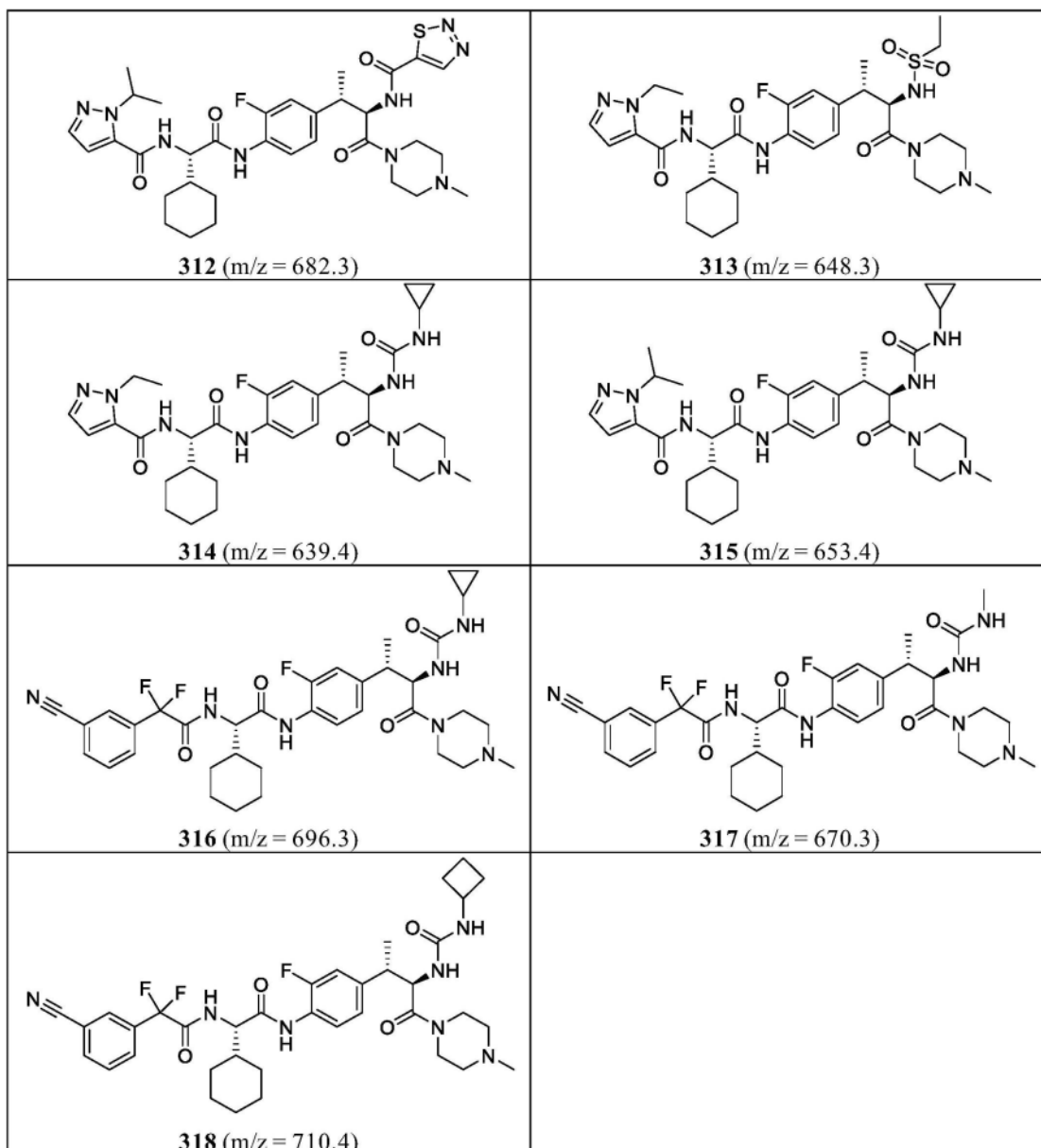
[0501] 步骤5:向13A(0.158g,0.220mmol,1.0eq.)在DCM(2mL)中的溶液中加入TFA(2mL),并将所得混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物浓缩至干,并将残余物溶解于DCM(10mL)中,在饱和K₂CO₃水溶液(1g在10mL H₂O中)中搅拌,然后用DCM萃取而得到呈灰白色固体的14A(0.136g,100%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min): $rt=1.06\text{min};m/z=619.3, [M+H]^+$ 。

[0502] 实施例17:通用方案一由中间体11A-14A合成化合物224、303-318

[0503] 按照类似于实施例16的程序从胺11A、12A、13A或14A开始并与合适的羧酸、磺酰氯或异氰酸酯反应而制备了以下化合物。

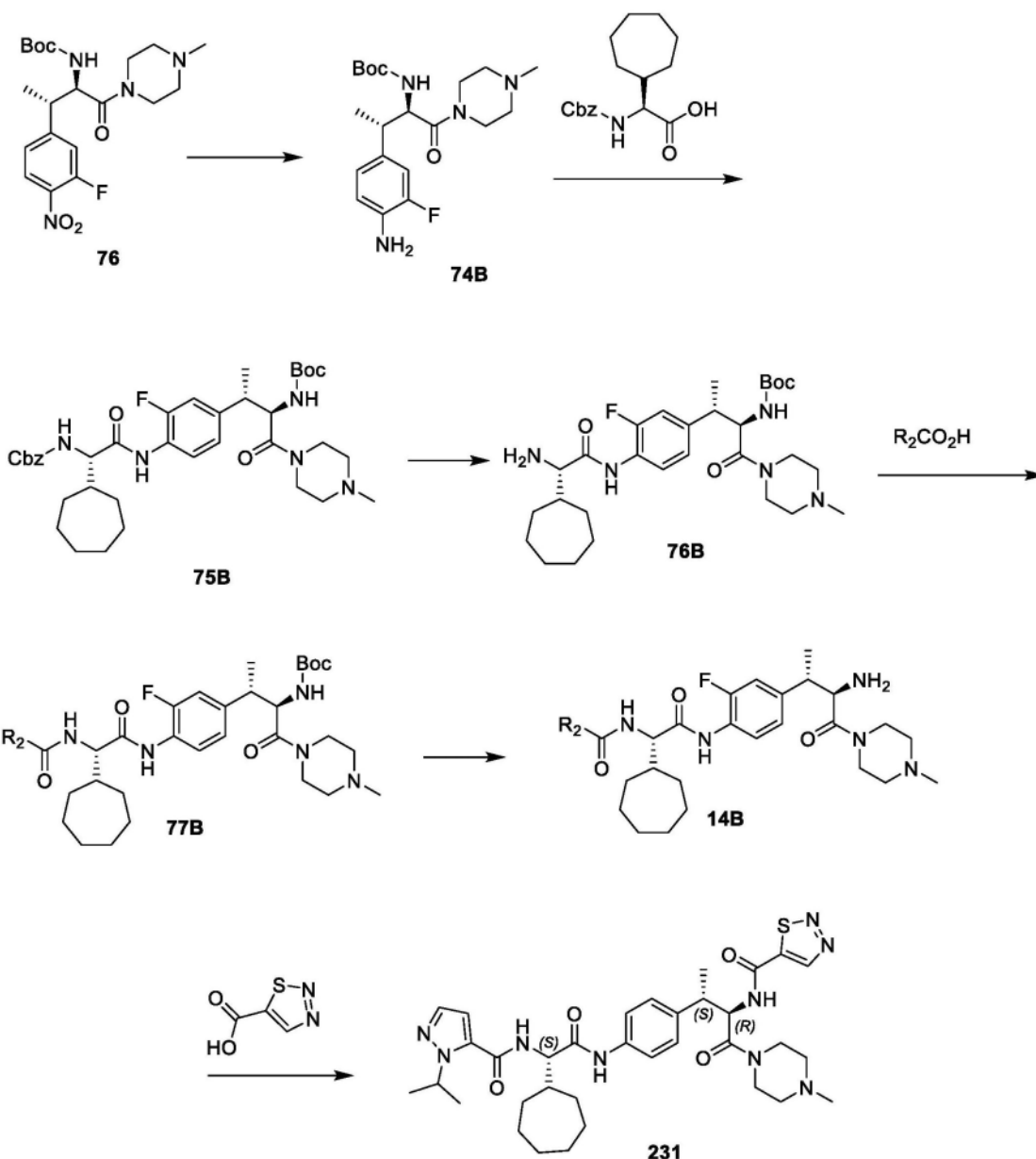
[0504]





[0505]

[0506] 实施例18:通用方案一化合物231的合成



[0507]

[0508] 步骤1和步骤2:向通过76的氢化而制备的74B (0.811g, 2.06mmol, 1.0eq.) 在DMF (3.0mL) 中的溶液中加入 (2R)-2-[(苄基氧基)羰基]氨基}-2-环庚基乙酸 (1.13g, 3.69mmol, 1.7eq.)、DIPEA (1.1mL, 6.17mmol, 3.0eq.) , 然后加入HATU (1.56g, 4.11mmol, 2.0eq.) , 并将所得混合物在室温下搅拌24h. 将该混合物直接在120g C18柱体上通过反相色谱法纯化, 用5-95% H₂O:MeCN洗脱液 (0.1% 氨) 洗脱而得到呈白色固体的75B (0.824g, 59%)。UPLC-MS (碱性2min): rt=1.27min; m/z=682.4, [M+H]⁺。

[0509] 步骤3:向75B (0.824g, 1.21mmol, 1.0eq) 在EtOH (4mL) 和THF (4mL) 中的脱气溶液中加入Pd/C (0.257g, 0.242mmol, 0.2eq.)。将混合物再脱气20分钟, 然后在引入氢气球之前在真空下抽空. 将所得混合物在室温下搅拌1h. 将混合物通过硅藻土垫过滤, 将该垫用EtOH (50mL) 洗涤. 将溶液浓缩至干而得到呈黄色固体的76B (0.656g, 99%) , 其未经进一步纯化即用于下一步骤. UPLC-MS (碱性2min): rt=1.16min; m/z=548.3, [M+H]⁺。

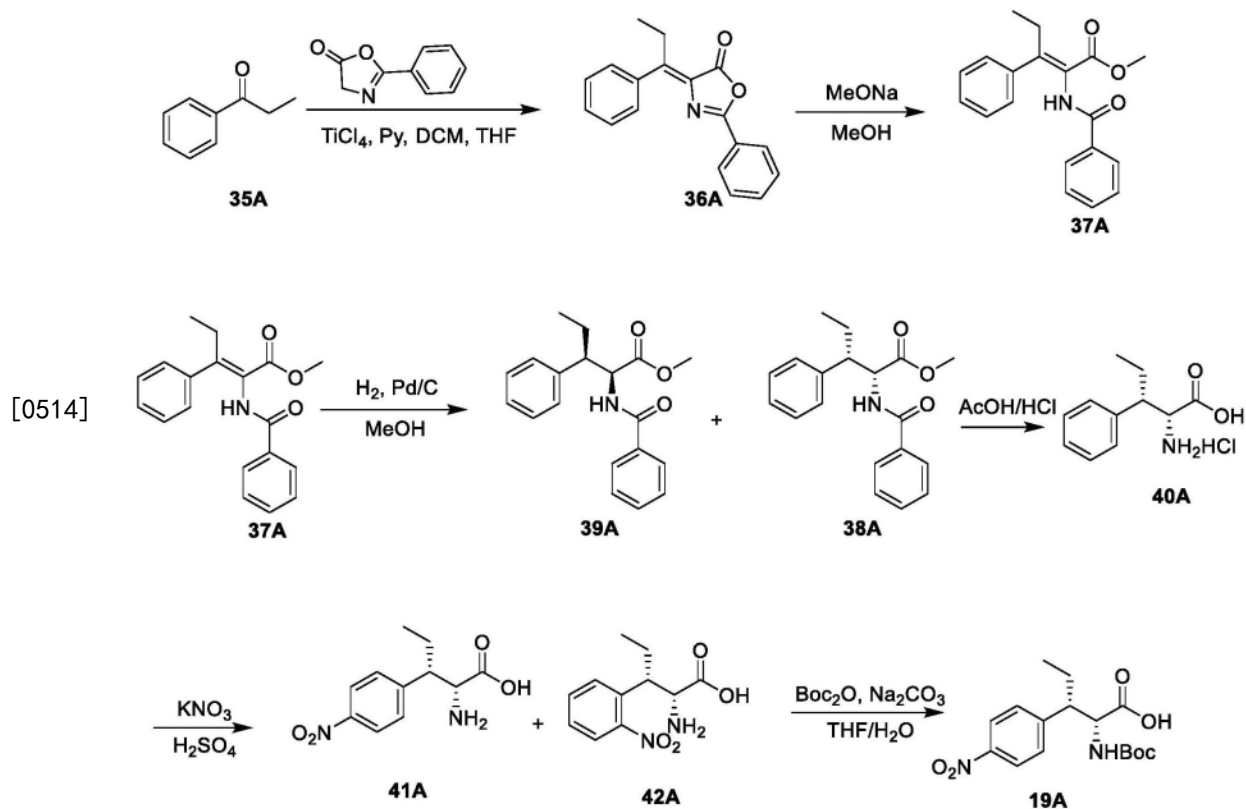
[0510] 步骤3:向76B (1.0eq.) 在DMF (0.1M) 中的溶液中加入所需的羧酸 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.) 和HATU (1.5eq.) , 并将所得混合物搅拌18h. 添加饱和碳酸氢钠水溶液, 然后

用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干。将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化,用5-95% H_2O :MeCN洗脱液(0.1%氨)洗脱而得到77B。

[0511] 步骤4:向77B(1.0eq.)在DCM中的溶液中加入TFA,并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干,并将残余物在饱和 K_2CO_3 水溶液中搅拌,然后用DCM萃取而得到14B,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0512] 步骤5:化合物231的合成向14B(0.101g,0.179mmol,1.0eq.)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入1,2,3-噻二唑-5-甲酸(0.026g,0.197mmol,1.2eq.)、DIPEA(0.25mL,1.44mmol,8.0eq.)和HATU(0.102g,0.268mmol,1.5eq.)并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干。将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化,用5-95% H_2O :MeCN洗脱液(0.1%氨)洗脱而得到呈白色固体的231(54.0mg)。 $m/z=677.86$, $[M+H]^+$ 。

[0513] 实施例19:示例性方案一中间体化合物19A的合成



[0515] 步骤1:在 N_2 下将THF(150mL)冷却至 $-10^\circ C$ 。加入 $TiCl_4$ (21.2g,112mmol,1.50eq)在DCM(30.0mL)中的溶液并搅拌20min。将化合物35A(10.0g,74.5mmol,9.90mL,1.00eq)在THF(30.0mL)中的溶液添加到该搅拌溶液中,并将混合物搅拌10min,然后加入上述亚氨基内酯(18.0g,112mmol,1.50eq),并将反应再搅拌30min。然后将吡啶(11.8g,149mmol,12.0mL,2.00eq)滴加到该混合物中。将混合物在 $0^\circ C$ 下再搅拌5hr。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1,板1, $R_f(P_1)=0.80$, $R_f(P_2)=0.75$)显示化合物35A完全耗尽,并生成新的主斑点。向溶液中加入饱和 NH_4Cl (400mL),并用EtOAc(300mL*2)萃取水层。将合并的有机相用盐水(200mL*2)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥和减压浓缩而得到残余物。将残余物用石油醚:乙酸乙酯=50:1(SiO_2 ,石油醚:乙酸乙酯=10:1,板2, $R_f(P_1)=0.75$)通过柱进行纯化。得到呈淡黄色油状物的化合物

36A (16.6g, 59.9mmol, 80.3%产率), 通过LCMS: (M+H)⁺: 278.2来确认。

[0516] 步骤2: 在25℃下向CH₃ONa (323mg, 5.99mmol, 0.100eq) 在MeOH (150mL) 中的溶液中加入化合物36A (16.6g, 59.8mmol, 1.00eq), 然后将混合物在25℃下搅拌2hr。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1, 板1, R_f (R₁) = 0.75, R_f (P₁) = 0.20) 显示化合物36A完全耗尽, 并生成新的主斑点。在真空中除去MeOH而得到残余物。将残余物用石油醚: 甲基叔丁基醚=3:1 (SiO₂, 石油醚: 乙酸乙酯=5:1, 板2, R_f (P₁) = 0.20) 通过柱进行纯化。得到呈白色固体的化合物37A (9.60g, 30.3mmol, 50.7%产率, 97.8%纯度), 通过LCMS: (M+H)⁺: 310.2来确认

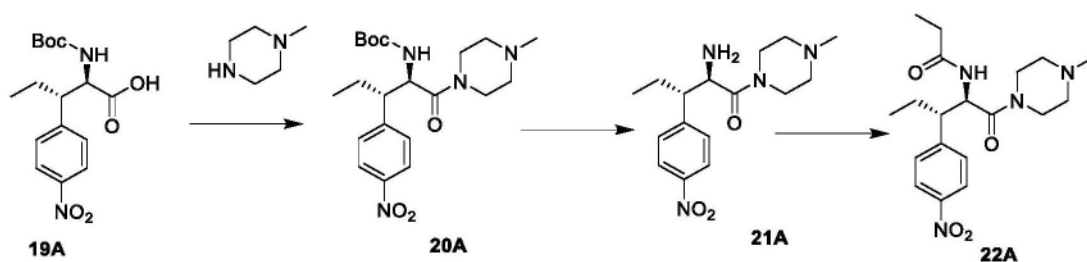
[0517] 步骤3: 向化合物37A (9.60g, 31.0mmol, 990μL, 1.00eq) 在MeOH (150mL) 中的溶液中加入Pd/C (2.00g, 10.0%纯度), 并将反应在H₂ (50psi) 下在40℃下搅拌12hr。TLC (石油醚: 乙酸乙酯=5:1, 板1, R_f (R₁) = 0.20, R_f (P₁) = 0.25) 显示化合物37A完全耗尽, 并生成新的主斑点。将混合物过滤, 将滤液在真空中浓缩而得到残余物, 其为立体异构体38A和39A的混合物。其未经进一步纯化直接用于下一步骤。将化合物38A通过制备型SFC (柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5μm); 流动相: [0.1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 25% - 25%, 4min; 520min) 进行纯化。得到呈白色固体的化合物38A (4.50g, 14.4mmol, 95.7%产率, 100%纯度), 通过LCMS: (M+H)⁺: 312.2来确认;

[0518] 步骤4: 将化合物38A (4.50g, 14.4mmol, 1.00eq) 在HCl (3M, 240mL, 50.0eq) 和AcOH (86.8g, 1.45mol, 82.6mL, 100eq) 中的溶液在125℃下搅拌60hr。TLC (二氯甲烷: 甲醇=10:1, 板1, R_f (R₁) = 0.95, R_f (P₁) = 0.00) 显示化合物38A完全耗尽, 并生成新的主斑点。将混合物减压蒸发而得到残余物。将残余物用DCM (100mL) 进行浆化。得到呈白色固体的化合物40A (3.22g, 14.0mmol, 97.0%产率, 100%纯度, HCl), 通过LCMS: (M+H)⁺: 194.1来确认

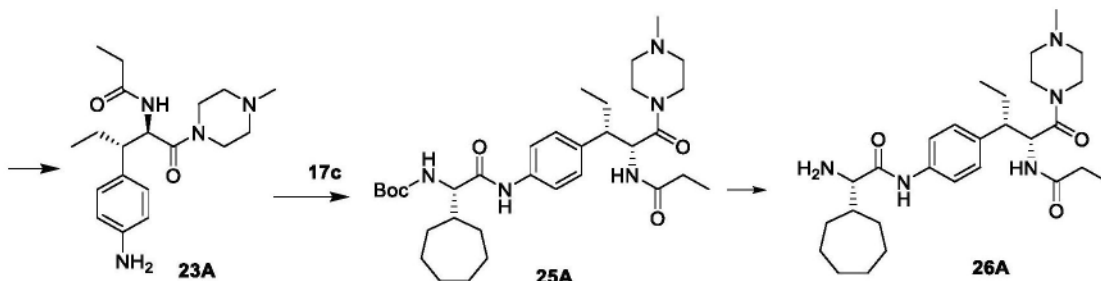
[0519] 步骤5: 在0℃下向化合物40A (1.60g, 6.97mmol, 1.00eq, HCl) 在H₂SO₄ (27.3g, 278mmol, 14.9mL, 40.0eq) 中的溶液中逐份地加入KNO₃ (774mg, 7.66mmol, 1.10eq), 然后将混合物在25℃下搅拌2hr。LCMS (EW17597-90-P1D1) 显示化合物40A完全耗尽, 并检测到所需的MS。将混合物缓慢加入冰水 (200mL) 中, 向该混合物中加入Na₂CO₃ (31.8g, 300mmol) 以调节pH至7-8。将溶液直接用于下一步骤。获得呈淡黄色溶液的化合物41A和42A (1.66g, 粗品)。

[0520] 步骤6: 向化合物41A和42A (1.66g, 6.97mmol, 1.00eq) 在H₂O (200mL) 中的溶液中加入THF (150mL)、Na₂CO₃ (2.22g, 20.9mmol, 3.00eq) 和Boc₂O (2.28g, 10.4mmol, 2.40mL, 1.50eq), 然后将混合物在25℃下搅拌4hr。LCMS显示化合物41A和42A完全耗尽, 并检测到所需的MS。在真空中蒸发THF, 并加入H₂O (100mL)。将水相用1N HCl酸化以调节pH至5-6, 然后用EtOAc (150mL*2) 萃取产物。将合并的有机相用盐水 (100mL*2) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩而得到残余物。将残余物通过制备型SFC (柱: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250mm*30mm, 5μm); 流动相: [0.1% NH₃H₂O MeOH]; B%: 25% - 25%, 3.7min; 740min) 进行纯化。得到呈淡黄色固体的化合物19A (1.22g, 3.58mmol, 51.4%产率, 99.3%纯度), 通过LCMS: (M-99)⁺: 239.1来确认

[0521] 实施例20: 通用方案一中间体26A的合成



[0522]



[0523] 步骤1:向19A(0.843g,2.49mmol,1.0eq.)在DMF(7mL)中的溶液中加入N-甲基哌嗪(0.33mL,2.99mmol,1.2eq.)、DIPEA(2.2mL,12.5mmol,5.0eq)和HATU(1.42g,3.74mmol,1.5eq.),并将所得混合物在N₂气氛下在室温下搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)稀释,然后用DCM(50mL)萃取。将有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后浓缩。将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,0-10%MeOH,DCM)纯化而得到呈黄色固体的20A(0.932g,89%产率)。UPLC-MS(碱性2min):Rt=1.12min;m/z=421.3,[M+H]⁺。

[0524] 步骤2:向20A(0.932g,2.22mmol,1.0eq.)在DCM(8mL)中的溶液中加入TFA(4mL),将所得混合物在室温下搅拌20min。将反应混合物浓缩至干,并将残余物溶解在DCM(25mL)中,在饱和K₂CO₃水溶液(4g,在25mL H₂O中)中搅拌,然后用DCM萃取而得到呈灰白色固体的21A(0.579g,82%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):Rt=0.88min;m/z=320.2,[M+H]⁺。

[0525] 步骤3:向21A(0.579g,1.81mmol,1.0eq.)在DMF(5.0mL)中的溶液中加入丙酸酐(0.28mL,2.17mmol,1.2eq.)和DIPEA(0.94mL,5.42mmol,3.0eq),并将所得混合物在N₂气氛下在室温下搅拌1h。将混合物用饱和NaHCO₃水溶液(100mL)稀释,然后用DCM(100mL)萃取产物。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,然后浓缩而得到呈黄色固体的22A(0.612g,90%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):Rt=0.94min;m/z=377.2,[M+H]⁺。

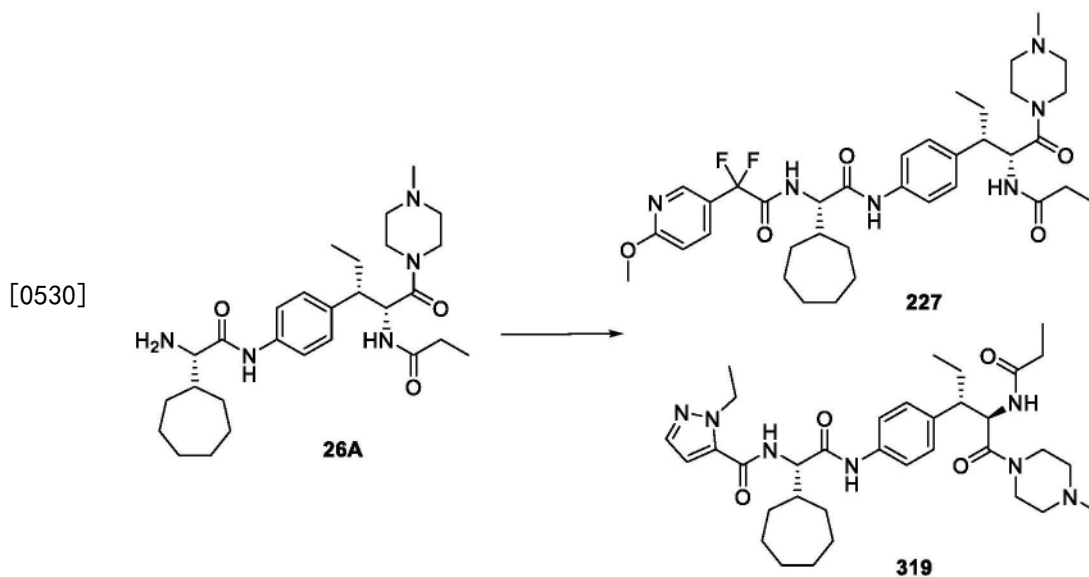
[0526] 步骤4:向22A(0.612g,1.63mmol,1.0eq)在EtOH(15mL)和THF(15mL)中的脱气溶液中加入Pd/C(0.061g,0.573mmol,0.35eq)。将混合物再脱气20min,然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌18h。将混合物通过硅藻土垫过滤,将该垫用EtOH(50mL)洗涤。将溶液浓缩至干。将残余物在48g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化,用5-95% H₂O:MeCN洗脱液洗脱而得到呈灰白色固体的23A(0.338g,60%产率)。UPLC-MS(碱性2min):Rt=0.80min;m/z=347.3,[M+H]⁺。

[0527] 步骤5:向23A(0.224g,0.647mmol,1.0eq.)在DMF(5.0mL)中的溶液中加入17c(0.211g,0.776mmol,1.2eq.)、DIPEA(0.9mL,5.17mmol,8.0eq.)和HATU(0.492g,1.29mmol,1.5eq.),并将所得混合物搅拌2h。加入饱和碳酸氢钠水溶液(100mL),然后用DCM(50mL)萃

取产物。将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干而得到呈淡棕色固体的25A(0.223g,58%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):Rt=1.16min;m/z=598.3,[M+H]⁺。

[0528] **步骤6:**向25A(0.225g,0.375mmol,1.0eq.)在DCM(3mL)中的溶液中加入TFA(3mL),并将所得混合物在室温下搅拌30min。将反应混合物浓缩至干,并将残余物溶解在DCM(15mL)中,在饱和K₂CO₃水溶液(1g,在15mL H₂O中)中搅拌,然后用DCM萃取产物而得到呈灰白色固体的26A(0.356g,95%产率),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性2min):Rt=1.00min;m/z=500.3,[M+H]⁺。

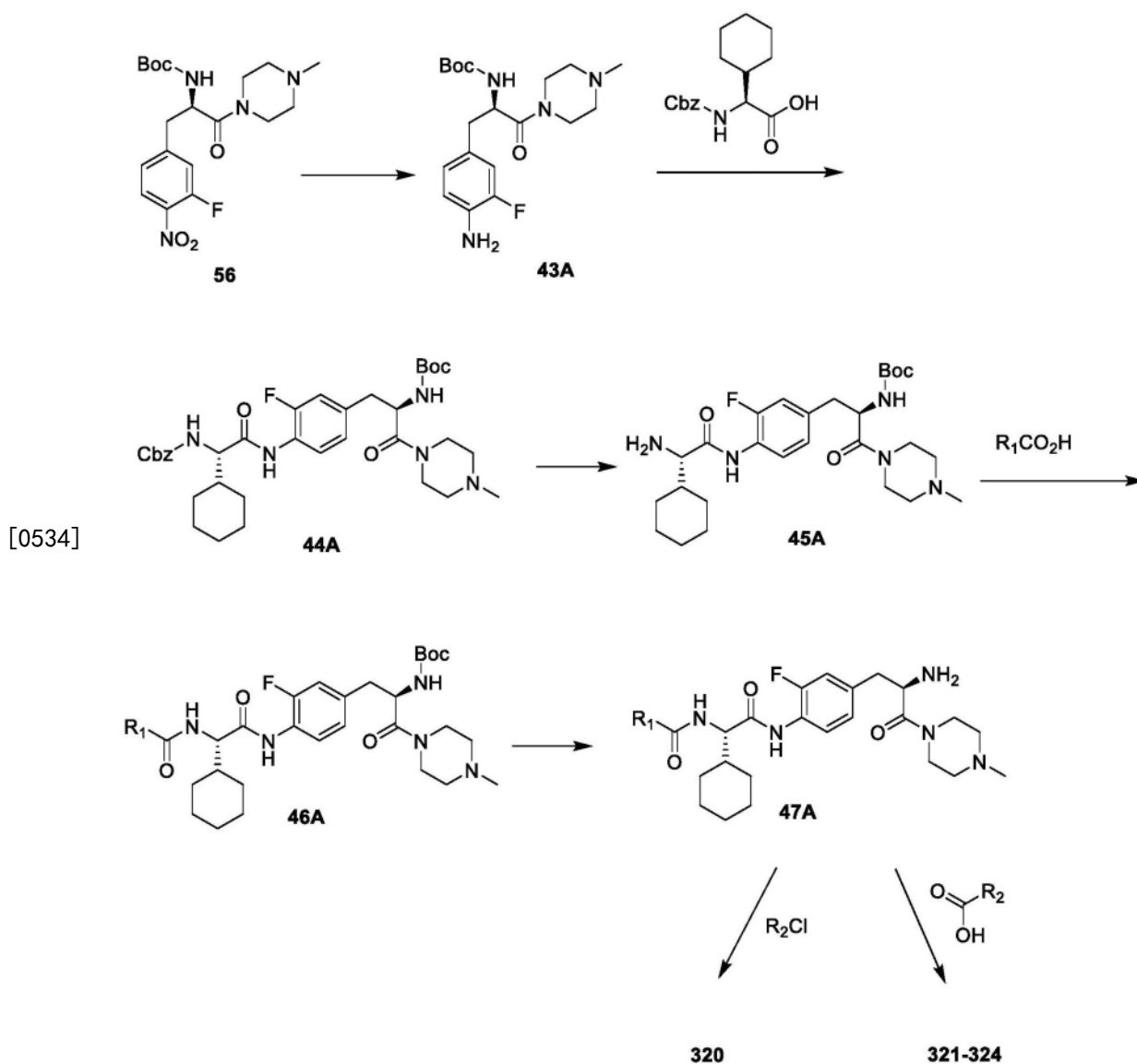
[0529] 实施例21:化合物227和319的合成



[0531] **化合物227的合成:**向26A(0.089g,0.178mmol,1.0eq.)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入2,2-二氟-2-(6-甲氧基吡啶-3-基)乙酸(0.043g,0.212mmol,1.2eq.)、DIPEA(0.25mL,1.43mmol,8.0eq.),然后加入HATU(0.102g,0.267mmol,1.5eq.),并将所得混合物在室温下搅拌4h。将混合物浓缩至干,将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化,用5-95% H₂O:MeCN洗脱液(0.1%氨)洗脱而得到呈白色固体的227(43.0mg)。UPLC-MS(碱性2min):Rt=1.94min;m/z=685.4,[M+H]⁺。

[0532] **化合物319的合成:**向26A(0.089g,0.178mmol,1.0eq.)在DMF(1.0mL)中的溶液中加入吡唑酸(0.043g,0.212mmol,1.2eq.)、DIPEA(0.25mL,1.43mmol,8.0eq.),然后加入HATU(0.102g,0.267mmol,1.5eq.),并将所得混合物在室温下搅拌4h。将混合物浓缩至干,将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化,用5-95% H₂O:MeCN洗脱液(0.1%氨)洗脱而得到319。UPLC-MS(碱性2min):rt=1.08min;m/z=622.4,[M+H]⁺。

[0533] 实施例22:示例性方案-化合物320和321-324的合成



[0535] 步骤1:向56 (5.30g, 12.9mmol, 1.0eq) 在EtOH (50mL) 中的脱气溶液中加入Pd/C (0.5g)。将混合物再脱气20min, 然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌18h。将混合物通过硅藻土垫过滤, 将该垫用EtOH (50mL) 洗涤。将溶液浓缩至干而得到呈黄色油状物的43A (4.50g, 91%)。UPLC-MS (碱性4min) :Rt=1.35min; m/z=381.3, [M+H]⁺。

[0536] 步骤2:向43A (1.0g, 2.63mmol, 1.0eq.) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入Z-Chg-OH (0.919g, 3.15mmol, 1.2eq.)、DIPEA (1.8mL, 10.5mmol, 4.0eq.) 和HATU (1.50g, 3.94mmol, 1.5eq.) , 并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 0-10% MeOH, 含有5% NH₃水的DCM) 纯化而得到呈白色固体的44A (1.12g, 65%)。UPLC-MS (碱性4min) :Rt=2.05min; m/z=654.3, [M+H]⁺。

[0537] 步骤3:向44A (0.280g, 0.428mmol, 1.0eq) 在EtOH (50mL) 中的脱气溶液中加入Pd(OH)₂ (0.150g, 0.214mmol, 0.5eq.)。将混合物再脱气20min, 然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物通过硅藻土垫过滤, 将该垫用EtOH (50mL) 洗涤。将溶液浓缩至干而得到呈黄色油状物的45A (0.217g, 78%)。UPLC-MS (碱性2min) :Rt

=1.08min; $m/z=520.3$, $[M+H]^+$ 。

[0538] **步骤4:**向45A (1.0eq.) 在DMF (0.10mL) 中的溶液中加入所需的羧酸 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.) 和HATU (1.5eq.)，并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液，然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤，经硫酸钠干燥，然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 0-10% MeOH, DCM) 纯化而得到46A。

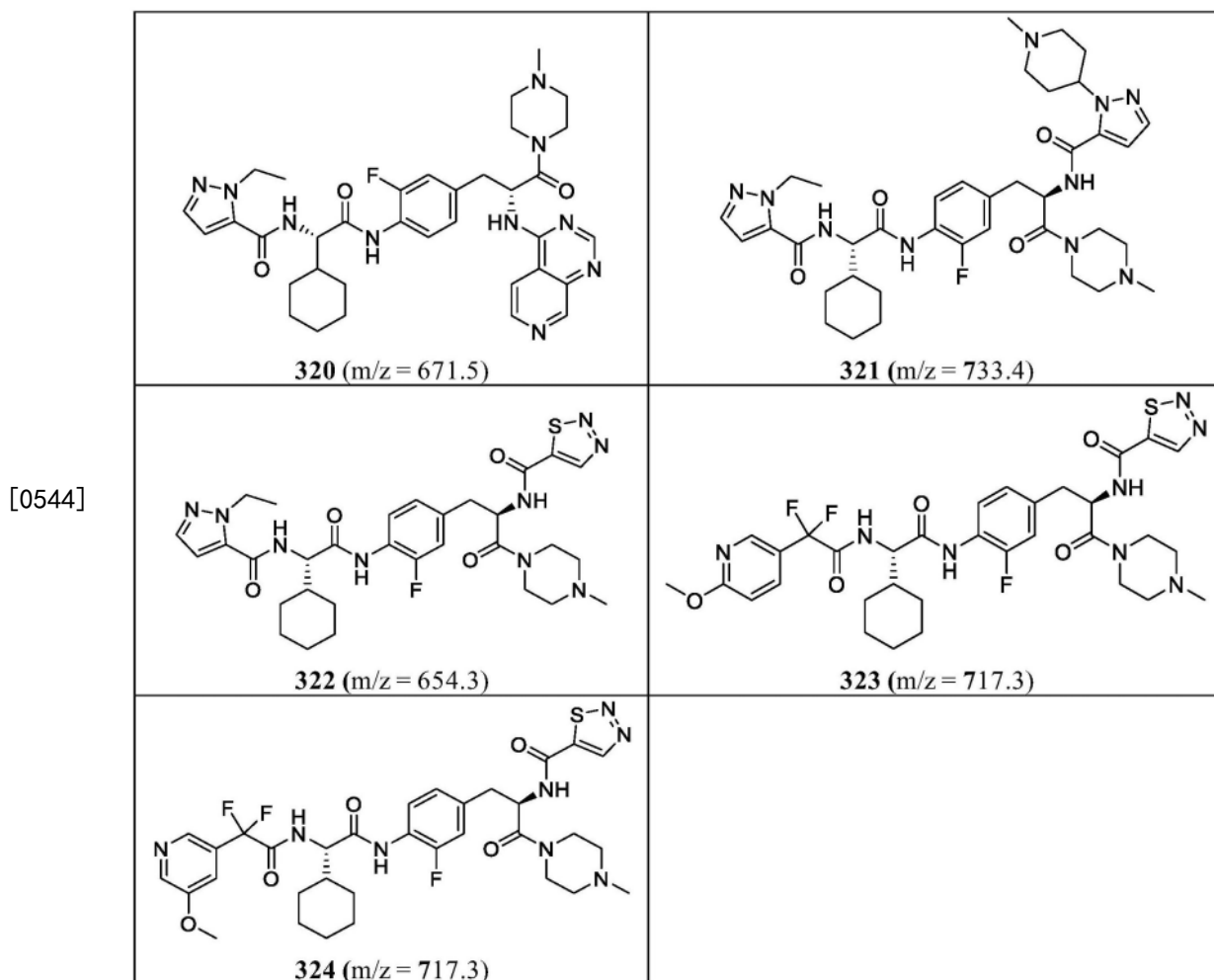
[0539] **步骤5:**向46A (1.0eq.) 在DCM中的溶液中加入TFA，并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干，并将残余物在饱和 K_2CO_3 水溶液中搅拌，然后用DCM萃取而得到47A，其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0540] 实施例23: 化合物320-324的合成

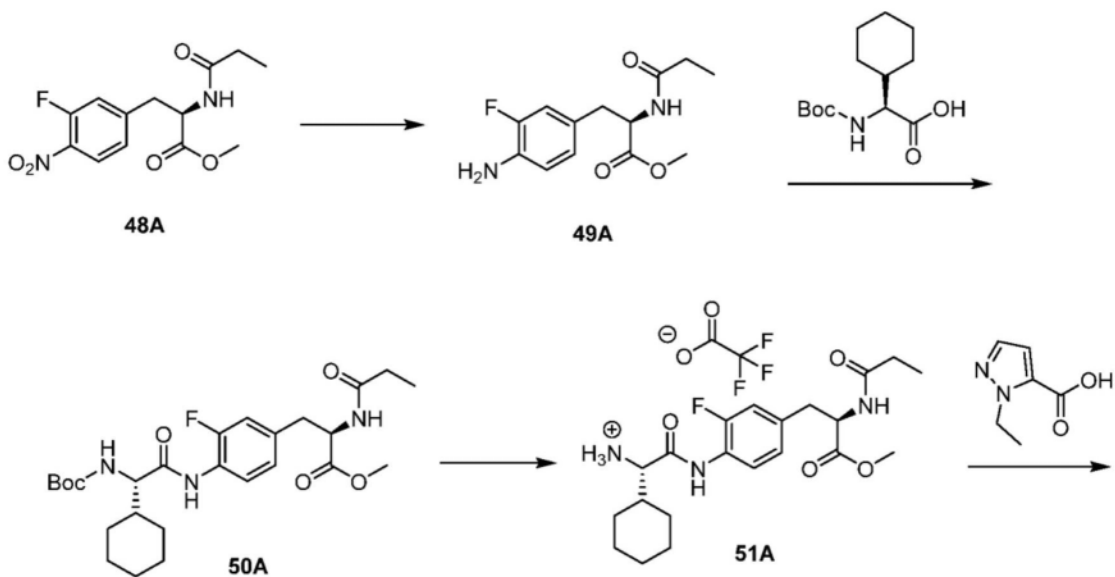
[0541] 将47A (1.0eq.)、所需的芳基氯 (1.0eq.) 和氟化钾 (5.0eq.) 在 H_2O (0.1M) 中的悬浮液通过微波辐射在 $100^\circ C$ 下加热5min。将反应混合物冷却至室温，然后直接在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化，用5-95% H_2O :MeCN洗脱液 (0.1% 氨) 洗脱而得到320

[0542] 向47A (1.0eq.) 在DMF (0.1M) 中的溶液中加入所需的羧酸 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.)，然后加入HATU (1.5-2.0eq.)，并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干，并将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化，用5-95% H_2O :MeCN洗脱液 (0.1% 氨) 洗脱而得到321-324。

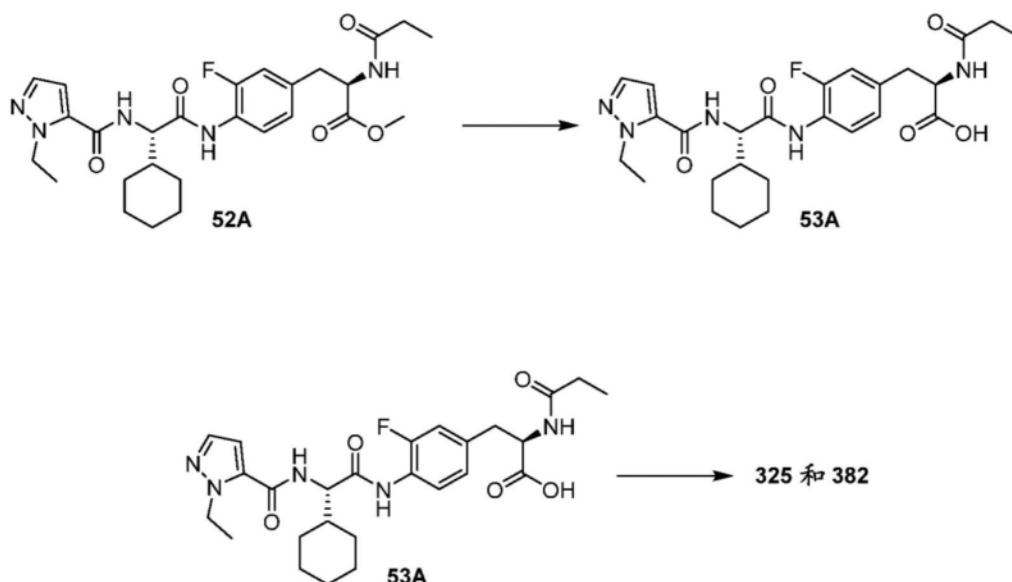
[0543] 按照类似于实施例22的程序从47A开始并与合适的羧酸或芳基氯反应而制备了以下化合物。



[0545] 实施例24:通用方案--化合物325和382的合成



[0546]



[0547] 步骤1:向通过常规方法制备的48A(1.70g, 5.70mmol, 1.0eq.) 在EtOH(30mL) 中的脱气溶液中加入Pd/C(0.5g)。将混合物再脱气20min, 然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌18h。将混合物通过硅藻土垫过滤, 将该垫用EtOH(50mL) 洗涤。将溶液浓缩至干而得到呈棕色固体的49A(1.33g, 87%)。UPLC-MS(碱性2min): Rt = 0.80min; m/z = 269.1, [M+H]⁺。

[0548] 步骤2:向49A(1.33g, 4.96mmol, 1.0eq.) 在DMF(25ml) 中的溶液中加入(2S)-2-[[叔丁氧基]羰基]氨基]-2-环己基乙酸(1.30g, 5.05mmol, 1.02eq.)、DIPEA(7.0mL, 40.2mmol, 8.0eq.) 和HATU(3.20g, 8.42mmol, 1.7eq.) , 并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅, 0-10%MeOH, DCM) 纯化而得到呈白色固体的50A(1.99g, 79%)。UPLC-MS(碱性2min): Rt = 1.17min; m/z = 508.4, [M+H]⁺。

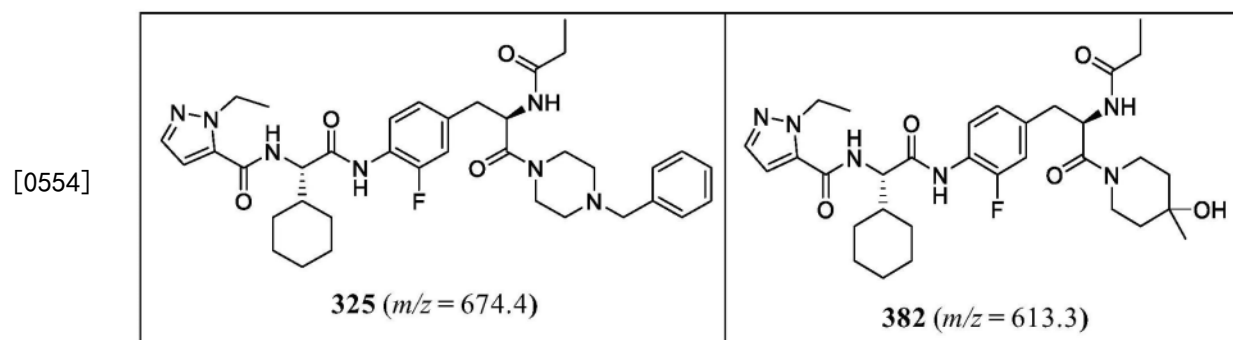
[0549] **步骤3:**向50A (1.99g, 3.92mmol, 1.0eq.) 在DCM (24.0mL) 中的溶液中加入TFA (6.0mL), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物浓缩至干而得到51A (1.43g, 70%), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): $rt=0.85min$; $m/z=408.3$, $[M+H]^+$ 。

[0550] **步骤4:**向51A (1.43g, 2.74mmol, 1.0eq.) 在DMF (25ml) 中的溶液中加入1-乙基-1H-吡唑-5-甲酸 (0.388g, 2.77mmol, 1.01eq.)、DIPEA (4.0mL, 23.0mmol, 8.0eq.) 和HATU (1.70g, 4.47mmol, 1.6eq.) , 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物用饱和 $NaHCO_3$ 水溶液 (30mL) 稀释, 然后用DCM (30mL) 萃取产物。将有机层用盐水 (30mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 然后浓缩而得到呈灰白色固体的52A (1.00g, 69%产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min): $rt=1.07min$; $m/z=530.3$, $[M+H]^+$ 。

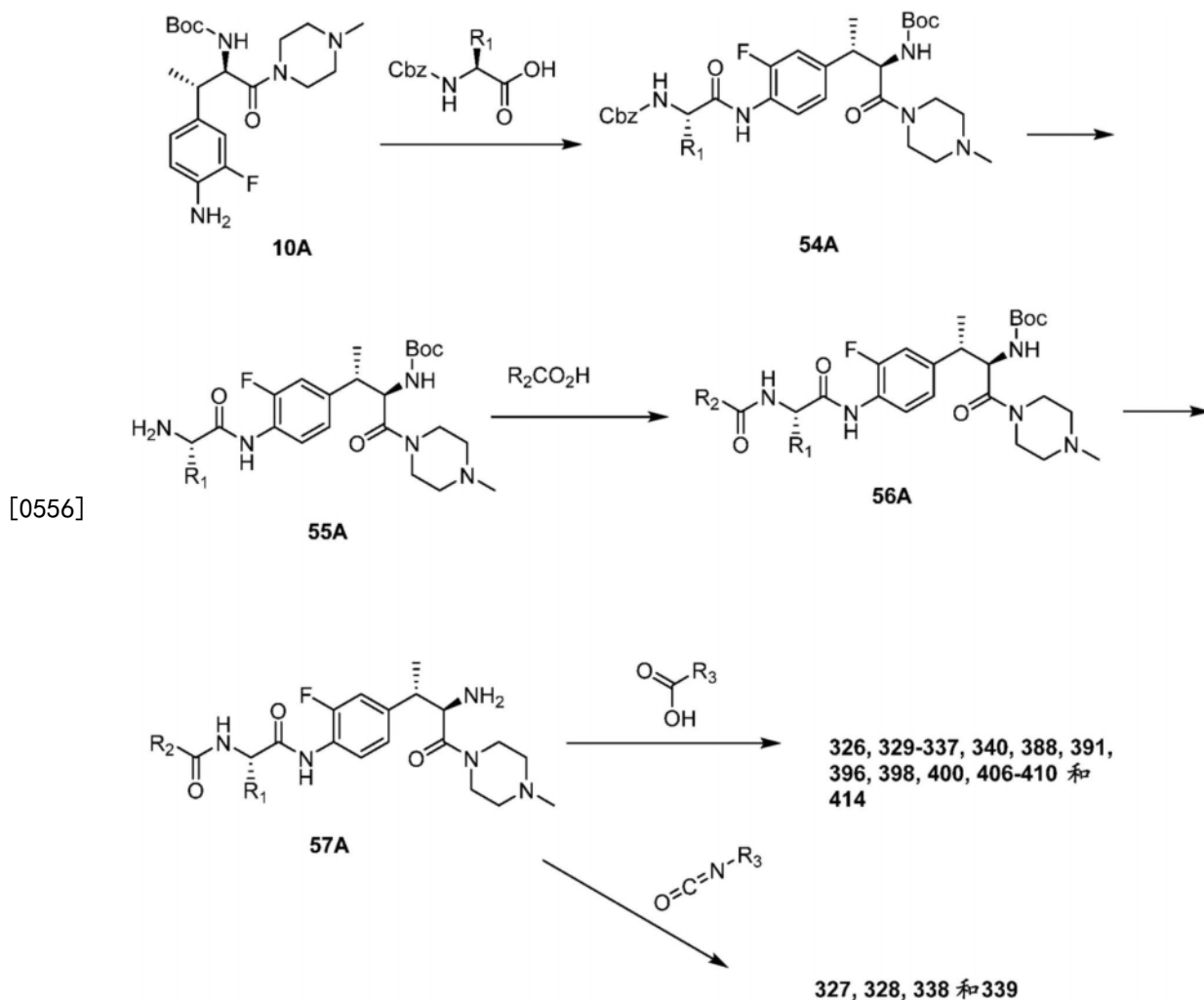
[0551] **步骤5:**向52A (1.00g, 1.88mmol, 1.0eq.) 在THF (20mL) 中的溶液中加入 $LiOH \cdot H_2O$ (1.6g, 38.1mmol, 20.0eq.) 在 H_2O (20mL) 中的溶液。将所得混合物在室温下搅拌1h, 然后用1M HCl水溶液酸化。将所得沉淀物过滤而得到呈白色固体的53A (0.632g, 65%)。UPLC-MS (碱性2min): $rt=1.00min$; $m/z=514.3$, $[M-H]^+$ 。

[0552] 实施例25: 由中间体53A合成化合物325和382

[0553] 向53A (1.0eq.) 在DMF (0.1M) 中的溶液中加入所需的胺 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.) , 然后加入HATU (1.5eq.) , 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干, 将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化, 用5-95% H_2O :MeCN洗脱液 (0.1%氨) 洗脱而得到325和382。



[0555] 实施例26: 通用方案一化合物326、327、328、329-337、338、339、340、388、391、396、398、400、402、406-410和414的合成



[0557] 步骤1:向10A (1.0eq.) 在DMF中的溶液中加入Cbz保护的甘氨酸衍生物 (1.2eq.)、DIPEA (4.0eq.) 和HATU (1.5eq.) ,并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,0-10%MeOH,含有5%NH₃水的DCM)纯化而得到54A。

[0558] 步骤2:向54A (1.0eq) 在EtOH中的脱气溶液中加入Pd(OH)₂ (0.5eq.)。将混合物再脱气20min,然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物通过硅藻土垫过滤,将该垫用EtOH洗涤。将溶液浓缩至干而得到55A。

[0559] 步骤3:向55A (1.0eq.) 在DMF (0.10mL) 中的溶液中加入所需的羧酸 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.) 和HATU (1.5eq.) ,并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,0-10%MeOH,DCM)纯化而得到56A。

[0560] 步骤4:向56A (1.0eq.) 在DCM中的溶液中加入TFA,并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干,并将残余物在饱和K₂CO₃水溶液中搅拌,然后用DCM萃取而得到57A,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0561] 实施例27:化合物326、329-337、340、388、391、396、398、

[0562] 400、406-410和414;以及化合物327、328、338、339的合成

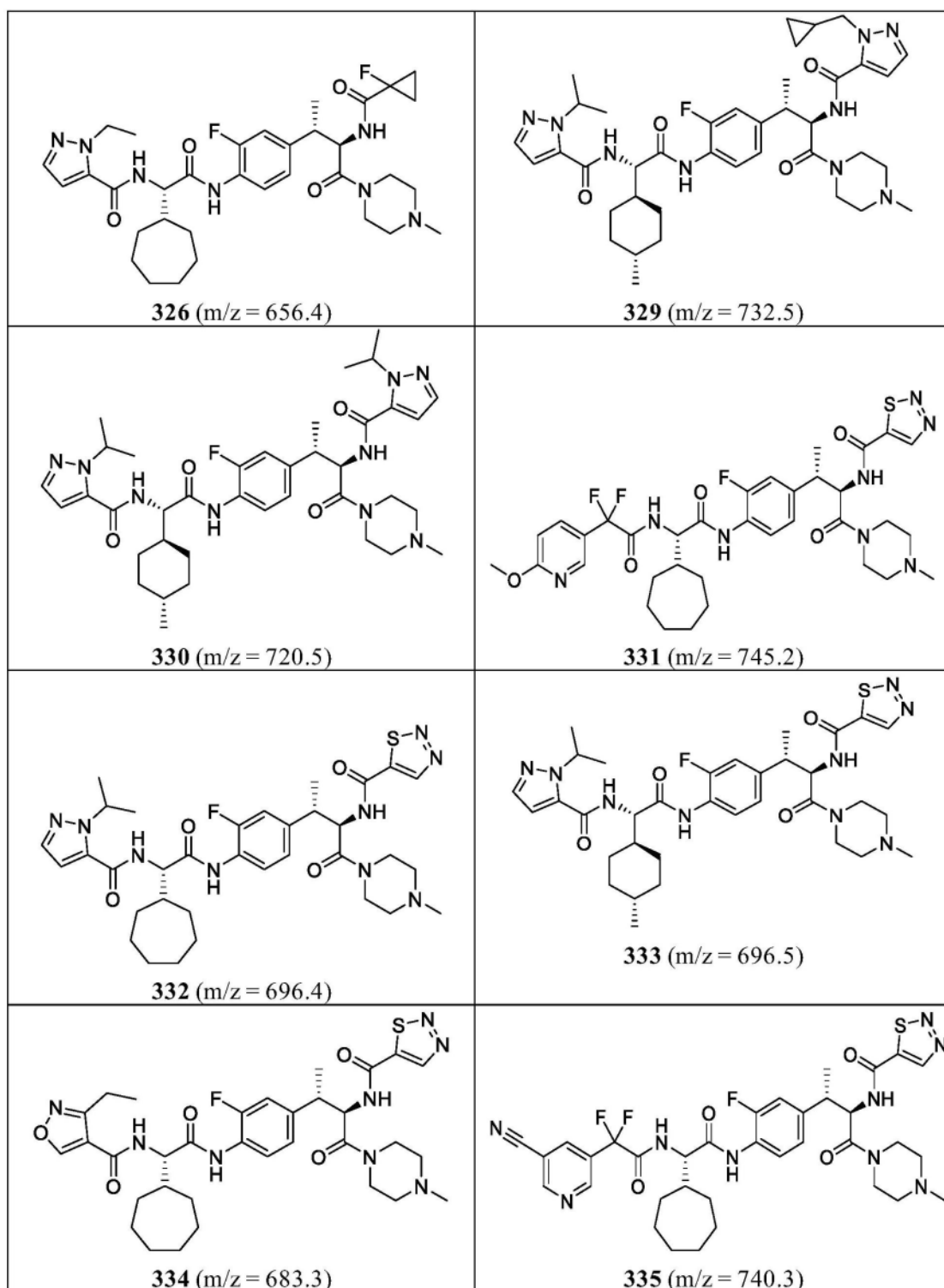
[0563] 向57A (1.0eq.) 在DMF (0.1M) 中的溶液中加入所需的羧酸 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-

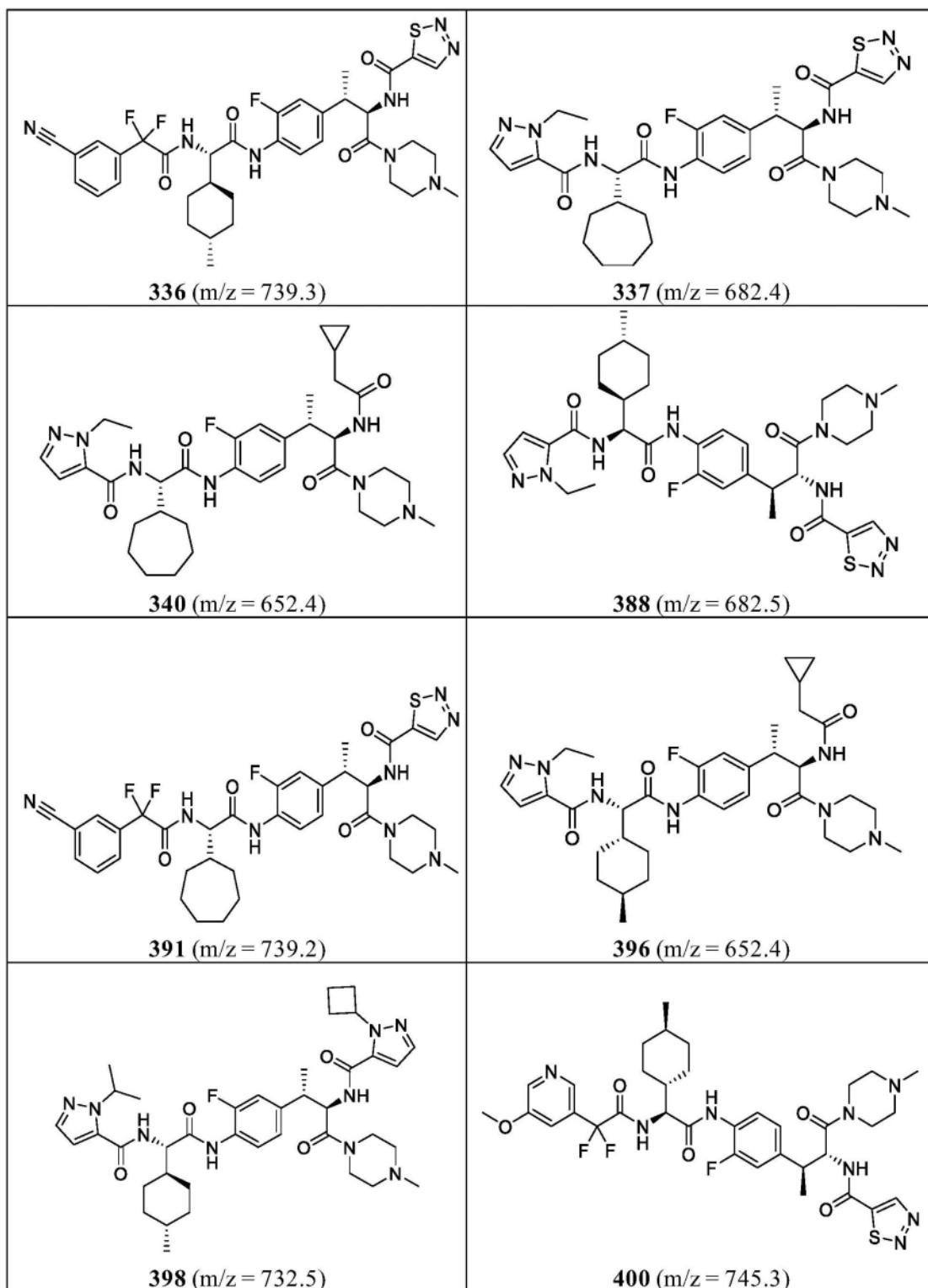
8.0eq.) , 然后加入HATU(1.5eq.) , 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干, 将残余物在120g C18柱体上通过反相色谱法纯化, 用5-95% H₂O:MeCN洗脱液(0.1% 氨) 洗脱而得到326、329-337、340、388、391、396、398、400、406-410和414。

[0564] 向57A(1.0eq.) 在DMF(0.1M) 中的溶液加入所需的异氰酸酯(1.2eq.) 和DIPEA(3.0-8.0eq.) , 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干, 将残余物在120g C18柱体上通过反相色谱法纯化, 用5-95% H₂O:MeCN洗脱液(0.1% 氨) 洗脱而得到327、328、338和339。

[0565] 按照类似于实施例26的程序从57A开始并与合适的羧酸或异氰酸酯反应而制备了以下化合物。

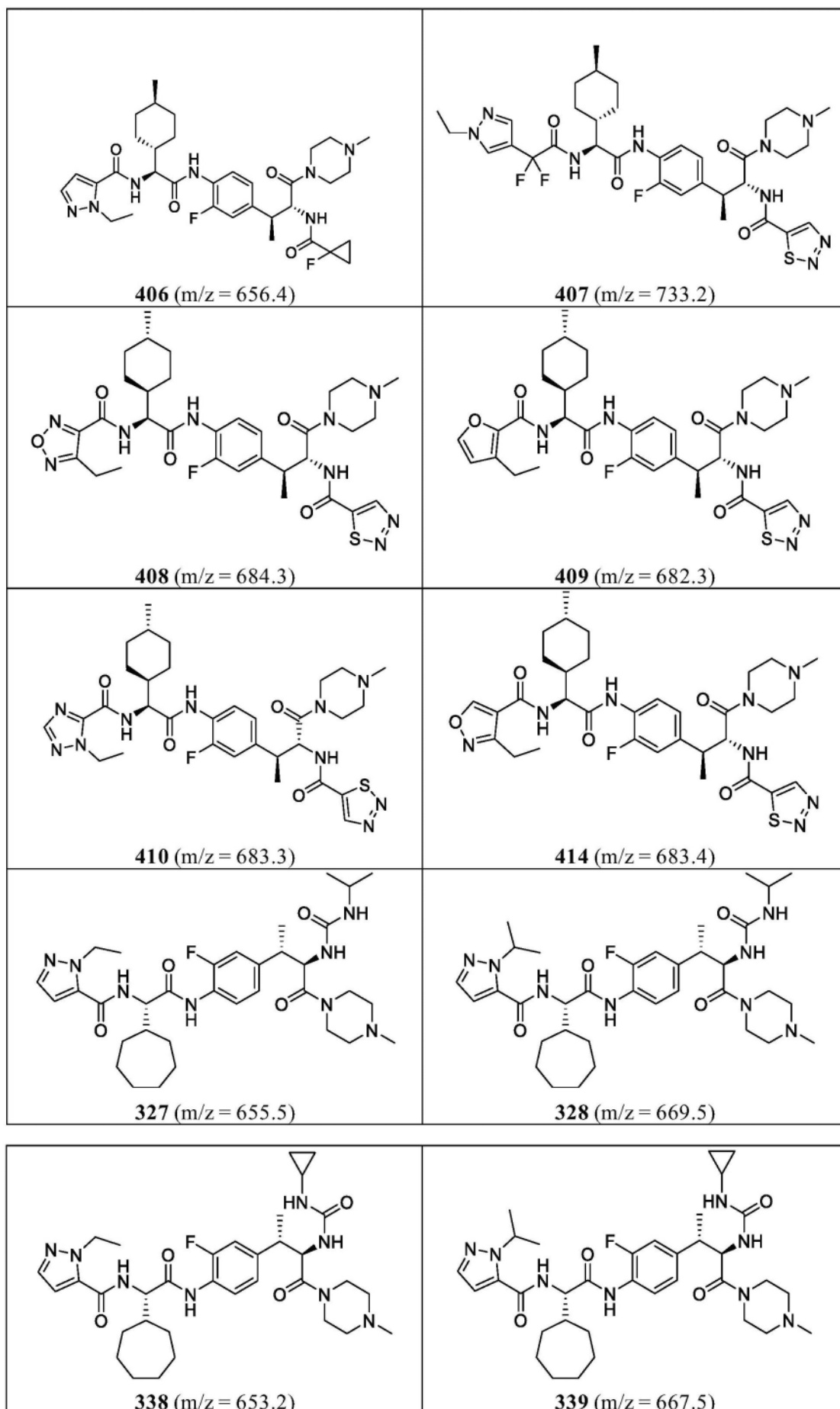
[0566]





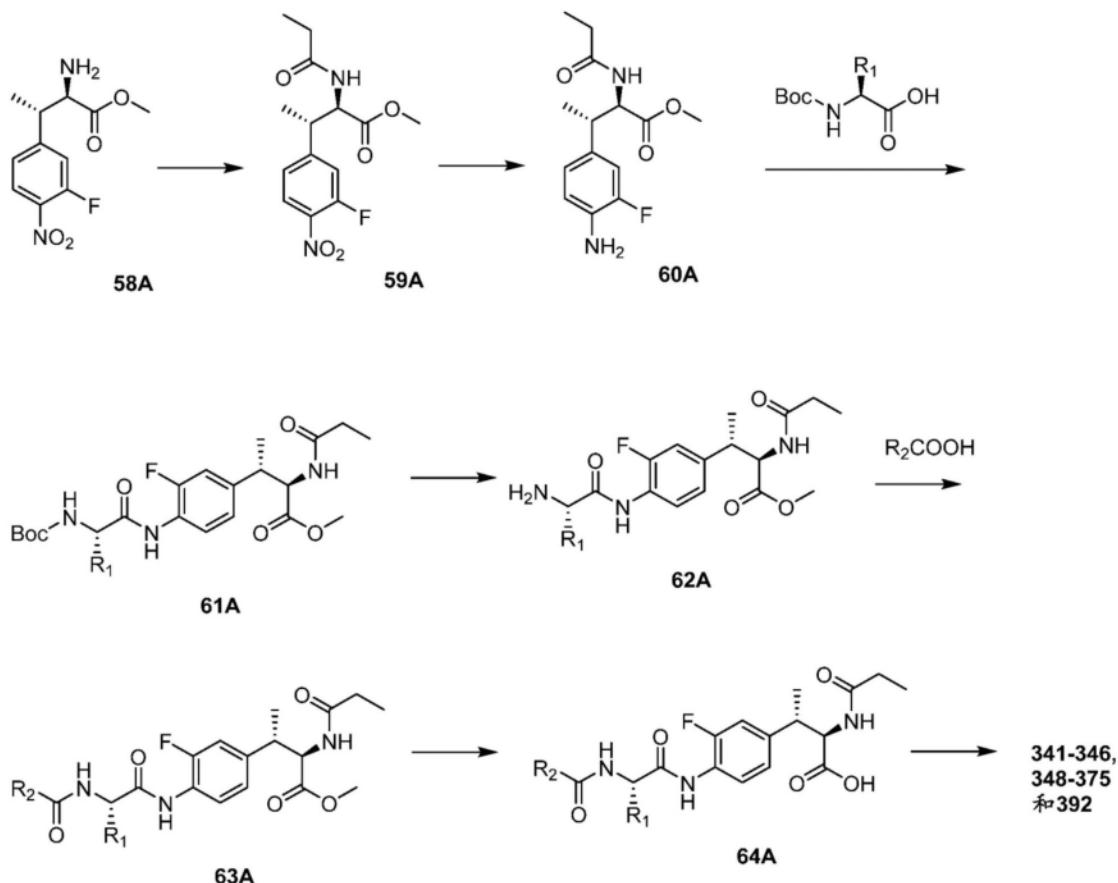
[0567]

[0568]



[0569]

[0570] 实施例28:通用方案一化合物341-346、348-375和392的合成



[0571] 步骤1:向本领域技术人员可以容易地从化合物74制备的58A (0.970g, 3.31mmol, 1.0eq.) 在DMF (10mL) 中的溶液中加入DIPEA (2.9mL, 16.6mmol, 5.0eq.) 和丙酰氯 (0.4mL, 4.56mmol, 1.4eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干, 将残余物吸收在NaHCO₃水溶液中, 然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩至干而得到呈红色固体的59A。UPLC-MS (碱性2min): Rt=0.97min; m/z=313.1, [M+H]⁺。

[0572] 步骤2:向59A (0.930g, 2.98mmol, 1.0eq.) 在EtOH (10mL) 中的脱气溶液中加入Pd(OH)₂/C (0.209g, 1.5mmol, 0.5eq.)。将混合物再脱气20min, 然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌3h。将混合物通过硅藻土垫过滤, 将该垫用EtOH (50mL) 洗涤。将溶液浓缩至干而得到呈黄色固体的60A (0.989g, 99%)。UPLC-MS (碱性2min): Rt=0.86min; m/z=283.1, [M+H]⁺。

[0573] 步骤3:向60A (1.0eq.) 在DMF中的溶液中加入所需的Boc保护的甘氨酸衍生物 (1.2eq.)、DIPEA (4.0eq.) 和HATU (1.5eq.) 并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 0-10% MeOH, 含有5% NH₃水的DCM) 纯化而得到61A。

[0574] 步骤4:向61A (1.0eq.) 在DCM中的溶液中加入TFA, 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干, 并将残余物在饱和K₂CO₃水溶液中搅拌, 然后用DCM萃取而得到62A, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0575] 步骤5:向62A (1.0eq.) 在DMF (0.10mL) 中的溶液中加入所需的羧酸 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.) 和HATU (1.5eq.) 并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液,

然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法(二氧化硅,0-10%MeOH,DCM)纯化而得到63A。

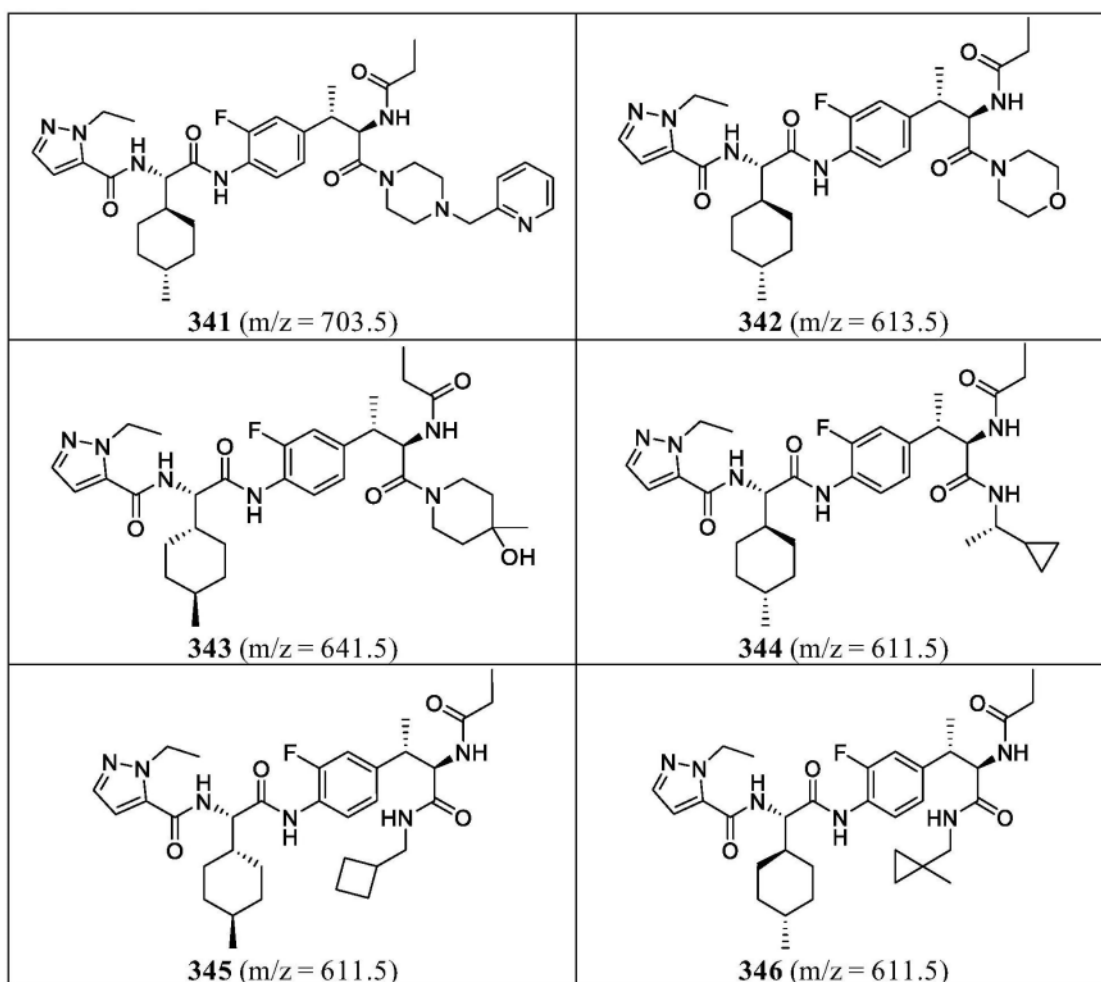
[0576] **步骤6:**向63A (1.0eq.) 在MeOH和THF中的溶液中加入1M LiOH在H₂O中的溶液 (1.3eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干并将残余物在饱和NaHCO₃水溶液中搅拌,然后用EtOAc萃取。将水层用浓HCl酸化,将沉淀物过滤得到64A,其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0577] 实施例29:通用方案一由中间体64A合成化合物341-346、348-375和392

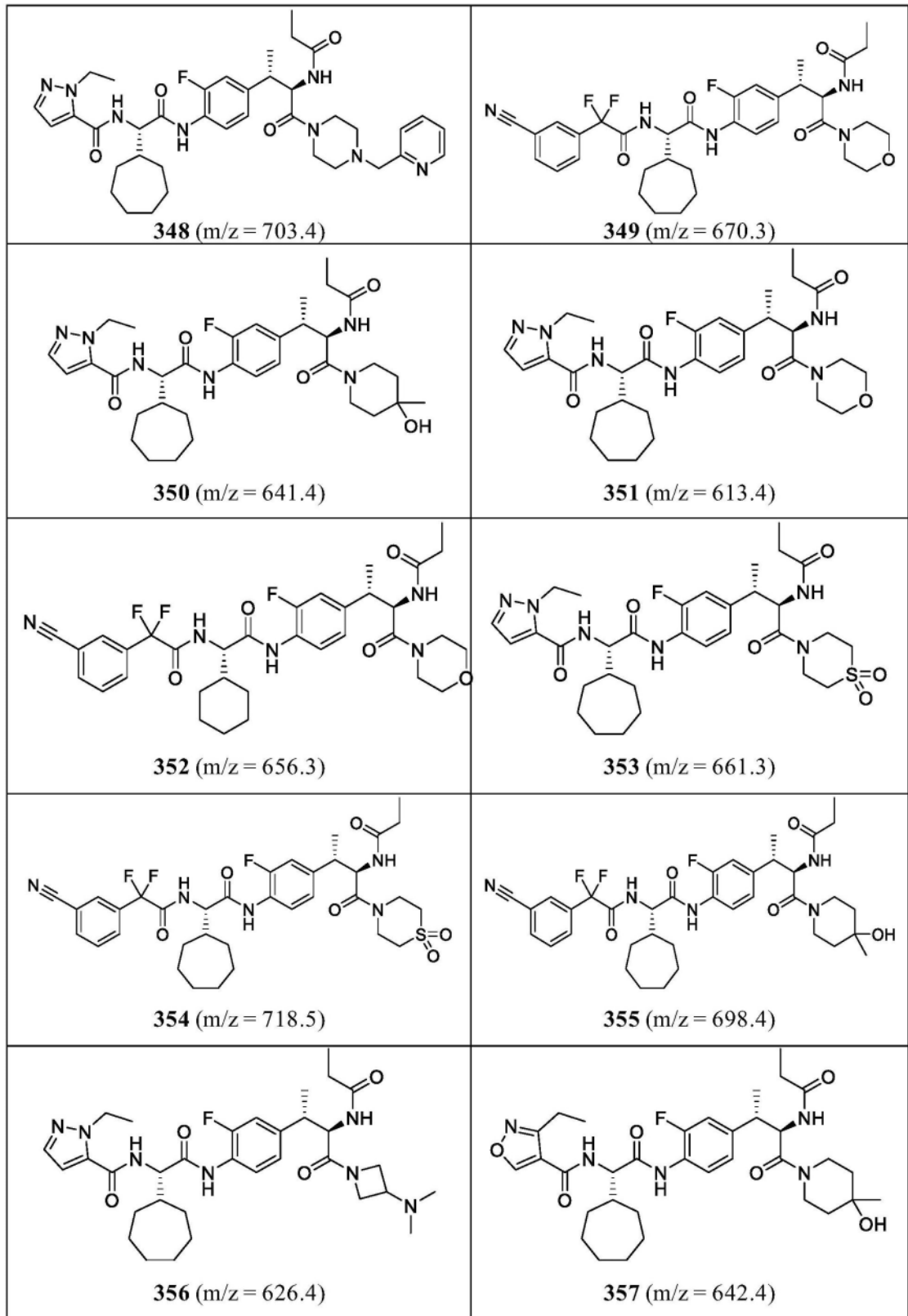
[0578] 向64A (1.0eq.) 在DMF (0.1M) 中的溶液中加入所需的胺 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.), 然后加入HATU (1.5eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干,将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化,用5-95% H₂O:MeCN洗脱液 (0.1%氨) 洗脱而得到341-346、348-375和392。

[0579] 按照类似于实施例28的程序从64A开始并与合适的胺反应而制备了以下化合物。

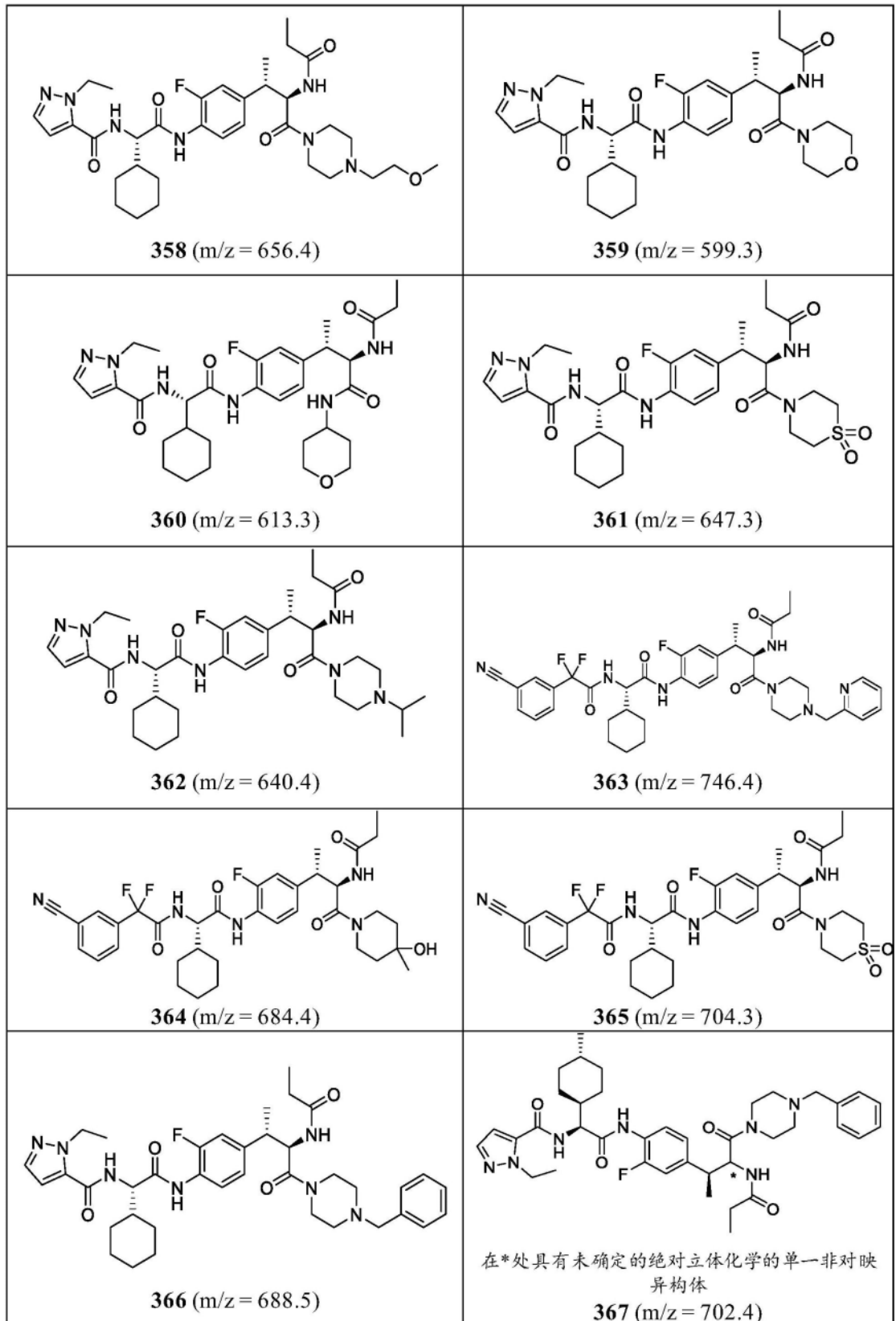
[0580]



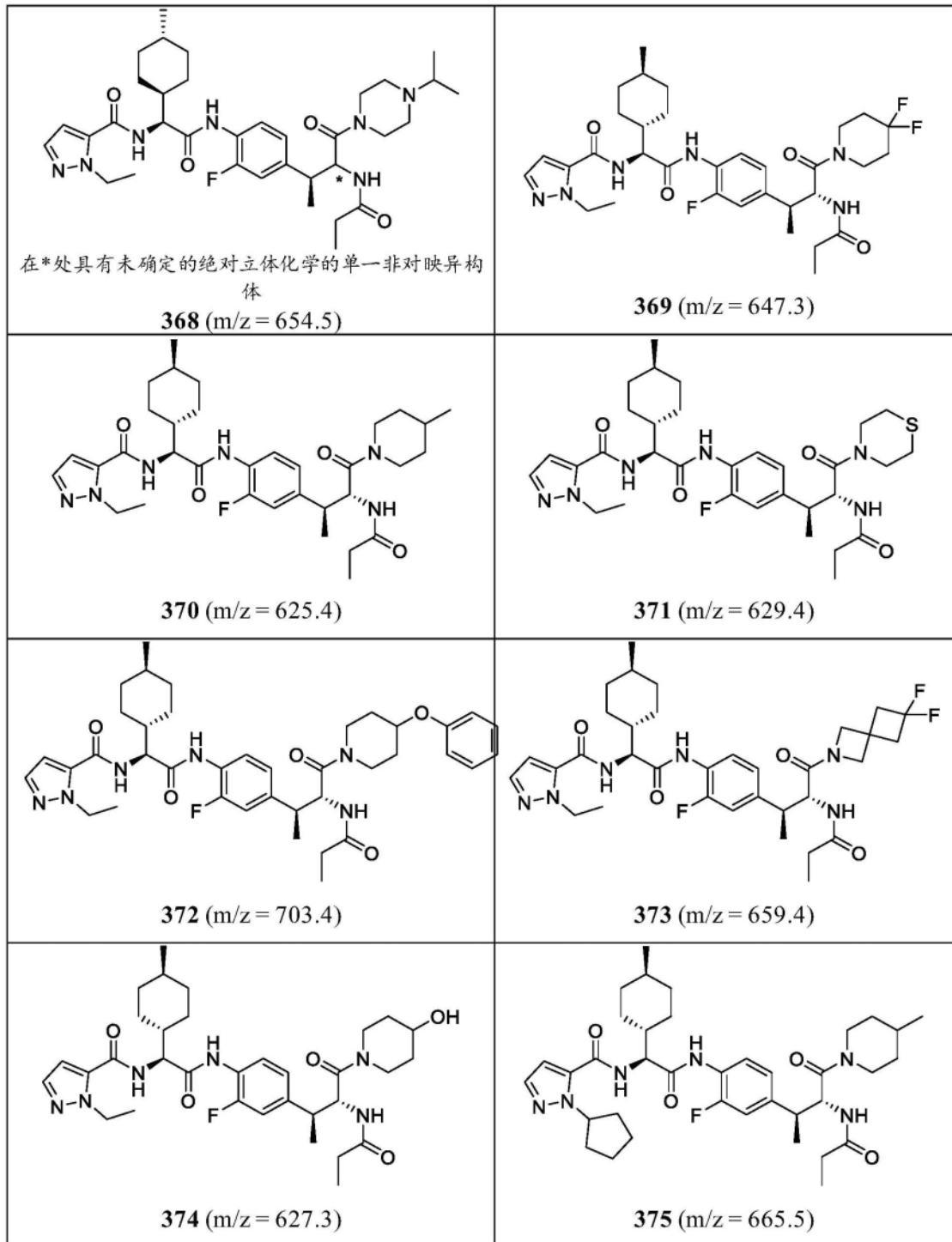
[0581]



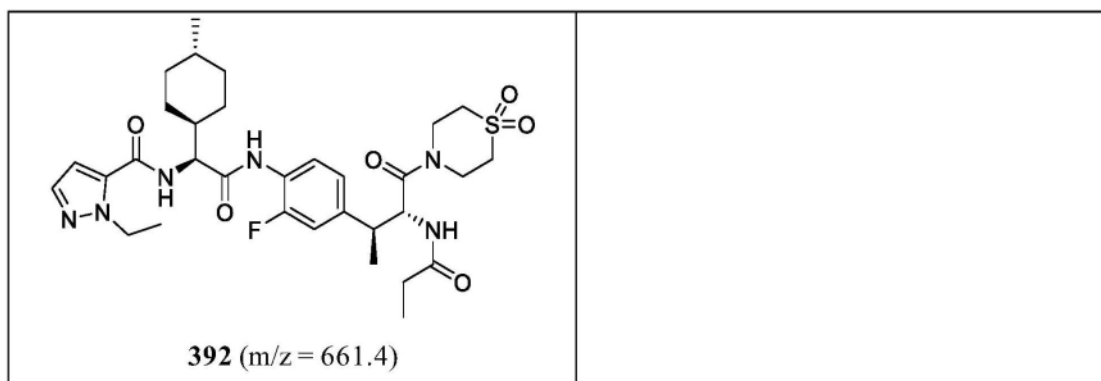
[0582]



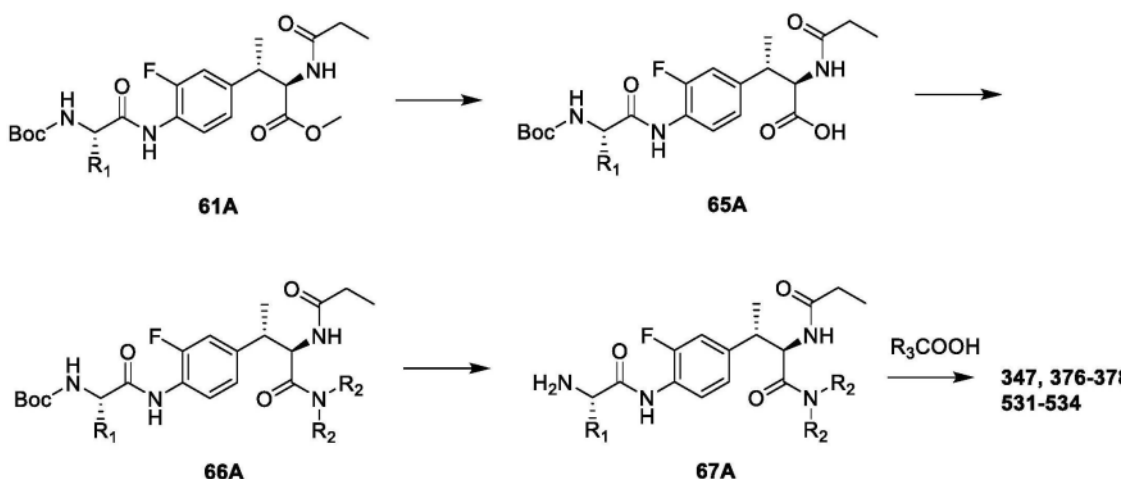
[0583]



[0584]



[0585] 实施例30:通用方案一化合物347、376-378、531-534的合成



[0586] 步骤1:向61A (1.0eq.) 在MeOH和THF中的溶液中加入1M LiOH在H₂O中的溶液 (1.3eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干, 并将残余物在饱和NaHCO₃水溶液中搅拌, 然后用EtOAc萃取。将水层用浓HCl酸化, 将沉淀物过滤得到65A, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0587] 步骤2:向65A (1.0eq.) 在DMF (0.10mL) 中的溶液中加入所需的胺 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.) 和HATU (1.5eq.), 并将所得混合物搅拌18h。加入饱和碳酸氢钠水溶液, 然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤, 经硫酸钠干燥, 然后浓缩至干。将残余物通过快速柱色谱法 (二氧化硅, 0-10% MeOH, DCM) 纯化而得到66A。

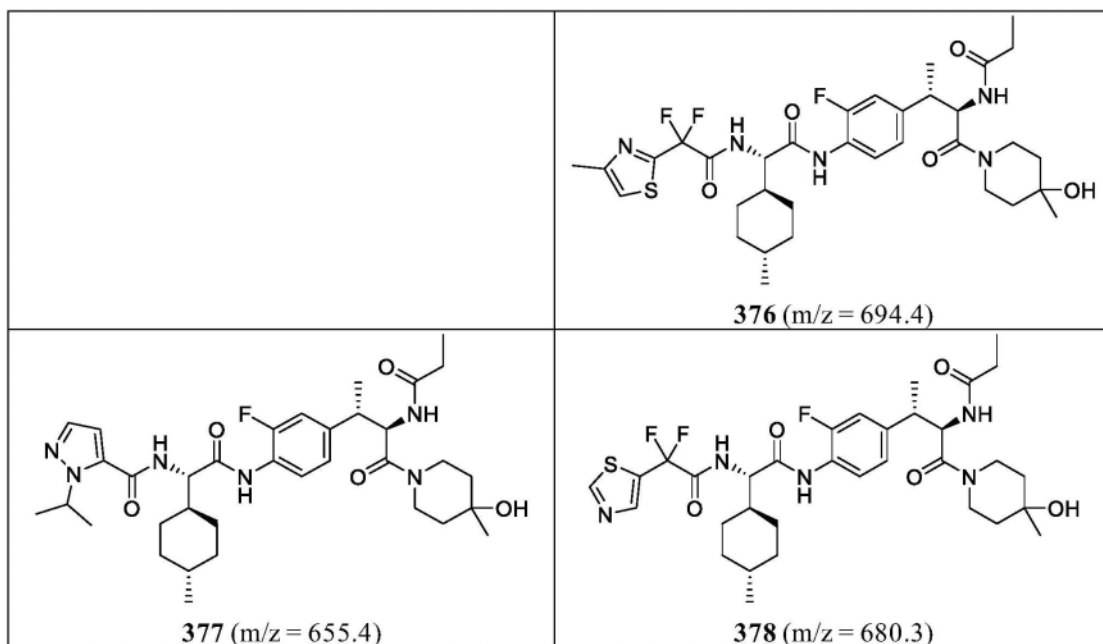
[0588] 步骤3:向66A (1.0eq.) 在DCM中的溶液中加入TFA, 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干, 并将残余物在饱和K₂CO₃水溶液中搅拌, 然后用DCM萃取而得到67A, 其未经进一步纯化即用于下一步骤。

[0589] 实施例31:通用方案一由中间体67A合成化合物347、376-378和531-534

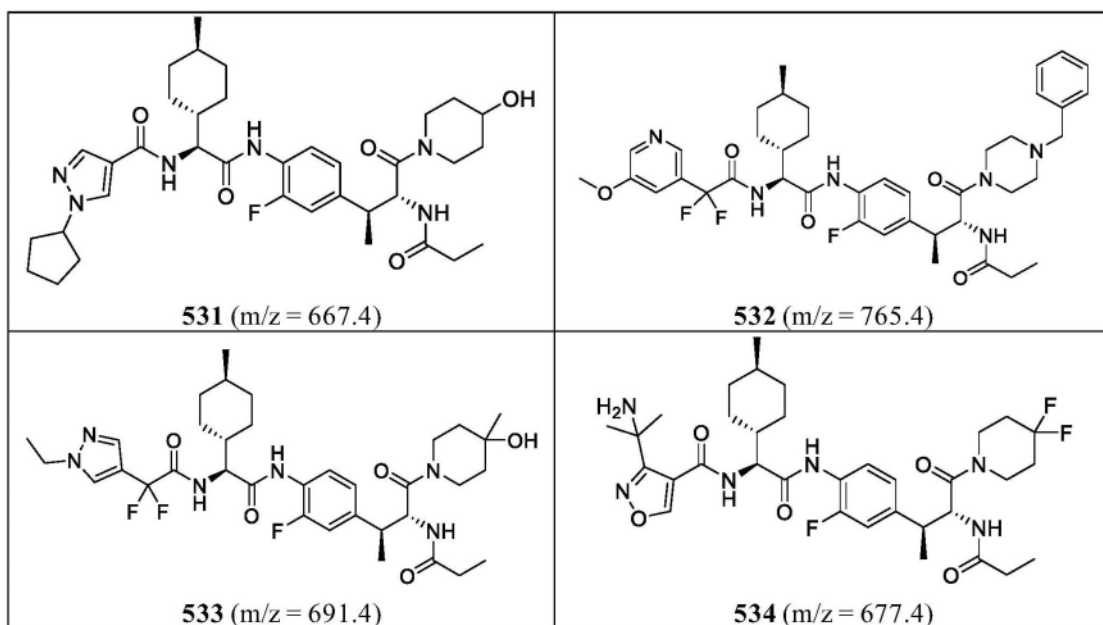
[0590] 向67A (1.0eq.) 在DMF (0.1M) 中的溶液中加入所需的酸 (1.2eq.)、DIPEA (3.0-8.0eq.), 然后加入HATU (1.5eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干, 并将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化, 用5-95% H₂O:MeCN洗脱液 (0.1% 氨) 洗脱而得到376-378、392和531-534。

[0591] 按照类似于实施例30的程序从67A开始并与合适的酸反应而制备了以下化合物。

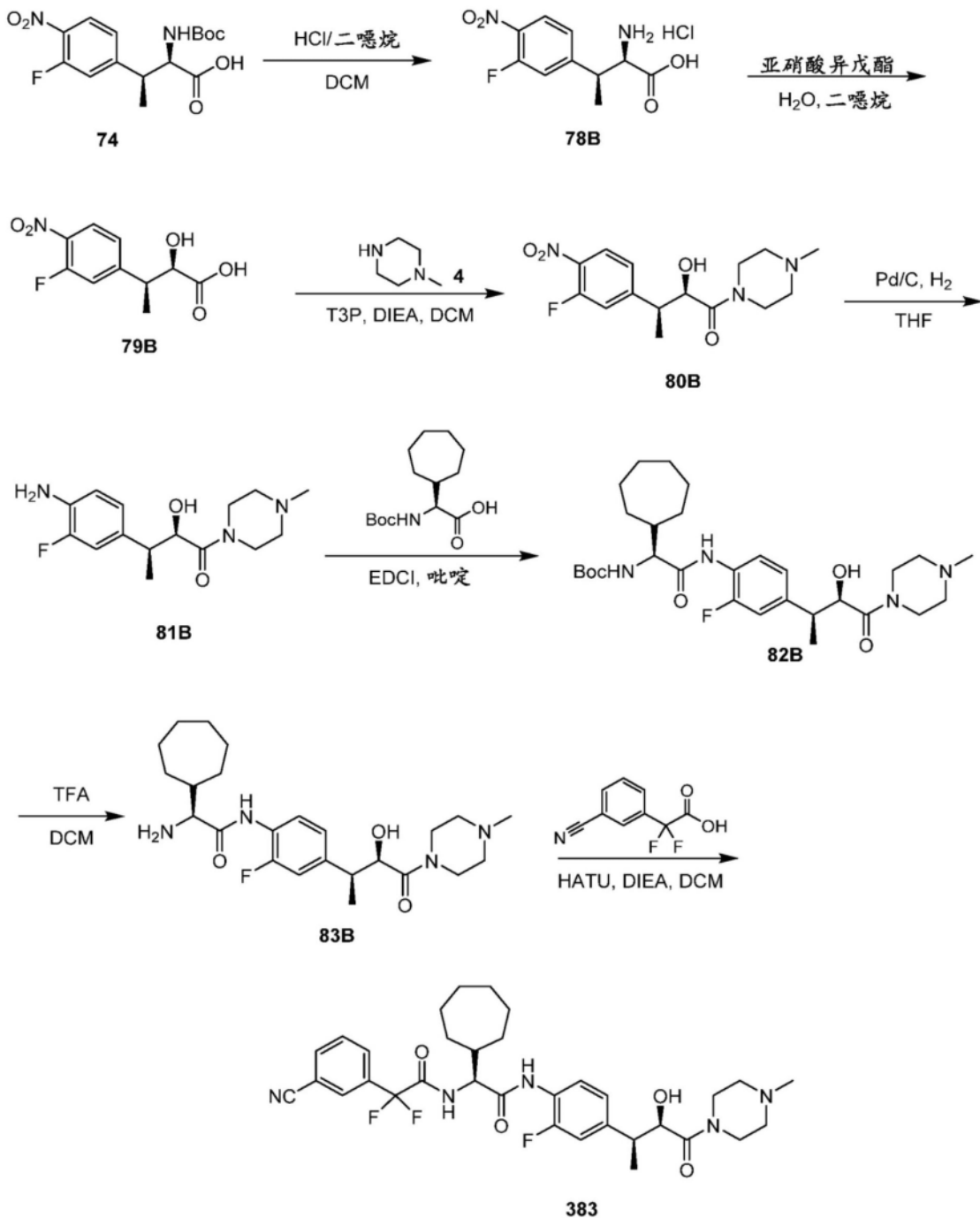
[0592]



[0593]



[0594] 实施例32: 示例性方案——中间体83B的合成



[0595]

[0596] 步骤1:在0℃下向74 (500mg, 1.46mmol, 1.00eq) 在DCM (5.00mL) 中的溶液中加入HCl/二噁烷 (4M, 5.00mL, 13.6eq)。将混合物在25℃下搅拌1hr。LC-MS显示74完全耗尽并且检测到所需质量。将反应混合物减压浓缩而得到残余物。获得呈白色固体的化合物78B (400mg, 1.44mmol, 98.2%产率, HCl)。LC-MS: (2M+1)⁻: 483.1。

[0597] 步骤2:在0℃下向化合物78B (400mg, 1.44mmol, 1.00eq, HCl) 在H₂O (10.0mL) 和二噁烷 (10.0mL) 中的溶液中加入亚硝酸异戊酯 (252mg, 2.15mmol, 289μL, 1.50eq)。将混合物在25℃下搅拌3hr。LC-MS显示检测到所需质量。向反应混合物添加EtOAc (20.0mL) 和H₂O (20.0mL)。分离有机相, 并将水相用EtOAc (50.0mL*2) 萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并减压浓缩而得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化 (FA条件; 柱: Waters Atlantis T3 150*30mm*5μm; 流动相: [水 (0.225% 甲酸) - MeCN]; B%: 18% - 48%, 10min)。获得呈黄色

固体的化合物79B(180mg,740umol,51.5%产率)。

[0598] 步骤3:在0℃下向化合物79B(160mg,657umol,1.00eq)和化合物4(98.8mg,986umol,109uL,1.50eq)在DCM(5.00mL)中的溶液中加入DIEA(425mg,3.29mmol,572uL,5.00eq)和T3P(1.26g,1.97mmol,1.17mL,50.0%纯度,3.00eq)。将混合物在25℃下搅拌12hr。TLC指示化合物79B完全耗尽并且形成许多新的斑点。向反应混合物添加EtOAc(20.0mL)和H₂O(20.0mL)。分离有机相,并将水相用EtOAc(50.0mL*2)萃取。合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩而得到残余物。将残余物通过制备型TLC纯化(SiO₂,DCM:MeOH=10:1,板1:DCM:MeOH=10:1)。获得呈黄色油状物的化合物80B(90.0mg,276umol,42.0%产率)。LC-MS:m/z=326.1,[M+H]⁺。

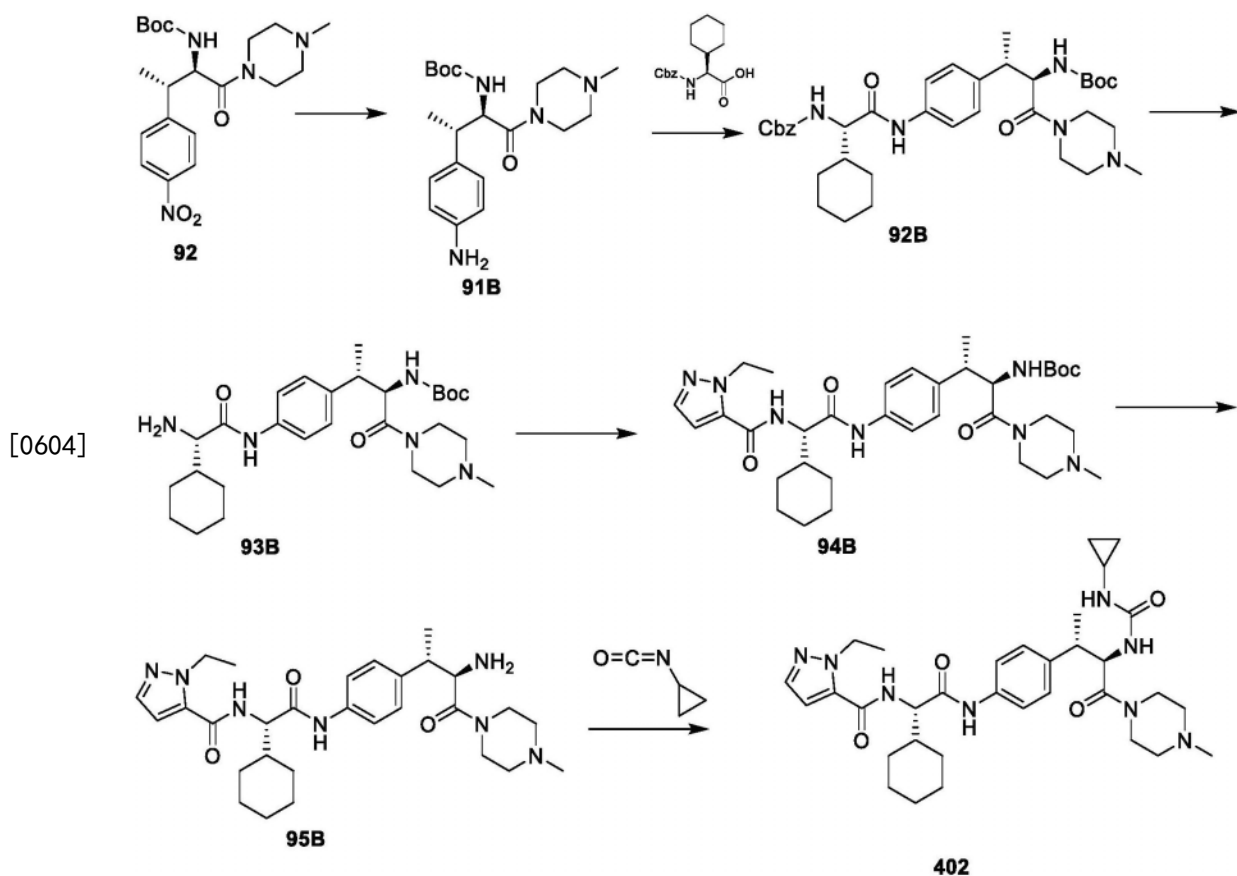
[0599] 步骤4:在N₂下向化合物80B(80.0mg,245umol,1.00eq)在THF(10.0mL)中的溶液中加入Pd/C(5.00mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂(15psi)下于25℃搅拌1hr。LC-MS显示检测到所需质量。将反应混合物过滤并减压浓缩而得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物81B(60.0mg,粗品)。LC-MS:m/z=296.2,[M+H]⁺。

[0600] 步骤5:向化合物81B(60.0mg,203umol,1.00eq)和受保护的环庚基甘氨酸(82.6mg,304umol,1.50eq)在吡啶(10.0mL)中的溶液中加入EDCI(77.8mg,406umol,2.00eq)。将混合物在25℃下搅拌12hr。LC-MS显示检测到所需质量。向反应混合物中加入H₂O(10.0mL),并用DCM(20.0mL*2)萃取产物。将合并的有机层用饱和NaHCO₃水溶液(40.0mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩而得到残余物。将残余物通过制备型-TLC纯化(SiO₂,DCM:MeOH=10:1,R_f=0.430)。获得呈白色固体的化合物82B(35.0mg,63.7umol,31.4%产率)。LC-MS:m/z=549.5,[M+H]⁺。

[0601] 步骤6:在0℃下向化合物82B(30.0mg,54.6umol,1.00eq)在DCM(4.00mL)中的溶液中加入TFA(3.08g,27.0mmol,2.00mL,494eq)。将混合物在25℃下搅拌2hr。LC-MS显示检测到所需质量。将反应混合物用H₂O(10.0mL)稀释,并添加饱和NaHCO₃水溶液以调节pH至9。将混合物用DCM(20.0mL*2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩而得到残余物。获得呈黄色油状物的化合物83B(20.0mg,44.5umol,81.5%产率)。LC-MS:m/z=449.4,[M+H]⁺。

[0602] 步骤7:由中间体83B合成化合物383向化合物83B(13.1mg,66.8umol,1.50eq)和HATU(50.8mg,133umol,3.00eq)在DCM(5.00mL)中的溶液中加入DIEA(28.8mg,222umol,38.8uL,5.00eq)。将混合物在25℃下搅拌30min。向混合物中加入羧酸(20.0mg,44.5umol,1.00eq),并在25℃下搅拌12hr。LC-MS显示检测到所需质量。将反应混合物用H₂O(10.0mL)稀释,并添加饱和NaHCO₃水溶液以调节pH至9。将混合物用DCM(20.0mL*2)萃取。合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并减压浓缩而得到残余物。将残余物通过制备型HPLC纯化(碱性条件,柱:Waters Xbridge 150*25mm*5um;流动相:[水(0.05%氢氧化氨v/v)-MeCN];B%:40%-70%,10min)。获得呈白色固体的化合物383(4.00mg,5.79umol,12.9%产率,90.8%纯度)。LC-MS:m/z=628.5,[M+H]⁺。

[0603] 实施例33:通用方案--化合物402的合成



[0605] 步骤1:向92 (0.680g, 1.67mmol, 1.0eq) 在EtOH (7mL) 和THF (7mL) 中的脱气溶液中加入Pd/C (0.7g)。将混合物再脱气20分钟,然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌6h。将混合物通过硅藻土垫过滤,将该垫用EtOH (50mL) 洗涤。将溶液浓缩至干而得到呈灰白色固体的91B (0.525g, 83%),其未经进一步纯化即用于下一步。UPLC-MS (碱性2min):Rt=0.94min;m/z=377.3, [M+H]⁺

[0606] 步骤2:向91B (0.125g, 0.332mmol, 1.0eq.) 在DMF (1mL) 中的溶液中加入Z-Chg-OH (0.106g, 0.364mmol, 1.1eq.)、DIPEA (0.17mL, 0.996mmol, 3.0eq.) 和HATU (0.189g, 0.498mmol, 1.5eq.),并将所得混合物搅拌18h。添加饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干而得到呈橙色固体的92B (0.199g, 92%),其未经进一步纯化即用于下一步。UPLC-MS (碱性2min):Rt=1.21min;m/z=650.3, [M+H]⁺

[0607] 步骤3:向92B (0.199g, 0.306mmol, 1.0eq) 在EtOH (8mL) 和THF (2mL) 中的脱气溶液中加入Pd(OH)₂ (0.020g, 0.142mmol, 0.5eq.)。将混合物再脱气20分钟,然后在引入氢气球之前在真空下抽空。将所得混合物在室温下搅拌4h。将混合物通过硅藻土垫过滤,将该垫用EtOH (50mL) 洗涤。将溶液浓缩至干而得到呈灰白色固体的93B (0.154g, 98%),其未经进一步纯化即用于下一步。UPLC-MS (碱性2min):Rt=1.06min;m/z=516.3, [M+H]⁺

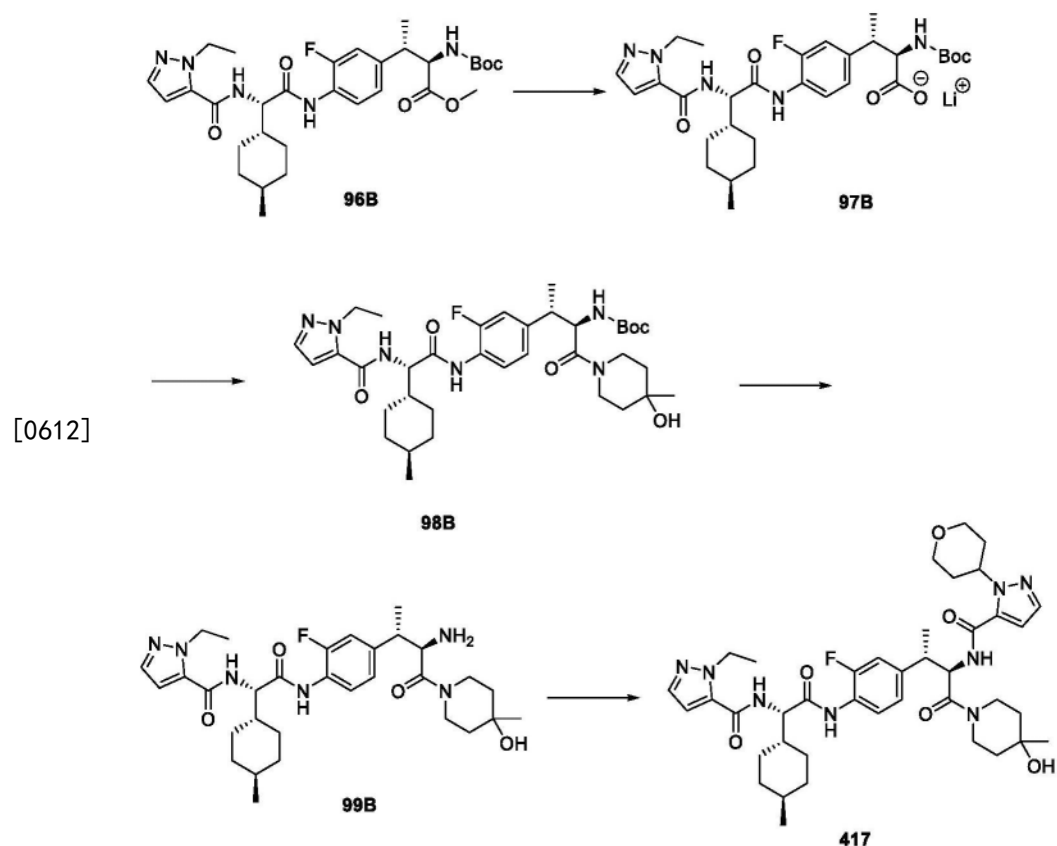
[0608] 步骤4:向93B (0.150g, 0.291mmol, 1.0eq.) 在DMF (1mL) 中的溶液中加入所需的羧酸 (0.045g, 0.320mmol, 1.0eq.)、DIPEA (0.15mmol, 0.873mmol, 3.0eq.) 和HATU (0.166g, 0.436mmol, 1.5eq.),并将所得混合物搅拌18h。添加饱和碳酸氢钠水溶液,然后用EtOAc萃取产物。将合并的有机相用盐水洗涤,经硫酸钠干燥,然后浓缩至干而得到呈黄色固体的

94B (0.143g, 77% 产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min) : Rt = 1.13min; m/z = 638.4, [M+H]⁺。

[0609] **步骤5:** 向94B (0.142g, 0.223mmol, 1.0eq.) 在DCM (0.5mL) 中的溶液中加入TFA (0.5mL), 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干, 并将残余物在饱和K₂CO₃水溶液中搅拌, 然后用DCM萃取而得到95B (0.062g, 51% 产率), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (碱性2min) : Rt = 0.94min; m/z = 538.2, [M+H]⁺。

[0610] **步骤6:** 化合物402的合成向95B (0.062g, 0.115mmol, 1.0eq.) 在DMF (0.4mL) 中的溶液中加入异氰酸环丙酯 (0.011g, 0.138mmol, 1.2eq.) 和DIPEA (0.06mL, 0.346mmol, 3.0eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干, 并将残余物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化, 用5-95% H₂O:MeCN洗脱液 (0.1% 氨) 洗脱而得到402。UPLC-MS (碱性4min) : rt = 1.59min; m/z = 621.3, [M+H]⁺。

[0611] 实施例34: 通用方案-化合物417的合成



[0613] **步骤1:** 向96B (0.284g, 0.472mmol, 1.0eq.) 在THF (5mL) 中的溶液中加入LiOH (0.022g, 0.519mmol, 1.1eq.) 在H₂O (5mL) 中的溶液, 并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干而得到呈白色固体的97B (0.280g, 99%), 其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS (酸性4min) : rt = 1.99min; m/z = 586.4, [M+H]⁺。

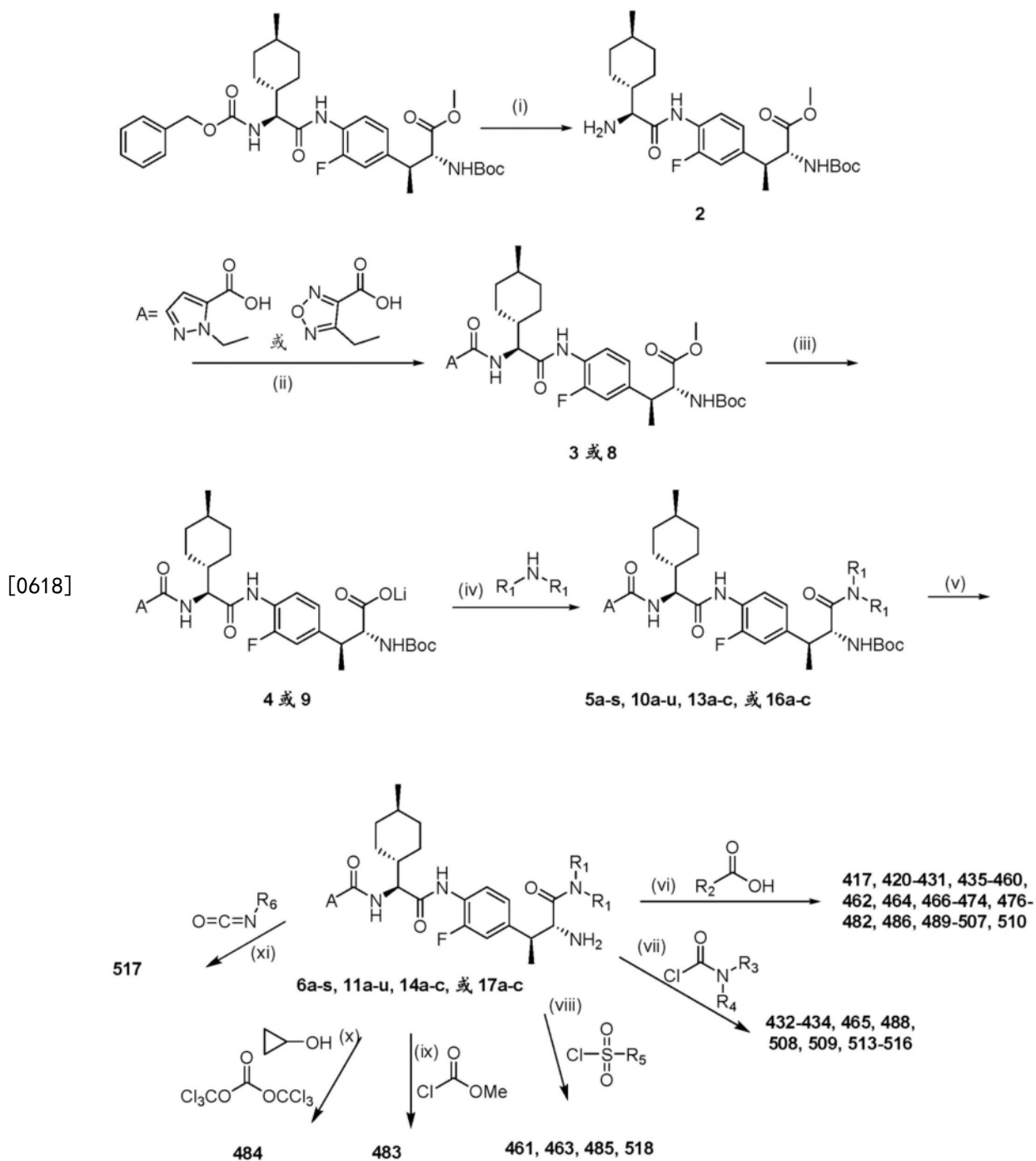
[0614] **步骤2:** 向97B (0.350g, 0.472mmol, 1.0eq.) 在DMF (5mL) 中的溶液中加入4-甲基哌啶-4-醇 (0.060g, 0.519mmol, 1.1eq.)、DIPEA (0.41mL, 2.36mmol, 5.0eq.), 然后加入HATU (0.215g, 0.566mmol, 1.2eq.), 并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干, 并将残余物在40g C18柱体上通过反相柱色谱法纯化, 用5-95% H₂O:MeCN洗脱液 (0.1% 氨) 洗脱而得到呈橙色固体的98B (0.140g, 43%)。UPLC-MS (碱性4min) : rt = 2.04min; m/z = 685.5,

$[M+H]^+$ 。

[0615] 步骤3:向98B(0.140g,0.204mmol,1.0eq.)在DCM(1.4mL)中的溶液中加入TFA(0.6mL),并将所得混合物在室温下搅拌0.5h。将反应混合物浓缩至干,并将残余物在饱和 K_2CO_3 水溶液中搅拌,然后用DCM萃取而得到呈白色固体的99B(0.090g,75%),其未经进一步纯化即用于下一步骤。UPLC-MS(碱性4min):rt=1.67min;m/z=585.5, $[M+H]^+$ 。

[0616] 步骤4:化合物417的合成向99B(0.045g,0.077mmol,1.0eq.)在DMF(1mL)中的溶液中加入所需的羧酸(0.017g,0.0785mmol,1.1eq.)、DIPEA(0.067mL,0.385mmol,5.0eq.),然后加入HATU(0.035g,0.092mmol,1.2eq.),并将所得混合物在室温下搅拌1h。将混合物浓缩至干,并将残余物在120g C18柱体上通过反相色谱法纯化,用5-95% H_2O :MeCN洗脱液(0.1%氨)洗脱而得到呈白色固体的417(0.031g)。UPLC-MS(碱性4min):rt=1.87min;m/z=763.5, $[M+H]^+$ 。

[0617] 实施例35:通用方案一合成化合物(vi或xii):417、420-431、435-460、462、464、466-474、476-482、486、489-507、510,(vii):432-434、465、488、508、509、513-516,(viii):461、463、485、518,(ix):483,(x):484和(xi)517

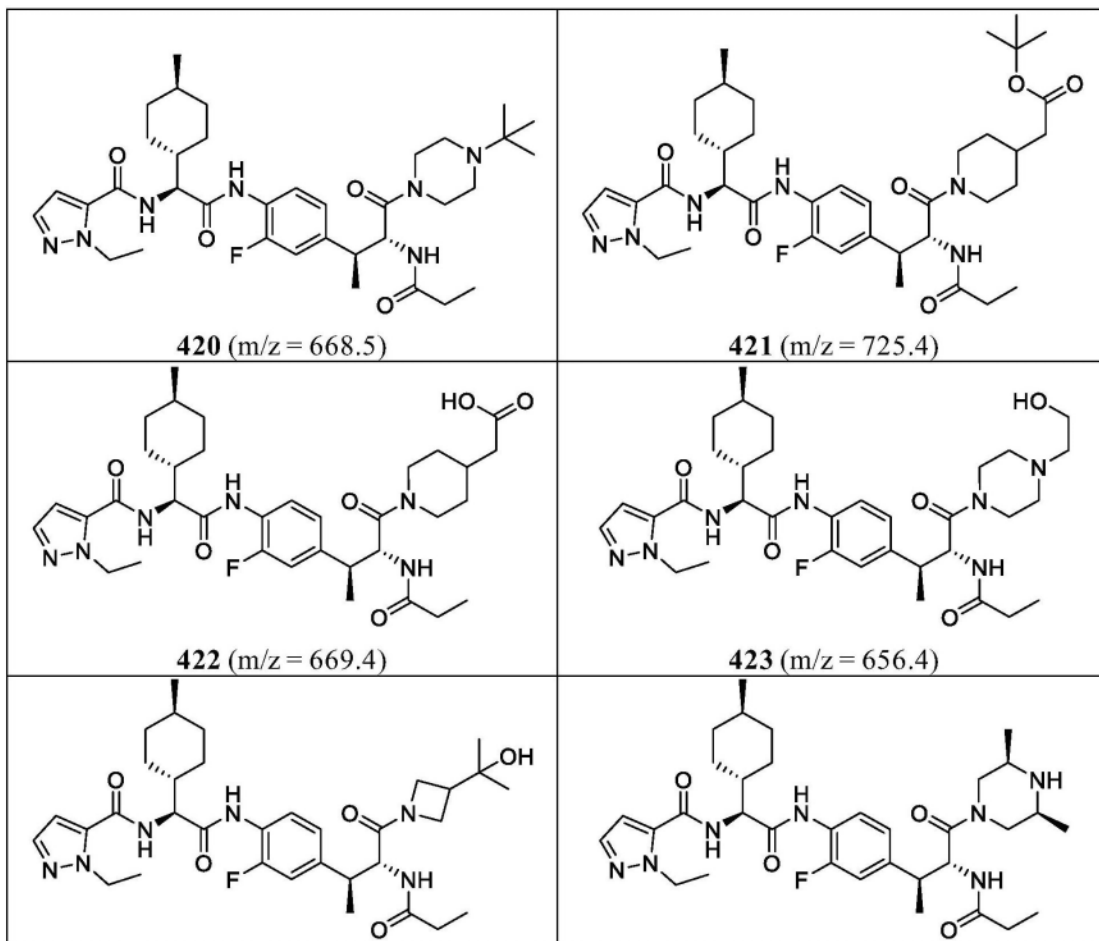


[0619] (i) H_2 , Pd/C, EtOH, 室温, 0.5h. (ii) 2-乙基-2H-吡唑-5-甲酸 (1.2eq.) 或 4-乙基-1,2,5-噁二唑-3-甲酸 (1.2eq.), HATU (1.5eq), DIPEA (6.0eq.), DMF, 室温, 1h. (iii) $LiOH \cdot H_2O$ (1.2eq.), THF, H_2O , 室温, 1h. (iv) 胺 (1.2eq.), HATU (1.5eq.), DIPEA (4.0eq.), DMF, 室温, 1h. (v) TFA, DCM, 室温, 1h. (vi) 丙酸酐 (1.2eq.), DIPEA (4.0eq.), 室温, 1h, DMF. (vii) 在DMF中的胺 (1.0eq.), 氨基甲酰氯 (1.5eq.) 和DIPEA (3.0-8.0eq.), 室温, 18h. (viii) 在DCM中的胺 (1.0eq.), 磺酰氯 (1.1eq.) 和DIPEA (3.0-8.0eq.), 室温, 1h. (ix) 在DMF中的胺 (1.0eq.), 氯甲酸酯 (1.2eq.) 和DIPEA (3.0-8.0eq.), 室温, 1h. (x) 醇 (1.0eq), DCM, DIPEA (5eq), 碳酸双三氯甲酯 (0.33eq), 搅拌10min, 加入胺 (0.51eq), 室温, 1h. (xi) 在DMF (0.1M) 中的胺 (1.0eq.), 异氰酸酯 (1.2eq.) 和DIPEA (3.0-8.0eq.), 室温, 1h. (xii) 羧酸

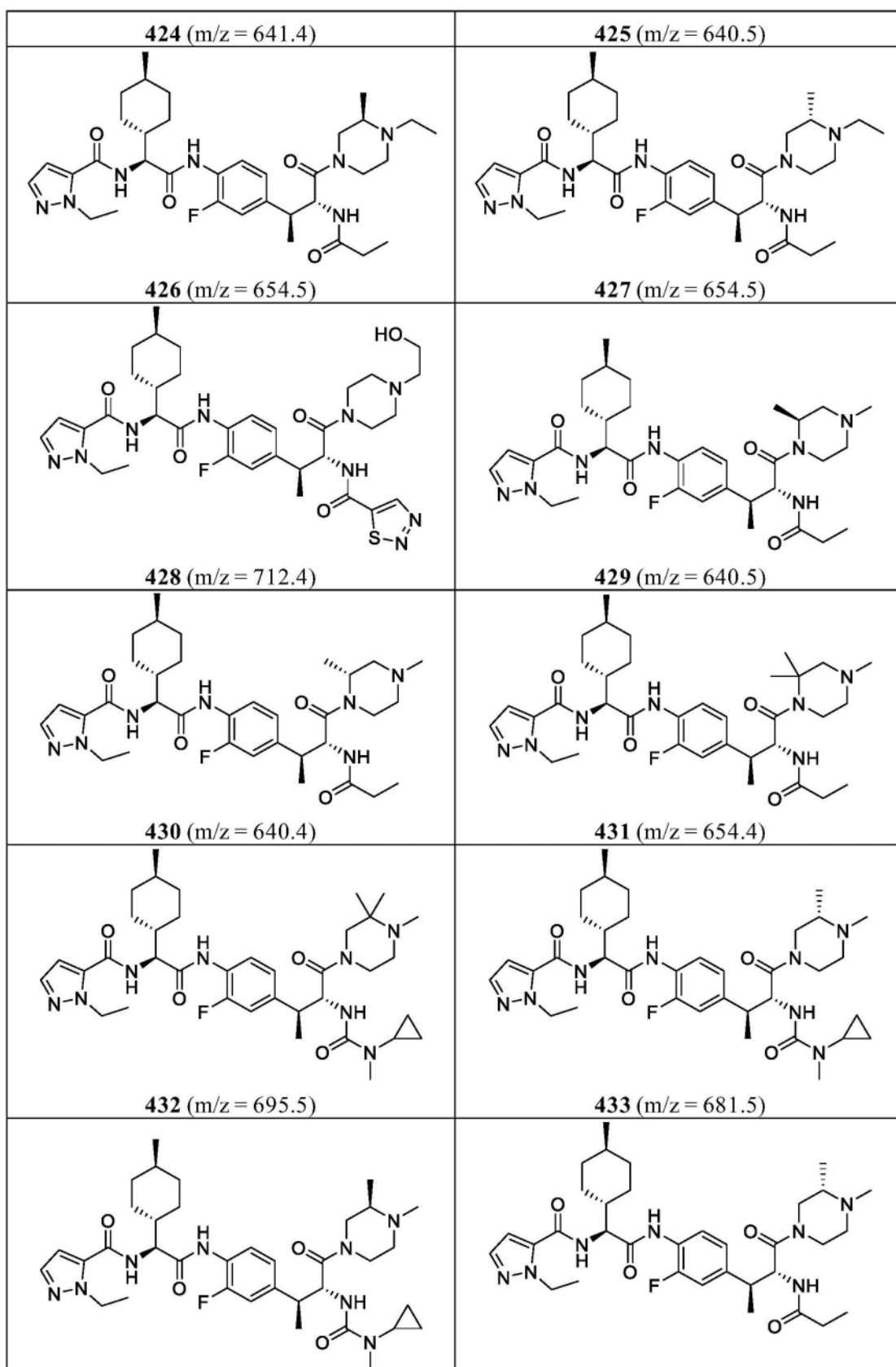
(1.2eq.), HATU(1.5eq.), DIPEA(6.0eq.), DMF, 室温, 1h。

[0620] 按照类似于实施例35的程序从中间体6a-s、11a-u、14a-c或17a-c开始并与合适的试剂反应而制备了以下化合物。

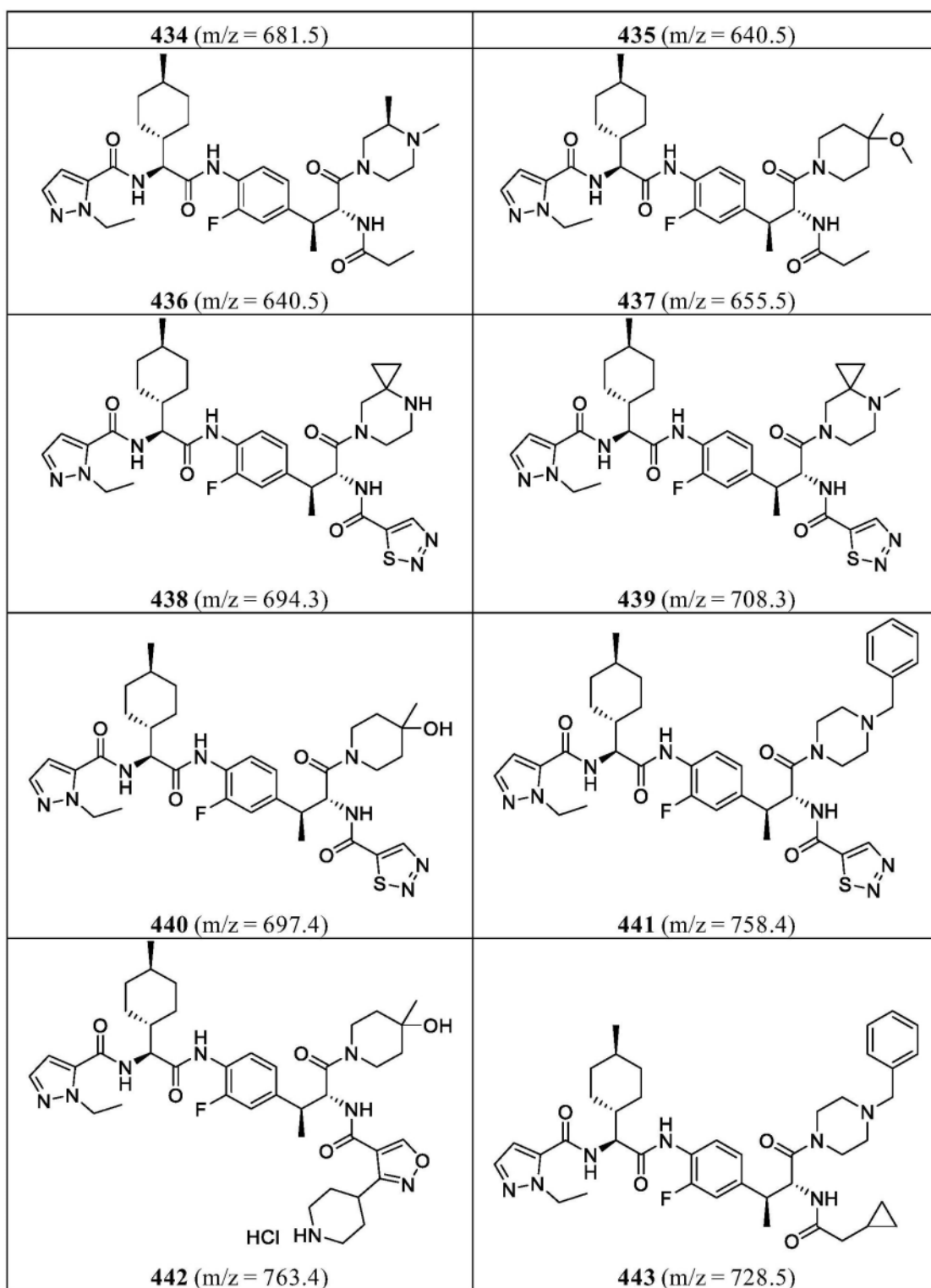
[0621]



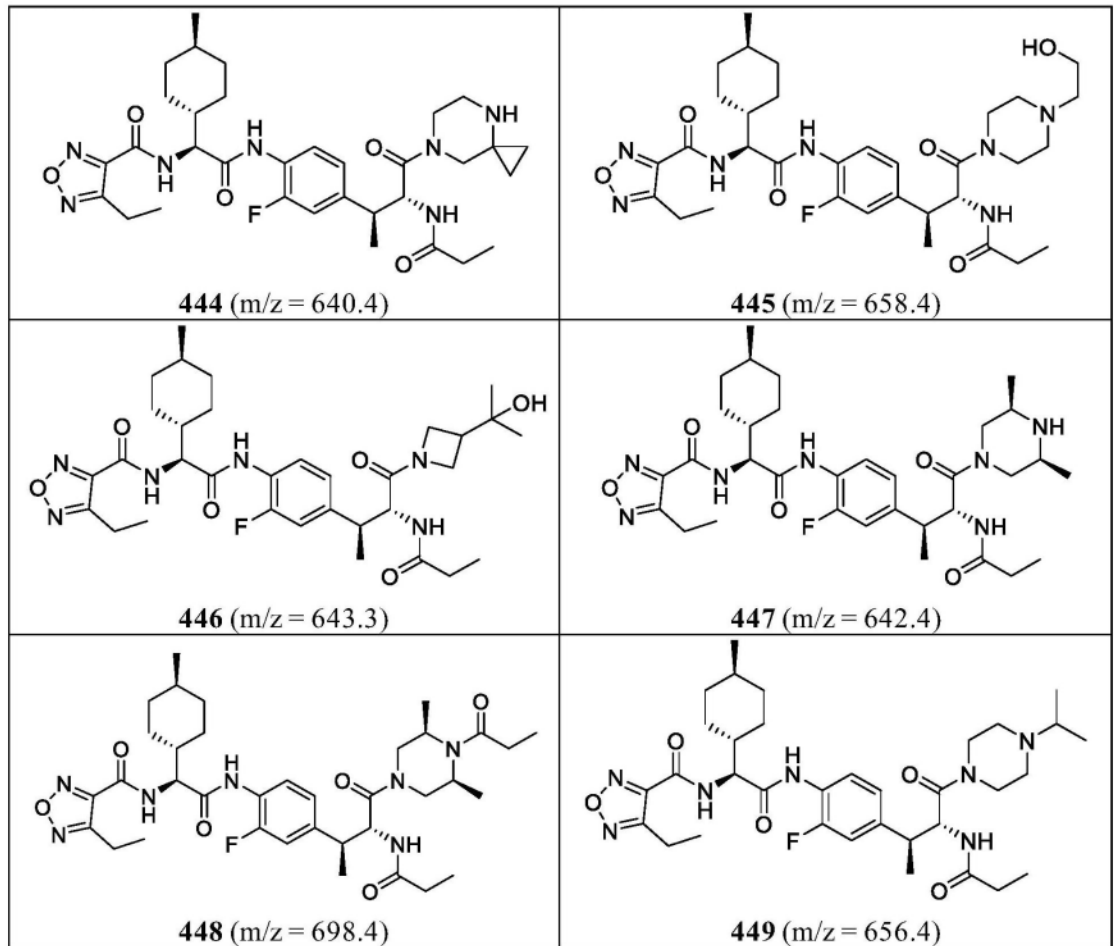
[0622]



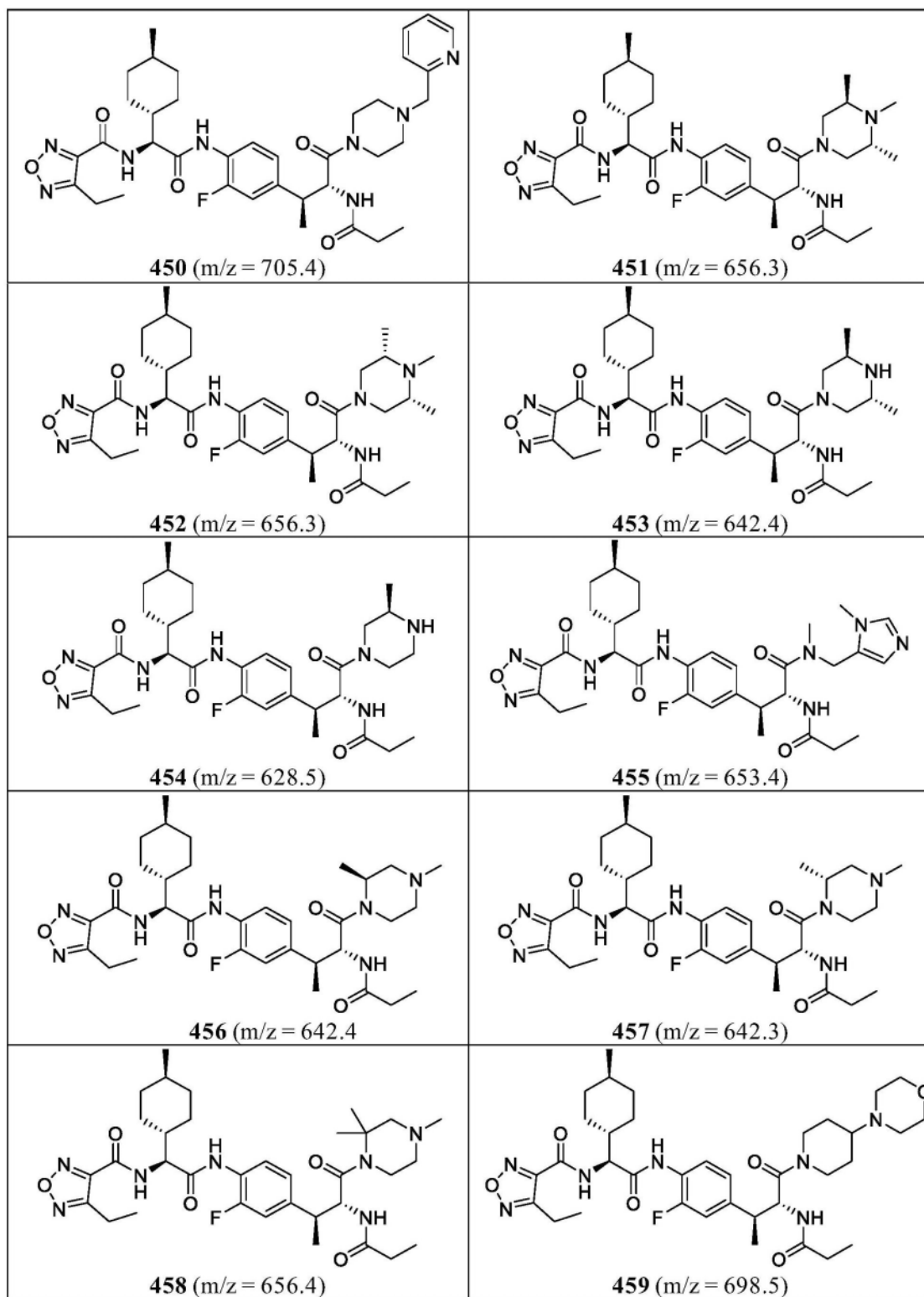
[0623]



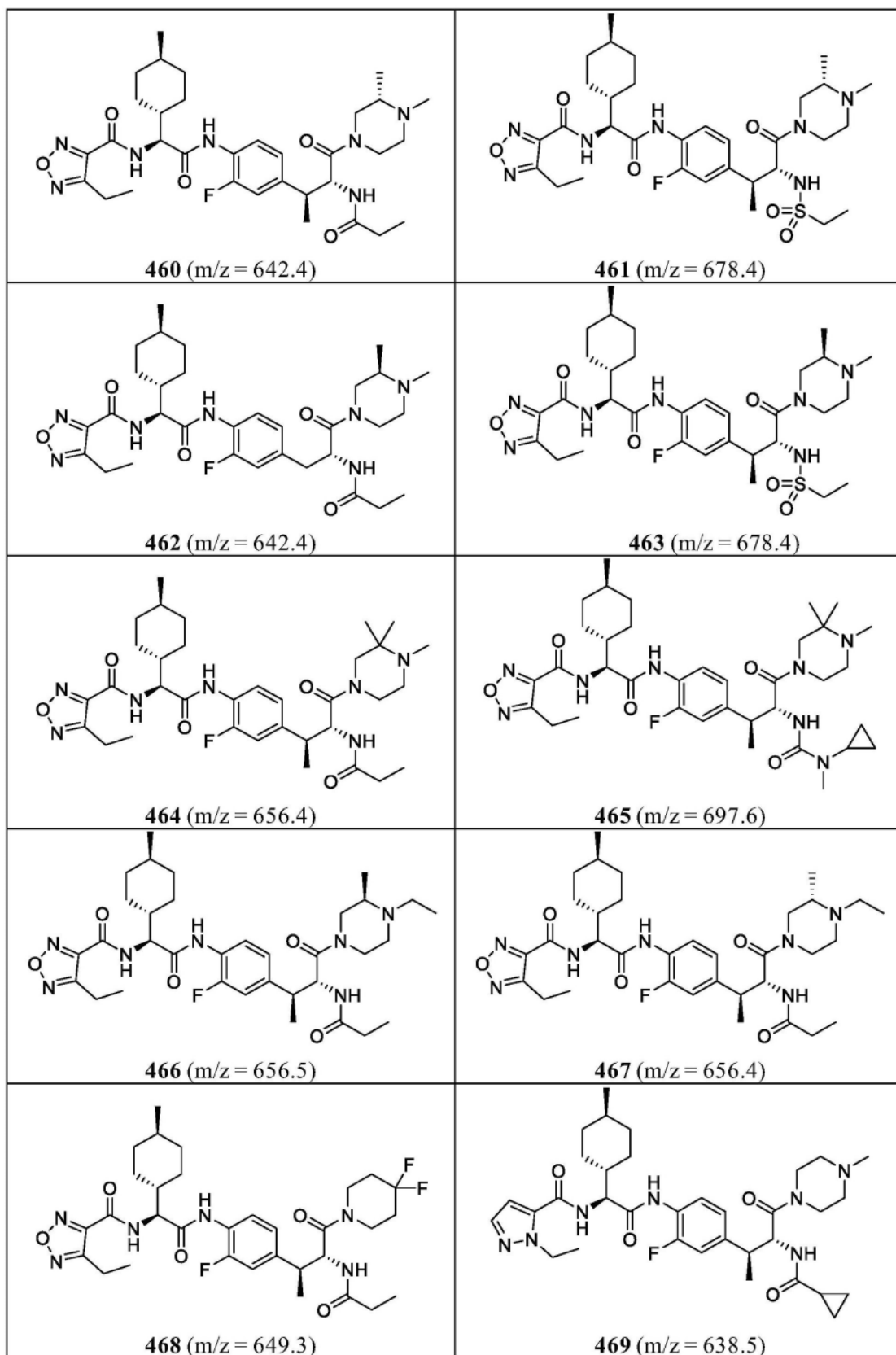
[0624]



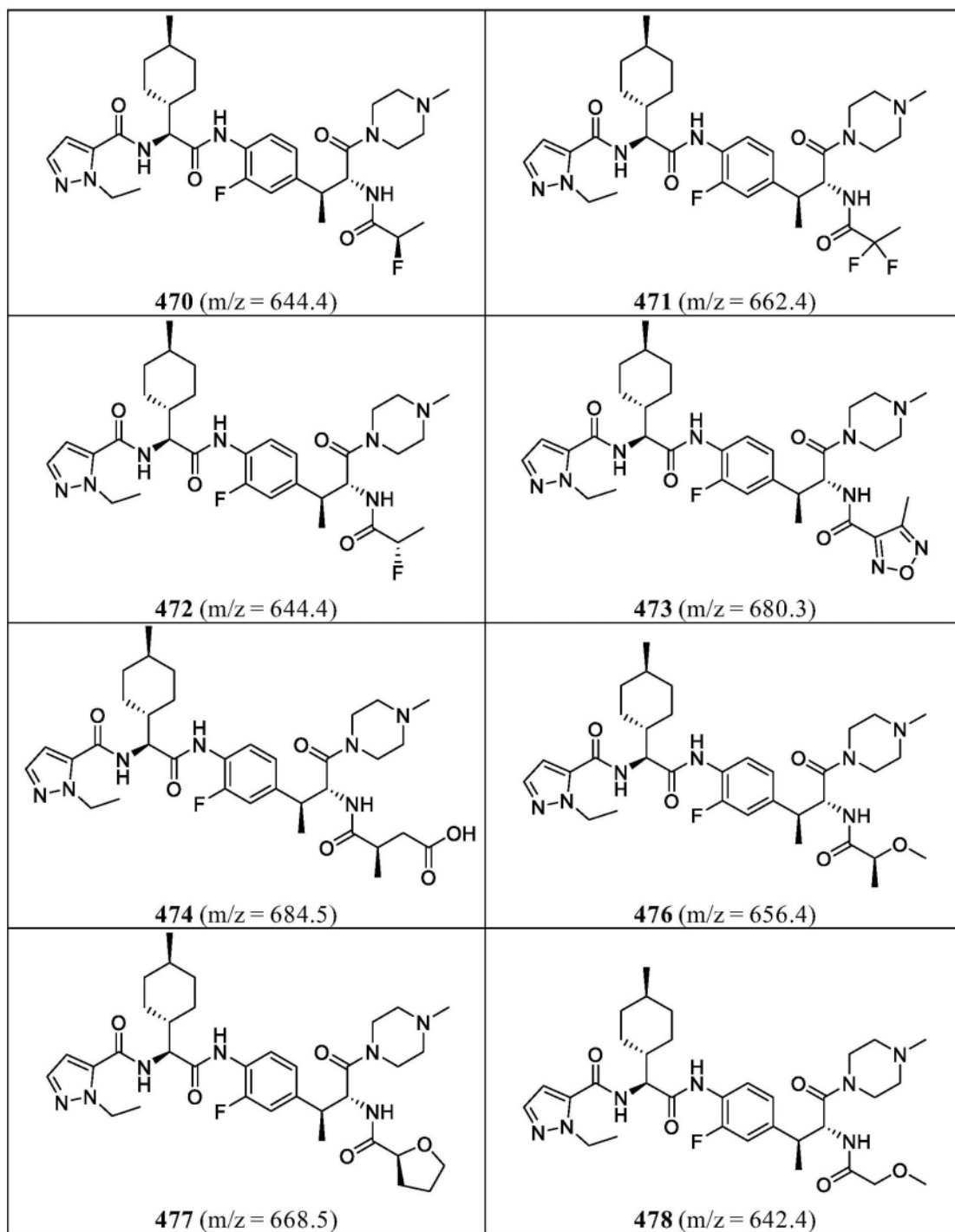
[0625]



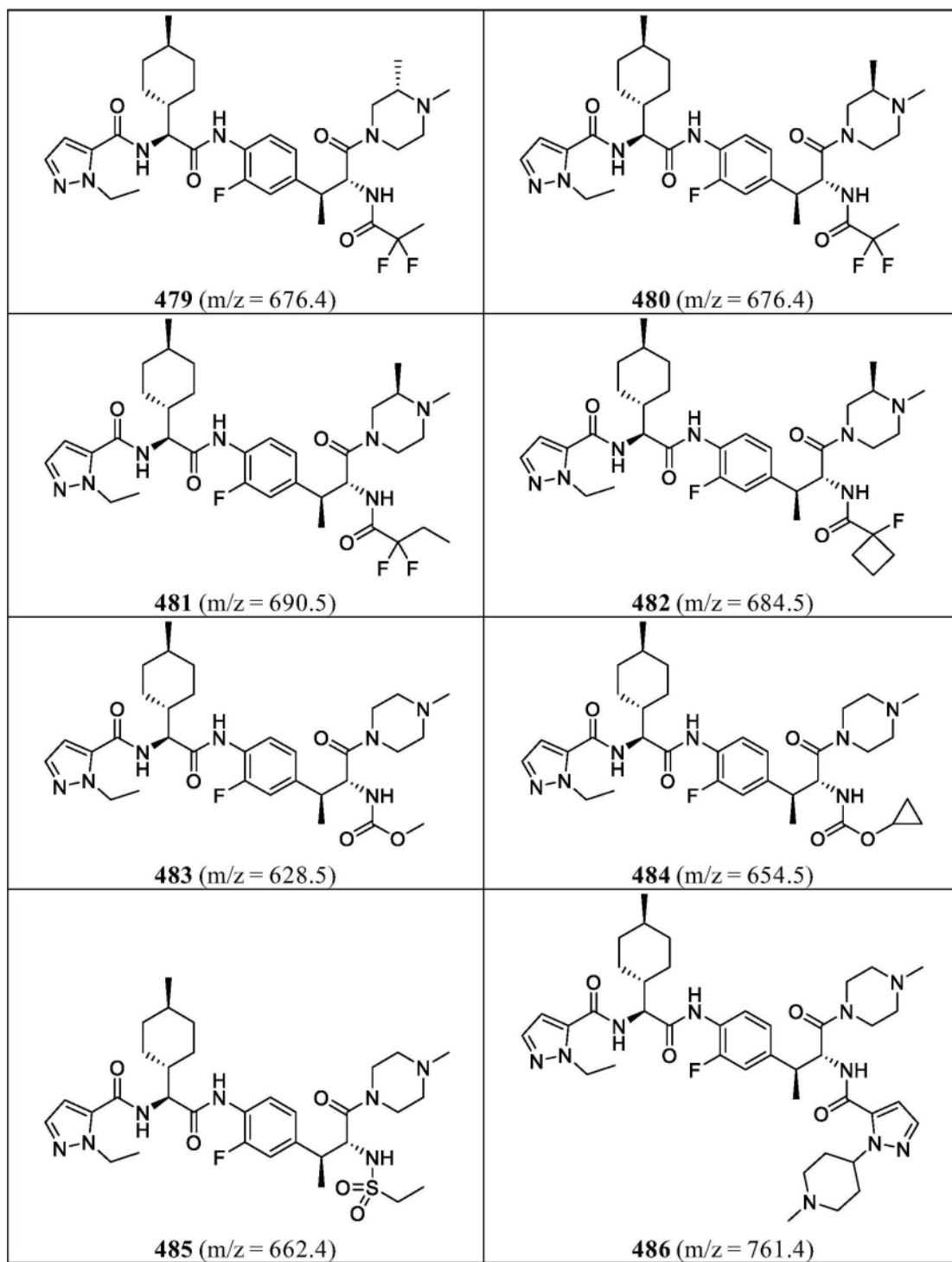
[0626]



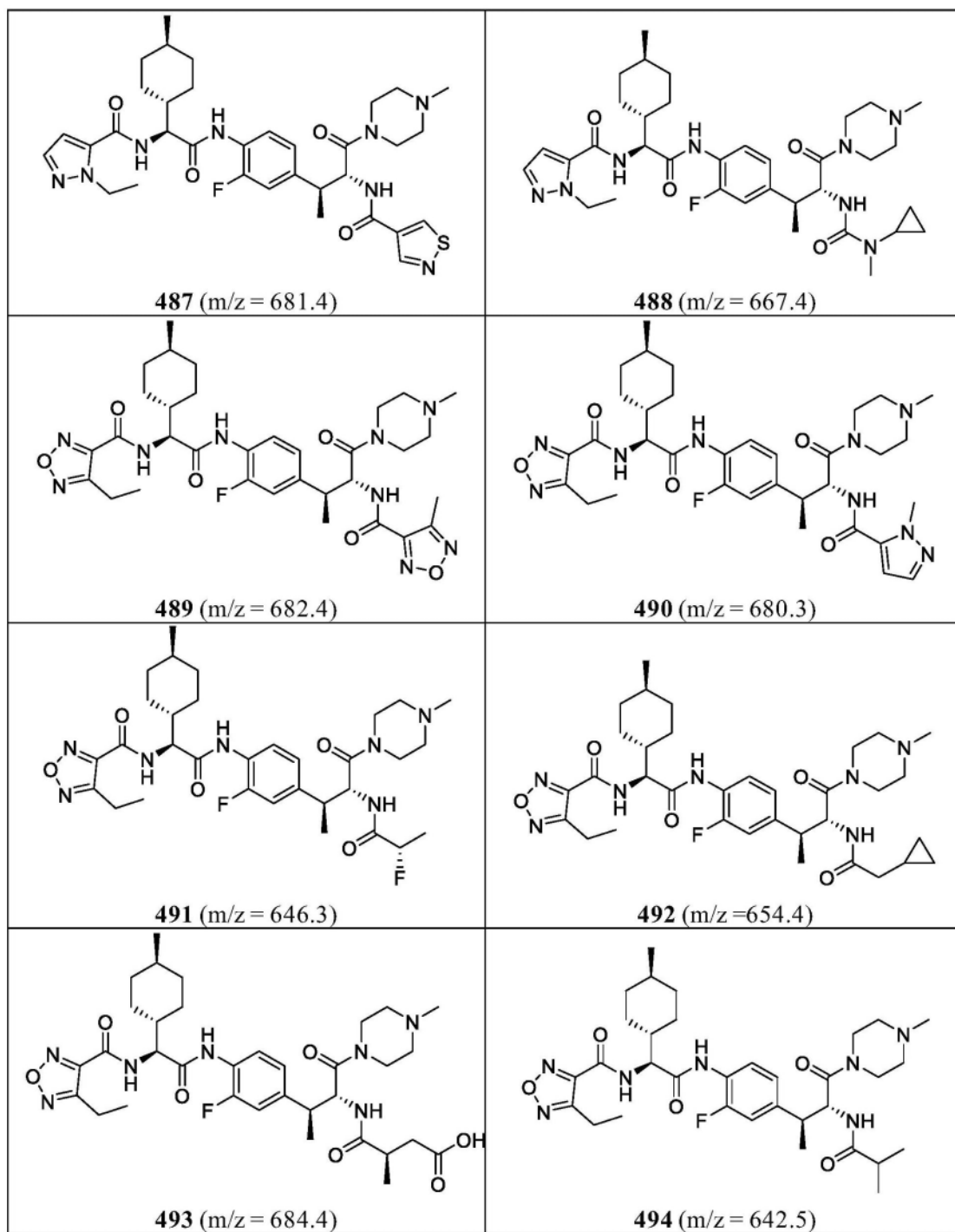
[0627]



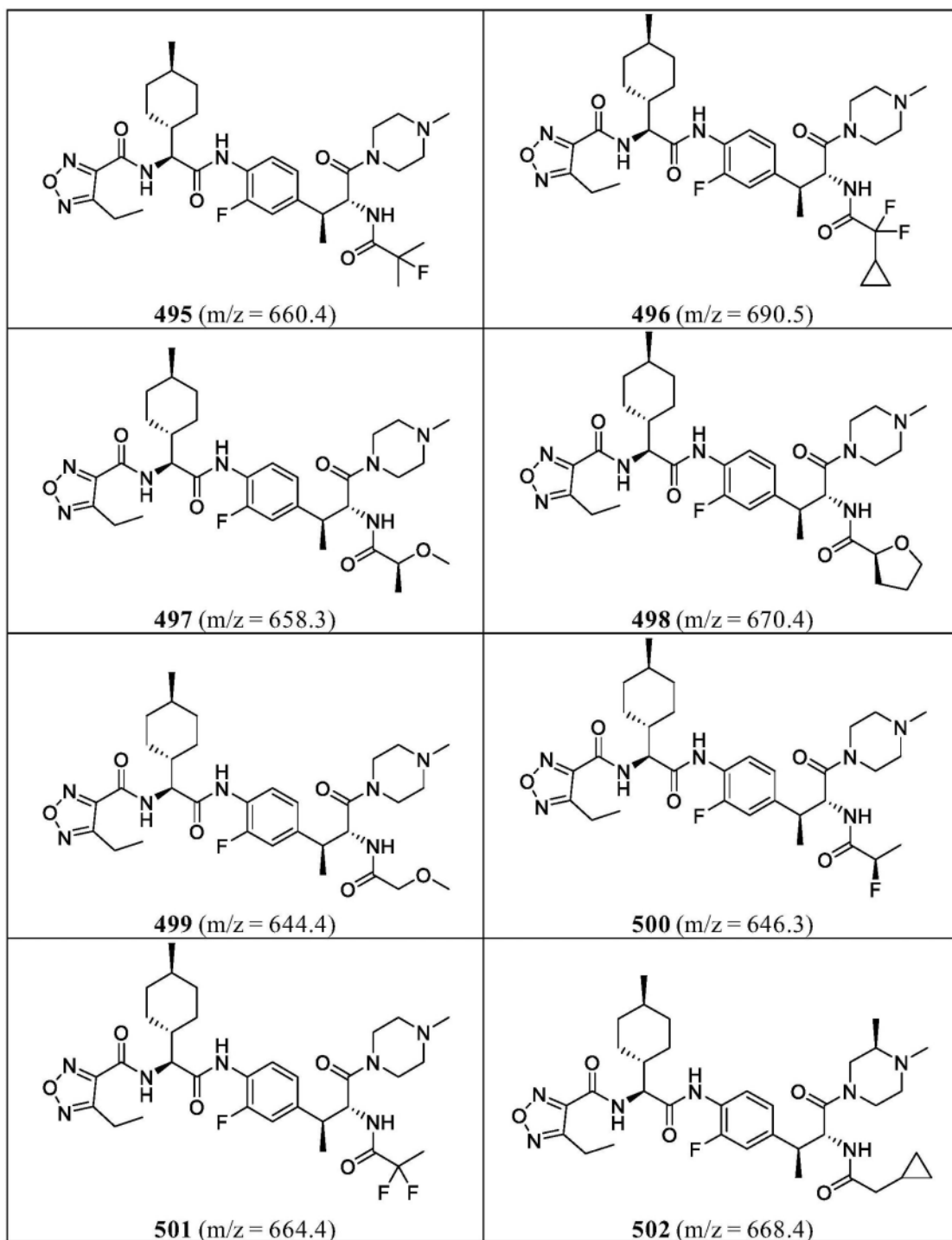
[0628]



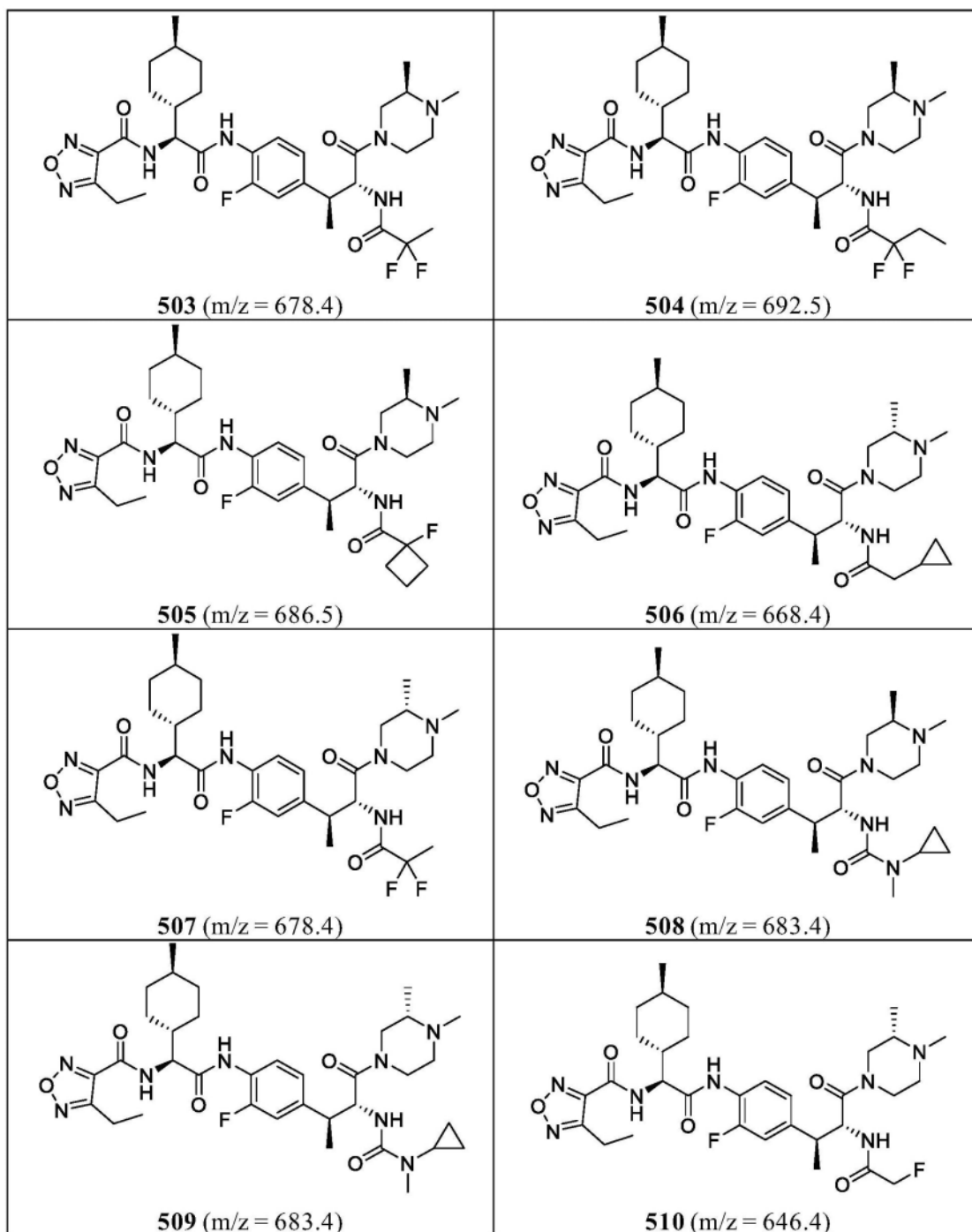
[0629]



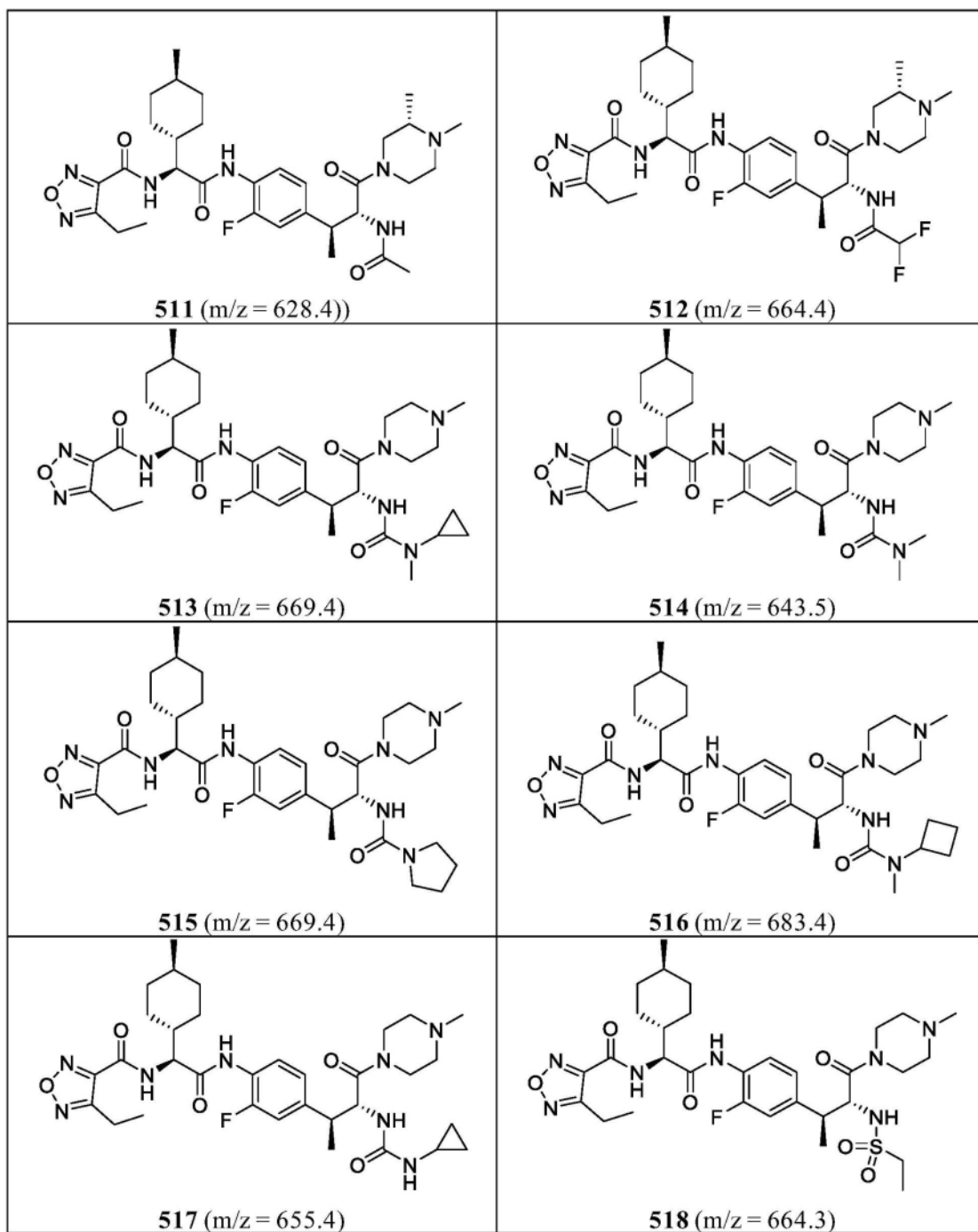
[0630]



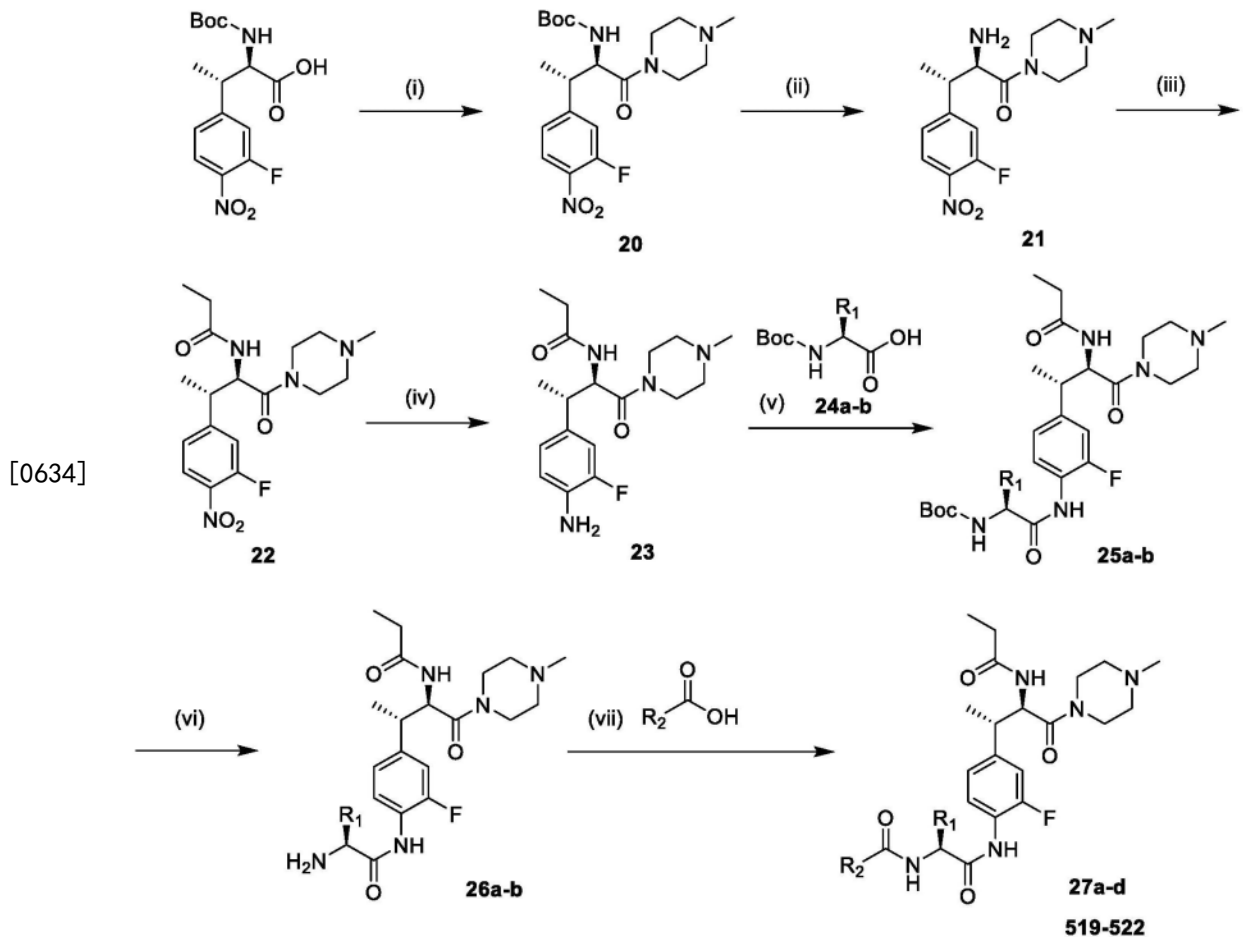
[0631]



[0632]



[0633] 实施例36通用方案-化合物519-522的合成

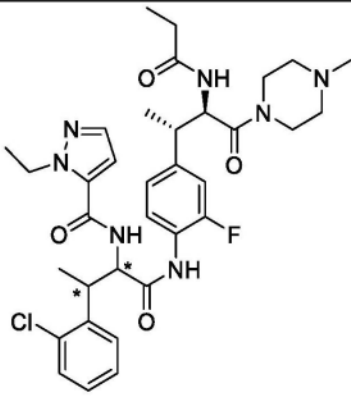
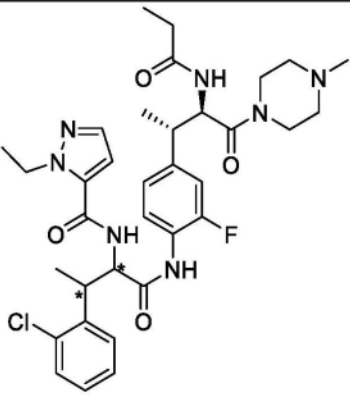
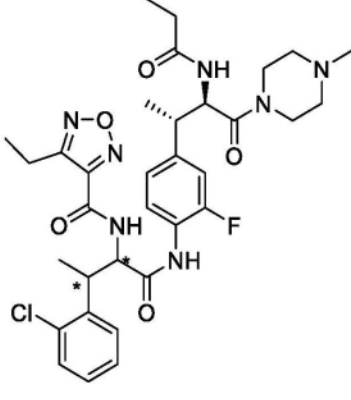
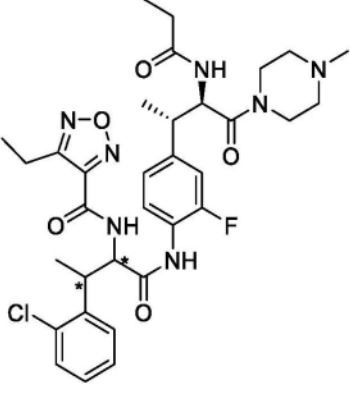


[0635] (i) N-甲基哌嗪 (1.2eq.), HATU (1.5eq.), DIPEA (5.0eq.), DMF, 室温, 1h. (ii) TFA, DCM, 室温, 1h. (iii) 丙酸酐 (1.2eq.), DIPEA (1.2eq.), DMF, 室温, 1h. (iv) H_2 , Pd/C (20mol%), EtOH, THF, 室温, 18h. (v) 24a-b (1.1eq.), EDC (1.2eq.), 吡啶, 室温, 18h. (vi) TFA, DCM, 室温, 0.5h. (vii) 羧酸 (1.2eq.), HATU (1.5eq.), DIPEA (3.0eq.), DMF, 室温, 1h.

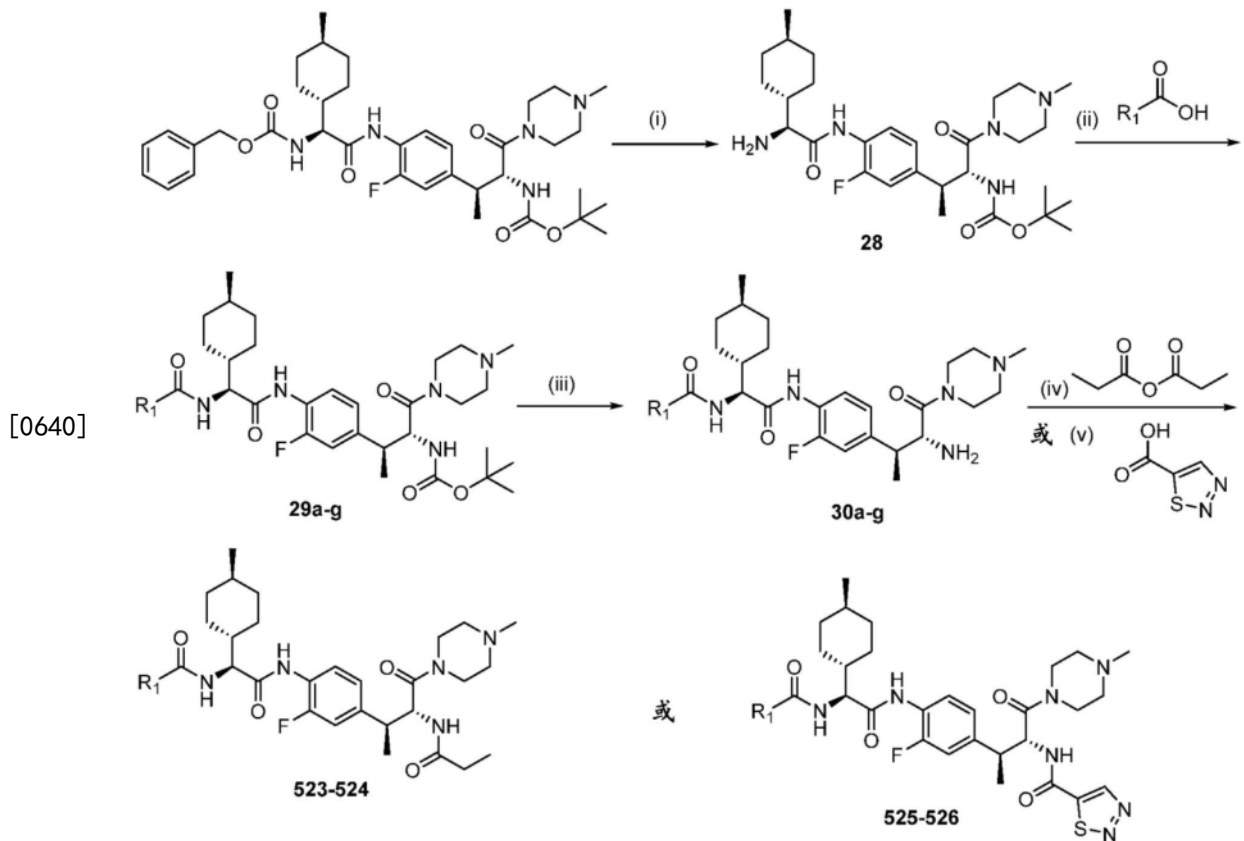
[0636] 化合物519-522的通用合成

[0637] 向26a-b (1.0eq.) 在DMF中的溶液中加入所需的羧酸 (1.2eq.)、DIPEA (4.0eq.) , 然后加入HATU (1.5eq.) , 并将所得混合物在室温下搅拌1h. 将反应混合物在120g C18柱体上通过反相柱色谱法直接纯化, 用5-95% H_2O :MeCN洗脱液 (0.1%氨) 洗脱而得到519-522.

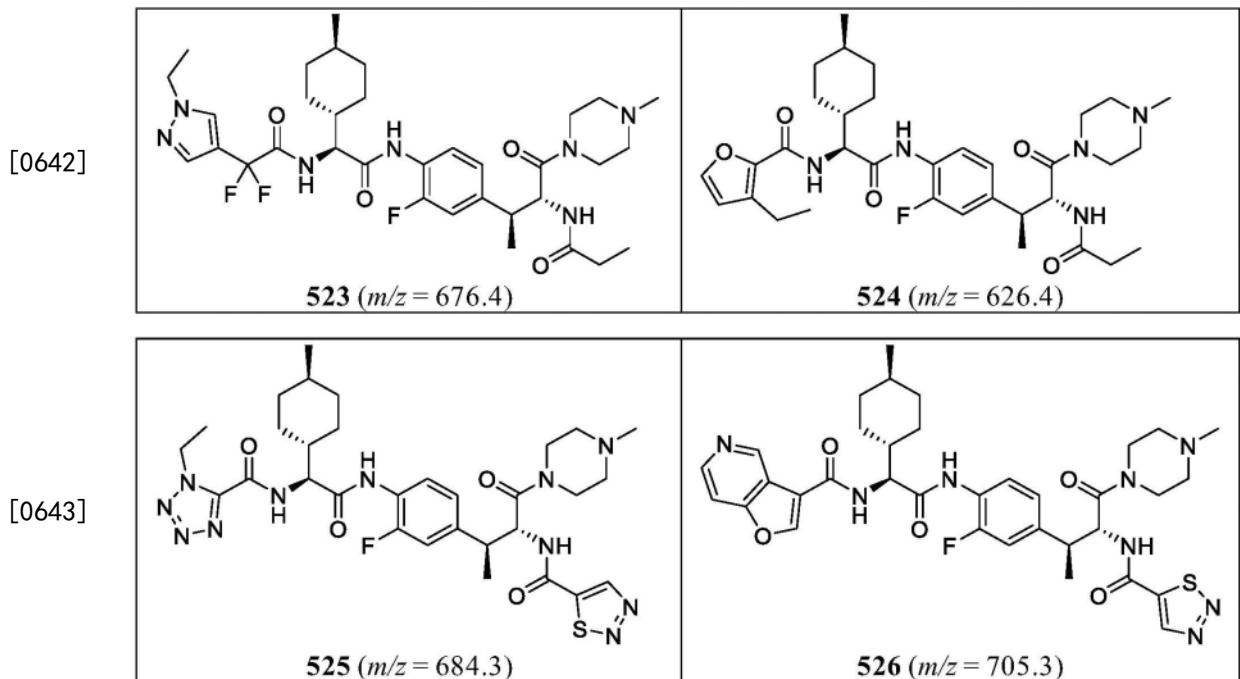
[0638]

 <p>在*处具有未确定的绝对立体化学的单一非对映异构体，差向异构体是 520</p> <p>519 ($m/z = 668.3$)</p>	 <p>在*处具有未确定的绝对立体化学的单一非对映异构体，差向异构体是 519</p> <p>520 ($m/z = 668.3$)</p>
 <p>在*处具有未确定的绝对立体化学的单一非对映异构体，差向异构体是 522</p> <p>521 ($m/z = 670.3$)</p>	 <p>在*处具有未确定的绝对立体化学的单一非对映异构体，差向异构体是 521</p> <p>522 ($m/z = 670.3$)</p>

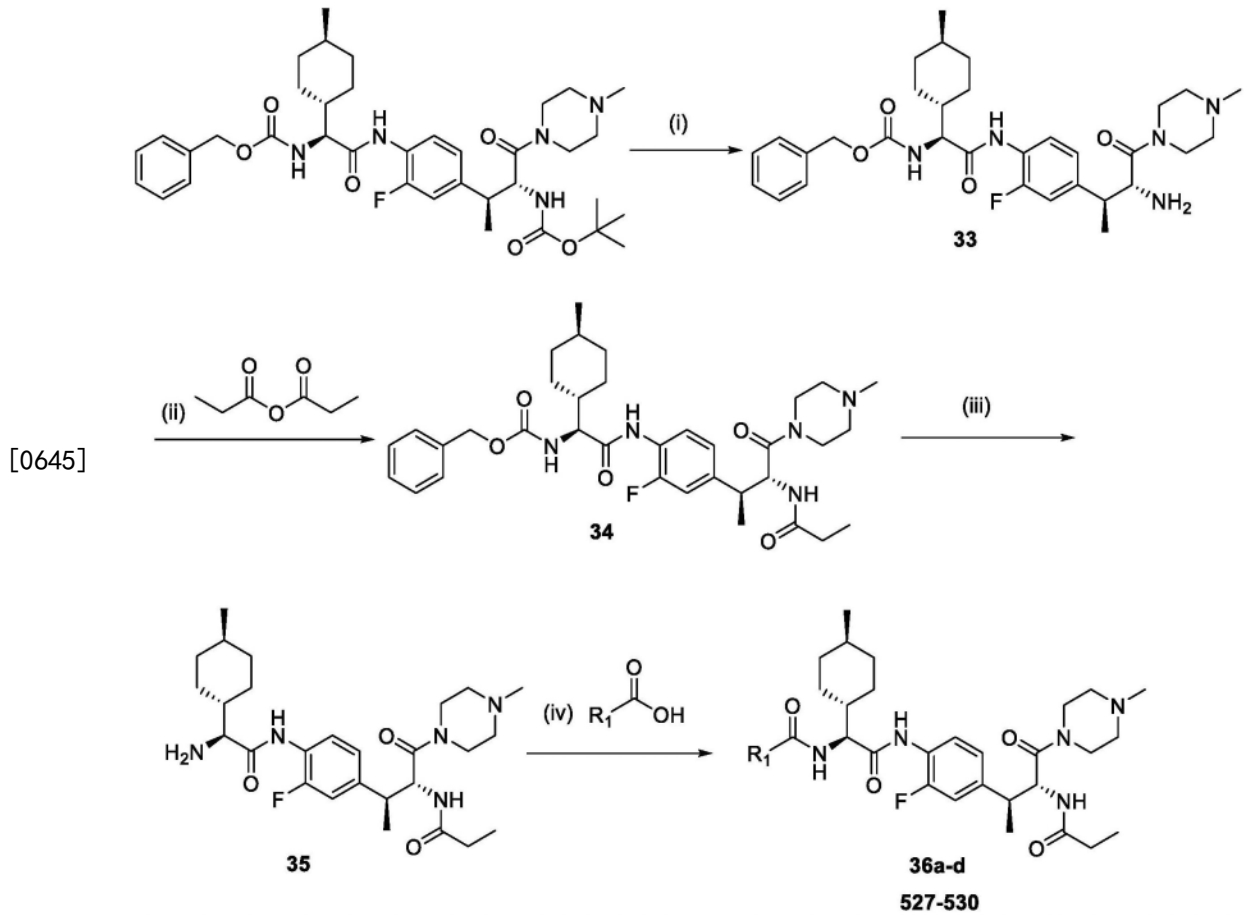
[0639] 实施例37:通用方案一化合物523-526的合成



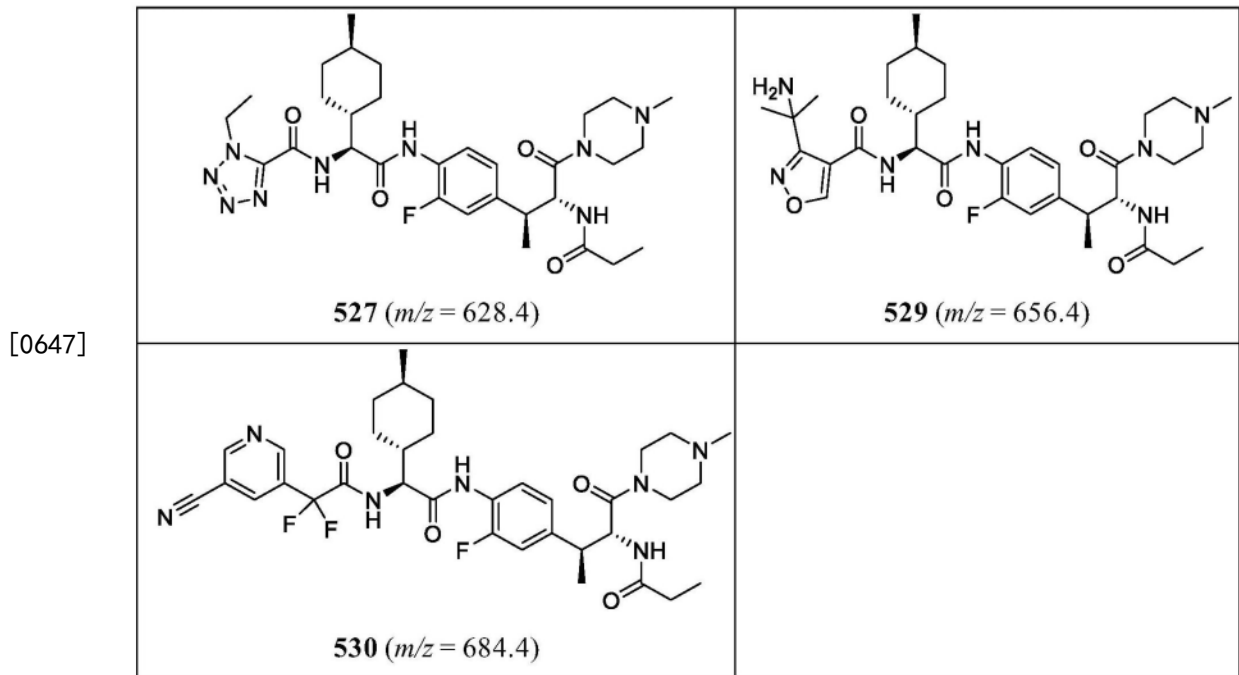
[0641] (i) H_2 , Pd/C, EtOH, 室温, 0.5h. (ii) 羧酸 (1.2eq.), HATU (1.5eq.), DIPEA (6.0eq.), DMF, 室温, 1h. (iii) TFA, DCM, 室温, 1h. (iv) 丙酸酐 (1.2eq.), DIPEA (4.0eq.), 室温, 1h, DMF. (v) DMF, 1,2,3-噻二唑-5-甲酸 (1.2eq.), DIPEA (4.0eq.) 和 HATU (1.5eq.)



[0644] 实施例38:通用方案一化合物527-530的合成



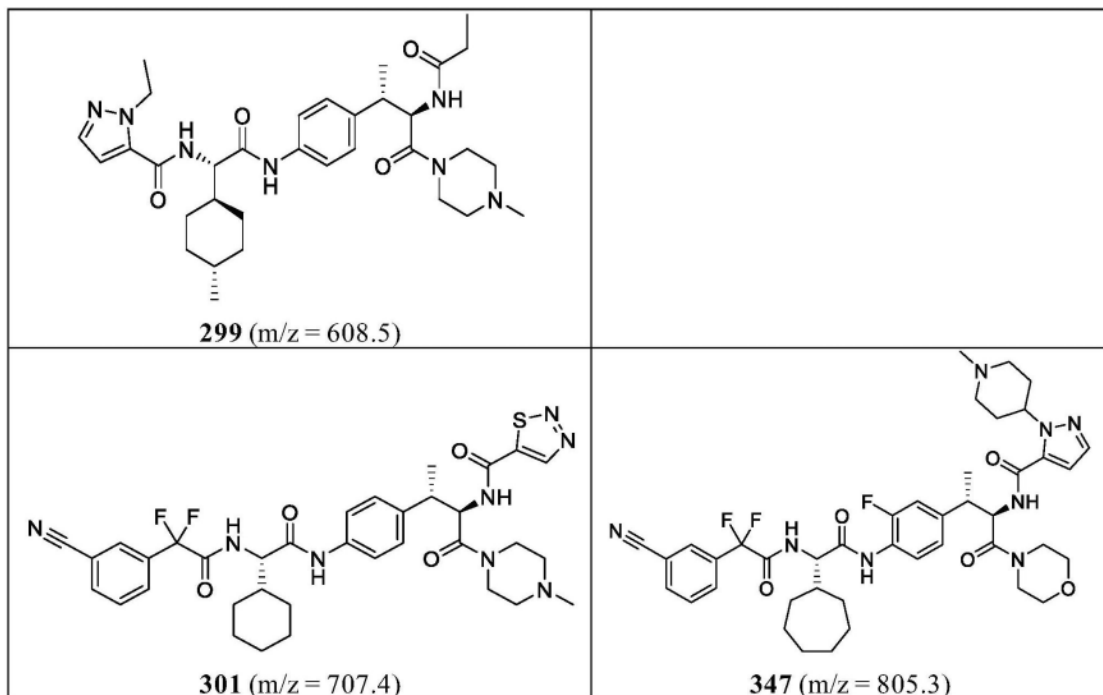
[0646] (i) TFA, DCM, 室温, 1h。 (ii) 丙酸酐 (1.2eq.), DIPEA (4.0eq.), 室温, 1h, DMF。 (iii) H_2 , Pd/C, EtOH, 室温, 0.5h。 (iv) 羧酸 (1.2eq.), HATU (1.5eq.), DIPEA (6.0eq.), DMF, 室温, 1h。



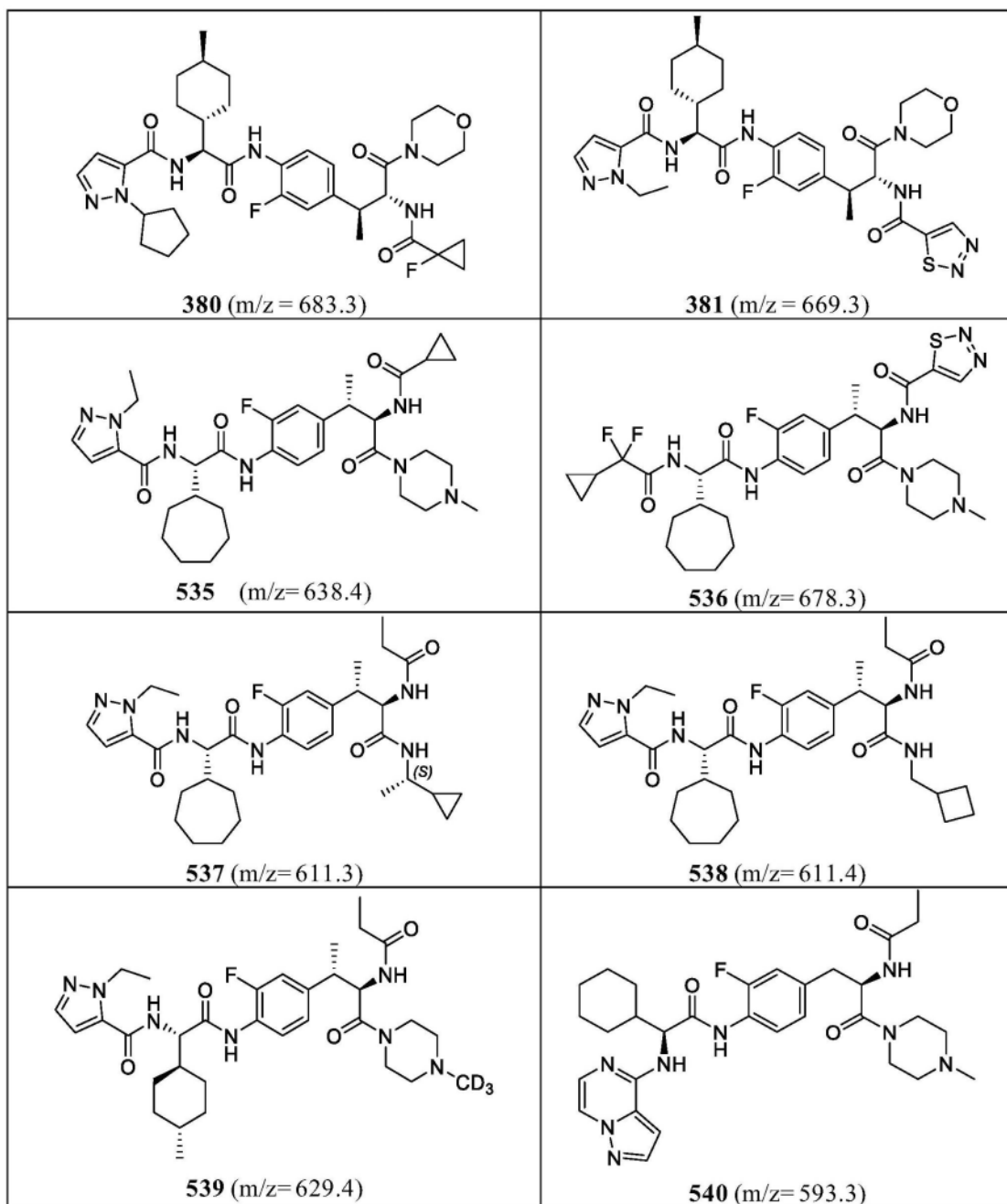
[0648] 实施例39: 化合物299、301、347、380、381、395和535-823的合成使用如本文先前描述的类似方法和程序合成了以下所示的化合物。*表示单一非对映异构体的具有未确定的

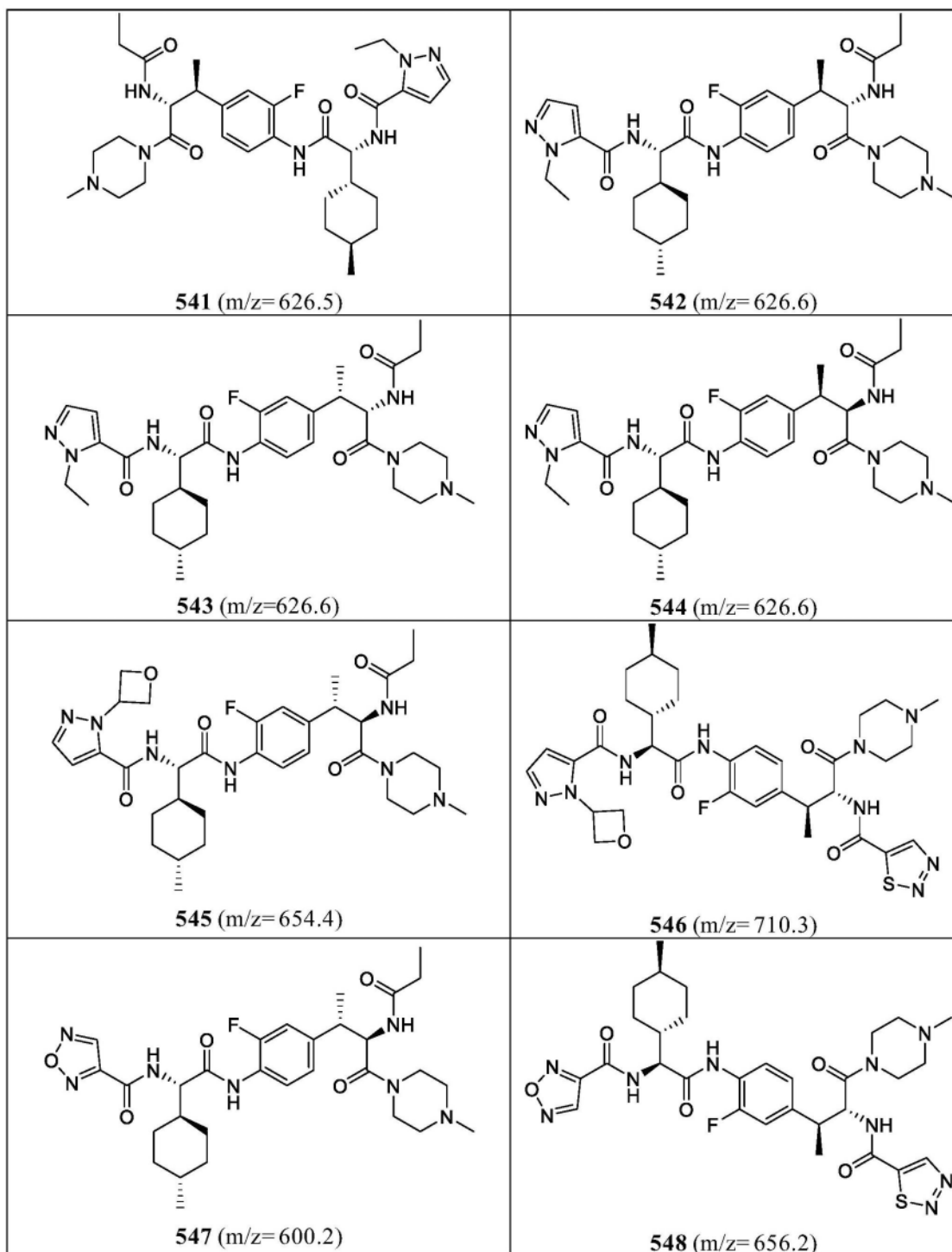
绝对立体化学的立体中心。

[0649]



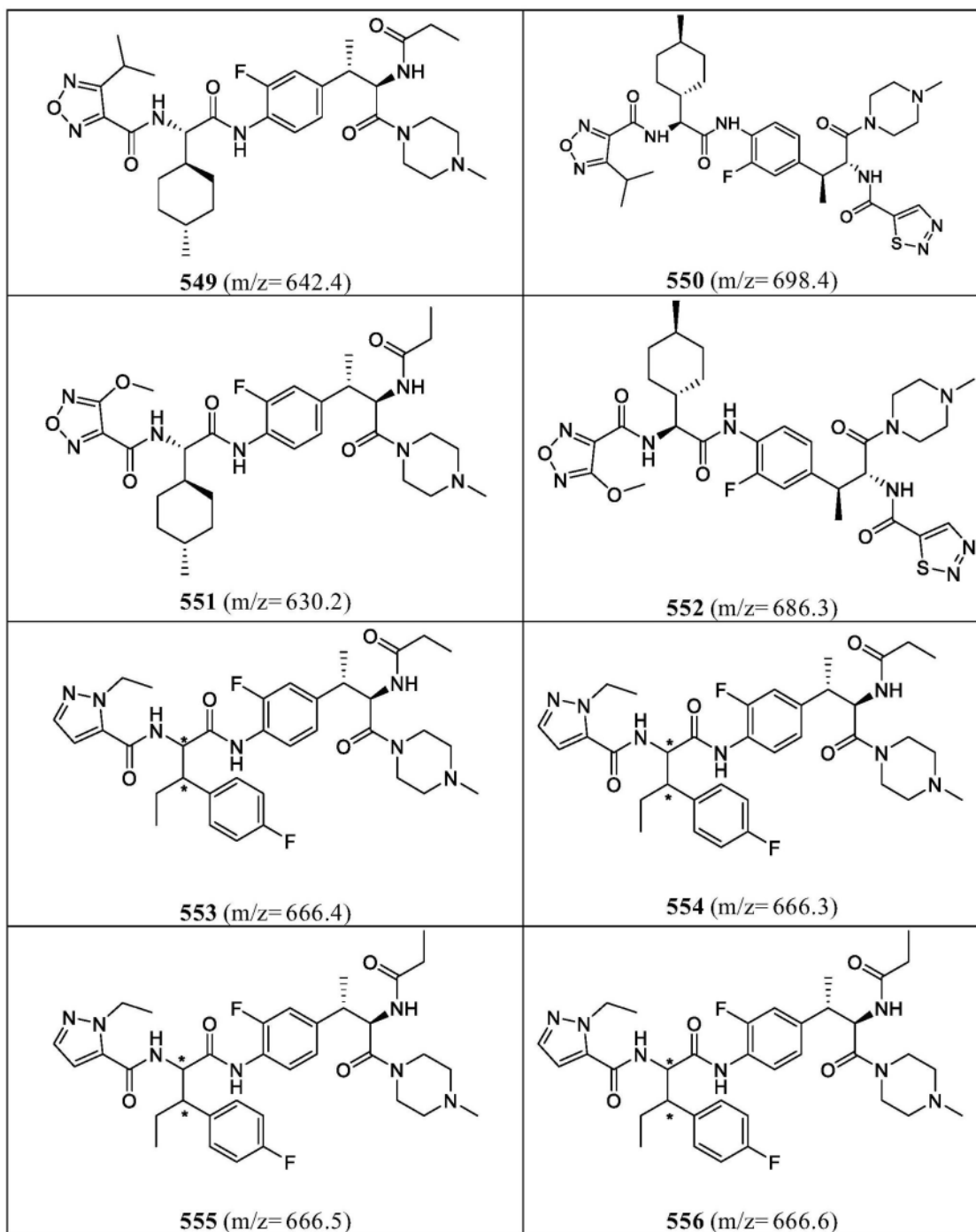
[0650]

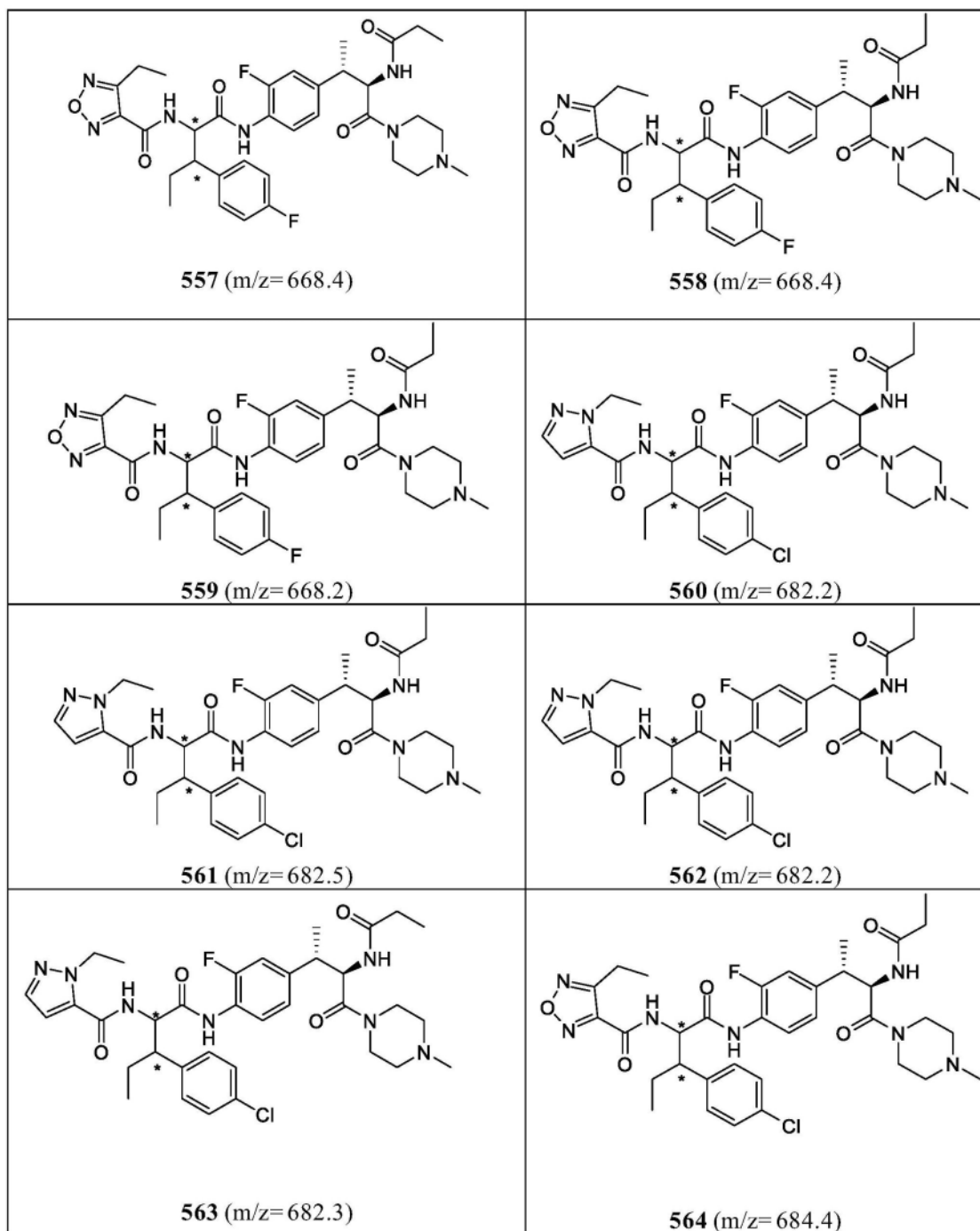




[0651]

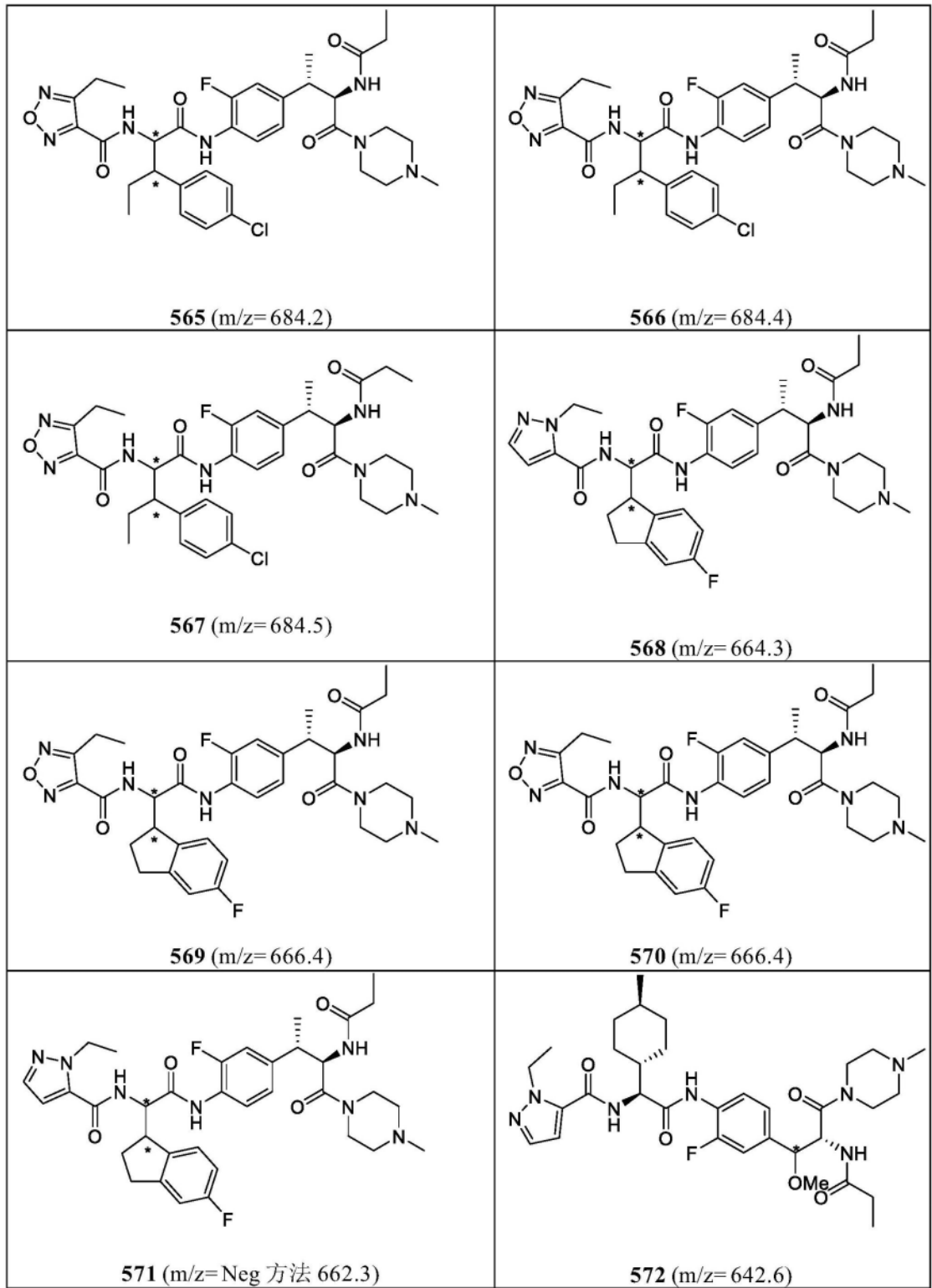
[0652]

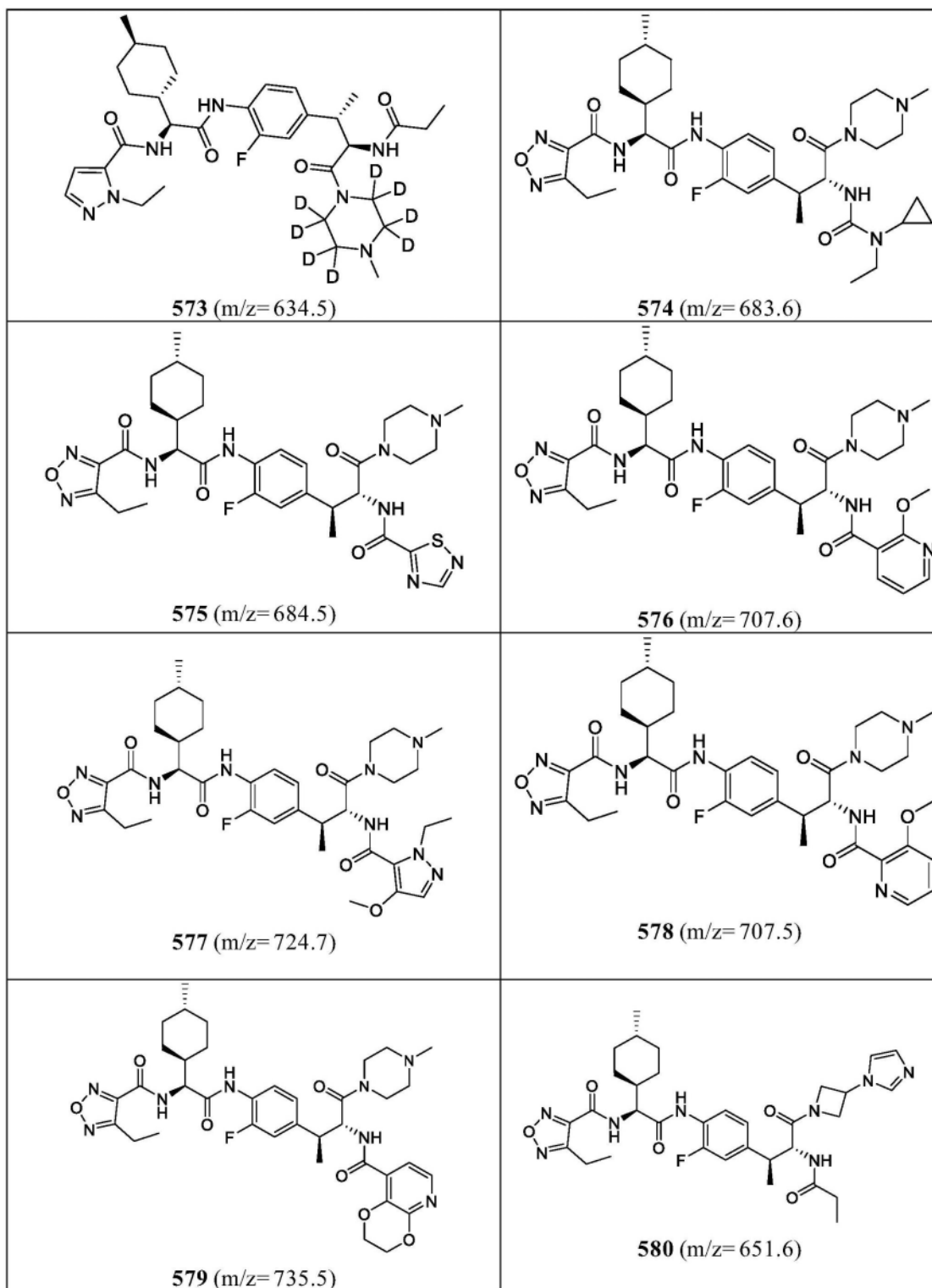




[0653]

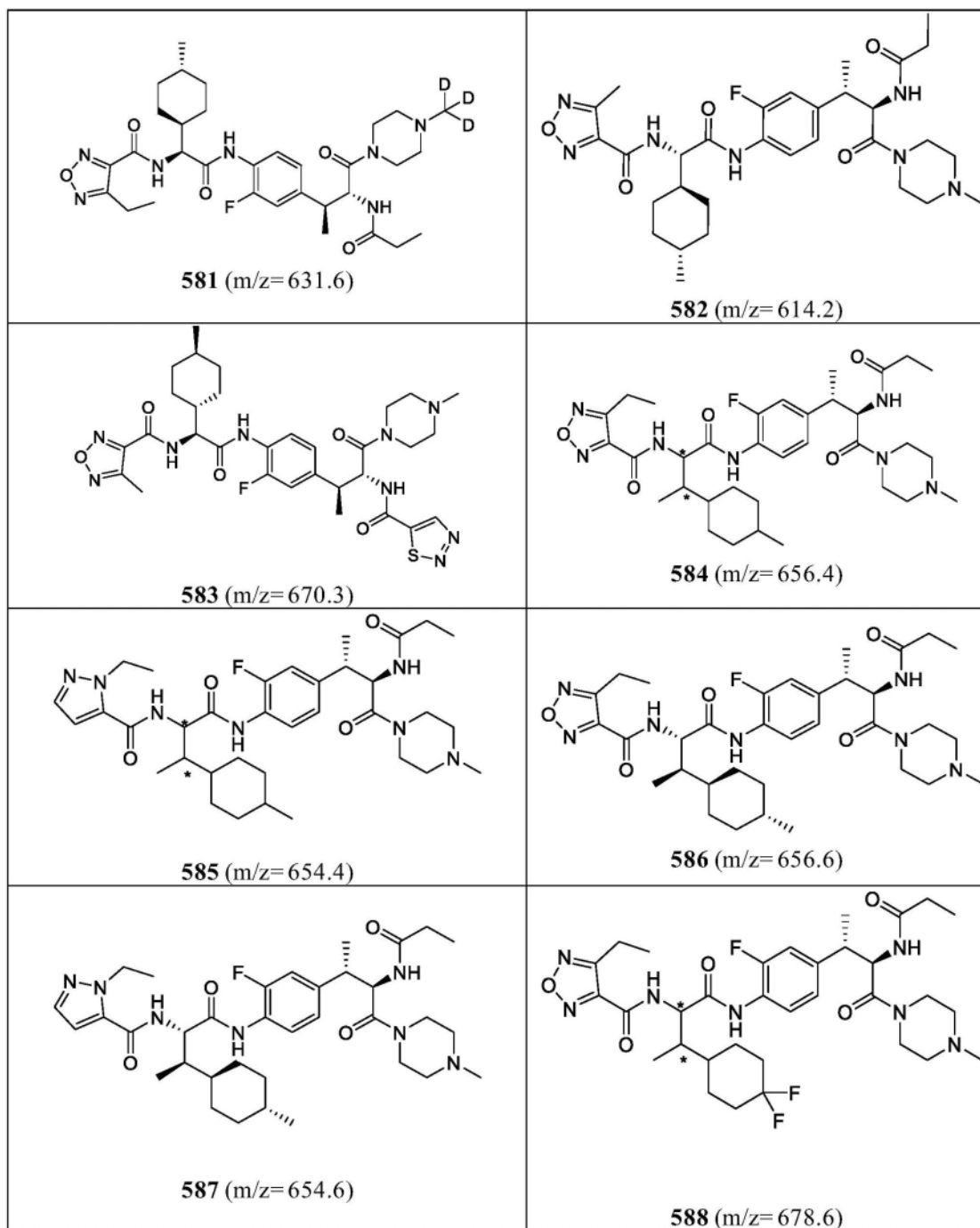
[0654]



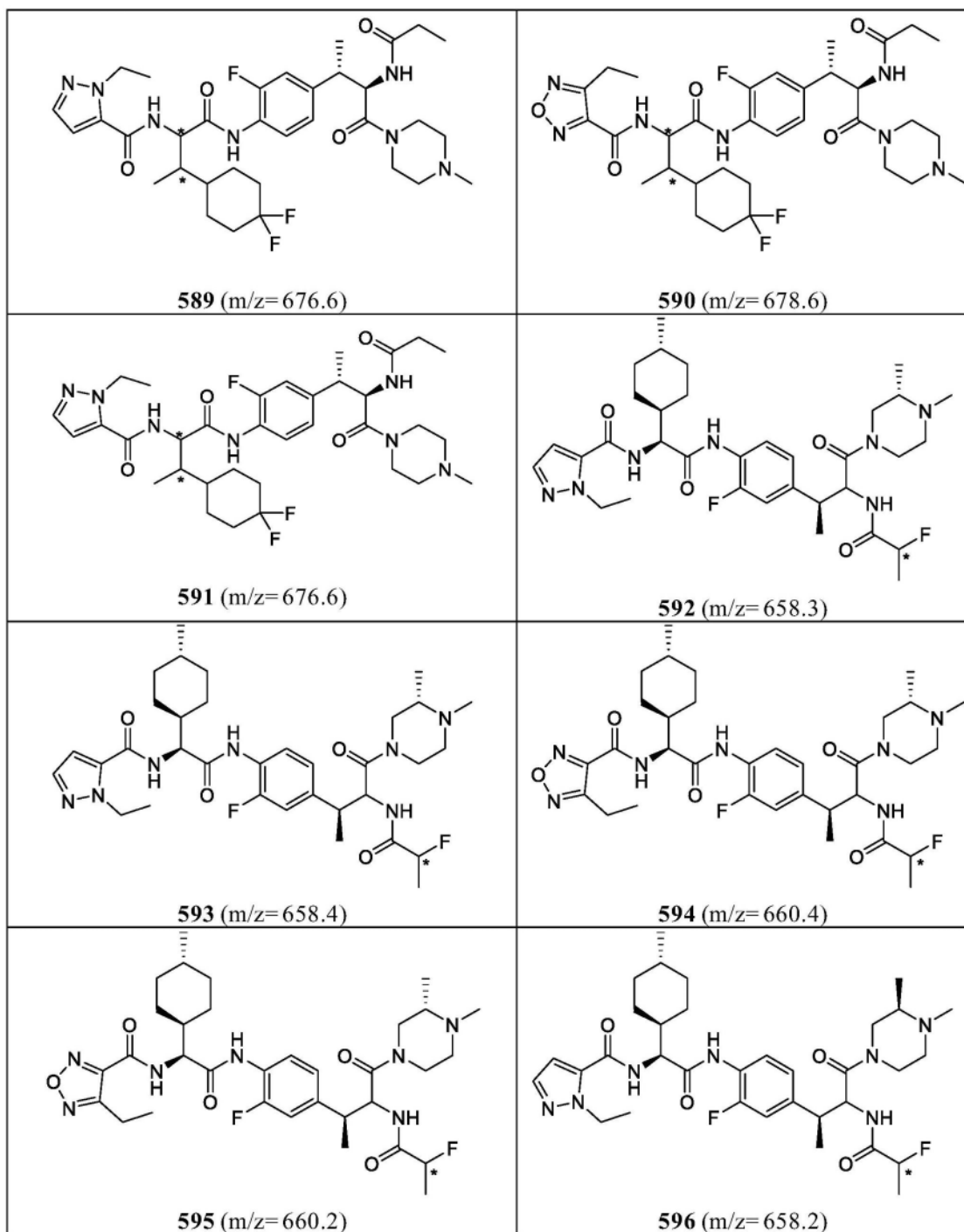


[0655]

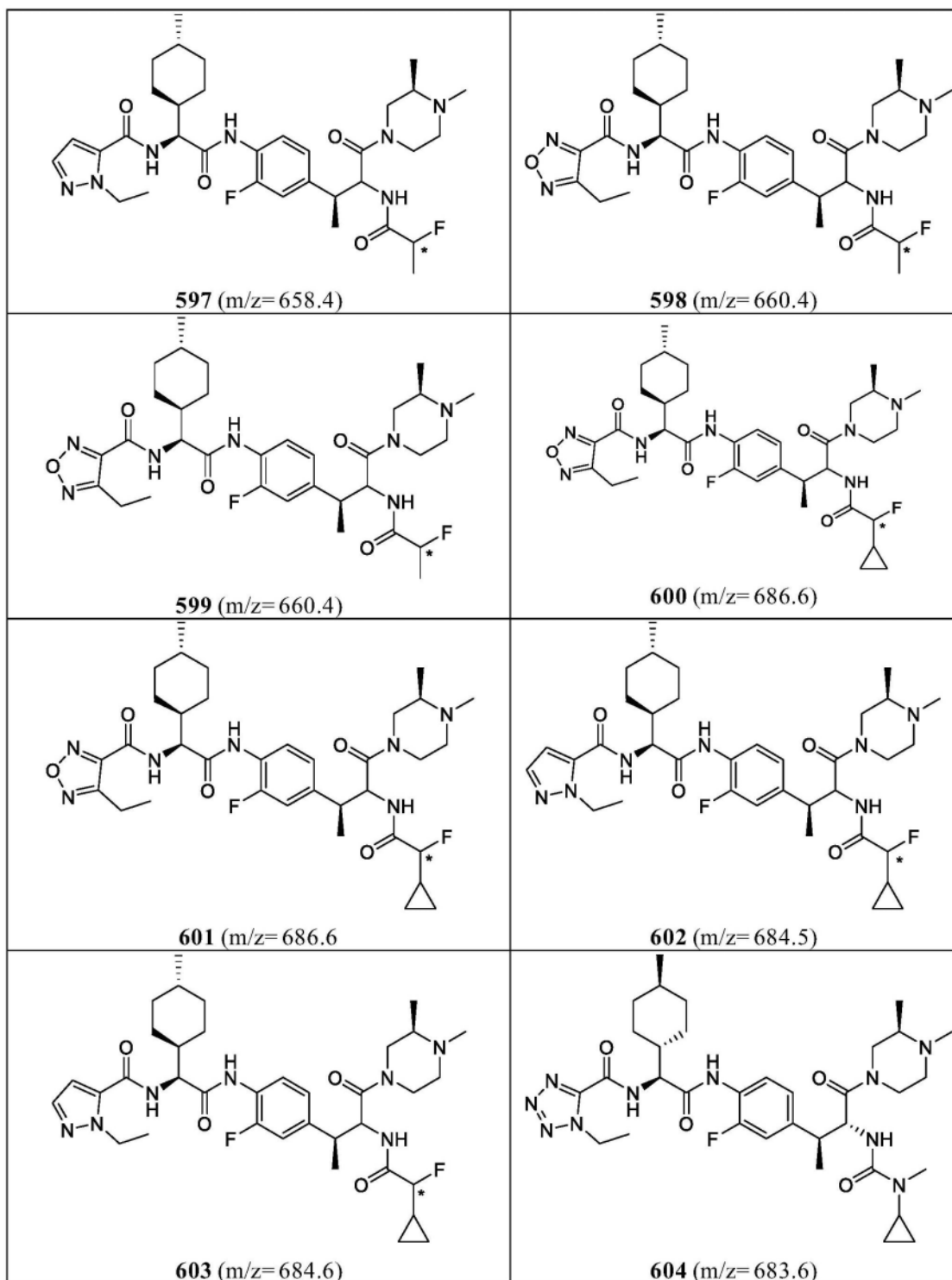
[0656]

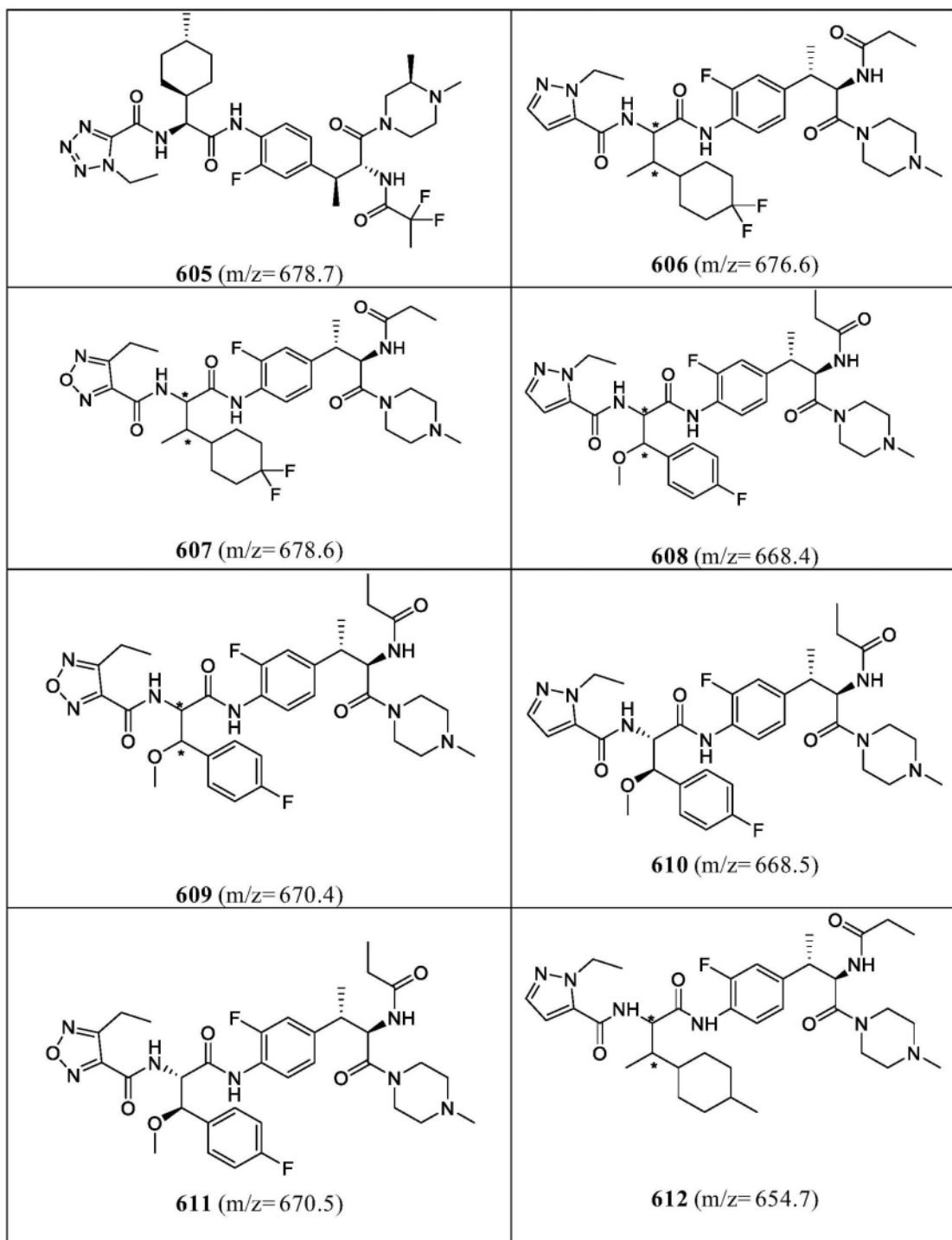


[0657]

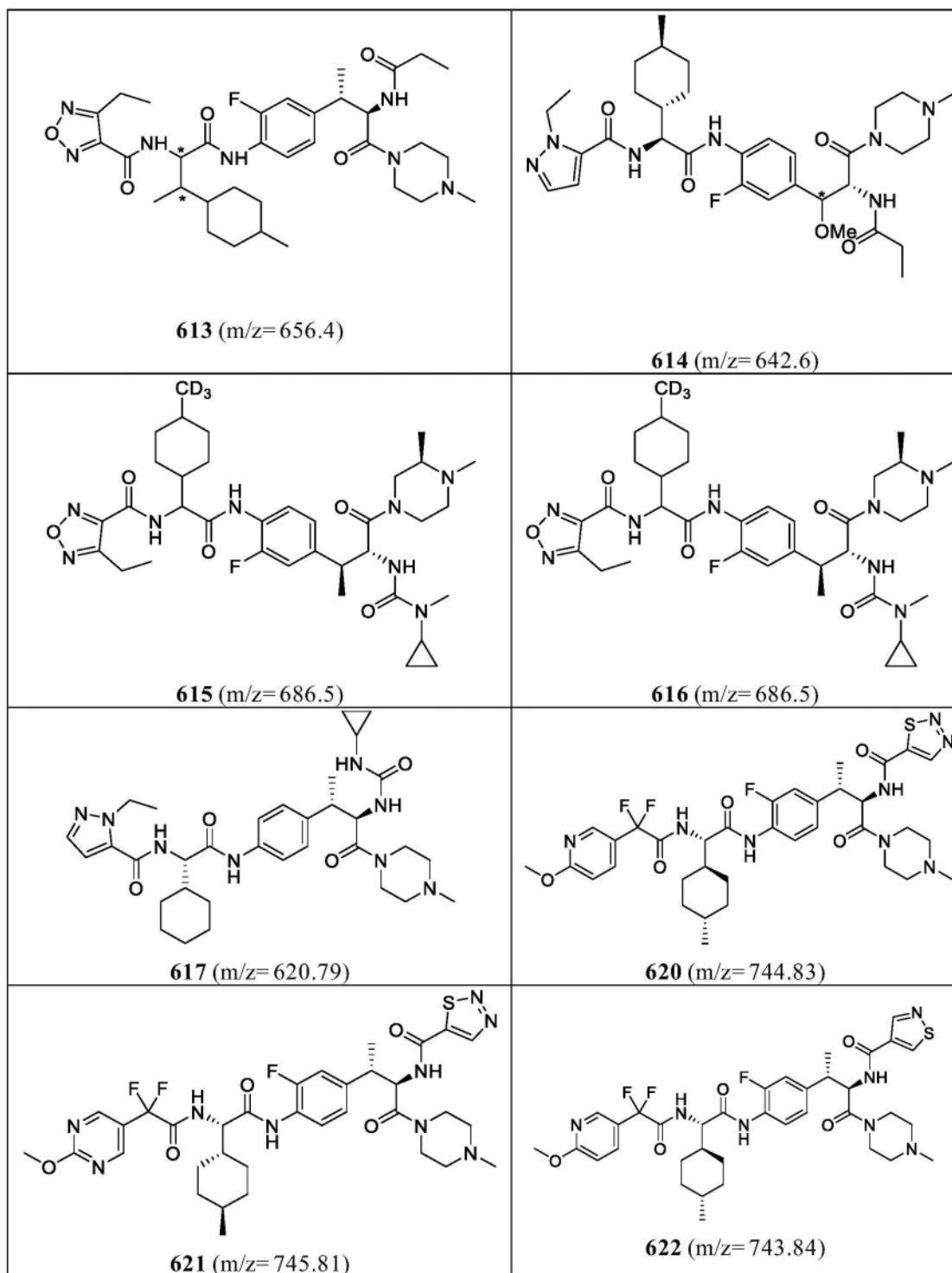


[0658]

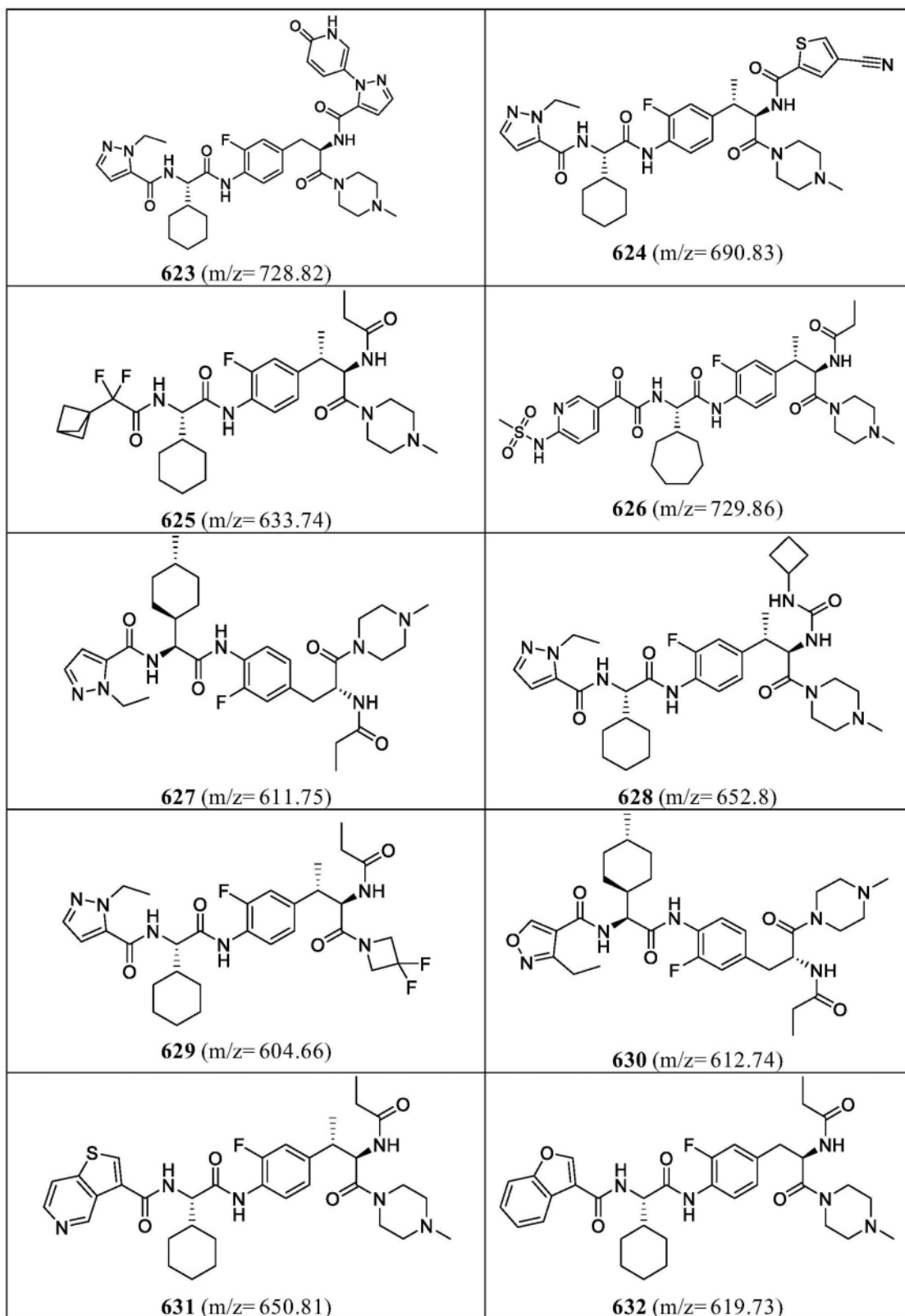




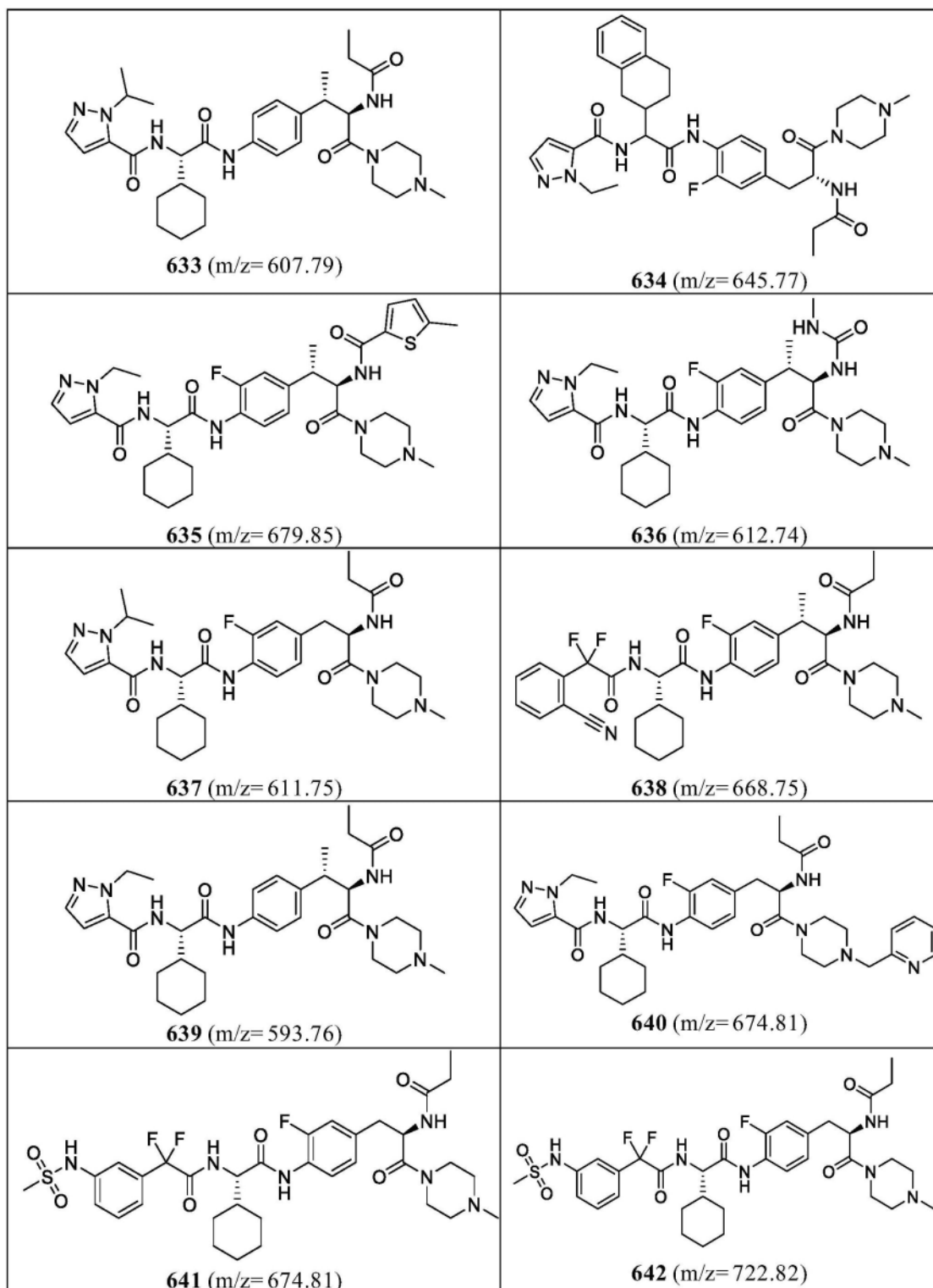
[0660]



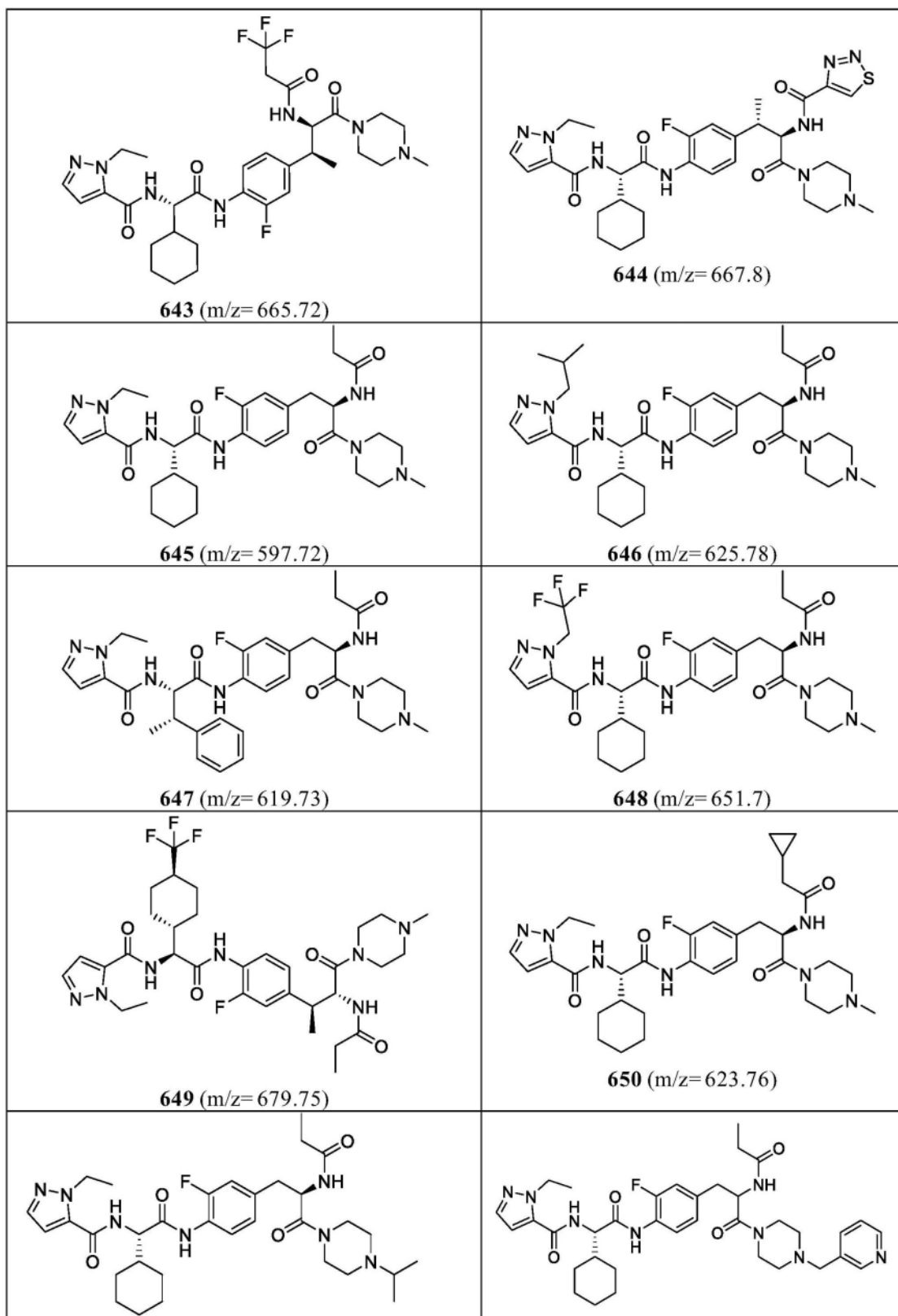
[0661]



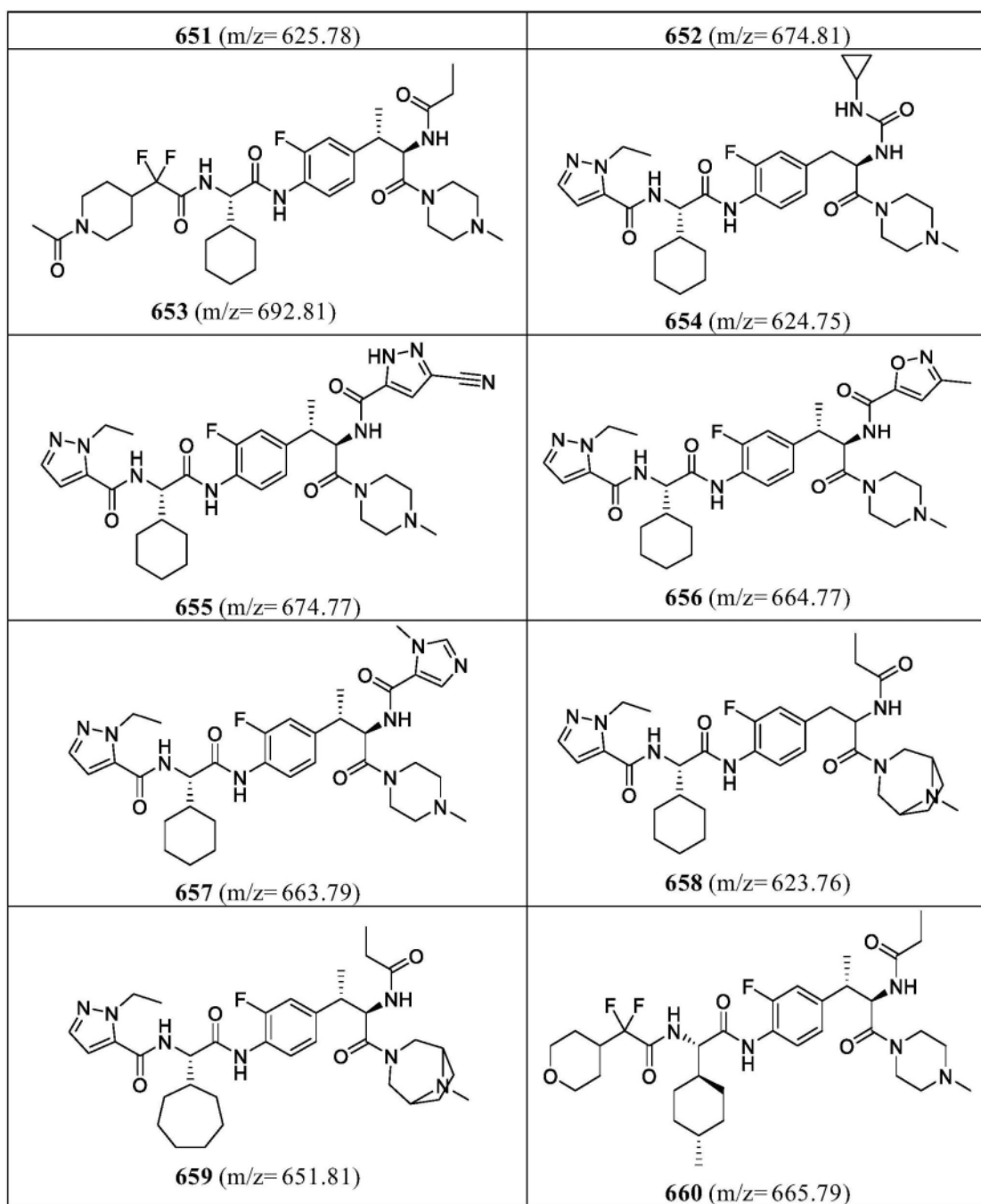
[0662]



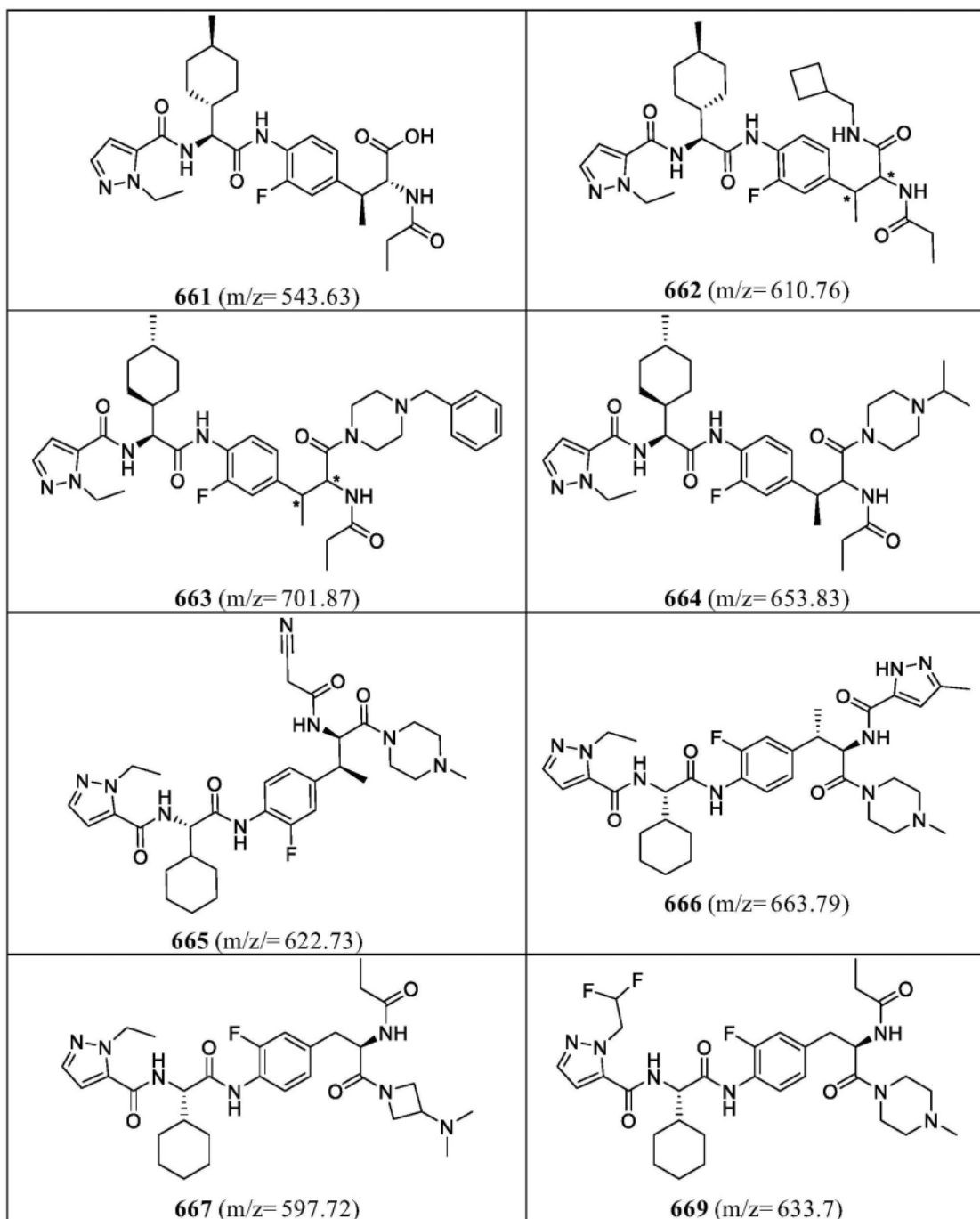
[0663]

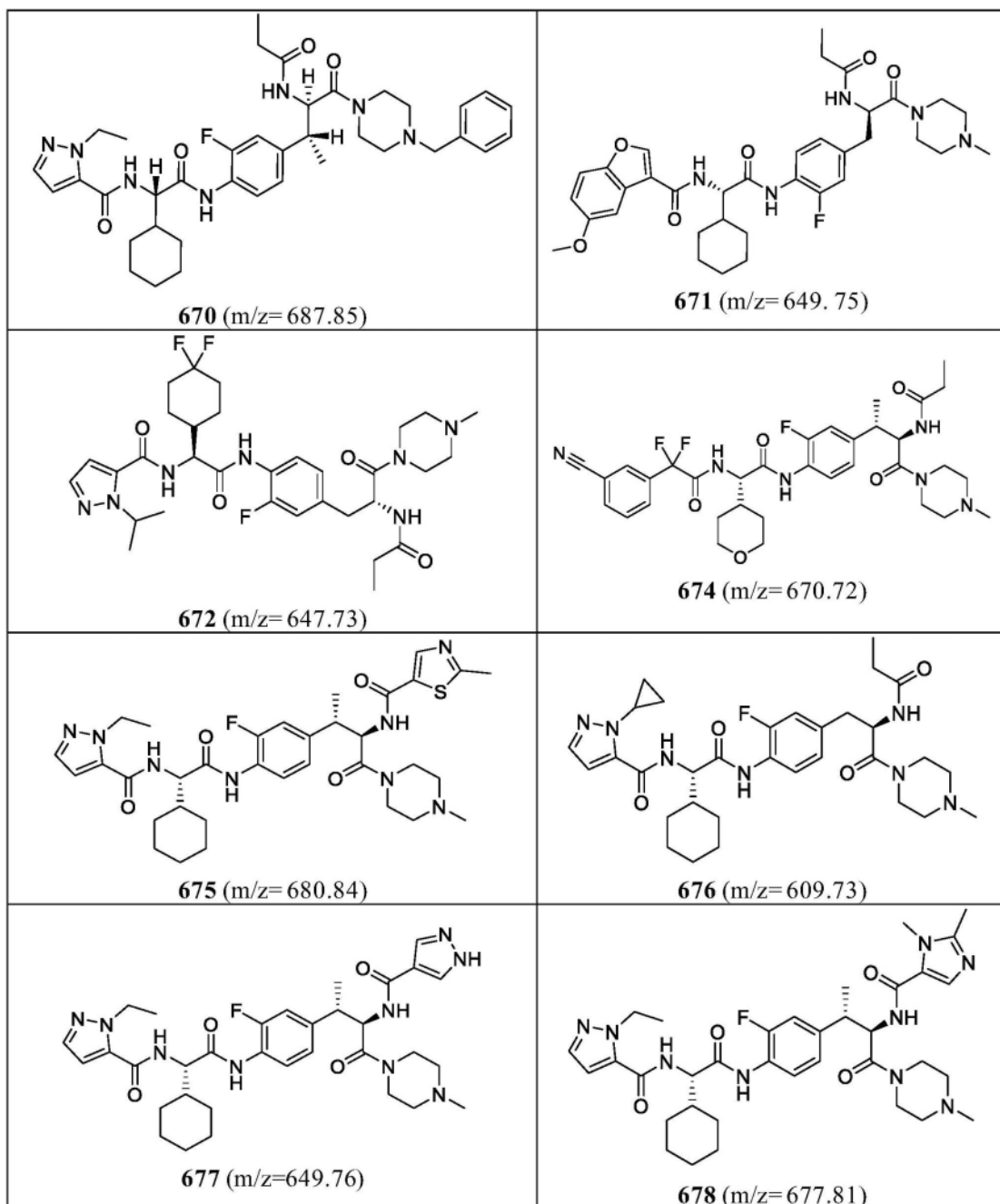


[0664]



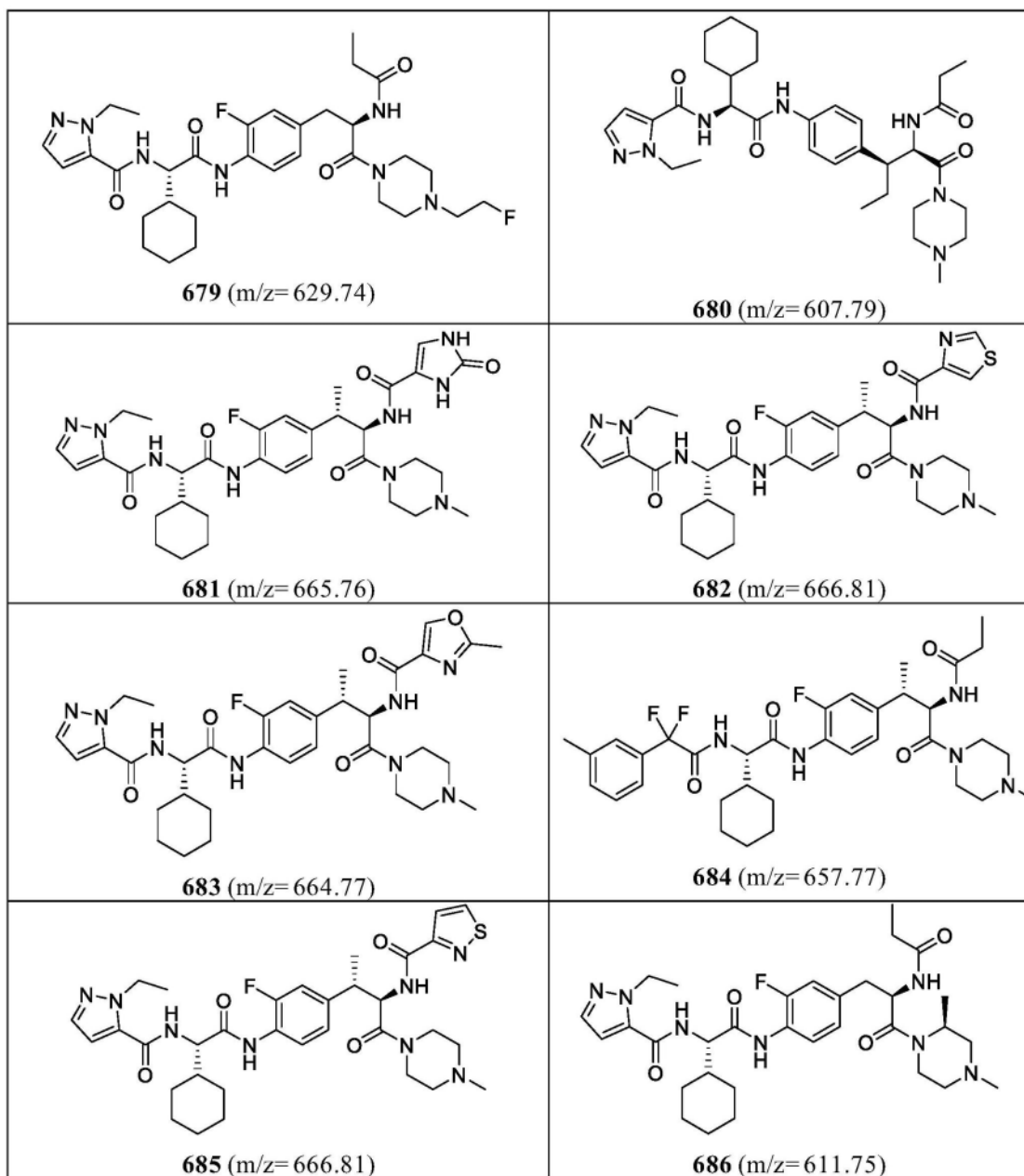
[0665]

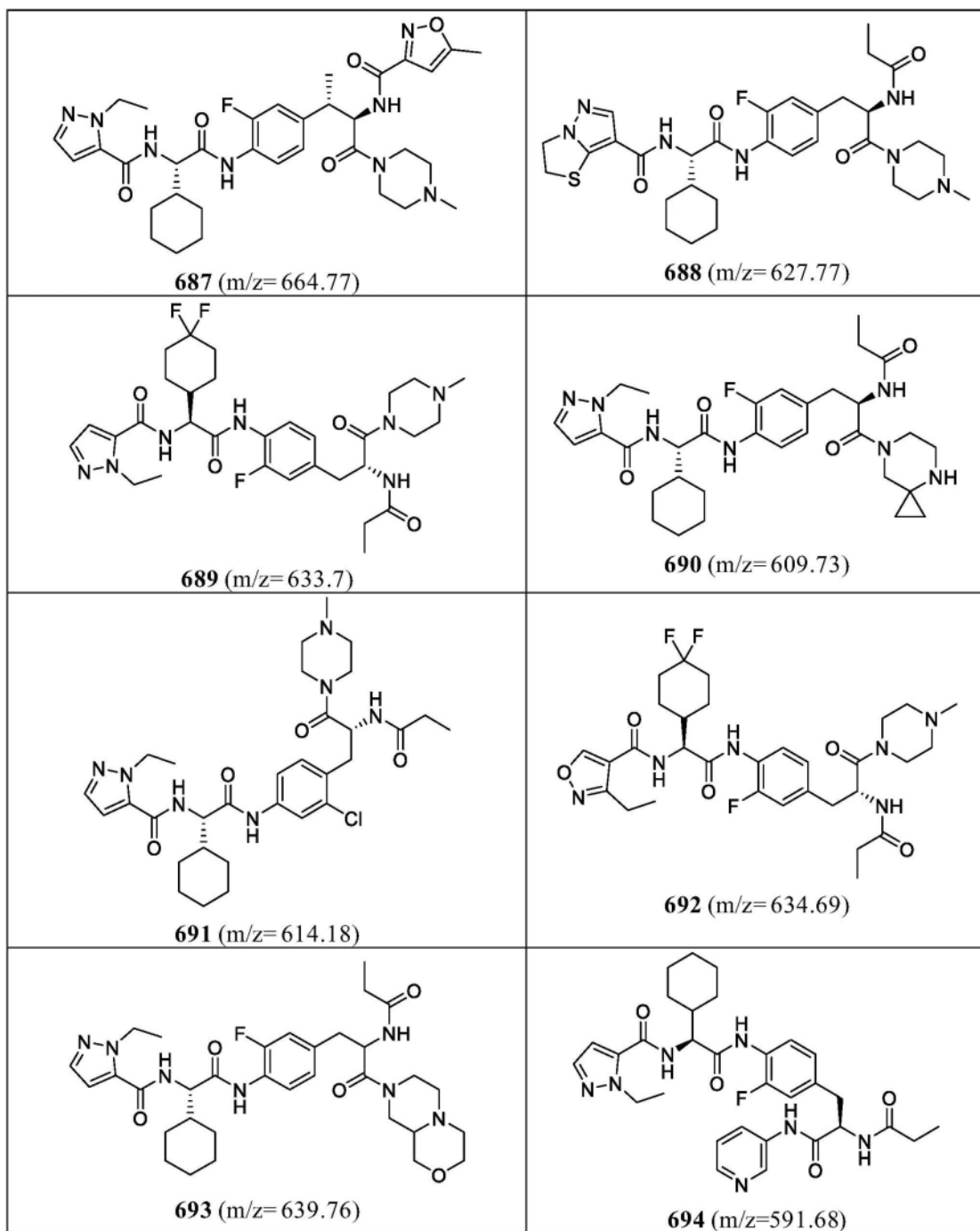




[0666]

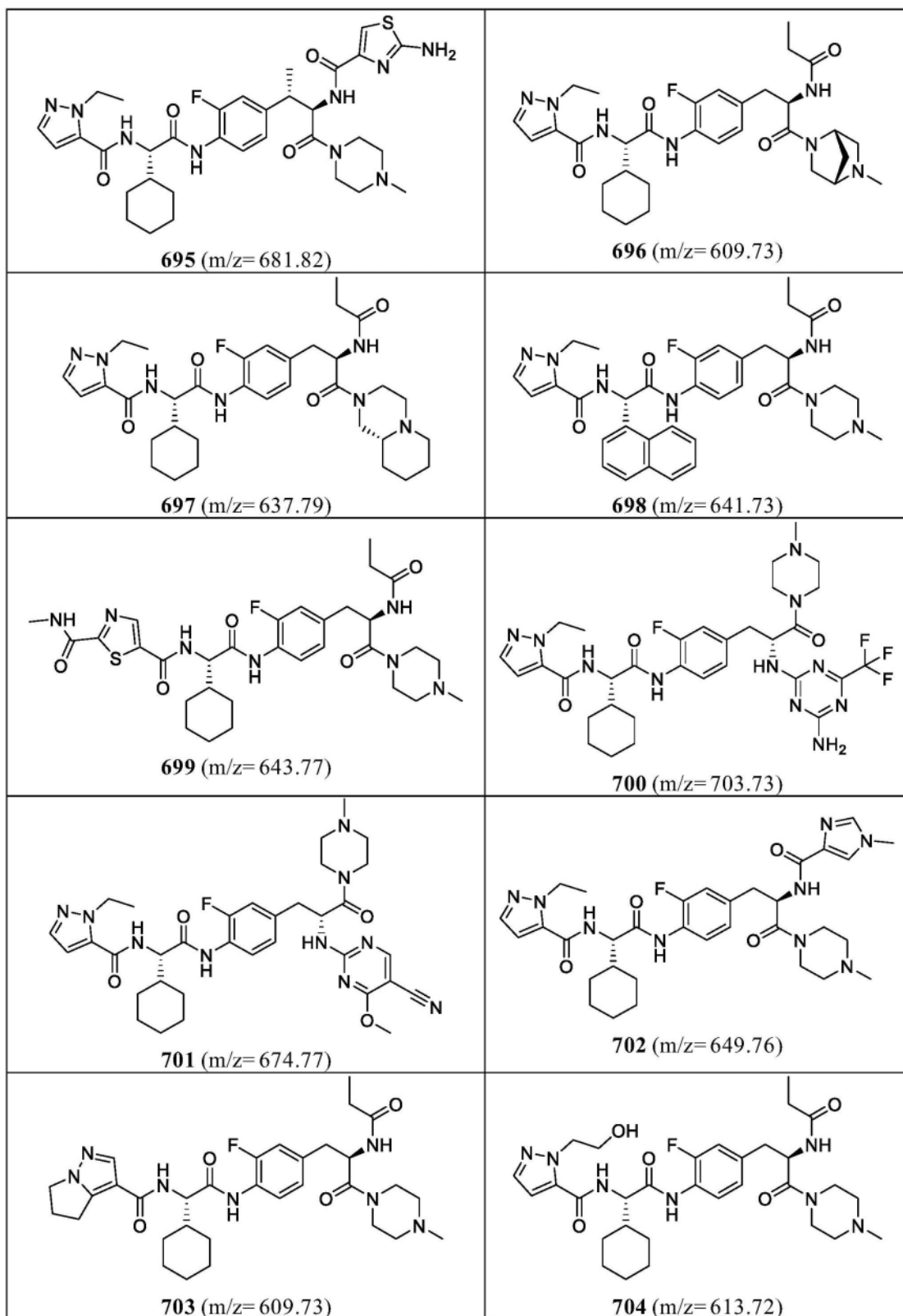
[0667]



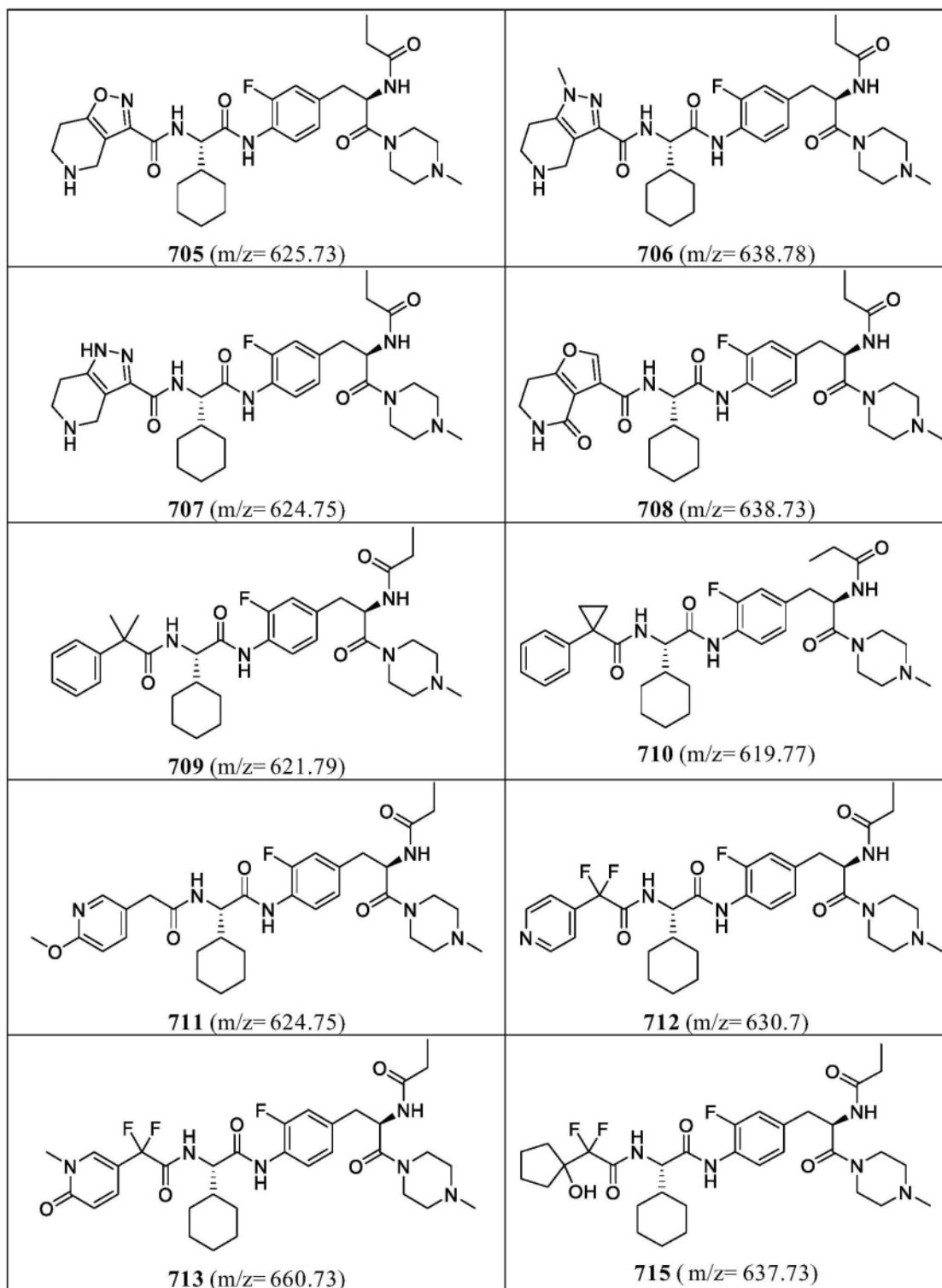


[0668]

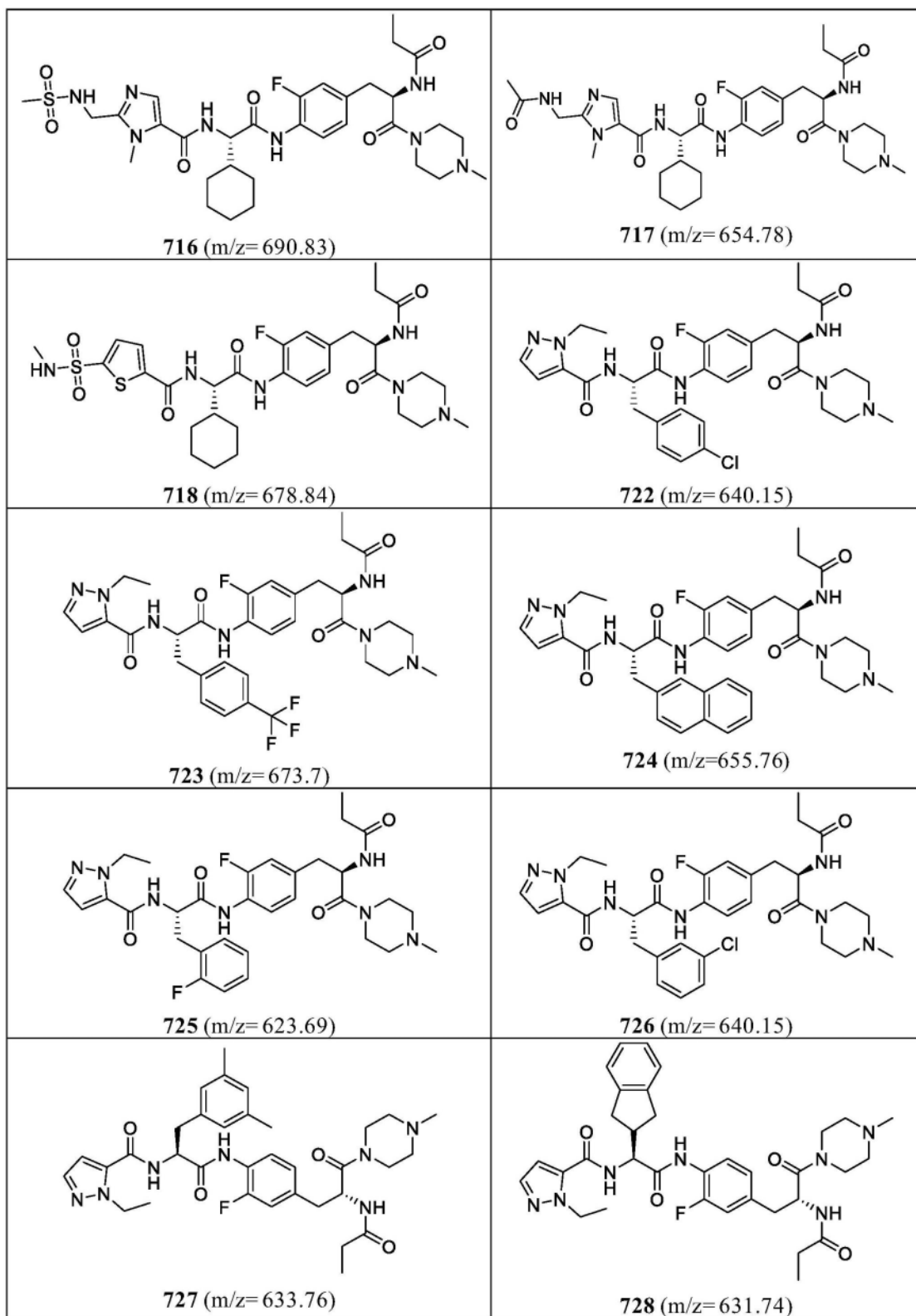
[0669]



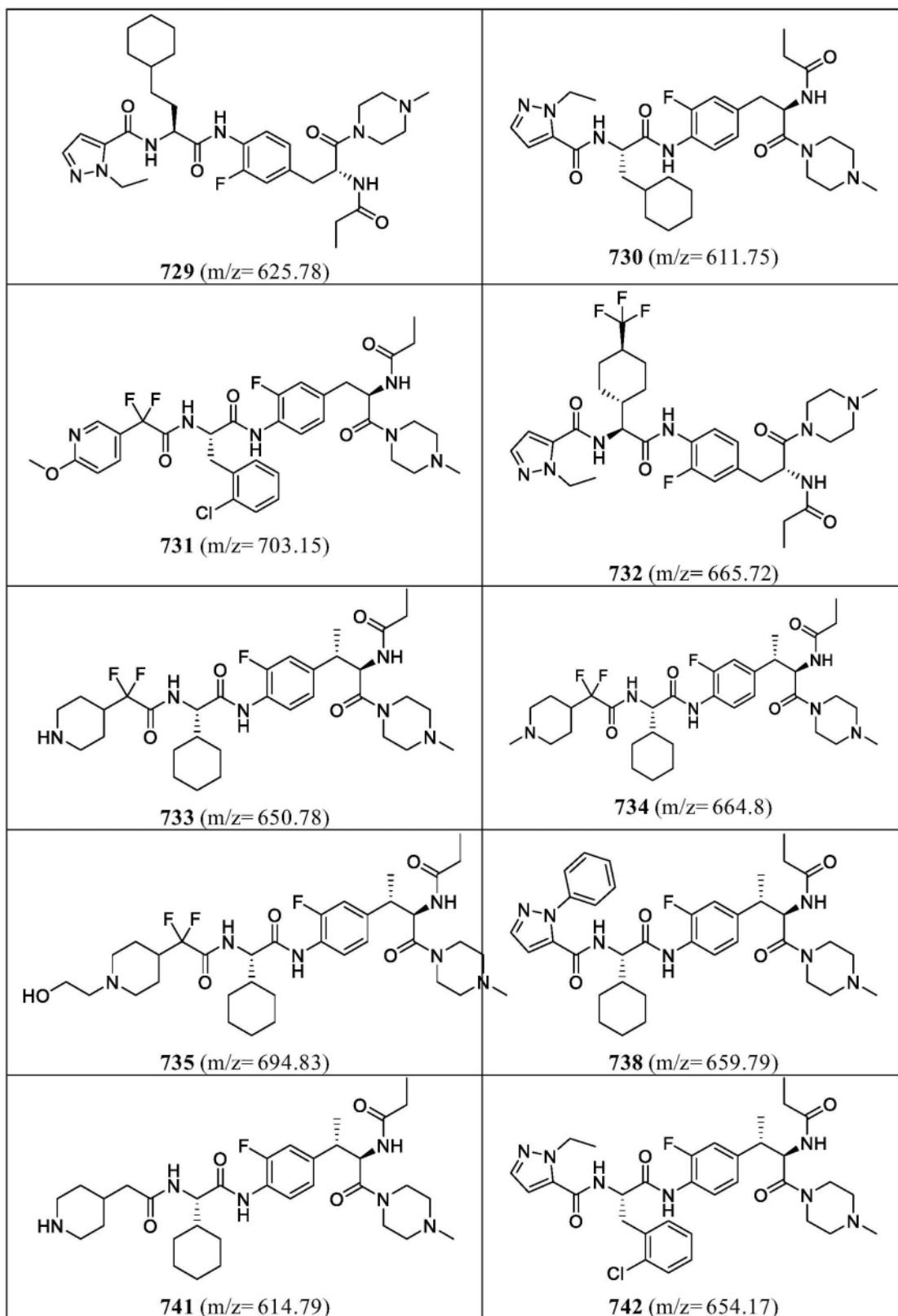
[0670]



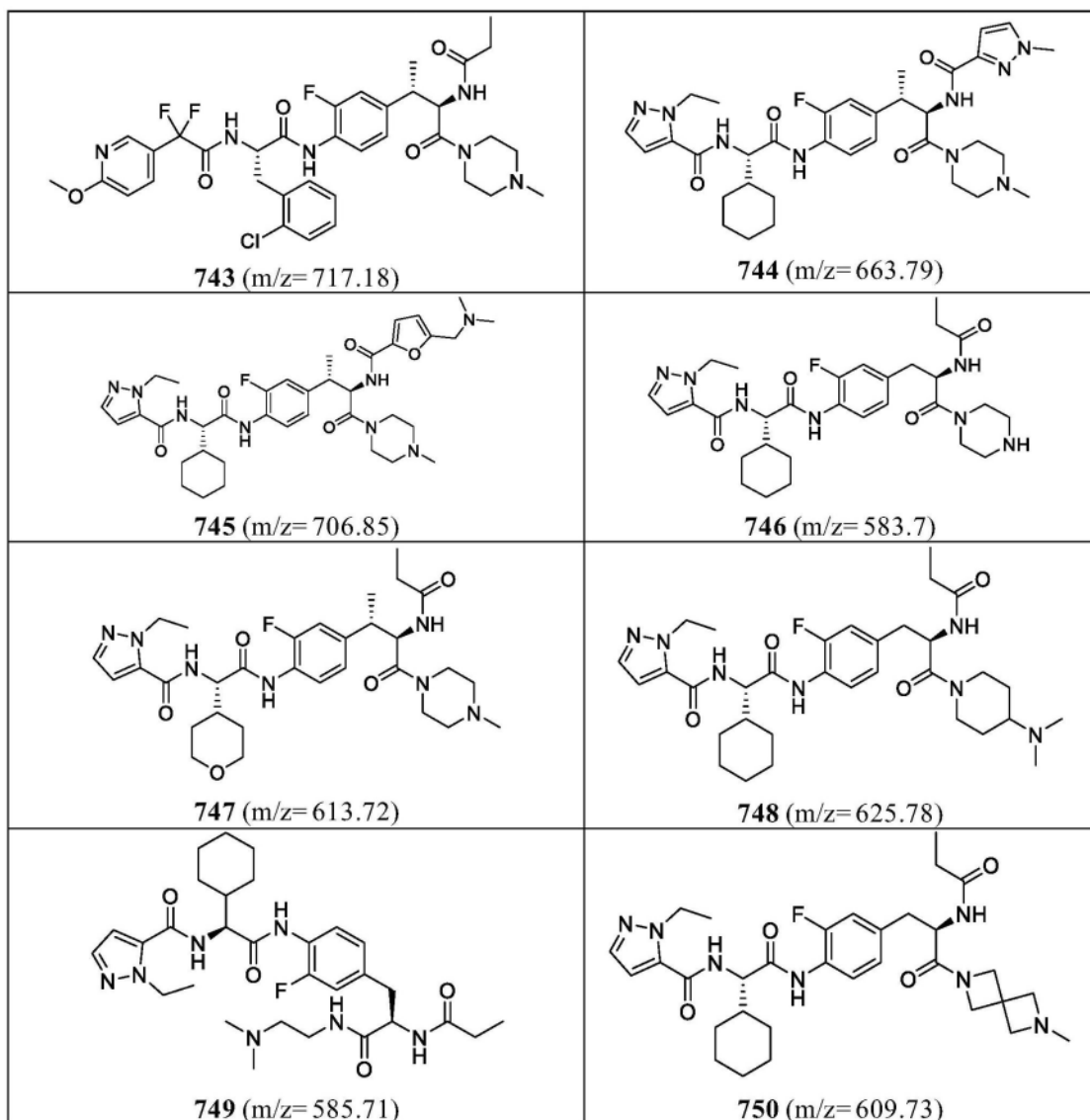
[0671]



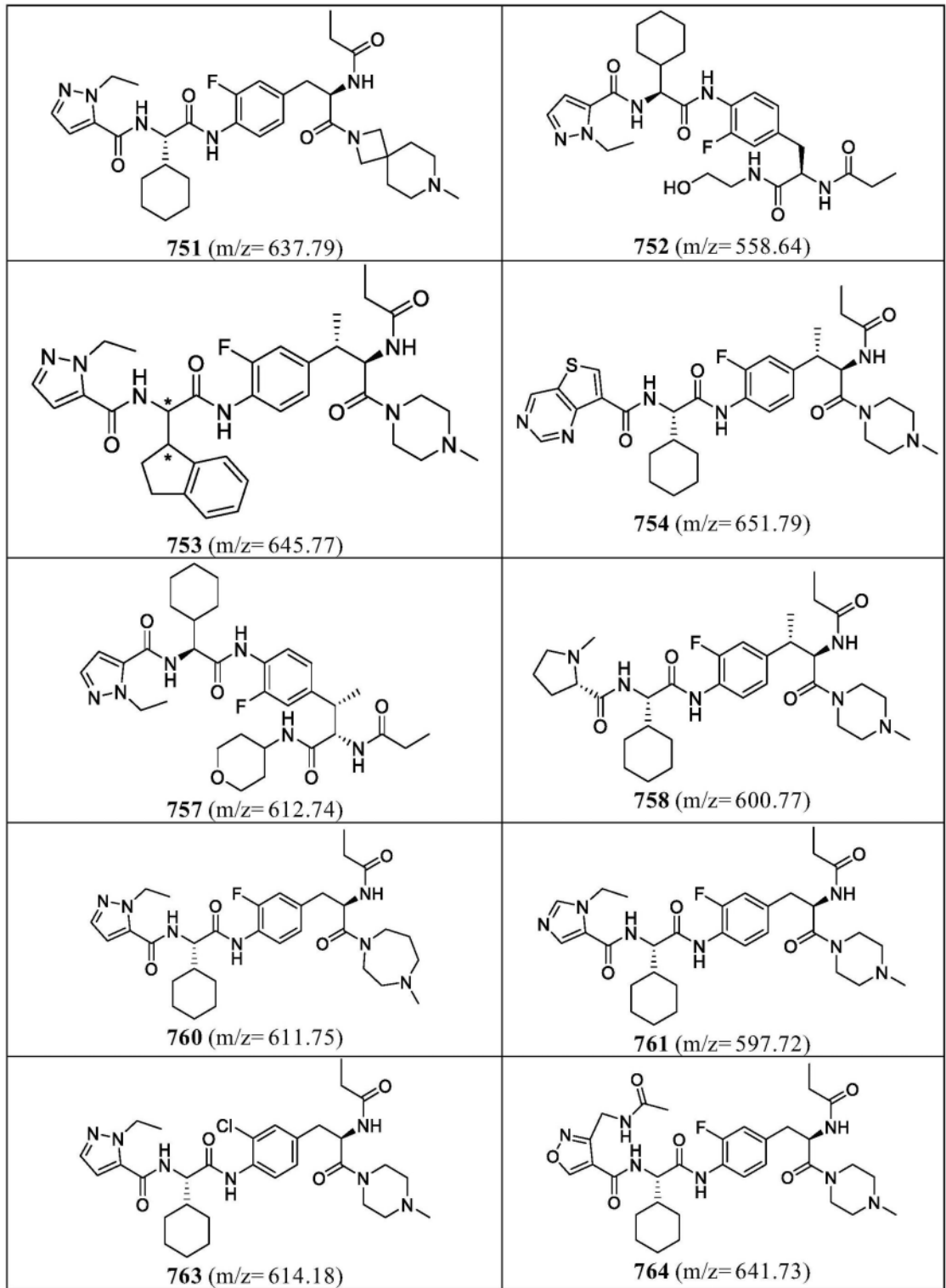
[0672]



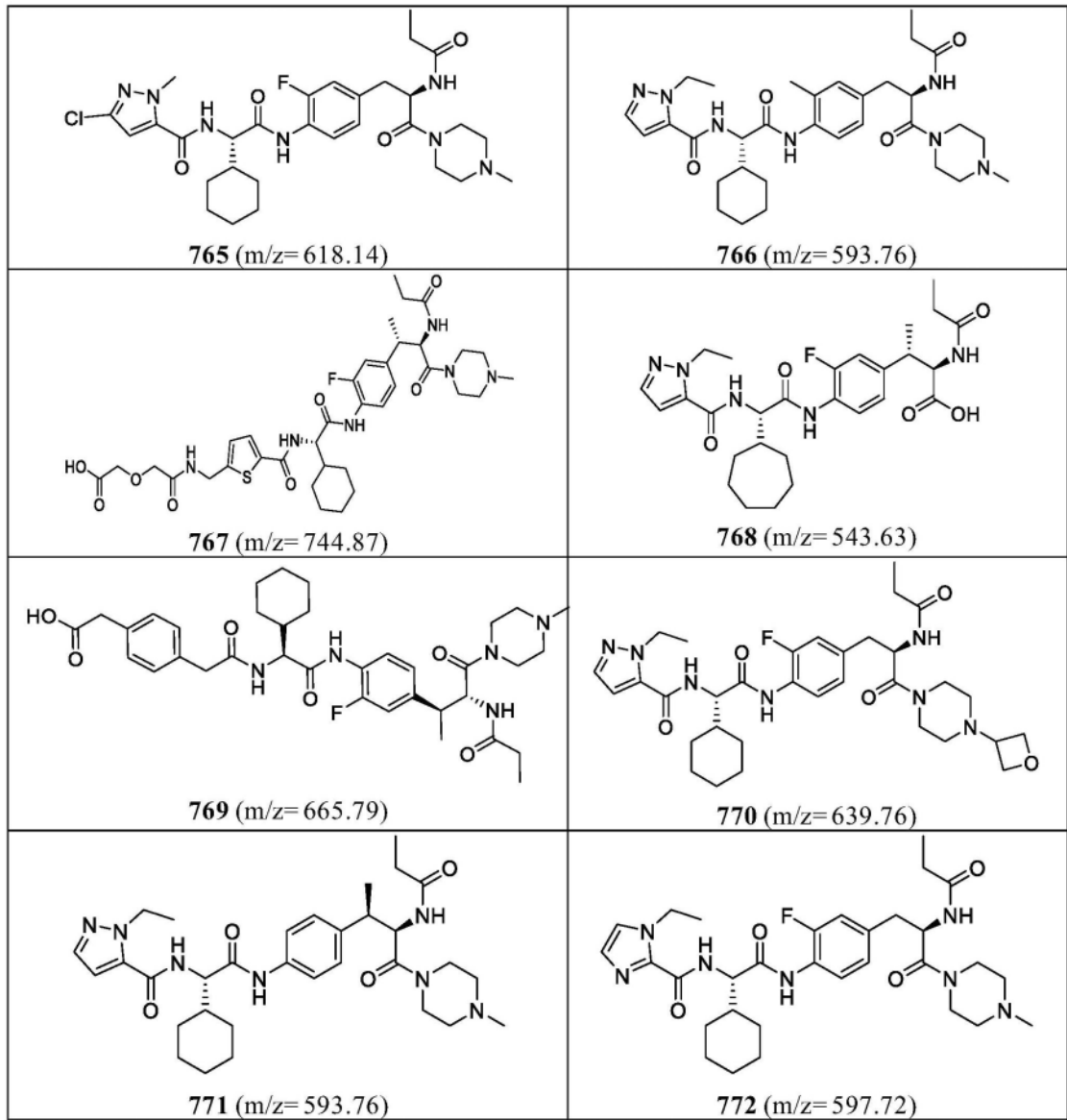
[0673]



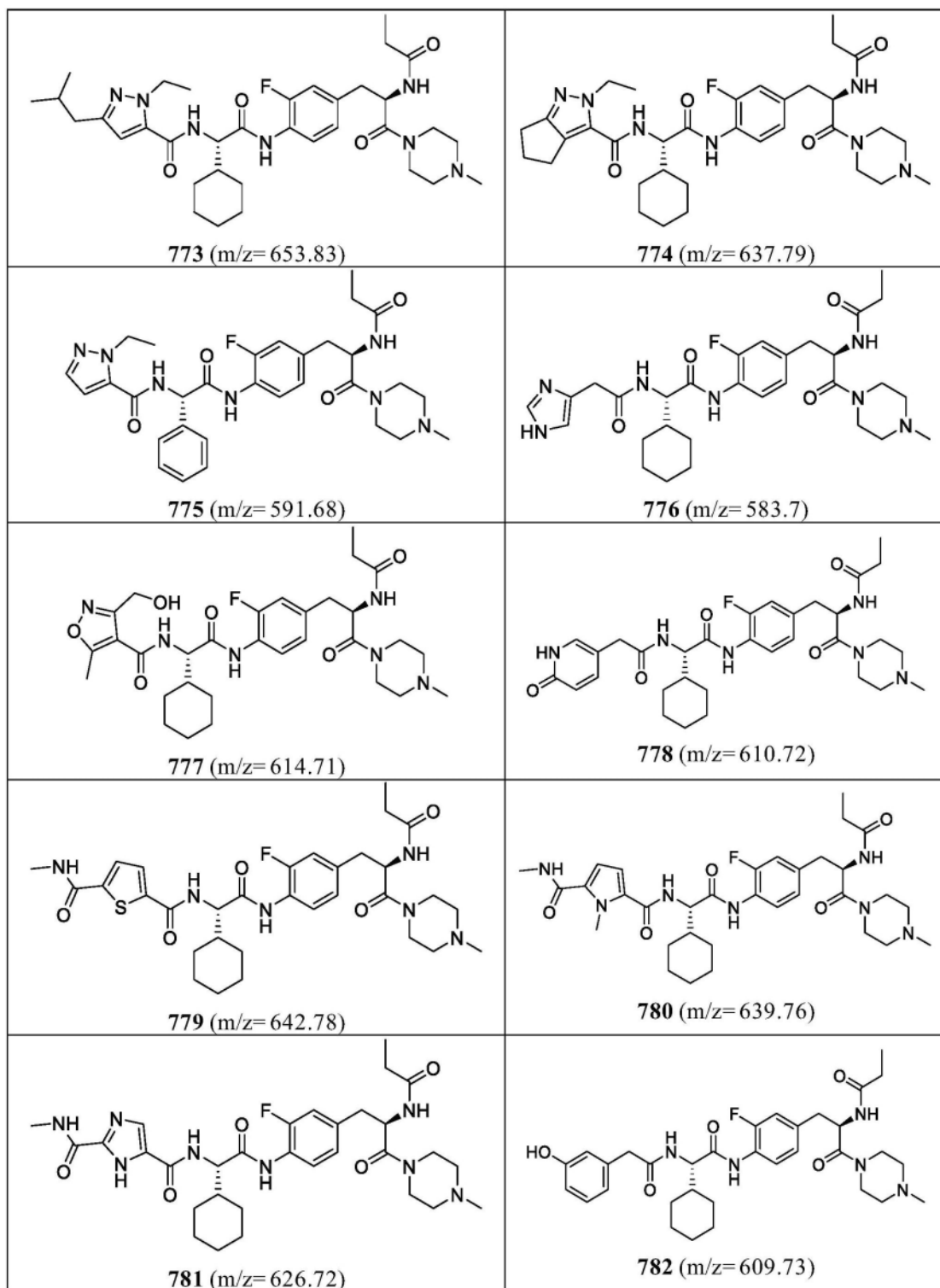
[0674]



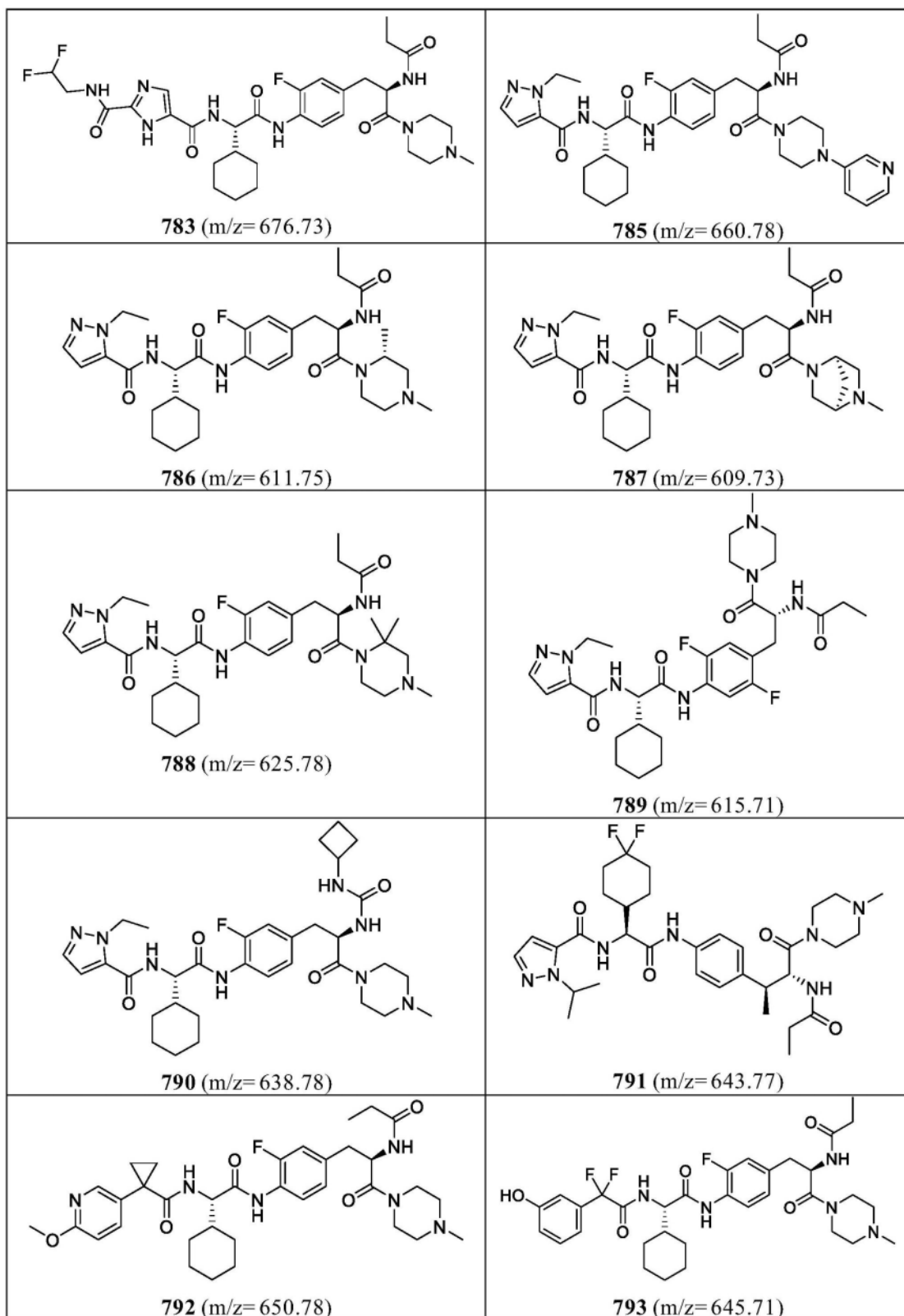
[0675]



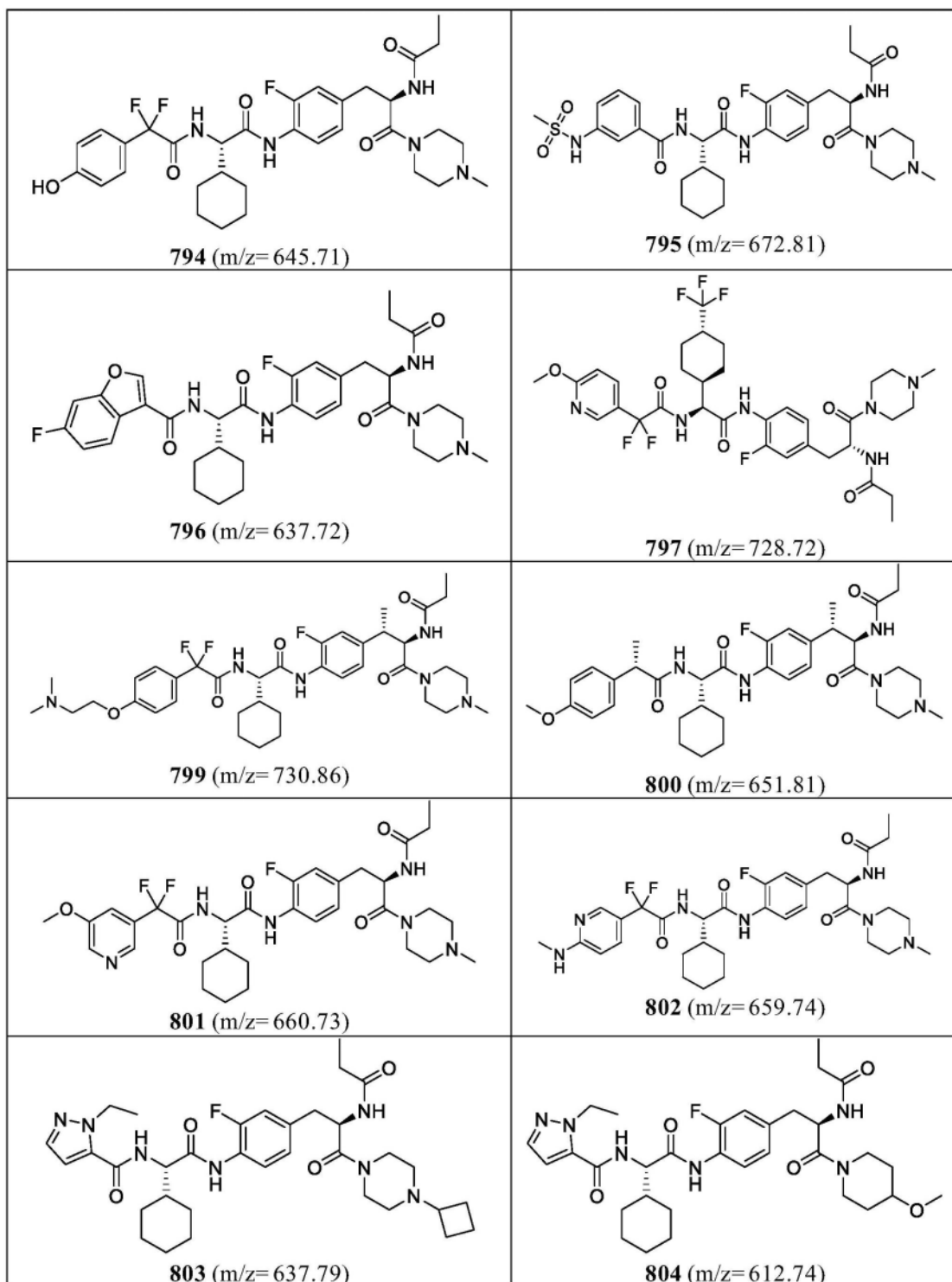
[0676]

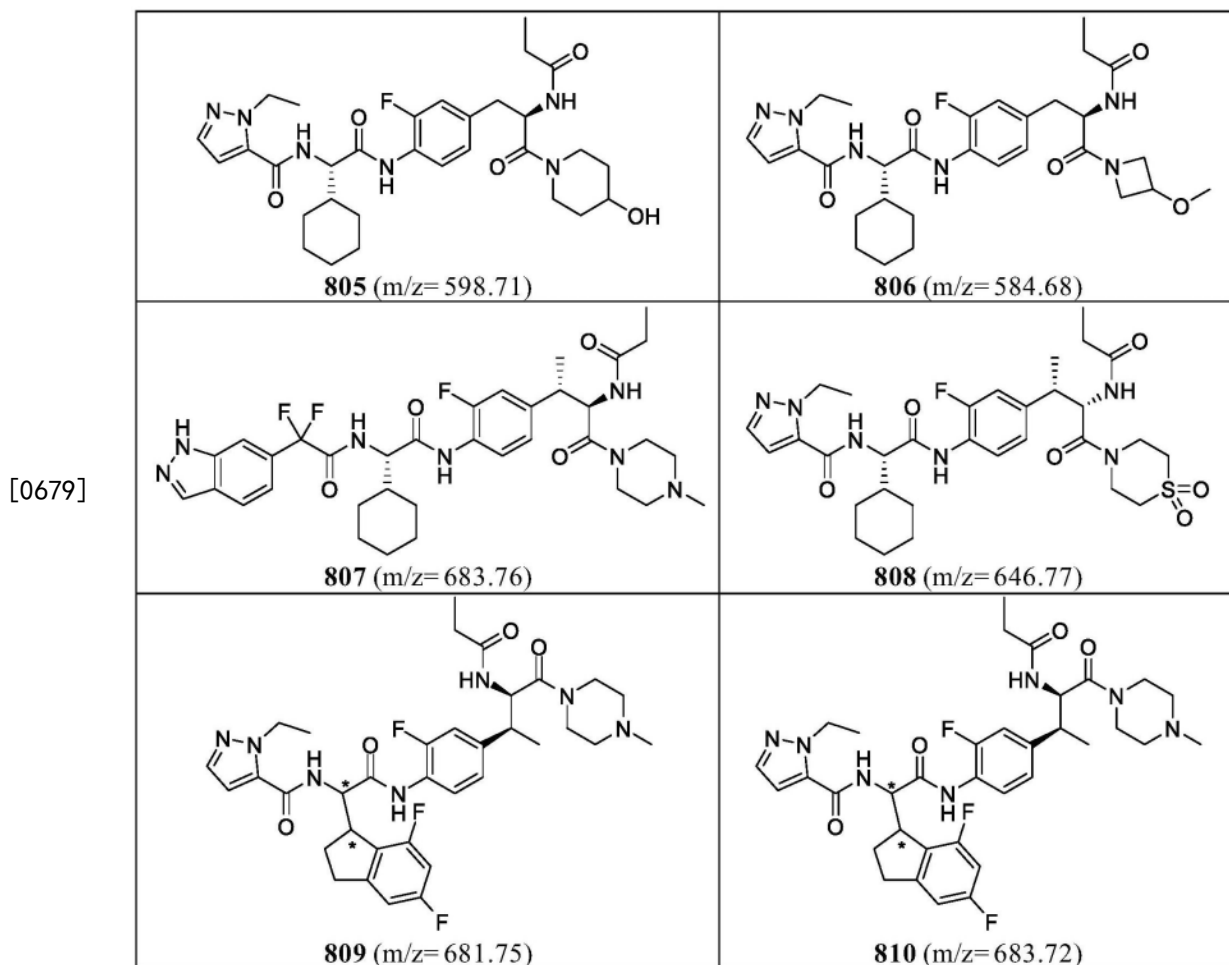


[0677]



[0678]





[0680] 实施例40: IL-17A/A HEK-Blue细胞测定

[0681] HEK-Blue IL-17A报告细胞系 (Fisher#NC1408637) 用于基于细胞的IL-17A/A抑制测定。根据制造商的说明书使细胞生长并准备用于测定。该细胞系由HEK 293细胞组成, 这些细胞被设计为表达IL-17RA、IL-17RC和Act1衔接分子, 当受到IL-17A/A刺激时, 它们的组合激活NF κ B启动子并驱动重组分泌型碱性磷酸酶 (SEAP) 基因蛋白的表达。然后将来自细胞的培养基添加到显色试剂 (Quanti-Blue Substrate, Fisher#NC9711613) 中, 并在 A_{630} 处读取。

[0682] 以10 μ M、1 μ M或0.3 μ M的最高最终化合物浓度将化合物在DMSO中滴定, 并在添加IL-17A/A (Genscript#Z03228) 之前立即添加到细胞中。然后将细胞、化合物和IL-17A/A温育20小时, 之后取出培养基进行SEAP分析。然后使用Graphpad Prism 7.0分析所得抑制曲线, 并使用4参数非线性拟合来确定 IC_{50} 值。添加DMSO直至0.1%的通用最终浓度以优化背景。

[0683] 表1包括选定化合物对IL-17A/A抑制的 pIC_{50} 值; 其中将化合物的 pIC_{50} 大于或等于8作为A; $8 > B \geq 7$ 作为B; 并且 $7 > C \geq 5$ 。表1还包括选定化合物对IL-17A/A抑制的 pIC_{50} 值; 其中化合物分为以下活性类别:

[0684] X1a: 以至多10 μ M评价化合物并且没有将活性抑制 $>80\%$, 但是它们在10 μ M时显示出一些活性 (小于 80% 且大于 20%);

[0685] X1b: 以至多10 μ M评价化合物并且在10 μ M时将活性抑制小于 20% ;

[0686] X2a: 以至多1 μ M评价化合物并且没有将活性抑制 $>80\%$, 但是它们在1 μ M时显示出

一些活性(小于80%且大于20%);

[0687] X2b:以至多1uM评价化合物并且在1uM时将活性抑制小于20%;

[0688] X3a:以至多0.3uM评价化合物并且没有将活性抑制>80%,但是它们在0.3uM时显示出一些活性(小于80%且大于20%);

[0689] X3b:以至多0.3uM评价化合物并且在0.3uM时将活性抑制小于20%;

[0690] 表1. 选定化合物的IL-17A/A pIC₅₀抑制值

[0691]

化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制
203	C	215	C	227	B
204	C	216	C	228	A
205	C	217	C	229	B
206	C	218	B	230	A
207	C	219	B	231	A
208	C	220	B	232	B
210	C	221	B	234	B
211	C	222	B	235	B
213	C	223	C	236	B
214	B	224	A	237	B

[0692]

化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制
238	B	283	A	328	B
239	B	284	A	329	A
240	B	285	B	330	A
241	A	286	B	331	A
242	X2b	287	A	332	A
243	B	288	B	333	A
244	B	289	B	334	A
245	B	290	A	335	A
246	B	291	B	336	A
247	B	292	B	337	A
248	B	293	B	338	A
249	B	294	B	339	A
250	B	295	A	340	A
251	B	296	B	341	B
252	B	297	B	342	B
253	A	298	B	343	B
254	B	299	B	344	B
255	B	300	B	345	B
256	B	301	A	346	B
257	A	302	B	347	A
258	A	303	B	348	A
259	A	304	B	349	A
260	A	305	B	350	A
261	A	306	B	351	B
262	B	307	B	352	B
263	A	308	A	353	B
264	B	309	B	354	A
265	A	310	B	355	A
266	A	311	A	356	B
267	A	312	A	357	A
268	A	313	B	358	B
269	A	314	B	359	B
270	A	315	A	360	B
271	A	316	A	361	B
272	A	317	B	362	B
273	A	318	B	363	A
274	A	319	B	364	A
275	A	320	B	365	B
276	B	321	B	366	A
277	A	322	B	367	B
278	A	323	B	368	B
279	B	324	B	369	B
280	B	325	B	370	B
281	B	326	B	371	B
282	A	327	B	372	B

[0693]

化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制
373	B	427	A	477	B
374	B	428	B	478	B
375	B	429	A	479	A
376	B	430	A	480	A
377	B	431	A	481	A
378	B	432	A	482	B
380	B	433	A	483	B
381	B	434	A	484	B
382	B	435	A	485	B
383	B	436	A	486	B
384	B	437	A	487	B
385	B	438	B	488	A
386	B	439	B	489	B
388	B	440	A	490	B
389	B	441	A	491	B
390	A	442	B	492	A
391	A	443	A	493	B
392	B	444	B	494	A
393	B	445	B	495	B
394	A	446	A	497	A
395	B	447	B	498	B
396	B	448	A	499	A
397	B	449	A	500	A
398	A	450	A	501	B
399	A	451	A	502	A
400	A	452	A	503	B
402	B	454	C	504	A
404	B	455	C	505	B
405	B	456	A	506	A
406	B	457	A	507	B
407	A	458	A	508	A
408	A	460	A	509	B
409	B	462	A	510	B
410	B	464	A	511	A
414	A	465	A	512	B
417	A	466	A	513	A
418	B	467	A	514	A
419	B	468	B	515	B
420	A	469	B	516	A
421	B	470	B	517	A
422	B	471	B	518	B
423	B	472	B	519	X3a
424	B	473	B	520	X1b
425	B	474	B	521	C
426	A	476	A	522	X1b

[0694]

化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制
523	A	570	A	615	A
524	B	571	X2a	616	A
525	B	572	C	617	B
526	B	573	A	620	A
527	B	574	A	621	B
530	A	575	X3a	622	B
531	B	576	B	623	C
532	B	577	B	624	C
533	A	578	X3b	625	C
534	B	579	B	626	C
535	A	580	X3a	627	C
536	B	581	B	628	C
537	B	582	B	629	C
538	A	583	A	630	C
539	A	584	X2b	631	C
540	X2b	585	X2a	632	C
541	X3b	586	A	633	C
542	X3b	587	B	634	C
543	X3b	588	X3b	635	C
544	X3a	589	X3b	636	C
545	B	590	X3b	637	C
546	B	591	X3b	638	C
547	X3b	592	B	639	C
548	X2b	593	B	640	C
549	A	594	A	642	C
550	A	595	B	643	C
551	B	596	B	644	C
552	B	597	B	645	C
553	X2a	598	B	646	C
554	C	599	A	647	C
555	A	600	A	648	C
556	X2a	601	A	649	C
557	C	602	A	650	C
558	A	603	A	651	C
559	X2b	604	A	652	C
560	X2b	605	B	653	C
561	A	606	B	654	C
562	B	607	B	655	C
563	X2b	608	X3b	656	C
564	X2a	609	X2b	657	C
565	A	610	C	658	C
566	B	611	B	659	X3a
567	X2b	612	X2b	660	X3a
568	A	613	X2b	661	X3b
569	C	614	C	662	X3a

[0695]

化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制	化合物编号	IL-17A/A 抑制
663	X3b	702	X2b	747	X2b
664	X3b	703	X2a	748	X2a
665	C	704	X2a	749	X2a
666	C	705	X2b	750	X2b
667	C	706	X2b	751	X2b
669	C	707	X2b	752	X2b
670	C	708	X2b	753	X2b
671	C	709	X2b	754	X2b
672	C	710	X2b	757	X2b
674	C	711	X2a	758	X2b
675	C	712	X2a	760	C
676	C	713	X2b	761	C
677	C	715	X2b	763	C
678	C	716	X2b	764	C
679	C	717	X2b	765	C
680	C	718	X2a	766	C
681	C	722	X2b	767	C
682	C	723	X2b	768	C
683	C	724	X2b	769	C
684	C	725	X2b	770	C
685	C	726	X2b	771	X1a
686	C	727	X2b	772	X1a
687	C	728	X2a	773	X1b
688	C	729	X2b	774	X1b
689	C	730	X2b	775	X1b
690	C	731	X2b	776	X1b
691	C	732	X2a	777	X1b
692	C	733	X2b	778	X1b
693	C	734	X2a	779	X1a
694	C	735	X2a	780	X1b
695	C	738	X2a	781	X1b
696	X2a	741	X2b	782	X1b
697	X2a	742	X2a	783	X1b
698	X2b	743	X2a	809	A
699	X2b	744	X2a	810	A
700	X2a	745	X2b		
701	X2a	746	X2b		