(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 105658636 B
(45)授权公告日 2019.05.14

(21)申请号 201480057481.8

(22)申请日 2014.09.04

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 105658636 A

(43)申请公布日 2016.06.08

(30)优先权数据
61/873,755 2013.09.04 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2016.04.19

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2014/054043 2014.09.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2015/035015 EN 2015.03.12

(73)专利权人 瑞雷克萨治疗公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 拉朱·莫汉

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
代理人 李平 郑霞

(51)Int.Cl.
C07D 401/04(2006.01)
C07D 409/14(2006.01)

(56)对比文件
CN 102584705 A,2012.07.18,
CN 101248048 A,2008.08.20,
WO 2007034279 A2,2007.03.29,
US 2010331295 A1,2009.07.08,
Paul Martres等.The discovery of equipotent PPARa/c dual activators.《Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters》.2008,第18卷(第23期),第6253页Table 6.

审查员 李占成

权利要求书3页 说明书55页 附图2页

(54)发明名称

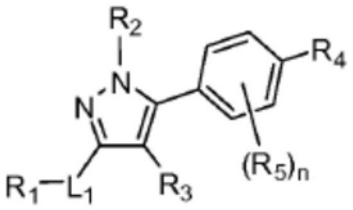
肝脏X受体(LXR)调节剂

(57)摘要

本文描述肝脏X受体(LXR)调节剂和利用LXR调节剂治疗LXR相关的疾病、病症或病状的方法。本文还描述含有此类化合物的药物组合物。

CN 105658636 B

1.一种式(IA)化合物：



(IA)

或其药学上可接受的盐，其中：

L_1为键；

R_1为C_1-C_6卤代烷基或-C(=O)N(R_9)$_2$；

R_2为C_1-C_6烷基；

R_3为氢；

R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基；

每个R_5独立地为卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

每个R_9独立地为氢、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

每个R_{10}独立地为氢或C_1-C_6烷基；

每个R_{11}独立地为-$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$或任选取代的C_1-C_6烷基，其中至少一个R_{11}是-$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}或-$SO_2N(R_{10})_2$；并且

n为0；并且

“任选取代的”指任选被1个羟基取代。

2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1为C_1-C_6卤代烷基。

3.如权利要求2所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1为-CF_3。

4.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_1为-C(=O)N(R_9)$_2$。

5.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_2为异丁基。

6.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_2为仲丁基。

7.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中至少一个R_{11}为-SO_2R_{10}。

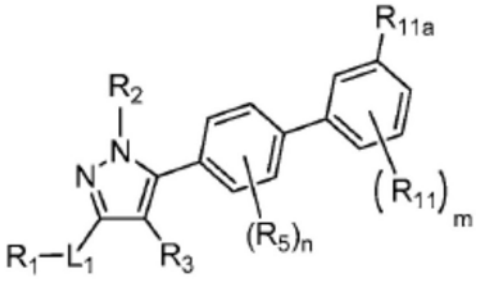
8.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中每个R_{10}独立地为C_1-C_6烷基。

9.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为-SO_2R_{10}并且R_{10}为C_1-C_6烷基；或R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2R_{10}；并且一个R_{11}为任选取代的C_1-C_6烷基。

10.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，其中一个R_{11}为-SO_2CH_3，并且一个R_{11}为-CH_2OH。

11.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基。

12.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(IB)化合物：



(IB)

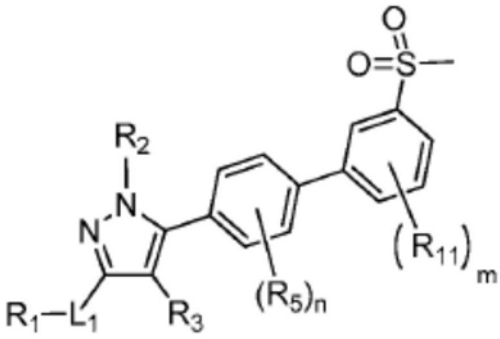
其中：

R_{11a}为$-NR_{10}SO_2R_{10}$、$-SOR_{10}$、$-SO_2R_{10}$或$-SO_2N(R_{10})_2$；并且

m为0或1；

或其药学上可接受的盐。

13.如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物为式(IC)化合物：



(IC)

其中m为0或1；

或其药学上可接受的盐。

14.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

$-L_1-R_1$为$-CF_3$；

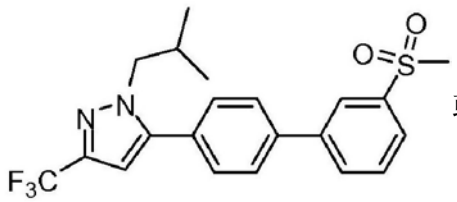
R_2为异丁基或仲丁基；

R_3为氢；

R_4为被两个R_{11}取代的苯基，其中一个R_{11}为$-SO_2CH_3$并且一个R_{11}为$-CH_2OH$；或R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为$-SO_2R_{10}$并且R_{10}为CH_3；并且

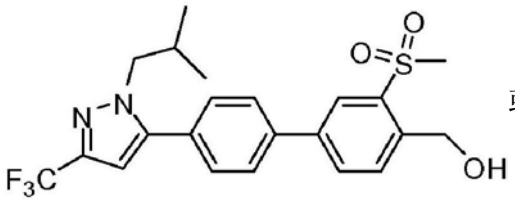
n为0。

15.如权利要求1所述的化合物，其为：



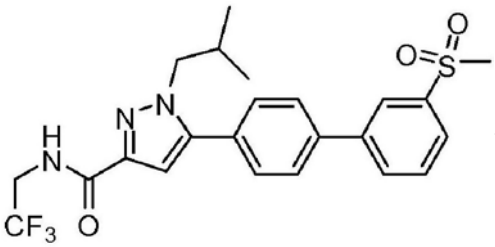
或其药学上可接受的盐。

16.如权利要求1所述的化合物，其为：



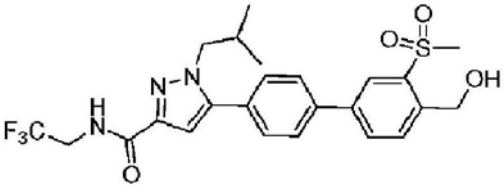
或其药学上可接受的盐。

17.如权利要求1所述的化合物，其为：



或其药学上可接受的盐。

18.如权利要求1所述的化合物，其选自：



或其药学上可接受的盐。

19.一种药物组合物，其包含如权利要求1-18中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及药学上可接受的载体。

20.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在制备用于在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的药物中的用途，其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状为升高的脂质水平、升高的胆固醇水平、低HDL-胆固醇、动脉粥样硬化病、糖尿病、代谢综合征、血脂异常、脓毒病、炎性疾病、皮肤病、肝脏胆汁郁积、肝脏纤维变性、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、受损/可改善的认知功能、HIV、癌症和年龄相关形式的黄斑变性。

21.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在制备用于在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的药物中的用途，其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状为高LDL-胆固醇。

22.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在制备用于在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的药物中的用途，其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状为银屑病。

23.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在制备用于在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的药物中的用途，其中哺乳动物的所述疾病、病症或病状为急性黄斑变性。

肝脏X受体(LXR)调节剂

[0001] 本申请要求2013年9月4日提交的美国临时第61/873,755号的优先权的权益,该临时申请在此以引用的方式整体并入本文。

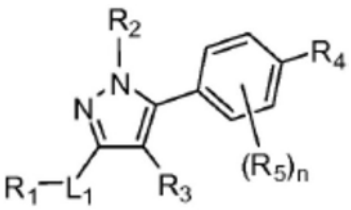
[0002] 发明背景

[0003] 首次被Willy,P.J.等("LXR,a nuclear receptor that defines a distinct retinoid response pathway,"Genes&Development 9:1033-1045(Cold Spring Harbor Laboratory Press))描述的肝脏X受体(LXR)是一种核激素超家族的成员并且由两种亚型(LXRα和LXRβ)组成。LXR调节多种生理反应,包括各种组织和细胞类型中的炎症、胆固醇吸收的调节、胆固醇消除(胆汁酸合成)和胆固醇从外周组织通过血浆脂蛋白向肝脏的转运。LXR还调节涉及葡萄糖代谢、脑内的胆固醇代谢和载脂蛋白诸如ApoE及其同工型的基因,该基因参与细胞分化和细胞凋亡、炎症、神经变性疾病和传染病(Geyeregger,R.等,Cell.Mol.Life Sci.2006,63:524-539)。LXR还调节黑色素瘤细胞和黑色素细胞中的基因,包括ApoE(Lim,K.M.等,J Invest Dermatol.(2013)133(4):1063-71)并且因此还是治疗某些类型的癌症的治疗靶标。

[0004] 发明概述

[0005] 本文描述用于调节LXR的式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物、包括此化合物的药物组合物和其使用方法。在一个方面中,为向在可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的治疗中的哺乳动物施用至少一种本文所述的LXR调节剂。

[0006] 在一个方面中,为式(I)化合物:

[0007] 

(I)

[0008] 其中:

[0009] A和B各自为氮,其中A和B键合在一起以形成五元杂芳基环;

[0010] L_1为键、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0011] R_1为-OR_9、-$N(R_9)_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)$N(R_9)_2$;

[0012] R_2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基或-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基;

[0013] R_3为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0014] R_4为芳基或杂芳基;其中芳基或杂芳基被至少一个R_{11}取代;

[0015] 每个R_5独立地为卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0016] R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基;

[0017] 每个R_9独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳

基或杂芳基；

[0018] 每个R_{10}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

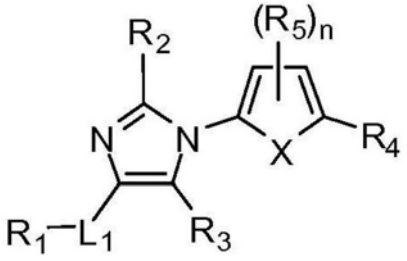
[0019] 每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-C(=O)R_{10}、-C(=O)OR_{10}、-C(=O)$N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、-C(=O)OCH_2SCH_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；并且

[0020] n为0-4；

[0021] 或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0022] 在一个实施方案中，为式I化合物，其中R_4为芳基。在另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基。在另一实施方案中，为式I化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式I化合物，其中L_1为键。在又另一实施方案中，为式I化合物，其中R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_1为-CF_3。在另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_1为-C(=O)R_8。在另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_1为-C(=O)R_8，并且R_8为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_1为C(=O)$N(R_9)_2$。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_2为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_2为异丁基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_3为氢。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式I化合物，其中R_3为卤素。

[0023] 在另一个方面中，为式(II)化合物：

[0024] 

(II)

[0025] 其中：

[0026] X为-O-、-S-或-C(R_6)=C(R_6)-；

[0027] L_1为键、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0028] R_1为-OR_9、-$N(R_9)_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)$N(R_9)_2$；

[0029] R_2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基或-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基；

[0030] R_3为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0031] R_4为芳基或杂芳基；其中芳基或杂芳基被至少一个R_{11}取代；

[0032] 每个R_5独立地为卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0033] 每个R_6独立地为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0034] R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0035] 每个R_9独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0036] 每个R_{10}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0037] 每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-C(=O)R_{10}、-C(=O)OR_{10}、-C(=O)$N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、-C(=O)OCH_2SCH_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；并且

[0038] n为0-2；

[0039] 或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0040] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中L_1为键。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基；并且R_1为-OH。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中L_1为-CH_2-。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_1为-C(=O)OR_8，并且R_8为C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中L_2为C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_2为H。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少两个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少两个R_{11}取代的苯基并且每个R_{11}独立地为卤素、任选取代的C_1-C_6烷基、-SO_2R_{10}、-$NR_{10}SO_2R_{10}$或-$SO_2N(R_{10})_2$。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中n为0。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_3为氢。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_3为卤素。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-。

[0041] 在另一个方面中，为一种药物组合物，其包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂、载体或粘合剂和式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0042] 在另一个方面中，为一种在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的方法，其包括向哺乳动物施用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0043] 在另一实施方案中，为一种在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的方法，其包括向哺乳动物施用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药；其中哺乳动物的疾病、病症或病状为升高的脂质水平、升高的胆固醇水平、低HDL-胆固醇、高LDL-胆固醇、动脉粥样硬化病、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、脓毒病、炎性疾病、传染病、皮肤病、结肠炎、胰腺炎、肝脏胆汁郁积、肝脏纤维变性、银屑病、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)、帕金森氏病(Parkinson's disease)、受损/可改善的认知功能、HIV、包括转移性癌症和转移性黑色素瘤的癌症和年龄相关形式的黄斑变性(湿性和干性)。

[0044] 在一些实施方案中，为一种在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的方法，其包括向哺乳动物施用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物或其药学上可接受的

盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药;其中哺乳动物的疾病、病症或病状为癌症。在一些实施方案中,癌症为恶性黑色素瘤。在一些实施方案中,ApoE水平在癌症中降低。在一些实施方案中,所述方法还包括施用第二治疗剂。在一些实施方案中,第二治疗剂为BRAF抑制剂。在一些实施方案中,BRAF抑制剂选自PDC-4032、GSK2118436和PLX-3603。在一些实施方案中,第二治疗剂为苹果酸舒尼替尼(sunitinib malate)、甲苯磺酸索拉非尼(sorafenib tosylate)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)或盐酸尼洛替尼(nilotinib hydrochloride)一水合物;或其组合。在前述实施方案的一些实施方案中,哺乳动物为人类。

[0045] 在一些实施方案中,为一种在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的方法,其包括向哺乳动物施用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药;其中哺乳动物的疾病、病症或病状为阿尔茨海默氏病。

[0046] 在一些实施方案中,为一种在哺乳动物中治疗可受益于LXR调节的疾病、病症或病状的方法,其包括向哺乳动物施用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药;其中哺乳动物的疾病、病症或病状为帕金森氏病。

[0047] 在另一个实施方案中,为式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物在制造用于治疗可受益于LXR调节(诸如本文所述的任何方法)的疾病、病症或病状的药剂中的用途。在另一个实施方案中,为用于本文所述的任何方法的式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物。在另一个实施方案中,为LXR调节剂在制造用于治疗哺乳动物的疾病、病症或病状的药剂中的用途,其中哺乳动物的疾病、病症或病状为升高的脂质水平、升高的胆固醇水平、低HDL-胆固醇、高LDL-胆固醇、动脉粥样硬化病、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、脓毒病、炎性疾病、传染病、皮肤病、结肠炎、胰腺炎、肝脏胆汁郁积、肝脏纤维变性、银屑病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、受损/可改善的认知功能、HIV、癌症(包括转移性癌症和转移性黑色素瘤)、急性黄斑变性和年龄相关形式的黄斑变性(湿性和干性)。在另一个实施方案中,为LXR调节剂和第二治疗剂在制造用于治疗哺乳动物的疾病、病症或病状的药剂中的用途,其中哺乳动物的疾病、病症或病状为升高的脂质水平、升高的胆固醇水平、低HDL-胆固醇、高LDL-胆固醇、动脉粥样硬化病、糖尿病、非胰岛素依赖型糖尿病、代谢综合征、血脂异常、脓毒病、炎性疾病、传染病、皮肤病、结肠炎、胰腺炎、肝脏胆汁郁积、肝脏纤维变性、银屑病、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、受损/可改善的认知功能、HIV、癌症(包括转移性癌症和转移性黑色素瘤)和年龄相关形式的黄斑变性(湿性和干性)。

[0048] 在另一个方面中,为一种调节LXR活性的方法,其包括使LXR或其部分与式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药接触。

[0049] 以引用的方式并入

[0050] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都以引用的方式并入本文,其引用的程度就如同特别地和单独地指示将每个单独的出版物、专利或专利申请以引用的方式并入一般。

[0051] 附图简述

[0052] 图1示出通过用于如实施例13中所概述的化合物4的QT-PCR分析的ABCA1基因表达。

[0053] 图2示出通过用于如实施例13中所概述的化合物4的QT-PCR分析的ABCG1基因表达。

[0054] 图3示出通过用于如实施例14中所概述的化合物4的QT-PCR分析的IL1β基因表达。

[0055] 图4示出通过用于如实施例15中所概述的化合物4的QT-PCR分析的αSyn基因表达。

[0056] 发明详述

[0057] 转移性黑色素瘤

[0058] 某些微小RNA(miRNA)(包括miRNA-1908、miRNA-199a-5p和miRNA-199a-3p)和ApoE(包括ApoE3和ApoE4)的表达水平与恶性黑色素瘤和转移性疾病的进展以及在其他癌症中的频率相关(Tavazoie,S.F.等,Cell(2012)151:1-15)。三种miRNA组合地靶向转移性黑色素瘤抑制的发现确定它们作为黑色素瘤生物标记物的可能性。具体来说,黑色素瘤细胞分泌的ApoE抑制转移性入侵和内皮募集。癌症衍生的ApoE对黑色素瘤细胞中的转移性血管生成的调节以及在其他癌症类型中具有直接关系。提高ApoE表达的试剂因此为用于抑制内皮迁移和肿瘤入侵并且用于治疗恶性转移性黑色素瘤和其他癌症的潜在治疗剂。已示出LXR激动剂调节原代人类黑色素瘤细胞中的ApoE(Lim,K.M.等,J Invest Dermatol.(2013)133(4):1063-71),将ApoE鉴定为黑色素瘤细胞和黑色素细胞中的LXR靶基因。由于ApoE上调与黑色素瘤细胞中的肿瘤抑制有关,所以LXR激动剂应在转移性黑色素瘤和其他与ApoE相关的血管生成有关的癌症的治疗性干预和预防中是有效的。在本文所述的一些实施方案中,为使用LXR激动剂治疗载脂蛋白E(ApoE)水平异常的癌症患者的方法,其包括使用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物降低ApoE和它的同工型的表达水平。在本文所述的一些实施方案中,为使用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物治疗转移性黑色素瘤的方法。

[0059] 阿尔茨海默氏病、神经变性病症、创伤性脑损伤

[0060] LXR为抑制多种细胞类型(包括CNS中的小神经胶质细胞)中炎性反应的关键的基因调节剂。LXR已牵涉在去除脑中积累的淀粉样蛋白β中起重要作用。具体来说,LXR激动剂提高ATP结合盒转运蛋白ABCA1(胆固醇转运蛋白)的表达,以有助于ApoE的脂化并且直接促进小神经胶质介导的Aβ清除。

[0061] 体外和体内研究的数据(Pfrieger,F.W.等,Science(2001);294:1354-7;Lazo,J.S.等,J Biol Chem.(2005)280:4079-88)验证ApoE在有助于脑的可溶性Aβ的蛋白水解清除的作用。ApoE促进Aβ降解的能力具有同工型特异性并且取决于脂化状态。ApoE在多种细胞型中由ABCA1脂化,将磷脂和胆固醇两者转移到外周中的ApoA-I以及脑中的ApoA-I和ApoE两者。以这种方式,脂化的ApoE以及ApoA-I转运星形胶质细胞的胆固醇和其他脂质。这个过程是维持健康脑中突触可塑性和神经元重塑所必需的。

[0062] 三份独立的研究已报道APP转基因小鼠中ABCA1的全局删除导致升高的淀粉样蛋白沉积水平,而不对Aβ产生具有显著影响。在APP表达小鼠中利用LXR激动剂的研究示出LXR激动降低Aβ水平,并且这种降低与治疗动物的脑中升高的ApoA-I和ApoE水平相关(Koldamova R.等,Mol Neurodegener(2007);2:20)。在阿尔茨海默氏病的Tg2576小鼠模型中使用相同的LXR激动剂,研究已示出认知性能的明显提高(Jacobsen J.S.等,Mol Cell Neurosci.(2007)34:621-8)。

[0063] 这些研究的结果强烈表明ABCA1和LXR调节ApoE和ApoA-I脂化，继而影响Aβ聚集并允许Aβ清除，并且所述LXR激动剂应有效治疗神经变性病症，诸如阿尔茨海默氏病。在本文所述的一些实施方案中，为使用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物治疗阿尔茨海默氏病的方法。

[0064] 帕金森氏病

[0065] 已示出LXR在CNS中在减少小胶质细胞和星形胶质细胞中的炎症和影响Aβ清除两者中起重要作用，同时在治疗帕金森氏病中具有潜在意义。最近数据示出，LXR在胚胎小鼠中皮质浅层(superficial cortical layer)的形成和后生的(later-born)神经元的迁移中起作用。LXR激动剂在帕金森氏病的MPTP诱导的啮齿动物模型中对黑质中多巴胺能神经元具有积极的治疗作用，其中在用LXR激动剂治疗的小鼠中MPTP诱导的多巴胺能神经元损失相对于媒介物治疗的动物显著减少(Gustafsson,J.A.;Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.(2012)109:13112-13117)。LXR激动剂治疗还导致黑质致密部中GFAP阳性细胞升高的衰减。基于上文研究和文献中的其他数据，很可能LXR在帕金森氏病的病理中起关键作用。因此，具有必需的脑分布的选择性LXR激动剂应提供针对帕金森氏病的新型治疗剂。在一些实施方案中，本文描述使用式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物治疗帕金森氏病的方法。

[0066] 湿性和干性年龄相关的黄斑变性(AMD)

[0067] 已在CNS中研究的LXR途径，诸如ABC转运蛋白和载脂蛋白(诸如ApoE和同工型)的调节，还在视网膜细胞中是相关的并且牵涉于AMD(湿性和干性两者)的病理。在视网膜色素上皮细胞(原代细胞和永生化细胞两者)中，LXR激动剂和调节剂诱导ABCA1和ApoE的表达，从而靶向涉及AMD的基因(Ishida,Journal of Lipid Research(2004)45:267-271)。在AMD的小鼠模型中，已示出非选择性LXR激动剂以提供对AMD进展的有益作用(Sene,Cell Metabolism,2013,17:549-561)。因此，选择性LXR激动剂和调节剂应在治疗湿性和干性AMD形式(特征在于异常的胆固醇信号传导和炎性病状)中具有治疗益处。

[0068] 定义

[0069] 在本公开的上下文中，将使用许多术语。

[0070] 如本文所用，术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的20％内、优选10％内并且更优选5％内。

[0071] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指，当向有需要的哺乳动物施用时，有效于至少部分改善或至少部分预防本文所述的疾病、病症或病状的LXR调节剂的量。

[0072] 如本文所用，术语“表达”包括多核苷酸转录成mRNA并且翻译成肽、多肽或蛋白质的过程。

[0073] 术语“调节”涵盖活性或表达的降低或提高，这取决于靶分子。例如，如果TIMP1调节剂的存在导致TIMP1表达的提高或降低，那么此TIMP1调节剂被认为调节TIMP1的表达。

[0074] 术语“活化剂”在本说明书中用于表示导致指示受体活化的任何分子种类，不管当该种类局部施用时是该种类本身结合至受体还是该种类的代谢物结合至受体。因此，活化剂可以是受体的配体或它可以是代谢成受体的配体的活化剂，即在组织中形成并且是实际配体的代谢物。

[0075] 术语“诱导(induce)”或“诱导(induction)”TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn或核心蛋白聚糖表

达是指TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn或核心蛋白聚糖mRNA和/或蛋白质表达的提高、诱导或以其他方式增强。提高、诱导或增强可通过本文所提供的测定中的一种进行测量。诱导TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn或核心蛋白聚糖表达不必指示TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn或核心蛋白聚糖的最大表达。TIMP1、ABCA12或核心蛋白聚糖表达的提高可为例如至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％、90％或更多。在一个实施方案中，诱导通过将未处理的细胞的TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn或核心蛋白聚糖mRNA表达水平与LXR调节剂处理的细胞TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn或核心蛋白聚糖mRNA表达水平进行比较来测量。

[0076] 术语“抑制(inhibit)”或“抑制(inhibition)”TNFα、MMP1、MMP3或IL-8表达是指降低、抑制或以其他方式减少TNFα、MMP1、MMP3或IL-8mRNA和/或蛋白质表达。降低、抑制或减少结合可通过本文所提供的测定中的一种进行测量。抑制TNFα、MMP1、MMP3或IL-8表达不必指示TNFα、MMP1、MMP3或IL-8表达的完全否定。表达的降低可为例如至少约10％、20％、30％、40％、50％、60％、70％、80％或90％或更多。在一个实施方案中，抑制通过将未处理的细胞的TNFα、MMP1、MMP3或IL-8mRNA表达水平与LXR调节剂处理的细胞的TNFα、MMP1、MMP3或IL-8mRNA表达水平进行比较来测量。

[0077] “肝脏X受体”或“LXR”是指LXRα和LXRβ两者，以及其变体、同工型和活性片段。LXRβ普遍表达，而LXRα表达受限于肝脏、肾、肠、脾、脂肪组织、巨噬细胞、骨骼肌和皮肤。LXRα序列的代表性GenBank®登录号包括以下：人类(智人，Q 13133)、小鼠(小家鼠，Q9Z0Y9)、大鼠(褐家鼠，Q62685)、母牛(特罗斯牛，Q5E9B6)、猪(野猪，AAY43056)、鸡(原鸡，AAM90897)。LXRβ的代表性GenBank®登录号包括以下：人类(智人，P55055)、小鼠(小家鼠，Q60644)、大鼠(褐家鼠，Q62755)、母牛(特罗斯牛，Q5BIS6)。

[0078] 术语“哺乳动物”是指人类、非人类灵长类动物、犬科动物、猫科动物、牛、羊、猪、鼠或其他兽医或实验室哺乳动物。本领域的技术人员认识到降低一种哺乳动物中病理学的严重程度的治疗预测治疗对另一种哺乳动物的效果。

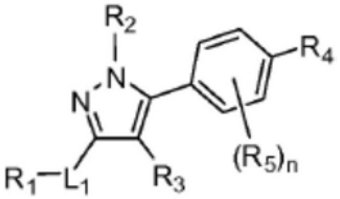
[0079] 如本文所用的“促炎性细胞因子”是指可活化细胞毒性、炎性或迟发型过敏反应的任何细胞因子。示例性促炎性细胞因子包括集落刺激因子(CSF)，例如粒细胞-巨噬细胞CSF、粒细胞CSF、促红细胞生成素；转化生长因子(TGF)，例如TGFβ；干扰素(IFN)，例如IFNα、IFNβ、IFNγ；白细胞介素(IL)，例如IL-1α、IL-1β、IL-3、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-11、IL-12、IL-15；肿瘤坏死因子(TNF)，例如TNFα、TNFβ；粘附蛋白，例如细胞内粘附分子(ICAM)、血管细胞粘附分子(VCAM)；生长因子，例如白血病抑制因子(LIF)、巨噬细胞迁移抑制因子(MIF)、表皮生长因子(EGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、胰岛素样生长因子(IGF)、神经生长因子(NGF)、B细胞生长因子(BCGF)；趋化因子，例如单核细胞趋化蛋白(MCP-1、MCP-2、MCP-3)、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)、生长相关的癌基因、γ干扰素可诱导蛋白；白细胞三烯，例如白细胞三烯B_4、白细胞三烯D_4；血管活性因子，例如组胺、缓激肽、血小板活化因子(PAF)；前列腺素，例如前列腺素E_2。

[0080] LXR调节剂

[0081] 预期用于本文所述的组合物和方法中的LXR调节剂是具有LXRα和/或LXRβ调节剂活性的化合物。术语“LXR调节剂”包括LXRα和/或LXRβ激动剂、拮抗剂和组织选择性LXR调节剂,以及诱导细胞中LXR的表达和/或蛋白质水平的其他试剂。

[0082] 优选的化合物为具有LXRα和/或LXRβ调节剂活性的LXR调节剂。优选的LXR调节剂为LXR活性剂。术语“LXR活性剂”或“LXR的活性剂”包括LXRα和/或LXRβ激动剂、部分激动剂和组织选择性LXR调节剂,以及诱导细胞中LXR的表达和/或蛋白质水平的其他试剂。

[0083] 在一个实施方案中,为式(I)化合物:

[0084] 

(I)

[0085] 其中:

[0086] A和B各自为氮,其中A和B键合在一起以形成五元杂芳基环;

[0087] L_1为键、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基;

[0088] R_1为-OR_9、-$N(R_9)_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)$N(R_9)_2$;

[0089] R_2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基或-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基;

[0090] R_3为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0091] R_4为芳基或杂芳基;其中芳基或杂芳基被至少一个R_{11}取代;

[0092] 每个R_5独立地为卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基;

[0093] R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基;

[0094] 每个R_9独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基;

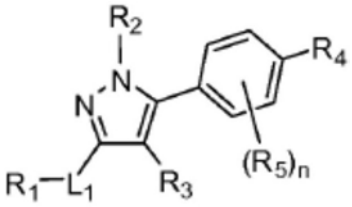
[0095] 每个R_{10}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基;

[0096] 每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-C(=O)R_{10}、-C(=O)OR_{10}、-C(=O)$N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、-C(=O)OCH_2SCH_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;并且

[0097] n是0-4;

[0098] 或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0099] 在另一个实施方案中,为式(IA)化合物:

[0100] 

(IA)

[0101] 其中：

[0102] L_1为键、C_1-C_6烷基或C_1-C_6杂烷基；

[0103] R_1为-OR_9、-$N(R_9)_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)$N(R_9)_2$；

[0104] R_2为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_3-C_8环烷基或-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基；

[0105] R_3为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0106] R_4为芳基或杂芳基；其中芳基或杂芳基被至少一个R_{11}取代；

[0107] 每个R_5独立地为卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基；

[0108] R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0109] 每个R_9独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0110] 每个R_{10}独立地为氢、C_1-C_6烷基、C_1-C_6杂烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0111] 每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-C(=O)R_{10}、-C(=O)OR_{10}、-C(=O)$N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、-C(=O)OCH_2SCH_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；并且

[0112] n为0-4；

[0113] 或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0114] 在一些实施方案中，“任选取代的”意指任选被1个、2个、3个或4个独立地选自以下的取代基取代：卤代、氰基、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基、羟基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4卤代烷氧基、氨基、C_1-C_4烷基氨基和二(C_1-C_4烷基)氨基。

[0115] 在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的芳基。在另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基。在另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-C(=O)R_{10}、-C(=O)OR_{10}、-C(=O)$N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、-C(=O)OCH_2SCH_3、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-C(=O)R_{10}、-C(=O)OR_{10}、-C(=O)$N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基或任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基。在另一实施方案中，为式IA化合物，其

中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、-C(=O)R_{10}、-C(=O)N(R_{10})$_2$、-NR_{10}C(=O)R_{10}、N$R_{10}S O_2 R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-SO_2N(R_{10})$_2$或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基，并且R_1-为C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基，并且R_{11}为CH_3。在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的芳基。在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的芳基。在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的芳基。在其他实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基。在其他实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基。在其他实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的苯基。在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的杂芳基。

[0116] 在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键并且R_1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)N(R_9)$_2$。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键并且R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键并且R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键并且R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键并且R_1为C_2-C_9杂环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键并且R_1为-C(=O)R_8。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为-C(=O)R_8，并且R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键并且R_1为-C(=O)N(R_9)$_2$。

[0117] 在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OR_9、-N(R_9)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)N(R_9)$_2$。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中v。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OH。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-N(R_9)$_2$。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_2-C_9杂环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-C(=O)R_8。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-C(=O)R_8，并且R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-C(=O)N(R_9)$_2$。

[0118] 在一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。

[0119] 在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_1-C_6

烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的又另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为CH_3。在前述实施方案的另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2R_{10}，并且一个R_{11}为任选取代的C_1-C_6烷基。在前述实施方案的又另一实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2CH_3，并且一个R_{11}为-CH_2OH。

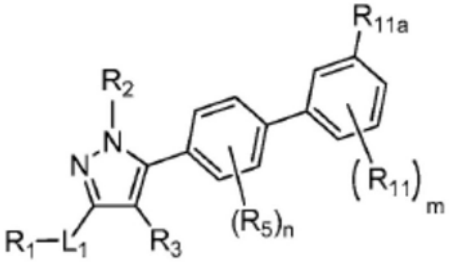
[0120] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_3为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在前述实施方案的一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_3为氢。在前述实施方案的一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_3为卤素。在前述实施方案的一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_3为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的一些实施方案中，为式IA化合物，其中R_3为C_1-C_6卤代烷基。

[0121] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为键。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_1为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_1为C_2-C_6烯基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_1为C_1-C_6卤代烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_1为-CF_3。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_1为$C(=O)N(R_9)_2$。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中L_1为C_1-C_6烷基；并且R_1为-OH。

[0122] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中-L_1-R_1为-C(=CH_2)CH_3、异丙基、-C(=O)$NHCH_2CF_3$、-CF_3或-C$(CH_3)_2$OH。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为异丁基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为仲丁基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为C_3-C_8环烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_2为异丁基、仲丁基、环己基、-CH_2-环己基或-CH_2-环丙基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_3为氢。

[0123] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中“任选取代的”意指任选被1个、2个、3个或4个独立地选自以下的取代基取代：卤代、氰基、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基、羟基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4卤代烷氧基、氨基、C_1-C_4烷基氨基和二(C_1-C_4烷基)氨基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中至少一个R_{11}为-$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}或-$SO_2N(R_{10})_2$。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中至少一个R_{11}为-SO_2R_{10}。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中每个R_{10}独立地为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为-SO_2R_{10}并且R_{10}为C_1-C_6烷基；或R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2R_{10}并且一个R_{11}为任选取代的C_1-C_6烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，其中一个R_{11}为-SO_2CH_3，并且一个R_{11}为-CH_2OH。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中n为0。

[0124] 在前述实施方案的另一个实施方案中，化合物为式(IB)化合物：

[0125] 

(IB)

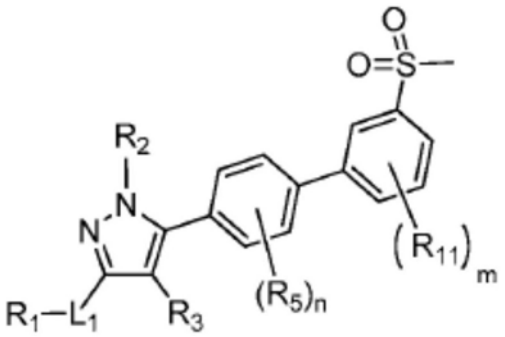
[0126] 其中：

[0127] R_{11a}为-$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}或-$SO_2N(R_{10})_2$；并且

[0128] m为0或1；

[0129] 或其药学上可接受的盐。

[0130] 在前述实施方案的另一个实施方案中，化合物为式(IC)化合物：

[0131] 

(IC)

[0132] 其中m为0或1；

[0133] 或其药学上可接受的盐。

[0134] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中：

[0135] L_1为键或C_1-C_6烷基；

[0136] R_1为-OR_9、-C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基或-C(=O)N(R_9)$_2$；

[0137] R_2为C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基；

[0138] R_3为氢；

[0139] R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基；

[0140] 每个R_{11}独立地为-$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$或C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_6烷基任选被1个羟基取代；

[0141] 前提条件是至少一个R_{11}为-$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}或-$SO_2N(R_{10})_2$，

[0142] 每个R_{10}独立地为C_1-C_6烷基；并且

[0143] 每个R_9独立地为氢或C_1-C_6卤代烷基；并且

[0144] n为0；

[0145] 或其药学上可接受的盐。

[0146] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中：

[0147] L_1为键或C_1-C_6烷基；

[0148] R_1为-OR_9、-C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基或-C(=O)N(R_9)$_2$；

[0149] R_2为C_1-C_6烷基、C_3-C_8环烷基或-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基；

[0150] R_3为氢；

[0151] R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基；或

[0152] R_4为被两个R_{11}取代的苯基，其中一个R_{11}为-SO_2R_{10}，并且一个R_{11}为任选取代的C_1-C_6烷基。

[0153] 每个R_9独立地为氢或C_1-C_6卤代烷基；并且

[0154] n为0；

[0155] 或其药学上可接受的盐。

[0156] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式IA化合物，其中：

[0157] -L_1-R_1为-C(=CH_2)CH_3、异丙基、-C(=O)$NHCH_2CF_3$、CF_3或-C(CH_3)$_2$OH；

[0158] R_2为异丁基、仲丁基、环己基、-CH_2-环己基或-CH_2-环丙基；

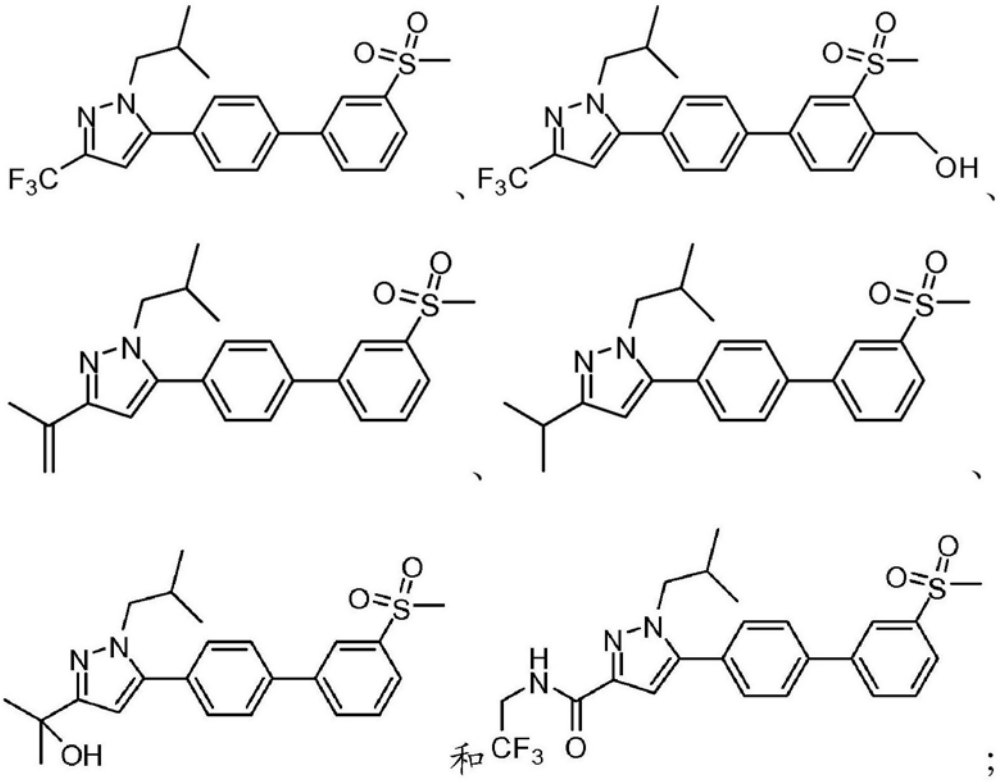
[0159] R_3为氢；

[0160] R_4为被两个R_{11}取代的苯基，其中一个R_{11}为$-SO_2CH_3$并且一个R_{11}为$-CH_2OH$；或R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为$-SO_2R_{10}$并且R_{10}为CH_3；并且

[0161] n为0；

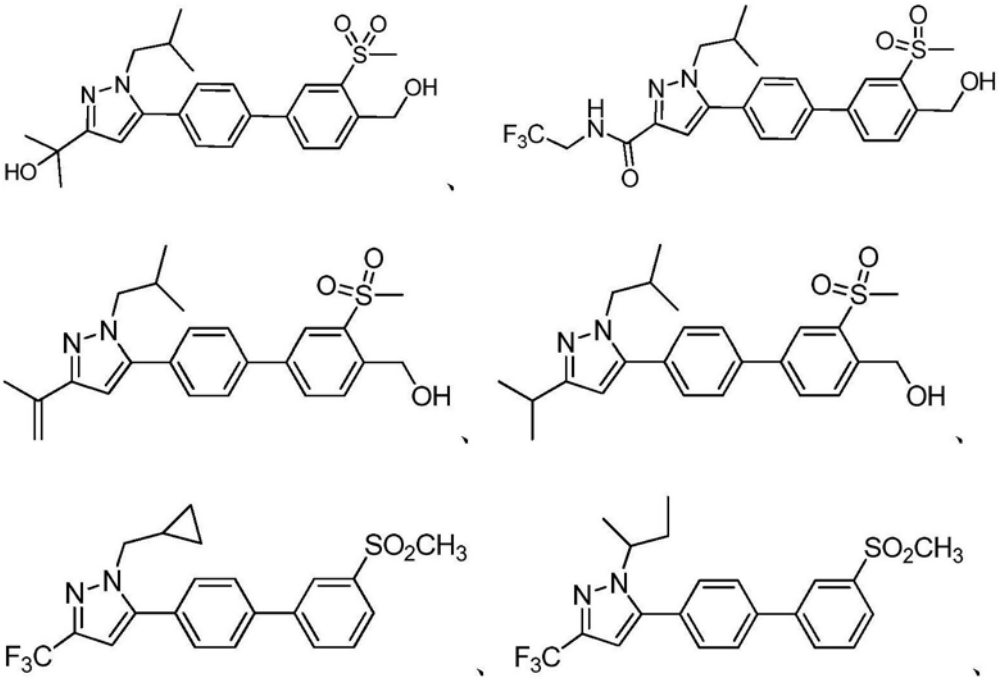
[0162] 或其药学上可接受的盐。

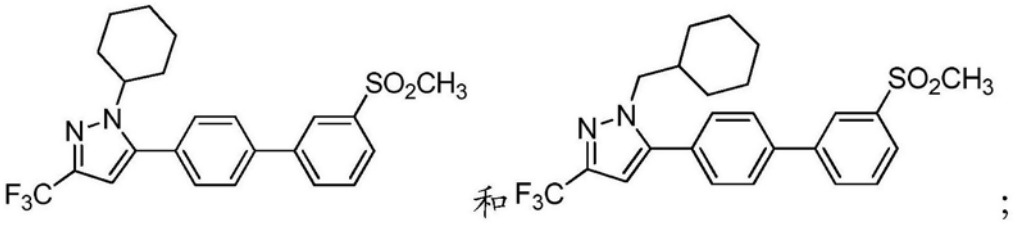
[0163] 在一些实施方案中，化合物选自：

[0164] 

[0165] 或其药学上可接受的盐。

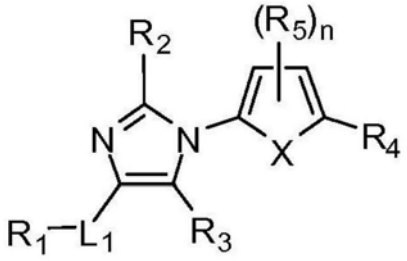
[0166] 在一些实施方案中，化合物选自：

[0167] 

[0168] 

[0169] 或其药学上可接受的盐。

[0170] 在另一个方面中，为式(II)化合物：

[0171] 

(II)

[0172] 其中：

[0173] X为-O-、-S-或-C(R6)＝C(R6)-；

[0174] L1为键、C1-C6烷基或C1-C6杂烷基；

[0175] R1为-OR9、-N(R9)2、C1-C6烷基、C2-C6烯基、C1-C6卤代烷基、C2-C9杂环烷基、-C(＝O)R8或-C(＝O)N(R9)2；

[0176] R2为C1-C6烷基、C2-C6烯基、C3-C8环烷基或-C1-C6烷基-C3-C8环烷基；

[0177] R3为氢、卤素、C1-C6烷基或C1-C6卤代烷基；

[0178] R4为芳基或杂芳基；其中芳基或杂芳基被至少一个R11取代；

[0179] 每个R5独立地为卤素、C1-C6烷基或C1-C6卤代烷基；

[0180] 每个R6独立地为氢、卤素、C1-C6烷基或C1-C6卤代烷基

[0181] R8为C1-C6烷基、C2-C6烯基、C1-C6卤代烷基、-C1-C6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0182] 每个R9独立地为氢、C1-C6烷基、C1-C6杂烷基、C1-C6卤代烷基、-C1-C6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0183] 每个R10独立地为氢、C1-C6烷基、C1-C6杂烷基、-C1-C6烷基-芳基、芳基或杂芳基；

[0184] 每个R11独立地为卤素、硝基、-OR10、-N(R10)2、-CN、-C(＝O)R10、-C(＝O)OR10、-C(＝O)N(R10)2、-NR10C(＝O)R10、NR10SO2R10、-SOR10、-SO2R10、-SO2N(R10)2、-C(＝O)OCH2SCH3、任选取代的C1-C6烷基、任选取代的C3-C8环烷基、任选取代的C1-C6卤代烷基、任选取代的C1-C6杂烷基、任选取代的-C1-C6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；并且

[0185] n为0-2；

[0186] 或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0187] 在一些实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R4为被至少一个R11取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R4为被至少一个R11取代的芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R4为被至少一个R11取代的苯基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R4为被至少一个R11取代的苯基，并且每个R11

独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-$C(=O)R_{10}$、-$C(=O)OR_{10}$、-$C(=O)N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、-$C(=O)OCH_2SCH_3$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-$C(=O)R_{10}$、-$C(=O)OR_{10}$、-$C(=O)N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基或任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、-$C(=O)R_{10}$、-$C(=O)N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基，并且R_{11}为C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基，并且R_{11}为CH_3。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的芳基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的苯基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的杂芳基。

[0188] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-$C(=O)R_8$或-$C(=O)N(R_9)_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键并且R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键并且R_1为C_2-C_9杂环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键并且R_1为-$C(=O)R_8$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为-$C(=O)R_8$，并且R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键并且R_1为-$C(=O)N(R_9)_2$。

[0189] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OR_9、-$N(R_9)_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-$C(=O)R_8$或-$C(=O)N(R_9)_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OR_9。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OH。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-$N(R_9)_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X

为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_2-C_9杂环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-C(=O)R_8。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-C(=O)R_8，并且R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-C(=O)N(R_9)$_2$。

[0190] 在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。

[0191] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-O-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的又另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为CH_3。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2R_{10}，并且一个R_{11}为任选取代的C_1-C_6烷基。在前述实施方案的又另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-

SO_2CH_3，并且一个R_{11}为$-CH_2OH$。

[0192] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_3为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为氢。在前述实施方案的一些实施方案中，为式I化合物，其中R_3为卤素。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为C_1-C_6卤代烷基。

[0193] 在一些实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、硝基、$-OR_{10}$、$-N(R_{10})_2$、-CN、$-C(=O)R_{10}$、$-C(=O)OR_{10}$、$-C(=O)N(R_{10})_2$、$-NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、$-SOR_{10}$、$-SO_2R_{10}$、$-SO_2N(R_{10})_2$、$-C(=O)OCH_2SCH_3$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、硝基、$-OR_{10}$、$-N(R_{10})_2$、-CN、$-C(=O)R_{10}$、$-C(=O)OR_{10}$、$-C(=O)N(R_{10})_2$、$-NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、$-SOR_{10}$、$-SO_2R_{10}$、$-SO_2N(R_{10})_2$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基或任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、$-C(=O)R_{10}$、$-C(=O)N(R_{10})_2$、$-NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、$-SOR_{10}$、$-SO_2R_{10}$、$-SO_2N(R_{10})_2$或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、$-SO_2R_{10}$或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为$-SO_2R_{10}$或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，每个R_{11}独立地为$-SO_2R_{10}$或任选取代的C_1-C_6烷基，并且R_{11}为C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，每个R_{11}独立地为$-SO_2R_{10}$或任选取代的C_1-C_6烷基，并且R_{11}为CH_3。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的芳基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的苯基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的杂芳基。

[0194] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、$-C(=O)R_8$或$-C(=O)N(R_9)_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键并且R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键并且R_1为C_2-C_9杂环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键并且R_1

为-C(=O)R_8。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为-C(=O)R_8，并且R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键并且R_1为-C(=O)N(R_9)$_2$。

[0195] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OR_9、-N(R_9)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)N(R_9)$_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OR_9。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OH。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-N(R_9)$_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_2-C_9杂环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-C(=O)R_8。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-C(=O)R_8，并且R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-C(=O)N(R_9)$_2$。

[0196] 在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。

[0197] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2

为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-S-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的又另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为CH_3。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2R_{10}，并且一个R_{11}为任选取代的C_1-C_6烷基。在前述实施方案的又另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2CH_3，并且一个R_{11}为-CH_2OH。

[0198] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_3为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为氢。在前述实施方案的一些实施方案中，为式I化合物，其中R_3为卤素。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为C_1-C_6卤代烷基。

[0199] 在一些实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-$C(=O)R_{10}$、-$C(=O)OR_{10}$、-$C(=O)N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、-$C(=O)OCH_2SCH_3$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_3-C_8环烷基、任选取代的C_1-C_6卤代烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基、任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、硝基、-OR_{10}、-$N(R_{10})_2$、-CN、-$C(=O)R_{10}$、-$C(=O)OR_{10}$、-$C(=O)N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$、任选取代的C_1-C_6烷基、任选取代的C_1-C_6杂烷基或任选取代的-C_1-C_6烷基-芳基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、-$C(=O)R_{10}$、-$C(=O)N(R_{10})_2$、-$NR_{10}C(=O)R_{10}$、$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}、-$SO_2N(R_{10})_2$或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为卤素、-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，并且每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基，并且R_{11}为C_1-C_6烷基。在另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被至少一个R_{11}取代的苯基，每个R_{11}独立地为-SO_2R_{10}或任选取代的C_1-C_6烷基，并且R_{11}为CH_3。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的芳基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4

为被一个R_{11}取代的苯基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基。在其他实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的苯基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的杂芳基。在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被三个R_{11}取代的杂芳基。

[0200] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)N(R_9)$_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键并且R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键并且R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键并且R_1为C_2-C_9杂环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键并且R_1为-C(=O)R_8。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键，R_1为-C(=O)R_8，并且R_8为C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基、芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键并且R_1为-C(=O)N(R_9)$_2$。

[0201] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OR_9、-N(R_9)$_2$、C_1-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、C_2-C_9杂环烷基、-C(=O)R_8或-C(=O)N(R_9)$_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OR_9。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-OH。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-N(R_9)$_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为C_2-C_9杂环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-C(=O)R_8。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-C(=O)R_8，并且R_8为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烯基、C_1-C_6卤代烷基、-C_1-C_6烷基-芳基或杂芳基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为C_1-C_6烷基并且R_1为-C(=O)N(R_9)$_2$。

[0202] 在一些实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。

[0203] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键，R_1为C_1-C_6烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH=CH-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在

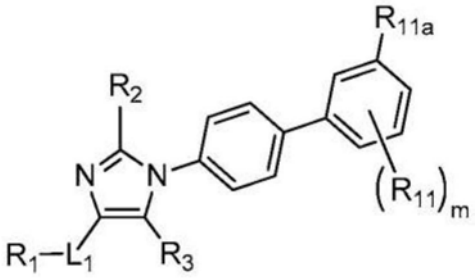
另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_2-C_6烯基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_1-C_6卤代烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为键，R_1为C_2-C_9杂环烷基，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_2-C_6烯基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_2为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为C_3-C_8环烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，L_1为C_1-C_6烷基，R_1为-OR_9，R_9为氢，并且R_2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_8环烷基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的又另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被一个R_{11}取代的苯基，R_{11}为-SO_2R_{10}，并且R_{10}为CH_3。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基。在前述实施方案的另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2R_{10}，并且一个R_{11}为任选取代的C_1-C_6烷基。在前述实施方案的又另一实施方案中，为式II化合物，其中R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2R_3，并且一个R_{11}为-CH_2OH。

[0204] 在前述实施方案的另一个实施方案中，为式II化合物，其中R_3为氢、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6卤代烷基。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为氢。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为卤素。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为C_1-C_6烷基。在前述实施方案的一些实施方案中，为式II化合物，其中R_3为C_1-C_6卤代烷基。

[0205] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且-L_1-R_1为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-OH或C_1-C_6卤代烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且-L_1-R_1为-CF_3或-$C(CH_3)_2OH$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且R_2为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且R_2为异丁基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且R_3为氢。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且R_4为苯基；其中所述苯基被至少一个R_{11}取代。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且至少一个R_{11}为-$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}或-$SO_2N(R_{10})_2$。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且至少一个R_{11}为-SO_2R_{10}。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且每个R_{10}独立

地为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且每个R_{10}为甲基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为-SO_2R_{10}并且R_{10}为C_1-C_6烷基；或R_4为被两个R_{11}取代的苯基，并且一个R_{11}为-SO_2R_{10}并且一个R_{11}为任选取代的C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且R_4为被两个R_{11}取代的苯基，其中一个R_{11}为-SO_2CH_3并且一个R_{11}为-CH_2OH。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且R_4为被一个R_{11}取代的苯基，其中R_{11}为-SO_2R_{10}并且R_{10}为C_1-C_6烷基。在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-；并且“任选取代的”意指任选被1个、2个、3个或4个独立地选自以下的取代基取代：卤代、氰基、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基、羟基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4卤代烷氧基、氨基、C_1-C_4烷基氨基和二(C_1-C_4烷基)氨基。

[0206] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，化合物为式(IIA)化合物：

[0207] 

(IIA)

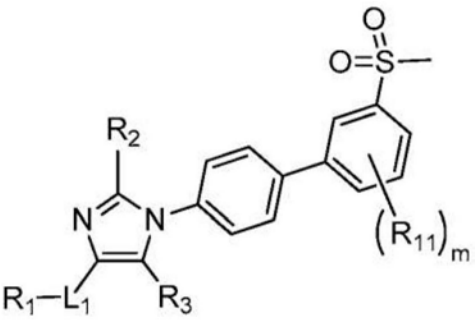
[0208] 其中：

[0209] R_{11a}为-$NR_{10}SO_2R_{10}$、-SOR_{10}、-SO_2R_{10}或-$SO_2N(R_{10})_2$；并且

[0210] m为0或1；

[0211] 或其药学上可接受的盐。

[0212] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中X为-CH＝CH-，其中化合物为式(IIB)化合物：

[0213] 

(IIB)

[0214] 其中m为0或1；

[0215] 或其药学上可接受的盐。

[0216] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中：

[0217] X为-CH＝CH-；

[0218] $-L_1-R_1$为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-OH或C_1-C_6卤代烷基；

[0219] R_2为C_1-C_6烷基；

[0220] R_3为氢；

[0221] R_4为苯基；其中所述苯基被至少一个R_{11}取代；

[0222] 每个R_{11}独立地为$-NR_{10}SO_2R_{10}$、$-SOR_{10}$、$-SO_2R_{10}$、$-SO_2N(R_{10})_2$或C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_6烷基任选被1个羟基取代；

[0223] 前提条件是至少一个R_{11}为$-NR_{10}SO_2R_{10}$、$-SOR_{10}$、$-SO_2R_{10}$或$-SO_2N(R_{10})_2$，

[0224] 每个R_{10}独立地为C_1-C_6烷基；并且

[0225] n为0。

[0226] 在另一个实施方案中，为式II化合物，其中：

[0227] X为-CH＝CH-；

[0228] $-L_1-R_1$为C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷基-OH或C_1-C_6卤代烷基；

[0229] R_2为C_1-C_6烷基；

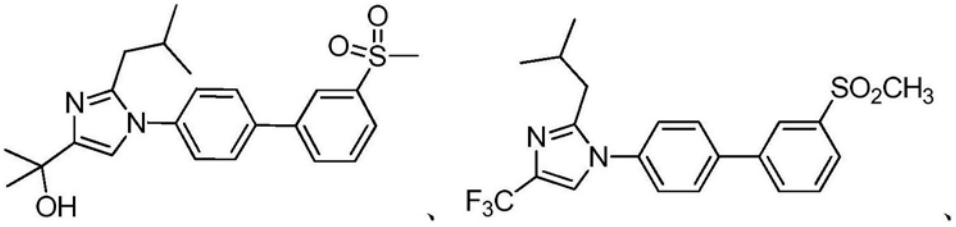
[0230] R_3为氢；

[0231] R_4为苯基；其中所述苯基被至少一个R_{11}取代；其中每个R_{11}独立地为$-SO_2R_{10}$或C_1-C_6烷基，其中所述C_1-C_6烷基任选被1个羟基取代；前提条件是至少一个R_{11}为$-SO_2R_{10}$，

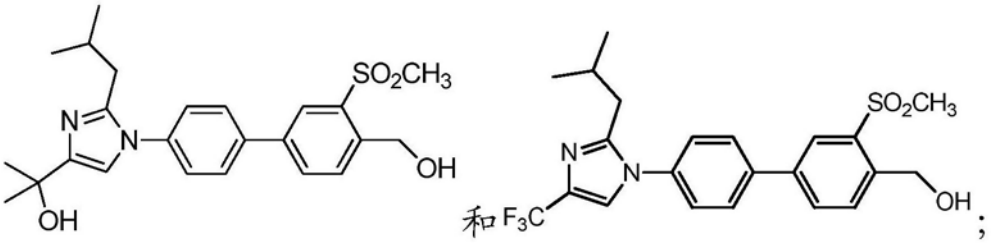
[0232] 每个R_{10}独立地为C_1-C_6烷基；并且

[0233] n为0。

[0234] 在另一个实施方案中，化合物选自：



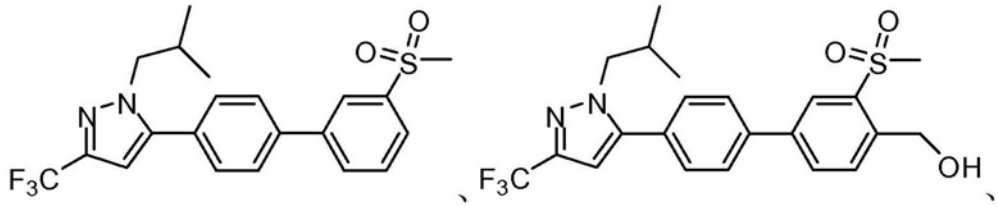
[0235]

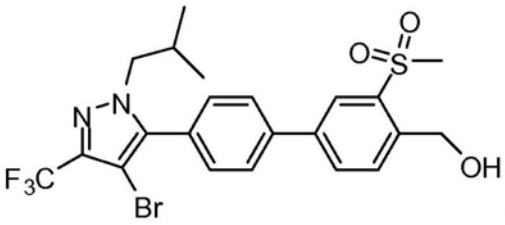
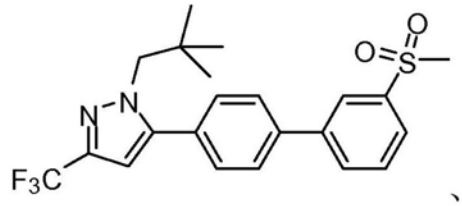
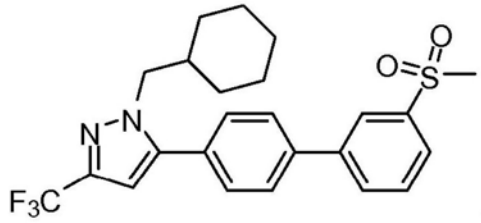
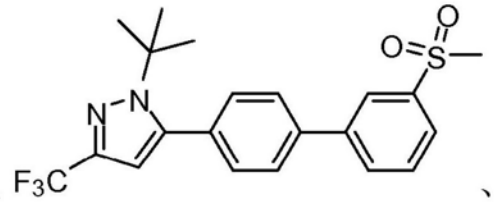


[0236] 或其药学上可接受的盐。

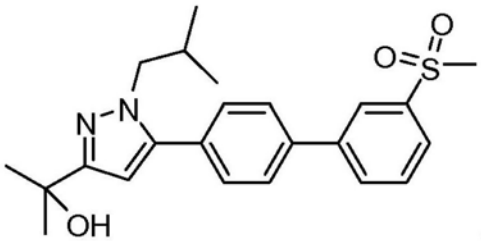
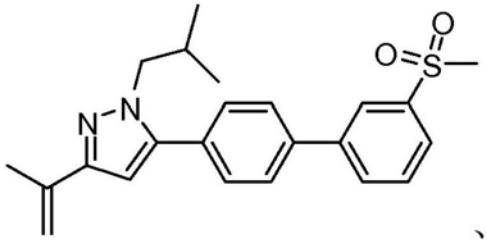
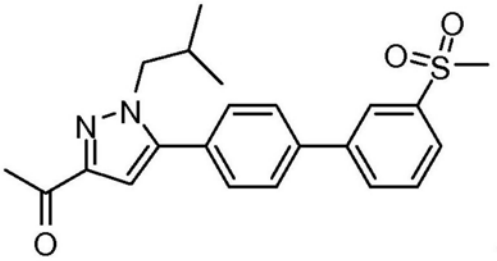
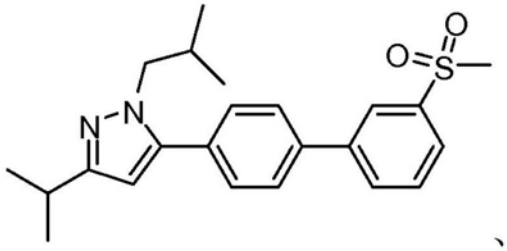
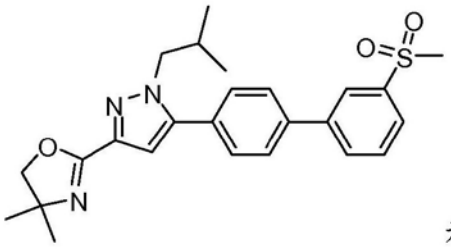
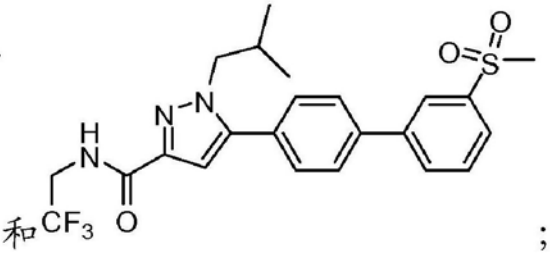
[0237] 本文预期针对各种变量的上文所述的组的任何组合。在整篇说明书中，可由本领域技术人员选择基团和其取代基以提供稳定部分和化合物。

[0238] 在一些实施方案中，为选自以下的化合物：



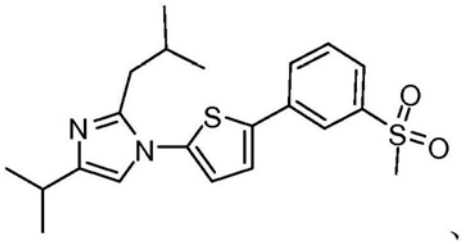
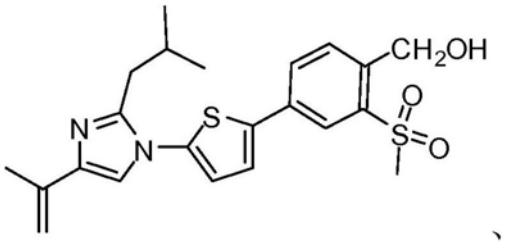
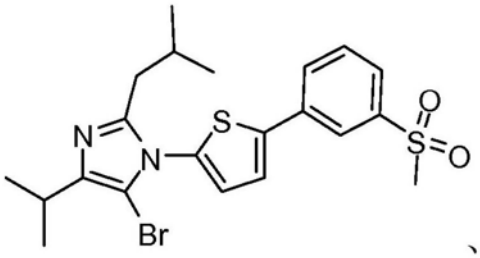
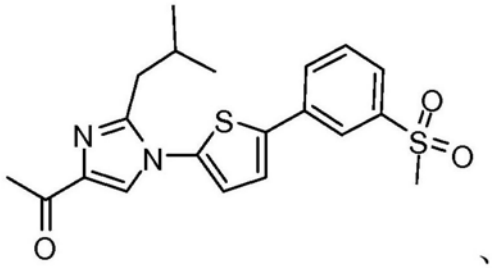





[0239]

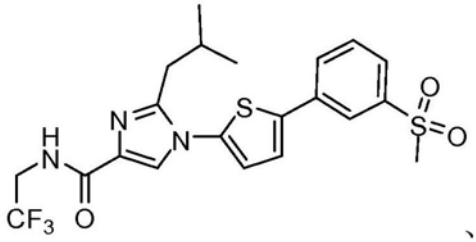
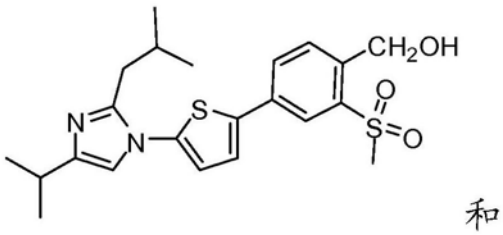
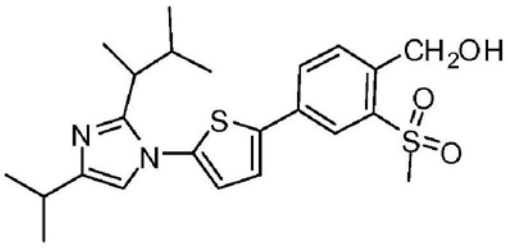







[0240] 或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0241] 在一些实施方案中，为选自以下的化合物：


、

、

、

、

[0242]


、

和

，

[0243] 或其药学上可接受的盐、药学上可接受的溶剂合物或药学上可接受的前药。

[0244] 在一些实施方案中，治疗剂(例如式I、IA、II或III化合物)以药学上可接受的盐的形式存在于药物组合物中。在一些实施方案中，上文所述的任何化合物适用于本文所述的任何方法或组合物。

[0245] 在某些实施方案中，本文提供的化合物具有一个或多个立体中心并且每个中心以R或S构型独立地存在。本文提供的化合物包括所有的非对映体形式、对映体形式和差向异构体形式以及其适当的混合物。若需要，立体异构体通过诸如立体选择性合成和/或通过手性色谱柱分离立体异构体的方法来获得。在一些实施方案中，式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物以单一对映异构体的形式使用。在一些实施方案中，式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物以外消旋混合物的形式使用。

[0246] 本文所述的方法和制剂包括使用具有本文提供的结构的化合物的N-氧化物(若适当)、结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐，以及具有相同活性类型的这些化合物的活性代谢产物。在一些情况下，化合物可以互变异构体的形式存在。所有互变异构体都包括在本文提出的化合物的范围内。在特定实施方案中，本文所述的化合物或盐以与药学

上可接受的溶剂诸如水、乙醇等的溶剂化形式存在。在其他实施方案中，本文所述的化合物或盐以非溶剂化形式存在。

[0247] 在一些实施方案中，本文所述的式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物或其盐包括溶剂加成形式或其晶体形式、特别是溶剂合物或多晶型物。溶剂合物包含化学计量或者非化学计量的量的溶剂，并且可在使用药学上可接受的溶剂如水、乙醇等的结晶过程期间形成。当溶剂为水时形成水合物，或者当溶剂为醇时形成醇化物。

[0248] 在一些实施方案中，本文公开的式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物上的位点易于受到各种代谢性反应的影响。因此，在代谢性反应的位置上并入适当取代基将减少、最小化或消除代谢性途径。在特定实施方案中，仅举例来说，减少或消除芳族环对代谢性反应的敏感性的适当取代基为卤素、氘或烷基。

[0249] 在一些实施方案中，本文公开的式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物是同位素标记的，这与本文提供的各种式和结构中所述的那些相同，但是事实是一个或多个原子被具有不同于自然界中通常发现的原子量或质量数的原子量或质量数的原子所置换。在一些实施方案，一个或多个氢原子被氘置换。在一些实施方案中，在本文所述的化合物上的代谢位点为氘化的。在一些实施方案中，具有氘的取代基提供由较大代谢稳定性所引起的一些治疗优势，例如，体内半衰期的增大或剂量需要的减少。

[0250] 在一些实施方案中，本文所述的化合物，诸如式I、IA、IB、IC、II、IIA或IIB化合物，以各种形式，包括但不限于无定形形式、碾磨形式和纳米颗粒形式。另外，本文所述的化合物包括结晶形式，也称为多晶型物。多晶型物包括相同的化合物元素组成的不同晶体堆积布置。多晶型物通常具有不同的X射线衍射图案、熔点、密度、硬度、晶体形式、光学性质、稳定性和溶解性。各种因素诸如再结晶溶剂、结晶速率和储存温度可造成单一晶体形式占优势。

[0251] 药学上可接受的盐、多晶型物和/或溶剂合物的筛选和表征可使用多种技术完成，该技术包括但不限于热分析、x射线衍射、光谱学、蒸汽吸附和显微术。热分析方法解决热化学降解或热物理过程包括但不限于多晶型转变，并且此方法用于分析多晶型形式之间的关系，确定重量损失，以找到玻璃化转变温度或用于赋形剂相容性研究。此方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制式差示扫描量热法(MDCS)、热重分析(TGA)和热重和红外分析(TG/IR)。X射线衍射方法包括但不限于单晶和粉末衍射仪和同步辐射源。使用的各种光谱学技术包括但不限于拉曼、FTIR、UV-VIS和NMR(液态和固态)。各种显微术技术包括但不限于偏振光显微术、具有X射线能量色散分析(EDX)的扫描电子显微术(SEM)、具有EDX的环境扫描电子显微术(在气体或水蒸汽气氛中)、IR显微术和拉曼显微术。

[0252] 在整篇说明书中，可选择基团和其取代基以提供稳定部分和化合物。

[0253] 化合物的合成

[0254] 在一些实施方案中，本文所述的化合物的合成使用化学文献中所述的方式、使用本文所述的方法或通过其组合来完成。另外，溶剂、温度和本文提供的其他反应条件可变化。

[0255] 在其他实施方案中，用于合成本文所述的化合物的原材料和试剂经过合成或获自商业来源，诸如但不限于Sigma-Aldrich、FischerScientific(Fischer Chemicals)和AcrosOrganics。

[0256] 在其他实施方案中,本文所述的化合物和具有不同取代基的其他有关化合物使用本文所述的技术和材料,以及本领域中认识到的技术和材料来合成,诸如像以下中所述:Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons,1991);Rodd's Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷和增刊(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons,1991),Larock's Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers公司,1989),3月,Advanced Organic Chemistry第4版,(Wiley 1992);Carey和Sundberg,Advanced Organic Chemistry第4版,第A和B卷(Plenum 2000,2001)以及Green和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis第3版,(Wiley 1999)(所有参考文献的所述公开内容都以引用方式并入)。用于制备如本文所公开的化合物的一般方法可源于反应,并且该反应可通过使用适当试剂和条件来修改,以用于引入如本文提供的式中出现的各部分。作为指导,可利用以下合成方法。

[0257] 通过亲电子试剂与亲核试剂的反应形成共价键联

[0258] 本文所述的化合物可使用各种亲电子试剂和/或亲核试剂修饰以形成新的官能团或取代基。标题为"共价键联和其前体的实例"的表IA列出共价键联和产生所述共价键联的前体官能团的选择的非限制性实例。表IA可用作提供共价键联的可利用的亲电子试剂和亲核试剂组合的多样性的引导。前体官能团示出为亲电子基团和亲核基团。

[0259] 表IA:共价键联和其前体的实例

[0260]

共价键联产物	亲电子试剂	亲核试剂
羧酰胺	活化酯	胺/苯胺
羧酰胺	酰基叠氮化物	胺/苯胺
羧酰胺	酰基卤化物	胺/苯胺
酯	酰基卤化物	醇/酚
酯	酰基腈	醇/酚
羧酰胺	酰基腈	胺/苯胺
亚胺	醛	胺/苯胺
烷基胺	烷基卤化物	胺/苯胺
酯	烷基卤化物	羧酸
硫醚	烷基卤化物	硫醇
醚	烷基卤化物	醇/酚
硫醚	烷基磺酸酯	硫醇
酯	酸酐	醇/酚
羧酰胺	酸酐	胺/苯胺
硫酚	芳基卤化物	硫醇
芳基胺	芳基卤化物	胺
硫醚	氮丙啶(Azindines)	硫醇
羧酰胺	羧酸	胺/苯胺
酯	羧酸	醇

肼	酰肼	羧酸
N-酰基脲或酸酐	碳二亚胺	羧酸
酯	重氮烷	羧酸
硫醚	环氧化物	硫醇
硫醚	卤代乙酰胺	硫醇
脲	异氰酸酯	胺/苯胺
氨基甲酸酯	异氰酸酯	醇/酚
硫脲	异硫氰酸酯	胺/苯胺
硫醚	马来酰亚胺	硫醇
烷基胺	磺酸酯	胺/苯胺
硫醚(hioethers)	磺酸酯	硫醇
磺酰胺类	磺酰基卤化物	胺/苯胺
磺酸酯	磺酰基卤化物	酚/醇

[0261] 保护基的使用

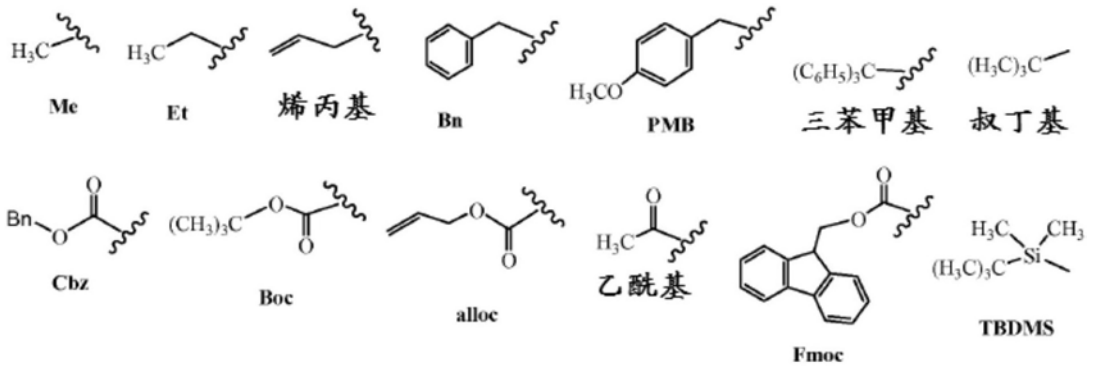
[0262] 在所述反应中,可能有必要保护最终产品中需要的这些反应性官能团例如羟基、氨基、亚氨基、硫基或羧基基团以便避免它们在反应中不需要的参与。使用保护基来阻断一些或所有反应性部分并防止这些基团参与化学反应,直到保护基被去除。优选的是,每个保护基可通过不同方式去除。在完全不同的反应条件下裂解的保护基满足差异去除的要求。

[0263] 保护基可通过酸、碱、还原条件(例如像氢解)和/或氧化条件去除。如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基的基团是酸不稳定性基团,并且可用于在用Cbz基(其可通过氢解去除)和Fmoc基(其是碱不稳定性基团)保护的氨基存在下保护羧基和羟基反应性部分。在用如氨基甲酸叔丁酯的酸不稳定基或用酸和碱稳定但可水解去除的氨基甲酸酯阻断的胺基的存在下,羧酸和羟基反应性部分可用碱不稳定性基团阻断,例如但不限于甲基、乙基和乙酰基。

[0264] 羧酸和羟基反应性部分还用可水解去除的保护基如苄基阻断,同时能够与酸氢键结合的胺基可用如Fmoc的碱不稳定性基团阻断。羧酸反应性部分可通过转化成本文例示的简单酯化合物(其包括转化成烷基酯)进行保护,或它们可用如2,4-二甲氧基苄基的可氧化去除的保护基进行阻断,同时共存氨基可用氟化物不稳定性氨基甲酸甲硅烷酯阻断。

[0265] 烯丙基阻断基在酸和碱保护基存在下可用,因为前者稳定并可随后通过金属或π-酸催化剂去除。例如,烯丙基阻断的羧酸可用Pd^0催化反应在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸酯胺保护基存在下去保护。保护基的又一形式是可连接化合物或中间体的树脂。只要将残基连接到树脂,官能团就被阻断并且不可反应。一旦从树脂释放,官能团就能反应。

[0266] 阻断/保护基通常可选自:

[0267] 

[0268] 其他保护基加上适用于产生和去除保护基的技术的详细说明描述于以下中：Greene和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley & Sons,New York,NY,1999和Kocienski,Protective Groups,Thieme Verlag,New York,NY,1994,这些内容以引用方式并入本文中)。

[0269] 某些术语

[0270] 除非另外定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与要求保护的主题所属理解相同的含义。如果本文的术语存在多个定义,则以本章节中的为准。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)都以引用方式并入。当提到一个URL或其他此类标识符或地址时,应了解此类标识符是可以改变的,并且互联网上的特定信息可发生变化,但是同等信息可以通过搜索互联网来发现。对这些信息的援引显示了它们的可用性和公众传播。

[0271] 应理解,以上概述和以下详述都仅是示例性和解释性的,并且不限制要求保护的任何主题。在本申请中,除非另外明确陈述,否则使用单数包括复数。必须注意的是,除非上下文另外明确规定,否则如说明书和随附权利要求书中所用,单数形式“一”和“所述/该”包括复数个指示物。在本申请中,除非另外陈述,否则使用“或”意指“和/或”。此外,使用术语“包含/包括(including)”以及其它形式如“包含/包括(include)”、“包含/包括(includes)”和“包含/包括(included)”不具有限制性。

[0272] 本文所用的章节标题仅出于组织目的,并且不应解释为限制所述主题。

[0273] 标准的化学术语的定义可以查阅参考资料,包括但不限于Carey和Sundberg“Advanced Organic Chemistry第4版”第A卷(2000)和第B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另外指出,否则常规方法为质谱、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学。

[0274] 除非提供特定定义,否则关于本文所述的分析化学、合成有机化学和医学及药物化学使用的命名法和本文所述的分析化学、合成有机化学和医学及药物化学的实验室程序和技术为本领域中熟知的并且通常使用的。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及治疗患者。标准技术可用于重组DNA、寡核苷酸合成及组织培养和转化(例如电穿孔、脂质体转染)。反应和纯化技术可例如使用制造商说明书的试剂盒或如本领域中通常所完成或如本文所述来执行。前述技术和程序可通常根据常规方法并且如本说明书通篇所引用和论述的各种一般性和更具体的参考文献中所述来执行。

[0275] 应理解,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、构建体和试剂并且因而可以变化。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，并且不意图限制本文所述的方法、化合物、组合物的范围。

[0276] 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是指组成它指定的部分(排除任选取代基)的碳原子数目。

[0277] “烷基”是指脂肪族烃基。烷基可包括或可不包括不饱和的单元。烷基部分可以是“饱和烷基”，这意谓它不含有任何不饱和的单元(即碳-碳双键或碳-碳三键)。烷基还可以是“不饱和烷基”部分，这意谓它含有至少一个不饱和的单元。烷基部分(无论是饱和或不饱和的)可以是支链的、直链的或环状的。在一些实施方案中，“烷基”是支链或直链烷基。

[0278] “烷基”可具有1至6个碳原子(无论何时它在本文中出现，如“1至6”的数值范围是指给定范围内的每个整数；例如“1至6个碳原子”是指烷基可由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成，直至并包括6个碳原子，但本定义也涵盖术语“烷基”出现在未指定数值范围的情况下)。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”指示烷基链中存在一个至六个碳原子，即，烷基链选自由以下组成的组：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、己基、丙烯-3-基(烯丙基)、环丙基甲基、环丁基甲基、环戊基甲基、环己基甲基。烷基可以是取代的或未取代的。视结构而定，烷基可为单基或二基(即，亚烷基)。

[0279] “烷氧基”是指“-O-烷基”，其中烷基如本文定义。

[0280] 术语“烯基”是指其中烷基的两个原子形成不作为芳香族基团的一部分的双键的一类烷基。烯基的非限制性实例包括-CH＝CH_2、-C(CH_3)＝CH_2、-CH＝$CHCH_3$、-CH＝C(CH_3)$_2$和-C(CH_3)＝$CHCH_3$。烯基部分可以是支链的、直链的或环状的(就此而言，它也可称为“环烯基”基团)。烯基可具有2个至6个碳。烯基可以是取代的或未取代的。视结构而定，烯基可为单基或二基(即，亚烯基)。在一些实施方案中，“烯基”是支链或直链烯基。

[0281] 术语“炔基”是指其中烷基的两个原子形成三键的一类烷基。炔基的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡CCH_3、-C≡CCH_2CH_3和-C≡$CCH_2CH_2CH_3$。炔基的“R”部分可以是支链的、直链的或环状的。炔基可具有2个至6个碳。炔基可以是取代的或未取代的。视结构而定，炔基可为单基或二基(即，亚炔基)。

[0282] “氨基”是指-NH_2基团。

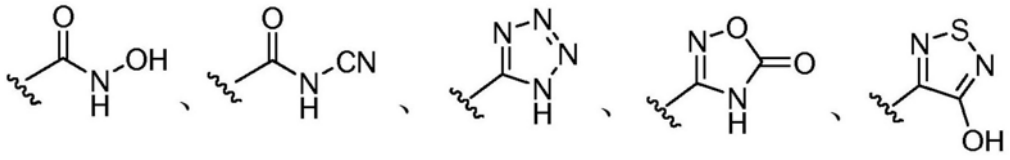
[0283] 术语“烷基胺”或“烷基氨基”是指-N(烷基)$_x$$H_y$基团，其中烷基如本文定义，并且x和y选自组x＝1，y＝1和x＝2，y＝0。当x＝2时，烷基连同它们连接的氮一起可任选形成环状环系统。“二烷基氨基”是指-N(烷基)$_2$基团，其中烷基如本文定义

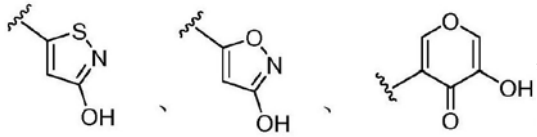
[0284] 术语“芳香族”是指具有含4n+2个π电子的离域π-电子系统的平面环，其中n为整数。芳香族环可由5个、6个、7个、8个、9个或多于9个原子形成。芳香族基可任选地被取代。术语“芳香族”包括芳基(例如，苯基、萘基)和杂芳基(例如，吡啶基、喹啉基)两者。

[0285] 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香族环。芳基环可由5个、6个、7个、8个、9个或多于9个碳原子形成。芳基可任选地被取代。芳基的实例包括但不限于苯基和萘基。视结构而定，芳基可为单价基团或二价基团(即亚芳基)。

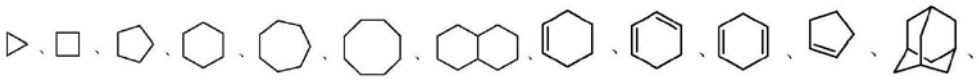
[0286] “羧基”是指-CO_2H。在一些实施方案中，羧基部分可用“羧酸生物电子等排体”置换，该羧酸生物电子等排体指展示与羧酸部分相同的物理和/或化学性质的官能团或部分。羧酸生物电子等排体具有与羧酸基团类似的生物性质。具有羧酸部分的化合物可具有与羧酸生物电子等排体交换的羧酸部分，并且当与含羧酸化合物比较时，具有类似的物理和/或

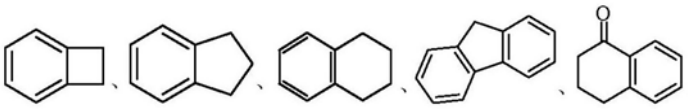
生物性质。例如，在一个实施方案中，羧酸生物电子等排体可在生理pH下离子化，其程度与羧酸基团大致相同。羧酸的生物电子等排体的实例包括但不限于

[0287] 

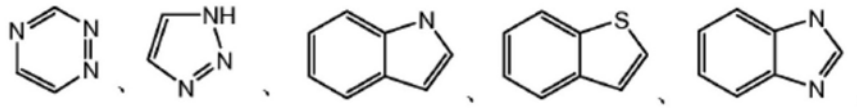
[0288]  等。

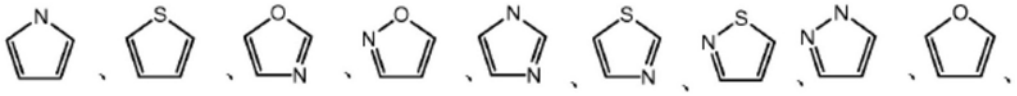
[0289] 术语“环烷基”是指单环或多环非芳香族基，其中形成环的每个原子(即，骨架原子)是碳原子。环烷基可为饱和或部分不饱和。环烷基可与芳香族环稠合(就此而言，环烷基通过非芳香族环碳原子键合)。环烷基包括具有3至10个环原子的基团。环烷基的说明性实例包括但不限于以下部分：

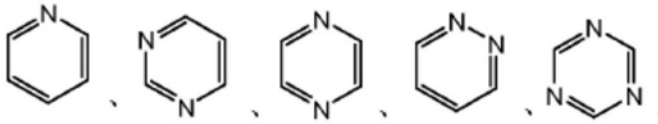
[0290] 

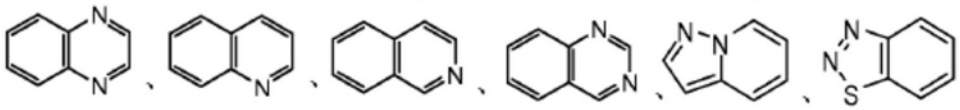
 等。

[0291] 术语“杂芳基”或可替代地“杂芳香族”是指包括选自氮、氧和硫的一个或多个环杂原子的芳基。含N的“杂芳族基团”或“杂芳基”部分是指其中环的骨架原子中的至少一个是氮原子的芳族基团。多环杂芳基可以是稠合或非稠合的。杂芳基的说明性实例包括以下部分：

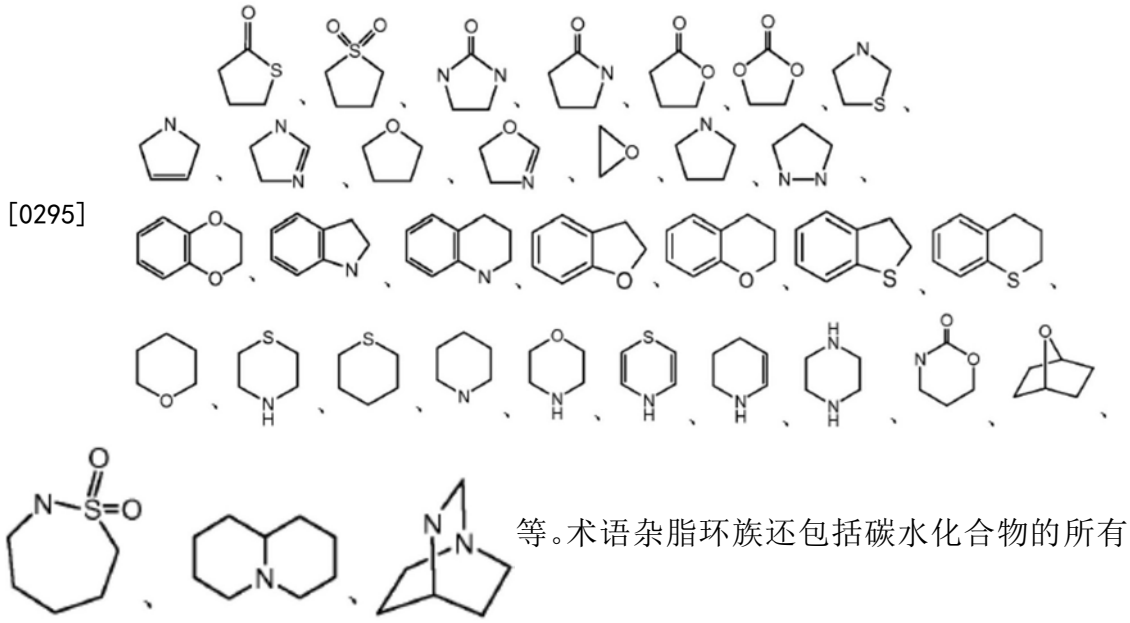
[0292] 



[0293] 

 等。

[0294] “杂环烷基”或“杂脂环族”基团是指其中至少一个骨架环原子是选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基。基团可与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基(还称为非芳香族杂环)的说明性实例包括：

[0295] 

等。术语杂脂环族还包括碳水化合物的所有环形式，包括但不限于单糖、二糖和低聚糖。除非另外说明，否则杂环烷基在环中具有2个至10个碳。应理解，当指代杂环烷基中碳原子的数目时，杂环烷基中碳原子的数目不与组成杂环烷基的原子(包括杂原子)的总数目相同(即杂环烷基环的骨架原子)。

[0296] 术语“卤代”或可替代地“卤素”意指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0297] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。卤素可以是相同的，或它们可以是不同的。卤代烷基的非限制性实例包括$-CH_2Cl$、$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CF(CH_3)_3$等。

[0298] 术语“氟烷基”和“氟烷氧基”分别包括被一个或多个氟原子取代的烷基和烷氧基。氟烷基的非限制性实例包括$-CF_3$、$-CHF_2$、$-CH_2F$、$-CH_2CF_3$、$-CF_2CF_3$、$-CF_2CF_2CF_3$、$-CF(CH_3)_3$等。氟烷氧基的非限制性实例包括$-OCF_3$、$-OCHF_2$、$-OCH_2F$、$-OCH_2CF_3$、$-OCF_2CF_3$、$-OCF_2CF_2CF_3$、$-OCF(CH_3)_2$等。

[0299] 术语“杂烷基”是指一个或多个骨架链原子选自除碳以外的原子，例如，氧、氮、硫、磷、硅或其组合的烷基。杂原子可以置于杂烷基的任何内部位置。实例包括但不限于$-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-CH_2-O-CH_3$、$-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-CH_2-NH-CH_3$、$-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N\ H-CH_3$、$-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$、$-CH_2-S-CH_2-CH_3$、$-CH_2-CH_2$、$-S(O)-CH_3$、$-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$、$-CH_2-NH-OCH_3$、$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$、$-C\ H_2-CH=N-OCH_3$和$-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$。另外，至多两个杂原子可以是连续的，诸如，举例来说，$-CH_2-NH-OCH_3$和$-CH_2-O-Si(CH_3)_3$。排除杂原子数目，“杂烷基”可具有1个至6个碳原子。

[0300] 术语“键”或“单键”指代两个原子或两个部分(当通过该键连接的原子被认为是较大亚结构的部分时)之间的化学键。

[0301] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分常被认定是包埋在分子中或附接于分子的化学实体。

[0302] 如本文所用，独自出现并且没有指定数字的取代基“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。

[0303] 术语“任选取代的”或“取代的”意谓所提及的基团可被一个或多个其他基团取代，这些基团个别地并且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、-OH、烷氧基、芳氧

基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜、芳基砜、-CN、炔、C_1-C_6烷基炔、卤代、酰基、酰氧基、-CO_2H、-CO_2-烷基、硝基、卤代烷基、氟烷基和氨基，包括单-取代氨基和二-取代氨基(例如-NH_2、-NHR、-N(R)$_2$)和其受保护的衍生物。举例来说，任选取代基可以是L^sR^s，其中每个L^s独立地选自键、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)$_2$-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)$_2$NH-、-NHS(=O)$_2$、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-(C_1-C_6烷基)-或-(C_2-C_6烯基)-；并且每个R^s独立地选自H、(C_1-C_6烷基)、(C_3-C_8环烷基)、芳基、杂芳基、杂环烷基和C_1-C_6杂烷基。在一些实施方案中，“任选取代的”意指任选被1个、2个、3个或4个独立地选自以下的取代基取代：卤代、氰基、C_1-C_4烷基、C_2-C_4烯基、羟基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4卤代烷基、C_1-C_4卤代烷氧基、氨基、C_1-C_4烷基氨基和二(C_1-C_4烷基)氨基。可以形成以上取代基的保护性衍生物的保护基在以上诸如Greene和Wuts的来源中得到。

[0304] 本文所述的方法和制剂包括使用具有式I、IA或II的结构的化合物的结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐，以及具有相同活性类型的这些化合物的活性代谢产物。在一些情况下，化合物可以互变异构体的形式存在。所有互变异构体都包括在本文提出的化合物的范围内。另外，本文所述的化合物可以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(如水，乙醇等)的溶剂化形式存在。预期本文公开本文提供的化合物的溶剂化形式。

[0305] 治疗和预防的方法

[0306] 在一个实施方案中，本文提供用于刺激细胞中LXR活性的方法，其通过使该细胞与LXR调节剂接触来刺激。此LXR调节剂的实例为上文所述。可用于刺激LXR活性的其他LXR调节剂使用选择此化合物的筛选测定来鉴别，如本文所详述。

[0307] 在另一个方面中，本文提供调节LXR活性的方法，其用于治疗本文所述的疾病、病症或病状。因此，在示范性实施方案中，本文提供涉及使细胞与LXR调节剂接触的方法，LXR调节剂诱导TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn和/或核心蛋白聚糖表达和/或抑制TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达。这些方法在体外(例如，通过将细胞与LXR调节剂一起培养)或可替代地在体内(例如，通过向受试者施用LXR调节剂)进行。因而，本发明方法涉及治疗可受益于诱导TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn和/或核心蛋白聚糖表达和/或抑制TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达的受试者。

[0308] LXR调节剂提高涉及脂肪酸合成和脂质转运的基因的表达。LXR配体诱导涉及脂肪酸合成的基因(称为SREBF1、SREBF2、FASN和SCD)和涉及胆固醇和磷脂转运的基因(称为APOE、APOD、ABCG1、ABCA1、ABCA12、ABCA2和ABCA13)的表达。LXR调节剂提高LASS4和SMPD2的表达。

[0309] LXR调节剂的药物组合物和施用方法

[0310] 施用如本文所述的LXR调节剂可以任何药理学形式，包括单独治疗有效量的LXR调节剂或其与药学上可接受的载体组合。术语“受试者”意图包括可引发免疫反应的活生物体，例如哺乳动物。

[0311] 可以使用一种或多种生理学上可接受的载体(包括赋形剂和助剂)以常规方式来配制药物组合物，该载体有助于将活性化合物加工成药学上可使用的制剂。适合的制剂依赖于所选施药途径。针对本文所述的药物组合物关于合适的赋形剂的其他详情可见于例如

Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第19版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing公司Easton,Pennsylvania1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;和Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第7版(Lippincott Williams&Wilkins1999)中,这些文献的公开内容以引用的方式并入本文。

[0312] 如本文所用,药物组合物是指本文所述的式I、IA或II化合物与其他化学组分的混合物,该其他化学组分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂。药物组合物有助于对生物体施用该化合物。在实践本文提供的治疗或用途的方法中,治疗有效量的本文所述的化合物以药物组合物的形式向具有欲治疗的疾病、病症或病状的哺乳动物施用。在一些实施方案中,哺乳动物为人类。治疗有效量可广泛地变化,其取决于疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所用的化合物的效力和其他因素。式I、IA或II化合物可单独或与作为混合物组分的一种或多种治疗剂组合(如在组合疗法中)使用。

[0313] 本文所述的药物制剂可通过多种施用途径向受试者施用,包括但不限于口服、胃肠外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、经颊、局部、直肠或透皮施用途径。此外,本文所述的药物组合物包括本文所述的式I、IA或II化合物,可配制成任何合适的剂型,包括但不限于水性口服分散液、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、混悬液、气溶胶、控制释放制剂、快速融化制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉末、丸剂、糖衣丸、胶囊、延迟释放制剂、延长释放制剂、脉冲释放制剂、多颗粒制剂和混合的即刻释放和控制释放制剂。

[0314] 针对实体肿瘤的治疗,局部递送也是一种选择。该递送可通过注射,或可以是局部的、透粘膜的等。如果药物涉及治疗黑色素瘤,那么局部施用为一种可行的选择。

[0315] 针对全身胃肠外递送,多种药学上可接受的载体可供使用,包括纳米颗粒制剂、脂质体、胶束等。此载体还可使用其特异于靶标的抗体或片段,或使用受体配体来靶向。"抗体"包括所有形式,包括人类和人源化抗体以及重组产生的单链抗体和片段。

[0316] 通过胃肠外途径全身施用的制剂可包括水性以及亲脂性载体。类似地,例如通过吸入施用的制剂将包括促进跨过鼻屏障的吸收并且可通过气溶胶喷雾使用推进剂诸如三氯氟甲烷、二氧化碳或其他推进剂进行施用的载体。欲施用的制剂还可以粉末或浆液的形式。

[0317] 本文所述的药物组合物(其包括本文所述的式I、IA或II化合物)可使用持续释放制剂包括植入物进行施用。该植入物可邻近任何实体肿瘤使用或植入在肿瘤内。

[0318] 包括本文所述的化合物的药物组合物可以常规方式制造,诸如,仅举例来说,借助于常规混合、溶解、粒化、制糖衣丸、磨细、乳化、囊封、包埋或压制过程。

[0319] 可重复剂量施用,其取决于剂量制剂的药代动力学参数和所用的施用途径。

[0320] 尤其有利的是以剂量单位形式配制组合物从而实现易于施用和剂量均一性。如本文所使用的剂量单位形式是指作为单一剂量适用于待治疗的哺乳动物受试者的物理上分立的单元;每个单位含有预定量的活性化合物,其经计算可与所需的药用载体结合以产生期望的治疗效果。剂量单位形式的规格由以下因素决定并且直接取决于这些因素:(a)LXR调节剂的独特特征和欲实现的特定治疗效果,和(b)混配这些活性化合物用于治疗个体的敏感性的领域中的固有限制。特定剂量可由本领域的普通技术人员,例如,根据患者的大约

体重或体表面积或欲占据的身体空间的体积来容易地计算。剂量还将取决于选择的具体施用途径来计算。通常由本领域普通技术人员对确定治疗的适当剂量所需的计算进行进一步改进。这种计算可由本领域的技术人员根据靶细胞的测定制剂中本文公开的LXR调节剂活性在不进行过度实验的情况下进行。精确剂量结合标准剂量-反应研究进行确定。应了解，实际上施用的组合物的量将由医生根据相关情况，包括欲治疗的一种或多种病状、欲施用的组合物的选择、个体患者的年龄、重量和反应、患者症状的严重程度和选择的施用途径来确定。

[0321] 此LXR调节剂的毒性和治疗功效可通过标准药学程序在细胞培养物或实验动物中确定，例如，确定LD_{50}(群体的50％致命剂量)和ED_{50}(群体的50％治疗有效剂量)。在毒性与治疗效果之间的剂量比为治疗指数，并且其可表示为LD_{50}/ED_{50}的比率。展示大治疗指数的LXR调节剂是优选的。虽然可以使用展示毒副作用的LXR调节剂，但应小心设计使此调节剂靶向受影响组织的部位的递送系统，以便使对未受感染的细胞的潜在损害减到最小，并由此降低副作用。

[0322] 可在配制用于人类的剂量范围中使用由细胞培养测定和动物研究获得的数据。此LXR调节剂的剂量优选处于包括ED_{50}同时具有极小或无毒性的循环浓度的范围内。剂量可取决于所采用的剂型和所利用的施用途径而在这个范围内变化。对于本文所述的方法中所使用的任何LXR调节剂，可根据细胞培养测定初步估计治疗有效剂量。可以在动物模型中配制剂量，以达到包括如在细胞培养物中所测定的IC_{50}(即，LXR调节剂的浓度达到症状的半最大抑制)的循环血浆浓度范围。这些信息可用于更准确地测定人的有用剂量。血浆水平可例如通过高效液相色谱来测量。

[0323] 监测LXR调节剂对诱导TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn和/或核心蛋白聚糖表达和/或抑制TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达的影响应用在临床试验中。例如，在展示增加的TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn和/或核心蛋白聚糖表达和/或减少的TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达的受试者的临床试验中监测LXR调节剂的有效性。在这些临床试验中，TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8的表达用作“读出(read out)”或标记物。

[0324] 因此，为了研究LXR调节剂的作用，例如在临床试验中，可将细胞分离，并且制备RNA，并分析TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8的表达水平。例如通过RNA印迹分析或RT-PCR，通过测量产生的蛋白质的量，或通过测量TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8的活性水平来对基因表达水平(即，基因表达模式)进行定量，这些方法为本领域普通技术人员熟知的。以这种方式，基因表达模式充当标记物，指示细胞对LXR调节剂的生理反应。因此，在用LXR调节剂治疗个体之前，和在此期间的各个点测定这种反应状态。

[0325] 还提供一种用于监测用LXR调节剂治疗受试者的有效性的方法，其包括以下步骤(i)在施用LXR调节剂之前从受试者获得施用前样本；(ii)检测TIMP1、ASAH1、SPTLC1、

SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8的表达水平；(iii)从受试者获得一个或多个施用后样本；(iv)检测施用后样本中TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8的表达水平；(v)将施用前样本中TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8的表达水平与施用后一个或多个样本中TIMP1、ABCA12、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达进行比较；和(vi)因此改变向受试者的LXR调节剂的施用。

[0326] 例如，LXR调节剂的增加的施用可期望升高TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn和/或核心蛋白聚糖表达水平以高于检测水平和/或降低TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达水平以低于检测水平，以提高LXR调节剂的有效性。或者，LXR调节剂的减少的施用可期望降低TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn和/或核心蛋白聚糖表达水平以低于检测水平和/或升高TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达水平以高于检测水平，以降低LXR调节剂的有效性。根据这些实施方案，TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达可用作LXR调节剂的指标，即使是在可观察的表型反应不存在的情况下。

[0327] 筛选测定

[0328] 在一个实施方案中，本文所述的细胞因子和金属蛋白酶的表达水平用于有助于设计和/或鉴别通过基于LXR的机制起作用的化合物。因此，本文提供用于鉴别对例如TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达具有刺激或抑制作用的调节剂(即，LXR调节剂)的方法(本文也称为“筛选测定”)。

[0329] 示范性筛选测定为基于细胞的测定，在此测定中，表达LXR的细胞与测试化合物接触，并且该测试化合物能够通过基于LXR的机制调节TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达。测定测试化合物调节TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8表达的能力是通过监测例如DNA、mRNA或蛋白质水平，或通过测量TIMP1、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖、TNFα、MMP1、MMP3和/或IL-8的活性水平来完成。细胞例如为哺乳动物来源，例如人类。

[0330] 将通过上文所述的筛选测定所鉴别的新的调节剂用于如本文所述的治疗。

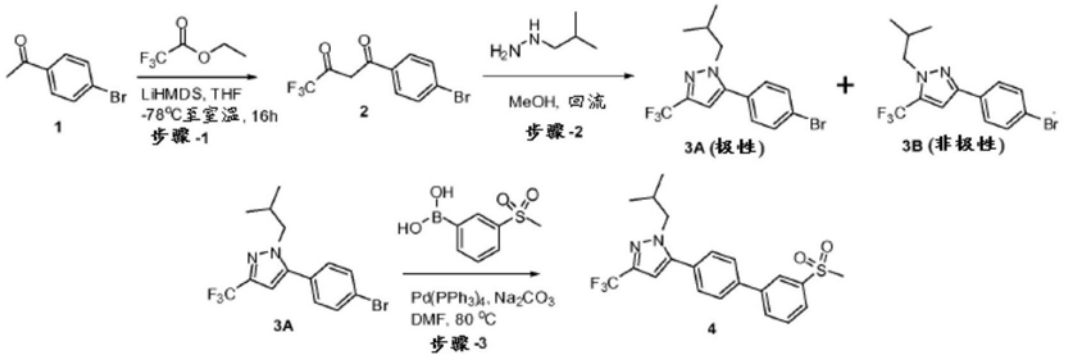
实施例

[0331] 出于说明目的提供以下实施例，并且不意图限制本文提供的权利要求书的范围。这些实施例中和本说明书通篇的所有文献引用都出于由此提供的所有法律目的以引用的方式并入本文。用于合成本文所述的化合物的原材料和试剂可经过合成或可获自商业来

源,诸如但不限于Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka和Fischer Scientific。

[0332] 实施例1:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)联苯基-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(4)的合成

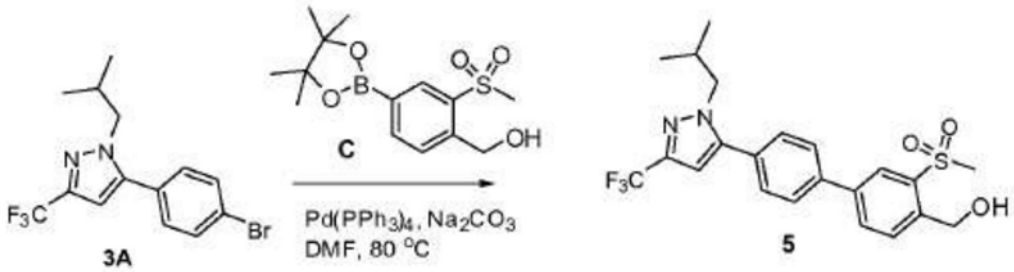
[0333] 方案A

[0334] 

[0335] 根据以上反应顺序,从1-(4-溴苯基)乙酮1和三氟乙酸乙酯开始制备标题化合物4。LCMS:423.25.10(M+1)$^+$;HPLC:96.20%(在210nm-370nm下)(R_t:8.064;方法:柱:YMC ODS-A150mm x 4.6mm x 5μ;移动相:A;0.05%TFA于水/B;0.05%TFA于乙腈;注射体积:10μL,柱温度:30℃;流速:1.4mL/分钟;梯度:在8分钟内5%B至95%B,保持1.5分钟,9.51-12分钟5%B);^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.22(s,1H),7.95(dd,2H),7.74(d,2H,J=7.6Hz),7.72(d,1H),7.50(d,2H,J=7.6Hz),7.26(s,1H),4.02(d,2H),3.12(s,3H),2.24(m,1H),0.81(d,6H)。

[0336] 实施例2:(4'-(1-异丁基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(甲基磺酰基)联苯基-4-基)甲醇(5)的合成

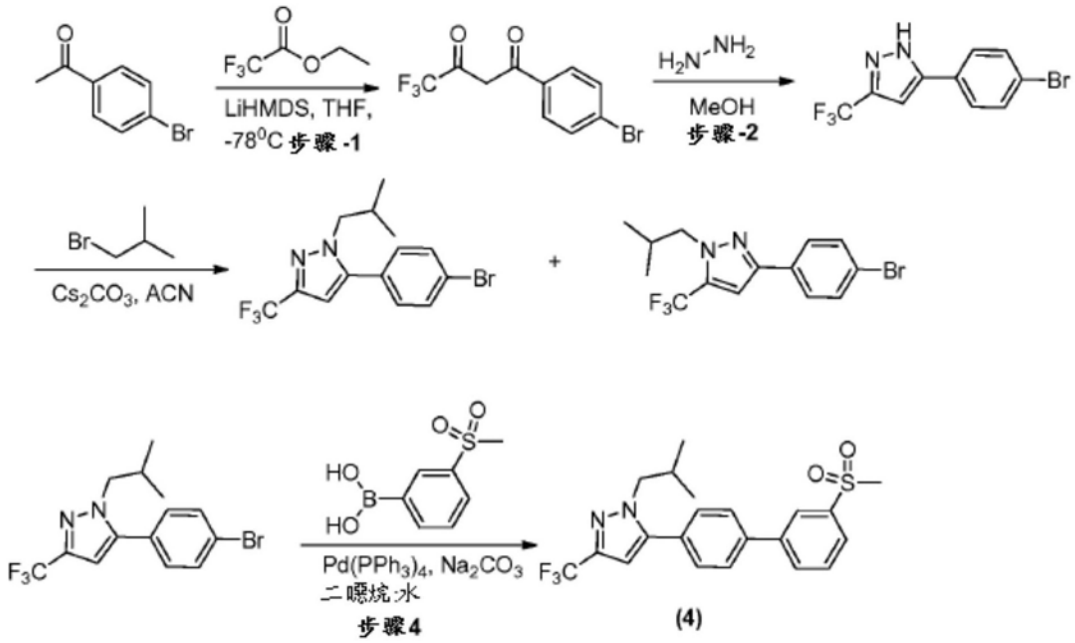
[0337] 方案B

[0338] 

[0339] 从5-(4-溴苯基)-1-异丁基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑3A和(2-(甲基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇开始制备标题化合物5。LCMS:453.30.10(M+1)$^+$;HPLC:96.20%(在210nm-370nm下)(R_t:7.649;方法:柱:YMC ODS-A150mm x 4.6mm x 5μ;移动相:A;0.05%TFA于水/B;0.05%TFA于乙腈;注射体积:10μL,柱温度:30℃;流速:1.4mL/分钟.;梯度:在8分钟内5%B至95%B,保持1.5分钟,9.51-12分钟5%B);^{1}H NMR($CDCl_3$,400MHz)δ8.32(s,1H),7.92(brd,1H),7.74(d,2H,J=7.6Hz),7.71(d,1H),7.50(d,2H,J=7.6Hz),7.26(s,1H),6.56(s,1H),5.02(brd,2H),4.00(d,2H),3.24(s,1H),3.00(m,1H),2.24(m,1H),0.80(s,6H)。

[0340] 实施例1A:替代合成1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)联苯基-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(4)

[0341] 方案C

[0342] 

[0343] 步骤1:1-(4-溴苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮

[0344] 在-78℃下向1-(4-溴苯基)乙酮(25g,125.6mmol)于无水THF(250mL)中的搅拌溶液中添加LiHMDS(1M,188mL,188.4mmol)并且将溶液在相同温度下搅拌1h。在-78℃下向所述溶液中添加THF(20mL)中的2,2,2-三氟乙酸乙酯(22.44mL,188.4mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(35g,94.4%)。

[0345] 步骤2:5-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑

[0346] 向1-(4-溴苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮(1g,3.39mmol)于MeOH(10mL)中的搅拌溶液中添加水合肼(0.186g,3.73mmol),并且将所得反应混合物在90℃下搅拌6h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物在减压下浓缩至干燥。将获得的残余物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(0.6g,61.2%)。

[0347] 步骤3:5-(4-溴苯基)-1-异丁基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑

[0348] 向5-(4-溴苯基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(1g,3.45mmol)于ACN(10mL)中的搅拌溶液中添加1-溴-2-甲基丙烷(0.709g,5.18mmol)和CS_2CO_3(2.24g,6.90mmol),并且将所得反应混合物在80℃下搅拌6h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物在减压下浓缩至干燥。将获得的残余物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(0.44g,38%)。

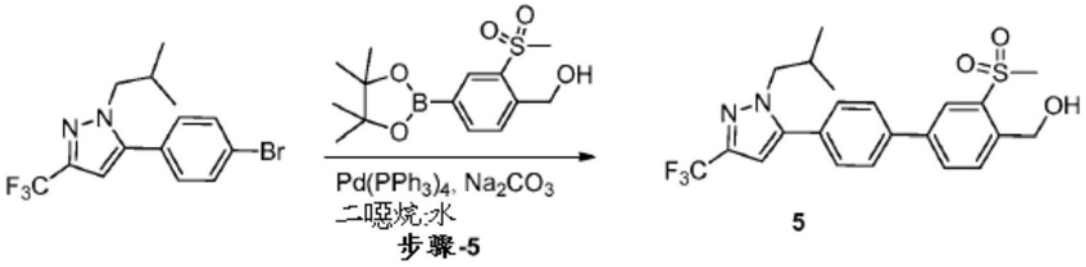
[0349] 步骤4:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(4):

[0350] 向5-(4-溴苯基)-1-异丁基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(5.3g,15.32mmol)和(3-(甲基磺酰基)苯基)硼酸(3g,15.32mmol)于二噁烷/水混合物(50mL+10mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(3.2g,30.64mmol),并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(1.76g,

1.53mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在100℃下加热反应物料3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物4(5.2g,80.5%)。LCMS:423.10(M+1)$^+$;HPLC:98.55%(在210nm-400nm下)(室温;10.354;方法:YMC TRIART C-18(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/03,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟.;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.22(d,J=2.2Hz,1H),8.01-7.90(m,2H),7.78-7.66(m,3H),7.51(dd,J=8.3,2.4Hz,2H),6.57(d,J=2.3Hz,1H),4.01(dd,J=7.7,2.4Hz,2H),3.13(d,J=2.3Hz,3H),2.23(hept,J=6.8Hz,1H),0.80(dd,J=7.0,2.4Hz,6H)。

[0351] 实施例2A.(4'-(1-异丁基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑-5-基)-3-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲醇(5)的替代合成

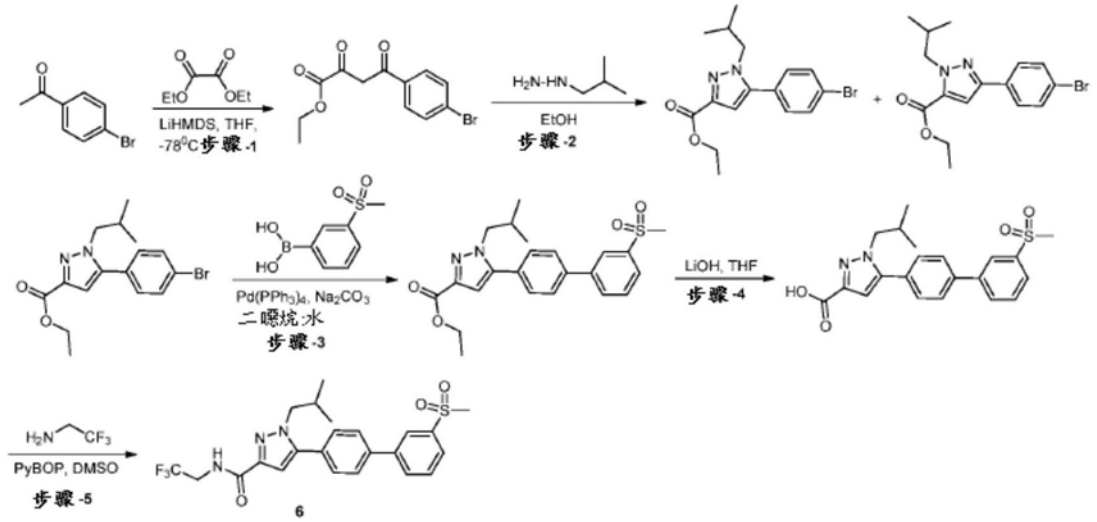
[0352] 方案D

[0353] 

[0354] 向实施例1A步骤4的5-(4-溴苯基)-1-异丁基-3-(三氟甲基)-1H-吡唑(5g,14.45mmol)和(2-(甲基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(6.81g,21.68mmol)于二噁烷/水混合物(50mL+10mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(3.06g,28.90mmol),并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(1.67g,1.445mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在100℃下加热反应物料16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物5(3.1g,47.4%)。LCMS:453.10(M+1)$^+$;HPLC:95.04%(在210nm-400nm下)(室温;9.773;方法:YMC TRIART C-18(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/03,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟.;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.32(d,J=1.9Hz,1H),7.92(dd,J=7.9,2.0Hz,1H),7.78-7.65(m,3H),7.54-7.44(m,2H),6.57(s,1H),5.02(d,J=6.7Hz,2H),4.01(d,J=7.5Hz,2H),3.24(s,3H),3.02(t,J=6.8Hz,1H),2.23(hept,J=7.0Hz,1H),0.80(d,J=6.7Hz,6H)。

[0355] 实施例3:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(6)的合成

[0356] 方案E

[0357] 

[0358] 步骤1:4-(4-溴苯基)-2,4-二氧代丁酸乙酯

[0359] 在-78℃下向1-(4-溴苯基)乙酮(5g,25.38mmol)于无水THF(50mL)中的搅拌溶液中添加LiHMDS(1M,28mL,27.91mmol),并且将溶液在相同温度下搅拌1h。在-78℃下向所述溶液中添加于THF(10mL)中的草酸二乙酯(4.08g,27.91mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(2.5g,33.3%)。

[0360] 步骤2:5-(4-溴苯基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0361] 向先前步骤的产物(1g,3.35mmol)于EtOH(20mL)中的搅拌溶液中添加异丁基肼盐酸盐(0.45g,3.69mmol),并且将所得反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物在减压下浓缩至干燥。将获得的残余物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将所述化合物通过柱色谱法纯化以得到5-(4-溴苯基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(0.7g,60%),其通过NOE实验来确认。

[0362] 步骤3:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0363] 向5-(4-溴苯基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(0.7g,2.0mmol)和(3-(甲基磺酰基)苯基)硼酸(0.42g,2.10mmol)于二噁烷/水混合物(8mL+2mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(0.530g,5.0mmol),并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.231g,0.2mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在80℃下加热反应物料6h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(0.5g,59%)。LCMS:427.15$(M+1)^+$;HPLC:99.83%(在210nm-400nm下)(室温;9.552;方法:YMC TRIARTC-18(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/03;移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ 8.24(d,J=2.2Hz,1H),8.13(d,J=7.7Hz,1H),7.94(t,J=7.6Hz,3H),7.78(t,J=7.8Hz,1H),7.67(d,J=7.9Hz,2H),6.91(d,J=1.9Hz,1H),4.30(q,J=7.0Hz,2H),4.09(d,J=

7.4Hz,2H),3.33(s,3H),2.05(tq,J＝12.4,7.0Hz,1H),1.31(t,J＝7.1Hz,3H),0.72(d,J＝6.6Hz,6H)。

[0364] 步骤4:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸

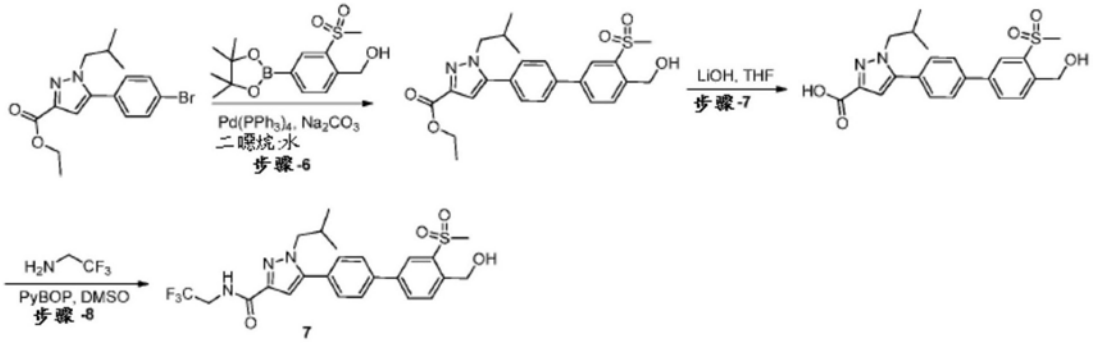
[0365] 向先前步骤的产物(0.5g,1.17mmol)于THF(5mL)中的搅拌溶液中添加LiOH(0.056g,2.34mmol在2mL H_2O中),并且将反应物料在室温下搅拌12h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物在减压下浓缩至干燥。将获得的残余物用1N HCl酸化至pH＝2并且用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过乙腈和二乙醚洗涤纯化以得到所需化合物(0.35g,75%)。LCMS:399.25$(M+1)^+$;HPLC:98.86%(在210nm-400nm下)(室温;7.756;方法:YMC TRIART C-18(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/03,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B保持直到15.0分钟);^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.73(s,1H),8.24(d,J＝1.8Hz,1H),8.12(dt,J＝8.0,1.3Hz,1H),7.94(dd,J＝10.1,7.7Hz,3H),7.78(t,J＝7.8Hz,1H),7.70-7.63(m,2H),6.86(s,1H),4.08(d,J＝7.4Hz,2H),3.32(s,3H),2.07(dp,J＝13.8,6.9Hz,1H),0.73(d,J＝6.7Hz,6H)。

[0366] 步骤5:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(6)

[0367] 向先前步骤的产物(0.15g,0.376mmol)于DMSO(1mL)中的搅拌溶液中添加2,2,2-三氟乙胺(0.044g,0.452mmol)和三乙胺(0.15mL,1.13mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,之后在0℃下向其中添加PyBOP(0.293g,0.565mmol),并且在室温下继续搅拌16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物6(0.06g,33.3%)。LCMS:480.30$(M+1)^+$;HPLC:98.19%(在210nm-400nm下)(室温;9.246;方法:YMC TRIART C-18(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/03,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B保持直到15.0分钟);^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.73(t,J＝6.5Hz,1H),8.24(d,J＝1.9Hz,1H),8.13(dt,J＝8.1,1.4Hz,1H),7.95(dd,J＝8.6,6.7Hz,3H),7.79(t,J＝7.8Hz,1H),7.71-7.64(m,2H),6.87(s,1H),4.11-3.97(m,4H),3.32(s,3H),2.14(hept,J＝6.8Hz,1H),0.75(d,J＝6.7Hz,6H)。

[0368] 实施例4:5-(4'-(羟甲基)-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-异丁基-N-(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(7)的合成

[0369] 方案F

[0370] 

[0371] 步骤1:5-(4'-(羟甲基)-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0372] 向实施例3步骤2的5-(4-溴苯基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1g,2.85mmol)和(2-(甲基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(1.3g,4.28mmol)于二噁烷/水混合物(10mL+4mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(0.76g,7.14mmol),并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.33g,0.285mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在80℃下加热反应物料16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(1g,77%)。LCMS:457.35$(M+1)^+$;HPLC:98.29%(在210nm-400nm下)(室温;8.802;方法:YMC TRIARTC-18(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/03;移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.21-8.08(m,2H),7.89(dd,J=8.1,4.6Hz,3H),7.70-7.63(m,2H),6.90(s,1H),5.55(t,J=5.6Hz,1H),4.97(d,J=5.6Hz,2H),4.30(q,J=7.1Hz,2H),4.09(d,J=7.4Hz,2H),3.33(s,3H),2.06(dp,J=13.7,6.7Hz,1H),1.31(t,J=7.1Hz,3H),0.73(d,J=6.7Hz,6H)。

[0373] 步骤2:5-(4'-(羟甲基)-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸

[0374] 向先前步骤的产物(0.3g,0.657mmol)的THF(3mL)搅拌溶液中添加LiOH(0.031g,1.32mmol在1mL H_2O中),并且将反应物料在室温下搅拌12h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物在减压下浓缩至干燥。将获得的残余物用1N HCl酸化至pH=2并且用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过乙腈和乙醚洗涤纯化以得到所需化合物(0.25g,89%)。LCMS:429.30$(M+1)^+$;HPLC:98.89%(在210nm-400nm下)(室温;6.968;方法:YMC TRIART C-18(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/03,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ12.74(s,1H),8.21-8.08(m,2H),7.91-7.87(m,3H),7.74-7.62(m,2H),6.85(s,1H),5.55(t,J=5.6Hz,1H),4.97(d,J=5.5Hz,2H),4.07(d,J=7.4Hz,2H),3.33(s,3H),2.07(hept,J=6.6Hz,1H),0.73(d,J=6.7Hz,6H)。

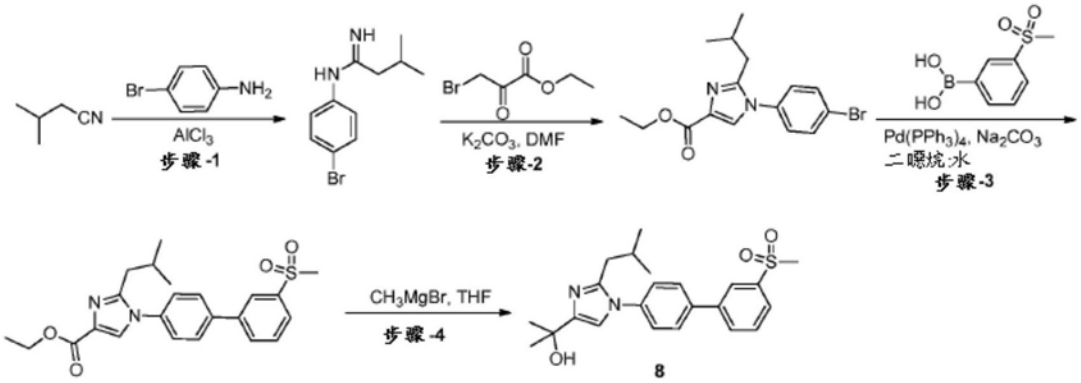
[0375] 步骤3:5-(4'-(羟甲基)-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-异丁基-N-

(2,2,2-三氟乙基)-1H-吡唑-3-甲酰胺(7)

[0376] 向先前步骤的产物(0.1g,0.233mmol)于DMSO(1mL)中的搅拌溶液中添加2,2,2-三氟乙胺(0.030g,0.280mmol)和三乙胺(0.1mL,0.70mmol)。将反应混合物在室温下搅拌15分钟,之后在0℃下向其中添加PyBOP(0.182g,0.350mmol),并且在室温下继续搅拌16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用10%MeOH/DCM萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物7(0.04g,34%)。LCMS:510.00(M+1)$^+$;HPLC:99.88%(在210nm-400nm下)(室温;8.495;方法:YMC ODS-A(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/01,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内5%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内5%B,保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.73(t,J=6.5Hz,1H),8.21-8.08(m,2H),7.90(dd,J=8.1,3.1Hz,3H),7.70-7.63(m,2H),6.86(s,1H),5.55(t,J=5.5Hz,1H),4.97(d,J=5.5Hz,2H),4.11-3.97(m,4H),3.33(s,3H),2.14(dq,J=13.8,7.0Hz,1H),0.75(d,J=6.7Hz,6H)。

[0377] 实施例5:2-(2-异丁基-1-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙-2-醇(8)的合成

[0378] 方案G

[0379] 

[0380] 步骤1:N-(4-溴苯基)-3-甲基丁脒

[0381] 在0℃下向4-溴苯胺(2.27g,13.25mmol)和3-甲基丁腈(1g,12.05mmol)的混合物中逐份添加$AlCl_3$(1.76g,13.25mmol)。将所得反应混合物在90℃下搅拌2h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用冰冷水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将所述化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(1.5g,49%)。

[0382] 步骤2:1-(4-溴苯基)-2-异丁基-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

[0383] 向先前步骤的产物(0.5g,1.96mmol)于DMF(5mL)中的搅拌溶液中添加3-溴-2-氧代丙酸乙酯(0.57g,2.94mmol)和碳酸钾(0.67g,4.9),并且将所得反应混合物在90℃下搅拌16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用冰冷水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将所述化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(0.3g,44%)。

[0384] 步骤3:2-异丁基-1-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-咪唑-4-甲酸乙酯

[0385] 向先前步骤的产物(0.3g,0.854mmol)和(3-(甲基磺酰基)苯基)硼酸(0.188g,

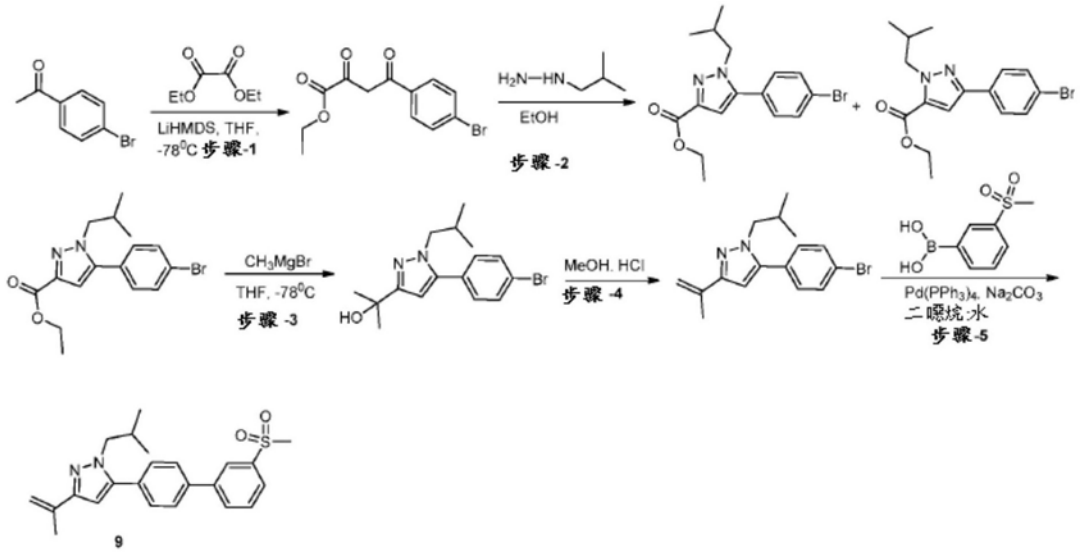
0.940mmol)于二噁烷/水混合物(8mL+2mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(0.22g,2.13mmol),并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.098g,0.0854mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在100℃下加热反应物料3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(0.26g,72.2%)。LCMS:427.25$(M+1)^+$;HPLC:99.92%(在210nm-400nm下)(室温;7.376;方法:YMC ODS-A(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/01;移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.25(d,J=1.9Hz,1H),8.17-8.09(m,1H),8.04-7.88(m,4H),7.79(t,J=7.8Hz,1H),7.64(d,J=8.3Hz,2H),4.25(q,J=7.1Hz,2H),2.55(d,J=7.2Hz,2H),1.94(dt,J=13.7,6.8Hz,1H),1.29(t,J=7.1Hz,3H),0.81(d,J=6.6Hz,6H),3H合并在溶剂峰中。

[0386] 步骤4:2-(2-异丁基-1-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙-2-醇

[0387] 在0℃下向先前步骤的产物(0.4g,0.939mmol)于无水THF(5mL)中的搅拌溶液中添加CH_3MgBr(2.8mL,2.82mmol),并且将反应物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(0.01g,2.6%)。LCMS:413.05$(M+1)^+$;HPLC:83.25%(在210nm-400nm下)(室温;7.467;方法:Triart Basic,柱:YMC Triart C 18 150mm x 4.6mm x 3μ);移动相:A;5mM甲酸铵于水+0.1%NH3;B:乙腈+5%溶剂A+0.1%NH3,注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内5%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内1%B保持直到15.0分钟);^1H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.28-8.07(m,2H),8.02-7.88(m,3H),7.84-7.69(m,1H),7.68-7.49(m,4H),7.03(s,1H),4.68(s,1H),2.55(t,J=8.9Hz,2H),1.93(dp,J=13.5,6.8Hz,1H),1.51-1.41(m,6H),0.81(dd,J=6.6,1.3Hz,6H)。

[0388] 实施例6:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-3-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑(9)的合成

[0389] 方案H

[0390] 

9

[0391] 步骤1:4-(4-溴苯基)-2,4-二氧代丁酸乙酯

[0392] 在-78℃下向1-(4-溴苯基)乙酮(5g,25.38mmol)于无水THF(50mL)中的搅拌溶液中添加LiHMDS(1M,28mL,27.91mmol),并且将溶液在相同温度下搅拌1h。在-78℃下向所述溶液中添加于THF(10mL)中的草酸二乙酯(4g,27.91mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(2.5g,33.3%)。

[0393] 步骤2:5-(4-溴苯基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0394] 向先前步骤的产物(1g,3.35mmol)于EtOH(10mL)中的搅拌溶液中添加异丁基肼盐酸盐(0.45g,3.69mmol),并且将所得反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到通过NOE确认的所需化合物(0.7g,60%)。

[0395] 步骤3:2-(5-(4-溴苯基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇

[0396] 在0℃下向先前步骤的产物(0.6g,1.71mmol)的无水THF(10mL)搅拌溶液中添加CH_3MgBr(1.4M,1.8mL,2.57mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将所述化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(0.55g,92%)。

[0397] 步骤4:5-(4-溴苯基)-1-异丁基-3-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑

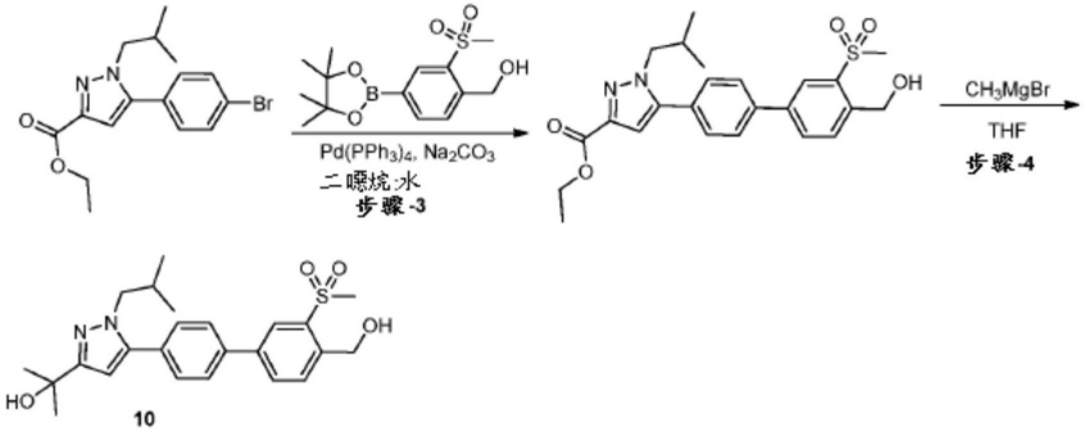
[0398] 在0℃下向先前步骤的产物(0.55g,1.63mmol)和三乙胺(0.44mL,3.32mmol)于DCM中的搅拌溶液中添加甲磺酰氯(0.19mL,2.44mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用饱和碳酸氢钠水溶液淬灭并且用DCM萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(0.1g,19.2%)。

[0399] 步骤5:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-3-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑(9)

[0400] 向先前步骤的产物(0.1g,0.313mmol)和(3-(甲基磺酰基)苯基)硼酸(0.075g,0.376mmol)于二噁烷/水混合物(2mL+1mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(0.066g,0.626mmol),并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.036g,0.0313mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在100℃下加热反应物料3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(0.06g,50%)。LCMS:395.20$(M+1)^+$;HPLC:97.06%(在210nm-400nm下)(室温;10.003;方法:YMC ODS-A(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/01,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.21(t,J=1.7Hz,1H),7.99-7.88(m,2H),7.73-7.64(m,3H),7.56-7.47(m,2H),6.43(s,1H),5.54(s,1H),5.10-5.04(m,1H),3.95(d,J=7.3Hz,2H),3.12(s,3H),2.18(s,3H),1.27(d,J=15.0Hz,1H),0.78(d,J=6.6Hz,6H)。

[0401] 实施例7.2-(5-(4'-(羟甲基)-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(10)的合成

[0402] 方案I

[0403] 

[0404] 步骤1:5-(4'-(羟甲基)-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0405] 向实施例6步骤1的5-(4-溴苯基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(1g,2.85mmol)和(2-(甲基磺酰基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)苯基)甲醇(1.3g,4.28mmol)于二噁烷/水混合物(10mL+4mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(0.76g,7.14mmol),并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.33g,0.285mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在100℃下加热反应物料16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(1g,77%)。

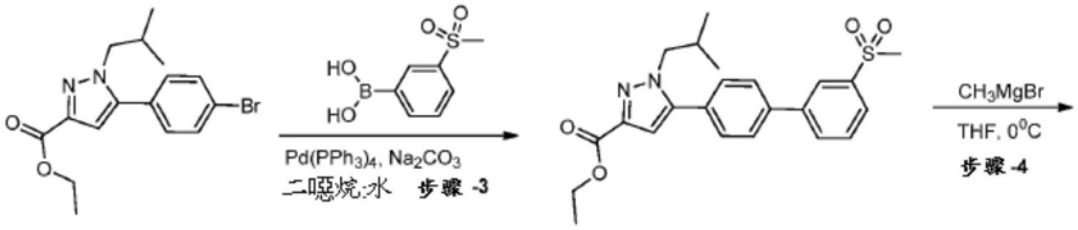
[0406] 步骤2:2-(5-(4'-(羟甲基)-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇

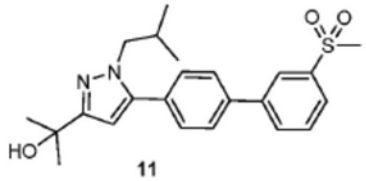
[0407] 在0℃下向先前步骤的产物(0.3g,0.656mmol)于无水THF(3mL)中的搅拌溶液中添加CH_3MgBr(1.3mL,1.31mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机

层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩，得到粗化合物，将该化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(0.16g，55.2%)。LCMS:443.30(M+1)$^+$;HPLC:95.25%(在210nm-400nm下)(室温;7.561;方法:YMC ODS-A(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/01，移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL，柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B，保持直到9.5分钟，在13.0分钟内15%B，保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.20-8.07(m,2H),7.93-7.82(m,3H),7.63-7.55(m,2H),6.35(s,1H),5.55(t,J＝5.5Hz,1H),4.97(d,J＝5.5Hz,2H),4.87(s,1H),3.94(d,J＝7.3Hz,2H),3.33(s,3H),2.02(dt,J＝14.6,7.4Hz,1H),1.46(s,6H),0.72(d,J＝6.7Hz,6H)。

[0408] 实施例8:2-(1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(11)的合成

[0409] 方案J

[0410] 



[0411] 步骤1:1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-甲酸乙酯

[0412] 向实施例6步骤1的5-(4-溴苯基)-1-异丁基-1H-吡唑-3-甲酸乙酯(0.4g，1.14mmol)和(3-(甲基磺酰基)苯基)硼酸(0.25g，1.26mmol)于二噁烷/水混合物(8mL+2mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(0.3g，2.85mmol)，并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.33g，0.285mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在100℃下加热反应物料3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后，将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥，并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(0.28g，58.3%)。

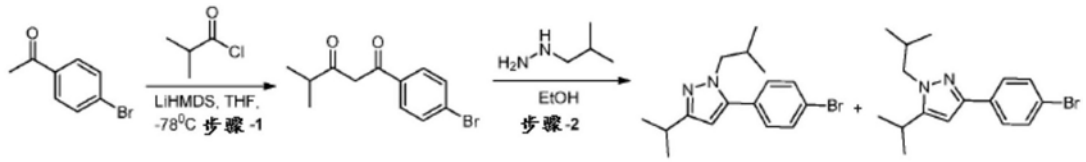
[0413] 步骤2:2-(1-异丁基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-吡唑-3-基)丙-2-醇(11)

[0414] 在0℃下向先前步骤的产物(0.28g，0.657mmol)于无水THF(3mL)中的搅拌溶液中添加CH_3MgBr(0.8mL，0.985mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC监测反应的进展。完成之后，将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩，得到粗化合物，将所述化合物通过柱色谱法纯化以得到标题化合物(0.08g，30%)。LCMS:413.20(M+1)$^+$;HPLC:97.94%(在210nm-400nm下)(室温;8.363;方法:YMC TRIART C-18(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/03，

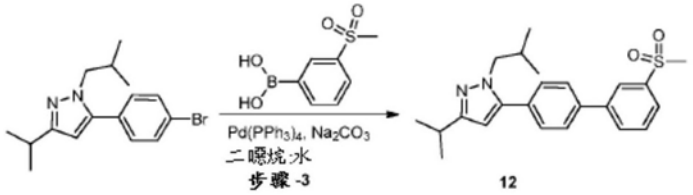
移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.21(d,J=1.9Hz,1H),8.00-7.89(m,2H),7.74-7.64(m,2H),7.54-7.47(m,2H),6.22(s,1H),3.93(d,J=7.4Hz,2H),3.12(s,3H),2.73(s,1H),2.19(dt,J=13.9,6.9Hz,1H),1.62(s,6H),0.78(d,J=6.6Hz,6H)。

[0415] 实施例9:1-异丁基-3-异丙基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-吡唑(12)的合成

[0416] 方案K



[0417]



[0418] 步骤1:1-(4-溴苯基)-4-甲基戊-1,3-二酮

[0419] 在-78℃下向1-(4-溴苯基)乙酮(2g,10.05mmol)于无水THF(20mL)中的搅拌溶液中添加LiHMDS(2M,30mL,15.07mmol),并且将溶液在相同温度下搅拌1h。在-78℃下向所述溶液中添加于THF(10mL)中的异丁酰氯(1.53g,15.07mmol),并且将所得反应混合物在室温下搅拌12h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用饱和NH_4Cl水溶液淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(2g,68%)。

[0420] 步骤2:5-(4-溴苯基)-1-异丁基-3-异丙基-1H-吡唑

[0421] 向先前步骤的产物(0.9g,3.35mmol)于EtOH(10mL)中的搅拌溶液中添加异丁基肼(0.325g,3.69mmol),并且将所得反应混合物在80℃下搅拌3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到通过NOE确认的所需化合物(0.36g,34%)。

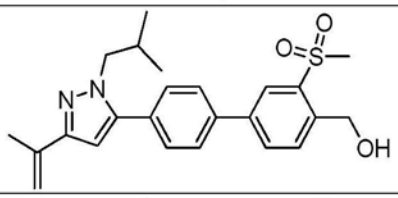
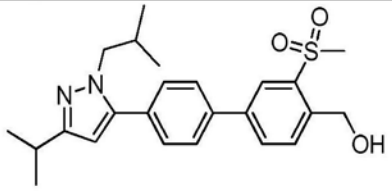
[0422] 步骤3:1-异丁基-3-异丙基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-1H-吡唑(12)

[0423] 向先前步骤的产物(0.36g,1.12mmol)和(3-(甲基磺酰基)苯基)硼酸(0.27g,1.34mmol)于二噁烷/水混合物(4mL+2mL)中的搅拌溶液中添加Na_2CO_3(0.24g,2.24mmol),并且将溶液用氩气吹扫10分钟。然后添加$Pd(PPh_3)_4$(0.13g,0.112mmol)并且再用氩气吹扫10分钟。在100℃下加热反应物料3h。通过TLC监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水稀释并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经Na_2SO_4干燥,并且在减压下浓缩。将粗化合物通过柱色谱法纯化以得到所需化合物(0.08g,18.2%)。LCMS:397.25$(M+1)^+$;HPLC:94.95%(在210nm-400nm下)(室温;9.404;方法:YMC ODS-A(150mm x 4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/01,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;

流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B,保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.26-8.20(m,1H),8.15-8.06(m,1H),7.91(dd,J=19.2,8.2Hz,3H),7.78(q,J=7.9,6.3Hz,1H),7.60(d,J=8.1Hz,2H),6.25(s,1H),3.93(d,J=7.2Hz,2H),3.31(s,3H),2.92(h,J=6.9Hz,1H),2.04(dp,J=13.7,6.6Hz,1H),1.23(d,J=6.8Hz,6H),0.71(d,J=6.6Hz,6H)。

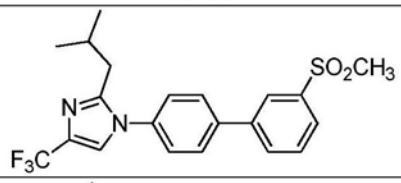
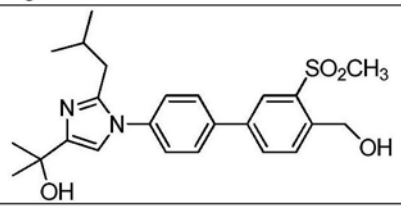
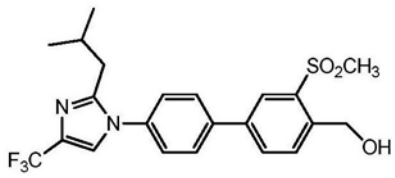
[0424] 如下表中所示的其他吡唑化合物可通过与用于制备实施例7中化合物10的方法类似的方法进行制备。

[0425]

化合物编号	名称	结构	分子量
13	(4'-(1-异丁基-3-(丙-1-烯-2-基)-1H-吡唑-5-基)-3-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲醇		424.18
14	(4'-(1-异丁基-3-异丙基-1H-吡唑-5-基)-3-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲醇		426.2

[0426] 如下表中所示的其他咪唑化合物可通过与用于制备实施例5中化合物8的方法类似的方法进行制备。

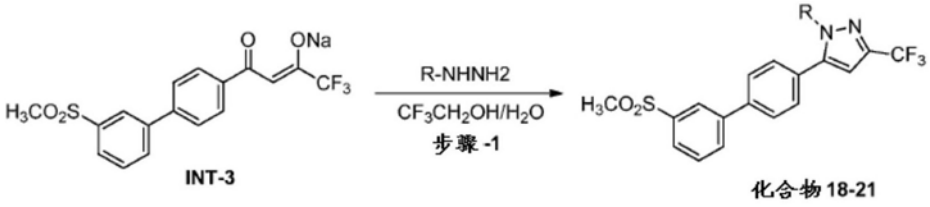
[0427]

化合物编号	名称	结构	分子量
15	2-异丁基-1-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-4-(三氟甲基)-1H-咪唑		422.13
16	2-(1-(4'-(羟甲基)-3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-2-异丁基-1H-咪唑-4-基)丙-2-醇		442.19
17	(4'-(2-异丁基-4-(三氟甲基)-1H-咪唑-1-基)-3-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)甲醇		452.14

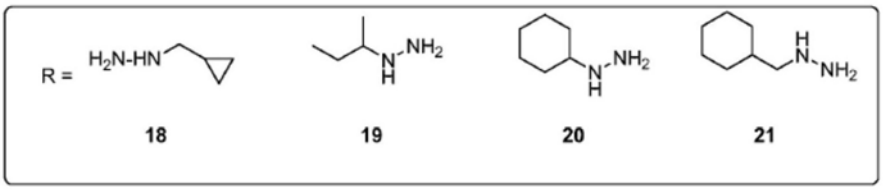
[0428] 实施例10.化合物18-21的合成

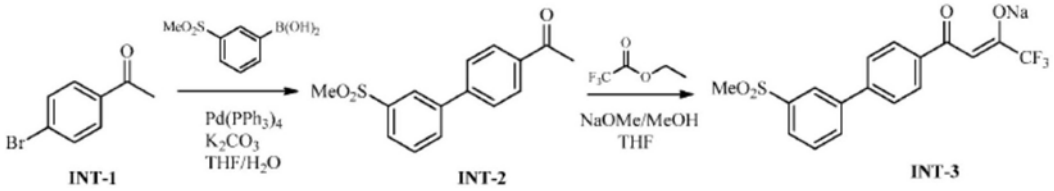
[0429] 化合物18-21可如以下方案L中所示来合成。

[0430] 方案L



[0431]





[0432] 步骤1.中间体2(INT-2)的制备

[0433] 将中间体1(INT-1)(10g)、硼酸(1.2当量)、2M K_2CO_3(2当量)和$Pd(PPh_3)_4$在甲苯-EtOH(10:1,11体积)中的混合物在回流下过夜。通过HPLC分析认为反应完成。处理后,将粗产物在MTBE中形成浆液以提供呈淡黄色固体的INT-2[6.4g,46%]。

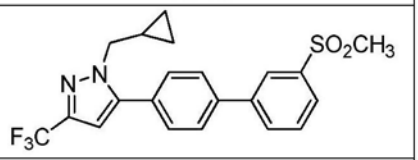
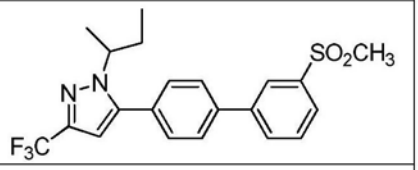
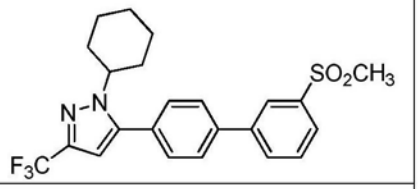
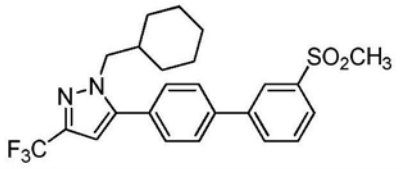
[0434] 步骤2.中间体3(INT-3)的制备

[0435] 向于100mL THF中的5.5g中间体2(INT-2)添加NaOMe(2.2当量),接着添加三氟乙酸乙酯(1.3当量),并且将反应物在室温下搅拌过夜。将反应混合物过滤,并且将残余物用MTBE洗涤以提供呈灰白色固体的INT-3(85%产率),将其用于合成化合物18-21。

[0436] 步骤3.合成目标化合物18-21的一般程序

[0437] 向INT-3(100mg,1当量)于三氟乙醇:水(2:1)中的混合物搅拌溶液中添加相应于水中的肼盐酸盐(1当量),并且将所得反应混合物在室温下搅拌16h。通过TLC和LCMS监测反应的进展。完成之后,将反应混合物用水淬灭并且用乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用盐水洗涤;经无水Na_2SO_4干燥并且在减压下浓缩,得到粗化合物,将该化合物通过柱色谱法纯化以得到目标化合物18-21,其通过NOE实验得以确认。化合物18-21的结构示出于下表中。

[0438]

化合物编号	名称	结构
18	1-(环丙基甲基)-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑	
19	1-(仲丁基)-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑	
20	1-环己基-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑	
21	1-(环己基甲基)-5-(3'-(甲基磺酰基)-[1,1'-联苯基]-4-基)-3-(三氟甲基)-1H-吡唑	

[0439] 化合物18的分析数据:LCMS:421.30(M+1)$^+$;HPLC:99.28%(在210nm-400nm下)(室温;9.800;方法:YMC ODS-A(150mm x4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/01,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内5%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内5%B,保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.25(t,J=1.7Hz,1H),8.17-8.09(m,1H),8.00-7.91(m,3H),7.83-7.67(m,3H),6.95(s,1H),4.14(d,J=7.0Hz,2H),1.26-1.08(m,1H),0.51-0.39(m,2H),0.27-0.16(m,2H)。

[0440] 化合物19的分析数据:LCMS:423.00(M+1)$^+$;HPLC:98.99%(在210nm-400nm下)(室温;10.208;方法:YMC ODS-A(150mm x4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/01,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内15%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内15%B保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.24(d,J=1.9Hz,1H),8.12(dt,J=7.8,1.4Hz,1H),7.96(dq,J=8.5,2.2,1.8Hz,3H),7.79(t,J=7.8Hz,1H),7.67-7.58(m,2H),6.89(s,1H),4.35(ddd,J=13.1,10.4,6.2Hz,1H),1.87(ddd,J=13.7,8.8,7.1Hz,1H),1.79-1.64(m,1H),1.47(d,J=6.5Hz,3H),0.59(t,J=7.3Hz,3H)。

[0441] 化合物20的分析数据:LCMS:449.00(M+1)$^+$;HPLC:99.17%(在210nm-400nm下)(室温;10.663;方法:YMC ODS-A(150mm x4.6mm x 3μ);ID:E-AC-2/13/COL/01,移动相:A;0.05%TFA于水/B:0.05%TFA于乙腈注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内5%B至95%B,保持直到9.5分钟,在13.0分钟内5%B保持直到15.0分钟);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.25(d,J=1.9Hz,1H),8.13(d,J=8.0Hz,1H),7.96(d,J=8.1Hz,3H),7.79(t,J=7.8Hz,1H),7.65(d,J=8.0Hz,2H),6.89(s,1H),4.24(ddt,J=11.2,8.2,4.1Hz,1H),2.00-1.75(m,6H),1.62(d,J=8.9Hz,1H),1.27(dtt,J=19.7,14.0,

7.4Hz,3H)。

[0442] 化合物21的分析数据:LCMS:463.35(M+1)$^+$;HPLC:98.65%(在210nm-400nm下)(室温;11.278;方法:柱:YMC ODS-C-18 150mm x 4.6mm x 3μ);移动相:A;5mM甲酸铵于水+0.1%甲酸;B:乙腈+5%溶剂A+0.1%甲酸,注射体积:10μL,柱温度:环境温度;流速:1.0mL/分钟;梯度:在8分钟内5%B至95%B,保持直到13分钟,在15.00分钟时%B为5%保持至18:);^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ8.26(t,J=1.9Hz,1H),8.14(dt,J=7.9,1.4Hz,1H),8.00-7.92(m,3H),7.79(t,J=7.8Hz,1H),7.73-7.64(m,2H),6.93(s,1H),4.10(d,J=7.2Hz,2H),3.32(s,3H),1.90-1.80(m,1H),1.57(d,J=13.7Hz,3H),1.42(dd,J=12.7,3.5Hz,2H),1.15-1.09(m,J=3H),0.90-0.73(m,2H)。

[0443] 实施例11:RNA提取

[0444] 将QIAzol®裂解试剂(QIAGEN产品号79306)添加至细胞中。刮下细胞并且放入Falcon聚丙烯管中。室温下静置5分钟。将1ml细胞添加至微量离心管中。添加200μl氯仿、涡旋、静置5分钟。在4℃下以14,000RPM离心15分钟。添加相等体积的70%ETOH(用DEPC水稀释)。将600μl添加至RNeasy®小型试剂盒(QIAGEN产品号74106)的RNeasy®柱中,在室温下以14,000RPM离心1分钟,丢弃流出物。将剩余样本添加至柱中,离心,丢弃流出物。将350μl RNeasy®小型试剂盒的RW1缓冲液添加至柱中,在室温下离心1分钟,丢弃流出物。用无RNase的DNase组(QIAGEN产品号79254)进行DNase柱上消化,其通过制备DNase I储备液,将550μl水添加至DNase,针对每个样本将10μl DNase添加至70μl BufferRDD,混合,将80μl添加至柱,静置15分钟。将350μl RW1缓冲液添加至柱,离心1分钟,丢弃流出物。将500μl RPE缓冲液添加至柱,离心1分钟,丢弃流出物。将500μl RPE缓冲液添加至柱,离心1分钟,丢弃流出物。将柱放入干净的2.0ml微量离心管中,离心2分钟。将柱放入微量离心管中,添加50μl水,使柱静置2分钟,离心1分钟。

[0445] 定量PCR

[0446] TaqMan技术用于定量PCR,从而实现MMP、TNFα、TIMP、IL-8、ASAH1、SPTLC1、SMPD1、LASS2、TXNRD1、GPX3、GSR、CAT、ApoE、ABCA1、ABCA2、ABCA12、ABCA13、ABCG1、αSyn、核心蛋白聚糖和LXRα/β基因表达的评估。

[0447] 使用TaqMan反转录酶试剂(Applied Biosystems产品号N808-0234)的条件:10×RT缓冲液:10μl,$MgCl_2$溶液:22μl,DNTP混合物:20μl,随机六聚体:5μl,Multi Scribe RT:2.5μl,RNase抑制剂:2.5μl,2μg RNA。热循环仪:25℃下10分钟,48℃下约30分钟,95℃下约5分钟。

[0448] 设置利用QuantiTect多重PCR试剂盒(QIAGEN产品号204543)的TaqMan:2×预混液:25μl;单管测定:2.5μl;Applied Biosystems引物探针组(件号4308329)—18S正向引物:0.25μl,18S反向引物:0.25μl,18S探针:0.25μl;水达到50μl;5μl cDNA。热循环仪:50℃下约2分钟,95℃下约10分钟,95℃下约15秒,60℃下约1分钟。

[0449] 实施例12:LXR受体表达的诱导

[0450] Clonetics®正常人类表皮角质形成细胞(NHEK)获自Cambrex Bio Science公司。将增殖的T-25(C2503TA25)集合新生儿角质形成细胞在Clonetics®KGM-2无血清培养基(CC-3107)中扩增,并且按需要使用推荐的Clonetics®ReagentPack™(CC-5034)进行传代

培养。由于培养基中的光敏性组分，所有操纵均在低光照下进行。

[0451] 对于实验，将160万个NHEK细胞接种在100mm培养皿上的生长培养基中，并且使得生长到约75％汇合。在处理当天，将培养皿用KGM-2减氢化可的松冲洗一次；然后在氢化可的松不足的KGM-2中添加媒介物(0.1％DMSO)或1μM本文所述的LXR激动剂持续6h。6h后，暂时将处理培养基除去，将培养皿用Dulbecco磷酸盐缓冲盐水洗涤，然后使用Stratagene UV Stratalinker®2400将一半处理暴露于8J/m^2紫外光。替换处理并且18h后使用TRIzol®D试剂(Invitrogen)收获样本用于RNA加工。

[0452] RNA如上文所述进行提取。NHEK的UV辐射略微减少LXRα的表达。用LXR调节剂(1μM)处理角质形成细胞诱导未UV暴露和UV暴露角质形成细胞两者中LXRα的表达。NHEK的UV处理下调LXRβ表达，并且LXRβ表达的这种UV介导的抑制通过用LXR调节剂处理得以逆转。因此，LXR调节剂诱导UV暴露角质形成细胞中两种LXR受体的表达指示LXT调节剂的功效。另外，LXR调节剂可帮助UV暴露的角质形成细胞/皮肤对它的作用更具反应性。

[0453] Gal4 LXRβ共转染测定

[0454] 对于HEK 293细胞的短暂转染，将6×10^3个细胞接种到96孔培养皿中。每个孔用25ng 5×UAS-荧光素酶受体(pG5luc)和25ng pM人类LXRβ(AA 153-461)LBD质粒，使用Fugene 6试剂(Roche;Indianapolis,IN)进行转染。评估嵌合蛋白以对化合物(0.01μM-10μM)浓度-反应性方式转活化Gal4-反应性荧光素酶受体的能力。使用标准底物试剂(BD Biosciences;San Diego,CA)测量每个剂量浓度下的荧光素酶活性重复三次。数据表示为相对光单位并且示出于表1中。

[0455] 表1.LXR Gal融合测定中LXRβ调节剂的EC_{50}值

[0456]

化合物	LXRβGal(EC_{50})μM
4	A
5	A
6	A
7	A
8	B
9	B
10	B
11	B
12	B
18	A
19	C
20	C
21	A

[0457] A:EC_{50}<1μM;B:EC_{50} 1-10μM;C:EC_{50}>10μM

[0458] 实施例13:ABCA1和ABCG1表达

[0459] 给予小鼠(C57bl/6)腹膜注射10mg/kg LPS，并且在小鼠中SQ注射媒介物或LXR激动剂。进行黑质致密部的小神经胶质细胞显微切割和通过QT-PCR的基因表达的分析(对于

每个处理来说N＝4)。按照所公布的方案分析脑和外周血淋巴细胞(PBL)的ABCA1和ABCG1(Gustafsson,J.A.;Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.(2012)109:13112-13117)。以这种方式，以20mg/kg施用化合物4。结果示出于图1和图2中。

[0460] 实施例14:IL1β表达

[0461] 根据实施例13中概述的方案，测量脑和PBL中化合物4的IL1β表达。结果示于图3中。

[0462] 实施例15:α突触核蛋白(αSyn)表达

[0463] 根据实施例13中概述的方案，测量脑中化合物4的αSyn表达。结果示于图4中。

[0464] 实施例16:ApoE基因表达的调节

[0465] 将BV2小神经胶质细胞用不同浓度的化合物4处理持续48h，相应地用0.1％DMSO作为媒介物对照。制备全细胞裂解物，并且通过使用apoE抗体来检测apoE蛋白。独立地重复这些实验至少两次，并且示出代表性免疫印迹。通过密度测定法将剂量-反应性印迹的带定量，相对于β-肌动蛋白标准化，并且表示成媒介物处理的倍数。数据表示为平均值±SEM。

[0466] 本文所述的实施例和实施方案仅出于说明性目的，并且在一些实施方案中，每个种修改或变化包括在本公开的权限和随附权利要求的范围内。

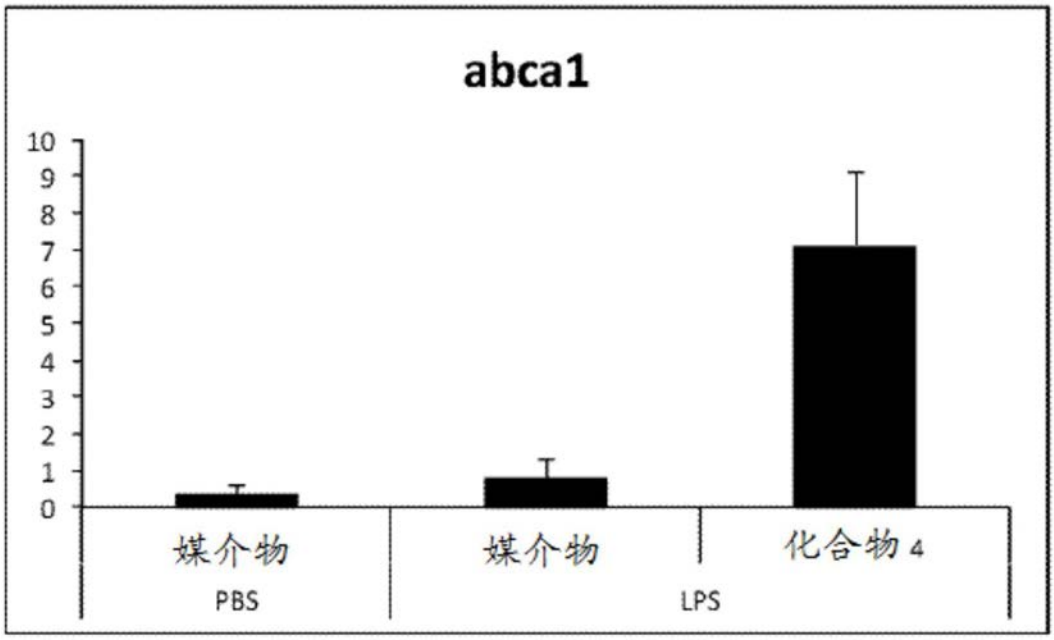

abca1
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
媒介物
媒介物
化合物 4
PBS
LPS

图1

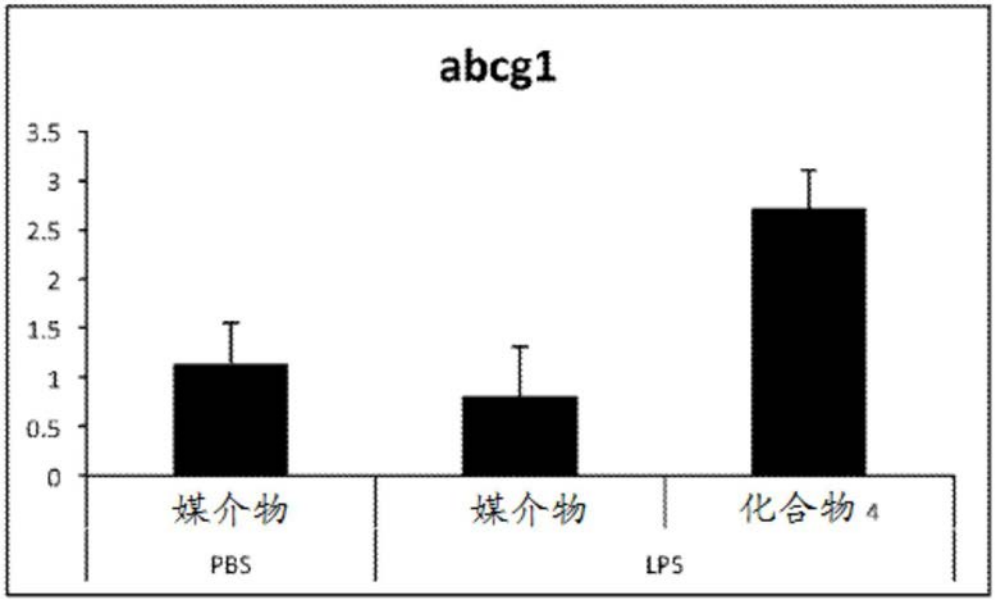

abcg1
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
媒介物
媒介物
化合物 4
PBS
LPS

图2

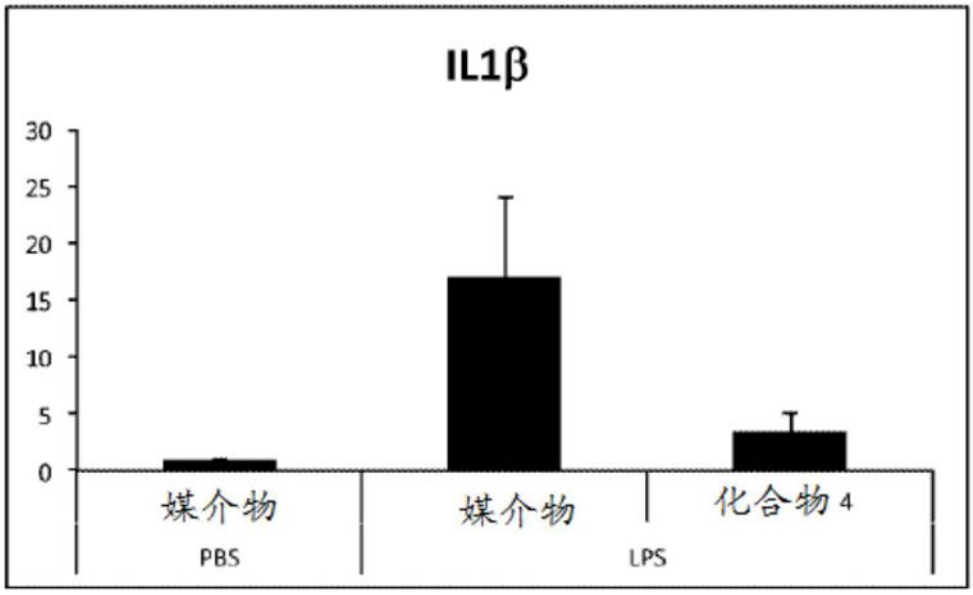

IL1β
30
25
20
15
10
5
0
媒介物
PBS
媒介物
LPS
化合物 4

图3

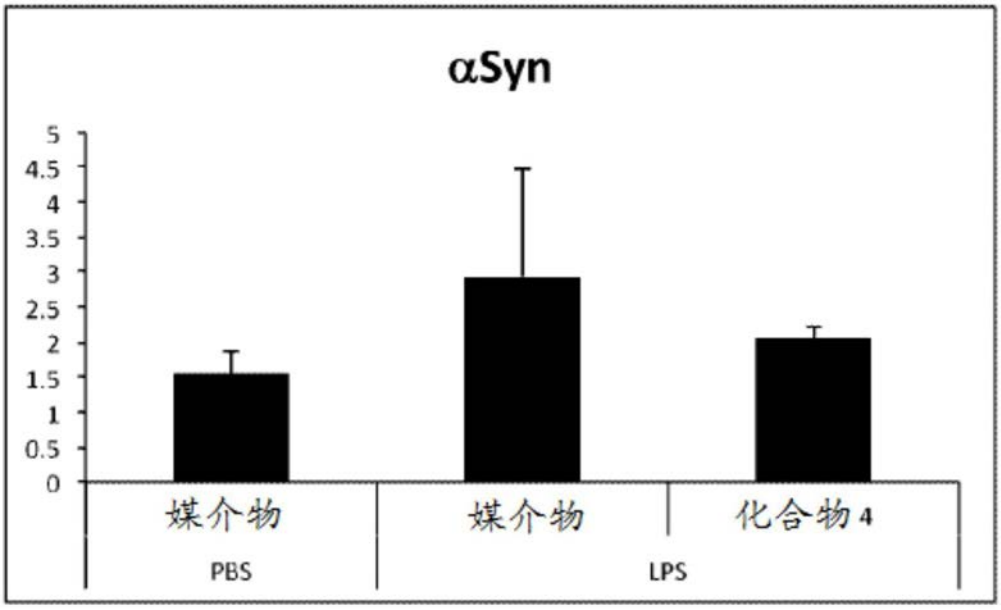

αSyn
5
4.5
4
3.5
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
媒介物
PBS
媒介物
LPS
化合物 4

图4