



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 115776907 B

(45) 授权公告日 2025. 02. 25

(21) 申请号 202180038254.0

(22) 申请日 2021.03.26

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115776907 A

(43) 申请公布日 2023.03.10

(30) 优先权数据
63/001,177 2020.03.27 US
63/001,144 2020.03.27 US
63/001,187 2020.03.27 US
63/019,176 2020.05.01 US
63/054,763 2020.07.21 US
63/054,762 2020.07.21 US
63/054,768 2020.07.21 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.11.25

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/024536 2021.03.26

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/195599 EN 2021.09.30

(73) 专利权人 艾奥维安制药公司
地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 约翰·琴凯德

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶

(51) Int.Cl.
C07D 498/18 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

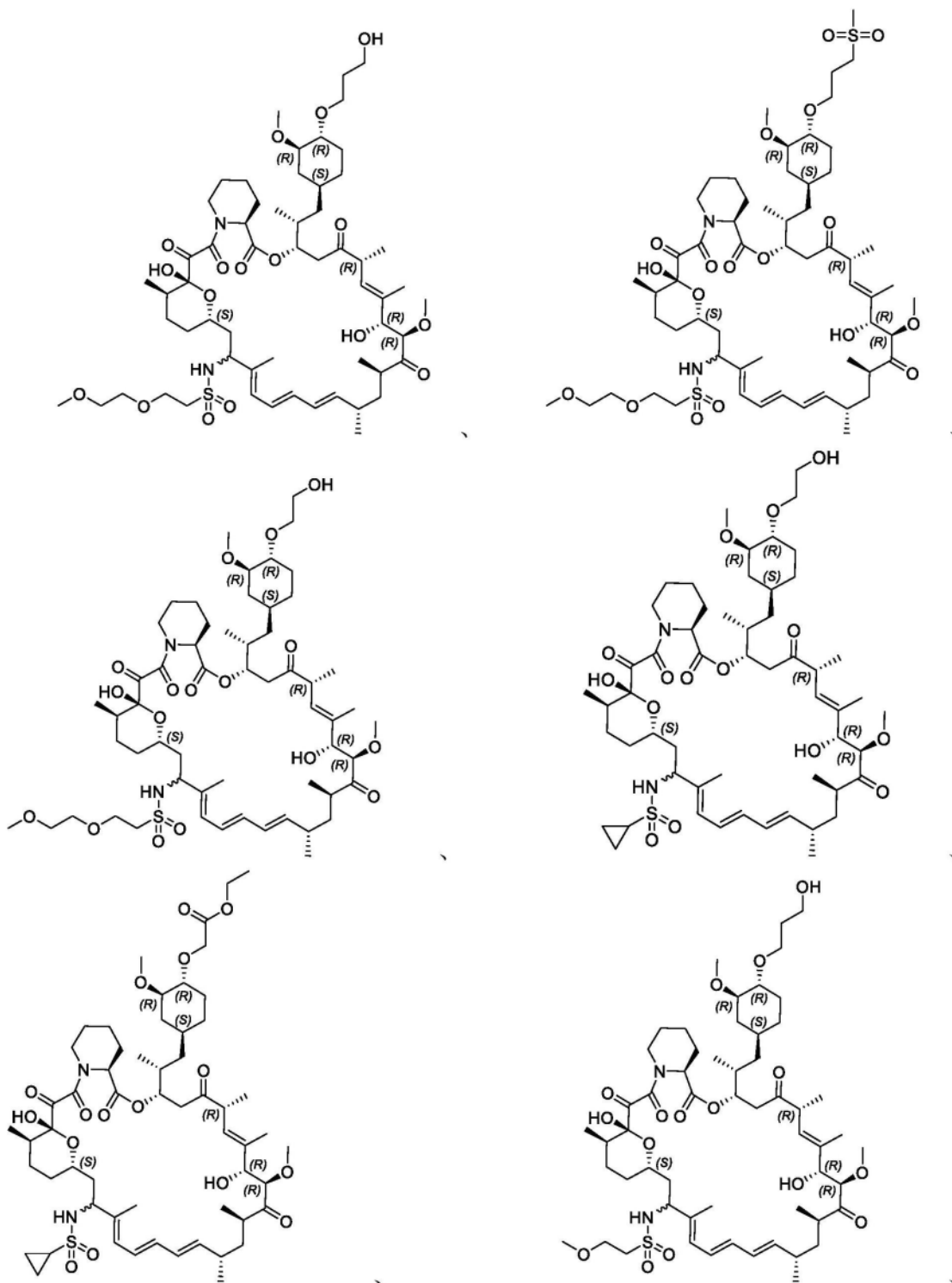
(56) 对比文件
WO 2007085400 A1, 2007.08.02
US 2019031683 A1, 2019.01.31
审查员 杨森

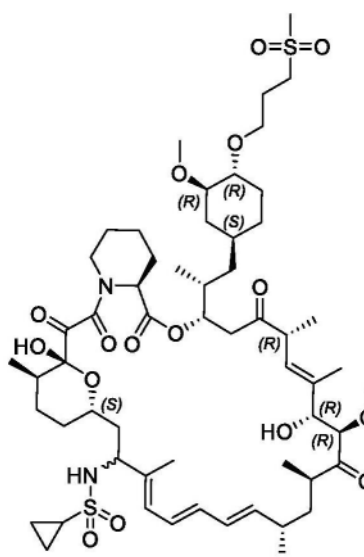
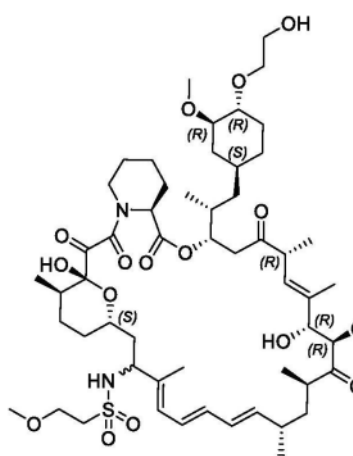
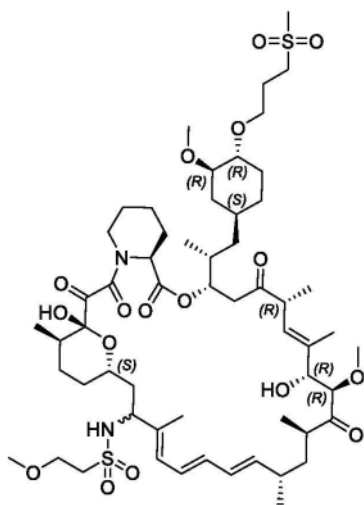
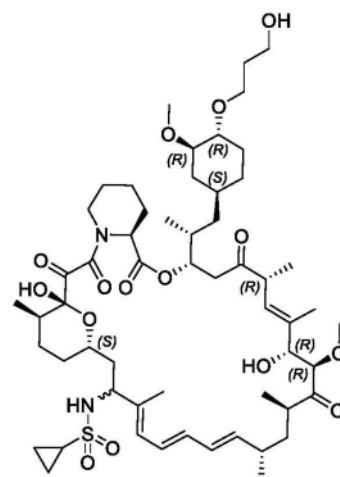
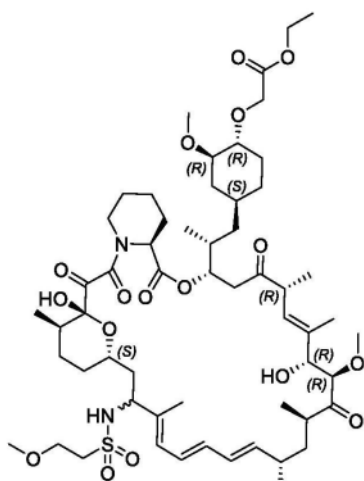
权利要求书6页 说明书191页

(54) 发明名称
MTORC1调节剂及其用途

(57) 摘要
本公开提供了对mTORC1显示高选择性和抑制活性的化合物和盐及其用于治疗疾病的用途。

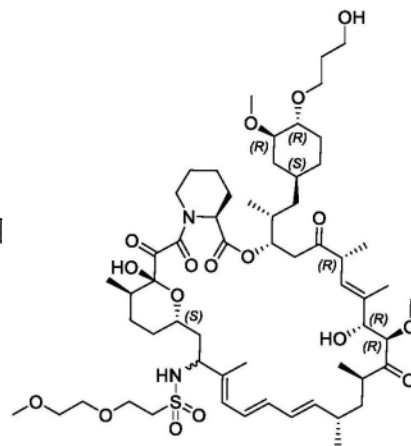
1. 一种化合物,其选自:





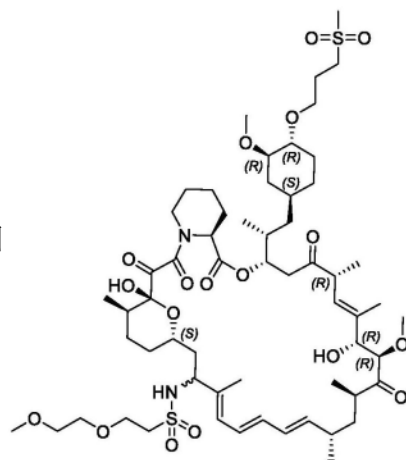
或其药学上可接受的盐。

2. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



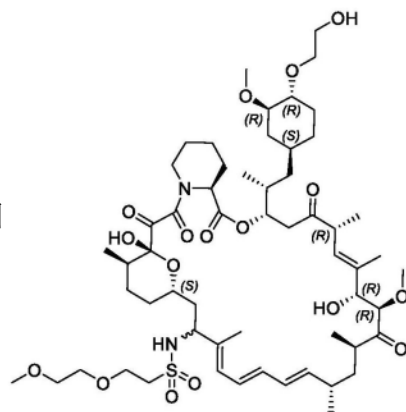
或其药学上可接受的盐。

3. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



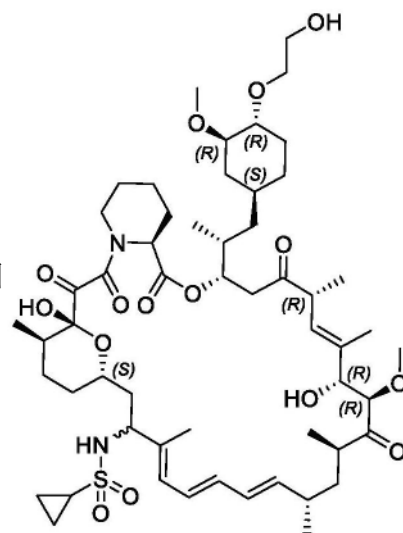
或其药学上可接受的盐。

4. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



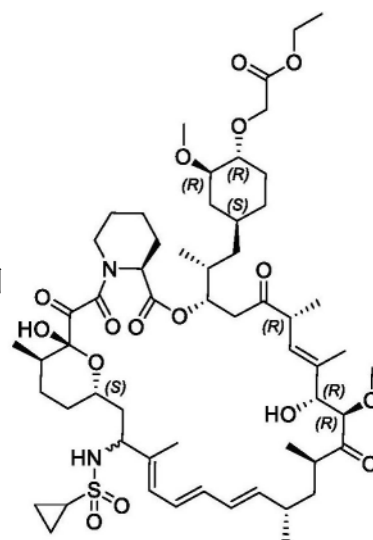
或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



或其药学上可接受的盐。

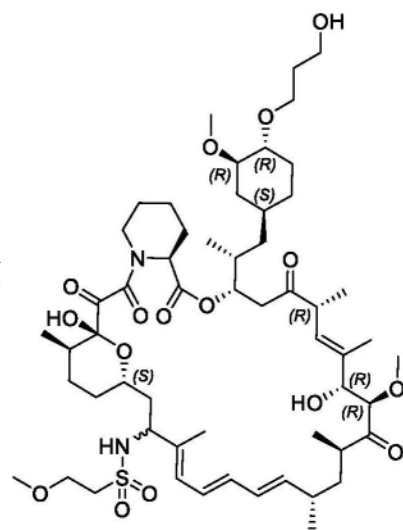
6. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



或

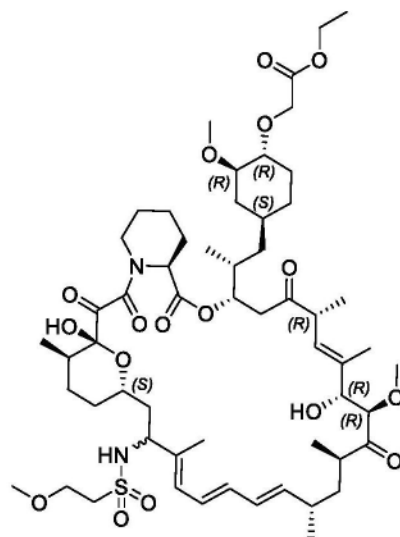
其药学上可接受的盐。

7. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



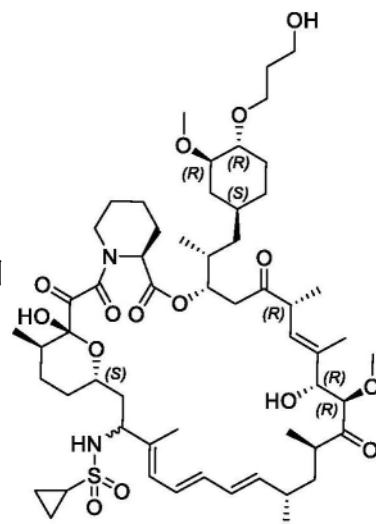
或其药学上可接受的盐。

8. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



或其药学上可接受的盐。

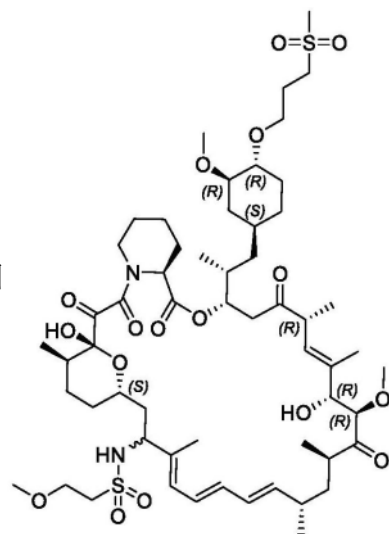
9. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



或

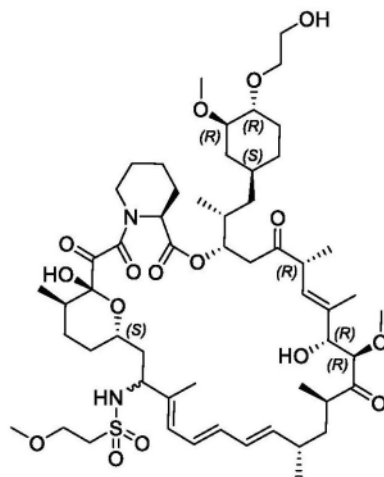
其药学上可接受的盐。

10. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



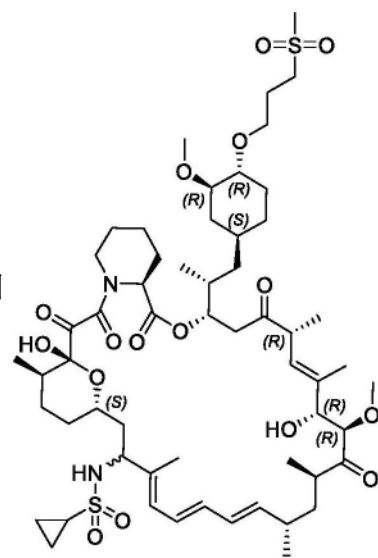
或其药学上可接受的盐。

11. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



或其药学上可接受的盐。

12. 如权利要求1所述的化合物或盐,其中所述化合物选自



或其药学上可接受的盐。

13. 一种药物组合物,所述药物组合物包含权利要求1至12中任一项所述的化合物或盐以及药学上可接受的赋形剂。

MTORC1调节剂及其用途

[0001] 交叉引用

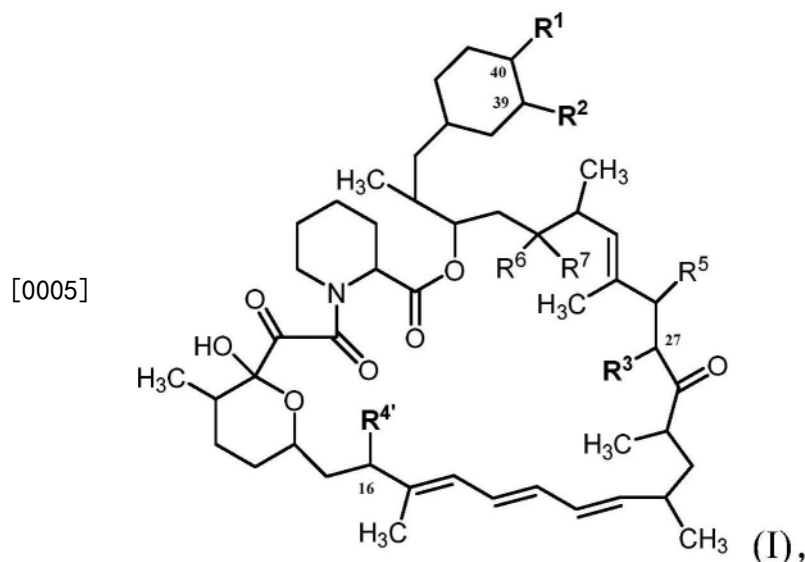
[0002] 本申请要求2020年3月27日提交的美国临时专利申请第63/001,187号;2020年3月27日提交的美国临时专利申请第63/001,144号;2020年3月27日提交的美国临时专利申请第63/001,177号;2020年5月1日提交的美国临时专利申请第63/019,176号;2020年7月21日提交的美国临时专利申请第63/054,763号;2020年7月21日提交的美国临时专利申请第63/054,762号;以及2020年7月21日提交的美国临时专利申请第63/054,768号的权益;所述美国临时专利申请中的每一者的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 雷帕霉素(rapamycin)的治疗潜力已在从阿尔茨海默氏病和帕金森氏病到糖尿病和心血管疾病的许多慢性疾病中得到证实。然而,雷帕霉素用于长期治疗的禁止性安全性概况已限制它用于治疗各种疾病的用途。作为一种FDA核准的化合物,雷帕霉素抑制mTOR信号传导,从而导致许多物种的寿命延长,但它可诱导不利影响,诸如外周性水肿、高胆固醇血症、黏膜溃疡形成、腹痛、头痛、恶心、腹泻、疼痛、便秘、高甘油三酯血症、高血压、肌酐增加、发热、尿路感染、贫血、关节痛和血小板减少。鉴于与雷帕霉素相关的并发症,需要新的药剂。

发明内容

[0004] 在第一方面,本公开提供了一种由式I结构表示的化合物:



[0006] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0007] R^1 选自 $-OH$ 、 $\text{---}O\text{---}C(=O)\text{---}N(R^{20})R^{21}$ 、 $\text{---}O\text{---}R^{22}$ 、 $\text{---}O\text{---}C(=O)\text{---}R^{23}$ 、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取

代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、=O、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基、3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环,其中所述3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基;

[0008] R²选自氢和任选地被取代的C₁-C₆烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷氧基、3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环,其中所述3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基;

[0009] R³选自氢和任选地被取代的C₁-C₆烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷氧基、3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环,其中所述3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基;并且

[0010] R^{4'}选自 $\text{---N}^{\text{R}^{100}}_{\text{R}^{110'}}$ 和 ---S-R^{120} ;

[0011] R⁵选自氢、羟基和任选地被取代的C₁-C₆烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷氧基、3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环,其中所述3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基;

[0012] R⁶和R⁷各自独立地选自氢、羟基和C₁-C₆烷氧基;或R⁶和R⁷联合以形成 $\text{---}\text{N}^{\text{O}}\text{---}$;

[0013] R²⁰选自氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0014] R²¹选自任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的C₃₋₁₀碳环;

[0015] R²²选自任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的C₃₋₁₀碳环以及-P(=O)(R²⁴)₂;

[0016] R²³选自任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的C₃₋₁₀碳环;

[0017] R²⁴是任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0018] R¹⁰⁰选自:

[0019] 氢和-(CH₂-CH₂-G)_y-V;以及

[0020] C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基,其中其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³¹、-SR³¹、-N(R³¹)₂、-C(O)R³¹、-C(O)N(R³¹)₂、-N(R³¹)C(O)R³¹、-C(O)OR³¹、-OC(O)R³¹、-S(O)R³¹、-S(O)₂R³¹、-P(O)(OR³¹)₂、-OP(O)(OR³¹)₂、-NO₂、-CN、C₃₋₂₀碳环和3至20元杂环;以及

[0021] C₃₋₂₀碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³¹、-SR³¹、-N(R³¹)₂、-C(O)R³¹、-C(O)N(R³¹)₂、-N(R³¹)C(O)R³¹、-C(O)OR³¹、-OC(O)R³¹、-S(O)R³¹、-S(O)₂R³¹、-P(O)(OR³¹)₂、-OP(O)(OR³¹)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³¹)、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-R³¹、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基;

[0022] R^{110'}选自:

[0023] 氢、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G})_y-\text{V}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{51'}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{51'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{51'}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51'})_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{51'}$ ；以及

[0024] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基，其中其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环；以及

[0025] C_{3-20} 碳环和3至20元杂环，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{31})$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{31} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基；或

[0026] R^{100} 和 $\text{R}^{110'}$ 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-10元杂环：羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基，其中当 R^1 是羟基时，由 R^{100} 和 R^{110} 形成的环不是未被取代的吗啉，并且其中当 R^6 和 R^7 中的一者选自羟基和 C_1-C_6 烷氧基时或当 R^6 和 R^7 联合以形成  时，由 R^{100} 和 R^{110} 形成的

所述3-10元杂环进一步任选地被一个或多个 $=\text{O}$ 取代；

[0027] R^{120} 选自：

[0028] 氢、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G})_y-\text{V}$ ；以及

[0029] C_{3-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环；

[0030] C_{3-20} 饱和碳环和3至20元杂环，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{31})$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{31} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基；或

[0031] 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{1-2} 烷基：卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环；

[0032] 每个G独立地选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{32}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ；

[0033] 每个D独立地选自 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{32}-$ 、 $-\text{S}-$ 或 $-\text{SO}_2-$ ；

[0034] 每个y选自3-20；

[0035] 每个z选自1-20；

[0036] 每个V选自氢和任选地被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

[0037] 每个T选自氢和任选地被取代的 $-\text{C}_1-\text{C}_6$ 烷基；

[0038] 每个 R^{31} 独立地选自氢，以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 卤代烷基、 $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；并且

[0039] R^{32} 在每次出现时独立地选自:氢;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、=O、=S、 C_{1-10} 烷基、- C_{1-10} 卤代烷基、-O- C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;

[0040] 其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 $R^{51'}$ 、V和T上的任选的取代基在每次出现时独立地选自:

[0041] 卤素、-OR³⁰、-N(R³⁰)₂、-(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W、-SR³⁰、-C(O)R³⁰、-C(O)N(R³⁰)₂、-N(R³⁰)C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-S(O)R³⁰、-S(O)₂R³⁰、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³⁰)和-CN;

[0042] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R³⁰)₂、-C(O)R³⁰、-C(O)N(R³⁰)₂、-N(R³⁰)C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-S(O)R³⁰、-S(O)₂R³⁰、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³⁰)、-CN、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

[0043] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R³⁰)₂、-C(O)R³⁰、-C(O)N(R³⁰)₂、-N(R³⁰)C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-S(O)R³⁰、-S(O)₂R³⁰、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³⁰)、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{2-6} 炔基;

[0044] R^{30} 在每次出现时独立地选自氢; C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、=O、=S、 C_{1-10} 烷基、- C_{1-10} 卤代烷基、-O- C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;

[0045] $R^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被取代的 C_{3-8} 碳环、任选地被取代的3-10元杂环、-(CH₂)_q-CH₂-D)_z-T和任选地被取代的 C_{5-30} 烷基;

[0046] q选自1至6;

[0047] 每个p选自1或2;

[0048] 每个n选自3-7;并且

[0049] 每个W选自氢、-OH、-C₁-C₄烷基和-O(C₁-C₄烷基)。

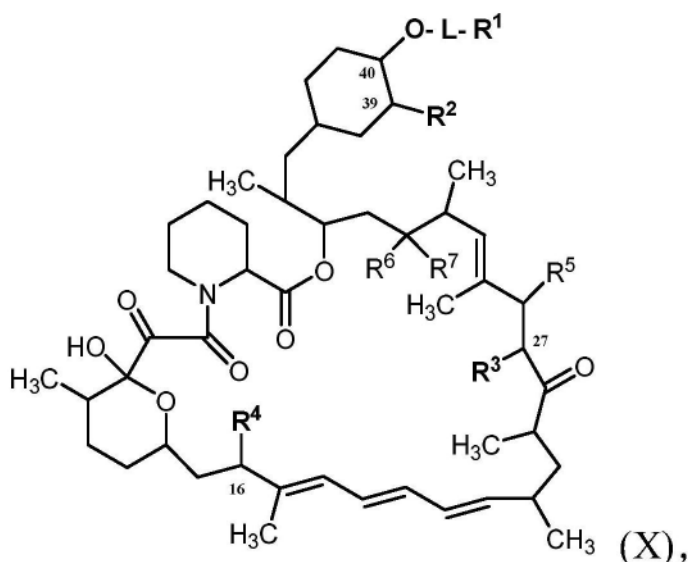
[0050] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,所述方法包括将式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐长期施用至有需要的对象。

[0051] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,其中所述疾病选自慢性疾病。慢性疾病可选自其中mTORC1过度活化的疾病。慢性疾病可选自其中慢性疾病将受益于mTORC1抑制的疾病。在某些实施方案中,慢性疾病可选自神经变性疾病、神经皮肤疾病、神经发育障碍、mTOR病、 τ 蛋白病、认知障碍、癫痫、自闭症谱系障碍、自身免疫疾病、代谢疾病、癌症、自体吞噬受损的疾病、感染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩、炎症性疾病、肾病、肺病、眼部病症或导致mTORC1过度活化的老化疾病,包括老年人的免疫活性降低。慢性疾病可为mTOR病,例如结节性硬化症。

[0052] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,其中化合物可为式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐。

[0053] 在第二方面,本公开提供了一种由式(X)结构表示的化合物:

[0054]



[0055] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0056] L选自任选地被取代的 C_{1-8} 亚烷基;[0057] R^1 是羧酸或羧酸电子等排体;

[0058] R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;

[0059] R^3 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;并且

[0060] R^4 选自 、 和任选地被取代的3至10元杂环,并且当L是任选地被取代的 C_{3-8} 亚烷基时, R^4 进一步选自甲氧基;并且当 $-L-R^1$ 是乙酸乙酯、乙酸叔丁酯、乙酸苯甲酯或2-苯基乙酸甲酯时, R^4 不是甲氧基;

[0061] 其中 R^4 的所述任选地被取代的杂环可被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $=O$ 、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;

[0062] z是0、1、2、3、4或5;

[0063] R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;

[0064] R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基和 C_1-C_6 烷氧基;或 R^6 和 R^7 联合以形成 ;

[0065] R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 、

任选地被取代的 C_{3-20} 碳环和任选地被取代的3至20元杂环；

[0066] 其中当 R^{25} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基时， C_1-C_6 烷基上的取代基在每次出现时独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-P(O)(R^{31})_2$ 、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基- CN 、 $-O-C_{1-10}$ 烷基- $C(O)OR^{31}$ 、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环；

[0067] 其中当 R^{25} 是任选地被取代的 C_{3-20} 碳环或任选地被取代的3至20元杂环时， C_{3-20} 碳环和3至20元杂环上的取代基在每次出现时独立地选自卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基；

[0068] 其中D选自键或 $-O-$ ；

[0069] 每个G独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$ ；

[0070] 每个y选自1-20；

[0071] 每个V选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基；

[0072] R^{30} 在每次出现时独立地选自氢； C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-OH$ 、 $-OSi(C_1-C_6\text{烷基})_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；

[0073] R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、卤素、 $-OR^{31}$ 和任选地被一个或多个独立地选自卤素和 $-OR^{31}$ 的取代基取代的 C_{1-8} 烷基；并且

[0074] R^{31} 在每次出现时独立地选自氢；以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3至12元杂环，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-OH$ 、 $-OSi(C_1-C_6\text{烷基})_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基- OH 、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3至12元杂环。

[0075] R^{32} 在每次出现时独立地选自：氢；以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；并且

[0076] 其中V和L上的取代基在每次出现时独立地选自：

[0077] 卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$ ； C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环；以及

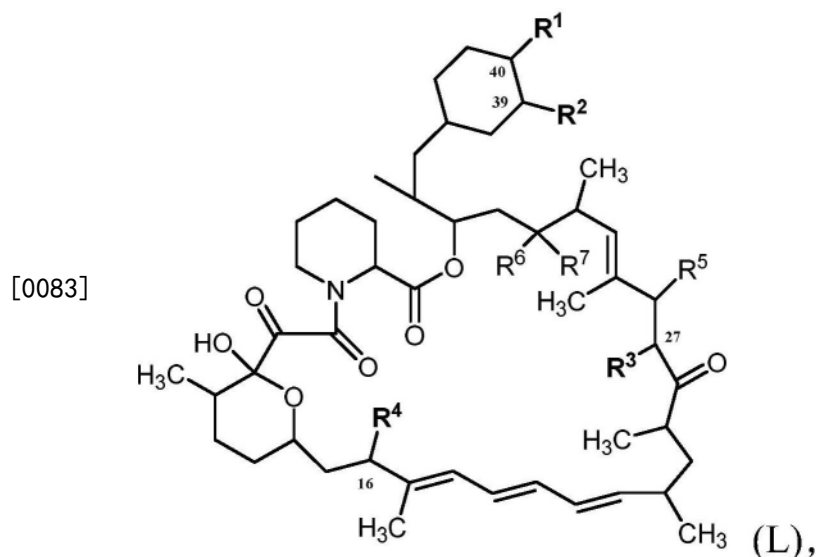
[0078] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环，其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代：卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{30} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基。

[0079] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,所述方法包括将式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐施用例如长期施用至有需要的对象。

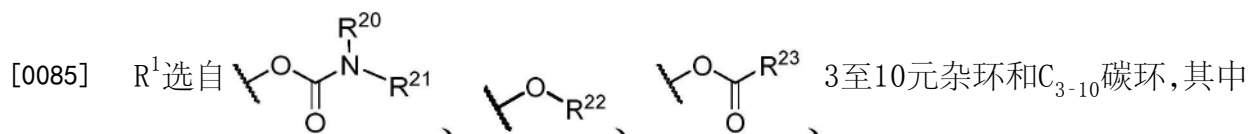
[0080] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,其中所述疾病选自慢性疾病。慢性疾病可选自其中mTORC1过度活化的疾病。慢性疾病可选自其中慢性疾病将受益于mTORC1抑制的疾病。在某些实施方案中,慢性疾病可选自神经变性疾病、神经皮肤疾病、神经发育障碍、mTOR病、 τ 蛋白病、认知障碍、癫痫、自闭症谱系障碍、自身免疫疾病、代谢疾病、癌症、自体吞噬受损的疾病、感染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩、炎症性疾病、肾病、肺病、眼部病症或导致mTORC1过度活化的老化疾病,包括老年人的免疫活性降低。慢性疾病可为mTOR病,例如结节性硬化症。

[0081] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,其中化合物可为式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐。

[0082] 在第三方面,本公开提供了一种由式L结构表示的化合物:



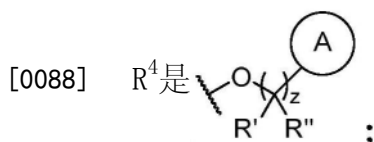
[0084] 或其药学上可接受的盐,其中:



所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自 R^{33} 的取代基取代;

[0086] R^2 选自氢和任选地被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基和 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基;

[0087] R^3 选自氢和任选地被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基和 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基;并且



[0089] R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1 - C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基;

[0090] R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基和 C_{1-6} 烷氧基;或



[0092] R^{20} 选自氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0093] R^{21} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基和任选地被取代的3至7元杂环;

[0094] R^{22} 选自氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、-Si(R^{24})₃和-P(=O)(R^{24})₂;

[0095] R^{23} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基和任选地被取代的3至7元杂环;

[0096] R^{24} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0097] 其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 上的取代基在每次出现时独立地选自:

[0098] 卤素、-OR³⁰、-N(R^{30})₂、-(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W、-SR³⁰、-N(R^{30})₂、-C(O) R^{30} 、-C(O) R^{30} (R^{30})₂、-N(R^{30})C(O) R^{30} 、-C(O)OR³⁰、-OC(O) R^{30} 、-S(O) R^{30} 、-S(O)₂ R^{30} 、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R^{30})和-CN;

[0099] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R^{30})₂、-C(O) R^{30} 、-C(O)N(R^{30})₂、-N(R^{30})C(O) R^{30} 、-C(O)OR³⁰、-OC(O) R^{30} 、-S(O) R^{30} 、-S(O)₂ R^{30} 、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R^{30})、-CN、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

[0100] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R^{30})₂、-C(O) R^{30} 、-C(O)N(R^{30})₂、-N(R^{30})C(O) R^{30} 、-C(O)OR³⁰、-OC(O) R^{30} 、-S(O) R^{30} 、-S(O)₂ R^{30} 、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R^{30})、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{30} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;

[0101] 每个p选自1或2;

[0102] 每个n选自3至7;

[0103] 每个W选自氢、-OH、-C₁-C₄烷基和-O(C₁-C₄烷基);

[0104] R^{30} 在每次出现时独立地选自:

[0105] 氢;以及

[0106] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3至12元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-OSi(C_1 - C_6 烷基)₃、-CN、-NO₂、-NH₂、=O、=S、 C_{1-10} 烷基、-C₁₋₁₀卤代烷基、-O- C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环、3至12元杂环和卤代烷基;

[0107] z选自0-2;

[0108] $R^$ 和 $R^$ 独立地选自氢、卤素、-OR³¹和任选地被一个或多个独立地选自卤素和-OR³¹的取代基取代的 C_{1-3} 烷基;

[0109] 环A选自任选地被取代的 C_3 - C_5 碳环和任选地被取代的3至5元杂环,其中环A上的取代基在每次出现时独立地选自:

[0110] 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 和 $-CN$;

[0111] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

[0112] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基;

[0113] R^{31} 在每次出现时独立地选自氢;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3至12元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3至12元杂环;并且

[0114] R^{33} 在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基、 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷氧基 C_1 - C_6 烷基。

[0115] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,所述方法包括将式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐长期施用至有需要的对象。

[0116] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,其中所述疾病选自慢性疾病。慢性疾病可选自其中mTORC1过度活化的疾病。慢性疾病可选自其中慢性疾病将受益于mTORC1抑制的疾病。在某些实施方案中,慢性疾病可选自神经变性疾病、神经皮肤疾病、神经发育障碍、mTOR病、 τ 蛋白病、认知障碍、癫痫、自闭症谱系障碍、自身免疫疾病、代谢疾病、癌症、自体吞噬受损的疾病、感染性疾病、心血管疾病、肌肉萎缩、炎症性疾病、肾病、肺病、眼部病症或导致mTORC1过度活化的老化疾病,包括老年人的免疫活性降低。慢性疾病可为mTOR病,例如结节性硬化症。

[0117] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗疾病的方法,其中化合物可为式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐。

[0118] 援引并入

[0119] 本说明书中提及的所有出版物、专利和专利申请都通过引用并入本文,所述引用的程度就好像已具体地和单独地指出将每个单独的出版物、专利或专利申请通过引用并入一样。如果通过引用并入本文的出版物和专利或专利申请与说明书中含有的公开内容相抵触,那么说明书意图替代和/或优先于任何这种抵触材料。

具体实施方式

[0120] 尽管本文已显示和描述本发明的优选实施方案,但将对本领域技术人员明显的是此类实施方案仅通过举例方式来提供。在不脱离本发明的情况下,众多改变、变化和替代现将为本领域技术人员所想到。应了解本文所述的本发明的实施方案的各种替代方案可用于实践本发明。意图以下权利要求限定本发明的范围,并且在这些权利要求的范围内的方法和结构以及它们的等效物由所述权利要求涵盖。

[0121] 定义

[0122] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本发明所属领域中的技术人员通常所理解相同的含义。本文提及的所有专利和出版物都通过引用并入本文。

[0123] 除非上下文另外明确规定,否则如说明书和权利要求中所用,单数形式“一个(种)(a/an)”和“这个(种)(the)”包括复数个(种)指示物。

[0124] 术语“C_{x-y}”在与化学部分诸如烷基、烯基或炔基联合使用时意图包括在链中含有x至y个碳的基团。举例来说,术语“C₁₋₆烷基”是指含有1至6个碳的饱和烃基团,包括直链烷基和支链烷基。术语“-C_{x-y}亚烷基-”是指被取代的或未被取代的在亚烷基链中具有x至y个碳的亚烷基链。举例来说,-C₁₋₆亚烷基-可选自亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基和亚己基,其中的任一者都任选地被取代。

[0125] 术语“C_{x-y}烯基”和“C_{x-y}炔基”是指在长度和可能的取代方面类似于以上所述的烷基,但分别含有至少一个双键或三键的不饱和脂族基团。术语“-C_{x-y}亚烯基-”是指被取代的或未被取代的在亚烯基链中具有x至y个碳的亚烯基链。举例来说,-C₂₋₆亚烯基-可选自亚乙烯基、亚丙烯基、亚丁烯基、亚戊烯基和亚己烯基,其中的任一者都任选地被取代。亚烯基链可在亚烯基链中具有一个双键或超过一个双键。术语“-C_{x-y}亚炔基-”是指被取代的或未被取代的在亚炔基链中具有x至y个碳的亚炔基链。举例来说,-C₂₋₆亚炔基-可选自亚乙炔基、亚丙炔基、亚丁炔基、亚戊炔基和亚己炔基,其中的任一者都任选地被取代。亚炔基链可在亚炔基链中具有一个三键或超过一个三键。

[0126] “亚烷基”是指将分子的其余部分连接于基团,仅由碳和氢组成,不含有不饱和性,并且优选地具有一个至十二个碳原子的直链二价烃链,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基等。亚烷基链通过单键连接于分子的其余部分,并且通过单键连接于基团。亚烷基链与分子的其余部分以及与基团的连接点分别通过末端碳来达成。亚烷基链可任选地被一个或多个取代基诸如本文所述的那些取代基取代。

[0127] “亚烯基”是指将分子的其余部分连接于基团,仅由碳和氢组成,含有至少一个碳-碳双键,并且优选地具有两个至十二个碳原子的直链二价烃链。亚烯基链通过单键连接于分子的其余部分,并且通过单键连接于基团。亚烯基链与分子的其余部分以及与基团的连接点分别通过末端碳来达成。亚烯基链可任选地被一个或多个取代基诸如本文所述的那些取代基取代。

[0128] “亚炔基”是指将分子的其余部分连接于基团,仅由碳和氢组成,含有至少一个碳-碳三键,并且优选地具有两个至十二个碳原子的直链二价烃链。亚炔基链通过单键连接于分子的其余部分,并且通过单键连接于基团。亚炔基链与分子的其余部分以及与基团的连接点分别通过末端碳来达成。亚炔基链可任选地被一个或多个取代基诸如本文所述的那些

取代基取代。

[0129] 如本文所用的术语“碳环”是指饱和、不饱和或芳族环,其中环的每个原子是碳。碳环可包括3至10元单环、6至12元双环和6至12元桥环。双环碳环的每个环可选自饱和、不饱和和芳族环。在一些实施方案中,碳环是芳基。在一些实施方案中,碳环是环烷基。在一些实施方案中,碳环是环烯基。在一示例性实施方案中,芳族环例如苯基可稠合于饱和或不饱和环例如环己烷、环戊烷或环己烯。当化合价容许时,饱和、不饱和和芳族双环的任何组合都包括在碳环的定义中。示例性碳环包括环戊基、环己基、环己烯基、金刚烷基、苯基、茛满基和萘基。双环碳环可为稠合、桥接或螺环系统。碳环可任选地被一个或多个取代基诸如本文所述的那些取代基取代。如本文所用的术语“杂环”是指包含一个或多个杂原子的饱和、不饱和或芳族环。示例性杂原子包括N、O、Si、P、B和S原子。杂环包括3至10元单环、6至12元双环和6至12元桥环。双环杂环的每个环可选自饱和、不饱和和芳族环。在化合价容许的情况下,杂环可通过杂环的任何原子诸如杂环的碳或氮原子连接于分子的其余部分。在一些实施方案中,杂环是杂芳基。在一些实施方案中,杂环是杂环烷基。在一示例性实施方案中,杂环例如吡啶基可稠合于饱和或不饱和环例如环己烷、环戊烷或环己烯。示例性杂环包括吡咯烷基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、三唑基、哌啶基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、噻吩基、噁唑基、噻唑基、吗啉基、吡唑基、吡啶基和喹啉基。双环杂环可为稠合、桥接或螺环系统。杂环可任选地被一个或多个取代基诸如本文所述的那些取代基取代。

[0130] 术语“杂芳基”包括其环结构包括至少一个杂原子,优选是一个至四个杂原子,更优选是一个或两个杂原子的芳族单环结构,优选是5至7元环,更优选是5至6元环。术语“杂芳基”还包括具有两个或更多个环的多环系统,其中两个或更多个原子为两个邻接环所共有,其中至少一个环是杂芳族,例如其他环可为芳族或非芳族碳环或杂环。杂芳基包括例如吡咯、呋喃、噻吩、咪唑、噁唑、噻唑、吡唑、吡啶、吡嗪、哒嗪和嘧啶等。

[0131] 术语“被取代”是指部分具有替换化合物的一个或多个碳或可取代杂原子例如NH或NH₂上的氢的取代基。应了解“取代”或“被……取代”包括隐含条件,即这种取代符合被取代的原子和取代基的容许化合价,并且取代产生稳定化合物,即不自发经受诸如通过重排、环化、消除等进行的转化的化合物。在某些实施方案中,被取代是指部分具有替换同一碳原子上的两个氢原子的取代基,诸如用氧代基、亚氨基或硫代基取代单一碳上的两个氢原子。如本文所用,考虑术语“被取代”包括有机化合物的所有可容许取代基。在一广泛方面,可容许取代基包括有机化合物的无环和环状、分支和未分支、碳环和杂环、芳族和非芳族取代基。对于适当有机化合物,可容许取代基可为一个或多个,并且相同或不同。

[0132] 在一些实施方案中,取代基可包括本文所述的任何取代基,例如:卤素、羟基、氧代基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-R^b-OC(O)-R^a、-R^b-OC(O)-OR^a、-R^b-OC(O)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(O)R^a、-R^b-C(O)OR^a、-R^b-C(O)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(O)OR^a、-R^b-N(R^a)C(O)R^a、-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tR^a(其中t是1或2)、-R^b-S(O)_tOR^a(其中t是1或2)和-R^b-S(O)_tN(R^a)₂(其中t是1或2);以及烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基和杂芳基烷基,其中的任一者都可任选地被以下取代:烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、-R^b-OR^a、-

$R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2);其中每个 R^a 独立地选自氢、烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,其中每个 R^a 在化合价容许的情况下可任选地被以下取代:烷基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、氧代基(=O)、硫代基(=S)、氰基(-CN)、硝基(-NO₂)、亚氨基(=N-H)、肟基(=N-OH)、胍基(=N-NH₂)、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-R^a$ 、 $-R^b-OC(O)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(O)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(O)R^a$ 、 $-R^b-C(O)OR^a$ 、 $-R^b-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tR^a$ (其中 t 是1或2)、 $-R^b-S(O)_tOR^a$ (其中 t 是1或2)和 $-R^b-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中 t 是1或2);并且其中每个 R^b 独立地选自直接键或直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链,并且每个 R^c 是直链或支链亚烷基、亚烯基或亚炔基链。本领域技术人员将了解,如果适当,那么取代基自身可被取代。

[0133] 如本文所用的短语“胃肠外施用”和“以胃肠外方式施用”意指除经肠和表面施用以外的通常通过注射进行的施用模式,并且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0134] 短语“药学上可接受”在本文中用于指在合理医学判断的范围内适用于与人类和动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏应答或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0135] 如本文所用的短语“药学上可接受的赋形剂”或“药学上可接受的载体”意指药学上可接受的材料、组合物或媒介物,诸如液体或固体填充剂、稀释剂、赋形剂、溶剂或包封材料。每种载体在可与制剂的其他成分相容,并且对患者无害的意义上必须是“可接受的”。可充当药学上可接受的载体的材料的一些实例包括:(1)糖,诸如乳糖、葡萄糖和蔗糖;(2)淀粉,诸如玉米淀粉和马铃薯淀粉;(3)纤维素和它的衍生物,诸如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素和乙酸纤维素;(4)粉状黄蓍胶;(5)麦芽;(6)明胶;(7)滑石;(8)赋形剂,诸如可可脂和栓剂蜡;(9)油,诸如花生油、棉籽油、红花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;(10)二醇,诸如丙二醇;(11)多元醇,诸如甘油、山梨糖醇、甘露糖醇和聚乙二醇;(12)酯,诸如油酸乙酯和月桂酸乙酯;(13)琼脂;(14)缓冲剂,诸如氢氧化镁和氢氧化铝;(15)海藻酸;(16)无热原水;(17)等张盐水;(18)林格氏溶液(Ringer's solution);(19)乙醇;(20)磷酸盐缓冲溶液;和(21)用于药物制剂中的其他无毒可相容物质。

[0136] 术语“对象”、“个体”和“患者”可互换使用,并且是指人以及非人哺乳动物(例如非人灵长类动物、犬科动物、马科动物、猫科动物、猪科动物、牛科动物、有蹄动物、兔类动物等)。在各种实施方案中,对象可为住院的处于医师或其他卫生工作人员的护理下,作为门诊患者,或在其他临床情形下的人(例如成年男性、成年女性、青少年男性、青少年女性、男性儿童、女性儿童)。在某些实施方案中,对象可不处于医师或其他卫生工作人员的护理或处方下。

[0137] 如本文所用,短语“有需要的对象”是指罹患待用本文所述的化合物或盐预防性或治疗性治疗的病变,或处于所述病变的风险下的如下文所述的对象。

[0138] 术语“施用(administer/administered/administers/administering)”定义为通过本领域中已知的途径向对象提供组合物,所述途径包括但不限于静脉内、动脉内、口服、胃肠外、经颊、局部、经皮、经直肠、肌肉内、皮下、骨内、经黏膜或腹膜内施用途径。在某些实施方案中,可使用施用组合物的口服途径。术语“施用”化合物应被理解为意指向有需要的个体提供本发明的化合物或本发明的化合物的前药。

[0139] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指本文所述的化合物或盐的足以实现包括但不限于疾病治疗的预定应用的那个量,如下所定义。治疗有效量可视预定应用(体外或体内);或所治疗的对象和疾病状况,例如对象的重量和年龄、疾病状况的严重性;施用方式等而变化,其可容易地由本领域普通技术人员确定。所述术语还可适用于可在靶标细胞中诱导特定响应的剂量,所述特定响应例如是增殖降低或靶标蛋白质的活性下调。具体剂量可视所选特定化合物、待遵循的给药方案、它是否与其他化合物组合施用、施用的时间选择、它所施用的组织以及它被携带在其中的物理递送系统而变化。

[0140] 如本文所用,“治疗(treatment/treating)”是指用于获得关于疾病、病症或医学状况的有益或所需结果的方法,所述有益或所需结果包括但不限于治疗益处和/或预防益处。在某些实施方案中,治疗涉及将本文公开的化合物或组合物施用至对象。治疗益处可包括所治疗的基础病症的根除或改善。此外,治疗益处可以根除或改善一种或多种与基础病症相关的生理症状,诸如从而在对象中观察到改善来实现,纵使对象可仍然受基础病症的折磨。在某些实施方案中,对于预防益处,将组合物施用至处于显现特定疾病的风险下的对象,或报告疾病的一种或多种生理症状的对象,尽管可能尚未对这个疾病作出诊断。治疗可包括例如减轻、延迟或缓和疾病或疾患的一种或多种症状的严重性,或它可包括降低由患者经受疾病、缺陷、病症或不利状况等的症状的频率。治疗可在本文中用于指代导致对疾病或疾患的某一水平的治疗或改善的方法,并且可考虑指向所述目标的一系列结果,包括但不限于完全预防疾患。

[0141] 在某些实施方案中,如与疾病或病症相关的术语“预防(prevent/preventing)”可指在统计样本中,相对于未治疗对照样本,化合物降低经治疗样本中病症或疾患的发生,或相对于未治疗对照样本,延迟病症或疾患的一种或多种症状的发作或降低所述一种或多种症状的严重性。

[0142] “治疗作用”,如这个术语在本文中所使用,涵盖如上所述的治疗益处和/或预防益处。预防作用包括延迟或消除疾病或疾患的出现,延迟或消除疾病或疾患的症状的发作,减缓、停止或逆转疾病或疾患的进展,或它们的任何组合。

[0143] 如涉及生物活性剂的术语“选择性抑制(selective inhibition/selectively inhibit)”是指相较于脱靶信号传导活性,所述剂能够通过直接与靶标直接或间接相互作用来优先降低靶标信号传导活性。

[0144] 引言

[0145] 雷帕霉素机制性靶标(mTOR)信号传导通路整合细胞内信号与细胞外信号两者,并且充当细胞代谢、生长、增殖和存活的主要调节者。具体地说,mTOR复合物1(mTORC1)通过促进包括蛋白质、脂质和细胞器的生物合成的许多合成代谢过程,以及通过限制分解代谢过程诸如自体吞噬来正性调节细胞生长和增殖。关于mTORC1功能的许多知识来自细菌大环内酯雷帕霉素的使用。

[0146] 雷帕霉素被认为会在长期治疗后直接抑制mTORC1,并且间接抑制mTORC2。新近证据已揭示抑制mTORC1导致与寿命延长相关的效果,而抑制mTORC2与长寿无关并且导致雷帕霉素的若干不利影响,诸如胰岛素敏感性受损、葡萄糖稳态受损和脂质调节异常。

[0147] 对雷帕霉素和相关雷帕霉素类似物的研究揭示这些化合物与FKB结合蛋白诸如FKBP12和FKBP51形成二元复合物。这个二元复合物可通过结合至mTOR的FRB结构域来别构抑制mTORC1的功能性。FKBP12和FKBP51直接结合测定提供了一种用以评估雷帕霉素类似物对指定FKBP的相对结合亲和力的方法。在不希望受任何特定机制理论束缚下,可优选的是雷帕霉素类似物与FKB蛋白例如FKBP12或FKBP51的结合相对于雷帕霉素与所述FKB蛋白的结合是类似的、等效的或更强烈的。

[0148] 三元复合物形成测定提供了一种用以评估雷帕霉素类似物/FKB二元复合物对mTOR的FRB结构域的相对结合亲和力的方法。相对于已知雷帕霉素类似物、雷帕霉素和依维莫司(everolimus),由雷帕霉素类似物/FKB复合物展现的对mTOR的不同结合亲和力可导致不同药理学和安全性概况。

[0149] 在某些方面,本公开提供了化合物及其盐以及用于治疗疾病的使用方法。在某些实施方案中,本文所述的化合物被称为雷帕霉素类似物,其是指相对于雷帕霉素,本文所述的化合物的共有核心结构。在某些方面,相对于已知化合物诸如雷帕霉素和依维莫司,本文所述的化合物显示类似的直接结合性质,例如类似的或改善的FKB结合。在某些方面,相对于已知化合物诸如雷帕霉素或依维莫司,本文所述的化合物显示改变的三元结合亲和力,例如减弱的对mTOR的FRB结构域的结合亲和力。

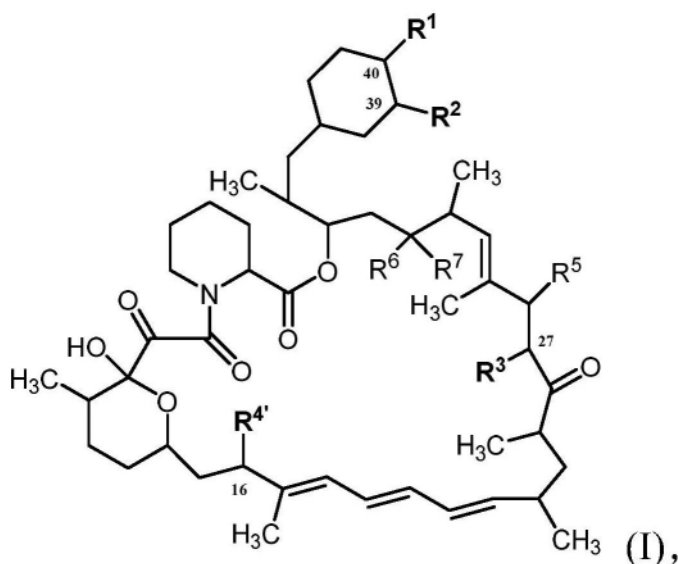
[0150] 在某些实施方案中,评估本公开的化合物或盐与FKBP12和/或FKBP51的直接结合。在某些实施方案中,评估本公开的化合物或盐与MTORC1和FKBP12的三元复合物形成。在某些实施方案中,化合物或其盐具有与FKBP12和/或FKBP51的强力结合。

[0151] 在某些方面,将本公开的化合物分组成化合物群组1、2和3。这些化合物群组中的每一者描述不同化学结构集团。相对于另一群组,一个群组中变量的任何重复都不意图暗示所述变量可与其他群组中的一者的变量互换。举例来说,群组1的化合物中R¹的描述仅适用于群组1的化合物,而不适用于群组2或群组3。

[0152] 化合物群组1

[0153] 在第一方面,本公开提供了一种由式I结构表示的化合物:

[0154]



[0155] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0156] R^1 选自 $-OH$ 、 $\begin{array}{c} R^{20} \\ | \\ \text{---}O-C(=O)-N-R^{21} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} \text{---}O-R^{22} \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} R^{23} \\ | \\ \text{---}O-C(=O)- \end{array}$ 3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,

其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:

[0157] 羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

[0158] R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

[0159] R^3 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基;并且

[0160] $R^{4'}$ 选自 $\begin{array}{c} R^{100} \\ | \\ \text{---}N- \\ | \\ R^{110'} \end{array}$ 和 $\begin{array}{c} \text{---}S-R^{120} \end{array}$;

[0161] R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

[0162] R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基和 C_1-C_6 烷氧基;或 R^6 和 R^7 联合以形成 $\begin{array}{c} O \\ || \\ \text{---} \end{array}$;

[0163] R^{20} 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷基;

[0164] R^{21} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的 C_{3-10} 碳环;

[0165] R^{22} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的 C_{3-10} 碳环以及 $-P(=O)(R^{24})_2$;

[0166] R^{23} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的 C_{3-10} 碳环;

[0167] R^{24} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0168] R^{100} 选自:

[0169] 氢和 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$;以及

[0170] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其中其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;以及

[0171] C_{3-20} 碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{31} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;

[0172] $R^{110'}$ 选自:

[0173] 氢、 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 、 $-S(O)R^{51'}$ 、 $-S(O)_2R^{51'}$ 、 $-C(O)R^{51'}$ 、 $-C(O)N(R^{51'})_2$ 和 $-C(O)OR^{51'}$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其中其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;以及

[0174] C_{3-20} 碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{31} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;或

[0175] R^{100} 和 $R^{110'}$ 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-10元杂环:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 羟基烷基和 C_1 - C_6 烷氧基,其中当 R^1 是羟基时,由 R^{100} 和 R^{110} 形成的环不是未被取代的吗啉,并且其中当 R^6 和 R^7 中的一者选自羟基和 C_1 - C_6 烷氧基时或当 R^6 和 R^7 联合以形成时,由 R^{100} 和 R^{110} 形成的所述3-10元杂环进一步任选地被一个或多个 $=O$ 取代;

[0176] R^{120} 选自:

[0177] 氢、 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$;以及

[0178] C_{3-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;以及

[0179] C_{3-20} 饱和碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{31} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;或

[0180] 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{1-2} 烷基:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;

[0181] 每个G独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

[0182] 每个D独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

[0183] 每个y选自3-20;

[0184] 每个z选自1-20;

[0185] 每个V选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

[0186] 每个T选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

[0187] 每个 R^{31} 独立地选自氢,以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;并且

[0188] R^{32} 在每次出现时独立地选自:氢;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;

[0189] 其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 $R^{51'}$ 、V和T上的任选的取代基在每次出现时独立地选自:

[0190] 卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_n-W-$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$;

[0191] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

[0192] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{30} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;

[0193] R^{30} 在每次出现时独立地选自氢; C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;

[0194] $R^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被取代的 C_{3-8} 碳环、任选地被取代的3-10元杂环、 $-(CH_2)_q-CH_2-D)_z$ -T和任选地被取代的 C_{5-30} 烷基;

C₃₋₁₀碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基;

[0208] R⁶和R⁷各自独立地选自氢、羟基和C₁-C₆烷氧基;或R⁶和R⁷联合以形成;

[0209] R²⁰选自氢和任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0210] R²¹选自任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的C₃₋₁₀碳环;

[0211] R²²选自任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的C₃₋₁₀碳环以及-P(=O)(R²⁴)₂;

[0212] R²³选自任选地被取代的C₁-C₆烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的C₃₋₁₀碳环;

[0213] R²⁴是任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0214] R¹⁰⁰选自:

[0215] 氢和-(CH₂-CH₂-G)_y-V;以及

[0216] C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基,其中其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³¹、-SR³¹、-N(R³¹)₂、-C(O)R³¹、-C(O)N(R³¹)₂、-N(R³¹)C(O)R³¹、-C(O)OR³¹、-OC(O)R³¹、-S(O)R³¹、-S(O)₂R³¹、-P(O)(OR³¹)₂、-OP(O)(OR³¹)₂、-NO₂、-CN、C₃₋₂₀碳环和3至20元杂环;以及

[0217] C₃₋₂₀碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³¹、-SR³¹、-N(R³¹)₂、-C(O)R³¹、-C(O)N(R³¹)₂、-N(R³¹)C(O)R³¹、-C(O)OR³¹、-OC(O)R³¹、-S(O)R³¹、-S(O)₂R³¹、-P(O)(OR³¹)₂、-OP(O)(OR³¹)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³¹)、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-R³¹、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基;

[0218] R¹¹⁰选自:

[0219] 氢、-(CH₂-CH₂-G)_y-V、-S(O)R⁵¹、-S(O)₂R⁵¹、-C(O)R⁵¹、-C(O)N(R⁵¹)₂和-C(O)OR⁵¹;以及

[0220] C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基,其中其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³¹、-SR³¹、-N(R³¹)₂、-C(O)R³¹、-C(O)N(R³¹)₂、-N(R³¹)C(O)R³¹、-C(O)OR³¹、-OC(O)R³¹、-S(O)R³¹、-S(O)₂R³¹、-P(O)(OR³¹)₂、-OP(O)(OR³¹)₂、-NO₂、-CN、C₃₋₂₀碳环和3至20元杂环;以及

[0221] C₃₋₂₀碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³¹、-SR³¹、-N(R³¹)₂、-C(O)R³¹、-C(O)N(R³¹)₂、-N(R³¹)C(O)R³¹、-C(O)OR³¹、-OC(O)R³¹、-S(O)R³¹、-S(O)₂R³¹、-P(O)(OR³¹)₂、-OP(O)(OR³¹)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³¹)、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-R³¹、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基;或

[0222] R¹⁰⁰和R¹¹⁰与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-10元杂环:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基,其中当R¹是羟基时,由R¹⁰⁰和R¹¹⁰形成的环不是未被取代的吗啉,并且其中当R⁶和R⁷中的一者选自羟基和C₁-C₆烷氧基时或当R⁶和R⁷联合以形成时,由R¹⁰⁰和R¹¹⁰形成的所述3-10元杂环进一步任选地被一个或多个=O取代;

[0223] R^{120} 选自:

[0224] 氢、 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$;以及

[0225] C_{3-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;以及

[0226] C_{3-20} 饱和碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{31} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;或

[0227] 被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{1-2} 烷基:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;

[0228] 每个G独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

[0229] 每个D独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

[0230] 每个y选自3-20;

[0231] 每个z选自1-20;

[0232] 每个V选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

[0233] 每个T选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

[0234] 每个 R^{31} 独立地选自氢,以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;并且

[0235] R^{32} 在每次出现时独立地选自:氢;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;

[0236] 其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{51} 、V和T上的任选的取代基在每次出现时独立地选自:

[0237] 卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$;

[0238] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

[0239] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{30} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;

[0240] R^{30} 在每次出现时独立地选自氢; C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、=O、=S、 C_{1-10} 烷基、- C_{1-10} 卤代烷基、-O- C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;

[0241] R^{51} 在每次出现时独立地选自-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T和任选地被取代的C₅₋₃₀烷基;

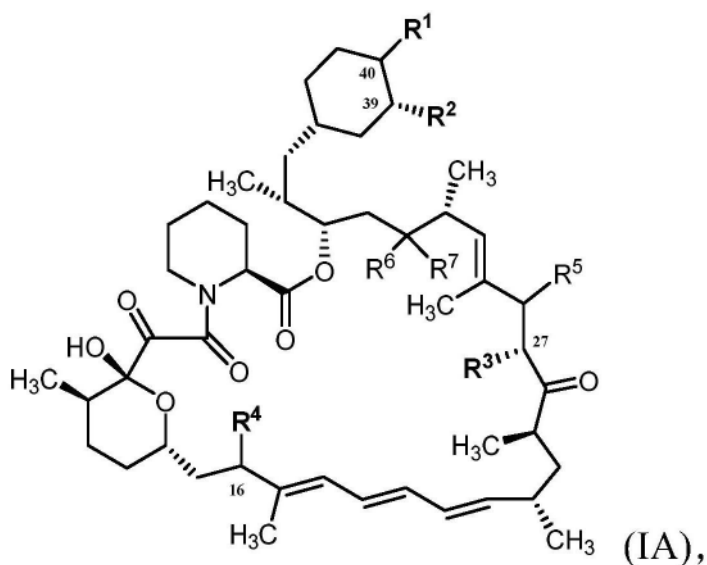
[0242] q选自1至6;

[0243] 每个p选自1或2;

[0244] 每个n选自3-7;并且

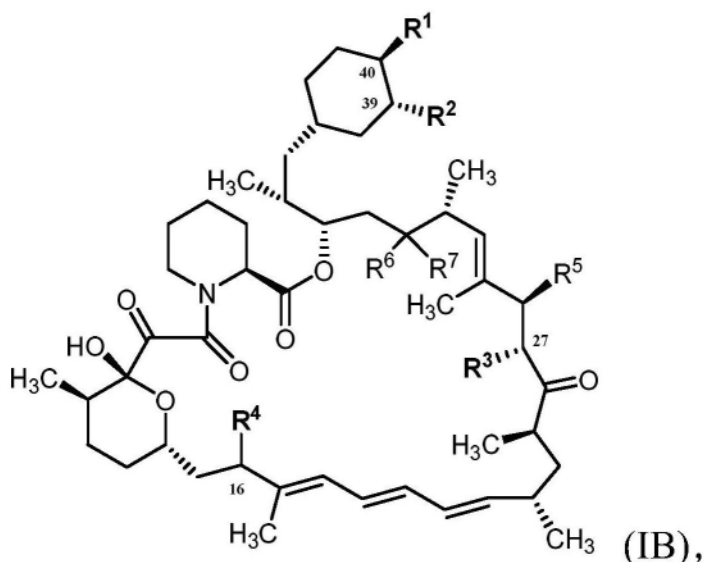
[0245] 每个W选自氢、-OH、-C₁-C₄烷基和-O(C₁-C₄烷基)。

[0246] 在某些实施方案中,式(I)化合物由式(IA):



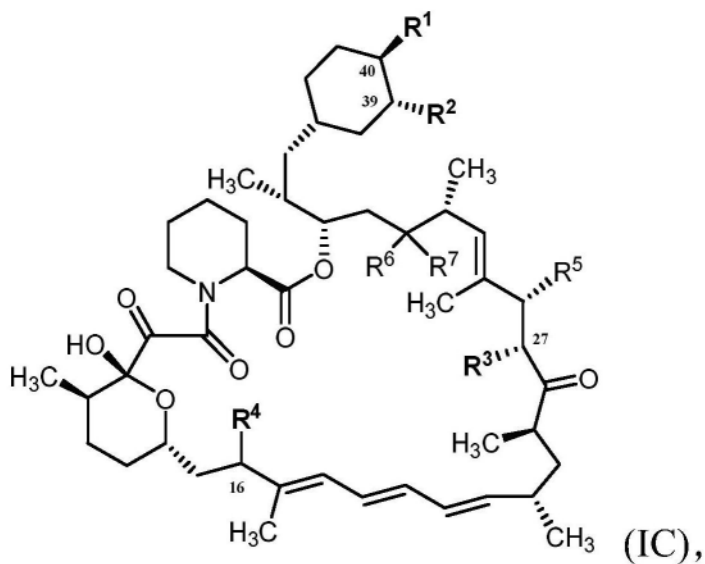
或其盐表示。

[0247] 在某些实施方案中,式(I)化合物由式(IB):

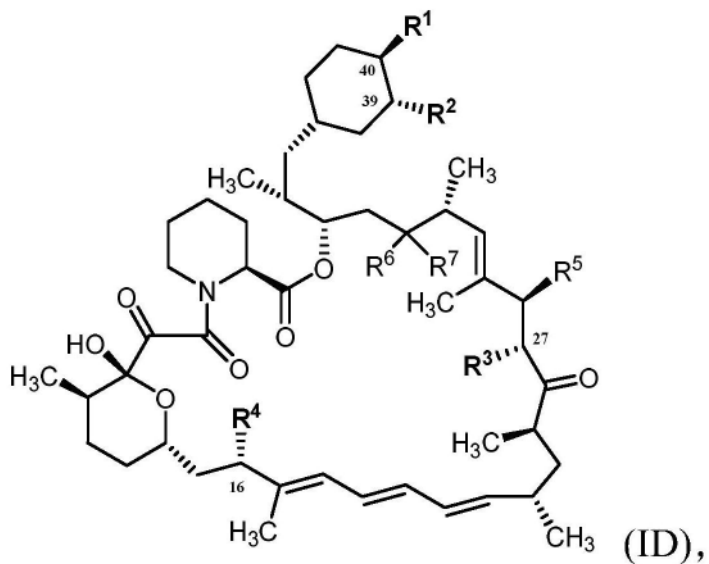


或其盐表示。

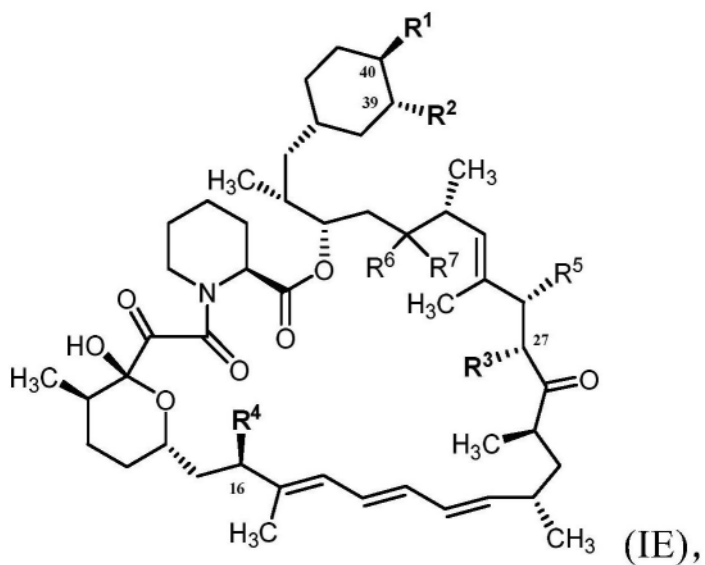
[0248] 在某些实施方案中,式(I)化合物由式(IC):



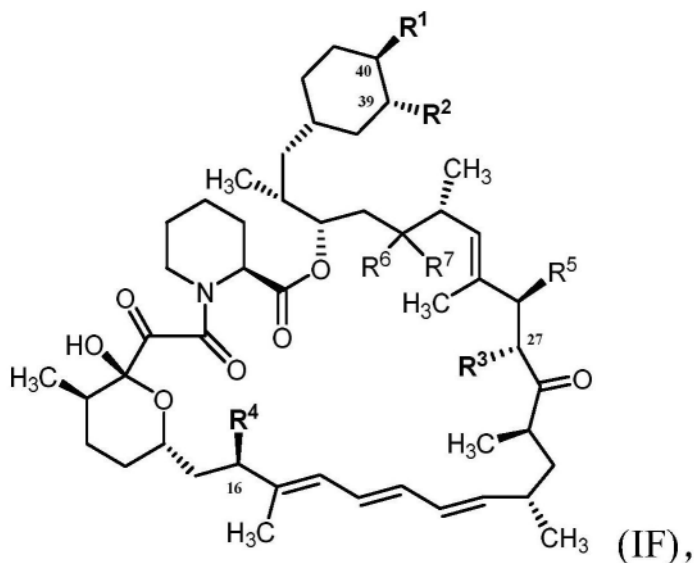
[0249] 在某些实施方案中,式(I)化合物由式(ID):



[0250] 在某些实施方案中,式(I)化合物由式(IE):

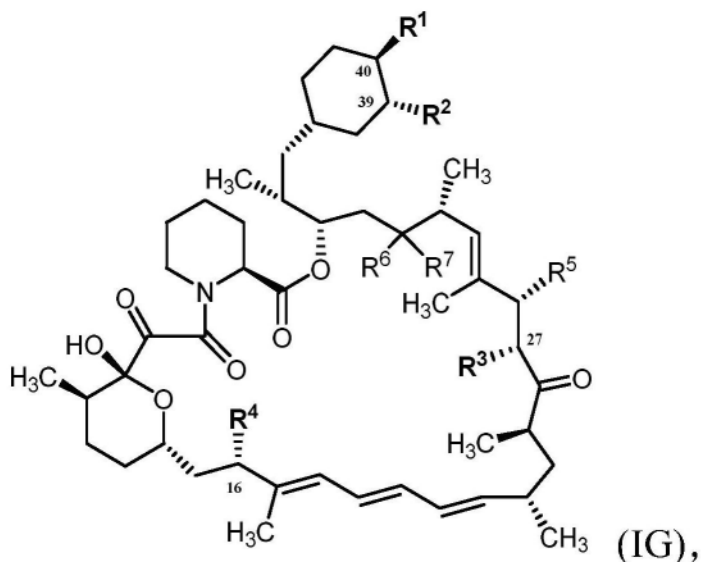


[0251] 在某些实施方案中,式(I)化合物由式(IF):



或其盐表示。

[0252] 在某些实施方案中,式(I)化合物由式(IG):



或其盐表示。

[0253] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R^{51'}由R⁵¹表示。

[0254] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R^{100'}由R¹⁰⁰表示。

[0255] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R^{4'}是R⁴。

[0256] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, $\begin{matrix} \text{R}^{100} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^{110} \end{matrix}$ 由 $\begin{matrix} \text{R}^{100} \\ | \\ \text{N} \\ | \\ \text{R}^{110} \end{matrix}$ 表示。

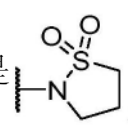
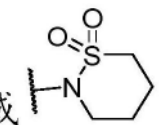
[0257] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R¹⁰⁰和R^{110'}与它们所结合的氮联合形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-10元杂芳基:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基

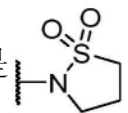
和C₁-C₆烷氧基。

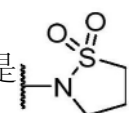
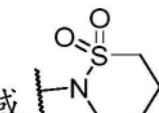
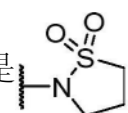
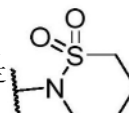
[0258] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R¹⁰⁰和R^{110'}与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-10元杂环:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基,其中当R¹是羟基时,由R¹⁰⁰和R¹¹⁰形成的环不是未被取代的吗啉。

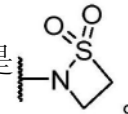
[0259] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R¹⁰⁰和R^{110'}与它们所结合的氮联合形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-5元饱和杂环:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基。

[0260] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐,当R⁶和R⁷联合以形成,并且R¹是羟基时,R⁴不是或,并且

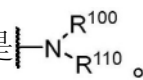
当R⁶和R⁷联合以形成,并且R¹是时,R⁴不是。在一些情况下,R⁴不

是或。在一些情况下,R⁴不是。在一些情况下,R⁴不是。

在一些情况下,R⁴可不是。

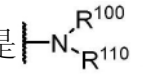
[0261] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R¹⁰⁰和R^{110'}不与它们所结合的氮联合以形成3-10元环。

[0262] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐,R⁴是。在一些实施方案中,R¹⁰⁰选自与R¹¹⁰相同的部分,例如R¹⁰⁰是乙基,

并且R¹¹⁰是乙基。在一些实施方案中,R¹⁰⁰不同于R¹¹⁰。在一些实施方案中,R¹⁰⁰是H。在一些实施方案中,R¹¹⁰选自:-(CH₂-CH₂-G)_y-V;以及任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的C₁₋₁₀烷基:卤素、-OR³¹、-SR³¹、-N(R³¹)₂、-C(O)R³¹、-C(O)N(R³¹)₂、-N(R³¹)C(O)R³¹、-C(O)OR³¹、-OC(O)R³¹、-S(O)R³¹、-S(O)₂R³¹、-P(O)(OR³¹)₂、-OP(O)(OR³¹)₂、-NO₂、-CN、C₃₋₂₀碳环和3至20元杂环。

[0263] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐,R⁴是,并且R¹¹⁰选自-(CH₂-CH₂-G)_y-V。在一些实施方案中,-(CH₂-CH₂-G)_y-V的y是1至1000。在一些实施方案中,y是1至800。在一些实施方案中,y是1至500。在一些实施方案中,y是1至300。在一些实施方案中,y是1至100。在一些实施方案中,y是1至50。在一些实施方案中,y是1至25。在一些实施方案中,y是3至1000。在一些实施方案中,y是10至1000。在一些实施方案中,y是50至1000。在一些实施方案中,y是100至1000。在一些实施

方案中, y 是 200 至 1000。在一些实施方案中, y 是 500 至 1000。在一些实施方案中, R^{110} 的 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 的 y 是 3 至 10。在一些实施方案中, R^{110} 的 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 的 y 是 5 至 10。在一些实施方案中, y 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25 或 100。

[0264] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, R^4 是 $\text{---N} \begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 并且 R^{110} 选自 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$, 其中 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 的 G 是 $-O-$ 。

在一些实施方案中, R^{110} 的 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 的每个 G 是 $-NR^{32}-$ 。在一些实施方案中, $-NR^{32}-$ 的每个 R^{32} 独立地选自氢; 以及 C_{1-10} 烷基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基和 $-O-C_{1-10}$ 烷基。

[0265] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, R^4 是 $\text{---N} \begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 并且 R^{110} 选自 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$, 其中 R^{110} 的每个 V 是任选地被取代的 $-C_1-C_{10}$ 烷基。在一些实施方案中, R^{110} 的每个 V 是任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。在一些实施方案中, R^{110} 的 V 上的 $-C_1-C_6$ 烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$ 。

[0266] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, R^{110} 的 V 上的 $-C_1-C_6$ 烷基被一个或多个独立地选自 $-OR^{30}$ 和 $-N(R^{30})_2$ 的取代基取代。在一些实施方案中, R^{110} 的 V 上的 $-C_1-C_6$ 烷基被一个或多个 $-N(R^{30})_2$ 取代。在一些实施方案中, R^{110} 的 V 上的 $-C_1-C_6$ 烷基被一个或多个 $-OR^{30}$ 取代。在一些实施方案中, 每个 R^{30} 选自氢; 以及 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基和 $-O-C_{1-10}$ 烷基。

[0267] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, R^4 是 $\text{---N} \begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 并且 $\text{---N} \begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$ 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 3、4、5、7 或 8 元杂环: 羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, 3 至 8 元杂环是不饱和的。在一些实施方案中, 3 至 8 元杂环是饱和的。

[0268] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, R^4 是 $\text{---N} \begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 其中 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 3-10 元杂环: 羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基, 其中当 R^1 是羟基时, 由 R^{100} 和 R^{110} 形成的环不是未被取代的吗啉, 并且其中当 R^6 和 R^7 中的一者选自羟基和 C_1-C_6 烷氧基时或当 R^6 和 R^7 联合以形成  时, 由 R^{100} 和 R^{110} 形成的所述 3-10 元杂环进一步任选地被一个或多个 $=O$ 取代。

[0269] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 其中 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-10元杂环: 羟基、卤素、 —CN 、 —NO_2 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基, 其中当 R^1 是羟基时, 由 R^{100} 和 R^{110} 形成的环是被取代的吗啉, 并且其中当 R^6 和 R^7 中的一者选自羟基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基时或当 R^6 和 R^7 联合以形成 —C(=O)— 时, 由 R^{100} 和 R^{110} 形成的所述3-10元杂环进一步任选地被一个或多个 =O 取代。

[0270] 在一些实施方案中, 对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 其中 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮一起形成杂环。杂环可选自3-10元杂环、3-8元杂环、3-6元杂环、3-5元杂环、4-10元杂环、4-8元杂环、4-6元杂环和4-5元杂环, 其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、 —CN 、 —NO_2 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基、 =O 和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基。在一些实施方案中, 杂环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、 —CN 、 —NO_2 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基。在一些实施方案中, 杂环任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 羟基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基、 =O 和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基。在一些实施方案中, 杂环是不饱和的。在一些实施方案中, 杂环是饱和的。在一些实施方案中, 杂环是芳族的。在一些实施方案中, 杂环还包含至少第二杂原子。在一些实施方案中, 第二杂原子选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, 第二杂原子选自氮和硫。在一些实施方案中, 第二杂原子选自氧和硫。在一些实施方案中, 第二杂原子选自氮和氧。在一些实施方案中, 第二杂原子是硫。在一些实施方案中, 第二杂原子是氮。在一些实施方案中, 第二杂原子是氧。

[0271] 在一些实施方案中, 对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 其中 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-10元杂环: 羟基、卤素、 —CN 、 —NO_2 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基, 其中当 R^1 是羟基时, 由 R^{100} 和 R^{110} 形成的环不是 $\text{—N—}\text{C}_4\text{H}_6\text{O—}$, 并且其中当 R^6 和 R^7 中的一者选自羟基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基时或当 R^6 和 R^7 联合以形成 —C(=O)— 时, 由 R^{100} 和 R^{110} 形成的所述3-10元杂环进一步任选地被一个或多个 =O 取代。

[0272] 在一些实施方案中, 对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 并且 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$ 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合形成氮杂环丙烷、2H-氮杂环丙烯、氮杂环丁烷、2,3-二氢氮杂环丁二烯、1,3-二氮杂环丁烷、吡咯烷、2-吡咯啉、2H-吡咯、1H-吡咯、吡唑烷、咪唑烷、2-吡唑啉、2-咪唑啉、吡唑、咪唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、四唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、噻唑、1,2,5-噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,5-噻二唑、2,4-噻唑烷二酮、丁二酰亚胺、噁嗪、硫代吗啉、噻嗪、2-噁唑烷酮、海因(hydantoin)、胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、硫代吗啉二氧化物、哌啶、吡啶、哌嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、2,3-二氢氮杂 $\text{—C}_3\text{H}_3\text{N—}$ 、2,5-二氢氮杂 $\text{—C}_3\text{H}_3\text{N—}$ 、4,5-二氢氮杂 $\text{—C}_3\text{H}_3\text{N—}$ 、氮杂 $\text{—C}_3\text{H}_3\text{N—}$ 、2H-氮杂 $\text{—C}_3\text{H}_3\text{N—}$ 、

3H-氮杂^草、4H-氮杂^草、1,2-二氮杂^草、1,3-二氮杂^草、1,4-二氮杂^草、1,4-硫氮杂^草、氮杂环辛烷和吡辛因(azocine),其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基。

[0273] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐,R⁴是 $\begin{array}{c} \text{R}^{100} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{110} \end{array}$,并且 $\begin{array}{c} \text{R}^{100} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{110} \end{array}$ 的R¹⁰⁰和R¹¹⁰与它们所结合的氮联合以形成氮杂环

丙烷、2H-氮杂环丙烯、氮杂环丁烷、2,3-二氢氮杂环丁二烯、1,3-二氮杂环丁烷、吡咯烷、2-吡咯啉、2H-吡咯、1H-吡咯、吡唑烷、咪唑烷、2-吡唑啉、2-咪唑啉、吡唑、咪唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、四唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、噻唑、1,2,5-噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,5-噻二唑、2,4-噻唑烷二酮、丁二酰亚胺、噁嗪、硫代吗啉、噻嗪、2-噁唑烷酮、海因、胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、硫代吗啉二氧化物、哌啶、吡啶、哌嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、2,3-二氢氮杂^草、2,5-二氢氮杂^草、4,5-二氢氮杂^草、氮杂^草、2H-氮杂^草、3H-氮杂^草、4H-氮杂^草、1,2-二氮杂^草、1,3-二氮杂^草、1,4-二氮杂^草、1,4-硫氮杂^草、氮杂环辛烷、吡辛因、1,2-硫氮杂环丁烷、异噻唑烷和咪唑烷,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基。

[0274] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐,R⁴是 $\begin{array}{c} \text{R}^{100} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{110} \end{array}$,并且 $\begin{array}{c} \text{R}^{100} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{110} \end{array}$ 的R¹⁰⁰和R¹¹⁰与它们所结合的氮联合以形成氮杂环

丙烷、2H-氮杂环丙烯、氮杂环丁烷、2,3-二氢氮杂环丁二烯、1,3-二氮杂环丁烷、吡咯烷、2-吡咯啉、2H-吡咯、1H-吡咯、吡唑烷、咪唑烷、2-吡唑啉、2-咪唑啉、吡唑、咪唑、1,2,4-三唑、1,2,3-三唑、四唑、噁唑、异噁唑、异噻唑、噻唑、1,2,5-噁二唑、1,2,3-噁二唑、1,3,4-噻二唑、1,2,5-噻二唑、2,4-噻唑烷二酮、丁二酰亚胺、噁嗪、硫代吗啉、噻嗪、2-噁唑烷酮、海因、胞嘧啶、胸腺嘧啶、尿嘧啶、硫代吗啉二氧化物、哌啶、吡啶、哌嗪、哒嗪、嘧啶、吡嗪、三嗪、2,3-二氢氮杂^草、2,5-二氢氮杂^草、4,5-二氢氮杂^草、氮杂^草、2H-氮杂^草、3H-氮杂^草、4H-氮杂^草、1,2-二氮杂^草、1,3-二氮杂^草、1,4-二氮杂^草、1,4-硫氮杂^草、氮杂环辛烷、吡辛因、1,2-硫氮杂环丁烷、异噻唑烷和咪唑烷,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、=O和C₁-C₆烷氧基。

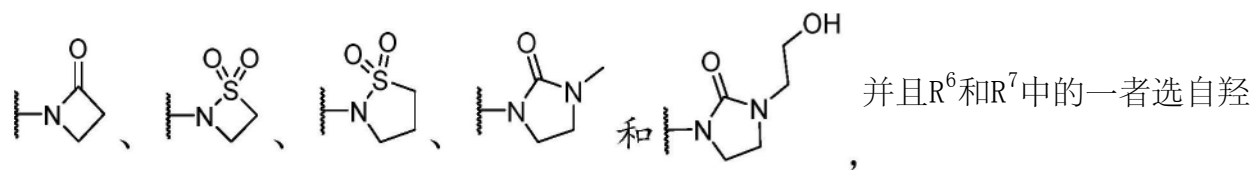
[0275] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐,R⁴是 $\begin{array}{c} \text{R}^{100} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{110} \end{array}$,并且 $\begin{array}{c} \text{R}^{100} \\ | \\ \text{---N---} \\ | \\ \text{R}^{110} \end{array}$ 的R¹⁰⁰和R¹¹⁰与它们所结合的氮联合以形成氮杂环

丁烷、1,2-硫氮杂环丁烷、异噻唑烷和咪唑烷,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、=O,此时R⁶和R⁷中的一者选自羟基和C₁-C₆烷氧基或此时R⁶和R⁷联合以形成 $\text{O}=\text{C}=\text{O}$ 。

[0276] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

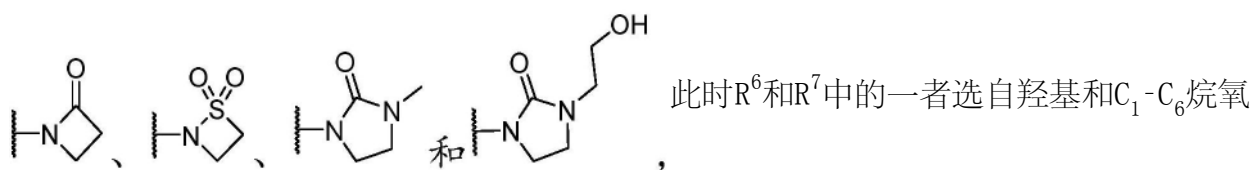
化合物或盐, R^4 是 ---N--- , 并且 ---N--- 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合以形成



基和 C_1 - C_6 烷氧基或 R^6 和 R^7 联合以形成 ---C(=O)--- 。

[0277] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

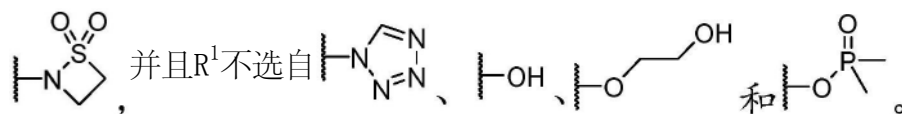
化合物或盐, R^4 是 ---N--- , 并且 ---N--- 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合以形成



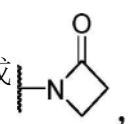
基或此时 R^6 和 R^7 联合以形成 ---C(=O)--- 。

[0278] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^4 是 ---N--- , 并且 ---N--- 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合以形成

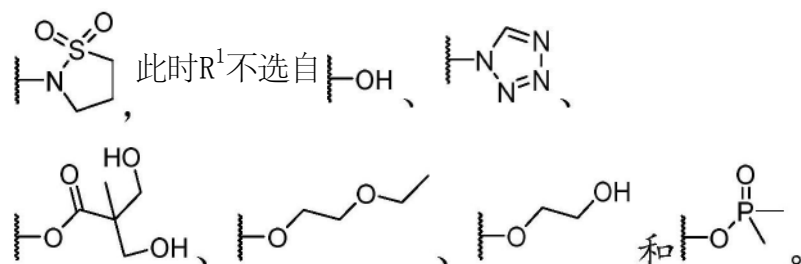


[0279] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合

物或盐, R^4 是 ---N--- , 并且 ---N--- 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合以形成 , 此
时 R^1 不选自 ---OH 。

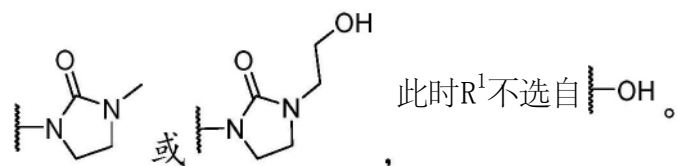
[0280] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^4 是 ---N--- , 并且 ---N--- 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合以形成



[0281] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 并且 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$ 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合以形成



[0282] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 并且 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$ 的 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮联合形成氮杂环丁

烷-2-酮、硫杂氮杂环丁烷1,1-二氧化物或异噻唑烷1,1-二氧化物, 其中的任一者都被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基。

[0283] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 其中 R^{100} 是氢或 C_{1-10} 烷基; 并且 R^{110} 选自 $-(\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—G})_y\text{—V}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$

R^{51} 、 $-\text{S}(\text{O})_2R^{51}$ 、 $-\text{C}(\text{O})R^{51}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{51})_2$ 和 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{51}$; 或 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的3-10元杂环: 羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基以及 $=\text{O}$ 。

[0284] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 其中 R^{100} 是氢或 C_{1-10} 烷基; 并且 R^{110} 选自 $-(\text{CH}_2\text{—CH}_2\text{—G})_y\text{—V}$ 、 $-\text{S}(\text{O})$

R^{51} 和 $-\text{S}(\text{O})_2R^{51}$; 或 R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的3-10元杂环: 羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基以及 $=\text{O}$ 。

[0285] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 其中 R^{100} 是氢或 C_{1-10} 烷基; 并且 R^{110} 选自 $-\text{S}(\text{O})R^{51}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2R^{51}$; 或

R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的3-10元杂环: 羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基以及 $=\text{O}$ 。

[0286] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

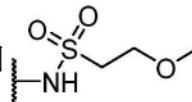
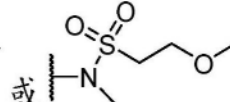
化合物或盐, R^4 是 $\text{—N—}\begin{smallmatrix} R^{100} \\ R^{110} \end{smallmatrix}$, 其中 R^{100} 是氢或 C_{1-10} 烷基; 并且 R^{110} 选自 $-\text{S}(\text{O})R^{51}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2R^{51}$; 或

R^{100} 和 R^{110} 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的3-10元杂环: 羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 羟基烷基和 $\text{C}_1\text{—C}_6$ 烷氧基以及 $=\text{O}$ 。

[0287] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的

化合物或盐, R^{51} 在每次出现时独立地选自 $-(\text{CH}_2)_q\text{—CH}_2\text{—D})_z\text{—T}$ 和任选地被取代的 C_{5-30} 烷基;

其中q在每次出现时独立地选自1至6,每个D独立地选自-O-、-NR³²-、-S-或-SO₂-;每个z选自1-20;并且每个T选自氢和任选地被取代的-C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R⁵¹在每次出现时独立地选自-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T。在一些实施方案中,R⁵¹是任选地被取代的C₅₋₃₀烷基。在一些实施方案中,q在每次出现时独立地选自1至6、1至5、1至4、1至3或1至2。在一些实施方案中,q是1至5。在一些实施方案中,q是1至4。在一些实施方案中,q是1至3。在一些实施方案中,q是1至2。在一些实施方案中,q是6。在一些实施方案中,q是5。在一些实施方案中,q是4。在一些实施方案中,q是3。在一些实施方案中,q是2。在一些实施方案中,q是1。在一些实施方案中,D在每次出现时独立地选自-O-、-NR³²-或-SO₂-。在一些实施方案中,D在每次出现时独立地选自-O-、-NR³²-或-SO₂-。在一些实施方案中,D在每次出现时独立地选自-O-或-NR³²。在一些实施方案中,D在每次出现时独立地选自-O-。在一些实施方案中,z选自1至500。在一些实施方案中,z选自1至50。在一些实施方案中,z选自1至300。在一些实施方案中,z选自3至500。在一些实施方案中,z选自3至250。在一些实施方案中,z选自3至50。在一些实施方案中,z选自3至25。在一些实施方案中,z选自3至20。在一些实施方案中,z选自3至10。在一些实施方案中,z选自3。在一些实施方案中,z选自20。在一些实施方案中,T选自氢和任选地被取代的-C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,T是氢。在一些实施方案中,T选自任选地被取代的-C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,T选自未被取代的-C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,-NR³²-的

R³²选自氢和C₁₋₁₀烷基。在一些实施方案中,R⁴选自  或  在一些

实施方案中,-NR³²-的R³²是氢。在一些实施方案中,-NR³²-的R³²选自C₁₋₁₀烷基。

[0288] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R⁵¹在每次出现时独立地选自-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T和任选地被取代的C₅₋₃₀烷基;其中q在每次出现时独立地选自1至6,每个D独立地选自-O-、-NR³²-、-S-或-SO₂-;每个z选自1-20;并且每个T选自氢和任选地被取代的-C₁-C₆烷基。

[0289] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R⁵¹在每次出现时独立地选自-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T和任选地被取代的C₅₋₃₀烷基;其中q在每次出现时独立地选自1至6,每个D独立地选自-O-、-NR³²-、-S-或-SO₂-;每个z选自3-20;并且每个T选自氢和任选地被取代的-C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R⁵¹是任选地被取代的C₅₋₃₀烷基。在一些实施方案中,R⁵¹选自C₅₋₃₀烷基,选自任选地被取代的C₅₋₂₅烷基、任选地被取代的C₅₋₂₀烷基、任选地被取代的C₅₋₁₅烷基和任选地被取代的C₅₋₁₀烷基。在一些实施方案中,R⁵¹是任选地被取代的C₅₋₁₀烷基。在一些实施方案中,C₅₋₃₀烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:卤素、-OR³⁰、-N(R³⁰)₂、-(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W、-SR³⁰、-C(O)R³⁰、-C(O)N(R³⁰)₂、-N(R³⁰)C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-S(O)R³⁰、-S(O)₂R³⁰、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³⁰)和-CN。在一些实施方案中,C₅₋₃₀烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代:-OR³⁰、-N(R³⁰)₂、-SR³⁰、-C(O)R³⁰、-C(O)N(R³⁰)₂、-N(R³⁰)C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-S(O)R³⁰、-S(O)₂R³⁰、-NO₂和-CN。在一些实施方案中,C₅₋₃₀烷基任选地被一个或多个选自-OR³⁰的取代基取代。在一些实施方案中,每个R³⁰在每次出现时独立地选自氢和C₁₋₁₀烷基。在一些实施方案中,-OR³⁰的R³⁰独立地选自氢和C₁₋₁₀烷基。在一些实施方案中,-OR³⁰的R³⁰独立地选自C₁₋₁₀烷基。

[0290] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^{51} 选自 C_{3-8} 碳环。在一些实施方案中, R^{51} 是 C_{3-6} 碳环。在一些实施方案中, R^{51} 选自 C_{3-6} 环烷基。

[0291] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^4 是 $\text{---}\overset{\text{R}^{100}}{\underset{\text{R}^{110}}{\text{N}}}$,其中 R^{100} 是氢或 C_{1-10} 烷基;并且 R^{110} 选自 $-\text{S}(\text{O})_2R^{51}$;或 R^{100} 和 R^{110} 与

它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的3-10元杂环:羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基以及 $=\text{O}$ 。

[0292] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^{100} 和 R^{110} 各自进一步独立地选自 $-\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、任选地被取代的 C_{3-20} 碳环和任选地被取代的3至20元杂环,此时 R^1 不是羟基。在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^{100} 和 R^{110} 各自进一步独立地选自 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、任选地被取代的 C_{3-20} 碳环和任选地被取代的3至20元杂环,此时 R^1 不是羟基。在一些实施方案中, R^{100} 和 R^{110} 各自进一步独立地选自 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$,此时 R^1 不是羟基。在一些实施方案中,每个 R^{31} 在每次出现时独立地选自氢;以及 C_{1-10} 烷基,其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-\text{C}_{1-10}$ 卤代烷基和 $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基。在一些实施方案中, C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个独立地选自 $-\text{O}-\text{C}_{1-10}$ 烷基的取代基取代。

[0293] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^4 是 $\text{---}\text{S}-\text{R}^{120}$ 。在一些实施方案中, R^4 的 R^{120} 选自:氢、 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G})_y-\text{V}$;以及任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{3-10} 烷基:卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;以及 C_{3-20} 饱和碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $=\text{N}(\text{R}^{31})$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷基- R^{31} 、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基。

[0294] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^4 是 $\text{---}\text{S}-\text{R}^{120}$,并且 R^4 的 R^{120} 是氢。

[0295] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^4 是 $\text{---}\text{S}-\text{R}^{120}$,并且 R^4 的 R^{120} 是 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G})_y-\text{V}$ 。

[0296] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^4 是 $\text{---}\text{S}-\text{R}^{120}$,并且 R^4 的 R^{120} 是任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{3-10} 烷基:卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环。在一些实施方案中, R^4 的 R^{120} 是 C_{3-10} 烷基,其任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{31}$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$,其中每个 R^{31} 独立地选自氢以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

[0297] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^4 是 —S—R^{120} ,并且 R^4 的 R^{120} 是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{1-2} 烷基:卤素、 $-\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{31})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{31})\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{31}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{31})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环。

[0298] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^4 是 —S—R^{120} ,并且 R^{120} 选自 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G})_y-\text{V}$,其中 R^{120} 的 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G})_y-\text{V}$ 的 y 是1至1000。在一些实施方案中, y 是1至800。在一些实施方案中, y 是1至500。在一些实施方案中, y 是1至300。在一些实施方案中, y 是1至100。在一些实施方案中, y 是1至50。在一些实施方案中, y 是1至25。在一些实施方案中, y 是3至1000。在一些实施方案中, y 是10至1000。在一些实施方案中, y 是50至1000。在一些实施方案中, y 是100至1000。在一些实施方案中, y 是200至1000。在一些实施方案中, y 是500至1000。在一些实施方案中, R^{120} 的 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G})_y-\text{V}$ 的 y 是3至10。在一些实施方案中, R^{120} 的 $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{G})_y-\text{V}$ 的 y 是5至10。在一些实施方案中, y 是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或100。

[0299] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 C_1-C_6 烷氧基。

[0300] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^2 选自氢和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^2 选自氢和 $-\text{OMe}$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-\text{OMe}$ 。

[0301] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^3 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^3 选自氢和 C_1-C_6 烷氧基。

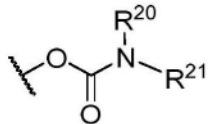
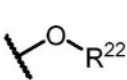
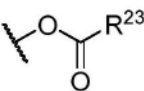
[0302] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^3 选自 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^3 是 $-\text{OMe}$ 。

[0303] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 和 C_1-C_6 烷氧基。

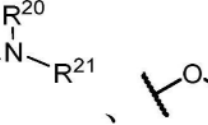
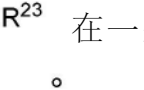
[0304] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^5 是羟基。

[0305] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^6 和 R^7 各自独立地选自氢和羟基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 各自是氢。在一些实施方案中, R^6 是氢,并且 R^7 是羟基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 联合以形成 —O— 。

[0306] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

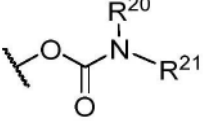
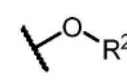
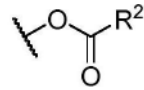
化合物或盐, R^1 选自 、、和任选地被取代的3至10元杂

环。在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或

盐, R^1 选自 、和 。在一些实施方案中,对于式(I)、

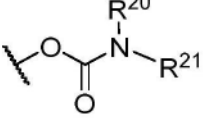
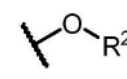
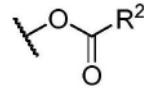
(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 选自羟基。

[0307] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 选自 、、、任选地被取代的 C_{3-10} 碳环和

任选地被取代的3至10元杂环。

[0308] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

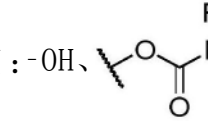
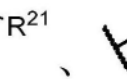
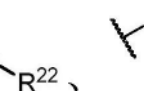
化合物或盐, R^1 选自 、、和任选地被取代的3至10元杂

环。

[0309] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

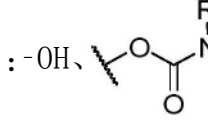
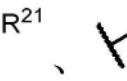
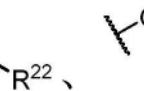
化合物或盐, R^1 选自-OH。

[0310] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 选自: -OH、、、、任选地被取代的3至

10元杂环和任选地被取代的 C_{3-10} 碳环。

[0311] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 选自: -OH、、、和任选地被取代的3至

10元杂环。

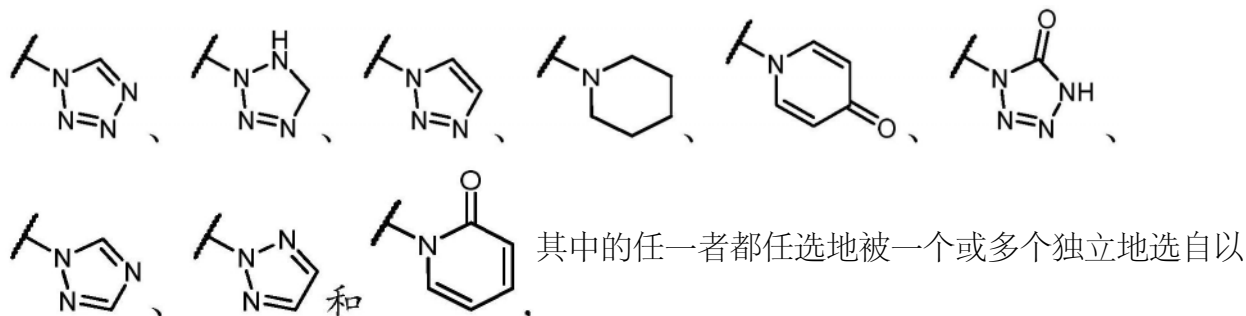
[0312] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 是任选地被取代的3至10元杂环。在一些实施方案中,任选地被取代的杂环是3、4、5、6、7、8、9或10元杂环。在一些实施方案中,任选地被取代的3至10元杂环是3或4元杂环、5或6元杂环、7或8元杂环或9或10元杂环。

[0313] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 是任选地被取代的包含至少1个选自氧、氮、硫、硼、磷、硅、硒以及它们的任何组合的杂原子的5至6元杂环。在一些实施方案中,任选地被取代的5至6元杂环包含至少1个选自氧、氮、硫以及它们的任何组合的杂原子。

[0314] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,R¹的任选地被取代的5至6元杂环包含至少1个氮。在一些实施方案中,R¹的任选地被取代的5至6元杂环选自

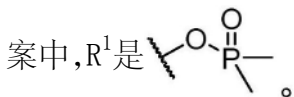


下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、=O、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环,其中所述3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中,一个或多个取代基独立地选自羟基、=O、C₁-C₆烷基、3至8元杂环和C₃₋₈碳环,其中所述3至8元杂环和C₃₋₈碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和C₁-C₆烷氧基。

[0315] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 是 。在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基和 $-P(=O)(R^{24})_2$ 。

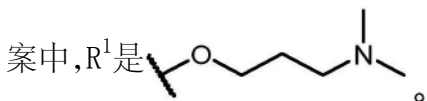
[0316] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是氢。

[0317] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是 $-P(=O)(R^{24})_2$,并且 R^{24} 选自任选地被取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方



[0318] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基: $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、 $-OR^{30}$ 、任选地被取代的 C_{3-10} 碳环和任选地被取代的3至10元杂环,并且 R^{30} 选自氢和任选地被取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自以下的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基: $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 和 $-OR^{30}$ 。

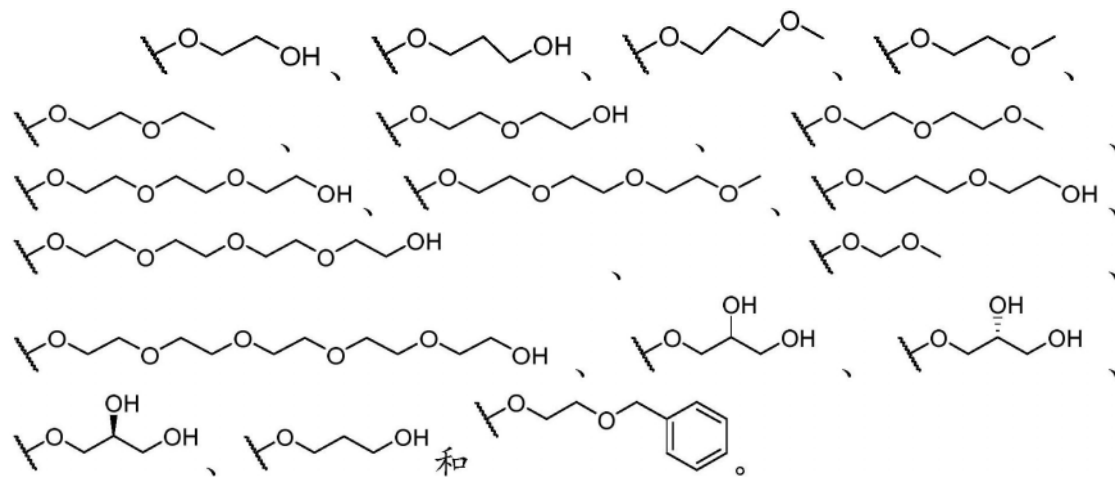
[0319] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自 $-N(R^{30})_2$ 的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方



[0320] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自 $-(O-CH_2-(CH_2)_n)_n-W$ 的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基,其

中n是1至1000。在一些实施方案中,n是1至800。在一些实施方案中,n是1至500。在一些实施方案中,n是1至300。在一些实施方案中,n是1至100。在一些实施方案中,n是1至50。在一些实施方案中,n是1至25。在一些实施方案中,n是3至1000。在一些实施方案中,n是10至1000。在一些实施方案中,n是50至1000。在一些实施方案中,n是100至1000。在一些实施方案中,n是200至1000。在一些实施方案中,n是500至1000。在一些实施方案中,n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或100。在一些实施方案中,p是1至1000。在一些实施方案中,p是1至800。在一些实施方案中,p是1至500。在一些实施方案中,p是1至300。在一些实施方案中,p是1至100。在一些实施方案中,p是1至50。在一些实施方案中,p是1至25。在一些实施方案中,p是3至1000。在一些实施方案中,p是10至1000。在一些实施方案中,p是50至1000。在一些实施方案中,p是100至1000。在一些实施方案中,p是200至1000。在一些实施方案中,p是500至1000。在一些实施方案中,p是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或100。

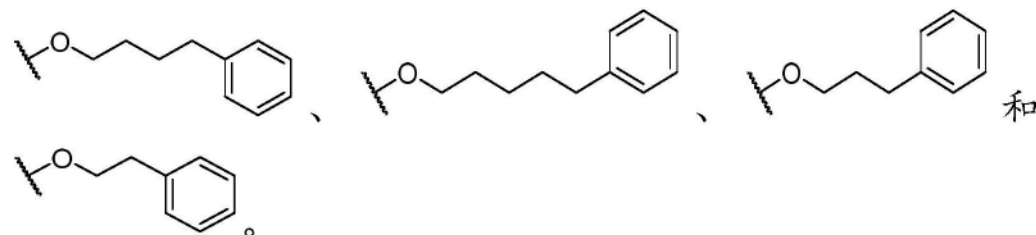
[0321] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 和 $-OR^{30}$ 的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^1 选自:



[0322] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被选自任选地被取代的 C_{3-10} 碳环的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,任选地被取代的 C_{3-10} 碳环选自 C_{3-6} 碳环。在某些实施方案中, C_{3-6} 碳环是不饱和的。在某些实施方案中, C_{3-6} 碳环是饱和的。在一些实施方案中,任选地被取代的 C_{3-6} 碳环选自



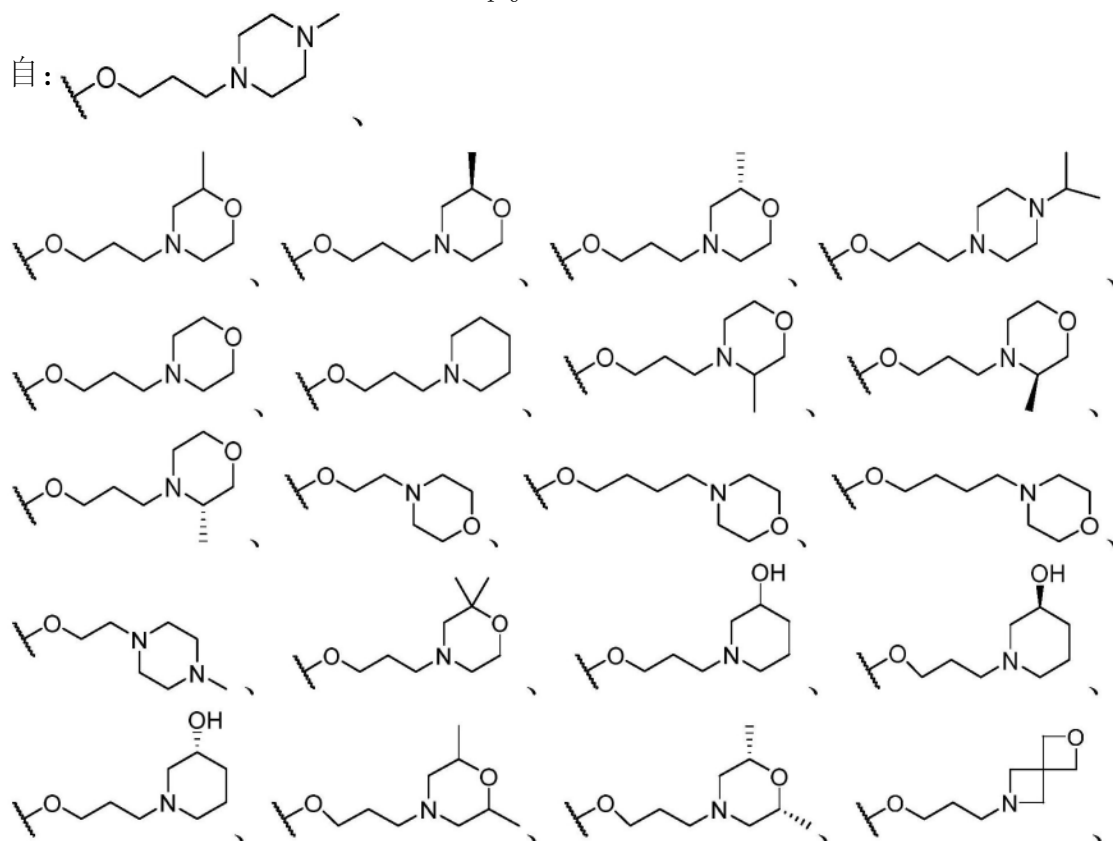
被苯基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^1 选自:



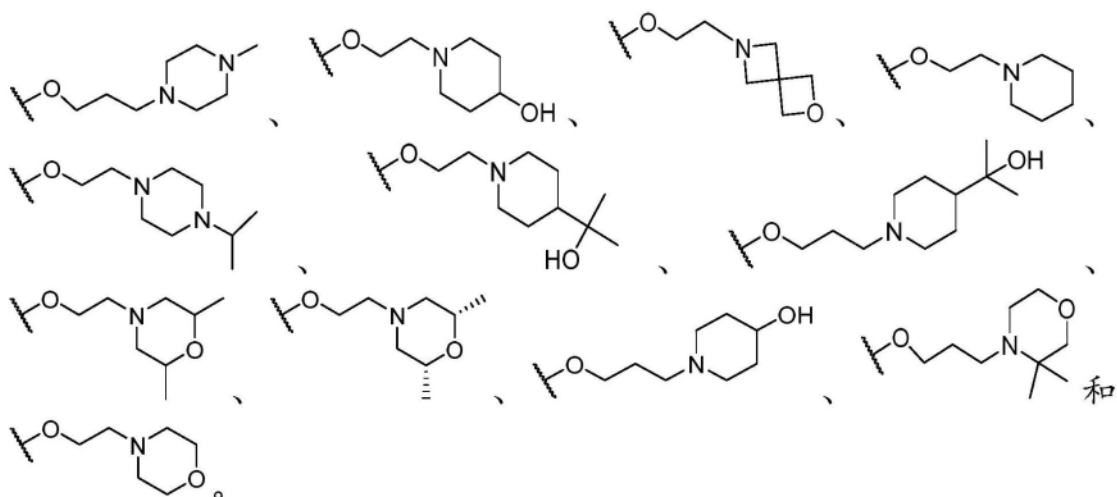
[0323] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自任选地被取代的3至6元杂环的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, 任选地被取代的3至6元杂环包含至少一个选自N、O、S以及它们的任何组合的杂原子。

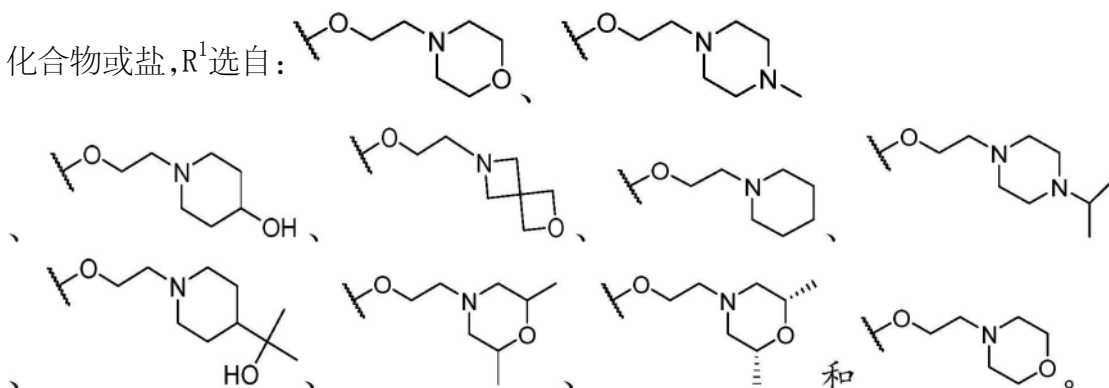
[0324] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, R^{22} 是被一个或多个选自任选地被取代的3至8元杂环的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{22} 是被一个或多个选自任选地被取代的3至8元杂环的取代基取代的 C_2-C_3 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自任选地被取代的3至8元杂环的取代基取代的 C_1-C_6 烷基, 其中所述任选地被取代的3至8元杂环包含至少一个选自N和O的杂原子。在一些实施方案中, R^{22} 的3至8元杂环是饱和的。在一些实施方案中, R^{22} 的3至8元杂环被一个或多个选自以下的取代基取代: $-S(O)_2R^{30}$ 、 C_{1-6} 烷基和 $-OR^{30}$ 。在一些实施方案中, $-S(O)_2R^{30}$ 的 R^{30} 选自 C_{1-10} 烷基, 并且 $-OR^{30}$ 的 R^{30} 选自氢和 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自任选地被取代的3至6元杂环的取代基取代的 C_1-C_6 烷基, 其中所述任选地被取代的3至6元杂环包含至少一个选自N和O的杂原子。在一些实施方案中, 3至6元杂环被一个或多个选自任选地被取代的 C_{1-6} 烷基和 $-OR^{30}$ 的取代基取代。在一些实施方案中, R^1 选



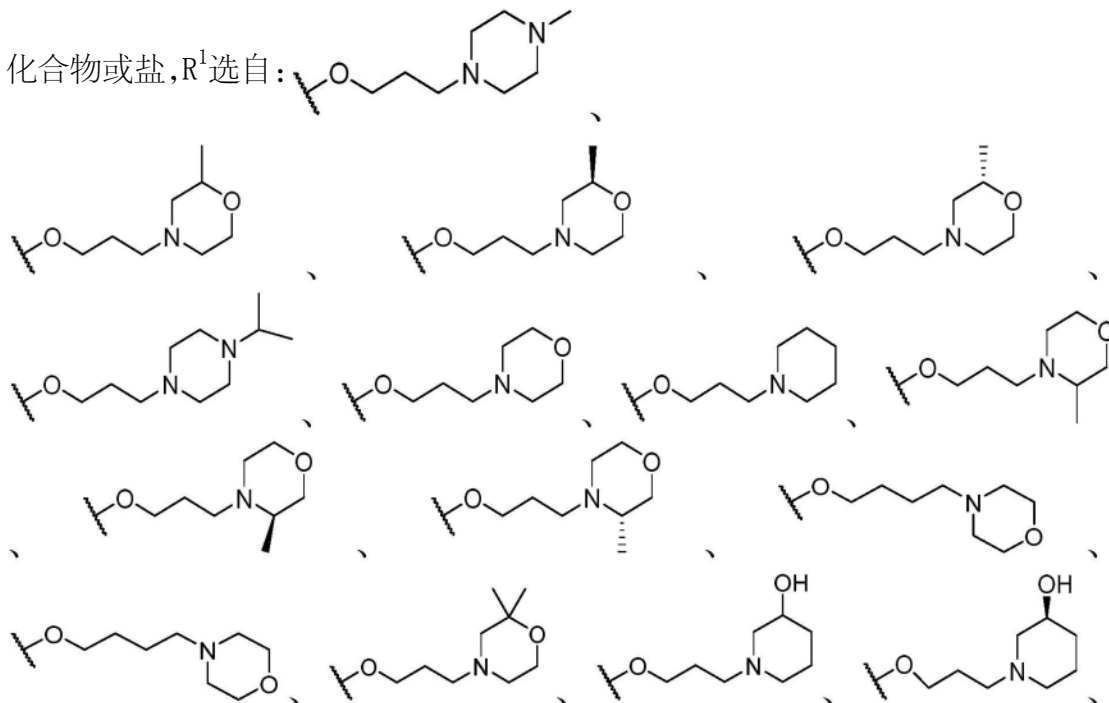
[0325]

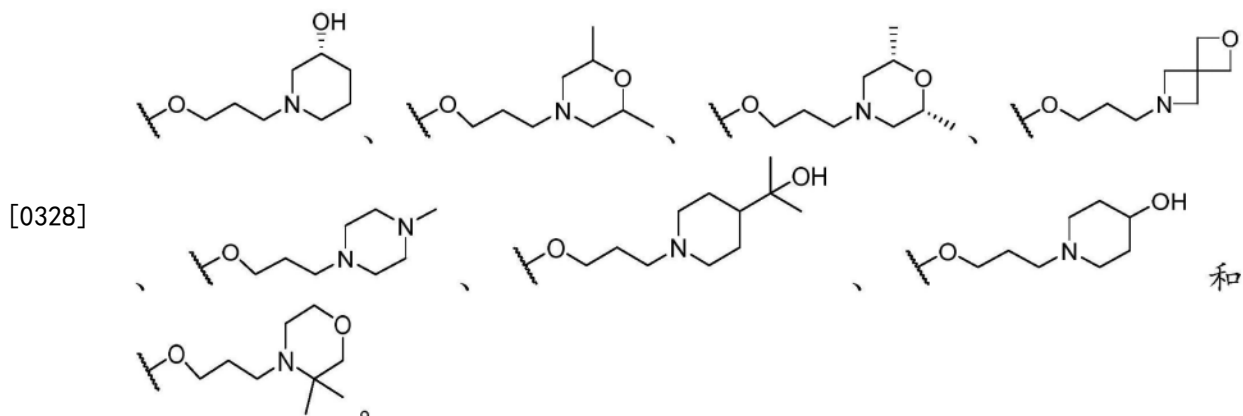


[0326] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 选自:



[0327] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 选自:



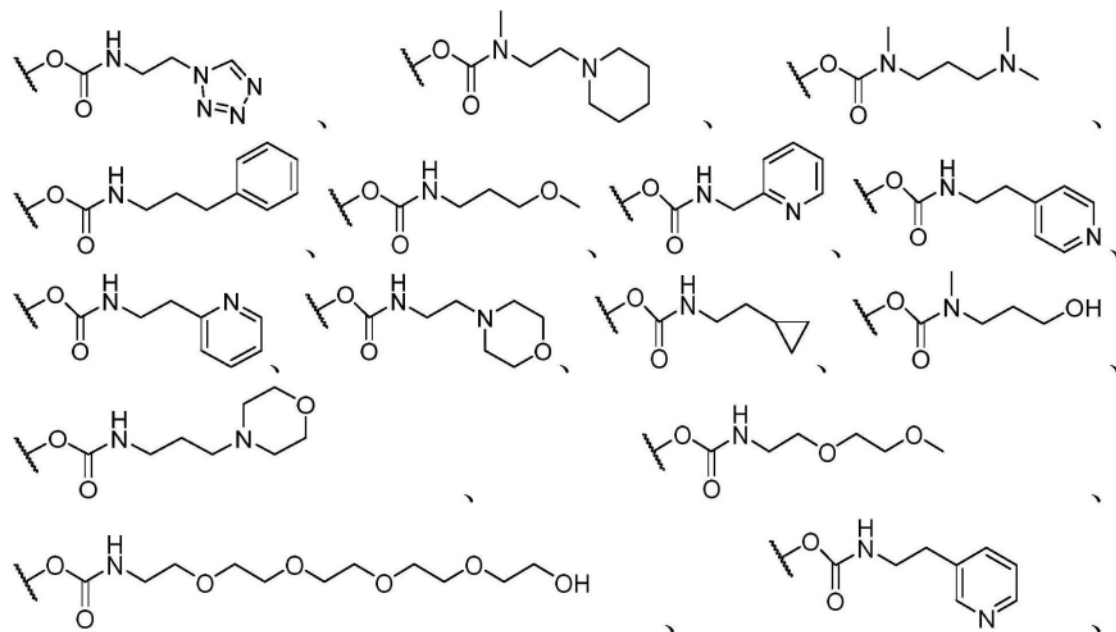


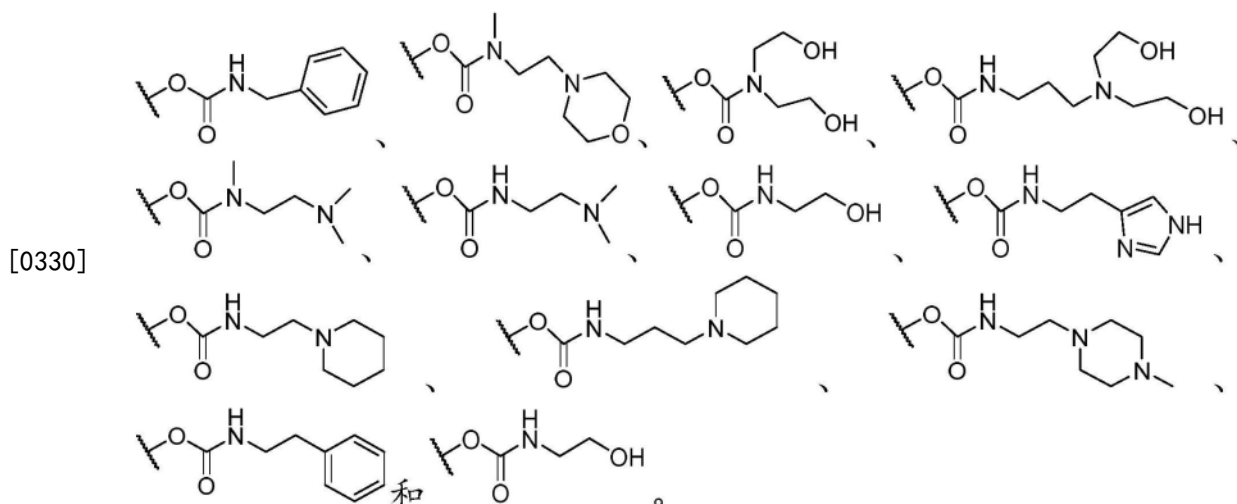
[0329] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 是 在一些实施方案中, R^1 的 R^{20} 选自氢和任选地被取代的 C_1 -

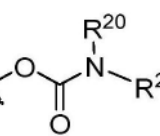
C_3 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{21} 选自氢和任选地被取代的 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{21} 是任选地被取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{21} 是被一个或多个选自以下的取代基取代的 C_{1-10} 烷基: $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、任选地被取代的 C_{3-10} 碳环

和任选地被取代的3至10元杂环。在一些实施方案中, R^1 选自:

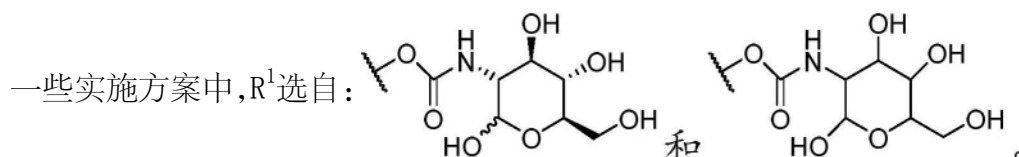




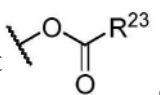
[0331] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 是  , 其中 R^1 的 R^{21} 是任选地被取代的3至7元杂环。在一些实施方案中,3至7元杂环被一个或多个选自 $-OR^{30}$ 和任选地被取代的 C_{1-10} 烷基的取代基取代。在

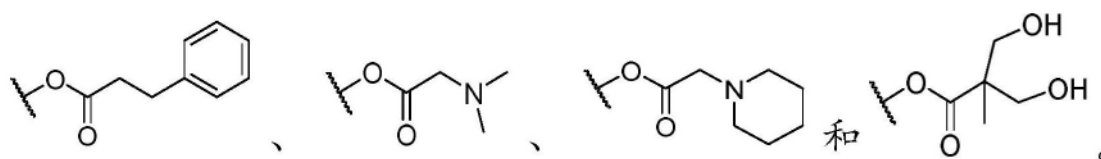
一些实施方案中, R^1 选自:



[0332] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

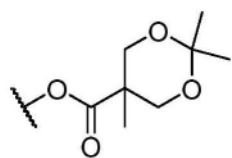
化合物或盐, R^1 是  。在一些实施方案中, R^1 的 R^{23} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在

一些实施方案中, C_1-C_6 烷基被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、任选地被取代的 C_{1-10} 烷基、任选地被取代的 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。在一些实施方案中, R^1 选自:

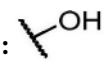
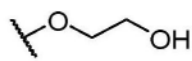


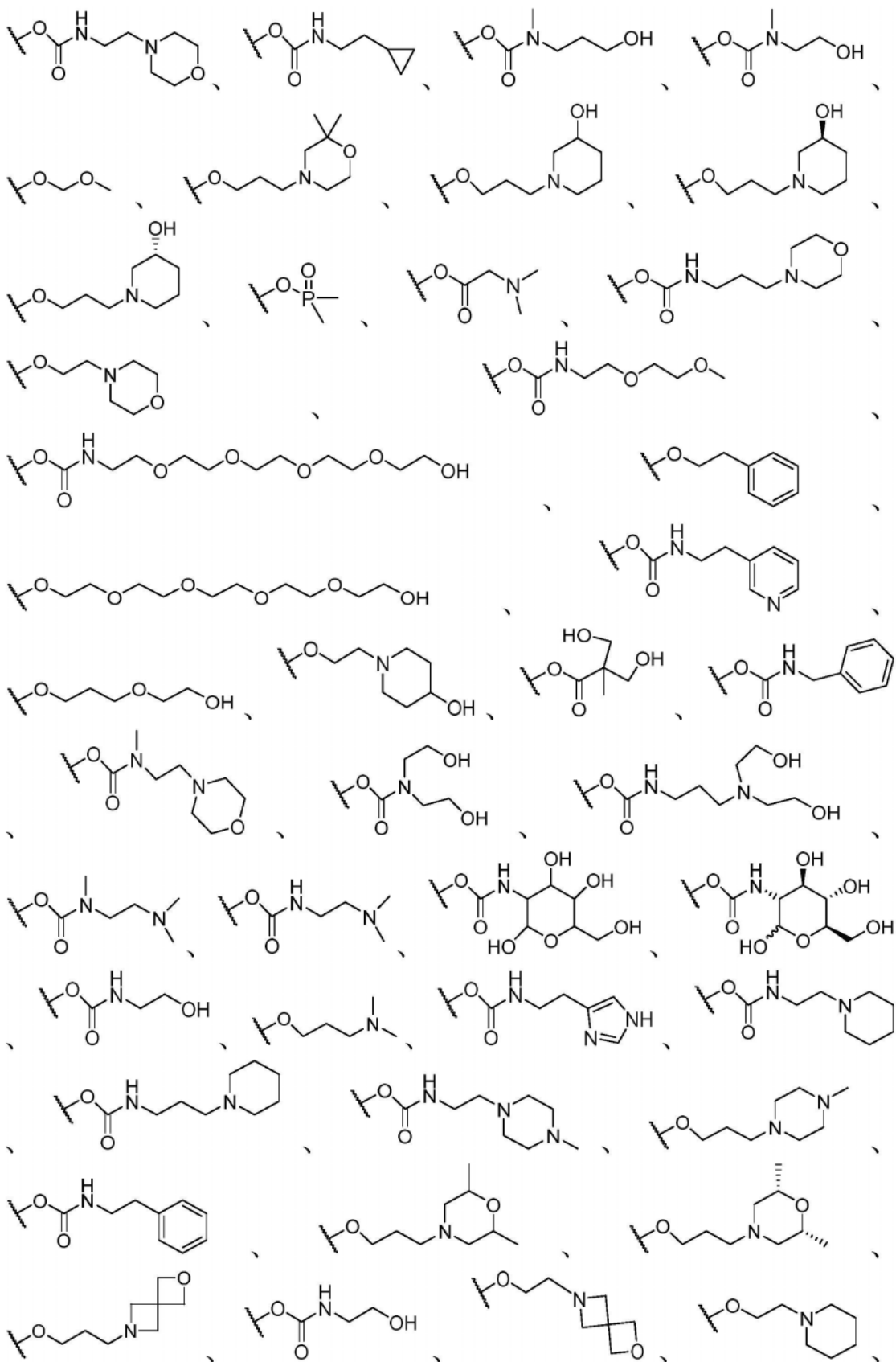
[0333] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

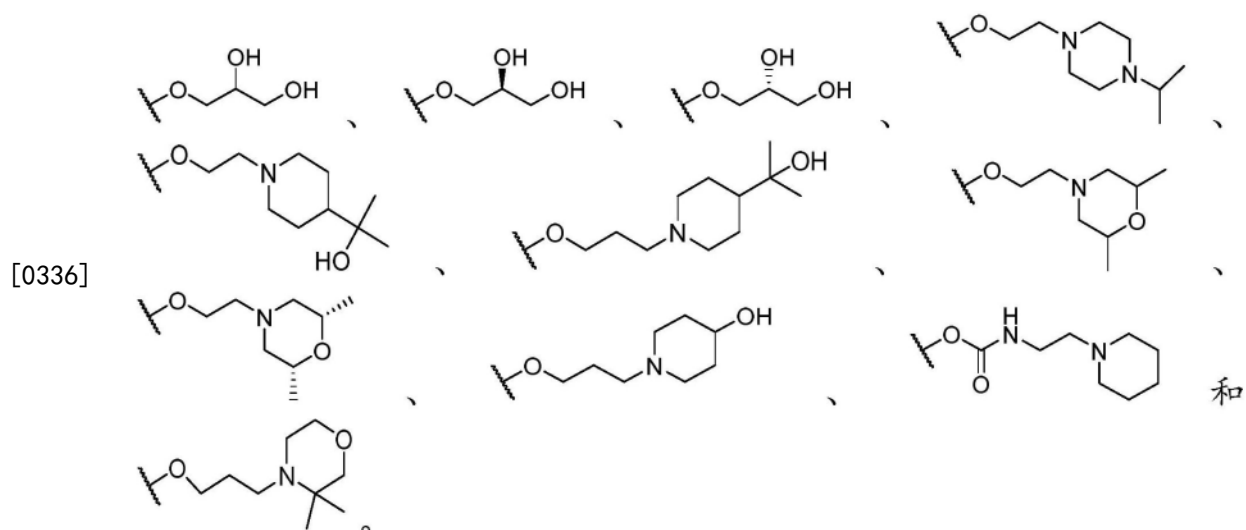
化合物或盐, R^1 的 R^{23} 是任选地被取代的3至7元杂环。在一些实施方案中,3至7元杂环被一个或多个选自任选地被取代的 C_{1-10} 烷基的取代基取代。在一些实施方案中, R^1 选自:



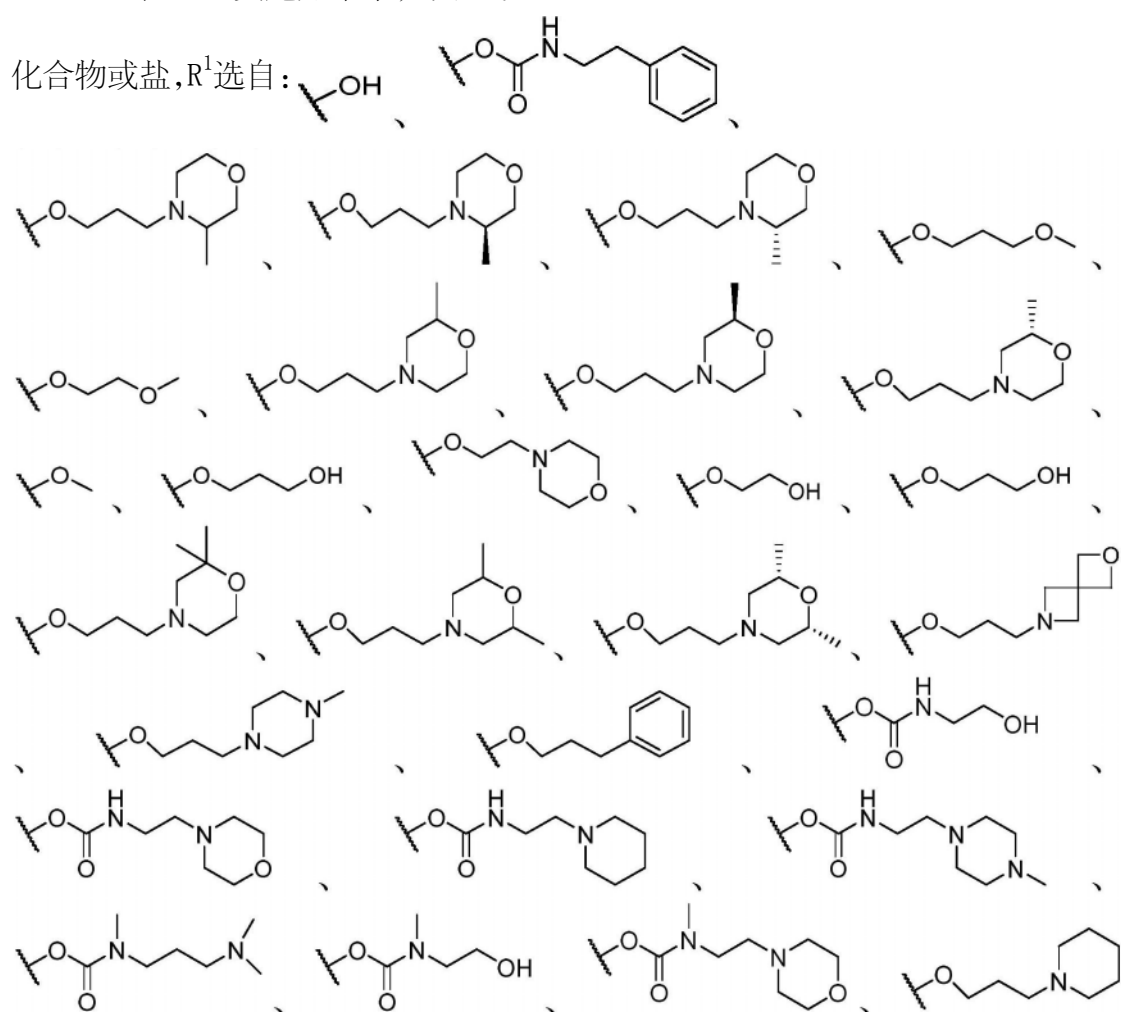
[0334] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 选自:  、  、

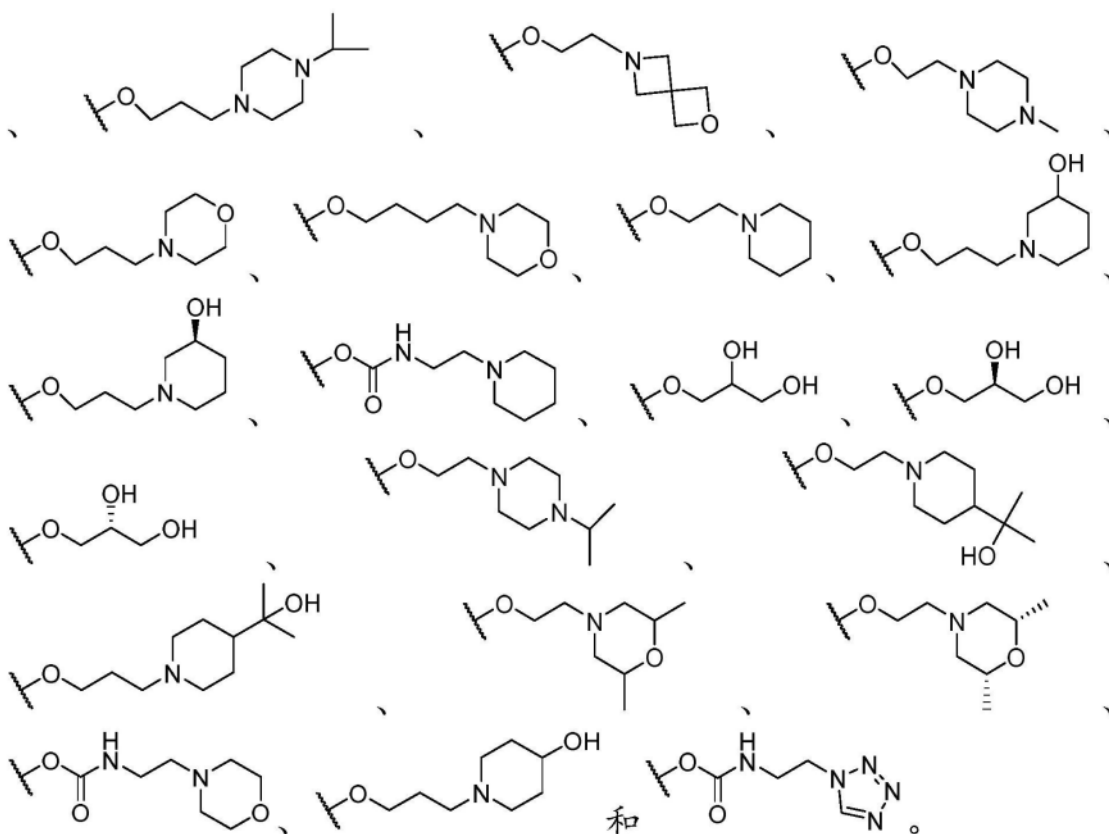




[0337] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的



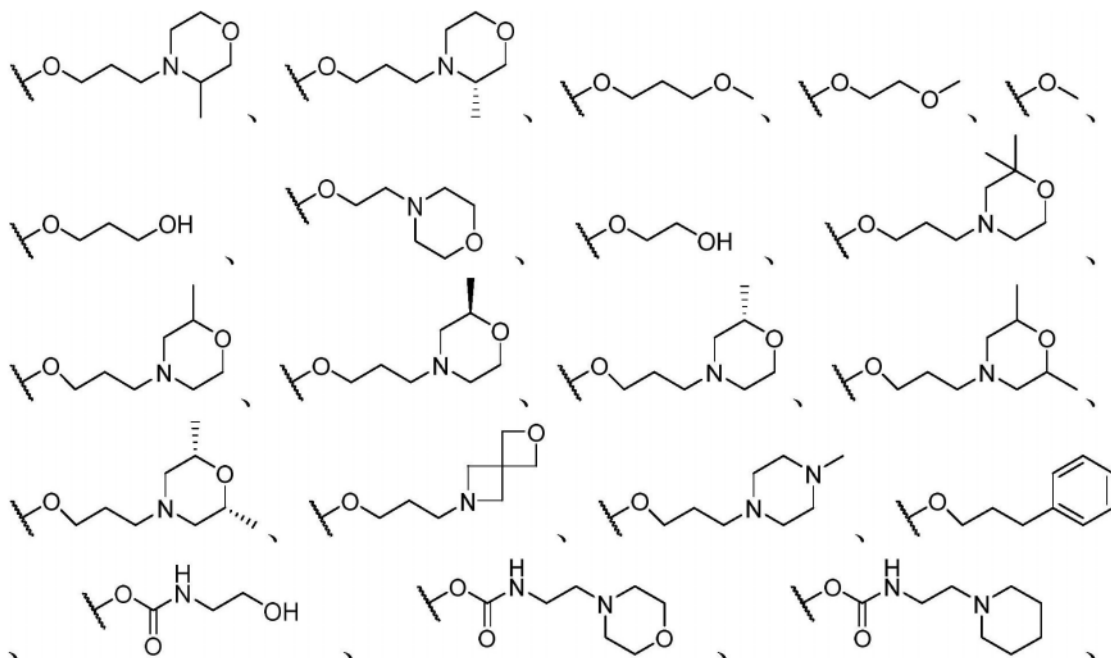
[0338]

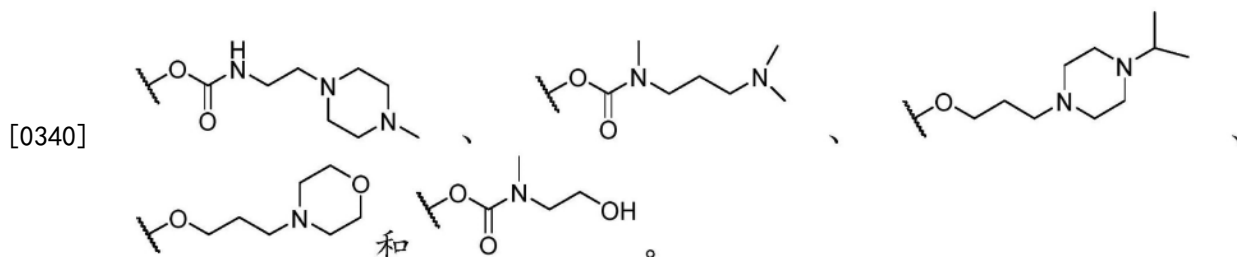


[0339] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

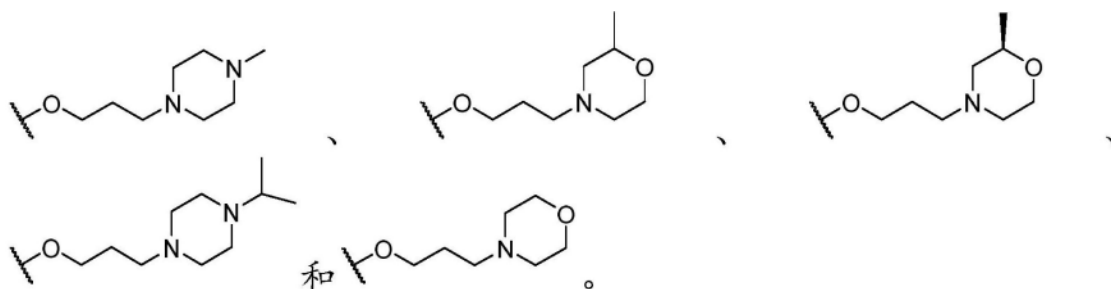
化合物或盐, R^1 选自:

Chemical structures for R^1 include a hydroxyl group ($-OH$) and a benzyl group ($-CH_2CH_2C_6H_5$).

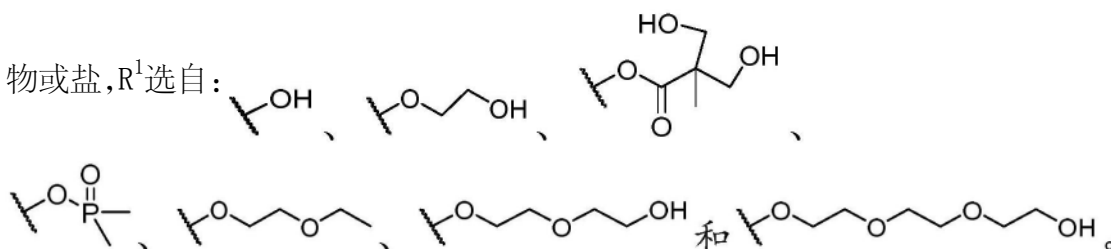




[0341] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 选自:



[0342] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^1 选自:



[0343] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐:

[0344] R^1 选自 ---O---R^{22} ;

[0345] R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,诸如 R^2 是 C_1 - C_6 烷氧基,并且优选地, R^2 是 $-\text{OCH}_3$;

[0346] R^3 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,诸如 R^3 是 C_1 - C_6 烷氧基,并且优选地, R^3 是 $-\text{OCH}_3$;

[0347] R^4 选自 ---N---R^{100} ;

[0348] R^5 选自羟基和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,诸如 R^5 是 C_1 - C_6 烷氧基,并且优选地, R^5 是羟基;

[0349] R^6 和 R^7 联合以形成 ;

[0350] R^{22} 选自 C_1 - C_6 烷基,诸如 R^{22} 是 C_2 - C_4 烷基,其中所述 C_1 - C_6 烷基或 C_2 - C_4 烷基被以下取代:任选地被取代的饱和3至8元杂环、氧代基、 $-\text{O}-C_{1-10}$ 烷基、 $-\text{NR}^{30}-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$,其中 R^{22} 的所述3至8元饱和杂环上的取代基独立地选自 $-\text{NR}^{52}-\text{SO}_2-\text{R}^{30}$ 、 $-\text{SO}_2-\text{N}(\text{R}^{52})_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 羟基烷基和 $-\text{OR}^{30}$,并且其中 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 的 R^{30} 选自 C_{1-10} 烷基,并

且-OR³⁰的R³⁰选自氢和C₁₋₆烷基;

[0351] R¹⁰⁰选自氢和C₁₋₁₀烷基;

[0352] R^{110'}选自-S(O)₂R^{51'},其中R^{51'}选自被取代的C₁₋₄烷基、-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T、任选地被取代的C₁₋₃₀烷基、任选地被取代的C₃₋₈碳环和任选地被取代的3-10元杂环;

[0353] R⁵²选自氢和C₁₋₁₀烷基;

[0354] R³⁰在每次出现时独立地选自氢;C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、=O、=S、C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₁₀卤代烷基、-O-C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环;

[0355] q选自1至6;

[0356] 每个z选自1-20;并且

[0357] 每个T选自氢和任选地被取代的-C₁-C₆烷基。

[0358] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐:R^{51'}在每次出现时独立地选自-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T、任选地被取代的C₁₋₃₀烷基、任选地被取代的C₃₋₈碳环和任选地被取代的3-10元杂环。在一些实施方案中,R^{51'}在每次出现时独立地选自-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T、任选地被取代的C₃₋₈碳环和任选地被取代的3-10元杂环。在一些实施方案中,R^{51'}在每次出现时独立地选自-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T、C₃₋₈碳环和3-10元杂环。

[0359] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐:R^{51'}选自-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T。在一些实施方案中,R^{51'}选自C₁₋₃₀烷基。在一些实施方案中,R^{51'}选自未被取代的C₁₋₃₀烷基。在一些实施方案中,R^{51'}选自C₃₋₈碳环。在一些实施方案中,R^{51'}选自未被取代的C₃₋₆碳环。在一些实施方案中,R^{51'}选自C₃₋₅碳环。在一些实施方案中,R^{51'}选自3-6元杂环。在一些实施方案中,R^{51'}选自未被取代的3-6元杂环。在一些实施方案中,q选自1至6。在一些实施方案中,每个D独立地选自-O-。在一些实施方案中,z选自1-10。在一些实施方案中,T选自氢和C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R^{51'}的在任选地被取代的C₁₋₃₀烷基、任选地被取代的C₃₋₈碳环和任选地被取代的3-10元杂环上的任选的取代基在每次出现时独立地选自:

[0360] 卤素、-OR^{30'}、-N(R^{30'})₂、-(O-CH₂-(CH₂)_p)_n-W、-SR^{30'}、-C(O)R^{30'}、-C(O)N(R^{30'})₂、-N(R^{30'})C(O)R^{30'}、-C(O)OR^{30'}、-OC(O)R^{30'}、-S(O)R^{30'}、-S(O)₂R^{30'}、-P(O)(OR^{30'})₂、-OP(O)(OR^{30'})₂、-NO₂、=O、=S、=N(R^{30'})和-CN;

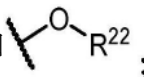
[0361] C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR^{30'}、-SR^{30'}、-N(R^{30'})₂、-C(O)R^{30'}、-C(O)N(R^{30'})₂、-N(R^{30'})C(O)R^{30'}、-C(O)OR^{30'}、-OC(O)R^{30'}、-S(O)R^{30'}、-S(O)₂R^{30'}、-P(O)(OR^{30'})₂、-OP(O)(OR^{30'})₂、-NO₂、=O、=S、=N(R^{30'})、-CN、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环;

[0362] 以及

[0363] C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR^{30'}、-SR^{30'}、-N(R^{30'})₂、-C(O)R^{30'}、-C(O)N(R^{30'})₂、-N(R^{30'})C(O)R^{30'}、-C(O)OR^{30'}、-OC(O)R^{30'}、-S(O)R^{30'}、-S(O)₂R^{30'}、-P(O)(OR^{30'})₂、-OP(O)(OR^{30'})₂、-NO₂、=O、=S、=N(R^{30'})、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基-R^{30'}、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基。

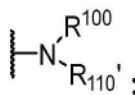
[0364] 在一些实施方案中, $R^{51'}$ 的 $R^{30'}$ 在每次出现时独立地选自氢; C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

[0365] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐;

[0366] R^1 选自: $-OH$ 和 ;

[0367] R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基, 其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环, 其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

[0368] R^3 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基, 其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环, 其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基; 并且

[0369] R^4 选自 ;

[0370] R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基, 其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环, 其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基;

[0371] R^6 和 R^7 联合以形成 ;

[0372] R^{22} 选自任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的 C_{3-10} 碳环以及 $-P(=O)(R^{24})_2$;

[0373] R^{100} 选自:

[0374] 氢和 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$; 以及

[0375] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基, 其中其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环; 以及

[0376] C_{3-20} 碳环和3至20元杂环, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{2-6} 炔基;

[0377] $R^{110'}$ 选自:

[0378] 氢、 $-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 、 $-S(O)R^{51'}$ 、 $-S(O)_2R^{51'}$ 、 $-C(O)R^{51'}$ 、 $-C(O)N(R^{51'})_2$ 和 $-C(O)OR^{51'}$; 以及

[0379] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其中其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;以及

[0380] C_{3-20} 碳环和3至20元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基;

[0381] 或

[0382] R^{100} 和 $R^{110'}$ 与它们所结合的氮一起形成任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3-10元杂环:羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基和 C_1-C_6 烷氧基,其中当 R^1 是羟基时,由 R^{100} 和 R^{110} 形成的环不是未被取代的吗啉

[0383] 每个G独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

[0384] 每个D独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

[0385] 每个y选自3-20;

[0386] 每个z选自1-20;

[0387] 每个V选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

[0388] 每个T选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

[0389] 每个 R^{31} 独立地选自氢,以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;并且

[0390] R^{32} 在每次出现时独立地选自:氢;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;

[0391] 其中 R^{22} 、 R^{51} 、V和T上的任选的取代基在每次出现时独立地选自:

[0392] 卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$;

[0393] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

[0394] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;

[0395] R^{30} 在每次出现时独立地选自氢; C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10

元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、=O、=S、C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₁₀卤代烷基、-O-C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环;

[0396] R^{51'} 在每次出现时独立地选自任选地被取代的C₃₋₈碳环、任选地被取代的3-10元杂环、-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T和任选地被取代的C₅₋₃₀烷基;

[0397] 其中C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R³⁰)₂、-C(O)R³⁰、-C(O)N(R³⁰)₂、-N(R³⁰)C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-S(O)R³⁰、-S(O)₂R³⁰、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³⁰)、-CN、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基和C₂₋₆炔基;

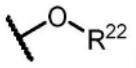
[0398] q选自1至6;

[0399] 每个p选自1或2;

[0400] 每个n选自3-7;并且

[0401] 每个W选自氢、-OH、-C₁-C₄烷基和-O(C₁-C₄烷基)。

[0402] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,

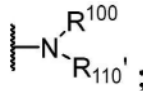
[0403] R¹选自 ;

[0404] R²²选自任选地被取代的C₁-C₆烷基;

[0405] 其中R²²上的取代基在每次出现时独立地选自:-S(O)R³⁰和-S(O)₂R³⁰,优选是-S(O)₂R³⁰;

[0406] R²选自氢和任选地被取代的C₁-C₆烷氧基;

[0407] R³选自氢和任选地被取代的C₁-C₆烷氧基;

[0408] R^{4'}选自 ;

[0409] R⁵选自氢、羟基和任选地被取代的C₁-C₆烷氧基;

[0410] R⁶和R⁷各自独立地选自氢、羟基和C₁-C₆烷氧基;或R⁶和R⁷联合以形成 , 优选地,

R⁶和R⁷联合以形成 ;

[0411] R¹⁰⁰选自:

[0412] 氢和

[0413] C₁₋₁₀烷基;

[0414] R^{110'}选自:

[0415] -S(O)R^{51'}和-S(O)₂R^{51'},优选是S(O)₂R^{51'};

[0416] R^{51'}在每次出现时独立地选自被取代的C₁₋₄烷基、任选地被取代的C₃₋₈碳环、任选地被取代的3-10元杂环、-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T和任选地被取代的C₅₋₃₀烷基;

[0417] 其中R^{51'}和T上的取代基在每次出现时独立地选自:

[0418] 卤素、-OR³⁰、-N(R³⁰)₂、-SR³⁰、-C(O)R³⁰、-C(O)N(R³⁰)₂、-N(R³⁰)C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-S(O)R³⁰、-S(O)₂R³⁰、-P(O)(OR³⁰)₂、-OP(O)(OR³⁰)₂、-NO₂、=O、=S、=N(R³⁰)和-CN;

[0419] R^{30} 在每次出现时独立地选自氢; C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 碳环和3至6元杂环,

[0420] 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-CN、- NO_2 、- NH_2 、=O、=S、 C_{1-10} 烷基、- C_{1-10} 卤代烷基、-O- C_{1-10} 烷基、 C_{3-6} 碳环和3至6元杂环;

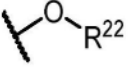
[0421] 每个D独立地选自-O-;

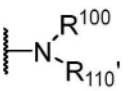
[0422] q选自1至6;

[0423] 每个z选自1-20;

[0424] 每个T选自氢和任选地被取代的- C_1 - C_6 烷基。

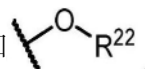
[0425] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, -OH和  R^{22} , 其中 R^{22} 是被一个或多个选自-(O- CH_2 -(CH_2)_p)_n-W和-OR³⁰的取代基取代的 C_1 - C_6 烷基;并且

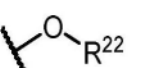
[0426] $R^{4'}$ 选自 ; 其中 R^{100} 选自:氢和 C_{1-10} 烷基;并且

[0427] $R^{110'}$ 选自:-S(O) $R^{51'}$ 和-S(O)₂ $R^{51'}$, 优选是S(O)₂ $R^{51'}$ 。

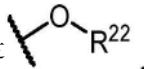
[0428] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 选自:-OH和  R^{22} 。

[0429] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 是  R^{22} , 并且 R^{22} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基, 优选是任选地被取代的 C_{2-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{22} 是任选地被取代的 C_{2-3} 烷基。

[0430] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的

化合物或盐, R^1 是  R^{22} , 并且 R^{22} 选自被取代的 C_1 - C_6 烷基, 优选是被取代的 C_{2-4} 烷基。

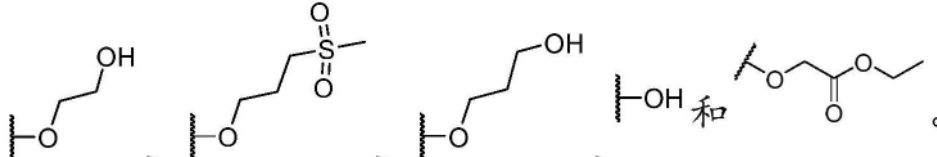
[0431] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^{22} 上的取代基独立地选自-OR³⁰、-(O- CH_2 -(CH_2)_p)_n-W、-S(O) R^{30} 、-S(O)₂ R^{30} 、=O、=S、=N(R^{30})和-CN。

[0432] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^{22} 上的任选的取代基独立地选自-OR³⁰、-S(O)₂ R^{30} 和=O。

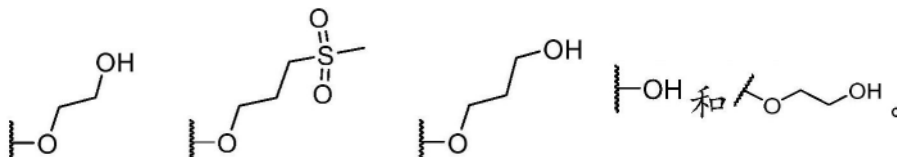
[0433] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IZ)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,-OR³⁰和-S(O)₂ R^{30} 的 R^{30} 独立地选自氢和 C_{1-10} 烷基,其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-CN、- NO_2 、- NH_2 、=O、=S、- C_{1-10} 卤代烷基、-O- C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

[0434] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,-OR³⁰和-S(O)₂ R^{30} 的 R^{30} 在每次出现时独立地选自氢和 C_{1-10} 烷基。

[0435] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合

物或盐, R^1 选自 

[0436] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合

物或盐, R^1 选自 

[0437] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合

物或盐, R^4 是 $\text{---N}^{\text{R}^{100}}_{\text{R}^{110'}}$ 。在一些情况下, $\text{---N}^{\text{R}^{100}}_{\text{R}^{110'}}$ 的 R^{100} 选自: 氢和 C_{1-10} 烷基。

[0438] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, $\text{---N}^{\text{R}^{100}}_{\text{R}^{110'}}$ 的 $\text{R}^{110'}$ 选自: 氢、 $\text{---S(O)R}^{51'}$ 和 $\text{---S(O)}_2\text{R}^{51'}$ 。在一些情况下, $\text{---N}^{\text{R}^{100}}_{\text{R}^{110'}}$ 的 $\text{R}^{110'}$ 选自: $\text{---S(O)}_2\text{R}^{51'}$ 。

[0439] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, $\text{R}^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被取代的 C_{3-8} 碳环、任选地被取代的 3-10 元杂环、 $\text{---((CH}_2)_q\text{---CH}_2\text{---D)}_z\text{---T}$ 和任选地被取代的 C_{5-30} 烷基。

[0440] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, $\text{R}^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被取代的 C_{3-8} 碳环、 $\text{---((CH}_2)_q\text{---CH}_2\text{---D)}_z\text{---T}$ 和任选地被取代的 C_{5-30} 烷基。

[0441] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, $\text{R}^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被取代的 C_{3-8} 碳环和 $\text{---((CH}_2)_q\text{---CH}_2\text{---D)}_z\text{---T}$ 。

[0442] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, 其中 $\text{R}^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被取代的 C_{3-8} 碳环、任选地被取代的 3-10 元杂环、 $\text{---((CH}_2)_q\text{---CH}_2\text{---D)}_z\text{---T}$ 和任选地被取代的 C_{5-30} 烷基。在一些情况下, z 是 3-10。在一些情况下, z 是 3-8。在一些情况下, z 是 4-8。在一些情况下, z 是 5-10。

[0443] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, $\text{R}^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、任选地被取代的 C_{3-6} 碳环和任选地被取代的 3 至 6 元杂环。在一些情况下, $\text{R}^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环。

[0444] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, $\text{R}^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基、饱和 C_{3-6} 碳环和饱和 5 至 6 元杂环。

[0445] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, $\text{R}^{51'}$ 在每次出现时独立地选自被取代的 C_{1-4} 烷基和饱和 C_{3-6} 碳环。

[0446] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐, $\text{R}^{51'}$ 的 C_{1-4} 烷基被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: ---OR^{30} 、 C_{3-10} 碳环和 3 至

10元杂环。

[0447] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, $R^{51'}$ 的 C_{1-4} 烷基被一个或多个选自 $-OR^{30}$ 和饱和 C_{3-6} 碳环的取代基取代。

[0448] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, $R^{51'}$ 的 C_{1-4} 烷基被一个或多个独立地选自 $-OR^{30}$ 和 $-((CH_2)_q-CH_2-D)_z-T$ 的取代基取代,其中 z 是3至20, D 是 $-O-$,并且 T 选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

[0449] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, $R^{51'}$ 的 C_{1-4} 烷基被一个或多个独立地选自 $-((CH_2)_q-CH_2-D)_z-T$ 的取代基取代,其中 z 是1至20, D 是 $-O-$,并且 T 选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基。

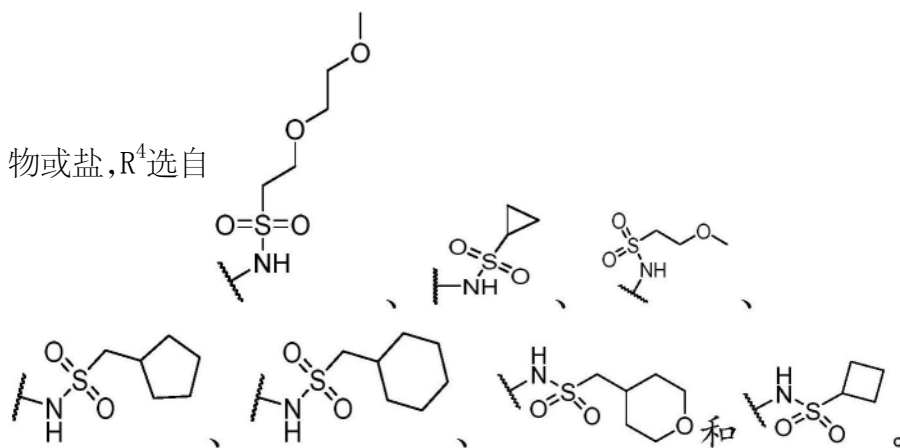
[0450] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, $R^{51'}$ 的 $-((CH_2)_q-CH_2-D)_z-T$ 的 z 选自1至10。在一些情况下, z 选自1至5。在一些情况下, z 选自3至5。

[0451] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, $R^{51'}$ 的 $-OR^{30}$ 的 R^{30} 选自氢和 C_{1-10} 烷基,其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基和 $-O-C_{1-10}$ 烷基。

[0452] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, $R^{51'}$ 的 $-OR^{30}$ 的 R^{30} 选自 C_{1-10} 烷基,其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个独立地选自 $-O-C_{1-10}$ 烷基的取代基取代。

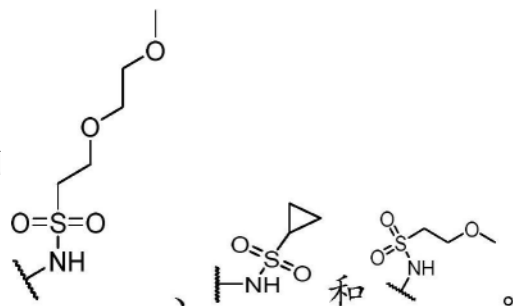
[0453] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, $R^{51'}$ 的 $-OR^{30}$ 的 R^{30} 选自 C_{1-3} 烷基,其中 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个独立地选自 $-O-C_{1-3}$ 烷基的取代基取代。

[0454] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐, R^4 选自



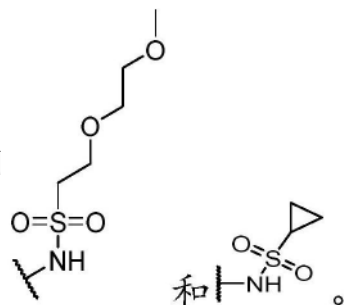
[0455] 在一些实施方案中,对于式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或盐,

物或盐, R⁴选自

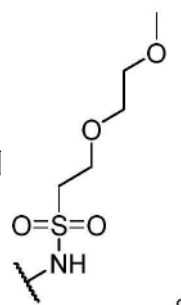


[0456] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合

物或盐, R⁴选自

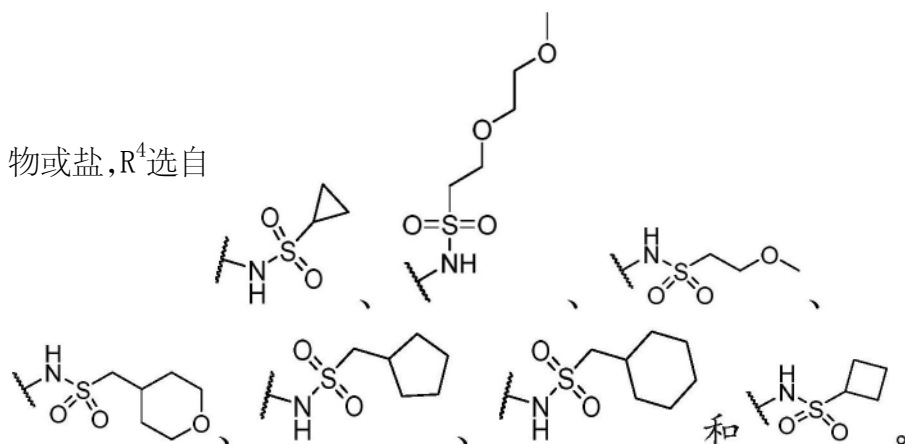


在一些情况下, R⁴选自



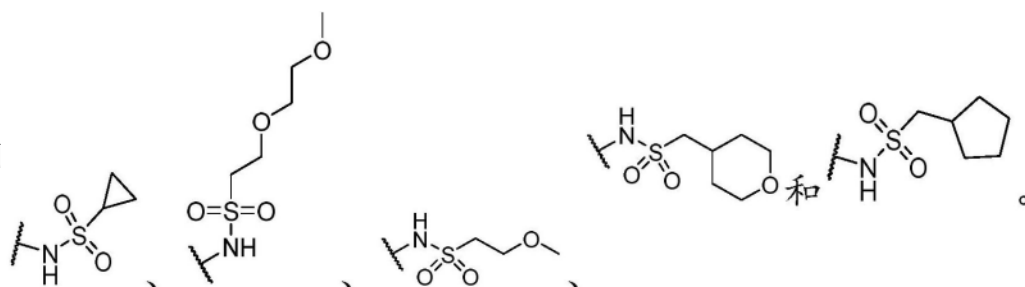
[0457] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合

物或盐, R⁴选自



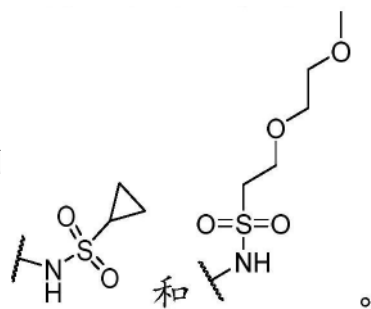
[0458] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合

物或盐, R⁴选自



[0459] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合

物或盐, R^4 选自



[0460] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐,

[0461] R^1 选自 ---O---R^{22} ;

[0462] R^{22} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0463] 其中 R^{22} 上的取代基在每次出现时独立地选自: $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$ 和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, 优选是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$, 其中 R^{30} 在每次出现时独立地选自氢和 C_{1-10} 烷基, 其中所述 C_{1-10} 烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{O}-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环。

[0464] 在一些实施方案中, 对于式 (I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF) 或 (IG) 的化合物或盐,

[0465] R^1 选自 $-\text{OH}$ 和 ---O---R^{22} ;

[0466] R^2 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基, 优选是 $-\text{OCH}_3$;

[0467] R^3 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基, 优选是 $-\text{OCH}_3$; 并且

[0468] R^4 选自 ---N---R^{100} ;

[0469] R^5 选自羟基和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基, 优选是 $-\text{OH}$;

[0470] R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基和 C_1 - C_6 烷氧基; 或 R^6 和 R^7 联合以形成 , 优选是 ;

[0471] R^{22} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0472] R^{100} 选自:

[0473] 氢和

[0474] C_{1-10} 烷基;

[0475] $R^{110'}$ 选自:

[0476] 氢和 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{51'}$, 优选是 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{51'}$;

[0477] 其中 R^{22} 、 $R^{51'}$ 和 T 上的任选的取代基在每次出现时独立地选自:

[0478] 卤素、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)_n-\text{W}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 和 $-\text{CN}$;

[0479] 以及

[0480] C_{3-10} 碳环和 3-6 元杂环, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取

代: 卤素、-OH、-NO₂、=O、=S、-CN、C₁₋₆烷基、-O-C₁₋₆烷基;

[0481] R³⁰在每次出现时独立地选自氢; C₁₋₁₀烷基、C₃₋₁₀碳环和3至10元杂环, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、=O、=S、C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₁₀卤代烷基和-O-C₁₋₁₀烷基;

[0482] R^{51'}在每次出现时独立地选自被取代的C₁₋₄烷基、任选地被取代的C₃₋₈碳环和-((CH₂)_q-CH₂-D)_z-T;

[0483] 每个D独立地选自-O-;

[0484] 每个T选自氢和任选地被取代的-C₁-C₆烷基;

[0485] z选自1至10;

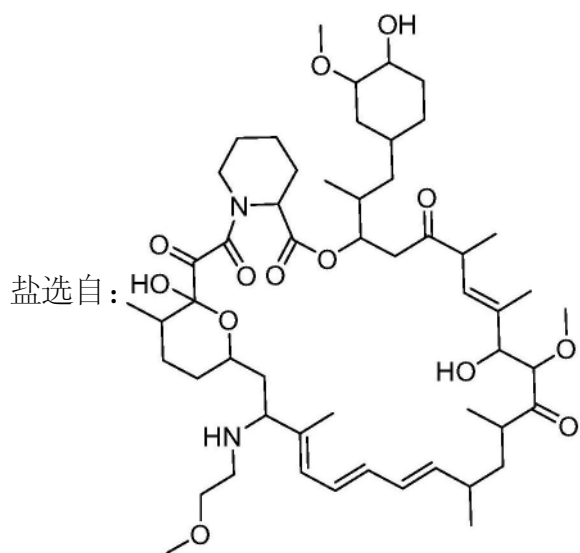
[0486] q选自1至6;

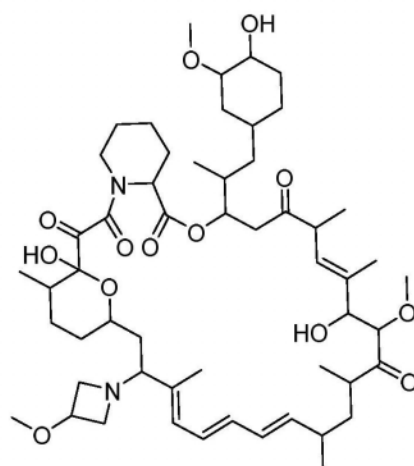
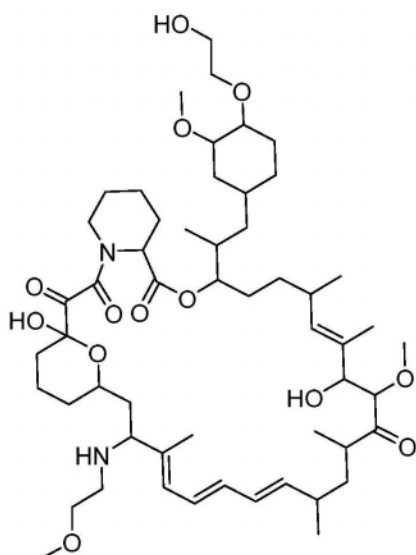
[0487] 每个p选自1或2;

[0488] 每个n选自3-7; 并且

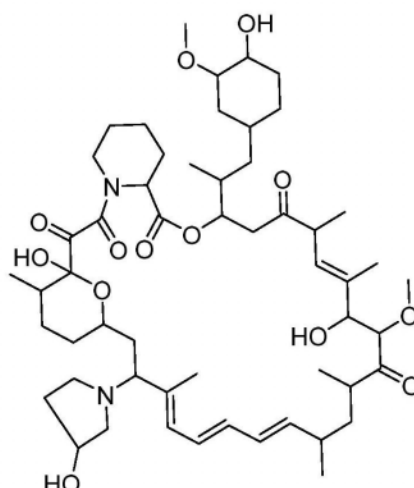
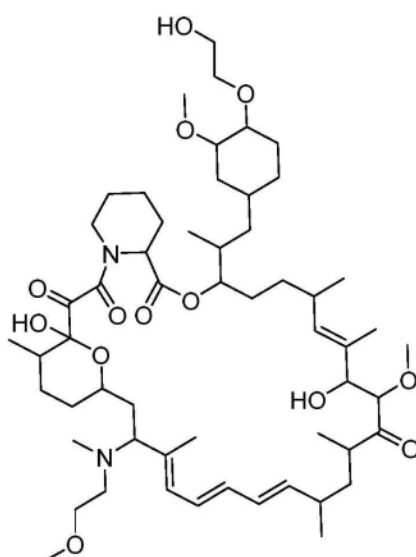
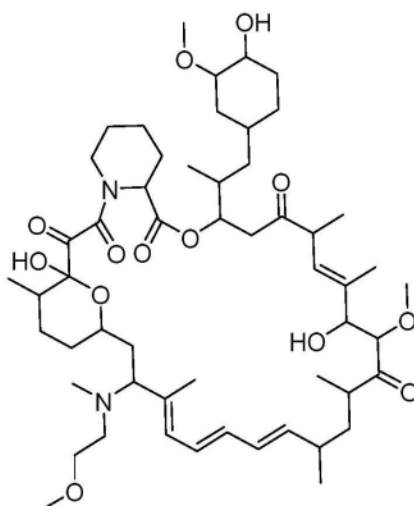
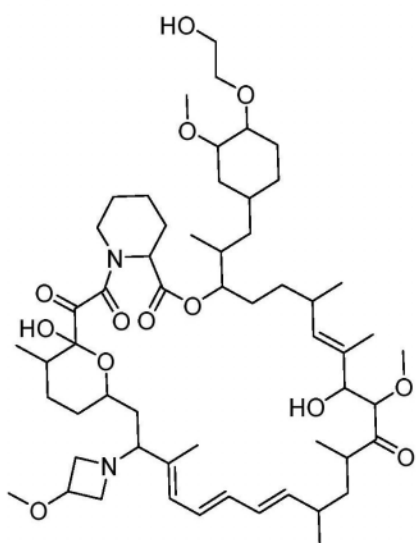
[0489] 每个W选自氢、-OH、-C₁-C₄烷基和-O(C₁-C₄烷基)。

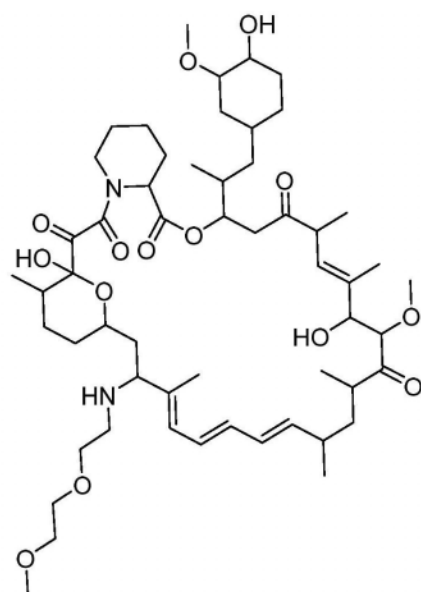
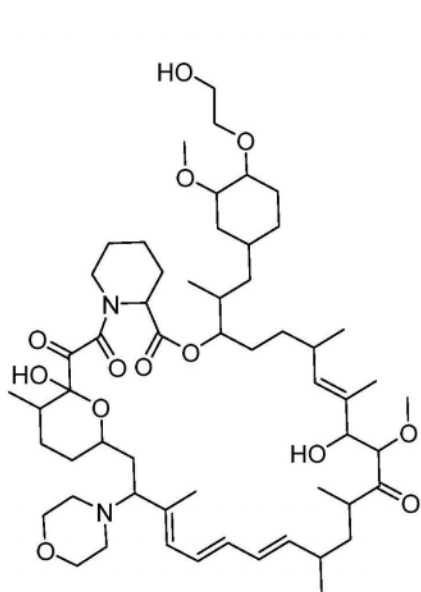
[0490] 在一些实施方案中, 式(I)、(IA)、(IB)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)或(IG)的化合物或



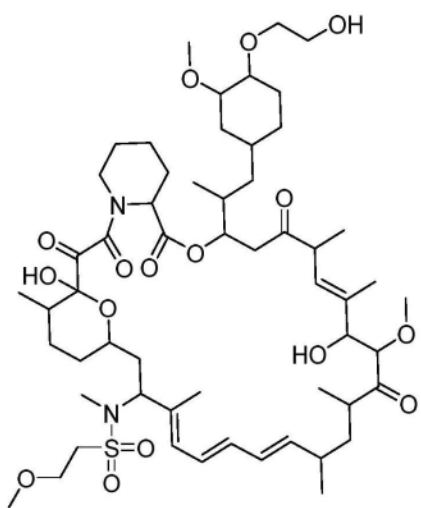
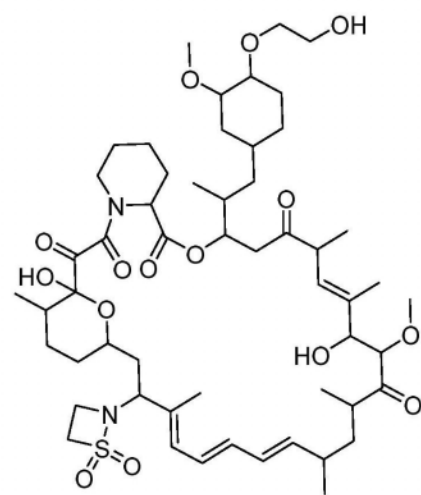
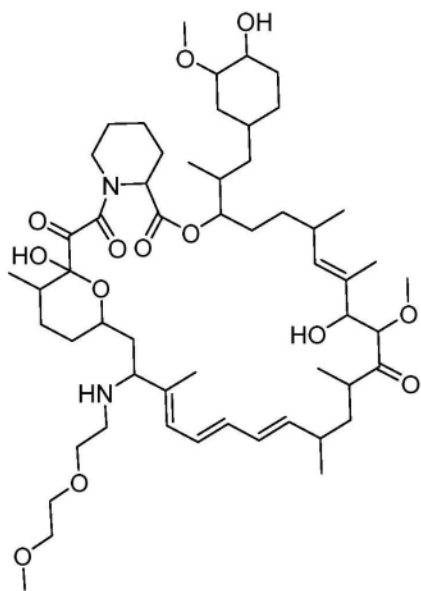


[0491]





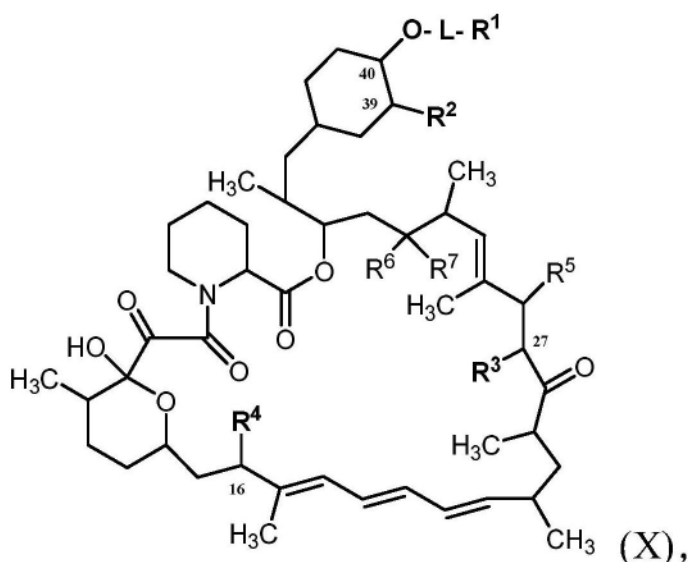
[0492]



[0493] 化合物群组2

[0494] 在第二方面,本公开提供了一种由式X结构表示的化合物:

[0495]

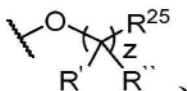


[0496] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0497] L选自任选地被取代的 C_{1-8} 亚烷基;[0498] R^1 是羧酸或羧酸电子等排体;

[0499] R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;

[0500] R^3 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;并且

[0501] R^4 选自  和任选地被取代的3至10元杂环,并且当L是任

选地被取代的 C_{3-8} 亚烷基时, R^4 进一步选自甲氧基;并且当-L- R^1 是乙酸乙酯、乙酸叔丁酯、乙酸苯甲酯或2-苯基乙酸甲酯时, R^4 不是甲氧基;

[0502] 其中 R^4 的所述任选地被取代的杂环可被一个或多个选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、=O、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;

[0503] z是0、1、2、3、4或5;

[0504] R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1-C_6 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;

[0505] R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基和 C_1-C_6 烷氧基;或 R^6 和 R^7 联合以形成 ;

[0506] R^{25} 在每次出现时独立地选自氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、-D-(CH₂-CH₂-G)_y-V、

任选地被取代的 C_{3-20} 碳环和任选地被取代的3至20元杂环,

[0507] 其中当 R^{25} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基时, C_1-C_6 烷基上的取代基在每次出现时独立地选自卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-OC(O)N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-P(O)(R^{31})_2$ 、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基- CN 、 $-O-C_{1-10}$ 烷基- $C(O)OR^{31}$ 、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-20} 碳环和3至20元杂环;

[0508] 其中当 R^{25} 是任选地被取代的 C_{3-20} 碳环或任选地被取代的3至20元杂环时, C_{3-20} 碳环和3至20元杂环上的取代基在每次出现时独立地选自卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基;

[0509] 其中D选自键或 $-O-$;

[0510] 每个G独立地选自 $-O-$ 、 $-NR^{32}-$ 、 $-S-$ 或 $-SO_2-$;

[0511] 每个y选自1-20;

[0512] 每个V选自氢和任选地被取代的 $-C_1-C_6$ 烷基;

[0513] R^{30} 在每次出现时独立地选自氢; C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-OSi(C_1-C_6\text{烷基})_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;

[0514] R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、卤素、 $-OR^{31}$ 和任选地被一个或多个独立地选自卤素和 $-OR^{31}$ 的取代基取代的 C_{1-8} 烷基;并且

[0515] R^{31} 在每次出现时独立地选自:氢;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3至12元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-OSi(C_1-C_6\text{烷基})_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基- OH 、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3至12元杂环;

[0516] R^{32} 在每次出现时独立地选自:氢;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;并且

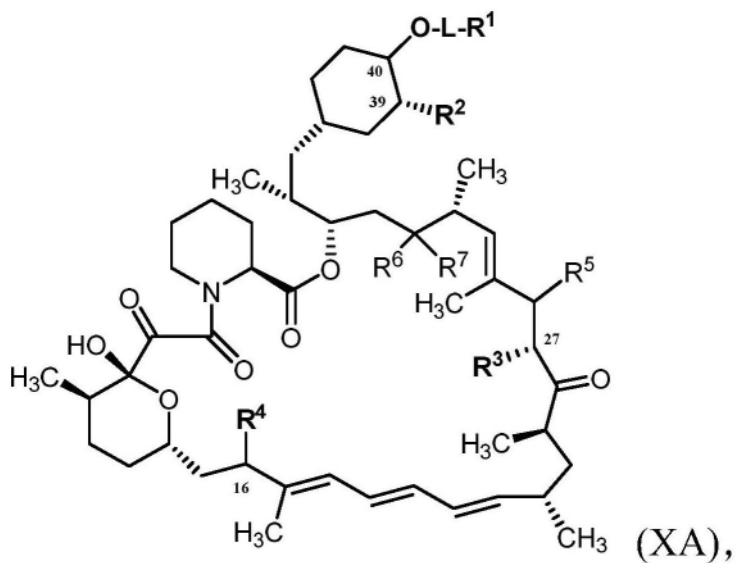
[0517] 其中V和L上的取代基在每次出现时独立地选自:

[0518] 卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$;

[0519] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

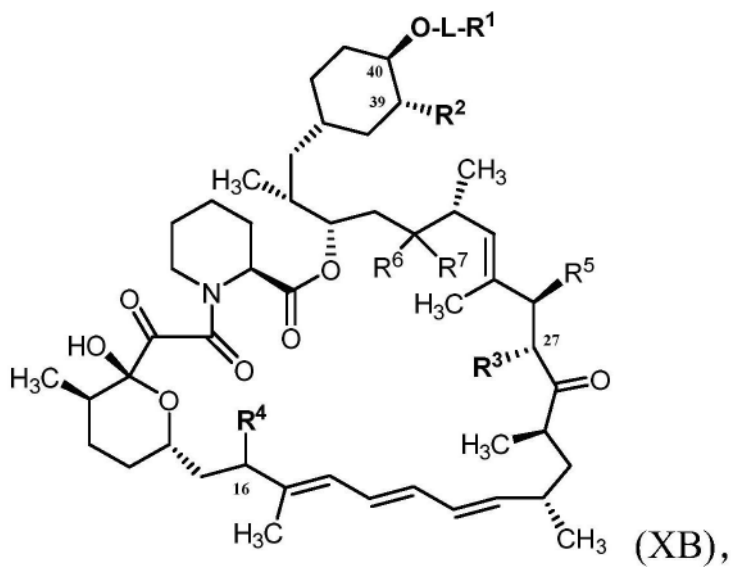
[0520] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{2-6} 烯基和 C_{2-6} 炔基。

[0521] 在某些实施方案中,式(X)化合物由式(XA):



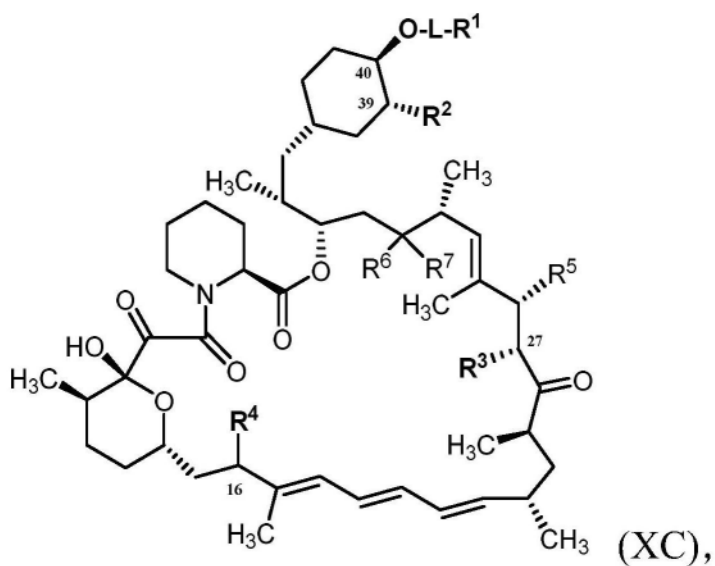
或其盐表示。

[0522] 在某些实施方案中,式(X)化合物由式(XB):



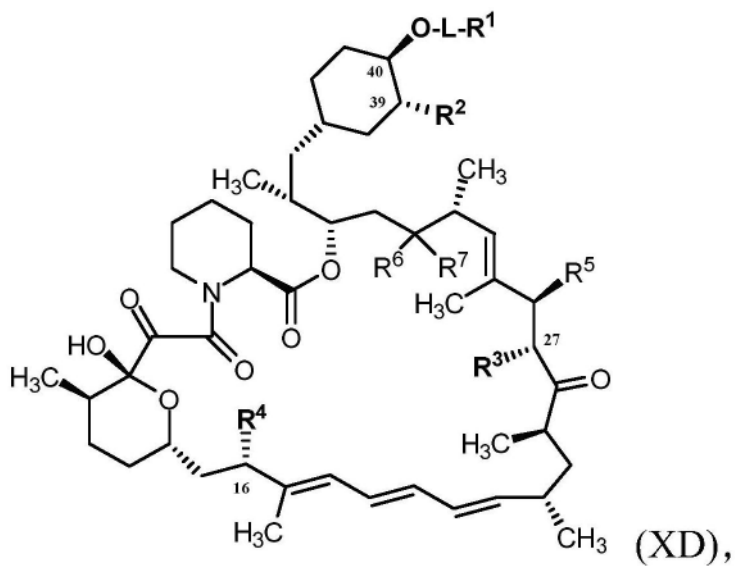
或其盐表示。

[0523] 在某些实施方案中,式(X)化合物由式(XC):



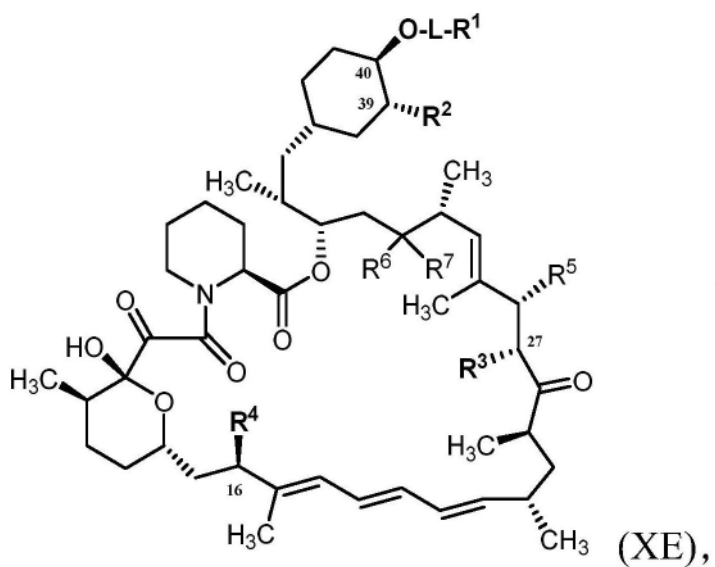
或其盐表示。

[0524] 在某些实施方案中,式(X)化合物由式(XD):



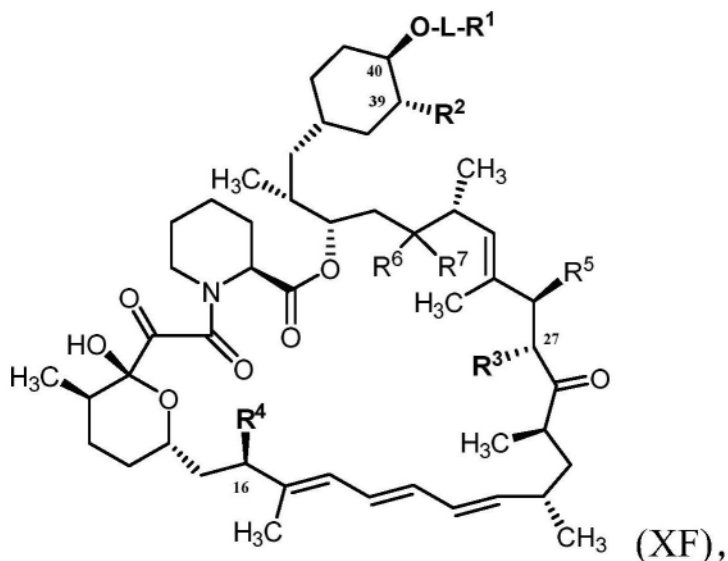
或其盐表示。

[0525] 在某些实施方案中,式(X)化合物由式(XE):



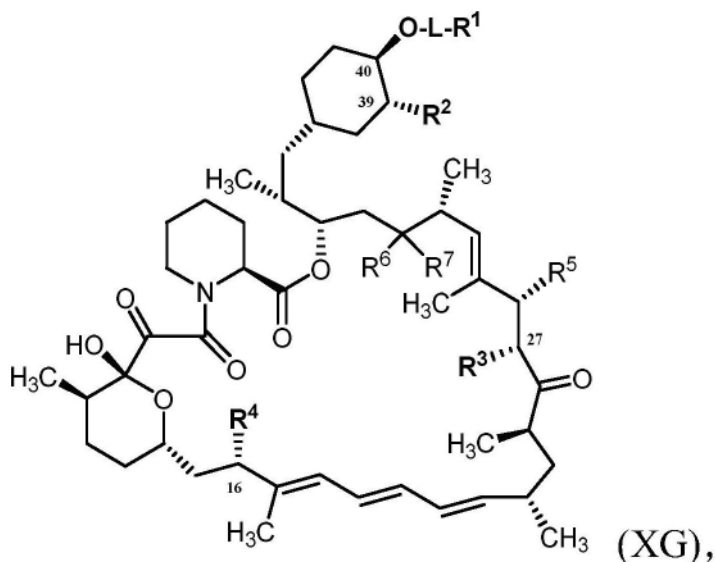
或其盐表示。

[0526] 在某些实施方案中,式(X)化合物由式(XF):



或其盐表示。

[0527] 在某些实施方案中,式(X)化合物由式(XG):



或其盐表示。

[0528] 在某些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,R¹是羧酸电子等排体。羧酸官能团可为药效团的重要成分,然而,这个部分的存在也可导致显著缺陷,包括代谢不稳定性、毒性以及有限的跨生物膜被动扩散。为避免潜在缺点,同时保留羧酸部分的所需属性,R¹可选自羧酸电子等排体。羧酸电子等排体是相对于羧酸基团,显示类似或改善的物理性质和生物学性质的化学部分。

[0529] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,R¹的羧酸电子等排体选自:酯、异羟肟酸、异羟肟酸酯、膦酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸、砷、磺酰胺、酰基磺酰胺、磺酰脲、酰基脲、四唑、噻唑烷二酮、噁唑烷二酮、噁二唑-5(4H)-酮、噻二唑-5(4H)-硫酮、噁噻二唑-2-氧化物、噁二唑-5(4H)-硫酮、异噁唑、特特拉姆酸、环戊烷1,3-二酮、环戊烷1,2-二酮、方酸和被取代的酚。

[0530] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,R¹的羧酸电子等排体选自:异羟肟酸、异羟肟酸酯、膦酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸、砷、磺酰胺、酰基磺酰胺、磺酰脲、酰基脲、四唑、噻唑烷二酮、噁唑烷二酮、噁二唑-5(4H)-酮、噻

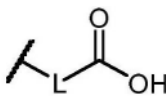
二唑-5(4H)-硫酮、噁唑二唑-2-氧化物、噁二唑-5(4H)-硫酮、异噁唑、特特拉姆酸、环戊烷1,3-二酮、环戊烷1,2-二酮、方酸和被取代的酚。

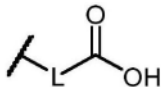
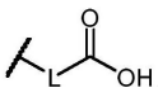
[0531] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐, $-L-R^1$ 的 R^1 选自:酯、羧酸、异羟肟酸、异羟肟酸酯、膦酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸、砒、磺酰胺、酰基磺酰胺、磺酰脲、酰基脲、四唑、噻唑烷二酮、噁唑烷二酮、噁二唑-5(4H)-酮、噻二唑-5(4H)-硫酮、噁唑二唑-2-氧化物、噁二唑-5(4H)-硫酮、异噁唑、特特拉姆酸、环戊烷1,3-二酮、环戊烷1,2-二酮、方酸和被取代的酚。

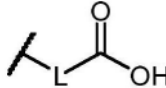
[0532] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐, $-L-R^1$ 的 R^1 选自:羧酸、异羟肟酸、异羟肟酸酯、膦酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸、磺酰胺、砒、酰基磺酰胺、磺酰脲、酰基脲、四唑、噻唑烷二酮、噁唑烷二酮、噁二唑-5(4H)-酮、噻二唑-5(4H)-硫酮、噁唑二唑-2-氧化物、噁二唑-5(4H)-硫酮、异噁唑、特特拉姆酸、环戊烷1,3-二酮、环戊烷1,2-二酮、方酸和被取代的酚。

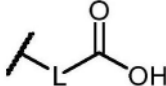
[0533] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,当 $-L-R^1$ 的 R^1 选自:羧酸、异羟肟酸、异羟肟酸酯、膦酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸、磺酰胺、砒、酰基磺酰胺、磺酰脲、酰基脲、四唑、噻唑烷二酮、噁唑烷二酮、噁二唑-5(4H)-酮、噻二唑-5(4H)-硫酮、噁唑二唑-2-氧化物、噁二唑-5(4H)-硫酮、异噁唑、特特拉姆酸、环戊烷1,3-二酮、环戊烷1,2-二酮、方酸和被取代的酚时, R^4 不是甲氧基。

[0534] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,当 $-L-R^1$ 的 R^1 选自:酯、羧酸、异羟肟酸、异羟肟酸酯、膦酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸、磺酰胺、砒、酰基磺酰胺、磺酰脲、酰基脲、四唑、噻唑烷二酮、噁唑烷二酮、噁二唑-5(4H)-酮、噻二唑-5(4H)-硫酮、噁唑二唑-2-氧化物、噁二唑-5(4H)-硫酮、异噁唑、特特拉姆酸、环戊烷1,3-二酮、环戊烷1,2-二酮、方酸和被取代的酚时, R^4 不是甲氧基。

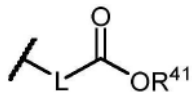
[0535] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐, $-L-R^1$ 的 R^1 是羧酸。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由表示。在一些实施方案

中,当 $-L-R^1$ 由表示时, R^4 不是甲氧基。在一些实施方案中,当 $-L-R^1$ 由表示时,

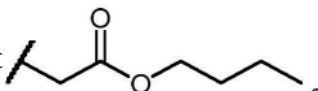
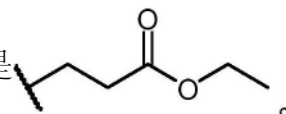
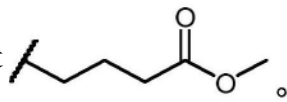
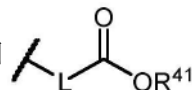
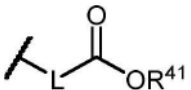
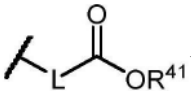
L是未被取代的。在一些实施方案中,当 $-L-R^1$ 由表示,并且L选自 C_{3-8} 亚

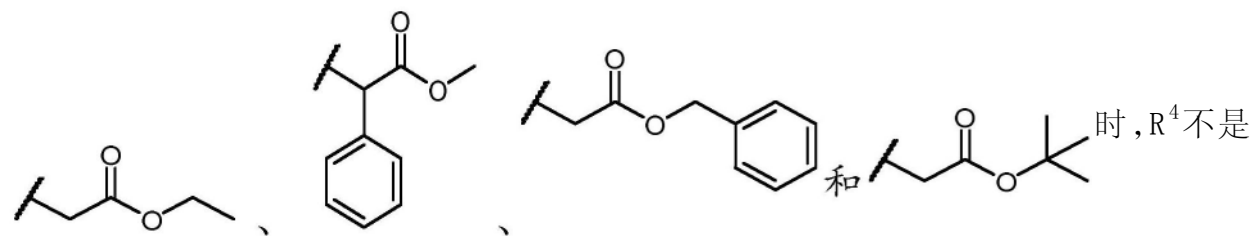
烷基时,L是未被取代的。在一些实施方案中,当 $-L-R^1$ 由表示,并且L选自 C_{1-2} 亚

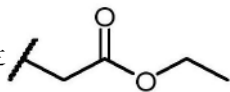
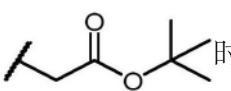
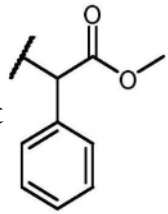
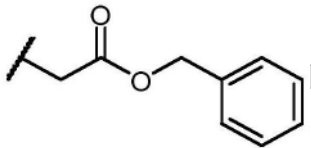
烷基时,L是被取代的。

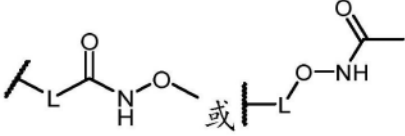
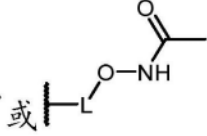
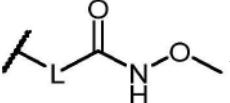
[0536] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐, $-L-R^1$ 的 R^1 是酯。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由表示。在一些实施方案

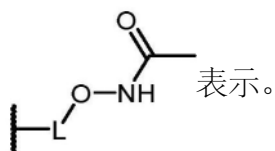
中, R^{41} 选自 C_{1-6} 烷基和苯甲基。在一些实施方案中, R^{41} 是 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{41} 是 C_{1-4} 烷基。在一些实施方案中, R^{41} 是甲基。在一些实施方案中, R^{41} 是乙基。在一些实施方案中, R^{41} 选自异丙基和叔丁基。在一些实施方案中, R^{41} 是异丙基。在一些实施方案中, R^{41} 是正

丙基。在一些实施方案中, R^{41} 是叔丁基。在一些实施方案中, R^{41} 是正丁基。在一些实施方案中, R^{41} 是苯甲基。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 是 。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 是 。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 是 。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由  表示时, L 选自 C_{2-8} 亚烷基。在一些实施方案中, 当 $-L-R^1$ 由  表示, 并且 L 是 C_1 亚烷基时, R^4 不是甲氧基。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由  表示, R^4 不是甲氧基。在一些实施方案中, 当 $-L-R^1$ 是乙酸乙酯、乙酸叔丁酯、乙酸苯甲酯或 2-苯基乙酸甲酯时, R^4 不是甲氧基。在一些实施方案中, 当 $-L-R^1$ 选自



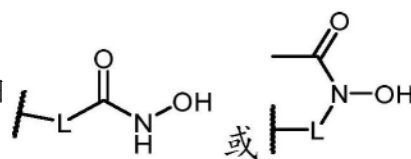
甲氧基。在一些实施方案中, 当 $-L-R^1$ 是  时, R^4 不是甲氧基。在一些实施方案中, 当 $-L-R^1$ 是  时, R^4 不是甲氧基。在一些实施方案中, 当 $-L-R^1$ 是  时, R^4 不是甲氧基。在一些实施方案中, 当 $-L-R^1$ 是  时, R^4 不是甲氧基。

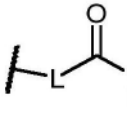
[0537] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, $-L-R^1$ 的 R^1 是异羟肟酸酯。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由  或  表示。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由  表示。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由

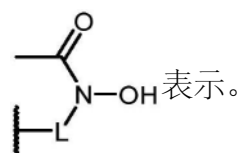


[0538] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,-L-R¹的R¹选自:异羟肟酸、膦酸、次膦酸、磺酸、亚磺酸、磺酰胺、砒、酰基磺酰胺、磺酰脲、酰基脲、四唑、噻唑烷二酮、噁唑烷二酮、噁二唑-5(4H)-酮、噻二唑-5(4H)-硫酮、噁噻二唑-2-氧化物、噁二唑-5(4H)-硫酮、异噁唑、特特拉姆酸、环戊烷1,3-二酮、环戊烷1,2-二酮、方酸和被取代的酚。

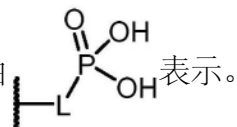
[0539] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,-L-R¹的R¹是异羟肟酸。在一些实施方案中,-L-R¹由



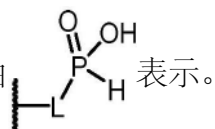
表示。在一些实施方案中,-L-R¹由  表示。在一些实施方案中,-L-R¹由



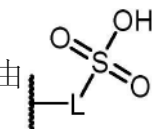
[0540] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,-L-R¹的R¹是磷酸。在一些实施方案中,-L-R¹由

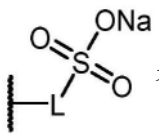


[0541] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,-L-R¹的R¹是膦酸。在一些实施方案中,-L-R¹由

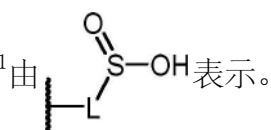


[0542] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,-L-R¹的R¹是磺酸。在一些实施方案中,-L-R¹由



R¹的羧酸电子等排体可为盐,例如-L-R¹由  表示。

[0543] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,-L-R¹的R¹是亚磺酸。在一些实施方案中,-L-R¹由



[0544] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

物或盐,-L-R¹的R¹是磺酰胺。在一些实施方案中,-L-R¹由 或 表示。在

一些实施方案中,-L-R¹由 表示。在一些实施方案中,-L-R¹由 表示。

[0545] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

物或盐,-L-R¹的R¹是砜。在一些实施方案中,-L-R¹由 表示。

[0546] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

物或盐,-L-R¹的R¹是酰基磺酰胺。在一些实施方案中,-L-R¹由 或 表示。

表示。在一些实施方案中,-L-R¹由 表示。在一些实施方案中,-L-R¹由

表示。

[0547] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

物或盐,-L-R¹的R¹是磺酰脲。在一些实施方案中,-L-R¹由 表示。

[0548] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

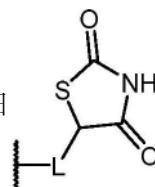
物或盐,-L-R¹的R¹是酰基脲。在一些实施方案中,-L-R¹由 表示。

[0549] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

物或盐,-L-R¹的R¹是四唑。在一些实施方案中,-L-R¹由 表示。

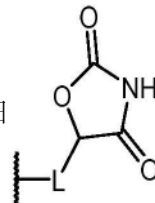
[0550] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

物或盐, -L-R¹的R¹是噻唑烷二酮。在一些实施方案中, -L-R¹由



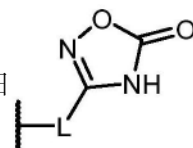
[0551] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, -L-R¹的R¹是噁唑烷二酮。在一些实施方案中, -L-R¹由



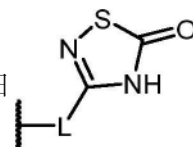
[0552] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, -L-R¹的R¹是噁二唑-5(4H)-酮。在一些实施方案中, -L-R¹由



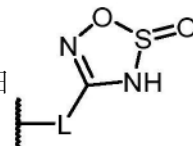
[0553] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, -L-R¹的R¹是噻二唑-5(4H)-硫酮。在一些实施方案中, -L-R¹由



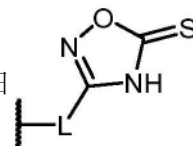
[0554] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, -L-R¹的R¹是噁噻二唑-2-氧化物。在一些实施方案中, -L-R¹由



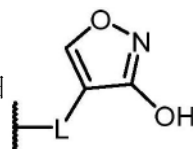
[0555] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, -L-R¹的R¹是噁二唑-5(4H)-硫酮。在一些实施方案中, -L-R¹由



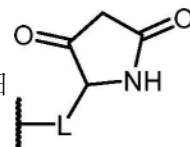
[0556] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, -L-R¹的R¹是异噁唑。在一些实施方案中, -L-R¹由

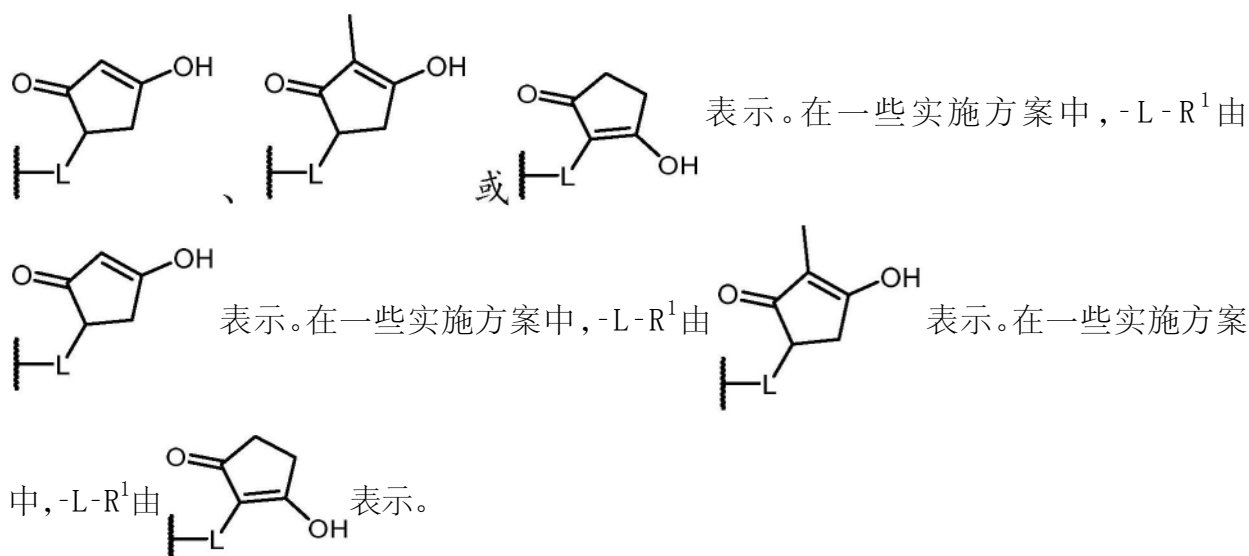


[0557] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, -L-R¹的R¹是特特拉姆酸。在一些实施方案中, -L-R¹由

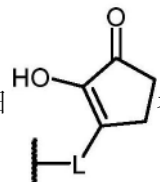


[0558] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, -L-R¹的R¹是环戊烷1,3-二酮。在一些实施方案中, -L-R¹由



[0559] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

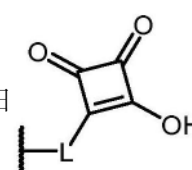
物或盐, $-L-R^1$ 的 R^1 是环戊烷 1,2-二酮。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由



表示。

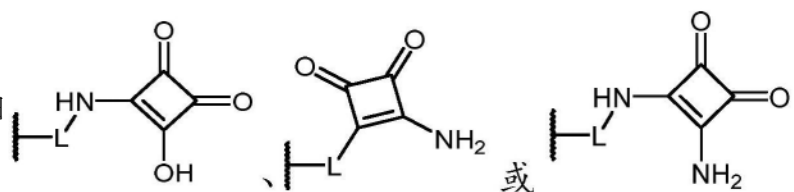
[0560] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, $-L-R^1$ 的 R^1 是方酸。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由



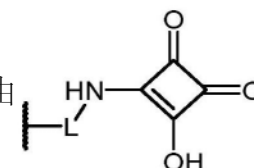
表示。在一些实施方案

中, $-L-R^1$ 由

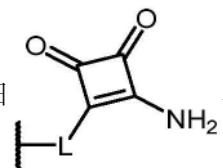


表示。在一些实施方

案中, $-L-R^1$ 由

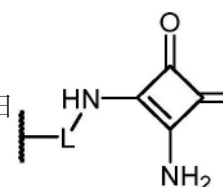


表示。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 由



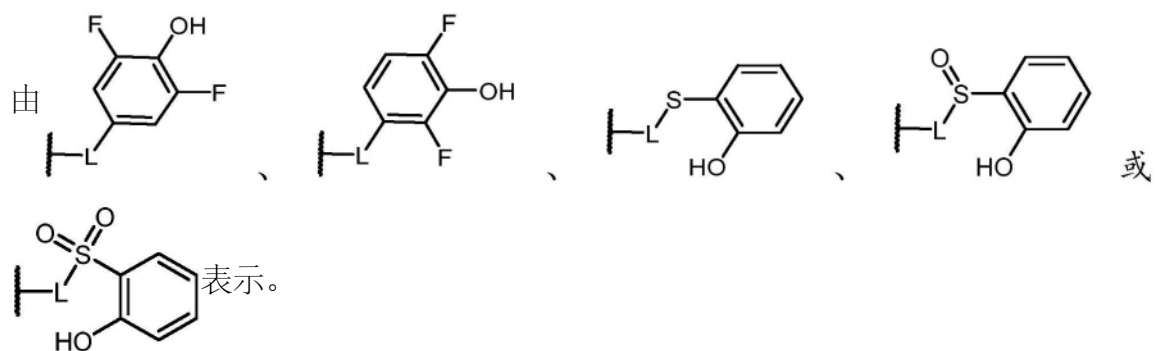
表示。在

一些实施方案中, $-L-R^1$ 由

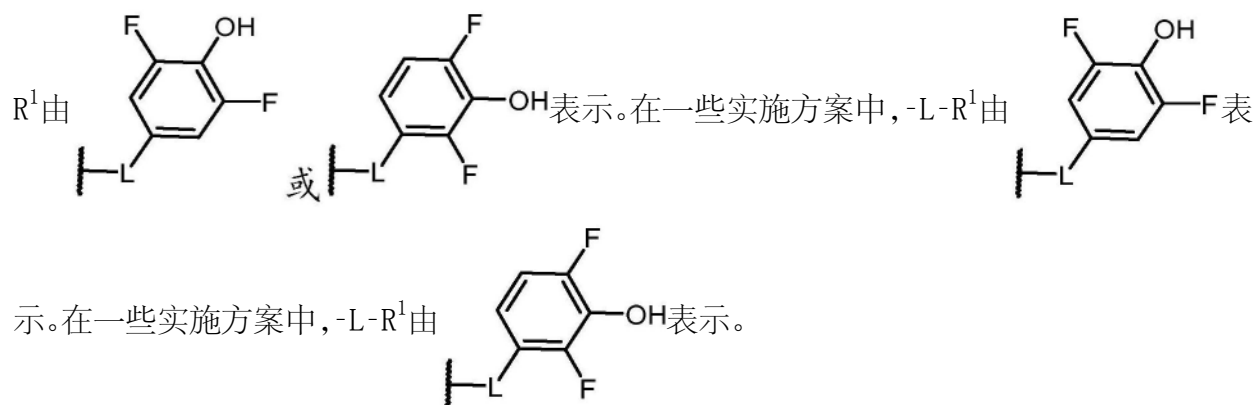


表示。

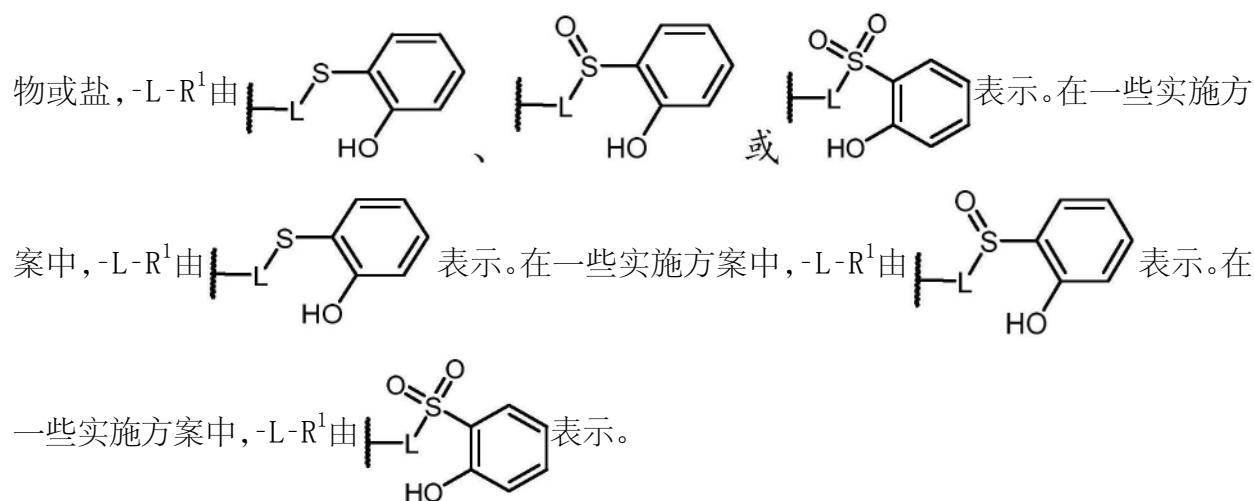
[0561] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, $-L-R^1$ 的 R^1 是被取代的酚。在一些实施方案中, $-L-R^1$ 的被取代的酚任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-S^-$ 、 $-S(O)^-$ 和 $-S(O)_2^-$ 。在一些实施方案中, $-L-R^1$



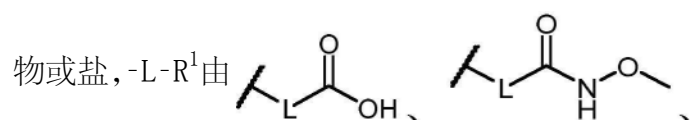
[0562] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, -L-R¹ 的被取代的酚被一个或多个选自卤素的取代基取代。在一些实施方案中, -L-

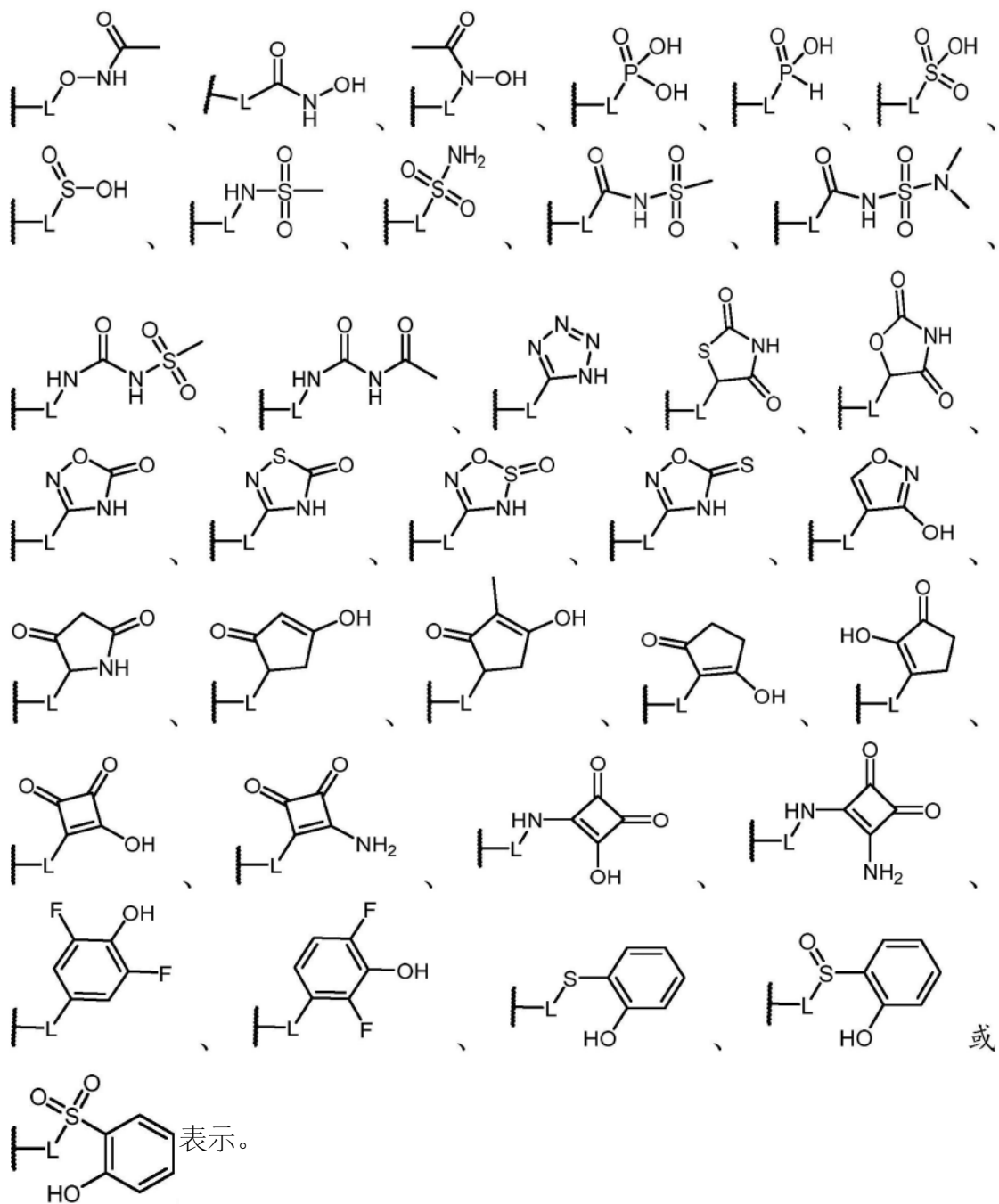


[0563] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, -L-R¹ 由

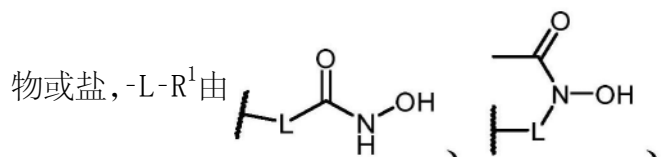


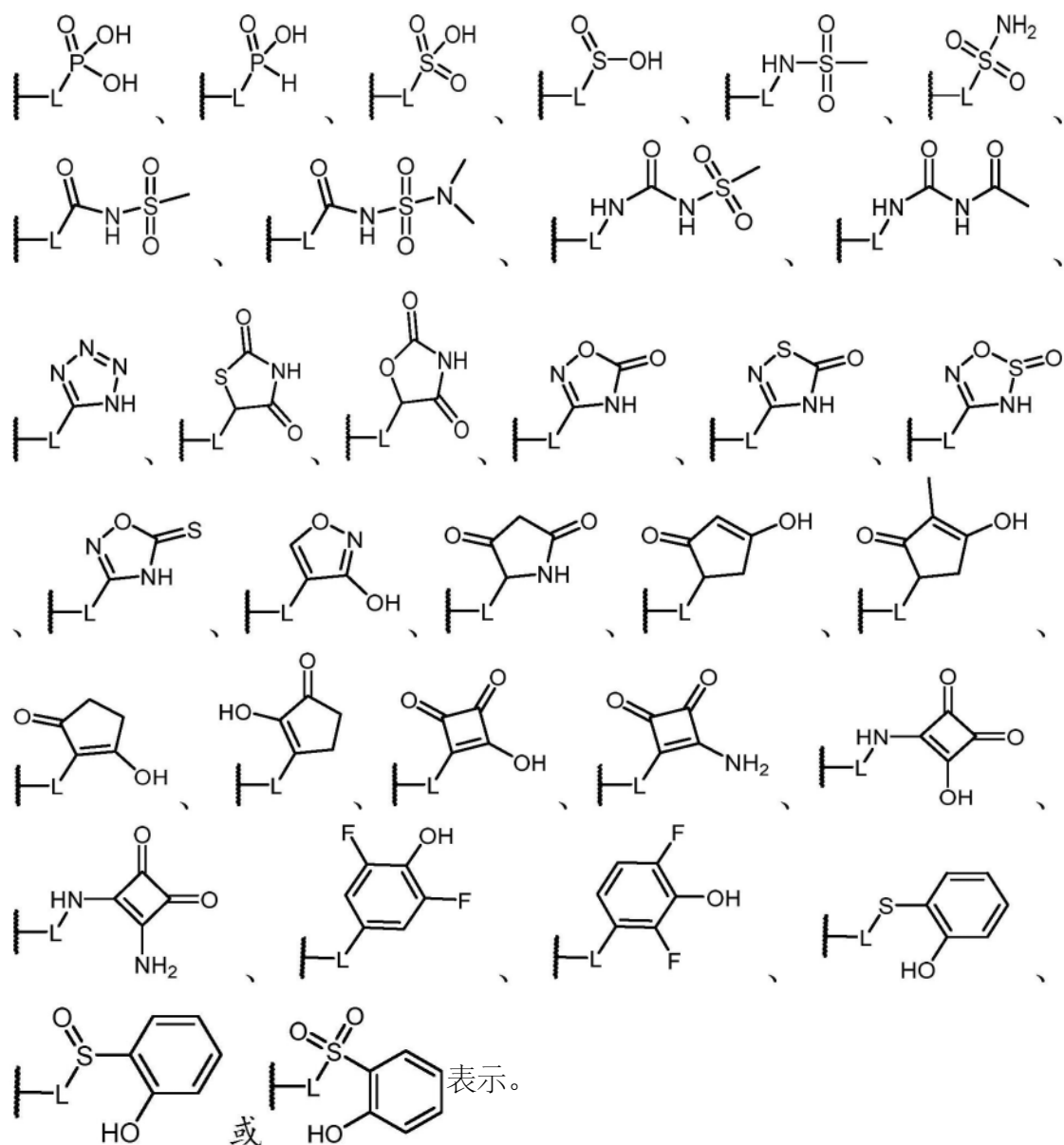
[0564] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, -L-R¹ 由





[0565] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合





[0566] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

物或盐, -L-R¹由 、或表示。

[0567] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L是任选地被取代的C₁₋₈亚烷基。在一些实施方案中,任选地被取代的C₁₋₈亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基。在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,当L是任选地被取代的C₁₋₂亚烷基时,R⁴不是甲氧基。在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OR³⁰、-N(R³⁰)₂、-SR³⁰、-C(O)R³⁰、-C(O)N(R³⁰)₂、-N(R³⁰)C(O)R³⁰、-C(O)OR³⁰、-OC(O)R³⁰、-S(O)R³⁰、-S(O)₂R³⁰、-NO₂、=O、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀卤代烷基和-CN。在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L任选地被一个或多个独立地选自

以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)_n$ -W、 $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基和-CN。在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基和-CN。在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L是未被取代的,例如L是亚甲基、亚乙基或亚丙基。

[0568] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L是任选地被取代的 C_{1-8} 亚烷基,其中L任选地被一个或多个独立地选自 $-(\text{O}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_p)_n$ -W的取代基取代,其中每个p选自1或2;每个n选自3-7;并且每个W选自氢、-OH、 $-\text{C}_1-\text{C}_4$ 烷基和 $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4\text{烷基})$ 。

[0569] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,当L是任选地被取代的 C_{3-8} 亚烷基时, R^4 进一步选自甲氧基。

[0570] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L是任选地被取代的 C_{3-8} 亚烷基,所述 C_{3-8} 亚烷基选自亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基,其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基和-CN。在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基和-CN。

[0571] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L是被取代的 C_{1-8} 亚烷基。在一些实施方案中,被取代的 C_{1-8} 亚烷基选自亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、亚己基、亚庚基和亚辛基。

[0572] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,当L是被取代的 C_{3-8} 亚烷基时, R^4 进一步选自甲氧基。

[0573] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{3-8} 亚烷基: 卤素、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基和-CN。

[0574] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,L是被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{3-8} 亚烷基: 卤素、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})\text{C}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{30}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{30}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $=\text{O}$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 卤代烷基和-CN。

[0575] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐, R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、 $-\text{NO}_2$ 和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 和 C_1-C_6 烷氧基。

[0576] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

物或盐, R^2 选自氢和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^2 选自氢和 $-OMe$ 。在一些实施方案中, R^2 是 $-OMe$ 。

[0577] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^3 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基, 其中取代基在每次出现时独立地选自羟基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^3 选自氢和 C_1-C_6 烷氧基。

[0578] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^3 选自 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^3 是 $-OMe$ 。

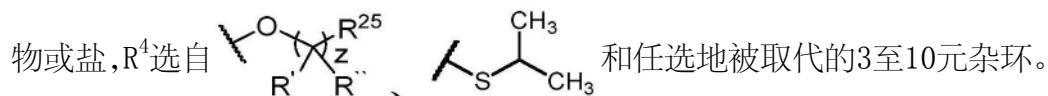
[0579] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基, 其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 和 C_1-C_6 烷氧基。

[0580] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^5 是羟基。

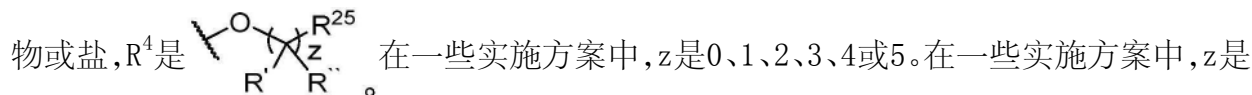
[0581] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基和 C_1-C_6 烷氧基。在一些情况下, R^6 和 R^7 各自独立地选自氢和羟基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 各自是氢。在一些实施方案中, R^6 是氢, 并且 R^7 是 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^6 是氢, 并且 R^7 是。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 联合以形成



[0582] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自

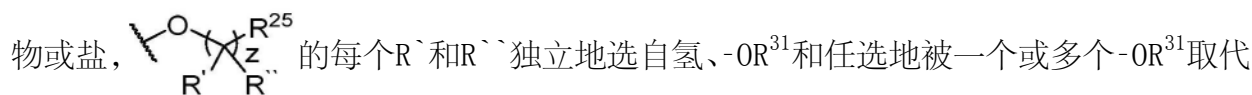


[0583] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 是



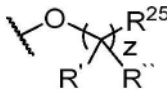
在一些实施方案中, z 是 0、1、2、3、4 或 5。在一些实施方案中, z 是 1、2、3、4 或 5。在一些实施方案中, z 是 1、2 或 3。在一些实施方案中, z 是 2、3 或 4。在一些实施方案中, 当 z 是 0 时, R^{25} 选自: 任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 3 至 10 元杂环和任选地被取代的 C_{3-10} 碳环。在一些实施方案中, 当 z 是 1 时, R^{25} 选自: 任选地被取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被取代的 3 至 10 元杂环和任选地被取代的 C_{3-10} 碳环。

[0584] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐,

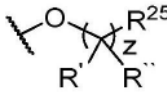
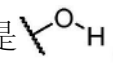


的每个 R' 和 R'' 独立地选自氢、 $-OR^{31}$ 和任选地被一个或多个 $-OR^{31}$ 取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R' 和 R'' 是相同取代基, 例如 R' 是甲基, 并且 R'' 是甲基, 或 R' 是氢, 并且 R'' 是氢。在一些实施方案中, 每个 R' 和 R'' 独立地选自不同取代基, 例如 R' 是甲基, 并且 R'' 是乙基。在一些实施方案中, 每个 R' 和 R'' 独立地选自氢和任选地被一个或多个 $-OR^{31}$ 取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R' 和 R'' 各自是任选地被一个或多个 $-OR^{31}$ 取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R' 和 R'' 各自是氢。

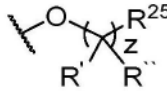
[0585] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐,

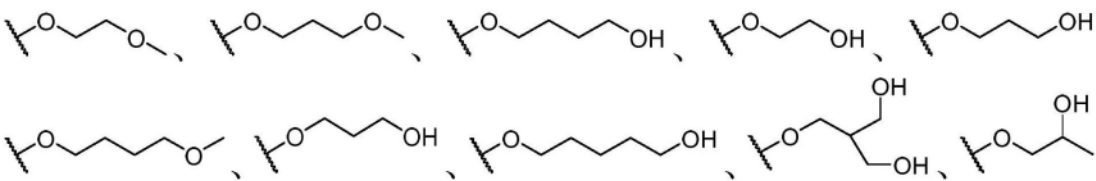
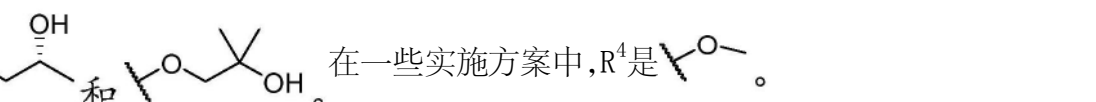
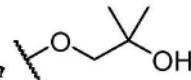
物或盐,  的 R^{25} 选自氢、任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基、 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 、任选地被取代的3至10元杂环和任选地被取代的 C_{3-10} 碳环。

[0586] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

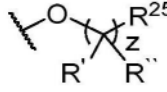
 的 R^{25} 是氢。在一些实施方案中, R^4 是.

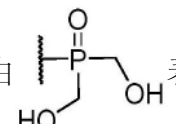
[0587] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

 的 R^{25} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{25} 的任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基被一个或多个选自-OH和-O- C_{1-6} 烷基的取代基取代。在一些实施方案中, R^4

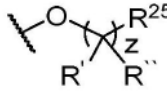
选自:


 和。在一些实施方案中, R^4 是.

[0588] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

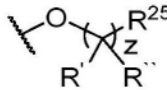
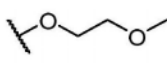
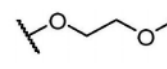
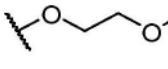
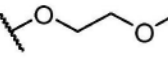
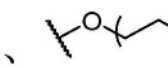
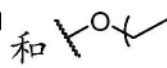
 的 R^{25} 是具有选自-P(O)(R^{31})₂的取代基的被取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中,-P(O)(R^{31})₂的 R^{31} 是被一个或多个选自-OH和-O- C_{1-6} 烷基的取代基取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^4 由

 表示。

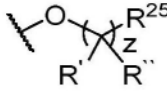
[0589] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

 的 R^{25} 是 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 。在一些实施方案中,D是键。在一些实施方案中,D是-O-。在一些实施方案中, $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 的y是1至1000。在一些实施方案中,y是1至800。在一些实施方案中,y是1至500。在一些实施方案中,y是1至300。在一些实施方案中,y是1至100。在一些实施方案中,y是1至50。在一些实施方案中,y是1至25,诸如1至10或1至8。在一些实施方案中,y是3至1000。在一些实施方案中,y是10至1000。在一些实施方案中,y是50至1000。在一些实施方案中,y是100至1000。在一些实施方案中,y是200至1000。在一些实施方案中,y是500至1000。在一些实施方案中, R^{25} 的 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 的y是3至10。在一些实施方案中, R^{25} 的 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 的y是5至10。在一些实施方案中,y是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或100。在一些实施方案中,y是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或100。

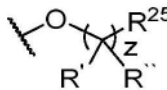
[0590] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

物或盐,  的 R^{25} 由 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 表示,并且 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 的G在每次出现时是 $-O-$ 。在一些实施方案中, R^4 选自 、 和 。在一些实施方案中, R^4 选自 、 和 。

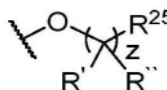
[0591] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

 的 R^{25} 由 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 表示。在一些实施方案中,D选自键或 $-O-$ 。在一些实施方案中,D是键。在一些实施方案中,D是 $-O-$ 。在一些实施方案中,当z是0时,D是键。在一些实施方案中,当z是1时,D是键。在一些实施方案中,当z是2时,D是键。在一些实施方案中,当D是 $-O-$ 时,z选自1、2、3、4或5。在一些实施方案中,当D是 $-O-$ 时,z选自2、3、4或5。

[0592] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

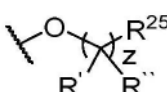
 的 R^{25} 由 $-D-(CH_2-CH_2)_y-V$ 表示,并且 $-D-(CH_2-CH_2)_y-V$ 的G在每次出现时是 $-NR^{32}-$ 。在一些实施方案中, $-NR^{32}-$ 的每个 R^{32} 独立地选自氢;以及 C_{1-10} 烷基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基和 $-O-C_{1-10}$ 烷基。

[0593] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

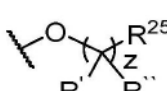
 的 R^{25} 由 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 表示,并且V是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,V的 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个独立地选自 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 的取代基取代,其中

[0594] 每个p选自1或2;每个n选自3至7;每个W选自氢、 $-OH$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基和 $-O(C_1-C_4$ 烷基)。

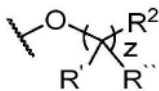
[0595] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

 的 R^{25} 由 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 表示,并且V是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,V的 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$ 。

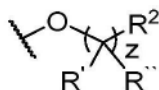
[0596] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

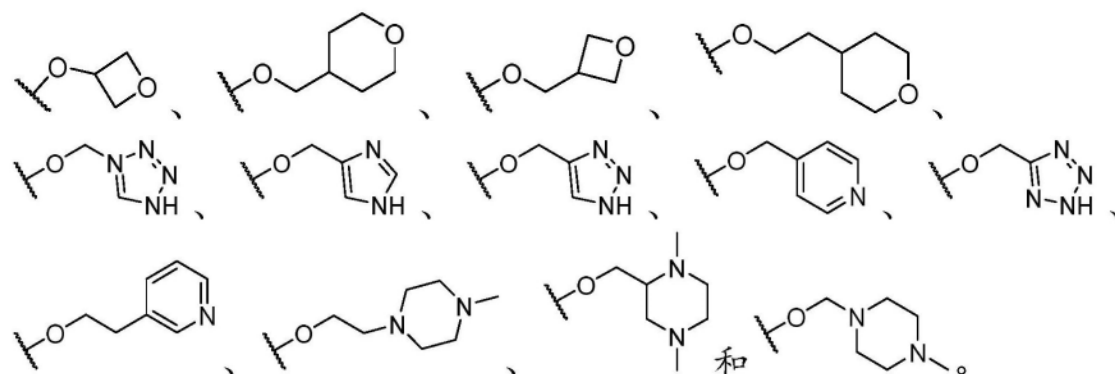
 的 R^{25} 由 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 表示,并且V是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,V的 C_1-C_6 烷基任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$ 。

[0597] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

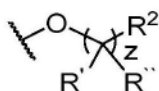
 的 R^{25} 由 $-D-(CH_2-CH_2-G)_y-V$ 表示,并且V是具有一个或多个独立地选自 $-OR^{30}$ 和 $-N(R^{30})_2$ 的取代基的被取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,V是具有一个或多个独立地选自 $-OR^{30}$ 的取代基的被取代的 C_1-C_6 烷基,其中 R^{30} 选自氢;以及 C_{1-5} 烷基、 C_{3-6} 碳环和3至6元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基和 $-O-C_{1-10}$ 烷基。

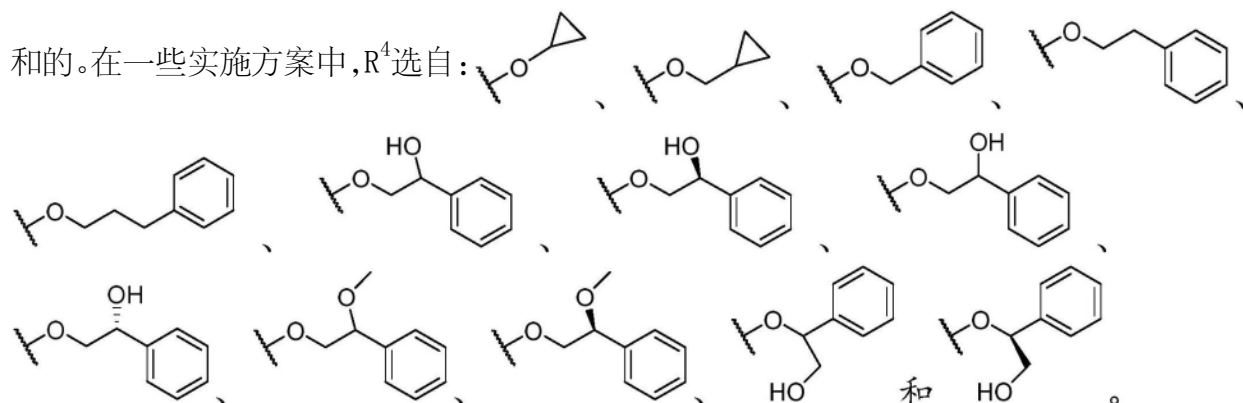
[0598] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

 的 R^{25} 是任选地被取代的3至6元杂环。在一些实施方案中,3至6元杂环是饱和的。在一些实施方案中,3至6元杂环是不饱和的。在一些实施方案中,任选地被取代的3至6元杂环包含至少一个选自氮、氧、硫以及它们的任何组合的杂原子。在一些实施方案中,任选地被取代的3至6元杂环包含至少一个选自N和O的杂原子,其中3至6元杂环任选地被 C_{1-6} 烷基取代。在一些实施方案中, R^4 选自



[0599] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐,

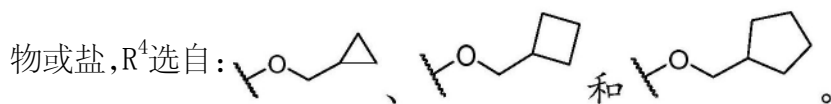
 的 R^{25} 是任选地被取代的 C_{3-10} 碳环。在一些实施方案中, R^{25} 是任选地被取代的 C_{3-6} 碳环。在一些实施方案中, C_{3-6} 碳环是饱和的。在一些实施方案中, C_{3-6} 碳环是不饱和的。在一些实施方案中, R^4 选自:



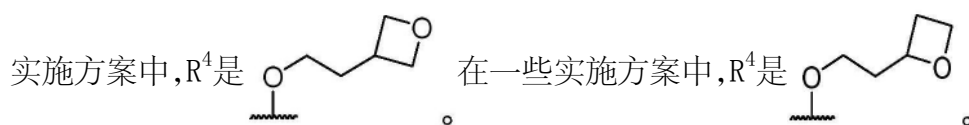
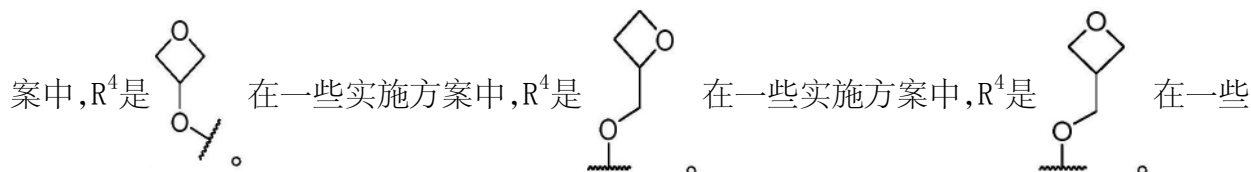
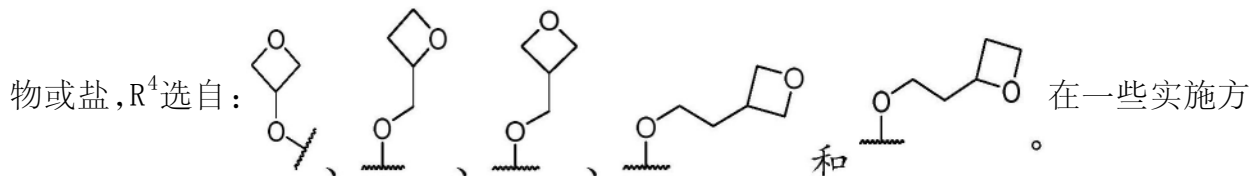
[0600] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐, R^4 是



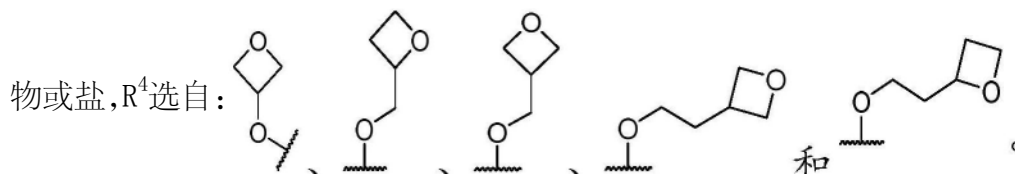
[0601] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自:



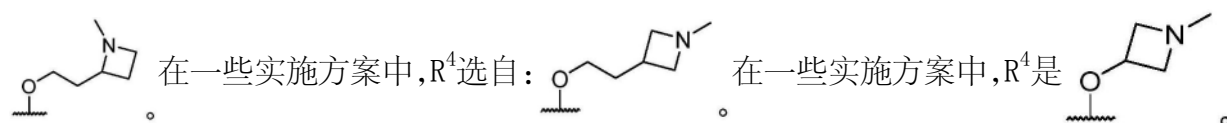
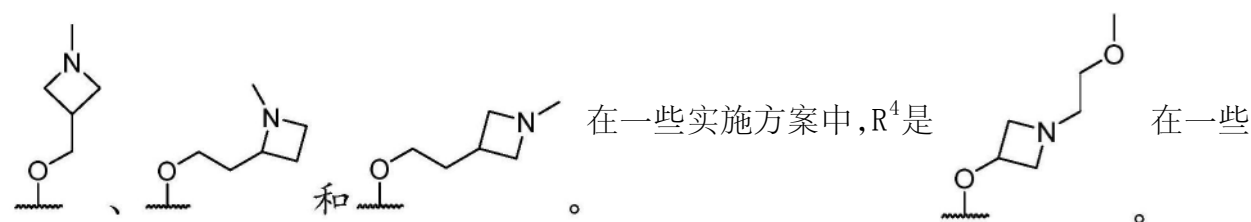
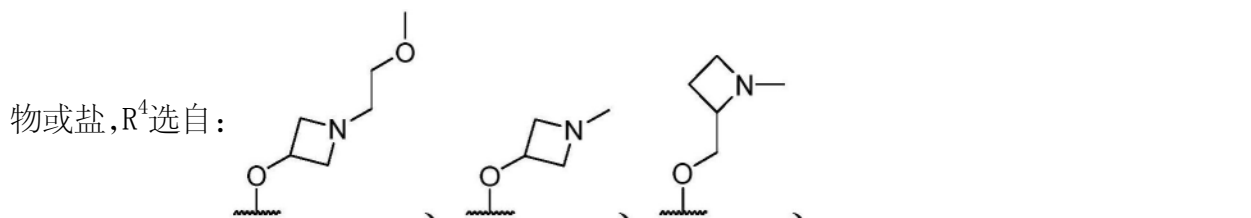
[0602] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自:



[0603] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自:

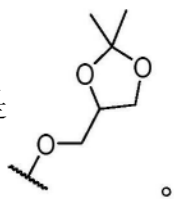


[0604] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自:

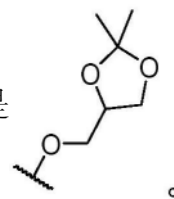


[0605] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐,当 R^1 是羟基时, R^4 不是

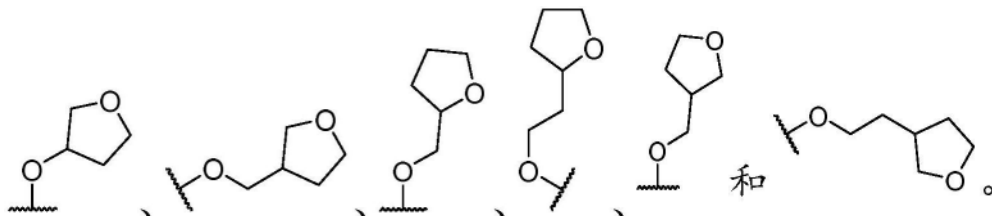


在一些实施方案中, R^4 不是

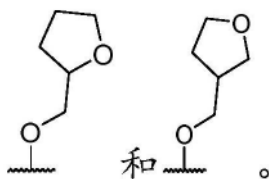


[0606] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

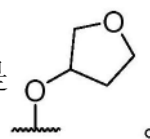
物或盐, R^4 选自:



在一些实施方案中, R^4 选自

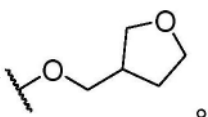


在一些实施方案中, R^4 是

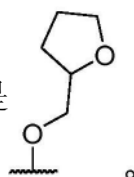


在一些

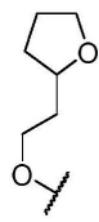
实施方案中, R^4 是



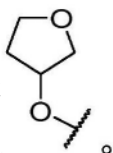
在一些实施方案中, R^4 是



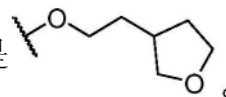
在一些实施方案中, R^4 是



在一些实施方案中, R^4 是

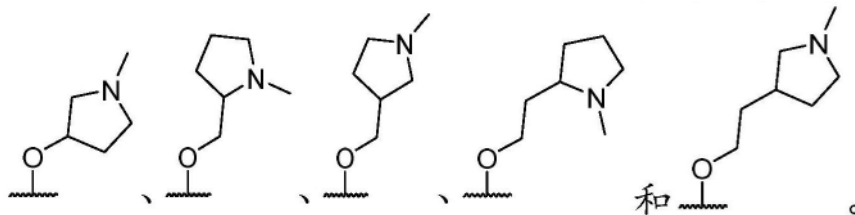


在一些实施方案中, R^4 是



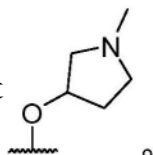
[0607] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, R^4 选自:

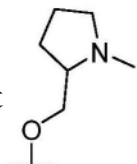


在一些实施

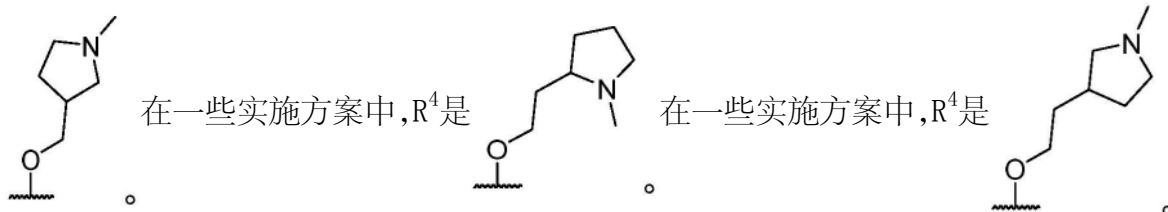
方案中, R^4 是



在一些实施方案中, R^4 是

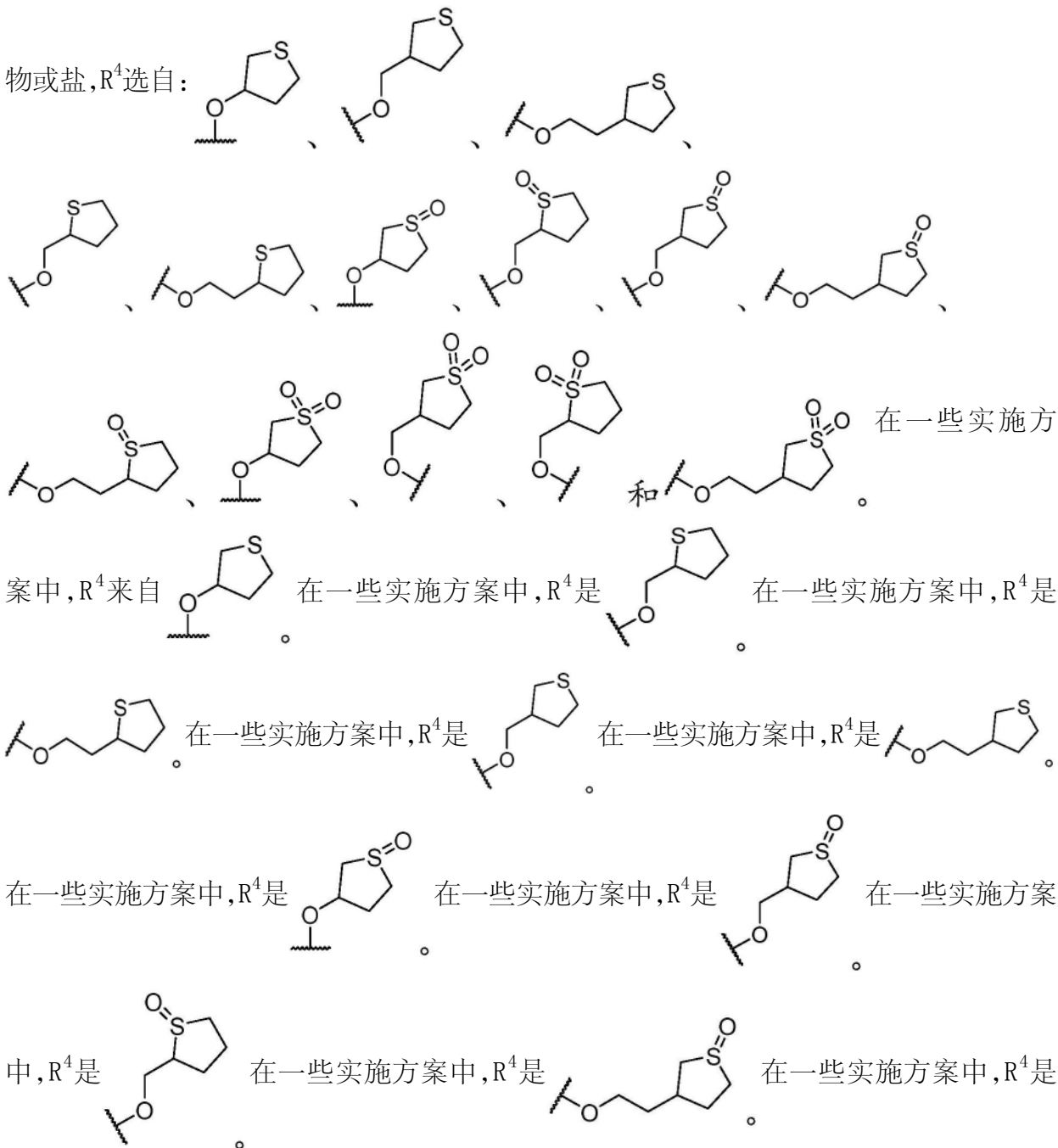


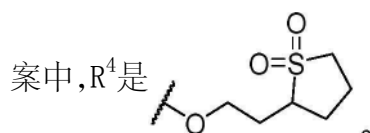
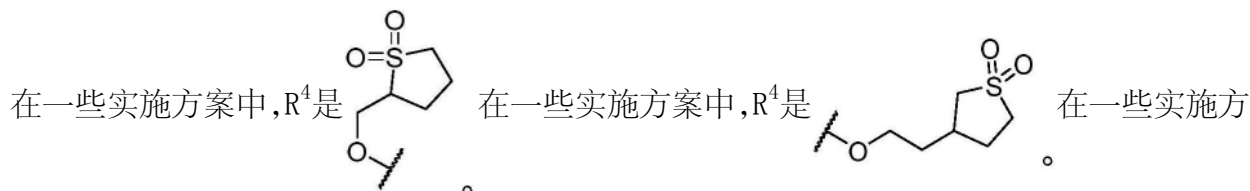
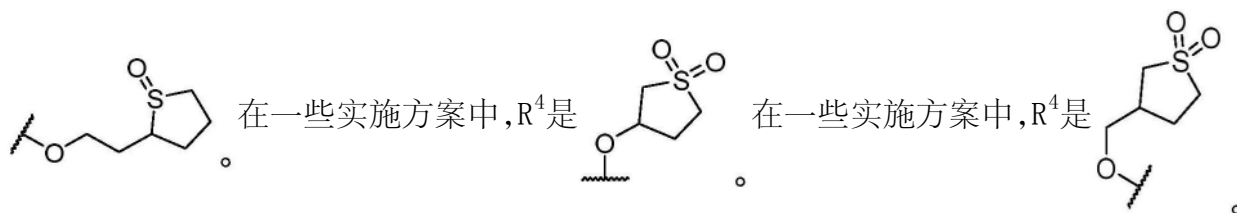
在一些实施方案中, R^4 是



[0608] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, R^4 选自:



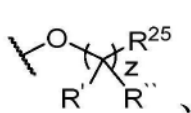
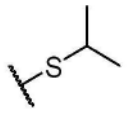


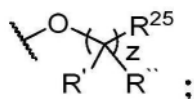
[0609] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, L 选自任选地被取代的 C_{1-6} 亚烷基;

[0610] R^1 是砒;

[0611] R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基;

[0612] R^3 选自氢和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基; 并且

[0613] R^4 选自 、 和任选地被取代的 3 至 10 元杂环, 优选是



[0614] 其中 R^4 的所述任选地被取代的杂环可被一个或多个选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $=O$ 、 C_1-C_6 羟基烷基、 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷氧基 C_1-C_6 烷基;

[0615] z 是 0、1、2、3、4 或 5;

[0616] R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1-C_6 烷氧基;

[0617] R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基和 C_1-C_6 烷氧基; 或 R^6 和 R^7 联合以形成 , 优选地,

R^6 和 R^7 联合以形成 .

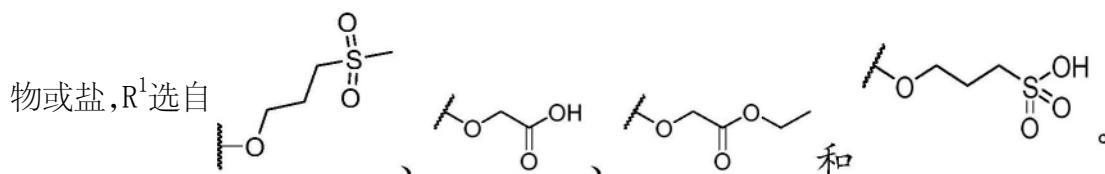
[0618] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, L 选自任选地被取代的 C_{1-5} 亚烷基。

[0619] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^1 选自羧酸、酯、砒和磺酸。

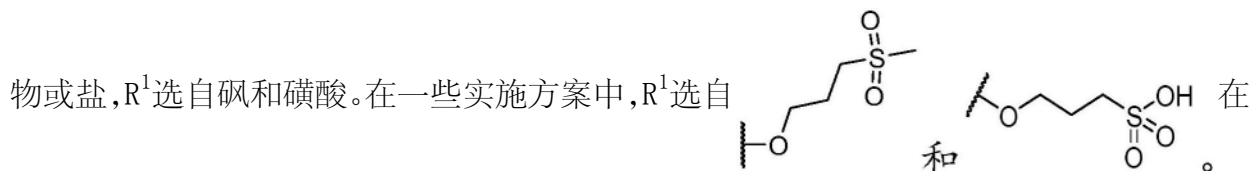
[0620] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, 酯由 $-C(O_2)(C_{1-6} \text{ 烷基})$ 表示, 其中所述 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-O-C_{1-6}$ 烷基, 并且砒由 $-S(O)_2C_{1-6}$ 烷基表示, 其中所述 C_{1-6} 烷

基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代: 卤素、-OH、-NO₂、=O、-O-C₁₋₆烷基。

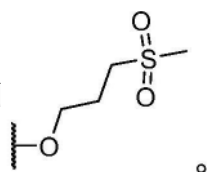
[0621] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R¹ 选自



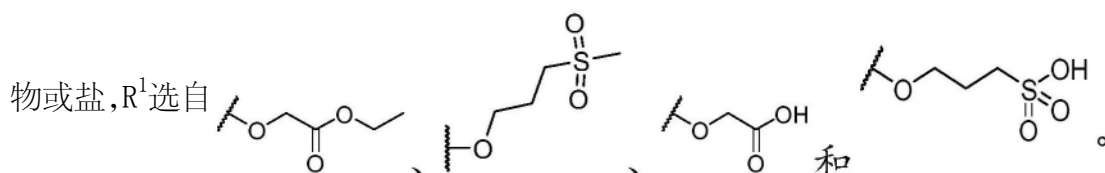
[0622] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R¹ 选自砷和磺酸。在一些实施方案中, R¹ 选自



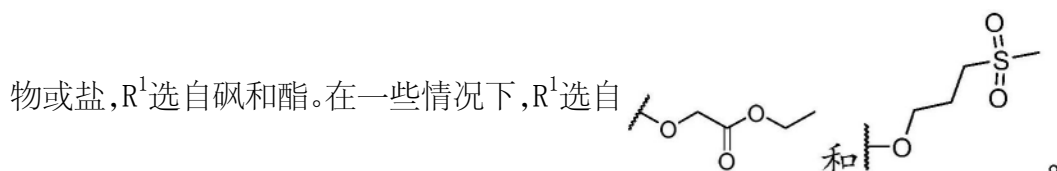
一些情况下, R¹ 选自



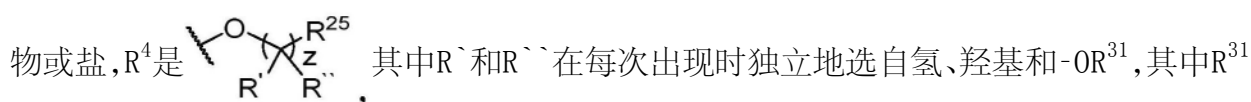
[0623] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R¹ 选自



[0624] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R¹ 选自砷和酯。在一些情况下, R¹ 选自



[0625] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R⁴ 是

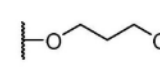
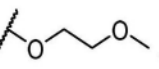
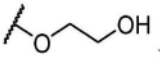
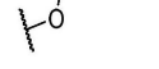
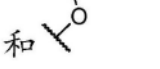


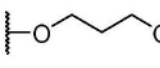
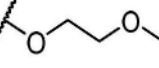
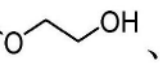
其中 R' 和 R'' 在每次出现时独立地选自氢、羟基和 -OR³¹, 其中 R³¹ 是 C₁₋₁₀ 烷基。在一些情况下, z 选自 1、2 和 3。

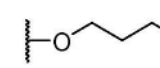
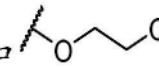
[0626] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R²⁵ 选自氢和 -D-(CH₂-CH₂-G)_y-V, 其中 D 是 -O-, G 是 -O-, y 是 1-3, 并且 V 选自 -C₁-C₆ 烷基和氢。

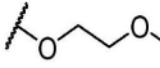
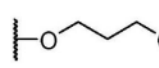
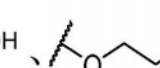
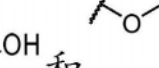
[0627] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R⁴ 是甲氧基。

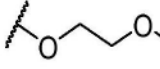
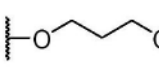
[0628] 在一些实施方案中, 对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R⁴ 是甲氧基。

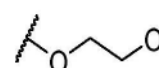
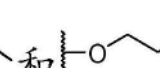
物或盐, R^4 选自 , , , ,  和 。

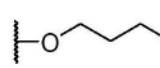
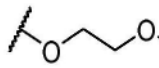
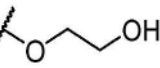
[0629] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自 , , ,  和 。

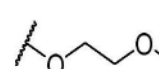
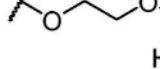
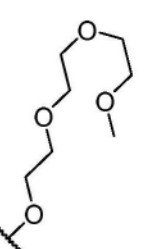
[0630] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自 ,  和 。

[0631] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自 , , ,  和 。

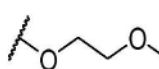
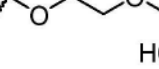
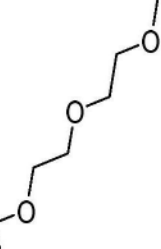
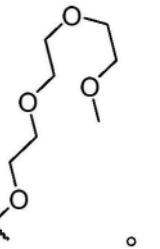
[0632] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, R^4 选自 ,  和 。在一些情况下, R^4 选自

 和 。

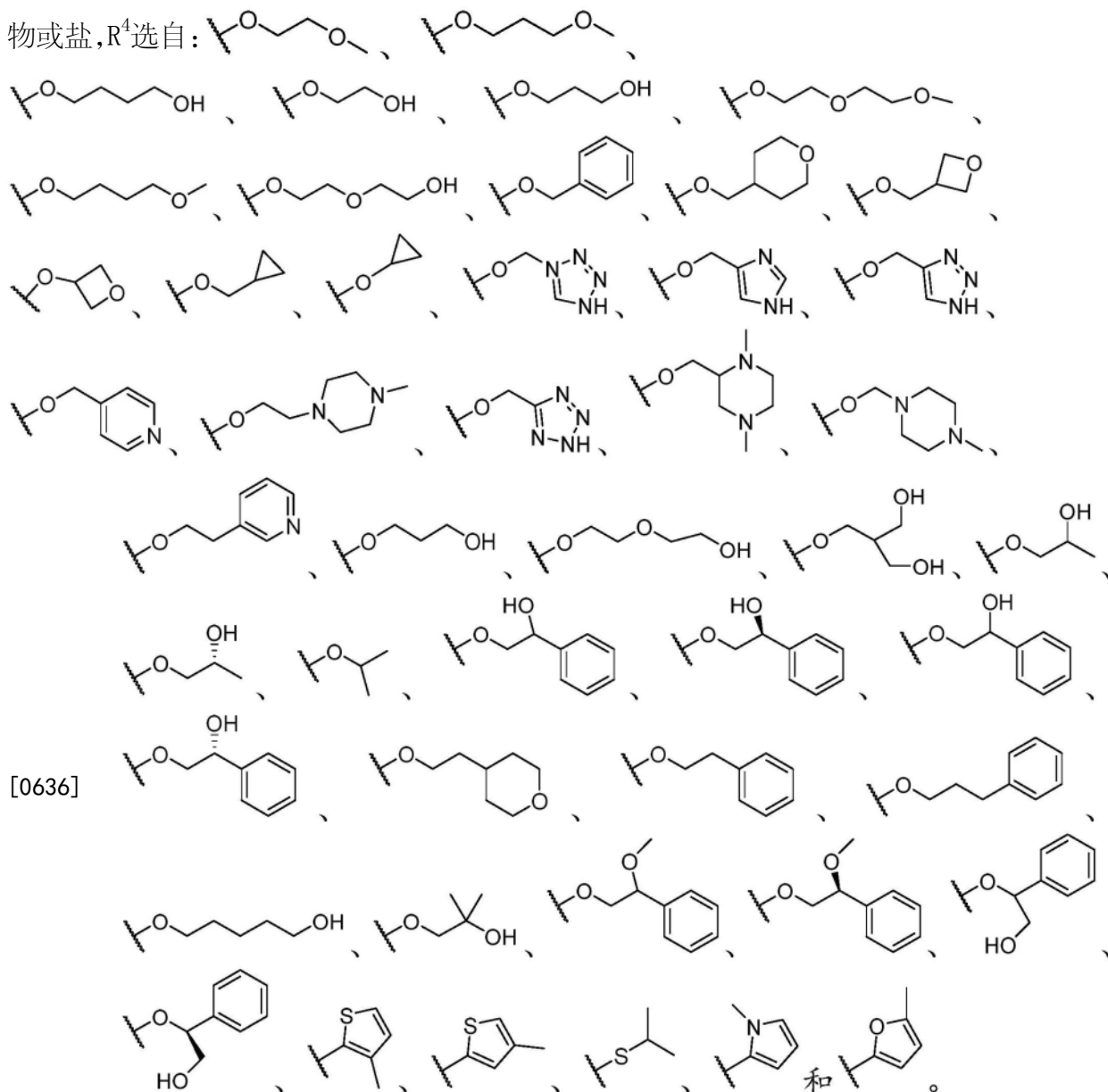
[0633] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐, , , , ,

,  HOCH₂CH₂CH₂OH,  和 。

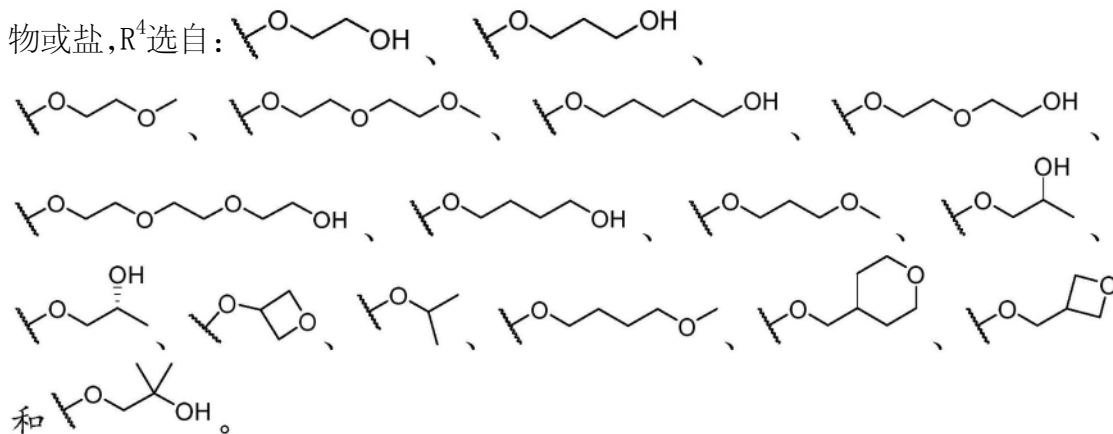
[0634] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合物或盐,

,  HOCH₂CH₂CH₂OH,  和 。

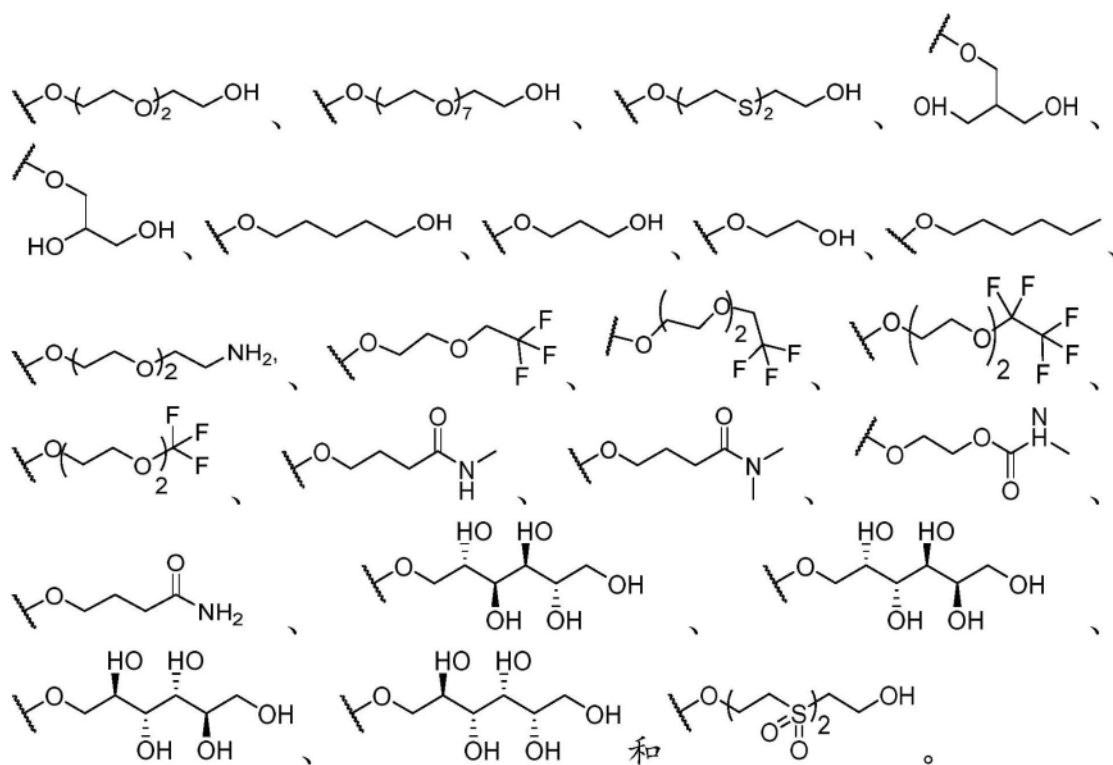
[0635] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐, R^4 选自:



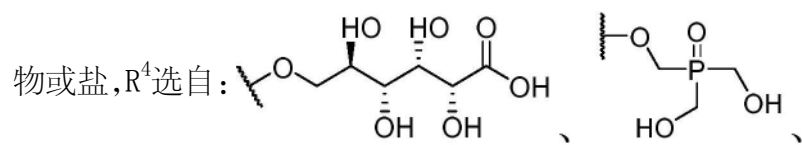
[0637] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合物或盐, R^4 选自:

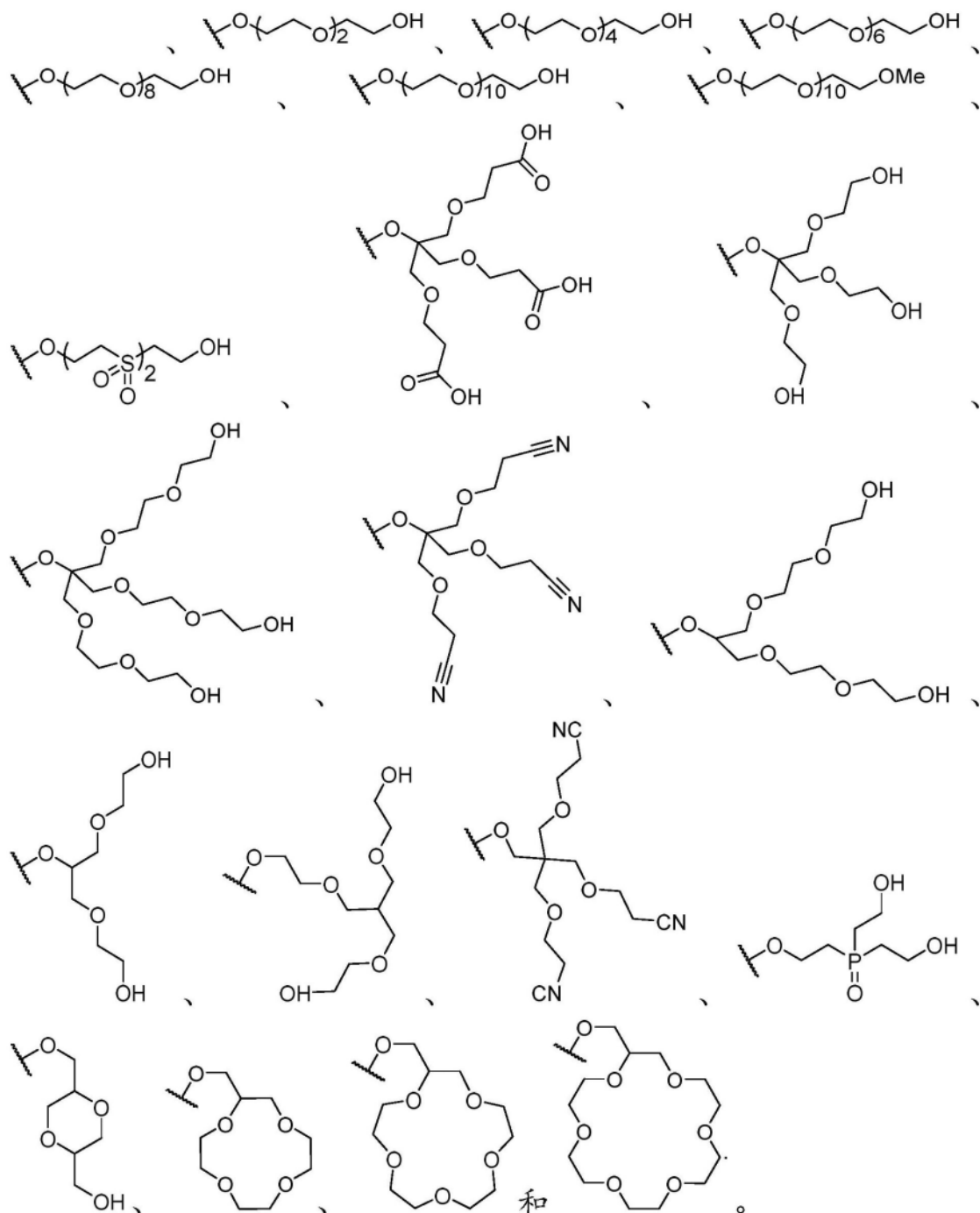


[0638] 在一些实施方案中,对于式(X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF)或(XG)的化合

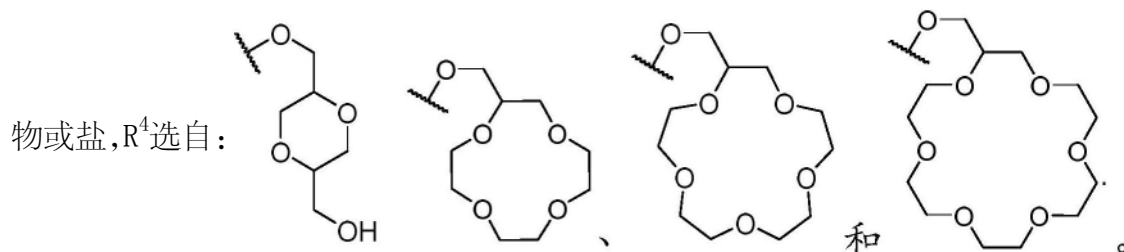


[0642] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合



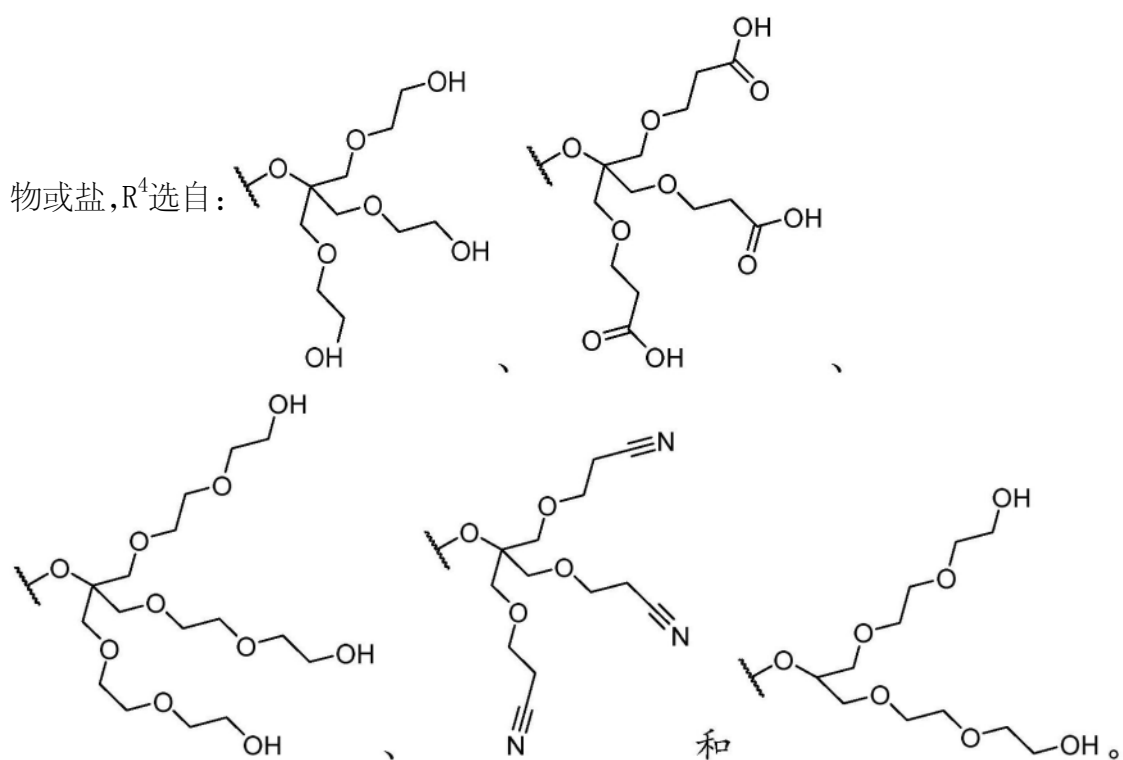


[0643] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

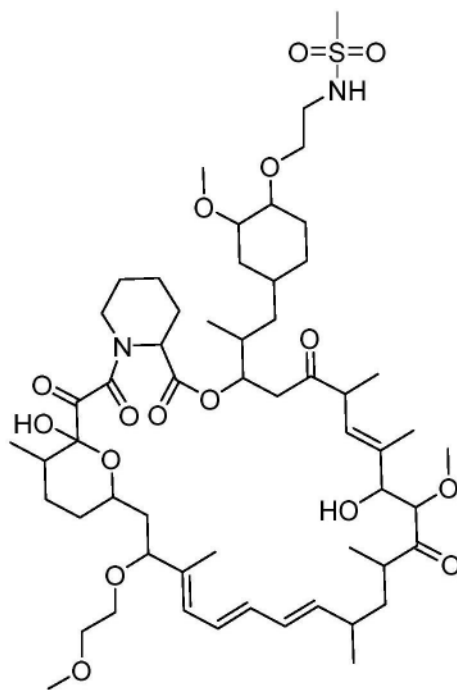
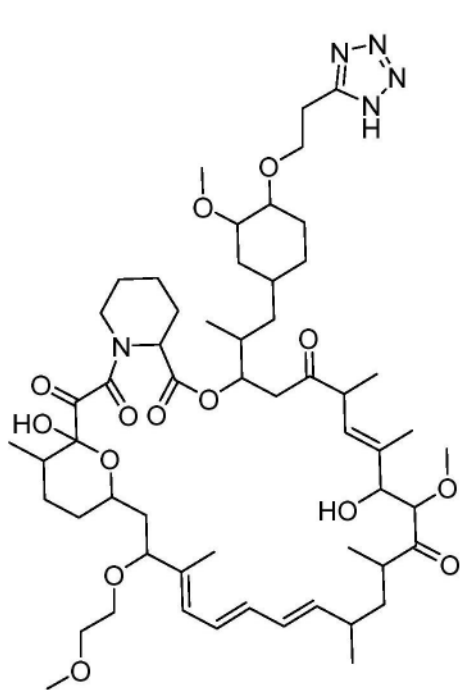
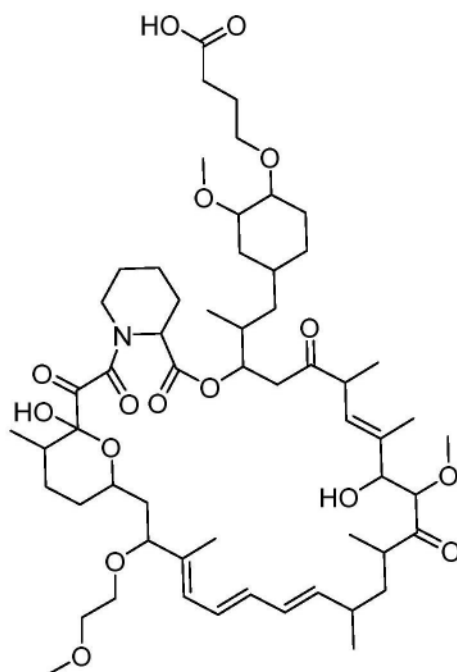
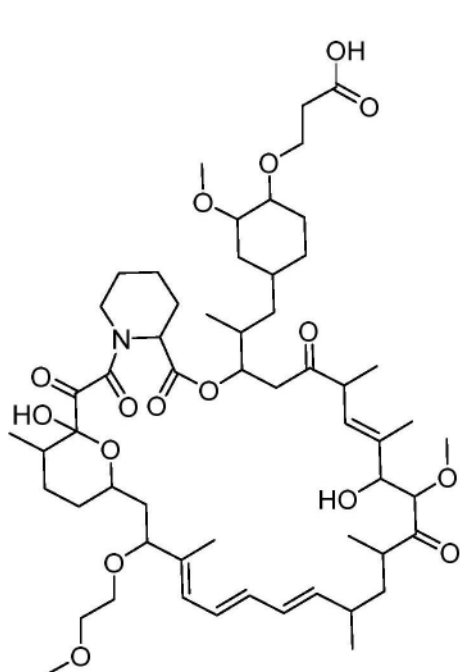


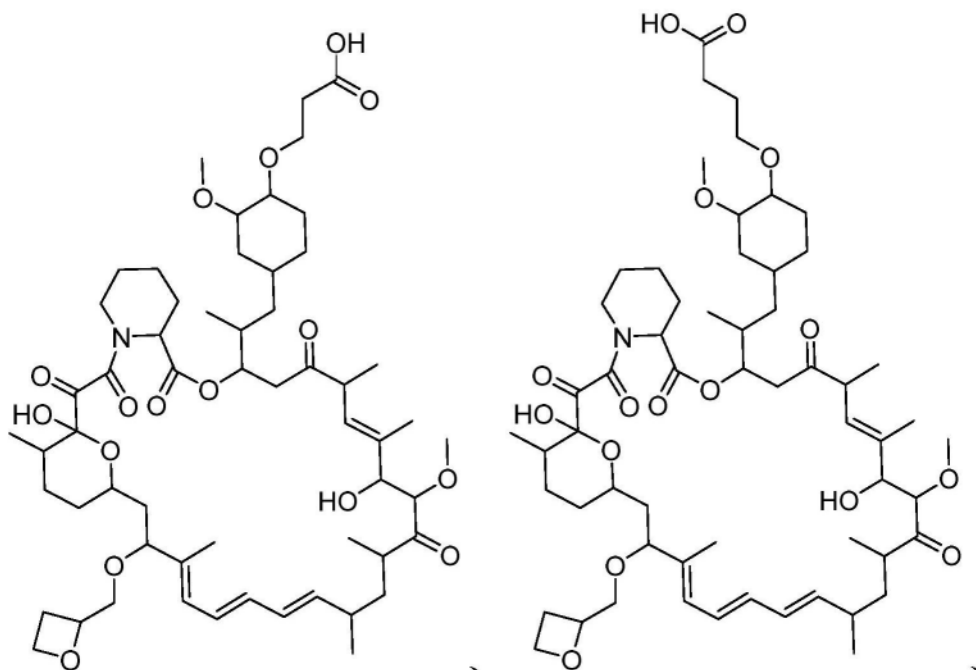
[0644] 在一些实施方案中,对于式 (X)、(XA)、(XB)、(XC)、(XD)、(XE)、(XF) 或 (XG) 的化合

物或盐, R⁴选自:

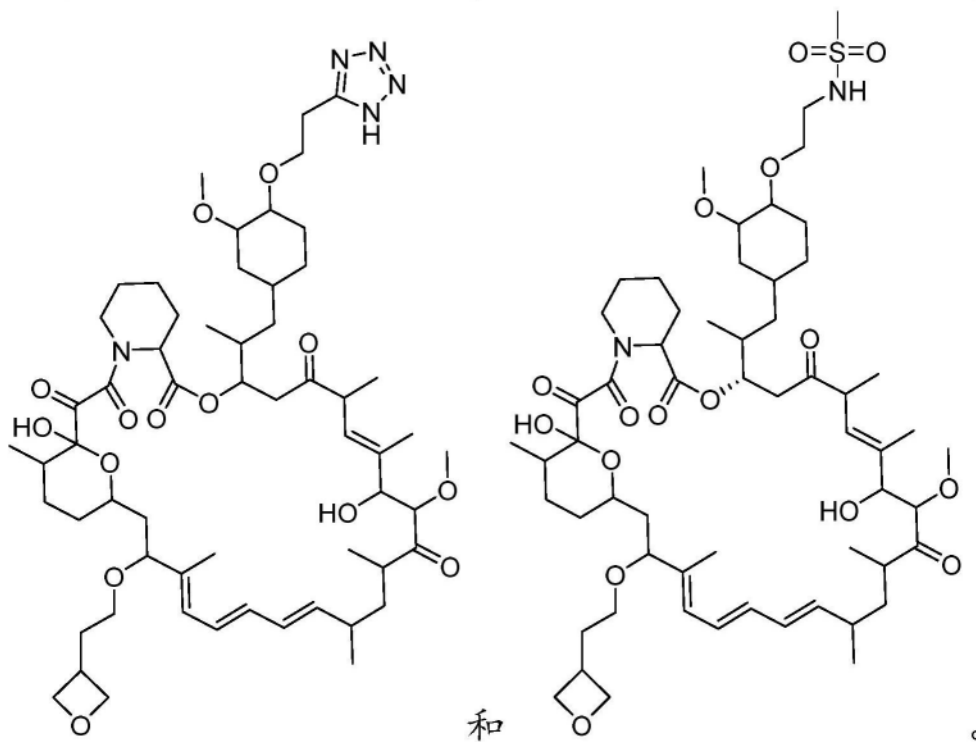


[0645] 在一些实施方案中, 式 (I) 的化合物或盐选自:





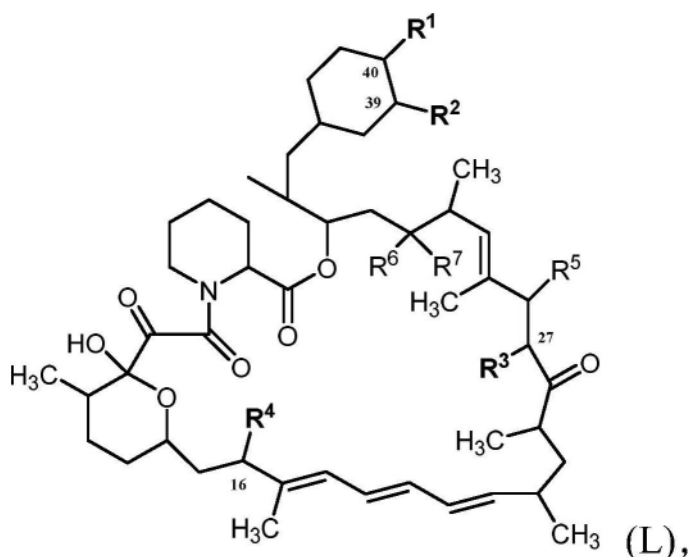
[0647]



[0648] 化合物群组3

[0649] 在第三方面,本公开提供了一种由式(L)结构表示的化合物:

[0650]



[0651] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0652] R^1 选自 $\text{---O---C(=O)N(R}^{20}\text{)R}^{21}$ 、 ---O---R^{22} 、 $\text{---O---C(=O)R}^{23}$ 、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中

所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自 R^{33} 的取代基取代;

[0653] R^2 选自氢和任选地被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基和 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基;

[0654] R^3 选自氢和任选地被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基和 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基;并且

[0655] R^4 是 ;

[0656] R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基、3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环,其中所述3至10元杂环和 C_{3-10} 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、 --CN 、 --NO_2 、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 羟基烷基、 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基和 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基;

[0657] R^6 和 R^7 各自独立地选自氢、羟基和 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷氧基;或

[0658] R^6 和 R^7 联合以形成 ;

[0659] R^{20} 选自氢和任选地被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基;

[0660] R^{21} 选自任选地被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基和任选地被取代的3至7元杂环;

[0661] R^{22} 选自氢、任选地被取代的 $\text{C}_1\text{--C}_6$ 烷基、 $\text{--Si(R}^{24}\text{)}_3$ 和 $\text{--P(=O)(R}^{24}\text{)}_2$;

[0662] R^{23} 选自任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基和任选地被取代的3至7元杂环;

[0663] R^{24} 是任选地被取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0664] 其中 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 和 R^{24} 上的取代基在每次出现时独立地选自:

[0665] 卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 和 $-CN$;

[0666] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

[0667] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)N(R^{30})_2$ 、 $-N(R^{30})C(O)R^{30}$ 、 $-C(O)OR^{30}$ 、 $-OC(O)R^{30}$ 、 $-S(O)R^{30}$ 、 $-S(O)_2R^{30}$ 、 $-P(O)(OR^{30})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{30})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{30})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基和 C_{2-6} 炔基;

[0668] 每个 p 选自1或2;

[0669] 每个 n 选自3至7;

[0670] 每个 W 选自氢、 $-OH$ 、 $-C_1$ - C_4 烷基和 $-O(C_1$ - C_4 烷基);

[0671] R^{30} 在每次出现时独立地选自:

[0672] 氢;以及

[0673] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3至12元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OH$ 、 $-OSi(C_1$ - C_6 烷基) $_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 C_{1-10} 烷基、 $-C_{1-10}$ 卤代烷基、 $-O-C_{1-10}$ 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环、3至12元杂环和卤代烷基;

[0674] z 选自0-2;

[0675] R' 和 R'' 独立地选自氢、卤素、 $-OR^{31}$ 和任选地被一个或多个独立地选自卤素和 $-OR^{31}$ 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基;

[0676] 环A选自任选地被取代的 C_3 - C_5 碳环和任选地被取代的3至5元杂环,其中环A上的取代基在每次出现时独立地选自:

[0677] 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 和 $-CN$;

[0678] C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环;以及

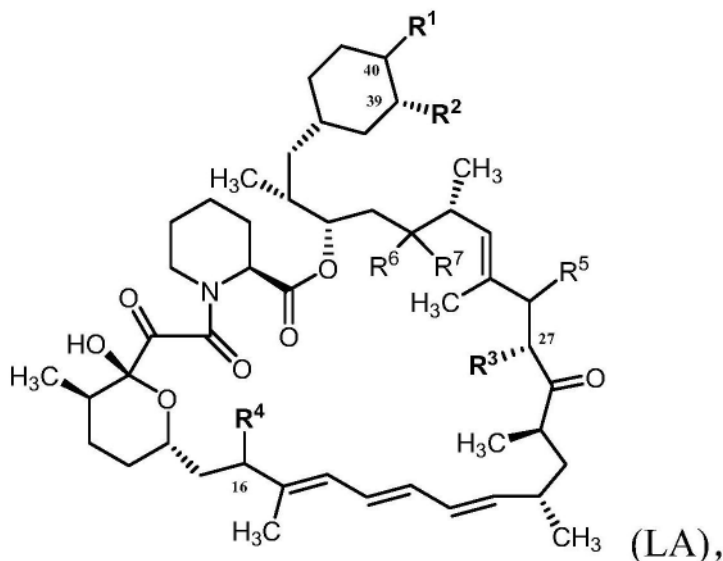
[0679] C_{3-10} 碳环和3至10元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-SR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、 $-P(O)(OR^{31})_2$ 、 $-OP(O)(OR^{31})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $=N(R^{31})$ 、 $-CN$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基;

[0680] R^{31} 在每次出现时独立地选自氢;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-12} 碳环和3

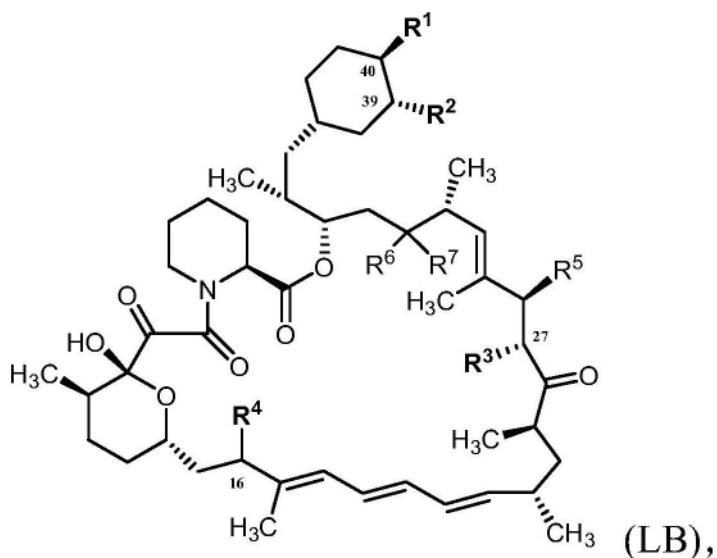
至12元杂环,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、=O、=S、C₁₋₁₀烷基、-C₁₋₁₀卤代烷基、-O-C₁₋₁₀烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₂碳环和3至12元杂环;并且

[0681] R³³在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂、=O、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基、3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环,其中所述3至10元杂环和C₃₋₁₀碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基和C₁-C₆烷氧基C₁-C₆烷基。

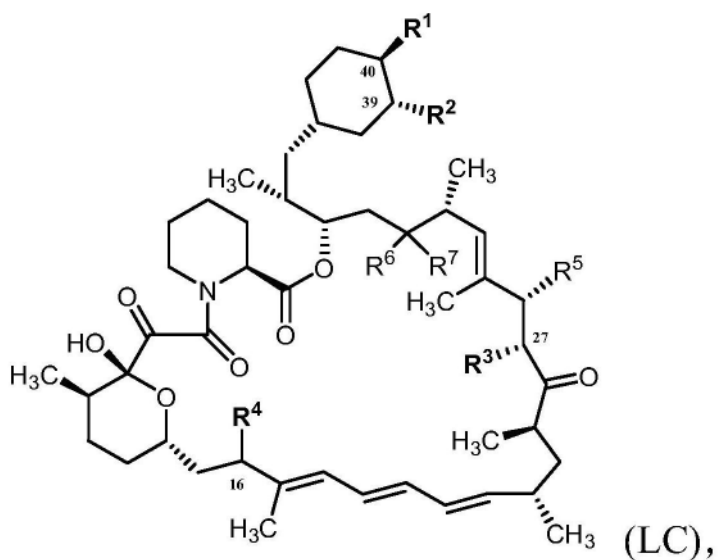
[0682] 在某些实施方案中,式(L)化合物由式(LA):



[0683] 在某些实施方案中,式(L)化合物由式(LB):

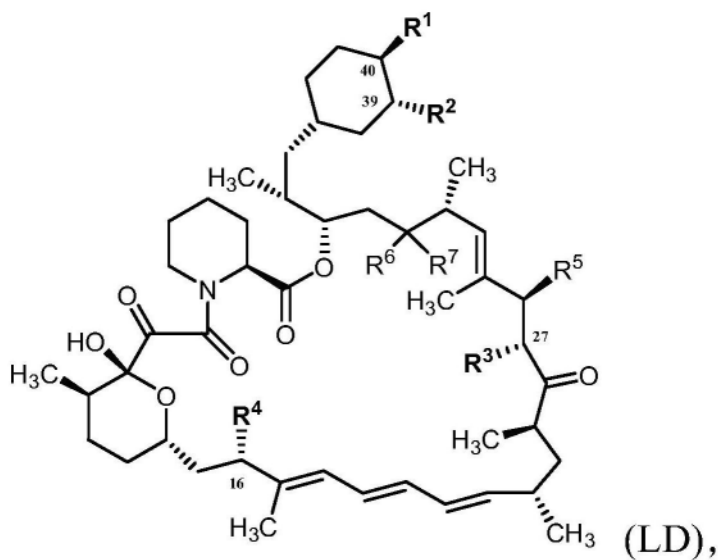


[0684] 在某些实施方案中,式(L)化合物由式(LC):



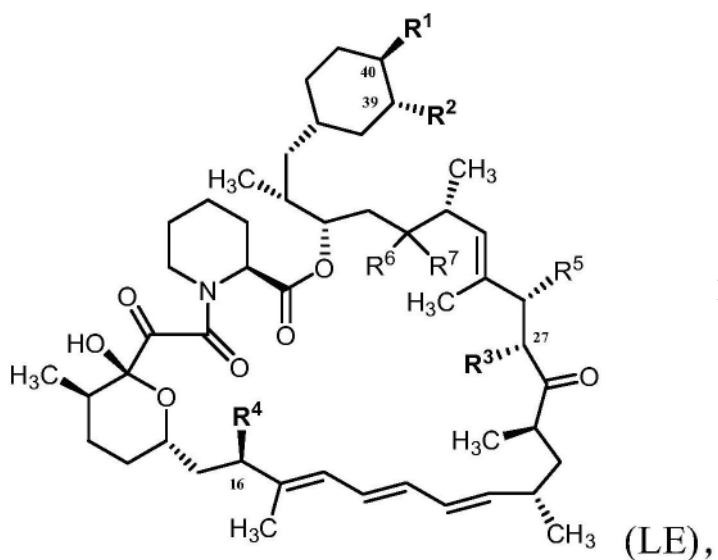
或其盐表示。

[0685] 在某些实施方案中,式(L)化合物由式(LD):



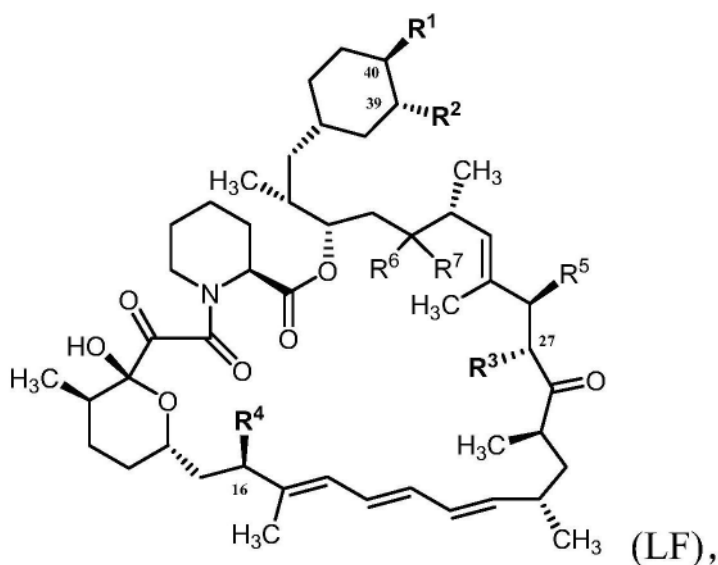
或其盐表示。

[0686] 在某些实施方案中,式(L)化合物由式(LE):



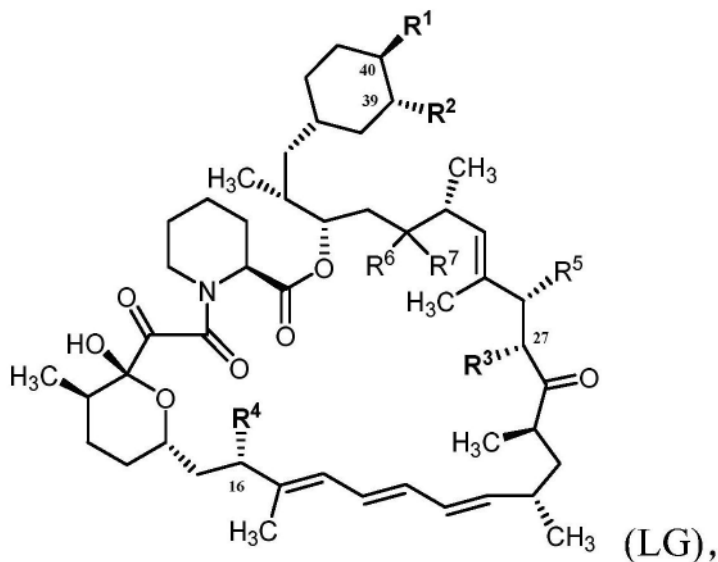
或其盐表示。

[0687] 在某些实施方案中,式(L)化合物由式(LF):



或其盐表示。

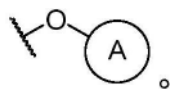
[0688] 在某些实施方案中,式(L)化合物由式(LG):



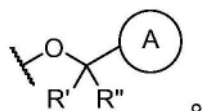
或其盐表示。

[0689] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^4 的 z 选自0、1或2。在一些实施方案中, z 选自0和1。在一些实施方案中, z 选自0和2。在一些实施方案中, z 选自1和2。在一些实施方案中, z 选自任选地被取代的 $-\text{CH}_2-$ 和任选地被取代的 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。

[0690] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, z 是0,并且 R^4 由以下表示:

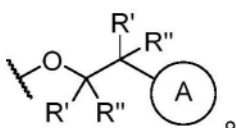


[0691] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, z 是1,并且 R^4 由以下表示:

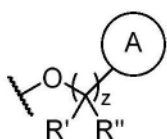


[0692] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合

物或盐, z 是 2, 并且 R^4 由以下表示:



[0693] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐,

物或盐,  的每个 R' 和 R'' 独立地选自氢、卤素、 $-OR^{31}$ 和任选地被一个或多个独立

地选自卤素和 $-OR^{31}$ 的取代基取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, z 是 1, 并且 R' 和 R'' 是相同取代基, 例如 R' 是甲基, 并且 R'' 是甲基, 或 R' 是氢, 并且 R'' 是氢。在一些实施方案中, z 是 1, 并且 R' 和 R'' 独立地选自不同取代基, 例如 R' 是甲基, 并且 R'' 是乙基。在一些实施方案中, 每个 R' 和 R'' 独立地选自氢和 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, 每个 R' 和 R'' 独立地选自氢、卤素和 $-OR^{31}$ 。在一些实施方案中, z 是 1, 并且 R' 和 R'' 各自是氢。

[0694] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环 A 选自任选地被取代的 C_3-C_5 碳环, 诸如任选地被取代的 C_3-C_4 碳环、任选地被取代的 C_3 碳环、任选地被取代的 C_4 碳环或任选地被取代的 C_5 碳环。在一些实施方案中, 任选地被取代的碳环是不饱和的。在一些实施方案中, 任选地被取代的碳环是饱和的。

[0695] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环 A 是任选地被取代的 3 至 5 元杂环, 诸如任选地被取代的 3 至 4 元杂环、任选地被取代的 3 元杂环、任选地被取代的 4 元杂环或任选地被取代的 5 元杂环。在一些实施方案中, 任选地被取代的杂环是不饱和的。在一些实施方案中, 任选地被取代的杂环是饱和的。

[0696] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环 A 选自任选地被取代的 C_3-C_5 碳环和任选地被取代的 3 至 5 元杂环, 其中每个取代基独立地选自: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 和 $-CN$; 以及任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{1-3} 烷基: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环。

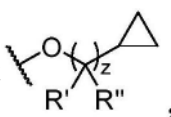
[0697] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环 A 选自任选地被取代的 C_3-C_5 碳环和任选地被取代的 3 至 5 元杂环, 其中一个或多个取代基独立地选自: C_{1-3} 烷基, 其任选地被一个或多个 $-OR^{31}$ 取代基取代。

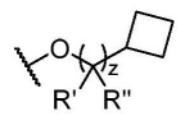
[0698] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环 A 是任选地被取代的选自以下的 C_3-C_5 碳环:

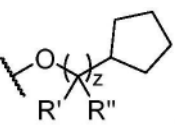
 和 , 其中的任一者都任选地被一个或多个

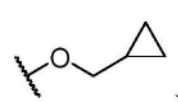
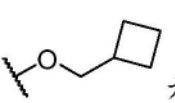
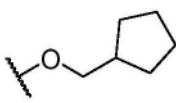
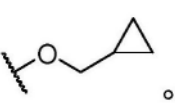
个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $-N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的 C_{1-6} 烷基: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-6} 碳环和 3 至 6 元杂环。

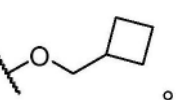
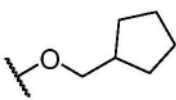
[0699] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合

物或盐, R^4 是  , 其中 z 选自 1 和 2。在一些实施方案中, z 选自 0、1 和 2。在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^4 是

 , 其中 z 选自 0、1 和 2。在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^4 是

 , 其中 z 选自 0、1 和 2。在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^4 选自:

 、  和  。在一些实施方案中, R^4 是  。在一些

实施方案中, R^4 是  。在一些实施方案中, R^4 是  。

[0700] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, C_3 碳环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环。

[0701] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, C_3 碳环被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环。

[0702] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, C_4 碳环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环。

[0703] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, C_4 碳环被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和 3 至 10 元杂环。

[0704] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, C_5 碳环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、

C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

[0705] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, C_5 碳环被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

[0706] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A是任选地被取代的3至5元杂环,其中一个或多个取代基独立地选自卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。在一些实施方案中,任选地被取代的3至5元杂环是饱和的。在一些实施方案中,任选地被取代的3至5元杂环是不饱和的。

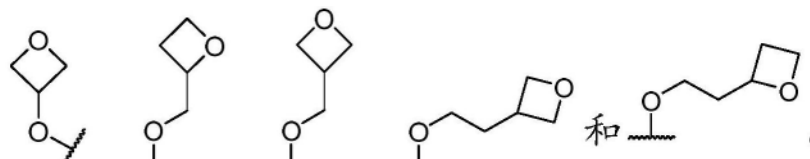
[0707] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,3至5元杂环包含至少一个选自氧、氮、硫、硼、磷、硅、硒以及它们的任何组合的杂原子。在一些实施方案中,3至5元杂环包含至少一个选自氧、氮和硫的杂原子。

[0708] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A是3元杂环,其中所述杂环包含一个选自氧、氮和硫的杂原子。在一些实施方案中,环A是任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的3元杂环:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

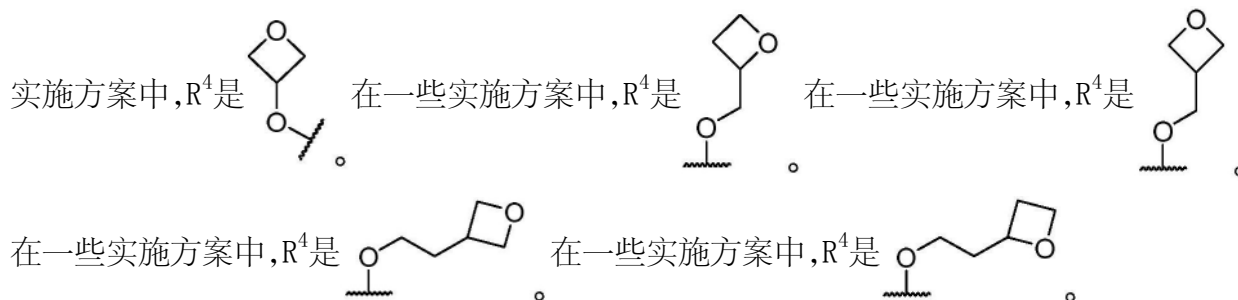
[0709] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A是任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代的4元杂环:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

[0710] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A是任选地被取代的包含1个氧原子的4元杂环,其中所述4元杂环任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 和 $-CN$ 。在一些实施方案中, $-OR^{31}$ 的 R^{31} 在每次出现时独立地选自 C_{1-6} 烷基和氢。在一些

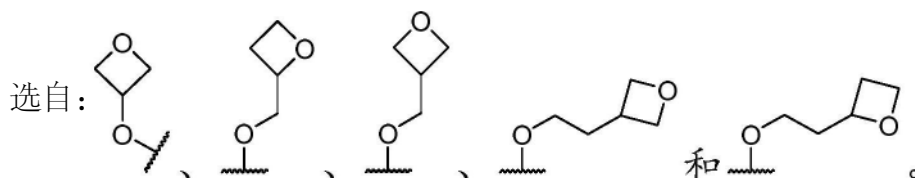
些实施方案中, R^4 选自:



和



[0711] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环A是被取代的包含1个氧原子的4元杂环, 其中所述4元杂环被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 和 $-CN$ 。在一些实施方案中, $-OR^{31}$ 的 R^{31} 在每次出现时独立地选自 C_{1-10} 烷基和氢。在一些实施方案中, R^4



[0712] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 任选地被取代的4元杂环包含1或2个选自氮和硫的杂原子。

[0713] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环A是任选地被取代的包含1或2个氮原子的4元杂环。在一些实施方案中, 任选地被取代的4元杂环选自氮杂环丁烷、2,3-二氢氮杂环丁二烯、氮杂环丁二烯、1,3-二氮杂环丁烷和1,4-二氮杂环丁烷, 其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。在一些实施方案中, $-OR^{31}$ 的 R^{31} 在每次出现时独立地选自 C_{1-10} 烷基和氢。

[0714] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环A是任选地被取代的选自以下的4元杂环: 氮杂环丁烷、1,3-二氮杂环丁烷和1,4-二氮杂环丁烷, 其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。在一些实施方案中, $-OR^{31}$ 的 R^{31} 在每次出现时独立地选自 C_{1-10} 烷基和氢。

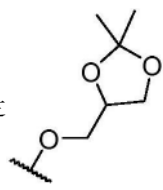
[0715] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环A是任选地被取代的选自以下的4元杂环: 2,3-二氢氮杂环丁二烯和氮杂环丁二烯, 其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取

二唑和1,2,5-噻二唑,其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

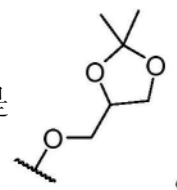
[0721] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A是任选地被取代的包含2个选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂环,其中所述任选地被取代的5元杂环选自吡唑烷、咪唑烷、2-吡唑啉、2-咪唑啉、吡唑、咪唑、1,3-二氧杂环戊烷、噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、1,2-氧杂硫杂环戊烷和1,3-氧杂硫杂环戊烷,其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

[0722] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A是被取代的包含2个氧原子的5元杂环,其中所述任选地被取代的5元杂环在每次出现时选自卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{2-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

[0723] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,当 R^1 是羟基时, R^4 不是



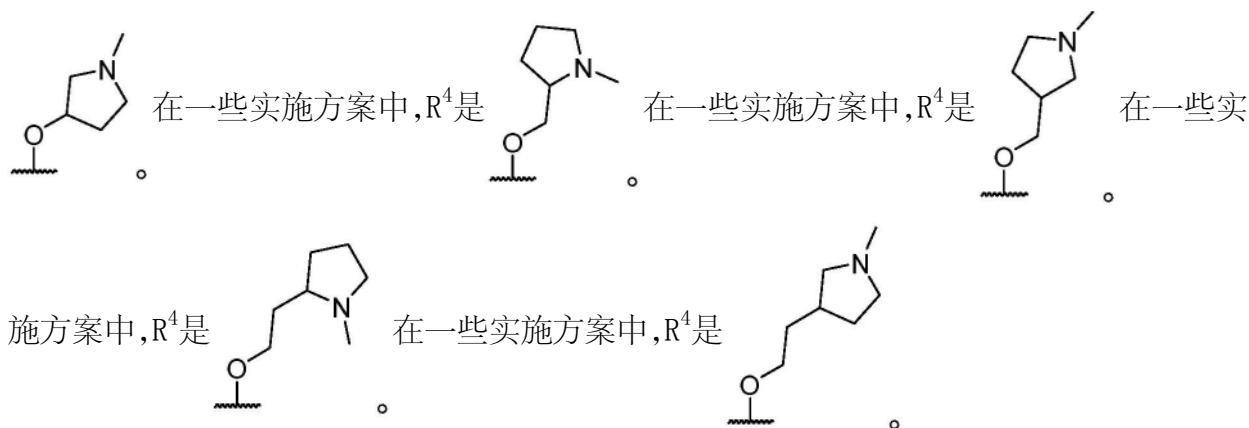
在一些实施方案中, R^4 不是



[0724] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A是任选地被取代的包含1个选自氮、氧和硫的杂原子的5元杂环。在一些实施方案中,环A选自吡咯烷、3-吡咯啉、2-吡咯啉、2H-吡咯、1H-吡咯、四氢呋喃、呋喃、四氢噻吩和噻吩,其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

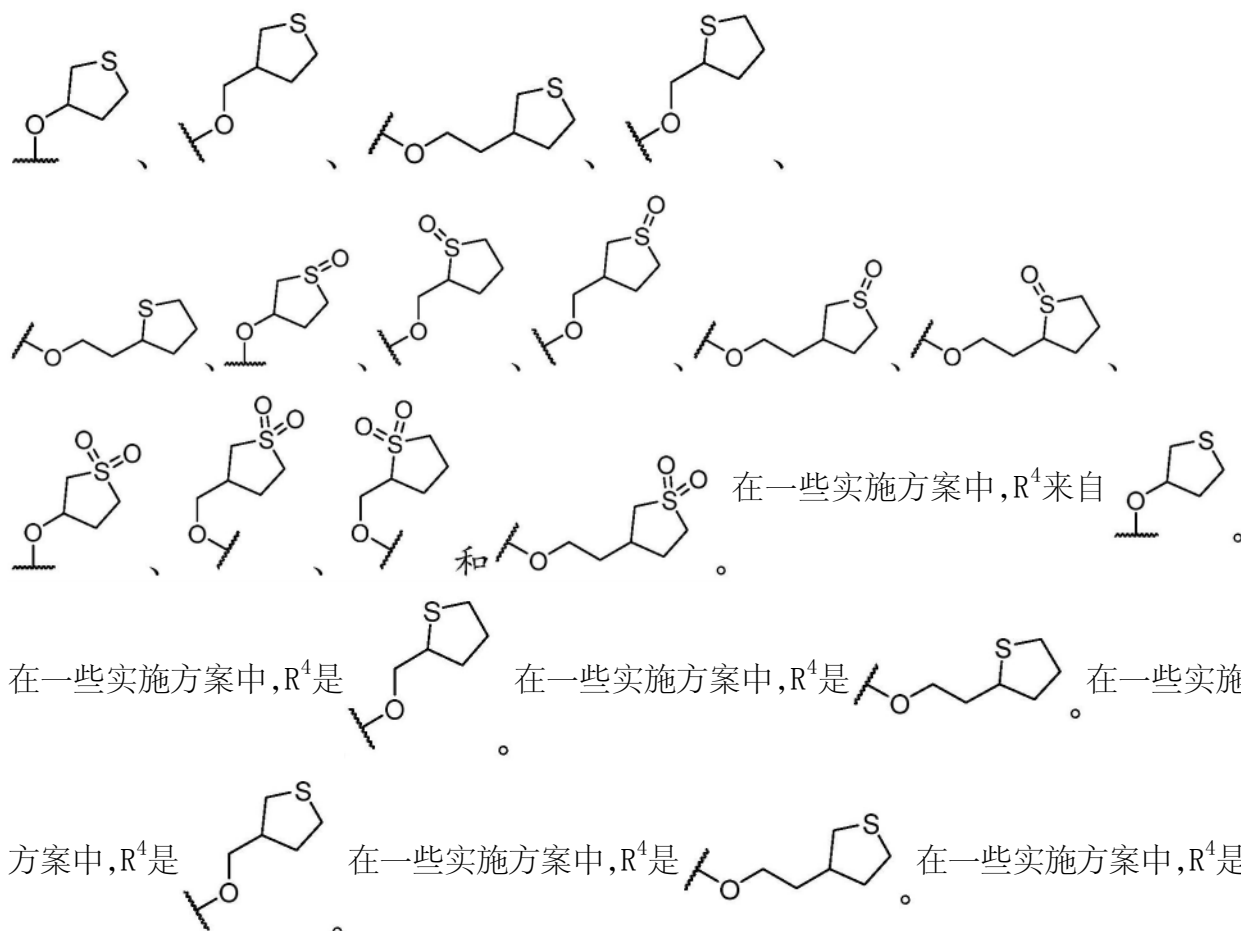
[0725] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A是任选地被取代的包含1个氧原子的5元杂环,其中所述任选地被取代的5元杂环选自四氢呋喃和呋喃,其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$;以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基,其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代:卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

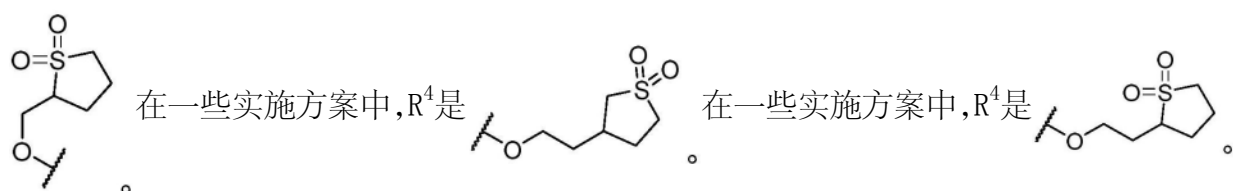
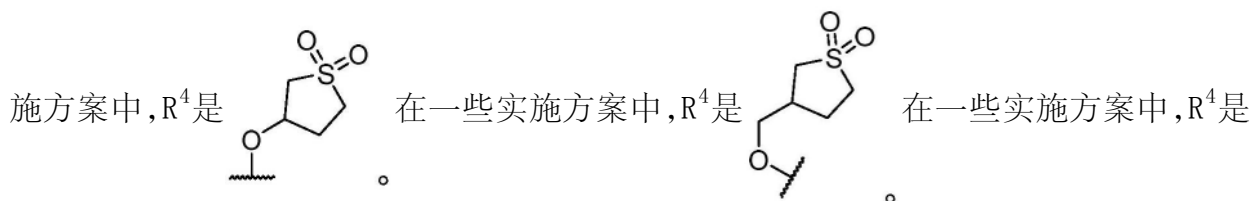
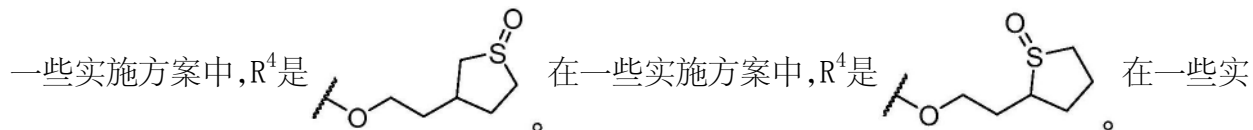
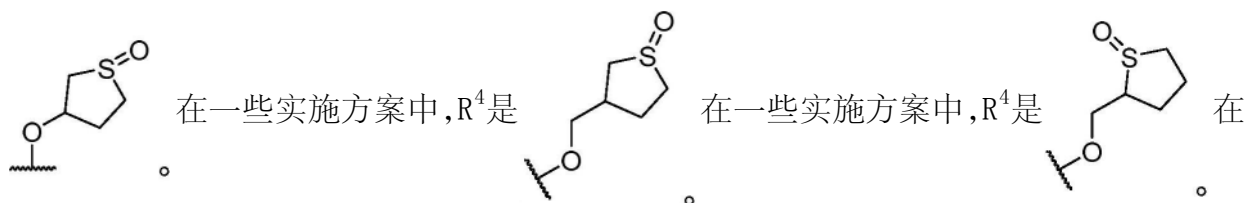
[0726] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,



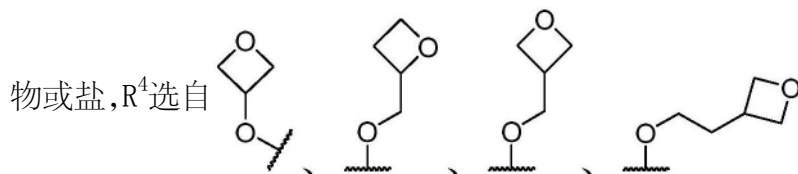
[0729] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 环A是任选地被取代的包含1个硫原子的5元杂环, 其中所述任选地被取代的5元杂环选自四氢噻吩和噻吩, 其中的任一者都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)N(R^{31})_2$ 、 $N(R^{31})C(O)R^{31}$ 、 $-C(O)OR^{31}$ 、 $-OC(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $-CN$; 以及 C_{1-10} 烷基、 C_{2-10} 烯基和 C_{2-10} 炔基, 其各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 卤素、 $-OR^{31}$ 、 $-N(R^{31})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-NO_2$ 、 $=O$ 、 $=S$ 、 $-CN$ 、 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。

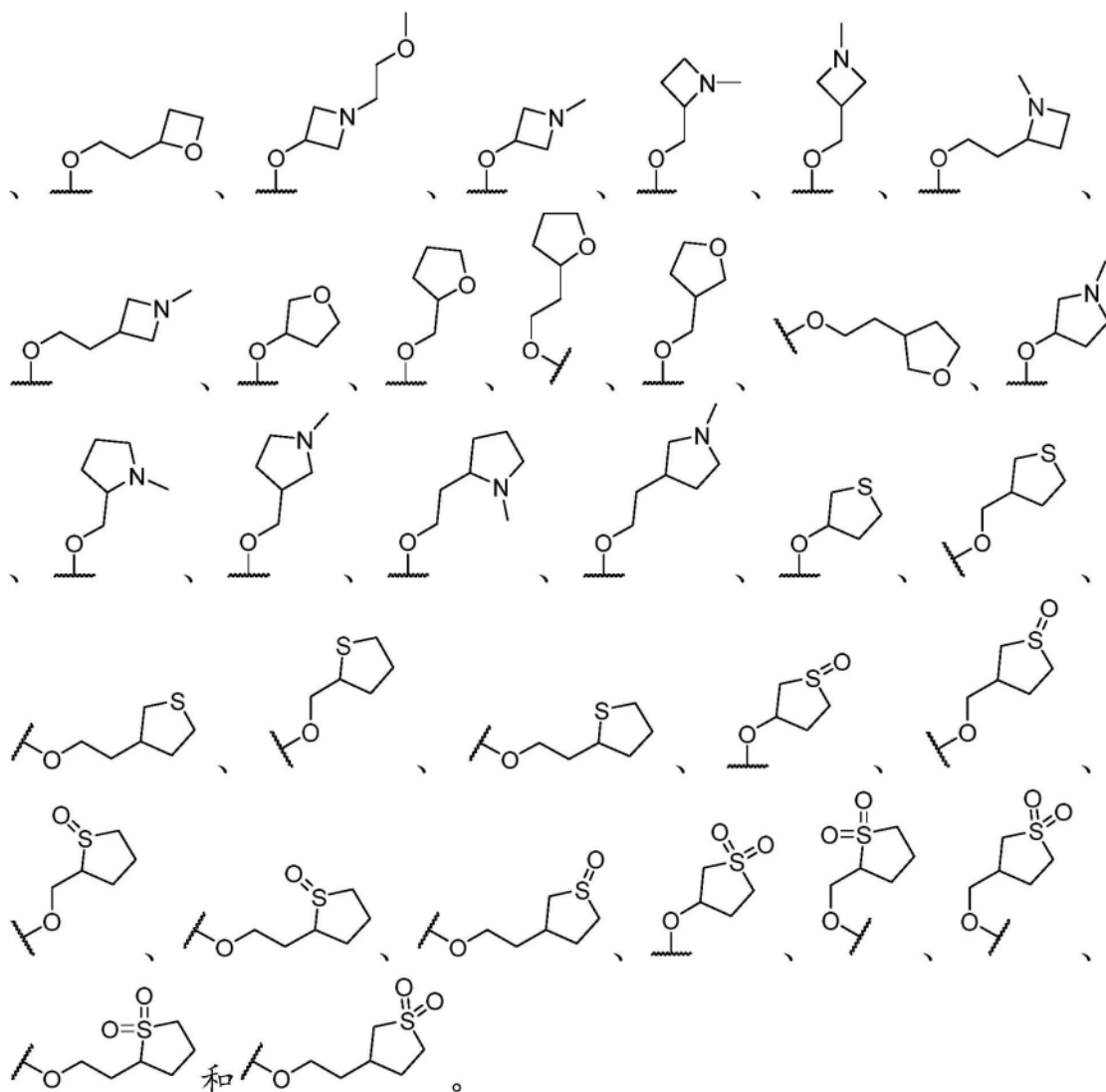
[0730] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, 任选地被取代的5元杂环是四氢噻吩, 其任选地被一个或多个独立地选自 $-OR^{31}$ 、 $=O$ 和 C_{1-10} 烷基的取代基取代。在一些实施方案中, R^4 选自





[0731] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合





[0732] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂和 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^2 选自氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-NO₂和 C_1 - C_6 烷氧基。

[0733] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^2 选自氢和 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^2 选自氢和-OMe。在一些实施方案中, R^2 是-OMe。

[0734] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^3 选自氢和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基和 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^3 选自氢和 C_1 - C_6 烷氧基。

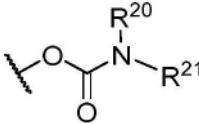
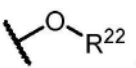
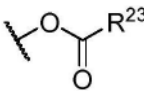
[0735] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^3 选自 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施方案中, R^3 是-OMe。

[0736] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^5 选自氢、羟基和任选地被取代的 C_1 - C_6 烷氧基,其中取代基在每次出现时独立地选自羟基、卤素、-CN、-NO₂和 C_1 - C_6 烷氧基。

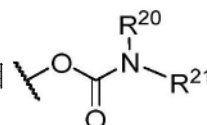
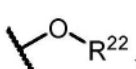
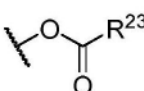
[0737] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合

物或盐, R^5 是羟基。

[0738] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^6 和 R^7 各自独立地选自氢和羟基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 各自是氢。在一些实施方案中, R^6 是氢, 并且 R^7 是羟基。在一些实施方案中, R^6 和 R^7 联合以形成 .

[0739] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 选自 , ,  和任选地被取代的 3 至 10 元杂环。

在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1

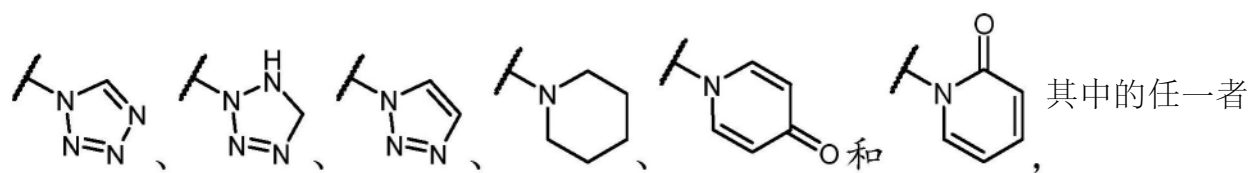
选自 ,  和 。在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、

(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 选自羟基。

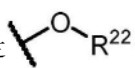
[0740] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 是任选地被取代的 3 至 10 元杂环。在一些实施方案中, 任选地被取代的杂环是 3、4、5、6、7、8、9 或 10 元杂环。在一些实施方案中, 任选地被取代的 3 至 10 元杂环是 3 或 4 元杂环、5 或 6 元杂环、7 或 8 元杂环或 9 或 10 元杂环。

[0741] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 是任选地被取代的包含至少 1 个选自氧、氮、硫、硼、磷、硅、硒以及它们的任何组合的杂原子的 5 至 6 元杂环。在一些实施方案中, 任选地被取代的 5 至 6 元杂环包含至少 1 个选自氧、氮、硫以及它们的任何组合的杂原子。

[0742] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 的任选地被取代的 5 至 6 元杂环包含至少 1 个选自氮的杂原子。在一些实施方案中, R^1 的任选地被取代的 5 至 6 元杂环选自



都任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、-CN、-NO₂、=O、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基、C₁-C₆烷氧基、3 至 10 元杂环和 C₃₋₁₀ 碳环, 其中所述 3 至 10 元杂环和 C₃₋₁₀ 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和 C₁-C₆烷氧基。在一些实施方案中, 一个或多个取代基独立地是羟基、=O、C₁-C₆烷基、3 至 8 元杂环和 C₃₋₈ 碳环, 其中所述 3 至 8 元杂环和 C₃₋₈ 碳环各自任选地被一个或多个独立地选自以下的取代基取代: 羟基、卤素、-CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆羟基烷基和 C₁-C₆烷氧基。

[0743] 在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 是 。在一些实施方案中, 对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)

或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 选自氢、任选地被取代的 C_1-C_6 烷基和 $-P(=O)(R^{24})_2$ 。

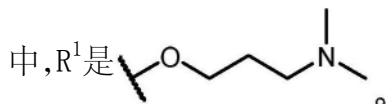
[0744] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是氢。

[0745] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是 $-P(=O)(R^{24})_2$,并且 R^{24} 选自任选地被取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案



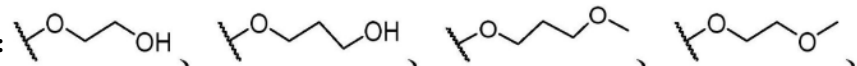
[0746] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是任选地被一个或多个选自以下的取代基取代的 C_1-C_6 烷基: $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、 $-OR^{30}$ 、任选地被取代的 C_{3-10} 碳环和任选地被取代的3至10元杂环,并且 R^{30} 选自氢和任选地被取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自以下的取代基取代的 C_1-C_6 烷基: $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 和 $-OR^{30}$ 。

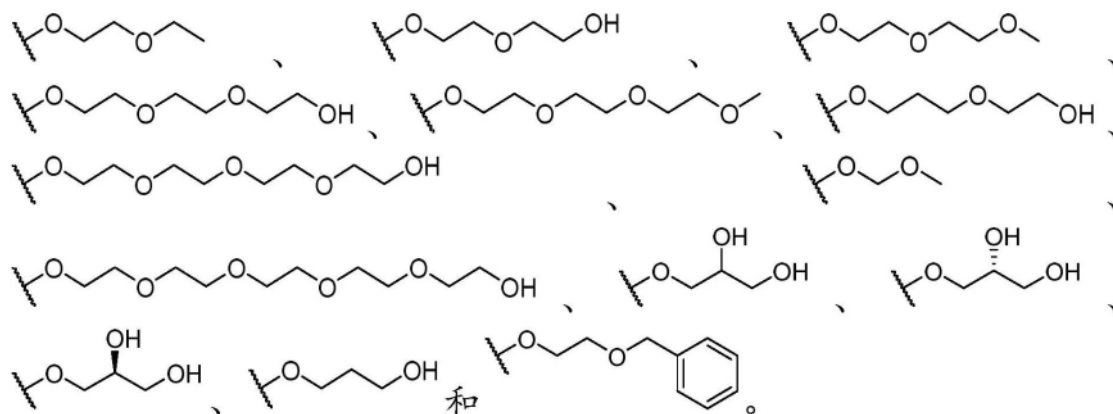
[0747] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自 $-N(R^{30})_2$ 的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案



[0748] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 的取代基取代的 C_1-C_6 烷基,其中n是1至1000。在一些实施方案中,n是1至800。在一些实施方案中,n是1至500。在一些实施方案中,n是1至300。在一些实施方案中,n是1至100。在一些实施方案中,n是1至50。在一些实施方案中,n是1至25。在一些实施方案中,n是3至1000。在一些实施方案中,n是10至1000。在一些实施方案中,n是50至1000。在一些实施方案中,n是100至1000。在一些实施方案中,n是200至1000。在一些实施方案中,n是500至1000。在一些实施方案中,n是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或100。在一些实施方案中,p是1至1000。在一些实施方案中,p是1至800。在一些实施方案中,p是1至500。在一些实施方案中,p是1至300。在一些实施方案中,p是1至100。在一些实施方案中,p是1至50。在一些实施方案中,p是1至25。在一些实施方案中,p是3至1000。在一些实施方案中,p是10至1000。在一些实施方案中,p是50至1000。在一些实施方案中,p是100至1000。在一些实施方案中,p是200至1000。在一些实施方案中,p是500至1000。在一些实施方案中,p是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25或100。

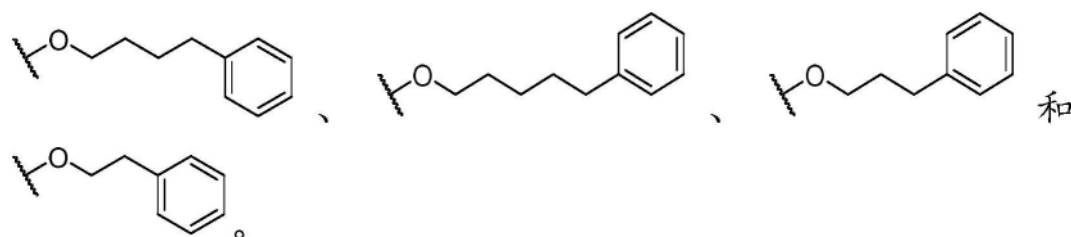
[0749] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 和 $-OR^{30}$ 的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。

在一些实施方案中, R^1 选自: 



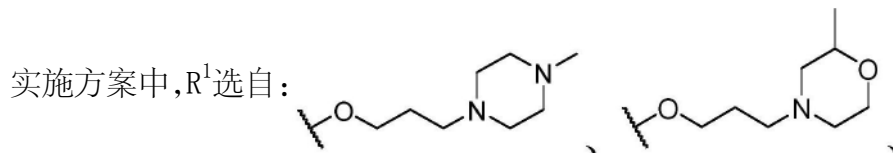
[0750] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被选自任选地被取代的 C_{3-10} 碳环的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,任选地被取代的 C_{3-10} 碳环选自 C_{3-6} 碳环。在某些实施方案中, C_{3-6} 碳环是不饱和的。在某些实施方案中, C_{3-6} 碳环是饱和的。在一些实施方案中,任选地被取代的 C_{3-6} 碳环选自

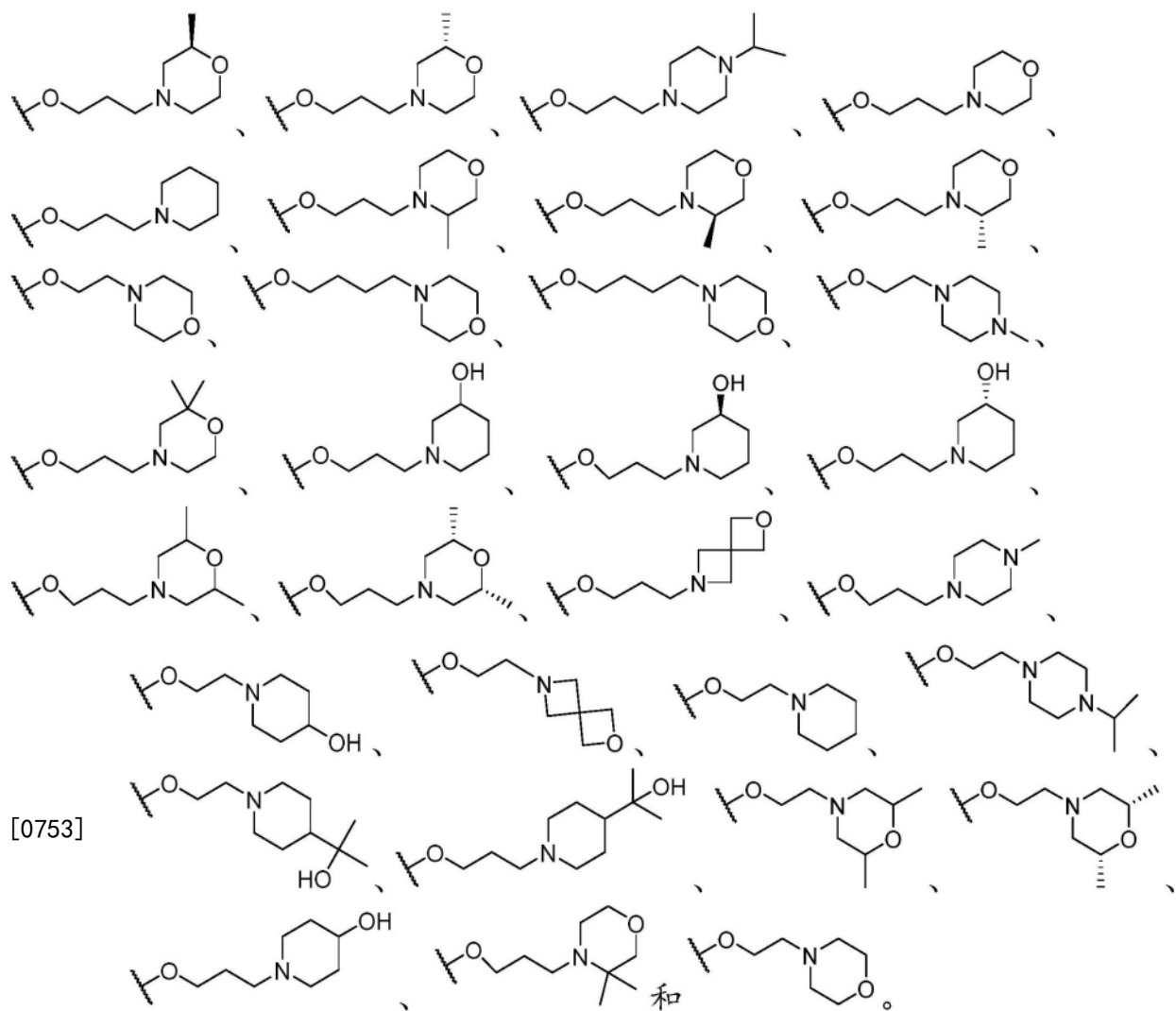
Δ 、 $\square$ 、 $\triangle$ 、 $\square$ 、 $\triangle$ 、 $\square$ 、 $\triangle$ 和 $\square$ 。在一些实施方案中, R^1 的 R^{22} 是被苯基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中, R^1 选自:



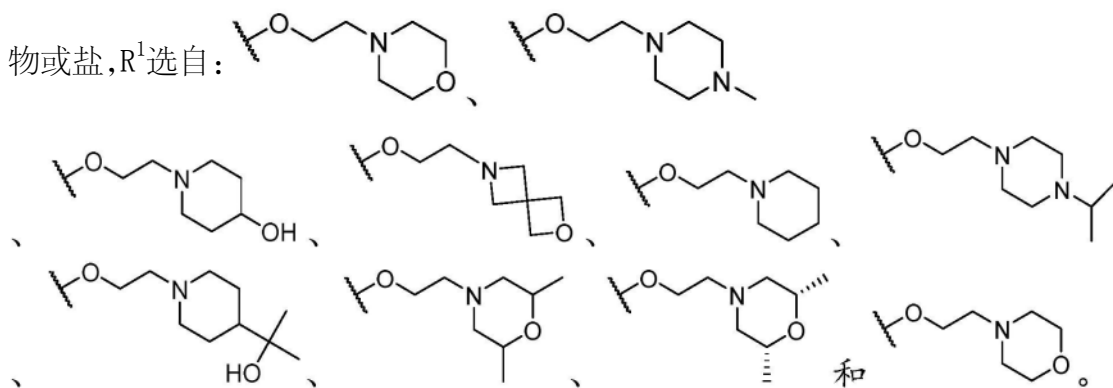
[0751] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自任选地被取代的3至6元杂环的取代基取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中,任选地被取代的3至6元杂环包含至少一个选自N、O、S以及它们的任何组合的杂原子。

[0752] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 的 R^{22} 是被一个或多个选自任选地被取代的3至6元杂环的取代基取代的 C_1-C_6 烷基,其中所述任选地被取代的3至6元杂环包含至少一个选自N和O的杂原子。在一些实施方案中,3至6元杂环被一个或多个选自任选地被取代的 C_{1-6} 烷基和 $-OR^{30}$ 的取代基取代。在一些

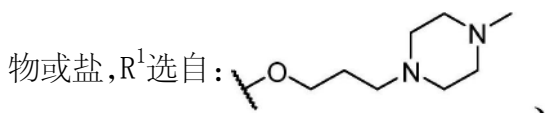


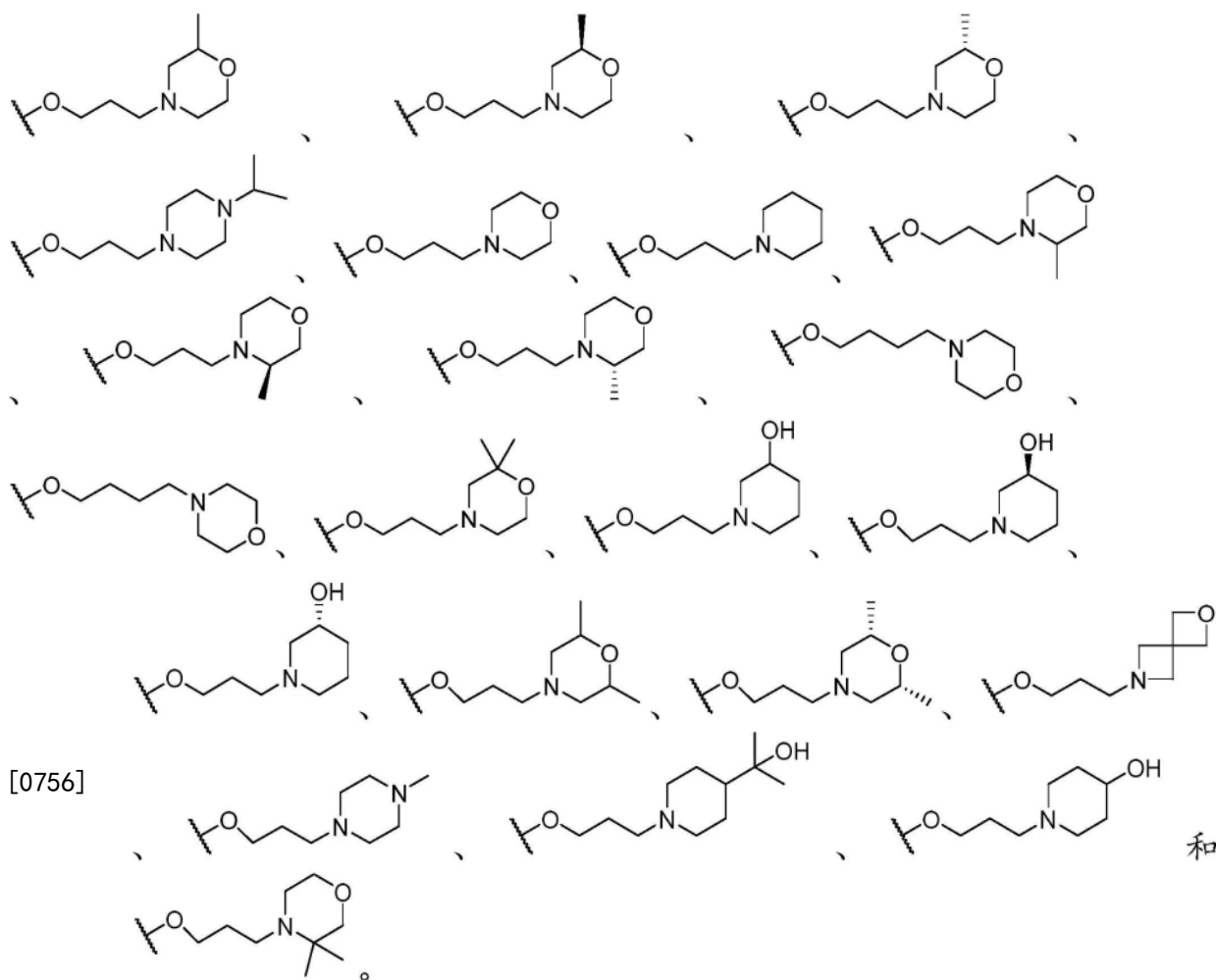


[0754] 在一些实施方案中,对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 选自:

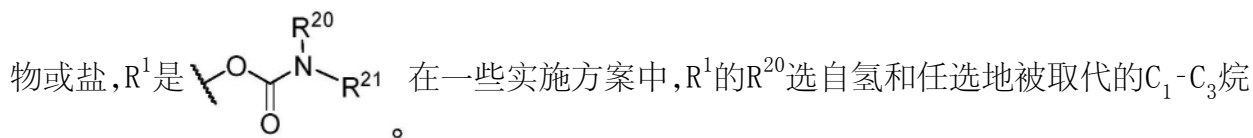


[0755] 在一些实施方案中,对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 选自:



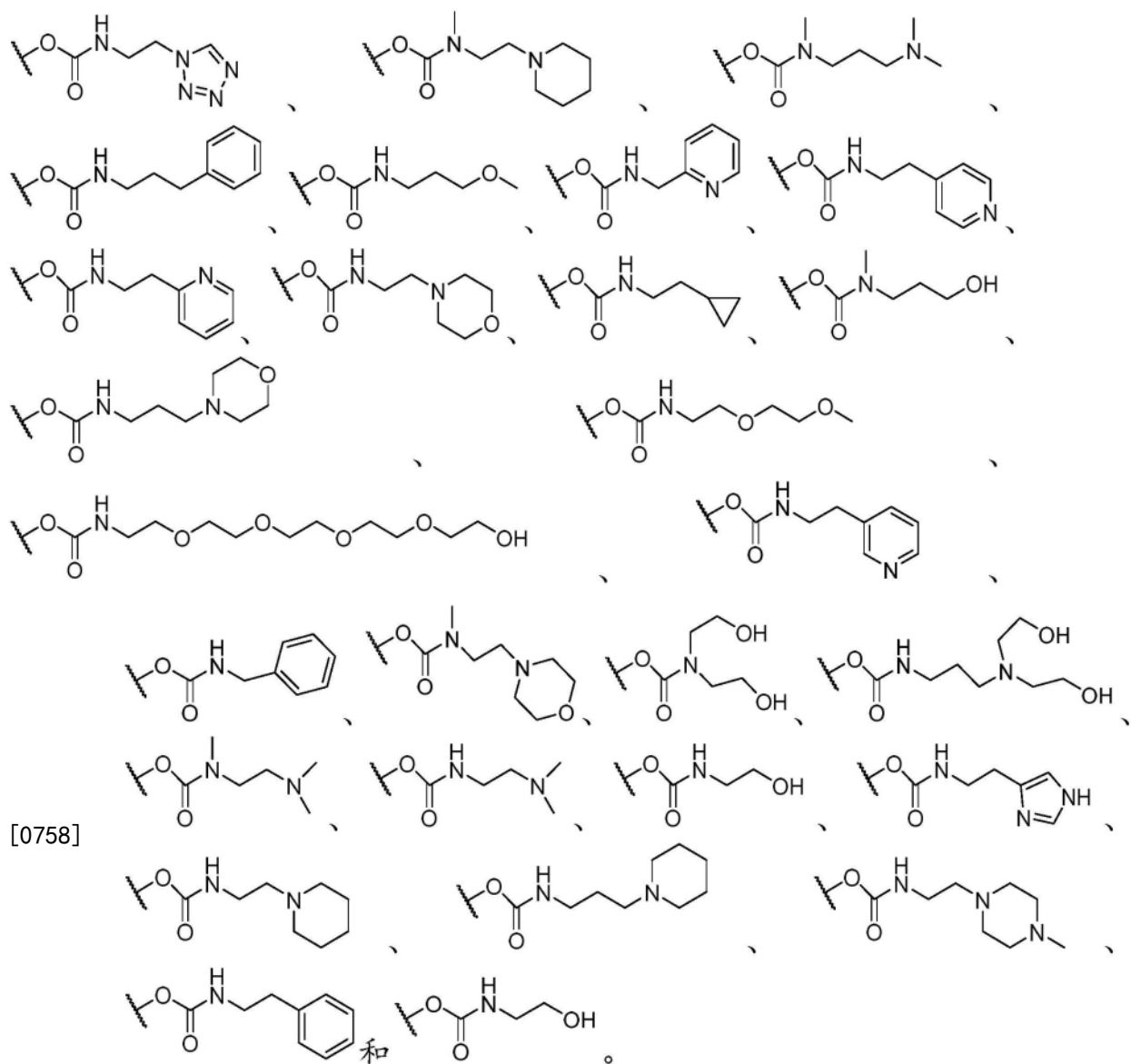


[0757] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^1 是

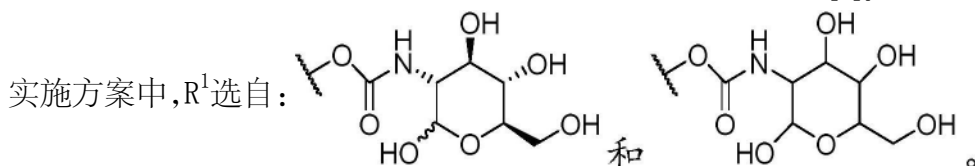


基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{21} 选自氢和任选地被取代的 C_1 - C_3 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{21} 是任选地被取代的 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的 R^{21} 是被一个或多个选自以下的取代基取代的 C_{1-10} 烷基: $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(O-CH_2-(CH_2)_p)_n-W$ 、任选地被取代的 C_{3-10} 碳环和任

选地被取代的3至10元杂环。在一些实施方案中, R^1 选自:

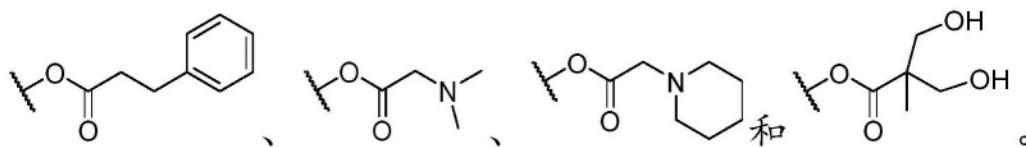


[0759] 在一些实施方案中,对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 是 其中 R^1 的 R^{21} 是任选地被取代的3至7元杂环。在一些实施方案中,3至7元杂环被一个或多个选自 $-OR^{30}$ 和任选地被取代的 C_{1-10} 烷基的取代基取代。在一些

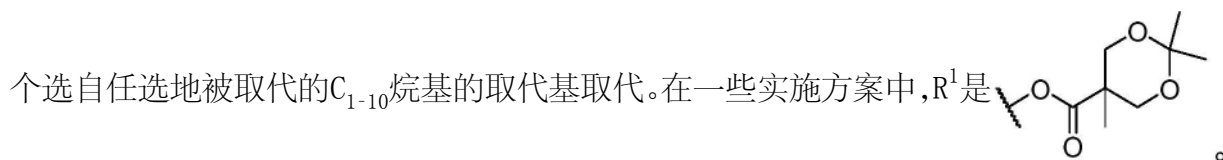


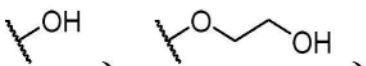
[0760] 在一些实施方案中,对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 是 在一些实施方案中, R^1 的 R^{23} 是任选地被取代的 C_1-C_6 烷基。在一些

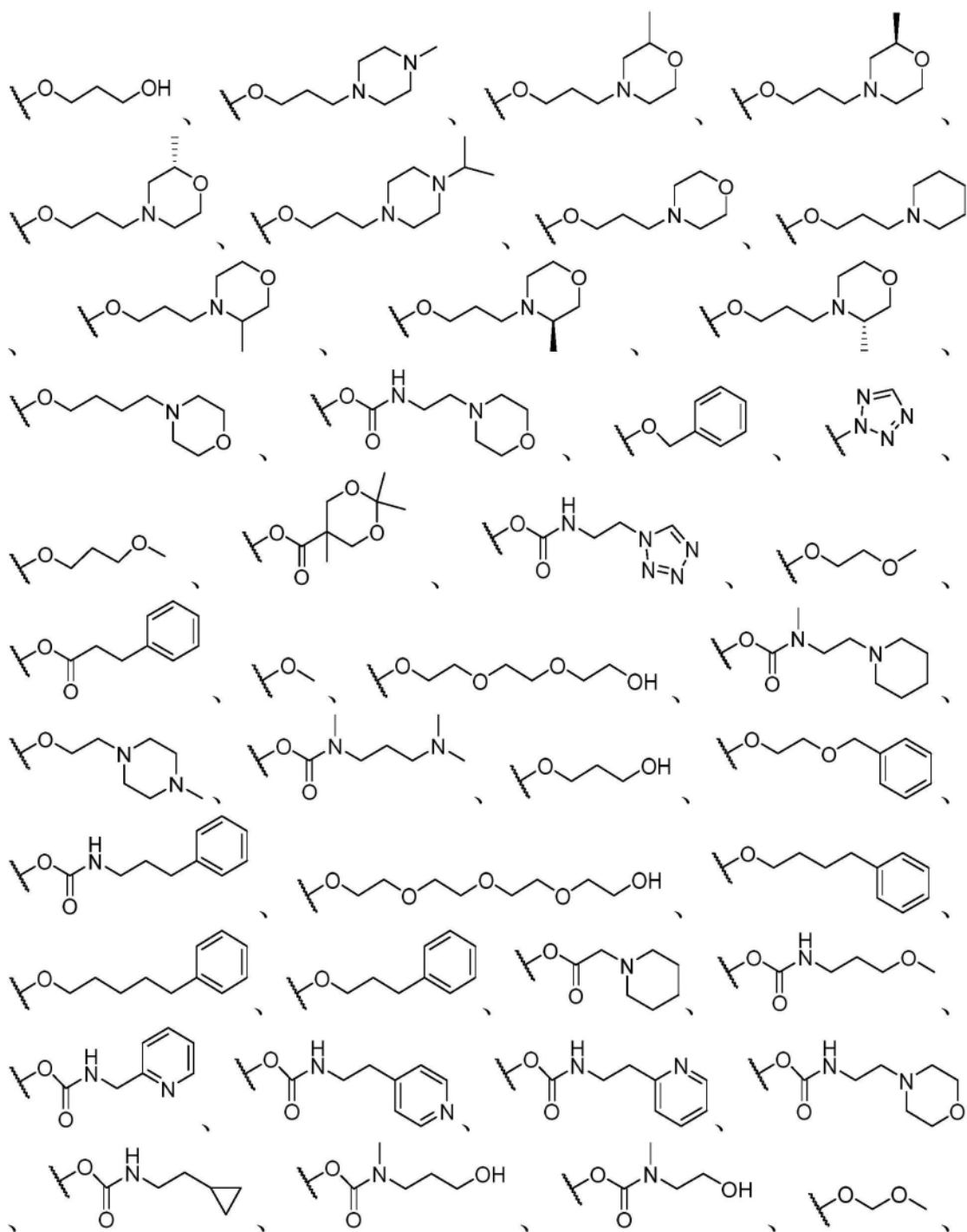
实施方案中, C_1-C_6 烷基被一个或多个选自以下的取代基取代: $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、任选地被取代的 C_{1-10} 烷基、任选地被取代的 C_{3-10} 碳环和3至10元杂环。在一些实施方案中, R^1 选自:



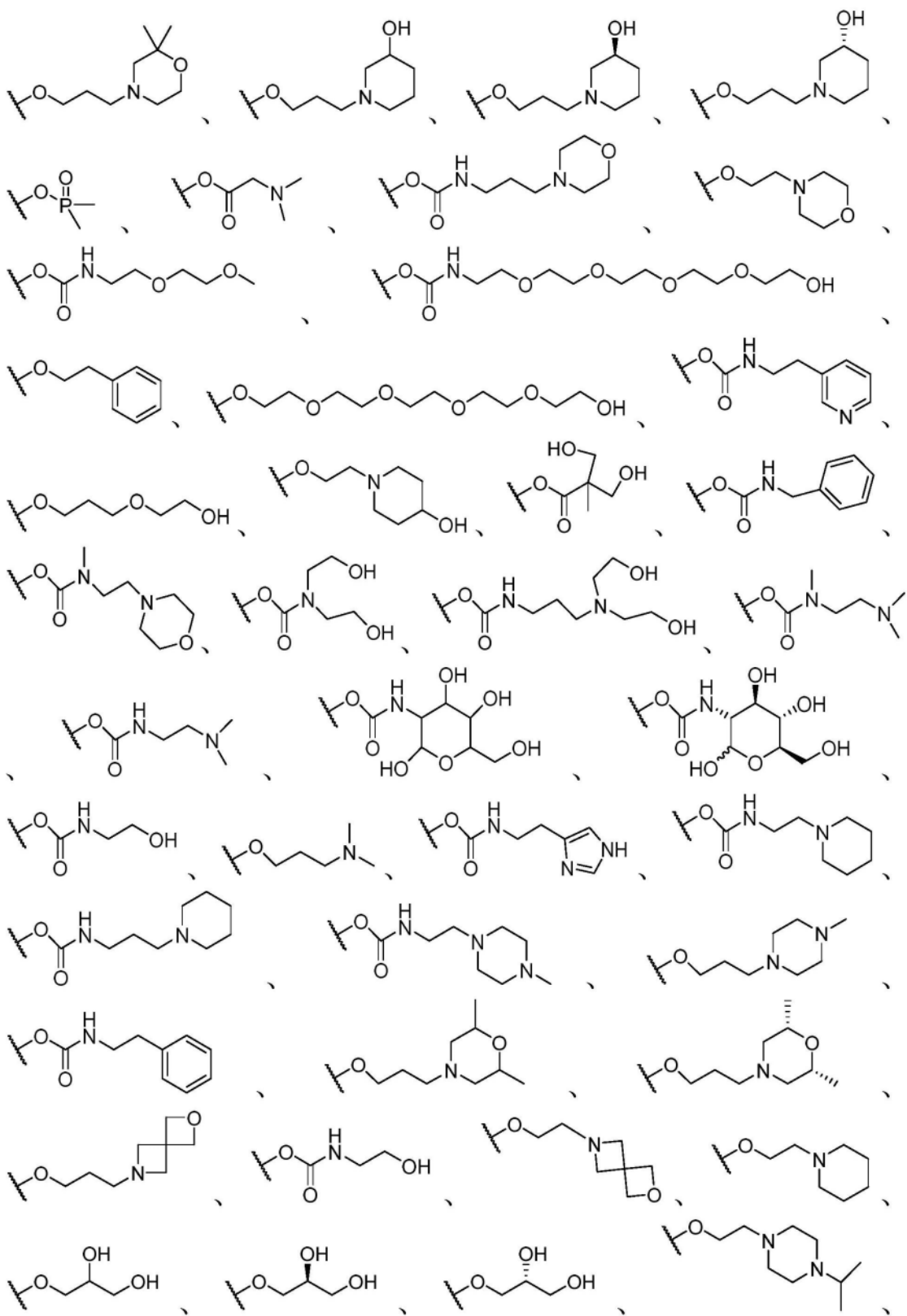
[0761] 在一些实施方案中,对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 的 R^{23} 是任选地被取代的3至7元杂环。在一些实施方案中,3至7元杂环被一个或多个选自任选地被取代的 C_{1-10} 烷基的取代基取代。在一些实施方案中, R^1 是

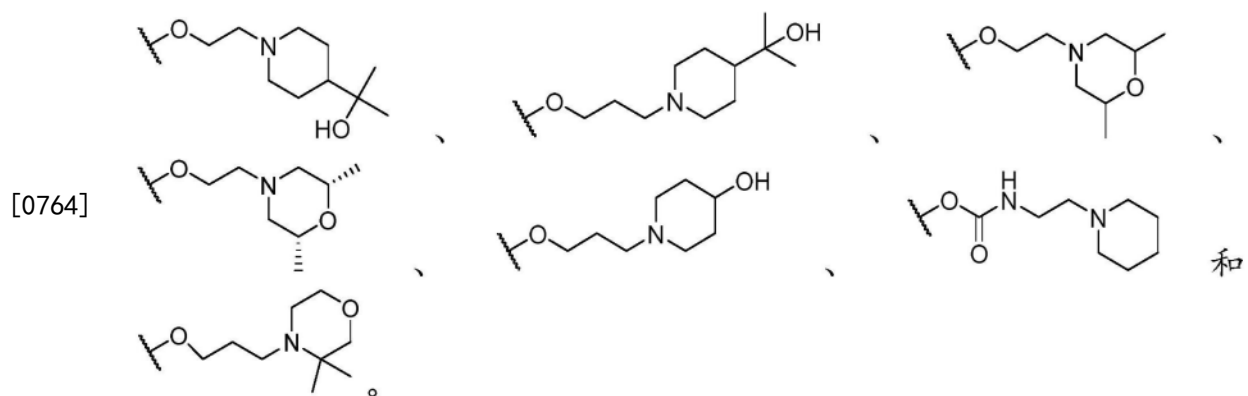


[0762] 在一些实施方案中,对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 选自: 、

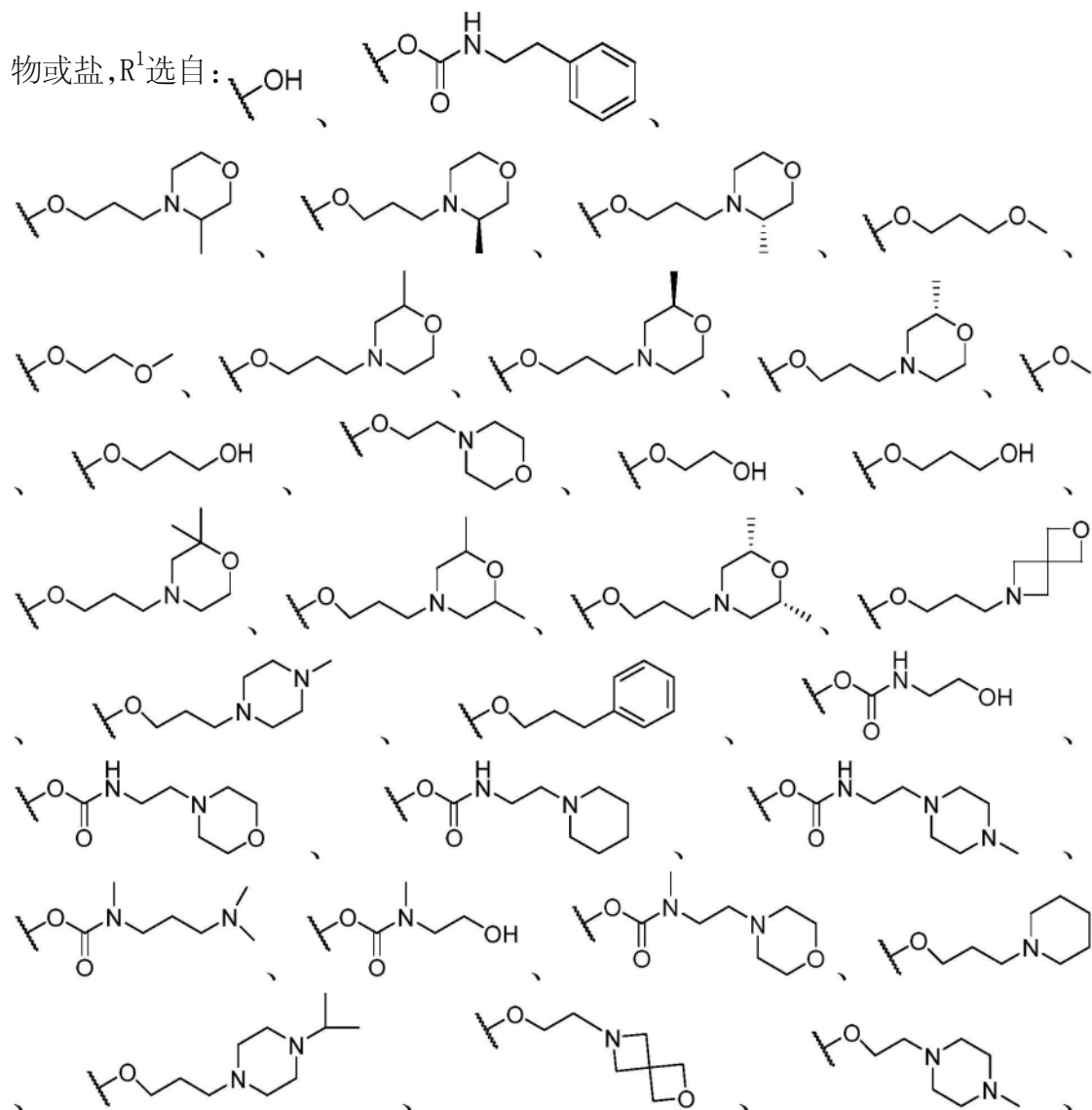


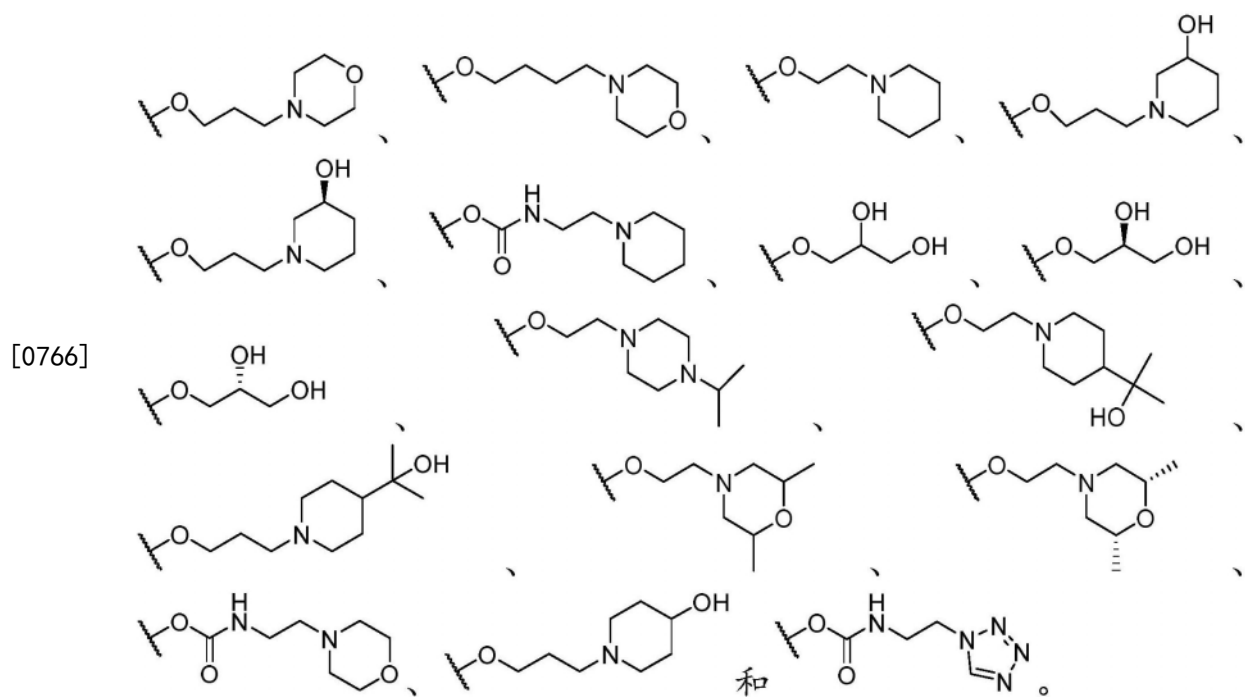
[0763]



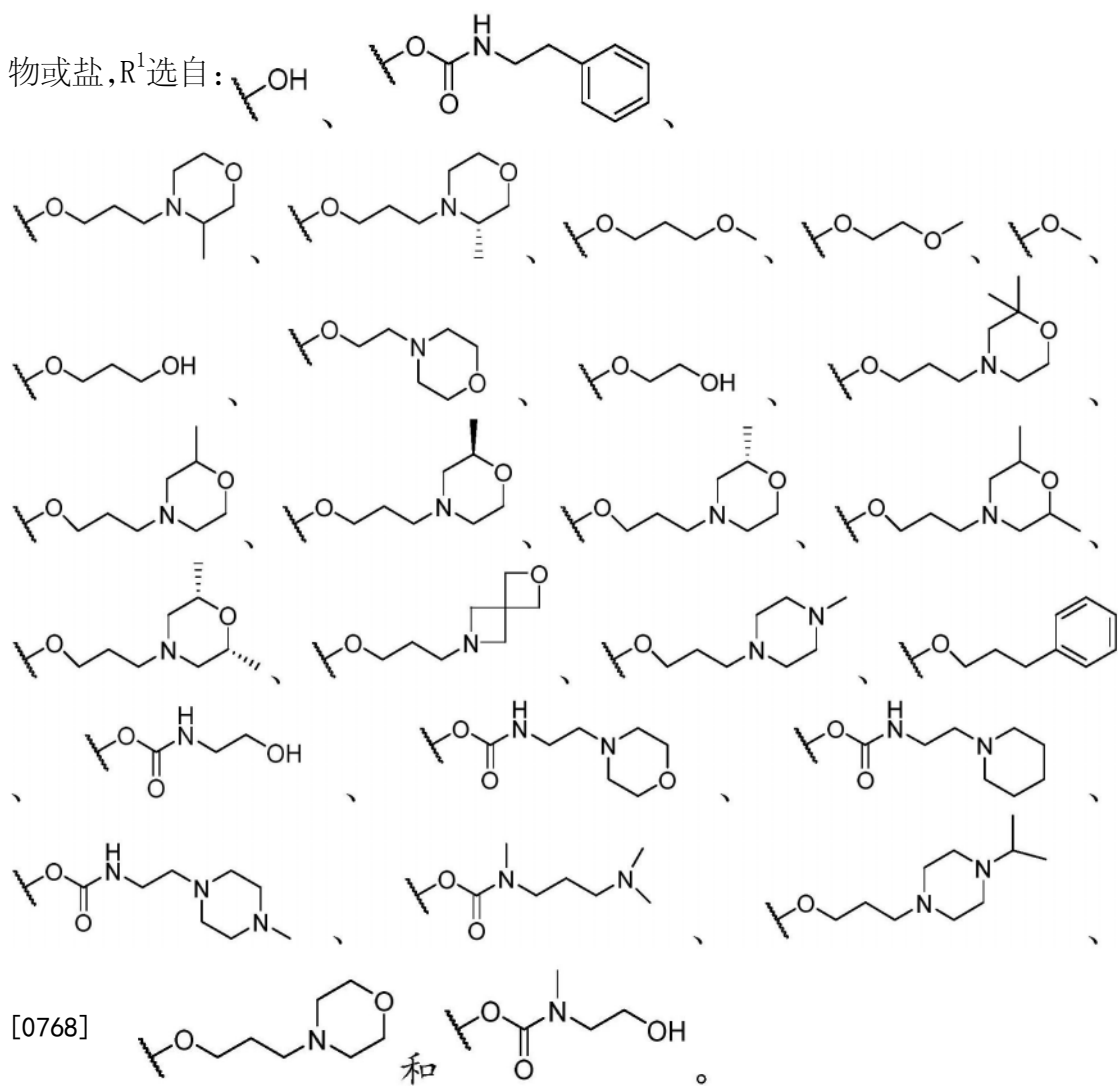


[0765] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合



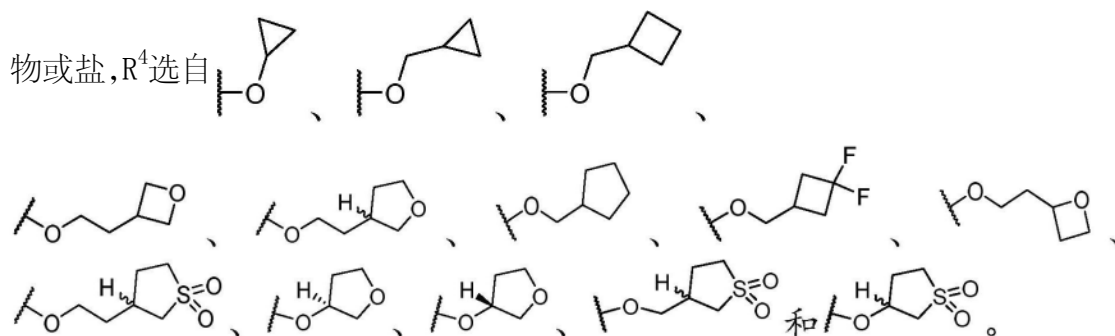


[0767] 在一些实施方案中,对于式 (L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF) 或 (LG) 的化合物或盐, R^1 选自:

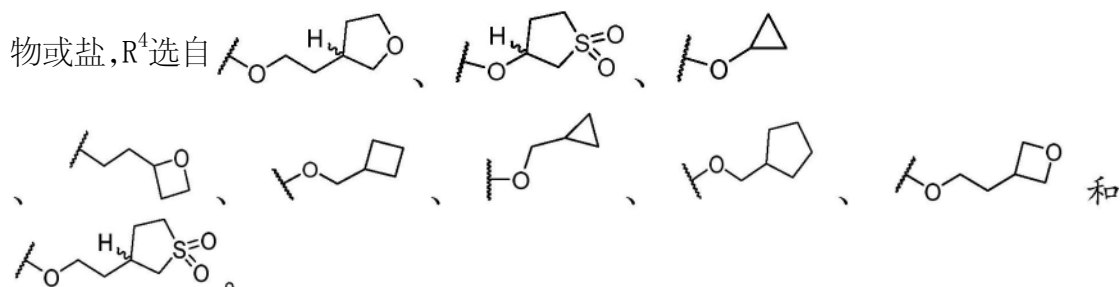


[0774] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A选自任选地被取代的 C_3 - C_5 碳环和任选地被取代的4至5元杂环,其中环A上的任选的取代基在每次出现时独立地选自卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基和 $-CN$ 。在一些情况下,环A选自任选地被取代的饱和 C_3 - C_5 碳环和任选地被取代的饱和4至5元杂环,其中环A上的任选的取代基在每次出现时独立地选自卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基和 $-CN$ 。在一些情况下,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,4至5元杂环包括至少一个选自氧和硫的杂原子。

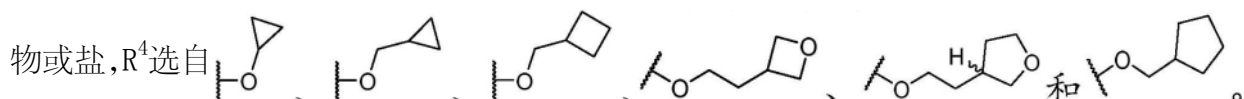
[0775] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^4 选自



[0776] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^4 选自

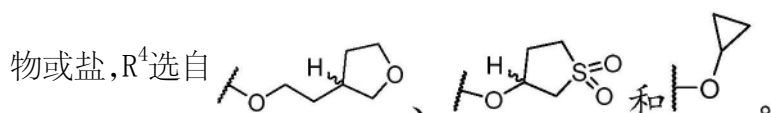


[0777] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^4 选自



[0778] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A选自未被取代的 C_3 - C_5 碳环和任选地被取代的4至5元杂环,其中所述4至5元杂环上的任选的取代基在每次出现时独立地选自卤素、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-3}$ 烷基和 $-CN$ 。

[0779] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐, R^4 选自

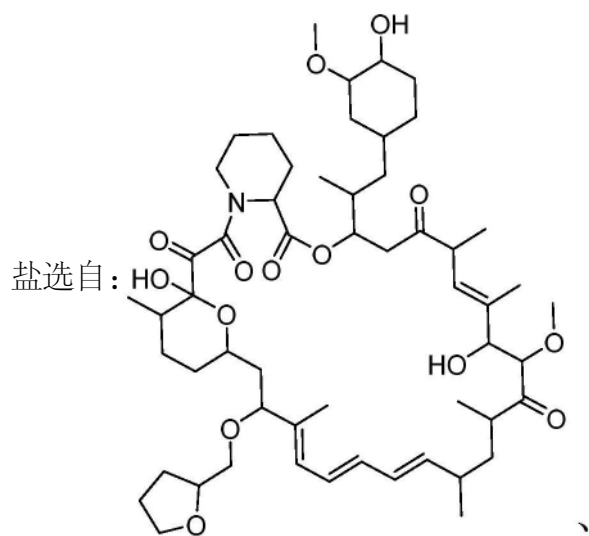


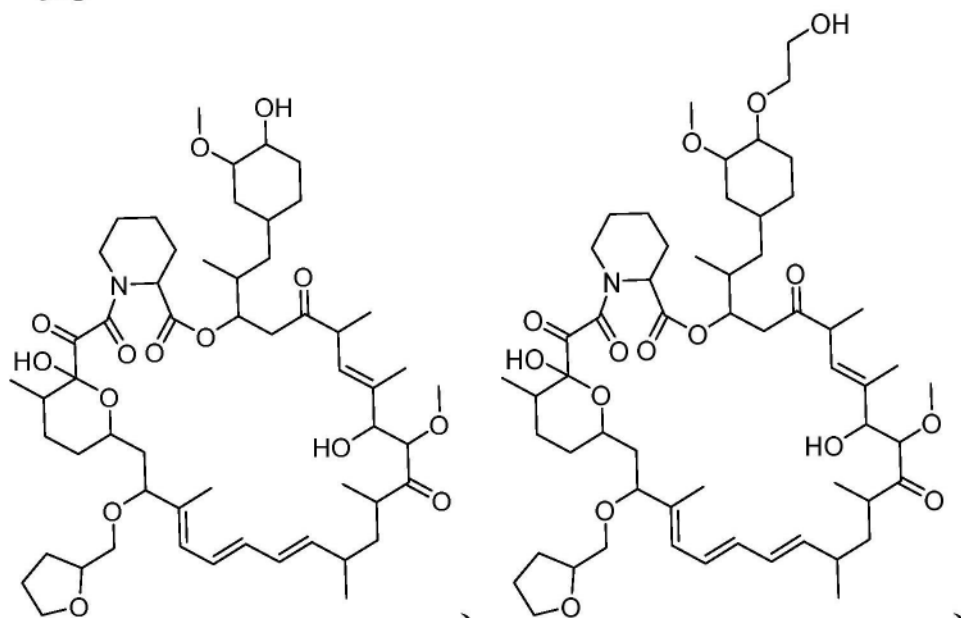
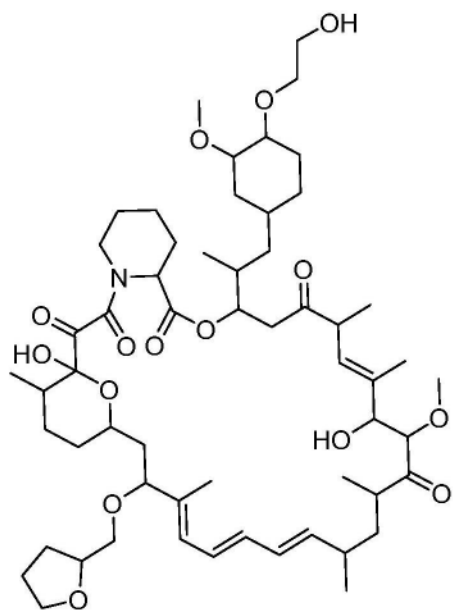
[0780] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A选自任选地被取代的 C_3 - C_5 碳环。

[0781] 在一些实施方案中,对于式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或盐,环A选自未被取代的 C_3 - C_5 碳环。在一些情况下,z选自0和1。在一些情况下, R^4 选自

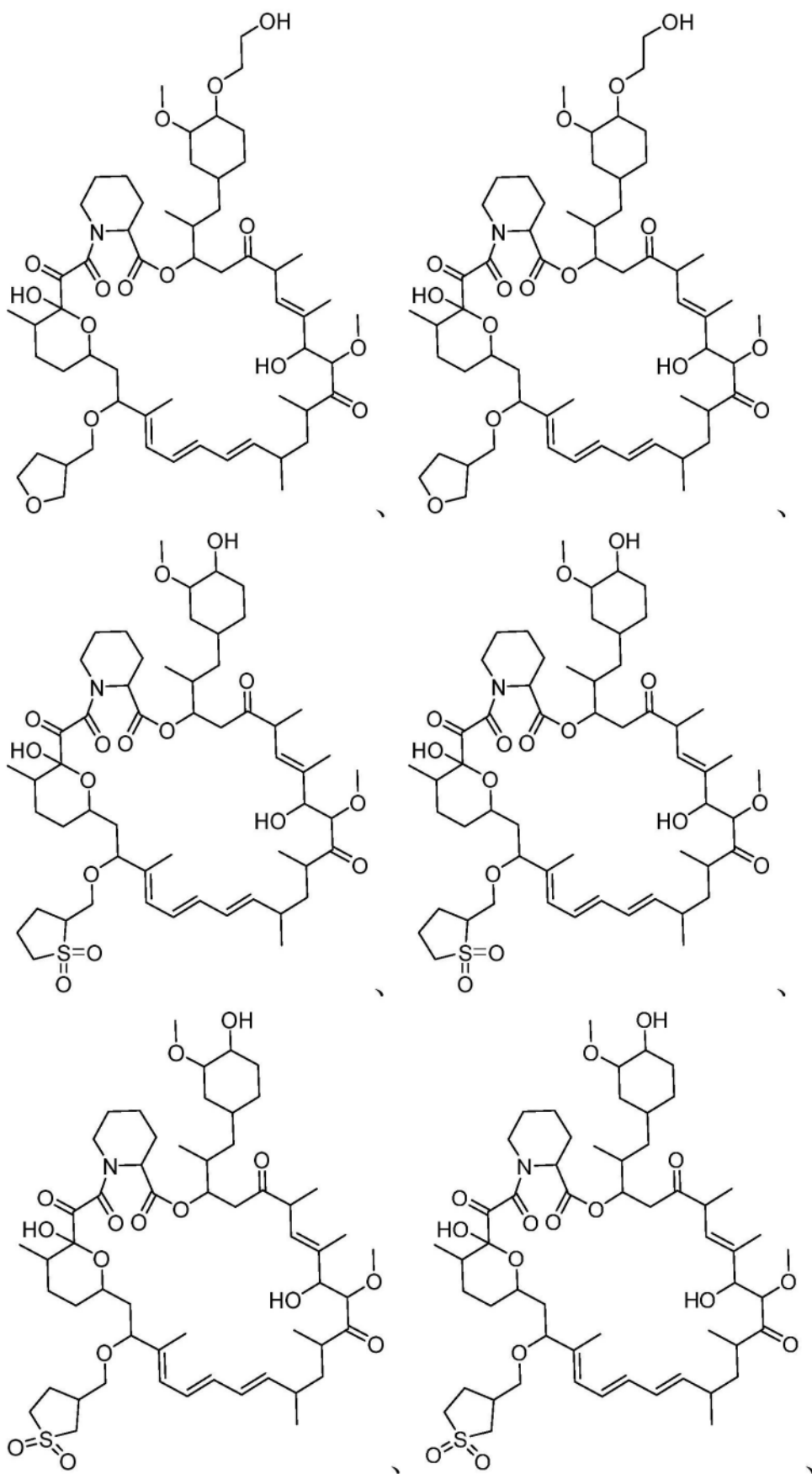


[0782] 在一些实施方案中,式(L)、(LA)、(LB)、(LC)、(LD)、(LE)、(LF)或(LG)的化合物或

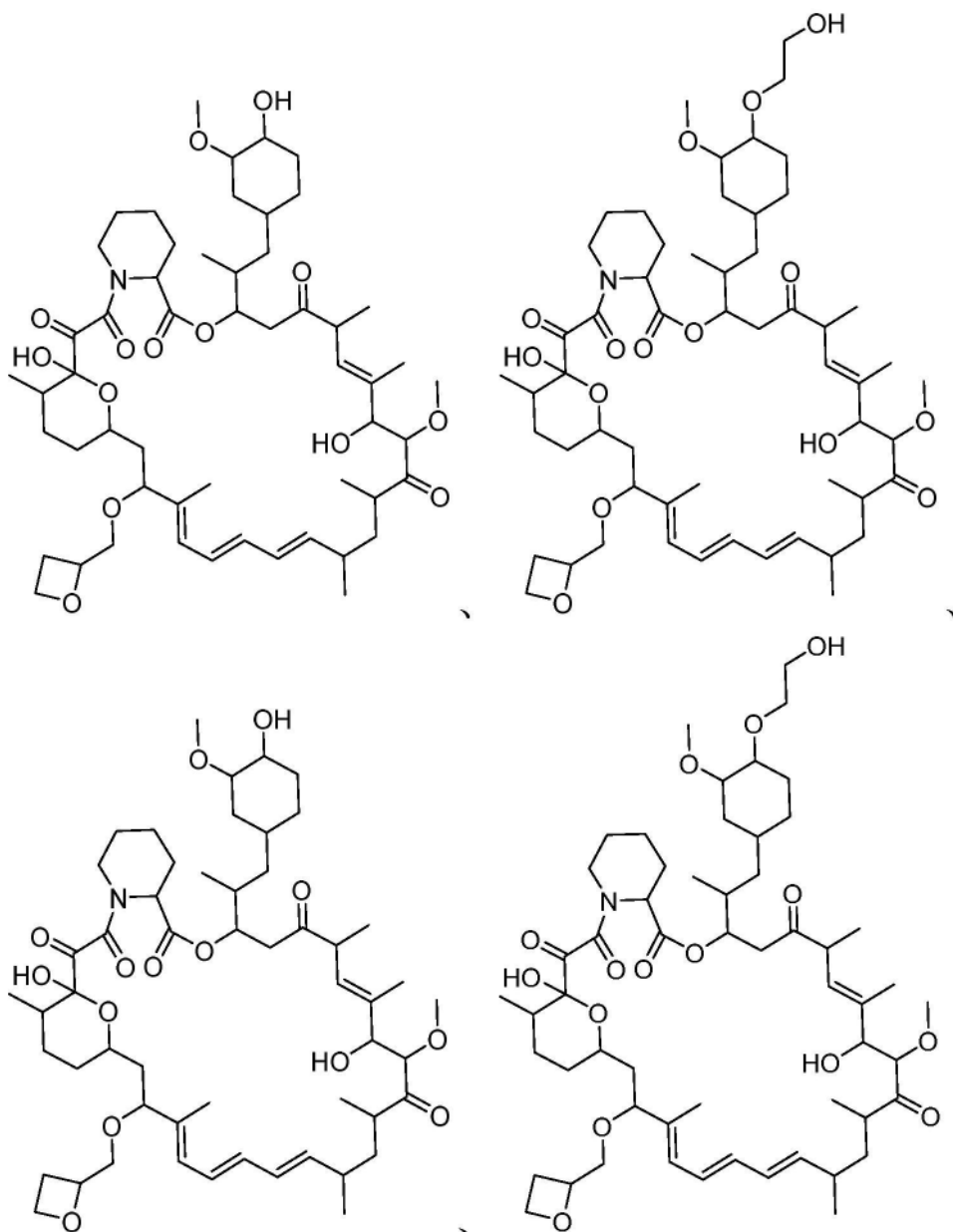


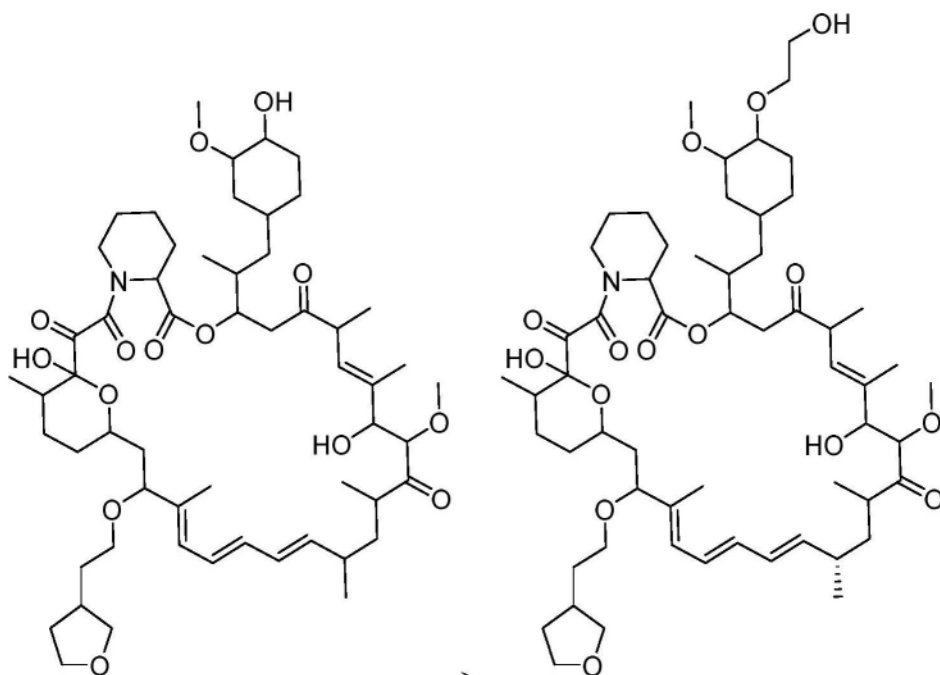


[0783]

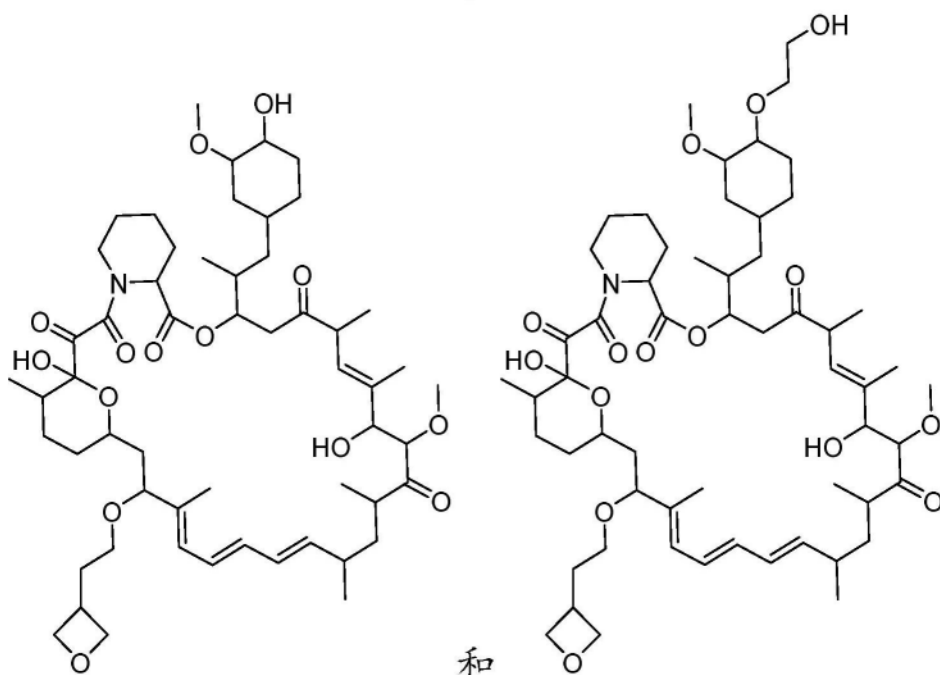


[0784]





[0785]



和

。

[0786] 化合物群组1、2和3

[0787] 具有碳-碳双键或碳-氮双键的化学实体可以Z或E形式(或顺式或反式形式)存在。此外,一些化学实体可以各种互变异构形式存在。除非另外指定,否则本文所述的化合物也意图包括所有Z、E和互变异构形式。

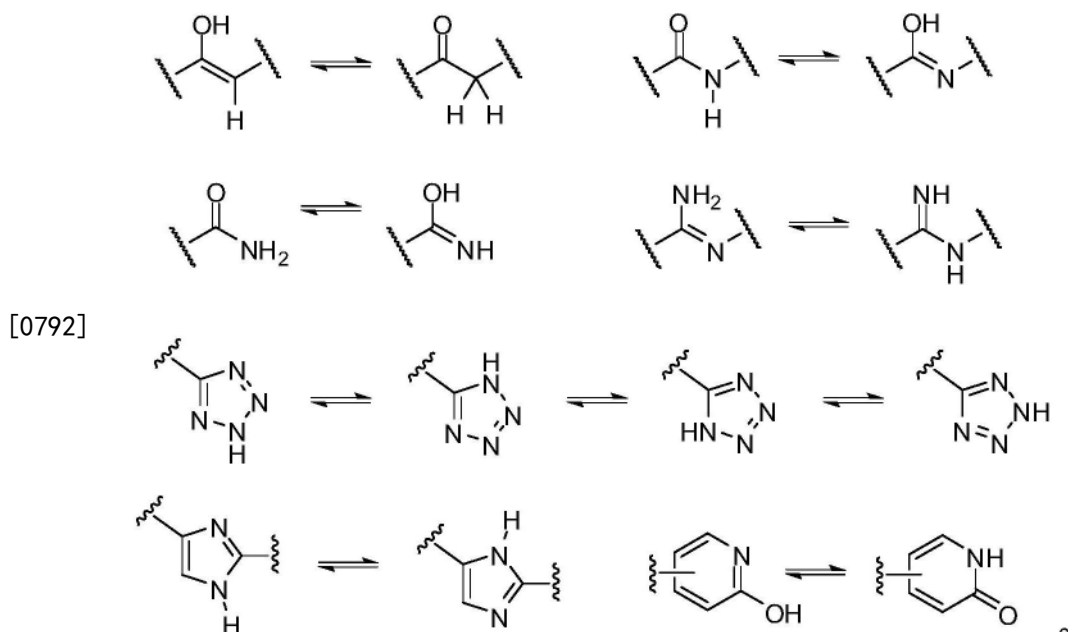
[0788] “异构体”是具有相同分子式的不同化合物。“立体异构体”是仅在原子在空间中排列的方式方面不同的异构体。“对映体”是作为彼此的不可重叠镜像的一对立体异构体。一对对映体的1:1混合物是“外消旋”混合物。当适当时,术语“(±)”用于指定外消旋混合物。“非对映异构体”或“非对映体”是具有至少两个不对称原子,但不是彼此的镜像的立体异构体。绝对立体化学根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn-Ingold-Prelog)R-S系统指定。当化合物是纯对映体时,在每个手性碳处的立体化学可用R或S指定。绝对构型未知的拆分化合

物可视它们在钠D线的波长下使平面偏振光旋转的方向(右旋或左旋)而定被指定为(+)或(-)。本文所述的某些化合物含有一个或多个不对称中心,因此可产生对映体、非对映体和其他立体异构形式,其不对称中心就绝对立体化学而言可被定义为(R)-或(S)-。本发明的化学实体、药物组合物和方法意图包括所有此类可能的立体异构体,包括外消旋混合物、光学纯形式、非对映体的混合物和中间体混合物。光学活性(R)-异构体和(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备,或使用常规技术拆分。化合物的光学活性可通过任何适合方法分析,所述方法包括但不限于手性色谱法和偏振测定法,并且可测定一种立体异构体相对于另一异构体的优势程度。

[0789] 当未指定立体化学时,本文所述的具有立体中心的分子包括异构体,诸如对映体和非对映体;对映体的混合物,包括外消旋物;非对映体的混合物;及其其他混合物,只要它们可由本领域普通技术人员通过常规实验制备即可。在某些实施方案中,单一对映体或非对映体即光学活性形式可通过不对称合成或通过拆分外消旋物或非对映体的混合物来获得。如果可能,那么可例如通过常规方法实现外消旋物或非对映体的混合物的拆分,所述常规方法诸如是在拆分剂存在下结晶,或使用例如手性高压液相色谱(HPLC)柱进行色谱法。此外,可通过重结晶和/或湿磨来纯化富含两种对映体中的一者的两种对映体的混合物以提供主要对映体的进一步光学富集形式。

[0790] 在某些实施方案中,本公开的组合物可包含化合物的两种或更多种对映体或非对映体,其中单一对映体或非对映体占有所有立体异构体的总重量的至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约98重量%或至少约99重量%或更多。产生基本上纯的对映体的方法为本领域技术人员所熟知。举例来说,基本上不含它的立体异构体的单一立体异构体例如对映体可通过使用诸如使用光学活性拆分剂形成非对映体的方法拆分外消旋混合物来获得(Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962), E.L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller (1975) J. Chromatogr., 113(3):283-302)。手性化合物的外消旋混合物可通过任何适合方法来分开和分离,所述方法包括但不限于:(1)与手性化合物形成离子性非对映异构盐并通过分级结晶或其他方法分离,(2)与手性衍生化试剂形成非对映异构化合物,分离非对映体,并转化成纯立体异构体,和(3)直接在手性条件下分离基本上纯的或富集的立体异构体。用于分离对映体的另一方法是使用Diacel手性柱,并且使用有机流动相洗脱,诸如由Chiral Technologies(www.chiraltech.com)按服务收费进行。

[0791] “互变异构体”是指其中质子有可能从分子的一个原子向同一分子的另一原子移动的分子。在某些实施方案中,本文提供的化合物以互变异构体形式存在。在其中有可能发生互变异构的情况下,将存在互变异构体的化学平衡。互变异构体的精确比率取决于若干因素,包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括:



[0793] 在一些实施方案中,本文公开的化合物以不同的富集同位素形式使用,例如在 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 和/或 ^{14}C 的含量方面得到富集。在一个特定实施方案中,化合物在至少一个位置中被氘化。此类氘化形式可通过美国专利第5,846,514和6,334,997号中所述的程序制备。如美国专利第5,846,514和6,334,997号中所述,氘化可改善代谢稳定性和/或功效,由此增加药物的作用持续时间。

[0794] 除非另外陈述,否则本文所述的化合物意图包括仅在存在一个或多个同位素富集原子方面不同的化合物。举例来说,具有本发明的结构,例外之处是氢被氘或氚替换,或碳被 ^{13}C 或 ^{14}C 富集碳替换的化合物在本公开的范围內。

[0795] 本公开的化合物任选地在一个或多个构成此类化合物的原子处含有非天然比例的原子同位素。举例来说,化合物可用同位素标记,所述同位素诸如像氘(^2H)、氚(^3H)、碘-125 (^{125}I) 或碳-14 (^{14}C)。用 ^2H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}C 、 ^{12}N 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{16}N 、 ^{16}O 、 ^{17}O 、 ^{14}F 、 ^{15}F 、 ^{16}F 、 ^{17}F 、 ^{18}F 、 ^{33}S 、 ^{34}S 、 ^{35}S 、 ^{36}S 、 ^{35}Cl 、 ^{37}Cl 、 ^{79}Br 、 ^{81}Br 和 ^{125}I 进行的同位素取代全都加以考虑。本发明的化合物的所有同位素变化形式,无论是否具有放射性,都涵盖在本发明的范围内。

[0796] 在某些实施方案中,本文公开的化合物的一些或所有 ^1H 原子被 ^2H 原子替换。含氘化合物的合成方法在本领域中是已知的,并且仅列举非限制性实例来说,包括以下合成方法。

[0797] 使用诸如描述于以下中的各种方法合成氘取代的化合物:Dean,Dennis C.编Recent Advances in the Synthesis and Applications of Radiolabeled Compounds for Drug Discovery and Development.[Curr.,Pharm.Des.,2000;6(10)]2000,第110页;George W.;Varma,Rajender S.The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates,Tetrahedron,1989,45(21),6601-21;以及Evans,E.Anthony.Synthesis of radiolabeled compounds,J.Radioanal.Chem.,1981,64(1-2),9-32。

[0798] 氘化起始物料可易于获得,并且经受本文所述的合成方法以提供含氘化合物的合成。大量含氘试剂和砌块可从化学品供应商诸如Aldrich Chemical Co.商购获得。

[0799] 本发明的化合物还包括这些化合物的结晶和非晶形式,药学上可接受的盐,以及

这些化合物的具有相同类型的活性的活性代谢物,包括例如化合物的多晶型物、假多晶型物、溶剂化物、水合物、未溶剂化多晶型物(包括无水物)、构象多晶型物和非晶形式,以及它们的混合物。

[0800] 本公开中包括本文所述的化合物的盐,特别是药学上可接受的盐。具有足够酸性的官能团、足够碱性的官能团或这两种官能团的本公开的化合物可与许多无机碱以及无机和有机酸中的任一者反应,以形成盐。或者,固有地带电荷的化合物,诸如具有季氮的那些,可与适当反离子例如卤离子诸如溴离子、氯离子或氟离子,特别是溴离子形成盐。

[0801] 本文所述的方法和组合物包括使用非晶形式以及结晶形式(也被称为多晶型物)。本文所述的化合物可呈药学上可接受的盐形式。同样地,在一些实施方案中,这些化合物的具有相同类型的活性的活性代谢物包括在本公开的范围中。此外,本文所述的化合物可以未溶剂化形式以及药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等的溶剂化形式存在。本文提供的化合物的溶剂化形式也被视为在本文中加以公开。

[0802] 在某些实施方案中,化合物或化合物的盐可为前药,例如其中母体化合物中的羟基呈现为酯或碳酸酯,或存在于母体化合物中的羧酸呈现为酯。术语“前药”意图涵盖在生理条件下转化成本公开的药剂的化合物。一种用于制备前药的方法是包括一个或多个在生理条件下水解以显露所需分子的所选部分。在其他实施方案中,前药通过宿主动物诸如宿主动物中特定靶标细胞的酶活性转化。举例来说,酯或碳酸酯(例如醇或羧酸的酯或碳酸酯,以及磷酸的酯)是本公开的优选前药。

[0803] 前药经常是有用的,因为在一些情况下,它们可比母体药物更容易施用。它们可例如通过口服施用达成生物可用,而母体药物不行。相对于母体药物,前药可帮助增强化合物的细胞渗透性。与母体药物相比,前药还可在药物组合物中具有改善的溶解性。前药可被设计成可逆药物衍生物,以作为调节剂用于增强药物向位点特异性组织的转运或增加药物在细胞内部的滞留。

[0804] 在一些实施方案中,前药的设计增加药剂的亲脂性。在一些实施方案中,前药的设计增加有效水溶性。参见例如Fedorak等人,Am.J.Physiol.,269:G210-218(1995);McLoed等人,Gastroenterol,106:405-413(1994);Hochhaus等人,Biomed.Chrom.,6:283-286(1992);J.Larsen和H.Bundgaard,Int.J.Pharmaceutics,37,87(1987);J.Larsen等人,Int.J.Pharmaceutics,47,103(1988);Sinkula等人,J.Pharm.Sci.,64:181-210(1975);T.Higuchi和V.Stella,Pro-drugs as Novel Delivery Systems,A.C.S.论文集丛书(A.C.S.Symposium Series)的第14卷;以及Edward B.Roche,Bioreversible Carriers in Drug Design,American Pharmaceutical Association and Pergamon Press,1987,全都并入本文用于这种公开)。根据另一实施方案,本公开提供了产生以上定义的化合物的方法。化合物可使用常规技术合成。有利地,这些化合物从可易于获得的起始物料方便地合成。

[0805] 可用于合成本文所述的化合物的合成化学转化和方法在本领域中是已知的,并且包括例如R.Larock,Comprehensive Organic Transformations(1989);T.W.Greene和P.G.M.Wuts,Protective Groups in Organic Synthesis,第2版(1991);L.Fieser和M.Fieser,Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis(1994);以及L.Paquette编,Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis(1995)中所述的那

些。

[0806] 群组1、2和3的化合物的药物制剂

[0807] 本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐可被配制成任何适合药物制剂。本公开的药物制剂通常含有活性成分(例如本文所述的式中的任一者的化合物或盐)以及一种或多种药学上可接受的赋形剂或载体,包括但不限于:惰性固体稀释剂和填充剂、稀释剂、无菌水溶液和各种有机溶剂、渗透增强剂、抗氧化剂、增溶剂和辅料。

[0808] 在某些实施方案中,本文所述的式或子式(例如第一方面的式(I)、第二方面的式(X)、第三方面的式(L)等)中的任一者的化合物或盐与抑制所述化合物或盐的降解的剂一起配制。在某些实施方案中,化合物或盐与一种或多种抗氧化剂一起配制。可接受的抗氧化剂包括但不限于柠檬酸、d, I- α -生育酚、BHA、BHT、单硫代甘油、棕榈酸抗坏血酸酯、抗坏血酸和没食子酸丙酯。在某些实施方案中,制剂含有0.1至30%、0.5至25%、1至20%、5至15%或7至12% (wt/wt) CCI-779, 0.5至50%、1至40%、5至35%、10至25%或15至20% (wt/wt) 水溶性聚合物, 0.5至10%、1至8%或3至5% (wt/wt) 表面活性剂, 以及0.001%至1%、0.01%至1%或0.1%至0.5% (wt/wt) 抗氧化剂。在某些实施方案中,本发明的制剂的抗氧化剂将以在0.001%至3%wt/wt的范围内的浓度使用。

[0809] 在某些实施方案中,本文所述的式或子式(例如第一方面的式(I)、第二方面的式(X)、第三方面的式(L)等)中的任一者的化合物或盐与pH调节剂一起配制以维持约4至约6的pH。可接受的pH调节剂包括但不限于柠檬酸、柠檬酸钠、稀HCl以及能够将含有本公开的化合物或盐的溶液缓冲至在约4至约6的范围内的pH的其他弱酸或碱。

[0810] 在某些实施方案中,本文所述的式或子式(例如第一方面的式(I)、第二方面的式(X)、第三方面的式(L)等)中的任一者的化合物或盐与螯合剂或能够结合金属离子的其他材料一起配制,诸如乙二胺四乙酸(EDTA)和它的盐能够增强本文所述的式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐的稳定性。

[0811] 药物制剂可以任何适合形式提供,此可取决于施用途径。在一些实施方案中,本文公开的药物组合物可被配制成剂型以施用至对象。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于口服、静脉内、动脉内、气雾剂、胃肠外、经颊、局部、经皮、经直肠、肌肉内、皮下、骨内、鼻内、肺内、经黏膜、吸入和/或腹膜内施用。在一些实施方案中,剂型被配制用于口服施用。举例来说,药物组合物可以丸剂、片剂、胶囊、吸入剂、液体混悬剂、液体乳剂、凝胶剂或粉剂的形式配制。在一些实施方案中,药物组合物可被配制成呈液体、凝胶、半液体、半固体或固体形式的单位剂量。

[0812] 本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐的量将取决于所治疗的哺乳动物、病症或疾患的严重性、施用速率、本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐的处置以及处方医师的判断。

[0813] 在一些实施方案中,本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)、式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐的药学上可接受的载体可包括是抗氧化剂的生理上可接受的化合物。

[0814] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于口服施用的药物组合物,所述药物组合物含有至少一种本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物

或盐以及适于口服施用的药物赋形剂。组合物可呈固体、液体、凝胶、半液体或半固体的形式。在一些实施方案中,组合物还包含第二剂。

[0815] 适于口服施用的本公开的药物组合物可呈现为分散剂型,诸如硬质或软质胶囊、扁囊剂、锭剂、糖锭或片剂,或液体或气雾喷雾剂(各自含有预定量的呈粉末形式或呈颗粒形式的活性成分)、溶液、或在水性或非水性液体中的混悬剂、水包油乳剂、或油包水液体乳剂、或可分散粉剂或颗粒剂、或糖浆或酏剂。此类剂型可通过通常包括使一种或多种活性成分与载体缔合的步骤的制药方法中的任一者制备。一般来说,通过均一地 and 紧密地将一种或多种活性成分与液体载体或精细分散的固体载体或两者掺混,接着如果必要,那么使产物形成所需外观来制备组合物。举例来说,可通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备片剂。压制片剂可通过在适合机器中压制任选地与诸如但不限于粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂或分散剂的赋形剂混合的呈自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的一种或多种活性成分来制备。模制片剂可通过在适合机器中模制用惰性液体稀释剂湿润的粉状的本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐来制备。

[0816] 在一些实施方案中,本公开提供了一种用于注射的药物组合物,所述药物组合物含有本文所述的式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐以及适于注射的药物赋形剂。组合物中的组分以及剂的量如本文所描述。

[0817] 在某些实施方案中,本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐可以水性或油性悬浮液;含有芝麻油、玉米油、棉籽油或花生油的乳液;以及酏剂、甘露糖醇、右旋糖、或无菌水溶液和类似药物媒介物配制用于注射。

[0818] 在盐水中的水溶液也常规地用于注射。还可采用乙醇、甘油、丙二醇、液体聚乙二醇等(以及它们的适合混合物)、环糊精衍生物和植物油。适当流动性可例如通过使用包衣诸如卵磷脂,在分散体的情况下通过维持所需粒度,以及通过使用表面活性剂来维持。防止微生物的作用可通过各种抗菌剂和抗真菌剂例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞(thimerosal)等来达成。

[0819] 药物组合物还可从本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐以及一种或多种适于经皮、吸入、舌下、经颊、经直肠、骨内、眼内、鼻内、硬膜外或脊柱内施用的药学上可接受的赋形剂制备。这种药物组合物的制备在本领域中是熟知的。参见例如Anderson, Philip O.;Knoben, James E.;Troutman, William G编, Handbook of Clinical Drug Data, 第十版, McGraw-Hill, 2002; Pratt和Taylor编, Principles of Drug Action, 第三版, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung编, Basic and Clinical Pharmacology, 第九版, McGraw Hill, 2003; Goodman和Gilman编, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第十版, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 第20版, Lippincott Williams&Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 第三十二版(The Pharmaceutical Press, London, 1999)。

[0820] 本公开还提供了试剂盒。试剂盒可包括在适合包装中的本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐和一种或多种额外剂,以及可包括使用说明书、临床研究讨论、副作用清单等的书面材料。此类试剂盒还可包括指示或确定组合物的活性和/或优势,以及/或者描述给药、施用、副作用、药物相互作用的信息,诸如科学参考

文献、包装插页材料、临床试验结果和/或这些信息的概述等；或对健康护理提供者有用的其他信息。此类信息可基于各种研究的结果，所述研究例如是使用实验动物，涉及体内模型的研究和基于人类临床试验的研究。试剂盒还可含有另一剂。在一些实施方案中，本文所述的式或子式（例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等）中的任一者的化合物或盐和所述剂以单独组合物形式提供在试剂盒内的单独容器中。在一些实施方案中，本文所述的式或子式（例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等）中的任一者的化合物或盐和所述剂以单一组合物形式提供在试剂盒中的容器内。适合的包装和额外用品（例如用于液体制剂的量杯、用以使空气暴露最小化的箔包装材料等）在本领域中是已知的，并且可包括在试剂盒中。本文所述的试剂盒可提供、销售和/或推销给健康提供者，包括医师、护士、药剂师、处方官员等。在一些实施方案中，试剂盒还可直接销售给消费者。

[0821] 群组1、2和3的化合物的治疗应用

[0822] 在一个方面，本公开提供了一种抑制mTORC1的方法，所述方法包括施用本文所述的式或子式（例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等）中的任一者的化合物或盐。在一个方面，本公开提供了一种抑制mTORC1而不明显调节mTORC2的方法，所述方法包括施用本文所述的式（例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等）中的任一者的化合物或盐。在某些实施方案中，本公开的化合物和盐不明显抑制mTORC2。

[0823] 在不束缚于任何特定机制下，相对于雷帕霉素，本文所述的式或子式（例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等）中的任一者的化合物或盐可显示降低的副作用。特别地，本公开的化合物或盐可不明显影响胃肠和/或心脏系统。在某些实施方案中，相比于雷帕霉素的处方给药量或时间范围，本公开的化合物可以更大的给药量或在更长时期内施用。就预定时间范围举例来说，可在一段时期诸如2个月或更久、4个月或更久、6个月或更久、1年或更久、或甚至两年或更久内每日、每隔一天、一周一次、每两周一次施用本文所述的式或子式（例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等）中的任一者的化合物或盐。就预定给药举例来说，对于相同适应症，本文所述的式或子式（例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等）中的任一者的化合物或盐可以比雷帕霉素指示给药大30%或更大、大50%、大80%或更大的剂量施用。

[0824] 在某些实施方案中，将本文所述的式或子式（例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等）中的任一者的化合物或盐施用至有需要的对象以治疗和/或预防 τ 蛋白病（包括但不限于阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、进行性核上麻痹 (PSP)、皮质基底节变性、皮质基底节综合征、额颞叶痴呆、额颞叶变性 (FTLD)（包括但不限于FTLD-17）、行为变异型FTD、原发性进行性失语症（语义、语法缺失或少词变异型）、嗜银颗粒病、皮克氏病 (Pick's disease)、球状胶质 τ 蛋白病、原发性年龄相关的 τ 蛋白病（包括神经原纤维缠结痴呆）、慢性创伤性脑病 (CTE) - 创伤性脑损伤和老化相关的 τ 蛋白星形胶质细胞病)、mTOR病（包括但不限于结节性硬化复合征 (TSC)、与癫痫发作相关的mTOR病、局灶性皮质发育不良 (FCD)、神经节神经胶质瘤、半侧巨脑畸形、神经纤维瘤病1、斯特奇-韦伯综合征 (Sturge-Weber syndrome)、考登综合征 (Cowden syndrome)、PMSE(羊水过多、巨脑畸形、有症状的癫痫)、家族性多发性盘状纤维瘤 (FMD)、癫痫/癫痫发作（所述疾病的遗传性形式与获得性形式两者，诸如家族性局灶性癫痫、癫痫性痉挛、婴儿痉挛 (IS)、癫痫持续状态 (SE)、颞叶癫痫 (PLE) 和失神性癫痫）、与mTORC1活性的功能障碍相关的罕见疾病（例如淋巴管肌瘤病 (LAM)、利氏综合征 (Leigh's syndrome)、弗里德希氏共济失调 (Friedrich's ataxia)、戴蒙德-布莱克范贫血 (Diamond-

Blackfan anemia)等)、代谢疾病(例如肥胖症、II型糖尿病等)、自身免疫和炎症性疾病(例如全身性红斑狼疮(SLE)、多发性硬化症(MS)、银屑病等)、癌症、真菌性感染、增生性疾病、免疫抑制的维持、移植排斥、创伤性脑损伤、自闭症、溶酶体贮积病和与mTORC1过度活性相关的神经变性疾病(例如帕金森氏病、亨廷顿氏病(Huntington's disease)等)、异常化合物积累、自体吞噬机制的功能障碍,并且通常包括但不限于可通过选择性抑制mTORC1通路来调节的病症。

[0825] 在某些实施方案中,将本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐施用至有需要的对象以治疗和/或预防选自以下的 τ 蛋白病:进行性核上麻痹、拳击员痴呆(慢性创伤性脑病)、额颞叶痴呆、lytico-bodig病(关岛帕金森-痴呆复合征)、缠结优势型痴呆(具有类似于阿尔茨海默氏病的nft,但不具有斑块)、神经节神经胶质瘤和神经节细胞瘤、脑膜血管瘤病、亚急性硬化性全脑炎、铅毒性脑病、结节性硬化症、皮克氏病、皮质基底节变性(τ 蛋白以包涵体的形式沉积在膨胀或“气球状”神经元内)、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、亨廷顿氏病、额颞叶痴呆和额颞叶变性。

[0826] 在某些实施方案中,将本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐施用至有需要的对象以治疗和/或预防选自以下的 τ 蛋白病:阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、进行性核上麻痹(PSP)、皮质基底节变性、皮质基底节综合征、额颞叶痴呆、额颞叶变性(FTLD)(包括但不限于FTLD-17)、行为变异型FTD、原发性进行性失语症(语义、语法缺失或少词变异型)、嗜银颗粒病、皮克氏病、球状胶质 τ 蛋白病、原发性年龄相关的 τ 蛋白病(包括神经原纤维缠结痴呆)、慢性创伤性脑病(CTE)-创伤性脑损伤和老化相关的 τ 蛋白星形胶质细胞病。

[0827] 在某些实施方案中,将本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐施用至有需要的对象以治疗和/或预防mTOR病。mTOR病可为例如结节性硬化症、局灶性皮质发育不良或PTEN(磷酸酶和张力蛋白(tensin)同源物)病等。mTOR病可为在本文中其他地方所述的疾病或病症。

[0828] 在某些实施方案中,将本文所述的式或子式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐施用至有需要的对象以治疗和/或预防癌症。癌症的非限制性实例可包括急性淋巴母细胞性白血病(ALL);急性髓样白血病;肾上腺皮质癌;儿童期小脑或大脑星形细胞瘤;基底细胞癌;膀胱癌;骨肉瘤/恶性肿瘤/恶性纤维组织细胞瘤;脑癌;脑肿瘤,诸如小脑星形细胞瘤、恶性胶质瘤、室管膜瘤、髓母细胞瘤、视路和丘脑胶质瘤;脑干胶质瘤;乳腺癌;支气管腺瘤/类癌;伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma);小脑星形细胞瘤;子宫颈癌;胆管癌;软骨肉瘤;慢性淋巴细胞性白血病;慢性髓性白血病;慢性骨髓增生性病症;结肠癌;皮肤T细胞淋巴瘤;子宫内膜癌;室管膜瘤;食管癌;眼癌,诸如眼内黑色素瘤和视网膜母细胞瘤;胆囊癌;胶质瘤;毛细胞白血病;头颈癌;心脏癌;肝细胞(肝)癌;霍奇金淋巴瘤(Hodgkin lymphoma);下咽癌;胰岛细胞癌(内分泌腺);卡波西肉瘤(Kaposi sarcoma);肾癌(肾细胞癌);喉癌;白血病,诸如急性淋巴母细胞性白血病、急性髓样白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病和毛细胞白血病;唇和口腔癌症;脂肪肉瘤;肺癌,诸如非小细胞肺癌和小细胞肺癌;淋巴瘤,诸如AIDS相关的伯基特淋巴瘤;皮肤T细胞霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、巨球蛋白血症、恶性骨纤维组织细胞瘤/骨肉瘤;黑色素瘤;梅克尔细胞癌;间皮瘤;多发性骨髓瘤/浆细胞赘生物;蕈样真菌病;骨髓增生异常综合征;骨髓发育不良/骨髓

增生性疾病;慢性骨髓增生性疾病;鼻腔和鼻旁窦癌症;鼻咽癌;神经母细胞瘤;少突神经胶质瘤;口咽癌;骨肉瘤/恶性骨纤维组织细胞瘤;卵巢癌;胰腺癌;甲状旁腺癌;咽癌;嗜铬细胞瘤;垂体腺瘤;浆细胞瘤形成;胸膜肺母细胞瘤;前列腺癌;直肠癌;肾细胞癌(肾癌);肾盂和输尿管移行细胞癌;横纹肌肉瘤;唾液腺癌;尤因肿瘤家族肉瘤;卡波西肉瘤;软组织肉瘤;子宫肉瘤;西泽里综合征(Sézary syndrome);皮肤癌(非黑素瘤);皮肤癌;小肠癌;软组织肉瘤;鳞状细胞癌;原发灶隐匿的转移性鳞状颈部癌;胃癌;睾丸癌;咽喉癌;胸腺瘤和胸腺癌;甲状腺癌;儿童期甲状腺癌;子宫癌;阴道癌;瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症;威尔姆斯肿瘤(Wilms tumor)以及它们的任何组合。

[0829] 在某些实施方案中,将本文所述的式或子式(例如第一方面的式(I)、第二方面的式(X)、第三方面的式(L)等)中的任一者的化合物或盐施用至有需要的对象以治疗和/或预防发作和/或发作相关的病症。发作相关的病症可包括但不限于:韦斯特综合征(West syndrome)、局灶性皮质发育不良(FCD)、结节性硬化复合征(TSC)、儿童期失神性癫痫、儿童期良性局灶性癫痫、青少年肌阵挛性癫痫(JME)、颞叶癫痫、额叶癫痫、难治性癫痫、伦诺克斯-加斯托综合征(Lennox-Gastaut syndrome)、枕叶癫痫、5普罗透斯综合征(Proteus syndrome)、半侧巨脑畸形综合征(HMEG)、巨脑畸形综合征(MEG)、巨脑畸形-毛细血管畸形(MCAP)、巨脑畸形多小脑回-多指(趾)畸形-脑积水综合征(MPPH)和PTEN病症。

[0830] 根据本文公开的任何治疗性化合物的化合物用于治疗 and/或预防包括纤维化和/或炎症过程的病症(例如肝和肾病症)。病症可包括但不限于肝纤维化(其可发生在终末期肝病中);肝硬化;归因于毒性的肝衰竭;非酒精相关的肝脂肪变性或NASH;和酒精相关的脂肪变性。另一实例可为肾纤维化,其可由于急性肾损伤、慢性肾病而发生,或糖尿病性肾病可诱发肾纤维化和炎症。病症可包括多囊性肾病、缺血/再灌注损伤、移植、阿霉素(adriamycin)肾病、单侧输尿管梗阻(UUO)、肾小球病、IgA肾病、局灶节段性肾小球硬化症(FSGS)、狼疮肾小球膜增生性肾炎。

[0831] 根据本文公开的任何治疗性化合物的化合物用于治疗 and/或预防急性或慢性器官或组织移植排斥,例如心脏、肺、联合心肺、肝、肾、胰腺、皮肤或角膜移植,预防移植抗宿主疾病,诸如在骨髓移植之后等。

[0832] 根据本文公开的任何治疗性化合物的化合物用于治疗 and/或预防自身免疫疾病和/或炎症性疾病,特别地包括病因可包括自身免疫组分的炎症性疾病,诸如关节炎(例如类风湿性关节炎、慢性进行性关节炎和变形性关节炎)和风湿性疾病。实例可包括自身免疫血液病症(包括例如溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞贫血和特发性血小板减少)、全身性红斑狼疮、多软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿病(Wegener granulomatosis)、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、银屑病、史蒂文-约翰逊综合征(Steven-Johnson syndrome)、特发性口炎性腹泻、自身免疫炎症性肠病(包括例如溃疡性结肠炎和克罗恩氏病(Crohn's disease))、内分泌眼病、格雷夫斯病、类肉瘤病、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、青少年糖尿病(I型糖尿病)、葡萄膜炎(前葡萄膜炎和后葡萄膜炎)、干燥性角膜结膜炎和春季角膜结膜炎、间质性肺纤维化、银屑病性关节炎、肾小球性肾炎(伴有和不伴有肾病综合征,例如包括特发性肾病综合征或微小病变性肾病)和青少年皮炎。

[0833] 根据本文公开的任何治疗性化合物的化合物用于治疗 and/或预防线粒体疾病或病症。

[0834] 根据本文公开的任何治疗性化合物的化合物用于治疗 and/或预防导致血管内膜增厚、血管阻塞、阻塞性冠状动脉粥样硬化或再狭窄的平滑肌细胞增殖迁移。

[0835] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗特征在于mTORC1过度活化的疾病的方法。以下参考文献包括用于评估mTORC (例如mTORC1) 活性的方法:T.O'Reilly等人, *Translational Oncology*, v3, i2, 第65-79页, (2010); J.Peralba, *Clinical Cancer Research*, v9, i8, 第2887-2892页 (2003); D.R.Moore等人, *Acta Physiologica*, v201, i3, 第365-372页 (2010); M.Dieterlen., *Clinical Cytometry*, v82B, i3, 第151-157页, (2012); 所述参考文献中的每一者的内容通过引用并入本文。

[0836] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗年龄相关的疾病的方法。可确定的是,调节mTORC1信号传导可延长寿命,并且可延迟在从蝇类到哺乳动物的范围内的一系列广泛的生物体的年龄相关的疾病的发作,从而因此有可能为预防或治疗人类的年龄相关的疾病提供治疗选项。在一项新近临床研究中,Mannick等人 (mTOR inhibition improves immune function in the elderly, *Sci Transl Med*. 2014年12月24日; 6 (268): 268ra179. doi: 10.1126/scitranslmed.3009892) 可能已显示mTOR抑制会改善老年人的免疫功能。

[0837] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗线粒体疾病的方法。线粒体肌病和线粒体应激可为如Chinnery, P.F. (2015); *EMBO Mol. Med.* 7, 1503-1512; Koopman, W.J. 等人, 10 (2016); *EMBO Mol. Med.* 8, 311-327 以及 Young, M.J. 和 Yound 和 Copeland, W.C. (2016); *Curr. Opin. Genet. Dev.* 38, 52-62 中所述的线粒体病症。

[0838] 在某些实施方案中,本公开提供了一种治疗自体吞噬受损的疾病的方法。在一些情况下,它们可包括导致线粒体损伤、溶酶体贮积病、癌症、克罗恩氏病等的自体吞噬受损。在一些情况下,自体吞噬受损可如 Jiang P. 和 Mizushima, N., *Autophagy and human diseases*, *Cell Research* 第24卷, 第69-79页 (2014) 中所述。

[0839] 在某些实施方案中,本公开的化合物或盐用于诱导FKBP12和mTOR的FRB结构域的异二聚化。二聚化的化学诱导 (CID) 可作为生物学工具用于在精确的时间在空间上操控细胞内的特定分子,例如肽和多肽,以控制特定活性。CID的用途包括用以阐明细胞系统的实验研究和用以调节基于细胞的治疗的治疗用途。示例性用途包括活化用于促进植入,治疗疾病或疾患,或控制或调节表达嵌合抗原受体或重组T细胞受体的治疗性细胞的活性的细胞。本公开的化合物可用于开发诱导型系统或分子开关以控制细胞信号传导。

[0840] 在某些实施方案中,将本文所述的式或子式 (例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等) 中的任一者的化合物或盐施用至有需要的对象以治疗和/或预防糖尿病性肾病、1型糖尿病和2型糖尿病的肾相关并发症、常染色体显性多囊性肾病 (ADPKD)、常染色体隐性多囊性肾病 (ARPKD)、与囊肿形成或囊肿生成相关的肾病、局灶节段性肾小球硬化症 (FSGS) 以及与肾硬化相关的其他疾病 (肾小球病、IgA肾病、狼疮肾小球膜增生性肾炎)、核纤层蛋白病、年龄相关的黄斑变性 (AMD)、糖尿病性黄斑水肿、糖尿病性视网膜病变、青光眼、年龄相关的视网膜疾病、免疫系统衰老、呼吸道感染、尿路感染、心力衰竭、骨关节炎、动脉型肺动脉高压 (PAH) 和/或慢性阻塞性肺病 (COPD)。

[0841] 在某些实施方案中,将本文所述的式或子式 (例如式 (I)、式 (X)、式 (L) 等) 中的任一者的化合物或盐施用至有需要的对象以治疗和/或预防淋巴管肌瘤病 (LAM) 和/或多囊性肾病。

[0842] 雷帕霉素作为二聚化剂的用途受限于与mTOR抑制相关的副作用。mTOR抑制可导致细胞生长和增殖降低以及可能的免疫抑制。相比之下,由于相比于针对mTOR2,针对mTOR1具有高选择性,所以本公开的化合物与雷帕霉素相比可呈现出优势。mTOR2抑制伴有附属于雷帕霉素的负性副作用。当前描述的化合物对mTOR1具有选择性,并且具有对mTOR2具有最小影响。

[0843] 术语“使……多聚化”或多聚化是指两个肽或多肽的二聚化,或超过两个肽或多肽的多聚化,例如FKBP12和mTOR的FRB结构域的二聚化。

[0844] 基于FKBP12/FRB的诱导型多聚化系统还可并入可例如用于免疫疗法应用中的嵌合抗原受体(CAR) T细胞中。一种类型的免疫疗法是过继性细胞转移,其中收集对象的免疫细胞并进行离体修饰,例如经CAR修饰的T细胞,以当经修饰细胞返回至身体中时提供特异性和靶向的肿瘤细胞杀灭。可提取来自患者的血液的T细胞,并且进行遗传工程改造以在细胞表面上表达CAR。CAR的组分通常包括特异性识别靶标肿瘤细胞抗原的细胞外抗体源性单链可变片段(scFv),以及与所述scFv融合的一个或多个多细胞T细胞源性信号传导序列。scFv区与抗原的结合导致通过CAR的信号传导结构域活化T细胞。在某些实施方案中,可将本公开的化合物施用至细胞以用基于FKBP12/FRB的多聚化系统活化CAR-T细胞。在某些实施方案中,本公开提供了一种活化含有FKBP蛋白融合物和FRB融合蛋白的细胞例如CAR-T细胞的生长的方法,所述方法通过使所述细胞与本文所述的式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐接触来进行。

[0845] 在一些情况下,有益的是增加治疗性细胞的活性。举例来说,共刺激性多肽可用于增强T细胞和针对抗原的CAR表达性T细胞的活化,此将增加过继性免疫疗法的效能。这些治疗例如用于治疗肿瘤以达成消除,以及用于治疗癌症和血液病症,但这些疗法可具有负性副作用。过于积极的中靶作用,诸如针对大肿瘤团块的那些,可导致细胞因子风暴伴有肿瘤溶解综合征(TLS)、细胞因子释放综合征(CRS)或巨噬细胞活化综合征(MAS)。在治疗性细胞诱导的不利事件的一些情况下,有需要快速和接近完全消除治疗性细胞。如果有需要降低转移的CAR-T细胞的数目,那么可将诱导性配体施用至所治疗的对象,由此特异性诱导经修饰T细胞的凋亡。举例来说,与胱天蛋白酶蛋白融合并且在经修饰治疗性细胞中表达的配体结合结构域FRB和/或FKBP12或其变体的多聚形式,诸如WO 2020/076738中所述的那些,可充当支架,该支架容许胱天蛋白酶单元在通过FRB和/或FKBP12采用化学诱导剂诸如本文所述的式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐募集后自发性二聚化和活化。在某些实施方案中,本公开提供了一种抑制含有FKBP蛋白融合物和FRB融合蛋白的细胞的生长的方法,所述方法通过使所述细胞与本文所述的式(例如式(I)、式(X)、式(L)等)中的任一者的化合物或盐接触来进行。

[0846] 实施例

[0847] 以下实施例被提供来说明而非限制要求保护的本发明。将认识到这些制备方法是说明性的而非限制性的。使用本文提供的教导内容,产生本文所述的雷帕霉素类似物的众多其他方法将可为本领域技术人员所用。

[0848] 当指定时,绝对立体化学基于雷帕霉素的分析数据通过类推来指定(例如对于在本文中其他地方所述的化合物,在C16和C28处)。

[0849] 实施例1:NMR波谱法

[0850] 在Bruker Avance III NMR波谱仪上在400MHz下记录 ^1H NMR图谱。在氘化氯仿(CDCl_3)或二甲亚砜($\text{DMSO}-d_6$)中制备样品,并且使用MNova NMR软件处理原始数据。

[0851] 实施例2:UPLC-MS分析

[0852] 在由Acquity i类样品管理器-FL、Acquity i类二元溶剂管理器和Acquity i类UPLC柱管理器组成的Waters Acquity UPLC系统上进行LCMS分析。使用Acquity i类UPLC PDA检测器(210-400nm扫描)实现UV检测,而使用Acquity QDa检测器(100-1250Da质量扫描;同时正性和负性模式)实现质量检测。Waters Acquity UPLC CSH C18柱($2.1 \times 100\text{mm}$;粒度 $1.7\mu\text{m}$)用于实现分析物的分离。

[0853] 通过溶解(采用或不采用声波处理)至1mL的MeOH或MeCN中制备样品。在提交用于分析之前将所得溶液经 $0.2\mu\text{m}$ 针筒过滤器过滤。所有溶剂(包括甲酸)都以HPLC等级使用。

[0854] 以下呈现用于这个工作的分析方法的详情。

[0855] 方法1:0.1%v/v甲酸水溶液[洗脱剂A];0.1%v/v甲酸MeCN溶液[洗脱剂B];流速0.8mL/min;进样体积 $2\mu\text{L}$,并且在样品之间有1.5min平衡时间。

[0856] 表1:UPLC-MS参数

[0857]

时间(min)	洗脱剂A(%)	洗脱剂B(%)
0.00	50	50
10	0	100
10.10	50	50
12	5	95

[0858] 实施例3:制备型HPLC

[0859] 方法1:在Gemini NX C18($30\text{mm} \times 150\text{mm}$, $5\mu\text{m}$)柱芯上通过反相柱色谱法纯化化合物,用 H_2O (0.2%甲酸):MeCN梯度洗脱。基于分析性分离选择梯度。

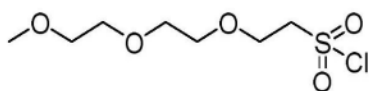
[0860] 实施例4:SFC

[0861] 使用以下方法进行SFC:

[0862] 方法1:Greensep 2EP($19\text{mm} \times 100\text{mm}$, $5\mu\text{m}$); CO_2 /MeCN。基于分析性分离选择梯度。

[0863] 中间体的合成

[0864] 实施例5:2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酰氯的合成

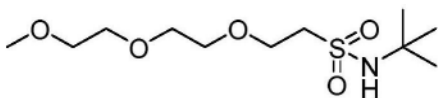


[0865] 在回流下将1-溴-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷(2.50g, 11.0mmol)和亚硫酸钠(Na_2SO_3)(1.39g, 11.0mmol)在 H_2O (13.4mL)中的搅拌混合物加热18h。将混合物减压浓缩,接着溶解于乙醇(20mL)中并浓缩至干燥。添加TBME/己烷的1:1混合物(20mL),并且再次将混合物浓缩至干燥。重复这个最后步骤以产生呈固体的2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酸钠(呈与溴化钠的混合物形式),其不经分析或纯化即使用。添加 POCl_3 (6.8mL, 74.1mmol),并且在 70°C 下将混合物加热4h,接着在室温下搅拌过夜。将混合物小心地添加至冰- H_2O (50mL)中,接着将产物用EtOAc($3 \times 50\text{mL}$)萃取。将合并的有机萃取物干燥(Na_2SO_4),并且减压浓缩以产生呈油状物的2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酰氯(1.90g, 70%)。

[0866] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 4.14-4.04(m, 2H), 3.99(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.78-3.69(m,

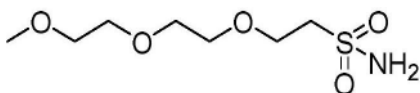
2H), 3.69-3.61 (m, 4H), 3.55 (dd, $J=5.7$, 3.4Hz, 2H), 3.38 (s, 3H)。

[0867] 实施例6:N-叔丁基-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酰胺的合成



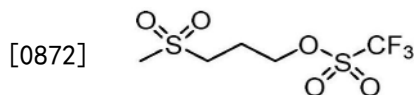
[0868] 在-20℃下,向叔丁胺(0.70mL,4.43mmol)在THF(4.4mL)中的溶液中逐滴添加2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酰氯(0.84g,2.21mmol)。使混合物升温至室温,并且搅拌过夜。将所得沉淀过滤,将滤饼用THF(10mL)洗涤,并且将合并的滤液减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(20-100%EtOAc/己烷;用酸性香兰素(vanillin)溶液染色)来纯化以产生呈油状物的N-叔丁基-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酰胺(0.144g, 23%)。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.77 (s, 1H), 3.90 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J=11.5$ Hz, 6H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.30 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H)。

[0869] 实施例7:2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酰胺的合成



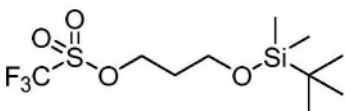
[0870] 向在DCM(2mL)中的N-叔丁基-2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酰胺(144mg,0.51mmol)中添加TFA(0.39mL,5.1mmol),并且在室温下将混合物搅拌18h。将混合物减压浓缩,随后与甲苯(2×10mL)和DCM(10mL)共沸以产生呈油状物的2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙烷-1-磺酰胺,其仍然含有一些TFA,但不经进一步纯化即使用。¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ4.06-3.95 (m, 2H), 3.75-3.58 (m, 9H), 3.43 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 2H)。

[0871] 实施例8:三氟甲烷磺酸3-甲烷磺酰基丙酯的合成



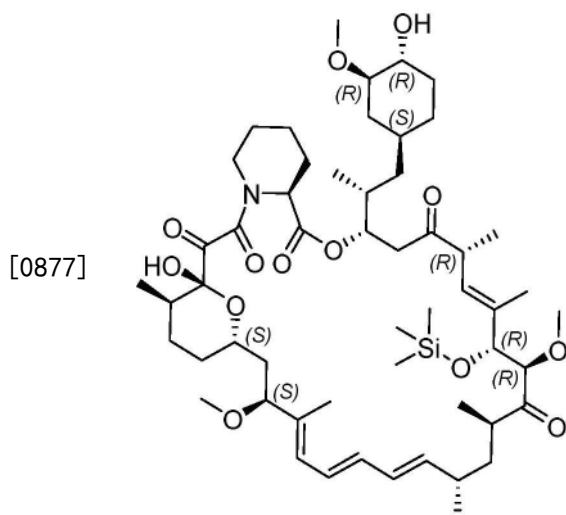
[0873] 将3-甲烷磺酰基丙-1-醇(2.00g,14.5mmol)和2,6-二甲基吡啶(1.80mL, 15.2mmol)溶解于无水DCM(25mL)中,并且冷却至-30℃。逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(2.3mL, 13.9mmol),并且使混合物在50min内升温至-10℃。将混合物用H₂O(25mL)淬灭,并且分离各层。将有机层用H₂O(25mL)和盐水(25mL)洗涤,并且将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤,并且减压浓缩以产生呈油状物的三氟甲烷磺酸3-甲烷磺酰基丙酯(3.05g,78%)。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ4.36 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H)。¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆) δ-77.7 (s)。

[0874] 实施例9:三氟甲烷磺酸3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙酯的合成



[0875] 在0℃下,向3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙-1-醇(5.21g,27.4mmol)和DIPEA(6.0mL,34.2mmol)在戊烷(26mL)中的溶液中添加三氟甲烷磺酸酐(5.1mL,30.5mmol),并且在这个温度下将反应混合物搅拌2h,接着经硅藻土塞过滤。将残余物溶解于己烷(20mL)中,经硅藻土塞过滤,接着减压浓缩以产生呈油状物的三氟甲烷磺酸3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙酯(7.56g,86%)。

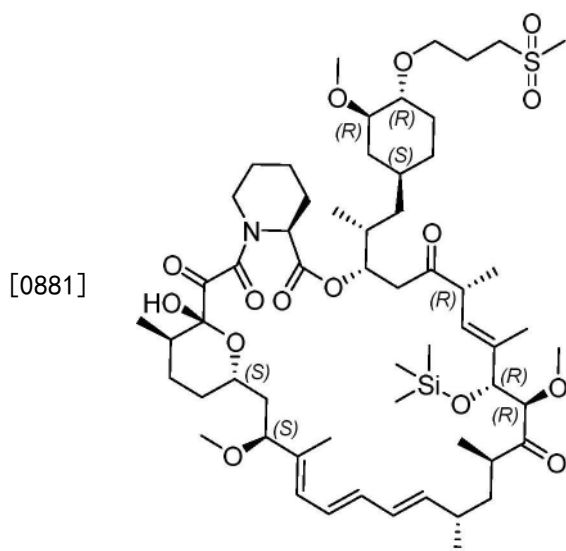
[0876] 实施例10:中间体A的合成



[0878] 向雷帕霉素(4.00g, 4.4mmol)在EtOAc(120mL)中的溶液中添加1H-咪唑(1.30g, 19.0mmol),接着将反应混合物冷却至0℃。在10min内添加TMSCl(2.2mL, 17.5mmol),接着将反应搅拌50min。在10min内逐滴添加0.5M H₂SO₄(8.0mL, 4.0mmol),接着将混合物搅拌20min。将混合物依序用盐水(120mL)、饱和碳酸氢钠溶液(120mL)、H₂O(120mL)和盐水(120mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),过滤并减压浓缩,并且将所得固体通过硅胶柱色谱法(30-60%EtOAc/庚烷)来纯化以产生呈固体的中间体A(3.74g, 87%)。

[0879] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ6.52-6.32(m, 2H), 6.31-6.07(m, 3H), 5.48(dd, J=12.6, 10.1Hz, 1H), 5.21-4.86(m, 3H), 4.67-4.56(m, 1H), 4.17-3.95(m, 3H), 3.70-3.60(m, 1H), 3.54-3.41(m, 1H), 3.36-3.33(m, 3H), 3.31-3.26(m, 1H), 3.24-3.14(m, 4H), 3.13-2.98(m, 4H), 2.87-2.78(m, 1H), 2.76-2.66(m, 1H), 2.49-2.42(m, 1H), 2.41-2.30(m, 1H), 2.29-2.18(m, 1H), 2.17-2.08(m, 1H), 2.07-2.02(m, 1H), 1.97-1.73(m, 6H), 1.72-1.47(m, 11H), 1.46-1.22(m, 6H), 1.16-0.94(m, 7H), 0.93-0.69(m, 13H), 0.64-0.54(m, 1H), 0.00(s, 9H)。
UPLC-MS(方法1):rt 6.47min, m/z(ES⁺) 1003.8[M+NH₄]⁺

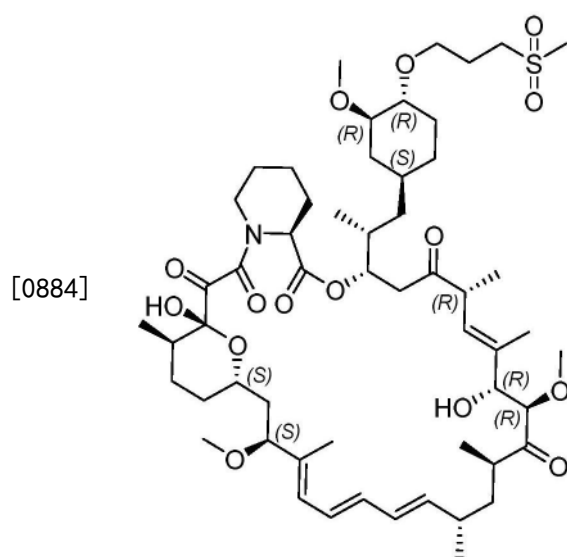
[0880] 实施例11:中间体B的合成



[0882] 向中间体A(2.00g, 2.0mmol)和DIPEA(3.4mL, 19.0mmol)在无水DCM(25mL)中的溶

液中添加三氟甲烷磺酸3-甲磺酰基丙酯(4.93g, 18.3mmol) 在无水DCM(7.2mL) 中的溶液, 并且将混合物搅拌18h。添加Amberlyst碱性树脂(15g), 并且继续搅拌10min, 接着将混合物过滤, 并且将树脂用DCM(50mL) 洗涤。将合并的有机层用H₂O (2×50mL) 和盐水(50mL) 洗涤, 接着干燥(Na₂SO₄), 过滤, 并且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(40-80%EtOAc/庚烷) 来纯化以产生呈固体的中间体B(1.15g, 51%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.52-6.33 (m, 2H), 6.29-6.08 (m, 3H), 5.48 (dd, J=12.6, 10.1Hz, 1H), 5.19-4.90 (m, 3H), 4.16-3.96 (m, 3H), 3.69-3.53 (m, 3H), 3.52-3.44 (m, 1H), 3.34-3.30 (s, 4H) 3.22-2.93 (m, 14H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.41-2.30 (m, 1H), 2.29-2.18 (m, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 2.00-1.74 (m, 8H), 1.73-1.47 (m, 11H), 1.46-1.22 (m, 6H), 1.16-0.95 (m, 7H), 0.94-0.71 (m, 13H), 0.69-0.57 (m, 1H), 0.00 (s, 9H)。UPLC-MS (方法1): rt 6.56min, m/z (ES⁺) 1123.8[M+NH₄]⁺

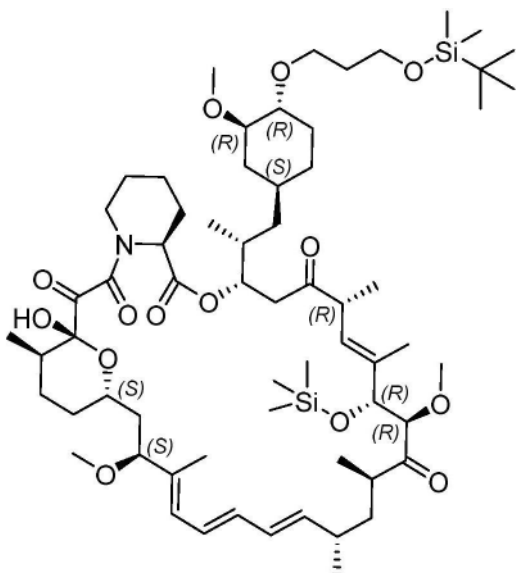
[0883] 实施例12: 中间体C的合成



[0885] 在0℃下, 向中间体B(1.12g, 1.00mmol) 在丙酮(47mL) 中的溶液中添加0.5M硫酸(1.8mL, 0.90mmol), 并且将混合物搅拌2h。将混合物用EtOAc(120mL) 稀释, 并且依序用饱和碳酸氢钠水溶液(2×80mL)、H₂O(2×80mL) 和盐水(80mL) 洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄), 接着减压浓缩, 并且将残余物通过硅胶柱色谱法(20-100%EtOAc/己烷) 来纯化以产生呈固体的中间体C[也被称为化合物59](0.91g, 88%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ6.52-6.34 (m, 2H), 6.29-6.06 (m, 3H), 5.47 (dd, J=12.6, 9.6Hz, 1H), 5.30-5.24 (m, 1H), 5.18-4.89 (m, 3H), 4.06-3.92 (m, 3H), 3.66-3.51 (m, 3H), 3.49-3.38 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.18-3.09 (m, 5H), 3.07-2.90 (m, 8H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.28-2.15 (m, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.96-1.77 (m, 6H), 1.76-1.47 (m, 11H), 1.46-1.20 (m, 7H), 1.15-0.93 (m, 8H), 0.91-0.71 (m, 13H), 0.69-0.60 (m, 1H)。UPLC-MS (方法1): rt 4.02min, m/z (ES⁺) 1051.7[M+NH₄]⁺

[0886] 实施例13: 中间体D的合成

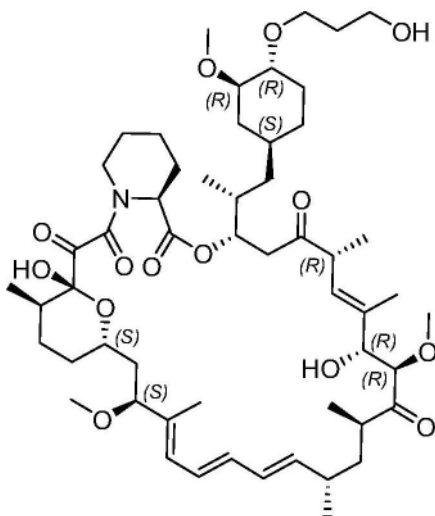
[0887]



[0888] 向中间体A (2.65g, 2.69mmol) 在氯苯 (14mL) 中的溶液中添加DIPEA (2.1mL, 11.8mmol)。将混合物加热至60℃,接着在1h内添加三氟甲烷磺酸3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙酯 (1.73g, 5.4mmol) 在氯苯 (1mL) 中的溶液。将混合物在60℃下维持1h,接着在1h内再逐滴添加在氯苯 (1mL) 中的三氟甲烷磺酸3-[(叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基]丙酯 (1.73g, 5.4mmol)。在60℃下将混合物搅拌1h,接着使其冷却并在室温下搅拌18h。添加饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL),并且将混合物用EtOAc (3×15mL) 萃取。将合并的有机层各自用盐水 (15mL) 洗涤,接着合并,干燥 (Na₂SO₄),减压浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 10-100%) 来纯化以产生呈胶状物的中间体D (2.35g, 72%)。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 6.50-6.32 (m, 2H), 6.26-6.08 (m, 3H), 5.45 (dd, J=14.7, 9.5Hz, 1H), 5.10 (d, J=10.4Hz, 1H), 5.04-4.90 (m, 2H), 4.14-3.97 (m, 3H), 3.70-3.38 (m, 7H), 3.30-3.19 (m, 3H), 3.21-2.85 (m, 9H), 2.72-2.62 (m, 1H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.38-1.47 (m, 28H), 1.44-0.55 (m, 31H), 0.02 (s, 9H), -0.02 (s, 6H)。UPLC-MS (方法1): rt 9.73min, m/z (ES+) 1176.0 [M+NH₄]⁺

[0889] 实施例14: 中间体E的合成

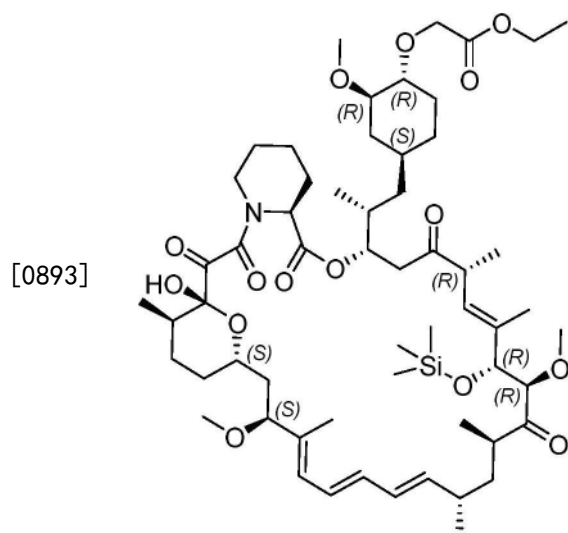
[0890]



[0891] 在室温下,将中间体D (2.34g, 1.84mmol) 在0.2M HCl (2.0mL, 0.40mmol) 和THF (18mL) 中的溶液搅拌7h。添加饱和碳酸氢钠水溶液 (5mL) 和盐水 (10mL),并且将混合物用

EtOAc (3×10mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (10mL) 洗涤, 干燥 (Na_2SO_4), 减压浓缩, 并且将残余物通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 60-100%; 接着 4% MeOH/EtOAc) 来纯化以产生呈胶状物的中间体E (1.54g, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.49-6.34 (m, 2H), 6.28-6.04 (m, 3H), 5.46 (dd, $J=14.7, 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.36-5.19 (m, 1H), 5.14-5.05 (m, 1H), 5.03-4.90 (m, 2H), 4.38-4.22 (m, 1H), 4.09-3.90 (m, 4H), 3.68-3.38 (m, 5H), 3.30-3.20 (m, 1H), 3.19-2.91 (m, 10H), 2.80-2.64 (m, 1H), 2.47-1.77 (m, 12H), 1.77-1.45 (m, 12H), 1.45-0.90 (m, 15H), 0.90-0.57 (m, 14H)。UPLC (方法1): r_t 3.93min, m/z (ES+) 989.9 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

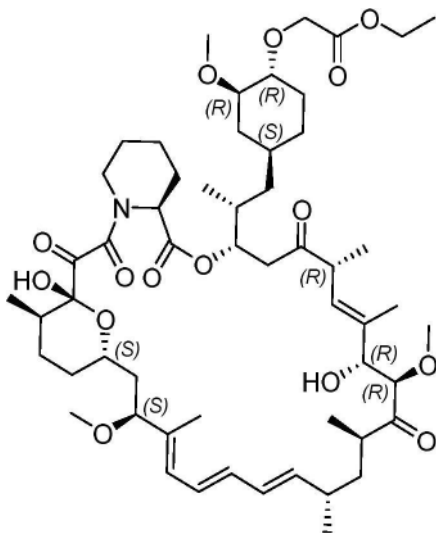
[0892] 实施例15: 中间体F的合成



[0894] 在2h内, 分三份向中间体A (1.00g, 1.0mmol) 和四乙酸二铈 (19mg, 0.04mmol) 在DCM (9.3mL) 中的混合物中添加2-重氮基乙酸乙酯 (87%的DCM溶液, 0.94mL, 7.76mmol), 并且将混合物搅拌18h。将混合物直接通过硅胶柱色谱法 (0-50% EtOAc/己烷) 来纯化以产生呈油状物的中间体F (0.82g, 0.77mmol, 76%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.47 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.45-6.32 (m, 1H), 6.28-6.08 (m, 3H), 5.46 (dd, $J=14.6, 9.5\text{Hz}$, 1H), 5.11 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 1H), 5.03-4.97 (m, 1H), 4.95 (d, $J=5.3\text{Hz}$, 1H), 4.32-4.25 (m, 1H), 4.25-4.19 (m, 2H), 4.19-4.07 (m, 4H), 3.64 (d, $J=12.3\text{Hz}$, 1H), 3.45 (d, $J=14.2\text{Hz}$, 1H), 3.28-3.08 (m, 9H), 3.08-3.04 (m, 3H), 3.02 (s, 1H), 2.78-2.65 (m, 1H), 2.50-2.41 (m, 1H), 2.36 (d, $J=12.7\text{Hz}$, 1H), 2.23 (s, 1H), 2.18-2.09 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.64 (s, 4H), 1.62-1.52 (m, 5H), 1.43-1.32 (m, 3H), 1.32-1.14 (m, 10H), 1.10-0.91 (m, 6H), 0.91-0.70 (m, 13H), 0.60 (q, $J=11.9\text{Hz}$, 1H), -0.01 (s, 9H)。UPLC-MS (方法1): r_t 7.34min, m/z 1089.9 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

[0895] 实施例16: 中间体G的合成

[0896]



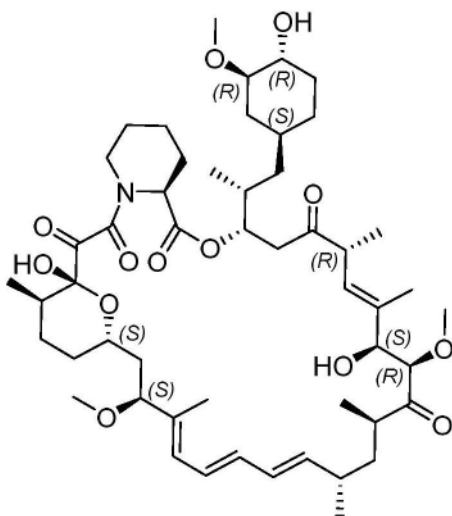
[0897] 在0℃下,向中间体F(820mg,0.75mmol)在丙酮(35mL)中的溶液中添加0.5M硫酸(1.3mL,0.67mmol),并且将混合物搅拌1.5h。将混合物用EtOAc(150mL)稀释,并且依序用饱和碳酸氢钠水溶液(2×75mL)、H₂O(2×75mL)和盐水(75mL)洗涤。将有机层干燥(Na₂SO₄),接着减压浓缩,并且将残余物通过硅胶柱色谱法(10-90%EtOAc/己烷)来纯化以产生呈固体的中间体G(0.62g,83%)。

[0898] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ6.48-6.35(m,2H),6.27-6.07(m,3H),5.46(dd,J=14.7,9.6Hz,1H),5.26(dd,J=8.9,4.6Hz,1H),5.09(d,J=10.1Hz,1H),4.95(dd,J=14.5,7.0Hz,2H),4.30-4.14(m,3H),4.12-3.92(m,3H),3.62(d,J=11.4Hz,1H),3.43(d,J=14.1Hz,1H),3.31-3.25(m,5H),3.18-3.06(m,5H),3.06-2.98(m,4H),2.83-2.68(m,1H),2.40(d,J=8.2Hz,1H),2.29-2.19(m,1H),2.13-2.06(m,1H),1.95(s,1H),1.87-1.79(m,2H),1.76-1.71(m,2H),1.62(s,3H),1.61-1.56(m,2H),1.56-1.50(m,3H),1.45-1.30(m,3H),1.29-1.19(m,11H),1.08-1.03(m,2H),1.03-0.89(m,6H),0.89-0.70(m,13H),0.61(q,J=12.1Hz,1H)。

[0899] UPLC-MS(方法1):rt 5.04min,m/z 1017.9[M+NH₄]⁺

[0900] 实施例17:中间体H的合成

[0901]

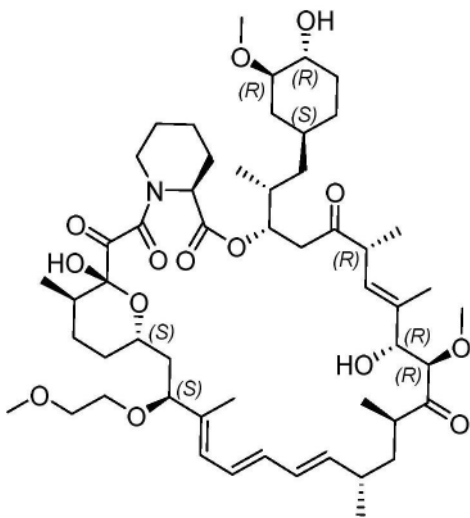


[0902] 在黑暗中,向雷帕霉素(197mg,0.22mmol)在DCM(5.5mL)中的溶液中添加异丙醇钛

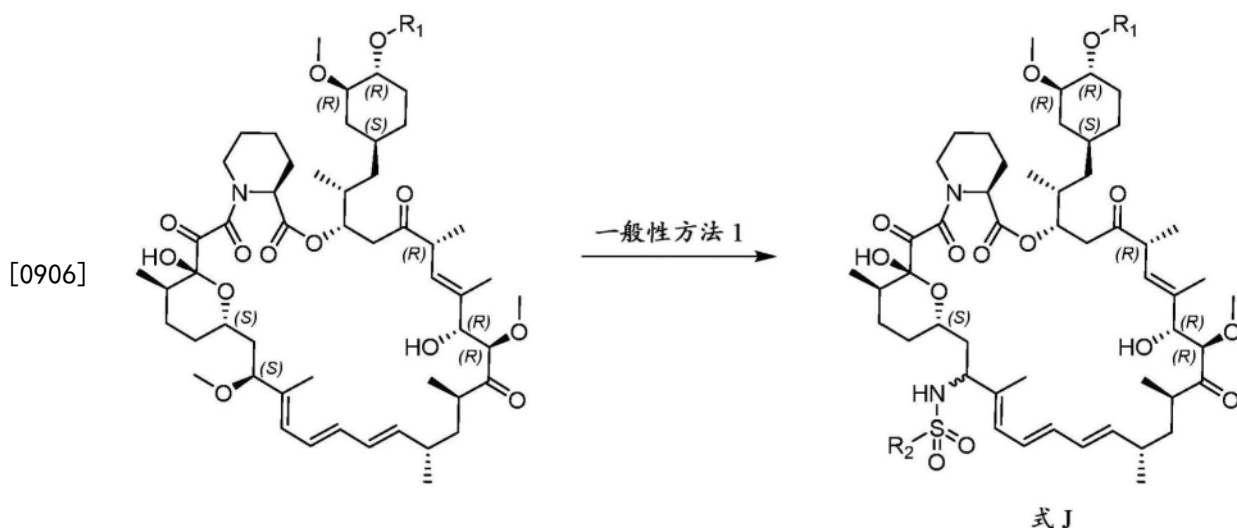
(IV), 并且将混合物搅拌0.5h, 接着倾倒至EtOAc (20mL) 和1M HCl (15mL) 的混合物上。分离各层, 并且将水层用EtOAc (20mL) 萃取。将合并的有机层依序用饱和碳酸氢钠水溶液 (10mL)、水 (10mL) 和盐水 (10mL) 洗涤, 接着干燥 (Na_2SO_4) 并减压浓缩。添加TBME, 并且将溶液在减压下再浓缩以产生呈泡沫状物的中间体H (162mg, 82%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.50-6.33 (m, 2H), 6.34-6.07 (m, 3H), 5.45 (dd, $J=14.3, 9.7\text{Hz}$, 1H), 5.10-4.88 (m, 4H), 4.68-4.52 (m, 1H), 4.08-3.94 (m, 2H), 3.90-3.78 (m, 1H), 3.62 (dd, $J=11.3, 2.5\text{Hz}$, 1H), 3.45-2.96 (m, 12H), 2.86-2.62 (m, 3H), 2.46-2.10 (m, 3H), 2.10-1.80 (m, 2H), 1.94-1.36 (m, 17H), 1.42-0.91 (m, 13H), 0.90-0.70 (m, 13H), 0.64-0.47 (m, 1H)。UPLC-MS (方法1): rt 3.87min, m/z 931.6 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$

[0903] 实施例18: 中间体I的合成

[0904]



[0905] 向雷帕霉素 (1.00g, 1.09mmol) 在2-甲氧基乙醇 (2.0mL) 中的悬浮液中添加对甲苯磺酸一水合物 (21mg; 0.11mmol)。在黑暗中将反应混合物搅拌20h, 接着用EtOAc (20mL) 稀释。添加已用30% H_2SO_4 水溶液调整至pH 7的饱和碳酸氢钠溶液 (10mL), 并且将混合物搅拌10min。分离各层, 并且将水层用EtOAc ($3 \times 10\text{mL}$) 萃取。将合并的有机相用水 (10mL) 洗涤, 穿过二氧化硅塞, 并且减压浓缩。将残余物溶解于DME (20mL) 中并减压浓缩, 接着将残余物从DME重结晶以产生呈白色晶体的中间体I (0.330g, 32%)。 ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.47 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 6.45-6.34 (m, 1H), 6.27-6.07 (m, 3H), 5.47 (dd, $J=14.7, 9.6\text{Hz}$, 1H), 5.27 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 5.13-5.06 (m, 1H), 4.96 (dd, $J=17.7, 7.3\text{Hz}$, 2H), 4.60 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 1H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.98-3.93 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 1H), 3.50-3.35 (m, 4H), 3.31-3.11 (m, 12H), 2.89-2.70 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 1H), 2.16-1.99 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 3H), 1.77-1.72 (m, 3H), 1.71-1.60 (m, 6H), 1.60-1.55 (m, 2H), 1.55-1.51 (m, 2H), 1.47-1.36 (m, 2H), 1.33-1.14 (m, 5H), 1.09-0.91 (m, 6H), 0.90-0.71 (m, 14H), 0.60 (q, $J=12.0\text{Hz}$, 1H)。UPLC-MS (方法1): rt 4.28min, m/z 975.8 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 。



[0907] 一般性方法1 (C16磺酰胺)

[0908] 实施例19:化合物8和9的合成

[0909] 向雷帕霉素 (600mg; 0.66mmol) 和 2-(2-甲氧基乙氧基) 乙烷-1-磺酰胺 (1293mg; 6.6mmol) 在 DCM (6.6mL) 中的搅拌悬浮液中添加对甲苯磺酸一水合物 (12.5mg; 0.066mmol)。在室温下将反应混合物搅拌 2h。添加 Amberlyst A21 游离碱 (50mg), 并且在搅拌 5min 之后过滤并用 DCM (10mL) 洗涤。将合并的滤液和洗涤液用水 (5 × 10mL) 洗涤, 接着干燥 (Na₂SO₄), 过滤, 并且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (EtOAc/己烷, 20-100%) 来纯化, 接着通过 HPLC (方法1) 来纯化。通过 SFC 色谱法分离异构体以产生呈絮状固体的化合物 8 (18.0mg, 2.6%) 和化合物 9 (16.0mg, 2.3%)。

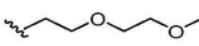
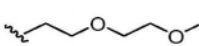
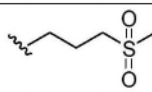
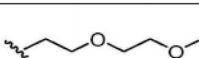
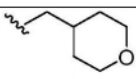
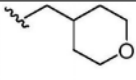
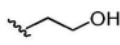
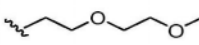
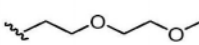
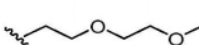
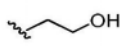
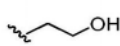
[0910] 一般性方法2 (C16磺酰胺)

[0911] 实施例20:化合物25的合成

[0912] 在室温下, 向雷帕霉素 (220mg, 0.24mmol) 和 2-甲氧基乙烷-1-磺酰胺 (109mg, 0.48mmol) 在 DCM (4.4mL) 中的溶液中添加 0.1M FeCl₃ 的 Et₂O 溶液 (0.24mL, 0.024mmol), 并且将混合物搅拌 1h。添加 Amberlyst A21 游离碱 (20mg), 并且在搅拌 5min 之后过滤并用 DCM (10mL) 洗涤。将合并的 DCM 级分用水 (3 × 20mL) 洗涤, 接着干燥 (Na₂SO₄) 并减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法 (20-100% EtOAc/己烷) 来纯化, 接着通过 HPLC (方法1) 来纯化以产生呈絮状固体的化合物 25 (5.5mg, 2.1%)。

[0913] 表2: 具有相应 R¹ 和 R² 取代基的式 J 化合物。表2的化合物使用本文所述的方法例如实施例 5-20 的程序并且采用适当试剂合成。

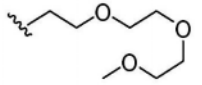
[0914]

化合物	R ¹	R ²	C16 立体化学构型 R/S	SFC 纯化(是/否)	RT/ min	t/h (反应时间)
1	H		Mix ^p	N	2.28	1
2^b			S	N	2.38	2
3^b			R	N	2.40	2
4			Mix ^p	N	2.43	1
5	H		R	Y	2.10	2
6	H		S	Y	2.10	2
7^a			Mix ^p	N	2.24	1
8	H		R	Y	2.18	2
9	H		S	Y	2.17	2
10^{b,d}			R	Y	2.25	2
11^{b,d}			S	Y	2.26	2

[0915]

化合物	R ¹	R ²	C16 立体化学构型 R/S	SFC 纯化(是/否)	RT/ min	t/h (反应时间)
12 ^{a,d}			S	N	3.5 4	2
13			Mix ^p	N	2.2 7	1
14			Mix ^p	N	3.2 9	1
15			Mix ^p	N	2.4 1	1
16			Mix ^p	N	2.1 3	1
17			Mix ^p	N	2.4 2	2.5
18 ^{b,d}			Mix ^p	N	2.7 6	2
19	H		R	N	4.0 4	0.2
20 ^e	H		S ^g	N	4.0 2	0.2
21 ^c	H		Mix ^p	N	3.1 9	2
22 ^c	H		R	N	3.5 5	0.3
23 ^c	H		S	N	3.6 0	0.3
24	H		Mix ^p	N	2.1 5	1

[0916]

化合物	R ¹	R ²	C16 立体化学构型 R/S	SFC 纯化(是/否)	RT/ min	t/h (反应时间)
25^f	H		S	N	2.1 2	1

[0917] 表3:表2的化合物的表征

[0918]

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^h	产率 /%	[M+NH ₄] ⁺
1	δ 7.69 – 7.26 (m, 1H), 6.57 – 6.03 (m, 5H), 5.65 – 5.48 (m, 1H), 5.35 – 5.04 (m, 3H), 5.03 – 4.92 (m, 1H), 4.64 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 1H), 4.11 – 3.73 (m, 4H), 3.65 – 3.39 (m, 2H), 3.34 – 3.07 (m, 9H), 2.87 – 2.60 (m, 3H), 2.46 – 1.95 (m, 8H), 1.84 – 1.47 (m, 12H), 1.46 – 1.13 (m, 7H), 1.12 – 0.67 (m, 18H), 0.66 – 0.53 (m, 1H)。观察到 82 个质子中的 75 个。	5.1	1020.7
2^b	δ 7.54 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.55 – 6.00 (m, 5H), 5.48 (dd, <i>J</i> = 15.0, 9.2 Hz, 1H), 5.33 – 5.15 (m, 1H), 5.07 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 4.98 – 4.91 (m, 2H), 4.38 – 4.14 (m, 2H), 4.11 – 3.79 (m, 4H), 3.76 – 3.39 (m, 14H), 3.29 – 2.89 (m, 10H), 2.86 – 2.62 (m, 2H), 2.49 – 2.33 (m, 1H), 2.31 – 1.81 (m, 8H), 1.81 – 1.18 (m, 22H), 1.17 – 0.59 (m, 20H)。	2.4	1140.9
3^b	δ 7.37 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H),	1.7	1140.9

[0919]

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^h	产率 /%	[M+NH ₄] ⁺
	6.46 – 6.31 (m, 1H), 6.23 – 6.03 (m, 3H), 5.60 (dd, <i>J</i> = 14.2, 8.6 Hz, 1H), 5.28 – 5.18 (m, 2H), 5.16 – 5.06 (m, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 1H), 4.37 – 4.22 (m, 2H), 4.09 – 3.84 (m, 3H), 3.79 – 3.61 (m, 4H), 3.59 – 3.38 (m, 10H), 3.29 – 3.07 (m, 8H), 3.08 – 2.89 (m, 3H), 2.86 – 2.63 (m, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 1H), 2.35 – 1.81 (m, 8H), 1.81 – 1.16 (m, 22H), 1.19 – 0.88 (m, 9H), 0.90 – 0.52 (m, 11H)。		
4	δ 7.54 – 7.34 (m, 1H), 6.71 – 5.99 (m, 5H), 5.64 – 5.44 (m, 1H), 5.42 – 4.90 (m, 4H), 4.32 – 3.79 (m, 3H), 3.76 – 3.38 (m, 8H), 3.37 – 3.22 (m, 11H), 3.21 – 3.09 (m, 5H), 3.08 – 2.88 (m, 5H), 2.87 – 2.63 (m, 2H), 2.47 – 2.28 (m, 2H), 2.27 – 1.80 (m, 8H), 1.79 – 1.48 (m, 11H), 1.47 – 0.72 (m, 21H), 0.71 – 0.60 (m, 1H)。观察到 96 个质子中的 88 个 H。	2.6	1202.8
5	δ 7.42 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 6.58 – 6.01 (m, 5H), 5.58 (dd, <i>J</i> = 14.2, 8.6 Hz, 1H), 5.30 – 4.86 (m, 4H), 4.67 – 4.51 (m, 1H), 4.16 – 3.63 (m, 6H), 3.61 – 3.37 (m, 2H), 3.36 – 3.06 (m, 9H), 3.04 – 2.65 (m, 6H), 2.45 – 1.86 (m, 7H), 1.82 – 1.45 (m, 14H), 1.46 – 1.09 (m, 8H), 1.08 – 0.67 (m, 14H), 0.67 – 0.46 (m, 1H)。观察到	5.8	1078.8

[0920]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^h	产率 /%	[M+NH ₄] ⁺
	88 个质子中的 79 个。		
6	δ 7.55 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.54 – 5.71 (m, 5H), 5.41 (dd, J = 14.9, 9.5 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.67 – 4.51 (m, 1H), 4.27 – 3.64 (m, 6H), 3.47 – 3.31 (m, 1H), 3.28 – 3.00 (m, 10H), 2.85 – 2.53 (m, 6H), 2.39 – 2.22 (m, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.78 (m, 5H), 1.76 – 1.39 (m, 12H), 1.39 – 1.06 (m, 7H), 1.03 – 0.62 (m, 14H), 0.53 (q, J = 11.9 Hz, 1H)。观察到 88 个质子中的 75 个。	4.2	1078.9
7^a	δ 7.64 – 7.35 (m, 1H), 6.57 – 5.97 (m, 4H), 5.65 – 5.36 (m, 1H), 5.34 – 4.99 (m, 2H), 4.99 – 4.85 (m, 1H), 4.60 – 4.17 (m, 1H), 4.17 – 3.78 (m, 2H), 3.78 – 3.53 (m, 3H), 3.53 – 3.39 (m, 9H), 3.33 – 3.26 (m, 7H), 3.25 – 3.20 (m, 4H), 3.20 – 3.10 (m, 4H), 3.07 – 2.90 (m, 3H), 2.83 – 2.68 (m, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.31 – 2.10 (m, 2H), 2.10 – 1.45 (m, 19H), 1.45 – 1.17 (m, 6H), 1.17 – 0.70 (m, 20H), 0.65 (q, J = 12.7 Hz, 1H)。	10.1	1126.8
8	δ 7.39 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.57 – 5.99 (m, 5H), 5.60 (dd, J = 14.1, 8.7 Hz, 1H), 5.33 – 4.89 (m, 4H), 4.72 – 4.58 (m, 1H), 4.11 – 3.81 (m, 4H), 3.79 – 3.62 (m, 3H),	2.3	1082.8

[0921]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^h	产率 /%	[M+NH ₄] ⁺
	3.56 – 3.38 (m, 5H), 3.32 – 3.22 (m, 6H), 3.21 – 3.10 (m, 5H), 3.07 – 2.95 (m, 1H), 2.91 – 2.64 (m, 3H), 2.45 – 1.84 (m, 6H), 1.83 – 1.13 (m, 19H), 1.13 – 0.69 (m, 18H), 0.66 – 0.47 (m, 1H)。观察到 88 个质子中的 83 个。		
9	δ 7.56 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.65 – 5.79 (m, 5H), 5.62 – 4.82 (m, 5H), 4.73 – 4.55 (m, 1H), 4.30 – 3.77 (m, 4H), 3.75 – 3.58 (m, 3H), 3.56 – 3.08 (m, 16H), 3.06 – 2.62 (m, 4H), 2.44 – 2.28 (m, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.12 – 1.84 (m, 4H), 1.82 – 1.11 (m, 17H), 1.11 – 0.69 (m, 14H), 0.61 (q, J = 11.9 Hz, 1H)。观察到 88 个质子中的 77 个。	2.6	1082.8
10 ^{b,d}	δ 7.37 – 7.28 (m, 1H), 6.48 – 6.03 (m, 5H), 5.71 – 5.55 (m, 1H), 5.32 – 4.90 (m, 4H), 4.49 – 4.39 (m, 1H), 4.10 – 3.89 (m, 3H), 3.85 – 3.74 (m, 1H), 3.62 – 3.40 (m, 6H), 3.31 – 2.92 (m, 9H), 2.84 – 2.65 (m, 2H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 2.13 – 1.86 (m, 6H), 1.76 – 1.23 (m, 21H), 1.15 – 0.74 (m, 24H), 0.69 – 0.57 (m, 1H)。	2.2	1064.8
11 ^{b,d}	δ 7.56 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 – 6.00 (m, 5H), 5.55 – 5.43 (m, 1H), 5.26 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.21 – 4.89 (m, 3H), 4.51 – 4.40 (m, 1H), 4.08 – 3.76 (m, 4H), 3.67 –	1.5	1064.8

[0922]

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^h	产率 /%	[M+NH ₄] ⁺
	3.39 (m, 6H), 3.36 – 3.33 (m, 3H), 3.31 – 3.22 (m, 1H), 3.18 – 2.93 (m, 5H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.49 – 2.34 (m, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 2H), 2.13 – 1.82 (m, 6H), 1.80 – 1.46 (m, 12H), 1.45 – 0.71 (m, 30H), 0.70 – 0.59 (m, 1H)。		
12 ^{a,d}	δ 7.53 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 6.53 – 5.98 (m, 5H), 5.67 – 4.83 (m, 5H), 4.38 – 3.63 (m, 9H), 3.50 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 4H), 3.23 – 2.90 (m, 6H), 2.93 – 2.62 (m, 1H), 2.48 – 1.82 (m, 9H), 1.77 – 1.49 (m, 13H), 1.48 – 1.13 (m, 8H), 1.13 – 0.71 (m, 25H), 0.63 (q, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H)。 。	8.0	1106.8
13	δ 7.63 – 7.43 (m, 1H), 6.52 – 6.01 (m, 5H), 5.64 – 5.47 (m, 1H), 5.39 – 5.02 (m, 3H), 4.95 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.34 – 4.25 (m, 2H), 4.10 – 3.68 (m, 4H), 3.68 – 3.36 (m, 8H), 3.30 (s, 3H), 3.25 – 3.07 (m, 8H), 3.06 – 2.86 (m, 2H), 2.86 – 2.64 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.34 – 1.81 (m, 8H), 1.81 – 1.48 (m, 17H), 1.47 – 1.20 (m, 5H), 1.15 – 0.56 (m, 20H)。	16.2	1096.8
14	δ 7.67 – 7.33 (m, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 1H), 6.40 – 5.97 (m, 4H), 5.67 – 5.43 (m, 1H), 5.29 – 5.22 (m, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 5.00 – 4.87 (m, 2H), 4.24 –	12.9	1124.8

[0923]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^h	产率 /%	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
	4.17 (m, 3H), 4.12 – 4.03 (m, 2H), 4.03 – 3.89 (m, 1H), 3.84 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.68 – 3.50 (m, 3H), 3.48 – 3.42 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 4H), 3.24 – 2.92 (m, 11H), 2.85 – 2.62 (m, 1H), 2.45 – 2.12 (m, 2H), 2.10 – 1.80 (m, 3H), 1.79 – 1.46 (m, 15H), 1.45 – 1.12 (m, 8H), 1.10 – 0.74 (m, 16H), 0.59 (q, $J = 12.2$ Hz, 1H)。观察到 90 个质子中的 83 个。		
15	δ 7.56 – 7.31 (m, 1H), 6.55 – 5.99 (m, 5H), 5.62–5.44 (m, 1H), 5.33 – 5.15 (m, 2H), 5.12 – 5.02 (m, 1H), 5.02 – 4.91 (m, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 1H), 4.10 – 3.70 (m, 4H), 3.64 – 3.37 (m, 6H), 3.32 – 3.21 (m, 4H), 3.21 – 3.07 (m, 4H), 3.07 – 2.90 (m, 2H), 2.82 – 2.64 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 1H), 2.34 – 1.81 (m, 8H), 1.81 – 1.17 (m, 20H), 1.17 – 0.57 (m, 26H)。	11.8	1078.9
16	δ 7.71 – 7.46 (m, 1H), 6.60 – 6.49 (m, 1H), 6.42 – 6.03 (m, 4H), 5.63 – 5.39 (m, 2H), 5.38 – 4.89 (m, 5H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 4.12 – 3.77 (m, 4H), 3.76 – 3.66 (m, 1H), 3.65 – 3.40 (m, 7H), 3.34 – 2.92 (m, 13H), 2.82 – 2.65 (m, 2H), 2.47 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 1.85 (m, 7H), 1.82 – 1.20 (m, 17H), 1.18 – 0.71 (m, 18H), 0.68 – 0.59 (m, 1H)。观察到 88 个质子中的 86	3.6	1082.9

[0924]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^h	产率 /%	[M+NH ₄] ⁺
	个。		
17	δ 7.70 – 7.41 (m, 1H), 6.57 – 6.48 (m, 1H), 6.47 – 6.05 (m, 4H), 5.64 – 5.01 (m, 4H), 4.95 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.12 – 3.67 (m, 4H), 3.68 – 3.40 (m, 7H), 3.32 – 2.91 (m, 18H), 2.84 – 2.62 (m, 1H), 2.47 – 2.30 (m, 2H), 2.27 – 2.10 (m, 1H), 2.12 – 1.82 (m, 7H), 1.78 – 1.46 (m, 12H), 1.47 – 1.17 (m, 4H), 1.17 – 0.89 (m, 11H), 0.89 – 0.70 (m, 13H), 0.64 (q, J = 12.4 Hz, 1H)。	10.5	1158.9
18 ^{b,d}	δ 7.60 – 7.37 (m, 1H), 6.60 – 6.04 (m, 5H), 5.64 – 5.38 (m, 1H), 5.32 – 4.90 (m, 4H), 4.11 – 3.72 (m, 4H), 3.66 – 3.39 (m, 4H), 3.33 – 2.91 (m, 14H), 2.84 – 2.63 (m, 2H), 2.47 – 1.81 (m, 10H), 1.78 – 1.48 (m, 11H), 1.47 – 1.19 (m, 5H), 1.18 – 0.69 (m, 19H), 0.68 – 0.54 (m, 1H)。 观察到 90 个质子中的 81 个。	5.7	1140.7
19	δ 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.52 – 5.98 (m, 5H), 5.62 – 4.86 (m, 5H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.19 – 3.47 (m, 7H), 3.31 – 2.60 (m, 11H), 2.41 – 1.84 (m, 8H), 1.81 – 1.45 (m, 20H), 1.45 – 0.65 (m, 31H), 0.56 (q, J = 12.6 Hz, 1H)。	3.0	1076.9
20 ^e	δ 7.62 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.59 – 6.00 (m, 5H), 5.54 – 5.40 (m, 1H), 5.29 (dd, J	20.0	1076.9

[0925]

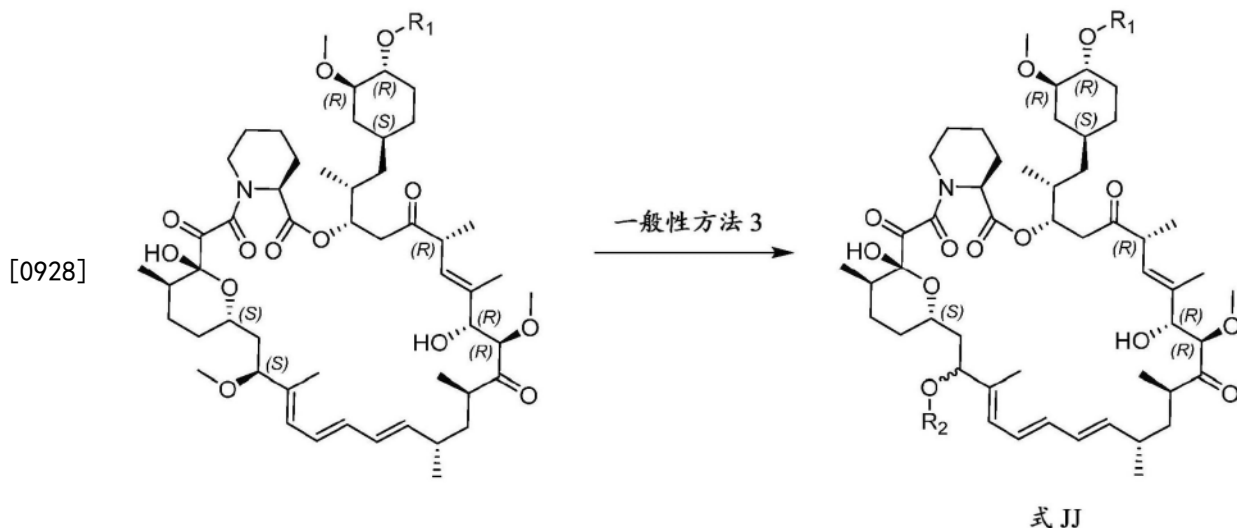
化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^h	产率 /%	[M+NH ₄] ⁺
	= 8.9, 4.4 Hz, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 2H), 4.68 – 4.60 (m, 1H), 4.12 – 3.76 (m, 4H), 3.73 – 3.42 (m, 1H), 3.35 – 3.08 (m, 10H), 3.04 – 2.57 (m, 4H), 2.46 – 1.84 (m, 6H), 1.83 – 1.10 (m, 17H), 1.10 – 0.70 (m, 21H), 0.60 (q, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H)。观察到 90 个质子中的 76 个。		
21^c	δ 7.62 – 7.22 (m, 1H), 6.57 – 5.96 (m, 5H), 5.67 – 5.01 (m, 4H), 4.98 – 4.93 (m, 2H), 4.71 – 4.64 (m, 1H), 4.11 – 3.62 (m, 4H), 3.31 – 3.06 (m, 9H), 3.05 – 2.60 (m, 4H), 2.48 – 2.15 (m, 3H), 2.12 – 1.08 (m, 29H), 1.08 – 0.69 (m, 21H), 0.68 – 0.50 (m, 1H)。观察到 86 个质子中的 84 个。	8.3	1048.9
22^c	δ 7.45 – 7.26 (m, 1H), 6.75 – 5.99 (m, 5H), 5.76 – 5.53 (m, 1H), 5.35 – 4.90 (m, 4H), 4.69 – 4.55 (m, 1H), 4.14 – 3.51 (m, 5H), 3.33 – 3.06 (m, 8H), 3.05 – 2.88 (m, 2H), 2.87 – 2.63 (m, 3H), 2.46 – 1.97 (m, 6H), 1.95 – 1.34 (m, 23H), 1.33 – 1.04 (m, 8H), 1.03 – 0.66 (m, 14H), 0.66 – 0.49 (m, 1H)。观察到 88 个质子中的 82 个。	6.8	1063.0
23^c	δ 7.62 – 7.30 (m, 1H), 6.73 – 6.05 (m, 5H), 5.54 – 5.44 (m, 1H), 5.41 – 5.17 (m, 2H), 5.16 – 5.00 (m, 1H), 4.98 – 4.89 (m,	11.1	1062.9

[0926]

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^h	产率 /%	[M+NH ₄] ⁺
	1H), 4.69 – 4.55 (m, 1H), 4.14 – 3.65 (m, 4H), 3.52 – 3.39 (m, 1H), 3.34 – 3.08 (m, 9H), 2.99 – 2.66 (m, 4H), 2.46 – 2.32 (m, 2H), 2.25 – 1.81 (m, 8H), 1.80 – 1.35 (m, 19H), 1.34 – 0.68 (m, 23H), 0.66 – 0.54 (m, 1H)。观察到 88 个质子中的 83 个。		
24	δ 7.73 – 7.44 (m, 1H), 6.60 – 5.96 (m, 5H), 5.64 – 5.03 (m, 4H), 5.00 – 4.92 (m, 1H), 4.68 – 4.57 (m, 1H), 4.12 – 3.67 (m, 4H), 3.65 – 3.47 (m, 3H), 3.45 – 3.37 (m, 1H), 3.34 – 3.06 (m, 11H), 3.04 – 2.92 (m, 1H), 2.91 – 2.63 (m, 3H), 2.46 – 2.28 (m, 7H), 1.81 – 1.46 (m, 12H), 1.45 – 1.12 (m, 7H), 1.10 – 0.70 (m, 15H), 0.66 – 0.52 (m, 1H)。观察到 84 个质子中的 77 个。	10.9	1038.9
25^f	δ 7.58 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.61 – 5.97 (m, 5H), 5.57 – 5.36 (m, 1H), 5.31 – 5.22 (m, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 1H), 5.01 – 4.86 (m, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.27 – 3.91 (m, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.65 (q, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 3.55 – 3.38 (m, 11H), 3.33 – 3.10 (m, 24H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.90 – 2.64 (m, 3H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.27 – 1.84 (m, 5H), 1.81 – 1.03 (m, 13H), 1.01 – 0.68 (m, 15H), 0.61 (q, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H)。	2.1	1126.7

[0927] 对于表2和表3: ^a在-40℃下进行添加,接着升温至室温; ^b在0℃下进行添加,接着升

温至室温;^cMeCN溶剂;^d使用40当量的磺酰胺和5当量的pTSA;^e异构体可通过正相色谱法分离;^f遵循一般性方法2制备;^g6:4C16 S:R异构比;^h对于化合物所显示的NMR表征数据仅对应于在氘化溶剂条件下观察到的主要平衡形式;^PMix是指未测定量的非对映体的混合物。

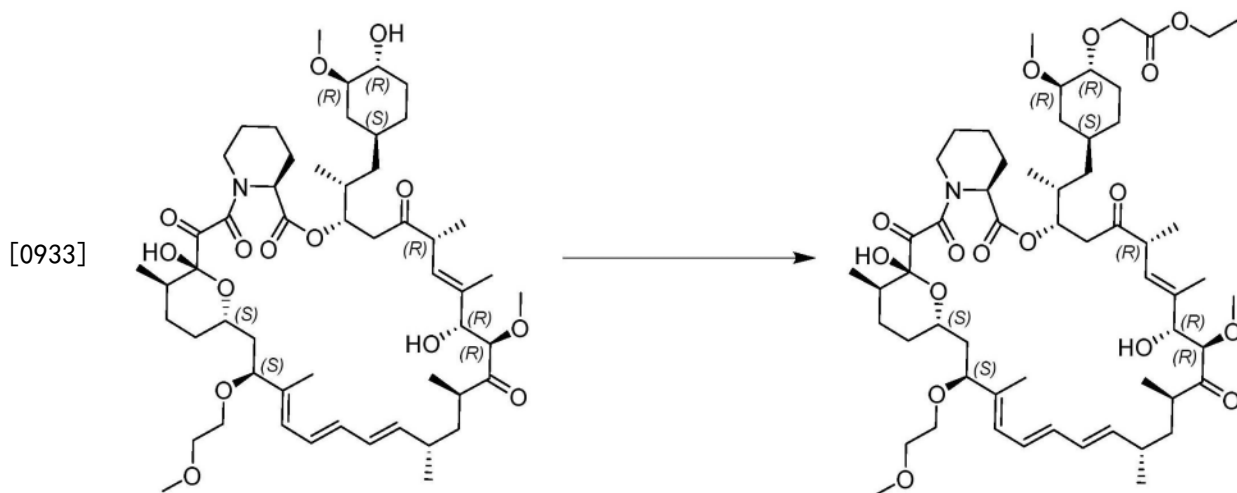


[0929] 一般性方法3(C-16醚)

[0930] 实施例21:化合物50和51的合成

[0931] 在-40℃下,向中间体G(600mg;0.60mmol)和环丙基甲醇(1.76g;24.4mmol)在DCM(24mL)中的搅拌悬浮液中添加对甲苯磺酸一水合物(570mg;3.00mmol)。使反应混合物升温至0℃,并且在这个温度下搅拌0.5h。添加Amberlyst A21游离碱(2.7g),并且在搅拌5min之后,将混合物过滤并用DCM(100mL)洗涤。将合并的滤液和洗涤液用水(5×25mL)洗涤,接着干燥(Na_2SO_4),过滤,并且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,20-100%)来纯化,接着通过HPLC(方法1)来纯化以产生呈絮状固体的化合物50(41.5mg,6.7%)和化合物51(14.0mg,2.2%)。

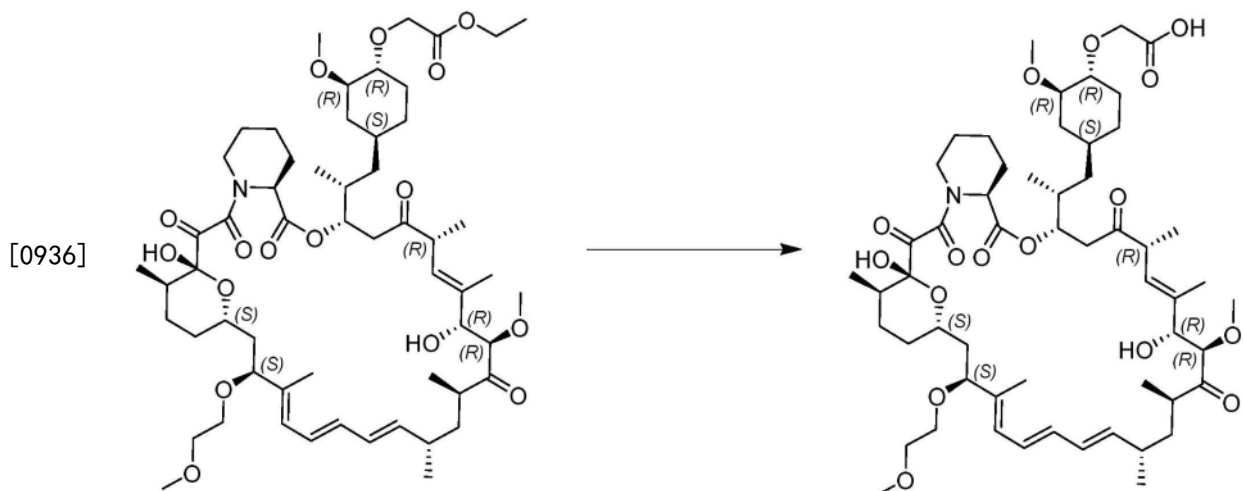
[0932] 实施例22:化合物56的合成



[0934] 向中间体I(0.50g,0.52mmol)和四乙酸二锆(9.5mg,0.022mmol)在DCM(5mL)中的混合物中添加15%重氮基乙酸乙酯溶液(0.76g,1.00mmol),并且将反应混合物搅拌16h。再添加15%重氮基乙酸乙酯溶液(0.76g,1.00mmol),并且继续搅拌3h。再添加15%重氮基乙酸乙酯溶液(0.76g,1.00mmol),并且继续搅拌48h。将反应混合物浓缩并通过硅胶色谱法

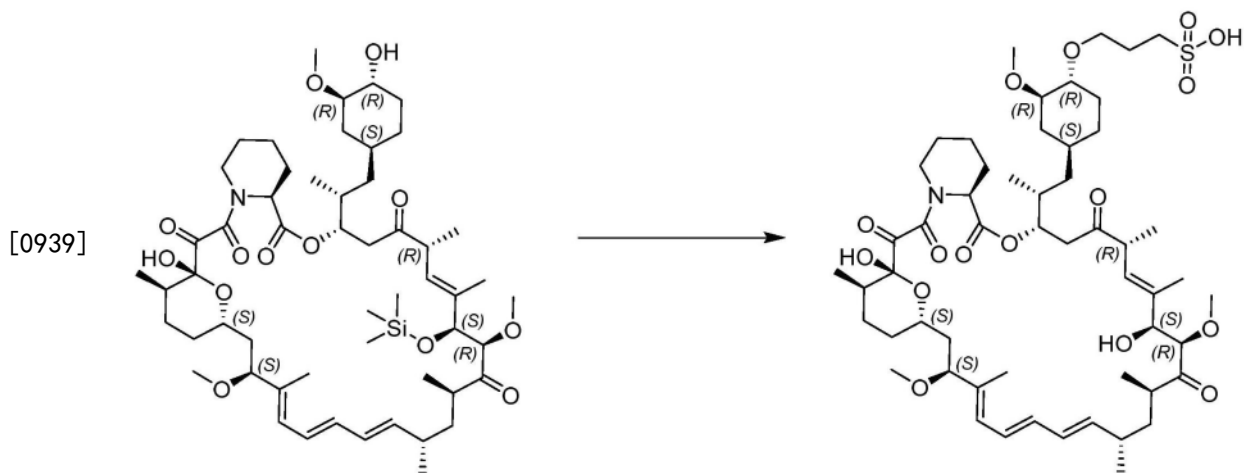
(0-60%EtOAc/己烷)来纯化以产生呈不纯油状物的化合物56,其不经进一步纯化即用于后续步骤中。通过HPLC(方法1)来纯化小样品以产生呈絮状固体的化合物56。

[0935] 实施例23:化合物57的合成



[0937] 向化合物56 (0.32g, 0.31mmol)、2-{2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙-1-醇 (3mL) 和吐温80 (Tween80) (0.78mL) 在水 (16mL) 中的搅拌混合物中添加 ≥ 15 单位/mg固体的来自猪肝冻干粉末的酯酶 (20mg)。在室温下将混合物搅拌48h,接着再添加2-{2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙-1-醇 (0.5mL)。在室温下将混合物搅拌432h,接着再添加2-{2-[2-(2-羟基乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙-1-醇 (1mL)、吐温80 (0.26mL) 和 ≥ 15 单位mg固体的来自猪肝冻干粉末的酯酶 (25mg)。在室温下将混合物搅拌48h,接着直接通过反相色谱法 (5-95%MeCN/水,具有0.1%甲酸) 来纯化,随后通过HPLC(方法1)来纯化以产生呈固体的化合物57 (76mg, 24%)。

[0938] 实施例24:化合物58的合成

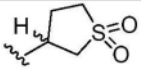
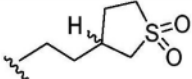
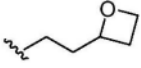
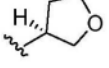
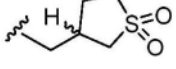
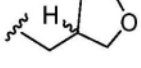
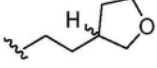
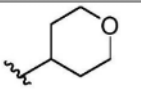
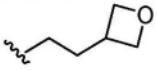
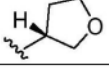
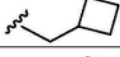
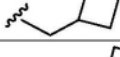
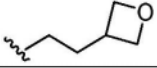


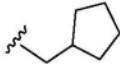
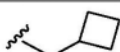
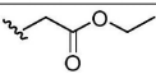
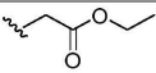
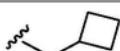
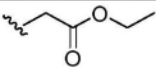
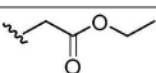
[0940] 向中间体A (1.00g, 1.01mmol) 和 Cs_2CO_3 (0.69g, 2.13mmol) 在DMF (28mL) 中的混合物中添加1,3-丙烷磺内酯 (0.26g, 2.13mmol), 并且在室温下将反应混合物搅拌18h。添加EtOAc (250mL), 并且将混合物依序用0.1M HCl (250mL) 和盐水 (250mL) 洗涤, 接着干燥 (Na_2SO_4) 并减压浓缩, 并且将残余物通过硅胶柱色谱法 (0-20%MeOH/DCM) 来纯化以产生呈固体的化合物58 (0.78g, 71%)。

[0941] 表4: 具有相应 R^1 和 R^2 取代基的式JJ化合物。表4的化合物使用本文所述的方法例如

实施例21-24的程序,并且采用适当试剂合成。

[0942]

化合物	t/h ^a	R ₁	R ₂	C16 ^{&} R/S	RT/min
26	1.5	H		S ^d	2.21
27	1.5	H		S ^d	2.59
28	5	H		S ^d	3.42
29	3	H		S ^d	3.21
30	0.5	H		S ^d	2.38
31	1	H		S ^d	3.55
32	3	H		S ^d	3.86
33	2.5	H		S ^d	3.42
34	2.5	H		S ^d	3.61
35	1	H		S ^d	3.13
36	4	H		S	5.88
37	4	H		R	5.62
38	168 ^b			S ^d	3.59
39	4	H		S ^d	4.69

化合物	t/h ^a	R ₁	R ₂	C16 ^{&} R/S	RT/min
40	5	H		S ^d	6.27
41	0.5	H		S ^d	4.74
42	4			S	4.89
43	4			R	4.75
44	6			S ^d	6.02
45	9			S ^d	5.89
46	2			S	4.33
47	2			R	4.15
48	1			S ^d	5.60
49	5.5			S ^d	6.81
50	3.5			S	6.00
51	3.5			R	5.61
52	1.5			S	4.62
53	1.5			R	4.32

[0943]

[0944]

化合物	t/h ^a	R ₁	R ₂	C16 ^{&} R/S	RT/min
54	2			S ^d	4.57
55^c C28 异 构体 (C28 S 构型)	5	H		S ^d	3.78
56^e				S ^d	4.87
57^e				S ^d	3.51
58^e				S ^d	4.20

[0945] 表5:表4的化合物的表征

[0946]

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
26	δ 6.56 – 6.33 (m, 2H), 6.31 – 6.04 (m, 3H), 5.48 (dd, <i>J</i> = 14.7, 9.6 Hz, 1H), 5.25 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 5.02 – 4.89 (m, 2H), 4.59 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 4.18 – 3.84 (m, 5H), 3.49 – 3.37 (m, 1H), 3.37 – 3.04 (m, 12H), 2.88 – 2.60 (m, 3H), 2.45 – 1.80 (m, 8H), 1.81 – 1.08 (m, 23H), 1.09 – 0.90 (m, 6H), 0.90 – 0.68 (m, 13H), 0.60 (q, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H)。	11.4	1035.9

[0947]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
27	δ 6.51 – 6.34 (m, 2H), 6.27 – 6.02 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 14.6, 9.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 5.09 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.04 – 4.92 (m, 2H), 4.63 – 4.54 (m, 1H), 4.09 – 3.88 (m, 3H), 3.83 – 3.65 (m, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 3.30 – 3.07 (m, 10H), 3.06 – 2.93 (m, 2H), 2.90 – 2.62 (m, 5H), 2.46 – 2.33 (m, 3H), 2.31 – 2.14 (m, 2H), 2.15 – 1.94 (m, 2H), 1.95 – 1.45 (m, 20H), 1.46 – 1.10 (m, 7H), 1.10 – 0.89 (m, 6H), 0.90 – 0.69 (m, 13H), 0.60 (q, J = 11.6 Hz, 1H)。	38.5	1063.9
28	δ 6.52 – 6.31 (m, 2H), 6.31 – 6.06 (m, 3H), 5.45 (dd, J = 14.6, 9.6 Hz, 1H), 5.31 – 5.18 (m, 1H), 5.08 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 2H), 4.84 – 4.71 (m, 1H), 4.59 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.55 – 4.44 (m, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 1H), 4.11 – 3.89 (m, 4H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 3.49 – 3.36 (m, 1H), 3.31 – 2.98 (m, 9H), 2.89 – 2.54 (m, 4H), 2.44 – 2.15 (m, 4H), 2.15 – 1.46 (m, 21H), 1.47 – 1.10 (m, 7H), 1.12 – 0.92 (m, 6H), 0.88 – 0.70 (m, 13H), 0.60 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。	4.0	1002.0
29	δ 6.52 – 6.32 (m, 2H), 6.30 – 6.00 (m, 3H), 5.60 – 5.37 (m, 1H), 5.37 – 5.18 (m, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 5.01 – 4.82 (m,	3.5	987.9

[0948]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	2H), 4.61 – 4.57 (m, 1H), 4.09 – 3.45 (m, 10H), 3.49 – 3.35 (m, 1H), 3.28 – 3.13 (m, 8H), 2.91 – 2.63 (m, 2H), 2.47 – 2.16 (m, 3H), 2.14 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.47 (m, 17H), 1.46 – 0.92 (m, 15H), 0.91 – 0.69 (m, 13H), 0.67 – 0.53 (m, 1H)。		
30	δ 6.67 – 6.34 (m, 2H), 6.32 – 5.89 (m, 3H), 5.70 – 5.42 (m, 1H), 5.38 – 4.85 (m, 4H), 4.65 – 4.50 (m, 1H), 4.14 – 3.65 (m, 4H), 3.58 – 3.40 (m, 1H), 3.32 – 3.06 (m, 12H), 2.95 – 2.55 (m, 5H), 2.47 – 1.95 (m, 5H), 1.94 – 1.47 (m, 15H), 1.45 – 0.66 (m, 22H), 0.65 – 0.54 (m, 1H)。观察到 85 个 H 中的 76 个 H。	8.0	1049.9
31	δ 6.64 – 6.31 (m, 2H), 6.29 – 5.88 (m, 3H), 5.47 (dd, J = 12.2, 9.8 Hz, 1H), 5.32 – 5.19 (m, 1H), 5.17 – 4.85 (m, 3H), 4.71 – 4.50 (m, 1H), 4.32 – 3.82 (m, 3H), 3.81 – 3.37 (m, 6H), 3.33 – 2.96 (m, 10H), 2.91 – 2.59 (m, 3H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 2.29 – 1.81 (m, 6H), 1.80 – 1.36 (m, 15H), 1.34 – 0.69 (m, 20H), 0.61 (q, J = 11.5 Hz, 1H)。观察到 85 个 H 中的 77 个 H。	21.5	1002.0
32	δ 6.66 – 6.31 (m, 2H), 6.28 – 5.88 (m, 3H), 5.52 – 5.39 (m, 1H), 5.36 – 4.83 (m, 4H), 4.61 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 4.15 – 3.85 (m, 3H), 3.85 – 3.50 (m, 5H), 3.47 – 3.38	23.0	1015.9

[0949]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	(m, 1H), 3.33 – 3.24 (m, 4H), 3.25 – 2.97 (m, 6H), 2.87– 2.65 (m, 3H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.27 – 1.79 (m, 7H), 1.77 – 1.48 (m, 15H), 1.47 – 1.36 (m, 3H), 1.33 – 1.10 (m, 5H), 1.09 – 0.65 (m, 19H), 0.65 – 0.53 (m, 1H)。观察到 87 个质子中的 85 个。		
33	δ 6.48 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 14.3, 11.2 Hz, 1H), 6.27 – 6.05 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 14.7, 9.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 5.12 – 5.03 (m, 1H), 5.03 – 4.90 (m, 2H), 4.58 (dd, J = 4.5, 1.8 Hz, 1H), 4.12 – 3.85 (m, 4H), 3.81 – 3.68 (m, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 1H), 3.37 – 3.10 (m, 12H), 2.91 – 2.66 (m, 2H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.31 – 1.95 (m, 3H), 1.95 – 1.48 (m, 21H), 1.48 – 0.90 (m, 13H), 0.87 – 0.69 (m, 13H), 0.60 (q, J = 11.7 Hz, 1H)。	13.5	1001.9
34	δ 6.50 – 6.45 (m, 1H), 6.45 – 6.34 (m, 1H), 6.27 – 6.01 (m, 3H), 5.51 – 5.41 (m, 1H), 5.29 – 5.23 (m, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 5.02 – 4.90 (m, 2H), 4.66 – 4.52 (m, 1H), 4.07 – 3.98 (m, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.84 – 3.50 (m, 5H), 3.47 – 3.36 (m, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 4H), 3.22 – 2.97 (m, 6H), 2.88 – 2.60 (m, 2H), 2.43 – 2.17 (m, 4H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.96 – 1.78 (m, 4H), 1.76 – 1.60 (m, 10H), 1.57 – 1.13 (m,	19.6	1001.9

[0950]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	11H), 1.13 – 0.94 (m, 7H), 0.91 – 0.70 (m, 13H), 0.66 – 0.53 (m, 1H)。		
35	δ 6.54 – 6.32 (m, 2H), 6.30 – 6.00 (m, 3H), 5.60 – 5.37 (m, 1H), 5.37 – 5.18 (m, 1H), 5.14 – 5.01 (m, 1H), 5.01 – 4.82 (m, 2H), 4.61 – 4.54 (m, 1H), 4.09 – 3.80 (m, 4H), 3.73 – 3.59 (m, 4H), 3.51 – 3.37 (m, 2H), 3.28 – 3.10 (m, 9H), 2.91 – 2.63 (m, 2H), 2.47 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.95 – 1.47 (m, 19H), 1.46 – 0.92 (m, 13H), 0.91 – 0.69 (m, 13H), 0.67 – 0.53 (m, 1H)。	3.8	987.9
36	δ 6.51 – 6.34 (m, 2H), 6.29 – 6.04 (m, 3H), 5.46 (dd, $J = 13.6, 9.6$ Hz, 1H), 5.31 – 5.23 (m, 1H), 5.16 – 4.86 (m, 3H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 4.13 – 3.85 (m, 3H), 3.81 – 3.67 (m, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.33 – 3.04 (m, 11H), 2.86 – 2.69 (m, 2H), 2.49 – 2.16 (m, 4H), 2.15 – 1.47 (m, 25H), 1.46 – 1.12 (m, 7H), 1.11 – 0.68 (m, 19H), 0.67 – 0.57 (m, 1H)。	20.4	986.0
37	δ 6.61 – 6.39 (m, 2H), 6.21 – 5.89 (m, 3H), 5.70 – 5.54 (m, 1H), 5.37 – 5.28 (m, 1H), 5.27 – 5.07 (m, 2H), 5.03 – 4.91 (1H), 4.67 – 4.58 (m, 1H), 4.12 – 3.88 (m, 3H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.64 – 3.49 (m, 1H), 3.33 – 2.99 (m, 11H), 2.85 – 2.69 (m,	3.0	985.9

[0951]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	2H), 2.59 – 2.54 (m, 1H), 2.47 – 2.40 (m, 1H), 2.35 – 2.12 (m, 2H), 2.05 – 1.78 (m, 6H), 1.77 – 1.46 (m, 17H), 1.45 – 1.06 (m, 9H), 1.05 – 0.67 (m, 19H), 0.64 – 0.53 (m, 1H)。		
38	δ 6.50 (s, 1H), 6.45 – 6.34 (m, 1H), 6.29 – 6.07 (m, 2H), 5.46 (dd, $J = 14.7, 9.6$ Hz, 1H), 5.33 – 5.16 (m, 1H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 2H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.82 – 3.53 (m, 5H), 3.53 – 3.40 (m, 5H), 3.31 – 3.20 (m, 5H), 3.20 – 2.92 (m, 8H), 2.86 – 2.61 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 2.16 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.78 (m, 5H), 1.78 – 1.34 (m, 16H), 1.34 – 1.18 (m, 4H), 1.18 – 0.90 (m, 8H), 0.90 – 0.54 (m, 14H)。	8.7	1046.0
39	δ 6.54 – 6.31 (m, 2H), 6.30 – 6.05 (m, 3H), 5.46 (dd, $J = 12.4, 10.2$ Hz, 1H), 5.31 – 5.24 (m, 1H), 5.14 – 4.86 (m, 3H), 4.65 – 4.54 (m, 1H), 4.20 – 3.92 (m, 3H), 3.83 – 3.74 (m, 1H), 3.52 – 3.40 (m, 1H), 3.34 – 3.32 (m, 3H), 3.30 – 2.91 (m, 7H), 2.90 – 2.64 (m, 3H), 2.45 – 2.05 (m, 5H), 2.04 – 1.82 (m, 3H), 1.80 – 1.47 (m, 11H), 1.46 – 1.13 (m, 7H), 1.11 – 0.69 (m, 19H),	8.2	971.9

[0952]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	0.66 – 0.55 (m, 1H), 0.52 – 0.31 (m, 2H), 0.18 – 0.00 (m, 2H)。观察到 83 个 H 中的 79 个 H。		
40	δ 6.48 – 6.44 (m, 1H), 6.39 (dd, J = 14.4, 11.2 Hz, 1H), 6.27 – 6.14 (m, 1H), 6.14 – 6.06 (m, 2H), 5.45 (dd, J = 14.6, 9.7 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 5.01 – 4.90 (m, 2H), 4.59 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.11 – 3.98 (m, 2H), 3.95 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.75 – 3.69 (m, 1H), 3.48 – 3.41 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.25 – 3.05 (m, 7H), 2.95 (dd, J = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.78 – 2.65 (m, 1H), 2.43 – 2.29 (m, 2H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 2.14 – 1.94 (m, 3H), 1.94 – 1.78 (m, 3H), 1.77 – 1.71 (m, 3H), 1.71 – 1.59 (m, 9H), 1.58 – 1.34 (m, 9H), 1.32 – 1.09 (m, 7H), 1.08 – 0.90 (m, 7H), 0.90 – 0.69 (m, 13H), 0.60 (q, J = 12.0 Hz, 1H)。	7.6	1000.0
41	δ 6.53 – 6.34 (m, 2H), 6.28 – 6.05 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 12.4, 9.0 Hz, 1H), 5.32 – 5.24 (m, 1H), 5.09 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 5.05 – 4.87 (m, 2H), 4.65 – 4.55 (m, 1H), 4.09 – 3.68 (m, 4H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 3.35 – 3.32 (m, 3H), 3.26 – 3.12 (m, 7H), 2.95 – 2.55 (m, 5H), 2.46 – 1.96 (m, 8H), 1.95 – 1.13 (m, 23H), 1.12 – 0.68 (m,	22.1	1022.0

[0953]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	19H), 0.61 (dd, $J = 12.4, 10.0$ Hz, 1H)。 观察到 83 个 H 中的 82 个 H。 ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -81.3 (d, $J = 203$ Hz), -91.3 (d, $J = 203$ Hz)。		
42	δ 6.51 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 14.5, 11.2$ Hz, 1H), 6.27 – 6.05 (m, 3H), 5.45 (dd, $J = 14.6, 9.6$ Hz, 1H), 5.36 – 5.24 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.01 – 4.87 (m, 2H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 4.13 – 3.95 (m, 3H), 3.83 – 3.71 (m, 1H), 3.63 – 3.39 (m, 6H), 3.33 – 3.09 (m, 6H), 3.06 – 2.90 (m, 4H), 2.85 – 2.62 (m, 1H), 2.44 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.14 (m, 1H), 2.15 – 1.77 (m, 6H), 1.77 – 1.46 (m, 14H), 1.46 – 1.13 (m, 7H), 1.13 – 0.89 (m, 9H), 0.89 – 0.69 (m, 13H), 0.64 (q, $J = 11.9$ Hz, 1H), 0.52 – 0.37 (m, 2H), 0.18 – 0.02 (m, 2H)。	22.3	1029.9
43	δ 6.57 (s, 1H), 6.51 – 6.36 (m, 1H), 6.25 – 6.07 (m, 2H), 6.07 – 5.96 (m, 1H), 5.66 – 5.53 (m, 1H), 5.34 – 5.05 (m, 3H), 5.02 – 4.95 (m, 1H), 4.41 – 4.22 (m, 1H), 4.07 – 3.87 (m, 3H), 3.79 (dd, $J = 9.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.75 – 3.66 (m, 1H), 3.59 – 3.40 (m, 6H), 3.30 – 2.88 (m, 7H), 2.83 – 2.66 (m, 2H), 2.55 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.38 – 1.79 (m, 7H), 1.79 (s, 23H), 1.18 – 0.54 (m,	9.0	1029.8

[0954]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	23H), 0.42 (dt, $J = 7.4, 2.2$ Hz, 2H), 0.19 – -0.04 (m, 2H)。		
44	δ 6.49 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.46 – 6.33 (m, 1H), 6.27 – 6.06 (m, 3H), 5.45 (dd, $J = 14.6, 9.7$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 2H), 4.39 – 4.30 (m, 1H), 4.10 – 3.93 (m, 3H), 3.79 – 3.66 (m, 1H), 3.62 – 3.39 (m, 7H), 3.32 – 2.89 (m, 10H), 2.79 – 2.62 (m, 1H), 2.49 – 2.31 (m, 5H), 2.31 – 2.16 (m, 1H), 2.15 – 1.48 (m, 26H), 1.46 – 0.90 (m, 12H), 0.89 – 0.57 (m, 14H)。	7.6	1043.9
45	δ 6.50 (s, 1H), 6.47 – 6.32 (m, 1H), 6.27 – 6.07 (m, 3H), 5.45 (dd, $J = 14.4, 9.9$ Hz, 1H), 5.35 – 5.24 (m, 1H), 5.07 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 2H), 4.56 – 4.44 (m, 1H), 4.10 – 3.90 (m, 2H), 3.78 – 3.66 (m, 1H), 3.55 – 3.42 (m, 5H), 3.34 – 3.22 (m, 4H), 3.22 – 2.91 (m, 8H), 2.87 – 2.58 (m, 2H), 2.49 – 2.16 (m, 4H), 2.15 – 1.77 (m, 9H), 1.75 (s, 2H), 1.73 – 1.46 (m, 14H), 1.46 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 0.91 (m, 11H), 0.89 – 0.69 (m, 13H), 0.69 – 0.57 (m, 1H)。	11.4	1029.9
46	δ 6.55 – 6.33 (m, 2H), 6.29 – 6.06 (m, 3H), 5.46 (dd, $J = 12.3, 10.1$ Hz, 1H), 5.36 – 5.27 (m, 1H), 5.16 – 4.86 (m, 3H),	12.7	1001.9

[0955]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	4.49 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.08 – 3.76 (m, 4H), 3.56 – 3.38 (m, 5H), 3.34 – 2.93 (m, 11H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.14 – 1.87 (m, 4H), 1.86 – 1.46 (m, 15H), 1.45 – 1.10 (m, 8H), 1.09 – 0.91 (m, 7H), 0.90 – 0.68 (m, 11H), 0.67 – 0.59 (m, 1H), 0.54 – 0.24 (m, 4H)。		
47	δ 6.69 – 6.36 (m, 2H), 6.32 – 5.92 (m, 3H), 5.68 – 5.41 (m, 1H), 5.35 – 5.04 (m, 3H), 5.02 – 4.87 (m, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.11 – 3.75 (m, 4H), 3.63 – 3.37 (m, 5H), 3.34 – 3.28 (m, 4H), 3.21 – 3.10 (m, 3H), 3.09 – 2.90 (m, 3H), 2.84 – 2.64 (m, 2H), 2.57 – 2.52 (m, 1H), 2.41 – 2.04 (m, 3H), 2.03 – 1.82 (m, 3H), 1.81 – 1.17 (m, 20H), 1.16 – 0.68 (m, 19H), 0.67 – 0.54 (m, 1H), 0.52 – 0.15 (m, 4H)。观察到 85 个 H 中的 83 个 H。	2.8	1001.9
48	δ 6.57 – 5.93 (m, 5H), 5.58 – 5.36 (m, 1H), 5.33 – 4.86 (m, 4H), 4.35 – 3.68 (m, 13H), 3.20 – 2.95 (m, 7H), 2.83 – 2.62 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.16 – 1.45 (m, 19H), 1.45 – 0.68 (m, 30H), 0.62 (q, $J = 11.8$ Hz, 1H), 0.54 – 0.23 (m, 4H)。	10.0	1043.9
49	δ 6.52 (s, 1H), 6.47 – 6.34 (m, 1H), 6.29 – 6.07 (m, 3H), 5.55 (dd, $J = 12.4, 10.2$ Hz,	10.4	1071.9

[0956]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	1H), 5.36 – 5.28 (m, 1H), 5.14 – 4.89 (m, 3H), 4.28 – 3.94 (m, 7H), 3.78 – 3.68 (m, 1H), 3.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.32 – 2.96 (m, 12H), 2.83 – 2.64 (m, 2H), 2.47 – 2.16 (m, 4H), 2.15 – 1.90 (m, 6H), 1.89 – 1.47 (m, 18H), 1.46 – 1.12 (m, 11H), 1.11 – 0.68 (m, 18H), 0.65 – 0.54 (m, 1H)。		
50	δ 6.48 (s, 1H), 6.41 – 6.33 (m, 1H), 6.26 – 6.05 (m, 3H), 5.47 (dd, $J = 12.4, 10.2$ Hz, 1H), 5.29 – 5.23 (m, 1H), 5.12 – 4.89 (m, 3H), 4.28 – 3.92 (m, 7H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.49 – 3.39 (m, 1H), 3.31 – 3.07 (m, 9H), 3.06 – 2.94 (m, 3H), 2.76 – 2.66 (m, 1H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 2.27 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 1.82 (m, 6H), 1.78 – 1.51 (m, 13H), 1.45 – 1.15 (m, 10H), 1.09 – 0.68 (m, 20H), 0.67 – 0.55 (m, 1H), 0.49 – 0.36 (m, 2H), 0.20 – 0.04 (m, 2H)。	6.7	1057.9
51	δ 6.58 – 6.34 (m, 2H), 6.27 – 5.97 (m, 3H), 5.68 – 5.55 (m, 1H), 5.29 – 5.23 (m, 1H), 5.17 – 5.06 (m, 2H), 5.02 – 4.90 (m, 1H), 4.24 – 3.90 (m, 7H), 3.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.29 – 2.92 (m, 12H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.59 – 2.52 (m, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 1H), 2.19 – 1.85 (m, 5H), 1.76 – 1.45 (m, 14H), 1.43 – 1.06 (m, 12H), 1.04 – 0.69 (m, 19H), 0.68	2.2	1057.9

[0957]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	– 0.54 (m, 1H), 0.49 – 0.34 (m, 2H), 0.20 – 0.00 (m, 2H)。		
52	δ 6.48 – 6.35 (m, 2H), 6.31 – 6.06 (m, 3H), 5.47 (dd, $J = 14.8, 9.6$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.01 – 4.89 (m, 2H), 4.36 – 4.23 (m, 1H), 4.06 – 3.77 (m, 4H), 3.62 – 3.37 (m, 7H), 3.27 – 3.11 (m, 5H), 3.10 – 2.87 (m, 4H), 2.78 – 2.65 (m, 1H), 2.45 – 1.84 (m, 5H), 1.84 – 1.16 (m, 23H), 1.16 – 0.90 (m, 10H), 0.91 – 0.57 (m, 13H), 0.55 – 0.24 (m, 4H)。	28.6	1015.9
53	δ 6.64 (s, 1H), 6.56 – 6.38 (m, 1H), 6.31 – 6.03 (m, 3H), 5.71 – 5.58 (m, 1H), 5.44 – 5.10 (m, 3H), 5.01 – 4.83 (m, 1H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 4.11 – 3.97 (m, 1H), 3.97 – 3.77 (m, 3H), 3.59 – 3.37 (m, 6H), 3.22 – 3.11 (m, 9H), 2.87 – 2.58 (m, 2H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.42 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 1.81 (m, 5H), 1.80 – 1.18 (m, 24H), 1.17 – 0.60 (m, 20H), 0.53 – 0.20 (m, 4H)。	5.4	1015.9
54	δ 6.77 – 6.52 (m, 1H), 6.44 – 6.32 (m, 1H), 6.27 – 6.01 (m, 2H), 5.45 (dd, $J = 14.7, 9.7$ Hz, 1H), 5.37 – 5.20 (m, 1H), 5.10 – 5.00 (m, 1H), 5.00 – 4.89 (m, 2H), 4.52 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.12 – 3.96 (m,	19.1	1015.8

[0958]

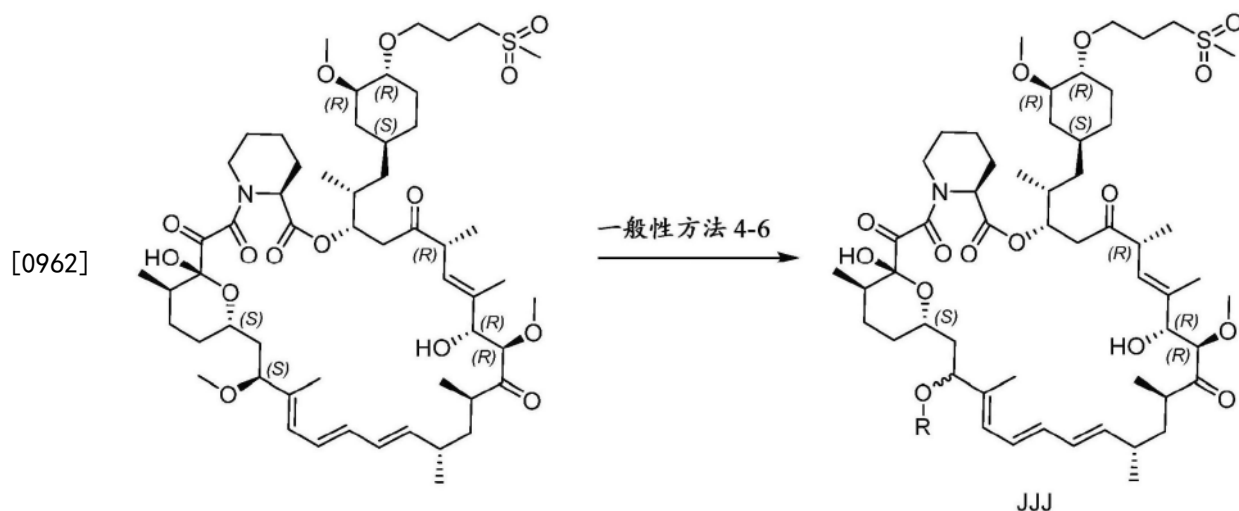
化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	3H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 3.58 – 3.39 (m, 5H), 3.35 – 3.21 (m, 4H), 3.22 – 3.09 (m, 4H), 3.09 – 2.89 (m, 4H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.28 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 1.79 (m, 6H), 1.75 (s, 2H), 1.72 – 1.45 (m, 11H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 1.33 – 0.87 (m, 14H), 0.87 – 0.56 (m, 13H), 0.48 – 0.36 (m, 2H), 0.18 – 0.00 (m, 2H)。		
55^e C28 异构体 (C28 S 构型)	δ 6.46 – 6.34 (m, 2H), 6.30 – 6.05 (m, 3H), 5.44 (dd, $J = 14.3, 9.8$ Hz, 1H), 5.02 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H), 4.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.09 – 3.96 (m, 2H), 3.88 – 3.55 (m, 5H), 3.31 (s, 13H), 2.86 – 2.60 (m, 3H), 2.45 – 2.21 (m, 3H), 2.19 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.38 (m, 20H), 1.38 – 1.07 (m, 7H), 1.07 – 0.87 (m, 6H), 0.87 – 0.66 (m, 13H), 0.66 – 0.47 (m, 1H)。	14.5	1001.8
56^e	δ 6.50 (s, 1H), 6.45 – 6.34 (m, 1H), 6.27 – 6.07 (m, 3H), 5.46 (dd, $J = 14.7, 9.7$ Hz, 1H), 5.33 – 5.22 (m, 1H), 5.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 2H), 4.32 – 4.15 (m, 2H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.82 – 3.71 (m, 1H), 3.47 – 3.29 (m, 7H), 3.28 – 3.19 (m, 6H), 3.19 – 3.09 (m, 5H), 3.08 – 2.98 (m, 1H), 2.77 – 2.68		1062.0

[0959]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	(m, 1H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.03 – 1.81 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.70 – 1.47 (m, 10H), 1.45 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 1.09 (m, 9H), 1.08 – 0.87 (m, 6H), 0.89 – 0.70 (m, 13H), 0.61 (q, $J = 12.1$ Hz, 1H)。		
57^e	δ 12.68 (s, 1H), 6.65 (ddd, $J = 15.7, 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.60 – 6.33 (m, 2H), 6.33 – 6.01 (m, 3H), 5.55 (dd, $J = 14.6, 8.6$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 5.23 – 5.15 (m, 1H), 4.38 – 4.03 (m, 3H), 3.94 (dd, $J = 7.0, 4.4$ Hz, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 3H), 3.66 – 3.55 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 3.31 – 3.17 (m, 8H), 3.15 (s, 3H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 3.06 – 2.94 (m, 1H), 2.80 – 2.68 (m, 2H), 2.42 – 2.34 (m, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.18 – 1.89 (m, 5H), 1.77 – 1.38 (m, 14H), 1.38 – 1.07 (m, 8H), 1.06 – 0.87 (m, 16H), 0.87 – 0.75 (m, 1H), 0.74 – 0.65 (m, 3H)。	24.4	1033.9
58^e	δ 6.66 (dd, $J = 15.6, 8.0$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.29 – 6.05 (m, 4H), 5.65 – 5.51 (m, 1H), 5.27 – 5.17 (m, 2H), 4.57 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 4.52 – 4.46 (m, 1H), 4.33 – 4.07 (m, 3H), 3.99 – 3.91 (m, 1H), 3.75 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.67 – 3.53 (m,	71	1106.6

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^f	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
[0960]	2H), 3.32 – 3.27 (m, 3H), 3.21 – 3.11 (m, 4H), 3.09 – 3.01 (m, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 3H), 2.47 – 2.19 (m, 3H), 2.18 – 1.85 (m, 5H), 1.79 – 1.41 (m, 18H), 1.37 – 1.09 (m, 8H), 1.06 – 0.94 (m, 10H), 0.91 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 3H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.76 – 0.62 (m, 4H)		

[0961] 对于表4和表5:^a除非另外指示,否则根据一般性方法3进行反应。报告的时间是在0℃下搅拌的时间。当反应在工作日结束时未完成时,将反应在-20℃下储存过夜,接着继续在0℃下搅拌,因为在0℃下过度搅拌可导致降解;^b在-40℃下进行添加,接着在-20℃下储存7天,此后反应完成;^cC-28差向异构体,来自中间体H;^dR-异构体未分离;^e对于合成详情,参见具体实施例;^f实施例中所示的NMR表征数据仅对应于在报告的氘代溶剂条件下观察到的主要平衡形式;^g表示在C16处的立体化学构型。



[0963] 一般性方法4(C-16醚)

[0964] 实施例25:化合物60的合成

[0965] 在-40℃下,向中间体C(600mg;0.60mmol)和环丙基甲醇(1.76g;24.4mmol)在DCM(24mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(570mg;3.00mmol)。使反应混合物升温至0℃,并且在这个温度下搅拌0.5h。添加Amberlyst A21游离碱(2.7g),并且在搅拌5min之后,将混合物过滤并用DCM(100mL)洗涤。将合并的滤液和洗涤液用水(5×25mL)洗涤,接着干燥(Na₂SO₄),过滤,并且减压浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(EtOAc/己烷,20-100%)来纯化,接着通过HPLC(方法1)来纯化以产生呈絮状固体的化合物60(41.5mg,10.9%)。

[0966] 一般性方法5(C-16醚)

[0967] 实施例26:化合物61的合成

[0968] 在室温下,向中间体C(150mg;0.15mmol)在2-甲氧基乙醇(3mL)中的搅拌溶液中添加对甲苯磺酸一水合物(2.8mg;0.015mmol)。将反应混合物搅拌4.5h,接着用EtOAc(5mL)和已用30% H_2SO_4 水溶液调整至pH 7的饱和碳酸氢钠溶液(4mL)稀释。在搅拌5min之后,分离各层,并且将水层用乙酸乙酯($2 \times 4\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用水(4mL)和盐水(4mL)洗涤,接着干燥(Na_2SO_4),并且减压浓缩。将残余物通过HPLC(方法1)来纯化以产生呈絮状固体的化合物61(31.1mg,19.9%)。

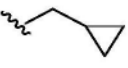
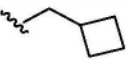
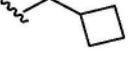
[0969] 一般性方法6(C-16醚)

[0970] 实施例27:化合物66的合成

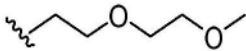
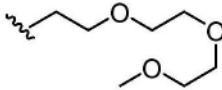
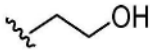
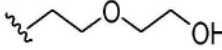
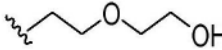
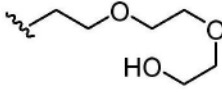
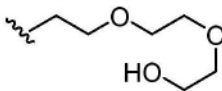
[0971] 在室温下,向中间体C(150mg;0.15mmol)和2-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙氧基]乙-1-醇(242mg,1.47mmol)在DCM(3.5mL)中的搅拌溶液中添加0.1M FeCl_3 的 Et_2O 溶液(140 μL ,0.015mmol),并且将混合物搅拌5h。在 -20°C 下储存过夜之后,再添加0.1M FeCl_3 的 Et_2O 溶液(193 μL ,0.015mmol),并且继续搅拌5h。添加饱和碳酸氢钠溶液(3mL),并且将混合物用DCM($3 \times 5\text{mL}$)萃取。将合并的有机相用水(3mL)和盐水(3mL)洗涤,并且通过硅胶柱色谱法(50-100%EtOAc/己烷,接着0-2%MeOH/EtOAc)来纯化,随后通过HPLC(方法1)来纯化以产生呈絮状固体的化合物66(16.0mg,9.5%)。

[0972] 表6:具有对应R取代基的式JJJ化合物。表6的化合物使用本文所述的方法例如实施例25-27的程序,并且采用适当试剂合成。

[0973]

化合物	方法	R	C16 R/S	RT/min	t/h ^a
59 [中间体 C]	中间体 C		S		
60	4		S ^b	4.98	3
61	5		S ^b	3.69	4.5
62	4		S	5.89	4
63	4		R	5.72	4
64	4		S ^b	4.69	1.5

[0974]

化合物	方法	R	C16 R/S	RT/min	t/h ^a
65	6		S ^e	3.33	9
66	6		S ^e	3.28	10
67 ^{c,d}	7		S	2.22	24
68 ^d	6		S	2.47	16
69 ^d	6		R	2.77	16
70	6		S	2.26	13
71	6		R ^f	2.44	13
72	6		S	2.25	13
73	6		R ^f	2.44	13

[0975] 表7:表6的化合物的表征数据

[0976]

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^g	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
60	δ 6.49 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 6.41 – 6.33 (m,	10.9	1091.9

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^g	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	1H), 6.28 – 5.99 (m, 3H), 5.45 (dd, $J = 12.6$, 10.1 Hz, 1H), 5.32 – 5.23 (m, 1H), 5.12 – 4.84 (m, 3H), 4.15 – 3.92 (m, 3H), 3.82 – 3.74 (m, 1H), 3.62 – 3.37 (m, 3H), 3.34 – 3.22 (m, 4H), 3.19 – 3.05 (m, 5H), 3.04 – 2.91 (m, 6H), 2.84 – 2.62 (m, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 2H), 2.22 – 1.78 (m, 8H), 1.72 – 1.45 (m, 12H), 1.44 – 1.07 (m, 7H), 1.06 – 0.69 (m, 19H), 0.69 – 0.58 (m, 1H), 0.52 – 0.34 (m, 2H), 0.17 – 0.00 (m, 2H)。观察到 91 个 H 中的 87 个 H。		
[0977] 61	δ 6.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.45 – 6.35 (m, 1H), 6.31 – 6.00 (m, 3H), 5.46 (dd, $J = 14.7$, 9.6 Hz, 1H), 5.35 – 5.24 (m, 1H), 5.15 – 4.89 (m, 3H), 4.11 – 3.89 (m, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 1H), 3.66 – 3.50 (m, 2H), 3.48 – 3.36 (m, 3H), 3.32 – 3.06 (m, 13H), 3.05 – 2.94 (m, 5H), 2.87 – 2.64 (m, 2H), 2.45 – 1.81 (m, 9H), 1.80 – 1.45 (m, 13H), 1.44 – 1.18 (m, 6H), 1.17 – 0.71 (m, 19H), 0.68 – 0.57 (m, 1H)。观察到 91 个 H 中的 87 个 H。	19.9	1096.0
62	δ 6.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.46 – 6.32 (m, 1H), 6.29 – 6.03 (m, 3H), 5.45 (dd, $J = 14.7$, 9.7 Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 8.7$, 4.7 Hz, 1H), 5.08 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.99 – 4.89 (m, 2H), 4.10 – 3.93 (m, 3H), 3.77 – 3.66 (m,	8.2	1106.0

[0978]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^g	产率 (%)	$[\text{M}+\text{NH}_4]^+$
	1H), 3.65 – 3.38 (m, 5H), 3.29 – 2.90 (m, 14H), 2.80 – 2.58 (m, 2H), 2.47 – 2.16 (m, 3H), 2.16 – 1.47 (m, 29H), 1.45 – 0.90 (m, 12H), 0.89 – 0.55 (m, 14H)。		
63	δ 6.62 (s, 1H), 6.51 – 6.37 (m, 1H), 6.25 – 5.98 (m, 3H), 5.66 – 5.53 (m, 1H), 5.35 – 5.27 (m, 1H), 5.24 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 5.15 – 5.07 (m, 1H), 5.01 – 4.95 (m, 1H), 4.08 – 3.89 (m, 4H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.64 – 3.49 (m, 4H), 3.30 – 2.89 (m, 15H), 2.81 – 2.64 (m, 2H), 2.52 – 2.40 (m, 2H), 2.33 – 2.11 (m, 2H), 2.04 – 1.19 (m, 33H), 1.18 – 0.55 (m, 20H)。	4.9	1106.0
64	δ 6.62 – 6.27 (m, 2H), 6.21 – 5.92 (m, 3H), 5.47 (dd, $J = 12.6, 10.1$ Hz, 1H), 5.33 – 4.89 (m, 4H), 4.18 – 3.78 (m, 4H), 3.67 – 3.39 (m, 3H), 3.34 – 2.90 (m, 16H), 2.78 – 2.66 (m, 1H), 2.45 – 2.05 (m, 4H), 2.04 – 1.45 (m, 18H), 1.44 – 1.09 (m, 7H), 1.08 – 0.58 (m, 18H), 0.54 – 0.19 (m, 4H)。观察到 89 个 H 中的 85 个 H。	14.2	1077.9
65	δ 6.49 – 6.33 (m, 2H), 6.29 – 6.02 (m, 4H), 5.46 (dd, $J = 14.5, 9.6$ Hz, 1H), 5.30 – 5.17 (m, 2H), 5.14 – 5.04 (m, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 2H), 4.11 – 3.90 (m, 3H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.65 – 3.39 (m, 10H), 3.29 – 3.20 (m,	10.5	1139.8

[0979]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^g	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	5H), 3.20 – 3.07 (m, 6H), 3.08 – 2.92 (m, 6H), 2.84 – 2.61 (m, 1H), 2.47 – 1.81 (m, 8H), 1.79 – 1.46 (m, 12H), 1.46 – 0.90 (m, 17H), 0.90 – 0.57 (m, 14H)。		
66	δ 6.49 – 6.33 (m, 2H), 6.31 – 6.01 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 14.6, 9.6 Hz, 1H), 5.30 – 5.21 (m, 1H), 5.15 – 5.06 (m, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 2H), 4.12 – 3.89 (m, 3H), 3.86 – 3.71 (m, 1H), 3.67 – 3.38 (m, 16H), 3.27 – 3.09 (m, 11H), 3.08 – 2.91 (m, 5H), 2.85 – 2.63 (m, 2H), 2.44 – 1.80 (m, 9H), 1.81 – 1.48 (m, 16H), 1.44 – 0.90 (m, 12H), 0.90 – 0.56 (m, 14H)。	9.5	1183.7
67 ^{c,d}	δ 6.82 – 6.44 (m, 1H), 6.44 – 6.35 (m, 1H), 6.30 – 6.06 (m, 3H), 5.46 (dd, J = 14.7, 9.5 Hz, 1H), 5.30 – 5.24 (m, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 5.00 – 4.90 (m, 2H), 4.54 – 4.49 (m, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 3H), 3.30 – 3.08 (m, 12H), 3.07 – 2.98 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 1H), 2.06 – 1.83 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.71 – 1.46 (m, 11H), 1.45 – 0.92 (m, 13H), 0.91 – 0.59 (m, 14H)。	1.2	1081.8

[0980]

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^g	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
68 ^d	δ 6.48 – 6.41 (m, 1H), 6.41 – 6.34 (m, 1H), 6.27 – 6.02 (m, 3H), 5.45 (dd, <i>J</i> = 14.5, 9.6 Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 5.12 – 5.05 (m, 1H), 5.00 – 4.96 (m, 1H), 4.96 – 4.90 (m, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 4.05 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.76 – 3.68 (m, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 3H), 3.48 – 3.38 (m, 3H), 3.29 – 3.22 (m, 3H), 3.18 – 3.08 (m, 8H), 3.07 – 2.94 (m, 5H), 2.87 – 2.69 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 2H), 2.27 – 2.15 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 2H), 1.99 – 1.78 (m, 6H), 1.75 (s, 3H), 1.71 – 1.47 (m, 12H), 1.47 – 1.35 (m, 2H), 1.34 – 0.89 (m, 11H), 0.89 – 0.53 (m, 14H)。	4.9	1095.8
69 ^d	δ 6.60 – 6.51 (m, 1H), 6.51 – 6.35 (m, 1H), 6.31 – 6.00 (m, 3H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 14.3, 7.9 Hz, 1H), 5.35 – 5.07 (m, 3H), 5.03 – 4.93 (m, 1H), 4.54 – 4.33 (m, 1H), 4.08 – 3.94 (m, 2H), 3.91 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1H), 3.83 – 3.66 (m, 1H), 3.65 – 3.51 (m, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 2H), 3.38 – 3.32 (m, 4H), 3.27 – 3.00 (m, 9H), 3.00 – 2.95 (m, 4H), 2.84 – 2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 2.31 – 2.21 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.06 – 1.81 (m, 6H), 1.78 – 1.46 (m, 16H), 1.46 – 1.20 (m, 6H), 1.19 – 0.91 (m, 11H), 0.91 – 0.57 (m,	8.8	1095.8

[0981]

化合物	NMR ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ^g	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
	11H)。		
70	6.48 – 6.33 (m, 2H), 6.27 – 6.08 (m, 3H), 5.46 (dd, $J = 14.8, 9.5$ Hz, 1H), 5.30 – 5.23 (m, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 2H), 4.59 – 4.51 (m, 1H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.98 – 3.92 (m, 1H), 3.83 – 3.72 (m, 1H), 3.64 – 3.37 (m, 11H), 3.27 – 3.09 (m, 9H), 3.07 – 2.92 (m, 6H), 2.82 – 2.69 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.28 – 2.15 (m, 1H), 2.14 – 1.80 (m, 8H), 1.76 – 1.46 (m, 12H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.34 – 1.19 (m, 4H), 1.19 – 0.91 (m, 9H), 0.91 – 0.53 (m, 14H)。	9.9	1125.8
71	6.94 – 6.62 (m, 2H), 6.55 – 6.26 (m, 3H), 5.94 – 5.70 (m, 1H), 5.63 – 5.47 (m, 2H), 5.47 – 5.34 (m, 1H), 5.31 – 5.19 (m, 1H), 4.89 – 4.78 (m, 1H), 4.38 – 4.17 (m, 3H), 4.15 – 4.02 (m, 1H), 3.94 – 3.81 (m, 3H), 3.81 – 3.73 (m, 4H), 3.73 – 3.62 (m, 4H), 3.51 – 3.37 (m, 7H), 3.39 – 3.20 (m, 7H), 3.19 – 2.89 (m, 2H), 2.73 – 2.38 (m, 1H), 2.35 – 2.09 (m, 6H), 2.09 – 1.74 (m, 15H), 1.74 – 1.47 (m, 6H), 1.47 – 1.19 (m, 9H), 1.19 – 0.83 (m, 14H)。	9.5	1125.8
72	6.96 – 6.34 (m, 2H), 6.31 – 6.07 (m, 3H), 5.47 (dd, $J = 14.6, 9.6$ Hz, 1H), 5.31 – 5.25	11.3	1169.9

化合物	NMR ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) ^g	产率 (%)	[M+NH ₄] ⁺
[0982]	(m, 1H), 5.13 – 5.06 (m, 1H), 5.03 – 4.91 (m, 2H), 4.59 – 4.55 (m, 1H), 4.10 – 3.99 (m, 2H), 3.99 – 3.93 (m, 1H), 3.84 – 3.73 (m, 1H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 10H), 3.46 – 3.39 (m, 3H), 3.26 – 3.09 (m, 9H), 3.08 – 2.98 (m, 2H), 2.98 – 2.95 (m, 4H), 2.84 – 2.69 (m, 1H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.14 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.85 (m, 5H), 1.75 (s, 3H), 1.72 – 1.51 (m, 9H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.35 – 1.20 (m, 4H), 1.20 – 1.10 (m, 2H), 1.10 – 0.92 (m, 7H), 0.92 – 0.72 (m, 13H), 0.65 (q, <i>J</i> = 11.9 Hz, 1H)。		
73	6.59 – 6.52 (m, 1H), 6.50 – 6.33 (m, 1H), 6.28 – 6.01 (m, 3H), 5.67 – 5.42 (m, 1H), 5.29 – 5.06 (m, 3H), 5.04 – 4.92 (m, 1H), 4.61 – 4.50 (m, 2H), 4.10 – 3.90 (m, 3H), 3.89 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.38 (m, 15H), 3.33 – 3.22 (m, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 7H), 3.10 – 2.91 (m, 5H), 2.81 – 2.63 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 1H), 2.43 – 1.81 (m, 9H), 1.81 – 1.47 (m, 16H), 1.46 – 1.19 (m, 3H), 1.19 – 0.90 (m, 8H), 0.90 – 0.54 (m, 14H)。	8.1	1169.9

[0983] 对于表6和表7:^a在0℃ (方法1) 或室温 (方法3和4) 下搅拌的时间。当反应在工作日结束时未完成时, 将反应在20℃下储存过夜, 接着继续在所列温度下搅拌;^b分离的S-异构体含有至多10% C-16R异构体;^c完全转化需要第三次添加FeCl₃溶液。^d在冰浴中冷却反应混合物, 用于第一次添加FeCl₃溶液;^e在C-16处约3:1混合S:R;^f在C-16处约2:3混合S:R;^g实施例中所示的NMR表征数据仅对应于在报告的氘化溶剂条件下观察到的主要平衡形式。

[0984] 可观察到本文所述的化合物在不同细胞或组织类型中的差异性药理学, 此取决于 (1) 这些细胞/组织中FKBP同源物的相对丰度和 (2) 与这些不同FKBP同源物的结合的特异性

(Mol. Cell Biol. (2013) 33:1357-1367)。在以下实施例中各种FKBP同源物。

[0985] 实施例28:

[0986] 用以测定对FKBP12的结合亲和力的SPR测定。

[0987] 使用Biacore 8K或8k+ (Cytiva), 将生物素化avi-FKBP12固定在链霉亲和素芯片 (Cytiva S系列SA) 上。为实现1000RU的固定化水平, 以10 μ l/min的流速历经100秒将2 μ g/ml生物素化avi-FKBP12进样。将雷帕霉素类似物在DMSO中稀释至100 $\times$ 工作浓度。将每种雷帕霉素类似物在50mM HEPES (pH 7.5)、150mM NaCl、2mM MgCl₂、1mM DTT、0.05%吐温-20中进行100倍稀释, 并且制备连续稀释液 (9种浓度, 3倍稀释, 0.08-500nM)。雷帕霉素用作参考样品 (9种浓度, 3倍稀释, 0.02-100nM)。接着以100 μ l/min历经120秒接触时间以递增浓度依序将化合物稀释液进样。持续3600秒监测解离。50mM HEPES (pH 7.5)、150mM NaCl、2mM MgCl₂、1mM DTT、0.05%吐温-20、1%DMSO用作运行缓冲液。将单循环动力学数据相对于1:1结合模型加以拟合以测量缔合速率 k_a (1/Ms)、解离速率 k_d (1/s) 和亲和力 K_d (M)。表8包括所选化合物的FKBP12直接结合 K_d (nM) 值; 其中具有小于0.3nM的FKBP12直接结合 K_d 的化合物以A表示, 具有0.3nM至1.0nM的FKBP12直接结合 K_d 的化合物以B表示, 并且具有大于1.0nM的FKBP12直接结合 K_d 的化合物以C表示。

[0988] 实施例29: 用以测定对FKBP51的结合亲和力的SPR测定。

[0989] 使用Biacore 8K或8k+ (Cytiva), 将生物素化avi-FKBP51固定在链霉亲和素芯片 (Cytiva S系列SA) 上。为实现2000RU的固定化水平, 以10 μ l/min的流速历经360秒将3 μ g/ml生物素化avi-FKBP51进样。将雷帕霉素类似物在DMSO中稀释至100 $\times$ 工作浓度。将每种雷帕霉素类似物在50mM HEPES (pH 7.5)、150mM NaCl、2mM MgCl₂、1mM DTT、0.05%吐温-20中进行100倍稀释, 并且制备连续稀释液 (8种浓度, 3倍稀释, 0.5-1000nM)。雷帕霉素用作参考样品 (8种浓度, 3倍稀释, 0.5-1000nM)。接着以100 μ l/min历经120秒接触时间以递增浓度将化合物稀释液进样, 解离时间为3600秒。50mM HEPES (pH 7.5)、150mM NaCl、2mM MgCl₂、1mM DTT、0.05%吐温-20、1%DMSO用作运行缓冲液。将多循环动力学数据相对于1:1结合模型加以拟合以测量缔合速率 k_a (1/Ms)、解离速率 k_d (1/s) 和亲和力 K_d (M)。

[0990] 表8包括所选化合物的FKBP51直接结合 K_d (nM) 值; 其中具有小于10nM的FKBP51直接结合 K_d 的化合物以A表示, 具有10nM至100nM的FKBP51直接结合 K_d 的化合物以B表示, 并且具有大于100nM的FKBP51直接结合 K_d 的化合物以C表示。

[0991] 实施例30: 用以表征与FKBP12的三元复合物形成的SPR测定。

[0992] 使用Biacore 8K或8k+ (Cytiva), 将生物素化avi-FKBP12固定在链霉亲和素芯片 (Cytiva S系列SA) 上。为实现100RU的固定化水平, 以10 μ l/min的流速历经80秒将0.3 μ g/ml生物素化avi-FKBP12进样。制备FRB的连续稀释液 (12种浓度, 3倍稀释, 0.00011-20 μ M), 并且补充以100nM的雷帕霉素类似物。A-B-A进样模式用于确保用相应雷帕霉素类似物饱和固定化FKBP12。在FRB进样之前历经120秒并且在解离期间历经420秒将100nM相应雷帕霉素类似物的溶液进样。接着历经120秒接触时间以递增浓度将FRB稀释液进样。雷帕霉素用作参考样品。50mM HEPES (pH 7.5)、150mM NaCl、2mM MgCl₂、1mM DTT、0.05%吐温-20、1%DMSO以30 μ l/min的流速用作运行缓冲液。将多循环动力学数据相对于1:1结合模型加以拟合以测量缔合速率 k_a (1/Ms)、解离速率 k_d (1/s) 和亲和力 K_d (M)。在快速缔合和解离的情况下, 遵循质量作用定律的稳态亲和力分析用于测定亲和力 K_d (M)。

[0993] 表9包括所选化合物的FKBP12三元复合物 K_d (nM) 值;其中具有小于300nM的FKBP12三元复合物 K_d 的化合物以A表示,具有300nM至800nM的FKBP12三元复合物 K_d 的化合物以B表示,并且具有大于800nM的FKBP12三元复合物 K_d 的化合物以C表示。

[0994] 实施例31:用以表征与FKBP51的三元复合物形成的SPR测定。

[0995] 使用Biacore 8K或8k+ (Cytiva),将生物素化avi-FKBP51固定在链霉亲和素芯片(Cytiva S系列SA)上。为实现200RU的固定化水平,以10 μ l/min的流速历经150秒将0.6 μ g/ml生物素化avi-FKBP51进样。制备FRB的连续稀释液(12种浓度,3倍稀释,0.00011-20 μ M),并且补充以100nM的雷帕霉素类似物。A-B-A进样模式用于确保用相应雷帕霉素类似物饱和和固定化FKBP12。在FRB进样之前历经120秒并且在解离期间历经420秒将100nM相应雷帕霉素类似物的溶液进样。接着历经20秒接触时间以递增浓度将FRB稀释液进样。雷帕霉素用作参考样品。50mM HEPES (pH 7.5)、150mM NaCl、2mM MgCl₂、1mM DTT、0.05%吐温-20、1%DMSO以30 μ l/min的流速用作运行缓冲液。将多循环动力学数据相对于1:1结合模型加以拟合以测量缔合速率 k_a (1/Ms)、解离速率 k_d (1/s)和亲和力 K_d (M)。在快速缔合和解离的情况下,遵循质量作用定律的稳态亲和力分析用于测定亲和力 K_d (M)。

[0996] 表9包括所选化合物的FKBP51三元复合物 K_d (nM) 值;其中具有小于300nM的FKBP51三元复合物 K_d 的化合物以A表示,具有300nM至800nM的FKBP51三元复合物 K_d 的化合物以B表示,并且具有大于800nM的FKBP51三元复合物 K_d 的化合物以C表示。

[0997] 实施例32:mTORC1抑制、mTORC2抑制、细胞溶解、AlphaLISA实验和数据分析

[0998] 用相应AlphaLISA试剂盒(PerkinElmer Alpha SF UltraTM多路磷酸化(Thr389)/总p70 S6K测定试剂盒(Eu/Tb)和AlphaLISA SF UltraTMp-核糖体蛋白S6(Ser240/244)测定试剂盒),通过分析磷酸化p70 S6激酶(p70S6K pT389)和磷酸化S6核糖体蛋白(pRPS6 pS240/pS244)的磷酸化水平来测定mTORC1抑制。因此,将PC-3细胞于补充以额外5%胎牛血清(FBS;Gibco,目录号10500064)的生长培养基(DMEM:汉姆氏F12基础培养基(CLS Cell Lines Service GmbH,目录号820400a)中以1.20E+06个细胞/毫升铺在96孔Corning透明底部板(目录号3997)上,并且在37℃、5%CO₂下孵育过夜。在次日,将细胞用含有递增化合物浓度(3倍稀释的12个点)的生长培养基处理,并且在37℃、5%CO₂下再孵育24小时,随后进行细胞溶解。

[0999] 用相应AlphaLISA试剂盒(PerkinElmer,Alpha SF UltraTM多路p-AKT1/2/3(Ser473)/总AKT1),通过分析磷酸化AKT(pAKT pS473)的磷酸化水平来测定mTORC2抑制。将PC3细胞于补充以额外10%FBS的测定培养基(DMEM:汉姆氏F12基础培养基(CLS Cell Lines Service GmbH,目录号820400a))中以1.20E+06个细胞/毫升铺在96孔板上,并且在37℃、5%CO₂下孵育过夜。在次日,将细胞用含有递增化合物浓度(3倍稀释的12个点)的测定培养基(10%FBS)处理,并且在37℃、5%CO₂下孵育6小时。此后,吸出培养基,并且将细胞用PBS冲洗。接着,在37℃、5%CO₂下,将细胞用在饥饿培养基(DMEM:汉姆氏F12基础培养基;无FBS)中的化合物稀释液进一步处理18h。接着,临近细胞溶解前,将细胞用12%FBS处理15min。

[1000] 在根据mTORC1和mTORC2方案进行实验之后,将细胞收集在另外富集Roche cOmpleteTM蛋白酶抑制剂混合物(目录号CO-RO)的与AlphaLISA试剂盒一起提供的溶解缓冲液中。因此,使用50 μ L的溶解缓冲液使细胞溶解,并且在振荡下在4℃下孵育60min。在

4000rpm下离心5min之后,根据AlphaLISA制造商的方案进行实验。将十微升的细胞溶解产物与受体混合物混合。在室温下孵育2h之后,添加供体混合物。在室温下额外孵育2小时之后,在具有AlphaPLEX模块的**PHERAstar®**FSX (BMG Labtech) 上读取AlphaLISA信号。基于高对照(与媒介物/DMSO一起孵育的细胞)和低对照(mTORC1:与0.1 μ M雷帕霉素一起孵育的细胞;mTORC2:与1 μ M雷帕霉素一起孵育的细胞),通过ExcelFit标准算法计算抑制百分比。所有IC50实验都采用雷帕霉素和媒介物对照一式三份进行。

[1001] 数据分析

[1002] 通过应用以下方程来计算活性/抑制百分比:

[1003] $\% - \text{活性} = 100 * ((\text{样品} - \text{低对照}) / (\text{高对照} - \text{低对照}))$

[1004] $\% - \text{抑制} = 100 * (1 - ((\text{样品} - \text{低对照}) / (\text{高对照} - \text{低对照})))$

[1005] 样品=在相应化合物浓度下的测定信号(以总蛋白作归一化的磷酸化蛋白)

[1006] 高对照=在媒介物/DMSO存在下的测定信号

[1007] 低对照=在0.1 μ M(mTORC1)或1 μ M雷帕霉素(mTORC2)存在下的测定信号细胞

[1008] 通过ExcelFit标准算法计算EC50值。所有IC50实验都采用雷帕霉素和媒介物对照一式三份进行(每个板六个高/低对照)。

[1009] 表10包括如通过由所选化合物对p70S6K pT389水平的抑制来度量的针对mTORC1的IC₅₀(nM)值;其中具有<0.1nM的针对mTORC1的IC₅₀的化合物以A表示,具有0.1nM至0.8nM的针对mTORC1的IC₅₀的化合物以B表示,并且具有大于0.8的针对mTORC1的IC₅₀的化合物以C表示。表10还包括在1 μ M下的mTORC2抑制%。对于mTORC2:A:在1微体积摩尔浓度(μ M)下, $\leq$ 20%抑制,B:在1 μ M下,>20%并且小于40%抑制,C:在1 μ M下, $\geq$ 40%并且小于60%抑制,D:在1 μ M下, $\geq$ 60%抑制。

[1010] 表8:FKBP12和FKBP51直接结合K_d值

[1011]

化合物	FKBP12 K _d (nM)	FKBP51 K _d (nM)
1	C	B
2	A	B
3	B	C
4	A	B
5	A	B
6	A	A
7	A	B
8	A	B
9	A	A
10	B	B
11	B	B
12	B	B
13	A	B
14	B	B
15	A	B
16	A	B
17	A	B
18	B	B
19	B	C
20	A	C
21	A	B
22	A	C
23	A	B
24	A	B
25	A	B
26	A	C
27	A	B

[1012]

化合物	FKBP12 K _d (nM)	FKBP51 K _d (nM)
28	A	B
29	A	C
30	A	B
31	A	B
32	A	B
33	A	B
34	A	B
35	A	A
36	A	C
37	C	
38	B	B
39	B	C
40	C	C
41	B	C
42	C	C
43	C	C
44	C	C
45	C	C
46	C	C
47	C	C
48	C	C
49	A	C
50	C	C
51	C	C
52	B	C
53	B	C
54	C	C

[1013]

化合物	FKBP12 K _d (nM)	FKBP51 K _d (nM)
55	A	C
56	A	C
57	C	B
58	B	
59	A	B
60	C	C
61	A	C
62	C	C
63	C	
64	B	C
65	A	B
66	B	B
67	A	B
68	A	B
69	B	B
雷帕霉素	A	A

[1014] 表9:FKBP12和FKBP51三元复合物形成K_d值

[1015]

化合物编号	FKBP12 三元复合物 K _d (nM)	FKBP51 三元复合物 K _d (nM)
1	B	A
2	A	B
3	C	C
4	A	B
5	C	C
6	C	C

[1016]

化合物编号	FKBP12 三元复合物 K_d (nM)	FKBP51 三元复合物 K_d (nM)
7	A	B
8	B	B
9	A	A
10	B	B
11	B	B
12	B	B
13	B	C
14	C	C
15	A	C
16	B	C
17	B	C
18	B	B
19	C	C
20	B	C
21	C	C
22	C	C
23	C	C
24	B	B
25	B	C
26	C	C
27	C	C
28	C	C
29	C	C
30	C	C
31	C	C
32	B	C
33	C	C

[1017]

化合物编号	FKBP12 三元复合物 K_d (nM)	FKBP51 三元复合物 K_d (nM)
34	C	C
35	C	C
36	B	C
37	B	C
38	C	C
39	B	C
40	B	C
41	C	C
42	B	C
43	A	A
44	A	C
45	A	A
46	B	B
47	A	C
48	B	C
49	B	C
50	B	C
51	B	C
52	A	C
53	A	C
54	A	C
55	B	C
56	B	C
57	B	C
58	B	A
59	A	B
60	A	C

[1018]

化合物编号	FKBP12 三元复合物 K_d (nM)	FKBP51 三元复合物 K_d (nM)
61	A	C
62	A	C
63	B	C
64	A	A
65	B	C
66	C	C
67	B	C
68	A	C
69	B	C

[1019] 表10:mTORC 1和mTORC 2

[1020]

化合物	mTORC1 IC50 (nM)	在 1 uM 下的 mTORC2 抑制%
1	B	A
2	A	A
3	C	A
4	A	A
5	B	A
6	B	A
7	B	B
8	B	B
9	A	C
10	B	A
11	B	A
12	C	A
13	B	A
14	C	A

[1021]

化合物	mTORC1 IC50 (nM)	在 1 uM 下的 mTORC2 抑制%
15	B	A
16	B	B
17	B	A
18	B	A
19	C	B
20	B	B
21	C	A
22	B	A
23	C	A
24	B	A
25	B	A
26	C	A
27	C	A
28	B	B
29	C	A
30	C	A
31	B	A
32	B	A
33	C	A
34	C	A
35	C	A
36	B	B
37	C	B
38	B	A
39	B	B
40	B	A

[1022]

化合物	mTORC1 IC50 (nM)	在 1 uM 下的 mTORC2 抑制%
41	C	A
42	C	A
43	C	C
44	B	C
45	C	B
46	B	B
47	C	B
48	C	A
49	C	B
50	C	B
51	C	A
52	B	B
53	B	C
54	B	B
55	B	B
56	B	C
57	C	B
58	C	B
59	A	D
60	B	B
61	A	B
62	C	C
63	C	C
64	B	C
65	B	A
66	B	A
67	B	B

[1023]

化合物	mTORC1 IC50 (nM)	在 1 uM 下的 mTORC2 抑制%
68	A	C
69	B	B
雷帕 霉素	A	D