



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119110795 A

(43) 申请公布日 2024. 12. 10

(21) 申请号 202380035005.5

(22) 申请日 2023.02.25

(66) 本国优先权数据

PCT/CN2022/077844 2022.02.25 CN

PCT/CN2022/094839 2022.05.25 CN

PCT/CN2022/117690 2022.09.08 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.10.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2023/078288 2023.02.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/160672 EN 2023.08.31

(71) 申请人 罗特斯生物公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 黄玮 雷晖 徐仲森 张海珍

张琼

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07C 59/13 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

C07D 205/04 (2006.01)

C07D 211/66 (2006.01)

C07D 213/65 (2006.01)

C07D 309/14 (2006.01)

C07D 317/50 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 405/12 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61K 31/196 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/36 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

A61K 31/4433 (2006.01)

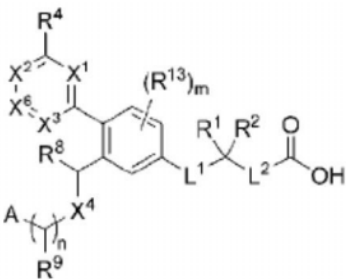
权利要求书8页 说明书257页

(54) 发明名称

用于治疗与LPA受体活性相关的病症的化合物和组合物

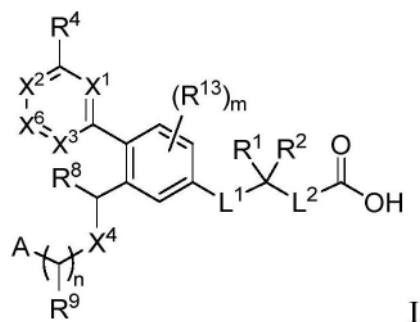
(57) 摘要

本公开文本提供了LPA拮抗剂以及包含本文公开的化合物的药物组合物。还提供了用于治疗LPA相关疾病、障碍和病症的方法。



I

1. 一种式I的化合物:



I

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中:

A是C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中A的每个C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z¹取代;

L¹是键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR¹⁰-、C₁₋₃亚烷基、C₂₋₃亚烯基、C₂₋₃亚炔基或C₁₋₃杂亚烷基;其中L¹的所述C₁₋₃亚烷基、C₂₋₃亚烯基、C₂₋₃亚炔基或C₁₋₃杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自C₁₋₉烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

L²是键、C₁₋₃亚烷基、C₂₋₃亚烯基、C₂₋₃亚炔基或C₁₋₃杂亚烷基;其中L²的所述C₁₋₃亚烷基、C₂₋₃亚烯基、C₂₋₃亚炔基或C₁₋₃杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自C₁₋₉烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

X¹是N或CR³;

X²是N或CR⁵;

X³是N或CR⁷;

X⁴是O或CHR¹¹;条件是当A是C₁₋₆烷基时,则X⁴是O;

X⁶是N或CR⁶;

n是0、1或2;

m是0、1、2或3;

R¹和R²各自独立地是氢、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基或杂环基;其中R¹和R²的每个C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基或杂环基独立地任选地被一至五个Z¹取代;

或者R¹和R²与它们所附接的原子一起形成C₃₋₁₀环烷基或杂环基;其中所述C₃₋₁₀环烷基或杂环基任选地被一至五个Z¹取代;

R³是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH-C₁₋₅烷基、-N(C₁₋₅烷基)₂、-S-C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基;其中R³的所述-NH-C₁₋₅烷基、-N(C₁₋₅烷基)₂、-S-C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

R⁴是卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-SR¹⁴、C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基;其中R⁴的所述C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基、C₁₋₅烷氧基和氰基的取代基取代;

或者R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

R^5 是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基；其中

R^5 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代；

R^6 是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-SR^{16}$ 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^6 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^7 是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}$ 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^7 的所述 $-NH-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}$ 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

或者 R^6 和 R^7 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^8 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^9 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^{10} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{10} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{11} 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

每个 R^{13} 独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-9}$ 烷基、 $-N(C_{1-9}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-9}$ 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基；其中 R^{13} 的每个 $-NH-C_{1-9}$ 烷基、 $-N(C_{1-9}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-9}$ 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{14} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{14} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{15} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{15} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{16} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{16} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

每个 Z^1 独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-L-H$ 、 $-L-C_{1-9}$ 烷基、 $-L-C_{2-9}$ 烯基、 $-L-C_{2-9}$ 炔基、 $-L-C_{3-10}$ 环烷基、 $-L$ -杂环基、 $-L$ -芳基或 $-L$ -杂芳基；其中 Z^1 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；

每个 L 独立地是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{20}-$ 、

$\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{20}-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{21}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^{20}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{20}-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{NR}^{20}\text{S}(\text{O})\text{NR}^{21}-$ 或 $-\text{NR}^{20}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{21}-$;

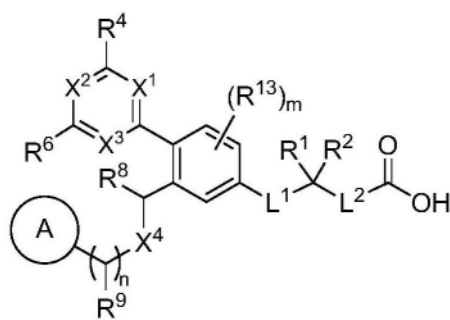
每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中 R^{20} 和 R^{21} 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代;或者

R^{20} 和 R^{21} 与它们所附接的原子一起形成独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代的杂环基;并且

每个 Z^{1a} 独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}-\text{C}_{1-9}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-9}$ 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中 Z^{1a} 的每个 $-\text{NH}-\text{C}_{1-9}$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-9}$ 烷基) $_2$ 、 $-\text{S}-\text{C}_{1-9}$ 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中A是 C_{1-6} 烷基。

3. 根据权利要求1所述的化合物,所述化合物由式IIA表示:



IIA

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中环A是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;并且环A的每个 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代。

4. 根据权利要求1或3所述的化合物,其中A或环A是任选地被一至五个 Z^1 取代的 C_{3-10} 环烷基。

5. 根据权利要求1或3所述的化合物,其中A或环A是任选地被一至五个 Z^1 取代的杂环基。

6. 根据权利要求1或3所述的化合物,其中A或环A是任选地被一至五个 Z^1 取代的芳基。

7. 根据权利要求1或3所述的化合物,其中A或环A是任选地被一至五个 Z^1 取代的杂芳基。

8. 根据权利要求1或3所述的化合物,其中A或环A是 C_{3-10} 环烷基或杂芳基。

9. 根据任一前述权利要求所述的化合物,其中 L^1 是键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 C_{1-3} 亚烷基或 C_{1-3} 杂亚烷基。

10. 根据任一前述权利要求所述的化合物,其中 L^2 是键。

11. 根据任一前述权利要求所述的化合物,其中 X^1 是 CR^3 。

12. 根据任一前述权利要求所述的化合物,其中 R^3 是氢、卤代基或 C_{1-5} 烷基,其中所述 C_{1-5} 烷基任选地被一至五个卤代基取代。

13. 根据权利要求1-10中任一项所述的化合物,其中 X^1 是N。

14. 根据任一前述权利要求所述的化合物,其中 R^4 是 $-\text{OR}^{14}$ 或 C_{1-5} 烷基,其中所述 C_{1-5} 烷基任选地被羟基或 C_{1-5} 烷氧基取代。

15. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^4 是羟基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-羟乙基或甲氧基甲基。

16. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 X^2 是 CR^5 。

17. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^5 是氢、卤代基、氰基、 $-C(O)-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基, 所述 C_{1-5} 烷基任选地被一至三个独立地选自卤代基、羟基和 C_{1-5} 烷氧基的取代基取代。

18. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^6 是氢、氰基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基或 C_{1-5} 烷基。

19. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物, 其中 X^2 是N。

20. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 X^3 是 CR^7 。

21. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^7 是氢、卤代基、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。

22. 根据权利要求1-19中任一项所述的化合物, 其中 X^3 是N。

23. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 X^4 是O。

24. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^8 是氢。

25. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中n是0。

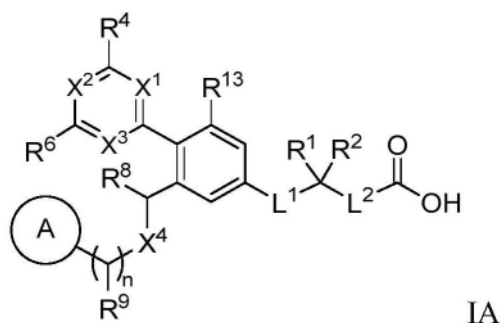
26. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 各自独立地是 C_{1-9} 烷基。

27. 根据权利要求1-25中任一项所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-10} 环烷基, 所述 C_{3-10} 环烷基任选地被一至五个 Z^1 取代。

28. 根据权利要求1-25中任一项所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成杂环基, 所述杂环基任选地被一至五个 Z^1 取代。

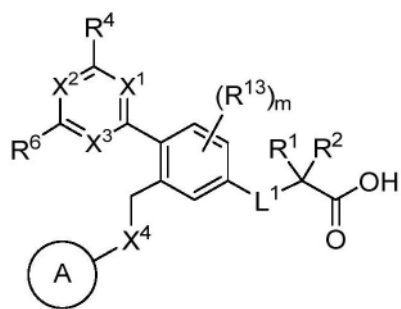
29. 根据任一前述权利要求所述的化合物, 其中 R^{13} 是氢、卤代基或 C_{1-9} 烷基。

30. 根据权利要求1或3所述的化合物, 所述化合物由式IA表示:



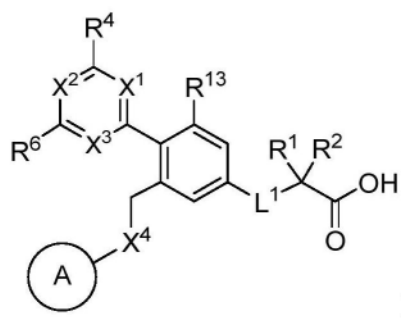
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物。

31. 根据权利要求1或3所述的化合物, 所述化合物由式IF表示:



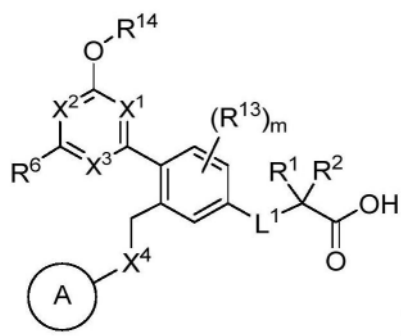
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物。

32. 根据权利要求1或3所述的化合物,所述化合物由式IH表示:



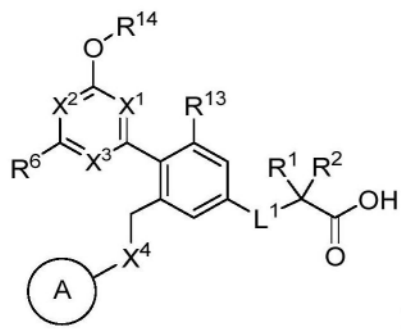
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物。

33. 根据权利要求1或3所述的化合物,所述化合物由式IK表示:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物。

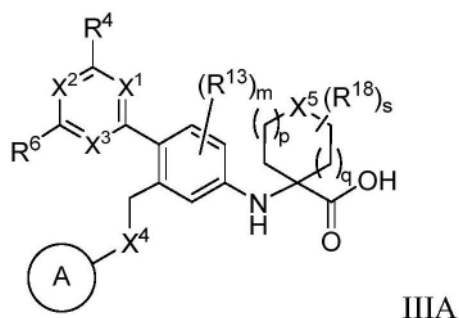
34. 根据权利要求1或3所述的化合物,所述化合物由式IM表示:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集

的类似物或溶剂化物。

35. 根据权利要求1或3所述的化合物,所述化合物由式IIIA表示:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物,其中:

p是0、1或2;

q是0、1或2;

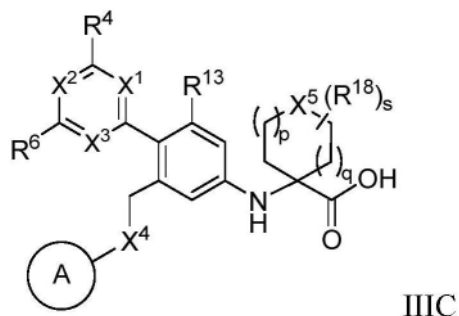
s是0、1、2或3;

X⁵不存在,或者是O、NR¹⁷或C(R¹⁸)₂;

R¹⁷是氢、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²⁰、-S(O)R²⁰、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NR²⁰R²¹或-S(O)₂NR²⁰R²¹;其中R¹⁷的每个C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;并且

每个R¹⁸独立地是氢或Z¹。

36. 根据权利要求1或3所述的化合物,所述化合物由式IIIC表示:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物,其中:

p是0、1或2;

q是0、1或2;

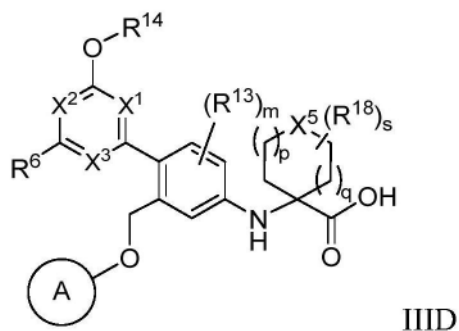
s是0、1、2或3;

X⁵不存在,或者是O、NR¹⁷或C(R¹⁸)₂;

R¹⁷是氢、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²⁰、-S(O)R²⁰、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NR²⁰R²¹或-S(O)₂NR²⁰R²¹;其中R¹⁷的每个C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;并且

每个R¹⁸独立地是氢或Z¹。

37. 根据权利要求1或3所述的化合物,所述化合物由式IIID表示:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中:

p是0、1或2;

q是0、1或2;

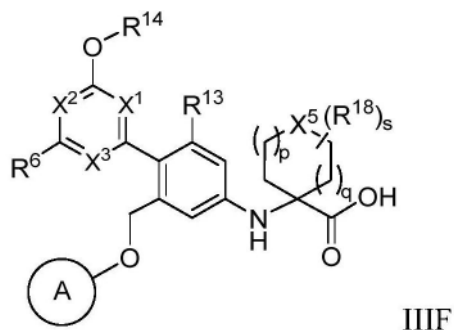
s是0、1、2或3;

X⁵不存在,或者是O、NR¹⁷或C(R¹⁸)₂;

R¹⁷是氢、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²⁰、-S(O)R²⁰、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NR²⁰R²¹或-S(O)₂NR²⁰R²¹;其中R¹⁷的每个C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;并且

每个R¹⁸独立地是氢或Z¹。

38. 根据权利要求1或3所述的化合物,所述化合物由式IIIF表示:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中:

p是0、1或2;

q是0、1或2;

s是0、1、2或3;

X⁵不存在,或者是O、NR¹⁷或C(R¹⁸)₂;

R¹⁷是氢、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-C(O)R²⁰、-C(O)OR²⁰、-C(O)NR²⁰、-S(O)R²⁰、-S(O)₂R²⁰、-S(O)NR²⁰R²¹或-S(O)₂NR²⁰R²¹;其中R¹⁷的每个C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代;并且

每个R¹⁸独立地是氢或Z¹。

39. 一种选自表1或表2的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物。

40. 一种药物组合物,所述药物组合物包含根据任一前述权利要求所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,以及药学上可接受的载体。

41. 一种用于治疗LPA相关疾病、障碍或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1-39中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,或根据权利要求40所述的药物组合物。

42. 根据权利要求41所述的方法,其中所述LPA相关疾病、障碍或病症是LPA₁相关疾病。

43. 根据权利要求41或42所述的方法,其中所述LPA相关疾病、障碍或病症是纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松症或炎性障碍。

44. 根据权利要求43所述的方法,其中所述纤维化是肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、心脏纤维化、皮肤纤维化、眼纤维化或胰腺纤维化。

45. 根据权利要求43所述的方法,其中所述癌症是膀胱、血液、骨骼、脑、乳腺、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食管、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾、喉、肝、肺、肌肉组织、颈、口腔粘膜、鼻粘膜、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤、脾、小肠、大肠、胃、睾丸或甲状腺的癌症。

46. 根据权利要求41或42所述的方法,其中所述LPA相关疾病、障碍或病症是特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、慢性肾脏病、糖尿病性肾脏病、系统性硬化病、COVID-19、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、神经炎症或多发性硬化。

用于治疗与LPA受体活性相关的病症的化合物和组合物

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求2022年2月25日提交的国际专利申请号PCT/CN2022/077844、2022年5月25日提交的国际专利申请号PCT/CN2022/094839和2022年9月8日提交的国际专利申请号PCT/CN2022/117690的权益,将其中的每一个通过引用以其整体并入本文。

技术领域

[0002] 本公开文本提供了LPA拮抗剂以及包含本文公开的化合物的药物组合物。还提供了用于治疗LPA相关疾病、障碍和病症的方法。

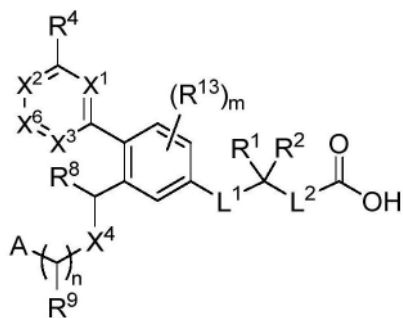
背景技术

[0003] 各种脂质介质(包括类二十烷酸和血小板活化因子(PAF))由来自细胞膜的磷脂酶的活性产生。溶血磷脂是一类膜源性生物活性脂质介质,并且包括溶血磷脂酸(LPA)。LPA不是单分子实体,而是具有不同长度和饱和度的脂肪酸的内源性结构变体的集合。LPA影响包括细胞增殖、分化、存活、迁移、粘附、侵袭和形态发生的细胞功能。这些功能影响包括神经发生、血管生成、伤口愈合、免疫和肿瘤发生的许多生物过程。LPA具有作为生物效应分子的作用,并且具有广泛的生理作用(如但不限于对血压、血小板活化和平滑肌收缩的影响),以及多种细胞效应,所述细胞效应包括细胞生长、细胞变圆、神经突回缩和肌动蛋白应力纤维形成和细胞迁移。LPA的效应主要是受体介导的。用LPA激活LPA受体(LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆)介导一系列下游信号传导级联。

发明内容

[0004] 拮抗性LPA受体(如LPA₁受体)可以用于治疗多种障碍,包括纤维化如肺纤维化、肝纤维化、肾纤维化、动脉纤维化和系统性硬化病,以及因此由纤维化造成的疾病(例如,肺纤维化(例如,特发性肺纤维化(IPF))、肝纤维化(包括非酒精性脂肪性肝炎(NASH))、肾纤维化(如糖尿病性肾病)、系统性硬化病-硬皮病等)、COVID-19、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、神经炎症或多发性硬化。本申请描述了LPA拮抗剂以及包含本文公开的化合物的药物组合物。还提供了用于治疗LPA相关疾病、障碍和病症的方法。

[0005] 在一个实施方案中,本公开文本提供了式I的化合物:



I

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素

富集类似物或溶剂化物,其中:

A是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中A的每个 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代;

L^1 是键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR¹⁰-、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基;其中 L^1 的所述 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

L^2 是键、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基;其中 L^2 的所述 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

X^1 是N或CR³;

X^2 是N或CR⁵;

X^3 是N或CR⁷;

X^4 是O或CHR¹¹;条件是当A是 C_{1-6} 烷基时,则 X^4 是O;

X^6 是N或CR⁶;

n是0、1或2;

m是0、1、2或3;

R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基;其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代;

或者 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;其中所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基任选地被一至五个 Z^1 取代;

R^3 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基;其中 R^3 的所述-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

R^4 是卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁴、-N(R¹⁴)₂、-SR¹⁴、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基;其中 R^4 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基和氰基的取代基取代;

或者 R^3 和 R^4 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

R^5 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁵、-N(R¹⁵)₂、-SR¹⁵、-C(O)R¹⁵、-C(O)OR¹⁵、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基;其中 R^5 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代;

R^6 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁶、-N(R¹⁶)₂、-SR¹⁶、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基;其中 R^6 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

R^7 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基;其中 R^7 的所述-NH-

C_{1-5} 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}烷基$ 、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

或者 R^6 和 R^7 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^8 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^9 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^{10} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{10} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{11} 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

每个 R^{13} 独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-9}烷基$ 、 $-N(C_{1-9}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-9}烷基$ 、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基；其中 R^{13} 的每个 $-NH-C_{1-9}烷基$ 、 $-N(C_{1-9}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-9}烷基$ 、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{14} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{14} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{15} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{15} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{16} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{16} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

每个 Z^1 独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-L-H$ 、 $-L-C_{1-9}烷基$ 、 $-L-C_{2-9}烯基$ 、 $-L-C_{2-9}炔基$ 、 $-L-C_{3-10}环烷基$ 、 $-L-$ 杂环基、 $-L-$ 芳基或 $-L-$ 杂芳基；其中 Z^1 的每个 $C_{1-9}烷基$ 、 $C_{2-9}烯基$ 、 $C_{2-9}炔基$ 、 $C_{3-10}环烷基$ 、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；

每个 L 独立地是 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{20}-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)NR^{20}-$ 、 $-NR^{20}C(O)-$ 、 $-OC(O)NR^{20}-$ 、 $-NR^{20}C(O)O-$ 、 $-NR^{20}C(O)NR^{21}-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)NR^{20}-$ 、 $-S(O)_2NR^{20}-$ 、 $-NR^{20}S(O)-$ 、 $-NR^{20}S(O)_2-$ 、 $-NR^{20}S(O)NR^{21}-$ 或 $-NR^{20}S(O)_2NR^{21}-$ ；

每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中 R^{20} 和 R^{21} 的每个 $C_{1-9}烷基$ 、 $C_{2-9}烯基$ 、 $C_{2-9}炔基$ 、 $C_{3-10}环烷基$ 、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所附接的原子一起形成独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代的杂环基；并且

每个 Z^{1a} 独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-9}烷基$ 、 $-N(C_{1-9}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-9}烷基$ 、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中 Z^{1a} 的每个 $-NH-C_{1-9}烷基$ 、 $-N(C_{1-9}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-9}烷基$ 、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、

C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自C₁₋₉烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

[0006] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物包含式I的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0007] 本文还提供了用于治疗或预防有需要的受试者的LPA相关疾病的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或其药物组合物。在一些实施方案中,所述LPA相关疾病是LPA₁相关疾病,如但不限于纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松症或炎症障碍。

[0008] 在一些实施方案中,所述LPA相关疾病是纤维化、移植排斥、癌症、骨质疏松症或炎症障碍。在这些实施方案中的某些实施方案中,所述纤维化是肺、肝、肾、心脏、皮肤、眼或胰腺纤维化。在某些实施方案中,所述癌症是膀胱、血液、骨骼、脑、乳腺、中枢神经系统、子宫颈、结肠、子宫内膜、食管、胆囊、生殖器、泌尿生殖道、头、肾、喉、肝、肺、肌肉组织、颈、口腔粘膜或鼻粘膜、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤、脾、小肠、大肠、胃、睾丸或甲状腺的癌症。

[0009] 在一些实施方案中,所述LPA相关疾病是特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、慢性肾脏病、糖尿病性肾脏病、系统性硬化病、COVID-19、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、神经炎症或多发性硬化。

[0010] 本文还提供了用于治疗或预防有需要的受试者的纤维化的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,或其药物组合物。

[0011] 在一些实施方案中,所述纤维化是特发性肺纤维化(IPF)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、慢性肾脏病、糖尿病性肾脏病和系统性硬化病。例如,所述纤维化可以是IPF。

具体实施方式

定义

[0012] 以下描述阐述了本发明技术的示例性实施方案。然而,应认识到,这样的描述并不旨在作为对本公开文本的范围的限制,而是旨在作为示例性实施方案的描述而提供。

[0013] 如在本说明书中所用,以下词语、短语和符号通常旨在具有如下文所阐述的含义,但使用它们的上下文另有说明除外。

[0014] 不位于两个字母或符号之间的划线(“-”)用于指示取代基的附接点。例如,-C(0)NH₂是通过碳原子附接。化学基团前端或末端的划线是为了方便起见;化学基团可以用或不用一个或多个划线描绘,而不丧失它们的普通含义。在结构中通过线绘制的波浪线指示基团的附接点。除非在化学或结构上要求,否则书写或命名化学基团的顺序不指示或暗示方向性。

[0015] 前缀“C_{u-v}”指示以下基团具有u至v个碳原子。例如,“C₁₋₆烷基”指示烷基基团具有1至6个碳原子。

[0016] 本文提及“约”某一值或参数包括(并且描述)涉及该值或参数本身的实施方案。在某些实施方案中,术语“约”包括所指示的量 $\pm 10\%$ 。在其他实施方案中,术语“约”包括所指示的量 $\pm 5\%$ 。在某些其他实施方案中,术语“约”包括所指示的量 $\pm 1\%$ 。此外,关于术语“约X”包括对“X”的描述。此外,除非上下文另有明确规定,否则单数形式“一个/一种”和“所述”包括复数指示物。因此,例如,提及“所述化合物”包括多种此类化合物,并且提及“所述测定”包括提及本领域技术人员已知的一种或多种测定及其等效物。

[0017] “烷基”是指未支化或支化的饱和烃链。如本文所用,烷基具有1至20个碳原子(即, C_{1-20} 烷基)、1至12个碳原子(即, C_{1-12} 烷基)、1至8个碳原子(即, C_{1-8} 烷基)、1至6个碳原子(即, C_{1-6} 烷基)或1至4个碳原子(即, C_{1-4} 烷基)。烷基基团的例子包括例如,甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、戊基、2-戊基、异戊基、新戊基、己基、2-己基、3-己基和3-甲基戊基。当具有特定碳数的烷基残基通过化学名称来命名或通过分子式来标识时,具有该碳数的所有位置异构体都可以涵盖在内;因此,例如,“丁基”包括正丁基(即, $-(CH_2)_3CH_3$)、仲丁基(即, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、异丁基(即, $-CH_2CH(CH_3)_2$)和叔丁基(即, $-C(CH_3)_3$),并且“丙基”包括正丙基(即,

$-(CH_2)_2CH_3$ 和异丙基(即, $-CH(CH_3)_2$)。

[0018] “烯基”是指含有至少一个(例如,1-3或1个)碳-碳双键并具有2至20个碳原子(即, C_{2-20} 烯基)、2至12个碳原子(即, C_{2-12} 烯基)、2至8个碳原子(即, C_{2-8} 烯基)、2至6个碳原子(即, C_{2-6} 烯基)或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 烯基)的烷基基团。烯基基团的例子包括例如,乙烯基、丙烯基、丁二烯基(包括1,2-丁二烯基和1,3-丁二烯基)。

[0019] “炔基”是指这样的烷基基团,其含有至少一个(例如,1-3或1个)碳-碳三键,并且具有2至20个碳原子(即, C_{2-20} 炔基)、2至12个碳原子(即, C_{2-12} 炔基)、2至8个碳原子(即, C_{2-8} 炔基)、2至6个碳原子(即, C_{2-6} 炔基)或2至4个碳原子(即, C_{2-4} 炔基)。术语“炔基”还包括具有一个三键和一个双键的那些基团。

[0020] 可以使用某些常用的可替代的化学名称。例如,二价基团如二价“烷基”基团、二价“芳基”基团等也可以分别称为“亚烷基(alkylene)”基团(或“alkylenyl”基团)、“亚芳基(arylene)”基团(或“arylenyl”基团)。

[0021] “烷氧基”是指基团“烷基-O-”。烷氧基的例子包括例如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、叔丁氧基、仲丁氧基、正戊氧基、正己氧基和1,2-二甲基丁氧基。

[0022] “卤代烷基”是指如上定义的无支链烷基或支链烷基,其中一个或多个(例如,1至6个或1至3个)氢原子被卤素替代。例如,在残基被超过一个卤素取代的情况下,它可以通过使用对应于所附接的卤素部分的数量的前缀来提及。二卤代烷基和三卤代烷基是指被两个(“二”)或三个(“三”)卤代基取代的烷基,所述卤代基可以是但不一定是相同的卤素。卤代烷基的例子包括例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。

[0023] “卤代烷氧基”是指如上定义的烷氧基,其中一个或多个(例如,1至6个或1至3个)氢原子被卤素替代。

[0024] “羟基烷基”是指如上文所定义的烷基,其中一个或多个(例如,1至6个或1至3个)氢原子被羟基替代。

[0025] “烷硫基”是指基团“烷基-S-”。

[0026] “酰基”是指基团-C(O)R,其中R是氢、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。酰基的例子包括甲酰基、乙酰基、环己基羰基、环己基甲基-羰基和苯甲酰基。

[0027] “酰胺基”是指“C-酰胺基”基团(其是指基团-C(O)NR^yR^z)和“N-酰胺基”基团(其是指基团-NR^yC(O)R^z),其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代,或R^y和R^z一起形成环烷基或杂环基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0028] “氨基”是指基团-NR^yR^z,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0029] “脒基”是指-C(NR^y)(NR^z)₂,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0030] “芳基”是指具有单个环(例如,单环的)或多个环(例如,双环或三环的)的芳族碳环基团,包括稠合体系。如本文所用,芳基具有6至20个环碳原子(即,C₆₋₂₀芳基)、6至12个环碳原子(即,C₆₋₁₂芳基)、或6至10个环碳原子(即,C₆₋₁₀芳基)。芳基的例子包括例如苯基、萘基、茚基和蒽基。然而,芳基不以任何方式涵盖下文所定义的杂芳基或与下文所定义的杂芳基重叠。如果一个或多个芳基基团与杂芳基稠合,则所得的环体系是杂芳基,而不管附接点如何。如果一个或多个芳基基团与杂环基稠合,则所得的环体系是杂环基,而不管附接点如何。如果一个或多个芳基基团与环烷基稠合,则所得的环体系是环烷基,而不管附接点如何。

[0031] “氨基甲酰基”是指“O-氨基甲酰基”基团,其是指-O-C(O)NR^yR^z基团;和“N-氨基甲酰基”基团,其是指-NR^yC(O)OR^z基团,其中R^y和R^z独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0032] “羧基酯”或“酯”是指-OC(O)R^x和-C(O)OR^x二者,其中R^x是烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0033] “环烷基”是指具有单个环或多个环的饱和或部分不饱和的环状烷基,包括稠合、桥接和螺环体系。术语“环烷基”包括环烯基(即,具有至少一个双键的环状基团)和具有至少一个sp³碳原子的碳环稠环体系(即,至少一个非芳族环)。如本文所用,环烷基具有3至20个环碳原子(即,C₃₋₂₀环烷基)、3至14个环碳原子(即,C₃₋₁₄环烷基)、3至12个环碳原子(即,C₃₋₁₂环烷基)、3至10个环碳原子(即,C₃₋₁₀环烷基)、3至8个环碳原子(即,C₃₋₈环烷基)、3至6个环碳原子(即,C₃₋₆环烷基)。单环基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环基团包括例如,双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。此外,术语环烷基旨在涵盖可以与芳基环稠合的任何非芳族环,而不管与分子的其余部分的附接情况如何。此外,当在相同碳原子上具有两个取代位置时,环烷基还包括“螺环烷基”,例如螺[2.5]辛基、螺[4.5]癸基、或螺[5.5]十一烷基。

[0034] “亚氨基”是指基团-C(NR^y)R^z,其中R^y和R^z各自独立地是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。

[0035] “卤素”或“卤代基”是指占据周期表VIIA族的原子,如氟、氯、溴或碘。

[0036] “杂烷基”是指烷基基团,其中一个或多个碳原子(和任何相关的氢原子)各自独立

地被相同或不同的杂原子基团替代。术语“杂烷基”包括具有碳和杂原子的无支链的饱和链或支链饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可以独立地被相同或不同的杂原子基团替代。杂原子基团包括但不限于-NR-、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-等,其中R是H、烷基、芳基、环烷基、杂烷基、杂芳基或杂环基,其中每一个可以任选地被取代。杂烷基基团的例子包括-OCH₃、-CH₂OCH₃、-SCH₃、-CH₂SCH₃、-NRCH₃和-CH₂NRCH₃,其中R是氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂烷基或杂芳基,其中每一个可以任选地被取代。如本文所用,杂烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;以及1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。

[0037] “杂亚烷基”是指二价的杂烷基基团。“杂亚烷基”基团必须在链内具有至少一个碳和至少一个杂原子基团。术语“杂亚烷基”包括具有碳和杂原子的无支链的饱和链或支链饱和链。举例来说,1、2或3个碳原子可以独立地被相同或不同的杂原子基团替代。杂原子基团包括但不限于 $\text{-NR}^y\text{-}$ 、 -O- 、 -S- 、 -S(O)- 、 $\text{-S(O)}_2\text{-}$ 等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。杂亚烷基基团的例子包括例如: $\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH(CH}_3\text{)OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH(CH}_3\text{)O-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{SCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH(CH}_3\text{)SCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-SCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH(CH}_3\text{)S-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{S-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH(CH}_3\text{)S(O)}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{S(O)}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH(CH}_3\text{)NR}^y\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{-}$ 、 $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^y\text{CH}_2\text{-}$ 等,其中 R^y 是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基、或杂芳基;如本文所定义,其中的每一个可以任选地被取代)。如本文所用,杂亚烷基包括1至10个碳原子、1至8个碳原子或1至4个碳原子;以及1至3个杂原子、1至2个杂原子或1个杂原子。如本文所用,术语“杂亚烷基”不包括诸如酰胺的基团或在一个或多个碳原子上存在氧代基的其他官能团。

[0038] “杂芳基”是指具有单环或多个稠环的芳族基团,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。如本文所用,杂芳基包括1至20个环碳原子(即, C_{1-20} 杂芳基)、3至12个环碳原子(即, C_{3-12} 杂芳基)或3至8个碳环原子(即, C_{3-8} 杂芳基),以及1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、氧和硫。在某些情况下,杂芳基包括5-10元环体系、5-7元环体系或5-6元环体系,各自独立地具有1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、氧和硫。杂芳基的例子包括例如,吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻二唑基、苯并萘并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻吩基(benzothienyl)(benzothiophenyl(苯并噻吩基))、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、呋喃基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基(dibenzothienyl/dibenzothiophenyl)、呋喃基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、喹啉基、喹喔啉基、喹啉基、奎宁环基、异喹啉基、噻吩基(thiophenyl/thienyl)、噻唑基、噻二唑基、三唑基、四唑基和三嗪基。稠合杂芳基环的例子包括但不限于苯并[d]噻唑基、喹啉基、异喹啉基、苯并[b]噻吩基(benzo[b]thienyl/benzo[b]thiophenyl)、吡唑基、苯并[d]咪唑基、吡唑并[1,5-a]吡啶基和咪唑并[1,5-a]吡啶基,其中杂芳基可以经由稠合体系的任一环结合。具有含有至少一个杂原子的单个或多个稠环的任何芳族环被认为是杂

芳基,而不管与分子其余部分的附接情况(即,通过任何一个稠环)如何。杂芳基不涵盖如上定义的芳基或与如上定义的芳基重叠。

[0039] “杂环基”是指饱和或部分不饱和的环状烷基,其中一个或多个环杂原子独立地选自氮、氧和硫。术语“杂环基”包括杂环烯基基团(即,具有至少一个双键的杂环基基团)、桥接的杂环基基团、稠合的杂环基基团和螺杂环基基团。杂环基可以是单环或多环,其中多环可以是稠合的、桥接的或螺环的,并且可以包括一个或多个(例如,1至3个)氧代(=O)或N-氧化物(-O⁻)部分。含有至少一个杂原子的任何非芳族环被认为是杂环基,而不管附接情况(即,可以通过碳原子或杂原子结合)如何。此外,术语杂环基旨在涵盖含有至少一个杂原子的任何非芳族环,所述环可以与环烷基、芳基或杂芳基环稠合,而不管与分子其余部分的附接情况如何。如本文所用,杂环基具有2至20个环碳原子(即,C₂₋₂₀杂环基)、2至12个环碳原子(即,C₂₋₁₂杂环基)、2至10个环碳原子(即,C₂₋₁₀杂环基)、2至8个环碳原子(即,C₂₋₈杂环基)、3至12个环碳原子(即,C₃₋₁₂杂环基)、3至8个环碳原子(即,C₃₋₈杂环基)、或3至6个环碳原子(即,C₃₋₆杂环基);具有1至5个环杂原子、1至4个环杂原子、1至3个环杂原子、1至2个环杂原子或1个环杂原子,所述环杂原子独立地选自氮、硫或氧。杂环基的例子包括例如氮杂环丁烷基、氮杂环庚三烯基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并[b][1,4]二氧杂环庚三烯基、1,4-苯并二噁烷基、苯并吡喃基、苯并二噁英基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃酮基、二氧戊环基、二氢吡喃基、氢吡喃基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异噻唑烷基、异噻唑烷基、吗啉基、八氢吡啶基、八氢异吡啶基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噻唑烷基、环氧乙烷基、氧杂环丁烷基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、三噻烷基、四氢喹啉基、四氢噻吩基(苯并[b]噻吩基)、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。当在相同碳原子上有两个取代位置时,术语“杂环基”还包括“螺杂环基”。螺杂环基环的例子包括例如双环的环体系和三环的环体系,如氧杂双环[2.2.2]辛基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.4]辛基和6-氧杂-1-氮杂螺[3.3]庚基。稠合杂环基环的例子包括但不限于1,2,3,4-四氢异喹啉基、4,5,6,7-四氢噻吩并[2,3-c]吡啶基、吡啶基和异吡啶基,其中杂环基可以经由稠合体系的任一环结合。

[0040] “磺酰基”是指基团-S(O)₂R^y,其中R^y是氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂烷基或杂芳基;如本文所定义,其中每一个可以任选地被取代。磺酰基的例子是甲基磺酰基、乙基磺酰基、苯基磺酰基和甲苯磺酰基。

[0041] “烷基磺酰基”是指基团-S(O)₂R,其中R是烷基。

[0042] “烷基亚磺酰基”是指基团-S(O)R,其中R是烷基。

[0043] 术语“任选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情况可以发生或者可以不发生,并且所述描述包括发生所述事件或情况的情形和不发生所述事件或情况的情形。此外,术语“任选地经取代”是指指定原子或基团上的任何一个或多个氢原子可以或可以不被除氢之外的部分替代。

[0044] 如本文所用,术语“化合物”意在包括所描绘结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体和同位素。除非另外说明,否则本文中通过名称或结构鉴别为一种特定互变异构体形式的化合物旨在包括其他互变异构体形式。

[0045] 化合物中的一些以互变异构体存在。互变异构体彼此处于平衡。例如,含有酰胺的化合物可以与亚氨酸互变异构体平衡地存在。无论显示哪种互变异构体,并且无论互变异构体之间的平衡性质如何,本领域普通技术人员都将化合物理解为包括酰胺和亚氨酸互变异构体两者。因此,含有酰胺的化合物应理解为包括它们的亚氨酸互变异构体。同样,含有亚氨酸的化合物应理解为包括它们的酰胺互变异构体。

[0046] 本文给出的任何化合物或结构也旨在表示化合物的未标记的形式以及同位素标记的形式。这些形式的化合物也可以称为“同位素富集类似物”。同位素标记的化合物具有由本文描绘的结构,除了一个或多个原子被具有选定的原子质量或质量数的原子替代。可以并入所公开的化合物的同位素的例子分别包括氢、碳、氮、氧、磷、氟、氯以及碘的同位素,如 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 以及 ^{125}I 。本公开文本的各种同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素(如 ^3H 和 ^{14}C)的化合物。此类同位素标记的化合物可以用于代谢研究、反应动力学研究、检测或成像技术(如正电子发射断层扫描术(PET)或单光子发射计算机断层扫描术(SPECT),包括药物或基底组织分布测定)中,或者用于患者的放射性治疗中。

[0047] 术语“同位素富集类似物”包括本文所述的化合物的“氘代类似物”,其中一个或多个氢被氘替代(如碳原子上的氢)。这些化合物展现出增加的代谢抗性,并且因此当施用于哺乳动物(特别是人时)可用于增加任何化合物的半衰期。参见例如,Foster,“Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism,”Trends Pharmacol.Sci.5(12): 524-527(1984)。此类化合物通过本领域熟知的手段来合成,例如通过采用一个或多个氢已经被氘替代的起始材料来合成。

[0048] 本公开文本的氘标记或取代的治疗化合物可以具有改善的DMPK(药物代谢和药代动力学)特性,涉及分布、代谢和排泄(ADME)。用较重的同位素如氘取代因为代谢稳定性更高而可以提供某些治疗优势,例如体内半衰期延长、剂量需求减少和/或治疗指数改善。 ^{18}F 、 ^3H 、 ^{11}C 标记的化合物可以用于PET或SPECT或其他成像研究。本公开文本的同位素标记的化合物及其前药通常可以通过用容易获得的同位素标记的试剂取代非同位素标记的试剂,通过实施在方案中或在下述的实施例和制备中公开的程序来制备。应当理解,在此上下文中的氘被认为是本文所述的化合物中的取代基。

[0049] 这种较重同位素(特别是氘)的浓度可以通过同位素富集因子来定义。在本公开文本的化合物中,未特别指定为特定同位素的任何原子意在代表所述原子的任何稳定同位素。除非另有说明,否则当位置被具体指定为“H”或“氢”时,所述位置应理解为具有其天然丰度同位素组成的氢。因此,在本公开文本的化合物中,被具体指定为氘(D)的任何原子意在代表氘。

[0050] 在许多情况下,由于存在氨基和/或羧基或与其类似的基团,本公开文本的化合物能够形成酸性和/或碱性盐。

[0051] 还提供了本文所述化合物的药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、互变异构形式、多晶型物和前药。“药学上可接受的”或“生理学上可接受的”是指可用于制备适合于兽医或人药物用途的药物组合物的化合物、盐、组合物、剂型和其他材料。

[0052] 术语给定化合物的“药学上可接受的盐”是指保留给定化合物的生物有效性和特性并且在生物学上或其他方面不是不合需要的盐。“药学上可接受的盐”或“生理学上可接

受的盐”包括例如与无机酸形成的盐和与有机酸形成的盐。另外,如果作为酸加成盐获得本文描述的化合物,则可以通过将酸式盐的溶液碱化来获得游离碱。相反,如果产物是游离碱,则可以按照用于从碱化合物制备酸加成盐的常规程序,通过将游离碱溶解在合适的有机溶剂中并且用酸处理所述溶液来产生加成盐(特别是药学上可接受的加成盐)。本领域技术人员将认识到可以用于制备无毒的药学上可接受的加成盐的各种合成方法。药学上可接受的酸加成盐可以由无机酸和有机酸制备。衍生自无机酸的盐包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。衍生自有机酸的盐包括例如乙酸、丙酸、葡萄糖酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、苹果酸、丙二酸、琥珀酸、马来酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对甲苯磺酸、水杨酸等。同样,药学上可接受的碱加成盐可以由无机碱和有机碱制备。仅举例来说,衍生自无机碱的盐包括钠盐、钾盐、锂盐、铝盐、铵盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于 NH_3 或伯胺、仲胺、叔胺的盐,如衍生自含N杂环、含N杂芳基或衍生自 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}})_3$ 的胺的盐(例如, $\text{HN}^+(\text{R}^{\text{N}})_3$ 或 $(\text{烷基})\text{N}^+(\text{R}^{\text{N}})_3$),其中每个 R^{N} 独立地是氢、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每一个任选地被取代,如被一个或多个(例如,1-5或1-3个)取代基(例如,卤代基、氰基、羟基、氨基、烷基、烯基、炔基、卤代烷基、烷氧基或卤代烷氧基)取代。仅举例来说,合适的胺的具体例子包括异丙胺、三甲基胺、二乙基胺、三(异丙基)胺、三(正丙基)胺、乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、哌嗪、哌啶、吗啉、N-乙基哌啶等。

[0053] 术语“取代”意指在指定原子或基团上的任一个或多个氢原子被一个或多个不是氢的取代基替代,条件是不超过指定原子的正常化合价。所述一个或多个取代基包括但不限于烷基、烯基、炔基、烷氧基、酰基、氨基、酰胺基、脒基、芳基、叠氮基、氨基甲酰基、羧基、羧基酯、氰基、胍基、卤代基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂烷基、杂芳基、杂环基、羟基、胍基、亚氨基、氧代基、硝基、烷基亚磺酰基、磺酸、烷基磺酰基、硫氰酸酯、硫醇、硫酮或其组合。

[0054] 通过定义具有无限附加的其他取代基的取代基而得到的聚合物或类似的不定结构(例如,具有取代的烷基的取代的芳基,所述取代的烷基自身被取代的芳基取代,所述取代的芳基进一步被取代的杂烷基取代,等)并不旨在包括在本文中。除非另有说明,否则本文所述的化合物中的最大连续取代数为三。例如,被两个其他取代的芳基取代的芳基的连续取代限于((取代的芳基)取代的芳基)取代的芳基。类似地,以上定义不旨在包括不允许的取代模式(例如,被5个氟或具有两个相邻氧环原子的杂芳基取代的甲基)。此类不允许的取代模式是熟练技术人员熟知的。当用于修饰化学基团时,术语“经取代的”可以描述本文定义的其他化学基团。除非另有说明,否则当基团被描述为任选经取代时,所述基团的任何取代基本身是未经取代的。例如,在一些实施方案中,术语“取代的烷基”是指具有一个或多个取代基的烷基基团,所述一个或多个取代基包括羟基、卤代基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基和杂芳基。在其他实施方案中,所述一个或多个取代基可以进一步被卤代基、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其中每一个都是经取代的。在其他实施方案中,取代基可以进一步被卤代基、烷基、卤代烷基、烷氧基、羟基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基取代,其中每一个都是未经取代的。

[0055] 如本文所用,“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的赋形剂”包括任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。此类介质和药剂用于药物活性物质的用途是本领域熟知的。除非任何常规介质或药剂与活性成分不相容,否则

考虑其在治疗组合物中的用途。还可以将补充性活性成分并入组合物中。

[0056] “溶剂化物”是通过溶剂与化合物的相互作用形成的。还提供了本文所述化合物的盐的溶剂化物。还提供了本文所述化合物的水合物。

[0057] 如本文所用的术语“LPA相关疾病”意指包括但不限于这样的疾病、障碍或病症,其中通过LPA激活至少一种LPA受体促成疾病、障碍或病症的症候或进展。这些疾病、障碍或病症可以由遗传、医源性、免疫、感染、代谢、肿瘤、毒性、外科和/或创伤病因中的一种或多种引起。因此,抑制一种或多种溶血磷脂酸(LPA)受体(例如,LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅或LPA₆受体)信号传导可以改变疾病、障碍或病症的病状和/或症状和/或进展。在一些实施方案中,LPA相关疾病是LPA1相关疾病,其中调制LPA1受体信号传导可以改变疾病、障碍或病症的病理和/或症状和/或进展。

[0058] 如本文所用,术语“纤维化”或“纤维化障碍”是指与细胞和/或纤连蛋白和/或胶原蛋白的异常积累和/或成纤维细胞募集增加相关的病症,包括但不限于个体器官或组织(如心脏、肾、肝、关节、肺、胸膜组织、腹膜组织、皮肤、角膜、视网膜、肌肉骨骼和消化道)的纤维化。

[0059] 如本文所用,术语“药学上可接受的”指示化合物或其盐或组合物在化学上和/或毒理学上与构成配制品的其他成分和/或用其治疗的受试者相容。

[0060] 术语“施用(administration)”或“施用(administering)”是指将一定剂量的化合物或药物组合物给与脊椎动物或无脊椎动物(包括哺乳动物、鸟、鱼或两栖动物)的方法。施用方法可以根据各种因素而变,例如药物组合物的组分、疾病的部位以及疾病的严重程度。

[0061] 如本文所用,术语“有效量”或“有效剂量”或“药学上有效量”或“治疗有效量”是指所施用的足够量的化学实体(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物),所述量将在一定程度上缓解所治疗的疾病或病症的一或多种症状,并且可以包括治愈疾病。“治愈”意指活动性疾病的症状被消除。结果包括疾病的体征、症状或原因的减少和/或减轻或生物系统的任何其他希望的变化。例如,针对治疗用途的“有效量”是提供临床上显著的疾病症状降低所需的包含如本文公开的化合物的组合物的量。在任何单独情况下的适当“有效”量是使用任何合适技术确定,如剂量递增研究。在一些实施方案中,如本文所提供的化合物的“治疗有效量”是指作为单药疗法或组合疗法有效的化合物的量。

[0062] 术语“赋形剂”或“药学上可接受的赋形剂”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,如液体或固体填充剂、稀释剂、载体、溶剂或包囊材料。在一些实施方案中,各组分在与药物配制品的其他成分相容并且适合于与人和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其他问题或并发症,与合理的益处/风险比相称的意义上是“药学上可接受的”。参见例如,Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第21版;Lippincott Williams&Wilkins:Philadelphia,PA,2005;Handbook of Pharmaceutical Excipients,第6版;Rowe等人编辑;The pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association:2009;Handbook of Pharmaceutical Additives,第3版;Ash和Ash编辑;Gower Publishing Company:2007;Pharmaceutical Preformulation and Formulation,第2版;Gibson编辑;CRC Press LLC:Boca Raton,FL,2009。

[0063] 术语“药物组合物”是指如本文所提供的式I的化合物或其药学上可接受的盐、立

体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物与其他化学组分(在本文中统称为“赋形剂”) (如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、助悬剂和/或增稠剂) 的混合物。药物组合物有助于将化合物施用于生物体。本领域中存在多种施用化合物的技术, 包括但不限于直肠、口服、静脉内、气雾剂、肠胃外、眼部、肺部和外用施用。

[0064] 在治疗疾病、障碍或病症的上下文中, 术语“治疗(treat、treating和treatment)”意在包括缓解或根除障碍、疾病或病症或与所述障碍、疾病或病症相关的一种或多种症状; 或减缓疾病、障碍或病症或其一种或多种症状的进展、扩散或恶化。

[0065] 如本文所用, 术语“预防”是完全或部分预防如本文所述的疾病或病症或其症状的发作、复发或扩散。

[0066] 如本文所用, 术语“受试者”、“患者”或“个体”可互换使用并且是指任何动物, 包括哺乳动物, 如小鼠、大鼠、其他啮齿动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马、灵长类动物和人。在一些实施方案中, 术语是指希望或需要诊断、预后或疗法的受试者, 特别是指哺乳动物受试者。在一些实施方案中, 受试者是人。在一些实施方案中, 受试者已经历和/或展现出待治疗和/或预防的疾病、障碍或病症的至少一种症状。

[0067] 术语“治疗方案”和“给药方案”可互换地使用以指代组合中每种治疗剂的施用剂量和时间。

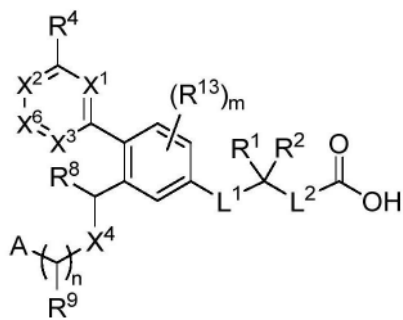
[0068] 如本文所用, 术语“药物组合”是指由多于一种活性成分的混合或组合产生的药物治疗, 并且包括活性成分的固定组合和非固定组合两者。

[0069] 如本文所用, 术语“组合法”是指两种不同治疗活性剂(即, 组合的组分或组合配偶物) 的给药方案, 其中治疗活性剂以医护人员规定的方式或根据如本文定义的管理机构一起或分开施用。

[0070] 如本文所用, 术语“调节(modulate、modulating或modulation)”是指调控或调整(例如, 增加或减少), 并且可以包括例如激动作用、部分激动作用或拮抗作用。

化合物

[0071] 在一方面, 本文提供了一种式I的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物, 其中:

A是C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基; 其中A的每个C₁₋₆烷基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z¹取代;

L¹是键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR¹⁰-、C₁₋₃亚烷基、C₂₋₃亚烯基、C₂₋₃亚炔基或C₁₋₃杂亚烷基; 其中L¹的所述C₁₋₃亚烷基、C₂₋₃亚烯基、C₂₋₃亚炔基或C₁₋₃杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自C₁₋₉烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

L^2 是键、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基；其中 L^2 的所述 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

X^1 是N或 CR^3 ；

X^2 是N或 CR^5 ；

X^3 是N或 CR^7 ；

X^4 是O或 CHR^{11} ；条件是当A是 C_{1-6} 烷基时，则 X^4 是O；

X^6 是N或 CR^6 ；

n是0、1或2；

m是0、1、2或3；

R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基；其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代；

或者 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基；其中所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基任选地被一至五个 Z^1 取代；

R^3 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^3 的所述-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^4 是卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁴、-N(R^{14})₂、-SR¹⁴、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^4 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基和氰基的取代基取代；

或者 R^3 和 R^4 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^5 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁵、-N(R^{15})₂、-SR¹⁵、-C(O) R^{15} 、-C(O)OR¹⁵、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基；其中 R^5 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代；

R^6 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁶、-N(R^{16})₂、-SR¹⁶、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^6 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^7 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^7 的所述-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

或者 R^6 和 R^7 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^8 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^9 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^{10} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{10} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{11} 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

每个 R^{13} 独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基；其中 R^{13} 的每个-NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{14} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{14} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{15} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{15} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{16} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{16} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

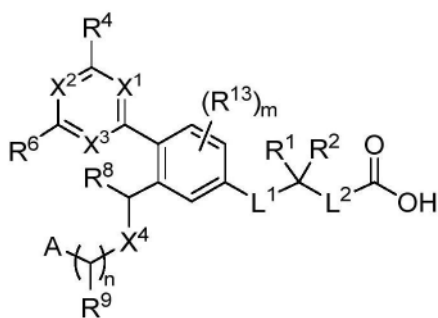
每个 Z^1 独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-L-H、-L- C_{1-9} 烷基、-L- C_{2-9} 烯基、-L- C_{2-9} 炔基、-L- C_{3-10} 环烷基、-L-杂环基、-L-芳基或-L-杂芳基；其中 Z^1 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；

每个L独立地是-O-、-S-、-NR²⁰-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR²⁰-、-NR²⁰C(O)-、-OC(O)NR²⁰-、-NR²⁰C(O)O-、-NR²⁰C(O)NR²¹-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)NR²⁰-、-S(O)₂NR²⁰-、-NR²⁰S(O)-、-NR²⁰S(O)₂-、-NR²⁰S(O)NR²¹-或-NR²⁰S(O)₂NR²¹-；

每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中 R^{20} 和 R^{21} 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所附接的原子一起形成独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代的杂环基；并且

每个 Z^{1a} 独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中 Z^{1a} 的每个-NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

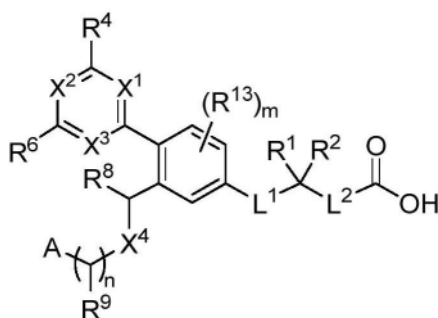
[0072] 在一些实施方案中，本文提供了一种式II的化合物：



II

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中A、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、n、m、 L^1 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义。

[0073] 在一些实施方案中,本文提供了一种式II的化合物:



II

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中:

A是 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中A的每个 C_{1-6} 烷基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代;

L^1 是键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR¹⁰-、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基;其中 L^1 的所述 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

L^2 是键、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基;其中 L^2 的所述 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

X^1 是N或CR³;

X^2 是N或CR⁵;

X^3 是N或CR⁷;

X^4 是O或CHR¹¹;条件是当A是 C_{1-6} 烷基时,则 X^4 是O;

n是0、1或2;

m是0、1、2或3;

R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基;其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代;

或者 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基;其中所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基任选地被一至五个 Z^1 取代;

R^3 是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}$ 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^3 的所述 $-NH-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}$ 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^4 是卤代基、氰基、硝基、 $-OR^{14}$ 、 $-N(R^{14})_2$ 、 $-SR^{14}$ 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^4 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基、 C_{1-5} 烷氧基和氰基的取代基取代；

或者 R^3 和 R^4 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^5 是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OR^{15}$ 、 $-N(R^{15})_2$ 、 $-SR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基；其中 R^5 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代；

R^6 是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OR^{16}$ 、 $-N(R^{16})_2$ 、 $-SR^{16}$ 、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^6 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^7 是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}$ 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^7 的所述 $-NH-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}$ 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

或者 R^6 和 R^7 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^8 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^9 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^{10} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{10} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{11} 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

每个 R^{13} 独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-9}$ 烷基、 $-N(C_{1-9}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-9}$ 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基；其中 R^{13} 的每个 $-NH-C_{1-9}$ 烷基、 $-N(C_{1-9}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-9}$ 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{14} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{14} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{15} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{15} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选

自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{16} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环基；其中 R^{16} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或 3-5 元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

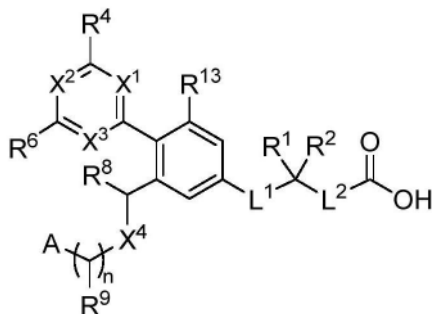
每个 Z^1 独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-L-H、-L- C_{1-9} 烷基、-L- C_{2-9} 烯基、-L- C_{2-9} 炔基、-L- C_{3-10} 环烷基、-L-杂环基、-L-芳基或 -L-杂芳基；其中 Z^1 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；

每个 L 独立地是 -O-、-S-、-NR²⁰-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR²⁰-、-NR²⁰C(O)-、-OC(O)NR²⁰-、-NR²⁰C(O)O-、-NR²⁰C(O)NR²¹-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)NR²⁰-、-S(O)₂NR²⁰-、-NR²⁰S(O)-、-NR²⁰S(O)₂-、-NR²⁰S(O)NR²¹- 或 -NR²⁰S(O)₂NR²¹-；

每个 R^{20} 和 R^{21} 独立地是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中 R^{20} 和 R^{21} 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；或者 R^{20} 和 R^{21} 与它们所附接的原子一起形成独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代的杂环基；并且

每个 Z^{1a} 独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中 Z^{1a} 的每个 -NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

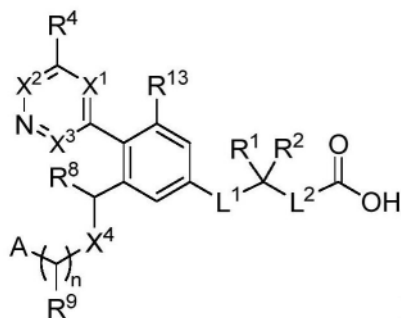
[0074] 在一些实施方案中，本文提供了一种式 IXA 的化合物：



IXA

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物，其中 A、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、n、 L^1 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义。

[0075] 在一些实施方案中，本文提供了一种式 IXB 的化合物：

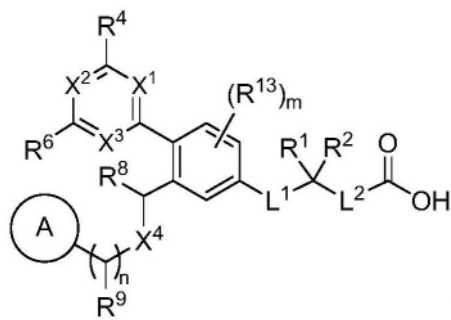


IXB

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中A、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、n、 L^1 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义。

[0076] 在一些实施方案中,A是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,A是 C_{3-4} 烷基。在一些实施方案中,A是正丙基、正丁基、异丙基、异丁基。

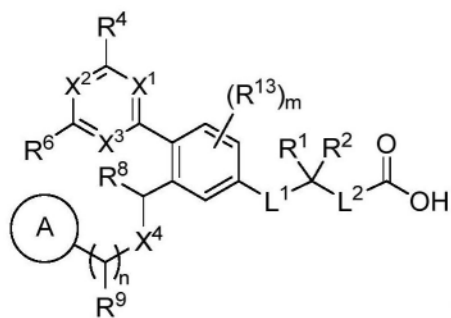
[0077] 在一方面,本文提供了一种式IIA的化合物:



IIA

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、n、m、 L^1 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义,并且环A是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中环A的每个 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代。

[0078] 在一方面,本文提供了一种式IIA的化合物:



IIA

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中:

环A是 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基;其中环A的每个 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代;

L^1 是键、-O-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-NR¹⁰-、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基;其中 L^1 的所述 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

L^2 是键、 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基;其中 L^2 的所述 C_{1-3} 亚烷基、 C_{2-3} 亚烯基、 C_{2-3} 亚炔基或 C_{1-3} 杂亚烷基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代;

X^1 是N或CR³;

X^2 是N或CR⁵;

X^3 是N或CR⁷;

X^4 是O或CHR¹¹;

n是0、1或2；

m是0、1、2或3；

R^1 和 R^2 各自独立地是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基；其中 R^1 和 R^2 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基或杂环基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代；

或者 R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-10} 环烷基或杂环基；其中所述 C_{3-10} 环烷基或杂环基任选地被一至五个 Z^1 取代；

R^3 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^3 的所述-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^4 是卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁴、-N(R^{14})₂、-SR¹⁴、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^4 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

或者 R^3 和 R^4 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^5 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁵、-N(R^{15})₂、-SR¹⁵、-C(O) R^{15} 、-C(O)OR¹⁵、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基；其中 R^5 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基、3-5元杂环基或5元杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^1 取代；

R^6 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OR¹⁶、-N(R^{16})₂、-SR¹⁶、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^6 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^7 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^7 的所述-NH- C_{1-5} 烷基、-N(C_{1-5} 烷基)₂、-S- C_{1-5} 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

或者 R^6 和 R^7 与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基；其中所述环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^8 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^9 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

R^{10} 是氢、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基；其中 R^{10} 的所述 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R^{11} 是氢、 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基或氰基；

每个 R^{13} 独立地是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-6} 环烷基或3至6元杂环基；其中 R^{13} 的每个-NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔

基、C₃₋₆环烷基或3至6元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R¹⁴是氢、C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基；其中R¹⁴的所述C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R¹⁵是氢、C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基；其中R¹⁵的所述C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

R¹⁶是氢、C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基；其中R¹⁶的所述C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代；

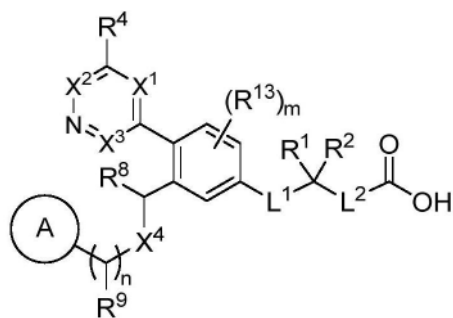
每个Z¹独立地是卤代基、氰基、硝基、氧代基、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、-L-H、-L-C₁₋₉烷基、-L-C₂₋₉烯基、-L-C₂₋₉炔基、-L-C₃₋₁₀环烷基、-L-杂环基、-L-芳基或-L-杂芳基；其中Z¹的每个C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；

每个L独立地是-O-、-S-、-NR²⁰-、-C(O)-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)O-、-C(O)NR²⁰-、-NR²⁰C(O)-、-OC(O)NR²⁰-、-NR²⁰C(O)O-、-NR²⁰C(O)NR²¹-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)NR²⁰-、-S(O)₂NR²⁰-、-NR²⁰S(O)-、-NR²⁰S(O)₂-、-NR²⁰S(O)NR²¹-或-NR²⁰S(O)₂NR²¹-；

每个R²⁰和R²¹独立地是氢、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中R²⁰和R²¹的每个C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代；或者R²⁰和R²¹与它们所附接的原子一起形成独立地任选地被一至五个Z^{1a}取代的杂环基；并且

每个Z^{1a}独立地是卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH₂、-NH-C₁₋₉烷基、-N(C₁₋₉烷基)₂、-S-C₁₋₉烷基、C₁₋₉烷氧基、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中Z^{1a}的每个-NH-C₁₋₉烷基、-N(C₁₋₉烷基)₂、-S-C₁₋₉烷基、C₁₋₉烷氧基、C₁₋₉烷基、C₂₋₉烯基、C₂₋₉炔基、C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自C₁₋₉烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

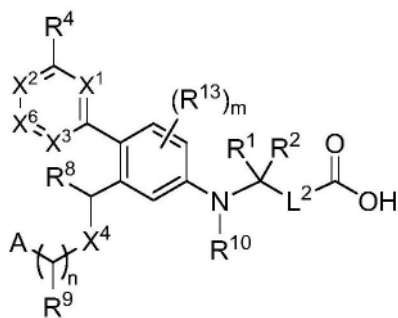
[0079] 在一方面，本文提供了一种式IIB的化合物：



IIB

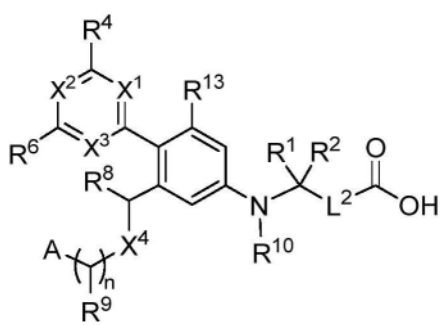
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物，其中R¹、R²、R⁴、R⁶、R⁸、R⁹、R¹³、X¹、X²、X³、X⁴、n、m、L¹和L²中的每一个独立地如本文所定义，并且环A是C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基；其中环A的每个C₃₋₁₀环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个Z¹取代。

[0080] 在一方面,本文提供了一种式IIC的化合物:



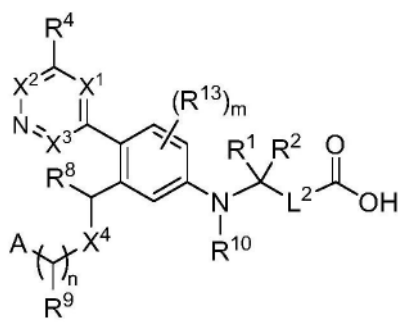
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^6 、 A 、 n 、 m 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义。

[0081] 在一方面,本文提供了一种式IID的化合物:



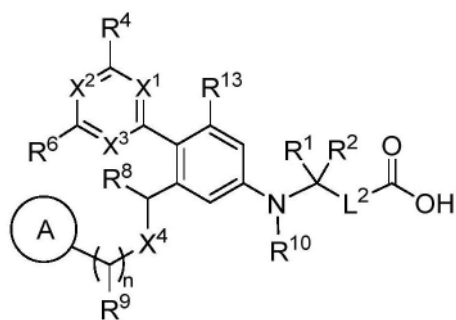
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 A 、 n 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义。

[0082] 在一方面,本文提供了一种式IIE的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 A 、 n 、 m 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义。

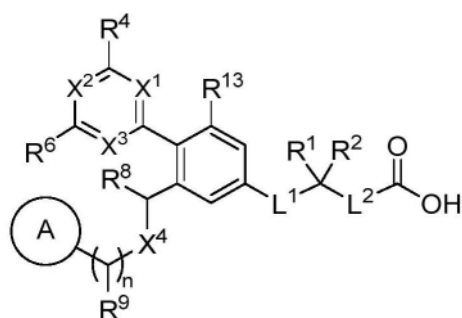
[0083] 在一方面,本文提供了一种式IIF的化合物:



IIF

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A、n和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义。

[0084] 在一些实施方案中,式I或II的化合物由式IA表示:



IA

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A、n、 L^1 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义。

[0085] 在一些实施方案中, X^1 是N。在一些实施方案中, X^1 是 CR^3 。

[0086] 在一些实施方案中, X^2 是N。在一些实施方案中, X^2 是 CR^5 。

[0087] 在一些实施方案中, X^3 是N。在一些实施方案中, X^3 是 CR^7 。

[0088] 在一些实施方案中, X^1 是N, X^2 是N,并且 X^3 是N。在一些实施方案中, X^1 是N, X^2 是N,并且 X^3 是 CR^7 。在一些实施方案中, X^1 是N, X^2 是 CR^5 ,并且 X^3 是N。在一些实施方案中, X^1 是 CR^3 , X^2 是N,并且 X^3 是N。在一些实施方案中, X^1 是 CR^3 , X^2 是N,并且 X^3 是 CR^7 。在一些实施方案中, X^1 是 CR^3 , X^2 是 CR^5 ,并且 X^3 是N。在一些实施方案中, X^1 是 CR^3 , X^2 是 CR^5 ,并且 X^3 是 CR^7 。在一些实施方案中, X^1 是N, X^2 是 CR^5 ,并且 X^3 是 CR^7 。

[0089] 在一些实施方案中, R^3 是氢、卤代基、氰基、硝基、-OH、-SH、-NH₂、-NH-C₁₋₅烷基、-N(C₁₋₅烷基)₂、-S-C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基;其中 R^3 的所述-NH-C₁₋₅烷基、-N(C₁₋₅烷基)₂、-S-C₁₋₅烷基、C₁₋₅烷氧基、C₁₋₅烷基、C₂₋₅烯基、C₂₋₅炔基、C₃₋₅环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

[0090] 在一些实施方案中, R^3 是氢、卤代基或C₁₋₅烷基,其中C₁₋₅烷基任选地被一至五个卤代基取代。在一些实施方案中, R^3 是氢、卤代基、C₁₋₅烷基或C₁₋₅卤代烷基。在一些实施方案中, R^3 是氢、氟、氯、甲基、乙基或二氟甲基。在一些实施方案中, R^3 是氢。在一些实施方案中, R^3 是卤代基。在一些实施方案中, R^3 是C₁₋₅烷基。在一些实施方案中, R^3 是C₁₋₅卤代烷基。

[0091] 在一些实施方案中, R^4 是-OR¹⁴、-N(R¹⁴)₂或C₁₋₅烷基,其中C₁₋₅烷基任选地被羟基或

C₁₋₅烷氧基取代。在一些实施方案中,R⁴是-OR¹⁴或C₁₋₅烷基,其中C₁₋₅烷基任选地被羟基或C₁₋₅烷氧基取代。

[0092] 在一些实施方案中,R⁴是-OR¹⁴或-N(R¹⁴)₂。在一些实施方案中,R⁴是-O-C₁₋₅烷基、-O-C₃₋₅环烷基或-NH-C₁₋₅烷基。在一些实施方案中,R⁴是甲氧基、乙氧基、异丁氧基、环丙氧基或乙基氨基。

[0093] 在一些实施方案中,R⁴是-OR¹⁴。在一些实施方案中,R⁴是-O-C₁₋₅烷基。在一些实施方案中,R⁴是羟基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲基、乙基、正丙基、异丙基、2-羟乙基或甲氧基甲基。在一些实施方案中,R⁴是-OR¹⁴,并且R¹⁴是C₁₋₅烷基或C₃₋₅环烷基。在一些实施方案中,R⁴是羟基、甲氧基、乙氧基、正丙氧基、环丙氧基、环丁氧基、甲基、乙基、正丙基、2-羟乙基或甲氧基甲基。在一些实施方案中,R⁴是羟基、甲氧基、乙氧基或环丙基氧基。在一些实施方案中,R⁴是羟基、甲氧基或乙氧基。在一些实施方案中,R⁴是甲氧基或乙氧基。在一些实施方案中,R⁴是甲氧基。在一些实施方案中,R⁴是乙氧基。在一些实施方案中,R⁴是环丙基氧基。

[0094] 在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成环烷基、芳基、杂环基或杂芳基;其中环烷基、芳基、杂环基或杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

[0095] 在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成环烷基,所述环烷基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成C₆环烷基,所述C₆环烷基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成C₅环烷基,所述C₅环烷基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,环烷基是未经取代的。

[0096] 在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成芳基,所述芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成C₆芳基,所述C₆芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,芳基是未经取代的。

[0097] 在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成杂环基,所述杂环基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成5或6元杂环基,所述杂环基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成5元杂环基,所述杂环基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成5元含氧杂环基,所述含氧杂环基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,杂环基是未经取代的。

[0098] 在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成杂芳基,所述杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成5或6元杂芳基,所述杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中,R³和R⁴与它们所附接的原子一起形成6元杂芳基,所述杂芳基任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一

些实施方案中,杂芳基是未经取代的。

[0099] 在一些实施方案中, R^6 是氢、氰基、 $-OR^{16}$ 或 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^6 是氢、氰基、 $-O-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^6 是 $-OR^{16}$ 。在一些实施方案中, R^6 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基。在一些实施方案中, R^6 是羟基、氰基、甲氧基或乙氧基。在一些实施方案中, R^6 是甲氧基。

[0100] 在一些实施方案中, R^4 是 $-OR^{14}$ 或 $-N(R^{14})_2$,并且 R^6 是氢、氰基、 $-OR^{16}$ 或 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基、 $-O-C_{3-5}$ 环烷基或 $-NH-C_{1-5}$ 烷基,并且 R^6 是氢、氰基、 $-O-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^4 是甲氧基、乙氧基、异丁氧基、环丙氧基或乙基氨基,并且 R^6 是羟基、氰基、甲氧基或乙氧基。

[0101] 在一些实施方案中, R^4 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基,并且 R^6 是氢、氰基、 $-OR^{16}$ 或 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基,并且 R^6 是氢、氰基、 $-O-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基,并且 R^6 是 $-OR^{16}$ 。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基,并且 R^6 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基,并且 R^6 是羟基、氰基、甲氧基或乙氧基。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基,并且 R^6 是甲氧基。在一些实施方案中, R^4 是甲氧基,并且 R^6 是氢。在一些实施方案中, R^4 是甲氧基,并且 R^6 是甲氧基。

[0102] 在一些实施方案中, R^5 是氢、卤代基、氰基、 $-C(O)-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基,所述 C_{1-5} 烷基任选地被一至三个独立地选自卤代基、羟基和 C_{1-5} 烷氧基的取代基取代。在一些实施方案中, R^5 是氢、氰基、 $-C(O)-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基,所述 C_{1-5} 烷基任选地被一至三个独立地选自卤代基和羟基的取代基取代。在一些实施方案中, R^5 是氢。在一些实施方案中, R^5 是氰基。在一些实施方案中, R^5 是卤代基。在一些实施方案中, R^5 是氟。在一些实施方案中, R^5 是 $-C(O)-C_{1-5}$ 烷基。在一些实施方案中, R^5 是 C_{1-5} 烷基,其任选地被一至三个独立地选自卤代基和羟基的取代基取代。在一些实施方案中, R^5 是 C_{1-5} 卤代烷基。

[0103] 在一些实施方案中, R^4 是 $-O-C_{1-5}$ 烷基, R^5 是氢、氰基、 $-C(O)-C_{1-5}$ 烷基或 C_{1-5} 烷基,所述 C_{1-5} 烷基任选地被一至三个独立地选自卤代基和羟基的取代基取代,并且 R^6 是氢、氰基、 $-OR^{16}$ 或 C_{1-5} 烷基。

[0104] 在一些实施方案中, R^7 是氢、卤代基、氰基、硝基、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}$ 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基;其中 R^7 的所述 $-NH-C_{1-5}$ 烷基、 $-N(C_{1-5}烷基)_2$ 、 $-S-C_{1-5}$ 烷基、 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-5} 烷基、 C_{2-5} 烯基、 C_{2-5} 炔基、 C_{3-5} 环烷基或3-5元杂环基独立地任选地被一至五个独立地选自卤代基、羟基和氰基的取代基取代。

[0105] 在一些实施方案中, R^7 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^7 是氢、氟、氯、甲基、乙基或二氟甲基。在一些实施方案中, R^7 是氢或 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^7 是氢、甲基或乙基。在一些实施方案中, R^7 是氢。在一些实施方案中, R^7 是卤代基。在一些实施方案中, R^7 是 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^7 是 C_{1-5} 卤代烷基。

[0106] 在一些实施方案中, R^3 是氢,并且 R^7 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^3 是卤代基,并且 R^7 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-5} 烷基,并且 R^7 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^3 是 C_{1-5} 卤代烷基,并且 R^7 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。

[0107] 在一些实施方案中, R^3 是氢,并且 R^7 是氢。

[0108] 在一些实施方案中, R^7 是氢, 并且 R^3 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^7 是卤代基, 并且 R^3 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^7 是 C_{1-5} 烷基, 并且 R^3 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。在一些实施方案中, R^7 是 C_{1-5} 卤代烷基, 并且 R^3 是氢、卤代基、或 C_{1-5} 烷基或 C_{1-5} 卤代烷基。

[0109] 在一些实施方案中, A 或环 A 是 C_{3-10} 环烷基或杂环基, 其中每一个独立地任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中, A 或环 A 是 C_{3-10} 环烷基或杂环基。

[0110] 在一些实施方案中, A 或环 A 是任选地被一至五个 Z^1 取代的 C_{3-10} 环烷基。在一些实施方案中, A 或环 A 是 C_{3-10} 环烷基, 其任选地被一至五个独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-9} 烷基、-NHC(O)- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中每个 -NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中, A 或环 A 是 C_{3-10} 环烷基, 其任选地被一至五个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基。

[0111] 在一些实施方案中, A 或环 A 是杂环基, 其任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中, A 或环 A 是杂环基, 其任选地被一至五个独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-9} 烷基、-NHC(O)- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中每个 -NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中, A 或环 A 是杂环基, 其任选地被一至五个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基。

[0112] 在一些实施方案中, A 或环 A 是芳基, 其任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中, A 或环 A 是芳基, 其任选地被一至五个独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-9} 烷基、-NHC(O)- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中每个 -NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中, A 或环 A 是芳基, 其任选地被一至五个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基。

[0113] 在一些实施方案中, A 或环 A 是杂芳基, 其任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中, A 或环 A 是杂芳基, 其任选地被一至五个独立地选自以下的取代基取代: 卤代基、羟基、氰基、硝基、氧代基、-SH、-NH₂、-NH- C_{1-9} 烷基、-NHC(O)- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基和杂芳基; 其中每个 -NH- C_{1-9} 烷基、-N(C_{1-9} 烷基)₂、-S- C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个独立地选自 C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基的取代基取代。在一些实施方案中, A 或环 A 是杂芳基, 其任选地被一至五个独立地选自以下的取代基取代: C_{1-9} 烷基、氧代基、卤代基、羟基和氰基。

[0114] 在本文描述的任何实施方案中, 对于具有两个或更多个取代基的基团, 这些取代

基可以相同或不同。例如,在 $-N(C_{1-5}\text{烷基})_2$ 或 $-N(C_{1-9}\text{烷基})_2$ 中,烷基基团可以相同或不同,并且在进一步被取代的情况下,这些取代基也可以相同或不同(例如, $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)CH_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)CH_2CF_3$ 、 $-N(CHF_2)CH_2CH_2CN$ 等)。

[0115] 在一些实施方案中, X^4 是O。在一些实施方案中, X^4 是CHR¹¹。在一些实施方案中, X^4 是CH₂。

[0116] 在一些实施方案中,R⁸是氢。

[0117] 在一些实施方案中,R⁹是氢。

[0118] 在一些实施方案中,n是0。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是0或1。在一些实施方案中,n是1或2。

[0119] 在一些实施方案中,R¹³是氢、卤代基、羟基、C₁₋₉烷基、C₁₋₉卤代烷基或C₁₋₉烷基-CN。

[0120] 在一些实施方案中,R¹³是氢、卤代基或C₁₋₉烷基。在一些实施方案中,R¹³是氢。

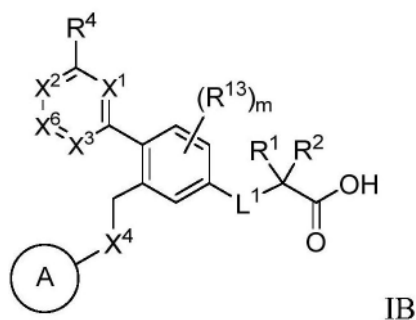
[0121] 在一些实施方案中,m是0。在一些实施方案中,m是1。在一些实施方案中,m是1,并且R¹³是氢、卤代基或C₁₋₉烷基。

[0122] 在一些实施方案中,L¹是键、-O-、-NR¹⁰-、C₁₋₃亚烷基或C₁₋₃杂亚烷基。在一些实施方案中,L¹是-O-、-NR¹⁰-或C₁₋₃亚烷基,并且R¹⁰是氢或C₁₋₉烷基。在一些实施方案中,L¹是键、-O-、-NH-、-NCH₃-、C₁₋₃亚烷基或C₁₋₃杂亚烷基。在一些实施方案中,L¹是键。在一些实施方案中,L¹是-O-。在一些实施方案中,L¹是-NR¹⁰-。在一些实施方案中,L¹是-O-或-NR¹⁰-。在一些实施方案中,L¹是-NH-或-NCH₃-。在一些实施方案中,L¹是-NH-。在一些实施方案中,L¹是-O-或-NH-。在一些实施方案中,L¹是C₁₋₃亚烷基。在一些实施方案中,L¹是C₁₋₃杂亚烷基。在一些实施方案中,L¹是-O-CH₂-。

[0123] 在一些实施方案中,L²是键。

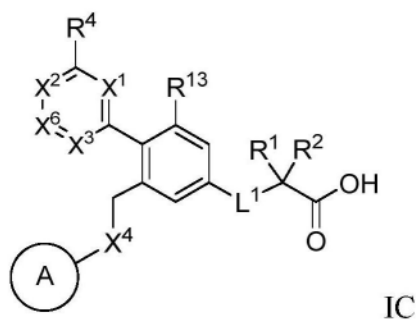
[0124] 在一些实施方案中,L¹是键、-O-、-NR¹⁰-、C₁₋₃亚烷基或C₁₋₃杂亚烷基,并且L²是键。在一些实施方案中,L¹是键、-O-或-NR¹⁰-,并且L²是键。在一些实施方案中,L¹是-O-或-NR¹⁰-,并且L²是键。

[0125] 在一些实施方案中,提供了一种式IB的化合物:



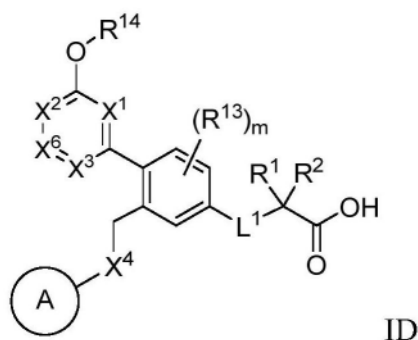
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中m、R¹、R²、R⁴、R¹³、X¹、X²、X³、X⁴、X⁶、环A和L¹中的每一个独立地如本文所定义。

[0126] 在一些实施方案中,提供了一种式IC的化合物:



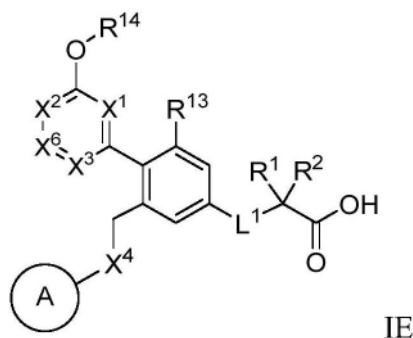
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^6 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0127] 在一些实施方案中,提供了一种式ID的化合物:



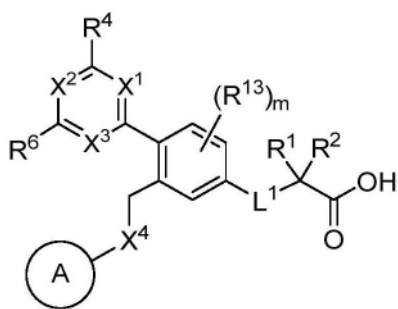
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 m 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0128] 在一些实施方案中,提供了一种式IE的化合物:



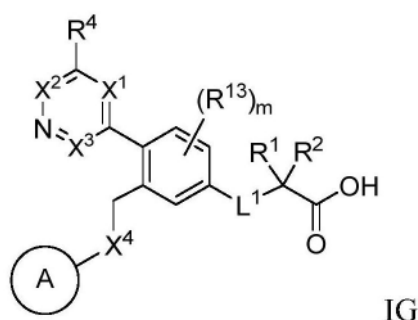
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0129] 在一些实施方案中,提供了一种式IF的化合物:



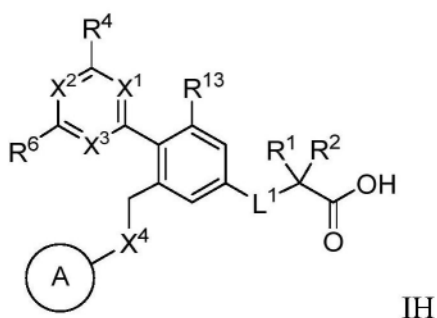
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 m 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0130] 在一些实施方案中,提供了一种式IG的化合物:



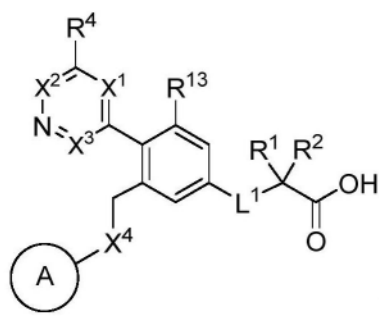
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 m 、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0131] 在一些实施方案中,提供了一种式IH的化合物:



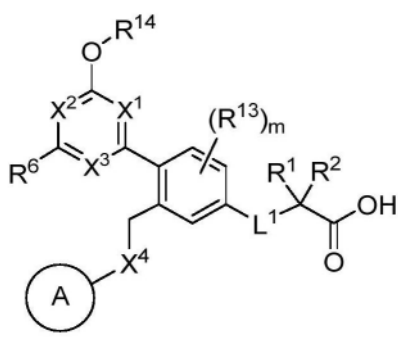
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0132] 在一些实施方案中,提供了一种式IJ的化合物:



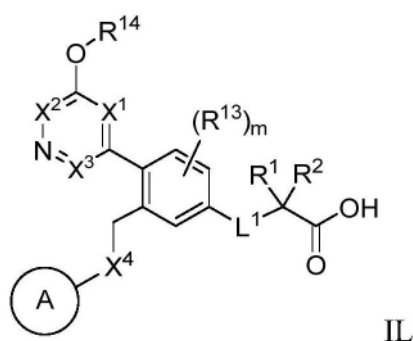
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0133] 在一些实施方案中,提供了一种式IK的化合物:



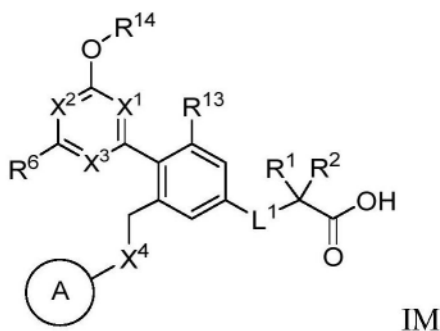
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 m 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0134] 在一些实施方案中,提供了一种式IL的化合物:



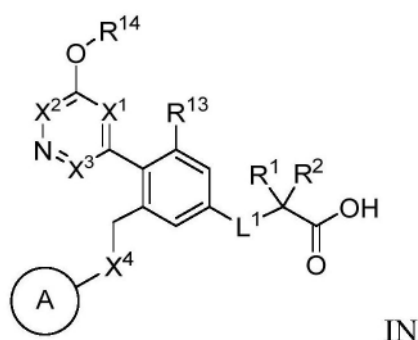
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 m 、 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0135] 在一些实施方案中,提供了一种式IM的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0136] 在一些实施方案中,提供了一种式IN的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^1 、 R^2 、 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、环A和 L^1 中的每一个独立地如本文所定义。

[0137] 在一些实施方案中, R^{14} 是 C_{1-5} 烷基或 C_{3-5} 环烷基。在一些实施方案中, R^{14} 是甲基、乙基或环丙基。

[0138] 在一些实施方案中, R^{14} 是 C_{3-5} 环烷基。在一些实施方案中, R^{14} 是环丙基。在一些实施方案中, R^{14} 是环丁基。

[0139] 在一些实施方案中, R^{14} 是 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^{14} 是甲基或乙基。在一些实施方案中, R^{14} 是甲基。在一些实施方案中, R^{14} 是乙基。

[0140] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自独立地是 C_{1-9} 烷基。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自是甲基。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 各自是氢。

[0141] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-10} 环烷基,所述 C_{3-10} 环烷基任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基,所述 C_{3-6} 环烷基任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-4} 环烷基,所述 C_{3-4} 环烷基任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中,环烷基是未经取代的。在一些实施方案中,环烷基被一至五个卤代基、羟基、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 $-CH_2-O-C_{1-9}$ 烷基或 $-NHC(O)O-C_{1-9}$ 烷基取代。

[0142] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成杂环基,所述杂环基任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成4至6元杂环基,所述杂环基任选地被一至五个 Z^1 取代。在一些实施方案中,杂环基是未经取代的。在一

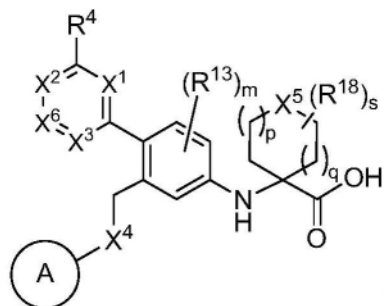
些实施方案中,杂环基被一至五个 C_{1-9} 烷基、 $-C(O)-C_{1-9}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-9}$ 烷基或 $-C(O)-CH_2-O-C_{1-9}$ 烷基取代。

[0143] 在一些实施方案中, R^1 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成 C_{3-6} 环烷基或4至6元杂环基,其中每一个任选地被以下取代:一至五个卤代基、羟基、 C_{1-9} 烷基、 C_{1-9} 烷氧基、 $-CH_2-O-C_{1-9}$ 烷基、 $-NHC(O)O-C_{1-9}$ 烷基、 $-C(O)-C_{1-9}$ 烷基、 $-C(O)O-C_{1-9}$ 烷基或 $-C(O)-CH_2-O-C_{1-9}$ 烷基。

[0144] 在一些实施方案中, R^{13} 是氢、卤代基或 C_{1-9} 烷基。

[0145] 在一些实施方案中,m是0。在一些实施方案中,m是1。

[0146] 在一些实施方案中,提供了一种式III的化合物:



III

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中m、 R^4 、 X^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和环A中的每一个独立地如本文所定义。

[0147] 在一些实施方案中,提供了一种式III的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中m、 R^4 、 X^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和环A中的每一个独立地如本文所定义,

p是0、1或2;

q是0、1或2;

s是0、1、2或3;

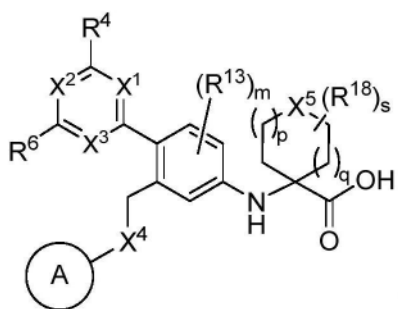
X^5 不存在,或者是 O 、 NR^{17} 或 $C(R^{18})_2$;

R^{17} 是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$;其中 R^{17} 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代;并且

每个 R^{18} 独立地是氢或 Z^1 。

[0148] 在一些实施方案中,m是1, X^4 是 $-O-$,并且 R^4 是 $-OR^{14}$ 。在一些实施方案中,m是0, X^4 是 $-O-$,并且 R^4 是 $-OR^{14}$ 。在一些实施方案中,p是1,q是1,m是0或1, X^4 是 $-O-$,并且 R^4 是 $-OR^{14}$ 。

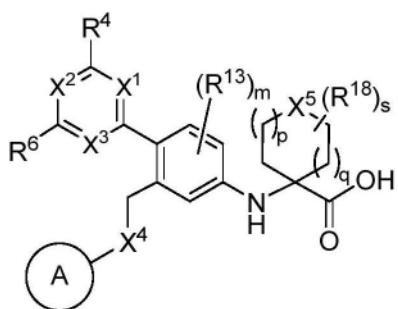
[0149] 在一些实施方案中,提供了一种式IIIA的化合物:



IIIA

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 m 、 R^4 、 R^6 、 R^{13} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 p 、 q 、 s 和环A中的每一个独立地如本文所定义。

[0150] 在一些实施方案中,提供了一种式IIIA的化合物:



IIIA

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 m 、 R^4 、 R^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 和环A中的每一个独立地如本文所定义:

p 是0、1或2;

q 是0、1或2;

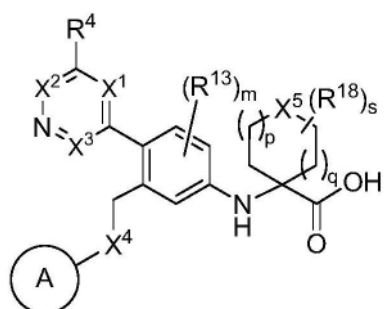
s 是0、1、2或3;

X^5 不存在,或者是O、 NR^{17} 或 $C(R^{18})_2$;

R^{17} 是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$;其中 R^{17} 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代;并且

每个 R^{18} 独立地是氢或 Z^1 。

[0151] 在一些实施方案中,提供了一种式IIIB的化合物:

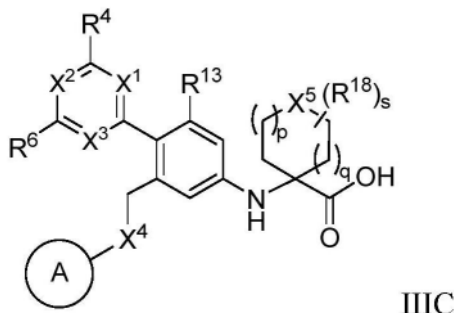


IIIB

或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素

富集类似物或溶剂化物,其中m、R⁴、R¹³、R¹⁷、R¹⁸、X¹、X²、X³、X⁴、X⁵、p、q、s和环A中的每一个独立地如本文所定义。

[0152] 在一些实施方案中,提供了一种式IIIIC的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物,其中R⁴、R⁶、R¹³、X¹、X²、X³、X⁴和环A中的每一个独立地如本文所定义;

p是0、1或2;

q 是0、1或2;

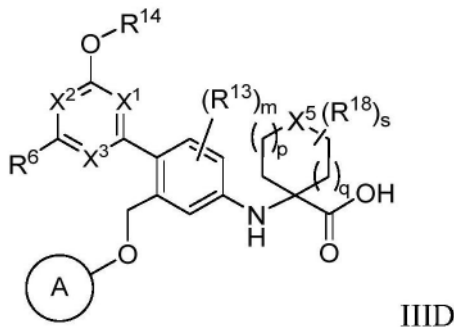
s是0、1、2或3；

$$X^5 \text{ 不存在, 或者是 } 0, NR^{17} \text{ 或 } C(R^{18})_2;$$

R^{17} 是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-S(O)_2R^{20}R^{21}$ ；其中 R^{17} 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；并且

每个R¹⁸独立地是氢或Z¹。

[0153] 在一些实施方案中,提供了一种式IIID的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物,其中m、R⁶、R¹³、R¹⁴、X¹、X²、X³和环A中的每一个独立地如本文所定义;

p是0、1或2;

q是0、1或2;

s是0、1、2或3；

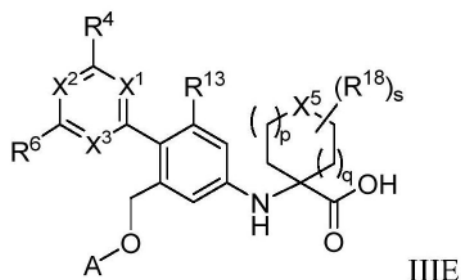
X^5 不存在,或者是 0 、 NR^{17} 或 $C(R^{18})$;

R^{17} 是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$; 其中 R^{17} 的每个

C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代；并且

每个 R^{18} 独立地是氢或 Z^1 。

[0154] 在一些实施方案中,提供了一种式IIIE的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 和A中的每一个独立地如本文所定义:

p是0、1或2;

q是0、1或2;

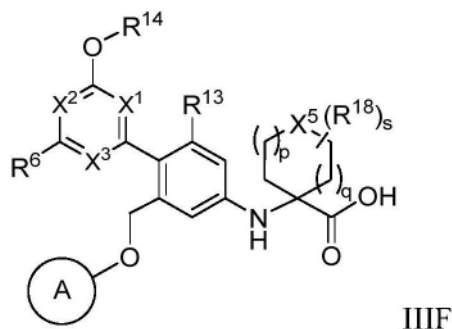
s是0、1、2或3;

X^5 不存在,或者是O、 NR^{17} 或 $C(R^{18})_2$;

R^{17} 是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$;其中 R^{17} 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个 Z^{1a} 取代;并且

每个 R^{18} 独立地是氢或 Z^1 。

[0155] 在一些实施方案中,提供了一种式IIIF的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^6 、 R^{13} 、 R^{14} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 和环A中的每一个独立地如本文所定义:

p是0、1或2;

q是0、1或2;

s是0、1、2或3;

X^5 不存在,或者是O、 NR^{17} 或 $C(R^{18})_2$;

R^{17} 是氢、 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)NR^{20}$ 、 $-S(O)R^{20}$ 、 $-S(O)_2R^{20}$ 、 $-S(O)NR^{20}R^{21}$ 或 $-S(O)_2NR^{20}R^{21}$;其中 R^{17} 的每个 C_{1-9} 烷基、 C_{2-9} 烯基、 C_{2-9} 炔基、 C_{3-10} 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基独立地任选地被一至五个

Z^{1a} 取代;并且

每个 R^{18} 独立地是氢或 Z^1 。

[0156] 在一些实施方案中, R^{14} 是 C_{1-5} 烷基。在一些实施方案中, R^{14} 是甲基或乙基。在一些实施方案中, R^{14} 是甲基。在一些实施方案中, R^{14} 是乙基。

[0157] 在一些实施方案中, X^5 不存在。在一些实施方案中, X^5 是O。在一些实施方案中, X^5 是 NR^{17} 。在一些实施方案中, X^5 是 $C(R^{18})_2$ 。

[0158] 在一些实施方案中,每个 R^{18} 独立地是氢或 Z^1 。在一些实施方案中,每个 R^{18} 是氢。在一些实施方案中, X^5 是 CH_2 。在一些实施方案中,每个 R^{18} 独立地是 Z^1 。在一些实施方案中,每个 R^{18} 独立地是卤代基。在一些实施方案中,每个 R^{18} 是氟。

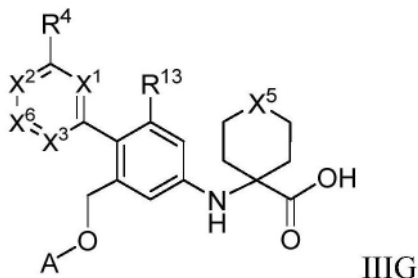
[0159] 在一些实施方案中, R^{17} 是氢、 C_{1-9} 烷基、 $-C(O)R^{20}$ 或 $-C(O)OR^{20}$ 。

[0160] 在一些实施方案中,p是0。在一些实施方案中,p是1。在一些实施方案中,p是2。

[0161] 在一些实施方案中,q是0。在一些实施方案中,q是1。在一些实施方案中,q是2。

[0162] 在一些实施方案中,s是0。在一些实施方案中,s是1。在一些实施方案中,s是2。在一些实施方案中,s是3。

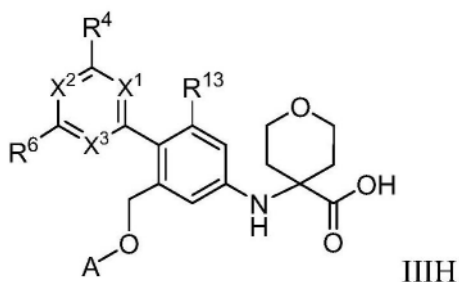
[0163] 在一些实施方案中,提供了一种式III G的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^4 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^5 、 X^6 和A中的每一个独立地如本文所定义。

[0164] 在一些实施方案中, X^6 是 CR^6 ,在一些实施方案中, X^6 是N,在一些实施方案中, X^5 是O。在一些实施方案中,A是环A。

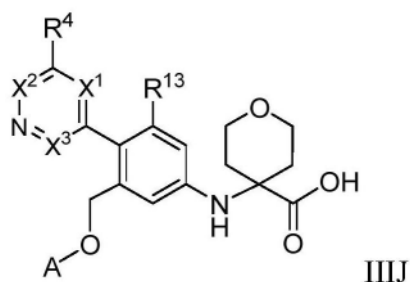
[0165] 在一些实施方案中,提供了一种式III H的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^4 、 R^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 和A中的每一个独立地如本文所定义。

[0166] 在一些实施方案中, R^{13} 是氢。在一些实施方案中,A是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,A是 C_{3-4} 烷基。在一些实施方案中,A是 C_{3-10} 环烷基或杂环基。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-R^{14}$ 。

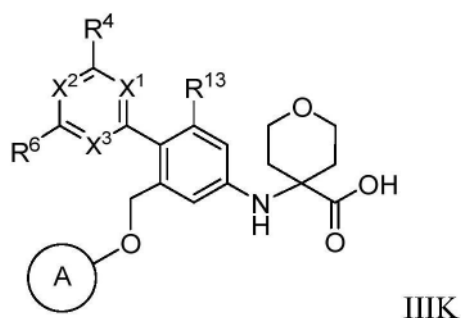
[0167] 在一些实施方案中,提供了一种式III J的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^4 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 和A中的每一个独立地如本文所定义。

[0168] 在一些实施方案中, R^{13} 是氢。在一些实施方案中,A是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,A是 C_{3-4} 烷基。在一些实施方案中,A是 C_{3-10} 环烷基或杂环基。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-R^{14}$ 。

[0169] 在一些实施方案中,提供了一种式IIIK的化合物:

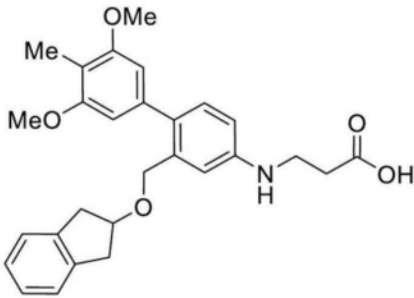
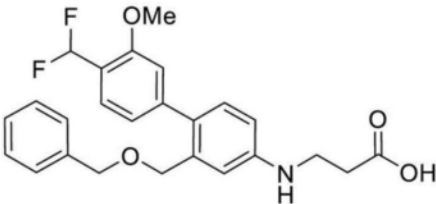
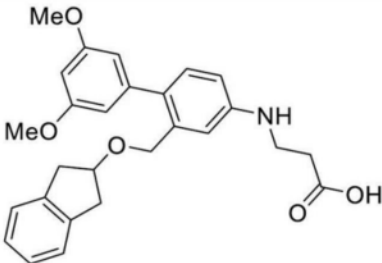
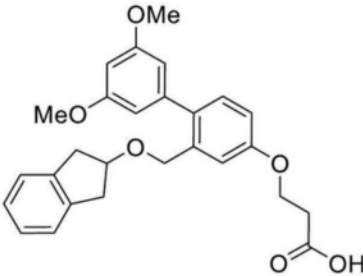
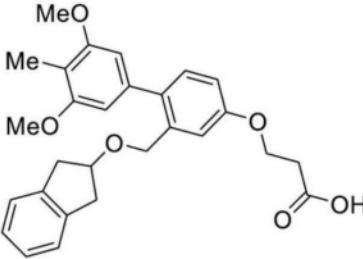
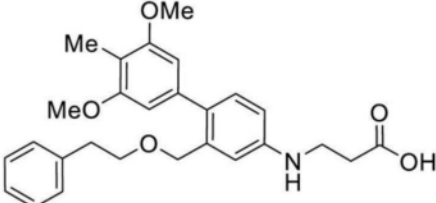


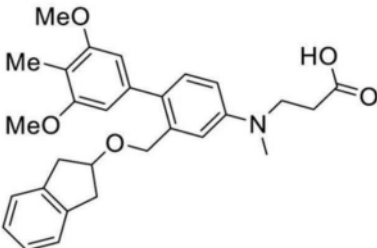
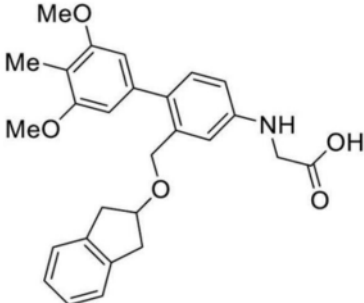
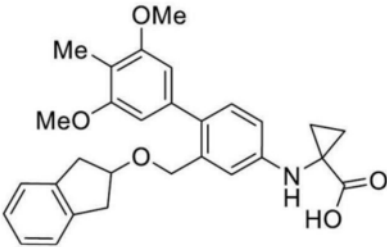
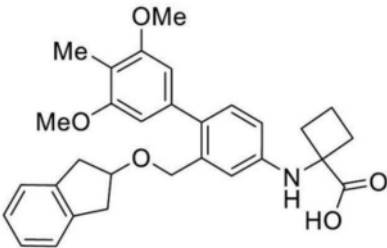
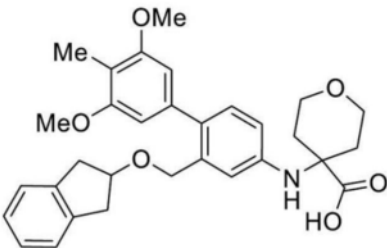
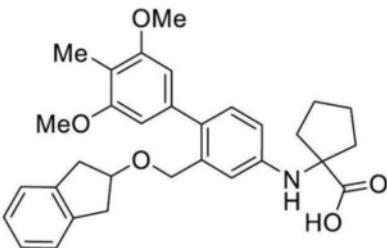
或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物,其中 R^4 、 R^6 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 和环A中的每一个独立地如本文所定义。

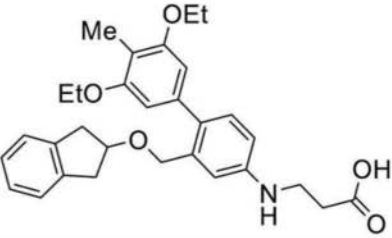
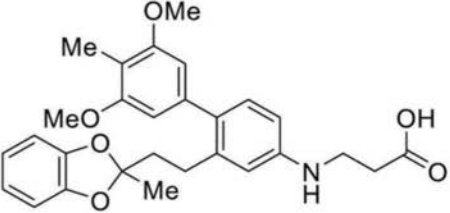
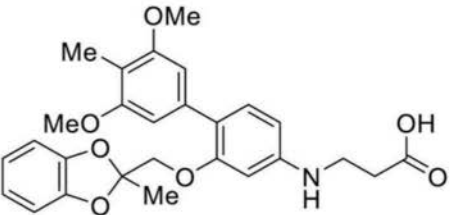
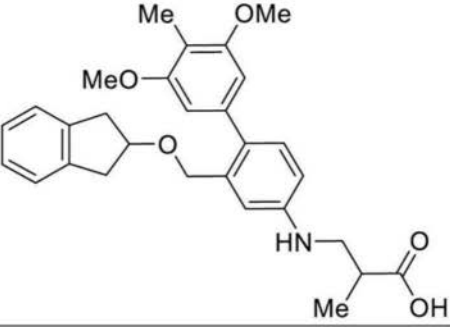
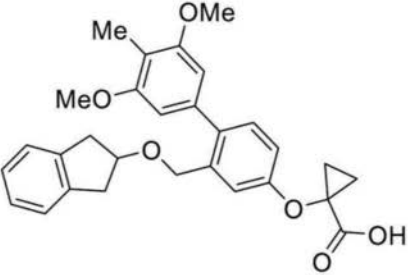
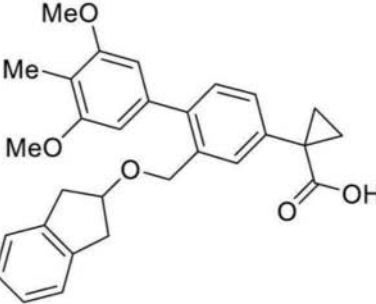
[0170] 在一些实施方案中, R^{13} 是氢。在一些实施方案中,环A是 C_{3-10} 环烷基或杂环基。在一些实施方案中, R^4 是 $-O-R^{14}$ 。

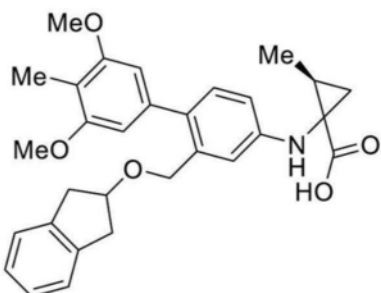
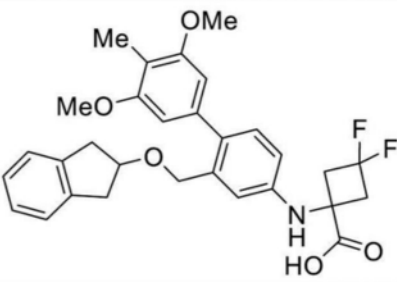
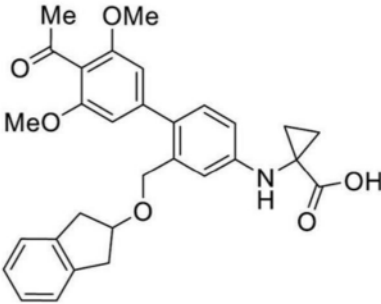
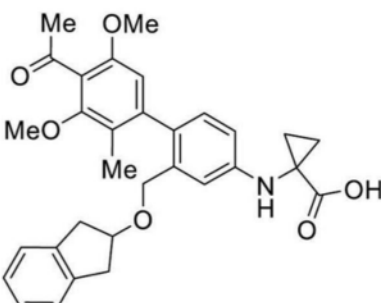
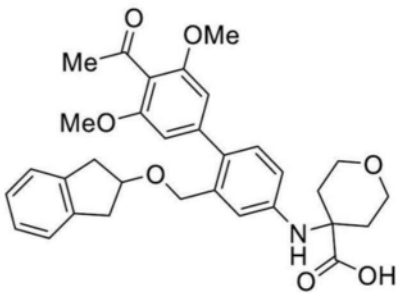
[0171] 在一些实施方案中,提供了一种选自表1的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物:

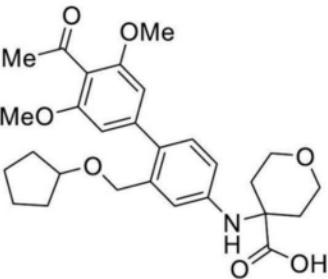
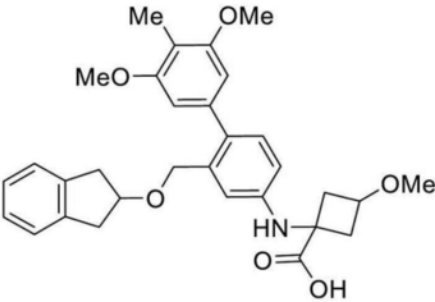
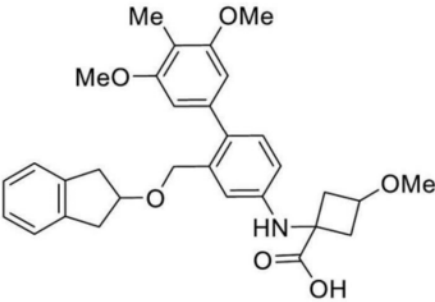
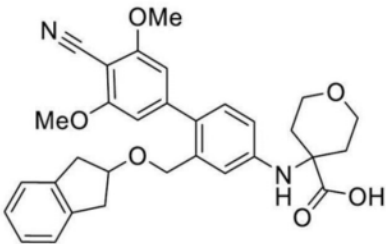
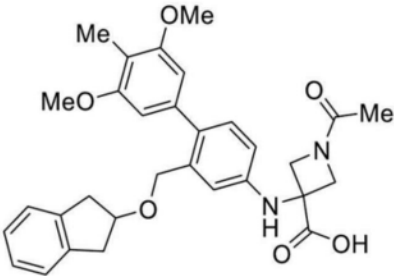
表1

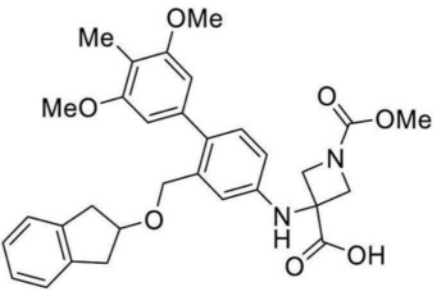
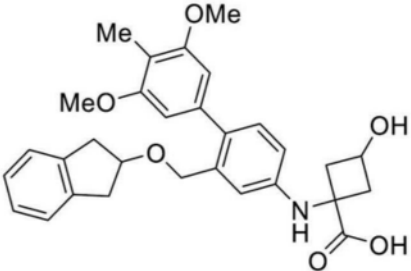
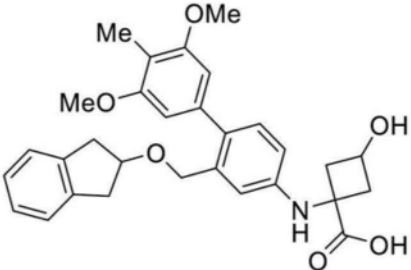
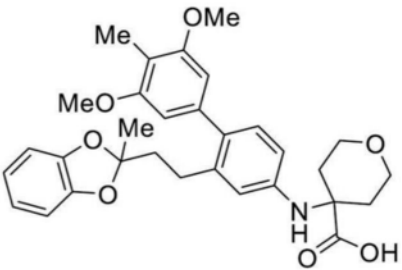
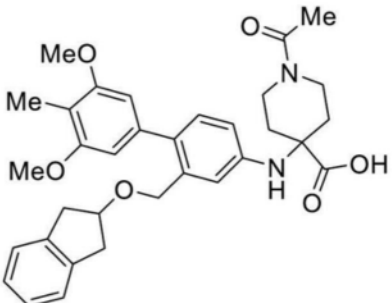
化合物	结构
101	
102	
103	
104	
105	
106	

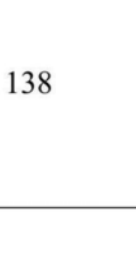
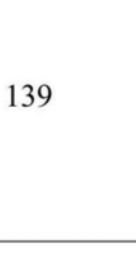
107	
108	
109	
110	
111	
112	

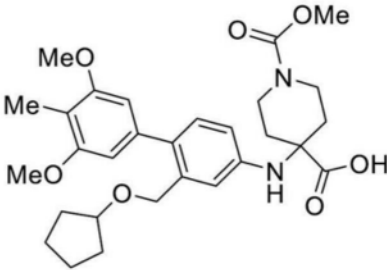
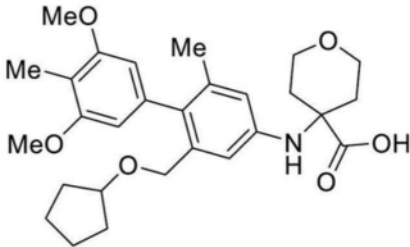
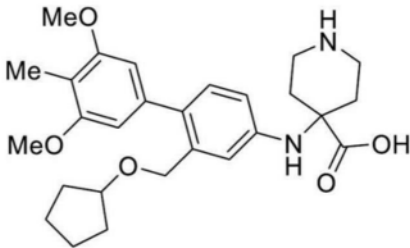
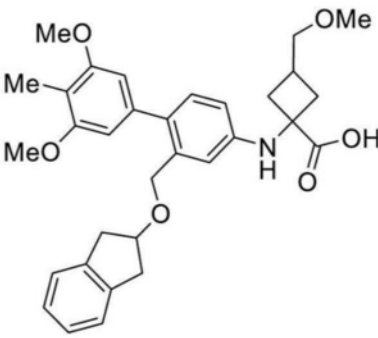
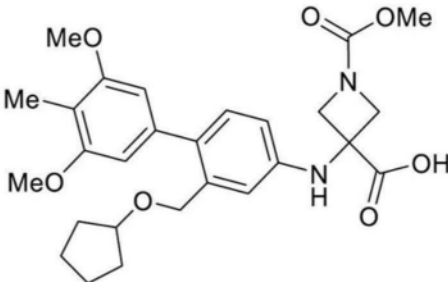
113	
114	
115	
116	
117	
118	

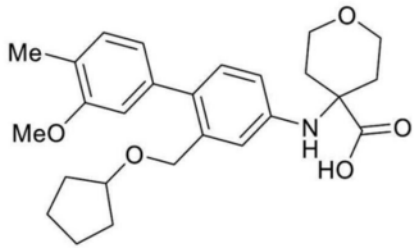
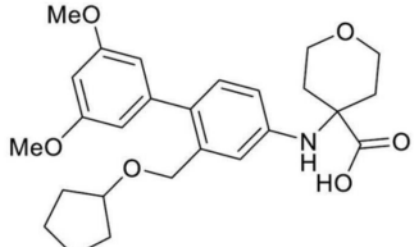
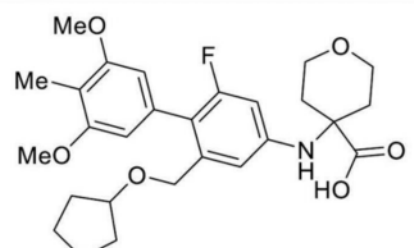
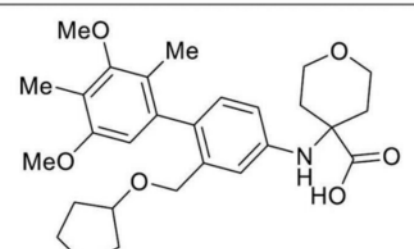
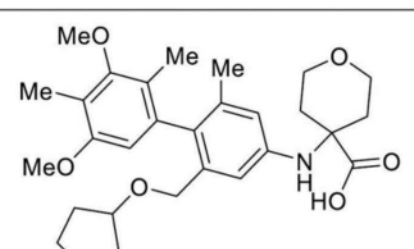
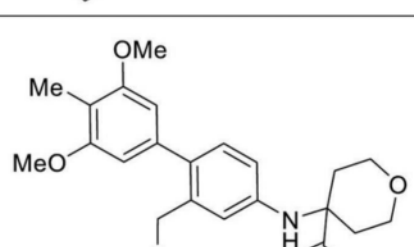
119	
120	
121	
122	
123	

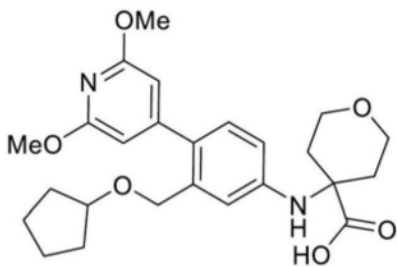
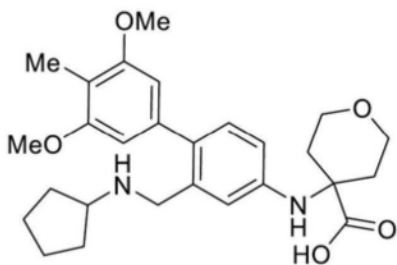
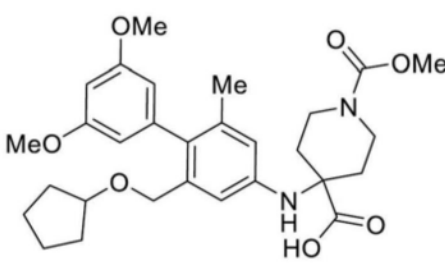
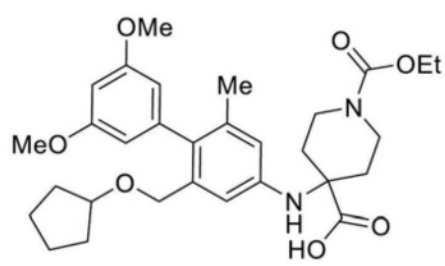
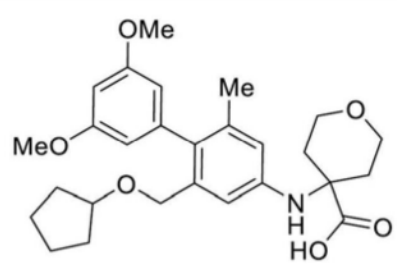
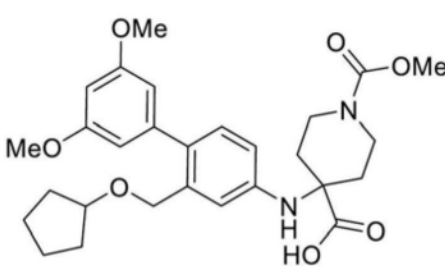
124	
125	 对映异构体 1
126	 对映异构体 2
127	
128	

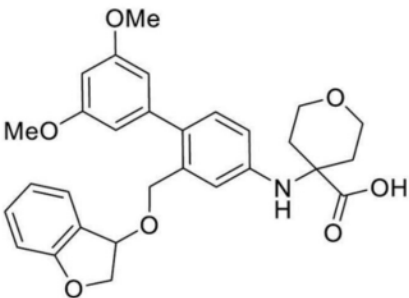
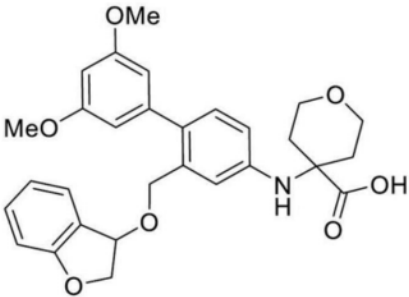
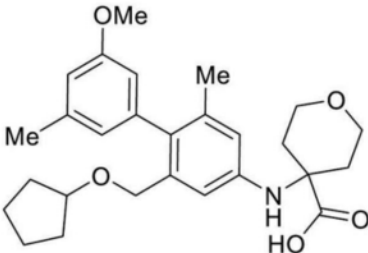
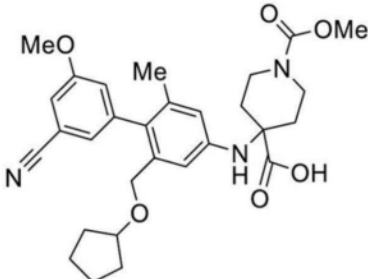
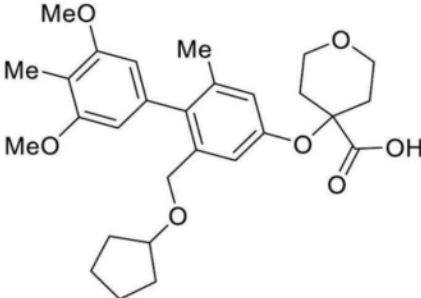
129	
130	 对映异构体 1
131	 对映异构体 2
132	
133	

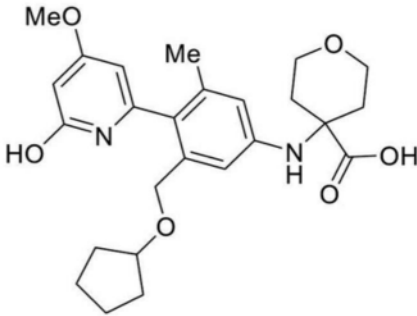
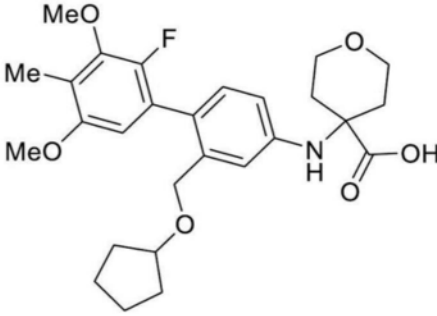
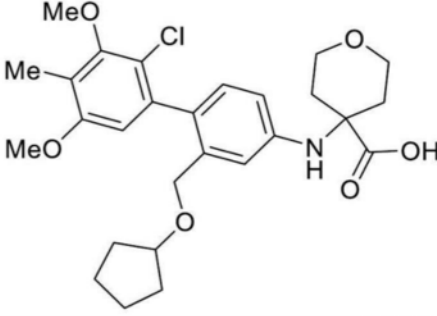
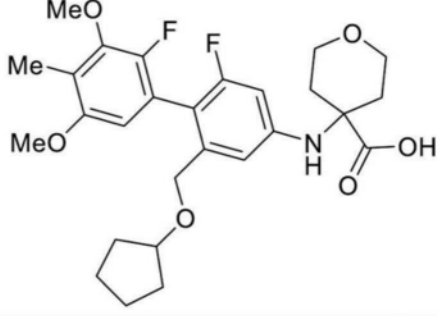
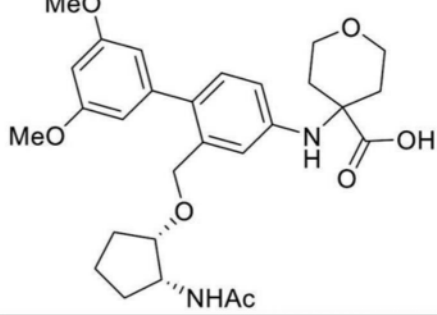
134	
135	
136	
137	
138	
139	

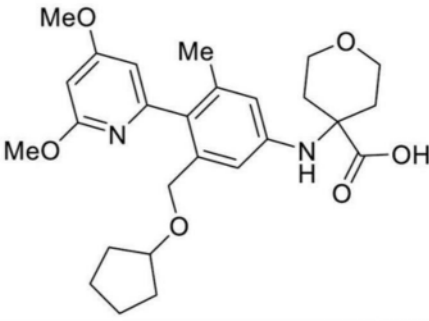
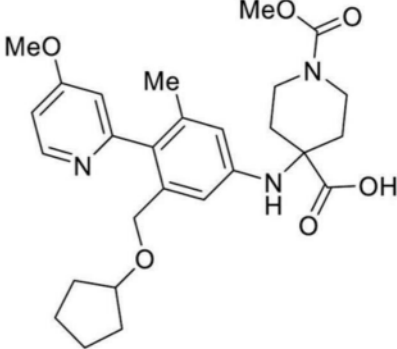
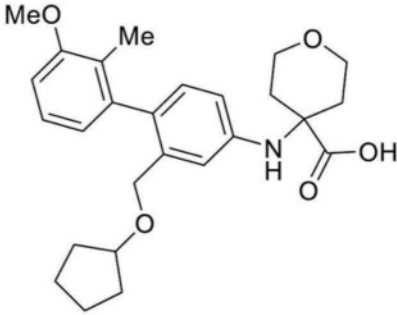
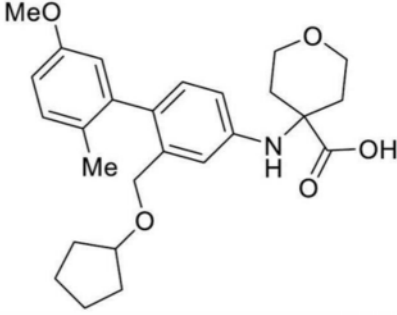
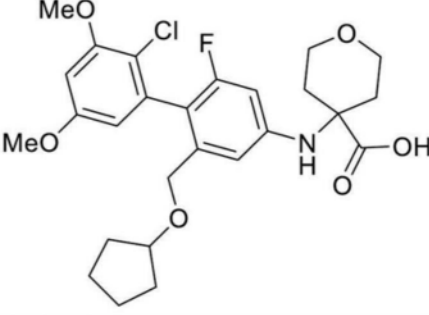
140	 <chem>COC(=O)N(CCOC(=O)OC1=CC=C(C=C1)C2=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C2)C3=CC=C(C=C3)COCC4CCCC4</chem>
141	 <chem>OC(=O)C1(COC(=O)N1C2=CC=C(C=C2)COCC3CCCC3)C4=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C4C</chem>
142	 <chem>OC(=O)C1(CNC(=O)N1C2=CC=C(C=C2)COCC3CCCC3)C4=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C4</chem>
143	 <chem>OC(=O)C1(COC(=O)N1C2=CC=C(C=C2)COCC3CCCC3)C4=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C4C</chem>
144	 <chem>OC(=O)C1(COC(=O)N1C2=CC=C(C=C2)COCC3CCCC3)C4=CC(OC)=C(OC)C(OC)=C4</chem>

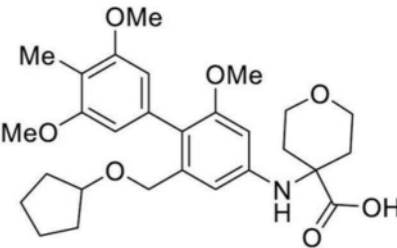
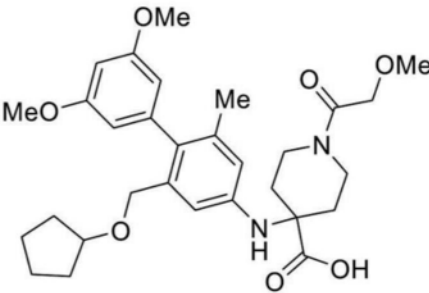
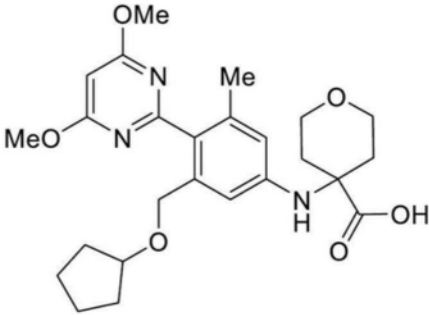
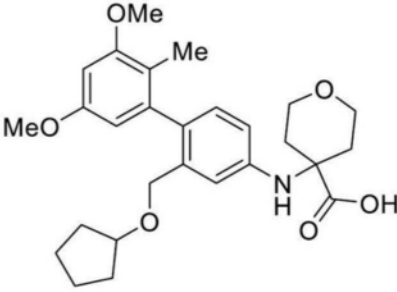
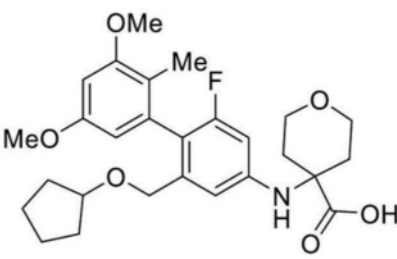
145	
146	
147	
148	
149	
151	

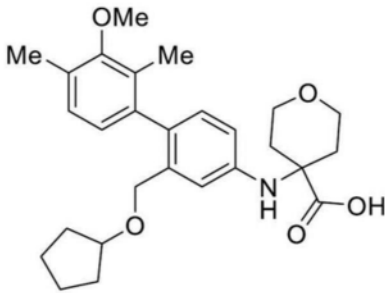
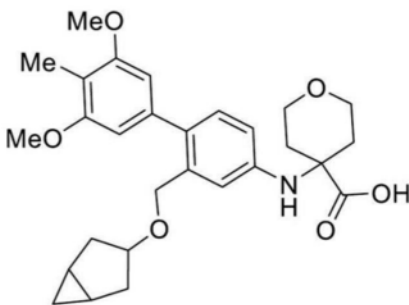
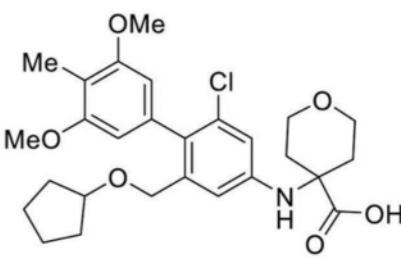
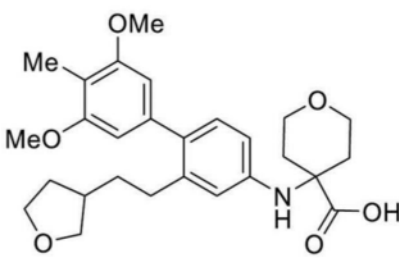
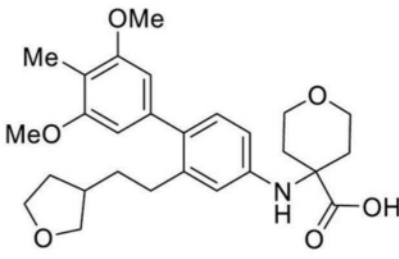
152	
153	
154	
155	
156	
157	

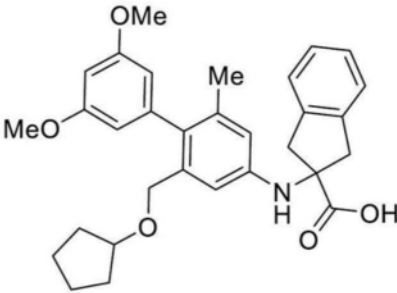
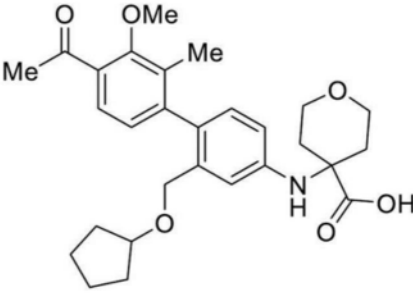
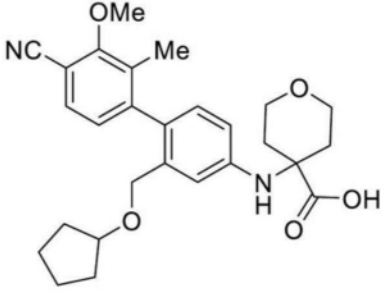
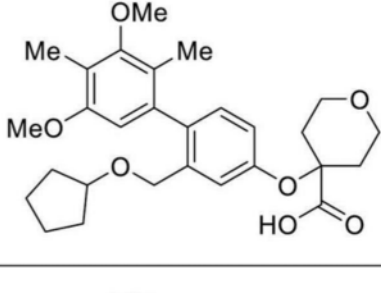
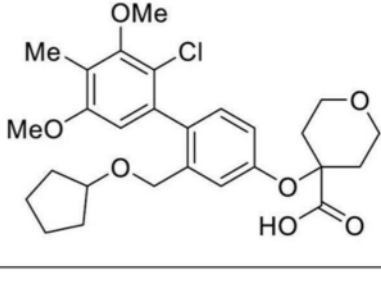
158	 对映异构体 1
159	 对映异构体 2
160	
161	
163	

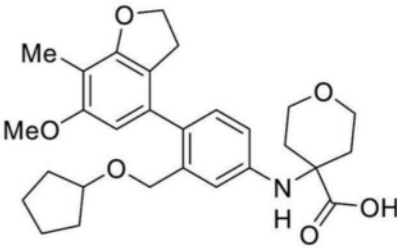
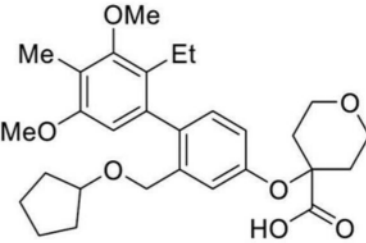
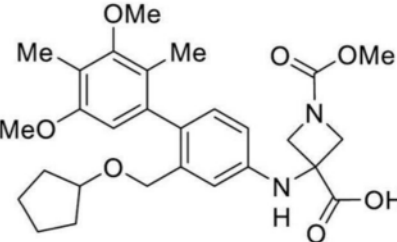
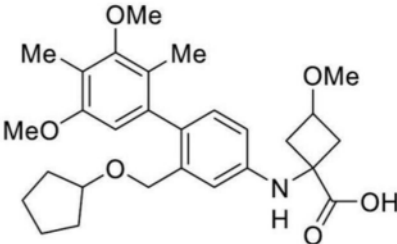
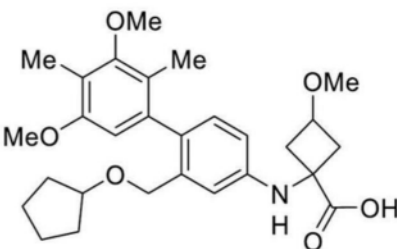
164	
165	
166	
168	
169	

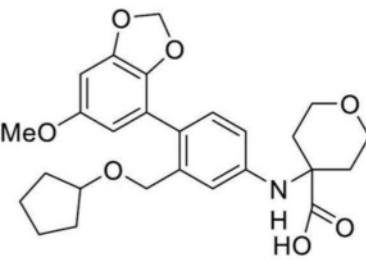
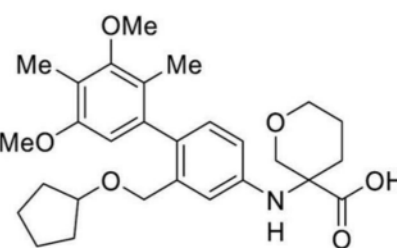
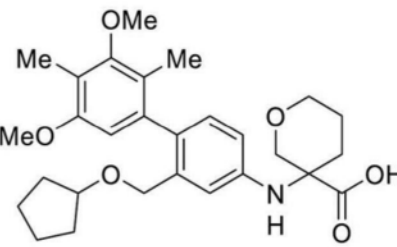
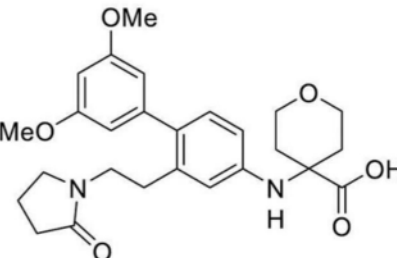
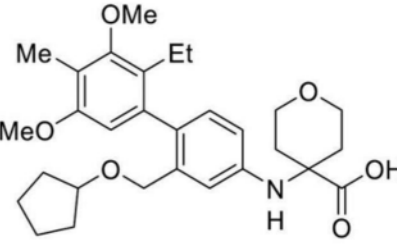
170	 <chem>COc1cc(COC2CCCC2)c(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)O)cc1OC</chem>
171	 <chem>COc1cc(COC2CCCC2)c(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)O)cc1OC</chem>
172	 <chem>COc1cc(COC2CCCC2)c(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)O)cc1OC</chem>
173	 <chem>COc1cc(COC2CCCC2)c(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)O)cc1OC</chem>
174	 <chem>COc1cc(COC2CCCC2)c(Cc3ccc(C)cc3NC(=O)O)cc1OC</chem>

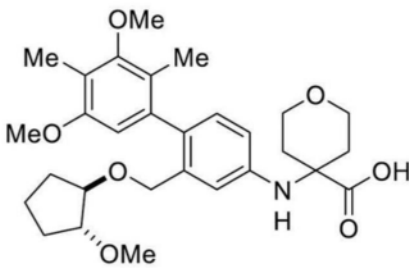
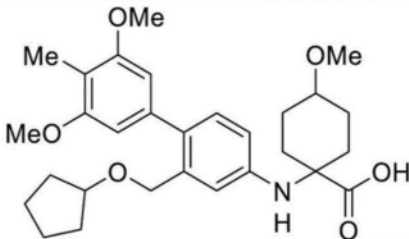
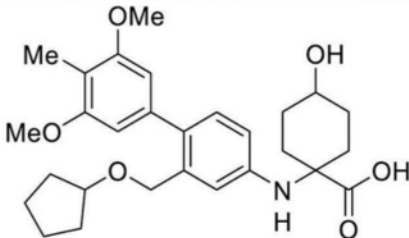
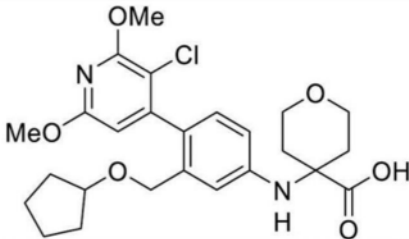
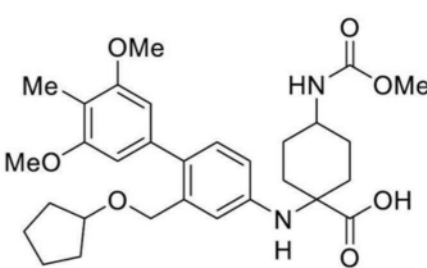
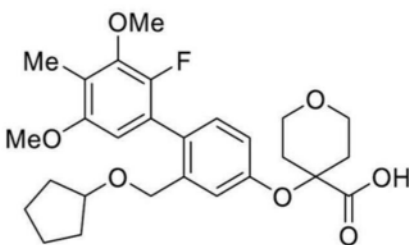
175	
176	
178	
179	
180	

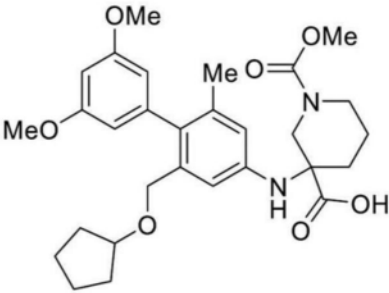
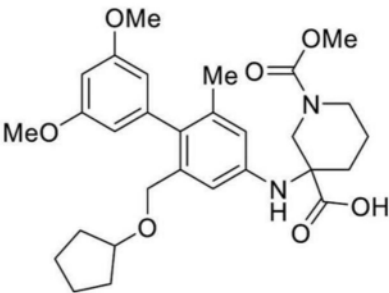
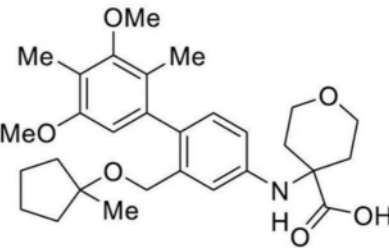
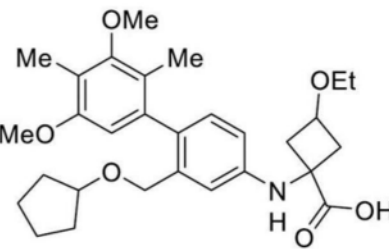
181	
182	
184	
185	 对映异构体 1
186	 对映异构体 2

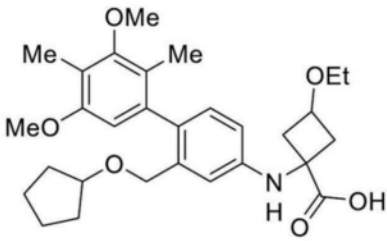
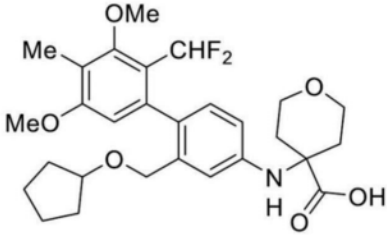
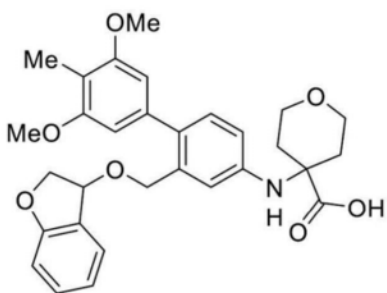
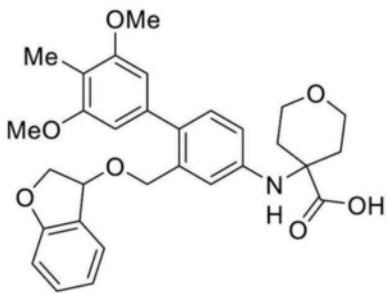
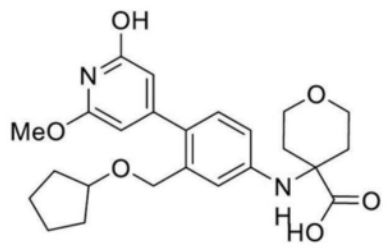
188	
189	
190	
191	
192	

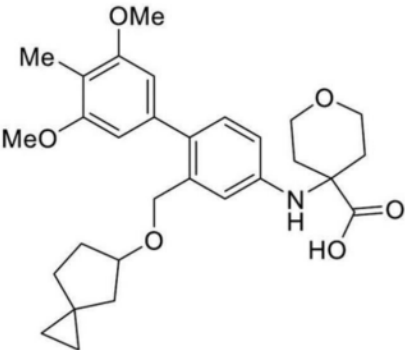
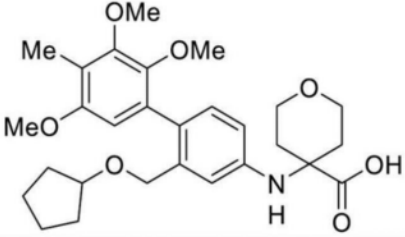
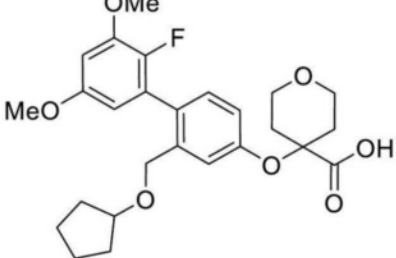
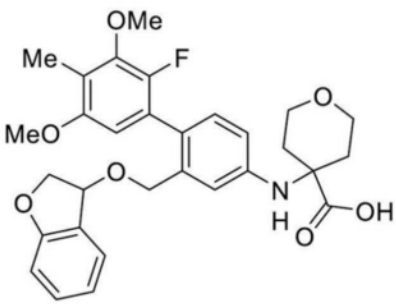
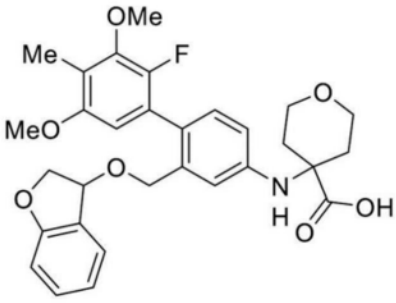
193	
194	
195	
196	 对映异构体 1
197	 对映异构体 2

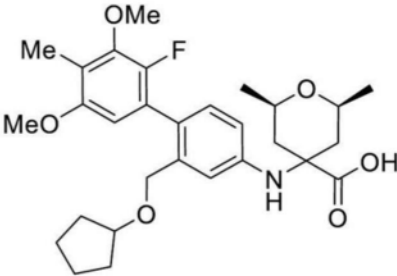
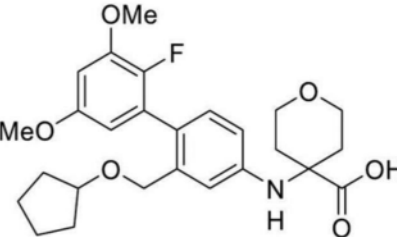
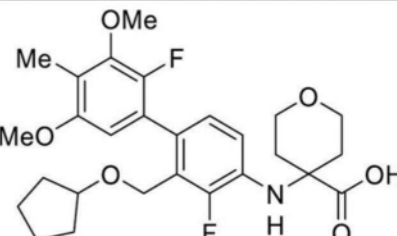
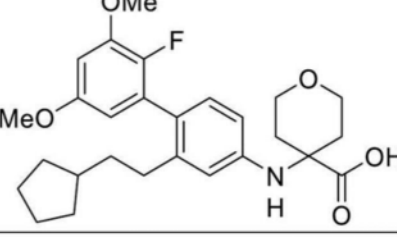
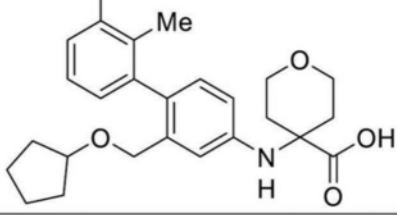
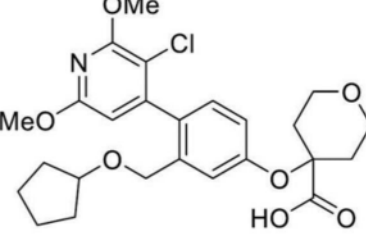
199	
200	 对映异构体 1
201	 对映异构体 2
202	
203	

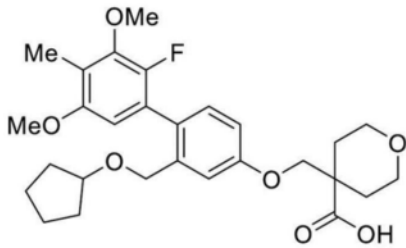
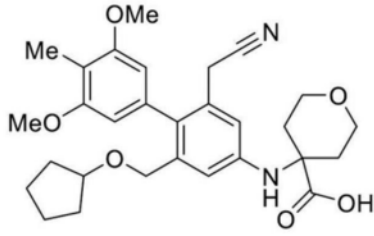
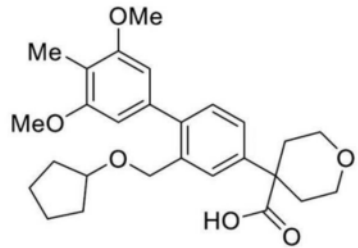
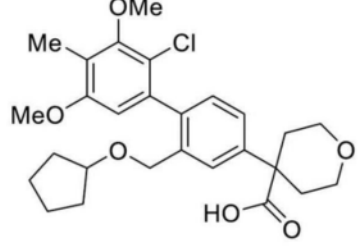
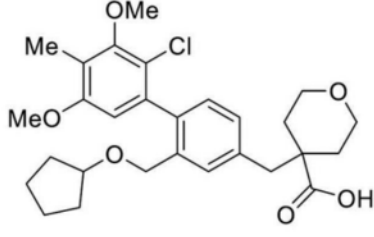
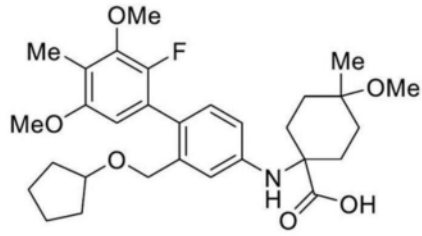
204	 反式（对映异构体的混合物）
205	
206	
207	
208	
209	

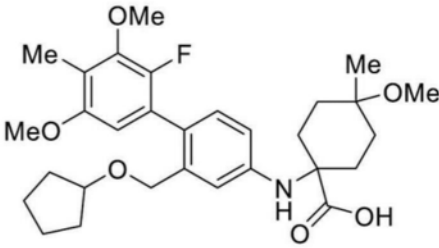
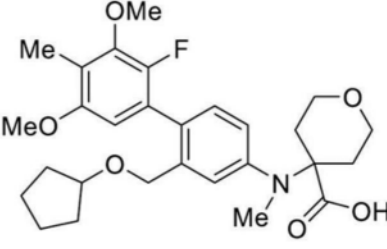
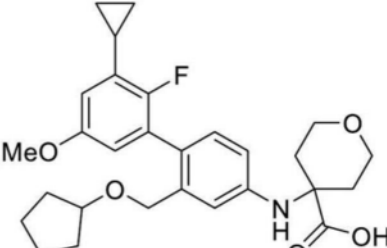
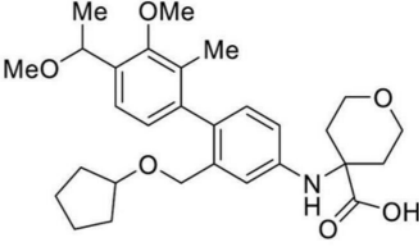
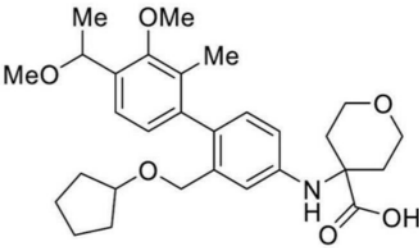
210	 对映异构体 1
211	 对映异构体 2
212	 对映异构体 1
213	 对映异构体 1

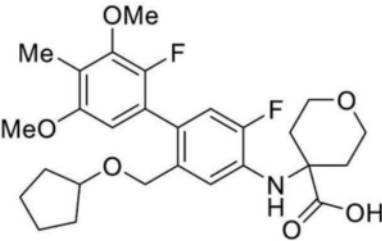
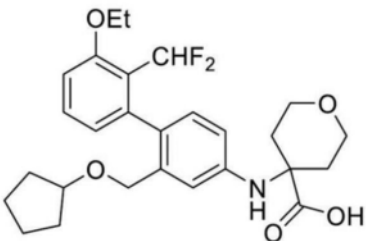
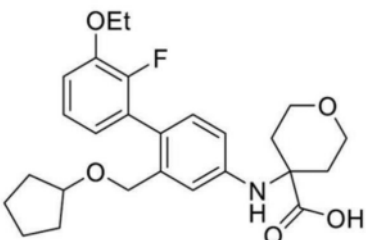
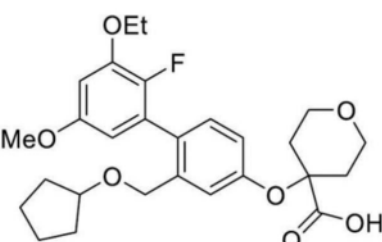
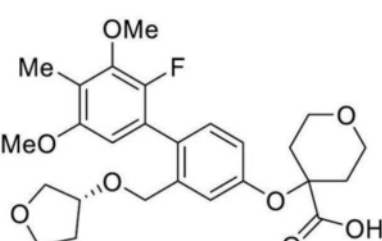
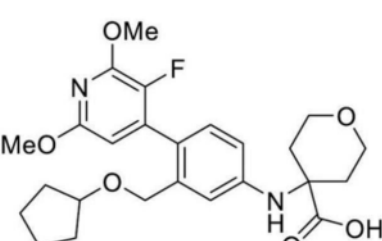
214	 对映异构体 2
215	 对映异构体 1
216	 对映异构体 2
217	 对映异构体 1
218	

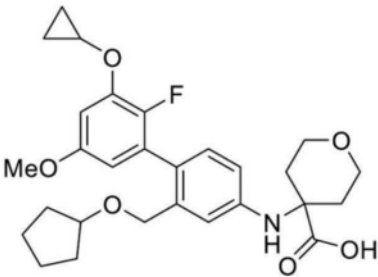
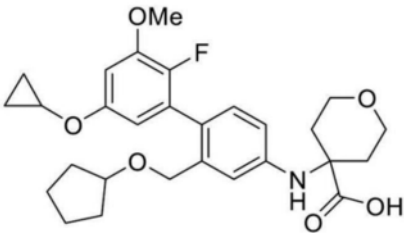
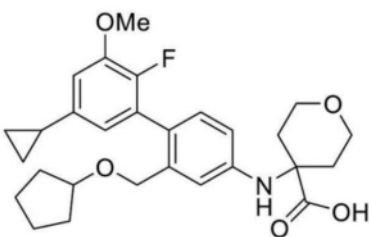
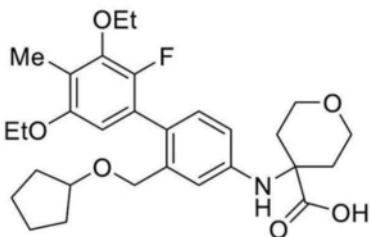
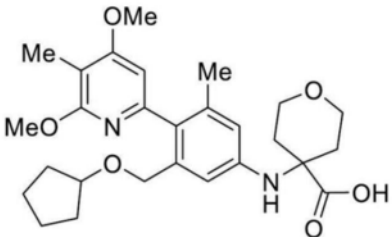
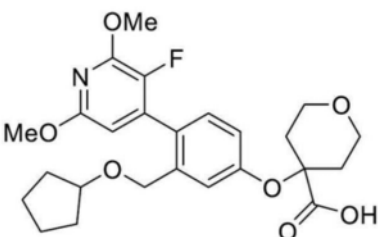
219	
220	
222	
223	 对映异构体 1
224	 对映异构体 2

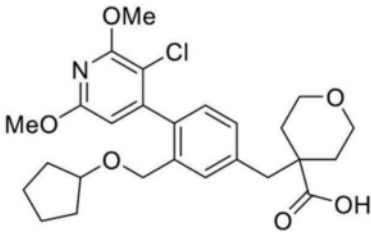
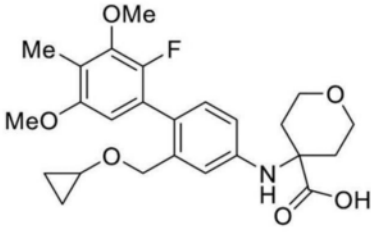
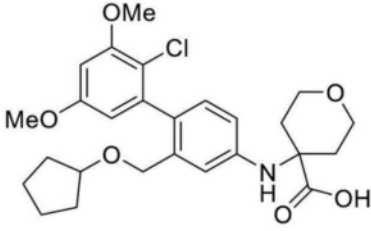
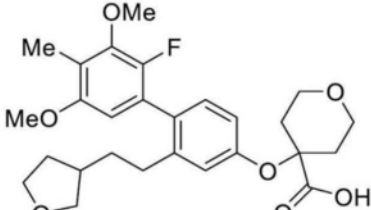
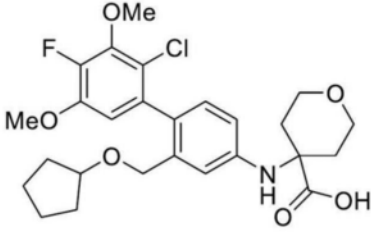
225	
226	
227	
228	
229	
230	

232	
233	
234	
235	
236	
237	 对映异构体 1

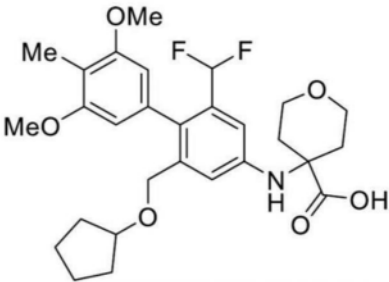
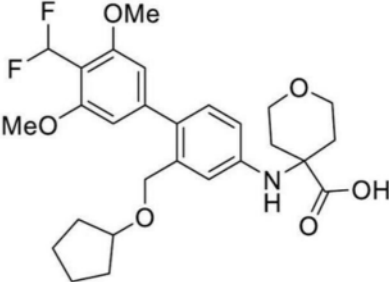
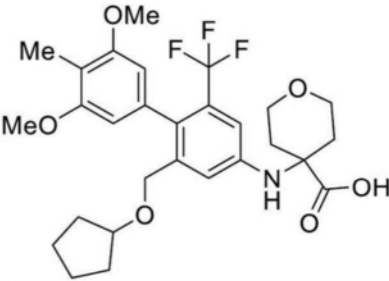
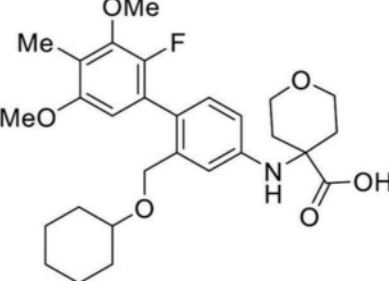
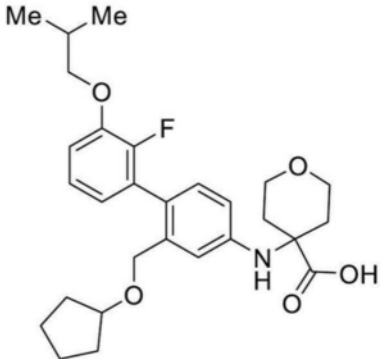
238	 对映异构体 2
239	 对映异构体 1
240	 对映异构体 1
241	 对映异构体 1
242	 对映异构体 2

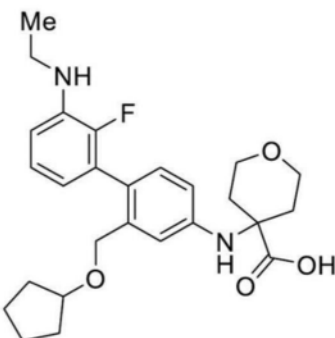
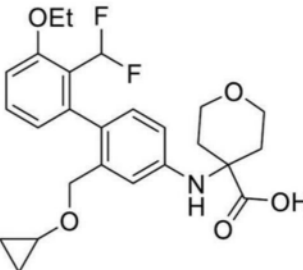
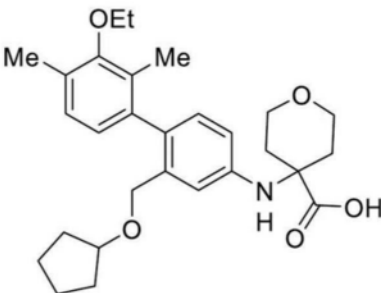
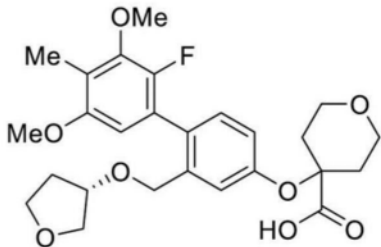
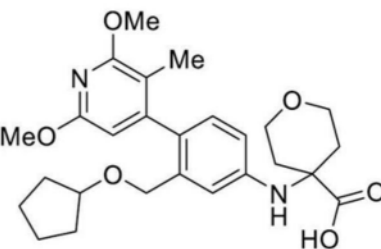
243	
244	
245	
246	
247	
248	

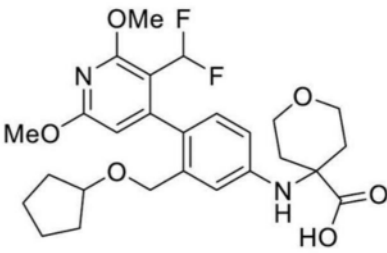
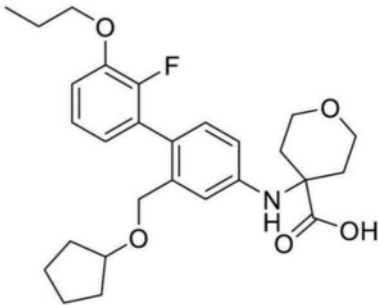
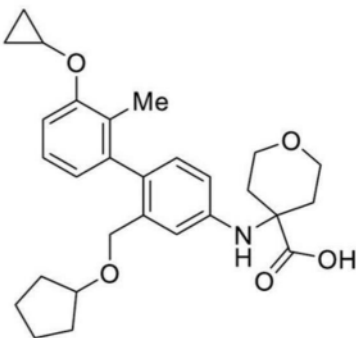
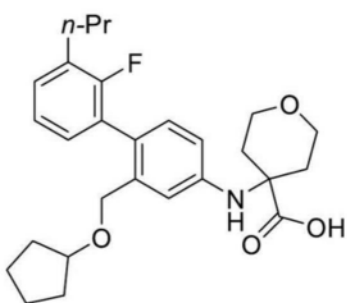
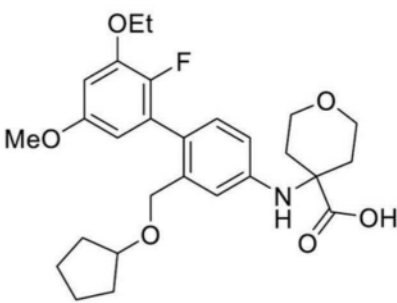
249	
250	
251	
252	
253	
254	

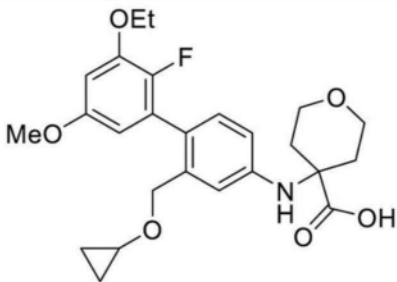
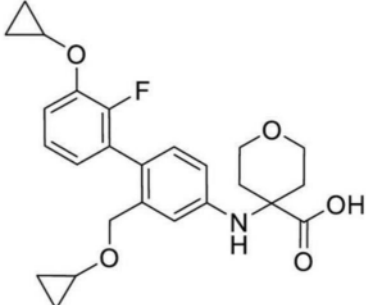
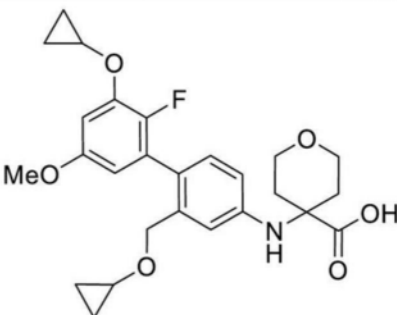
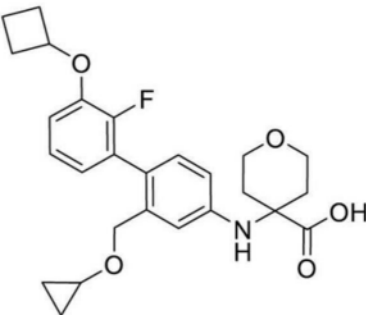
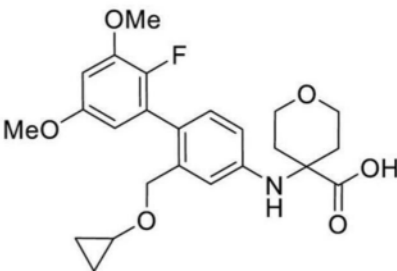
255	
256	
257	
259	 对映异构体 1
260	 对映异构体 2
261	

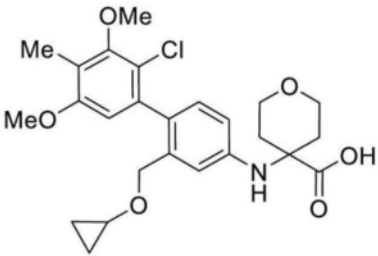
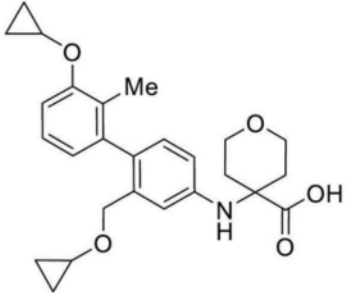
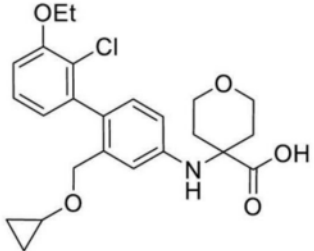
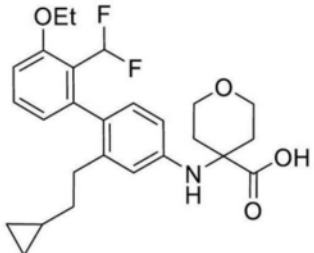
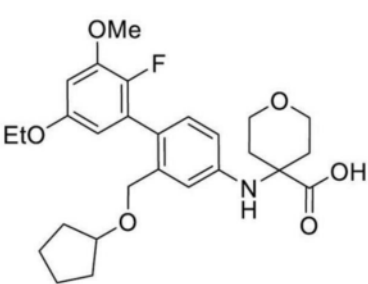
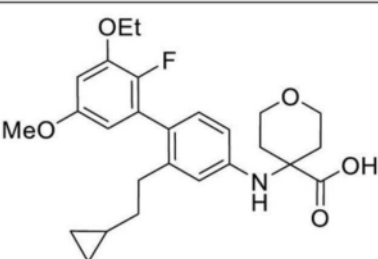
262	
263	
264	
265	
266	
267	

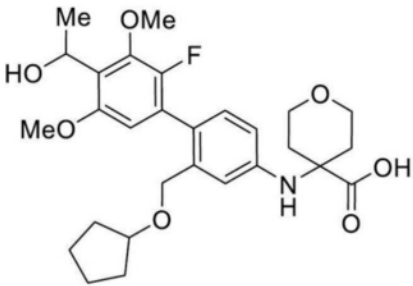
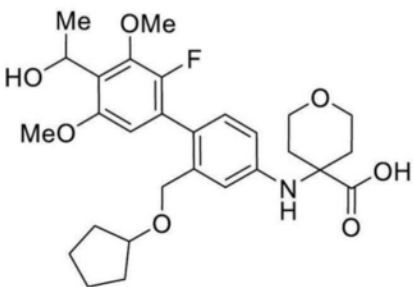
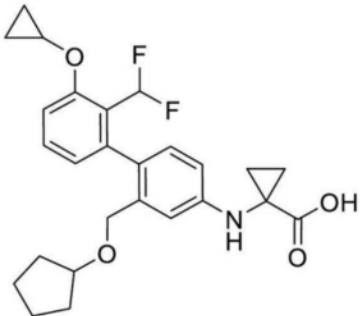
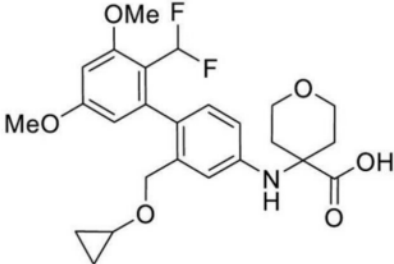
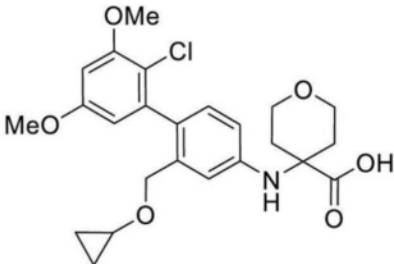
273	
274	
275	
276	
277	

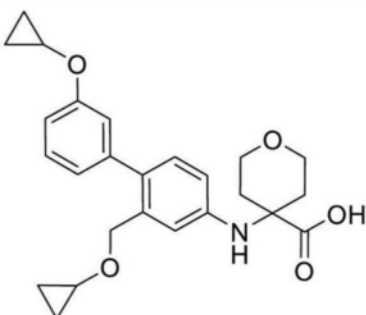
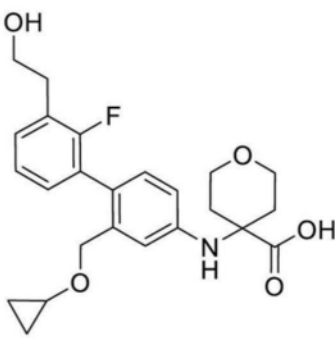
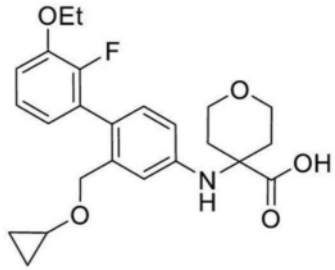
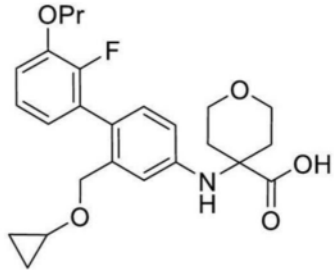
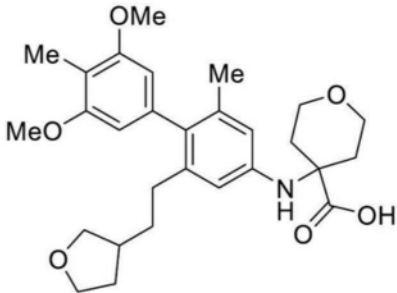
278	
279	
280	
281	
282	

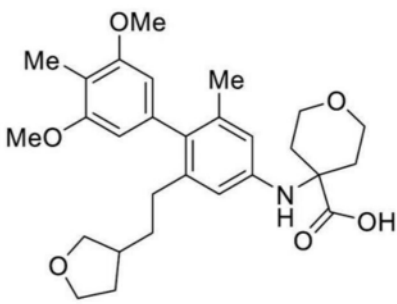
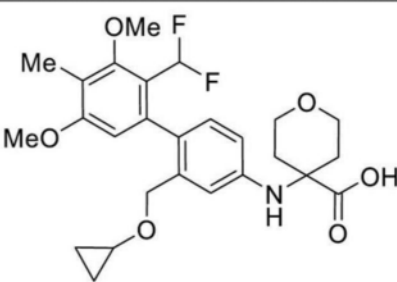
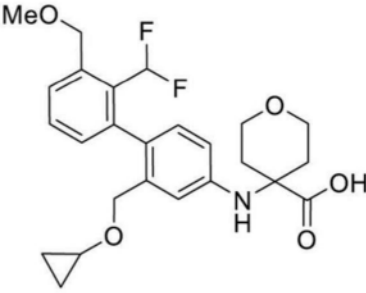
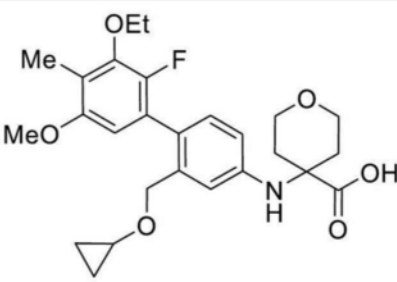
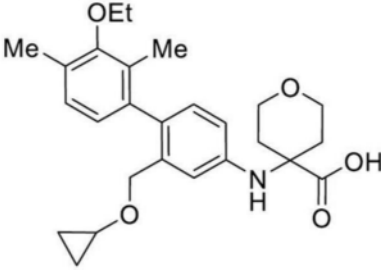
283	
284	
285	
286	
287	

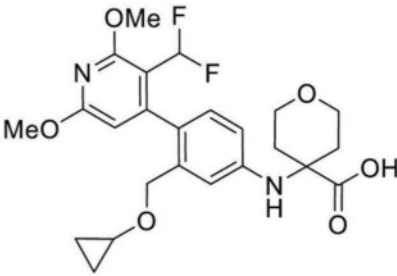
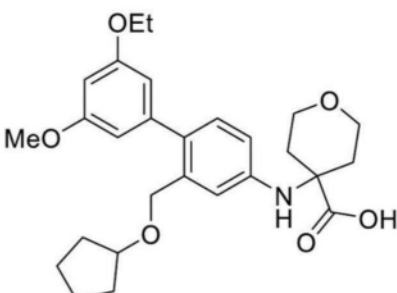
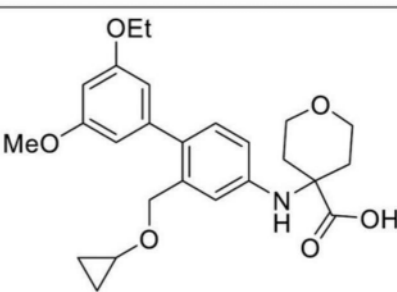
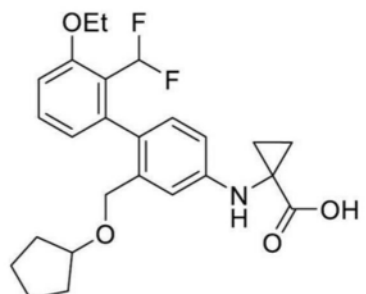
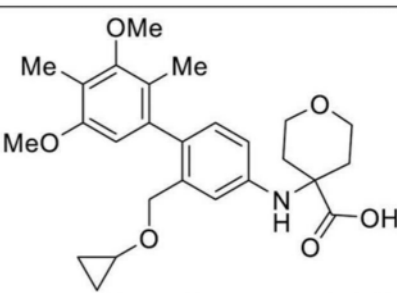
288	
289	
290	
291	
292	

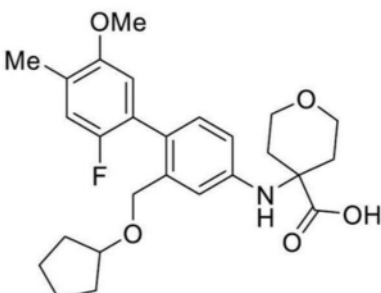
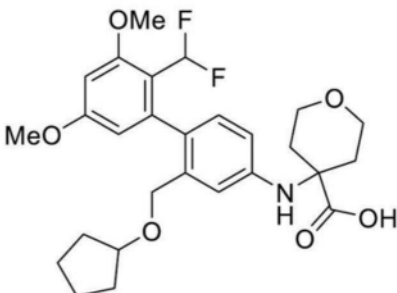
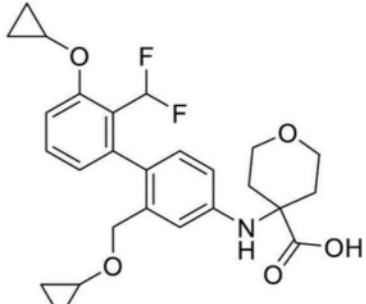
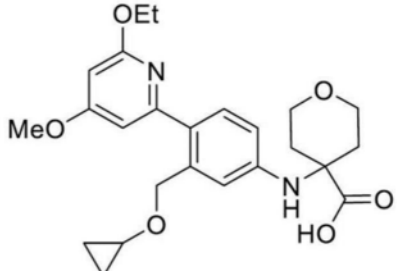
293	
294	
295	
296	
297	
298	

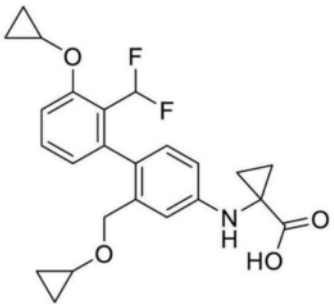
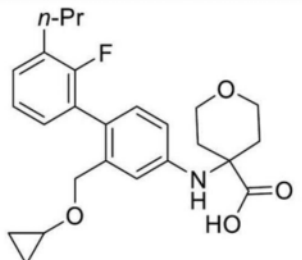
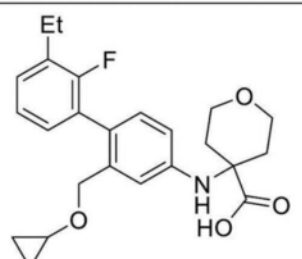
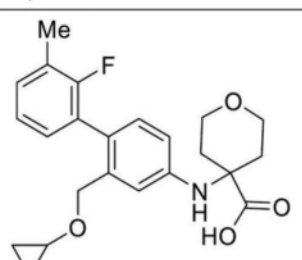
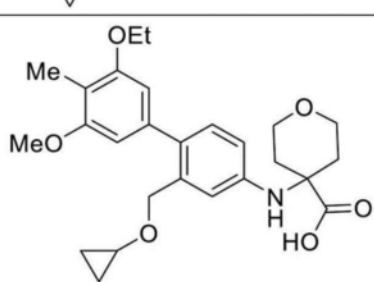
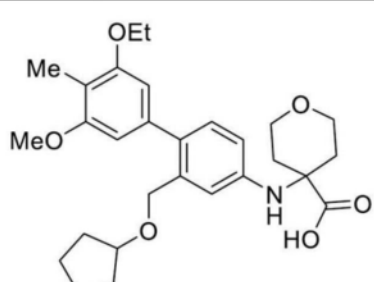
299	 对映异构体 1
300	 对映异构体 2
301	
302	
303	

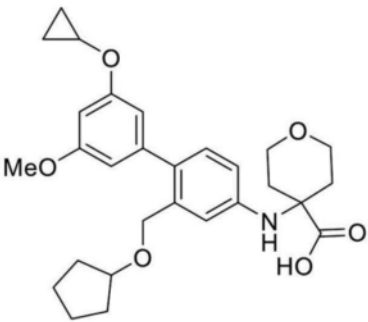
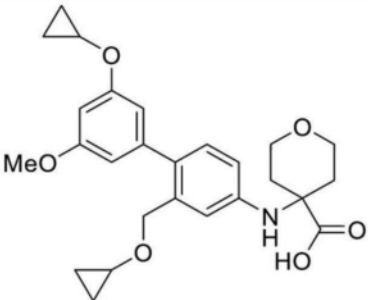
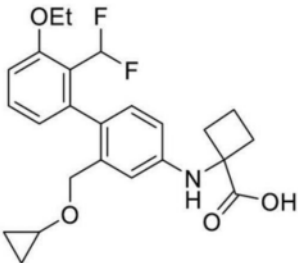
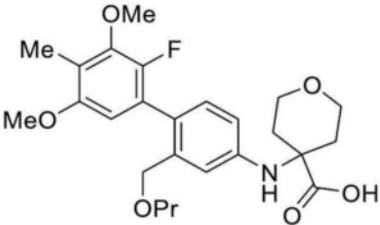
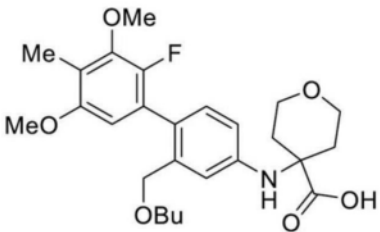
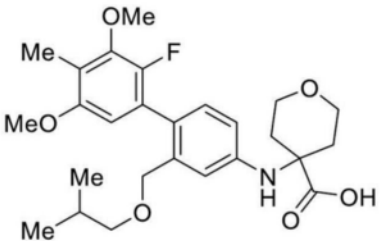
304	
305	
306	
307	
308	 对映异构体 1

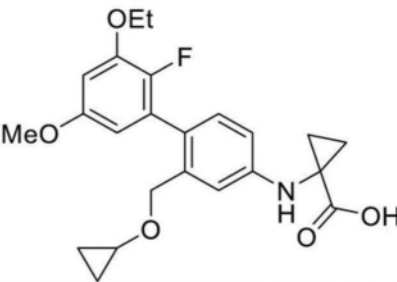
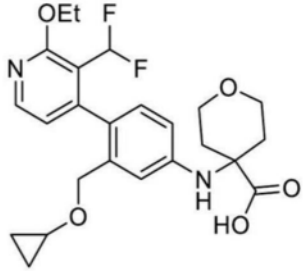
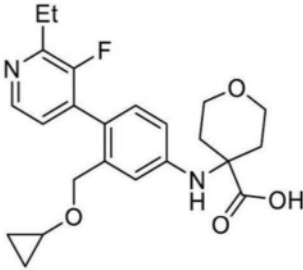
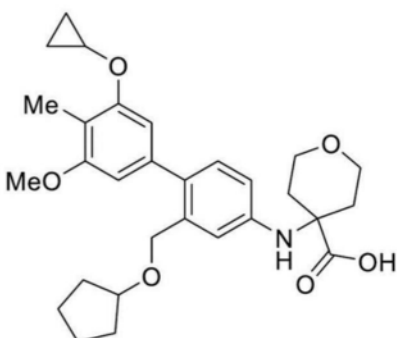
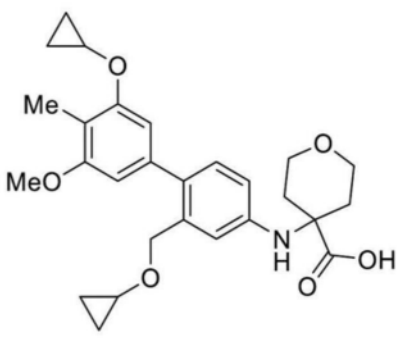
309	 对映异构体 2
310	
311	
312	
313	

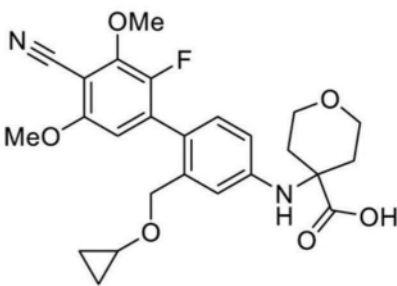
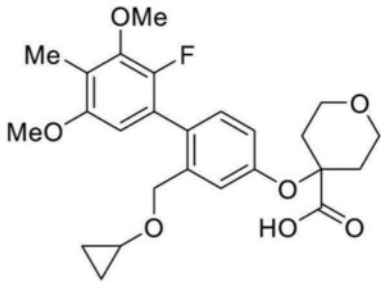
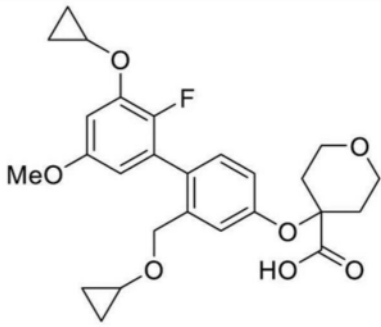
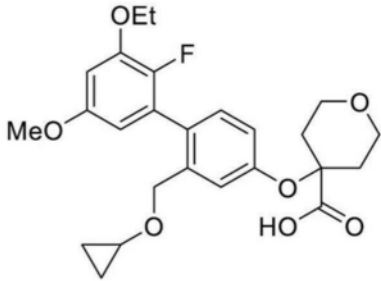
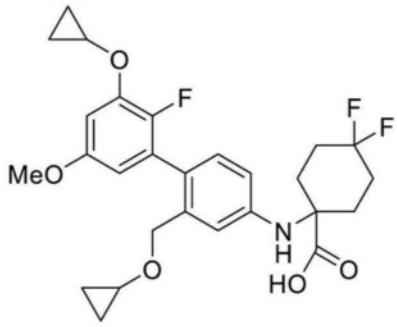
314	
315	
316	
317	
318	

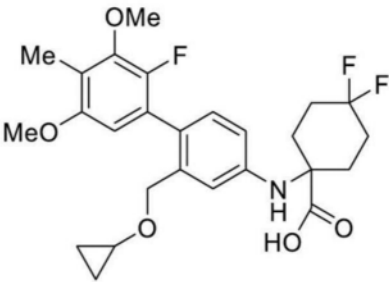
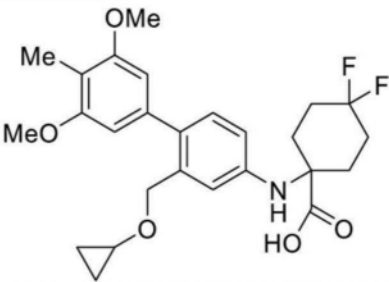
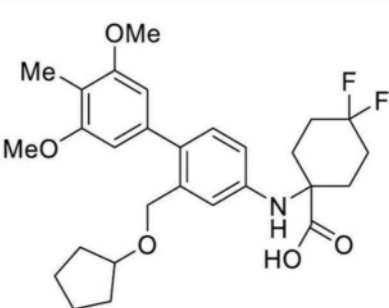
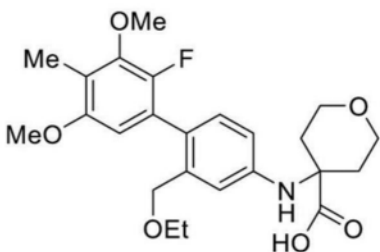
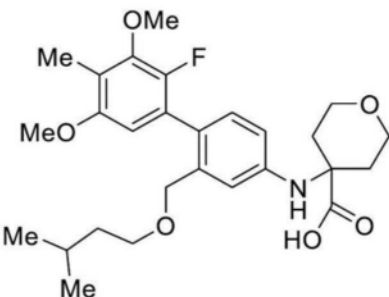
319	 <chem>COc1cc(Cc2cc(NC3C(=O)OCC3OC4=CC=CC=C4)cc2C5=CC=C(C)C(=C5)OC)cc(F)c1</chem>
320	 <chem>COc1cc(Cc2cc(NC3C(=O)OCC3OC4=CC=CC=C4)cc2C5=CC=C(C)C(=C5)OC)cc(F)c1</chem>
322	 <chem>COc1cc(Cc2cc(NC3C(=O)OCC3OC4=CC=CC=C4)cc2C5=CC=C(C)C(=C5)OC)cc(F)c1</chem>
323	 <chem>COc1cc(Cc2cc(NC3C(=O)OCC3OC4=CC=CC=C4)cc2C5=CC=C(C)C(=C5)OC)cc(F)c1</chem>
324	 <chem>COc1cc(Cc2cc(NC3C(=O)OCC3OC4=CC=CC=C4)cc2C5=CC=C(C)C(=C5)OC)cc(F)c1</chem>

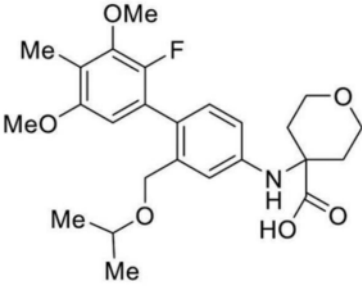
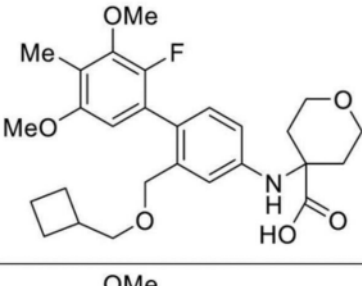
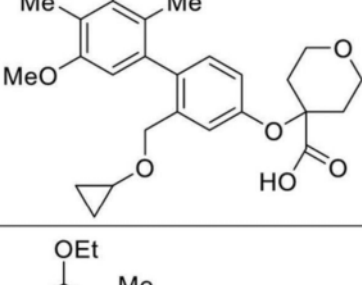
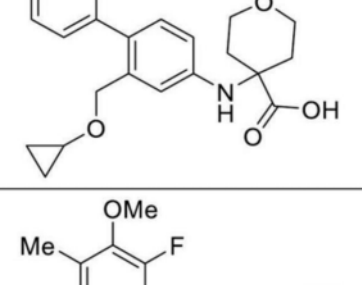
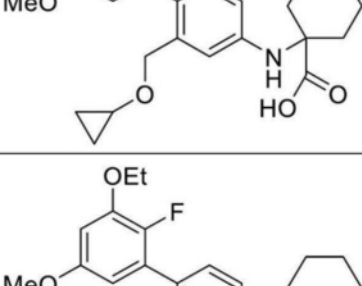
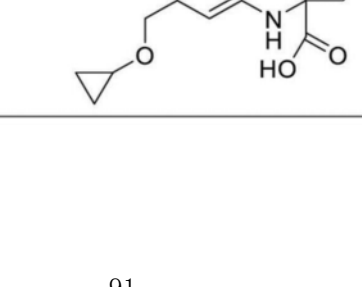
325	
326	
327	
328	
329	
330	

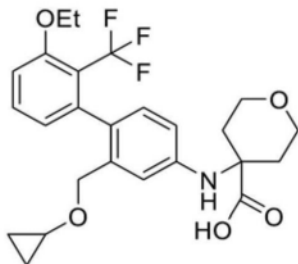
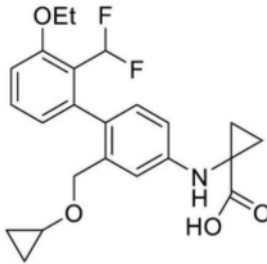
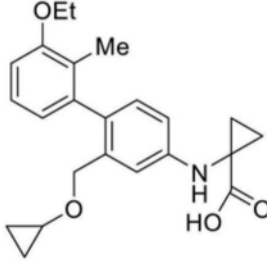
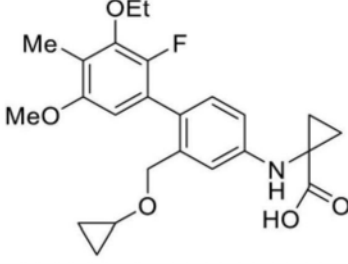
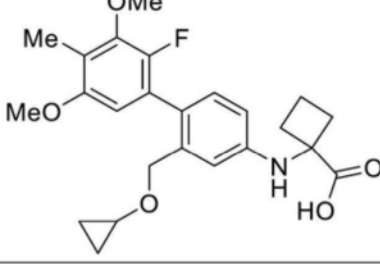
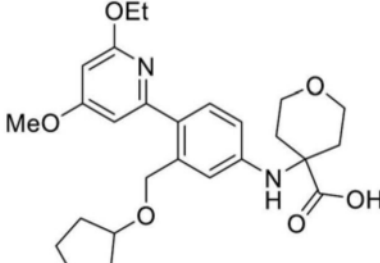
331	
332	
333	
334	
335	
336	

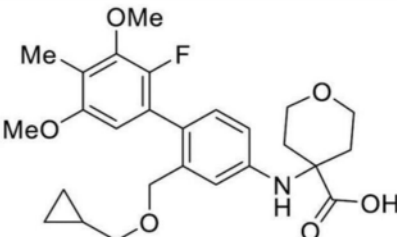
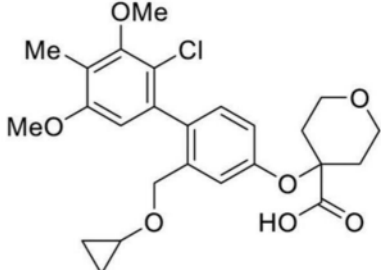
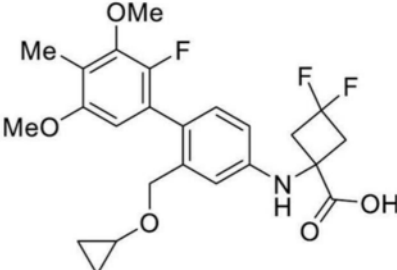
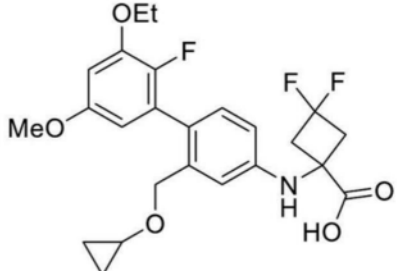
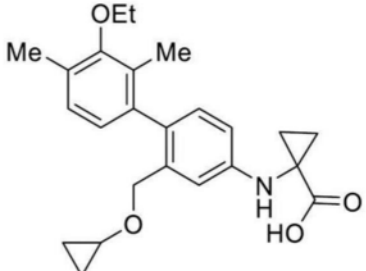
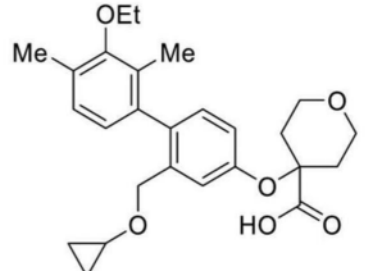
337	
338	
339	
340	
341	

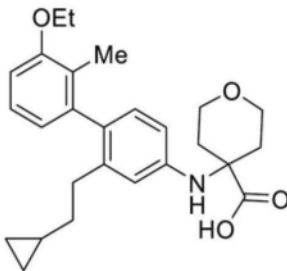
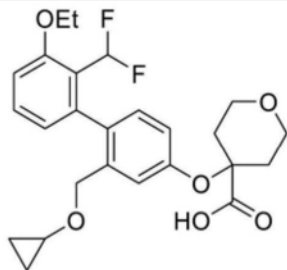
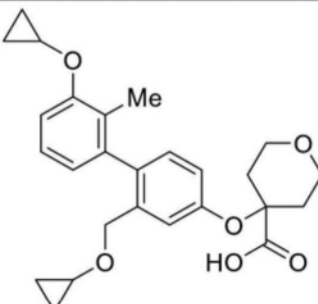
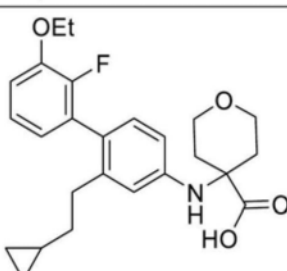
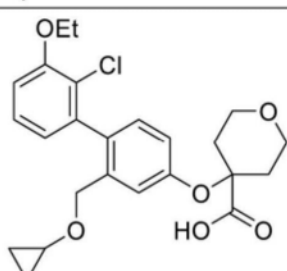
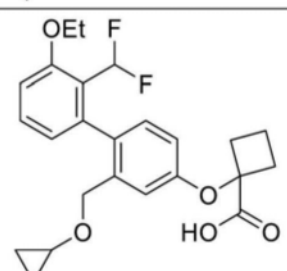
342	
343	
344	
345	
346	

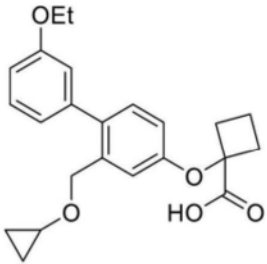
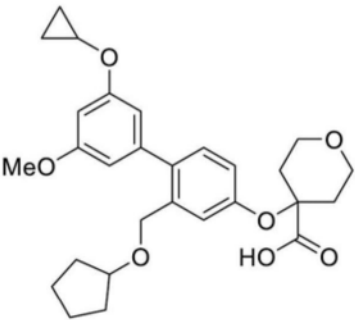
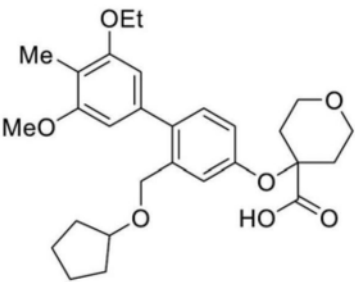
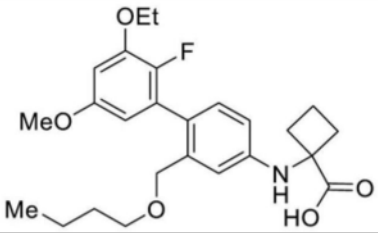
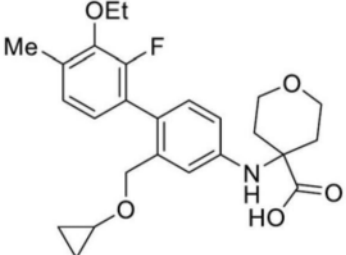
347	
348	
349	
350	
351	

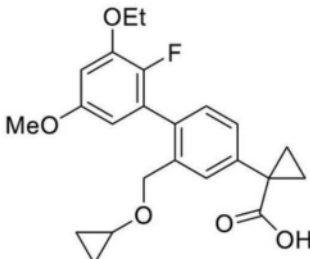
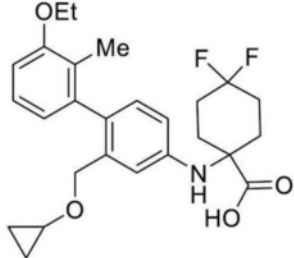
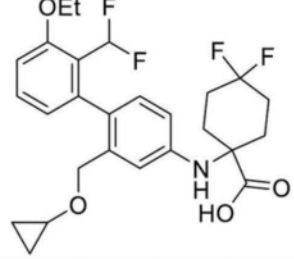
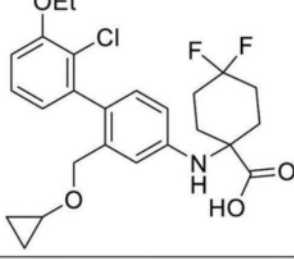
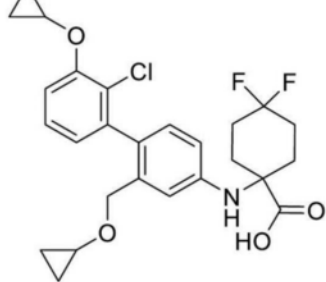
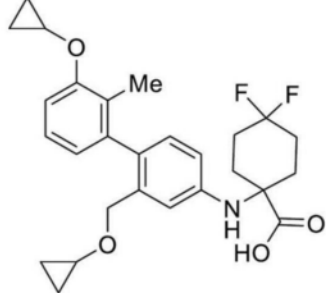
352	
353	
354	
355	
356	
357	

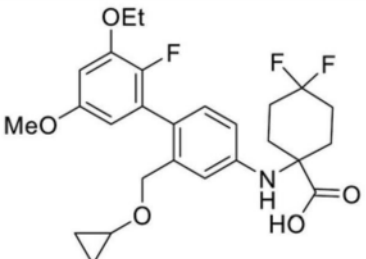
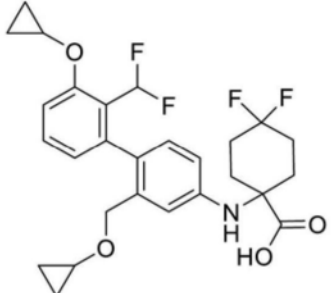
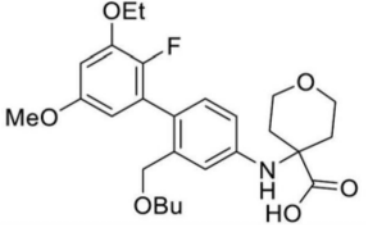
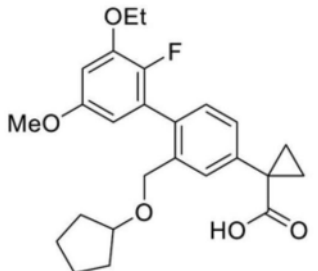
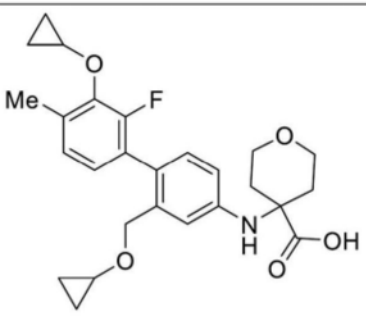
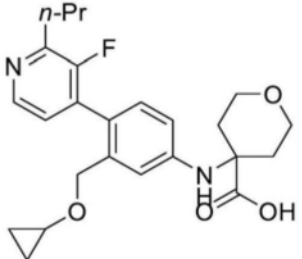
358	
359	
360	
361	
362	
363	

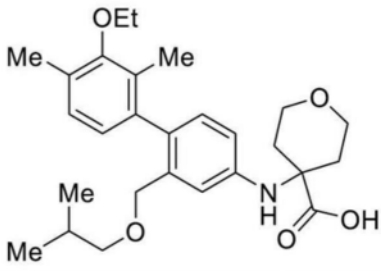
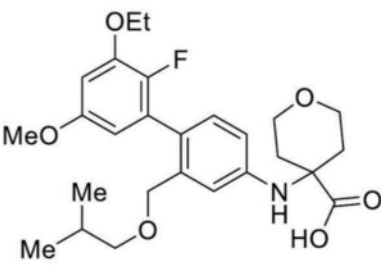
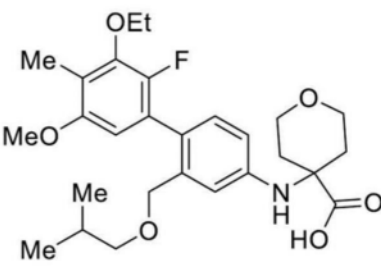
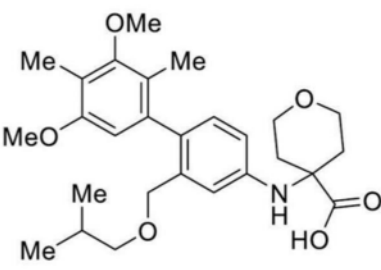
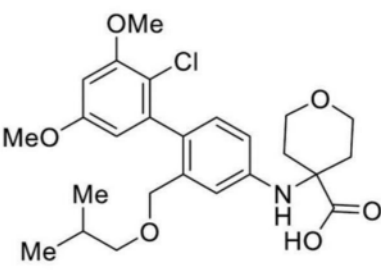
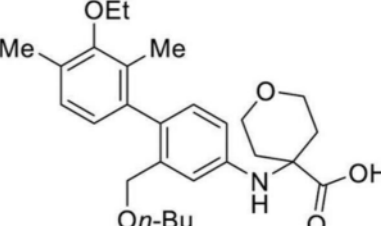
364	
365	
366	
367	
368	
369	

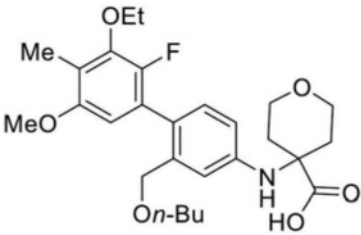
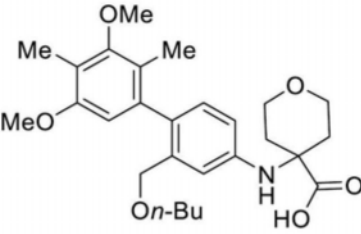
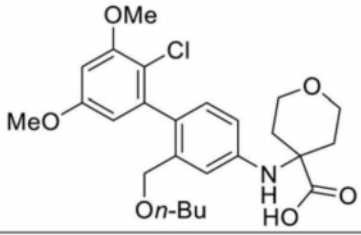
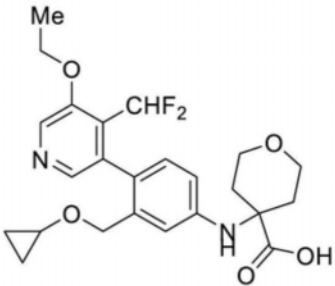
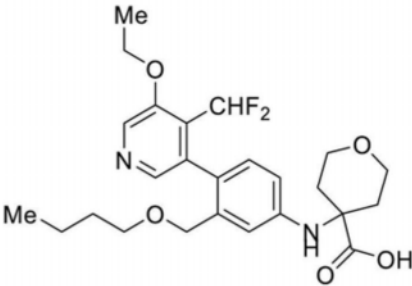
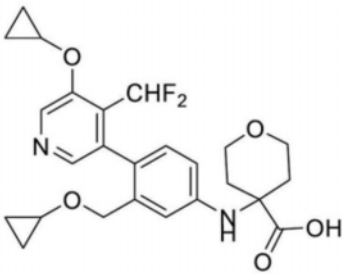
370	
371	
372	
373	
374	
375	

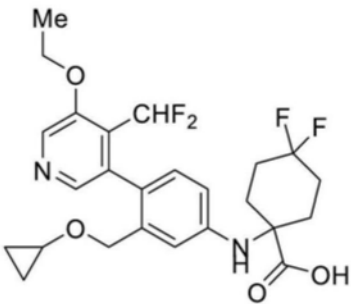
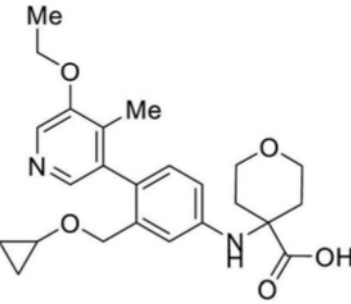
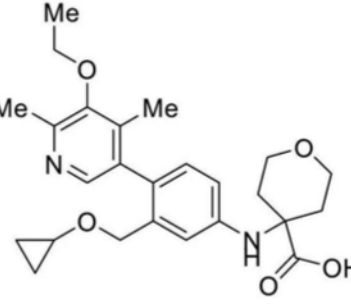
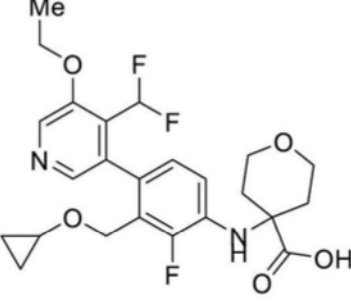
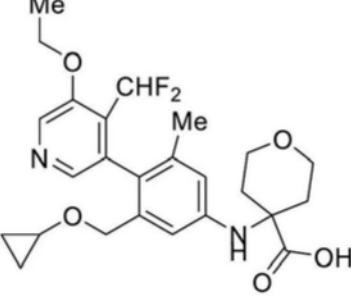
376	
377	
378	
379	
380	
381	

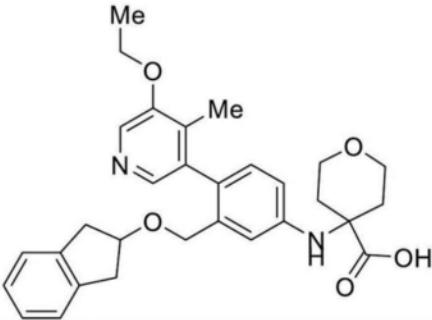
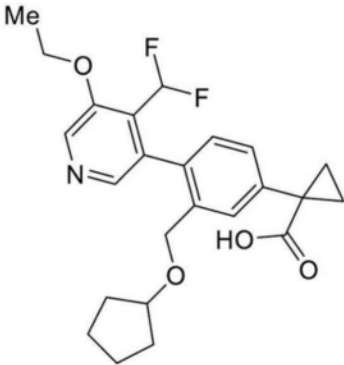
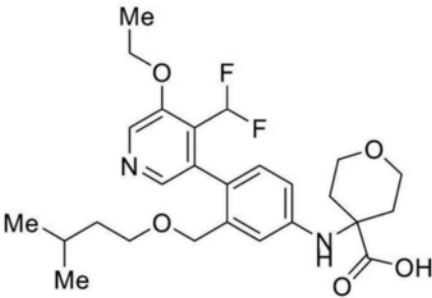
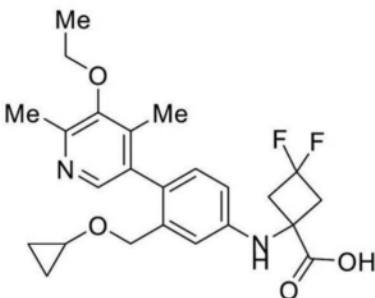
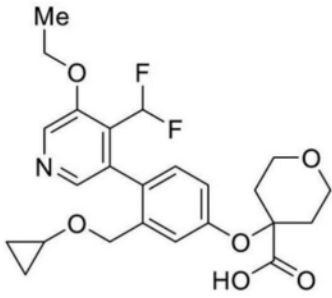
382	
383	
384	
385	
386	
387	

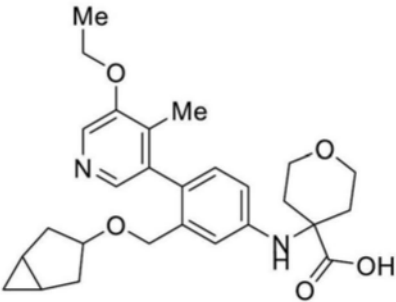
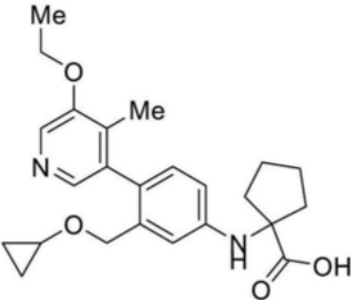
388	
389	
390	
391	
392	
393	

394	 <chem>CC(C)COCc1ccc(NC2(C(=O)O)OCCO2)c(c1)-c3cc(OC)c(C)c(OC)c3</chem>
395	 <chem>CC(C)COCc1ccc(NC2(C(=O)O)OCCO2)c(c1)-c3cc(OC)c(F)c(OC)c3</chem>
396	 <chem>CC(C)COCc1ccc(NC2(C(=O)O)OCCO2)c(c1)-c3cc(OC)c(F)c(OC)c3</chem>
397	 <chem>CC(C)COCc1ccc(NC2(C(=O)O)OCCO2)c(c1)-c3cc(OC)c(C)c(C)c3</chem>
398	 <chem>CC(C)COCc1ccc(NC2(C(=O)O)OCCO2)c(c1)-c3cc(OC)c(Cl)c(OC)c3</chem>
399	 <chem>CC(C)COCc1ccc(NC2(C(=O)O)OCCO2)c(c1)-c3cc(OC)c(C)c(C)c3</chem>

400	
401	
402	
403	
404	
405	

406	
407	
408	
409	
410	

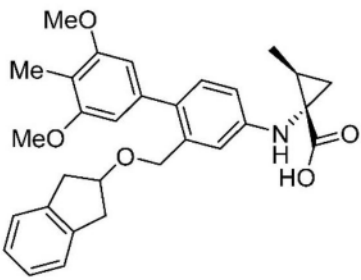
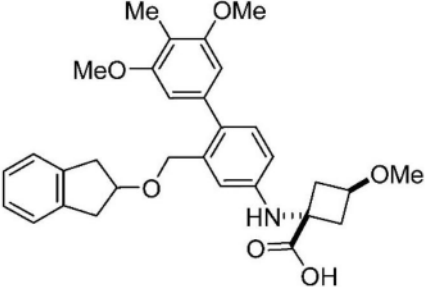
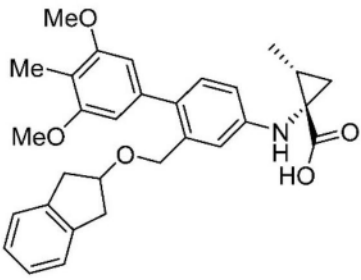
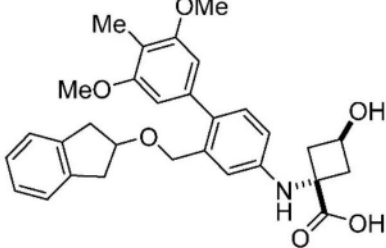
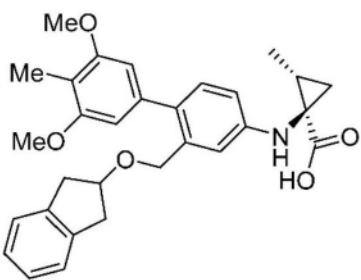
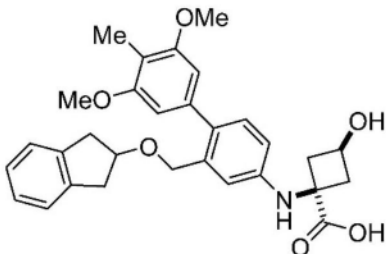
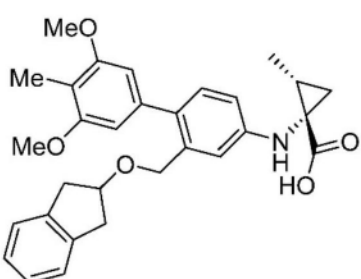
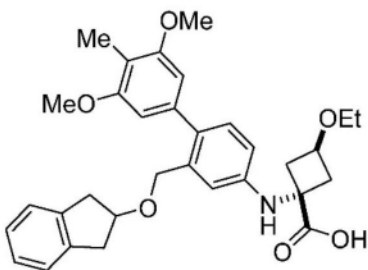
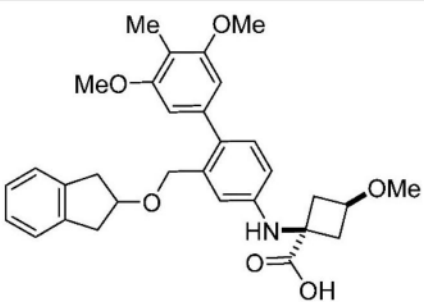
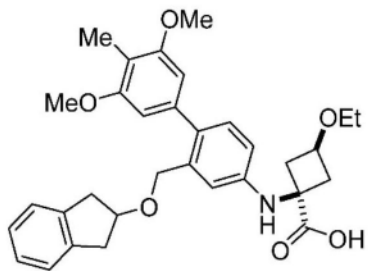
411	
412	
413	
414	
415	

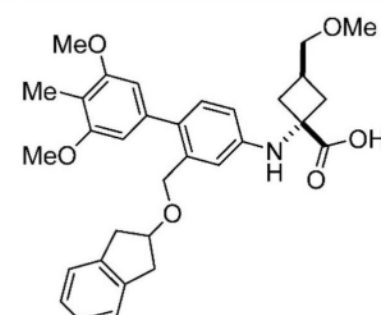
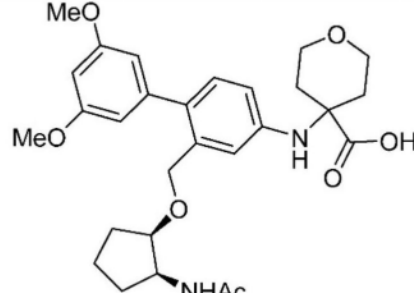
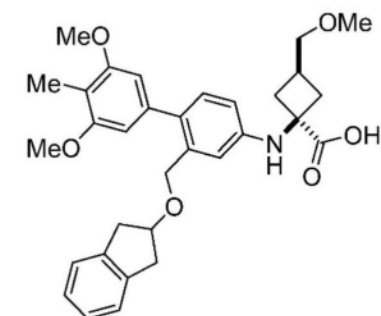
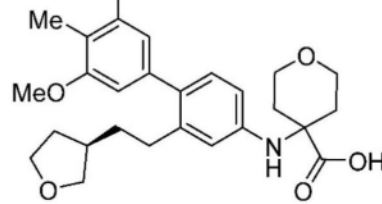
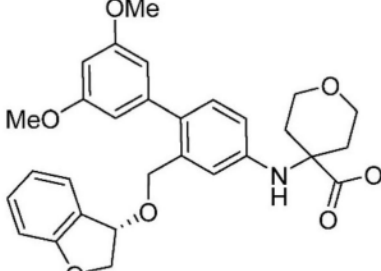
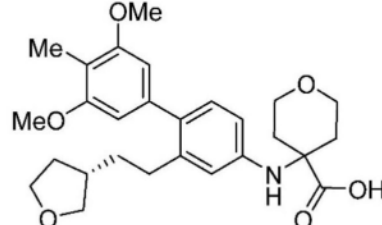
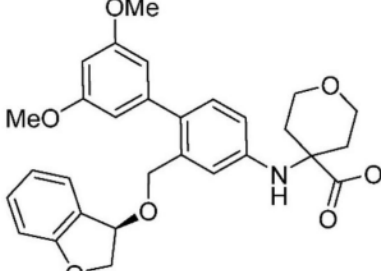
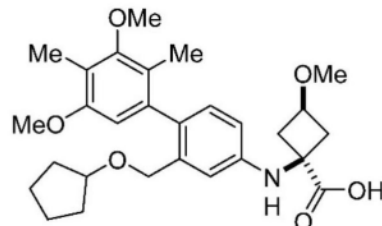
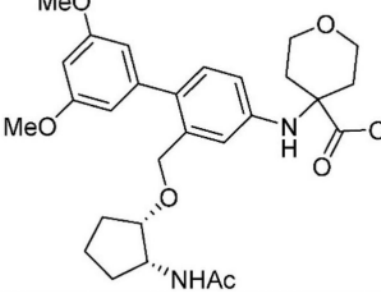
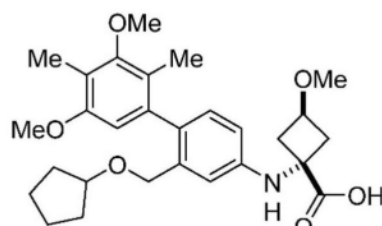
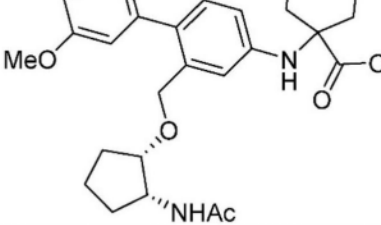
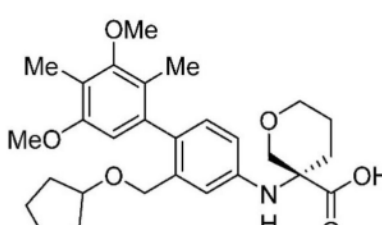
416	
417	

[0172] 本文提供的式I的化合物涵盖所述化合物的立体化学形式,例如,旋光异构体(如对映异构体、非对映异构体以及其混合物,例如,对映异构体和/或非对映异构体的混合物,包括外消旋混合物,以及单独对映异构体和/或非对映异构体的均等混合物或非均等混合物。本公开文本中考虑了所有立体化学形式。除非另有指示,否则当公开的化合物以结构命名或描述而没有指定立体化学并且具有一个或多个手性中心时,应理解为表示所述化合物的所有可能立体异构体。在整个说明书中提供了代表性的立体化学形式,包括但不限于表2中描述的那些。在一些实施方案中,提供了一种选自表2的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物;

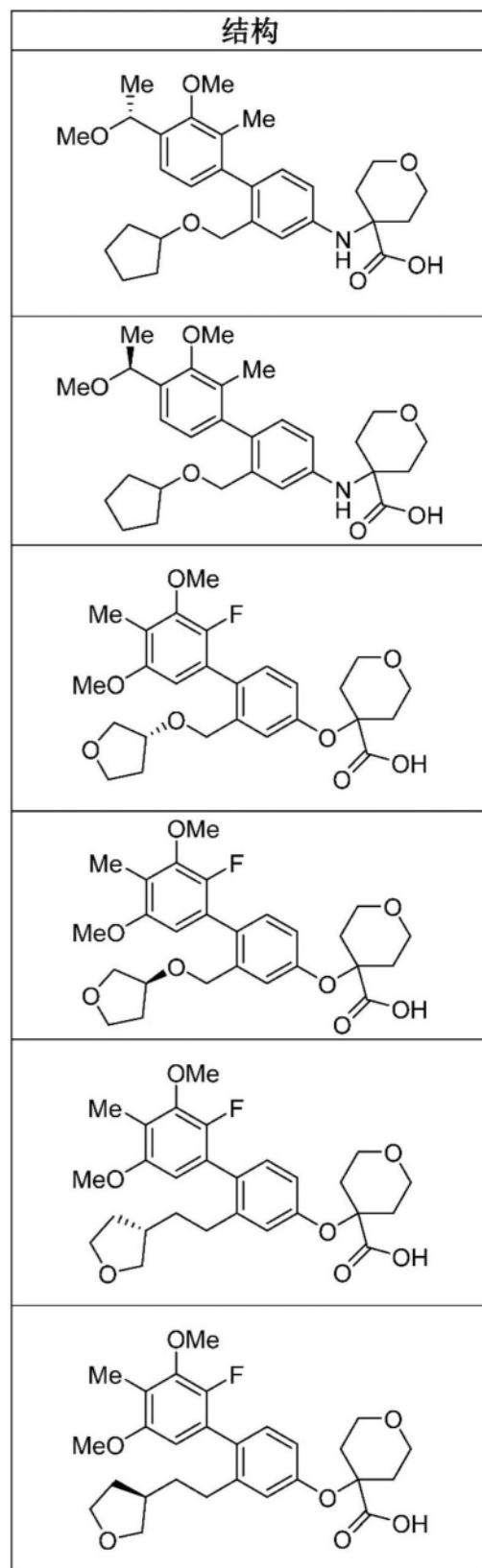
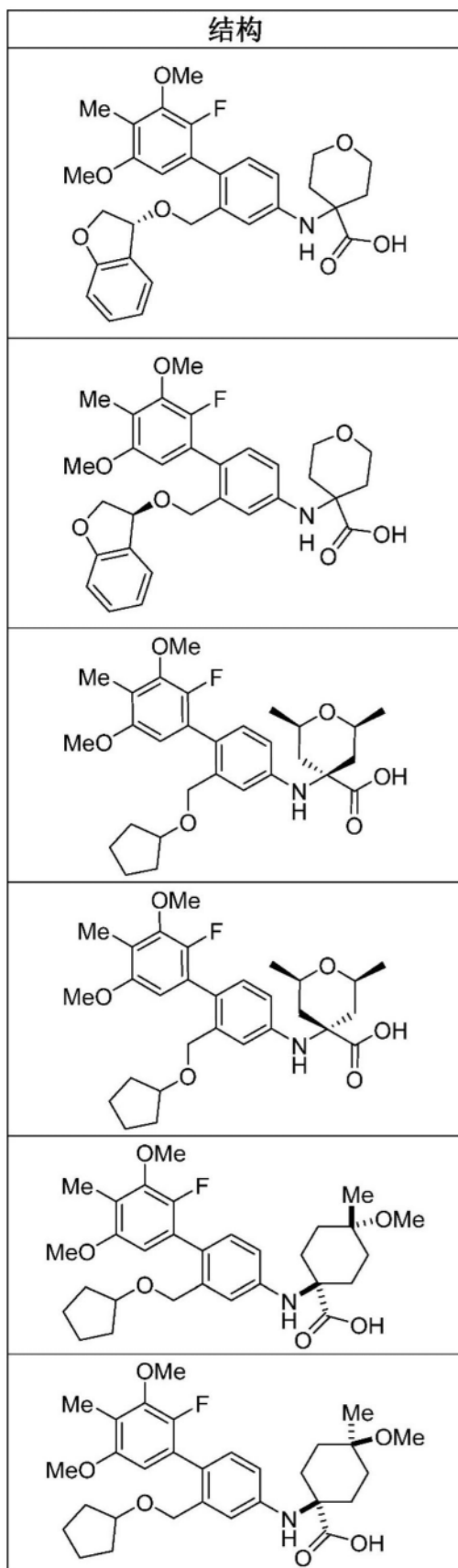
表2

结构	结构

结构	结构
	
	
	
	
	

结构	结构
	
	
	
	
	
	

结构	结构



结构	结构

[0173] 式I的化合物包括其药学上可接受的盐。另外,式I的化合物还包括此类化合物的其他盐,其不一定是药学上可接受的盐并且其可用作制备和/或纯化式I的化合物和/或分离式I的化合物的对映异构体的中间体。式I的化合物的药学上可接受的盐的非限制性例子包括三氟乙酸盐。

[0174] 进一步应了解,式I的化合物或其盐可以以溶剂化物的形式分离,并且相应地,任何此类溶剂化物包括在本公开文本的范围内。例如,式I的化合物及其盐可以以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(如水、乙醇等)形成的溶剂化形式存在。

治疗方法与用途

[0175] 本文所述的方法可以在体内或离体应用于细胞群。“体内”意指在活个体内,如在动物体或人体内。在此背景中,本文所述的方法可以在个体中治疗性地使用。“离体”意指在活个体外。离体细胞群的例子包括体外细胞培养物和生物样品(包括从个体获得的流体或组织样品)。此类样品可以通过本领域熟知的方法来获得。示例性生物流体样品包括血液、脑脊液、尿液和唾液。在此背景中,本文所述的化合物和组合物可以用于多种目的,包括治疗和实验目的。例如,可以离体使用本文所述的化合物和组合物,以确定针对给定的适应证、细胞类型、个体和其他参数而言的本公开文本的化合物的施用的最佳时间表和/或配量。从这种用途中收集的信息可以用于实验目的,或者在临床中用于设定体内治疗方案。本文所述的化合物和组合物可适用的其他离体用途描述于下文或对本领域技术人员而言将变得显而易见。可以进一步表征选定的化合物以检查在人类受试者或非人类受试者中的安全性或耐受剂量。此类特性可以使用本领域技术人员公知的方法来检查。

[0176] 如本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或此类化合物的药物组合物可用作一种或多种LPA受体的抑制剂。如本文中进一步描述的,拮抗LPA受体的化合物可以用于预防和/或治疗疾病,如包括以下的各种类疾病:例如纤维化(例如,肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化、动脉纤维化、系统性硬化病)、泌尿系统疾病、癌相关疾病、增殖性疾病、炎症/免疫系统疾病、由分泌功能障碍引起的疾病、脑相关疾病和慢性疾病。

[0177] 在一些实施方案中,本公开文本提供了用于治疗患有疾病、障碍或病症的受试者(例如,人)的方法,在所述疾病、障碍或病症中一种或多种LPA受体(即,LPA相关疾病)的抑制有益于治疗所述疾病、障碍或病症的根本病理和/或症状和/或进展。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以包括或进一步包括治疗与本文所提供的任一种或多种病症相关的一种或多种病症、共病或后遗症。

[0178] 本文提供了一种用于治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所公开的药物组合物。

[0179] 在一些实施方案中,LPA相关疾病包括但不限于治疗器官(例如,肝、肾、肺、心脏和皮肤)纤维化、肝脏疾病(急性肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、门静脉高压、再生失效(regenerative failure)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝功能减退、肝血流障碍等)、细胞增殖性疾病(例如,癌症,包括实体瘤、实体瘤转移、血管纤维瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、白血病和慢性淋巴细胞白血病(CLL)和癌细胞的侵袭性转移)、炎性疾病(例如,银屑病、肾病和肺炎)、胃肠道疾病(例如,肠易激综合征(TBS)、炎性肠病(IBD)和胰腺分泌异常)、肾脏疾病、泌尿道相关疾病(例如,良性前列腺增生症或神经性膀胱疾病相关症状)、脊髓肿瘤、腰椎间盘突出症(hernia of intervertebral disk)、椎管狭窄症、源自糖尿病的症状、下泌尿道疾病(例如,下尿路梗阻)、下泌尿道的炎性疾病、排尿困难(dysuria)和尿频、胰腺疾病、异常血管生成相关疾病(例如,动脉栓塞)、硬皮病、脑相关疾病(例如,脑梗死和脑出血)、神经性疼痛、外周神经病变、眼病(例如,年龄相关性黄斑病变(AMD)、糖尿病性视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、瘢痕性类天疱疮、和青光眼滤过术后瘢痕化(glaucoma filtration surgery scarring))。

[0180] 在一些实施方案中,本文提供了治疗或预防纤维化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所公开的药物组合物。例如,方法可以包括治疗肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化、动脉纤维化或系统性硬化病。在一些实施方案中,本文提供了治疗肺纤维化(例如,特发性肺纤维化(IPF))的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物。

[0181] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗或预防受试者的纤维化。例如,可以将本文公开的组合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者中的器官或组织的纤维化。在一些实施方案中,本文提供了一种用于预防受试者的纤维化病症的方法,所述方法包括向有风险患上一种或多种纤维化病症的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物。例如,受试者可能暴露于已知会增加器官或组织的纤维化风险的一种或多种环境条件。在一些实施方案中,受试者暴露于已知会增加肺、肝或肾纤维化风险的一种或多种环境条件下。在一些实施方案中,受试者具有发生器官或组织的纤维化的遗传易感性。在一些实施方案中,向受试者施用本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物以预防或最小化损伤后瘢痕形成。例如,所述损伤可以包括手术。

[0182] 涉及纤维化的示例性疾病、障碍或病症包括但不限于:与纤维化相关的肺疾病(例如,特发性肺纤维化);医源性药物诱导的、职业/环境诱导的纤维化(农民肺);肉芽肿性疾病(结节病、过敏性肺炎);胶原血管疾病(硬皮病以及其他);肺泡蛋白沉积症;朗格汉斯细胞肉芽肿病;淋巴管平滑肌瘤病;遗传病(例如,海-普综合征(Hermansky-Pudlak Syndrome)、结节性硬化症、神经纤维瘤病、代谢蓄积障碍和家族性间质性肺疾病);继发于全身性炎性疾病(如类风湿性关节炎、硬皮病、狼疮、隐源性致纤维化肺泡炎、辐射诱导的纤维化、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、硬皮病、博来霉素诱导的肺纤维化、慢性哮喘、硅肺病、石棉诱导的肺或胸膜纤维化、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性呼吸窘迫(包括细菌性肺炎诱导的、创伤诱导的、病毒性肺炎诱导的、呼吸机诱导的、非肺脓毒症诱导的和误吸诱导的))的肺纤维化。与损伤/纤维化相关的慢性肾病、肾纤维化(kidney fibrosis、renal fibrosis)、继发于全身性炎性疾病(如狼疮和硬皮病、肾小管间质纤维化、肾小球肾炎、肾小球硬化、局灶节段性、糖尿病、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化、IgA肾病、高血压、同种异体移植和奥尔波特综合征(Alport syndrome))的血管球性肾炎;皮肤病学障碍、肠纤维化(例如,硬皮病和辐射诱导的肠纤维化);肝纤维化,例如肝硬化、酒精诱导的肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、毒性/药物诱导的肝纤维化(例如,血色素沉着病)、胆管损伤、原发性胆汁性肝硬化、感染或病毒诱导的纤维化(例如,

慢性HCV感染)、炎性/免疫障碍和自身免疫性肝炎;头颈部纤维化,例如,角膜瘢痕(例如,LASIK(激光辅助原位角膜磨削术(laser-assisted in situ keratomileusis))、角膜移植和小梁切除术);增生性瘢痕、掌肌膜挛缩症(Duputren disease)、皮肤纤维化、皮肤硬皮病(cutaneous scleroderma)、瘢痕疙瘩(例如,烧伤诱导的或术后的);和其他纤维化疾病,例如结节病、硬皮病、脊髓损伤/纤维化、骨髓纤维化、血管再狭窄、动脉粥样硬化、动脉硬化、韦氏肉芽肿病、慢性淋巴细胞白血病、肿瘤转移、器官移植排斥(例如,闭塞性细支气管炎)、子宫内膜异位症、新生儿呼吸窘迫综合征和神经性疼痛、纤维肌痛、混合性结缔组织病和佩罗尼氏病(Peyronie's disease)。

[0183] 本文提供了一种改善受试者的肺功能的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物。在一些实施方案中,受试者已被诊断为患有肺纤维化。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的特发性肺纤维化。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的寻常型间质性肺炎。

[0184] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的弥漫性实质性间质性肺疾病,如医源性药物诱导的、职业/环境诱导的纤维化(农民肺)、肉芽肿性疾病(结节病、过敏性肺炎)、胶原血管病(硬皮病以及其他)、肺泡蛋白沉积症、朗格汉斯细胞肉芽肿病、淋巴管平滑肌瘤病、遗传病(例如,海-普综合征、结节性硬化症、神经纤维瘤病、代谢蓄积障碍和家族性间质性肺疾病)。

[0185] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗与受试者的慢性排斥相关的移植后纤维化,如肺移植后的闭塞性细支气管炎。

[0186] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗受试者的皮肤纤维化,如皮肤硬皮病、掌肌膜挛缩症和瘢痕疙瘩。

[0187] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗受试者的伴有或不伴有肝硬化的肝纤维化。例如,毒性/药物诱导的(血色素沉着病)、酒精性肝病、病毒性肝炎(乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、HCV)、非酒精性肝病(NAFLD、NASH)以及代谢性和自身免疫性疾病。

[0188] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的

盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物) 或如本文所提供的药物组合物可用于治疗受试者的肾纤维化(例如, 肾小管间质纤维化和肾小球硬化)。

[0189] 如本文所提供的疾病、障碍或病症的进一步例子包括动脉粥样硬化、血栓形成、心脏病、血管炎、瘢痕组织形成、再狭窄、静脉炎、COPD(慢性阻塞性肺疾病)、肺动脉高压、肺纤维化、肺部炎症、肠粘连、膀胱纤维化和膀胱炎、鼻道纤维化、鼻窦炎、中性粒细胞介导的炎症和由成纤维细胞介导的纤维化。

[0190] 在一些实施方案中, 向具有器官或组织的纤维化或具有发生器官或组织的纤维化倾向的受试者施用本文公开的化合物(例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物) 或如本文所提供的药物组合物与一种或多种用于治疗纤维化的其他药剂。在一些实施方案中, 所述一种或多种药剂包括皮质类固醇、免疫抑制剂、B细胞拮抗剂和子宫珠蛋白。

[0191] 在一些实施方案中, 将本文公开的化合物(例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物) 或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的皮肤病学障碍。此类皮肤病学障碍包括但不限于皮肤的增殖性或炎性障碍, 如特应性皮炎、大疱性障碍、胶原性疾病(collagenoses)、银屑病、硬皮病、银屑病性病变(psoriatic lesion)、皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、酒渣鼻、伤口愈合、瘢痕、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩、川崎病、酒渣鼻、舍格伦-拉松综合征(Sjogren-Larsson syndrome) 或荨麻疹。在一些实施方案中, 将本文公开的化合物(例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物) 用于治疗系统性硬化病。

[0192] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物(例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物) 可用于治疗或预防受试者的炎症。例如, 可以将本文公开的化合物(例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物) 用于治疗或预防受试者的炎性或免疫障碍。

[0193] 炎性/免疫障碍的例子包括银屑病、类风湿性关节炎、血管炎、炎性肠病、皮炎、骨关节炎、哮喘、炎性肌肉疾病、过敏性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、湿疹、同种异体或异种移植(器官、骨髓、干细胞以及其他细胞和组织) 移植排斥、移植抗宿主病、红斑狼疮、炎性疾病、I型糖尿病、肺纤维化、皮炎、舍格伦综合征、甲状腺炎(例如, 桥本氏甲状腺炎和自身免疫性甲状腺炎)、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化、囊性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、变应性结膜炎和特应性皮炎。

[0194] 在一些实施方案中, 将本文公开的化合物(例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物) 或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的疼痛。在一些实施方案中, 疼痛是急性疼痛或慢性疼痛。在一些实施方案中, 疼痛是神经性疼痛。

[0195] 在一些实施方案中, 将本文公开的化合物(例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物) 或如本文所提供的药物组合物用于治疗纤维肌痛。纤维肌痛被认为起源于收缩肌(随意肌) 中

纤维瘢痕组织的形成。纤维化会束缚组织并且抑制血流,从而导致疼痛。

[0196] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗癌症。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗恶性和良性增殖性疾病。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于预防或减轻肿瘤细胞的增殖、癌的侵袭和转移、胸膜间皮瘤(Yamada, Cancer Sci., 2008, 99 (8), 1603-1610)或腹膜间皮瘤、癌性疼痛、骨转移癌(Boucharaba等人, J Clin. Invest., 2004, 114 (12), 1714-1725; Boucharaba等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103 (25) 9643-9648)。本文提供了一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物。在一些实施方案中,本文提供的方法进一步包括施用第二治疗剂,其中所述第二治疗剂是抗癌剂。

[0197] 如本文所用,术语“癌症”是指倾向于以不受控制的方式增殖并且在一些情况下转移(扩散)的细胞的异常生长。癌症的类型包括但不限于处于具有或不具有转移的任何疾病阶段的实体瘤(如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤或基底细胞癌)的那些)或血液肿瘤(如白血病)。

[0198] 癌症的另外的非限制性例子包括急性成淋巴细胞性白血病、急性髓系白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑干胶质瘤、脑肿瘤、脑和脊髓肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、胚胎性肿瘤(embryonal tumor)、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤家族肿瘤(ewing sarcoma family of tumor)、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌(gastric/stomach cancer)、胃肠道类癌肿瘤(gastrointestinal carcinoid tumor)、胃肠道间质瘤(GIST)、胃肠道间质细胞瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、卡波西肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病、急性成淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症

(Waldenstrommacroglobulinemia)、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、间皮瘤、口癌(mouth cancer)、慢性髓细胞性白血病、髓系白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌(oral cancer)、口咽癌、骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、上皮性卵巢癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低度恶性潜能肿瘤(ovarian low malignant potential tumor)、胰腺癌、乳头瘤病、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、中分化松果体实质瘤、松

果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺胚细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文氏肉瘤家族肿瘤、肉瘤、卡波西肉瘤(kaposi)、塞扎里综合征(Sezary syndrome)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌(stomach/gastric cancer)、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、华氏巨球蛋白血症和肾母细胞瘤。

[0199] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗受试者的过敏性障碍的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文所提供的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)可用于治疗受试者的呼吸系统疾病、障碍或病症。例如,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)可以治疗受试者的哮喘(例如,慢性哮喘)。

[0200] 如本文所用,术语“呼吸系统疾病”是指影响涉及呼吸的器官(如鼻、咽喉、喉、咽鼓管、气管、支气管、肺、相关肌肉(例如,隔膜和肋间的)和神经)的疾病。呼吸系统疾病的非限制性例子包括哮喘、成人型呼吸窘迫综合征和过敏性(外因性)哮喘、非过敏性(内因性)哮喘、急性重症哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱导的哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、运动诱发性哮喘、等二氧化碳过度通气(isocapnic hyperventilation)、儿童发作哮喘、成人发作哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、类固醇抵抗型哮喘(steroid-resistant asthma)、季节性哮喘、季节性过敏性鼻炎、常年性过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病(包括慢性支气管炎或肺气肿、肺动脉高压、间质性肺纤维化和/或气道炎症和囊性纤维化、和缺氧)。

[0201] 如本文所用的术语“哮喘”是指特征在于与任何原因(内因性、外因性或两者兼有;过敏性的或非过敏性的)的气道狭窄相关的肺气流变化的任何肺部障碍。术语哮喘可以与一个或多个形容词一起使用以表明原因。

[0202] 本文进一步提供了用于治疗或预防受试者的慢性阻塞性肺疾病的方法,所述方法包括施用如本文所提供的治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。慢性阻塞性肺疾病的例子包括但不限于慢性支气管炎或肺气肿、肺动脉高压、间质性肺纤维化和/或气道炎症以及囊性纤维化。

[0203] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)可用于治疗或预防受试者的神经系统障碍。如本文所用,术语“神经系统障碍”是指改变脑、脊髓或外周神经系统的结构或功能的病症,包括但不限于阿尔茨海默病、脑水肿、脑缺血、中风、多发性硬化、神经病变、帕金森病、钝挫伤或手术创伤后发现的病症(包括术后认知功能障碍和脊髓或脑干损伤);以及神经学方面的障碍(如退行性椎间盘疾病和坐骨神经痛)。

[0204] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗或预防受试者的CNS障碍的方法。

CNS障碍的非限制性例子包括多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、中风、脑缺血、视网膜缺血、术后认知功能障碍、偏头痛、外周神经病变/神经性疼痛、脊髓损伤、脑水肿和头部损伤。

[0205] 本文还提供了治疗或预防受试者的心血管疾病的方法。如本文所用的术语“心血管疾病”是指影响心脏或血管或两者的疾病,包括但不限于:心律失常(arrhythmia)(心房性或心室性或两者);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心脏节律异常(cardiac rhythm disturbance);心肌缺血;心肌梗死;心脏或血管动脉瘤;血管炎、中风;肢体、器官或组织的外周阻塞性动脉病;脑、心脏或其他器官或组织的缺血后再灌注损伤;内毒素休克、手术休克或创伤性休克;高血压、瓣膜性心脏病、心力衰竭、血压异常;休克;血管收缩(包括与偏头痛有关的血管收缩);血管异常、炎症、局限于单一器官或组织的功能不全。例如,本文提供了用于治疗或预防血管收缩、动脉粥样硬化及其后遗症心肌缺血、心肌梗死、主动脉瘤、血管炎和中风的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。

[0206] 在一些实施方案中,本文提供了用于减轻心肌缺血和/或内毒素休克后心脏再灌注损伤的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。

[0207] 本文进一步提供了用于减轻受试者的血管收缩的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。例如,本文提供了用于降低受试者的血压或防止受试者的血压升高的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。

[0208] 可以通过本领域已知的测定来证明测试化合物充当LGA受体抑制剂的能力。本文提供的作为LGA受体抑制剂的化合物和组合物的活性可以在体外、体内或细胞系中测定。

[0209] 例如,可以将过表达人LPA1的中国仓鼠卵巢细胞铺板在微孔板中的DMEM/F12培养基中过夜(15,000个细胞/孔)。过夜培养后,向细胞加载钙指示剂染料,在37°C下持续30分钟。然后在测定前将细胞平衡至室温持续30分钟。将溶解在DMSO中的测试化合物转移到多孔非结合表面上并且用测定缓冲液(例如,具有钙/镁、20mM HEPES和0.1%无脂肪酸BSA的IX HBSS)稀释至最终浓度为0.5% DMSO。将稀释的化合物以0.08nM至5mM范围的最终浓度添加至细胞中,并且然后在室温下孵育20min,此时以10nM的最终浓度添加LPA以刺激细胞。将化合物IC₅₀值定义为将由LPA单独诱导的钙通量抑制50%的测试化合物浓度。可以通过将数据拟合到4参数逻辑斯蒂方程来确定IC₅₀值。

[0210] 在另一个例子中,在LPA激发之前,用如本文所提供的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)向CD-1雌性小鼠口服给药2小时。然后用0.15mL在0.1%BSA/PBS中的LPA(2pg/pL)经由尾静脉(IV)向小鼠给药。确切地在LPA激发后2分钟,通过断头术使小鼠安乐死并且收集躯干血。将这些样品集体离心并且将单独的75pL样品在-20°C下冷冻,直

到进行组胺测定。血浆组胺分析可以通过标准EIA(酶免疫测定)方法进行。将血浆样品解冻并且在PBS中的0.1% BSA中稀释1:30。如前所述的组胺分析的EIA方案可以用于本测定。

[0211] LPA具有作为生物效应分子的作用,并且具有广泛的生理作用(包括对血压、血小板活化和平滑肌收缩的影响),以及多种细胞效应,所述细胞效应包括细胞生长、细胞变圆、神经突回缩和肌动蛋白应力纤维形成和细胞迁移。这些作用主要是受体介导的。

[0212] 用LPA激活LPA受体(LPA₁、LPA₂、LPA₃、LPA₄、LPA₅、LPA₆)介导一系列下游信号传导级联。非限制性例子包括丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)激活、腺苷酸环化酶(AC)抑制/激活、磷脂酶C(PLC)激活/Ca²⁺动员、花生四烯酸释放、Akt/PKB激活和小GTP酶、Rho、ROCK、Rac和Ras的激活。由LPA受体激活影响的另外的途径包括例如环腺苷一磷酸(cAMP)、细胞分裂周期42/GTP结合蛋白(Cdc42)、原癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶Raf(c-RAF)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src(c-src)、细胞外信号调节激酶(ERK)、粘附斑激酶(FAK)、鸟嘌呤核苷酸交换因子(GEF)、糖原合成酶激酶3b(GSK3b)、c-jun氨基末端激酶(JNK)、MEK、肌球蛋白轻链II(MLC II)、核因子κB(NF-κB)、N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体激活、磷脂酰肌醇3激酶(PBK)、蛋白激酶A(PKA)、蛋白激酶C(PKC)、ms相关C3肉毒菌毒素底物1(RAC1)。几乎所有哺乳动物的细胞、组织和器官都共同表达几种LPA受体亚型,这表明LPA受体以合作的方式进行信号传导。LPA₁、LPA₂和LPA₃共享高氨基酸序列相似性。

[0213] LPA₁(以前称为VZG-1/EDG-2/mrecl.3)与三类G蛋白(G_{i/o}、G_q和G_{12/13})偶联。通过激活这些G蛋白,LPA通过LPA₁诱导一系列细胞反应,包括例如细胞增殖、血清反应元件(SRE)激活、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)激活、腺苷酸环化酶(AC)抑制、磷脂酶C(PLC)激活、Ca²⁺动员、Akt激活和Rho激活。

[0214] 在小鼠的睾丸、脑、心脏、肺、小肠、胃、脾、胸腺和骨骼肌中观察到LPA₁的表达。类似地,LPA₁在如脑、心脏、肺、胎盘、结肠、小肠、前列腺、睾丸、卵巢、胰腺、脾、肾、骨骼肌和胸腺的人组织中表达。

[0215] LPA₂(EDG-4)还与三类G蛋白(G_{i/o}、G_q和G_{12/13})偶联以介导LPA诱导的细胞信号传导。在成年小鼠的睾丸、肾、肺、胸腺、脾和胃以及人的睾丸、胰腺、前列腺、胸腺、脾和外周血白细胞中观察到LPA₂的表达。LPA₂的表达在各种癌细胞系中上调,并且已经观察到几种在3'-非翻译区具有突变的人LPA₂转录变体。

[0216] LPA₃可以介导多效性LPA诱导的信号传导,包括PLC激活、Ca²⁺动员、AC抑制/激活和MAPK激活。LPA₃在神经母细胞瘤细胞中的过表达导致神经突伸长。在成年小鼠睾丸、肾、肺、小肠、心脏、胸腺和脑中观察到LPA₃的表达。在人类中,它发现于心脏、胰腺、前列腺、睾丸、肺、卵巢和脑(皮质额叶、海马体和杏仁体)。

[0217] 与LPA₁、LPA₂和LPA₃相比,LPA₄(p2y₉/GPR23)具有不同的序列,与血小板活化因子(PAF)受体的相似性更近。LPA₄介导LPA诱导的Ca²⁺动员和cAMP积累,以及与G蛋白Gs的功能偶联以激活AC,以及与其他G蛋白的偶联。LPA₄基因在卵巢、胰腺、胸腺、肾和骨骼肌中表达。

[0218] LPA₅(GPR92)是GPCR的嘌呤簇(purinocluster)的成员并且结构上与LPA₄关系最密切。LPA₅在人的心脏、胎盘、脾、脑、肺和肠道中表达。LPA在胃肠道的CD8+淋巴细胞隔室也显示出非常高的表达。

[0219] LPA₆(p2y₅)是GPCR的嘌呤簇(purinocluster)的成员并且结构上与LPA₄关系最密切。LPA₆是一种与G12/13-Rho信号传导途径偶联的LPA受体并且在人类毛囊的内根鞘中表

达。

[0220] 上述任何反应标准的改进由本公开文本的方法特别提供。

组合疗法

[0221] 如本文所提供的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或此类化合物的药物组合物可用作一种或多种LPA受体的抑制剂。如本文中进一步描述的,拮抗LPA受体的化合物可以用于预防和/或治疗疾病,如包括以下的各种类疾病:例如纤维化(例如,肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化、动脉纤维化、系统性硬化病)、泌尿系统疾病、癌相关疾病、增殖性疾病、炎症/免疫系统疾病、由分泌功能障碍引起的疾病、脑相关疾病和慢性疾病。

[0222] 在一些实施方案中,本公开文本提供了用于治疗患有疾病、障碍或病症的受试者(例如,人)的方法,在所述疾病、障碍或病症中一种或多种LPA受体(即,LPA相关疾病)的抑制有益于治疗所述疾病、障碍或病症的根本病理和/或症状和/或进展。在一些实施方案中,本文所提供的方法可以包括或进一步包括治疗与本文所提供的任一种或多种病症相关的一种或多种病症、共病或后遗症。

[0223] 本文提供了一种用于治疗LPA相关疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所公开的药物组合物。

[0224] 在一些实施方案中,LPA相关疾病包括但不限于治疗器官(例如,肝、肾、肺、心脏和皮肤)纤维化、肝脏疾病(急性肝炎、慢性肝炎、肝纤维化、肝硬化、门静脉高压、再生失效(regenerative failure)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、肝功能减退、肝血流障碍等)、细胞增殖性疾病(例如,癌症,包括实体瘤、实体瘤转移、血管纤维瘤、骨髓瘤、多发性骨髓瘤、卡波西肉瘤(Kaposi's sarcoma)、白血病和慢性淋巴细胞白血病(CLL)和癌细胞的侵袭性转移)、炎性疾病(例如,银屑病、肾病和肺炎)、胃肠道疾病(例如,肠易激综合征(TBS)、炎性肠病(IBD)和胰腺分泌异常)、肾脏疾病、泌尿道相关疾病(例如,良性前列腺增生症或神经性膀胱疾病相关症状)、脊髓肿瘤、腰椎间盘突出症(hernia of intervertebral disk)、椎管狭窄症、源自糖尿病的症状、下泌尿道疾病(例如,下尿路梗阻)、下泌尿道的炎性疾病、排尿困难(dysuria)和尿频)、胰腺疾病、异常血管生成相关疾病(例如,动脉栓塞)、硬皮病、脑相关疾病(例如,脑梗死和脑出血)、神经性疼痛、外周神经病变、眼病(例如,年龄相关性黄斑病变(AMD)、糖尿病性视网膜病变、增生性玻璃体视网膜病变(PVR)、瘢痕性类天疱疮、和青光眼滤过术后瘢痕化(glaucoma filtration surgery scarring))。

[0225] 在一些实施方案中,本文提供了治疗或预防纤维化的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所公开的药物组合物。例如,方法可以包括治疗肾纤维化、肺纤维化、肝纤维化、动脉纤维化或系统性硬化病。在一些实施方案中,本文提供了治疗肺纤维化(例如,特发性肺纤维化(IPF))的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物。

[0226] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受

的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗或预防受试者的纤维化。例如,可以将本文公开的组合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者中的器官或组织的纤维化。在一些实施方案中,本文提供了一种用于预防受试者的纤维化病症的方法,所述方法包括向有风险患上一种或多种纤维化病症的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物。例如,受试者可能暴露于已知会增加器官或组织的纤维化风险的一种或多种环境条件。在一些实施方案中,受试者暴露于已知会增加肺、肝或肾纤维化风险的一种或多种环境条件下。在一些实施方案中,受试者具有发生器官或组织的纤维化的遗传易感性。在一些实施方案中,向受试者施用本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物以预防或最小化损伤后瘢痕形成。例如,所述损伤可以包括手术。

[0227] 涉及纤维化的示例性疾病、障碍或病症包括但不限于:与纤维化相关的肺疾病(例如,特发性肺纤维化);医源性药物诱导的、职业/环境诱导的纤维化(农民肺);肉芽肿性疾病(结节病、过敏性肺炎);胶原血管疾病(硬皮病以及其他);肺泡蛋白沉积症;朗格汉斯细胞肉芽肿病;淋巴管平滑肌瘤病;遗传病(例如,海-普综合征(Hermansky-Pudlak Syndrome)、结节性硬化症、神经纤维瘤病、代谢蓄积障碍和家族性间质性肺疾病);继发于全身性炎性疾病(如类风湿性关节炎、硬皮病、狼疮、隐源性致纤维化肺泡炎、辐射诱导的纤维化、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、硬皮病、博来霉素诱导的肺纤维化、慢性哮喘、硅肺病、石棉诱导的肺或胸膜纤维化、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)和急性呼吸窘迫(包括细菌性肺炎诱导的、创伤诱导的、病毒性肺炎诱导的、呼吸机诱导的、非肺脓毒症诱导的和误吸诱导的))的肺纤维化。与损伤/纤维化相关的慢性肾病、肾纤维化(kidney fibrosis、renal fibrosis)、继发于全身性炎性疾病(如狼疮和硬皮病、肾小管间质纤维化、肾小球肾炎、肾小球硬化、局灶节段性、糖尿病、肾小球肾炎、局灶节段性肾小球硬化、IgA肾病、高血压、同种异体移植和奥尔波特综合征(Alport syndrome))的血管球性肾炎;皮肤病学障碍、肠纤维化(例如,硬皮病和辐射诱导的肠纤维化);肝纤维化,例如肝硬化、酒精诱导的肝纤维化、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、毒性/药物诱导的肝纤维化(例如,血色素沉着病)、胆管损伤、原发性胆汁性肝硬化、感染或病毒诱导的纤维化(例如,慢性HCV感染)、炎性/免疫障碍和自身免疫性肝炎;头颈部纤维化,例如,角膜瘢痕(例如,LASIK(激光辅助原位角膜磨削术(laser-assisted in situ keratomileusis))、角膜移植和小梁切除术);增生性瘢痕、掌肌膜挛缩症(Duputren disease)、皮肤纤维化、皮肤硬皮病(cutaneous scleroderma)、瘢痕疙瘩(例如,烧伤诱导的或术后的);和其他纤维化疾病,例如结节病、硬皮病、脊髓损伤/纤维化、骨髓纤维化、血管再狭窄、动脉粥样硬化、动脉硬化、韦氏肉芽肿病、慢性淋巴细胞白血病、肿瘤转移、器官移植排斥(例如,闭塞性细支气管炎)、子宫内膜异位症、新生儿呼吸窘迫综合征和神经性疼痛、纤维肌痛、混合性结缔组织病和佩罗尼氏病(Peyronie's disease)。

[0228] 本文提供了一种改善受试者的肺功能的方法,所述方法包括向有需要的受试者施

用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物。在一些实施方案中,受试者已被诊断为患有肺纤维化。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的特发性肺纤维化。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的寻常型间质性肺炎。

[0229] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的弥漫性实质性间质性肺疾病,如医源性药物诱导的、职业/环境诱导的纤维化(农民肺)、肉芽肿性疾病(结节病、过敏性肺炎)、胶原血管病(硬皮病以及其他)、肺泡蛋白沉积症、朗格汉斯细胞肉芽肿病、淋巴管平滑肌瘤病、遗传病(例如,海-普综合征、结节性硬化症、神经纤维瘤病、代谢蓄积障碍和家族性间质性肺疾病)。

[0230] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗与受试者的慢性排斥相关的移植后纤维化,如肺移植后的闭塞性细支气管炎。

[0231] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗受试者的皮肤纤维化,如皮肤硬皮病、掌肌膜挛缩症和瘢痕疙瘩。

[0232] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗受试者的伴有或不伴有肝硬化的肝纤维化。例如,毒性/药物诱导的(血色素沉着病)、酒精性肝病、病毒性肝炎(乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、HCV)、非酒精性肝病(NAFLD、NASH)以及代谢性和自身免疫性疾病。

[0233] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗受试者的肾纤维化(例如,肾小管间质纤维化和肾小球硬化)。

[0234] 如本文所提供的疾病、障碍或病症的进一步例子包括动脉粥样硬化、血栓形成、心脏病、血管炎、瘢痕组织形成、再狭窄、静脉炎、COPD(慢性阻塞性肺疾病)、肺动脉高压、肺纤维化、肺部炎症、肠粘连、膀胱纤维化和膀胱炎、鼻道纤维化、鼻窦炎、中性粒细胞介导的炎症和由成纤维细胞介导的纤维化。

[0235] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如

本文所提供的药物组合物可用于治疗COVID-19的一种或多种症状。

[0236] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)。

[0237] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗神经炎症。

[0238] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物可用于治疗多发性硬化。

[0239] 在一些实施方案中,向具有器官或组织的纤维化或具有发生器官或组织的纤维化倾向的受试者施用本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物与一种或多种用于治疗纤维化的其他药剂。在一些实施方案中,所述一种或多种药剂包括皮质类固醇、免疫抑制剂、B细胞拮抗剂和子宫珠蛋白。

[0240] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的皮肤病学障碍。此类皮肤病学障碍包括但不限于皮肤的增殖性或炎性障碍,如特应性皮炎、大疱性障碍、胶原性疾病(collagenoses)、银屑病、硬皮病、银屑病性病变(psoriatic lesion)、皮炎、接触性皮炎、湿疹、荨麻疹、酒渣鼻、伤口愈合、瘢痕、增生性瘢痕、瘢痕疙瘩、川崎病、酒渣鼻、舍格伦-拉松综合征(Sjogren-Larsson syndrome)或荨麻疹。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)用于治疗系统性硬化病。

[0241] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)可用于治疗或预防受试者的炎症。例如,可以将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)用于治疗或预防受试者的炎性或免疫障碍。

[0242] 炎性/免疫障碍的例子包括银屑病、类风湿性关节炎、血管炎、炎性肠病、皮炎、骨关节炎、哮喘、炎性肌肉疾病、过敏性鼻炎、阴道炎、间质性膀胱炎、硬皮病、湿疹、同种异体或异种移植(器官、骨髓、干细胞以及其他细胞和组织)移植排斥、移植抗宿主病、红斑狼疮、炎性疾病、I型糖尿病、肺纤维化、皮肌炎、舍格伦综合征、甲状腺炎(例如,桥本氏甲状腺炎和自身免疫性甲状腺炎)、重症肌无力、自身免疫性溶血性贫血、多发性硬化、囊性纤维化、慢性复发性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、变应性结膜炎和特应性皮炎。

[0243] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗受试者的疼痛。在一些实施方案中,疼痛是急性疼痛或慢性疼痛。在一些实施方案中,疼痛是神经性疼痛。

[0244] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗纤维肌痛。纤维肌痛被认为起源于收缩肌(随意肌)中纤维瘢痕组织的形成。纤维化会束缚组织并且抑制血流,从而导致疼痛。

[0245] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗癌症。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于治疗恶性和良性增殖性疾病。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物用于预防或减轻肿瘤细胞的增殖、癌的侵袭和转移、胸膜间皮瘤(Yamada, Cancer Sci., 2008, 99 (8), 1603-1610)或腹膜间皮瘤、癌性疼痛、骨转移瘤(Boucharaba等人, J Clin. Invest., 2004, 114 (12), 1714-1725; Boucharaba等人, Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103 (25) 9643-9648)。本文提供了一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物。在一些实施方案中,本文提供的方法进一步包括施用第二治疗剂,其中所述第二治疗剂是抗癌剂。

[0246] 如本文所用,术语“癌症”是指倾向于以不受控制的方式增殖并且在一些情况下转移(扩散)的细胞的异常生长。癌症的类型包括但不限于处于具有或不具有转移的任何疾病阶段的实体瘤(如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心脏、肾、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤或基底细胞癌)的那些)或血液肿瘤(如白血病)。

[0247] 癌症的另外的非限制性例子包括急性成淋巴细胞性白血病、急性髓系白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤样/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑干胶质瘤、脑肿瘤、脑和脊髓肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、结肠癌、结直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、胚胎性肿瘤(embryonal tumor)、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食道癌、尤文氏肉瘤家族肿瘤(ewing sarcoma family of tumor)、眼癌、视网膜母细胞瘤、胆囊癌、胃癌(gastric/stomach cancer)、胃肠道类癌肿瘤(gastrointestinal carcinoid tumor)、胃肠道间质瘤(GIST)、胃肠道间质细胞瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑色素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、卡波西肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病、急性成淋巴细胞白血病、急性髓系白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、毛细胞白血病、肝癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、伯基特淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症

(Waldenstrommacroglobulinemia)、髓母细胞瘤、髓上皮瘤、黑色素瘤、间皮瘤、口癌(mouth cancer)、慢性髓细胞性白血病、髓系白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇

金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌(oral cancer)、口咽癌、骨肉瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、上皮性卵巢癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低度恶性潜能肿瘤(ovarian low malignant potential tumor)、胰腺癌、乳头瘤病、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、中分化松果体实质瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层肿瘤、垂体瘤、浆细胞肿瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺胚细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾腺癌、肉瘤、尤文氏肉瘤家族肿瘤、肉瘤、卡波西肉瘤(kaposi)、塞扎里综合征(Sezary syndrome)、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌(stomach/gastric cancer)、幕上原始神经外胚层肿瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、华氏巨球蛋白血症和肾母细胞瘤。

[0248] 在一些实施方案中,本文提供了一种治疗受试者的过敏性障碍的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如本文所提供的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)可用于治疗受试者的呼吸系统疾病、障碍或病症。例如,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)可以治疗受试者的哮喘(例如,慢性哮喘)。

[0249] 如本文所用,术语“呼吸系统疾病”是指影响涉及呼吸的器官(如鼻、咽喉、喉、咽鼓管、气管、支气管、肺、相关肌肉(例如,隔膜和肋间的)和神经)的疾病。呼吸系统疾病的非限制性例子包括哮喘、成人型呼吸窘迫综合征和过敏性(外因性)哮喘、非过敏性(内因性)哮喘、急性重症哮喘、慢性哮喘、临床哮喘、夜间哮喘、过敏原诱导的哮喘、阿司匹林敏感性哮喘、运动诱发性哮喘、等二氧化碳过度通气(isocapnic hyperventilation)、儿童发作哮喘、成人发作哮喘、咳嗽变异性哮喘、职业性哮喘、类固醇抵抗型哮喘(steroid-resistant asthma)、季节性哮喘、季节性过敏性鼻炎、常年性过敏性鼻炎、慢性阻塞性肺疾病(包括慢性支气管炎或肺气肿、肺动脉高压、间质性肺纤维化和/或气道炎症和囊性纤维化、和缺氧)。

[0250] 如本文所用的术语“哮喘”是指特征在于与任何原因(内因性、外因性或两者兼有;过敏性的或非过敏性的)的气道狭窄相关的肺气流变化的任何肺部障碍。术语哮喘可以与一个或多个形容词一起使用以表明原因。

[0251] 本文进一步提供了用于治疗或预防受试者的慢性阻塞性肺疾病的方法,所述方法包括施用如本文所提供的治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。慢性阻塞性肺疾病的例子包括但不限于慢性支气管炎或肺气肿、肺动脉高压、间质性肺纤维化和/或气道炎症以及囊性纤维化。

[0252] 在一些实施方案中,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)可用于治疗或预防受试者的神经系统障碍。如本文所用,术语“神经系统障碍”是指改变脑、脊髓或外周神经系统的结构或功能的病症,包括但不限于阿尔茨海默病、脑水肿、脑缺血、中风、

多发性硬化、神经病变、帕金森病、钝挫伤或手术创伤后发现的病症(包括术后认知功能障碍和脊髓或脑干损伤);以及神经学方面的障碍(如退行性椎间盘疾病和坐骨神经痛)。

[0253] 在一些实施方案中,本文提供了一种用于治疗或预防受试者的CNS障碍的方法。CNS障碍的非限制性例子包括多发性硬化、帕金森病、阿尔茨海默病、中风、脑缺血、视网膜缺血、术后认知功能障碍、偏头痛、外周神经病变/神经性疼痛、脊髓损伤、脑水肿和头部损伤。

[0254] 本文还提供了治疗或预防受试者的心血管疾病的方法。如本文所用的术语“心血管疾病”是指影响心脏或血管或两者的疾病,包括但不限于:心律失常(arrhythmia)(心房性或心室性或两者);动脉粥样硬化及其后遗症;心绞痛;心脏节律异常(cardiac rhythm disturbance);心肌缺血;心肌梗死;心脏或血管动脉瘤;血管炎、中风;肢体、器官或组织的外周阻塞性动脉病;脑、心脏或其他器官或组织的缺血后再灌注损伤;内毒素休克、手术休克或创伤性休克;高血压、瓣膜性心脏病、心力衰竭、血压异常;休克;血管收缩(包括与偏头痛有关的血管收缩);血管异常、炎症、局限于单一器官或组织的功能不全。例如,本文提供了用于治疗或预防血管收缩、动脉粥样硬化及其后遗症心肌缺血、心肌梗死、主动脉瘤、血管炎和中风的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)。

[0255] 在一些实施方案中,本文提供了用于减轻心肌缺血和/或内毒素休克后心脏再灌注损伤的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)。

[0256] 本文进一步提供了用于减轻受试者的血管收缩的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)。例如,本文提供了用于降低受试者的血压或防止受试者的血压升高的方法,所述方法包括施用治疗有效量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)。

药物组合物和施用模式

[0257] 本文提供的化合物通常以药物组合物的形式施用。

[0258] 当用作药物时,本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)(包括其药学上可接受的盐或溶剂化物)可以以药物组合物的形式施用。这些组合物可以以药学领域中熟知的方式制备,并且可以通过各种途径施用,取决于是希望局部治疗还是希望全身治疗以及待治疗的区域。施用可以是外用(包括透皮、表皮、眼部和粘膜,包括鼻内、阴道和直肠递送)、肺部(例如,通过吸入或吹入散剂或气雾剂,包括通过雾化器;气管内或鼻内)、口服或肠胃外。口服施用可以包括配制用于每天一次或每天两次(BID)施用的剂型。肠胃外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内肌肉内或注射或输注;或颅内,例如鞘内或心室内施用。肠胃外施用可以呈单次推注剂量的形式或者可以例如通过连续灌注泵。用于外用施用的药物组合物和配制品可以包括透皮贴剂、软膏、洗剂、乳膏、凝胶、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体以

及散剂。常规的药物载体,水性、粉末或油性基质,增稠剂等可以是必要的或希望的。

[0259] 本文还提供了药物组合物,所述药物组合物含有作为活性成分的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)与一种或多种药学上可接受的赋形剂(载体)的组合。例如,使用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)制备的药物组合物。在一些实施方案中,组合物适合于外用施用。在制造本文提供的组合物中,典型地将活性成分与赋形剂混合,用赋形剂稀释或封装在这样的载体内,所述载体呈例如胶囊、小药囊(sachet)、纸或其他容器的形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,所述材料充当活性成分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可以处于片剂、丸剂、散剂、锭剂、小袋、扁囊剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆、气雾剂(作为固体或在液体介质中)、软膏(含有例如以活性化合物的重量计至多10%)、软和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射溶液、和无菌包装散剂的形式。在一些实施方案中,组合物被配制用于口服施用。在一些实施方案中,组合物是固体口服配制品。在一些实施方案中,组合物被配制为片剂或胶囊。

[0260] 本文进一步提供了药物组合物,所述药物组合物含有本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)与药学上可接受的赋形剂。含有本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)作为活性成分的药物组合物可以根据常规药物复配技术通过将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)与药物载体密切混合来制备。载体可以采用许多种形式,取决于所希望的施用途径(例如,口服、肠胃外)。在一些实施方案中,组合物是固体口服组合物。

[0261] 合适的药学上可接受的载体是本领域熟知的。这些药学上可接受的载体中的一些的描述可以在由the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain出版的The Handbook of Pharmaceutical Excipients中找到。

[0262] 配制药物组合物的方法已描述在大量出版物中,如Pharmaceutical Dosage Forms:Tablets,第二版,Revised and Expanded,第1-3卷,由Lieberman等人编辑;Pharmaceutical Dosage Forms:Parenteral Medications,第1-2卷,由Avis等人编辑;和Pharmaceutical Dosage Forms:Disperse Systems,第1-2卷,由Lieberman等人编辑;由Marcel Dekker, Inc.出版。

[0263] 药学上可接受的赋形剂包括但不限于离子交换剂;氧化铝;硬脂酸铝;卵磷脂;自

乳化药物递送系统 (SEDDS), 如d- α -生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯; 以药物剂型使用的表面活性剂, 如Tween、泊洛沙姆 (poloxamer) 或其他类似聚合物递送基体; 血清蛋白, 如人血清白蛋白; 缓冲物质, 如磷酸盐、tris、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾; 饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物; 水、盐或电解质, 如硫酸鱼精蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠; 锌盐; 胶态二氧化硅; 三硅酸镁; 聚乙烯吡咯烷酮; 基于纤维素的物质; 聚乙二醇; 羧甲基纤维素钠; 聚丙烯酸酯; 蜡; 聚乙烯-聚氧化丙烯嵌段共聚物; 以及羊毛脂。环糊精 (如 α -环糊精、 β -环糊精和 γ -环糊精) 或经化学改性的衍生物如羟基烷基环糊精 (包括2-和3-羟丙基- β -环糊精) 或其他溶解衍生物也可以用于增强如本文所提供的化合物的递送。可以制备含有在0.005%至100%范围内的如本文所提供的化学实体并且其余部分由无毒赋形剂构成的剂型或组合物。所考虑的组合物可以含有0.001%-100%、在一个实施方案中0.1%-95%、在另一实施方案中75%-85%、在另一实施方案中20%-80%的本文提供的化学实体。制备此类剂型的实际方法是本领域技术人员已知的或将显而易见的; 例如, 参见Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第22版 (Pharmaceutical Press, London, UK, 2012)。

[0264] 在一些实施方案中, 可以将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物 (例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物) 或如本文所提供的药物组合物通过任何公认的施用途向有需要的受试者施用。可接受的施用途包括但不限于经颊、皮肤、宫颈内、鼻窦内、气管内、肠内、硬膜外、间质、腹腔内、动脉内、支气管内、囊内、脑内、脑池内、冠状动脉内、皮内、导管内、十二指肠内、硬膜内、表皮内、食管内、胃内、牙龈内、回肠内、淋巴管内、髓内、脑膜内、肌内、卵巢内、腹膜内、前列腺内、肺内、窦内、脊柱内、滑膜内、睾丸内、鞘内、管内、瘤内、宫内、血管内、静脉内、鼻 (例如, 鼻内)、鼻胃、口服、肠胃外、经皮、经硬膜、直肠、呼吸 (吸入)、皮下、舌下、粘膜下、外用、透皮、透粘膜、透气管、输尿管、尿道和阴道。在一些实施方案中, 优选的施用途为肠胃外 (例如, 瘤内)。

[0265] 在一些实施方案中, 可以将如本文所提供的本文公开的化合物 (例如, 式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物) 或其药物组合物配制用于肠胃外施用, 例如配制用于经由动脉内、胸骨内、颅内、静脉内、肌内、皮下或腹膜内途径注射。例如, 此类组合物可以制备为可注射剂, 作为液体溶液或混悬剂; 也可以制备适合于在注射之前添加液体后制备溶液或混悬剂的固体形式; 并且制剂也可以乳化。鉴于本公开文本, 此类配制品的制备将是本领域技术人员已知的。在一些实施方案中, 使用装置进行肠胃外施用。例如, 此类装置可以包括针注射器、微针注射器、无针注射器和输注技术。

[0266] 在一些实施方案中, 适合于注射的药物形式包括无菌水溶液或分散体; 包含芝麻油、花生油或丙二醇的配制品; 以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌散剂。在一些实施方案中, 形式必须是无菌的并且必须在其可容易注射的程度上是流体的。在一些实施方案中, 所述形式在制造和储存条件下应是稳定的并且必须在抵抗微生物 (如细菌和真菌) 的污染作用的情况下保存。

[0267] 在一些实施方案中, 载体也可以是溶剂或分散介质, 所述溶剂或分散介质含有例如水、乙醇、多元醇 (例如, 甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)、其合适的混合物以及植物油。

在一些实施方案中,例如通过使用包衣(如卵磷脂),在分散液的情况下通过维持所希望的粒度,以及通过使用表面活性剂,可以维持适当的流动性。在一些实施方案中,防止微生物的作用可以通过各种抗细菌和抗真菌剂(例如,对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞等)来达到。在一些实施方案中,包括等渗剂,例如糖或氯化钠。在一些实施方案中,通过在组合物中使用延迟吸收的药剂(例如,单硬脂酸铝和明胶),可以延长可注射组合物的吸收。

[0268] 在一些实施方案中,无菌可注射溶液通过以下方式来制备:将所需量的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)根据需要掺入具有以上列举的多种其他成分的适当溶剂中,然后进行过滤杀菌。在一些实施方案中,分散体通过以下方式制备:将各种无菌活性成分掺入无菌媒介物中,所述媒介物含有基础分散介质和来自上文列举的那些成分的所需其他成分。在一些实施方案中,无菌散剂用于制备无菌可注射溶液。在一些实施方案中,制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其由其先前无菌过滤的溶液产生活性成分加上任何另外希望成分的散剂。

[0269] 在一些实施方案中,在作为凝胶、乳膏、灌肠剂或直肠栓剂的直肠组合物中可使用的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于以下中的任一个或多个:可可脂甘油酯、合成聚合物(如聚乙烯吡咯烷酮)、PEG(如PEG软膏)、甘油、经甘油处理的明胶、氢化植物油、泊洛沙姆、各种分子量的聚乙二醇与聚乙二醇脂肪酸酯的混合物、凡士林、无水羊毛脂、鲨鱼肝油、糖精钠、薄荷醇、甜杏仁油、山梨糖醇、苯甲酸钠、anoxid SBN、香草精油、气雾剂、苯氧基乙醇中的对羟基苯甲酸酯、甲基对氧基苯甲酸钠、丙基对氧基苯甲酸钠、二乙胺、卡波姆、卡波普(carbopol)、甲基氧基苯甲酸酯、聚乙二醇鲸蜡硬脂基醚、椰油酰基辛酸癸酸酯(cocoyl caprylocaprate)、异丙醇、丙二醇、液体石蜡、黄原胶、羧基-偏亚硫酸氢盐、依地酸钠、苯甲酸钠、偏亚硫酸氢钾、葡萄柚种子提取物、甲基磺酰基甲烷(MSM)、乳酸、甘氨酸、维生素(如维生素A和E)和乙酸钾。

[0270] 在一些实施方案中,栓剂可以通过将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或如本文所提供的药物组合物与合适的无刺激性赋形剂或载体混合来制备,所述赋形剂或载体如可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡,其在环境温度下是固体但在体温下是液体并且因此在直肠中融化并且释放活性化合物。在一些实施方案中,用于直肠施用的组合物呈灌肠剂的形式。

[0271] 在一些实施方案中,将如本文所提供的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或其药物组合物配制用于通过口服施用的方式(例如,固体或液体剂型)局部递送至消化道或GI道。

[0272] 在一些实施方案中,用于口服施用的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在一些实施方案中,将本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)与一种或多种药学上可接受的赋形剂如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下物质混合:

a) 填充剂或增量剂,如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸;b) 粘合剂,例如像羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶;c) 保湿剂,如甘油;d) 崩解剂,如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;e) 溶液阻滞剂,如石蜡;f) 吸收促进剂,如季铵化合物;g) 润湿剂,例如像鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;h) 吸附剂,如高岭土和膨润土;以及i) 润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。例如,在胶囊、片剂及丸剂的情况下,剂型还可以包含缓冲剂。在一些实施方案中,类似类型的固体组合物也可作为填充剂用于使用如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂的软和硬填充明胶胶囊中。

[0273] 在一些实施方案中,药物组合物将采用诸如丸剂或片剂的单位剂型的形式,并且因此,除了如本文所提供的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)之外,组合物还含有稀释剂,如乳糖、蔗糖、磷酸二钙等;润滑剂,如硬脂酸镁等;以及粘合剂,如淀粉、阿拉伯胶、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、纤维素、纤维素衍生物等。在一些实施方案中,将作为另一种固体剂型的散剂、球形造粒物(marume)、溶液或混悬剂(例如,在碳酸亚丙酯、植物油、PEG、泊洛沙姆124或三酸甘油酯中)包囊在胶囊(明胶或纤维素基质胶囊)中。在一些实施方案中,还考虑了如本文所提供的一种或多种化合物和药物组合物或额外活性剂在物理上分离的单位剂型;例如,具有各药物的颗粒的胶囊(或胶囊中的片剂);二层片剂;二室囊形片(gel caps)等。在一些实施方案中,还考虑了肠溶包被或延迟释放口服剂型。

[0274] 在一些实施方案中,其他生理学上可接受的化合物可以包含湿润剂、乳化剂、分散剂或特别可用于防止微生物生长或活动的防腐剂。例如,各种防腐剂是众所周知的并且包括例如苯酚和抗坏血酸。

[0275] 在一些实施方案中,赋形剂是无菌的并且一般不含不希望物质。例如,这些组合物可以通过常规的众所周知的杀菌技术来杀菌。在一些实施方案中,对于各种口服剂型赋形剂,如片剂及胶囊,不需要杀菌。例如,美国药典/国家处方集(United States Pharmacopeia/National Formulary, USP/NF)标准可以是足够的。

[0276] 在一些实施方案中,将如本文所提供的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或其药物组合物配制用于眼部施用。在一些实施方案中,眼部组合物可以包括而限于以下中的一种或多种:粘精(viscogen)(例如,羧甲基纤维素、甘油、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇);稳定剂(例如,普洛尼克(pluronic)(三嵌段共聚物)、环糊精);防腐剂(例如,苯扎氯铵(benzalkonium chloride)、EDTA、SofZia(硼酸、丙二醇、山梨糖醇和氯化锌; Alcon Laboratories, Inc.)、Purite(稳定化的氧氯复合物; Allergan, Inc.))。

[0277] 在一些实施方案中,将如本文所提供的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)或其药物组合物配制用于向皮肤或粘膜的外用施用(例如,经皮地或透皮地)。在一些实施方案中,外用组合物可以包括软膏和乳膏。在一些实施方案中,软膏是典型地基于矿脂或其他石油衍生物的半固体制剂。在一些实施方案中,含有所选活性剂的乳膏典型地是粘稠液体或半固体乳剂,常常是水包油或油包水的。例如,乳膏基质典型地是可水洗的,并且含有油相、乳化剂和水相。例如,油相,有时也称作“内部”相,通常由矿脂和脂肪

醇如鲸蜡醇或硬脂醇构成；尽管不是必需的，但水相的体积通常超过油相，并且通常含有保湿剂。在一些实施方案中，乳膏配制品中的乳化剂通常是非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。在一些实施方案中，像其他载体或媒介物那样，软膏基质应是惰性、稳定、无刺激性且不致敏的。

[0278] 在任一个前述实施方案中，如本文所提供的药物组合物可以包含以下中的一种或多种：脂质、双层间交联多层囊泡、生物可降解的基于聚(D,L-乳酸-共-乙醇酸)[PLGA]的或基于聚酐的纳米颗粒或微颗粒，以及纳米多孔颗粒负载型脂质双层。

[0279] 在一些实施方案中，本文公开的化合物(例如，式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)的剂量是基于多种因素来确定的，所述因素包括但不限于受试者的类型、年龄、体重、性别、医学病症；受试者的医学病症的严重程度；施用途径以及化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的活性。在一些实施方案中，用于特定情况的适当剂量可以通过医学领域技术人员来确定。在一些实施方案中，总每日剂量可以分成多份并且在一整天内以多份施用或借助提供连续递送的方式施用。

[0280] 在一些实施方案中，将本文公开的化合物(例如，式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)以约0.01至约1000mg的剂量施用。例如，约0.1至约30mg、约10至约80mg、约0.5至约15mg、约50mg至约200mg、约100mg至约300mg、约200至约400mg、约300mg至约500mg、约400mg至约600mg、约500mg至约800mg、约600mg至约900mg、或约700mg至约1000mg。在一些实施方案中，剂量是治疗有效量。

[0281] 在一些实施方案中，将如本文所提供的本文公开的化合物(例如，式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)以约0.0002mg/Kg至约100mg/Kg(例如，约0.0002mg/Kg至约50mg/Kg；约0.0002mg/Kg至约25mg/Kg；约0.0002mg/Kg至约10mg/Kg；约0.0002mg/Kg至约5mg/Kg；约0.0002mg/Kg至约1mg/Kg；约0.0002mg/Kg至约0.5mg/Kg；约0.0002mg/Kg至约0.1mg/Kg；约0.001mg/Kg至约50mg/Kg；约0.001mg/Kg至约25mg/Kg；约0.001mg/Kg至约10mg/Kg；约0.001mg/Kg至约5mg/Kg；约0.001mg/Kg至约1mg/Kg；约0.001mg/Kg至约0.5mg/Kg；约0.001mg/Kg至约0.1mg/Kg；约0.01mg/Kg至约50mg/Kg；约0.01mg/Kg至约25mg/Kg；约0.01mg/Kg至约10mg/Kg；约0.01mg/Kg至约5mg/Kg；约0.01mg/Kg至约1mg/Kg；约0.01mg/Kg至约0.5mg/Kg；约0.01mg/Kg至约0.1mg/Kg；约0.1mg/Kg至约50mg/Kg；约0.1mg/Kg至约25mg/Kg；约0.1mg/Kg至约10mg/Kg；约0.1mg/Kg至约5mg/Kg；约0.1mg/Kg至约1mg/Kg；约0.1mg/Kg至约0.5mg/Kg)的剂量施用。在一些实施方案中，将如本文所提供的本文公开的化合物(例如，式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)以约100mg/Kg的剂量施用。

[0282] 在一些实施方案中，本文公开的化合物(例如，式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集的类似物或溶剂化物)的前述剂量可以在每日基础上(例如，作为单剂量或作为两个或多个分开的剂量)或在非每日基础上(例如，每隔一天、每两天、每三天、每周一次、每周两次、每两周一次、一个月一次)施用。

[0283] 在一些实施方案中,如本文所提供的本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)的施用时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,停止施用的时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)向受试者施用一定的时间段,随后是单独的时间段,在所述单独的时间段内停止施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)。在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)向受试者施用第一时间段,以及在第一时间段后的第二时间段,其中在第二时间段期间停止施用,随后是第三时间段,在所述第三时间段开始施用本文公开的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物),然后是在第三时间段后的第四时间段,在所述第四时间段停止施用。例如,施用本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)的时间段、随后停止施用的时间段在确定或不确定的时间段内重复。在一些实施方案中,施用时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。在一些实施方案中,停止施用的时间段是1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、3周、4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周、12周、4个月、5个月、6个月、7个月、8个月、9个月、10个月、11个月、12个月或更长时间。

[0284] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)口服施用于受试者,每天一次或多次(例如,每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)。

[0285] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)通过肠胃外施用于受试者,每天一次或多次(例如,1至4次、每天一次、每天两次、每天三次、每天四次或单次每日剂量)。

[0286] 在一些实施方案中,将本文公开的化合物(例如,式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、立体异构体的混合物、互变异构体、同位素富集类似物或溶剂化物)通过肠胃外施用每周施用于受试者。

化合物的合成

[0287] 本公开文本的化合物可以使用例如以下通用方法和程序从容易获得的起始材料制备。将理解,除非另有说明,否则在给出某些工艺条件(即,反应温度、时间、反应物的摩尔比、溶剂、压力等)的情况下,也可以使用其他工艺条件。最佳反应条件可以随所用的反应物或溶剂而变化,但是此类条件可以由本领域技术人员通过常规优化程序确定。

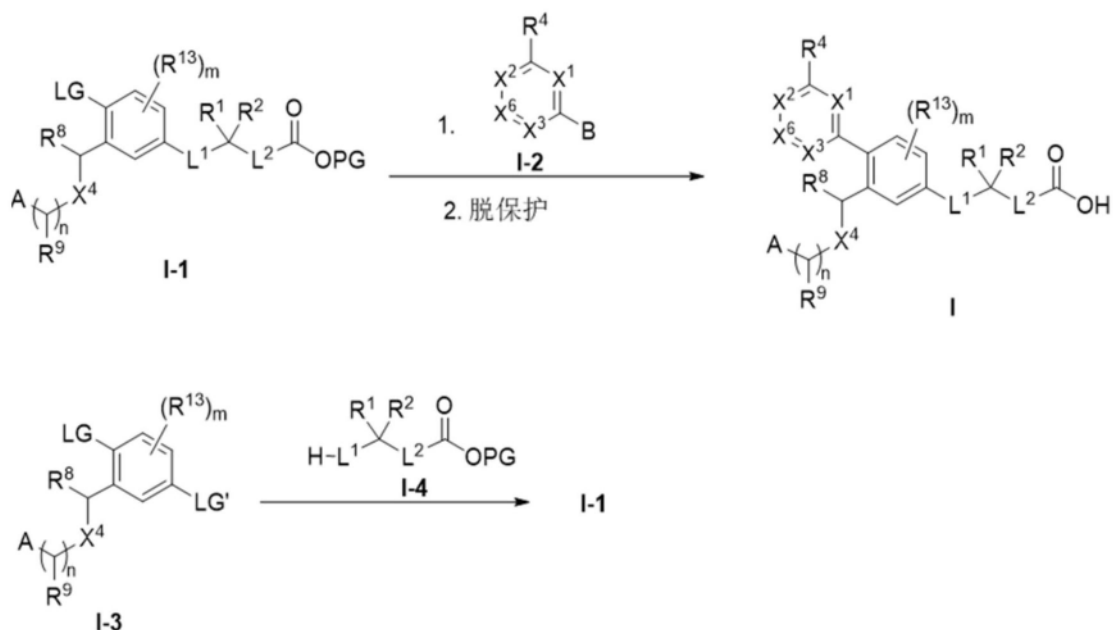
[0288] 另外,如对于本领域技术人员而言将清楚的,常规保护基团可能是必要的以防止某些官能团经历不希望的反应。用于各种官能团的合适保护基团以及用于保护和去保护某些官能团的合适条件是本领域熟知的。例如,在T.W.Greene和G.M.Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*,第3版,Wiley,New York以及其中引用的参考文献中描述了许多保护基团。

[0289] 此外,本公开文本的化合物可以含有一个或多个手性中心。因此,如果需要,可以将此类化合物制备或分离为纯的立体异构体,即作为单独的对映异构体或非对映异构体或者作为立体异构体富集的混合物。除非另有指示,否则所有此类立体异构体(和富集的混合物)都被包括在本公开文本的范围内。纯的立体异构体(或富集的混合物)可以使用例如本领域熟知的光活性起始材料或立体选择性试剂来制备。可替代地,可以使用例如手性柱色谱法、手性拆分剂等来分离此类化合物的外消旋混合物。

[0290] 用于以下反应的起始材料通常是已知的化合物,或者可以通过已知的程序或其明显的修改来制备。例如,许多起始材料可从商业供应商(如Aldrich Chemical Co. (美国威斯康辛州密尔沃基)、Bachem (美国加利福尼亚州托伦斯)、EMKA-Chemie GmbH & Co. KG (德国埃兴)或Millipore Sigma (美国马萨诸塞州伯灵顿))处获得。其他起始材料可以通过在标准参考文本中描述的程序或其明显的修改形式来制备,所述标准参考文本如Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*,第1-15卷(John Wiley, and Sons, 1991); *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds*,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers, 1989); *Organic Reactions*,第1-40卷(John Wiley, and Sons, 1991); *March's Advanced Organic Chemistry* (John Wiley, and Sons, 第5版, 2001) 和 *Larock's Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)。

[0291] 方案I说明了可以采用以合成本文公开的化合物的一般方法,其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^6 、A、m、n、 L^1 和 L^2 中的每一个独立地如本文所定义, LG和LG'是合适的离去基团,如卤代基(例如, Cl、Br或I), 其中LG和LG'不是相同的, PG是合适的羧基保护基团,如烷基或苄基,并且B是合适的偶联官能团,如但不限于硼酸或其衍生物,如硼酸酯(例如, $-B(R^{50})_2$), 其中每个 R^{50} 独立地是烷基或经取代的烷基,或者两个 R^{50} 连接以形成环状硼酸酯,其可以任选地被取代(例如, 频哪醇硼酸酯)。

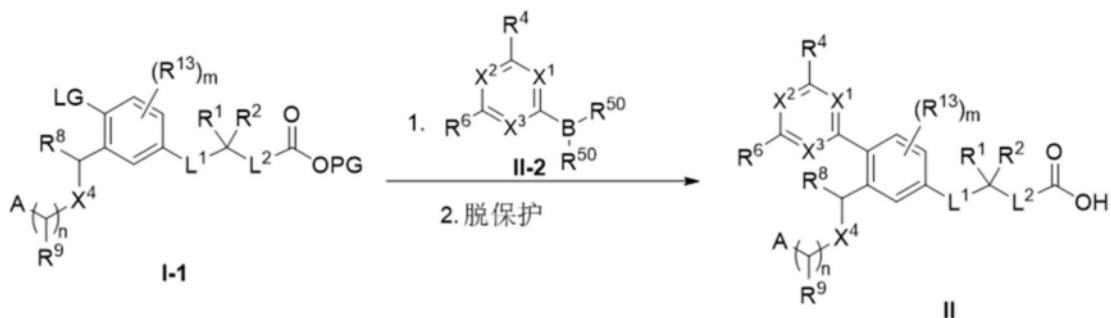
方案I



[0292] 式I的化合物通过以下方法来制备：首先将化合物I-1偶联，随后进行脱保护以得到式I的游离酸，其中B是合适的偶联官能团，如但不限于硼酸或其衍生物（如硼酸酯（环状或无环））、卤化锌或卤化镁、有机锡化合物（如三丁基甲锡烷或三甲基甲锡烷）、氟磺酰基酯、锡、钠等。通常利用此类反应用于芳族官能化，并且此类反应通常在合适的催化剂的存在下进行，所述催化剂如但不限于钯催化剂，包括[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯化物、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂或三(二亚苺基丙酮)二钯(0)等；或铜催化剂，如CuCl或CuI；以及如果需要，使用合适的溶剂/溶剂混合物的本领域技术人员已知的适合的介质、助催化剂和/或碱。反应完成后，可以通过常规技术（如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等）回收式I的化合物。在某些实施方案中，当需要控制立体化学时，对反应条件的适当控制和对用于试剂的取代基的选择可以至少部分地决定或保持多种立体异构体的形成。化合物I-1和I-2可以商购获得或从头合成。例如，如上述方案I所示，化合物I-1可以在标准亲核芳族取代条件下通过将化合物I-3与化合物I-4偶联来制备。

[0293] 方案II说明了可以采用以合成本文公开的化合物的一般方法，其中R¹、R²、R⁴、R⁶、R⁸、R⁹、R¹³、X¹、X²、X³、X⁴、A、m、n、L¹和L²中的每一个独立地如本文所定义，LG和LG'是合适的离去基团，如卤代基（例如，Cl、Br或I），其中LG和LG'不是相同的，PG是合适的羧基保护基团，如烷基或苄基，并且B是合适的偶联官能团，如但不限于硼酸或其衍生物，如硼酸酯（例如，-B(R⁵⁰)₂，其中每个R⁵⁰独立地是烷基或经取代的烷基，或者两个R⁵⁰连接以形成环状硼酸酯，其可以任选地被取代（例如，频哪醇硼酸酯））。

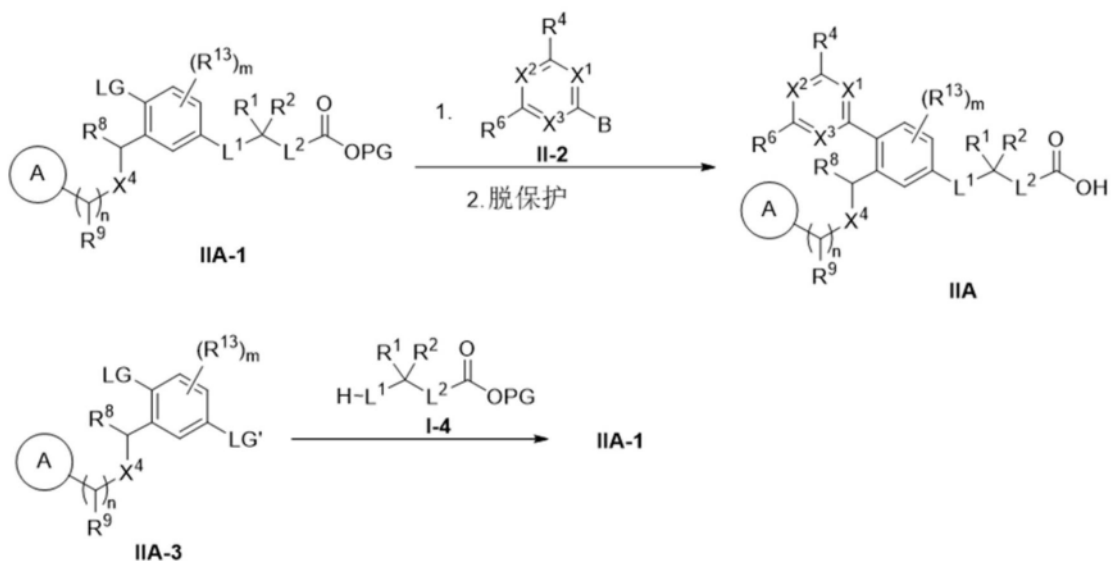
方案II



[0294] 式II的化合物通过以下制备:首先将化合物II-1偶联,随后进行脱保护以得到式II的游离酸,其中B是合适的官能团,如但不限于硼酸或其衍生物(如硼酸酯(环状或无环))、卤化锌或卤化镁、有机锡化合物(如三丁基甲锡烷或三甲基甲锡烷)、氟磺酰基酯、锡、钠、氢等。通常利用此类反应用于芳族官能化,并且此类反应通常在合适的催化剂的存在下进行,所述催化剂如但不限于钯催化剂,包括[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯化物、Pd(OAc)₂、Pd(PPh₃)₄、PdCl₂(PPh₃)₂或三(二亚苄基丙酮)二钯(0)等;或铜催化剂,如CuCl或CuI;以及如果需要,使用合适的溶剂/溶剂混合物的本领域技术人员已知的适合的介质、助催化剂和/或碱。反应完成后,可以通过常规技术(如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等)回收式II的化合物。在某些实施方案中,当需要控制立体化学时,对反应条件的适当控制和对用于试剂的取代基的选择可以至少部分地决定或保持多种立体异构体的形成。化合物I-1和II-2可以商购获得或从头合成。

[0295] 方案III说明了可以采用以合成本文公开的化合物的一般方法,其中R¹、R²、R⁴、R⁶、R⁸、R⁹、R¹³、X¹、X²、X³、X⁴、环A、m、n、L¹和L²中的每一个独立地如本文所定义,LG和LG'是合适的离去基团,如卤代基(例如,Cl、Br或I),其中LG和LG'不是相同的,PG是合适的羧基保护基团,如烷基或苄基,并且B是合适的偶联官能团,如但不限于硼酸或其衍生物,如硼酸酯(例如,-B(R⁵⁰)₂,其中每个R⁵⁰独立地是烷基或经取代的烷基,或者两个R⁵⁰连接以形成环状硼酸酯,其可以任选地被取代(例如,频哪醇硼酸酯))。

方案III



[0296] 式IIA的化合物通过以下制备:首先将化合物IIA-1偶联,随后进行脱保护以得到式IIA的游离酸,其中B是合适的官能团,如但不限于硼酸或其衍生物(如硼酸酯(环状或无

环))、卤化锌或卤化镁、有机锡化合物(如三丁基甲锡烷或三甲基甲锡烷)、氟磺酰基酯、锡、钠、氢等。通常利用此类反应用于芳族官能化,并且此类反应通常在合适的催化剂的存在下进行,所述催化剂如但不限于钯催化剂,包括[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯化物、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 或三(二亚苄基丙酮)二钯(0)等;或铜催化剂,如 CuCl 或 CuI ;以及如果需要,使用合适的溶剂/溶剂混合物的本领域技术人员已知的适合的介质、助催化剂和/或碱。反应完成后,可以通过常规技术(如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等)回收式IIA的化合物。在某些实施方案中,当需要控制立体化学时,对反应条件的适当控制和对用于试剂的取代基的选择可以至少部分地决定或保持多种立体异构体的形成。化合物IIA-1和II-2可以商购获得或从头合成。例如,如上述方案III所示,化合物IIA-1可以在标准亲核芳族取代条件下通过将化合物IIA-3与化合物I-4偶联来制备。

[0297] 应当理解,每种中间体(例如,化合物I-1、II-1、I-2、I-3、II-3和I-4)的多种取代基可以在添加I-2或II-2部分之前(如方案I、方案II或方案II所示)或之后进行修饰或添加。例如,可以在上述方案所示步骤之前或之后附加A或环A。A或环A部分可以在取代反应条件下偶联至 X^4 前体。

[0298] 对于方案I、方案II或方案II所示的任何化合物,应该理解,在任何步骤都可以通过官能团相互转化提供多种衍生物。在一些实施方案中,式I-1、II-1、IIA-1、I-2、II-2、I-3、II-3、IIA-3或I-4的多种取代基(例如,A、环A、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{13} 、 X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^6 、m、n、 L^1 和 L^2)如本文所定义。然而,在任何步骤中反应之前化合物I、II、IIA、I-1、II-1、IIA-1、I-2、II-2、I-3、II-3、IAI-3或I-4的衍生化和/或所得的反应产物的进一步衍生化提供式I、式II或式IIA的多种化合物。适当的起始材料和试剂可以购买得到或通过本领域技术人员已知的方法制备。每个反应完成后,可以回收中间体或最终化合物中的每一种,并且任选地通过常规技术(如中和、萃取、沉淀、色谱法、过滤等)进行纯化。其他用于实现本公开文本的化合物的修饰属于本领域技术范围内。

一般合成

[0299] 本文所述的化合物的典型实施方案可以使用以下所述的通用反应方案来合成。鉴于本文的描述,应显而易见的是,可以通过用具有类似结构的其他材料替代起始材料来改变通用方案,以产生相应不同的产物。以下合成的描述提供了关于起始材料可以如何变化以提供相应产物的许多实施例。鉴于定义了取代基团的所希望的产物,通常可以通过检查确定必需的起始原料。起始材料通常从商业来源获得或者使用公开的方法合成。为了合成作为本公开文本中所述的实施方案的化合物,对待合成的化合物的结构的检查将提供每个取代基团的身份。鉴于本文的实施例,通过简单的检查过程,最终产物的身份通常将使必需的起始材料的身份显而易见。通常,本文所述的化合物在室温和压力下典型地是稳定的和可分离的。

实施例

[0300] 包括以下实施例以展示本公开文本的具体实施方案。本领域技术人员应理解,以下实施例中公开的技术代表在本公开文本的实践中很好地起作用的技术,并且因此可以被认为是构成其实践的具体模式。然而,根据本公开文本,本领域技术人员应理解,在不脱离本公开文本的精神和范围的情况下,可以在所公开的具体实施方案中进行许多改变并且仍然获得相同或相似的结果。

[0301] 缩写(如本文所用):

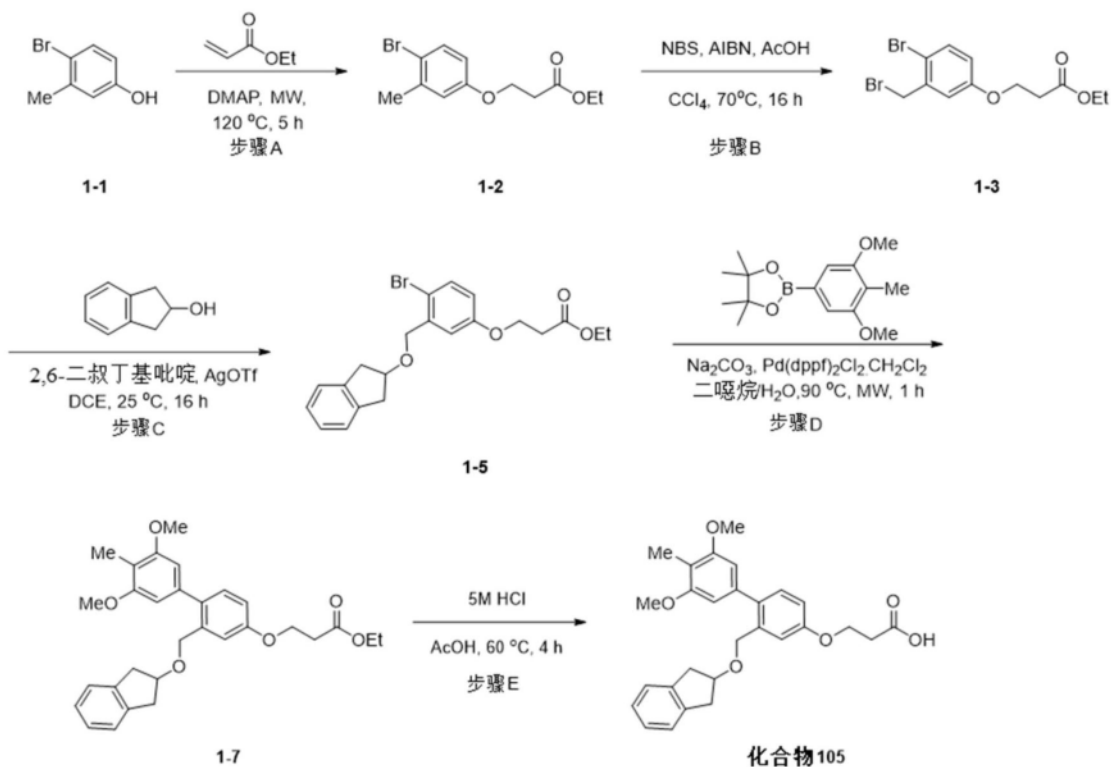
AcOH	乙酸
AgOTf	三氟甲磺酸银
AIBN	偶氮二异丁腈
<i>aq.</i>	水性
Catacixium A-Pd-G2	氯[(二(1-金刚烷基)-N-丁基膦)-2-(2-氨基联苯)]钯(II) (CAS: 1375477-29-4)
CCl ₄	四氯化碳
CH ₃ CN	乙腈
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
DCM 或 CH ₂ Cl ₂	二氯甲烷
CuI	碘化亚铜(I)
DAST	二乙氨基三氟化硫
DIBALH	二异丁基氢化铝
DBU	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一-7-烯
DCE	1,2-二氯乙烷
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
DMAc 或 DMA	<i>N,N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4-(二甲基氨基)吡啶
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
DPPA	叠氮磷酸二苯酯
EtOAc	乙酸乙酯
EtOH	乙醇
Et ₃ N	三乙胺
h	小时
HCl	盐酸
H ₂ O	水
HPLC	高效液相色谱法
<i>prep.</i> HPLC	制备型高效液相色谱法
[Ir(COD)(OMe)] ₂	(1,5-环辛二烯)(甲氧基)铱(I)二聚体
K ₂ CO ₃	碳酸钾
KOAc	乙酸钾
LiCl	氯化锂
LiOH	氢氧化锂
MeI	碘甲烷
MeOH	甲醇
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NaH	氢化钠
NaI	碘化钠
NaNO ₂	亚硝酸钠
NaOH	氢氧化钠

NBS	溴丁二酰亚胺
NH ₄ Cl	氯化铵
NFSI	N-氟代双苯磺酰胺
NMP	1-甲基-吡咯烷-2-酮
Pd ₂ (dba) ₃	三(二亚苺基丙酮)二钯
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-双(二苺基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)
Pd(dppf)Cl ₂ .CH ₂ Cl ₂	[1,1'-双(二苺基膦基)-二茂铁]二氯化钯(II)-二氯甲烷复合物
Pd(OAc) ₂	乙酸钯(II)
PE	石油醚
PPh ₃	三苺基膦
Prep. HPLC	制备型高效液相色谱法
PTSA	对苺苯磺酸
<i>sat.</i>	饱和的
SFC	超临界液相色谱法
S-Phos	2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基-1,1'-联苺
<i>t</i> -BuOH	叔丁醇
<i>t</i> -BuOK	叔丁醇钾
<i>t</i> -BuONa	叔丁醇钠
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
XPhos	二环己基(2',4',6'-三异丙基-[1,1'-联苺]-2-基)膦烷

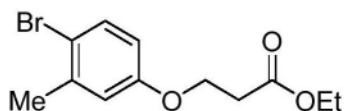
[0302] 一般信息:所有蒸发或浓缩都在真空中用旋转蒸发器进行。将分析样品在室温下在真空(1-5mmHg)中干燥。在硅胶板上进行薄层色谱法(TLC),用紫外光(214和254nm)可视化斑点。使用硅胶(100-200目)通过柱和快速色谱法进行纯化。溶剂体系报告为按体积的混合物。NMR谱是在Bruker 400或Varian(400MHz)波谱仪上记录的。¹H化学位移以按ppm计的δ值报告,其中氘化溶剂作为内标。数据如下报告:化学位移、多重性(s=单峰,d=双重峰,t=三重峰,q=四重峰,br=宽峰,m=多重峰)、耦合常数(Hz)、积分。除非另有说明,否则LCMS谱是在SHIMADZU LC20-MS2020或Agilent 1260系列6125B质谱仪或Agilent 1200系列、具有电喷雾电离的6110或6120质谱仪上获得的。

实施例A1

3-((2-(((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苺]-4-基)氧基)丙酸(化合物105)

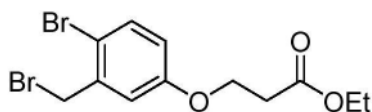


[0303] 步骤A: 3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙酸乙酯



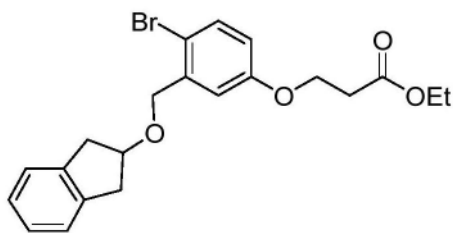
[0304] 在室温下向4-溴-3-甲基苯酚(3.20g, 17.10mmol)在丙烯酸乙酯(14mL)中的混合物中添加DMAP(522mg, 4.28mmol)。将混合物在微波辐射下在120℃下搅拌5h。然后将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用硅胶柱(PE/EtOAc=20:1)纯化,以得到3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙酸乙酯(1.20g, 产率24%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.39(d, J=8.8Hz, 1H), 6.80(d, J=2.8Hz, 1H), 6.62(dd, J=8.8Hz, 3.2Hz, 1H), 4.25-4.13(m, 4H), 2.77(t, J=6.4Hz, 2H), 2.35(s, 3H), 1.27(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0305] 步骤B: 3-(4-溴-3-(溴甲基)苯氧基)丙酸乙酯



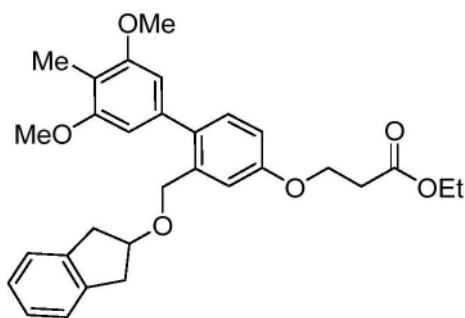
[0306] 向3-(4-溴-3-甲基苯氧基)丙酸乙酯(300mg, 1.04mmol)在CCl₄(8mL)中的混合物中添加NBS(222mg, 1.25mmol)、AIBN(7mg, 0.042mmol)和AcOH(0.15mL)。将反应混合物加热至70℃并且搅拌16h。将反应混合物浓缩。将残余物用水(10mL)稀释,用EtOAc(10mL x 3)萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物用制备型TLC(PE/EtOAc=7/1)纯化,以得到3-(4-溴-3-(溴甲基)苯氧基)丙酸乙酯(200mg, 产率52%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.44(d, J=8.8Hz, 1H), 7.01(d, J=3.2Hz, 1H), 6.74(dd, J=8.8Hz, 2.8Hz, 1H), 4.54(s, 2H), 4.28-4.13(m, 4H), 2.78(t, J=6.4Hz, 2H), 1.28(t, J=7.2Hz, 3H)。

[0307] 步骤C: 3-(4-溴-3-((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)苯氧基)丙酸乙酯



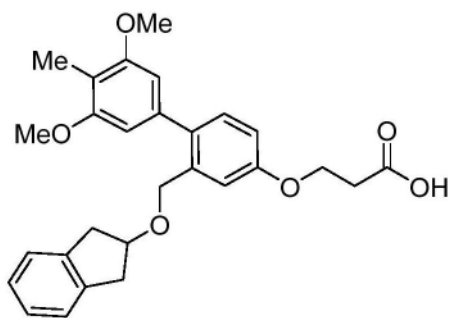
[0308] 在室温下向3-(4-溴-3-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)苯氧基)丙酸乙酯(220mg,0.60mmol)和2,3-二氢-1H-茛-2-醇(139mg,1.05mmol)在DCE(8mL)中的混合物中添加2,6-二叔丁基吡啶(197mg,1.80mmol)和AgOTf(269mg,1.05mmol)。将混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物过滤并浓缩。将残余物用硅胶柱(PE/EtOAc=10:1)纯化,以得到3-(4-溴-3-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)苯氧基)丙酸乙酯(100mg,产率40%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.39(d,J=8.4Hz,1H),7.25-7.20(m,2H),7.19-7.14(m,2H),7.04(d,J=3.2Hz,1H),6.70(dd,J=8.8Hz,2.8Hz,1H),4.59(s,2H),4.54-4.47(m,1H),4.28-4.12(m,4H),3.23(dd,J=16.4Hz,6.4Hz,2H),3.10(dd,J=16.0Hz,4.8Hz,2H),2.76(t,J=6.4Hz,2H),1.27(t,J=6.8Hz,3H)。

[0309] 步骤D:3-((2-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)丙酸乙酯



[0310] 在室温下向3-(4-溴-3-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)苯氧基)丙酸乙酯(20.0mg,0.048mmol)在1,4-二噁烷/H₂O(1mL/0.2mL)中的混合物中添加2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(20.0mg,0.072mmol)、Na₂CO₃(15.2mg,0.144mmol)和Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(2.00mg,0.0024mmol)。将反应混合物在微波辐射下在90℃下搅拌1h。在冷却之后,将反应混合物过滤,并且将滤饼用EtOAc(10mL)洗涤。将滤液经Na₂SO₄干燥并且浓缩。将残余物用制备型TLC(PE/EtOAc=5/1)纯化,以得到3-((2-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-基)氧基)丙酸乙酯(13.0mg,产率56%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.17-7.12(m,4H),7.09(d,J=2.4Hz,1H),6.88(dd,J=8.4Hz,2.4Hz,1H),6.51(s,2H),4.44(s,2H),4.42-4.35(m,1H),4.28(t,J=6.4Hz,2H),4.20(q,J=7.2Hz,2H),3.77(s,6H),3.12(dd,J=16.0Hz,6.4Hz,2H),2.97(dd,J=16.0Hz,4.4Hz,2H),2.80(t,J=6.4Hz,2H),2.14(s,3H),1.29(d,J=7.2Hz,3H)。

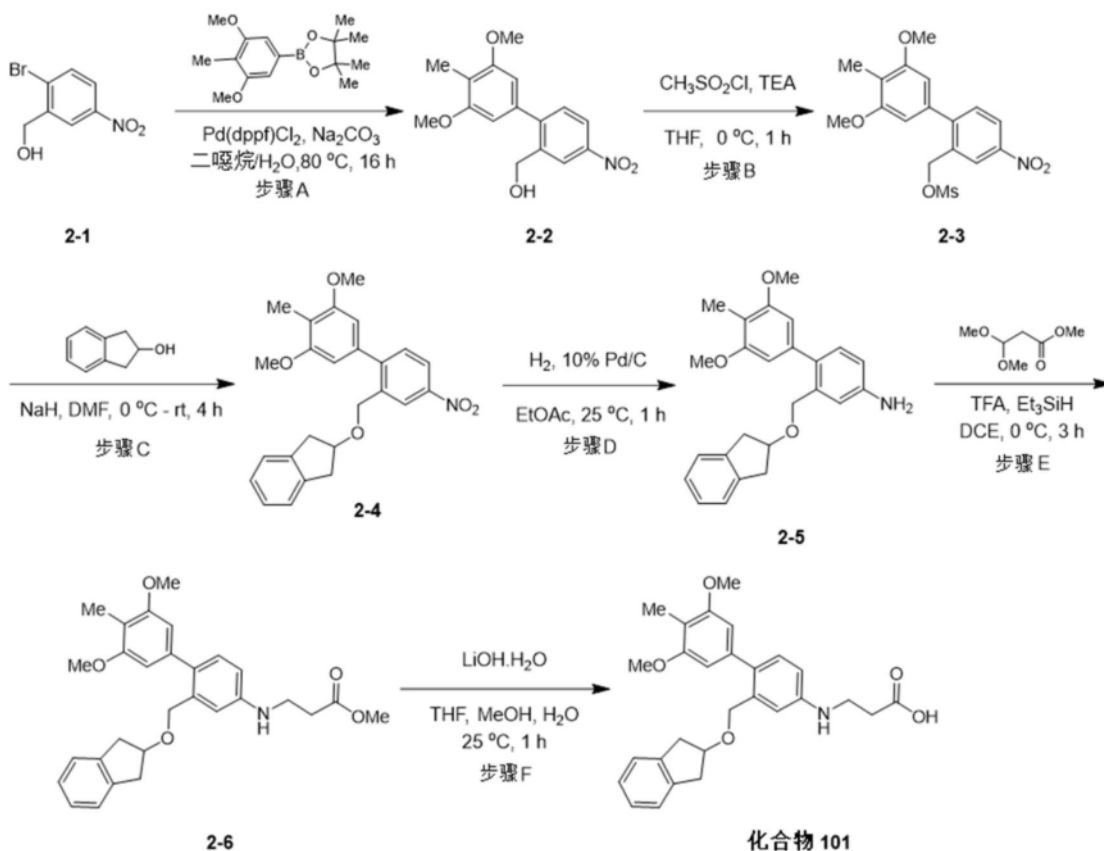
[0311] 步骤E:3-((2-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)丙酸(化合物105)



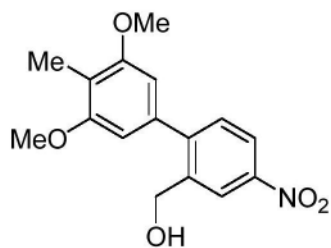
[0312] 将3-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-基)氧基)丙酸乙酯(50.0mg,0.102mmol)在AcOH(2mL)和5M HCl水溶液(2mL)中的混合物在60℃下搅拌4h。将反应混合物浓缩。将残余物用制备型TLC(PE/EtOAc=1/2)纯化并进一步通过制备型HPLC(H₂O和MeOH中的0.1%甲酸)纯化,以得到3-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)丙酸(12.0mg,产率32%)。LC-MS:m/z 485.3(M+Na)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.21(d,J=8.4Hz,1H),7.19-7.11(m,4H),7.09(d,J=2.4Hz,1H),6.88(dd,J=8.4Hz,2.8Hz,1H),6.50(s,2H),4.45(s,2H),4.41-4.36(m,1H),4.29(t,J=6.4Hz,2H),3.77(s,6H),3.12(dd,J=16.0Hz,6.4Hz,2H),2.97(dd,J=16.4Hz,4.4Hz,2H),2.87(t,J=6.0Hz,2H),2.14(s,3H)。

实施例A2

3-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙酸(化合物101)

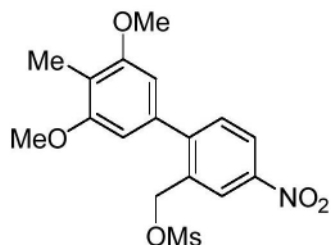


[0313] 步骤A:(3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-联苯]-2-基)甲醇



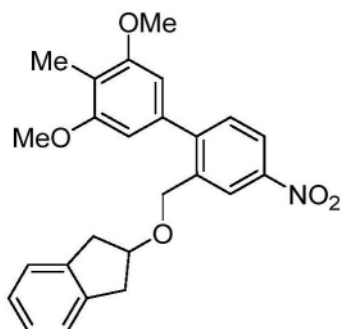
[0314] 向(2-溴-5-硝基-苯基)甲醇(2g, 8.62mmol)和2-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.40g, 8.62mmol)在二噁烷(30mL)和H₂O(10mL)中的溶液中添加Na₂CO₃(2.74g, 25.86mmol)和Pd(dppf)Cl₂(631mg, 861.95μmol)。将混合物在85℃下在氮气下搅拌16h。在冷却后,将混合物用H₂O(15mL)稀释,用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到(3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-联苯]-2-基)甲醇(2.2g, 产率84%)。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.50(d, J=2.4Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.53(d, J=8.4Hz, 1H), 6.62(s, 2H), 4.64(s, 2H), 3.85(s, 6H), 2.11(s, 3H)。

[0315] 步骤B: (3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-联苯]-2-基)甲基甲磺酸酯



[0316] 在0℃下向[2-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-5-硝基-苯基]甲醇(2.2g, 7.25mmol)在THF(25mL)中的溶液中添加TEA(1.47g, 14.51mmol)和MsCl(1.25g, 10.88mmol)。在0℃下搅拌反应混合物1h。然后将混合物用H₂O(10mL)稀释,用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到(3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-联苯]-2-基)甲基甲磺酸酯(2.50g, 产率90%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ8.49(d, J=2.4Hz, 1H), 8.32(dd, J=8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 6.67(s, 2H), 5.32(s, 2H), 3.83(s, 6H), 3.24(s, 3H), 2.06(s, 3H)。

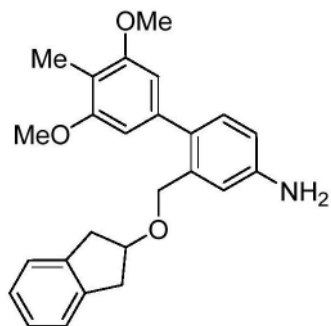
[0317] 步骤C: 2-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-联苯]-2-基)甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚



[0318] 在0℃下向茚满-2-醇(1.42g, 10.62mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加NaH(424.71mg, 10.62mmol, 在矿物油中60%wt)。在搅拌30min之后,向上述溶液中添加在THF

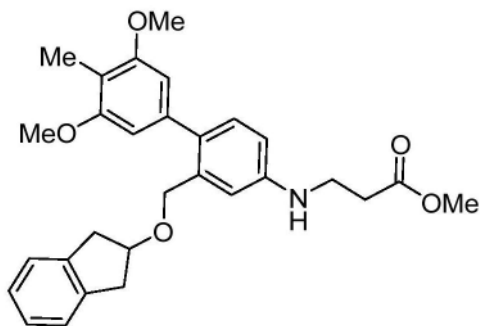
(10mL) 中的 (3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-联苯]-2-基) 甲基甲磺酸酯 (2.7g, 7.08mmol)。将混合物在 25°C 下搅拌 12h。将混合物用 H₂O (30mL) 稀释, 用 EtOAc (30mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱 (PE/EtOAc=10/1) 纯化, 以得到 2-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-联苯]-2-基) 甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚 (220mg, 产率 7%)。LC-MS:m/z 442.1 (M+Na)⁺。

[0319] 步骤D: 4-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(茚满-2-基氧基甲基) 苯胺



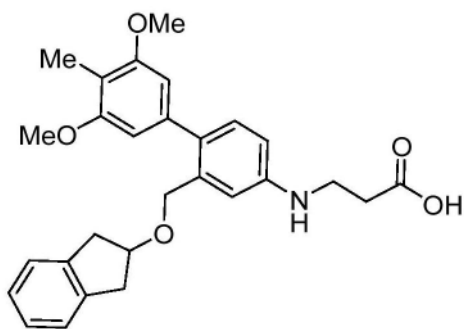
[0320] 在氮气下向 2-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-4-硝基-[1,1'-联苯]-2-基) 甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚 (200mg, 47.68μmol) 在 EtOAc (5mL) 中的溶液中添加 10% Pd/C (100mg)。将悬浮液在真空下脱气并用 H₂ 吹扫三次。将混合物在 H₂ (15psi) 下在 25°C 下搅拌 1h。将混合物过滤并且将滤液浓缩, 以得到 4-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(茚满-2-基氧基甲基) 苯胺 (170mg, 产率 91%), 将其在未纯化的情况下用于下一个步骤。LC-MS:m/z 390.1 (M+H)⁺。

[0321] 步骤E: 3-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基) 氧基) 甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基) 氨基) 丙酸甲酯



[0322] 在 0°C 下向 4-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(茚满-2-基氧基甲基) 苯胺 (170mg, 436.47μmol) 和 3,3-二甲氧基丙酸甲酯 (64.67mg, 436.47μmol) 在 DCE (5mL) 中的溶液中添加 TFA (3.23g, 28.37mmol) 和 Et₃SiH (167mg, 1.44mmol)。在 0°C 下搅拌反应混合物 3h。将混合物用 H₂O (10mL) 稀释, 用 EtOAc (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱 (PE/EtOAc=5/1) 纯化, 以得到 3-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基) 氧基) 甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基) 氨基) 丙酸甲酯 (70mg, 产率 33%)。LC-MS:m/z 476.2 (M+H)⁺。

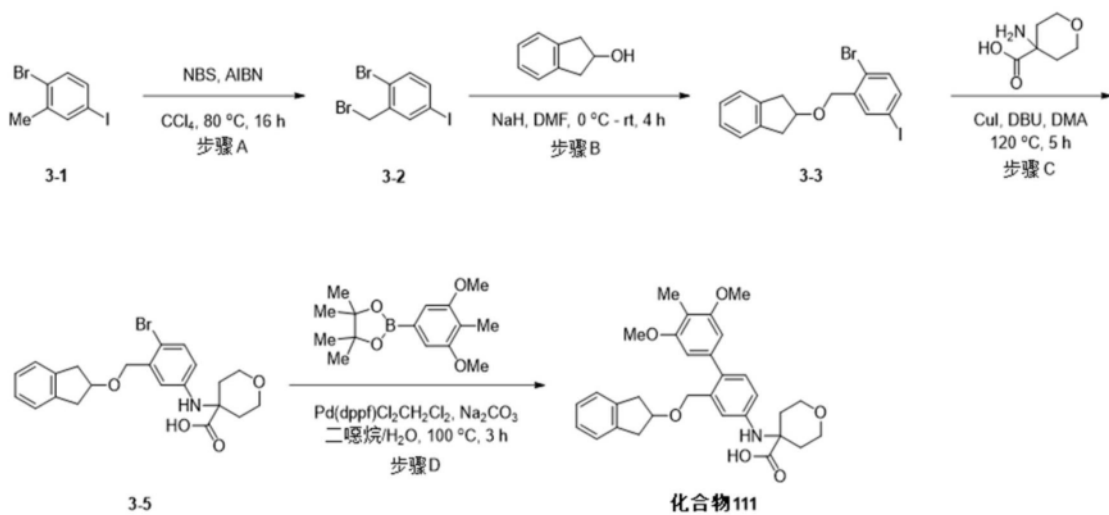
[0323] 步骤F: 3-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基) 氧基) 甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基) 氨基) 丙酸 (化合物 101)



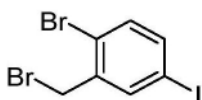
[0324] 向3-[4-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(茚满-2-基氧基)苯胺]丙酸甲酯(50mg, 105.14 μ mol)在MeOH(1mL)、THF(1mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(22mg, 525.68 μ mol)。将混合物在25℃下搅拌1h。将反应混合物通过1N HCl酸化至pH=4,用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Gemini-NX 80*30mm*3 μ m;流动相:[水(10mM NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:12%-82%,9min)纯化,以得到3-((2-((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)丙酸(43mg,产率87%)。LC-MS:m/z 462.0 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.18-7.06(m, 5H), 6.81(d, J=2.4Hz, 1H), 6.67(dd, J=8.0Hz, 2.4Hz, 1H), 6.54(s, 2H), 4.43(s, 2H), 4.41-4.36(m, 1H), 3.73(s, 6H), 3.43(t, J=6.8Hz, 2H), 3.09(dd, J=16.0Hz, 8.0Hz, 2H), 2.89(dd, J=16.0Hz, 4.0Hz, 2H), 2.59(t, J=6.8Hz, 2H), 2.09(s, 3H)。

实施例A3

4-({2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)噁烷-4-甲酸(化合物111)



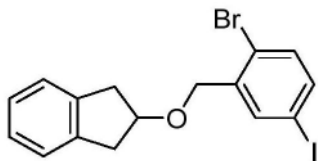
[0325] 步骤A:1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯



[0326] 将溴-4-碘-2-甲基苯(20.0g, 67.36mmol)、AIBN(5.53g, 33.68mmol)和NBS(11.99g, 67.36mmol)在CCl₄(300mL)中的混合物加热至80℃并且搅拌16h。在冷却至室温后,将反应混合物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱(100% PE)纯化,以得到1-溴-2-(溴

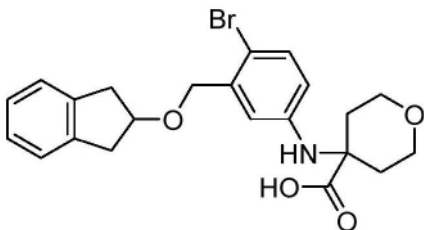
甲基)-4-碘苯(8.0g,产率31.6%)。可替代地,使用 PPh_3 和 CBr_4 在25°C下从(2-溴-5-碘苯基)甲醇制备1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯。

[0327] 步骤B:2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茚



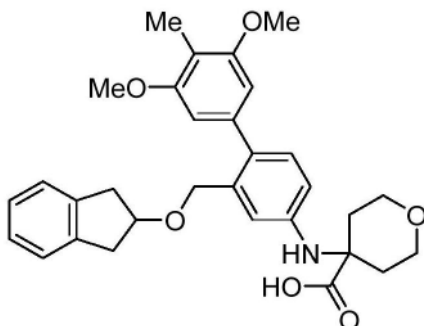
[0328] 在氮气气氛下向2,3-二氢-1H-茚-2-醇(0.86g,6.39mmol)在DMF(40mL)中的溶液中添加NaH(319mg,7.98mmol,在矿物油中60%wt)。将反应混合物在0°C下搅拌1h。然后将1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯(2.00g,5.32mmol)在DMF(10mL)中的溶液添加到上述溶液中。将反应混合物在室温下搅拌3h。然后将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(100mL)淬灭,用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE中0%-10% EtOAc)纯化,以得到2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茚(450mg,产率19.7%)。

[0329] 步骤C:4-({4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}氨基)噁烷-4-甲酸



[0330] 向2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茚(450mg,1.05mmol)在DMAc(10mL)中的溶液中添加CuI(40mg,0.21mmol)、4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(304mg,2.10mmol)和DBU(93.13mg,0.61mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在120°C下搅拌5h。将反应混合物冷却至室温,倒入水(20mL)中。通过乙酸将pH值调节至7。将所得混合物用 CH_2Cl_2 (20mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(CH_2Cl_2 中0%-10% MeOH)纯化,以得到4-({4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}氨基)噁烷-4-甲酸(35mg,产率44.9%)。LC-MS: m/z 447.9($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0331] 步骤D:4-({2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)噁烷-4-甲酸(化合物111)

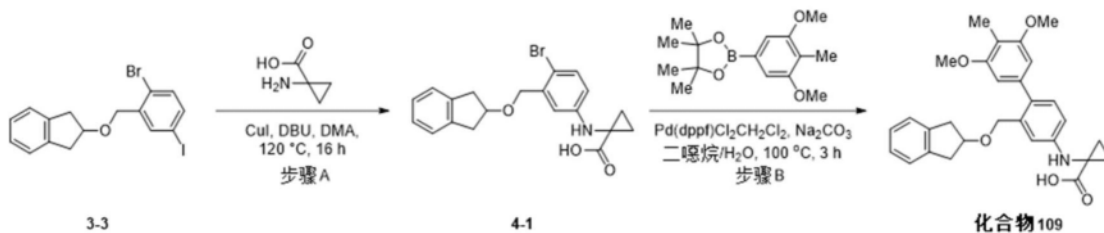


[0332] 在氮气气氛下在100°C下将4-({4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)二氢]苯基}氨基)噁烷-4-甲酸(190mg,0.43mmol)、2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(118mg,0.43mmol)、 Na_2CO_3 (135mg,1.28mmol)和Pd(dppf)

$\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (69.35mg, 0.09mmol) 在 1,4-二噁烷 (4mL) / 水 (1mL) 中的混合物搅拌 3h。将反应混合物冷却至室温并且过滤。将滤液浓缩。将残余物通过制备型 HPLC (柱: Xselect CSH C18 OBD 柱 30*150mm*5 μm ; 流动相 A: 水 (0.05% FA), 流动相 B: CH_3CN ; 流速: 60mL/min; 梯度: 在 10min 内 30% B 至 81% B) 纯化, 以得到 4-((2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)-氨基) 噁烷-4-甲酸 (102.8mg, 产率 45.9%)。LC-MS: m/z 518.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.20-7.18 (m, 2H), 7.16-7.08 (m, 2H), 7.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.50-6.37 (m, 1H), 4.36-4.33 (m, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.71-3.59 (m, 4H), 3.10 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, 6.3Hz, 2H), 2.87 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, 3.7Hz, 2H), 2.08-1.97 (m, 2H), 1.91-1.89 (m, 2H)。

实施例 A4

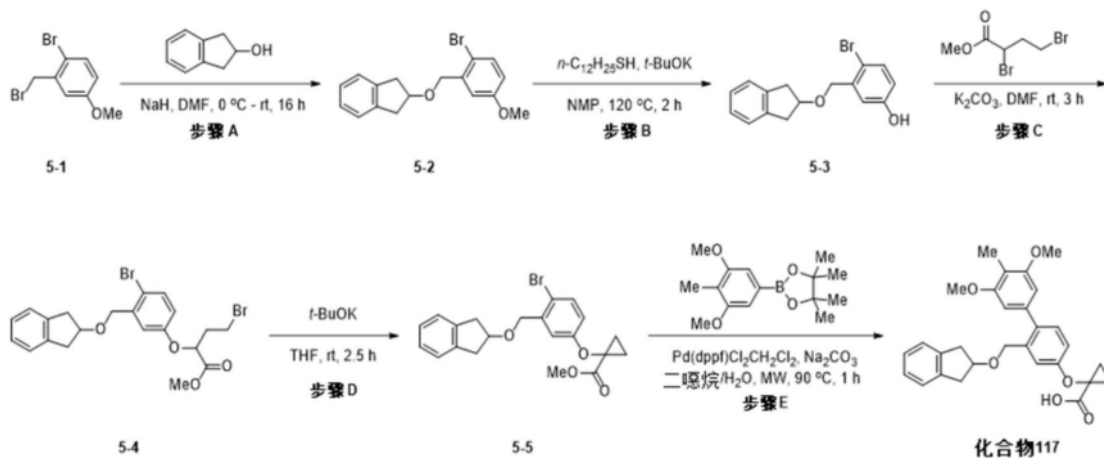
1-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基) 环丙烷-1-甲酸 (化合物 109)



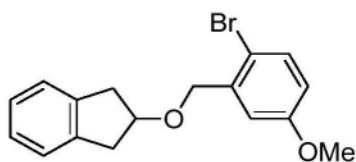
[0333] 1-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基) 环丙烷-1-甲酸 (化合物 109) 根据针对实施例 A3 的制备所述的程序 (步骤 C 和步骤 D) 通过在步骤 C 中使用 1-氨基环丙烷-1-甲酸来合成。LC-MS: m/z 496.2 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺. ¹H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 12.29 (brs, 1H), 7.21-7.16 (m, 2H), 7.15-7.09 (m, 2H), 7.04 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.58-6.56 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 4.38-4.30 (m, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.08 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, 6.0Hz, 2H), 2.85 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, 3.6Hz, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.47-1.39 (m, 2H), 1.03-0.96 (m, 2H)。

实施例 A5

1-((2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基) 环丙烷-1-甲酸 (化合物 117)

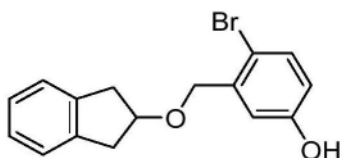


[0334] 步骤 A: 2-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茚



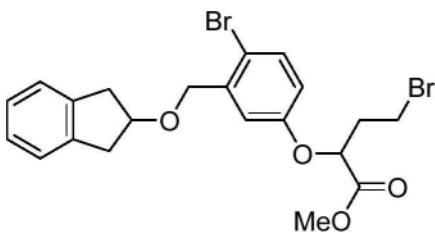
[0335] 在0℃下,向2,3-二氢-1H-茛-2-醇(3.59g,26.79mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加NaH(1.07g,26.79mmol,在矿物油中60%wt)。将反应混合物在0℃下搅拌0.5h。然后将1-溴-2-(溴甲基)-4-苯甲醚(5.00g,17.86mmol)添加到上述溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物用水(50mL)淬灭,用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE中0%至10% EtOAc)纯化,以得到2-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛(4.10g,产率68.9%)。

[0336] 步骤B:4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯基



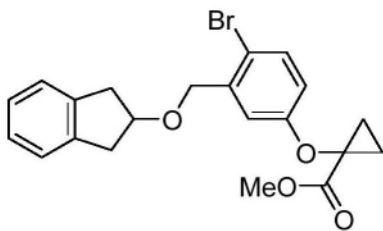
[0337] 将十二烷-1-硫醇(5.52g,32.41mmol)和t-BuOK(3.64g,32.41mmol)在NMP(100mL)中的混合物在氮气气氛下在室温下搅拌10min。然后向上述混合物中添加2-[(2-溴-5-甲氧基苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛(9.00g,27.01mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在120℃下搅拌2h。在冷却后,将反应混合物用水(200mL)稀释,用饱和NH₄Cl水溶液中和至pH=7。将所得混合物用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过反向快速柱(水中30%-80% CH₃CN)纯化,以得到4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯酚(4.0g,产率11.6%)。LC-MS:m/z 318.9(M-H)⁻。

[0338] 步骤C:4-溴-2-{4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯氧基}-丁酸甲酯



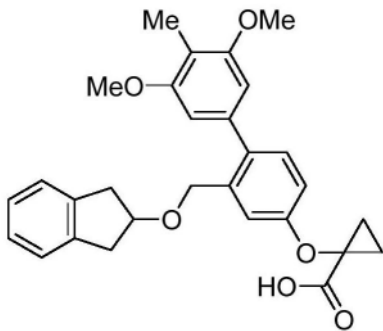
[0339] 将4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯酚(500mg,1.57mmol)、2,4-二溴丁酸甲酯(489mg,1.88mmol)和K₂CO₃(432.98mg,3.13mmol)在DMF(10mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物用水(20mL)稀释,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到粗4-溴-2-{4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯氧基}丁酸甲酯(720mg,产率92.3%)。LC-MS:m/z 520.8(M+Na)⁺。

[0340] 步骤D:1-({4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯基}氧基)环丙烷-1-甲酸甲酯



[0341] 将4-溴-2-({4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯氧基}丁酸甲酯(710mg, 1.43mmol)和叔丁氧基钾(320mg, 2.85mmol)在THF(10mL)中的混合物在室温下搅拌2.5h。将反应混合物用水(20mL)淬灭,用EtOAc(30mL x3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。在过滤后,将滤液浓缩以得到粗1-({4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯基}氧基)环丙烷-1-甲酸甲酯(520mg, 产率90.5%)。LC-MS:m/z 440.9(M+Na)⁺。

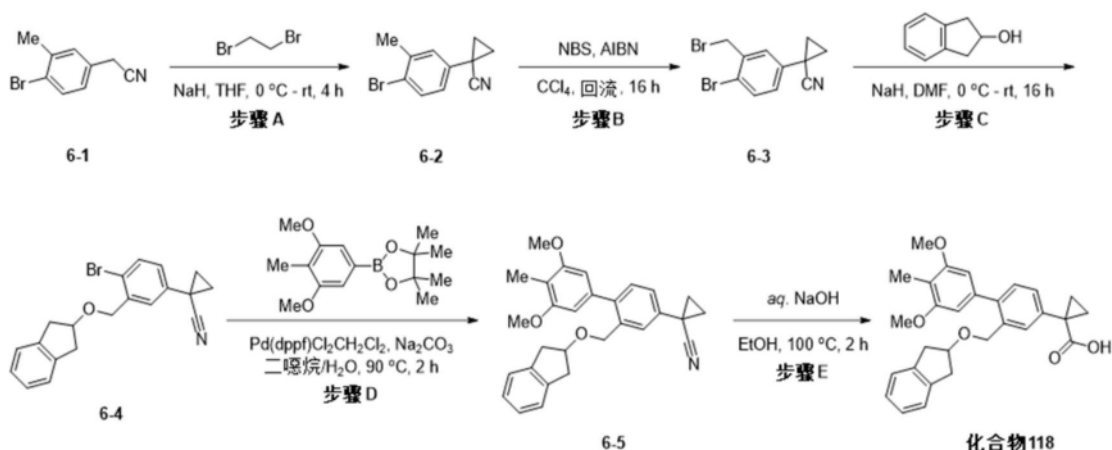
[0342] 步骤E:1-({2-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氧基)环丙烷-1-甲酸(化合物117)



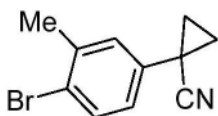
[0343] 向1-({4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯氧基}环丙烷-1-甲酸(470mg, 1.17mmol)、2-(3,5-二甲氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(400mg, 1.44mmol)和Na₂CO₃(370.58mg, 3.50mmol)在1,4-二噁烷(8mL)和水(2mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(190mg, 0.23mmol)。将反应混合物加热至90℃并且在微波辐照下在氮气下在90℃下搅拌1h。在冷却之后,将反应混合物倒入水(100mL)中,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥。过滤后,将滤液在真空下浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:CHIRAL ART Cellulose-SB, 4.6*100mm, 3μm;流动相A:Hex(0.1% FA):EtOH=90:10;流速:1mL/min;梯度:0% B至0%B;进样体积:5mL)纯化,以得到1-({2-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氧基)环丙烷-1-甲酸(8.3mg, 产率1.5%)。LC-MS:m/z 497.2(M+Na)⁺。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ7.21-7.07(m, 5H), 6.97(d, J=2.6Hz, 1H), 6.86(dd, J=8.4Hz, 2.7Hz, 1H), 6.56(s, 2H), 4.38(s, 2H), 4.37-4.36(m, 1H), 3.73(s, 6H), 3.10-3.00(m, 2H), 2.90-2.80(m, 2H), 2.02(s, 3H), 1.42-1.30(m, 2H), 1.00-0.90(m, 2H)。

实施例A6

1-({2-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氧基)环丙烷-1-甲酸(化合物118)

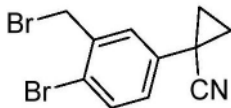


[0344] 步骤A: 1-(4-溴-3-甲基苯基)环丙烷-1-甲腈



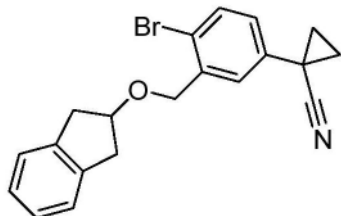
[0345] 在0 °C下向2-(4-溴-3-甲基苯基)乙腈(6.00g, 28.56mmol)在THF(120mL)中的溶液中添加氢化钠(1.14g, 28.56mmol, 在矿物油中60%wt)。在搅拌15min后, 将二溴乙烷(5.37g, 28.56mmol)添加到上述反应混合物中。允许将所得反应混合物温热至室温并且搅拌4h。将反应混合物用冰水(200mL)淬灭, 用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL x 2)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE中10%至20%EtOAc)纯化, 以得到1-(4-溴-3-甲基苯基)环丙烷-1-甲腈(800mg, 产率11.9%)。

[0346] 步骤B: 1-[4-溴-3-(溴甲基)苯基]环丙烷-1-甲腈



[0347] 在氮气气氛下在室温下向1-(4-溴-3-甲基苯基)环丙烷-1-甲腈(800mg, 3.39mmol)和NBS(1.21g, 6.78mmol)在CCl₄(16mL)中的混合物中添加AIBN(278mg, 1.70mmol)。将所得混合物在回流下搅拌16h。在冷却后, 将反应混合物用水(100mL)洗涤, 用CH₂Cl₂(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用水(50mL x 2)洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE中10%-20% EtOAc)纯化, 以得到1-[4-溴-3-(溴甲基)苯基]环丙烷-1-甲腈(550mg, 产率51.5%)。

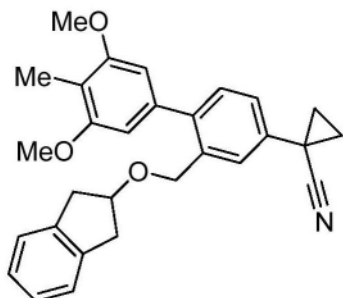
[0348] 步骤C: 1-{4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}环丙烷-1-甲腈



[0349] 在0 °C下向1-[4-溴-3-(溴甲基)苯基]环丙烷-1-甲腈(500mg, 1.59mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加氢化钠(190mg, 4.76mmol, 在矿物油中60%wt)。将反应混合物在0 °C下搅拌15min。向上述反应混合物中添加2,3-二氢-1H-茚-2-醇(639mg, 4.76mmol)。允许将

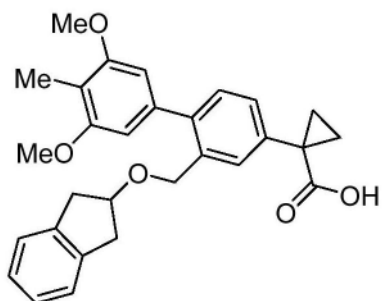
所得反应混合物温热至室温并且搅拌16h。将反应混合物用冰水(20mL)淬灭,用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE中10%-20% EtOAc)纯化,以得到1-{4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}环丙烷-1-甲腈(370mg,产率63.3%)。

[0350] 步骤D:1-{2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}环丙烷-1-甲腈



[0351] 在氮气气氛下在室温下向1-{4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]苯基}环丙烷-1-甲腈(220mg,0.60mmol)、2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(199mg,0.716mmol)和 Na_2CO_3 (190mg,1.79mmol)在1,4-二噁烷(4mL)和水(0.8mL)中的搅拌溶液中添加 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (49mg,0.06mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌2h。反应冷却后,将混合物在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE中10%-30% EtOAc)纯化,以得到1-{2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}环丙烷-1-甲腈(220mg,产率83.8%)。LC-MS: m/z 440.0($\text{M}+\text{H}$)⁺。

[0352] 步骤E:1-{2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}环丙烷-1-甲酸(化合物118)

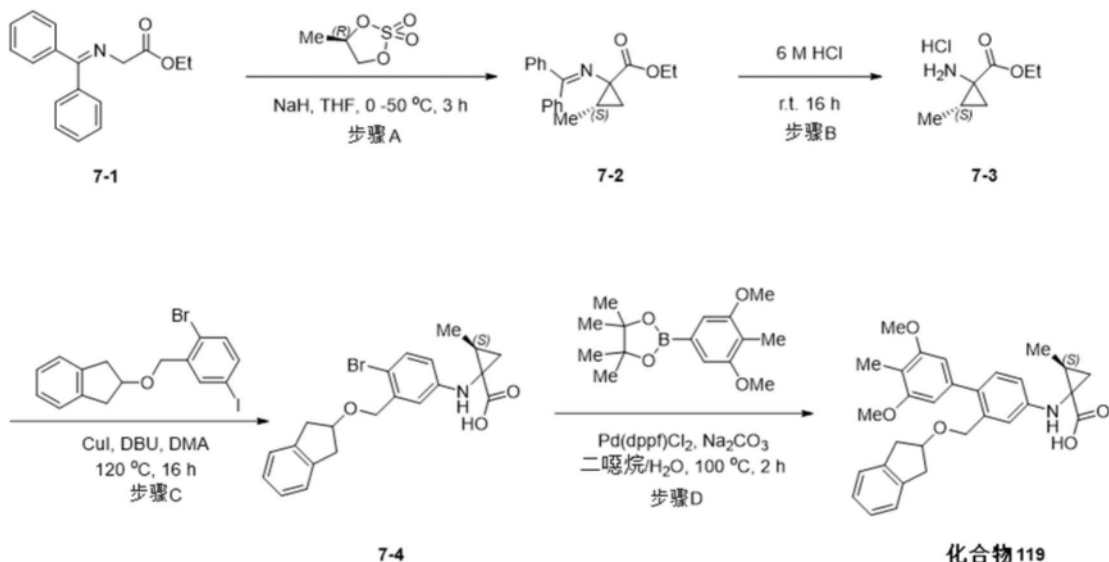


[0353] 向1-{2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}环丙烷-1-甲腈(100mg,0.29mmol)在EtOH(5mL)中的搅拌溶液中添加NaOH(500mg,12.5mmol)在水(1mL)中的溶液。将反应混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌2h。冷却后,用2M HCl将反应混合物酸化至pH=5。将所得混合物用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(30mL x3)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Xselect CSH C18 OBD柱30*150mm 5 μm ;流动相A:水(0.05% HCl),流动相B: CH_3CN ;流速:60mL/min;梯度:在10min内50% B至90% B)纯化,以得到1-{2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}环丙烷-1-甲酸(40.6mg,产率38.9%)。LC-MS: m/z 457.0($\text{M}-\text{H}$)⁻。¹HNMR(400MHz,DMSO- d_6) δ 12.33(s,1H),7.41(d,J=1.9Hz,1H),7.30(dd,J=7.8Hz,1.9Hz,1H),7.23(d,J=7.9Hz,1H),7.20-7.16(m,2H),

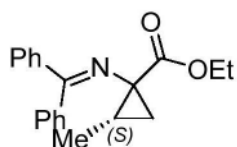
7.14-7.09 (m, 2H), 6.61 (s, 2H), 4.43-4.31 (m, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.08 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, 6.3Hz , 2H), 2.86 (dd, $J=16.4\text{Hz}$, 3.7Hz , 2H), 2.03 (s, 3H), 1.46-1.44 (m, 2H), 1.14-1.12 (m, 2H)。

实施例A7

(2S)-1-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-2-甲基环丙烷-1-甲酸(化合物119)

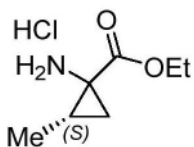


[0354] 步骤A: (2S)-1-((二苯基亚甲基)氨基)-2-甲基环丙烷-1-甲酸乙酯

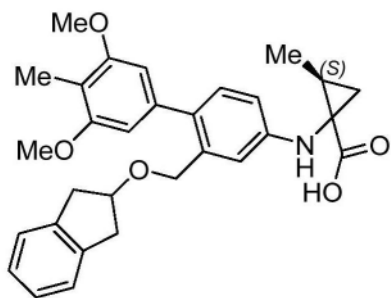


[0355] 在0℃下向2-[(二苯基亚甲基)氨基]乙酸乙酯(5g, 18.70mmol)在THF(50mL)中的溶液中添加NaH(1.35g, 56.11mmol, 在矿物油中60%wt)。在搅拌15min后,将(R)-(-)-4-甲基-2,2-二氧化-1,3,2-二氧杂硫戊环(2.28g, 14.30mmol)添加到上述溶液中。将所得混合物加热至50℃并搅拌3h。将所得混合物在减压下浓缩。将残余物用己烷(50mL)稀释,过滤,将滤饼用己烷(10mL x 3)洗涤。将合并的滤液在减压下浓缩以得到(2S)-1-[(二苯基亚甲基)氨基]-2-甲基环丙烷-1-甲酸乙酯(3.4g, 粗产物)。LC-MS: m/z 308.0 (M+H)⁺。

[0356] 步骤B: (2S)-1-氨基-2-甲基环丙烷-1-甲酸乙酯盐酸盐



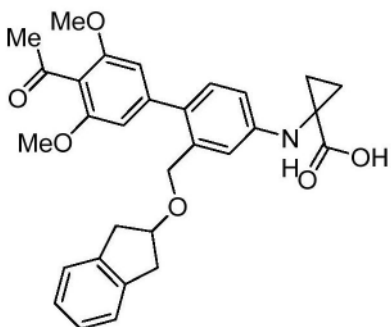
[0357] 在氮气气氛下在室温下向(2S)-1-[(二苯基亚甲基)氨基]-2-甲基环丙烷-1-甲酸乙酯(3.4g, 11.06mmol)在醚(35mL)中的搅拌溶液中添加6MHCl水溶液(3.87mL, 13.27mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将所得混合物用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的水层在减压下浓缩以得到(2S)-1-氨基-2-甲基环丙烷-1-甲酸乙酯盐酸盐(1.2g, 产率60.4%)。



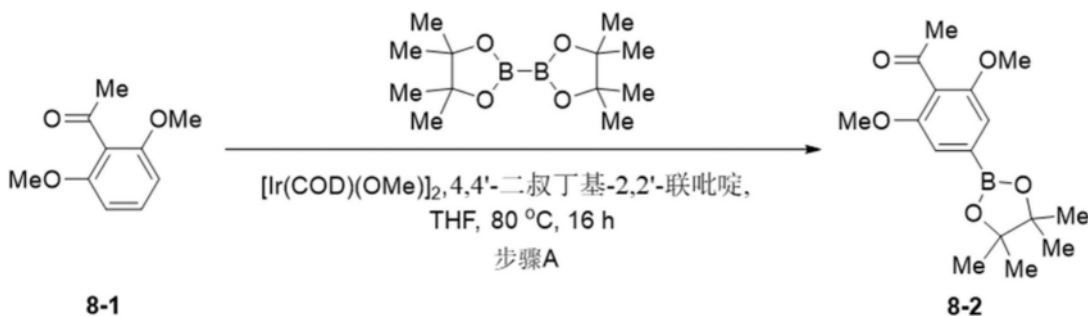
[0358] (2S)-1-((2-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-2-甲基环丙烷-1-甲酸(化合物119)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤C和步骤D)通过在步骤C中使用(2S)-1-氨基-2-甲基环丙烷-1-甲酸乙酯盐酸盐来合成。LC-MS: m/z 488.2($M+H$)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 7.22-7.15(m,2H),7.16-7.09(m,2H),7.05-7.00(m,1H),6.76(s,1H),6.62-6.51(m,3H),6.39(s,1H),4.36-4.35(m,3H),3.73(s,6H),3.12-3.04(m,2H),2.89-2.82(m,2H),2.01(s,3H),1.94-1.45(m,2H),1.15-1.10(m,3H),0.62-0.60(m,1H)。

实施例A8

1-({4'-乙酰基-2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)环丙烷-1-甲酸(化合物121)

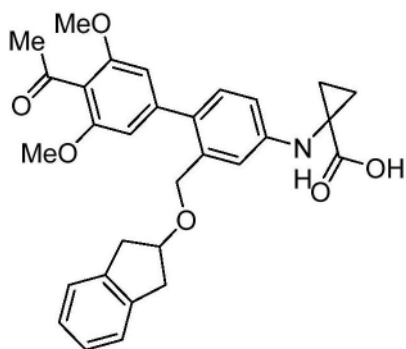


[0359] 步骤A:1-[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]乙酮



[0360] 在氮气气氛下在室温下向2',6'-二甲氧基乙酰苯(1.00g,5.55mmol)、双(频哪醇合)二硼(1.69g,6.66mmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(dtbpy)(0.30g,1.11mmol)在THF(10mL)中的搅拌混合物中添加[Ir(COD)(OMe)]₂(0.18g,0.28mmol)。将反应混合物在氮气气氛下在80°C下搅拌16h。在冷却之后,将反应混合物用水(30mL)稀释,用EtOAc(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(CH₂Cl₂中3%至7% MeOH)纯化,以得到1-[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,

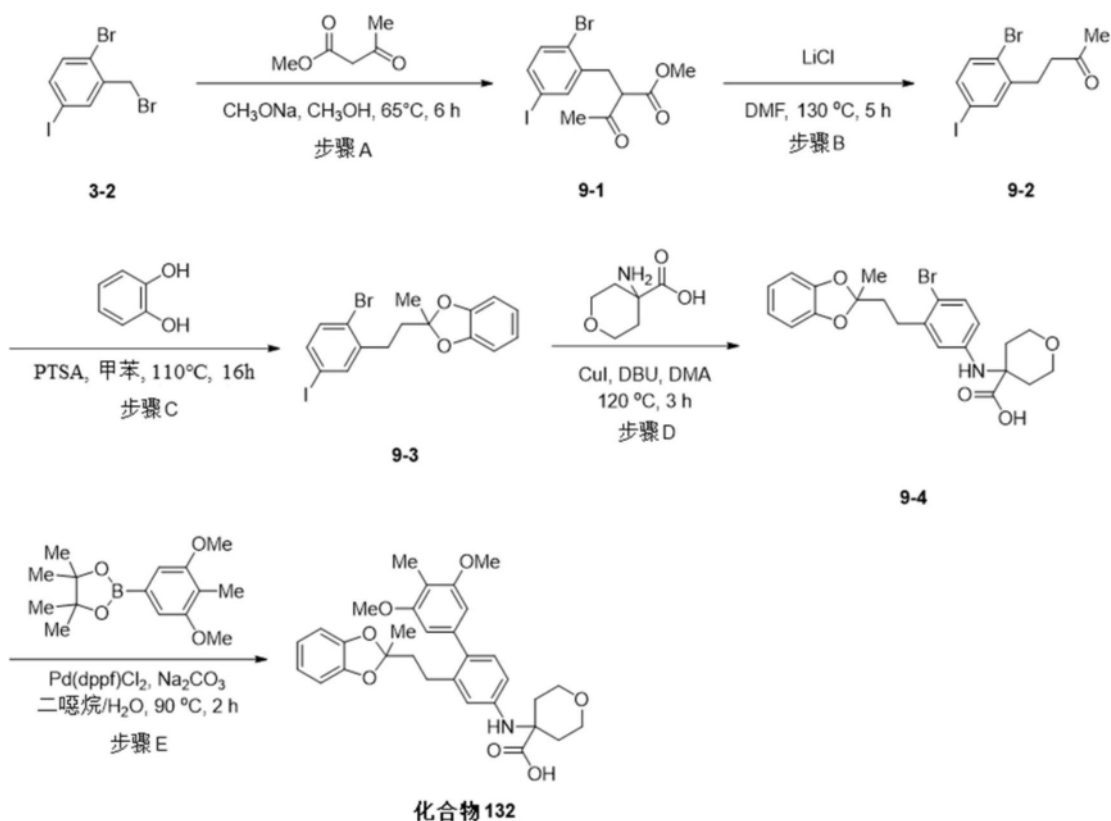
2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]乙酮(600mg, 35.3%)。LC-MS: m/z 306.9 (M+H)⁺。



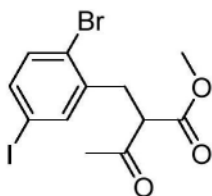
[0361] 1-({4'-乙酰基-2-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)环丙烷-1-甲酸(化合物121)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤C和步骤D)通过在步骤C中使用1-氨基环丙烷-1-甲酸和在步骤D中使用1-[2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯基]乙酮来合成。LC-MS: m/z 502.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.20-7.18 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.06 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.74 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.63-6.61 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 4.36-4.35 (m, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.09 (dd, J=16.4Hz, 6.3Hz, 2H), 2.85 (dd, J=16.3Hz, 3.7Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.39-1.37 (m, 2H), 0.94-0.90 (m, 2H)。

实施例A9

4-({3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-[2-(2-甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-2-基)乙基]-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)噁烷-4-甲酸(化合物132)

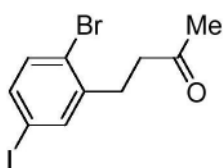


[0362] 步骤A: 2-[(2-溴-5-碘苯基)甲基]-3-氧代丁酸甲酯



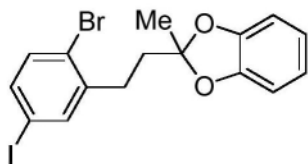
[0363] 向3-氧代丁酸甲酯(927mg, 7.99mmol)在MeOH(20mL)中的溶液中添加NaOMe(540mg, 9.99mmol)。在搅拌10min后,向混合物中添加1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯(2.5g, 6.66mmol)。将所得混合物在65℃下搅拌6h。在冷却后,将混合物倒入水(50mL)中,用EtOAc(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到2-(2-溴-5-碘苯基)-3-氧代丁酸甲酯(1.7g,产率52.3%,纯度80%)。

[0364] 步骤B:4-(2-溴-5-碘苯基)丁-2-酮

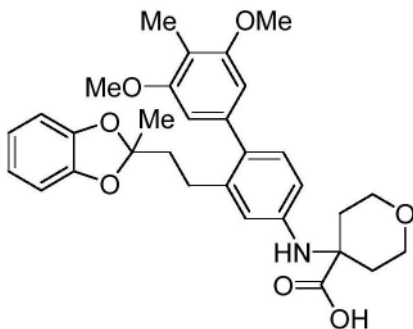


[0365] 在氮气下向2-[(2-溴-5-碘苯基)甲基]-3-氧代丁酸甲酯(700mg, 1.70mmol)在DMF(10mL)中的溶液中添加氯化锂(361mg, 8.52mmol)。将所得混合物在130℃下搅拌5h。在冷却后,将混合物倒入水(50mL)中,用CH₂Cl₂(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc=10/1)纯化,以得到4-(2-溴-5-碘苯基)丁-2-酮(488mg,产率81.3%)。

[0366] 步骤C:2-[2-(2-溴-5-碘苯基)乙基]-2-甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯



[0367] 将4-(2-溴-5-碘苯基)丁-2-酮(550mg, 1.56mmol)、儿茶酚(858mg, 7.79mmol)、PTSA(54mg, 0.31mmol)在甲苯(10mL)中的混合物在110℃下搅拌16h。在冷却后,将混合物倒入水(50mL)中,用CH₂Cl₂(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,并且经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EA=10:1)纯化,以得到2-[2-(2-溴-5-碘苯基)乙基]-2-甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯(110mg,产率15.9%)。

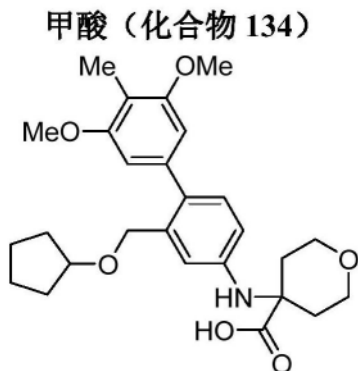


[0368] 4-({3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-[2-(2-甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-2-基)乙

基]-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)噁烷-4-甲酸(化合物132)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤C和步骤D)通过在步骤C中使用2-[2-(2-溴-5-碘苯基)乙基]-2-甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯来合成。LC-MS: m/z 534.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.90 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.74-6.71 (s, 4H), 6.56 (s, 1H), 6.46-6.42 (m, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.63-3.62 (m, 3H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.29-2.14 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 4H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.50 (s, 3H)。

实施例A10

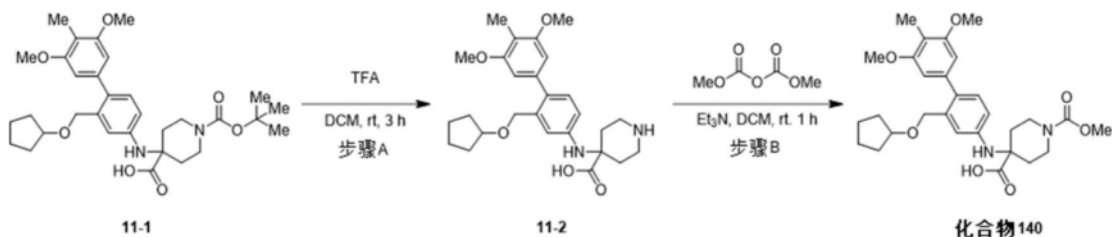
4-((2-[(环戊基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)-噁烷-4-



[0369] 4-((2-[(环戊基氧基)甲基]-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)-噁烷-4-甲酸(化合物134)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤B至步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇来合成。LC-MS: m/z 470.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.98 (d, J=8.3Hz, 1H), 6.75 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.54-6.52 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 3.91-3.90 (m, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.65-3.57 (m, 4H), 2.04-2.00 (m, 5H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.46-1.44 (m, 2H)。

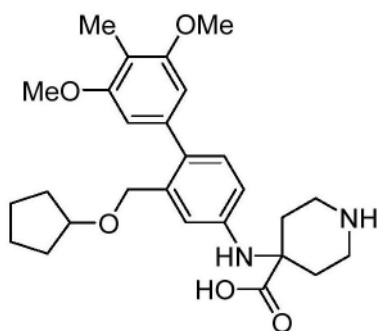
实施例A11

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)-1-(甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(化合物140)



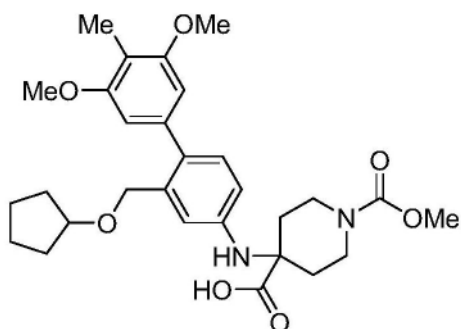
[0370] 1-(叔丁氧基羰基)-4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)哌啶-4-甲酸(11-1)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤B至步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇和在步骤C中使用4-氨基-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-4-甲酸来合成。LC-MS: m/z 587.1 (M+H₂O+H)⁺。

[0371] 步骤A:4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基}氨基)哌啶-4-甲酸



[0372] 将1-(叔丁氧基羰基)-4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)哌啶-4-甲酸(120mg,0.211mmol)在TFA(2mL)和CH₂Cl₂(4mL)中的混合物在室温下搅拌3h。将反应混合物在真空下浓缩,将残余物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mmol/L NH₄HCO₃),流动相B:CH₃CN;流速:60mL/min;梯度:在10min内5% B至60% B)纯化,以得到4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)哌啶-4-甲酸(77mg,产率77.9%)。LC-MS:m/z 469.1(M+H)⁺。

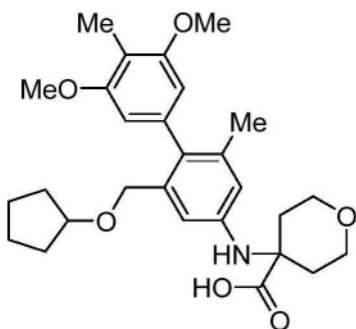
[0373] 步骤B:4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-羟基-5'-甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-1-(甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(化合物140)



[0374] 在0℃下,向4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)哌啶-4-甲酸(60mg,0.13mmol)和Et₃N(38.87mg,0.39mmol)在CH₂Cl₂(3mL)中的溶液中逐滴添加二甲基二碳酸酯(7.73mg,0.06mmol)在CH₂Cl₂(1mL)中的溶液。在添加之后,将反应混合物在0℃下搅拌1h。将所得混合物在减压下浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱:XBridge Prep OBD C18柱,30*150mm,5μm;流动相A:水(10mM NH₄HCO₃),流动相B:CH₃CN;流速:60mL/min;梯度:在8min内5% B至60% B)纯化,以得到4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-羟基-5'-甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-1-(甲氧基羰基)哌啶-4-甲酸(16.8mg,产率24.9%)。LC-MS:m/z 527.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.79-6.70(m,1H),6.57-6.44(m,3H),4.19(s,2H),3.96-3.86(m,1H),3.76(s,6H),3.68-3.50(m,5H),3.30-3.20(m,2H),2.00(s,3H),1.97-1.84(m,4H),1.68-1.53(m,6H),1.49-1.38(m,2H)。

实施例A12

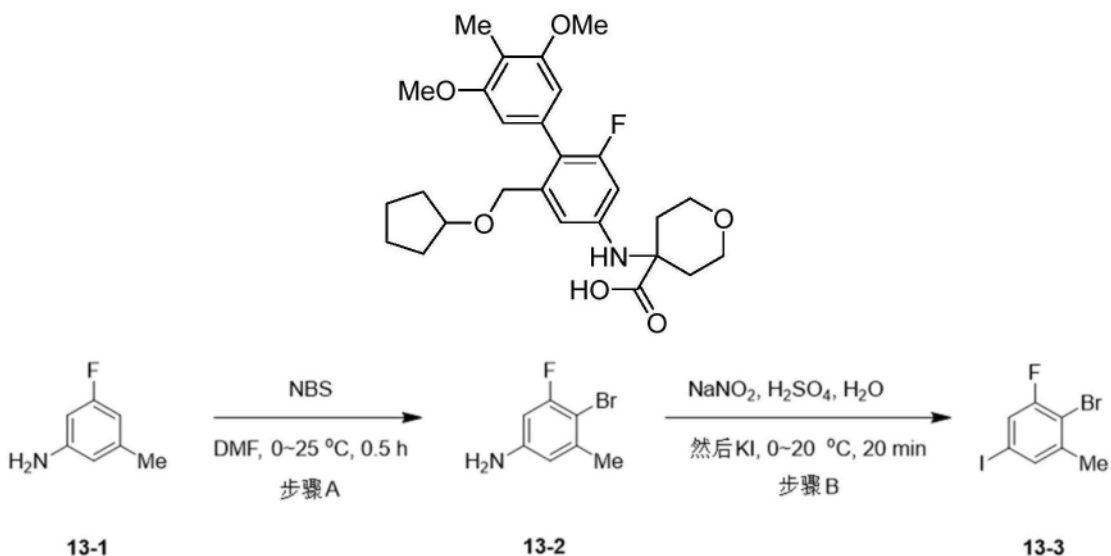
4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4',6-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物141)



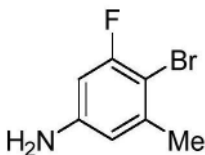
[0375] 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4',6-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物141)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤A至步骤D)通过在步骤A中使用2-溴-5-碘-1,3-二甲基苯和在步骤B中使用环戊醇来合成。LC-MS: m/z 484.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.57 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.40 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.33 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 6H), 3.68-3.54 (m, 4H), 2.09-1.93 (m, 5H), 1.88-1.80 (m, 5H), 1.66-1.47 (m, 4H), 1.47-1.33 (m, 4H)。

实施例A13

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-6-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物147)

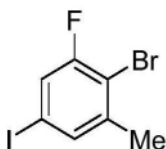


[0376] 步骤A: 4-溴-3-氟-5-甲基苯胺

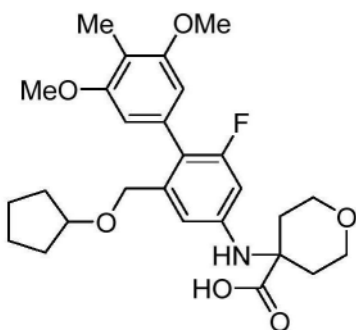


[0377] 在0℃下向3-氟-5-甲基-苯胺(5g, 40.0mmol)在DMF(40mL)中的混合物中添加NBS(7.25g, 40.8mmol)。将混合物在25℃下搅拌0.5h。将反应用H₂O(20mL)淬灭。将混合物用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用H₂O(20mL x 3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶柱(ISCO®; 120g SepaFlash®硅胶快速柱,在85mL/min下0%-20%EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到4-溴-3-氟-5-甲基-苯胺(8.0g,产率98.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 6.36 (s, 1H), 6.32-6.28 (m, 1H), 2.31 (s, 3H)。

[0378] 步骤B: 2-溴-1-氟-5-碘-3-甲基苯



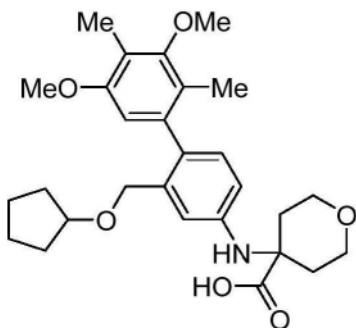
[0379] 在0℃下向4-溴-3-氟-5-甲基-苯胺(21.7g, 106mmol)在MeCN(500mL)中的溶液中添加H₂SO₄(14.0mL, 263mmol)在H₂O(30mL)中的溶液。在搅拌5分钟后,逐滴添加NaNO₂(14.7g, 213mmol)在水(30mL)中的溶液,并且在0℃下将反应混合物另外搅拌15分钟。然后添加KI(70.6g, 425mmol)在水(60mL)中的溶液。在添加后,将冰浴移出并温热至25℃,将所得反应混合物另外搅拌20分钟。将混合物用饱和Na₂S₂O₃水溶液淬灭,用水(300mL)稀释,用EtOAc(160mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶柱(ISCO®; 220g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下0% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到2-溴-1-氟-5-碘-3-甲基-苯(31.6g, 产率94.2%)。

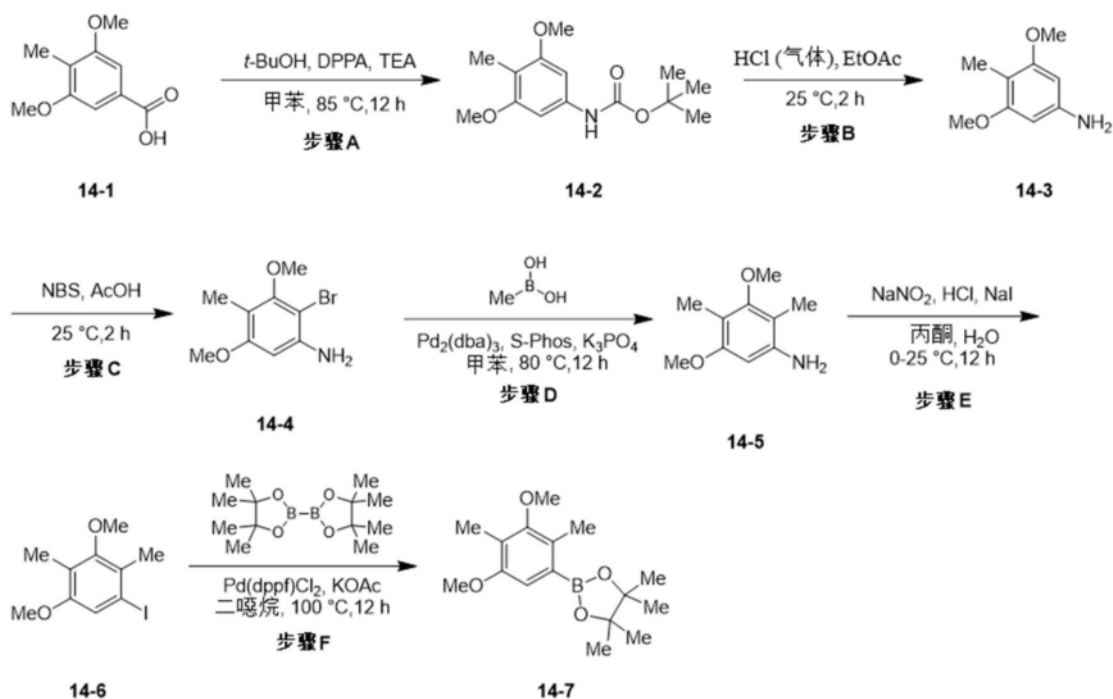


[0380] 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-6-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物147)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤A和步骤D)通过在步骤A中使用2-溴-1-氟-5-碘-3-甲基苯和在步骤B中使用环戊醇来合成。LC-MS: m/z 488.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 6.65 (s, 1H), 6.46 (s, 2H), 6.39 (d, J = 12.0Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.87-3.74 (m, 11H), 2.28-2.20 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.06-2.01 (m, 2H), 1.66-1.50 (m, 8H)。

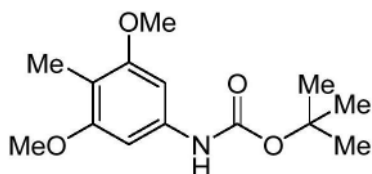
实施例A14

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-2',4-二甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物148)



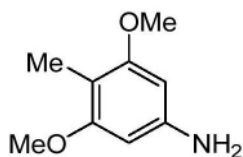


[0381] 步骤A: (3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯



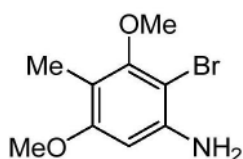
[0382] 向3,5-二甲氧基-4-甲基苯甲酸 (25g, 127.42mmol) 在甲苯 (70mL) 和 *t*-BuOH (70mL) 中的溶液中添加TEA (39mL, 280.20mmol) 和DPPA (38.10g, 138.44mmol)。在脱气并用氮气吹扫3次后,将所得混合物在氮气气氛下在85℃下搅拌12h。将反应混合物用H₂O (200mL) 稀释并且用EtOAc (200mL x3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱 (PE/EtOAc=9/2) 纯化,以得到 (3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (28.86g, 产率79.9%)。LC-MS: *m/z* 268.1 (M+H)⁺。

[0383] 步骤B: 3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺



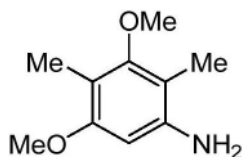
[0384] 将 (3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)氨基甲酸叔丁酯 (28.86g, 107.96mmol) 在4M HCl (气体) /EtOAc (258mL) 中的混合物在25℃下搅拌2h。然后用饱和NaHCO₃水溶液将pH值调节至8-9,将混合物用EtOAc (200mL x 3) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩,以得到3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺 (18.03g, 产率99.9%)。

[0385] 步骤C: 2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺



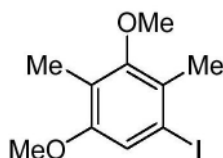
[0386] 向3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺(5g, 29.90mmol)在AcOH(20mL)中的溶液中添加NBS(5.32g, 29.90mmol)并且将混合物在25℃下搅拌2h。然后将pH值用饱和NaHCO₃水溶液调节至8-9,将混合物用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc=9/1)纯化,以得到2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺(4.59g,产率56.3%)。LC-MS:m/z 246.1(M+H)⁺。

[0387] 步骤D:3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯胺



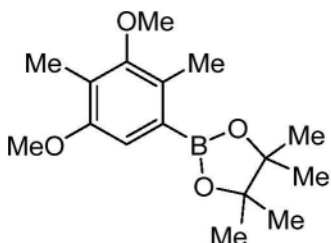
[0388] 在氮气下向2-溴-3,5-二甲氧基-4-甲基苯胺(4.59g, 18.65mmol)在甲苯(30mL)中的溶液中添加甲基硼酸(2.79g, 46.63mmol)、K₃PO₄(15.84g, 74.60mmol)、S-Phos(1.53g, 3.73mmol)和Pd₂(dba)₃(1.71g, 1.87mmol)。在脱气并用氮气吹扫3次后。然后将混合物在氮气气氛下在80℃下搅拌12h。在冷却和过滤后,将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc=9/1)纯化,以得到3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯胺(2.45g,产率72.5%)。LC-MS:m/z 182.2(M+H)⁺。

[0389] 步骤E:1-碘-3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯



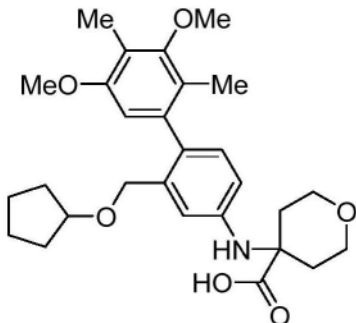
[0390] 在0℃下向3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯胺(2.25g, 12.42mmol)在37% HCl(12mL, 124.15mmol)和丙酮(15mL)中的溶液中添加NaNO₂(2.14g, 31.04mmol)在H₂O(5mL)中的溶液并且将混合物在0℃下搅拌0.5h。添加NaI(7.44g, 49.66mmol)在H₂O(5mL)中的溶液并且将混合物在25℃下搅拌16h。将反应用H₂O(30mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层浓缩并通过硅胶柱(100% PE)纯化,以得到红色粗产物。将粗产物在EtOAc(40mL)中溶解,并将混合物用饱和Na₂S₂O₃水溶液(30mL x 3)洗涤。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩以得到1-碘-3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯(2.64g,产率71.6%)。LC-MS:m/z 292.9(M+H)⁺。

[0391] 步骤F:2-(3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0392] 向1-碘-3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯(1g, 3.42mmol)在1,4-二噁烷(20mL)中的溶液中添加4,4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(1.74g, 6.85mmol)、KOAc(1.01g, 10.27mmol)和Pd(dppf)Cl₂(250.49mg, 342.33μmol)。在脱气并用

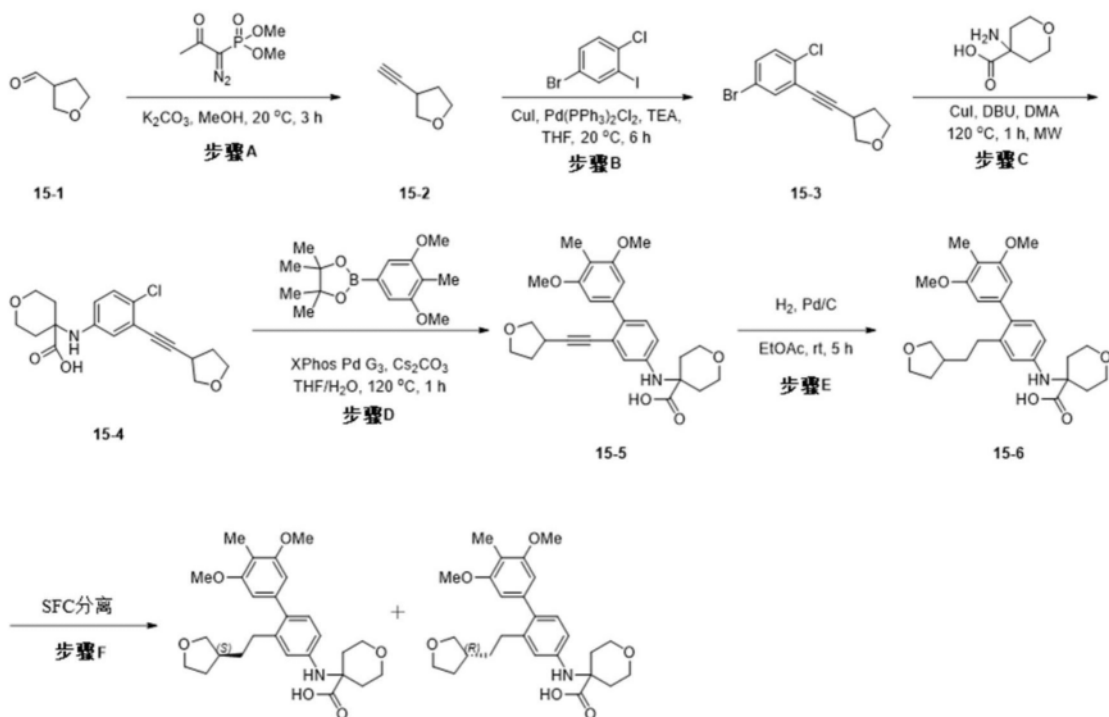
氮气吹扫3次后,将反应混合物在氮气下在100℃下搅拌12h。冷却后,将反应混合物过滤,将滤液浓缩。将残余物通过硅胶柱(PE/EtOAc=32/1)纯化,以得到2-(3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(404mg,产率40.4%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.96(s, 1H), 3.77(s, 3H), 3.60(s, 3H), 2.35(s, 3H), 2.10(s, 3H), 1.27(s, 12H)。



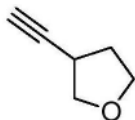
[0393] 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-2',4'-二甲苯-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物148)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤A和步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇和在步骤D中使用2-(3,5-二甲氧基-2,4-二甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来合成。LC-MS:*m/z* 484.2 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ6.87-6.80 (m, 2H), 6.68 (dd, *J*=8.4Hz, 2.4Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.14-4.02 (m, 2H), 3.88-3.77 (m, 5H), 3.76 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.63-1.39 (m, 8H)。

实施例A15

(S)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸和(R)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物185和186)

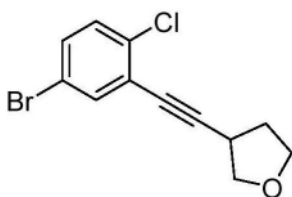


[0394] 步骤A:3-乙炔基四氢呋喃



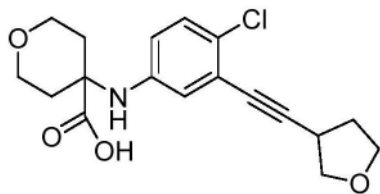
[0395] 向四氢呋喃-3-甲醛 (5.0g, 49.9mmol)、 K_2CO_3 (10.0g, 72.4mmol) 在 MeOH (60mL) 中的混合物中添加 (1-重氮基-2-氧代丙基) 膦酸二甲酯 (10.6g, 54.9mmol)。将反应混合物在 20℃ 下搅拌 3h。将悬浮液经 **Celite®** 垫过滤, 并且将所述垫用石油醚 (30mL) 洗涤, 将滤液在真空 (浴温低于 15℃) 中浓缩, 以得到 3-乙炔基四氢呋喃 (10g, 粗产物), 将其在未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 4.02 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 3.97-3.80 (m, 2H), 3.67 (dd, $J=8.0$ Hz, 7.2Hz, 1H), 3.07-2.93 (m, 1H), 2.30-2.16 (m, 1H), 2.12 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 2.05-1.97 (m, 1H)。

[0396] 步骤B:3-((5-溴-2-氯苯基)乙炔基)四氢呋喃



[0397] 将 CuI (50.0mg, 263 μ mol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (92.2mg, 131 μ mol) 和 TEA (3.99g, 39.4mmol) 在 THF (100mL) 中的混合物脱气并用氮气吹扫 3 次, 并且然后添加 4-溴-1-氯-2-碘苯 (5.00g, 15.8mmol)、3-乙炔基四氢呋喃 (10.0g, 104mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在 20℃ 下搅拌 6h。将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (40mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (40mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将粗产物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 80g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在 60mL/min 下 0% - 15% EtOAc/PE 梯度的洗脱液) 纯化, 以得到 3-((5-溴-2-氯苯基)乙炔基)四氢呋喃 (1.5g, 产率 40.0%)。 1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J=8.6$ Hz, 2.2Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 4.10 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.78-3.76 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 1H)。

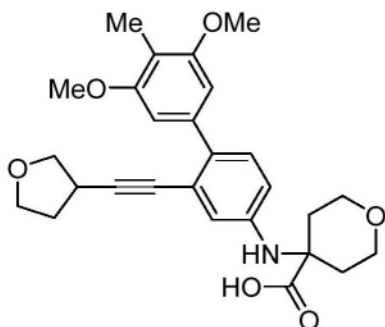
[0398] 步骤C:4-((4-氯-3-((四氢呋喃-3-基)乙炔基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[0399] 将 3-((5-溴-2-氯苯基)乙炔基)四氢呋喃 (1g, 3.50mmol)、4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (1.02g, 7.00mmol)、CuI (133mg, 700.37 μ mol) 和 DBU (1.33g, 8.75mmol, 1.32mL) 在 DMA (10mL) 中的混合物在微波下在 120℃ 下加热 60min。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用盐水 (50mL) 稀释, 用 EtOAc (50mL x 2) 萃取, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (硅胶快速柱, 0% - 50% EtOAc/PE 梯度的洗脱液) 纯化, 以得到 4-((4-氯-3-((四氢呋喃-3-基)乙炔基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸

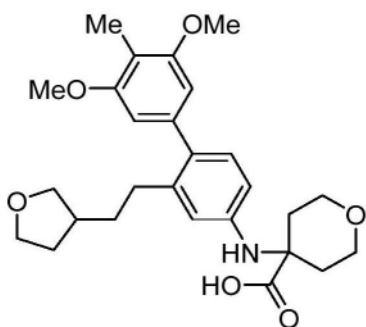
(450mg, 1.29mmol)。LC-MS: m/z 349.8 (M+H)⁺。

[0400] 步骤D: 4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-((四氢呋喃-3-基)乙炔基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



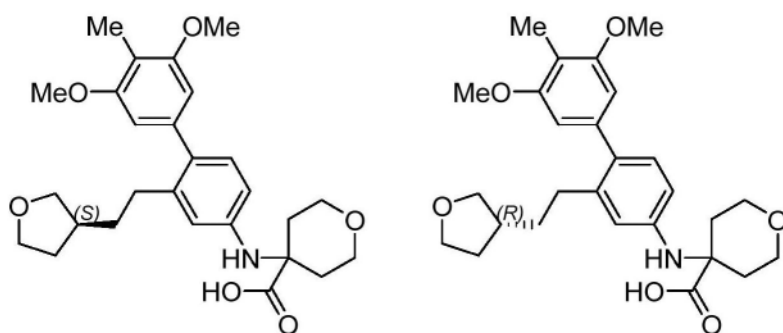
[0401] 向4-((4-氯-3-((四氢呋喃-3-基)乙炔基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(400mg, 1.14mmol)和2-(3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(636mg, 2.29mmol)在THF(4mL)和H₂O(4mL)中的溶液中添加XPhos Pd G3(96.8mg, 114μmol)和Cs₂CO₃(745mg, 2.29mmol)。将混合物在120℃下搅拌1h。将反应混合物在减压下浓缩以去除溶剂。将残余物用盐水(50mL)稀释,用1N HCl酸化至pH=5,用EtOAc(50mL x 2)萃取,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且在减压下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(硅胶快速柱,0%-50% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-((四氢呋喃-3-基)乙炔基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(470mg, 1.01mmol)。LC-MS: m/z 465.9 (M+H)⁺。

[0402] 步骤E: 4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[0403] 向4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-((四氢呋喃-3-基)乙炔基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(470mg, 1.01mmol)在EtOAc(0.5mL)中的溶液中添加10% Pd/C(100mg)。将反应混合物在H₂气氛(15psi)下在25℃下搅拌5h。将混合物用EtOAc(20mL)稀释,过滤并蒸发。将残余物通过快速硅胶色谱法(硅胶快速柱,0%-40% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(90mg, 产率19.0%, 纯度80%)。LC-MS: m/z 470.3 (M+H)⁺。

[0404] 步骤F: (S)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸和(R)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物185和186)



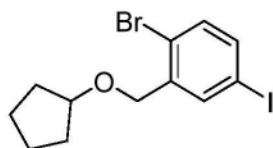
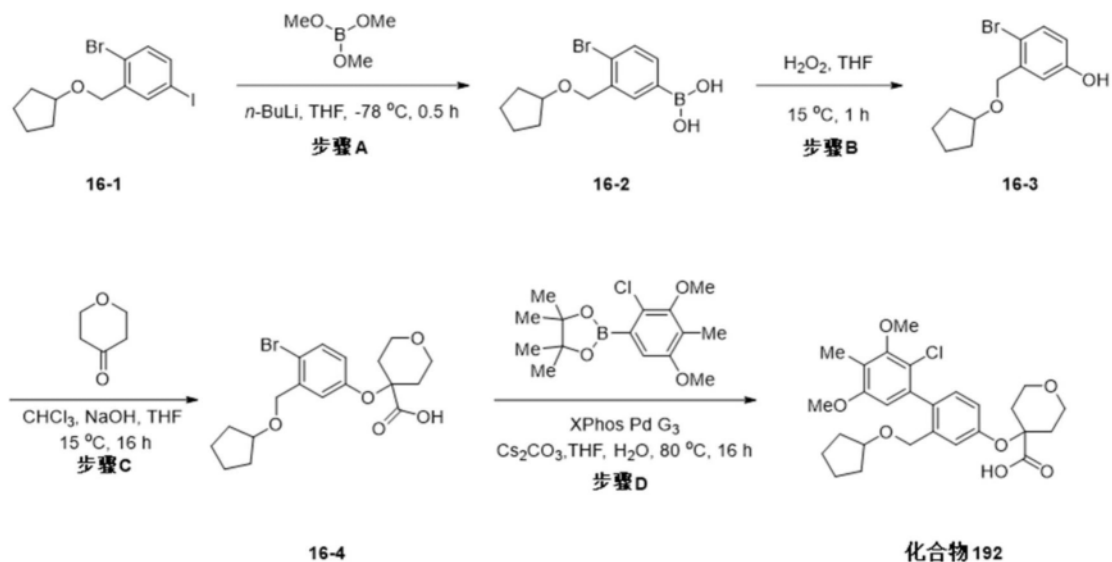
[0405] 使4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸的样品经受SFC分离(柱:DAICEL CHIRALPAK AD(250mm*30mm,10 μ m);流动相:A为CO₂,B为[EtOH中0.1% NH₃H₂O];B%:20%-20%)。去除溶剂后,将样品冻干以获得标题化合物。每个产物的绝对立体化学未被鉴定。

[0406] 对映异构体1:4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物185)SFC分析条件:柱:ChiralPak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D.,3 μ m;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%二乙胺);等度:15% B,流速:2.5mL/min;柱温:40 $^{\circ}$ C,保留时间:3.908min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 6.84(d,J=8.2Hz,1H),6.55(s,1H),6.48-6.41(m,3H),3.73(s,6H),3.64-3.61(m,6H),3.52-3.51(m,2H),3.09-3.04(m,1H),2.42-2.40(m,1H),2.05-1.97(m,7H),1.88-1.76(m,3H),1.49-1.44(m,2H)。LC-MS:m/z 470.3(M+H)⁺。

[0407] 对映异构体2:4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物186)SFC分析条件:柱:ChiralPak AD-3 150 $\times$ 4.6mm I.D.,3 μ m;流动相:A:CO₂ B:乙醇(0.05%二乙胺);梯度:在4.5min内从5%至40%的B,然后5%的B持续1.5min,流速:2.5mL/min;柱温:40 $^{\circ}$ C,保留时间:3.827min。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 6.86(d,J=8.4Hz,1H),6.54(s,1H),6.45-6.40(m,3H),3.73(s,6H),3.65-3.60(m,6H),3.53-3.49(m,2H),3.09-3.04(m,1H),2.44-2.37(m,1H),2.06-1.94(m,7H),1.89-1.77(m,3H),1.50-1.44(m,2H)。LC-MS:m/z 470.3(M+H)⁺。

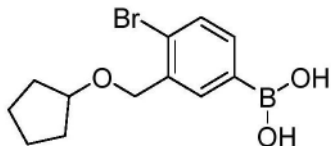
实施例A16

4-((2'-氯-2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物192)



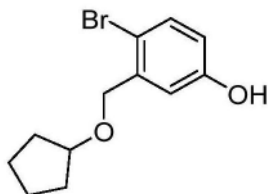
[0408] 1-溴-2-(环戊氧基甲基)-4-碘-苯 (16-1) 根据针对实施例A3的制备所述的程序 (步骤A至步骤B) 通过在步骤B中使用环戊醇来合成。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.80 (d, J = 2.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.4Hz, 2.2Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.4Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10-4.02 (m, 1H), 1.85-1.52 (m, 8H)。

[0409] 步骤A: 4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)苯基硼酸



[0410] 在-78℃下,在氮气气氛下将n-BuLi (2.5M, 1.3mL) 添加到1-溴-2-(环戊氧基甲基)-4-碘-苯 (1.2g, 3.2mmol) 在THF (10mL) 中的混合物中。在搅拌0.5h后,逐滴添加硼酸三甲酯 (356μL, 3.2mmol)。将所得混合物在-78℃下搅拌0.5h并且在15℃下搅拌0.5h。然后将其用2N HCl (15mL) 淬灭,用乙酸乙酯 (30mL x 3) 萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩以得到呈棕色固体的粗[4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯基]硼酸 (1g, 粗产物), 将其在未纯化的情况下用于下一个步骤。

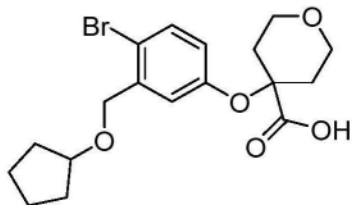
[0411] 步骤B: 4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)苯酚



[0412] 向[4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯基]硼酸 (1g, 3.3mmol) 在THF (10mL) 中的混合物中添加30% H₂O₂ (10mL, 104.1mmol)。将所得混合物在15℃下搅拌1h。将反应混合物用饱和Na₂SO₃水溶液 (50mL) 小心地淬灭,用乙酸乙酯 (50mL x 2) 萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干

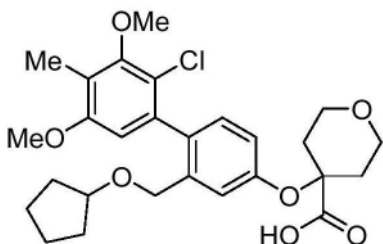
干燥,过滤并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 20g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在40mL/min下0%-20% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化, 以得到4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯酚(360mg, 产率39.7%)。LC-MS: m/z 269.1 (M-H)⁻。

[0413] 步骤C: 4-(4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)苯氧基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[0414] 在0℃下,向4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯酚(360mg, 1.3mmol)在THF (6mL)中的混合物中添加NaOH(266mg, 6.6mmol)和四氢吡喃-4-酮(399mg, 4.0mmol, 366μL)。随后,逐滴添加CHCl₃ (536μL, 6.6mmol)。将所得混合物在15℃下搅拌16h。将反应混合物用1N HCl (约3mL)酸化,用乙酸乙酯(15mL x 3)萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 12g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在40mL/min下0%-30% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化, 以得到4-[4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯氧基]四氢吡喃-4-甲酸(280mg, 产率52.8%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.8Hz, 1H), 6.68 (dd, J=8.8, 3.2Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 4H), 2.26-2.13 (m, 4H), 1.77-1.53 (m, 8H)。

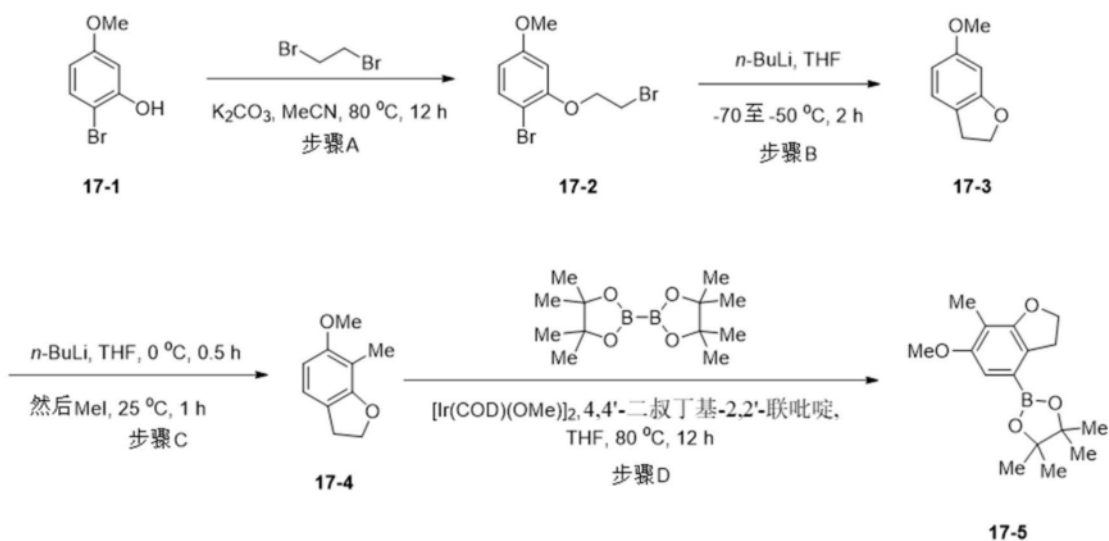
[0415] 步骤D: 4-((2'-氯-2-((环戊基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物192)



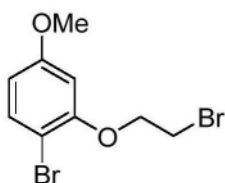
[0416] 向4-[4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯氧基]四氢吡喃-4-甲酸(220mg, 551μmol)和2-(2-氯-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(189mg, 606μmol)在THF (3mL)和H₂O (3mL)中的混合物中添加XPhos Pd G3(46.6mg, 55.1μmol)和Cs₂CO₃ (359mg, 1.1mmol)。将所得混合物在氮气下在80℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物通过1N HCl酸化至pH=4。将混合物用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 12g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在40mL/min下0%-40% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化以及进一步通过制备型HPLC (柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 流动相: [水(0.05% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-CH₃CN]; B%: 35%-65%, 7min) 纯化, 以得到4-[4-(2-氯-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-3-(环戊氧基甲基)苯氧基]四氢吡喃-4-甲酸(70.3mg, 产率25.3%)。LC-MS: m/z 522.2 (M+NH₃+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.10 (d, J=2.8Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.93 (dd, J=8.4Hz, 2.8Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.92 (s, 14H), 4.20 (dd, J=28.4Hz, 12Hz, 1H), 3.87-3.77 (m, 11H), 2.33-2.09 (m, 7H), 1.70-1.39 (m, 8H)。

实施例A17

4-((3-((环戊基氧基)甲基)-4-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-苯并二氢呋喃-4-基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物193)

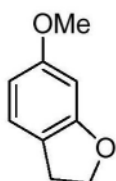


[0417] 步骤A: 1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-甲氧基-苯



[0418] 向2-溴-5-甲氧基-苯酚(7.3g, 36mmol)和1,2-二溴乙烷(34g, 180mmol)在MeCN(150mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (7.45g, 54mmol)。将混合物在 80°C 下搅拌12h。在冷却后,将混合物用水(100mL)稀释,用乙酸乙酯(120mL x3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且蒸发以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 120g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下0%-2% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-甲氧基-苯(7.2g, 产率64.6%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.42(d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 6.52-6.40(m, 2H), 4.30(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 3.79(s, 3H), 3.67(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H)。

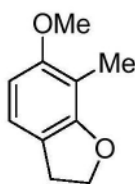
[0419] 步骤B: 6-甲氧基-2,3-苯并二氢呋喃



[0420] 在 -70°C 下向1-溴-2-(2-溴乙氧基)-4-甲氧基-苯(7.2g, 23.2mmol)在THF(60mL)中的溶液逐滴添加 $n\text{-BuLi}$ (2.5M, 10.22mL)。将反应混合物在 -70°C 下搅拌1h并且然后在 -50°C 下搅拌2h。将混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液(60mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且蒸发以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 120g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下0%-3% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到6-甲氧基-2,3-苯并二氢呋喃(1.08g, 产率31.0%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.03-6.91(m, 1H), 6.32-6.31(m, 2H), 4.48(t, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 3.67(s, 3H), 3.04(t, $J=$

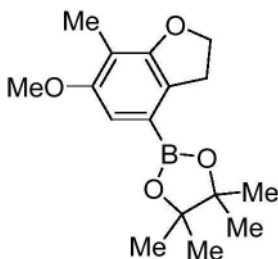
8.6Hz, 2H)。

[0421] 步骤C: 6-甲氧基-7-甲基-2,3-苯并二氢呋喃

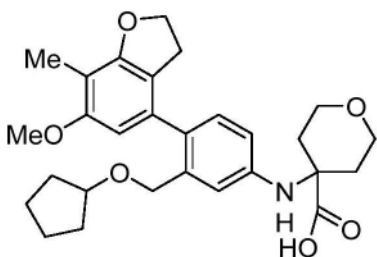


[0422] 在80℃下向6-甲氧基-2,3-苯并二氢呋喃(1.08g, 7.19mmol)在THF(20mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M, 3.16mL)。在搅拌0.5h后,逐滴添加MeI(1.22g, 8.63mmol)。将所得混合物在25℃下搅拌1h。然后将混合物用水(20mL)稀释,用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 20g SepaFlash®硅胶快速柱,在80mL/min下0%-2% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到6-甲氧基-7-甲基-2,3-苯并二氢呋喃(192mg, 产率16.3%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.87(d, J=8.0Hz, 1H), 6.28(d, J=8.4Hz, 2H), 4.49(t, J=8.6Hz, 2H), 3.72(s, 3H), 3.08(t, J=8.6Hz, 2H), 2.01(s, 3H)。

[0423] 步骤D: 2-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-苯并二氢呋喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0424] 向6-甲氧基-7-甲基-2,3-苯并二氢呋喃(192mg, 1.17mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(267mg, 1.05mmol)在THF(5mL)中的溶液中添加[Ir(COD)(OMe)]₂(3.88mg, 5.85μmol)和4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(dtbpy)(3.14mg, 11.7μmol)。将反应混合物在80℃下搅拌12h。将混合物蒸发以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 12g SepaFlash®硅胶快速柱,在80mL/min下0%-3% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到2-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-苯并二氢呋喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(129mg, 产率38.0%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.69(s, 1H), 4.48(t, J=8.8Hz, 2H), 3.77(s, 3H), 3.25(t, J=8.8Hz, 2H), 2.03(s, 3H), 1.25(s, 12H)。

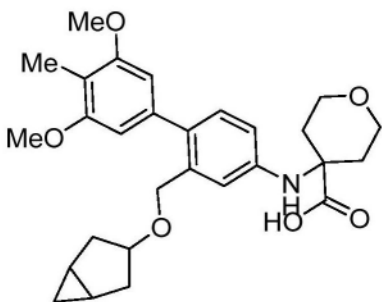


[0425] 4-((3-((环戊基氧基)甲基)-4-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-苯并二氢呋喃-4-基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物193)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤A

和步骤D) 通过在步骤B中使用环戊醇和在步骤D中使用2-(6-甲氧基-7-甲基-2,3-苯并二氢呋喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来合成。LC-MS: m/z 482.3 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 6.94 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.67 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.47 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.89-3.75 (m, 5H), 3.74 (s, 3H), 2.89 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.03-1.90 (m, 5H), 1.65-1.47 (m, 8H)。

实施例A18

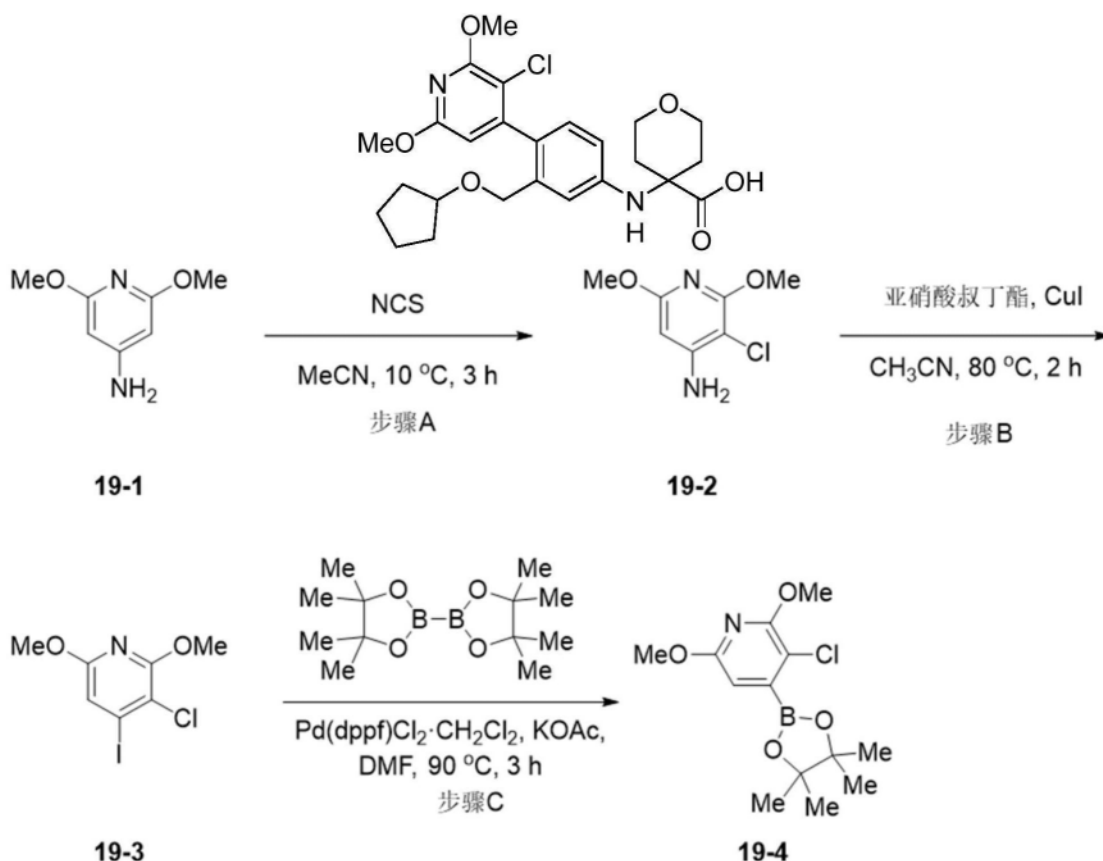
4-((2-((双环[3.1.0]己-3-基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物182)



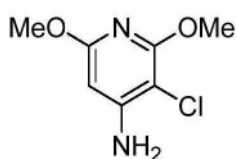
[0426] 4-((2-((双环[3.1.0]己-3-基氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物182)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤B至步骤D)通过在步骤B中使用双环[3.1.0]己-3-醇来合成。LC-MS: m/z 482.1 ($M+H$)⁺。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.68 (dd, $J=8.4$ Hz, 2.0Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.99-3.95 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 10H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.23-1.21 (m, 2H), 0.49-0.46 (m, 1H), 0.38-0.37 (m, 1H)。

实施例A19

4-((4-(3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基)-3-((环戊基氧基)甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物207)

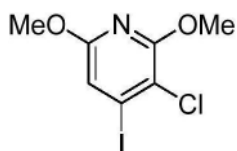


[0427] 步骤A: 3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-胺



[0428] 向2,6-二甲氧基吡啶-4-胺(1g, 6.5mmol)在MeCN(8mL)中的混合物中添加NCS(866mg, 6.5mmol)。将反应混合物在10°C下搅拌3h。将反应混合物用H₂O(10mL)淬灭,用乙酸乙酯(30mL x 3)萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 40g SepaFlash®硅胶快速柱,在40mL/min下0%-18% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到3-氯-2,6-二甲氧基-吡啶-4-胺(1.22g, 产率99%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ5.72(s, 1H), 4.48(brs, 2H), 3.96(s, 3H), 3.84(s, 3H)。

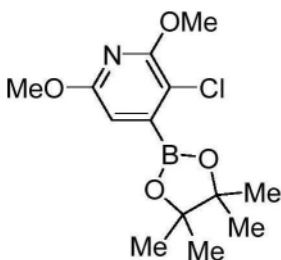
[0429] 步骤B: 3-氯-4-碘-2,6-二甲氧基吡啶



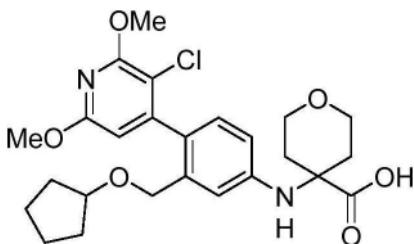
[0430] 在氮气下在80°C下向CuI(2.49g, 13.1mmol)在CH₃CN(10mL)中的悬浮液中添加亚硝酸叔丁酯(3.37g, 32.7mmol, 3.9mL)。在搅拌0.5h后,逐滴添加3-氯-2,6-二甲氧基-吡啶-4-胺(1.23g, 6.5mmol)在CH₃CN(10mL)中的溶液。将所得混合物在80°C下搅拌2h。在冷却后,将反应用H₂O(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(50mL x 3)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 40g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min

下0%-7% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到3-氯-4-碘-2,6-二甲氧基-吡啶(1.23g,产率62.8%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.84(s,1H),3.98(s,3H),3.90(s,3H)。

[0431] 步骤C:3-氯-2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶



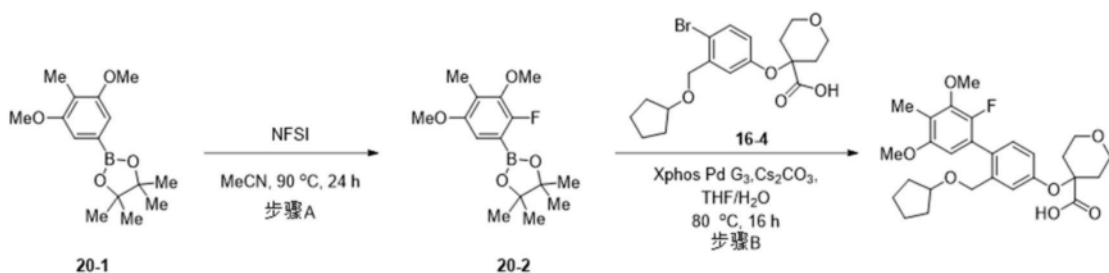
[0432] 向3-氯-4-碘-2,6-二甲氧基-吡啶(1.23g,4.1mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.25g,4.9mmol)在DMF(8mL)中的混合物中添加Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(335mg,411μmol)和KOAc(1.21g,12.3mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌3h。在冷却后,将反应溶液倒入水(10mL)中,用乙酸乙酯(25mL×3)萃取。将有机层用盐水(30mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;20g SepaFlash®硅胶快速柱,在40mL/min下0%-10% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到3-氯-2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(300mg,产率24.4%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ6.52(s,1H),3.99(s,3H),3.89(s,3H),1.34(s,12H)。



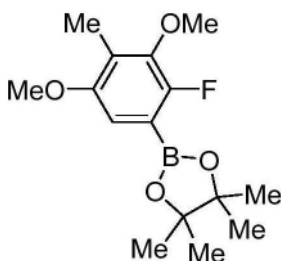
[0433] 4-((4-(3-氯-2,6-二甲氧基吡啶-4-基)-3-((环戊基氧基)甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物207)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤A和步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇和在步骤D中使用3-氯-2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶来合成。LC-MS:m/z 491.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ6.87(d,J=8.4Hz,1H),6.81(d,J=2.0Hz,1H),6.64(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),6.25(s,1H),4.17(dd,J=32.0Hz,11.6Hz,1H),4.03(s,3H),3.94(s,3H),3.86-3.75(m,5H),2.27-2.21(m,2H),2.05-2.02(m,2H),1.60-1.47(m,8H)。

实施例A20

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物209)

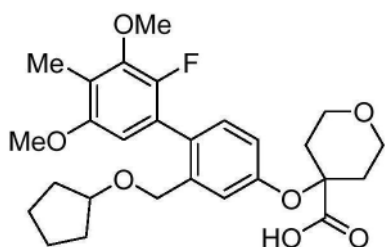


[0434] 步骤A: 2-(2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0435] 向2-(3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (12.2g, 43.9mmol) 在THF (100mL) 中的溶液中添加NFSI (20.8g, 65.8mmol)。将所得混合物在90℃下搅拌12h。然后添加另外的NFSI (20.8g, 65.8mmol) 并且在90℃下搅拌另外的12h。在冷却后, 将溶剂在减压下去除以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 120g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在100mL/min下0%-4% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化, 以得到2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (4.7g, 产率36.2%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.84(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.84(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.37(s, 12H)。

[0436] 步骤B: 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氧基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (化合物209)

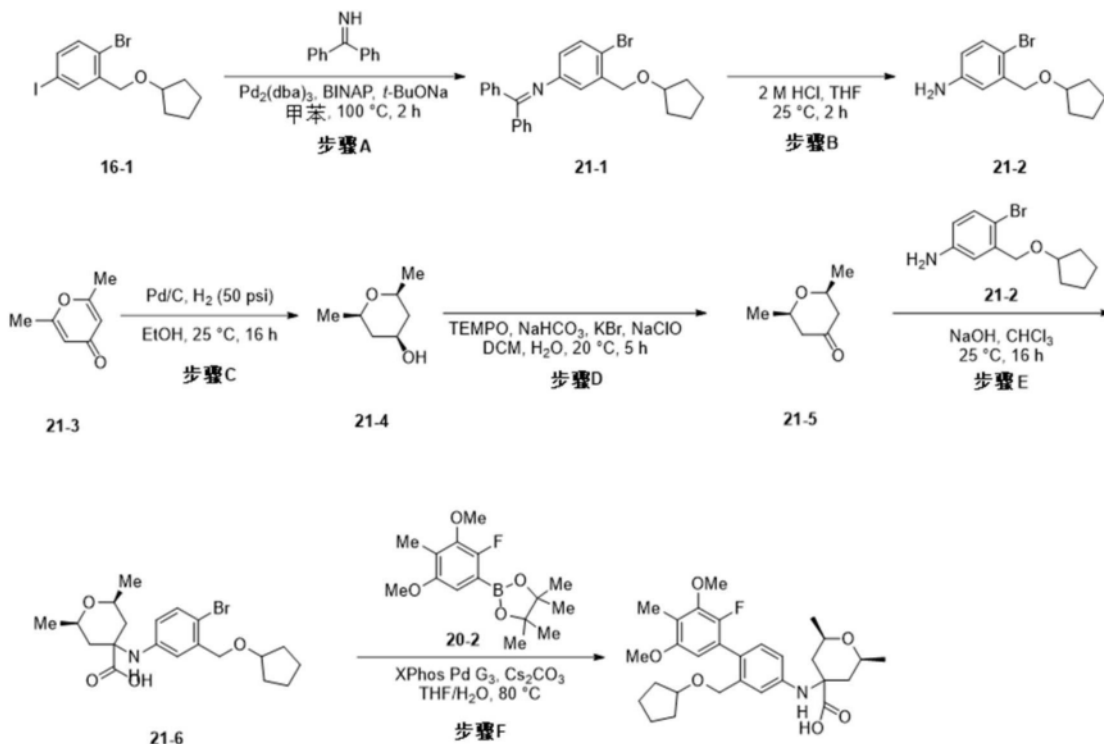


[0437] 向4-[4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯氧基]四氢吡喃-4-甲酸 (70mg, 175μmol) 和2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (130mg, 438μmol) 在THF (2mL) 和H₂O (2mL) 中的混合物中添加XPhos Pd G₃ (14.8mg, 17.5μmol) 和Cs₂CO₃ (114mg, 351μmol)。将反应混合物在氮气下在80℃下搅拌16h。在冷却后, 将反应混合物通过1N HCl酸化至pH=3。将混合物用乙酸乙酯 (10mL x 3) 萃取。将有机层经无水Na₂SO₄干燥并且在真空下浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 4g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在40mL/min下0%-36% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化以及进一步通过制备型HPLC (柱: Welch Xtimate C18 150*25mm*5μm; 流动相: [水 (0.05% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-CH₃CN]; B%: 35%-65%, 7min) 纯化, 以得到4-[3-(环戊氧基甲基)-4-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基-苯

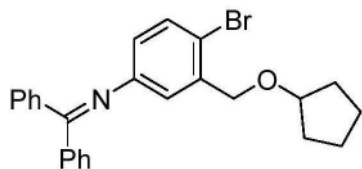
基) 苯氧基] 四氢吡喃-4-甲酸 (21.3mg, 产率24.9%)。LC-MS: m/z 506.3 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.15-7.09 (m, 2H), 6.96 (dd, $J=8.4, 2.6$ Hz, 1H), 6.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.89-3.79 (m, 11H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.18-2.10 (m, 5H), 1.67-1.47 (m, 8H)。

实施例A21

(2R,6S)-4-((3',5'-二甲氧基-4'-甲基-2-(2-(四氢呋喃-3-基)乙基)-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物225)

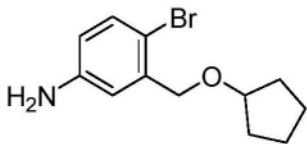


[0438] 步骤A: N-[4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯基]-1,1-二苯甲酮亚胺



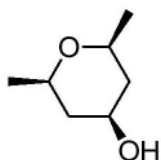
[0439] 向1-溴-2-(环戊氧基甲基)-4-碘-苯(600mg, 1.57mmol)和二苯甲酮亚胺(285mg, 1.57mmol)在甲苯(10mL)中的溶液中添加Pd₂(dba)₃(72.1mg, 78.7 μ mol)、t-BuONa(303mg, 3.15mmol)和[1-(2-二苯基膦基-1-萘基)-2-萘基]-二苯基-磷烷(BINAP)(98.1mg, 157 μ mol)。将混合物在100 $^{\circ}$ C下搅拌2h。在冷却后,将混合物用水(40mL)稀释,用乙酸乙酯(25mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO[®]; 12g SepaFlash[®]硅胶快速柱,在40mL/min下0%-2% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到N-[4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯基]-1,1-二苯甲酮亚胺(653mg, 产率95.5%)。LC-MS: m/z 434.2 (M+H)⁺。

[0440] 步骤B: 4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)苯胺



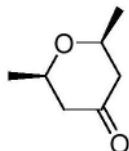
[0441] 向N-[4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯基]-1,1-二苯甲酮亚胺(653mg, 1.50mmol)在THF(10mL)中的溶液中添加2M HCl(752 μ L)。将反应混合物在25℃下搅拌2h。将混合物用水(40mL)稀释,通过饱和NaHCO₃水溶液(20mL)碱化,用乙酸乙酯(25mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且蒸发以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 4g SepaFlash® 硅胶快速柱,在40mL/min下0%-50% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到4-溴-3-(环戊氧基甲基)苯胺(323mg, 产率79.5%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.19(d, J=8.4Hz, 1H), 6.76(d, J=3.2Hz, 1H), 6.39(dd, J=8.4, 3.2Hz, 1H), 4.32(s, 2H), 4.06-3.89(m, 1H), 3.61(s, 2H), 1.80-1.36(m, 8H)。

[0442] 步骤C: (2R, 4S, 6S) -2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇



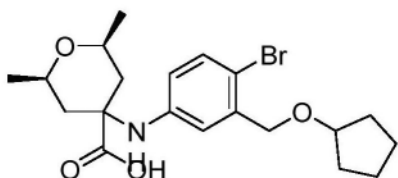
[0443] 在N₂气氛下向2,6-二甲基-4H-吡喃-4-酮(10.0g, 80.6mmol)在EtOH(150mL)中的溶液中添加10% Pd/C(4g)。将悬浮液脱气并且用H₂吹扫3次。将混合物在H₂(45psi)下在25℃下搅拌16h。将悬浮液经Celite®垫过滤,并且将所述垫用乙醇(50mL)洗涤。将滤液在减压下浓缩至干燥以得到粗(2R, 4S, 6S) -2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(10g), 将其在未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。

[0444] 步骤D: (2R, 6S) -2,6-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮



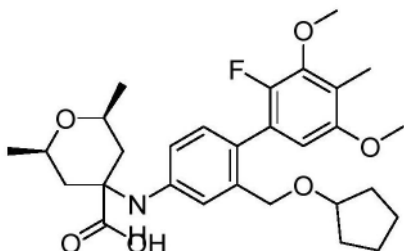
[0445] 向(2R, 4S, 6S) -2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-醇(10.0g, 76.8mmol, 粗产物)在DCM(120mL)中的溶液中添加NaHCO₃(645mg, 7.68mmol)和KBr(914mg, 7.68mmol)在H₂O(40mL)中的溶液。然后添加TEMPO(121mg, 768 μ mol)。在0℃下用NaClO水溶液(78.6g, 84.5mmol, 5%-7%)在剧烈搅拌下处理混合物1h。然后将整个系统在20℃下搅拌5小时。将反应混合物倒入H₂O(100mL)中,用二氯甲烷(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并在减压下浓缩至干燥以得到粗(2,6-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(7g, 粗产物), 将其在未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.77-3.72(m, 2H), 2.39-2.32(m, 2H), 2.27-2.17(m, 2H), 1.34(d, J=6.2Hz, 6H)

[0446] 步骤E (2R, 6S) -4-((4-溴-3-(环戊基氧基)甲基)苯基)氨基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[0447] 在0℃下向4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)苯胺(500mg,1.85mmol)和(2R,6S)-2,6-二甲基四氢-4H-吡喃-4-酮(474mg,3.70mmol,粗产物)在THF(4mL)中的溶液中添加NaOH(370mg,9.25mmol)和CHCl₃(1.10g,9.25mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16h。然后将混合物在0℃下倒入饱和NH₄Cl水溶液(150mL)中,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;12g SepaFlash®硅胶快速柱,在10mL/min下0%-10%EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到(2R,6S)-4-((4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)苯基)氨基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(320mg,粗产物)。LC-MS:m/z 426.2(M+H)⁺。

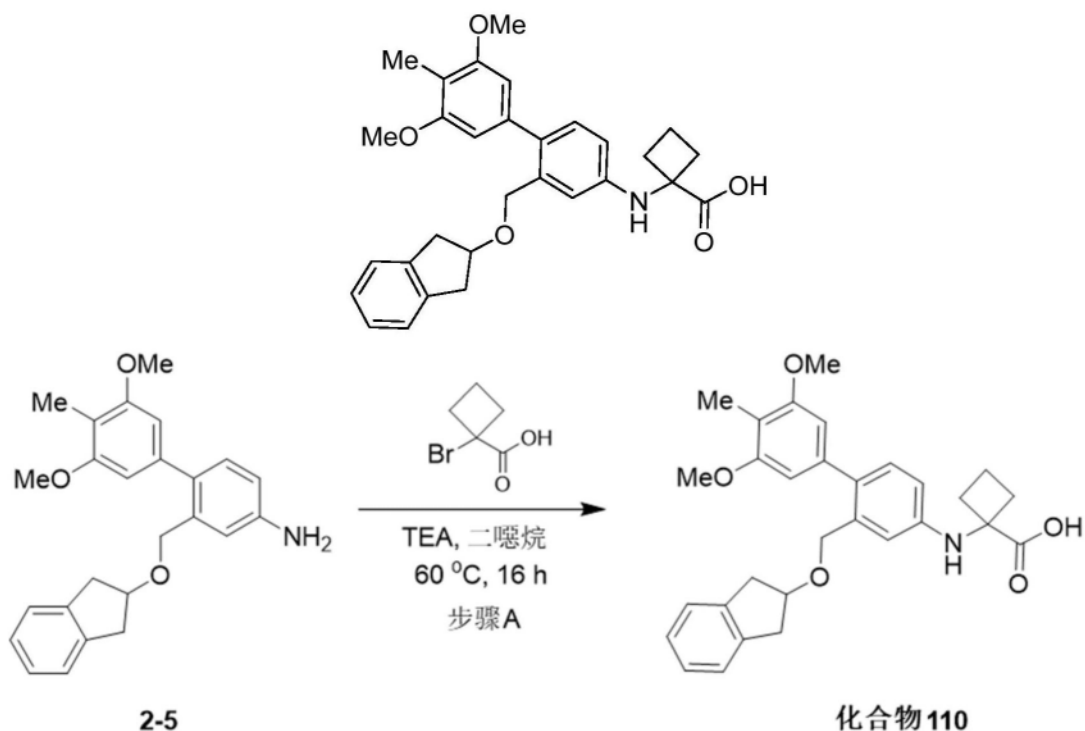
[0448] 步骤F (2R,6S)-4-((2-((环戊基氧基)甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物225)



[0449] 将(2R,6S)-4-((4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)苯基)氨基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(320mg,751μmol,粗产物)、2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(667mg,1.13mmol,纯度50%)、XPhos Pd G3(63.5mg,75.1μmol)、Cs₂CO₃(489mg,1.50mmol)在THF(5mL)和H₂O(1mL)中的混合物脱气并用N₂吹扫3次。将所得混合物在N₂气氛下在110℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物过滤并且将滤液蒸发以得到残余物。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Boston Prime C18 150*30mm*5μm,洗脱液:30%至60%水(0.05% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃)-CH₃CN)纯化,以得到产物(2R,6S)-4-((2-((环戊基氧基)甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)-2,6-二甲基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(52.4mg,产率13.5%)。LC-MS:m/z 516.4(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.88(d,J=8.0Hz,1H),6.80(s,1H),6.62(d,J=8.0Hz,1H),6.51(d,J=5.2Hz,1H),4.11(s,2H),3.84-3.60(m,9H),2.43-2.34(m,2H),2.08(s,3H),1.60-1.36(m,8H),1.23-1.13(m,2H),1.09(d,J=5.6Hz,6H)。

实施例A22

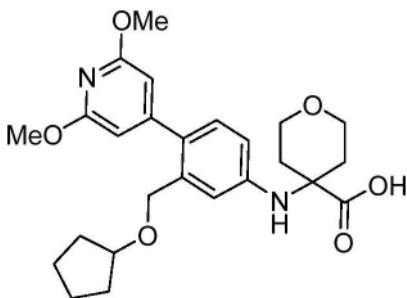
1-((2-(((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)环丁烷-1-甲酸(化合物110)

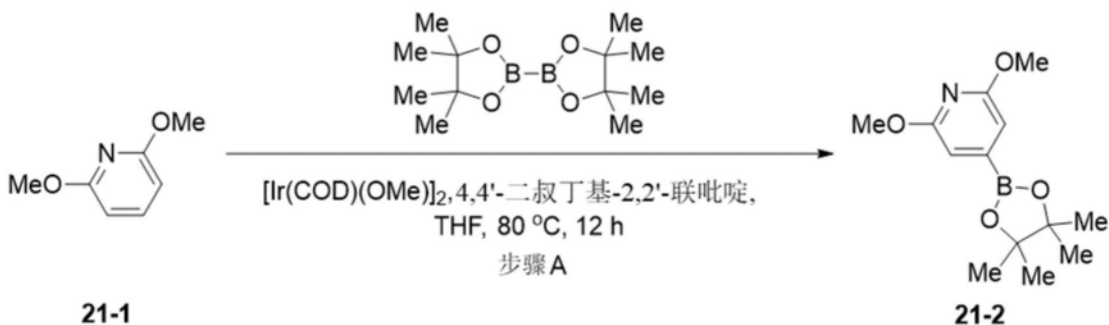


[0450] 向2-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-胺(70mg,0.18mmol)在二噁烷(2mL)中的混合物中添加TEA(0.15mL,1.08mmol)。然后将混合物加热至60°C,并且添加在二噁烷(1mL)中的1-溴环丁烷-1-甲酸(49mg,0.27mmol)。将所得混合物在N₂保护下在60°C下搅拌过夜。冷却后,将反应混合物浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(在水中的0.1%NH₄HCO₃和乙腈)纯化,以得到1-((2-((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)环丁烷-1-甲酸(29mg,产率34%)。LC-MS:m/z 488.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ7.21-7.17(m,2H),7.13-7.11(m,2H),6.99(d,J=8.4Hz,1H),6.59(d,J=2.4Hz,1H),6.53(s,2H),6.31(dd,J=8.4,2.4Hz,1H),4.38-4.33(m,1H),4.32(s,2H),3.72(s,6H),3.08(dd,J=16.0,6.4Hz,2H),2.85(d,J=16.0,3.6Hz,2H),2.61-2.53(m,2H),2.17-2.07(m,2H),2.00(s,3H),1.97-1.87(m,2H)。

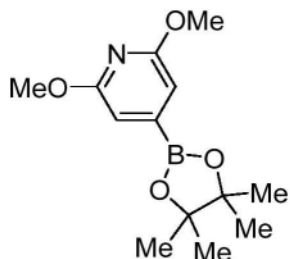
实施例A23

4-((3-((环戊基氧基)甲基)-4-(2,6-二甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物152)

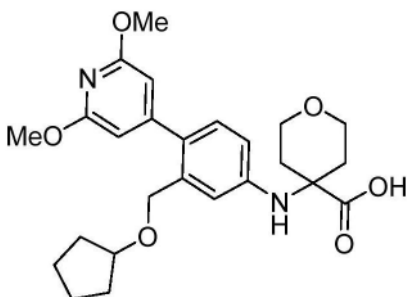




[0451] 步骤A2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶



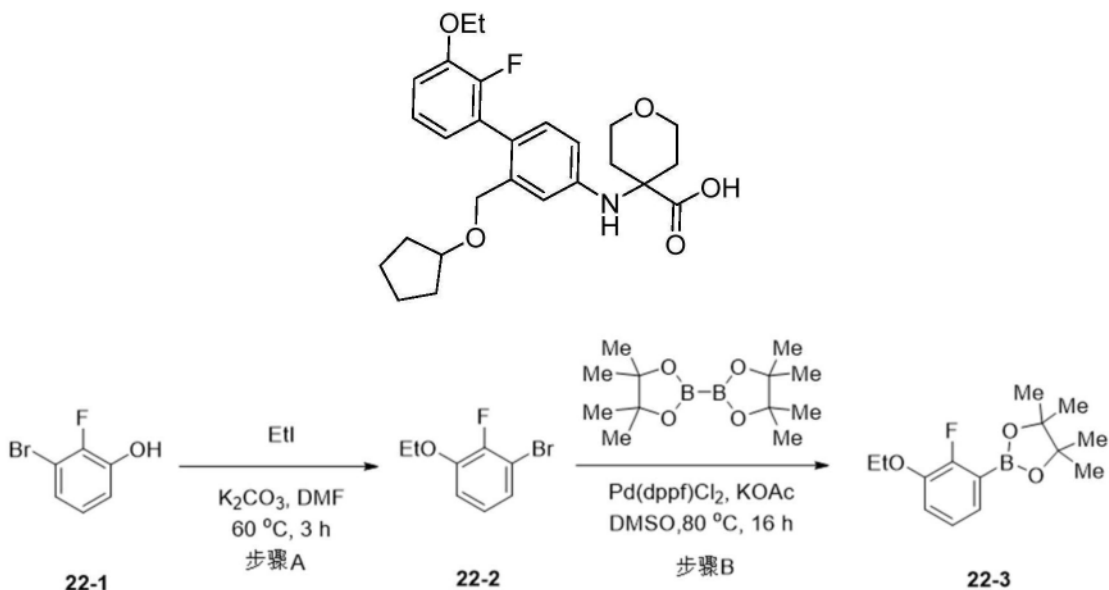
[0452] 向2,6-二甲氧基吡啶(1.0g,7.19mmol)和双(频哪醇合)二硼(912mg,3.59mmol)在THF(15mL)中的溶液中添加4,4'-二叔丁基-2,2'-联吡啶(dtbpy)(96.4mg,0.36mmol)和 $[\text{Ir}(\text{COD})\text{OMe}]_2$ (119.1mg,0.18mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在80°C下搅拌12h。然后将其浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(PE中0%-10% EtOAc)纯化,以得到呈白色固体的2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶(640mg,产率33.6%)。LC-MS: m/z 266.2(M+H)⁺。



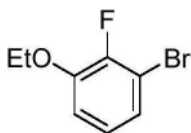
[0453] 4-((3-((环戊基氧基)甲基)-4-(2,6-二甲氧基吡啶-4-基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物152)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤B至步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇、在步骤C中使用4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸和在步骤D中使用2,6-二甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)吡啶来合成。LC-MS: m/z 457.1(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 6.98(d,J=8.4Hz,1H),6.75(d,J=2.5Hz,1H),6.57-6.48(m,1H),6.32(s,2H),4.18(s,2H),3.92-3.87(m,1H),3.85(s,6H),3.66-3.58(m,4H),2.08-1.94(m,2H),1.84(d,J=13.4Hz,2H),1.66-1.54(m,6H),1.50-1.37(m,2H)。

实施例A24

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-乙氧基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物245)

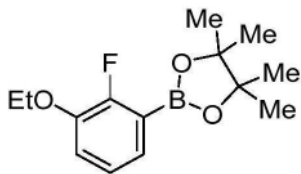


[0454] 步骤A1-溴-3-乙氧基-2-氟苯

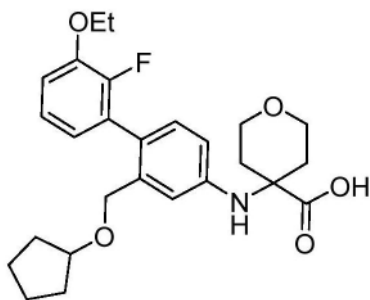


[0455] 向3-溴-2-氟苯酚(5.0g, 26.2mmol)在DMF(50mL)中的溶液中添加 K_2CO_3 (9.05g, 65.5mmol)和碘乙烷(3.14mL, 39.3mmol)。将所得混合物在60℃下搅拌3h。在冷却后,将混合物用盐水(100mL)稀释,用EtOAc(200mL x 2)萃取。将合并的有机相经 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 40g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下0%-15% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到1-溴-3-乙氧基-2-氟苯(5.01g, 产率87%)。

[0456] 步骤B 2-(3-乙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



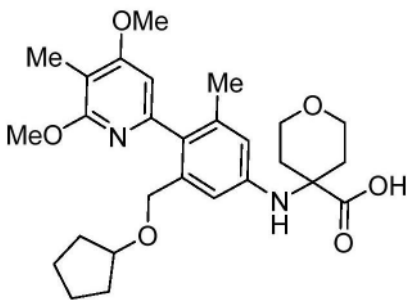
[0457] 向1-溴-3-乙氧基-2-氟苯(1.8g, 8.22mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.17g, 16.4mmol)在DMSO(15mL)中的溶液中添加KOAc(2.42g, 24.7mmol)和Pd(dppf)Cl₂(601mg, 822μmol)。将反应混合物在100℃下搅拌2h。在冷却后,将混合物用盐水(100mL)稀释,用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机相经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(硅胶快速柱,0%-3%EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到2-(3-乙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.05g, 产率48%)。¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ7.19(s, 1H), 7.03-6.92(m, 2H), 4.05-4.00(m, 2H), 1.34(t, J=7.0Hz, 3H), 1.29(s, 12H)。

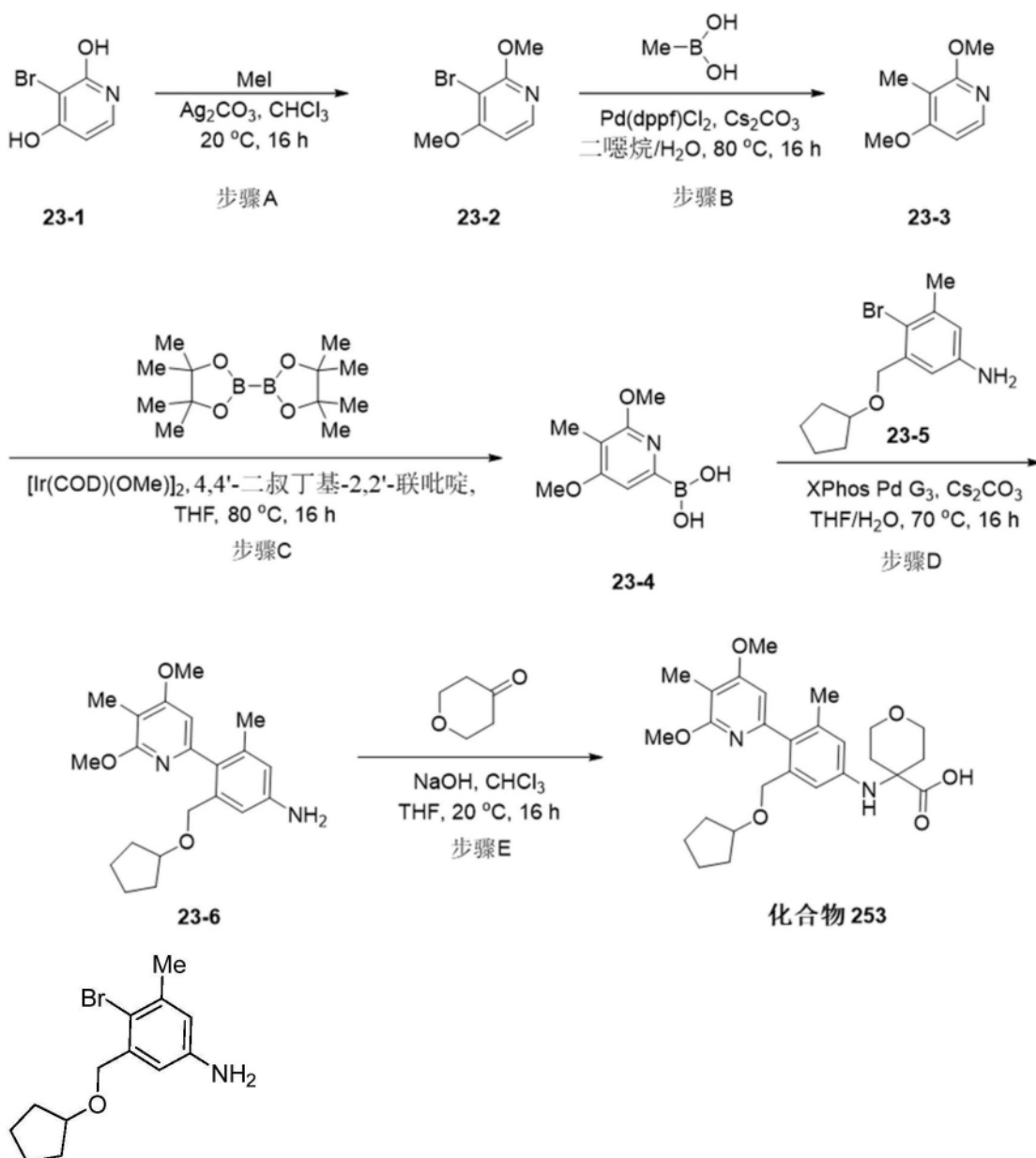


[0458] 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-乙氧基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物245)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤B和步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇、在步骤C中使用4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸和在步骤D中使用2-(3-乙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来合成。LC-MS: m/z 458.5($M+H$)⁺。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 7.08-7.00(m,2H),6.98-6.91(m,1H),6.83(s,1H),6.78(t,J=7.0Hz,1H),6.61(d,J=8.2Hz,1H),4.23(s,2H),4.15(q,J=7.0Hz,2H),3.93-3.73(m,5H),2.42-2.23(m,2H),2.01-1.82(m,2H),1.64-1.40(m,11H)。

实施例A25

4-((3-((环戊基氧基)甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物253)





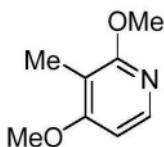
[0459] 4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)-5-甲基苯胺 (23-5) 根据针对中间体21-2的制备所述的程序来合成。LC-MS: m/z 284.1 (M+H)⁺。

[0460] 步骤A 3-溴-2,4-二甲氧基吡啶



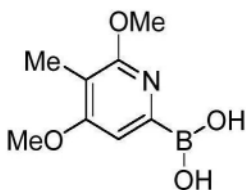
[0461] 向3-溴吡啶-2,4-二醇 (9.0g, 47.4mmol) 在CHCl₃ (100mL) 中的溶液中添加碘甲烷 (14.7mL, 237mmol) 和Ag₂CO₃ (52.3g, 189mmol)。将混合物在20°C下搅拌16h。在过滤后,将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 80g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在100mL/min 下0% - 20% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化,以得到3-溴-2,4-二甲氧基-吡啶 (7.2g, 产率 69.7%)。LC-MS: m/z 219.9 (M+H)⁺。

[0462] 步骤B 2,4-二甲氧基-3-甲基吡啶



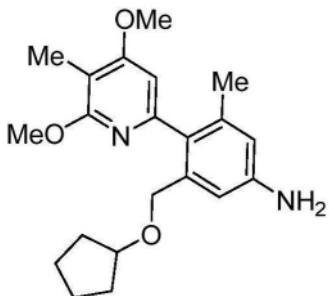
[0463] 向3-溴-2,4-二甲氧基-吡啶(8.0g, 36.7mmol)和甲基硼酸(6.59g, 110mmol)在二噁烷(100mL)和H₂O(10mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(2.68g, 3.30mmol)和Cs₂CO₃(23.9g, 73.4mmol)。将混合物在氮气下在80℃下搅拌12h。在冷却后,将反应用H₂O(200mL)稀释,并用EtOAc(200mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(200mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(10/1至3/1EtOAc/PE)纯化,以得到2,4-二甲氧基-3-甲基-吡啶(3.6g, 产率64.1%)。LC-MS:m/z 155.1 (M+H)⁺。

[0464] 步骤C(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)硼酸



[0465] 向2,4-二甲氧基-3-甲基-吡啶(100mg, 653μmol)和4,4',4',5,5,5',5'-八甲基-2,2'-二(1,3,2-二氧杂环戊硼烷)(166mg, 653μmol)在THF(1mL)中的溶液中添加[Ir(COD)OMe]₂(4.33mg, 6.53μmol)和4-叔丁基-2-(4-叔丁基-2-吡啶基)吡啶(dtbbpy)(3.50mg, 13.1μmol)。将混合物在80℃下搅拌16h。将反应混合物用H₂O(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,以得到(4,6-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)硼酸(120mg, 粗产物),将其在未进一步纯化的情况下用于下一个步骤。LC-MS:m/z 198.7 (M+H)⁺。

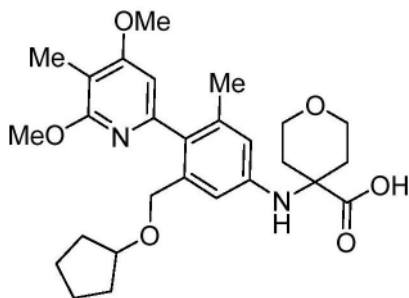
[0466] 步骤D(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)硼酸



[0467] 向(4,6-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)硼酸(120mg, 609μmol)和4-溴-3-((环戊基氧基)甲基)-5-甲基苯胺(86.6mg, 305μmol)在THF(1mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加XPhos Pd G3(25.8mg, 30.5μmol)和Cs₂CO₃(198mg, 609μmol)。将混合物在氮气下在70℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物用H₂O(10mL)稀释,并用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 4g SepaFlash®硅胶快速柱,在18mL/min下0%-30% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到3-((环戊基氧基)甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基苯胺(50mg, 产率46.1%)。LC-MS:m/z 379.0 (M+Na)⁺。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ6.71(s, 1H), 6.51(s, 1H), 6.47(s, 1H), 4.18(s, 2H), 3.90(s, 3H), 3.89-3.81(m, 4H), 3.66(s, 2H), 2.06(s, 3H), 1.91(s,

3H), 1.63-1.45 (m, 8H)。

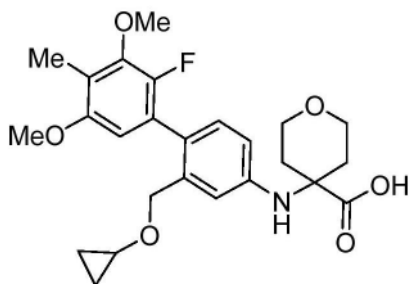
[0468] 步骤E 4-((3-((环戊基氧基)甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物253)

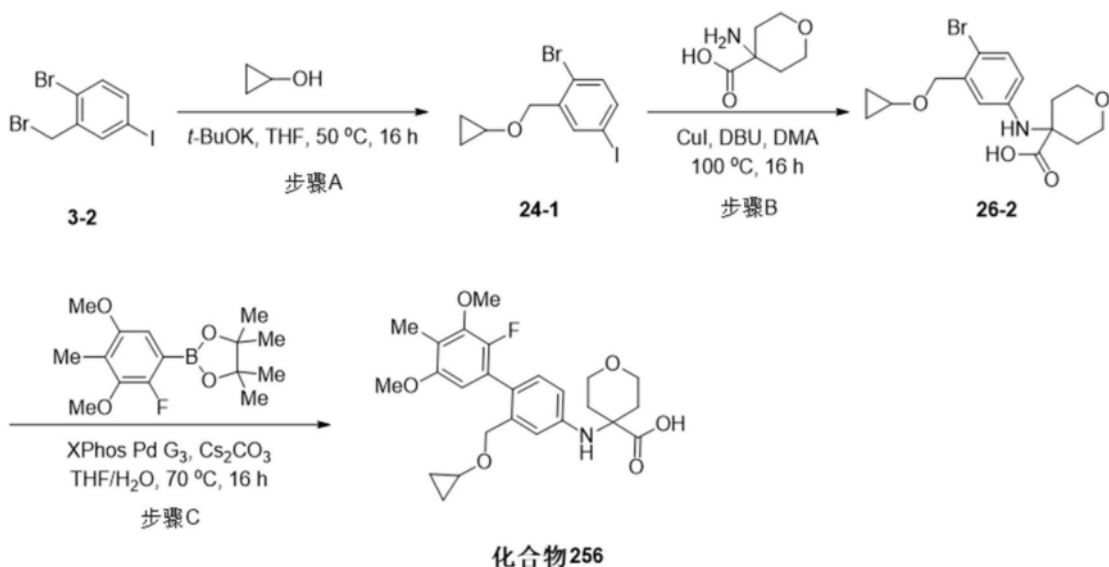


[0469] 向3-(环戊氧基甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基-2-吡啶基)-5-甲基-苯胺(50mg, 140 μ mol)和四氢吡喃-4-酮(21.1mg, 210 μ mol)在THF(1mL)中的溶液中添加NaOH(28.1mg, 701 μ mol)和氯仿(83.7mg, 701 μ mol)。将混合物在20 $^{\circ}$ C下搅拌16h。将反应混合物通过添加1N HCl淬灭至pH=7,用EtOAc(10mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18;流动相A:水(0.1% NH₃H₂O+NH₄HCO₃),流动相B:CH₃CN;流速:25mL/min;梯度:25% B 5min,在20min内25% B至55% B)纯化,以得到4-((3-((环戊基氧基)甲基)-4-(4,6-二甲氧基-5-甲基吡啶-2-基)-5-甲基苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(8.44mg,产率12.0%)。LC-MS:m/z 485.3(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 6.65(s,1H),6.56(s,1H),6.54(s,1H),4.15(s,2H),3.86(s,3H),3.84(s,3H),3.82-3.73(m,5H),2.25-2.17(m,2H),2.05(s,3H),2.03-1.99(m,5H),1.60-1.45(m,8H)。

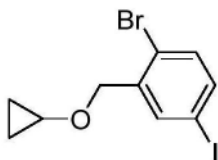
实施例A26

4-((2-(环丙氧基甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物256)



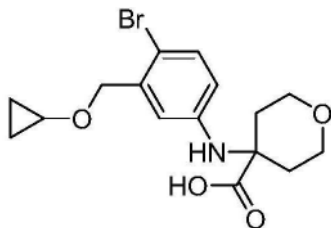


[0470] 步骤A1-溴-2-(环丙氧基甲基)-4-碘苯



[0471] 向1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯(2.0g, 5.32mmol)在THF(20mL)中的溶液中添加t-BuOK(717mg, 6.38mmol)和环丙醇(580uL, 6.38mmol)。将反应混合物在50℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 40g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下0%-5% EtOAc/PE,梯度的洗脱液)纯化,以得到1-溴-2-(环丙氧基甲基)-4-碘-苯(1.4g, 产率74.6%)。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.80(d, J=1.2Hz, 1H), 7.48(dd, J=8.4, 0.6Hz, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 1H), 4.58(s, 2H), 3.48-3.43(m, 1H), 0.74-0.70(m, 2H), 0.59-0.56(m, 2H)。

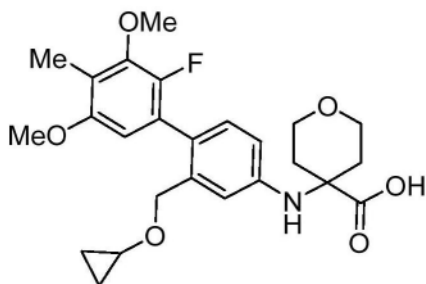
[0472] 步骤B 4-((4-溴-3-(环丙氧基甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[0473] 向1-溴-2-(环丙氧基甲基)-4-碘-苯(700mg, 1.98mmol)和4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(432mg, 2.97mmol)在DMA(15mL)中的溶液中添加CuI(75.5mg, 397μmol)和DBU(604mg, 3.97mmol)。将混合物在100℃下搅拌16h。将反应混合物用H₂O(50mL)稀释,并用EtOAc(50mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(50mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 20g SepaFlash®硅胶快速柱,在80mL/min下0%-6% MeOH/DCM梯度的洗脱液)纯化,以得到4-((4-溴-3-(环丙氧基甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(330mg, 产率45.0%)。LC-MS:m/z 370.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ

7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 6.48 (dd, $J=8.8, 3.0\text{Hz}$, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.81-3.70 (m, 4H), 3.43-3.41 (m, 1H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 2H), 0.64-0.60 (m, 2H), 0.53-0.49 (m, 2H)。

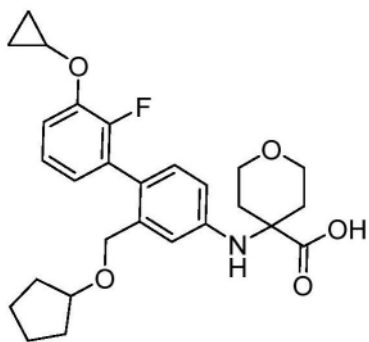
[0474] 步骤C 4-((2-(环丙氧基甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物256)

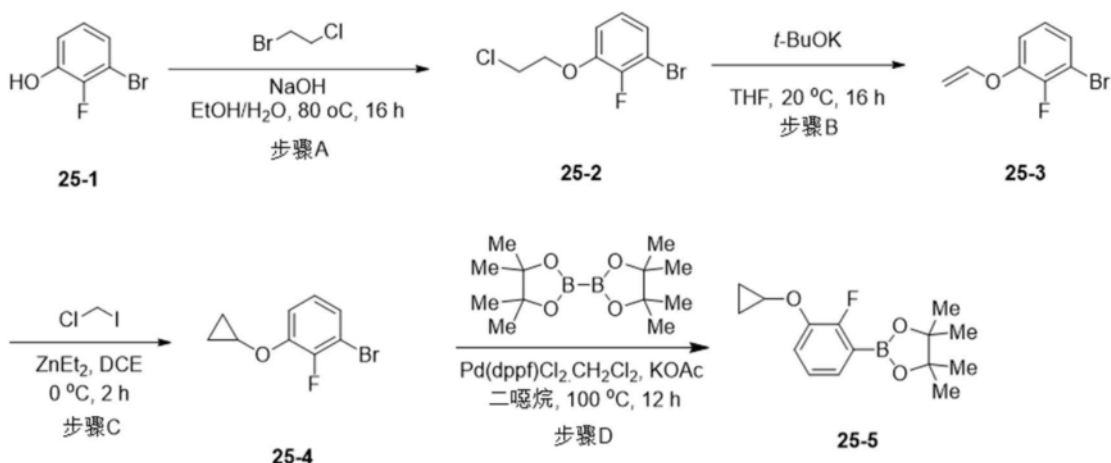


[0475] 向4-[4-溴-3-(环丙氧基甲基)苯胺基]四氢吡喃-4-甲酸(150mg, 405 μmol)和2-(2-氟-3,5-二甲氧基-4-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(180mg, 608 μmol) 在THF (2mL) 和 H_2O (2mL) 中的溶液中添加XPhos Pd G3 (34.3mg, 40.5 μmol) 和 Cs_2CO_3 (264mg, 810 μmol)。将混合物在氮气下在70 $^\circ\text{C}$ 下搅拌16h。将反应混合物用 H_2O (10mL) 稀释, 并用EtOAc (10mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL x 3) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱: Welch Xtimate C18; 流动相A: 水 (0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ + NH_4HCO_3), 流动相B: CAN; 流速: 25mL/min; 梯度: 35% B 5min, 在20min内35% B至65% B) 纯化, 以得到4-((2-(环丙氧基甲基)-2'-氟-3',5'-二甲氧基-4'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(81.59mg, 产率43.4%)。可替代地, 可以使用Pd(dppf) Cl_2 和 Na_2CO_3 替代XPhos Pd G3和 Cs_2CO_3 。LC-MS: m/z 460.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 6.96 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 6.82 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J=8.4, 2.4\text{Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J=5.6\text{Hz}$, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82-3.73 (m, 7H), 3.31-3.23 (m, 1H), 2.26-2.22 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14-1.97 (m, 2H), 0.37-0.36 (m, 4H)。

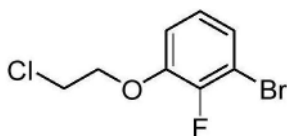
实施例A27

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-环丙氧基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物265)



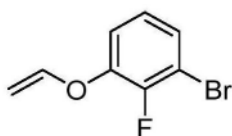


[0476] 步骤A 1-溴-3-(2-氯乙氧基)-2-氟苯



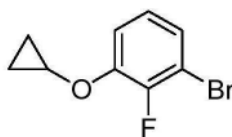
[0477] 向3-溴-2-氟-苯酚 (5.0g, 26.2mmol) 在EtOH (50mL) 中的溶液中添加在H₂O (10mL) 中的NaOH (1.05g, 26.2mmol)。在搅拌0.5h后,向混合物中添加1-溴-2-氯-乙烷 (4.34mL, 52.4mmol)。将所得混合物在80℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物用水 (50mL) 稀释,用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (20mL) 洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 120g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在100mL/min下 0% - 10% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化,以得到1-溴-3-(2-氯乙氧基)-2-氟苯 (4.6g, 产率 69.3%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.17-7.05 (m, 1H), 6.89-6.87 (m, 2H), 4.23 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.76 (d, J=5.2Hz, 2H)。

[0478] 步骤B 1-溴-2-氟-3-(乙烯基氧基) 苯



[0479] 向1-溴-3-(2-氯乙氧基)-2-氟-苯 (4.6g, 18.2mmol) 在THF (40mL) 中的溶液中添加 *t*-BuOK (4.07g, 36.3mmol)。将混合物在20℃下搅拌16h。将反应混合物用水 (50mL) 淬灭,用乙酸乙酯 (50mL x 3) 萃取。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤,并且浓缩以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 80g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在100mL/min下 0% - 5% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化,以得到1-溴-2-氟-3-乙烯基氧基-苯 (2.8g, 产率 71.1%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.19 (m, 1H), 6.96-6.90 (m, 2H), 6.54 (dd, J=14.0, 6.4Hz, 1H), 4.68 (dd, J=13.6, 2.4Hz, 1H), 4.43 (dd, J=6.4, 2.4Hz, 1H)。

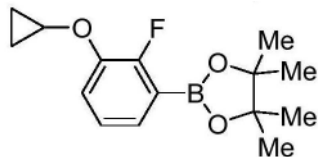
[0480] 步骤C 1-溴-3-环丙氧基-2-氟苯



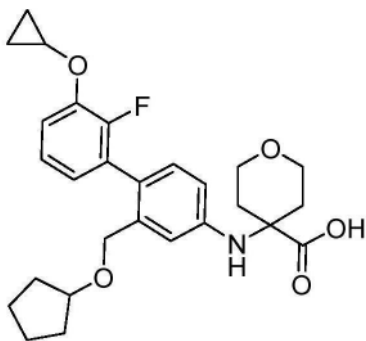
[0481] 向1-溴-2-氟-3-乙烯基氧基-苯 (1.0g, 4.61mmol) 和氯碘甲烷 (1.34mL, 18.4mmol)

在DCE (15mL) 中的溶液中添加2M ZnEt_2 (5.76mL, 11.52mmol)。将反应混合物在0°C下搅拌2h。然后将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (10mL) 淬灭, 用DCM (15mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水 (50mL) 洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 12g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在40mL/min下0%-2% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化, 以得到1-溴-3-(环丙氧基)-2-氟-苯 (0.9g, 产率84.5%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.18-7.13 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.92-6.85 (m, 1H), 3.78-3.72 (m, 1H), 0.80-0.72 (m, 4H)

[0482] 步骤D 2-(3-环丙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



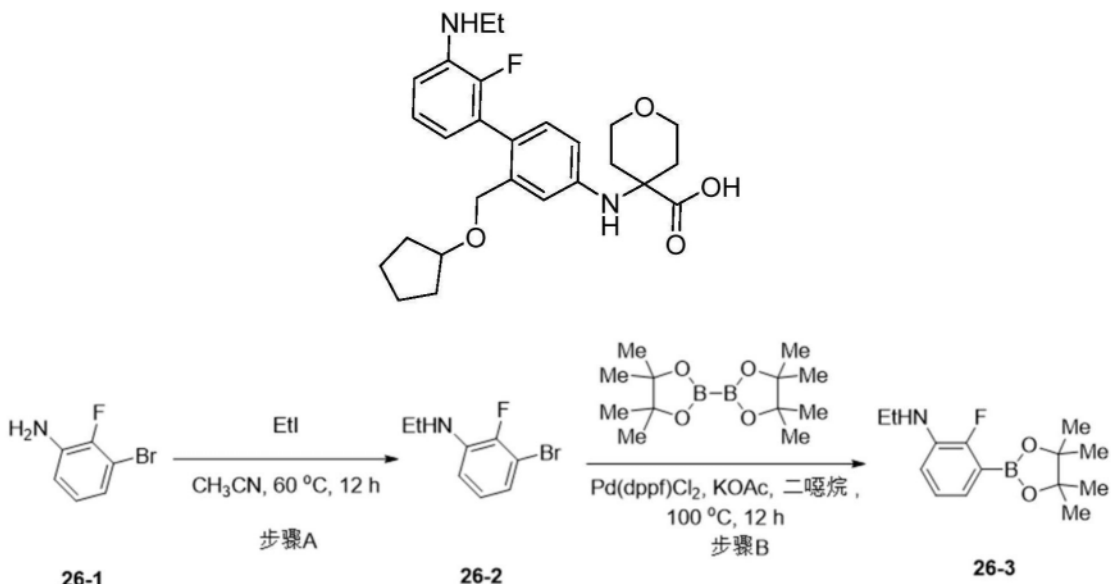
[0483] 向1-溴-3-(环丙氧基)-2-氟-苯 (0.9g, 3.90mmol) 和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (1.98g, 7.79mmol) 在二噁烷 (20mL) 中的溶液中添加Pd (dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (318mg, 390 μmol) 和KOAc (1.15g, 11.7mmol)。将混合物在100°C下搅拌12h。在冷却后, 将反应混合物用水 (20mL) 淬灭, 用乙酸乙酯 (20mL x 3) 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 20g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在80mL/min下0%-3% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化, 以得到2-(3-环丙氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (0.6g, 产率55.4%)。 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7.30-7.26 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.99 (t, J = 7.6Hz, 1H), 3.78-3.73 (m, 1H), 1.29 (s, 12H), 0.75-0.68 (m, 4H)。



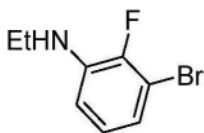
[0484] 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-环丙氧基-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (化合物265) 根据针对实施例A3的制备所述的程序 (步骤A和步骤D) 通过在步骤B中使用环戊醇和在步骤D中使用2-(3-环戊基氧基-2-氟苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来合成。LC-MS: m/z 470.3 (M+H)⁺。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.34 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00-6.91 (m, 1H), 6.87-6.77 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.94-3.74 (m, 6H), 2.33-2.15 (m, 2H), 2.12-1.96 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 8H), 0.90-0.72 (m, 4H)。

实施例A28

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'- (乙基氨基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (化合物278)

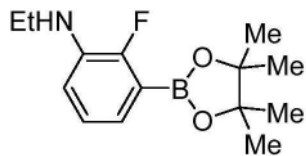


[0485] 步骤A3-溴-N-乙基-2-氟苯胺

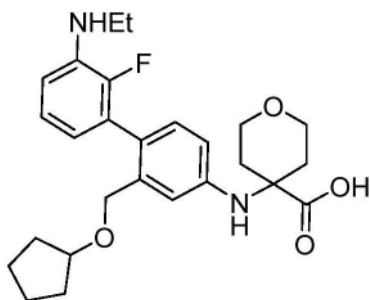


[0486] 向3-溴-2-氟苯胺(1.0g, 5.26mmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加碘乙烷(337uL, 4.21mmol)。将混合物在60℃下搅拌12h。将反应混合物用水(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10mL x 3)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 20g SepaFlash®硅胶快速柱,在40mL/min下0% - 10% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到3-溴-N-乙基-2-氟-苯胺(0.5g, 产率43.6%)。 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ6.89-6.83 (m, 1H) , 6.81-6.78 (m, 1H) , 6.63-6.59 (m, 1H) , 3.89 (s, 1H) , 3.25-3.16 (m, 2H) , 1.29 (t, J=7.2Hz, 3H) 。

[0487] 步骤B N-乙基-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺



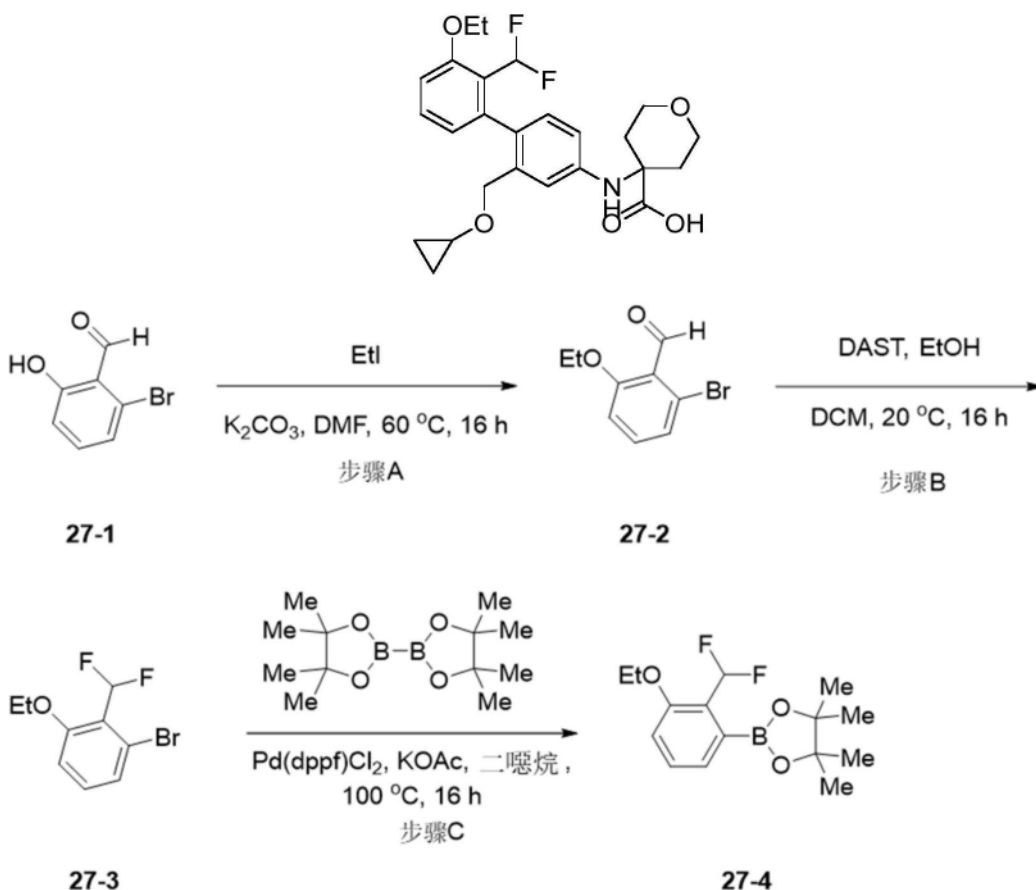
[0488] 向3-溴-N-乙基-2-氟-苯胺(0.5g, 2.29mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.05g, 4.13mmol)在二噁烷(10mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(168mg, 229μmol)和KOAc(675mg, 6.88mmol)。将混合物在100℃下搅拌12h。将反应混合物用水(20mL)淬灭,用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层用Na₂SO₄干燥,过滤,并且在减压下浓缩以得到残余物。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 12g SepaFlash®硅胶快速柱,在40mL/min下0%-5% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到N-乙基-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺(0.52g, 产率85.5%)。 ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ7.04-6.96(m, 2H), 6.83-6.76(m, 1H), 3.82(brs, 1H), 3.23-3.14(m, 2H), 1.36(s, 12H), 1.30(t, J=7.2Hz, 3H)。



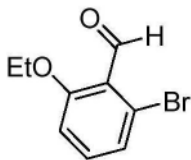
[0489] 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-(乙基氨基)-2'-氟-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物278)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤A和步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇和在步骤D中使用N-乙基-2-氟-3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺来合成。LC-MS: m/z 457.3 ($M+H$)⁺。¹HNMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.00-6.92 (m, 2H), 6.86 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 6.76-6.65 (m, 2H), 6.48 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.88-3.74 (m, 5H), 3.18-3.26 (q, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.64-1.43 (m, 8H), 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H)。

实施例A29

4-((2-(环丙氧基甲基)-2'-(二氟甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物279)

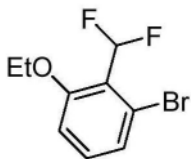


[0490] 步骤A 2-溴-6-乙氧基苯甲醛



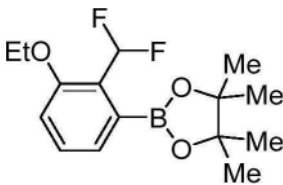
[0491] 向2-溴-6-羟基苯甲醛(5.0 g, 24.9 mmol)在DMF(50 mL)中的溶液中添加碘乙烷(2.98 mL, 37.3 mmol)和 K_2CO_3 (6.88 g, 49.8 mmol)。将反应混合物在60℃下搅拌16 h。在冷却后,将混合物用 H_2O (100 mL)稀释,用EtOAc(30 mL x 3)萃取。将合并的有机相用盐水(50 mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 80 g SepaFlash®硅胶快速柱,在50 mL/min下0%-10% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到2-溴-6-乙氧基苯甲醛(5.0 g, 产率87.8%)。LC-MS: m/z 228.9 (M+H)⁺。

[0492] 步骤B 1-溴-2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯

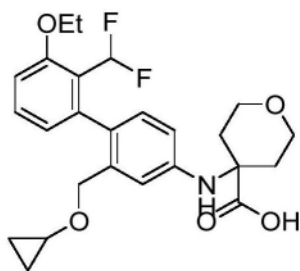


[0493] 在0℃下向2-溴-6-乙氧基苯甲醛(2.0 g, 8.73 mmol)在DCM(20 mL)中的溶液中添加DAST(1.73 mL, 13.1 mmol)和EtOH(402 mg, 8.73 mmol)。将反应混合物在20℃下搅拌16 h。将混合物用 H_2O (20 mL)稀释,用DCM(10 mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水(20 mL x 2)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 20 g SepaFlash®硅胶快速柱,在50 mL/min下0%-7% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到1-溴-2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯(1.1 g, 4.38 mmol, 产率50.2%)。¹H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.33-7.05 (m, 3H), 6.88 (d, J =7.2 Hz, 1H), 4.10 (q, J =6.8 Hz, 2H), 1.44 (t, J =7.0 Hz, 3H)。

[0494] 步骤C 2-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



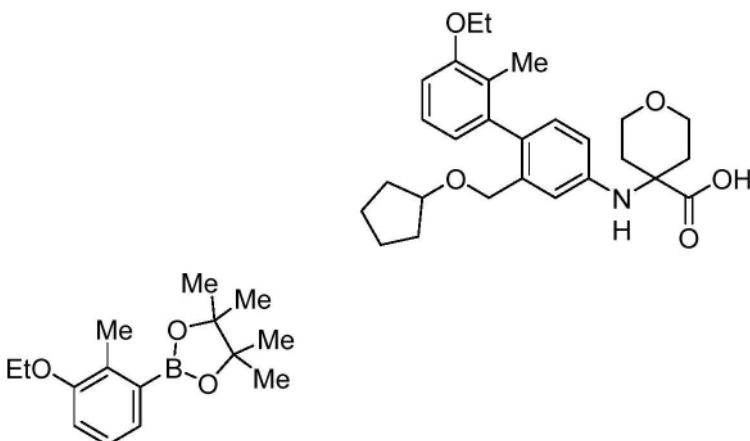
[0495] 向1-溴-2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯(1.0 g, 3.98 mmol)在DMSO(10 mL)中的溶液中添加4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.52 g, 5.97 mmol)、Pd(dppf) Cl_2 (145.72 mg, 199 μ mol)和KOAc(1.17 g, 12.0 mmol)。将反应混合物在氮气下在100℃下搅拌16 h。在冷却后,将混合物用水(100 mL)稀释,用EtOAc(10 mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(10 mL x 3)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 12 g SepaFlash®硅胶快速柱,在30 mL/min下0%-7% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到2-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(900 mg, 产率75.8%)。LC-MS: m/z 299.2 (M+H)⁺。



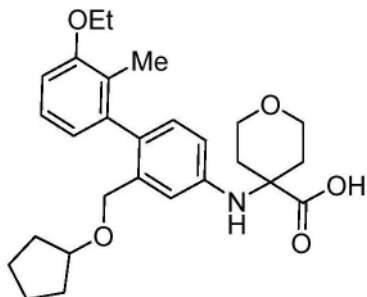
[0496] 4-((2-(环丙氧基甲基)-2'-(二氟甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物279)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤A和步骤D)通过在步骤B中使用环丙醇和在步骤D中使用2-(2-(二氟甲基)-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来合成LC-MS: m/z 462.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.37(t, J=7.8Hz, 1H), 7.06(d, J=8.4Hz, 1H), 6.84-6.79(m, 2H), 6.76-6.61(m, 2H), 6.41(t, J=54.0Hz, 1H), 4.22-4.11(m, 4H), 3.85-3.74(m, 4H), 3.24-3.04(m, 1H), 2.28-2.17(m, 2H), 2.01-1.92(m, 2H), 1.43(t, J=6.8Hz, 3H), 0.31-0.21(m, 4H)。

实施例A30

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物229)



[0497] 2-(3-乙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷根据针对22-3的制备所述的程序(实施例A24中的步骤A和步骤B)通过在步骤A中使用3-溴-2-甲基苯酚来合成。LC-MS: m/z 263.2(M+H)⁺。

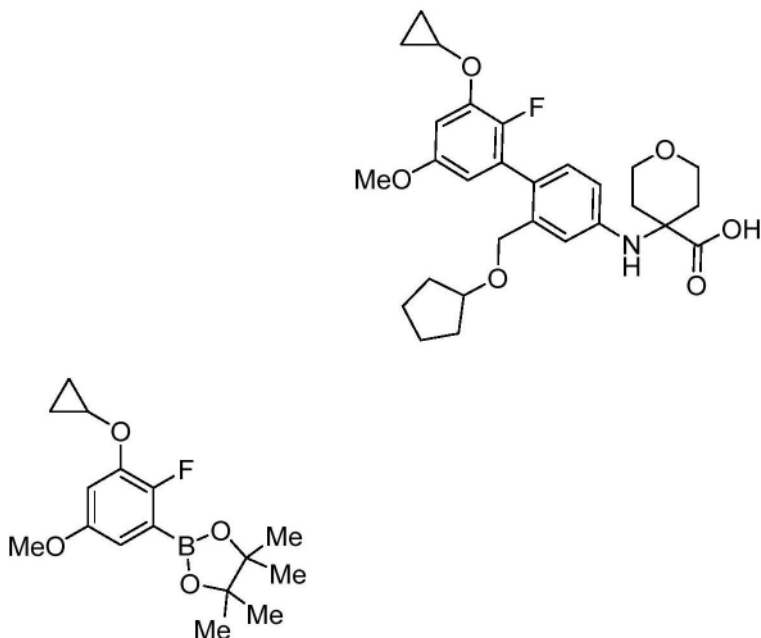


[0498] 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物229)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤B和步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇、在步骤D中使用2-(3-乙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,

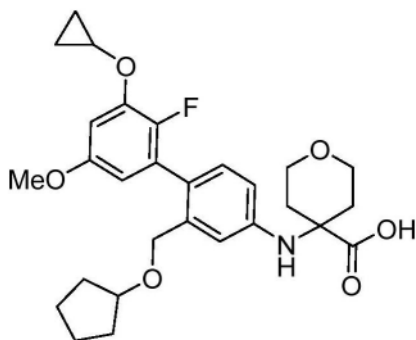
3,2-二氧杂环戊硼烷来合成。LC-MS: m/z 454.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7.08 (t, J=7.6Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 3H), 6.66-6.63 (m, 2H), 4.10-4.00 (m, 4H), 3.84-3.74 (m, 5H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.57-1.40 (m, 11H)。

实施例A31

4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-环丙氧基-2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物249)



[0499] 2-[3-(环丙基氧基)-2-氟-5-甲氧基苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷根据针对25-5的制备所述的程序(实施例A27中的步骤A至步骤D)通过在步骤A中使用2-氟-5-甲氧基苯酚来合成。LC-MS: m/z 309.2 (M+H)⁺。

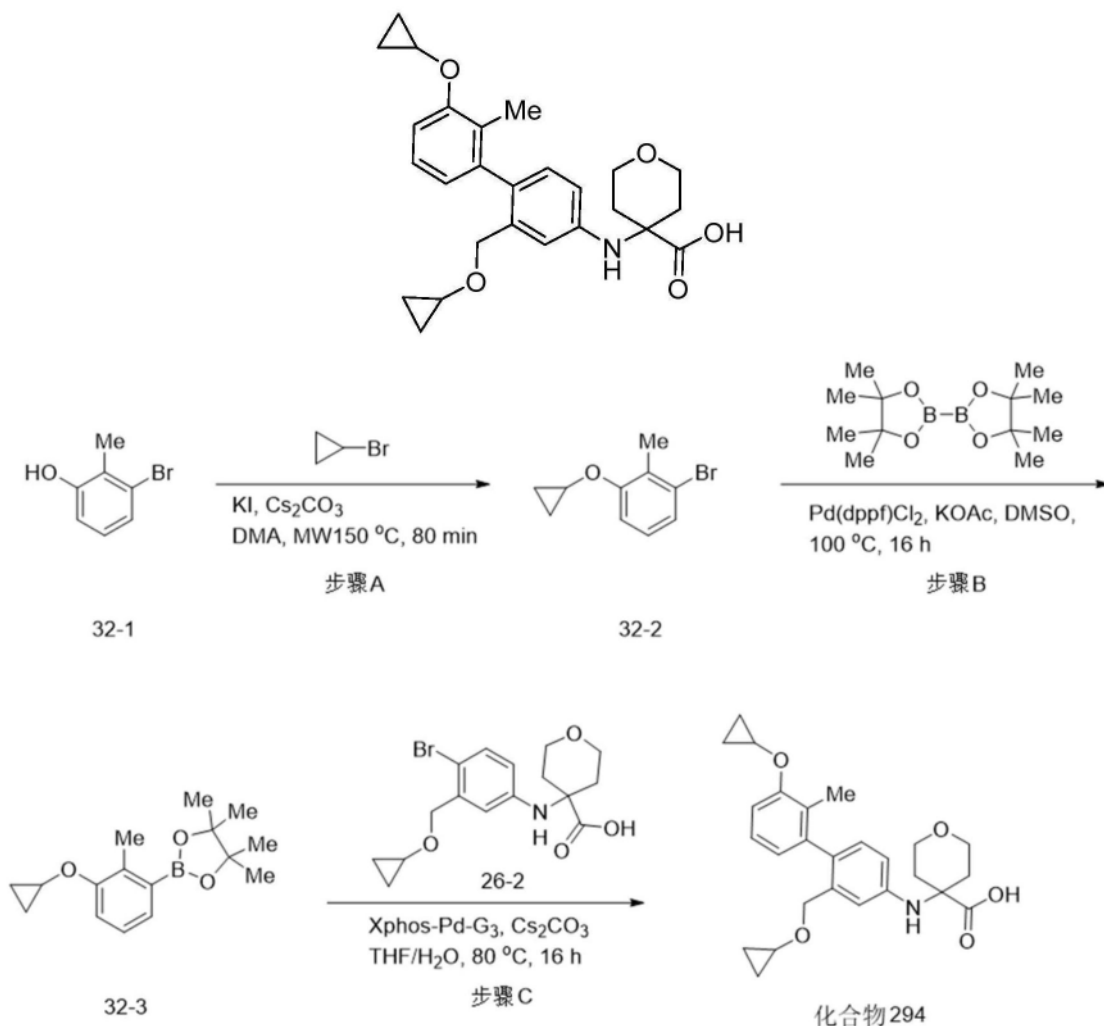


[0500] 4-((2-((环戊基氧基)甲基)-3'-环丙氧基-2'-氟-5'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物249)根据针对实施例A3的制备所述的程序(步骤A和步骤D)通过在步骤B中使用环戊醇和在步骤D中使用2-[3-(环丙基氧基)-2-氟-5-甲氧基苯基]-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷来合成。LC-MS: m/z 500.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 6.96 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.90 (dd, J=6.4, 2.8Hz, 1H), 7.08 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.90 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 6.90 (dd, J=5.2, 3.6Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.90-3.78 (m, 9H), 2.28-2.21 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.61-1.47 (m, 8H), 0.84-0.78 (m, 4H)。

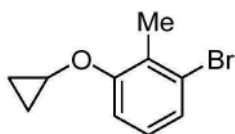
实施例A32

4-((3'-环丙氧基-2-(环丙氧基甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-

2H-吡喃-4-甲酸(化合物294)

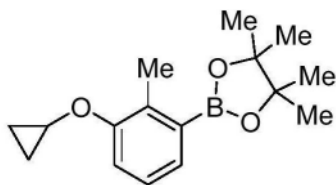


[0501] 步骤A1-溴-3-环丙氧基-2-甲基苯



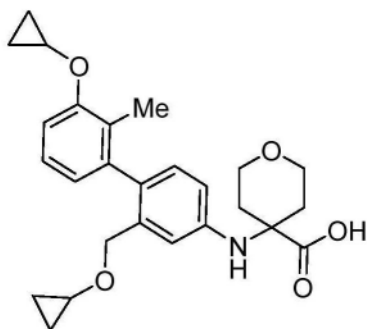
[0502] 将3-溴-2-甲基苯酚(2g, 10.7mmol)、溴环丙烷(5.17g, 43mmol)、 Cs_2CO_3 (6.97g, 21.39mmol)和KI(355mg, 2.14mmol)在DMA(20mL)中的混合物在Biotage微波下在150℃下加热80min。在冷却后,将混合物用盐水(100mL)稀释并用EtOAc(50mL x 2)萃取。将有机层用盐水(20mL x 3)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 120g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下100% PE梯度的洗脱液)纯化,以得到1-溴-3-环丙氧基-2-甲基苯(1.5g, 产率61.7%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.17-7.14(m, 2H), 7.01(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.60(m, 1H), 2.26(s, 3H), 0.79-0.77(m, 4H)。

[0503] 步骤B 2-(3-环丙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0504] 向1-溴-3-环丙氧基-2-甲基苯(1.5g,6.61mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(2.01g,7.93mmol)在DMSO(10mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(483mg,661μmol)和KOAc(1.30g,13.2mmol)。将混合物在100℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物倒入H₂O(120mL)中,并用乙酸乙酯(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(60mL x 2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;120g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下100% PE梯度的洗脱液)纯化,以得到2-(3-环丙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.24g,产率68%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.21(d,J=8.0Hz,1H),7.17(d,J=7.2Hz,1H),7.01(t,J=8.0Hz,1H),4.02-3.99(m,1H),2.20(s,3H),1.24(s,12H),0.70-0.66(m,2H),0.59-0.55(m,2H)。

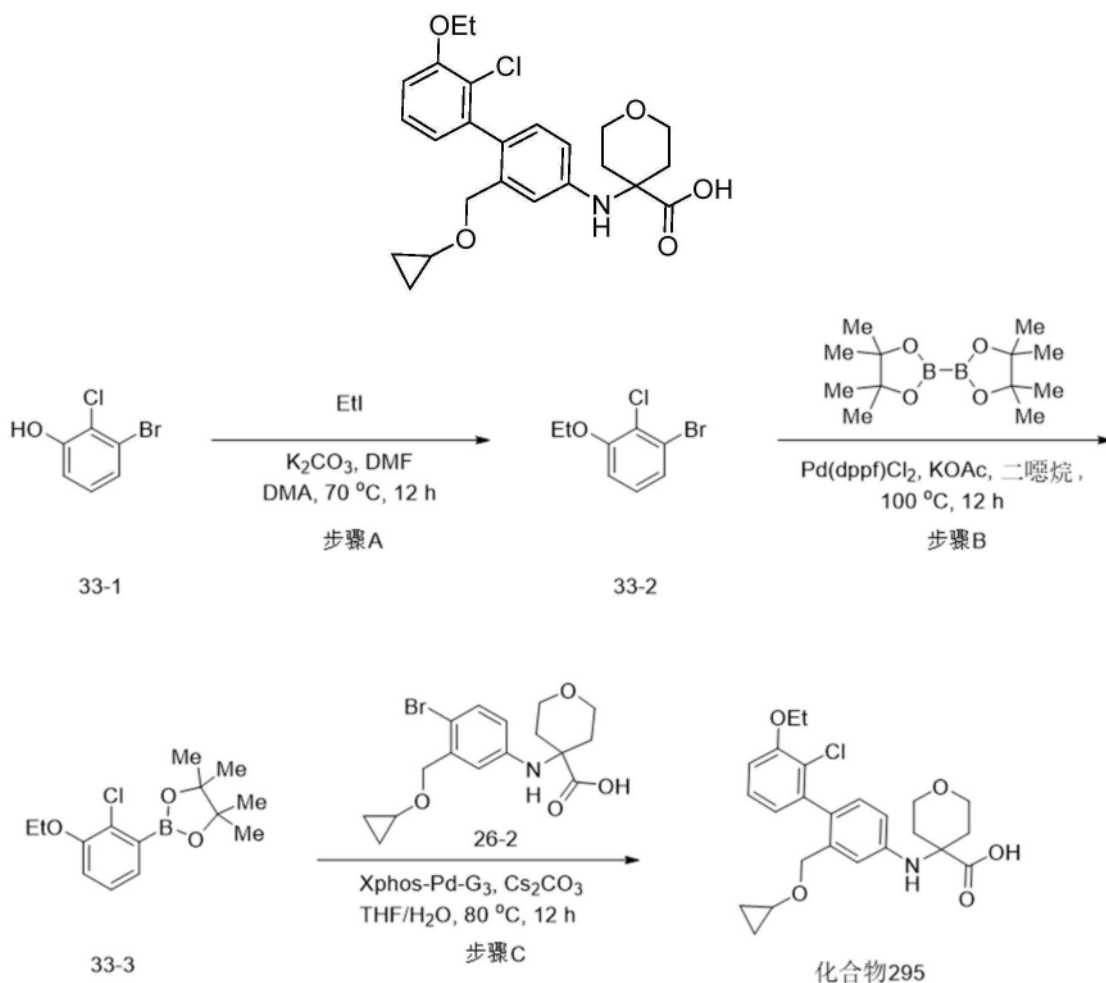
[0505] 4-((3'-环丙氧基-2-(环丙氧基甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



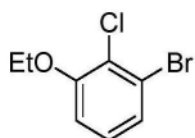
[0506] 向4-[4-溴-3-(环丙氧基甲基)苯胺基]四氢吡喃-4-甲酸(1.4g,3.78mmol)和2-(3-环丙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(1.14g,4.16mmol)在THF(8mL)和H₂O(4mL)中的溶液中添加XPhos Pd G3(320mg,378μmol)和Cs₂CO₃(2.46g,7.56mmol)。将混合物在80℃下搅拌16h。将混合物用1N HCl调节至pH=5,用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Xtimate C18150*40mm*10μm;流动相:[水(NH₃·H₂O+NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:25%-55%,8min)纯化,以得到4-((3'-环丙氧基-2-(环丙氧基甲基)-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(586.7mg,产率35.46%)。LC-MS:m/z 438.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.09(t,J=8.0Hz,1H),6.79-6.76(m,2H),6.65-6.62(m,2H),4.16-4.10(m,2H),3.83-3.75(m,5H),3.16-3.12(m,1H),2.24-2.18(m,2H),1.98-1.95(m,2H),1.78(s,3H),0.79-0.71(m,2H),0.69-0.67(m,2H),0.28-0.23(m,4H)。

实施例A33

4-((2'-氯-2-(环丙氧基甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物295)

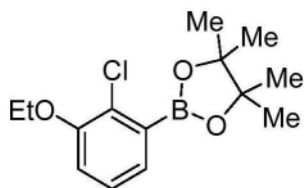


[0507] 步骤A1-溴-2-氯-3-乙氧基苯



[0508] 向3-溴-2-氯苯酚(10g, 48.2mmol)在DMF(30mL)中的溶液中添加EtI(15.0g, 96.4mmol)和 K_2CO_3 (13.3g, 96.4mmol)。将混合物在70°C下搅拌12h。在冷却后,将反应混合物用水(100mL)稀释,并且然后用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 80g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下0%-4% EtOAc/PE的洗脱液)纯化,以得到1-溴-2-氯-3-乙氧基苯(11g, 产率96.9%)。¹H NMR(400MHz, $CDCl_3$) δ 7.22(dd, $J=8.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.07(t, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.89-6.84(m, 1H), 4.10(q, $J=7.0$ Hz, 2H), 1.48(t, $J=7.0$ Hz, 3H)。

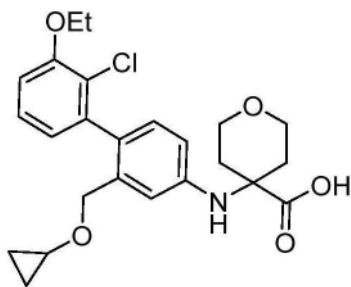
[0509] 步骤B 2-(2-氯-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0510] 向1-溴-2-氯-3-乙氧基-苯(11g, 46.7mmol)和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲

基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(13.1g,51.4mmol)在二噁烷(100mL)中的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(3.42g,4.67mmol)和KOAc(13.8g,140mmol)。将混合物在100℃下搅拌12h。将反应混合物通过添加水(100mL)淬灭,然后用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL x 3)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®;220g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下0%-12% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到2-(2-氯-3-乙氧基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(8.5g,产率64.4%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ7.25-7.14(m,2H),6.98(dd,J=8.0,1.6Hz,1H),4.13-4.06(m,2H),1.45(t,J=7.0Hz,3H),1.37(s,12H)。

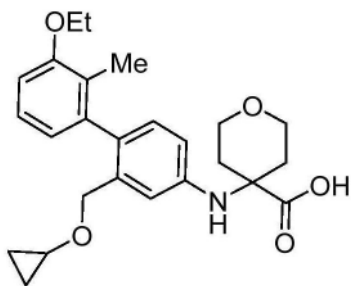
[0511] 4-((2'-氯-2-(环丙氧基甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物295)

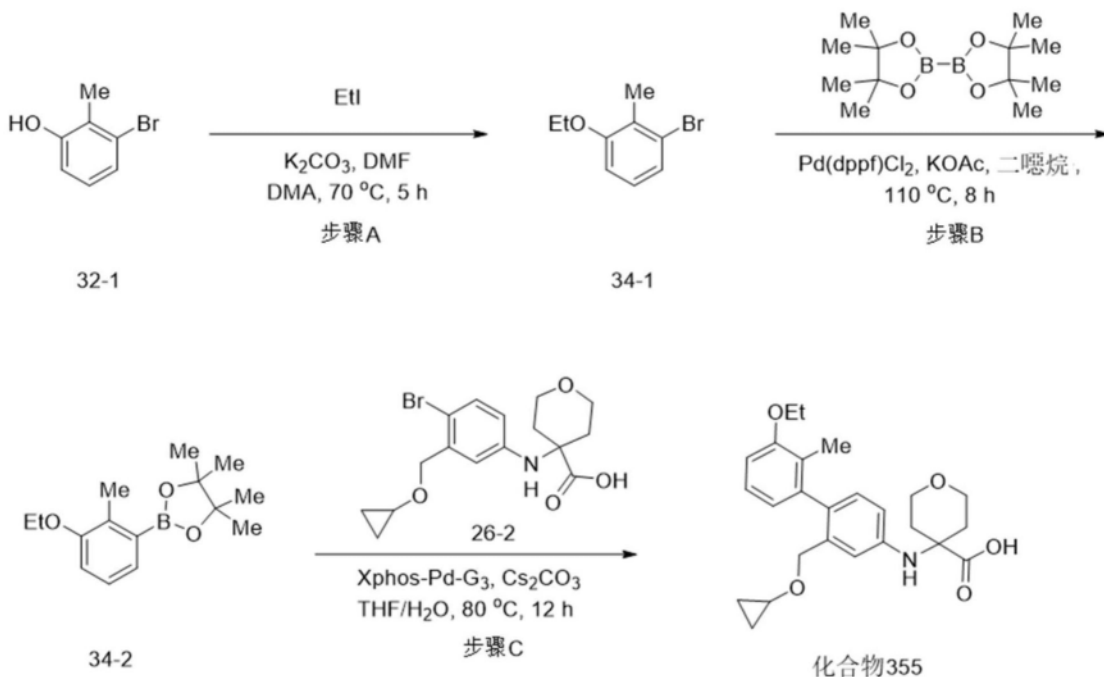


[0512] 向4-[4-溴-3-(环丙氧基甲基)苯胺基]四氢吡喃-4-甲酸(0.5g,1.35mmol)和2-(2-氯-3-乙氧基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(420mg,1.49mmol)在THF(15mL)和H₂O(4mL)中的溶液中添加XPhos Pd G3(229mg,270umol)和Cs₂CO₃(1.32g,4.05mmol)。将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物通过添加水(20mL)淬灭,用1N HCl酸化至pH=5,并且然后用乙酸乙酯(20mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Boston Prime C18 150*30mm*5um;流动相:[水(NH₃·H₂O+NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:28%-58%,7min)纯化,以得到4-((2'-氯-2-(环丙氧基甲基)-3'-乙氧基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(286mg,产率47%)。LC-MS:m/z 446.2(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ6.99(t,J=8.0Hz,1H),6.79(d,J=8.0Hz,1H),6.62-6.55(m,3H),6.42(dd,J=8.0,2.4Hz,1H),4.05-3.90(m,2H),3.91-3.89(m,2H),3.60-3.52(m,4H),2.99-2.92(m,1H),2.05-1.97(m,2H),1.78-1.74(m,2H),1.22(t,J=7.0Hz,3H),0.12-0.01(m,4H)。

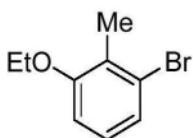
实施例A34

4-((2-(环丙氧基甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物355)



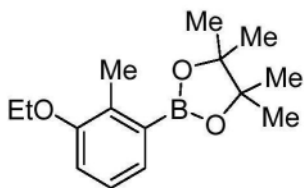


[0513] 步骤A1-溴-3-乙氧基-2-甲基苯



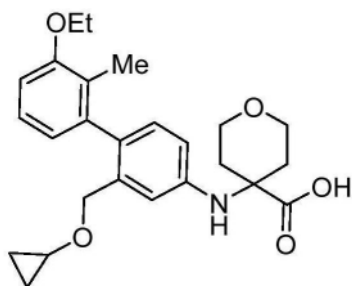
[0514] 向3-溴-2-甲基-苯酚 (3g, 16.0mmol) 在DMF (30mL) 中的溶液中添加EtI (2.50g, 16.0mmol, 1.28mL) 和K₂CO₃ (5.54g, 40.1mmol)。将混合物在70°C下搅拌5h。将混合物用水 (120mL) 稀释, 用乙酸乙酯 (50mL x 2) 萃取。将合并的有机相用盐水 (60mL) 洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 80g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在100mL/min下0%-1% EtOAc/PE醚梯度的洗脱液) 纯化, 以得到1-溴-3-乙氧基-2-甲基-苯 (2.9g, 产率84.1%)。

[0515] 步骤B 2-(3-乙氧基-2-甲基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷



[0516] 向1-溴-3-乙氧基-2-甲基-苯 (2.9g, 13.5mmol) 和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (4.11g, 16.2mmol) 在二噁烷 (50mL) 中的溶液中添加Pd (dppf) Cl₂ (987mg, 1.35mmol) 和KOAc (2.65g, 27.0mmol)。将混合物在110°C下搅拌8h。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物用水 (100mL) 稀释并且用乙酸乙酯 (60mL x 2) 萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (ISCO®; 80g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在100mL/min下0%-2% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化, 以得到2-(3-乙氧基-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (2.8g, 产率79.2%)。LC-MS:m/z 262.9 (M+H)⁺。

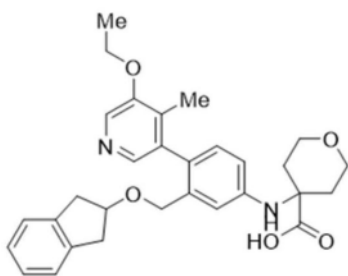
[0517] 步骤C 4-((2-(环丙氧基甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(化合物355)



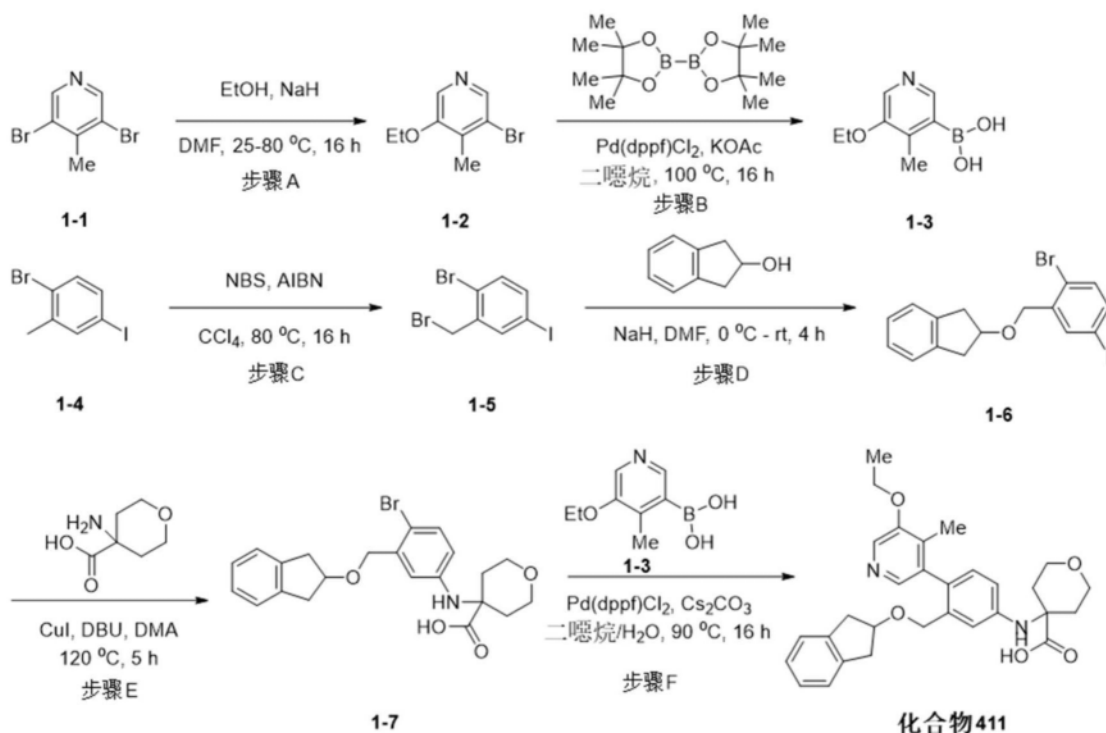
[0518] 向2-(3-乙氧基-2-甲基-苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(212mg, 810 μ mol)和4-((4-溴-3-(环丙氧基甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(150mg, 405)在THF(3mL)和H₂O(2mL)中的溶液中添加XPhos Pd G3(34.3mg, 40.5 μ mol)和Cs₂CO₃(264mg, 810 μ mol)。将混合物在80℃下搅拌12h。将反应混合物冷却至室温。将反应混合物用水(30mL)稀释,用1N HCl酸化至pH=5,用乙酸乙酯(30mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水(20mL x 2)洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 4g SepaFlash®硅胶快速柱,在100mL/min下0%-25%乙酸乙酯/石油醚梯度的洗脱液)纯化以及进一步通过制备型HPLC(柱:Welch Xtimate C18 150*30mm*5 μ m;流动相:[水(NH₃·H₂O+NH₄HCO₃)-CH₃CN];B%:25%-55%,7min)纯化,以得到产物4-((2-(环丙氧基甲基)-3'-乙氧基-2'-甲基-[1,1'-联苯]-4-基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(16.15mg,产率9.3%)。LC-MS:m/z 426.5 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz,CD₃OD) δ 7.08(t, J=8.0Hz, 1H), 6.86-6.77(m, 3H), 6.68-6.62(m, 2H), 4.19-4.05(m, 4H), 3.82-3.75(m, 4H), 3.18-3.13(m, 1H), 2.26-2.19(m, 2H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.86(s, 3H), 1.42(t, J=7.2Hz, 3H), 0.29-0.26(m, 4H)。

实施例A35

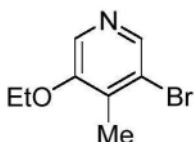
4-({3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-4-(5-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯基}氨基)噁烷-4-甲酸(化合物411)



化合物411

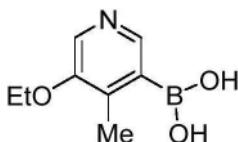


[0519] 步骤A: 3-溴-5-乙氧基-4-甲基吡啶



[0520] 在25℃下将NaH(2.87g, 71.7mmol, 在矿物油中60%)添加至EtOH(25mL)中。在搅拌0.5h后, 然后添加3,5-二溴-4-甲基吡啶(10g, 39.9mmol)在DMF(100mL)中的溶液。将所得混合物加热至80℃并搅拌16h。在冷却后, 将反应混合物通过冰冷水(100mL)淬灭, 用乙酸乙酯(100mL x 3)萃取。将合并的有机层用水和盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(120g SepaFlash®硅胶快速柱, 在100mL/min下0%-30% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化, 以得到3-溴-5-乙氧基-4-甲基吡啶(6.1g, 产率70.8%)。LC-MS: m/z 217.4 (M+H)⁺。

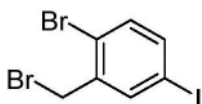
[0521] 步骤B: (5-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)硼酸



[0522] 向3-溴-5-乙氧基-4-甲基-吡啶(3.0g, 13.9mmol)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷(4.58g, 18.1mmol)在二噁烷(10mL)中的混合物中添加KOAc(4.09g, 41.7mmol)、Pd(dppf)Cl₂(1.02g, 1.39mmol)。在脱气并用氮气吹扫三次后。将反应混合物在氮气气氛下在100℃下搅拌16h。在冷却后, 将反应过滤并且将滤液浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(80g SepaFlash®硅胶快速柱, 在40mL/min下0%-20% MeOH/DCM梯度的洗脱液)纯化以得到粗产物。将此粗产物用PE/EtOAc(V/V=10:1, 50mL)进一步磨碎以得到(5-乙氧基-4-甲基-3-吡啶基)硼酸(2.44g, 产率97.1%)。

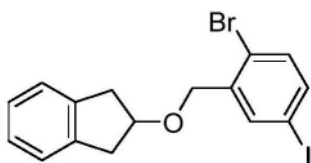
LC-MS: m/z 182.2 (M+H)⁺。

[0523] 步骤C: 1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯



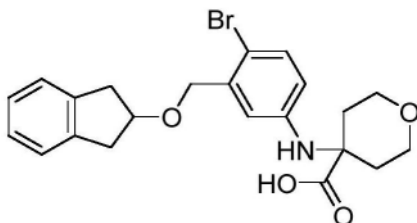
[0524] 将溴-4-碘-2-甲基苯 (20.0g, 67.36mmol)、AIBN (5.53g, 33.68mmol) 和 NBS (11.99g, 67.36mmol) 在 CCl_4 (300mL) 中的混合物加热至 80℃ 并且搅拌 16h。在冷却至室温后, 将反应混合物浓缩。将残余物通过硅胶柱 (100% PE) 纯化, 以得到 1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯 (8.0g, 产率 31.6%)。

[0525] 步骤D: 2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛



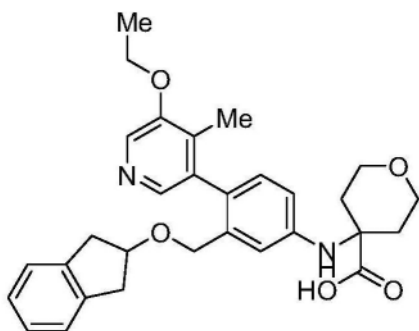
[0526] 在氮气气氛下向 2,3-二氢-1H-茛-2-醇 (0.86g, 6.39mmol) 在 DMF (40mL) 中的溶液中添加 NaH (319mg, 7.98mmol, 在矿物油中 60%)。将反应混合物在 0℃ 下搅拌 1h。然后将 1-溴-2-(溴甲基)-4-碘苯 (2.00g, 5.32mmol) 在 DMF (10mL) 中的溶液添加到上述溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 3h。然后将反应混合物用饱和 NH_4Cl 水溶液 (100mL) 淬灭, 用 EtOAc (100mL x 3) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱 (PE 中 0%-10% EtOAc) 纯化, 以得到 2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛 (450mg, 产率 19.7%)。

[0527] 步骤E: 4-((4-溴-3-(((2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[0528] 向 2-[(2-溴-5-碘苯基)甲氧基]-2,3-二氢-1H-茛 (450mg, 1.05mmol) 在 DMAc (10mL) 中的溶液中添加 CuI (40mg, 0.21mmol)、4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (304mg, 2.10mmol) 和 DBU (93.13mg, 0.61mmol)。将所得混合物在氮气气氛下在 120℃ 下搅拌 5h。将反应混合物冷却至室温, 倒入水 (20mL) 中。通过乙酸将 pH 值调节至 7。将所得混合物用 CH_2Cl_2 (20mL x 2) 萃取。将合并的有机层经无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过硅胶柱 (CH_2Cl_2 中 0%-10% MeOH) 纯化, 以得到 4-((4-溴-3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]苯基)氨基)噁烷-4-甲酸 (35mg, 产率 44.9%)。LC-MS: m/z 447.9 (M+H)⁺。

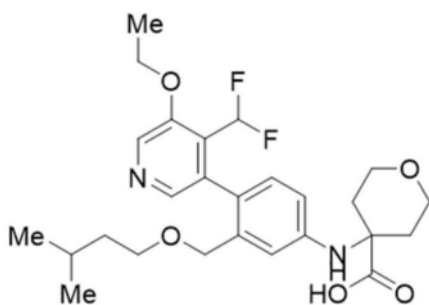
[0529] 步骤F: 4-({3-[(2,3-二氢-1H-茛-2-基氧基)甲基]-4-(5-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯基}氨基)噁烷-4-甲酸 (化合物 411)



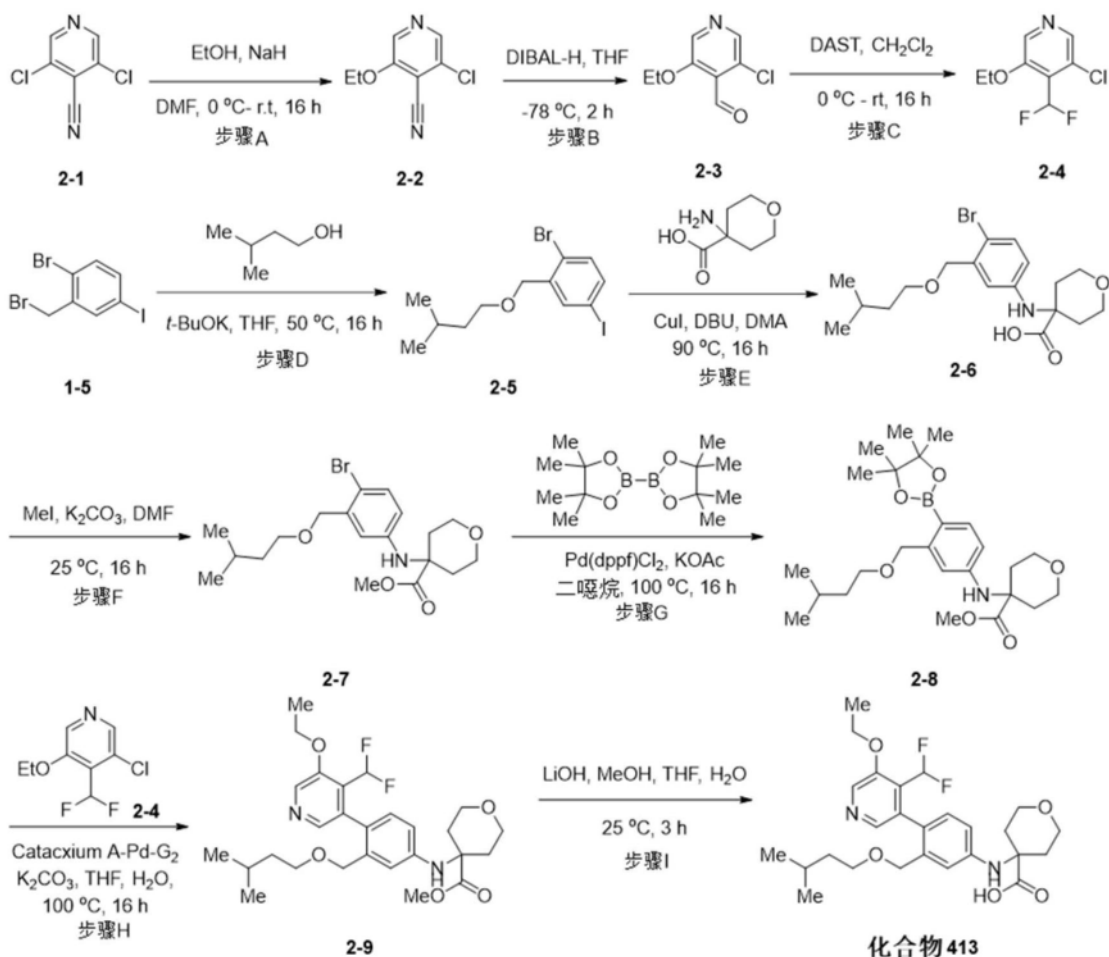
[0530] 向4-((4-溴-3-(((2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(225mg, 0.504mmol)、(5-乙氧基-4-甲基-3-吡啶基)硼酸(365mg, 2.02mmol)在H₂O(1mL)和二噁烷(4mL)中的混合物中添加Cs₂CO₃(329mg, 1.01mmol)和Pd(dppf)Cl₂(73.8mg, 101μmol)。在脱气并用N₂吹扫3次后。将反应混合物在N₂气氛下在90℃下搅拌16h。在冷却后,将混合物用水(10mL)稀释,用1M HCl水溶液酸化至pH=5,用乙酸乙酯(10mL x 3)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(ISCO®; 4g SepaFlash® 硅胶快速柱,在20mL/min下0%-10% MeOH/DCM梯度的洗脱液)纯化以及进一步通过制备型HPLC(Phenomenex C18 80*40mm*5μm; 流动相A:水(0.05% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃), 流动相B:CH₃CN; 流速:40mL/min; 梯度:在7min内25% B至55% B)纯化,以得到4-({3-[(2,3-二氢-1H-茚-2-基氧基)甲基]-4-(5-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯基}氨基)噁烷-4-甲酸(20.6mg, 产率7.7%)。LC-MS:m/z 503.6 (M+H)⁺。 ¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ8.09(s, 1H), 7.88(s, 1H), 7.13-7.07(m, 4H), 6.87-6.82(m, 2H), 6.67(dd, J=8.2, 2.0Hz, 1H), 4.23-4.10(m, 5H), 3.85-3.74(m, 4H), 3.04-2.93(m, 2H), 2.73(dd, J=16.2, 4.0Hz, 1H), 2.64(dd, J=16.2, 4.0Hz, 1H), 2.26-2.19(m, 2H), 2.04-1.98(m, 2H), 1.93(s, 3H), 1.45(t, J=7.2Hz, 3H)。

实施例A36

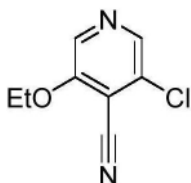
4-({4-[4-(二氟甲基)-5-乙氧基吡啶-3-基]-3-[(3-甲基丁氧基)甲基]苯基}氨基)噁烷-4-甲酸(化合物413)



化合物 413

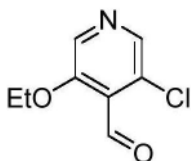


[0531] 步骤A: 3-氯-5-乙氧基异烟腈



[0532] 在0℃下向EtOH(2.53g, 55mmol)在DMF(25mL)中的溶液中添加NaH(2.20g, 55mmol, 在矿物油中60%)。在搅拌0.5h后, 添加3, 5-二氯异烟腈(10.0g, 57.8mmol)。将所得反应混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩。将残余物用盐水(100mL)稀释, 用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(80g SepaFlash®硅胶快速柱, 在50mL/min下0%-40% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化, 以得到3-氯-5-乙氧基异烟腈(1.5g, 产率14.2%)。LC-MS: m/z 183.0 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.37 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.31 (q, J=7.0Hz, 2H), 1.54 (t, J=7.0Hz, 3H)。

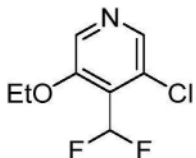
[0533] 步骤B: 3-氯-5-乙氧基异烟醛



[0534] 在-78℃下向3-氯-5-乙氧基异烟腈(1.0g, 5.48mmol)在DCM(30mL)中的溶液中添加

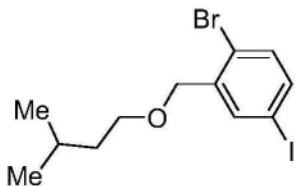
加DIBAL-H(7.30mL, 10.95mmol, 在甲苯中1.5M溶液)。将反应混合物在-78℃下搅拌2h。然后将反应混合物用饱和钾钠酒石酸盐溶液淬灭, 用DCM(100mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(40g SepaFlash®硅胶快速柱, 在50mL/min下0%-20% EtOAc/PE的洗脱液)纯化, 以得到3-氯-5-乙氧基异烟醛(380mg, 产率37.4%)。LC-MS:m/z 186.0(M+H)⁺。

[0535] 步骤C: 3-氯-4-(二氟甲基)-5-乙氧基吡啶



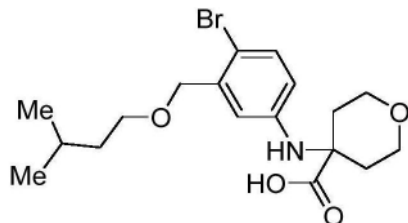
[0536] 向3-氯-5-乙氧基异烟醛(380mg, 2.05mmol)在DCM(5mL)中的冰水冷却的溶液中添加DAST(406μL, 3.07mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)稀释并且用DCM(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(4g SepaFlash®硅胶快速柱, 在50mL/min下10%-40% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化, 以得到3-氯-4-(二氟甲基)-5-乙氧基吡啶(380mg, 产率89.2%)。LC-MS:m/z 208.1(M+H)⁺。

[0537] 步骤D: 1-溴-4-碘-2-((异戊基氧基)甲基)苯



[0538] 向1-溴-2-(溴甲基)-4-碘-苯(2g, 5.32mmol)和3-甲基丁-1-醇(469mg, 5.32mmol)在THF(6mL)中的溶液中添加t-BuOK(896mg, 7.98mmol)。将反应混合物加热至50℃并搅拌16h。在浓缩后, 将残余物用盐水(30mL)稀释, 用EtOAc(50mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(40g SepaFlash®硅胶快速柱, 在50mL/min下100% PE梯度的洗脱液)纯化, 以得到1-溴-4-碘-2-((异戊基氧基)甲基)苯(1.7g, 产率83.4%)。

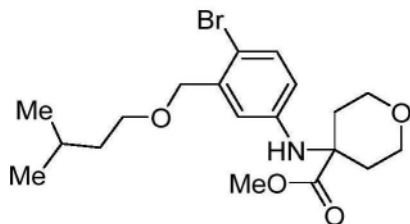
[0539] 步骤E: 4-((4-溴-3-((异戊基氧基)甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[0540] 向1-溴-4-碘-2-((异戊基氧基)甲基)苯(1.7g, 4.44mmol)和4-氨基四氢-2H-吡喃-4-甲酸(1.29g, 8.9mmol)在DMA(15mL)中的溶液中添加CuI(169mg, 888μmol)和DBU(2.03g, 13.3mmol)。将反应混合物在90℃下搅拌16h。在浓缩后, 将残余物用水(20mL)稀释, 通过1M HCl水溶液酸化至pH=6, 用EtOAc(100mL x 2)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(40g SepaFlash®硅胶快速

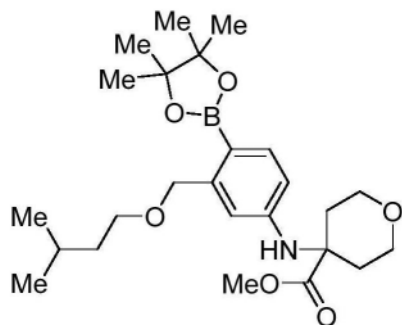
柱, 0% - 10% MeOH/DCM梯度的洗脱液) 纯化, 以得到4-((4-溴-3-((异戊基氧基) 甲基) 苯基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (1.0g, 产率56.3%)。LC-MS:m/z 400.2 (M+H)⁺。

[0541] 步骤F: 4-((4-溴-3-((异戊基氧基) 甲基) 苯基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯



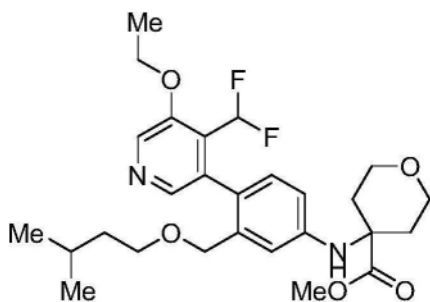
[0542] 向4-((4-溴-3-((异戊基氧基) 甲基) 苯基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酸 (1.0g, 2.50mmol) 和MeI (187uL, 3.00mmol) 在DMF (10mL) 中的溶液中添加K₂CO₃ (863mg, 6.25mmol)。将反应混合物在25℃下搅拌16h。将反应混合物用水 (100mL) 稀释并且用EtOAc (50mL x 2) 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法 (40g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在50mL/min下10% - 40% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化, 以得到4-[4-溴-3-((异戊基氧基) 甲基) 苯胺基] 四氢吡喃-4-甲酸甲酯 (1.03g, 产率99.6%)。LC-MS:m/z 414.3 (M+H)⁺。

[0543] 步骤G: 4-((3-((异戊基氧基) 甲基) -4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯



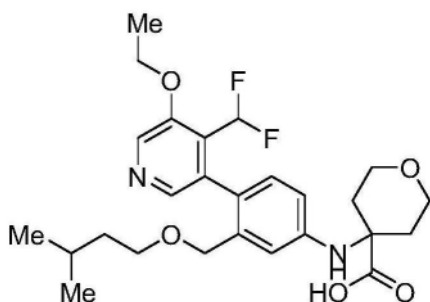
[0544] 向4-[4-溴-3-((异戊基氧基) 甲基) 苯胺基] 四氢吡喃-4-甲酸甲酯 (1.03g, 2.49mmol) 和4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂环戊硼烷 (758mg, 3mmol) 在二噁烷 (10mL) 中的溶液中添加KOAc (488mg, 4.97mmol) 和Pd(dppf)Cl₂ (182mg, 249μmol)。将反应混合物在100℃下搅拌16h。在冷却和浓缩后, 将残余物通过快速硅胶色谱法 (24g SepaFlash® 硅胶快速柱, 在50mL/min下0% - 20% EtOAc/PE梯度的洗脱液) 纯化, 以得到4-[3-((异戊基氧基) 甲基) -4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基) 苯胺基] 四氢吡喃-4-甲酸甲酯 (200mg, 产率17.4%)。LC-MS:m/z 462.3 (M+H)⁺。

[0545] 步骤H: 4-((4-(4-(二氟甲基)-5-乙氧基吡啶-3-基)-3-((异戊基氧基) 甲基) 苯基) 氨基) 四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯



[0546] 向4-[3-(异戊基氧基甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂环戊硼烷-2-基)苯胺基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯(111mg, 241 μ mol)和3-氯-4-(二氟甲基)-5-乙氧基吡啶(50mg, 241 μ mol)在THF(2mL)和H₂O(0.2mL)中的溶液中添加Catacxium A-Pd-G2(16.1mg, 24.1 μ mol)和K₂CO₃(66.6mg, 482 μ mol)。将反应混合物在氮气下在80℃下搅拌16h。将反应混合物浓缩。将残余物用盐水(20mL)稀释,并且用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(4g SepaFlash®硅胶快速柱,在20mL/min下0%-20% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到4-((4-(4-(二氟甲基)-5-乙氧基吡啶-3-基)-3-((异戊基氧基)甲基)苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸甲酯(60mg, 产率48.9%)。LC-MS:m/z 507.4(M+H)⁺。

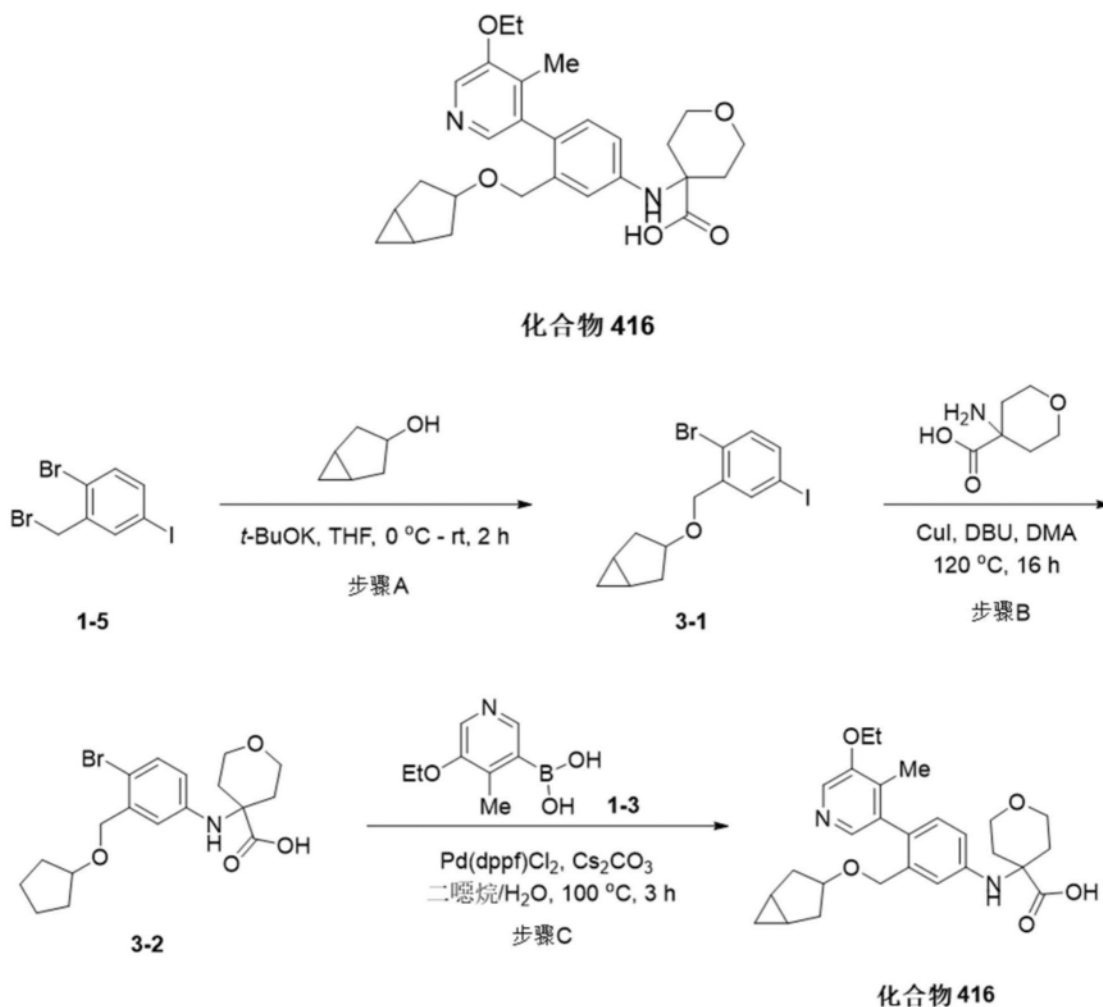
[0547] 步骤I:4-({4-[4-(二氟甲基)-5-乙氧基吡啶-3-基]-3-[(3-甲基丁氧基)甲基]苯基}氨基)噁烷-4-甲酸(化合物413)



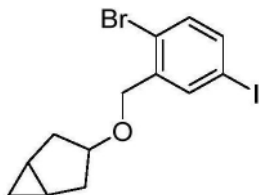
[0548] 向4-[4-[4-(二氟甲基)-5-乙氧基-3-吡啶基]-3-(异戊基氧基甲基)苯胺基]四氢吡喃-4-甲酸甲酯(60mg, 118 μ mol)在MeOH(4mL)、THF(1mL)和H₂O(1mL)中的溶液中添加LiOH·H₂O(24.9mg, 592 μ mol)。将反应混合物在25℃下搅拌3h。在浓缩后,将残余物用水(20mL)稀释,用1M HCl水溶液酸化至pH=6,用EtOAc(20mL x 2)萃取。将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将粗产物通过制备型HPLC(柱:Boston Prime C18 150*30mm*5 μ m;流动相A:水(0.05% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃),流动相B:CH₃CN;流速:40mL/min;梯度:在7min内30% B至60% B)纯化,以得到4-({4-[4-(二氟甲基)-5-乙氧基吡啶-3-基]-3-[(3-甲基丁氧基)甲基]苯基}氨基)噁烷-4-甲酸(8mg, 13.3%产率)。LC-MS:m/z 493.6(M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.41(s, 1H), 8.05(s, 1H), 6.91(d, J=8.2Hz, 1H), 6.83(d, J=2.2Hz, 1H), 6.72-6.42(m, 2H), 4.31(q, J=6.8Hz, 2H), 4.14(q, J=11.5Hz, 2H), 3.91-3.74(m, 4H), 3.29(t, J=6.6Hz, 2H), 2.35-2.17(m, 2H), 2.11-1.96(m, 2H), 1.64-1.54(m, 1H), 1.49(t, J=7.0Hz, 3H), 1.34(q, J=6.6Hz, 2H), 0.84(dd, J=6.6, 1.2Hz, 6H)。

实施例A37

4-{{3-({双环[3.1.0]己-3-基氧基)甲基}-4-(5-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯基}氨基}噁烷-4-甲酸(化合物416)



[0549] 步骤A: 3-((2-溴-5-碘苯基)氧基)双环[3.1.0]己烷



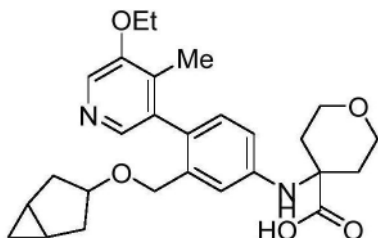
[0550] 在 0°C 下向双环[3.1.0]己-3-醇(887.9mg, 9.05mmol)在THF(20mL)的溶液中添加t-BuOK(1.52g, 13.57mmol)。在氮气下在 0°C 下搅拌30min后,逐滴添加1-溴-2-(溴甲基)-4-碘-苯(1.7g, 4.52mmol)在THF(8mL)中的溶液。添加后,将所得混合物在 25°C 下搅拌2h。然后将混合物用 H_2O (20mL)淬灭,用EtOAc(30mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水 Na_2SO_4 干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(40g SepaFlash® 硅胶快速柱,在50mL/min下0%-5% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到3-[(2-溴-5-碘-苯基)甲氧基]双环[3.1.0]己烷(1.19g, 产率66.9%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 7.53 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.30 (dd, $J=2.4, 8.4\text{Hz}$, 1H), 7.09 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.88 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 1H), 1.90-1.81 (m, 2H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H), 0.36-0.29 (m, 1H), 0.28-0.20 (m, 1H)。

[0551] 步骤B: 4-((3-((双环[3.1.0]己-3-基氧基)甲基)-4-溴苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸



[0552] 向3-[(2-溴-5-碘-苯基)甲氧基]双环[3.1.0]己烷(500mg, 1.27mmol)和4-氨基四氢吡喃-4-甲酸(369.30mg, 2.54mmol)在DMA(8mL)中的溶液中添加DBU(0.7mL, 4.45mmol)和CuI(48.45mg, 254.42 μ mol)。将反应混合物在120℃下搅拌16h。在冷却后,将反应混合物倒入水(50mL)中,用1M HCl水溶液中和至pH=7,用EtOAc(40mL x 3)萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并且浓缩。将残余物通过快速硅胶色谱法(12g SepaFlash®硅胶快速柱,在50mL/min下0%-50% EtOAc/PE梯度的洗脱液)纯化,以得到4-[3-(3-双环[3.1.0]己烷基氧基甲基)-4-溴-苯胺基]四氢吡喃-4-甲酸(400mg, 产率74.7%)。LC-MS:m/z 409.7 (M+H)⁺。

[0553] 步骤C:4-[[3-({双环[3.1.0]己-3-基氧基}甲基)-4-(5-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯基]氨基]噁烷-4-甲酸(化合物416)



[0554] 向4-((3-((双环[3.1.0]己-3-基氧基)甲基)-4-溴苯基)氨基)四氢-2H-吡喃-4-甲酸(70mg, 171 μ mol)和(5-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)硼酸(123mg, 682 μ mol)在二噁烷(1mL)和H₂O(0.25mL)的溶液中添加Pd(dppf)Cl₂(24.9mg, 34.1 μ mol)和Cs₂CO₃(111mg, 341 μ mol)。将反应混合物在氮气下在100℃下搅拌16h。在冷却之后,将反应混合物用水(5mL)稀释,通过2M HCl水溶液酸化至pH=6,用EtOAc(5mL x 2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物通过制备型HPLC(柱:Phenomenex C1880*40mm*3 μ m;流动相A:水(0.05% NH₃·H₂O+10mM NH₄HCO₃),流动相B:CH₃CN;流速:40mL/min;梯度:在7min内25% B至55% B)纯化,以得到4-[[3-({双环[3.1.0]己-3-基氧基}甲基)-4-(5-乙氧基-4-甲基吡啶-3-基)苯基]氨基]噁烷-4-甲酸(9.32mg, 产率11.2%)。LC-MS:m/z 467.5 (M+H)⁺。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.10(s, 1H), 7.85(s, 1H), 6.87(d, J=7.8Hz, 1H), 6.78(s, 1H), 6.65(d, J=7.8Hz, 1H), 4.22(q, J=6.8Hz, 2H), 4.05-3.90(m, 2H), 3.85-3.70(m, 5H), 2.28-2.19(m, 2H), 2.06-2.02(m, 2H), 1.98(s, 3H), 1.90-1.78(m, 2H), 1.62(t, J=10.8Hz, 2H), 1.47(t, J=6.8Hz, 3H), 1.23-1.13(m, 2H), 0.38-0.27(m, 2H)。

[0555] 使用适当的起始材料使用上述实施例中描述的类似程序来合成表1中的化合物。某些化合物的分离条件如下。

[0556] 将化合物125和126如下分离:制备型HPLC纯化(柱:YMC-Actus Triart C18, 30*150mm, 5 μ m;流动相A:水(10mM NH₄HCO₃),流动相B:CH₃CN;流速:60mL/min;梯度:在8min内20% B至56% B)。

[0557] 将化合物130和131如下分离:制备型HPLC纯化(柱:XBridge Prep OBD C18柱, 30*

150mm, 5 μ m; 流动相A: 水 (10mM NH_4HCO_3), 流动相B: CH_3CN ; 流速: 60mL/min; 梯度: 在8min内 5% B至85% B)。

[0558] 将化合物158和159如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[EtOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 35%-35%)。

[0559] 将化合物196和197如下分离: 制备型HPLC纯化 (柱: Welch Xtimate C18150*25mm, 5 μ m; 流动相A: 水 (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3), 流动相B: CH_3CN ; 流速: 40mL/min; 梯度: 在7min内22% B至55% B)。

[0560] 将化合物200和201如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[MeOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 30%-30%)。

[0561] 将化合物210和211如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[EtOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 35%-35%)。

[0562] 将化合物213和214如下分离: 制备型HPLC纯化 (柱: Welch Xtimate C18150*30mm, 5 μ m; 流动相A: 水 (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3), 流动相B: CH_3CN ; 流速: 40mL/min; 梯度: 在7min内22% B至55% B)。

[0563] 将化合物216和217如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[MeOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 30%-30%)。

[0564] 将化合物223和224如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[MeOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 20%-20%)。

[0565] 将化合物237和238如下分离: 制备型HPLC纯化 (柱: Boston Prime C18150*30mm, 5 μ m; 流动相A: 水 (0.05% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ +10mM NH_4HCO_3), 流动相B: CH_3CN ; 流速: 30mL/min; 梯度: 在7min内30% B至60% B)。

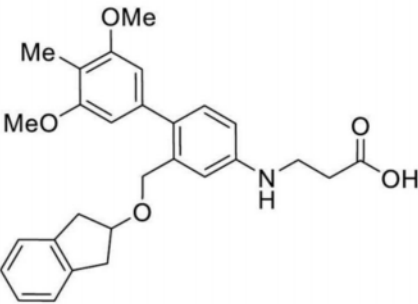
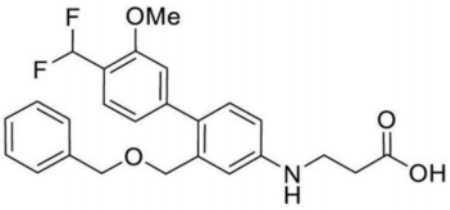
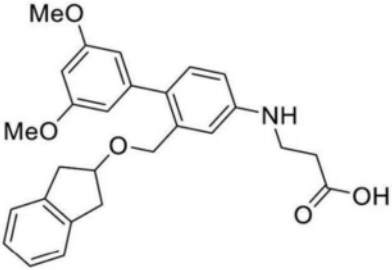
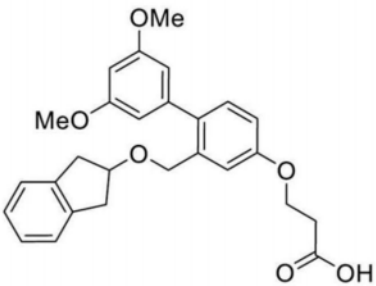
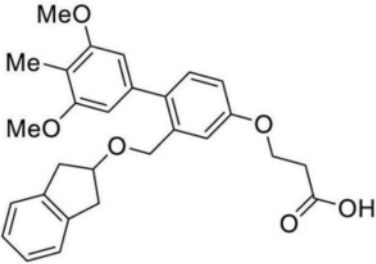
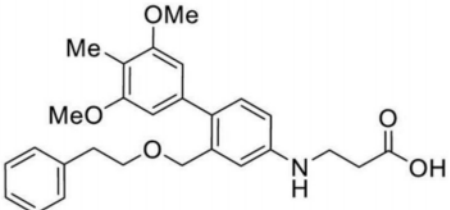
[0566] 将化合物241和242如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[MeOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 35%-35%)。

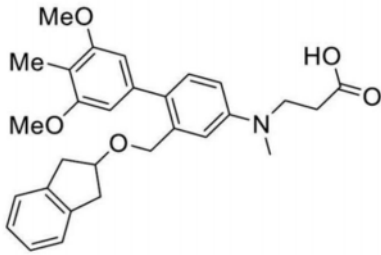
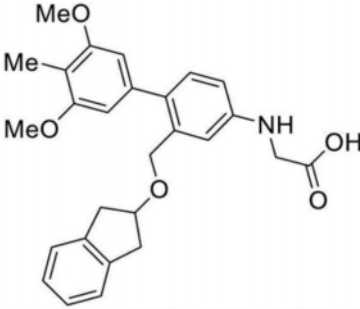
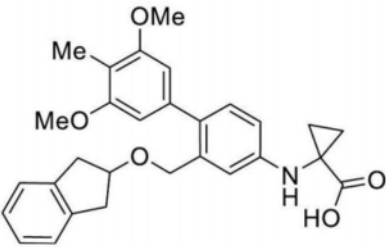
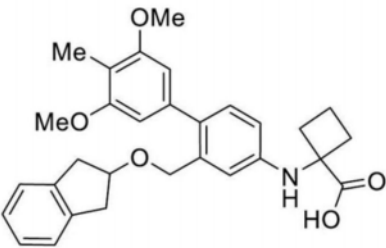
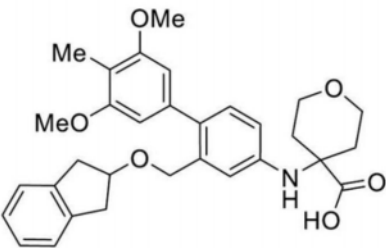
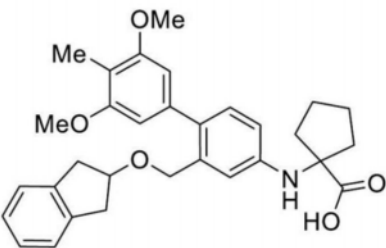
[0567] 将化合物259和260如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[i-PrOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 20%-20%)。

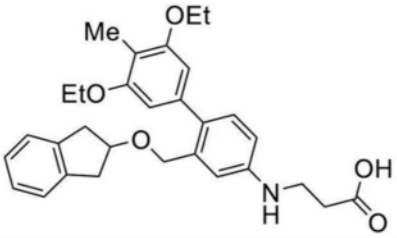
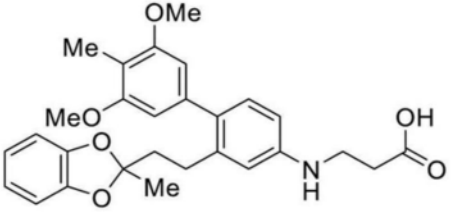
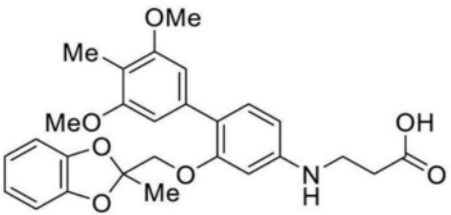
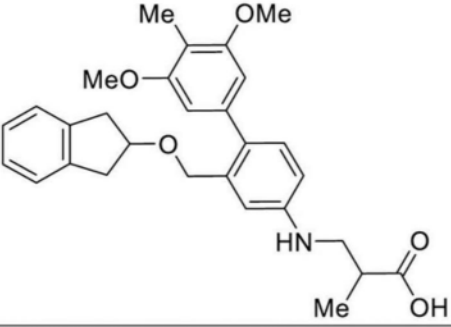
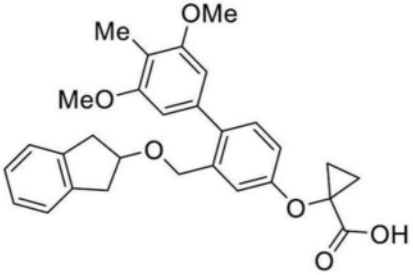
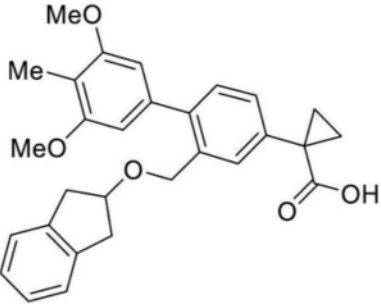
[0568] 将化合物268和269如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK AD (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[EtOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 20%-20%)。

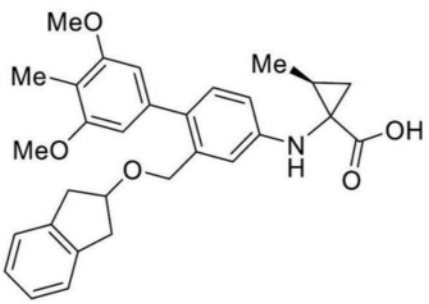
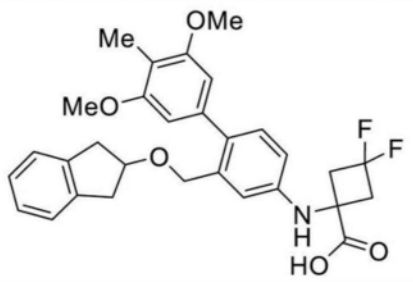
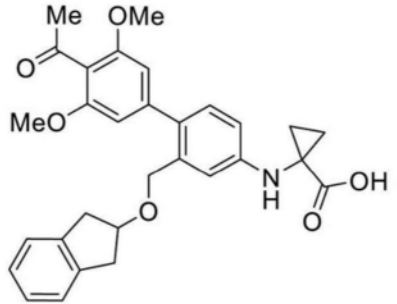
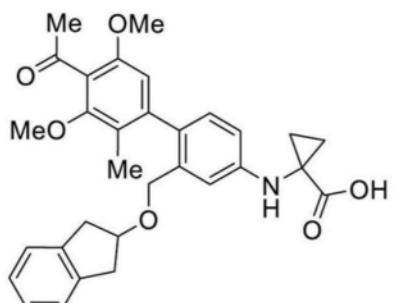
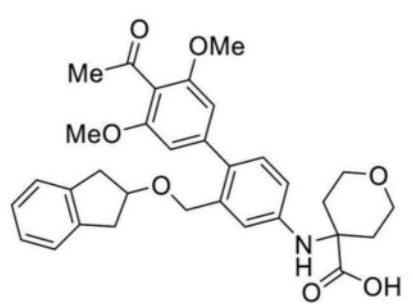
[0569] 将化合物299和300如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK IG (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[i-PrOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 30%-30%)。流速: 2.5mL/min, 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

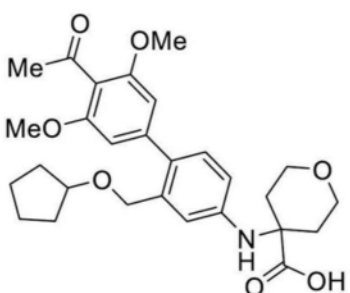
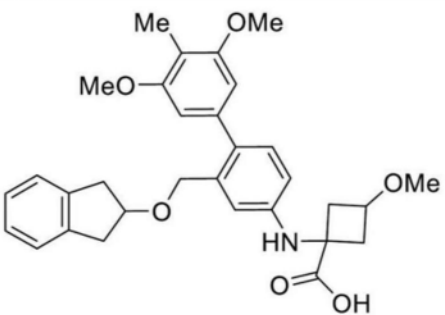
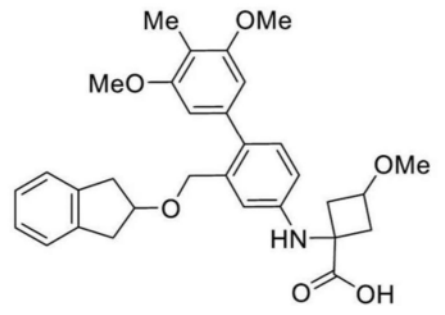
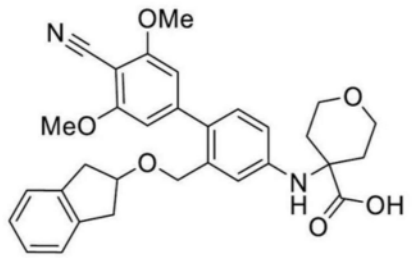
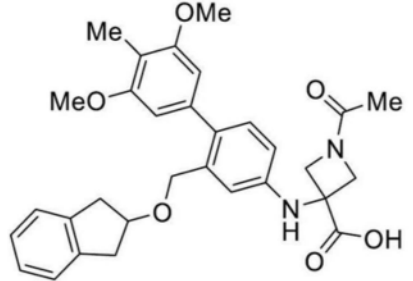
[0570] 将化合物308和309如下分离: SFC分离 (柱: DAICEL CHIRALPAK OJ (250mm*30mm, 10 μ m); 流动相: A为 CO_2 , B为[i-PrOH中0.1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$]; B%: 20%-20%)。流速: 2.5mL/min, 柱温: 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

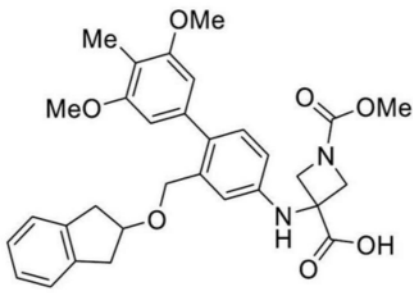
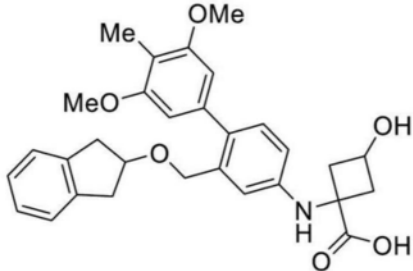
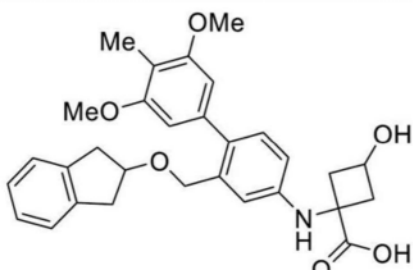
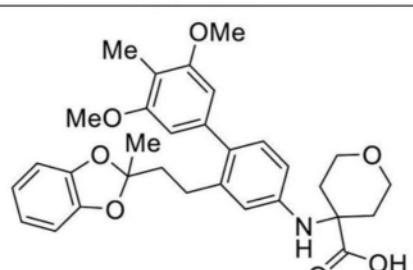
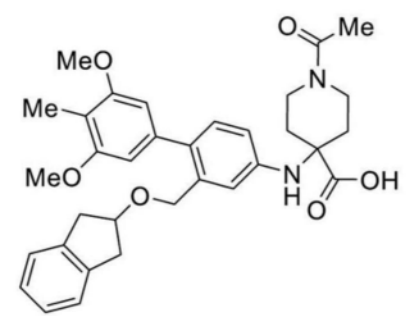
化合物	结构	LC-MS: m/z
101		462.0 (M+H) ⁺
102		442.0 (M+H) ⁺
103		448.4 (M+H) ⁺
104		449.2 (M+H) ⁺
105		485.3 (M+Na) ⁺
106		450.2 (M+H) ⁺

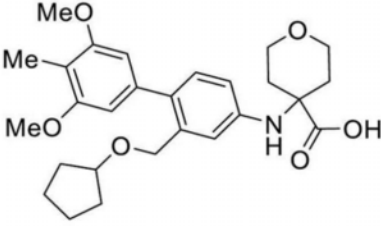
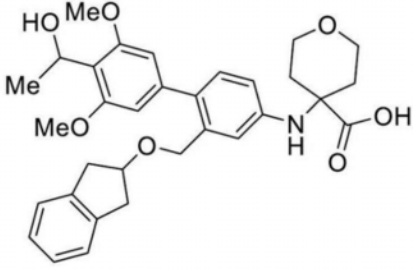
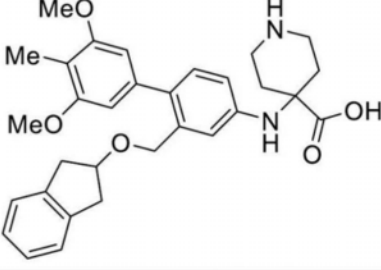
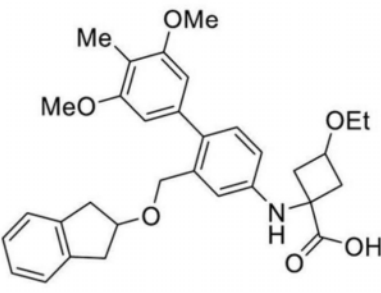
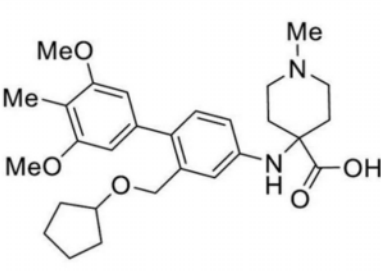
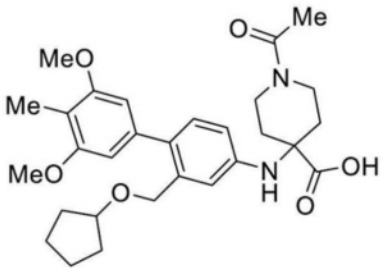
107		476.2 (M+H) ⁺
108		448.2 (M+H) ⁺
109		496.2 (M+Na) ⁺
110		488.2 (M+H) ⁺
111		518.4 (M+H) ⁺
112		502.2 (M+H) ⁺

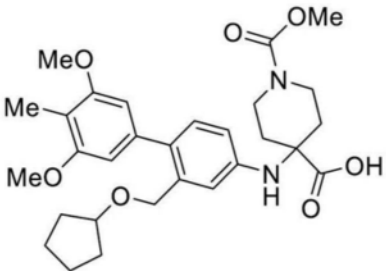
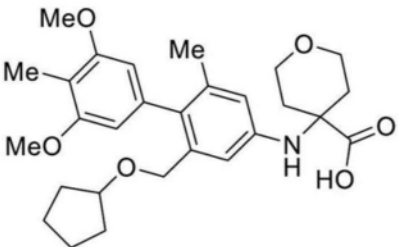
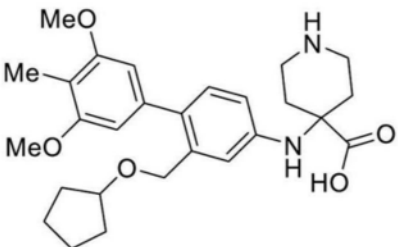
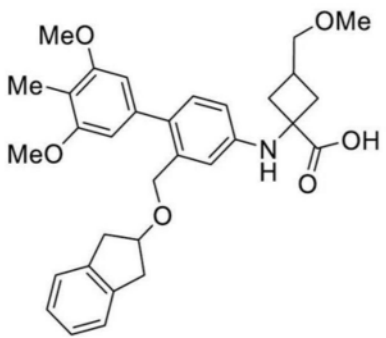
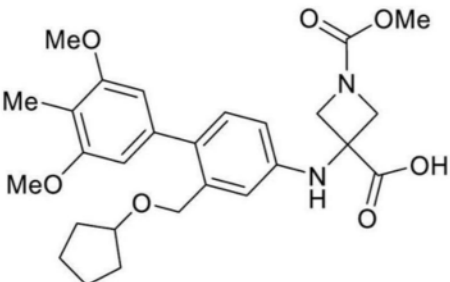
113		490.2 (M+H) ⁺
114		478.3 (M+H) ⁺
115		480.2 (M+H) ⁺
116		476.2 (M+H) ⁺
117		497.2 (M+Na) ⁺
118		457.0 (M-H) ⁻

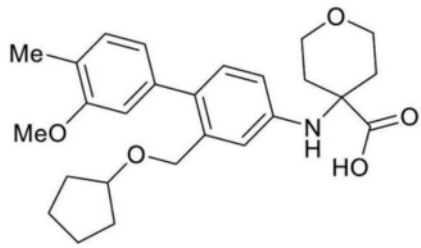
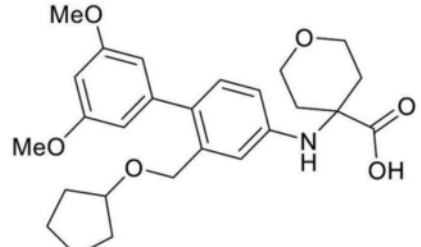
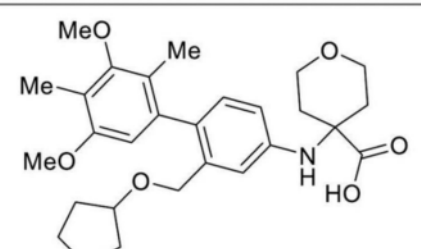
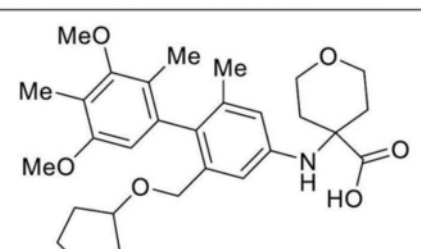
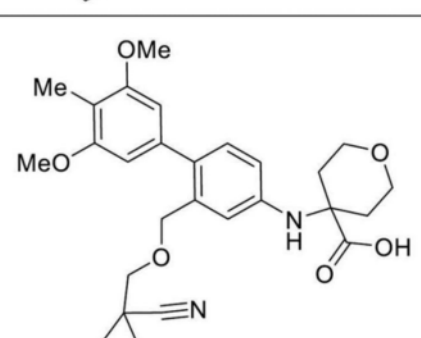
119		488.2 (M+H) ⁺
120		524.3 (M+H) ⁺
121		502.2 (M+H) ⁺
122		516.4 (M+H) ⁺
123		546.4 (M+H) ⁺

124		498.2 (M+H) ⁺
125	 对映异构体 1	518.3 (M+H) ⁺
126	 对映异构体 2	518.2 (M+H) ⁺
127		529.2 (M+H) ⁺
128		531.2 (M+H) ⁺

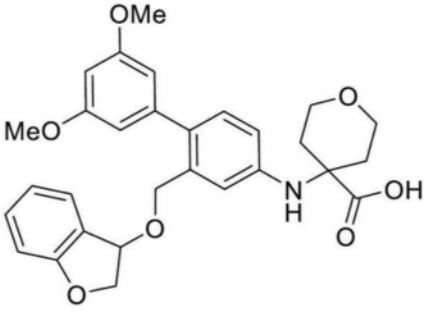
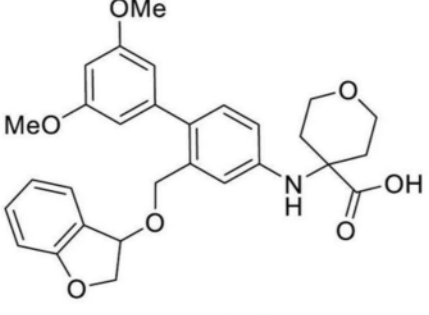
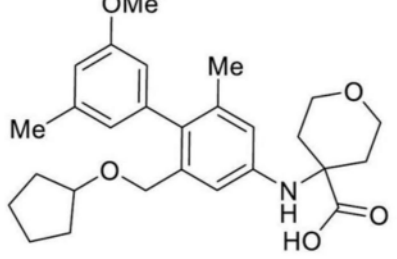
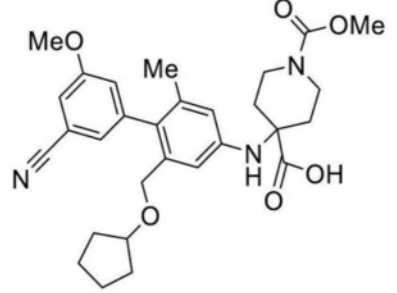
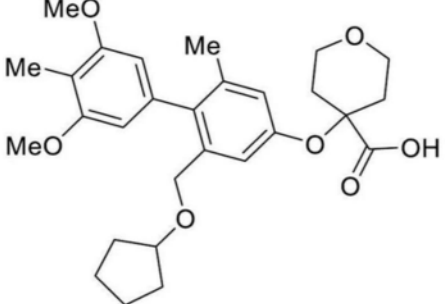
129		547.3 (M+H) ⁺
130	 对映异构体 1	504.1 (M+H) ⁺
131	 对映异构体 2	504.1 (M+H) ⁺
132		534.1 (M+H) ⁺
133		559.1 (M+H) ⁺

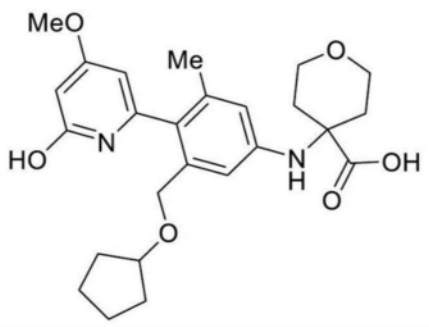
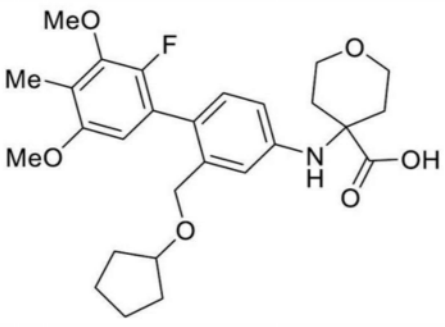
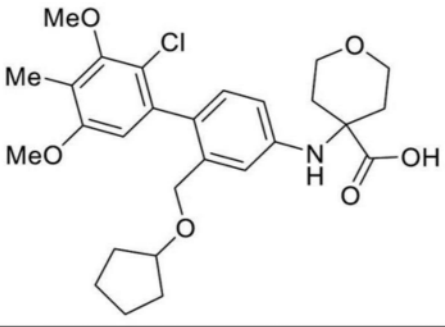
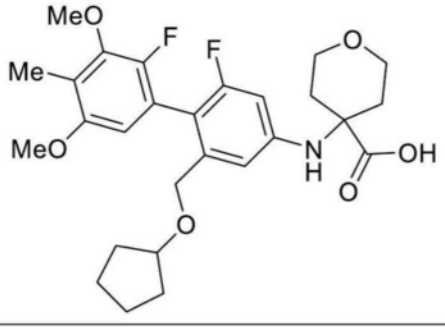
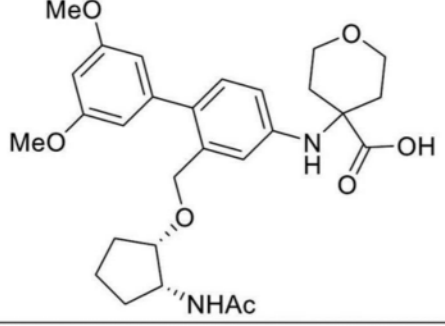
134		470.2 (M+H) ⁺
135		548.3 (M+H) ⁺
136		517.3 (M+H) ⁺
137		532.1 (M+H) ⁺
138		483.2 (M+H) ⁺
139		511.3 (M+H) ⁺

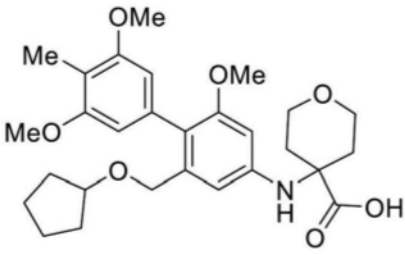
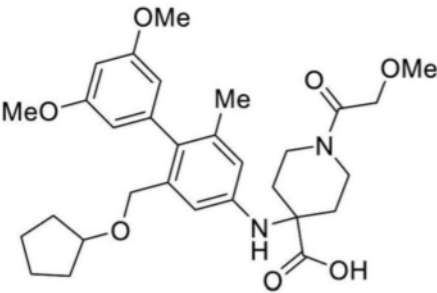
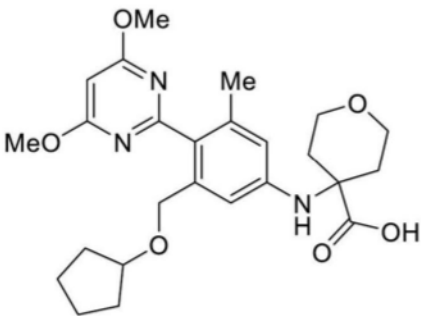
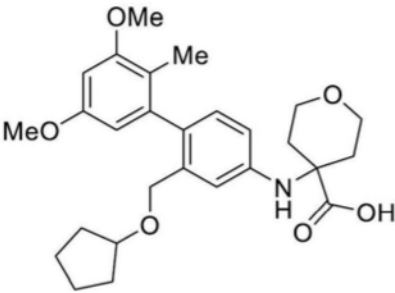
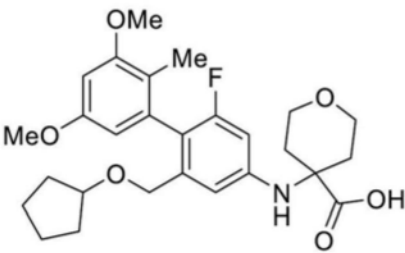
140		527.2 (M+H) ⁺
141		484.1 (M+H) ⁺
142		469.1 (M+H) ⁺
143		532.4 (M+H) ⁺
144		499.1 (M+H) ⁺

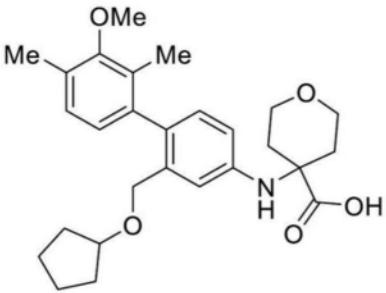
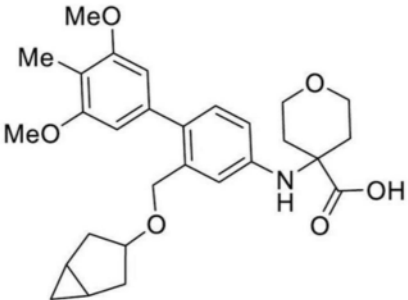
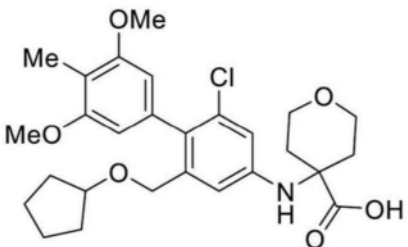
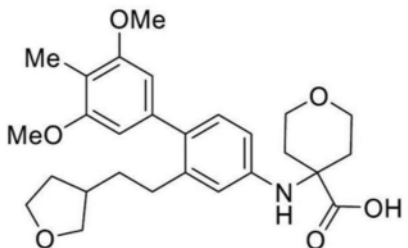
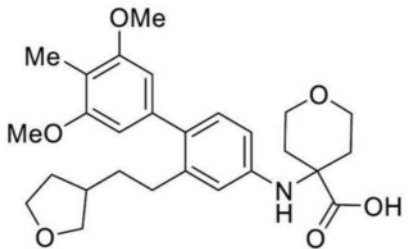
145		440.1 (M+H) ⁺
146		456.1 (M+H) ⁺
147		488.4 (M+H) ⁺
148		484.2 (M+H) ⁺
149		498.2 (M+H) ⁺
151		481.1 (M+H) ⁺

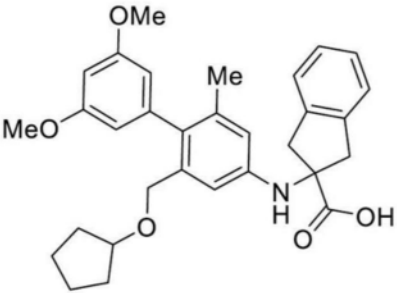
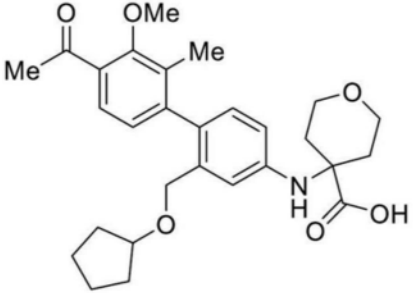
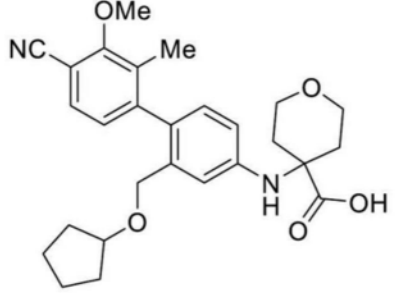
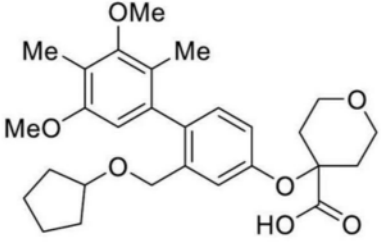
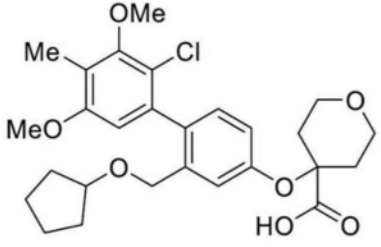
152		457.1 (M+H) ⁺
153		469.2 (M+H) ⁺
154		549.4 (M+Na) ⁺
155		541.4 (M+H) ⁺
156		470.1 (M+H) ⁺
157		535.4 (M+Na) ⁺

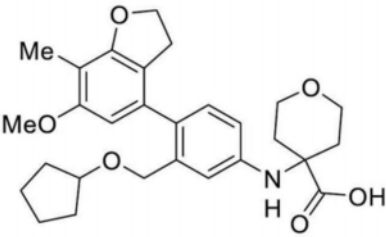
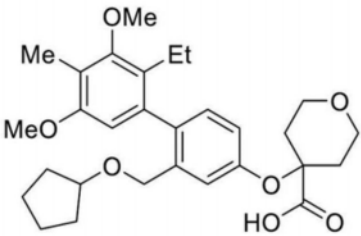
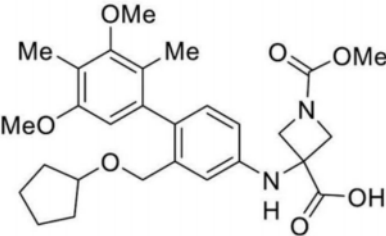
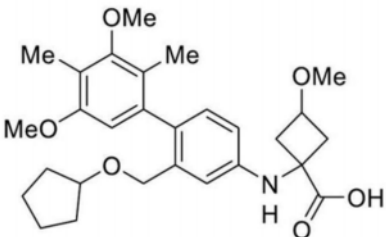
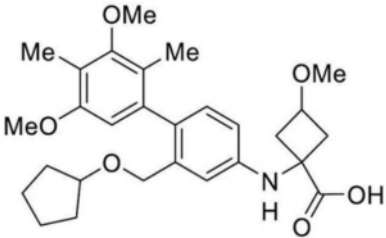
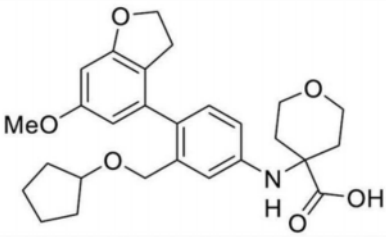
158	 对映异构体 1	506.0 (M+H) ⁺
159	 对映异构体 2	506.0 (M+H) ⁺
160		454.2 (M+H) ⁺
161		522.2 (M+H) ⁺
163		507.4 (M+Na) ⁺

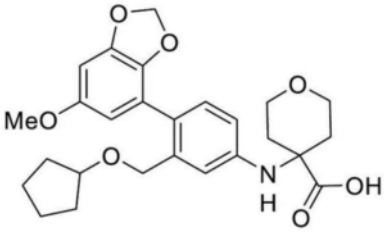
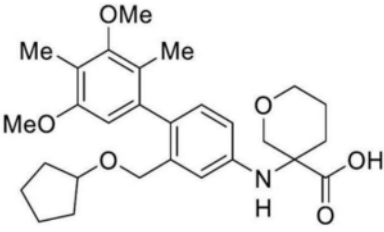
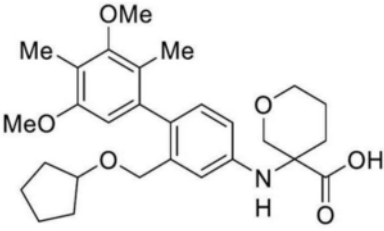
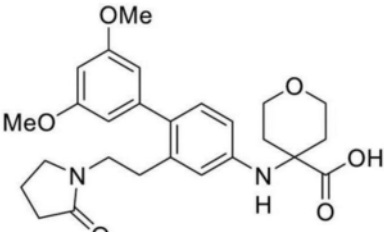
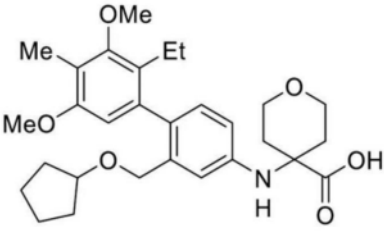
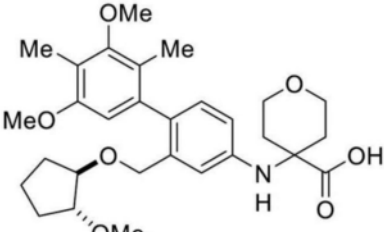
164		457.1 (M+H) ⁺
165		488.1 (M+H) ⁺
166		504.0 (M+H) ⁺
168		506.4 (M+H) ⁺
169		513.4 (M+H) ⁺

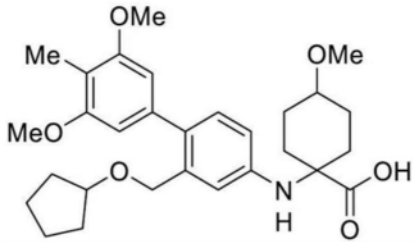
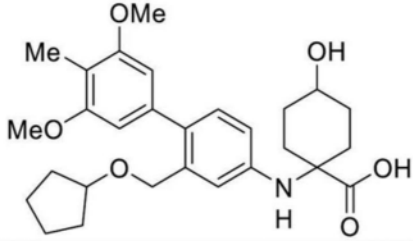
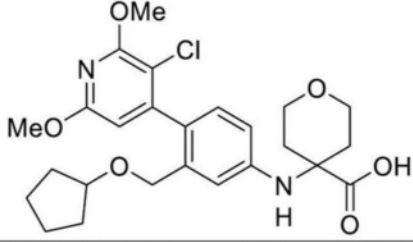
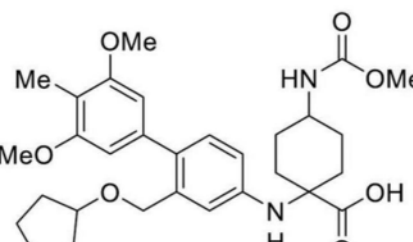
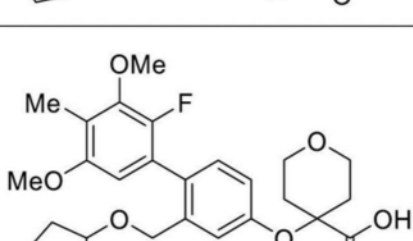
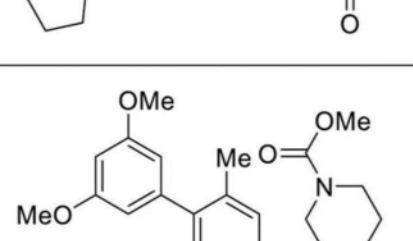
175		500.4 (M+H) ⁺
176		563.3 (M+Na) ⁺
178		472.0 (M+H) ⁺
179		470.0 (M+H) ⁺
180		488.3 (M+H) ⁺

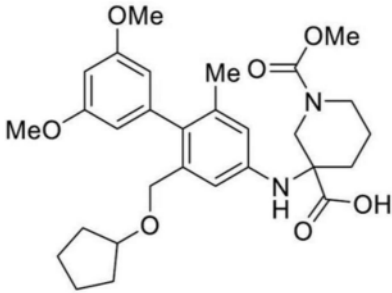
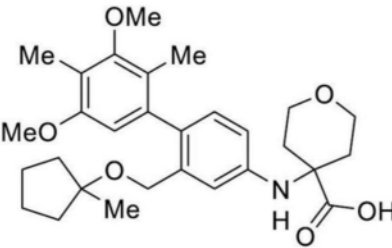
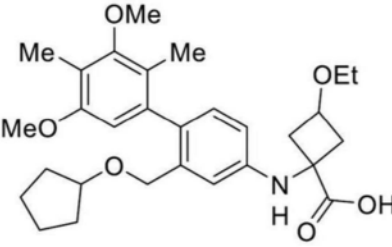
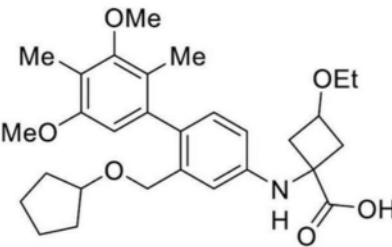
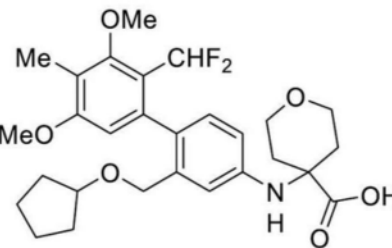
181		454.1 (M+H) ⁺
182		482.1 (M+H) ⁺
184		504.3 (M+H) ⁺
185	 对映异构体 1	470.3 (M+H) ⁺
186	 对映异构体 2	470.3 (M+H) ⁺

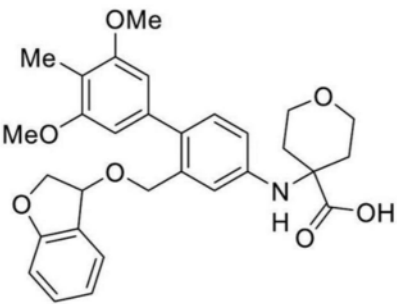
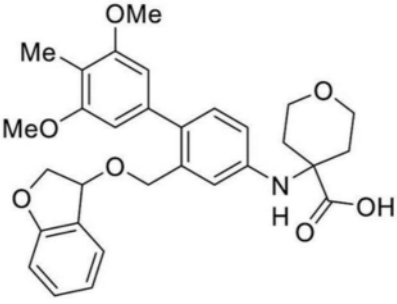
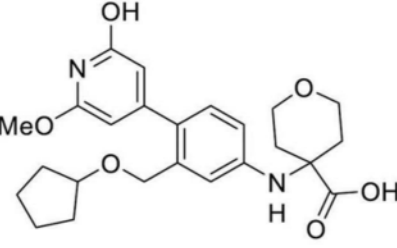
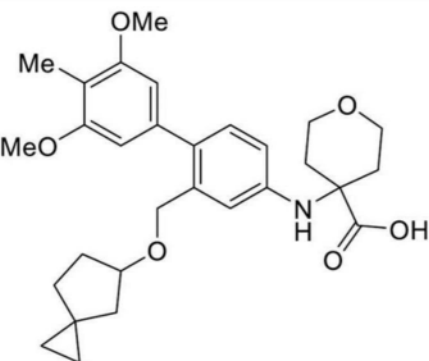
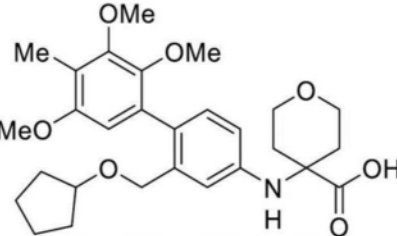
188		502.3 (M+H) ⁺
189		482.1 (M+H) ⁺
190		465.3 (M+H) ⁺
191		507.2 (M+Na) ⁺
192		522.2 (M+NH ₄) ⁺

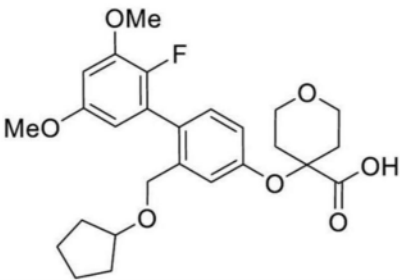
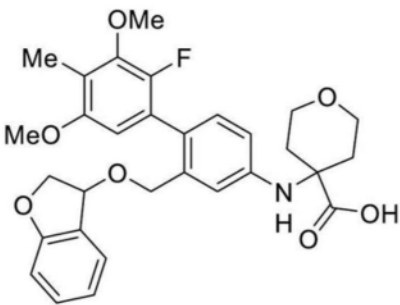
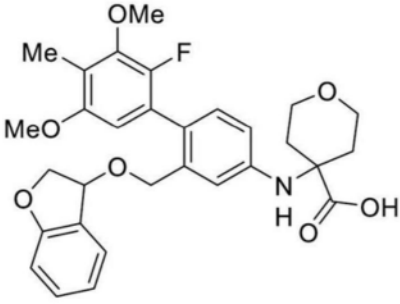
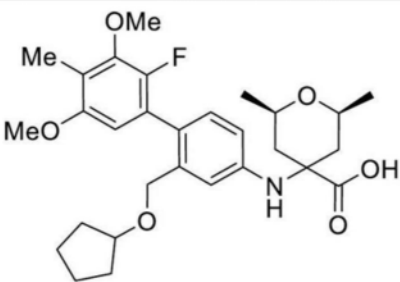
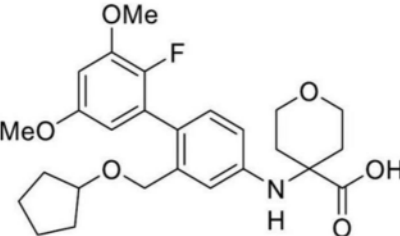
193		482.3 (M+H) ⁺
194		521.3 (M+Na) ⁺
195		535.1 (M+Na) ⁺
196	 对映异构体 1	484.3 (M+H) ⁺
197	 对映异构体 2	484.3 (M+H) ⁺
198		468.3 (M+H) ⁺

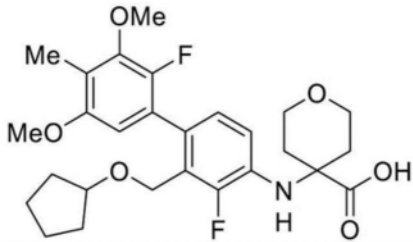
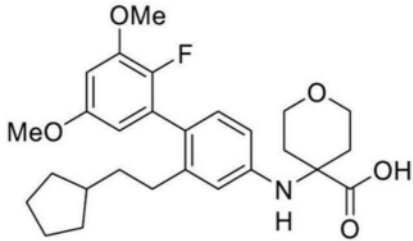
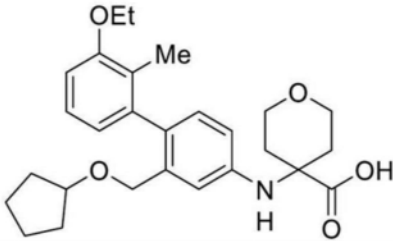
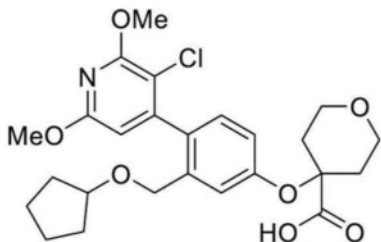
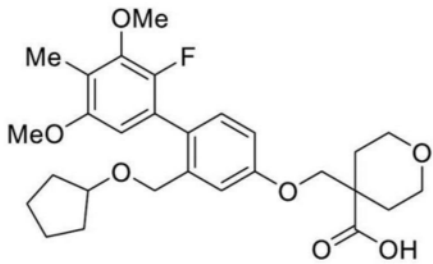
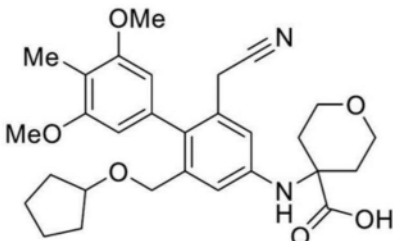
199		470.3 (M+H) ⁺
200	 对映异构体 1	484.3 (M+H) ⁺
201	 对映异构体 2	484.3 (M+H) ⁺
202		469.0 (M+H) ⁺
203		498.3 (M+H) ⁺
204		514.3 (M+H) ⁺

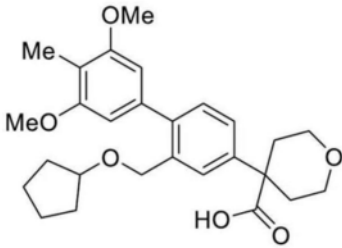
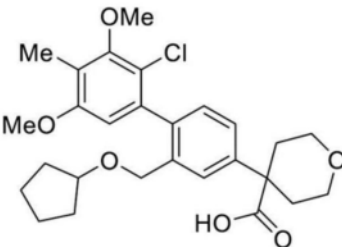
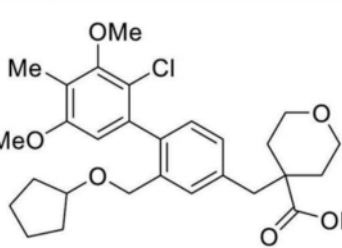
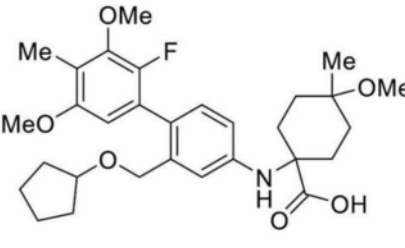
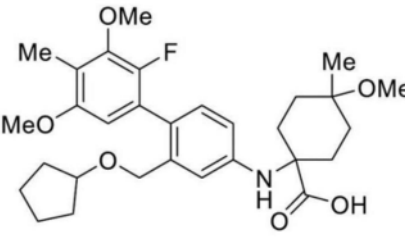
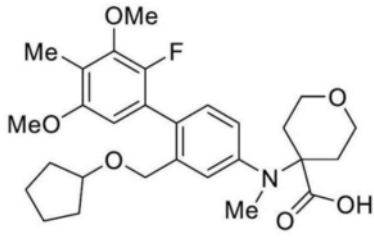
205		498.1 (M+H) ⁺
206		484.1 (M+H) ⁺
207		491.2 M+H) ⁺
208		541.2 (M+H) ⁺
209		506.3 (M+NH ₄) ⁺
210	 对映异构体 1	527.2 (M+H) ⁺

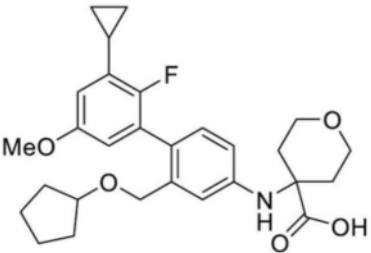
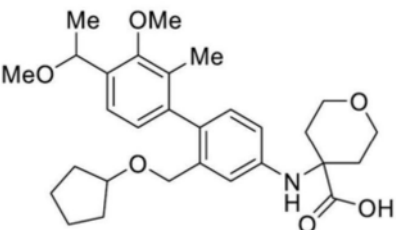
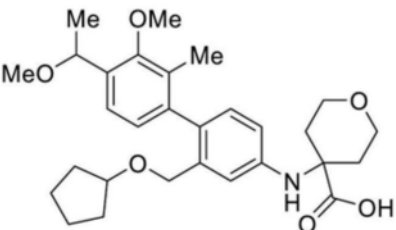
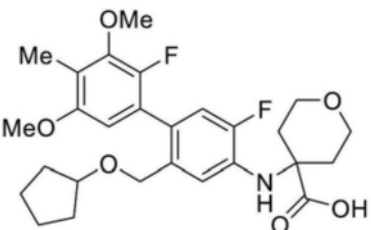
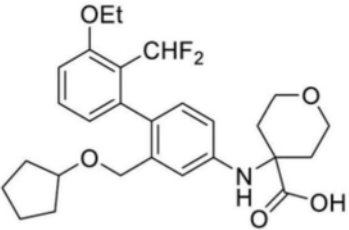
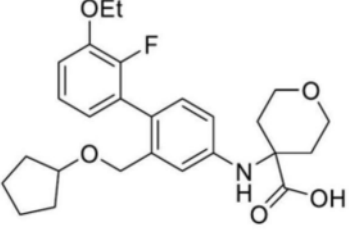
211	 对映异构体 2	527.2 (M+H) ⁺
212	 对映异构体 1	498.4 (M+H) ⁺
213	 对映异构体 2	498.1 (M+H) ⁺
214	 对映异构体 1	498.2 (M+H) ⁺
215		520.1 (M+H) ⁺

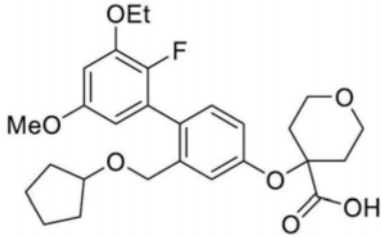
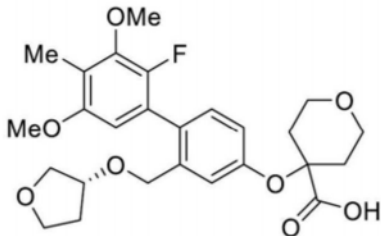
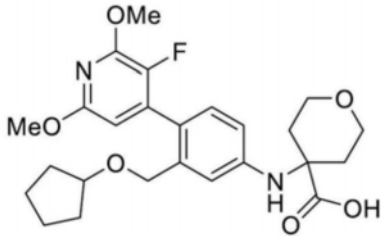
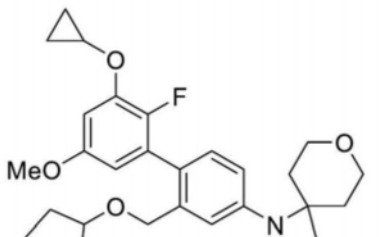
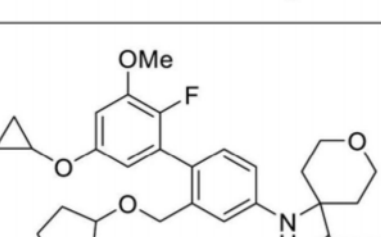
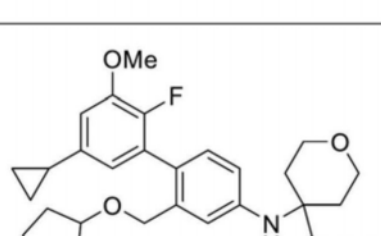
216	 对映异构体 1	520.4 (M+H) ⁺
217	 对映异构体 2	520.4 (M+H) ⁺
218		443.0 (M+H) ⁺
219		496.1 (M+H) ⁺
220		500.4 (M+H) ⁺

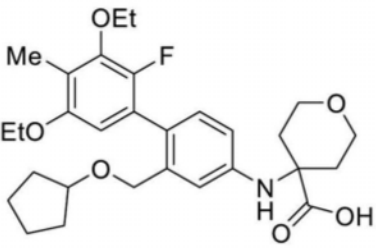
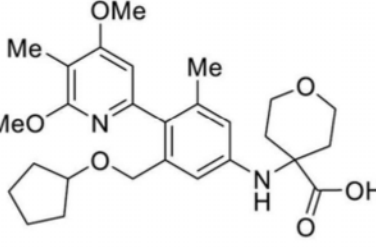
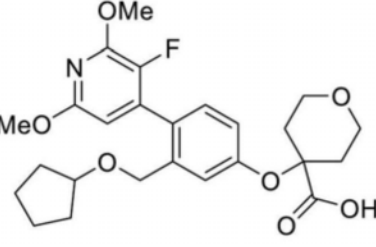
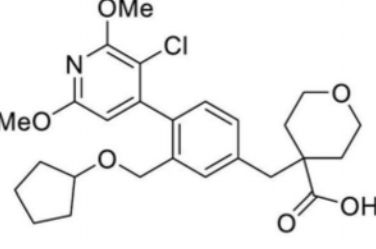
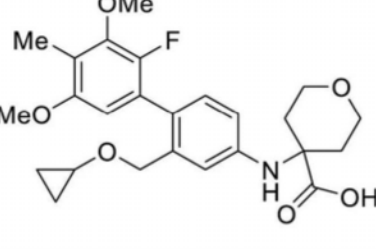
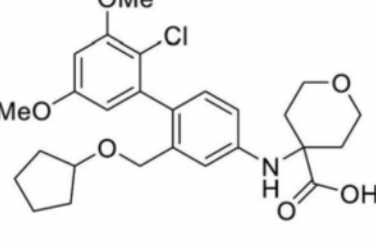
222		492.2 (M+NH ₄) ⁺
223	 对映异构体 1	538.3 (M+H) ⁺
224	 对映异构体 2	538.3 (M+H) ⁺
225		516.4 (M+H) ⁺
226		474.0 (M+H) ⁺

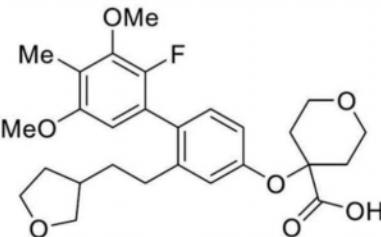
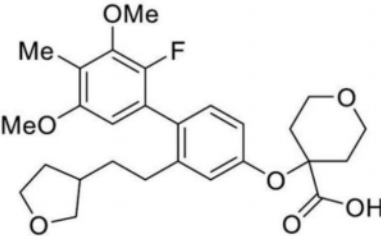
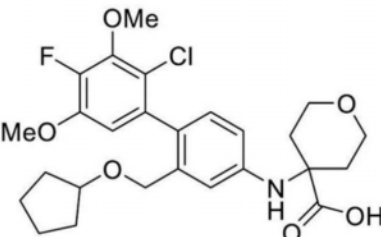
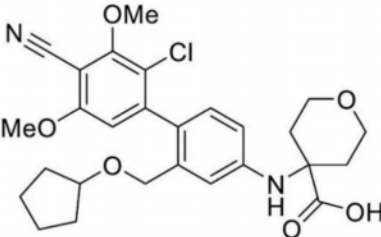
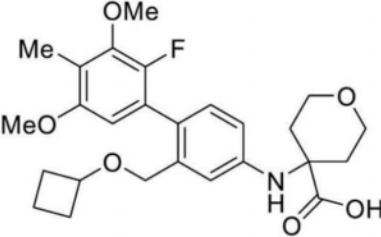
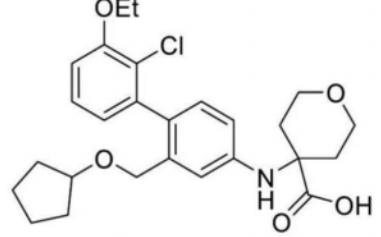
227		528.1 (M+Na) ⁺
228		472.3 (M+H) ⁺
229		454.1 (M+H) ⁺
230		492.0 (M+H) ⁺
232		520.3 (M+NH ₄) ⁺
233		509.1 (M+H) ⁺

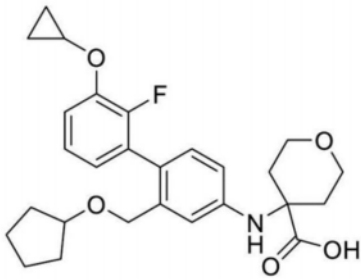
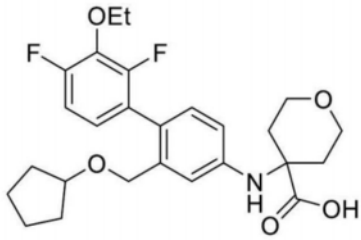
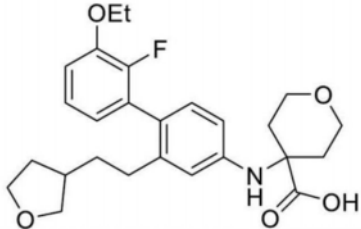
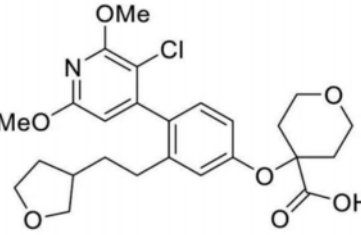
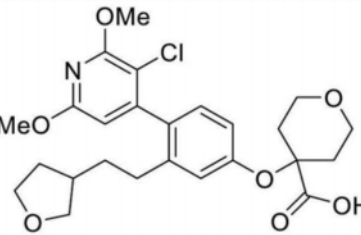
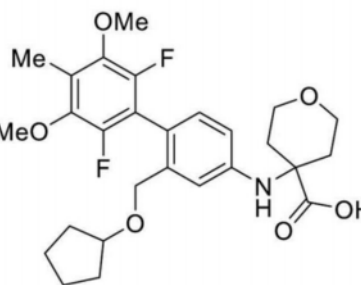
234		477.3 (M+Na) ⁺
235		506.2 (M+NH ₄) ⁺
236		525.1 (M+Na) ⁺
237	 对映异构体 1	530.4 (M+H) ⁺
238	 对映异构体 2	530.4 (M+H) ⁺
239		502.3 (M+H) ⁺

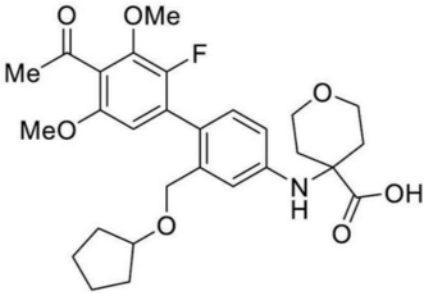
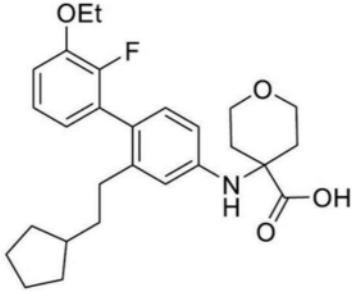
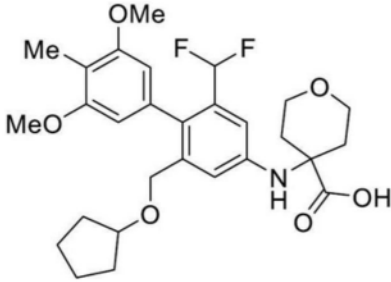
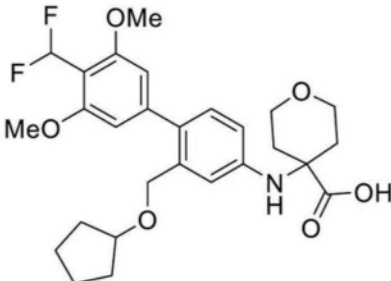
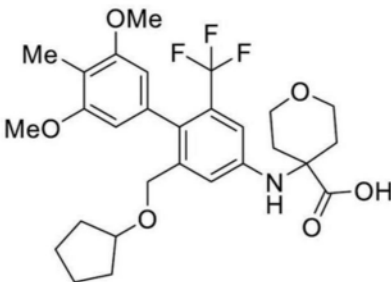
240		484.0 (M+H) ⁺
241	 对映异构体 1	498.2 (M+H) ⁺
242	 对映异构体 2	498.1 (M+H) ⁺
243		506.0 (M+H) ⁺
244		490.2 (M+NH ₄) ⁺
245		458.5 (M+NH ₄) ⁺

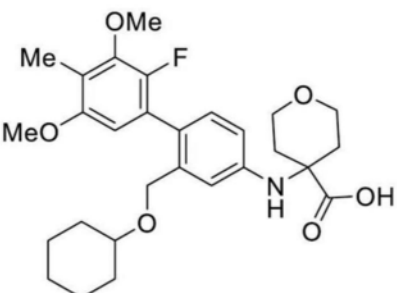
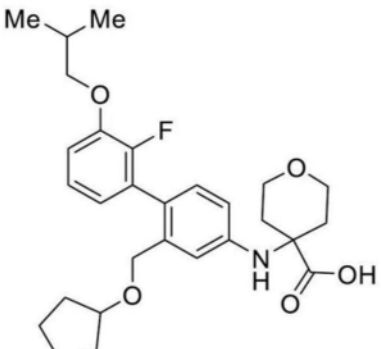
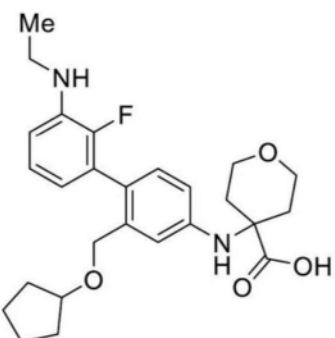
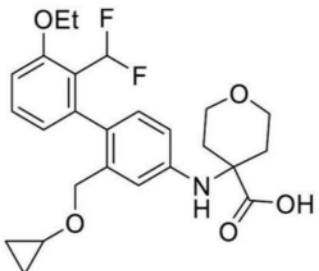
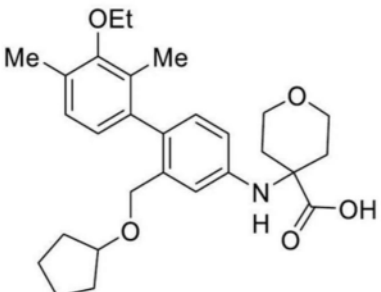
246		511.1 (M+Na) ⁺
247		508.2 (M+NH ₄) ⁺
248		475.3 (M+H) ⁺
249		500.1 (M+H) ⁺
250		500.1 (M+H) ⁺
251		484.1 (M+H) ⁺

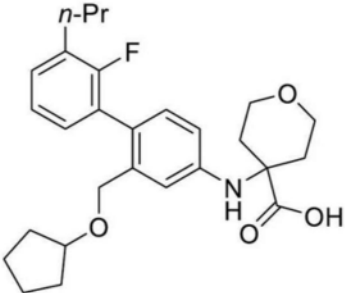
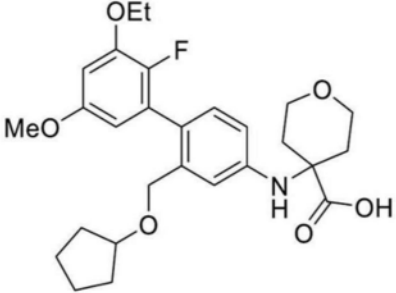
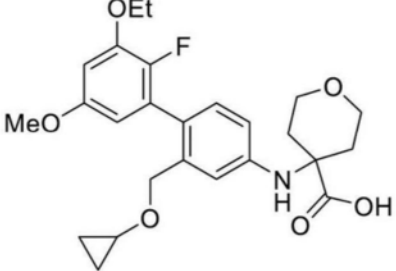
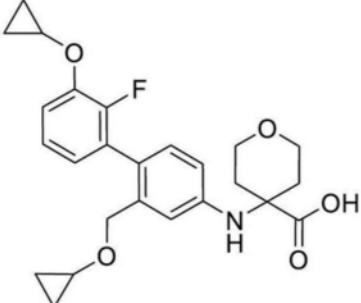
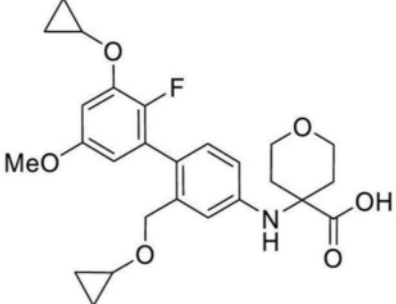
252		516.2 (M+H) ⁺
253		485.3 (M+H) ⁺
254		476.1 (M+H) ⁺
255		490.0 (M+H) ⁺
256		460.3 (M+H) ⁺
257		490.1 (M+H) ⁺

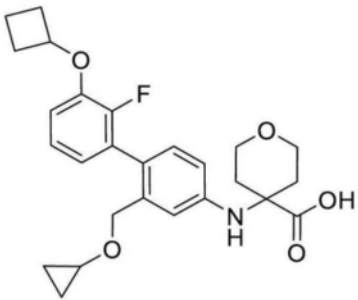
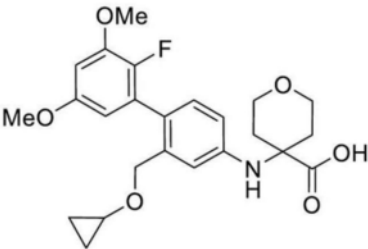
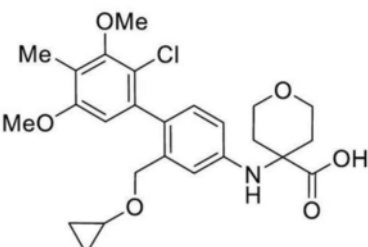
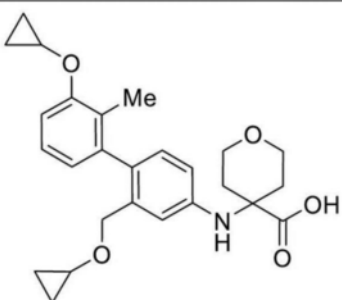
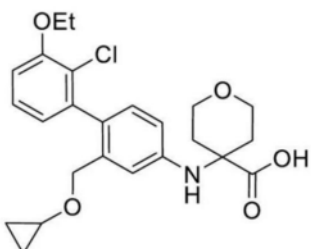
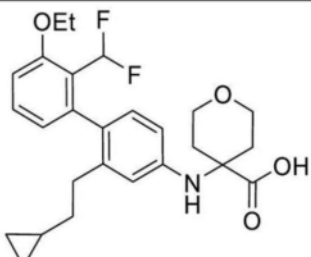
259	 对映异构体 1	511.2 (M+Na) ⁺
260	 对映异构体 2	511.2 (M+Na) ⁺
261	 对映异构体 1	508.3 (M+H) ⁺
262	 对映异构体 2	515.0 (M+H) ⁺
263	 对映异构体 1	474.0 (M+H) ⁺
264	 对映异构体 2	474.0 (M+H) ⁺

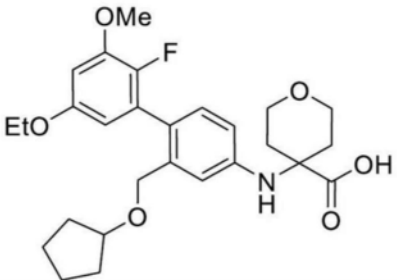
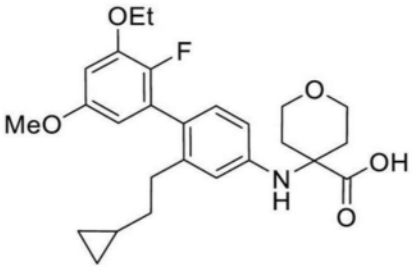
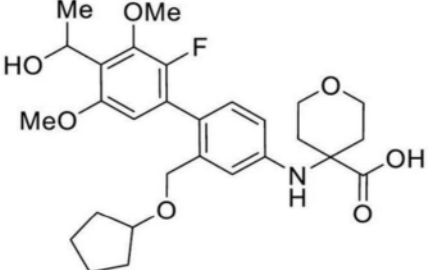
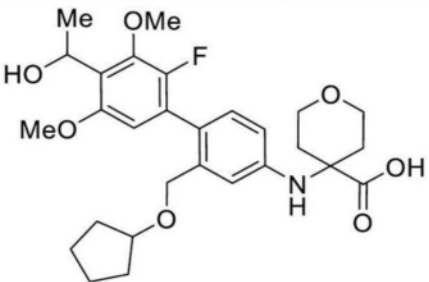
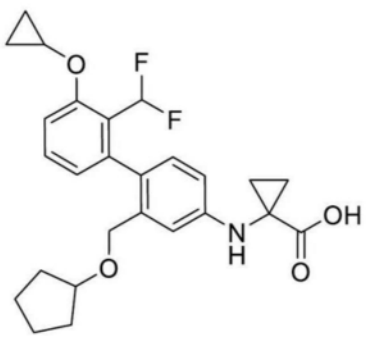
265		470.3 (M+H) ⁺
266		476.3 (M+H) ⁺
267		458.0 (M+H) ⁺
268	 对映异构体 1	492.1 (M+H) ⁺
269	 对映异构体 2	492.1 (M+H) ⁺
270		506.2 (M+H) ⁺

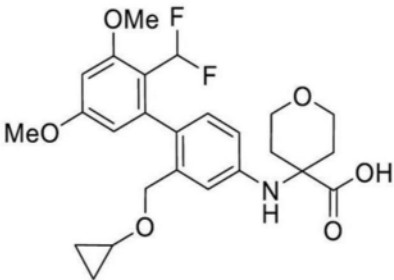
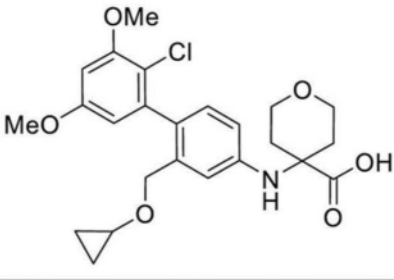
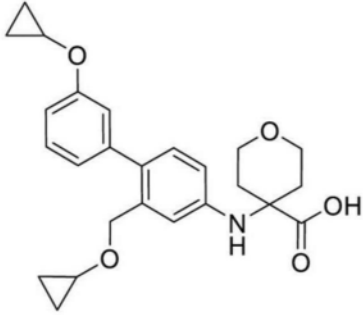
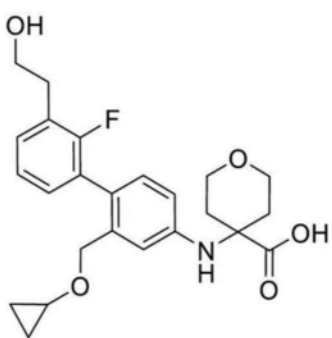
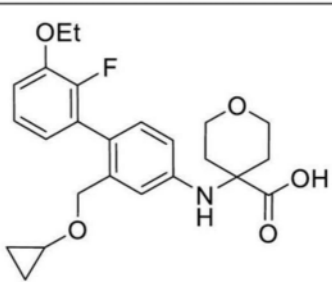
271		516.2 (M+H) ⁺
272		456.3 (M+H) ⁺
273		520.5 (M+H) ⁺
274		506.1 (M+H) ⁺
275		538.1 (M+H) ⁺

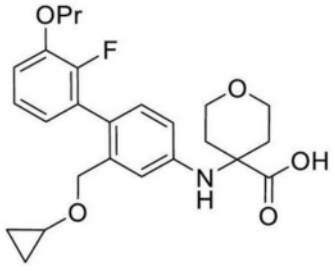
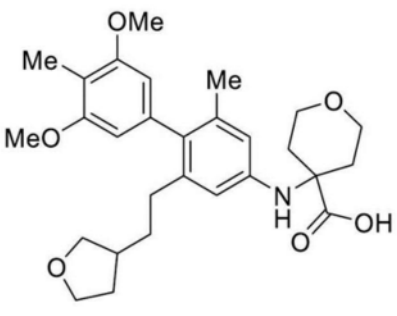
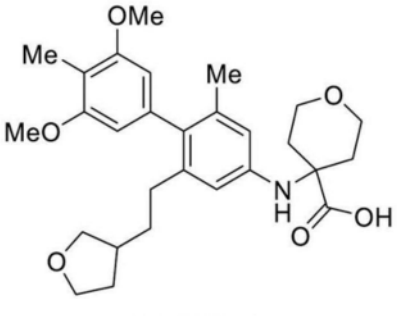
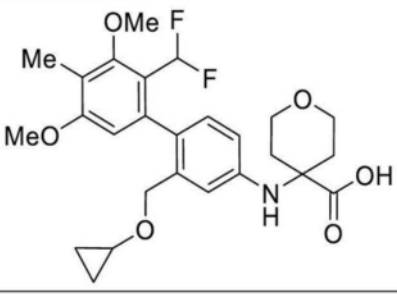
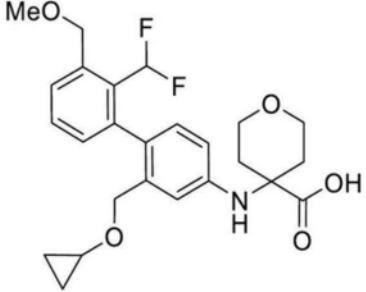
276		502.1 (M+H) ⁺
277		486.1 (M+H) ⁺
278		457.3 (M+H) ⁺
279		462.2 (M+H) ⁺
280		468.3(M+H) ⁺

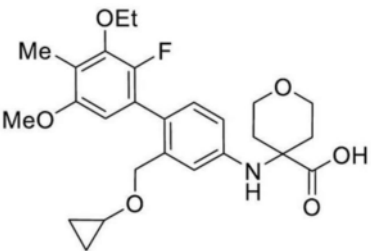
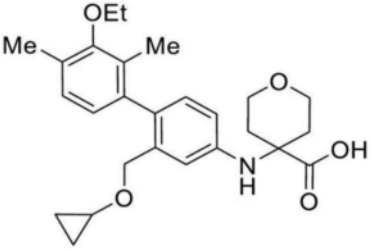
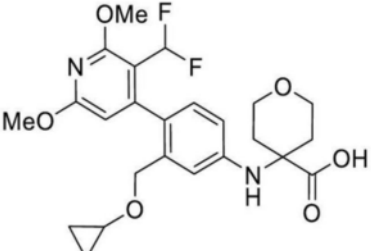
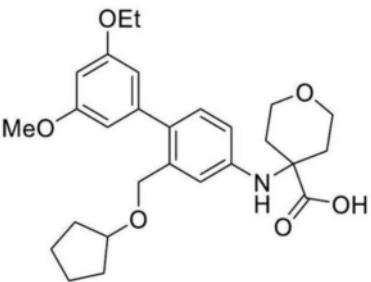
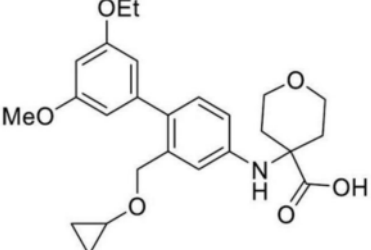
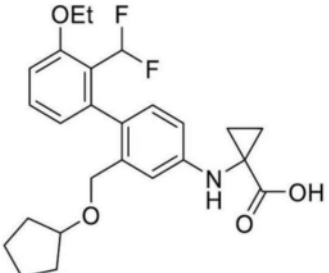
286		456.1 (M+H) ⁺
287		486.5 (M-H) ⁻
288		458.4 (M-H) ⁻
289		442.2 (M+H) ⁺
290		472.0 (M+H) ⁺

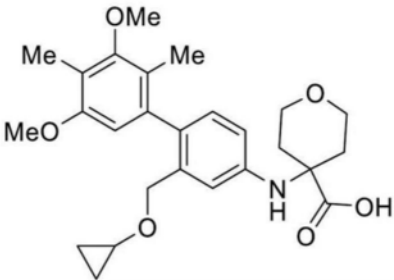
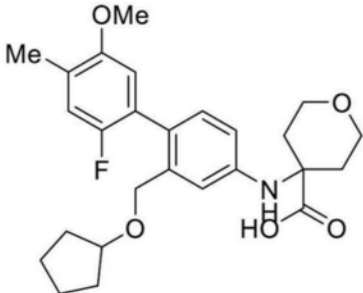
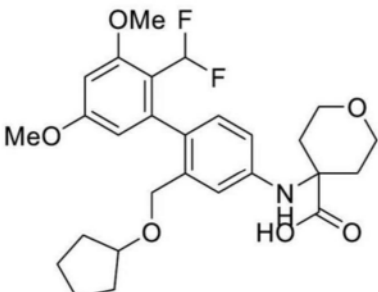
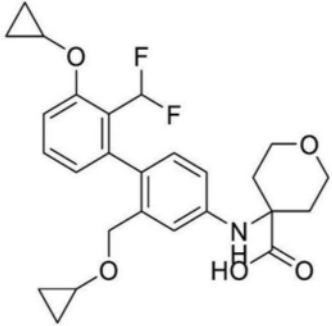
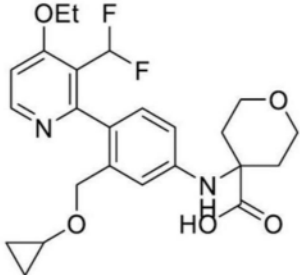
291		456.2 (M+H) ⁺
292		446.1 (M+H) ⁺
293		476.2 (M+H) ⁺
294		438.2 (M+H) ⁺
295		446.2 (M+H) ⁺
296		460.1 (M+H) ⁺

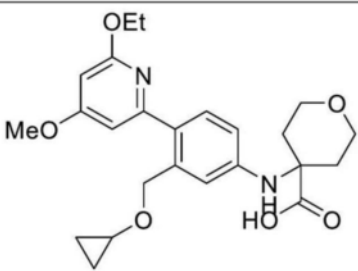
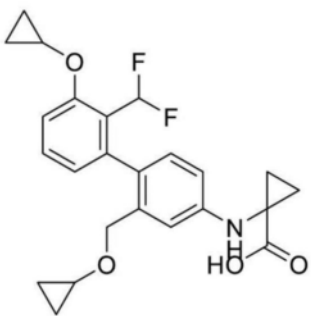
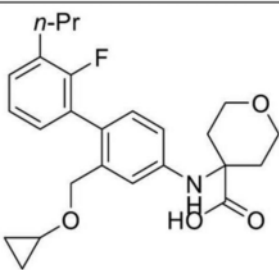
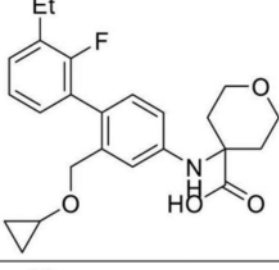
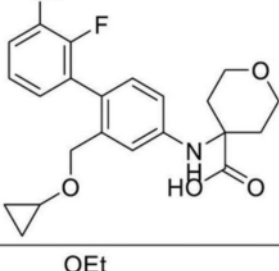
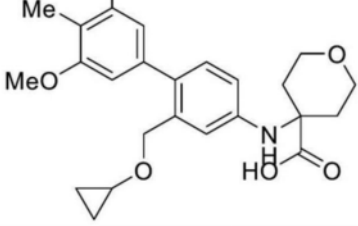
297		488.1 (M+H) ⁺
298		458.2 (M+H) ⁺
299	 对映异构体 1	518.1 (M+H) ⁺
300	 对映异构体 2	518.2 (M+H) ⁺
301		480.1 (M+Na) ⁺

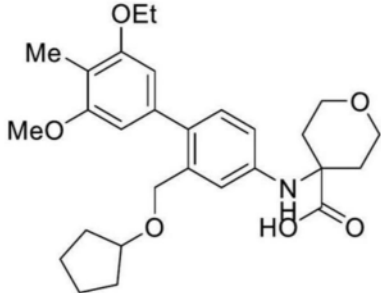
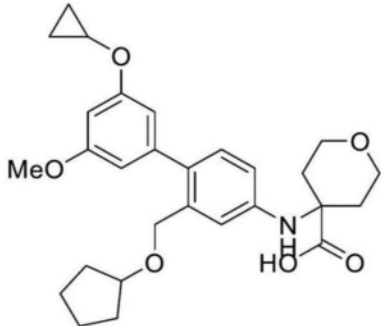
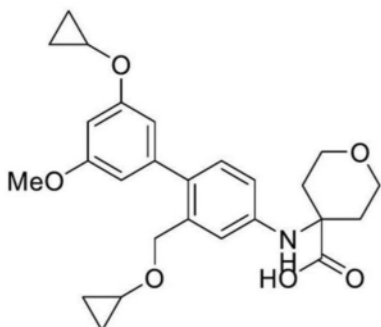
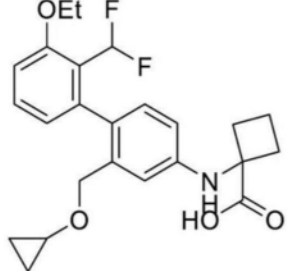
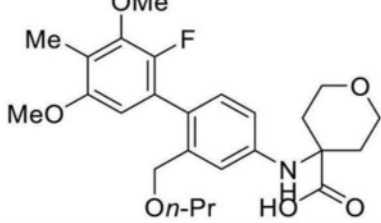
302		478.2 (M+H) ⁺
303		462.2 (M+H) ⁺
304		424.2 (M+H) ⁺
305		430.1 (M+H) ⁺
306		430.1 (M+H) ⁺

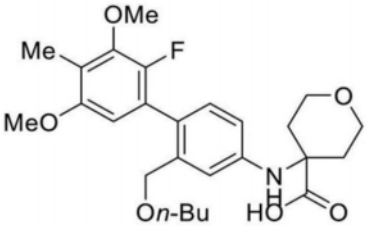
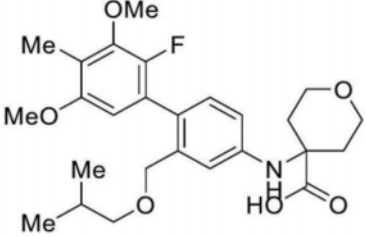
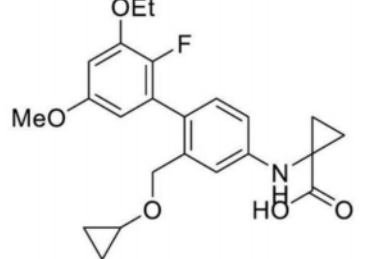
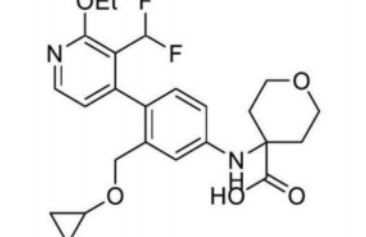
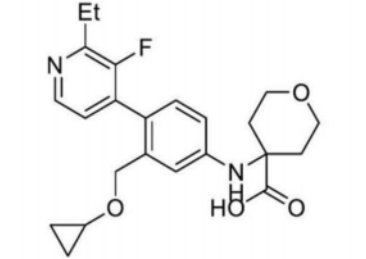
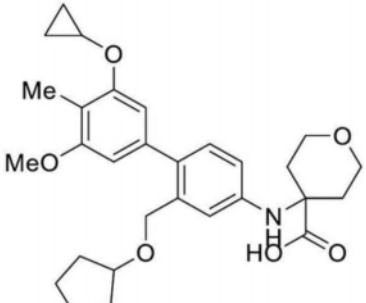
307		444.1 (M+H) ⁺
308	 对映异构体 1	484.1 (M+H) ⁺
309	 对映异构体 2	484.1 (M+H) ⁺
310		492.2 (M+H) ⁺
311		462.5 (M+H) ⁺

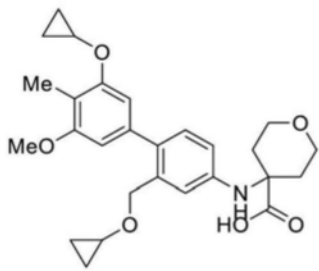
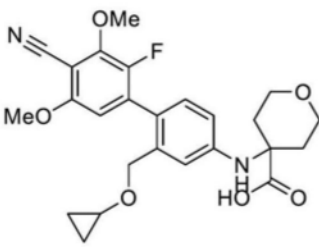
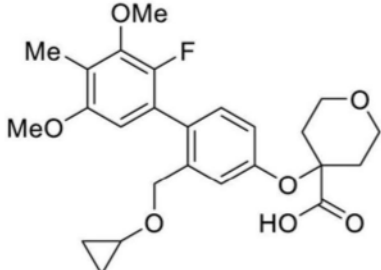
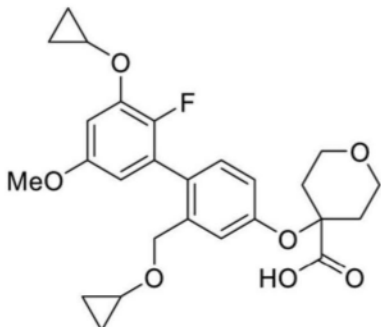
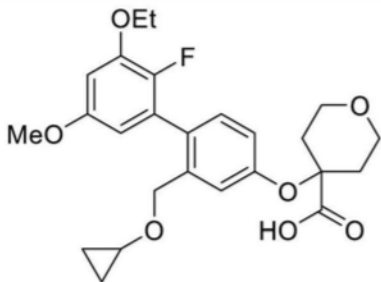
312		474.2 (M+H) ⁺
313		440.1 (M+H) ⁺
314		479.1 (M+H) ⁺
315		470.2 (M+H) ⁺
316		442.1 (M+H) ⁺
317		446.0 (M+H) ⁺

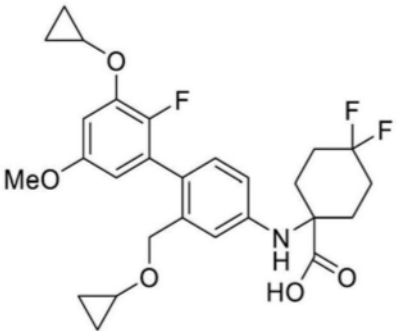
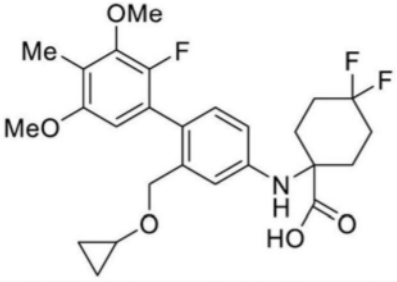
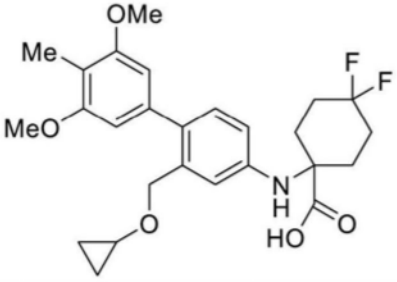
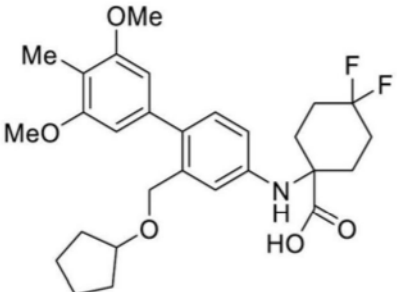
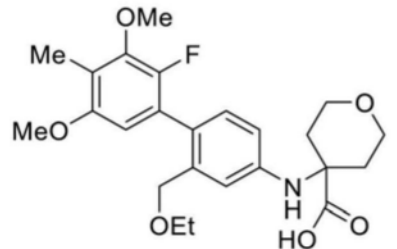
318		456.1 (M+H) ⁺
319		458.6 (M+H) ⁺
320		506.2 (M+H) ⁺
322		474.0 (M+H) ⁺
323		463.5 (M+H) ⁺

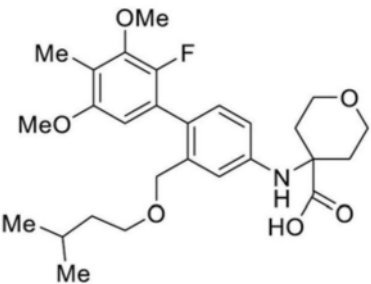
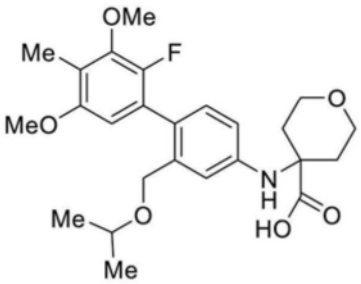
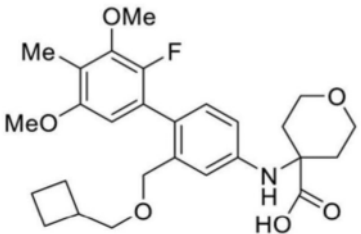
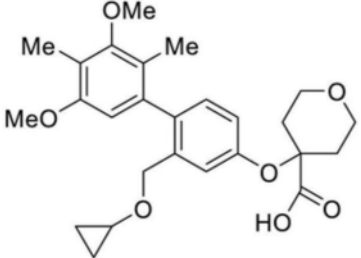
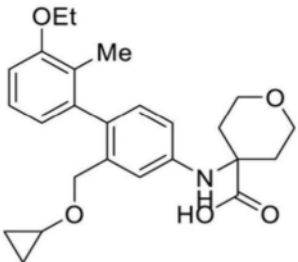
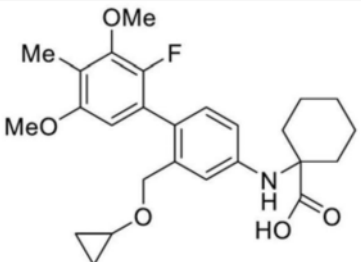
324		443.5 (M+H) ⁺
325		430.2 (M+H) ⁺
326		428.5 (M+H) ⁺
327		414.5 (M+H) ⁺
328		400.5 (M+H) ⁺
329		456.6 (M+H) ⁺

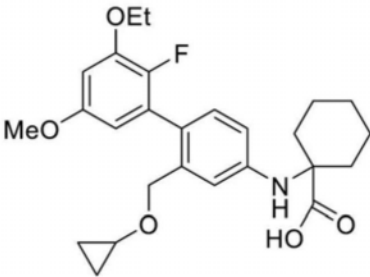
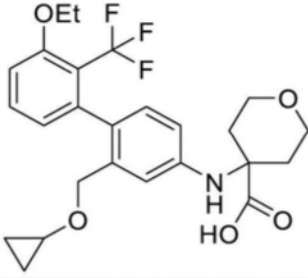
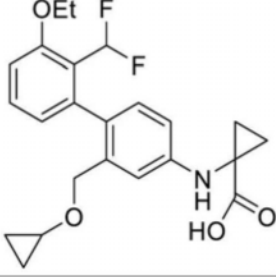
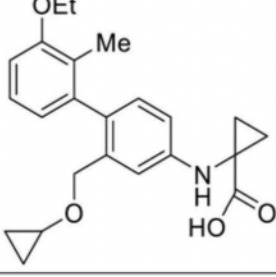
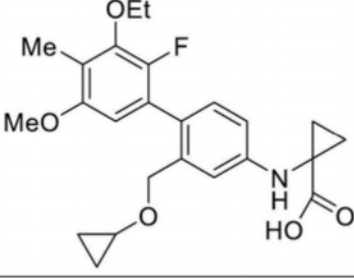
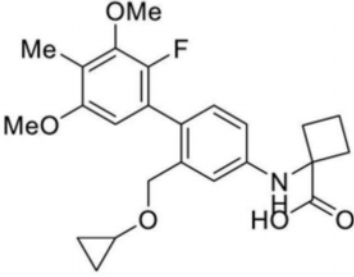
330		484.6 (M+H) ⁺
331		482.1 (M+H) ⁺
332		454.0 (M+H) ⁺
333		432.1 (M+H) ⁺
334		462.6 (M+H) ⁺

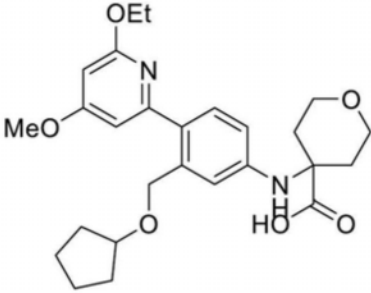
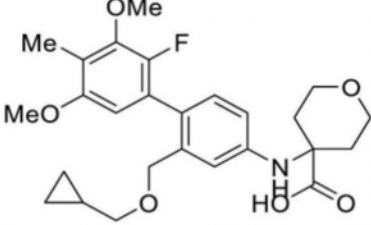
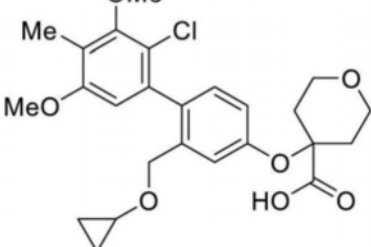
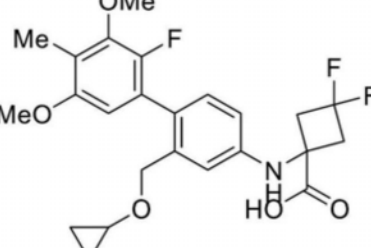
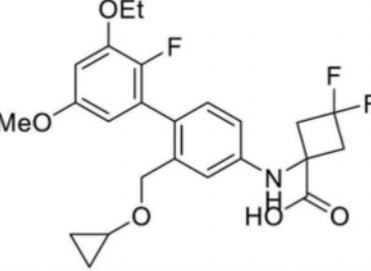
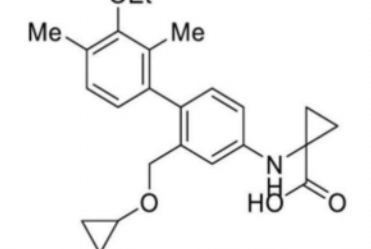
335		476.6 (M+H) ⁺
336		476.6 (M+H) ⁺
337		438.1 (M+Na) ⁺
338		463.3 (M+H) ⁺
339		415.2 (M+H) ⁺
340		496.6 (M+H) ⁺

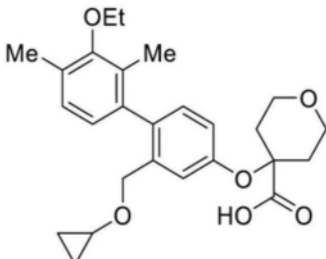
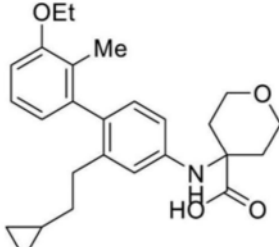
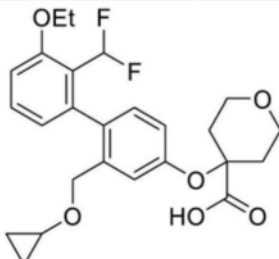
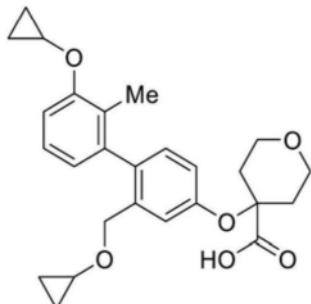
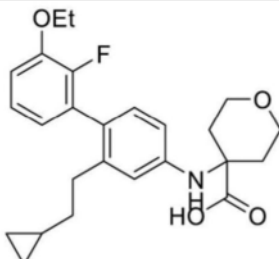
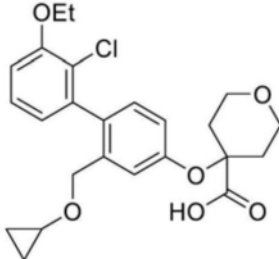
341		468.2 (M+H) ⁺
342		471.2 (M+H) ⁺
343		483.1 (M+Na) ⁺
344		495.0 (M+Na) ⁺
345		483.1 (M+Na) ⁺

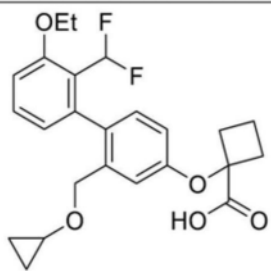
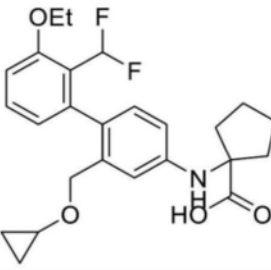
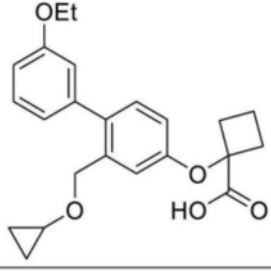
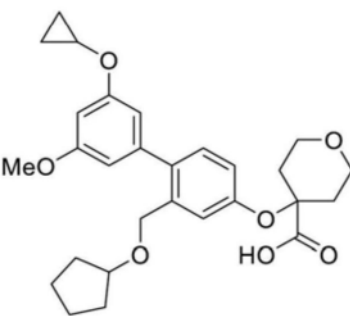
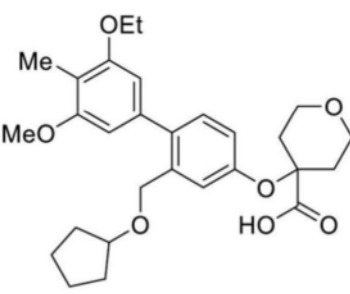
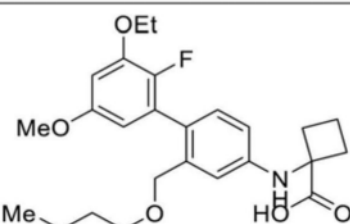
346		506.6 (M+H) ⁺
347		494.3 (M+H) ⁺
348		476.3 (M+H) ⁺
349		504.6 (M+H) ⁺
350		448.5 (M+H) ⁺

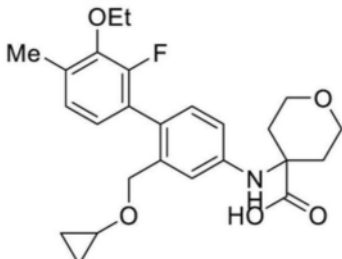
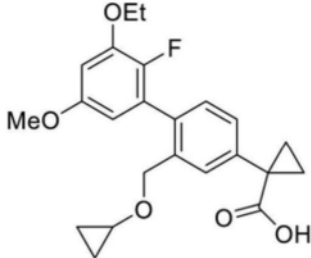
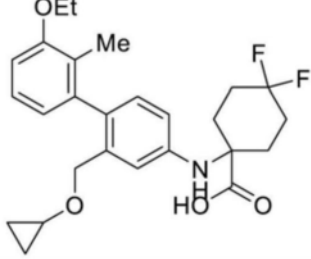
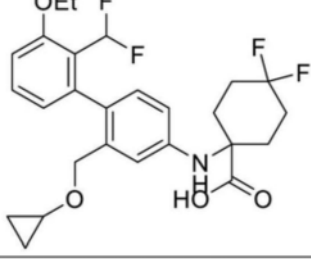
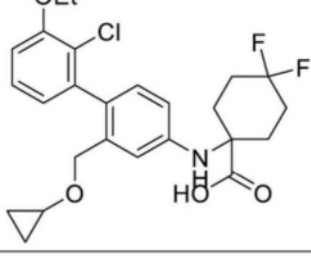
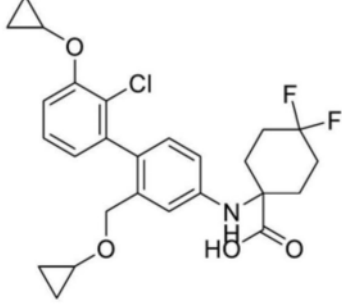
351		490.3 (M+H) ⁺
352		462.1 (M+H) ⁺
353		488.3 (M+H) ⁺
354		479.2 (M+Na) ⁺
355		426.5 (M+H) ⁺
356		458.1 (M+H) ⁺

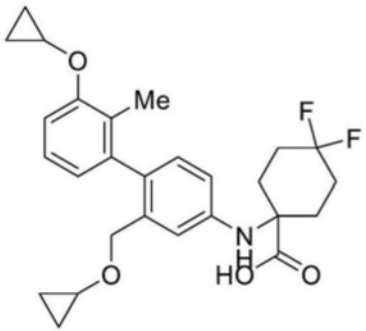
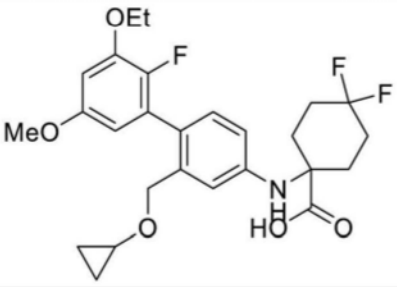
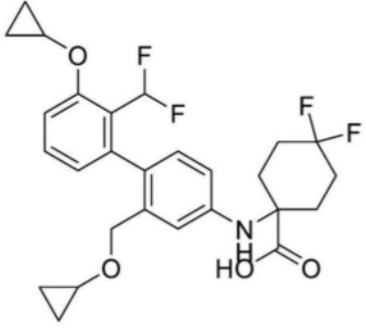
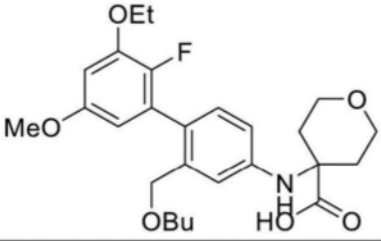
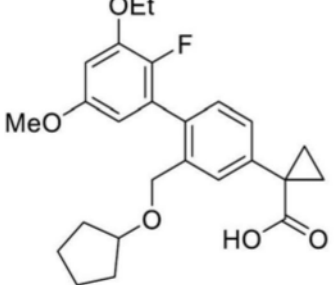
357		458.1 (M+H) ⁺
358		480.1 (M+H) ⁺
359		440.1 (M+Na) ⁺
360		404.1 (M+Na) ⁺
361		430.1 (M+H) ⁺
362		430.1 (M+H) ⁺

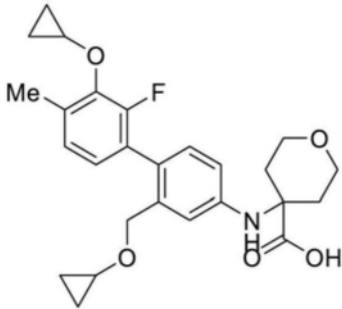
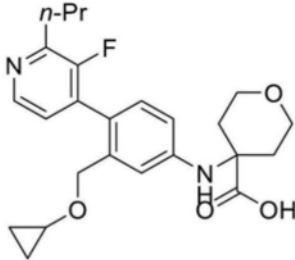
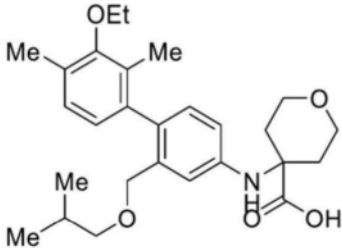
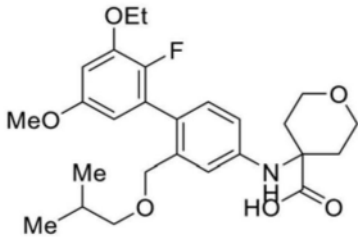
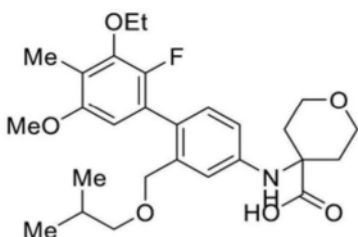
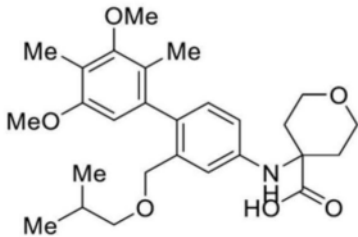
363		471.5 (M+H) ⁺
364		474.6 (M+H) ⁺
365		499.0 (M+Na) ⁺
366		466.1 (M+H) ⁺
367		466.1 (M+H) ⁺
368		396.1 (M+H) ⁺

369		463.1 (M+Na) ⁺
370		424.1 (M+H) ⁺
371		485.0 (M+Na) ⁺
372		461.2 (M+Na) ⁺
373		428.0 (M+H) ⁺
374		469.1 (M+Na) ⁺

375		455.1 (M+Na) ⁺
376		446.1 (M+H) ⁺
377		405.1 (M+Na) ⁺
378		505.3 (M+Na) ⁺
379		502.4 (M+NH ₄) ⁺
380		446.0 (M+H) ⁺

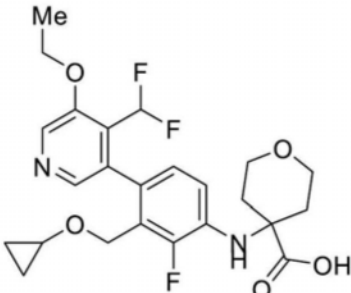
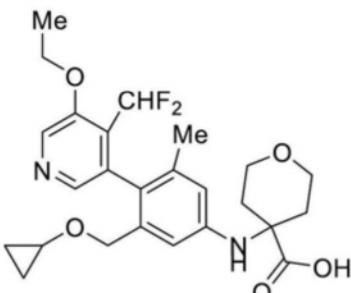
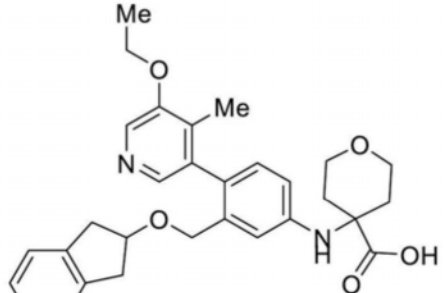
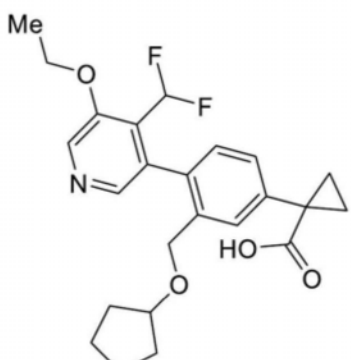
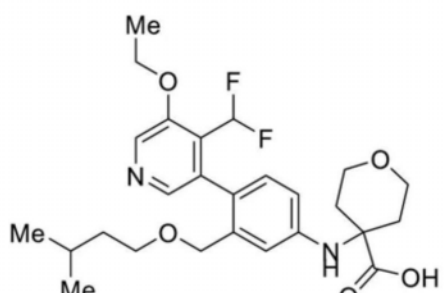
381		444.1 (M+H) ⁺
382		418.5 (M+NH ₄) ⁺
383		460.1 (M+H) ⁺
384		496.1 (M+H) ⁺
385		480.1 (M+H) ⁺
386		492.5 (M+H) ⁺

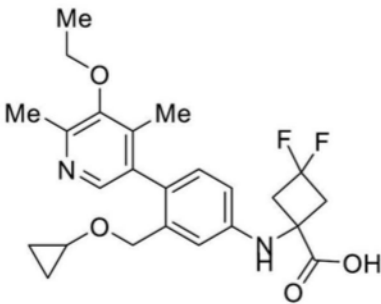
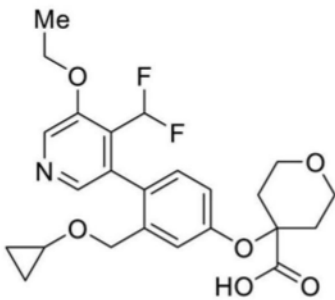
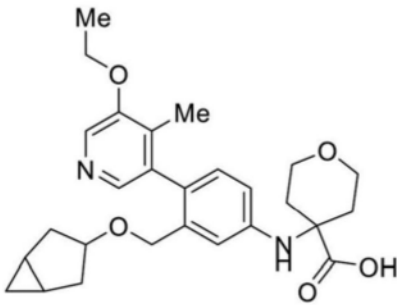
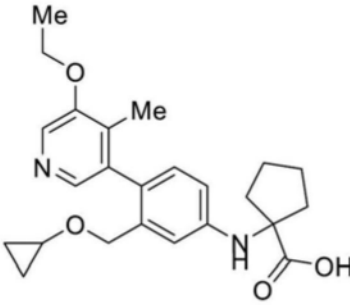
387		472.6 (M+H) ⁺
388		494.2 (M+H) ⁺
389		508.1 (M+H) ⁺
390		476.2 (M+H) ⁺
391		446.6 (M+NH ₄) ⁺

392		456.1 (M+H) ⁺
393		429.5 (M+H) ⁺
394		456.6 (M+H) ⁺
395		476.6 (M+H) ⁺
396		490.6 (M+H) ⁺
397		472.6 (M+H) ⁺

398		478.5 (M+H) ⁺
399		456.1 (M+H) ⁺
400		490.6 (M+H) ⁺
401		472.2 (M+H) ⁺
402		478.1 (M+H) ⁺
403		463.5 (M+H) ⁺

404		479.0 (M+H) ⁺
405		475.1 (M+H) ⁺
406		497.2 (M+H) ⁺
407		427.2 (M+H) ⁺
408		441.1 (M+H) ⁺

409		481.0 (M+H) ⁺
410		477.2 (M+H) ⁺
411		503.6 (M+H) ⁺
412		432.5 (M+H) ⁺
413		493.6 (M+H) ⁺

414		447.1 (M+H) ⁺
415		464.1 (M+H) ⁺
416		467.5 (M+H) ⁺
417		411.5 (M+H) ⁺

生物测定

体外LPA1功能拮抗剂测定

[0571] 在测试之前,将过表达人LPA1的CHO-K1细胞以总体积20 μ L接种到黑壁、透明底、多聚-D-赖氨酸包被的384孔微板上并且在37 $^{\circ}$ C下孵育适当时间。在由在HBSS/20mM Hepes中的1x染料、1x添加剂A和2.5mM丙磺舒组成的1x染料加载缓冲液中进行测定。新鲜制备对一苯甲酸。在测试之前,将细胞与染料一起加载。从细胞中抽吸培养基并且用20 μ L染料加载缓冲液替代。将细胞在37 $^{\circ}$ C下孵育30-60分钟。在染料加载之后,将细胞从培养箱中取出并且添加10 μ L 3X测试化合物。将细胞在室温下在黑暗中孵育30分钟以平衡板温度,随后进行EC₈₀下的油酰基LPA激发。在FLIPR Tetra (MSD) 上测化合物拮抗剂活性。监测钙动员2分钟并且测定5秒后将10 μ L在HBSS/20mM Hepes中的油酰基LPA添加至细胞中。对于LPAEC₈₀测定,在

染料加载之后,将细胞从培养箱中取出并且添加10 μ L HBSS/20mM Hepes。3X媒介物包含在缓冲液中。将细胞在室温下在黑暗中孵育30分钟以平衡板温度。对LPA原液进行中间稀释以生成测定缓冲液中的4X LPA样品。在FLIPR Tetra (MSD) 上测量LPA激动剂活性。监测钙动员2分钟并且测定5秒后将10 μ L在HBSS/20mM Hepes中的4X LPA样品添加至细胞中。使用CBIS数据分析套件 (ChemInnovation,加利福尼亚州) 分析化合物活性。使用以下公式计算百分比抑制:

抑制% = 100% x (1 - (测试样品的平均RFU - 媒介物对照的平均RFU) / (LPA对照的平均RFU - 媒介物对照的平均RFU))。

[0572] 表B1和表B2示出了在体外LPA1功能拮抗剂测定中化合物的生物活性。表B1中提供的测试化合物的活性如下:+++ = IC₅₀ < 1 μ M; ++ = IC₅₀ 1 μ M - 10 μ M; + = IC₅₀ > 10 μ M。表B2中提供的测试化合物的活性是以 μ M计。

表B1

化合物	活性
101	+++
102	++

化合物	活性
103	++
104	+++

化合物	活性
105	+++
109	+++

表B2

化合物	IC ₅₀ (μ M)
101	0.0272
102	2.49
103	1.54
104	0.162
105	0.0136
109	0.00268

化合物	IC ₅₀ (μ M)
185	0.00954
256	0.0103
280	0.0186
282	0.00888
283	0.0109
284	0.00397

化合物	IC ₅₀ (μ M)
285	0.00662
294	0.00715
295	0.00794
298	0.00264
355	0.00753

体外LPA1钙通量拮抗剂测定-Bioduro方案

[0573] 将过表达人LPA1和G15a的CHO-K1细胞以总体积20 μ L (15000个细胞/孔) 接种到基质胶预包被的384孔板 (corning-3764) 中并且在37 $^{\circ}$ C下孵育。孵育过夜后,将细胞血清饥饿4h。在含有在HBSS/20mM Hepes中的1x Fluo-8AM (AAT Bioquest, 21080) 和2.5mM丙磺舒 (Thermo Fisher, 36400) 的染料加载缓冲液中进行测定。在细胞饥饿之后,将培养基用20 μ L染料加载缓冲液替换,并且在37 $^{\circ}$ C下孵育30min。然后将5 μ L在染料加载缓冲液中滴定的5X化合物添加至细胞中,并且孵育30min,随后进行在EC80下的LPA激发。在FLIPR Tetra (MSD) 上测量钙动员。对于LPA EC80测定,将饥饿的细胞与20 μ L染料加载缓冲液一起孵育1h,然后将5 μ L在染料加载缓冲液中滴定的5X LPA添加至细胞中。在FLIPR上监测由LPA诱导的钙信号。

[0574] 使用以下公式计算百分比抑制:

抑制% = 100% x (1 - (测试样品的平均RFU - DMSO的平均RFU) / (LPA对照的平均RFU - DMSO的平均RFU))。

[0575] 表B3和表B4示出了在体外LPA1钙通量拮抗剂测定中化合物的生物活性-Bioduro方案。表B3中提供的测试化合物的活性如下:+++ = $IC_{50} < 100nM$; ++ = $IC_{50} 100nM - 1\mu M$; + = $IC_{50} > 1\mu M$ 。表B4中提供的测试化合物的活性是以nM计。

表B3

化合物	活性	化合物	活性	化合物	活性
101	++	141	+++	184	+++
104	++	142	+	185	+++
105	++	143	+++	186	+++
106	+	144	+++	188	+
107	+	145	++	189	+++
108	+	146	+++	190	+++
109	+++	147	+++	191	+++
110	++	148	+++	192	+++
111	+++	149	+++	193	+++
112	++	151	+	194	+++
113	+	152	++	195	+
114	++	153	+	196	+++
115	+	154	++	197	+++
116	+	155	++	198	++
117	+++	156	++	199	+
118	+++	157	++	200	++
119	+++	158	+++	201	+++
120	+++	159	+	202	+
121	+++	160	++	203	+++
122	++	161	++	204	++
123	+++	163	++	205	+
124	+++	164	+	206	++
125	++	165	+++	207	+++
126	+++	166	+++	208	+++
127	+++	168	+++	209	+++
128	+++	169	+	210	+
129	+++	170	+	211	+
130	++	171	+	212	+++
131	++	172	+++	213	+++
132	+++	173	++	214	+++
133	+++	174	+++	215	+++
134	+++	175	++	216	+++
135	+++	176	++	217	++
136	+	178	+	218	+
137	+++	179	+++	219	+++
138	++	180	+++	220	++
139	++	181	+++	222	++
140	+++	182	+++	223	+++

化合物	活性
224	++
225	++
226	+++
227	+++
228	+++
229	+++
230	++
232	++
233	++
234	+
235	++
236	+
237	+++
238	++
239	++
240	+++
241	++
242	++
243	++
244	+++
245	+++
246	+++
247	+
248	+++
249	+++
250	+++
251	+++
252	+++
253	+++
254	++
255	+
256	+++
257	+++
259	+++
260	++
261	+++
262	+++
263	+++
264	+++
265	+++
266	++
267	+++

化合物	活性
268	++
269	++
270	+++
271	+++
272	+++
273	+++
274	+++
275	++
276	+++
277	+++
278	+++
279	+++
280	+++
281	++
282	+++
283	+++
284	+++
285	+++
286	+++
287	+++
288	+++
289	+++
290	+++
291	+++
292	++
293	+++
294	+++
295	+++
296	+++
297	++
298	+++
299	+++
300	+++
301	+++
302	++
303	+++
304	+
305	+
306	++
307	+++
308	+++
309	+++

化合物	活性
310	+++
311	++
312	+++
313	+++
314	+++
315	+++
316	+
317	+++
318	+++
319	+++
320	+++
322	+++
323	++
324	+
325	+++
326	++
327	++
328	+
329	+++
330	+++
331	+++
332	+++
333	+++
334	+++
335	+++
336	+++
337	++
338	+++
339	+++
340	+++
341	++
342	+++
343	+
344	++
345	++
346	+++
347	+++
348	+++
349	+++
350	+
351	+++
352	+++

化合物	活性	化合物	活性	化合物	活性
353	+++	375	+++	397	+++
354	+++	376	+++	398	++
355	+++	377	+	399	+++
356	+++	378	++	400	+++
357	+++	379	+++	401	+++
358	+++	380	+++	402	+++
359	+++	381	+++	403	+++
360	+++	382	+	404	+++
361	+++	383	+++	405	+++
362	++	384	+++	406	+++
363	+	385	+++	407	+++
364	+++	386	+++	408	++
365	+++	387	+++	409	++
366	+++	388	+++	410	++
367	+++	389	+++	411	+++
368	+++	390	+++	412	++
369	+++	391	++	413	+++
370	+++	392	+++	414	++
371	+++	393	+	415	+++
372	+++	394	+++	416	+++
373	+++	395	+++	417	+++
374	+++	396	+++		

表B4

化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)	化合物	IC ₅₀ (nM)
101	340	115	6820	127	16.3
104	628	116	2160	128	31.4
105	245	117	60.5	129	17.2
106	3480	118	96.4	130	191
107	2580	119	35.6	131	190
108	1880	120	57	132	20.1
109	94.1	121	13.5	133	82.9
110	152	122	112	134	90.6
111	19.8	123	14.8	135	27.8
112	188	124	91.6	136	885
113	7130	125	116	137	45.2
114	248	126	32.1	138	174

化合物	IC ₅₀ (nM)
139	353
140	28.8
141	24.5
142	>10000
143	53.8
144	59.5
145	486
146	77.2
147	20.9
148	10.5
149	88
151	1580
152	390
153	>10000
154	224
155	252
156	162
157	112
158	46.3
159	>10000
160	666
161	976
163	382
164	>10000
165	10.9
166	9.31
168	27.6
169	>10000
170	1500
171	>10000

化合物	IC ₅₀ (nM)
172	82.1
173	314
174	29.3
175	175
176	883
178	1320
179	24.9
180	39.7
181	55.2
182	9.7
184	33.2
185	12.6
186	64.3
188	2730
189	52.5
190	27
191	34.3
192	15.1
193	31.9
194	79.8
195	760
196	30.1
197	12.5
198	232
199	3210
200	772
201	73.2
202	>10000
203	26
204	163

化合物	IC ₅₀ (nM)
205	1260
206	476
207	30.4
208	56.4
209	15.5
210	>10000
211	>10000
212	11.2
213	58.7
214	58.9
215	10.8
216	18.6
217	584
218	>10000
219	58
220	81.6
222	167
223	4.76
224	158
225	320
226	22.2
227	25
228	2.63
229	5.28
230	139
232	756
233	914
234	5190
235	198
236	4710

化合物	IC ₅₀ (nM)
237	63.6
238	268
239	970
240	23.4
241	87
242	266
243	82.9
244	2.73
245	23.2
246	24.3
247	1610
248	50.2
249	1.13
250	31.7
251	40.2
252	14.9
253	54.3
254	370
255	2390
256	16.5
257	8.41
259	81.3
260	174
261	51.9
262	30.8
263	60.4
264	5.42
265	12
266	142
267	68

化合物	IC ₅₀ (nM)
268	648
269	259
270	79.8
271	21.4
272	6.96
273	17.1
274	28
275	229
276	25.4
277	72.7
278	36.6
279	4.19
280	8.12
281	110
282	25.7
283	11.5
284	11.9
285	13.9
286	9.87
287	2.46
288	11.9
289	51
290	15.8
291	173
292	117
293	5.72
294	5.85
295	3.31
296	2.4
297	137

化合物	IC ₅₀ (nM)
298	0.763
299	38.4
300	35.3
301	12.5
302	85.2
303	12.3
304	5.64
305	711
306	165
307	58.4
308	23.6
309	37.7
310	6.93
311	148
312	5.44
313	5.93
314	37
315	24
316	1080
317	14
318	9.47
319	76.7
320	12.1
322	5.9
323	833
324	>10000
325	59.6
326	124
327	412
328	>10000

化合物	IC ₅₀ (nM)
329	61.9
330	9.53
331	9.37
332	139
333	10.3
334	45.2
335	5.56
336	18.8
337	315
338	17.2
339	85.3
340	26.1
341	214
342	19.7
343	1130
344	106
345	144
346	7.24
347	23.5
348	69.5
349	14.2
350	4320
351	4.63
352	75
353	8.39
354	35.5
355	3.02
356	47.4
357	30.3
358	5.37

化合物	IC ₅₀ (nM)
359	49.8
360	75.5
361	75.6
362	356
363	4850
364	82.9
365	18.7
366	55
367	33.2
368	40.7
369	44.8
370	1.95
371	22.3
372	57.4
373	1.2
374	14.6
375	24.3
376	1.03
377	>10000
378	834
379	67.3
380	17.4
381	17.5
382	>10000
383	0.847
384	0.803
385	0.633
386	3.84
387	4.39
388	6.2

化合物	IC ₅₀ (nM)
389	0.772
390	0.658
391	471
392	9.44
393	>10000
394	97.6
395	7.94
396	27.5
397	73
398	104
399	6.41
400	5.37
401	5.71
402	7.59
403	23.1
404	13
405	65
406	20
407	96.5
408	152
409	229
410	179
411	5.2
412	538
413	5.79
414	112
415	66.2
416	8.79
417	35.8