

(19)中华人民共和国国家知识产权局



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 111491634 A

(43)申请公布日 2020.08.04

(21)申请号 201880063984.4

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理

(22)申请日 2018.07.30

有限公司 11262

(30)优先权数据

代理人 贺淑东

62/538,879 2017.07.31 US

(51)Int.Cl.

62/637,960 2018.03.02 US

A61K 31/5025(2006.01)

A61K 31/706(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2020.03.31

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/044389 2018.07.30

(87)PCT国际申请的公布数据

W02019/027905 EN 2019.02.07

(71)申请人 詹纽瑞治疗公司

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 拉杰·拉赫亚 罗宾·M·杰克曼

权利要求书11页 说明书80页

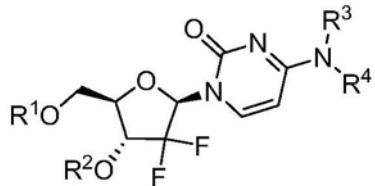
(54)发明名称

有机磷酸酯衍生物

(57)摘要

本文提供了有机磷酸酯和包含所述化合物的药物组合物。

1. 具有式(I)结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(I);

其中:



R^2 为 $-C(O)R^8$;

R^3 为H、 $-C(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$;

R^4 为H;

R^5 为H、C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₆烷基-OC(0)C₁₋₂₂烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代;

R^6 为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₆烷基-OC(0)C₁₋₂₂烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代;

每个R⁷独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基;

R^8 为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代;

R^9 为C₁₋₁₂烷基;

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为H或C₁₋₁₂烷基;或者 R^{10} 和 R^{11} 形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环,其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代;

R^{12} 为H或C₁₋₁₂烷基;

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基;

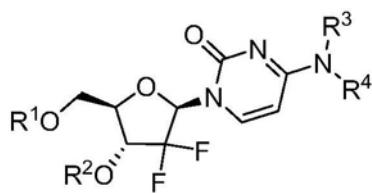
每个R¹⁴独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³;

m为0或1;

n为0、1、2、3或4;且

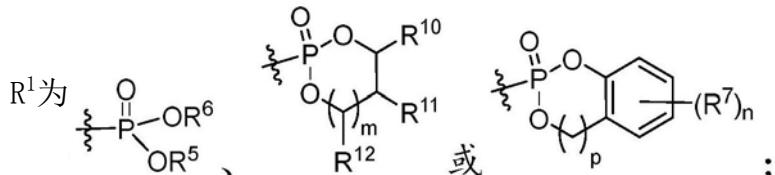
p为0或1。

2. 具有式(I')结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(I');

其中：



R^2 为 $-C(O)R^8$ ；

R^3 为H、 $-C(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ ；

R^4 为H；

R^5 为H、C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R^6 为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

每个R⁷独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基；

R^8 为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R^9 为C₁₋₁₂烷基；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为H或C₁₋₁₂烷基；或者 R^{10} 和 R^{11} 形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环，其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代；

R^{12} 为H或C₁₋₁₂烷基；

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基；

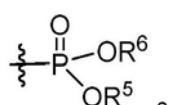
每个R¹⁴独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³；

m为0或1；

n为0、1、2、3或4；且

p为0或1。

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，其中R¹为



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，其中R⁵为C₃₋₁₆烷基。

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，其中R⁵为C₃₋₁₂烷

基。

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,其中R⁵为C₆₋₁₄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,其中R⁵为C₆₋₁₀烷基。

8. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₆烷基。

9. 根据权利要求8所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₂烷基。

10. 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,其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。

11. 根据权利要求10所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₆烷基。

12. 根据权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-CH₂-OC(0)C(CH₃)₃。

13. 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,其中R⁵为H。

14. 根据权利要求1-13中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₃₋₁₆烷基。

15. 根据权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₃₋₁₂烷基。

16. 根据权利要求1-15中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为C₆₋₁₀烷基。

17. 根据权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₆烷基。

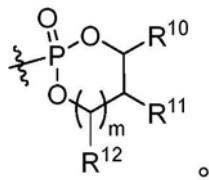
18. 根据权利要求17所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₂烷基。

19. 根据权利要求1-18中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。

20. 根据权利要求19所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₆烷基。

21. 根据权利要求20所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁶为-CH₂-OC(0)C(CH₃)₃。

22. 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,其中R¹为



。

23. 根据权利要求22所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0。

24. 根据权利要求22所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1。

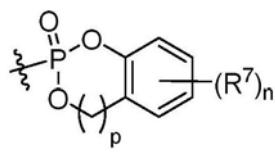
25. 根据权利要求22-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰为H。

26. 根据权利要求22-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰为C₁₋₁₂烷基。

27. 根据权利要求22-26中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为H。

28. 根据权利要求22-24中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹⁰和R¹¹形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环,其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代。

29. 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,其中R¹为



30. 根据权利要求29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。

31. 根据权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基。

32. 根据权利要求29-31中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为1或2。

33. 根据权利要求29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为0。

34. 根据权利要求29-33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0。

35. 根据权利要求29-33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1。

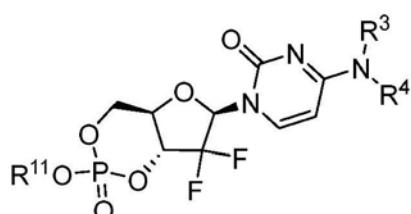
36. 根据权利要求1-35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₅烷基。

37. 根据权利要求1-35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₈烷基。

38. 根据权利要求1-37中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂烷基。

39. 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,其中R⁸为-(CH₂)₇CH₃。

40. 具有式 (II) 结构的化合物,或其药学上可接受的盐:



式(II);

其中:

R³为H、-C(O)R⁹或-C(O)OR⁹;

R⁴为H;

R⁹为C₁₋₈烷基；

R¹¹为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹²取代；

每个R¹²独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³；且

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基。

41. 根据权利要求40所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为C₃₋₁₅烷基。

42. 根据权利要求40或权利要求41所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为C₆₋₁₂烷基。

43. 根据权利要求40-42中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为C₈₋₁₀烷基。

44. 根据权利要求40所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为C₈₋₂₂烷基。

45. 根据权利要求44所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为C₁₆₋₂₂烷基。

46. 根据权利要求40所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。

47. 根据权利要求46所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₆烷基。

48. 根据权利要求47所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为-CH₂-OC(0)C(CH₃)₃。

49. 根据权利要求40所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2、3或4个R¹²取代的C₆₋₁₀芳基。

50. 根据权利要求49所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的苯基。

51. 根据权利要求50所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的苯基，且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³。

52. 根据权利要求51所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1或2个R¹²取代的苯基，且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈烷氧基。

53. 根据权利要求52所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2、3或4个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。

54. 根据权利要求53所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的-CH₂-苯基。

55. 根据权利要求54所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的-CH₂-苯基，且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³。

56. 根据权利要求55所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1或2个R¹²取代的-CH₂-苯基，且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈烷氧基。

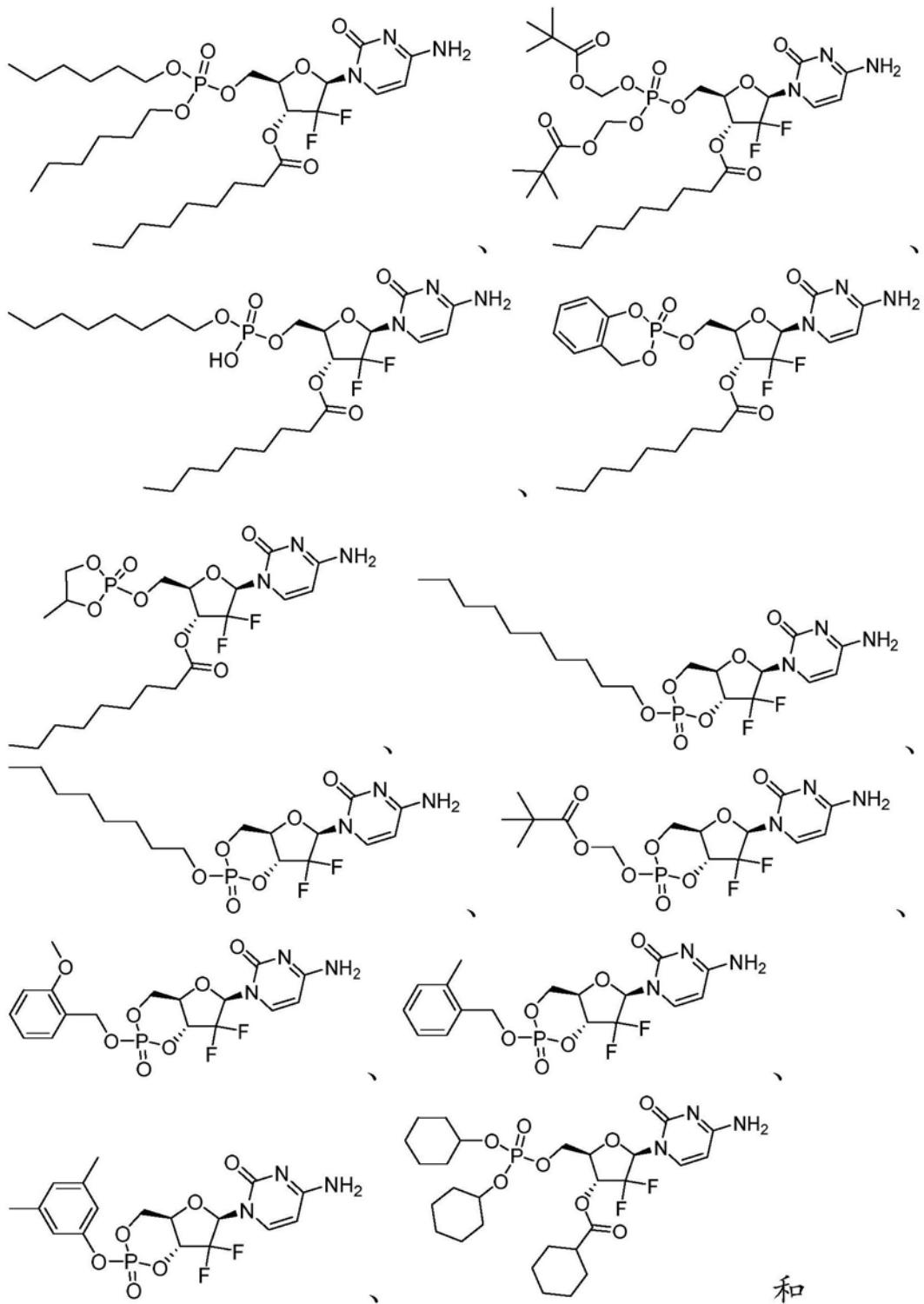
57. 根据权利要求1-56中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为H。

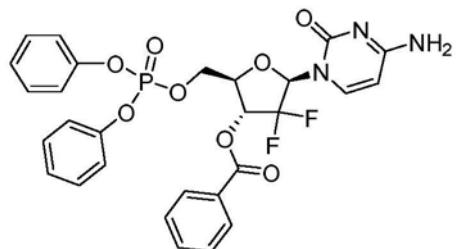
58. 根据权利要求1-56中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)R⁹。

59. 根据权利要求1-56中任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)

OR⁹。

60. 一种化合物, 其选自:

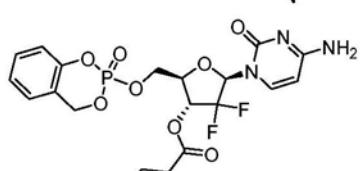
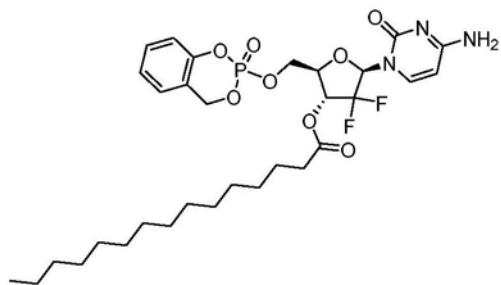
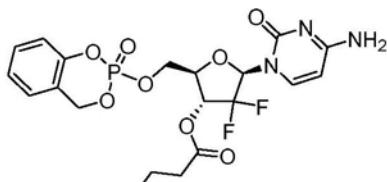
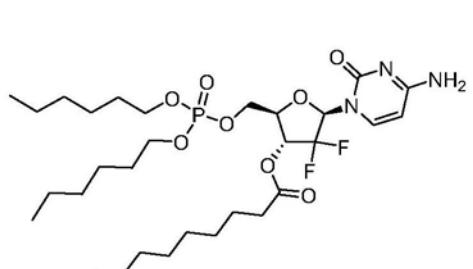


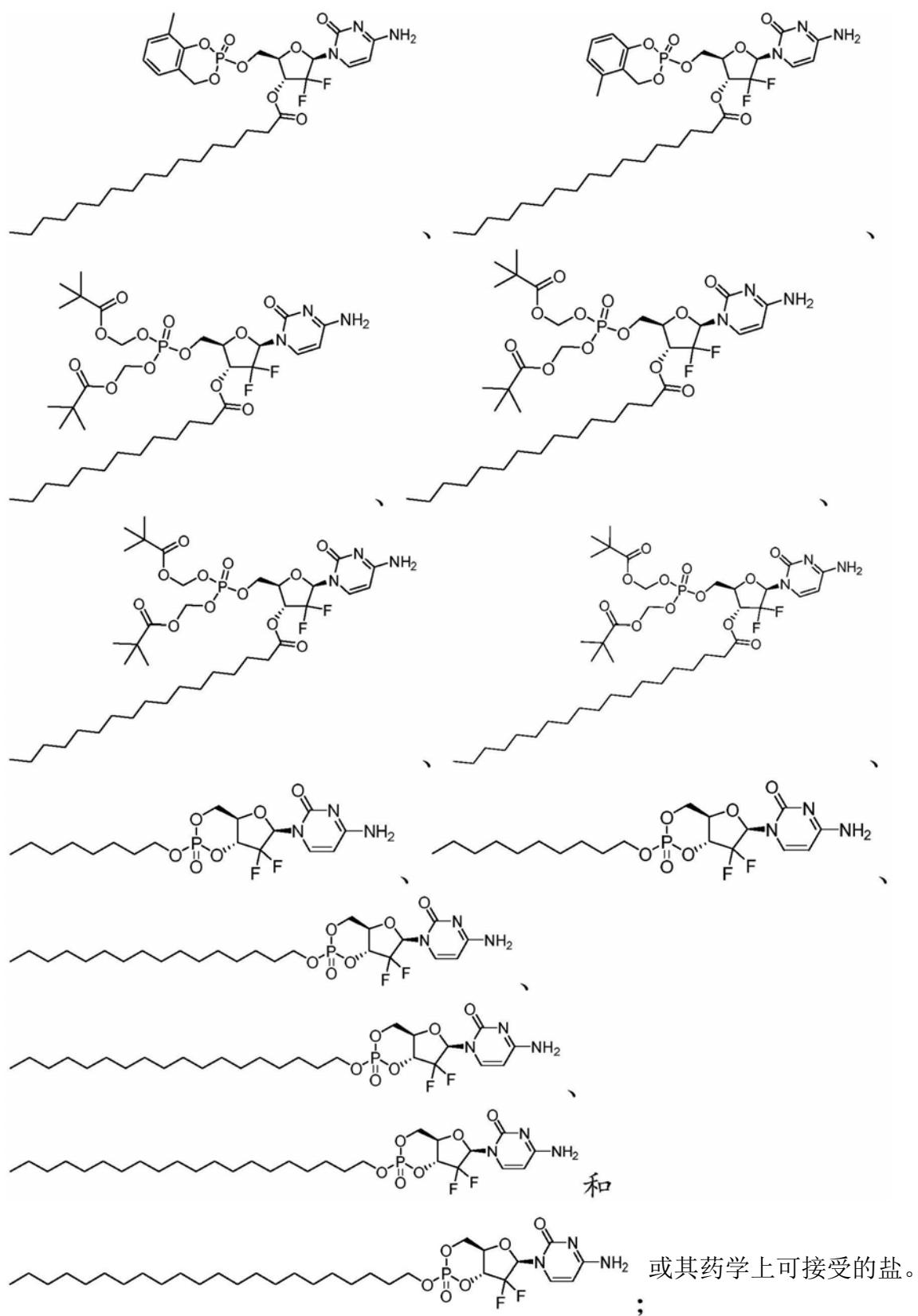


或其药学上可接受的盐。

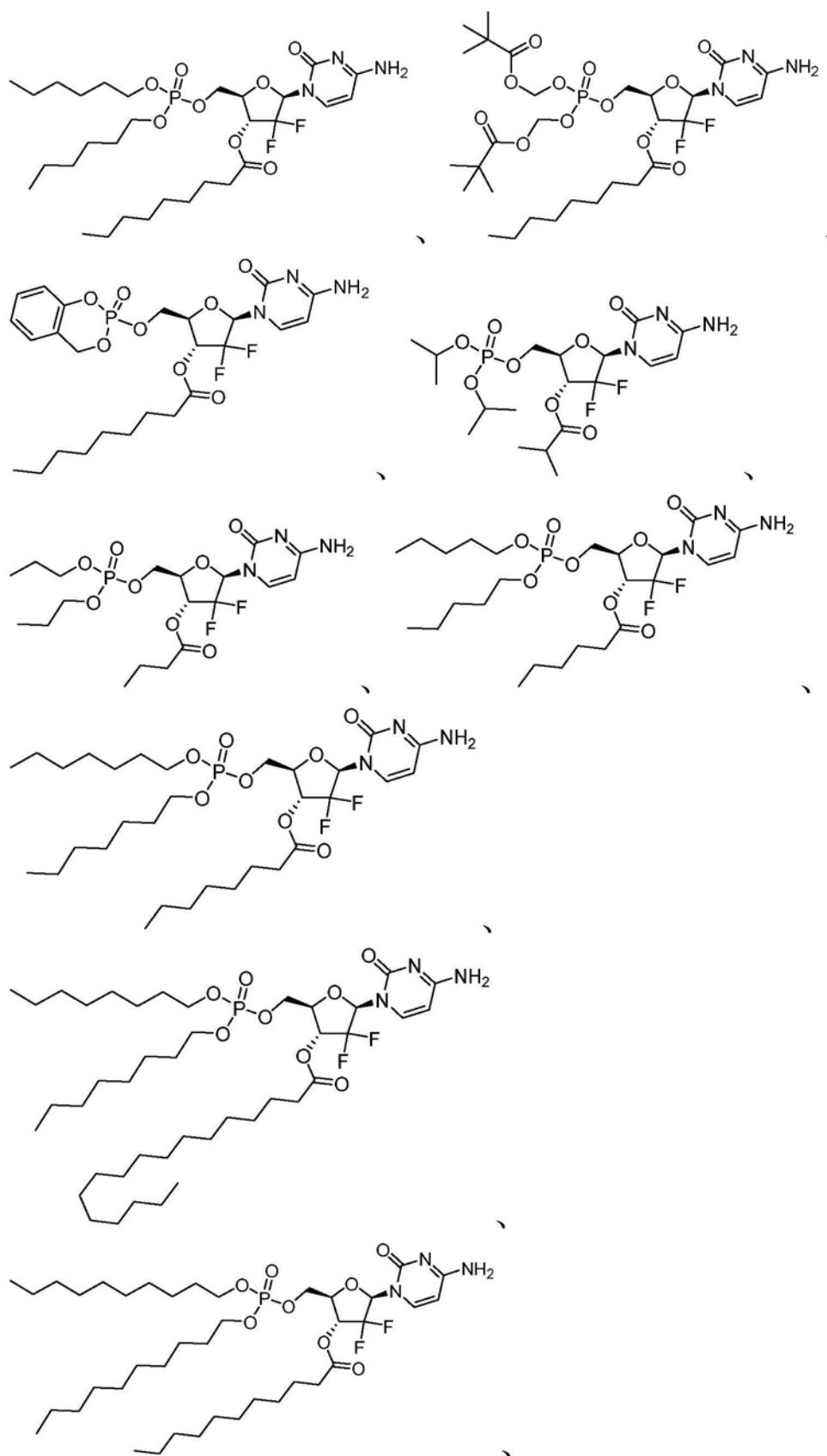
2

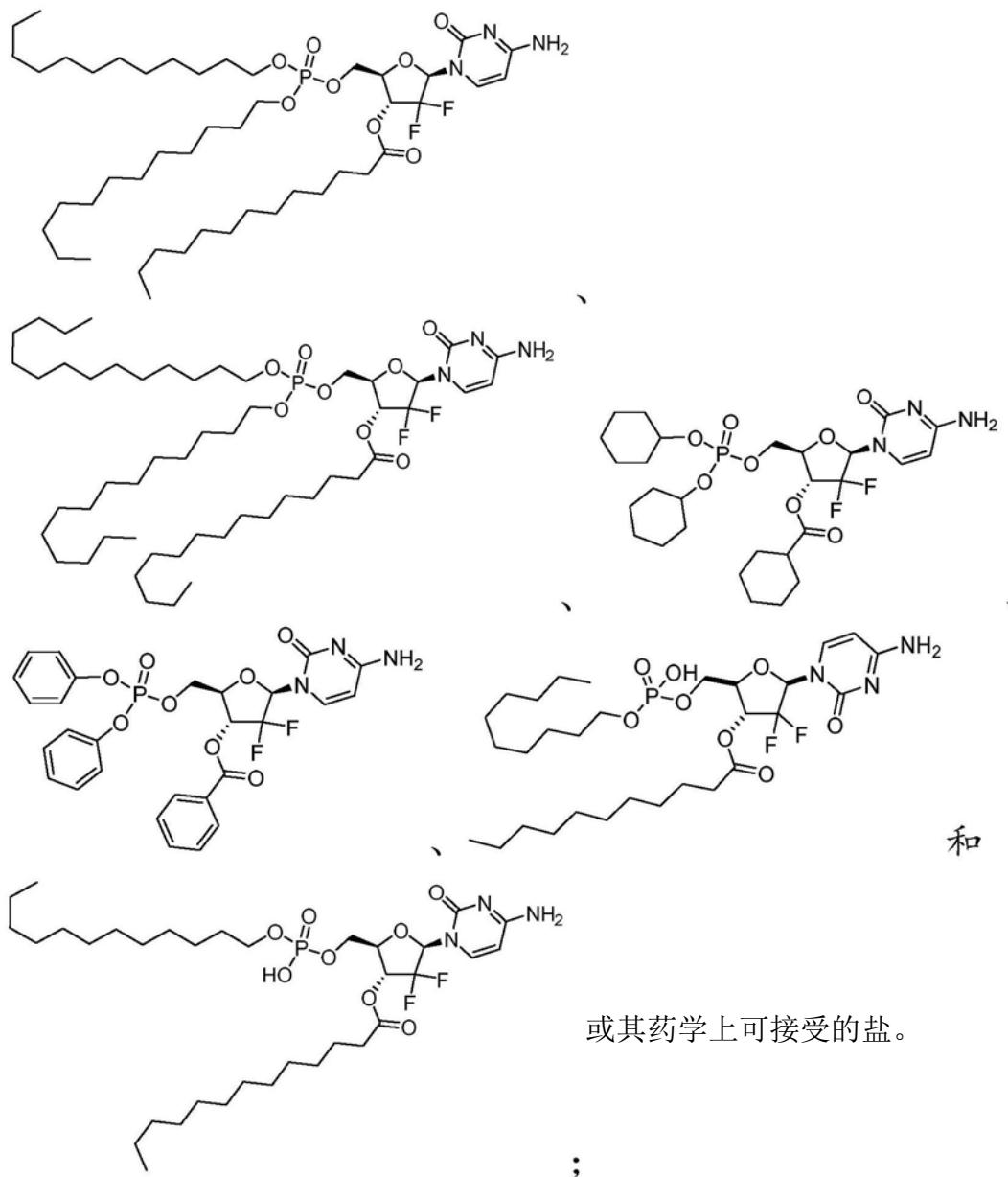
61. 一种化合物，其选自：



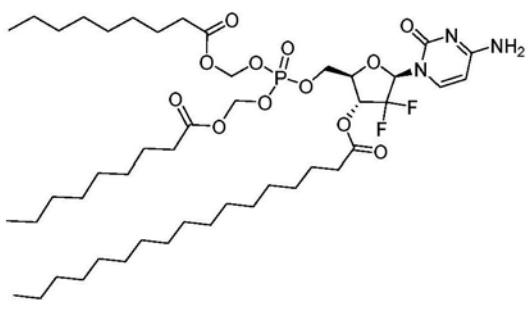


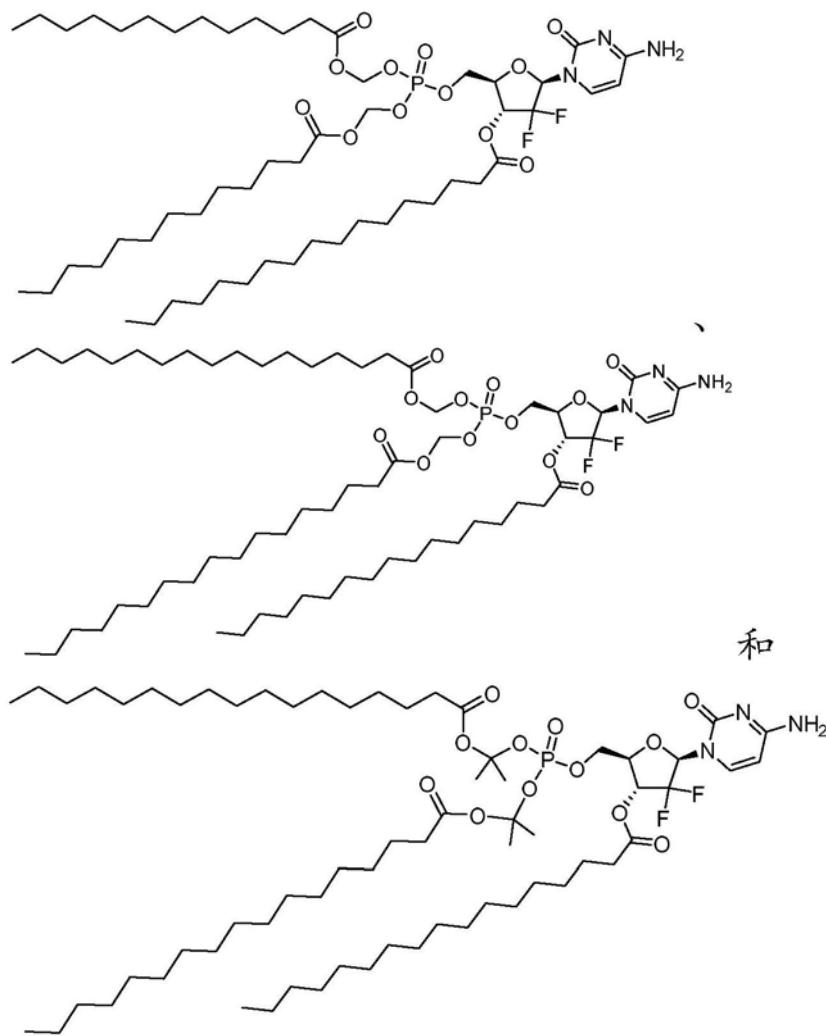
62. 一种化合物, 其选自:





63. 一种化合物, 其选自:





64. 一种药物组合物，其包含根据权利要求1-63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，和至少一种药学上可接受的赋形剂。

65. 一种治疗有需要的患者的癌症的方法，其包括向该患者施用治疗有效量的根据权利要求1-63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

66. 一种治疗有需要的患者的感染性疾病的方法，其包括向该患者施用治疗有效量的根据权利要求1-63中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

有机磷酸酯衍生物

交叉引用

[0001] 本申请要求2017年7月31日提交的第62/538,879号美国临时申请和2018年3月2日提交的第62/637,960号美国临时申请的权益，其中每一个均通过引用整体并入本文。

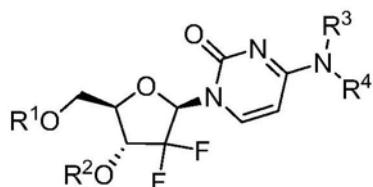
背景技术

[0002] 癌症是全世界死亡的主要原因之一。预计在未来二十年内，新的癌症病例数将增加到2200万。需要改进的疗法来治疗这一不断增加的患者群体。

发明内容

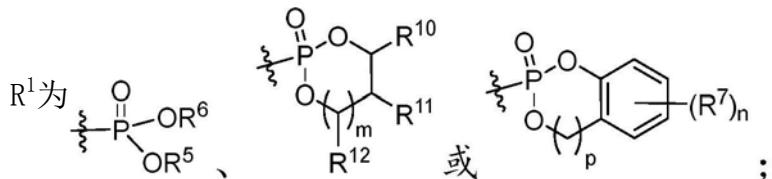
[0003] 例如，本公开提供了有机磷酸酯化合物，其作为用于治疗癌症的药剂的用途，其制备方法，以及包含所公开的化合物作为至少一种活性成分的药物组合物。本公开还提供了本文所述的化合物作为药物和/或在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0004] 在一个方面是式(I)化合物，或其药学上可接受的盐：



式(I)；

其中：



R²为-C(0)R⁸；

R³为H、-C(0)R⁹或-C(0)OR⁹；

R⁴为H；

R⁵为H、C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₆烷基-OC(0)C₁₋₂₂烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R⁶为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₆烷基-OC(0)C₁₋₂₂烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

每个R⁷独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基；

R⁸为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基

基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R⁹为C₁₋₁₂烷基；

R¹⁰和R¹¹各自独立地为H或C₁₋₁₂烷基；或者R¹⁰和R¹¹形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环，其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代；

R¹²为H或C₁₋₁₂烷基；

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基；

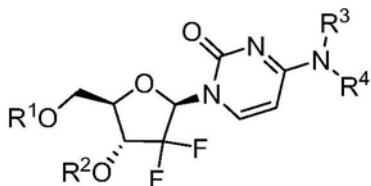
每个R¹⁴独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³；

m为0或1；

n为0、1、2、3或4；且

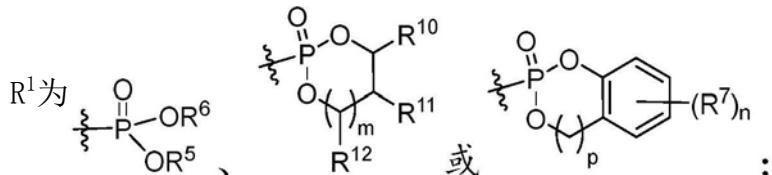
p为0或1。

[0005] 在另一个方面是式(I')化合物，或其药学上可接受的盐：



式(I')；

其中：



R²为-C(0)R⁸；

R³为H、-C(0)R⁹或-C(0)OR⁹；

R⁴为H；

R⁵为H、C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R⁶为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

每个R⁷独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基；

R⁸为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R⁹为C₁₋₁₂烷基；

R¹⁰和R¹¹各自独立地为H或C₁₋₁₂烷基；或者R¹⁰和R¹¹形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环，其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代；

R¹²为H或C₁₋₁₂烷基；

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基；

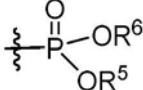
每个R¹⁴独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³；

m为0或1；

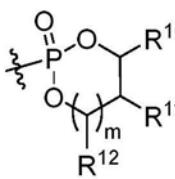
n为0、1、2、3或4；且

p为0或1。

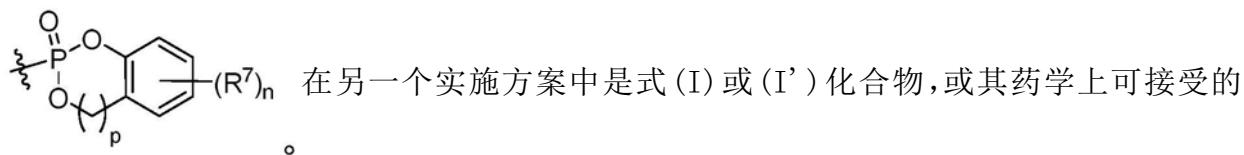
[0006] 在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为

 在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为

C₃₋₁₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₃₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为-CH₂-OC(0)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为C₃₋₁₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为C₃₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为C₆₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁶为-CH₂-OC(0)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其

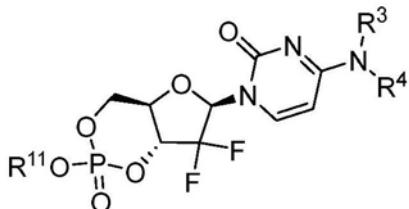
 中R¹为 在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的

盐，其中m为0。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中m为1。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰为C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹⁰和R¹¹形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环，其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为



盐,其中每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为1或2。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为0。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₅烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₇CH₂。

[0007] 在另一个方面是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐:



式(II);

其中:

R³为H、H、-C(O)R⁹或-C(O)OR⁹;

R⁴为H;

R⁹为C₁₋₈烷基;

R¹¹为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(O)C₁₋₈烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹²取代;

每个R¹²独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(O)R¹³;且

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基。

[0008] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₃₋₁₅烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₆₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₈₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₈₋₂₂烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₁₆₋₂₂烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-C₁₋₄烷基-OC(O)C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-C₁₋₂烷基-OC(O)C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-CH₂-OC(O)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为任选地被1、2、3或

4个R¹²取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的苯基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1或2个R¹²取代的苯基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2、3或4个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的-CH₂-苯基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2或3个R¹²取代的-CH₂-苯基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(I)、(I')或(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为H。在另一个实施方案中是式(I)、(I')或(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(O)R⁹。在另一个实施方案中是式(I)、(I')或(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(O)OR⁹。

[0009] 在另一个实施方案中是一种药物组合物，其包含本文所述的式(I)、(I')或(II)化合物，或其药学上可接受的盐，和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0010] 在另一个实施方案中是一种治疗患者的癌症的方法，其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')或(II)化合物，或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中是一种治疗患者的感染性疾病的方法，其包括向有需要的患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')或(II)化合物，或其药学上可接受的盐。

具体实施方式

[0011] 核苷类似物构成主要的一类化疗剂，并用于治疗癌症患者。这组药剂，被称为抗代谢物，包括多种在血液系统肿瘤和实体瘤中均具有细胞毒活性的嘧啶和嘌呤核苷衍生物。吉西他滨(2',2'-二氟-2'-脱氧胞苷)是一种嘧啶核苷类似物，对若干实体瘤类型表现出活性。

[0012] 对核苷类似物的先天性和获得性抗性在癌症治疗中均成为问题，并且被认为是患者生存结果不佳的推动因素。吉西他滨面临固有的和获得性的癌症抗性机制，从而限制了其有效性。其中包括：(i) 吉西他滨向活性形式dFdCDP和dFdCTP的转化较差；(ii) 快速降解为毒性副产物；以及(iii) 癌细胞摄取受限。这些效果归因于以下因素：(i) 将吉西他滨转化为单磷酸酯形式所需的关键初始磷酸化酶脱氧胞苷激酶(dCK)的下调；(ii) 关键灭活酶胞苷脱氨酶的表达；以及(iii) 核苷转运蛋白的缺乏。另外，提高的胞苷脱氨酶(CDA)表达和/或活性会增加吉西他滨向毒性代谢物2',2'-二氟-2'-脱氧尿苷(dFdU)的降解。由于这些过程，吉西他滨单药在癌症治疗中的活性有限。

[0013] 如在本文中和在所附权利要求书中所用的，单数形式“一种”、“一个”和“该”包括复数指代物，除非上下文另有明确说明。因此，例如，提及“一种药剂”包括多种这样的药剂，并且提及“该细胞”包括提及一种或多种细胞(或多个细胞)及其等效物。当本文针对物理性质如分子量或化学性质如化学式使用范围时，旨在包括本文中范围和具体实施方案的所有

组合和子组合。当提及数字或数值范围时使用的术语“约”是指所提及的数字或数值范围为在实验可变性范围内(或者在统计实验误差范围内)的近似值,因而该数字或数值范围在所述数字或数值范围的1%至15%之间变化。术语“包含”(以及相关的术语,例如“包括”或“具有”或“含有”)并非旨在排除,在其他某些实施方案中,例如,本文描述的任何物质组成、组合物、方法或过程等的实施方案可以“由所述特征组成”或“基本上由所述特征组成”。

定义

[0014] 如在本说明书及所附权利要求书中所使用的,除非指出意思相反,否则下列术语具有以下所述的含义。

[0015] 如本文所用的,C₁-C_x包括C₁-C₂、C₁-C₃...C₁-C_x。C₁-C_x是指构成其所指部分的碳原子的数目(不包括可选的取代基)。

[0016] “氨基”是指-NH₂基团。

[0017] “氰基”是指-CN基团。

[0018] “硝基”是指-NO₂基团。

[0019] “氧杂”是指-O-基团。

[0020] “氧代”是指=O基团。

[0021] “硫代”是指=S基团。

[0022] “亚氨基”是指=N-H基团。

[0023] “肟基”是指=N-OH基团。

[0024] “烷基”或“亚烷基”是指仅由碳原子和氢原子组成、不含不饱和度、具有1至18个碳原子(例如,C₁-C₁₈烷基)的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中,烷基包含3至18个碳原子(例如,C₃-C₁₈烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至15个碳原子(例如,C₁-C₁₅烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至12个碳原子(例如,C₁-C₁₂烷基)。在某些实施方案中,烷基包含1至8个碳原子(例如,C₁-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至6个碳原子(例如,C₁-C₆烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至4个碳原子(例如,C₁-C₄烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至3个碳原子(例如,C₁-C₃烷基)。在其他实施方案中,烷基包含1至2个碳原子(例如,C₁-C₂烷基)。在其他实施方案中,烷基包含一个碳原子(例如,C₁烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至15个碳原子(例如,C₅-C₁₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含5至8个碳原子(例如,C₅-C₈烷基)。在其他实施方案中,烷基包含2至5碳原子(例如,C₂-C₅烷基)。在其他实施方案中,烷基包含3至5个碳原子(例如,C₃-C₅烷基)。在其他实施方案中,该烷基选自甲基、乙基、1-丙基(正丙基)、1-甲基乙基(异丙基)、1-丁基(正丁基)、1-甲基丙基(仲丁基)、2-甲基丙基(异丁基)、1,1-二甲基乙基(叔丁基)和1-戊基(正戊基)。该烷基通过单键与分子的其余部分连接。除非在本说明书中另有特别说明,否则烷基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代:卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基(oximo)、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(O)-R^f、-N(R^a)₂、-C(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、-N(R^a)C(O)OR^f、-OC(O)-NR^aR^f、-N(R^a)C(O)R^f、-N(R^a)S(O)_tR^f(其中t为1或2)、-S(O)_tOR^a(其中t为1或2)、-S(O)_tR^f(其中t为1或2)和-S(O)_tN(R^a)₂(其中t为1或2),其中每个R^a独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,并且每个R^f独立地为烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0025] “烷氧基”是指式-0-烷基的通过氧原子键合的基团，其中烷基为如上定义的烷基链。

[0026] “烯基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳双键且具有2至18个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中，烯基包含3至18个碳原子。在某些实施方案中，烯基包含3至12个碳原子。在某些实施方案中，烯基包含6至12个碳原子。在某些实施方案中，烯基包含6至10个碳原子。在某些实施方案中，烯基包含8至10个碳原子。在某些实施方案中，烯基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中，烯基包含2至4个碳原子。该烯基通过单键与分子的其余部分连接，例如，乙烯基、丙-1-烯基（即烯丙基）、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基等。除非在本说明书中另有特别说明，否则烯基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基（oximo）、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(0)-R^f、-N(R^a)₂、-C(0)R^a、-C(0)OR^a、-C(0)N(R^a)₂、-N(R^a)C(0)OR^f、-OC(0)-NR^aR^f、-N(R^a)C(0)R^f、-N(R^a)S(0)_tR^f（其中t为1或2）、-S(0)_tOR^a（其中t为1或2）、-S(0)_tR^f（其中t为1或2）和-S(0)_tN(R^a)₂（其中t为1或2），其中每个R^a独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且每个R^f独立地为烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0027] “炔基”是指仅由碳原子和氢原子组成、含有至少一个碳碳三键、具有2至18个碳原子的直链或支链的烃链基团。在某些实施方案中，炔基包含3至18个碳原子。在某些实施方案中，炔基包含3至12个碳原子。在某些实施方案中，炔基包含6至12个碳原子。在某些实施方案中，炔基包含6至10个碳原子。在某些实施方案中，炔基包含8至10个碳原子。在某些实施方案中，炔基包含2至8个碳原子。在其他实施方案中，炔基具有2至4个碳原子。该炔基通过单键与分子的其余部分连接，例如，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除非在本说明书中另有特别说明，否则炔基任选地被以下取代基中的一个或多个所取代：卤代、氰基、硝基、氧代、硫代、亚氨基、肟基（oximo）、三甲基甲硅烷基、-OR^a、-SR^a、-OC(0)-R^f、-N(R^a)₂、-C(0)R^a、-C(0)OR^a、-C(0)N(R^a)₂、-N(R^a)C(0)OR^f、-OC(0)-NR^aR^f、-N(R^a)C(0)R^f、-N(R^a)S(0)_tR^f（其中t为1或2）、-S(0)_tOR^a（其中t为1或2）、-S(0)_tR^f（其中t为1或2）和-S(0)_tN(R^a)₂（其中t为1或2），其中每个R^a独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基，并且每个R^f独立地为烷基、卤代烷基、环烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基。

[0028] “芳基”是指通过从环碳原子上去除氢原子而由芳族单环或多环烃环体系衍生的基团。芳族单环或多环烃环体系仅包含氢和来自6至18个碳原子的碳，其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的，即，其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的(4n+2)π-电子体系。衍生出芳基的环系包括但不限于诸如苯、芴、茚满、茚、四氢化萘和萘等基团。除非在本说明书中另有特别说明，否则术语“芳基”或前缀“芳”（如在“芳烷基”中）意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的芳基基团：烷基、烯基、炔基、卤代、卤代烷基、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R^b-OR^a、-R^b-OC(0)-R^a、-R^b-OC(0)-OR^a、-R^b-OC(0)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(0)R^a、-R^b-C(0)OR^a、-R^b-C(0)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(0)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(0)OR^a、-R^b-N(R^a)C(0)R^a、-R^b-N(R^a)S(0)_tR^a（其中t为1或2）、-R^b-S(0)_tOR^a（其中t为1或2）、-R^b-S(0)_tR^a（其中t为1或2）和-R^b-S(0)_tN(R^a)₂（其中t为1或2），其中每个R^a独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂

环烷基、杂芳基或杂芳基烷基，每个R^b独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链，且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0029] “芳基氧基”是指式-O-芳基的通过氧原子键合的基团，其中芳基如上文所定义。

[0030] “芳烷基”是指式-R^c-芳基的基团，其中R^c为如上文所定义的亚烷基链，例如，亚甲基、亚乙基等。芳烷基基团的亚烷基链部分如上文针对亚烷基链所述任选地被取代。芳烷基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。

[0031] “芳烷基氧基”是指式-O-芳烷基的通过氧原子键合的基团，其中芳烷基如上文所定义。

[0032] “芳烯基”是指式-R^d-芳基的基团，其中R^d为如上文所定义的亚烯基链。芳烯基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳烯基基团的亚烯基链部分如上文针对亚烯基所定义的任选地被取代。

[0033] “芳炔基”是指式-R^e-芳基的基团，其中R^e为如上文所定义的亚炔基链。芳炔基基团的芳基部分如上文针对芳基所述任选地被取代。芳炔基基团的亚炔基链部分如上文针对亚炔基链所定义的任选地被取代。

[0034] “环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的稳定的非芳族单环或多环烃基团，其包括稠环或桥环体系，具有3至15个碳原子。在某些实施方案中，环烷基包含3至10个碳原子。在其他实施方案中，环烷基包含5至7个碳原子。环烷基通过单键与分子的其余部分连接。环烷基是饱和的（即仅包含单一C-C键）或部分不饱和的（即含有一个或多个双键或三键）。单环环烷基的实例包括，例如，环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。在某些实施方案中，环烷基包含3至8个碳原子（例如，C₃-C₈环烷基）。在其他实施方案中，环烷基包含3至7个碳原子（例如，C₃-C₇环烷基）。在其他实施方案中，环烷基包含3至5个碳原子（例如，C₃-C₅环烷基）。在其他实施方案中，环烷基包含3至4个碳原子（例如，C₃-C₄环烷基）。部分不饱和的环烷基还被称为“环烯基”。单环环烯基的实例包括，例如，环戊烯基、环己烯基、环庚烯基和环辛烯基。多环环烷基基团包括，例如，金刚烷基、降冰片基（即，双环[2.2.1]庚烷基）、降冰片烯基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。除非在本说明书中另有特别说明，否则术语“环烷基”意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的环烷基基团：烷基、烯基、炔基、卤代、卤代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、-R^b-OR^a、-R^b-OC(0)-R^a、-R^b-OC(0)-OR^a、-R^b-OC(0)-N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)₂、-R^b-C(0)R^a、-R^b-C(0)OR^a、-R^b-C(0)N(R^a)₂、-R^b-O-R^c-C(0)N(R^a)₂、-R^b-N(R^a)C(0)OR^a、-R^b-N(R^a)C(0)R^a、-R^b-N(R^a)S(0)_tR^a（其中t为1或2）、-R^b-S(0)_tOR^a（其中t为1或2）、-R^b-S(0)_tR^a（其中t为1或2）和-R^b-S(0)_tN(R^a)₂（其中t为1或2），其中每个R^a独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基，每个R^b独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链，且R^c为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0035] “卤代”或“卤素”是指溴代、氯代、氟代或碘代取代基。

[0036] “卤代烷基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷基基团。

[0037] “卤代烷氧基”是指被一个或多个如上定义的卤代基团取代的如上定义的烷氧基基团。

[0038] “氟烷基”是指被一个或多个如上定义的氟代基团取代的如上定义的烷基基团，例

如,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。氟烷基基团的烷基部分如以上针对烷基所述任选地被取代。

[0039] “杂环烷基”是指稳定的3至18元非芳族环基团,其包含2至12个碳原子和1至6个选自氮、氧和硫的杂原子。除非在说明书中另有明确说明,否则杂环烷基基团是单环、双环、三环或四环的环系,其包括稠环、螺环或桥环体系。杂环烷基中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂环烷基基团是部分或完全饱和的。在一些实施方案中,杂环烷基通过环中的任何原子与该分子的其余部分连接。这类杂环烷基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、哌啶基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基、四氢吡喃基、硫代吗啉基、硫杂吗啉基、1-氧代-硫代吗啉基和1,1-二氧代-硫代吗啉基。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“杂环烷基”意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的如上定义的杂环烷基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、卤代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(0)-R^a$ 、 $-R^b-OC(0)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(0)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(0)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(0)R^a$ 、 $-R^b-C(0)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(0)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(0)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(0)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(0)_tR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(0)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0040] “杂芳基”是指由包含1至17个碳原子以及1至6个选自氮、氧和硫的杂原子的3至18元芳环基团衍生的基团。如本文所用的,杂芳基基团是单环、双环、三环或四环环系,其中该环系中的至少一个环是完全不饱和的,即,其根据休克尔(Hückel)理论包含环状、离域的 $(4n+2)\pi$ -电子体系。杂芳基包括稠合或桥连的环系。杂芳基基团中的杂原子任选地被氧化。如果存在一个或多个氮原子,其任选地被季铵化。杂芳基通过环中的任何原子与分子的其余部分连接。除非在本说明书中另有特别说明,否则术语“杂芳基”意在包括任选地被一个或多个选自以下的取代基所取代的如上定义的杂芳基基团:烷基、烯基、炔基、卤代、卤代烷基、氧代、硫代、氰基、硝基、芳基、芳烷基、芳烯基、芳炔基、环烷基、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、 $-R^b-OR^a$ 、 $-R^b-OC(0)-R^a$ 、 $-R^b-OC(0)-OR^a$ 、 $-R^b-OC(0)-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)_2$ 、 $-R^b-C(0)R^a$ 、 $-R^b-C(0)OR^a$ 、 $-R^b-C(0)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-O-R^c-C(0)N(R^a)_2$ 、 $-R^b-N(R^a)C(0)OR^a$ 、 $-R^b-N(R^a)C(0)R^a$ 、 $-R^b-N(R^a)S(0)_tR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(0)_tOR^a$ (其中t为1或2)、 $-R^b-S(0)_tR^a$ (其中t为1或2)和 $-R^b-S(0)_tN(R^a)_2$ (其中t为1或2),其中每个 R^a 独立地为氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每个 R^b 独立地为直接键或者直链或支链亚烷基或亚烯基链,且 R^c 为直链或支链亚烷基或亚烯基链。

[0041] “N-杂芳基”是指含有至少一个氮的如上定义的杂芳基基团,并且其中该杂芳基基团与该分子的其余部分的连接点是通过该杂芳基基团中的氮原子。N-杂芳基基团如上文针对杂芳基基团所述任选地被取代。

[0042] “C-杂芳基”是指如上所定义的杂芳基,其中该杂芳基基团与该分子的其余部分的

连接点是通过该杂芳基基团中的碳原子。C-杂芳基基团如上文针对杂芳基基团所述任选地被取代。

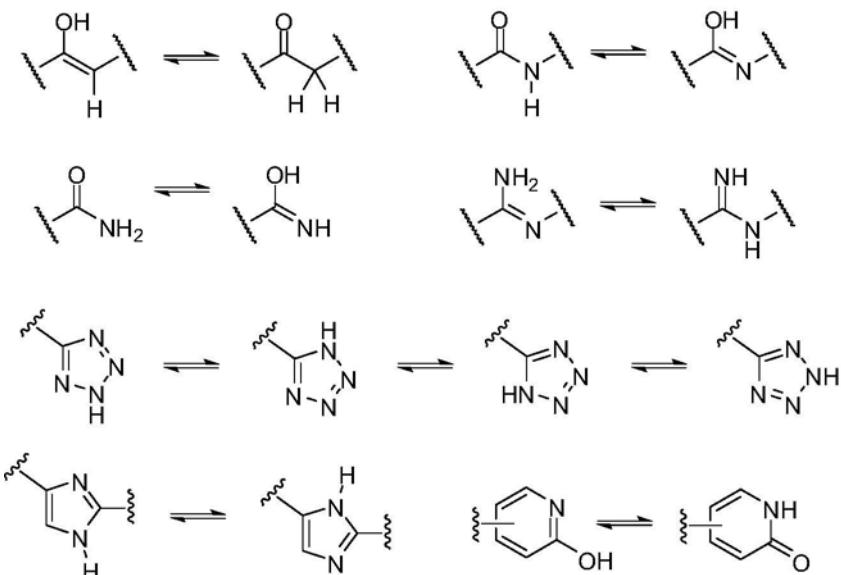
[0043] “杂芳基氧基”是指式-0-杂芳基的通过氧原子键合的基团，其中杂芳基如上文所定义。

[0044] “杂芳基烷基”是指式-R^c-杂芳基的基团，其中R^c为如上所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基，则该杂芳基任选地在该氮原子处与烷基基团连接。杂芳基烷基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

[0045] “杂芳基烷氧基”是指式-0-R^c-杂芳基的通过氧原子键合的基团，其中R^c为如上所定义的亚烷基链。如果杂芳基为含氮的杂芳基，则该杂芳基任选地在该氮原子处与烷基基团连接。杂芳基烷氧基基团的亚烷基链如上文针对亚烷基链所定义的任选地被取代。杂芳基烷氧基基团的杂芳基部分如上文针对杂芳基所定义的任选地被取代。

[0046] 在一些实施方案中，本文公开的化合物含有一个或多个不对称中心，并因此产生对映异构体、非对映异构体以及根据绝对立体化学被定义为(R)-或(S)-的其他立体异构形式。除非另有说明，否则本发明意在涵盖本文公开的化合物的所有立体异构形式。当本文所述的化合物含有烯烃双键时，除非另有说明，否则本发明意在同时包括E和Z几何异构体(例如，顺式或反式)。同样，还意在包括所有可能的异构体，以及其外消旋形式和光学纯形式，和所有互变异构形式。术语“几何异构体”是指烯烃双键的E或Z几何异构体(例如，顺式或反式)。术语“位置异构体”是指围绕中心环的结构异构体，如围绕苯环的邻位、间位和对位异构体。

[0047] “互变异构体”是指这样的分子，其中质子从分子的一个原子移动到同一分子的另一原子是可能的。在某些实施方案中，本文提出的化合物作为互变异构体存在。在可能发生互变异构的情形下，将存在互变异构体的化学平衡。互补异构体的确切比例取决于若干因素，包括物理状态、温度、溶剂和pH。互变异构平衡的一些实例包括：



[0048] “可选的”或“任选地”意指随后描述的事件或情形可能发生或可能不发生，并意指该描述包括该事件或情形发生的情况和其没有发生的情况。例如，“任选取代的芳基”意指

芳基基团被取代或未被取代，并意指该描述包括取代的芳基基团和没有取代的芳基基团。

[0049] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐。任一种本文所述吡唑化合物的药学上可接受的盐意在包括任意的和所有的药学上合适的盐形式。本文所述化合物的优选的药学上可接受的盐是药学上可接受的酸加成盐和药学上可接受的碱加成盐。

[0050] “药学上可接受的酸加成盐”是指保留了游离碱的生物有效性和性质的那些盐，其在生物学上或其他方面不是不合需要的，并且其是用诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸、氢碘酸、氢氟酸、亚磷酸等无机酸形成的。还包括用如下有机酸形成的盐：诸如脂肪族单羧酸和二羧酸、苯基取代的链烷酸、羟基链烷酸、链烷二酸、芳族酸、脂肪族和芳香族磺酸等，并且包括例如乙酸、三氟乙酸、丙酸、羟基乙酸、丙酮酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、肉桂酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、对-甲苯磺酸、水杨酸等。因此，示例性的盐包括硫酸盐、焦硫酸盐、硫酸氢盐、亚硫酸盐、亚硫酸氢盐、硝酸盐、磷酸盐、磷酸一氢盐、磷酸二氢盐、偏磷酸盐、焦磷酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、乙酸盐、三氟乙酸盐、丙酸盐、辛酸盐、异丁酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、辛二酸盐、癸二酸盐、富马酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、苯甲酸盐、氯苯甲酸盐、甲基苯甲酸盐、二硝基苯甲酸盐、邻苯二甲酸盐、苯磺酸盐、甲苯磺酸盐、苯乙酸盐、柠檬酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐等。还涉及氨基酸的盐如精氨酸盐、葡糖酸盐和半乳糖醛酸盐（参见，例如，Berge S.M等人，“Pharmaceutical Salts,”Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1997)）。碱性化合物的酸加成盐通过使其游离碱形式与足量的所需酸接触以产生盐来制备。

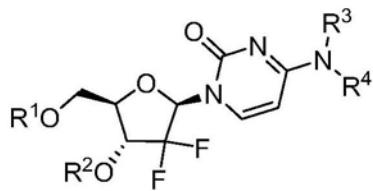
[0051] “药学上可接受的碱加成盐”是指保留了游离酸的生物有效性和性质的那些盐，其在生物学上或其他方面不是不合需要的。这些盐是通过向游离酸中加入无机碱或有机碱而制备的。在一些实施方案中，药学上可接受的碱加成盐用金属或胺如碱金属和碱土金属或有机胺形成。源于有机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。源于有机碱的盐包括但不限于下列有机碱的盐：伯胺、仲胺和叔胺，取代的胺（包括天然存在的取代的胺），环胺和碱离子交换树脂，例如，异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、乙醇胺、二乙醇胺、2-二甲基氨基乙醇、2-二乙基氨基乙醇、二环己基胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、N,N-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、海巴明（hydrabamine）、胆碱、甜菜碱、乙二胺、亚乙基二苯胺、N-甲基葡萄糖胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱（theobromine）、嘌呤、哌嗪、哌啶、N-乙基哌啶、聚胺树脂等。参见Berge等人，同上。

[0052] 如本文所用的，“治疗”或“处理”或“减轻”或“改善”在本文中可互换使用。这些术语是指获得有益的或期望的结果（包括但不限于治疗益处和/或预防益处）的途径。所谓“治疗益处”是指所治疗的潜在病症的消除或改善。另外，治疗益处也可以如下实现：一种或多种与该潜在病症相关的生理学症状得到根除或改善，使得在患者中观察到起色，虽然该患者仍受该潜在病症的折磨。对于预防益处，将所述组合物施用于处于发生特定疾病的风险中的患者，或报告疾病的一种或多种生理学症状的患者，即便尚未作出该疾病的诊断。

化合物

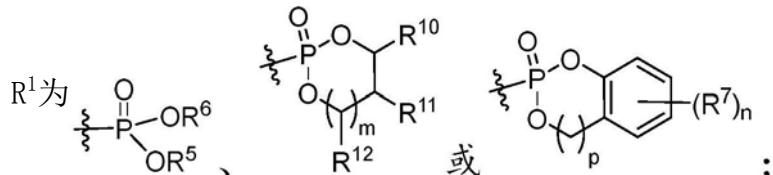
[0053] 在一些实施方案中，本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物以及包含这些化合物的组合物可用于治疗癌症。在一些实施方案中，本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物以及包含这些化合物的组合物可用于治疗感染性疾病。

[0054] 在一些实施方案中是式(I)化合物，或其药学上可接受的盐：



式(I);

其中：

 R^2 为 $-C(O)R^8$ ； R^3 为H、 $-C(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ ； R^4 为H；

R^5 为H、C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₆烷基-OC(0)C₁₋₂₂烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R^6 为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、-C₁₋₆烷基-OC(0)C₁₋₂₂烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

每个R⁷独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基；

R^8 为C₃₋₂₂烷基、C₃₋₂₂烯基、C₃₋₂₂炔基、C₃₋₂₂卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

 R^9 为C₁₋₁₂烷基；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为H或C₁₋₁₂烷基；或者 R^{10} 和 R^{11} 形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环，其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代；

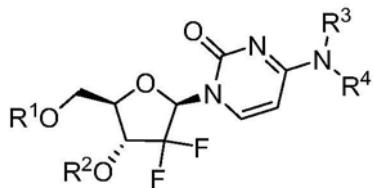
 R^{12} 为H或C₁₋₁₂烷基；每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基；每个R¹⁴独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³；

m为0或1；

n为0、1、2、3或4；且

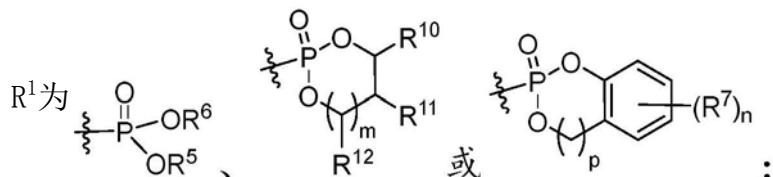
p为0或1。

[0055] 在一些实施方案中是式(I')化合物，或其药学上可接受的盐：



式(I');

其中：



R^2 为 $-C(O)R^8$ ；

R^3 为H、 $-C(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ ；

R^4 为H；

R^5 为H、 C_{3-18} 烷基、 C_{3-18} 烯基、 C_{3-18} 炔基、 C_{3-18} 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-OC(O)C_{1-8}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{6-10}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基或 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{2-9}$ 杂芳基，其中 C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{6-10}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基或 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{2-9}$ 杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14} 取代；

R^6 为 C_{3-18} 烷基、 C_{3-18} 烯基、 C_{3-18} 炔基、 C_{3-18} 卤代烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基 $-OC(O)C_{1-8}$ 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{6-10}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基或 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{2-9}$ 杂芳基，其中 C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{6-10}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基或 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{2-9}$ 杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14} 取代；

每个 R^7 独立地选自卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基和 C_{1-8} 烷氧基；

R^8 为 C_{3-18} 烷基、 C_{3-18} 烯基、 C_{3-18} 炔基、 C_{3-18} 卤代烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{6-10}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基或 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{2-9}$ 杂芳基，其中 C_{6-10} 芳基、 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{6-10}$ 芳基、 C_{2-9} 杂芳基或 $-C_{1-8}$ 烷基 $-C_{2-9}$ 杂芳基任选地被1、2、3或4个 R^{14} 取代；

R^9 为 C_{1-12} 烷基；

R^{10} 和 R^{11} 各自独立地为H或 C_{1-12} 烷基；或者 R^{10} 和 R^{11} 形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环，其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个 R^{13} 取代；

R^{12} 为H或 C_{1-12} 烷基；

每个 R^{13} 独立地选自 C_{1-12} 烷基；

每个 R^{14} 独立地选自卤素、 C_{1-8} 烷基、 C_{1-8} 卤代烷基、 C_{1-8} 烷氧基和 $-C(O)R^{13}$ ；

m 为0或1；

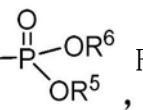
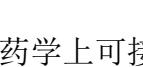
n 为0、1、2、3或4；且

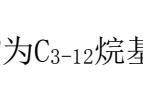
p 为0或1。

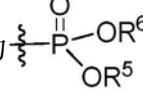
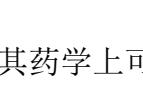
[0056] 在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^1 为

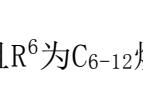
在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^1 为

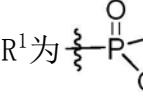
， R^5 为 C_{3-18} 烷基，且 R^6 为 C_{3-18} 烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或

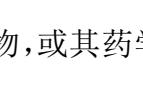
其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₃₋₁₆烷基,且R⁶为C₃₋₁₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₃₋₁₅烷基,且R⁶为C₃₋₁₅烷基。

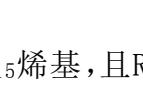
R⁶为C₃₋₁₅烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₃₋₁₂烷基,且R⁶为C₃₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,

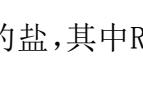
或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₆₋₁₅烷基,且R⁶为C₆₋₁₅烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₆₋₁₄烷基,

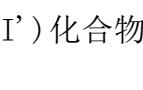
且R⁶为C₆₋₁₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₆₋₁₂烷基,且R⁶为C₆₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合

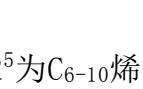
物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₆₋₁₀烷基,且R⁶为C₆₋₁₀烷基。在另一个

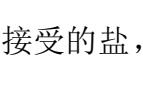
实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₃₋₁₈烯基,

且R⁶为C₃₋₁₈烯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₃₋₁₅烯基,且R⁶为C₃₋₁₅烯基。在另一个实施方案中是式(I)或

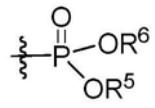
(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₆₋₁₅烯基,且R⁶为C₆₋₁₅烯基。

在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为,

R⁵为C₆₋₁₂烯基,且R⁶为C₆₋₁₂烯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₆₋₁₀烯基,且R⁶为C₆₋₁₀烯基。在另一个实施方案中是式

(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为C₃₋₁₈炔基,且R⁶为C₃₋₁₈

炔基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为



R⁵为C₃₋₁₅炔基,且R⁶为C₃₋₁₅炔基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或

其药学上可接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为C₆₋₁₅炔基,且R⁶为C₆₋₁₅炔基。在另一个实施

方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为C₆₋₁₂炔基,

且R⁶为C₆₋₁₂炔基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中

R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为C₆₋₁₀炔基,且R⁶为C₆₋₁₀炔基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合

物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为C₃₋₁₈卤代烷基,且R⁶为C₃₋₁₈卤代烷基。

在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$,

R⁵为C₃₋₁₅卤代烷基,且R⁶为C₃₋₁₅卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其

药学上可接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为C₆₋₁₅卤代烷基,且R⁶为C₆₋₁₅卤代烷基。在另一个

实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为C₆₋₁₂

卤代烷基,且R⁶为C₆₋₁₂卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可

接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为C₆₋₁₀卤代烷基,且R⁶为C₆₋₁₀卤代烷基。在另一个实施方案

中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为-C₁₋₆烷基-OC(0)C₁₋₂₂

烷基,且R⁶为-C₁₋₆烷基-OC(0)C₁₋₂₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可

接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$, R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₆烷基,且R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₆

烷基。在另一个实施方案中是式(I)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{\textxi}-\text{P}-\text{OR}^6 \\ | \\ \text{OR}^5 \end{array}$,

R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₂烷基,且R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式

(I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C₁₋₈ 烷基, 且 R⁶ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C₁₋₈ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₂ 烷基 -OC(0)C₁₋₈ 烷基, 且 R⁶ 为 -C₁₋₂ 烷基 -OC(0)C₁₋₈ 烷基。

(0) C₁₋₈ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -CH₂OC(0)C₁₋₈ 烷基, 且 R⁶ 为 -CH₂OC(0)C₁₋₈ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C₁₋₆ 烷基, 且 R⁶ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C₁₋₆ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₂ 烷基 -OC(0)C₁₋₆ 烷基, 且 R⁶ 为 -C₁₋₂ 烷基 -OC(0)C₁₋₆ 烷基。

(0) C₁₋₆ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -CH₂OC(0)C₁₋₆ 烷基, 且 R⁶ 为 -CH₂OC(0)C₁₋₆ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C₁₋₄ 烷基, 且 R⁶ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C₁₋₄ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₂ 烷基 -OC(0)C₁₋₄ 烷基, 且 R⁶ 为 -C₁₋₂ 烷基 -OC(0)C₁₋₄ 烷基。

(0) C₁₋₄ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -CH₂OC(0)C₁₋₄ 烷基, 且 R⁶ 为 -CH₂OC(0)C₁₋₄ 烷基。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C(CH₃)₃, 且 R⁶ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₂ 烷基 -OC(0)C(CH₃)₃, 且 R⁶ 为 -C₁₋₂ 烷基 -OC(0)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^5 - \text{OR}^6 \end{array}$, R⁵ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C(CH₃)₃, 且 R⁶ 为 -C₁₋₄ 烷基 -OC(0)C(CH₃)₃。

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为 $-\text{CH}_2\text{OC(}(\text{O})\text{C(CH}_3)_3$,且 R^6 为 $-\text{CH}_2\text{OC(}(\text{O})\text{C(CH}_3)_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)

或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为C₃₋₈环烷基,且 R^6 为C₃₋₈环

烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为C₃₋₆环烷基,且 R^6 为C₃₋₆环烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合

物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为未取代的C₆₋₁₀芳基,且 R^6 为未取代的

C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为被1或2个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基,且 R^6 为被1或2个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基。在另一

个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为未

取代的苯基,且 R^6 为未取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学
上可接受的盐,其中 R^1 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为被1或2个R¹⁴取代的苯基,且 R^6 为被1或2个R¹⁴取代

的苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为未取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基,且 R^6 为未取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一

个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为被

1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基,且 R^6 为被1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另

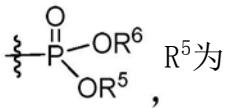
一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为

未取代的-CH₂-苯基,且 R^6 为未取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化

合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^1 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-苯基,且 R^6 为

被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可

接受的盐,其中 R^1 为 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{P} \\ | \\ \text{R}^1 \end{array}$ OR^6 , R^5 为未取代的C₂₋₉杂芳基,且 R^6 为未取代的C₂₋₉杂芳基。在另

一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为

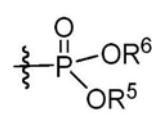
被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中

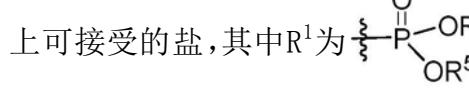
是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为未取代的-C₁₋₈烷

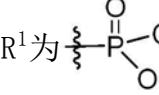
基-C₂₋₉杂芳基,且R⁶为未取代的-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')

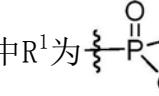
化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为被1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-

C₂₋₉杂芳基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基。

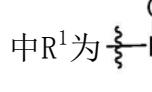
[0057] 在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₃₋₁₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学

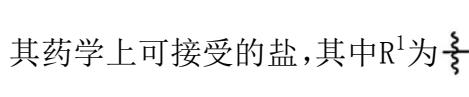
上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₆₋₁₅烷基。在另一个实施方案中是式(I)

或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₆₋₁₀烷基。在另

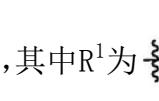
一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为

H,且R⁶为C₃₋₁₈烯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其

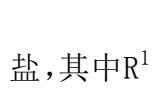
中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₆₋₁₅烯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或

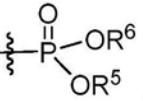
其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₆₋₁₀烯基。在另一个实施方案中是

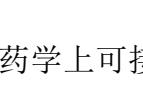
式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₃₋₁₈炔基。

在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为,

R⁵为H,且R⁶为C₆₋₁₅炔基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的

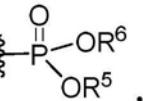
盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₆₋₁₀炔基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合

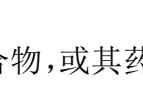
物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₃₋₁₈卤代烷基。在另一个实

施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶

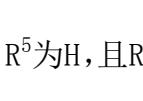
为C₆₋₁₅卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其

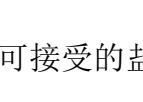
中R¹为, R⁵为H,且R⁶为C₆₋₁₀卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合

物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。在

另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵

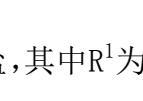
为H,且R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药

学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为-CH₂OC(0)C₁₋₈烷基。在另一个实施方案

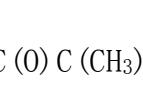
中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为-C₁₋₄

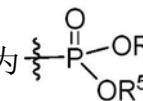
烷基-OC(0)C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,

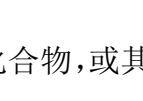
其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)

或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为-CH₂OC(0)C₁₋₄烷

基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为

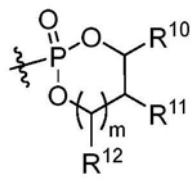
, R⁵为H,且R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化

合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为, R⁵为H,且R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C(CH₃)₃。

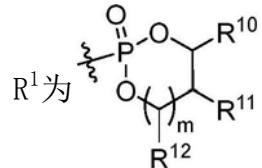
在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为,

R⁵为H,且R⁶为-CH₂OC(0)C(CH₃)₃。

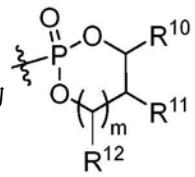
[0058] 在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为



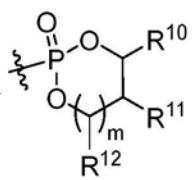
在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中
。



R¹为且m为1。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受

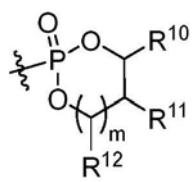


的盐,其中R¹为 m为1,且R¹⁰、R¹¹和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(I)

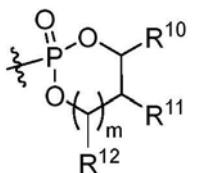


或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 m为1,且R¹⁰、R¹¹和R¹²各自

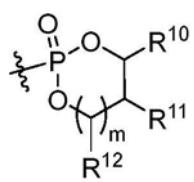
为C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为



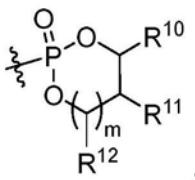
合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 m为1,且R¹⁰、R¹¹和R¹²各自为-CH₃。在



另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为

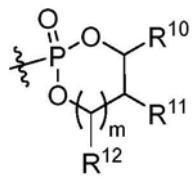


m为1,R¹⁰为C₁₋₁₂烷基,且R¹¹和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(I)或

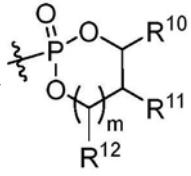


(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为 m为1,R¹⁰为C₁₋₄烷基,且R¹¹和

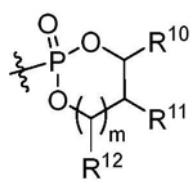
R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为



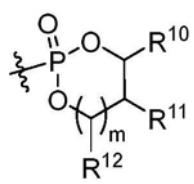
m 为1, R^{10} 为 $-CH_3$, 且 R^{11} 和 R^{12} 各自为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化



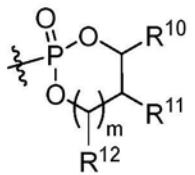
合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为 m 为1, R^{11} 为 C_{1-12} 烷基, 且 R^{10} 和 R^{12} 各自



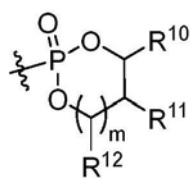
为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为



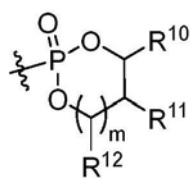
m 为1, R^{11} 为 C_{1-4} 烷基, 且 R^{10} 和 R^{12} 各自为H。在另一个实施方案中是式(I)或



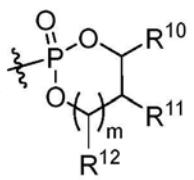
(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 m 为1, R^{11} 为 $-CH_3$, 且 R^{10} 和 R^{12} 各自



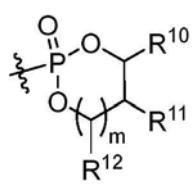
为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为



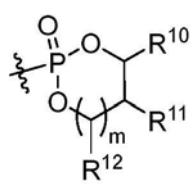
m 为1, R^{10} 为H, 且 R^{11} 和 R^{12} 各自为 C_{1-12} 烷基。在另一个实施方案中是式(I)或



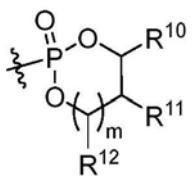
(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为 m 为1, R^{10} 为H, 且 R^{11} 和 R^{12} 各自



为 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为



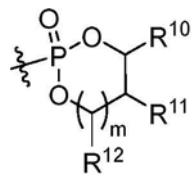
m 为1, R^{10} 为H, 且 R^{11} 和 R^{12} 各自为 $-CH_3$ 。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化



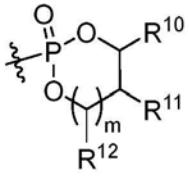
合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为 m 为1, R^{11} 为H, 且 R^{10} 和 R^{12} 各自为 C_{1-12}



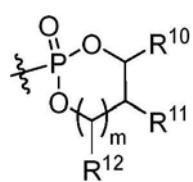
烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为



m 为1, R^{11} 为H, 且 R^{10} 和 R^{12} 各自为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)或

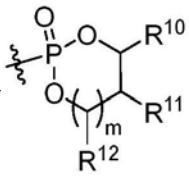


(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为



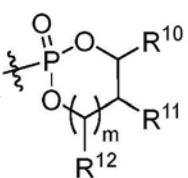
m 为1, R^{12} 为H, 且 R^{10} 和 R^{11} 形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环, 其中

为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为



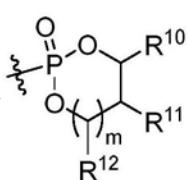
该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个 R^{13} 取代。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为

R^{10} 和 R^{11} 形成任选地被一个或两个 R^{13} 取代的5或6元环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为

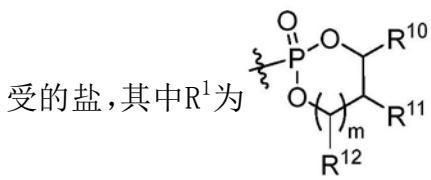


成任选地被一个或两个 R^{13} 取代的5或6元杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)或(I')

化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^1 为

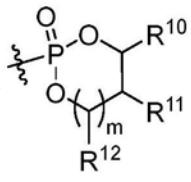
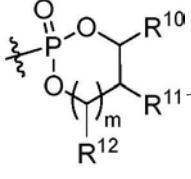
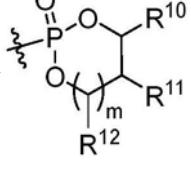
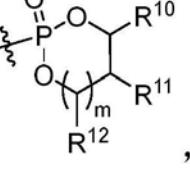
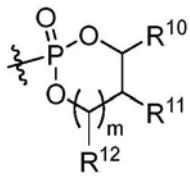
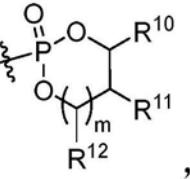
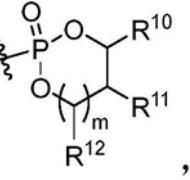
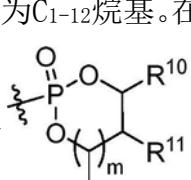


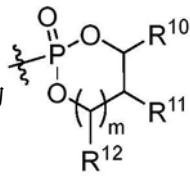
成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环, 其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个 R^{13} 取代。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接



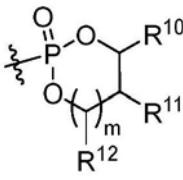
受的盐, 其中 R^1 为

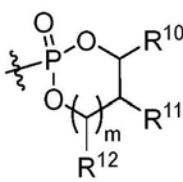
R^{13} 取代的5或6元环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物, 或其药学上可接受

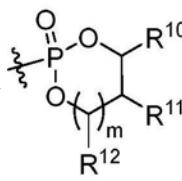
的盐，其中R¹为  m为1，R¹²为C₁₋₁₂烷基，且R¹⁰和R¹¹形成任选地被一个或两个R¹³取代的5或6元杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为  且m为0。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为  m为0，且R¹⁰和R¹¹各自为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为  m为0，且R¹⁰和R¹¹各自为C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为  m为0，且R¹⁰和R¹¹各自为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为  m为0，且R¹⁰和R¹¹各自为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为  m为0，且R¹⁰为H，且R¹¹为C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为  m为0，R¹⁰为H，且R¹¹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹为  m为0，且R¹⁰和R¹¹各自为H。

(I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为  , m 为 0, R¹⁰ 为 H, 且 R¹¹ 为 -CH₃。在

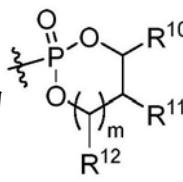
另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为

 , m 为 0, R¹⁰ 为 C₁₋₁₂ 烷基, 且 R¹¹ 为 H。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物,

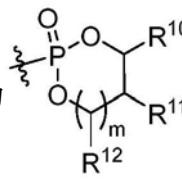
或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为  , m 为 0, R¹⁰ 为 C₁₋₄ 烷基, 且 R¹¹ 为 H。在另一个实

施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为  , m 为 0, R¹⁰

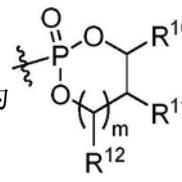
为 -CH₃, 且 R¹¹ 为 H。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其

中 R¹ 为  , m 为 0, 且 R¹⁰ 和 R¹¹ 形成 5 或 6 元环烷基环或者 5 或 6 元杂环烷基环, 其中该

5 或 6 元环烷基环或者 5 或 6 元杂环烷基环任选地被一个或两个 R¹³ 取代。在另一个实施方案中

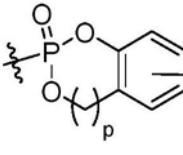
是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为  , m 为 0, 且 R¹⁰ 和 R¹¹ 形

成任选地被一个或两个 R¹³ 取代的 5 或 6 元环烷基环。在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化

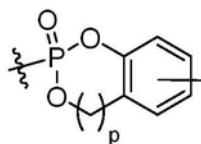
合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为  , m 为 0, 且 R¹⁰ 和 R¹¹ 形成任选地被一个

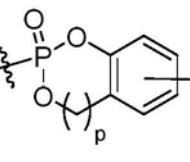
或两个 R¹³ 取代的 5 或 6 元杂环烷基环。

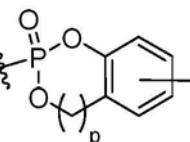
[0059] 在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R¹ 为

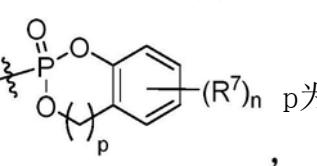
 在另一个实施方案中是式 (I) 或 (I') 化合物, 或其药学上可接受的盐,

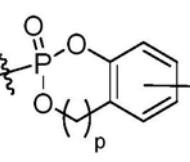
。

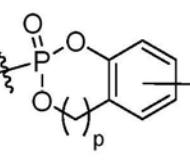
其中R¹为且p为1。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为且n为0。在另一个实施方案中是式

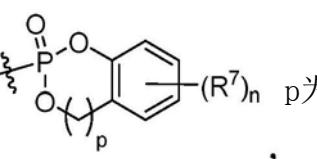
，

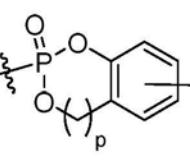
(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为p为1,且n为1、2、3或4。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为

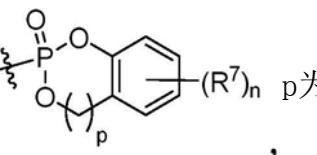
，

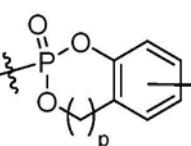
学上可接受的盐,其中R¹为p为1,且n为1。在另一个实施方案中是式

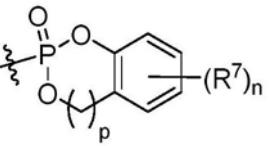
，

为卤素。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为p为1,n为1,且R⁷为C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合

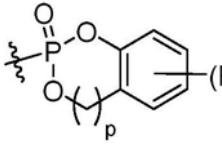
物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为，

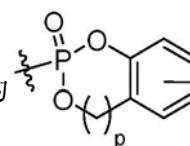
在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为，

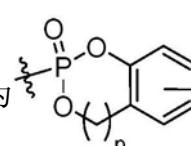
合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为且p为0。在另一个实施方案中

是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为(R⁷)_np为0,且n为

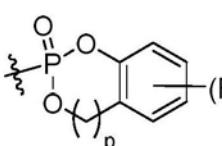
0。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为

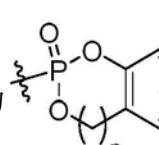
(R⁷)_np为0,且n为1、2、3或4。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或

其药学上可接受的盐,其中R¹为(R⁷)_np为0,且n为1或2。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或

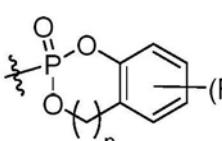
中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为(R⁷)_np为0,且n

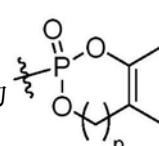
为1。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为

(R⁷)_np为0,n为1,且R⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,

或其药学上可接受的盐,其中R¹为(R⁷)_np为0,n为1,且R⁷为C₁₋₈烷基。在另一

个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为

(R⁷)_np为0,n为1,且R⁷为C₁₋₈卤代烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')

化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹为(R⁷)_np为0,n为1,且R⁷为C₁₋₈烷氧

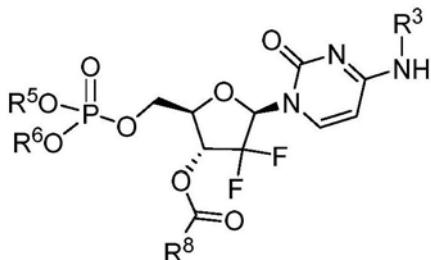
基。

[0060] 在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₅烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₈烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为

一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。

[0061] 在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为H。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)R⁹。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)R⁹且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)R⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)R⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)R⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)R⁹且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)OR⁹。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)OR⁹且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)OR⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)OR⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)OR⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(I)或(I')化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(O)OR⁹且R⁹为-CH₂CH₃。

[0062] 在一些实施方案中是具有式(Ia)结构的式(I')化合物,或其药学上可接受的盐:



式(Ia);

其中：

R³为H、-C(O)R⁹或-C(O)OR⁹；

R⁵为H、C₃₋₁₈烷基、C₃₋₁₈烯基、C₃₋₁₈炔基、C₃₋₁₈卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(O)C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R⁶为C₃₋₁₈烷基、C₃₋₁₈烯基、C₃₋₁₈炔基、C₃₋₁₈卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(O)C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R⁸为C₃₋₁₈烷基、C₃₋₁₈烯基、C₃₋₁₈炔基、C₃₋₁₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基，其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代；

R⁹为C₁₋₁₂烷基；

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基；且

每个R¹⁴独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(O)R¹³。

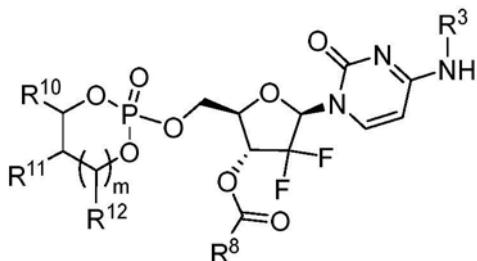
[0063] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₃₋₁₈烷基且R⁶为C₃₋₁₈烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₃₋₁₅烷基且R⁶为C₃₋₁₅烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₅烷基且R⁶为C₆₋₁₅烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₂烷基且R⁶为C₆₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₀烷基且R⁶为C₆₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₃₋₁₈烯基且R⁶为C₃₋₁₈烯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₃₋₁₅烯基且R⁶为C₃₋₁₅烯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₅烯基且R⁶为C₆₋₁₅烯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₂烯基且R⁶为C₆₋₁₂烯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₀烯基且R⁶为C₆₋₁₀烯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₃₋₁₈炔基且R⁶为C₃₋₁₈炔基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₃₋₁₅炔基且R⁶为C₃₋₁₅炔基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₅炔基且R⁶为C₆₋₁₅炔基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₂炔基且R⁶为C₆₋₁₂炔基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₆₋₁₀炔基且R⁶为C₆₋₁₀炔基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁵为C₃₋₁₈卤代烷基且R⁶为C₃₋₁₈卤代烷基。在另一个实施

方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为C₃₋₁₅卤代烷基且R⁶为C₃₋₁₅卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为C₆₋₁₅卤代烷基且R⁶为C₆₋₁₅卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为C₆₋₁₂卤代烷基且R⁶为C₆₋₁₂卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为C₆₋₁₀卤代烷基且R⁶为C₆₋₁₀卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基且R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₈烷基且R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-CH₂OC(0)C₁₋₈烷基且R⁶为-CH₂OC(0)C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₆烷基且R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₆烷基且R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-CH₂OC(0)C₁₋₆烷基且R⁶为-CH₂OC(0)C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₄烷基且R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₄烷基且R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-CH₂OC(0)C₁₋₄烷基且R⁶为-CH₂OC(0)C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₄烷基-OC(0)C(CH₃)₃且R⁶为-C₁₋₄烷基-OC(0)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-C₁₋₂烷基-OC(0)C(CH₃)₃且R⁶为-C₁₋₂烷基-OC(0)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为-CH₂OC(0)C(CH₃)₃,且R⁶为-CH₂OC(0)C(CH₃)₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为C₃₋₈环烷基且R⁶为C₃₋₈环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为C₃₋₆环烷基且R⁶为C₃₋₆环烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为未取代的C₆₋₁₀芳基且R⁶为未取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为被1或2个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为被1或2个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为未取代的苯基,且R⁶为未取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为被1或2个R¹⁴取代的苯基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为未取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基,且R⁶为未取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为被1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为未取代的-CH₂-苯基,且R⁶为未取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-苯基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为未取代的C₂₋₉杂芳基,且R⁶为未取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基,且R⁶为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。

盐,其中R⁸为未取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。

[0066] 在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为H、-C(0)R⁹或-C(0)OR⁹。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ia)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为-CH₂CH₃。

[0067] 在一些实施方案中是具有式(Ib)结构的式(I')化合物,或其药学上可接受的盐:



式(Ib);

其中:

R³为H、-C(0)R⁹或-C(0)OR⁹;

R⁸为C₃₋₁₈烷基、C₃₋₁₈烯基、C₃₋₁₈炔基、C₃₋₁₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代;

R⁹为C₁₋₁₂烷基;

R¹⁰和R¹¹各自独立地为H或C₁₋₁₂烷基;或者R¹⁰和R¹¹形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环,其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代;

R¹²为H或C₁₋₁₂烷基;

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基;

每个R¹⁴独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³;且

m为0或1。

[0068] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1且R¹⁰、R¹¹和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1且R¹⁰、R¹¹和R¹²各自为C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1且R¹⁰、R¹¹和R¹²各自为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1且R¹⁰、R¹¹和R¹²各自为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹⁰为C₁₋₁₂烷基,且R¹¹和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹⁰为C₁₋₄烷基,且R¹¹和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹⁰为-CH₃,且R¹¹和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹¹为C₁₋₁₂烷基,且R¹⁰和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹¹为C₁₋₄烷基,且R¹⁰和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹¹为-CH₃,且R¹⁰和R¹²各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹⁰为C₁₋₁₂烷基,且R¹¹和R¹²各自为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹⁰为C₁₋₄烷基,且R¹¹和R¹²各自为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹⁰为H,且R¹¹和R¹²各自为C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹⁰为H,且R¹¹和R¹²各自为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹⁰为H,且R¹¹和R¹²各自为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹¹为H,且R¹⁰和R¹²各自为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹¹为H,且R¹⁰和R¹²各自为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹¹为H,且R¹⁰和R¹²形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环,其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹²为H,且R¹⁰和R¹¹形成任选地被一个或两个R¹³取代的5或6元环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹²为H,且R¹⁰和R¹¹形成任选地被一个或两个R¹³取代的5或6元杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹²为C₁₋₁₂烷基,且R¹⁰和R¹¹形成任选地被一个或两个R¹³取代的5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环,其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹²为C₁₋₁₂烷基,且R¹⁰和R¹¹形成任选地被一个或两个R¹³取代的5或6元环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为1,R¹²为C₁₋₁₂烷基,且R¹⁰和R¹¹形成任选地被一个或两个R¹³取代的5或6元杂环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0且R¹⁰和R¹¹各自为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0且R¹⁰和R¹¹各自为C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0且R¹⁰和R¹¹各自为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0且R¹⁰和R¹¹各自为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0,R¹⁰为H,且R¹¹为C₁₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,

或其药学上可接受的盐,其中m为0,R¹⁰为H,且R¹¹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0,R¹⁰为H,且R¹¹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0,R¹⁰为C₁₋₁₂烷基,且R¹¹为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0,R¹⁰为C₁₋₄烷基,且R¹¹为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0,R¹⁰为-CH₃,且R¹¹为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0,且R¹⁰和R¹¹形成5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环,其中该5或6元环烷基环或者5或6元杂环烷基环任选地被一个或两个R¹³取代。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0,且R¹⁰和R¹¹形成任选地被一个或两个R¹³取代的5或6元环烷基环。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中m为0,且R¹⁰和R¹¹形成任选地被一个或两个R¹³取代的5或6元杂环烷基环。

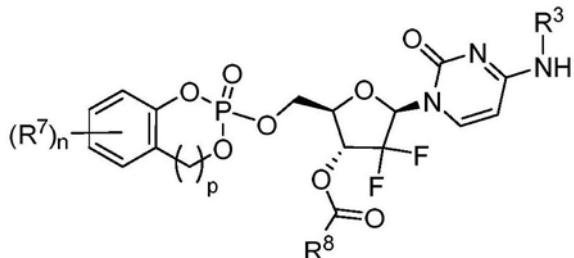
[0069] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₈烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₈₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₃CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₄CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₅CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₆CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₇CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₈CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₉CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₀CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₁CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₃CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₄CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₅CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₆CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₇CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₈烯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₂烯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂烯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₀烯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₈₋₁₀烯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₈炔基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₂炔基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂炔基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₀炔基。

上可接受的盐，其中R⁸为C₆₋₁₀炔基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为C₈₋₁₀炔基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为C₃₋₁₈卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为C₃₋₁₂卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为C₆₋₁₂卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为C₆₋₁₀卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为C₈₋₁₀环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为C₃₋₆环烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为未取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为未取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为未取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为未取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为未取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。

[0070] 在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为H。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)R⁹。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)OR⁹。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R³为-C(0)OR⁹

且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ib)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为-CH₂CH₃。

[0071] 在一些实施方案中是具有式(Ic)结构的式(I')化合物,或其药学上可接受的盐:



式(Ic);

其中:

R³为H、-C(0)R⁹或-C(0)OR⁹;

每个R⁷独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基;

R⁸为C₃₋₁₈烷基、C₃₋₁₈烯基、C₃₋₁₈炔基、C₃₋₁₈卤代烷基、C₃₋₈环烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代;

R⁹为C₁₋₁₂烷基;

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基;

每个R¹⁴独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³;

n为0、1、2、3或4;且

p为0或1。

[0072] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1且n为0。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1且n为1、2、3或4。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为1、2、3或4,且每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1且n为1或2。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为1或2,且每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为2。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为2,且每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1且n为1。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为1,且R⁷选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为1,且R⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为1,且R⁷为C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为1,且R⁷为C₁₋₈卤代烷基。在另一

个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为1,n为1,且R⁷为C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0且n为0。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0且n为1、2、3或4。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0,n为1、2、3或4,且每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0且n为1或2。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0,n为1或2,且每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0,n为2,且每个R⁷独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0且n为1。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0,n为1,且R⁷选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0,n为1,且R⁷为卤素。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0,n为1,且R⁷为C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0,n为1,且R⁷为C₁₋₈卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中p为0,n为1,且R⁷为C₁₋₈烷氧基。

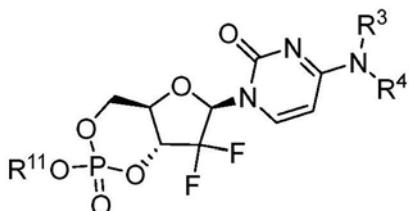
[0073] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₈烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₈₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₃CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₄CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₅CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₆CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₇CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₈CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₉CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₀CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₁CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₃CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₄CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₅CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₆CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为-(CH₂)₁₇CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₈烯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₂烯基。在另

一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂烯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₀烯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₈₋₁₀烯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₈炔基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₂炔基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂炔基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₀炔基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₈₋₁₀炔基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₈卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₁₂卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₂卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₆₋₁₀卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₈₋₁₀卤代烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₈环烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为C₃₋₆环烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为任选地被1、2、3或4个R¹⁴取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为未取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁸为被1或2个R¹⁴取代的-CH₂-C₂₋₉杂芳基。

[0074] 在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为H。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(=O)R⁹。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(=O)R⁹且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一

个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(Ic)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为-CH₂CH₃。

[0075] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐:



式(II);

其中:

R³为H、-C(0)R⁹或-C(0)OR⁹;

R⁴为H;

R⁹为C₁₋₈烷基;

R¹¹为C₃₋₁₈烷基、C₃₋₁₈烯基、C₃₋₁₈炔基、C₃₋₁₈卤代烷基、-C₁₋₄烷基-OC(0)C₁₋₈烷基、C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基,其中C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基、C₂₋₉杂芳基或-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基任选地被1、2、3或4个R¹²取代;

每个R¹²独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(0)R¹³;且

每个R¹³独立地选自C₁₋₁₂烷基。

[0076] 在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₃₋₁₈烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₃₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₆₋₁₂烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₆₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为C₈₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-(CH₂)₂CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-(CH₂)₃CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-(CH₂)₄CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-(CH₂)₅CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-(CH₂)₆CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-(CH₂)₇CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为-(CH₂)₈CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接

物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为-F。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为-C1。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为C₁₋₈卤代烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为-CF₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为-0CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₆₋₁₀芳基且R¹²为-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为任选地被1、2、3或4个R¹²取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为未取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1、2、3或4个R¹²取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1、2或3个R¹²取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的-CH₂-苯基且每个R¹²独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的-CH₂-苯基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的-CH₂-苯基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的-CH₂-苯基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为-F。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为-C1。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药

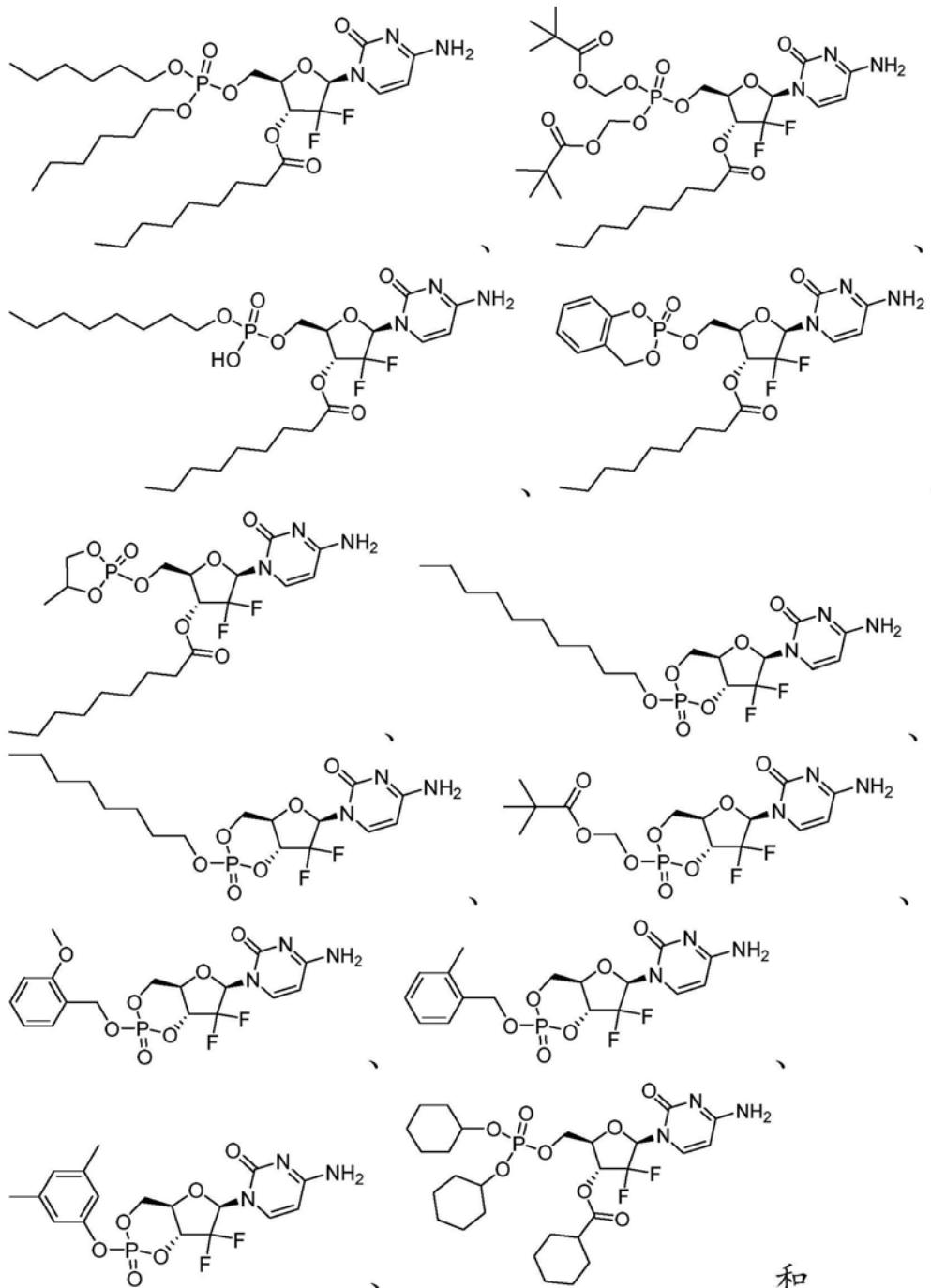
学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为C₁₋₈卤代烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为-CF₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为-OCH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的-CH₂-苯基且R¹²为-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2、3或4个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为未取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1、2、3或4个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1、2或3个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且每个R¹²独立地选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1或2个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且每个R¹²独立地选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²选自卤素、C₁₋₈烷基、C₁₋₈卤代烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²选自C₁₋₈烷基、C₁₋₈烷氧基和-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²选自C₁₋₈烷基和C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为卤素。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为-F。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为-Cl。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为C₁₋₈烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为C₁₋₈卤代烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为-CF₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为C₁₋₈烷氧基。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为-OCH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为被1个R¹²取代的C₂₋₉杂芳基且R¹²为-C(O)R¹³。在另一个实施方案中是式(II)化合物，或其药学上可接受的盐，其中R¹¹为任选地被1、2、3或4个R¹²取代的-C₁₋₈烷基-C₂₋₉杂芳基。

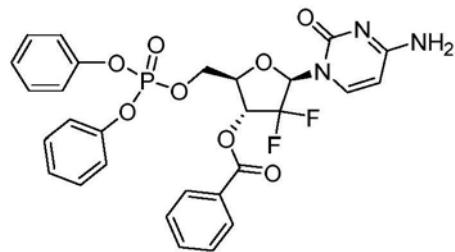
[0077] 在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为 H 、 $-C(O)R^9$ 或 $-C(O)OR^9$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为 $-C(O)R^9$ 。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为 $-C(O)R^9$ 且 R^9 为 C_{1-10} 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为 $-C(O)R^9$ 且 R^9 为 C_{1-6} 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的盐, 其中 R^3 为 $-C(O)R^9$ 且 R^9 为 C_{1-4} 烷基。在另一个实施方案中是式 (II) 化合物, 或其药学上可接受的

盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)R⁹且R⁹为-CH₂CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₁₀烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₆烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为-CH₃。在另一个实施方案中是式(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中R³为-C(0)OR⁹且R⁹为-CH₂CH₃。

[0078] 本文提供的其他实施方案包括一个或多个上述特定实施方案的组合。

[0079] 在一些实施方案中是选自以下的化合物:

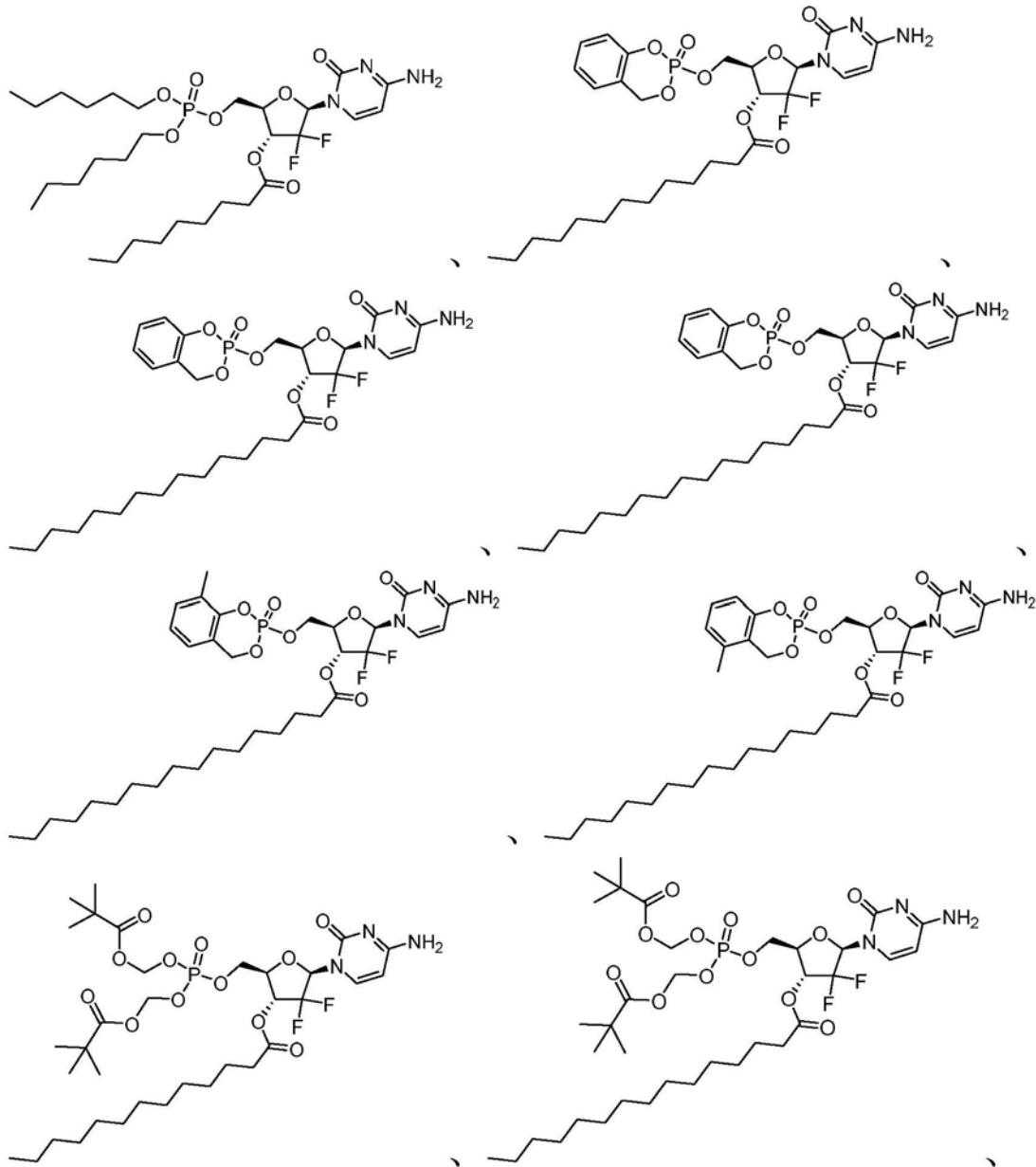


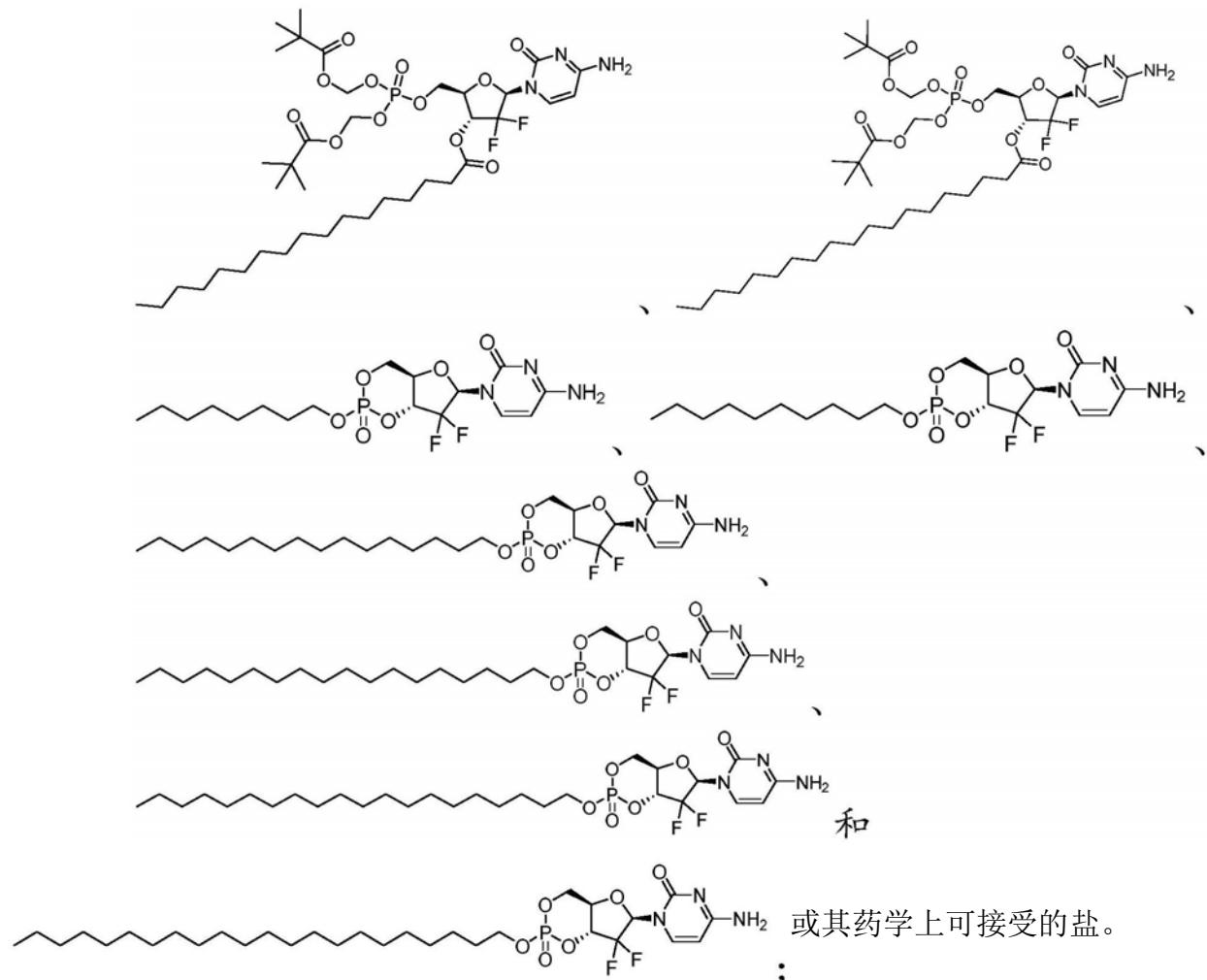


或其药学上可接受的盐。

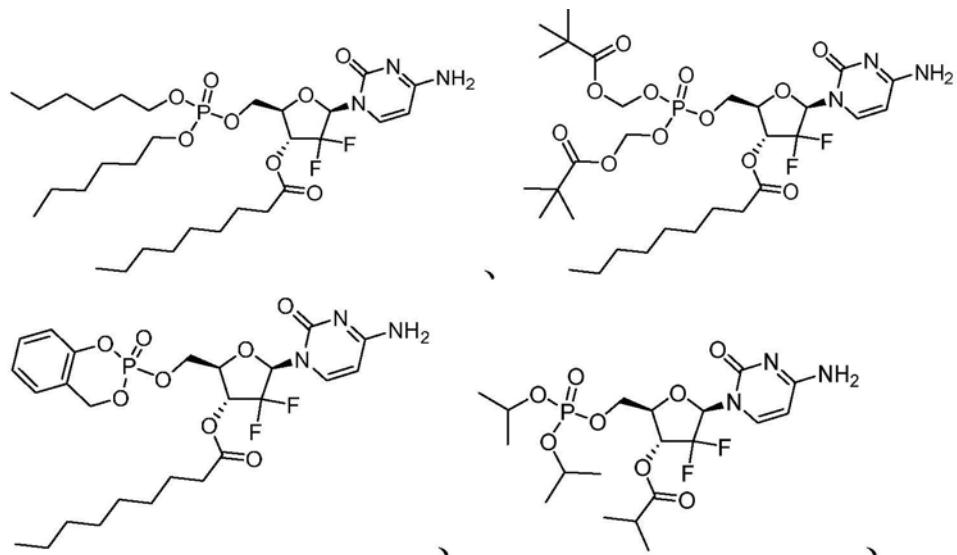
；

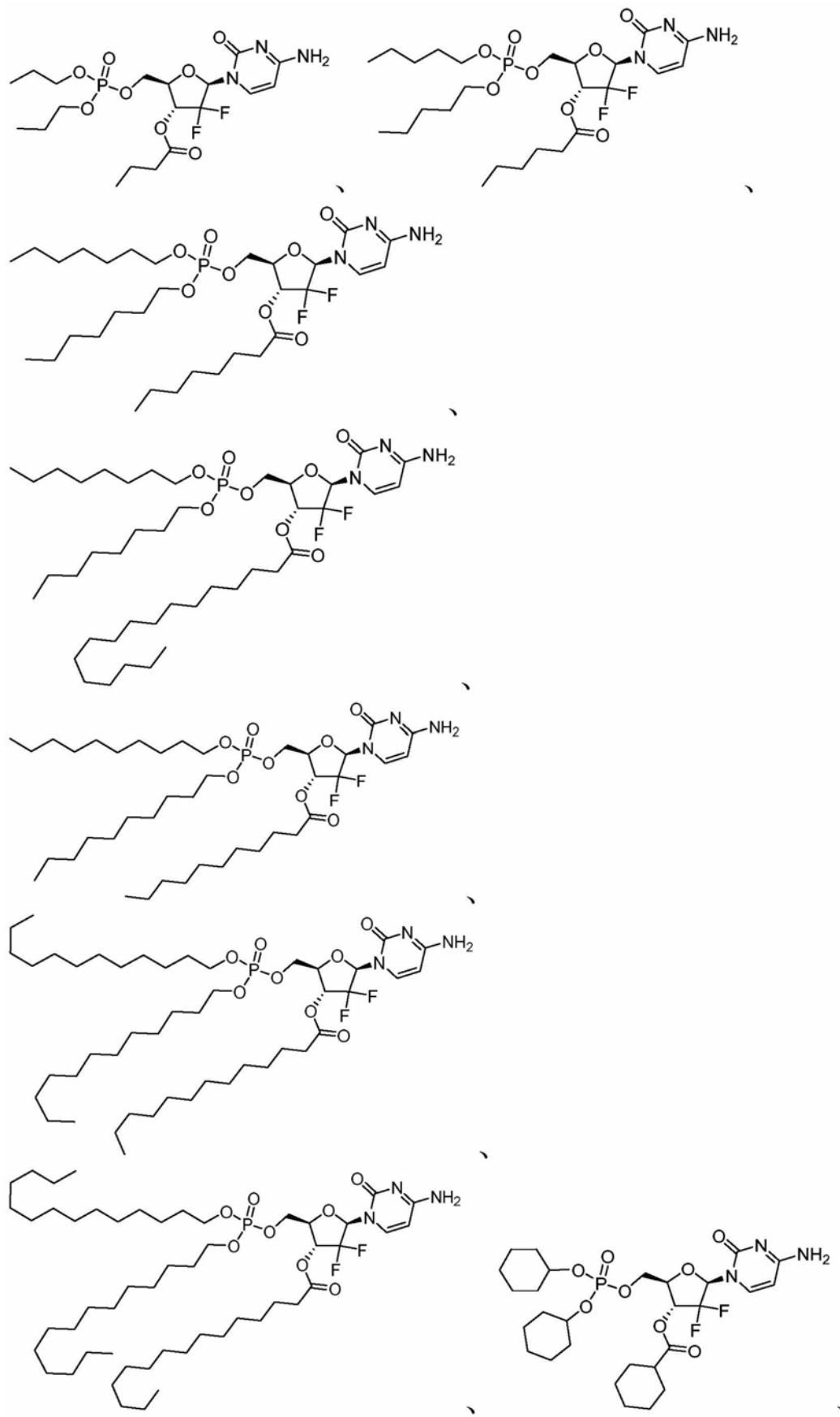
[0080] 在一些实施方案中是选自以下的化合物：

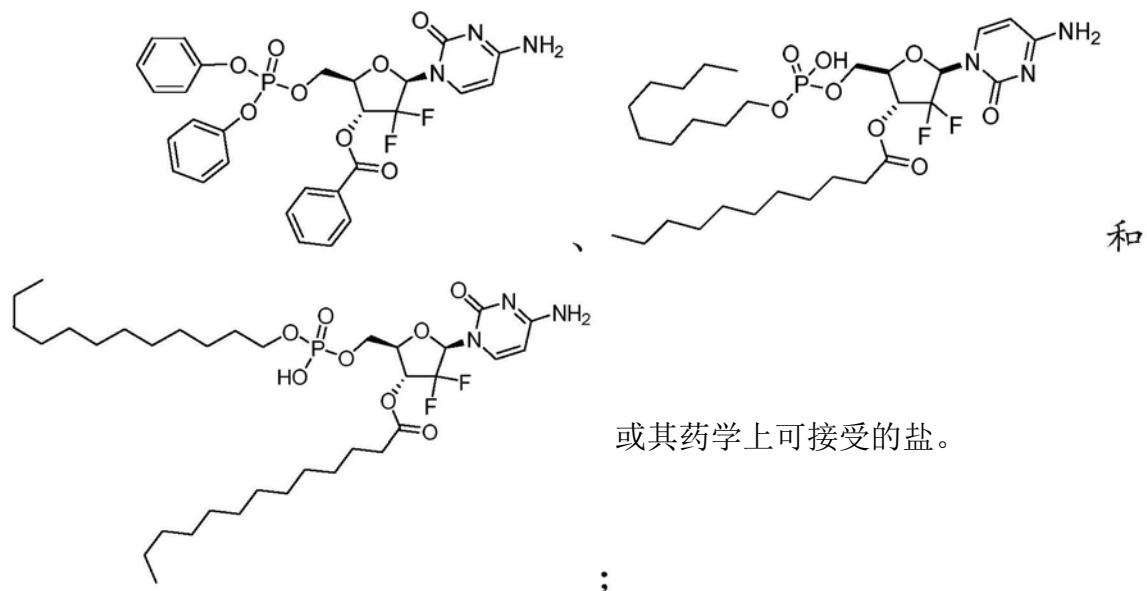




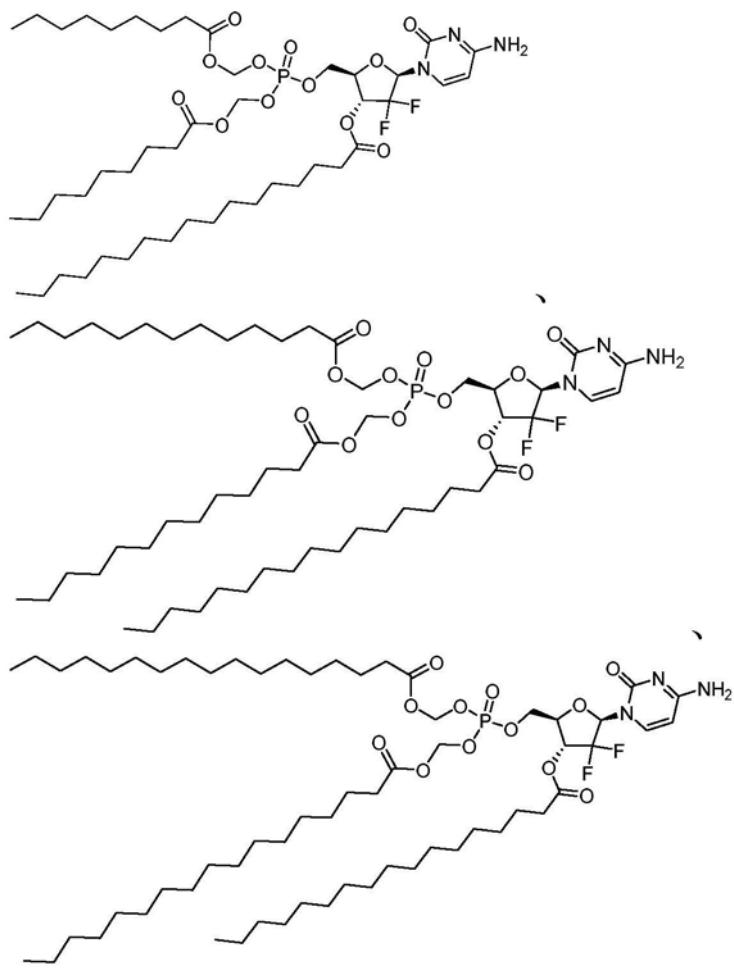
[0081] 在一些实施方案中是选自以下的化合物：

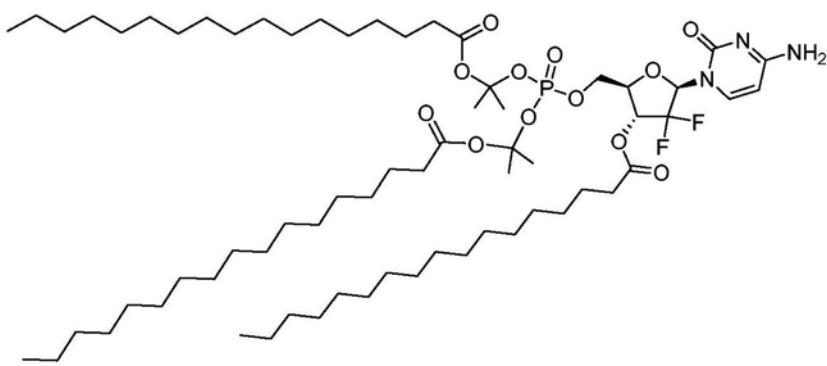






[0082] 在一些实施方案中是选自以下的化合物：





或其药学上可接受的

；

盐。

化合物的制备

[0083] 在本文所述的反应中使用的化合物根据有机合成技术,从可商购获得的化学品和/或从化学文献中描述的化合物开始进行制备。“可商购获得的化学品”获自标准商业来源,包括Acros Organics (Geel, Belgium)、Aldrich Chemical (Milwaukee, WI, 包括Sigma Chemical 和 Fluka)、Apin Chemicals Ltd. (Milton Park, UK)、Ark Pharm, Inc. (Libertyville, IL)、Avocado Research (Lancashire, U.K.)、BDH Inc. (Toronto, Canada)、Bionet (Cornwall, U.K.)、Chemservice Inc. (West Chester, PA)、Combi-blocks (San Diego, CA)、Crescent Chemical Co. (Hauppauge, NY)、eMolecules (San Diego, CA)、Fisher Scientific Co. (Pittsburgh, PA)、Fisons Chemicals (Leicestershire, UK)、Frontier Scientific (Logan, UT)、ICN Biomedicals, Inc. (Costa Mesa, CA)、Key Organics (Cornwall, U.K.)、Lancaster Synthesis (Windham, NH)、Matrix Scientific, (Columbia, SC)、Maybridge Chemical Co. Ltd. (Cornwall, U.K.)、Parish Chemical Co. (Orem, UT)、Pfaltz&Bauer, Inc. (Waterbury, CN)、Polyorganix (Houston, TX)、Pierce Chemical Co. (Rockford, IL)、Riedel de Haen AG (Hanover, Germany)、Ryan Scientific, Inc. (Mount Pleasant, SC)、Spectrum Chemicals (Gardena, CA)、Sundia Meditech, (Shanghai, China)、TCI America (Portland, OR)、Trans World Chemicals, Inc. (Rockville, MD) 和 WuXi (Shanghai, China)。

[0084] 详述了在本文所述化合物的制备中有用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籍和论文包括,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。详述了在本文所述化合物的制备中有用的反应物的合成或对描述该制备的文章提供参考的其他合适的参考书籍和论文包括,例如, Fuhrhop, J. 和 Penzlin G. “Organic Synthesis: Concepts, Methods, Starting Materials”, 第二次修订增补版 (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.(编者)"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,8卷;"Organic Reactions"(1942-2000)John Wiley& Sons,超过55卷;以及"Chemistry of Functional Groups"John Wiley& Sons,73卷。

[0085] 特定的和类似的反应物通过由美国化学学会(American Chemical Society)的化学文摘服务(Chemical Abstract Service)编制的已知化学品索引来确定,该索引可从大多数公共图书馆和大学图书馆以及通过在线数据库(美国化学学会,Washington,D.C)获得。目录中的已知但不可商购获得的化学品任选地由定制化学合成室(houses)制备,其中许多标准化学供应室(例如,上文列出的那些)提供定制合成服务。针对本文所述化合物的药用盐的制备和选择的参考文献是P.H.Stahl和C.G.Wermuth"Handbook of Pharmaceutical Salts",Verlag Helvetica Chimica Acta,Zurich,2002。

本文公开的化合物的其他形式

异构体

[0086] 此外,在一些实施方案中,本文所述的化合物作为几何异构体存在。在一些实施方案中,本文所述的化合物具有一个或多个双键。本文提出的化合物包括所有的顺式、反式、顺、反、entgegen (E) 和 zusammen (Z) 异构体及其相应的混合物。在一些情况下,化合物作为互变异构体存在。本文所述的化合物包括在本文所述的通式内的所有可能的互变异构体。在一些情况下,本文所述的化合物具有一个或多个手性中心,并且每个中心以R构型或S构型存在。本文所述的化合物包括所有的非对映异构、对映异构和差向异构形式,及其相应的混合物。在本文提供的化合物和方法的其他实施方案中,由单个制备步骤、组合或相互转化产生的对映异构体和/或非对映异构体的混合物对于本文所述的应用是有用的。在一些实施方案中,通过外消旋混合物的手性色谱拆分,将本文所述的化合物制备为光学纯的对映异构体。在一些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与旋光性拆分剂反应以形成一对非对映异构化合物,分离非对映异构体并回收光学纯的对映异构体,从而将本文所述的化合物制备成其单独的立体异构体。在一些实施方案中,可分离的复合物是优选的(例如,结晶非对映异构体盐)。在一些实施方案中,非对映异构体具有不同的物理性质(例如,熔点、沸点、溶解度、反应性等)并通过利用这些不相似性来分离。在一些实施方案中,非对映异构体通过手性色谱法,或者优选地通过基于溶解度差异的分离/拆分技术来分离。在一些实施方案中,随后通过不导致外消旋化的任何实用手段,连同拆分剂一起回收光学纯的对映异构体。

标记的化合物

[0087] 在一些实施方案中,本文所述的化合物以其同位素标记的形式存在。在一些实施

方案中,本文公开的方法包括通过施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物形式施用此类同位素标记的化合物来治疗疾病的方法。因此,在一些实施方案中,本文所公开的化合物包括同位素标记的化合物,除了一个或多个原子被原子质量或质量数与自然中通常发现的原子质量或质量数不同的原子所替代外,该同位素标记的化合物与本文所列举的那些化合物相同。掺入本文所述化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素,诸如分别为²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³¹P、³²P、³⁵S、¹⁸F和³⁶Cl。含有以上提到的同位素和/或其他原子的其他同位素的本文所述化合物及其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物均在本发明的范围内。某些同位素标记的化合物,例如其中掺入了放射性同位素如³H和¹⁴C的那些化合物,在药物和/或底物组织分布测定中是有用的。氚(即³H)和碳-14(即¹⁴C)同位素由于其易于制备和可检测性而是特别优选的。此外,由于更好的代谢稳定性,例如,延长的体内半衰期或降低的剂量需求,使得用重同位素(如氘,即²H)取代产生了某些治疗优势。在一些实施方案中,通过任何合适的方法制备同位素标记的化合物、其药学上可接受的盐、酯、溶剂化物、水合物或衍生物。

[0088] 在一些实施方案中,本文所述的化合物通过其他手段进行标记,该手段包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记物或化学发光标记物。

药学上可接受的盐

[0089] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为其药学上可接受的盐存在。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。在一些实施方案中,本文公开的方法包括通过以药物组合物的形式施用此类药学上可接受的盐来治疗疾病的方法。

[0090] 在一些实施方案中,本文所述的化合物具有酸性或碱性基团,因此与一些无机或有机碱以及无机和有机酸中的任意碱或酸反应,以形成药学上可接受的盐。在一些实施方案中,这些盐在本文所述化合物的最终分离和纯化期间原位制备,或通过使处于游离形式的经纯化的化合物分别与合适的酸或碱反应并分离由此形成的盐来制备。

溶剂化物

[0091] 在一些实施方案中,本文所述的化合物作为溶剂化物存在。在一些实施方案中是通过施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。本文进一步描述了通过以药物组合物的形式施用此类溶剂化物来治疗疾病的方法。

[0092] 溶剂化物含有化学计量或非化学计量的量的溶剂,并且在一些实施方案中,溶剂化物在与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等结晶的过程中形成。当溶剂为水时形成水合物,或者当溶剂为醇时形成醇化物。本文所述化合物的溶剂化物在本文所述的过程中方便地制备或形成。仅举例而言,本文所述化合物的水合物通过采用包括但不限于二氧杂环己烷、四氢呋喃或MeOH的有机溶剂,从水性/有机溶剂混合物中重结晶而方便地制备。另外,本文提供的化合物以非溶剂化形式以及溶剂化形式存在。通常,对于本文提供的化合物和方法而言,溶剂化形式被认为等同于非溶剂化形式。

药物组合物

[0093] 在某些实施方案中,如本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物作为纯化学品施用。在一些实施方案中,本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合

物与药学上合适的或可接受的载体(本文中也为药学上合适的(或可接受的)赋形剂,生理学上合适的(或可接受的)赋形剂,或生理学上合适的(或可接受的)载体)组合,该载体是基于选定的给药途径和例如在Remington:The Science and Practice of Pharmacy(Gennaro,第21版.Mack Pub.Co.,Easton,PA(2005))中描述的标准药学实践而选择的。

[0094] 因此,本文提供了一种药物组合物,其包含至少一种本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其立体异构体、药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物或N-氧化物,以及一种或多种药学上可接受的载体。如果该载体与该组合物的其他成分相容并且对该组合物的接受者(即,受试者)无害,则该载体(或赋形剂)是可接受的或合适的。

[0095] 一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。另一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(I')化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。另一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。另一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。另一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(Ic)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。另一个实施方案提供了包含药学上可接受的赋形剂和式(II)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0096] 另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(I)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(I')化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(Ia)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(Ib)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(Ic)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。另一个实施方案提供了基本上由药学上可接受的赋形剂和式(II)化合物或其药学上可接受的盐组成的药物组合物。

[0097] 在某些实施方案中,如本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物是基本上纯的,因为其含有少于约5%,或少于约1%,或少于约0.1%的其他有机小分子,如例如在合成方法的一个或多个步骤中产生的掺杂中间体或副产物。

[0098] 在某些实施方案中,本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物被配制用于口服、直肠、局部、颊部、肠胃外(例如,皮下、肌肉内、皮内或静脉内)、阴道、眼科或气雾剂给药,但在任何给定情况下最合适的形式将取决于正在治疗的病况的程度和严重性以及所使用的具体化合物的性质。例如,公开的组合物被配制成单位剂量和/或配制用于口服或皮下给药。

[0099] 示例性的药物组合物以药物制品的形式使用,例如以固体、半固体或液体形式使用,其中包含作为活性成分的、与适于外部、肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂混合的一种或多种公开的化合物。在一些实施方案中,该活性成分与例如通常无毒的、药学上可接受的载体复合,其用于片剂、丸剂、胶囊、栓剂、溶液、乳剂、悬浮液以及适合应用的其他任何形式。药物组合物内包含其量足以对疾病的过程或状况产生期望的效果的活性目标化合物。

[0100] 在一些实施方案中,为了制备固体组合物如片剂,将主要的活性成分与药物载体

(例如常规的片剂成分,如玉米淀粉、乳糖、蔗糖、山梨醇、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁、磷酸二钙或树胶)和其他药物稀释剂(例如水)混合,以形成包含公开的化合物或其无毒的药学上可接受的盐的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物为均匀时,意指将活性成分均匀地分散在整个组合物中,以使该组合物容易地细分成等效的单位剂量型,如片剂、丸剂和胶囊。

[0101] 在用于口服给药的固体剂型(胶囊、片剂、丸剂、糖锭剂、粉末、颗粒等)中,本发明的组合物与一种或多种药学上可接受的载体如柠檬酸钠或磷酸二钙和/或以下任何物质相混合:(1)填充剂或增充剂,如淀粉、纤维素、微晶纤维素、硅化微晶纤维素、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或硅酸;(2)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙二烯吡咯烷酮、蔗糖和/或阿拉伯胶;(3)保湿剂,如甘油;(4)崩解剂,如交聚维酮、交联羧甲基纤维素钠、羟基乙酸淀粉钠、琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠;(5)溶解阻滞剂,如石蜡;(6)吸收加速剂,如季铵化合物;(7)润湿剂,例如,多库酯钠、鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯;(8)吸收剂,如高岭土和膨润土;(9)润滑剂,如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物;和(10)着色剂。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,在一些实施方案中,该组合物包含缓冲剂。在一些实施方案中,相似类型的固体组合物还使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等赋形剂作为软和硬填充的明胶胶囊中的填充剂。

[0102] 在一些实施方案中,片剂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。在一些实施方案中,压制的片剂使用粘合剂(例如,明胶或羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如,羟乙酸淀粉钠或交联羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂来制备。在一些实施方案中,模制的片剂通过在合适的机器中对用惰性液体稀释剂润湿的本组合物的混合物进行模制来制备。在一些实施方案中,任选地对片剂和其他固体剂型如糖锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂进行刻痕或采用包衣和壳如肠溶衣和其他包衣来制备。

[0103] 用于吸入或吹入的组合物包括在药学上可接受的水性或有机溶剂或其混合物中的溶液和悬浮液以及粉剂。用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、悬浮液、糖浆和酏剂。除了本发明的组合物之外,在一些实施方案中,所述液体剂型还含有惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂,例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯醇、苯甲酸苯酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油(任选地,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢呋喃醇、聚乙二醇和失水山梨醇的脂肪酸酯、环糊精及其混合物。

[0104] 在一些实施方案中,除了本发明的组合物之外,悬浮液还含有悬浮剂,例如,乙氧基化异硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和失水山梨醇酯、微晶纤维素、偏氢氧化铝(aluminum metahydroxide)、膨润土、琼脂、黄蓍胶及其混合物。

[0105] 在一些实施方案中,用于直肠或阴道给药的制剂以栓剂呈现,其通过混合本发明的组合物与一种或多种合适的非刺激性赋形剂或载体(包括,例如,可可脂、聚乙二醇、栓剂蜡或水杨酸盐)来制备,且其在室温下为固体,而在体温下为液体,从而将在体腔内熔融并释放活性剂。

[0106] 本发明组合物用于经皮给药的剂型包括粉剂、喷雾剂、软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、溶液、贴剂和吸入剂。在一些实施方案中,将活性成分在无菌条件下与药学上可接受的

载体混合,以及与需要的任何防腐剂、缓冲液或推进剂混合。

[0107] 在一些实施方案中,除本发明的组合物外,软膏、糊剂、乳膏和凝胶还含有赋形剂,如动物和植物脂肪、油、蜡、石蜡、淀粉、黄蓍胶、纤维素衍生物、聚乙二醇、硅氧烷、膨润土、硅酸、滑石和氧化锌,或其混合物。

[0108] 在一些实施方案中,除本发明的组合物外,粉末和喷雾剂还含有赋形剂,如乳糖、滑石、硅酸、氢氧化铝、硅酸钙和聚酰胺粉末,或这些物质的混合物。在一些实施方案中,喷雾剂另外含有常规的推进剂,如氯氟烃和挥发性的未取代烃,如丁烷和丙烷。

[0109] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被配制为用于眼科给药的滴眼剂。

[0110] 或者,本文公开的组合物和化合物通过气雾剂来施用。这是通过制备含有该化合物的水性气雾剂、脂质体制品或固体颗粒来实现的。在一些实施方案中,使用非水性(例如碳氟化合物推进剂)悬浮液。在一些实施方案中,使用声波喷雾器,因为它们使得药剂暴露于剪切力(这导致包含在本发明组合物中的化合物降解)最小化。通常,通过将本发明组合物的水性溶液或悬浮液与常规的药学上可接受的载体和稳定剂一起配制来制备水性气雾剂。载体和稳定剂随特定目标组合物的要求而变化,但通常包括非离子表面活性剂(吐温、普郎尼克(Pluronics)或聚乙二醇)、失水山梨醇酯、油酸、卵磷脂、氨基酸如甘氨酸、缓冲液、盐、糖或糖醇。气雾剂通常由等渗溶液来制备。

[0111] 适合于肠胃外给药的药物组合物包含与一种或多种药学上可接受的无菌等渗水性或非水性溶液、分散液、悬浮液或乳剂或无菌粉末组合的本发明组合物,该无菌粉末在临使用前被重建成无菌可注射溶液或分散液,在一些实施方案中,其含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂、使制剂与预期接受者的血液等渗的溶质或悬浮剂或增稠剂。

[0112] 在药物组合物中使用的合适的水性和非水性载体的实例包括水、乙醇、多元醇(如甘油、丙二醇、聚乙二醇等),及其合适的混合物、植物油如橄榄油,以及可注射的有机酯如油酸乙酯和环糊精。例如,通过使用包衣材料,如卵磷脂,在分散液的情况下通过维持所需要的粒径,以及通过使用表面活性剂,保持适当的流动性。

[0113] 还涉及包含所公开的化合物、肠溶性材料及其药学上可接受的载体或赋形剂的肠溶药物制剂。肠溶性材料是指在胃的酸性环境中基本上不溶,而在特定pH的肠液中基本可溶的聚合物。小肠是胃和大肠之间的胃肠道(肠)的部分,并包括十二指肠、空肠和回肠。十二指肠的pH约为5.5,空肠的pH约为6.5,而远端回肠的pH约为7.5。相应地,肠溶性材料不是可溶性的,例如,直至pH为约5.0、约5.2、约5.4、约5.6、约5.8、约6.0、约6.2、约6.4、约6.6、约6.8、约7.0、约7.2、约7.4、约7.6、约7.8、约8.0、约8.2、约8.4、约8.6、约8.8、约9.0、约9.2、约9.4、约9.6、约9.8或约10.0。示例性的肠溶性材料包括乙酸纤维素邻苯二甲酸酯(CAP)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯(HPMCP)、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯(PVAP)、乙酸羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯(HPMCAS)、乙酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素琥珀酸酯、乙酸纤维素六氢邻苯二甲酸酯、丙酸纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸纤维素马来酸酯、乙酸纤维素丁酸酯、乙酸纤维素丙酸酯、甲基甲基丙烯酸和甲基丙烯酸甲酯的共聚物、丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸的共聚物、甲基乙烯基醚和马来酸酐的共聚物(Gantrez ES系列)、甲基丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯-氯三甲基铵丙烯酸乙酯共聚物,天然树脂,如玉米蛋白、虫胶和柯巴脂(copal colophorium),以及几种可商购获得的肠溶分散系统(例如,Eudragit L30D55、Eudragit FS30D、Eudragit L100、Eudragit S100、

Kollicoat EMM30D、Estacryl 30D、Coateric 和 Aquateric)。上述各材料的溶解性或者是已知的或者是在体外容易确定的。

[0114] 包含至少一种如本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物的组合物的剂量根据患者(例如,人)的状况,即疾病阶段、一般健康状态、年龄和其他因素而不同。

[0115] 药物组合物以适合于待治疗(或预防)的疾病的方式施用。适当的剂量和合适的给药持续时间和频率将取决于诸如患者的状况、患者疾病的类型和严重程度、活性成分的特定形式和给药方法等因素。通常,适当的剂量和治疗方案足以提供治疗和/或预防益处(例如,改善的临床结果,例如更频繁的完全或部分缓解,或更长的无疾病和/或总体存活时间,或症状严重程度的减轻)的量提供组合物。通常使用实验模型和/或临床试验确定最佳剂量。在一些实施方案中,最佳剂量取决于患者的身体质量、体重或血容量。

[0116] 口服剂量一般在约1.0mg至约1000mg的范围内,每天一至四次或更多次。

方法

[0117] 在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的癌症的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的癌症的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述癌症是乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、胰腺癌或膀胱癌。在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的乳腺癌的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的卵巢癌的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的非小细胞肺癌的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的胰腺癌的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的膀胱癌的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其药学上可接受的盐。

[0118] 在一些实施方案中是一种治疗有需要的患者的感染性疾病的方法,其包括向该患者施用治疗有效量的本文所述的式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物,或其药学上可接受的盐。

[0119] 在某些实施方案中,一种或多种前述方法所使用的公开化合物是本文描述的通用、亚通用或具体化合物中的一种,如式(I)、(I')、(Ia)、(Ib)、(Ic)或(II)化合物。

[0120] 将所公开的化合物以提供最佳药物功效的剂量施用于需要此治疗的患者(动物和人)。应当理解,在任何特定应用中使用的所需剂量因患者而异,不仅与选定的具体化合物或组合物有关,而且还与给药途径、正在治疗的病况的性质、患者的年龄和状况、患者随后遵循的并行用药或特殊饮食以及其他因素有关,而恰当的剂量最终由经治医师来决定。为了治疗上述临床病况和疾病,将本文所公开及考虑的化合物经口服、皮下、局部、肠胃外、通过吸入喷雾或经直肠以含有常规无毒的药学上可接受的载体、助剂和媒介物的剂量单位制剂来施用。肠胃外给药包括皮下注射、静脉内注射或肌肉内注射或输注技术。

[0121] 提供以下实施例仅仅是为了说明各实施方案,而不应解释为以任何方式限制本发明。

实施例

缩写列表

[0122] 如上所用的,在本发明的整篇说明书中,除非另有说明,否则下列缩写应理解为具有以下含义:

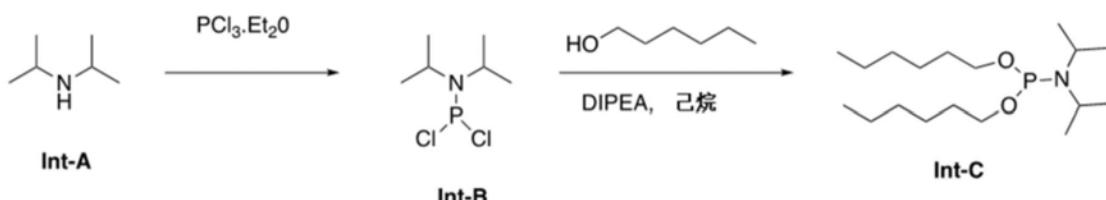
ACN	乙腈
Bn	苄基
BOC或Boc	氨基甲酸叔丁酯-
DCC	二氯乙烷 ($\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$)
DCM	N,N' -二环己基碳二亚胺
DIPEA	N,N -二异丙基乙胺
DMAP	4-(N,N -二甲基氨基)吡啶
DMF	二甲基甲酰胺
DMA	N,N -二甲基乙酰胺
DMSO	二甲基亚砜
equiv	当量
EDCI	1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺
Et	乙基
EtOH	乙醇
EtOAc	乙酸乙酯
HF	氢氟酸
HMDS	双(三甲基甲硅烷基)胺
HPLC	高效液相色谱法
Me	甲基
MeOH	甲醇
MMTr	4-甲氧基三苯甲基
MMTrCl	4-甲氧基三苯甲基氯化物
MS	质谱法
NMM	N -甲基吗啉
NMR	核磁共振
TBHP	叔丁基过氧化氢
TEA	三乙胺
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
TLC	薄层色谱法
TBDMSCl	叔丁基二甲基甲硅烷基氯化物
TMSCl	三甲基甲硅烷基氯化物
TMSOTf	三甲基甲硅烷基三氟甲磺酸酯

化学合成

[0123] 除非另外指出,否则试剂和溶剂按从商业供应商接收时原样使用。无水溶剂和烘干的玻璃器皿用于对水分和/或氧敏感的合成转化。没有对产率进行优化。反应时间是近似值,并且没有优化。柱色谱法和薄层色谱法(TLC)在硅胶上进行,除非另外指出。波谱以ppm(δ)为单位给出,而耦合常数(J)以赫兹为单位报告。对于质子谱,使用溶剂峰作为参照峰。

中间体的合成：

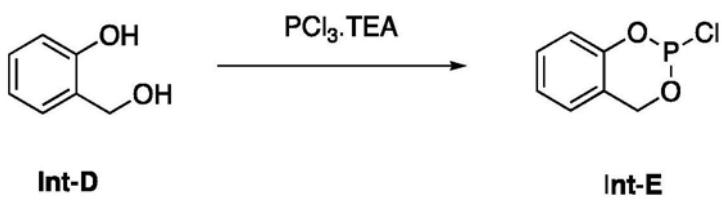
Int-C的合成：



[0124] 在0℃下经1h的时间,向PCl₃(7.7mL,87.9mmol)的二乙醚(60mL)溶液中逐滴加入Int-A(16.7mL,118.8mmol)的二乙醚(60mL)溶液。将反应混合物在氩气氛下于室温搅拌4h。然后将反应混合物过滤,并用二乙醚(20mL)洗涤。减压浓缩滤液,得到呈无色液体的Int-B(13g)。该化合物直接用于下一步,而无需任何进一步的纯化。

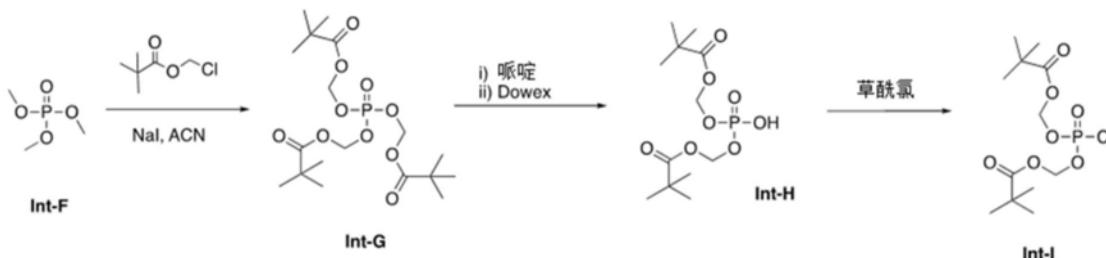
[0125] 在10℃下经1h的时间,向1-己醇(13.13g,128.0mmol)的己烷(65mL)溶液中逐滴加入DIPEA(67.2mL,386.0mmol),随后逐滴加入Int-B(13.0g,64.0mmol)的己烷(65mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌4h,然后减压浓缩,得到呈浅绿色液体的Int-C(16g)。该化合物直接用于下一步,而无需任何进一步的纯化。

Int-E的合成：



[0126] 在-20℃下经15min的时间,向Int-D(10.0g,80.0mmol)的二乙醚(300mL)溶液中加入PCl₃(8.2mL,94.2mmol),随后在-20℃下经2h的时间,逐滴加入吡啶(19.1mL,241.9mmol)的二乙醚(200mL)溶液。让反应混合物升温至室温,并在室温下保持2h。将反应混合物在0℃下保存12h,并过滤。减压浓缩滤液,得到呈黄色油状物的粗制Int-E(12g,80%)。该化合物直接用于下一步,而无需任何进一步的纯化。

Int-I的合成：



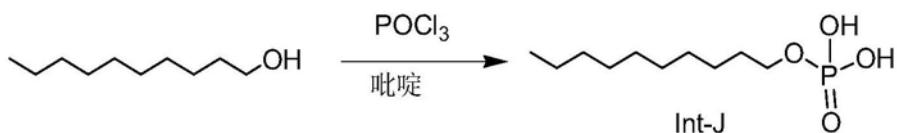
[0127] 在室温下向搅拌的Int-F (20g, 142.8mmol) 的ACN (200mL) 溶液中加入NaI (63.8g, 428.4mmol) 和新戊酸氯甲酯 (85.7g, 571.4mmol)。将所得反应混合物加热至80°C保持3天。

将反应混合物冷却，并减压浓缩。将残余物溶解在乙酸乙酯(200mL)中，并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。减压蒸发溶剂，并将残余物通过硅胶色谱法纯化，得到呈浅绿色液体的Int-G(40g,62%)。

[0128] 将Int-G(40g,90.0mmol)的哌啶(280mL)溶液在室温下搅拌12h。蒸馏该反应混合物。将粗化合物溶解于水(240mL)中，并加入Dowex H⁺树脂直至pH约为2，并在室温下搅拌2h。将反应混合物过滤并用水(2x 50mL)洗涤。减压浓缩滤液，得到呈灰白色固体的纯Int-H(15g,51%)。

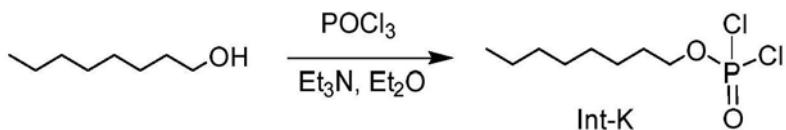
[0129] 在室温和氩气氛下，向Int-H(10g,30.6mmol)的DCM(100mL)溶液中逐滴加入在DCM中的草酰氯(100mL)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物减压浓缩，得到呈黄色油状物的Int-I(10g)。该化合物直接用于下一步，而无需任何进一步的纯化。

Int-J的合成：



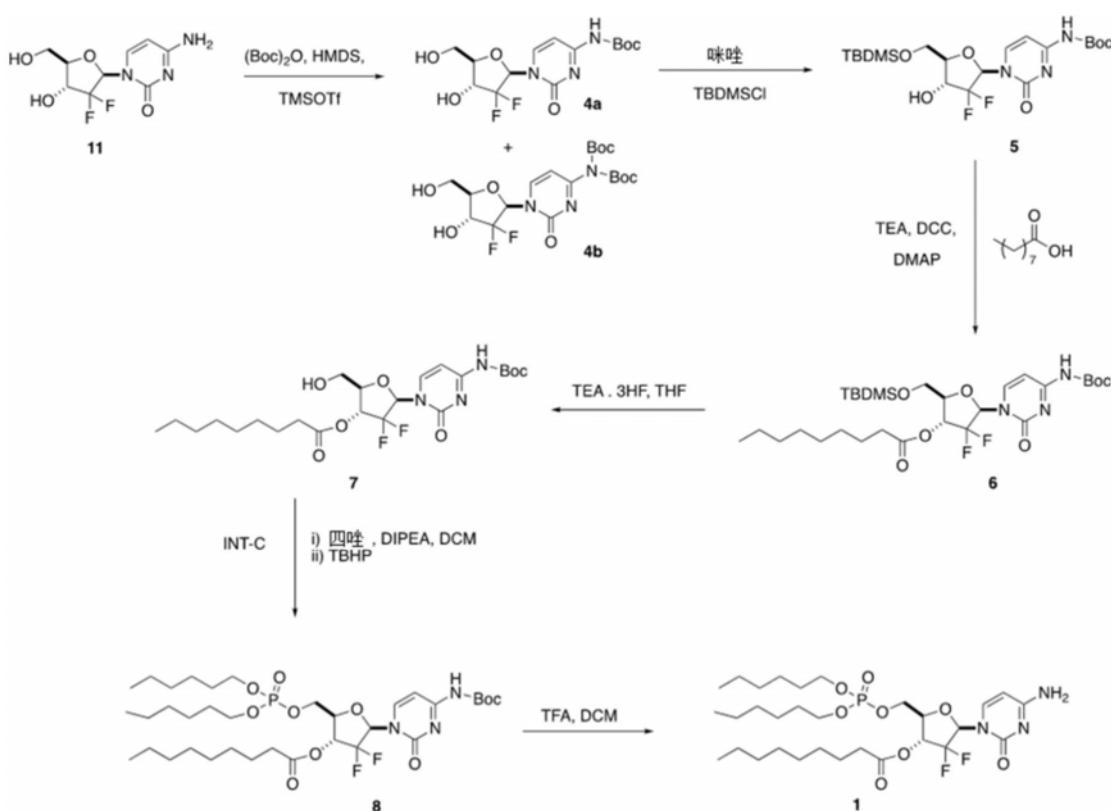
[0130] 在0℃和氩气下，向搅拌的氧氯化磷(3.7mL,39.7mmol)在蒸馏的四氢呋喃(50mL)中的溶液中加入1-癸醇(5.0g,31.59mmol)的哌啶(7.7mL,95.6mmol)溶液。将反应混合物在0℃下搅拌1h。通过在0℃下逐滴加入饱和碳酸氢钠水溶液(140mL)将反应猝灭。将混合物倒入冰水(150mL)中，并通过添加6M盐酸将混合物酸化至pH 2。用乙酸乙酯(3x 100mL)萃取混合物。将合并的有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤，经无水硫酸镁干燥并蒸发，得到呈淡黄色半固体的Int-J(6.50g,86%)。

Int-K的合成：



[0131] 在剧烈搅拌下，将Et₂O(150mL)中的无水Et₃N(15.54g,153.58mmol,1eq.)和辛烷-1-醇(20g,153.58mmol,1eq.)逐滴加入到-78℃和N₂下的Et₂O(150mL)中的POCl₃(23.55g,153.58mmol,1eq.)中。添加后，让反应混合物升温至25℃并搅拌12h。将混合物过滤，并减压浓缩滤液，得到呈黄色液体的1-二氯磷酰基辛烷(20g,53%产率)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 4.36 (td, J=6.4, 9.8Hz, 2H), 1.90–1.78 (m, 2H), 1.51–1.42 (m, 2H), 1.39–1.28 (m, 8H), 1.02–0.81 (m, 3H)。

实施例1：(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-((双(己基氨基)磷酰基)氨基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基壬酸酯(化合物1)的合成



[0132] 在0℃下,向11(40g,152.0mmol)在HMDS(73.46g,456.2mmol)中的悬浮液中添加DMAP(1.8g,15.2mmol)和TMSOTf(1.01g,4.56mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌12h。然后在0℃下经1h的时间逐滴加入Boc-酸酐(165g,760mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌16h,然后在0℃下添加甲醇(400mL)和TEA(200mL)1h。将所得反应混合物在室温下搅拌20h。将反应混合物减压浓缩,将残余物用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x 200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并减压蒸发溶剂。通过硅胶色谱法纯化粗化合物,得到呈灰白色固体的4a(35.0g,63%)和4b(12g,17%)。

[0133] 向0℃下搅拌的4a(35.0g,96.4mmol)的吡啶(350mL)溶液中添加咪唑(9.18g,134.9mmol)和TBDMSCl(26.03g,173.5mmol)。将反应混合物在室温下搅拌8h。减压蒸发吡啶,并将残余物与甲苯共蒸馏,重复3次。将粗反应用料用水(100mL)稀释,并用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥,过滤,并减压蒸发溶剂。通过硅胶色谱法纯化该粗产物,得到呈灰白色固体的5(30g,65%)。

[0134] 向0℃的5(30g,62.8mmol)的1,4-二氧杂环己烷(300mL)溶液中添加TEA(43.7mL,314.4mmol)、DCC(38.86g,188.0mmol)和DMAP(767mg,6.2mmol),随后添加壬酸(29.81g,188mmol)。将反应混合物在室温下搅拌过夜。减压蒸发溶剂,将残余物溶解在DCM(500mL)中,并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。减压蒸发溶剂,得到粗化合物,通过硅胶色谱法对其进行纯化,得到呈浅褐色液体的6(30g,77%)。

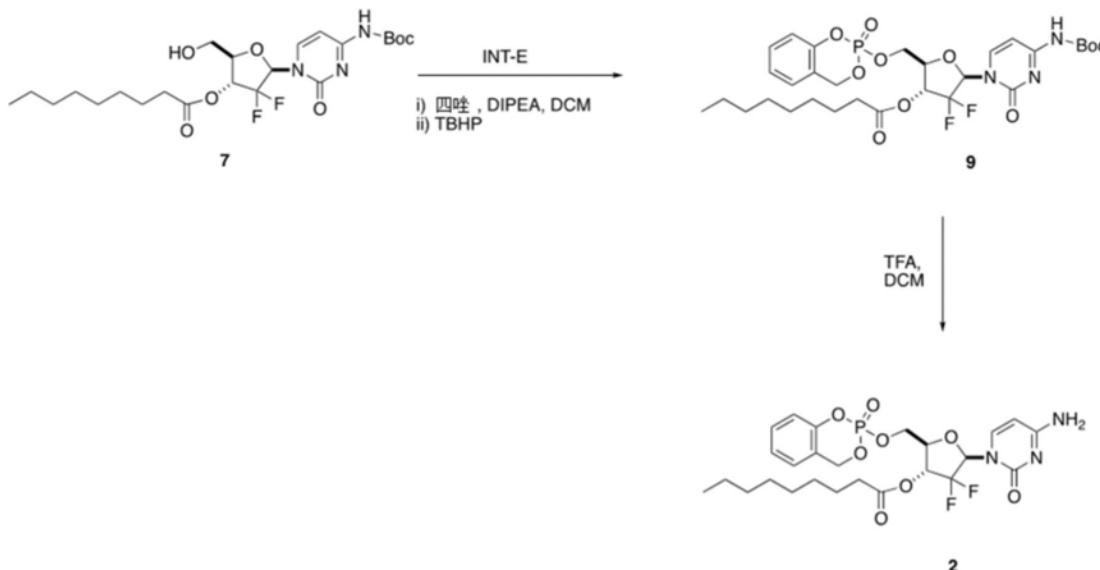
[0135] 在0℃下向6(30g,48.6mmol)的THF(300mL)溶液中逐滴加入TEA·3HF(39.14g,243mmol)。使反应混合物缓慢升温至室温,并在室温下搅拌12h。减压蒸发溶剂,将残余物溶解在乙酸乙酯(500mL)中,并用水(100mL)和盐水(100mL)洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥并

过滤。减压蒸发溶剂，得到粗化合物，通过硅胶色谱法对其进行纯化，得到呈浅褐色液体的7(20g, 82%)。

[0136] 向搅拌的7(5g, 9.9mmol)的DCM(100mL)溶液中添加DIPEA(8.65mL, 49.6mmol)和四唑(1.74g, 24.8mmol)。然后在0℃下经15min, 逐滴加入在DCM(20mL)中的Int-C(8.27g, 24.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h, 然后在0℃下向反应混合物中逐滴加入TBHP(5.96mL; 在癸烷中5M, 29.8mmol)。将所得反应混合物在室温下搅拌6h。将反应混合物减压浓缩，将残余物溶解在乙酸乙酯(100mL)中，并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经无水Na₂SO₄干燥，过滤，减压蒸发溶剂，得到粗化合物，通过硅胶色谱法对其进行纯化，得到呈红色液体的8(2.8g, 38%)。

[0137] 在0℃下向8(2.8g, 3.72mmol)的DCM(28mL)溶液中逐滴加入TFA(1.42mL, 18.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。减压蒸发溶剂，将残余物在乙酸乙酯(200mL)中稀释，并用饱和NaHCO₃(2x 50mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并过滤。减压蒸发溶剂，得到粗化合物，通过硅胶色谱法对其进行纯化，得到呈无色液体的标题化合物(1)(1.3g, 54%)。¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO): 80.83–0.87(9H, m); 1.25(22H, 宽s); 1.54–1.61(6H, m); 2.42–2.47(2H, t); 3.93–3.99(4H, q); 4.25–4.37(3H, m); 5.41(1H, 宽m); 5.78–5.80(1H, d); 6.26(1H, 宽m); 7.48(2H, 宽s); 7.57–7.60(1H, d)。LC-MS(ESI) m/z (M+H)⁺: 652.5。

实施例2: (2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-((2-氧代-4H-苯并[d][1,3,2]二氧化杂环己膦烷-2-基)氧基)甲基)四氢呋喃-3-基壬酸酯(化合物2)的合成

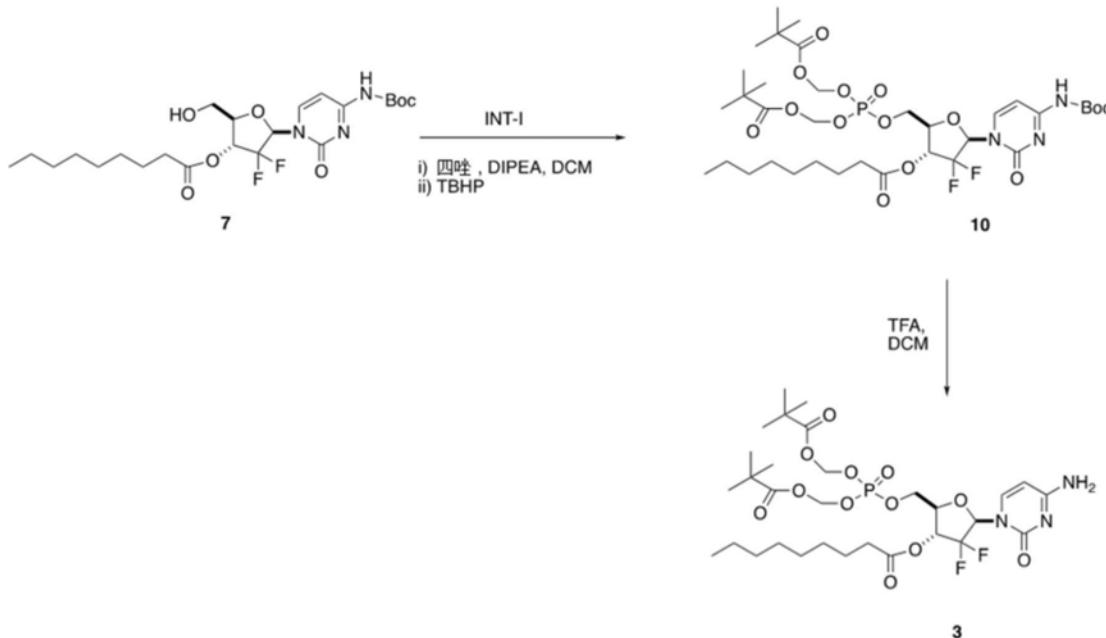


[0138] 在0℃下经15min, 向7(4.5g, 8.8mmol)的ACN(90mL)溶液中逐滴加入DIPEA(8.8mL, 49.6mmol)和Int-E(3.36g, 17.8mmol)的DCM(20mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌30min。然后在0℃下加入TBHP(5.37mL; 在癸烷中5M, 26.8mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物减压浓缩，将残余物溶解在乙酸乙酯(100mL)中，并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。减压蒸发溶剂，得到粗化合物，通过硅胶色谱法对其进行纯化，得到呈灰白色固体的9(1.74g, 29%)。

[0139] 在0℃下向9(1.74g, 2.59mmol)的DCM(34.8mL)溶液中逐滴加入TFA(0.98mL, 12.9mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩，将残余物溶解在乙酸

乙酯(100mL)中，并用饱和NaHCO₃(50mL)洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。减压蒸发溶剂，得到粗化合物，通过硅胶色谱法对其进行纯化，得到呈灰白色固体的标题化合物(2)(0.83g, 56%)。¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO): δ 0.84–0.87 (3H, t); 1.25 (10H, 宽s); 1.51–1.54 (2H, m); 2.37–2.41 (2H, m); 4.37–4.41 (1H, m); 4.44–4.51 (2H, m); 5.37 (1H, 宽s); 5.42–5.57 (2H, m); 5.72–5.75 (1H, m); 6.22 (1H, 宽m); 7.11–7.14 (1H, m); 7.19–7.23 (1H, m); 7.28–7.30 (1H, m); 7.35–7.47 (4H, m)。LC-MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 572.2。

实施例3: 化合物3的合成



[0140] 在0℃下经15min, 向7(4g, 7.9mmol)的DCM(80mL)溶液中逐滴加入DIPEA(1.65mL, 9.4mmol)、DMAP(57mg, 0.47mmol)和Int-I(3.2g, 9.5mmol)的DCM(20mL)溶液。将反应混合物在室温下搅拌16h。将反应混合物减压浓缩，将残余物溶解在乙酸乙酯(100mL)中，并用水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层用无水Na₂SO₄干燥并过滤。将溶剂减压蒸发，得到呈褐色液体的10(3.0g)，其用于下一步而无需进一步纯化。

[0141] 在0℃下向10(3.0g, 3.6mmol)的DCM(30mL)溶液中逐滴加入TFA(1.41mL, 18.45mmol)。将反应混合物在室温下搅拌16h。减压蒸发溶剂，将残余物在乙酸乙酯(100mL)中稀释，并用饱和NaHCO₃(50mL)洗涤。有机层用Na₂SO₄干燥并过滤。减压蒸发溶剂，得到粗化合物，通过硅胶色谱法对其进行纯化，得到呈无色液体的化合物3(0.58g, 33%)。¹H NMR(300MHz, d₆-DMSO): δ 0.83–0.87 (3H, m); 1.09–1.16 (18H, m); 1.25 (10H, 宽s); 1.53–1.60 (2H, m); 2.41–2.46 (2H, t); 4.35–4.37 (3H, 宽d); 5.40 (1H, 宽s); 5.58–5.63 (4H, d); 5.79–5.82 (1H, d); 6.25 (1H, 宽s); 7.46–7.48 (2H, m); 7.57–7.59 (1H, d)。LC-MS (ESI) m/z (M+H)⁺: 712.4。

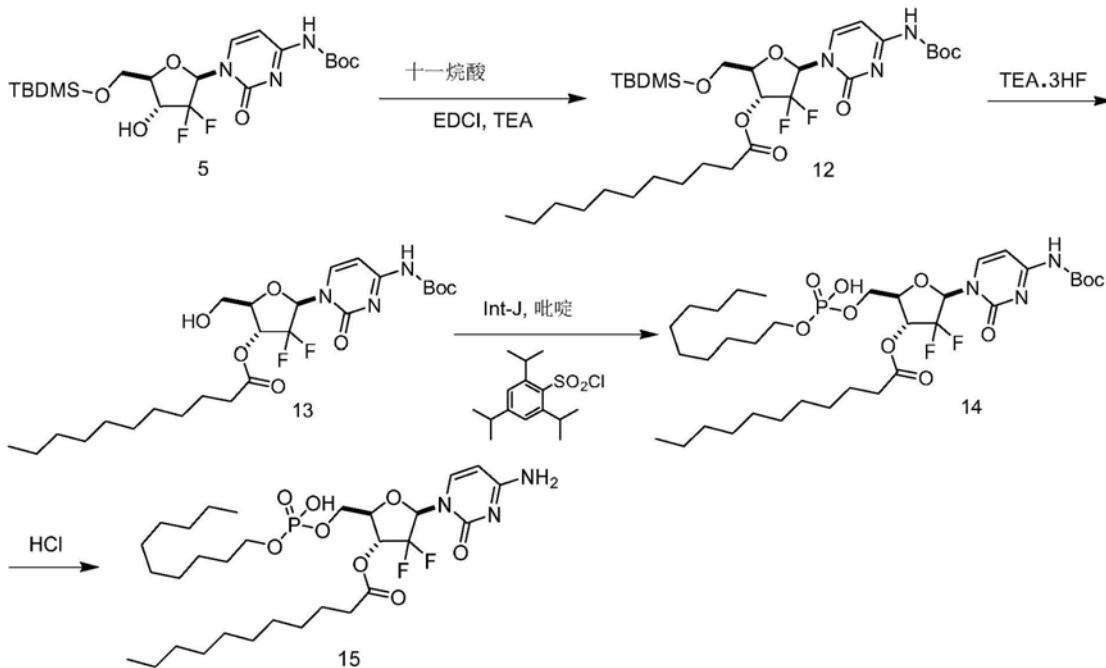
[0142] 实施例4-14: 如实施例1中所述以类似的方式合成以下化合物。

实施例编号	化合物编号	结构	化学名称	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
4	16		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧化嘧啶-1(2H)-基)-2-(((二异丙氧基磷酰基)氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基异丁酸酯	498.4
5	17		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧化嘧啶-1(2H)-基)-2-(((二丙氧基磷酰基)氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基丁酸酯	498.4
6	18		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧化嘧啶-1(2H)-基)-2-(((双(戊基氧基)磷酰基)氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基己酸酯	582.5
7	19		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧化嘧啶-1(2H)-基)-2-(((双(庚基氧基)磷酰基)氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基辛酸酯	666.7

实施例编号	化合物编号	结构	化学名称	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
8	20		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((双(辛基氨基)磷酰基)氨基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基 十七烷酸酯	820.7
9	21		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((双(癸基氨基)磷酰基)氨基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基 十一烷酸酯	792.7
10	22		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((双(十二烷基氨基)磷酰基)氨基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基 十三烷酸酯	876.7
11	23		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((双(十四烷基氨基)磷酰基)氨基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基 十五烷酸酯	960.8
12	24		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((双(环己基氨基)磷酰基)氨基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基 环己烷甲酸酯	618.5

实施例编号	化合物编号	结构	化学名称	LC-MS (ESI) m/z ($M+H$) ⁺
13	25		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((二苯氧基磷酰基)氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基苯甲酸酯	600.4
14	26		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((双(己基氨基)磷酰基)氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基壬酸酯	652.5

实施例15: (2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((癸基氨基)(羟基)磷酰基)氧基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基十一烷酸酯(化合物15)的合成



[0143] 在保持温度为5-10℃的同时,向N-[1-[(2R,5R)-5-[(叔丁基(二甲基)甲硅烷基)氧基]甲基]-3,3-二氟-4-羟基四氢呋喃-2-基]-2-氧代嘧啶-4-基]氨基甲酸叔丁酯(5)(3.64g,7.6mmol)在无水1,4-二氧杂环己烷(60mL)中的搅拌溶液中添加十一烷酸(4.71g,25.3mmol)、三乙胺(6.8mL,48.8mmol)、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(4.39g,22.90mmol)和4-二甲基氨基吡啶(91mg,0.7mmol)。将反应混合物在室温下搅拌2h。将反应混合物蒸发。将残余物在水(100mL)与二氯甲烷(150mL)之间分配,水层用二氯甲烷(150mL)萃取。合并的有机层用水(100mL)洗涤,经无水硫酸镁干燥,过滤并蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物,得到呈无色油状物的12(5.26g)。

[0144] 在0℃和氩气下,向12(5.2g,8.1mmol)在蒸馏的四氢呋喃(52mL)中的搅拌溶液中添加三乙胺三氟甲酸盐(7.6mL,46.6mmol)。将反应混合物在室温下搅拌18h。将反应混合物

蒸发。将残余物吸收在乙酸乙酯(100mL)中，并将有机层用饱和碳酸氢钠水溶液(2x 50mL)、水(50mL)和盐水(50mL)洗涤。有机层经无水硫酸镁干燥，并蒸发。通过硅胶柱色谱法纯化粗产物，得到呈无色油状物的13(3.38g,83%)。

[0145] 在氩气下，将13(540mg,2.3mmol)在新鲜蒸馏的吡啶(17mL)中的溶液在50℃下搅拌2h。蒸发溶液，并将残余物吸收在新鲜蒸馏的吡啶(8mL)中。在40℃和氩气下，向混合物中加入2,4,6-三异丙基苯磺酰氯(1.37g,4.5mmol)在新鲜蒸馏的吡啶(20mL)中的溶液和Int-J(1.20g,2.3mmol)在新鲜蒸馏的吡啶(7mL)中的溶液。将反应混合物在40℃下搅拌28h。向反应混合物中加入水(1.65mL)和异丙醇(6.5mL)，并将混合物在室温下搅拌15min。将混合物蒸发。向残余物中加入甲苯(10mL)，并将混合物蒸发。该蒸发程序重复4次。通过硅胶色谱法纯化粗产物，得到呈白色固体的14(860mg,50%)。

[0146] 在氩气下，将14(1.18g,1.58mmol)和氯化氢(在1,4-二氧杂环己烷中5.3M,11.6mL,61.48mmol)的悬浮液在室温下搅拌29h。将反应混合物蒸发，并通过制备型HPLC纯化残余物，得到呈灰白色固体的标题化合物(15)(260mg,25%)。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ 7.75-7.58(m,2H), 7.43-6.95(m,2H), 6.24(t,J=9.1Hz,1H), 5.83(d,J=7.6Hz,1H), 5.46-5.25(m,1H), 4.34-4.24(m,1H), 4.14-3.96(m,2H), 3.81-3.68(m,2H), 2.43(t,J=7.4Hz,2H), 1.61-1.44(m,4H), 1.32-1.16(m,28H), 0.90-0.81(m,6H)。LC-MS(ESI)m/z(M+H)⁺: 652.2。

[0147] 如实施例15中所述以类似的方式合成实施例16(化合物27)。

实施 例编 号	化合 物编 号	结构	化学名称	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
16	27		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-2-(((十二烷基氧基)(羟基)磷酰基)氨基)甲基)-4,4-二氟四氢呋喃-3-基十三烷酸酯	708.3

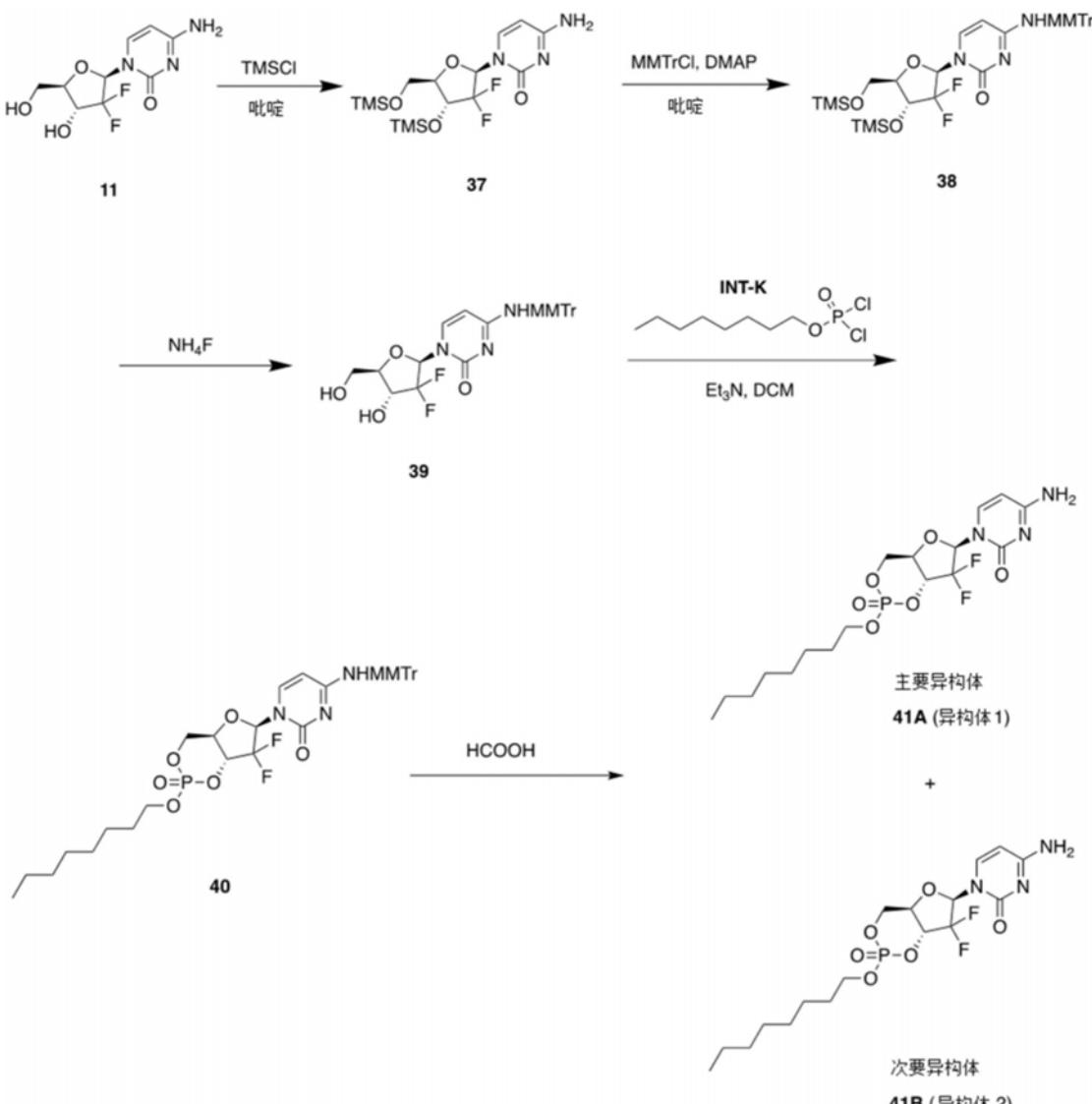
[0148] 实施例17-21：如实施例2中所述以类似的方式合成以下化合物(化合物28-32)。

实施例编号	化合物编号	结构	化学名称	LC-MS (ESI) m/z (M+H) ⁺
17	28		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-(((2-氧化-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-2-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-基十三烷酸酯	628.5
18	29		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-(((2-氧化-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-2-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-基十五烷酸酯	654.6
19	30		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-(((2-氧化-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-2-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-基十七烷酸酯	682.6
20	31		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-(((8-甲基-2-氧化-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-2-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-基十七烷酸酯	698.6
21	32		(2R,3R,5R)-5-(4-氨基-2-氧代嘧啶-1(2H)-基)-4,4-二氟-2-(((5-甲基-2-氧化-4H-苯并[d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-2-基)氨基)甲基)四氢呋喃-3-基十七烷酸酯	698.6

[0149] 实施例22-25:如实施例3中所述以类似的方式合成以下化合物(化合物33-36)。

实施例 编号	化合物编号	结构	LC-MS (ESI) <i>m/z</i> (M+H) ⁺
22	33		768.6
23	34		796.7
24	35		824.8
25	36		852.8

实施例26:异构体1-[(4aR,6R,7aR) -7,7-二氟-2-辛氧基-2-氧化代-4,4a,6,7a-四氢呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基]-4-氨基-嘧啶-2-酮(化合物41A)和(化合物41B)的合成



[0150] 将4-氨基-1-[*(2R,4R,5R)*-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]嘧啶-2-酮(20g, 75.99mmol, 1eq.)溶解在吡啶(500mL)中，并将混合物冷却至0℃。添加TMSCl(49.53g, 455.93mmol, 6eq.)，并将混合物在25℃下搅拌12h。添加DMAP(9.28g, 75.99mmol, 1eq.)和MMTrCl(46.93g, 151.98mmol, 2eq.)，并将反应混合物在50℃下搅拌16h。将反应混合物用冷饱和NaHCO₃水溶液缓慢猝灭，并用EtOAc(500mL × 3)萃取。将有机层用盐水(200mL)洗涤，经Na₂SO₄干燥，并真空浓缩。将粗产物与甲苯(100mL)合并，然后再次浓缩，产生呈黄色油状物的1-[*(2R,4R,5R)*-3,3-二氟-4-三甲基甲硅烷基氧基-5-(三甲基甲硅烷基氧基甲基)四氢呋喃-2-基]-4-[(4-甲氧基苯基)-二苯基-甲基]氨基]嘧啶-2-酮(38)(103g，粗品，平行的两批)，其用于下一步而无需进一步纯化。

[0151] 向1-[*(2R,4R,5R)*-3,3-二氟-4-三甲基甲硅烷基氧基-5-(三甲基甲硅烷基氧基甲基)四氢呋喃-2-基]-4-[(4-甲氧基苯基)-二苯基-甲基]氨基]嘧啶-2-酮(38)(103g, 151.49mmol, 1eq.)的MeOH(1L)溶液中添加NH₄F(28.05g, 757.47mmol, 5eq.)。将反应混合物在70℃下搅拌1hr，然后真空浓缩。通过柱色谱法纯化残余物，产生呈白色固体的1-[*(2R,4R,5R)*-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟基甲基)四氢呋喃-2-基]-4-[(4-甲氧基苯基)-二苯基甲基]氨基]嘧啶-2-酮(39)(56g, 69%)。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.26–7.21(m, 8H), 7.19–7.12

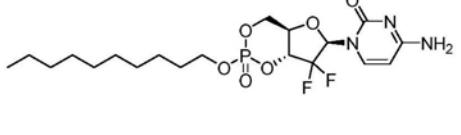
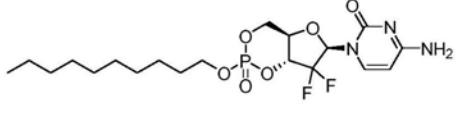
(m, 4H) , 7.10–7.12 (m, 2H) , 7.02–6.75 (m, 2H) , 6.01 (s, 1H) , 5.07 (m, 1H) , 4.38–4.36 (m, 1H) , 3.86–3.81 (m, 2H) , 3.72 (s, 3H)。

[0152] 向1-[(2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟基甲基) 四氢呋喃-2-基]-4-[[(4-甲氧基苯基)-二苯基-甲基]氨基] 噻啶-2-酮(39) (14.5g, 27.08mmol, 1eq.) 在DCM (300mL) 中的混合物中添加Et₃N (19.18g, 189.53mmol, 7eq.)。将反应冷却至-20℃, 然后经10min逐滴加入1-二氯磷酰基氧基辛烷(Int-K) (13.38g, 54.15mmol, 2eq.)。将混合物在-20℃下搅拌0.5h, 然后经15min逐滴加入1-甲基咪唑(8.89g, 108.30mmol, 4eq.)。将混合物在-15℃下搅拌1h, 然后缓慢升温至25℃并搅拌12h。将混合物浓缩, 并通过柱色谱法纯化残余物, 产生呈白色固体的1-[(4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-辛氧基-2-氧代-4,4a,6,7a-四氢呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基]-4-[[(4-甲氧基苯基)-二苯基-甲基]氨基] 噻啶-2-酮(40) (7.8g, 41%)。¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7.33–7.25 (m, 10H) , 7.20–7.18 (m, 2H) , 7.12–7.10 (m, 1H) , 6.84–6.82 (m, 3H) , 5.12–5.09 (m, 1H) , 4.60–4.57 (m, 2H) , 4.18–4.10 (m, 4H) , 3.80 (s, 3H) , 1.77–1.68 (m, 2H) , 1.26–1.23 (m, 10H) , 0.88–0.84 (m, 3H)。

[0153] 向1-[(4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-辛氧基-2-氧代-4,4a,6,7a-四氢呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基]-4-[[(4-甲氧基苯基)-二苯基-甲基]氨基] 噻啶-2-酮(40) (7.8g, 10.99mmol, 1eq.) 的水(20mL) 溶液中添加HCOOH (80mL), 并将混合物在25℃下搅拌12hr。将混合物真空浓缩, 并通过制备型HPLC纯化残余物, 产生1-[(4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-辛氧基-2-氧代-4,4a,6,7a-四氢呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基]-4-氨基噻啶-2-酮的两种立体异构体(在磷处的两种立体异构体): 主要异构体(41A) (1.91g, 39%) 和次要异构体(41B) (1.55g, 31%), 呈白色固体。化合物41A和41B未指定在磷处的立体化学。

主要异构体(41A): ¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H) , 7.52 (d, 2H, J=11.6Hz) , 6.45 (s, 1H) , 5.81 (d, 1H, J=7.6Hz) , 4.95 (s, 1H) , 4.75–4.71 (m, 2H) , 4.28 (s, 1H) , 4.15–4.09 (s, 2H) , 1.76–1.66 (m, 2H) , 1.37–1.35 (m, 2H) , 1.27–1.26 (m, 8H) , 0.87–0.84 (m, 3H)。QC (ESI+): 438.16 (M+H)。次要异构体(41B): ¹H-NMR (400MHz, DMSO) δ 7.80 (s, 1H) , 7.53 (d, 2H, J=6.8Hz) , 6.45 (s, 1H) , 5.80 (d, 1H, J=8.0Hz) , 5.30 (s, 1H) , 4.76–4.64 (m, 2H) , 4.38 (s, 1H) , 4.13–4.08 (s, 2H) , 1.65–1.60 (m, 2H) , 1.32–1.26 (m, 10H) , 0.88–0.85 (m, 3H)。QC (ESI+): 438.16 (M+H)。

[0154] 实施例27-31: 如实施例26所述以类似的方式合成以下化合物(化合物42A、42B、43A、43B、44A、44B、45A、45B、46A和46B)。如实施例26所述, 实施例27-31的化合物没有指定在磷处的立体化学。

实施例编号	化合物编号	结构	化学名称	LC-MS (ESI) m/z ($M+H$) ⁺
27	42A (异构体 1)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-2-(癸基氨基)-7,7-二氟-2-氧代四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	466.2
	42B (异构体 2)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-2-(癸基氨基)-7,7-二氟-2-氧代四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	

实施例编号	化合物编号	结构	化学名称	LC-MS (ESI) m/z ($M+H$) ⁺
28	43A (异构体1)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-(十六烷基氨基)-2-氧代四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	550.3
	43b (异构体2)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-(十六烷基氨基)-2-氧代四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	
29	44A (异构体1)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-(十八烷基氨基)-2-氧代四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	578.3
	44B (异构体2)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-(十八烷基氨基)-2-氧代四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	
30	45A (异构体1)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-(二十烷基氨基)-2-氧代四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	606.3
	45B (异构体2)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-7,7-二氟-2-(二十烷基氨基)-2-氧代四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	

实施例编号	化合物编号	结构	化学名称	LC-MS (ESI) m/z ($M+H$) ⁺
31	46A (异构体1)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-2-(二十二烷基氧基)-7,7-二氟-2-氧化四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	634.4
	46B (异构体2)		4-氨基-1-((4aR,6R,7aR)-2-(二十二烷基氧基)-7,7-二氟-2-氧化四氢-4H-呋喃并[3,2-d][1,3,2]二氧杂环己膦烷-6-基)嘧啶-2(1H)-酮	

[0155] 实施例32-35:如实施例3中所述以类似的方式合成以下化合物。

实施例编号	结构
32	
33	

实施例编号	结构
34	
35	

细胞药理学

[0156] 测试化合物损害癌细胞增殖和/或诱导细胞死亡的能力。对于细胞增殖研究,将培养的细胞用测试化合物处理24-120小时。在化合物处理之后,通过使用包括但不限于**Cell-Titer-Glo®** (Promega)、Alamar Blue、**LIVE/DEAD®** (ThermoFisher)、BrdU掺入和活细胞成像的方法评估细胞增殖。

[0157] 所使用的癌细胞系包括但不限于PANC-1、MiaPaCa-2、BxPC-3(胰腺癌)、RT112(膀胱癌)、MCF-7(乳腺癌)和A549(非小细胞肺癌)。盐酸吉西他滨充当活性的对照。

[0158] BxPC-3细胞中的细胞增殖试验的方案

[0159] BxPC-3(胰腺癌)细胞系购自美国典型培养物保藏中心(目录号CRL-1687),并在含有10%热灭活胎牛血清的RPMI-1640培养基(例如Corning#10-040-CV)中在37℃和5% CO₂下生长(按照ATCC的推荐)。

[0160] 使培养物在175mm²板中生长至80%汇合,并且将细胞胰蛋白酶消化为单细胞悬浮液。然后将细胞重悬于生长培养基中至25,000个细胞/ml的密度。然后将它们以100ul/孔(2,500个细胞/孔)的体积接种到96孔测定板(Corning#3917)中。使细胞在37℃和5% CO₂下附着于培养板24h。然后使用11倍系列稀释方案(超过9次稀释,通常在30μM-30pM的范围内)将化合物添加到孔中,并将细胞再孵育120小时。120h后,添加90ul Cell-Titer Glo试剂(Promega#G7572),并使用发光计数器(例如,BioTek Synergy HTX,100ms读取时间)读板。

[0161] 采用XLFit软件(IDBS),使用单位点剂量响应模型(模型205;拟合=(A+((B-A)/(1+(C/x)^D))))),通过剂量与发光数据的4参数拟合来进行效力确定。当响应曲线的上部和下部被明确限时,EC₅₀通常被表示为拟合的拐点(C参数)。在所用最高浓度下未观察到细胞生长的完全抑制的情况下,将EC₅₀报告为导致Cell-Titer-Glo信号损失50%时的浓度(与未处理的对照相比)。

[0162] 表1显示了化合物在BxPC-3细胞中的效力:

表1

化合物	EC ₅₀
盐酸吉西他滨	+++
1	+++
2	++++
3	++++
16	++
17	+
18	++
19	++
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
28	++++
29	++++
30	++++
31	++++
32	++++
33	++++
34	++++
35	++++
36	++++
42A	++++
43A	+++
44A	+++
45A	++
46A	+

++++=EC₅₀<1nM; +++=1nM≤EC₅₀<100nM; ++=100nM≤EC₅₀<1μM;

+ = 1μM≤EC₅₀<25μM

动物药理学

[0163] 使用几种“异种移植”模型系统测试了化合物在啮齿动物中损害肿瘤生长的情况。最初,向免疫缺陷(例如,SCID)小鼠皮下植入肿瘤细胞(使用肿瘤细胞系或人类患者来源的肿瘤组织),直到肿瘤可触及(约100–200mm³)。以不同的剂量和时间表静脉内施用测试物,并且使用标准方法通过对肿瘤的物理测量(即,卡尺测量)来确定抗肿瘤效果。抗肿瘤效果的其他测量指标包括生存时间、体重增加/减少、肿瘤团块的非侵入性可视化(即,超声、正电子发射断层扫描、光学成像)或通过尸检对肿瘤生长/转移的直接可视化。

[0164] 除上述异种移植模型外,还使用了多种遗传工程小鼠癌症模型(GEMM)。在这些模型中,使GEMM小鼠自发生长肿瘤,此时开始施用测试物。抗肿瘤效果的确定通过以下方式来实现:病变的卡尺测量、生存时间、体重增加/减少、肿瘤团块的非侵入性可视化(即,超声、

正电子发射断层扫描、光学成像)或通过尸检对肿瘤生长/转移的直接可视化。

[0165] 在这两种类型的模型中,使用盐酸吉西他滨作为比较物。另外,根据所研究的肿瘤类型,使用其他常见的抗肿瘤化合物(例如,紫杉醇、5-氟尿嘧啶、厄洛替尼等)作为对照化合物。

其他测量

[0166] 除了上述功能测定外,还进行了一系列基于细胞和动物的实验,以确定测试化合物的摄取(即,在肿瘤中与在正常组织中)和分解代谢/新陈代谢。例如,将测试化合物施加于在培养中生长不同时间长度的细胞。随后,收集细胞(和培养基)并进行分析,以确定母体化合物和代谢物的浓度。

[0167] 例如,对化合物评价了吉西他滨在人肝微粒体和人肝细胞中的释放。

[0168] 在人肝微粒体中的代谢稳定性的方案:

[化合物]=1 μ M

[LM]=0.5mg/mL

[NADPH]=0或1mM

缓冲液=100mM磷酸钾,pH 7.4

时间=0、15、30和60min

温度=37°C

[0169] 肝微粒体组织级分用于在体外评估各种化合物被细胞色素P450(CYP450)介导的I期氧化的代谢稳定性,以及通过其他途径的代谢。人肝微粒体组织级分获自Corning Gentest。

[0170] 该测定在96孔微量滴定板中进行。将化合物在人肝微粒体的存在下于37°C下孵育。反应混合物(25 μ L)在100mM磷酸钾pH 7.4缓冲液中包含终浓度为1 μ M的测试化合物、0.5mg/mL肝微粒体蛋白质和1mM NADPH。在每个时间点(0、15、30和60分钟),将含有内标布西丁(bucetin)的150 μ L猝灭溶液(含0.1%甲酸的100%乙腈)转移到每个孔中。包括维拉帕米作为阳性对照,以验证测定性能。代谢程度被确定为吉西他滨药物的形成。将板密封,并在4°C下以4000rpm离心15分钟。将上清液转移至新鲜板中以进行LC/MS/MS分析。

[0171] 使用耦联至Shimadzu LC-20AD LC Pump系统的AB Sciex API 4000仪器,在LC/MS/MS上分析所有样品。使用Waters Atlantis T3 dc18反相HPLC柱(50mm x 2.1mm,3um),以0.3mL/min的流速分离分析样品。流动相由0.1%甲酸水溶液(溶剂A)和100%乙腈中的0.1%甲酸(溶剂B)组成。

[0172] 结果:

化合物	相对峰面积比(吉西他滨/内标)			
	0 min	15 min	30 min	60 min
1	7.7	15.1	12.7	18.1
2	10.0	17.8	17.4	47.5

3	0.0	0.0	0.0	8.3
21	0.0	0.0	0.0	1.9
24	0.0	0.0	0.0	0.0
28	0.0	14.8	18.7	58.1
30	0.0	4.9	8.2	25.5
31	0.0	1.6	6.5	23.7
33	0.0	21.1	19.7	26.0
35	0.0	0.0	1.6	6.3
42A	0.0	0.0	4.2	7.4
43A	0.0	0.0	0.0	9.7

[0173] 在人肝细胞中的代谢稳定性的方案：

[化合物] = 1µM

[肝细胞] = 50万个细胞/mL

时间 = 0、60、120 和 180 min

温度 = 37°C

[0174] 使用人肝细胞评价测试化合物的代谢稳定性，以确定吉西他滨的形成。人 LiverPool™20供体冷冻保存的肝细胞获自 BioIVT。

[0175] 从液氮罐中取出冷冻保存的肝细胞，并在 37°C 水浴中解冻。一旦细胞从小瓶壁上离开，便将其倾入 48mL 温 HT 培养基中。将细胞以 420 rpm (50g) 离心四分钟。除去上清液后，将沉淀物重悬浮在温 DMEM 培养基中。用血细胞计数器对细胞密度进行计数。

[0176] 该测定在 96 孔微量滴定板中进行。将化合物与肝细胞在 37°C 下孵育 0、60、120 和 180 分钟。反应混合物 (50 µL) 在 DMEM 培养基中包含终浓度为 1 µM 的测试化合物、50 万个细胞/mL 的肝细胞。在每个时间点 (0、1、2 和 3 小时)，将含有内标布西丁 (bucetin) 的 150 µL 猥灭溶液 (含 0.1% 甲酸的 100% 乙腈) 转移到每个孔中。包括咪达唑仑作为阳性对照，以验证测定性能。代谢程度被确定为吉西他滨药物的形成。将板密封，并在 4°C 下以 4000 rpm 离心 15 分钟。将上清液转移至新鲜板中以进行 LC/MS/MS 分析。

[0177] 使用耦联至 Shimadzu LC-20AD LC Pump 系统的 AB Sciex API 4000 仪器，在 LC/MS/MS 上分析所有样品。使用 Waters Atlantis T3 dc18 反相 HPLC 柱 (50mm x 2.1mm, 3 µm)，以 0.3 mL/min 的流速分离分析样品。流动相由 0.1% 甲酸水溶液 (溶剂 A) 和 100% 乙腈中的 0.1% 甲酸 (溶剂 B) 组成。

化合物	相对峰面积比(吉西他滨/内标)			
	0 min	15 min	30 min	60 min
1	0.0	0.0	0.0	2.4
2	0.0	55.6	58.8	49.2
3	0.0	54.7	55.8	47.1
21	0.0	0.0	0.0	0.0
24	0.0	0.0	0.0	0.0
28	0.0	41.4	54.8	42.3
30	0.0	0.0	0.0	6.4
31	0.0	0.0	7.5	6.3
33	0.0	18.3	24.2	23.8
35	0.0	0.0	0.0	0.0
42A	0.0	0.0	3.7	8.6
43A	0.0	0.0	0.0	0.0

[0178] 在荷瘤动物中进行其他实验，以确定测试物以及活性 (和非活性) 代谢物在血液、

正常组织和肿瘤中的分布。