



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119301116 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 10

(21) 申请号 202380040110.8	A61K 31/501 (2006.01)
(22) 申请日 2023.03.14	A61K 31/502 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61K 31/55 (2006.01)
63/320,157 2022.03.15 US	A61P 1/04 (2006.01)
63/356,415 2022.06.28 US	A61P 1/16 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日	A61P 3/00 (2006.01)
2024.11.12	A61P 3/04 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据	A61P 3/10 (2006.01)
PCT/US2023/064332 2023.03.14	A61P 9/00 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据	A61P 9/10 (2006.01)
W02023/178099 EN 2023.09.21	A61P 11/00 (2006.01)
(71) 申请人 祖玛珍生物科学有限公司	A61P 11/06 (2006.01)
地址 美国加利福尼亚州	A61P 17/06 (2006.01)
(72) 发明人 詹姆士·柯林斯 文克·波卢	A61P 19/06 (2006.01)
袁沈东 约翰·努斯	A61P 25/08 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理	A61P 25/16 (2006.01)
有限公司 11262	A61P 25/24 (2006.01)
专利代理师 王玉桂 武晶晶	A61P 25/28 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61P 37/00 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)	C07D 413/06 (2006.01)
	C07D 471/04 (2006.01)
	C07D 471/08 (2006.01)
	权利要求书16页 说明书96页

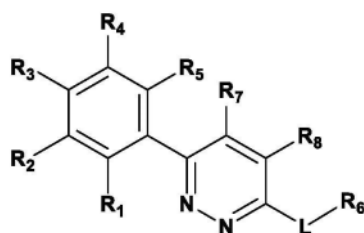
(54) 发明名称

NLRP3调节剂

(57) 摘要

本文描述了NLRP3调节剂和利用NLRP3调节剂治疗疾病、病症或病况的方法。本文还描述了含有这样的化合物的药物组合物。

1. 一种式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

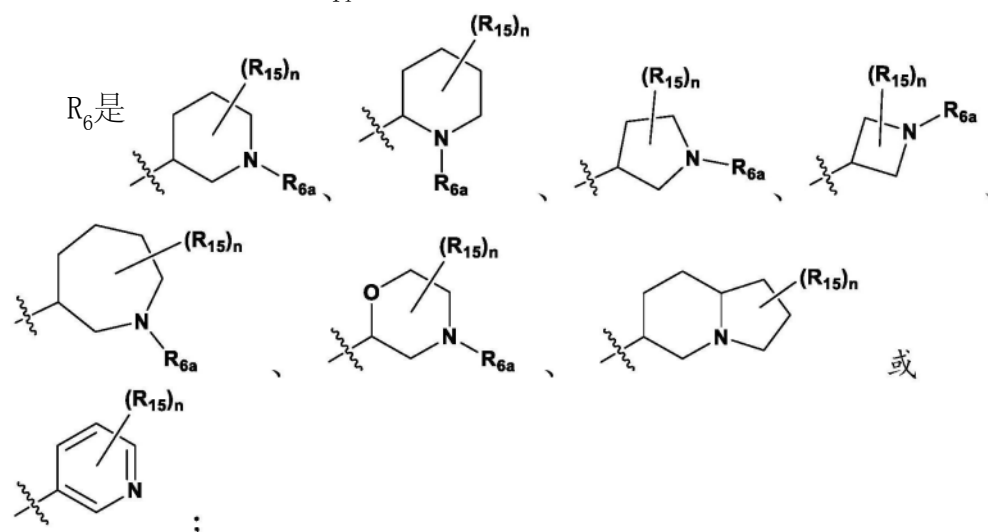


式(I'):

其中:

L是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(=N-OR_{16})-$;

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代;或 R_1 和 R_2 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_2 和 R_3 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_3 和 R_4 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_4 和 R_5 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;



R_{6a} 选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基,其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_{6a} 和 R_{15} 一起形成桥,所述桥是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;

R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11})的基团取代;或 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

R_{9a} 和 R_{9b} 各自独立地选自氢、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

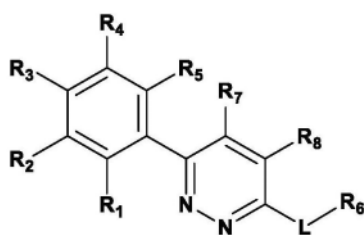
每个 R_{14} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11})的基团取代;

每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11})的基团取代;或两个 R_{15} 一起形成桥,所述桥是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;

R_{16} 选自氢和 C_{1-6} 烷基;并且

n 是0、1、2、3或4。

2.一种式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

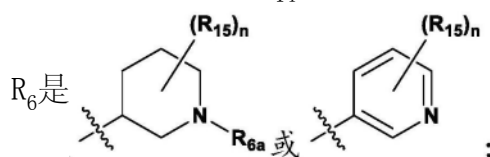


式(I);

其中:

L是-C(R_{9a})(R_{9b})-、-C(O)-或-C(=N-OR₁₆)-;

R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或R₁和R₂组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₂和R₃组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₃和R₄组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₄和R₅组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;



R_{6a}选自氢和C₁₋₆烷基, 其任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或R₇和R₈组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

R_{9a}和R_{9b}各自独立地选自氢、卤素、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基;

每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

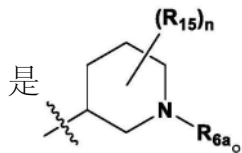
每个 R_{14} 独立地选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;

每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;

R_{16} 选自氢和 C_{1-6} 烷基;并且

n是0、1、2、3或4。

3. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6

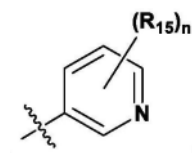


4. 如权利要求1或权利要求2所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 C_{1-6} 烷基,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。

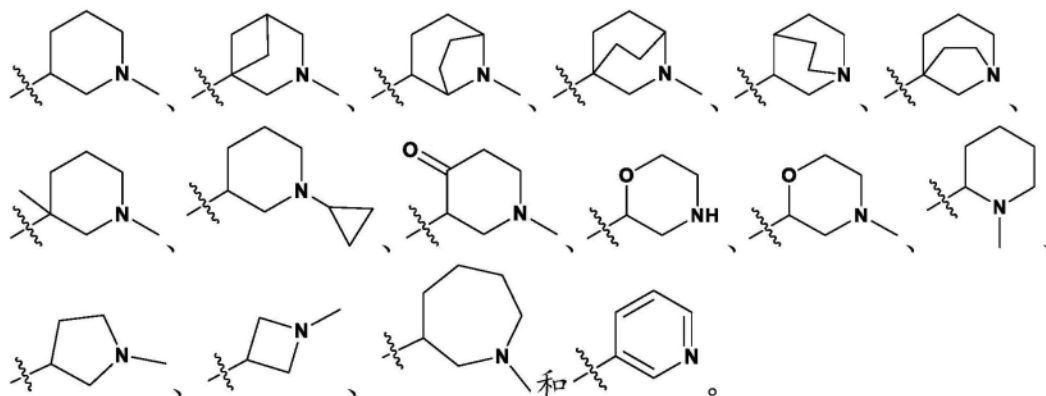
6. 如权利要求1-3中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是-CH₃。

7. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是



8. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是0。

9. 如权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆选自:



10. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代。

11. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是氢。

14. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇是氢并且R₈是-CH₃。

15. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇是-CH₃并且R₈是氢。

16. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是-CH₃。

17. 如权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代。

18. 如权利要求17所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈组合以形成未取代的苯环。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 。

20. 如权利要求1-19中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OH$ 。

21. 如权利要求1-20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OH$ 。

22. 如权利要求1-21中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。

23. 如权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢。

24. 如权利要求1-23中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

25. 如权利要求1-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基。

30. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L 是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 。

31. 如权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{9a} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。

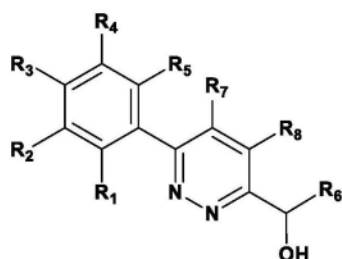
32. 如权利要求31所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{9a} 是氢。

33. 如权利要求30或权利要求31所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{9b} 选自氢、卤素和 $-OH$ 。

34. 如权利要求33所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{9b} 是 $-OH$ 。

35. 如权利要求1-29中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L 是 $-C(O)-$ 。

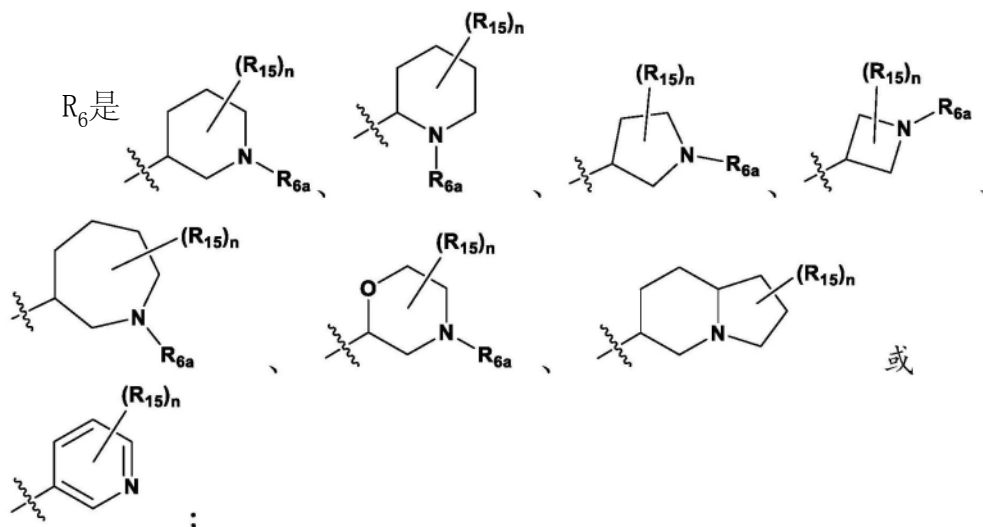
36. 一种式(II)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(II);

其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；或 R_1 和 R_2 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；或 R_2 和 R_3 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；或 R_3 和 R_4 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；或 R_4 和 R_5 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；



R_{6a} 选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；或 R_{6a} 和 R_{15} 一起形成桥，所述桥是-CH₂-或-CH₂CH₂-；

R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；或 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；

每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

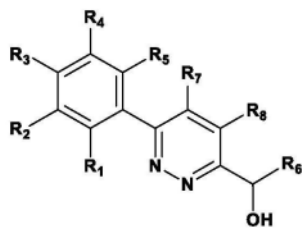
每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

每个 R_{14} 独立地选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;

每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或两个 R_{15} 一起形成桥,所述桥是-CH₂-或-CH₂CH₂-;并且

n是0、1、2、3或4。

37. 一种式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

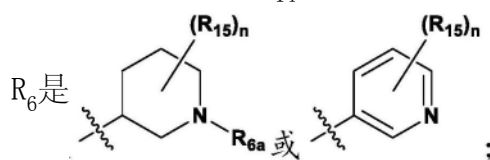


式(III);

其中:

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S

(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)-、S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或R₁和R₂组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₂和R₃组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₃和R₄组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₄和R₅组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;



R_{6a}选自氢和C₁₋₆烷基,其任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或R₇和R₈组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

每个R₁₀独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基的基团取代;

每个R₁₁独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

每个R₁₂独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

每个R₁₃独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基的基团取代;

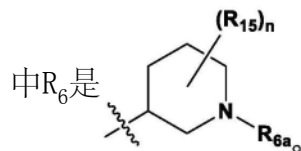
每个R₁₄独立地选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC

(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；

每个R₁₅独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；并且

n是0、1、2、3或4。

38. 如权利要求36或权利要求37所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其

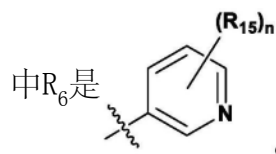


39. 如权利要求36-38中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是C₁₋₆烷基，其任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代。

40. 如权利要求36-39中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是未取代的C₁₋₆烷基。

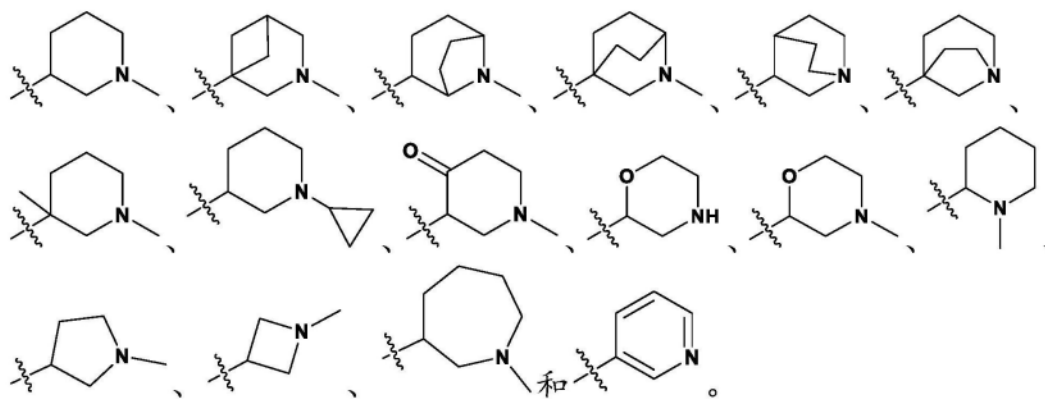
41. 如权利要求36-38中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是-CH₃。

42. 如权利要求36或权利要求37所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其



43. 如权利要求36-42中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n是0。

44. 如权利要求36所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}选自：



45. 如权利要求36-44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代。

46. 如权利要求36-45中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。

47. 如权利要求36-46中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。

48. 如权利要求36-47中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是氢。

49. 如权利要求36-47中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是氢并且 R_8 是-CH₃。

50. 如权利要求36-47中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是-CH₃并且 R_8 是氢。

51. 如权利要求36-47中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是-CH₃。

52. 如权利要求36-44中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代。

53. 如权利要求52所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的苯环。

54. 如权利要求36-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀或-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)。

55. 如权利要求36-54中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OH。

56. 如权利要求36-55中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁是-OH。

57. 如权利要求36-56中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其

中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。

58. 如权利要求36-57中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢。

59. 如权利要求36-58中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

60. 如权利要求36-59中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。

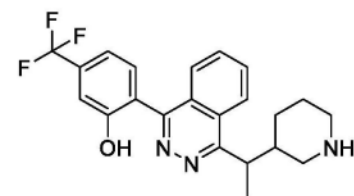
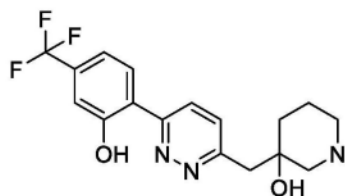
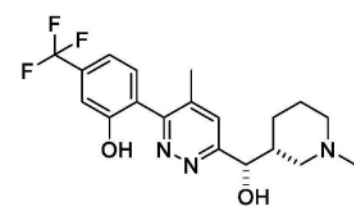
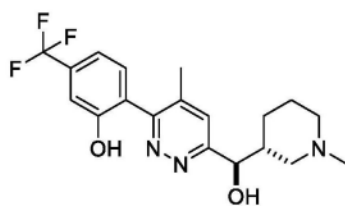
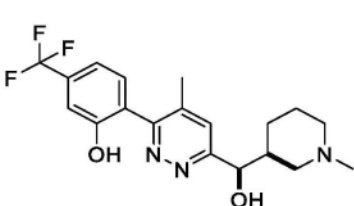
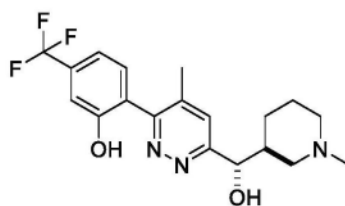
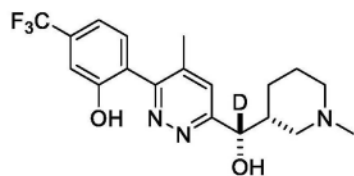
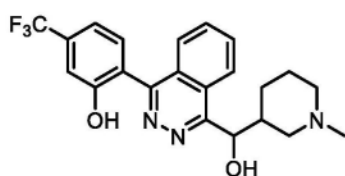
61. 如权利要求36-60中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。

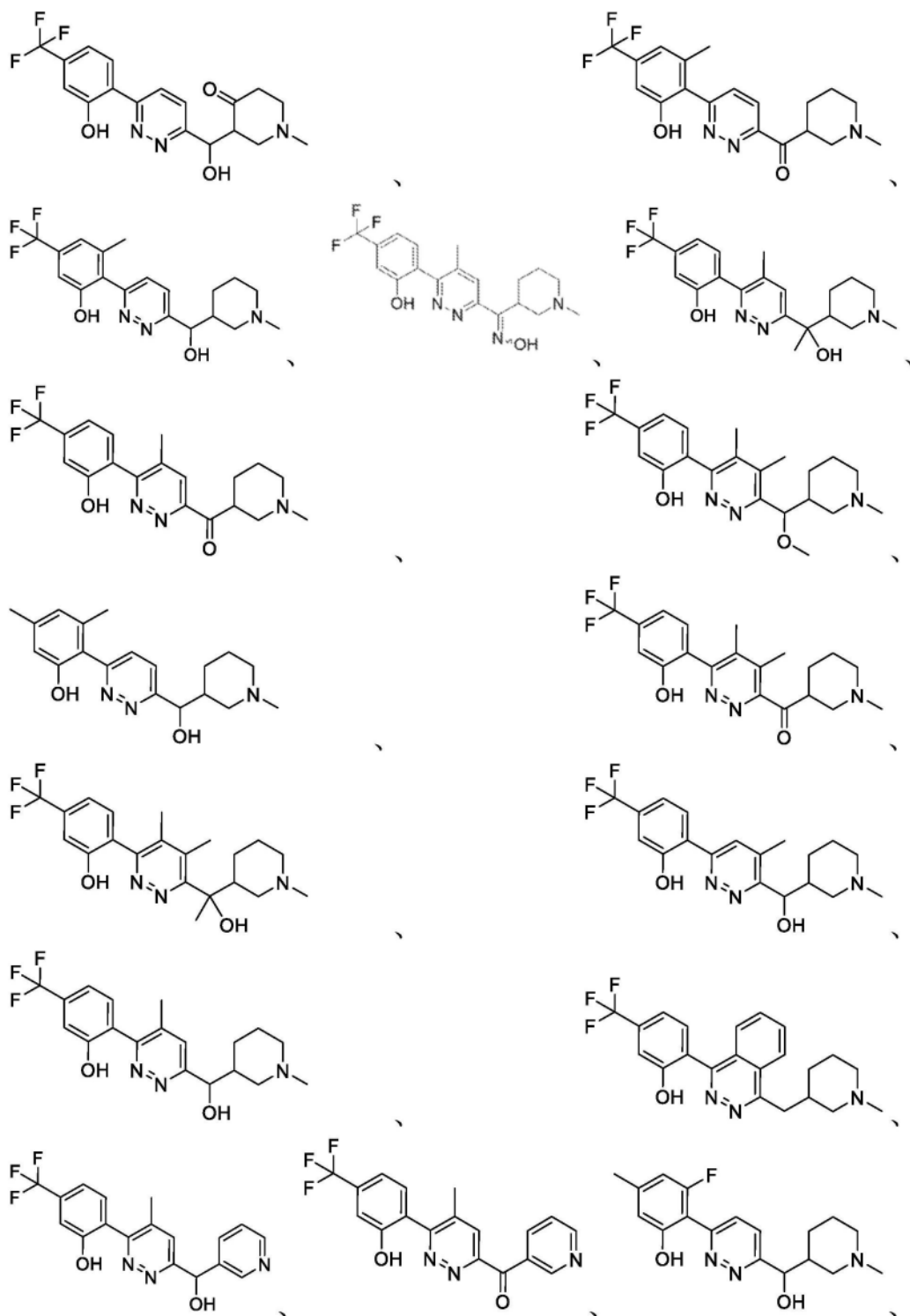
62. 如权利要求36-61中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢。

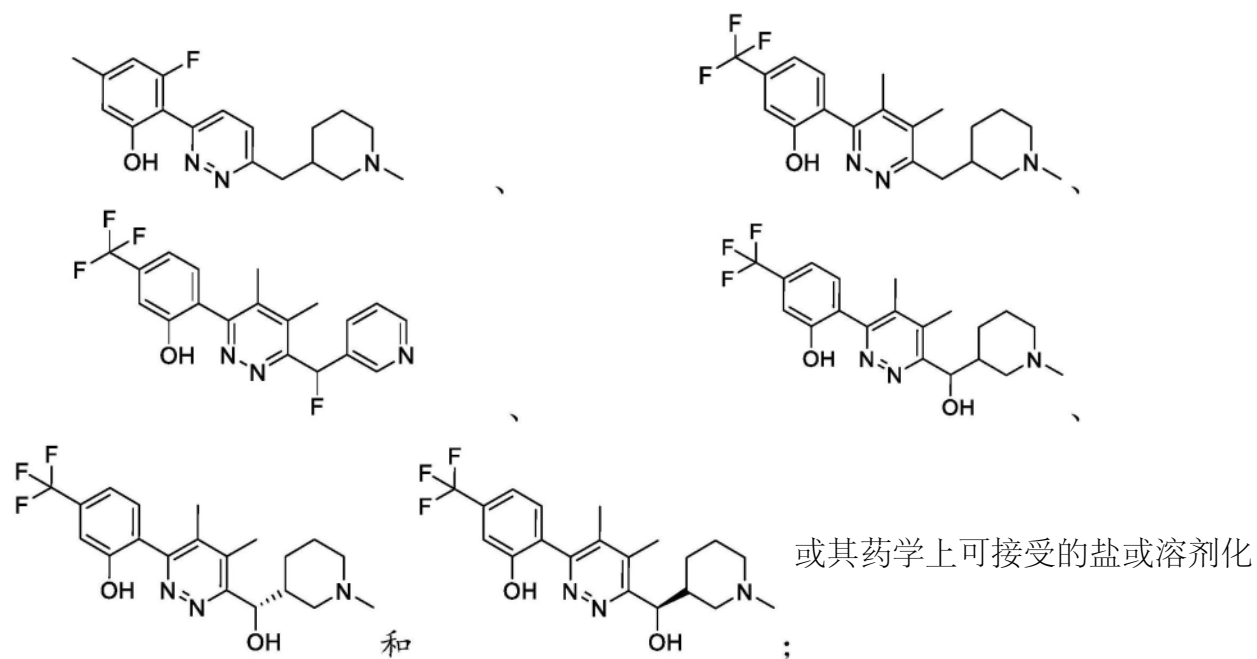
63. 如权利要求36-62中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

64. 如权利要求36-63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基。

65. 一种化合物,选自:

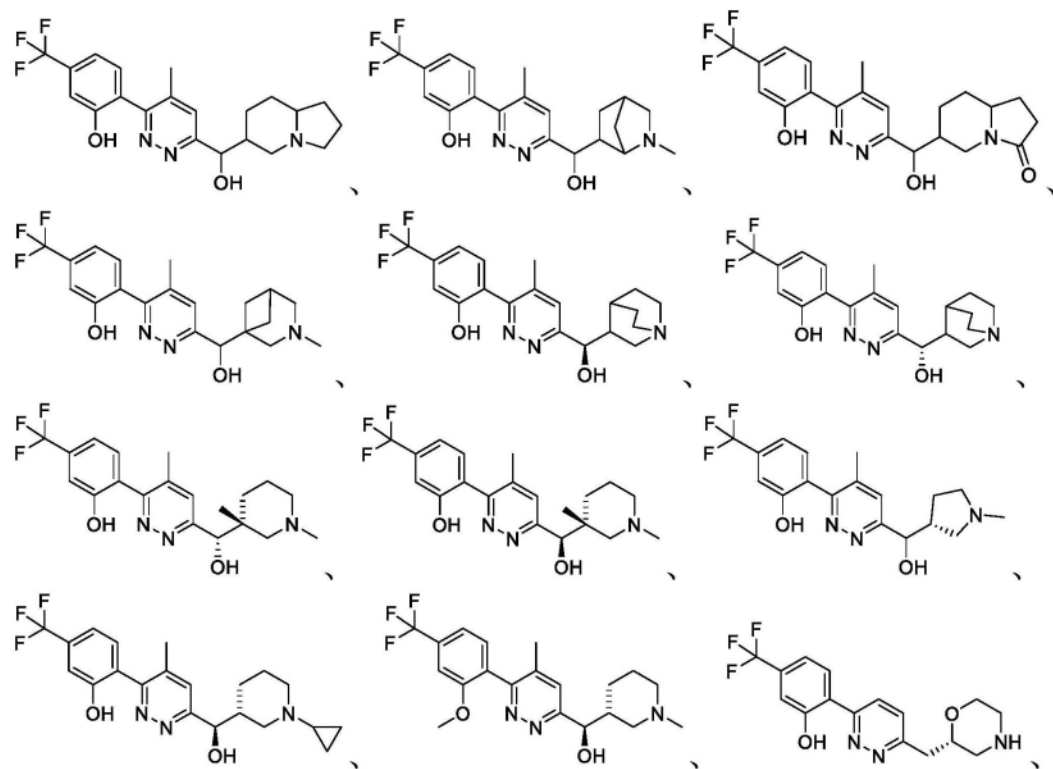


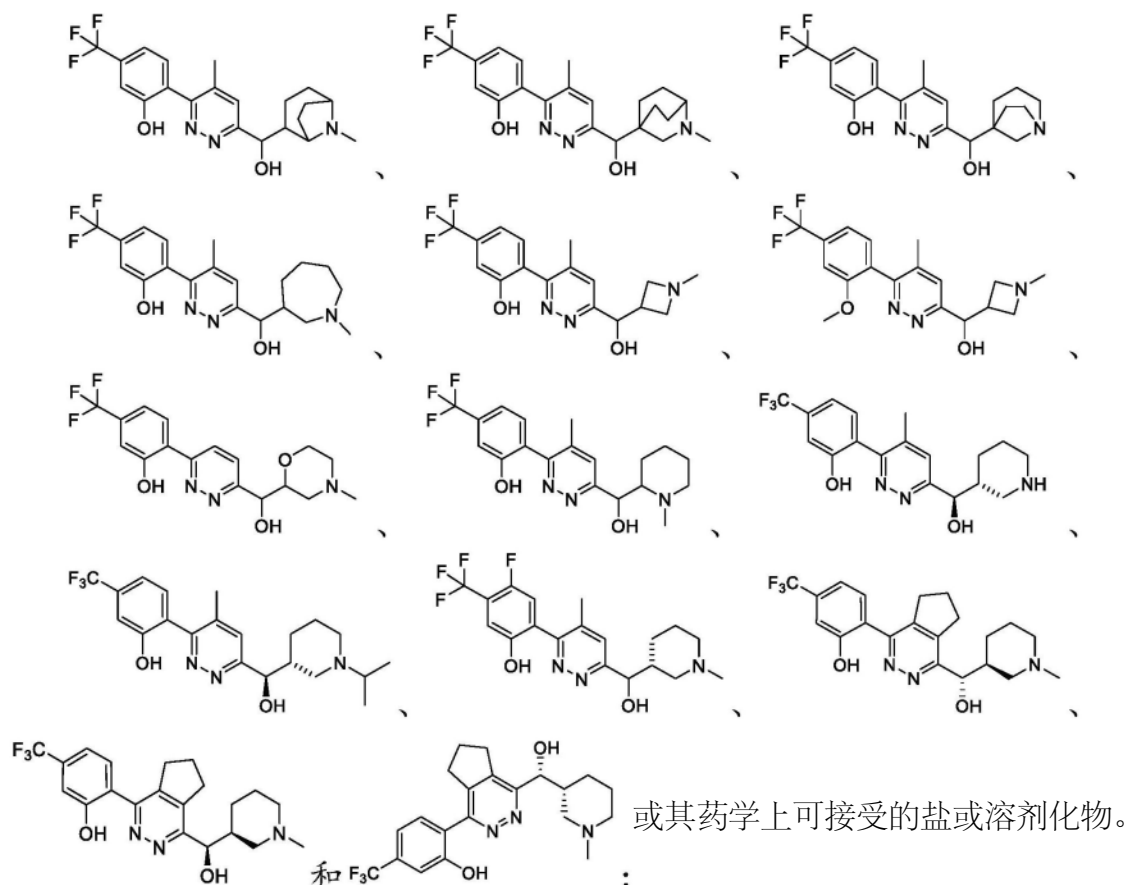




物。

66. 一种化合物, 选自:





67. 一种药物组合物, 包含如权利要求1-66中任一项所述的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 以及药学上可接受的赋形剂。

68. 一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法, 包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

69. 如权利要求68所述的方法, 其中所述代谢疾病选自2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

70. 一种在有需要的患者中治疗肝病的方法, 包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

71. 如权利要求70所述的方法, 其中所述肝病选自非酒精性脂肪肝病 (NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、酒精性脂肪性肝炎 (ASH)、病毒性肝炎和肝硬化。

72. 一种在有需要的患者中治疗肺病的方法, 包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

73. 如权利要求72所述的方法, 其中所述肺病选自哮喘、慢性阻塞性肺病 (COPD) 和肺特发性纤维化。

74. 一种在有需要的患者中治疗中枢神经系统疾病的方法, 包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

75. 如权利要求74所述的方法, 其中所述中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、亨廷顿病、创伤性脑损伤、缺血性中风和再灌注、出血性中风、癫痫和抑郁症。

76. 一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法, 包括向所述患者施用

治疗有效量的如权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

77. 如权利要求76所述的方法, 其中所述炎性或自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病、狼疮、炎性肠病、克罗恩病和溃疡性结肠炎。

78. 一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法, 包括向所述患者施用治疗有效量的如权利要求1-66中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

79. 如权利要求78所述的方法, 其中所述心血管疾病是动脉粥样硬化或中风。

NLRP3调节剂

[0001] 交叉引用

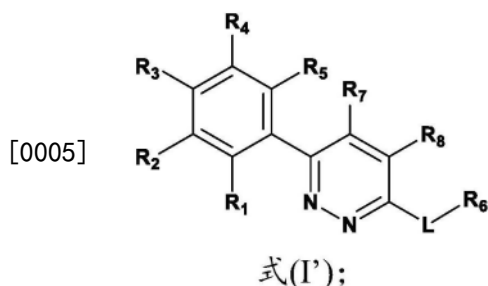
[0002] 本申请要求于2022年3月15日提交的美国临时申请号63/320,157和2022年6月28日提交的美国临时申请号63/356,415的权益,其中的每一者通过引用以其整体并入本文。

背景技术

[0003] NOD样受体(NLR)家族的含热蛋白结构域的蛋白3(NLRP3)炎性小体是先天免疫反应和炎性过程的关键组分,其异常活性在诸如冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)的遗传性疾病以及诸如多发性硬化、2型糖尿病、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)和动脉粥样硬化等复杂疾病中具有致病性。目前对NLRP3相关疾病的治疗包括靶向IL-1的生物制剂。考虑到NLRP3的小分子抑制剂在提高安全性、患者舒适度和依从性方面的潜力,它们为这些生物制剂提供了有吸引力的替代品。

发明内容

[0004] 在一方面,本文提供的是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

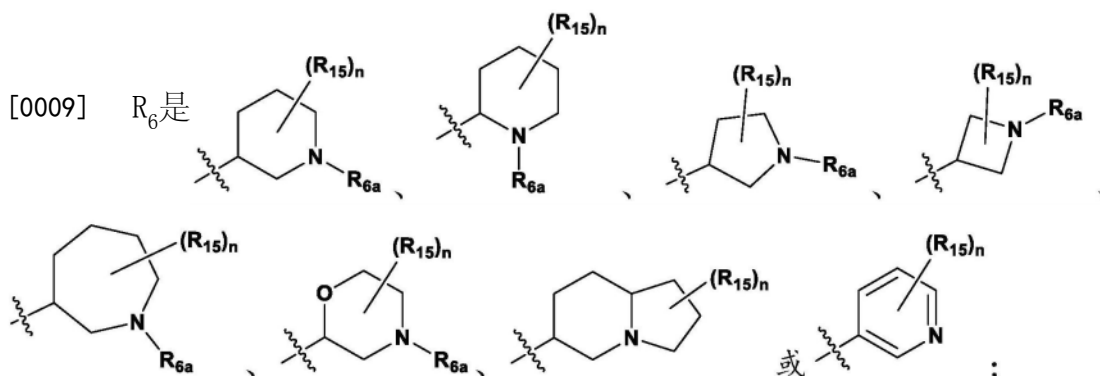


[0006] 其中:

[0007] L是-C(R_{9a})(R_{9b})-、-C(O)-或-C(=N-OR₁₆)-;

[0008] R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或R₁和R₂组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₂和R₃组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₃和R₄组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；或 R_4 和 R_5 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；



[0010] R_{6a} 选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基，其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；或 R_{6a} 和 R_{15} 一起形成桥，所述桥是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$ ；

[0011] R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11}) 的基团取代；或 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代；

[0012] R_{9a} 和 R_{9b} 各自独立地选自氢、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

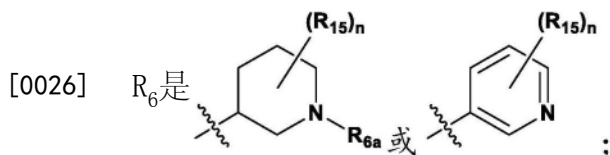
[0013] 每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代；

[0014] 每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0015] 每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0016] 每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代；

[0017] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11})，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N$



[0027] R_{6a} 选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0028] R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11}) 的基团取代; 或 R_7 和 R_8 组合以形成 4 元、5 元或 6 元环烷基环、4 元、5 元或 6 元杂环烷基环、5 元或 6 元杂芳基环或苯环, 其中所述 4 元、5 元或 6 元环烷基环、4 元、5 元或 6 元杂环烷基环、5 元或 6 元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0029] R_{9a} 和 R_{9b} 各自独立地选自氢、卤素、 $-OH$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

[0030] 每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

[0031] 每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0032] 每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0033] 每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

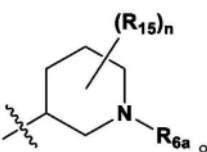
[0034] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11}), 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11}) 的基团取代;

[0035] 每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11}), 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11}) 的基团取代;

[0036] R_{16} 选自氢和 C_{1-6} 烷基;并且

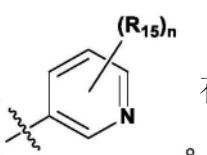
[0037] n 是0、1、2、3或4。

[0038] 在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的

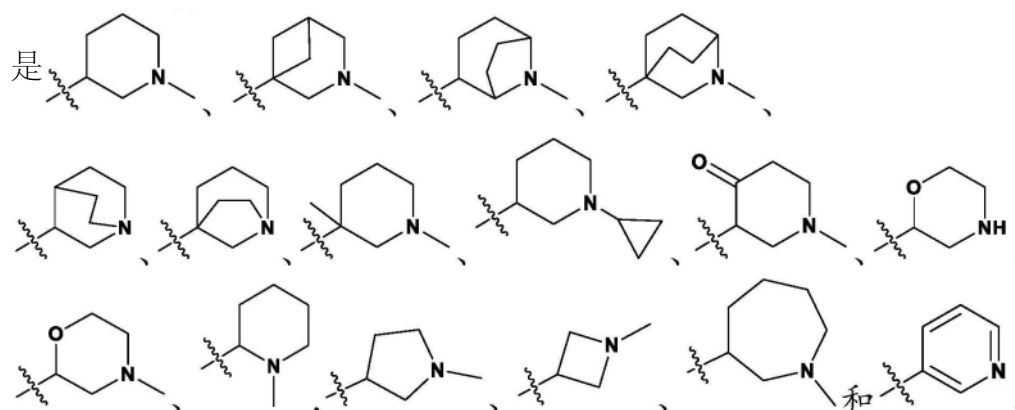
盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 C_{1-6} 烷基,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 $-CH_3$ 。

[0039] 在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的

盐或溶剂化物,其中 n 是0。

[0040] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6



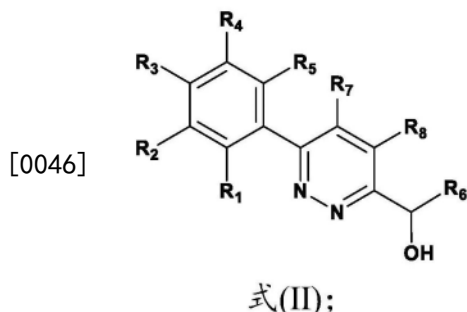
[0041] 在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是氢。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是氢并且 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是 $-CH_3$ 并且 R_8 是氢。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是 $-CH_3$ 。

[0042] 在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的苯环。

[0043] 在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢。

[0044] 在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L 是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{9a} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{9a} 是氢。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{9b} 选自氢、卤素和 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{9b} 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')或(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 L 是 $-C(O)-$ 。

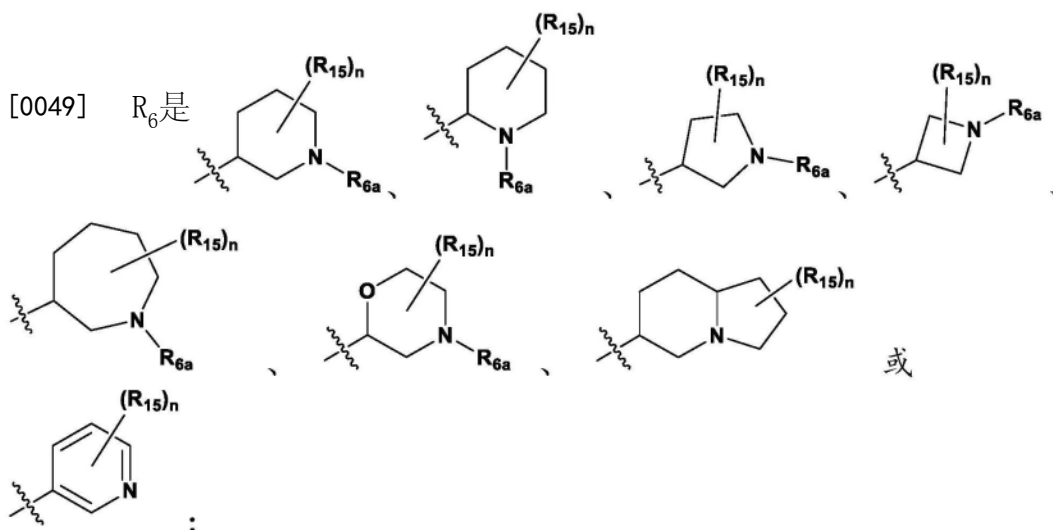
[0045] 在一方面,本文提供的是式(II)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0047] 其中:

[0048] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)$

OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；或R₁和R₂组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代；或R₂和R₃组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代；或R₃和R₄组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代；或R₄和R₅组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代；



[0050] R_{6a}选自氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基，其中C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代；或R_{6a}和R₁₅一起形成桥，所述桥是-CH₂-或-CH₂CH₂-；

[0051] R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；或R₇和R₈组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环，其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代；

[0052] 每个R₁₀独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆

烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基的基团取代；

[0053] 每个R₁₁独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

[0054] 每个R₁₂独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基；

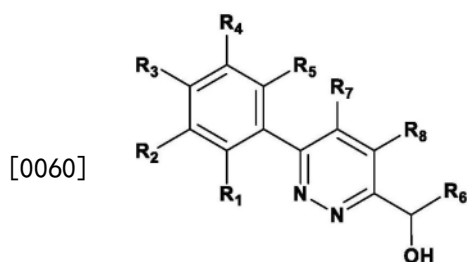
[0055] 每个R₁₃独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基的基团取代；

[0056] 每个R₁₄独立地选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；

[0057] 每个R₁₅独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；或两个R₁₅一起形成桥，所述桥是-CH₂-或-CH₂CH₂-；并且

[0058] n是0、1、2、3或4。

[0059] 在另一方面，本文提供的是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物：

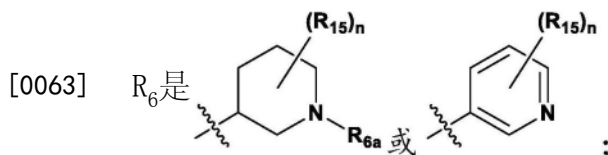


式(III)；

[0061] 其中：

[0062] R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)

R_{13} 、 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2R_{13}$ 和 $-\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R_{10})(R_{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-\text{OR}_{10}$ 和 $-\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代; 或 R_1 和 R_2 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代; 或 R_2 和 R_3 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代; 或 R_3 和 R_4 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代; 或 R_4 和 R_5 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;



[0064] R_{6a} 选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0065] R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-\text{OR}_{10}$ 和 $-\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代; 或 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0066] 每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

[0067] 每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0068] 每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0069] 每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

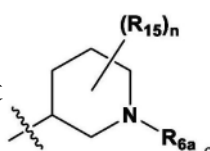
[0070] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{N}(R_{12})\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{N}(R_{12})\text{C}(\text{O})\text{OR}_{13}$ 、 $-\text{N}(R_{12})\text{S}(\text{O})_2R_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R_{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})R_{13}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{10})(R_{11})$ 、 $-\text{N}(R_{12})\text{C}(\text{O})R_{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2R_{13}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(R_{10})$

(R₁₁) -、S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；

[0071] 每个R₁₅独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；并且

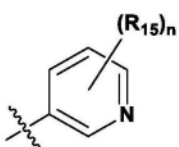
[0072] n是0、1、2、3或4。

[0073] 在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化

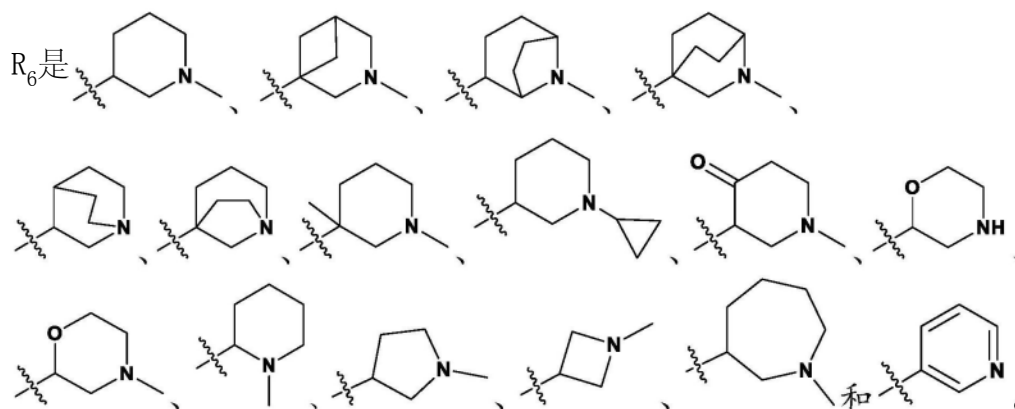
物，其中R₆是  在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物，或其药学上可

接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是C₁₋₆烷基，其任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是-CH₃。

[0074] 在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化

物，其中R₆是  在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n是0。

[0075] 在一些实施方案中是式(II)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中



[0076] 在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆

环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是氢。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇是氢并且R₈是-CH₃。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇是-CH₃并且R₈是氢。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是-CH₃。

[0077] 在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中所述4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈组合以形成未取代的苯环。

[0078] 在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁是氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀或-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁是氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OH。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₁是-OH。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂是氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR₁₀。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂是氢。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₃是氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀或-N(R₁₀)(R₁₁)。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₃是C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₄是氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基或-OR₁₀。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₄是氢。

[0079] 在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀或-N(R₁₀)(R₁₁)。在一些实施方案中是式(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是氢或C₁₋₆烷基。

[0080] 在另一方面,本文描述了一种药物组合物,其包含式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的赋形剂。

[0081] 在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述代谢疾病选自2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

[0082] 在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗肝病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗肝病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述肝病选自非酒精性脂肪肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、病毒性肝炎和肝硬化。

[0083] 在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗肺病的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗肺病的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述肺病选自哮喘、慢性阻塞性肺疾病(COPD)和肺特发性纤维化。

[0084] 在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗中枢神经系统疾病的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗中枢神经系统疾病的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病(Parkinson's disease)、亨廷顿病(Huntington's disease)、创伤性脑损伤、缺血性中风和再灌注、出血性中风、癫痫和抑郁症。

[0085] 在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述炎性或自身免疫性疾病选自类风湿性关节炎、多发性硬化、银屑病、狼疮、炎性肠病、克罗恩病(Crohn's disease)和溃疡性结肠炎。

[0086] 在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中本文描述的是一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法,其包括向所述患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(II)或(III)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中所述心血管疾病是动脉粥样硬化或中风。

[0087] 援引并入

[0088] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请均通过引用并入本文,其程度如同特别地且单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

具体实施方式

[0089] 定义

[0090] 在本公开的上下文中,将使用若干术语。

[0091] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语与所要求保护的主体所属的通常理解具有相同的含义。在本文的术语有多个定义的情况下,以本节为准。本文提及的所

有专利、专利申请、出版物和公开的核苷酸和氨基酸序列(例如,可在GenBank或其他数据库中获得的序列)均通过引用并入本文。当提及URL或其他这样的标识符或地址时,应当理解这样的标识符可能发生变化,并且互联网上的特定信息可能变化不定,但可以通过搜索互联网找到等效信息。对此的引用证明了这样的信息的可用性和公开传播。

[0092] 应当理解,以上总体描述和以下详细描述仅是示例性和解释性的,而不是对要求保护的任何主题的限制。在本申请中,除非另有明确说明,否则单数的使用包括复数。必须注意,除非上下文另有明确规定,否则如在说明书和所附权利要求中使用的单数形式“一”、“一个”和“该”包括复数指代。在本申请中,除非另有说明,否则“或”的使用是指“和/或”。此外,术语“包括(including)”以及其他形式,诸如“包括(include)”、“包括(includes)”的使用是非限制性的。

[0093] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,并且不应解释为限制所描述的主题。

[0094] 标准化学术语的定义可以在参考著作中找到,包括但不限于Carey和Sundberg“Advanced Organic Chemistry第四版”A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另外指出,否则质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。

[0095] 除非提供明确定义,否则本文所述的与分析化学、合成有机化学以及医药和药物化学结合使用的命名法以及其中的实验室程序和技术是本领域公认的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、制剂和递送以及患者的治疗。标准技术可用于重组DNA、寡核苷酸合成以及组织培养和转化(例如,电穿孔、脂质转染)。可以例如使用制造商规格的试剂盒或如本领域中通常完成的或如本文所述的那样执行反应和纯化技术。前述技术和程序通常可以通过常规方法执行并且如在整个本说明书中引用和讨论的各种一般和更具体的参考文献中所述。

[0096] 应当理解,本文所述的方法和组合物不限于本文所述的特定方法、方案、细胞系、构造体和试剂,因此可以变化。还应理解,本文使用的术语仅出于描述特定实施方案的目的,并不旨在限制本文所述的方法、化合物、组合物的范围。

[0097] 如本文所用, C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 …… C_1-C_x 。 C_1-C_x 是指构成其指定部分的碳原子数(不包括任选的取代基)。

[0098] “烷基”基团是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,没有不饱和现象。在一些实施方案中,“烷基”基团可以具有1至6个碳原子(无论在本文何时出现,诸如“1至6”的数字范围是指给定范围内的每个整数;例如,“1至6个碳原子”是指烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等直到6个碳原子(包括6个碳原子)组成,但是本定义也涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的出现)。本文所述的化合物的烷基可指定为“ C_1-C_6 烷基”或类似名称。仅举例来说,“ C_1-C_6 烷基”指示烷基链中有1至6个碳原子,即,烷基链选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基和己基。烷基可以是取代的或未取代的。根据结构,烷基可以是单价基团或二价基团(即,亚烷基)。

[0099] “烷氧基”是指“-O-烷基”基团,其中烷基如本文所定义。

[0100] 术语“烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其包含至少一个碳-碳双键。烯基的非限制性示例包括 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-CH=C(CH_3)_2$ 和 $-C(CH_3)=CHCH_3$ 。在一些实施方案中,烯基可以具有2至6个碳。烯基可以是取代的或未取

代的。根据结构,烯基可以是单价基团或二价基团(即,亚烯基)。

[0101] 术语“炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其包含至少一个碳-碳三键。炔基的非限制性示例包括 $-C\equiv CH$ 、 $-C\equiv CCH_3$ 、 $-C\equiv CCH_2CH_3$ 和 $-C\equiv CCH_2CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中,炔基可以具有2至6个碳。炔基可以是取代的或未取代的。根据结构,炔基可以是单价基团或二价基团(即,亚炔基)。

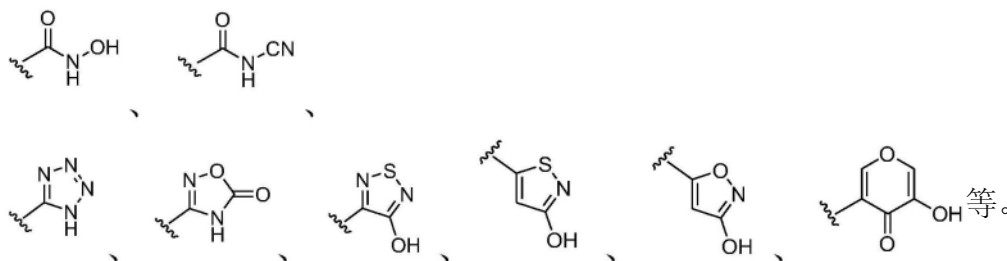
[0102] “氨基”是指 $-NH_2$ 基团。

[0103] 术语“烷基胺”或“烷基氨基”是指 $-N(\text{烷基})_xH_y$ 基团,其中烷基如本文所定义,且 x 和 y 选自 $x=1, y=1$ 和 $x=2, y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基与它们所附接的氮一起可以任选地形成环状环体系。“二烷基氨基”是指 $-N(\text{烷基})_2$ 基团,其中烷基如本文所定义。

[0104] 术语“芳族”是指具有包含 $4n+2$ 个 π 电子的离域 π -电子体系的平面环,其中 n 是整数。芳族环可以由五个、六个、七个、八个、九个或多于九个原子形成。芳族化合物可以被任选地取代。术语“芳族”包括芳基(例如,苯基、萘基)和杂芳基(例如,吡啶基、喹啉基)。

[0105] 如本文所用,术语“芳基”是指其中形成环的每个原子是碳原子的芳族环。芳基环可以由五个、六个、七个、八个、九个或多于九个碳原子形成。芳基可以被任选地取代。芳基的示例包括但不限于苯基和萘基。根据结构,芳基可以是单价基团或二价基团(即,亚芳基)。

[0106] “羧基”是指 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中,羧基部分可以由“羧酸生物电子等排体”代替,“羧酸生物电子等排体”是指表现出与羧酸部分相似的物理和/或化学特性的官能团或部分。羧酸生物电子等排体具有与羧酸基团相似的生物学特性。具有羧酸部分的化合物可以具有与羧酸生物电子等排体交换的羧酸部分,并且与含有羧酸的化合物相比具有相似的物理和/或生物学特性。例如,在一个实施方案中,羧酸生物电子等排体会在生理pH下电离至与羧酸基团大致相同的程度。羧酸的生物电子等排体的示例包括但不限于



[0107] 术语“环烷基”是指单环或多环非芳族基团,其中形成环的每个原子(即,骨架原子)是碳原子。环烷基可以是饱和的或部分不饱和的。环烷基可以与芳族环稠合(在这种情况下,环烷基通过非芳族环碳原子键合)。在一些实施方案中,环烷基包括具有3至10个环原子的基团。

[0108] 术语“杂芳基”或“杂芳族”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。包含N的“杂芳族”或“杂芳基”部分是指其中环的至少一个骨架原子是氮原子的芳族基团。

[0109] “杂环烷基”基团或“杂脂环”基团是指环烷基,其中至少一个骨架环原子是选自氮、氧和硫的杂原子。基团可以与芳基或杂芳基稠合。术语杂脂环还包括碳水化合物的所有环状形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另有说明,否则杂环烷基在环中具有2至10个碳。应理解,当提及杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数与构成杂环烷基

(即,杂环烷基环的骨架原子)的原子总数(包括杂原子)不同。

[0110] 术语“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

[0111] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。卤素可以相同或不同。卤代烷基的非限制性示例包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 等。

[0112] 术语“氟代烷基”和“氟代烷氧基”分别包括被一个或多个氟原子取代的烷基和烷氧基。氟代烷基的非限制性示例包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 等。氟代烷氧基的非限制性示例包括 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 等。

[0113] 术语“杂烷基”是指其中一个或多个骨架链原子选自碳以外的原子(例如,氧、氮、硫、磷、硅或其组合)的烷基。杂原子可以位于杂烷基的任何内部位置。示例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。此外,至多两个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。除去杂原子的数目,“杂烷基”可以具有1至6个碳原子。

[0114] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键,或当通过键连接的原子被认为是较大子结构的一部分时,指两个部分之间的化学键。

[0115] 术语“部分”是指分子的特定段或官能团。化学部分通常是公认的嵌入或附加到分子中的化学实体。

[0116] 如本文所用,单独出现且没有数字指定的取代基“R”是指选自烷基、卤代烷基、杂烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳键合)和杂环烷基的取代基。

[0117] “任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能会或可能不会发生,并且该描述包括事件或情况发生的实例和不发生的实例。

[0118] 术语“任选地取代”或“取代”是指所提及的基团可以被单独且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、 $-\text{OH}$ 、烷氧基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、 $-\text{CN}$ 、炔烃、 C_1-C_6 烷基炔烃、卤素、酰基、酰氧基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2-$ 烷基、硝基、卤代烷基、氟代烷基和氨基(包括单取代和双取代的氨基基团(例如, $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}$ 、 $-\text{N}(\text{R})_2$))及其保护衍生物的一个或多个附加基团取代。例如,任选的取代基可以是 L^sR^s ,其中每个 L^s 独立地选自键、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}-$ 、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})-$ 或 $-(\text{C}_2-\text{C}_6\text{烯基})-$;并且每个 R^s 独立地选自 H 、 $(\text{C}_1-\text{C}_6\text{烷基})$ 、 $(\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基})$ 、芳基、杂芳基、杂环烷基和 C_1-C_6 杂烷基。可形成上述取代基的保护性衍生物的保护基团可在诸如上述Greene和Wuts的来源中找到。

[0119] 如本文所用,术语“约”或“大约”是指在给定值或范围的20%以内,优选10%以内,并且更优选5%以内。

[0120] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指当施用至有需要的哺乳动物时,有效地至少部分地改善或至少部分地预防本文所述的病况或疾病的NLRP3抑制剂的量。

[0121] 如本文所用,术语“表达”包括多核苷酸转录成mRNA并翻译成肽、多肽或蛋白质的过程。

[0122] 术语“调节”包括取决于靶分子的活性或表达的降低或增加。

[0123] 术语“激活剂”在本说明书中用于表示导致指定受体激活的任何分子种类,无论在局部施用该种类时该种类本身与受体结合还是该种类的代谢物与受体结合。因此,激活剂可以是受体的配体,或者它可以是代谢成受体配体的激活剂,即在组织中形成并且是实际配体的代谢物。

[0124] 术语“患者”或“哺乳动物”是指人类、非人类灵长动物、犬、猫、牛、羊、猪、鼠或其他兽医或实验室哺乳动物。本领域技术人员认识到,降低一种哺乳动物的病理学严重程度的疗法对该疗法对另一种哺乳动物的效果具有预示意义。

[0125] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。本文所述的任何一种化合物的药学上可接受的盐旨在涵盖任何和所有药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0126] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留在生物学上或其他方面不是不期望的游离碱的生物学有效性和特性的那些盐,并且是与诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。还包括与有机酸形成的盐,该有机酸是诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂族和芳族磺酸等,并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、乙醇酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、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。因此,示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯盐、溴盐、碘盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还考虑氨基酸的盐,诸如精氨酸盐、葡萄糖酸盐和半乳糖醛酸盐(参见例如Berge S.M.等人,“Pharmaceutical Salts,”*Journal of Pharmaceutical Science*, 66:1-19(1997))。碱性化合物的酸加成盐是通过将游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备的。

[0127] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留在生物学或其他方面不是不期望的游离酸的生物学有效性和特性的那些盐。这些盐是通过向游离酸中添加无机碱或有机碱来制备的。在一些实施方案中,药学上可接受的碱加成盐是与金属或胺(诸如碱金属和碱土金属或有机胺)形成的。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下各项的盐:伯胺、仲胺和叔胺、包括天然存在的取代胺在内的取代胺、环状胺和碱性离子交换树脂,例如异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴胺(hydrabamine)、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、嘌呤类、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、多胺树脂等。参见上述的Berge等人。

[0128] 如本文所用,“治疗(treatment or treating)”或“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语指的是获得有益或期望结果的方法,包括但不限于治疗益处和/或预防益处。“治疗益处”是指根除或改善正在治疗的潜在病症。此外,治疗益处可通过根除或改善与潜在病症相关的一种或多种生理症状从而在患者中观察到改善而实现,尽管患者仍然患有潜在病症。对于预防益处,将组合物施用于有发生特定疾病风险的患者,或施用于报告疾病

的一种或多种生理症状的患者,即使尚未作出该疾病的诊断。

[0129] NLRP3调节剂

[0130] NLRP3是一种细胞内信号传导分子,可感知许多病原体衍生的因素、环境因素和宿主衍生的因素。激活后,NLRP3与含有胱天蛋白酶激活和募集结构域(ASC)的凋亡相关斑点样蛋白结合。然后ASC聚合形成称为ASC斑点的大聚集体。

[0131] 聚合的ASC与半胱氨酸蛋白酶胱天蛋白酶-1结合形成称为炎性小体的复合物。这导致活性胱天蛋白酶-1的激活,其切割促炎细胞因子IL-1 β 和IL-18的前体形式(分别称为pro-IL-1 β 和pro-IL-18),从而激活这些细胞因子。胱天蛋白酶-1还介导一种称为细胞焦亡的炎性细胞死亡。ASC斑点聚集体还可以募集和激活胱天蛋白酶-8,其能够处理pro-IL-1 β 和pro-IL-18并引发凋亡式细胞死亡。

[0132] 胱天蛋白酶-1将pro-IL-1 β 和pro-IL-18切割成其活性形式,这些活性形式从细胞中分泌出来。活性胱天蛋白酶-1还切割焦孔素D(gasdermin-D)以触发细胞焦亡。通过其对细胞焦亡性细胞死亡途径的控制,胱天蛋白酶-1还介导诸如IL-33的警报素(alarmin)分子和高迁移率族蛋白1(HMGB1)的释放。胱天蛋白酶-1还切割细胞内的IL-1R2,导致其降解并释放IL-1 α 。在人类细胞中,胱天蛋白酶-1还可以控制IL-37的加工和分泌。许多其他胱天蛋白酶-1底物,诸如细胞骨架和糖酵解途径的组分可能导致胱天蛋白酶-1依赖性炎症。

[0133] 依赖于NLRP3的ASC斑点被释放到细胞外环境中,在那里它们可以激活胱天蛋白酶-1,诱导胱天蛋白酶-1底物的加工并传播炎症。衍生自NLRP3炎性小体激活的活性细胞因子是炎症的重要驱动因素,并与其他细胞因子途径相互作用以形成对感染和损伤的免疫反应。例如,IL-1 β 信号传导诱导促炎细胞因子IL-6和TNF的分泌。在没有T细胞受体参与的情况下,IL-1 β 和IL-18与IL-23协同诱导记忆CD4Th17细胞和 $\gamma\delta$ T细胞产生IL-17。IL-18和IL-12还协同诱导记忆T细胞和NK细胞产生IFN- γ ,从而驱动Th1反应。

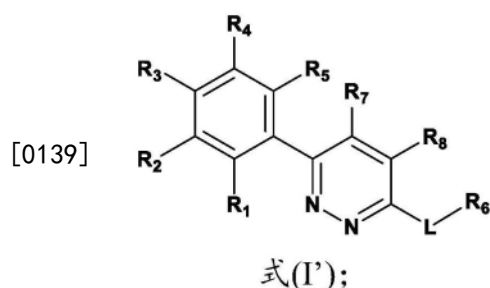
[0134] 遗传性CAPS疾病Muckle-Wells综合征(MWS)、家族性寒冷型自身炎症综合征(FCAS)和新生儿期发病的多系统炎症性疾病(NOMID)是由NLRP3的功能获得性突变引起的,因此将NLRP3定义为炎症过程的关键组分。NLRP3还与许多复杂疾病(特别是包括代谢性疾病,诸如2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风)的发病机制有关。

[0135] NLRP3在中枢神经系统疾病中的作用正在显现,并且肺病也已被证明受NLRP3的影响。此外,NLRP3在肝病、肾病和衰老的发展中发挥作用。许多这些关联是使用NLRP3 KO小鼠定义的,但也有关于NLRP3在这些疾病中的特异性激活的见解。在2型糖尿病(T2D)中,胰岛淀粉样蛋白多肽在胰腺中的沉积激活NLRP3和IL-1 β 信号传导,从而导致细胞死亡和炎症。

[0136] 目前对NLRP3相关疾病的治疗包括靶向IL-1的生物制剂。这些生物制剂是重组IL-1受体拮抗剂阿那白滞素(anakinra)、中和性IL-1 β 抗体卡那单抗(canakinumab)和可溶性诱饵IL1受体利纳西普(rilonacept)。这些方法已被证明在CAPS的治疗中是成功的,并且这些生物制剂已用于其他IL-1 β 相关疾病的临床试验。考虑到NLRP3的小分子抑制剂在提高安全性(与生物制剂相比,感染风险最小化且易于戒断)、患者舒适度和依从性方面的潜力,它们为这些生物制剂提供了有吸引力的替代品。

[0137] 本文描述的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)的化合物是NLRP3调节剂。本文描述的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)的化合物以及包含这些化合物的组合物可用于治疗NLRP3相关疾病,包括但不限于2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。

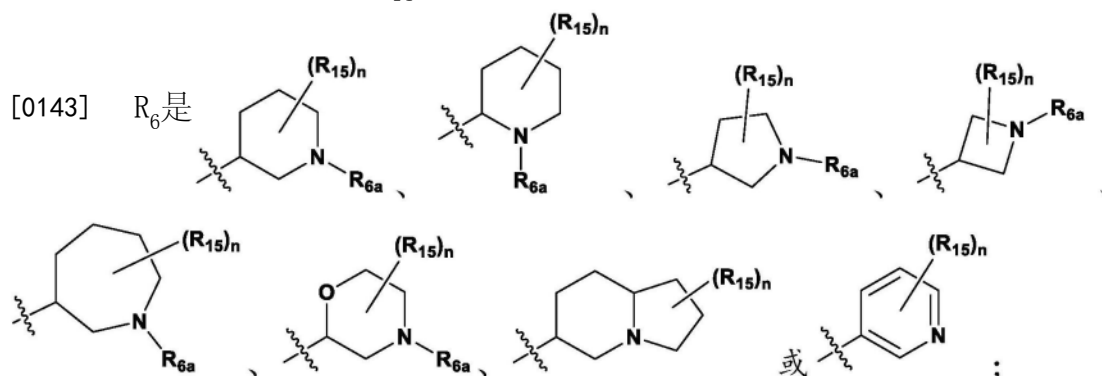
[0138] 在一些实施方案中,本文提供的是一种式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0140] 其中:

[0141] L是-C(R_{9a})(R_{9b})-、-C(O)-或-C(=N-OR₁₆)-;

[0142] R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁),其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或R₁和R₂组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₂和R₃组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₃和R₄组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₄和R₅组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;



[0144] R_{6a}选自氢、C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基,其中C₁₋₆烷基和C₃₋₆环烷基任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R_{6a}和R₁₅一起形成桥,该桥是-CH₂-或-CH₂CH₂-;

[0145] R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀) (R₁₁)的基团取代;或 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0146] R_{9a} 和 R_{9b} 各自独立地选自氢、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

[0147] 每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

[0148] 每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0149] 每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0150] 每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

[0151] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀) (R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀) (R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀) (R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀) (R₁₁),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀) (R₁₁)的基团取代;

[0152] 每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀) (R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀) (R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀) (R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀) (R₁₁),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀) (R₁₁)的基团取代;或两个 R_{15} 一起形成桥,该桥是-CH₂-或-CH₂CH₂-;

[0153] R_{16} 选自氢和 C_{1-6} 烷基;并且

[0154] n是0、1、2、3或4。

[0155] 在一些实施方案中是式(I')

的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是-C(R_{9a})(R_{9b})-。在一些实施方案中是式(I')

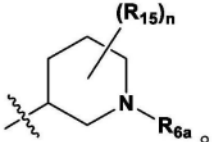
的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是-C(R_{9a})(R_{9b})-并且 R_{9a} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')

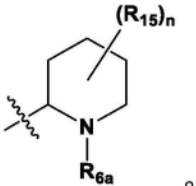
合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 并且 R_{9b} 选自氢、卤素和 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 并且 R_{9b} 选自氢、卤素和 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-CH(OH)-$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-CH(CH_3)-$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-C(OH)(CH_3)-$ 。

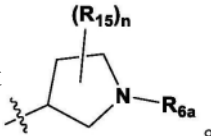
[0156] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-C(O)-$ 。

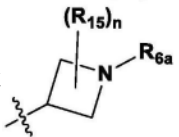
[0157] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-C(=N-OR_{16})-$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-C(=N-OH)-$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是 $-C(=N-OR_{16})-$ 并且 R_{16} 是 C_{1-6} 烷基。

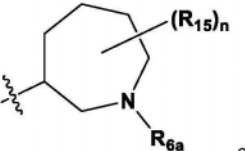
[0158] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

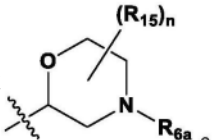
R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

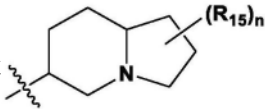
化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的

盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上

可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或

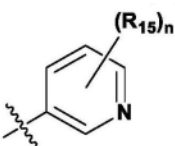
其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')

的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中

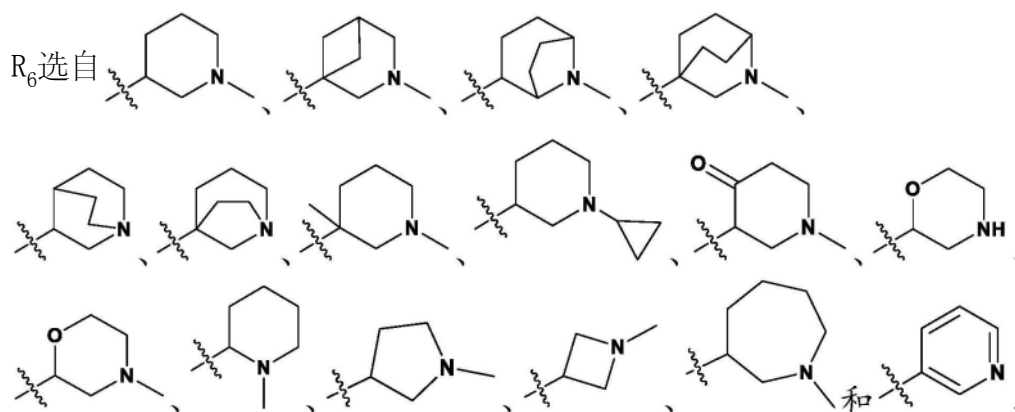
是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  。

[0159] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 C_{1-6} 烷基,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是氢。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 n 是0。

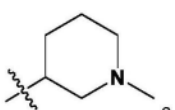
[0160] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

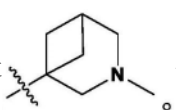
R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 n 是0。

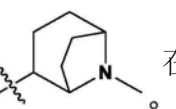
[0161] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

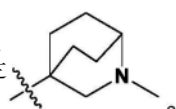
R_6 选自 

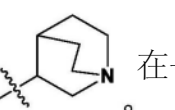
[0162] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

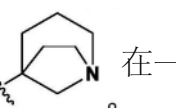
R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

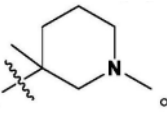
其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或

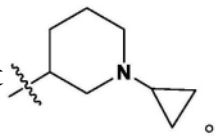
溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受

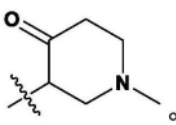
的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上

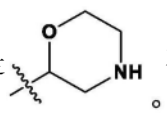
可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药

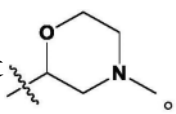
学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或

其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是  在一些实施方案中是式(I')的化合物

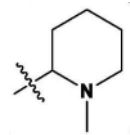
物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是  在一些实施方案中是式

(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是  在一些实施方案

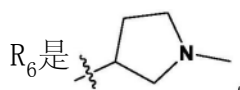
中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是  在一些实

施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是  在

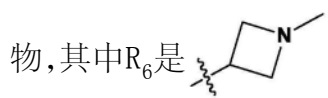
一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是



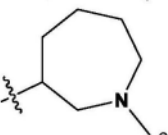
在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

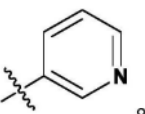


R₆是 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化



物,其中R₆是 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,其中R₆是  在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受

的盐或溶剂化物,其中R₆是 

[0163] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是氢。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐

或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是氢并且 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是 $-CH_3$ 并且 R_8 是氢。

[0164] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成苯环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的苯环。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成5元或6元杂芳基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的5元或6元杂芳基环。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元杂环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元杂环烷基环。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元环烷基环。

[0165] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是卤素。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CF_3$ 。

[0166] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是卤素。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合

物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-OH$ 。

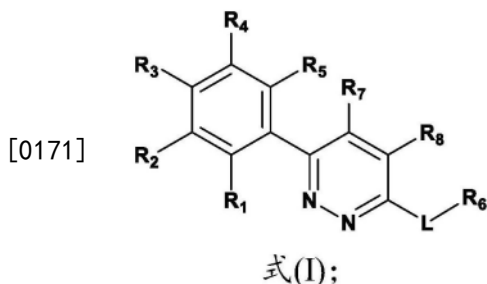
[0167] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是卤素。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

[0168] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是卤素。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-OH$ 。

[0169] 在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是卤素。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

[0170] 在一些实施方案中,本文提供的是一种式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或

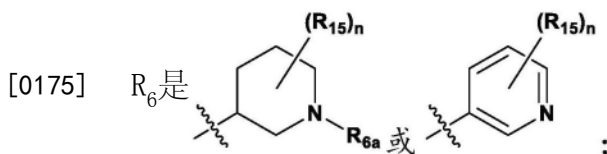
溶剂化物:



[0172] 其中:

[0173] L是-C(R_{9a})(R_{9b})-、-C(O)-或-C(=N-OR₁₆)-;

[0174] R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或R₁和R₂组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₂和R₃组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₃和R₄组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;或R₄和R₅组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;



[0176] R_{6a}选自氢和C₁₋₆烷基, 其任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

[0177] R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或R₇和R₈组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

[0178] R_{9a} 和 R_{9b} 各自独立地选自氢、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基；

[0179] 每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代；

[0180] 每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0181] 每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基；

[0182] 每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代；

[0183] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；

[0184] 每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；

[0185] R_{16} 选自氢和 C_{1-6} 烷基；并且

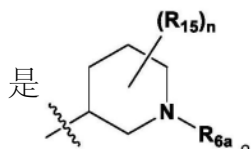
[0186] n是0、1、2、3或4。

[0187] 在一些实施方案中是式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(R_{9a})(R_{9b})-。在一些实施方案中是式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(R_{9a})(R_{9b})-并且 R_{9a} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(R_{9a})(R_{9b})-并且 R_{9b} 选自氢、卤素和-OH。在一些实施方案中是式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-CH₂-。在一些实施方案中是式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-CH(OH)-。在一些实施方案中是式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-CH(CH₃)-。在一些实施方案中是式(I)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(OH)(CH₃)-。

[0188] 在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是-C(O)-。

[0189] 在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是-C(=N-OR₁₆)-。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是-C(=N-OH)-。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中L是-C(=N-OR₁₆)-并且R₁₆是C₁₋₆烷基。

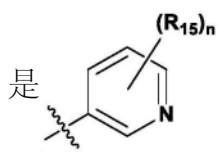
[0190] 在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆



在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中R_{6a}是C₁₋₆烷基,其任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_{6a}是未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_{6a}是-CH₃。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_{6a}是-CH₂CH₃。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R_{6a}是氢。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n是0。

[0191] 在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆



在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中n是0。

[0192] 在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基,其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是氢。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈是-CH₃。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇是氢并且R₈是-CH₃。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇是-CH₃并且R₈是氢。

[0193] 在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₇和R₈组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代。在一些实施方案中是式 (I) 的化合物,或其药学上

可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成苯环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的苯环。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成5元或6元杂芳基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的5元或6元杂芳基环。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元杂环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元杂环烷基环。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元环烷基环。

[0194] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是卤素。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CF_3$ 。

[0195] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是卤素。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-OH$ 。

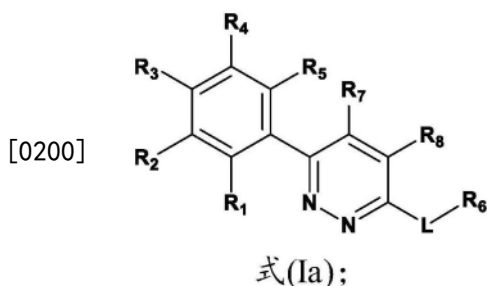
[0196] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方

案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是卤素。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

[0197] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是卤素。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-OH$ 。

[0198] 在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是卤素。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

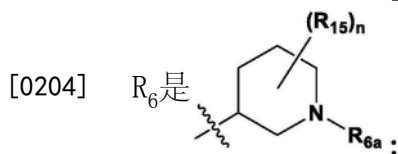
[0199] 在一些实施方案中,本文提供的是一种式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0201] 其中:

[0202] L是-C(R_{9a})(R_{9b})-、-C(O)-或-C(=N-OR₁₆)-;

[0203] R₁、R₂、R₃、R₄和R₅各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁), 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代; 或R₁和R₂组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代; 或R₂和R₃组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代; 或R₃和R₄组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代; 或R₄和R₅组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;



[0205] R_{6a}选自氢和C₁₋₆烷基, 其任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

[0206] R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代; 或R₇和R₈组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代;

[0207] R_{9a}和R_{9b}各自独立地选自氢、卤素、-OH、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基和C₁₋₆烷氧基;

[0208] 每个R₁₀独立地选自氢、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基的基团取代;

[0209] 每个R₁₁独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

[0210] 每个R₁₂独立地选自氢、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基;

[0211] 每个R₁₃独立地选自C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基, 其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉

杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代；

[0212] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、

[0213] $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代；

[0214] 每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ ，其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代；

[0215] R_{16} 选自氢和 C_{1-6} 烷基；并且

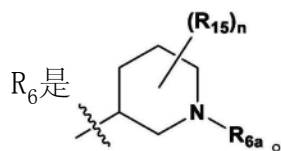
[0216] n 是0、1、2、3或4。

[0217] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 并且 R_{9a} 选自氢、卤素和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 并且 R_{9b} 选自氢、卤素和 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 并且 R_{9b} 选自氢、卤素和 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-CH_2-$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-CH(OH)-$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-CH(CH_3)-$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(OH)(CH_3)-$ 。

[0218] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(O)-$ 。

[0219] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(=N-OR_{16})-$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(=N-OH)-$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 L 是 $-C(=N-OR_{16})-$ 并且 R_{16} 是 C_{1-6} 烷基。

[0220] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中



在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂

化物, 其中 R_{6a} 是 C_{1-6} 烷基, 其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_{6a} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_{6a} 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_{6a} 是 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_{6a} 是氢。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 n 是 0。

[0221] 在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 是氢。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 是氢并且 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 是 $-CH_3$ 并且 R_8 是氢。

[0222] 在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成 4 元、5 元或 6 元环烷基环、4 元、5 元或 6 元杂环烷基环、5 元或 6 元杂芳基环或苯环, 其中该 4 元、5 元或 6 元环烷基环、4 元、5 元或 6 元杂环烷基环、5 元或 6 元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成苯环, 其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的苯环。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成 5 元或 6 元杂芳基环, 其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的 5 元或 6 元杂芳基环。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成 4 元、5 元或 6 元杂环烷基环, 其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的 4 元、5 元或 6 元杂环烷基环。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成 4 元、5 元或 6 元环烷基环, 其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的 4 元、5 元或 6 元环烷基环。

[0223] 在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OH$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是卤素。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CF_3$ 。

[0224] 在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是氢。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是卤素。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_2 是 $-OH$ 。

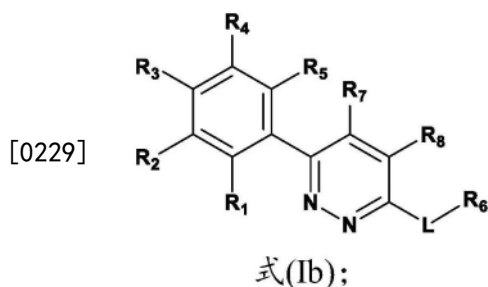
[0225] 在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是卤素。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

[0226] 在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是氢。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是卤素。在一些实施方案中是式 (Ia) 的化合物, 或其药学

上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-OH$ 。

[0227] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是卤素。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

[0228] 在一些实施方案中,本文提供的是一种式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

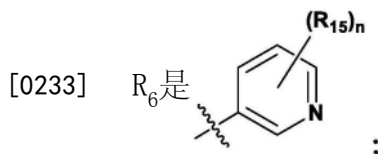


[0230] 其中:

[0231] L是 $-C(R_{9a})(R_{9b})-$ 、 $-C(O)-$ 或 $-C(=N-OR_{16})-$;

[0232] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代;或 R_1 和 R_2 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_2 和 R_3 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或

苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_3 和 R_4 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_4 和 R_5 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;



[0234] R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R_{10}) (R_{11})的基团取代;或 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0235] R_{9a} 和 R_{9b} 各自独立地选自氢、卤素、-OH、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基和 C_{1-6} 烷氧基;

[0236] 每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

[0237] 每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0238] 每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0239] 每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

[0240] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R_{10}) (R_{11})、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R_{10}) (R_{11})、-N(R_{12})C(O)N(R_{10}) (R_{11})、-N(R_{12})C(O)OR₁₃、-N(R_{12})S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R_{10}) (R_{11})、-C(O)C(O)N(R_{10}) (R_{11})、-N(R_{12})C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R_{10}) (R_{11})、-S(=O)(=NH)N(R_{10}) (R_{11})、-CH₂C(O)N(R_{10}) (R_{11})、-CH₂N(R_{12})C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R_{10}) (R_{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R_{10}) (R_{11})的基团取代;

[0241] 每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R_{10}) (R_{11})、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N

(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀) (R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀) (R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀) (R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀) (R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀) (R₁₁)的基团取代；

[0242] R₁₆选自氢和C₁₋₆烷基；并且

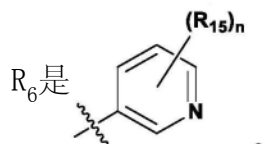
[0243] n是0、1、2、3或4。

[0244] 在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(R_{9a}) (R_{9b}) -。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(R_{9a}) (R_{9b}) -并且R_{9a}选自氢、卤素和C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(R_{9a}) (R_{9b}) -并且R_{9b}选自氢、卤素和-OH。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(R_{9a}) (R_{9b}) -并且R_{9b}选自氢、卤素和-OH。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-CH₂ -。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-CH(OH) -。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-CH(CH₃) -。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(OH)(CH₃) -。

[0245] 在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(O) -。

[0246] 在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(=N-OR₁₆) -。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(=N-OH) -。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中L是-C(=N-OR₁₆) -并且R₁₆是C₁₋₆烷基。

[0247] 在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中



在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化

物，其中n是0。

[0248] 在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀) (R₁₁)的基团取代。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈是氢。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂

化物,其中 R_7 和 R_8 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是氢并且 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是 $-CH_3$ 并且 R_8 是氢。

[0249] 在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成苯环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的苯环。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成5元或6元杂芳基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的5元或6元杂芳基环。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元杂环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元杂环烷基环。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元环烷基环。

[0250] 在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是卤素。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CF_3$ 。

[0251] 在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是卤素。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其

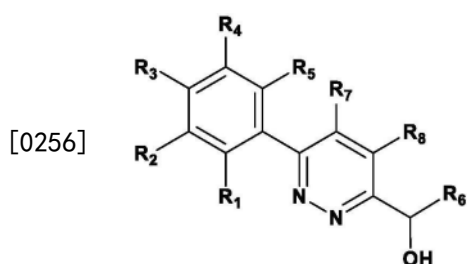
药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-OH$ 。

[0252] 在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是氢。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是卤素。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_3 是 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

[0253] 在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是氢。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是卤素。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (Ib) 的化合物, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中 R_4 是 $-OH$ 。

[0254] 在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀或-N(R₁₀)(R₁₁)。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是氢或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是氢。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-CH₃。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是卤素。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-CF₃。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-OR₁₀。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-OH。在一些实施方案中是式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-N(R₁₀)(R₁₁)。

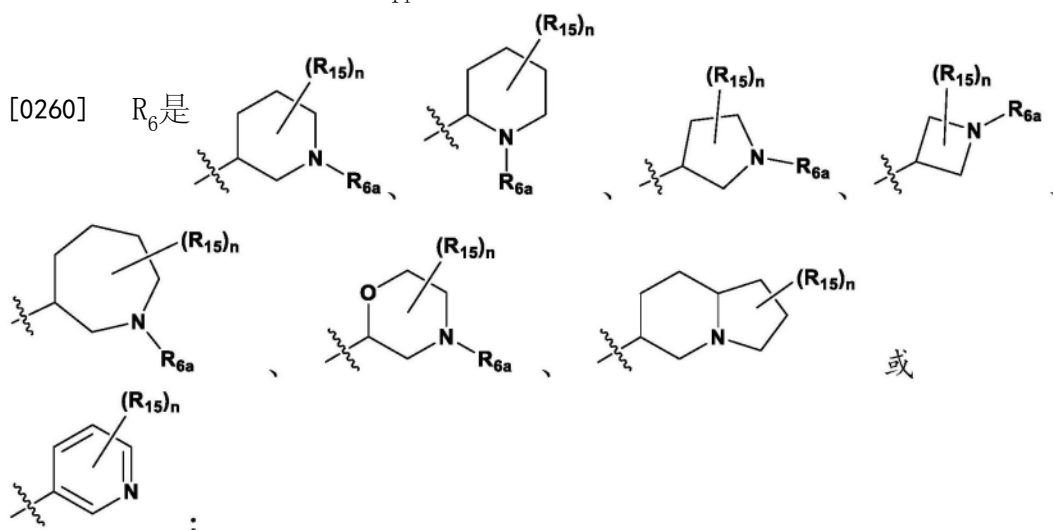
[0255] 在一些实施方案中,本文提供的是一种式(II)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0257] 式(II);

[0258] 其中:

[0259] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代;或 R_1 和 R_2 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_2 和 R_3 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_3 和 R_4 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_4 和 R_5 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;



[0261] R_{6a} 选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基,其中 C_{1-6} 烷基和 C_{3-6} 环烷基任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;或 R_{6a} 和 R_{15} 一起形成桥,该桥是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;

[0262] R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11})的基团取代;或 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0263] 每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

[0264] 每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0265] 每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

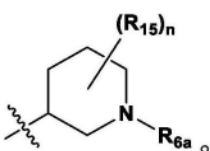
[0266] 每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

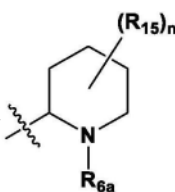
[0267] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11})的基团取代;

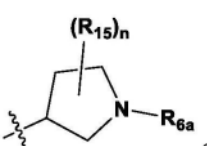
[0268] 每个 R_{15} 独立地选自卤素、氧代、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC(O)R_{13}$ 、 $-C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-C(O)C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11})、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2C(O)N(R_{10})$ (R_{11})、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})$ (R_{11}),其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})$ (R_{11})的基团取代;或两个 R_{15} 一起形成桥,该桥是 $-CH_2-$ 或 $-CH_2CH_2-$;并且

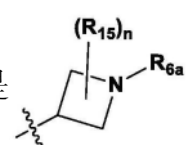
[0269] n 是0、1、2、3或4。

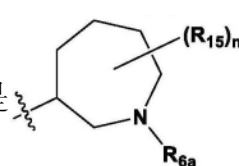
[0270] 在一些实施方案中是式(II)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

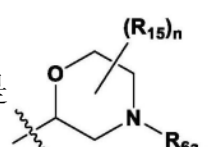
R_6 是  在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

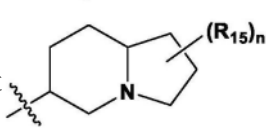
化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的

盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上

可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或

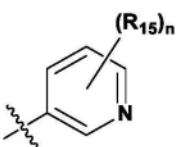
其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式 (II)

的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中

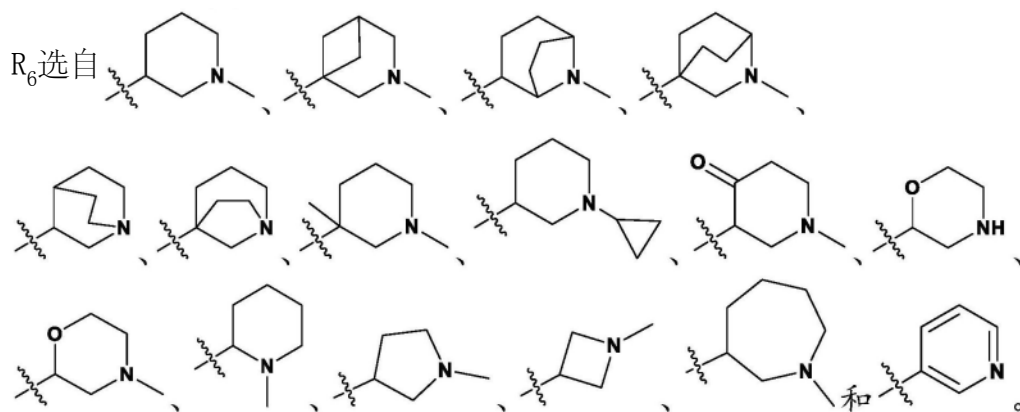
是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是 。

[0271] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 C_{1-6} 烷基,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是 $-CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_{6a} 是氢。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 n 是0。

[0272] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

R_6 是  在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 n 是0。

[0273] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中



[0274] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

R₆是 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中R₆是 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,其中R₆是 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受

的盐或溶剂化物,其中R₆是 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上

可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药

学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或

其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是 在一些实施方案中是式 (II) 的化合

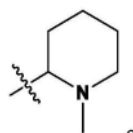
物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是 在一些实施方案中是式

(II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是 在一些实施方案

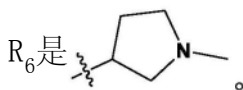
中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是 在一些实

施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₆是 在

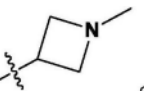
一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_6 是

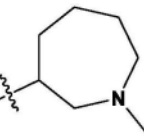


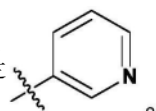
在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中



R_6 是 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,其中 R_6 是  在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受

的盐或溶剂化物,其中 R_6 是 

[0275] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基,其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀和-N(R_{11})的基团取代。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 各自独立地选自氢和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是氢。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是-CH₃。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是氢并且 R_8 是-CH₃。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是-CH₃并且 R_8 是氢。

[0276] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成苯环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的苯环。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成5元或6元杂芳基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的5元或6元杂芳基环。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元杂环烷基环,其任选地

被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元杂环烷基环。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元环烷基环。

[0277] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OH$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是卤素。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CF_3$ 。

[0278] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是卤素。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-OH$ 。

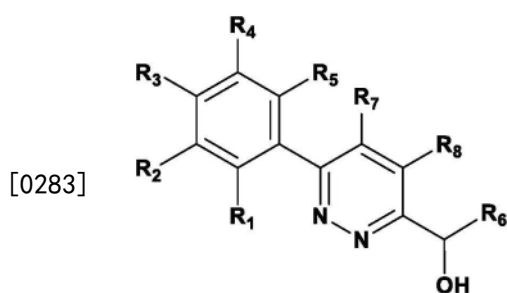
[0279] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是卤素。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是

OH。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是-N(R_{10})(R_{11})。

[0280] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或-OR₁₀。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是卤素。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是-CH₃。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是-CF₃。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是-OR₁₀。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是-OH。

[0281] 在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、-OR₁₀或-N(R_{10})(R_{11})。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢或 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是氢。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是-CH₃。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是卤素。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是-CF₃。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是-OR₁₀。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是-OH。在一些实施方案中是式 (II) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_5 是-N(R_{10})(R_{11})。

[0282] 在一些实施方案中,本文提供的是一种式 (III) 的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

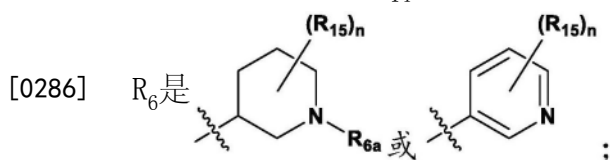


式(III);

[0284] 其中:

[0285] R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、卤素、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R_{10})(R_{11})、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R_{10})(R_{11})、-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})、-N(R_{12})C(O)OR₁₃、-N(R_{12})S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R_{10})(R_{11})、-C(O)C(O)N(R_{10})(R_{11})、-N(R_{12})C(O)R₁₃、-S(O)

$_2R_{13}$ 、 $-S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-S(=O)(=NH)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-CH_2N(R_{12})C(O)R_{13}$ 、 $-CH_2S(O)_2R_{13}$ 和 $-CH_2S(O)_2N(R_{10})(R_{11})$, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代; 或 R_1 和 R_2 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代; 或 R_2 和 R_3 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代; 或 R_3 和 R_4 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代; 或 R_4 和 R_5 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;



[0287] R_{6a} 选自氢和 C_{1-6} 烷基, 其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0288] R_7 和 R_8 各自独立地选自氢、卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{10})(R_{11})$ 的基团取代; 或 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环, 其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代;

[0289] 每个 R_{10} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

[0290] 每个 R_{11} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0291] 每个 R_{12} 独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基和 C_{1-6} 卤代烷基;

[0292] 每个 R_{13} 独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基, 其中 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基和 C_{1-9} 杂芳基的基团取代;

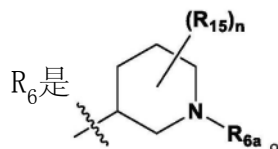
[0293] 每个 R_{14} 独立地选自卤素、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{2-9} 杂环烷基、 C_{6-10} 芳基、 C_{1-9} 杂芳基、 $-OR_{10}$ 、 $-SR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-OC(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-N(R_{12})C(O)OR_{13}$ 、 $-N(R_{12})S(O)_2R_{13}$ 、 $-C(O)R_{13}$ 、 $-S(O)R_{13}$ 、 $-OC$

(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；

[0294] 每个R₁₅独立地选自卤素、氧代、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基、C₁₋₉杂芳基、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)OR₁₀、-OC(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)OR₁₃、-N(R₁₂)S(O)₂R₁₃、-C(O)R₁₃、-S(O)R₁₃、-OC(O)R₁₃、-C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-C(O)C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-N(R₁₂)C(O)R₁₃、-S(O)₂R₁₃、-S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)、-S(=O)(=NH)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂C(O)N(R₁₀)(R₁₁)、-CH₂N(R₁₂)C(O)R₁₃、-CH₂S(O)₂R₁₃和-CH₂S(O)₂N(R₁₀)(R₁₁)，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代；并且

[0295] n是0、1、2、3或4。

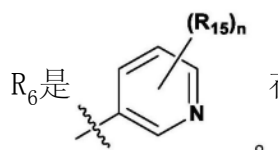
[0296] 在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中



在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂

化物，其中R_{6a}是C₁₋₆烷基，其任选地被一个、两个或三个R₁₄基团取代。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是-CH₃。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是-CH₂CH₃。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R_{6a}是氢。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中n是0。

[0297] 在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中



在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂

化物，其中n是0。

[0298] 在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基，其中C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₆环烷基、C₂₋₉杂环烷基、C₆₋₁₀芳基和C₁₋₉杂芳基任选地被一个、两个或三个选自卤素、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀和-N(R₁₀)(R₁₁)的基团取代。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈各自独立地选自氢、卤素、C₁₋₆烷基和C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈各自独立地选自氢和C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R₇和R₈是氢。在一些实施方案中是式(III)的化合物，或其药学上可接受的盐或

溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是氢并且 R_8 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 是 $-CH_3$ 并且 R_8 是氢。

[0299] 在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环,其中该4元、5元或6元环烷基环、4元、5元或6元杂环烷基环、5元或6元杂芳基环或苯环任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成苯环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的苯环。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成5元或6元杂芳基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的5元或6元杂芳基环。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元杂环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元杂环烷基环。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成4元、5元或6元环烷基环,其任选地被一个、两个或三个 R_{14} 基团取代。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_7 和 R_8 组合以形成未取代的4元、5元或6元环烷基环。

[0300] 在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{10})(R_{11})$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 或 $-C(O)N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是氢。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是卤素。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_1 是 $-CF_3$ 。

[0301] 在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是氢。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是卤素。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_2 是 $-CH_3$ 。

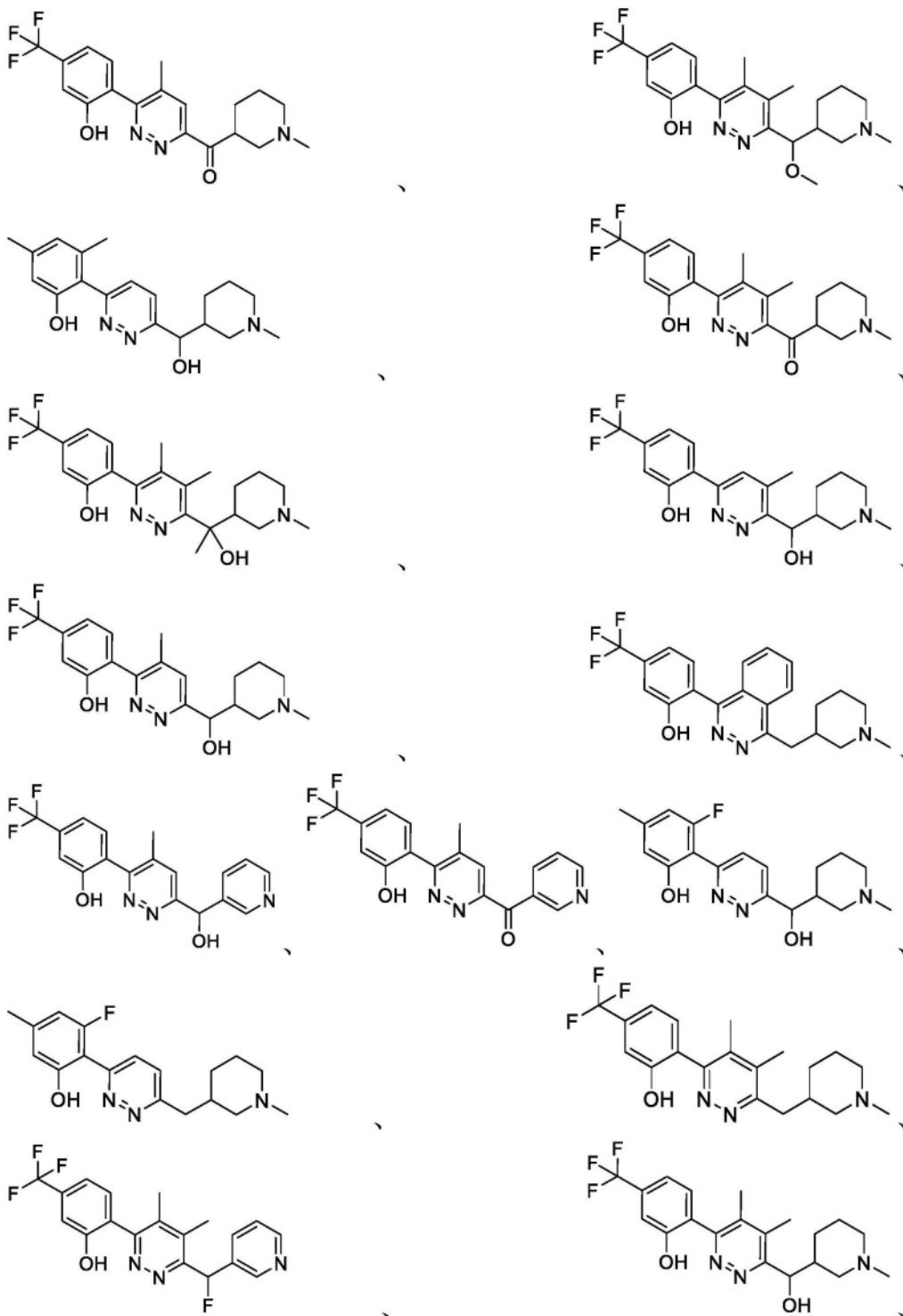
物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂是C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂是-CF₃。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂是-OR₁₀。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₂是-OH。

[0302] 在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 $-OR_{10}$ 或 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是氢。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是卤素。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-OH$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 是 $-N(R_{10})(R_{11})$ 。

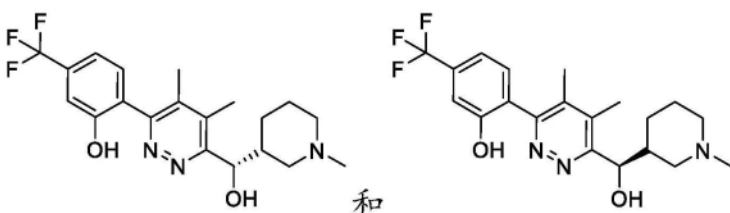
[0303] 在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基或 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是氢。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是卤素。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-CH_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-CF_3$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-OR_{10}$ 。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_4 是 $-OH$ 。

[0304] 在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、-OR₁₀或-N(R₁₀)₂(R₁₁)。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是氢或C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是氢。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是C₁₋₆烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-CH₃。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是卤素。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是C₁₋₆卤代烷基。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-CF₃。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-OR₁₀。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-OH。在一些实施方案中是式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R₅是-N(R₁₀)₂。

[0307]



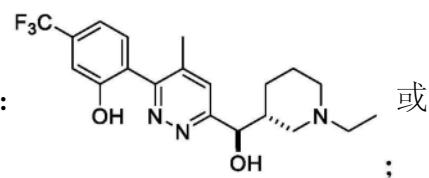
[0308]



或其药学上可接受的盐或

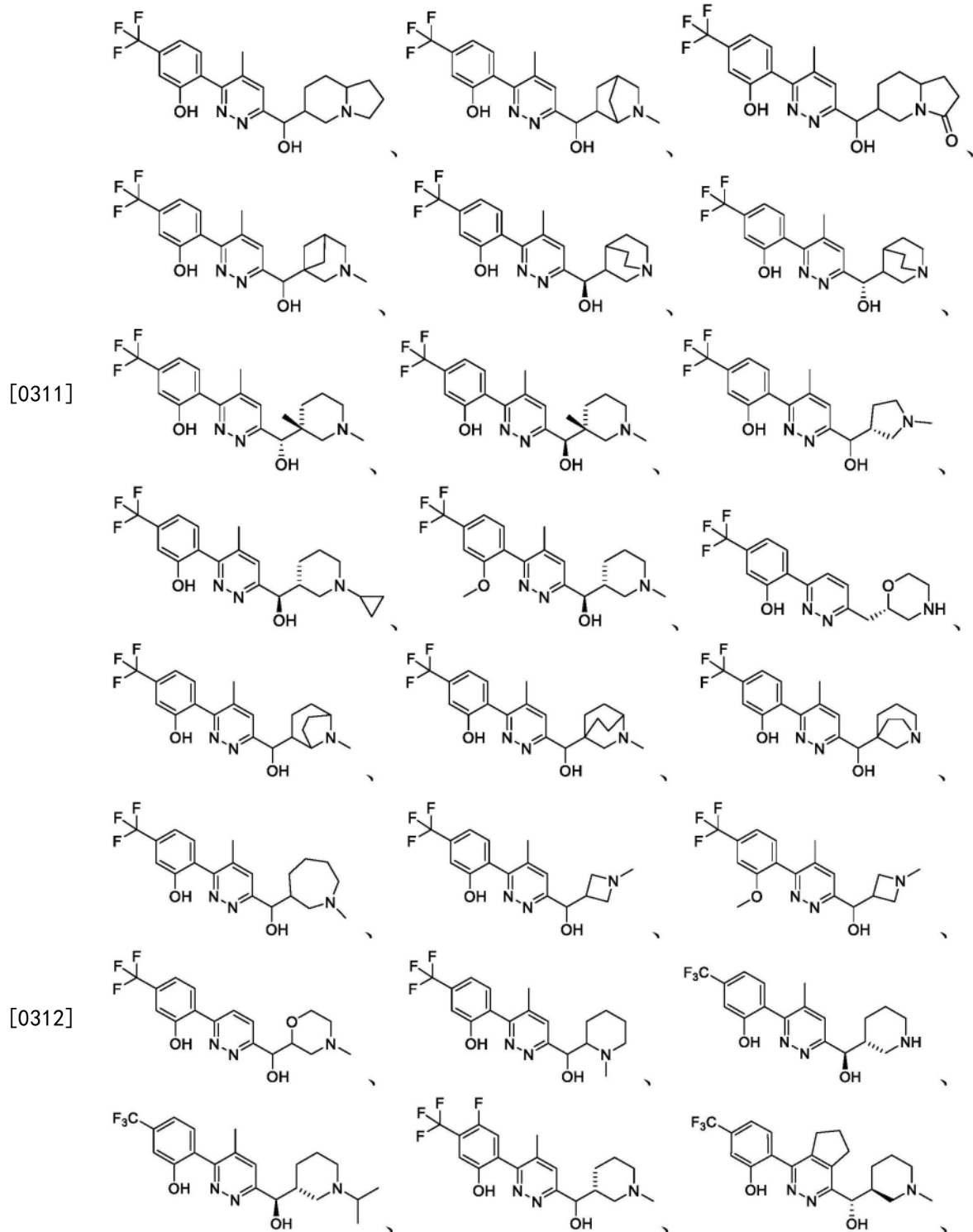
溶剂化物。

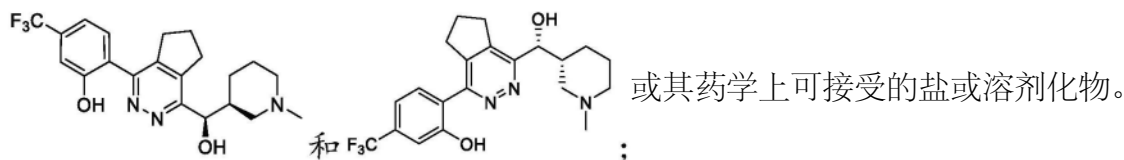
[0309] 在一些实施方案中,本文提供了一种化合物,其是:



其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0310] 在一些实施方案中,本文提供了一种化合物,选自:





[0313] 本文涵盖上文针对各种变量所述的基团的任何组合。在整个说明书中,基团及其取代基可以由本领域技术人员选择以提供稳定的部分和化合物。

[0314] 在一些实施方案中,治疗剂(例如,式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)的化合物)作为药学上可接受的盐存在于药物组合物中。在一些实施方案中,上述任何化合物适用于本文所述的任何方法或组合物。

[0315] 本文公开的化合物的其他形式

[0316] 异构体

[0317] 此外,在一些实施方案中,本文所述的化合物以几何异构体的形式存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提出的化合物包括所有顺式(cis、syn、entgegen(E))和反式(trans、anti、zusammen(Z))异构体及其相应的混合物。在一些情况下,化合物以互变异构体的形式存在。本文所述的化合物包括本文所述的式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的附加实施方案中,由单个制备步骤、组合或互变产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物可用于本文所述的应用。在一些实施方案中,将本文所述的化合物通过外消旋混合物的手性色谱拆分制备为光学纯的对映异构体。在一些实施方案中,将本文所述的化合物通过使化合物的外消旋混合物与旋光拆分剂反应以形成一对非对映异构体化合物、分离非对映异构体和回收光学纯对映异构体来制备为其单独的立体异构体。在一些实施方案中,优选可解离的复合物(例如,结晶的非对映体盐)。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理特性(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)并且通过利用这些不同来分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性色谱或优选通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中,然后通过不导致外消旋化的任何实际方法回收光学纯的对映异构体以及拆分剂。

[0318] 标记的化合物

[0319] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用这样的同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过将这样的同位素标记的化合物作为药物组合物施用来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文公开的化合物包括同位素标记的化合物,其与本文所述的化合物相同,但一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界中通常存在的原子质量或质量数的原子取代。掺入本文所述的化合物中的同位素的示例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯化物的同位素,分别如²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。包含上述同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述的化合物及其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物都在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物,例如掺入放射性同位素(诸如³H和¹⁴C)的那些化合物,可用于药物和/或底物组织分布测定。氟(即,³H)和碳-14(即,¹⁴C)同位素因其易于制备和可检测性而特别优选。此外,用诸如

氘(即,²H)的重同位素取代会产生某些治疗优势,这是由于更高的代谢稳定性,例如增加的体内半衰期或减少的剂量要求。在一些实施方案中,通过任何合适的方法制备同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0320] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他方式标记,包括但不限于使用生色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0321] 药学上可接受的盐

[0322] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以其药学上可接受的盐的形式存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用这样的药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过将这样的药学上可接受的盐作为药物组合物施用来治疗疾病的方法。

[0323] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与多种无机或有机碱以及无机和有机酸中的任一种反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐是在本文所述化合物的最终分离和纯化过程中原位制备的,或者是通过单独地使纯化的游离形式的化合物与合适的酸或碱反应并分离由此形成的盐来制备的。

[0324] 溶剂化物

[0325] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以溶剂化物的形式存在。在一些实施方案中是通过施用这样的溶剂化物治疗疾病的方法。本文进一步描述了通过将这样的溶剂化物作为药物组合物施用来治疗疾病的方法。

[0326] 溶剂化物含有化学计量或非-化学计量量的溶剂,并且在一些实施方案中,其在与诸如水、乙醇等药学上可接受的溶剂结晶的过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物可以在本文所述的方法中方便地制备或形成。仅举例来说,本文所述的化合物的水合物可方便地通过使用包括但不限于二噁烷、四氢呋喃或MeOH的有机溶剂从水性/有机溶剂混合物中重结晶来制备。此外,本文提供的化合物以非溶剂化和溶剂化形式存在。一般而言,对于本文提供的化合物和方法的一些目的而言,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

[0327] 化合物的合成

[0328] 在一些实施方案中,本文所述的化合物的合成是使用化学文献中描述的方式、使用本文所述的方法或通过其组合来完成的。此外,本文提出的溶剂、温度和其他反应条件可能有所不同。

[0329] 在其他实施方案中,用于合成本文所述化合物的起始材料和试剂是合成的或获自商业来源,诸如但不限于Sigma-Aldrich、FischerScientific(Fischer Chemicals)和AcrosOrganics。

[0330] 在进一步的实施方案中,本文所述的化合物和具有不同取代基的其他相关化合物是使用本文所述的技术和材料以及本领域公认的技术和材料合成的,例如Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley&Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和补充卷(Elsevier Science Publishers, 1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley&Sons,1991),Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989),March,Advanced Organic Chemistry第四版(Wiley 1992);Carey和Sundberg,Advanced Organic Chemistry第四版,

A卷和B卷(Plenum2000,2001)以及Green和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis第三版(Wiley 1999)(这样的公开内容均通过引用并入)中所述。用于制备如本文所公开的化合物的一般方法可以来源于反应,并且可以通过使用合适的试剂和条件来修改反应,以引入如本文提供的式中存在的各种部分。作为指导,可以使用以下合成方法。

[0331] 保护基团的使用

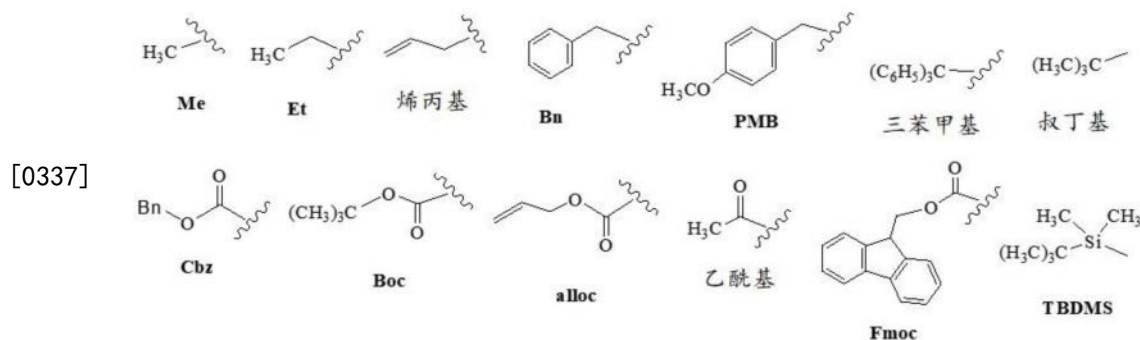
[0332] 在所描述的反应中,可能需要保护在最终产物中需要的反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基,以避免它们不必要地参与反应。保护基团用于将部分或全部反应性部分封端并防止这样的基团参与化学反应,直到保护基团被去除。优选地,每个保护基团可以通过不同的方式去除。在完全不同的反应条件下裂解的保护基团满足差异去除的要求。

[0333] 保护基团可以通过酸、碱、还原条件(例如,氢解)和/或氧化条件去除。三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、乙缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基等基团是酸不稳定的,并且可用于在存在被Cbz基团(其可通过氢解去除)和Fmoc基团(其是碱不稳定的)保护的氨基的情况下保护羧基和羟基反应性部分。在被诸如氨基甲酸叔丁酯的酸不稳定基团或酸碱稳定但可水解去除的氨基甲酸酯封端的胺存在下,羧酸和羟基反应性部分可以用诸如但不限于甲基、乙基和乙酰基等碱不稳定基团封端。

[0334] 羧酸和羟基反应性部分也可以用诸如苄基的可水解去除的保护基团封端,而能够与酸形成氢键的胺基团可以用诸如Fmoc的碱不稳定基团封端。羧酸反应性部分可以通过转化为本文示例的简单酯化合物(包括转化为烷基酯)来保护,或者它们可以用诸如2,4-二甲氧基苄基的可氧化去除的保护基团封端,而共存的氨基可以用氟化物不稳定的甲硅烷基氨基甲酸酯封端。

[0335] 烯丙基封端基团在酸保护基团和碱保护基团的存在下是有用的,因为烯丙基封端基团是稳定的并且随后可以被金属或 π -酸催化剂去除。例如,烯丙基封端的羧酸可以在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸胺保护基团存在下用Pd⁰催化的反应移除保护。又一种形式的保护基团是可以附接化合物或中间体的树脂。只要残基附接在树脂上,该官能团就会被封端而不能反应。一旦从树脂中释放出来,官能团就可以进行反应。

[0336] 封端/保护基团通常可以选自:



[0338] 在Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第三版,John Wiley&Sons,New York,NY,1999以及Kocienski,Protective Groups,Thieme Verlag,New York,NY,1994(这样的公开内容通过引用并入本文)中描述了其他保护基团,以及适用于保护基团的产生和去除的技术的详细描述。

[0339] 治疗和预防方法

[0340] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗代谢疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中代谢性疾病选自2型糖尿病、动脉粥样硬化、肥胖症和痛风。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗2型糖尿病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗动脉粥样硬化的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肥胖症的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗痛风的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0341] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肝病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肝病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中肝病选自非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)、非酒精性脂肪性肝炎(NASH)、酒精性脂肪性肝炎(ASH)、病毒性肝炎或肝硬化。

[0342] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肺病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中肺病选自哮喘、COPD和肺特发性纤维化。

[0343] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗中枢神经系统疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中中枢神经系统疾病选自阿尔茨海默病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化、帕金森病、亨廷顿病、创伤性脑损伤、缺血性中风和再灌注、出血性中风、癫痫和抑郁症。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗阿尔茨海默病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗多发性硬化的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗肌萎缩性侧索硬化的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗多发性硬化的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗帕金森病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗亨廷顿病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗创伤性脑损伤的方法,

包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗缺血性中风和再灌注的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗中风的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗癫痫的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗抑郁症的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0344] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗神经变性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0345] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是类风湿性关节炎。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是多发性硬化。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是银屑病。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是狼疮。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是炎症肠病。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是克罗恩病。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗炎性或自身免疫性疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该疾病是溃疡性结肠炎。

[0346] 在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗心血管疾病的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中该心血管疾病是动脉粥样硬化或中风。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗动脉粥样硬化的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、

(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种在有需要的患者中治疗中风的方法,包括向患者施用治疗有效量的式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0347] 药物组合物和施用方法

[0348] 本文所述的NLRP3抑制剂以适合施用的生物相容形式施用于对象,以治疗或预防疾病、病症或病况。如本文所述的NLRP3抑制剂的施用可以呈任何药理学形式,包括单独或与药学上可接受的载体组合的治疗有效量的NLRP3抑制剂。

[0349] 在某些实施方案中,本文所述的化合物作为纯化学品施用。在其他实施方案中,本文所述的化合物与药学上合适的或可接受的载体(在本文中也称为药学上合适的(或可接受的)赋形剂、生理学上合适的(或可接受的)赋形剂或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体基于所选择的施用途径和标准药学实践而选择,例如在Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro, 第21版, Mack Pub. Co., Easton, PA (2005))中所述。

[0350] 因此,本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的化合物或药学上可接受的盐,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果载体与组合物的其他成分相容并且对组合物的接受者(即,对象)无害,则载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0351] 在一些实施方案中是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是一种药物组合物,其包含药学上可接受的载体和式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0352] 另一实施方案提供了一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(I')、(I)、(Ia)、(Ib)、(II)或(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(I')的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(Ib)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(II)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。在一些实施方案中是一种药物组合物,其基本上由药学上可接受的载体和式(III)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物组成。

[0353] 在某些实施方案中,如本文所述的化合物基本上是纯的,因为它含有少于约5%或少于约1%或少于约0.1%的其他有机小分子,诸如在合成方法的一个或多个步骤中产生的污染中间体或副产物。

[0354] 这些制剂包括适合口服、局部、含服、肠胃外(例如,皮下、肌内、皮内或静脉内)或气雾剂施用的那些制剂。

[0355] 示例性的药物组合物以药物制剂的形式(例如,固体、半固体或液体形式)使用,其

包括一种或多种所公开的化合物作为活性成分,与适合外部、肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合。在一些实施方案中,活性成分例如与用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳液、悬浮液和任何其他适合使用的形式的药学上可接受的常用无毒载体复合。药物组合物中包含的活性目标化合物的量足以对疾病的过程或状况产生所需的效果。

[0356] 在一些实施方案中,本文所述的NLRP3抑制剂以适合局部施用的生物相容形式施用于对象,以治疗或预防皮肤疾病、病症或病况。“适合局部施用的生物相容形式”是指待施用的NLRP3抑制剂的形式,其中抑制剂的治疗作用超过任何毒性作用。如本文所述的NLRP3抑制剂的施用可以呈任何药理学形式,包括单独或与药学上可接受的载体组合的治疗有效量的NLRP3抑制剂。

[0357] NLRP3抑制剂的局部施用可以以气雾剂、半固体药物组合物、粉末或溶液的形式呈现。术语“半固体组合物”是指适合施用于皮肤的药膏、乳膏、软膏、胶冻或其他具有基本上相似稠度的药物组合物。Lea and Febiger(1970)出版的Lachman、Lieberman和Kanig的The Theory and Practice of Industrial Pharmacy第17章以及Mack Publishing Company出版的Remington's Pharmaceutical Sciences第15版(1975)第67章给出了半固体组合物的示例。

[0358] 真皮或皮肤贴片是另一种透皮递送本文所述的治疗或药物组合物的方法。贴片可以提供诸如DMSO的吸收促进剂以增加化合物的吸收。贴片可以包括控制药物递送到皮肤的速率的那些贴片。贴片可以提供多种给药系统,分别包括储层系统或单片系统。例如,储层设计可以具有四层:直接接触皮肤的黏合剂层、控制药物分子扩散的控制膜、药物分子储层和抗水衬背。这样的设计在指定的时间段内递送均匀量的药物,递送速率必须小于不同类型皮肤的饱和极限。例如,单片设计通常只有三层:黏合剂层、含有化合物的聚合物基质和防水衬背。这样的设计为皮肤带来饱和量的药物。因此,递送由皮肤控制。随着贴片中的药物量减少至低于饱和水平,递送速率下降。

[0359] 在一个实施方案中,局部组合物可以例如采用基于聚丙烯酸或聚丙烯酰胺的水凝胶形式;作为药膏,例如以聚乙二醇(PEG)作为载体,如标准药膏DAB 8(50% PEG 300、50% PEG 1500);或作为乳液,尤其是基于油包水或水包油的微乳液,任选地添加脂质体。合适的渗透促进剂(夹带剂)包括亚砷衍生物,诸如二甲亚砷(DMSO)或癸基甲基亚砷(癸基-MSO)和transcutol(二乙二醇单乙醚)或环糊精;以及吡咯烷酮,例如2-吡咯烷酮、N-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮-5-甲酸或可生物降解的N-(2-羟乙基)-2-吡咯烷酮及其脂肪酸酯;脲衍生物,诸如十二烷基脲、1,3-双十二烷基脲、1,3-二苯基脲;以及萜烯,例如D-柠檬烯、薄荷酮、 α -萜品醇、香芹酮、氧化柠檬烯或1,8-桉树脑。

[0360] 药膏、糊剂、乳膏和凝胶也可以含有赋形剂,诸如淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸和滑石,或其混合物。粉末和喷雾剂也可以含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。可以将纳米晶抗微生物金属的溶液通过常规用于制造气溶胶药物的任何已知方法转化为气溶胶或喷雾剂。通常,这样的方法包括加压或提供用于给溶液容器加压的装置(通常使用惰性载气)并且使加压气体通过小的孔口。喷雾剂还可以含有常规推进剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代烃(诸如丁烷和丙烷)。

[0361] 载体还可以含有其他药学上可接受的赋形剂,用于改变或维持制剂的pH、渗透压、

黏度、透明度、颜色、无菌性、稳定性、溶解速率或气味。抗皮肤老化组合物还可以进一步包含抗氧化剂、防晒剂、天然类视黄醇(例如,视黄醇)和常见于皮肤处理组合物中的其他添加剂。

[0362] 在用于制备固体组合物(诸如片剂)的一些实施方案中,将主要活性成分与药物载体(例如,诸如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨糖醇、滑石粉、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶等常规压片成分以及例如水的其他药物稀释剂)混合以形成含有所公开化合物或其无毒药理学上可接受的盐的均质混合物的固体预制剂组合物。当将这些预制剂组合物称为均质时,是指活性成分均匀地分散在整个组合物中,使得组合物很容易细分成同样有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。

[0363] 在用于口服施用的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖衣丸、粉末、颗粒剂等)中,将主题组合物与一种或多种药理学上可接受的载体诸如柠檬酸钠或磷酸二钙,和/或以下中的任一种混合:(1)填充剂或装填剂,诸如淀粉、纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)黏合剂,例如羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,诸如甘油;(4)崩解剂,诸如交联聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶液阻滞剂,诸如石蜡;(6)吸收促进剂,诸如季铵化合物;(7)润湿剂,例如多库酯钠、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,诸如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,诸如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠及其混合物;以及(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,在一些实施方案中,组合物包含缓冲剂。在一些实施方案中,相似类型的固体组合物也在使用诸如乳糖或牛奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂的软填充和硬填充明胶胶囊中用作填充剂。

[0364] 在一些实施方案中,片剂是通过压制或模制制成的,任选地具有一种或多种辅助成分。在一些实施方案中,使用黏合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟基乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂制备压制片剂。在一些实施方案中,通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的主题组合物的混合物进行模制来制备模制片剂。在一些实施方案中,片剂和其他固体剂型(诸如糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂)被刻痕或制备有包衣和壳(诸如肠溶包衣和其他包衣)。

[0365] 用于吸入或吹入的组合物包括在药理学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液,以及粉末。用于口服施用的液体剂型包括药理学上可接受的乳液、微乳液、溶液、悬浮液、糖浆剂和酏剂。除了主题组合物,在一些实施方案中,液体剂型包含惰性稀释剂(例如,水或其他溶剂)、增溶剂和乳化剂,诸如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油类(特别是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃甲醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0366] 在一些实施方案中,除主题组合物外,悬浮液还含有助悬剂,例如乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨糖醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝、膨润土、琼脂和黄蓍胶及其混合物。

[0367] 在一些实施方案中,除主题组合物外,粉剂和喷雾剂还含有赋形剂,诸如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。在一些实施方案中,喷雾

剂还含有常规抛射剂,诸如氯氟烃和挥发性未取代烃(诸如丁烷和丙烷)。

[0368] 备选地,本文公开的组合物和化合物可通过气雾剂施用。这是通过制备含有该化合物的水性气溶胶、脂质体制剂或固体颗粒来实现的。在一些实施方案中,使用非水性(例如,碳氟化合物抛射剂)悬浮液。在一些实施方案中,使用声波雾化器,因为它们使药剂最小化地暴露于剪切,剪切会导致包含在主题组合物中的化合物的降解。通常,通过将主题组合物在水溶液或悬浮液与常规药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备水性气雾剂。载体和稳定剂随特定主题组合物的要求而变化,但通常包括非离子表面活性剂(吐温类(Tween)、普朗尼克类(Pluronic)或聚乙二醇)、无害蛋白质如血清白蛋白、脱水山梨糖醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、缓冲剂、盐、糖或糖醇。气溶胶通常由等渗溶液制备。

[0369] 适用于肠胃外施用的药物组合物包含主题组合物与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散体、悬浮液或乳液或在临用前重构为无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末的组合,在一些实施方案中,其含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质,或者助悬剂或增稠剂。

[0370] 用于药物组合物的合适的水性和非水性载体的示例包括水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)及其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)以及可注射的有机酯(诸如油酸乙酯)和环糊精。例如,通过使用包衣材料(诸如卵磷脂)、在分散体的情况下保持所需的颗粒大小以及使用表面活性剂来保持适当的流动性。

[0371] 包含至少一种本文所述化合物的组合物的剂量不同,其取决于患者(例如,人)的状况,即疾病的阶段、一般健康状况、年龄和其他因素。

[0372] 药物组合物以适合待治疗(或预防)的疾病的方式施用。合适的剂量以及合适的施用持续时间和频率将由诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的具体形式和施用方法等因素决定。一般而言,合适的剂量和治疗方案以足能提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果诸如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无病和/或总生存期,或症状严重程度减轻)的量提供组合物。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验确定。在一些实施方案中,最佳剂量取决于患者的体质量、体重或血容量。

[0373] 口服剂量通常在约1.0mg至约1000mg的范围内,每天1至4次或更多次。

[0374] 可以根据剂量制剂的药代动力学参数和使用的施用途径来重复剂量施用。

[0375] 将组合物配制成剂量单位形式对于施用的便利性和剂量的均匀性特别有利。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为待治疗哺乳动物对象的单位剂量的物理离散单位;每个单位含有经计算以产生所需治疗效果的预定量活性化合物以及所需的药物载体。剂量单位形式的规格依赖于并直接取决于(a)NLRP3抑制剂的独特特性和要达到的特定治疗效果,以及(b)将这样的活性化合物复合用于治疗个体敏感性的技术中固有的局限性。具体剂量可以由本领域普通技术人员容易地计算出来,例如根据患者的近似体重或体表面积或要占据的身体空间的体积。剂量也将根据所选的特定施用途径计算。确定用于治疗的适当剂量所需的计算的进一步细化由本领域普通技术人员常规进行。鉴于本文公开的NLRP3抑制剂在靶细胞测定制剂中的活性,本领域技术人员无需过度实验即可进行这样的计算。确切的剂量结合标准剂量反应研究确定。应当理解,实际施用的组合物的量将由从业者根据相关情况确定,这些情况包括待治疗的一种或多种病况、待施用的组合物的选择、个体患者的年龄、体重和反应、患者症状的严重程度以及选择的施用途径。

[0376] 这样的NLRP3抑制剂的毒性和治疗功效可以通过细胞培养物或实验动物中例如用于确定LD₅₀ (对50%的群体致死的剂量) 和ED₅₀ (对50%的群体治疗有效的剂量) 的标准药学程序来确定。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数, 它可以表示为比值LD₅₀/ED₅₀。优选表现出大治疗指数的NLRP3抑制剂。虽然可以使用表现出毒副作用的NLRP3抑制剂, 但应注意设计将这样的抑制剂靶向受影响组织部位的递送系统, 以便最小化对未感染细胞的潜在损害, 从而减少副作用。

[0377] 从细胞培养试验和动物研究中获得的数据可用于制定用于人类的剂量范围。这样的NLRP3抑制剂的剂量优选地位于包括具有很少或没有毒性的ED₅₀的循环浓度范围内。剂量可在该范围内根据所用剂型和所用施用途径变化。对于本文所述方法中使用的任何NLRP3抑制剂, 可以从细胞培养试验中开始估计治疗有效剂量。可以在动物模型中配制剂量以达到循环血浆浓度范围, 该范围包括在细胞培养中确定的IC₅₀ (即, 实现症状的最大抑制的一半时NLRP3抑制剂的浓度)。这样的信息可用于更准确地确定人体的有用剂量。例如, 可以通过高效液相色谱法测量血浆中的水平。

[0378] 实施例

[0379] 以下实施例为了说明的目的而提供, 并不旨在限制本文提供的权利要求的范围。这些实施例中和整个本说明书中的所有文献引用均出于由此服务的所有法律目的通过引用并入本文。用于合成本文所述化合物的起始材料和试剂可以是合成的或可以获自商业来源, 诸如但不限于Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka和Fischer Scientific。

[0380] 本文使用如在J.Org.Chem.2007 72(1):23A-24A中所定义的标准缩写和首字母缩略词。本文使用的其他缩写和首字母缩略词如下:

[0381]

THF	四氢呋喃
ACN	乙腈
DMF	N,N-二甲基甲酰胺
EtOH	乙醇
MeOH	甲醇
DCM	二氯甲烷
EtOAc	乙酸乙酯
HATU	O-(7-氯杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐
DIEA	N,N-二异丙基乙胺
P ₂ O ₅	五氧化二磷
MsOH	甲磺酸
NaH	氢化钠
Mg	镁
LiAlH ₄	氢化铝锂
PPH ₃	三苯基膦
DIAD	偶氮二甲酸二异丙酯
SO ₃ .DMF	N,N-二甲基甲酰胺三氧化硫配合物
SOCl ₂	二氯亚砷
NH ₄ OH	氢氧化铵
t-BuONa	叔丁醇钠
NaOH	氢氧化钠
Mw	微波
OVN	过夜
rt	室温
SM	起始材料

[0382] 实施例1:2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物1)的合成

[0383]



[0384] 步骤1:向3,6-二氯-4,5-二甲基吡嗪(3.54g,20mmol)在THF(150mL)中的溶液中添加吡啶-3-基-乙腈(2.5g,21mmol)。将溶液脱气,用N₂回填并冷却至0℃。添加NaHMDS(2N,21mL在THF中,42mmol)。将反应混合物温热至室温,持续2h。将反应混合物在露天下剧烈搅拌5h。将反应用饱和NaHCO₃淬灭并用EtOAc稀释。分离有机相并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩。将残余物用己烷/EtOAc研磨以得到(6-氯-4,5-二甲基吡嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(3g)。

[0385] 步骤2:在N₂下,将(6-氯-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(300mg,1.0当量)、(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(350mg,1.3当量)、PdCl₂(dppf)(80mg,10%)和Na₂CO₃(290mg,2.0当量)在二噁烷(20mL)和水(5mL)中合并。将所得混合物在100℃下加热8h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(205mg)。

[0386] 步骤3:将(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(200mg,1.0当量)溶解于MeOH(10mL)和THF(10mL)中并将溶液冷却至0℃。在0℃下添加NaBH₄(11mg,0.5当量)。将所得混合物在0℃下搅拌15min。将反应用饱和NaHCO₃淬灭。将混合物用EtOAc萃取并将EtOAc溶液在真空中浓缩以得到2-(6-(羟基(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(201mg),将其未经进一步纯化即使用。

[0387] 步骤4:向2-(6-(羟基(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(200mg,1.0当量)在MeOH(100mL)和水(1mL)中的溶液中添加PtO₂(98mg,0.8当量)。将混合物通过鼓泡N₂气体脱气20min,然后在室温下,在H₂(气球)下氢化15h。通过过滤去除催化剂并将溶剂在真空中浓缩以得到2-(6-(羟基(哌啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(185mg),将其未经纯化即使用。

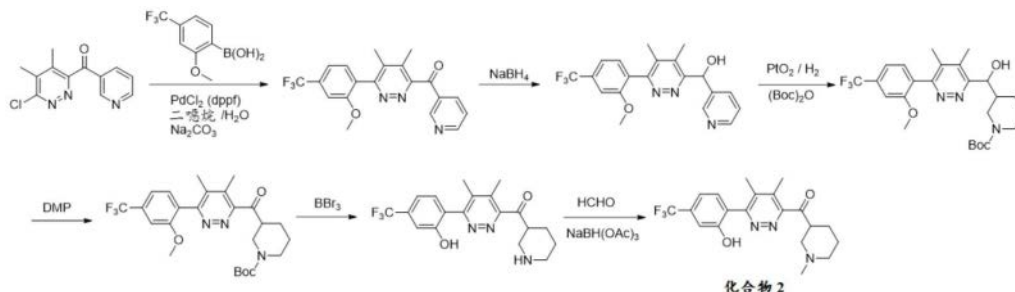
[0388] 步骤5:将2-(6-(羟基(哌啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(185mg,1.0当量)溶解于1,2-二氯乙烷(20mL)中,并添加HCHO(48mg,37%在水中,1.2当量)和2滴AcOH。将混合物在室温下搅拌30min并添加NaBH(AcO)₃(165mg,1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌30min并用饱和NaHCO₃淬灭,并在室温下搅拌10min。将混合物用DCM(4x25mL)萃取并将合并的DCM萃取物在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法纯化以得到呈白色固体的2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物1)(48mg)。ESI-MS(EI⁺,m/z):396.1。

[0389] 立体异构体1A(两种化合物的混合物)和立体异构体1B(两种化合物的混合物)通过C18制备型HPLC从化合物1中分离。峰1是立体异构体1A,峰2是立体异构体1B。

[0390] 立体异构体1A ESI-MS(EI⁺,m/z):396.2。

[0391] 立体异构体1B ESI-MS(EI⁺,m/z):396.2。

[0392] 实施例2:(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮(化合物2)的合成



[0394] 步骤1:在N₂下,将(6-氯-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(300mg,1.0当量)、(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(360mg,1.3当量)、PdCl₂(dppf)(82mg,10%) and Na₂CO₃(300mg,2.0当量)在二噁烷(20mL)和水(5mL)中合并。将所得混合物在100℃下加热8h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL)稀释,用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将残余物在硅

胶柱上纯化以得到(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(262mg)。

[0395] 步骤2:将(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(260mg,1.0当量)溶解于MeOH(20mL)和THF(20mL)中。在0℃下,向该溶液中添加NaBH₄(13mg,0.5当量)。将所得混合物在0℃下搅拌30min并用饱和NaHCO₃淬灭。将混合物用EtOAc萃取并将EtOAc溶液在真空中浓缩以得到(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(259mg),将其未经进一步纯化即使用。

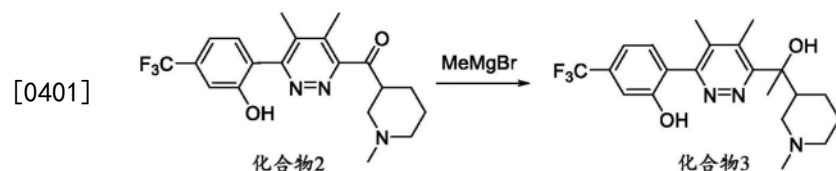
[0396] 步骤3:向(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(250mg,1.0当量)在MeOH(100mL)和水(1mL)中的溶液中添加PtO₂(117mg,0.8当量)和(Boc)₂O(168mg,1.2当量)。将混合物通过鼓泡N₂气体脱气20min,然后在室温下,在H₂(气球)下氢化1.5h。然后去除H₂气球并将混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除催化剂并将溶剂在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(264mg)。

[0397] 步骤4:在0℃下,向3-(羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg,1.0当量)在无水的DCM(25mL)中的溶液中添加DMP(268mg,1.2当量)并在0℃下搅拌1h。添加额外的DMP(30mg)并将反应在室温下搅拌30min,并然后用饱和NaHCO₃淬灭。将混合物浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(198mg)。

[0398] 步骤5:在0℃下,在N₂下,向3-(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(190mg,1.0当量)在无水的DCM(20mL)中的溶液中添加BBr₃(5当量)。将混合物在0℃下搅拌1h,并然后在室温下搅拌6h。在0℃下,将反应用水淬灭并在室温下搅拌30min。添加饱和NaHCO₃以调整pH约为10。将混合物用DCM(3x50 mL)萃取。将合并的萃取物在真空中浓缩以得到(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(哌啶-3-基)甲酮(97mg)。

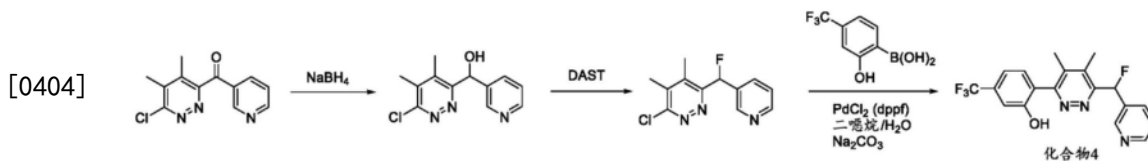
[0399] 步骤6:在实施例1步骤5中所述的反应条件下,由(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(哌啶-3-基)甲酮(56mg)产生(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮(28mg)(化合物2)。ESI-MS(EI⁺,m/z):394.2。

[0400] 实施例3:2-(6-(1-羟基-1-(1-甲基哌啶-3-基)乙基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物3)的合成



[0402] 在0℃下,将化合物2(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮(15mg)在无水的THF中的溶液用MeMgBr(2N,76μl,4.0当量)处理。将混合物在室温下搅拌1h。将反应用饱和NH₄Cl淬灭并用DCM(3x20 mL)萃取。将合并的萃取物在真空中浓缩并将残余物在HPLC上纯化以得到2-(6-(1-羟基-1-(1-甲基哌啶-3-基)乙基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(8mg)(化合物3)。ESI-MS(EI⁺,m/z):410.2。

[0403] 实施例4: 2-(6-(氟(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物4)的合成



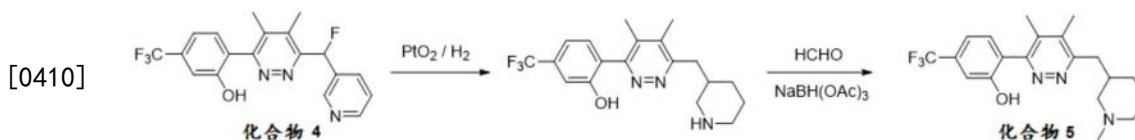
[0405] 步骤1: 将(6-氯-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(1.0g, 1.0当量)溶解于MeOH(20mL)和THF(20mL)中并冷却至0℃。在0℃下添加NaBH₄(80mg, 0.5当量)。将所得混合物在0℃下搅拌15min。将反应用饱和NaHCO₃淬灭。将混合物用EtOAc萃取并将EtOAc溶液在真空中浓缩以得到(6-氯-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(0.95g), 将其未经进一步纯化即使用。

[0406] 步骤2: 在0℃下, 向(6-氯-4,5-二甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(300mg, 1.0当量)在无DCM(10mL)中的溶液中添加DAST(388mg, 2.0当量)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加额外的DAST(100mg), 并将反应在室温下再搅拌5h。在0℃下, 将反应用饱和NaHCO₃淬灭, 并将水相用DCM(2x20 mL)萃取。将合并的萃取物在真空中浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-氯-6-(氟(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪(174mg)。

[0407] 步骤3: 在N₂下, 将3-氯-6-(氟(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪(150mg, 1.0当量)、(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(160mg, 1.3当量)、PdCl₂(dppf)(40mg, 10%)和Na₂CO₃(130mg, 2.0当量)在二噁烷(10mL)和水(3mL)中合并。将所得混合物在100℃下加热8h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释, 用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到ZMG-3134 2-(6-(氟(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(143mg)。

[0408] 步骤4: 在0℃下, 向3-(羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(260mg, 1.0当量)在无DCM(25mL)中的溶液中添加DMP(268mg, 1.2当量)并在0℃下搅拌1h。添加额外的DMP(30mg)并将反应在室温下搅拌30min, 并然后用饱和NaHCO₃淬灭。将混合物浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(化合物4)(198mg)。ESI-MS(EI⁺, m/z): 378.3。

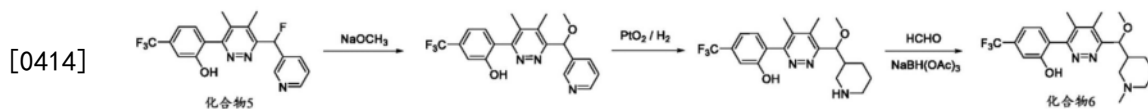
[0409] 实施例5: 2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物5)的合成



[0411] 步骤1: 向化合物4(120mg)在MeOH(40mL)中的溶液中添加PtO₂(40mg)并在真空下脱气, 然后在气球H₂下氢化15h。通过硅藻土垫去除催化剂, 并将反应混合物在真空中浓缩以得到2-(4,5-二甲基-6-(哌啶-3-基甲基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(92mg)。

[0412] 步骤2: 在实施例1步骤5中所述的反应条件下, 由2-(4,5-二甲基-6-(哌啶-3-基甲基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(92mg)产生2-(4,5-二甲基-6-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(21mg)(化合物5)。ESI-MS(EI⁺, m/z): 380.3。

[0413] 实施例6:2-(6-(甲氧基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物6)的合成

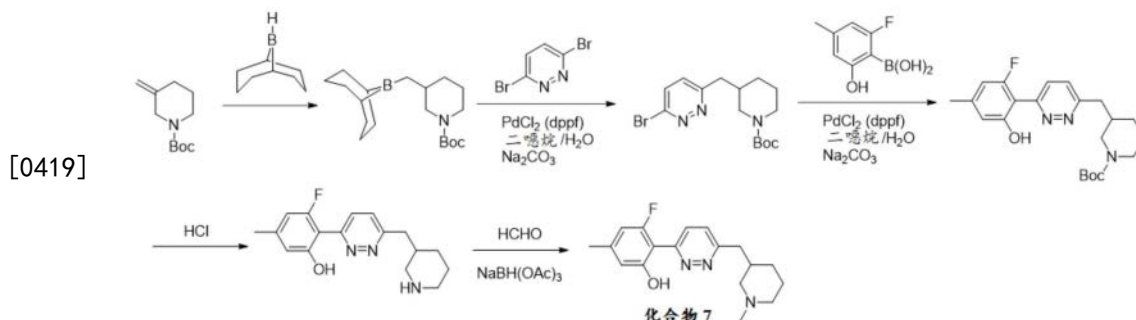


[0415] 步骤1:向2-(6-(氟(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(100mg)在无水THF(2mL)中的溶液中添加2M在MeOH中的NaOMe(2mL)。将所得混合物在密封管中在90℃下加热过夜。将混合物冷却并用水(40mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x40 mL)萃取。将合并的萃取物在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到2-(6-(甲氧基(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(81mg)。

[0416] 步骤2:向2-(6-(甲氧基(吡啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(60mg)的溶液中添加PtO₂(25mg)并在真空下脱气,并在气球H₂下氢化15h以得到2-(6-(甲氧基(哌啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(42mg)。

[0417] 步骤3:在实施例1步骤5中所述的反应条件下,由2-(6-(甲氧基(哌啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(42mg)产生2-(6-(甲氧基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4,5-二甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(5mg)(化合物6)。ESI-MS(EI⁺, m/z): 410.2。

[0418] 实施例7:3-氟-5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)苯酚(化合物7)的合成



[0420] 步骤1:在0℃下,在N₂下,向3-亚甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(500mg,1.0当量)中添加9-BBN(0.5M,5.1mL,1.0当量)。在密封管中,将混合物在室温下搅拌10min并然后在70℃下搅拌1h。将混合物冷却并将溶剂在真空中去除以得到3-((9-硼杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯,将其未经进一步纯化即使用。

[0421] 步骤2:将3-((9-硼杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(200mg,1.0当量)、3,6-二溴哒嗪(300mg,2.0当量)、PdCl₂(dppf)(40mg,0.1当量)和Na₂CO₃(135mg,2.0当量)在二噁烷(15mL)和水(5mL)中合并。将混合物在100℃下加热15h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。将溶剂在真空中去除并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-((6-溴哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(162mg)。

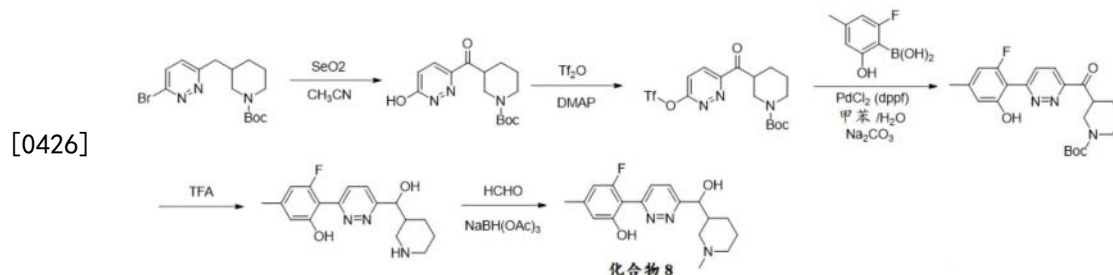
[0422] 步骤3:将3-((6-溴哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg,1.0当量)、(2-氟-6-羟基-4-甲基苯基)硼酸(31mg,1.3当量)、PdCl₂(dppf)(9mg,0.1当量)和Na₂CO₃(30mg,2.0当量)在二噁烷(5mL)和水(2mL)中合并。将混合物在100℃下加热8h。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到3-((6-(2-氟-6-羟基-4-甲基苯基)哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

(41mg)。

[0423] 步骤4:将3-((6-(2-氟-6-羟基-4-甲基苯基)哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(41mg)用4N在二噁烷中的HCl(1mL)处理。将混合物在室温下搅拌15min并在真空中浓缩以得到3-氟-5-甲基-2-(6-(哌啶-3-基甲基)哒嗪-3-基)苯酚HCl盐(35mg)。

[0424] 步骤5:在实施例1步骤5中所述的反应条件下,由3-氟-5-甲基-2-(6-(哌啶-3-基甲基)哒嗪-3-基)苯酚(35mg)产生3-氟-5-甲基-2-(6-((1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)苯酚(12mg)(化合物7)。ESI-MS(EI^+ , m/z):316.3。

[0425] 实施例8:3-氟-2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-5-甲基苯酚(化合物8)的合成



[0427] 步骤1:将在CH₃CN(2mL)中的3-((6-溴哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(100mg,1.0当量)、SeO₂(4.0当量)在微波反应器中在135℃下加热8h。将混合物冷却至室温,用浓NH₄Cl淬灭,并用DCM萃取。将溶剂在真空中去除并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(6-羟基哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(48mg)。

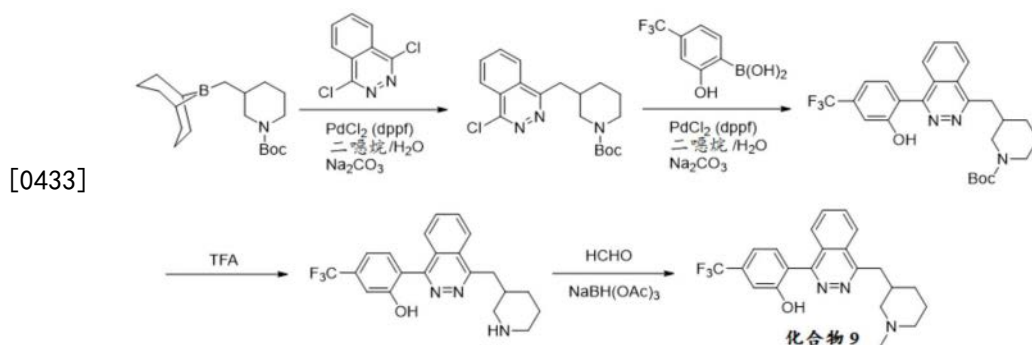
[0428] 步骤2:在0℃下,将3-(6-羟基哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(40mg,1.0当量)和DMAP(40mg)溶解于DCM(2mL)和吡啶(1mL)中。在0℃下逐滴添加在DCM(1mL)中的Tf₂O(2.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将反应用水淬灭并用DCM萃取。将溶剂在真空中去除并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(6-((三氟甲基)磺酰基)氧基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(26mg)。

[0429] 步骤3:将3-(6-((三氟甲基)磺酰基)氧基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(26mg,1.0当量)、(2-氟-6-羟基-4-甲基苯基)硼酸(1.5当量)、PdCl₂(dppf)(0.1当量)和Na₂CO₃(2.0当量)在甲苯(3mL)和水(1mL)中合并。将混合物在85℃下加热8h。将混合物冷却至室温并在硅胶柱上纯化以得到3-(6-(2-氟-6-羟基-4-甲基苯基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(15mg)。

[0430] 步骤4:在室温下,将在DCM(1mL)中的3-(6-(2-氟-6-羟基-4-甲基苯基)哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(15mg)用TFA(1mL)处理20min。将溶剂在真空中去除以得到3-氟-2-(6-(羟基(哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-5-甲基苯酚TFA盐(18mg)。

[0431] 步骤5:在实施例1步骤5中所述的反应条件下,由3-氟-2-(6-(羟基(哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-5-甲基苯酚TFA盐(18mg)产生3-氟-2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-5-甲基苯酚(化合物8)(9mg)。ESI-MS(EI^+ , m/z):332.3。

[0432] 实施例9:2-(4-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物9)的合成



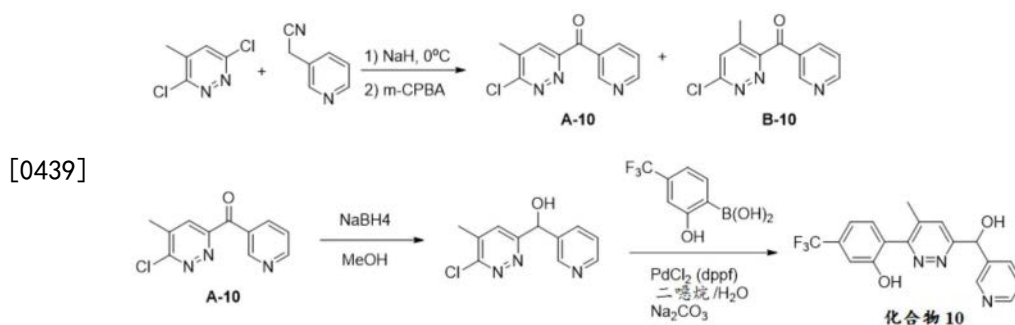
[0434] 步骤1:将3-((9-硼杂双环[3.3.1]壬烷-9-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(200mg, 1.0当量)、1,4-二氯酞嗪(250mg, 2.0当量)、PdCl₂(dppf)(40mg, 0.1当量)和Na₂CO₃(135mg, 2.0当量)在二噁烷(15mL)和水(5mL)中合并。将混合物在100℃下加热15h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释并用水和盐水洗涤。将溶剂在真空中去除并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-((4-氯酞嗪-1-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(85mg)。

[0435] 步骤2:将3-((4-氯酞嗪-1-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(80mg, 1.0当量)、(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(68mg, 1.5当量)、PdCl₂(dppf)(15mg, 0.1当量)和Na₂CO₃(48mg, 2.0当量)在二噁烷(5mL)和水(2mL)中合并。将混合物在100℃下加热8h。将混合物冷却至室温并在硅胶柱上纯化以得到3-((4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(38mg)。

[0436] 步骤3:在室温下,将在DCM(1mL)中的3-((4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)甲基)吡啶-1-甲酸叔丁酯(38mg)用TFA(1mL)处理15min。将混合物在真空中浓缩以得到2-(4-(吡啶-3-基甲基)酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚TFA盐(42mg)。

[0437] 步骤4:在实施例1步骤5中所述的反应条件下,由2-(4-(吡啶-3-基甲基)酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚TFA盐(42mg)产生2-(4-(羟基(1-甲基吡啶-3-基)甲基)酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(18mg)(化合物9)。ESI-MS(EI⁺, m/z): 402.2。

[0438] 实施例10:2-(6-(羟基(吡啶-3-基)甲基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物10)的合成



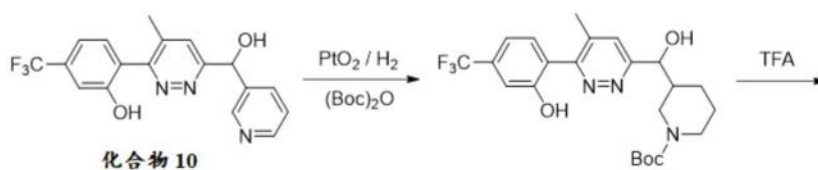
[0440] 步骤1:在0℃下,在N₂下,向3,6-二氯-4-甲基吡嗪(8.2g, 50mmol)和3-吡啶基乙腈(6.1g, 52mmol)在无水DMA(60mL)中的脱气溶液中分批添加NaH(4.2g, 105mmol, 60%)。将反应混合物在0℃下搅拌1h。在0℃下,经10min将m-CPBA(12g, 72%)分批添加至溶液中。在0℃下,将反应混合物用EtOAc(200mL)稀释并再搅拌10min。在0℃下添加饱和NaHCO₃(100mL)并将混合物搅拌10min。将混合物用水(200mL)稀释。分离有机层并将水相用EtOAc(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用水(3x 100mL)、饱和NaHCO₃(100mL)、盐水(100mL)洗涤并经Na₂SO₄

干燥。将溶剂在真空中浓缩。将固体在EtOAc (50mL) 中超声处理, 过滤, 用EtOAc/己烷(1:1) (20mL) 洗涤, 并然后在50℃下在EtOAc/己烷(1:1) (50mL) 中浆化30min。将混合物冷却至室温并将固体通过过滤去除以得到(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(A-10) (4.2g)。将合并的母液在真空中浓缩并在硅胶柱上纯化以得到(6-氯-4-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(B-10) (1.3g)。

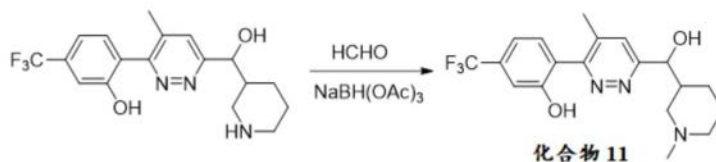
[0441] 步骤2: 将(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(A-10) (1.0g, 1.0当量) 溶解于MeOH (20mL) 和THF (20mL) 中并冷却至0℃。在0℃下添加NaBH₄ (81mg, 0.5当量)。将所得混合物在0℃下搅拌15min。将反应用饱和NaHCO₃淬灭, 并然后用乙酸乙酯萃取。将溶剂在真空中去除以得到(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(1.0g), 将其未经进一步纯化即使用。

[0442] 步骤3: 将(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(1.0g, 1.0当量)、(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.14g, 1.3当量)、PdCl₂(dppf) (0.28g, 0.1当量) 和Na₂CO₃ (0.9g, 2.0当量) 在二噁烷(20mL) 和水(5mL) 中合并。将所得混合物在100℃下加热8h。将反应混合物用乙酸乙酯(100mL) 稀释, 用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到2-(6-(羟基(吡啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物10) (0.75g)。ESI-MS(EI⁺, m/z): 362.2。

[0443] 实施例11: 2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物11)的合成



[0444]



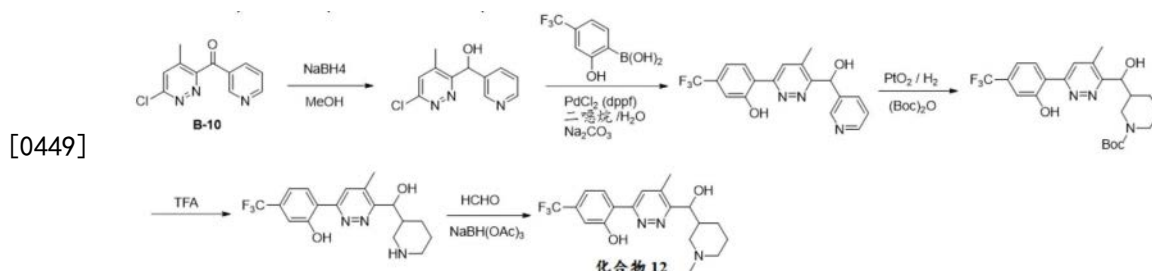
[0445] 步骤1: 向2-(6-(羟基(吡啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物10) (0.7g, 1.0当量) 在MeOH (150mL) 和水(1mL) 中的溶液中添加PtO₂ (0.35g, 0.8当量) 和(Boc)₂O (0.47g, 1.1当量)。将混合物通过鼓泡N₂气体脱气20min, 然后在室温下, 在H₂ (气球) 下氢化1.5h。然后去除H₂气球并将混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除催化剂并将溶剂在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.35g)。

[0446] 步骤2: 向3-(羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(300mg) 在DCM (5mL) 中的溶液中添加TFA (8mL)。将混合物在室温下搅拌25min。将混合物在真空中浓缩。将残余物悬浮在饱和NaHCO₃中, 并然后用DCM (5x20 mL) 萃取。将合并的萃取物在真空中浓缩以得到呈游离碱的2-(6-(羟基(哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(180mg), 将其未经进一步纯化即使用。

[0447] 步骤3: 向2-(6-(羟基(哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(180mg, 1.0当量) 在1,2-二氯乙烷(15mL) 中的溶液中添加HCHO (48mg, 37%在水中, 1.2当

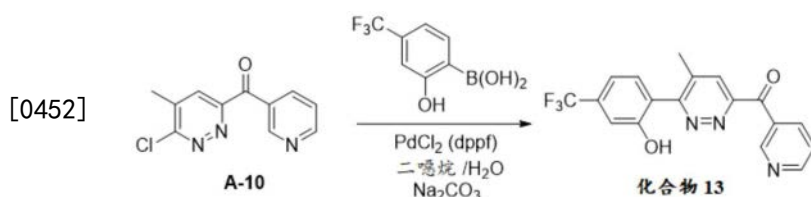
量)和2滴AcOH。将混合物在室温下搅拌30min并添加NaBH(AcO)₃ (165mg, 1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌30min,用饱和NaHCO₃淬灭,并在室温下搅拌10min。将混合物用DCM (4x25mL)萃取。将合并的萃取物在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到呈白色固体的2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物11) (118mg)。ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.2。

[0448] 实施例12: 2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)-5-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物12)的合成



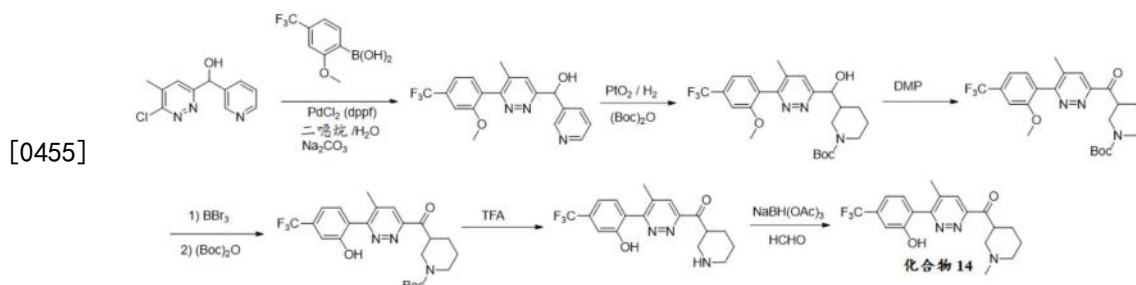
[0450] 通过实施例11中所述的程序,用来自实施例10的B-10开始制备化合物12。ESI-MS(EI⁺, m/z): 382.3。

[0451] 实施例13: (6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(化合物13)的合成



[0453] 将(6-氯-5-甲基吡嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(30mg, 1.0当量)、(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(A-10) (35mg, 1.3当量)、PdCl₂(dppf) (8mg, 0.1当量)和Na₂CO₃ (28mg, 2.0当量)在二噁烷(5mL)和水(2mL)中合并。将所得混合物在100℃下加热8h。将反应混合物用乙酸乙酯(30mL)稀释,用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(化合物13) (26mg)。ESI-MS(EI⁺, m/z): 360.0。

[0454] 实施例14: (6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮(化合物14)的合成



[0456] 步骤1: 将(6-氯-5-甲基吡嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(1.2g, 1.0当量)、(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(1.45g, 1.3当量)、PdCl₂(dppf) (325mg, 0.1当量)和Na₂CO₃ (1.2g, 2.0当量)在二噁烷(30mL)和水(5mL)中合并。将所得混合物在100℃下加热12h。将反

应混合物用乙酸乙酯(120mL)稀释,用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(1.18g)。

[0457] 步骤2:向(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(1.1g,1.0当量)在MeOH(250mL)和水(2mL)中的溶液中添加PtO₂(530mg,0.8当量)和(Boc)₂O(720mg,1.1当量)。将混合物通过鼓泡N₂气体脱气20min,然后在室温下,在H₂(气球)下氢化1.5h。然后去除H₂气球并将混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除催化剂并将溶剂在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.05g)。

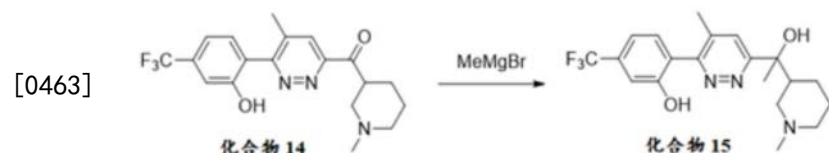
[0458] 步骤3:在0℃下,向3-(羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1g,1.0当量)在无水的DCM(30mL)中的溶液中添加DMP(1.1g,1.2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1h,并然后用饱和NaHCO₃淬灭。将溶剂在真空中去除并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(890mg)。

[0459] 步骤4:在0℃下,在N₂下,向3-(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(890mg,1.0当量)在无水的DCM(30mL)中的溶液中添加BBr₃(5当量)。将混合物在0℃下搅拌1h,然后在室温下搅拌6h。在0℃下将反应用水淬灭,在室温下搅拌30min,然后通过添加饱和NaHCO₃调整pH约为10并用DCM(3x50 mL)萃取。向DCM溶液中添加(Boc)₂O(425mg,1.0当量)并将混合物在室温下搅拌1h。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到3-(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(810mg)。

[0460] 步骤5:将在DCM(2mL)中的3-(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(50mg)用TFA(1mL)处理。将混合物在室温下搅拌30min并在真空中浓缩以提供(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(哌啶-3-基)甲酮TFA盐(62mg)。

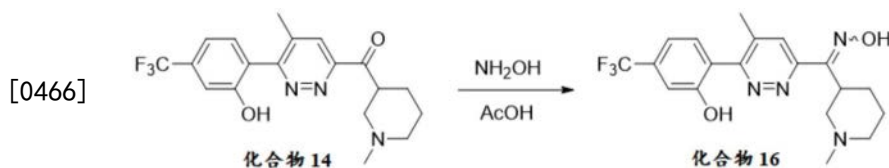
[0461] 步骤6:在实施例1步骤5中所述的反应条件下,由(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(哌啶-3-基)甲酮TFA盐(62mg)产生(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮(28mg)(化合物14)。ESI-MS(EI⁺,m/z):380.0。

[0462] 实施例15:2-(6-(1-羟基-1-(1-甲基哌啶-3-基)乙基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物15)的合成



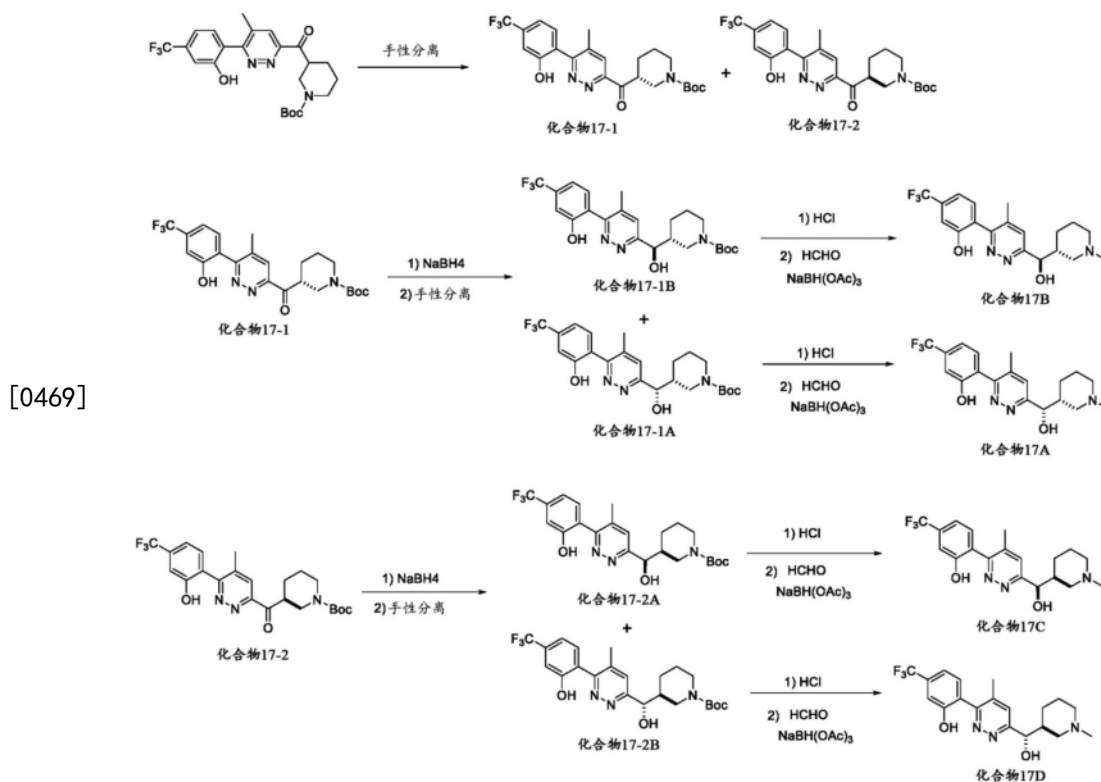
[0464] 在0℃下,将(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮(化合物14)(22mg,1.0当量)在无水的THF(2mL)中的溶液用MeMgBr(2N,0.12mL,4.0当量)处理。将混合物在室温下搅拌1h,然后用饱和NH₄Cl淬灭并用DCM(4x20 mL)萃取。将合并的萃取物浓缩并将残余物在HPLC上纯化以得到2-(6-(1-羟基-1-(1-甲基哌啶-3-基)乙基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(9mg)(化合物15)。ESI-MS(EI⁺,m/z):396.2。

[0465] 实施例16: (6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮肟(化合物16)的合成



[0467] 向ZMG-3193 (6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮(化合物14) (20mg, 1.0当量) 在酞EtOH (2mL) 中的溶液中添加 NH_2OH (1.2当量) 和2滴AcOH。将所得混合物在50℃下加热5h并浓缩至干。将残余物在硅胶柱上纯化以得到(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)(1-甲基哌啶-3-基)甲酮肟(7mg) (化合物16)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 395.1。

[0468] 实施例17: 2-(6-((S)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物17A)、2-(6-((R)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物17B)、2-(6-((R)-羟基((S)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物17C)、2-(6-((S)-羟基((S)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物17D)的合成



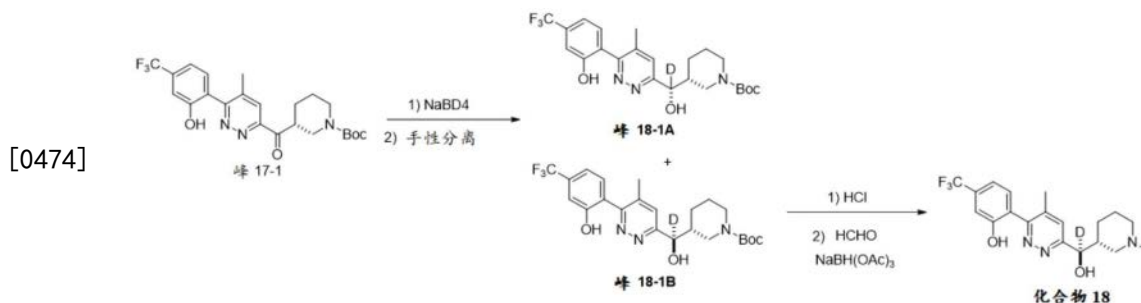
[0470] 对实施例14步骤4的产物3-(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)哌啶-1-甲酸酯(250mg)进行SFC手性分离以得到化合物17-1 (94mg) 和化合物17-2 (97mg)。

[0471] 在实施例1步骤3中所述的反应条件下, 化合物17-1 (90mg) 产生中间体醇(90mg), 将其通过手性柱分离以得到化合物17-1A (36mg) 和化合物17-1B (32mg)。使用实施例7步骤4中所述的方法将化合物17-1A (36mg) 脱保护。使用实施例1步骤5中所述的方法对所得胺中

中间体HC1盐进行还原性胺化以得到化合物17A(16.4mg)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 382.1。化合物17A的绝对立体化学通过单晶X射线晶体学得到证实。使用相同的化学方法,由化合物17-1B产生化合物17B(13mg)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 382.2。

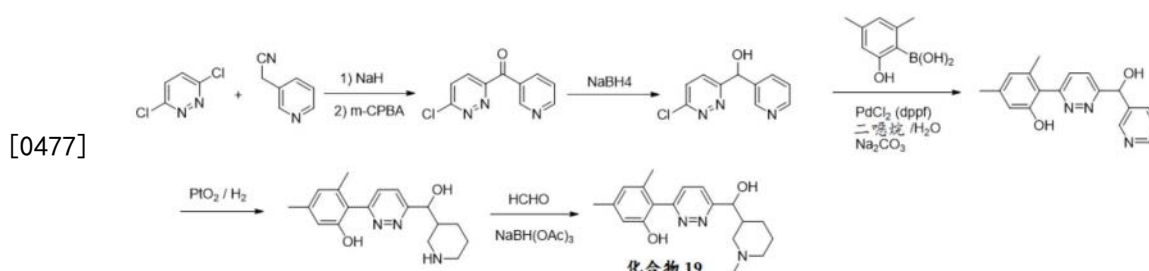
[0472] 以相似的方式,将化合物17-2(95mg)还原并对其进行SFC手性分离以得到化合物17-2A(38mg)和化合物17-2B(35mg)。化合物17-2A(38mg)和化合物17-2B(35mg)的脱保护和还原性胺化分别产生化合物17C(16mg)和化合物17D(13mg)。化合物17C:ESI-MS(EI^+ , m/z): 382.2。化合物17D:ESI-MS(EI^+ , m/z): 382.2。

[0473] 实施例18:2-(6-((S)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基-d)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物18)的合成



[0475] 在实施例1步骤3中所述的反应条件下,并且替换 $\text{d}_4\text{-MeOD}$ 和 NaBD_4 ,在 0°C 向在 $\text{d}_4\text{-MeOD}$ (2mL)中的峰17-1(120mg)中添加 NaBD_4 (0.5当量)以提供中间体醇(119mg),将其通过手性柱分离以得到峰18-1A(65mg)和峰18-1B(40mg)。将中间体峰18-1B(40mg)用4N HCl 处理以产生胺中间体,将其在 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.5当量)的存在下,用 HCHO (1.2当量)进行还原性胺化以得到2-(6-((S)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基-d)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(28mg)(化合物18)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 383.2。

[0476] 实施例19:2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚(化合物19)的合成



[0478] 步骤1:在 N_2 下,在 0°C 下,向3,6-二氯哒嗪(3g,20mmol)、吡啶-3-基-乙腈(2.5g,21mmol)在DMF(30mL)中的脱气溶液中分批添加 NaH (1.68g,42mmol,60%)。将混合物在 0°C 下搅拌1h。分批添加 $m\text{CPBA}$ (4.8g,20mmol,72%)并将混合物用 EtOAc (200mL)稀释。将混合物用水、 NaHCO_3 水溶液和盐水洗涤,经 Na_2SO_4 干燥,过滤并浓缩。将残余物用己烷/ EtOAc 研磨以得到(6-氯哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(2.3g)。

[0479] 步骤2:在实施例10步骤2中所述的反应条件下,由(6-氯哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲酮(1.0g)产生(6-氯哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(1.0g)。

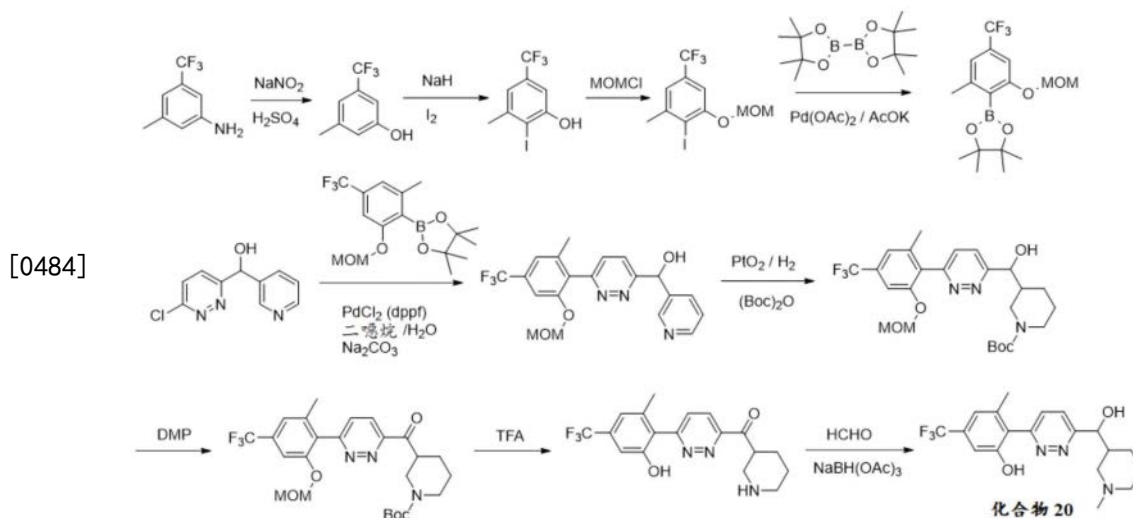
[0480] 步骤3:将(6-氯哒嗪-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(600mg,1.0当量)、(2-羟基-4,6-二甲基苯基)硼酸(585mg,1.3当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (160mg,10%) and Na_2CO_3 (600mg,2.0当量)在

二噁烷 (30mL) 和水 (5mL) 中合并。将所得混合物在100℃下加热8h。将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到2-(6-(羟基(吡啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚 (625mg)。

[0481] 步骤4: 在实施例1步骤4中所述的反应条件下, 由2-(6-(羟基(吡啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚 (100mg) 产生2-(6-(羟基(哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚 (120mg), 其未经进一步纯化即使用。

[0482] 步骤5: 在实施例1步骤5中所述的反应条件下, 2-(6-(羟基(哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚 (120mg, 1.0当量) 产生2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-3,5-二甲基苯酚 (35mg) (化合物19)。ESI-MS (EI^+ , m/z): 328.1。

[0483] 实施例20: 2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)哒嗪-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 (化合物20) 的合成



[0485] 步骤1: 将3-甲基-5-(三氟甲基)苯胺 (2.63g, 15mmol) 添加至浓 H_2SO_4 (30mL) 在水 (150mL) 中的溶液中并将混合物冷却至0℃。将在水 (10mL) 中的 $NaNO_2$ (1.1g, 16mmol) 逐滴添加至混合物中并将反应在0℃下搅拌1h。添加浓 H_2SO_4 (30mL) 并将混合物加热至90℃, 持续5h。将混合物冷却至室温并用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以得到3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 (2.2g)。

[0486] 步骤2: 在0℃下, 向3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 (2.1g, 12mmol) 在甲苯 (60mL) 中的溶液中添加 NaH (0.96g, 24mmol, 60%)。将悬浮液在0℃下搅拌30min。缓慢地分批添加碘 (12mmol) 并将混合物在0℃下搅拌3h。将混合物用水 (50mL) 稀释并用2N HCl酸化至pH 5。分离有机相并将水相用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以得到2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 (2.7g)。

[0487] 步骤3: 在0℃下, 将(氯甲氧基)甲烷 (0.8g, 10mmol) 逐滴添加至2-碘-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚 (2.4g, 8mmol) 和 Cs_2CO_3 (3.26g, 10mmol) 在DMF (10mL) 中的悬浮液中。经2h将反应混合物温热至室温并用EtOAc (50mL) 稀释。将混合物用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩。将残余物通过快速色谱法纯化以得到2-碘-1-(甲氧基甲氧基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯 (2.3g)。

[0488] 步骤4: 将2-碘-1-(甲氧基甲氧基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯 (1.02g, 3mmol)、双(频哪醇合)二硼烷 (0.9g, 3.6mmol)、 $Pd(OAc)_2$ (67mg, 0.3mmol) 和KOAc (0.6g, 6mmol) 在无水

DMF (10mL) 中的混合物在100℃下搅拌10h。将混合物用EtOAc稀释,用水(3次)、盐水洗涤并经 Na_2SO_4 干燥。将溶剂蒸发并将残余物通过快速色谱法纯化以得到2-(2-(甲氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(605mg)。

[0489] 步骤5:将(6-氯吡啶-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(120mg, 1.0当量)、2-(2-(甲氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷(1.3当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.1当量)和 Na_2CO_3 (2.0当量)在二噁烷(10mL)和水(2mL)中合并。将所得混合物在100℃下加热12h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到(6-(2-(甲氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(115mg)。

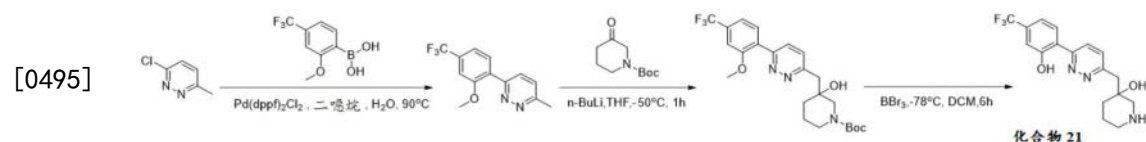
[0490] 步骤6:向(6-(2-(甲氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)(吡啶-3-基)甲醇(110mg, 1.0当量)在MeOH(100mL)和水(1mL)中的溶液中添加 PtO_2 (0.8当量)和 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.1当量)。将混合物通过鼓泡 N_2 气体脱气20min,然后在室温下,在 H_2 (气球)下氢化1.5h。然后去除 H_2 气球并将混合物在室温下搅拌过夜。通过过滤去除催化剂并将溶剂在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(羟基(6-(2-(甲氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(92mg)。

[0491] 步骤7:在0℃下,向3-(羟基(6-(2-(甲氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(90mg, 1.0当量)在无水的DCM中的溶液中添加DMP(1.2当量)。将反应混合物在0℃下搅拌1h,并然后用饱和 NaHCO_3 淬灭。将溶剂在真空中浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化以得到3-(6-(2-(甲氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(62mg)。

[0492] 步骤8:在0℃下,在 N_2 下,向3-(6-(2-(甲氧基甲氧基)-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(58mg, 1.0当量)在无水的DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(1mL)。将混合物在0℃下搅拌1h,并然后在室温下搅拌过夜。将反应在真空中浓缩。将残余物悬浮在水中并通过添加饱和 NaHCO_3 调整pH约为10,并然后用DCM(3x50 mL)萃取。将合并的有机层浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化以得到(6-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)(哌啶-3-基)甲酮(28mg)。

[0493] 步骤9:在实施例1步骤5中所述的反应条件下,由(6-(2-羟基-6-甲基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)(哌啶-3-基)甲酮(18mg)产生2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-3-基)甲基)吡啶-3-基)-3-甲基-5-(三氟甲基)苯酚(化合物20)(11mg)。ESI-MS(EI^+ , m/z):382.3。

[0494] 实施例21:3-((6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡啶-3-基)甲基)哌啶-3-醇(化合物21)的合成



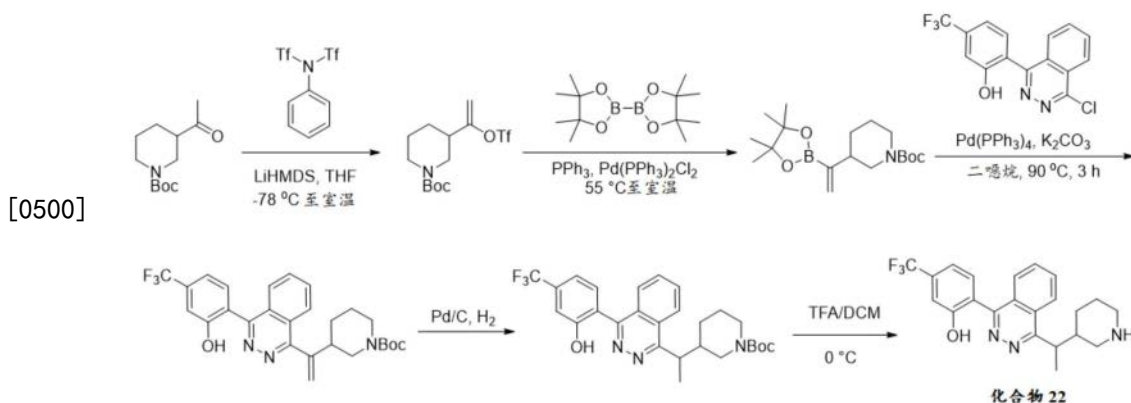
[0496] 步骤1:将3-氯-6-甲基吡啶(1.0g, 7.81mmol)、(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(2.05g, 9.37mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (570mg, 0.78mmol)和 Na_2CO_3 (1.65g, 15.62mmol)在二噁烷(32mL)和 H_2O (8mL)中的溶液在90℃下在 N_2 气氛下搅拌。将混合物用盐水(100mL)淬灭,并然后用乙酸乙酯(3x100 mL)萃取。将合并的有机层用水(3x100 mL)洗涤,经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到3-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基

哒嗪 (1.91g, 91%)。

[0497] 步骤2: 在 -50°C 下, 向3-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6-甲基哒嗪 (1.0g, 3.73mmol) 在无水THF (25mL) 中的溶液中逐滴添加n-BuLi (2.2mL, 5.59mmol)。将反应混合物在 -50°C 下搅拌30min, 并然后在 -50°C 下逐滴添加在无水THF (15mL) 中的3-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.48g, 7.46mmol)。将混合物逐渐温热至室温。1h后, 将混合物用 NH_4Cl (水溶液) (100mL) 淬灭, 并然后用乙酸乙酯 (3x100 mL) 萃取, 将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤并经 Na_2SO_4 干燥, 减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到3-羟基-3-((6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.32g, 76%)。

[0498] 步骤3: 将3-羟基-3-((6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (200mg, 0.43mmol) 在无水DCM (25mL) 中的溶液冷却至 -78°C 。逐滴添加 BBr_3 (1.2mL, 1.28mmol)。将混合物逐渐温热至室温并然后在室温下搅拌6h。将混合物用 NaHCO_3 (水溶液) (100mL) 淬灭, 并然后用DCM (3x50 mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (100mL) 洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并减压浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到3-((6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)哒嗪-3-基)甲基)哌啶-3-醇 (化合物21) (13mg, 9%)。ESI-MS (EI^+ , m/z): 354.2。

[0499] 实施例22: 2-(4-(1-(哌啶-3-基)乙基)呋嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚 (化合物22) 的合成



[0501] 步骤1: 在 -78°C 下, 在氮气下, 将LiHMDS (1.0M在THF中) (21.8mL, 21.8mmol) 添加至THF (50mL) 中。添加1-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙酮 (4.5g, 19.8mmol) 在THF (10mL) 中的溶液并将混合物在 -78°C 下在氮气下搅拌1.5h。经20分钟添加N-(5-氯吡啶-2-基)-1,1,1-三氟-N-((三氟甲基)磺酰基)甲磺酰胺 (7.78g, 21.8mmol) 在THF (10mL) 中的溶液。允许混合物缓慢地温热至室温并搅拌过夜。将反应用 NaHCO_3 淬灭并将粗产物用EtOAc萃取。将合并的有机萃取物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥并在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到3-(1-((三氟甲基)磺酰基)氧基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6.17g, 87%)。

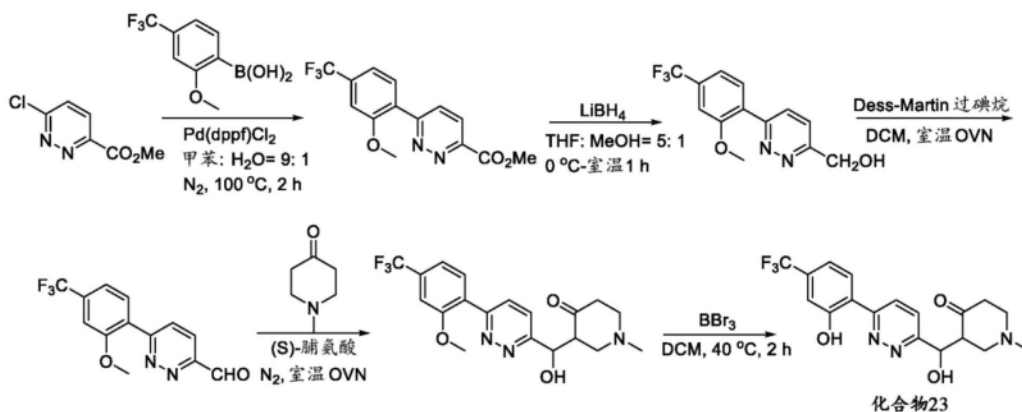
[0502] 步骤2: 向3-(1-((三氟甲基)磺酰基)氧基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (6.17g, 17.2mmol) 在甲苯 (50mL) 中的溶液中添加双(频哪醇合)二硼 (6.32g, 25.8mmol), 然后添加三苯基膦 (451.1mg, 1.72mmol)、苯酚钾 (3.4g, 25.8mmol) 和二氯双(三苯基膦)钯 (II) (1.21g, 1.72mmol)。允许所得混合物在 55°C 下搅拌3h。将所得混合物冷却至室温并搅拌过夜。将所得混合物用饱和 NaHCO_3 水溶液和EtOAc稀释。将层分离并将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并蒸发至干。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到3-(1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (1.81g, 31%)。

[0503] 步骤3:向3-(1-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.1g,3.3mmol)在1,4-二噁烷(32mL)和H₂O(8mL)中的溶液中添加2-(4-氯酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(1.0g,3.0mmol)、Pd(PPh₃)₄(346.5mg,0.3mmol)和K₂CO₃(829.2mg,6.0mmol)。将反应混合物在90℃下在氮气气氛下搅拌3h。将反应混合物用EtOAc萃取。将有机溶液用盐水洗涤,经Na₂SO₄干燥并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到3-(1-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(392mg,26%)。

[0504] 步骤4:向3-(1-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)乙烯基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(145mg,0.29mmol)在EtOAc(5mL)中的溶液中添加Pd/C(100mg)。将反应混合物在室温下在氢气气氛下搅拌1h。将反应混合物过滤并用MeOH洗涤。将残余物在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到3-(1-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(72.4mg,48%)。

[0505] 步骤5:将3-(1-(4-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-1-基)乙基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(72.4mg,0.14mmol)在DCM(8mL)中的溶液冷却至0℃。缓慢地逐滴添加TFA(1ml)并将反应混合物在室温下搅拌1h。将反应混合物在真空中浓缩并将残余物通过制备型HPLC纯化以得到2-(4-(1-(哌啶-3-基)乙基)酞嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物22)(9.5mg,14%)。ESI-MS(EI⁺,m/z):402.3。

[0506] 实施例23:3-(羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-3-基)甲基)-1-甲基哌啶-4-酮(化合物23)的合成



[0508] 步骤1:向6-氯酞嗪-3-甲酸甲酯(30.0g,174mmol)在甲苯(450mL)和H₂O(50mL)中的溶液中添加(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(42.0g,191mmol)、Pd(dppf)Cl₂(10.0g,17.4mmol)和K₃PO₄(73.9g,348mmol)。将所得混合物在100℃下搅拌2h。将反应溶液用水稀释,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-3-甲酸甲酯(31.0g,57%)。

[0509] 步骤2:在0℃下,向6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-3-甲酸甲酯(25.0g,80.1mmol)在THF(400mL)和MeOH(80mL)中的溶液中缓慢地添加LiBH₄(60mL,2M在THF中,1.5当量)。将所得混合物在室温下在N₂下搅拌1h。将反应溶液用水淬灭,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空中浓缩以得到呈白色固体的(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-3-基)甲醇(20.0g,88%)。

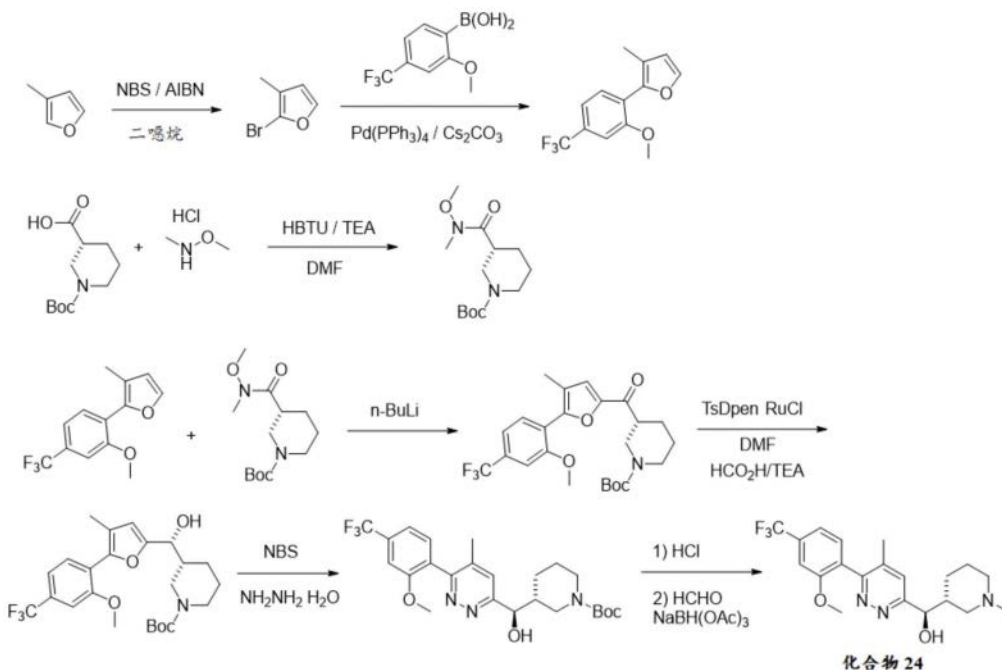
[0510] 步骤3:在0℃下,向(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)酞嗪-3-基)甲醇(19.0mg,

66.9mmol) 在DCM(500mL) 中的溶液中缓慢地添加Dess-Martin过碘烷(42.4g, 100mmol)。将所得混合物在室温下搅拌16h。将反应溶液用水淬灭, 用DCM萃取, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-甲醛(7.0g, 37%)。

[0511] 步骤4: 向6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-甲醛(500mg, 1.7mmol) 在1-甲基哌啶-4-酮(960mg, 8.5mmol) 中的溶液中添加(S)-脯氨酸(20mg, 0.17mmol)。将所得混合物在室温下在 N_2 下搅拌16h。将反应溶液用DCM稀释并在真空中浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法纯化以得到呈白色固体的3-(羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)甲基)-1-甲基哌啶-4-酮(450mg, 67%)。

[0512] 步骤5: 在 0°C 下, 在 N_2 下, 向3-(羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)甲基)-1-甲基哌啶-4-酮(30mg, 0.08mmol) 在DCM(0.5mL) 中的溶液中逐滴添加 BBr_3 (0.5mL)。将所得混合物在 40°C 下搅拌2h。将反应溶液用MeOH稀释并在真空中浓缩。将残余物通过制备型HPLC纯化以得到呈棕色固体的3-(羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)吡嗪-3-基)甲基)-1-甲基哌啶-4-酮(化合物23)(7.5mg, 26%, 反式: 顺式=2:1)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 382.15。

[0513] 实施例24: (R)-(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲醇(化合物24)的合成



[0515] 步骤1: 在 N_2 下, 在密封管中, 将3-甲基呋喃(1.0g, 1.0当量)、NBS(2.3g, 1.05当量) 和AIBN(0.16g, 0.08当量) 在脱气的无水二噁烷(25mL) 中合并并在 50°C 下加热2h以得到在二噁烷中的2-溴-3-甲基呋喃溶液, 将其直接用于下一步骤。

[0516] 步骤2: 向2-溴-3-甲基呋喃的溶液中添加(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(3.0g, 1.12当量)、 Cs_2CO_3 (10g, 2.5当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.7g, 0.05当量) 和脱气的DI水(25mL)。将所得混合物在 110°C 下加热8h。将反应混合物冷却至室温并用己烷(120mL) 稀释。分离有机相并将水相用己烷(30mL) 再萃取。将合并的有机相用水(50mL)、盐水(50mL) 洗涤并在真空中浓缩。将残余物在硅胶柱上纯化以提供呈油状物的2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)

苯基)-3-甲基咪喃(1.9g,61%)。

[0517] 步骤3:在0℃下,向(R)-1-(叔丁氧基羰基)哌啶-3-甲酸(5.0g,1.0当量)在DMF(20mL)中的溶液中添加HBTU(10.33g,1.25当量)、N,O-二甲基羟胺盐酸盐(2.6g,1.2当量)和三乙胺(9mL,3.0当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1h并然后在室温下搅拌5h。将反应混合物用乙酸酯(80mL)和己烷(80mL)稀释,用饱和NaHCO₃水溶液(50mL)、水(3x50 mL)、HCl(0.5N,50mL)和盐水(50mL)洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥并在真空中浓缩以得到呈油状物的(R)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.4g,91%)。

[0518] 步骤4:在N₂下,在-30℃下,经5min向2-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-3-甲基咪喃(500mg,1.0当量)在无水THF(25mL)中的溶液中逐滴添加n-BuLi(2.5M,1.25mL,1.6当量)。在-30℃下再搅拌45min后,在-30℃下经2min逐滴添加(R)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(850mg,1.6当量)在THF(4mL)中的溶液。将所得混合物在30℃下搅拌30min并然后在室温下搅拌2h。在0℃下,将反应用饱和NH₄Cl(30mL)淬灭,然后用DCM(2x50 mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并在真空中浓缩。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到(R)-3-(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(749mg,82%,100% ee)。

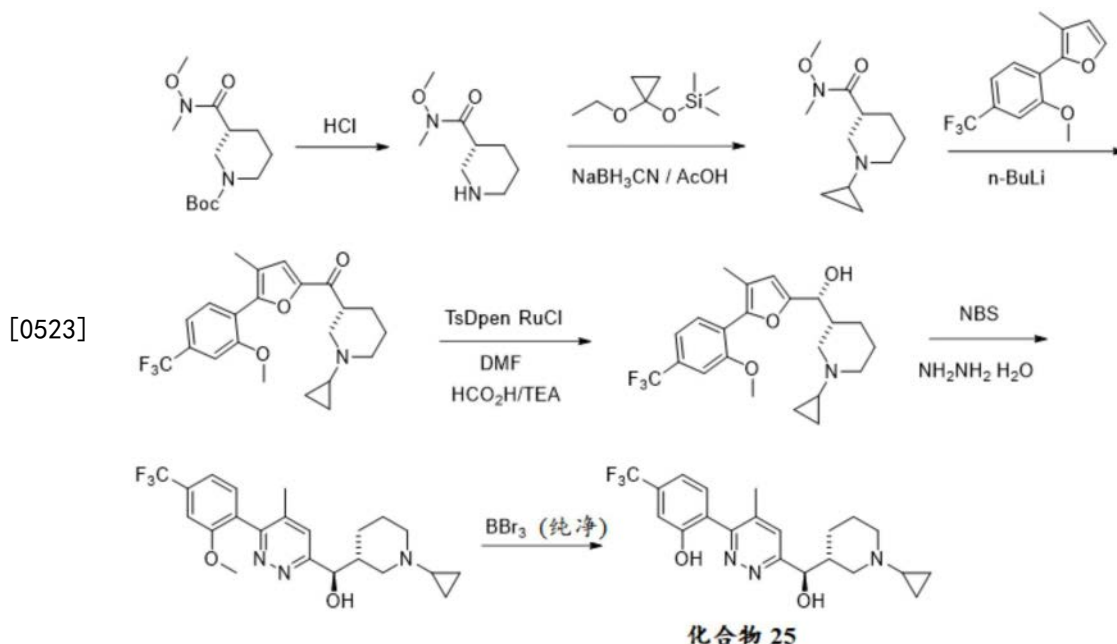
[0519] 步骤5:在0℃下,向(R)-3-(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(150mg,1.0当量)在DMF(0.3mL)中的溶液中逐滴添加甲酸(150mg,10当量)和TEA(330mg,10当量)。在室温下,将混合物通过鼓泡N₂气体脱气2min并然后添加催化剂氯钌(1+);[(1R,2R)-1,2-二苯基-2-(3-苯基丙基氨基)乙基]-(4-甲基苯基)磺酰基氨基化物(chlororuthenium(1+);[(1R,2R)-1,2-diphenyl-2-(3-phenylpropylamino)ethyl]-(4-methylphenyl)sulfonylzanide)(6mg,0.03当量)。将所得混合物在室温下搅拌15h。将混合物用DCM(25mL)稀释,用水、饱和NaHCO₃和盐水洗涤。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到(R)-3-((R)-羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(138mg,92%,约90% de)。

[0520] 步骤6:将(R)-3-((R)-羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(80mg,1.0当量)在THF(5mL)和水(0.5mL)中的溶液在-15℃(丙酮-冰浴)下搅拌10min。分批添加固体NBS(40mg,1.3当量)。在-15℃下搅拌30min后,逐滴添加水合肼(86mg,10当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1h,并然后在室温下搅拌3h。将反应用饱和NaHCO₃水溶液(10mL)淬灭并用DCM(2x15mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤并在真空中浓缩。将粗混合物在硅胶上纯化以得到(R)-3-((R)-羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(75mg,92%)。

[0521] 步骤7:向(R)-3-((R)-羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(46mg)在DCM(1mL)中的溶液中添加HCl(4N在二噁烷中,1mL)。在N₂下,将混合物在室温下搅拌20min。将溶剂在真空中去除以得到中间体HCl盐,将其溶解于MeOH(0.5mL)和1,2-二氯乙烷(5mL)中。向混合物中添加三乙胺(11mg,1.1当量)以中和HCl盐。将HCHO(37%在水中,12mg,1.5当量)添加至反应混合物中,然后添加乙酸(约5mg)。将混合物在室温下搅拌15min,然后添加NaBH(OAc)₃(50mg,2.5当量)。将反应用饱和NaHCO₃(10mL)淬灭。将反应混合物用混合溶剂(5%的在DCM中的IPA)(2x20mL)萃取。将粗产物在硅胶柱上纯化以提供(R)-(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)((R)-1-甲

基哌啶-3-基) 甲醇(化合物24) (35mg, 93%)。ESI-MS (EI^+ , m/z): 396.1。

[0522] 实施例25: 2-(6-((R)-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物25)的合成



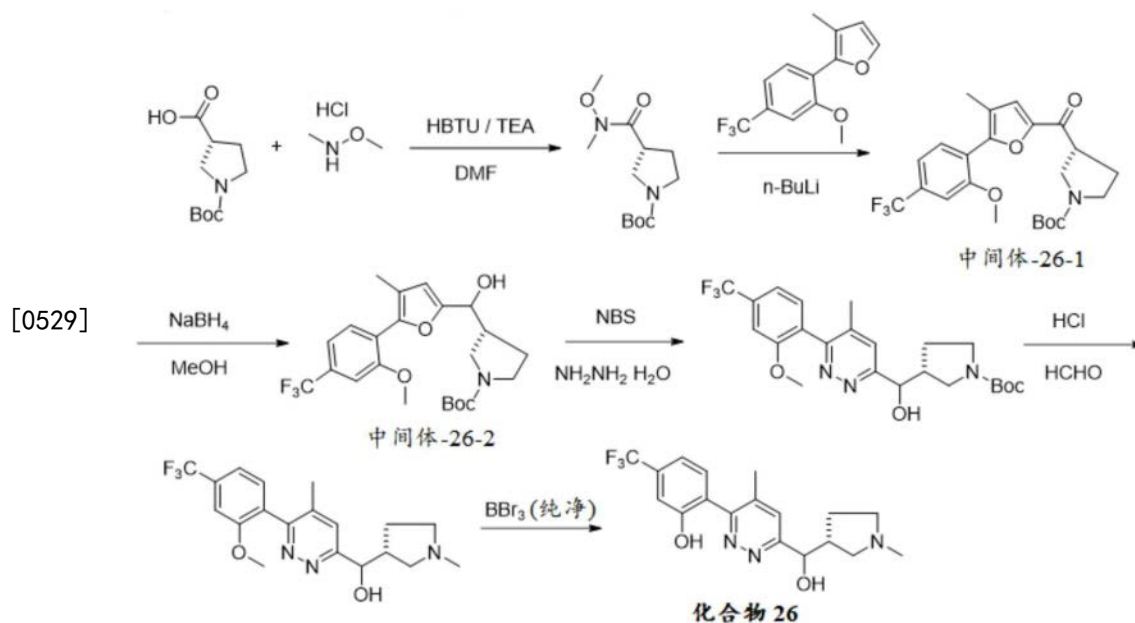
[0524] 步骤1: 将在DCM(5mL)中的(R)-3-(甲氧基(甲基)氨基甲酰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.0g)用HCl(4N在二噁烷中, 5mL)处理。将混合物在室温下搅拌1h。将溶剂在真空中去除以得到(R)-N-甲氧基-N-甲基哌啶-3-甲酰胺HCl盐(760mg)。

[0525] 步骤2: 将(R)-N-甲氧基-N-甲基哌啶-3-甲酰胺HCl盐溶解于无水MeOH(4mL)和无水THF(20mL)中。在室温下, 向溶液中添加DIEA(520mg, 1.0当量)、4A分子筛(1.0g)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(2.0g, 3.0当量)、NaBH₃CN(700mg, 3.0当量)和AcOH(3.3g, 15当量)。在N₂下, 将所得混合物在65℃下加热20h。将反应通过硅藻土垫过滤并用饱和NaHCO₃水溶液淬灭, 并用DCM(2X 60mL)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到(R)-1-环丙基-N-甲氧基-N-甲基哌啶-3-甲酰胺(410mg, 52%)。

[0526] 步骤3-5: 如实施例24步骤4-6中所述, 由(R)-1-环丙基-N-甲氧基-N-甲基哌啶-3-甲酰胺分三步制备(R)-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲醇。

[0527] 步骤6: 在0℃下, 向(R)-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲醇(50mg, 1.0当量)在无水DCM(2mL)中的溶液中逐滴添加BBr₃(600mg, 20当量)。将混合物在0℃下搅拌1h, 并然后在室温下再搅拌1h。在0℃下, 将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。将反应混合物用混合物溶剂5%的在DCM中的IPA(3x15mL)萃取。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到2-(6-((R)-((R)-1-环丙基哌啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物25)(40mg, 84%)。ESI-MS (EI^+ , m/z): 408.2。

[0528] 实施例26: 2-(6-(羟基((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物26)的合成

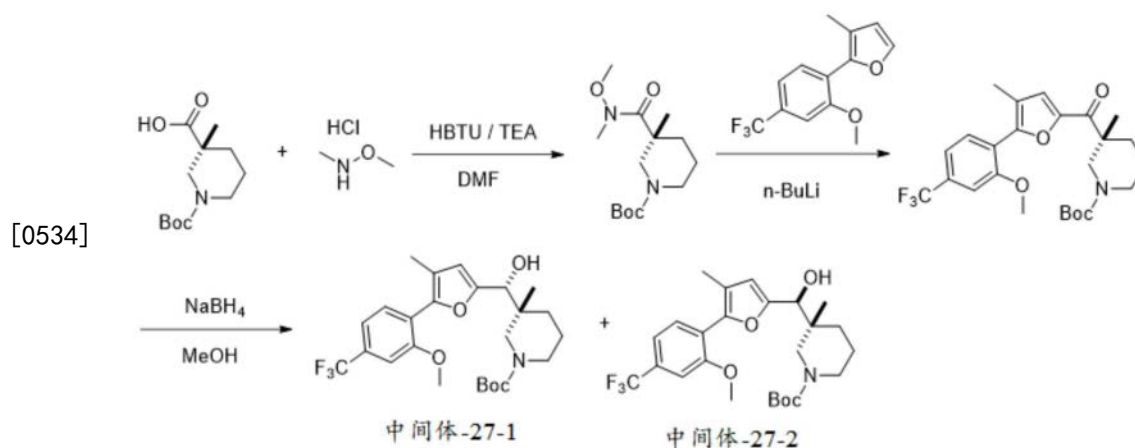


[0530] 步骤1和2:如实施例24步骤1-4中所述,从(R)-1-(叔丁氧基羰基)吡咯烷-3-甲酸开始制备(R)-3-(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体-26-1)(188mg)。

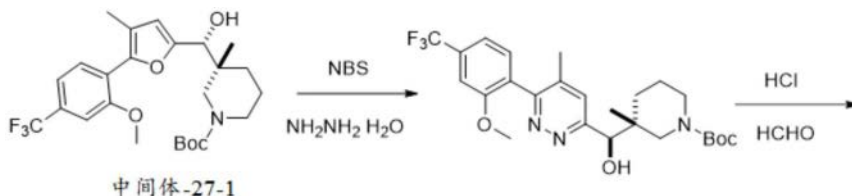
[0531] 步骤3:在0℃下,向(R)-3-(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪唑-2-羰基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体-26-1)(180mg,1.0当量)在MeOH(5mL)中的溶液中添加NaBH₄(8mg,0.5当量)。将混合物在0℃下搅拌30min并用饱和NaHCO₃水溶液淬灭。将混合物用DCM(2x25mL)萃取。将粗混合物在硅胶柱上纯化以提供(3R)-3-(羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体-26-2)(162mg,89%)。

[0532] 步骤4-6:如实施例24步骤6和7以及实施例25步骤6中所述,从(3R)-3-(羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪唑-2-基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(中间体-26-2)开始制备2-(6-(羟基((R)-1-甲基吡咯烷-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物26)(66mg)。ESI-MS(EI⁺,m/z):368.1。

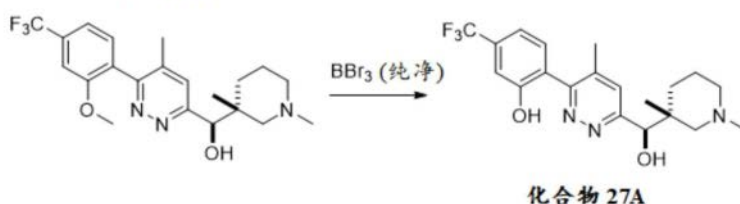
[0533] 实施例27:2-(6-((R)-((R)-1,3-二甲基哌啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物27A)和2-(6-((S)-((R)-1,3-二甲基哌啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物27B)的合成



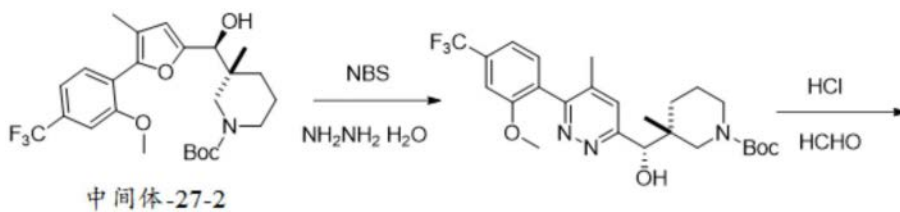
[0535] 如实施例26步骤1-3中所述,从(R)-1-(叔丁氧基羰基)-3-甲基哌啶-3-甲酸开始制备(3R)-3-(羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯。将(3R)-3-(羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯在硅胶柱上纯化以提供(R)-3-((R)-羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体-27-1)(30mg)和(R)-3-((S)-羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯(中间体-27-2)(41mg)。



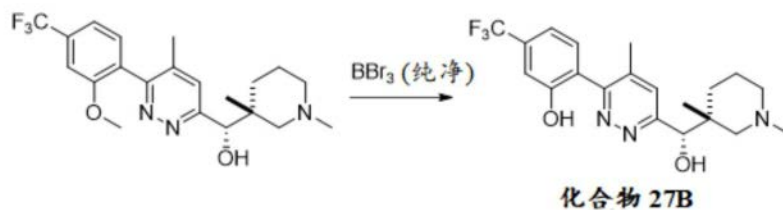
[0536]



[0537] 如实施例24步骤6和7以及实施例25步骤6中所述,从(R)-3-((R)-羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯开始制备2-(6-((R)-((R)-1,3-二甲基哌啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基咪喃-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物27A)(23mg)。ESI-MS(EI⁺,m/z):396.0。



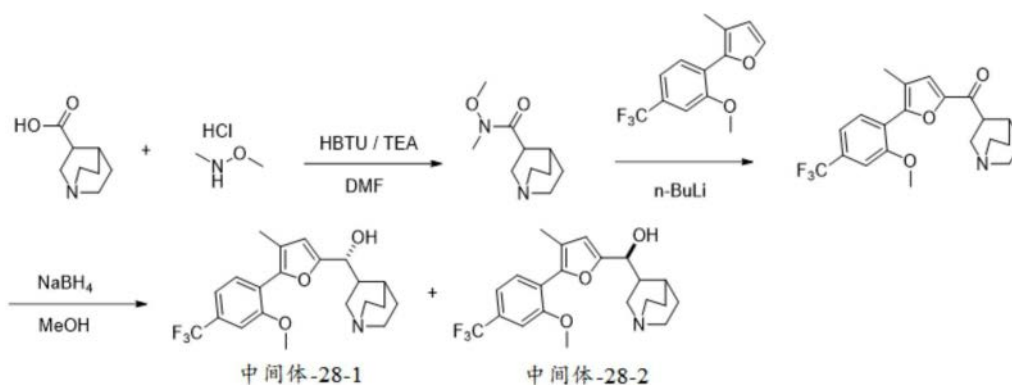
[0538]



[0539] 如实施例24步骤6和7以及实施例25步骤6中所述,从(R)-3-((S)-羟基(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪喃-2-基)甲基)-3-甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯开始制备2-(6-((S)-((R)-1,3-二甲基哌啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基咪喃-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物27B)(19mg)。ESI-MS(EI⁺,m/z):396.0。

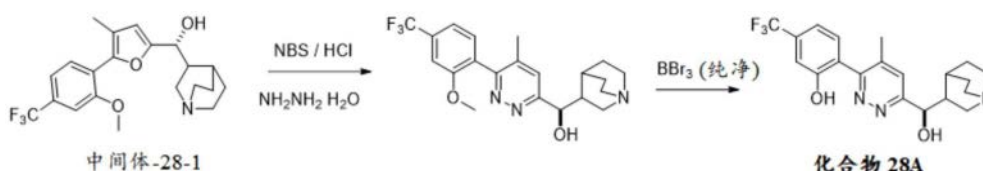
[0540] 实施例28:2-(6-((1R)-羟基(奎宁环-3-基)甲基)-4-甲基咪喃-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物28A)和2-(6-((1S)-羟基(奎宁环-3-基)甲基)-4-甲基咪喃-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物28B)的合成

[0541]



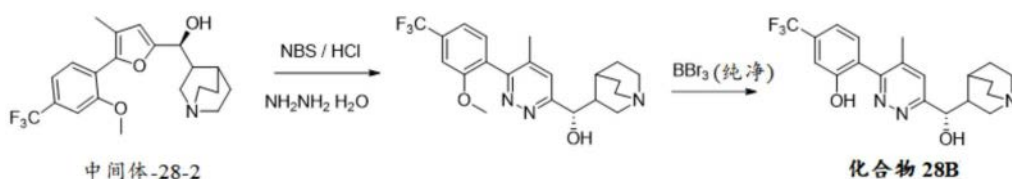
[0542] 如实施例26步骤1-3中所述,从奎宁环-3-甲酸开始制备(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪唑-2-基)(奎宁环-3-基)甲醇。将(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪唑-2-基)(奎宁环-3-基)甲醇在硅胶柱上纯化以提供(1R)-(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪唑-2-基)(奎宁环-3-基)甲醇(中间体-28-1)(40mg)和(1S)-(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基咪唑-2-基)(奎宁环-3-基)甲醇(中间体-28-2)(29mg)。

[0543]



[0544] 向中间体-28-1(40mg)在THF(2mL)和水(0.2mL)中的溶液中添加4N在二噁烷中的HCl(28μl,1.1当量)。将溶液在-15℃下冷却10min并然后分批添加固体NBS(24mg,1.3当量)。将混合物在-15℃下搅拌30min,然后逐滴添加NH₂NH₂水合物(10当量)。将所得混合物在0℃下搅拌30min,然后在室温下搅拌1h。将反应用饱和NaHCO₃淬灭并通过DCM(2x20mL)萃取。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到(1R)-(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基咪唑-3-基)(奎宁环-3-基)甲醇(28mg,68%),将其如实施例25步骤6中所述用BBr₃(345mg,20当量)处理以得到2-(6-((1R)-羟基(奎宁环-3-基)甲基)-4-甲基咪唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物28A)(18mg,66%)。ESI-MS(EI⁺,m/z):394.1。

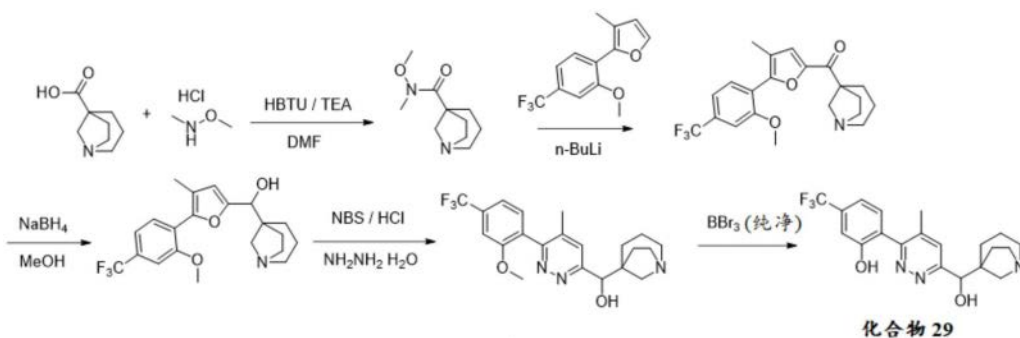
[0545]



[0546] 以相似的方式,从中间体-28-2开始制备2-(6-((1S)-羟基(奎宁环-3-基)甲基)-4-甲基咪唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物28B)(15mg)。ESI-MS(EI⁺,m/z):394.0。

[0547] 实施例29:2-(6-((1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-5-基)(羟基)甲基)-4-甲基咪唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物29)的合成

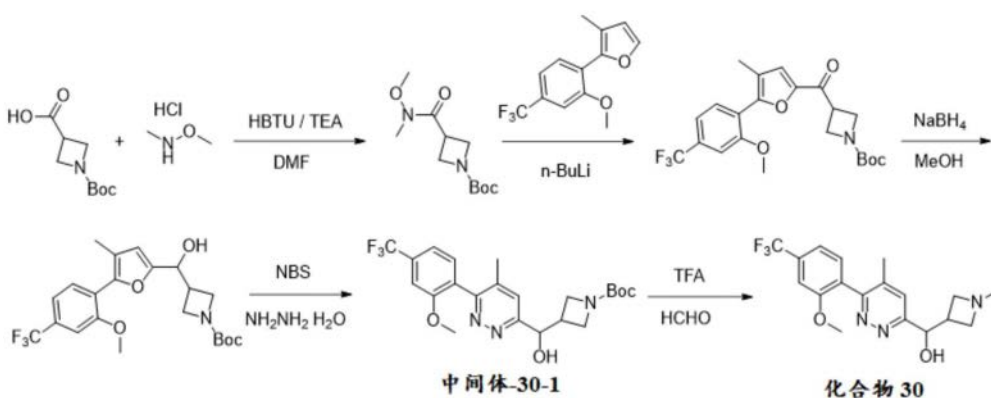
[0548]



[0549] 如实施例28中所述,从1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-5-甲酸开始制备2-(6-((1-氮杂双环[3.2.1]辛烷-5-基)(羟基)甲基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物29)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 394.2。

[0550] 实施例30: (6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇(化合物30)的合成

[0551]

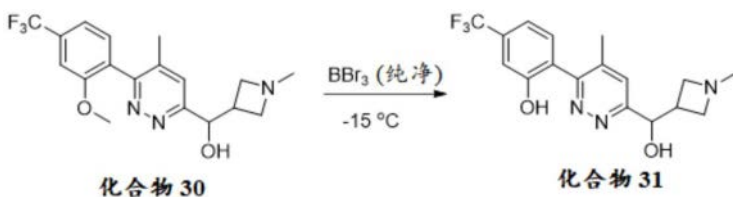


[0552] 如实施例26步骤1-4中所述,从1-(叔丁氧基羰基)氮杂环丁烷-3-甲酸开始制备3-(羟基(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(中间体-30-1)。

[0553] 向中间体-30-1 (78mg) 在DCM(1mL)中的溶液中添加TFA(0.5mL)。将混合物在室温下搅拌1h。将溶剂在真空中去除并溶解于1,2-二氯乙烷中。向溶液中添加三乙胺(20mg, 1.1当量)、HCHO(17mg, 37%在水中, 1.2当量)。将混合物在室温下搅拌30min, 然后添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (91mg, 1.5当量)。完成后, 将反应用饱和 NaHCO_3 水溶液淬灭。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇(化合物30)(48mg, 79%)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 368.2。

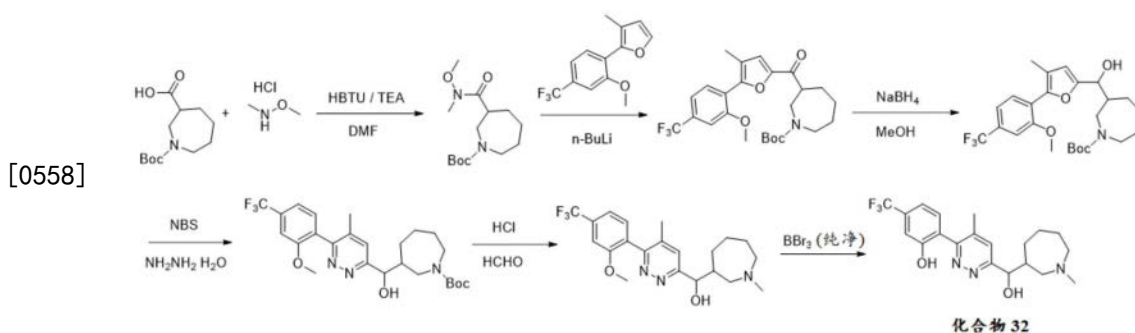
[0554] 实施例31: 2-(6-(羟基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物31)的合成

[0555]



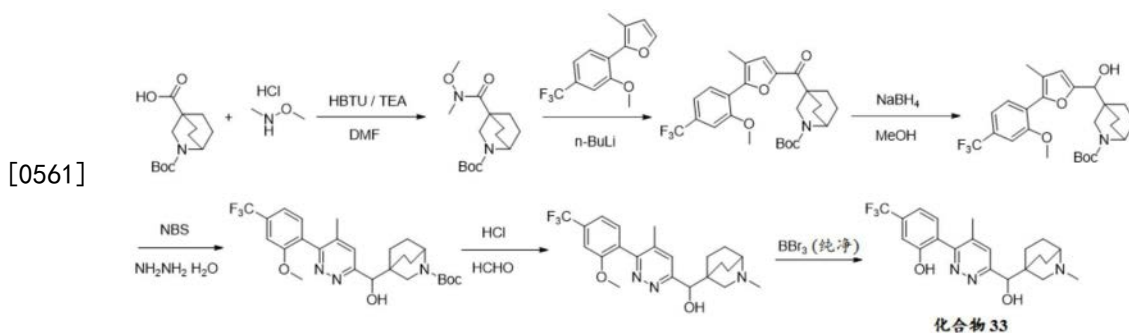
[0556] 如实施例25步骤6中所述,从(6-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲醇(化合物30)开始制备2-(6-(羟基(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)甲基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物31)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 354.0。

[0557] 实施例32: 2-(6-(羟基(1-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物32)的合成



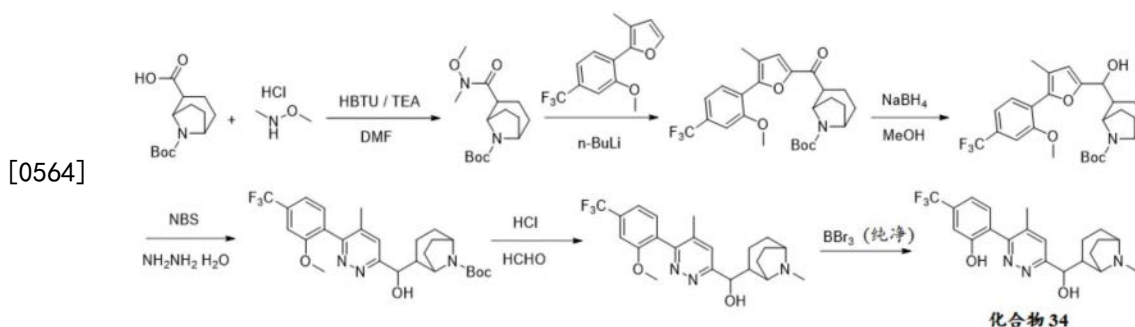
[0559] 如实施例27中所述,从1-(叔丁氧基羰基)氮杂环庚烷-3-甲酸开始制备2-(6-(羟基(1-甲基氮杂环庚烷-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物32)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 396.1。

[0560] 实施例33: 2-(6-(羟基(2-甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-4-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物33)的合成



[0562] 如实施例27中所述,从2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-4-甲酸开始制备2-(6-(羟基(2-甲基-2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-4-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物33)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 408.2。

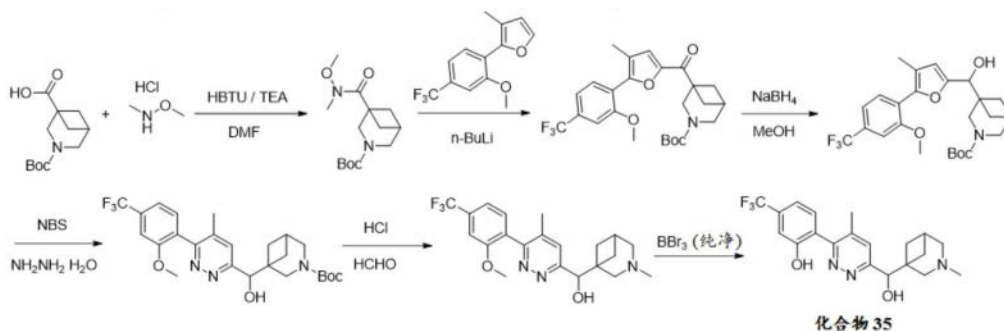
[0563] 实施例34: 2-(6-(羟基(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物34)的合成



[0565] 如实施例27中所述,从8-(叔丁氧基羰基)-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-甲酸开始制备2-(6-(羟基(8-甲基-8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-2-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物34)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 408.1。

[0566] 实施例35: 2-(6-(羟基(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-1-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物35)的合成

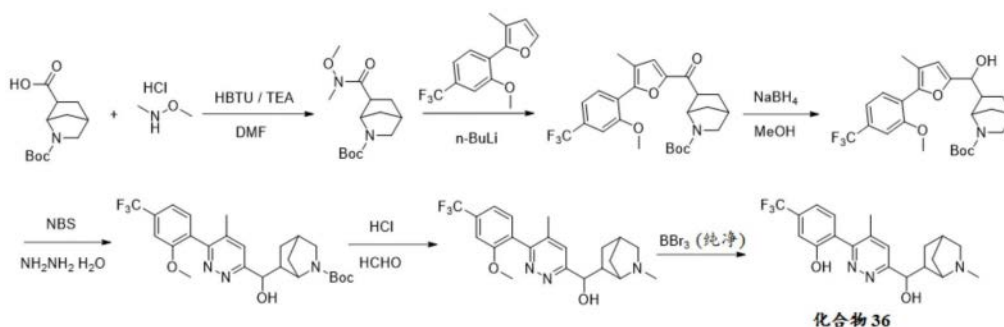
[0567]



[0568] 如实施例27中所述,从3-(叔丁氧基羰基)-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-1-甲酸开始制备2-(6-(羟基(3-甲基-3-氮杂双环[3.1.1]庚烷-1-基)甲基)-4-甲基噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物35)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 394.2。

[0569] 实施例36: 2-(6-(羟基(2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)甲基)-4-甲基噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物36)的合成

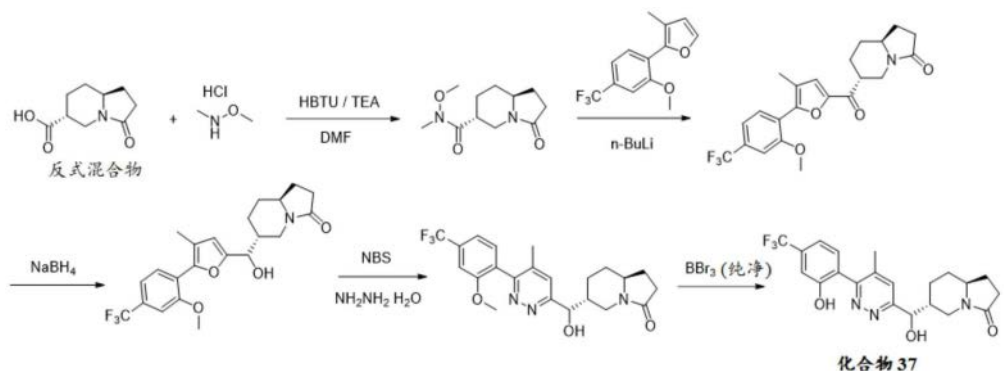
[0570]



[0571] 如实施例27中所述,从2-(叔丁氧基羰基)-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-甲酸开始制备2-(6-(羟基(2-甲基-2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-6-基)甲基)-4-甲基噻唑-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物36)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 394.0。

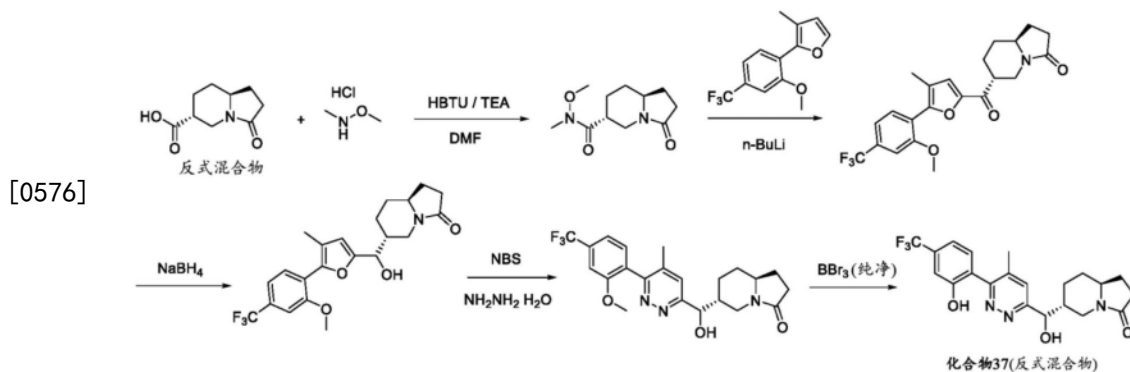
[0572] 实施例37: (6R,8aS)-6-((R)-羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基噻唑-3-基)甲基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮(化合物37)的合成

[0573]



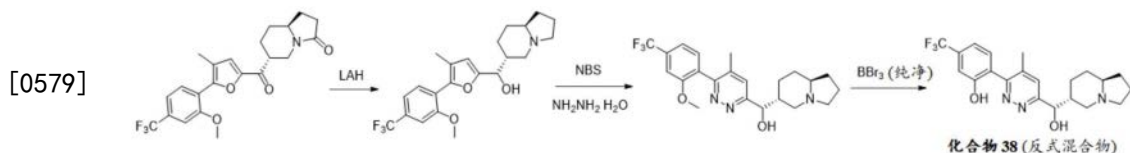
[0574] 如实施例27中所述,从3-氧代八氢吡啶啉-6-甲酸(反式异构体的混合物)开始制备6-(羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基噻唑-3-基)甲基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮(反式异构体的混合物)(化合物37)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 422.2。

[0575] 实施例37: (6R,8aS)-6-((R)-羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基噻唑-3-基)甲基)六氢吡啶啉-3(2H)-酮(反式异构体的混合物)(化合物37)的合成



[0577] 如实施例27中所述,从3-氧代八氢吡啶-6-甲酸(反式异构体的混合物)开始制备6-(羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基吡嗪-3-基)甲基)六氢吡啶-3(2H)-酮(反式异构体的混合物)(化合物37)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 422.2。

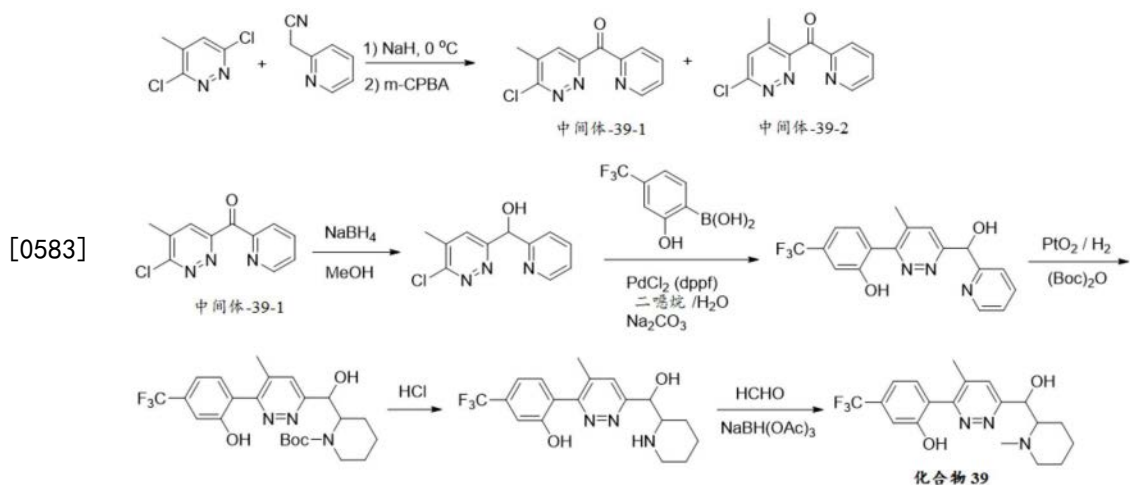
[0578] 实施例38:2-(6-(羟基(八氢吡啶-6-基)甲基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(反式异构体的混合物)(化合物38)的合成



[0580] 在0℃下,在 N_2 下,向来自实施例37中的6-(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基吡嗪-2-基)六氢吡啶-3(2H)-酮(反式异构体的混合物)(32mg, 1.0当量)在无水THF(5mL)中的溶液中添加LAH(1M在乙醚中, 0.76mL, 10当量)。将所得混合物在55℃下加热15h。将反应用1N NaOH淬灭并用DCM(3x20 mL)萃取,并在真空中浓缩以得到(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基吡嗪-2-基)(八氢吡啶-6-基)甲醇(24mg, 77%)。

[0581] 如实施例24步骤6和实施例25步骤6中所述,从(5-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-甲基吡嗪-2-基)(八氢吡啶-6-基)甲醇(反式异构体的混合物)开始制备2-(6-(羟基(八氢吡啶-6-基)甲基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(反式异构体的混合物)(化合物38)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 408.4。

[0582] 实施例39:2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-2-基)甲基)-4-甲基吡嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物39)的合成



[0584] 在0℃下,向3,6-二氯-4-甲基吡嗪(820mg, 5mmol)和2-吡啶基乙腈(610mg,

5.2mmol) 在无水DMA (8mL) 中的溶液中分批添加NaH (420mg, 10.5mmol, 60%)。在30min后, 在0℃下, 经2min将m-CPBA (1.2g, 5mmol, 72%纯度) 分批添加至溶液中。将反应混合物用EtOAc (20mL) 稀释并在0℃下再搅拌10min。在0℃下, 将饱和NaHCO₃水溶液 (20mL) 添加至溶液中并将混合物搅拌10min。将混合物用水 (20mL) 稀释。分离有机层并将水相用EtOAc (3x20 mL) 萃取。将合并的有机层用水 (3x30 mL)、饱和NaHCO₃ (50mL)、盐水 (50mL) 洗涤并经Na₂SO₄干燥。浓缩溶剂并将固体在EtOAc (10mL) 中超声处理并通过过滤收集。将固体在硅胶柱上进一步纯化以得到(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-2-基)甲酮(中间体-39-1) (298mg)。

[0585] 在0℃下, 向(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-2-基)甲酮(中间体-39-1) (100mg, 1.0当量) 在MeOH (5mL)、THF (5mL) 中的溶液中添加NaBH₄ (8mg, 0.5当量)。将所得混合物在0℃下搅拌15min。将反应用饱和NaHCO₃水溶液淬灭, 并然后用乙酸乙酯萃取以得到(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-2-基)甲醇 (100mg)。

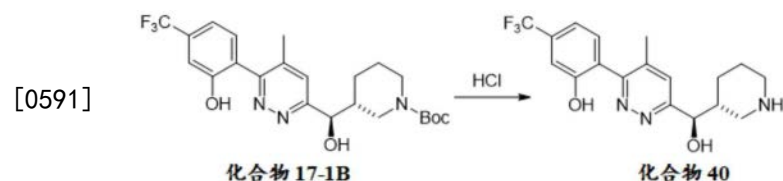
[0586] 将(6-氯-5-甲基哒嗪-3-基)(吡啶-2-基)甲醇 (100mg, 1.0当量)、(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸 (115mg, 1.3当量)、PdCl₂(dppf) (28mg, 0.1当量) 和Na₂CO₃ (100mg, 2.0当量) 在二噁烷 (5mL) 和水 (2mL) 中的混合物在100℃下加热8h。将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 稀释, 用水、盐水洗涤并在真空中浓缩。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到2-(6-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 (102mg)。

[0587] 向2-(6-(羟基(吡啶-2-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 (100mg, 1.0当量) 在MeOH (20mL) 和水 (0.2mL) 中的溶液中添加PtO₂ (50mg, 0.8当量) 和(Boc)₂O (78mg, 1.3当量)。将混合物通过鼓泡N₂气体脱气20min, 并然后在室温下, 在H₂(气球)下氢化1.5h。通过过滤去除催化剂并将溶剂在真空中浓缩。将粗混合物在硅胶柱上纯化以得到3-(羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-2-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (42mg)。

[0588] 向2-(羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (42mg) 在DCM (1mL) 中的溶液中添加HCl (4N, 1mL)。将混合物在室温下搅拌25min。将混合物在真空中浓缩以得到2-(6-(羟基(哌啶-2-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 (35mg, HCl盐)。

[0589] 向2-(6-(羟基(哌啶-2-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚HCl盐 (35mg, 1.0当量) 在1,2-二氯乙烷 (5mL) 和MeOH (0.5mL) 中的溶液中添加三乙胺 (1.0当量)、HCHO (8.5mg, 37%在水中, 1.2当量) 和1滴AcOH。将混合物在室温下搅拌15min并添加NaBH(OAc)₃ (29mg, 1.5当量)。将所得混合物在室温下搅拌30min, 用饱和NaHCO₃水溶液淬灭并在室温下搅拌10min。将混合物用DCM (4x25 mL) 萃取。将合并的有机萃取物浓缩并将残余物在硅胶柱上纯化以得到呈白色固体的2-(6-(羟基(1-甲基哌啶-2-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物39) (22mg)。ESI-MS (EI⁺, m/z): 382.2。

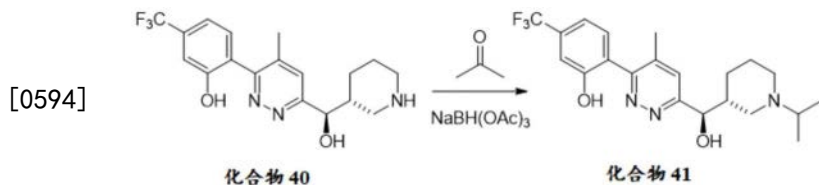
[0590] 实施例40: 2-(6-((R)-羟基((R)-哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物40)的合成



[0592] 向化合物17-1B (55mg) 在DCM (0.5mL) 中的溶液中添加4N在二噁烷中的HCl (1mL)。

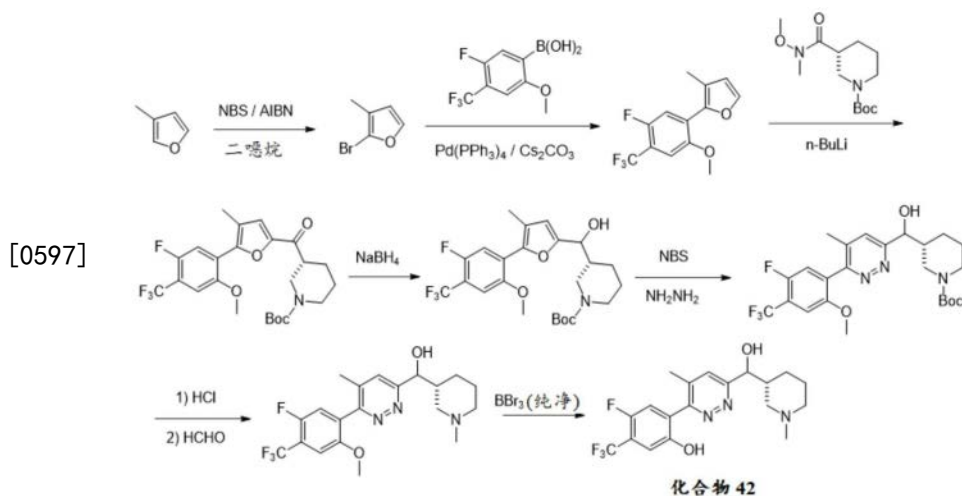
将混合物在室温下搅拌30min并在真空中浓缩以得到2-(6-((R)-羟基((R)-哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物40)(46mg, 98%)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 368.1。

[0593] 实施例41: 2-(6-((R)-羟基((R)-1-异丙基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物41)的合成



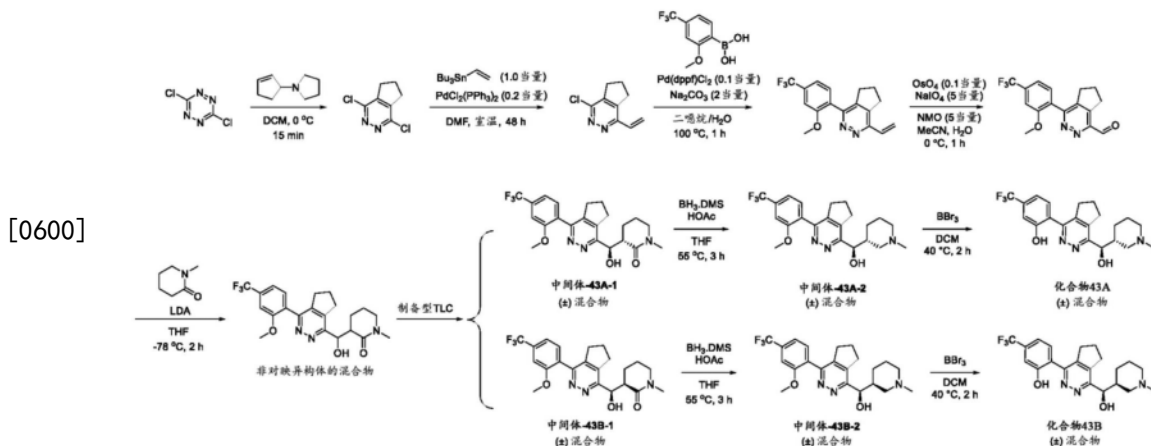
[0595] 将2-(6-((R)-羟基((R)-哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物40)(20mg, 1.0当量)HCl盐和无水丙酮(9mg, 3当量)在无水的1,2-二氯乙烷(2mL)中合并。向混合物中添加TEA(6mg, 1.2当量)和一滴AcOH(约5mg)。将混合物在室温下搅拌5h并添加 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (52mg, 5.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌1h并然后在50℃下加热过夜。将反应混合物冷却并用饱和 NaHCO_3 淬灭。将残余物在硅胶柱上纯化以提供2-(6-((R)-羟基((R)-1-异丙基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物41)(5mg, 26%)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 410.2。

[0596] 实施例42: 4-氟-2-(6-((R)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物42)的合成



[0598] 如实施例24步骤1-7中所述,使用步骤2和实施例25步骤6中的(5-氟-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸制备4-氟-2-(6-((R)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚(化合物42)。ESI-MS(EI^+ , m/z): 400.1。

[0599] 实施例43: 2-(4-((R)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(±)混合物(化合物43A)和2-(4-((R/S)-羟基((R/S)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(±)混合物(化合物43B)的合成



[0601] 在0℃下,经15分钟向3,6-二氯-1,2,4,5-四嗪(5.0g,33.1mmol)在二氯甲烷(50mL)中的溶液中逐滴添加1-(环戊-2-烯-1-基)吡咯烷(4.83mL,33.1mmol)。再过15分钟后,将反应通过添加30mL的10%柠檬酸水溶液(50mL)和水(30mL)淬灭。将反应从冰浴中移出并剧烈搅拌5分钟。然后将反应混合物用3×30mL CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用盐水(30mL)冲洗,用MgSO₄干燥,过滤并浓缩至干。通过柱色谱法纯化得到呈白色固体的1,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]哒嗪(3.4g,54%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d):δ3.10(t,J=7.8Hz,4H),2.36-2.14(m,2H)。

[0602] 向1,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃(3.4g,17.99mmol)在DMF(200mL)中的溶液中添加三丁基(乙烯基)锡烷(5.7g,17.99mmol,1.0当量)和PdCl₂(PPh₃)₂(1.26g,10.37mmol,0.2当量)。在N₂的气氛下,将所得混合物在室温下搅拌48h。将反应溶液用水稀释,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并通过柱色谱法纯化以得到呈白色固体的1-氯-4-乙烯基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃(1.78g,54%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d): δ 6.94(dd,J=11.2,11.6Hz,1H),6.38(d,J=17.6Hz,1H),5.71(d,J=11.2Hz,1H),3.08(dt,J=32.8,7.6Hz,4H),2.23(q,J=7.6Hz,2H)。

[0603] 向1-氯-4-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃(1.78g, 9.85mmol)在3:1二噁烷/H₂O(24mL)中的溶液中添加(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(3.25g, 14.78mmol, 1.5当量)、Na₂CO₃(2.09g, 19.71mmol, 2.0当量)和Pd(dppf)Cl₂(721mg, 0.99mmol, 0.1当量)。将所得混合物在100℃下搅拌1h。将反应溶液用水稀释,用EtOAc萃取,经Na₂SO₄干燥,过滤并通过柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的1-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃(1.87g, 59%)。ESI-MS(EI⁺):m/z 321.10。

[0604] 向1-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-4-乙基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]吡嗪(1.87g, 5.84mmol, 1当量)在1:1ACN/H₂O(20mL)中的溶液中添加NaIO₄(6.24g, 29.19mmol, 5当量)、OsO₄(0.1mg, 0.58mmol, 0.1当量)和NMO(3.42g, 29.19mmol, 5当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1h。将反应溶液用EtOAc和H₂O稀释并将有机层干燥(Na₂SO₄), 过滤并浓缩。将残余物通过柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]吡嗪-1-甲醛(180mg, 10%)。¹H NMR(400MHz, 氯仿-d): δ10.52(s, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.41(d, J=7.8Hz, 1H), 7.25(s, 1H), 3.88(s, 3H), 3.42(t, J=7.6Hz, 2H), 2.88(t, J=7.6Hz, 2H), 2.22-2.13(m, 2H)。

[0605] 在-78℃下,向1-甲基哌啶-2-酮(180mg,0.67mmol,1.2当量)在THF(4mL)中的溶液

中添加LDA (698mL, 2M, 1.4mmol, 2.5当量)。1h后, 添加4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-甲醛 (180mg, 0.558mmol, 1当量) 并将反应在-78℃下再搅拌1h。将反应溶液用EtOAc和H₂O稀释并将有机层干燥 (Na₂SO₄), 过滤并浓缩。通过柱色谱法纯化并然后通过制备型TLC (1:20MeOH/DCM) 纯化三次得到(S/R)-3-((R/S)-羟基(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)甲基)-1-甲基哌啶-2-酮(±)混合物(中间体-43A-1) (80mg, 33%) 和(R/S)-3-((R/S)-羟基(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)甲基)-1-甲基哌啶-2-酮(±)混合物(中间体-43B-1) (80mg, 33%)。

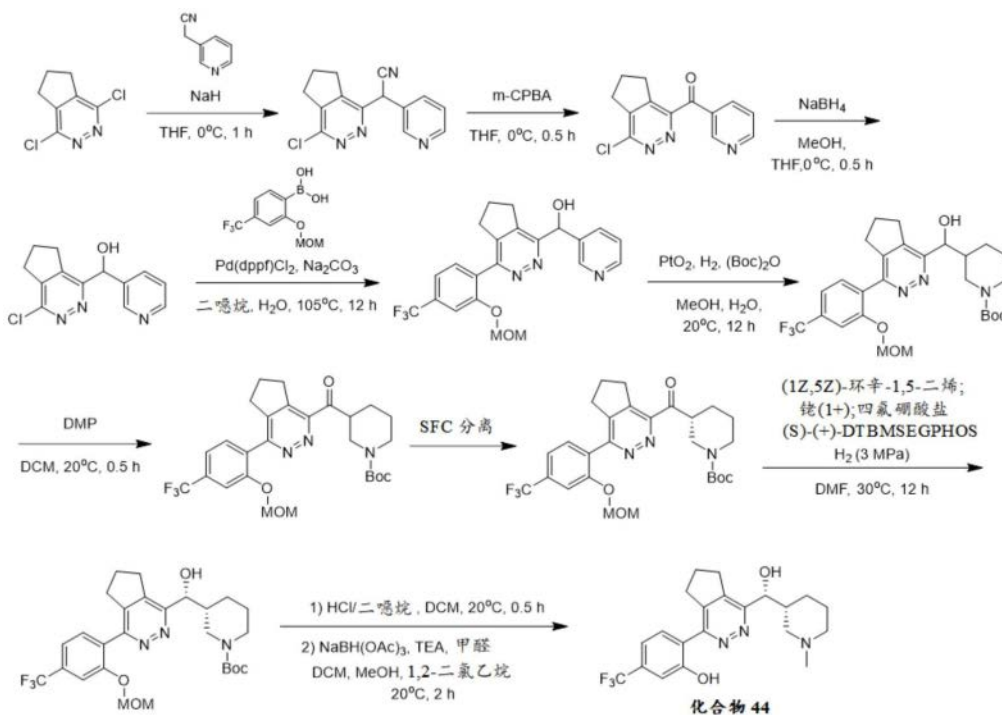
[0606] 在0℃下, 在N₂的气氛下, 向中间体-43A-1 (80mg, 0.18mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中添加BH₃·DMS (140mg, 1.84mmol, 10.0当量)。将反应混合物加热至55℃, 持续2h并然后冷却至0℃, 并添加AcOH (0.5mL)。将所得混合物在55℃下搅拌1h。将反应溶液用MeOH稀释并然后在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的(R)-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基醇(±)混合物(中间体-43A-2) (80mg, 粗品)。ESI-MS(EI⁺): m/z 422.15。

[0607] 在0℃下, 在N₂下, 向中间体-43A-2 (80mg) 在DCM (1mL) 中的溶液中添加BBr₃ (3mL)。将所得混合物在40℃下搅拌2h。将反应溶液用MeOH稀释, 在真空中浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体的2-(4-((R)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(±)混合物(化合物43A) (9.5mg, 12%)。ESI-MS(EI⁺): m/z 408.10。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.52 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.89 (s, 1H), 3.78 (d, J=12.2Hz, 1H), 3.43 (d, J=12.4Hz, 1H), 3.30-3.17 (m, 2H), 3.11 (t, J=7.6Hz, 2H), 3.05-2.90 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.65-2.52 (m, 1H), 2.19 (p, J=7.6Hz, 2H), 1.97 (dq, J=14.6, 3.6Hz, 1H), 1.85-1.71 (m, 1H), 1.58-1.40 (m, 2H)。

[0608] 在0℃下, 在N₂的气氛下, 向中间体-43B-1 (80mg, 0.18mmol) 在THF (1mL) 中的溶液中添加BH₃·DMS (140mg, 1.84mmol, 10.0当量)。将反应混合物加热至55℃, 持续2h并然后冷却至0℃, 并添加AcOH (0.5mL)。将所得混合物在55℃下搅拌1h。将反应溶液用MeOH稀释并然后在真空中浓缩以得到呈黄色油状物的(R)-(4-(2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基醇(±)混合物(中间体-43B-2) (60mg, 粗品)。ESI-MS(EI⁺): m/z 422.15。

[0609] 在0℃下, 在N₂下, 向中间体-43B-2 (60mg) 在DCM (1mL) 中的溶液中添加BBr₃ (3mL)。将所得混合物在40℃下搅拌2h。将反应溶液用MeOH稀释, 在真空中浓缩并通过制备型HPLC纯化以得到呈白色固体的2-(4-((R/S)-羟基((R/S)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(±)混合物(化合物43B) (9.2mg, 16%)。ESI-MS(EI⁺): m/z 408.10。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄): δ 8.52 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 2H), 4.96 (d, J=6.4Hz, 1H), 3.45 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.34-3.20 (m, 5H), 3.15-3.11 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.60-2.56 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 2H), 2.07-2.04 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H)。

[0610] 实施例44: 2-(4-((R)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚(±)混合物(化合物44)的合成



[0612] 在0℃下,在N₂下,向1,4-二氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]吡嗪(10.5g, 55.54mmol)和2-(3-吡啶基)乙腈(6.56g, 55.54mmol, 5.97mL)在THF(100mL)中的混合物中分批添加NaH(4.67g, 116.64mmol, 60%纯度)。将混合物在0℃下搅拌1h。在0℃下,经10min将m-CPBA(17.57g, 61.10mmol, 60%纯度)分批添加至溶液中。将混合物在0℃下搅拌0.5h。LCMS显示反应完成。将反应在0℃下通过添加饱和NaHCO₃(100mL)淬灭并将混合物搅拌10min。将混合物用水(200mL)稀释并用EA(100mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(250mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到残余物。将残余物在20℃下用MTBE(50mL)研磨0.5h并过滤以得到呈棕色固体的(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]吡嗪-1-基)(吡啶-3-基)甲酮(7.28g, 50%)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ9.08(d, J=1.6Hz, 1H), 8.85(dd, J=2.0, 5.2Hz, 1H), 8.32(td, J=2.0, 8.0Hz, 1H), 7.66-7.57(m, 1H), 3.32(t, J=7.6Hz, 2H), 3.09(t, J=7.6Hz, 2H), 2.17(quin, J=7.6Hz, 2H)。

[0613] 在0℃下,向(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]吡嗪-1-基)(吡啶-3-基)甲酮(7.2g, 27.73mmol)在THF(40mL)和MeOH(40mL)中的混合物中分批添加NaBH₄(1.05g, 27.73mmol)。将混合物在0℃下搅拌0.5h。在0℃下,将反应用饱和NaHCO₃(100mL)淬灭并用EA(80mL×3)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化以得到呈无色油状物的(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]吡嗪-1-基)(吡啶-3-基)甲醇(5.1g, 70%)。¹HNMR(400MHz, DMSO-d₆): δ8.58(d, J=2.0Hz, 1H), 8.47(dd, J=1.6, 5.2Hz, 1H), 7.80-7.73(m, 1H), 7.37(dd, J=4.8, 8.0Hz, 1H), 6.55(d, J=5.2Hz, 1H), 6.14(d, J=4.4Hz, 1H), 3.23-3.10(m, 1H), 2.93(t, J=7.6Hz, 2H), 2.85-2.72(m, 1H), 2.13-1.94(m, 2H)。

[0614] 在N₂下,向(4-氯-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]吡嗪-1-基)(吡啶-3-基)甲醇(5.1g, 19.49mmol)和(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)硼酸(6.33g, 25.33mmol)在二噁烷(40mL)和H₂O(20mL)中的混合物中添加Na₂CO₃(5.16g, 48.72mmol)和Pd(dppf)Cl₂(713mg, 974.37μmol)。将混合物在105℃下搅拌12h。将混合物倾倒至水(100mL)中并用乙酸

乙酯(80mL×3)萃取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)(吡啶-3-基)甲醇(4.2g,50%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.65(d,J=2.0Hz,1H),8.48(dd,J=1.6,4.4Hz,1H),7.85(d,J=7.6Hz,1H),7.61(d,J=7.6Hz,1H),7.57(s,1H),7.51(d,J=7.6Hz,1H),7.39(dd,J=4.8,7.6Hz,1H),6.52(d,J=4.4Hz,1H),6.22(d,J=4.4Hz,1H),5.30-5.24(m,2H),3.26(s,3H),3.22-3.13(m,1H),2.87-2.78(m,1H),2.75(dt,J=3.6,7.6Hz,2H),2.04-1.89(m,2H)。

[0615] 在20℃下,在N₂下,向(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)(吡啶-3-基)甲醇(4.2g,9.74mmol)在MeOH(500mL)和H₂O(5mL)中的混合物中添加PtO₂(1.77g,7.79mmol)和Boc₂O(2.76g,12.66mmol,2.91mL)。将悬浮液在真空下脱气并用H₂吹扫数次。将混合物在H₂(15psi)下在20℃下搅拌12h。将混合物通过硅藻土垫过滤并将滤液浓缩以得到呈黄色固体的3-(羟基(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.4g,94%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d):δ7.59(d,J=8.0Hz,1H),7.55(s,1H),7.43(d,J=8.0Hz,1H),5.20-5.15(m,2H),4.93-4.79(m,1H),3.46-3.38(m,3H),3.15-3.01(m,2H),3.00-2.91(m,2H),2.89(dd,J=5.2,8.8Hz,2H),2.21(td,J=6.8,13.6Hz,1H),2.12(ddd,J=4.8,8.4,16.4Hz,2H),1.79-1.65(m,2H),1.60(s,2H),1.48-1.40(m,9H)。

[0616] 在0℃下,向3-(羟基(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(5.3g,9.86mmol)在DCM(60mL)中的混合物中分批添加DMP(4.60g,10.85mmol,3.36mL)。将混合物在20℃下搅拌0.5h。LCMS显示反应完成。将反应用饱和NaHCO₃(100mL)淬灭并用DCM(80mL×3)萃取。将有机层用盐水(100mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到残余物。将残余物通过柱色谱法纯化以得到呈黄色固体的3-(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.18g,60%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d):δ7.63(d,J=8.0Hz,1H),7.57(s,1H),7.45(d,J=7.6Hz,1H),5.19(s,2H),4.30(s,1H),4.19-4.09(m,1H),3.42(s,3H),3.42-3.37(m,2H),3.36-3.26(m,1H),2.90(t,J=7.6Hz,2H),2.29-2.21(m,1H),2.14(quin,J=7.6Hz,2H),1.83(dd,J=4.4,8.8Hz,1H),1.76-1.56(m,4H),1.47-1.40(m,9H)。

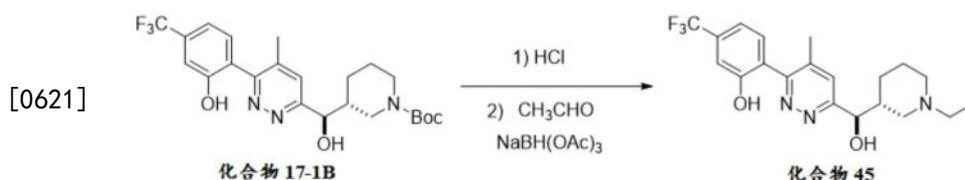
[0617] 将3-(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(3.18g,5.94mmol)通过SFC分离纯化以得到呈黄色固体的(R)-3-(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(1.2g,38%)。¹H NMR(400MHz,氯仿-d):δ7.63(d,J=7.6Hz,1H),7.57(s,1H),7.45(d,J=8.0Hz,1H),5.19(s,2H),4.30(s,1H),4.14(dd,J=4.0,13.2Hz,1H),4.07-3.82(m,1H),3.42(s,3H),3.40(s,1H),3.32(d,J=6.0Hz,1H),3.09-2.94(m,1H),2.90(t,J=8.0Hz,2H),2.30-2.21(m,1H),2.14(quin,J=7.6Hz,2H),1.83(dd,J=4.8,8.8Hz,1H),1.69(s,3H),1.51-1.37(m,9H)。

[0618] 在N₂气氛下,向(R)-3-(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]呋喃-1-羰基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.5g,933.61μmol)在DMF(5mL)中的溶液中添加(1Z,5Z)-环辛-1,5-二烯;铯(1+);四氟硼酸盐(38mg,93.36μmol)和(S)-(+)-

DTBMSEGPPOS (132mg, 112.03 μ mol)。将悬浮液脱气并用H₂吹扫3次。将混合物在H₂ (3MPa) 下在30℃下搅拌12h。将混合物倾倒入水 (10mL) 中并用乙酸乙酯 (5mL $\times$ 3) 萃取。将有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥并浓缩以得到呈黄色油状物的(R)-3-((R)-羟基(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]哒嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.5g, 99.6%)。¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) : δ 7.58 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.84 (s, 1H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.14-3.05 (m, 2H), 2.95-2.90 (m, 1H), 2.27-2.19 (m, 1H), 2.17-2.08 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 2H), 1.46 (d, J=1.6Hz, 2H), 1.43 (s, 9H)。

[0619] 在20℃下, 向(R)-3-((R)-羟基(4-(2-(甲氧基甲氧基)-4-(三氟甲基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]哒嗪-1-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (0.74g, 1.38mmol) 在DCM (1mL) 中的混合物中添加1,4-二噁烷; 盐酸盐 (1mL)。将混合物在20℃下搅拌0.5h。在真空中去除溶剂得到黏稠固体中间体。将固体溶解于MeOH (2mL) 和1,2-二氯乙烷 (10mL) 中。然后向混合物中添加TEA (153mg, 1.51mmol)、甲醛 (112mg, 1.38mmol)。将混合物在20℃下搅拌15min, 然后分批添加NaBH(OAc)₃ (438mg, 2.06mmol) 并将混合物在20℃下搅拌2h。LCMS显示反应完成。将混合物浓缩以得到残余物。将残余物通过制备型HPLC (中性条件) 纯化以得到呈白色固体的2-(4-((R)-羟基((R)-1-甲基哌啶-3-基)甲基)-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]哒嗪-1-基)-5-(三氟甲基)苯酚 (化合物44) (33mg, 6%)。LCMS (ESI⁺) : m/z 408.1 (M+H)⁺。¹H NMR (400MHz, 甲醇-d₄) : δ 7.68 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.77 (d, J=8.8Hz, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 1H), 3.20 (t, J=7.6Hz, 1H), 3.10 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.90 (d, J=11.6Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.36-2.25 (m, 1H), 2.18 (quin, J=7.6Hz, 2H), 2.12-2.04 (m, 2H), 1.71 (d, J=13.2Hz, 1H), 1.63-1.49 (m, 1H), 1.36-1.22 (m, 1H), 1.17-1.03 (m, 1H)。

[0620] 实施例45: 2-(6-((R)-((R)-1-乙基哌啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 (化合物45) 的合成



[0622] 如实施例17中所述, 从(R)-3-((R)-羟基(6-(2-羟基-4-(三氟甲基)苯基)-5-甲基哒嗪-3-基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯 (化合物17-1B) 开始制备2-(6-((R)-((R)-1-乙基哌啶-3-基)(羟基)甲基)-4-甲基哒嗪-3-基)-5-(三氟甲基)苯酚 (化合物45)。ESI-MS (EI⁺, m/z) : 396.2。

[0623] 实施例46: 人单核细胞IL-1b测定

[0624] 将连续稀释的测试化合物与200mL新鲜人全血一起温育0.5小时。在37℃下用100ng/mL脂多糖 (LPS) 引发细胞3.5小时, 然后用5mM ATP刺激额外45分钟。用市售ELISA试剂盒测定上清液中IL-1b浓度。阴性对照是没有刺激的孔, 而阳性对照是有刺激但仅有DMSO而没有添加化合物的孔。扣除背景后, 然后将化合物处理孔相对于阳性对照归一化以进行IC₅₀计算。

[0625] IC₅₀值如下表所示。

[0626]

化合物	IL-1b (IC ₅₀)	化合物	IL-1b (IC ₅₀)	化合物	IL-1b (IC ₅₀)	化合物	IL-1b (IC ₅₀)
1	B	1A	B	1B	A	2	B
3	A	4	C	5	A	6	B
7	A	8	A	9	A	10	C
11	A	12	B	13	B	14	A
15	A	16	A	17A	A	17B	A
17C	A	17D	B	18	A	19	A
20	A	21	C	22	A	23	C
24	A	25	A	26	A	27A	B
27B	C	28A	A	28B	B	29	B
30	C	31	A	32	A	33	B
34	A	35	B	36	A	37	B
38	B	39	A	40	A	41	A
42	A	43A	A	43B	B	44	A
45	A						

[0627] A: IC₅₀<500nM; B: 500nM≤IC₅₀<3μM; C: 3μM≤IC₅₀<10μM

[0628] 本文描述的示例和实施方案仅用于说明性目的,并且在一些实施方案中,各种修改或变化将被包括在所附权利要求的公开的权限和范围内。