



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109069461 A

(43)申请公布日 2018.12.21

(21)申请号 201780011433.9

(74)专利代理机构 隆天知识产权代理有限公司
72003

(22)申请日 2017.01.11

代理人 吴小瑛

(30)优先权数据

62/277,260 2016.01.11 US

62/332,963 2016.05.06 US

(51)Int.Cl.

A61K 31/195(2006.01)

A61K 45/06(2006.01)

A61K 31/197(2006.01)

A61K 31/7068(2006.01)

A61K 31/513(2006.01)

A61K 48/00(2006.01)

C07K 16/18(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.08.15

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2017/012906 2017.01.11

(87)PCT国际申请的公布数据
W02017/123568 EN 2017.07.20

(71)申请人 洛克菲勒大学
地址 美国纽约

(72)发明人 S·塔瓦佐伊 M·塔瓦佐伊

权利要求书7页 说明书150页 附图11页

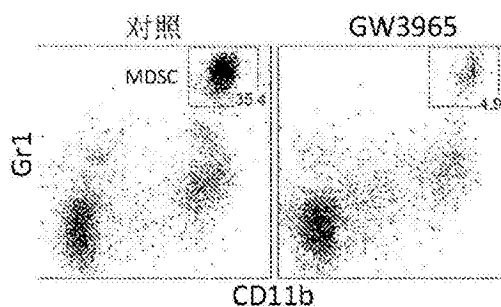
(54)发明名称

与髓源性抑制细胞相关的病症的治疗方法

(57)摘要

本发明的特征在于治疗与髓源性抑制细胞水平增加有关的病症的方法,所述病症例如癌症或感染。本公开还提供了治疗癌症的方法,包括LXR β 激动剂和免疫疗法的组合,所述免疫疗法例如PD1抑制剂、PDL1抑制剂以及过继性T细胞转移疗法。

肿瘤浸润的MDSC
B16F10 +/- GW3965



1. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括:
 - (a) 测定所述受试者中髓源性抑制细胞的水平和/或活化的T细胞的水平;和
 - (b) 如果髓源性抑制细胞的水平大于预定水平和/或活化的T细胞的水平小于预定水平,则向所述受试者施用有效量的LXR β 激动剂。
2. 根据权利要求1所述的方法,其中步骤(b)进一步包括向所述受试者施用免疫疗法。
3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述免疫疗法与所述LXR β 激动剂同时施用。
4. 根据权利要求2所述的方法,其中所述免疫疗法在所述LXR β 激动剂之前施用。
5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述免疫疗法在所述LXR β 激动剂之后施用。
6. 根据权利要求1至5中任一项所述的方法,其中所述活化的T细胞为CD8 $^{+}$ T细胞。
7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述髓源性抑制细胞的水平和/或活化的T细胞的水平是在肿瘤微环境中测定的。
8. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述髓源性抑制细胞的水平和/或活化的T细胞的水平是全身性地测定的。
9. 根据权利要求1至8中任一项所述的方法,其中在步骤(a)之前所述受试者尚未预先施用过免疫疗法。
10. 一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括:
 - (a) 向所述受试者施用有效量的LXR β 激动剂,而不同时施用免疫疗法;和
 - (b) 在开始步骤(a)的2至10天内向所述受试者施用有效量的免疫疗法。
11. 一种治疗受试者的癌症的方法,其中所述受试者具有受损的免疫系统,所述方法包括向所述受试者施用有效量的LXR β 激动剂。
12. 根据权利要求11所述的方法,其中所述受试者具有降低的ApoE、LRP8及/或LXR β 水平。
13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述受试者在肿瘤微环境中具有降低的ApoE、LRP8及/或LXR β 水平。
14. 根据权利要求12或13所述的方法,其中所述受试者全身性地具有降低的ApoE、LRP8及/或LXR β 水平。
15. 一种治疗受试者的癌症的方法,其中所述受试者具有升高的髓源性抑制细胞水平,所述方法包括施用有效量的LXR β 激动剂。
16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述受试者在肿瘤微环境中具有升高的髓源性抑制细胞水平。
17. 根据权利要求15或16所述的方法,其中所述受试者全身性地具有升高的髓源性抑制细胞水平。
18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述癌症对先前施用的免疫疗法无应答。
19. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中所述癌症对免疫疗法具有耐受性。
20. 一种治疗受试者的对免疫疗法无应答的癌症的方法,所述方法包括将有效量的LXR β 激动剂与免疫疗法联合施用于所述受试者。
21. 一种治疗受试者的对免疫疗法具有耐受性的癌症的方法,所述方法包括将有效量的LXR β 激动剂与免疫疗法联合施用于所述受试者。

22. 根据权利要求2至21中任一项所述的方法, 其中所述免疫疗法为CTLA-4抑制剂、PD1抑制剂、PDL1抑制剂或过继性T-细胞转移疗法。

23. 根据权利要求1至22中任一项所述的方法, 其中所述方法进一步包括向所述受试者施用另外的抗癌疗法。

24. 根据权利要求23所述的方法, 其中所述另外的抗癌疗法是抗增殖剂。

25. 一种治疗受试者的感染的方法, 其中所述受试者具有升高水平的髓源性抑制细胞, 所述方法包括施用有效量的LXR β 激动剂。

26. 根据权利要求25所述的方法, 其中所述感染是细菌感染、病毒感染或寄生虫感染。

27. 根据权利要求25或26所述的方法, 其中所述方法进一步包括向所述受试者施用抗感染剂。

28. 根据权利要求1至9、15至19或25至27中任一项所述的方法, 其中所述髓源性抑制细胞为单核细胞型髓源性抑制细胞和/或粒细胞型髓源性抑制细胞。

29. 根据权利要求1至9、15至19或25至28中任一项所述的方法, 其中所述髓源性抑制细胞为循环髓源性抑制细胞。

30. 根据权利要求1至9、15至19或25至29中任一项所述的方法, 其中所述髓源性抑制细胞在细胞表面上表达CD11b (+)、Lin (-)、HLA-DR (低/-) 及/或CD14 (+)。

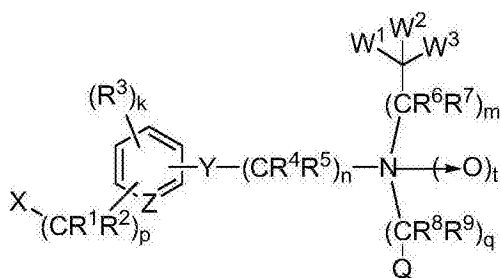
31. 根据权利要求30所述的方法, 其中所述髓源性抑制细胞在细胞表面上表达CD11b (+)、Lin (-)、HLA-DR (低/-) 以及CD14 (+)。

32. 根据权利要求1至9、15至19或25至29中任一项所述的方法, 其中所述髓源性抑制细胞在细胞表面上表达CD11b (+)、Lin (-)、HLA-DR (低/-) 及/或CD15 (+)。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述髓源性抑制细胞在细胞表面上表达CD11b (+)、Lin (-)、HLA-DR (低/-) 以及CD15 (+)。

34. 根据权利要求1至33中任一项所述的方法, 其中所述LXR β 激动剂对LXR β 的选择性高于LXR α 。

35. 根据权利要求1至34中任一项所述的方法, 其中所述LXR β 激动剂具有式III的结构:



式 III

其中:

X选自氢、C₁-C₈烷基、卤素、-OR¹⁰、-NR¹⁰R¹¹、硝基、氰基、-COOR¹⁰或-COR¹⁰。

Z为CH、CR³或N, 其中当Z为CH或CR³时, k为0至4, t为0或1, 并且当Z为N时, k为0至3, t为0;

Y选自-O-、-S-、-N(R¹²)-以及-C(R⁴)(R⁵)-;

W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基以及Het, 其中所述C₁-C₈烷基、C₃-C₈环烷基、Ar以及Het任选地未被取代或被独立选自以下的一个或多个基团取代: 卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-

CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代；

W²选自H、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar以及-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代，并且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar以及-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar以及Het部分任选地未被取代或被独立选自以下的一个或多个基团取代：卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代；

W³选自由以下组成的群组：H、卤素、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar以及-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代；

Q选自C₃-C₈环烷基、Ar以及Het；其中所述C₃-C₈环烷基、Ar以及Het任选地未被取代或被独立地选自以下的一个或多个基团取代：卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵，其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代；

p为0至8；

n为2至8；

m为0或1；

q为0或1；

t为0或1；

R¹和R²各自独立地选自H、卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₁-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar以及-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基，或者R¹和R²与他们连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环，其中所述杂环含有一个或多个选自N、O以及S的杂原子，其中所述C₁-C₆烷基中的任一个任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代；

R^3 各自相同或不同并且独立地选自卤素、氰基、硝基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 $-C_0$ - C_6 烷基-Ar、 $-C_0$ - C_6 烷基-Het、 $-C_0$ - C_6 烷基- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_6 烷基- CO_2R^{12} 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $(O)SR^{12}$ 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $CONR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0$ - C_6 烷基- COR^{15} 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0$ - C_6 烷基- SR^{12} 、 $-C_0$ - C_6 烷基- OR^{12} 、 $-C_0$ - C_6 烷基- SO_3H 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $SO_2NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0$ - C_6 烷基- SO_2R^{12} 、 $-C_0$ - C_6 烷基- SOR^{15} 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $OCOR^{15}$ 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $OC(O)NR^{13}R^{14}$ 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $OC(O)OR^{15}$ 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $NR^{13}C(O)OR^{15}$ 、 $-C_0$ - C_6 烷基- $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ 以及 $-C_0$ - C_6 烷基- $NR^{13}COR^{15}$ ，其中所述 C_1 - C_6 烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代；

R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 $-C_0$ - C_6 烷基-Het、 $-C_0$ - C_6 烷基-Ar以及 $-C_0$ - C_6 烷基- C_3 - C_7 环烷基；

R^6 和 R^7 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 $-C_0$ - C_6 烷基-Het、 $-C_0$ - C_6 烷基-Ar以及 $-C_0$ - C_6 烷基- C_3 - C_7 环烷基；

R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 $-C_0$ - C_6 烷基-Het、 $-C_0$ - C_6 烷基-Ar以及 $-C_0$ - C_6 烷基- C_3 - C_7 环烷基；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 烯基、 C_3 - C_{12} 炔基、 $-C_0$ - C_8 烷基-Ar、 $-C_0$ - C_8 烷基-Het、 $-C_0$ - C_8 烷基- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_8 烷基-O-Ar、 $-C_0$ - C_8 烷基-O-Het、 $-C_0$ - C_8 烷基-O- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_8 烷基-S(O)_x- C_0 - C_6 烷基、 $-C_0$ - C_8 烷基-S(O)_x-Ar、 $-C_0$ - C_8 烷基-S(O)_x-Het、 $-C_0$ - C_8 烷基-S(O)_x- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_8 烷基-NH-Ar、 $-C_0$ - C_8 烷基-NH-Het、 $-C_0$ - C_8 烷基-NH- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_8 烷基-N(C_1 - C_4 烷基)-Ar、 $-C_0$ - C_8 烷基-N(C_1 - C_4 烷基)-Het、 $-C_0$ - C_8 烷基-N(C_1 - C_4 烷基)- C_3 - C_7 环烷基、 $-C_0$ - C_8 烷基-Ar、 $-C_0$ - C_8 烷基-Het以及 $-C_0$ - C_8 烷基- C_3 - C_7 环烷基，其中x为0、1或2，或者 R^{10} 和 R^{11} 与他们连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选含有一个或多个另外的选自N、O以及S的杂原子，其中所述 C_1 - C_{12} 烷基、 C_3 - C_{12} 烯基或 C_3 - C_{12} 炔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、-SH、-NH₂、-NH(未取代的 C_1 - C_6 烷基)、-N(未取代的 C_1 - C_6 烷基)(未取代的 C_1 - C_6 烷基)、未取代的- OC_1 - C_6 烷基、- CO_2H 、- CO_2 (未取代的 C_1 - C_6 烷基)、-CONH₂、-CONH(未取代的 C_1 - C_6 烷基)、-CON(未取代的 C_1 - C_6 烷基)(未取代的 C_1 - C_6 烷基)、-SO₃H、-SO₂NH₂、-SO₂NH(未取代的 C_1 - C_6 烷基)以及-SO₂N(未取代的 C_1 - C_6 烷基)(未取代的 C_1 - C_6 烷基)；

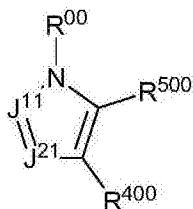
R^{12} 选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 $-C_0$ - C_6 烷基-Ar、 $-C_0$ - C_6 烷基-Het以及 $-C_0$ - C_6 烷基- C_3 - C_7 环烷基；

每个 R^{13} 和每个 R^{14} 独立地选自H、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 $-C_0$ - C_6 烷基-Ar、 $-C_0$ - C_6 烷基-Het以及 $-C_0$ - C_6 烷基- C_3 - C_7 环烷基，或者 R^{13} 和 R^{14} 与他们连接的氮一起形成4-7元杂环，其任选地含有一个或多个另外的选自N、O以及S的杂原子；以及

R^{15} 选自 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_6 烯基、 C_3 - C_6 炔基、 $-C_0$ - C_6 烷基-Ar、 $-C_0$ - C_6 烷基-Het以及 $-C_0$ - C_6 烷基- C_3 - C_7 环烷基；

或其药学上可接受的盐。

36. 根据权利要求1至34中任一项所述的方法，其中所述LXR β 激动剂具有式II的结构：



式 IV

或其药学上可接受的盐,其中:

J^{11} 为 $-N=$, J^{21} 为 $-CR^{300}-$,或者 J^{11} 为 $-CR^{200}-$, J^{21} 为 $=N-$;

R^{00} 为 G^1 、 G^{21} 或 R^N ;

R^{200} 为 G^1 、 G^{21} 或 R^C ;

R^{300} 和 R^{400} 独立地为 R^C 或 Q ,条件是 R^{300} 、 R^{400} 以及 R^{500} 中的一个且仅有一个为 Q ;

Q 为 C_{3-6} 环烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被1至4个 R^Q 取代,或者 Q 为 $-X-Y-Z$;其中 R^Q 各自独立地为芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氧基烷基、芳基 C_0-C_6 烷基羧基、 $C(R^{110})=C(R^{110})-COOH$ 、氧代、 $=S$ 、 $-Z$ 、 $-Y'-Z$ 或 $-X-Y-Z$,其中 R^Q 各自任选地被1至4个 R^{80} 取代;

R^{500} 为 G^1 、 G^{21} 、 Q 或 R^C ;条件是 R^{00} 、 R^{200} 以及 R^{500} 中仅有一个为 G^1 ,并且 R^{00} 、 $N=$ 以及 R^{500} 中仅有一个为 G^{21} ;

G^{21} 为 $-J^0-K^0$,其中 J^0 和 K^0 独立地为芳基或杂芳基,其各自任选地被一至四个 R^K 基团取代; R^K 各自独立地为氢、卤素、 $CR^{110}=CR^{110}COOR^{110}$ 、硝基、 $-Z$ 、 $-Y-Z$ 或 $-X-Y-Z$;

G^1 为 $-L^{10}-R$,其中 L^{10} 为键、 L^{50} 、 L^{60} 、 $-L^{50}-L^{60}-L^{50}-$ 或 $-L^{60}-L^{50}-L^{50}-$,其中

L^{50} 各自独立地为 $-[C(R^{150})_2]_m-$;

L^{60} 各自独立地为 $-CS-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CON(R^{110})-$ 、 $-CONR^{110}N(R^{110})-$ 、 $-C(=NR^{110})-$ 、 $-C(NOR^{110})-$ 、 $-C(=N-N(R^{110})_2)-$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基-或-杂环基-,其中所述环烷基或杂环基任选地被1至4个 R^{140} 基团取代;或者

L^{60} 各自独立地为 C_2-C_6 烷二基,其中所述烷二基链任选地被下列中断:

$-C(R^{100})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_z-$ 、 $-C(R^{110})C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_zNR^{110}-$ 、 $-CC-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^O)CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-CON(R^{110})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})$;

R 为芳基、杂环基、杂芳基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基,其中 R 任选地被1至4个 R^A 取代,其中 R^A 各自独立地为卤素、硝基、杂环基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 $(C_3-C_8$ 环烷基) $-C_1-C_6$ 烷基-、 $(C_3-C_8$ 环烯基) $-C_1-C_6$ 烷基-、 $(C_3-C_8$ 环烷基) $-C_1C_6$ 烯基-、芳基烷基、芳基氧基、芳基 C_1-6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 SO_2R^{110} 、 OR^{110} 、 SR^{110} 、 N_3 、 SOR^{110} 、 COR^{110} 、 $SO_2N(R^{110})_2$ 、 $SO_2NR^{110}COR^{110}$ 、 $C\equiv N$ 、 $C(O)OR^{110}$ 、 $CON(R^{110})_2$ 、 $-CON(R^{110})OR^{110}$ 、 $OCON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COR^{110}$ 、 $NR^{110}CON(R^{110})_2$ 、 $NR^{110}COOR^{110}$ 、 $-C(=N-OH)R^{110}$ 、 $-C(=S)N(R^{110})_2$ 、 $-S(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-S(=O)OR^{110}$ 、 $-N(R^{110})S(=O)_2R^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})N(R^{110})_2$ 、 $-OC(=O)-R^{110}$ 、 $-OC(=O)-OR^{110}$ 或 $N(R^{110})_2$,其中 R^A 各自任选地被1至4个选自以下的基团取代: $-$ 卤素、 $-C_1-C_6$ 烷基、芳基氧基、 C_0-6 烷基 SO_2R^{110} 、 C_0-6 烷基 $COOR^{110}$ 、 C_1-6 烷氧基芳基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-OR^{110}$ 、 $-SR^{110}$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-COR^{110}$ 、 $-SO_2N(R^{110})_2$ 、 $-SO_2NR^{110}COR^{110}$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-C(O)OR^{110}$ 、 $-CON(R^{110})_2$ 、 $-CON(R^{110})OR^{110}$ 、 $-OCON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COR^{110}$ 、 $-NR^{110}CON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COOR^{110}$ 或 $-N(R^{110})_2$;

R^N 为 $-L^{31}-R^{60}$,其中 L^{31} 为键、 $-X^3(CH_2)_n-X^3-$ 、 $-(CH_2)_m-X^3-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_{1+w}-Y^3-(CH_2)_w-$,其中 w 各自独立地为0至5;并且 X^3 各自独立地为键、 $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^{100}-$ 、 $-C(=N)(R^{100})-$ 、 $-C(=N-OR^{110})-$ 、 $-C[=N-N(R^{110})_2]$ 、 $-CO_2-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{110})-$;以及

Y^3 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{70}-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{110})CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 $-NR^{100}CONR^{100}-$ 、 $-N(R^{110})SO_2-$ 或 $-NR^{100}CSNR^{100}-$;

或者 L^{31} 为 C_{2-6} 烷二基链,其中所述烷二基链任选地被下列中断: $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-CON(R^{100})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{110})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})$;以及

R^{60} 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、芳基、 C_3-C_8 环烷基、杂芳基、杂环基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-N(R^{110})_2$ 、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{110})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{110})N(R^{110})_2$ 或 $-C(=O)N(R^{110})(OR^{110})$,其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选地被1至4个 R^{60a} 取代,其中

R^{60a} 各自独立地为 $-Z$ 、 $-Y'-Z$ 或 $-X-Y-Z$;

R^C 各自独立地为 $-L^{30}-R^{70}$,其中

L^{30} 各自独立地为键或 $-(CH_2)_m-V^{10}-(CH_2)_n-$,其中

V^{10} 为 $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^{100}-$ 、 $-C(=N-R^{110})-$ 、 $-C(=N-OR^{110})-$ 、 $-C[=N-N(R^{110})_2]$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{100})-$ 、 $-NR^{100}CONR^{100}-$ 、 $-NR^{100}CSNR^{100}-$ 、 C_3-C_6 环烷基或 C_3-C_6 环卤代烷基;或者 L^{30} 各自独立地为 C_2-C_6 烷二基,其中所述烷二基链任选地被下列中断: $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-NR^{110}-$ 、 $-CON(R^{100})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-O(C=O)N(R^{100})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})-$;

R^{70} 各自独立地为氢、卤素、硝基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-Z$ 、 $-Y-Z$ 或 $-X-YZ$,

其中所述芳基、杂芳基以及杂环基各自任选地被1至4个 R^{70a} 取代,其中 R^{70a} 各自独立地为芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氧基烷基、芳基 C_0-C_6 烷基羧基、 $C(R^{110})=C(R^{110})COOH$ 、氧代、 $-Z$ 、 $-Y'-Z$ 或 $-X-Y-Z$,其中 R^{70a} 各自任选地被1至4个 R^{80} 取代,并且其中 R^{80} 各自独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷基、 C_1-C_8 卤代烷基(OR^{110})、 C_0-C_6 烷基 OR^{110} 、 C_0-C_6 烷基 $CON(R^{110})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 COR^{110} 、 C_0-C_6 烷基 $COOR^{110}$ 或 C_0-C_6 烷基 SO_2R^{110} ;

R^{100} 各自独立地为 $-R^{110}$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-CO_2R^{110}$ 或 $-SO_2R^{110}$;

R^{110} 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 $-C_1-C_6$ 卤代烷基或 $-N(R^{12})_2$,其中 R^{110} 中的任一个任选地被1至4个 R^{120} 基取代;

R^{120} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、氧代、 $-B(OR^{130})$ 、 C_0-C_6 烷基 $N(R^{13})_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $(C_0-C_6$ 烷基) $C=O(OR^{130})$ 、 C_0-C_6 烷基 OR^{130} 、 C_0-C_6 烷基 COR^{130} 、 C_0-C_6 烷基 SO_2R^{130} 、 C_0-C_6 烷基 $CON(R^{13})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 $CONR^{130}OR^{130}$ 、 C_0-C_6 烷基 $SO_2N(R^{130})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 SR^{130} 、 C_0-C_6 卤代烷基 OR^{130} 、 C_0-C_6 烷基 CN 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $N(R^{13})_2$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{13}$ 或 $-OC_0-C_6$ 烷基 $COOR^{130}$;

R^{130} 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

R^{140} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_0 - C_6 烷基CON(R^{110})₂、 C_0 - C_6 烷基CONR¹¹⁰ R^{10} 、 C_0 - C_6 烷基OR¹¹⁰或 C_0 - C_6 烷基COOR¹¹⁰;以及

R^{150} 各自独立地为氢、卤素、OR¹³⁰、(C_1 - C_6) 烷基或(C_1 - C_6) 卤代烷基,其中

烷基各自任选地被至少一个基团取代,所述基团各自独立地为卤素、氰基、硝基、叠氮基、OR¹³⁰、C(O)R¹³⁰、C(O)OR¹³⁰C(O)N(R¹³⁰)₂、N(R¹³⁰)₂、N(R¹³⁰)C(O)R¹³⁰、N(R¹³⁰)S(O)₂R¹³⁰、-OC(O)OR¹³⁰、OC(O)N(R¹³⁰)₂、N(R¹³⁰)C(O)OR¹³⁰、N(R¹³⁰)C(O)N(R¹³⁰)、SR¹³⁰、S(O)R¹³⁰、S(O)₂R'或S(O)₂N(R¹³⁰)₂;或者两个 R^{150} (与相同或不同原子键合)可以一起形成 C_3 - C_6 环烷基;

X各自独立地为-O-、-S-或-N(R^{100})-;

Y各自独立地为-[C(R^{150})₂]_p-或- C_2 - C_6 烯基,其中p为1、2、3、4、5或6;

Y'各自独立地为-[C(R^{150})₂]_p-、- C_2 - C_6 烯基 C_3 - C_8 环烷基或杂环基,其中所述环烷基或杂环基任选地被1至3个Z基团取代;

Z各自独立地为-H、卤素、-OR¹¹⁰、-SR¹¹⁰、-C(=O)R¹¹⁰、-C(=O)OR¹¹⁰、-C(=O)N(R¹¹⁰)₂、-N(R¹⁰⁰)₂、-N₃、-NO₂、-C(=N-OH)R¹¹⁰、-C(=S)N(R¹¹⁰)₂、-CN、-S(=O)R¹¹⁰、-S(=O)N(R¹¹⁰)₂、-S(=O)OR¹¹⁰、-S(=O)₂R¹¹⁰、S(=O)₂N(R¹¹⁰)₂、-NR¹¹⁰COR¹¹⁰、-N(R¹¹⁰)C(=O)N(R¹¹⁰)₂、-N(R¹¹⁰)COOR¹¹⁰、-N(R¹¹⁰)S(=O)₂R¹¹⁰、-C(=O)N(R¹¹⁰)N(R¹¹⁰)₂、-C(=O)N(R¹¹⁰)(OR¹¹⁰)、-OC(=O)-R¹¹⁰、-OC(=O)-OR¹¹⁰或-OC(=O)-N(R¹¹⁰)₂;以及

m和n各自独立地为0、1、2、3、4、5或6。

37. 根据权利要求1至35中任一项所述的方法,其中所述LXRB激动剂为化合物682、化合物692、化合物705、化合物718或化合物719,或其药学上可接受的盐。

与髓源性抑制细胞相关的病症的治疗方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 根据美国法典第35章第119条e款,本申请要求2016年1月11日提交的美国临时申请第62/277,260号和2016年5月6日提交的美国临时申请第62/332,963号的权益,其内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 髓源性抑制细胞(MDSC)是由髓系祖细胞和未成熟巨噬细胞、未成熟粒细胞以及未成熟树突细胞组成的骨髓来源细胞的异质群体。MDSC以活化状态存在,其特征在于活性氧物种、活性氮物种以及精氨酸酶的产生增加。已发现MDSC是包括T细胞增殖和T细胞活化在内的各种T细胞功能的抑制剂。小鼠中MDSC的表型包括 $CD11b^{+}Gr1^{+}$ 、 $CD11b^{+}Ly6G^{+}Ly6C^{-}$ 以及 $CD11b^{+}Ly6C^{+}Ly6G^{-}$ 。在人类中,MDSC的表型包括 $Lin^{-}HLA^{-}DR^{-}CD3^{+}$ 和 $CD11b^{+}CD14^{-}CD33^{+}$ 。已经证明了MDSC水平在几种癌症和感染类型中增加。已经进一步证明MDSC水平的增加可能导致对免疫疗法如PD1抑制剂、PDL1抑制剂以及过继性T细胞转移疗法的反应性降低。例如,如Weber等人《癌症免疫学研究(Cancer Immunol.Res.)》2016 4(4):345-353所述,高水平的髓源性抑制细胞(MDSC)与使用伊匹单抗后进展的纳武单抗治疗的患者的低生存率相关。因此,需要开发能够降低患者中MDSC水平以治疗癌症和/或增加癌症对免疫疗法的应答的疗法。

发明内容

[0004] 本发明的特征在于通过施用LXR β 激动剂治疗与MDSC相关的病症(例如癌症或感染)的方法。在一些实施方案中,所述LXR β 激动剂与第二药剂组合施用以治疗疾病(例如抗癌剂或抗感染剂)。发明人已经发现LXR β 激动剂能够降低受试者中的MDSC水平,例如具有升高水平的受试者,如患有癌症或细菌、病毒或真菌感染的受试者。MDSC水平的降低可允许受试者免疫系统更有效地抵抗癌症或感染和/或增加施用于受试者的治疗的效力,例如癌症的免疫疗法治疗。

[0005] 因此,在一个方面,本发明的特征在于治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括:(a)测定受试者中髓源性抑制细胞(例如,单核细胞型髓源性抑制细胞和/或粒细胞型髓源性抑制细胞(monocytic and/or granulocytic myeloid derived suppressor cells))的水平和/或活化的T细胞的水平;和(b)如果髓源性抑制细胞的水平大于预定水平(例如,来自未患有癌症的受试者的样品中的水平)和/或活化的T细胞的水平小于预定水平(例如来自未患有癌症的受试者的样品中的水平),则向受试者施用有效量的LXR β 激动剂。

[0006] 在某些实施方案中,步骤(b)进一步包括向受试者施用免疫疗法(例如,抗体,如抗PD1或抗PDL1抗体或过继性T细胞转移疗法)。在一些实施方案中,与LXR β 激动剂同时施用免疫疗法。在一些实施方案中,在LXR β 激动剂之前(例如,至少一天、至少两天、至少三天、至少一周、至少两周前)施用免疫疗法。在一些实施方案中,在开始LXR β 激动剂疗法之后(例如,至少一天、至少两天、至少三天、至少一周、至少两周后)施用免疫疗法。

[0007] 在本发明任何方法的具体实施方案中,活化的T细胞是CD8+T细胞。

[0008] 在本发明任何方法的一些实施方案中,在肿瘤微环境中测定(例如通过测定肿瘤样品如来自活组织检查的肿瘤样品的水平)髓源性抑制细胞的水平和/或活化的T细胞的水平。在本发明任何方法的一些实施方案中,全身性地测定(例如,通过测定血浆样品的水平)髓源性抑制细胞的水平和/或活化的T细胞的水平。在本发明任何方法的一些实施方案中,髓源性抑制细胞是单核细胞型髓源性抑制细胞(例如,循环单核细胞型髓源性抑制细胞)。在本发明任何方法的一些实施方案中,髓源性抑制细胞是粒细胞型髓源性抑制细胞。在本发明任何方法的一些实施方案中,髓源性抑制细胞在其表面上表达 CD11b(+)、Lin(-)、HLA-DR(低/-)及/或CD14(+).在本发明任何方法的一些实施方案中,髓源性抑制细胞在其表面上表达CD11b(+)、Lin(-)、HLA-DR(低/-)以及CD14(+).在本发明任何方法的一些实施方案中,髓源性抑制细胞在其表面上表达CD11b(+)、Lin(-)、HLA-DR(低/-)及/或CD15(+).在本发明任何方法的一些实施方案中,髓源性抑制细胞在其表面上表达CD11b(+)、Lin(-)、HLA-DR(低/-)以及CD15(+).在本发明任何方法的一些实施方案中,髓源性抑制细胞是本领域已知的任何细胞,例如在Talmadge等人《自然癌症综述(Nat.Rev.Cancer)》2013 13(10): 739-752中描述的那些。

[0009] 在本发明任何方法的某些实施方案中,在步骤(a)之前所述受试者尚未预先施用过免疫疗法。

[0010] 在本发明任何方法的一些实施方案中,在随后用免疫疗法治疗之前向受试者施用LXRβ激动剂可以通过降低受试者中可限制免疫疗法有效性的MDSC(例如单核细胞型 MDSC和/或粒细胞型MDSC)水平,来增加癌症对免疫疗法的应答。

[0011] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括:(a)向受试者施用有效量的LXRβ激动剂,而不同时施用免疫疗法;和(b)在开始步骤(a)的 2至10天内(例如2天内、3天内、4天内、5天内、6天内、7天内、8天内、9天内、10天内)向受试者施用有效量的免疫疗法。

[0012] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的癌症的方法,其中所述受试者具有受损的免疫系统(例如,所述受试者已被确定具有降低的活化的T细胞水平或增加的MDSC(例如单核细胞型MDSC和/或粒细胞型MDSC)水平,或者基于所述受试者的病史如先前的治疗史,所述受试者可能具有降低的免疫应答),所述方法包括向受试者施用有效量的LXRβ激动剂。在一些实施方案中,与预定的参考值(例如,来自健康受试者的样品的值)相比,所述受试者具有降低的ApoE、LRP1、LRP8及/或LXRβ水平(例如,在肿瘤微环境中,或全身性地,包括免疫细胞)。

[0013] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的癌症的方法,其中所述受试者具有升高的髓源性抑制细胞水平(例如,在肿瘤微环境中或全身性地)(例如,与参考例如来自健康受试者的样品中的水平,或者表明对免疫疗法的应答可能性增加的水平相比,所述受试者的水平升高约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约 90%、约95%、约100%、约150%、约200%、约300%、约400%、约500%或更多;大于约10%、约15%、约20%、约50%、约75%、约100%或约200%的增加或减少),所述髓源性抑制细胞例如为单核细胞型髓源性抑制性细胞和/或粒细胞型髓源性抑制性细胞,所述方法包括施用有效量的LXRβ激

动剂。

[0014] MDSC与受试者中癌症对免疫疗法的应答缺乏有关。由于免疫疗法依赖受试者免疫系统来治疗癌症,例如通过增加T细胞活化,所以降低T细胞活化的高水平MDSC可能导致缺乏应答。因此,用LXR β 激动剂治疗受试者可能会增加某些受试者对免疫疗法的应答。

[0015] 在任何前述方法的一个实施方案中,所述受试者患有对先前施用的免疫疗法无应答的癌症(例如,尽管用免疫疗法治疗,但受试者的癌症已经发展)。

[0016] 在任何前述方法的一些实施方案中,所述癌症耐受免疫疗法(例如,已经例如通过样品中遗传标记物或MDSC(例如单核细胞型MDSC和/或粒细胞型MDSC)的水平确定所述癌症耐受免疫疗法,或所述癌症可能耐受免疫疗法,例如对免疫疗法无应答的癌症)。

[0017] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的对免疫疗法无应答的癌症的方法,所述方法包括将有效量的LXR β 激动剂与免疫疗法联合施用于受试者。

[0018] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的耐受免疫疗法的癌症的方法,所述方法包括将有效量的LXR β 激动剂与免疫疗法联合施用于受试者。

[0019] 另一方面,本发明的特征在于抑制肿瘤微环境中髓源性抑制细胞例如单核细胞型和/或粒细胞型髓源性抑制细胞的生长(例如抑制增殖和/或杀死MDSC)的方法,所述方法包括使非髓源性抑制细胞与LXR β 激动剂接触来增加微环境中的ApoE水平。

[0020] 在任何前述方法的一些实施方案中,与参考例如来自健康受试者的样品或来自对免疫疗法应答的受试者的样品中的水平相比,所述受试者的MDSC增加约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约150%、约200%、约300%、约400%、约500%或更多;大于约10%、约15%、约20%、约50%、约75%、约100%或约200%的增加或减少;或者,与参考例如来自健康受试者的样品或来自对免疫疗法应答的受试者的样品中的水平相比,所述受试者的MDSC(例如单核细胞型和/或粒细胞型MDSC)增加小于约0.01倍、约0.02倍、约0.1倍、约0.3倍、约0.5倍、约0.8倍或更少;或增加大于约1.2倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.8倍、约2.0倍、约3.0倍、约3.5倍、约4.5倍、约5.0倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约100倍、约1000倍或更多。

[0021] 在任何前述方法的一些实施方案中,与参考例如来自健康受试者的样品或来自对免疫疗法应答的受试者的样品中的水平相比,所述受试者的活化的T细胞减少约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约150%、约200%、约300%、约400%、约500%或更多;大于约10%、约15%、约20%、约50%、约75%、约100%或约200%的增加或减少;或者,与参考例如来自健康受试者的样品或来自对免疫疗法应答的受试者的样品中的水平相比,所述受试者的活化的T细胞减少小于约0.01倍、约0.02倍、约0.1倍、约0.3倍、约0.5倍、约0.8倍或更少;或增加大于约1.2倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.8倍、约2.0倍、约3.0倍、约3.5倍、约4.5倍、约5.0倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约100倍、约1000倍或更多。

[0022] 在任何前述方法的一个实施方案中,免疫疗法在存在时是CTLA-4抑制剂、PD1抑制剂、PDL1抑制剂或过继性T细胞转移疗法。在一些实施方案中,免疫疗法是PD-1抑制剂如PD-1抗体、PD-L1抑制剂如PD-L1抗体、CTLA-4抑制剂如CTLA-4抗体、CSF-1R抑制剂、IDO抑

制剂、A1腺苷抑制剂、A2A腺苷抑制剂、A2B腺苷抑制剂、A3A腺苷抑制剂、精氨酸酶抑制剂或HDAC抑制剂。在一些实施方案中,免疫疗法是PD-1抑制剂(例如纳武单抗、派姆单抗、Pidilizumab、BMS 936559以及MPDL3280A)。在一些实施方案中,免疫疗法是PD-L1抑制剂(例如,阿特殊单抗和MEDI4736)。在一些实施方案中,免疫疗法是CTLA-4抑制剂(例如,伊匹单抗)。在一些实施方案中,免疫疗法是CSF-1R抑制剂(例如,吡昔替尼和AZD6495)。在一些实施方案中,免疫疗法是IDO抑制剂(例如,去甲哈尔满、迷迭香酸以及 α -甲基-色氨酸)。在一些实施方案中,免疫疗法是A1腺苷抑制剂(例如,8-环戊基-1,3-二甲基黄嘌呤、8-环戊基-1,3-二丙基黄嘌呤、8-苯基-1,3-二丙基黄嘌呤、巴米茶碱、BG-9719、BG-9928、FK-453、FK-838、罗咯茶碱或N-0861)。在一些实施方案中,免疫疗法是A2A腺苷抑制剂(例如,ATL-4444、伊曲茶碱、MSX-3、Preladenant、SCH-58261、SCH-412,348、SCH-442,416、ST-1535、VER-6623、VER-6947、VER-7835、Viadenant或ZM-241,385)。在一些实施方案中,免疫疗法是A2B腺苷抑制剂(例如,ATL-801、CVT-6883、MRS-1706、MRS-1754、OSIP-339,391、PSB-603、PSB-0788或PSB-1115)。在一些实施方案中,免疫疗法是A3A腺苷抑制剂(例如,KF-26777、MRS-545、MRS-1191、MRS-1220、MRS-1334、MRS-1523、MRS-3777、MRE-3005-F20、MRE-3008-F20、PSB-11、OT-7999、VUF-5574以及SSR161421)。在一些实施方案中,免疫疗法是精氨酸酶抑制剂(例如,精氨酸酶抗体、(2S)-(+) -氨基-5-碘乙酰胺基戊酸、NG-羟基-L-精氨酸、(2S)-(+) -氨基-6-碘乙酰胺基己酸或(R)-2-氨基-6-二羟硼基-2-(2-(哌啶-1-基)乙基)己酸)。在一些实施方案中,免疫疗法是HDAC抑制剂(例如,丙戊酸、SAHA或罗米地辛)。

[0023] 在任何前述方法的另一个实施方案中,所述方法进一步包括向受试者施用另外的抗癌疗法(例如抗增殖剂)。在一些实施方案中,另外的抗癌疗法是表4中列出的抗增殖剂中的任一种。

[0024] 在具体的实施方案中,抗增殖剂是:化学治疗剂或细胞毒性剂、分化诱导剂(例如视黄酸、维生素D、细胞因子)、激素药剂、免疫药剂或抗血管生成剂。化学治疗剂和细胞毒剂包括但不限于烷化剂、细胞毒性抗生素、抗代谢物、长春花生物碱、依托泊苷等(例如紫杉醇、紫杉酚、多西他赛、泰索帝、顺铂)。在L.Brunton、B.Chabner和B.Knollman(编辑), Goodman和Gilman的《治疗学的药理学基础(The Pharmacological Basis of Therapeutics)》,第十二版,2011年,McGraw Hill Companies,纽约,NY中可以找到具有抗增殖活性的其他化合物的清单。

[0025] 在某些实施方案中,抗增殖剂是PD1抑制剂、VEGF抑制剂、VEGFR2抑制剂、PDL1抑制剂、BRAF抑制剂、CTLA-4抑制剂、MEK抑制剂、ERK抑制剂、维拉菲尼、达卡巴嗪、曲美替尼、达拉菲尼、MEDI-4736、mTOR抑制剂、CAR-T疗法、阿比特龙、恩杂鲁胺、ARN-509、5-FU、FOLFOX、FOLFIRI、赫赛汀、希罗达、PD1抗体(例如派姆单抗或纳武单抗)、PDL-1抗体、CTLA-4抗体(例如伊匹单抗)、雷莫卢单抗、Rindopepimut、格伦巴图木单抗、维多汀、ANG1005及/或ANG4043。

[0026] 在一些实施方案中,癌症是肾细胞癌,抗增殖剂是PD1抑制剂、PDL-1抑制剂或mTOR抑制剂。在其他实施方案中,癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤,抗增殖剂是CAR-T疗法。在某些实施方案中,癌症是前列腺癌,抗增殖剂是阿比特龙、恩杂鲁胺或ARN-509。在一些实施方案中,癌症是肝细胞癌、胃癌或食道癌,抗增殖剂是5-FU、FOLFOX、FOLFIRI、赫赛汀或希罗达。在一些实施方案中,癌症是肉瘤,抗增殖剂是吉西他滨。在其他实施方案中,癌症是胰

腺癌,抗增殖剂是伊立替康、顺铂、白蛋白结合型紫杉醇、紫杉烷(例如紫杉醇或多西他赛)或卡培他滨。

[0027] 所述方法可进一步包括施用抗增殖剂,其选自由以下组成的群组:烷化剂、铂药剂、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、抗肿瘤抗生素、抗有丝分裂剂、芳香酶抑制剂、胸苷酸合酶抑制剂、DNA拮抗剂、法尼基转移酶抑制剂、泵抑制剂、组蛋白乙酰转移酶抑制剂、金属蛋白酶抑制剂、核糖核苷还原酶抑制剂、TNF α 激动剂/拮抗剂、内皮素A受体拮抗剂、视黄酸受体激动剂、免疫调节剂、激素以及抗激素药剂、光动力药剂、酪氨酸激酶抑制剂、反义化合物、皮质类固醇、HSP90抑制剂、蛋白体抑制剂(例如NPI-0052)、CD40抑制剂、抗CSI抗体、FGFR3抑制剂、VEGF抑制剂、MEK抑制剂、细胞周期蛋白D1抑制剂、NF- κ B抑制剂、葱环类、组蛋白脱乙酰酶、驱动蛋白抑制剂、磷酸酶抑制剂、COX2抑制剂、mTOR抑制剂、钙调磷酸酶拮抗剂、IMiD或用于治疗增殖性疾病的其他药剂。表4中提供了这种化合物的实例。

[0028] 在具体的实施方案中,将抗增殖剂和/或免疫疗法和LXR激动剂在彼此的28天内(例如在21、14、10、7、5、4、3、2或1天内)或24小时内(例如在12、6、3、2或1小时内;或者同时)各自以共同有效治疗受试者的量施用。

[0029] 另一方面,本发明的特征在于治疗受试者的感染(例如细菌感染、病毒感染或寄生虫感染)的方法,其中所述受试者具有升高水平的髓源性抑制细胞,例如单核细胞型和/或粒细胞型髓源性抑制细胞(例如,与来自健康受试者的样品相比),所述方法包括施用有效量的LXR β 激动剂。在一些实施方案中,所述方法进一步包括向受试者施用抗感染剂。

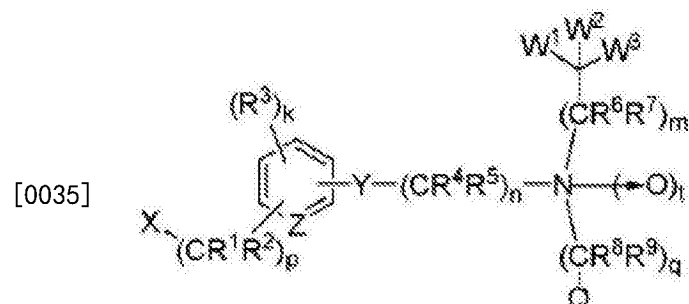
[0030] 在一些实施方案中,将抗感染剂和LXR激动剂在彼此的28天内(例如在21、14、10、7、5、4、3、2或1天内)或24小时内(例如在12、6、3、2或1小时内;或者同时)各自以共同有效治疗受试者的量施用。

[0031] 在任何前述方法的某些实施方案中,施用包括使细胞与有效量的LXR β 激动剂接触。

[0032] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR β 激动剂对LXR α 的选择性高于LXR β 。

[0033] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR β 激动剂是本文所述的任何化合物(例如,具有式I-XXXVI中任一个的结构任何化合物或化合物1-826中的任一个)。

[0034] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR β 激动剂具有式IV的结构:



式 IV

[0036] 其中:

[0037] X选自氢、C₁-C₈烷基、卤素、-OR¹⁰、-NR¹⁰R¹¹、硝基、氰基、-COOR¹⁰或-COR¹⁰。

[0038] Z为CH、CR³或N,其中当Z为CH或CR³,k为0至4,且t为0或1,当Z为N, k为0至3,且t为0;

[0039] Y选自-O-、-S-、-N(R¹²)-以及-C(R⁴)(R⁵)-;

[0040] W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基以及Het,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、Ar以及Het任选地未被取代或被独立选自下列的一个或多个基团取代:卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基、任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0041] W²选自H、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar以及-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代,并且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar以及-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar以及Het部分任选地未被取代或被独立选自下列的一个或多个基团取代:卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0042] W³选自由以下组成的群组:H、卤素、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar以及-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0043] Q选自C₃-C₈环烷基、Ar以及Het;其中所述C₃-C₈环烷基、Ar以及Het任选地未被取代或被独立选自下列的一个或多个基团取代:卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0044] p为0至8;

[0045] n为2至8;

[0046] m为0或1;

[0047] q为0或1;

[0048] t为0或1;

[0049] R¹和R²各自独立地选自H、卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-

$\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-Ar以及 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,或者 R^1 和 R^2 与他们连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环,其中所述杂环包含选自N、O以及S的一个或多个杂原子,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基中的任一个任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0050] R^3 各自相同或不同并且独立地选自卤素、氰基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SO_3H 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- OCOR^{15} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{NR}^{13}\text{COR}^{15}$,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0051] R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0052] R^6 和 R^7 各自独立地选自H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0053] R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0054] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- O-Ar 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- O-Het 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{O-C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_x\text{-C}_0\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_x\text{-Ar}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_x\text{-Het}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_x\text{-C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- NH-Ar 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- NH-Het 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{NH-C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-Ar}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-Het}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基-}\text{C}_3\text{-C}_7\text{环烷基})\text{-Ar}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-Het}$ 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,其中x为0、1或2,或者 R^{10} 和 R^{11} 与他们连接的氮一起形成4-7元杂环,其任选地含有选自N、O以及S的一个或多个另外的杂原子,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 烯基或 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 炔基任选地被独立地选自下列的一个或多个取代基取代:卤素、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{N}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)(未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、未取代的 $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{CON}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)(未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)以及 $-\text{SO}_2\text{N}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)(未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基);

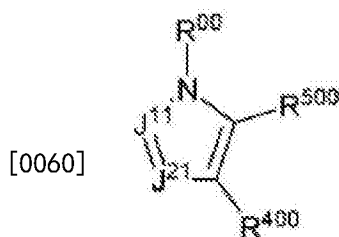
[0055] R^{12} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0056] 每个 R^{13} 和每个 R^{14} 独立地选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,或者 R^{13} 和 R^{14} 与他们连接的氮一起形成4-7元杂环,其任选地含有选自N、O以及S的一个或多个另外的杂原子;以及

[0057] R^{15} 选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0058] 或其药学上可接受的盐。

[0059] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR β 激动剂具有式V的结构:



式 V

[0061] 或其药学上可接受的盐,其中:

[0062] J^{11} 为 $-N=$, J^{21} 为 $-CR^{300}-$,或 J^{11} 为 $-CR^{200}-$,和 J^{21} 为 $=N-$;

[0063] R^{00} 为 G^1 、 G^{21} 或 R^N ;

[0064] R^{200} 为 G^1 、 G^{21} 或 R^C ;

[0065] R^{300} 和 R^{400} 独立地为 R^C 或 Q ,条件是 R^{300} 、 R^{400} 以及 R^{500} 中的一个且仅有一个为:

[0066] Q ;

[0067] Q 为 C_{3-6} 环烷基、杂芳基或杂环基,其各自任选地被1至4个 R^Q 取代,或者 Q 为

[0068] $-X-Y-Z$,其中 R^Q 各自独立地为芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氧基烷基、芳基- C_0 - C_6 烷基羧基、 $C(R^{110})=C(R^{110})-COOH$ 、氧代 $=S$ 、 $-Z$ 、 $-Y'-Z$ 或 $-X-Y-Z$,其中每个 R^Q 任选地被1至4个 R^{80} 取代;

[0069] R^{500} 为 G^1G^{21} 、 Q 或 R^C ;条件是 R^{00} 、 R^{200} 以及 R^{500} 中仅有一个为 G^1 并且 R^{00} 、 $N=$ 以及 R^{500} 中仅有一个为 G^{21} ;

[0070] G^{21} 为 $-J^0-K^0$,其中 J^0 和 K^0 独立地为芳基或杂芳基,其各自任选地被1至4个 R^K 基团取代; R^K 各自独立地为氢、卤素、 $CR^{110}=CR^{110}COOR^{110}$ 、硝基、 $-Z$ 、 $-Y-Z$ 或 $-X-Y-Z$;

[0071] G^1 为 $-L^{10}-R$,其中 L^{10} 为键、 L^{50} 、 L^{60} 、 $-L^{50}-L^{60}-L^{50}-$ 或 $-L^{60}-L^{50}-L^{50}-$,其中

[0072] L^{50} 各自独立地为 $-[C(R^{150})_2]_m-$;

[0073] L^{60} 各自独立地为 $-CS-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CON(R^{110})-$ 、 $-CONR^{110}N(R^{110})-$ 、 $-C(=NR^{110})-$ 、 $-C(NOR^{110})-$ 、 $-C(=N-N(R^{110})_2)-$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基-或-杂环基-,其中所述环烷基或杂环基任选地被1至4个 R^{140} 基团取代;或者

[0074] L^{60} 各自独立地为 C_2-C_6 烷二基,其中所述烷二基链任选地被下列中断:

[0075] $-C(R^{100})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_z-$ 、 $-C(R^{110})C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_zNR^{110}-$ 、 $-CC-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(RO)CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-CON(R^{110})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})$;

[0076] R 为芳基、杂环基、杂芳基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基,其中 R 任选地被1至4个 R^A 取代,其中 R^A 各自独立地为卤素、硝基、杂环基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 (C_3-C_8) 环烷基- C_1-C_6 烷基-、 (C_3-C_8) 环烯基- C_1-C_6 烷基-、 (C_3-C_8) 环烷基- C_1-C_6 烯基-、芳基烷基、芳基氧基、芳基- C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 SO_2R^{110} 、 OR^{110} 、 SR^{110} 、 N_3 、 SOR^{110} 、 COR^{110} 、 $SO_2N(R^{110})_2$ 、 $SO_2NR^{110}COR^{110}$ 、 $C\equiv N$ 、 $C(O)OR^{110}$ 、 $CON(R^{110})_2$ 、 $-CON(R^{110})OR^{110}$ 、 $OCON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COR^{110}$ 、 $NR^{110}CON(R^{110})_2$ 、 $NR^{110}COOR^{110}$ 、 $-C(=N-OH)R^{110}$ 、 $-C(=S)N(R^{110})_2$ 、 $-S(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-S(=O)OR^{110}$ 、 $-N(R^{110})S(=O)_2R^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})N(R^{110})_2$ 、 $-OC(=O)-R^{110}$ 、 $-OC(=O)-OR^{110}$ 或 $N(R^{110})_2$,其中 R^A 各自任选地被1至4个基团取代,所述基团独立地为-卤素、 $-C_1-C_6$ 烷基、芳基氧基、 C_0-C_6 烷基 SO_2R^{110} 、 C_0-C_6 烷基 $COOR^{110}$ 、 C_1-C_6 烷氧基芳基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-OR^{110}$ 、-

SR^{110} 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-COR^{110}$ 、 $-SO_2N(R^{110})_2$ 、 $-SO_2NR^{110}COR^{110}$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-C(O)OR^{110}$ 、 $-CON(R^{110})_2$ 、 $-CON(R^{110})OR^{110}$ 、 $-OCON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COR^{110}$ 、 $-NR^{110}CON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COOR^{110}$ 或 $-N(R^{110})_2$;

[0077] R^N 为 $-L^{31}-R^{60}$,其中 L^{31} 为键、 $-X^3(CH_2)_n-X^3-$ 、 $-(CH_2)_m-X^3-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_{1+w}-Y^3-(CH_2)_w-$,其中 w 各自独立地为0至5;并且 X^3 各自独立地为键、 $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^{100}-$ 、 $-C(=N)(R^{100})-$ 、 $-C(=N-OR^{110})-$ 、 $-C[=N-N(R^{110})_2]$ 、 $-CO_2-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{110})-$;以及

[0078] Y^3 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{70}-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{110})CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 $-NR^{100}CONR^{100}-$ 、 $-N(R^{110})SO_2-$ 或 $-NR^{100}CSNR^{100}-$;或者

[0079] L^{31} 为 C_{2-6} 烷二基链,其中所述烷二基链任选地被下列中断: $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-CON(R^{100})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{110})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})$;以及

[0080] R^{60} 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、芳基、 C_3-C_8 环烷基、杂芳基、杂环基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-N(R^{110})_2$ 、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{110})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{110})N(R^{110})_2$ 或 $-C(=O)N(R^{110})OR^{110}$,其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选地被1至4个 R^{60a} 取代,其中

[0081] R^{60a} 各自独立地为 $-Z$ 、 $-Y'-Z$ 或 $-X-Y-Z$;

[0082] R^C 各自独立地为 $-L^{30}-R^{70}$,其中

[0083] L^{30} 各自独立地为键或 $-(CH_2)_m-V^{10}-(CH_2)_n-$,其中

[0084] V^{10} 为 $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^{100}-$ 、 $-C(=N-R^{110})-$ 、 $-C(=N-OR^{110})-$ 、 $-C[=N-N(R^{110})_2]$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{100})-$ 、 $-NR^{100}CONR^{100}-$ 、 $-NR^{100}CSNR^{100}-$ 、 C_3-C_6 环烷基或 C_3-C_6 环卤代烷基;或者 L^{30} 各自独立地为 C_2-C_6 烷二基,其中所述烷二基链任选地被下列中断: $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-NR^{110}-$ 、 $-CON(R^{100})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-O(C=O)N(R^{100})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})-$;

[0085] R^{70} 各自独立地为氢、卤素、硝基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-Z$ 、 $-Y-Z$ 或 $-X-Y-Z$;

[0086] 其中所述芳基、杂芳基以及杂环基各自任选地被1至4个 R^{70a} 取代,其中 R^{70a} 各自独立地为芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氧基烷基、芳基- C_0-C_6 烷基羧基、 $C(R^{110})=C(R^{110})-COOH$ 、氧代、 $-Z$ 、 $-Y'-Z$ 或 $-X-Y-Z$,其中 R^{70a} 各自任选地被1至4个 R^{80} 取代,并且其中 R^{80} 各自独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷基、 C_1-C_8 卤代烷基(OR^{110})、 C_0-C_6 烷基 OR^{110} 、 C_0-C_6 烷基 $CON(R^{110})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 COR^{110} 、 C_0-C_6 烷基 $COOR^{110}$ 或 C_0-C_6 烷基 SO_2R^{110} ;

[0087] R^{100} 各自独立地为 $-R^{110}$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-CO_2R^{110}$ 或 $-SO_2R^{110}$;

[0088] R^{110} 各自独立地为-氢、 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_2-C_6 烯基、 $-C_1-C_6$ 炔基、 $-C_1-C_6$ 卤代烷基或 $-N(R^{12})_2$,其中任一 R^{110} 任选地被1至4个 R^{120} 基取代;

[0089] R^{120} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、氧代、 $-B(OR^{130})$ 、 C_0-C_6 烷基 $N(R^{13})_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $(C_0-C_6$ 烷基) $C=O(OR^{130})$ 、 C_0-C_6 烷基 OR^{130} 、 C_0-C_6 烷基 COR^{130} 、 C_0-C_6 烷基 SO_2R^{130} 、 C_0-C_6 烷基 $CON(R^{13})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 $CONR^{130}OR^{130}$ 、 C_0-C_6 烷基 $SO_2N(R^{130})_2$ 、 C_0-C_6 烷基

SR^{130} 、 C_0 - C_6 卤代烷基 OR^{130} 、 C_0 - C_6 烷基CN、 C_0 - C_6 烷基 $N(R^{13})_2$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{13}$ 或 $-OC_0-C_6$ 烷基 $COOR^{130}$;

[0090] R^{130} 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基;

[0091] R^{140} 各自独立地为 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_0 - C_6 烷基CON(R^{110}) $_2$ 、 C_0 - C_6 烷基CONR¹¹⁰ R^{110} 、 C_0 - C_6 烷基 OR^{110} 或 C_0 - C_6 烷基 $COOR^{110}$;以及

[0092] R^{150} 各自独立地为氢、卤素、 OR^{130} 、(C_1 - C_6) 烷基或(C_1 - C_6) 卤代烷基,其中

[0093] 烷基各自任选地被至少一个基团取代,所述基团各自独立地为卤素、氰基、硝基、叠氮基、 OR^{130} 、 $C(O)R^{130}$ 、 $C(O)OR^{130}$ 、 $C(O)N(R^{130})_2$ 、 $N(R^{130})_2$ 、 $N(R^{130})C(O)R^{130}$ 、 $N(R^{130})S(O)_2R^{130}$ 、 $-OC(O)OR^{130}$ 、 $-OC(O)N(R^{130})_2$ 、 $-N(R^{130})C(O)OR^{130}$ 、 $-N(R^{130})C(O)N(R^{130})$ 、 SR^{130} 、 $S(O)R^{130}$ 、 $S(O)_2R'$ 或 $S(O)_2N(R^{130})_2$;或者两个 R^{150} (与相同或不同原子键合)可以一起形成 C_3 - C_6 环烷基;

[0094] X各自独立地为-O-、-S-或 $-N(R^{100})-$;

[0095] Y各自独立地为 $-[C(R^{150})_2]_p-$ 或 $-C_2-C_6$ 烯基,其中p为1、2、3、4、5或6;

[0096] Y'各自独立地为 $-[C(R^{150})_2]_p-$ 、 $-C_2-C_6$ 烯基 C_3 - C_8 环烷基或杂环基,其中所述环烷基或杂环基任选地被1至3个Z基团取代;

[0097] Z各自独立地为-H、卤素、 $-OR^{110}$ 、 $-SR^{110}$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-N(R^{100})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=N-OH)R^{110}$ 、 $-C(=S)N(R^{110})_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^{110}$ 、 $-S(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-S(=O)OR^{110}$ 、 $-S(=O)_2R^{110}$ 、 $S(=O)_2N(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COR^{110}$ 、 $-N(R^{110})C(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-N(R^{110})COOR^{110}$ 、 $-N(R^{110})S(=O)_2R^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})N(R^{110})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{110})(OR^{110})$ 、 $-OC(=O)R^{110}$ 、 $-OC(=O)OR^{110}$ 或 $-OC(=O)N(R^{110})_2$;以及

[0098] m和n各自独立地为0、1、2、3、4、5或6。

[0099] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXRB激动剂是本文所述的任何化合物或其药学上可接受的盐。在任何前述方法的一些实施方案中,LXRB激动剂是式I-XXXVI中的任一个的化合物或其药学上可接受的盐。在任何前述方法的一些实施方案中,LXRB激动剂是化合物1-826中的任一个或其药学上可接受的盐。在任何前述方法的一些实施方案中,LXRB激动剂是化合物682、化合物692、化合物705、化合物718或化合物719 或其药学上可接受的盐。

[0100] 在任何前述方法的某些实施方案中,所述癌症是耐药性癌症或对先前疗法无应答(例如,耐受下列药物的癌症或者对用下列药物进行的先前治疗无应答的癌症:维拉菲尼、达卡巴嗪、CTLA4抑制剂、PD1抑制剂、干扰素疗法、BRAF抑制剂、MEK抑制剂、放射疗法、替莫唑胺、伊立替康、CAR-T疗法、赫赛汀、帕罗嘉、他莫昔芬、希罗达、多西紫杉醇、铂药剂如卡铂、紫杉烷如紫杉醇和多西他赛、ALK抑制剂、MET抑制剂、爱宁达、白蛋白结合型紫杉醇、阿霉素、吉西他滨、阿瓦斯丁、Halaven、来那替尼、PARP抑制剂、ARN810、mTOR抑制剂、拓扑替康、健择、VEGFR2抑制剂、叶酸受体拮抗剂、登西珠单抗、康普瑞汀磷酸二钠或PDL1抑制剂)。

[0101] 在任何前述方法的一些实施方案中,癌症是转移性的。癌症可以包括展现迁移细胞的迁移和/或侵入的细胞和/或包括展现内皮募集和/或血管生成的细胞。在一些实施方案中,癌症是细胞迁移癌症。在一些实施方案中,细胞迁移癌症是非转移性细胞迁移癌症。

[0102] 癌症可以是通过在腹膜、胸膜、心包或蛛网膜下腔表面播种而传播的癌症。或者,癌症可以是通过淋巴系统传播的癌症或血行性传播的癌症。

[0103] 在一些实施方案中,癌症是细胞迁移癌症,其是非转移性细胞迁移癌症,例如卵巢癌、间皮瘤或原发性肺癌。

[0104] 在某些实施方案中,LXR激动剂体外增加ApoE的表达水平至少2.5倍。在一些实施

方案中, LXR β 激动剂对LXR α 的选择性高于LXR β 。在其他实施方案中, LXR β 激动剂对LXR β 的活性是所述激动剂对LXR α 的活性的至少2.5倍。在一些实施方案中, LXR β 激动剂对LXR β 的活性是所述激动剂对LXR α 的活性的至少10倍。在一些实施方案中, LXR β 激动剂对LXR β 的活性是所述激动剂对LXR α 的活性的至少100倍。在一些实施方案中, LXR激动剂对LXR β 的活性至少在所述激动剂对LXR α 的活性的2.5倍内。

[0105] 在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是乳腺癌如三阴性乳腺癌、结肠癌、肾细胞癌、非小细胞肺癌、肝细胞癌、胃癌、卵巢癌、胰腺癌、食道癌、前列腺癌、肉瘤、成胶质细胞瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤、白血病(例如急性骨髓性白血病)或黑素瘤。在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是黑素瘤。在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是乳腺癌。在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是肾细胞癌。在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是胰腺癌。在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是非小细胞肺癌。在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是结肠癌。在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是卵巢癌。在任何前述方法的一些实施方案中, 癌症是成胶质细胞瘤。在一些实施方案中, 癌症是乳腺癌。在一些实施方案中, 癌症是前列腺癌。在一些实施方案中, 癌症是弥漫性大B细胞淋巴瘤。在一些实施方案中, 癌症是白血病(例如急性骨髓性白血病)。

[0106] 在具体的实施方案中, 癌症是黑素瘤(例如转移性黑素瘤), 其耐受下列药物或者对用下列药物进行的先前治疗无应答: 维拉菲尼、达卡巴嗪、干扰素疗法、CTLA-4抑制剂、BRAF抑制剂、MEK抑制剂、PD1抑制剂、PDL-1抑制剂及/或CAR-T疗法。在一些实施方案中, 癌症是成胶质细胞瘤, 其耐受下列药物或者对用下列药物进行的先前治疗无应答: 替莫唑胺、放射疗法、阿瓦斯丁、伊立替康、VEGFR2抑制剂、CAR-T疗法及/或mTOR抑制剂。在一些实施方案中, 癌症是非小细胞肺癌, 例如转移性非小细胞肺癌(例如, EGFR野生型非小细胞肺癌和/或鳞状非小细胞肺癌), 其耐受下列药物或者对用下列药物进行的先前治疗无应答: EGFR抑制剂、铂药剂(例如卡铂)、阿瓦斯丁、ALK抑制剂、MET抑制剂、紫杉烷(例如紫杉醇和/或多西他赛)、健择、爱宁达、放射疗法、PD1抑制剂、PDL1抑制剂及/或CAR-T疗法。在一些实施方案中, 癌症是乳腺癌(例如三阴性乳腺癌), 其耐受下列药物或者对用下列药物进行的先前治疗无应答: 赫赛汀、帕罗嘉、他莫昔芬、希罗达、多西他赛、卡铂、紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、阿霉素、吉西他滨、阿瓦斯丁、Halaven、来那替尼、PARP抑制剂、PD1抑制剂、PDL1抑制剂、CAR-T疗法、ARN810及/或mTOR抑制剂。在一些实施方案中, 癌症是卵巢癌(例如转移性卵巢癌), 其耐受下列药物或者对用下列药物进行的先前治疗无应答: PARP抑制剂、阿瓦斯丁、铂药剂如卡铂、紫杉醇、多西他赛、拓扑替康、健择、VEGFR2抑制剂、叶酸受体拮抗剂、PD1抑制剂、PDL1抑制剂、CAR-T疗法、登西珠单抗及/或康普瑞汀磷酸二钠。

[0107] 如本文所述, 肿瘤样品中对LXR β 激动剂的反应性与LRP1的表达之间存在相关性。因此, 在任何前述方法的一些实施方案中, 与预定水平(例如, 确定与效力相关的水平和/或来自对LXR β 激动剂治疗无应答的受试者的样品中的水平)相比, 癌症具有增加的 LRP1表达。

[0108] 化学术语

[0109] 如本文所用, 术语“化合物”意在包括所描述结构的所有立体异构体、几何异构体、互变异构体以及同位素富集形式。

[0110] 本文所述的化合物可以是不对称的(例如, 具有一个或多个立体中心)。除非另有

说明,否则所有立体异构体,如对映异构体和非对映异构体都是预期的。可以光学活性或外消旋形式分离含有不对称取代的碳原子的本公开的化合物。关于如何由光学活性起始材料制备光学活性形式的方法是本领域已知的,例如通过拆分外消旋混合物或通过立体选择性合成。烯烃和C=N双键的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中,并且所有这些稳定的异构体都在本公开中考虑。描述了本公开化合物的顺式和反式几何异构体,并且可以作为异构体的混合物或以分离的异构体形式分离。

[0111] 本公开的化合物还可以包括互变异构形式。互变异构形式源自单键与相邻双键的交换以及伴随的质子迁移。互变异构形式包括具有相同经验式和总电荷的异构质子化态的质子转移互变异构体。质子转移互变异构体的实例包括酮-烯醇对、酰胺-亚胺酸对、内酰胺-内酰亚胺对、酰胺-亚胺酸对、烯胺-亚胺对,以及质子可以占据杂环系统的两个或更多个位置的环状形式,如1H-和3H-咪唑、1H-、2H-和4H-1,2,4-三唑、1H-和2H-异吡啶,以及1H-和2H-吡唑。互变异构形式可以处于平衡状态或通过适当的取代在空间上锁定为一种形式。

[0112] 本公开的化合物还包括存在于中间化合物或最终化合物中的所有原子的同位素。“同位素”是指具有相同原子序数和不同质量数的原子,其由核中不同数量的中子产生。例如,氢的同位素包括氕和氘。

[0113] 本公开的化合物和盐可以与溶剂或水分子组合制备,以通过常规方法形成溶剂化物和水合物。

[0114] 在本说明书的各个地方,本公开的化合物的取代基以群组或范围公开。具体意图是本公开包括这样的群组和范围的成员的每个单独的子组合。例如,术语“C₁₋₆烷基”具体意在单独公开甲基、乙基、C₃烷基、C₄烷基、C₅烷基以及C₆烷基。本文中,“任选取代的X”(例如任选取代的烷基)形式的短语意在等同于“X,其中X任选地被取代”(例如“烷基,其中所述烷基任选地被取代”)。这并不意在指特征“X”(例如烷基)本身是任选的。

[0115] 如本文所用,术语“酰基”表示本文所定义的氢或烷基基团(例如,卤代烷基基团),其通过本文所定义的羰基基团与母体分子基团连接,并且例如通过甲酰基(即羧基醛基)、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基以及丁酰基。示例性的未取代的酰基包括1至7、1至11或1至21个碳。在一些实施方案中,烷基基团进一步被本文所述的1、2、3或4个取代基取代。

[0116] 任选取代的酰基基团的非限制性实例包括烷氧基羰基、烷氧基羰基酰基、芳基烷氧基羰基、芳基酰基、氨基甲酰基、羧基醛基、(杂环基)亚氨基以及(杂环基)酰基:

[0117] 如本文所用,“烷氧基羰基”基团表示通过羰基原子与母体分子基团连接的本文所定义的烷氧基(例如,-C(O)-OR,其中R为H或任选取代的C₁₋₆、C₁₋₁₀或C₁₋₂₀烷基基团)。示例性的未取代的烷氧基羰基包括1至21个碳(例如1至11个或1至7个碳)。在一些实施方案中,烷氧基基团进一步被本文所述的1、2、3或4个取代基取代。

[0118] 如本文所用,“烷氧基羰基酰基”基团表示被本文所定义的烷氧基羰基基团取代的本文所定义的酰基基团(例如,-C(O)-烷基-C(O)-OR,其中R是任选取代的C₁₋₆、C₁₋₁₀或C₁₋₂₀烷基基团)。示例性的未取代的烷氧基羰基酰基包括3至41个碳(例如3至10、3至13、3至17、3至21或3至31个碳,例如C₁₋₆烷氧基羰基-C₁₋₆酰基、C₁₋₁₀烷氧基羰基-C₁₋₁₀酰基或C₁₋₂₀烷氧基羰基-C₁₋₂₀酰基)。在一些实施方案中,每个烷氧基和烷基基团进一步独立地被1、2、3或4个取代基取代,如本文对每个基团(例如羟基基团)所述的。

[0119] 如本文所用,“芳基烷氧基羰基”基团表示通过羰基与母体分子基团连接的本文所

定义的芳基烷氧基基团(例如-C(O)-O-烷基-芳基)。示例性的未取代的芳基烷氧基基团包括8至31个碳(例如8至17或8至21个碳,例如C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷氧基-羰基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₁₀烷氧基-羰基或C₆₋₁₀芳基-C₁₋₂₀烷氧基-羰基)。在一些实施方案中,芳基烷氧基羰基基团可以被1、2、3或4个本文所定义的取代基取代。

[0120] 如本文所用,“芳基酰基”基团表示通过羰基基团与母体分子基团连接的本文所定义的芳基基团。示例性的未取代的芳基酰基基团具有7至11个碳。在一些实施方案中,芳基基团可以被1、2、3或4个本文所定义的取代基取代。

[0121] 如本文所用,“氨基甲酰基”基团表示-C(O)-N(R^{N1})₂,其中每个R^{N1}的含义见于本文提供的“氨基”的定义中。

[0122] 如本文所用,“羧基醛基”基团表示具有结构-CHO的酰基基团。

[0123] 如本文所用,“(杂环基)亚氨基”基团表示通过亚氨基基团与母体分子基团连接的本文所定义的杂环基基团。在一些实施方案中,杂环基基团可以被1、2、3或4个本文所定义的取代基取代。

[0124] 如本文所用,“(杂环基)酰基”基团表示通过羰基基团与母体分子基团连接的本文所定义的杂环基基团。在一些实施方案中,杂环基基团可以被1、2、3或4个本文所定义的取代基取代。

[0125] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“烷基”包括1至20(例如1至10或1至6)个碳的直链和支链饱和基团。烷基基团的实例为甲基、乙基、正-和异-丙基、正-、仲-、异-和叔丁基以及新戊基,并且可以任选地被一个、两个、三个取代基取代,或者在两个或多个碳的烷基基团的情况下被四个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下组成的群组:(1) C₁₋₆烷氧基;(2) C₁₋₆烷基亚磺酰基;(3) 本文所定义的氨基(例如,未取代的氨基(即,-NH₂)或取代的氨基(即,-N(R^{N1})₂,其中R^{N1}如对氨基所定义的));(4) C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷氧基;(5) 叠氮基;(6) 卤素;(7) (C₂₋₉杂环基)氧基;(8) 任选被O-保护基取代的羟基;(9) 硝基;(10) 氧代(例如,羧基醛基或酰基);(11) C₁₋₇螺环基;(12) 巯基烷氧基;(13) 硫醇;(14) 任选被O-保护基取代的-CO₂R^{A'},并且其中R^{A'}选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基),(b) C₂₋₂₀烯基(例如,C₂₋₆烯基),(c) C₆₋₁₀芳基,(d) 氢,(e) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,(f) 氨基-C₁₋₂₀烷基,(g) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R'为H或C₁₋₂₀烷基,以及(h) 氨基-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R^{N1}各自独立地为氢或任选取代的C₁₋₆烷基;(15) -C(O)NR^{B'}R^{C'},其中R^{B'}和R^{C'}各自独立地选自由以下组成的群组:(a) 氢,(b) C₁₋₆烷基,(c) C₆₋₁₀芳基,以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(16) -SO₂R^{D'},其中R^{D'}选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₆烷基,(b) C₆₋₁₀芳基,(c) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,以及(d) 羟基;(17) -SO₂NR^{E'}R^{F'},其中R^{E'}和R^{F'}各自独立地选自由以下组成的群组:(a) 氢,(b) C₁₋₆烷基,(c) C₆₋₁₀芳基以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(18) -C(O)R^{G'},其中R^{G'}选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基),(b) C₂₋₂₀烯基(例如,C₂₋₆烯基),(c) C₆₋₁₀芳基,(d) 氢,(e) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,(f) 氨基-C₁₋₂₀烷基,(g) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R'为H或C₁₋₂₀烷基,以及(h) 氨基

$-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{\text{s2}}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{\text{s1}}(\text{CH}_2)_{\text{s3}}\text{NR}^{\text{N1}}$ 的聚乙二醇,其中 s1 为1至10的整数(例如,1至6或1至4), s2 和 s3 各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且 R^{N1} 各自独立地为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基;(19) $-\text{NR}^{\text{H}'}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{I}'}$,其中 $\text{R}^{\text{H}'}$ 选自由以下组成的群组:(a1)氢和(b1) C_{1-6} 烷基,并且 $\text{R}^{\text{I}'}$ 选自由以下组成的群组:(a2) C_{1-20} 烷基(例如, C_{1-6} 烷基),(b2) C_{2-20} 烯基(例如, C_{2-6} 烯基),(c2) C_{6-10} 芳基,(d2)氢,(e2) C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基,(f2)氨基- C_{1-20} 烷基,(g2) $-(\text{CH}_2)_{\text{s2}}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{\text{s1}}(\text{CH}_2)_{\text{s3}}\text{OR}'$ 的聚乙二醇,其中 s1 为1至10的整数(例如,1至6或1至4), s2 和 s3 各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且 R' 为H或 C_{1-20} 烷基,以及(h2)氨基- $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{\text{s2}}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{\text{s1}}(\text{CH}_2)_{\text{s3}}\text{NR}^{\text{N1}}$ 的聚乙二醇,其中 s1 为1至10的整数(例如,1至6或1至4), s2 和 s3 各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且 R^{N1} 各自独立地为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基;(20) $-\text{NR}^{\text{J}'}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{K}'}$,其中 $\text{R}^{\text{J}'}$ 选自由以下组成的群组:(a1)氢和(b1) C_{1-6} 烷基,并且 $\text{R}^{\text{K}'}$ 选自由以下组成的群组:(a2) C_{1-20} 烷基(例如, C_{1-6} 烷基),(b2) C_{2-20} 烯基(例如, C_{2-6} 烯基),(c2) C_{6-10} 芳基,(d2)氢,(e2) C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基,(f2)氨基- C_{1-20} 烷基,(g2) $-(\text{CH}_2)_{\text{s2}}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_{\text{s1}}(\text{CH}_2)_{\text{s3}}\text{OR}'$ 的聚乙二醇,其中 s1 为1至10的整数(例如,1至6或1至4), s2 和 s3 各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且 R' 为H或 C_{1-20} 烷基,以及(h2)氨基- $-\text{NR}^{\text{N1}}(\text{CH}_2)_{\text{s2}}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{\text{s1}}(\text{CH}_2)_{\text{s3}}\text{NR}^{\text{N1}}$ 的聚乙二醇,其中 s1 为1至10的整数(例如,1至6或1至4), s2 和 s3 各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且 R^{N1} 各自独立地为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基;以及(21)脒。在一些实施方案中,这些基团中的每一个可以进一步如本文所述被取代。例如, C_{1-} 亚烷基芳基的亚烷基基团可以进一步被氧代基团取代,得到各自的芳基酰基取代基。

[0126] 如本文所用,术语“亚烷基”和前缀“亚烷基-”,表示通过除去两个氢原子从直链或支链饱和烃衍生的饱和二价烃基,并且实例为亚甲基、亚乙基以及亚异丙基。术语“ C_{x-y} 亚烷基”和前缀“ C_{x-y} 亚烷基-”表示具有 x 至 y 个碳的亚烷基基团。 x 的示例性值是1、2、3、4、5以及6,并且 y 的示例性值是2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14、16、18或20(例如, C_{1-6} 、 C_{1-10} 、 C_{2-20} 、 C_{2-6} 、 C_{2-10} 或 C_{2-20} 亚烷基)。在一些实施方案中,亚烷基可进一步被1、2、3或4个如本文对于烷基基团所定义的取代基取代。

[0127] 任选取代的烷基和亚烷基基团的非限制性实例包括酰基氨基烷基、酰基氧基烷基、烷氧基烷基、烷氧基羰基烷基、烷基亚磺酰基、烷基亚磺酰基烷基、氨基烷基、氨基甲酰基烷基、羧基烷基、羧基氨基烷基、卤代烷基、羟基烷基、全氟烷基以及磺基烷基:

[0128] 如本文所用,“酰基氨基烷基”基团表示本文所定义的酰基基团,其连接至氨基基团,所述氨基基团又通过本文所定义的亚烷基基团与母体分子基团连接(即, $-\text{烷基}-\text{N}(\text{R}^{\text{N1}})-\text{C}(\text{O})-\text{R}$,其中 R 为H或任选取代的 C_{1-6} 、 C_{1-10} 或 C_{1-20} 烷基基团(例如,卤代烷基)并且 R^{N1} 如本文所定义)。示例性的未取代的酰基氨基烷基包括1至41个碳(例如,1至7、1至13、1至21、2至7、2至13、2至21或2至41个碳)。在一些实施方案中,亚烷基基团进一步被本文所述的1、2、3或4个取代基取代,和/或氨基基团是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}^{\text{N1}}$,其中 R^{N1} 独立地为OH、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{NR}^{\text{N2}2}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N2}}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N2}}$ 、 SOR^{N2} 、烷基、芳基、酰基(例如,乙酰基、三氟乙酰基或本文所述的其他基团)或烷氧基羰基烷基,并且每个 R^{N2} 可以是H、烷基或芳基。

[0129] 如本文所用,“酰基氧基烷基”基团表示本文所定义的酰基基团,其连接至氧原子,所述氧原子又通过亚烷基基团连接至母体分子基团(即, $-\text{烷基}-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}$,其中 R 为H或任

选取代的C₁₋₆、C₁₋₁₀或C₁₋₂₀烷基基团)。示例性的未取代的酰基氧基烷基基团包括 1至21个碳(例如1至7个或1至11个碳)。在一些实施方案中,亚烷基基团独立地进一步被1、2、3或4个本文所述的取代基取代。

[0130] 如本文所用,“烷氧基烷基”基团表示被烷氧基基团取代的烷基基团。示例性的未取代的烷氧基烷基基团包括2至40个碳(例如2至12个或2至20个碳,例如C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀烷氧基-C₁₋₁₀烷基或C₁₋₂₀烷氧基-C₁₋₂₀烷基)。在一些实施方案中,所述烷基和所述烷氧基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对于相应基团所定义的取代基取代。

[0131] 如本文所用,“烷氧基羰基烷基”基团表示被本文所定义的烷氧基羰基基团取代的本文所定义的烷基(例如,-烷基-C(O)-OR,其中R为任选取代的C₁₋₂₀、C₁₋₁₀或C₁₋₆烷基基团)。示例性的未取代的烷氧基羰基烷基包括3至41个碳(例如,3至10、3至13、3至17、3至21或3至31个碳,例如C₁₋₆烷氧基羰基-C₁₋₆烷基、C₁₋₁₀烷氧基羰基-C₁₋₁₀烷基或C₁₋₂₀烷氧基羰基-C₁₋₂₀烷基)。在一些实施方案中,烷基和烷氧基各自进一步独立地被1、2、3或4个如本文所述的取代基(例如,羟基基团)取代。

[0132] 如本文所用,“烷基亚磺酰基烷基”基团表示被烷基亚磺酰基基团取代的本文所定义的烷基基团。示例性的未取代的烷基亚磺酰基烷基基团为2至12、2至20或2至40 个碳。在一些实施方案中,烷基基团各自可以进一步被1、2、3或4个如本文所定义的取代基取代。

[0133] 如本文所用,“氨基烷基”基团表示被本文所定义的氨基基团取代的本文所定义的烷基基团。烷基和氨基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对于相应基团所述的取代基(例如CO₂R^A,其中R^A选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₆烷基,(b) C₆₋₁₀芳基,(c) 氢,以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,例如,羧基和/或N-保护基)取代。

[0134] 如本文所用,“氨基甲酰基烷基”基团表示被本文所定义的氨基甲酰基基团取代的本文所定义的烷基基团。烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代。

[0135] 如本文所用,“羧基烷基”基团表示被本文所定义的羧基基团取代的本文所定义的烷基基团。烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代,并且羧基基团可以任选地被一个或多个O-保护基取代。

[0136] 如本文所用,“羧基氨基烷基”基团表示被本文所定义的羧基取代的本文所定义的氨基烷基。羧基、烷基以及氨基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对于相应基团所述的取代基(例如,CO₂R^A,其中R^A选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₆烷基,(b) C₆₋₁₀芳基,(c) 氢,以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,例如,羧基和/或N-保护基,和/或O- 保护基)取代。

[0137] 如本文所用,“卤代烷基”基团表示被卤素基团(即,F、Cl、Br或I)取代的本文所定义的烷基基团。卤代烷基可以被一个、两个、三个卤素取代,或者在两个或多个碳的烷基基团的情况下被四个卤素取代。卤代烷基基团包括全氟烷基(例如,-CF₃)、-CHF₂、-CH₂F、-CCl₃、-CH₂CH₂Br、-CH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃以及-CHICH₃。在一些实施方案中,卤代烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文对烷基基团所述的取代基取代。

[0138] 如本文所用,“羟基烷基”基团表示被1至3个羟基基团取代的本文所定义的烷基基团,条件是不多于1个羟基基团可连接至烷基基团的单个碳原子上,并且实例为羟基甲基和二羟基丙基。在一些实施方案中,羟基烷基基团可以被1、2、3或4个如本文对烷基定义的取代基(例如O-保护基)取代。

[0139] 如本文所用,“全氟烷基”基团表示本文所定义的烷基基团,其中与烷基基团键合

的每个氢基被氟基代替。全氟烷基基团的实例是三氟甲基。

[0140] 如本文所用,“磺基烷基”基团表示被-SO₃H的磺基取代的本文所定义的烷基基团。在一些实施方案中,烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代,并且磺基可以进一步被一个或多个O-保护基(例如,如本文所述的)取代。

[0141] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“烯基”表示含有一个或多个碳-碳双键的2至20个碳(例如2至6或2至10个碳)的单价直链或支链基团,并且实例为乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基以及2-丁烯基。烯基包括顺式和反式异构体。烯基基团可以任选地被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自如本文所定义的氨基、芳基、环烷基或杂环基(例如,杂芳基),或本文所述的任何示例性烷基取代基。

[0142] 任选取代的烯基基团的非限制性实例包括烷氧基羰基烯基、氨基烯基以及羟基烯基:

[0143] 如本文所用,“烷氧基羰基烯基”基团表示被本文所定义的烷氧基羰基基团取代的本文所定义的烯基基团(例如,-烯基-C(O)-OR,其中R为任选取代的C₁₋₂₀、C₁₋₁₀或C₁₋₆烷基基团)。示例性的未取代的烷氧基羰基烯基包括4至41个碳(例如,4至10、4至13、4至17、4至21或4至31个碳,例如C₁₋₆烷氧基羰基-C₂₋₆烯基、C₁₋₁₀烷氧基羰基-C₂₋₁₀烯基或C₁₋₂₀烷氧基羰基-C₂₋₂₀烯基)。在一些实施方案中,烷基、烯基以及烷氧基基团各自进一步独立地被1、2、3或4个如本文所述的取代基(例如,羟基基团)取代。

[0144] 如本文所用,“氨基烯基”基团表示被本文所定义的氨基基团取代的本文所定义的烯基基团。烯基和氨基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对于相应基团所述的取代基(例如,CO₂R^A,其中R^A选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₆烷基,(b) C₆₋₁₀芳基,(c) 氢以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,例如,羧基和/或N-保护基)取代。

[0145] 如本文所用,“羟基烯基”基团表示被1至3个羟基基团取代的本文所定义的烯基基团,条件是不多于1个羟基基团可以连接至烷基基团的单个碳原子上,并且实例为二羟基丙烯基和羟基异戊烯基。在一些实施方案中,羟基烯基基团可被1、2、3或4个如本文对烷基所定义的取代基(例如O-保护基)取代。

[0146] 如本文所用,术语“炔基”表示含有碳-碳三键的2至20个碳原子(例如2至4、2至6或2至10个碳)的单价直链或支链基团并且实例为乙炔基和1-丙炔基。炔基基团可以任选地被1、2、3或4个取代基取代,所述取代基独立地选自本文所定义的芳基、环烷基或杂环基(例如,杂芳基),或任何本文所述的示例性烷基取代基。

[0147] 任选取代的炔基基团的非限制性实例包括烷氧基羰基炔基、氨基炔基以及羟基炔基:

[0148] 如本文所用,“烷氧基羰基炔基”基团表示被本文所定义的烷氧基羰基取代的本文所定义的炔基(例如,-炔基-C(O)-OR,其中R为任选取代的C₁₋₂₀、C₁₋₁₀或C₁₋₆烷基基团)。示例性的未取代的烷氧基羰基炔基包括4至41个碳(例如,4至10、4至13、4至17、4至21或4至31个碳,例如C₁₋₆烷氧基羰基-C₂₋₆炔基、C₁₋₁₀烷氧基羰基-C₂₋₁₀炔基或C₁₋₂₀烷氧基羰基-C₂₋₂₀炔基)。在一些实施方案中,烷基、炔基以及烷氧基基团各自进一步独立地被1、2、3或4个如本文所述的取代基(例如,羟基基团)取代。

[0149] 如本文所用,“氨基炔基”基团表示被本文所定义的氨基基团取代的本文所定义的炔基基团。炔基和氨基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对于相应基团所述的取代基

(例如, $\text{CO}_2\text{R}^{\text{A}}$, 其中 R^{A} 选自由以下组成的群组: (a) C_{1-6} 烷基, (b) C_{6-10} 芳基, (c) 氢以及 (d) C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基, 例如, 羧基和/或 N-保护基) 取代。

[0150] 如本文所用, “羟基炔基” 基团表示被 1 至 3 个羟基基团取代的本文所定义的炔基基团, 条件是不多于 1 个羟基基团可以连接至烷基基团的单个碳原子上。在一些实施方案中, 羟基炔基基团可以被 1、2、3 或 4 个如本文对烷基定义的取代基 (例如 O-保护基) 取代。

[0151] 如本文所用, 术语 “脒” 表示 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 基团。

[0152] 如本文所用, 术语 “氨基” 表示 $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})_2$, 其中 $\text{R}^{\text{N}1}$ 各自独立地为 H、OH、 NO_2 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{N}2})_2$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N}2}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{SOR}^{\text{N}2}$ 、N-保护基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、芳基、亚烷基芳基、环烷基、亚烷基环烷基、羧基烷基 (例如, 被 O-保护基任选取代, 如任选取代的芳基烷氧基羧基基团或本文所述的任何基团)、磺基烷基、酰基 (例如, 乙酰基、三氟乙酰基或本文描述的其它基团)、烷氧基羧基烷基 (例如, 被 O-保护基任选取代, 如任选取代的芳基烷氧基羧基基团或本文所述的任何基团)、杂环基 (例如杂芳基) 或亚烷基杂环基 (例如, 亚烷基杂芳基), 其中这些记载的 $\text{R}^{\text{N}1}$ 基团各自可以任选地被取代, 如本文对于每个基团所定义的; 或者两个 $\text{R}^{\text{N}1}$ 结合形成杂环基或 N-保护基, 并且其中 $\text{R}^{\text{N}2}$ 各自独立地为 H、烷基或芳基。本发明的氨基基团可以是未取代的氨基 (即, $-\text{NH}_2$) 或取代的氨基 (即, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})_2$)。在优选的实施方案中, 氨基是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}^{\text{N}1}$, 其中 $\text{R}^{\text{N}1}$ 独立地为 OH、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{NR}^{\text{N}2}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N}2}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{SOR}^{\text{N}2}$ 、烷基、羧基烷基、磺基烷基、酰基 (例如, 乙酰基、三氟乙酰基或本文所述的其他基团)、烷氧基羧基烷基 (例如, 叔丁氧基羧基烷基) 或芳基, 并且每个 $\text{R}^{\text{N}2}$ 可以为 H、 C_{1-20} 烷基 (例如, C_{1-6} 烷基) 或 C_{6-10} 芳基。

[0153] 任选取代的氨基基团的非限制性实例包括酰基氨基和氨基甲酰基:

[0154] 如本文所用, “酰基氨基” 基团表示通过本文所定义的氨基基团与母体分子基团连接的本文所定义的酰基基团 (即, $-\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})-\text{C}(=\text{O})-\text{R}$, 其中 R 为 H 或任选取代的 C_{1-6} 、 C_{1-10} 或 C_{1-20} 烷基基团 (例如, 卤代烷基) 并且 $\text{R}^{\text{N}1}$ 如本文所定义)。示例性的未取代的酰基氨基基团包括 1 至 41 个碳 (例如, 1 至 7、1 至 13、1 至 21、2 至 7、2 至 13、2 至 21 或 2 至 41 个碳)。在一些实施方案中, 烷基基团进一步被 1、2、3 或 4 个如本文所述的取代基取代, 和/或氨基基团是 $-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}^{\text{N}1}$, 其中 $\text{R}^{\text{N}1}$ 独立地为 OH、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{NR}^{\text{N}2}_2$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}^{\text{N}2}$ 、 $\text{SO}_2\text{R}^{\text{N}2}$ 、 $\text{SOR}^{\text{N}2}$ 、烷基、芳基、酰基 (例如, 乙酰基、三氟乙酰基或本文所述的其他基团) 或烷氧基羧基烷基, 并且每个 $\text{R}^{\text{N}2}$ 可以为 H、烷基或芳基。

[0155] 如本文所用, “氨基甲酰基” 基团是指具有 $-\text{NR}^{\text{N}1}\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{N}1})_2$ 结构的氨基甲酸酯基团, 其中每个 $\text{R}^{\text{N}1}$ 的含义见本文提供的 “氨基” 的定义, 并且 R 是本文所定义的烷基、环烷基、亚烷基环烷基、芳基、亚烷基芳基、杂环基 (例如杂芳基) 或亚烷基杂环基 (例如, 亚烷基杂芳基)。

[0156] 如本文所述, 术语 “氨基酸” 是指具有侧链、氨基基团以及酸基的分子 (例如, $-\text{CO}_2\text{H}$ 的羧基基团或 $-\text{SO}_3\text{H}$ 的磺基基团), 其中氨基酸通过侧链、氨基基团或酸基 (例如, 侧链) 与母体分子基团连接。在一些实施方案中, 氨基酸通过羧基基团连接至母体分子基团, 其中侧链或氨基基团连接至羧基基团。示例性的侧链包括任选取代的烷基、芳基、杂环基、亚烷基芳基、亚烷基杂环基、氨基烷基、氨基甲酰基烷基以及羧基烷基。示例性的氨基酸包括丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、组氨酸、羟基正缬氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、赖氨酸、蛋氨酸、正缬氨酸、鸟氨酸、苯丙氨酸、脯氨酸、吡咯赖氨酸、硒代半胱氨酸、丝氨酸、牛磺酸、苏氨酸、色氨酸、酪氨酸以及缬氨酸。氨基酸基团可以任选地被

一个、两个、三个取代基取代,或者在两个或多个碳的氨基酸基团的情况下被四个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下组成的群组:(1) C₁₋₆烷氧基;(2) C₁₋₆烷基亚磺酰基;(3) 本文所定义的氨基(例如,未取代的氨基(即,-NH₂)或取代的氨基(即,-N(R^{N1})₂,其中R^{N1}如对氨基所定义的));(4) C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷氧基;(5) 叠氮基;(6) 卤素;(7) (C₂₋₉杂环基)氧基;(8) 羟基;(9) 硝基;(10) 氧代(例如,羧基醛基或酰基);(11) C₁₋₇螺环基;(12) 巯基烷氧基;(13) 硫醇;(14) -CO₂R^{A'},并且其中R^{A'}选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基),(b) C₂₋₂₀烯基(例如,C₂₋₆烯基),(c) C₆₋₁₀芳基,(d) 氢,(e) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,(f) 氨基-C₁₋₂₀烷基,(g) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R'为H或C₁₋₂₀烷基,以及(h) 氨基-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R^{N1}各自独立地为氢或任选取代的C₁₋₆烷基;(15) -C(O)NR^{B'}R^{C'},其中R^{B'}和R^{C'}各自独立地选自由以下组成的群组:(a) 氢,(b) C₁₋₆烷基,(c) C₆₋₁₀芳基,以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(16) -SO₂R^{D'},其中R^{D'}选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₆烷基,(b) C₆₋₁₀芳基,(c) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,以及(d) 羟基;(17) -SO₂NR^{E'}R^{F'},其中R^{E'}和R^{F'}各自独立地选自由以下组成的群组:(a) 氢,(b) C₁₋₆烷基,(c) C₆₋₁₀芳基以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(18) -C(O)R^{G'},其中R^{G'}选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基),(b) C₂₋₂₀烯基(例如,C₂₋₆烯基),(c) C₆₋₁₀芳基,(d) 氢,(e) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,(f) 氨基-C₁₋₂₀烷基,(g) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R'为H或C₁₋₂₀烷基,以及(h) 氨基-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R^{N1}各自独立地为氢或任选取代的C₁₋₆烷基;(19) -NR^{H'}C(O)R^{I'},其中R^{H'}选自由以下组成的群组:(a1) 氢和(b1) C₁₋₆烷基,并且R^{I'}选自由以下组成的群组:(a2) C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基),(b2) C₂₋₂₀烯基(例如,C₂₋₆烯基),(c2) C₆₋₁₀芳基,(d2) 氢,(e2) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,(f2) 氨基-C₁₋₂₀烷基,(g2) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R'为H或C₁₋₂₀烷基,以及(h2) 氨基-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R^{N1}各自独立地为氢或任选取代的C₁₋₆烷基;(20) -NR^{J'}C(O)OR^{K'},其中R^{J'}选自由以下组成的群组:(a1) 氢和(b1) C₁₋₆烷基,并且R^{K'}选自由以下组成的群组:(a2) C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基),(b2) C₂₋₂₀烯基(例如,C₂₋₆烯基),(c2) C₆₋₁₀芳基,(d2) 氢,(e2) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基,(f2) 氨基-C₁₋₂₀烷基,(g2) -(CH₂)_{s2}(OCH₂CH₂)_{s1}(CH₂)_{s3}OR'的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R'为H或C₁₋₂₀烷基,以及(h2) 氨基-NR^{N1}(CH₂)_{s2}(CH₂CH₂O)_{s1}(CH₂)_{s3}NR^{N1}的聚乙二醇,其中s₁为1至10的整数(例如,1至6或1至4),s₂和s₃各自独立地为0至10的整数(例如,0至4、0至6、1至4、1至6或1至10),并且R^{N1}各自独立地为氢或任选取代的C₁₋₆烷基;以及(21) 脒。在一些实施方案中,这些基团中的每一个可以进一步如本文所述被取代。

[0157] 如本文所用,术语“芳基”表示具有一个或两个芳环的单环、双环或多环碳环系统,并且实例为苯基、萘基、1,2-二氢萘基、1,2,3,4-四氢萘基、蒽基、菲基、茚基、茚满基以及茚基,并且可以任选地被1、2、3、4或5个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下组成的群组:(1) C₁₋₇酰基(例如,羧基醛基);(2) C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基亚磺酰基-C₁₋₆烷基、氨基-C₁₋₆烷基、叠氮基-C₁₋₆烷基、(羧基醛基)-C₁₋₆烷基、卤代-C₁₋₆烷基(例如,全氟烷基)、羟基-C₁₋₆烷基、硝基-C₁₋₆烷基或 C₁₋₆巯基烷氧基-C₁₋₆烷基);(3) C₁₋₂₀烷氧基(例如,C₁₋₆烷氧基,如全氟烷氧基);(4) C₁₋₆烷基亚磺酰基;(5) C₆₋₁₀芳基;(6) 氨基;(7) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(8) 叠氮基;(9) C₃₋₈环烷基;(10) C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基;(11) 卤素;(12) C₁₋₁₂杂环基(例如,C₁₋₁₂杂芳基);(13) (C₁₋₁₂杂环基)氧基;(14) 羟基;(15) 硝基;(16) C₁₋₂₀巯基烷氧基(例如,C₁₋₆巯基烷氧基);(17) $-(CH_2)_qCO_2R^A$,其中q为0至4的整数,并且R^A选自由以下组成的群组:(a) C₁₋₆烷基,(b) C₆₋₁₀芳基,(c) 氢以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(18) $-(CH_2)_qCONR^B,R^C$,其中q为0至4的整数,并且其中R^B和R^C独立地选自由以下组成的群组:(a) 氢,(b) C₁₋₆烷基,(c) C₆₋₁₀芳基,以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(19) $-(CH_2)_qSO_2R^D$,其中q为0至4的整数,并且其中R^D选自由以下组成的群组:(a) 烷基,(b) C₆₋₁₀芳基以及(c) 亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(20) $-(CH_2)_qSO_2NR^E,R^F$,其中q为0至4的整数,并且其中R^E和R^F各自独立地选自由以下组成的群组:(a) 氢,(b) C₁₋₆烷基,(c) C₆₋₁₀芳基以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(21) 硫醇;(22) C₆₋₁₀芳基氧基;(23) C₃₋₈环烷氧基;(24) C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷氧基;(25) C₁₋₆亚烷基-C₁₋₁₂杂环基(例如,C₁₋₆亚烷基-C₁₋₁₂杂芳基);(26) C₂₋₂₀烯基;以及(27) C₂₋₂₀炔基。在一些实施方案中,这些基团中的每一个可以进一步如本文所述被取代。例如,C₁-亚烷基芳基或C₁-亚烷基杂环基的亚烷基可以进一步被氧代基团取代以得到相应的芳基酰基和(杂环基)酰基取代基。

[0158] 如本文所用,“芳基烷基”基团表示通过本文所定义的亚烷基基团与母体分子基团连接的本文所定义的芳基基团。示例性的未取代的芳基烷基基团为7至30个碳(例如7至16或7至20个碳,如C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基、C₁₋₁₀亚烷基-C₆₋₁₀芳基或C₁₋₂₀亚烷基-C₆₋₁₀芳基)。在一些实施方案中,亚烷基和芳基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对相应基团所定义的取代基取代。以相同的方式定义前面有前缀“亚烷基-”的其他基团,除非另有说明,否则其中“亚烷基”是指C₁₋₆亚烷基,并且所附的化学结构如本文所定义。

[0159] 术语“叠氮基”表示-N₃基团,其也可以表示为-N=N=N。

[0160] 如本文所用,术语“双环”是指具有两个环的结构,其可以是芳香族或非芳香族的。双环结构包括本文所定义的螺环基基团和共享一个或多个桥的两个环,其中这些桥可以包括一个原子或包括两个、三个或更多个原子的链。示例性的双环基团包括双环碳环基基团,其中第一和第二环为本文所定义的碳环基基团;双环芳基基团,其中第一和第二环为本文所定义的芳基基团;双环杂环基基团,其中第一环是杂环基基团,第二环是碳环基(例如芳基)或杂环基(例如杂芳基)基团;以及双环杂芳基基团,其中第一环是杂芳基基团,第二环是碳环基(例如芳基)或杂环基(例如杂芳基)基团。在一些实施方案中,双环基团可以被1、2、3或4个如本文对环烷基、杂环基以及芳基基团定义的取代基取代。

[0161] 如本文所用,术语“硼烷基”表示-B(R^{B1})₃,其中R^{B1}各自独立地选自由以下组成的群组:H和任选取代的烷基。在一些实施方案中,硼烷基基团可以被1、2、3或4个如本文对烷基所定义的取代基取代。

[0162] 如本文所用,术语“碳环”和“碳环基”是指任选取代的C₃₋₁₂单环、双环或三环结构,其中可以是芳香族或非芳香族的环由碳原子形成。碳环结构包括环烷基、环烯基以及芳基基团。

[0163] 如本文所用,术语“羰基”表示C(=O)基团,其也可以表示为C=O。

[0164] 如本文所用,术语“羧基”是指-CO₂H。

[0165] 如本文所用,术语“氰基”表示-CN基团。

[0166] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“环烷基”表示3至8个碳的单价饱和或不饱和和非芳香族环状烃基,并且实例为环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基以及双环庚基。当环烷基基团包括一个碳-碳双键时,环烷基基团可称为“环烯基”基团。示例性的环烯基基团包括环戊烯基和环己烯基。本发明的环烷基基团可以被以下任选取代:(1) C₁₋₇酰基(例如,羧基醛基);(2) C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基亚磺酰基-C₁₋₆烷基、氨基-C₁₋₆烷基、叠氮基-C₁₋₆烷基、(羧基醛基)-C₁₋₆烷基、卤代-C₁₋₆烷基(例如,全氟烷基)、羟基-C₁₋₆烷基、硝基-C₁₋₆烷基或C₁₋₆巯基烷氧基-C₁₋₆烷基);(3) C₁₋₂₀烷氧基(例如,C₁₋₆烷氧基,如全氟烷氧基);(4) C₁₋₆烷基亚磺酰基;(5) C₆₋₁₀芳基;(6) 氨基;(7) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(8) 叠氮基;(9) C₃₋₈环烷基;(10) C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基;(11) 卤素;(12) C₁₋₁₂杂环基(例如,C₁₋₁₂杂芳基);(13) (C₁₋₁₂杂环基)氧基;(14) 羟基;(15) 硝基;(16) C₁₋₂₀巯基烷氧基(例如,C₁₋₆巯基烷氧基);(17) -(CH₂)_qCO₂R^{A'},其中q为0至4的整数,并且R^{A'}选自自由以下组成的群组:(a) C₁₋₆烷基,(b) C₆₋₁₀芳基,(c) 氢以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(18) -(CH₂)_qCONR^{B'}R^{C'},其中q为0至4的整数,并且其中R^{B'}和R^{C'}独立地选自自由以下组成的群组:(a) 氢,(b) C₆₋₁₀烷基,(c) C₆₋₁₀芳基以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(19) -(CH₂)_qSO₂R^{D'},其中q为0至4的整数,并且其中R^{D'}选自自由以下组成的群组:(a) C₆₋₁₀烷基,(b) C₆₋₁₀芳基以及(c) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(20) -(CH₂)_qSO₂NR^{E'}R^{F'},其中q为0至4的整数,并且其中R^{E'}和R^{F'}各自独立地选自自由以下组成的群组:(a) 氢,(b) C₆₋₁₀烷基,(c) C₆₋₁₀芳基以及(d) C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(21) 硫醇;(22) C₆₋₁₀芳基氧基;(23) C₃₋₈环烷氧基;(24) C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷氧基;(25) C₁₋₆亚烷基-C₁₋₁₂杂环基(例如,C₁₋₆亚烷基-C₁₋₁₂杂芳基);(26) 氧代;(27) C₂₋₂₀烯基;以及(28) C₂₋₂₀炔基。在一些实施方案中,这些基团中的每一个可以进一步如本文所述被取代。例如,C₁-亚烷基芳基或C₁-亚烷基杂环基的亚烷基可以进一步被氧代基团取代以得到相应的芳基酰基和(杂环基)酰基取代基。

[0167] 如本文所用,“环烷基烷基”基团表示通过本文所定义的亚烷基基团与母体分子基团连接的本文所定义的环境基基团(例如,1至4、1至6、1至10或1至20个碳的亚烷基基团)。在一些实施方案中,亚烷基和环烷基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对于相应基团所定义的取代基取代。

[0168] 如本文所用,术语“非对映异构体”是指彼此不是镜像并且彼此不可重叠的立体异构体。

[0169] 如本文所用,术语“对映异构体”是指本发明化合物的每种单独光学活性形式,其具有至少80%(即,至少90%的一种对映异构体和至多10%的另一种对映异构体),优选至少90%,和更优选至少98%的光学纯度或对映体过量(如通过本领域的标准方法测定)。

[0170] 如本文所用,术语“卤素”表示选自溴、氯、碘或氟的卤素。

[0171] 如本文所用,术语“杂烷基”是指本文所定义的烷基基团,其中一个或两个组成碳

原子各自被氮、氧或硫替代。在一些实施方案中，杂烷基可以进一步被1、2、3或4个如本文对烷基基团所述的取代基取代。如本文所用，术语“杂烯基”和“杂炔基”分别指本文所定义的烯基和炔基基团，其中一个或两个组成碳原子各自被氮、氧或硫替代。在一些实施方案中，杂烯基和杂炔基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文对烷基基团所述的取代基取代。

[0172] 任选取代的杂烷基、杂烯基以及杂炔基的非限制性实例包括酰基氧基、烯基氧基、烷氧基、烷氧基烷氧基、烷氧基羰基烷氧基、炔基氧基、氨基烷氧基、芳基烷氧基、羧基烷氧基、环烷氧基、卤代烷氧基、(杂环基)氧基、全氟烷氧基、巯基烷氧基以及巯基杂环基烷基：

[0173] 如本文所用，“酰基氧基”基团表示通过氧原子与母体分子基团连接的本文所定义的酰基基团(即， $-O-C(O)-R$ ，其中R为H或任选取代的 C_{1-6} 、 C_{1-10} 或 C_{1-20} 烷基基团)。示例性的未取代的酰基氧基包括1至21个碳(例如，1至7或1至11个碳)。在一些实施方案中，烷基基团进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代。

[0174] 除非另有说明，否则如本文所用的“烯基氧基”基团表示式 $-OR$ 的化学取代基，其中R是 C_{2-20} 烯基基团(例如 C_{2-6} 或 C_{2-10} 烯基)。示例性的烯基氧基基团包括乙烯基氧基和丙烯基氧基。在一些实施方案中，烯基可以进一步被1、2、3或4个如本文所定义的取代基(例如，羟基基团)取代。

[0175] 除非另有说明，否则如本文所用的“烷氧基”基团表示式 $-OR$ 的化学取代基，其中R为 C_{1-20} 烷基基团(例如 C_{1-6} 或 C_{1-10} 烷基)。示例性的烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基(例如，正丙氧基和异丙氧基)以及叔丁氧基。在一些实施方案中，烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所定义的取代基(例如，羟基或烷氧基)取代。

[0176] 如本文所用，“烷氧基烷氧基”基团表示被烷氧基基团取代的烷氧基基团。示例性的未取代的烷氧基烷氧基基团包括2至40个碳(例如，2至12或2至20个碳，如 C_{1-6} 烷氧基- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-10} 烷氧基- C_{1-10} 烷氧基或 C_{1-20} 烷氧基- C_{1-20} 烷氧基)。在一些实施方案中，烷氧基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文所定义的取代基取代。

[0177] 如本文所用，“烷氧基羰基烷氧基”基团表示被本文所定义的烷氧基羰基基团取代的本文所定义的烷氧基基团(例如， $-O-烷基-C(O)-OR$ ，其中R为任选取代的 C_{1-6} 、 C_{1-10} 或 C_{1-20} 烷基基团)。示例性的未取代的烷氧基羰基烷氧基包括3至41个碳(例如3至10、3至13、3至17、3至21或3至31个碳，如 C_{1-6} 烷氧基羰基- C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-10} 烷氧基羰基- C_{1-10} 烷氧基或 C_{1-20} 烷氧基羰基- C_{1-20} 烷氧基)。在一些实施方案中，烷氧基基团各自进一步独立地被1、2、3或4个如本文所述的取代基(例如，羟基基团)取代。

[0178] 除非另有说明，否则如本文所用的“炔基氧基”基团表示式 $-OR$ 的化学取代基，其中R是 C_{2-20} 炔基基团(例如， C_{2-6} 或 C_{2-10} 炔基)。示例性的炔基氧基基团包括乙炔基氧基和丙炔基氧基。在一些实施方案中，炔基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所定义的取代基(例如，羟基基团)取代。

[0179] 如本文所用，“氨基烷氧基”基团表示被本文所定义的氨基基团取代的本文所定义的烷氧基基团。烷基和氨基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对相应基团所述的取代基取代(例如， CO_2R^A ，其中 R^A 选自自由以下组成的群组：(a) C_{1-6} 烷基，(b) C_{6-10} 芳基，(c) 氢以及(d) C_{1-6} 亚烷基- C_{6-10} 芳基，例如，羧基)。

[0180] 如本文所用，“芳基烷氧基”基团表示通过氧原子与母体分子基团连接的本文所定义的亚烷基芳基基团。示例性的未取代的芳基烷氧基基团包括7至30个碳(例如7至16或7

至20个碳,如C₆₋₁₀芳基-C₁₋₆烷氧基、C₆₋₁₀芳基-C₁₋₁₀烷氧基或C₆₋₁₀芳基-C₁₋₂₀烷氧基)。在一些实施方案中,芳基烷氧基基团可以被1、2、3或4个如本文所定义的取代基取代。

[0181] 除非另有说明,否则如本文所用的“芳基氧基”基团表示式-OR'的化学取代基,其中R'为6至18个碳的芳基基团。在一些实施方案中,芳基基团可以被1、2、3或4个如本文所定义的取代基取代。

[0182] 如本文所用,“羧基烷氧基”基团表示被本文所定义的羧基基团取代的本文所定义的烷氧基基团。烷氧基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文对于烷基所述的取代基取代,并且羧基基团可以任选地被一个或多个O-保护基取代。

[0183] 除非另有说明,否则如本文所用的“环烷氧基”基团表示式-OR的化学取代基,其中R是本文所定义的C₃₋₈环烷基基团。环烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代。示例性的未取代的环烷氧基基团为3至8个碳。在一些实施方案中,环烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代。

[0184] 如本文所用,“卤代烷氧基”表示被卤素基团(即,F、Cl、Br或I)取代的本文所定义的烷氧基基团。卤代烷氧基可以被一个、两个、三个卤素取代,或者在两个或多个碳的烷基基团的情况下被四个卤素取代。卤代烷氧基基团包括全氟烷氧基(例如,-OCF₃)、-OCHF₂、-OCH₂F、-OCCl₃、-OCH₂CH₂Br、-OCH₂CH(CH₂CH₂Br)CH₃以及-OCHICH₃。在一些实施方案中,卤代烷氧基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文对烷基基团所述的取代基取代。

[0185] 如本文所用,“(杂环基)氧基”基团表示通过氧原子与母体分子基团连接的本文所定义的杂环基基团。在一些实施方案中,杂环基基团可以被1、2、3或4个如本文所定义的取代基取代。

[0186] 如本文所用,“全氟烷氧基”基团表示本文所定义的烷氧基基团,其中与烷氧基基团键合的每个氢基被氟基替代。全氟烷氧基基团的实例是三氟甲氧基。

[0187] 如本文所用,“烷基亚磺酰基”基团表示通过-S(O)-基团与母体分子基团连接的烷基基团。示例性的未取代的烷基亚磺酰基基团为1至6、1至10或1至20个碳。在一些实施方案中,烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所定义的取代基取代。

[0188] 如本文所用,“巯基芳基烷基”基团表示式-SR的化学取代基,其中R是芳基烷基基团。在一些实施方案中,芳基烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代。

[0189] 如本文所用,“巯基烷氧基”表示式-SR的化学取代基,其中R是本文所定义的烷基。在一些实施方案中,烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代。

[0190] 如本文所用,“巯基杂环基烷基”基团表示式-SR的化学取代基,其中R是杂环基烷基基团。在一些实施方案中,杂环基烷基基团可以进一步被1、2、3或4个如本文所述的取代基取代。

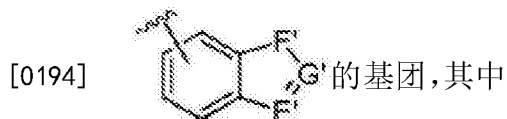
[0191] 如本文所用,术语“杂芳基”表示本文所定义的杂环基的子集,其是芳香族的:即,它们在单环或多环系统内含有4n+2个 π 电子。示例性的未取代的杂芳基基团为1至12(例如,1至11、1至10、1至9、2至12、2至11、2至10或2至9)个碳。在一些实施方案中,杂芳基被1、2、3或4个如本文对杂环基基团所定义的取代基取代。

[0192] 术语“杂芳基烷基”是指通过本文所定义的亚烷基基团与母体分子基团连接的本文所定义的杂芳基基团。示例性的未取代的杂芳基烷基基团为2至32个碳(例如,2至22、2至18、2至17、2至16、3至15、2至14、2至13或2至12个碳,如C₁₋₆亚烷基-C₁₋₁₂杂芳基、C₁₋₁₀亚烷

基-C₁₋₁₂杂芳基或C₁₋₂₀亚烷基-C₁₋₁₂杂芳基)。在一些实施方案中,亚烷基和杂芳基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对于相应基团所定义的取代基取代。杂芳基烷基基团是杂环基烷基基团的子集。

[0193] 除非另有说明,否则如本文所用的术语“杂环基”表示5-、6-或7-元环,其含有一个、两个、三个或四个独立地选自由以下组成的群组的杂原子:氮、氧以及硫。5-元环具有0至2个双键,并且6-元和7-元环具有0至3个双键。示例性的未取代的杂环基基团为1至12(例如,1至11、1至10、1至9、2至12、2至11、2至10或2至9)个碳。术语“杂环基”还表示具有桥连多环结构的杂环化合物,其中一个或多个碳和/或杂原子桥连单环的两个非相邻成员,例如奎宁环基基团。术语“杂环基”包括其中任何上述杂环与1、2或3个碳环稠合的双环、三环以及四环基团,例如芳基环、环己烷环、环己烯环、环戊烷环、环戊烯环或另一种单环杂环,如吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基、苯并呋喃基以及苯并噻吩基。稠合杂环基的实例包括托品烷和1,2,3,5,8,8a-六氢吡啶。杂环包括吡咯基、吡咯啉基、吡咯烷基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑烷基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑烷基、吡啶基、哌啶基、高哌啶基、吡嗪基、哌嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噁唑基、噁唑烷基、异噁唑基、异噁唑烷基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑基、噻唑烷基、异噻唑基、异噻唑烷基、吡啶基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹啉基、二氢喹啉基、噻唑啉基、噻唑基、酞嗪基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、苯并噻二唑基、呋喃基、噻吩基、噻唑烷基、异噻唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基(例如,1,2,3-噁二唑基)、嘌呤基、噻二唑基(例如,1,2,3-噻二唑基)、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、二氢吡啶基、二氢喹啉基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、二氢异喹啉基、吡喃基、二氢吡喃基、二噻唑基、苯并呋喃基、异苯并呋喃基以及苯并噻吩基,包括其二氢和四氢形式,其中一个或多个双键被还原并被氢替代。其他示例性的杂环基包括:2,3,4,5-四氢-2-氧代-噁唑基;2,3-二氢-2-氧代-1H-咪唑基;2,3,4,5-四氢-5-氧代-1H-吡唑基(例如,2,3,4,5-四氢-2-苯基-5-氧代-1H-吡唑基);2,3,4,5-四氢-2,4-二氧代-1H-咪唑基(例如,2,3,4,5-四氢-2,4-二氧代-5-甲基-5-苯基-1H-咪唑基);2,3-二氢-2-硫代-1,3,4-噁二唑基(例如,2,3-二氢-2-硫代-5-苯基-1,3,4-噁二唑基);4,5-二氢-5-氧代-1H-三唑基(例如,4,5-二氢-3-甲基-4-氨基-5-氧代-1H-三唑基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代吡啶基(例如,1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3,3-二乙基吡啶基);2,6-二氧代-哌啶基(例如,2,6-二氧代-3-乙基-3-苯基哌啶基);1,6-二氢-6-氧代嘧啶基;1,6-二氢-4-氧代嘧啶基(例如,2-(甲基硫基)-1,6-二氢-4-氧代-5-甲基嘧啶-1-基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代嘧啶基(例如,1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3-乙基嘧啶基);1,6-二氢-6-氧代-哒嗪基(例如,1,6-二氢-6-氧代-3-乙基哒嗪基);1,6-二氢-6-氧代-1,2,4-三嗪基(例如,1,6-二氢-5-异丙基-6-氧代-1,2,4-三嗪基);2,3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基(例如,3,3-二甲基-2,3-二氢-2-氧代-1H-吡啶基和2,3-二氢-2-氧代-3,3'-螺丙烷-1H-吡啶-1-基);1,3-二氢-1-氧代-2H-异-吡啶基;1,3-二氢-1,3-二氧代-2H-异-吡啶基;1H-苯并吡唑基(例如,1-(乙氧基羰基)-1H-苯并吡唑基);2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基(例如,3-乙基-2,3-二氢-2-氧代-1H-苯并咪唑基);2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基(例如,5-氯-2,3-二氢-2-氧代-苯并噁唑基);2,3-二氢-2-氧代-苯并噻唑基;2-氧代-2H-苯并吡喃基;1,4-苯并二噁烷基;1,3-苯并二噁烷基;2,3-二氢-3-氧代,4H-1,3-苯并噻嗪基;3,4-二氢-4-氧代-3H-噻唑啉基(例如,2-甲基-3,4-二氢-4-氧代-3H-噻唑啉基);1,2,3,4-四氢-2,4-二氧代-3H-噻唑啉基(例如,1-乙基-1,2,3,4-

四氢-2,4-二氧代-3H-噻唑啉基);1,2,3,6-四氢-2,6-二氧代-7H-嘌呤基(例如,1,2,3,6-四氢-1,3-二甲基-2,6-二氧代-7H-嘌呤基);1,2,3,6-四氢-2,6-二氧代-1H-嘌呤基(例如,1,2,3,6-四氢-3,7-二甲基-2,6-二氧代-1H-嘌呤基);2-氧代苯并[c,d]咪唑基;1,1-二氧代-2H-萘并[1,8-c,d]异噻唑基;以及1,8-亚萘基二甲酰胺基。其他杂环包括3,3a,4,5,6,6a-六氢-吡咯并[3,4-b]吡咯-(2H)-基和2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基、高哌嗪基(或二氮杂环庚烷基)、四氢吡喃基、二噻唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基、氮杂环辛烷基、氧杂环辛烷基以及硫杂环辛烷基。杂环基团还包括式



[0195] E'选自由以下组成的群组:-N-和-CH-;F'选自由以下组成的群组:-N=CH-、-NH-CH₂-、-NH-C(O)-、-NH-、-CH=N-、-CH₂-NH-、-C(O)-NH-、-CH=CH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂O-、-OCH₂-、-O-以及-S-;并且G'选自由以下组成的群组:-CH-和-N-。本文提及的任何杂环基团可以任选地被一个、两个、三个、四个或五个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下组成的群组:(1)C₁₋₇酰基(例如,羧基醛);(2)C₁₋₂₀烷基(例如,C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基-C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基亚磺酰基-C₁₋₆烷基、氨基-C₁₋₆烷基、叠氮基-C₁₋₆烷基、(羧基醛基)-C₁₋₆烷基、卤代-C₁₋₆烷基(例如,全氟烷基)、羟基-C₁₋₆烷基、硝基-C₁₋₆烷基或C₁₋₆巯基烷氧基-C₁₋₆烷基);(3)C₁₋₂₀烷氧基(例如,C₁₋₆烷氧基,如全氟烷氧基);(4)C₁₋₆烷基亚磺酰基;(5)C₆₋₁₀芳基;(6)氨基;(7)C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(8)叠氮基;(9)C₃₋₈环烷基;(10)C₁₋₆亚烷基-C₃₋₈环烷基;(11)卤素;(12)C₁₋₁₂杂环基(例如,C₂₋₁₂杂芳基);(13)(C₁₋₁₂杂环基)氧基;(14)羟基;(15)硝基;(16)C₁₋₂₀巯基烷氧基(例如,C₁₋₆巯基烷氧基);(17)-(CH₂)_qCO₂R^{A'},其中q为0至4的整数,并且R^{A'}选自由以下组成的群组:(a)C₁₋₆烷基,(b)C₆₋₁₀芳基,(c)氢,以及(d)C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(18)-(CH₂)_qCONR^{B'}R^{C'},其中q为0至4的整数,并且其中R^{B'}和R^{C'}独立地选自由以下组成的群组:(a)氢,(b)C₁₋₆烷基,(c)C₆₋₁₀芳基以及(d)C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(19)-(CH₂)_qSO₂R^{D'},其中q为0至4的整数,并且其中R^{D'}选自由以下组成的群组:(a)C₁₋₆烷基,(b)C₆₋₁₀芳基,以及(c)C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(20)-(CH₂)_qSO₂NR^{E'}R^{F'},其中q为0至4的整数,并且其中R^{E'}和R^{F'}各自独立地选自由以下组成的群组:(a)氢,(b)C₁₋₆烷基,(c)C₆₋₁₀芳基以及(d)C₁₋₆亚烷基-C₆₋₁₀芳基;(21)硫醇;(22)C₆₋₁₀芳基氧基;(23)C₃₋₈环烷氧基;(24)芳基烷氧基;(25)C₁₋₆亚烷基-C₁₋₁₂杂环基(例如,C₁₋₆亚烷基-C₁₋₁₂杂芳基);(26)氧代;(27)(C₁₋₁₂杂环基)亚胺基;(28)C₂₋₂₀烯基;以及(29)C₂₋₂₀炔基。在一些实施方案中,这些基团中的每一个可以进一步如本文所述被取代。例如,C₁-亚烷基芳基或C₁-亚烷基杂环基的亚烷基可以进一步被氧代基团取代以得到相应的芳基酰基和(杂环基)酰基取代基。

[0196] 如本文所用,“杂环基烷基”基团表示通过本文所定义的亚烷基基团与母体分子基团连接的本文所定义的杂环基基团。示例性的未取代的杂环基烷基基团为2至32个碳(例如,2至22、2至18、2至17、2至16、3至15、2至14、2至13或2至12个碳,如C₁₋₆亚烷基-C₁₋₁₂杂环基、C₁₋₁₀亚烷基-C₁₋₁₂杂环基或C₁₋₂₀亚烷基-C₁₋₁₂杂环基)。在一些实施方案中,亚烷基和杂环基各自可以进一步被1、2、3或4个如本文对于相应基团所定义的取代基取代。

[0197] 如本文所用,术语“烃”表示仅由碳和氢原子组成的基团。

[0198] 如本文所用,术语“羟基”表示-OH基团。在一些实施方案中,羟基基团可以被1、2、

3或4个如本文对烷基所定义的取代基(例如O-保护基)取代。

[0199] 如本文所用,术语“异构体”是指任何本发明化合物的任何互变异构体、立体异构体、对映异构体或非对映异构体。认识到本发明的化合物可具有一个或多个手性中心和/或双键,因此以立体异构体存在,例如双键异构体(即几何E/Z异构体)或非对映异构体(例如对映异构体(即,(+)或(-))或顺式/反式异构体)。根据本发明,本文描述的化学结构以及因此本发明的化合物包括所有相应的立体异构体,即,立体异构纯的形式(例如,几何纯的、对映体纯的或非对映体纯的)和对映异构体和立体异构体混合物,例如,外消旋体。本发明化合物的对映异构体和立体异构体混合物通常可通过公知的方法拆分成其组分对映异构体或立体异构体,例如手性相气相色谱法、手性相高效液相色谱法,使化合物结晶为手性盐络合物或使化合物在手性溶剂中结晶。对映异构体和立体异构体还可以通过公知的不对称合成方法从立体异构或对映体纯的中间体、试剂以及催化剂获得。

[0200] 如本文所用,术语“N-保护的氨基”是指连接有一个或两个本文所定义的N-保护基的本文所定义的氨基基团。

[0201] 如本文所用,术语“N-保护基”表示意在保护氨基基团抵抗合成程序期间的不希望的反应的那些基团。Greene在《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版(John Wiley&Sons,纽约,1999)中公开了常用的N-保护基,该文献通过引用并入本文。N-保护基包括酰基、芳基酰基或氨基甲酰基基团,如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基以及手性助剂,如保护的或未被保护的D、L或D、L-氨基酸如丙氨酸、亮氨酸以及苯丙氨酸;含磺酰基的基团如苯磺酰基和对甲苯磺酰基;氨基甲酸酯形成基团如苄氧基羰基、对氯苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、对溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(p-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、二苯甲基氧基羰基、叔丁基氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙基氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2,-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊基氧基羰基、金刚烷基氧基羰基、环己基氧基羰基以及苯基硫基羰基、亚烷基芳基基团如苄基、三苯基甲基以及苄氧基甲基,以及甲硅烷基基团如三甲基甲硅烷基。优选的N-保护基为甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、丙氨酰基、苯基磺酰基、苄基、叔丁基氧基羰基(Boc)以及苄氧基羰基(Cbz)。

[0202] 如本文所用,术语“硝基”表示-NO₂基团。

[0203] 如本文所用,术语“O-保护基”表示意在保护含氧(例如,苯酚、羟基或羰基)基团抵抗合成程序期间的不希望的反应的那些基团。Greene在《有机合成中的保护基(Protective Groups in Organic Synthesis)》,第3版(John Wiley&Sons,纽约,1999)中公开了常用的O-保护基,该文献通过引用并入本文。示例性的O-保护基包括酰基、芳基酰基或氨基甲酰基基团如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、邻硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、叔丁基二甲基甲硅烷基、三-异-丙基甲硅烷基氧基甲

基、4,4'-二甲氧基三苯甲基、异丁酰基、苯氧基乙酰基、4-异丙基苯氧基乙酰基、二甲基甲脒基以及4-硝基苯甲酰基；烷基羰基基团如酰基、乙酰基、丙酰基以及新戊酰基；任选取代的芳基羰基基团如苯甲酰基；甲硅烷基基团如三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、三-异-丙基甲硅烷基氧基甲基(TOM)以及三异丙基甲硅烷基(TIPS)；具有羟基的醚形成基团，如甲基、甲氧基甲基、四氢吡喃基、苄基、对甲氧基苄基以及三苯甲基；烷氧基羰基如甲氧基羰基、乙氧基羰基、异丙氧基羰基、正异丙氧基羰基、正丁氧基羰基、异丁氧基羰基、仲丁氧基羰基、叔丁基氧基羰基、2-乙基己基氧基羰基、环己基氧基羰基以及甲基氧基羰基；烷氧基烷氧基羰基基团如甲氧基甲氧基羰基、乙氧基甲氧基羰基、2-甲氧基乙氧基羰基、2-乙氧基乙氧基羰基、2-丁氧基乙氧基羰基、2-甲氧基乙氧基甲氧基羰基、烯丙基羰基、炔丙基氧基羰基、2-丁烯氧基羰基以及3-甲基-2-丁烯氧基羰基；卤代烷氧基羰基如2-氯乙氧基羰基、2-氯乙氧基羰基以及2,2,2-三氯乙氧基羰基；任选取代的芳基烷氧基羰基基团如苄氧基羰基、对甲基苄氧基羰基、对甲氧基苄氧基羰基、对硝基苄氧基羰基、2,4-二硝基苄氧基羰基、3,5-二甲基苄氧基羰基、对氯苄氧基羰基、对溴苄氧基-羰基以及苄基甲基氧基羰基；以及任选取代的芳基氧基羰基基团如苯氧基羰基、对硝基苯氧基羰基、邻硝基苯氧基羰基、2,4-二硝基苯氧基羰基、对甲基-苯氧基羰基、间甲基苯氧基羰基、邻溴苯氧基羰基、3,5-二甲基苯氧基羰基、对氯苯氧基羰基以及2-氯-4-硝基苯氧基-羰基)；取代的烷基、芳基以及亚烷基芳基醚(例如，三苯甲基；甲基硫基甲基；甲氧基甲基；苄氧基甲基；甲硅烷氧基甲基；2,2,2,-三氯乙氧基甲基；四氢吡喃基；四氢呋喃基；乙氧基乙基；1-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]乙基；2-三甲基甲硅烷基乙基；叔丁基醚；对氯苄基、对甲氧基苄基、对硝基苄基、苄基、对甲氧基苄基以及硝基苄基)；甲硅烷基醚(例如，三甲基甲硅烷基；三乙基甲硅烷基；三异丙基甲硅烷基；二甲基异丙基甲硅烷基；叔丁基二甲基甲硅烷基；叔丁基二苯基甲硅烷基；三苄基甲硅烷基；三苯基甲硅烷基；以及二苯基甲基甲硅烷基)；碳酸酯(例如，甲基、甲氧基甲基、9-苄基甲基；乙基；2,2,2-三氯乙基；2-(三甲基甲硅烷基)乙基；乙烯基、烯丙基、硝基苄基；苄基；甲氧基苄基；3,4-二甲氧基苄基；以及硝基苄基)；羰基-保护基(例如，乙缩醛和缩酮基团，如二甲基乙缩醛和1,3-二氧杂环戊烷；缩羧酯基团；以及二噻烷基基团如1,3-二噻烷和1,3-二噻茂烷；羧酸-保护基(例如，酯基如甲基酯、苄基酯、叔丁基酯以及原酸酯；以及噁唑啉基团。

[0204] 如本文所用，术语“氧代”表示=O。

[0205] 如本文所用，前缀“全氟”表示本文所定义的烷基，其中与烷基基团键合的每个氢基被氟基替代。例如，全氟烷基基团的实例为三氟甲基。

[0206] 如本文所用，术语“保护的羟基”是指与O-保护基键合的氧原子。

[0207] 如本文所用，术语“螺环基”表示C₂₋₇亚烷基二基，其两端键合至母体基团的相同碳原子以形成螺环基团，以及C₁₋₆亚杂烷基二基，其两端键合至相同的原子。形成螺环基基团的亚杂烷基可含有1、2、3或4个杂原子，所述杂原子独立地选自由以下组成的群组：氮、氧以及硫。在一些实施方案中，螺环基基团包括1至7个碳，不包括二基所连接的碳原子。本发明的螺环基基团可以任选地被1、2、3或4个本文作为环烷基和/或杂环基基团的任选取代基提供的取代基取代。

[0208] 如本文所用，术语“立体异构体”是指化合物可能具有的所有可能的不同异构体以及构象形式(例如，本文所述任何式的化合物)，特别是基本分子结构的所有可能的立体化

学和构象异构体形式,所有非对映异构体、对映异构体和/或构象异构体。本发明的一些化合物可以以不同的互变异构形式存在,后者全部都包括在本发明的范围内。

[0209] 如本文所用,术语“磺酰基”表示-S(O)₂-基团。

[0210] 如本文所用,术语“硫醇”表示-SH基团。

[0211] 定义

[0212] 如本文所用,术语“施用”是指向受试者或系统施用组合物(例如,化合物或包括如本文所述的化合物的制剂)。向动物受试者(例如,向人)的施用可以通过任何适当的途径进行。例如,在一些实施方案中,施用可以是支气管(包括通过支气管滴注)、颊、肠、皮间(interdermal)、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、粘膜、鼻、口服、直肠、皮下、舌下、局部、气管(包括通过气管内滴注)、透皮、阴道以及玻璃体。

[0213] “生物样品”或“样品”是指来自受试者的流体或固体样品。生物样品可包括细胞;细胞的核酸、蛋白质或膜提取物;或血液或生物流体,包括(例如,血浆、血清、唾液、尿液、胆汁)。固体生物样品包括取自粪便、直肠、中枢神经系统、骨骼、乳房组织、肾组织、子宫颈、子宫内膜、头或颈、胆囊、腮腺组织、前列腺、脑、脑下垂体、肾组织、肌肉、食道、胃、小肠、结肠、肝脏、脾脏、胰腺、甲状腺组织、心脏组织、肺组织、膀胱、脂肪组织、淋巴结组织、子宫、卵巢组织、肾上腺组织、睾丸组织、扁桃体以及胸腺。流体生物样品包括取自血液、血清、血浆、胰液、CSF、精子、前列腺液、精液、尿液、唾液、痰液、粘液、骨髓、淋巴液以及泪液的样品。样品可通过标准方法获得,包括例如静脉穿刺和手术活组织检查。在某些实施方案中,生物样品是血液、血浆或血清样品。在一些实施方案中,生物样品是来自活组织检查的肿瘤样品。

[0214] 术语“癌症”是指由恶性赘生性细胞的增殖引起的任何癌症,如肿瘤、赘生物、癌、肉瘤、白血病以及淋巴瘤。

[0215] 在本申请中使用的“细胞迁移”涉及癌细胞侵入周围组织以及癌细胞穿过血管壁离开远端器官中的脉管系统。

[0216] “细胞迁移癌症”是指通过癌细胞侵入周围组织以及癌细胞穿过血管壁离开远端器官中的脉管系统而迁移的癌症。

[0217] “测定细胞类型的水平”是指通过本领域已知的方法直接或间接检测细胞类型。“直接测定”是指进行过程(例如,对样品进行测定或测试或“分析样品”,该术语如本文所定义)以获得物理实体或值。“间接测定”是指从另一方或来源(例如直接获得物理实体或值的第三方实验室)接收物理实体或价值。测量细胞水平的方法通常包括但不限于流式细胞术和免疫组织化学。本文提供了示例性的方法。在任何前述方法的一些实施方案中,可以如Iclozan等人《癌症免疫学和免疫疗法(Cancer Immunol. Immunother.)》2013,62(5):909-918所述测定MDSC和/或活化的T细胞的水平。在任何前述方法的一些实施方案中,可以如Kitano等人《癌症免疫研究(Cancer Immunol. Res.)》2014,2(8):812-821所述测定MDSC和/或活化的T细胞的水平。

[0218] 如本文所用,“确定为耐药性的”癌症是指基于对化学治疗剂无反应性或反应性降低的而为耐药性的或基于预后测定(例如,基因表达测定)预测为耐药性的癌症。

[0219] “耐药性的”癌症是指对一种或多种化学治疗剂(例如,本文所述的任何药剂,如表3的任何化合物)无应答或表现出降低的应答的癌症。

[0220] 术语“有效量”是指当按照治疗给药方案施用给患有或易患疾病、病症及/或病况

的群体时足以治疗所述疾病、病症及/或病况的量。在一些实施方案中,治疗有效量是降低疾病、病症及/或病况的一种或多种症状的发病率和/或严重程度,和/或延迟其发作的量。本领域普通技术人员将理解,术语“有效量”实际上不需要在特定个体中实现成功治疗。相反,有效量可以是当施用给需要这种治疗的患者时在大量受试者中提供具体所需药理学反应的量。特别要理解的是,对于“有效量”,具体的受试者实际上可能是“难治的”。仅举一个例子,难治的受试者可能具有低的生物利用度,从而无法获得临床疗效。在一些实施方案中,提及有效量可以是指以一种或多种特定组织(例如,受疾病、病症或病况影响的组织)或流体(例如,血液、唾液、血清、汗液、泪液、尿液等)中测量的量。本领域普通技术人员将理解,在一些实施方案中,可以以单剂量配制和/或施用有效量。在一些实施方案中,可以以多个剂量配制和/或施用有效量,例如,作为给药方案的一部分。

[0221] 如本文所用,术语“对先前治疗无应答”或“对于先前治疗是难治的”,是指尽管用疗法进行治疗但仍会进展的癌症。

[0222] “水平”是指与参考相比的细胞类型的水平。如本文所定义,参考可以是任何有用的参考。细胞类型的“降低的水平”或“增加的水平”是指与参考相比细胞水平的降低或增加(例如,与参考相比,降低或增加约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约150%、约200%、约300%、约400%、约500%或更多;降低或增加超过约10%、约15%、约20%、约50%、约75%、约100%或约200%;降低或增加少于约0.01倍、约0.02倍、约0.1倍、约0.3倍、约0.5倍、约0.8倍或更少;或增加超过约1.2倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.8倍、约2.0倍、约3.0倍、约3.5倍、约4.5倍、约5.0倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约100倍、约1000倍或更多)。细胞类型的水平可以以质量/体积(例如,g/dL、mg/mL、 μ g/mL、ng/mL)或相对于样品中总细胞的百分比表示。在任何前述方法的一些实施方案中,参考是来自健康受试者如未患有癌症的受试者的样品。在任何前述方法的一些实施方案中,参考是人工样品,其水平(例如,MDSC如单核细胞型和/或粒细胞型MDSC或活化的T细胞的水平)显示有益于治疗病症。

[0223] 如本文所用,“转移性结节”是指体内肿瘤细胞在原始肿瘤位点以外的位点聚集。

[0224] 如本文所用,“转移性肿瘤”是指肿瘤或癌症,其中形成肿瘤的癌细胞具有有很高可能性或已经开始经由淋巴系统或经由血源性传播从受试者内的一个位置转移或扩散到另一个或多个位置,例如在受试者内产生继发性肿瘤。这种转移行为可能是恶性肿瘤的指征。在一些情况下,转移行为可能与肿瘤细胞的细胞迁移和/或侵袭行为的增加有关。

[0225] 可以定义为转移的癌症的实例包括但不限于非小细胞肺癌、乳腺癌、卵巢癌、结直肠癌、胆道癌、膀胱癌、脑癌包括成胶质细胞瘤以及髓母细胞瘤、宫颈癌、绒毛膜癌、子宫内膜癌、食道癌、胃癌、血液肿瘤、多发性骨髓瘤、白血病、上皮内肿瘤、肝癌、淋巴瘤、成神经细胞瘤、口腔癌、胰腺癌、前列腺癌、肉瘤、皮肤癌包括黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌、睾丸癌、间质瘤、生殖细胞肿瘤、甲状腺癌以及肾癌。

[0226] 如本文所用,“迁移癌症”是指其中形成肿瘤的癌细胞迁移并随后在原始肿瘤位点以外的位点处作为恶性植入物生长的癌症。癌细胞经由下列方式迁移:在腹膜、胸膜、心包或蛛网膜下腔表面播种以扩散到体腔内;通过侵入淋巴细胞而侵入淋巴系统并转运到局部和远端淋巴结,然后转运到其他身体部位;通过侵入血细胞的血源性传播;或侵入周围组

织。转移癌症包括转移性肿瘤和细胞迁移癌症,如卵巢癌、间皮瘤以及原发性肺癌,其中每一种都以细胞迁移为特征。

[0227] 如本文所用,“非转移性细胞迁移癌症”是指不经由淋巴系统或经由血源性传播迁移的癌症。

[0228] 如本文所用,术语“药物组合物”是指与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的活性化合物。在一些实施方案中,活性化合物以适合于在治疗方案中施用的单位剂量存在,其在向相关群体施用时应显示达到预定治疗效果的统计学显著可能性。在一些实施方案中,药物组合物可以被特别配制用于以固体或液体形式施用,包括适用于以下的那些:口服施用,例如,浸液(水性或非水性溶液或悬浮液),片剂,例如靶向颊、舌下以及全身吸收的那些,丸剂,粉剂,颗粒剂,应用于舌的糊剂;肠胃外施用,例如作为例如无菌溶液或悬浮液或缓释制剂通过皮下、肌内、静脉内或硬膜外注射;局部应用,例如作为乳膏、软膏或控释贴剂或喷雾剂应用于皮肤、肺或口腔;阴道内或直肠内,例如作为阴道栓剂、乳膏或泡沫;舌下;眼;经皮;或鼻、肺以及至其他粘膜表面。

[0229] 如本文所用,“药学上可接受的赋形剂”是指在受试者中具有无毒和非炎性性质的任何非活性成分(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的媒介物)。典型的赋形剂包括例如:抗粘剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣、压缩助剂、崩解剂、染料(颜料)、软化剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或包衣、香料、芳香剂、助流剂(流动促进剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸着剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂或水合水。赋形剂包括但不限于:丁基羟基甲苯(BHT)、碳酸钙、磷酸钙(磷酸氢钙)、硬脂酸钙、交联羧甲基纤维素、交联聚乙基吡咯烷酮、柠檬酸、交联维酮、半胱氨酸、乙基纤维素、明胶、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、乳糖、硬脂酸镁、麦芽糖醇、甘露糖醇、甲硫氨酸、甲基纤维素、对羟基苯甲酸甲酯、微晶纤维素、聚乙二醇、聚乙基吡咯烷酮、聚维酮、预胶化淀粉、对羟基苯甲酸丙酯、棕榈酸视黄酯、虫胶、二氧化硅、羧甲基纤维素钠、柠檬酸钠、羟乙基淀粉钠、山梨糖醇、淀粉(玉米)、硬脂酸、硬脂酸、蔗糖、滑石、二氧化钛、维生素A、维生素E、维生素C以及木糖醇。本领域普通技术人员熟悉可用作赋形剂的各种试剂和材料。

[0230] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本文所述化合物的那些盐,其在合理的医学判断范围内适用于与人和动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐在本领域中是公知的。例如,药学上可接受的盐描述于:Berge等人,《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》66:1-19,1977和《药用盐:性质、选择和用途(Pharmaceutical Salts:Properties, Selection, and Use)》,(P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑),Wiley-VCH,2008。该盐可以在本文所述的化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使游离碱基团与合适的有机酸反应单独制备。

[0231] 本发明的化合物可以具有可电离的基团,从而能够制备为药学上可接受的盐。这些盐可以是涉及无机或有机酸的酸加成盐,或者在本发明化合物的酸性形式的情况下,盐可以由无机或有机碱制备。经常地,所述化合物被制备或用作药学上可接受的盐,所述盐为药学上可接受的酸或碱的加成产物。合适的药学上可接受的酸和碱在本领域是公知的,例如用于形成酸加成盐的盐酸、硫酸、氢溴酸、乙酸、乳酸、柠檬酸或酒石酸,以及用于形成碱式盐的氢氧化钾、氢氧化钠、氢氧化铵、咖啡因、各种胺等。制备合适的盐的方法在本领域中

是公认的。

[0232] 代表性的酸加成盐包括乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、双葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一烷酸盐、戊酸盐等。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙、镁等,以及无毒的铵、季铵和胺阳离子,包括但不限于铵、四甲基铵、四乙基铵、甲胺、二甲胺、三甲胺、三乙胺以及乙胺。

[0233] 如本文所用,“预定水平”是指一种或多种具体细胞类型的预先指定的具体水平,例如MDSC如单核细胞型和/或粒细胞型MDSC或活化的T细胞。在一些实施方案中,预定水平是绝对值或范围。在一些实施方案中,预定水平是相对值。在一些实施方案中,预定水平与参考中的一种或多种具体细胞类型的水平相同或不同(例如,更高或更低),例如,参考肿瘤样品或参考文献中指定的水平,例如制药规格。

[0234] 在一些实施方案中,预定水平是样品中一种或多种细胞类型的绝对水平或范围。在一些实施方案中,预定水平是样品中一种或多种细胞类型相对于样品中细胞总水平的水平或范围。在一些实施方案中,预定水平是样品中一种或多种细胞类型相对于样品中细胞总水平的水平或范围。在一些实施方案中,预定水平表示为百分比。

[0235] 如本文所用,“无进展存活”是指药物或治疗期间和之后的时间长度,在此期间所治疗的疾病(例如癌症)没有恶化。

[0236] 本申请中使用的“增殖”涉及由于构成(细胞)元件而产生的类似形式(细胞)的繁殖或增殖。

[0237] 如本文所用,“减缓转移扩散”是指减少或停止新位点的形成;或减少、停止或逆转肿瘤负荷。

[0238] 如本文所用,“减缓迁移癌症的扩散”是指减少或停止新位点的形成;或减少、停止或逆转肿瘤负荷。

[0239] 如本文所用,术语“受试者”是指人类或非人类动物(例如哺乳动物,如非人灵长类动物、马、牛或狗)。

[0240] 术语“基本上”是指表现出感兴趣的特征或性质的总或接近总范围或程度的定性条件。生物领域的普通技术人员将会理解,生物和化学现象很少(如果有的话)完成和/或继续完全或达到或避免绝对结果。因此,本文使用术语“基本上”获取许多生物和化学现象中固有的潜在缺乏完全。

[0241] “治疗方案”是指给药方案,其在相关群体中的施用与期望的或有益的治疗结果相关。

[0242] 从最广泛的意义上说,术语“治疗(treatment)”(也称为“治疗(treat)”或“治疗(treating)”)是指物质(例如提供的组合物)的任何施用部分或完全减轻、改善、缓解、抑制具体疾病、病症及/或病况的一种或多种症状、特征及/或病因,延迟其发作、降低其严重程

度,及/或降低其发生率。在一些实施方案中,此类治疗可以施用于未表现出相关疾病、病症及/或病况的迹象的受试者和/或仅表现出疾病、病症及/或病况的早期迹象的受试者。可选地或另外地,在一些实施方案中,治疗可以施用于表现出相关疾病、病症及/或病况的一种或多种已确定迹象的受试者。在一些实施方案中,治疗可以是对已被诊断患有相关疾病、病症及/或病况的受试者的治疗。在一些实施方案中,治疗可以是对已知具有与相关疾病、病症及/或病况的发展风险增加统计相关的一个或多个易感性因素的受试者的治疗。

[0243] 如本文所用,“肿瘤播种”是指肿瘤细胞簇的溢出及其随后作为恶性植入物在原始肿瘤位点以外的位点生长。

[0244] 如本文所用,术语“PD-1抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由PDCD1基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的PD-1抑制剂包括纳武单抗、派姆单抗、Pidilizumab、BMS 936559以及MPDL3280A。

[0245] 如本文所用,术语“PD-L1抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由CD274 基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的PD-L1抑制剂包括阿特珠单抗和MEDI4736。

[0246] 如本文所用,术语“CTLA-4抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由CTLA4 基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的CTLA-4抑制剂包括伊匹单抗。

[0247] 如本文所用,术语“CSF-1R抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由CSF1R 基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的CSF-1R抑制剂包括吡昔替尼和AZD6495。

[0248] 如本文所用,术语“IDO抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由IDO1基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的IDO抑制剂包括去甲哈尔满、迷迭香酸以及 α -甲基色氨酸。

[0249] 如本文所用,术语“A1腺苷抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由ADORA1 基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的A1腺苷抑制剂包括8-环戊基-1,3-二甲基黄嘌呤、8-环戊基-1,3-二丙基黄嘌呤、8-苯基-1,3-二丙基黄嘌呤、巴米茶碱、BG-9719、BG-9928、FK-453、FK-838、罗咯茶碱以及N-0861。

[0250] 如本文所用,术语“A2A腺苷抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由ADORA2A基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的A2A腺苷抑制剂包括ATL-4444、伊曲茶碱、MSX-3、Preladenant、SCH-58261、SCH-412,348、SCH-442,416、ST-1535、VER-6623、VER-6947、VER-7835、Viadenant以及ZM-241,385。

[0251] 如本文所用,术语“A2B腺苷抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由 ADORA2B基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的A2B腺苷抑制剂包括ATL-801、CVT-6883、MRS-1706、MRS-1754、OSIP-339,391、PSB-603、PSB-0788以及PSB-1115。

[0252] 如本文所用,术语“A3A腺苷抑制剂”是指化合物,例如能够抑制人体中由 ADORA3基因编码的蛋白质活性的抗体。已知的A3A腺苷抑制剂包括KF-26777、MRS-545、MRS-1191、MRS-1220、MRS-1334、MRS-1523、MRS-3777、MRE-3005-F20、MRE-3008-F20、PSB-11、OT-7999、VUF-5574以及SSR161421。

[0253] 如本文所用,术语“精氨酸酶抑制剂”是指能够抑制人体中由ARG1或ARG2基因编码的蛋白质活性的化合物。已知的精氨酸酶抑制剂包括(2s)-(+) -氨基-5-碘乙酰胺基戊酸、NG-羧基-L-精氨酸、(2S)-(+) -氨基-6-碘乙酰胺基己酸或(R) -2-氨基-6-二羟硼基 -2-(2-(哌啶-1-基)乙基)己酸。

[0254] 如本文所用,术语“HDAC抑制剂”是指化合物,例如能够抑制作为酶的组蛋白脱乙

酰酶类成员的蛋白质活性的抗体,例如HDAC1、HDAC2、HDAC3、HDAC4、HDAC5、HDAC6、HDAC7、HDAC8、HDAC9、HDAC10、HDAC11、SIRT1、SIRT2、SIRT3、SIRT4、SIRT5、SIRT6以及SIRT7。已知的HDAC抑制剂包括丙戊酸、SAHA以及罗米地辛。

[0255] 除非另外定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。本文描述了用于本公开的方法和材料;也可以使用本领域已知的其他合适的方法和材料。材料、方法以及实施例仅是说明性的而非意在限制性的。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目以及其他参考文献通过引用整体并入本文。如有冲突,以本说明书(包括定义)为准。

[0256] 在下面的描述中阐述了本发明的一个或多个实施方案的细节。根据说明书和权利要求,本发明的其他特征、目的以及优点将显而易见。

附图说明

[0257] 原文如缺少小标题下的内容,可直接删除该小标题。

[0258] 图1A是流式细胞术图的图像,说明与用化合物682处理的样品相比的,对照处理的样品中的MDSC (Gr1+CD11b+细胞) 群体。

[0259] 图1B是说明与用化合物682处理的样品相比的,对照处理的样品中MDSC (Gr1+CD11b+细胞) 的定量的图。

[0260] 图1C是来自对MDSC标记物Gr1进行免疫组织化学染色的肿瘤的共焦显微镜图像。

[0261] 图1D是说明每个显微镜低倍视野中与用化合物682处理的样品相比的,对照处理的样品中Gr1+细胞数量的定量的图。

[0262] 图1E是说明在用化合物682处理的携带B16F10肿瘤的小鼠中肿瘤大小与MDSC (Gr1+CD11b+细胞) 数量之间的相关性的图。

[0263] 图2A是流式细胞术图的图像,说明与用化合物682处理的携带B16F10肿瘤的小鼠相比的,在对照处理的携带B16F10肿瘤的小鼠中活化的CD8+细胞的群体。

[0264] 图2B是说明与用化合物682处理的携带B16F10肿瘤的小鼠相比的,在对照处理的携带B16F10肿瘤的小鼠中活化的CD8+细胞的定量的图。

[0265] 图2C是说明用化合物682处理的携带B16F10肿瘤的小鼠中肿瘤大小和活化的 CD8+细胞数量之间的相关性的图。

[0266] 图3A是流式细胞术图的图像,其说明与用化合物705处理的携带B16F10肿瘤的小鼠相比的,对照处理的携带B16F10肿瘤的小鼠中G-MDSC (Ly6-G+) 和M-MDSC (Ly6-C+) 的群体。

[0267] 图3B是说明与用化合物705处理的携带B16F10肿瘤的小鼠相比的,对照处理的携带B16F10肿瘤的小鼠中G-MDSC (Ly6-G+) 和M-MDSC (Ly6-C+) 的定量(作为总肿瘤浸润CD45+TILs的百分比)的图。

[0268] 图3C是说明对照处理或化合物705处理的携带B16F10肿瘤的小鼠中循环MDSC (CD11b+Ly6G+细胞) 的定量(作为循环CD45+淋巴细胞的总百分比)的图。

[0269] 图4A是说明用1 μ M化合物705或对照(DMSO)处理3小时后,体外MDSC丰度定量的图像。

[0270] 图4B是说明与从对照处理的或化合物705处理的携带肿瘤的小鼠分离的MDSC共同

培养24小时后CD8+细胞活化(总CD8+群体的CD8+IFN γ +BV-细胞的百分比)的定量的图像。

[0271] 图5A是说明皮下注射到pme1小鼠中的B16F10细胞的肿瘤生长的图。注射肿瘤细胞后,每3天一次给动物腹膜内注射250 μ g抗PD1抗体,一旦肿瘤生长达到5至10mm³体积,就喂食对照食物或补充有化合物705 (50mg/kg) 的食物。

[0272] 图5B是显示在用单独的抗PD-1抗体或与化合物705组合的抗PD-1抗体处理的小鼠中活化的CD8+细胞(CD8+IFN γ +颗粒酶-B+细胞)群体的流式细胞术图的图像。

[0273] 图5C是说明用单独的抗PD-1抗体或与化合物705组合的抗PD-1抗体处理的小鼠中活化的CD8+细胞(CD8+IFN γ +颗粒酶-B+细胞)的定量的图。

[0274] 图6是Kaplan-Meier生存曲线,其显示皮下注射B16F10并用对照食物,对照食物加静脉内过继转移来自pme1小鼠的 2×10^6 CD8+T细胞或补充有化合物705 (50mg/kg) 加静脉内过继转移来自pme1小鼠的 2×10^6 CD8+T细胞的食物处理的小鼠的存活。

[0275] 图7A是说明皮下注射到C57BL/6小鼠中的B16F10细胞的肿瘤生长的图。在肿瘤生长至5至10mm³体积后,给小鼠喂食对照食物或补充有化合物682 (100mg/kg) 的食物。

[0276] 图7B是说明皮下注射入ApoE缺陷小鼠的通过shRNA缺乏ApoE的B16F10细胞肿瘤生长的图。在肿瘤生长至5至10mm³体积后,给小鼠喂食对照食物或补充有化合物682 (100mg/kg) 的食物。

[0277] 图7C是说明从用对照或化合物682处理的ApoE缺陷小鼠中生长的ApoE缺乏的B16F10处理的肿瘤分离的MDSC的定量的图。

[0278] 图8A是流式细胞术图的图像,其显示野生型和ApoE缺陷小鼠中脾G-MDSC (Gr1 高) 和M-MDSC (Gr1int) 的群体。

[0279] 图8B是说明野生型和ApoE缺陷小鼠中脾G-MDSC和M-MDSC的定量的图。

[0280] 图8C是流式细胞术图的图像,其显示野生型和LRP8缺陷小鼠中脾G-MDSC (Gr1 高) 和M-MDSC (Gr1int) 的群体。

[0281] 图8D是说明野生型和LRP8缺陷小鼠中脾G-MDSC和M-MDSC的定量的图。

[0282] 图8E是流式细胞术图的图像,其显示野生型和LRP8缺陷小鼠中脾G-MDSC (Gr1 高) 和M-MDSC (Gr1int) 的群体。

[0283] 图8F是说明野生型和LXR α / β 缺陷小鼠中脾M-MDSC的定量的图。

[0284] 图9是说明以1:3或1:1的MDSC:CD8+T细胞比例与从ApoE缺陷小鼠分离的MDSC 体外共同培养24小时后CD8+T细胞活化的定量(总CD8+群体的CD8+IFN γ +BV-细胞的百分比)。

[0285] 图10A是说明从野生型小鼠或ApoE缺陷小鼠分离后18小时体外MDSC丰度的定量的图。

[0286] 图10B是说明用化合物705或对照(DMSO) 处理后4小时野生型和ApoE缺陷 MDSC丰度的定量的图。

[0287] 图11A是说明皮下注射入C57BL/6小鼠的B16F10细胞或注射入ApoE缺陷小鼠的通过shRNA导致缺乏ApoE的B16F10细胞的肿瘤生长的图。

[0288] 图11B是流式细胞术图的图像,其显示携带B16F10肿瘤的野生型小鼠或携带ApoE缺乏的B16F10肿瘤的ApoE缺陷小鼠中的循环G-MDSC (Gr1高) 和M-MDSC (Gr1int) 群体。

[0289] 图11C是说明来自携带B16F10肿瘤的野生型小鼠和携带ApoE缺乏的B16F10肿瘤的ApoE缺陷小鼠的循环MDSC的定量的图。

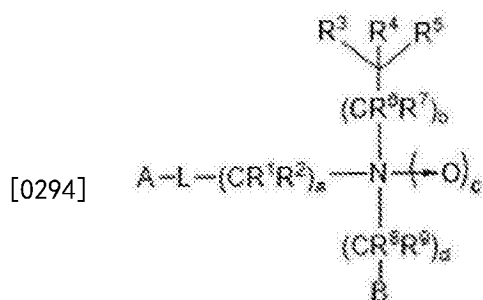
[0290] 图12是说明施用LXR激动剂化合物682后体内肿瘤生长抑制(Y轴)与通过实时定量PCR测量的肿瘤细胞中的LRP1的基线基因表达(X轴)的相关性分析的图。

具体实施方式

[0291] 本发明的特征在于治疗病症MDSC相关疾病如癌症和感染的方法。例如,本文所述的LXR β 激动剂可用于降低受试者中的MDSC(例如,单核细胞型和/或粒细胞型MDSC)的水平以治疗这些病症。在一些实施方案中,LXR β 激动剂可以与免疫疗法联合用于治疗癌症,例如对免疫疗法具有抗性或无应答的癌症。

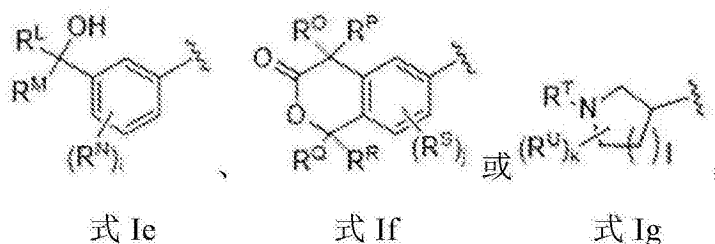
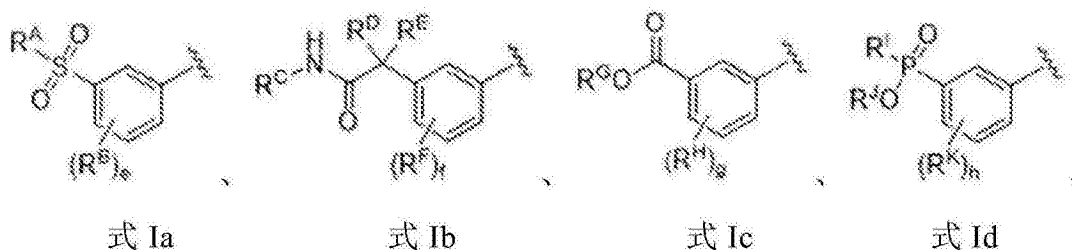
[0292] 化合物

[0293] 在一些实施方案中,LXR β 激动剂是式I的化合物:



式 I

[0295] 其中A为:



[0297] 其中e、f、g、h以及i独立地为0、1、2、3或4;

[0298] j为0、1、2或3;

[0299] k为0、1、2、3、4、5、6、7或8;

[0300] l为0、1或2;

[0301] R^A 、 R^C 、 R^I 、 R^L 、 R^M 以及 R^T 独立地为氢、羟基、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环烯基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环炔基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的

C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；

[0302] R^D、R^E、R^G、R^O、R^P、R^Q以及R^R独立地为氢、羟基、任选取代的氨基、叠氮基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₄-C₁₀环烯基、任选取代的C₈-C₁₂环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；

[0303] R^B、R^F、R^H、R^K、R^N以及R^S各自独立地为羟基、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₈-C₁₂环烯基、任选取代的C₄-C₁₀环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；

[0304] R^J为氢、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₄-C₁₀环烯基、任选取代的C₈-C₁₂环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；或者R^I和R^J组合形成任选取代的C₂-C₉杂环基或R^J和R^K组合形成任选取代的C₂-C₉杂环基；

[0305] R^U为羟基、氧代、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₈-C₁₂环烯基、任选取代的C₄-C₁₀环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；和

[0306] L不存在、-O-、-S-、-N(R¹³)-或-C(R⁴)(R⁵)-；

[0307] a为2、3、4、5、6、7或8；

[0308] b、c以及d独立地为0或1；

[0309] R¹、R²、R⁶、R⁷、R⁸以及R⁹各自独立地为氢、羟基、卤素、任选取代的氨基、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₄-C₁₀环烯基、任选取代的C₄-C₁₀环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；或者R¹和R²组合形成任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₂-C₉杂环基；或者R⁶和R⁷组合形成任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₂-C₉杂环基；或者R⁸和R⁹组合形成任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₂-C₉杂环基；

[0310] R³为氢、羟基、任选取代的氨基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、

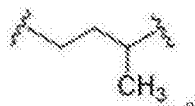
任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₂-C₉杂环基；

[0311] R⁴和R⁵独立地为氢、羟基、卤素、任选取代的氨基、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₄-C₁₀环烯基、任选取代的C₄-C₁₀环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；和

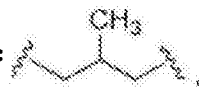
[0312] B为任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₂-C₉杂环基；

[0313] 或其药学上可接受的盐和/或其前药。

[0314] 在一些实施方案中，c为0。在其他实施方案中，R⁴为氢。在某些实施方案中，R⁴为氟。在一些实施方案中，R⁵为氢。在一些实施方案中，R⁵为氟。在某些实施方案中，b为1。在一些实施方案中，b为0。在一些实施方案中，R⁶各自为氢。在其他实施方案中，R⁷各自为氢。在某些实施方案中，d为1。在一些实施方案中，R⁸各自为氢。在其他实施方案中，R⁹各自为氢。在某些实施方案中，R³为任选取代的C₆-C₁₀芳基（例如，苯基或4-氟苯基）。在一些实施方案中，R⁵为任选取代的C₆-C₁₀芳基（例如，苯基）。在一些实施方案中，R⁵为任选取代的C₃-C₁₀环烷基（例如，环己基）。在一些实施方案中，R⁴为任选取代的C₁-C₆烷基（例如，甲基）。在某些实施方案中，R⁵为任选取代的C₁-C₆烷基（例如，甲基）。在一些实施方案中，R⁴和R⁵均为任选取代的C₁-C₆烷基（例如，甲基）。在一些实施方案中，R⁵为氢、甲基或苯基。在其他实施方案中，a为3。在某些实施方案中，R¹各自为氢。在一些实施方案中，R²各自为氢。在其他实施方案中，至少一个R²为任选取代的C₁-C₆烷基（例如，甲基）。在某些实施方案中，-(CR¹R²)₃-具有结构：



在一些实施方案中，-(CR¹R²)₃-具有结构：

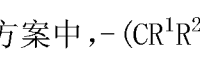


在一些实施方案中，-

(CR¹R²)₃-具有结构：



在一些实施方案中，-

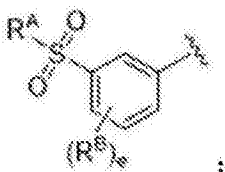


具有结构：



在某些实施方案中，L为-O-。在某些实施方案中，L不存在。在一些实施方案中，B为任选取代的C₆-C₁₀芳基（例如，2-氯-3-三氟甲基-苯基、2-氟-3-三氟甲基-苯基、3-(1,1,2,2-四氟乙氧基)-苯基、3-三氟甲基-苯基、3-三氟甲基-4-氟苯基、3-三氟甲氧基-苯基或2,2-二氟-1,3-苯并二噁茂）。

[0315] 在一些实施方案中，A为：



[0316]

式 Ia

[0317] 其中e为0、1、2、3或4；

[0318] R^A为氢、羟基、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的

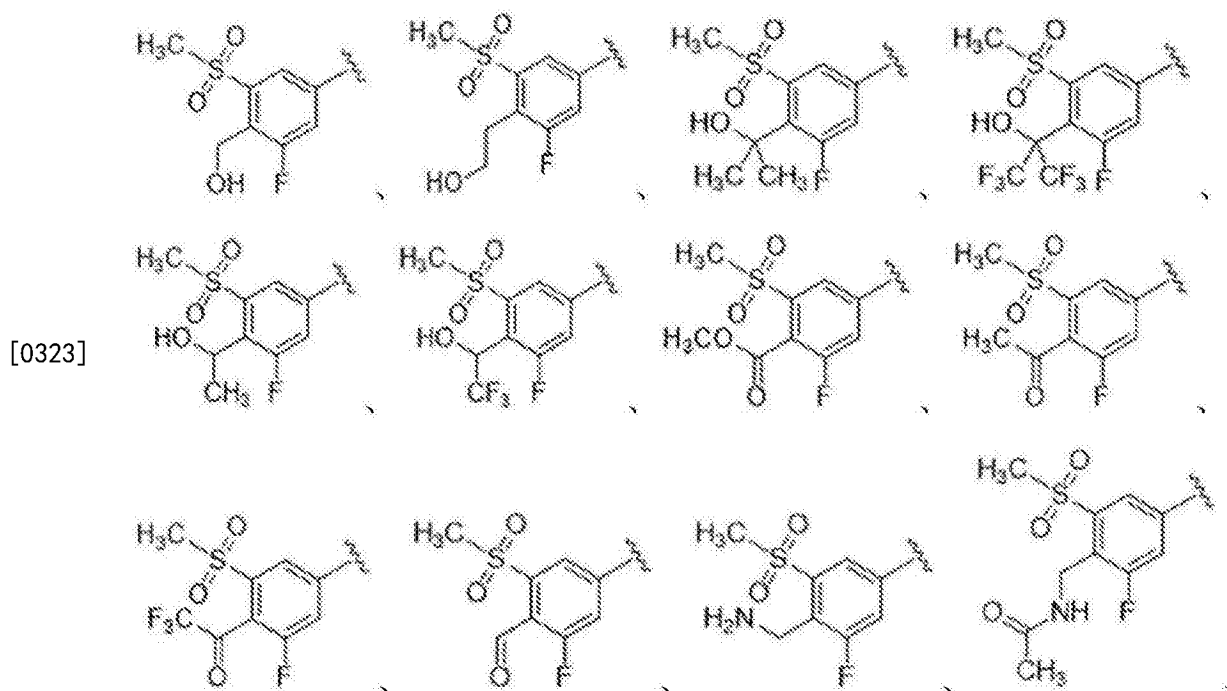
C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₄-C₁₀环烯基、任选取代的C₈-C₁₂环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；和

[0319] R^B各自独立地为羟基、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₈-C₁₂环烯基、任选取代的C₄-C₁₀环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基 C₁-C₆烷基；

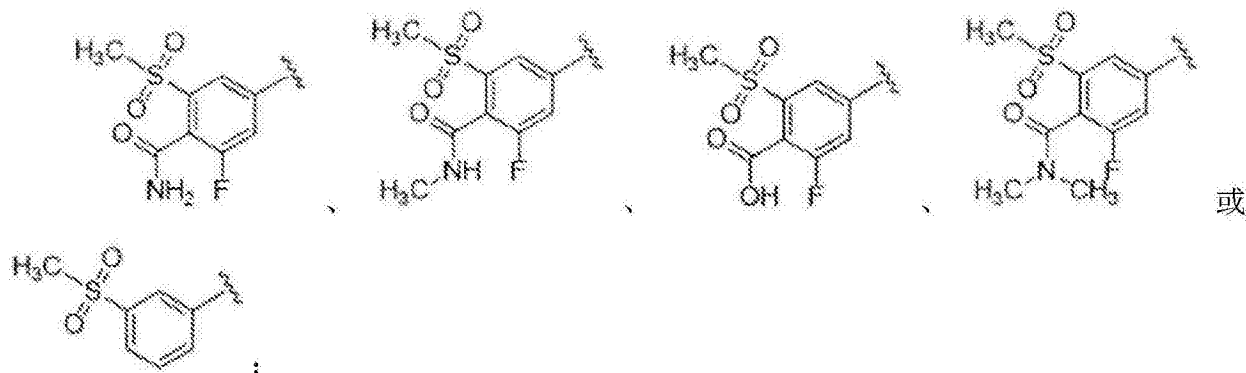
[0320] 或其前药。

[0321] 在其他实施方案中，R^A为任选取代的C₁-C₆烷基（例如，甲基）。在某些实施方案中，e为0。在一些实施方案中，e为1或2。在其他实施方案中，R^B各自为卤素（例如，氟）、任选取代的C₁-C₆烷基（例如，-CH₂OH、-CD₂OH、-CH₂CH₂OH、-C(CH₃)₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CF₃)₂OH、-CH(CF₃)OH、-CH₂OP(O)(OH)₂、-CH₂NH₂或-CH₂NHC(O)CH₃）或任选取代的C₁-C₆酰基（例如，-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)CF₃或-C(O)H）。

[0322] 在一些实施方案中，A为：

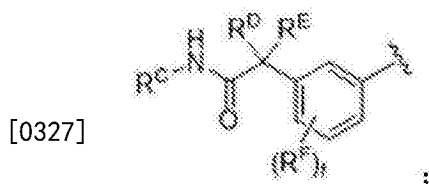


[0324]



[0325] 或其前药。

[0326] 在一些实施方案中,A为:



[0327]

式 Ib

[0328] 其中f为0、1、2、3或4;

[0329] R^C 为氢、羟基、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环烯基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环炔基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 杂环基 C_1 - C_6 烷基;

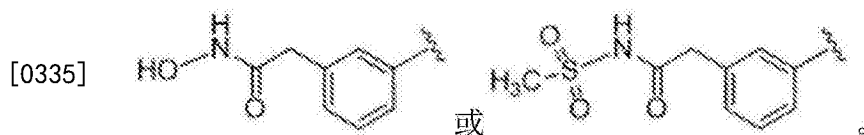
[0330] R^D 和 R^E 独立地为氢、羟基、任选取代的氨基、叠氮基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环烯基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环炔基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 杂环基 C_1 - C_6 烷基;和

[0331] R^F 各自独立地为羟基、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环炔基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 杂环基 C_1 - C_6 烷基;

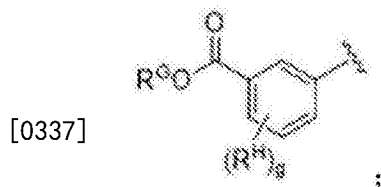
[0332] 或其前药。

[0333] 在其他实施方案中,f为0。在某些实施方案中, R^D 为羟基或任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基(例如, $-SO_2-CH_3$)。在一些实施方案中, R^E 为氢、卤素或任选取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基)。在其他实施方案中, R^F 为氢、卤素或任选取代的 C_1 - C_6 烷基(例如,甲基)。

[0334] 在一些实施方案中,A为:



[0336] 在一些实施方案中,A为:



式 Ic

[0338] 其中g为0、1、2、3或4;

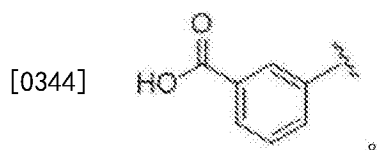
[0339] R^G 为氢、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环烯基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环炔基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 杂环基 C_1 - C_6 烷基;和

[0340] R^H 各自独立地为羟基、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环炔基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 杂环基 C_1 - C_6 烷基;

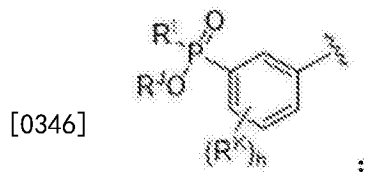
[0341] 或其前药。

[0342] 在其他实施方案中,g为0。在某些实施方案中, R^H 为氢。

[0343] 在一些实施方案中,A为:



[0345] 在一些实施方案中,A为:



式 Id

[0347] 其中h为0、1、2、3或4;

[0348] R^I 为氢、羟基、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环烯基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环炔基、

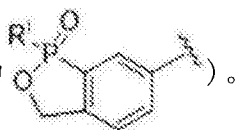
任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；

[0349] R^J独立地为氢、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₄-C₁₀环烯基、任选取代的C₈-C₁₂环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；或者R^I和R^J组合形成任选取代的C₂-C₉杂环基；或者R^J和R^K组合形成任选取代的C₂-C₉杂环基；和

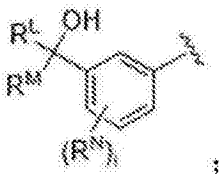
[0350] R^K各自独立地为羟基、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₈-C₁₂环烯基、任选取代的C₄-C₁₀环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；

[0351] 或其前药。

[0352] 在其他实施方案中，R^J为氢或者R^J和R^K组合形成任选取代的C₂-C₉杂环基。在某些实施方案中，R^I为任选取代的C₁-C₆烷基（例如，甲基）。在一些实施方案中，h为0。在其他实施方案中，h为1。在某些实施方案中，R^K为任选取代的C₁-C₆烷基（例如，-CH₂OH）或者R^J和R^K组合形成任选取代的C₂-C₉杂环基（例如，A为



[0353] 在一些实施方案中，A为：



[0354]

式 Ie

[0355] 其中i为0、1、2、3或4；

[0356] R^L和R^M独立地为氢、羟基、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₄-C₁₀环烯基、任选取代的C₈-C₁₂环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；和

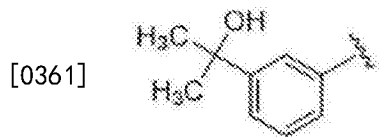
[0357] R^N各自独立地为羟基、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₈-C₁₂环烯基、任选取代的C₄-C₁₀环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的

C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基 C₁-C₆烷基；

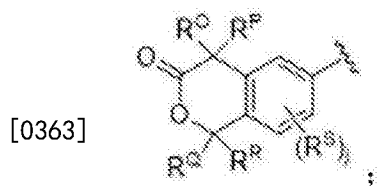
[0358] 或其前药。

[0359] 在其他实施方案中，i为0。在某些实施方案中，R^L为氢或任选取代的C₁-C₆烷基（例如，甲基或三氟甲基）。在一些实施方案中，R^M为氢或任选取代的C₁-C₆烷基（例如，甲基或三氟甲基）。

[0360] 在一些实施方案中，A为：



[0362] 在一些实施方案中，A为：



式 If

[0364] 其中j为0、1、2或3；

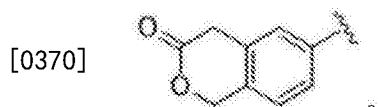
[0365] R^O、R^P、R^Q以及R^R独立地为氢、羟基、任选取代的氨基、叠氮基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₄-C₁₀环烯基、任选取代的C₈-C₁₂环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基C₁-C₆烷基；和

[0366] R^S各自独立地为羟基、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的C₁-C₆酰基、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆炔基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的C₂-C₆杂炔基、任选取代的C₃-C₁₀环烷基、任选取代的C₈-C₁₂环烯基、任选取代的C₄-C₁₀环炔基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基C₁-C₆烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基或任选取代的C₂-C₉杂环基 C₁-C₆烷基；

[0367] 或其前药。

[0368] 在其他实施方案中，j为0。在某些实施方案中，R^O为氢、卤素或任选取代的C₁-C₆烷基。在一些实施方案中，R^P为氢、卤素或任选取代的C₁-C₆烷基。在其他实施方案中，R^Q为氢。在某些实施方案中，R^R为氢。

[0369] 在某些实施方案中，A为：



[0371] 在一些实施方案中，A为：



式 Ig

[0373] 其中k为0、1、2、3、4、5、6、7或8；

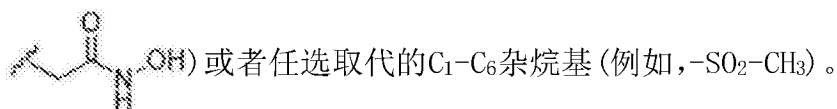
[0374] 1为0、1或2；

[0375] R^T 为氢、羟基、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环烯基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环炔基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 杂环基 C_1 - C_6 烷基；

[0376] R^U 各自独立地为羟基、氧代、任选取代的氨基、卤素、硫醇、任选取代的氨基酸、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂炔基、任选取代的 C_3 - C_{10} 环烷基、任选取代的 C_8 - C_{12} 环烯基、任选取代的 C_4 - C_{10} 环炔基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 杂环基 C_1 - C_6 烷基；和

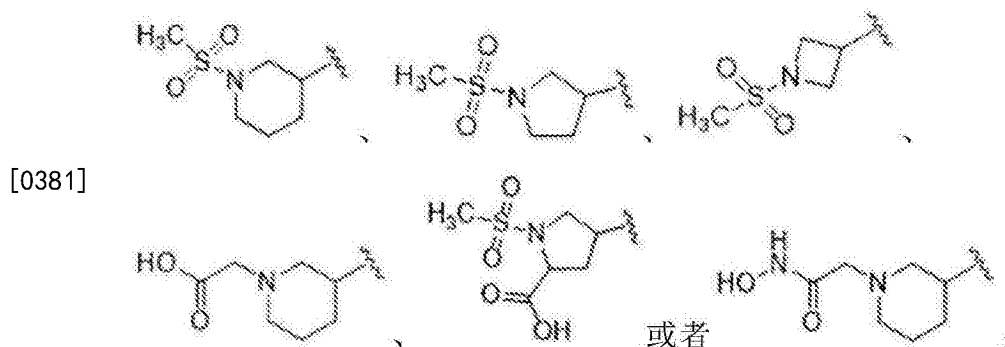
[0377] 或其前药。

[0378] 在某些实施方案中，k为0。在某些实施方案中，1为0。在一些实施方案中，1为1。在某些实施方案中，1为2。在其他实施方案中， R^T 为任选取代的 C_1 - C_6 烷基（例如， $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ 或



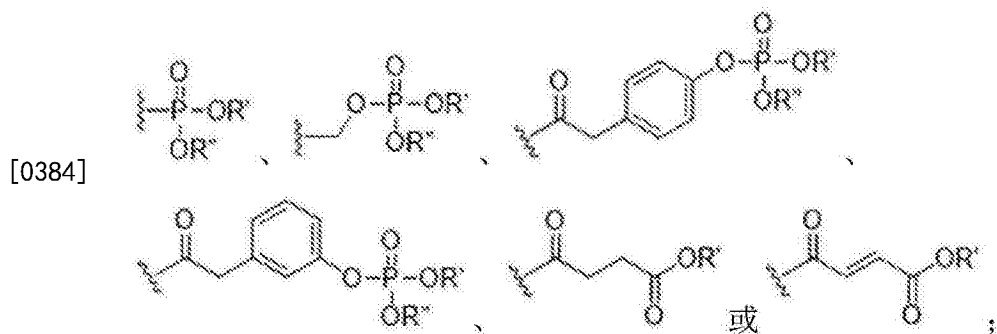
[0379] 在其他实施方案中，k为0。在某些实施方案中，k为1。在一些实施方案中， R^U 为任选取代的 C_1 - C_6 酰基（例如， $-\text{CO}_2\text{H}$ ）或任选取代的 C_1 - C_6 烷基（例如， $-\text{CH}_2\text{OH}$ ）。在一些实施方案中，1为0。在其他实施方案中，1为1。在某些实施方案中，1为2。

[0380] 在一些实施方案中，A为：



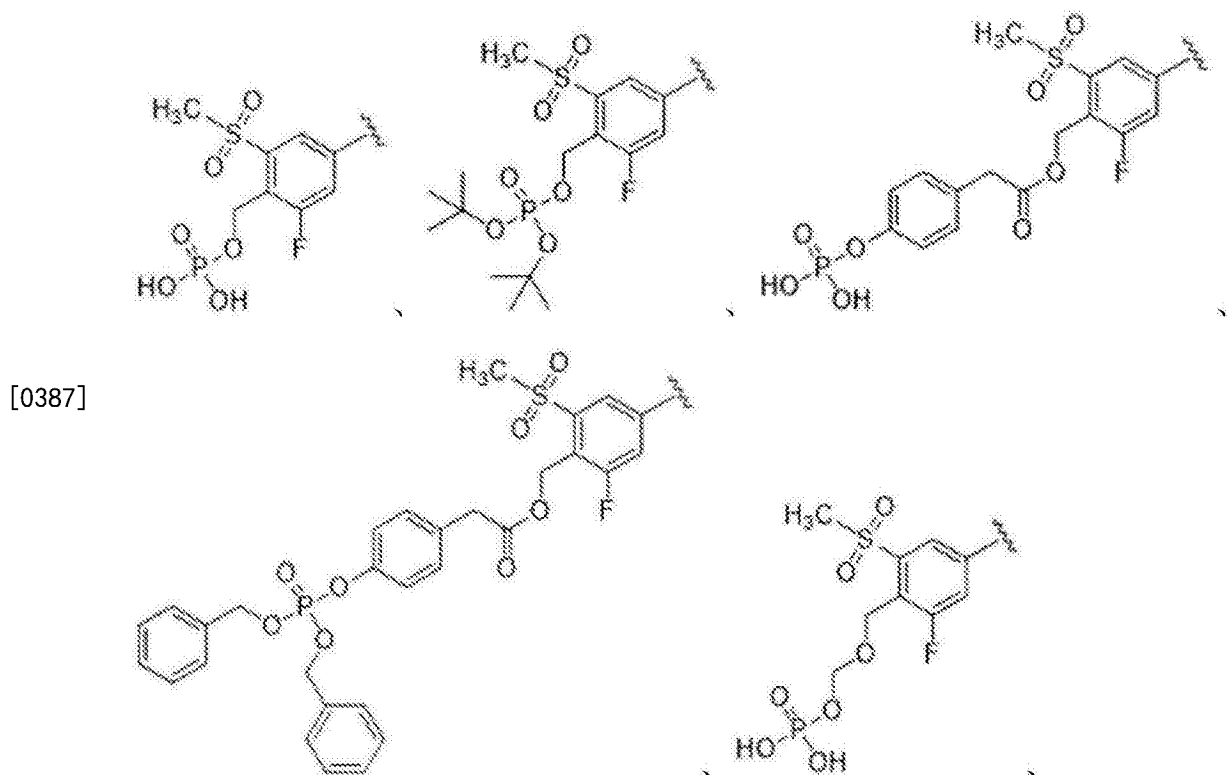
[0382] 或其前药。

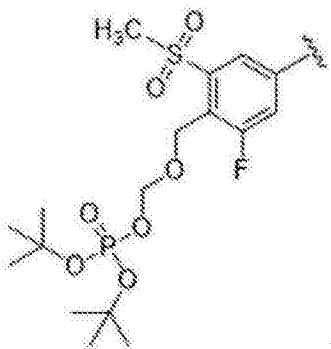
[0383] 在一些实施方案中，所述化合物为前药或前药的药学上可接受的盐（例如，A包括 $-\text{OR}^V$ 基团，其中 R^V 为：



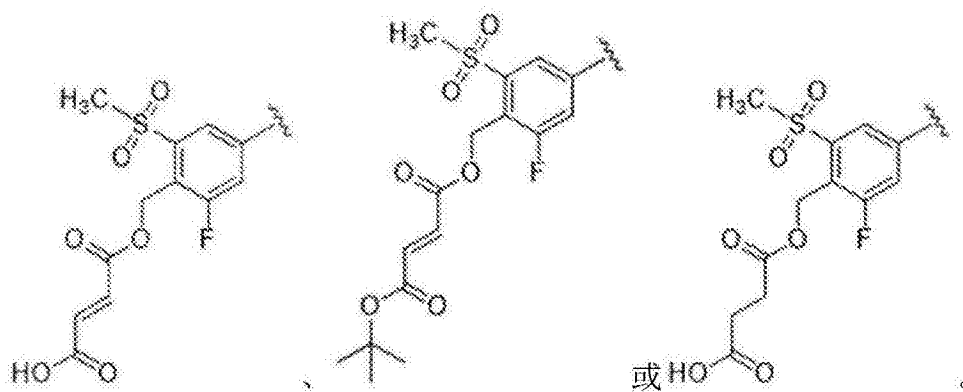
[0385] 其中R'和R"各自独立地为氢、任选取代的C₁-C₆烷基如甲基或叔丁基或任选取代的C₆-C₁₀芳基C₁-C₆烷基如苄基)。

[0386] 在一些实施方案中,A为:



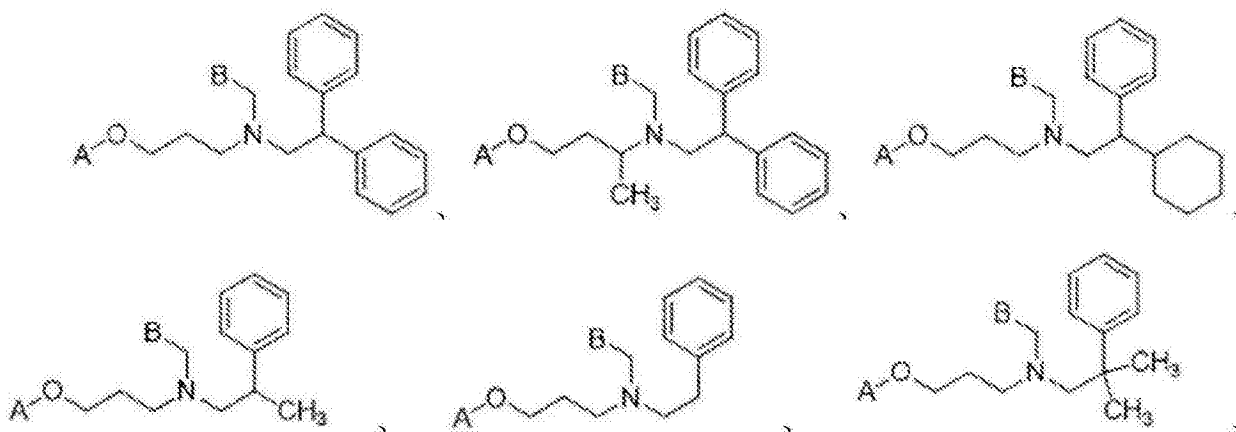


[0388]

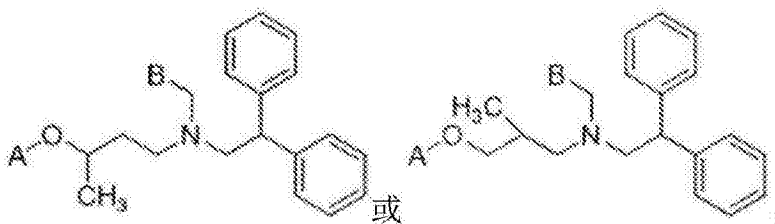


[0389] 在一些实施方案中,所述化合物具有结构:

[0390]

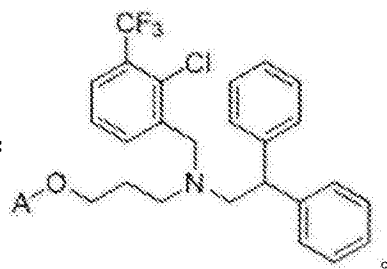


[0391]

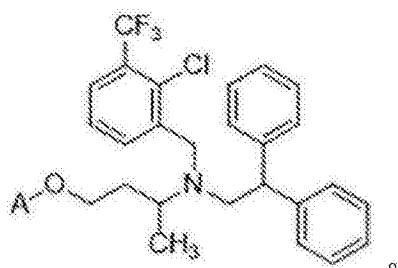


在一些实施方案中,所

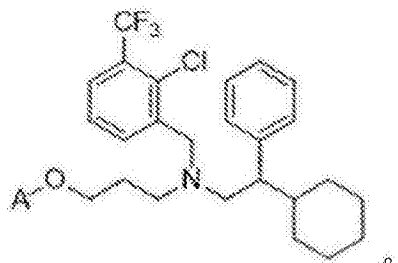
述化合物具有结构:



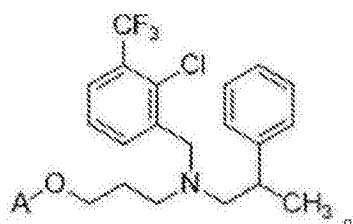
在某些实施方案中,所述化合物具有结构:



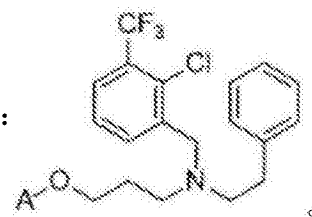
在某些实施方案中，所述化合物具有结构：



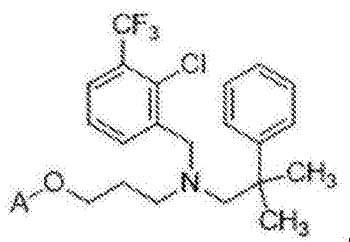
在一些实施方案中，所述化合物具有结构：



在某些实施方案中，所述化合物具有结构：

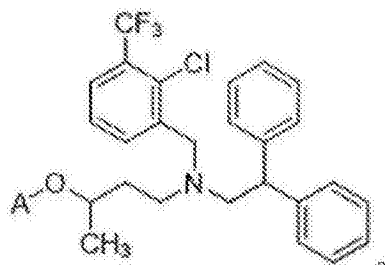


在一些实施方案中，所述化合物具有结构：

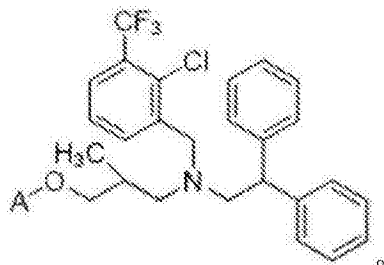


在一些实施方案中，所

述化合物具有结构：



在某些实施方案中，所述化合物具有结构：



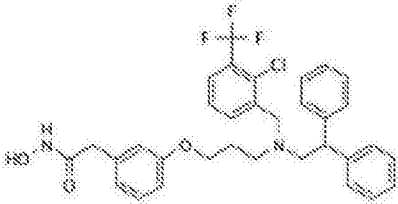
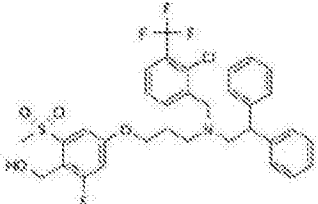
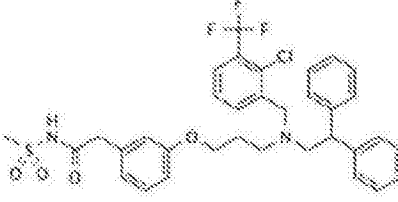
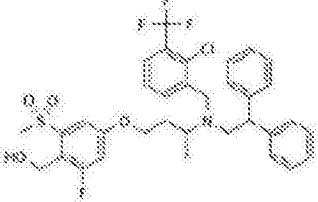
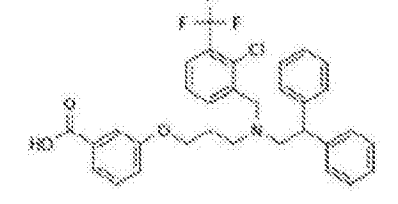
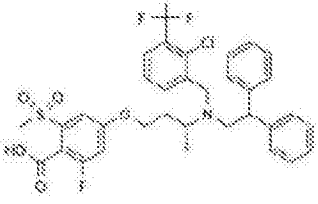
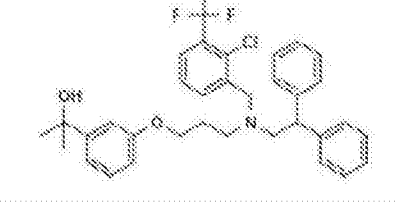
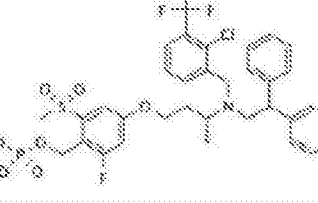
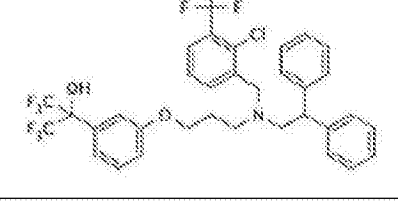
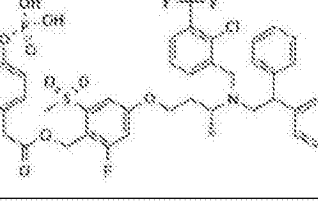
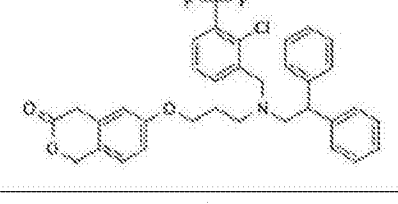
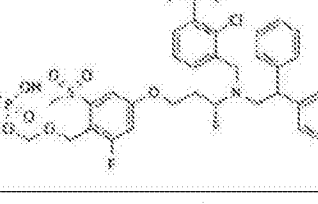
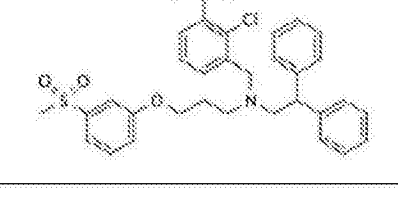
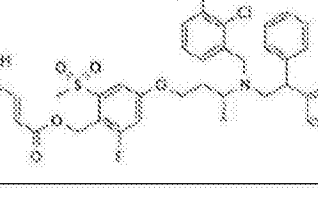
[0392] 在一些实施方案中，LXR β 激动剂是表1的化合物1至97中的任一个：

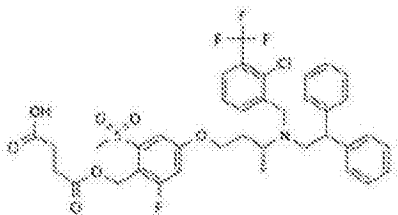
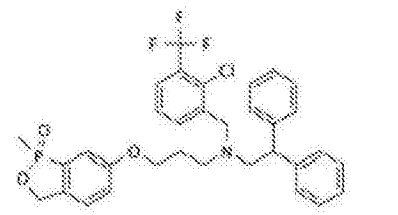
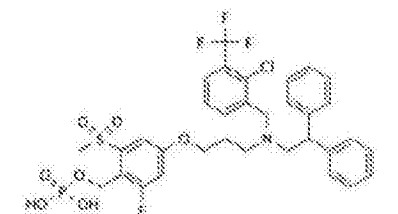
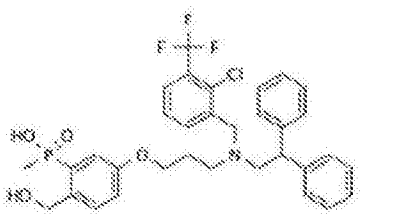
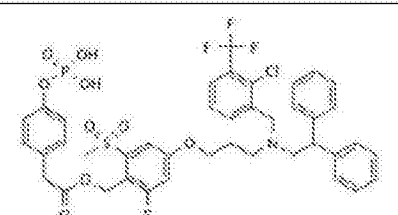
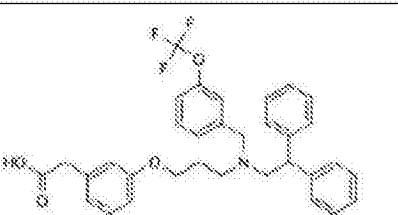
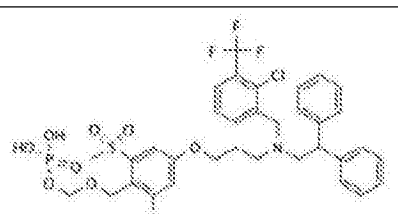
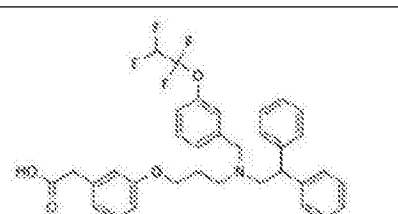
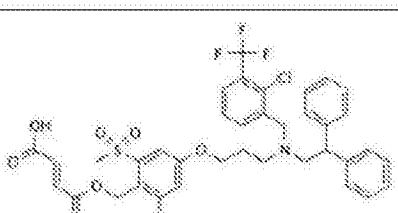
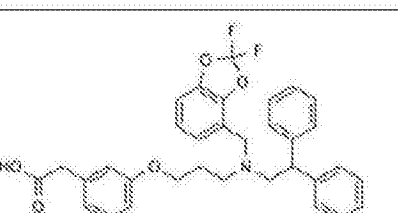
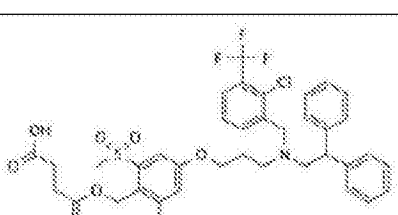
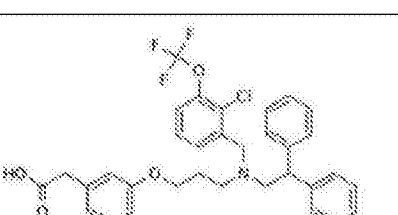
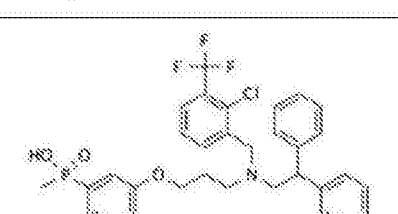
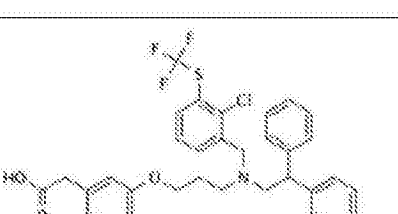
[0393] 表1：本发明的示例性化合物

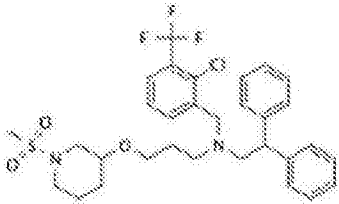
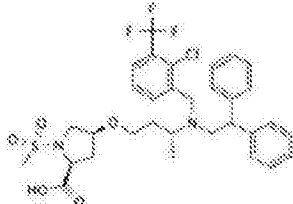
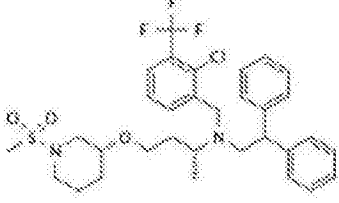
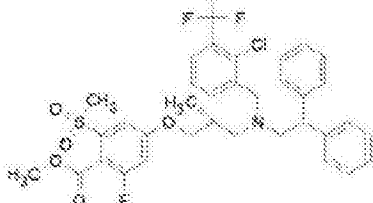
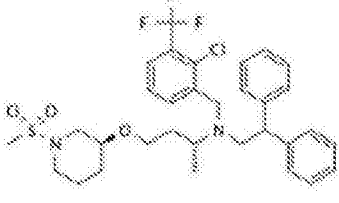
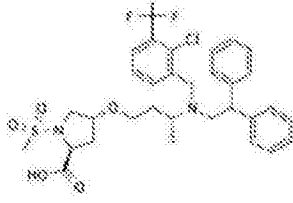
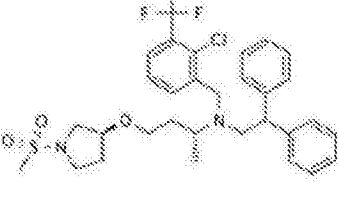
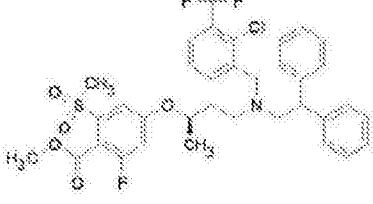
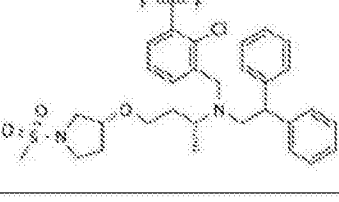
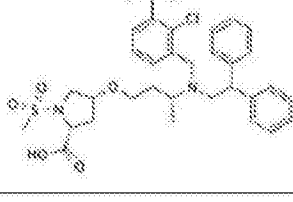
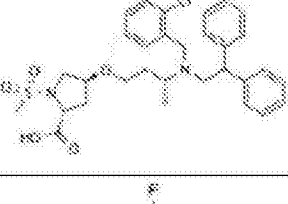
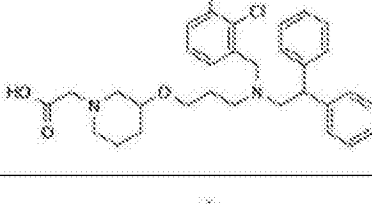
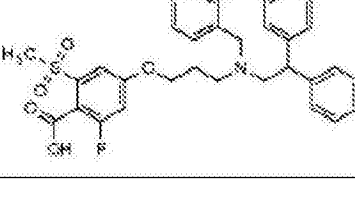
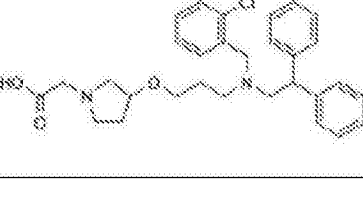
[0394]

#	结构	#	结构
---	----	---	----

[0395]

1		8	
2		9	
3		10	
4		11	
5		12	
6		13	
7		14	

15		22	
16		23	
17		24	
[0396] 18		25	
19		26	
20		27	
21		28	

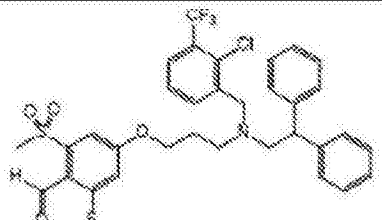
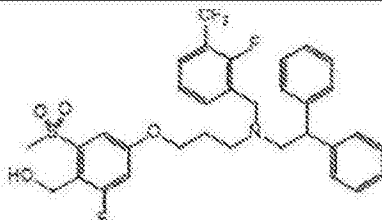
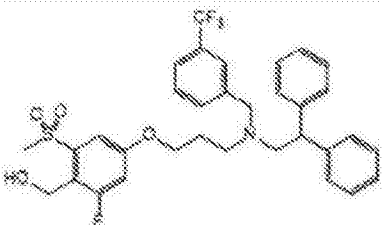
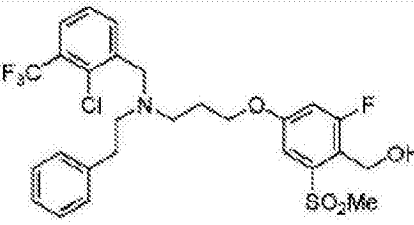
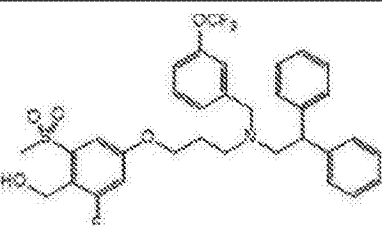
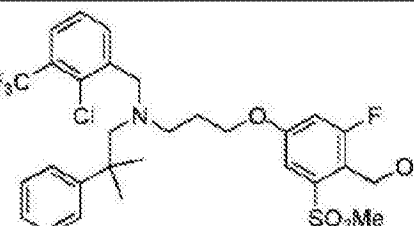
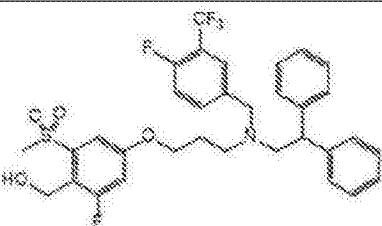
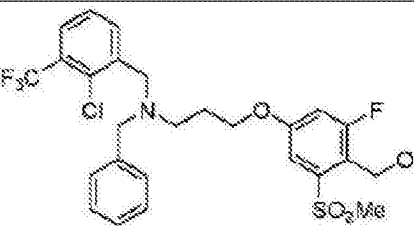
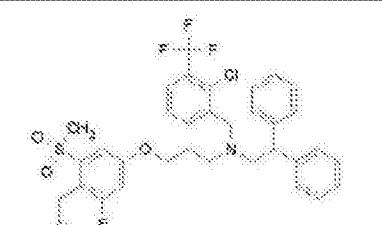
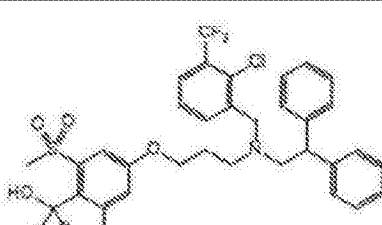
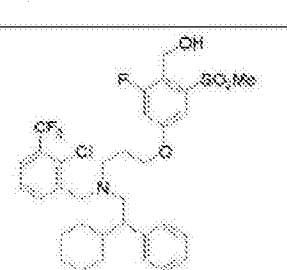
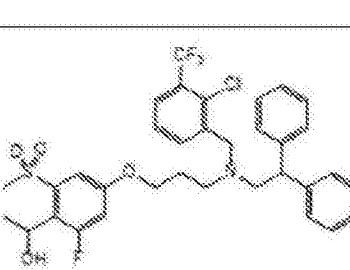
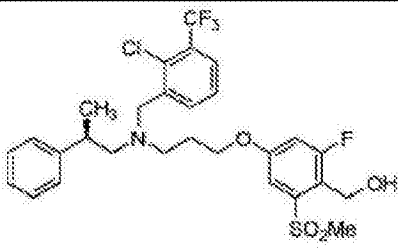
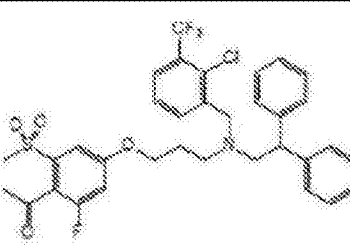
29		36	
30		37	
31		38	
32		39	
33		40	
34		42	
35		44	

[0397]

[0398]

43		45	
59		66	
60		67	
61		68	
62		69	
63		70	
64		71	

[0399]

65		72	
73		81	
74		82	
75		83	
77		84	
78		85	
79		87	

[0400]

80		88	
89		94	
90		95	
91		96	
92		97	
93			

[0401] 在一些实施方案中, LXR β 激动剂是表2的化合物98-680中的任一个。表2. LXR β 激动剂

[0402]

#	名称
---	----

[0403]

98	(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基}苯基)甲醇
99	(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基}苯基)甲醇
100	(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基}苯基)甲醇
101	(4-{3-[(苄基)](2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)甲醇
102	(4-{3-[(苄基)](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)甲醇
103	[2-氟-4-(3-{[(4-氟苯基)甲基](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]甲醇
104	[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]甲醇
105	[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]甲醇
106	[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]甲醇
107	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}甲醇
108	{4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基](2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}甲醇
109	{4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基](3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}甲醇
110	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}甲醇
111	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}甲醇
112	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}甲醇
113	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}甲醇
114	{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}甲醇
115	{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}甲醇
116	{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}甲醇
117	{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}甲醇
118	{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}甲醇
119	{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}甲醇

[0404]

120	{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基}丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}甲醇
121	(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基}苯基)甲醇
122	(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基}苯基)甲醇
123	(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基}苯基)甲醇
124	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2,2-二苯基乙基)氨基}丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
125	(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲醇
126	(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲醇
127	(4-{3-[苄基]([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基)甲醇
128	(4-{3-[苄基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基)甲醇
129	(4-{3-[苄基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基)甲醇
130	[4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]甲醇
131	[4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]甲醇
132	[4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]甲醇
133	[4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]甲醇
134	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基}丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
135	[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]甲醇
136	[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]甲醇
137	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基}丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
138	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基}丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
139	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基}丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
140	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基}丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
141	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基}丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
142	{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基}丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇

[0405]

143	{4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基);2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
144	{4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基);(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
145	{4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基);(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
146	{4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基);(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
147	{4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基);[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
148	{4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基);2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
149	{4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基);2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
150	{4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基);2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}甲醇
151	[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-甲基-2-苯基丙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
152	[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-苯基乙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
153	[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-苯基丙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
154	(2,2-二苯基乙基){[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺}
155	(2,2-二苯基乙基)[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
156	苄基({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基})[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
157	苄基({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基})[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
158	苄基[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
159	[(4-氟苯基)甲基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
160	[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
161	[2-(4-氟苯基)乙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
162	[2-(4-氟苯基)丙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
163	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
164	[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基})[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
165	[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
166	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-甲基-2-苯基丙基)胺
167	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-苯基乙基)胺
168	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-苯基丙基)胺
169	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
170	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺

[0406]

171	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
172	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
173	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-甲基-2-苯基丙基)胺
174	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-苯基乙基)胺
175	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基](2-苯基丙基)胺
176	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
177	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
178	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
179	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基][3-(3-甲磺酰基苯氧基)丙基]胺
180	1-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
181	1-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
182	1-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
183	1-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
184	1-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
185	1-(4-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
186	1-(4-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
187	1-(4-{3-[苄基([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
188	1-[2-氟-4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
189	1-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
190	1-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
191	1-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
192	1-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
193	1-[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇

[0407]

194	1-[4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
195	1-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
196	1-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
197	1-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
198	1-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
199	1-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
200	1-{2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
201	1-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
202	1-{2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
203	1-{2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
204	1-{2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
205	1-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
206	1-{2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
207	1-{2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
208	1-{2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
209	1-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
210	1-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
211	1-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
212	1-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
213	1-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
214	1-(4-{3-[苄基([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
215	1-(4-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇

[0408]

216	1-(4-{3-[苄基({3-(三氟甲基)苄基}甲基)}氨基)丙氧基}-2-甲磺酰基苄基)乙-1-醇
217	1-[4-(3-{[(4-氟苄基)甲基]({3-(三氟甲基)苄基}甲基)}氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基]乙-1-醇
218	1-[4-(3-{[2-(4-氟苄基)-2-甲基丙基]({3-(三氟甲基)苄基}甲基)}氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基]乙-1-醇
219	1-[4-(3-{[2-(4-氟苄基)乙基]({3-(三氟甲基)苄基}甲基)}氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基]乙-1-醇
220	1-[4-(3-{[2-(4-氟苄基)丙基]({3-(三氟甲基)苄基}甲基)}氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基]乙-1-醇
221	1-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[2,2-二氟-2-(4-氟苄基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
222	1-[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苄基)乙基]({2-氟-3-(三氟甲基)苄基}甲基)}氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基]乙-1-醇
223	1-[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苄基)乙基]({3-(三氟甲基)苄基}甲基)}氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基]乙-1-醇
224	1-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]甲基};(2-甲基-2-苄基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
225	1-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]甲基};(2-苄基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
226	1-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]甲基};(2-苄基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
227	1-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[(4-氟苄基)甲基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
228	1-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[2-(4-氟苄基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
229	1-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[2-(4-氟苄基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
230	1-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[2-(4-氟苄基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
231	1-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]甲基};(2-甲基-2-苄基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
232	1-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]甲基};(2-苄基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
233	1-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]甲基};(2-苄基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
234	1-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[(4-氟苄基)甲基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
235	1-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[2-(4-氟苄基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
236	1-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[2-(4-氟苄基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇
237	1-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苄基]甲基};[2-(4-氟苄基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苄基}乙-1-醇

[0409]

238	1-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2,2-二苯基乙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
239	2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯甲醛
240	4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
241	2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯甲醛
242	4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
243	4-{3-[苄基([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
244	4-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
245	4-{3-[苄基([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
246	2-氟-4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯甲醛
247	2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯甲醛
248	2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯甲醛
249	2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯甲醛
250	4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
251	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
252	4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基}丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
253	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
254	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
255	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
256	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
257	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
258	2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲醛
259	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
260	2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲醛

[0410]

261	2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲醛
262	2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲醛
263	2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲醛
264	2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}苯甲醛
265	2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲醛
266	2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲醛
267	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲醛
268	2-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}苯甲醛
269	2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}苯甲醛
270	2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}苯甲醛
271	4-{3-[(2,2-二苯基乙基)({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲醛
272	4-{3-[(2,2-二苯基乙基)({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲醛
273	4-{3-[苄基]({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲醛
274	4-{3-[苄基]({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲醛
275	4-{3-[苄基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲醛
276	4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲醛
277	4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲醛
278	4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲醛
279	4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲醛
280	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
281	4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲醛
282	4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基))氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲醛
283	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
284	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛

[0411]

285	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
286	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2,2-二苯基乙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
287	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
288	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
289	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
290	4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
291	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
292	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
293	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
294	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
295	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
296	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
297	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲醛
298	2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯甲酸甲酯
299	2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯甲酸甲酯
300	4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
301	2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯甲酸甲酯
302	4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
303	4-{3-[苄基([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
304	4-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
305	4-{3-[苄基([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
306	2-氟-4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯

[0412]

307	2-氟-4-(3-([2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
308	2-氟-4-(3-([2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
309	2-氟-4-(3-([2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
310	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
311	4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
312	4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
313	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
314	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
315	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
316	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
317	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
318	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
319	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
320	2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
321	2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
322	2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
323	2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
324	2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
325	2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
326	2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯甲酸甲酯
327	2-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基}苯甲酸甲酯
328	2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基}苯甲酸甲酯

[0413]

329	2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}苯甲酸甲酯
330	4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
331	4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
332	4-{3-[苄基]([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
333	4-{3-[苄基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
334	4-{3-[苄基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
335	4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
336	4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
337	4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
338	4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
339	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
340	4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
341	4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
342	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
343	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);(2-苯基乙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
344	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);(2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
345	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);(2,2-二苯基乙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
346	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
347	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
348	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
349	4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基);[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
350	4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基);(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
351	4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基);(2-苯基乙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯

[0414]

352	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
353	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
354	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
355	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
356	4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯甲酸甲酯
357	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
358	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
359	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
360	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
361	2-(4-{3-[苄基([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
362	2-(4-{3-[苄基([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
363	2-(4-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
364	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
365	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
366	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
367	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
368	2-[2-氟-4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
369	2-[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
370	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
371	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
372	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
373	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇

[0415]

374	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
375	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
376	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
377	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
378	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
379	2-[4-(3-({[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基})氨基}丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
380	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
381	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
382	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
383	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
384	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
385	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
386	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
387	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
388	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)乙-1-醇
389	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
390	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
391	2-(4-{3-[苄基]([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
392	2-(4-{3-[苄基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
393	2-(4-{3-[苄基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙-1-醇
394	2-[4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
395	2-[4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]乙-1-醇

[0416]

396	2-[4-(3-([2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
397	2-[4-(3-([2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
398	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
399	2-[4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
400	2-[4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基]乙-1-醇
401	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
402	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
403	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
404	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2,2-二苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
405	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(4-氟苯基)甲基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
406	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
407	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
408	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
409	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
410	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
411	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
412	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(4-氟苯基)甲基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
413	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
414	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
415	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙-1-醇
416	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)苯基)乙酸
417	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)苯基)乙酸

[0417]

418	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙酸
419	2-(4-{3-[(苄基)([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙酸
420	2-(4-{3-[(苄基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙酸
421	2-(4-{3-[(苄基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙酸
422	2-[2-氟-4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]乙酸
423	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]乙酸
424	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]乙酸
425	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]乙酸
426	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
427	2-{4-[3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
428	2-{4-[3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
429	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
430	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
431	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
432	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2,2-二苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
433	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
434	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
435	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
436	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}乙酸
437	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)乙酸
438	2-{2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}乙酸
439	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基}苯基)乙酸

[0418]

440	2-{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙酸
441	2-{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙酸
442	2-{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙酸
443	2-{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙酸
444	2-{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙酸
445	2-{2-氟-4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基}-6-甲磺酰基苯基}乙酸
446	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙酸
447	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙酸
448	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}苯基)乙酸
449	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙酸
450	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙酸
451	2-(4-{3-[苄基([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙酸
452	2-(4-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙酸
453	2-(4-{3-[苄基([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)乙酸
454	2-[4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]乙酸
455	2-[4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]乙酸
456	2-[4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]乙酸
457	2-[4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]乙酸
458	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}乙酸
459	2-[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]乙酸
460	2-[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]乙酸
461	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}乙酸
462	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}乙酸

[0419]

463	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
464	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2,2-二苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
465	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
466	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
467	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
468	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
469	2-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
470	2-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
471	2-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
472	2-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
473	2-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
474	2-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
475	2-{4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}乙酸
476	N-[(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基}苯基)甲基]乙酰胺
477	N-[(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
478	N-[(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基}苯基)甲基]乙酰胺
479	N-[(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基}苯基)甲基]乙酰胺
480	N-[(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
481	N-[(4-{3-[苄基([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
482	N-[(4-{3-[苄基([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
483	N-[(2-氟-4-{3-[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
484	N-[(2-氟-4-{3-[(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)}氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺

[0420]

485	N-([2-氟-4-(3-([2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
486	N-([4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
487	N-([4-(3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
488	N-([4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
489	N-([4-(3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
490	N-([4-(3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
491	N-([4-(3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
492	N-([4-(3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
493	N-([4-(3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
494	N-([4-(3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
495	N-([4-(3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
496	N-([2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
497	N-([2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
498	N-([2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
499	N-([2-氟-4-(3-([2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
500	N-([4-(3-[苄基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
501	N-([2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
502	N-([2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
503	N-([2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
504	N-([2-氟-4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基]甲基]乙酰胺
505	N-[(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基]苯基]甲基]乙酰胺
506	N-[(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基]苯基]甲基]乙酰胺

[0421]

507	N-[(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)甲基]乙酰胺
508	N-[(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
509	N-[(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
510	N-[(4-{3-[苄基]([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
511	N-[(4-{3-[苄基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
512	N-[(4-{3-[苄基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
513	N-[(4-{3-[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
514	N-[(4-{3-[(2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
515	N-[(4-{3-[(2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
516	N-[(4-{3-[(2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
517	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
518	N-[(4-{3-[(2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
519	N-[(4-{3-[(2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
520	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
521	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
522	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
523	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2,2-二苯基乙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
524	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
525	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
526	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
527	N-[(4-{3-[(2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基]-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺
528	N-[(4-{3-[(2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)甲基]乙酰胺

[0422]

529	N-({4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基乙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}甲基)乙酰胺
530	N-({4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}甲基)乙酰胺
531	N-({4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}甲基)乙酰胺
532	N-({4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}甲基)乙酰胺
533	N-({4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}甲基)乙酰胺
534	N-({4-[3-({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基}甲基)乙酰胺
535	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[2-甲基-2-苯基丙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基}苯基)丙-2-醇
536	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[2-苯基乙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基}苯基)丙-2-醇
537	2-(2-氟-6-甲磺酰基-4-{3-[2-苯基丙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基}苯基)丙-2-醇
538	2-(4-{3-[2,2-二苯基乙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
539	2-(4-{3-[苄基]({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
540	2-(4-{3-[苄基]({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
541	2-(4-{3-[苄基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
542	2-(4-{3-[2,2-二苯基乙基]({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
543	2-[2-氟-4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
544	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)乙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
545	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
546	2-[2-氟-4-(3-{[2-(4-氟苯基)丙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基)-6-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
547	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
548	2-[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]({3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
549	2-[4-(3-{[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]({2-氟-3-(三氟甲基)苯基}甲基)}氨基]丙氧基)-2-氟-6-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
550	2-{4-[3-({2-氯-3-(三氟甲基)苯基}甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基]丙氧基}-2-氟-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇

[0423]

551	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
552	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
553	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
554	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
555	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
556	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
557	2-{4-[3-({[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-氟-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
558	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
559	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
560	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
561	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
562	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
563	2-{2-氟-4-[3-({[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-6-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
564	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)丙-2-醇
565	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)丙-2-醇
566	2-(2-甲磺酰基-4-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}苯基)丙-2-醇
567	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
568	2-(4-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
569	2-(4-{3-[苄基([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
570	2-(4-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
571	2-(4-{3-[苄基([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-2-甲磺酰基苯基)丙-2-醇
572	2-[4-(3-{[(4-氟苯基)甲基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基}丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]丙-2-醇

[0424]

573	2-[4-(3-([2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
574	2-[4-(3-([2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
575	2-[4-(3-([2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
576	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
577	2-[4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
578	2-[4-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-2-甲磺酰基苯基]丙-2-醇
579	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
580	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
581	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
582	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
583	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
584	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
585	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
586	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
587	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
588	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
589	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
590	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
591	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
592	2-{4-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
593	2-{4-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2,2-二苯基乙基)氨基)丙氧基]-2-甲磺酰基苯基}丙-2-醇
594	6-(3-([4-氟苯基]甲基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮

[0425]

595	6-(3-([2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
596	6-(3-([2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
597	6-(3-([2-(4-氟苯基)丙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
598	6-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
599	6-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
600	6-(3-([2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基)丙氧基)-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
601	6-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
602	6-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
603	6-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
604	6-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
605	6-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
606	6-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
607	6-[3-([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
608	6-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-甲基-2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
609	6-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基乙基)氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
610	6-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)(2-苯基丙基)氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
611	6-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[(4-氟苯基)甲基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
612	6-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
613	6-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)乙基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
614	6-[3-([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)[2-(4-氟苯基)丙基]氨基)丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
615	6-[3-[(2-甲基-2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
616	6-[3-[(2-苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基))氨基]丙氧基]-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮

[0426]

617	6-{3-[(2-苯基丙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
618	6-{3-[(2,2-二苯基乙基)([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
619	6-{3-[(2,2-二苯基乙基)([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
620	6-{3-[苄基([2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
621	6-{3-[苄基([2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
622	6-{3-[苄基([3-(三氟甲基)苯基]甲基)氨基]丙氧基}-3,4-二氢-1H-2-苯并吡喃-3-酮
623	{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}(2-甲基-2-苯基丙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
624	{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}(2-苯基乙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
625	{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}(2-苯基丙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
626	(2,2-二苯基乙基){[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
627	(2,2-二苯基乙基){3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
628	苄基{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
629	苄基{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
630	苄基{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
631	[(4-氟苯基)甲基]{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
632	[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
633	[2-(4-氟苯基)乙基]{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
634	[2-(4-氟苯基)丙基]{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
635	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
636	[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
637	[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
638	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}(2-甲基-2-苯基丙基)胺
639	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}(2-苯基乙基)胺

[0427]

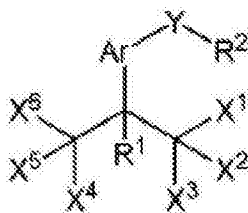
640	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{[3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基]}(2-苯基丙基)胺
641	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{[4-氟苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
642	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
643	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{2-(4-氟苯基)乙基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
644	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{2-(4-氟苯基)丙基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
645	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{[3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基]}(2-甲基-2-苯基丙基)胺
646	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{[3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基]}(2-苯基乙基)胺
647	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{[3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基]}(2-苯基丙基)胺
648	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{[4-氟苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
649	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
650	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{2-(4-氟苯基)乙基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
651	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{2-(4-氟苯基)丙基}{3-[(1-甲磺酰基哌啶-3-基)氧基]丙基}胺
652	{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}(2-甲基-2-苯基丙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
653	{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}(2-苯基乙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
654	{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}(2-苯基丙基){[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
655	(2,2-二苯基乙基){[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
656	(2,2-二苯基乙基){3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
657	苄基{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
658	苄基{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
659	苄基{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
660	[4-氟苯基]甲基{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
661	[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}{[3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺

[0428]	662	[2-(4-氟苯基)乙基]({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}){3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
	663	[2-(4-氟苯基)丙基]({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}){3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
	664	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	665	[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]({2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}){3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	666	[2,2-二氟-2-(4-氟苯基)乙基]({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}){3-(三氟甲基)苯基]甲基}胺
	667	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基})(2-甲基-2-苯基丙基)胺
	668	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基})(2-苯基乙基)胺
	669	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基})(2-苯基丙基)胺
	670	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	671	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	672	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	673	{[2-氯-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	674	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基})(2-甲基-2-苯基丙基)胺
	675	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基})(2-苯基乙基)胺
	676	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}({3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基})(2-苯基丙基)胺
	677	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[(4-氟苯基)甲基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	678	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)-2-甲基丙基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	679	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)乙基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺
	680	{[2-氟-3-(三氟甲基)苯基]甲基}[2-(4-氟苯基)丙基]{3-[(1-甲磺酰基氮杂环丁烷-3-基)氧基]丙基}胺

[0429] 可以如国际专利公开第W02015/106164号所述合成式I的化合物,所述专利公开通过引用并入本文。

[0430] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR β 激动剂具有式II的结构:

[0431]



式 II

[0432] 或其药学上可接受的盐,其中

[0433] Ar为芳基基团;

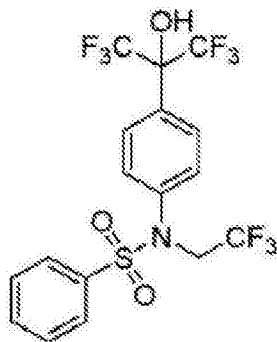
[0434] R¹为选自自由以下组成的群组的成员:[0435] -OH、-CO₂H、-O- (C₁-C₇) 烷基、-OC(O)-、- (C₁-C₇) 烷基、-O- (C₁-C₇) 杂烷基、-OC(O)- (C₁-C₇) 杂烷基、-NH₂、-NH (C₁-C₇) 烷基、-N (C₁-C₇) 烷基)₂以及-NH-S(O)₂ (C₁-C₅) 烷基;[0436] R²为选自自由以下组成的群组的成员:[0437] (C₁-C₇) 烷基、(C₁-C₇) 杂烷基、芳基以及芳基 (C₁-C₇) 烷基;[0438] X¹、X²、X³、X⁴、X⁵以及X⁶各自独立地为选自自由以下组成的群组的成员:[0439] H、(C¹-C⁵) 烷基、(C¹-C⁵) 杂烷基、F以及Cl,条件是X¹至X⁶中不超过三个为H、(C¹-C⁵) 烷基、(C¹-C⁵) 杂烷基;和

[0440] Y为二价连接基团,所述二价连接基团选自自由以下组成的群组:

[0441] -N(R¹²)S(O)_m-、-N(R¹²)S(O)_mN(R¹³)-、-N(R¹²)C(O)-、-N(R¹²)C(O)N(R¹³)-、-N(R¹²)C(S)-以及-N(R¹²)C(O)O-;[0442] 其中R¹²和R¹³各自独立地选自自由以下组成的群组:[0443] H、(C₁-C₇) 烷基、(C₁-C₇) 杂烷基、芳基以及芳基 (C₁-C₇) 烷基,并且任选地,当Y为[0444] -N(R¹²)S(O)_m-或-N(R¹²)S(O)_mN(R¹³)-时,R¹²形成五-或六-元环,其分别与Ar稠合或者通过共价连接至Ar与R²稠合或者与R²稠合;脚注m为1至2的整数;[0445] 条件是当R¹为OH,-Y-R²为-N(R¹²)S(O)_m-R²或-N(R¹²)C(O)N(R¹³)-R²并且在季碳的对位与Ar连接时,以及当R²为苯基、苄基或苯甲酰基时,i) R¹²或R¹³中的至少一个不是氢并且包含吸电子取代基,或ii) R²被除了氨基、乙酰胺基、二(C₁-C₇) 烷基氨基、(C₁-C₇) 烷基氨基、卤素、羟基、硝基或(C₁-C₇) 烷基之外的部分取代,或iii) R²的苯环部分被至少三个独立选择的基团(除了Y基团或与Y的连接点之外)取代。[0446] 在一些实施方案中,Y为-N(R¹²)S(O)₂-并且R¹为OH。

[0447] 因此,式I的化合物包括但不限于具有下示结构的化合物:

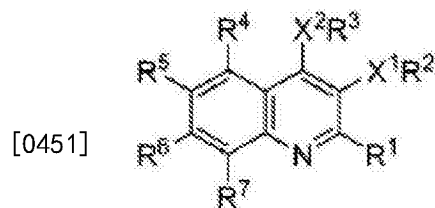
[0448]



681

[0449] 可以如美国专利第6,316,503号所述合成式II的化合物,所述美国专利通过引用并入本文。

[0450] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR β 激动剂具有式III的结构:



式 III

[0452] 其中:

[0453] R^1 为-H;

[0454] X^1 为键、 C_1-C_5 烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(=CR^8R^9)-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_t-$ 、 $-NR^8-$ 、 $-CR^8R^9-$ 、 $-CHR^{23}-$ 、 $-CR^8(CR^9)-$ 、 $-C(CR^8)_2-$ 、 $-CR_8(OC(O)R^9)-$ 、 $-C=NOR^9-$ 、 $-C(O)NR^8-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2S-$ 、 $-CH_2NR^8-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-SCH_2-$ 、 $-NR^8CH_2-$ 或;

[0455] R^2 为H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 $-CH_2OH$ 、 C_7-C_{11} 芳基烷基、苯基、萘基、 C_1-C_3 全氟烷基、CN、 $C(O)NH_2$ 、 CO_2R^{12} 或苯基,其独立地被独立地选自以下的一个或多个基团取代: C_1-C_3 烷基、 C_2-C_4 烯基、 C_2-C_4 炔基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 全氟烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 以及被1至5个氟取代的 C_1-C_3 烷基,或 R^2 为杂环,其选自由以下组成的群组:吡啶、噻吩、苯并异噻唑、苯并噻吩、噁二唑、吡咯、吡唑、咪唑以及呋喃,其各自任选地被一至三个独立地选自以下的基团取代: C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 全氟烷基、卤素、 $-NO_2$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CN$ 以及被1至5个氟取代的 C_1-C_3 烷基;

[0456] X^2 为键或 $-CH_2-$;

[0457] R^3 为苯基、萘基或独立地被一至四个独立地选自以下的基团取代的苯基或萘基: C_1-C_3 烷基、羟基、苯基、酰基、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 全氟烷基、被1至5个氟取代的 C_1-C_3 烷基、 $NR^{14}R^{15}$ 、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}A$ 、 $-C\equiv CR^8$ 、 $-CH=CHR^8$ 、 $-WA$ 、 $-C\equiv CA$ 、 $-CH=CHA$ 、 $-WYA$ 、 $-WYNR^{11}A$ 、 $-WYR^{10}$ 、 $-WY(CH_2)_jA$ 、 $-WCHR^{11}(CH_2)_jA$ 、 $-W(CH_2)_jA$ 、 $-W(CH_2)_jR^{10}$ 、 $-CHR^{11}W(CH_2)_jR^{10}$ 、 $-CHR^{11}W(CH_2)_jA$ 、 $-CHR^{11}NR^{12}YA$ 、 $-CHR^{11}NR^{12}YR^{10}$ 、吡咯、 $-W(CH_2)_jA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-W(CR^{18}R^{19})A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-(CH_2)_jWA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-CH=CHA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-C\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-W(CH_2)_jC\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 以及 $-W(CH_2)_jZ$,或 R^3 为杂环,其选自噻啶、噻吩、呋喃、苯并噻吩、吡啶、苯并呋喃、苯并咪唑、苯并噻唑、苯并噁唑以及喹啉,其各自任选地被一至三个独立地选自以下的基团取代: C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、羟基、苯基、酰基、卤素、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_3 全氟烷基、被1至5个氟取代的 C_1-C_3 烷基、 $-C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{11}A$ 、 $-C\equiv CR^8$ 、 $-CH=CHR^8$ 、 $-WA$ 、 $-C\equiv CA$ 、 $-CH=CHA$ 、 $-WYA$ 、 $-WYR^{10}$ 、 $-WY(CH_2)_jA$ 、 $-W(CH_2)_jA$ 、 $-W(CH_2)_jR^{10}$ 、 $-CHR^{11}W(CH_2)_jR^{10}$ 、 $-CHR^{11}W(CH_2)_jA$ 、 $-CHR^{11}NR^{12}YA$ 、 $-CHR^{11}NR^{12}YR^{10}$ 、 $-WCHR^{11}(CH_2)_jA$ 、 $-W(CH_2)_jA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-W(CR^{18}R^{19})A(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-(CH_2)_jWA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-CH=CHA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-C\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 、 $-W(CH_2)_jC\equiv CA(CH_2)_kD(CH_2)_pZ$ 以及 $-W(CH_2)_jZ$;

[0458] W 为键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-NR^{11}-$ 或 $-N(COR^{12})-$;

[0459] Y为 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}(0)^2-$ 、 $-\text{CONR}^{13}$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{CO}-$ 、 $-\text{CONR}^{13}\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{NCN})-$ 、 $-\text{CSNR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{NH})\text{NR}^{13}$ 或 $-\text{C}(0)0-$;

[0460] j为0至3;

[0461] k为0至3;

[0462] t为0至2;

[0463] D为键、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}=\text{C}-$ 、 $-\text{C}(0)-$ 、苯基、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CHR}^{14}-$ 、 $-\text{CR}^{14}\text{R}^{15}-$ 、 $-\text{OCHR}^{14}$ 、 $-\text{OCR}^{14}\text{R}^{15}$ 或 $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}(\text{OH})-$;

[0464] p为0至3;

[0465] Z为 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CONR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(\text{NR}^{10})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{CONH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、苯基、 $\text{CONHCH}(\text{R}^{20})\text{COR}^{12}$ 、邻苯二甲酰亚胺、吡咯烷-2,5-二酮、噻唑烷-2,4-二酮、四唑基、吡咯、吡啶、噁唑、2-硫代-1,3-噁唑烷-4-酮、 C_1 - C_7 胺、 C_3 - C_7 环胺或被一至两个OH基团取代的 C_1 - C_3 烷基;其中所述吡咯任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自以下组成的群组: $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{COCH}_3$ 、 $-\text{CONH}_2$ 以及 $-\text{CN}$;

[0466] 其中所述 C_1 - C_7 胺任选地被一至两个取代基取代,所述取代基独立地选自以下组成的群组: $-\text{OH}$ 、卤素、 $-\text{OCH}_3$ 以及 $-\text{C}\equiv\text{CH}$;

[0467] 其中所述苯基任选地被 CO_2R^{11} 取代并且其中所述 C_3 - C_7 环胺任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自以下组成的群组: $-\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 C_1 - C_3 烷基、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 CO_2CH_3 以及 $-\text{CONH}_2$,其中所述噁唑任选地被 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 取代;

[0468] A为苯基、萘基、四氢萘基、茚满或联苯,其各自可以任选地被一至四个独立地选自以下的基团取代:卤素、 C_1 - C_3 烷基、 C_2 - C_4 烯基、 C_2 - C_4 炔基、酰基、羟基、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、苯基、 C_1 - C_3 全氟烷基氧基、 C_1 - C_3 全氟烷基、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、被1至5个氟取代的 C_1 - C_6 烷基、被1至2个OH基团取代的 C_1 - C_3 烷基、任选地被1至5个氟取代的 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被1至2个 CF_3 基团取代的苯氧基;或者

[0469] A为选自以下的杂环:吡咯、吡啶、吡啶-N-氧化物、噻啶、吡唑、噻吩、呋喃、喹啉、噁唑、噻唑、咪唑、异噁唑、吡啶、苯并[1,3]-二噁茂、苯并[1,2,5]-噁二唑、异色满-1-酮、苯并噻吩、苯并呋喃、2,3-二-5-氢苯并[1,4]-二噁英、联噻吩、喹唑啉-2,4-二酮以及3-异-异苯并呋喃-1-酮,其各自任选地被独立地选自以下的一至三个基团取代:卤素、 C_1 - C_3 烷基、酰基、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 C_1 - C_3 全氟烷基、 $-\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^{10}\text{R}^{11}$ 、 $-\text{SR}^{11}$ 、被1至5个氟取代的 C_1 - C_3 烷基以及任选地被1至5个氟取代的 C_1 - C_3 烷氧基;

[0470] R^4 、 R^5 以及 R^6 各自独立地为H或F;

[0471] R^7 为 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 全氟烷基、卤素、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、被独立地选自卤素的一个或两个基团取代的苯基或苯基、 C_1 - C_2 烷基以及OH;

[0472] 条件是如果 X_1R^2 形成氢,则 R^3 选自:

[0473] (a) 被 $-\text{W}(\text{CH}_2)_j\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 、 $-\text{W}(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 、 $-(\text{CH}_2)_j\text{WA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 或 $-\text{W}(\text{CH}_2)_j\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 取代的苯基,其中所述苯基部分进一步任选地被独立地选自以下的一个或两个基团取代: C_1 - C_2 烷基、 C_1 - C_2 全氟烷基、卤素以及CN;和

[0474] (b) 选自噻啶、噻吩以及呋喃的杂环,其各自被 $-\text{W}(\text{CH}_2)_j\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 、 $-\text{W}(\text{CR}^{18}\text{R}^{19})\text{A}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 、 $-(\text{CH}_2)_j\text{WA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 、 $-\text{CH}=\text{CHA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CA}$

$(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 或 $-\text{W}(\text{CH}_2)_j\text{C}\equiv\text{CA}(\text{CH}_2)_k\text{D}(\text{CH}_2)_p\text{Z}$ 中的一个取代;

[0475] R^8 各自独立地为-H或 C_1 - C_3 烷基;

[0476] R^9 各自独立地为-H或 C_1 - C_3 烷基;

[0477] R^{10} 各自独立地为-H、-CH、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_7 烷基、 C_3 - C_7 烯基、 C_3 - C_7 炔基、 C_3 - C_7 环烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、2-甲基-四氢-呋喃、2-甲基-四氢-吡喃、4-甲基-哌啶、吗啉、吡咯烷或苯基,其任选地被一个或两个 C_1 - C_3 烷氧基基团取代,其中所述 C_1 - C_7 烷基任选地被1、2或3个独立地选自以下的基团取代: C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 巯基烷氧基以及CN;

[0478] R^{11} 各自独立地为-H、 C_1 - C_3 烷基或 R^{22} ;或者 R^{10} 和 R^{11} 与相同原子连接时与所述原子一起形成:

[0479] 5-7元饱和环,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代: C_1 - C_3 烷基、OH 以及 C_1 - C_3 烷氧基;或含有1或2个杂原子的5-7元环,其任选地被1至2个独立地选自以下的基团取代: C_1 - C_3 烷基、OH以及 C_1 - C_3 烷氧基;

[0480] R^{12} 各自独立地为-H或 C_1 - C_3 烷基;

[0481] R^{13} 各自独立地为-H或 C_1 - C_3 烷基;

[0482] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地为 C_1 - C_7 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_2 - C_7 烯基、 C_2 - C_7 炔基、-CH、-F、 C_7 - C_{14} 芳基烷基,其中所述芳基烷基任选地被1至3个独立地选自以下的基团取代: NO_2 、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_3 全卤代烷基、卤素、 $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^{11}$ 、苯基以及 C_1 - C_3 烷氧基,或 R^{12} 和 R^{15} 可以与他们连接的原子一起形成3-7元饱和环;

[0483] R^{16} 和 R^{17} 各自独立地为氢、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烯基、 C_1 - C_3 炔基、苯基、苄基或 C_3 - C_8 环烷基,其中所述 C_1 - C_3 烷基任选地被一个OH基团取代,并且其中所述苄基任选地被1至3个选自 C_1 - C_3 烷基和 C_1 - C_3 烷氧基的基团取代;或者 R^{16} 和 R^{17} 可以与他们连接的原子一起形成3-8元杂环,其任选地被一个或两个取代基取代,所述取代基独立地选自由以下组成的群组: C_1 - C_3 烷基、-OH、 CH_2OH 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ 以及 $-\text{CONH}_2$;

[0484] R^{18} 和 R^{19} 各自独立地为 C_1 - C_3 烷基;

[0485] R^{20} 各自独立地为H、苯基或天然存在的 α 氨基酸的侧链;

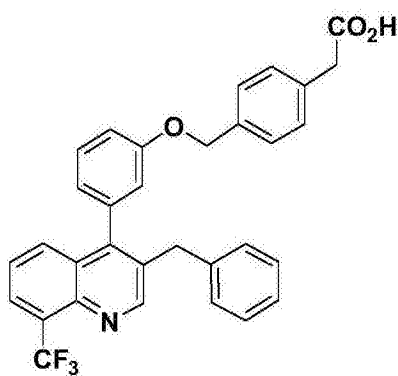
[0486] R^{22} 各自独立地为任选地被 CH_2COOH 取代的芳基烷基;以及

[0487] R_{23} 各自为苯基;

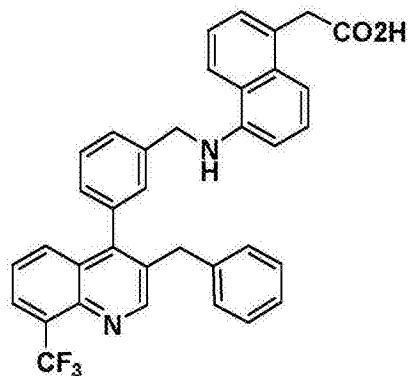
[0488] 或其药学上可接受的盐。

[0489] 可以如美国专利第7,576,215号所述合成式II的化合物,所述美国专利通过引用并入本文。式II的化合物可以为化合物26-32中的任一个或其药学上可接受的盐。

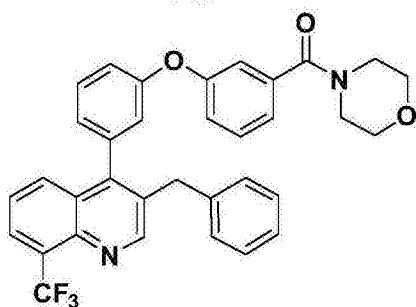
[0490]



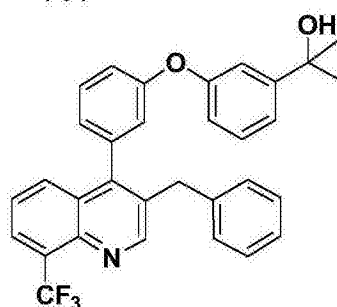
706



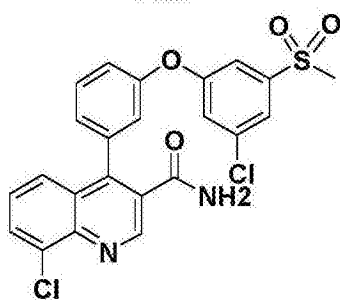
707



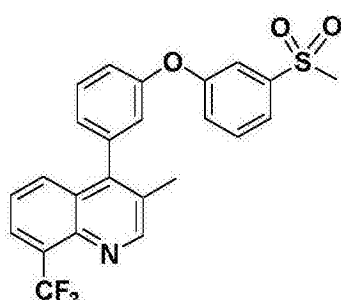
708



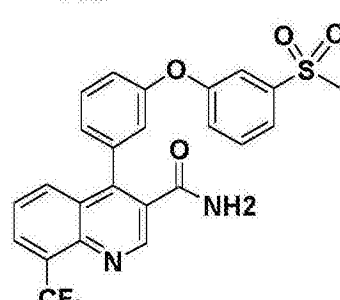
709



710

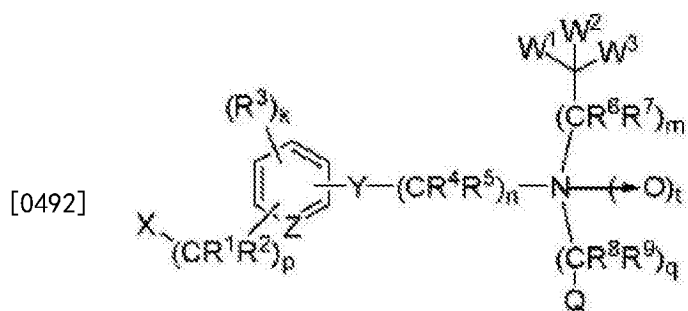


711



712

[0491] 在一些实施方案中,LXR β 激动剂具有式IV的结构:



式 IV

[0493] 其中：

[0494] X选自氢、C₁-C₈烷基、卤素、-OR¹⁰、-NR¹⁰R¹¹、硝基、氰基、-COOR¹⁰或-COR¹⁰。

[0495] Z为CH、CR³或N,其中当Z为CH或CR³时,k为0至4,t为0或1;当Z为N 时,k为0至3时,t为0;

[0496] Y选自-O-、-S-、-N(R¹²)-以及-C(R⁴)(R⁵)-;

[0497] W¹选自C₁-C₆烷基、C₀-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、芳基以及Het,其中所述C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基、Ar以及Het任选地未被取代或被独立地选自以下的一个或多个基团取代:卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0498] W²选自H、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar以及-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代,并且其中所述-C₀-C₆烷基-Het、-C₀-C₆烷基-Ar以及-C₀-C₆烷基-C₃-C₇环烷基的C₃-C₇环烷基、Ar以及Het部分任选地未被取代或被独立地选自以下的一个或多个基团取代:卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0499] W³选自由以下组成的群组:H、卤素、C₁-C₆烷基、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-Het、-C₁-C₆烷基-Ar以及-C₁-C₆烷基-C₃-C₇环烷基,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0500] Q选自C₃-C₈环烷基、Ar以及Het;其中所述C₃-C₈环烷基、Ar以及Het任选地未被取代或被独立选自以下的一个或多个基团取代:卤素、氰基、硝基、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-CO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-C(O)SR¹²、-C₀-C₆烷基-CONR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-COR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SR¹²、-C₀-C₆烷基-OR¹²、-C₀-C₆烷基-SO₃H、-C₀-C₆烷基-SO₂NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-SO₂R¹²、-C₀-C₆烷基-SOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OCOR¹⁵、-C₀-C₆烷基-OC(O)NR¹³R¹⁴、-C₀-C₆烷基-OC(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)OR¹⁵、-C₀-C₆烷基-NR¹³C(O)NR¹³R¹⁴以及-C₀-C₆烷基-NR¹³COR¹⁵,其中所述C₁-C₆烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0501] p为0至8;

[0502] n为2至8;

[0503] m为0或1;

[0504] q为0或1;

[0505] t为0或1;

[0506] R¹和R²各自独立地选自H、卤素、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、-C₀-C₆烷基-

$\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基-Ar以及 $-\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,或者 R^1 和 R^2 与他们连接的碳一起形成3-5元碳环或杂环,其中所述杂环含有一个或多个选自N、O以及S的杂原子,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基中的任一个任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0507] R^3 各自相同或不同并且独立地选自卤素、氰基、硝基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- CO_2R^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}(\text{O})\text{SR}^{12}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- COR^{15} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SR^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- OR^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SO_3H 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SO_2R^{12} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- SOR^{15} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- OCOR^{15} 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{NR}^{13}\text{COR}^{15}$,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基任选地未被取代或被一个或多个卤素取代基取代;

[0508] R^4 和 R^5 各自独立地选自H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0509] R^6 和 R^7 各自独立地选自H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0510] R^8 和 R^9 各自独立地选自H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0511] R^{10} 和 R^{11} 各自独立地选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基 -Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基-Het、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- O-Ar 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- O-Het 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{O-C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_x\text{-C}_0\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_x\text{-Ar}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_x\text{-Het}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{S}(\text{O})_x\text{-C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- NH-Ar 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基 - NH-Het 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{NH-C}_3\text{-C}_7$ 环烷基、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-Ar}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基 - $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基})\text{-Het}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{烷基-}\text{C}_3\text{-C}_7\text{环烷基})\text{-Ar}$ 、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基-Het以及 $-\text{C}_0\text{-C}_8$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,其中x为0、1或2,或者 R^{10} 和 R^{11} 与他们连接的氮一起形成4-7元杂环,其任选地含有一个或多个另外的选自N、O以及S的杂原子,其中所述 $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 烯基或 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 炔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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{N}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)(未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、未取代的 $-\text{OC}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{CONH}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{CON}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)(未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)以及 $-\text{SO}_2\text{N}$ (未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基)(未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基);

[0512] R^{12} 选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het 以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0513] R^{13} 和 R^{14} 各自独立地选自H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基,或者 R^{13} 和 R^{14} 与他们连接的氮一起形成 4-7元杂环,任选地含有一个或多个另外的选自N、O以及S的杂原子;以及

[0514] R^{15} 选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 炔基、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Ar、 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基-Het以及 $-\text{C}_0\text{-C}_6$ 烷基- $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烷基;

[0515] 或其药学上可接受的盐。

[0516] 在一些实施方案中,X为氢,p为0,t为0,Z为CH,Y为 $-\text{O}-$ 。

[0536] L^{60} 各自独立地为 $-CS-$ 、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-CON(R^{110})-$ 、 $-CONR^{110}N(R^{110})-$ 、 $-C(=NR^{110})-$ 、 $-C(NOR^{110})-$ 、 $-C(=N-N(R^{110})_2)-$ 、 $-C_3-C_8$ 环烷基-或-杂环基-,其中所述环烷基或杂环基任选地被1至4个 R^{140} 基团取代;或者

[0537] L^{60} 各自独立地为 C_2-C_6 烷二基,其中所述烷二基链任选地被下列中断:

[0538] $-C(R^{100})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^O)CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-CON(R^{110})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})$;

[0539] R 为芳基、杂环基、杂芳基或 $-(C_3-C_6)$ 环烷基,其中 R 任选地被1至4个 R^A 取代,其中 R^A 各自独立地为卤素、硝基、杂环基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 (C_3-C_8) 环烷基- C_1-C_6 烷基-、 (C_3-C_8) 环烯基- C_1-C_6 烷基-、 (C_3-C_8) 环烷基- C_1-C_6 烯基-、芳基烷基、芳基氧基、芳基 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 SO_2R^{110} 、 OR^{110} 、 SR^{110} 、 N_3 、 SOR^{110} 、 COR^{110} 、 $SO_2N(R^{110})_2$ 、 $SO_2NR^{110}COR^{110}$ 、 $C\equiv N$ 、 $C(O)OR^{110}$ 、 $CON(R^{110})_2$ 、 $-CON(R^{110})OR^{110}$ 、 $OCON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COR^{110}$ 、 $NR^{110}CON(R^{110})_2$ 、 $NR^{110}COOR^{110}$ 、 $-C(=N-OH)R^{110}$ 、 $-C(=S)N(R^{110})_2$ 、 $-S(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-S(=O)OR^{110}$ 、 $-N(R^{110})S(=O)_2R^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})N(R^{110})_2$ 、 $-OC(=O)-R^{110}$ 、 $-OC(=O)-OR^{110}$ 或 $N(R^{110})_2$,其中 R^A 各自任选地被1至4个基团取代,所述基团独立地为-卤素、 $-C_1-C_6$ 烷基、芳基氧基、 C_0-6 烷基 SO_2R^{110} 、 C_0-6 烷基 $COOR^{110}$ 、 C_1-6 烷氧基芳基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-OR^{110}$ 、 $-SR^{110}$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-COR^{110}$ 、 $-SO_2N(R^{110})_2$ 、 $-SO_2NR^{110}COR^{110}$ 、 $-C\equiv N$ 、 $-C(O)OR^{110}$ 、 $-CON(R^{110})_2$ 、 $-CON(R^{110})OR^{110}$ 、 $-OCON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COR^{110}$ 、 $-NR^{110}CON(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COOR^{110}$ 或 $-N(R^{110})_2$;

[0540] R^N 为 $-L^{31}-R^{60}$,其中 L^{31} 为键、 $-X^3(CH_2)_n-X^3-$ 、 $-(CH_2)_m-X^3-(CH_2)_n-$ 或 $-(CH_2)_{1+w}-Y^3-(CH_2)_w-$,其中 w 各自独立地为0至5;并且 X^3 各自独立地为键、 $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^{100}-$ 、 $-C(=N)(R^{100})-$ 、 $-C(=N-OR^{110})-$ 、 $-C[=N-N(R^{110})_2]$ 、 $-CO_2-$ 、 $-SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{110})-$;以及

[0541] Y^3 为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{70}-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{110})CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 $-NR^{100}CONR^{100}-$ 、 $-N(R^{110})SO_2-$ 或 $-NR^{100}CSNR^{100}-$;或者

[0542] L^{31} 为 C_2-6 烷二基链,其中所述烷二基链任选地被下列中断: $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-CON(R^{100})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{110})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})$;以及

[0543] R^{60} 为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基、芳基、 C_3-C_8 环烷基、杂芳基、杂环基、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-N(R^{110})_2$ 、 $-SO_2R^{110}$ 、 $-S(=O)_2N(R^{110})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{110})N(R^{110})_2$ 或 $-C(=O)N(R^{110})(OR^{110})$,其中所述芳基、杂芳基、环烷基或杂环基任选地被1至4个 R^{60a} 取代,其中

[0544] R^{60a} 各自独立地为 $-Z$ 、 $-Y'-Z$ 或 $-X-Y-Z$;

[0545] R^C 各自独立地为 $-L^{30}-R^{70}$,其中

[0546] L^{30} 各自独立地为键或 $-(CH_2)_m-V^{10}-(CH_2)_n-$,其中

[0547] V^{10} 为 $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})=C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{10}-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-OCO-$ 、 $-CO-$ 、 $-CS-$ 、 $-CONR^{100}-$ 、 $-C(=N-R^{110})-$ 、 $-C(=N-OR^{110})-$ 、 $-C[=N-N(R^{110})_2]$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-OC(=O)N(R^{100})-$ 、 SO_2- 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 、 $-SO_2N(R^{100})-$ 、 $-NR^{100}CONR^{100}-$ 、 $-NR^{100}CSNR^{100}-$ 、 C_3-C_6 环烷基或 C_3-C_6 环卤

代烷基;或者 L^{30} 各自独立地为 C_2-C_6 烷二基,其中所述烷二基链任选地被下列中断: $-C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})_2C(R^{110})_2-$ 、 $-C(R^{110})C(R^{110})-$ 、 $-C(R^{110})_2O-$ 、 $-C(R^{110})_2NR^{110}-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{100})CO-$ 、 $-N(R^{100})CO_2-$ 、 $-NR^{110}-$ 、 $-CON(R^{100})-$ 、 $-CO-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-O(C=O)-$ 、 $-O(C=O)N(R^{100})-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-N(R^{100})SO_2-$ 或 $-SO_2N(R^{100})-$;

[0548] R^{70} 各自独立地为氢、卤素、硝基、芳基、杂芳基、杂环基、 $-Z-$ 、 $-Y-Z$ 或 $-X-YZ$,

[0549] 其中所述芳基、杂芳基以及杂环基各自任选地被1至4个 R^{70a} 取代,其中 R^{70a} 各自独立地为芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氧基烷基、芳基 C_0-C_6 烷基羧基、 $C(R^{110})=C(R^{110})-COOH$ 、氧代、 $-Z-$ 、 $-Y'-Z$ 或 $-X-Y-Z$,其中 R^{70a} 各自任选地被1至4个 R^{80} 取代,并且其中 R^{80} 各自独立地为卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_8 卤代烷基、 C_1-C_8 卤代烷基(OR^{110})、 C_0-C_6 烷基 OR^{110} 、 C_0-C_6 烷基 $CON(R^{110})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 COR^{110} 、 C_0-C_6 烷基 $COOR^{110}$ 或 C_0-C_6 烷基 SO_2R^{110} ;

[0550] R^{100} 各自独立地为 $-R^{110}$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-CO_2R^{110}$ 或 $-SO_2R^{110}$;

[0551] R^{110} 各自独立地为-氢、 $-C_1-C_6$ 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_1-C_6 炔基、 $-C_1-C_6$ 卤代烷基或 $-N(R^{12})_2$,其中 R^{110} 中的任一个任选地被1至4个 R^{120} 基取代;

[0552] R^{120} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、氧代、 $-B(OR^{130})$ 、 C_0-C_6 烷基 $N(R^{13})_2$ 、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 $(C_0-C_6$ 烷基) $C=O(OR^{130})$ 、 C_0-C_6 烷基 OR^{130} 、 C_0-C_6 烷基 COR^{130} 、 C_0-C_6 烷基 SO_2R^{130} 、 C_0-C_6 烷基 $CON(R^{13})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 $CONR^{130}OR^{130}$ 、 C_0-C_6 烷基 $SO_2N(R^{130})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 SR^{130} 、 C_0-C_6 卤代烷基 OR^{130} 、 C_0-C_6 烷基 CN 、 $-C_0-C_6$ 烷基 $N(R^{13})_2$ 、 $-NR^{13}SO_2R^{13}$ 或 $-OC_0-C_6$ 烷基 $COOR^{130}$;

[0553] R^{130} 各自独立地为氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_2-C_6 炔基;

[0554] R^{140} 各自独立地为 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、卤素、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_0-C_6 烷基 $CON(R^{110})_2$ 、 C_0-C_6 烷基 $CONR^{110}R^{10}$ 、 C_0-C_6 烷基 OR^{110} 或 C_0-C_6 烷基 $COOR^{110}$;以及

[0555] R^{150} 各自独立地为氢、卤素、 OR^{130} 、 (C_1-C_6) 烷基或 (C_1-C_6) 卤代烷基,其中

[0556] 烷基各自任选地被至少一个基团取代,所述基团各自独立地为卤素、氰基、硝基、叠氮基、 OR^{130} 、 $C(O)R^{130}$ 、 $C(O)OR^{130}C(O)N(R^{130})_2$ 、 $N(R^{130})_2$ 、 $N(R^{130})C(O)R^{130}$ 、 $N(R^{130})S(O)_2R^{130}$ 、 $-OC(O)OR^{130}$ 、 $-OC(O)N(R^{130})_2$ 、 $N(R^{130})C(O)OR^{130}$ 、 $N(R^{130})C(O)N(R^{130})$ 、 SR^{130} 、 $S(O)R^{130}$ 、 $S(O)_2R'$ 或 $S(O)_2N(R^{130})_2$;或者两个 R^{150} (与相同或不同原子键合)可以一起形成 C_3-C_6 环烷基;

[0557] X 各自独立地为 $-O-$ 、 $-S-$ 或 $-N(R^{100})-$;

[0558] Y 各自独立地为 $-[C(R^{150})_2]_p-$ 或 $-C_2-C_6$ 烯基,其中 p 为1、2、3、4、5或6;

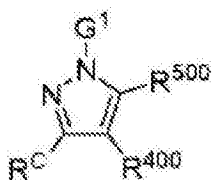
[0559] Y' 各自独立地为 $-[C(R^{150})_2]_p-$ 、 $-C_2-C_6$ 烯基 C_3-C_8 环烷基或杂环基,其中所述环烷基或杂环基任选地被1至3个 Z 基团取代;

[0560] Z 各自独立地为 $-H$ 、卤素、 $-OR^{110}$ 、 $-SR^{110}$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-N(R^{100})_2$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(=N-OH)R^{110}$ 、 $-C(=S)N(R^{110})_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)R^{110}$ 、 $-S(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-S(=O)OR^{110}$ 、 $-S(=O)_2R^{110}$ 、 $S(=O)_2N(R^{110})_2$ 、 $-NR^{110}COR^{110}$ 、 $-N(R^{110})C(=O)N(R^{110})_2$ 、 $-N(R^{110})COOR^{110}$ 、 $-N(R^{110})S(=O)_2R^{110}$ 、 $-C(=O)N(R^{110})N(R^{110})_2$ 、 $-C(=O)N(R^{110})(OR^{110})$ 、 $-OC(=O)R^{110}$ 、 $-OC(=O)OR^{110}$ 或 $-OC(=O)N(R^{110})_2$;以及

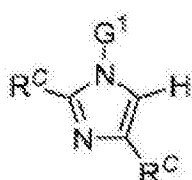
[0561] m 和 n 各自独立地为0、1、2、3、4、5或6。

[0562] 在一些实施方案中,式V的化合物具有式VI或VII的结构:

[0563]



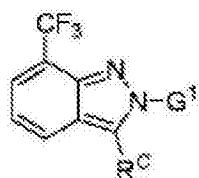
式 VI



式 VII

[0564] 在其他实施方案中,式VII的化合物具有式VIII的结构:

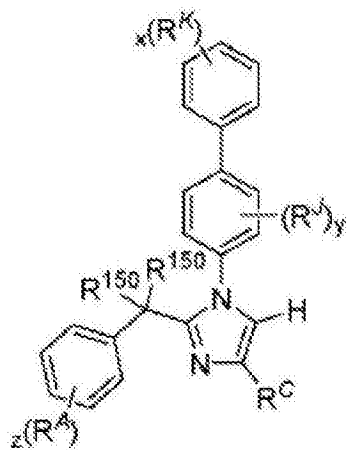
[0565]



式 VIII

[0566] 在另外的实施方案中,式VI的化合物具有式IX的结构:

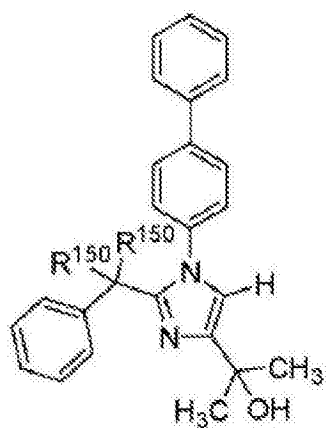
[0567]



式 IX

[0568] 在进一步的实施方案中,式VI的化合物具有式X的结构:

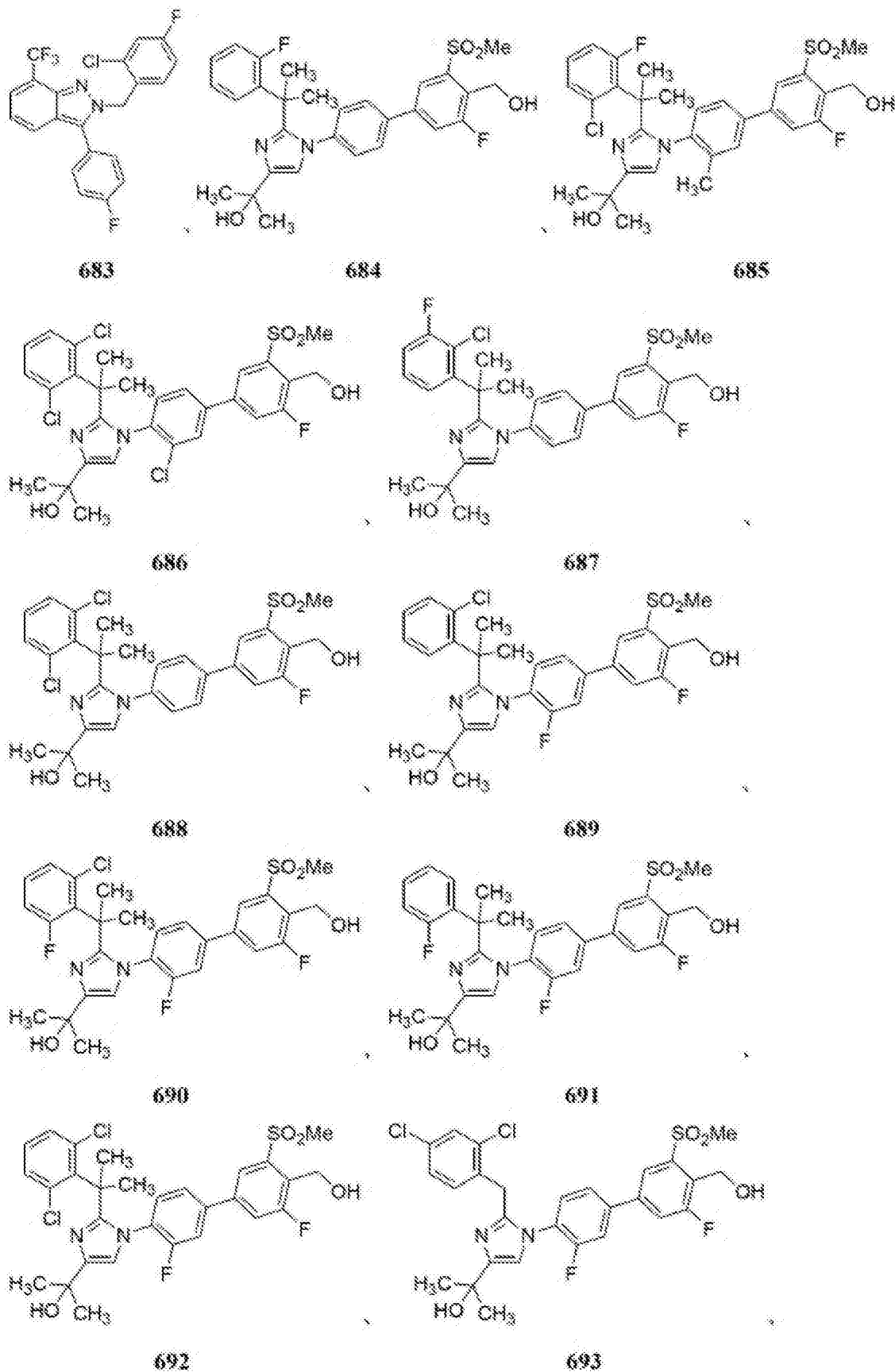
[0569]

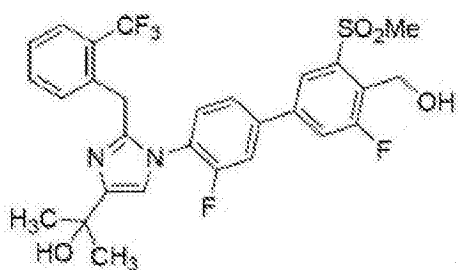


式 X

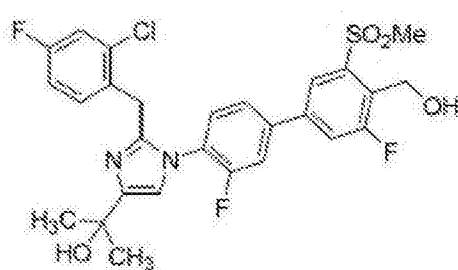
[0570] 因此,可用于本发明方法的式V的化合物包括但不限于具有下示结构的化合物及其药学上可接受的盐:

[0571]

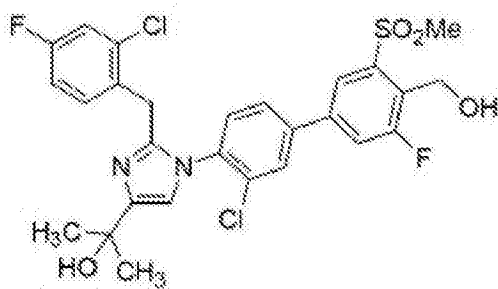




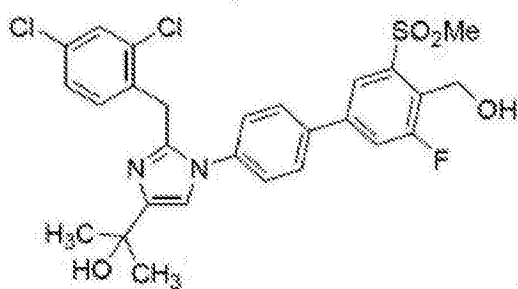
694



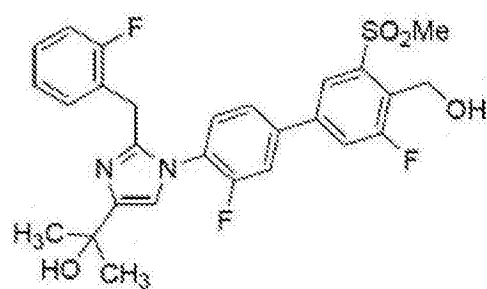
695



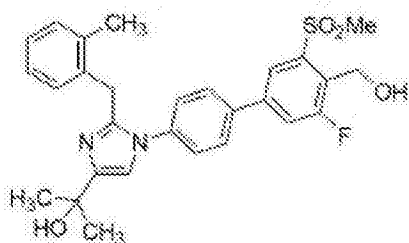
696



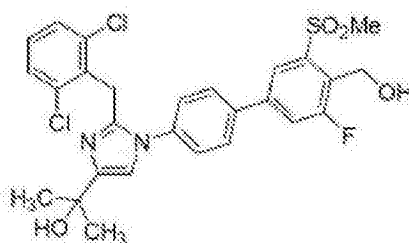
697



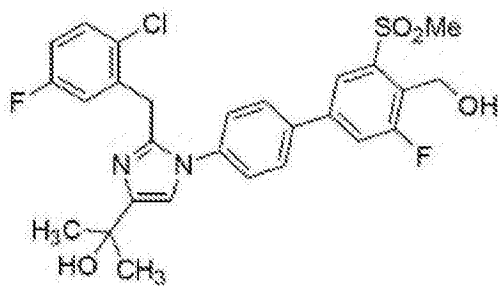
698



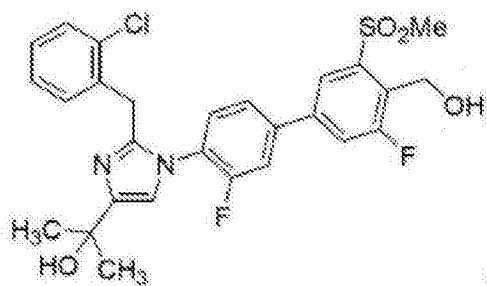
699



700



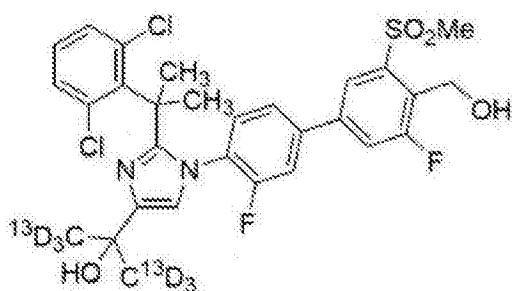
701



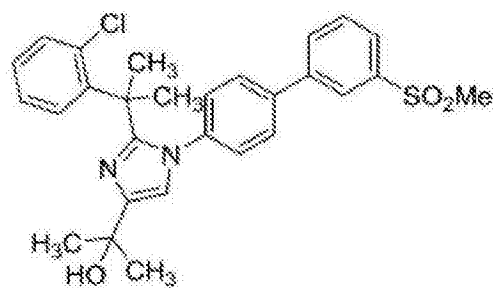
702

[0572]

[0573]

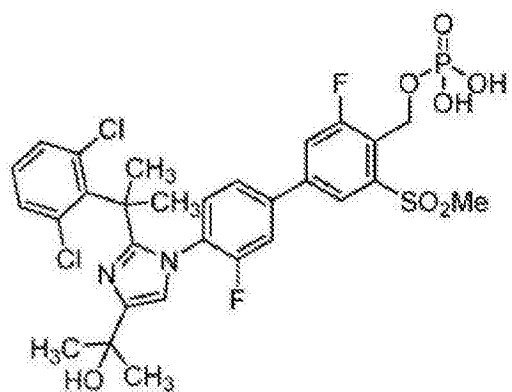


703



718

[0574]



和

719

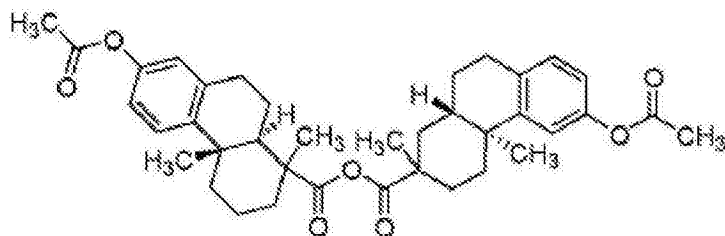
[0575] 或选自包含以下的列表:

[0576] 713 2-(1-(3-氯-3'-氟-4'-(羟基甲基)-5'-(甲基磺酰基)联苯-4-基)-2-(2-(2,6-二氯苯基)丙-2-基)-1H-咪唑-4-基)丙-2-醇; 714 2-(2-(2-(2-氯-3-氟苯基)丙-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羟基甲基)-5'-(甲基磺酰基)联苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙-2-醇; 715 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙-2-基)-1-(3'-氟-4'-(羟基甲基)-5'-(甲基磺酰基)联苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙-2-醇; 716 2-(2-(2-(2,6-二氯苯基)丙-2-基)-1-(3,3'-二氟-4'-(羟基甲基)-5'-(甲基磺酰基)联苯-4-基)-1H-咪唑-4-基)丙-2-醇; 以及 717 2-(2-[1(2,6-二氯苯基)乙基]-1-[3,3'-二氟-4'-(羟基甲基)-5'-(甲基磺酰基)联苯-4-基]-1H-咪唑-4-基)丙-2-醇。化合物692也称为W02010 0138598的实施例9。化合物718也称为W02007 002563的实施例19。化合物719也称为W02012 0135082。

[0577] 可以如PCT公开第US2010/0069367号和第W02010/138598号所述合成式V的化合物,所述公开通过引用并入本文。

[0578] 可用于治疗和/或预防转移的LXR激动剂可为化合物704或其药学上可接受的盐。

[0579]

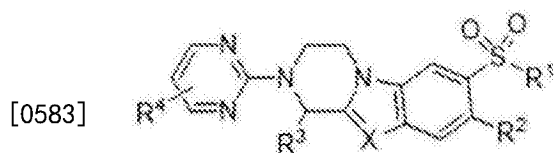


704

[0580] 在进一步的实施方案中,可用于治疗和/或预防转移的化合物可见于由以下公开组成的列表中的PCT公开:

[0581] W02006/094034、W02008/049047、W02009/020683、W02009/086138、W02009/086123、W02009/086130、W02009/086129、W02007/002559、W02007/002563、W02007/081335、W02006/017055、W02006/102067、W02009/024550、US2006/0074115、US2006/0135601、W02009/021868、W02009/040289、W02007/047991、W02007/050425、W02006/073363、W02006/073364、W02006/073365、W02006/073366、W02006/073367、US2009/0030082、W02008/065754、JP2008/179562、W02007/092065、US2010/0069367、US7998995、US7247748、W02010/138598、US7365085、US75776215、US63136503、US2004/0072868、US2005/0107444、US2005/0113580、US2005/0131014、US2005/0282908、US2009/0286780，所述公开通过引用并入本文。

[0582] 在任何前述方法的一些实施方案中，LXR激动剂为式XI的化合物：



式 XI

[0584] 或其药学上可接受的盐；

[0585] X为N或CR^c；

[0586] R¹为烷基或-NR^aR^b；

[0587] R²为H；卤素；-CN；-NRC(O)R；-C(O)OR；-C(O)NR^aR^b；任选地被一个或多个基团取代的单环杂芳香族，所述基团选自烷基、-CN、-NRC(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR^aR^b以及卤素；任选地被一个或多个基团取代的单环非芳香族杂环，所述基团选自烷基、卤素、-CN以及=O；或者任选地被一个或多个选自以下的基团取代：卤素、羟基、烷氧基、-NR^aR^b、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-NRC(O)N(R)₂、-C(O)OR、硫醇、烷基硫醇、硝基、-CN、=O、-OC(O)H、-OC(O)(烷基)、-OC(O)O(烷基)、-OC(O)N(R)₂以及-C(O)NR^aR^b；

[0588] R³为烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、单环非芳香族杂环、单环杂芳香族或苯基，其中所述R³表示的苯基、单环非芳香族杂环以及单环杂芳香族基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代：烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基以及-CN；

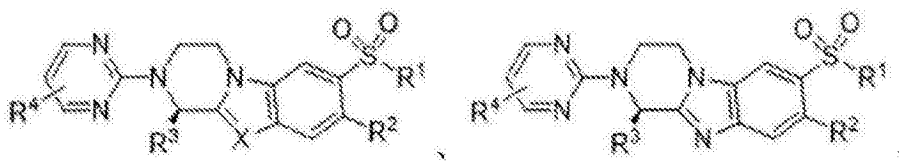
[0589] R⁴为卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂N(R)₂、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基、单环非芳香族杂环、单环杂芳香族或烷基，其中所述R⁴表示的单环非芳香族杂环、单环杂芳香族以及烷基基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代：-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、=O、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-OC(O)O(烷基)、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂以及-NRSO₂N(R)₂；

[0590] R各自独立地为H或烷基；

[0591] R^a和R^b独立地为H、烷基，或者R^a和R^b可以与他们连接的氮一起形成单环非芳香族杂环；以及

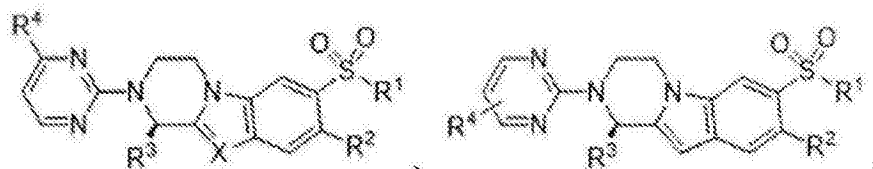
[0592] R^c 为H、烷基或卤素。

[0593] 在一些实施方案中,式XI的化合物具有式XII-XVI中的任一个的结构:



式 XII

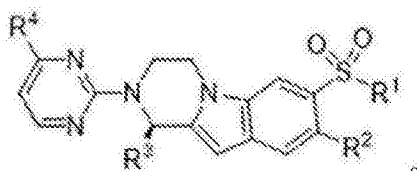
式 XIII



[0594]

式 XIV

式 XV



式 XVI

[0595] 在式XI-XVI的化合物的一些实施方案中, R^3 为烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基或苯基,其中所述由 R^3 表示的苯基任选地被一个或多个选自以下的基团取代:烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基以及-CN;和 R^4 为卤素、-CN、-OR、SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂N(R)₂、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基或烷基,其中所述由 R^4 表示的烷基基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代:-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、=O、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-OC(O)O(烷基)、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂以及-NRSO₂N(R)₂。

[0596] 在式XI-XVI的化合物的其他实施方案中, R^1 为甲基或-NH₂; R^2 为H或甲基,其中所述由 R^2 表示的甲基基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、羟基、烷氧基、-NR^aR^b、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-NRC(O)N(R)₂、-C(O)OR、硫醇、烷基硫醇、硝基、-CN、=O、-OC(O)H、-OC(O)(烷基)、-OC(O)O(烷基)、-C(O)NR^aR^b以及-OC(O)N(R)₂,优选地, R^2 为H或-CH₂OH; R^3 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-CH₂CF₃、-CH(CH₂F)₂、-CH(CHF₂)₂、-CH(CF₃)₂、-CF(CH₃)₂、-CF₃、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-C(OH)(CH₃)₂、-CH(OH)(CH₃)或苯基,其中所述由 R^3 表示的苯基基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代:烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基以及-CN;以及 R^c 在存在时为H。

[0597] 在式XI-XVI的化合物的某些实施方案中, R^1 为甲基; R^2 为-CH₂OH;以及 R^3 为异丙基。

[0598] 在式XI-XVI的化合物的一些实施方案中, R^4 为卤素、羟基、烷基、环烷基、环烷氧基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代烷基、-N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-C

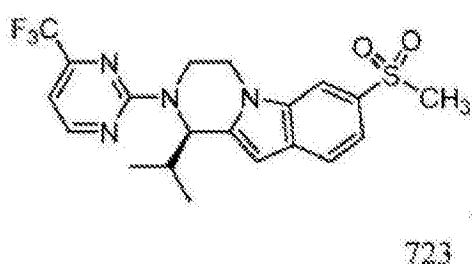
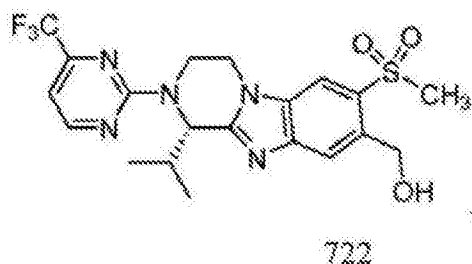
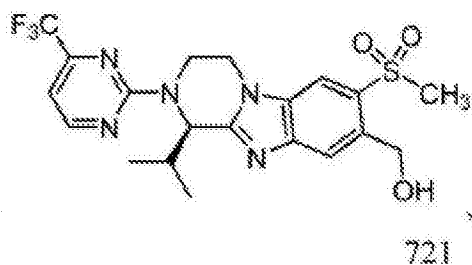
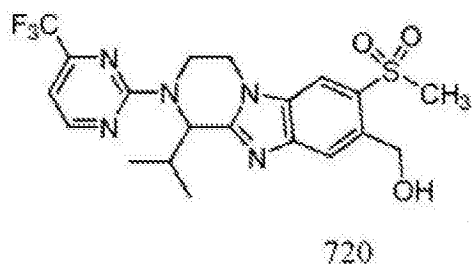
(O) (烷基)、 $-C(O)N(R)_2$ 、 $-NRC(O)R$ 、 $-SO_2N(R)_2$ 、 $-OC(O)N(R)_2$ 、 $-CN$ 、羟基烷基或二羟基烷基。

[0599] 在式I-VI的化合物的其他实施方案中, R^4 为烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基或卤代烷氧基。

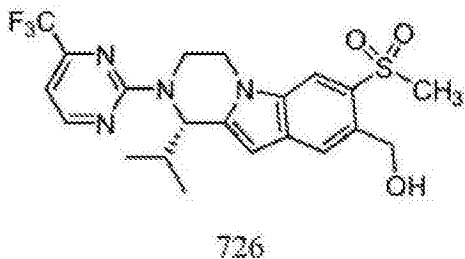
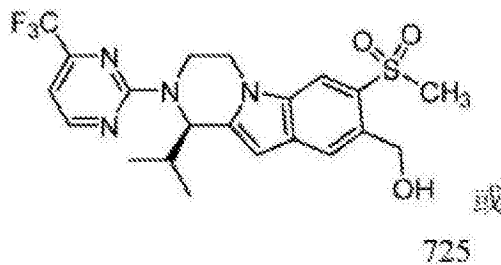
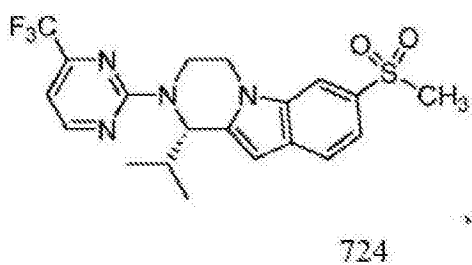
[0600] 在式XI-XVI的化合物的某些实施方案中, R^4 为甲基、乙基、羟基、 $-CF_3$ 、异丙基、环丙基、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)(CH_2)(OH)$ 、 $-C(OH)(CH_3)_2$ 、 $-CH(OH)(CH_3)$ 、 $-CH(OH)(CH_2)(CH_3)$ 、 $-CH(OH)(CH_2)_2(CH_3)$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CH_2CH_3$ 、 $-C(O)O(CH_2)(CH_3)$ 、 $-C(O)O$ (叔丁基)、 $-C(O)O(C)(CH_3)_2(CF_3)$ 、 $-NHC(O)CH_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 或 $-OCH_3$, 优选地, R^5 为 $-C(CH_3)_2OH$ 。

[0601] 在式XI-XVI的化合物的一些实施方案中, R^4 为甲基、卤代甲基、环丙基、 $-OCHF_2$ 或 $-OCH_3$, 优选地, R^4 为 CF_3 。

[0602] 在任何前述方法的其他实施方案中, LXR激动剂为化合物720-726中的任一个:

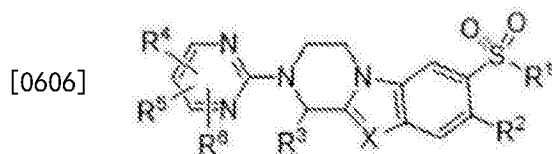


[0603]



[0604] 可以通过本领域已知的方法合成式XI-XVI的化合物, 例如, 国际专利公开第W02013/138565号中描述的那些。在一些实施方案中, LXR激动剂是美国公开第2015/0246924号、美国公开第2015/0051214号、美国公开第2015/0065515号、美国公开第2015/0080406号或美国公开第2015/033693号中公开的化合物, 其化合物通过引用并入本文。

[0605] 在任何前述方法的一些实施方案中, LXR激动剂是式XVII的化合物:



[0607] 式 XVII

[0608] 或其药学上可接受的盐;

[0609] X为N或CR^c;

[0610] R¹为烷基或-NR^aR^b

[0611] R²为H; 卤素; -CN; -NRC(O)R; -C(O)OR; -C(O)NR^aR^b; 单环杂芳香族, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 烷基、-CN、-NRC(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR^aR^b以及卤素; 单环非芳香族杂环, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 烷基、卤素、-CN以及=O; 或烷基, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 卤素、羟基、烷氧基、-NR^aR^b、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-NRC(O)N(R)₂、-C(O)OR、硫醇、烷基硫醇、硝基、CN、=O、-OC(O)H、-OC(O)(烷基)、-OC(O)O(烷基)、-OC(O)N(R)₂以及-C(O)NR^aR^b;

[0612] R³为烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基、单环非芳香族杂环、单环杂芳香族或苯基, 其中所述由R³表示的苯基、单环非芳香族杂环以及单环杂芳香族基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基以及-CN;

[0613] R⁴和R⁵独立地为卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂N(R)₂、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基、单环非芳香族杂环、单环杂芳香族或烷基、其中所述由R⁴或R⁵表示的烷基、单环非芳香族杂环以及单环杂芳香族基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代: -CN、-OR、-SR、-N(R)₂、=O、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-OC(O)O(烷基)、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂以及-NRSO₂N(R)₂;

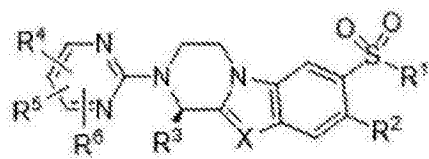
[0614] R⁶为H、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂N(R)₂、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基或烷基, 其中所述由R⁶表示的烷基任选地被一个或多个选自以下的基团取代: -CN、-OR、-SR、-N(R)₂、=O、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-OC(O)O(烷基)、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂以及-NRSO₂N(R)₂; 或者R⁵和R⁶与他们键合的碳原子一起形成单环非芳香族杂环, 其任选地被一个或多个选自以下的基团取代: 烷基、卤素、羟基烷基、烷氧基烷基、卤代烷基以及=O;

[0615] R各自独立地为H或烷基;

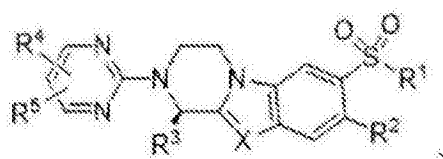
[0616] R^a和R^b独立地为H、烷基, 或者R^a和R^b可以与他们连接的氮一起形成单环非芳香族杂环; 以及

[0617] R^c 为H、烷基或卤素。

[0618] 在一些实施方案中,式XVII的化合物具有式XVIII-XXIII的结构:

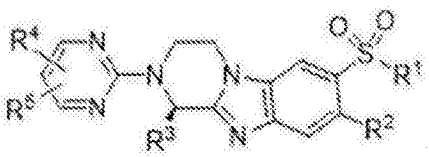


式 XVIII

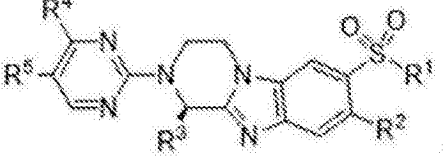


式 XIX

[0619]



式 XX



式 XXI



式 XXII



式 XXIII

[0620] 在式XVII-XXIII的化合物的一些实施方案中, R^3 为烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基烷基、环烷基或苯基,其中所述由 R^3 表示的苯基基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代:烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基以及-CN; R^4 和 R^5 独立地为卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂N(R)₂、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基或烷基,其中所述由 R^4 或 R^5 表示的烷基任选地被一个或多个选自以下的基团取代:-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、=O、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-OC(O)O(烷基)、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂以及-NRSO₂N(R)₂; R^6 为H、卤素、-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、-C(O)R、-C(O)OR、-OC(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂、-NRSO₂N(R)₂、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷氧基、环烷基或烷基,其中所述由 R^6 表示的烷基基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代:-CN、-OR、-SR、-N(R)₂、=O、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)O(卤代烷基)、-OC(O)R、-OC(O)O(烷基)、-C(O)N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-S(O)R、-SO₂R、-SO₂N(R)₂、-NRS(O)R、-NRSO₂R、-NRC(O)N(R)₂以及-NRSO₂N(R)₂。

[0621] 在式XVII-XXIII的化合物的一些实施方案中, R^1 为甲基或-NH₂; R^2 为H或甲基,其中所述由 R^2 表示的甲基基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代:卤素、羟基、烷氧基、-NR^aR^b、-NRC(O)R、-NRC(O)O(烷基)、-NRC(O)N(R)₂、-C(O)OR、硫醇、烷基硫醇、硝基、-CN、=O、-OC(O)H、-OC(O)(烷基)、-OC(O)O(烷基)、-C(O)NR^aR^b以及 -OC(O)N(R)₂,优选地, R^2 为H或-CH₂OH; R^3 为甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、异丁基、-CH₂CF₃、-CH(CH₂F)₂、-CH

(CHF₂)₂、-CH(CF₃)₂、-CF(CH₃)₂、-CF₃、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、-C(OH)(CH₃)₂、-CH(OH)(CH₃)或苯基,其中所述由 R³表示的苯基基团任选地被一个或多个选自以下的基团取代:烷基、卤素、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、硝基以及-CN;以及R^c在存在时为H。

[0622] 在式XVII-XXIII的化合物的某些实施方案中,R¹为甲基;R₂为-CH₂OH;以及R₃为异丙基。

[0623] 在式XVII-XXIII的化合物的一些实施方案中,R⁴和R⁵独立地为卤素、羟基、烷基、环烷基、环烷氧基、烷氧基、卤代烷氧基、卤代烷基、-N(R)₂、-C(O)OH、-C(O)O(烷基)、-C(O)O(卤代烷基)、-C(O)(烷基)、-C(O)N(R)₂、-NRC(O)R、-SO₂N(R)₂、-OC(O)N(R)₂、-CN、羟基烷基或二羟基烷基。

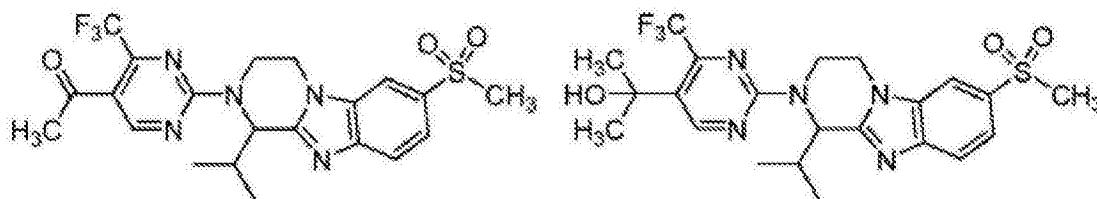
[0624] 在式XVII-XXIII的化合物的其他实施方案中,R⁴为烷基、卤代烷基、环烷基、烷氧基或卤代烷氧基。

[0625] 在式XVII-XXIII的化合物的某些实施方案中,R⁴和R⁵独立地为甲基、乙基、羟基、-CF₃、异丙基、环丙基、-CH₂OH、-CH(OH)(CH₂)(OH)、-C(OH)(CH₃)₂、-CH(OH)(CH₃)、-CH(OH)(CH₂)(CH₃)、-CH(OH)(CH₂)₂(CH₃)、-C(O)NH₂、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)OH、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)CH₃、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)O(CH₂)(CH₃)、-C(O)O(叔丁基)、-C(O)O(C)(CH₃)₂(CF₃)、-NHC(O)CH₃、-OCHF₂、-OCF₃、-OCH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂或-OCH₃,优选地,R⁴如刚才所述并且R⁵为-C(OH)(CH₃)₂。

[0626] 在式XVII-XXIII的化合物的一些实施方案中,R⁴为甲基、卤代甲基、环丙基、-OCHF₂或-OCH₃,优选地,R⁴为CF₃。

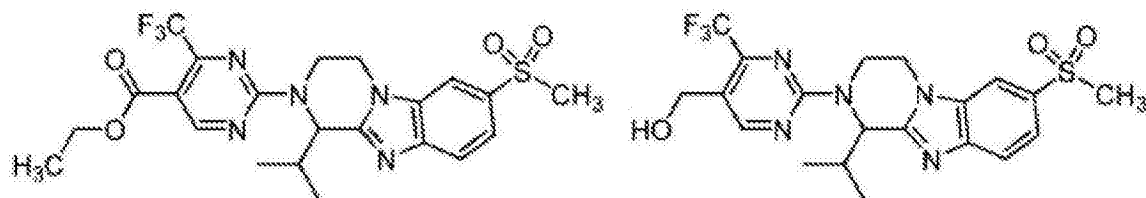
[0627] 在任何前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为化合物727-773中的任一个:

[0628]



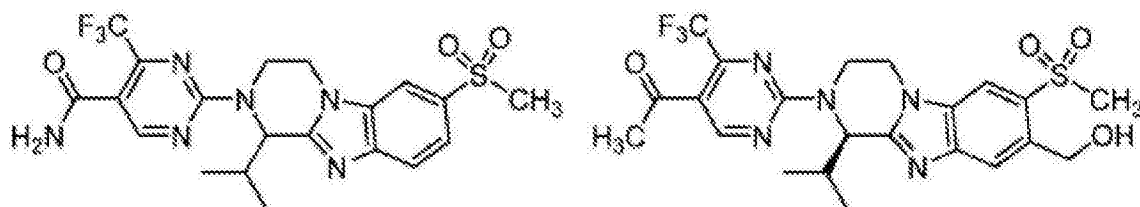
727

728



729

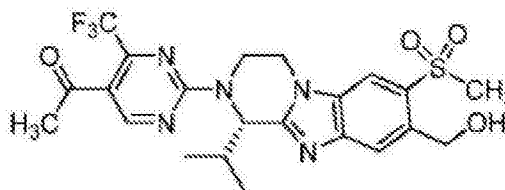
730



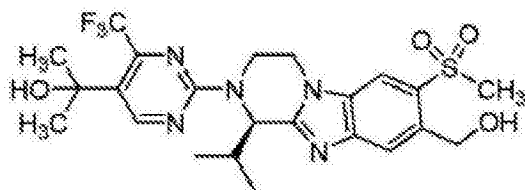
731

732

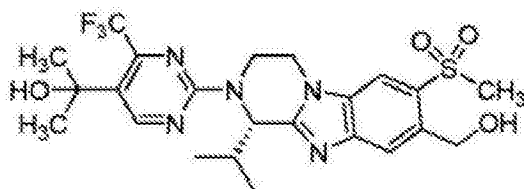
[0629]



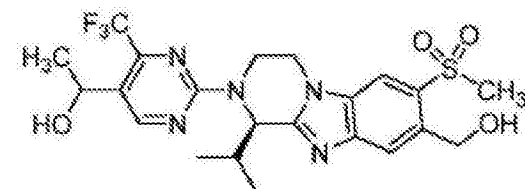
733



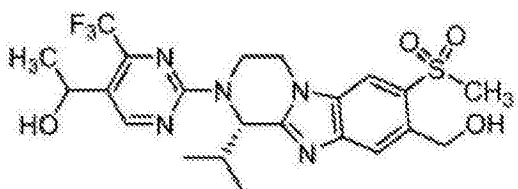
734



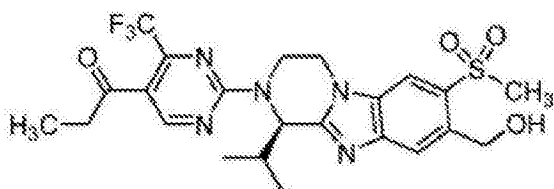
735



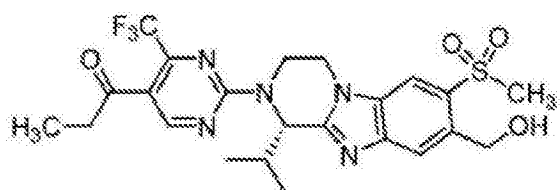
736



737



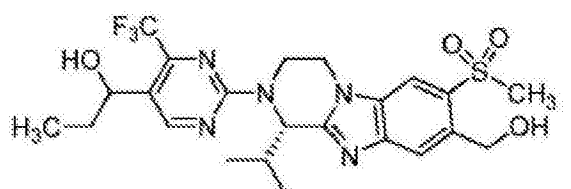
738



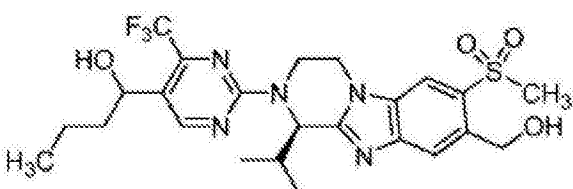
739



740

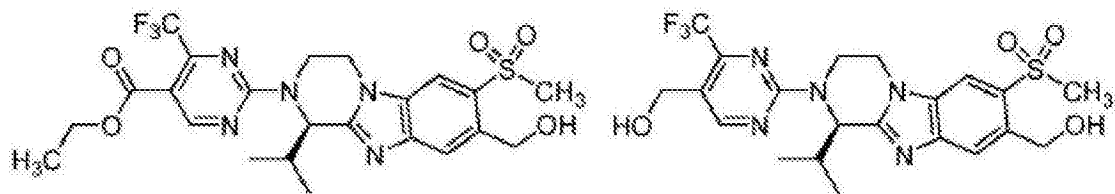


741



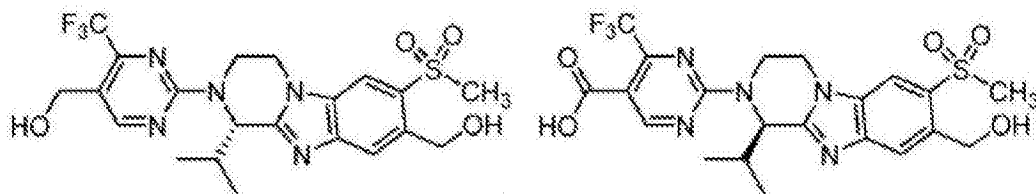
742

[0630]



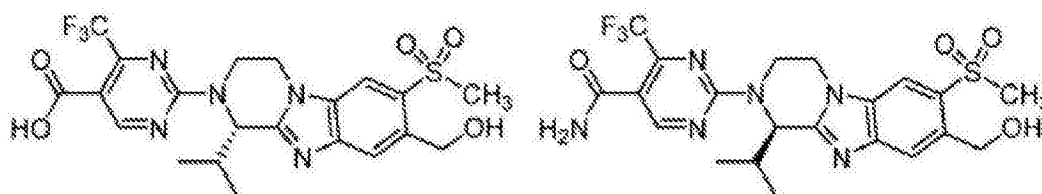
743

744



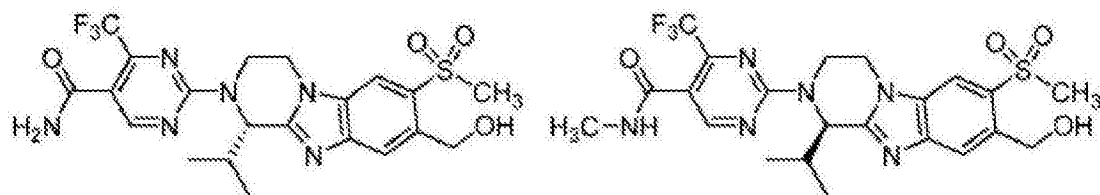
745

746



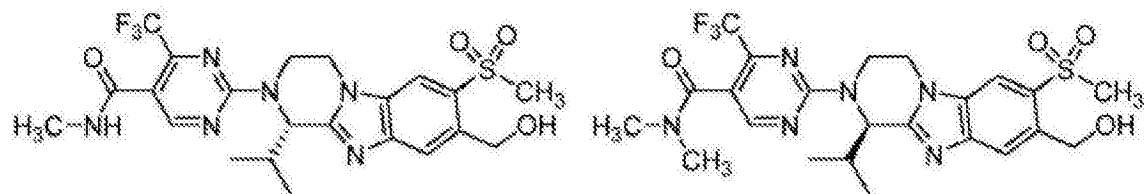
747

748



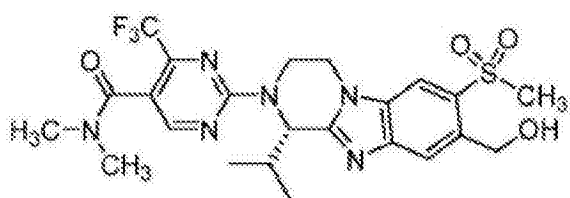
749

750

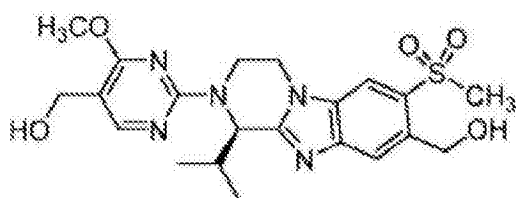


751

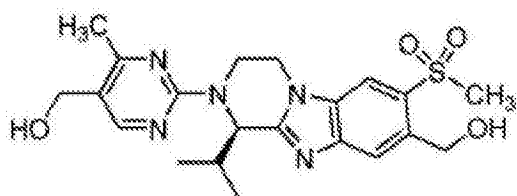
752



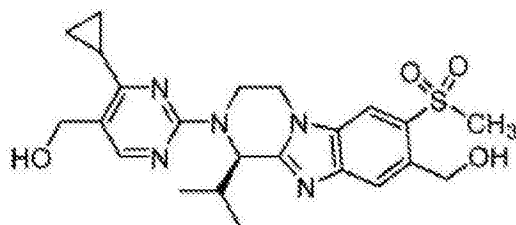
753



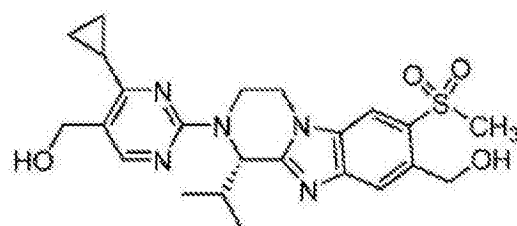
754



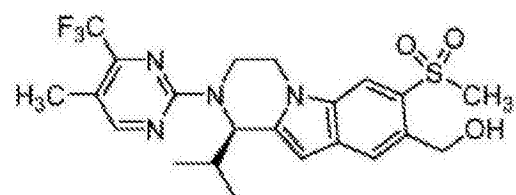
755



756

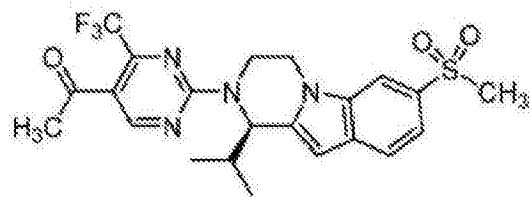


757

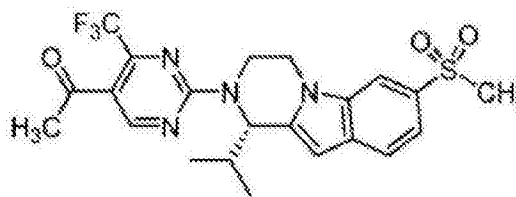


758

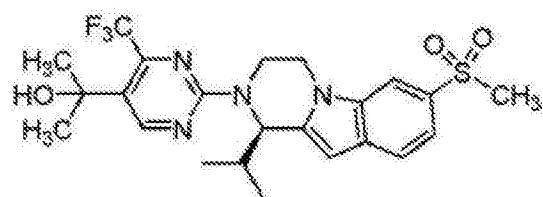
[0631]



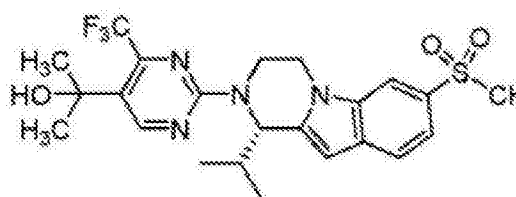
759



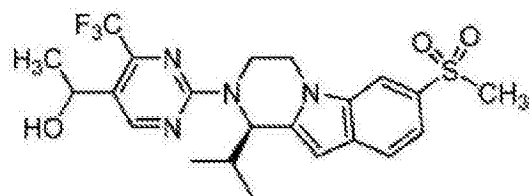
760



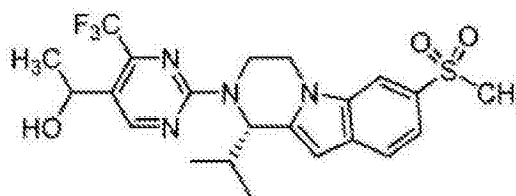
761



762

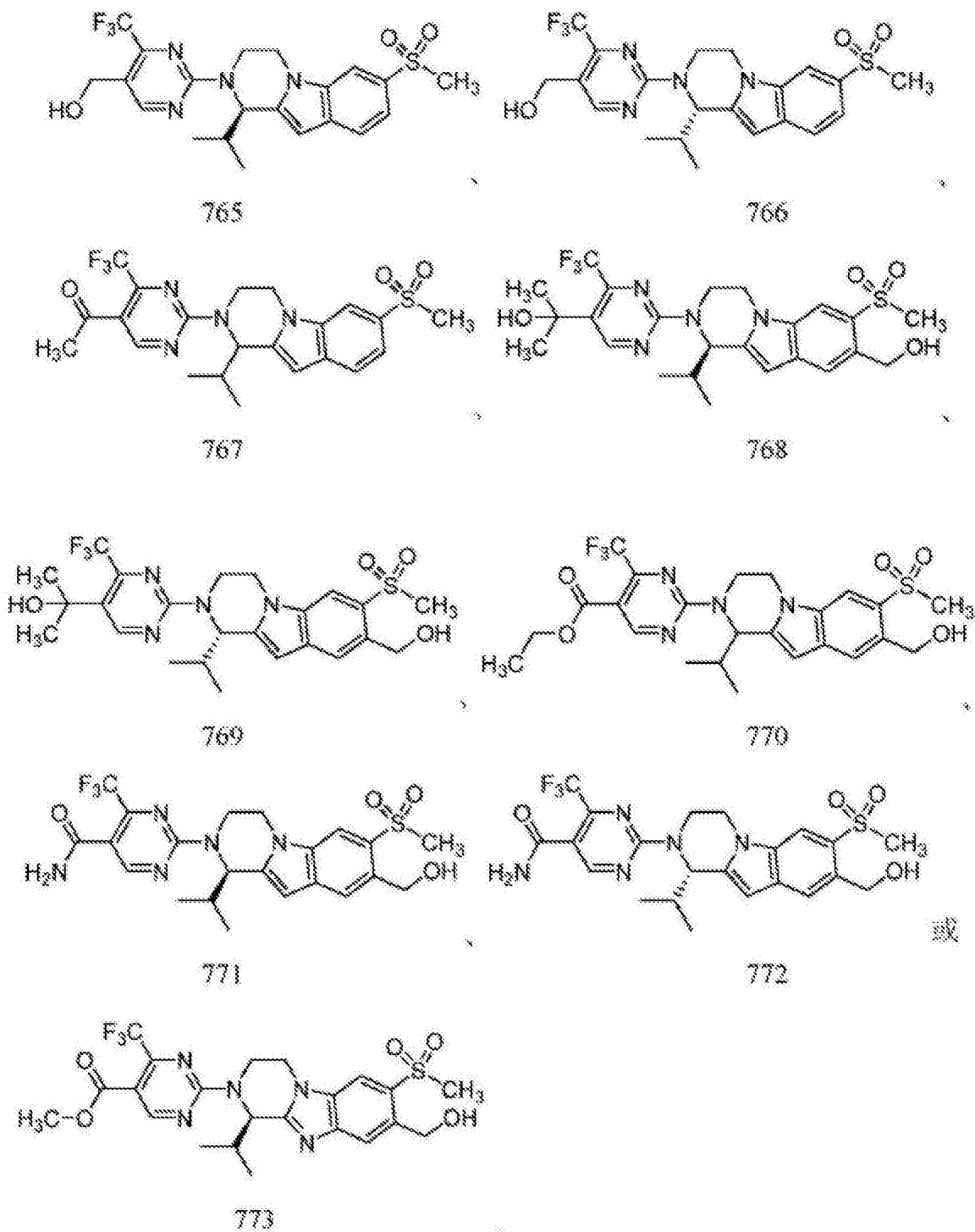


763



764

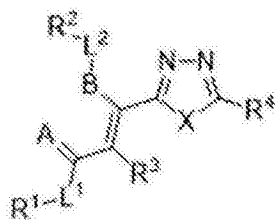
[0632]



[0633] 可以通过本领域已知的方法合成式VII的化合物,例如,国际专利公开第 W02013/138568号描述的方法。

[0634] 在任何前述方法的某些实施方案中,LXR激动剂为式XXIV的化合物:

[0635]



[0636] 式 XXIV

[0637] 或其药学上可接受的盐；

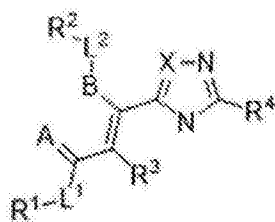
[0638] 其中X为-O-或-S-；

[0639] A和B各自为氮，其中A和B键合在一起形成五元杂芳基环；

[0640] L¹和L²各自独立地为键、C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基；[0641] R¹为氢、卤素、-CF₃、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-C(=O)N(R⁸)₂、-C(=NOH)R⁸、-C(=S)N(R⁸)₂或-C(=O)OCH₂SCH₃；[0642] R²为-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)N(R⁹)₂、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-C(=N-OH)R⁹、C(=S)N(R⁹)₂、-C(=O)OCH₂SCH₃、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；[0643] R³为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；[0644] R⁴为芳基或杂芳基；其中芳基或杂芳基被至少一个R¹¹取代；[0645] 每个R⁸、每个R⁹和每个R¹⁰各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆烷基-芳基、芳基或杂芳基；以及[0646] R¹¹独立地为卤素、硝基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-CN、-C(=O)R¹⁰、-C(=O)OR¹⁰、C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、NR¹⁰SO₂R¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)OCH₂SCH₃、C₁-C₆烷基、C₁-C₆环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0647] 在任何前述方法的一些实施方案中，LXR激动剂为式XXV的化合物：

[0648]



式 XXV

[0649] 或其药学上可接受的盐；

[0650] 其中X为-O-或-S-；

[0651] A和B各自为氮，其中A和B键合在一起形成五元杂芳基环；

[0652] L¹和L²各自独立地为键、C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基；[0653] R¹为氢、卤素、-CF₃、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-C(=O)N(R⁸)₂、-C(=NOH)R⁸、-C(=S)N(R⁸)₂或-C(=O)OCH₂SCH₃；[0654] R²为-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)N(R⁹)₂、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-C(=N-OH)R⁹、C(=S)N(R⁹)₂、-C(=O)OCH₂SCH₃、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C_j-C₆杂烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

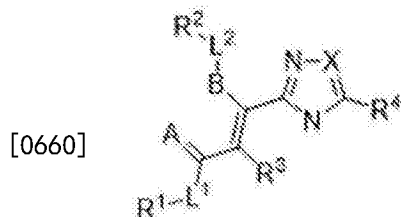
[0655] R^3 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0656] R^4 为芳基或杂芳基；其中芳基或杂芳基被至少一个 R^{11} 取代；

[0657] 每个 R^8 、每个 R^9 和每个 R^{10} 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 烷基-芳基、芳基或杂芳基；以及

[0658] R^{11} 独立地为卤素、硝基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 、 $C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0659] 在任何前述方法的其他实施方案中，LXR激动剂为式XXVI的化合物：



式 XXVI

[0661] 或其药学上可接受的盐；

[0662] 其中X为-O-或-S-；

[0663] A和B各自为氮，其中A和B键合在一起形成五元杂芳基环；

[0664] L^1 和 L^2 各自独立地为键、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 杂烷基；

[0665] R^1 为氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-OR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-C(=O)R^8$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-C(=O)N(R^8)_2$ 、 $-C(=NOH)R^8$ 、 $-C(=S)N(R^8)_2$ 或 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ ；

[0666] R^2 为 $-OR^9$ 、 $-N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^9$ 、 $-C(=O)N(R^9)_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^9$ 、 $-C(=N-OH)R^9$ 、 $-C(=S)N(R^9)_2$ 、 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；

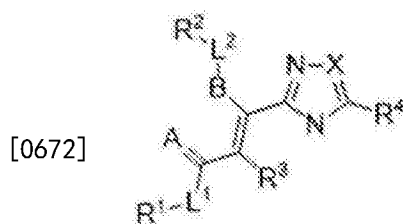
[0667] R^3 为氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基；

[0668] R^4 为芳基或杂芳基；其中芳基或杂芳基被至少一个 R^{11} 取代；

[0669] 每个 R^8 、每个 R^9 和每个 R^{10} 各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 烷基-芳基、芳基或杂芳基；以及

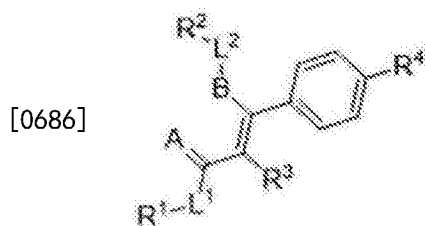
[0670] R^{11} 独立地为卤素、硝基、 $-OR^{10}$ 、 $-N(R^{10})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{10}$ 、 $-C(=O)OR^{10}$ 、 $C(=O)N(R^{10})_2$ 、 $-NR^{10}C(=O)R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $-SOR^{10}$ 、 $-SO_2R^{10}$ 、 $-SO_2N(R^{10})_2$ 、 $-C(=O)OCH_2SCH_3$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 杂烷基、 C_1 - C_6 烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0671] 在任何前述方法的某些实施方案中，LXR激动剂为式XXVII的化合物：



式 XXVII

- [0673] 或其药学上可接受的盐；
- [0674] 其中X为-N(R¹²)-或-O-；
- [0675] A和B各自为氮，其中A和B键合在一起形成五元杂芳基环；
- [0676] L¹为键、C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基；
- [0677] L²为C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基；
- [0678] R¹为氢、卤素、-CF₃、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-C(=O)N(R⁸)₂、-C(=NOH)R⁸、-C(=S)N(R⁸)₂、-C(=CH₂)CH₃或-C(=O)OCH₂SCH₃；
- [0679] R²为-C(=O)OR⁹、-C(=O)N(R⁹)₂、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-C(=N-OH)R⁹、-C(=S)N(R⁹)₂或-C(=O)OCH₂SCH₃；
- [0680] R³为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；
- [0681] R⁴为芳基或杂芳基；其中芳基或杂芳基被至少一个R¹¹取代；
- [0682] 每个R⁸、每个R⁹和每个R¹⁰各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、-C₁-C₆烷基-芳基、芳基或杂芳基；
- [0683] R¹¹独立地为卤素、硝基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-CN、-C(=O)R¹⁰、-C(=O)OR¹⁰、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、NR¹⁰SO₂R¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)OCH₂SCH₃、C₁-C₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、-C₁-C₆烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；以及
- [0684] R¹²为氢或C₁-C₆烷基。
- [0685] 在任何前述方法的一些实施方案中，LXR激动剂为式XXVIII的化合物：

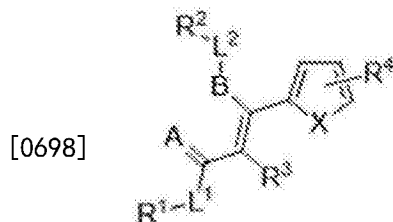


[0687] 式 XXVII

- [0688] 或其药学上可接受的盐；
- [0689] 其中A和B各自为氮，其中A和B键合在一起形成五元杂芳基环；
- [0690] L¹和L²各自独立地为键、C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基；
- [0691] R¹为氢、卤素、-CF₃、-OR⁸、-N(R⁸)₂、-C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-C(=O)N(R⁸)₂、-C(=NOH)R⁸、-C(=S)N(R⁸)₂或-C(=O)OCH₂SCH₃；
- [0692] R²为-OR⁹、-N(R⁹)₂、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR⁹、-C(=O)N(R⁹)₂、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-C(=N-OH)R⁹、-C(=S)N(R⁹)₂、-C(=O)OCH₂SCH₃、C₁-C₆烷基、C₃₋₈环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、任选取代的杂环烷基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；
- [0693] R³为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；
- [0694] R⁴为芳基或杂芳基；其中芳基或杂芳基被至少一个R¹¹取代；
- [0695] 每个R⁸、每个R⁹和每个R¹⁰各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆烷基-芳基、芳基或杂芳基；以及
- [0696] R¹¹独立地为卤素、硝基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-CN、-C(=O)R¹⁰、-C(=O)OR¹⁰、-C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、NR¹⁰SO₂R¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁰、-SO₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)OCH₂SCH₃、C₁-C₆烷基

基、C₃-C₈环烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆杂烷基、C₁-C₆烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基。

[0697] 在任何前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为式XXVII的化合物:



式 XXVII

[0699] 或其药学上可接受的盐;

[0700] 其中X为-S-;

[0701] A和B各自为氮,其中A和B键合在一起形成五元杂芳基环;

[0702] L¹为键、C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基;

[0703] L²为C₁-C₆烷基或C₁-C₆杂烷基;

[0704] R¹为氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、-CF₃、-OR⁸、-N(R⁸)₂、C(=O)R⁸、-C(=O)OR⁸、-C(=O)N(R⁸)₂、-C(=N-OH)R⁸、-C(=S)N(R⁸)₂、-C(=CH₂)CH₃或C(=O)OCH₂SCH₃;

[0705] R²为-C(=O)OR¹³、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-C(=N-OH)R⁹、-C(=S)N(R⁹)₂或-C(=O)OCH₂SR¹⁵.;

[0706] R³为氢、卤素、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

[0707] R⁴为芳基或杂芳基;其中芳基或杂芳基被至少一个R¹¹取代;

[0708] 每个R⁸、每个R⁹和每个R¹⁰各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、-C₁-C₆烷基-芳基、芳基或杂芳基;

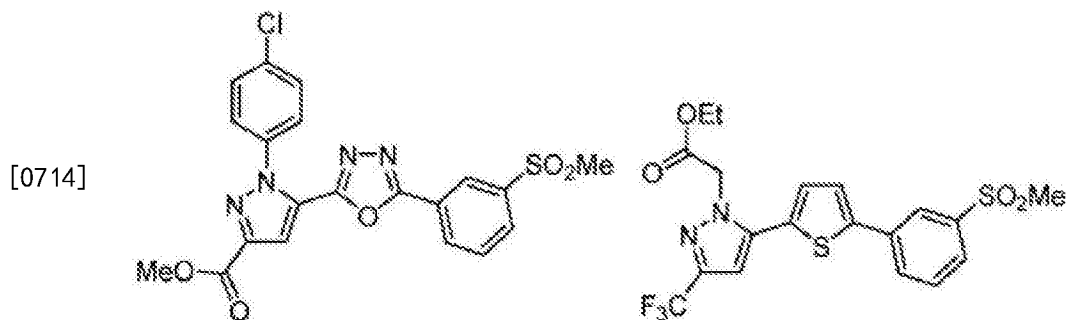
[0709] R¹¹独立地为卤素、硝基、-OR¹⁰、-N(R¹⁰)₂、-CN、-C(=O)R¹⁰、-C(=O)OR¹⁰、C(=O)N(R¹⁰)₂、-NR¹⁰C(=O)R¹⁰、-NR¹⁰SO₂R¹⁰、-SOR¹⁰、-SO₂R¹⁴、-SO₂N(R¹⁰)₂、-C(=O)OCH₂SCH₃、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、C₁-C₆卤代烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的-C₁-C₆烷基-芳基、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基;

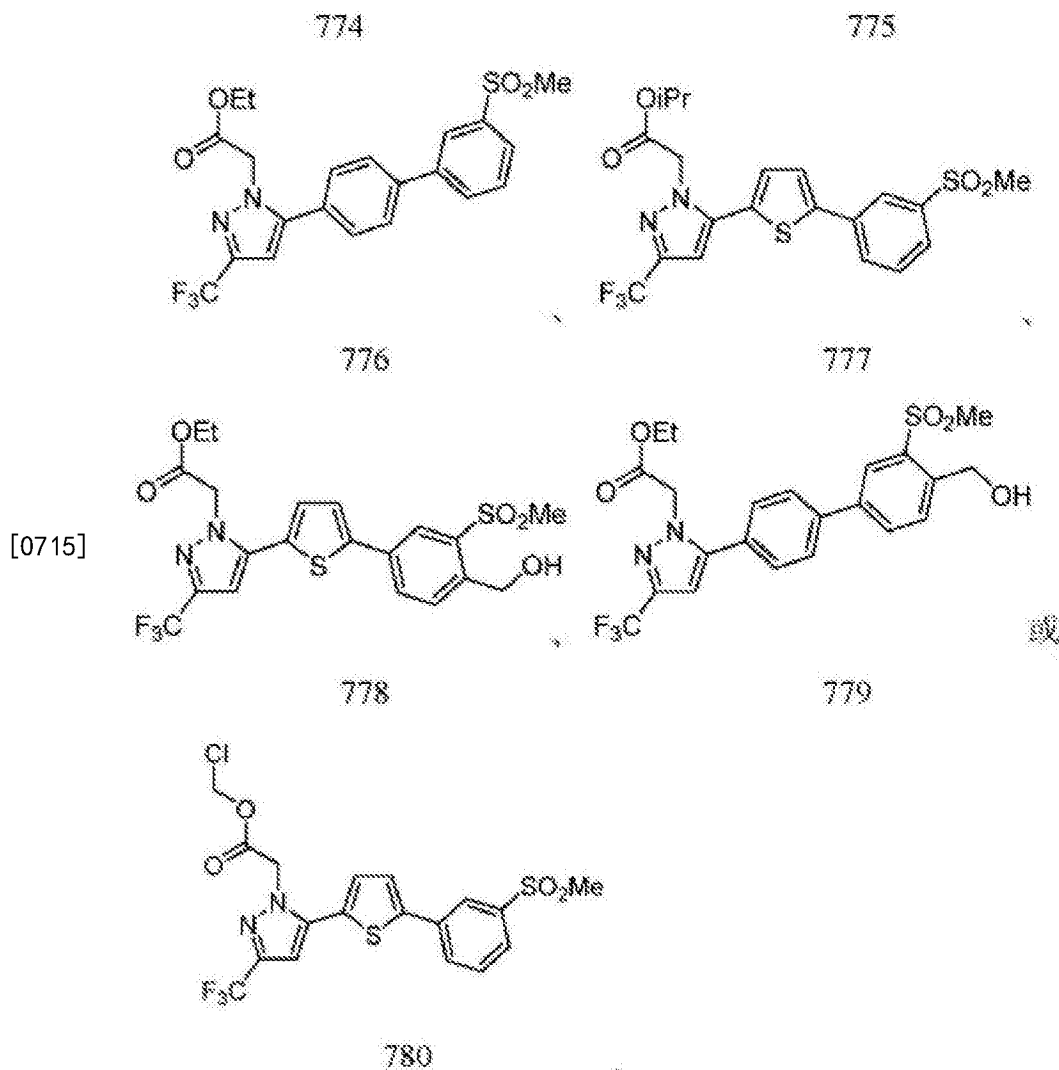
[0710] R¹³为氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、-C₁-C₆烷基-芳基、芳基或杂芳基;

[0711] R¹⁴为C₁-C₆烷基、C₁-C₆杂烷基、-C₁-C₆烷基-芳基、芳基或杂芳基;以及

[0712] R¹⁵为C₁-C₆烷基。

[0713] 在任何前述方法的某些实施方案中,LXR激动剂为化合物774-780中的任一个:

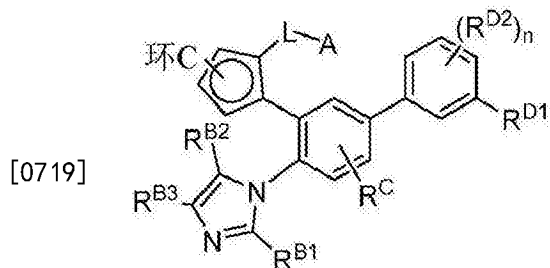




[0716] 可以通过本领域已知的方法合成式XXVII的化合物,例如国际专利公开第W02013/130892号描述的方法。

[0717] 在一些实施方案中,LXR激动剂为美国公开第2015/0152094号或美国公开第2015/0045399号中公开的化合物,其化合物通过引用并入本文。

[0718] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR激动剂为式XXVIII的化合物:



[0720] 或其药学上可接受的盐;

[0721] L为键、 $-\text{C}(\text{R}^1)_2-$ 、-环丙基-或 $-\text{CO}-$;

[0722] m为1或2;

[0723] n为0、1、2、3或4;

[0724] R^1 独立地选自H、 C_1 -3烷基、-OH或卤素；

[0725] A为苯基、环己基、5或6元杂环基或5或6元杂芳基，其中所述苯基任选地稠合至5或6元杂环基或5或6元杂芳基，其中A任选地被1、2或3个 R^A 基团取代，其中 R^A 各自独立地为 R^{A1} 、 $-C_1$ -6烷基- R^{A1} 、 C_1 -6烷基、 C_1 -6卤代烷基、 C_2 -6烯基、 C_2 -6炔基、 C_3 -8环烷基或杂环基，其中所述环烷基或杂环基各自任选地被1、2、3或4个基团取代，所述基团独立地为 R^{A1} 、 C_1 -6烷基或 $-C_1$ -6烷基- R^{A1} ，其中 R^{A1} 各自独立地为卤素、氰基、硝基、-OR、-NR₂、-SR、-C(O)R或-C(O)OR；或者，相邻碳上的2个 R^A 可以连接形成-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-O-、-O-CF₂-O-或-CH₂-CH₂-CH₂-；

[0726] 环C为选自以下的5元杂环：三唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基；其中当环C为吡唑基、咪唑基或噁唑基时，环C任选地被 C_1 -4烷基、 C_2 -3烯基、 C_1 -3卤代烷基、 C_3 -6环烷基、CF₃、 C_1 -4烷基-OH、 C_1 -4烷基-O- C_1 -3烷基、 C_1 -3烷基-NR₂； C_1 -3烷基-CO₂H、 C_1 -3烷基-NHSO₂- C_1 -3烷基、-NH- C_1 -3烷基-OR、 C_1 -3烷基-吡咯烷基取代；

[0727] R^{B1} 为氢、 C_1 -3烷基、卤素或 C_1 -3卤代烷基；

[0728] R^{B2} 为氢、 C_1 -3烷基、卤素或 C_1 -3卤代烷基；

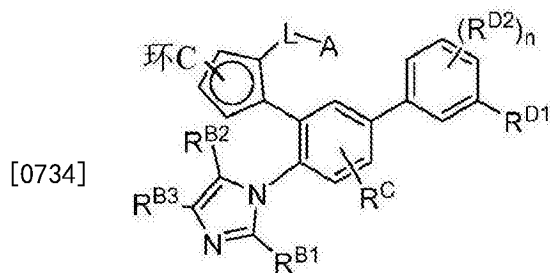
[0729] R^{B3} 为氢、 C_1 -4烷基、卤素、CN、 C_1 -4卤代烷基、-C(O)- C_1 -3烷基-CO-NH₂、-CO-NR₂或 $-C_1$ -3烷基-OH；

[0730] R^{D1} 和 R^{D2} 各自独立地为 R^{D3} 、 C_1 -6烷基、 $-C_1$ -6烷基- R^{D3} 、 C_1 -6卤代烷基、 C_2 -6烯基、 C_2 -6炔基、 C_3 -8环烷基或杂环基，其中所述环烷基和杂环基各自任选地被1、2、3或4个基团取代，所述基团独立地为 R^{D3} 、 C_1 -6烷基、 C_3 -8环烷基或 $-C_1$ -6烷基- R^{D3} ，其中 R^{D3} 独立地为卤素、氰基、-OR、-NR₂、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂OR、-N(R)S(O)₂NR₂或-S(O)₂N(R)C(O)NR₂；以及

[0731] R^C 为氢、卤素、氰基或 C_1 -6烷基；

[0732] R基团各自独立地为氢、 C_1 -6烷基、 $-C_1$ -6烷基- R^2 、 C_1 -6卤代烷基、 $-C_1$ -6卤代烷基- R^2 、 C_2 -6烯基、 C_2 -6炔基或 C_3 -8环烷基，其中 R^2 各自独立地为氰基、-OR³、-N(R³)₂、-N(R³)S(O)₂R³、-N(R³)S(O)₂OR³或-N(R³)S(O)₂N(R³)₂，其中 R^3 各自独立地为氢、 C_1 -6烷基或 C_1 -6卤代烷基。

[0733] 在任何前述方法的其他实施方案中，LXR激动剂为式XXIX的化合物：



式 XXIX

[0735] 或其药学上可接受的盐；

[0736] L为键、-[C(R¹)₂]_m-、-环丙基-或-CO-；

[0737] m为1或2；

[0738] R^1 独立地选自H、 C_1 -3烷基、-OH或卤素；

[0739] A为苯基、环己基、苯并呋喃基、2,3-二氢-1H-茚基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、二氢苯并呋喃基、吡啶-2(1H)-酮、咪唑并[1,2-a]吡啶基或哌啶基,其中A任选地被1、2或3个 R^A 基团取代,其中 R^A 各自独立地为卤素、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-O-R$ 、 NR_2 、 $-O-C_1-C_6$ 烷基、 $-O-C_1-C_6$ 烷基- C_3-C_6 环烷基、 $-S-R$ 、 $-CO-R$ 、 $-C(O)OR$ 、 $-C_1-C_6$ 烷基- $CO-NR_2$ 、吡咯烷酮或吡咯烷基,或者,相邻碳上的2个 R^A 可以连接形成 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2CH_2-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ 或 $-O-CF_2-O-$;

[0740] 环C为选自以下的5元杂环:三唑基、咪唑基、吡唑基、噁唑基;其中当环C为吡唑基、咪唑基或噁唑基时,环C任选地被 C_1 - C_4 烷基、 C_2 - C_3 烯基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 C_3 - C_6 环烷基、 $-CF_3$ 、 $-C_1-C_4$ 烷基- OH 、 $-C_1-C_4$ 烷基- $O-C_1-C_3$ 烷基、 $-C_1-C_3$ 烷基- NR_2 、 $-C_1-C_3$ 烷基- CO_2H 、 $-C_1-C_3$ 烷基- $NHSO_2-C_1-C_3$ 烷基、 $-NH-C_1-C_3$ 烷基- OR 或 $-C_1-C_3$ 烷基-吡咯烷基取代;

[0741] R^{B1} 为氢、 C_1 - C_3 烷基、卤素或 C_1 - C_3 卤代烷基;

[0742] R^{B2} 为氢、甲基或卤素;

[0743] R^{B3} 为氢、 C_1 - C_4 烷基、卤素、CN、 C_1 - C_4 卤代烷基、环丙基、 $-CO-NH_2$ 、 $-CONR_2$ 或 $-C_1-C_3$ 烷基- OH ,

[0744] R^C 为氢、卤素或氰基;

[0745] n为0、1、2、3或4;

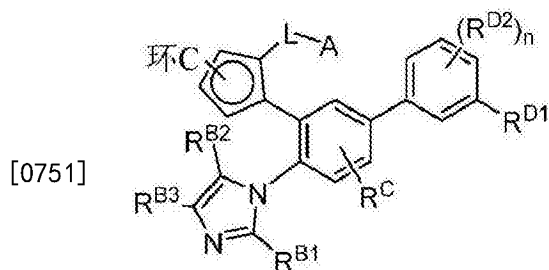
[0746] R^{D1} 为 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 卤代烷基、 $-SO_2-C_3-C_6$ 环烷基、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基- OH 、 $-SO_2-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基、 $-C(Me)_2-COOH$ 、 $C(Me)_2-CONR_2$ 、环丙基- $CONR_2$ 、 $-SO_2NR_2$ 、 $-SO_2NR-C_1-C_6$ 烷基- OH 、 $-SO_2$ -吡咯烷基或 $CONR_2$;

[0747] R^{D2} 独立地为 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- OH 、卤素、 $-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- $NHSO_2-C_1-C_6$ 烷基、 C_1-C_6 卤代烷基或 $-O-C_1-C_6$ 烷基- $O-C_1-C_6$ 卤代烷基,

[0748] R基团各自独立地为氢、 C_1 - C_6 烷基、 $-C_1-C_6$ 烷基- R^2 、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-C_1-C_6$ 卤代烷基- R^2 、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 环烷基;

[0749] R^2 各自独立地为 $-OR^3$,其中 R^3 各自独立地为氢;和 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0750] 在任何前述方法的某些实施方案中,LXR激动剂为式XXX的化合物:



式 XXX

[0752] 或其药学上可接受的盐;

[0753] L为键、 $-[C(R^1)_2]_m-$ 、环丙基-或 $-CO-$;

[0754] m为1或2;

[0755] n为0、1、2、3或4;

[0756] R^1 独立地选自H、 C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 卤代烷基、 $-OH$ 以及卤素;

[0757] A为苯基、环己基、5或6元杂环或5或6元杂芳基,其中所述苯基任选地稠合至5或6元杂环或5或6元杂芳基,其中A任选地被1、2或3个 R^A 基团取代,其中 R^A 各自独立地为 R^{A1} 、 $-C_1-$

C₆烷基-R^{A1}、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基或杂环基,其中所述环烷基或杂环基各自任选地被1、2、3或4个基团取代,所述基团独立地为R^{A1}、C₁-C₆烷基或-C₁-C₆烷基-R^{A1},其中R^{A1}各自独立地为卤素、氰基、硝基、-OR、-NR₂、-SR、-C(O)R或-C(O)OR,或者,相邻碳上的2个R^A可以连接形成-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-O-、-CH₂-CH₂-CH₂-或-O-CF₂-O-;

[0758] 环C为选自以下的5元杂环:三唑基、咪唑基、吡唑基以及噁唑基;其中当环C为吡唑基、咪唑基或噁唑基时,环C任选地被C₁-C₄烷基、C₂-C₃烯基、C₁-C₃卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-CF₃、-C₁-C₄烷基-OH、-C₁-C₄烷基-O-C₁-C₃烷基、-C₁-C₃烷基-NR₂、-C₁-C₃烷基-CO₂H、-C₁-C₃烷基-NHSO₂-C₁-C₃烷基、-NH-C₁-C₃烷基-OR或-C₁-C₃烷基-吡咯烷基取代;

[0759] R^{B1}为氢、C₁-C₃烷基、卤素或C₁-C₃卤代烷基;

[0760] R^{B2}为氢或卤素;

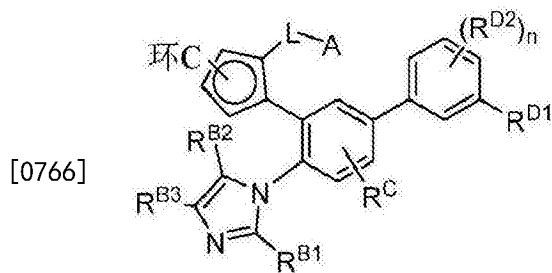
[0761] R^{B3}为氢、C₁-C₃烷基、卤素、CN、C₁-C₃卤代烷基、-C(O)-C₁-C₃烷基、-CO-NH₂、-CO-N(R)₂或-C₁-C₃烷基-OH;

[0762] R^{D1}和R^{D2}各自独立地为R^{D3}、C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-R^{D3}、C₁-C₆卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₈环烷基或杂环基,其中所述环烷基或杂环基各自任选地被1、2、3或4个基团取代,所述基团独立地为R^{D3}、C₁-C₆烷基、C₃-C₆环烷基或-C₁-C₆烷基-R^{D3},其中R^{D3}各自独立地为卤素、氰基、-OR、-NR₂、-SR、-C(O)R、-C(O)OR、-C(O)NR₂、-S(O)R、-S(O)₂R、-S(O)NR₂、-S(O)₂NR₂、-OC(O)R、-OC(O)OR、-OC(O)NR₂、-N(R)C(O)R、-N(R)C(O)OR、-N(R)C(O)NR₂、-N(R)S(O)₂R、-N(R)S(O)₂NR₂或-S(O)₂N(R)C(O)NR₂;

[0763] R^C为氢、卤素、C₁-C₆烷基、氰基或硝基;以及

[0764] R基团各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-R²、C₁-C₆卤代烷基、-C₁-C₆卤代烷基-R²、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基或-C₁-C₆烷基-C₃-C₈环烷基,其中R²各自独立地为氰基、-OR³、-N(R³)₂、-N(R³)S(O)₂R³、-N(R³)S(O)₂OR³或-N(R³)S(O)₂N(R³)₂,其中R³各自独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0765] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR激动剂为式XXXI的化合物:



式 XXXI

[0767] 或其药学上可接受的盐;

[0768] L为键、-[C(R¹)₂]_m-、-环丙基-或-CO-;

[0769] m为1或2;

[0770] R¹独立地选自H、C₁-C₃烷基、C₁-C₃卤代烷基、-OH以及卤素;

[0771] A为苯基、环己基、萘基、苯并呋喃基、2,3-二氢-1H-茛基、1H-吡啶基、吡啶基、嘧啶基、二氢苯并呋喃基、吡啶-2(1H)-酮、咪唑并[1,2-a]吡啶基或哌啶基,其中A任选地被1、2或3个R^A基团取代;其中R^A各自独立地为卤素、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、-O-

R、-NR₂、-O-C₁-C₆烷基、-O-C₁-C₆烷基-C₃-C₆环烷基、-S-R、-CO-R、-C(O)O-R、-C₁-C₆烷基-CO-NR₂、吡咯烷酮或吡咯烷基,或者,相邻碳上的2个R^A可以连接形成-O-CH₂-O-、-O-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-O-或-O-CF₂-O-;

[0772] 环C为选自以下的5元杂环:三唑基、咪唑基、吡唑基以及噁唑基;其中当环C为吡唑基、咪唑基或噁唑基时,环C任选地被C₁-C₄烷基、C₂-C₃烯基、C₁₋₃卤代烷基、C₃-C₆环烷基、-CF₃、-C₁-C₄烷基-OH、-C₁-C₄烷基-O-C₁-C₃烷基、-C₁-C₃烷基-NR₂; -C₁-C₃烷基-CO₂H、-C₁-C₃烷基-NHSO₂-C₁-C₃烷基、-NH-C₁-C₃烷基-OR或-C₁-C₃烷基-吡咯烷基取代;

[0773] R^{B1}为氢、C₁-C₃烷基、卤素或C₁-C₃卤代烷基;

[0774] R^{B2}为氢或卤素;

[0775] R^{B3}为氢、C₁-C₃烷基、卤素、CN、C₁-C₄卤代烷基、环丙基、-CO-NH₂、-CONR₂或-C₁-C₃烷基-OH;

[0776] R^C为氢、卤素或氰基;

[0777] n为0、1、2、3或4;

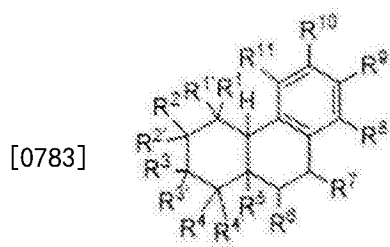
[0778] R^{D1}为-SO₂-C₁-C₆烷基、-SO₂-C₁-C₆卤代烷基、-SO₂-C₃-C₆环烷基、-SO₂-C₁-C₆烷基-OH、-SO₂-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基、-C(Me)₂-COOH、-C(Me)₂-CONR₂、-环丙基-CONR₂-、-SO₂NR₂、-SO₂NR-C₁-C₆烷基-OH、-SO₂-吡咯烷基或-CONR₂;

[0779] R^{D2}独立地为-C₁-C₆卤代烷基-C₁-C₆烷基-OH、卤素、-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-NHSO₂-C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基或-O-C₁-C₆烷基-O-C₁-C₆卤代烷基,R基团各自独立地为氢、C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基-R²、C₁-C₆卤代烷基、-C₁-C₆卤代烷基-R²、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₈环烷基;以及

[0780] R²各自独立地为-OR³,其中R³各自独立地为氢、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基。

[0781] 可以通过本领域已知的方法合成式XXVIII-XXXI的化合物,例如,国际专利公开第W02014/144037号中描述的方法。

[0782] 在任何前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为式XXXII的化合物:



基杂环；

[0789] R^4 选自由以下组成的群组：-H、-OH、-OR^a、-C₁-C₆烷基、苯基或取代的苯基； $R^{4'}$ 为-H；

[0790] R^5 为选自氢、-C₁-C₆烷基、苯基或取代的苯基的基团；

[0791] R^6 和 R^7 各自独立地选自由以下组成的群组：-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₈烯基、苯基或取代的苯基；

[0792] R^8 和 R^9 各自独立地选自-H、-C₁-C₆烷基、苯基或取代的苯基、卤素、-NO₂、-NR¹²R¹³、-CONR¹⁴R¹⁵以及-COOR¹⁶；

[0793] R^{10} 为-H、OH、OR^a、COR^a、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、苯基或取代的苯基、CH₂OR^a、-CHO、-CONR¹⁴R¹⁵或-COOR¹⁶；

[0794] R^{11} 为-H、-C₁-C₆烷基、-C₂-C₈烯基、苯基或取代的苯基、芳基、烷基芳基或烷基杂环；

[0795] R^{12} 和 R^{13} 独立地选自-H、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₇环烷基、苯基、芳基、烷基芳基，或者 R^{12} 与 R^{13} 一起形成含有氮原子的4、5、6或7-元杂环；

[0796] R^{14} 和 R^{15} 各自独立地选自H、-C₁-C₆烷基、-C₃-C₇环烷基、苯基、芳基、烷基芳基，或者一起形成含有氮原子的4、5、6或7-元杂环；以及

[0797] R^{16} 为-H、-C₁-C₆烷基、苯基、取代的苯基或苯甲酰基；

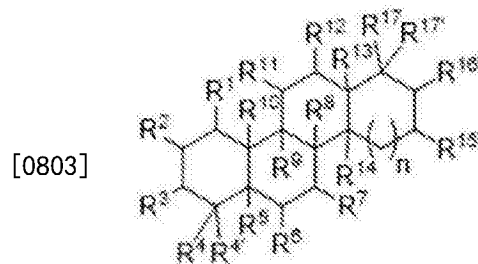
[0798] 在式XXII的化合物的一些实施方案中，当 R^9 为吡咯烷， R^5 为甲基， R^{10} 为羧乙酯基团且 R^1 与 $R^{5'}$ 呈反式关系时， R^1 不是-OH；并且如果 R^1 和 $R^{1'}$ 分别为-OH和H或者一起形成酮，则 R^9 不是吡咯烷基，且 R^{10} 不是甲基或羟基甲基。

[0799] 在任何前述方法的某些实施方案中，LXR激动剂为：

[0800] 反式-8-羟基-9-氢-1,2-[a,b] [(1-羧基乙基-2-N吡咯烷基) 苯并-4,5-基]-顺式-10-甲基萘烷；8-酮-1,2-[a,b] [(1-羧基乙基-1-N-吡咯烷基) 苯并-4,5-基]-10-甲基萘烷；8-羟基-1,2-[a,b] [(1-羟基甲基-1-N-吡咯烷基) 苯并-4,5-基]-10-甲基萘烷；或8-羟基-1,2-[a,b] [(1-甲基-1-N-吡咯烷基) 苯并-4,5-基]-10-甲基萘烷。

[0801] 可以通过本领域已知的方法合成式XXXII的化合物，例如，国际专利公开第 W003/031408号中描述的方法。

[0802] 在任何前述方法的一些实施方案中，LXR激动剂为式XXXIII的化合物：

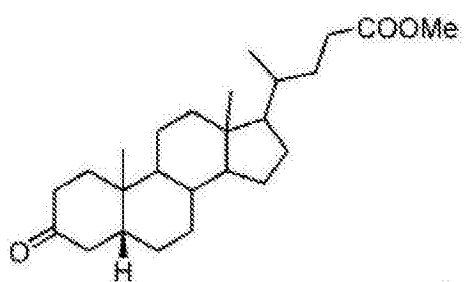


式 XXXIII

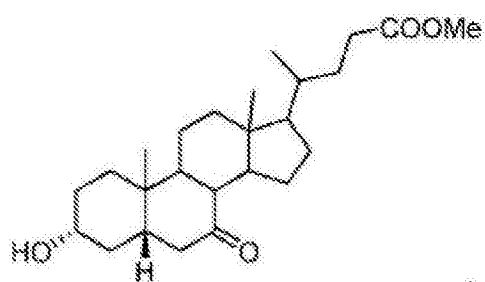
[0804] 其中 R^3 为氢、氨基、羧基、氧代、卤素、磺酸、-O-磺酸或烷基，其任选地被以下插入：-NH-、-N(烷基)-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-OSO₂-、-SO₂-O-、-O-SO₃-、-SO₃-O-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NH-、-CON(烷基)-、-NH-CO-或-N(烷基)-CO-，并且进一步任选地被以下取代：羟基、卤素、氨基、羧基、磺酸或-O-磺酸取代。 R^1 、 R^2 、 R^4 、 $R^{4'}$ 、 R^6 、 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{16} 以及 R^{17} 各自独立地为氢、羟基、氨基、羧基、氧代、卤素、磺酸、-O-磺酸或烷基，其任选地被以下

插入：-NH-、-N(烷基)-、-O-、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-SO₂-、-SO₂O-、-O-SO₃-、-SO₃O-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NH-、-CO-N(烷基)-、-NH-CO-或-N(烷基)-CO-，并且进一步任选地被以下取代：羟基、卤素、氨基、羧基、磺酸或-O-磺酸。R⁵、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹³以及R¹⁴各自独立地为氢、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、羟基或氨基。R¹⁷为-X-Y-Z。X为键或烷基或烯基，其任选地被以下插入：-NH-、-N(烷基)-、-O-或-S-，并且进一步与R¹⁶以及R¹⁶和R¹⁷键合的2个环碳原子任选地形成环状部分。Y为-CO-、-SO-、-SO₂-、-O-SO₂-、-SO₂O-、-O-SO₃-、-SO₃O-、-CO-O-、-O-CO-、-CONH-、-CO-N(烷基)-、-NH-CO-、-N(烷基)-CO-或键。Z为烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基、杂环烯基、芳基、杂芳基、芳烷基或杂芳烷基，并且任选地被羟基、烷氧基、氨基、卤素、磺酸、-O-磺酸、羧基、氧代、烷基氧基羰基、烷基羰基氧基、烷基氨基羰基、烷基羰基氨基、烷基羰基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基或烷基硫基取代；或者为-CH(A)-B。A为氨基酸侧链的A，B为氢、-NR^aR^b或-COOR^c，其中R^a、R^b以及R^c各自独立地为氢或烷基。n为0、1或2。注意当Z被羧基或烷基氧基羰基取代时，Y为键并且X或Z包含至少一个双键，并且当Y为键时，X为-NH-烷基-、-NH-烯基-、-N(烷基)-烷基-、-N(烷基)-烯基-、-O-烷基-、-O-烯基-、-S-烷基-或-S-烯基-；或者Z被卤素、磺酸、-O-磺酸、烷基亚磺酰基或烷基磺酰基取代，或为烯基或其药学上可接受的盐。

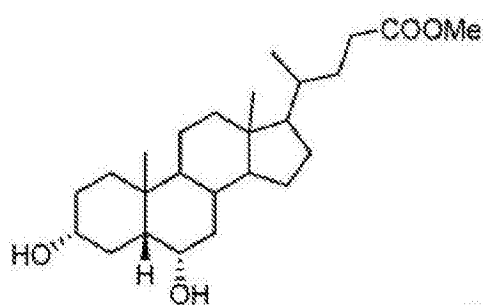
[0805] 在任何前述方法的其他实施方案中，LXR激动剂为化合物781-806中的任一个：



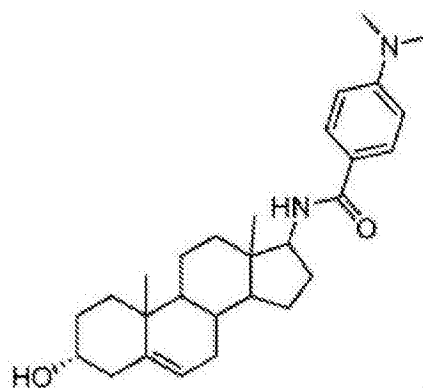
781



782

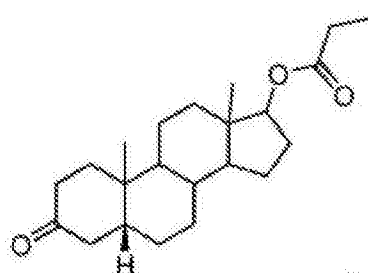


783

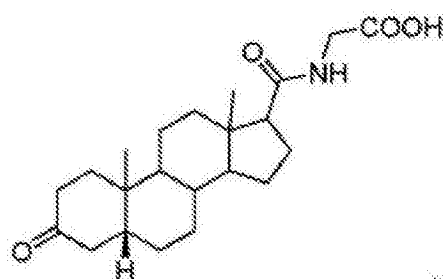


784

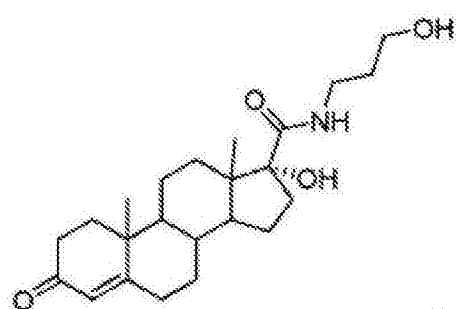
[0806]



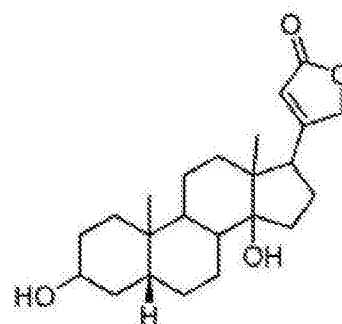
785



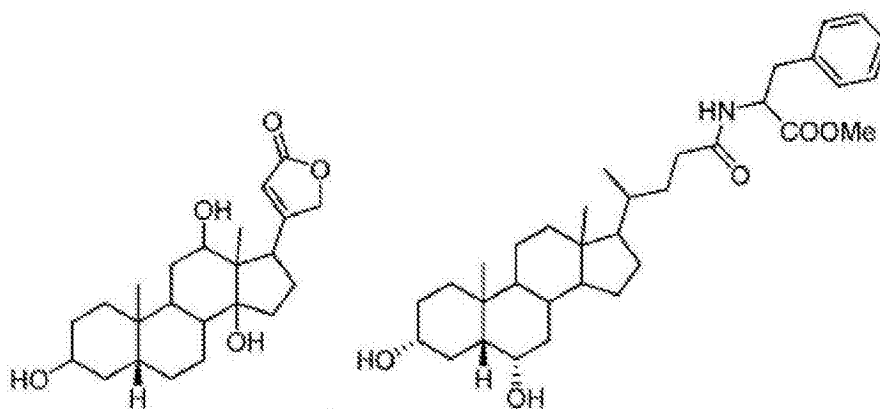
786



787

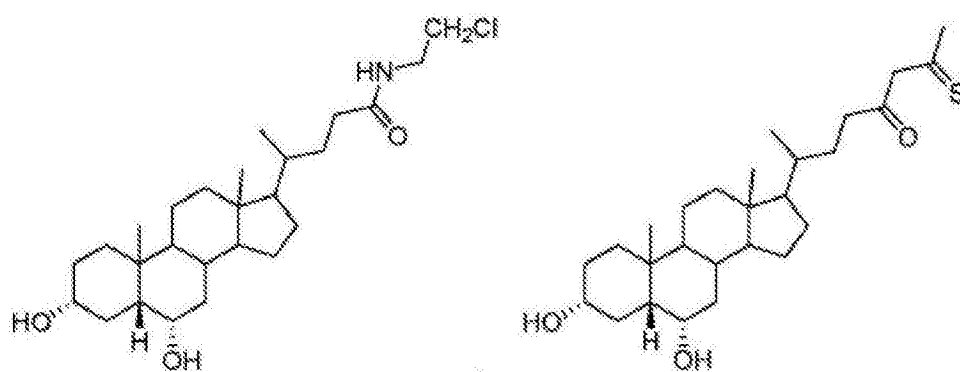


788



789

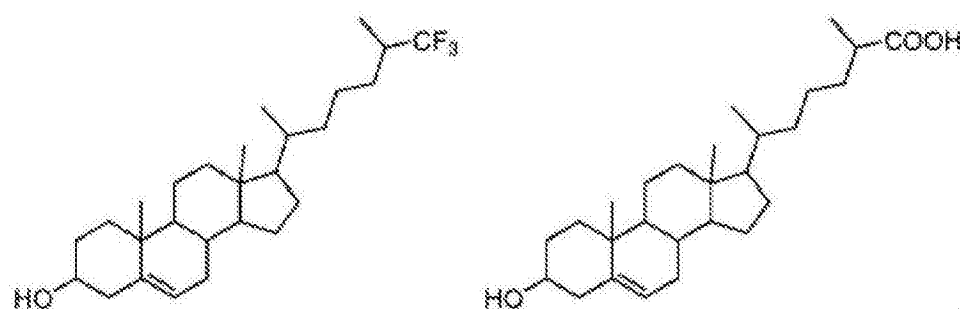
790



[0807]

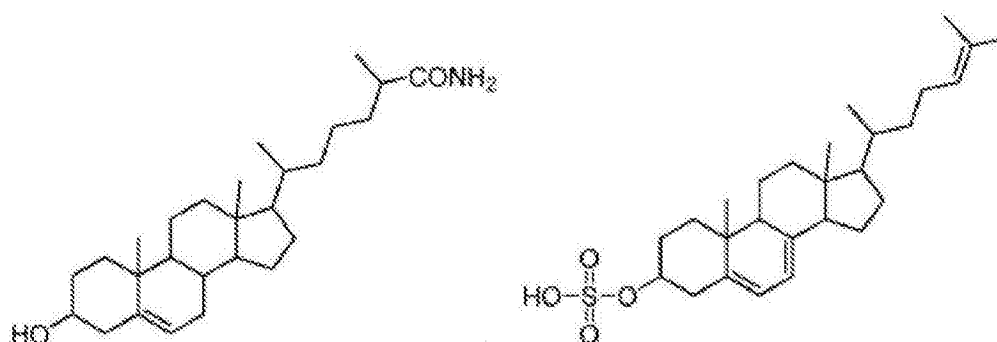
791

792



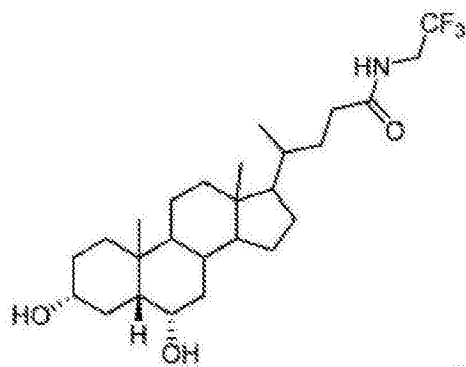
793

794

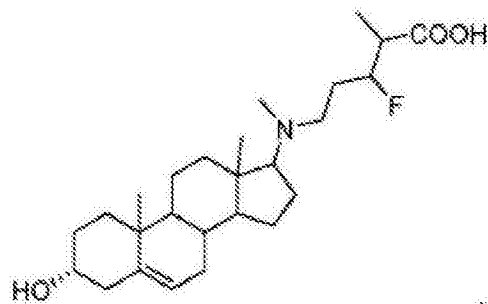


795

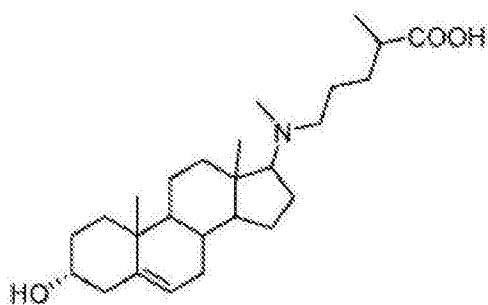
796



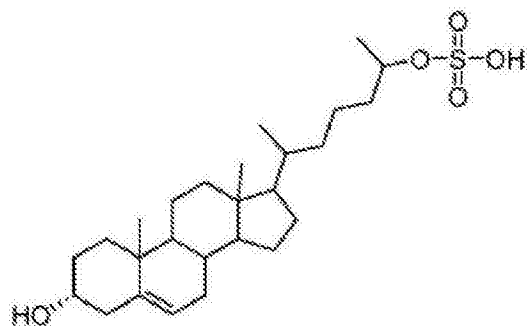
797



798

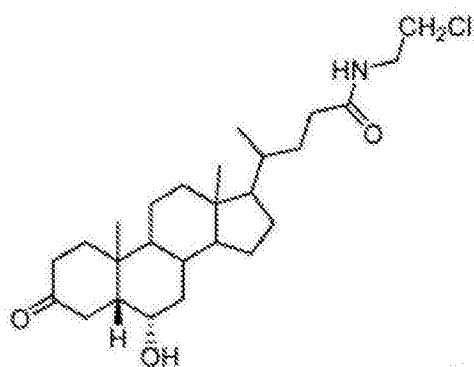


799

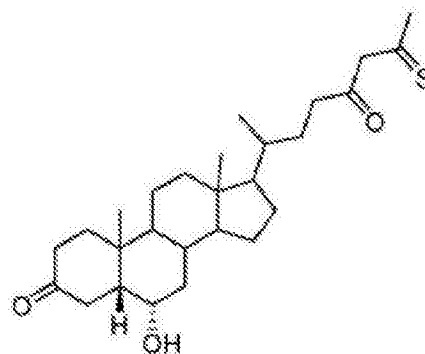


800

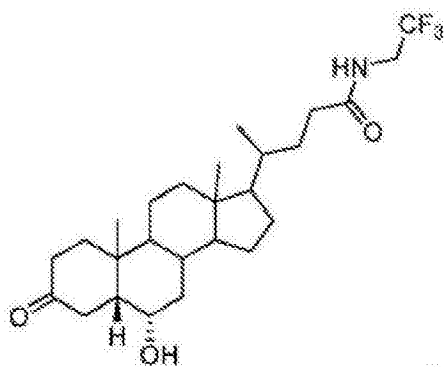
[0808]



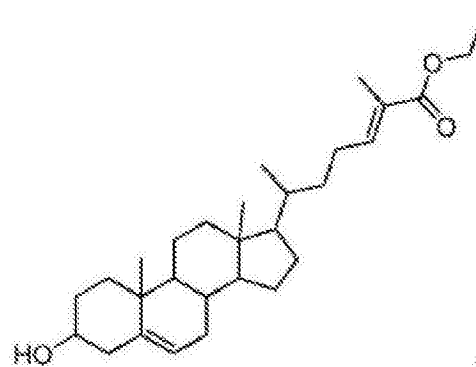
801



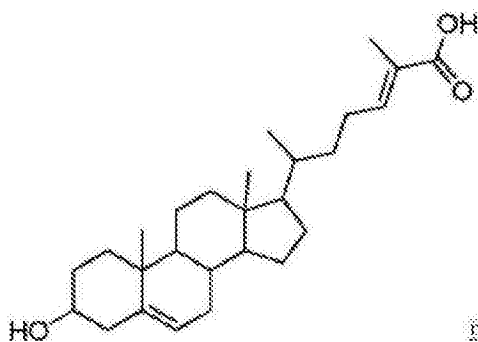
802



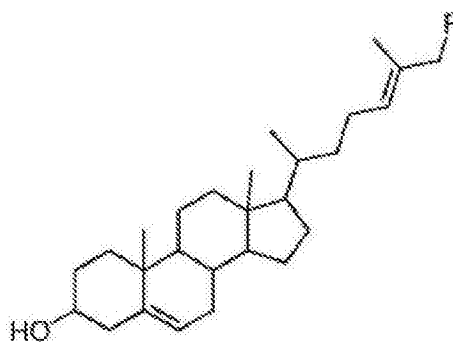
803



804



205

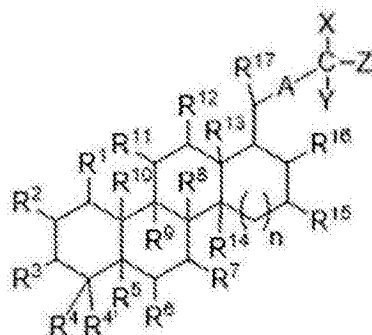


206

[0810] 或其药学上可接受的盐。

[0811] 可以通过本领域已知的方法合成式XXXIII的化合物,例如,国际专利公开第W000/66611号中描述的方法。

[0812] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR激动剂为式XXXIV的化合物:



式 XXXIV

[0814] 其中R¹、R²、R³、R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶、R⁷、R¹¹、R¹²、R¹⁵、R¹⁶以及R¹⁷各自独立地为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、氨基、羧基、氧代、磺酸或烷基,其任选地被以下插入:-NH-、-N(烷基)-、-O-、-S-、SO₂-、-SO₂-O-、-SO₂-O-、-SO₃-O-、-CO-、-CO-O-、-O-CO-、-CO-NR'-、-NR'-CO-;或者R³和R⁴一起,R⁴和R⁵一起,R⁵和R⁶一起或R⁶和R⁷一起被除去,使得在他们连接的碳之间形成C=C键;

[0815] R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 以及 R^{14} 各自独立地为氢、卤素、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、羟基或氨基；

[0816] n为0、1或2:

[0817] A为亚烷基、亚烯基或亚炔基;以及

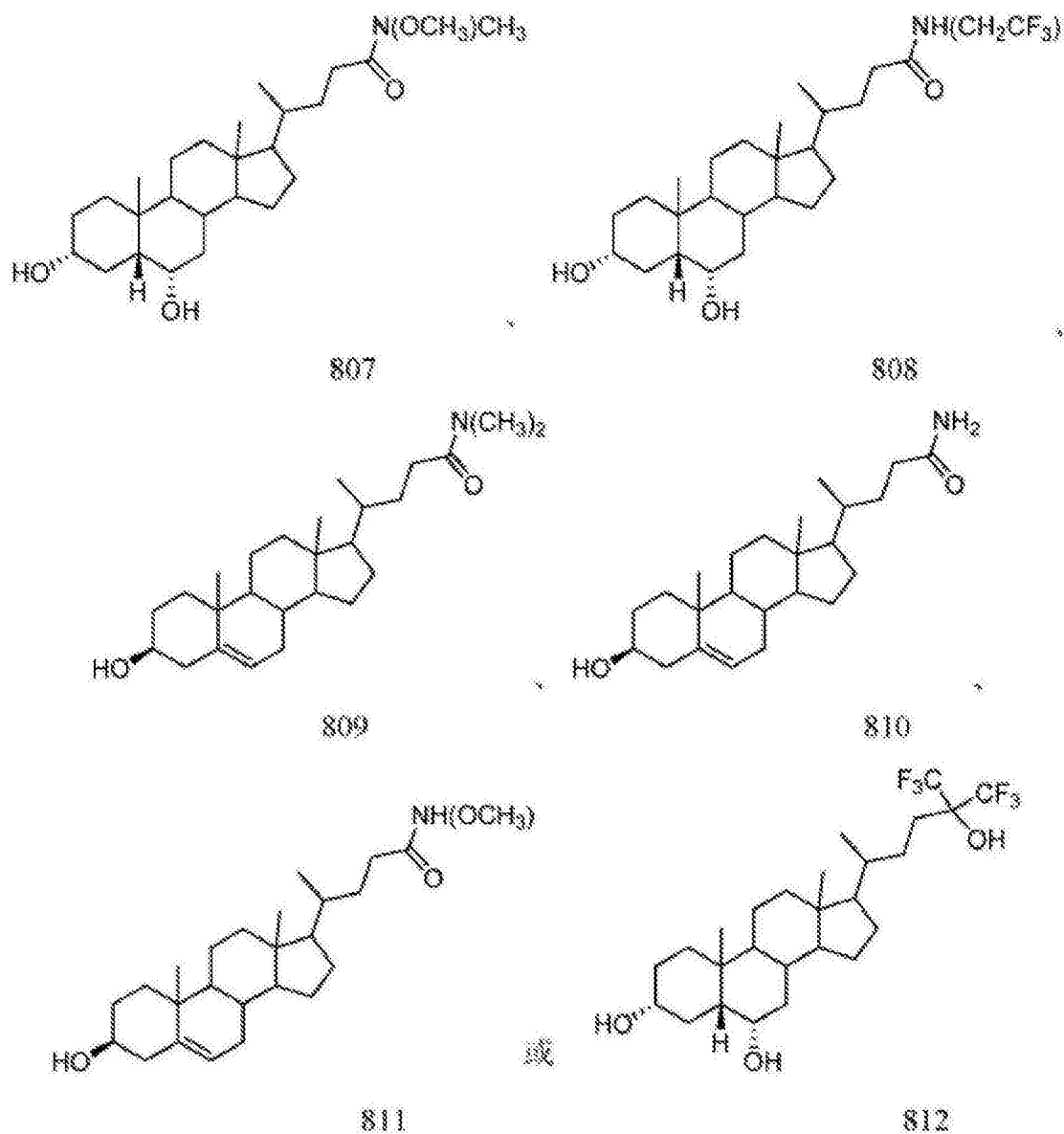
[0818] X、Y以及Z各自独立地为烷基、卤代烷基、-OR'、-SR'、-NR'R''、-N(OR')R''或-N(SR')R'';或者X和Y一起为=O、=S或=NR';

[0819] 其中R'和R''各自独立地为氢、烷基或卤代烷基

[0820] 或其药学上可接受的盐。

[0821] 在任何前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为化合物807-812中的任一个

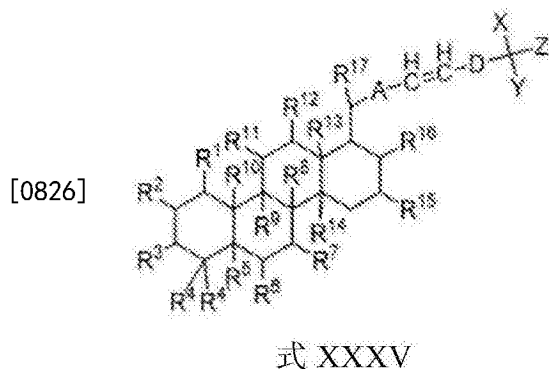
[0822]



[0823] 或其药学上可接受的盐。

[0824] 可以通过本领域已知的方法合成式XXXIV的化合物,例如,国际专利公开第 W002/13594号中描述的方法。

[0825] 在任何前述方法的某些实施方案中,LXR激动剂为式XXXV的化合物:

[0827] 其中 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{15} 、 R^{16} 以及 R^{17} 各自独立地为

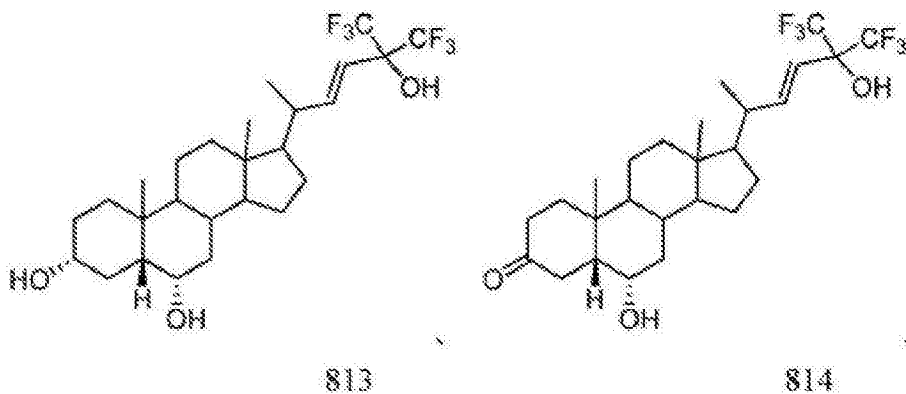
[0828] 氢、卤素、烷基、羟基、氨基、羧基或磺酸; R^3 、 $R^{3'}$ 、 R^6 以及 R^6' 各自独立地为氢、卤素、烷基、羟基、氨基、羧基或磺酸,或者 R^3 和 $R^{3'}$ 一起,或 R^6 和 R^6' 一起为O; R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 以及 R^{14} 各自独立地为氢、卤素、烷基、羟基烷基、烷氧基、羟基或氨基;

[0829] A和D各自独立地被删去或为亚烷基;X和Y独立地为烷基;以及

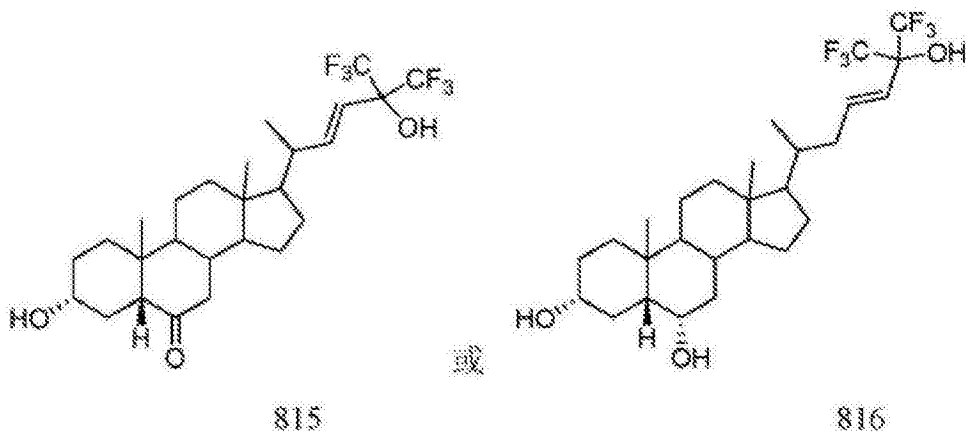
[0830] Z为羟基或烷氧基,

[0831] 或其药学上可接受的盐。

[0832] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR激动剂为化合物813-816中的任一个:



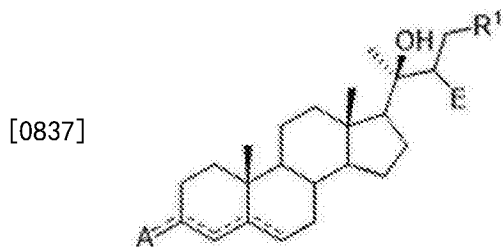
[0833]



[0834] 或其药学上可接受的盐。

[0835] 可以通过本领域已知的方法合成式XXXV的化合物,例如,国际专利公开第W02011/014661号描述的方法。

[0836] 在任何前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为式XXXVI的化合物:



[0838] 式 XXXVI

[0839] 其中A选自由以下组成的群组:氢、羟基或氧,

[0840] 其中虚线为任选双键,其中不存在连续双键,

[0841] 其中E为氢或羟基,

[0842] 其中RI选自由以下组成的群组：

[0843]



[0844] 其中Z为可在环中任何位置的氮，

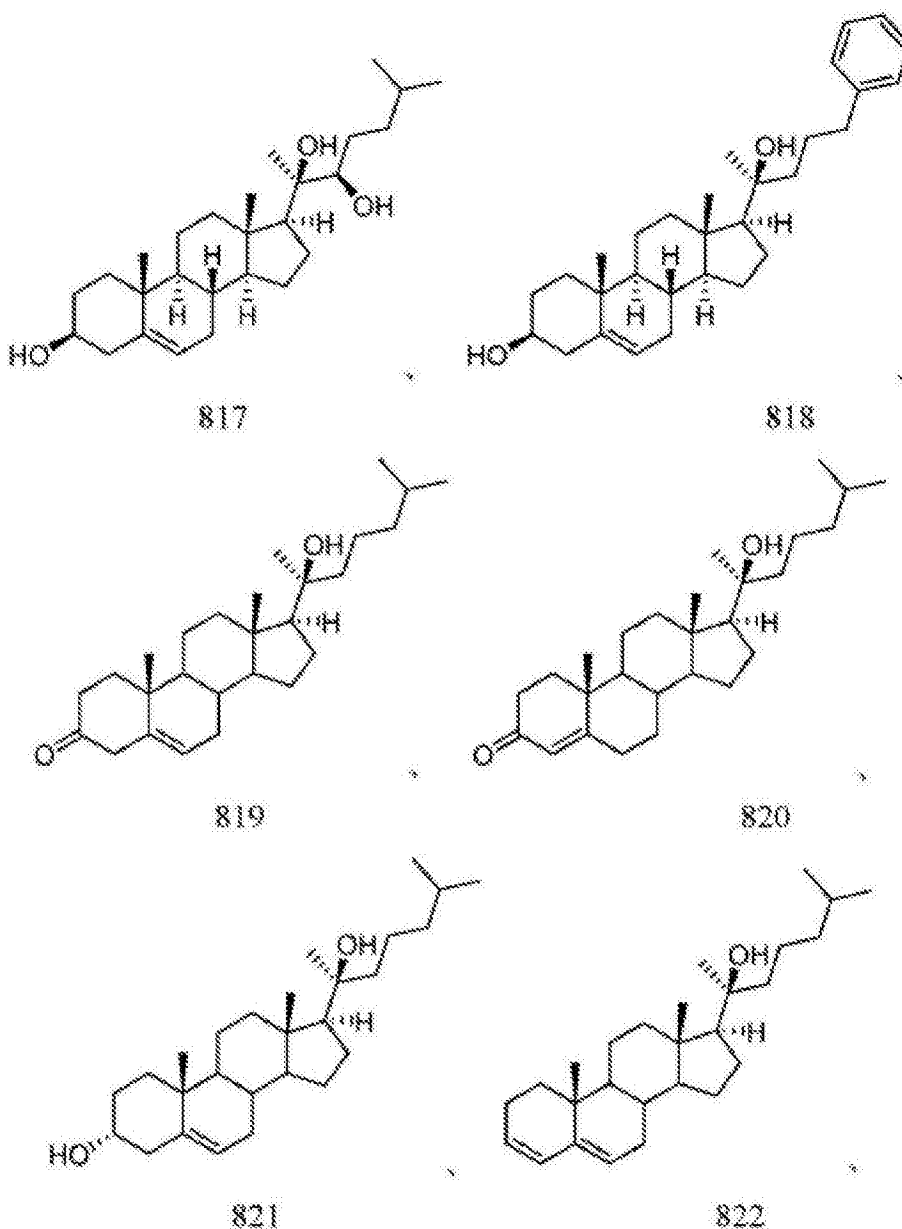
[0845] 其中X¹可以键合至环上的任何位置并且选自由以下组成的群组：氢、氟、氯、溴以及碘，以及

[0846] 其中X²选自由以下组成的群组：氟、氯、溴以及碘，

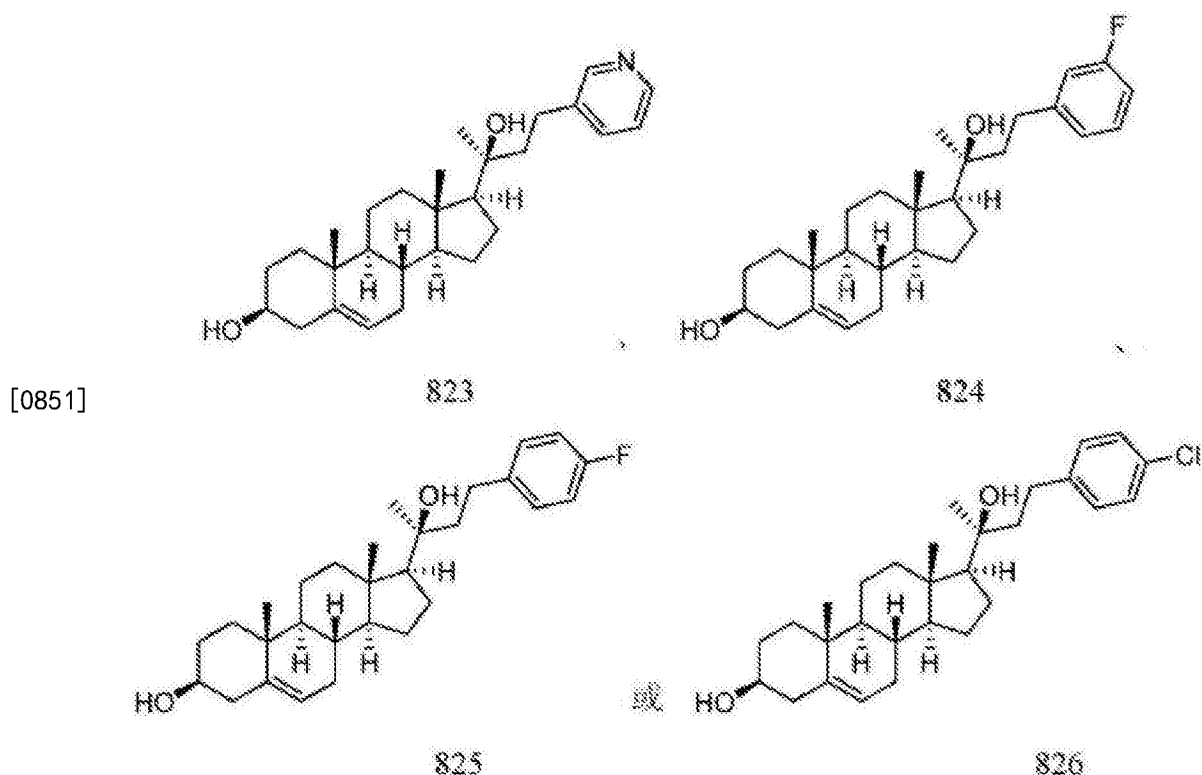
[0847] 其中X³可以键合至环上的任何位置并且选自由以下组成的群组：氢、氟、氯、溴以及碘，

[0848] 或其药学上可接受的盐。

[0849] 在任何前述方法的某些实施方案中，LXR激动剂为化合物817-826中的任一个：



[0850]



[0852] 或其药学上可接受的盐。

[0853] 可以通过本领域已知的方法合成式XXXVI的化合物，例如，国际专利公开第 W02011/103175号中描述的方法。

[0854] 在任何前述方法的进一步实施方案中，LXR激动剂为猪去氧胆酸(也称为 4-[(5R, 8S, 10R, 13R, 17R) -3,6-二羟基-10,13-二甲基-2,3,4,5,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十四氢-1H-环戊二烯并[a]菲-17-基]戊酸)或其药学上可接受的盐。

[0855] 在任何前述方法的进一步实施方案中，LXR激动剂为国际专利公开第 W02006/046593号中描述的化合物，例如，以下中的任一个：(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,1'-联苯-4-基)乙酸；2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,1'-联苯-4-基)丙酸；1-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,1'-联苯-4-基)环丙烷羧酸；2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,1'-联苯-4-基)-3-羟基丙酸；2-[4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-1,1'-联苯-4-基]丁酸；(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-甲基-1,1'-联苯-3-基)乙酸；(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-甲基-1,1'-联苯-4-基)乙酸；(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-氯-1,1'-联苯-4-基)乙酸；(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-3-氟-1,1'-联苯-4-基)乙酸；(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-3-氯-1,1'-联苯-4-基)乙酸；2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-甲氧基-1,1'-联苯-3-基)丙酸；2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-3-氟-1,1'-联苯-4-基)丙酸；1-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-3-氟-1,1'-联苯-4-基)环丙烷羧酸；(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-3-甲

氧基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-三氟甲基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-乙基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;叔丁基6-[(2'-乙基-4'-[(甲氧基羰基)甲基]-1,1'-联苯-4-基)氧基]甲基)--2-羟基-3-(三氟甲基)苯甲酸酯;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-硝基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(2-氨基-4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]-氧基}-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-异丙基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-甲酰基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-(羟基甲基)-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-氰基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-环丙基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-3-乙基-1,1'-联苯-4-基)乙酸;(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-乙基-1,1'-联苯-3-基)乙酸;2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-3-氟-1,1'-联苯-4-基)-3-(二甲基氨基)丙酸;2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-乙基-1,1'-联苯-4-基)丙酸;2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-硝基-1,1'-联苯-4-基)丙酸;2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-异丙基-1,1'-联苯-4-基)丙酸;2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2,3-二甲基-1,1'-联苯-4-基)丙酸;或2-(4'-{[2-(叔丁氧基羰基)-3-羟基-4-(三氟甲基)苄基]氧基}-2-环丙基-1,1'-联苯-4-基)丙酸;或其药学上可接受的盐。

[0856] 在任何前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为国际专利公开第W02006/073366号中描述的化合物,例如,以下中的任一个:2-叔丁基-4-({3-[3-(羟基甲基)苯氧基]丙基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-({3-(2-甲氧基苯氧基)丙基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-({3-[4-(羟基甲基)苯氧基]丙基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;N-(3-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯基)乙酰胺;2-叔丁基-4-({3-(2-氟苯氧基)丙基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-异丙基-5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-(4-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯基)-N,N-二甲基乙酰胺;2-叔丁基-4-({3-(2-氯苯氧基)丙基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-({3-(3-甲氧基苯氧基)丙基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;(3-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯基)乙酸;2-叔丁基-5-苯基-4-({3-(吡啶-3-基氧基)丙基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;(3-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯基)乙酸甲酯;2-叔丁基-5-苯基-4-({3-(吡啶-4-基氧基)丙基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-(苯甲酰基氨基)-2-叔丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-({1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}氨基)-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁

基-5-苯基-4-[(2-苯基乙基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-环戊基-5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[[3-(苯基硫基)丙基]氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(3-苯氧基丙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[[3-(3-氯苯氧基)丙基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;3-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯甲酸甲酯;2-苄基-5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯基)乙酸;2-叔丁基-4-[[3-(3-氟-苯氧基)丙基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯基)乙酸甲酯;2-叔丁基-4-[[3-(4-氟苯氧基)丙基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-异丙基-5-苯基-4-({1-[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]哌啶-4-基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;N-(3-{3-[(2-丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯基)乙酰胺;3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙基4-羟基苯甲酸酯;4-(苄基氨基)-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-[2-(3-氟苯基)乙基]-5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(顺式-4-羟基环己基)氨基]-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(4-苯氧基丁基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-({3-[(1-氧化吡啶-3-基)氧基]丙基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(2-苯氧基乙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-(苄基氨基)-2-环戊基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[[3-(4-甲氧基苯氧基)丙基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(4,4-二氟环己基)氨基]-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-异丙基-4-[(2-苯氧基乙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]-2-(四氢呋喃-2-基甲基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-(苄基氨基)-2-丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-(己基氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-5-苯基-4-[(2-苯基乙基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-[[4-(二氟甲氧基)苄基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(反式-4-羟基环己基)氨基]-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(3-羟基丙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]-2-(吡啶-3-基甲基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-2-基甲基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-[(4-羟基环己基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯甲酸;3-{4-[(2-异丙基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]哌啶-1-基}丙腈;2-叔丁基-4-[[3-(4-氯苯氧基)丙基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]-2-(吡啶-4-基甲基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(1,3-苯并二噁茂-5-基甲基)氨基]-2-丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-(2,3-二氢-1H-茚-2-基氨基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-[(2-吗啉-4-基乙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[[3-(4-

异丙基苯氧基)丙基]氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-({3-[苄基(丁基)氨基]丙基}氨基)-2-叔丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-{{3-(3,5-二丙氧基苯氧基)丙基}氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(2,2-二苯基乙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-乙基-4-{{2-(1H-咪唑-4-基)乙基}氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-[(4-吗啉-4-基苄基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-{{3-(2-甲氧基乙氧基)丙基}氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-(2-甲氧基乙基)-5-苯基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-(己基氨基)-2-(2-甲氧基乙基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(4-羟基环己基)氨基]-2-(2-甲氧基乙基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(1,3-苯并二噁茂-5-基甲基)氨基]-2-(2-甲氧基乙基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-丁基-4-[(4-甲氧基苄基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;5-苯基-4-[(4-苯基丁基)氨基]-2-(吡啶-2-基甲基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-{{3-(3-羟基苯氧基)丙基}氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;3-{3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙氧基}苯甲酸;4-{2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}苯基甲磺酸酯;4-{2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}苯磺酰胺;2-叔丁基-4-({1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;3-{2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;2-{2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙氧基}苯基甲磺酸酯;4-{2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}苯甲腈;4-({4-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]哌啶-1-基}甲基)苯甲腈;2-叔丁基-4-(异丙基氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{2-[(2-异丙基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}苯基甲磺酸酯;3-({2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}硫基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯;2-叔丁基-5-苯基-4-{{3-(吡啶-2-基氧基)丙基}氨基}异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(2-{{3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氨基}乙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-({1-[2-(三氟甲基)苯甲酰基]哌啶-4-基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-{{1-[(5-甲基吡啶-2-基)哌啶-4-基]氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-{{1-(6-氯哒嗪-3-基)哌啶-4-基}氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]哌啶-1-甲酸叔丁酯;2-{2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙氧基}苯甲酸甲酯;3-({4-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]哌啶-1-基}甲基)苯甲酸甲酯;2-叔丁基-4-{{1-[(6-甲氧基哒嗪-3-基)哌啶-4-基]氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-({1-[(2-氯吡啶-3-基)羰基]哌啶-4-基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-{2-[(2-异丙基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二

氢异噻唑-4-基)氨基]乙氧基}苯基甲磺酸酯;2-叔丁基-4-[[1-(6-氯吡啶-3-基)哌啶-4-基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(1-苄基哌啶-4-基)氨基]-2-叔丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{2-[(2-异丙基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}苯磺酰胺;4-{2-[(2-异丙基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}苯甲腈;2-叔丁基-4-(乙基氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-({1-[(5-甲基异噻唑-3-基)甲基]哌啶-4-基}氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(1-苯甲酰基哌啶-4-基)氨基]-2-叔丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[[1-(苯基乙酰基)哌啶-4-基]氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[(1-吡啶-2-基哌啶-4-基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[(1-哒嗪-3-基哌啶-4-基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[[2-(吡啶-3-基氧基)乙基]氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[[1-(5-氟吡啶-2-基)哌啶-4-基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[[3-(3,5-二甲基-1H-吡唑-1-基)丙基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[[1-(2-氯-6-甲基异烟酰基)哌啶-4-基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-({1-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-({4-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]哌啶-1-基}羰基)苯甲腈;2-叔丁基-4-[[1-(3,4-二氟苯甲酰基)哌啶-4-基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-2-叔丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;3-{2-[(2-异丙基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}苯甲腈;2-叔丁基-5-苯基-4-({2-[2-(三氟甲氧基)苯基]乙基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙氧基}苯基甲磺酸酯;4-[(1-苄基吡咯烷-3-基)氨基]-2-叔丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-({1-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氮杂环丁烷-3-基}氨基)-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;N-苄基-N-(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)-甘氨酸酰胺;2-叔丁基-4-[(1-异丁酰基哌啶-4-基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[(2-吡啶-2-基乙基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[[2-(2-氯苯基)乙基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-({1-(2-苯基乙基)哌啶-4-基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-({2-[3-(三氟甲基)苯基]乙基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[(4-[[4-(三氟甲基)苯基]硫基]环己基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[(2-[[3-(三氟甲氧基)苯基]硫基]乙基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[[2-(4-氯苯氧基)乙基]氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-({1-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌啶-4-基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-({2-[3-(三氟甲氧基)苯氧基]乙基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;3-{2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙氧基}氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯;2-叔丁基-4-[(2,2-二甲基丙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧

化物;2-叔丁基-4-(叔丁基氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;([2-(叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙酰基)氨基)乙酸甲酯;2-叔丁基-5-苯基-4-(哌啶-4-基氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(2-羟基乙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{[2-(联苯-2-基硫基)乙基]氨基}-2-叔丁基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-{[2-(吡咯烷-3-基硫基)乙基]氨基}异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-{[(5-甲基-3-苯基异噻唑-4-基)甲基]氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-{[(1,3,5-三甲基-1H-吡唑-4-基)甲基]氨基}异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[(2-{[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氧基}乙基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-({2-[4-(三氟甲氧基)苯基]乙基}氨基)异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-5-苯基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-[(2,3-二羟基丙基)氨基]-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;3-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丙腈;4-{[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]氨基}-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{[2-(3-氯-4-甲氧基苯基)乙基]氨基}-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{2-[(2-异丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基}苯基甲磺酸酯;2-异丙基-5-苯基-4-[(1-吡啶-2-基哌啶-4-基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-(2-{[2-(4-氟苄基)-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基]氨基}乙基)苯基甲磺酸酯;2-异丙基-4-(异丙基氨基)-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-异丙基-5-苯基-4-[(1-吡啶-2-基-氮杂环丁烷-3-基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-叔丁基-4-{[(5-甲基异噻唑-3-基)甲基]氨基}-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{[2-(4-羟基-3,5-二甲氧基苯基)乙基]氨基}-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{[2-(2-氨基吡啶-4-基)乙基]氨基}-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-异丙基-5-苯基-4-[(2-吡啶-4-基乙基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;2-异丙基-5-苯基-4-[(2-吡啶-3-基乙基)氨基]异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-{[2-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)乙基]氨基}-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[2-({2-[(5-甲基异噻唑-3-基)甲基]-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基}氨基)乙基]苯基甲磺酸酯;4-{[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]氨基}-2-异丙基-5-苯基异噻唑-3(2H)-酮1,1-二氧化物;4-[2-({2-[(甲基硫基)甲基]-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基}氨基)乙基]苯基甲磺酸酯;4-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]丁酸2,6-二甲基苯酯;N-(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)甘氨酸2-苄基乙酯;2-[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙基(2,6-二甲基苯基)乙酸酯;N-(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)-β-丙氨酸苯酯;N-(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)-β-丙氨酸4-(三氟甲氧基)苯酯;N-(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)-β-丙氨酸1-甲基哌啶-4-酯;[(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)氨基]乙酸2-苄基-1-甲基乙酯;N-(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)甘氨酸4-甲

氧基苄酯;或N-(2-叔丁基-1,1-二氧化-3-氧代-5-苯基-2,3-二氢异噻唑-4-基)甘氨酸4-甲氧基苄酯;或其药学上可接受的盐。

[0857] 在任何前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为美国专利公开第US2009/0247587号中描述的化合物,例如,以下中的任一个:5-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-基)-5-甲基-3-(4-{[7-丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}丁基)咪唑烷-2,4-二酮;5-(3-甲氧基苯基)-5-甲基-3-(4-{[7-丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}丁基)咪唑烷-2,4-二酮;5-(3-溴-4-氟苯基)-5-甲基-3-(4-{[7-丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}丁基)咪唑烷-2,4-二酮;5,5-二甲基-3-(5-{[7-丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}戊基)咪唑烷-2,4-二酮;5,5-二甲基-3-(7-{[7-丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}庚基)咪唑烷-2,4-二酮;3-(4-{[5,7-二丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}丁基)-5-甲基-5-苯基咪唑烷-2,4-二酮;3-(4-{[5,7-二丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}丁基)-5-(4-乙氧基苯基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-(4-{[5,7-二丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}丁基)-5-甲基-5-(4-丙氧基苯基)咪唑烷-2,4-二酮;或3-(4-{[5,7-二丙基-3,3-双(三氟甲基)-2,3-二氢-1-苯并呋喃-6-基]氧基}丁基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;或其药学上可接受的盐。

[0858] 在任何前述方法的进一步实施方案中,LXR激动剂为国际专利公开第W02009/133692号中描述的化合物,例如,以下中的任一个:5-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-基)-3-(6-{[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}己基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-(6-{[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}己基)-5-甲基-5-(喹啉-6-基)咪唑烷-2,4-二酮;5-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-基)-3-(3-{3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯氧基}丙基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-(3-{3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯氧基}丙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;5-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-基)-3-(4-{3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯氧基}丁基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-(4-{3-[3-苄基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]苯氧基}丁基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;或5-甲基-5-[3-(丙-2-基氧基)苯基]-3-(6-{[3-丙基-8-(三氟甲基)喹啉-4-基]氧基}己基)咪唑烷-2,4-二酮;或其药学上可接受的盐。

[0859] 在任何前述方法的一些实施方案中,LXR激动剂为国际专利公开第W02010/125811号中描述的化合物,例如,以下中的任一个:3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;5-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-基)-3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-{2-[(3R)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-3-甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-{2-[(3S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-3-甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-{2-[(2R,5S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-[(1Z)-丙-1-烯-1-

基]苯基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-{2-[(2R,5S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;5-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-3-{2-[(2R,5S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;5-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-3-{2-[(2R,5S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;5-(2,2-二甲基-2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-3-{2-[(3S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-3-甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-{2-[(2R,5S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;3-{2-[(2R,5S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;5-[4-(环丙基硫烷基)苯基]-3-{2-[(2R,5S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-[(1Z)-丙-1-烯-1-基]苯基]-2,5-二甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;5-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-1,4-二氮杂环庚烷-1-基}-2-氧代乙基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;5-{2H,3H-[1,4]二噁英并[2,3-b]吡啶-7-基}-3-{2-[(3S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-3-甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;5-(1-苯并呋喃-6-基)-3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]哌嗪-1-基}-2-氧代乙基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;或5-(1-苯并呋喃-5-基)-3-{2-[(3S)-4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]-3-甲基哌嗪-1-基]-2-氧代乙基}-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;或其药学上可接受的盐。

[0860] 在任一前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为国际专利公开第W02009/138438号中描述的化合物,例如,以下中的任一个:1-(环丙基甲基)-3-(4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)脲;1-丁基-3-(4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)脲;1-(4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-异丁基脲;1-环丁基-3-(4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(3-羟基-3-甲基丁基)脲;1-(环丙基甲基)-3-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)脲;(S)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基丙基)脲;(R)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基丙基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-((1-羟基环丙基)甲基)脲;(S)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(1-羟基-3-甲基丁-2-基)脲;反式-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(4-羟基环己基)脲;(S)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,

1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(1-羟基戊-2-基)脲;1-(2-氯-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基-2-甲基丙基)脲;(S)-1-(2-氯-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基丙基)脲;(R)-1-(2-氯-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基丙基)脲;1-(2-氯-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(3-羟基-3-甲基丁基)脲;1-(2-氯-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-((1-羟基环丙基)甲基)脲;反式-1-(2-氯-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(4-羟基环己基)脲;1-(2-氨基-2-甲基丙基)-3-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-((1S,2R)-2-羟基环戊基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(3-羟基环丁基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-((1-羟基环丁基)甲基)脲;1-(2-(二甲基氨基)-2-甲基丙基)-3-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(3,3,3-三氟-2-羟基丙基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(四氢-2H-吡喃-4-基)脲;(R)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基-2-苯基乙基)脲;(S)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基-2-苯基乙基)脲;(S)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(6-氧代哌啶-3-基)脲;顺式-1-(2-氟-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苄基]-哌嗪-1-羰基}-苯基)-3-(4-羟基-1,1-二氧化-四氢-1 λ 6-噻吩-3-基)-脲;1-(1,1-二氧化-四氢-1 λ 6-噻吩-3-基)-3-(2-氟-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苄基]-哌嗪-1-羰基}苯基)脲;(R)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(四氢呋喃-3-基)脲;1-(1,1-二氧化-六氢-1 λ 6-硫代吡喃-4-基)-3-(2-氟-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苄基]-哌嗪-1-羰基}苯基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-((4-羟基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)脲;(S)-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)-哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(四氢呋喃-3-基)脲;顺式-1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(4-羟基四氢呋喃-3-基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-((1S,2R)-2-羟基环己基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-羟基丁基)脲;顺式-1-(2-氯-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苄基]-哌嗪-1-羰基}-苯基)-3-(4-羟基-1,1-二氧化-四氢-1 λ 6-噻吩-3-基)脲;1-(5-叔丁基异噻唑-3-基)-3-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-甲基吡啶-4-基)脲;1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苄基)哌嗪-1-羰基)苯基)-3-(2-(三氟甲基)吡

啉-4-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(5-甲基异噁唑-3-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(3-氟-吡啶-4-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(1,3,4-噻二唑-2-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(吡啶-4-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(异噁唑-3-基) 脲; 1-(5-氰基噻唑-2-基)-3-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(异噁唑-4-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(吡啶-2-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(3-甲基异噁唑-5-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(吡啶-3-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(噻啶-4-基) 脲; 1-(2-氟-4-(4-(4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基) 苄基) 哌嗪-1-羰基) 苄基)-3-(吡嗪-2-基) 脲; 1-(2-氟-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苄基]-哌嗪-1-羰基}-苄基)-3-(1-氧代-四氢-硫代吡喃-4-基)-脲; 或 1-(2-氟-4-{4-[4-(2,2,2-三氟-1-羟基-1-三氟甲基-乙基)-苄基]-哌嗪-1-羰基}-苄基)-3-(1-氧代-四氢-噻吩-3-基)-脲; 或其药学上可接受的盐。

[0861] 在任何前述方法的进一步实施方案中, LXR激动剂为国际专利公开第 W02010/025179号中描述的化合物, 例如, 以下中的任一个: N-叔丁基-5-((4-(4-(3-环丁基脲基)-3-氟苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(3-氟-4-(3-异丁基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(4-(3-(环丙基甲基) 脲基)-3-氟苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(3-氟-4-(3-新戊基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(3-氟-4-(3-异戊基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(4-(3-丁基脲基)-3-氟苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺盐酸盐; N-叔丁基-5-((4-(3-氯-4-(3-新戊基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(3-氯-4-(3-异丁基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(3-氯-4-(3-(环丙基甲基) 脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(3-氯-4-(3-环丁基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(3-氯-4-(3-异戊基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(4-(3-丁基脲基)-3-氯苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(4-(3-(环丙基甲基) 脲基)-2,3-二氟苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(2,3-二氟-4-(3-新戊基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(2,3-二氟-4-(3-异丁基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(4-(3-环丁基脲基)-2,3-二氟苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(4-(3-丁基脲基)-2,3-二氟苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-5-((4-(2,3-二氟-4-(3-异戊基脲基) 苯甲酰基) 哌嗪-1-基) 甲基) 呋喃-2-甲酰胺; N-叔丁基-

基-6-((4-(4-(3-环丁基脲基)-3-氟苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶酰胺;N-叔丁基-6-((4-(3-氟-4-(3-新戊基脲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶酰胺;N-叔丁基-6-((4-(3-氟-4-(3-异戊基脲基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶酰胺;或N-叔丁基-6-((4-(4-(3-(环丙基甲基)脲基)-3-氟-苯甲酰基)哌嗪-1-基)甲基)吡啶酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0862] 在任何前述方法的进一步实施方案中,LXR激动剂为国际专利公开第 W02009/144961号中描述的化合物,例如,以下中的任一个:5-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-基)-3-({3-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]苯基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;5-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-3-({3-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]苯基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;5-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-3-(1-{3-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]苯基}乙基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;5-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-基)-3-({4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-({4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}甲基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-({5-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-3-基}甲基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;5-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-3-({2-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-4-基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-({2-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-4-基}甲基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-({6-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}甲基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;5-(2H-1,3-苯并二噁茂-5-基)-3-(2-{3-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯基]苯基}乙基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-({2-氯-5-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]苯基}甲基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-({3-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2,6-二丙基苯氧基]苯基}甲基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]苯基}乙基)-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-甲基苯基}乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-甲氧基苯基}乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-羟基苯基}乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-(甲氧基甲基)苯基}乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;5-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-(2-{4-甲基-2,5-二氧代-4-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-1-基}乙基)苯甲腈;3-({4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}甲基)-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;5-(1-苯并呋喃-5-基)-3-({4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}甲基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-({4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2,6-二丙基苯氧基]吡啶-2-基}甲

基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-[4-{[6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-基]甲基]-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-({2-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-5-碘吡啶-4-基}甲基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-({2-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-5-碘吡啶-4-基}甲基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{5-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;5-[3-氟-4-(丙-2-基氧基)苯基]-3-(2-{5-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}乙基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{5-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}乙基)-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{6-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-3-基}乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-[2-(4-{[6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基吡啶-3-基]氧基}苯基)乙基]-5-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-[2-(5-{[6-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基吡啶-3-基]氧基}吡啶-2-基)乙基]-5-甲基-5-[6-(丙-2-基氧基)吡啶-3-基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]苯基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;5-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-5-基)-3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-甲氧基苯基}-2-氧代乙基)-5-甲基咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-甲基苯基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-甲基苯基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2,6-二丙基苯氧基]-2-甲基苯基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-羟基苯基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{4-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]-2-羟基苯基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[5-(丙-2-基氧基)吡啶-2-基]咪唑烷-2,4-二酮;3-(2-{5-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}-2-氧代乙基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;或 3-(1-{5-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)-2-丙基苯氧基]吡啶-2-基}-1-氧代丙-2-基)-5-甲基-5-[4-(丙-2-基氧基)苯基]咪唑烷-2,4-二酮;或其药学上可接受的盐。

[0863] 在任何前述方法的进一步实施方案中,LXR激动剂为国际专利公开第 W02013/076257号中描述的化合物,例如,以下中的任一个:5 α -羟基-6 β -[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基]胆甾烷-3 β -醇(Dendrogenin A)、5 α -羟基-6 β -[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基]菜油甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基]谷甾烷-3 β -醇、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基]胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基]菜油甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(1H-咪唑-4-基)乙基氨基]谷甾烷、5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基]胆甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-

3-基)乙基氨基]菜油甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基]谷甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基]胆甾烷-7-烯-3 β -醇、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基]胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基]谷甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基)乙基氨基]胆甾烷-7-烯、5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基-5-醇)乙基氨基]胆甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基-5-醇)乙基氨基]菜油甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[2-(2-(1H-吡啶-3-基-5-醇)乙基氨基]谷甾烷-3 β -醇、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(2-(1H-吡啶-3-基-5-醇)乙基氨基]胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(2-(1H-吡啶-3-基-5-醇)乙基氨基]胆甾烷-7-烯、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(2-(1H-吡啶-3-基-5-醇)乙基氨基]菜油甾烷醇、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[2-(1H-吡啶-3-基-5-醇)乙基氨基]谷甾烷、5 α -羟基-6 β -[3-(4-氨基丁基氨基)丙基氨基]胆甾烷-7-烯-3 β -醇(Dendrogenin B)、5 α -羟基-6 β -[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]胆甾烷-7-烯-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[3-(4-氨基丁基氨基)丙基氨基]-胆甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]-胆甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[3-(4-氨基丁基氨基)丙基氨基]-菜油甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]-菜油甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[3-(4-氨基丁基氨基)丙基氨基]谷甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]谷甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[(4-氨基丁基)(3-氨基丙基)氨基]胆甾烷-7-烯-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[(4-氨基丁基)(3-氨基丙基)氨基]胆甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -[(4-氨基丁基)(3-氨基丙基)氨基]-谷甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -{3-[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]丙基氨基}胆甾烷-7-烯-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -{3-[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]丙基氨基}菜油甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -{3-[4-(3-氨基丙基氨基)-丁基氨基]丙基氨基}谷甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -(4-氨基丁基氨基)胆甾烷-7-烯-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -(4-氨基丁基氨基)菜油甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -(4-氨基丁基氨基)谷甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -(3-氨基丙基氨基)胆甾烷-7-烯-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -(3-氨基丙基氨基)胆甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -(3-氨基丙基氨基)菜油甾烷-3 β -醇、5 α -羟基-6 β -(3-氨基丙基氨基)谷甾烷-3 β -醇、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[3-(4-氨基丁基氨基)-丙基氨基]胆甾烷-7-烯、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]胆甾烷-7-烯、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[3-(4-氨基丁基氨基)丙基氨基]胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[3-(4-氨基丁基氨基)-丙基氨基]菜油甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]菜油甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[3-(4-氨基丁基氨基)丙基氨基]谷甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[4-(3-氨基丙基氨基)丁基氨基]谷甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[(4-氨基丁基)(3-氨基丙基)-氨基]胆甾烷-7-烯、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[(4-氨基丁基)(3-氨基丙基)氨基]胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[(4-氨基丁基)(3-氨基丙基)氨基]菜油甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -[(4-氨基丁基)(3-氨基丙基)氨基]谷甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -{3-[4-(3-氨基丙基氨基)-丁基氨基]丙基氨基}胆甾烷-7-烯、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -{3-[4-(3-氨基丙基氨基)

基)-丁基氨基]丙基氨基}胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -{3-[4-(3-氨基丙基氨基)-丁基氨基]丙基氨基}菜油甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -{3-[4-(3-氨基丙基氨基)-丁基氨基]-丙基氨基}谷甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -(4-氨基丁基氨基)胆甾-7-烯、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -(4-氨基丁基氨基)胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -(4-氨基丁基氨基)-菜油甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -(4-氨基丁基氨基)谷甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -(3-氨基丙基氨基)-胆甾-7-烯、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -(3-氨基丙基氨基)胆甾烷、3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -(3-氨基丙基氨基)菜油甾烷或3 β -乙酰氧基-5 α -羟基-6 β -(3-氨基丙基氨基)谷甾烷或其药学上可接受的盐。

[0864] 在任何前述方法的进一步实施方案中,LXR激动剂为国际专利公开第 W02013/057148号中描述的方法,例如,5 α -羟基-6 β -[2-(1H-咪唑-4基)乙基氨基]胆甾烷-3 β -醇的酸加成盐,例如与以下形成的酸加成盐:苯磺酸、苯甲酸、4甲基苯磺酸、4,4'-亚甲基双-3-羟基-2-萘甲酸、甲磺酸、L-酒石酸、D-酒石酸、L-苹果酸、柠檬酸、2-(S)-羟基丙酸、琥珀酸、戊二酸、丙二酸、富马酸、乙酸、盐酸或硫酸。

[0865] 在任何前述方法的进一步实施方案中,LXR激动剂为以下国际专利公开号中描述的 LXR激动剂:W02006/046593;W02006/073366;W02010/125811;W02009/144961; W02009/133692;W02010/025169;W02010/125811;W02011/051282;W02010/023317; W02012/135082;W02009/150109;W02013/130892;W02010/059627;W02012/004748; W02013/138565;W02013/138568;W02011/014661;W02002/090375;W000/066611; W02006/109633; W02006/003923;W02005/113499;W02006/073365;W02006/073364; W02006/073363; W02006/073367;W02009/021868;W02006000323;W02010/125811; W02009/144961;W02009/133692;W02010/025179;W02009/138438;W02003/043998、W02003/045382、W02003/059874、W02003/059884、W02003/060078、W02003/090732、W02003/090746、W02003/090869、W02003/099769、W02003/099775、W02003/106435、W02004/009091、W02004/011448、W02004/026816、W02004/058717、W02004/072041、W02004/072042、W02004/072046、W02005/005416、W02005/005417、W02005/016277、W02005/023782、W02005/077122、W02005/077124、W02006/094034、W02007/024954、W02007/047991、W02007/092065、W02008/049047、W02009/086123、W02009/086129、W02009/086130、W02009/086138以及W02011/055391;美国专利号US6906069和 US7790745以及美国专利公开号:US2005/0080111、US2006/0135601;US2006/0074115; US2005/0245515;US2005/0215577;US2009/0247587;US2002/0107233、US2003/0125357、US2003/0153541、US2005/0080111、US2005/0113419、US2005/0131014、US2005/0261319、US2006/0030612、US2006/0178398、US2007/0093524、US2009/0030082和US2015/0299136,其化合物通过引用并入本文。在任何前述方法的其他实施方案中,LXR激动剂为以下中描述的LXR激动剂:Li等人,《治疗术专利专家评论(Expert Opin.Ther.Patents)》(2010)20(4):535-562和Tice等人,《药物化学杂志(J.Med.Chem.)》(2014)57:7182-7205,其化合物通过引用并入本文。

[0866] LXR激动剂

[0867] LXR激动剂包括本文描述的任何化合物,例如式I-XXXVI中任一个的化合物和/或化合物1-826中的任一个,或其药学上可接受的盐。

[0868] LXR α 和LXR β ,最初由多个群体在大致相同的时间发现(Apfel等人,1994;Willy 等

人,1995;Song等人,1994;Shinar等人,1994;Teboul等人,1995),其属于核激素受体家族,由胆固醇及其氧化衍生物内源性激活以介导参与维持葡萄糖、胆固醇以及脂肪酸代谢的基因的转录(Janowski等人,1996;Calkin和Tontonoz,2012)。鉴于脂质代谢与癌细胞生长之间错综复杂的联系(Cairns等人,2011),LXR β 在黑素瘤中的普遍表达不太可能是巧合,允许黑素瘤细胞合成脂质和脂蛋白颗粒以维持其生长。然而,与此同时,这种稳定的基础表达水平使得LXR β 成为理想的治疗靶点,例如黑素瘤细胞对LXR β 激活疗法的广泛响应。

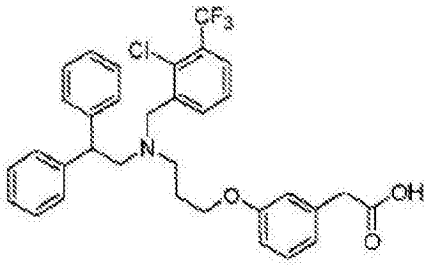
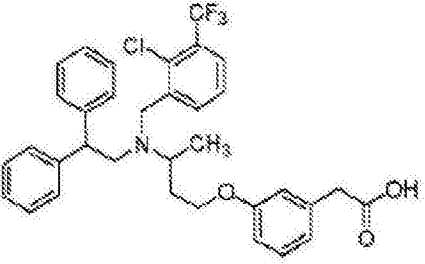
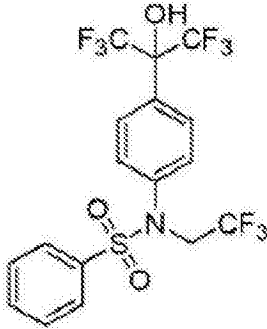
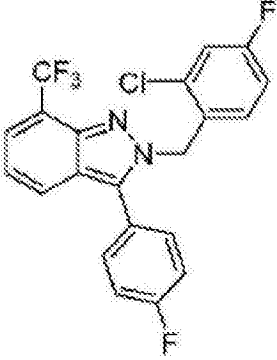
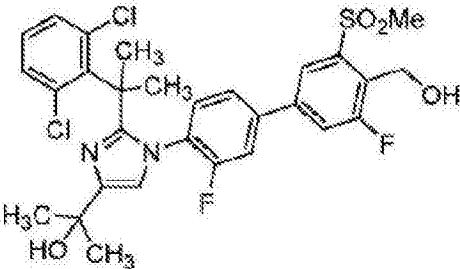
[0869] 化合物已显示出对LXR β 或LXR α 具有选择性。这种选择性可以允许增加活性和/或减少脱靶效应。表3中显示了对LXR β 或LXR α 具有选择性的化合物的实例。

[0870] 表3. 所选化合物对LXR α 和LXR β 的EC₅₀值

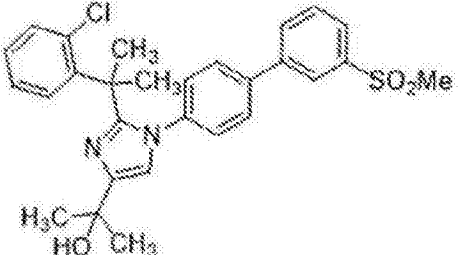
[0871]

化合物	结构	EC ₅₀ – LXR α (nM)	EC ₅₀ – LXR β (nM)
-----	----	---	--

[0872]

GW3965 682		200	40
SB742881 705		74	25
TO901317 681		20	50
LXR-623 683		179	24
692		<100	11

[0873]

718		101-1000	630
-----	---	----------	-----

[0874] 如本文所用,提及的LXR激动剂在LXR α 和LXR β 的活性是指使用通过引用并入本文的Spencer等人,《药物化学杂志 (Journal of Medicinal Chemistry)》2001,44,886-897描述的配体传感测定 (LiSA) 测量的活性。在一些实施方案中,LXR激动剂在配体传感测定中具有小于1 μ M的EC₅₀ (例如,0.5nM至500nM,10nM至100nM)。例如,可以使用LXR β 激动剂进行本发明的方法,所述LXR β 激动剂对LXR β 的活性是所述激动剂对LXR α 的活性的至少3倍,或者所述LXR β 激动剂对LXR β 的活性是所述激动剂对 LXR α 的活性的至少10倍,或者所述LXR β 激动剂对LXR β 的活性是所述激动剂对LXR α 的活性的至少100倍,或者所述LXR β 激动剂对LXR β 的活性在所述激动剂对LXR α 的活性的至少3倍内。LiSA测定中的术语“更大的活性”是指较低的EC₅₀。例如,GW3965 682对LXR β 的活性 (EC₅₀=30) 大约是对LXR α 的活性 (EC₅₀=190) 的6倍。

[0875] 如本文所用,术语“增加体外ApoE表达水平”是指能够在qPCR测定中以小于5 μ M的浓度 (例如,浓度为100nM至2 μ M,浓度小于或等于1 μ M) 将ApoE表达水平提高2.5倍的某些LXR激动剂。表现出这种体外效应的LXR激动剂可以高度有效地用于本发明的方法中。

[0876] 治疗方法

[0877] 此处描述的方法可用于治疗癌症。

[0878] 治疗癌症可导致肿瘤的大小或体积减小。例如,治疗后,肿瘤大小相对于其治疗前的大小降低5%或更多 (例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高)。可以通过任何可重复的测量手段测量肿瘤的大小。肿瘤的大小可以为肿瘤的直径或通过任何可重复的测量手段测量。

[0879] 治疗癌症可进一步导致肿瘤数量的减少。例如,治疗后,肿瘤数量相对于治疗前的数量降低5%或更多 (例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高)。可以通过任何可重复的测量手段测量肿瘤的数量。可以通过计数肉眼可见的肿瘤或以指定的放大率 (例如,2x、3x、4x、5x、10x或50x) 来测量肿瘤的数量。

[0880] 治疗癌症可导致远离原发性肿瘤位点的其他组织或器官中的转移性结节数量的减少。例如,治疗后,转移性结节的数量相对于治疗前的数量降低5%或更多 (例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更高)。可通过任何可重复的测量手段测量转移性结节的数量。可以通过计数肉眼可见的转移性结节或以指定的放大率 (例如,2x、10x或50x) 测量转移性结节的数量。

[0881] 与未治疗的受试者群体相比,治疗癌症可导致根据本发明治疗的受试者群体的平均存活时间增加。例如,平均存活时间增加超过30天 (超过60天、90天或120天)。可以通过任何可重复的手段来测量群体的平均存活时间的增加。例如,可以通过计算群体在开始用本发明化合物治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。例如,也可以通过

计算群体在完成用本发明化合物的第一轮治疗后的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。

[0882] 与未治疗的群体相比,治疗癌症还可导致治疗的受试者群体的死亡率降低。例如,死亡率降低超过2%(例如,超过5%、10%或25%)。可以通过任何可重复的手段测量治疗的受试者群体的死亡率的降低,例如,通过计算群体在开始用本发明化合物治疗后每单位时间的疾病相关死亡的平均数量。例如,也可以通过计算群体在完成用本发明化合物的第一轮治疗后每单位时间的疾病相关死亡的平均数量来测量群体死亡率的降低。

[0883] 与未治疗的群体相比,治疗癌症还可导致治疗的受试者群体的平均无进展存活时间增加。例如,平均无进展存活时间增加超过30天(超过60天、90天或120天)。可以通过任何可重复的手段来测量群体的平均无进展存活时间的增加。例如,可以通过计算群体在开始用本发明化合物治疗后无进展存活的平均长度来测量群体的平均无进展存活时间的增加。例如,也可以通过计算群体在完成用本发明化合物的第一轮治疗后无进展存活的平均长度来测量群体的平均无进展存活时间的增加。

[0884] 在一些实施方案中,本文所述的方法可用于治疗感染,例如细菌感染、寄生虫感染或真菌感染。可以通过任何合适的途径施用本发明的化合物,用于治疗或预防性治疗与感染有关的疾病或病况。这些可以与药学上可接受的稀释剂、载体或赋形剂一起施用于人、家养宠物、牲畜或其它动物。施用可以是局部的、肠胃外的、静脉内的、动脉内的、皮下的、肌内的、颅内的、眶内的、眼的、心室内的、囊内的、脊柱内的、脑池内的、腹膜内的、鼻内的、喷雾的、通过栓剂或口服施用。

[0885] 组合物

[0886] 在本发明范围内的是含有适当载体和一种或多种上述治疗剂的组合物。所述组合物可以是含有药学上可接受的载体的药物组合物,含有饮食上可接受的适当载体的膳食组合物或含有化妆品可接受的载体的化妆品组合物。

[0887] 术语“药物组合物”是指活性剂与惰性或活性载体的组合,使得所述组合物特别适用于体内或离体的诊断或治疗用途。施用于受试者后或施用于受试者时“药学上可接受的载体”不会引起不希望的生理作用。药物组合物中的载体与活性成分相容并且能够使其稳定,就这个意义上讲其必须是“可接受的”。一种或多种增溶剂可用作药物载体以递送活性化合物。药学上可接受的载体的实例包括但不限于生物相容性媒介物、佐剂、添加剂以及稀释剂,以获得可用作剂型的组合物。其他载体的实例包括胶体二氧化硅、硬脂酸镁、纤维素、十二烷基硫酸钠以及D&C黄10号。

[0888] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指那些在合理的医学判断范围内,适合用于与人 and 低等动物的组织接触而没有过度的毒性、刺激或过敏反应,并且与合理的利益/风险比相称的盐。胺、羧酸以及其他类型化合物的药学上可接受的盐是本领域公知的。例如,S.M.Berge等人在通过引用并入本文的《药物科学杂志(J.Pharmaceutical Sciences)》,66:1-19(1977)中详细描述了药学上可接受的盐。盐可以在本发明化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或者通过使游离碱或游离酸官能团与适当试剂反应而单独制备,如下面一般性描述的。例如,游离碱官能团可以与适当酸反应。此外,当本发明化合物带有酸性部分时,其适当的药学上可接受的盐可以包括金属盐,例如碱金属盐,如钠或钾盐;和碱土金属盐,如钙或镁盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸如盐酸、

氢溴酸、磷酸、硫酸以及高氯酸或与有机酸如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸形成的氨基基团的盐,或通过使用本领域中使用的其他方法如离子交换形成的氨基基团的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖醛酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐以及戊酸盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠、锂、钾、钙以及镁。在适当时,其它药学上可接受的盐包括使用抗衡离子如氢卤酸根、氢氧根、甲酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根以及芳基磺酸根形成的无毒铵、季铵以及胺阳离子。

[0889] 如上所述,本发明的药物组合物另外包括药学上可接受的载体,如本文所用,其包括任何和所有溶剂、稀释剂或其他液体媒介物、分散或悬浮助剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂或乳化剂、防腐剂、固体粘合剂以及润滑剂,适合于所需的具体剂型。《雷明顿药学大全(Remington's Pharmaceutical Sciences)》,第16版,E.W.Martin(Mack Publishing Co., 伊斯顿,宾夕法尼亚州,1980)公开了用于配制药物组合物的各种载体和用于其制备的已知技术。除非任何常规载体介质与本发明化合物不相容,例如通过产生任何不希望的生物效应或以有害方式与药物组合物的任何其他组分相互作用,否则其用途预期在本发明的范围。可用作药学上可接受的载体的材料的一些实例包括但不限于糖,例如乳糖、葡萄糖以及蔗糖;淀粉,例如玉米淀粉和马铃薯淀粉;纤维素及其衍生物,例如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素以及醋酸纤维素;粉末黄蓍胶;麦芽;明胶;滑石;赋形剂,例如可可脂和栓剂蜡;油,例如花生油,棉籽油;红花油、芝麻油;橄榄油;玉米油和大豆油;二醇,例如丙二醇;酯,例如油酸乙酯和月桂酸乙酯;琼脂;天然和合成磷脂,例如大豆和蛋黄磷脂、卵磷脂、氢化大豆卵磷脂、二肉豆蔻酰基卵磷脂、二棕榈酰基卵磷脂、二硬脂酰基卵磷脂、二油酰基卵磷脂、羟基化卵磷脂、溶血磷脂酰胆碱、心磷脂、鞘磷脂、磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、二硬脂酰磷脂酰乙醇胺(DSPE)及其聚乙二醇化酯如DSPE-PEG750和DSPE-PEG2000、磷脂酸、磷脂酰甘油以及磷脂酰丝氨酸。优选的商品级卵磷脂包括以商品名Phosal®或Phospholipon®获得的那些,并且包括Phosal 53MCT、Phosal 50PG、Phosal 75SA、Phospholipon 90H、Phospholipon 90G以及 Phospholipon 90NG;大豆-磷脂酰胆碱(SoyPC)和DSPE-PEG2000是特别优选的;缓冲剂,例如氢氧化镁和氢氧化铝;藻酸;无热原水;等渗盐水;林格氏液;乙醇和磷酸盐缓冲溶液,以及其他无毒的相容性润滑剂,例如十二烷基硫酸钠和硬脂酸镁,根据配方设计者的判断,着色剂、释放剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂、防腐剂以及抗氧化剂也可存在于组合物中。

[0890] 任一上述形式的上述组合物可用于治疗黑素瘤或本文所述的任何其他疾病或病况。有效量是指赋予治疗受试者治疗效果所需的活性化合物/药剂的量。如本领域技术人员所认识到的,有效剂量将根据所治疗疾病的类型、施用途径、赋形剂使用以及与其他治疗性治疗一起使用的可能性而变化。

[0891] 可以胃肠外、口服、鼻、直肠、局部或颊施用本发明的药物组合物。如本文所用,术

语“肠胃外”是指皮下、皮内、静脉内、肌内、关节内、动脉内、滑膜内、胸骨内、鞘内、病灶内或颅内注射,以及任何适当输注技术。

[0892] 无菌可注射组合物可以是无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的溶液或悬浮液。这种溶液包括但不限于1,3-丁二醇、甘露醇、水、林格氏液以及等渗氯化钠溶液。另外,固定油通常用作溶剂或悬浮介质(例如合成的甘油单酯或甘油二酯)。脂肪酸,例如但不限于油酸及其甘油酯衍生物,作为天然药学上可接受的油,例如但不限于橄榄油或蓖麻油,其聚氧乙烯化变体,可用于制备注射剂。这些油溶液或悬浮液也可含有长链醇稀释剂或分散剂,例如但不限于羧甲基纤维素或类似的分散剂。通常用于制备药学上可接受的固体、液体或其它剂型的其他常用的表面活性剂,例如但不限于Tween或Span或其他类似的乳化剂或生物利用度增强剂,也可用于配制目的。

[0893] 用于口服给药的组合物可以是任何口服可接受的剂型,包括胶囊、片剂、乳剂和水性悬浮液、分散体以及溶液。在片剂的情况下,常用的载体包括但不限于乳糖和玉米淀粉。通常还加入润滑剂,例如但不限于硬脂酸镁。对于胶囊形式的口服给药,有用的稀释剂包括但不限于乳糖和干玉米淀粉。当口服施用水性悬浮液或乳剂时,可将活性成分悬浮或溶解在与乳化剂或悬浮剂结合的油相中。如果需要,可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[0894] 根据所述发明的用于局部施用的药物组合物可以配制成溶液、软膏、乳膏、悬浮液、洗剂、粉末、糊剂、凝胶、喷雾剂、气雾剂或油。或者,局部制剂可以用活性成分浸渍的贴剂或敷料的形式,其可任选地包括一种或多种赋形剂或稀释剂。在一些优选的实施方案中,局部制剂包括会增强活性剂通过皮肤或其他受影响区域的吸收或渗透的材料。

[0895] 局部组合物含有安全有效量的皮肤病学上可接受的适合应用于皮肤的载体。“化妆品可接受的”或“皮肤病学上可接受的”组合物或组分是指适合用于与人皮肤接触而没有不适当的毒性、不相容性、不稳定性或过敏反应的组合物或组分。载体使活性剂和任选组分能够以适当的浓度递送至皮肤。因此载体可以充当稀释剂、分散剂、溶剂等,以确保活性材料以适当的浓度应用到所选靶标上并均匀分布在其上。载体可以是固体、半固体或液体。载体可以是洗剂、乳膏或凝胶的形式,特别是具有足够厚度或屈服点以防止活性物质沉淀的载体。载体可以是惰性的或具有皮肤病学益处。它还应该与本文所述的活性组分在物理和化学上相容,并且不应过度损害与组合物相关的稳定性、功效或其它使用益处。

[0896] 联合疗法

[0897] 在本文所述方法的一些实施方案中,药物组合物可进一步包括具有抗增殖活性的另外的化合物。具有抗增殖活性的另外的化合物可选自由以下组成的群组:抗增殖剂,包括表4中所示的那些。

[0898] 还应当理解,本发明的化合物和药物组合物可以配制并用于联合疗法中,即,化合物和药物组合物可以与一种或多种其他所需的治疗方法或医疗程序一起配制或同时施用,在一种或多种其他所需的治疗方法或医疗程序之前或之后配制或施用。在联合方案中使用的具体疗法(治疗方法或程序)组合将考虑所需治疗方法和/或程序的相容性以及期望实现的治疗效果。还应当理解,所采用的疗法可以对相同的病症实现期望的效果,或者它们可以实现不同的效果(例如,控制任何副作用)。

[0899] “抗增殖剂”是指任何抗增殖剂,包括表4中列出的那些抗增殖剂,其任何一种都可以与LXR激动剂联合使用以治疗本文所述的医学病况。抗增殖剂还包括有机-铂金衍生物、

萘醌和苯醌衍生物、大黄酸和其蒽醌衍生物。

[0900]

表 4		
烷化剂	白消安 达卡巴嗪 异环磷酰胺 六甲蜜胺 噻替哌 洛莫司汀 环磷酰胺	苯丁酸氮芥 甲基苄胂 六甲三聚氰胺 磷酸雌莫司汀 氮芥 链脲佐菌素 替莫唑胺 司莫司汀
铂药剂	螺铂 四铂 奥马铂 异丙铂 ZD-0473 (AnorMED) 奥沙利铂 卡铂	洛铂 (Aeterna) 赛特铂 (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) Sm-11355 (Sumitomo) Ap-5280 (Access) 顺铂
抗代谢物	胞苷 氟尿苷 2-氯脱氧腺苷 6-巯基嘌呤 6-硫鸟嘌呤 阿糖胞苷 2-氟脱氧胞苷 氨甲喋呤 雷替曲塞 氟达拉滨 雷替曲塞	三甲曲沙 脱氧柯福霉素 喷司他丁 羟基脲 地西他滨 (SuperGen) 氟达拉滨 (Bioenvision) 伊洛福芬 (MGI Pharma) DMDC (Hoffmann-La Roche) 乙炔基胞苷 (Taiho) 吉西他滨 卡培他滨
拓扑异构酶抑制剂	安吡啶 表柔比星 依托泊苷 替尼泊苷或米托蒽醌 7-乙基-10-羟基喜树碱	甲磺酸依喜替康 (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) 吉马替康 (Sigma-Tau) 二氟替康 (Beaufour-Ipsen) TAS-103 (Taiho)

[0901]

表 4		
	右雷佐生 (TopoTarget) 匹克生琼 (Novuspharma) 蝴蝶霉素类似物 (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma) 鲁比替康 (SuperGen) 伊立替康 (CPT-11) 拓扑替康	依沙芦星 (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang) KW-2170 (Kyowa Hakko) 羟基喜树碱 (SN-38)
抗肿瘤抗生素	戊柔比星 吡柔比星 伊达比星 正定苯酰肼 普卡霉素 泊非霉素 米托蒽醌 (诺消灵) 氨蒽非特	Azonafide 蒽吡唑 Oxantrazole 洛索蒽醌 MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals) 表柔比星 米托蒽醌 多柔比星
抗有丝分裂剂	秋水仙碱 长春碱 长春地辛 尾海兔素 10 (NCI) 利索新 (Fujisawa) 米伏布林 (Warner-Lambert) 西马多丁 (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) 埃博霉素 B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) 念珠藻素 52 (Eli Lilly) 长春氟宁 (Fabre) 阿里他汀 PE (Teikoku Hormone) BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexin (Protarga) SB 408075 (GlaxoSmithKline) 长春瑞滨 曲古抑菌素 A	E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics) IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTAMedica) ER-86526 (Eisai) 康普瑞汀 A4 (BMS) 异同源软海绵素-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) AZ10992 (Asahi) IDN-5109 (Indena) AVL B (Prescient NeuroPharma) 氮杂埃坡霉素 B (BMS) BNP-7787 (BioNumerik) CA-4 前药 (OXiGENE) 尾海兔素-10 (NIH) CA-4 (OXiGENE) 多西他赛 长春新碱 紫杉醇
芳香酶抑制剂	氨鲁米特 阿他美坦 (BioMedicines) 来曲唑 阿那曲唑	Ym-511 (Yamanouchi) 福美司坦 依西美坦

[0902]

表 4		
胸苷酸合酶抑制剂	培美曲塞 (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	洛拉曲塞 (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
DNA 拮抗剂	曲贝替定 (PharmaMar) 葡磷酰胺 (Baxter International) 白蛋白+ 32P (Isotope Solutions) thymectacin (NewBiotics)	依多曲肽 (Novartis) 马磷酰胺 (Baxter International) 阿帕齐醌 (Spectrum Pharmaceuticals) O6 苄基鸟嘌呤 (Paligent)
法尼基转移酶抑制剂	阿加来必 (NuOncology Labs) 洛那法尼 (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	替吡法尼 (Johnson & Johnson) 紫苏醇 (DOR BioPharma)
泵抑制剂	CBT-1 (CBA Pharma) 他立隆达 (Xenova) MS-209 (Schering AG)	唑啉达三盐酸盐 (Eli Lilly) 比立考达二柠檬酸盐 (Vertex)
组蛋白乙酰转移酶抑制剂	泰克地那林 (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	丁酸新戊酰基氧基甲酯 (Titan) 缩酚酸肽 (Fujisawa)
金属蛋白酶抑制剂	癌立消 (Aeterna Laboratories) 马马司他 (British Biotech)	CMT-3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
核糖核苷还原酶抑制剂	麦芽酚鎓 (Titan) Triapine (Vion)	替扎他滨 (Aventis) Didox (Molecules for Health)
TNF α 激动剂/拮抗剂	维如利金 (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	来那度胺 (Celgene)
内皮素 A 受体拮抗剂	阿曲生坦 (Abbott) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
视黄酸受体激动剂	芬维 A 胺 (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	阿利维 A 酸 (Ligand)
免疫调节剂	干扰素 Oncophage (Antigenics) GMK (Progenics) 腺癌疫苗 (Biomira) CTP-37 (AVI BioPharma) IRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Synchrovax 疫苗 (CTL Immuno) 黑色素瘤疫苗 (CTL Immuno)	Dexosome 疗法 (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) ISF-154 (Tragen) 癌症疫苗 (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) β -alethine (Dovetail)

[0903]

表 4		
	p21 RAS 疫苗 (GemVax) MAGE-A3 (GSK) 纳武单抗 (BMS) 阿巴西普 (BMS) 派姆单抗 (Merck)	CLL 疗法 (Vasogen) 伊匹单抗 (BMS), CM-10 (cCam Biotherapeutics) MPDL3280A (Genentech)
激素和抗激素药剂	雌激素 结合雌激素 乙炔雌二醇 氯烯雌醚 Idenestrol 己酸羟孕酮 甲羟孕酮 睾酮 丙酸睾酮; 氟甲睾酮 甲睾酮 己烯雌酚 甲地孕酮 比卡鲁胺 氟他米特 尼鲁米特	地塞米松 强的松 甲基强的松龙 泼尼松龙 氨鲁米特 亮丙瑞林 奥曲肽 米托坦 P-04 (Novogen) 2-甲氧基雌二醇 (EntreMed) 阿佐昔芬 (Eli Lilly) 它莫西芬 托瑞米芬 (toremifene) 戈舍瑞林 亮丙瑞林 (Leuporelin) 比卡鲁胺
光动力药剂	他拉泊芬 (Light Sciences) Theralux (Theratechnologies) 莫特沙芬钆 (Pharmacyclics)	钆-细菌脱镁叶绿酸 (Ycda) 德克萨卟啉钆 (Pharmacyclics) 金丝桃素
激酶抑制剂	伊马替尼 (Novartis) 来氟米特 (Sugen/Pharmacia) ZD1839 (AstraZeneca) 埃罗替尼 (Oncogene Science) 卡奈替尼 (Pfizer) 角鲨胺 (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) 瓦他拉尼碱 (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) 曲妥珠单抗 (Genentech) OSI-774 (Tarceva™) CI-1033 (Pfizer) SU11248 (Pharmacia)	EKB-569 (Wyeth) Kahalide F (PharmaMar) CEP-701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) 苯妥帝尔 (Novogen) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone) 酪氨酸磷酸化抑制剂 吉非替尼 (Iressa) PTK787 (Novartis) EMD 72000 (Merck)

[0904]

表 4		
	RH3 (York Medical) 染料木素 根萮柄菌醇 Met-MAb (Roche)	大黄素 根萮柄菌醇 维罗非尼 (B-Raf 酶抑制剂, Daiichi Sankyo)
SR-27897 (CCK A 抑制剂, Sanofi-Synthelabo)	高三尖杉酯碱 (细胞凋亡催化剂, ChemGenex)	BCX-1777 (PNP 抑制剂, BioCryst)
托拉地新 (环 AMP 激动剂, Ribapharm)	豹蛙酶 (核糖核酸酶刺激剂, Alfacell)	加柔比星 (RNA 合成抑制剂, Dong-A)
alvocidib (CDK 抑制剂, Aventis)	替拉扎明 (还原剂, SRI International)	N-乙酰半胱氨酸 (还原剂, Zambon)
CV-247 (COX-2 抑制剂, Ivy Medical)	R-氟比洛芬 (NF- κ B 抑制剂, Encore)	3CPA (NF- κ B 抑制剂, Active Biotech)
P54 (COX-2 抑制剂, Phytopharm)	西奥骨化醇 (维生素 D 受体激动剂, Leo)	131-I-TM-601 (DNA 拮抗剂, TransMolecular)
CapCell™ (CYP450 刺激剂, Bavarian Nordic)	依洛尼塞 (ODC 抑制剂, ILEX Oncology)	米诺膦酸 (破骨细胞抑制剂, Yamanouchi)
GCS-100 (gal3 拮抗剂, GlycoGenesys)	Indisulam (p53 刺激剂, Eisai)	阿普利迪尼 (aplidine) (PPT 抑制剂, PharmaMar)
G17DT 免疫原 (胃泌素抑制剂, Aphton)	吉妥珠单抗 (CD33 抗体, Wyeth Ayerst)	PG2 (造血增强剂, Pharmagenesis)
乙丙昔罗 (氧合器, Allos Therapeutics)	Immunol™ (三氯生口服灌洗剂, Endo)	三乙酰尿苷 (尿苷前药, Wellstat)
PI-88 (乙酰肝素酶抑制剂, Progen)	SN-4071 (肉瘤药剂, Signature BioScience)	TransMID-107™ (免疫毒素, KS Biomedix)
替米利芬 (组胺拮抗剂, YM BioSciences)	PCK-3145 (细胞凋亡催化剂, Procyon)	多拉达唑 (细胞凋亡催化剂, Pola)
组胺 (组胺 H2 受体激动剂, Maxim)	CHS-828 (细胞毒剂, Leo)	反式-视黄酸 (分化剂, NIH)
噻唑羧胺核苷 (IMPDH 抑制剂, Ribapharm)	MX6 (细胞凋亡催化剂, MAXIA)	Apomine (细胞凋亡催化剂, ILEX Oncology)
西仑吉肽 (整合素拮抗剂, Merck KGaA)	Urocidin (细胞凋亡催化剂, Bioniche)	Ro-31-7453 (细胞凋亡催化剂, La Roche)
SR-31747 (IL-1 拮抗剂, Sanofi-Synthelabo)	Brostallicin (细胞凋亡催化剂, Pharmacia)	β -拉帕醌
CCI-779 (mTOR 激酶抑制剂, Wyeth)		白树毒素
依昔舒林 (PDE V 抑制剂, Cell Pathways)		咖啡醇
CP-461 (PDE V 抑制剂, Cell Pathways)		咖啡豆醇
AG-2037 (GART 抑制剂, Pfizer)		咖啡酸
WX-UK1 (纤溶酶原激活物抑制剂, Willex)		酪氨酸磷酸化抑制剂 AG
PBI-1402 (PMN 刺激剂, ProMetic LifeSciences)		PD-1 抑制剂
硼替佐米 (蛋白酶体抑制剂, Millennium)		CTLA-4 抑制剂
SRL-172 (T 细胞刺激剂, SR Pharma)		索拉非尼
TLK-286 (谷胱甘肽 S-转移酶抑制剂, Telik)		BRAF 抑制剂
PT-100 (生长因子激动剂, Point Therapeutics)		
米哌妥林 (PKC 抑制剂, Novartis)		
苔藓抑素-1 (PKC 刺激剂, GPC)		

[0905]

表 4	
Biotech)	
CDA-II (细胞凋亡催化剂, Everlife)	
SDX-101 (细胞凋亡催化剂, Salmedix)	
利妥昔单抗 (CD20 抗体, Genentech)	
卡莫司汀	
米托蒽醌	
博来霉素	
苦艾素	
大黄根酸	
氧化铯	
BRAF 抑制剂,	
PDL1 抑制剂	
MEK 抑制剂	
贝伐单抗	
血管生成抑制剂	
达拉菲尼	
雷莫芦单抗	
格伦巴图木单抗	
ANG1005	
	Rindopepimut
	维多汀
	ANG4043

[0906] 实施例

[0907] 一般方法

[0908] 动物实验

[0909] 所有小鼠研究均在洛克菲勒大学根据机构动物护理和使用委员会批准的方案进行。从Jackson Laboratory获得C57BL/6小鼠。对于测试LXR激动剂对肿瘤生长的影响的实验,给小鼠分配对照食物或补充有50或100mg/kg/天的化合物682 (Sigma-Aldrich) 或化合物705 (Rgenix, Inc.) 的食物,如所指示的。对于组合药物方案,给小鼠喂食化合物705补充的食物,并用10mg/kg的抗PD-1抗体(克隆号RMP1-14BioXcell) 进行共同处理,其中,从肿瘤注射当天开始,每三天腹膜内注射一次,总计三次剂量。所有药物配制饮食均由Research Diets制备。

[0910] 肿瘤生长测定

[0911] 所有小鼠研究均在洛克菲勒大学根据机构动物护理和使用委员会批准的方案进行。从Jackson Laboratory获得C57BL/6 (WT) 和Pmel (B6.Cg-Thy1^a/Cy Tg (TeraTcrb) 8Rest/J 小鼠。为了确定LXR激动剂对体内原发性肿瘤生长的影响,给小鼠注射 5×10^4 个B16F10 黑素瘤细胞。对于所有肿瘤生长实验,将细胞(悬浮于50ml PBS中) 与基质胶(356231, BD Biosciences, 贝德福德, 马萨诸塞州) 以1:1混合,并皮下注射到6-8周龄的性别匹配的小鼠的下侧腹。在形成肿瘤后,将小鼠分配到如下所述的下列治疗组。所有药物配制饮食均由Research Diets制备。在指定的天数后,分离外周血或肿瘤以获得肿瘤浸润淋巴细胞用于流式细胞术分析,如下所述。

[0912] 分离肿瘤浸润淋巴细胞以用于流式细胞术分析

[0913] 在指定日,从安乐死的小鼠中分离肿瘤,并用手术刀切碎成小片(约1mm²),然后酶促解离。通过将切碎的肿瘤片段在37℃下在补充有2%FBS、胶原酶8、DnaseI、Hepes 以及丙

酮酸钠的HBSS中孵育30至45分钟同时以80RPM摇动来实现酶促解离。酶促解离后,使用30/70%Percoll梯度 (GE Healthcare Life Sciences) 纯化淋巴细胞,然后通过40uM过滤器 (Corning Inc) 过滤以获得淋巴细胞的单细胞悬浮液。将细胞与抗 CD16/32抗体 (FC阻断) 一起孵育10分钟。然后用指定的抗体将细胞染色:抗CD45 (克隆号104)、抗Gr1 (克隆号R86-8C5)、抗CD11b (克隆号M1/70)、抗Ly6G (克隆号1A8)、抗Ly6C (克隆号AL21)、抗TCR β (克隆号H57-597)、抗CD8 (克隆号53-6.7)、抗CD4 (克隆号RM4-5)、抗IFN γ (克隆号XMG1.2)、抗颗粒酶-B (克隆号16G6)。染色后,随后使用LSRII流式细胞仪 (BD Biosciences) 通过流式细胞术分析细胞。使用 FlowJo 软件分析数据。为了评估细胞内T细胞活化标记物 (例如,IFN γ 和颗粒酶-B),使用细胞内固定和透化染色试剂盒 (BD bioscience) 处理已经在染色程序中使用 PMA (Sigma)、离子霉素 (Sigma) 以及布雷菲德菌素A离体再刺激2.5小时的分离的淋巴细胞。

[0914] 从脾脏分离淋巴细胞以用于流式细胞术分析

[0915] 在指定日,从安乐死的小鼠中分离脾脏,机械解离并用RBC裂解缓冲液 (Sigma) 处理,然后通过40uM过滤器 (Corning Inc) 过滤以获得淋巴细胞的单细胞悬浮液。然后用指定的抗体将细胞染色:抗CD45 (克隆号104)、抗Gr1 (克隆号R86-8C5)、抗 CD11b (克隆号M1/70)、抗Ly6G (克隆号1A8)、抗Ly6C (克隆号AL21)。染色后,随后使用LSRII流式细胞仪 (BD Biosciences) 通过流式细胞术分析细胞。使用FlowJo 软件分析数据。

[0916] 从循环血液分离淋巴细胞以用于流式细胞术分析

[0917] 在指定日,从小鼠抽取血液并用RBC裂解缓冲液 (Sigma) 处理,然后通过40uM 过滤器 (Corning Inc) 过滤以获得淋巴细胞的单细胞悬浮液。然后用指定的抗体将细胞染色:抗CD45 (克隆号104)、抗Gr1 (克隆号R86-8C5)、抗CD11b (克隆号M1/70)、抗Ly6G (克隆号1A8)、抗Ly6C (克隆号AL21)。染色后,随后使用LSRII流式细胞仪 (BD Biosciences) 通过流式细胞术分析细胞。使用FlowJo软件分析数据。

[0918] 免疫组织化学

[0919] 对于MDSC定量研究,用针对Gr1的抗体 (1:1000;BioXcell) 将冷冻的肿瘤切片 (未固定) 染色。使用Alexa Fluor染料缀合的二抗检测Gr1一抗。用DAPI将切片复染并用ProLong Gold抗淬灭剂 (P36930, Invitrogen) 封片。然后使用共聚焦显微镜 (TCS SP5, Leica Microsystems) 获得图像。然后使用ImageJ软件进行Gr1+细胞定量。

[0920] T-细胞抑制测定

[0921] 根据制造商的方案,使用MACS CD8+T细胞分离试剂盒 (Miltenyi Biotech) 从来自小鼠脾脏的单细胞悬浮液中纯化CD8+细胞。然后用细胞示踪试剂 (BV) 标记细胞。将标记的CD8+T-细胞铺板于涂有1mg/ml抗CD3和抗CD28珠粒 (用于T细胞扩增和活化的Dynabeads® 小鼠T-活化剂CD3/CD28; Gibco) 的96孔板上。然后根据制造商的方案将重组IL-2 (Gibco) 加入孔中。然后根据制造商的方案使用MACS髓源性抑制细胞分离试剂盒 (Miltenyi Biotech) 分离MDSC,随后以指定的MDSC:T细胞比例加入。将细胞在37℃下孵育24至36小时。通过流式细胞术评估对用稀释的BV染料进行的 IFN γ 染色呈阳性的T细胞百分比来测量T细胞活化。

[0922] MDSC染色

[0923] 使用来自患有黑素瘤的患者或健康供体的BD Vacutainer CPT管 (BD pharmingen) 收集血液并冷冻保存以用于回顾性分析。在Cyto-Chex (Streck)、Vacutainer

CPT或标准肝素真空采血管中从患者和健康供体收集样品以用于比较分析。用2mL FACS缓冲液（含有2%牛血清白蛋白和0.05mmol/L EDTA的PBS）洗涤来自患有黑素瘤的患者或健康供体的外周血单核细胞（PBMC； 5×10^5 ）。然后在4℃下加入以下抗体30分钟：谱系（CD3/CD16/CD19/CD20/CD56）Cocktail FITC（BD Pharmingen）、CD14-PerCP Cy5.5、CD11b-APC Cy7、CD33-PECy7（BD Pharmingen）以及HLA-DR-ECD（Beckman Coulter）。同种型对照包括合适的荧光染料缀合的小鼠IgG1、IgG 1k、IgG2a或IgG2b k（BD Pharmingen；Beckman Coulter；R&D Systems）。在染色（BD Pharmingen）后，在BD Phosflow Lyse/Fix中将全血样品裂解10分钟。使用具有FACS Diva软件的LSR Fortessa（BD Biosciences）检测染色细胞。使用FlowJo（TreeStar）进行分析。如所述定量m-MDSC。简而言之，从FlowJo输出表达CD14⁺CD11b⁺的活的单谱系阴性的（Lin⁻；CD3、CD16、CD19、CD20以及CD56）细胞群中HLA-DR的比例值，并使用R软件编写的代码进行分析以推导CV、标准偏差（SD；σ）和几何平均荧光强度（GMFI）的比。使用基于来自健康供体的CD14⁺CD11b⁺细胞中第99百分位CVHLA-DR的列线图得到在CD14⁺CD11b⁺细胞中定义为%HLA-DR^低的% m-MDSC频率。使用下式估计外周血中m-MDSC的绝对数量（/mL）：（% m-MDSC）x（来自同一日全血细胞计数的单核细胞数量（/μL））。

[0924] MDSC丰度测定

[0925] 根据制造商的方案，使用MACS髓源性抑制细胞分离试剂盒（Miltenyi Biotech）从所示的携带肿瘤的野生型或ApoE^{-/-}小鼠的脾脏中分离MDSC。然后在补充有10%FBS和化合物705（以指定浓度溶解于2%DMSO）或对照（2%DMSO）的RPMI（Sigma）中孵育MDSC，随后在37℃下孵育指定的时间。通过使用碘化丙啶染色定量活细胞的百分比来评估丰度。

[0926] 实施例1.用化合物682处理肿瘤

[0927] 在肿瘤细胞注射后，每两天触诊动物的肿瘤形成。在检测到测量体积为5至10mm³的肿瘤后，给小鼠随机分配对照饮食处理或补充GW3965的饮食（100mg/kg/天；Sigma-Aldrich）。使用数显卡尺测量肿瘤尺寸，并将肿瘤体积计算为（小直径）² ×（大直径）/2。在第12至14天分离肿瘤以用于肿瘤浸润淋巴细胞的流式细胞术分析。

[0928] 如图1A-1E所示，用LXR激动剂化合物682处理减少了B16F10黑素瘤中肿瘤浸润的髓源性抑制细胞（MDSC）的数量。此外，如图2A-2C所示，用LXR激动剂化合物682处理增加了B16F10黑素瘤中肿瘤浸润的活化CD8⁺T细胞的数量。

[0929] 实施例2.用化合物705处理肿瘤

[0930] 在肿瘤细胞注射后，每两天触诊动物的肿瘤形成。在检测到测量体积为5至10mm³的肿瘤后，将小鼠随机分配以接受100μL每日腹膜内注射媒介物对照（5%乙醇/95%玉米油）或化合物705（2mg溶于媒介物对照；Rgenix）。使用数显卡尺测量肿瘤尺寸，并将肿瘤体积计算为（小直径）² ×（大直径）/2。在第12至14天分离肿瘤以用于肿瘤浸润淋巴细胞的流式细胞术分析。

[0931] 如图3A-3C所示，用LXR激动剂化合物705治疗减少了B16F10黑素瘤中粒细胞型MDSC（G-MDSC）以及单核细胞型MDSC（m-MDSC）的数量。此外，如图4A和4B所示，用化合物705处理减少了体外MDSC的丰度并逆转MDSC介导的CD8⁺T细胞抑制。

[0932] 实施例3.用化合物705+抗-PD1抗体处理肿瘤

[0933] 在肿瘤细胞注射后，从肿瘤注射日开始用抗PD-1抗体以10mg/kg的剂量（克隆号RMP1-14；BioXcell），每3天通过腹膜内（I.P.）注射一次，总计三次剂量处理动物。在检测到

测量体积为5至10mm³的肿瘤后,将小鼠随机分配以接受对照饮食处理或补充化合物705的饮食(50mg/kg/天;Rgenix)。使用数字卡尺测量肿瘤尺寸,并将肿瘤体积计算为(小直径)²X(大直径)/2。在第12至14天分离肿瘤以用于肿瘤浸润淋巴细胞的流式细胞术分析。

[0934] 如图5A和5B所示,用化合物705治疗增强了用抗PD-1抗体疗法诱导的抗肿瘤T 细胞应答。

[0935] 实施例4. 化合物705+T细胞过继转移

[0936] 在肿瘤细胞注射后,每两天测量肿瘤体积。在肿瘤体积测量为90至100mm³(第6 至7天)后,给小鼠随机分配对照饮食处理或补充化合物705的饮食(50mg/kg/天; Rgenix)。第二天,将来自Pmel小鼠的2×10⁶个CD8+T细胞通过眶后注射过继转移到对照和化合物705处理的小鼠中。为了分离CD8+T细胞,从6至8周龄的Pmel小鼠获得脾脏和淋巴结。通过机械解离然后通过70uM过滤器(Corning Inc)过滤获得单细胞悬浮液。然后根据制造商的方案使用MACS CD8+T细胞分离试剂盒(Miltenyi Biotec) 从悬浮液中纯化CD8+T细胞。将CD8+T细胞重悬于100uL PBS中以准备过继转移。对于存活分析,当总肿瘤负荷超过1,500mm³体积时,对小鼠实施安乐死。

[0937] 如图6所示,用化合物705治疗增强了过继转移的CD8+T细胞的抗肿瘤活性,该 CD8+T细胞是靶向黑素瘤的。

[0938] 实施例5. 在ApoE缺陷小鼠中用化合物682处理肿瘤

[0939] 将缺乏ApoE的B16F10细胞(通过shRNA而使ApoE缺乏)皮下注射到ApoE缺陷小鼠中。在肿瘤生长至体积为5至10mm³后,给小鼠喂食对照食物或补充有GW3965 (100mg/kg)的食物。n=8。

[0940] 如图7A-C所示,LXR激动剂对肿瘤浸润的MDSC的影响需要ApoE。

[0941] 实施例6. 测定缺乏ApoE、LRP8或LXRα/β的小鼠中MDSC的基线水平

[0942] 如上所述,使用流式细胞术测定缺乏ApoE、LRP8或LXRα/β的小鼠中MDSC的水平。

[0943] 如图8A-8F所示,缺乏ApoE、LRP8或LXRα/β的小鼠的全身性MDSC的基线数较高。

[0944] 实施例7. 确定缺乏ApoE的MDSC对CD8+T细胞活化的影响

[0945] 如上所述,以1:3或1:1的MDSC与CD8+T细胞比例,将CD8+T细胞在体外与从ApoE缺陷小鼠分离的MDSC共同培养24小时后,测定CD8+T细胞的活化(总CD8+ 群体的CD8+IFNγ+BV-细胞的百分比)。n=4。

[0946] 如图9所示,缺乏ApoE的MDSC在体外抑制CD8+T细胞的活化。

[0947] 实施例8. 用LXR激动剂处理缺乏ApoE的MDSC

[0948] 如上所述测量用化合物705或对照(DMSO)处理4小时后的野生型和缺乏ApoE 的MDSC的丰度。n=4。

[0949] 如图10A和10B所示,缺乏ApoE的MDSC在体外表现出增强的丰度并且对LXR 激动剂介导的细胞死亡具有抗性。

[0950] 实施例9. 测定ApoE缺乏对小鼠肿瘤生长和MDSC水平的影响

[0951] 将B16F10细胞皮下注射到C57BL/6小鼠或将通过shRNA缺乏ApoE的B16F10细胞注射到ApoE缺陷小鼠中。n=5。如上所述测量肿瘤生长和MDSC水平。

[0952] 如图11A-11C所示,ApoE缺乏导致携带B16F10肿瘤的小鼠中肿瘤生长加速和循环MDSC(circulating MDSCs)增加。

[0953] 实施例10.LRP1表达和对LXR激动剂的应答之间的相关性

[0954] 在以下细胞系中测定基因表达:MeWo、A375、HT-144、SK-Mel2、SK-Mel 334_2、SK-Mel 239。对于ApoE分析,使用以下细胞系:MeWo、A375、HT-144、SK-Mel2、SK-Mel 334_2。使用总RNA纯化试剂盒(17200,Norgen,索罗尔德,加拿大)从全细胞裂解物中提取RNA。使用Verso cDNA合成试剂盒(AB1453B,Invitrogen)将600ng 总RNA逆转录成cDNA,然后将6ng所得cDNA与SYBR绿色PCR预混液(4385617, Life Technology)和适当的引物混合。每个反应一式四份进行,并通过使用ABI Step One Plus PCR系统(Applied Biosystems)进行实时PCR扩增来定量mRNA表达。GAPDH 用作归一化的内源性对照,并通过归一化为MeWo细胞分析相对表达水平。

[0955] 使用下列qRT-PCR引物:

[0956] LRP1正向:5'-TTTAACAGCACCGAGTACCAG-3'

[0957] LRP1反向:5'-CAGGCAGATGTCAGAGCAG-3'

[0958] 对于相关性分析,从Pencheva等人,《细胞(Cell)》2014年获得与基因相关的实验终点的肿瘤生长抑制数据,如所述进行基因表达分析。

[0959] 如图12所示,肿瘤中的LRP1基因的表达与对LXR激动剂的应答相关。

[0960] 其他实施方案

[0961] 本申请中引用的所有文献和类似材料,包括但不限于专利、专利申请、文章、书籍、论文以及网页,无论这些文献和类似材料的形式如何,都通过引用整体明确地并入。如果并入的文献和类似材料中的一个或多个与本申请不同或相矛盾,包括但不限于定义的术语、术语用法、所描述的技术等,则以本申请为准。

[0962] 虽然已经结合各种实施方案和实施例描述了方法,但是并不意味着方法限于这些实施方案或实施例。相反,如本领域技术人员将理解的,本公开包含各种替代、修改以及等同物。

[0963] 虽然已经参考特定的说明性实施方案具体示出和描述了方法,但是应该理解,在不脱离本公开的精神和范围的情况下,可以在形式和细节上进行各种改变。因此,旨在要求保护落入本公开的范围和精神内的所有实施方案及其等同物。本公开的方法、系统以及测定的权利要求、描述以及图表不应被解读为限于所描述的元素顺序,除非声明该效果。

肿瘤浸润的MDSC
B16F10 +/- GW3965

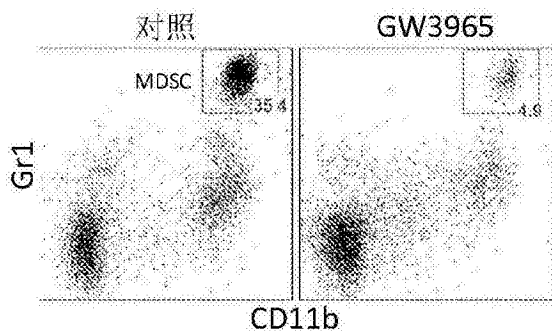


图1A

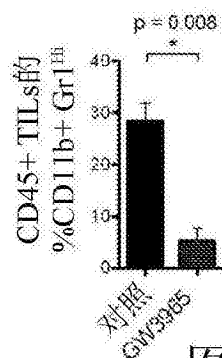


图1B

肿瘤浸润的MDSC (Gr1+细胞)
免疫组织化学
B16F10 +/- GW3965

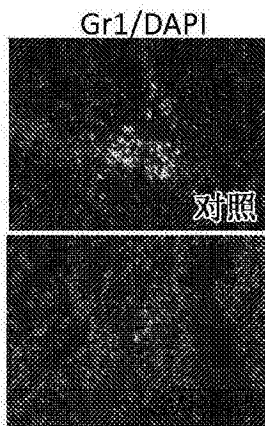


图1C

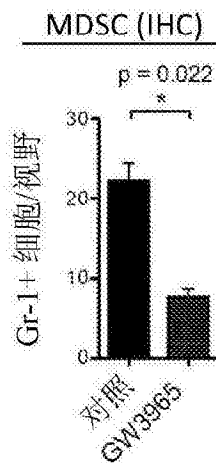


图1D

抗肿瘤活性和MDSC减少之间的相关性

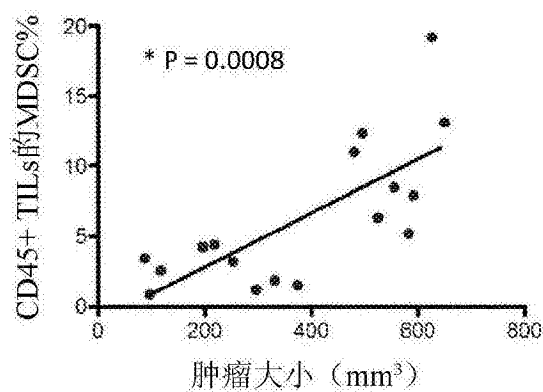


图1E

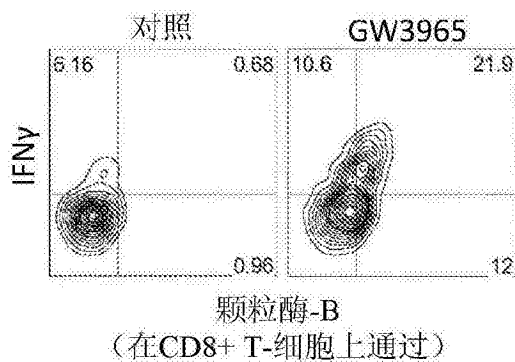
活化的肿瘤浸润的CD8+ T细胞
B16F10 +/- GW3965

图2A

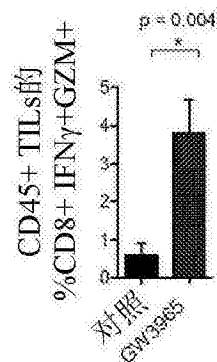


图2B

T细胞活化与MDSC减少相关

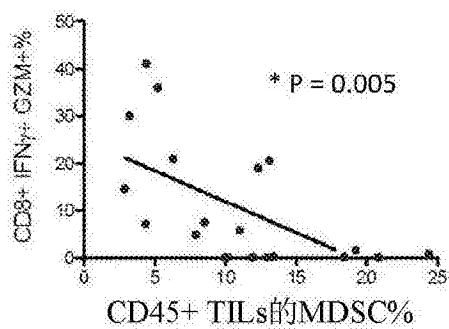


图2C

肿瘤浸润的G-MDSCs (Ly6G+) 和M-MDSCs (Ly6C+)
B16F10 +/- RGX-104

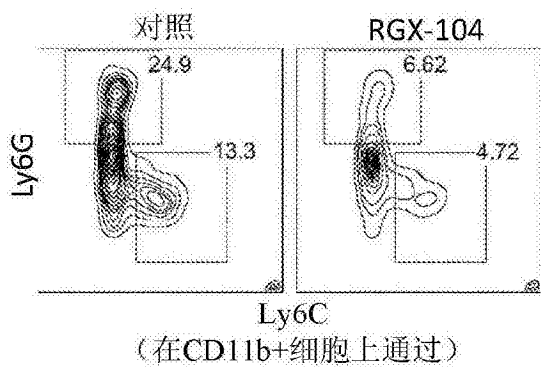


图3A

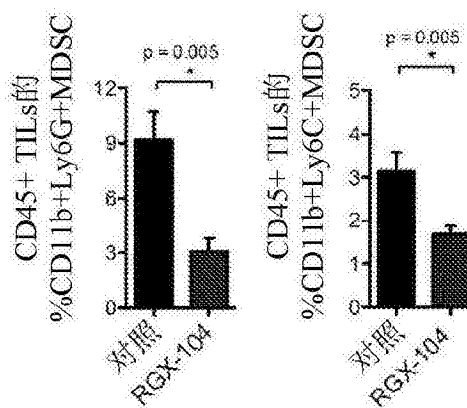


图3B

循环MDSC
B16F10 +/- RGX-104

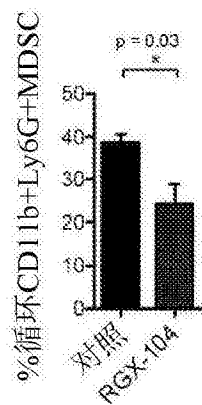


图3C

体外共同培养中T细胞的MDSC介导的抑制

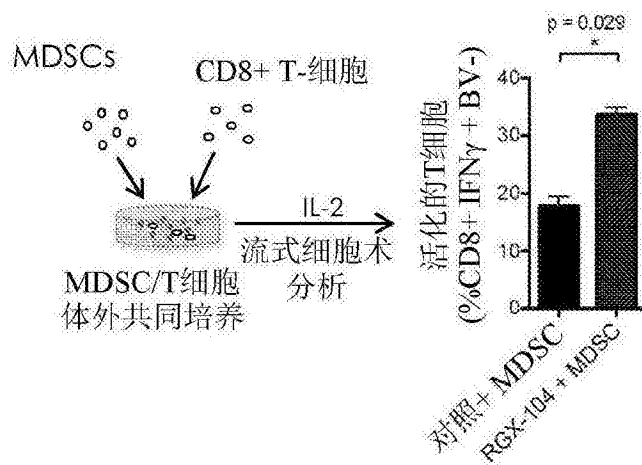


图4A

体外MDSC存活

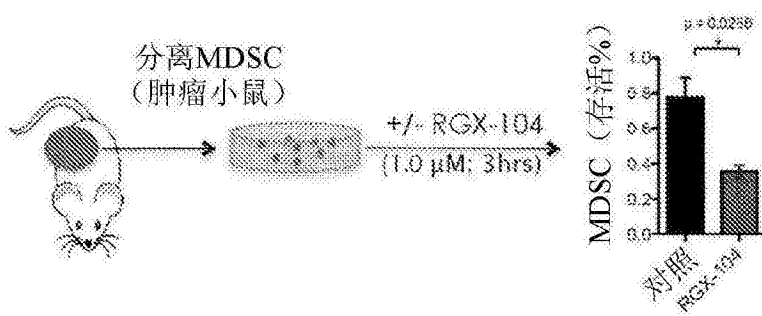


图4B

RGX-104增强了抗-PD-1诱导的T细胞应答

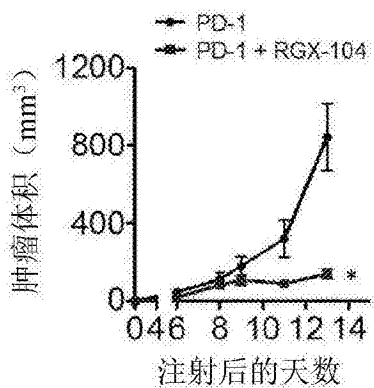


图5A

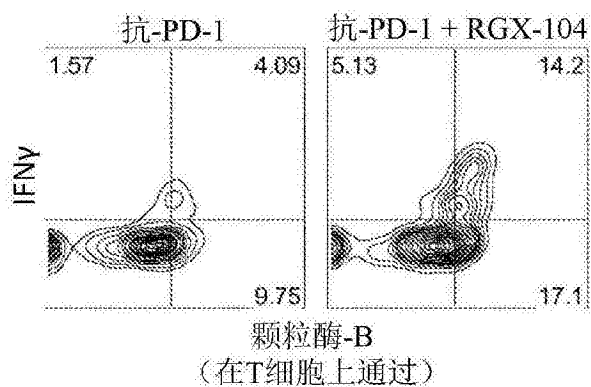


图5B

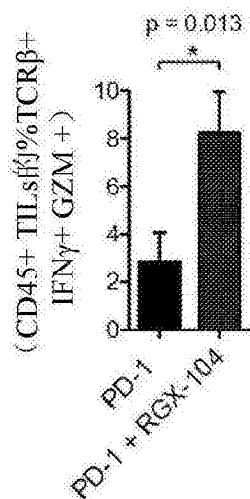


图5C

RGX-104增强B16F10中黑色素瘤靶向CD8+ T细胞
(pmel CD8 +细胞) 过继性T细胞转移的功效

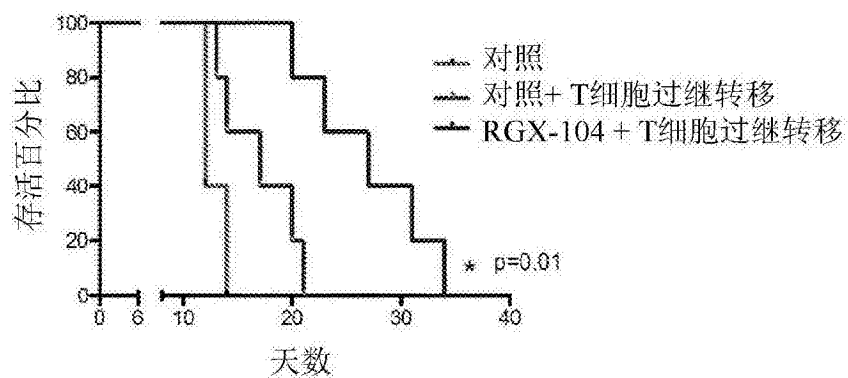


图6

野生型小鼠+/- GW3965中
的B16F10肿瘤生长

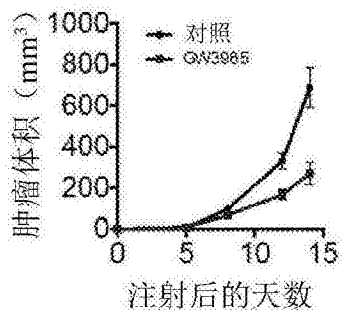


图7A

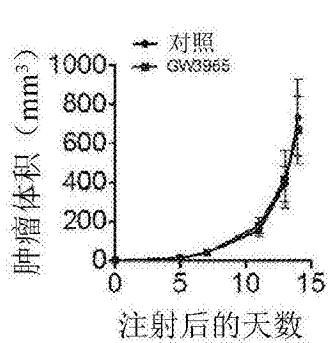
ApoE^{-/-}小鼠+/- GW3965中ApoE-缺乏的B16F10

图7B

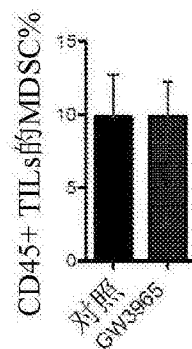


图7C

ApoE缺陷小鼠具有更高的全身性MDSC水平

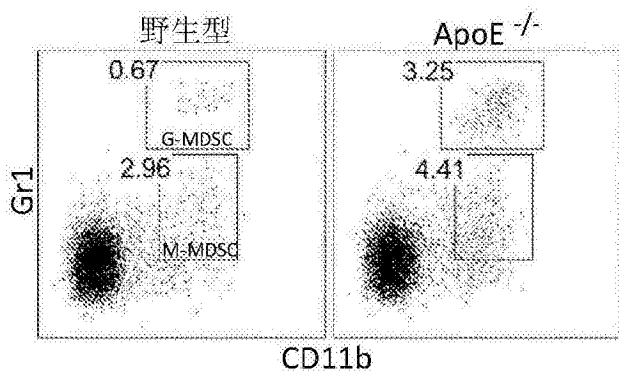


图8A

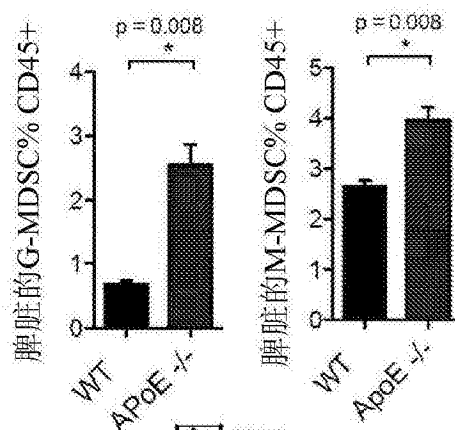


图8B

LRP8缺陷小鼠具有更高的全身性MDSC水平

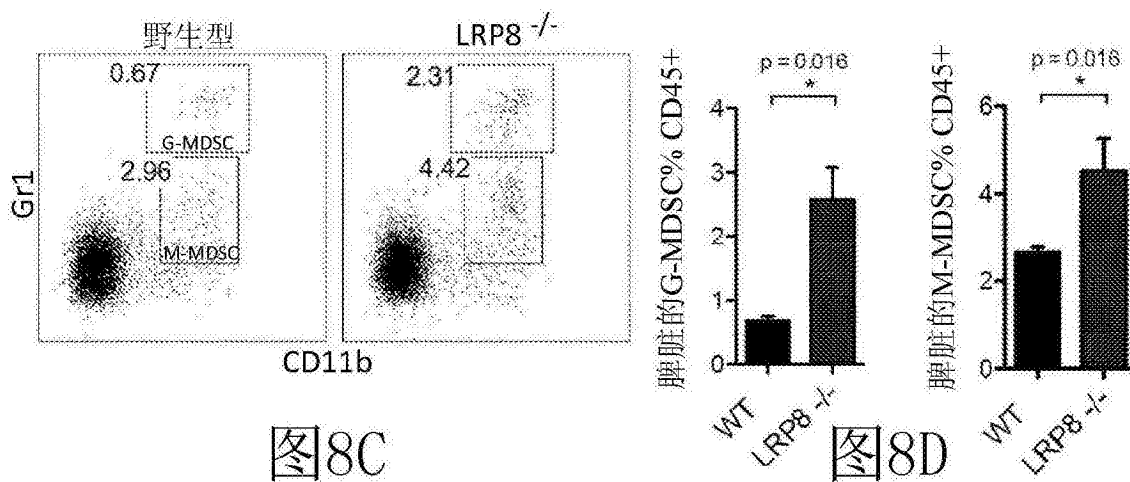


图8C

图8D

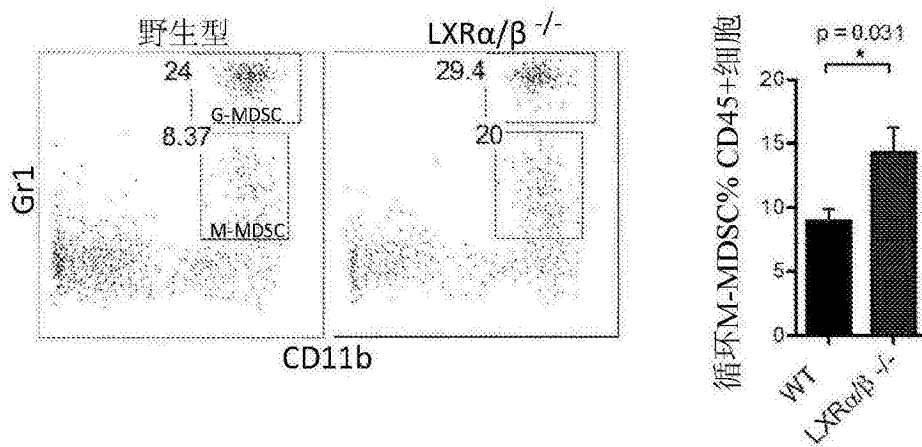
LXR α/β 缺陷小鼠具有更高的全身性MDSC水平

图8E

图8F

缺乏ApoE的MDSC在体外功能性抑制T细胞活化

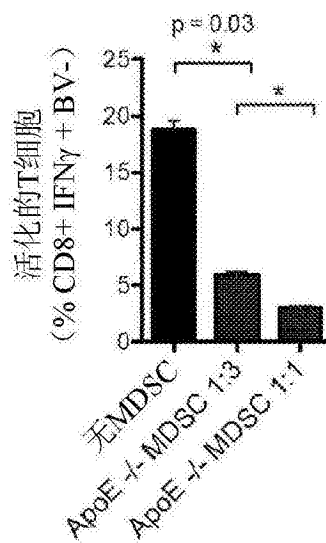


图9

ApoE缺陷的MDSC在体外表现出增强的存活并且对LXR激动剂具有耐受性

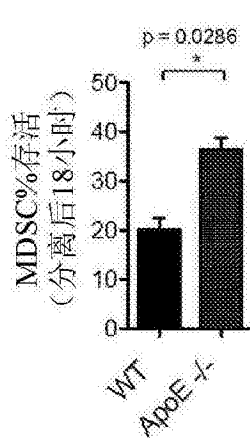


图10A

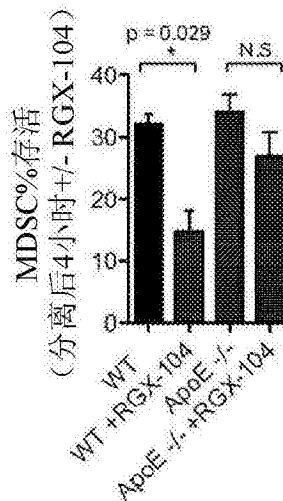


图10B

野生型 (ApoE WT) 与 ApoE 缺陷 (ApoE^{-/-})
小鼠中的 B16F10 肿瘤生长

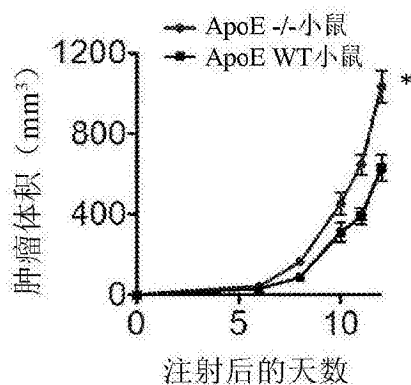


图11A

携带 B16F10 肿瘤的小鼠中的循环 MDSC
(野生型与 ApoE 缺陷小鼠)

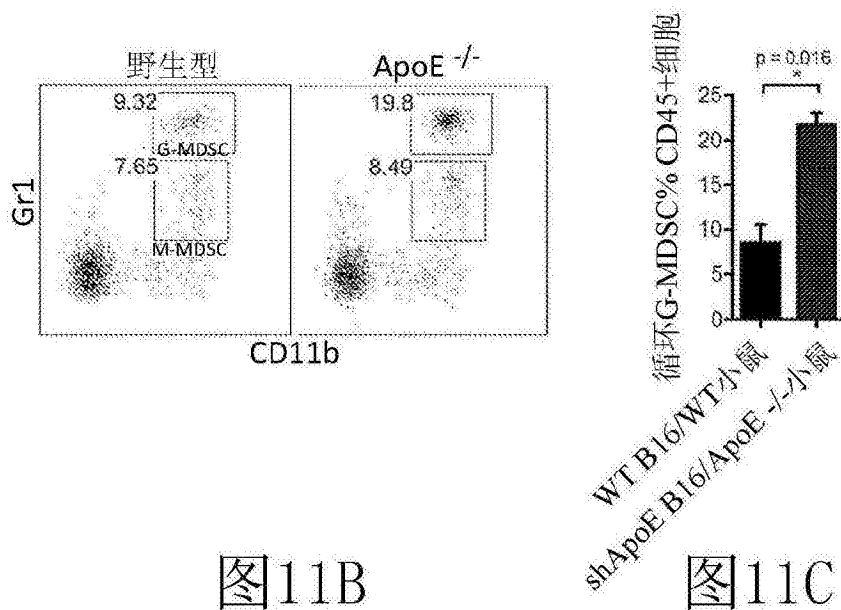


图11B

图11C

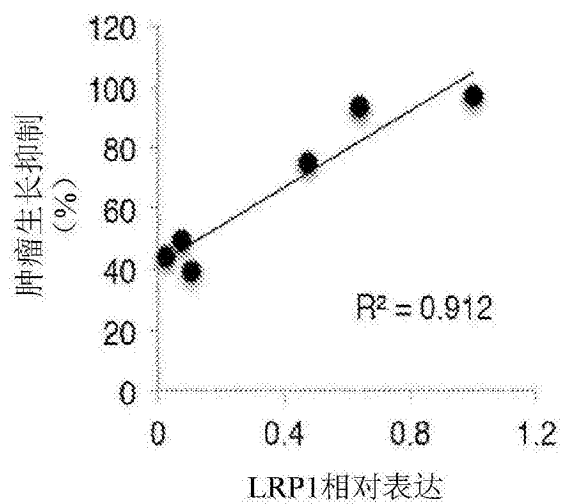


图12