



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111662297 A

(43)申请公布日 2020.09.15

(21)申请号	202010634386.7	(51)Int.Cl.	
(22)申请日	2015.11.20		<i>C07D 487/04</i> (2006.01)
(30)优先权数据			<i>A61K 31/55</i> (2006.01)
	62/083,031 2014.11.21 US		<i>A61P 1/16</i> (2006.01)
(62)分案原申请数据			<i>A61P 3/06</i> (2006.01)
	201580073351.8 2015.11.20		<i>A61P 9/10</i> (2006.01)
(71)申请人	阿卡纳治疗学有限公司		<i>A61P 9/00</i> (2006.01)
地址	英国白金汉郡		<i>A61P 3/10</i> (2006.01)
申请人	本杰明·安东尼·普拉特		<i>A61P 5/50</i> (2006.01)
(72)发明人	本杰明·安东尼·普拉特		<i>A61P 3/04</i> (2006.01)
	R·莫汉		
(74)专利代理机构	上海专利商标事务所有限公 司 31100		
代理人	张静		

权利要求书6页 说明书105页

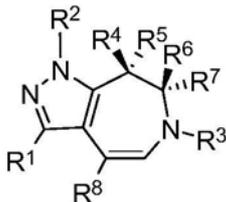
(54)发明名称

用于治疗疾病的稠合双环化合物

(57)摘要

本文中描述的是稠合双环化合物、组合物和其用于治疗疾病的方法。

1. 一种具有式 (II) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,



式 (II);

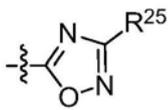
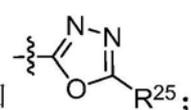
其中:

R^1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

R^2 选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基);

R^3 选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 和 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$;

R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基;

R^8 选自由以下组成的组: $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、 和 ;

R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基);

R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被

取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或任选地,R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

R¹⁵选自自由以下组成的组:任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

R¹⁹、R²⁰和R²³各自独立地选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

R²¹和R²²各自独立地选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或任选地,R²¹和R²²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

R²⁴选自自由以下组成的组:任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);且

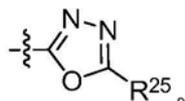
R²⁵和R²⁶各自独立地选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。

2. 如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基,R⁶和R⁷是氢。

3. 如权利要求1或2所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R³是-C(O)R²⁰。

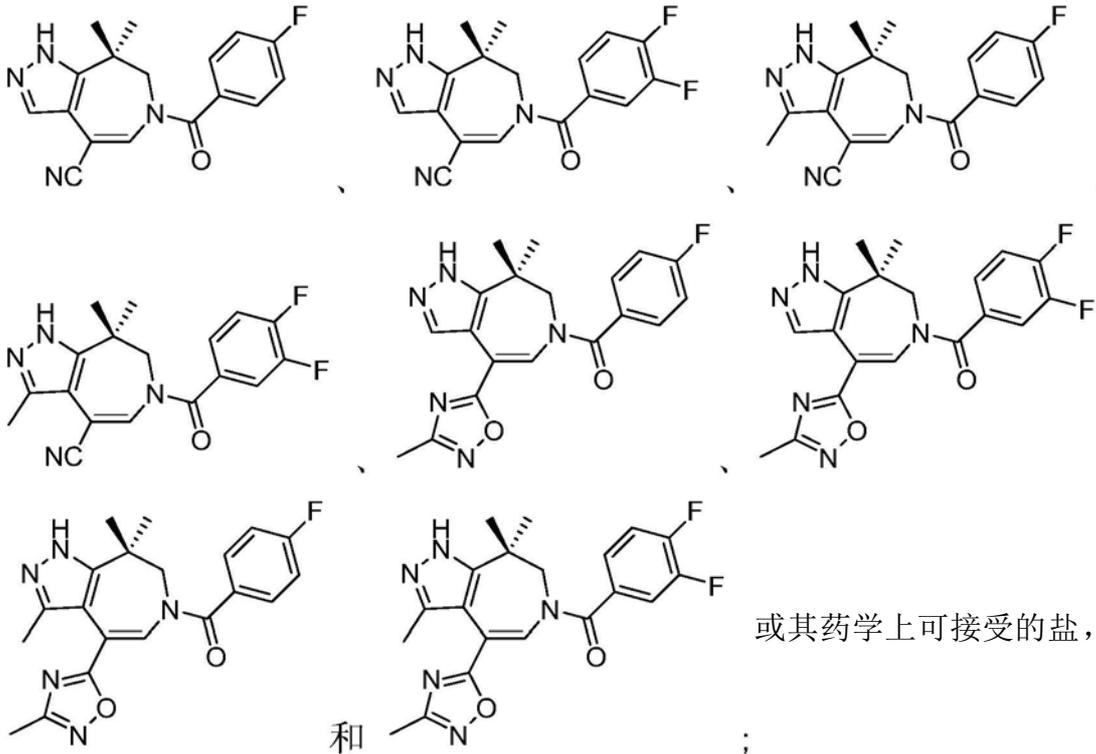
4. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R²⁰是任选地被取代的芳基。

5. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是



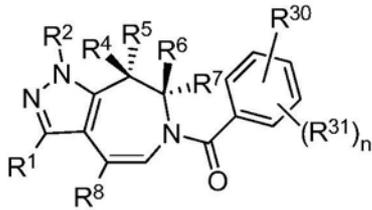
6. 如权利要求1至4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁸是-CN。

7. 如权利要求1所述的化合物,所述化合物选自:



学上可接受的溶剂合物。

8. 一种具有式 (X) 的结构化合物或其药学上可接受的盐,



式 (X);

其中:

R^1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

R^2 选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基);

R^4 和 R^5 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基; 或 R^4 和 R^5 与其

所附接的碳原子一起形成任选地被取代的C₃-C₈环烷基环或任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基和任选地被取代的C₂-C₆炔基；

R⁸是-C(O)OR²⁵或-C(O)N(R²⁵)R²⁶；

R¹⁰、R¹³和R¹⁴各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

R¹¹和R¹²各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

R¹⁵选自由以下组成的组：任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

R³⁰是卤素、任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)或任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)；

每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基；且

n是0、1、2、3或4。

9. 如权利要求8所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基。

10. 如权利要求8或9所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R⁸是-C(O)OR²⁵。

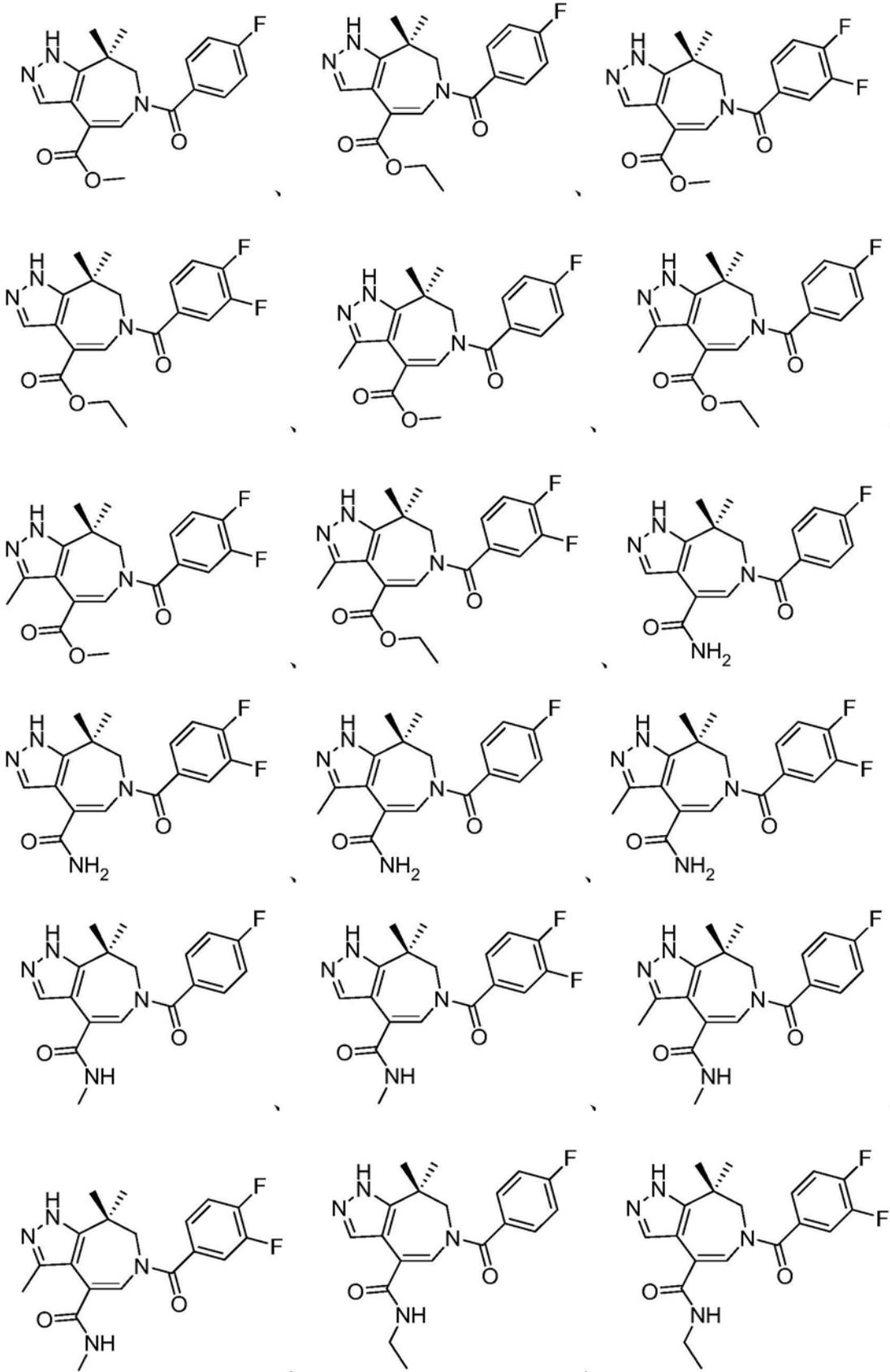
11. 如权利要求10所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。

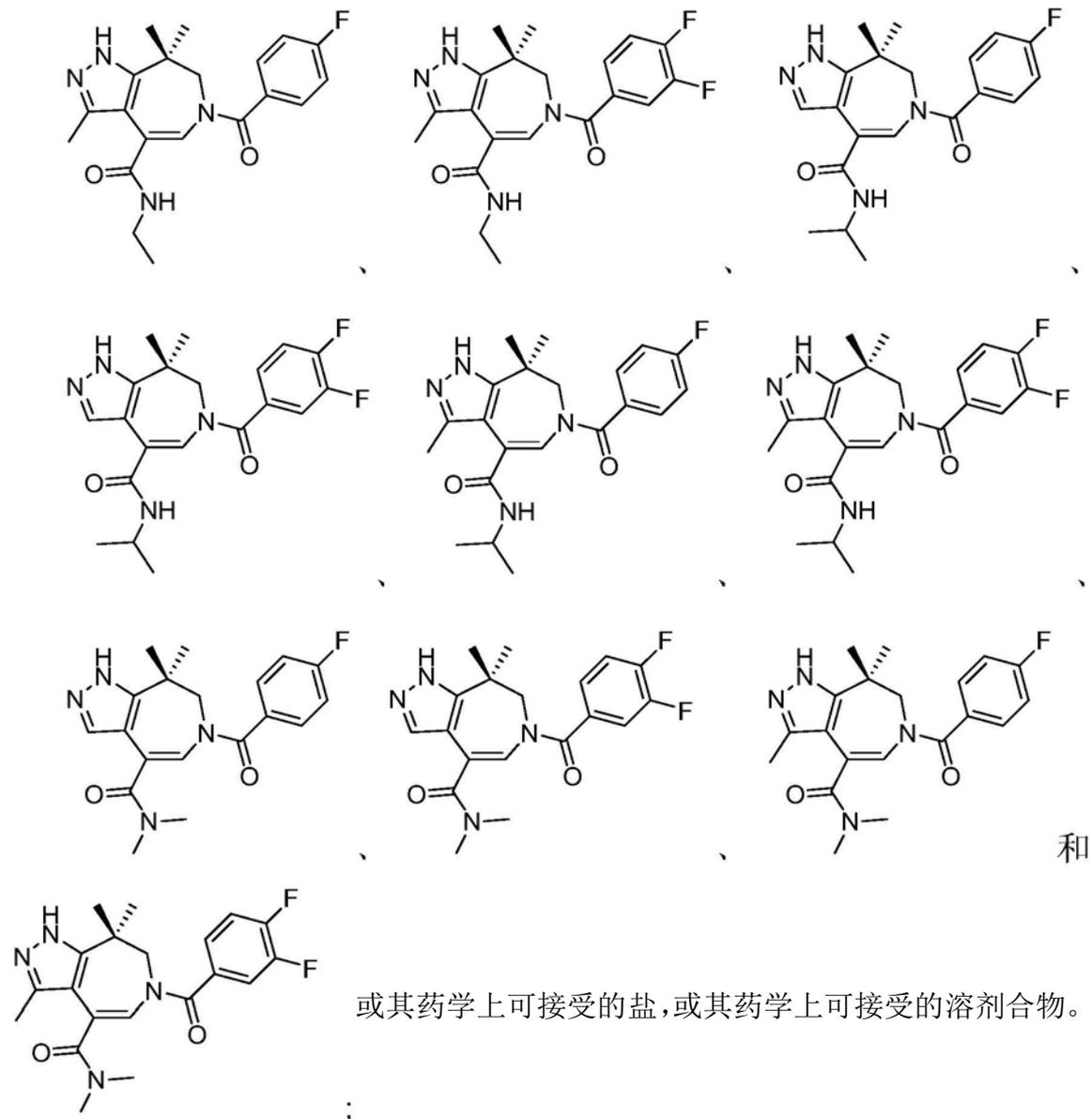
12. 如权利要求8或9所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶。

13. 如权利要求12所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。

14. 如权利要求8或9所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R³⁰是卤素。

15. 如权利要求8所述的化合物，选自：





16. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂或粘合剂,以及如权利要求1至15中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

17. 如权利要求1至15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治疗哺乳动物的将受益于类法尼酯X受体 (FXR) 调节的疾病、病症或病状的药物中的应用。

18. 如权利要求1至15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调节FXR活性的药物中的应用,包括接触FXR或其部分。

19. 如权利要求18所述的应用,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是选自非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、血脂异常、脂肪代谢障碍、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化病、动脉粥样硬化病事件、动脉粥样硬化性心血管疾病、综合征X、糖尿病、II型糖尿病、胰岛素不敏感、高血糖症、胆汁淤积和肥胖症。

20. 如权利要求18所述的应用,其中所述疾病或病症是非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)。

用于治疗疾病的稠合双环化合物

[0001] 本发明专利申请是国际申请号为PCT/US2015/062017,国际申请日为2015年11月20日,进入中国国家阶段的申请号为201580073351.8,名称为“用于治疗疾病的稠合双环化合物”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求2014年11月21日提交的美国临时申请序号62/083,031的权益,该申请以引用的方式整体并入。

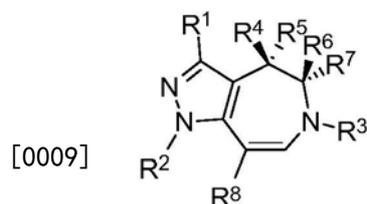
[0004] 发明背景

[0005] 类法尼酯X受体(Farnesoid X receptor,FXR)是配体激活型转录因子的核激素受体超家族的一员。胆汁酸是FXR生理学配体。在被胆汁酸激活后,FXR调控在控制胆汁酸、脂质和葡萄糖体内平衡方面起重要作用的多种靶基因。因此,FXR在胆汁郁积性疾病、非酒精性脂肪肝病和炎症性肠病的发病机理中起着关键作用。

[0006] 发明概述

[0007] 本文中描述的是用于调节FXR的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物、包括这样的化合物的药物组合物和其使用方法。在一个方面是向哺乳动物施用至少一种本文中所描述的FXR调节剂,用于治疗将受益于FXR调节的疾病、病症或病状。

[0008] 在一个方面,本文中提供的是一种具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(I);

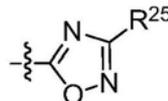
[0010] 其中:

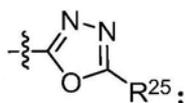
[0011] R¹选自自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵;

[0012] R²选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0013] R^3 选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)、-C(O) R^{20} 、-C(O)OR 20 、-S(O) $_2R^{20}$ 、-C(O)N(R^{21}) R^{22} 、-C(O)N(R^{21})S(O) $_2R^{24}$ 、-C(O)N(R^{23})N(R^{21}) R^{22} 、-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O) $_2R^{24}$ 、-N(R^{23})C(O) R^{20} 、-N(R^{23})C(O)N(R^{21}) R^{22} 、-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O) $_2R^{24}$ 、-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21}) R^{22} 、-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O) $_2R^{24}$ 、-N(R^{23})C(O)OR 20 、-P(O)OR 20 和-P(O)(OR 19)OR 20 ;

[0014] R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基;

[0015] R^8 选自由以下组成的组:-CN、-C(O)OR 25 、-C(O)N(R^{25}) R^{26} 、和



[0016] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0017] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);或任选地, R^{11} 和 R^{12} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0018] R^{15} 选自由以下组成的组:任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0019] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{23} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

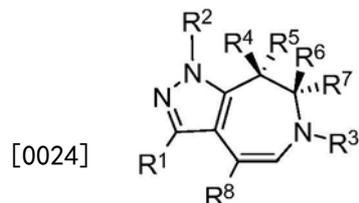
[0020] R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);或任选地, R^{21} 和 R^{22} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0021] R^{24} 选自由以下组成的组:任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任

选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);且

[0022] R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。

[0023] 在另一个方面,本文中提供的是一种具有式(II)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(II);

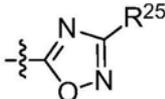
[0025] 其中:

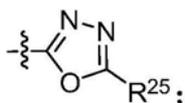
[0026] R¹选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵;

[0027] R²选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0028] R³选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-S(O)₂R²⁰、-C(O)N(R²¹)R²²、-C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、-C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²³)C(O)R²⁰、-N(R²³)C(O)N(R²¹)R²²、-N(R²³)C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、-N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²³)C(O)OR²⁰、-P(O)OR²⁰和-P(O)(OR¹⁹)OR²⁰;

[0029] R⁴、R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基和任选地被取代的C₂-C₆炔基;

[0030] R⁸选自由以下组成的组:-CN、-C(O)OR²⁵、-C(O)N(R²⁵)R²⁶、和



[0031] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；

[0032] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；或任选地， R^{11} 和 R^{12} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环；

[0033] R^{15} 选自由以下组成的组：任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；

[0034] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{23} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；

[0035] R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；或任选地， R^{21} 和 R^{22} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环；

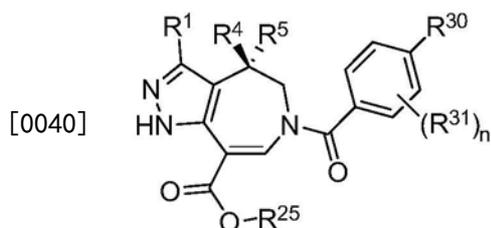
[0036] R^{24} 选自由以下组成的组：任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；且

[0037] R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)。

[0038] 在一个实施方案中是一种具有式(I)或式(II)的化合物，其中 R^6 和 R^7 不是氢。在另一个实施方案中是一种具有式(I)或式(II)的化合物，其中 R^4 和 R^5 各自独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)或式(II)的化合物，其中 R^4 和 R^5 是甲基。在又一个实施方案中是一种具有式(I)或式(II)的化合物，其中 R^3 是-C(O) R^{20} 。在另一个实施方案中是一种具有式(I)或式(II)的化合物，其中 R^3 是-S(O) $_2R^{20}$ 。在另一个实施方案中是一种具有式(I)或式(II)的化合物，其中 R^{20} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案

中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^{20} 是任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^{20} 是任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^3 是 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^{21} 是氢且 R^{22} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^{21} 是氢且 R^{22} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$ 。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^{25} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^{25} 是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^{25} 是乙基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^2 是氢。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^1 是氢。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^1 是 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基或任选地被取代的 C_2-C_6 炔基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^1 是 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其中 R^1 是 $-CF_3$ 。

[0039] 在另一个方面, 本文中提供的是一种具有式 (III) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



[0041] 式 (III);

[0042] 其中:

[0043] R^1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基 $)$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

[0044] R^4 和 R^5 各自独立地是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基;

[0045] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基 $)$;

[0046] R^{15} 选自由以下组成的组: 任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基任选地被取

代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0047] R¹¹和R¹²各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0048] R²⁵是C₁-C₆烷基；

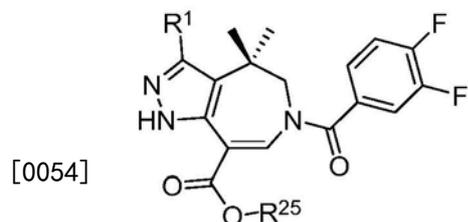
[0049] R³⁰是卤素；

[0050] 每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基；且

[0051] n是0、1、2、3或4。

[0052] 在一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中R³⁰是F。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中R³¹是F。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中R⁴和R⁵各自是-CH₃。

[0053] 在另一个实施方案中，本文中提供的是一种具有式(IIIa)的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物：



式(IIIa)。

[0055] 在另一个方面，本文中提供的是一种具有式(IV)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物：



式(IV)；

[0057] 其中：

[0058] R¹选自由以下组成的组：氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地

被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵;

[0059] R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0060] R¹⁰、R¹³和R¹⁴各自独立地选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0061] R¹⁵选自自由以下组成的组:任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0062] R¹¹和R¹²各自独立地选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或任选地,R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0063] R²⁵是C₁-C₆烷基;

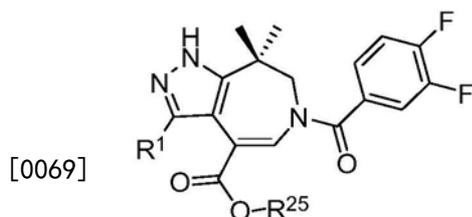
[0064] R³⁰是卤素;

[0065] 每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基;且

[0066] n是0、1、2、3或4。

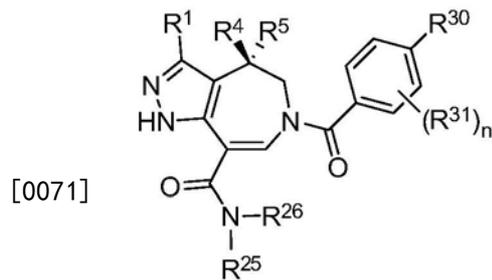
[0067] 在一个实施方案中是具有式(IV)的化合物,其中R³⁰是F。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中R³¹是F。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中R⁴和R⁵各自是-CH₃。

[0068] 在另一个实施方案中,本文中提供的是一种具有式(IVa)的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(IVa)。

[0070] 在另一个方面,本文中提供的是一种具有式(V)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(V);

[0072] 其中:

[0073] R^1 选自自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(C_3 - C_8 环烷基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基)、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

[0074] R^4 和 R^5 各自独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0075] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0076] R^{15} 选自自由以下组成的组:任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0077] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);或任选地, R^{11} 和 R^{12} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环基环;

[0078] R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自自由以下组成的组:氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0079] R^{30} 是卤素;

[0080] 每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基;且

[0081] n 是0、1、2、3或4。

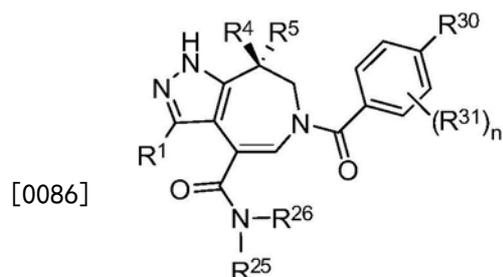
[0082] 在一个实施方案中是一种具有式 (V) 的化合物,其中 R^{30} 是F。在另一个实施方案中是一种具有式 (V) 的化合物,其中 n 是1。在另一个实施方案中是一种具有式 (V) 的化合物,其中 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (V) 的化合物,其中 R^{31} 是F。在另一个实施方案中是一种具有式 (V) 的化合物,其中 R^4 和 R^5 各自是 $-CH_3$ 。

[0083] 在另一个实施方案中,本文中提供的是一种具有式 (Va) 的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (Va)。

[0085] 在另一个方面,本文中提供的是一种具有式 (VI) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (VI);

[0087] 其中:

[0088] R^1 选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基 $)$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

[0089] R^4 和 R^5 各自独立地是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基;

[0090] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基 $)$;

[0091] R^{15} 选自由以下组成的组:任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、

任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0092] R¹¹和R¹²各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0093] R²⁵和R²⁶各自独立地选自自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基；

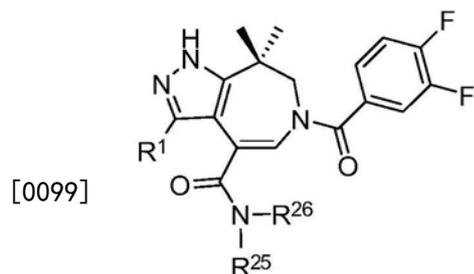
[0094] R³⁰是卤素；

[0095] 每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基；且

[0096] n是0、1、2、3或4。

[0097] 在一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物，其中R³⁰是F。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物，其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物，其中R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物，其中R³¹是F。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物，其中R⁴和R⁵各自是-CH₃。

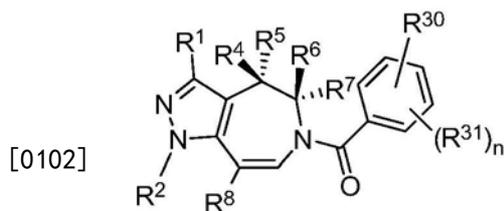
[0098] 在另一个实施方案中，本文中提供的是一种具有式(VIa)的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物：



式(VIa)。

[0100] 在另一个实施方案中是一种具有式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)或式(VIa)的化合物，其中R¹是氢。在另一个实施方案中是一种具有式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)或式(VIa)的化合物，其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)或式(VIa)的化合物，其中R¹是-CF₃。在另一个实施方案中是一种具有式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)或式(VIa)的化合物，其中R¹是未被取代的C₁-C₆烷基。

[0101] 在另一个方面，本文中提供的是一种具有式(IX)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物：



式 (IX)；

[0103] 其中：

[0104] R¹选自自由以下组成的组：氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵；

[0105] R²选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0106] R⁴和R⁵各自独立地选自自由以下组成的组：氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₂-C₆烯基和任选地被取代的C₂-C₆炔基；或R⁴和R⁵与其所附接的碳原子一起形成任选地被取代的C₃-C₈环烷基环或任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0107] R⁶和R⁷各自独立地选自自由以下组成的组：氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基和任选地被取代的C₂-C₆炔基；

[0108] R⁸是-C(O)OR²⁵或-C(O)N(R²⁵)R²⁶；

[0109] R¹⁰、R¹³和R¹⁴各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0110] R¹⁵选自自由以下组成的组：任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0111] R¹¹和R¹²各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

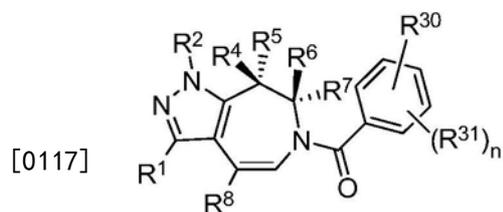
[0112] R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0113] R^{30} 是卤素、任选地被取代的-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基)或任选地被取代的- O -(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基);

[0114] 每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基;且

[0115] n 是0、1、2、3或4。

[0116] 在另一个方面,本文中提供的是一种具有式(X)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(X);

[0118] 其中:

[0119] R^1 选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(C_3 - C_8 环烷基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基)、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵;

[0120] R^2 选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0121] R^4 和 R^5 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基;或 R^4 和 R^5 与其所附接的碳原子一起形成任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基环或任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0122] R^6 和 R^7 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基;

[0123] R^8 是-C(O)OR²⁵或-C(O)N(R²⁵)R²⁶;

[0124] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选

地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0125] R¹⁵选自自由以下组成的组：任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0126] R¹¹和R¹²各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0127] R²⁵和R²⁶各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0128] R³⁰是卤素、任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)或任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)；

[0129] 每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基；且

[0130] n是0、1、2、3或4。

[0131] 在一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁶和R⁷是氢。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁴和R⁵是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁸是-C(O)OR²⁵。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁸是-C(O)OR²⁵且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁸是-C(O)OR²⁵且R²⁵是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中-C(O)OR²⁵和R²⁵是乙基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁸是-C(O)OR²⁵且R²⁵是异丙基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶，且R²⁵和R²⁶各自独立地选自自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物，其中R²是氢。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或

者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R¹是氢。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R¹是-CF₃。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R¹是未被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R³⁰是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R³⁰是F。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R³⁰是未被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R³⁰是未被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中R³¹是F。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 或式 (X) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中n是0。

[0132] 本文中设想了以上或以下针对不同的变量描述的基团的任何组合。贯穿本说明书,其基团和取代基由本领域技术人员加以选择,以提供稳定的部分和化合物。

[0133] 在另一个方面,本文中提供的是一种药物组合物,其包含具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (V)、式 (Va)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (IXa)、式 (X) 或式 (Xa) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物和药学上可接受的稀释剂、赋形剂或粘合剂。在一个实施方案中,包含所述具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (V)、式 (Va)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (IXa)、式 (X) 或式 (Xa) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物和药学上可接受的稀释剂、赋形剂或粘合剂的所述药物组合物经过调配以用于选自口服施用、肠胃外施用、口腔施用、经鼻施用、局部施用或直肠施用的施用途径。

[0134] 在另一个方面是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (V)、式 (Va)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (IXa)、式 (X) 或式 (Xa) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物。

[0135] 在另一个实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括向所述哺乳动物施用具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (V)、式 (Va)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (IXa)、式 (X) 或式 (Xa) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物;其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、血脂异常、脂肪代谢障碍、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化病、动脉粥样硬化病事件、动脉粥样硬化

性心血管疾病、综合征X、糖尿病、II型糖尿病、胰岛素不敏感、高血糖症、胆汁淤积或肥胖症。在另一个实施方案中是具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物在制造用于治疗将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的药剂中的用途。在另一个实施方案中是FXR调节剂在制造用于治疗哺乳动物的疾病、病症或病状的药剂中的用途,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、血脂异常、脂肪代谢障碍、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化病、动脉粥样硬化病事件、动脉粥样硬化性心血管疾病、综合征X、糖尿病、II型糖尿病、胰岛素不敏感、高血糖症、胆汁淤积或肥胖症。

[0136] 在另一个方面是一种调节FXR活性的方法,所述方法包括使FXR或其部分与具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物接触。

[0137] 以引用的方式并入

[0138] 本说明书中所提到的所有出版物、专利和专利申请都以引用的方式并入本文中,达到如同明确地并且个别地指出各个别出版物、专利或专利申请是以引用的方式并入的程度。

[0139] 发明详述

[0140] 类法尼酯X受体(FXR;也称为NR1H4;核受体命名委员会,1999年)是配体调节转录因子的类固醇和甲状腺激素核受体超家族的一个成员。FXR高度表达于肝脏、肾脏、肠和肾上腺中,而在血管系统处于较低水平(Forman等,Cell 1995,81(5):687-93)。胆固醇分解代谢的最终产物胆汁酸直接结合FXR的配体结合袋,并且充当增加受体激活转录的能力的激动剂(Makishima等,Science 1999,284(5418):1362-5 1999;Mi等,Mol Cell 2003,11(4):1093-100;Parks等,Science 1999,284(5418):1365-8;Wang等,Mol Cell 1999,3(5):543-53)。响应于胆汁酸结合,FXR调节控制胆汁酸以及甘油三酯和胆固醇的合成、转运和分解代谢的基因网络(Chawla等,Cell 2000,103(1):1-4;Repa和Mangelsdorf,Annu Rev Cell Dev Biol 2000,16:459-81)。因此,FXR通过响应于胆固醇代谢和分解的量变来调节基因表达而发挥脂质代谢调控剂的功能。为了支持这一结论,在人和动物中进行的研究已经证明,调节胆汁酸水平可能对血浆甘油三酯和胆固醇水平具有深远的影响(Angelin等,J Lipid Res 1978,19(8):1017-24;Bateson等,Br J Clin Pharmacol 1978,5(3):249-54;Iser和Sali,Drugs 1981,21(2):90-119;Kuroki等,Lipids 1999,34(8):817-23)。

[0141] 代谢疾病,包括肥胖症、糖尿病、高血压和心血管疾病,是由多因性遗传学(节俭基因型)以及生活方式习惯驱动的疾病,而且现在在发达国家达到了流行病比例。人们相信,越来越高热量的饮食加上久坐生活方式是这些疾病的发病率不断增长的主要促成因素。重要的是,高脂血症与许多类型的代谢疾病相关,并且来自美国心脏学会的统计资料指出,在美国,成年人口中有大约一半具有将个体置于发展心血管疾病的风险之下的血浆胆固醇水平(美国心脏学会,Heart disease and stroke statistics-2005修订版;2005:1-59)。此外,国家胆固醇教育计划专家组关于成人高血液胆固醇的检测、评估和治疗的第三次报告(第III成人治疗小组;ATPIII,国家胆固醇教育计划2001)已经将升高的甘油三酯水平鉴定

为发展心血管疾病的独立风险因素。在美国,具有升高的胆固醇水平的成年人口中有大约三分之一还具有增高的甘油三酯。血浆甘油三酯升高现在已经被认为是患有肥胖症、代谢综合征和糖尿病的患者早期和主要血脂异常症状,并且已经提出在胰岛素抗性和II型糖尿病的发展中起诱因性作用(Hegarty等,Acta Physiol Scand 2003;178(4):373-83; Shulman,J Clin Invest 2000;106(2):171-6)。

[0142] 高脂血症的现行护理标准集中在使用他汀类羟甲基-戊二酰基-CoA还原酶抑制剂来降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL)(国家胆固醇教育计划2001)。然而,即使在他汀类疗法之后,还有很多患者仍然表现出升高的血浆甘油三酯和富甘油三酯脂蛋白(包括极低密度脂蛋白(VLDL)和中等密度脂蛋白(IDL))水平(Friday,Exp Biol Med(Maywood) 2003,228(7):769-78;Quilliam等,J Manag Care Pharm 2004,10(3):244-50)。为了治疗具有并行高血浆甘油三酯水平的这个患者群体,ATPIII已经将降低富甘油三酯的胆固醇级分(VLDL+IDL)鉴定为药物疗法的次要目标(国家胆固醇教育计划2001)。令人遗憾的是,用贝特类药物(已批准的一类甘油三酯降低药物)治疗此类患者具有潜在不利副作用,包括可能增加LDL胆固醇以及带来致死性横纹肌溶解症风险,因此必须小心地进行组合疗法(国家胆固醇教育计划2001)。类似地,烟酸(第二种已批准的甘油三酯降低剂)忌用于患有胰岛素抗性和II型糖尿病的患者(Capuzzi等,Curr Atheroscler Rep 2000,2(1):64-71)。总之,这些观察结果突出了对用于降低患有心血管疾病、糖尿病和代谢综合征的患者的甘油三酯和非HDL胆固醇的有效治疗剂的需要。

[0143] 维持脂质体内平衡需要协调控制胆固醇和甘油三酯合成、转运、摄取和分泌。令人感兴趣的是,在人和动物模型中进行的研究已经揭露了胆固醇代谢的代谢最终产物胆汁酸与脂质体内平衡之间的关联。20世纪70年代晚期探索胆汁酸对胆固醇胆结石的影响的临床研究显示,用鹅去氧胆酸(CDCA)进行治疗降低了血浆甘油三酯水平(Bateson等,Br J Clin Pharmacol 1978,5(3):249-54;Iser和Sali,Drugs 1981,21(2):90-119)。相反,用消耗肠胆汁酸的胆汁酸螯合剂进行治疗增加了甘油三酯(Angelin等,J Lipid Res 1978;19(8):1017-24)。重要的是,甘油三酯的胆汁酸依赖性减少至少部分是由VLDL产量减少介导(Hirokane等,J Biol Chem 2004,279(44):45685-92;Post等,Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004,24(4):768-74;Sirvent等,FEBS Lett 2004,566(1-3):173-7;Kang和Davis,Biochim Biophys Acta 2000,1529(1-3):223-30)。尽管已知胆汁酸介导胆固醇和脂肪在肠中的吸收,但仍不清楚关于胆汁酸与脂质水平之间的关联的机制基础,直到最近表征了FXR。

[0144] FXR起初被克隆并且基于DNA序列同源性而被分类为核激素受体超家族的孤儿成员。初始研究将法呢醇鉴定为FXR配体(Forman等,Cell 1995,81(5):687-93),然而,后续分析显示,胆汁酸直接结合FXR的配体结合域并且充当所述受体的转录活性的活化剂。胆汁酸对FXR的结合亲和力接近这些化合物在动物中达到的浓度(μM),从而支持胆汁酸在体内充当内源配体的观点(Makishima等,Science 1999,284(5418):1362-5 1999;Mi等,Mol Cell 2003,11(4):1093-100;Parks等,Science 1999,284(5418):1365-8;Wang等,Mol Cell 1999,3(5):543-53)。胆汁酸结合后激活FXR导致胆固醇转化成胆汁酸中的速率限制酶胆固醇7 α -羟化酶(CYP7A1)的转录下调。利用胆汁酸抑制CYP7A1是通过转录阻遏剂小异源二聚搭配物(SHP;也称为NR0B2,核受体命名委员会1999)的FXR依赖性诱导而发生。已经鉴定了

FXR结合位点在SHP启动子中,表明该基因是FXR的直接靶标(Lu等,Mol Cell 2000,6(3):507-15;Goodwin等,Mol Cell 2000,6(3):517-26)。因此,CYP7A1的胆汁酸依赖性阻遏是间接的,并且由FXR引发的转录级联引起。已经针对涉及胆汁酸合成的另一个基因CYP8B1(固醇12 α 羟化酶;Yang等,Biochim Biophys Acta 2002,1583(1):63-73)的胆汁酸阻遏和针对钠/牛磺胆酸协同转运肽(NTCP)描述了类似SHP依赖性机制,所述钠/牛磺胆酸协同转运肽是负责肝脏胆汁酸摄取的两种主要转运蛋白之一(Denson等,Gastroenterology 2001;121(1):140-7)。相反,编码胆汁盐输出泵(BSEP)和多药物抗性蛋白2(MDR2)的基因直接由FXR诱导,再一次通过其相应启动子区域中的结合位点(Ananthanarayanan等,J Biol Chem 2001,276(31):28857-65;Huang等,J Biol Chem 2003,278(51):51085-90;Liu等,J Clin Invest 2003,112(11):1678-87)。需要这两种转运蛋白将胆汁酸(BSEP)和磷脂(MDR2)从肝细胞中转移至胆管系统中。这种FXR依赖性基因表达模式定义了经典反馈环,其中高水平的胆汁酸抑制新的胆汁酸合成和胆汁酸摄取,而同时促进了其自身的清除。

[0145] 利用FXR调控胆汁酸合成和转运对于胆固醇代谢具有重要意义。对CYP7A1和CYP8B1的阻遏在两个重要的点影响着胆汁酸合成途径。第一,抑制速率限制酶CYP7A1可以减少合成并且减小胆汁酸库的大小。第二,抑制CYP8B1因有利于产生诸如CDCA(小鼠中的鼠胆酸/MCA)等更加亲水性的胆汁酸而改变了胆汁酸组成(Russell,Annu Rev Biochem 2003,72:137-74)。重要的是,在小鼠中进行的研究已经显示,更加亲水性的胆汁酸在促进肠胆固醇吸收方面不太有效(Wang等,Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2003,285(3):G494-502)。

[0146] 虽然调控胆汁酸合成可能有助于对脂质代谢的FXR依赖性影响,但基因表达分析指明FXR还直接影响甘油三酯合成和VLDL产生。FXR激动剂诱导编码成纤维细胞生长因子19(Holt等,Genes Dev 2003,17(13):1581-91)、酰化刺激蛋白(补体C3的蛋白水解产物;Li等,J Biol Chem 2005,280(9):7427-34)、载脂蛋白CII(Kast等,Mol Endocrinol 2001,15(10):1720-8)和载脂蛋白AV(Prieur等,J Biol Chem 2003,278(28):25468-80)的基因,已知所有这些基因都促进甘油三酯富脂蛋白载运的脂肪的清除和氧化。另外,FXR抑制编码脂蛋白脂肪酶抑制剂载脂蛋白CIII(Claudel等,Gastroenterology 2003,125(2):544-55)和固醇反应元件结合蛋白1c(SREBP1c;Watanabe等,J Clin Invest 2004,113(10):1408-18)的基因的表达。转录因子的碱性螺旋-环-螺旋家族的成员SREBP1c充当脂肪酸合成所需的酶的主转录调控剂(Osborne,J Biol Chem 2000,275(42):32379-82)。总之,受FXR控制的基因网络定义了随时准备响应脂肪和碳水化合物饮食摄取驱动的脂质体内平衡的变化的信号转导系统。肝脏中的高水平胆固醇将导致胆汁酸产生增加和随后的FXR激活。响应于该激活信号,FXR减少肠中的胆固醇吸收以有利于分泌,增加甘油三酯的清除和氧化,并且减少脂肪酸合成,从而导致VLDL产生减少。

[0147] FXR调控胆汁酸合成、清除和体内平衡的能力由FXR配体促进胆汁酸和磷脂从肝脏中转运出来的能力支持,表明此类化合物在诸如原发性胆汁性肝硬化和NASH等紊乱胆汁酸和胆固醇流动疾病中的效用。就这一点来说,已经在胆汁淤积、胆结石和肝脏纤维化的动物模型中证明FXR激动剂有效(Liu等,J Clin Invest 2003,112(11):1678-87;Fiorocci等,Gastroenterology 2004,127(5):1497-512;Fiorocci等,J Pharmacol Exp Ther 2005,313(2):604-12;Fiorocci等,J Pharmacol Exp Ther 2005,314(2):584-95)。

[0148] 在一些实施方案中,本文中公开的化合物被用于治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状。

[0149] 在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是选自非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、血脂异常、脂肪代谢障碍、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化病、动脉粥样硬化病事件、动脉粥样硬化性心血管疾病、综合征X、糖尿病、II型糖尿病、胰岛素不敏感、高血糖症、胆汁淤积和肥胖症。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是非酒精性脂肪性肝炎(NASH)。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是高脂血症。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是高胆固醇血症。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是高甘油三酯血症。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是血脂异常。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是脂肪代谢障碍。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是脂肪代谢障碍。

(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是动脉粥样硬化。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是动脉粥样硬化病。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是动脉粥样硬化性心血管疾病。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是综合征X。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是II型糖尿病。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是胰岛素不敏感。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是高血糖症。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是胆汁淤积。在一些实施方案中是一种治疗哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状的方法,所述方法包括施用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物,其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状是肥胖症。

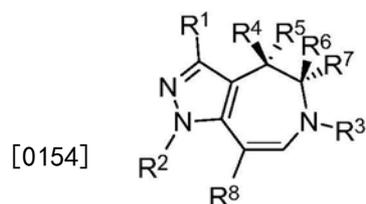
[0150] 在一些实施方案中是一种调节FXR活性的方法,所述方法包括使FXR或其部分与具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式

(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物接触。在一些实施方案中,所述具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物是FXR激动剂。在一些实施方案中,所述具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物是FXR部分激动剂。

[0151] 在一些实施方案中,哺乳动物的将受益于FXR调节的疾病、病症或病状是选自非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、高脂血症、高胆固醇血症、高甘油三酯血症、血脂异常、脂肪代谢障碍、动脉粥样硬化、动脉粥样硬化病、动脉粥样硬化病事件、动脉粥样硬化性心血管疾病、综合征X、糖尿病、II型糖尿病、胰岛素不敏感、高血糖症、胆汁淤积和肥胖症。

[0152] 化合物

[0153] 在一个方面,本文中提供的是一种具有式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(I);

[0155] 其中:

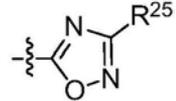
[0156] R^1 选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(C_3-C_8 环烷基)、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(C_2-C_9 杂环烷基)、任选地被取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(杂芳基)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

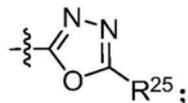
[0157] R^2 选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基和任选地被取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0158] R^3 选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(杂芳基)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})$

$C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 和 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$;

[0159] R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基;

[0160] R^8 选自由以下组成的组: $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、 和



[0161] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);

[0162] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);或任选地, R^{11} 和 R^{12} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0163] R^{15} 选自由以下组成的组:任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);

[0164] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{23} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);

[0165] R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);或任选地, R^{21} 和 R^{22} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0166] R^{24} 选自由以下组成的组:任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);且

[0167] R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基)。

[0168] 在一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物,其中 R^4 和 R^5 各自独立地选自由以下

组成的组：氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁴和R⁵各自是氢。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁴和R⁵各自是甲基。

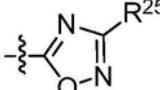
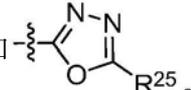
[0169] 在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷各自是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷各自是氢。

[0170] 在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。

[0171] 在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。

[0172] 在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)N(R²¹)R²²，R²¹是氢，并且R²²是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)N(R²¹)R²²，R²¹是氢，并且R²²是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-C(O)N(R²¹)R²²，R²¹是氢，并且R²²是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-C(O)N(R²¹)R²²，R²¹是氢，并且R²²是任选地被取代的杂芳基。

[0173] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁸选自由

以下组成的组：-CN、-C(O)OR²⁵、-C(O)N(R²⁵)R²⁶、 和  在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁸是-CN。

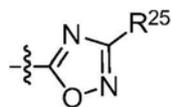
[0174] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁸是-CN。

[0174] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(I)的化合物，其中R⁸是-C(O)

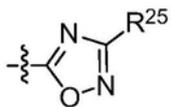
OR²⁵。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是独立地选自以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是独立地选自以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是乙基。

[0175] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地选自以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地选自以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,R²⁵是氢,并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,R²⁵是氢,并且R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是乙基。

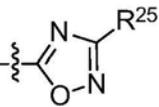
[0176] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是

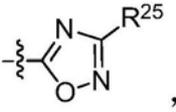


在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是

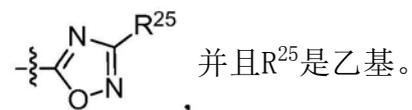


并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是

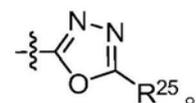
一种具有式 (I) 的化合物,其中R⁸是  并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个

实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R⁸是  并且R²⁵是任选地被取代的

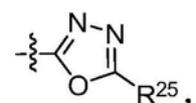
C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R⁸是



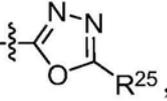
[0177] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R⁸是

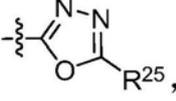


在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R⁸是

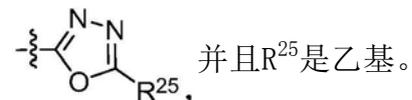


并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是

一种具有式 (I) 的化合物, 其中R⁸是  并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个

实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R⁸是  并且R²⁵是任选地被取代的

C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R⁸是

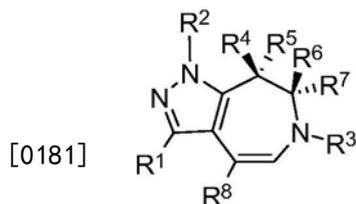


[0178] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R²选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R²选自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R²是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R²是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R²是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R²是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R²是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R²是氢。

[0179] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中R¹选自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)和-OR¹⁰。在上述实施方案的另一个实施方案中

是一种具有式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (I) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是甲基。

[0180] 在另一个方面, 本文中提供的是一种具有式 (II) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (II);

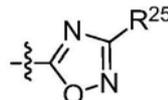
[0182] 其中:

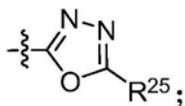
[0183] R^1 选自自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 杂芳基 $)$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

[0184] R^2 选自自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 杂芳基 $)$;

[0185] R^3 选自自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 杂芳基 $)$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 、 $-P(O)OR^{20}$ 和 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$;

[0186] R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基;

[0187] R^8 选自由以下组成的组： $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{25}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{25})\text{R}^{26}$ 、 和



[0188] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；

[0189] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；或任选地， R^{11} 和 R^{12} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环；

[0190] R^{15} 选自由以下组成的组：任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；

[0191] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{23} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；

[0192] R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；或任选地， R^{21} 和 R^{22} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环；

[0193] R^{24} 选自由以下组成的组：任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；且

[0194] R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ 。

[0195] 在一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物，其中 R^4 和 R^5 各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物，其中 R^4 和 R^5 各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物，其中 R^4 和 R^5 各自是氢。在另一个实施方案中

是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^4 和 R^5 各自独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^4 和 R^5 各自是甲基。

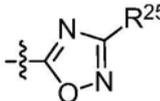
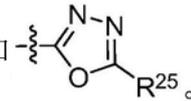
[0196] 在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢、卤素和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 各自独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 各自是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 各自是氢。

[0197] 在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基, R^3 是 $-C(O)R^{20}$, 并且 R^{20} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基, R^3 是 $-C(O)R^{20}$, 并且 R^{20} 是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 是甲基, R^3 是 $-C(O)R^{20}$, 并且 R^{20} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 是甲基, R^3 是 $-C(O)R^{20}$, 并且 R^{20} 是任选地被取代的杂芳基。

[0198] 在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基, R^3 是 $-S(O)_2R^{20}$, 并且 R^{20} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基, R^3 是 $-S(O)_2R^{20}$, 并且 R^{20} 是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 是甲基, R^3 是 $-S(O)_2R^{20}$, 并且 R^{20} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 是甲基, R^3 是 $-S(O)_2R^{20}$, 并且 R^{20} 是任选地被取代的杂芳基。

[0199] 在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基, R^3 是 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, R^{21} 是氢, 并且 R^{22} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基, R^3 是 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, R^{21} 是氢, 并且 R^{22} 是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 是甲基, R^3 是 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, R^{21} 是氢, 并且 R^{22} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 是甲基, R^3 是 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, R^{21} 是氢, 并且 R^{22} 是任选地被取代的杂芳基。

[0200] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^8 选自自由

以下组成的组: $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、 和 。在上述实施方案

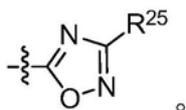
的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^8 是 $-CN$ 。

[0201] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是独立地选自自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被

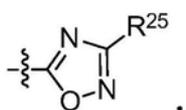
取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是独立地选自由以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是乙基。

[0202] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,R²⁵是氢,并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,R²⁵是氢,并且R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是乙基。

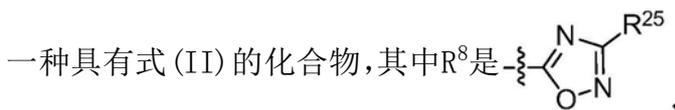
[0203] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是



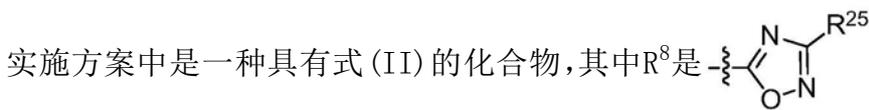
在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是



并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是

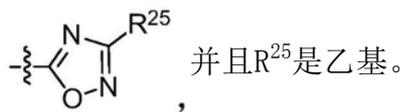


一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是

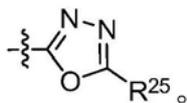


并且R²⁵是任选地被取代的

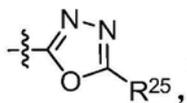
C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(II)的化合物,其中R⁸是



[0204] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R⁸是



在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R⁸是

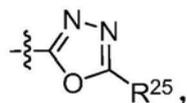


并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是

一种具有式 (II) 的化合物, 其中R⁸是 并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个

实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R⁸是 并且R²⁵是任选地被取代的

C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R⁸是



并且R²⁵是乙基。

[0205] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R²选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R²选自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R²是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R²是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R²是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R²是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R²是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R²是氢。

[0206] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R¹选自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)和-OR¹⁰。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R¹是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R¹是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆烯基。在上述实施方案的另一

个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2-C_6 炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (II) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是甲基。

[0207] 在又一个方面, 本文中提供的是一种具有式 (III) 的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (III);

[0209] 其中:

[0210] R^1 选自自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 杂芳基 $)$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

[0211] R^4 和 R^5 各自独立地是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基;

[0212] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 杂芳基 $)$;

[0213] R^{15} 选自自由以下组成的组: 任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 杂芳基 $)$;

[0214] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- ($ 杂芳基 $)$; 或任选地, R^{11} 和 R^{12} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基环;

[0215] R^{25} 是 C_1-C_6 烷基;

[0216] R^{30} 是卤素;

[0217] 每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基；且

[0218] n是0、1、2、3或4。

[0219] 在一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是0。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是2。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是3。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是4。

[0220] 在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是2并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是2并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是2并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是2并且每一个 R^{31} 是F。

[0221] 在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^{30} 是F，n是2并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^{30} 是F，n是2并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^{30} 是F，n是2并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^{30} 是F，n是2并且每一个 R^{31} 是F。

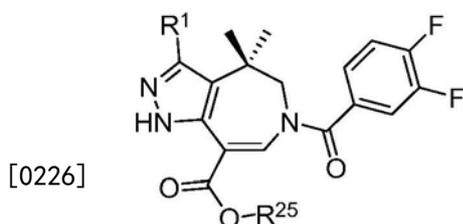
[0222] 在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是1，并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是1，并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是1，并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中n是1，并且 R^{31} 是F。

[0223] 在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^{30} 是F，n是1，并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^{30} 是F，n是1，并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^{30} 是F，n是1，并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^{30} 是F，n是1，并且 R^{31} 是F。

[0224] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^4 和 R^5 各自是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^4 和 R^5 各自是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^1 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(III)的化合物，其中 R^1 是卤素。在

上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^1 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^{25} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (III) 的化合物, 其中 R^{25} 是乙基。

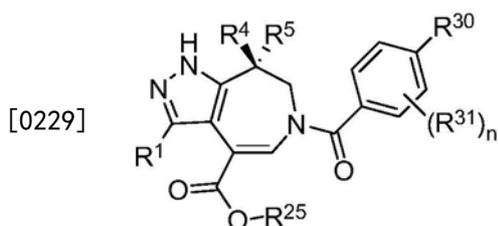
[0225] 在又一个实施方案中, 本文中提供的是一种具有式 (IIIa) 的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (IIIa)。

[0227] 在一些实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^1 是氢。在一些实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^1 是卤素。在一些实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基。在一些实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基。在一些实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是氢。在一些实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^{25} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IIIa) 的化合物, 其中 R^{25} 是乙基。

[0228] 在又一个方面, 本文中提供的是一种具有式 (IV) 的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



[0230] 式 (IV);

[0231] 其中:

[0232] R^1 选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(C_3 - C_8 环烷基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基)、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

[0233] R^4 和 R^5 各自独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0234] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0235] R^{15} 选自由以下组成的组:任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0236] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);或任选地, R^{11} 和 R^{12} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0237] R^{25} 是 C_1 - C_6 烷基;

[0238] R^{30} 是卤素;

[0239] 每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基;且

[0240] n 是0、1、2、3或4。

[0241] 在一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是0。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是1。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是2。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是3。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是4。

[0242] 在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是2,并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(IV)的化合物,其中 n 是2,并且每一个 R^{31} 是F。

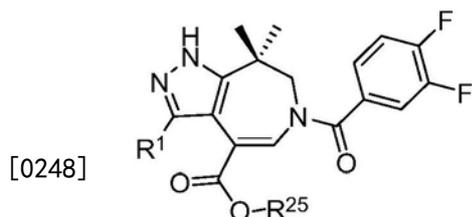
[0243] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是2, 并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是2 并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是2 并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是2 并且每一个 R^{31} 是F。

[0244] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 n 是1, 并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 n 是1, 并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 n 是1, 并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 n 是1, 并且 R^{31} 是F。

[0245] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是1, 并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是1, 并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是1, 并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是1, 并且 R^{31} 是F。

[0246] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^4 和 R^5 各自是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^4 和 R^5 各自是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的C₂-C₆烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的C₂-C₆炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是-OR¹⁰并且 R^{10} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是-OR¹⁰并且 R^{10} 是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^1 是-OR¹⁰并且 R^{10} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{25} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IV) 的化合物, 其中 R^{25} 是乙基。

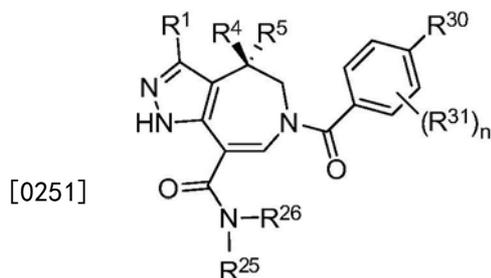
[0247] 在又一个实施方案中, 本文中提供的是一种具有式 (IVa) 的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(IVa)。

[0249] 在一些实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R¹是氢。在一些实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R¹是卤素。在一些实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆烯基。在一些实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆炔基。在一些实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是氢。在一些实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(IVa)的化合物,其中R²⁵是乙基。

[0250] 在另一个方面,本文中提供的是一种具有式(V)的结构化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(V);

[0252] 其中:

[0253] R¹选自自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵;

[0254] R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0255] R¹⁰、R¹³和R¹⁴各自独立地选自自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被

取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0256] R¹⁵选自由以下组成的组：任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0257] R¹¹和R¹²各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0258] R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基；

[0259] R³⁰是卤素；

[0260] 每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基；且

[0261] n是0、1、2、3或4。

[0262] 在一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是0。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是2。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是3。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是4。

[0263] 在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹是F。

[0264] 在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中R³⁰是F，n是2，并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中R³⁰是F，n是2并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中R³⁰是F，n是2并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中R³⁰是F，n是2并且每一个R³¹是F。

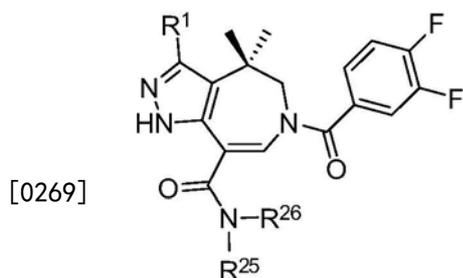
[0265] 在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是1，并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物，其中n是1，并且R³¹是卤素或任选地被取代

的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中n是1,并且R³¹是F。

[0266] 在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是F。

[0267] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R⁴和R⁵各自是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R⁴和R⁵各自是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是异丙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R²⁵和R²⁶各自是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(V)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是乙基。

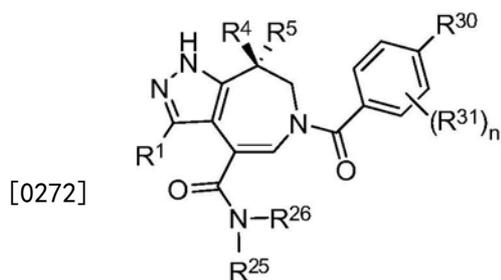
[0268] 在又一个实施方案中,本文中提供的是一种具有式(Va)的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(Va)。

[0270] 在一些实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R¹是氢。在一些实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R¹是卤素。在一些实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆烯基。在一些实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆炔基。在一些实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是氢。在一些实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是异丙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R²⁵和R²⁶各自是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Va)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是乙基。

[0271] 在又另一个方面,本文中提供的是一种具有式(VI)的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(VI);

[0273] 其中:

[0274] R¹选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂

亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵;

[0275] R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0276] R¹⁰、R¹³和R¹⁴各自独立地选自以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0277] R¹⁵选自以下组成的组:任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0278] R¹¹和R¹²各自独立地选自以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或任选地,R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0279] R²⁵和R²⁶各自独立地选自以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0280] R³⁰是卤素;

[0281] 每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基;且

[0282] n是0、1、2、3或4。

[0283] 在一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是0。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是2。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是3。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是4。

[0284] 在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是2,并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中n是2,并且每一个R³¹是F。

[0285] 在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中R³⁰是F,n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中R³⁰是F,n是2

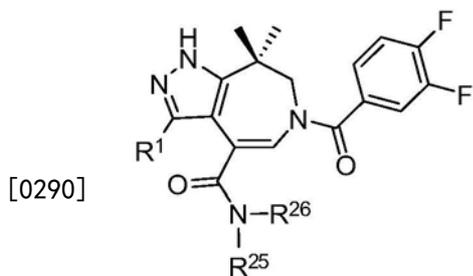
并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是2并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是2并且每一个 R^{31} 是F。

[0286] 在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 n 是1,并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 n 是1,并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 n 是1,并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 n 是1,并且 R^{31} 是F。

[0287] 在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是1,并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是1,并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是1,并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是1,并且 R^{31} 是F。

[0288] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^4 和 R^5 各自是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^4 和 R^5 各自是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_2-C_6 烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_2-C_6 炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是-OR¹⁰并且 R^{10} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是-OR¹⁰并且 R^{10} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^1 是-OR¹⁰并且 R^{10} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{25} 和 R^{26} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{25} 是氢并且 R^{26} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{25} 是氢并且 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{25} 是氢并且 R^{26} 是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{25} 是氢并且 R^{26} 是异丙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{25} 和 R^{26} 各自是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{25} 和 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VI)的化合物,其中 R^{25} 和 R^{26} 是乙基。

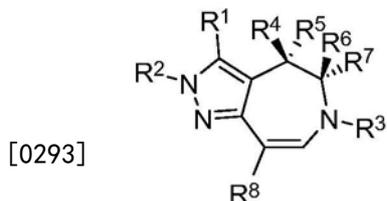
[0289] 在又一个实施方案中,本文中提供的是一种具有式(VIa)的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(VIa)。

[0291] 在一些实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R¹是氢。在一些实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R¹是卤素。在一些实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆烯基。在一些实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆炔基。在一些实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是氢。在一些实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R²⁵是氢并且R²⁶是异丙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R²⁵和R²⁶各自是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIa)的化合物,其中R²⁵和R²⁶是乙基。

[0292] 在另一个方面,本文中提供的是一种具有式(VII)的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(VII);

[0294] 其中:

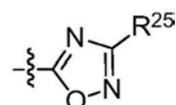
[0295] R¹选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂

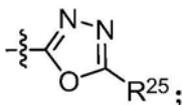
亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵;

[0296] R²选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0297] R³选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-S(O)₂R²⁰、-C(O)N(R²¹)R²²、-C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、-C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²³)C(O)R²⁰、-N(R²³)C(O)N(R²¹)R²²、-N(R²³)C(O)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)R²²、-N(R²⁰)C(O)N(R²³)N(R²¹)S(O)₂R²⁴、-N(R²³)C(O)OR²⁰、-P(O)OR²⁰和-P(O)(OR¹⁹)OR²⁰;

[0298] R⁴、R⁵、R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基和任选地被取代的C₂-C₆炔基;

[0299] R⁸选自由以下组成的组:-CN、-C(O)OR²⁵、-C(O)N(R²⁵)R²⁶、和



[0300] R¹⁰、R¹³和R¹⁴各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0301] R¹¹和R¹²各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或任选地,R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0302] R¹⁵选自由以下组成的组:任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0303] R¹⁹、R²⁰和R²³各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0304] R²¹和R²²各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地

被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R²¹和R²²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0305] R²⁴选自由以下组成的组：任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；且

[0306] R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。

[0307] 在一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自是氢。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自是甲基。

[0308] 在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自是氢。

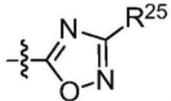
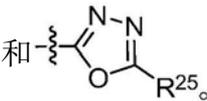
[0309] 在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。

[0310] 在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。

[0311] 在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立

地是任选地被取代的C₁-C₆烷基, R³是-C(O)N(R²¹)R²², R²¹是氢, 并且R²²是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁶和R⁷是氢, R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基, R³是-C(O)N(R²¹)R²², R²¹是氢, 并且R²²是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁶和R⁷是氢, R⁴和R⁵是甲基, R³是-C(O)N(R²¹)R²², R²¹是氢, 并且R²²是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁶和R⁷是氢, R⁴和R⁵是甲基, R³是-C(O)N(R²¹)R²², R²¹是氢, 并且R²²是任选地被取代的杂芳基。

[0312] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸选自

由以下组成的组: -CN、-C(O)OR²⁵、-C(O)N(R²⁵)R²⁶、 和 。在上述实施

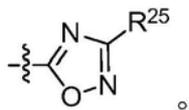
方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-CN。

[0313] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是独立地选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是独立地选自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是乙基。

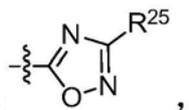
[0314] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, R²⁵是氢, 并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶各自独立地是未被

取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,R²⁵是氢,并且R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是乙基。

[0315] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是



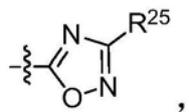
在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是



并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是

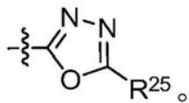
一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是 并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一

个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是 并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是

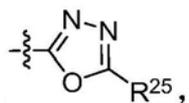


并且R²⁵是乙基。

[0316] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是



在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是



并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是

一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是 并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一

个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸是 并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R⁸

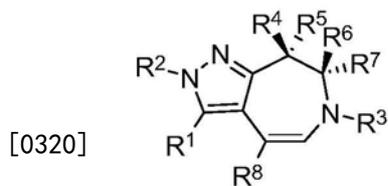
是 并且R²⁵是乙基。

[0317] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VII)的化合物,其中R²选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。在上述实施方案的另一个

实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^2 选自由以下组成的组:氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^2 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^2 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^2 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^2 是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^2 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^2 是氢。

[0318] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基)和 $-OR^{10}$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_2-C_6 烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_2-C_6 炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VII) 的化合物,其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是甲基。

[0319] 在另一个方面,本文中提供的是一种具有式 (VIII) 的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (VIII);

[0321] 其中:

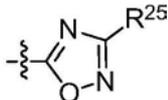
[0322] R^1 选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 芳基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-($ 杂芳基)、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N$

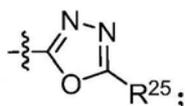
$(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

[0323] R^2 选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);

[0324] R^3 选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基)、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)R^{20}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{23})C(O)N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})R^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)N(R^{23})N(R^{21})S(O)_2R^{24}$ 、 $-N(R^{23})C(O)OR^{20}$ 和 $-P(O)(OR^{19})OR^{20}$;

[0325] R^4 、 R^5 、 R^6 和 R^7 各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基;

[0326] R^8 选自由以下组成的组: $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、和



[0327] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);

[0328] R^{11} 和 R^{12} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);或任选地, R^{11} 和 R^{12} 与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0329] R^{15} 选自由以下组成的组:任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);

[0330] R^{19} 、 R^{20} 和 R^{23} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);

[0331] R^{21} 和 R^{22} 各自独立地选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基);或任选地, R^{21} 和 R^{22} 与其所

附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0332] R²⁴选自由以下组成的组：任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；且

[0333] R²⁵和R²⁶各自独立地选自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)。

[0334] 在一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁴和R⁵各自是甲基。

[0335] 在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组：氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组：氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷各自是氢。

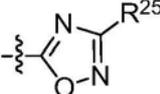
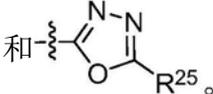
[0336] 在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-C(O)R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。

[0337] 在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵是甲基，R³是-S(O)₂R²⁰，并且R²⁰是任选地被取代的杂芳基。

[0338] 在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)N(R²¹)R²²，R²¹是氢，并且R²²是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物，其中R⁶和R⁷是氢，R⁴和R⁵独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基，R³是-C(O)N(R²¹)R²²，R²¹是氢，并且R²²是任选地被取代的杂芳基。

在另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 是甲基, R^3 是 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, R^{21} 是氢, 并且 R^{22} 是任选地被取代的芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^6 和 R^7 是氢, R^4 和 R^5 是甲基, R^3 是 $-C(O)N(R^{21})R^{22}$, R^{21} 是氢, 并且 R^{22} 是任选地被取代的杂芳基。

[0339] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 选自

由以下组成的组: $-CN$ 、 $-C(O)OR^{25}$ 、 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 、 和 。在上述实施

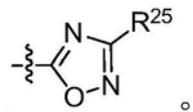
方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-CN$ 。

[0340] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是独立地选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是独立地选自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是乙基。

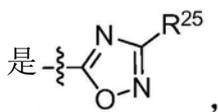
[0341] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (芳基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-$ (杂芳基)。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, R^{25} 是氢, 并且 R^{26} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, R^{25} 是氢, 并且 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 是甲基。在上述实施

方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 是乙基。

[0342] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是



在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8



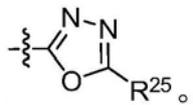
是 并且 R^{25} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中

是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 并且 R^{25} 是甲基。在上述实施方案的另

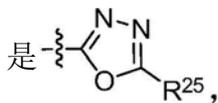
一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 并且 R^{25} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其

中 R^8 是 并且 R^{25} 是乙基。

[0343] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是



在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8



是 并且 R^{25} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中

是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 并且 R^{25} 是甲基。在上述实施方案的

另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^8 是 并且 R^{25} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物,

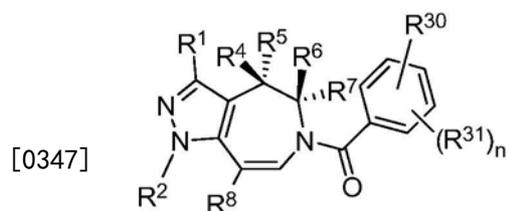
其中 R^8 是 并且 R^{25} 是乙基。

[0344] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^2 选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $-($ 芳基 $)$ 、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $-($ 杂芳基 $)$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^2 选自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII) 的化合物, 其中 R^2 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (VIII)

的化合物,其中R²是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R²是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R²是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R²是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R²是氢。

[0345] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)和-OR¹⁰。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹是任选地被取代的C₂-C₆炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(VIII)的化合物,其中R¹是-OR¹⁰并且R¹⁰是甲基。

[0346] 在又另一个方面,本文中提供的是一种具有式(IX)的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式(IX);

[0348] 其中:

[0349] R¹选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)R¹²、-N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)R¹⁴、-C(O)OR¹⁰、-C(S)OR¹⁰、-C(O)SR¹⁰、-C(O)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹¹)R¹²、-C(O)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(S)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵、-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²、-C(S)N(R¹³)N(R¹¹)R¹²和-C(O)N(R¹³)N(R¹¹)S(O)₂R¹⁵;

[0350] R²选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷

基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0351] R⁴和R⁵各自独立地选自自由以下组成的组：氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₂-C₆烯基和任选地被取代的C₂-C₆炔基；或R⁴和R⁵与其所附接的碳原子一起形成任选地被取代的C₃-C₈环烷基环或任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0352] R⁶和R⁷各自独立地选自自由以下组成的组：氢、卤素、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基和任选地被取代的C₂-C₆炔基；

[0353] R⁸是-C(O)OR²⁵或-C(O)N(R²⁵)R²⁶；

[0354] R¹⁰、R¹³和R¹⁴各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0355] R¹⁵选自自由以下组成的组：任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0356] R¹¹和R¹²各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0357] R²⁵和R²⁶各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0358] R³⁰是卤素、任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)或任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)；

[0359] 每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基；且

[0360] n是0、1、2、3或4。

[0361] 在一个实施方案中是一种具有式(IX)的化合物，其中n是0。在另一个实施方案中是一种具有式(IX)的化合物，其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式(IX)的化合物，其中n是2。在另一个实施方案中是一种具有式(IX)的化合物，其中n是3。在另一个实施方案中是一种具有式(IX)的化合物，其中n是4。

[0362] 在另一个实施方案中是一种具有式(IX)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、

芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 n 是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 n 是2,并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 n 是2,并且每一个 R^{31} 是F。

[0363] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是2并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是2并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是2并且每一个 R^{31} 是F。

[0364] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基), n 是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基), n 是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基), n 是2,并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基), n 是2,并且每一个 R^{31} 是F。

[0365] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-O-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基), n 是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-O-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基), n 是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-O-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基), n 是2,并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-O-(C_1 - C_4 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基), n 是2,并且每一个 R^{31} 是F。

[0366] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 n 是1,并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 n 是1,并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 n 是1,并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 n 是1,并且 R^{31} 是F。

[0367] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是1,并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中 R^{30} 是F, n 是1,并且 R^{31} 是卤

素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是F。

[0368] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是F。

[0369] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是F。

[0370] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中n是0,并且R³⁰是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中n是0,并且R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中n是0,并且R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。

[0371] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁴和R⁵各自是氢。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁴和R⁵各自是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁴和R⁵与其所附接的碳原子一起形成任选地被取代的C₃-C₈环烷基环或任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环。

[0372] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁶和R⁷各自是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物,其中R⁶和R⁷各自是氢。

[0373] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是未被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)OR^{25}$, 并且 R^{25} 是乙基。

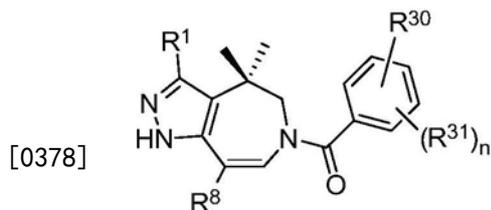
[0374] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, R^{25} 是氢, 并且 R^{26} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地是未被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, R^{25} 是氢, 并且 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 是乙基。

[0375] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^2 选自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $)-(芳基)$ 、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $)-(杂芳基)$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^2 选自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^2 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^2 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^2 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^2 是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^2 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^2 是氢。

[0376] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 选自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $)-(C_3-C_8)$ 环烷基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $)-(C_2-C_9)$ 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $)-(芳基)$ 、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $)-(杂芳基)$ 和 $-OR^{10}$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中

是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2-C_6 烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 是任选地被取代的 C_2-C_6 炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IX) 的化合物, 其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是甲基。

[0377] 在又一个实施方案中, 本文中提供的是一种具有式 (IXa) 的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (IXa);

[0379] 其中:

[0380] R^1 选自自由以下组成的组: 氢、卤素任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和 $-C(O)R^{14}$;

[0381] R^8 是 $-C(O)OR^{25}$ 或 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$;

[0382] R^{14} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基;

[0383] R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷基;

[0384] R^{30} 是卤素、任选地被取代的 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-$ $(C_2-C_9$ 杂环烷基)或任选地被取代的 $-O-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基);

[0385] 每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基; 且

[0386] n 是0、1、2、3或4。

[0387] 在一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是0。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是1。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是2。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是3。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是4。

[0388] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是2, 并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是2, 并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是2, 并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 n 是2, 并且每一个 R^{31} 是F。

[0389] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 R^{30} 是F, n 是2, 并且每一个

R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是F,n是2并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是F,n是2并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是F,n是2并且每一个 R^{31} 是F。

[0390] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个 R^{31} 是F。

[0391] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个 R^{31} 是F。

[0392] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中n是1,并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中n是1,并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中n是1,并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中n是1,并且 R^{31} 是F。

[0393] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是F,n是1,并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是F,n是1,并且 R^{31} 是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是F,n是1,并且 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是F,n是1,并且 R^{31} 是F。

[0394] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物,其中 R^{30} 是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且 R^{31} 是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代

的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是F。

[0395] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是F。

[0396] 在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中n是0, 并且R³⁰是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中n是0, 并且R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。在另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中n是0, 并且R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。

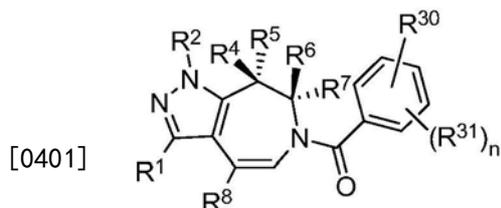
[0397] 在一些实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R¹是氢。在一些实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R¹是卤素。在一些实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R¹是未被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R¹是-CF₃。在一些实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R¹是-C(O)R¹⁴。在一些实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R¹是-C(O)CH₃。

[0398] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是乙基。

[0399] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, R²⁵是氢, 并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案

中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 各自独立地是未被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, R^{25} 是氢, 并且 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (IXa) 的化合物, 其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, 并且 R^{25} 和 R^{26} 是乙基。

[0400] 在又一个方面, 本文中提供的是一种具有式 (X) 的结构化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (X);

[0402] 其中:

[0403] R^1 选自自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (C_3-C_8$ 环烷基)、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (C_2-C_9$ 杂环烷基)、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (芳基)$ 、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (杂芳基)$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-SR^{10}$ 、 $-N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)R^{14}$ 、 $-C(O)OR^{10}$ 、 $-C(S)OR^{10}$ 、 $-C(O)SR^{10}$ 、 $-C(O)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(O)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(S)N(R^{11})S(O)_2R^{15}$ 、 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 、 $-C(S)N(R^{13})N(R^{11})R^{12}$ 和 $-C(O)N(R^{13})N(R^{11})S(O)_2R^{15}$;

[0404] R^2 选自自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (芳基)$ 、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (杂芳基)$;

[0405] R^4 和 R^5 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基; 或 R^4 和 R^5 与其所附接的碳原子一起形成任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基环或任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0406] R^6 和 R^7 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基和任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基;

[0407] R^8 是 $-C(O)OR^{25}$ 或 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$;

[0408] R^{10} 、 R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自自由以下组成的组: 氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (芳基)$ 、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $- (杂芳基)$;

[0409] R^{15} 选自自由以下组成的组: 任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、

任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0410] R¹¹和R¹²各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₂-C₆烯基、任选地被取代的C₂-C₆炔基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或任选地，R¹¹和R¹²与其所附接的氮原子一起形成任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0411] R²⁵和R²⁶各自独立地选自自由以下组成的组：氢、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、任选地被取代的杂芳基和任选地被取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0412] R³⁰是卤素、任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)或任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)；

[0413] 每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基；且

[0414] n是0、1、2、3或4。

[0415] 在一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是0。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是1。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是2。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是3。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是4。

[0416] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中n是2，并且每一个R³¹是F。

[0417] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中R³⁰是F，n是2，并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中R³⁰是F，n是2并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中R³⁰是F，n是2并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中R³⁰是F，n是2并且每一个R³¹是F。

[0418] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物，其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)，n是2，并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地

被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹是F。

[0419] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹是F。

[0420] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中n是1,并且R³¹是F。

[0421] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是F。

[0422] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是F。

[0423] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代

的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是F。

[0424] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中n是0,并且R³⁰是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中n是0,并且R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中n是0,并且R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。

[0425] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁴和R⁵各自独立地选自由以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁴和R⁵各自是氢。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁴和R⁵各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁴和R⁵各自是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁴和R⁵与其所附接的碳原子一起形成任选地被取代的C₃-C₈环烷基环或任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基环。

[0426] 在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组:氢、卤素和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地选自由以下组成的组:氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁶和R⁷各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁶和R⁷各自是甲基。在另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁶和R⁷各自是氢。

[0427] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)OR²⁵,并且R²⁵是乙基。

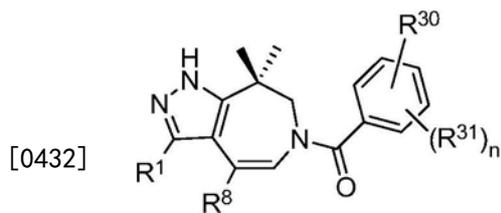
[0428] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,R²⁵是氢,并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(X)的化合物,其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶,并且R²⁵和R²⁶各自独立地是未被取代的C₁-C₆烷基。

在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$, R^{25} 是氢,并且 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$,并且 R^{25} 和 R^{26} 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^8 是 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$,并且 R^{25} 和 R^{26} 是乙基。

[0429] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^2 选自由以下组成的组:氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $-(芳基)$ 、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基和任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $-(杂芳基)$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^2 选自由以下组成的组:氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^2 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^2 是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^2 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^2 是乙基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^2 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^2 是氢。

[0430] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 选自由以下组成的组:氢、卤素、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基、任选地被取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $-(C_3-C_8)$ 环烷基、任选地被取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $-(C_2-C_9)$ 杂环烷基、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $-(芳基)$ 、任选地被取代的 $-(C_1-C_2)$ 亚烷基 $-(杂芳基)$ 和 $-OR^{10}$ 。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 是卤素。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_2 - C_6 烯基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 是任选地被取代的 C_2 - C_6 炔基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式 (X) 的化合物,其中 R^1 是 $-OR^{10}$ 并且 R^{10} 是甲基。

[0431] 在又一个实施方案中,本文中提供的是一种具有式 (Xa) 的结构的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物:



式 (Xa)；

[0433] 其中：

[0434] R^1 选自自由以下组成的组：氢、卤素任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的芳基、任选地被取代的杂芳基和 $-C(O)R^{14}$ ；

[0435] R^8 是 $-C(O)OR^{25}$ 或 $-C(O)N(R^{25})R^{26}$ ；

[0436] R^{14} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基；

[0437] R^{25} 和 R^{26} 各自独立地选自自由以下组成的组：氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷基；

[0438] R^{30} 是卤素、任选地被取代的 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基) 或任选地被取代的 $-O-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基)；

[0439] 每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基；且

[0440] n 是 0、1、2、3 或 4。

[0441] 在一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 0。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 1。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 2。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 3。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 4。

[0442] 在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 2，并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 2，并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 2，并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 n 是 2，并且每一个 R^{31} 是 F。

[0443] 在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 R^{30} 是 F， n 是 2，并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基胺、任选地被取代的 C_3-C_8 环烷基、任选地被取代的 C_2-C_9 杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 R^{30} 是 F， n 是 2 并且每一个 R^{31} 独立地是卤素或任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 R^{30} 是 F， n 是 2 并且每一个 R^{31} 是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 R^{30} 是 F， n 是 2 并且每一个 R^{31} 是 F。

[0444] 在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物，其中 R^{30} 是任选地被取代的 $-(C_1-C_4$ 亚烷基) $-(C_2-C_9$ 杂环烷基)， n 是 2，并且每一个 R^{31} 独立地是卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、

任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)-,n是2,并且每一个R³¹是F。

[0445] 在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹独立地是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是2,并且每一个R³¹是F。

[0446] 在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中n是1,并且R³¹是F。

[0447] 在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是F,n是1,并且R³¹是F。

[0448] 在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基),n是1,并且R³¹是F。

[0449] 在另一个实施方案中是一种具有式 (Xa) 的化合物,其中R³⁰是任选地被取代的-O-

(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的C₁-C₆烷氧基、任选地被取代的C₁-C₆烷基胺、任选地被取代的C₃-C₈环烷基、任选地被取代的C₂-C₉杂环烷基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是卤素或任选地被取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基), n是1, 并且R³¹是F。

[0450] 在另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中n是0, 并且R³⁰是卤素。在另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中n是0, 并且R³⁰是任选地被取代的-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。在另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中n是0, 并且R³⁰是任选地被取代的-O-(C₁-C₄亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)。

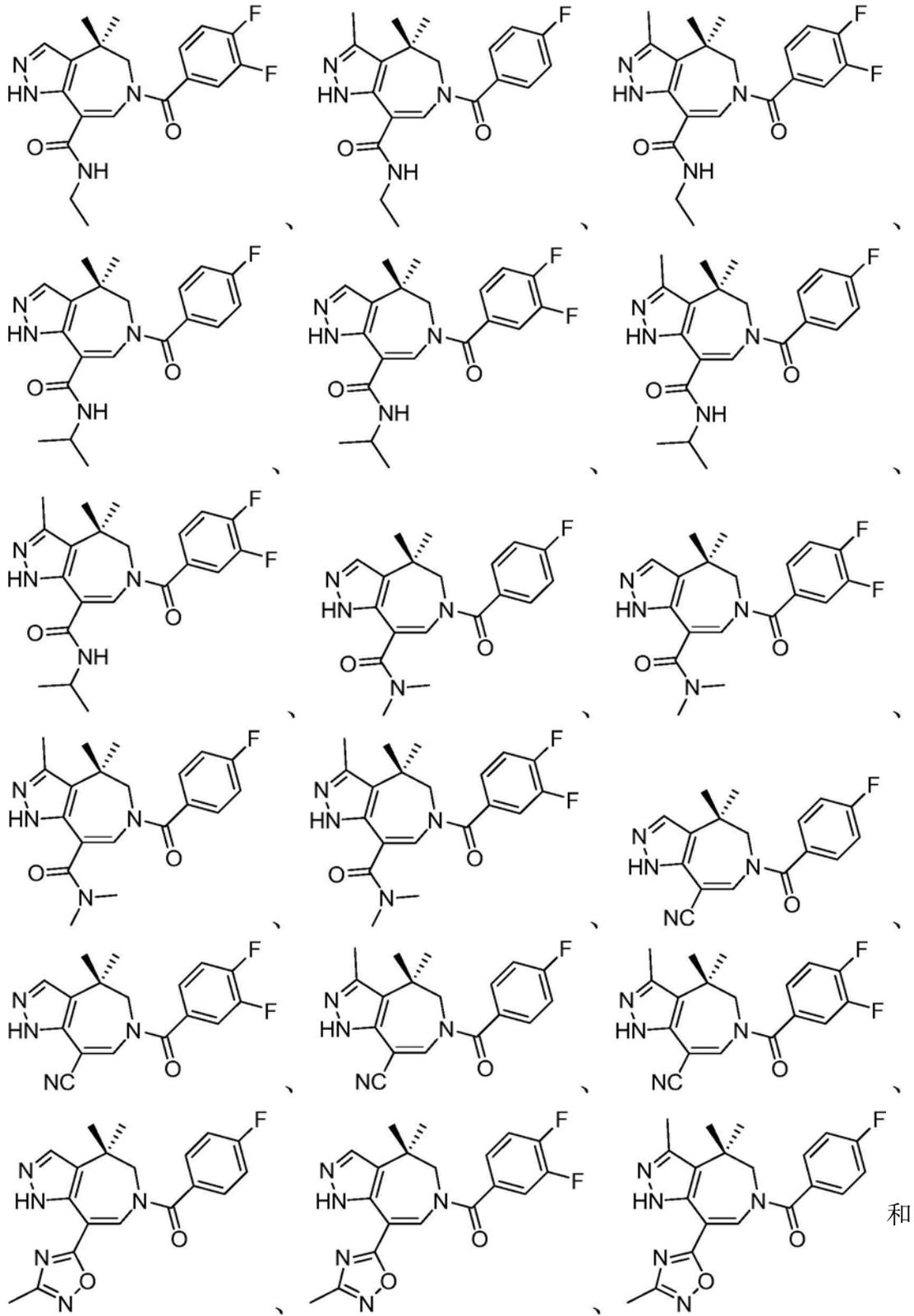
[0451] 在一些实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R¹是氢。在一些实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R¹是卤素。在一些实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R¹是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R¹是未被取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R¹是-CF₃。在一些实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R¹是-C(O)R¹⁴。在一些实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R¹是-C(O)CH₃。

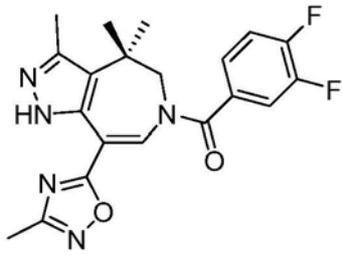
[0452] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)OR²⁵, 并且R²⁵是乙基。

[0453] 在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶是氢。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶各自独立地是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, R²⁵是氢, 并且R²⁶是任选地被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶各自独立地是未被取代的C₁-C₆烷基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, R²⁵是氢, 并且R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶是甲基。在上述实施方案的另一个实施方案中是一种具有式(Xa)的化合物, 其中R⁸是-C(O)N(R²⁵)R²⁶, 并且R²⁵和R²⁶是乙基。

[0454] 本文中设想了以上针对不同的变量描述的基团的任何组合。贯穿本说明书, 其基团和取代基可以由本领域技术人员加以选择以提供稳定的部分和化合物。

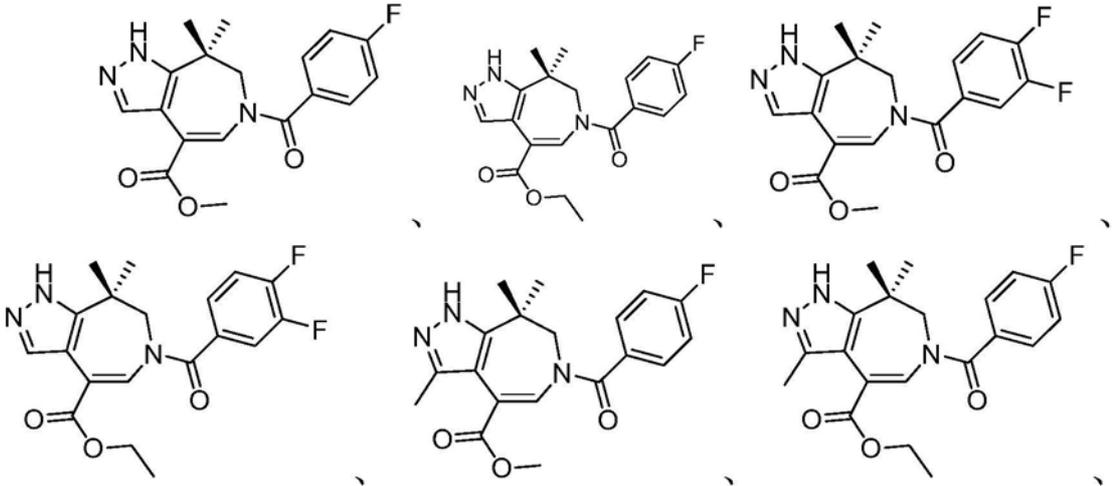
[0455] 在一些实施方案中是一种选自以下的化合物:



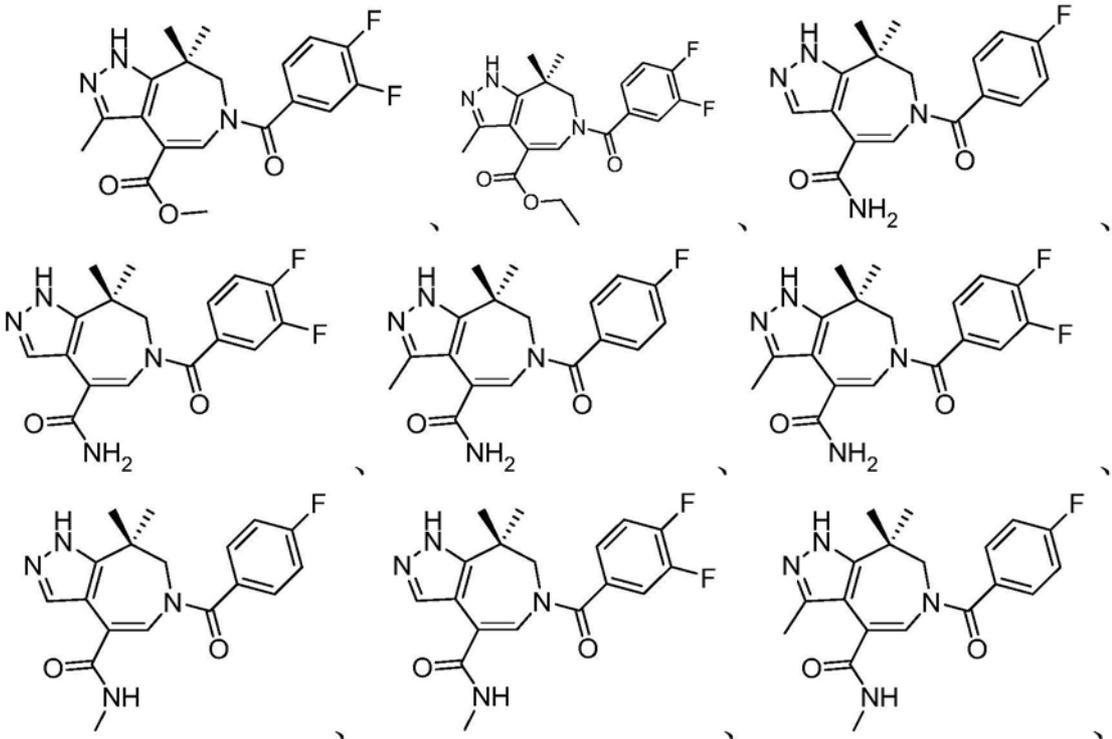


或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物。

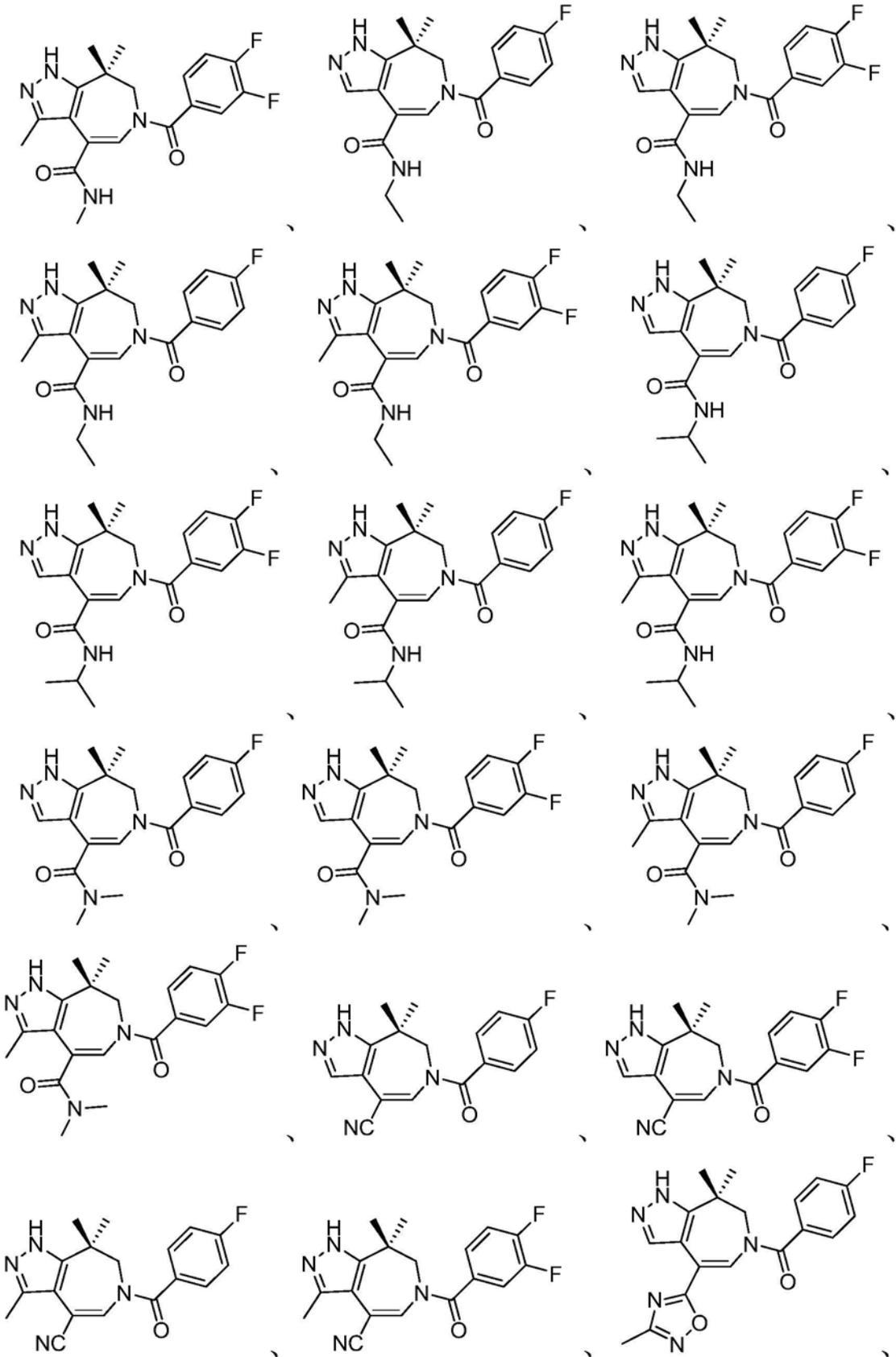
[0457] 在一些实施方案中是一种选自以下的化合物：

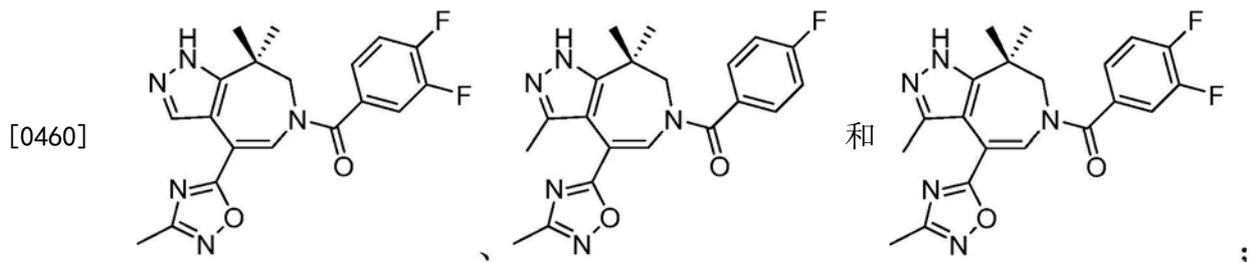


[0458]



[0459]





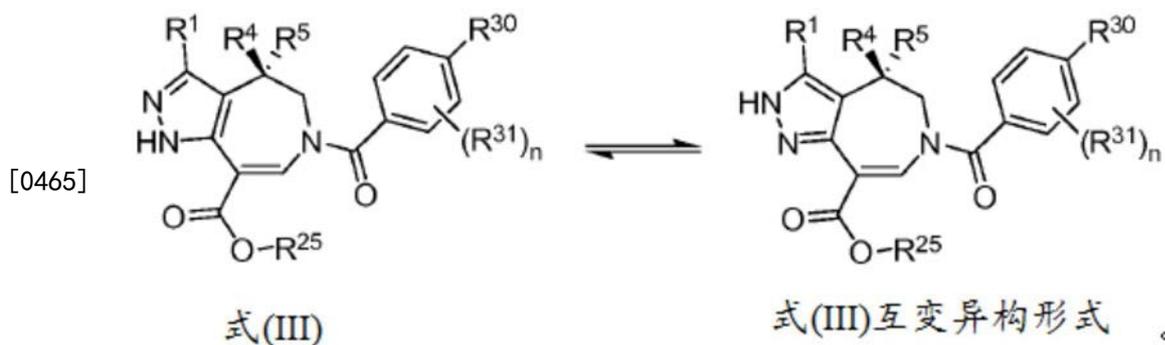
或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物。

[0461] 在一些实施方案中,所述治疗剂(例如具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物)是呈其药学上可接受的盐的形式存在于所述药物组合物中。在一些实施方案中,以上描述的任何化合物都适合于本文中描述的任何方法或组合物。

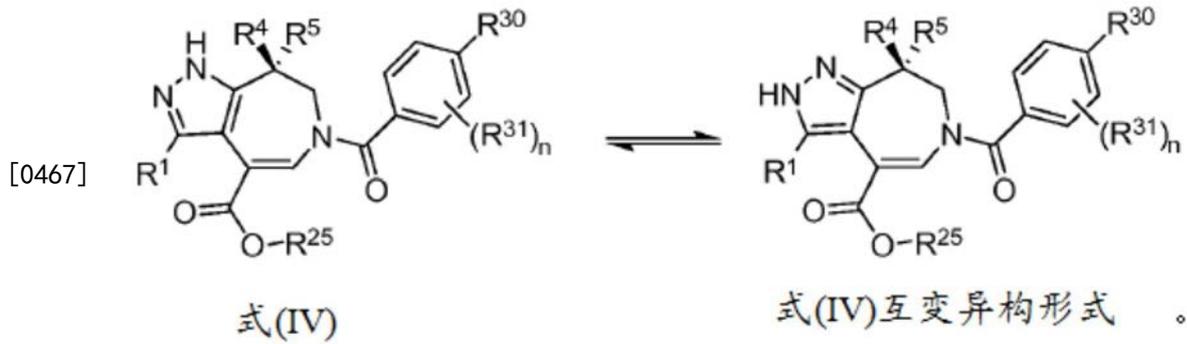
[0462] 在某些实施方案中,本文中所提供的化合物具有一个或多个立体中心,并且各中心独立地以R或S构象存在。本文中所提供的化合物包括所有非对映异构形式、对映异构形式和差向异构形式以及其适当的混合物。立体异构体是在需要时通过诸如立体选择性合成和/或利用手性色谱柱来分离立体异构体等方法而获得。在一些实施方案中,具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物是呈单一对映异构体的形式加以使用。在一些实施方案中,具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物是呈外消旋混合物的形式加以使用。

[0463] 本文中所描述的方法和制剂包括使用具有本文中所提供的结构的化合物的N-氧化物(适当时)、结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有相同活性类型的活性代谢物。

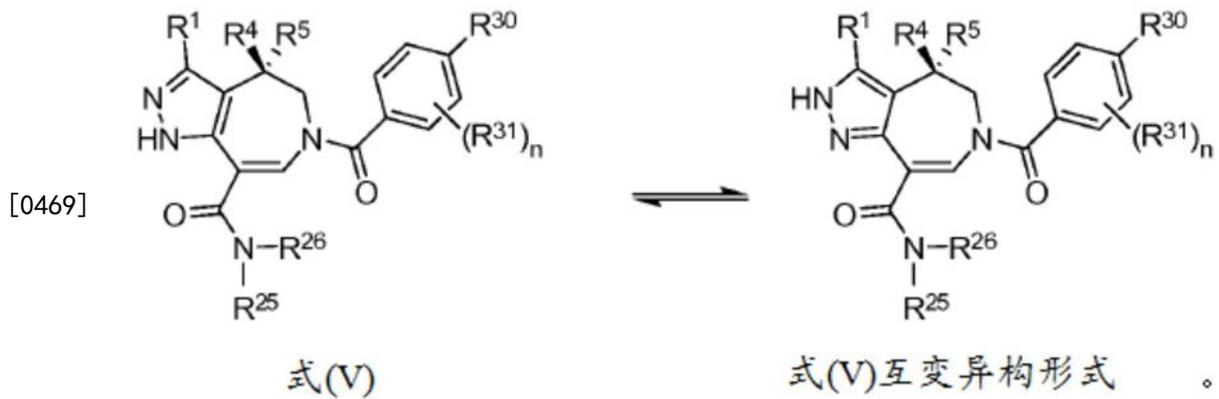
[0464] 在一些情形下,化合物可以作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本文中所提供的化合物的范围内。举例来说,具有式(III)的化合物的互变异构体可以存在并且包括在本文中所提供的具有式(III)的化合物的范围内:



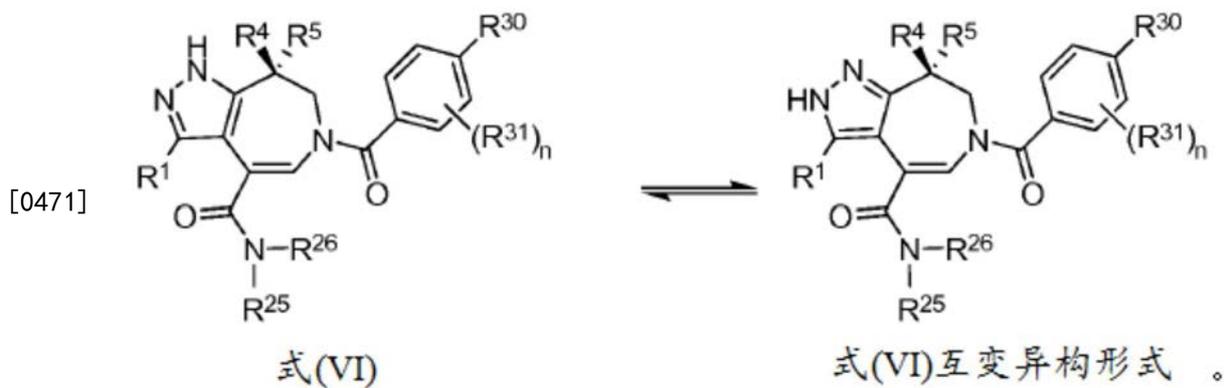
[0466] 类似地,具有式(IV)的化合物的互变异构体可以存在并且包括在本文中所提供的具有式(IV)的化合物的范围内:



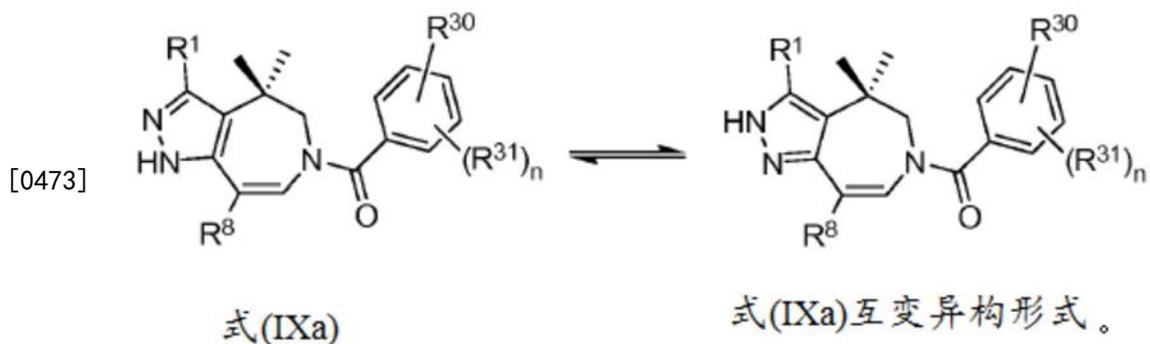
[0468] 类似地,具有式(V)的化合物的互变异构体可以存在并且包括在本文中所提供的具有式(V)的化合物的范围内:



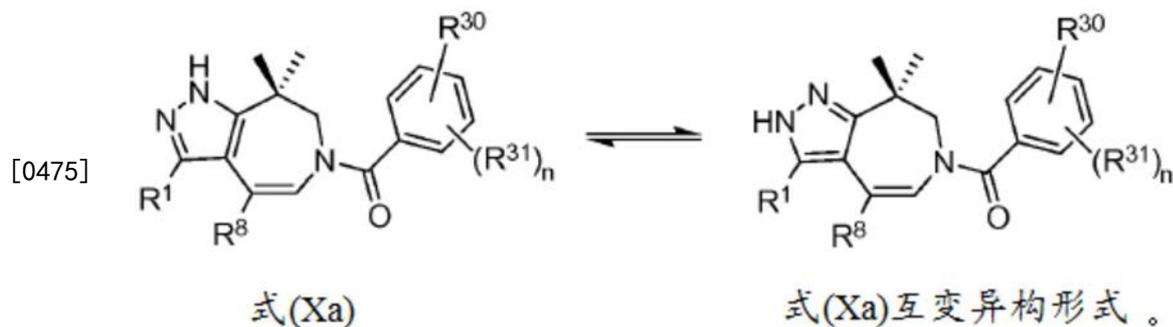
[0470] 类似地,具有式(VI)的化合物的互变异构体可以存在并且包括在本文中所提供的具有式(VI)的化合物的范围内:



[0472] 类似地,具有式(IXa)的化合物的互变异构体可以存在并且包括在本文中所提供的具有式(IXa)的化合物的范围内:



[0474] 类似地,具有式 (Xa) 的化合物的互变异构体可以存在并且包括在本文中所提供的具有式 (Xa) 的化合物的范围内:



[0476] 在一些实施方案中,本文中所描述的化合物被制备为前药。“前药”是指在体内被转化成母体药物的药剂。前药通常是有用的,因为在一些情形下,它们可能比母体药物更容易施用。它们可以例如通过口服施用而具有生物可利用性,而母体则不能。前药还在药物组合物中具有相对于母体药物有所提高的溶解度。在一些实施方案中,前药的设计增加了有效水溶解度。在某些实施方案中,在体内施用后,前药被化学转化成化合物的生物学、药学或治疗活性形式。在某些实施方案中,前药被一个或多个步骤或过程以酶学方式代谢成化合物的生物学、药学或治疗活性形式。

[0477] 本文中所描述的化合物的前药包括但不限于酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季化衍生物、N-曼尼希碱、希夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯和磺酸酯。参见例如Design of Prodrugs, Bundgaard, A. 编, Elsevier, 1985; 和Method in Enzymology, Widder, K. 等编; Academic, 1985, 第42卷, 第309-396页; Bundgaard, H. “Design and Application of Prodrugs”, A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard 编, 1991, 第5章, 第113-191页; 和 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, 其中每一者都以引用的方式并入本文中。在一些实施方案中,使用本文中公开的化合物中的羟基来形成前药,其中所述羟基被并入酰氧基烷基酯、烷氧基羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚等之中。

[0478] 本文中所描述的化合物的前药形式包括在权利要求书的范围内,其中所述前药在体内被代谢从而产生如本文中所阐述的具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (V)、式 (Va)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (IXa)、式 (X) 或式 (Xa) 的化合物。在一些情况下,一些本文中所描述的化合物可以是另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0479] 在诸多具体实施方案中,本文中所描述的化合物以与诸如水、乙醇等药学上可接受的溶剂的溶剂合物形式存在。在其他实施方案中,本文中所描述的化合物以非溶剂合物形式存在。

[0480] 在一些实施方案中,本文中所描述的具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (V)、式 (Va)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (IXa)、式 (X) 或式 (Xa) 的化合物包括溶剂加和形式或其晶体形式,特别是溶剂合物或多晶型物。溶剂合物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,并且可以在与诸如水、乙醇等药学上可接受的溶剂一起结晶的过程中形成。当溶剂是水时形成了水合物,或当溶剂是醇时形成了醇合

物。

[0481] 在一些实施方案中,本文中公开的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物上的位点对不同的代谢反应敏感。因此,在代谢反应位置上并入适当的取代基将减少、最小化或消除代谢途径。在具体实施方案中,仅举例来说,用于减少或消除芳香族环对代谢反应的敏感性的适当取代基是卤素、氘或烷基。

[0482] 在一些实施方案中,本文中公开的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物受到同位素标记,这与本文中提供的各种式和结构中所描述的那些相同,但事实是一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子所置换。在一些实施方案中,一个或多个氢原子被氘置换。在一些实施方案中,本文中所描述的化合物上的代谢位点被氘化。在一些实施方案中,用氘取代提供了由更大的代谢稳定性带来的某些治疗优点,诸如例如增加体内半衰期或减少剂量需求。

[0483] 在一些实施方案中,本文中所描述的化合物,诸如具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物,呈各种形式,包括但不限于非晶形式、研磨形式和纳米颗粒形式。另外,本文中所描述的化合物包括结晶形式,也称为多晶型物。多晶型物包括化合物的相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学性质、稳定性和溶解度。诸如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度等多种因素可能造成单一晶体形式占优。

[0484] 对药学上可接受的盐、多晶型物和/或溶剂合物的筛选和表征可以使用多种技术来实现,包括但不限于热分析、x射线衍射、光谱、气相吸附和显微术。热分析方法着重于热化学降解或热物理过程,包括但不限于多晶型变换,并且此类方法被用于分析多晶形式之间的关系、测定失重、发现玻璃转变温度或用于赋形剂相容性研究。此类方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制差示扫描量热法(MDSC)、热重分析法(TGA)和热重红外分析法(TG/IR)。X射线衍射法包括但不限于单晶体和粉末衍射仪以及同步加速器源。所使用的多种光谱技术包括但不限于拉曼、FTIR、UV-VIS和NMR(液态和固态)。多种显微技术包括但不限于偏振光显微术、扫描电子显微术(SEM)与能量分散X射线分析(EDX)、环境扫描电子显微术与EDX(在气体或水蒸气气氛下)、IR显微术和拉曼显微术。

[0485] 贯穿本说明书,可以选择基团和其取代基,以提供稳定的部分和化合物。

[0486] 化合物的合成

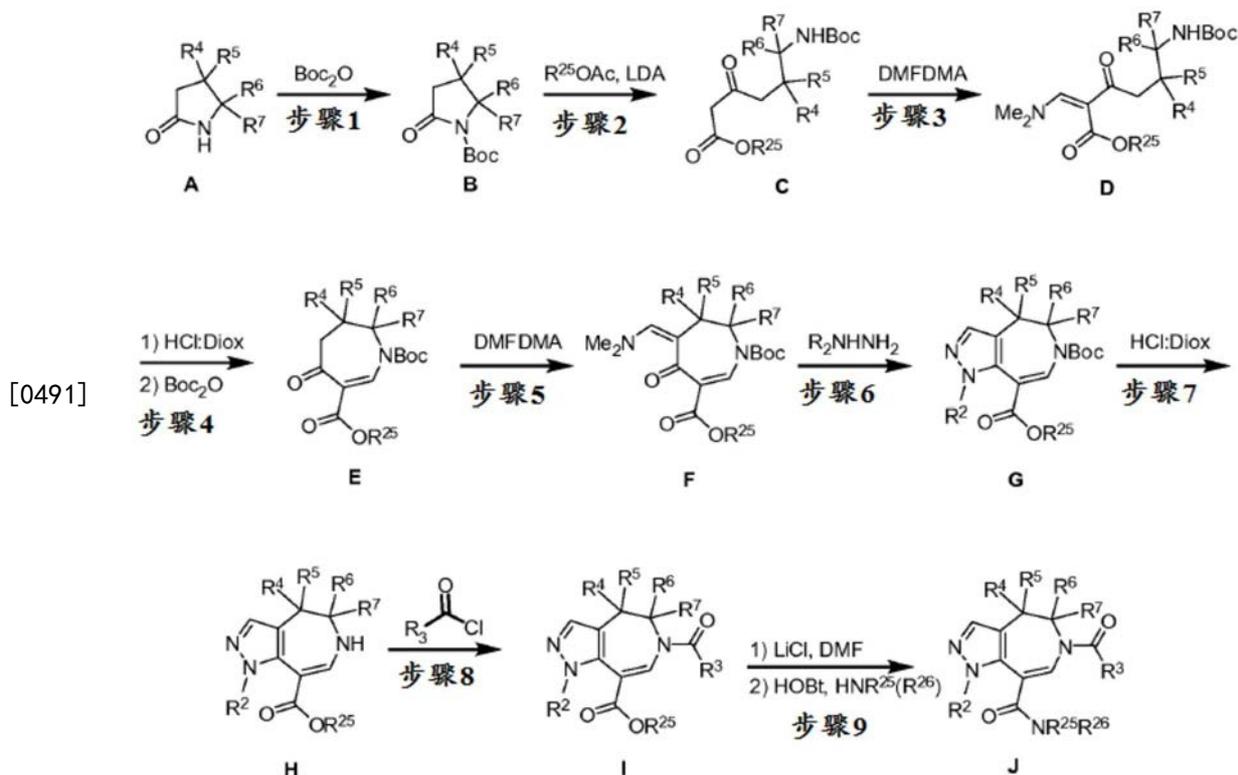
[0487] 在一些实施方案中,本文中所描述的化合物的合成是使用化学文献中所描述的手段、使用本文中所描述的方法或通过其组合而得以实现。另外,本文中所提供的溶剂、温度和其他反应条件可以变化。

[0488] 在其他实施方案中,用于合成本文中所描述的化合物的起始材料和试剂是合成的,或者是获自商业来源,诸如但不限于Sigma-Aldrich、FischerScientific(Fischer Chemicals)和AcrosOrganics。在其他实施方案中,本文中所描述的化合物和具有不同的取代基的其他相关化合物是使用本文中所描述的技术和材料以及本领域中认可的那些来合成,诸如描述于例如以下文献中:Fieser and Fieser's Reagents for Organic

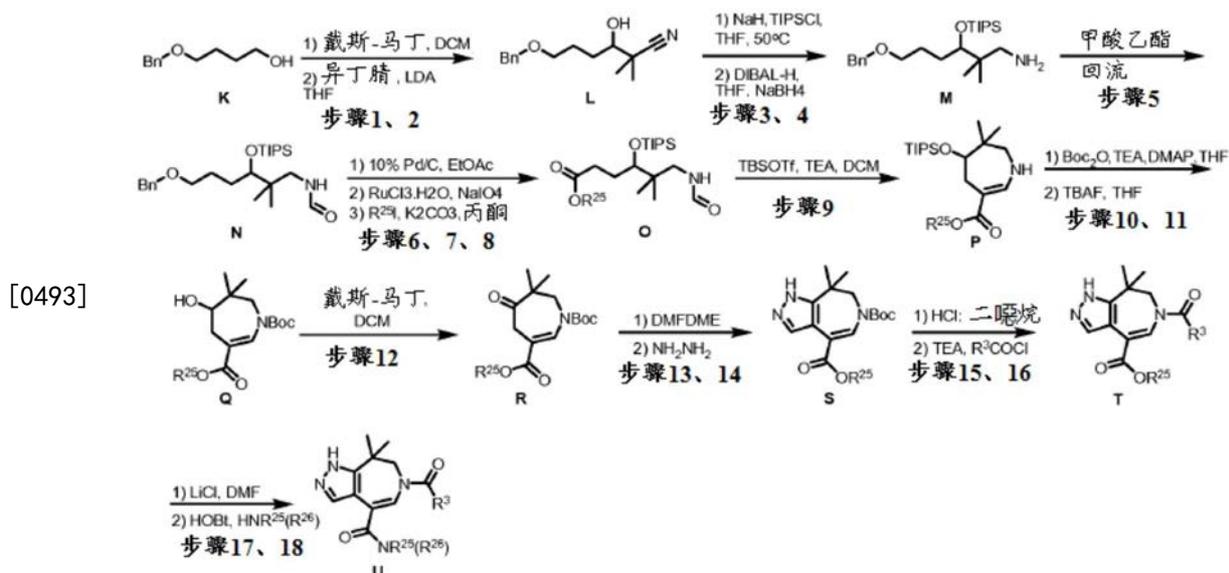
Synthesis, 第1-17卷 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 第1-5卷和增补版 (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, 第1-40卷 (John Wiley and Sons, 1991); Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989); March, Advanced Organic Chemistry 第4版, (Wiley 1992); Carey和Sundberg, Advanced Organic Chemistry 第4版, 第A和B卷 (Plenum 2000, 2001); 以及Green和Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 第3版, (Wiley 1999) (公开内容全部以引用的方式并入本文中)。用于制备如本文中所公开的化合物的一般方法可以来源于反应, 并且所述反应可以通过使用适当的试剂和条件加以修改, 以便引入如本文中所提供的式中所发现的各种部分。

[0489] 在一些实施方案中, 如以下流程中所概述来制备本文中所描述的化合物。

[0490] 流程1



[0492] 流程2



[0494] 保护基团的使用

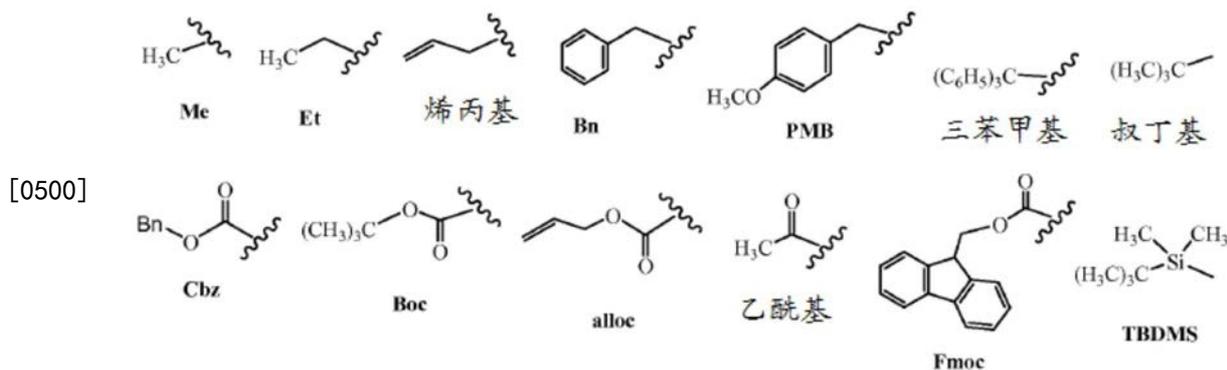
[0495] 在所描述的反应中,在最终产物中需要反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基的情况下,可能有必要保护这些基团,以避免其不合需要地参与反应。使用保护基团来阻断一些或所有反应性部分,并且防止此类基团参与化学反应,直至保护基团被移除。优选可通过不同的手段来移除各保护基团。在完全不同的反应条件下裂解的保护基团满足差异性移除的要求。

[0496] 可以通过酸、碱、还原条件(诸如例如氢解)和/或氧化条件来移除保护基团。诸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基等基团是酸不稳定性基团,并且可以用于在经可通过氢解移除的Cbz基团和碱不稳定性Fmoc基团保护的氨基的存在下保护羧基和羟基反应性部分。可以在经诸如氨基甲酸叔丁酯等酸不稳定性基团或者兼具酸和碱稳定性但可水解移除的氨基甲酸酯阻断的胺的存在下,使用碱不稳定性基团,诸如但不限于甲基、乙基和乙酰基来阻断羧酸和羟基反应性部分。

[0497] 羧酸和羟基反应性部分还可以用诸如苯甲基等可水解移除的保护基团来阻断,而能够与酸进行氢键合的胺基团可以用诸如Fmoc等碱不稳定性基团来阻断。羧酸反应性部分可以通过转化成如本文中所例示的简单酯化合物(这包括转化成烷基酯)来加以保护,或者其可以用诸如2,4-二甲氧基苄基等可氧化移除的保护基团来阻断,而同时存在的氨基可以用氟化物不稳定性氨基甲酸甲硅烷基酯来阻断。

[0498] 烯丙基阻断基团在酸和碱保护基团的存在下是可用的,因为前者是稳定的并且随后可以通过金属或 π 酸催化剂予以移除。举例来说,被烯丙基阻断的羧酸可以利用在酸不稳定性氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定性乙酸胺保护基团的存在下进行Pd⁰催化反应而予以去保护。又另一种形式的保护基团是可以连接化合物或中间物的树脂。只要将残基连接至树脂,官能团便被阻断并且不能反应。一旦从树脂释放,官能团便能反应。

[0499] 典型地,阻断基团/保护基团可以选自:



[0501] 其他保护基团加上适用于产生和移除保护基团的技术的详细说明描述于以下文献中:Greene和Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 第3版, John Wiley & Sons, New York, NY, 1999; 和Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, 所述文献的公开内容以引用的方式并入本文中)。

[0502] 某些技术

[0503] 除非另外定义, 否则本文中所使用的所有技术和科学术语都具有与要求保护的标的物所属领域的技术人员通常所理解的含义相同的含义。为防止术语在本文中存在多个定义, 以这部分中的那些为准。本文中参考的所有专利、专利申请、公布以及公开的核苷酸和氨基酸序列(例如GenBank或其他数据库中可获得的序列) 都以引用的方式并入。在提及URL或其他此类标识或地址的情况下, 应理解, 此类标识可能变化而且互联网上的具体信息可能变化不定, 但可以通过检索互联网来发现等效的信息。其参考文献证明了此类信息的可利用性和公开传播。

[0504] 应理解, 上述一般描述和以下详细描述只是示例性的和说明性的, 而不限要求保护的任何标的物。在本申请中, 除非另外明确阐述, 否则单数的使用包括复数。必须指出, 除非上下文另外清楚指示, 否则如本说明书和所附权利要求书中所使用, 单数形式“一”和“该”包括复数个指示物。除非另外陈述, 否则在本申请中, “或”的使用意指“和/或”。此外, 术语“包括(including)”以及其他形式(诸如“include”、“includes”和“included”)的使用不具限制性。

[0505] 本文中所使用的部分标题仅用于组织目的, 而不应被视为限制所描述的标的物。

[0506] 标准化学术语的定义可见于参考著作, 包括但不限于Carey和Sundberg“*Advanced Organic Chemistry*第4版”第A卷(2000)和第B卷(2001), Plenum Press, New York。除非另外指明, 否则使用常规质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学方法。

[0507] 除非提供了具体的定义, 否则结合本文中所描述的分析化学、合成有机化学和医药化学使用的命名法以及其实验室程序和技术是本领域中已知的那些。标准技术可以用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送, 以及治疗患者。标准技术可以用于重组DNA、寡核苷酸合成以及组织培养和转化(例如电穿孔、脂质转染)。反应和纯化技术可以例如使用制造商说明书的试剂盒或如本领域中通常实现或如本文中所描述来进行。上述技术和程序总体上可以按照常规方法和如贯穿本说明书所引用和论述的多种通用和更具体参考文献中所描述来进行。

[0508] 应理解, 本文中所描述的方法和组合物不局限于本文中所描述的具体方法、方案、细胞系、构建体和试剂并且因而可以变化。还应理解, 本文中所使用的术语仅出于描述具体

实施方案的目的,而非意在限制本文中所描述的方法、化合物、组合物的范围。

[0509] 如本文中所使用, C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x 。 C_1-C_x 是指组成其指定部分(不包括任选的取代基)的碳原子数目。

[0510] “烷基”是指脂肪族烃基。烷基可能包括或可能不包括不饱和单元。烷基部分可以是“饱和烷基”,这意指其不含任何不饱和单元(即,碳-碳双键或碳-碳三键)。烷基还可以是“不饱和烷基”部分,这意指其含有至少一个不饱和单元。烷基部分无论是饱和的还是不饱和的都可以是支链、直链或环状的。

[0511] “烷基”可以具有1至6个碳原子(每当它在本文中出现时,诸如“1至6”等数值范围是指给定范围内的各整数;例如“1至6个碳原子”意指所述烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等、直至并且包括6个碳原子组成,但本定义还涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的存在)。本文中所描述的化合物的烷基可以命名为“ C_1-C_6 烷基”或类似名称。仅举例来说,“ C_1-C_6 烷基”指示烷基链中存在一至六个碳原子,即,烷基链选自由以下组成的组:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、丙烯-3-基(烯丙基)、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基。烷基可以是被取代的或未被取代的。取决于结构,烷基可以是单价基团或二价基团(即,亚烷基)。

[0512] “烷氧基”是指“-O-烷基”,其中烷基如本文中所定义。

[0513] 术语“烯基”是指一种烷基类型,其中烷基的两个原子形成了不是芳香族基团的一部分的双键。烯基的非限制性实例包括 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 和 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 。烯基部分可以是支链、直链或环状的(在此情况下,它也被称为“环烯基”)。烯基可以具有2至6个碳。烯基可以是被取代的或未被取代的。取决于结构,烯基可以是单价基团或二价基团(即,亚烯基)。

[0514] 术语“炔基”是指一种烷基类型,其中烷基的两个原子形成了三键。炔基的非限制性实例包括 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 和 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 。炔基部分的“R”部分可以是支链、直链或环状的。炔基可以具有2至6个碳。炔基可以是被取代的或未被取代的。取决于结构,炔基可以是单价基团或二价基团(即,亚炔基)。

[0515] “氨基”是指 $-NH_2$ 基团。

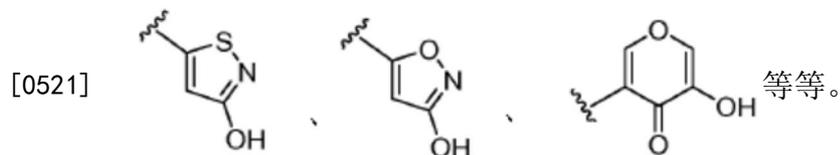
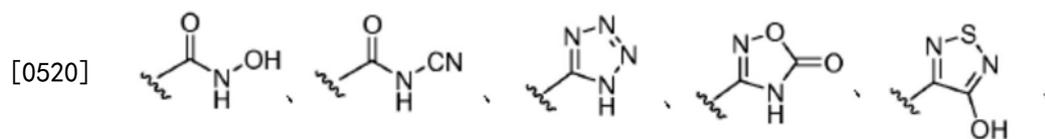
[0516] 术语“烷基胺”或“烷基氨基”是指 $-N(\text{烷基})_xH_y$ 基团,其中烷基如本文中所定义,并且 x 和 y 是选自组 $x=1, y=1$ 和 $x=2, y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基与其所连接的氮一起可以任选地形成环状环系统。“二烷基氨基”是指 $-N(\text{烷基})_2$ 基团,其中烷基如本文中所定义。

[0517] 术语“芳香族”是指具有含有 $4n+2$ 个 π 电子的非定域 π 电子系统的平面环,其中 n 是整数。芳香族环可以由五、六、七、八、九或多于九个碳原子形成。芳香族可以任选地被取代。术语“芳香族”包括芳基(例如苯基、萘基)和杂芳基(例如吡啶基、喹啉基)。

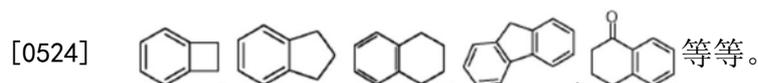
[0518] 如本文中所使用,术语“芳基”是指形成环的各原子是碳原子的芳香族环。芳基环可以由五、六、七、八、九或多于九个碳原子形成。芳基可以任选地被取代。芳基的实例包括但不限于苯基和萘基。取决于结构,芳基可以是单价基团或二价基团(即,亚芳基)。

[0519] “羧基”是指 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中,羧基部分可以被置换为“羧酸生物电子等排体”,这是指表现出与羧酸部分类似的物理和/或化学性质的官能团或部分。羧酸生物电子等排体具有与羧酸基类似的生物学性质。具有羧酸部分的化合物可以让羧酸部分与羧酸生物电子等排体交换,并且当与含羧酸化合物相比时具有类似的物理和/或生物学性质。举

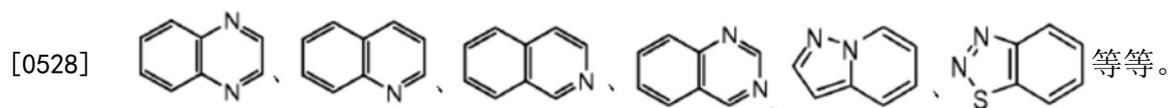
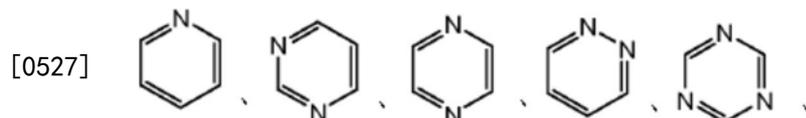
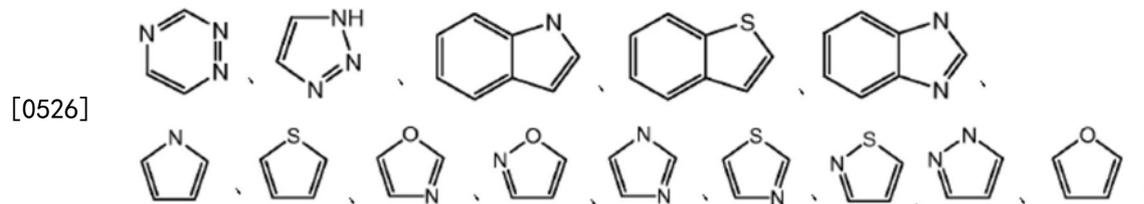
例来说,在一个实施方案中,羧酸生物电子等排体将在生理学pH值下电离至与羧酸基大致相同的程度。羧酸的生物电子等排体的实例包括但不限于



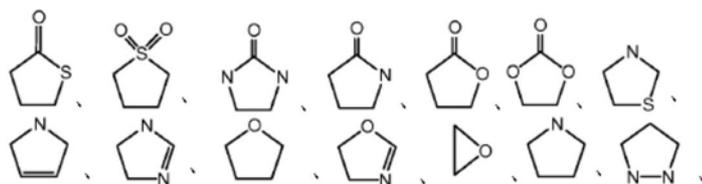
[0522] 术语“环烷基”是指单环或多环非芳香族基团,其中形成环的各原子(即,骨架原子)是碳原子。环烷基可以是饱和或部分不饱和的。环烷基可以与芳香族环稠合(在此情况下,环烷基是通过非芳香族环碳原子键合)。环烷基包括具有3至10个环原子的基团。环烷基的说明性实例包括但不限于以下部分:



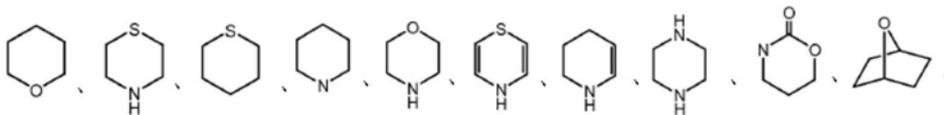
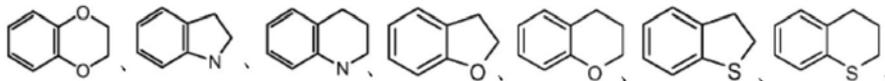
[0525] 术语“杂芳基”或替代地“杂芳香族”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。含N的“杂芳香族”或“杂芳基”部分是指环骨架原子中至少一个是氮原子的芳香族基团。多环杂芳基可以是稠合或非稠合的。杂芳基的说明性实例包括以下部分:



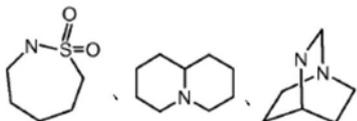
[0529] “杂环烷基”或“杂脂环族”基团是指环烷基,其中至少一个骨架环原子是选自氮、氧和硫的杂原子。所述基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基,也称为非芳香族杂环的说明性实例包括:



[0530]



[0531]



等等。术语杂脂环族还包括碳水化合物的所有环形式，

包括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另外指出，否则杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解，当提及杂环烷基中的碳原子数目时，杂环烷基中的碳原子数目与组成杂环烷基的原子（即，杂环烷基环的骨架原子）（包括杂原子）的总数目不相同。

[0532] 术语“卤代”或替代地“卤素”意指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0533] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。卤素可以相同，或它们可以不同。卤代烷基的非限制性实例包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 等等。

[0534] 术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”包括分别被一个或多个氟原子取代的烷基和烷氧基。氟代烷基的非限制性实例包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 等等。氟代烷氧基的非限制性实例包括 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 等等。

[0535] 术语“杂烷基”是指一个或多个骨架链原子是选自除碳以外的原子，例如氧、氮、硫、磷、硅或其组合的烷基。杂原子可以放在杂烷基的任何内部位置上。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。另外，至多两个杂原子可以是连续的，诸如例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。不包括杂原子的数目，“杂烷基”可以具有1至6个碳原子。

[0536] 术语“键”或“单键”是指介于两个原子之间的化学键或介于两个部分之间的化学键（此时由键连接的原子被视为较大亚结构的一部分）。

[0537] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。通常认为化学部分是嵌入分子中或附着于分子的化学实体。

[0538] 如本文中所使用，单独出现并且没有指定数目的取代基“R”是指选自烷基、卤代烷基、杂烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基（通过环碳键合）和杂环烷基的取代基。

[0539] 术语“任选地被取代的”或“被取代的”意指所提及的基团可以被单独地且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、 $-\text{CN}$ 、炔烃、 C_1-C_6 烷基炔烃、卤代、酰基、酰氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 烷基、硝基、卤代烷基、氟代烷基和氨基的一个或多个额外基团取代，包括被单取代和二取

代的氨基(例如-NH₂、-NHR、-N(R)₂)和其受保护的衍生物。在一些实施方案中,任选的取代基是独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(烷基)、-S(=O)₂N(烷基)₂、烷基、环烷基、氟代烷基、杂烷基、烷氧基、氟代烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷和芳基砷。在一些实施方案中,任选的取代基是独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃和-OCF₃。在一些实施方案中,被取代的基团是被一个或两个前述基团取代。在一些实施方案中,脂肪族碳原子(脂肪族或环状、饱和或不饱和碳原子,不包括芳香族碳原子)上的任选取代基包括氧代(=O)。

[0540] 本文中所述的方法和制剂包括使用具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的结构的化合物的结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有相同活性类型的活性代谢物。

[0541] 如本文中所使用,术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的20%以内,优选在10%以内,并且更优选在5%以内。

[0542] 如本文中所使用的术语“治疗有效量”是指当施用给有需要的哺乳动物时能有效地至少部分改善或至少部分预防本文中所描述的疾病、病症或病状的FXR调节剂的量。

[0543] 如本文中所使用,术语“表达”包括多核苷酸被转录成mRNA并且翻译成肽、多肽或蛋白质的过程。

[0544] 术语“活化剂”在本说明书中用于表示导致所指示的受体活化的任何分子种类,不管当该种类局部施用时是该种类本身结合受体还是该种类的代谢物结合受体。因此,活化剂可以是受体的配体,或者它可以是代谢成受体的配体的活化剂,即,在组织中形成并且是实际配体的代谢物。

[0545] 如本文中所使用的术语“拮抗剂”是指结合核激素受体并且随后降低核激素受体的激动剂诱导转录活性的小分子试剂。

[0546] 如本文中所使用的术语“激动剂”是指结合核激素受体并且随后在不存在已知激动剂的情况下增加核激素受体转录活性的小分子试剂。

[0547] 如本文中所使用的术语“反向激动剂”是指结合核激素受体并且随后使缺乏已知激动剂时存在的核激素受体转录活性基础水平降低的小分子试剂。

[0548] 如本文中所使用的术语“调节”意指直接或间接地与靶标相互作用以改变靶标的活性,包括(仅举例来说)提高靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延长靶标的活性。

[0549] 术语“FXR调节剂”包括FXR激动剂、拮抗剂和组织选择性FXR调节剂,以及在细胞中诱导FXR表达和/或蛋白质水平的其他试剂。

[0550] 术语“受试者”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人、非人灵长类,诸如黑猩猩以及其他猿和猴种类;农畜,诸如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,诸如兔、狗和猫;实验室动物,包括啮齿动物,诸如大鼠、小鼠和豚鼠等等。在一个方面,所述哺乳动物是人。本领域技术人员应认识到,在一个哺乳动物种类中能降低病变的严重程度的疗法预示着所述疗法对另一个哺乳动物种类有效果。

[0551] 如本文中所使用的术语“治疗”包括预防性地和/或治疗性地减轻、缓解或改善疾病或病状的至少一种症状、预防额外症状、抑制所述疾病或病状(例如使所述疾病或病状的发展停滞)、减轻所述疾病或病状、使所述疾病或病状消退、减轻由所述疾病或病状引起的病状或者使所述疾病或病状的症状停止。

[0552] 施用途径

[0553] 合适的施用途径包括但不限于口服、经静脉内、经直肠、气雾剂、经肠胃外、经眼、经肺、透粘膜、透皮、经阴道、经耳、经鼻和局部施用。另外,仅举例来说,肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射,以及鞘内、直接室内、腹膜内、淋巴内和鼻内注射。

[0554] 在某些实施方案中,如本文中所描述的化合物是以局部而非全身的方式加以施用,例如通过将化合物直接注射至器官中,通常呈贮库制剂或持续释放制剂的形式。在具体实施方案中,长效制剂是通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射来施用。此外,在其他实施方案中,药物是在靶向药物递送系统中,例如在涂布有器官特异性抗体的脂质体中递送。在此类实施方案中,脂质体被器官靶向并且选择性地吸收。在又其他实施方案中,如本文中所描述的化合物是呈快速释放制剂的形式、呈延长释放制剂的形式或呈中间释放制剂的形式提供。在又其他实施方案中,本文中所描述的化合物是局部施用。

[0555] FXR调节剂的药物组合物和施用方法

[0556] 如本文中所描述的FXR调节剂的施用可以呈任何药理学形式,包括单独或与药学上可接受的载体组合的治疗有效量的FXR调节剂。

[0557] 药物组合物可以按常规方式使用一种或多种生理学上可接受的载体(包括赋形剂和助剂)来配制,所述载体有助于将活性化合物处理成药学上可以使用的制剂。适当的制剂取决于所选施用途径。关于适用于本文中所描述的药物组合物的赋形剂的额外细节可见于例如以下文献中:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins 1999),所述文献的公开内容以引用的方式并入本文中。

[0558] 如本文中所使用的药物组合物是指本文中所描述的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物与诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂等其他化学组分的混合物。药物组合物有助于向生物体施用化合物。在实践本文中所提供的治疗或使用方法时,将治疗有效量的本文中所描述的化合物以药物组合物的形式施用至患有欲治疗的疾病、病症或病状的哺乳动物。在一些实施方案中,所述哺乳动物是人。治疗有效量可以取决于疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康状况、所使用的化合物的效力和其他因素而广泛变化。具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物可以单独使用或与作为混合物组分的一种或多种治疗剂组合使用(如在组合疗法中)。

[0559] 本文中所描述的药剂可以通过多种施用途径施用至受试者,包括但不限于口服、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、口腔、局部、直肠或透皮施用途径。此外,本文中所描述的药剂组合物包括本文中所描述的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物,可以配制成任何合适的剂型,包括但不限于水性口服分散剂、液体剂、凝胶剂、糖浆剂、酏剂、浆液、悬浮剂、气雾剂、控制释放剂、快速熔融剂、泡腾剂、冻干剂、片剂、粉剂、丸剂、糖锭、胶囊剂、延迟释放剂、延长释放剂、脉冲式释放剂、多颗粒剂以及混合型立即释放和控制释放剂。

[0560] 包括本文中所描述的化合物的药剂组合物可以用常规方式制造,仅举例来说,诸如借助于常规混合、溶解、粒化、糖锭制造、细研、乳化、囊封、包埋或压制工艺。

[0561] 剂量施用可以重复,这取决于剂量制剂的药代动力学参数和所使用的施用途径。

[0562] 出于施用容易性和剂量均匀性,尤其宜配制呈剂量单元形式的组合物。如本文中所使用的剂量单元形式是指适合作为单一剂量用于欲治疗的哺乳动物受试者的物理离散单元;各单元所含有的预定量的活性化合物经计算可与所需药物载体联合产生所期望的治疗效果。剂量单元形式的规格决定于且直接取决于(a) FXR调节剂的独特特征和欲实现的特定治疗效果以及(b)混配此类活性化合物以用于治疗个体敏感性的技术中所固有的限制。具体剂量可以由本领域技术人员容易地计算,例如根据患者的近似体重或体表面积或者将被占用的身体空间的体积。还将取决于所选择的特定施用途径来计算剂量。确定适当治疗剂量所必需的对计算的进一步精化由本领域技术人员按常规方式进行。此类计算可以由本领域技术人员在不过度实验的情况下根据本文中公开的在靶细胞测定制剂中的FXR调节剂活性来进行。准确剂量是结合标准剂量-反应研究来确定。应理解,实际施用的组合物的量将由专业人员按照相关情形来决定,包括欲治疗的病状、对欲施用的组合物的选择、个别患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度和所选施用途径。

[0563] 可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定此类FXR调节剂的毒性和治疗功效,例如,用于测定LD₅₀(对50%群体的致死性剂量)和ED₅₀(在50%群体中的治疗有效剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表达为比率LD₅₀/ED₅₀。优选表现出大治疗指数的FXR调节剂。尽管可以使用表现出毒性副作用的FXR调节剂,但是应该小心地设计使此类调节剂靶向受影响组织的位点的递送系统,以便将对未感染细胞的潜在损伤最小化,并且从而减少副作用。

[0564] 获自细胞培养物测定和动物研究的数据可以用于配制用于人类的剂量范围。此类FXR调节剂的剂量优选地在包括ED₅₀而具有几乎没有毒性或没有毒性的循环浓度的范围内。所述剂量可以在这个范围内变化,这取决于所采用的剂型和所利用的施用途径。对于本文中所描述的方法中所使用的任何FXR调节剂,可以根据细胞培养物测定初步估计治疗有效剂量。可以在动物模型中用公式计算为了实现包括如在细胞培养物中测定的IC₅₀(即,实现对症状的半最大抑制的FXR调节剂浓度)的循环血浆浓度范围的剂量。此类信息可以用于更准确地确定人的可用剂量。举例来说,可以通过高效液相色谱法来测量血浆中的水平。

[0565] 给药方法和治疗方案

[0566] 本文中所描述的化合物可以用于制备用来调节FXR或用来治疗将至少部分受益于FXR调节的疾病或病状的药剂。另外,用于治疗需要治疗的受试者的本文中所描述的任何疾

病或病状的方法包括以治疗有效量向所述受试者施用含有至少一种本文中所描述的化合物或者其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂合物或水合物的药物组合物。

[0567] 可以施用含有本文中所描述的化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性治疗。在治疗应用中,组合物是以足以治愈或至少部分阻滞疾病或病状的症状的量施用至已经罹患疾病或病状的患者。对该用途有效的量将取决于疾病或病状的严重程度和过程、先前疗法、患者的健康状态、体重和对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0568] 在预防应用中,将含有本文中所描述的化合物的组合物施用至对特定的疾病、病症或病状敏感或者处在其风险之下的患者。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在这种用途中,确切的量还取决于患者的健康状态、体重等而定。当用于患者时,用于该用途的有效量将取决于疾病、病症或病状的严重程度及过程、先前疗法、患者的健康状态和对药物的反应以及治疗医师的判断。

[0569] 在患者的病状并未好转的情况下,在医生斟酌后,可以长期施用所述化合物,即,持续较长时间段,包括贯穿患者生命持续时间,以便改善或者以其他方式控制或限制患者疾病或病状的症状。

[0570] 在患者的状态确实有改善的情况下,在医生斟酌后,所述化合物的施用可以连续给予;替代地,药物的施用剂量可以暂时减少或暂时中止某一长度的时间(即,“药物假期”)。药物假期的长度可以在2天与1年之间变化,仅举例来说,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。药物假期期间的剂量减少可以是约10%至约100%,仅举例来说,包括约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0571] 一旦患者的病状已经发生改善,便在必要时施用维持剂量。随后,可以随症状变化将施用剂量或频率或两者减至有所改善的疾病、病症或病状得以保持的水准。然而,在症状的任何复发后,患者可能需要长期间歇性治疗。

[0572] 将对应于这样的量的指定试剂的量将取决于诸如特定化合物、疾病或病状和其严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特性(例如体重)等因素而变化,但是仍然可以用本领域中认可的方式围绕病例根据特定情形,包括例如施用的具体试剂、施用途径、所治疗的病状和所治疗的受试者或宿主来决定。然而,一般来说,用于成人治疗的剂量典型地将在每天约0.01mg至每天约5000mg的范围内,在一些实施方案中是每天约1mg至每天约1500mg。所需剂量可以便利地提供在单次剂量中或作为同时(或在短时间段内)或以适当间隔施用的分次剂量,例如作为每天两个、三个、四个或更多个子剂量。

[0573] 本文中所描述的药物组合物可以呈适合于单次施用精确剂量的单位剂量形式。在单位剂量形式下,制剂被分成含有适量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以呈含有离散量的制剂的包装的形式。非限制性实例是包装片剂或胶囊剂和处于小瓶或安瓿中的粉剂。水性悬浮液组合物可以包装在不可重复闭合的单剂量容器中。替代地,可以使用可重复闭合的多剂量容器,在这种情况下组合物中典型地包括防腐剂。仅举例来说,用于肠胃外注射的制剂可能存在于单位剂量中(包括但不限于安瓿)或存在于加入了防腐剂的多剂量容器中。

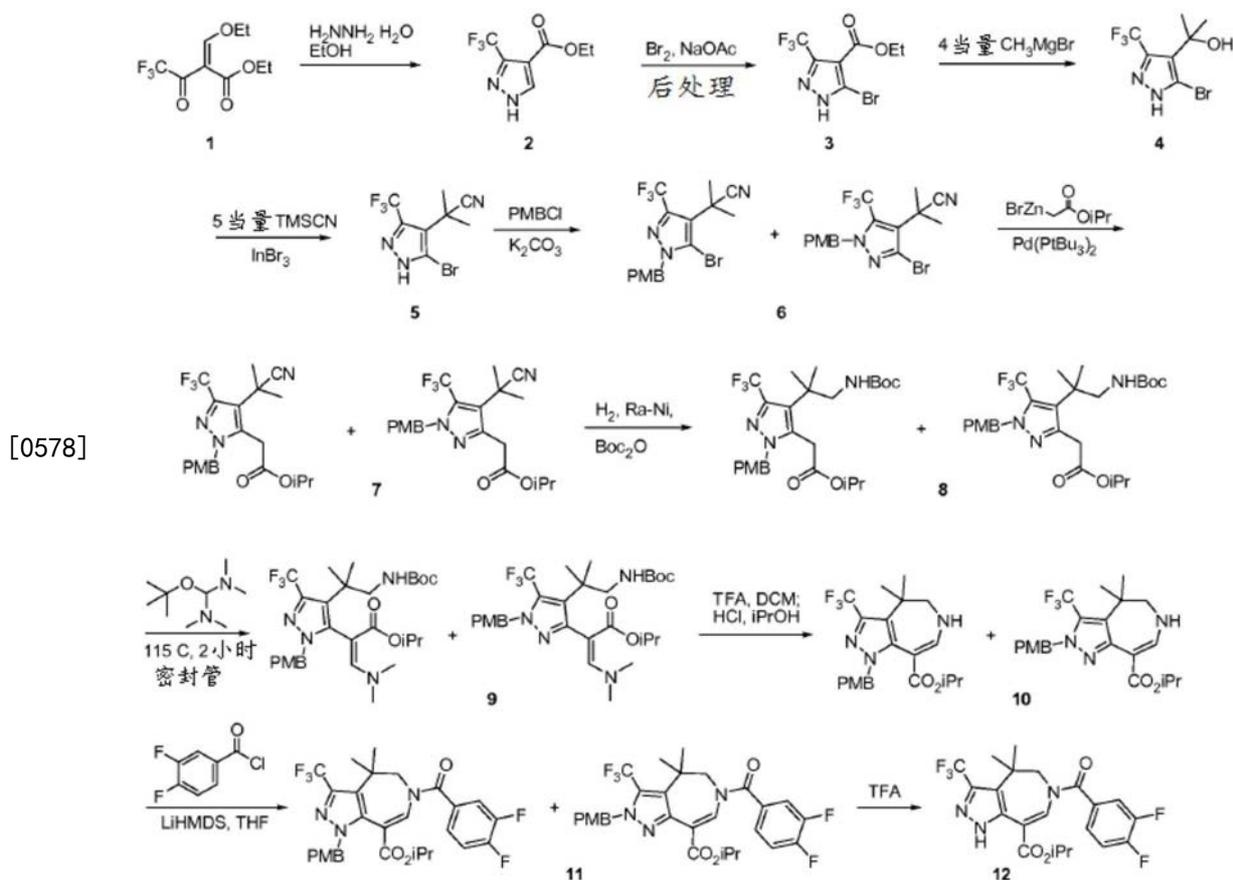
[0574] 适合于本文中所描述的化合物的每日剂量是约0.001mg/kg至约30mg/kg。在一个实施方案中,每日剂量是约0.01mg/kg至约10mg/kg。所指示的用于较大哺乳动物(包括但不限于人)的每日剂量在约0.1mg至约1000mg范围内,以单次剂量形式或以分次剂量形式(包括但不限于每天至多四次)或以延长释放形式方便地施用。适用于口服施用的单位剂量形式包括约1至约500mg活性成分。在一个实施方案中,所述单位剂量是约1mg、约5mg、约10mg、约20mg、约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约400mg或约500mg。上述范围仅仅是建议性的,因为关于个别治疗方案的变量数较大,而且与这些推荐值有相当大的偏移并不罕见。此类剂量可以取决于许多变量而变化,不限于所使用的化合物的活性、所治疗的疾病或病状、施用模式、个别受试者的要求、所治疗的疾病或病状的严重程度和执业医师的判断。

[0575] 可以通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中测定此类治疗方案的毒性和治疗功效,包括但不限于测定LD₅₀(对50%群体的致死性剂量)和ED₅₀(在50%群体中的治疗有效剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表达为LD₅₀与ED₅₀之间的比率。优选表现出高治疗指数的化合物。获自细胞培养物测定和动物研究的数据可以用于配制用于人类的剂量范围。此类化合物的剂量优选在包括ED₅₀而具有极小毒性的循环浓度的范围内。所述剂量可以在这个范围内变化,这取决于所采用的剂型和所利用的施用途径。

实施例

[0576] 以下实施例是出于说明的目的而提供,而并不意在限制本文中所提供的权利要求书的范围。这些实施例中和贯穿本说明书的所有文献引用都出于所有欲服务的法律目的而以引用的方式并入本文中。用于合成本文中所描述的化合物的起始材料和试剂可以合成,或者可以获自商业来源,诸如但不限于Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka和Fischer Scientific。

[0577] 实施例1: (E)-6-(3,4-二氟苯甲酰基)-4,4-二甲基-3-(三氟甲基)-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]氮杂~~草~~-8-甲酸异丙酯(12)的合成



[0579] 步骤1:在0℃下将水合肼(34.4g,0.687mol,1.1当量)在乙醇(400mL)中的溶液加入化合物1(150g,0.62mol)在乙醇(1000mL)中的溶液中。允许反应物升温至室温并且搅拌24小时。在真空中浓缩反应物,溶解在乙酸乙酯(2000mL)中,用5%柠檬酸(2000mL)、饱和NaHCO₃(2000mL)和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),并且在真空中浓缩,以得到淡黄色固体状化合物2(113g,88%)。

[0580] 步骤2:向化合物2(20.0g,96.1mmol)在乙酸(200mL)中的溶液中加入乙酸钠(23.6g,288.3mmol,3.0当量)。向悬浮溶液中逐滴加入Br₂(14.7mL,288.3mmol,3.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌10分钟,然后在100℃下在密封管中加热5小时。在真空中移除溶剂和Br₂。用乙酸乙酯(600mL)稀释残余物,用水(2×600mL)、饱和NaHCO₃(600mL)和盐水洗涤。使有机相经MgSO₄干燥,并且在真空中浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,DCM/EA=9/1)来纯化粗产物,以得到象牙色固体3(20g×2批;51.4g,188.3mmol,98%)。

[0581] 步骤3:将化合物3(96.5g,353.4mmol,1.0当量)在无水THF(1.2L)中的溶液在冰-水浴中冷却。逐滴加入MeMgBr(471mL,3M于醚溶液中,1.41mol,4.0当量)。在0℃下将所得混合物搅拌30分钟,然后室温过夜。将反应物冷却至0℃,然后用饱和NH₄Cl溶液(1.6L)淬灭。用盐水洗涤有机相,并且经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,DCM/EA=9/1)来纯化粗产物,以得到象牙色固体4(69.1g,253.2mmol,72%)。

[0582] 步骤4:向溴化铟(III)(6.5g,18.3mmol,0.1当量)在二氯甲烷(500mL)中的悬浮液中加入三甲基甲硅烷基氧化物(69mL,549.4mmol,3.0当量)。在室温下向该混合物中逐滴加入在二氯甲烷(1500mL)中的化合物4(50.0g,183.1mmol,1.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。加入饱和NaHCO₃并且将混合物滤过硅藻土垫。使滤液分配在饱和NaHCO₃与二氯甲

烷之间,并且再次用乙酸乙酯萃取水层。使所合并的有机层经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,DCM至DCM/MeOH=30/1)纯化粗产物,以得到棕色油状物5(50g×2批;107.1g)。

[0583] 步骤5:向化合物5(56.3g,199.7mmol,1.0当量)在CH₃CN(1600mL)中的溶液中加入K₂CO₃(82.8g,599.1mmol,3.0当量)和PMBCl(32.5mL,239.6mmol,1.2当量)。在回流下将混合物加热2小时。将反应物冷却至室温。通过过滤移除无机固体,并且在真空中浓缩母液。通过柱色谱法(SiO₂,Hex/EA=9/1)来纯化粗产物,以得到黄色油状物6(56.3g,50.8g×2批,133.5g,332.0mmol,91%)。

[0584] 步骤6A:向锌粉(4.1g,31.0mmol,2.0当量)在无水醚(40mL)中的悬浮液中逐滴加入HCl(2M溶液于醚中;2mL,0.13当量)。将悬浮液加热至回流,并且逐滴加入溴乙酸异丙酯(4mL,31.0mmol,2.5当量)。在该温度下将溶液搅拌4小时并且冷却至室温。

[0585] 步骤6B:在氩气下向6(5.0g,12.4mmol,1.0当量)在无水THF(100mL)中的溶液中加入Pd(P(tBu)₃)₂(5.1g,9.94mmol,0.8当量)。逐滴加入得自步骤6A的(2-异丙氧基-2-氧代乙基)溴化锌溶液。在油浴中在10分钟内从室温加热至75℃的情况下搅拌所得混合物。在75℃下将反应混合物加热2小时。将反应混合物冷却至室温并且用饱和NH₄Cl(200mL)淬灭。用乙酸乙酯萃取产物之后,通过柱色谱法(SiO₂,Hex/EA=9/1→Hex/EA=6/1)来纯化粗产物,以得到象牙色油状物7(2.4g,5.7mmol,46%)。

[0586] 步骤7:向化合物7(7.8g,18.42mmol,1.0当量)在THF(80mL)和iPrOH(160mL)中的溶液中加入Boc酸酐(8.04g,36.84mmol,2.0当量)和Ra-Ni的水浆液(40mL)。在H₂ 40psi下将所得混合物氢化4小时。通过过滤小心地移除催化剂。在真空中浓缩滤液。通过柱色谱法(SiO₂,HX/EA=5/1)来纯化粗产物,以得到粘性油状物8(6.9g,71%)。

[0587] 步骤8:将化合物8(6.9g,13.08mmol)溶解在布雷德奈克试剂(55mL)中。用氮气冲洗溶液,然后在密封管中在115℃下加热3小时。用CH₂Cl₂(500mL)稀释混合物。用水和盐水洗涤有机相,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,Hx/EA=2/1)来纯化粗混合物,以得到粘性油状物9(6.8g,89%)。

[0588] 步骤9A:向化合物9(6.8g,11.67mmol)在无水CH₂Cl₂(50mL)中的溶液中加入TFA(30mL)。在室温下将溶液搅拌15分钟。在真空中移除溶剂。用CH₂Cl₂(500mL)稀释残余物,用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩,以得到游离胺中间物。

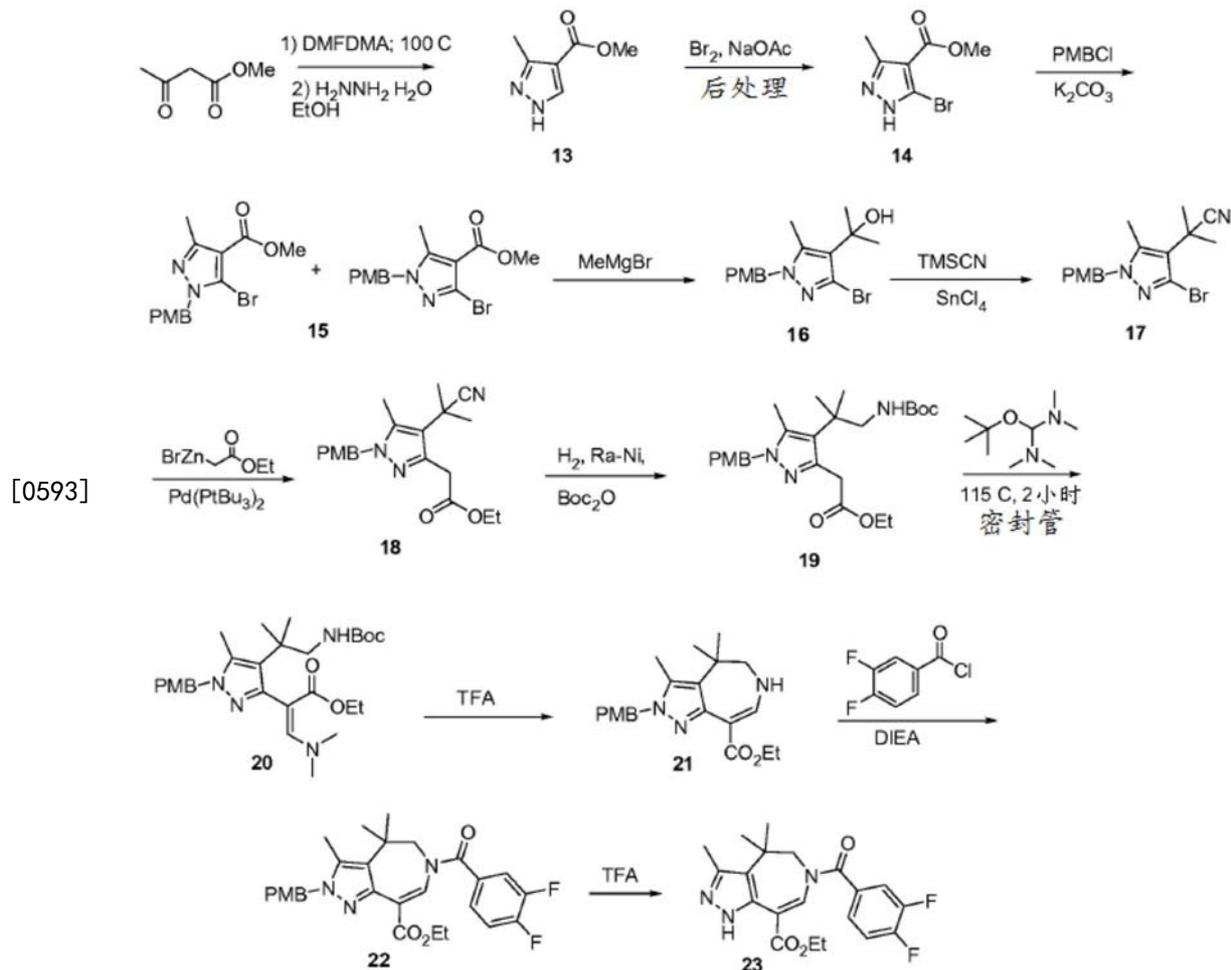
[0589] 步骤9B:向得自步骤9A的中间物在iPrOH(100mL)中的溶液中加入在水中的浓HCl(3.4mL)。在密封管中在100℃下将所得混合物加热18小时。在真空中移除溶剂。将残余物溶解在CH₂Cl₂(500mL)中,用饱和NaHCO₃和盐水洗涤,经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,Hx/EA=2/1)来纯化粗产物,以得到固体10(3.7g,72%)。

[0590] 步骤10:在0℃下向10(2g,4.57mmol)在无水THF(50mL)中的溶液中逐滴加入LiHMDS(1M,在己烷中,6.85mL,1.5当量)。然后逐滴加入3,4-二氟苯甲酰氯(1.15mL,2.0当量)。在室温下将所得混合物搅拌2小时。用饱和NH₄Cl淬灭混合物,并且用乙酸乙酯萃取。使有机溶液经MgSO₄干燥,过滤并浓缩。通过柱色谱法(SiO₂,Hx/EA=5/1)来纯化粗产物,以得到固体11(2g,75%)。

[0591] 步骤11:在密封管中在90℃下将化合物11(2g,3.46mmol)在TFA(20mL)中的溶液加热10分钟。在真空中移除TFA,并且通过柱色谱法(SiO₂,DCM/Hx/EA=10/20/0.5)来纯化粗

产物,以得到标题化合物12 (1.3g,82%)。LCMS m/z :444.1 $[M+H]^+$ 。

[0592] 实施例2: (E)-6-(3,4-二氟苯甲酰基)-3,4,4-三甲基-1,4,5,6-四氢吡唑并[3,4-d]氮杂~~草~~-8-甲酸乙酯(23)的合成



[0594] 步骤1: 将3-氧代丁酸甲酯(8g,1.0当量)和1,1-二甲氧基-N,N-二甲基甲胺(DMFDMA)(9.8g,1.2当量)合并并在100mL烧瓶中。在100°C下将混合物加热4小时。将混合物冷却至室温并且用EtOH(40mL)稀释。向该溶液中逐滴加入水合肼(4.2g,1.2当量)。在回流下将所得混合物加热过夜。在真空中移除溶剂。将残余物溶解在乙酸乙酯(50mL)中,用水(3×30mL)和盐水洗涤,并且浓缩,以得到粗化合物13(8.6g,88%),不进行进一步纯化便使用。

[0595] 步骤2: 向化合物13(8.6g,1.0当量)在乙酸(50mL)中的溶液中加入乙酸钠(15.1g,3当量)。向悬浮溶液中逐滴加入 Br_2 (29.5g,3当量)。在室温下将所得混合物搅拌10分钟,然后在密封管中在100°C下加热3小时。在真空中移除溶剂和过量 Br_2 。用乙酸乙酯(100mL)稀释残余物,用水(2×30mL)、饱和 $NaHCO_3$ 和盐水洗涤。使有机相经 Na_2SO_4 干燥并且在真空中浓缩,以得到黄色油状物(13.5g)。将油状物溶解在乙酸乙酯(40mL)中并且加入己烷(100mL)。通过过滤收集沉淀的黄色固体,用己烷洗涤并干燥,以得到14(9.8g,72.8%),不进行进一步纯化便使用。

[0596] 步骤3: 将化合物14(5g,1.0当量)、PMBCl(4.3g,1.2当量)和 K_2CO_3 (9.5g,3.0当量)合并并在无水 CH_3CN (60mL)中。在回流下将混合物加热2小时。将反应混合物冷却至室温。通过过滤移除无机固体,并且在真空中浓缩母液。通过柱色谱法来纯化粗油状物,以获得15的混

合物 (6.9g, 89%)。

[0597] 步骤4: 在N₂下用冰-水浴对15 (1.5g, 1.0当量) 在无水THF (20mL) 中的溶液进行冷却。逐滴加入MeMgBr (5.9mL, 3M于醚溶液中, 4.0当量)。在0℃下将所得混合物搅拌30分钟, 然后在室温下搅拌4小时。将反应混合物冷却至0℃, 并且用饱和NH₄Cl (20mL) 淬灭。用乙酸乙酯 (2×40mL) 萃取混合物。用盐水洗涤有机相, 并且经Na₂SO₄干燥。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 以获得16 (0.72g, 48%)。

[0598] 步骤5: 向化合物16 (0.7g, 1.0当量) 在无水CH₂Cl₂ (15mL) 中的溶液中加入TMSCN (1.02g, 5.0当量)。在N₂下将混合物冷却至0℃。在5分钟内将SnCl₄ (0.54g, 1.0当量) 逐滴加入反应溶液中。在室温下将所得混合物搅拌4小时。通过加入冰水 (20毫升) 来淬灭反应物, 然后用KF水溶液和盐水洗涤。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 以得到17 (0.57g, 79%)。

[0599] 步骤6: 向化合物17 (0.5g, 1.0当量) 在无水THF (20mL) 中的溶液中加入Pd (tBu)₃)₂ (0.5g)。用氮气将混合物冲洗2分钟。在N₂下逐滴加入 (2-乙氧基-2-氧代乙基) 溴化锌 (II) 在THF中的溶液 (5.7mL, 约0.4M, 1.6当量)。在80℃下将所得混合物搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温并且用饱和NH₄Cl (30mL) 淬灭。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 以获得18 (0.33g, 65%)。

[0600] 步骤7: 向化合物18 (0.33g, 1.0当量) 在THF (10mL) 和EtOH (10mL) 中的混合物中加入Boc酸酐 (0.3g, 1.5当量) 和在水中的Ra-Ni (8mL)。在H₂ 40psi下将所得混合物氢化6小时。通过过滤小心地移除催化剂。在真空中浓缩溶剂。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 直接得到19 (0.38g, 90%)。

[0601] 步骤8: 将化合物19 (380mg) 溶解在1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺 (3mL) 中。用氮气冲洗溶液, 然后在密封管中在115℃下加热1.5小时。用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释混合物, 用水和盐水洗涤。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 以得到20的混合物 (370mg, 87%)。

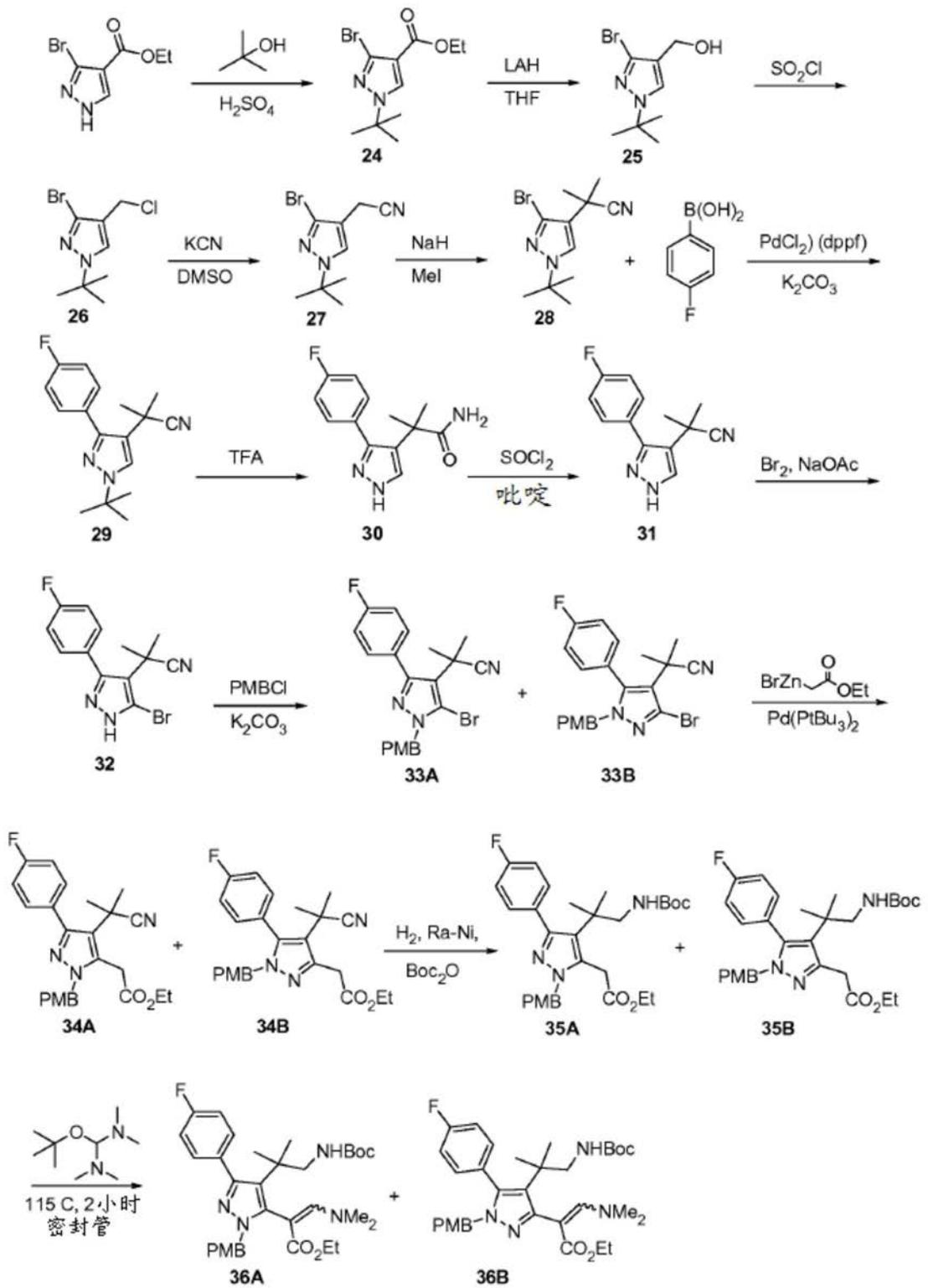
[0602] 步骤9: 在室温下将化合物20 (370mg) 在TFA (4mL) 中的溶液搅拌过夜。在真空中移除TFA。将残余物溶解在CH₂Cl₂ (40mL) 中, 用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。在高真空下浓缩溶剂, 以得到21 (244mg, 92%)。

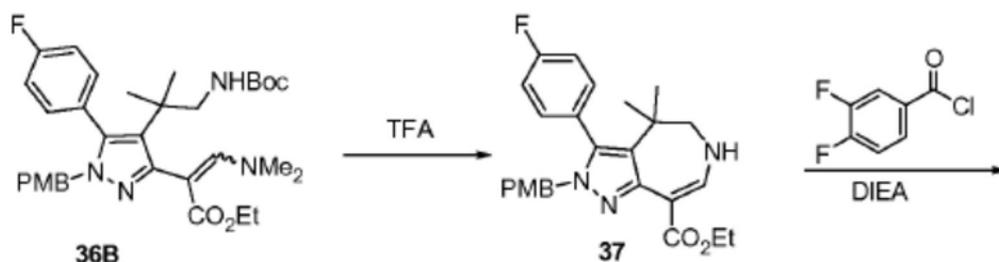
[0603] 步骤10: 将化合物21 (65mg, 1.0当量) 和DIEA (70mg, 3.0当量) 溶解在CH₂Cl₂ (5mL) 中。向溶液中加入3,4-二氟苯甲酰氯 (78mg, 2.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。用饱和NaHCO₃和盐水洗涤混合物。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 以获得22 (62mg, 69%)。

[0604] 步骤11: 在密封管中在150℃下将22 (60mg) 在TFA (2mL) 和苯甲醚 (0.2mL) 中的溶液加热40分钟。在真空中移除TFA和苯甲醚。通过柱色谱法来纯化残余物, 直接得到呈白色固体状的标题化合物23 (39mg, 85%)。LCMS m/z: 390.3 [M+H]⁺。

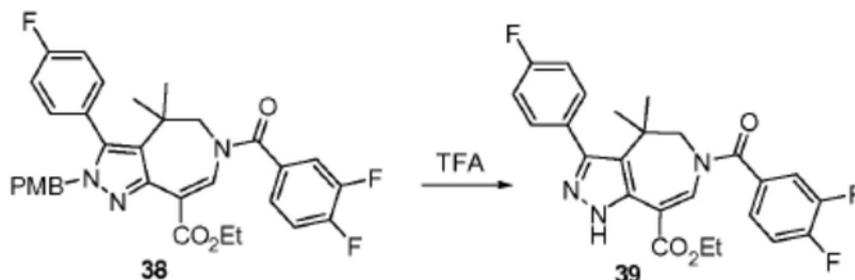
[0605] 实施例3: (E)-6-(3,4-二氟苯甲酰基)-3-(4-氟苯基)-4,4-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]氮杂~~草~~-8-甲酸乙酯 (39) 的合成

[0606]





[0607]



[0608] 步骤1:在30℃下将3-溴-1H-吡唑-4-甲酸乙酯(5.0g,1.0当量)在2-甲基丙-2-醇(15mL)中的混合物搅拌10分钟以形成澄清溶液。向溶液中逐滴加入浓硫酸(2.2mL,1.02当量)。在回流下将所得混合物加热3小时。将反应混合物冷却至室温,并且用乙酸乙酯(50mL)稀释。用水和盐水洗涤有机相,并且经Na₂SO₄干燥。在高真空下浓缩溶剂,以得到淡棕色固体24(6.1g,98%),不进行进一步纯化便使用。

[0609] 步骤2:在N₂下将24(5.0g,1.0当量)在无水THF(80mL)中的溶液冷却至-78℃。加入LAH粉末(1.0g,1.5当量)。在-78℃下将所得混合物搅拌5分钟,然后在2小时内逐渐升温至0℃。在0℃下将反应物搅拌1小时。通过加入水(5mL)小心地淬灭反应物,然后加入Na₂SO₄。通过过滤来移除无机盐。在硅胶柱上纯化粗混合物,以获得25(2.2g,52%)。

[0610] 步骤3:向25(1.0g)在CH₂Cl₂(10mL)中的溶液中加入SOCl₂(3mL)。在室温下将所得混合物搅拌6小时。在真空中移除溶剂和过量SOCl₂,以获得26(1.1g),不进行纯化便使用。

[0611] 步骤4:向26(1.1g,1.0当量)在DMSO(20mL)中的溶液中加入KCN(1.1g,4.0当量)。在40℃下将混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(100mL)稀释反应混合物,用水(3×50mL)和盐水洗涤。在真空中移除溶剂,并且通过柱色谱法来纯化残余物,以得到27(0.75g,72%)。

[0612] 步骤5:在0℃下,在N₂下向27(0.75g,1.0当量)在无水THF(25mL)中的溶液中加入NaH(0.27g,2.2当量,60%于矿物油中)。在0℃下将混合物搅拌30分钟,然后加入CH₃I(1.1g,2.5当量)。在0℃下将所得混合物搅拌3小时,然后在室温下搅拌过夜。通过加入饱和NH₄Cl来淬灭反应物,并且用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。在真空中移除溶剂,并且通过柱色谱法来纯化残余物,以得到28(0.65g,78%)。

[0613] 步骤6:向化合物28(250mg,1.0当量)和(4-氟苯基)硼酸(156mg,1.2当量)在1,4-二噁烷(15mL)中的溶液中加入在水中的2MK₂CO₃(2mL)。用N₂冲洗混合物,然后加入PdCl₂(dppf)(38mg,0.05当量)。在90℃下将所得混合物加热过夜。用乙酸乙酯(50mL)稀释反应混合物,并且用水和盐水洗涤。在真空中移除溶剂,并且通过柱色谱法来纯化残余物,以获得29(217mg,82%)。

[0614] 步骤7:在密封管中在150℃下将29(150mg)在TFA(2mL)和苯甲醚(0.4mL)中的溶液加热1小时。在真空中移除TFA和苯甲醚,并且通过柱色谱法来纯化残余物,以得到30(85mg,

65%)。

[0615] 步骤8:在0℃下向化合物30 (1.5g) 和吡啶 (10mL) 在无水THF (50mL) 中的溶液中加入SOCl₂ (5mL)。在75℃下将所得混合物加热2小时。在真空中浓缩反应混合物,使残余物悬浮在冰水 (100mL) 中并且用乙酸乙酯 (3×40mL) 萃取。用饱和NaHCO₃ (2×50mL) 和盐水洗涤所合并的有机相。在真空中移除溶剂,并且在硅胶上纯化残余物,以得到31 (1.0g, 72%)。

[0616] 步骤9:向化合物31 (1.0g, 1.0当量) 在乙酸 (50mL) 中的溶液中加入乙酸钠 (0.894g, 2.5当量)。向悬浮溶液中逐滴加入Br₂ (1.74g, 2.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌10分钟,然后在密封管中在100℃下加热3小时。在真空中移除溶剂和过量Br₂。用乙酸乙酯 (60mL) 稀释残余物,用水 (2×30mL)、饱和NaHCO₃和盐水洗涤。在真空中移除溶剂,并且在硅胶柱上纯化残余物,以获得32 (0.8g, 60%)。

[0617] 步骤10:将化合物32 (800mg, 1.0当量)、PMBCl (488mg, 1.2当量) 和K₂CO₃ (1.08g, 3.0当量) 合并并在无水CH₃CN (80mL) 中。在回流下将反应混合物加热2小时。将反应混合物冷却至室温。通过过滤移除无机固体,并且在真空中浓缩母液。通过柱色谱法来纯化粗油状物,以获得33A与33B的混合物 (998mg, 90%)。

[0618] 步骤11:向33A和33B (550mg, 1.0当量) 在无水THF (40mL) 中的溶液中加入Pd (tBu)₃ (550mg)。用N₂将混合物冲洗2分钟。在N₂下逐滴加入 (2-乙氧基-2-氧代乙基) 溴化锌 (II) 在THF中的溶液 (5.1mL, 约0.4M, 1.6当量)。在80℃下将所得混合物搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温并且用饱和NH₄Cl (30mL) 淬灭。在真空中移除溶剂并且通过柱色谱法来纯化残余物,以获得34A与34B的混合物 (280mg, 50%)。

[0619] 步骤12:向34A和34B (280mg, 1.0当量) 在THF (15mL) 和EtOH (15mL) 中的溶液中加入Boc酸酐 (280mg, 2.0当量) 和Ra-Ni (5mL)。在H₂ 40psi下将所得混合物氢化4小时。通过过滤小心地移除催化剂。在真空中浓缩溶剂。通过柱色谱法来纯化粗混合物,以得到35A与35B的混合物 (220mg, 63%)。

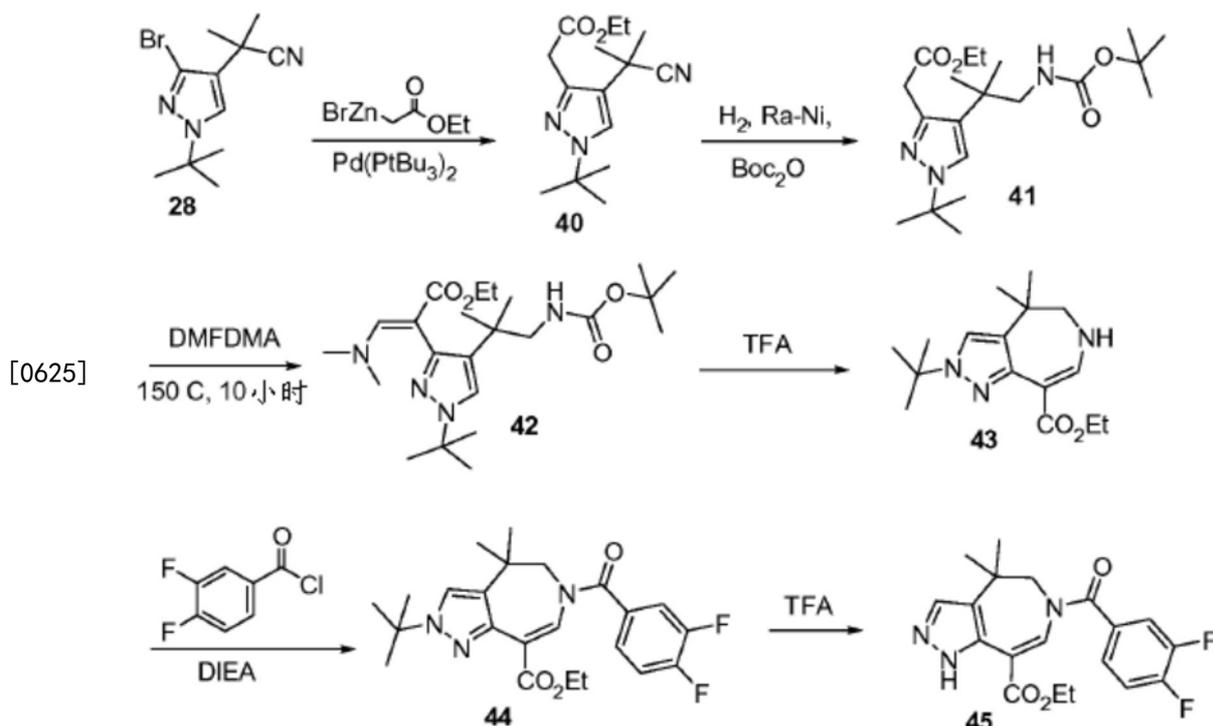
[0620] 步骤13:用氮气冲洗35A和35B (220mg) 在1-叔丁氧基-N,N,N',N'-四甲基甲二胺 (3mL) 中的溶液,然后在密封管中在115℃下加热1.5小时。用CH₂Cl₂ (50mL) 稀释反应混合物,用水和盐水洗涤。在真空中移除溶剂,并且通过柱色谱法来纯化残余物,以获得36A (60mg) 和36B (110mg)。

[0621] 步骤14:在室温下将36B (110mg) 在TFA (1.5mL) 和CH₂Cl₂ (1.5mL) 中的溶液搅拌过夜。在真空中移除挥发性物质。将残余物溶解在CH₂Cl₂ (40mL) 中,用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。在高真空下浓缩溶剂,以得到37 (80mg, 96%)。

[0622] 步骤15:向37 (80mg, 1.0当量) 和DIEA (69mg, 3.0当量) 在CH₂Cl₂ (8mL) 中的溶液中加入3,4-二氟苯甲酰氯 (70mg, 2.2当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。用饱和NaHCO₃和盐水洗涤混合物。在真空中移除溶剂,并且通过柱色谱法来纯化残余物,以获得38 (68.4mg, 65.5%)。

[0623] 步骤16:在密封管中在150℃下将39 (60mg) 在TFA (2mL) 和苯甲醚 (0.2mL) 中的溶液加热45分钟。在真空中移除TFA和苯甲醚。通过柱色谱法来纯化残余物,以得到呈白色固体状的标题化合物39 (29mg, 60%)。LCMS m/z: 470.4 [M+H]⁺。

[0624] 实施例4: (E)-6-(3,4-二氟苯甲酰基)-4,4-二甲基-1,4,5,6-四氢吡啶并[3,4-d]氮杂~~草~~-8-甲酸乙酯 (45) 的合成



[0626] 步骤1:向28 (0.5g, 1.0当量) 在无水THF (25mL) 中的溶液中加入Pd (P (tBu)₃)₂ (0.5g)。用N₂将混合物冲洗2分钟。在N₂下逐滴加入(2-乙氧基-2-氧代乙基) 溴化锌(II) 在THF中的溶液(11.6mL, 约0.4M, 2.5当量)。在80°C下将所得混合物搅拌1小时。将反应混合物冷却至室温并且用饱和NH₄Cl (30mL) 淬灭。在真空中移除溶剂, 并且通过柱色谱法来纯化残余物, 以获得40 (0.28g, 55%)。

[0627] 步骤2:向40 (0.28g, 1.0当量) 在THF (10mL) 和EtOH (10mL) 中的混合物中加入Boc酸酐 (0.44g, 2.0当量)、在水中的5mLRa-Ni和几滴饱和NH₄OH。在H₂ 40psi下将所得混合物氢化3小时。通过过滤小心地移除催化剂。在真空中浓缩溶剂。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 以得到41 (0.35g, 92%)。

[0628] 步骤3:在微波反应器中在150°C下将41 (350mg) 在DMFDMA (3mL) 中的溶液加热10小时。在高真空下移除过量DMFDMA。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 以得到42 (128mg, 32%)。

[0629] 步骤4:在室温下将42 (128mg) 在TFA (2mL) 中的溶液搅拌过夜。在真空中移除TFA。将残余物溶解在CH₂Cl₂ (40mL) 中, 并且用饱和NaHCO₃和盐水洗涤。在高真空下移除溶剂, 以得到43 (77mg, 90%)。

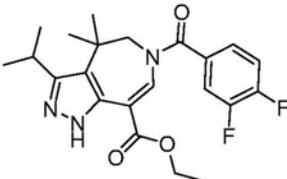
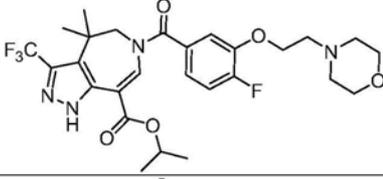
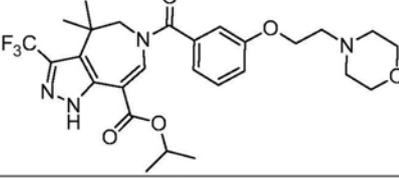
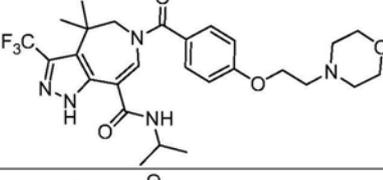
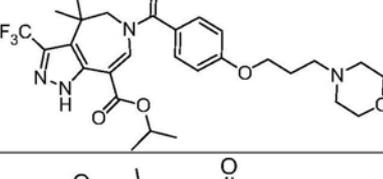
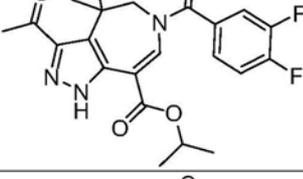
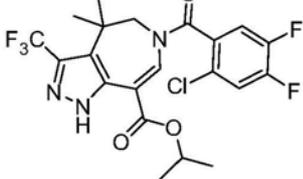
[0630] 步骤5:向43 (60mg, 1.0当量) 和DIEA (80mg, 3.0当量) 在CH₂Cl₂ (5mL) 中的溶液中加入3,4-二氟苯甲酰氯 (91mg, 2.5当量)。在室温下将所得混合物搅拌过夜。用饱和NaHCO₃和盐水洗涤混合物。在真空中移除溶剂, 并且通过柱色谱法来纯化残余物, 以获得44 (58mg, 65%)。

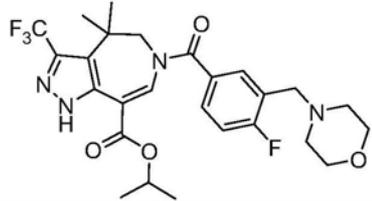
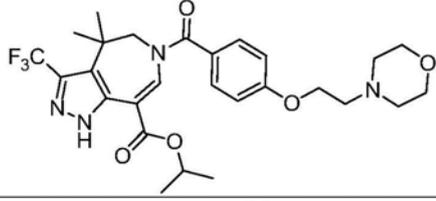
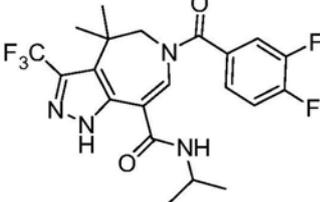
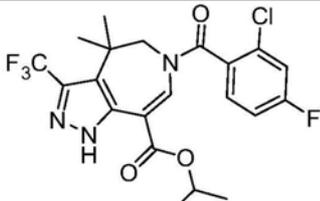
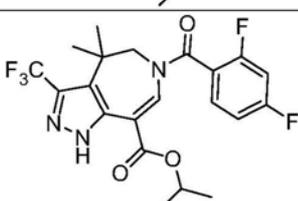
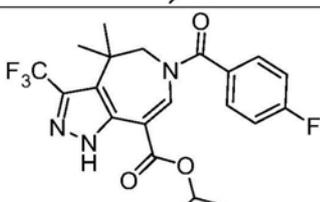
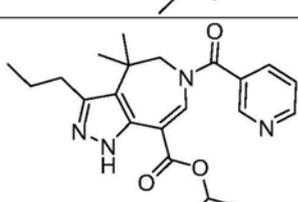
[0631] 步骤6:在微波反应器中在150°C下将化合物44 (40mg) 在2mL甲酸中的溶液加热1小时。在真空中移除甲酸。通过柱色谱法来纯化粗混合物, 以获得标题化合物45 (11mg, 32%)。LCMS m/z: 376.2 [M+H]⁺。

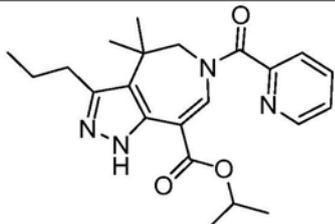
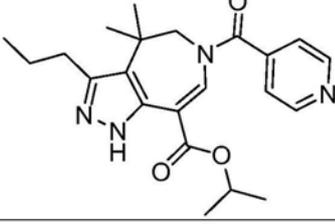
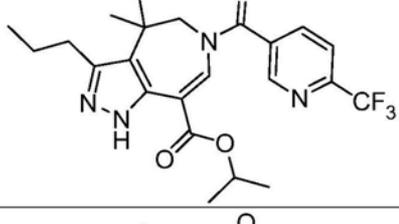
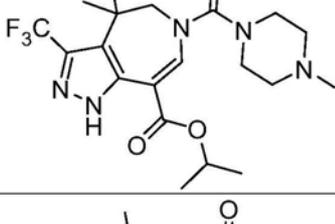
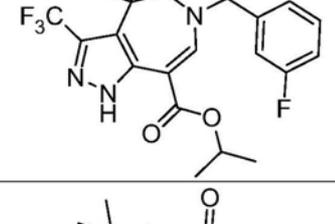
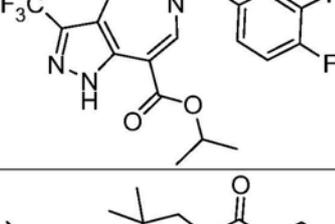
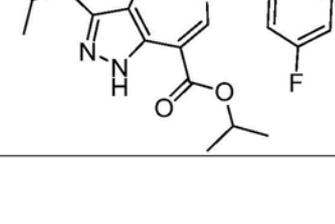
[0632] 实施例5至实施例49

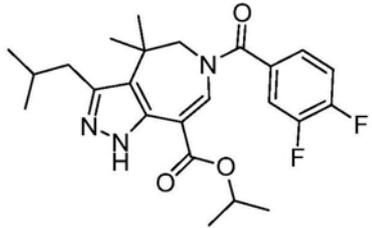
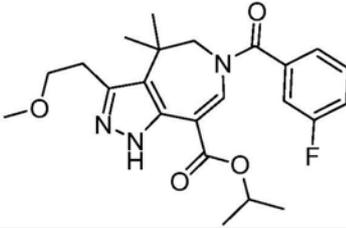
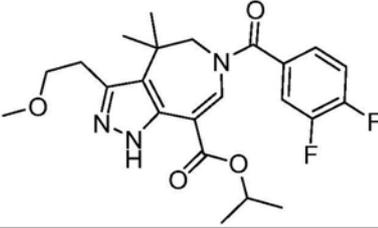
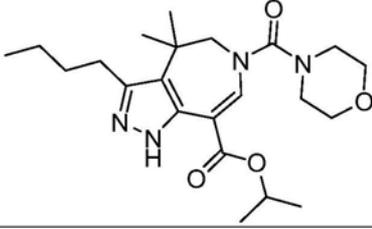
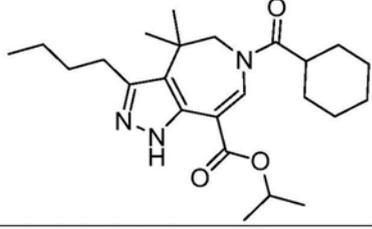
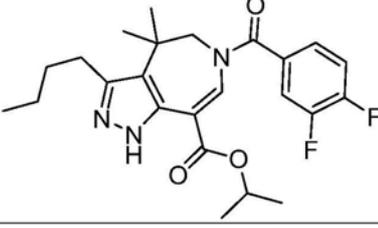
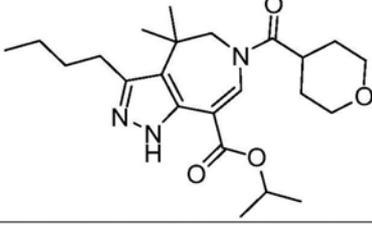
[0633] 使用适当的起始物质, 如先前诸实施例中所描述来合成下表中的化合物。

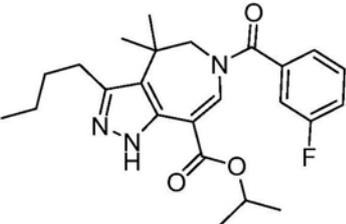
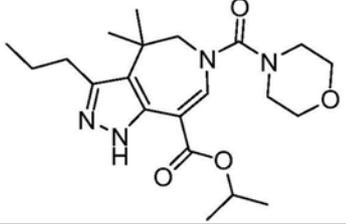
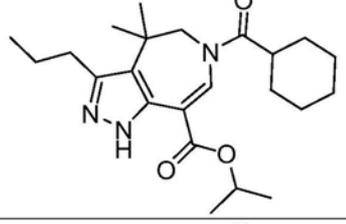
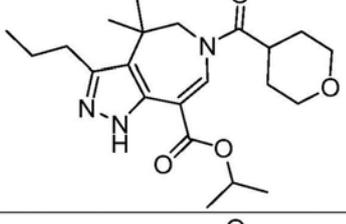
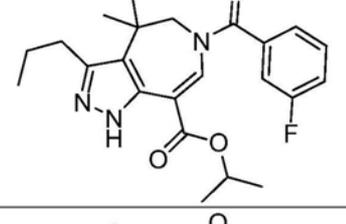
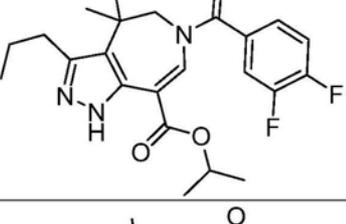
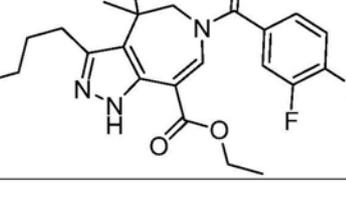
[0634]

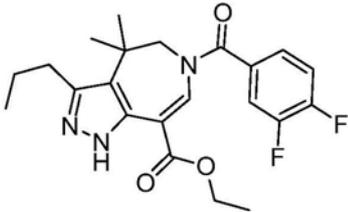
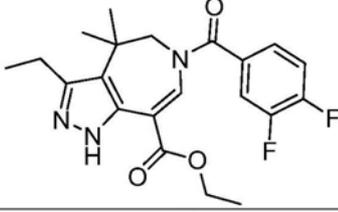
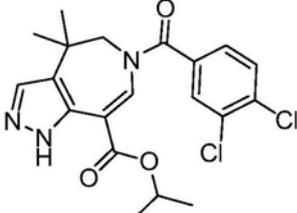
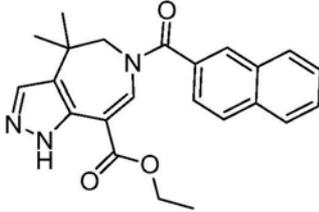
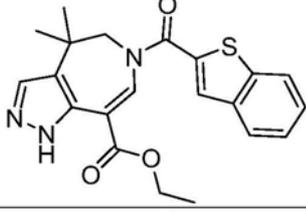
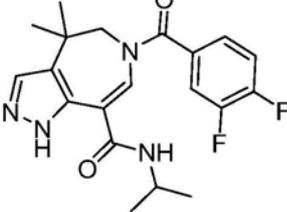
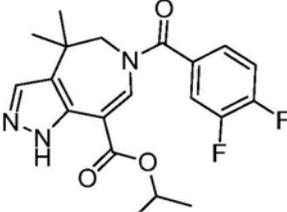
实施例	结构	LCMS m/z
5		418.1
6		569.3
7		551.5
8		550.5
9		565.7
10		432.6
11		492.6

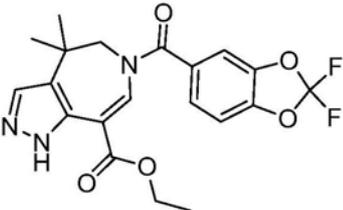
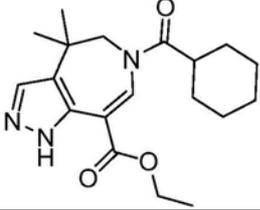
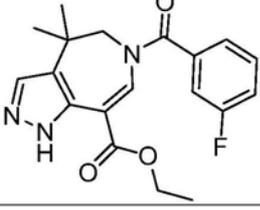
实施例	结构	LCMS m/z
12		539.3
13		551.5
14		457.6
[0635] 15		474.4
16		458.4
17		440.5
18		397.2

实施例	结构	LCMS m/z
19		397.3
20		397.2
21		465.4
[0636] 22		444.5
23		440.4
24		458.5
25		428.3

实施例	结构	LCMS m/z
26		446.4
27		430.4
28		448.4
[0637] 29		419.4
30		416.6
31		446.4
32		418.4

实施例	结构	LCMS m/z
33		428.3
34		405.4
35		402.4
[0638] 36		404.4
37		414.5
38		432.4
39		432.3

实施例	结构	LCMS m/z
40		418.3
41		404.2
42		422.1
[0639] 43		390.1
44		396.3
45		389.3
46		390.1

实施例	结构	LCMS m/z
47		420.2
[0640] 48		346.3
49		358.1

[0641] 实施例50:FXR激动剂分析

[0642] 从在DMSO溶液中的3.33mM化合物开始,通过将5μL化合物稀释至10μL DMSO中来进行10点3倍连续稀释。然后将连续稀释过的化合物1:33稀释至DMEM中。然后将该培养基十倍稀释至含细胞的培养基中(10μL/孔)。所有浓度点都是以一式两份进行测定。在37°C下将板孵育20小时。孵育之后,从各孔中移出20μL培养基并且与50μL测定溶液(Pierce™ Gaussia 萤光素酶快速测定试剂盒)混合。在加入Luc底物之后立即用Envision微板读数器测量发光。将原始数据上传至CDD,并且使用整合在CDD中的列文伯格-马夸尔特算法来产生剂量反应曲线。各板上包括负对照DMSO,并且被用于利用CDD内置正规化功能对数据进行正规化。测定的EC50数据示于表1中。

[0643] 表1

实施例	FXR EC50 (nM)	实施例	FXR EC50 (nM)
[0644] 1	A	26	A
2	A	27	A

实施例	FXR EC50 (nM)	实施例	FXR EC50 (nM)
3	A	28	A
4	B	29	A
5	A	30	B
6	B	31	A
7	B	32	B
8	A	33	A
9	A	34	B
10	A	35	A
11	A	36	B
12	A	37	A
13	A	38	A
14	A	39	A
15	A	40	A
16	A	41	A
17	A	42	A
18	B	43	A
19	C	44	B
20	B	45	B
21	B	46	B
22	B	47	C
23	A	48	C
24	A	49	B
25	A		

[0646] A=EC₅₀小于200nM;B=EC₅₀大于或等于200nM并且小于1μM;

[0647] C=EC₅₀大于或等于1μM并且小于10μM。

[0648] 实施例51:用于评估具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物在患有非酒精性脂肪性肝炎(NASH)和晚期纤维化的受试者中的安全性的1期研究

[0649] 本研究的主要目标在于表征具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物当口服施用至活组织检查证明患有NASH伴随晚期肝脏纤维化的受试者时的安全性、耐受性和剂量限制毒性(DLT)。

[0650] • 多剂量的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物的安全性和耐受性;

[0651] • 2种剂量水平(25mg和50mg)的具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、

式 (IVa)、式 (V)、式 (Va)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (IXa)、式 (X) 或式 (Xa) 的化合物对胰岛素抗性和葡萄糖体内平衡的影响;和

[0652] • 具有式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IIIa)、式 (IV)、式 (IVa)、式 (V)、式 (Va)、式 (VI)、式 (VIa)、式 (VII)、式 (VIII)、式 (IX)、式 (IXa)、式 (X) 或式 (Xa) 的化合物对肝细胞功能的影响,如通过评价肝酶以及肝功能和代谢功能和炎症的生物化学标记物来衡量。

[0653] 患者:合格受试者将是18岁至75岁的男士和妇女。

[0654] 标准:

[0655] 纳入标准:

[0656] • 在任何研究相关程序,包括筛选评估和测试之前,必须根据国家法规(例如对US场所的健康保险便携性和责任法案[HIPAA]授权)从受试者或法定代表人处获得机构审查委员会(IRB)批准的书面知情同意和隐私措辞

[0657] • 受试者在同意时 ≥ 18 岁并且 < 76 岁

[0658] • 受试者在距筛选12个月内已经进行过经皮肤肝穿刺活组织检查,显示确诊NASH伴随晚期(布伦特第3阶段)肝脏纤维化

[0659] 排除标准:

[0660] • 受试者是怀孕或哺乳期女性

[0661] • 在筛选前1年内的任何时间,在超过连续3个月的时间段内存在当下大量酒精消耗或历史大量酒精消耗的受试者。大量酒精消耗定义为平均起来女性超过20克/天和男性超过30克/天(在美国,标准饮料被视为14克酒精)。

[0662] • 受试者不能够基于当地研究医师的判断可靠地定量酒精消耗。

[0663] • 受试者在筛选前一年内既往使用与非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)相关的药物(胺碘酮、甲氨蝶呤、全身性糖皮质激素、四环素、它莫西芬、剂量大于用于激素置换的剂量的雌激素、促蛋白合成类固醇、丙戊酸和其他已知肝毒素)超过2周。

[0664] • 受试者需要使用被CYP3A4代谢的具有狭窄治疗窗口的药物,诸如快速作用阿片类(阿芬太尼和芬太尼)、免疫抑制药物(环孢霉素、西罗莫司和他克莫司)、某些心血管试剂(麦角胺、奎尼丁和二氢麦角胺)和选择性精神剂(匹莫齐特)。

[0665] • 受试者先前有过或已经计划(在研究周期期间)肥胖症治疗手术(例如胃成形术、Roux-en-Y胃旁路术)。

[0666] • 受试者具有合并传染,包括原因不明性发热的诊断和可能中线败血症的证据(受试者在治疗开始时必须不发热)。

[0667] • 筛选时血小板计数低于 $100,000/\text{mm}^3$ 的受试者。

[0668] • 筛选时具有如存在任何以下异常所定义的肝脏失代偿临床证据的受试者:

[0669] • 血清白蛋白少于3.5克/分升(g/dL)。

[0670] • INR大于1.1。

[0671] • 直接胆红素大于1.3毫克/分升(mg/dL)。

[0672] • 受试者有出血性食道静脉曲张、腹水或肝性脑病史

[0673] • 受试者有丙型肝炎史。筛选时发现具有丙型肝炎抗体的患者即使对HCV RNA呈PCR阴性也被从本研究中排除。

[0674] • 受试者有其他形式的慢性肝病的证据:

- [0675] • 如存在乙型肝炎表面抗原所定义的乙型肝炎。
- [0676] • 如相容性肝脏组织学所定义的进行中自体免疫肝病的证据。
- [0677] • 如存在这些标准中的至少2项所定义的原发性胆汁性肝硬化：(i) 主要基于碱性磷酸酶升高的胆汁淤积的生物化学证据；(ii) 存在抗线粒体抗体；(iii) 非化脓性破坏性胆管炎和小叶间胆管破坏的组织学证据。
- [0678] • 原发性硬化性胆管炎。
- [0679] • 如血浆铜蓝蛋白低于正常和相容性肝脏组织学的界限所定义的威尔森氏症。
- [0680] • 如肝脏组织学中的诊断特征所定义的 α -1-抗胰蛋白酶缺乏（由 α -1抗胰蛋白酶水平小于正常值予以证实；在研究医师的判断下排除）。
- [0681] • 如肝活组织切片上存在3+或4+可染色铁所定义的血色沉着病或铁过载史。
- [0682] • 如基于典型暴露和病史定义的药物诱导的肝病。
- [0683] • 已知的胆管堵塞。
- [0684] • 疑似或证实的肝癌。
- [0685] • 除NASH以外的任何其他类型的肝病。
- [0686] • 筛选时血清ALT大于300单位/升 (U/L) 的受试者。
- [0687] • 筛选时血清肌酸酐是1.5mg/dL或更大的受试者。
- [0688] • 在随机化前30天开始的周期中使用任何处方药或非处方药或认为能改善或治疗NASH或肝病或肥胖症的草药疗法的受试者。使用维生素E或 ω 3脂肪酸的受试者可以继续其使用。
- [0689] • 在第0天前8周内有过大手术、重大外伤性损伤或预期在研究过程中需要大手术程序的受试者。
- [0690] • 有胆汁导流史的受试者。
- [0691] • 已知对人免疫缺陷病毒感染呈阳性的受试者。
- [0692] • 有活动性严重医学疾病、可能寿命预期小于5年的受试者；
- [0693] • 筛选前一年内有活性物质滥用（包括吸入或注射药物）的受试者。
- [0694] • 在第0天前12个月内有临床上显著且不受控制的心血管疾病（例如不受控制的高血压、心肌梗死、不稳定性绞痛）、纽约心脏学会II级或更高等级充血性心力衰竭、需要药物治疗的严重心脏心律不齐或者II级或更高等级末梢血管病的受试者。
- [0695] • 受试者在随机化前30天内已参与研究中新药 (IND) 试验。
- [0696] • 受试者具有被视为对参与研究性研究来说是高风险的临床上显著的医学或精神病学病状。
- [0697] • 受试者具有在研究者看来将妨碍顺应性或阻碍研究完成的任何其他病状。
- [0698] • 受试者先前已经暴露于GR MD 02。
- [0699] • 已知对研究药物或任何其赋形剂过敏的受试者。
- [0700] • 患有至少5年跟踪未显示复发的恶性病（除了皮肤基底细胞癌和鳞状细胞癌以及原位宫颈癌）的受试者。
- [0701] • 受试者在筛选检查时具有表明急性或慢性肺病的异常胸部x光片。
- [0702] 研究设计：
- [0703] • 分配：随机

[0704] • 终点分类:安全性/效力研究

[0705] • 干预模型:并行分配

[0706] • 遮蔽:双盲(受试者、研究者)

[0707] • 主要目的:治疗

[0708] 主要结果量度:

[0709] 本研究的主要目标是表征具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物当静脉内施用至活组织检查证明患有NASH伴随晚期肝脏纤维化的受试者时的安全性,这包括耐受性和剂量限制毒性(DLT)。具体来说,将通过经历治疗紧急不良事件的受试者的数目(表明DLT)来评价该量度。

[0710] 次要结果量度:

[0711] • 次要目标是表征具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物的第一剂量PK型态。通过具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物的AUC(血浆浓度-时间曲线下面积)和C_{max}(峰值血浆浓度)来评价PK型态。

[0712] • 所述研究的次要目标是表征具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物在第一剂量之后3天开始施用每日口服剂量后的PK型态和血清水平积聚。

[0713] • 次要目标是评估血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、AST:ALT比率、碱性磷酸酶和γ谷氨酰转肽酶(GGTP)的变化;AST/血小板比率指数的变化。[[时帧:基线;第7周(研究结束)]] [指定为安全问题:无]

[0714] • 本研究的一个次要目标是评估血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、AST:ALT比率、碱性磷酸酶和γ谷氨酰转肽酶(GGTP)水平的变化;和AST/血小板比率指数的变化。

[0715] • 本研究的一个次要目标是评估血清中的探讨药效学生物标记物的变化[时帧:基线;第7周(研究结束)]] [指定为安全问题:无]

[0716] • 本研究的一个次要目标是评估血清中的探讨药效学生物标记物,包括半乳凝素-3、发炎标记物、细胞死亡标记物和纤维化标记物的水平

[0717] • 肝细胞功能,如通过评价肝酶以及肝功能和代谢功能的生物化学标记物所度量。

	臂	指定干预
[0718]	<p>活性药物对比组：组 1 患者接受具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者安慰剂的剂量</p>	<p>药物：具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物 药物：安慰剂</p>
	<p>活性药物对比组：组 2 患者接受具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者安慰剂的剂量</p>	<p>药物：具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物 药物：安慰剂</p>
	<p>活性药物对比组：组 3 患者接受具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物或者安慰剂的剂量</p>	<p>药物：具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物 药物：安慰剂</p>

[0719] 本研究是以序贯方式评价具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物在活组织检查证明患有NASH伴随晚期纤维化的受试者中的安全性、耐受性和剂量限制毒性(DLT)的剂量范围研究。这是由3个序贯同龄组构成的用于评估具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物当每天一次口服施用7周时的安全性的剂量递增设计。各同龄组将由8名受试者组成,6名随机接受具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IIIa)、式(IV)、式(IVa)、式(V)、式(Va)、式(VI)、式(VIa)、式(VII)、式(VIII)、式(IX)、式(IXa)、式(X)或式(Xa)的化合物,并且2名随机接受安慰剂。基于数据安全性监测委员会(DSMB)和FDA的审查,可以实现2个额外同龄组,由8名受试者组成。

[0720] 本文中所描述的实施例和实施方案仅出于说明的目的,而且在一些实施方案中,各种修改或变化将被包括在本公开内容的权限和所附权利要求书的范围内。