(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119968357 A
(43)申请公布日 2025.05.09

(21)申请号 202380069805.9
(22)申请日 2023.08.07
(30)优先权数据
63/370,753 2022.08.08 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2023/071789 2023.08.07
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/036112 EN 2024.02.15
(71)申请人 速通医疗公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 詹森·兰德尔·哈里斯
吉尔·梅利莎·巴塞
布莱恩·安德鲁·斯特恩斯
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 罗群 武晶晶
(51)Int.Cl.
C07D 205/04(2006.01)
A61K 31/397(2006.01)
A61K 31/4427(2006.01)
A61K 31/501(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)
C07D 401/12(2006.01)
C07D 403/12(2006.01)

权利要求书7页 说明书38页

(54)发明名称

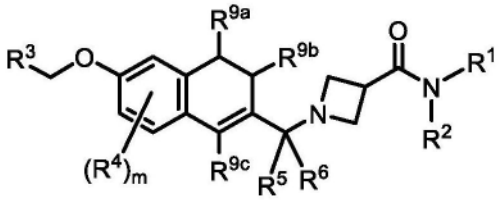
酰胺前药及其用途

(57)摘要

本文描述了酰胺前药、制备此类化合物的方法、包含此类化合物的药物组合物和药物以及使用此类化合物治疗CNS疾病或病症的方法。

CN 119968357 A

1.一种式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:



式(I);

其中:

R^1选自氢、-OR^7、-NR^7R^8、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、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基,其中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、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_3-C_6环烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;

R^2选自-NR^7R^8、C_2-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基,其中C_2-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;或R^1与R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})以及-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;

R^3选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代;

每个R^4独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})、-C(O)OR^{10}、-OC(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)OR^{13}、-N(R^{12})S(O)$_2R^{13}$、-C(O)R^{13}、-S(O)R^{13}、-OC(O)R^{13}、-C(O)N(R^{10})(R^{11})、-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{13}、-S(O)$_2R^{13}$、-S(O)$_2$N(R^{10})(R^{11})-、-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})、-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})、-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}、-CH_2S(O)$_2R^{13}$和-CH_2S(O)$_2$N(R^{10})(R^{11}),其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代;

R^5和R^6独立地选自氢和C_1-C_6烷基;

每个R^7和每个R^8独立地选自氢和C_1-C_6烷基;

R^{9a}和R^{9b}独立地选自氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})(R^{11}),其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代;

R^{9c}选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})(R^{11}),其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-

$N(R^{10})(R^{11})$和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代；

每个R^{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、-C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基和-C_{1-6}烷基-C_{1-9}杂芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、-C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基和-C_{1-6}烷基-C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基中的一个、两个或三个基团取代；

每个R^{11}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

每个R^{12}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

每个R^{13}是独立地选择的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基中的一个、两个或三个基团取代；并且

m为0、1、2或3。

2.根据权利要求1所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^5和R^6为氢。

3.根据权利要求1或权利要求2所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^{9a}和R^{9b}独立地选自氢和C_{1-6}烷基。

4.根据权利要求1-3中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^{9a}和R^{9b}为氢。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^{9c}为C_{1-6}烷基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

6.根据权利要求1-5中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^{9c}为未取代的C_{1-6}烷基。

7.根据权利要求1-6中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^{9c}为-CH_3。

8.根据权利要求1-7中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

9.根据权利要求1-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3选自C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

10.根据权利要求1-9中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为C_{6-10}芳基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

11.根据权利要求1-10中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为苯基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

12.根据权利要求1-11中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为苯基,其任选地被选自C_{1-6}烷基和-OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代,其中R^{10}选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

13.根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

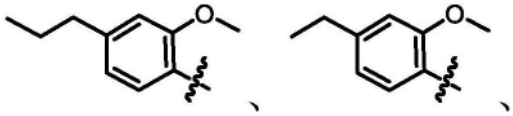
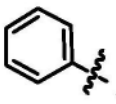
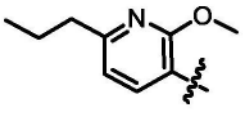
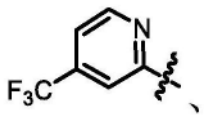
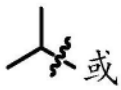
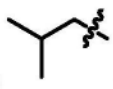
14.根据权利要求13所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为吡啶基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

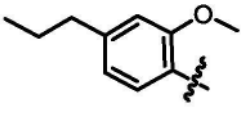
15.根据权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为吡啶基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和-OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代,其中R^{10}选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

16.根据权利要求1-9中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为C_{1-6}烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

17.根据权利要求16所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为C_{1-6}烷基,其任选地被选自卤素、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个、两个或三个基团取代。

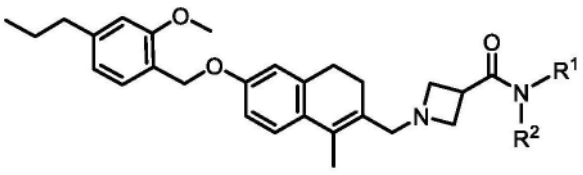
18.根据权利要求17所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为未取代的C_{1-6}烷基。

19.根据权利要求1-7中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为、、、、、或。

20.根据权利要求19所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为。

21.根据权利要求1-20中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为0。

22.根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其具有式(Ia)的结构:



式(Ia)。

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

24.根据权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为C_1-C_6烷基。

25.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。

26.根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个或多个基团取代。

27.根据权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个或多个-OH取代。

28.根据权利要求1-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个或多个卤素取代。

29.根据权利要求1-25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的C_2-C_6烷基。

30.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个或多个基团取代。

31.根据权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的C_3-C_6环烷基。

32.根据权利要求1-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。

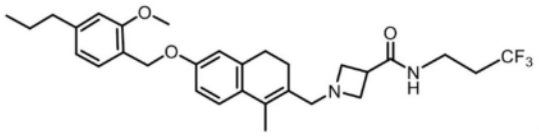
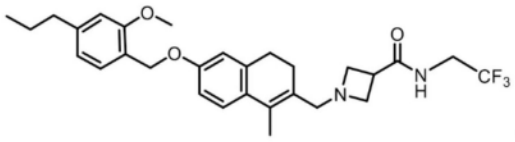
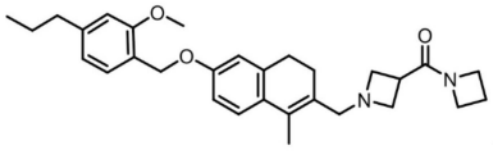
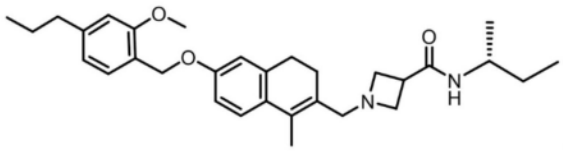
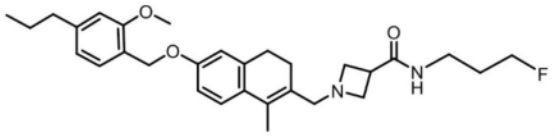
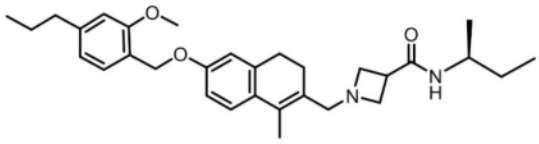
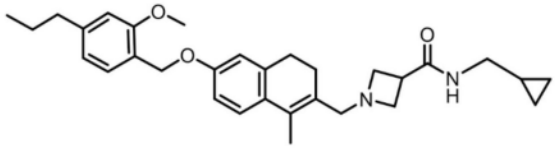
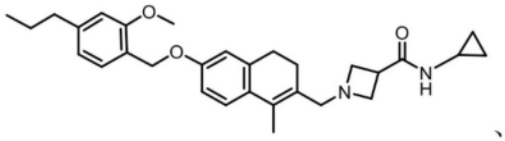
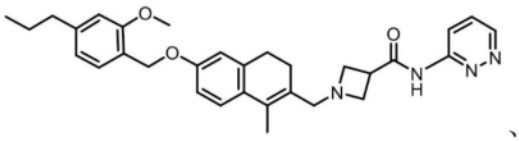
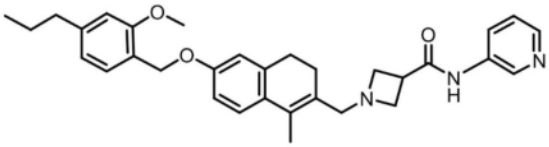
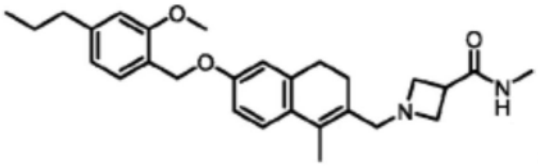
33.根据权利要求32所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代,其中C_{1-9}杂芳基选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

34.根据权利要求33所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2选自未取代的吡啶基、未取代的哒嗪基、未取代的嘧啶基和未取代的吡嗪基。

35.根据权利要求1-22中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。

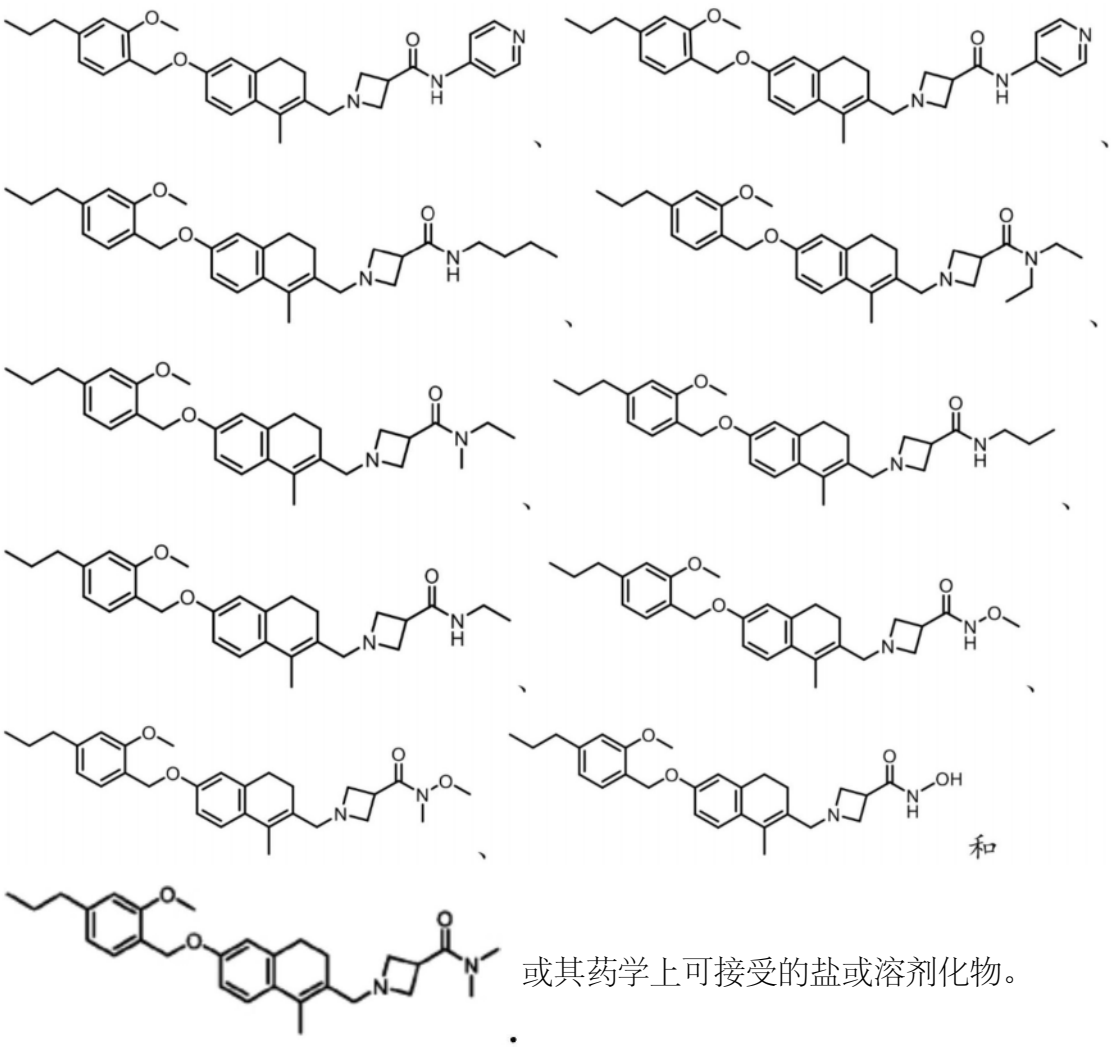
36.根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成未取代的C_2-C_9杂环烷基。

37.一种化合物,其选自:

、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
和
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

；

38.一种化合物,其选自：



或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

;

39.一种药物组合物,其包含根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

40.根据权利要求39所述的药物组合物,其还包含外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂。

41.根据权利要求40所述的药物组合物,其中所述外周限制性FAAH抑制剂为ASP-3652。

42.一种治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求1-38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

43.一种治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向所述患者施用治疗有效量的根据权利要求39-41中任一项所述的药物组合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

44.根据权利要求42或权利要求43所述的方法,其中所述CNS疾病或病症选自急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性出血性白质脑炎(AHL或AHLE)、成人雷夫叙姆病、婴儿雷夫叙姆病、亚历山大病、阿尔茨海默病、Balo同心性硬化症、Canavan病、脑桥中央髓鞘溶解症(CPM)、脑瘫、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化症、脑脊髓炎、格林-巴利综合征、特发性炎性脱髓鞘疾病(HDD)、Krabbe病、Leber遗传性视神经病变、脑白质营养不良、马尔堡多发性硬化症、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良(MLD)、多灶性运动神经病(MMN)、多发性硬化症(MS)、副蛋白血症性脱髓鞘性多发

性神经病、佩梅病(PMD)、进行性多灶性脑白质病(PML)、热带痉挛性截瘫(TSP)、X连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD、ALO或X连锁ALO)和Zellweger综合征。

45.根据权利要求44所述的方法,其中所述CNS疾病或病症选自多发性硬化症和X连锁肾上腺脑白质营养不良。

酰胺前药及其用途

[0001] 交叉引用

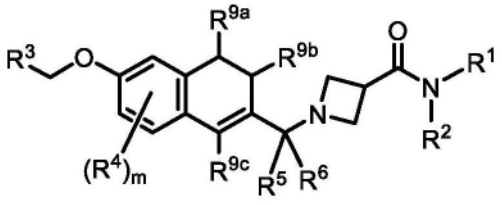
[0002] 本申请要求于2022年8月8日提交的美国临时申请号63/370,753的权益,该临时申请通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 血脑屏障由紧密连接的内皮细胞组成,该内皮细胞限制病原体和特定类型的小分子和大分子从血液进入大脑。这种关键的保护功能还限制了治疗药物向大脑的扩散,这代表着对开发针对CNS疾病的新药提出了重要挑战。

发明内容

[0004] 在一个方面,本文描述了具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0005] 

式(I);

[0006] 其中:

[0007] R^1选自氢、-OR^7、-NR^7R^8、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、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基,其中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、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_3-C_6环烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;

[0008] R^2选自-NR^7R^8、C_2-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基,其中C_2-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;或R^1与R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$以及-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;

[0009] R^3选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代;

[0010] 每个R^4独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$S(O)R^{13}$、-OC

(O)R^{13}、-C(O)N(R^{10})(R^{11})、-C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})、-N(R^{12})C(O)R^{13}、-S(O)$_2R^{13}$、-S(O)$_2$N(R^{10})(R^{11})-、-S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})、-CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})、-CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}、-CH_2S(O)$_2R^{13}$和-CH_2S(O)$_2$N(R^{10})(R^{11}),其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代;

[0011] R^5和R^6独立地选自氢和C_1-C_6烷基;

[0012] 每个R^7和每个R^8独立地选自氢和C_1-C_6烷基;

[0013] R^{9a}和R^{9b}独立地选自氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})(R^{11}),其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代;

[0014] R^{9c}选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})(R^{11}),其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代;

[0015] 每个R^{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、-C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基和-C_{1-6}烷基-C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、-C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基和-C_{1-6}烷基-C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基中的一个、两个或三个基团取代;

[0016] 每个R^{11}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

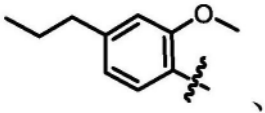
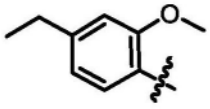
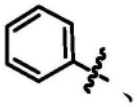
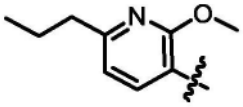
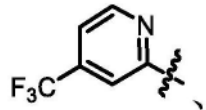
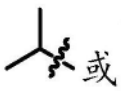
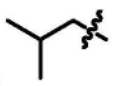
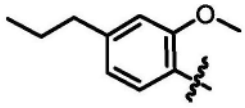
[0017] 每个R^{12}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0018] 每个R^{13}是独立地选择的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基中的一个、两个或三个基团取代;并且

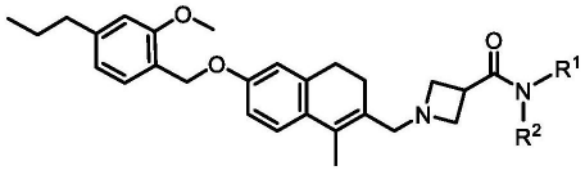
[0019] m为0、1、2或3。

[0020] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^5和R^6为氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9a}和R^{9b}独立地选自氢和C_{1-6}烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9a}和R^{9b}为氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9c}为C_{1-6}烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9c}为未取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9c}为-CH_3。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个

或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3选自C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为C_{6-10}芳基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为苯基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为苯基，其任选地被选自C_{1-6}烷基和$-OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代，其中R^{10}选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为C_{1-9}杂芳基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为吡啶基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为吡啶基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和$-OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代，其中R^{10}选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为C_{1-6}烷基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为C_{1-6}烷基，其任选地被选自卤素、$-OR^{10}$和$-N(R^{10})(R^{11})$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为未取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为


、

、

、

、

、

或

。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中R^3为

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

[0021] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其具有式(Ia)的结构：

[0022] 

式(Ia)。

[0023] 在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为氢。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个或多个-OH取代。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个或多个卤素取代。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的C_2-C_6烷基。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,R^2为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代,其中C_{1-9}杂芳基选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2选自未取代的吡啶基、未取代的哒嗪基、未取代的嘧啶基和未取代的吡嗪基。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成未取代的C_2-C_9杂环烷基。

[0024] 在另一个方面,本文描述了一种药物组合物,其包含式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中是药物组合物,其包含式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂,还包含外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂。在一些实施方案中是药物组合物,其包含式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂,还包含外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂,其中外周限制性FAAH抑制剂为ASP-3652。

[0025] 在另一个方面,本文描述了一种治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中

是一种治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中CNS疾病或病症选自急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性出血性白质脑炎(AHL或AHLE)、成人雷夫叙姆(Refsum)病、婴儿雷夫叙姆病、亚历山大(Alexander)病、阿尔茨海默病、Balo同心性硬化症、Canavan病、脑桥中央髓鞘溶解症(CPM)、脑瘫、脑腱黄瘤病(cerebrotendineous xanthomatosis)、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化症(diffuse myelinoclastic sclerosis)、脑脊髓炎、格林-巴利(Guillain-Barre)综合征、亨廷顿病(HD)、特发性炎性脱髓鞘疾病(HDD)、Krabbe病、Leber遗传性视神经病变、脑白质营养不良、马尔堡多发性硬化症、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良(MLD)、多灶性运动神经病(MMN)、多发性硬化症(MS)、尼曼匹克C型(Neiman Pick Type-C)、副蛋白血症性脱髓鞘性多发性神经病、帕金森病(PD)、佩梅病(Pelizaeus-Merzbacher disease,PMD)、进行性多灶性脑白质病(PML)、热带痉挛性截瘫(TSP)、X连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD、ALO或X连锁ALO)和Zellweger综合征。在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中CNS疾病或病症选自多发性硬化症和X连锁肾上腺脑白质营养不良。

[0026] 本文考虑了上述用于各种变量的基团的任意组合。在整个说明书中,本领域技术人员选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0027] 本文所述的化合物、方法和组合物的其他目的、特征和优点将从以下详细描述中变得显而易见。然而,应理解,详细描述和具体实施例虽然指示了具体实施方案,但仅以说明的方式给出,因为本公开的精神和范围内的各种变化和修改对于本领域技术人员从该详细描述中将变得显而易见。

具体实施方式

[0028] 鞘氨醇-1-磷酸酯是一种多效性信号传导因子,其通过与质膜定位的G蛋白偶联受体的内皮细胞分化基因家族的成员(EDG受体)相互作用来介导多种生物反应。该家族的五个成员已被鉴定出跨多种细胞类型:S1P1(EDG-1)、S1P2(EDG-5)、S1P3(EDG-3)、S1P4(EDG-6)和S1P5(EDG-8)。受体亚型S1P1、S1P2和S1P3在外周组织和中枢神经系统(CNS)中广泛表达,并在心血管调节、淋巴细胞运输和神经发生中发挥关键作用。S1P4受体主要在免疫和造血系统中表达,并通常在高浓度S1P存在下介导免疫细胞增殖和细胞因子产生。

[0029] 在患有神经系统疾病的患者的脑组织内同时选择性调节S1P1和S1P5受体应提供神经保护和髓鞘再生的益处。S1P1/5受体在星形胶质细胞、小胶质细胞、神经元和少突胶质细胞上表达,并且已显示调节与脱髓鞘神经病理学相关的过程,包括星形胶质细胞活化、小胶质细胞活化、少突胶质细胞前体细胞迁移和成熟以及少突胶质细胞存活。在MS的EAE小鼠模型中的研究表明,S1P1的基因缺失或药理学功能拮抗作用可减少脱髓鞘、轴突丢失和星形胶质增生。S1P5在髓鞘形成少突胶质细胞上高度表达,并且已显示S1P5刺激/调节促进成熟少突胶质细胞的存活。与对照组——使用选择性S1P1激动剂不会导致相同的表型相比,在条件性脱髓鞘Xenopus蝌蚪模型中使用双重S1P1/S1P5激动剂或选择性S1P5激动剂导致髓鞘节间增加。另一方面,与S1P5相比,S1P1在星形胶质细胞、小胶质细胞和内皮细胞上的表达更高,并且与细胞因子释放和炎症信号传导减少以及BBB完整性改善有关。这些数据共

同表明,同时调节两种受体亚型可能会改善多种神经系统病症的治疗。

[0030] 脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)是一种整合膜丝氨酸水解酶,其降解信号传导脂质的脂肪酸酰胺家族并可水解选择的酰胺前药。FAAH在物种之间高度保守,并在许多组织中进行不同程度地表达,该组织包括中枢神经系统(CNS)。选择的羧酸可转化为更具渗透性的酰胺前药,这些前药随后能够穿过血脑屏障,在那里它们可通过FAAH对前药的作用转化为活性分子。与单独给药母体相比,这导致向CNS递送更多量的羧酸。然而,外周表达的FAAH同时水解前药,导致大量非生产性前药转化。外周限制的FAAH抑制剂与CNS可渗透的FAAH可转换前药的共同施用提高前药向CNS递送的选择性。与单独给药前药时观察到的相比,它还导致母体分子在血浆和外周组织中的暴露量降低。

[0031] 特定术语

[0032] 除非另有说明,本申请中使用的以下术语具有以下给出的定义。术语“包括(including)”以及其他形式(诸如“包括(include)”、“包含(includes)”和“包括(included))”的使用不具有限制性。本文中使用的章节标题仅用于组织目的,而不应被解释为限制所描述的主题。

[0033] 如本文所用,C_1-C_x包括C_1-C_2、C_1-C_3...C_1-C_x。仅举例来说,指定为“C_1-C_4”的基团表示该部分中有一至四个碳原子,即含有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子的基团。因此,仅举例来说,“C_1-C_4烷基”表示烷基中存在一至四个碳原子,即烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0034] “烷基”是指脂肪族烃基。烷基是支链或直链的。在一些实施方案中,“烷基”具有1至10个碳原子,即C_1-C_{10}烷基。每当本文出现时,数值范围(诸如“1至10”)是指给定范围内的每个整数;例如,“1至10个碳原子”表示烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子、4个碳原子、5个碳原子、6个碳原子等组成,直至并包括10个碳原子,尽管本定义还涵盖未指定数值范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中,烷基是C_1-C_6烷基。在一个方面,烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。典型的烷基包括但绝不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基或己基。

[0035] “亚烷基”是指二价烷基。上述任何单价烷基都可以通过从烷基中夺取第二氢原子而成为亚烷基。在一些实施方案中,亚烷基是C_1-C_6亚烷基。在其它实施方案中,亚烷基是C_1-C_4亚烷基。在某些实施方案中,亚烷基包含一至四个碳原子(例如,C_1-C_4亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含一至三个碳原子(例如,C_1-C_3亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含一至两个碳原子(例如,C_1-C_2亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含一个碳原子(例如,C_1亚烷基)。在其它实施方案中,亚烷基包含两个碳原子(例如,C_2亚烷基)。在其他实施方案中,亚烷基包含二至四个碳原子(例如C_2-C_4亚烷基)。典型的亚烷基包括但不限于-CH_2-、-$CH(CH_3)$-、-$C(CH_3)_2$-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH(CH_3)$-、-$CH_2C(CH_3)_2$-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-等。

[0036] “氘代烷基”是指烷基中的1个或多个氢原子被氘取代的烷基。

[0037] 术语“烯基”是指其中存在至少一个碳碳双键的一类烷基。在一个实施方案中,烯基具有式-$C(R)=CR^2$,其中R是指烯基的其余部分,其可以相同或不同。在一些实施方案中,R为H或烷基。在一些实施方案中,烯基选自乙烯基(etheny1)(即乙烯基(vinyl))、丙烯基(propenyl)(即烯丙基(allyl))、丁烯基、戊烯基、戊二烯基等。烯基的非限制性实例包括-$CH=CH_2$、-$C(CH_3)=CH_2$、-$CH=CHCH_3$、-$C(CH_3)=CHCH_3$和-$CH_2CH=CH_2$。

[0038] 术语“炔基”是指其中存在至少一个碳碳三键的一类烷基。在一个实施方案中,烯基具有式-C≡C-R,其中R是指炔基的其余部分。在一些实施方案中,R是H或烷基。在一些实施方案中,炔基选自乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡CCH_3、-C≡CCH_2CH_3、-CH_2C≡CH。

[0039] “烷氧基”是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。

[0040] 术语“烷基胺”是指-N(烷基)$_x$$H_y$基团,其中x为0且y为2,或其中x为1且y为1,或其中x为2且y为0。

[0041] 术语“芳香族”是指具有离域π-电子系统的平面环,该系统包含4n+2个π电子,其中n为整数。术语“芳香族”包括碳环芳基(“芳基”,例如苯基)和杂环芳基(或“杂芳基”或“杂芳族”)基团(例如吡啶)。该术语包括单环或稠环多环(即共享相邻的碳原子或氮原子对的环)基团。

[0042] 术语“碳环(carbocyclic)”或“碳环(carbocycle)”是指环或环系统,其中形成环主链的原子全部为碳原子。因此,该术语将碳环与“杂环(heterocyclic)”环或“杂环(heterocycles)”区分开来,其中环主链包含至少一个不同于碳的原子。在一些实施方案中,双环碳环的两个环中的至少一个是芳香族的。在一些实施方案中,双环碳环的两个环都是芳香族的。碳环包括环烷基和芳基。

[0043] 如本文所用的术语“芳基”是指芳香环,其中形成环的每个原子都是碳原子。在一个方面,芳基是苯基或萘基。在一些实施方案中,芳基是苯基。在一些实施方案中,芳基是C_6-C_{10}芳基。根据结构,芳基是单基或双基(即亚芳基)。

[0044] 术语“环烷基”是指单环或多环脂肪族非芳香族基团,其中形成环的每个原子(即骨架原子)都是碳原子。在一些实施方案中,环烷基是螺环或桥接化合物。在一些实施方案中,环烷基任选地与芳香环稠合,并且连接点位于非芳香环碳原子的碳上。环烷基包括具有3至10个环原子的基团。在一些实施方案中,环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、螺[2.2]戊基、降冰片基和双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案中,环烷基是C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,环烷基是单环环烷基。单环环烷基包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环环烷基包括例如金刚烷基、降冰片基(即双环[2.2.2]辛基和双环[2.2.1]庚基)、降冰片烯基、十氢萘基(decalinyl)、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。

[0045] 术语“卤代”或“卤素”或“卤化物”是指氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中,卤代是氟代、氯代或溴代。

[0046] 术语“卤代烷基”是指其中一个或多个氢原子被卤素原子取代的烷基。在一个方面,氟烷基是C_1-C_6氟烷基。

[0047] 术语“氟烷基”是指其中一个或多个氢原子被氟原子取代的烷基。在一个方面,氟烷基是C_1-C_6氟烷基。在一些实施方案中,氟烷基选自三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、2,2,2-三氟乙基、1-氟甲基-2-氟乙基等。

[0048] 术语“杂烷基”是指其中烷基中的一个或多个骨架原子选自碳以外的原子的烷基,例如氧、氮(例如-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处与分子的其余部分连接。在一个方面,杂烷基是C_1-C_6杂烷基。

[0049] 术语“杂亚烷基”是指二价杂烷基。

[0050] 术语“杂环(heterocycle)”或“杂环(heterocyclic)”是指环中含有一至四个杂原子的杂芳环(也称为杂芳基)和杂环烷基环(也称为杂脂环族基团),其中环中的每个杂原子选自O、S和N,其中每个杂环基团在其环系统中具有3至10个原子,并且附带条件是任何环都不包含两个相邻的O或S原子。在一些实施方案中,杂环是单环、双环、多环、螺环或桥接化合物。非芳香杂环基团(也称为杂环烷基)包括在其环系统中具有3至10个原子的环,并且芳香杂环基团包括在其环系统中具有5至10个原子的环。杂环基团包括苯并稠环系统。非芳香杂环基团的实例为吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、哌嗪基、吖丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基(thiepanyl)、氧氮杂䓬基(oxazepinyl)、二氮杂䓬基、硫氮杂䓬基、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫杂环戊烷基(dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、2-氮杂双环[2.2.2]辛基、3-氮杂双环[3.2.1]辛基、5-氮杂双环[2.1.1]己基、6-氮杂双环[3.1.1]庚基、7-氮杂双环[2.2.1]庚基、8-氮杂双环[3.2.1]辛基、3H-吲哚基、吲哚啉-2-酮基、异吲哚啉-1-酮基、异吲哚啉-1,3-二酮基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、异吲哚啉-1,3-二亚硫酰基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮基和喹嗪基。芳香族杂环基团的实例为吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基和呋喃吡啶基。在可能的情况下,上述基团是C连接的(或C链接的)或N连接的。例如,衍生自吡咯的基团包括吡咯-1-基(N连接的)或吡咯-3-基(C连接的)。此外,衍生自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(均为N连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(均为C连接的)。杂环基团包括苯并稠环系统。非芳香杂环任选地被一个或两个氧代(=O)部分取代,诸如吡咯烷-2-酮。在一些实施方案中,双环杂环的两个环中的至少一个是芳香族。在一些实施方案中,双环杂环的两个环都是芳香族。

[0051] 术语“杂芳基”或“杂芳族”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。杂芳基的示例性实例包括单环杂芳基和双环杂芳基。单环杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基和呋咱基。双环杂芳基包括吲哚嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有0-4个N原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有1-4个N原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有0-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有1-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂芳基是C_1-C_9杂芳基。在一些实施方案中,单环杂芳基是C_1-C_5杂芳基。在一些实施方案中,单环杂芳基为5元或6元杂芳基。在一些实施方案中,双环杂芳基为C_6-C_9杂芳基。

[0052] “杂环烷基”或“杂脂环”基团是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基与芳基或杂芳基稠合。在一些实施方案中,杂环烷基是噁唑烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶-2-酮基、吡咯烷-2,5-二亚硫酰基、吡咯烷-2,5-二酮基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、咪唑烷-2-酮基或噻唑烷-2-酮基。术语杂脂环还包括碳水化合物的所有环形式,包括但不限于单糖、二糖和寡糖。在一个方面,杂环烷基是C_2-C_{10}杂环烷基。在另一方面,杂环烷基是C_4-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子。在一些实施方案中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子、0-2个O原子和0-1个S原子。

[0053] 术语“氧代”是指=O基团。

[0054] 当由键连接的原子被视为更大子结构的一部分时,术语“键”或“单键”是指两个原子或两个部分之间的化学键。在一个方面,当本文描述的基团是键时,所引用的基团不存在,从而允许在其余已鉴定的基团之间形成键。

[0055] 术语“部分”是指分子的特定片段或官能团。化学部分通常是嵌入或附加在分子上的公认化学实体。

[0056] 术语“任选取代”或“取代”表示所引用的基团任选地被一个或多个另外的基团取代,该另外的基团单独地且独立地选自D、卤素、-CN、-NH_2、-NH(烷基)、-N(烷基)$_2$、-OH、-CO_2H、-CO_2烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$NH_2$、-S(=O)$_2$NH(烷基)、-S(=O)$_2$N(烷基)$_2$、烷基、烯基、炔基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些其他实施方案中,任选的取代基独立地选自D、卤素、-CN、-NH_2、-NH(CH_3)、-N(CH_3)$_2$、-OH、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_4烷基)、-C(=O)N(C_1-C_4烷基)$_2$、-S(=O)$_2$$NH_2$、-S(=O)$_2$NH($C_1$-$C_4$烷基)、-S(=O)$_2$N($C_1$-$C_4$烷基)$_2$、$C_1$-$C_4$烷基、$C_3$-$C_6$环烷基、$C_1$-$C_4$氟烷基、$C_1$-$C_4$杂烷基、$C_1$-$C_4$烷氧基、$C_1$-$C_4$氟烷氧基、-S$C_1$-$C_4$烷基、-S(=O)$C_1$-$C_4$烷基和-S(=O)$_2$$C_1$-$C_4$烷基。在一些实施方案中,任选取代基独立地选自D、卤素、-CN、-NH_2、-OH、-NH(CH_3)、-N(CH_3)$_2$、-CH_3、-CH_2CH_3、-CF_3、-OCH_3和-OCF_3。在一些实施方案中,取代基团被前述基团中的一个或两个取代。在一些实施方案中,脂肪族碳原子(非环状或环状)上的任选取代基包括氧代(=O)。

[0057] 如本文所用的术语“可接受的”就制剂、组合物或成分而言,是指对接受治疗的对象的总体健康没有持续的有害影响。

[0058] 如本文所用的术语“调节”是指直接或间接地与靶标相互作用以改变靶标的活性,包括(仅举例来说)增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延长靶标的活性。

[0059] 如本文所用的术语“调节剂”是指直接或间接与靶标相互作用的分子。相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、逆激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂是激动剂。

[0060] 如本文所用的术语“施用(administer)”、“施用(administering)”、“施用(administration)”等是指可用于将化合物或组合物递送至所需生物作用位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌肉内、血管内或输注)、局部和直肠施用。本领域技术人员熟悉可与本文描述的化合物和方法一起使用的施用技术。在一些实施方案中,本文描述的化合物和组合物是口服施用。

[0061] 如本文所用的术语“联合施用”等意在涵盖将所选治疗剂施用于单个患者,并旨在包括通过相同或不同的施用途径或在相同或不同的时间施用药剂的治疗方案。

[0062] 如本文所用的术语“有效量”或“治疗有效量”是指所施用的药剂或化合物的足够量,其将在一定程度上缓解所治疗疾病或病况的一种或多种症状。结果包括减少和/或减轻疾病的体征、症状或原因,或任何其他所需的生物系统改变。例如,用于治疗用途的“有效量”是包含本文所公开的化合物的组合物提供疾病症状的临床显著减少所需的量。在任何个案中,适当的“有效”量任选地使用诸如剂量递增研究之类的技术来确定。

[0063] 如本文所用的术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”是指增加或延长所需效果的效力或持续时间。因此,关于增强治疗剂的效果,术语“增强(enhancing)”是指增加或延长其他治疗剂对系统的效果的效力或持续时间的能力。如本文使用的“增强有效量”是指足以增强所需系统中另一种治疗剂的效果的量。

[0064] 如本文所用的术语“药物组合”是指由多于一种活性成分混合或组合而产生的产品,并且包括活性成分的固定组合和非固定组合。术语“固定组合”是指活性成分(例如本文描述的化合物或其药学上可接受的盐和共剂(co-agent))以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”是指活性成分(例如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐和共剂)作为分开的实体同时、共同或在没有特定的中间时间限制的情况下依次施用于患者,其中这种施用在患者体内提供两种化合物的有效水平。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如三种或更多种活性成分的施用。

[0065] 术语“试剂盒”和“制品”用作同义词。

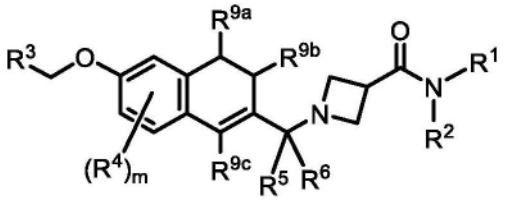
[0066] 术语“对象”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人类、非人类灵长类动物,诸如黑猩猩和其他猿类和猴类;农场动物,诸如牛、马、绵羊、山羊、猪;家畜,诸如兔子、狗和猫;实验室动物,包括啮齿动物,诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。在一个方面,哺乳动物是人类。

[0067] 如本文所用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”包括缓解、减轻或改善疾病或病况的至少一种症状,预防另外的症状,抑制疾病或病况,例如阻止疾病或病况的发展,缓解疾病或病况,使疾病或病况消退,缓解由疾病或病况引起的病况,或者预防性和/或治疗性地停止疾病或病况的症状。

[0068] 化合物

[0069] 本文描述的化合物(包括其药学上可接受的盐、活性代谢物和药学上可接受的溶剂化物)是双重S1P1和S1P5受体激动剂的酰胺前药。

[0070] 在一些实施方案中,本文描述了式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0071] 

式(I);

[0072] 其中,

[0073] R^1选自氢、-OR^7、-NR^7R^8、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、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基，其中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、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_3-C_6环烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代；

[0074] R^2选自-NR^7R^8、C_2-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基，其中C_2-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代；或R^1与R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基，其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$以及-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代；

[0075] R^3选自C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代；

[0076] 每个R^4独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)OR^{10}$、-$OC(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)OR^{13}$、-$N(R^{12})S(O)_2R^{13}$、-$C(O)R^{13}$、-$S(O)R^{13}$、-$OC(O)R^{13}$、-$C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$C(O)C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$S(O)_2R^{13}$、-$S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$-、-$S(=O)(=NH)N(R^{10})(R^{11})$、-$CH_2C(O)N(R^{10})(R^{11})$、-$CH_2N(R^{12})C(O)R^{13}$、-$CH_2S(O)_2R^{13}$和-$CH_2S(O)_2N(R^{10})(R^{11})$，其中$C_{1-6}$烷基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-6}$环烷基、$C_{2-9}$杂环烷基、$C_{6-10}$芳基和$C_{1-9}$杂芳基任选地被选自卤素、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$卤代烷基、-$OR^{10}$、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代；

[0077] R^5和R^6独立地选自氢和C_1-C_6烷基；

[0078] 每个R^7和每个R^8独立地选自氢和C_1-C_6烷基；

[0079] R^{9a}和R^{9b}独立地选自氢、卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代；

[0080] R^{9c}选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基、-OR^{10}、-SR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代；

[0081] 每个R^{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、-C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基和-C_{1-6}烷基-C_{1-9}杂芳基，其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、-C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基和-C_{1-6}烷基-C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基中的一个、两个或三个基团取代；

[0082] 每个R^{11}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基；

[0083] 每个R^{12}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;

[0084] 每个R^{13}是独立地选择的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基中的一个、两个或三个基团取代;并且

[0085] m为0、1、2或3。

[0086] 对于任何和所有实施方案,取代基均选自所列替代方案的子集。例如,在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^5和R^6为氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^5为C_{1-6}烷基且R^6为氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^5和R^6为C_{1-6}烷基。

[0087] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9a}和R^{9b}独立地选自氢和C_{1-6}烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9a}是氢,并且R^{9b}是C_{1-6}烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9a}为氢,并且R^{9b}为$-CH_3$。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9a}和R^{9b}为C_{1-6}烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9a}和R^{9b}为$-CH_3$。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9a}和R^{9b}为氢。

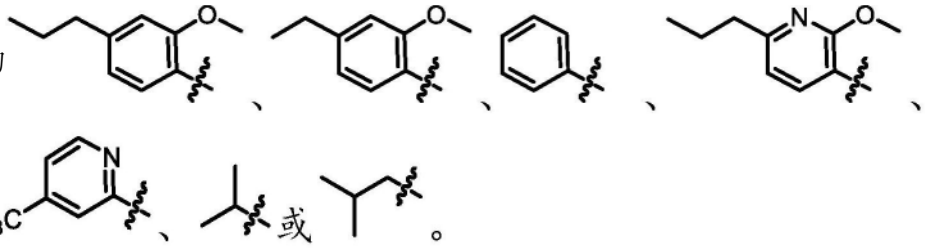
[0088] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9c}为C_{1-6}烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9c}为未取代的C_{1-6}烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9c}为$-CH_3$。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^{9c}为$-CH_2CH_3$。

[0089] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3选自C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3选自C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为C_{6-10}芳基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为苯基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、$-OR^{10}$、$-N(R^{10})(R^{11})$和$-C(O)OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为苯基,其任选地被选自C_{1-6}烷基和$-OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代,其中R^{10}选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为苯基,其任选地被选自C_{1-6}烷基和$-OR^{10}$中的一个、两个或三个基团取代,其中R^{10}为C_{1-6}烷基。在

一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为苯基,其被选自C_{1-6}烷基和-OR^{10}中的一个或两个基团取代,其中R^{10}为C_{1-6}烷基。

[0090] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为吡啶基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为吡啶基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基和-OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代,其中R^{10}选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基。

[0091] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为C_{1-6}烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为C_{1-6}烷基,其任选地被选自卤素、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为未取代的C_{1-6}烷基。

[0092] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^3为、、、、、或。

[0093] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为0。

[0094] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为1。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为2。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中m为3。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R^4独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-OR^{10}、-SR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})、-C(O)OR^{10}、-C(O)R^{13}、-C(O)N(R^{10})(R^{11})、-S(O)$_2R^{13}$和-S(O)$_2$N(R^{10})(R^{11})-,其中C_{1-6}烷基任选地被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R^4独立地选自卤素、-CN、C_{1-6}烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11}),其中C_{1-6}烷基任选地被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-C(O)OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中每个R^4独立地选自卤素、C_{1-6}烷基、-OR^{10},其中C_{1-6}烷基任选地被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基和-OR^{10}中的一个、两个或三个基团取代。

[0095] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1选自氢和C_1-C_6烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中R^1为氢。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是-CH_3。

[0096] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个卤素取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个C_{1-6}卤代烷基取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个-OR^{10}取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个-OH取代的。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个-N(R^{10})(R^{11})取代。

[0097] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的C_2-C_6烷基。

[0098] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个卤素取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个C_{1-6}卤代烷基取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个-OR^{10}取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶

剂化物,其中R^2是C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个-OH取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个-N(R^{10})(R^{11})取代。

[0099] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的环丙基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的环丁基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的环戊基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的环己基。

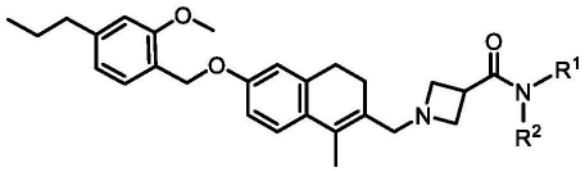
[0100] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为-CH_2-C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的-CH_2-C_3-C_6环烷基。

[0101] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代,其中C_{1-9}杂芳基选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为吡啶基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为哒嗪基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为嘧啶基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为吡嗪基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。

[0102] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2选自未取代的吡啶基、未取代的哒嗪基、未取代的嘧啶基和未取代的吡嗪基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的吡啶基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的哒嗪基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的嘧啶基。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的吡嗪基。

[0103] 在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成未取代的C_2-C_9杂环烷基。

[0104] 在一些实施方案中,本文描述了式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0105] 

式(Ia);

[0106] 其中,

[0107] R^1选自氢、-OR^7、-NR^7R^8、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、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基,其中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、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_3-C_6环烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;

[0108] R^2选自-NR^7R^8、C_2-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基,其中C_2-C_6烷基、C_2-C_6烯基、C_2-C_6炔基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基、C_2-C_9杂环烷基、C_{1-9}杂芳基、苯基和-C_1-C_6烷基-苯基任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;或R^1与R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$以及-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代;

[0109] 每个R^7和每个R^8独立地选自氢和C_1-C_6烷基;

[0110] 每个R^{10}独立地选自氢、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、-C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基和-C_{1-6}烷基-C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、-C_{1-6}烷基-C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基、-C_{1-6}烷基-C_{6-10}芳基、C_{1-9}杂芳基和-C_{1-6}烷基-C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基中的一个、两个或三个基团取代;

[0111] 每个R^{11}独立地选自氢、C_{1-6}烷基和C_{1-6}卤代烷基;并且

[0112] 每个R^{13}是独立地选择的C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基,其中C_{1-6}烷基、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基任选地被选自卤素、-CN、羟基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、C_{1-6}烷氧基、C_{3-6}环烷基、C_{2-9}杂环烷基、C_{6-10}芳基和C_{1-9}杂芳基中的一个、两个或三个基团取代。

[0113] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1选自氢和C_1-C_6烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中R^1是氢。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是C_1-C_6烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1是-CH_3。

[0114] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个卤素取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个C_{1-6}卤代烷基取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个-OR^{10}取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个-OH取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_2-C_6烷基,其被一个、两个或三个-N(R^{10})(R^{11})取代。

[0115] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的C_2-C_6烷基。

[0116] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-N(R^{10})(R^{11})和-S(O)$_2R^{13}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被选自卤素、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}和-N(R^{10})(R^{11})中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个卤素取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个C_{1-6}卤代烷基取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,

其被一个、两个或三个-OR^{10}取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个-OH取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_3-C_6环烷基,其被一个、两个或三个-$N(R^{10})$ (R^{11})取代。

[0117] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的环丙基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的环丁基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的环戊基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2是未取代的环己基。

[0118] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})$ (R^{11})和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的-C_1-C_6烷基-C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为-CH_2-C_3-C_6环烷基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})$ (R^{11})和-$S(O)_2R^{13}$的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的-CH_2-C_3-C_6环烷基。

[0119] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})$ (R^{11})和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为C_{1-9}杂芳基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})$ (R^{11})和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代,其中C_{1-9}杂芳基选自吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为吡啶基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})$ (R^{11})和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为哒嗪基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})$ (R^{11})和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为嘧啶基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})$ (R^{11})和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为吡嗪基,其任选地被选自卤素、C_1-C_6烷基、C_{1-6}卤代烷基、-CN、-OR^{10}、-$N(R^{10})$ (R^{11})和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。

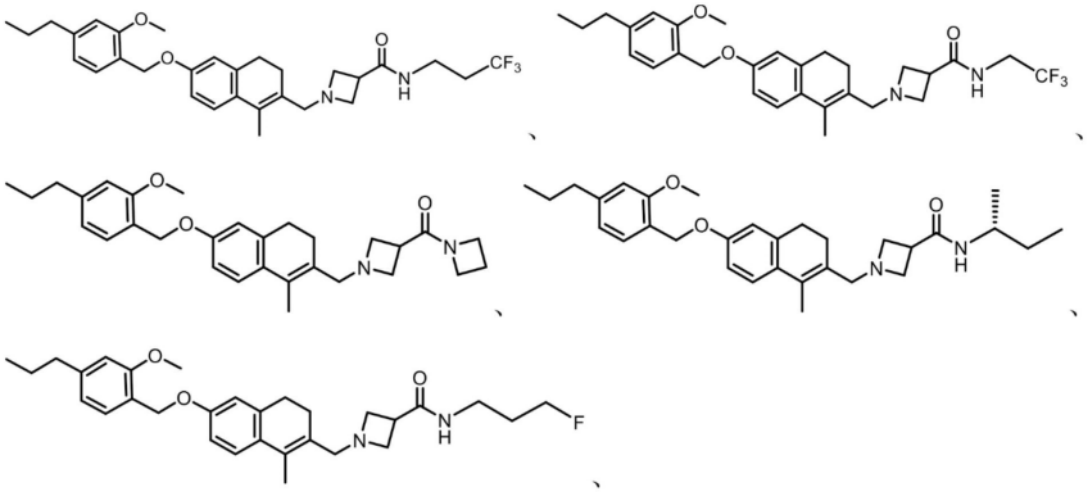
[0120] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2选自未取代的吡啶基、未取代的哒嗪基、未取代的嘧啶基和未取代的吡嗪基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的吡啶基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的哒嗪基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^2为未取代的嘧啶基。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化

物,其中R^2为未取代的吡嗪基。

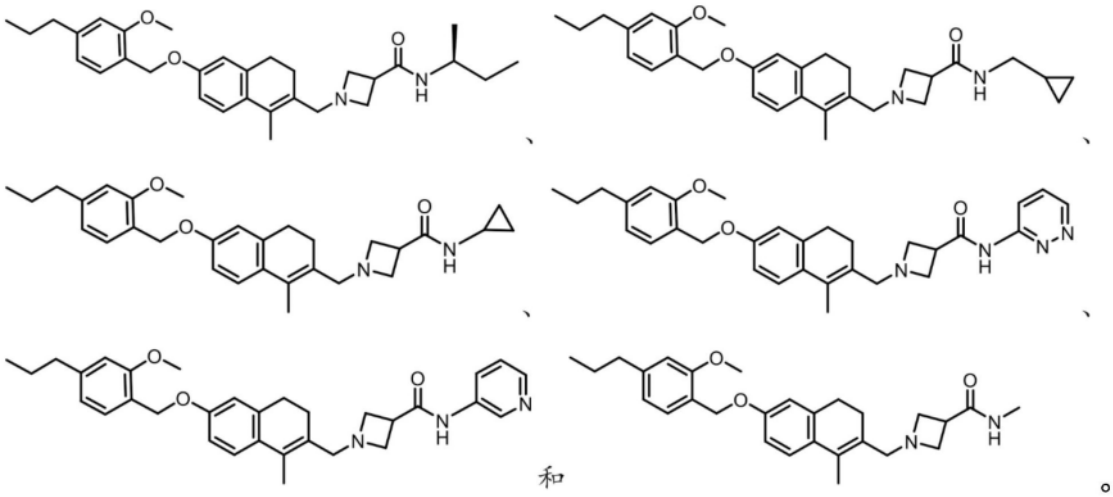
[0121] 在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个或多个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成C_2-C_9杂环烷基,其任选地被选自卤素、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基、-OR^{10}、-$N(R^{10})(R^{11})$和-$S(O)_2R^{13}$中的一个、两个或三个基团取代。在一些实施方案中是式(Ia)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中R^1和R^2组合形成未取代的C_2-C_9杂环烷基。

[0122] 本文考虑了上述用于各种变量的基团的任意组合。在整个说明书中,基团及其取代基由本领域技术人员选择以提供稳定的部分和化合物。

[0123] 在一些实施方案中是化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其选自:

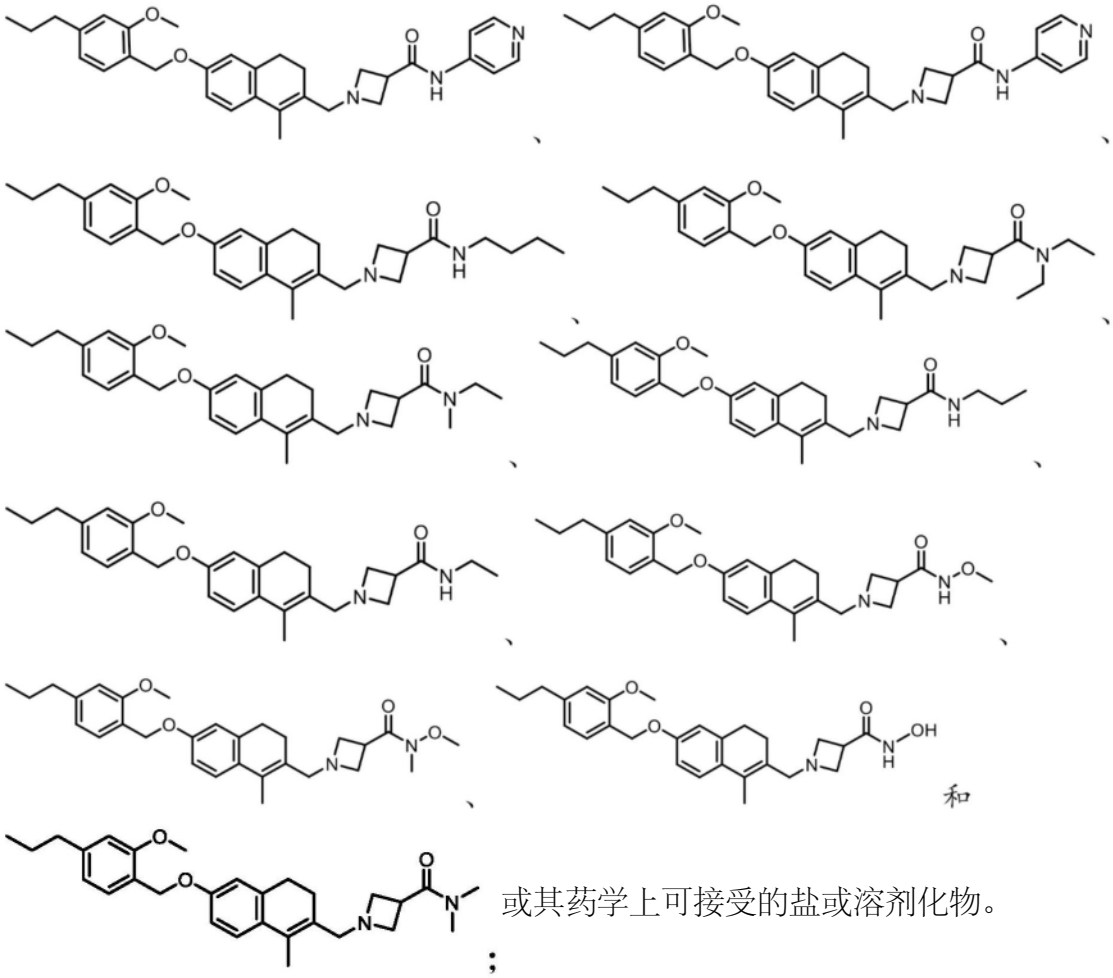


[0124]



和。

[0125] 在一些实施方案中是化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其选自:

[0126] 

[0127]
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0128] 在一些实施方案中,本文描述的化合物为药学上可接受的盐的形式。同样,具有相同活性类型的这些化合物的活性代谢物也包括在本公开的范围内。此外,本文描述的化合物可以以非溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)形成的溶剂化形式存在。本文呈现的化合物的溶剂化形式也被视为本文公开。

[0129] 如本文所用的“药学上可接受的”是指诸如载体或稀释剂的材料,其不会消除化合物的生物活性或特性,并且相对无毒,即,该材料施用于个体不会引起不良的生物学效应或以有害的方式与包含该材料的组合物的任何组分相互作用。

[0130] 术语“药学上可接受的盐”是指由阳离子形式的治疗活性剂与合适的阴离子组合而成的治疗活性剂形式,或者在替代实施方案中,由阴离子形式的治疗活性剂与合适的阳离子组合而成的治疗活性剂形式。Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection and Use.International Union of Pure and Applied Chemistry,Wiley-VCH 2002.S.M.Berge,L.D.Bighley,D.C.Monkhouse,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19.P.H.Stahl和C.G.Wermuth编辑,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA,2002。药用盐通常比非离子物质更易溶解且更快溶解在胃液和肠液中并因此可用于固体剂型。此外,因为它们的溶解度通常是pH的函数,所以有可能在消化道的一个或另一个部分选择性溶解,并且这种能力可以作为延迟和持续释放行为的一个方面进行操纵。此外,因为成盐分子可以与中性形式保持平衡,所以可以调整通过生物膜的通道。

[0131] 在一些实施方案中,通过将本文描述的化合物与酸反应以提供“药学上可接受的酸加成盐”来获得药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本文描述的化合物(即游离碱形式)是碱性的,并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括但不限于1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-氧代戊二酸;4-乙酰氨基苯甲酸;4-氨基水杨酸;乙酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);癸酸(capric acid/decanoic acid);己酸(caproic acid/hexanoic acid);辛酸(caprylic acid/octanoic acid);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环己烷氨基磺酸;十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;富马酸;半乳糖二酸;龙胆酸;葡庚糖酸(D);葡萄糖酸(D);葡萄糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;马来酸;苹果酸(-L);丙二酸;扁桃酸(DL);甲磺酸;富马酸单甲酯,萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟酸;油酸;草酸;棕榈酸;双羟萘酸(pamoic acid);磷酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;琥珀酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(p);和十一烯酸。

[0132] 在一些实施方案中,本文描述的化合物被制备为氯化物盐、硫酸盐、溴化物盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。

[0133] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐是通过将本文描述的化合物与碱反应以提供“药学上可接受的碱加成盐”而获得的。

[0134] 在一些实施方案中,本文描述的化合物是酸性的并且与碱反应。在这种情况下,本文描述的化合物的酸性质子被金属离子(例如锂离子、钠离子、钾离子、镁离子、钙离子或铝离子)取代。在一些情况下,本文描述的化合物与有机碱,诸如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、葡甲胺、N-甲基葡萄糖胺、二环己胺、三(羟甲基)甲胺配位。在其他情况下,本文描述的化合物与氨基酸(诸如但不限于精氨酸、赖氨酸等)形成盐。用于与包含酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施方案中,本文提供的化合物被制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡糖胺盐或铵盐。

[0135] 应当理解,对药学上可接受的盐的提及包括溶剂加成形式。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,并且在用药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)分离或纯化化合物的过程中形成。当溶剂是水时形成水合物,或者当溶剂是醇时形成醇化物。本文描述的化合物的溶剂化物在本文描述过程中方便地制备或形成。此外,本文提供的化合物任选地以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。

[0136] 本文描述的方法和制剂包括使用本文描述的化合物的N-氧化物(如果合适)、结晶形式(也称为多晶型物)或药学上可接受的盐,以及具有相同活性类型的这些化合物的活性代谢物。

[0137] 在一些实施方案中,本文描述的化合物的有机自由基(例如烷基、芳香环)上的位点易受各种代谢反应的影响。在有机自由基上并入适当的取代基将减少、最小化或消除该代谢途径。在具体实施方案中,降低或消除芳香环对代谢反应的敏感性的适当取代基仅举例来说为卤素、氘、烷基、卤代烷基或氘代烷基。

[0138] 在另一个实施方案中,本文描述的化合物被同位素(例如用放射性同位素)标记或通过另一种其他方式标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记或化学发

光标记。

[0139] 本文描述的化合物包括同位素标记的化合物,其与本文呈现的各种式和结构中记载的那些化合物相同,除了一个或多个原子被具有与自然界中通常发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子取代的事实。可并入本化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,诸如,举例而言,^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{17}O、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl。在一个方面,本文描述的同位素标记的化合物,例如并入了放射性同位素(诸如^{3}H和^{14}C)的那些化合物,用于药物和/或底物组织分布测定。在一个方面,用同位素(诸如氘)取代提供了产生自更高的代谢稳定性的某些治疗优势,诸如,举例而言,增加体内半衰期或减少剂量需求。在一些实施方案中,本文描述的化合物的一个或多个氢原子被氘取代。

[0140] 在一些实施方案中,本文描述的化合物具有一个或多个立体中心,并且每个立体中心独立地存在于R或S构型中。本文呈现的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体、阻转异构体和差向异构体形式以及其适当混合物。本文提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺式(syn)、反式(anti)、顺式(entgegen)(E)和反式(zusammen)(Z)异构体以及其适当混合物。

[0141] 如果需要,通过诸如立体选择性合成和/或通过手性色谱柱分离立体异构体的方法获得单个立体异构体。在某些实施方案中,本文描述的化合物通过将化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应形成一对非对映异构体化合物/盐,分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体来制备成其单个立体异构体。在一些实施方案中,使用本文描述的化合物的共价非对映异构体衍生物进行对映异构体的拆分。在另一实施方案中,通过基于溶解度差异的分离/拆分技术分离非对映异构体。在其它实施方案中,通过色谱法或通过形成非对映异构体盐并通过重结晶或色谱法或其任何组合分离进行立体异构体的分离。Jean Jacques,Andre Collet,Samuel H.Wilen,“Enantiomers,Racemates and Resolutions”,John Wiley and Sons,Inc.,1981。在一些实施方案中,立体异构体是通过立体选择性合成获得的。

[0142] 化合物合成

[0143] 使用标准合成技术或使用本领域已知的方法与本文描述的方法相结合来合成本文描述的化合物。

[0144] 除非另有说明,否则采用质谱法、NMR、HPLC、蛋白质化学、生物化学、重组DNA技术和药理学的常规方法。

[0145] 使用标准有机化学技术,诸如在March's Advanced Organic Chemistry,第6版,John Wiley and Sons,Inc.中描述的那些技术制备化合物。可以采用本文描述的合成转化的替代反应条件,诸如改变溶剂、反应温度、反应时间以及不同的化学试剂和其他反应条件。起始材料可从商业来源获得或易于制备。

[0146] 详细描述用于制备本文描述的化合物的反应物的合成或对描述该制备的文章提供参考的合适的参考书和论文包括例如"Synthetic Organic Chemistry",John Wiley& Sons,Inc.,New York;S.R.Sandler等人,"Organic Functional Group Preparations,"第2版,Academic Press,New York,1983;H.O.House,"Modern Synthetic Reactions",第2版,W.A.Benjamin,Inc.Menlo Park,Calif.1972;T.L.Gilchrist,"Heterocyclic Chemistry",第2版,John Wiley&Sons,New York,1992;J.March,"Advanced Organic

Chemistry:Reactions,Mechanisms and Structure",第4版,Wiley-Interscience,New York,1992。详细描述用于制备本文描述的化合物的反应物的合成或对描述该制备的文章提供参考的另外的合适的参考书和论文包括例如Fuhrhop,J.和Penzlin G."Organic Synthesis:Concepts,Methods,Starting Materials",Second,Revised and Enlarged Edition(1994)John Wiley&Sons ISBN:3-527-29074-5;Hoffman,R.V."Organic Chemistry,An Intermediate Text"(1996)Oxford University Press,ISBN 0-19-509618-5;Larock,R.C."Comprehensive Organic Transformations:A Guide to Functional Group Preparations"第2版(1999)Wiley-VCH,ISBN:0-471-19031-4;March,J."Advanced Organic Chemistry:Reactions,Mechanisms,and Structure"第4版(1992)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-60180-2;Otera,J.(编辑)"Modern Carbonyl Chemistry"(2000)Wiley-VCH,ISBN:3-527-29871-1;Patai,S."Patai's 1992Guide to the Chemistry of Functional Groups"(1992)Interscience ISBN:0-471-93022-9;Solomons,T.W.G."Organic Chemistry"第7版(2000)John Wiley&Sons,ISBN:0-471-19095-0;Stowell,J.C.,"Intermediate Organic Chemistry"第2版(1993)Wiley-Interscience,ISBN:0-471-57456-2;"Industrial Organic Chemicals:Starting Materials and Intermediates:An Ullmann's Encyclopedia"(1999)John Wiley&Sons,ISBN:3-527-29645-X,共8卷;"Organic Reactions"(1942-2000)John Wiley&Sons,超过55卷;以及"Chemistry of Functional Groups"John Wiley&Sons,共73卷。

[0147] 在一些实施方案中,化合物按照实施例中描述的制备。

[0148] 治疗方法

[0149] 在一些实施方案中,本文描述了治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中CNS疾病或病症选自急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性出血性白质脑炎(AHL或AHLE)、成人雷夫叙姆病、婴儿雷夫叙姆病、亚历山大病、阿尔茨海默病、Balo同心性硬化症、Canavan病、脑桥中央髓鞘溶解症(CPM)、脑瘫、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化症、脑脊髓炎、格林-巴利综合征、亨廷顿病(HD)、特发性炎性脱髓鞘疾病(HDD)、Krabbe病、Leber遗传性视神经病变、脑白质营养不良、马尔堡多发性硬化症、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良(MLD)、多灶性运动神经病(MMN)、多发性硬化症(MS)、尼曼匹克C型、副蛋白血症性脱髓鞘性多发性神经病、帕金森病(PD)、佩梅病(PMD)、进行性多灶性脑白质病(PML)、热带痉挛性截瘫(TSP)、X连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD、ALO或X连锁ALO)和Zellweger综合征。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中CNS疾病或病症选自多发性硬化症。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中CNS疾病或病症是X连锁肾上腺脑白质营养不良。

[0150] 在一些实施方案中,本文描述了治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,还包括向患者施用

外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中CNS疾病或病症选自急性播散性脑脊髓炎(ADEM)、急性出血性白质脑炎(AHL或AHLE)、成人雷夫叙姆病、婴儿雷夫叙姆病、亚历山大病、阿尔茨海默病、Balo同心性硬化症、Canavan病、脑桥中央髓鞘溶解症(CPM)、脑瘫、脑腱黄瘤病、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP)、Devic综合征、弥漫性脱髓鞘硬化症、脑脊髓炎、格林-巴利综合征、亨廷顿病(HD)、特发性炎性脱髓鞘疾病(HDD)、Krabbe病、Leber遗传性视神经病变、脑白质营养不良、马尔堡多发性硬化症、Marchiafava-Bignami病、异染性脑白质营养不良(MLD)、多灶性运动神经病(MMN)、多发性硬化症(MS)、尼曼匹克C型、副蛋白血症性脱髓鞘性多发性神经病、帕金森病(PD)、佩梅病(PMD)、进行性多灶性脑白质病(PML)、热带痉挛性截瘫(TSP)、X连锁肾上腺脑白质营养不良(X-ALD、ALO或X连锁ALO)和Zellweger综合征,进一步包括向患者施用外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂。在一些实施方案中是治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中CNS疾病或病症选自多发性硬化症,还包括向患者施用外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂。在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的CNS疾病或病症的方法,包括向患者施用式(I)或(Ia)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中CNS疾病或病症为X连锁肾上腺脑白质营养不良,还包括向患者施用外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂。

[0151] 在本文描述的方法的一些实施方案中,外周限制性FAAH抑制剂是ASP-3652。

[0152] 药物组合物

[0153] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被配制成药物组合物。药物组合物以常规方式使用一种或多种药学上可接受的非活性成分配制,该非活性成分有助于将活性化合物加工成在药学上使用的制品。适当的制剂取决于所选择的施用途径。本文描述的药物组合物的总结见于例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.,编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999),针对此类公开,本文通过引用将其并入。

[0154] 在一些实施方案中,本文描述的化合物单独施用或与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合以药物组合物施用。在本文公开的一些实施方案中,药物组合物还包含外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂。在一些实施方案中,药物组合物还包含外周限制性FAAH抑制剂,其中外周限制性FAAH抑制剂为ASP-3652。

[0155] 可以通过任何能够将化合物递送至作用部位的方法实现本文描述的化合物和组合物的施用。这些方法包括但不限于通过肠内途径(包括口服、胃或十二指肠饲管、直肠栓剂和直肠灌肠剂)、肠胃外途径(注射或输注,包括动脉内、心内、皮内、十二指肠内、髓内、肌肉内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外和皮下)、吸入、透皮、透粘膜、舌下、颊部和局部(包括表皮、真皮、灌肠剂、滴眼剂、滴耳剂、鼻内、阴道)施用来递送,尽管最合适的途径可能取决于例如接受者的病况和病症。

[0156] 在一些实施方案中,适合口服施用的药物组合物以离散单位形式呈现,该离散单位诸如胶囊、扁囊剂或片剂,各自含有预定量的活性成分;以粉末或颗粒形式呈现;以水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液形式呈现;或以水包油液体乳液或油包水液体乳液形式呈现。在一些实施方案中,活性成分以大丸剂(bolus)、药糖剂(electuary)或糊剂形式呈现。

[0157] 可以口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入-配合型(push-fit)胶囊以及由明胶和增塑剂(诸如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊。片剂可以通过任选地与一种或多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中压制任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合的呈自由流动形式(诸如粉末或颗粒)的活性成分来制备。模制片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物来制备。在一些实施方案中,片剂被包衣或刻痕,并且被配制成提供其中活性成分的缓慢或受控释放。所有用于口服施用的制剂在剂量方面都应适合于此类施用。推入-配合型胶囊可包含与填充剂(诸如乳糖)、粘合剂(诸如淀粉)和/或润滑剂(诸如滑石粉或硬脂酸镁)以及任选地稳定剂掺混的活性成分。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮于合适的液体诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中,添加稳定剂。糖衣丸芯配有合适的包衣。为此目的,可使用浓缩的糖溶液,其可以任选地包含阿拉伯胶、滑石粉、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料添加至片剂或糖衣丸包衣中以进行识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0158] 在一些实施方案中,药物组合物被配制成用于通过注射例如通过推注或连续输注进行肠胃外施用。注射用制剂可以以单位剂型,例如,在安瓿瓶中或在添加防腐剂的情况下在多剂量容器中呈现。组合物可以采用例如在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以包含配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。组合物可以以单位剂量或多剂量容器(例如密封的安瓿瓶和小瓶)呈现,并且可以以粉末形式或冷冻干燥(冻干)状态储存,只需要在使用前即刻添加无菌液体载体,例如盐水或无菌无热原水。临用前配制的注射溶液和悬浮液可以由前面描述的种类的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0159] 用于肠胃外施用的药物组合物包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,其可含有抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂和使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质;以及水性和非水性无菌悬浮液,其可含有悬浮剂和增稠剂。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油诸如芝麻油,或合成脂肪酸酯诸如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,悬浮液还可含有合适的稳定剂或增加化合物溶解度以允许制备高浓度溶液的试剂。

[0160] 药物组合物还可以配制成贮库制剂(depot preparation)。这种长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内植入)或通过肌肉内注射来施用。因此,例如,化合物可以与合适的聚合物或疏水性材料(例如,配制成在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂一起配制,或者配制成微溶性衍生物,例如,配制成微溶性盐。

[0161] 对于颊部或舌下施用,组合物可以采用以常规方式配制的片剂、锭剂、糖锭或凝胶的形式。此类组合物可以包括在调味基质,诸如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分。

[0162] 药物组合物还可以配制在例如含有常规栓剂基质诸如可可脂、聚乙二醇或其他甘

油酯的直肠组合物诸如栓剂或保留灌肠剂中。

[0163] 药物组合物可以局部施用,即通过非全身施用。这包括将本发明的化合物从外部应用于表皮或口腔,并将这种化合物滴入耳、眼和鼻,使得化合物不会显著进入血流。相反,全身施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌肉内施用。

[0164] 适合局部施用的药物组合物包括适合通过皮肤渗透到炎症部位的液体或半液体制品,诸如适合施用于眼、耳或鼻的凝胶、搽剂、洗剂、乳膏、软膏或糊剂和滴剂。对于局部施用,活性成分可以占制剂重量的0.001%至10%,例如1%至2%。

[0165] 用于通过吸入施用的药物组合物方便地从吹入器、雾化器加压包装(nebulizer pressurized pack)或其他方便的递送气雾剂喷雾的装置中递送。加压包装可包含合适的抛射剂,诸如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在加压气雾剂的情况下,可通过提供阀门以递送计量量来确定剂量单位。或者,对于通过吸入或吹入施用,药物制剂可采用干粉组合物的形式,例如化合物和合适的粉末基质(诸如乳糖或淀粉)的粉末混合物。粉末组合物可以单位剂型呈现,例如以胶囊、药筒、明胶或泡罩包装呈现,粉末可借助吸入器或吹入器从它们中施用。

[0166] 在一些实施方案中,本文公开的化合物以这样的方式配制,该方式实现将化合物递送至胃肠道的特定区域。例如,本文公开的化合物被配制用于与生物粘附性聚合物、pH敏感包衣、时间依赖性、可生物降解的聚合物、微生物群激活系统等进行口服递送,从而实现将化合物递送至胃肠道的特定区域。

[0167] 在一些实施方案中,本文公开的化合物被配制成提供化合物的受控释放。受控释放是指本文描述的化合物在一段延长的时间内根据期望的曲线从其被并入的剂型中释放。受控释放曲线包括例如持续释放、延长释放、脉冲释放和延迟释放曲线。与立即释放组合物相比,受控释放组合物允许根据预定曲线在延长的时间内将药剂递送给对象。与常规快速释放剂型相比,这种释放速率可以在延长的时间内提供治疗有效水平的药剂,并从而提供较长的药理学反应时间,同时将副作用最小化。这种较长的反应时间提供了许多固有的益处,这些益处是用相应的短效立即释放制品所无法实现的。

[0168] 将完整的治疗化合物递送至胃肠道的特定区域(诸如结肠)的方法包括:

[0169] (i)用聚合物包衣:通过用合适的聚合物(其仅在结肠中降解)包衣药物分子,可以将完整的分子递送至结肠,而不会在肠道上部吸收。

[0170] (ii)用pH敏感聚合物包衣:大多数肠溶和结肠靶向递送系统基于片剂或丸剂的包衣,该片剂或丸剂被填充到常规硬明胶胶囊中。最常用的pH依赖性包衣聚合物是甲基丙烯酸共聚物,通常称为Eudragit® S,更具体地说是Eudragit® L和Eudragit® S。Eudragit® L100和S100是甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物。

[0171] (iii)用可生物降解的聚合物包衣;

[0172] (iv)嵌入基质中;

[0173] (v)嵌入可生物降解的基质和水凝胶中;

[0174] (vi)嵌入pH敏感基质中;

[0175] (vii)定时释放系统;

[0176] (viii)氧化还原敏感聚合物;

[0177] (ix)生物粘附性系统;

[0178] (x)用微粒包衣;

[0179] (xi)渗透控制药物递送;

[0180] 结肠靶向药物递送或受控释放系统的另一种方法包括将药物嵌入聚合物基质中以包埋药物并将其释放到结肠中。这些基质可以是pH敏感的或可生物降解的。基于基质的系统(诸如基于多基质(MMX)的延迟释放片剂)确保药物在结肠中释放。

[0181] 已知将治疗剂靶向递送至胃肠道特定区域的另外的药物方法。Chourasia MK,Jain SK,Pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery systems.,J Pharm Sci.2003年1月-4月;6(1):33-66.Patel M,Shah T,Amin A.Therapeutic opportunities in colon-specific drug-delivery systems Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.2007;24(2):147-202.Kumar P,Mishra B.Colon targeted drug delivery systems--an overview.Curr Drug Deliv.2008年7月;5(3):186-98.Van den Mooter G.Colon drug delivery.Expert Opin Drug Deliv.2006年1月;3(1):111-25.Seth Amidon,Jack E.Brown和Vivek S.Dave,Colon-Targeted Oral Drug Delivery Systems: Design Trends and Approaches,AAPS PharmSciTech.2015年8月;16(4):731-741。

[0182] 应当理解,除了上面特别提到的成分之外,本文描述的化合物和组合物还可以包括本领域中常规的、与所讨论的制剂类型相关的其他药剂,例如,适合口服施用的那些药剂可以包括调味剂。

[0183] 给药方法和治疗方案

[0184] 在一个实施方案中,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗哺乳动物的疾病或病况的药物,该疾病或病况可受益于施用双重S1P1和S1P5受体激动剂。用于治疗需要此类治疗的哺乳动物中本文描述的任何疾病或病况的方法涉及向所述哺乳动物施用治疗有效量的药物组合物,该药物组合物包括至少一种本文描述的化合物或其药学上可接受的盐、活性代谢物、前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0185] 在本文公开的一些实施方案中是将双重S1P1和S1P5受体激动剂与另外的治疗剂组合施用的方法。在一些实施方案中是将双重S1P1和S1P5受体激动剂与外周限制性脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)抑制剂组合施用的方法。在一些实施方案中是将双重S1P1和S1P5受体激动剂与外周限制性FAAH抑制剂组合施用的方法,其中外周限制性FAAH抑制剂是ASP-3652。

[0186] 在某些实施方案中,施用含有本文描述的化合物的组合物用于预防性和/或治疗性治疗。在某些治疗性应用中,将组合物以足以治愈或至少部分阻止疾病或病况的至少一种症状的量施用于已经患有疾病或病况的患者。对于此用途有效的量取决于疾病或病况的严重程度和病程、先前的治疗、患者的健康状况、体重和对药物的反应以及治疗医生的判断。治疗有效量任选地通过包括但不限于剂量递增和/或剂量范围临床试验的方法来确定。

[0187] 在预防性应用中,将含有本文描述的化合物的组合物施用于易患特定疾病、病症或病况或以其他方式有患特定疾病、病症或病况风险的患者。这种量被定义为“预防有效量或剂量”。在这种用途中,精确量还取决于患者的健康状况、体重等。当用于患者时,对于这种用途的有效量将取决于疾病、病症或病况的严重程度和病程、先前的治疗、患者的健康状况和对药物的反应以及治疗医生的判断。在一个方面,预防性治疗包括向先前经历过所治疗疾病的至少一种症状并且目前处于缓解期的哺乳动物施用包含本文描述的化合物或其

药学上可接受的盐的药物组合物,以防止疾病或病况的症状的复发。

[0188] 在某些实施方案中,其中患者的病况没有改善,根据医生的裁量,化合物被长期施用,即持续延长的一段时间,包括患者的整个生命期间,以改善或以其他方式控制或限制患者的疾病或病况的症状。

[0189] 在某些实施方案中,其中患者的状况确实改善,所施用的药物的剂量被暂时减少或暂时停止一段时间(即"药物假期")。在具体实施方案中,药物假期的长度在2天至1年之间,仅举例而言包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或多于28天。药物假期期间的剂量减少仅举例而言为10%-100%,仅举例而言包括10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0190] 一旦患者的病况发生改善,如果必要的话,施用维持剂量。随后,在具体实施方案中,根据症状的变化,将剂量或施用频率或两者降低至使疾病、病症或病况的改善得以保持的水平。然而,在某些实施方案中,患者在任何症状复发时需要长期间歇性治疗。

[0191] 对应于此种量的给定药剂的量根据诸如具体化合物、疾病病况及其严重程度、需要治疗的对象或宿主的特性(例如体重、性别)的因素而变化,但仍根据病例的具体情况,包括例如所施用的具体药剂、施用途径、所治疗的病况以及所治疗的对象或宿主确定。

[0192] 然而,一般而言,用于成人治疗的剂量通常在0.01mg/天-5000mg/天的范围内。在一个方面,用于成人治疗的剂量为约1mg/天至约1000mg/天。在一个实施方案中,所需剂量方便地以单剂量或分剂量呈现,该分剂量同时或以适当的间隔,例如每天两次、三次、四次或更多次亚剂量施用。

[0193] 在一个实施方案中,适合于本文描述的化合物或其药学上可接受的盐的日剂量为约0.01mg/kg体重至约50mg/kg/体重。在一些实施方案中,基于与个体治疗方案有关的多个变量,日剂量或剂型中的活性物质的量低于或高于本文所示的范围。在各种实施方案中,日剂量和单位剂量根据多个变量而改变,该变量包括但不限于所用化合物的活性、待治疗的疾病或病况、施用模式、个体对象的要求、所治疗的疾病或病况的严重程度以及从业医生的判断。

[0194] 此类治疗方案的毒性和治疗效果通过标准药学程序在细胞培养物或实验动物中来确定,包括但不限于确定LD_{50}和ED_{50}。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,并且它表示为LD_{50}和ED_{50}之间的比率。在某些实施方案中,从细胞培养测定和动物研究中获得的数据用于制定用于哺乳动物(包括人类)的治疗有效日剂量范围和/或治疗有效单位剂量。在一些实施方案中,本文描述的化合物的日剂量量在包括ED_{50}且具有最小毒性的循环浓度的范围内。在某些实施方案中,日剂量范围和/或单位剂量量在此范围内变化,该范围取决于所采用的剂型和所采用的施用途径。

[0195] 在上述任一方面中是进一步的实施方案,其中本文所描述的化合物或其药学上可接受的盐的有效量被:(a)全身性地施用于哺乳动物;和/或(b)口服地施用于哺乳动物;和/或(c)静脉内地施用于哺乳动物;和/或(d)通过注射施用于哺乳动物;和/或(e)局部地施用于哺乳动物;和/或(f)非全身性地或局部地施用于哺乳动物。

[0196] 在上述任一方面中是进一步的实施方案,其包括单次施用有效量的化合物,包括进一步的实施方案,其中(i)化合物每天施用一次;或(ii)化合物在一天的时间内多次施用

于哺乳动物。

[0197] 在上述任一方面中是进一步的实施方案,其包括多次施用有效量的化合物,包括进一步的实施方案,其中(i)化合物连续或间歇施用:如单剂量;(ii)多次施用之间的时间为每6小时;(iii)化合物每8小时施用给哺乳动物一次;(iv)化合物每12小时施用给哺乳动物一次;(v)化合物每24小时施用给哺乳动物一次。在进一步或替代的实施方案中,该方法包括药物假期,其中化合物的施用被暂时停止或所施用化合物的剂量被暂时减少;在药物假期结束时,恢复化合物的给药。在一个实施方案中,药物假期的长度从2天到1年不等。

[0198] 在某些情况下,将至少一种本文描述的化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其他治疗剂组合施用是适当的。

[0199] 在一个实施方案中,通过施用辅药来增强本文描述的化合物之一的治疗效果(即,辅药本身具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂组合使用时,对患者的整体治疗益处得到增强)。或者,在一些实施方案中,通过将本文描述的化合物之一与另一种也具有治疗益处的药剂(也包括治疗方案)一起施用来增加患者所体验到的益处。

[0200] 在一个具体实施方案中,本文描述的化合物或其药学上可接受的盐与第二治疗剂联合施用,其中本文描述的化合物或其药学上可接受的盐和第二治疗剂调节所治疗的疾病、病症或病况的不同方面,从而提供比单独施用任一种治疗剂更大的总体益处。

[0201] 在任何情况下,无论所治疗的疾病、病症或病况如何,患者所经历的总体益处可能是两种治疗剂的累加,或者患者可以体验到协同益处。

[0202] 在某些实施方案中,当本文公开的化合物与一种或多种另外的药剂(诸如另外的治疗有效药物、辅药等)组合施用时,本文公开的化合物的不同治疗有效剂量将用于配制药物组合物和/或治疗方案中。用于组合治疗方案的药物和其他药剂的治疗有效剂量任选地通过类似于上文针对活性物质本身所阐述的那些的方法来确定。此外,本文描述的预防/治疗方法包括使用节拍式给药,即提供更频繁、更低的剂量以最小化毒性副作用。在一些实施方案中,组合治疗方案包括治疗方案,其中在用本文描述的第二药剂治疗之前、期间或之后开始施用本文描述的化合物或其药学上可接受的盐,并且持续到用第二药剂治疗期间的任何时间或用第二药剂治疗终止之后。它还包括将本文描述的化合物或其药学上可接受的盐和组合使用的第二药剂在治疗期间同时或在不同时间和/或以逐渐减少或增加的间隔施用的治疗。组合治疗还包括在不同时间开始和停止的周期性治疗,以协助患者的临床管理。

[0203] 应理解,用于治疗、预防或改善所寻求缓解的病况的剂量方案根据多种因素(例如对象所患的疾病、病症或病况;对象的年龄、体重、性别、饮食和医疗状况)进行修改。因此,在一些情况下,实际采用的剂量方案会不同,并且在一些实施方案中偏离本文所阐述的剂量方案。

[0204] 对于本文描述的组合疗法,联合施用的化合物的剂量根据所用联合药物的类型、所用的具体药物、所治疗的疾病或病况等而变化。在另外的实施方案中,当与一种或多种其他治疗剂联合施用时,本文提供的化合物与一种或多种其他治疗剂同时施用或依次施用。

[0205] 在组合疗法中,多种治疗剂(其中一种是本文描述的化合物之一)以任意顺序或甚至同时施用。如果同时施用,则仅举例来说,多种治疗剂以单一的统一的形式或以多种形式(例如,作为单个药片或作为两个单独的药片)提供。

[0206] 本文描述的化合物或其药学上可接受的盐以及组合疗法是在疾病或病况发生之

前、期间或之后施用的,并且施用含有化合物的组合物的时间不同。因此,在一个实施方案中,本文描述的化合物用作预防剂,并连续施用给具有发展病况或疾病倾向的对象,以防止疾病或病况的发生。在另一个实施方案中,化合物和组合物在症状发作期间或症状发作后尽可能快地施用给对象。在具体实施方案中,在检测到或怀疑疾病或病况发作后,在可行的情况下尽快施用本文描述的化合物,并且持续对于治疗疾病所需的时长。在一些实施方案中,治疗所需的时长不同,并且调整治疗时长以适应每个对象的具体需要。例如,在具体实施方案中,本文描述的化合物或含有该化合物的制剂施用至少2周、约1个月至约5年。

[0207] 实施例

[0208] 提供以下实施例仅用于说明目的,并不限制本文提供的权利要求的范围。

[0209] 如上所使用的,以及在本发明的整个描述中,除非另有说明,以下缩写应理解为具有以下含义:

[0210] ACN或MeCN乙腈

[0211] AcOH 乙酸

[0212] Ac 乙酰基

[0213] BINAP 2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联二萘

[0214] Bn 苄基

[0215] BOC或Boc 氨基甲酸叔丁酯

[0216] t-Bu 叔丁基

[0217] Cy 环己基

[0218] DBA或dba 二苄叉基丙酮

[0219] DCE 二氯乙烷($ClCH_2CH_2Cl$)

[0220] DCM 二氯甲烷(CH_2Cl_2)

[0221] DIPEA或DIEA二异丙基乙胺

[0222] DMAP 4-(N,N-二甲氨基)吡啶

[0223] DME 1,2-二甲氧基乙烷

[0224] DMF N,N-二甲基甲酰胺

[0225] DMA N,N-二甲基乙酰胺

[0226] DMSO 二甲亚砜

[0227] Dppf或dppf 1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁

[0228] EEDQ 2-乙氧基-1-乙氧羰基-1,2-二氢喹啉

[0229] eq 当量

[0230] Et 乙基

[0231] Et2O 乙醚

[0232] EtOH 乙醇

[0233] EtOAc 乙酸乙酯

[0234] HATU 1-[双(二甲氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐

[0235]

[0236] HMPA 六甲基磷酰胺

[0237] HPLC 高效液相色谱法

[0238] KHMDS 双(三甲基甲硅烷基)氨基钾

[0239] NaHMDS 双(三甲基甲硅烷基)氨基钠

[0240] LiHMDS 双(三甲基甲硅烷基)氨基锂

[0241] LAH 锂铝酐

[0242] LCMS 液相色谱质谱法

[0243] Me 甲基

[0244] MeOH 甲醇

[0245] MS 质谱法

[0246] Ms 甲磺酰基

[0247] NBS N-溴琥珀酰亚胺

[0248] NMM N-甲基-吗啉

[0249] NMP N-甲基-吡咯烷-2-酮

[0250] NMR 核磁共振

[0251] PCC 氯铬酸吡啶鎓

[0252] Ph 苯基

[0253] PPTS 对甲苯磺酸pyridium

[0254] iPr/i-Pr 异丙基

[0255] rt 室温

[0256] TBS 叔丁基二甲基甲硅烷基

[0257] RP-HPLC 反相-高压液相色谱法

[0258] TFA 三氟乙酸

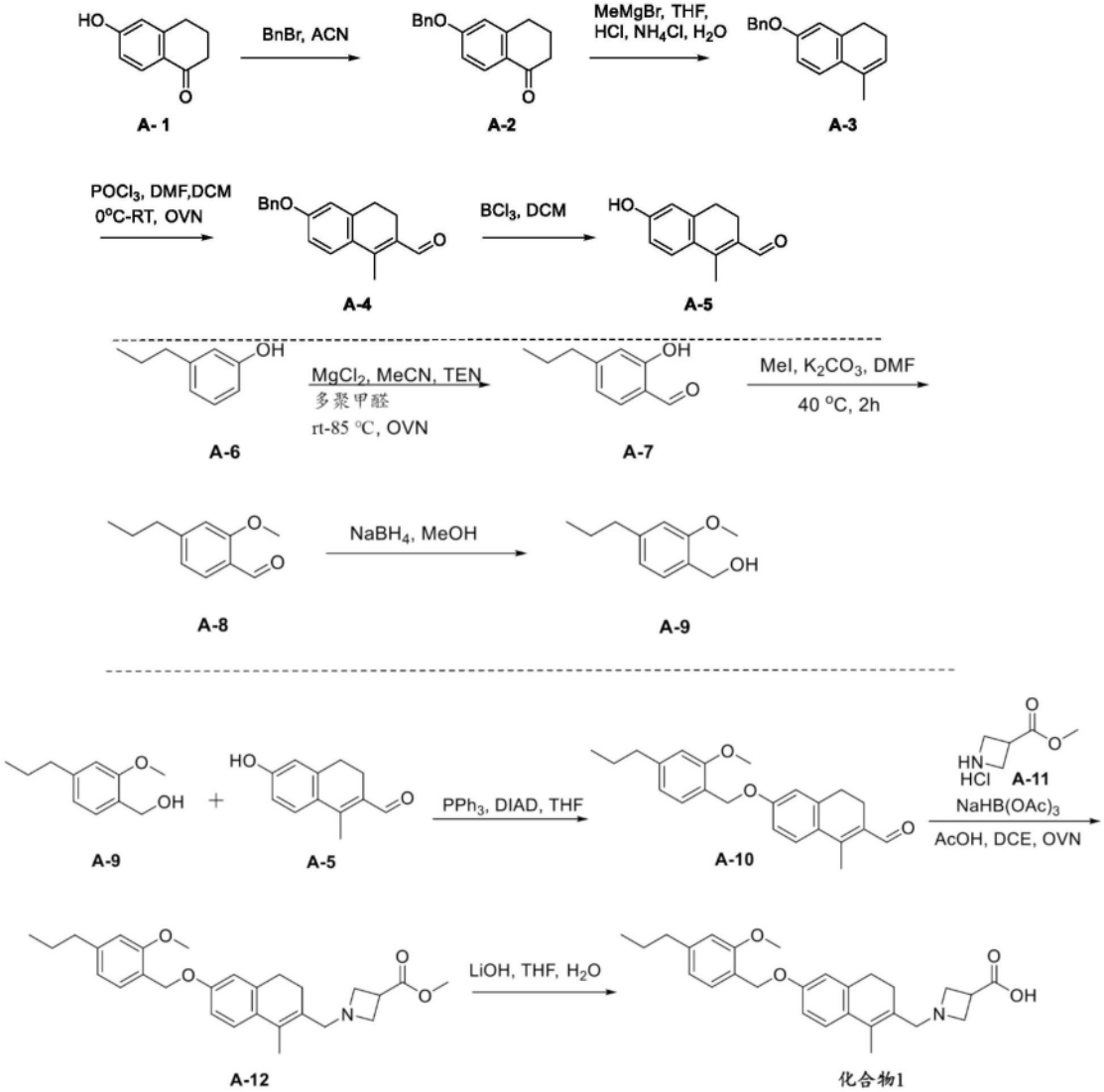
[0259] TEA 三乙胺

[0260] THF 四氢呋喃

[0261] TLC 薄层色谱法

[0262] 实施例1:(S)-1-((3-甲基-6-(4,4,4-三氟丁氧基)-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酸(化合物1)的合成

[0263]



[0264] 5将A-1(15.0g,92.5mmol)、K_2CO_3(25.6g,185mmol)和BnBr(15.8g,92.5mmol)在MeCN(100mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。将混合物过滤并在真空中浓缩。将粗品通过快速色谱法经硅胶(石油醚/EtOAc=100/1,v/v)纯化,得到A-2(20.7g,产率89%),为黄色油状物。

[0265] 在0℃下向A-2(20.7g,82mmol)在THF(200mL)中的混合物中缓慢加入MeMgBr(9.78g,82mmol),并将混合物在室温下搅拌过夜。用NH_4Cl淬灭混合物,并将混合物倒入水中并用EtOAc(200mL*3)萃取。将有机相浓缩,并在室温下在1N HCl(130mL)和THF(100mL)中搅拌3小时。用EtOAc(100mL×3)萃取混合物,并将有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法经硅胶纯化残余物,得到A-3(13g,产率73%),为黄色固体。

[0266] 在0℃下向DMF(30mL)中缓慢加入$POCl_3$(13.5g,88.3mmol),并将混合物在0℃下搅拌0.5小时。加入A-3(13g,51.9mmol)在DCM(30mL)中的溶液,并在室温下搅拌3小时。将反应混合物倒入冰中,并用EtOAc(20mL×3)萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法经硅胶纯化残余物,得到A-4(8.2g,产率57%),为黄色固体。

[0267] 在0℃下向A-4(5g,18mmol)在DCM(50mL)中的混合物中加入BCl_3(4.21g,35.9mmol)。将混合物在0℃下搅拌4小时。将混合物用水淬灭并用EtOAc(50mL×3)萃取。将

合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法经硅胶(石油醚/EtOAc=20/1至3/1,v/v)纯化残余物,得到A-5(2.0g,产率59%),为黄色固体。

[0268] 在室温下向A-6(3g,22mmol)和$MgCl_2$(3.15g,33mmol)在MeCN(30mL)中的混合物中加入TEA(6.69g,66.1mmol)。在室温下搅拌反应混合物0.5小时。加入多聚甲醛(3.31g,110mmol),并在85℃下搅拌反应混合物过夜。将混合物倒入水中,并用EtOAc(50mL×3)萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥,过滤并在真空中浓缩。通过快速色谱法经硅胶纯化残余物,得到A-7(3.1g,产率86%),为无色油状物。

[0269] 将A-7(3.1g,18.9mmol)、MeI(4.02g,28.3mmol)和K_2CO_3(7.83g,56.6mmol)在DMF(20mL)中的混合物在40℃下搅拌2小时。将混合物倒入水中,并用EtOAc(30mL*3)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩,得到A-8(3.1g,产率92%),为无色油状物。

[0270] 在0℃下,向A-8(3.1g,17.4mmol)在MeOH(30mL)中的混合物中加入$NaBH_4$(1.32g,34.8mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。将混合物倒入水中,并用EtOAc(30mL*3)萃取。将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法经硅胶纯化残余物,得到A-9(3.0g,产率96%),为无色油状物。

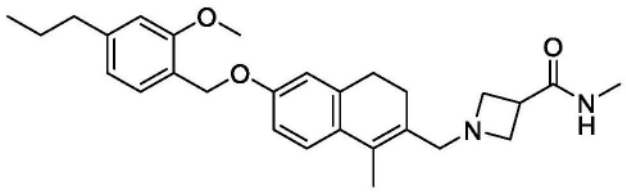
[0271] 在0℃下,向A-5(2.2g,11.7mmol)和PPh_3(3.99g,15.2mmol)在THF(30mL)中的溶液中加入A-9(2.11g,11.7mmol)和DIAD(2.99mL,15.2mmol)。在室温下搅拌混合物过夜。将混合物倒入水中,并用EtOAc(20mL*3)萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法经硅胶纯化残余物,得到A-10(1.6g,产率39%),为黄色固体。

[0272] 将A-10(1.6g,4.57mmol)、DIEA(708mg,5.48mmol)、AcOH(27.4mg,457μmol)和A-11(831mg,5.48mmol)在DCE(20mL)中的混合物在室温下搅拌过夜。加入$NaBH(OAc)_3$(2.9g,13.7mmol)并将混合物在室温下搅拌4小时。将混合物用NH_4Cl水溶液淬灭并倒入水中,并且用EtOAc(50mL*3)萃取。将合并的有机相用水、盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。通过快速色谱法经硅胶纯化残余物,得到A-12(1.08g,产率53%),为黄色固体。

[0273] 向A-12(1.08g,2.4mmol)在THF(6mL)和水(3mL)中的混合物中加入$LiOH.H_2O$(115mg,4.8mmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。加入水(10mL)并用1N HCl将混合物调节pH至4~5。用EtOAc(20mL×3)萃取混合物,并将合并的有机相用水和盐水洗涤,经Na_2SO_4干燥并浓缩。用制备型HPLC纯化残余物,得到化合物1(670mg,产率64%),为白色固体。LCMS:434.2$[M-1]^+$。

[0274] 化合物1(ceralifimod)具有S1P1 EC50=11.8nM和S1P5 EC50=1nM。

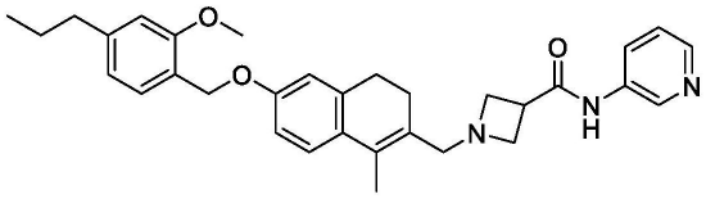
[0275] 实施例2:1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物2)的合成

[0276] 

[0277] 在0℃下,向化合物1(50mg,115μmol)和DIEA(44.5mg,344μmol)在DMF(5mL)中的混合物中加入HATU(65.5mg,172μmol)。将混合物在0℃下搅拌1小时,并添加甲胺(17.8mg,574μmol)。将混合物在室温下搅拌过夜。添加水(50mL),并用EtOAc(20mL×3)萃取混合物。将合

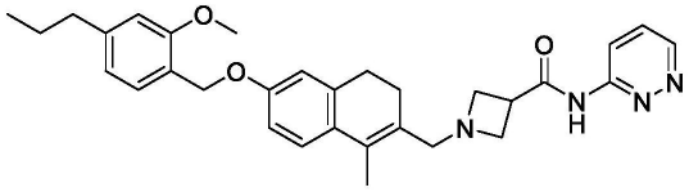
并的有机相用水(20mL)、盐水(20mL)洗涤并浓缩。将残余物经制备型HPLC纯化,得到1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物2)(10mg,22.3μmol),为白色固体。MS(ESI):449.3(M+H)。

[0278] 实施例3:1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物3)的合成

[0279] 

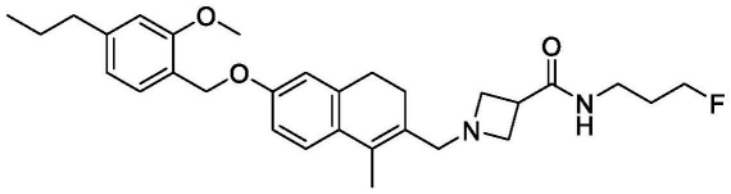
[0280] 按照实施例2中描述的,从化合物1和吡啶-3-胺开始制备1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(吡啶-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物3)。MS(ESI):510.2(M+H)。

[0281] 实施例4:1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物4)的合成

[0282] 

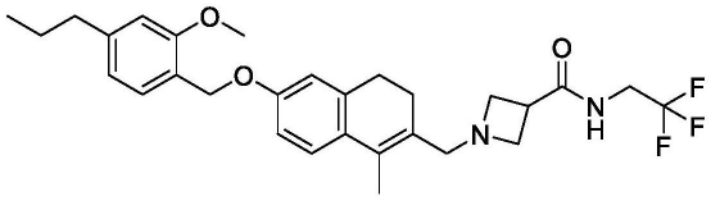
[0283] 按照实施例2中描述的,从化合物1和哒嗪-3-胺开始制备1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(哒嗪-3-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物4)。MS(ESI):511.2(M+H)。

[0284] 实施例5:N-(3-氟丙基)-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物5)的合成

[0285] 

[0286] 按照实施例2中描述的,从化合物1和3-氟丙烷-1-胺开始制备N-(3-氟丙基)-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物5)。MS(ESI):495.3(M+H)。

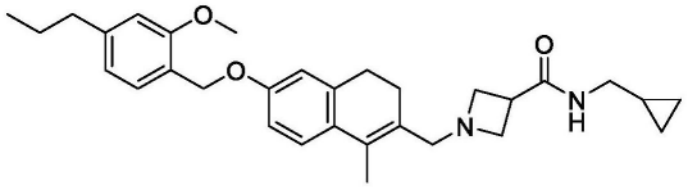
[0287] 实施例6:1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物6)的合成

[0288] 

[0289] 按照实施例2中描述的,从化合物1和2,2,2-三氟乙烷-1-胺开始制备1-((6-((2-

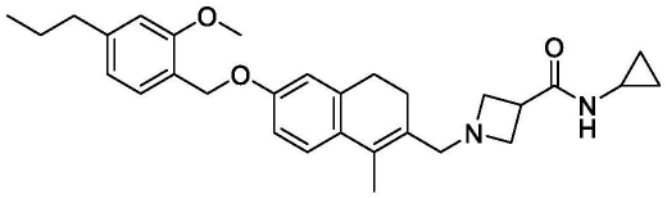
甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(2,2,2-三氟乙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物6)。MS(ESI):517.3(M+H)。

[0290] 实施例7:N-(环丙基甲基)-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物7)的合成

[0291] 

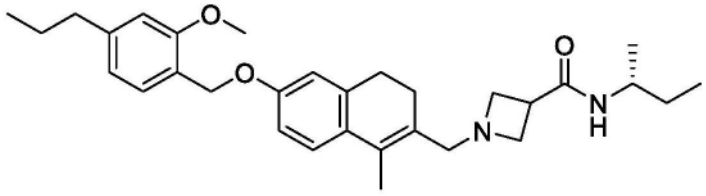
[0292] 按照实施例2中描述的,从化合物1和1-环丙基methanamin开始制备N-(环丙基甲基)-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物7)。MS(ESI):489.4(M+H)。

[0293] 实施例8:N-环丙基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物8)的合成

[0294] 

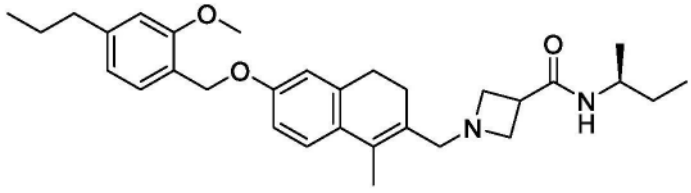
[0295] 按照实施例2中描述的,从化合物1环丙胺开始制备N-环丙基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物8)。MS(ESI):475.4(M+H)。

[0296] 实施例9:(R)-N-(仲丁基)-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物9)的合成

[0297] 

[0298] 按照实施例2中描述的,从化合物1和(2R)-丁烷-2-胺开始制备(R)-N-(仲丁基)-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物9)。MS(ESI):491.4(M+H)。

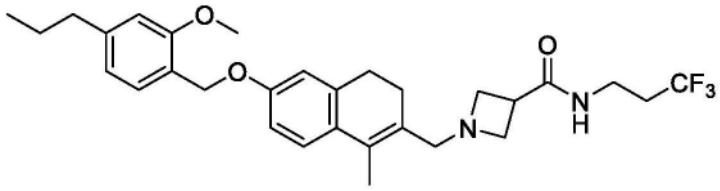
[0299] 实施例10:(S)-N-(仲丁基)-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物10)的合成

[0300] 

[0301] 按照实施例2中描述的,从化合物1和(2S)-丁烷-2-胺开始制备(S)-N-(仲丁基)-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲

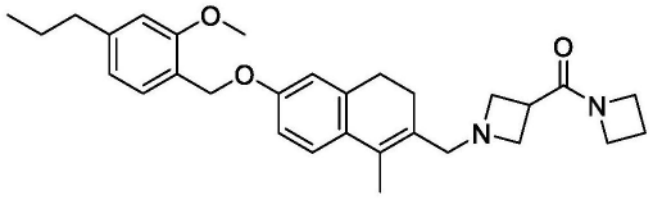
酰胺(化合物10)。MS(ESI):491.4(M+H)。

[0302] 实施例11:1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(3,3,3-三氟丙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物11)的合成

[0303] 

[0304] 按照实施例2中描述的,从化合物1和3,3,3-三氟丙烷-1-胺开始制备1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(3,3,3-三氟丙基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺(化合物11)。

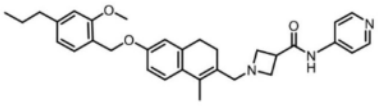
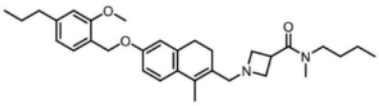
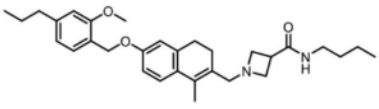
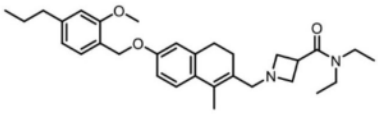
[0305] 实施例12:氮杂环丁烷-1-基(1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲酮(化合物12)的合成

[0306] 

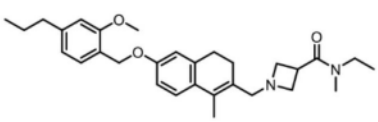
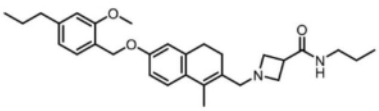
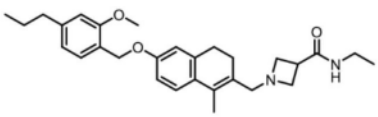
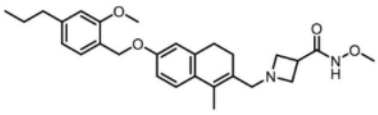
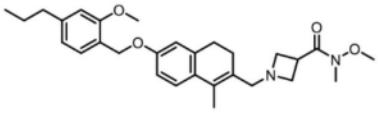
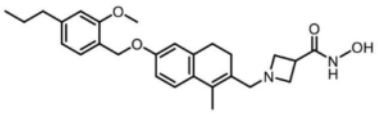
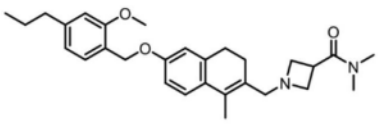
[0307] 按照实施例2中描述的,从化合物1和氮杂环丁烷开始制备氮杂环丁烷-1-基(1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)甲酮(化合物12)。MS(ESI):475.2(M+H)。

[0308] 化合物13-23以与先前实施例中描述的类似的方式制备。

[0309]

化合物	结构	化学名称	LCMS $[M+H]^+$
13		1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-(吡啶-4-基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	512.25
14		N-丁基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺	505.1
15		N-丁基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	491.0
16		N,N-二乙基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	491.2

[0310]

化合物	结构	化学名称	LCMS [M+H]+
17		N-乙基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺	477.1
18		1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-丙基氮杂环丁烷-3-甲酰胺	477.3
19		N-乙基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	463.1
20		N-甲氧基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	487.1 (M+23)
21		N-甲氧基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N-甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺	479.1
22		N-羟基-1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)氮杂环丁烷-3-甲酰胺	449.15
23		1-((6-((2-甲氧基-4-丙基苄基)氧基)-1-甲基-3,4-二氢萘-2-基)甲基)-N,N-二甲基氮杂环丁烷-3-甲酰胺	463.1

[0311] 实施例13:FAAH底物评估

[0312] 纯化的重组人FAAH(rhFAAH)购自Cayman Chemical(Ann Arbor,MI,USA)。每次温育的总体积为400μL,其含有最终0.5ng/μL rhFAAH、1μM测试化合物、1.25%乙醇或1μM PF-3845(FAAH抑制剂)和pH8.0的0.1%在Tris-EDTA缓冲剂中的牛血清白蛋白)。温育在室温下进行。在0、5、15、30和60分钟时,取出30μL反应混合物的等分试样并与含有作为内标的5ng/mL特非那定(terfenadine)和10ng/mL甲苯磺丁脲(tolbutamide)的300μL乙腈混合以淬灭反应。将所得混合物在4000rpm、4℃下离心15分钟,并准备100μL上清液进行LC-MS/MS分析,以测量酸性代谢物的形成。

[0313] LC-MS/MS分析

[0314] 使用Waters的Acquity Ultra Performance LC系统进行样品分析。色谱分析在反相Kinetex 2.6μm C18柱(2.1×30mm,100 Å)上进行。流动相A由0.1%甲酸的水溶液组成,并且流动相B由0.1%甲酸的乙腈溶液组成,测试化合物的酸性代谢物的运行时间为1.5分钟,流速为0.9mL/min。质谱仪(API-5500和API Q Trap 4000Applied Biosystems/MDS SCIEX Instruments,Framingham,MA,USA)在ESI正离子或负离子MRM模式下操作。

[0315] 数据分析

[0316] 使用1μM的一个校准点监测和量化酸性代谢物的形成。通过绘制代谢物浓度与温育时间的关系图(斜率为ke),计算出酸性代谢物形成的观察速率常数(ke),并且在表1中示出。

[0317] 表1

[0318]

化合物	ke	化合物	ke	化合物	ke
2	B	3	B	4	A
5	A	6	A	7	A
8	A	9	A	10	B
11	A	12	A	13	A
14	C	15	A	16	C
17	C	18	A	19	A
20	A	21	A	22	A
23	B				

[0319] 其中A=ke大于或等于1.0;B=ke小于1.0且大于0;C=ke为0

[0320] 本文描述的实施例和实施方案仅用于说明目的,并且提示给本领域技术人员的各种修改或改变均将包含在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。