



(12) 发明专利

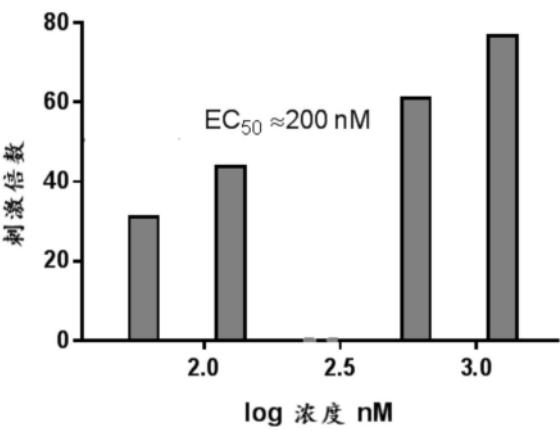
(10) 授权公告号 CN 114149424 B

(45) 授权公告日 2025. 05. 13

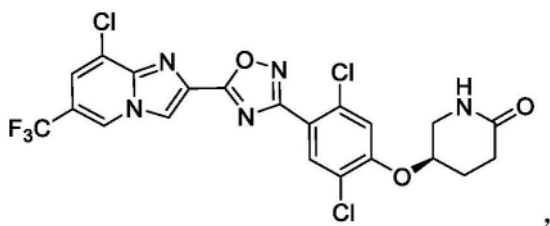
(21) 申请号 202111183182.7	A61K 31/437 (2006.01)
(22) 申请日 2016.11.11	A61P 1/04 (2006.01)
(65) 同一申请的已公布的文献号	A61P 1/00 (2006.01)
申请公布号 CN 114149424 A	A61P 25/28 (2006.01)
(43) 申请公布日 2022.03.08	A61P 37/06 (2006.01)
(30) 优先权数据	A61P 21/04 (2006.01)
62/255,041 2015.11.13 US	A61P 37/08 (2006.01)
(62) 分案原申请数据	A61P 3/10 (2006.01)
201680078856.8 2016.11.11	A61P 17/06 (2006.01)
(73) 专利权人 奥比兰制药有限公司	A61P 11/00 (2006.01)
地址 英国剑桥	A61P 31/16 (2006.01)
(72) 发明人 拉朱·莫汉 约翰·努斯	A61P 13/12 (2006.01)
詹森·哈里斯	A61P 35/00 (2006.01)
(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理	A61P 35/04 (2006.01)
有限公司 11262	A61P 19/02 (2006.01)
专利代理师 徐爱文 武晶晶	A61P 29/00 (2006.01)
(51) Int.Cl.	(56) 对比文件
C07D 471/04 (2006.01)	ACS.RN:97899-35-9.《STN Registry》
A61K 31/4545 (2006.01)	.1985,
	审查员 王博
	权利要求书3页 说明书66页 附图1页

(54) 发明名称
用于治疗疾病的杂环化合物

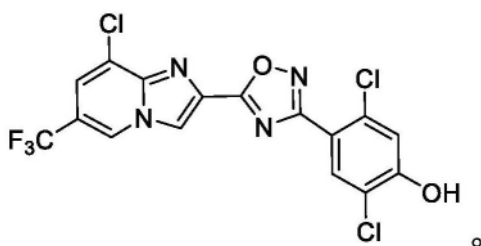
(57) 摘要
本文描述了杂环化合物、组合物及其用于治疗疾病的方法。



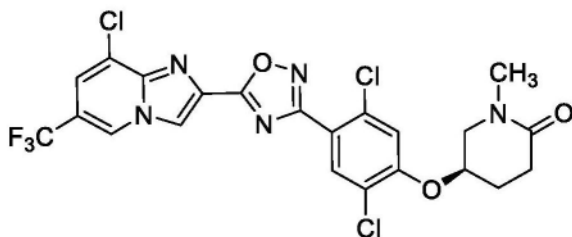
1. 一种用于制备 (R) -5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)哌啶-2-酮的方法:



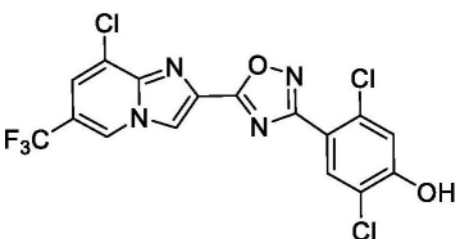
(1) 使 (S) -5-羟基哌啶-2-酮和对甲苯磺酰氯反应以产生 (S) -6-氧代哌啶-3-基4-甲基苯磺酸酯; 和 (2) 使具有以下结构的化合物、碳酸钾和 (S) -6-氧代哌啶-3-基4-甲基苯磺酸酯反应以产生 (R) -5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)哌啶-2-酮:



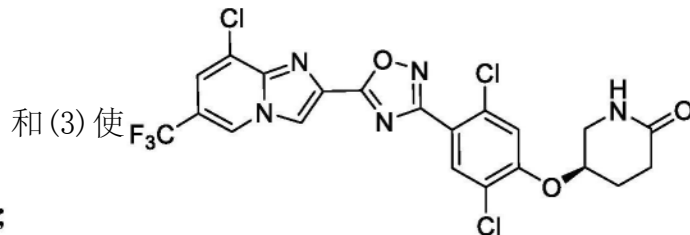
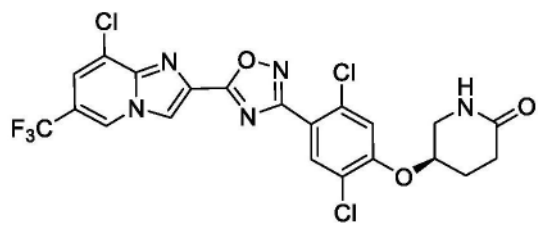
2. 一种用于制备 (R) -5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)-1-甲基哌啶-2-酮的方法:



(1) 使 (S) -5-羟基哌啶-2-酮和对甲苯磺酰氯反应以产生 (S) -6-氧代哌啶-3-基4-甲基

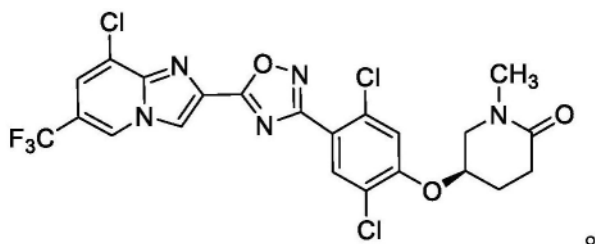
苯磺酸酯; (2) 使具有  结构的化合物、碳酸钾和 (S) -6-氧

代哌啶-3-基4-甲基苯磺酸酯反应以产生 (R) -5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)哌啶-2-酮:

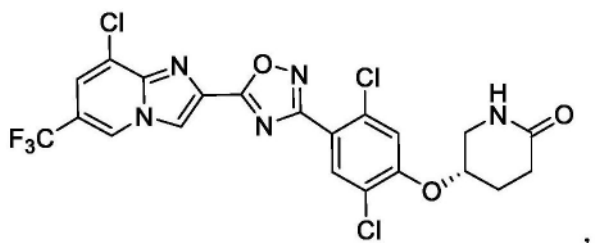


与氢化钠和甲基碘反应以产生具有以下结构的 (R) -5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲

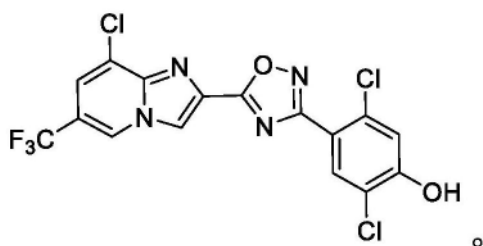
基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)-1-甲基哌啶-2-酮:



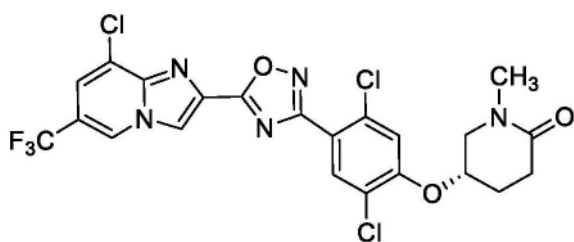
3. 一种用于制备 (S)-5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)哌啶-2-酮的方法:



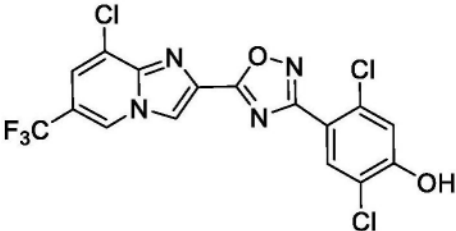
(1) 使 (R)-5-羟基哌啶-2-酮和对甲苯磺酰氯反应以产生 (R)-6-氧代哌啶-3-基4-甲基苯磺酸酯; 和 (2) 使具有以下结构的化合物、碳酸钾和 (R)-6-氧代哌啶-3-基4-甲基苯磺酸酯反应以产生 (S)-5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)哌啶-2-酮:



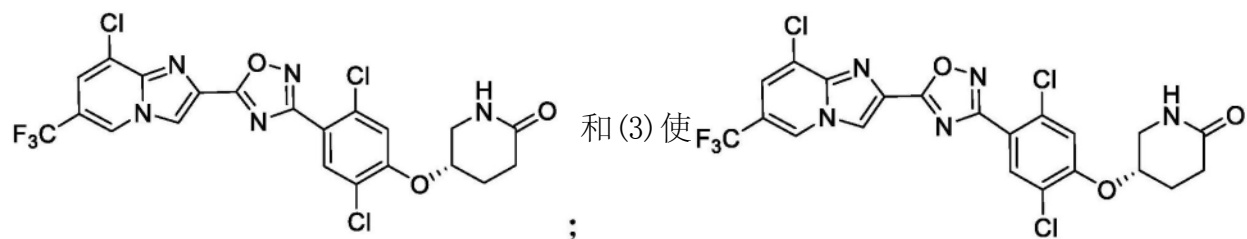
4. 一种用于制备 (S)-5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)-1-甲基哌啶-2-酮的方法:



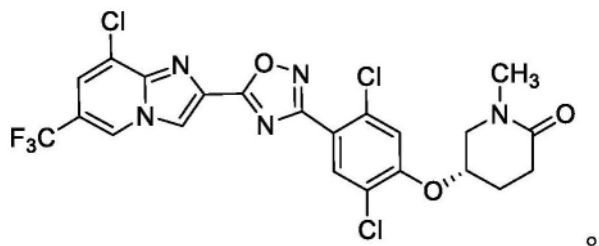
(1) 使 (R)-5-羟基哌啶-2-酮和对甲苯磺酰氯反应以产生 (R)-6-氧代哌啶-3-基4-甲基

苯磺酸酯; (2) 使具有  结构的化合物、碳酸钾和 (R)-6-氧

代哌啶-3-基4-甲基苯磺酸酯反应以产生 (S)-5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)哌啶-2-酮:



与氢化钠和甲基碘反应以产生具有以下结构的 (S) -5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)-1-甲基哌啶-2-酮:



用于治疗疾病的杂环化合物

[0001] 本申请是申请日为2016年11月11日、申请号为201680078856.8、发明名称为“用于治疗疾病的杂环化合物”的中国专利申请(其对应PCT申请的申请日为2016年11月11日、申请号为PCT/US2016/061676)的分案申请。

[0002] 交叉引用

[0003] 本申请要求2015年11月13日提交的美国临时申请号62/255,041的权益,该美国临时申请通过引用整体并入本文。

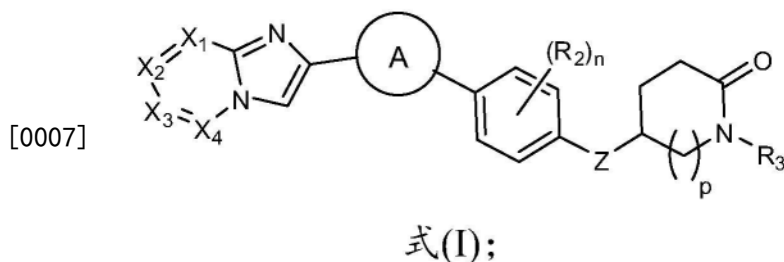
背景技术

[0004] 鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体是一类G蛋白偶联受体,它们是脂质信号分子鞘氨醇-1-磷酸的靶标。鞘氨醇-1-磷酸(S1P)是一种生物活性鞘脂,已证明其诱导许多细胞过程,包括导致血小板凝集、细胞增殖、细胞形态学、肿瘤细胞侵袭、内皮细胞趋化和血管发生、在许多细胞类型中的细胞骨架重排以调节免疫细胞运输、血管内稳态和中枢神经系统(CNS)和周围器官系统中的细胞通讯的那些过程。S1P能够与定位于质膜的G蛋白偶联受体的内皮细胞分化基因家族的成员(EDG受体)结合。迄今为止,该家族五个成员已被鉴定为不同细胞类型中的S1P受体:S1P1(EDG-1)、S1P2(EDG-5)、S1P3(EDG-3)、S1P4(EDG-6)和S1P5(EDG-8)。S1P受体调节剂是作为激动剂或拮抗剂在一个或多个S1P受体处发信号的化合物。由于S1P介导众多的细胞应答,因此S1P受体调节剂是用于多种治疗性适应症的有前途的靶标。

发明内容

[0005] 本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于调节S1P受体的使用方法。在一方面是向哺乳动物施用治疗有效量的至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况。

[0006] 在一方面,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0008] 其中:

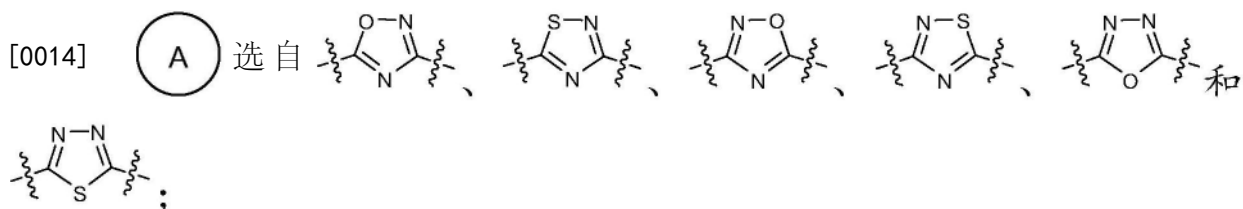
[0009] X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0010] X_1 为N; X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0011] X_2 为N; X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0012] X_3 为N; X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0013] X_4 为N; X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ;



[0015] Z为-O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-；

[0016] 每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅；-N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂和-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅；

[0017] 每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂和-N(R₂₃)C(O)R₂₀；

[0018] R₃选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0019] R₄为氢或任选取代的C₁-C₆烷基，

[0020] R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0021] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₁₁和R₁₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0022] R₁₅选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

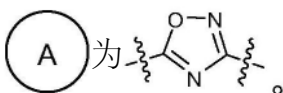
[0023] R₂₀和R₂₃各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

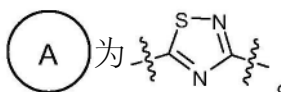
[0024] R₂₁和R₂₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₂₁和R₂₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0025] n为0-4;且

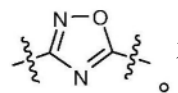
[0026] p为0或1。

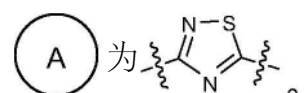
[0027] 在一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_1 为N; X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_2 为N;且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_3 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_4 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式

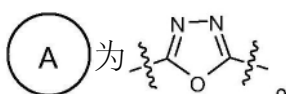
(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中(A)为。在另一个实施方案

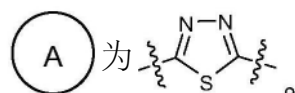
案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中(A)为。在另一

个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中(A)为

。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂

化物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的

盐或溶剂化物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学

上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为 $-O-$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为 $-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为0。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受

的盐或溶剂化物,其中n为2。

[0028] 此处涉及以上或以下针对各种变量描述的基团的任意组合。在整个说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

[0029] 在另一方面,本文提供了一种药物组合物,其包含式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的稀释剂、赋形剂或粘合剂。在一个实施方案中,该包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物被配制用于选自口服给药、肠胃外给药、颊部给药、经鼻给药、局部给药或直肠给药的给药途径。

[0030] 在另一方面是治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0031] 在另一个实施方案中是治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况选自多发性硬化、溃疡性结肠炎和克罗恩病。在另一个实施方案中是治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是多发性硬化。在另一个实施方案中是治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是溃疡性结肠炎。在另一个实施方案中是治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是克罗恩病。

[0032] 在进一步的实施方案中是一种治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是移植器官或组织的排斥;由移植引起的移植物抗宿主疾病;自身免疫综合征,包括类风湿性关节炎、多发性硬化、重症肌无力;花粉变态反应;I型糖尿病;银屑病的预防;克罗恩病;溃疡性结肠炎、急性呼吸窘迫综合征;成年呼吸窘迫综合征;流感;感染后自身免疫病,包括风湿热和感染后肾小球肾炎;和癌转移。

[0033] 在另一个实施方案中是式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物在制备用于治疗将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的药物中的用途。在另一个实施方案中是S1P受体调节剂在制备用于治疗哺乳动物的疾病、病症或病况的药物中的用途,其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是移植器官或组织排斥;由移植引起的移植物抗宿主疾病;自身免疫综合征,包括类风湿性关节炎、多发性硬化、重症肌无力;花粉变态反应;I型糖尿病;银屑病的预防;克罗恩病;溃疡性结肠炎、急性呼吸窘迫综合征;成年呼吸窘迫综合征;流感;感染后自身免疫病,包括风湿热和感染后肾小球肾炎;和癌转移。

[0034] 在另一方面是调节S1P受体活性的方法,其包括使S1P受体或其部分与式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0035] 援引并入

[0036] 本说明书中提到的所有出版物、专利和专利申请均在此通过引用并入本文,其程度如同特别地和单独地指出每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用而并入。

附图说明

[0037] 图1显示本文所述的式(I)化合物在 Ca^{2+} 通量试验中的细胞效力。

[0038] 图2显示本文所述的式(I)化合物在四小时时的淋巴细胞计数的减少。

具体实施方式

[0039] 鞘氨醇-1-磷酸受体调节基本生物过程,如细胞增殖、血管发生、迁移、细胞骨架组织化、内皮细胞趋化、免疫细胞运输和有丝分裂发生。鞘氨醇-1-磷酸受体也参与免疫调节,并且直接参与来自T细胞的先天性免疫应答的抑制。鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体分为五个亚型:S1PR1、S1PR2、S1PR3、S1PR4和S1PR5。它们在众多组织中表达,每个亚型表现出不同的细胞特异性,尽管它们在白细胞上以最高密度被发现。

[0040] 本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于调节S1P受体的使用方法。在一些实施方案中,本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于选择性调节S1P受体亚型的使用方法。在一些实施方案中,本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于选择性调节两种S1P受体亚型的使用方法。在一些实施方案中,本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于选择性调节一种S1P受体亚型的使用方法。在一些实施方案中,本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于选择性调节S1P受体亚型1的使用方法。在一些实施方案中,本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于选择性调节S1P受体亚型2的使用方法。在一些实施方案中,本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于选择性调节S1P受体亚型3的使用方法。在一些实施方案中,本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于选择性调节S1P受体亚型4的使用方法。在一些实施方案中,本文描述了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物,包含此类化合物的药物组合物,及其用于选择性调节S1P受体亚型5的使用方法。

[0041] 在另一方面是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况。在一些实施方案中是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于S1P受体亚型的选择性调节的疾病、病症或病况。在一些实施方案中是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于两种S1P受体亚型的选择性调节的疾病、病症或病况。在一些实施方案中是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于一S1P受体亚型的选择性调节

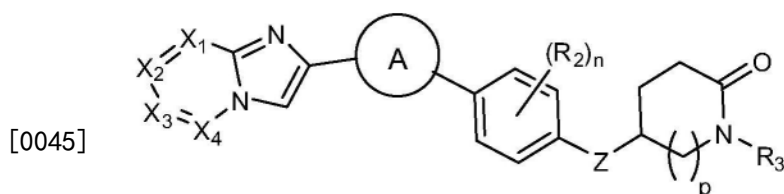
的疾病、病症或病况。在一些实施方案中是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于S1P受体亚型1的选择性调节的疾病、病症或病况。在一些实施方案中是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于S1P受体亚型2的选择性调节的疾病、病症或病况。在一些实施方案中是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于S1P受体亚型3的选择性调节的疾病、病症或病况。在一些实施方案中是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于S1P受体亚型4的选择性调节的疾病、病症或病况。在一些实施方案中是向哺乳动物施用至少一种本文所述的S1P受体调节剂以治疗将会受益于S1P受体亚型5的选择性调节的疾病、病症或病况。

[0042] 在一些实施方案中是调节S1P受体活性的方法,其包括使S1P受体或其部分与式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型1激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型2激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型3激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型4激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型5激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体部分激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型1部分激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型2部分激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型3部分激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型4部分激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型5部分激动剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体拮抗剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型1拮抗剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物

是S1P受体亚型2拮抗剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型3拮抗剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型4拮抗剂。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是S1P受体亚型5拮抗剂。

[0043] 化合物

[0044] 在一方面,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I);

[0046] 其中:

[0047] X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0048] X_1 为N; X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0049] X_2 为N; X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0050] X_3 为N; X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0051] X_4 为N; X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ;

[0052] $\textcircled{A}$ 选自 和

[0053] Z为-O-、-S-、-N(R_4)-、-CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-;

[0054] 每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R_{11})R₁₂、-N(R_{11})S(O)₂R₁₅; -N(R_{13})N(R_{11})R₁₂、-N(R_{13})N(R_{11})S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R_{11})R₁₂、-C(S)N(R_{11})R₁₂、-C(O)N(R_{11})S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R_{11})S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R_{13})N(R_{11})R₁₂、-C(S)N(R_{13})N(R_{11})R₁₂和-C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)₂R₁₅;

[0055] 每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R_{21})R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R_{21})R₂₂和-N(R_{23})C(O)R₂₀;

[0056] R_3 选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0057] R_4 为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基,

[0058] R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0059] R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(杂芳基);或者任选地 R_{11} 和 R_{12} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基环;

[0060] R_{15} 选自任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0061] R_{20} 和 R_{23} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0062] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1-C_2 亚烷基)-(杂芳基);或者任选地 R_{21} 和 R_{22} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基环;

[0063] n 为0-4;且

[0064] p 为0或1。

[0065] 在一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

[0066] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_1 为N;且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_1 为N;且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_1 为N;且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_1 为N;且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

[0067] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_2 为N;且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_2 为N;且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_2 为N;且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合

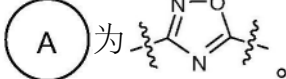
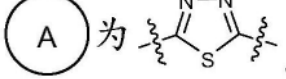
物,其中 X_2 为N;且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

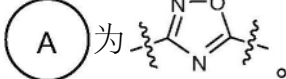
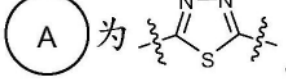
[0068] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_3 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_3 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_3 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_3 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

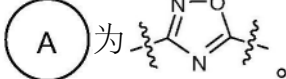
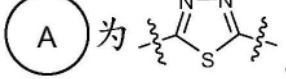
[0069] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_4 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_4 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_4 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 X_4 为N;且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ;且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

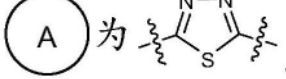
[0070] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中n为3且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中n为3且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中n为2且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中n为2且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中n为1且 R_2 选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中n为1且 R_2 选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中n为0。

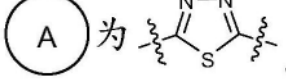
[0071] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 R_3 为氢。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 R_3 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中 R_3 为甲基。

[0072] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。

案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。

(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。

一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中(A)为。

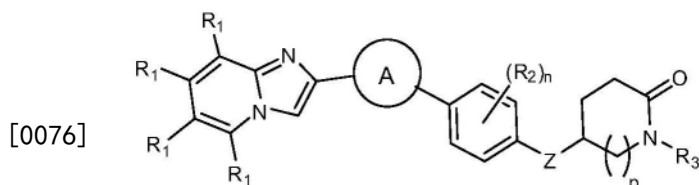
合物,其中(A)为。

[0073] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为 $-O-$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为 $-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为 $-O-$ 。

物,其中Z为-S-。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为-CH₂-。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为-N(R₄)-。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为-N(H)-。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中Z为-N(CH₃)-。

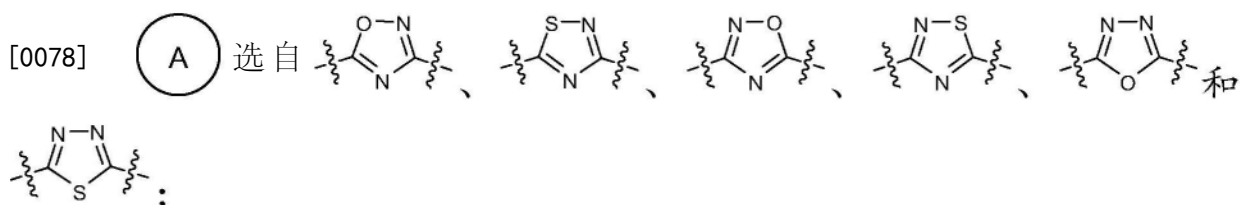
[0074] 在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为0。在另一个实施方案中是式(I)化合物,其中p为1。

[0075] 在本文提供的一些实施方案中,式(I)化合物具有式(Ia)的结构,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(Ia);

[0077] 其中:



[0079] Z为-O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-;

[0080] 每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂和-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

[0081] 每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂和-N(R₂₃)C(O)R₂₀;

[0082] R₃选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0083] R₄为氢或任选取代的C₁-C₆烷基,

[0084] R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0085] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳

基)、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$;或者任选地 R_{11} 和 R_{12} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基环;

[0086] R_{15} 选自任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$;

[0087] R_{20} 和 R_{23} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$;

[0088] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$;或者任选地 R_{21} 和 R_{22} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基环;

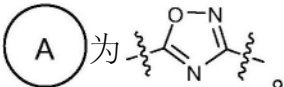
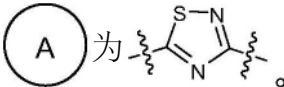
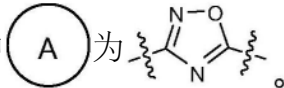
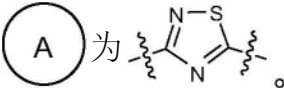
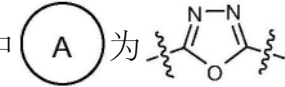
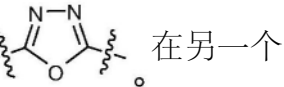
[0089] n 为0-4;且

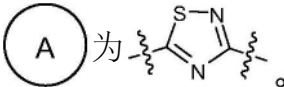
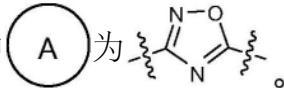
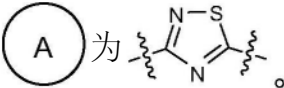
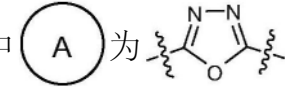
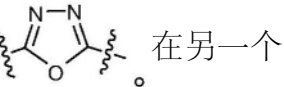
[0090] p 为0或1。

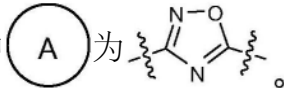
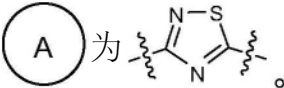
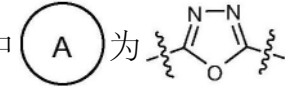
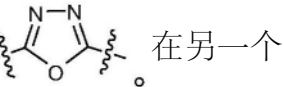
[0091] 在一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{N}(R_{11})R_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 和 $-\text{N}(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-\text{CF}_3$ 。

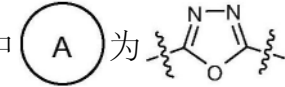
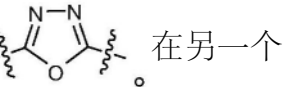
[0092] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{OR}_{20}$ 和 $-\text{N}(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{OR}_{20}$ 和 $-\text{N}(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 n 为1且 R_2 选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{OR}_{20}$ 和 $-\text{N}(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 n 为1且 R_2 选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 n 为0。

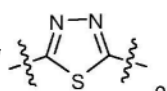
[0093] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 R_3 为氢。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 R_3 为任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中 R_3 为甲基。

[0094] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。

案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。

中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。

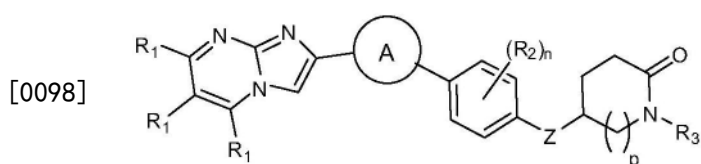
另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,其中(A)为。

(Ia) 化合物, 其中  为 .

[0095] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -O-、-OCH₂- 或 -CH₂O-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -O-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -OCH₂-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -CH₂O-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -S-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -CH₂-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -N(R₄)-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -N(H)-。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 Z 为 -N(CH₃)-。

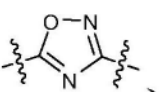
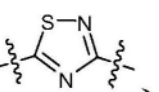
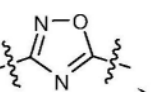
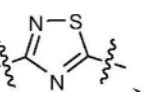
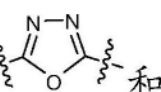
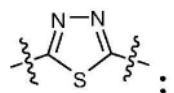
[0096] 在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 p 为 0。在另一个实施方案中是式 (Ia) 化合物, 其中 p 为 1。

[0097] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (I) 化合物具有式 (Ib) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0099] 式 (Ib);

[0100] 其中:

[0101]  选自 、、、、 和 ;

[0102] Z 为 -O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂- 或 -CH₂O-;

[0103] 每个 R₁ 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₂-C₆ 烯基、任选取代的 C₂-C₆ 炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (C₃-C₈ 环烷基)、任选取代的 C₂-C₉ 杂环烷基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (C₂-C₉ 杂环烷基)、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (芳基)、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ 和 -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

[0104] 每个 R₂ 独立地选自卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂ 和 -N(R₂₃)C(O)R₂₀;

[0105] R₃ 选自氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₂-C₆ 烯基、任选取代的 C₂-C₆ 炔基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (杂芳基);

[0106] R₄ 为氢或任选取代的 C₁-C₆ 烷基,

[0107] R₁₀、R₁₃ 和 R₁₄ 各自独立地选自氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₂-C₆ 烯基、任

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

[0108] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₁₁和R₁₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0109] R₁₅选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0110] R₂₀和R₂₃各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0111] R₂₁和R₂₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₂₁和R₂₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

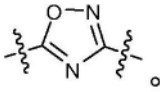
[0112] n为0-4；且

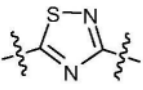
[0113] p为0或1。

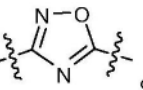
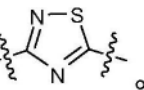
[0114] 在一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀和-C(O)N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀和-N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素和-CF₃。

[0115] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中n为3且每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中n为3且每个R₂独立地选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中n为2且每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中n为2且每个R₂独立地选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中n为1且R₂选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中n为1且R₂选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中n为0。

[0116] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R₃选自氢和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R₃为氢。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R₃为任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中R₃为甲基。

[0117] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，其中  为  在另一个实施方

案中是式 (Ib) 化合物, 其中 $\textcircled{\text{A}}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其

中 $\textcircled{\text{A}}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 $\textcircled{\text{A}}$ 为 。在

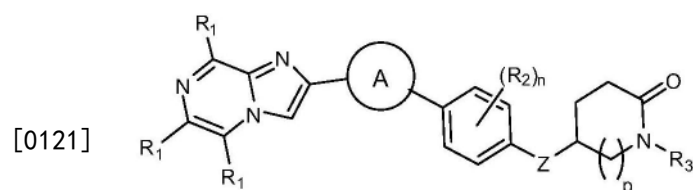
另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 $\textcircled{\text{A}}$ 为 。在另一个实施方案中是式

(Ib) 化合物, 其中 $\textcircled{\text{A}}$ 为 。

[0118] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -O-、-OCH₂- 或 -CH₂O-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -O-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -OCH₂-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -CH₂O-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -S-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -CH₂-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -N(R₄)-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -N(H)-。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 Z 为 -N(CH₃)-。

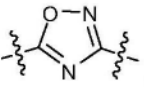
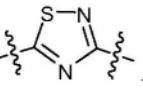
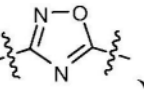
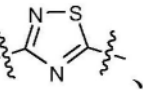
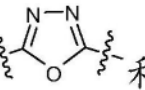
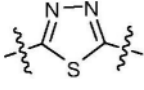
[0119] 在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 p 为 0。在另一个实施方案中是式 (Ib) 化合物, 其中 p 为 1。

[0120] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (I) 化合物具有式 (Ic) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(Ic);

[0122] 其中:

[0123] $\textcircled{\text{A}}$ 选自 、、、、 和 ;

[0124] Z 为 -O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂- 或 -CH₂O-;

[0125] 每个 R₁ 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₂-C₆ 烯基、任选取代的 C₂-C₆ 炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (C₃-C₈ 环烷基)、任选取代的 C₂-C₉ 杂环烷基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (C₂-C₉ 杂环烷基)、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (芳基)、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ 和 -C(O)N

$(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$;

[0126] 每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 、 $-SR_{20}$ 、 $-N(R_{21})R_{22}$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)N(R_{21})R_{22}$ 和 $-N(R_{23})C(O)R_{20}$;

[0127] R_3 选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;

[0128] R_4 为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基,

[0129] R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;

[0130] R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;或者任选地 R_{11} 和 R_{12} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基环;

[0131] R_{15} 选自任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;

[0132] R_{20} 和 R_{23} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;

[0133] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;或者任选地 R_{21} 和 R_{22} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基环;

[0134] n 为0-4;且

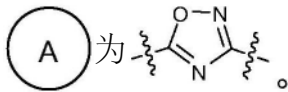
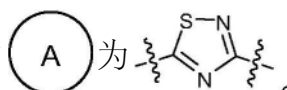
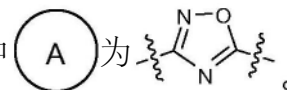
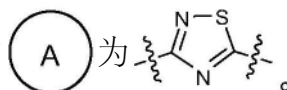
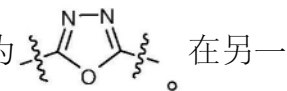
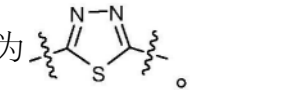
[0135] p 为0或1。

[0136] 在一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

[0137] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 n 为1且 R_2 选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,其中 n 为1且 R_2 选自卤素和任选取代的 C_1-C_6

烷基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 n 为 0。

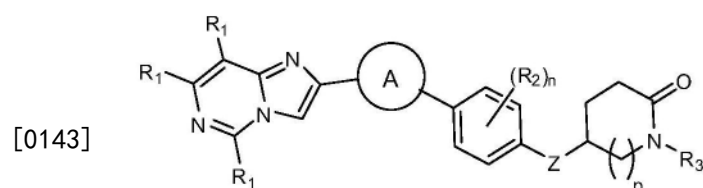
[0138] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 R_3 为氢。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 R_3 为任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 R_3 为甲基。

[0139] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 .

[0140] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-S-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-N(R_4)-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-N(H)-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 Z 为 $-N(CH_3)-$ 。

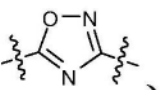
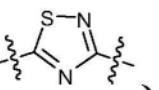
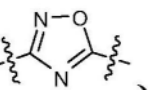
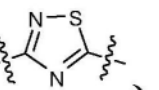
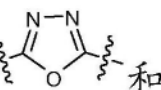
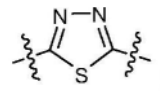
[0141] 在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 p 为 0。在另一个实施方案中是式 (Ic) 化合物, 其中 p 为 1。

[0142] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (I) 化合物具有式 (Id) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式 (Id);

[0144] 其中:

[0145] $\textcircled{A}$ 选自 、、、 和  和 ;

[0146] Z 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_4)-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$;

[0147] 每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取

代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅；-N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂和-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅；

[0148] 每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂和-N(R₂₃)C(O)R₂₀；

[0149] R₃选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0150] R₄为氢或任选取代的C₁-C₆烷基，

[0151] R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0152] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₁₁和R₁₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0153] R₁₅选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0154] R₂₀和R₂₃各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0155] R₂₁和R₂₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₂₁和R₂₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0156] n为0-4；且

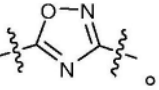
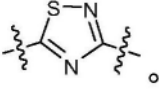
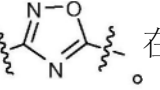
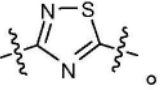
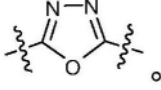
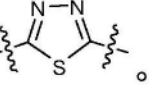
[0157] p为0或1。

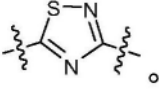
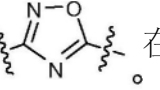
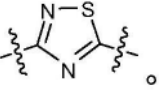
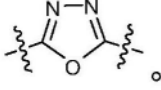
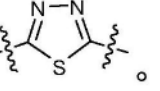
[0158] 在一个实施方案中是式(Id)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀和-C(O)N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀和-N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素和-CF₃。

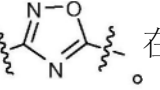
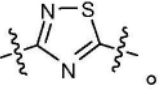
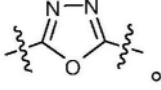
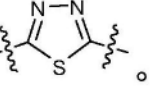
[0159] 在另一个实施方案中是式(Id)化合物，其中n为3且每个R₂独立地选自卤素、任选

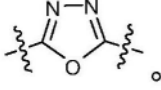
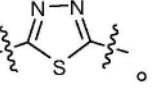
取代的 C_1-C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 n 为1且 R_2 选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 n 为1且 R_2 选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 n 为0。

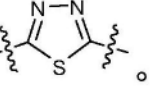
[0160] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 R_3 为氢。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 R_3 为任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 R_3 为甲基。

[0161] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为 。

案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为 。

中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为 。

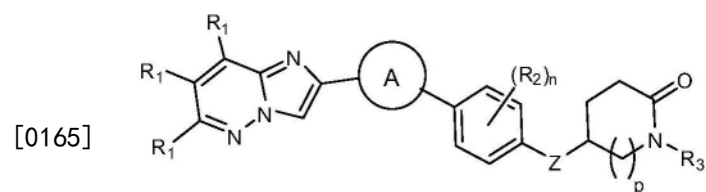
另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为  在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中  为 。

(Id) 化合物, 其中  为 。

[0162] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-S-$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-N(R_4)-$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-N(H)-$ 。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 Z 为 $-N(CH_3)-$ 。

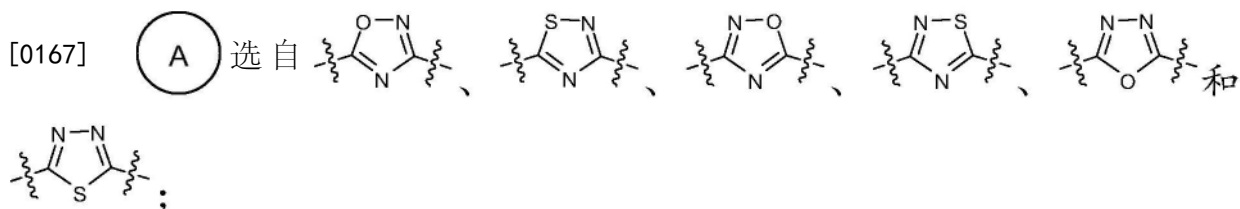
[0163] 在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 p 为0。在另一个实施方案中是式 (Id) 化合物, 其中 p 为1。

[0164] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (I) 化合物具有式 (Ie) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式 (Ie);

[0166] 其中:



[0168] Z为-O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-;

[0169] 每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(S)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂和-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

[0170] 每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂和-N(R₂₃)C(O)R₂₀;

[0171] R₃选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0172] R₄为氢或任选取代的C₁-C₆烷基,

[0173] R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0174] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或者任选地R₁₁和R₁₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0175] R₁₅选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0176] R₂₀和R₂₃各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0177] R₂₁和R₂₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或者任选地R₂₁和R₂₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环;

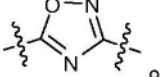
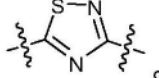
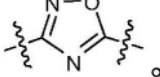
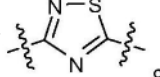
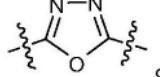
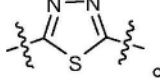
[0178] n为0-4;且

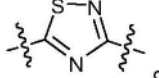
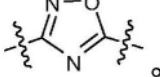
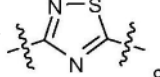
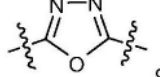
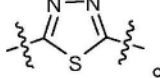
[0179] p为0或1。

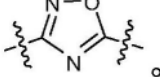
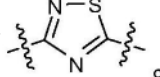
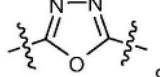
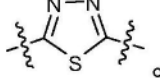
[0180] 在一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

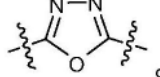
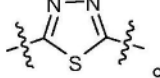
[0181] 在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中n为3且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中n为3且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中n为2且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中n为2且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中n为1且 R_2 选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中n为1且 R_2 选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中n为0。

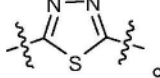
[0182] 在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中 R_3 为氢。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中 R_3 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中 R_3 为甲基。

[0183] 在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。

案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。

中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。

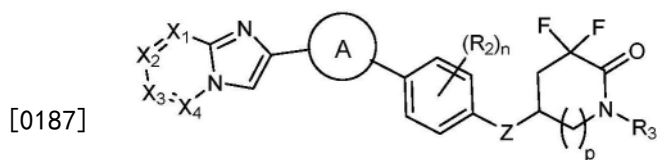
另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中  为 。

(Ie) 化合物,其中  为 。

[0184] 在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-S-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-N(R_4)-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-N(H)-$ 。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中Z为 $-N(CH_3)-$ 。

[0185] 在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中p为0。在另一个实施方案中是式 (Ie) 化合物,其中p为1。

[0186] 在一方面,本文提供了式 (II) 化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(II);

[0188] 其中:

[0189] X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

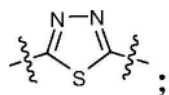
[0190] X_1 为N; X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0191] X_2 为N; X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0192] X_3 为N; X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ;或者

[0193] X_4 为N; X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ;

[0194] $\textcircled{A}$ 选自 和



[0195] Z为-O-、-S-、-N(R_4)-、-CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-;

[0196] 每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(C_3 - C_8 环烷基)、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(C_2 - C_9 杂环烷基)、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R_{11})R₁₂、-N(R_{11})S(O)₂R₁₅; -N(R_{13})N(R_{11})R₁₂、-N(R_{13})N(R_{11})S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R_{11})R₁₂、-C(S)N(R_{11})R₁₂、-C(O)N(R_{11})S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R_{11})S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R_{13})N(R_{11})R₁₂、-C(S)N(R_{13})N(R_{11})R₁₂和-C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)₂R₁₅;

[0197] 每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R_{21})R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R_{21})R₂₂和-N(R_{23})C(O)R₂₀;

[0198] R_3 选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0199] R_4 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基,

[0200] R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);

[0201] R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基);或者任选地 R_{11} 和 R_{12} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0202] R_{15} 选自任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；

[0203] R_{20} 和 R_{23} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；

[0204] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(芳基)、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C_1 - C_2 亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地 R_{21} 和 R_{22} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环；

[0205] n 为0-4；且

[0206] p 为0或1。

[0207] 在一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。

[0208] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_1 、 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

[0209] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_1 为N；且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_1 为N；且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_1 为N；且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_1 为N；且 X_2 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

[0210] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_2 为N；且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_2 为N；且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_2 为N；且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_2 为N；且 X_1 、 X_3 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

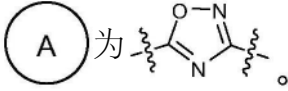
[0211] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_3 为N；且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_3 为N；且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_3 为N；且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_3 为N；且 X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 ；且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

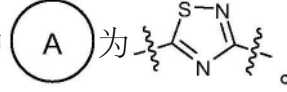
[0212] 在另一个实施方案中是式(II)化合物，其中 X_4 为N；且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 。在另一

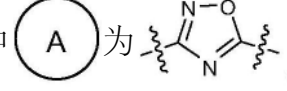
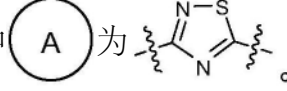
个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 X_4 为 N; 且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ; 且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 X_4 为 N; 且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ; 且每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 X_4 为 N; 且 X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 ; 且每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

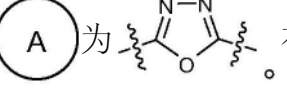
[0213] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 n 为 3 且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 n 为 3 且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 n 为 2 且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 n 为 2 且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 n 为 1 且 R_2 选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 n 为 1 且 R_2 选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 n 为 0。

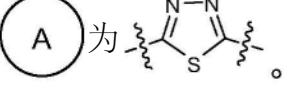
[0214] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 R_3 为氢。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 R_3 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 R_3 为甲基。

[0215] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案

案中是式 (II) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其

中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在

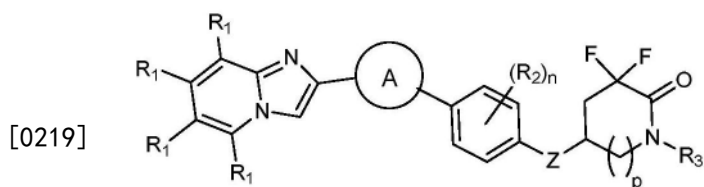
另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。在另一个实施方案中是式

(II) 化合物, 其中 $\textcircled{A}$ 为 。

[0216] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-O-$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-S-$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-N(R_4)-$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-N(H)-$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 Z 为 $-N(CH_3)-$ 。

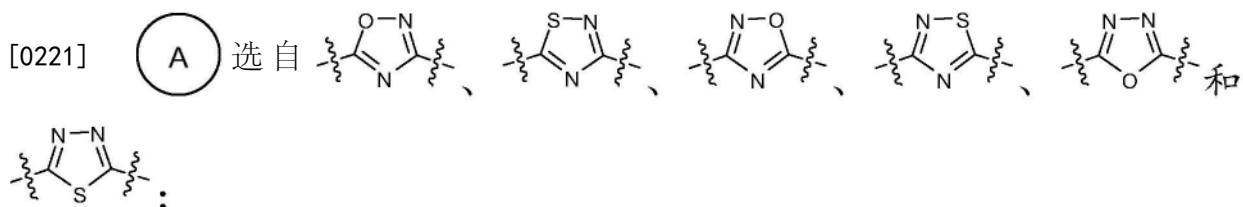
[0217] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 p 为 0。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 其中 p 为 1。

[0218] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (II) 化合物具有式 (IIa) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(IIa);

[0220] 其中:



[0222] Z为-O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-;

[0223] 每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂和-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

[0224] 每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂和-N(R₂₃)C(O)R₂₀;

[0225] R₃选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0226] R₄为氢或任选取代的C₁-C₆烷基,

[0227] R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0228] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或者任选地R₁₁和R₁₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0229] R₁₅选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0230] R₂₀和R₂₃各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取

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

[0231] R₂₁和R₂₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₂₁和R₂₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

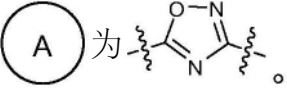
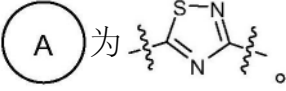
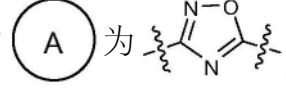
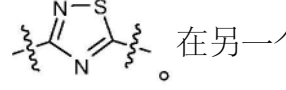
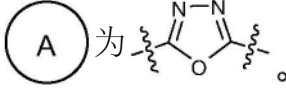
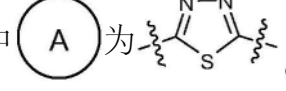
[0232] n为0-4；且

[0233] p为0或1。

[0234] 在一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀和-C(O)N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀和-N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素和-CF₃。

[0235] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中n为3且每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中n为3且每个R₂独立地选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中n为2且每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中n为2且每个R₂独立地选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中n为1且R₂选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中n为1且R₂选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中n为0。

[0236] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R₃选自氢和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R₃为氢。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R₃为任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中R₃为甲基。

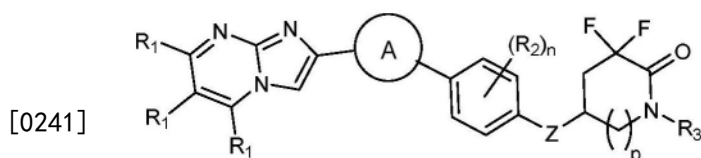
[0237] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中(A)为。

[0238] 在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中Z为-O-、-OCH₂-或-CH₂O-。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中Z为-O-。在另一个实施方案中是式(IIa)化合物，其中Z为-

OCH_2^- 。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为 $-\text{CH}_2\text{O}-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为 $-\text{S}-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为 $-\text{CH}_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为 $-\text{N}(\text{R}_4)-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为 $-\text{N}(\text{H})-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 Z 为 $-\text{N}(\text{CH}_3)-$ 。

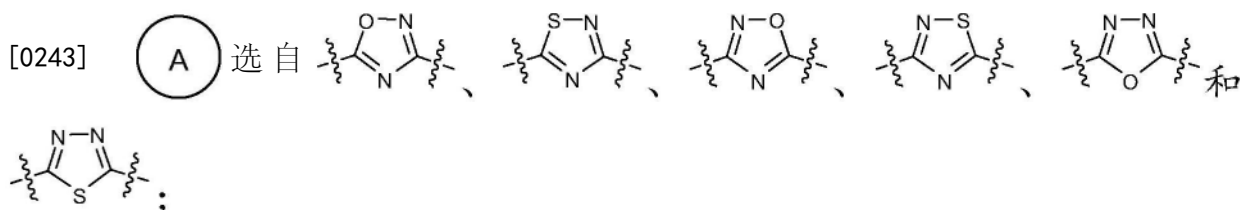
[0239] 在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 p 为 0。在另一个实施方案中是式 (IIa) 化合物, 其中 p 为 1。

[0240] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (II) 化合物具有式 (IIb) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(IIb);

[0242] 其中:



[0244] Z 为 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_4)-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{OCH}_2-$ 或 $-\text{CH}_2\text{O}-$;

[0245] 每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{C}_3-\text{C}_8\text{环烷基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{C}_2-\text{C}_9\text{杂环烷基})$ 、任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{15}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{13})\text{N}(\text{R}_{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}_{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}_{13})\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{13})\text{N}(\text{R}_{11})\text{S}(\text{O})_2\text{R}_{15}$;

[0246] 每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{OR}_{20}$ 、 $-\text{SR}_{20}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{R}_{22}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{21})\text{R}_{22}$ 和 $-\text{N}(\text{R}_{23})\text{C}(\text{O})\text{R}_{20}$;

[0247] R_3 选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$;

[0248] R_4 为氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基,

[0249] R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(\text{C}_1-\text{C}_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$;

[0250] R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取

代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；或者任选地 R_{11} 和 R_{12} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基环；

[0251] R_{15} 选自任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；

[0252] R_{20} 和 R_{23} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；

[0253] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 炔基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{芳基})$ 、任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2\text{亚烷基})-(\text{杂芳基})$ ；或者任选地 R_{21} 和 R_{22} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2-C_9 杂环烷基环；

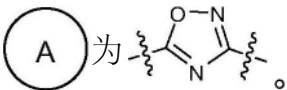
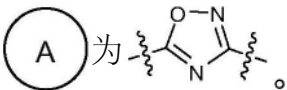
[0254] n 为0-4；且

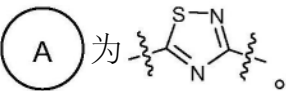
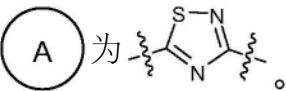
[0255] p 为0或1。

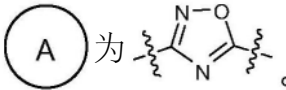
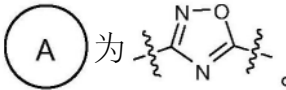
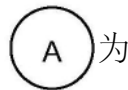
[0256] 在一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_{14}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_{10}$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OR}_{10}$ 和 $-\text{N}(\text{R}_{11})\text{R}_{12}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-\text{CF}_3$ 。

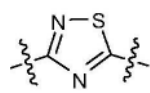
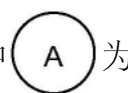
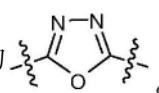
[0257] 在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{OR}_{20}$ 和 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{R}_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{OR}_{20}$ 和 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{R}_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 n 为1且 R_2 选自卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、 $-\text{OR}_{20}$ 和 $-\text{N}(\text{R}_{21})\text{R}_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 n 为1且 R_2 选自卤素和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 n 为0。

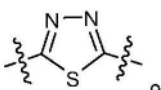
[0258] 在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 R_3 为氢。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 R_3 为任选取代的 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中 R_3 为甲基。

[0259] 在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中  为 。在另一个实施

方案中是式 (IIb) 化合物，其中  为 。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化

物，其中  为 。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物，其中  为

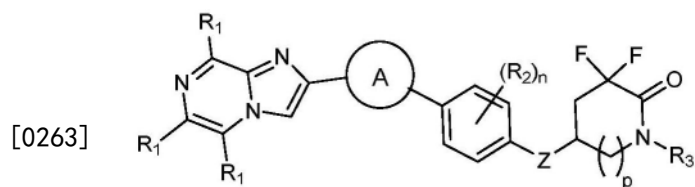
 在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中  为  在另一个实

施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中  为 .

[0260] 在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -O-、-OCH₂- 或 -CH₂O-。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -O-。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -OCH₂-。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -CH₂O-。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -S-。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -CH₂-。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -N(R₄)-。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -N(H)-。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 Z 为 -N(CH₃)-。

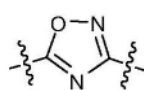
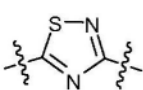
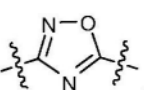
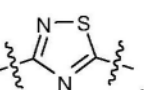
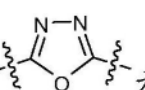
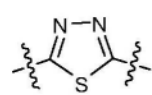
[0261] 在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 p 为 0。在另一个实施方案中是式 (IIb) 化合物, 其中 p 为 1。

[0262] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (II) 化合物具有式 (IIc) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(IIc);

[0264] 其中:

[0265]  选自 、、、、 和 ;

[0266] Z 为 -O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂- 或 -CH₂O-;

[0267] 每个 R₁ 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₂-C₆ 烯基、任选取代的 C₂-C₆ 炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (C₃-C₈ 环烷基)、任选取代的 C₂-C₉ 杂环烷基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (C₂-C₉ 杂环烷基)、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (芳基)、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂ 和 -C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

[0268] 每个 R₂ 独立地选自卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂ 和 -N(R₂₃)C(O)R₂₀;

[0269] R₃ 选自氢、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₂-C₆ 烯基、任选取代的 C₂-C₆ 炔基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (芳基)、任选取代的

杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0270] R₄为氢或任选取代的C₁-C₆烷基，

[0271] R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0272] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₁₁和R₁₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0273] R₁₅选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0274] R₂₀和R₂₃各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0275] R₂₁和R₂₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₂₁和R₂₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0276] n为0-4；且

[0277] p为0或1。

[0278] 在一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀和-C(O)N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀和-N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中每个R₁独立地选自氢、卤素和-CF₃。

[0279] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中n为3且每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中n为3且每个R₂独立地选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中n为2且每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中n为2且每个R₂独立地选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中n为1且R₂选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中n为1且R₂选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中n为0。

[0280] 在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R₃选自氢和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R₃为氢。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R₃为任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIc)化合物，其中R₃为甲基。

[0281] 在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 (A) 为 。在另一个实施

方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 (A) 为 。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化

物, 其中 (A) 为 。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 (A) 为

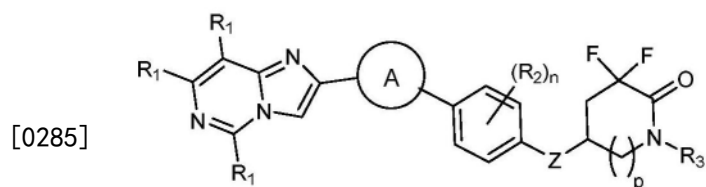
。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 (A) 为 。在另一个实

施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 (A) 为 。

[0282] 在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -O-、-OCH₂- 或 -CH₂O-。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -O-。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -OCH₂-。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -CH₂O-。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -S-。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -CH₂-。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -N(R₄)-。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -N(H)-。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 Z 为 -N(CH₃)-。

[0283] 在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 p 为 0。在另一个实施方案中是式 (IIc) 化合物, 其中 p 为 1。

[0284] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (II) 化合物具有式 (IIId) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(IIId);

[0286] 其中:

[0287] (A) 选自 , , , ,  和 ;

[0288] Z 为 -O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂- 或 -CH₂O-;

[0289] 每个 R₁ 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C₁-C₆ 烷基、任选取代的 C₂-C₆ 烯基、任选取代的 C₂-C₆ 炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的 C₃-C₈ 环烷基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (C₃-C₈ 环烷基)、任选取代的 C₂-C₉ 杂环烷基、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (C₂-C₉ 杂环烷基)、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (芳基)、任选取代的 - (C₁-C₂ 亚烷基) - (杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)

$_2R_{15}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 、 $-C(S)OR_{10}$ 、 $-C(O)SR_{10}$ 、 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(S)N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$ 、 $-C(S)N(R_{11})S(O)_2R_{15}$ 、 $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(S)N(R_{13})N(R_{11})R_{12}$ 和 $-C(O)N(R_{13})N(R_{11})S(O)_2R_{15}$;

[0290] 每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 、 $-SR_{20}$ 、 $-N(R_{21})R_{22}$ 、 $-C(O)R_{20}$ 、 $-C(O)N(R_{21})R_{22}$ 和 $-N(R_{23})C(O)R_{20}$;

[0291] R_3 选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;

[0292] R_4 为氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基,

[0293] R_{10} 、 R_{13} 和 R_{14} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;

[0294] R_{11} 和 R_{12} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;或者任选地 R_{11} 和 R_{12} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0295] R_{15} 选自任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;

[0296] R_{20} 和 R_{23} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;

[0297] R_{21} 和 R_{22} 各自独立地选自氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的芳基、任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(芳基)$ 、任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的 $-(C_1-C_2$ 亚烷基) $-(杂芳基)$;或者任选地 R_{21} 和 R_{22} 与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的 C_2 - C_9 杂环烷基环;

[0298] n 为0-4;且

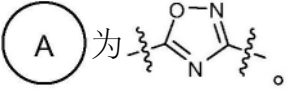
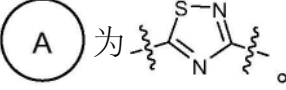
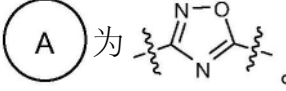
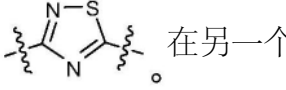
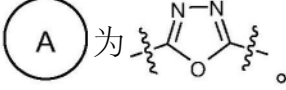
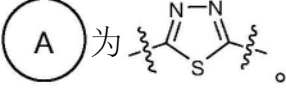
[0299] p 为0或1。

[0300] 在一个实施方案中是式 (IIId) 化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 和 $-N(R_{11})R_{12}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

[0301] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物,其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物,其中 n 为3且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物,其中 n 为2且每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方

案中是式 (IIId) 化合物, 其中 n 为 2 且每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 n 为 1 且 R_2 选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 n 为 1 且 R_2 选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 n 为 0。

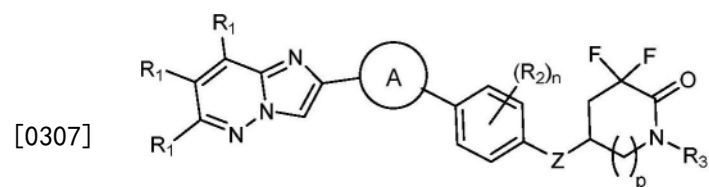
[0302] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R_3 为氢。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R_3 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 R_3 为甲基。

[0303] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 (A) 为 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 (A) 为 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 (A) 为 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 (A) 为 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 (A) 为 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 (A) 为 。

[0304] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-O-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-OCH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-CH_2O-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-S-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-CH_2-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-N(R_4)-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-N(H)-$ 。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 Z 为 $-N(CH_3)-$ 。

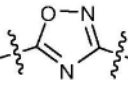
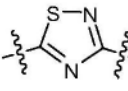
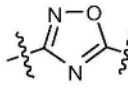
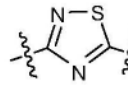
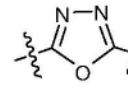
[0305] 在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 p 为 0。在另一个实施方案中是式 (IIId) 化合物, 其中 p 为 1。

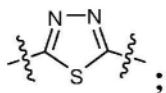
[0306] 在本文提供的一些实施方案中, 式 (II) 化合物具有式 (IIe) 的结构, 或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式 (IIe);

[0308] 其中:

[0309] (A) 选自 、、、、 和



[0310] Z为-O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-;

[0311] 每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅; -N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂和-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅;

[0312] 每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂和-N(R₂₃)C(O)R₂₀;

[0313] R₃选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0314] R₄为氢或任选取代的C₁-C₆烷基,

[0315] R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0316] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或者任选地R₁₁和R₁₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0317] R₁₅选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0318] R₂₀和R₂₃各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);

[0319] R₂₁和R₂₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基);或者任选地R₂₁和R₂₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环;

[0320] n为0-4;且

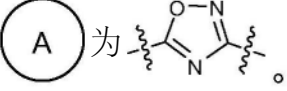
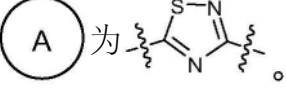
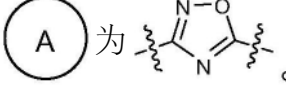
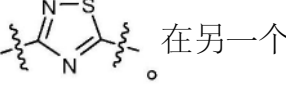
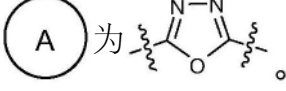
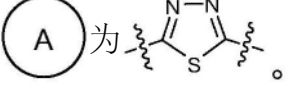
[0321] p为0或1。

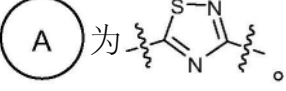
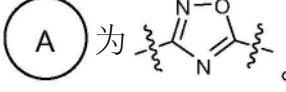
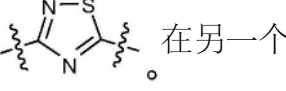
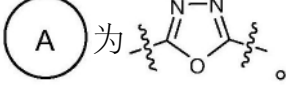
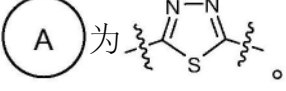
[0322] 在一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代

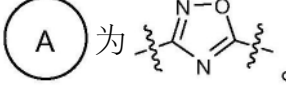
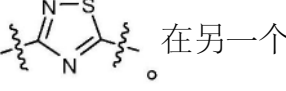
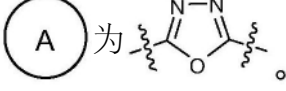
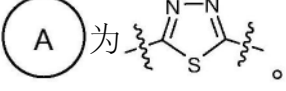
的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀和-C(O)N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-CF₃、-OR₁₀和-N(R₁₁)R₁₂。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中每个R₁独立地选自氢、卤素和-CF₃。

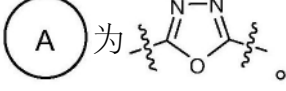
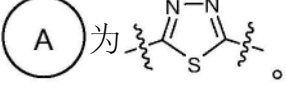
[0323] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中n为3且每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中n为3且每个R₂独立地选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中n为2且每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中n为2且每个R₂独立地选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中n为1且R₂选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀和-N(R₂₁)R₂₂。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中n为1且R₂选自卤素和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中n为0。

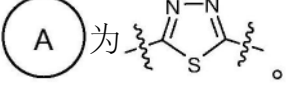
[0324] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中R₃选自氢和任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中R₃为氢。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中R₃为任选取代的C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中R₃为甲基。

[0325] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。

方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。

物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。

在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。

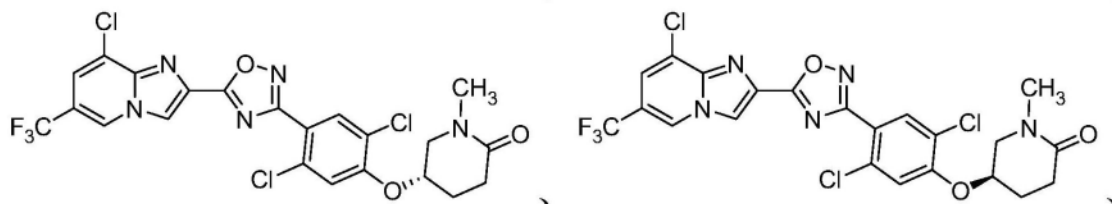
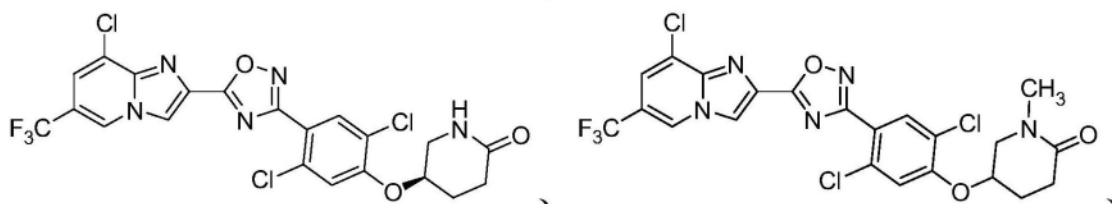
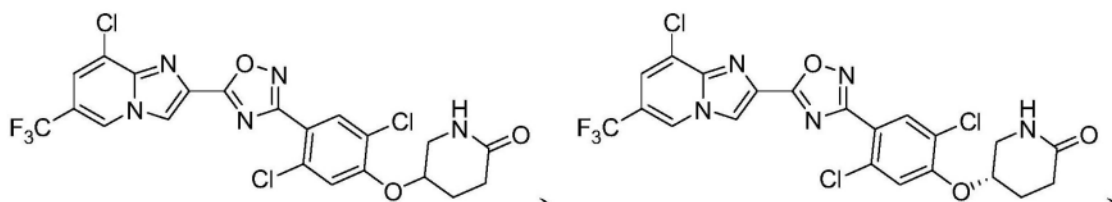
方案中是式(IIe)化合物,其中(A)为。

[0326] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-O-、-OCH₂-或-CH₂O-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-O-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-OCH₂-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-CH₂O-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-S-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-CH₂-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-N(R₄)-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-N(H)-。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中Z为-N(CH₃)-。

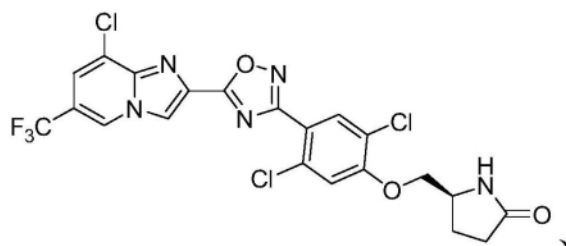
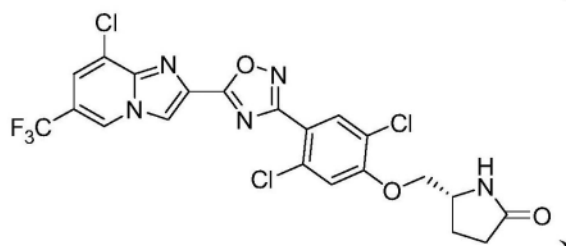
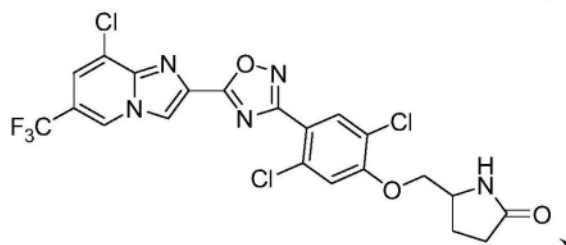
[0327] 在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中p为0。在另一个实施方案中是式(IIe)化合物,其中p为1。

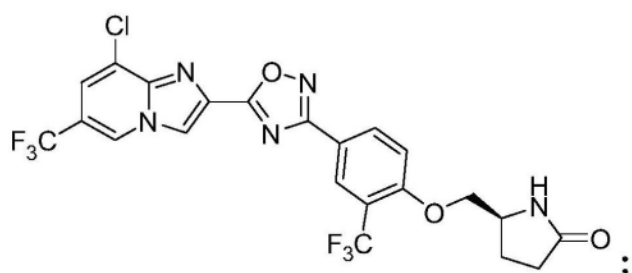
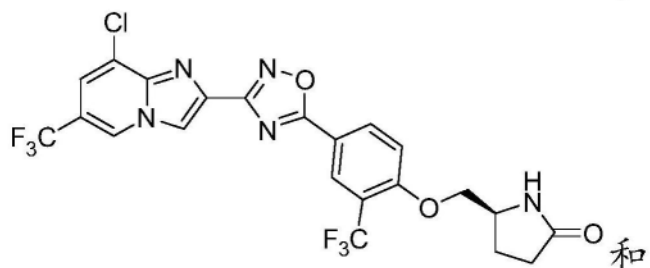
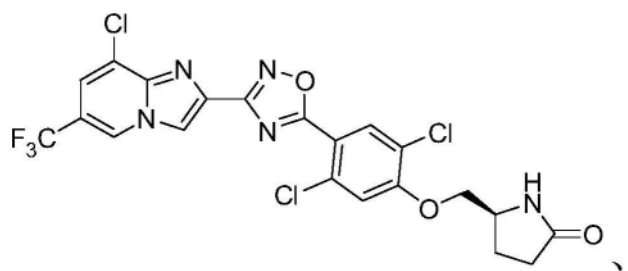
[0328] 此处涉及以上或以下针对各种变量描述的基团的任意组合。在整个说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择,以提供稳定的部分和化合物。

[0329] 在一些实施方案中是选自以下的化合物:



[0330]

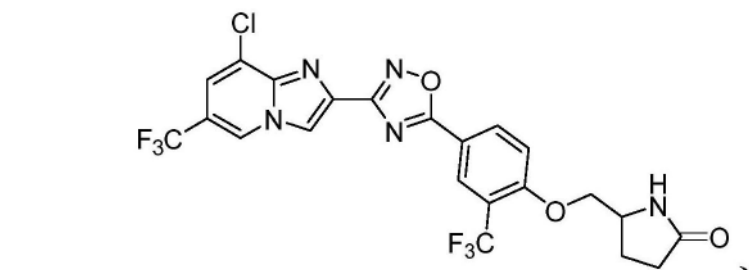
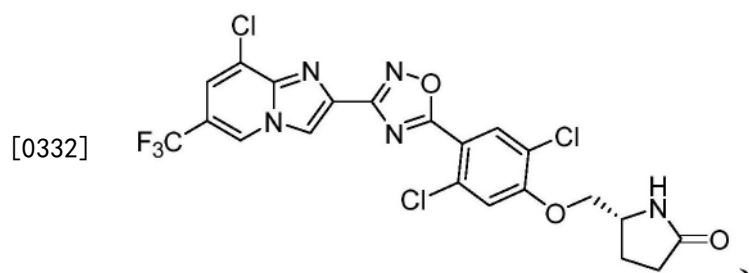
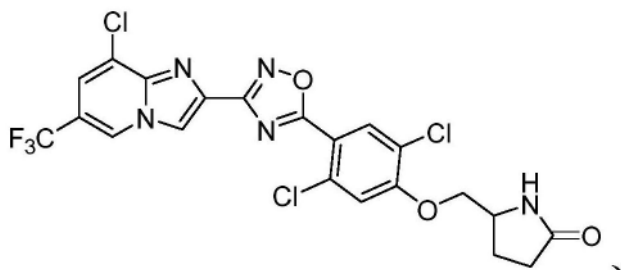


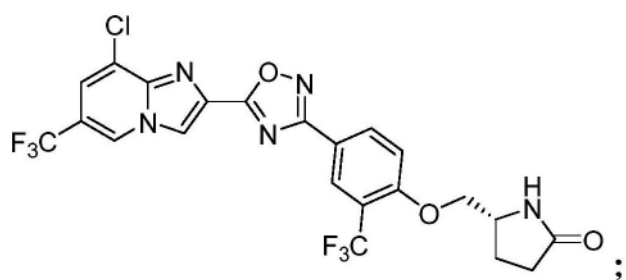
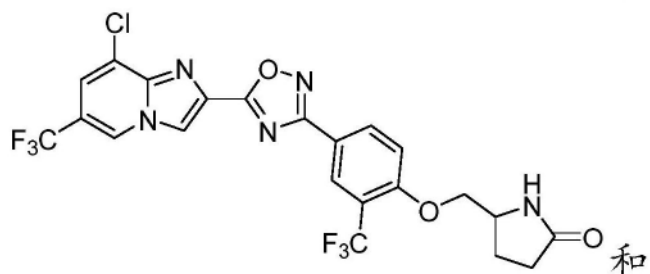
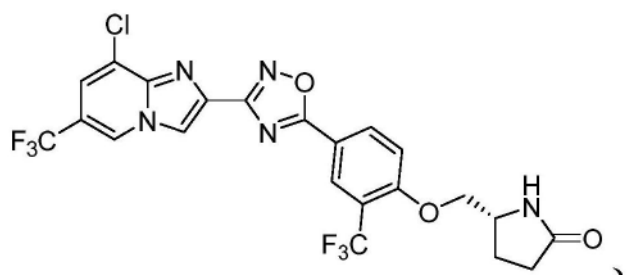


或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶

剂化物。

[0331] 在一些实施方案中是选自以下的化合物：

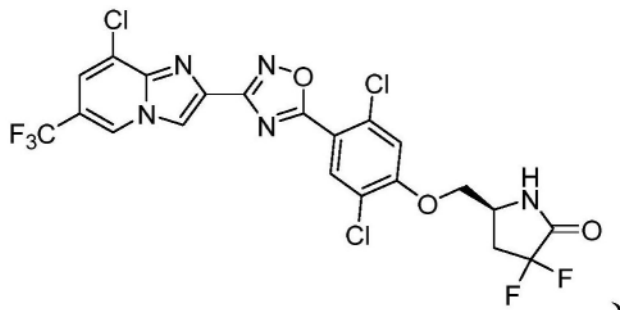




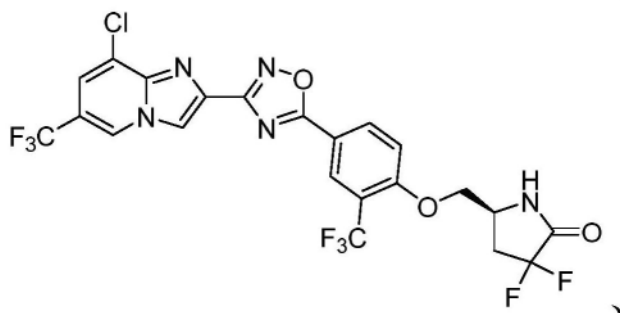
或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶

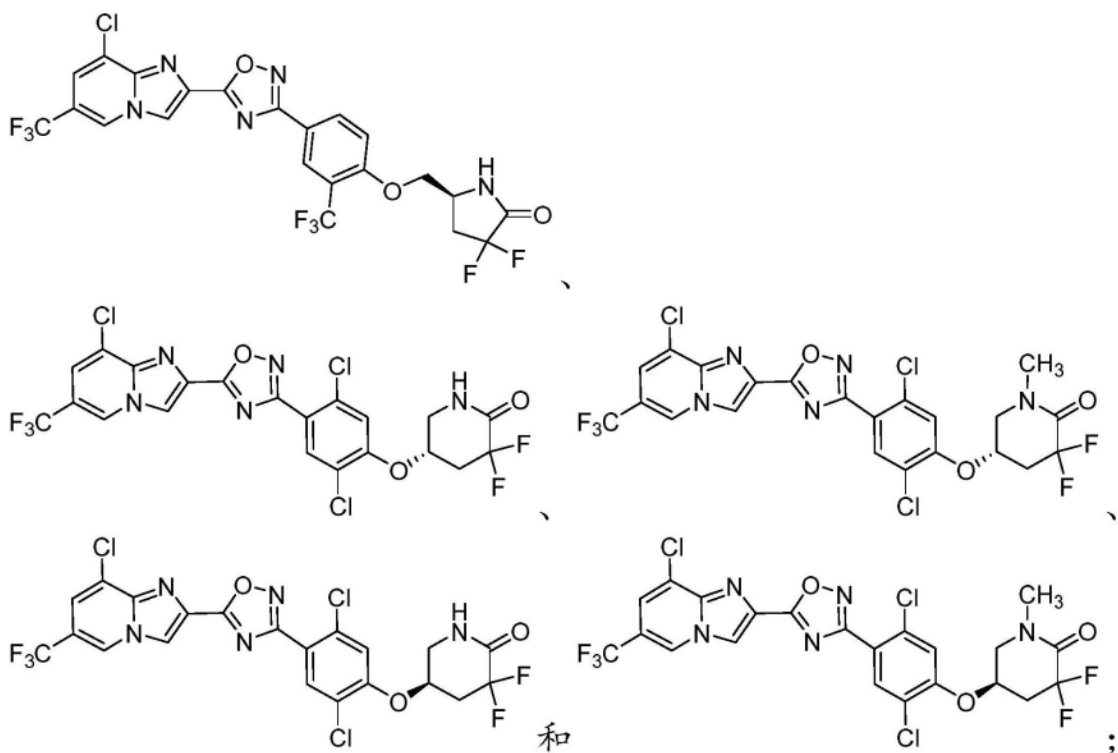
剂化物。

[0333] 在一些实施方案中是选自以下的化合物：



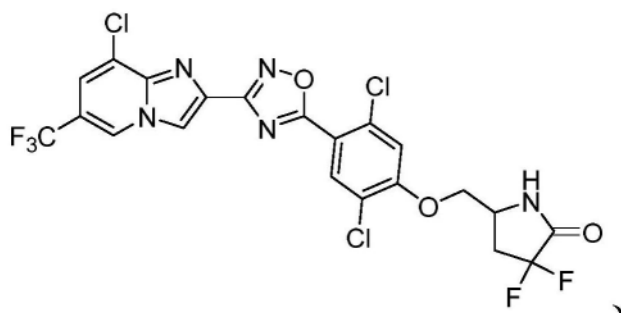
[0334]



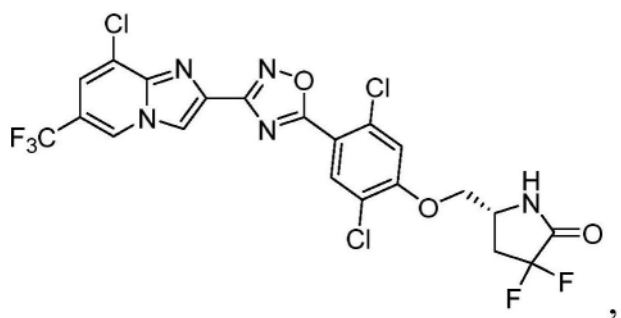


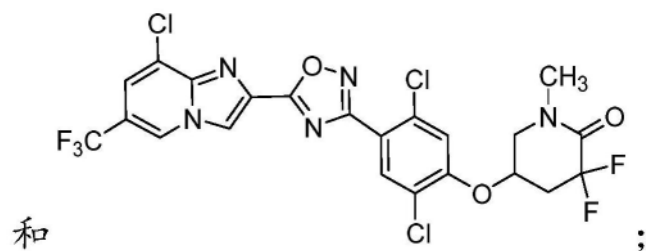
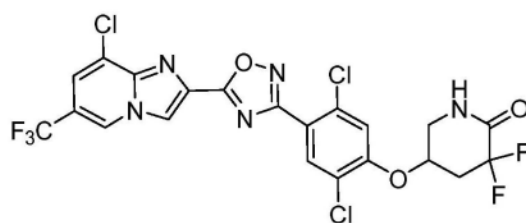
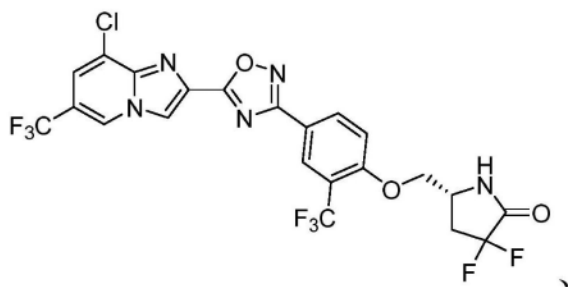
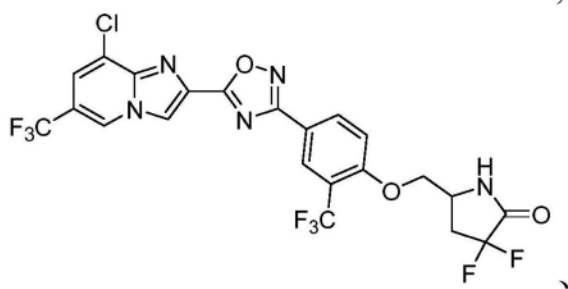
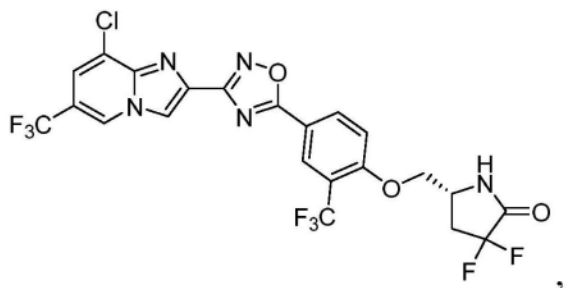
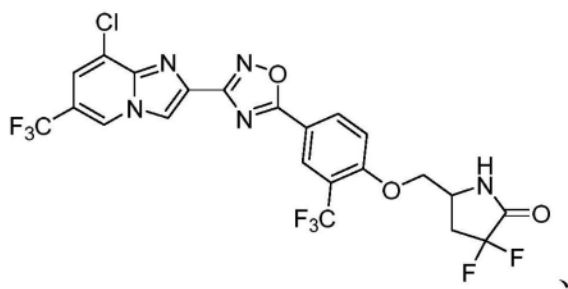
[0335] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0336] 在一些实施方案中是选自以下的化合物：



[0337]

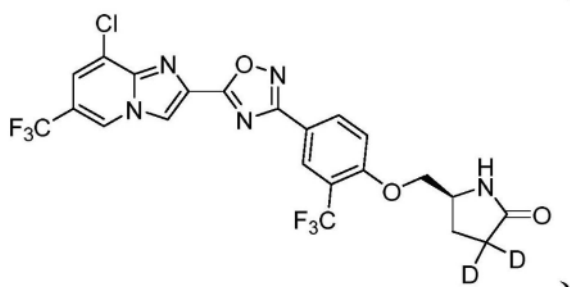
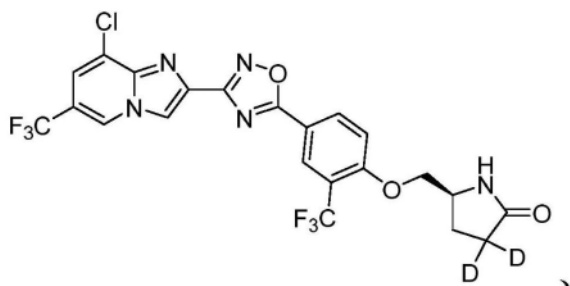
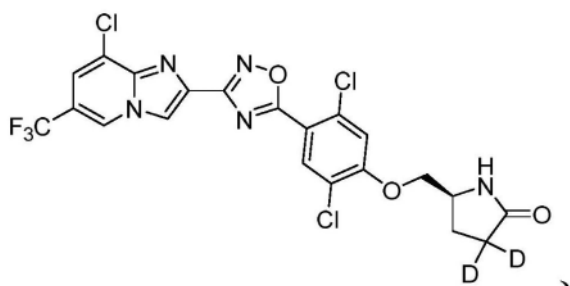




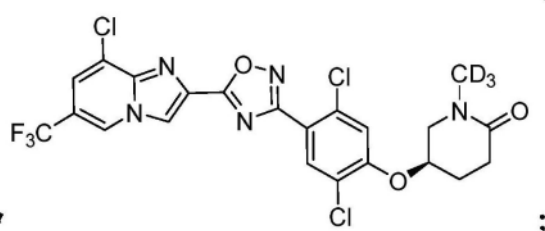
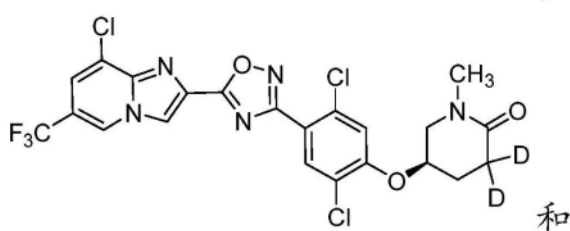
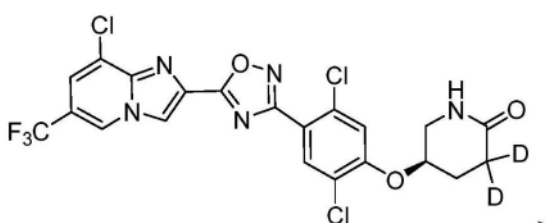
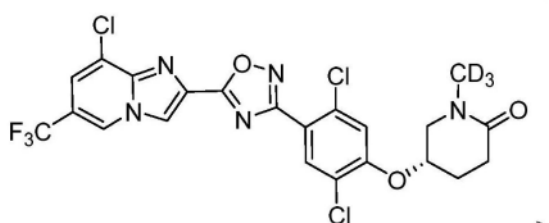
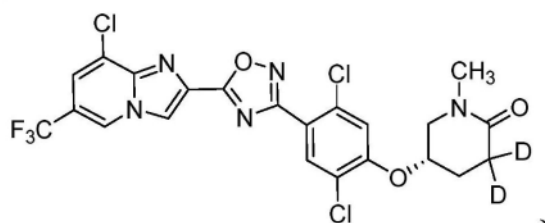
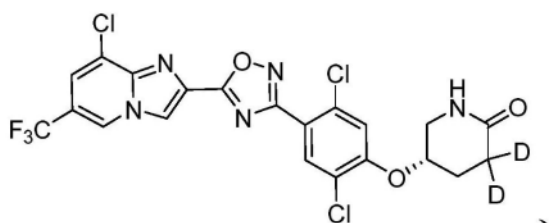
或其药学上可接受的盐或药学上

可接受的溶剂化物。

[0338] 在一些实施方案中是选自以下的化合物：

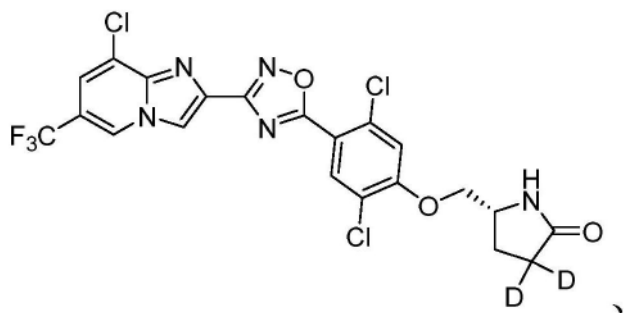
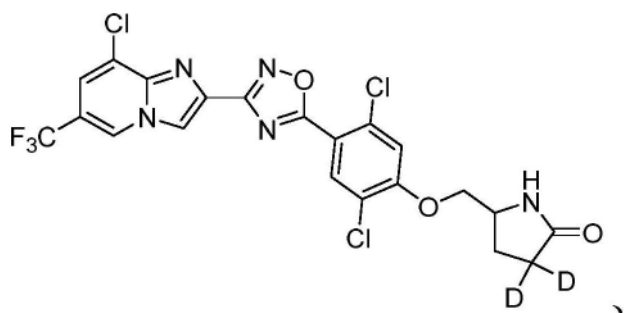


[0339]

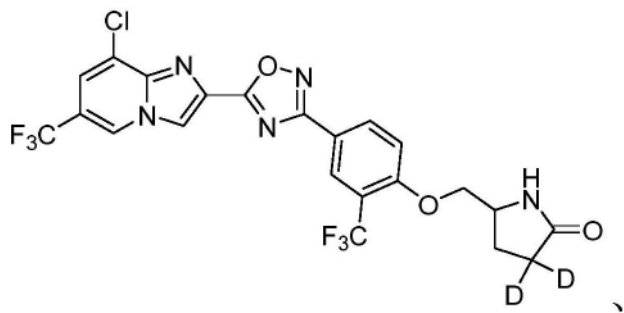
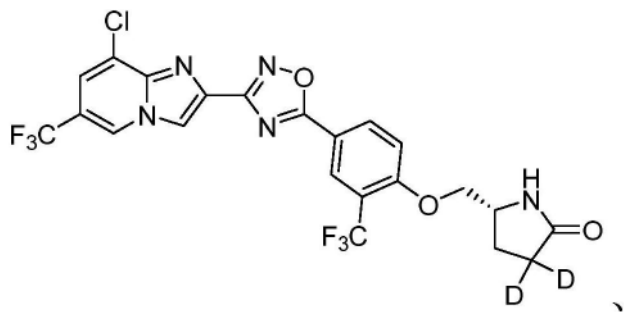
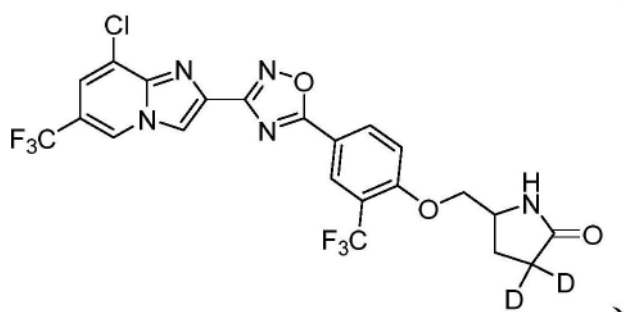


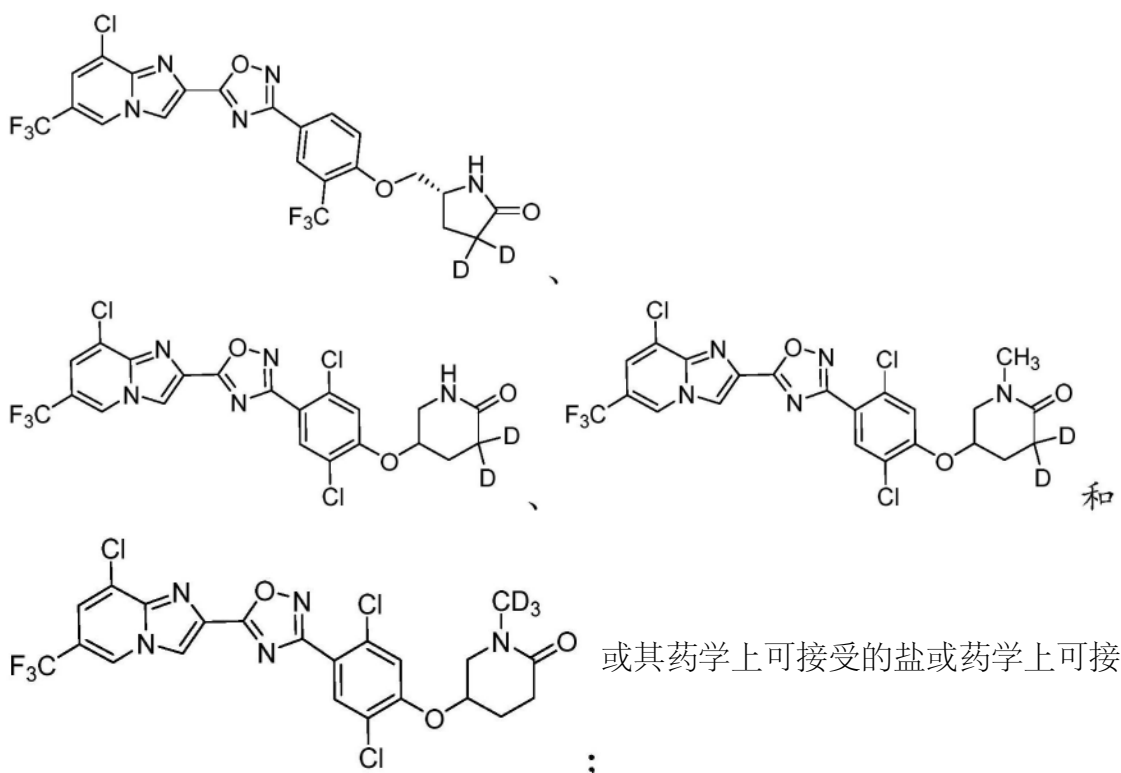
[0340] 或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物。

[0341] 在一些实施方案中是选自以下的化合物：



[0342]





受的溶剂化物。

[0343] 在一些实施方案中,治疗剂(例如式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物)作为药学上可接受的盐存在于药物组合物中。在一些实施方案中,任何上述化合物适用于本文描述的任何方法或组合物。

[0344] 在某些实施方案中,本文呈现的化合物具有一个或多个立构中心,并且每个中心独立地以R或S构型存在。本文所述的化合物包括所有非对映异构、对映异构、阻转异构体和差向异构形式,及其适当的混合物。如果需要的话,通过诸如立体选择性合成和/或经手性色谱柱分离立体异构体等方法获得立体异构体。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物用作单一对映体。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物用作外消旋混合物。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物具有围绕单键的位阻旋转,产生阻转异构体。

[0345] 本文所述的方法和制剂包括使用具有本文所述结构的化合物的N-氧化物(如果合适的话)、结晶形式(也称作多晶型物)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。

[0346] 在一些情况下,化合物可以作为互变异构体存在。所有互变异构体都包括在本文呈现的化合物的范围内。

[0347] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被制备为前药。“前药”是指在体内转化为母体药物的药剂。前药通常是有用的,因为在一些情况下,它们可能比母体药物更容易施用。例如,它们通过口服可以是生物可用的,而母体药物则不是。前药在药物组合物中也可以具有比母体药物改善的溶解度。在一些实施方案中,前药的设计增加有效水溶解度。在某些实施方案中,经体内施用,前药以化学方式转化为化合物的生物活性、药物活性或治疗活

性形式。在某些实施方案中,通过一个或多个步骤或过程将前药酶促代谢为化合物的生物活性、药物活性或治疗活性形式。

[0348] 本文所述化合物的前药包括但不限于酯、醚、碳酸酯、硫代碳酸酯、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季铵衍生物、N-曼尼希碱、席夫碱、氨基酸缀合物、磷酸酯和磺酸酯。参见,例如,Design of Prodrugs, Bundgaard, A. 编, Elsevier, 1985 和 Method in Enzymology, Widder, K. 等人编; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. “Design and Application of Prodrugs” 于 A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen 和 H. Bundgaard 编, 1991, 第 5 章, p. 113-191; 和 Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review, 1992, 8, 1-38, 其中每一篇均通过引用并入本文。在一些实施方案中,本文公开的化合物中的羟基用来形成前药,其中该羟基被引入酰氧基烷基酯、烷氧基羰氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚等。

[0349] 本文所述化合物的药物形式包括在权利要求书的范围内,其中如本文所述,该前药在体内代谢,产生式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe) 化合物。在一些情况下,一些本文所述化合物可以是另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0350] 在特定实施方案中,本文所述的化合物以与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等形成溶剂化物的形式存在。在其他实施方案中,本文所述的化合物以非溶剂化形式存在。

[0351] 在一些实施方案中,本文所述的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe) 化合物包括溶剂加成形式或其结晶形式,特别是溶剂化物或多晶型物。溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,并且可以在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂是水时,形成水合物,或者当溶剂是醇时,形成醇化物。

[0352] 在一些实施方案中,本文所公开的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe) 化合物上的位点易发生各种代谢反应。因此,在代谢反应处引入适当的取代基将会减少、最小化或消除代谢途径。在特定实施方案中,仅举例而言,降低或消除芳环对代谢反应的敏感性的适当取代基是卤素、氘或烷基。

[0353] 在一些实施方案中,本文所公开的式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe) 化合物是同位素标记的,它们与本文所呈现的各种通式和结构中列举的那些化合物相同,不同之处在于一个或多个原子被原子质量或质量数不同于大自然中通常所发现的原子质量或质量数的原子所替代。在一些实施方案中,一个或多个氢原子被氘代替。在一些实施方案中,本文所述化合物上的代谢位点被氘化。在一些实施方案中,用氘替代产生由较高的代谢稳定性所带来的某些治疗优势,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求。

[0354] 在一些实施方案中,本文所述的化合物,如式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId) 或 (IIe) 化合物,为各种形式,包括但不限于无定形形式、磨碎形式和纳米微粒形式。另外,本文所述的化合物包括结晶形式,也称为多晶型物。多晶型物包括相同元素组成的化合物的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同的 X-射线衍射图案、熔点、密度、硬度、晶形、光学性质、稳定性和溶解度。多种因素如重结晶溶剂、结晶速率和储存条件可使单晶形式占优势。

[0355] 药学上可接受的盐、多晶型物和/或溶剂化物的筛选和表征可以使用多种技术来完成,这些技术包括但不限于热分析、X-射线衍射、光谱法、蒸气吸附和显微术。热分析方法针对热化学降解或热物理过程,包括但不限于多晶型转变,并且此类方法用于分析多晶型形式之间的关系,确定重量损失,发现玻璃化转变温度,或用于赋形剂相容性研究。这类方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调制差示扫描量热法(MDSC)、热重分析(TGA)以及热重量计量和红外分析(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加速器源。所使用的各种光谱技术包括但不限于拉曼、FTIR、UV-VIS和NMR(液态和固态)。各种显微镜技术包括但不限于偏振光显微术、具有能量分散X-射线分析(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。

[0356] 在整个说明书中,可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0357] 化合物的合成

[0358] 在一些实施方案中,本文所述化合物的合成通过使用化学文献中描述的手段、使用本文描述的方法或通过其组合来实现。另外,本文呈现的溶剂、温度和其他反应条件可以不同。

[0359] 在其他实施方案中,用于合成本文所述化合物的起始材料和试剂经合成或从商业来源获得,例如但不限于Sigma-Aldrich, Fischer Scientific (Fischer Chemicals) 和 Acros Organics。在进一步的实施方案中,本文所述的化合物和具有不同取代基的其他相关化合物通过使用本文所述的技术和材料以及本领域公认的技术和材料来合成,例如以下文献中所述:Fieser和Fieser的Reagents for Organic Synthesis,第1-17卷(John Wiley and Sons,1991);Rodd的Chemistry of Carbon Compounds,第1-5卷及增补(Elsevier Science Publishers,1989);Organic Reactions,第1-40卷(John Wiley and Sons,1991),Larock的Comprehensive Organic Transformations(VCH Publishers Inc.,1989),March,Advanced Organic Chemistry第4版,(Wiley 1992);Carey和Sundberg,Advanced Organic Chemistry第4版,A卷和B卷(Plenum 2000,2001),以及Green和Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis第3版,(Wiley 1999)(对于这些公开内容,其全部通过引用并入本文)。用于制备本文公开的化合物的一般方法可以源自反应,并且可以通过使用适当的试剂和条件来修改反应,以引入本文提供的通式中发现的各种部分。

[0360] 保护基团的使用

[0361] 在所述的反应中,在最终产物中需要反应性官能团的情况下,可能必须要保护反应性官能团,例如羟基、氨基、亚氨基、硫代或羧基,以避免它们不希望地参与反应。保护基团用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,直到除去保护基团。优选每个保护基团可通过不同手段除去。在完全不同的反应条件下裂解的保护基团满足差异去除的要求。

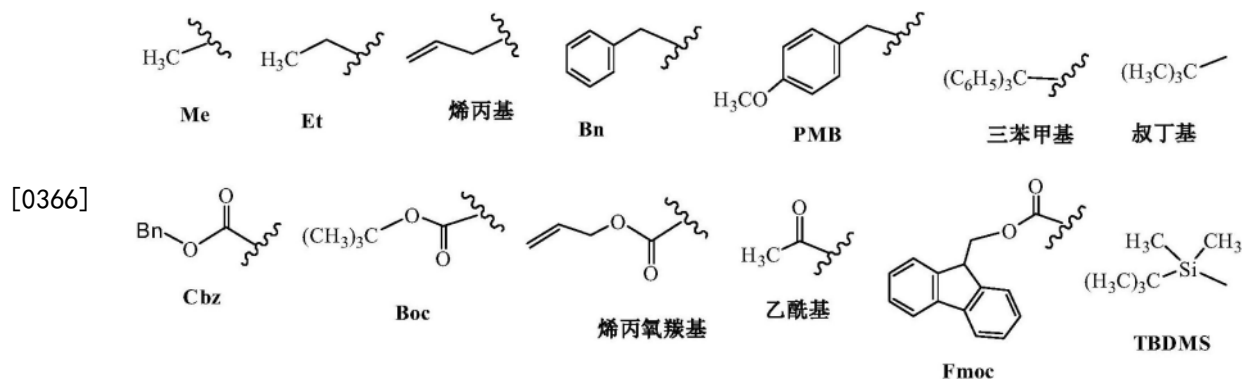
[0362] 可以通过酸、碱、还原条件(例如氢解)和/或氧化条件除去保护基团。诸如三苯甲基、二甲氧基三苯甲基、缩醛和叔丁基二甲基甲硅烷基的基团是酸不稳定的,并且可以用来在用Cbz基团(可通过氢解去除)和Fmoc基团(碱不稳定的)保护的氨基的存在下保护羧基和羟基反应性部分。羧酸和羟基反应性部分可以在用酸不稳定基团如氨基甲酸叔丁酯或用酸和碱均稳定但可水解去除的氨基甲酸酯封闭的胺的存在下,用例如但不限于甲基、乙基和

乙酰基的碱不稳定基团封闭。

[0363] 羧酸和羟基反应性部分也可以用可水解去除的保护基团如苄基封闭,而能与酸形成氢键的胺基团可用碱不稳定基团如Fmoc封闭。羧酸反应性部分可以通过转化成本文示例的简单酯化合物来保护,其包括转化成烷基酯,或者它们可以用可氧化去除的保护基团如2,4-二甲氧基苄基封闭,而共存的氨基可以用氟化物不稳定的甲硅烷基氨基甲酸酯封闭。

[0364] 烯丙基封闭基团在酸保护基团和碱保护基团的存在下是有用的,因为前者是稳定的,并且随后可以通过金属或 π -酸催化剂除去。例如,烯丙基封闭的羧酸可以在酸不稳定的氨基甲酸叔丁酯或碱不稳定的乙酸酯胺保护基团的存在下用Pd0-催化的反应来脱保护。另一种形式的保护基团是化合物或中间体可以附接于其上的树脂。只要残基附接在树脂上,该官能团就会被封闭而不能反应。一旦从树脂上释放下来,该官能团就可以反应。

[0365] 一般而言,封闭/保护基团可以选自:



[0367] 其他保护基团,以及适用于产生保护基团及其去除的技术的详细说明,描述于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,针对这些公开内容,它们通过引用并入本文。

[0368] 某些术语

[0369] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语与所请求保护的主体所属的一般理解有相同的含义。如果此处的术语有多个定义,则以本节中的定义为准。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,GenBank或其他数据库中可获得的序列)均通过引用并入本文。在提到URL或其他这样的标识符或地址的情况下,应当理解,这样的标识符可能会改变,并且因特网上的特定信息可能时有时无,但是可以通过搜索因特网找到等同的信息。对其的提及证明了这类信息的可获得性和公开传播。

[0370] 应当理解,前面的一般性描述和下面的详细描述仅是示例性的和说明性的,并不是对所请求保护的主体任何主题的限制。在本申请中,除非另有特别说明,否则单数形式的使用包括复数形式。必须指出,除非上下文另有明确说明,否则本说明书和所附权利要求书中使用的单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式的指示物。在本申请中,除非另有说明,“或”的使用意为“和/或”。此外,术语“包括”以及其他形式如“包含”、“含有”和“具有”的使用不是限制性的。

[0371] 本文所使用的章节标题仅用于组织目的,不应解释为限制所描述的主题。

[0372] 标准化学术语的定义可见于参考书,包括但不限于Carey和Sundberg“Advanced Organic Chemistry第4版”A卷(2000)和B卷(2001),Plenum Press,New York。除非另外指

出,否则使用质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学等常规方法。

[0373] 除非提供具体的定义,否则本文所述的分析化学、合成有机化学以及药物和药物化学中使用的命名法和实验室程序和技术是本领域公认的那些。标准技术可用于化学合成、化学分析、药物制备、配制和递送以及患者的治疗。标准技术可用于重组DNA、寡核苷酸合成和组织培养及转化(例如,电穿孔、脂质转染)。反应和纯化技术可以例如使用制造商试剂盒说明书来进行,或者如本领域通常实现的或如本文所述进行。前述技术和程序通常可以通过常规方法进行,并且如本说明书通篇引用和讨论的各种一般参考文献和更具体的参考文献中所述进行。

[0374] 应当理解,本文描述的方法和组合物不限于本文描述的具体方法、方案、细胞系、构建体和试剂,而是可以变化的。还应当理解,本文所用的术语仅仅是为了描述特定实施方案的目的,并非意在限制本文所述的方法、化合物、组合物的范围。

[0375] 如本文使用的, C_1-C_x 包括 C_1-C_2 、 C_1-C_3 ... C_1-C_x 。 C_1-C_x 是指构成它所指代的部分的碳原子数(不包括可选的取代基)。

[0376] “烷基”基团是指脂肪族烃基团。烷基可以包括或者可以不包括不饱和单元。烷基部分可以是“饱和的烷基”基团,这意味着其不含有任何不饱和单元(即碳-碳双键或碳-碳三键)。烷基也可以是“不饱和的烷基”部分,这意味着其含有至少一个不饱和单元。烷基部分,不管是饱和的还是不饱和的,可以是支链、直链或环状的。

[0377] “烷基”基团可以具有1-6个碳原子(每当在本文中出现时,数值范围如“1-6”是指给定范围中的每个整数;例如,“1-6个碳原子”表示烷基可以由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等、直到且包括6个碳原子组成,虽然本定义也涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的存在)。本文所述的化合物的烷基可以被指定为“ C_1-C_6 烷基”或类似的指定。仅举例来说,“ C_1-C_6 烷基”表示在烷基链中有1-6个碳原子,即该烷基链选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、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。取决于结构,烷基可以是单价的或双价的(即亚烷基)。

[0378] “烷氧基”是指“O-烷基”基团,其中烷基如本文所定义。

[0379] 术语“烯基”是指一类烷基,其中烷基的两个原子形成双键,该双键不是芳香基团的一部分。烯基的非限制性实例包括 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ 和 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ 。烯基部分可以是支链、直链或环状的(在该情况下,它也可被称作“环烯基”)。烯基可以具有2-6个碳。烯基可以是取代的或未取代的。取决于结构,烯基可以是单价的或双价的(即亚烯基)。

[0380] 术语“炔基”是指一类烷基,其中烷基的两个原子形成三键。炔基的非限制性实例包括 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_3$ 和 $-\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 。炔基部分的“R”部分可以是支链、直链或环状的。炔基可以具有2-6个碳。炔基可以是取代的或未取代的。取决于结构,炔基可以是单价的或双价的(即亚炔基)。

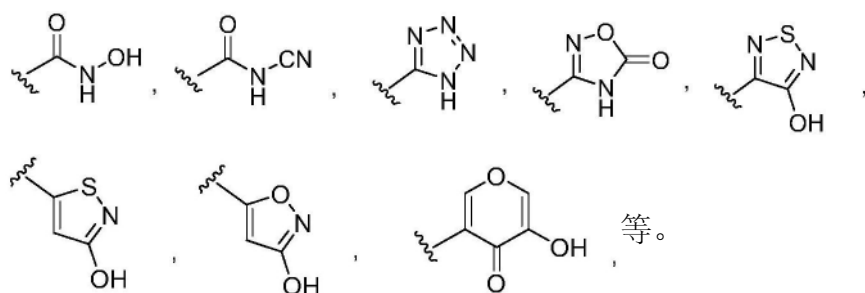
[0381] “氨基”是指 $-\text{NH}_2$ 基团。

[0382] 术语“烷基胺”或“烷基氨基”是指 $-\text{N}(\text{烷基})_x\text{H}_y$ 基团,其中烷基如本文中所定义,且x和y选自以下的组: $x=1, y=1$ 和 $x=2, y=0$ 。当 $x=2$ 时,烷基与它们所附接的氮一起可任选地形成环状环系。“二烷基氨基”是指 $-\text{N}(\text{烷基})_2$ 基团,其中烷基如本文所定义。

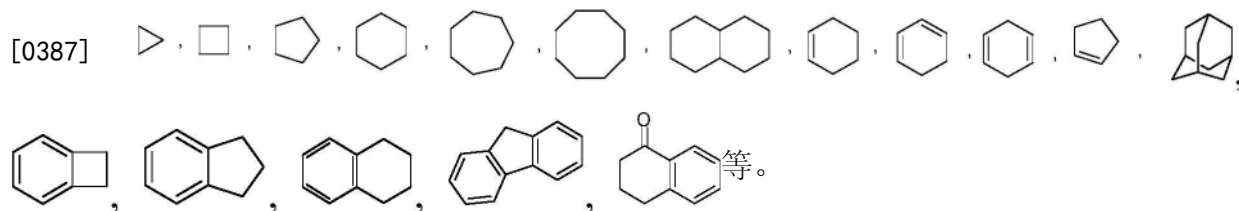
[0383] 术语“芳香族”是指具有包含 $4n+2$ 个 π 电子的离域 π -电子体系的平面环,其中 n 是整数。芳环可以由五、六、七、八、九个或超过九个原子构成。芳环可以任选地被取代。术语“芳香族”包括芳基(例如,苯基、萘基)和杂芳基(例如吡啶基、喹啉基(quinoliny1))。

[0384] 如本文所用的,术语“芳基”是指其中形成环的每个原子都是碳原子的芳环。芳基环可以由五、六、七、八、九个或超过九个碳原子构成。芳基可以任选地被取代。芳基的实例包括但不限于苯基和萘基。取决于结构,芳基可以是单价的或双价的(即亚芳基)。

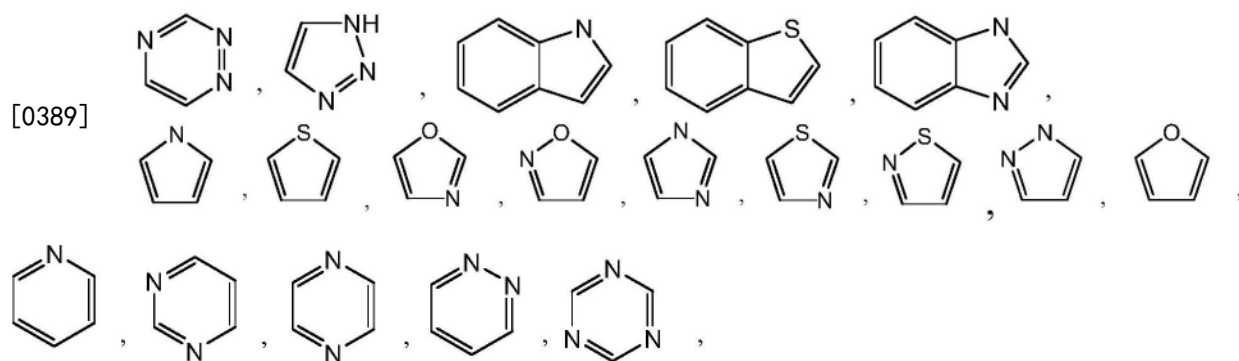
[0385] “羧基”是指 $-CO_2H$ 。在一些实施方案中,羧基部分可以被“羧酸生物电子等排体”代替,后者是指展示出与羧酸部分类似的物理和/或化学性质的官能团或部分。羧酸生物电子等排体具有与羧酸基团类似的生物学性质。具有羧酸部分的化合物的羧酸部分可用羧酸生物电子等排体更换,并且当与含羧酸的化合物比较时具有类似的物理和/或生物学性质。例如,在一个实施方案中,羧酸生物电子等排体将在物理pH下以与羧酸基团大致相同的程度电离。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于

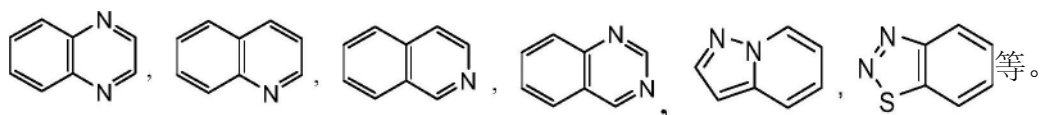


[0386] 术语“环烷基”是指单环或多环非芳香族基团,其中构成环的每个原子(即骨架原子)是碳原子。环烷基可以是饱和的或部分不饱和的。环烷基可以与芳环稠合(在该情况下,环烷基通过非芳环碳原子键合)。环烷基包括具有3至10个环原子的基团。环烷基的说明性实例包括但不限于以下部分:

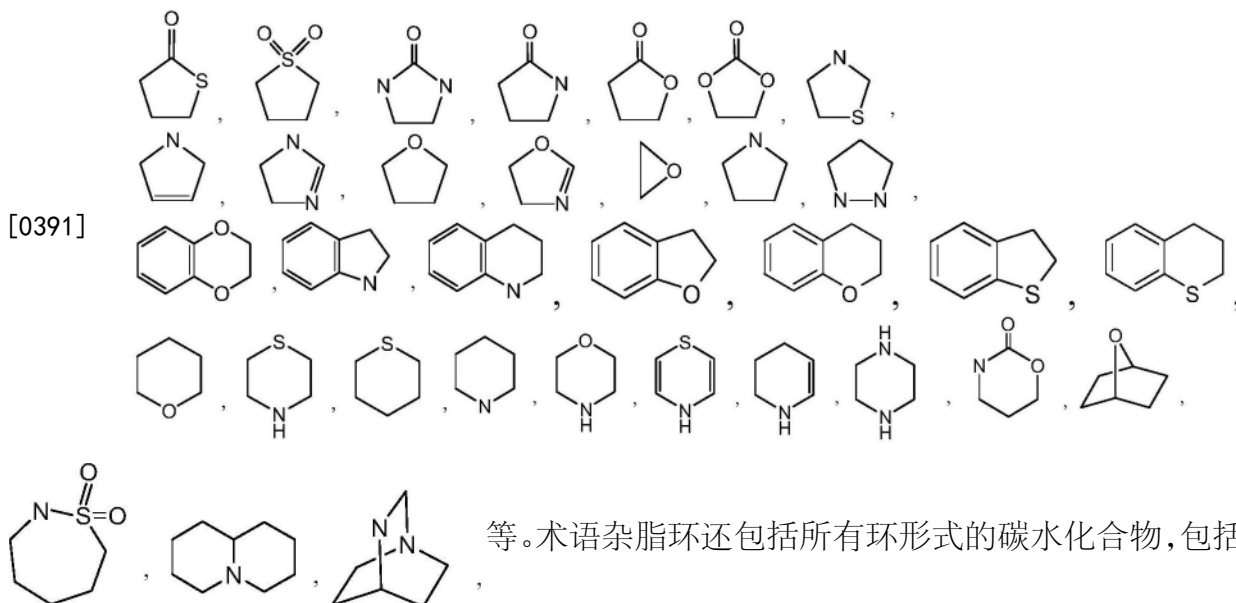


[0388] 术语“杂芳基”或者可替代的“杂芳香族”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。包含N的“杂芳香族”或“杂芳基”部分是指其中环上的至少一个骨架原子是氮原子的芳香族基团。多环杂芳基可以是稠合的或非稠合的。杂芳基的说明性实例包括以下部分:





[0390] “杂环烷基”基团或“杂脂环”基团是指环烷基,其中至少一个骨架环原子为选自氮、氧和硫的杂原子。该基团可以与芳基或杂芳基稠合。杂环烷基(也被称为非芳族杂环)的说明性实例包括:



等。术语杂脂环还包括所有环形式的碳水化合物,包括

但不限于单糖、二糖和寡糖。除非另有说明,杂环烷基在环中具有2至10个碳。应当理解,当指代杂环烷基中的碳原子数时,杂环烷基中的碳原子数不同于构成杂环烷基的原子(包括杂原子)(即杂环烷基环的骨架原子)总数。

[0392] 术语“卤代”或者可替代的“卤素”意指氟代、氯代、溴代和碘代。

[0393] 术语“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代的烷基。这些卤素可以是相同的,或者它们可以是不同的。卤代烷基的非限制性实例包括 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_2$ 等。

[0394] 术语“氟烷基”和“氟烷氧基”包括分别被一个或多个氟原子取代的烷基和烷氧基。氟烷基的非限制性实例包括 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}(\text{CH}_3)_3$ 等。氟烷氧基的非限制性实例包括 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_2\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}(\text{CH}_3)_2$ 等。

[0395] 术语“杂烷基”是指这样的烷基基团,其中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。杂原子可以位于杂烷基的任何内部位置。实例包括但不限于 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(0)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(0)_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 。另外,至多两个杂原子可以是连续的,例如,举例来说, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。不计杂原子的数目,“杂烷基”可具有1-6个碳原子。

[0396] 术语“键”或“单键”是指两个原子之间的化学键,或者当由键连接的原子被视作更大亚结构的一部分时,是指两个部分之间的化学键。

[0397] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。通常认为化学部分是嵌入或附加到分子的化学实体。

[0398] 如本文所用的,取代基“R”,当单独出现且没有指定数目时,是指选自烷基、卤代烷基、杂烷基、烯基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环上的碳键合)和杂环烷基的取代基。

[0399] 术语“任选取代的”或“取代的”意味着所提及的基团可以被一个或多个额外的基团取代,这些额外的基团分别且独立地选自烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环烷基、-OH、烷氧基、芳氧基、烷基硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷、芳基砷、-CN、炔烃、 C_1-C_6 烷基炔烃、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,包括单取代和二取代的氨基(例如, $-NH_2$ 、 $-NHR$ 、 $-N(R)_2$),及其受保护的衍生物。在一些实施方案中,可选的取代基独立地选自卤素、-CN、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、-OH、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ 烷基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (烷基)、 $-C(=O)N$ (烷基) $_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH$ (烷基)、 $-S(=O)_2N$ (烷基) $_2$ 、烷基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷基硫基、芳硫基、烷基亚砷、芳基亚砷、烷基砷和芳基砷。在一些实施方案中,可选的取代基独立地选自卤素、-CN、 $-NH_2$ 、-OH、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 和 $-OCF_3$ 。在一些实施方案中,取代的基团被一个或两个前述基团所取代。在一些实施方案中,脂肪族碳原子(非环的或环状的,饱和的或不饱和的碳原子,不包括芳香族碳原子)上的可选的取代基包括氧代($=O$)。

[0400] 本文所述的方法和制剂包括使用具有式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)结构的化合物的结晶形式(也称作多晶型物)或药学上可接受的盐,以及这些化合物的具有相同类型活性的活性代谢物。

[0401] 如本文所用的,术语“约”或“大约”意指在给定值或范围的20%内,优选在10%内,更优选在5%内。

[0402] 如本文所用的术语“治疗有效量”是指S1P受体调节剂的量,当将其施用于有需要的哺乳动物时,有效地至少部分减轻或至少部分预防本文所述的疾病、病症或病况。

[0403] 如本文所用的,术语“表达”包括多核苷酸被转录为mRNA并且被翻译成肽、多肽或蛋白质的过程。

[0404] 术语“激活剂”在本说明书中用来表示导致所示受体活化的任何分子种类,而无论是该种类本身与受体结合还是该种类的代谢物与受体结合。因此,激活剂可以是受体的配体,或者它可以是被代谢为受体的配体(即,在组织中形成的并且为实际配体的代谢物)的激活剂。

[0405] 如本文所用的术语“拮抗剂”是指这样的小分子药剂,它与受体结合并随后降低该受体的激动剂诱导的转录活性。

[0406] 如本文所用的术语“激动剂”是指这样的小分子药剂,它与受体结合并随后在不存在已知激动剂的情况下提高受体的转录活性。

[0407] 如本文所用的术语“反向激动剂”是指这样的小分子药剂,它与受体结合并随后降低在不存在已知激动剂的情况下存在的受体转录活性的基础水平。

[0408] 如本文所用的术语“调节”意指与靶标直接或间接地相互作用,以改变该靶标的活性,仅举例而言,包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延伸靶标的活性。

[0409] 术语“S1P受体调节剂”包括S1P受体激动剂、部分激动剂、拮抗剂和组织选择性S1P受体调节剂。

[0410] 术语“受试者”或“患者”包括哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳纲的任意成员：人，非人灵长类动物，例如黑猩猩以及其他猿和猴物种；农畜，例如牛、马、绵羊、山羊、猪；家畜，例如兔、狗和猫；实验动物，包括啮齿动物，例如大鼠、小鼠和豚鼠，等等。在一个方面，该哺乳动物为人。本领域技术人员将会认识到降低哺乳动物一个物种的病理学严重程度疗法可预测该疗法对哺乳动物另一物种的作用。

[0411] 如本文所用的术语“治疗”或“处理”包括预防性地和/或治疗性地缓解、消除或改善疾病或病况的至少一种症状，预防另外的症状，抑制疾病或状况，例如阻止疾病或病况的发展、缓解疾病或病况、使疾病或病况消退、缓解疾病或病况引起的状况，或者停止疾病或病况的症状。

[0412] 给药途径

[0413] 合适的给药途径包括但不限于口服、静脉内、直肠、气雾剂、肠胃外、眼科、肺、经粘膜、经皮、阴道、耳、鼻和局部给药。另外，仅举例来说，肠胃外递送包括肌肉内、皮下、静脉内、髓内注射，以及鞘内、直接心室内、腹膜内、淋巴管内和鼻内注射。

[0414] 在某些实施方案中，如本文所述的化合物以局部而非全身方式施用，例如，通过将化合物直接注射到器官中，通常以长效制剂或缓释制剂的形式注射。在具体的实施方案中，长效制剂通过植入（例如皮下或肌肉内）或通过肌肉内注射来施用。此外，在其他实施方案中，药物在靶向药物递送系统中递送，例如，在用器官特异性抗体包被的脂质体中递送。在这样的实施方案中，脂质体被靶向至器官并且被器官选择性地吸收。在另外其他的实施方案中，如本文所述的化合物以快速释放制剂的形式、以延长释放制剂的形式或以中间释放制剂的形式提供。在另外其他的实施方案中，局部施用本文所述的化合物。

[0415] SIP受体调节剂的药物组合物和给药方法

[0416] 如本文所述的SIP受体调节剂的施用可以是任何药理学形式，包括单独的或与药学上可接受的载体组合的治疗有效量的SIP受体调节剂。

[0417] 药物组合物可以使用一种或多种生理学上可接受的载体以常规方式来配制，该载体包括赋形剂和辅料，其有利于将活性化合物加工为可药用的制品。合适的制剂取决于选定的给药途径。关于本文所述药物组合物的适用赋形剂的其他细节可见于例如Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第十九版 (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; 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, 第七版 (Lippincott Williams & Wilkins 1999), 针对这些公开内容，通过引用并入本文。

[0418] 如本文所用的药物组合物是指本文所述的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物与其他化学成分如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、悬浮剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。药物组合物有助于化合物向生物体的施用。在本文提供的治疗方法或用途的实践中，治疗有效量的本文所述化合物在药物组合物中施用于患有待治疗的疾病、病症或病况的哺乳动物。在一些实施方案中，该哺乳动物为人。治

疗有效量可以根据疾病的严重程度、受试者的年龄和相对健康、所用化合物的效力和其他因素而变化很大。

[0419] 在另一方面,本文提供了包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的稀释剂、赋形剂或粘合剂的药物组合物。在一个实施方案中,包含式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物被配制用于选自口服、肠胃外给药、颊部给药、经鼻给药、局部给药或直肠给药的给药途径。

[0420] 在另一方面是一种治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0421] 在另一个实施方案中是一种治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况选自多发性硬化、溃疡性结肠炎和克罗恩病。在另一个实施方案中是一种治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是多发性硬化。在另一个实施方案中是一种治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是溃疡性结肠炎。在另一个实施方案中是一种治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是克罗恩病。

[0422] 在进一步的实施方案中是一种治疗哺乳动物中将会受益于S1P受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物;其中哺乳动物中的该疾病、病症或病况是移植器官或组织的排斥;由移植引起的移植物抗宿主疾病;自身免疫综合征,包括类风湿性关节炎、多发性硬化、重症肌无力;花粉变态反应;I型糖尿病;银屑病的预防;克罗恩病;溃疡性结肠炎、急性呼吸窘迫综合征;成年呼吸窘迫综合征;流感;感染后自身免疫病,包括风湿热和感染后肾小球肾炎;和癌转移。

[0423] 在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物单独使用或与作为混合物组分的一种或多种治疗剂联合使用(如在联合疗法中)。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物单独使用。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物与另一种S1P受体调节剂或另一种类型的治疗剂或此两者联合使用。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、

(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物与另一种S1P受体调节剂联合使用。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物与另一种类型的治疗剂联合使用。在一些实施方案中,式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物与另一种S1P受体调节剂和另一种类型的治疗剂联合使用。

[0424] 本文所述的药物制剂可通过多种给药途径施用于受试者,该途径包括但不限于口服、肠胃外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、颊部、局部、直肠或经皮给药途径。此外,本文所述的包含本文所述式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物的药物组合物可以配制为任意合适的剂型,包括但不限于水性口服分散液、液体、凝胶、糖浆、酏剂、浆液、悬浮液、气雾剂、控制释放制剂、速熔制剂、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、脉冲式释放制剂、多颗粒制剂和混合的立即释放和控制释放制剂。

[0425] 包含本文所述化合物的药物组合物可以以常规方式制备,例如,仅举例来说,通过常规的混合、溶解、制粒、制锭、研细、乳化、囊封、包封或压制工艺制备。

[0426] 可以根据剂量制剂的药代动力学参数和所用的给药途径重复剂量施用。

[0427] 以剂量单位形式配制组合物以便于给药和剂量均匀性是特别有利的。如本文所用的剂量单位形式是指适合作为单位剂量用于待治疗的哺乳动物受试者的物理上离散的单位;每个单位含有与所需药物载体一起的预定量的活性化合物,该预定量经计算可产生所需的治疗效果。剂量单位形式的规格取决于并且直接依赖于(a)S1P受体调节剂的独特特性和待实现的具体治疗效果,以及(b)复合这类活性化合物以用于治疗个体敏感性的技术中固有的局限性。本领域普通技术人员可以容易地计算具体剂量,例如,根据患者的近似体重或体表面积或将要占用的身体空间的体积。剂量也将根据所选择的具体给药途径来计算。本领域普通技术人员例行进行对确定适当治疗剂量所必需的计算的进一步细化。本领域技术人员根据靶细胞测定制剂中本文公开的S1P受体调节剂活性,无需过多实验即可进行这类计算。结合标准剂量响应研究确定确切剂量。应当理解,实际施用的组合物的量将由从业医师根据相关情况确定,这些情况包括待治疗的病况或状况,待施用的组合物的选择,个体患者的年龄、体重和反应,患者症状的严重程度,和选定的给药途径。

[0428] 此类S1P受体调节剂的毒性和治疗效果可以通过标准药理学程序在细胞培养物或实验动物中确定,例如,用于确定LD₅₀(群体的50%致死的剂量)和ED₅₀(群体的50%治疗有效的剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表示成LD₅₀/ED₅₀之比。表现出高治疗指数的S1P受体调节剂是优选的。尽管可以使用表现出毒副作用的S1P受体调节剂,但是应当认真设计将这类调节剂靶向至受影响的组织部位的递送系统,以便使得对非感染细胞的潜在伤害减至最小,从而减少副作用。

[0429] 从细胞培养试验和动物研究获得的数据可以用于制定在人类中使用的剂量范围。此类S1P受体调节剂的剂量优选地处于包括ED₅₀且没有或几乎没有毒性的循环浓度的范围内。剂量可以在该范围内变化,这取决于所使用的剂型和所采用的给药途径。对于在本文所述方法中使用的任何S1P受体调节剂,治疗有效剂量最初可以从细胞培养试验估计得到。可以在动物模型中制定剂量,以达到包括在细胞培养物中确定的IC₅₀(即,实现症状的半数最大抑制的S1P受体调节剂的浓度)的循环血浆浓度范围。这类信息可以用来更准确地确定在

人类中有用的剂量。可以测定血浆中的水平,例如通过高效液相色谱法。

[0430] 给药方法和治疗方案

[0431] 本文所述化合物可用于制备调节S1P受体或治疗将会至少部分受益于S1P受体调节的疾病或病况的药物。另外,在需要此类治疗的受试者中治疗本文描述的任意疾病或病况的方法包括以治疗有效量向所述受试者施用药物组合物,该药物组合物含有至少一种本文所述的化合物或其药学上可接受的盐,或药学上可接受的溶剂化物或水合物。

[0432] 可以施用含有本文所述化合物的组合物以用于预防性和/或治疗性处理。在治疗性应用中,以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况症状的量向已经患有该疾病或病况的患者施用组合物。对于该用途有效的量将取决于疾病或状况的严重程度和进程,既往治疗,患者的健康状态、体重和对药物的反应,以及治疗医师的判断。

[0433] 在预防性应用中,向易患特定疾病、病症或病况或处于其危险中的患者施用含有本文所述化合物的组合物。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在此应用中,精确的量也取决于患者的健康状况、体重等。当在患者中使用时,对这种应用有效的量将取决于疾病、病症或病况的严重程度和进程,既往治疗,患者的健康状况和对药物的反应,以及治疗医师的判断。

[0434] 在患者的状况没有改善的情况下,根据医生的裁量,化合物的施用可以长期给予,即持续延长的一段时间,包括患者的整个生命期间,以便减轻或以其他方式控制或限制患者疾病或病况的症状。

[0435] 在患者的状态确实改善的情况下,根据医生的裁量,化合物的施用可以连续给予;或者,施用的药物剂量可以暂时减少或暂时中止某段时间(即“休药期”)。休药期的长度可以在2天到1年之间不等,仅举例来说,包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。休药期期间的剂量减少可以为约10%至约100%,仅举例来说,包括约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0436] 一旦患者状况发生改善,如果必要的话,施用维持剂量。随后,剂量或施用频率或二者可以根据症状的变化而减少,以达到疾病、病症或病况的改善得以保持的水平。但是,当症状有任何复发时,患者可能需要长期的间歇性治疗。

[0437] 对应于此量的给定药剂的量将根据诸如具体化合物、疾病或病况及其严重程度、需要治疗的受试者或宿主的特性(例如体重)等因素而变化,不过仍可以根据该病例的具体情况以本领域公认的方式来确定,所述情况包括例如施用的具体药剂、给药途径、所治疗的病况和所治疗的受试者或宿主。然而,一般而言,对成人治疗所使用的剂量将一般在约0.01mg/天至约5000mg/天的范围内,在一些实施方案中,在约1mg/天至约1500mg/天的范围内。所需剂量可方便地在单一剂量中或作为分开的剂量呈现,所述分开的剂量同时(或在短时间内)或以适当的间隔施用,例如以每天二次、三次、四次或更多次亚剂量。

[0438] 本文所述的药物组合物可以处于适合单次施用精确剂量的单位剂型中。在单位剂型中,制剂被分成含有适量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可以是含有离散量的制剂的包装的形式。非限制性实例是包装的片剂或胶囊和在小瓶或安瓿中的粉末。水性悬浮组合物可以包装在不可再次盖紧的单剂量容器中。或者,可以使用可再次盖紧的多剂

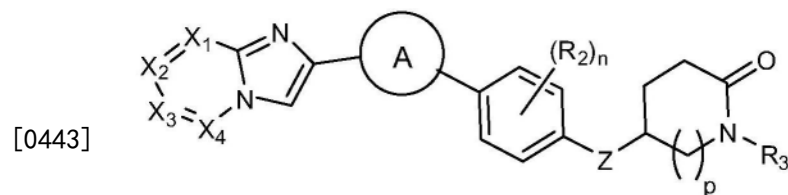
量容器,在该情况下,组合物中一般包含防腐剂。仅举例来说,用于肠胃外注射的制剂可以呈现于包括但不限于安瓿的单位剂型中,或添加了防腐剂的多剂量容器中。

[0439] 适合于本文所述化合物的每日剂量为约0.01mg/kg至约30mg/kg。在一个实施方案中,每日剂量为约0.01mg/kg至约10mg/kg。在较大的哺乳动物(包括但不限于人)中指示的每日剂量在约0.1mg至约1000mg的范围内,方便地以单剂量或分剂量施用,包括但不限于,一天最多四次或为延长释放形式。适合口服的单位剂型包含约1至约500mg的活性成分。在一个实施方案中,单位剂量为约1mg、约5mg、约10mg、约20mg、约50mg、约100mg、约200mg、约250mg、约400mg或约500mg。前述范围仅是建议性的,因为关于个体治疗方案的变量数目很大,并且距离这些推荐值的相当大的偏离也并非不常见的。此类剂量可以根据许多变量而改变,这些变量不限于所使用的化合物的活性、所治疗的疾病或病况、给药模式、受试个体的需求、所治疗的疾病或病况的严重程度,以及从业医师的判断。

[0440] 此类治疗方案的毒性和治疗效果可以通过标准药理学程序在细胞培养物或实验动物中确定,包括但不限于确定LD₅₀(群体的50%致死的剂量)和ED₅₀(群体的50%治疗有效的剂量)。毒性与治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表示成LD₅₀与ED₅₀之比。表现出高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养试验和动物研究获得的数据可以用于制定在人类中使用的剂量范围。此类化合物的剂量优选地处于包括ED₅₀且具有最小毒性的循环浓度的范围内。剂量可以在该范围内变化,这取决于所使用的剂型和所使用的给药途径。

[0441] 本发明提供了包括但不限于以下实施方式:

[0442] 1.具有式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I);

[0444] 其中:

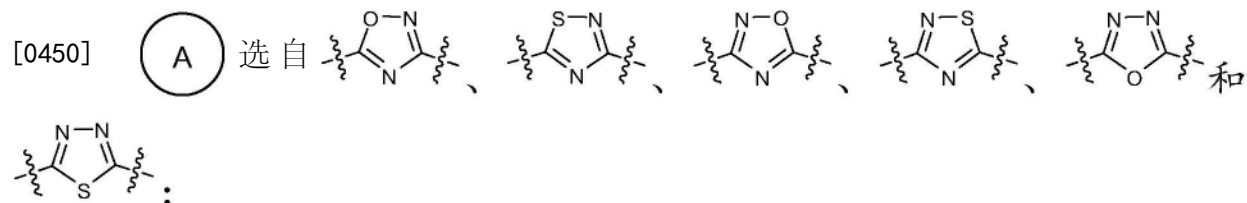
[0445] X₁、X₂、X₃和X₄各自为CR₁;或者

[0446] X₁为N;X₂、X₃和X₄各自为CR₁;或者

[0447] X₂为N;X₁、X₃和X₄各自为CR₁;或者

[0448] X₃为N;X₁、X₂和X₄各自为CR₁;或者

[0449] X₄为N;X₁、X₂和X₃各自为CR₁;



[0451] Z为-O-、-S-、-N(R₄)-、-CH₂-、-OCH₂-或-CH₂O-;

[0452] 每个R₁独立地选自氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代

的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₃-C₈环烷基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(C₂-C₉杂环烷基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)、-CF₃、-OR₁₀、-SR₁₀、-N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₁)S(O)₂R₁₅；-N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)R₁₄、-C(O)OR₁₀、-C(S)OR₁₀、-C(O)SR₁₀、-C(O)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₁)R₁₂、-C(O)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(S)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅、-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂、-C(S)N(R₁₃)N(R₁₁)R₁₂和-C(O)N(R₁₃)N(R₁₁)S(O)₂R₁₅；

[0453] 每个R₂独立地选自卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、-OR₂₀、-SR₂₀、-N(R₂₁)R₂₂、-C(O)R₂₀、-C(O)N(R₂₁)R₂₂和-N(R₂₃)C(O)R₂₀；

[0454] R₃选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0455] R₄为氢或任选取代的C₁-C₆烷基，

[0456] R₁₀、R₁₃和R₁₄各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0457] R₁₁和R₁₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₁₁和R₁₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0458] R₁₅选自任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0459] R₂₀和R₂₃各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；

[0460] R₂₁和R₂₂各自独立地选自氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的芳基、任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(芳基)、任选取代的C₂-C₉杂环烷基、任选取代的杂芳基和任选取代的-(C₁-C₂亚烷基)-(杂芳基)；或者任选地R₂₁和R₂₂与它们所附接的氮原子一起形成任选取代的C₂-C₉杂环烷基环；

[0461] n为0-4；且

[0462] p为0或1。

[0463] 2. 如实施方式1所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中X₁、X₂、X₃和X₄各自为CR₁。

[0464] 3. 如实施方式1所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中X₁为N；X₂、X₃和X₄各自为CR₁。

[0465] 4. 如实施方式1所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中X₂为N；X₁、X₃和X₄各自为CR₁。

[0466] 5. 如实施方式1所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_3 为N; X_1 、 X_2 和 X_4 各自为 CR_1 。

[0467] 6. 如实施方式1所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 X_4 为N; X_1 、 X_2 和 X_3 各自为 CR_1 。

[0468] 7. 如实施方式1-6中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-CF_3$ 、 $-OR_{10}$ 、 $-N(R_{11})R_{12}$ 、 $-C(O)R_{14}$ 、 $-C(O)OR_{10}$ 和 $-C(O)N(R_{11})R_{12}$ 。

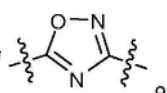
[0469] 8. 如实施方式1-7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R_1 独立地选自氢、卤素和 $-CF_3$ 。

[0470] 9. 如实施方式1-8中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R_2 独立地选自卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-OR_{20}$ 和 $-N(R_{21})R_{22}$ 。

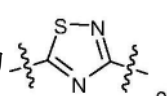
[0471] 10. 如实施方式1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个 R_2 独立地选自卤素和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0472] 11. 如实施方式1-10中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R_3 选自氢和任选取代的 C_1 - C_6 烷基。

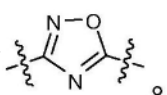
[0473] 12. 如实施方式1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中(A)为。

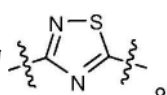
[0474] 13. 如实施方式1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中(A)为。

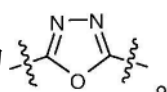
[0475] 14. 如实施方式1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中(A)为。

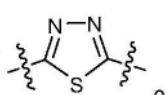
[0476] 15. 如实施方式1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中(A)为。

[0477] 16. 如实施方式1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中(A)为。

[0478] 17. 如实施方式1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,

其中(A)为。

[0479] 18. 如实施方式1-17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为 $-O-$ 、 $-OCH_2-$ 或 $-CH_2O-$ 。

[0480] 19. 如实施方式1-17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为 $-O-$ 。

[0481] 20. 如实施方式1-17中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中Z为 $-OCH_2-$ 。

[0482] 21. 如实施方式1-20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为0。

[0483] 22. 如实施方式1-20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中p为1。

[0484] 23. 如实施方式1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为0。

[0485] 24. 如实施方式1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为1。

[0486] 25. 如实施方式1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中n为2。

[0487] 26. 一种药物组合物,其包含药学上可接受的稀释剂、赋形剂或粘合剂,和实施方式1-25中任一项的化合物;或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0488] 27. 一种调节鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体活性的方法,其包括使S1P受体或其部分与根据实施方式1-25中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

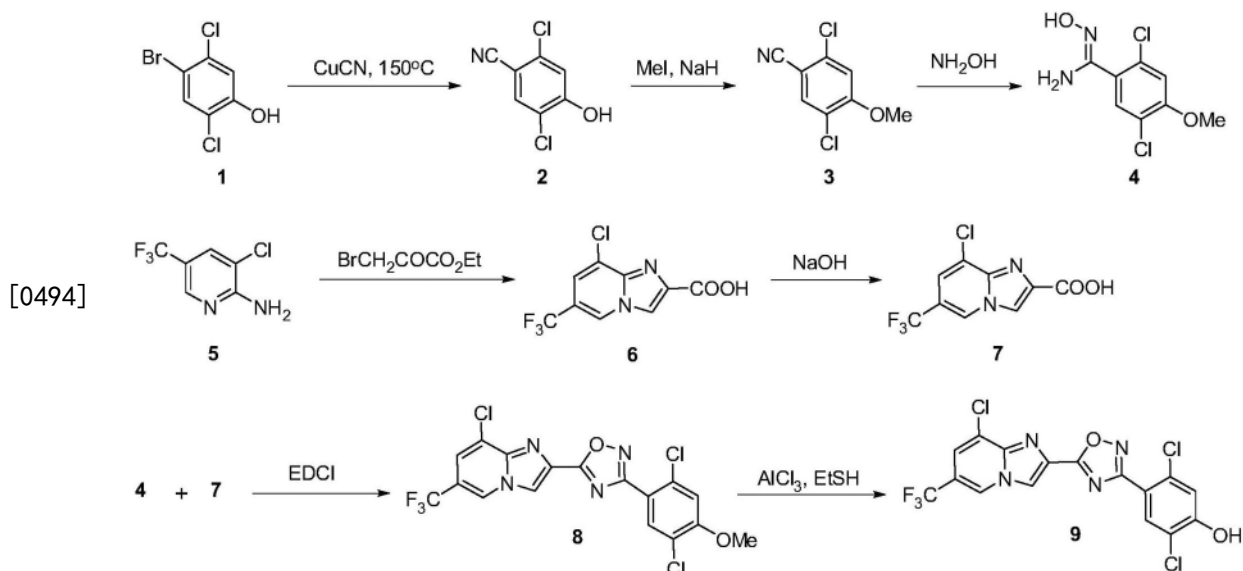
[0489] 28. 一种治疗哺乳动物中将会受益于鞘氨醇-1-磷酸(S1P)受体调节的疾病、病症或病况的方法,其包括向该哺乳动物施用治疗有效量的根据实施方式1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0490] 29. 如实施方式28所述的方法,其中哺乳动物中的所述疾病、病症或病况选自多发性硬化、溃疡性结肠炎和克罗恩病。

[0491] 实施例

[0492] 提供以下实施例是为了说明的目的,而非旨在限制本文提供的权利要求的范围。在这些实施例和整个说明书中引用的所有文献均通过引用而并入本文,用于由此提供的所有法律目的。用于合成本文所述化合物的起始材料和试剂可以合成或可以从商业来源获得,诸如但不限于Sigma-Aldrich、Acros Organics、Fluka和Fischer Scientific。

[0493] 实施例1: (S)-5-((2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(11)的合成



[0495] 在室温下,向2,5-二氯-4-溴酚(1) (210.0g, 0.86mol) 在DMF (1000mL) 中的搅拌溶液中添加氰化亚铜(101.5g, 1.13mmol)。将反应混合物在150℃下搅拌4h。将混合物在真空下浓缩。将水和EtOAc添加至残余物中,然后通过celite垫过滤。将滤液用EtOAc萃取,并将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物从石油醚/EtOAc (10:1, 1400mL) 中重结晶,得到呈白色固体的2,5-二氯-4-羟基苯甲腈(2) (93.0g, 57%)。

[0496] 在0℃下,向2,5-二氯-4-羟基苯甲腈(2) (35.0g, 186mmol) 在DMF (150mL) 中的搅拌溶液中分小批添加NaH (13.7g, 347mmol), 并将混合物在0℃下搅拌30min。滴加甲基碘(35mL, 560mmol), 并使反应混合物升温至室温,且搅拌3h。将混合物冷却至0℃,并小心地添加冰水。通过过滤收集所得沉淀物,用水洗涤,并干燥,得到呈白色固体的化合物(3) (29g, 78%)。

[0497] 向盐酸羟胺(3) (64.0g, 0.5mol) 在EtOH (500mL) 中的搅拌溶液中添加三乙胺(160.0g, 1.27mol), 并将混合物在室温下搅拌30min。添加化合物2, 并将反应混合物在80℃下搅拌4h。浓缩混合物,并将残余物溶解于EtOAc。将所得溶液用水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到呈灰白色固体的混合物(60.0g, 化合物(4)和2,5-二氯-4-甲氧基苯甲酰胺, 1:2)。将该固体在MBTE中浆化,然后过滤。将滤液在真空下浓缩,得到固体(40.1g, 28%, 化合物(4)和2,5-二氯-4-甲氧基苯甲酰胺, 1:1)。

[0498] 在室温下,向2-氨基-3-氯-5-三氟甲基吡啶(5) (50.0g, 0.25mmol) 在EtOH (500mL) 中的搅拌溶液中添加溴丙酮酸乙酯(80.0mL, 0.64mol)。将反应混合物在80℃下加热48h,然后冷却至室温。浓缩混合物,并将残余物在二乙醚中悬浮。通过过滤收集所得沉淀物,并真空干燥,得到呈灰白色固体的8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(6) (64.0g, 86%)。

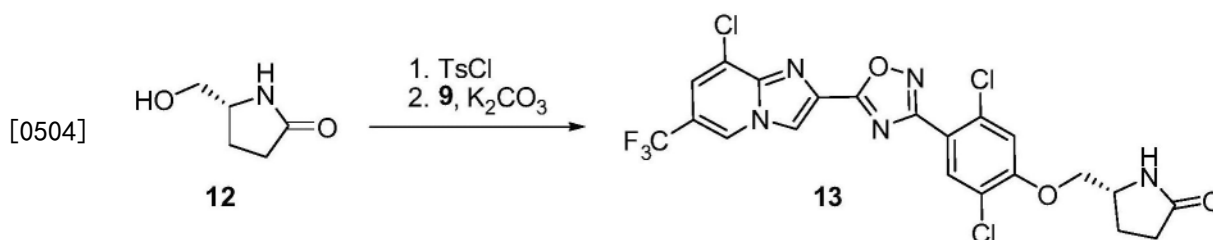
[0499] 向8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-甲酸乙酯(6) (64.0g, 0.22mol) 在MeOH (64.0mL) 中的搅拌溶液中添加1M NaOH水溶液(640.0mL)。将反应混合物在50℃下加热1h,然后冷却至室温。将混合物在真空下浓缩。将水添加至残余物中,并将混合物用AcOH酸化至pH=4。通过过滤收集所得沉淀物,用洗涤水,并真空干燥,得到呈灰白色固体的化合物(7) (24.0g)。将滤液用EtOAc萃取,并将合并的有机层经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩,得到另一份呈灰白色固体的化合物(7) (20.0g) (合并产率77%)。

[0500] 向化合物(7) (26.5g, 100mmol) 在DMF (50.0mL) 中的搅拌溶液中添加EDCI-HCl (19.2g, 100mmol) 和HOBT (13.5g, 100mmol)。将混合物搅拌15min, 并添加羟基亚氨酸酯(4) (36g, 纯度约为54%, 100mmol)。将反应混合物在100℃下搅拌12h。将混合物在真空下浓缩, 并将残余物通过硅胶急骤柱色谱法(石油醚/EtOAc=10:1)纯化, 得到呈白色固体的化合物(8) (12.6g, 33%)。

[0501] 在N₂下, 向化合物(8) (16g, 34.5mmol) 在DCM (110mL) 中的冷溶液中分小批添加AlCl₃ (23g, 172.5mmol), 保持温度低于10℃。将浅棕色悬浮液搅拌10min, 然后滴加EtSH (12.8mL, 172.5mmol), 保持温度低于5℃。将反应混合物在低于10℃下搅拌2.5h, 然后在剧烈搅拌下缓慢倾入冰水中。分离有机层, 并将水层用DCM萃取。将合并的DCM层用水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并浓缩。将残余物与甲苯共沸, 得到呈灰白色固体的化合物(9) (15.5g, 100%)。

[0502] 在0℃下, 向(S)-5-(羟甲基)-2-吡咯烷酮(10) (420mg, 3.65mmol) 和对甲苯磺酰氯(696mg, 3.65mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加DMAP (446mg, 3.65mmol) 和Et₃N (369mg, 3.65mmol)。使反应混合物升温至室温, 并搅拌过夜。将反应用20mL水猝灭, 并将水层用DCM萃取。将合并的有机萃取物用1N HCl水溶液洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。将残余物从石油醚/DCM (20:1, 30mL) 中重结晶, 得到呈白色固体的(S)-(5-氧代吡咯烷-2-基) 甲基4-甲基苯磺酸酯(700mg, 71%)。

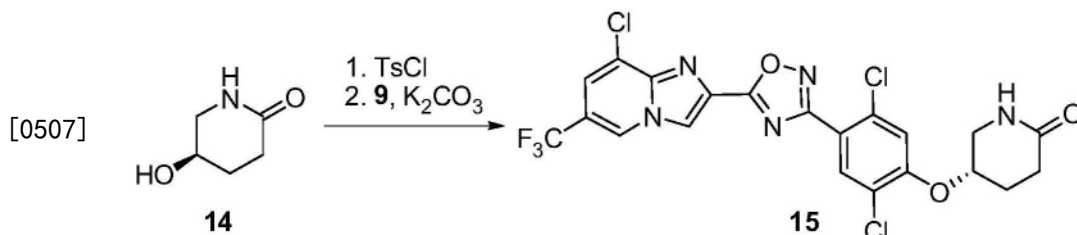
[0503] 向化合物(9) (300mg, 0.67mmol) 和(S)-(5-氧代吡咯烷-2-基) 甲基4-甲基苯磺酸酯(199mg, 0.74mmol) 在乙腈 (25mL) 中的溶液中添加碳酸钾(185mg, 1.34mmol)。将反应混合物在76℃下加热13h, 然后冷却至室温。将混合物用水 (20mL) 稀释, 并用DCM (25mL×2) 萃取。将合并的有机相用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。将残余物通过硅胶急骤柱色谱法纯化, 然后从EtOAc中重结晶, 得到化合物(11) (30mg, 8%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.20-4.18 (m, 2H), 3.97-3.95 (m, 1H), 2.44-2.33 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 2H), 1.99-1.96 (m, 1H)。LC-MS (ESI): 针对C₂₁H₁₃Cl₃F₃N₅O₃计算的m/z: 545.00, 实测值: 546.73 [M+H]⁺。实施例2: (R)-5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)甲基吡咯烷-2-酮(13)的合成



[0505] 在0℃下, 向(R)-5-(羟甲基)-2-吡咯烷酮(12) (320mg, 2.78mmol) 和对甲苯磺酰氯(530mg, 2.78mmol) 在DCM (20mL) 中的溶液中添加DMAP (339mg, 2.78mmol) 和Et₃N (280mg, 2.78mmol)。使反应混合物升温至室温, 并搅拌过夜。将反应用20mL水猝灭, 并将水层用DCM萃取。将合并的有机萃取物用1N HCl水溶液洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并真空浓缩。将残余物从石油醚/DCM (20:1, 25mL) 中重结晶, 得到呈白色固体的(R)-(5-氧代吡咯烷-2-基) 甲基4-甲基苯磺酸酯(400mg, 产率53.4%)。

[0506] 向化合物(9) (300mg, 0.67mmol) 和(R)-(5-氧代吡咯烷-2-基) 甲基4-甲基苯磺酸

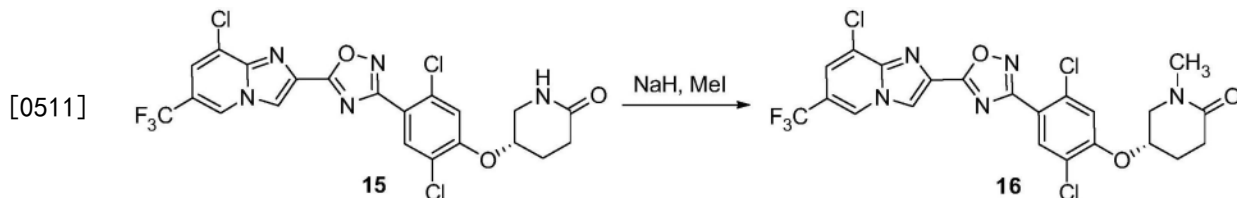
酯(199mg, 0.74mmol)在乙腈(25mL)中的溶液中添加碳酸钾(185mg, 1.34mmol)。将反应混合物在76℃下加热13h,然后冷却至室温。将混合物用水(20mL)稀释,并用DCM(25mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶急骤柱色谱法纯化,然后从EtOAc中重结晶,得到化合物(13)(40.3mg, 11%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.33(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.56(s, 1H), 4.22-4.16(m, 2H), 3.98-3.95(m, 1H), 2.41-2.33(m, 1H), 2.29-2.16(m, 2H), 1.99-1.96(m, 1H)。LC-MS(ESI): 针对C₂₁H₁₃Cl₃F₃N₅O₃计算的m/z: 545.00, 实测值: 546.58[M+H]⁺。实施例3: (R)-5-((2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)甲基)吡咯烷-2-酮(15)的合成



[0508] 在0℃下,向(R)-5-羟基吡咯烷-2-酮(14)(500mg, 4.34mmol)和对甲苯磺酰氯(827mg, 4.34mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加DMAP(530mg, 4.34mmol)和Et₃N(438mg, 4.34mmol)。使反应混合物升温至室温,并搅拌过夜。将反应用20mL水猝灭,并将水层用DCM萃取。将合并的有机萃取物用1N HCl水溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物从石油醚/DCM(20:1, 30mL)中重结晶,得到呈白色固体的(R)-6-氧代吡咯烷-3-基4-甲基苯磺酸酯(670mg, 产率57%)。

[0509] 向化合物(9)(750mg, 1.67mmol)和(R)-6-氧代吡咯烷-3-基4-甲基苯磺酸酯(450mg, 1.67mmol)在乙腈(40mL)中的溶液中添加碳酸钾(461mg, 3.34mmol)。将反应混合物在76℃下加热18h,然后冷却至室温。将混合物用水(50mL)稀释,并用DCM(45mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶急骤柱色谱法纯化,然后从EtOAc中重结晶,得到化合物(15)(130mg, 产率14%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.33(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.17-5.15(m, 1H), 3.53-3.49(m, 1H), 3.39-3.34(m, 1H), 2.36-2.21(m, 2H), 2.12-2.08(m, 2H)。LC-MS(ESI): 针对C₂₁H₁₃Cl₃F₃N₅O₃计算的m/z: 545.00, 实测值: 546.65[M+H]⁺。

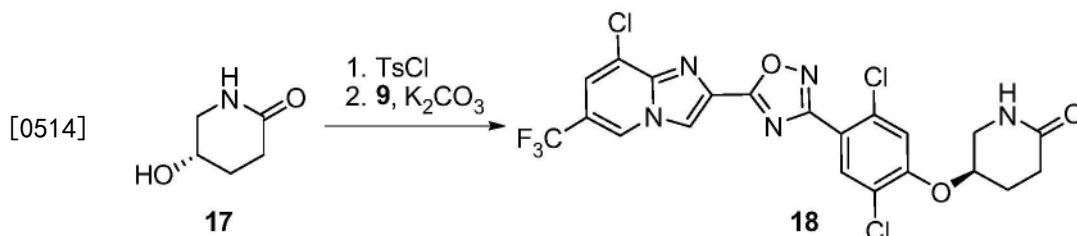
[0510] 实施例4: (S)-5-((2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)-1-甲基吡咯烷-2-酮(16)的合成



[0512] 在0℃下,向化合物(15)(100mg, 0.18mmol)在THF(75mL)中的溶液中添加NaH(15mg, 0.37mmol),并将混合物在0℃下搅拌30min。滴加甲基碘(129mg, 0.91mmol),并使反应混合物升温至室温,搅拌3h。将混合物冷却至0℃,并小心地添加冰水。将所得混合物用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅

胶急骤柱色谱法纯化,然后从EtOAc中重结晶,得到化合物(16)(21.7mg,21%)。¹H NMR (400MHz,DMSO-d₆): δ 9.33(s,1H),9.07(s,1H),8.12(s,1H),8.08(s,1H),7.75(s,1H),5.21(s,1H),3.72-3.67(m,1H),3.50-3.46(m,1H),2.83(s,3H),2.43-2.29(m,2H),2.11(m,2H).LC-MS(ESI):针对C₂₂H₁₅Cl₃F₃N₅O₃计算的m/z:559.02,实测值:560.55[M+H]⁺。

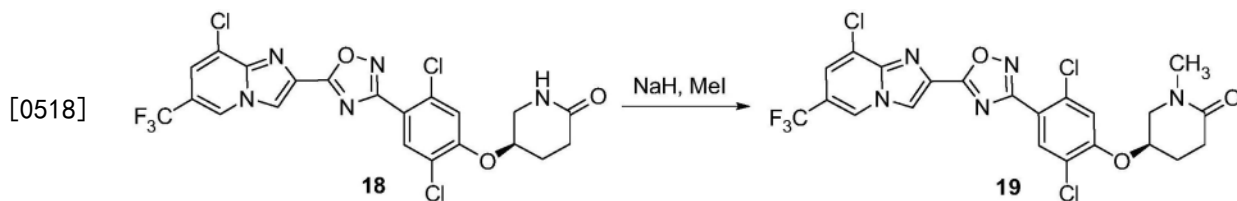
[0513] 实施例5:(R)-5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)哌啶-2-酮(18)的合成



[0515] 在0℃下,向(S)-5-羟基哌啶-2-酮(500mg,4.34mmol)和对甲苯磺酰氯(17)(827mg,4.34mmol)在DCM(20mL)中的溶液中添加DMAP(530mg,4.34mmol)和Et₃N(438mg,4.34mmol)。使反应混合物升温至室温,并搅拌过夜。将反应用20mL水猝灭,并将水层用DCM萃取。将合并的有机萃取物用1N HCl水溶液洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物从石油醚/DCM(20:1,30mL)中重结晶,得到呈白色固体的(S)-6-氧代哌啶-3-基4-甲基苯磺酸酯(700mg,60%)。

[0516] 向化合物(9)(750mg,1.67mmol)和(S)-6-氧代哌啶-3-基4-甲基苯磺酸酯(450mg,1.67mmol)在乙腈(40mL)中的溶液中添加碳酸钾(461mg,3.34mmol)。将反应混合物在76℃下加热18h,然后冷却至室温。将混合物用水(50mL)稀释,并用DCM(45mL×2)萃取。将合并的有机相用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶急骤柱色谱法纯化,然后从EtOAc中重结晶,得到化合物(18)(134mg,产率15%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.33(s,1H),9.07(s,1H),8.12(s,1H),8.08(s,1H),7.74(s,1H),7.48(s,1H),5.17-5.15(m,1H),3.53-3.49(m,1H),3.39-3.34(m,1H),2.36-2.22(m,2H),2.11-2.08(m,2H).LC-MS(ESI):针对C₂₁H₁₃Cl₃F₃N₅O₃计算的m/z:545.00,实测值:546.51[M+H]⁺。

[0517] 实施例6:(R)-5-(2,5-二氯-4-(5-(8-氯-6-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,4-噁二唑-3-基)苯氧基)-1-甲基哌啶-2-酮(19)的合成

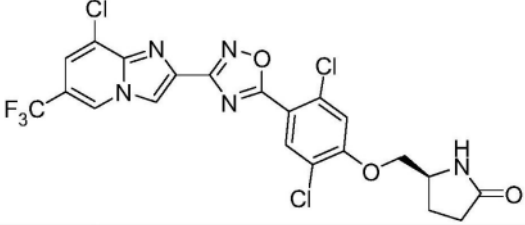
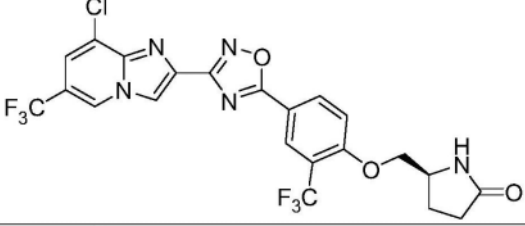
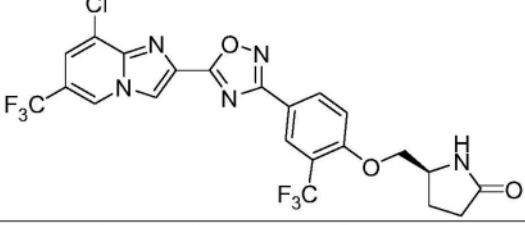


[0519] 在0℃下,向化合物(18)(100mg,0.18mmol)在THF(75mL)中的溶液中添加NaH(15mg,0.37mmol),并将混合物在0℃下搅拌30min。滴加甲基碘(129mg,0.91mmol),并使反应混合物升温至室温,且搅拌3h。将混合物冷却至0℃,并小心地添加冰水。将混合物用EtOAc萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并真空浓缩。将残余物通过硅胶急骤柱色谱法纯化,然后从EtOAc中重结晶,得到化合物(19)(27.7mg,27%)。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ 9.34(s,1H),9.07(s,1H),8.13(s,1H),8.09(s,1H),7.76(s,1H),5.22(m,1H),3.71-3.67(m,1H),3.50-3.46(m,1H),2.83(s,3H),2.43-2.28(m,2H),2.11(m,2H)

.LC-MS (ESI) :针对 $C_{22}H_{15}ClF_3N_5O_3$ 计算的 m/z :559.02,实测值:560.47 $[M+H]^+$ 。

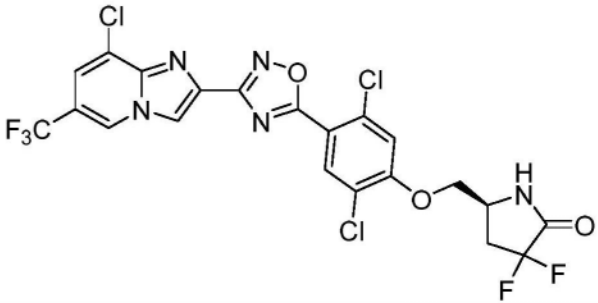
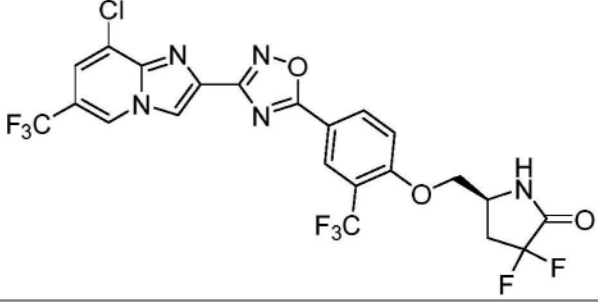
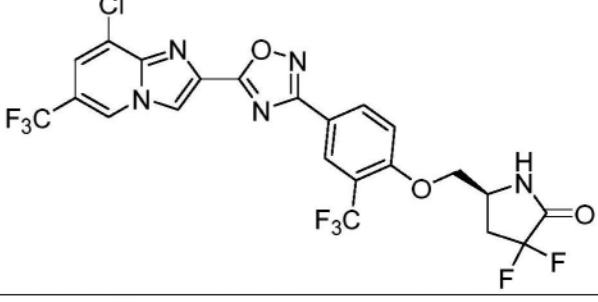
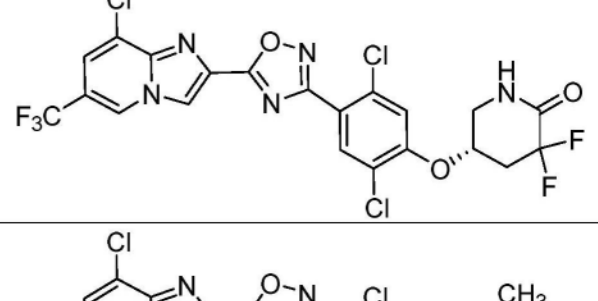
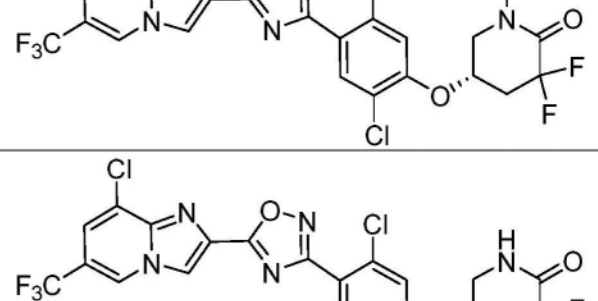
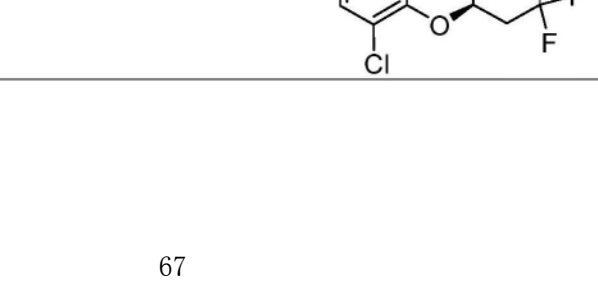
[0520] 实施例7-9

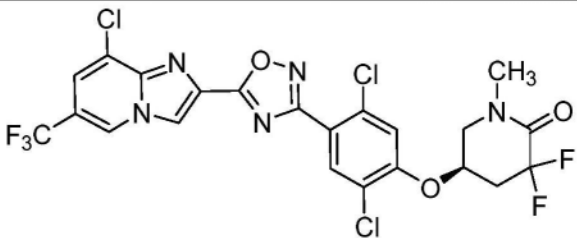
[0521] 以与如上所述类似的方式制备以下化合物。

实施例	结构	LCMS (ESI) m/z
7		546.3
[0522] 8		546.50
9		546.73

[0523] 实施例10-16

[0524] 以与如上所述类似的方式制备以下化合物。

实施例	化合物
10	
11	
12	
13	
14	
15	

实施例	化合物
[0526] 16	

[0527] 实施例17:GTP γ S结合试验

[0528] 由表达全长人S1P1的CHO-K1 α qi5细胞来制备S1P1膜。通过将膜、GTP γ 35 S和各种浓度的化合物温育60分钟来进行闪烁逼近试验 (SPA)。添加麦胚凝集素包被的SPA珠,并温育60分钟,然后进行离心和闪烁计数。以下表1中示出了例举的化合物的 EC_{50} 数据。

[0529] 表1

实施例	EC_{50} (μ M)
1	A
5	A
6	A

[0531] $A = EC_{50} < 1 \mu$ M

[0532] 实施例18: Ca^{2+} 通量试验

[0533] 通过将细胞从液氮中取出并立即浸入37℃水浴中来快速解冻细胞。冰融化后,立即用70%乙醇对小瓶外部进行灭菌。将1mL预温的培养基组分添加至每个细胞小瓶中。将来自两个小瓶的内容物置于15mL锥形管中,并使体积达到10mL培养基组分。将细胞悬浮液以190xg离心4分钟。去除上清液,并添加10.5mL预温的培养基组分以重悬细胞沉淀物。将细胞悬浮液接种到合适的测定微孔板(对于96孔板为100 μ L/孔,对于384孔板为25 μ L/孔)。当接种完成时,将测定板在室温下保持30分钟,然后将其移至潮湿的37℃5%CO₂培养箱中保持24小时。温育24小时后,将测定板从培养箱中取出,并用补充有20mM HEPES、2.5mM丙磺舒(pH 7.4)的Hank平衡盐溶液(HBSS)充分洗涤以除去所有痕量的培养基组分。通过将1mg Fluo-8 NW Fluo-8溶解于200 μ L DMSO中来制备Fluo-8,AM(AAT Bioquest:21080)Ca²⁺染料。一旦溶解,将10 μ L Fluo-8 NW Ca²⁺染料溶液置于10mL的HBSS 20mM HEPES、2.5mM丙磺舒(pH 7.4)缓冲液中,并施加于测定微孔板(10 μ L/10mL的Ca²⁺染料足以装载一(1)个微孔板)。设置FLIPR以将3x配体分配至测定板中的适当孔。将激发波长设定为470-495nm(FLIPRTETRA)或485nm(FLIPR1、FLIPR2、FLIPR3),且发射波长为515-565nm(FLIPRTETRA)或针对Ca²⁺染料的发射滤光片(FLIPR1、FLIPR2、FLIPR3)。将移液器吸头高度设定为液面下5 μ L,并将分配速率设定为75 μ L/sec(96-孔格式)或50 μ L/sec(384-孔格式)。为每个单独的实验设置板布局和吸头布局。将时间进程设定为180秒,在10秒时添加配体。在非结合表面Corning板(Corning 3605-96-孔或Corning 3574-384-孔)中制备配体。运行完成后,应用阴性对照来校正,并使用最大统计数值来分析数据。如图1中所示,本文所述式(I)化合物在该试验中显示了细胞效力($EC_{50} \sim 200$ nM)。

[0534] 实施例19:Pk试验和淋巴细胞计数

[0535] 在该研究中,对于每种化合物(实施例1-6)总计使用6只小鼠,并将其分为两组:第

1组(媒介物,剂量:10mL/kg)和第2组(化合物,剂量:10mg/kg,经口)。向第1组动物施用媒介物。向第2组动物通过经口途径施用10mg/kg剂量的PTC1566-1溶液制剂。在1小时和4小时(经口),从在轻度异氟烷麻醉下的一组三只小鼠中收集第2组血液样品,并且在4小时收集第1组血液样品。通过离心血液收获血浆,并在-70℃下储存直至分析。在4小时从第2组动物收集脑,称重,并转移到聚丙烯管中。加入两倍体积的PBS缓冲液(pH 7.4)并均质化,得到3倍的最最终体积,并在低于-70℃下储存直至生物分析。将两组的4小时血液样品用于淋巴细胞计数。通过符合目的的LCMS/MS方法(LL0Q:血浆为4.91ng/mL,且脑为14.73ng/g)来量化血浆和脑样品分析。对于所测试的六种化合物中的每一种,血浆浓度在1小时大于2600ng/mL,且在4小时大于2100ng/mL。对于所测试的六种化合物中的每一种,脑浓度小于200ng/g。对于所测试的六种化合物中的每一种(化合物15、化合物18、化合物19、化合物16、化合物11和化合物13),淋巴细胞计数为对照的不到45%(图2)。

[0536] 实施例20:评价式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物在复发多发性硬化(MS)患者中的安全性和有效性的3期研究

[0537] 本研究的主要目的是评估在服用了式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物的复发MS患者中的耐受性、安全性和健康结果。

[0538] 患者:符合条件的患者是18岁至65岁的男性和女性。

[0539] 标准:

[0540] 入选标准:

[0541] • 患者为18-65岁,必须患有复发型MS

[0542] 排除标准:

[0543] • 患有不复发的MS类型的患者

[0544] • 具有慢性免疫疾病史的患者

[0545] • 具有某些癌症史的患者

[0546] • 患有某些眼部病症的糖尿病患者

[0547] • 接受某些免疫抑制药物治疗或心脏药物治疗的患者

[0548] • 患有某些心脏病况的患者

[0549] • 患有某些肺部病况的患者

[0550] 研究类型:介入性

[0551] 研究设计:介入模式:单组分配

[0552] 掩蔽:开放标签

[0553] 主要目的:治疗

[0554] 主要结果评价指标:

[0555] 本研究的主要目的是评价式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化合物在复发型MS患者中的安全性和耐受性谱。

[0556] 次要结果评价指标:

[0557] • 黄斑水肿的发病率。

[0558] • 缓慢性心律失常心电图的发生率。

[0559] • 患者报告的多发性硬化结果指数(PRIMUS)、简式健康调查-12以及药物治疗满意度调查问卷。

[0560]

病况	介入
复发多发性硬化	式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、 (II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)或(IIe)化 合物

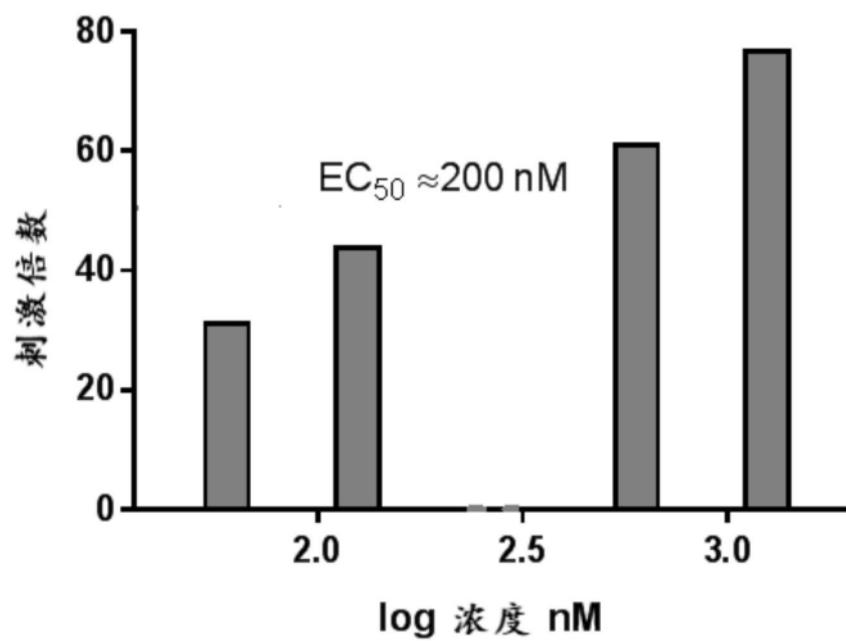


图1

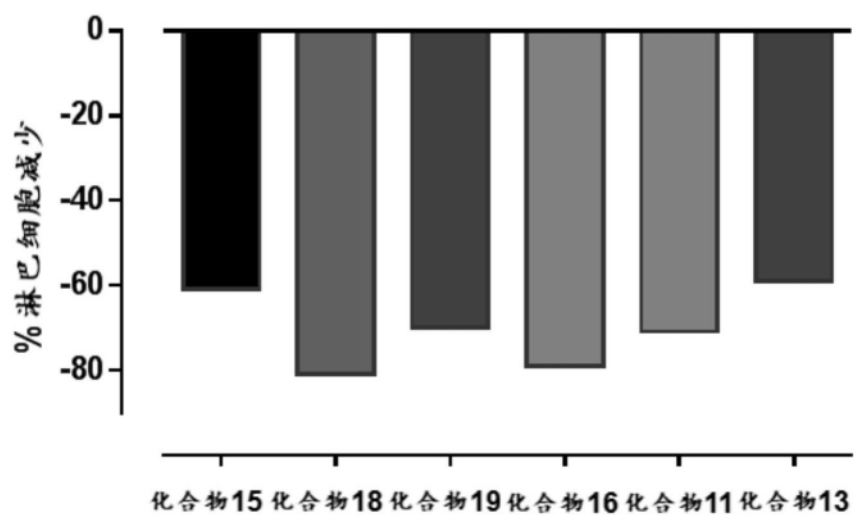


图2