



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115397806 A

(43) 申请公布日 2022. 11. 25

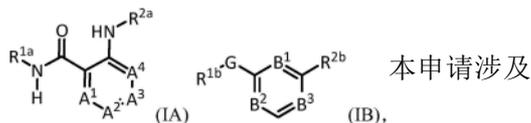
(21) 申请号 202080088133.2	C07D 213/40 (2006.01)
(22) 申请日 2020.11.25	C07D 237/20 (2006.01)
(30) 优先权数据 19383036.1 2019.11.25 EP	C07D 307/16 (2006.01)
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2022.06.17	C07D 403/14 (2006.01)
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/IB2020/061156 2020.11.25	C07D 405/14 (2006.01)
(87) PCT国际申请的公布数据 W02021/105906 EN 2021.06.03	C07D 413/14 (2006.01)
(71) 申请人 增益治疗股份有限公司 地址 瑞士卢加诺	C07D 417/14 (2006.01)
(72) 发明人 A·M·加西亚科拉佐 E·库柏罗乔尔达 X·巴里尔阿罗索 M·贝洛托	C07D 487/04 (2006.01)
(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所 有限公司 11038 专利代理师 王贵杰	A61K 31/167 (2006.01)
(51) Int.Cl.	A61K 31/18 (2006.01)
C07C 233/80 (2006.01)	A61K 31/341 (2006.01)
C07C 237/40 (2006.01)	A61K 31/402 (2006.01)
C07C 311/21 (2006.01)	A61K 31/4155 (2006.01)
	A61K 31/4178 (2006.01)
	A61K 31/4184 (2006.01)
	A61K 31/428 (2006.01)
	A61K 31/4406 (2006.01)
	A61K 31/443 (2006.01)
	A61K 31/4725 (2006.01)
	A61K 31/501 (2006.01)
	A61K 31/5025 (2006.01)
	A61K 31/519 (2006.01)
	A61K 31/542 (2006.01)
	A61P 25/00 (2006.01)

权利要求书46页 说明书120页

(54) 发明名称 用途。

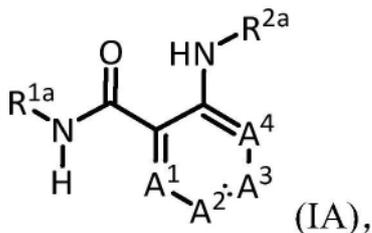
芳基和杂芳基化合物及其在与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状中的治疗用途

(57) 摘要



CN 115397806 A

1. 一种治疗或预防患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状的方法,所述方法包括向所述有需要的患者施用有效量的式 (IA) 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C (R^{3a}) 组成的组;

每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、卤代(C_{1-4} 烷基)、- C_{1-4} 烷氧基、卤代(C_{1-4} 烷氧基)和-CN;

R^{1a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

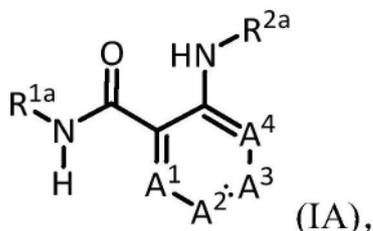
R^{2a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、-C(=O)Ra a 、-C(=O)NHRa a 、-S(=O) $_2$ Ra a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)Ra a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)N(Ra a) $_2$ 、- C_{1-4} 烷基-S(=O) $_2$ Ra a 、- C_{1-4} 烷基-S(=O) $_2$ -N(Ra a) $_2$ 、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra a ;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;(=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

Ra a 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

并且

每个Rb^a独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

2. 一种治疗或预防溶酶体贮积病或α-突触核蛋白病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IA)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组;

每个R^{3a}独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、-C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和-CN;

R^{1a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

R^{2a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C(=O)Ra^a、-C(=O)NHRa^a、-S(=O)₂Ra^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^a)₂、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^a、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-N(Ra^a)₂、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra^a;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;(=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

Ra^a选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-

(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

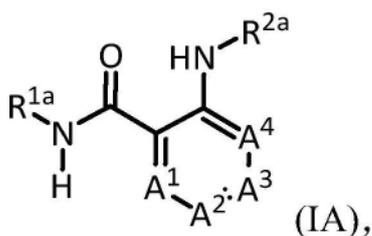
每个Rb^a独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中治疗或预防溶酶体贮积病。

4. 根据权利要求2或3所述的方法,其中所述溶酶体贮积病是克腊比氏病。

5. 根据权利要求2所述的方法,其中治疗或预防α-突触核蛋白病。

6. 一种治疗或预防疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IA)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组;

每个R^{3a}独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、-C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和-CN;

R^{1a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN; -ORb^a; -SRb^a; -N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

R^{2a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C(=O)Ra^a、-C(=O)NHRa^a、-S(=O)₂Ra^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^a)₂、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^a、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-N(Ra^a)₂、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基、(5元至10元) -C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra^a;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;(=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

Ra^a选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳

基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

每个R^b独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代,

其中所述疾病或病症选自由以下项组成的组:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症(MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩(MSA)。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A¹、A²、A³和A⁴为CH。

8. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A¹、A²、A³和A⁴中的一者为C(R^{3a})并且不为C(R^{3a})的另外三者为CH。

9. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A¹、A²、A³和A⁴中的两者为C(R^{3a})并且不为C(R^{3a})的另外两者为CH。

10. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A¹为N,并且A²、A³和A⁴各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。

11. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A²为N,并且A¹、A³和A⁴各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。

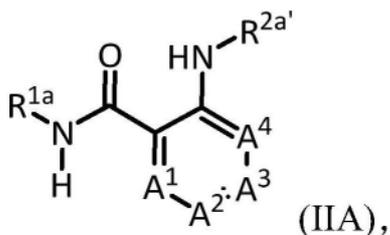
12. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A³为N,并且A¹、A²和A⁴各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。

13. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A⁴为N,并且A¹、A²和A³各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。

14. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A¹、A²、A³和A⁴中的两者为N,并且不为N的另外两者各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。

15. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中A¹、A²、A³和A⁴中的三者为N,并且不为N的一者选自由CH和C(R^{3a})组成的组。

16. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述式(IA)化合物为式(IIA)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组,前提条件是A¹、A²、A³或A⁴中的不

多于一者为N;

每个 R^{3a} 独立地选自自由以下项组成的组:卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、卤代(C_{1-4} 烷基)、- C_{1-4} 烷氧基、卤代(C_{1-4} 烷氧基)和-CN;

R^{1a} 选自自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

$R^{2a'}$ 选自自由以下项组成的组:-C(=O)Ra $^{a'}$ 、-S(=O)₂Ra $^{a'}$ 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa $^{a'}$ 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)N(Ra $^{a'}$)₂、- C_{1-4} 烷基-S(=O)₂-N(Ra $^{a'}$)₂,其中所述烷基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;

Ra $^{a'}$ 选自自由以下项组成的组:- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

每个R b^a 独立地为氢、- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基或-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

17. 根据权利要求16所述的方法,其中1)当A¹为N并且 $R^{2a'}$ 为- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa $^{a'}$ 时,则Ra $^{a'}$ 不为-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;或2)当A⁴为N时,则 $R^{2a'}$ 不为-C(=O)Ra $^{a'}$ 。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为- C_{6-10} 芳基或- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基,其中所述芳基或烷基芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中R b^a 如权利要求1中所定义。

19. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为未取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中R b^a 如权利要求1中所定义。

20. 根据权利要求1至17或19中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为未取代的苜基或未取代的苜乙基。

21. 根据权利要求1至17或19中任一项所述的方法,其中R^{1a}为被1或2个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

22. 根据权利要求1至17、19或20中任一项所述的方法,其中R^{1a}为被1或2个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代的苄基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

23. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中R^{1a}为-C₃₋₁₀环烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基,其中所述环烷基或烷基环烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^a如上文所定义;并且其中所述环烷基任选地与另外的(第二)环稠合,并且其中Rb^a如权利要求1中所定义。

24. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中R^{1a}为-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基,其中所述杂芳基或烷基杂芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^a如权利要求1中所定义。

25. 根据权利要求1至17或24中任一项所述的方法,其中R^{1a}为未取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或被1或2个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

26. 根据权利要求1至17或24中任一项所述的方法,其中R^{1a}为未取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^a如权利要求1中所定义。

27. 根据权利要求1至17、24或26中任一项所述的方法,其中R^{1a}为未取代的呋喃-2-基甲基。

28. 根据权利要求1至17、24或26中任一项所述的方法,其中R^{1a}为被1或2个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

29. 根据权利要求1至20、23、24、27或27中任一项所述的方法,其中Rb^a为氢或-C₁₋₄烷基。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中R^{2a}为-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基,其中所述烷基杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra^a;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;(=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合,其中Ra^a和Rb^a如权利要求1中

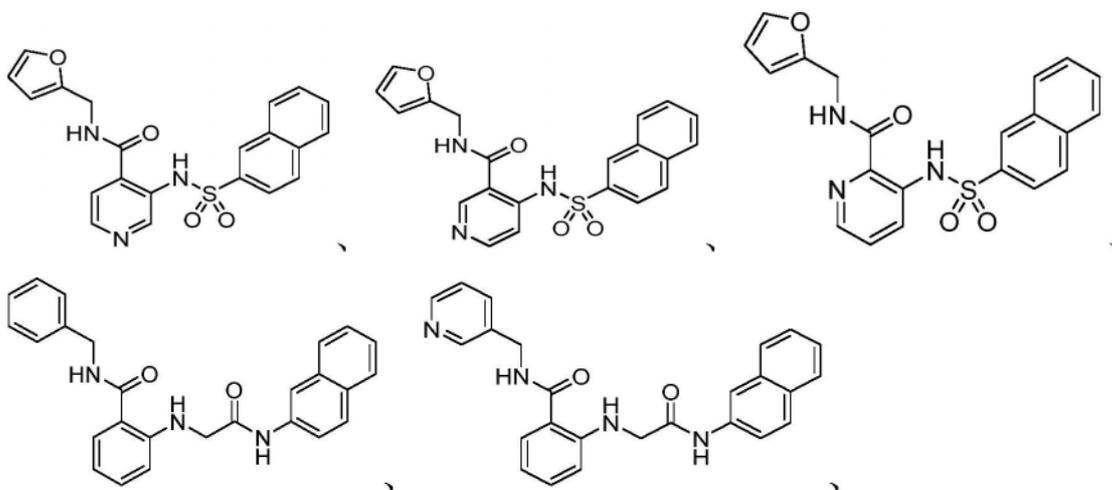
所定义。

31. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中 R^{2a} 为 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)NHR^a$ 或 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)N(R^a)_2$,其中 R^a 如权利要求1中所定义。

32. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中 R^{2a} 为 $-S(=O)_2R^a$,其中 R^a 如权利要求1中所定义。

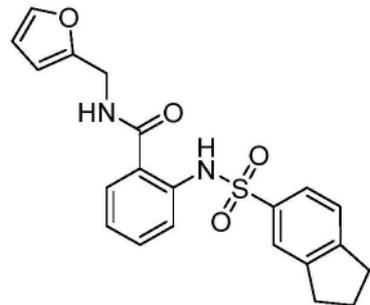
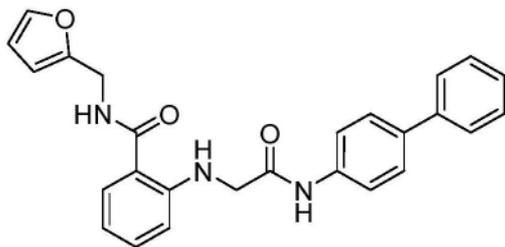
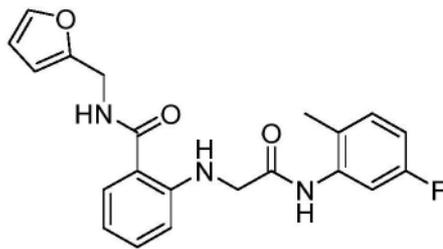
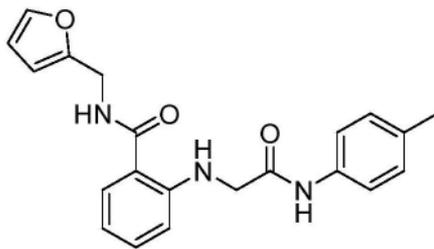
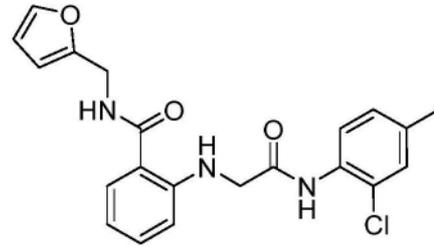
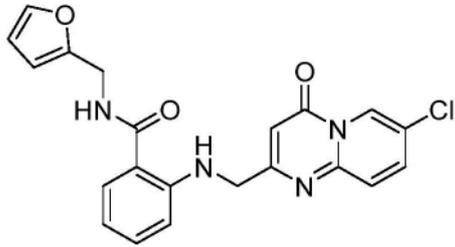
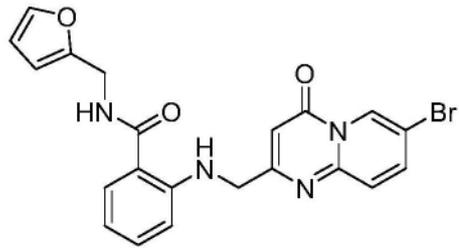
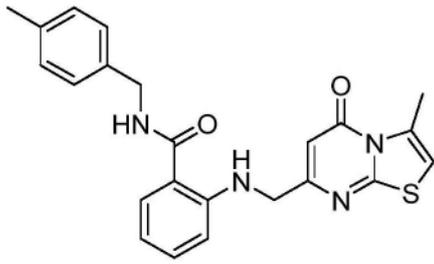
33. 根据权利要求1至29中任一项所述的方法,其中 R^a 选自由以下项组成的组: $-C_{6-10}$ 芳基、 $-(5\text{元至}10\text{元})-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C_{3-10}$ 环烷基和 $-(5\text{元至}10\text{元})-C_{2-9}$ 杂环基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; $-CN$; $-OR^b$; $-SR^b$; $-N(R^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-C_{1-9}$ 杂芳基;和 $-(5\text{元至}10\text{元})-C_{2-9}$ 杂环基,并且其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合。

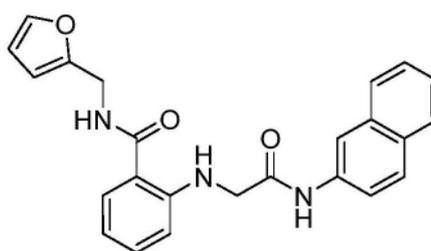
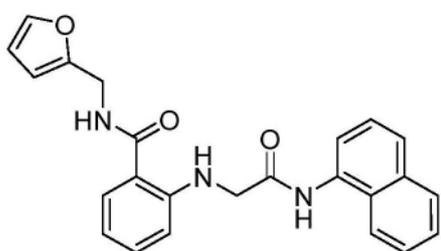
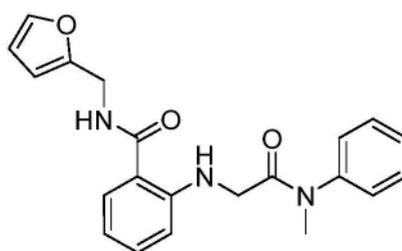
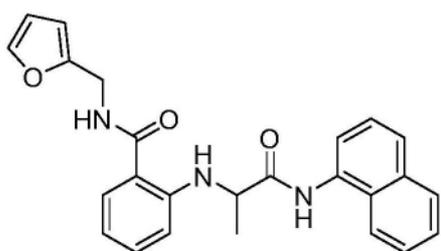
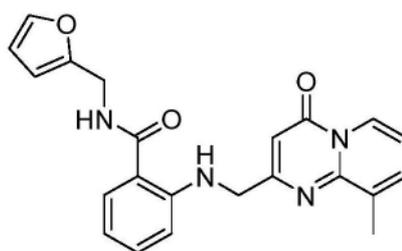
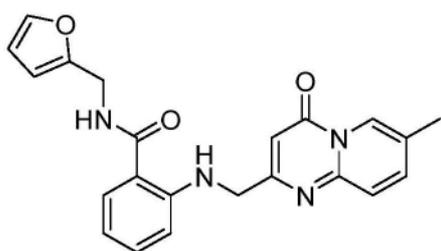
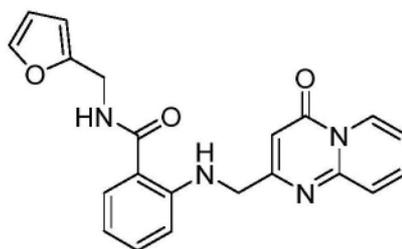
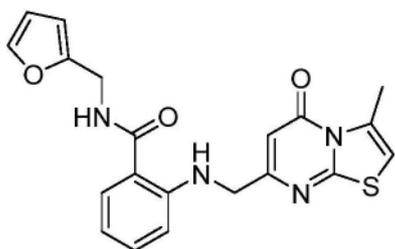
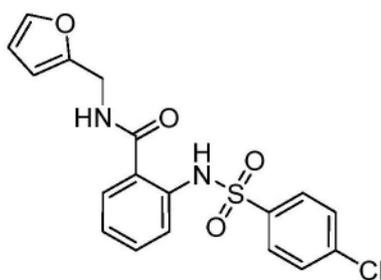
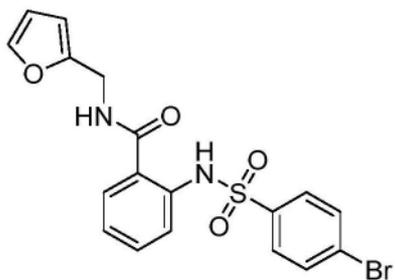
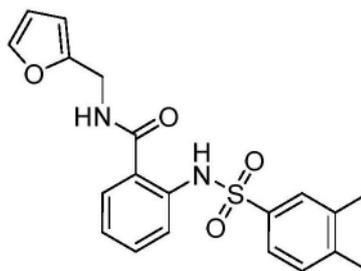
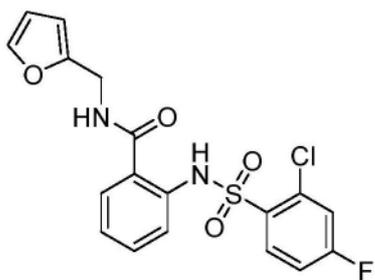
34. 根据权利要求16所述的方法,其中所述化合物选自由以下项组成的组:

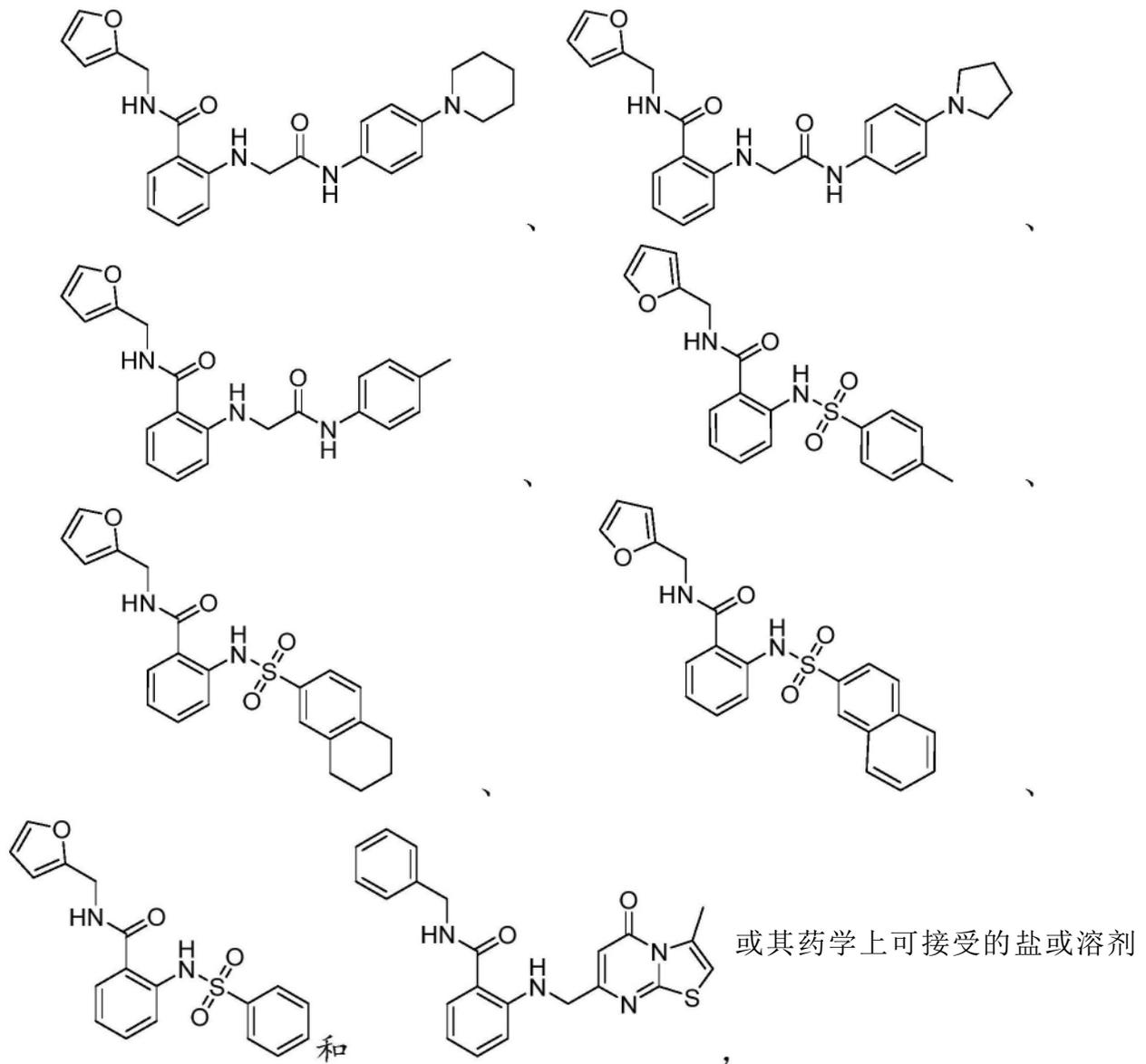


或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

35. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述式(IA)化合物选自由以下项组成的组:

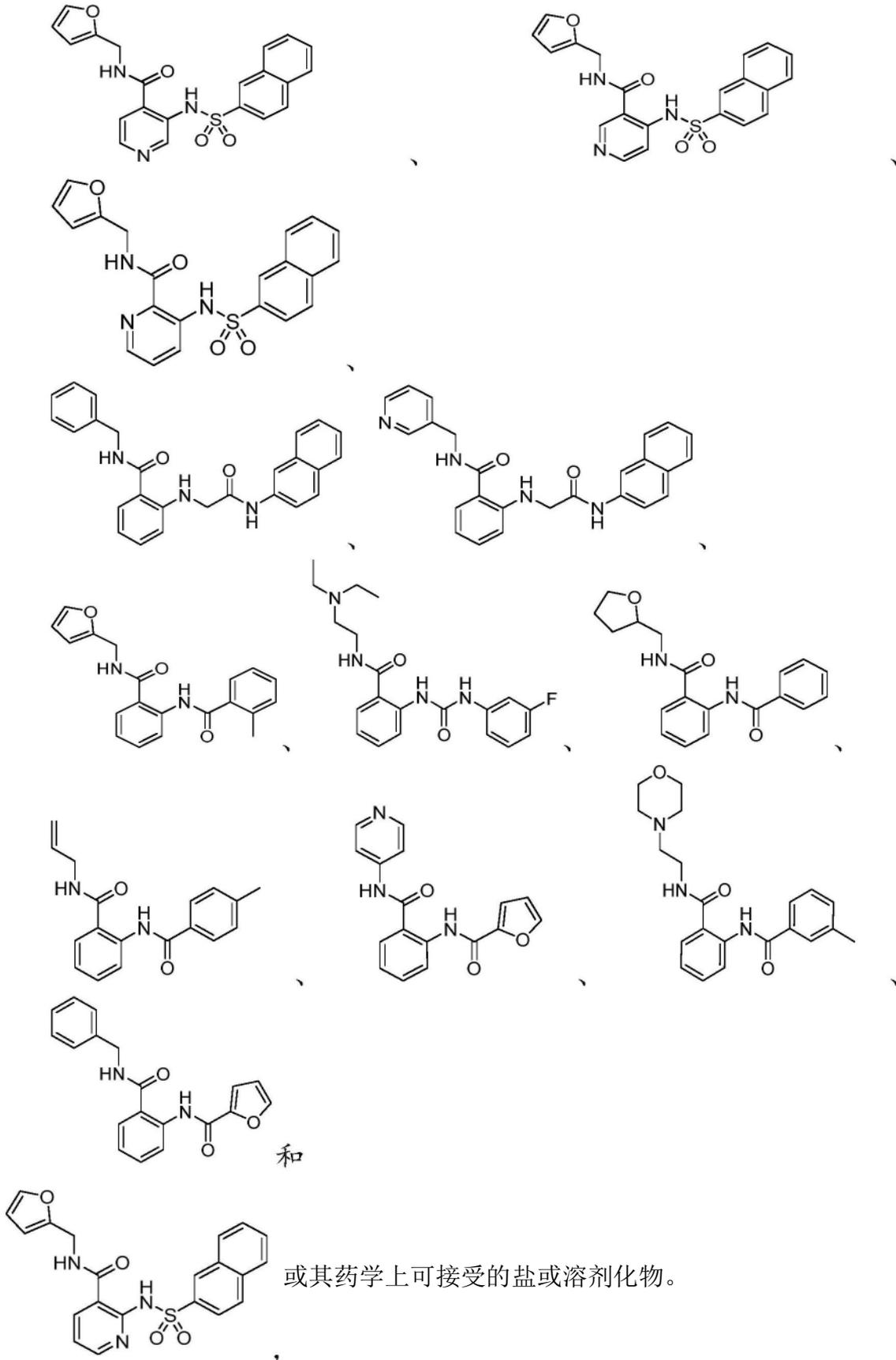




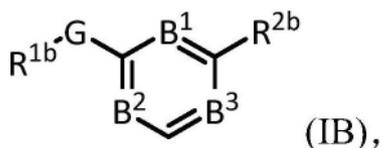


化物。

36. 根据权利要求1至6中任一项所述的方法,其中所述式 (IA) 化合物选自由以下项组成的组:



37. 一种治疗或预防患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状的方法, 所述方法包括向所述有需要的患者施用有效量的式 (IB) 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

B¹、B²和B³各自独立地选自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

每个R^{3b}独立地选自由以下项组成的组:卤素、C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-OH、C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和CN;

R^{1b}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(R^b)₂,其中所述芳基和杂芳基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; (=O);任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-OR^b和-N(R^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基;并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;或

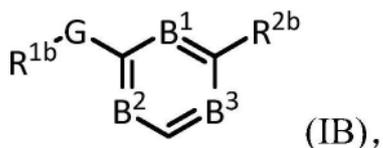
与相邻碳原子附接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

Ra^b选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

每个R^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基,其中所述烷基、环烷基或杂环基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

38. 一种治疗或预防溶酶体贮积病或 α -突触核蛋白病的方法,所述方法包括向有需要

的患者施用有效量的式 (IB) 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中

G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

B¹、B²和B³各自独立地选自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

每个R^{3b}独立地选自由以下项组成的组: 卤素、C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-OH、C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和CN;

R^{1b}选自由以下项组成的组: -C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; -CN; -OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的C₆₋₁₀芳基; 任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; 和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(R^b)₂, 其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; CN; -OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; (=O); 任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-OR^b和-N(R^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的-C₆₋₁₀芳基; 任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; -(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基; 并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合; 或

与相邻碳原子附接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

Ra^b选自由以下项组成的组: -C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; -CN; -OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的C₆₋₁₀芳基; 任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; 和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合; 并且

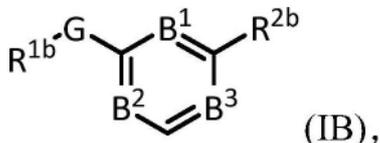
每个R^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

39. 根据权利要求38所述的方法, 其中治疗或预防溶酶体贮积病。

40. 根据权利要求38或39所述的方法, 其中所述溶酶体贮积病是克腊比氏病。

41. 根据权利要求38所述的方法, 其中治疗或预防 α -突触核蛋白病。

42. 一种治疗或预防疾病或病症的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式 (IB) 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中

G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

B¹、B²和B³各自独立地选自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

每个R^{3b}独立地选自由以下项组成的组: 卤素、C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-OH、C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和CN;

R^{1b}选自由以下项组成的组: -C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; -CN; -OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的C₆₋₁₀芳基; 任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; 和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(R^b)₂, 其中所述芳基和杂芳基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; CN; -OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; (=O); 任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-OR^b和-N(R^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的-C₆₋₁₀芳基; 任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; -(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基; 并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合; 或

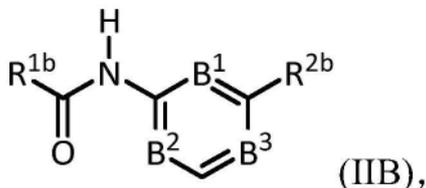
与相邻碳原子附接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

Ra^b选自由以下项组成的组: -C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; -CN; -OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的C₆₋₁₀芳基; 任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; 和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基

芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

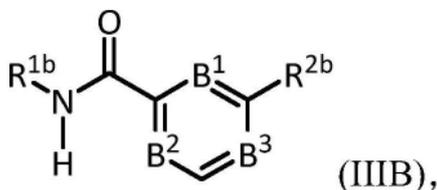
每个R^b独立地为氢、-C(=O)R^a^b、-S(=O)₂R^a^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

43. 根据权利要求37至42中任一项所述的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IIb)化合物,其中G为-C(=O)-NH-,其为式(IIb)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如权利要求37中所定义。

44. 根据权利要求37至42中任一项所述的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IIb)化合物,其中G为-NH-C(=O)-,其为式(IIb)化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如权利要求37中所定义。

45. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹、B²和B³为CH。

46. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹、B²和B³中的一者为C(R^{3b})并且不为C(R^{3b})的另外两者为CH。

47. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹、B²和B³中的两者为C(R^{3b})并且不为C(R^{3b})的另外一者为CH。

48. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹、B²和B³中的一者为N。

49. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹、B²和B³中的两者为N。

50. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹、B²和B³为N。

51. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹为N,并且B²和B³各自独立地选自CH和C(R^{3b})组成的组。

52. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B²为N,并且B¹和B³各自独立地选自CH和C(R^{3b})组成的组。

53. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B³为N,并且B¹和B²各自独立地选自CH和C(R^{3b})组成的组。

54. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹和B²均为N,并且B³为CH或C(R^{3b})。

55. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B¹和B³均为N,并且B²为CH或C(R^{3b})。

56. 根据权利要求37至44中任一项所述的方法,其中B²和B³均为N,并且B¹为CH或C(R^{3b})。

57. 根据权利要求37至56中任一项所述的方法,其中R^{1b}为-C₆₋₁₀芳基或-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基,其中所述芳基或烷基芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷

基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^b如权利要求37中所定义。

58. 根据权利要求37至56中任一项所述的方法,其中R^{1b}为未取代的-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基:卤素;羟基;-CN;-ORb^b;-SRb^b;-N(Rb^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^b如权利要求37中所定义。

59. 根据权利要求37至56或58中任一项所述的方法,其中R^{1b}为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

60. 根据权利要求37至56中任一项所述的方法,其中R^{1b}为-C₃₋₁₀环烷基或-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基,其中所述环烷基或烷基环烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^b;-SRb^b;-N(Rb^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^b如权利要求35中所定义;并且其中所述环烷基任选地与另外的(第二)环稠合。

61. 根据权利要求37至56中任一项所述的方法,其中R^{1b}为-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基,其中所述杂芳基、烷基杂芳基或烯基杂芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^b;-SRb^b;-N(Rb^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^b如权利要求37中所定义。

62. 根据权利要求37至57或61中任一项所述的方法,其中R^{1b}为未取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

63. 根据权利要求37至56或61中任一项所述的方法,其中R^{1b}为未取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^b如权利要求37中所定义。

64. 根据权利要求37至56或61中任一项所述的方法,其中R^{1b}为未取代的-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^b如权利要求37中所定义。

65. 根据权利要求37至56、61或64中任一项所述的方法,其中R^{1b}为未取代的呋喃-2-基-乙烯基。

66. 根据权利要求37至56中任一项所述的方法,其中R^{1b}为任选地被1、2或3个各自独立

地选自以下项组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基:卤素;羟基; $-CN$; $-OR^b$; $-SR^b$; $-N(R^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基;和(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合,其中 R^b 如权利要求37中所定义。

67. 根据权利要求37至56或66中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为未取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

68. 根据权利要求37至56或66中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为被 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 或 $-N(R^b)_2$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基,其中 R^b 如权利要求37中所定义。

69. 根据权利要求37至56、66或68中任一项所述的方法,其中每个 R^b 独立地为氢、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基或任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

70. 根据权利要求37至69中任一项所述的方法,其中 R^{2b} 为 $-C_{6-10}$ 芳基、(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2Ra^b$ 或 $-N(R^b)_2$, 其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; CN ; $-OR^b$; $-SR^b$; $-N(R^b)_2$; $(=O)$; 任选地被1、2或3个各自独立地选自卤素、 CN 、 $-OR^b$ 和 $-N(R^b)_2$ 组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基; (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{3-10}$ 环烷基;并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合。

71. 根据权利要求37至70中任一项所述的方法,其中 R^{2b} 为 $-C_{6-10}$ 芳基或(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基,其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; CN ; $-OR^b$; $-SR^b$; $-N(R^b)_2$; $(=O)$; 任选地被1、2或3个各自独立地选自卤素、 CN 、 $-OR^b$ 和 $-N(R^b)_2$ 组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基; (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{3-10}$ 环烷基;并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;其中 R^b 如权利要求37中所定义。

72. 根据权利要求37至69中任一项所述的方法,其中 R^{2b} 为 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2Ra^b$ 或 $-N(R^b)_2$, 其中 Ra^b 和 R^b 如权利要求37中所定义。

73. 根据权利要求37至69或72中任一项所述的方法,其中 R^{2b} 为 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 或 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$, 其中 Ra^b 为任选地被1、2或3个各自独立地选自卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-OR^b$ 、 $-SR^b$ 、 $-N(R^b)_2$ 组成的组的取代基取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

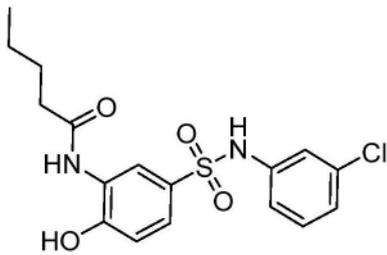
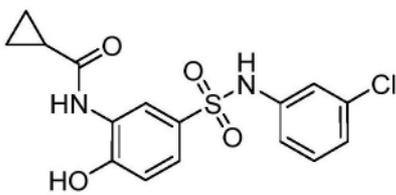
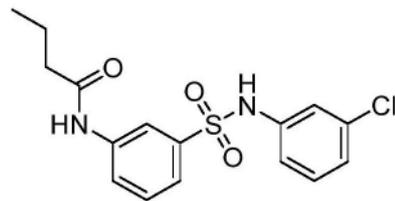
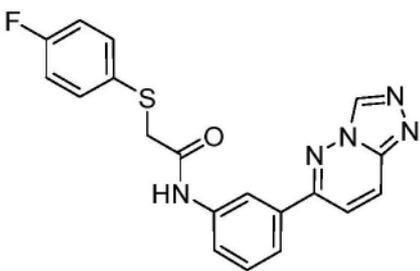
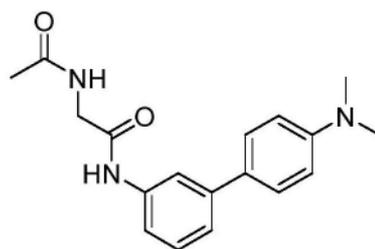
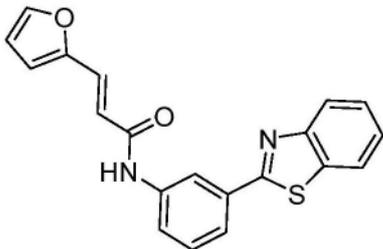
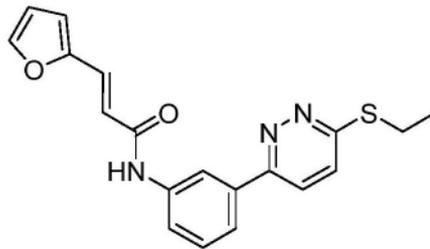
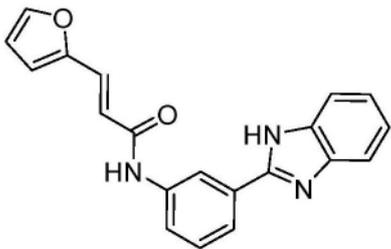
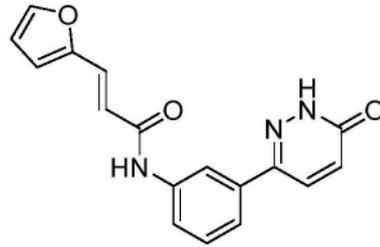
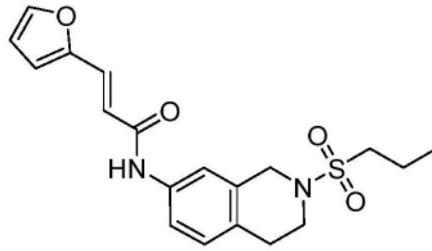
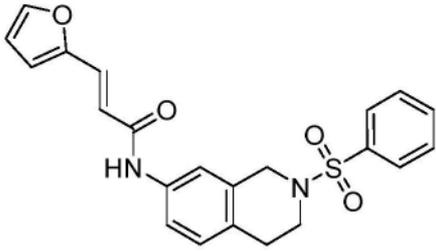
74. 根据权利要求37至69中任一项所述的方法,其中与相邻碳原子附接的 R^{2b} 和 R^{3b} 一起形成在N原子处被 $-S(=O)_2Ra^b$ 取代的5元或6元含N杂环;其中 Ra^b 如权利要求37中所定义。

75. 根据权利要求37至74中任一项所述的方法,其中 R^b 为氢或 $-C_{1-4}$ 烷基。

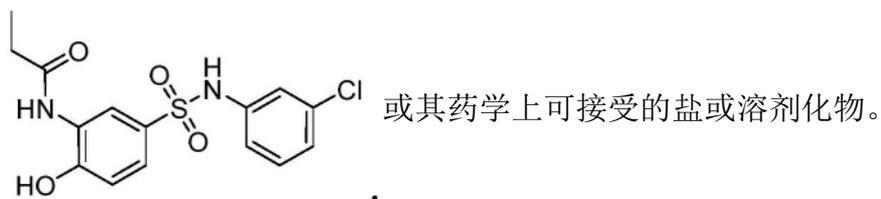
76. 根据权利要求37至74中任一项所述的方法,其中 R^b 为氢; $-C(=O)Ra^b$; $-S(=O)_2Ra^b$; $-C_{1-4}$ 烷基; $-C_{3-6}$ 环烷基; (5元至6元) $-C_{2-9}$ 杂环基;或任选地被1、2或3个各自独立地选自卤素、羟基、 CN 、 $-O(C_{1-4}烷基)$ 、 $-S(C_{1-4}烷基)$ 、 $-NH(C_{1-4}烷基)$ 、 $-N(C_{1-4}烷基)_2$ 组成的组的

取代基取代的-C₆₋₁₀芳基;和任选地被1、2或3个氟原子取代的-C₁₋₄烷基。

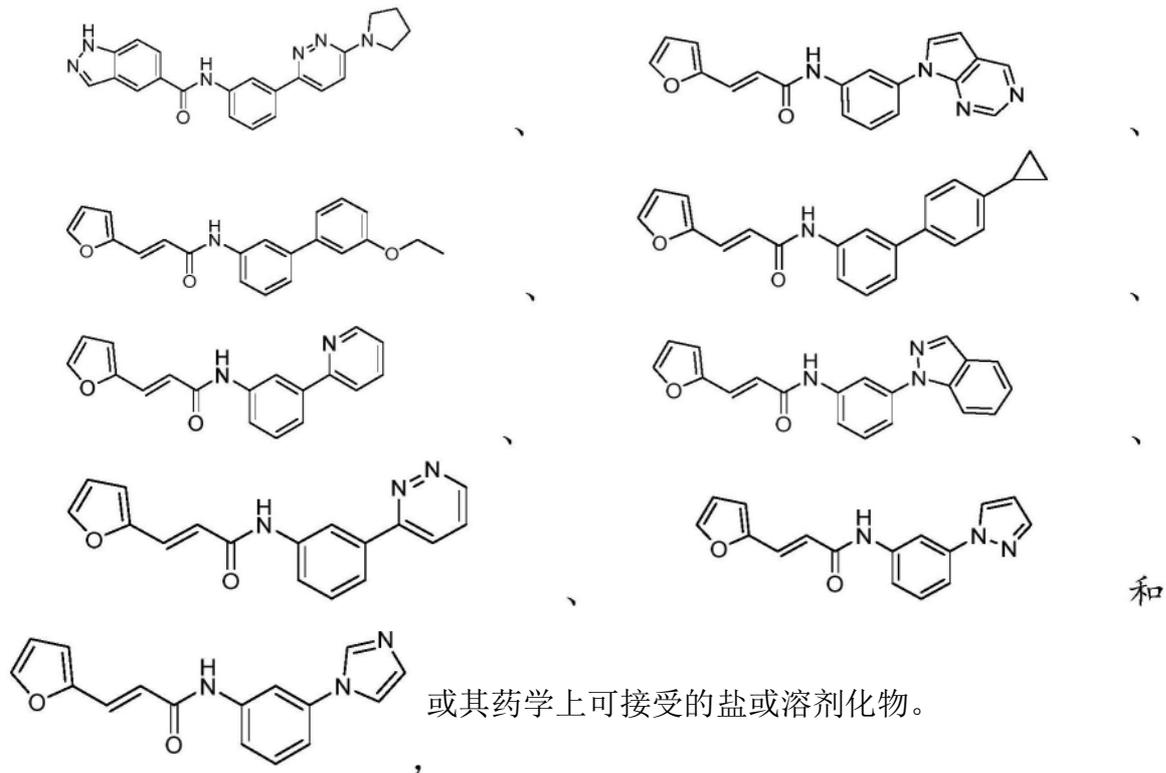
77. 根据权利要求37至43中任一项所述的方法,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



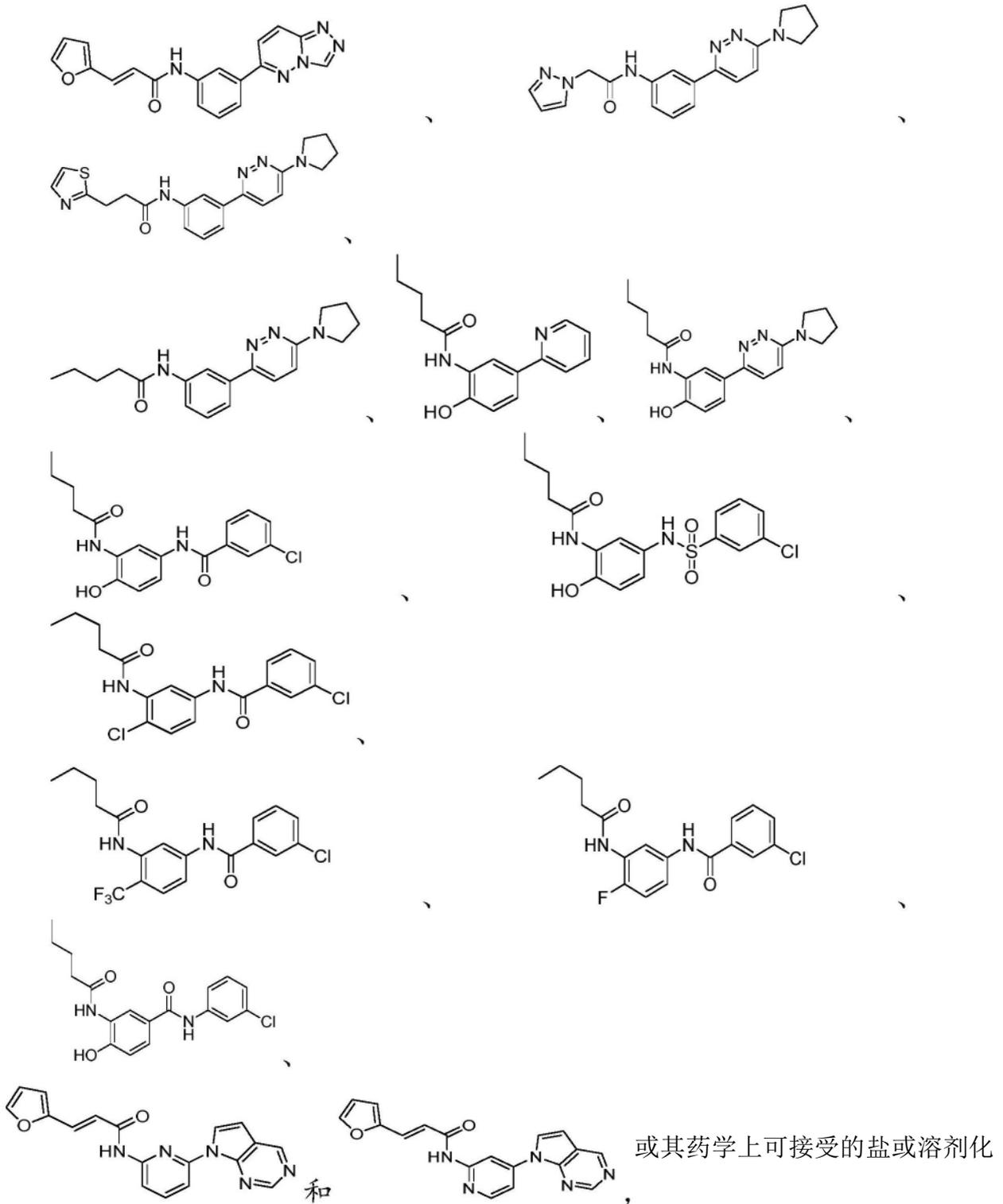
和



78. 根据权利要求37至43中任一项所述的方法,其中所述化合物选自由以下项组成的组:

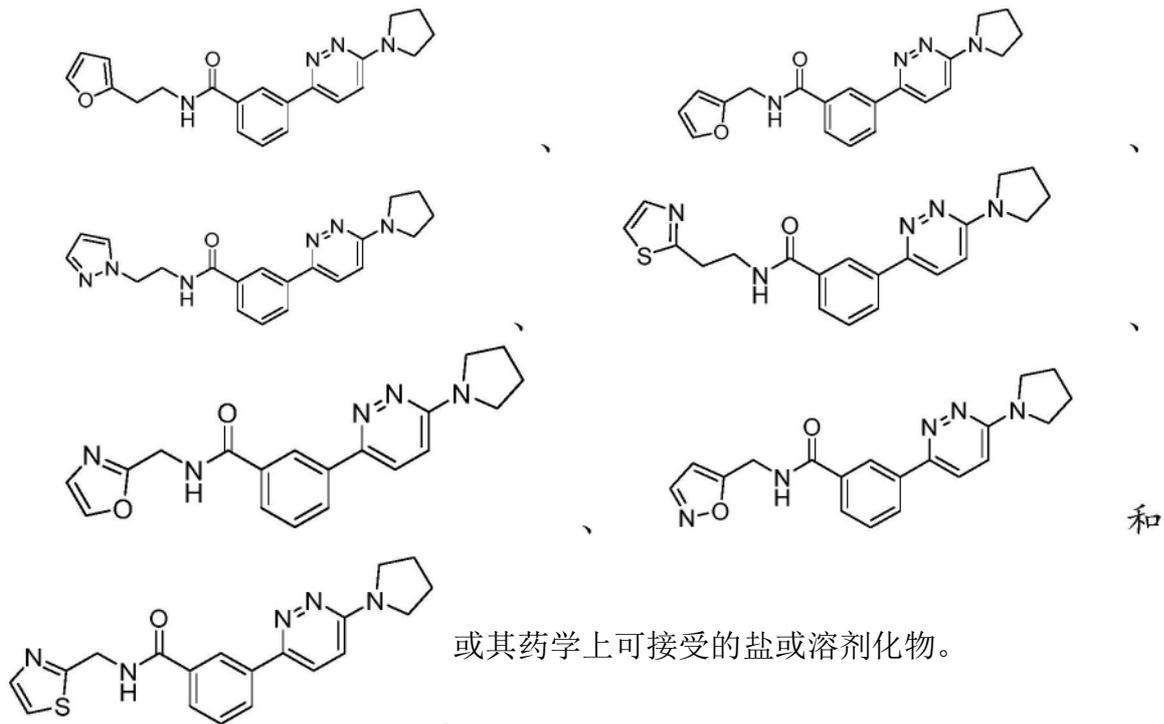


79. 根据权利要求37至43中任一项所述的方法,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



物。

80. 根据权利要求37至42或44中任一项所述的方法,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



81. 根据权利要求1至80中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述患者施用至少一种其他治疗剂。

82. 根据权利要求81所述的方法,其中所述治疗剂是用于酶替代疗法的有效量的酶。

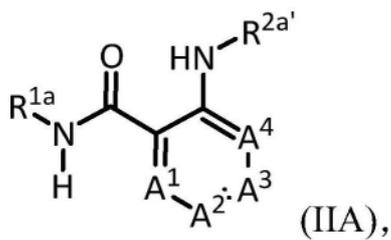
83. 根据权利要求82所述的方法,其中所述酶是半乳糖脑苷脂酶或其类似物。

84. 根据权利要求81所述的方法,其中所述治疗剂是有效量的小分子伴侣。

85. 根据权利要求84所述的方法,其中所述小分子伴侣与酶竞争性结合。

86. 根据权利要求84或85所述的方法,其中所述小分子伴侣选自由以下项组成的组:亚氨基糖醇、亚氨基糖、氨基糖、硫代苯基糖苷、糖苷酶、硫酸酯酶、糖基转移酶、磷酸酶和肽酶抑制剂。

87. 一种式 (IIA) 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组,前提条件是 A^1 、 A^2 、 A^3 或 A^4 中的不多于一者为N;

每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、 C_{1-4} 烷基、卤代(C_{1-4} 烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、卤代(C_{1-4} 烷氧基)和CN;

R^{1a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基

环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；-CN；-OR^b；-SR^b；-N(R^b)₂；任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基；任选取代的C₆₋₁₀芳基；任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基；和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；

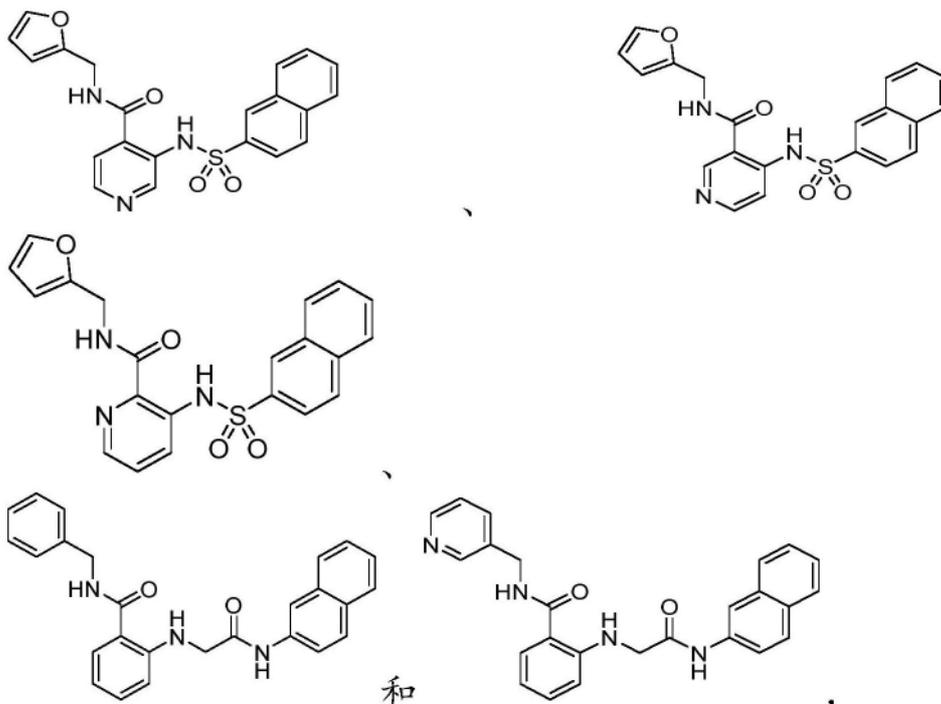
R^{2a'}选自由以下项组成的组：-C(=O)Ra^{a'}、-S(=O)₂Ra^{a'}、-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^{a'}、-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^{a'})₂、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-N(Ra^{a'})₂，其中所述烷基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；-CN；任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基；

Ra^{a'}选自由以下项组成的组：-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基，其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；-CN；-OR^b；-SR^b；-N(R^b)₂；任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基；任选取代的C₆₋₁₀芳基；任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基；和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；并且

每个R^b独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

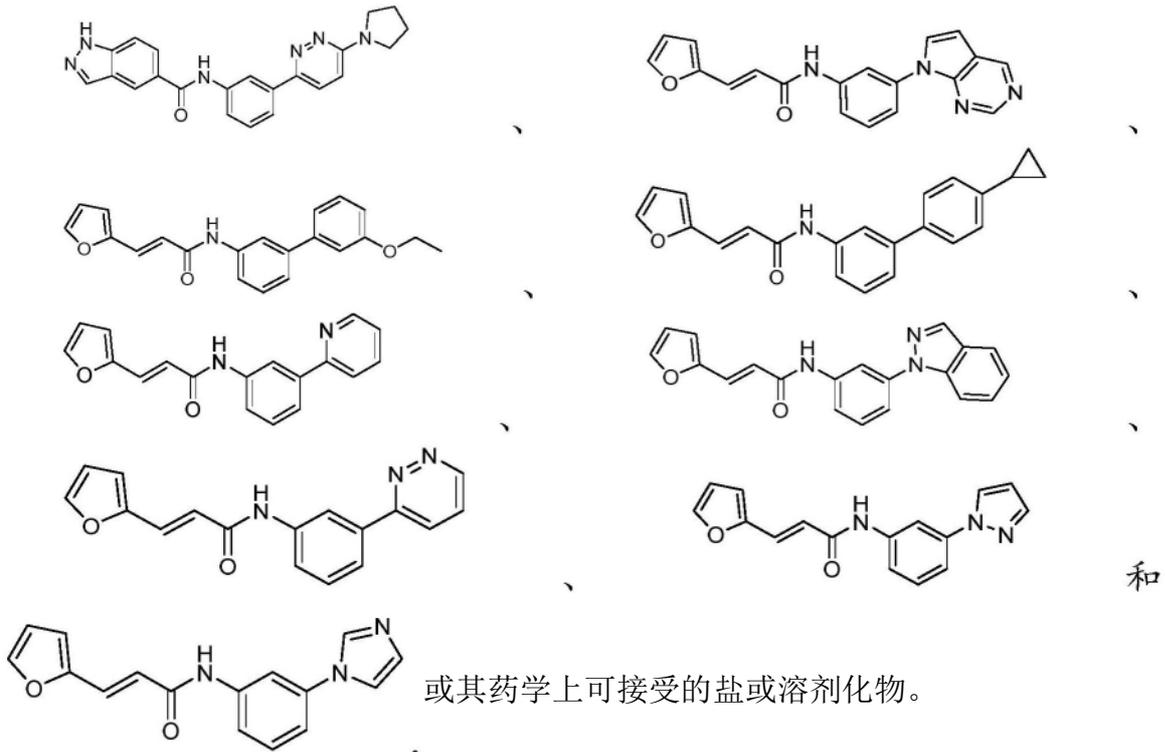
88. 根据权利要求87所述的化合物，其中1) 当A¹为N并且R^{2a'}为-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^{a'}时，则Ra^{a'}不为-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基；或2) 当A⁴为N时，则R^{2a'}不为-C(=O)Ra^{a'}。

89. 根据权利要求87所述的化合物，其中所述化合物选自由以下项组成的组：

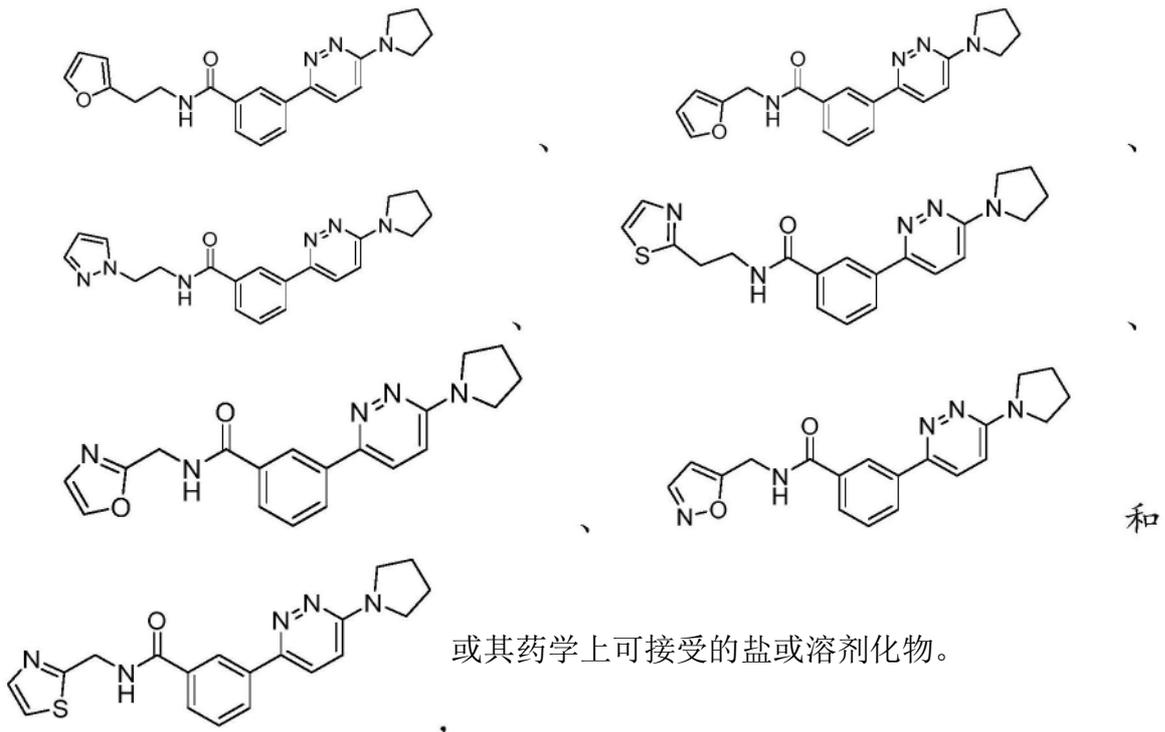


或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

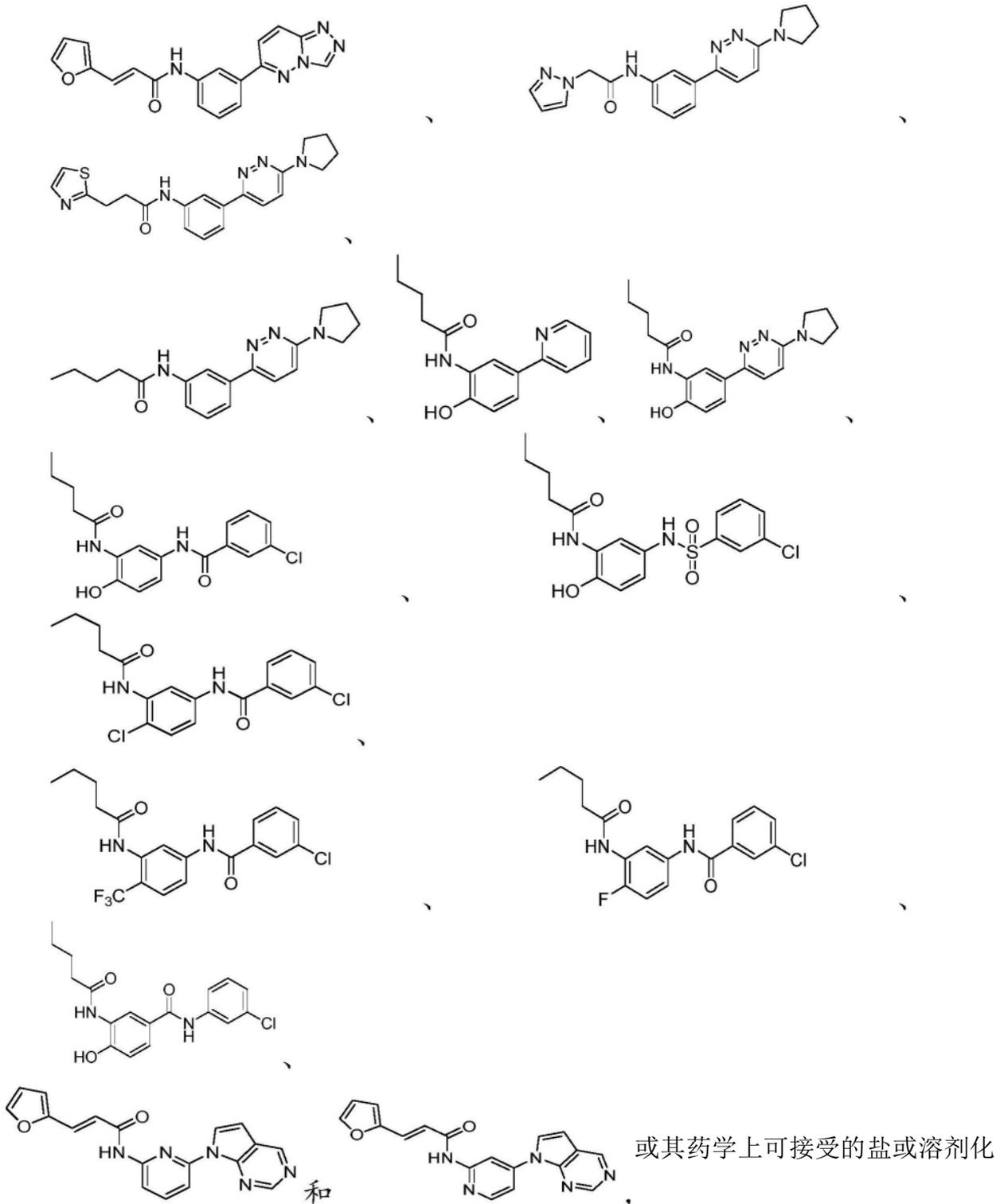
90. 一种化合物，所述化合物选自由以下项组成的组：



91. 一种化合物, 所述化合物选自由以下项组成的组:

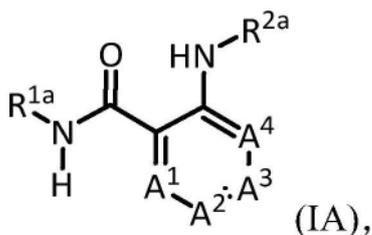


92. 一种化合物, 所述化合物选自由以下项组成的组:



物。

93. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效量的式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 和至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中所述式 (IA) 化合物具有以下结构:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组;

每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、卤代(C_{1-4} 烷基)、- C_{1-4} 烷氧基、卤代(C_{1-4} 烷氧基)和-CN;

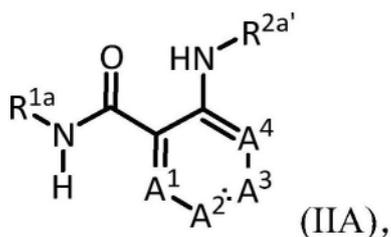
R^{1a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

R^{2a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、-C(=O)Ra a 、-C(=O)NHRa a 、-S(=O)₂Ra a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)Ra a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)N(Ra a)₂、- C_{1-4} 烷基-S(=O)₂Ra a 、- C_{1-4} 烷基-S(=O)₂-N(Ra a)₂、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra a ;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂; (=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

Ra a 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

每个Rb a 独立地为氢、- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基或-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

94. 根据权利要求93所述的药物组合物,其中所述式 (IA) 化合物是具有以下结构的式 (IIA) 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组,前提条件是 A^1 、 A^2 、 A^3 或 A^4 中的不多于一者为N;

每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、 C_{1-4} 烷基、卤代(C_{1-4} 烷基)、 C_{1-4} 烷氧基、卤代(C_{1-4} 烷氧基)和CN;

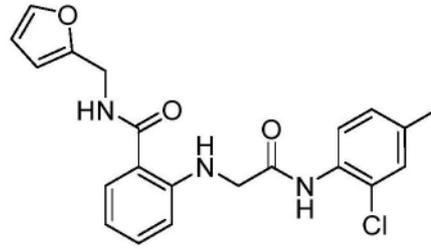
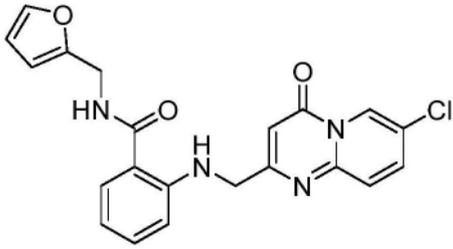
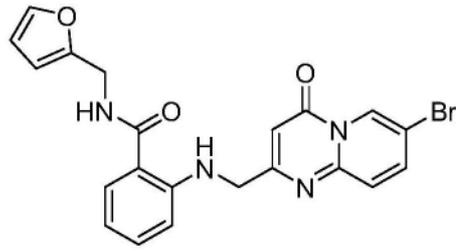
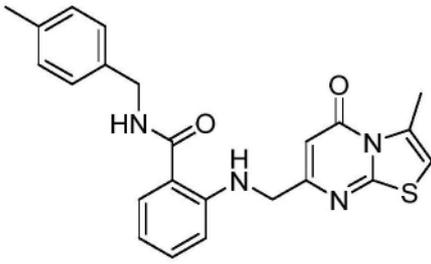
R^{1a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

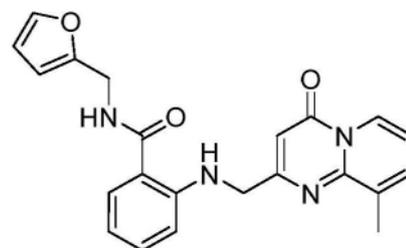
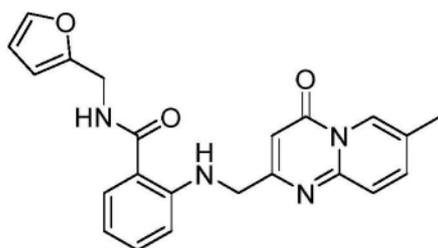
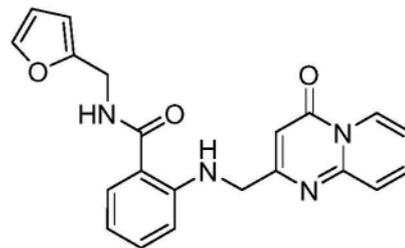
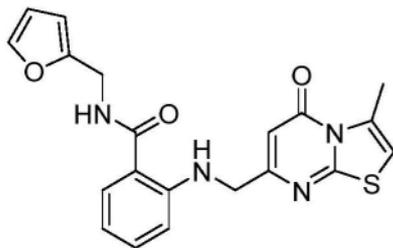
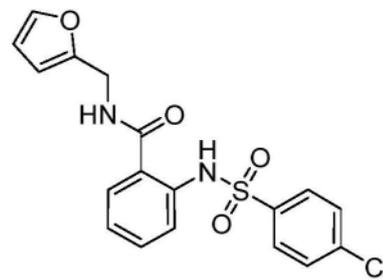
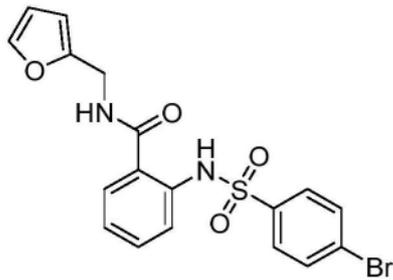
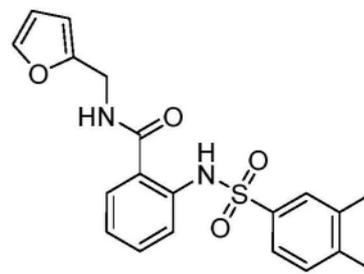
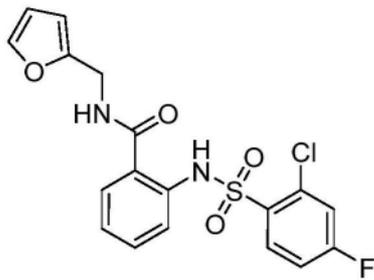
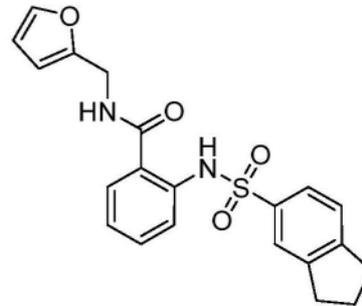
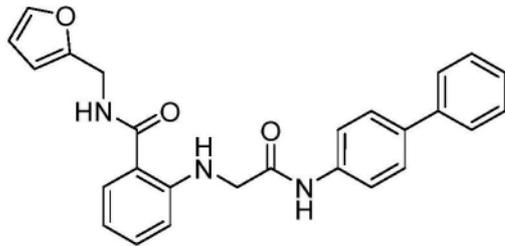
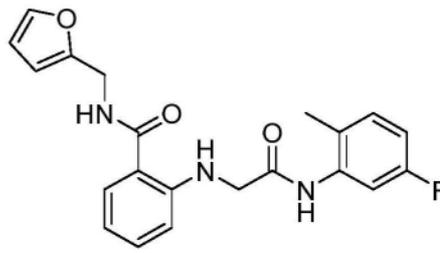
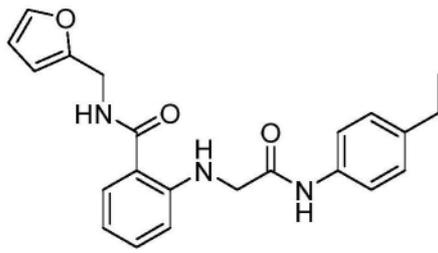
$R^{2a'}$ 选自由以下项组成的组:-C(=O)Ra $^{a'}$ 、-S(=O)₂Ra $^{a'}$ 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa $^{a'}$ 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)N(Ra $^{a'}$)₂、- C_{1-4} 烷基-S(=O)₂-N(Ra $^{a'}$)₂,其中所述烷基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;

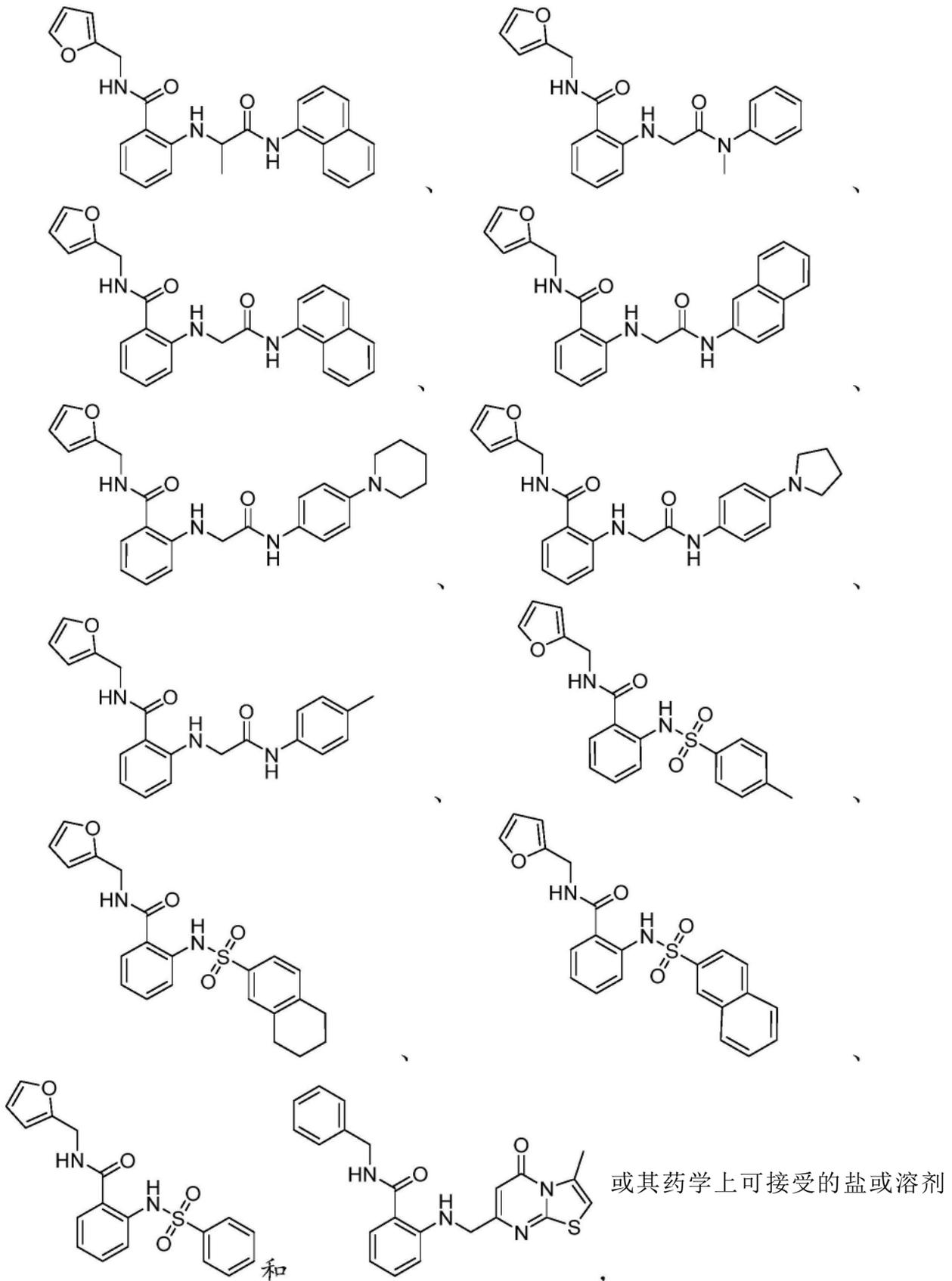
Ra $^{a'}$ 选自由以下项组成的组:- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

每个R b^a 独立地为氢、- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基或-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

95. 根据权利要求93所述的药物组合物,其中所述式 (IA) 化合物选自由以下项组成的组:

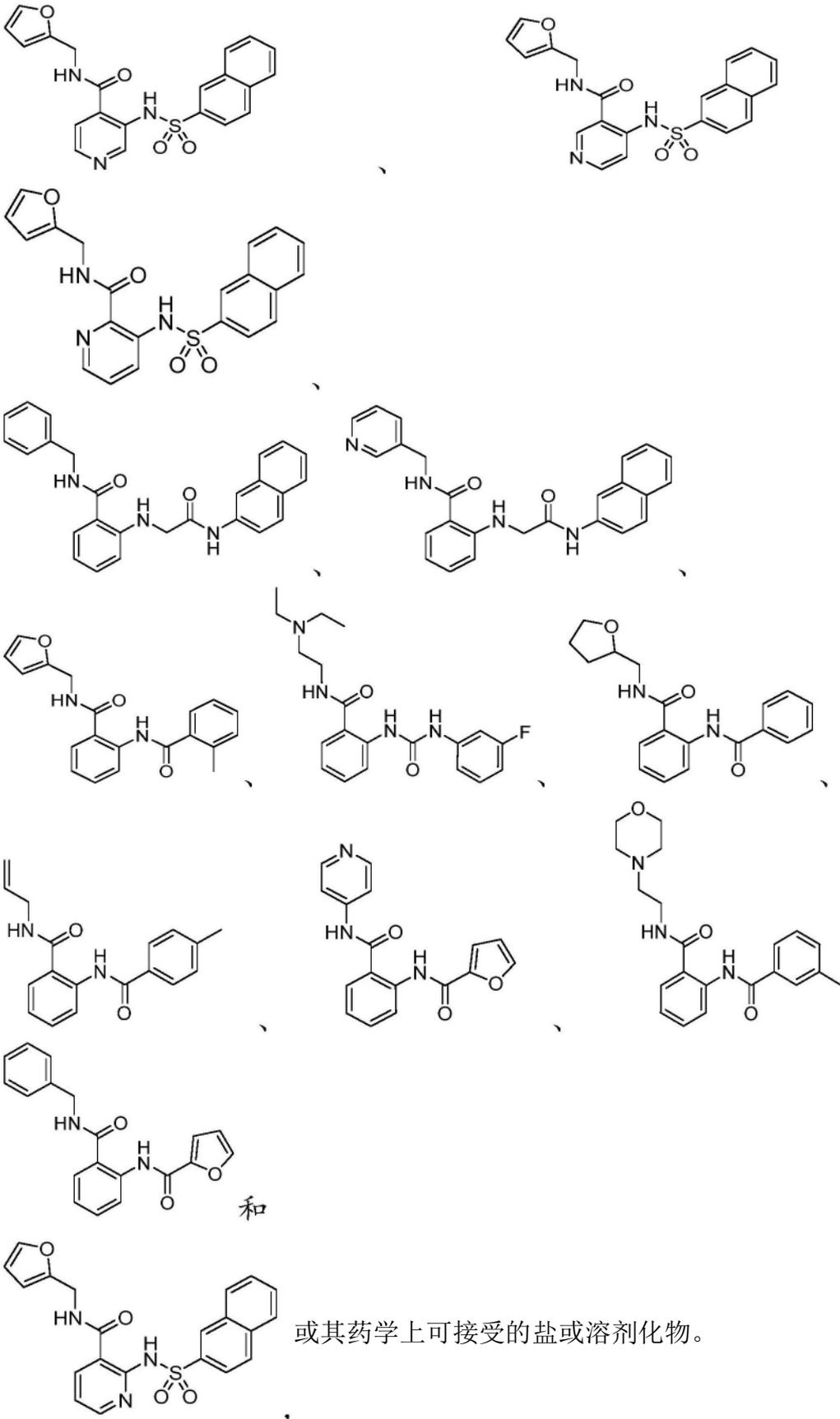






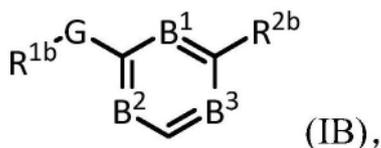
化物。

96. 根据权利要求93所述的药物组合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



97. 一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效量的式 (IB) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 和至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中所述式 (IB) 化合物具有以下结

构:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

B¹、B²和B³各自独立地选自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

每个R^{3b}独立地选自由以下项组成的组:卤素、C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-OH、C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄)烷氧基和CN;

R^{1b}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

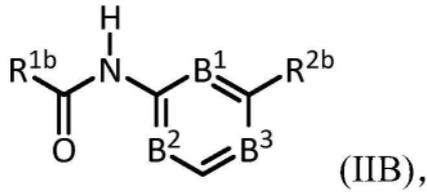
R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(R^b)₂,其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; (=O);任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-OR^b和-N(R^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基;并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;或

与相邻碳原子附接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

Ra^b选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

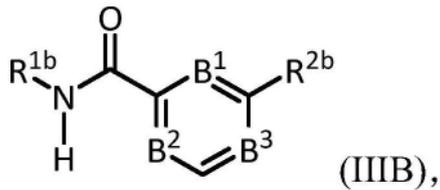
每个R^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

98. 根据权利要求97所述的药物组合物,所述药物组合物包含有效量的式 (IB) 化合物,其中G为-C(=O)-NH-,其为式 (IIB) 化合物:



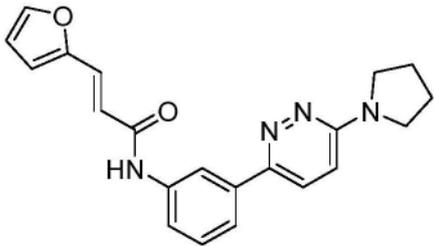
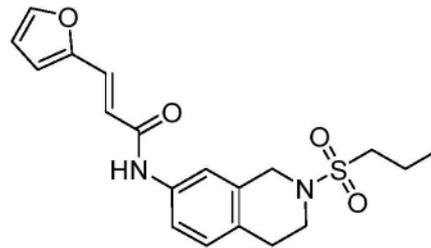
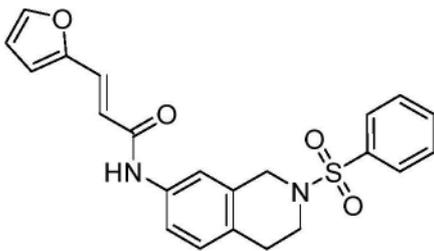
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如权利要求97中所定义。

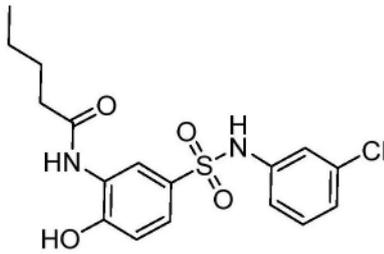
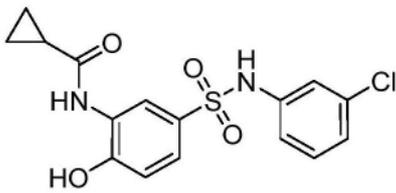
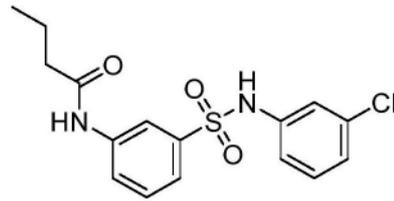
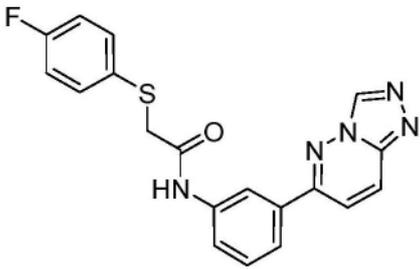
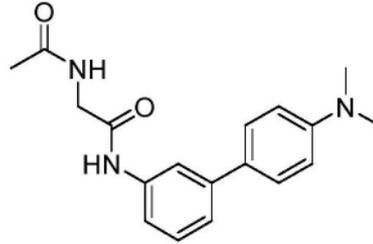
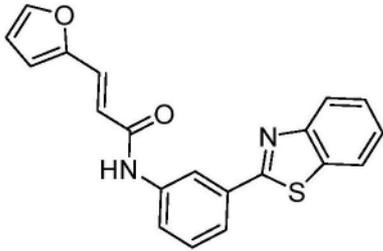
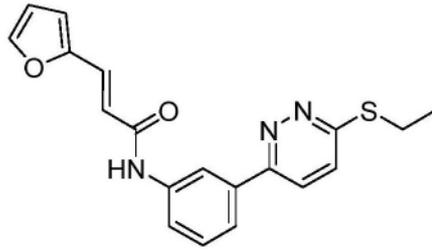
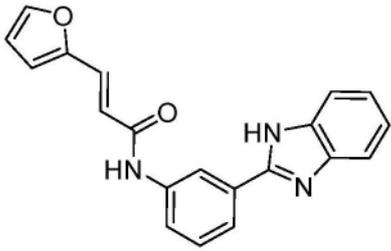
99. 根据权利要求97所述的药物组合物,所述药物组合物包含有效量的式 (IB) 化合物,其中G为-NH-C(=O)-,其为式 (IIIB) 化合物:



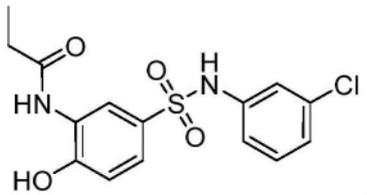
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如权利要求97中所定义。

100. 根据权利要求97或98所述的药物组合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



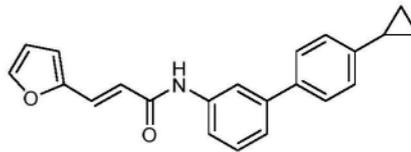
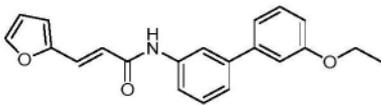
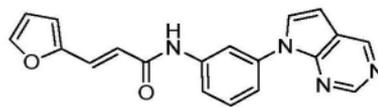
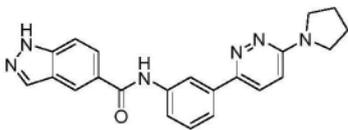


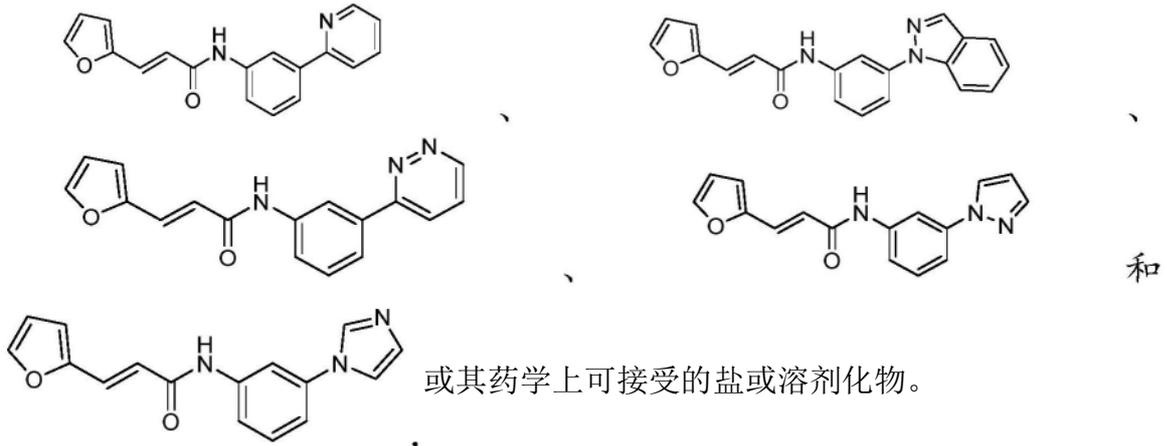
和



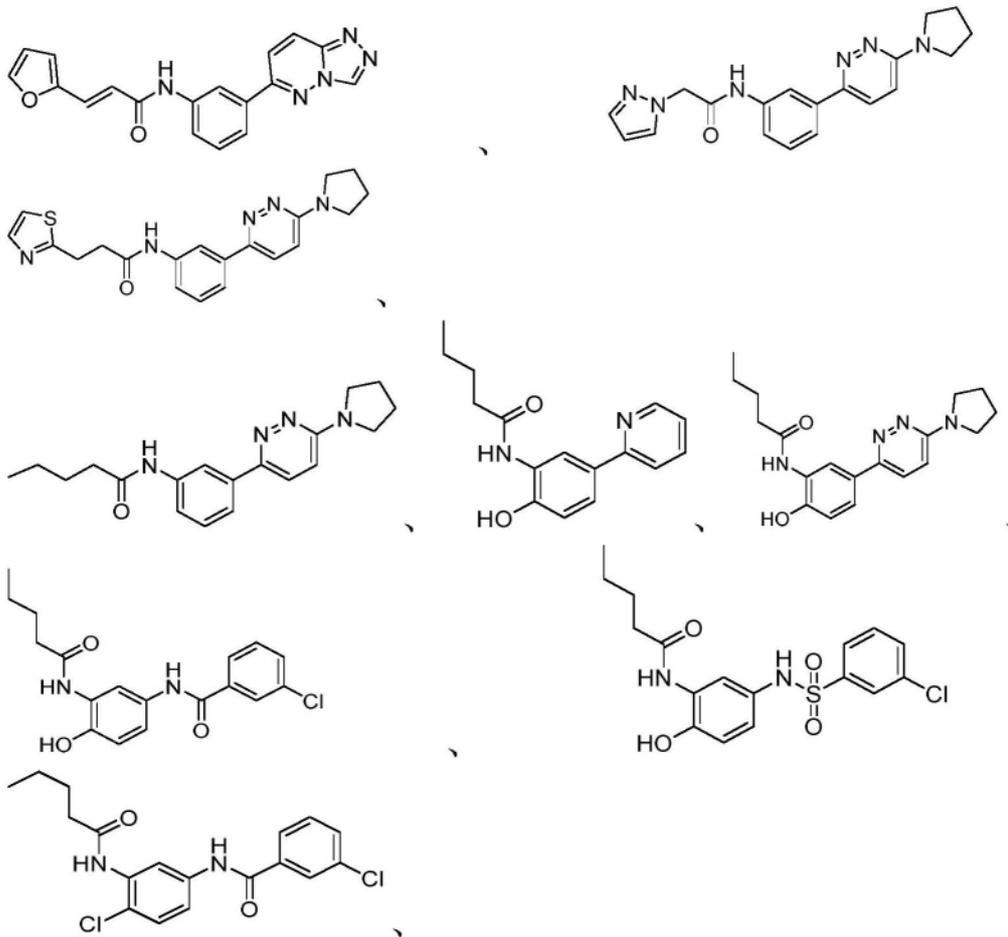
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

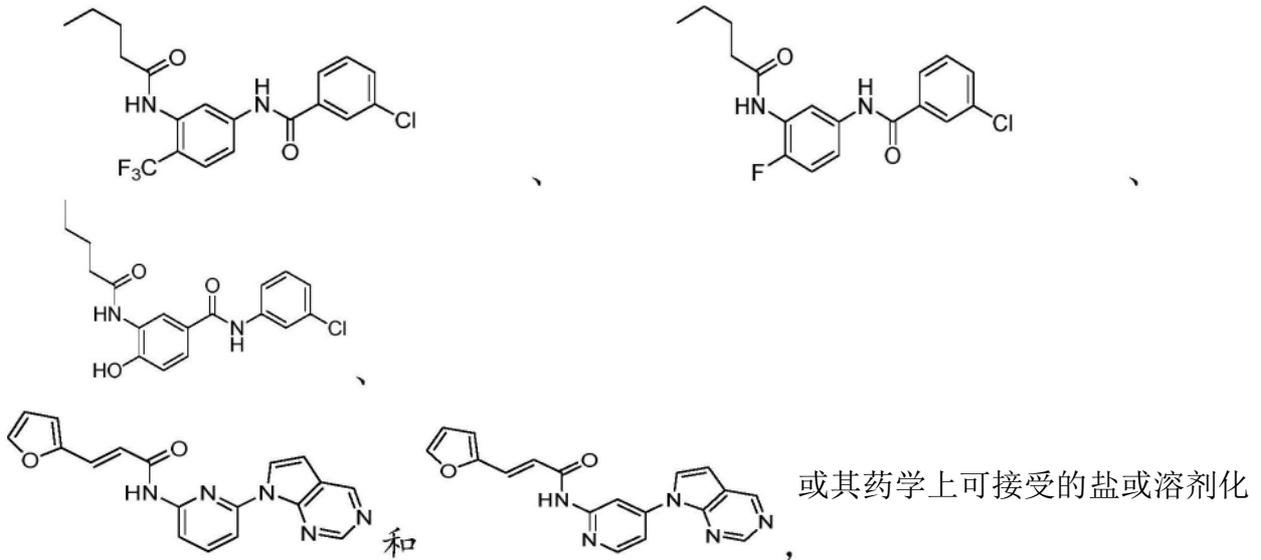
101. 根据权利要求97或98所述的药物组合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:





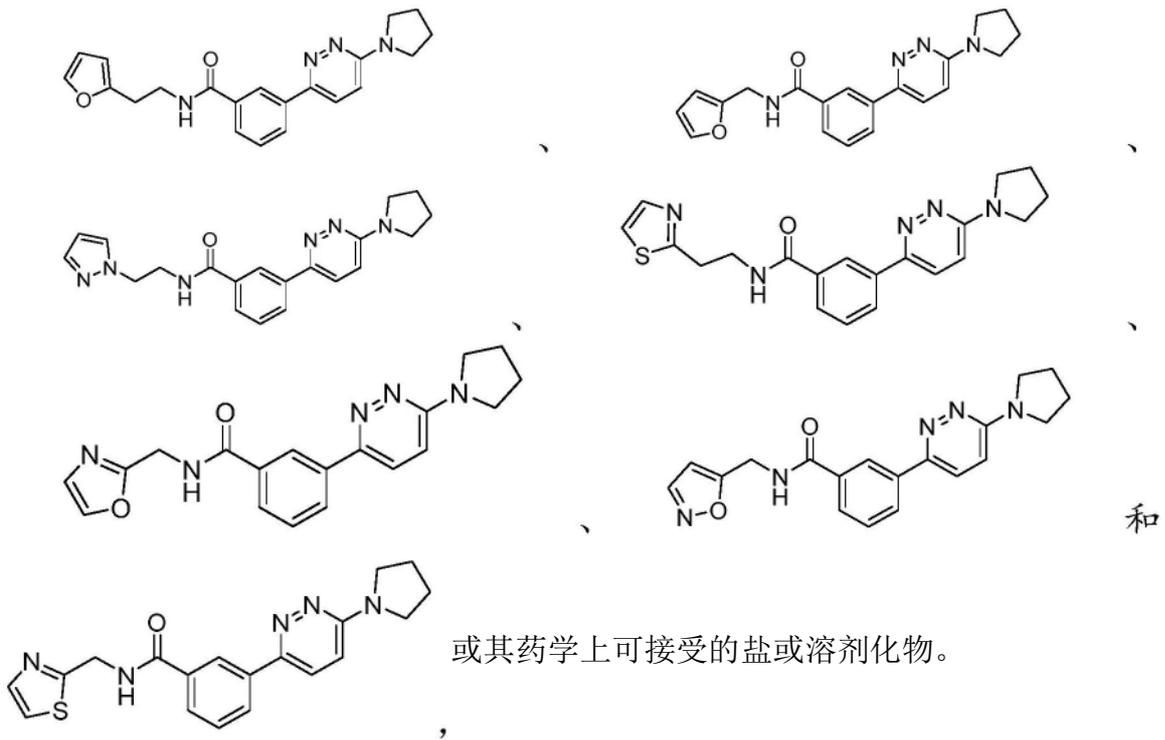
102. 根据权利要求97或98所述的药物组合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:





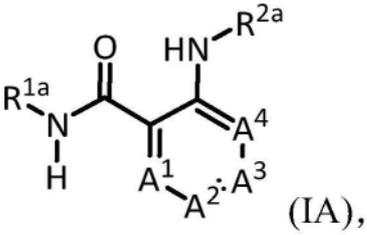
物。

103. 根据权利要求97或99所述的药物组合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

104. 一种式 (IA) 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用作药物,其中

A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组；

每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组：卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、卤代(C_{1-4} 烷基)、- C_{1-4} 烷氧基、卤代(C_{1-4} 烷氧基)和-CN；

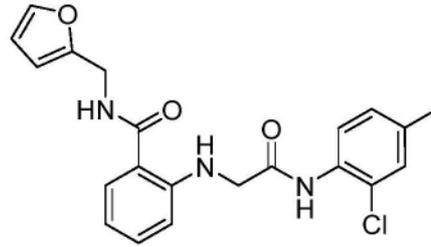
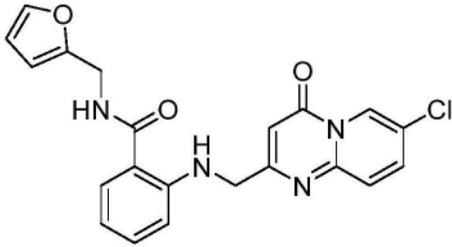
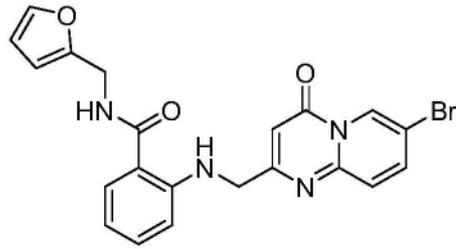
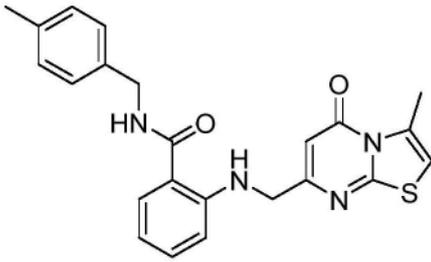
R^{1a} 选自由以下项组成的组：- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；CN；-OR b^a ；-SR b^a ；-N(R b^a)₂；任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基；任选取代的- C_{6-10} 芳基；任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基；和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；并且

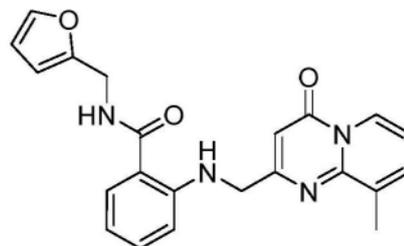
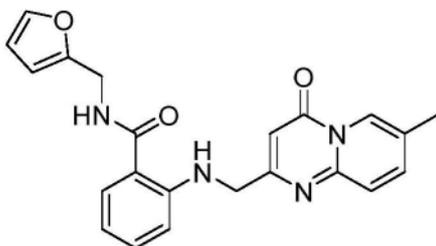
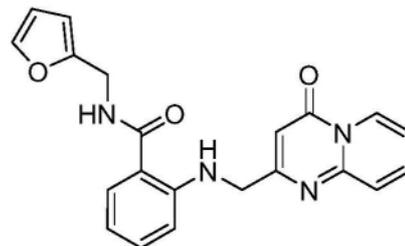
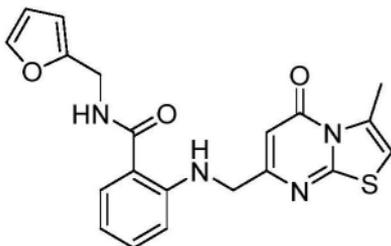
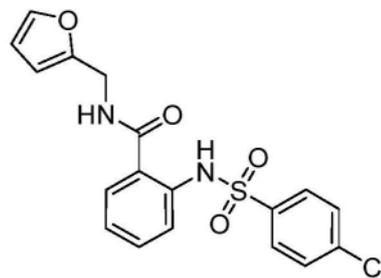
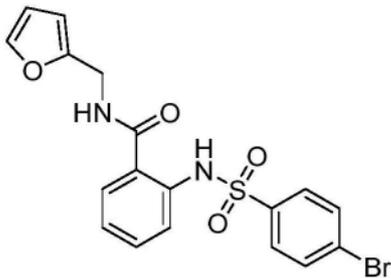
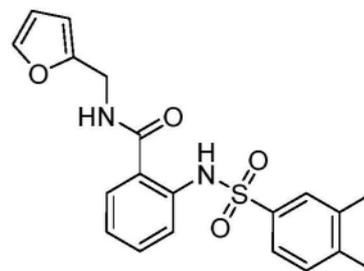
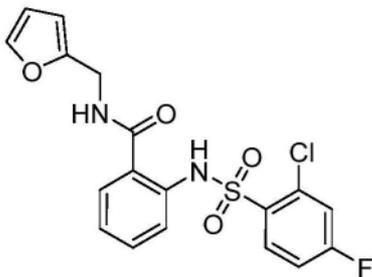
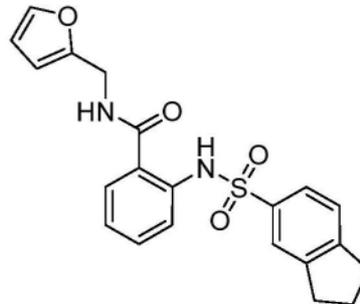
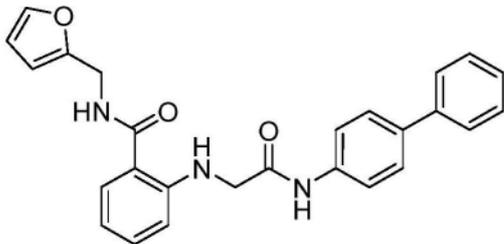
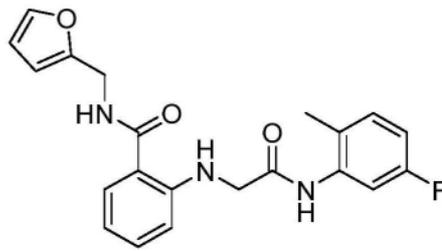
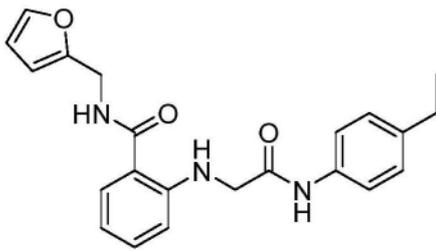
R^{2a} 选自由以下项组成的组：- C_{1-4} 烷基、-C(=O)R a^a 、-C(=O)NHR a^a 、-S(=O)₂R a^a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)R a^a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHR a^a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)N(R a^a)₂、- C_{1-4} 烷基-S(=O)₂R a^a 、- C_{1-4} 烷基-S(=O)₂-N(R a^a)₂、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；-CN；-C(=O)R a^a ；-OR b^a ；-SR b^a ；-N(R b^a)₂；(=O)；任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基；任选取代的 C_{6-10} 芳基；任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基；和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；

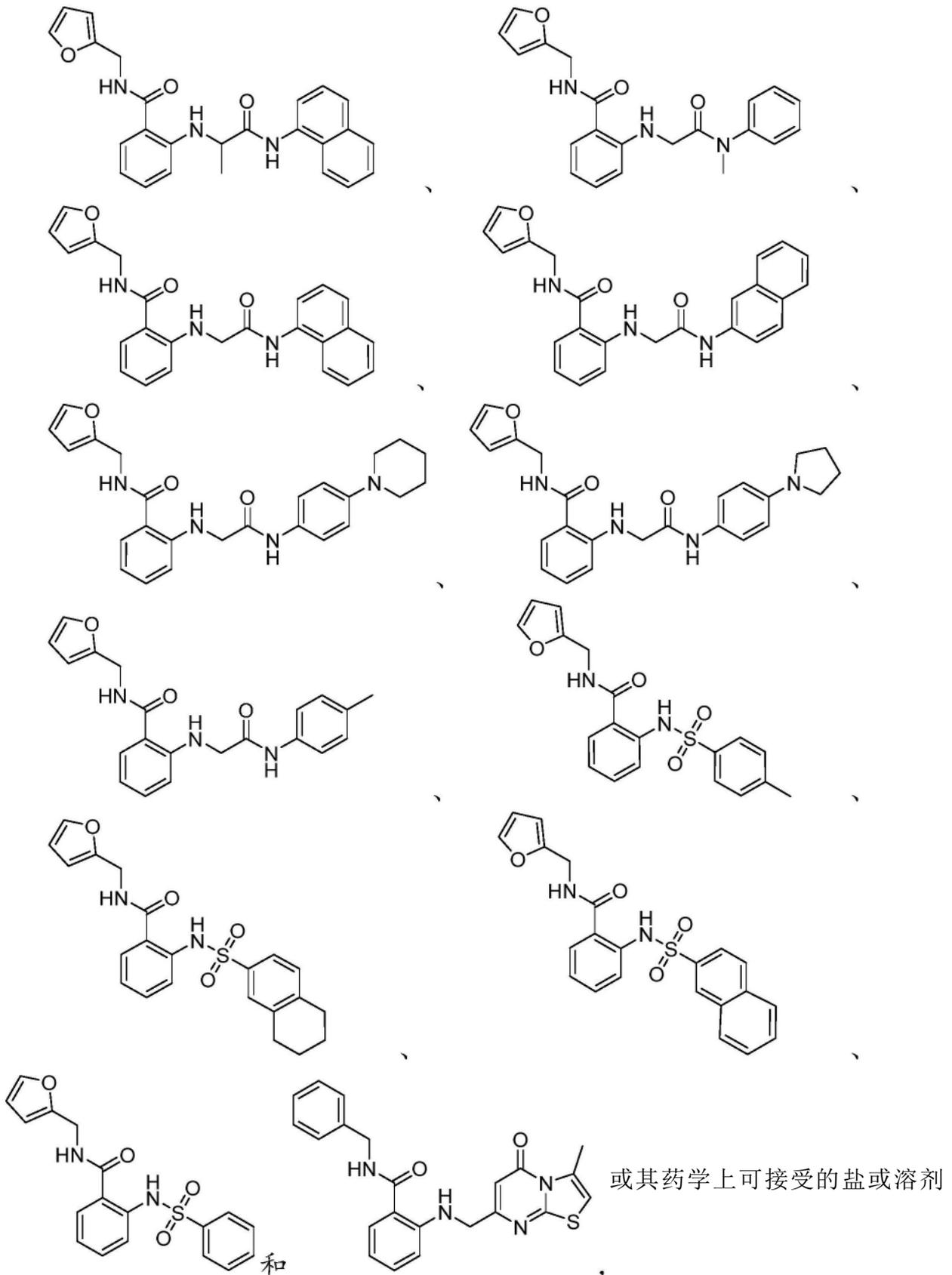
R a^a 选自由以下项组成的组：- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；-CN；-OR b^a ；-SR b^a ；-N(R b^a)₂；任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基；任选取代的- C_{6-10} 芳基；任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基；和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；并且

每个R b^a 独立地为氢、- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基或-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

105. 根据权利要求104所述使用的化合物，其中所述化合物选自由以下项组成的组：

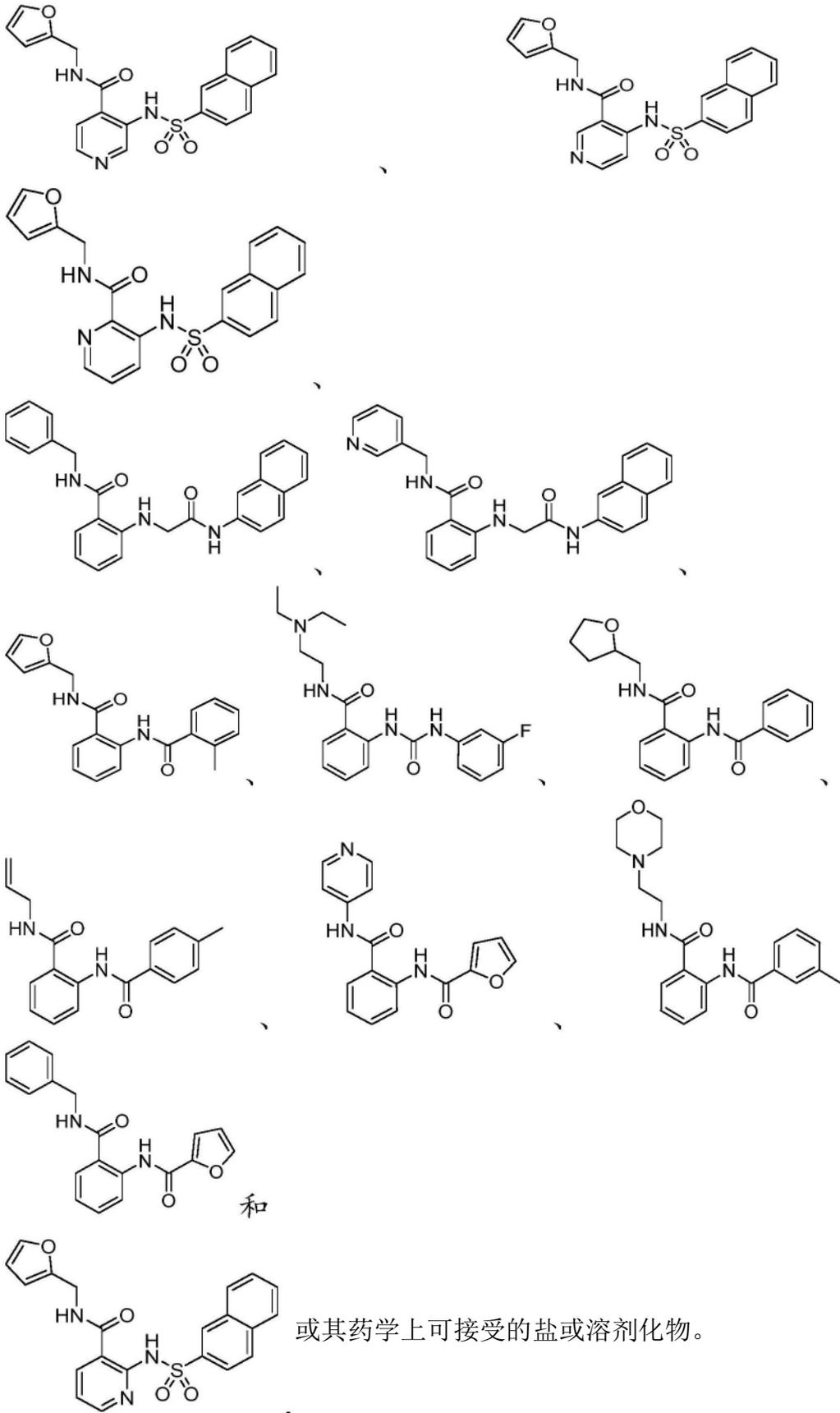




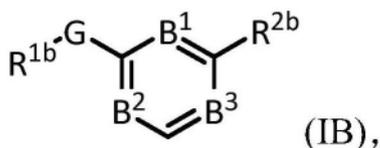


化物。

106. 根据权利要求104所述使用的化合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



107. 一种式 (IB) 化合物, 所述式 (IB) 化合物具有以下结构:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用作药物,其中

G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

B¹、B²和B³各自独立地选自自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

每个R^{3b}独立地选自自由以下项组成的组:卤素、C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-OH、C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和CN;

R^{1b}选自自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

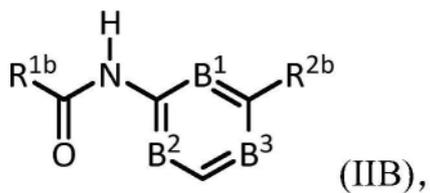
R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(R^b)₂,其中所述芳基和杂芳基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; (=O);任选地被1、2或3个各自独立地选自自由卤素、CN、-OR^b和-N(R^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基;并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;或

与相邻碳原子附接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

Ra^b选自自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

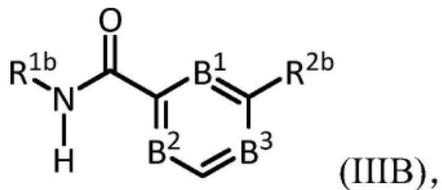
每个R^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基,其中所述烷基、环烷基或杂环基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

108. 根据权利要求107所述使用的化合物,所述化合物为式(IIB)化合物:



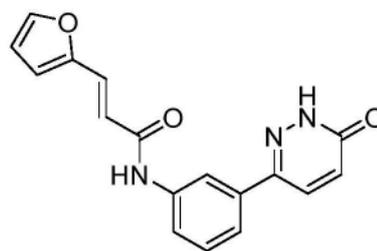
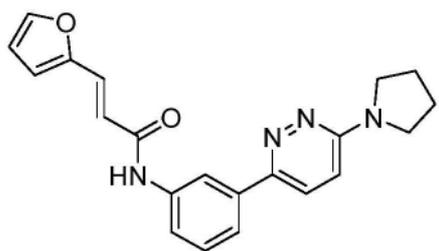
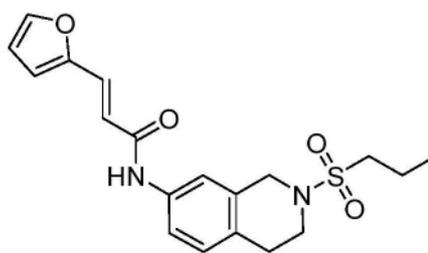
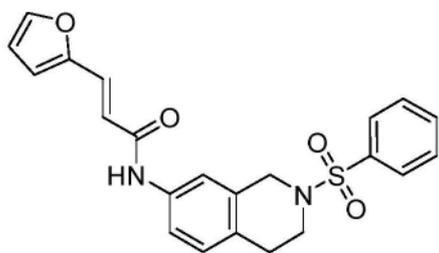
或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如权利要求107中所定义。

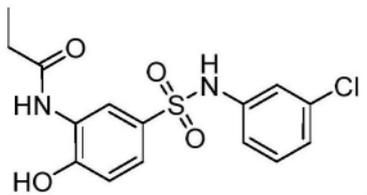
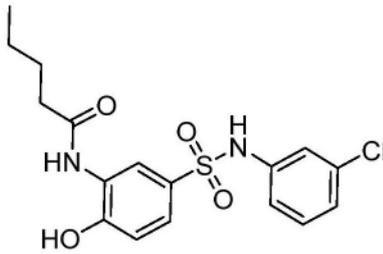
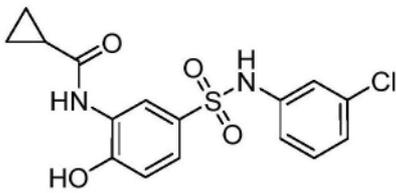
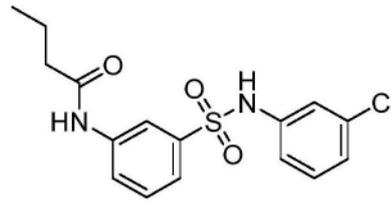
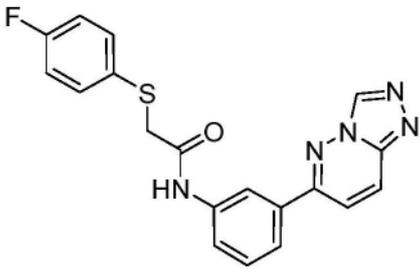
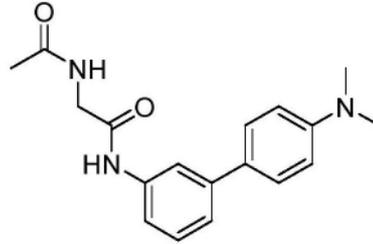
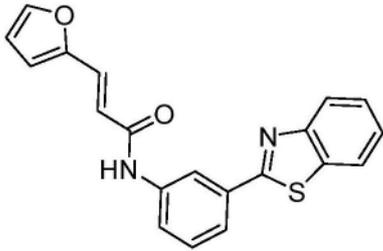
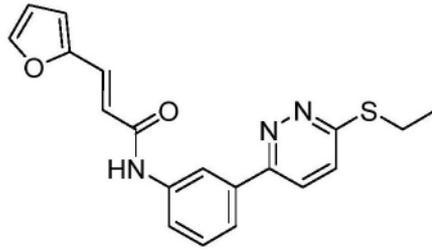
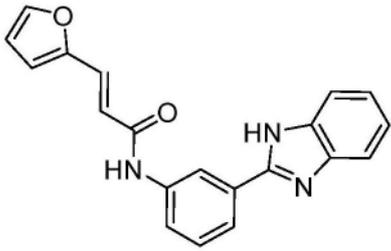
109. 根据权利要求107所述使用的化合物,所述化合物为式 (IIB) 化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如权利要求107中所定义。

110. 根据权利要求107或108所述使用的化合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:

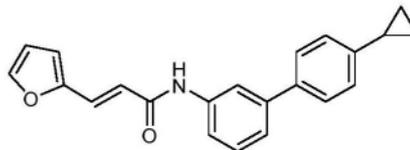
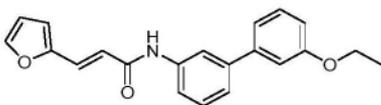
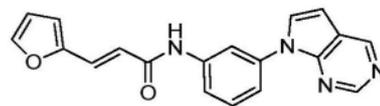
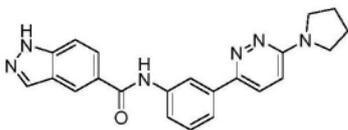


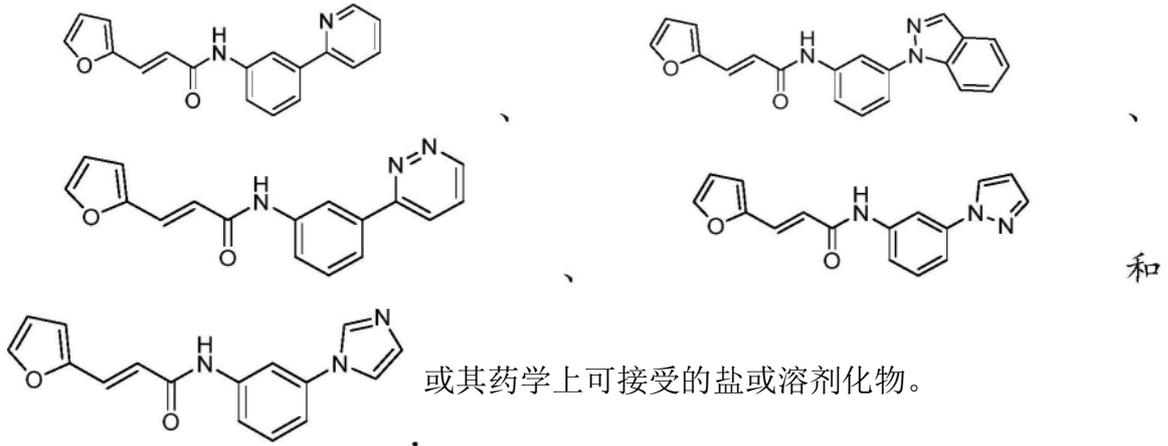


或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

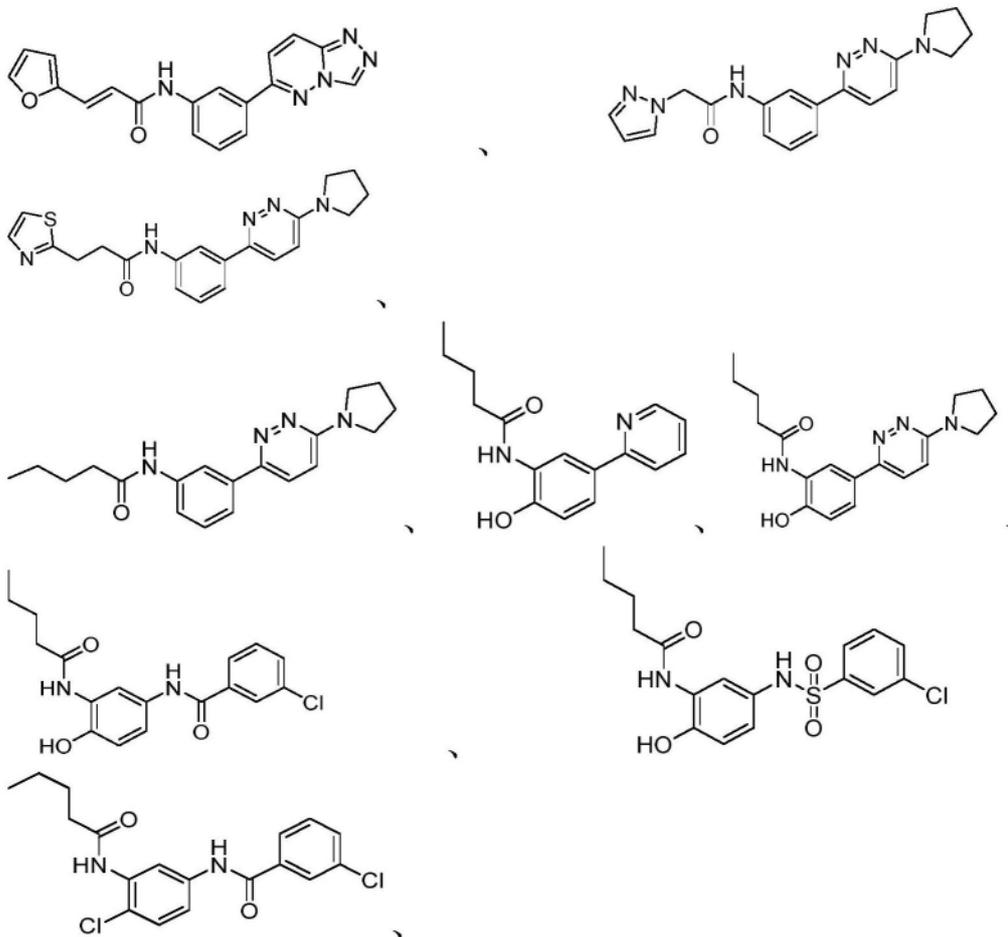
和

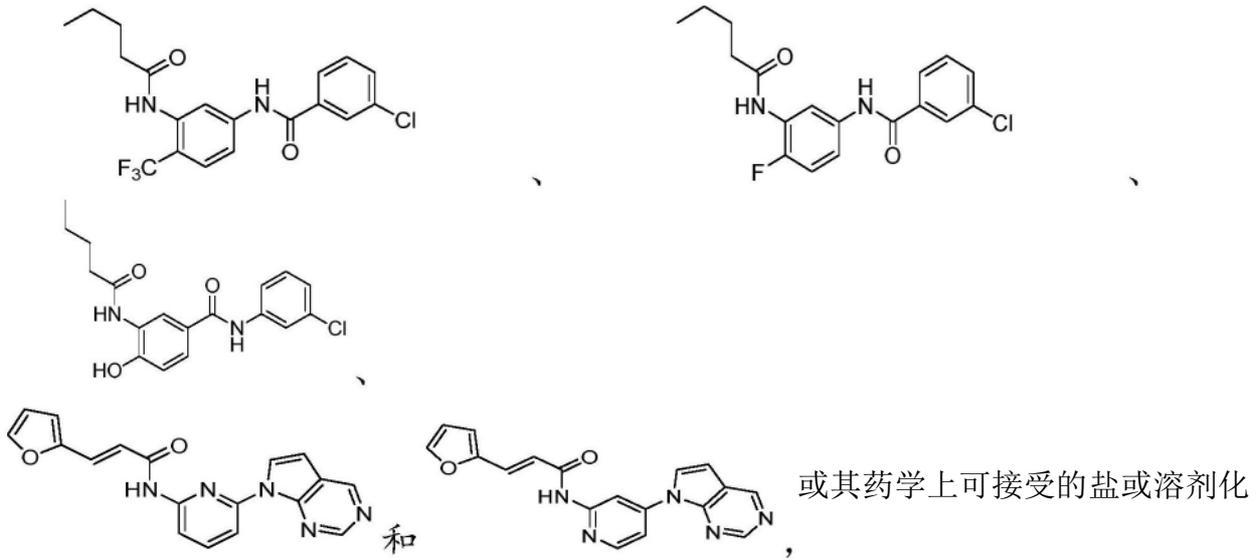
111. 根据权利要求107或108所述使用的化合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:





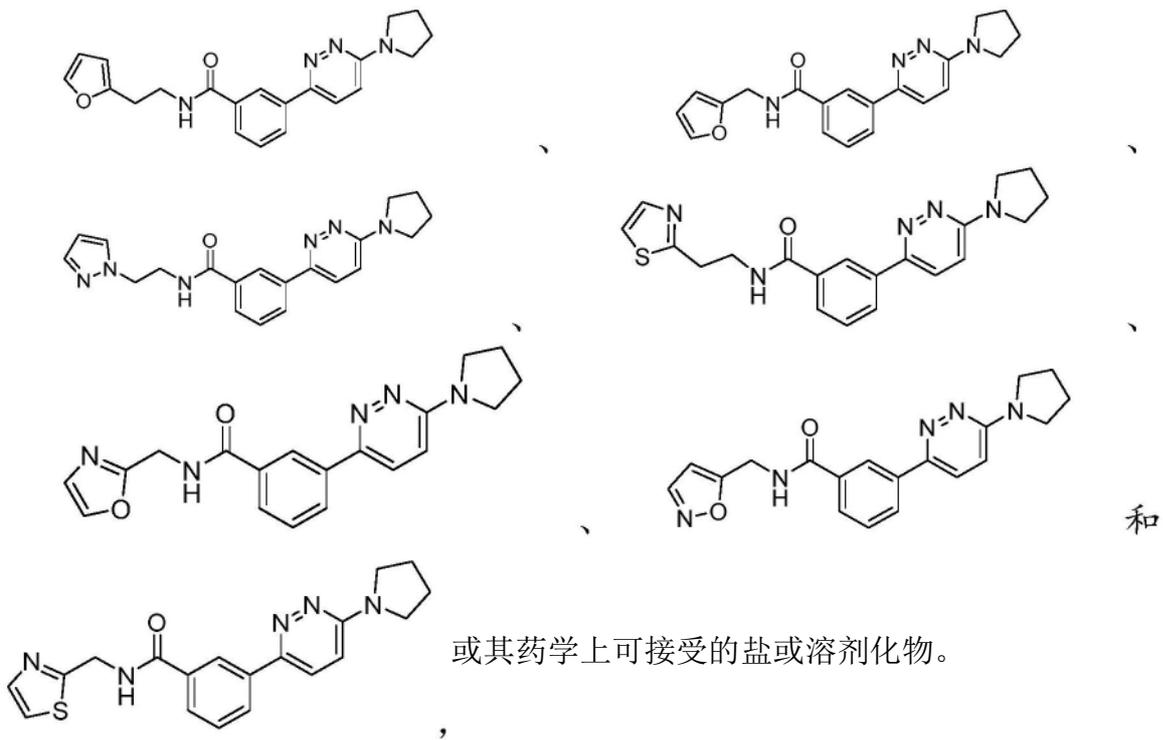
112. 根据权利要求107或108所述使用的化合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:





物。

113. 根据权利要求107或109所述使用的化合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



114. 根据权利要求104至113中任一项所述使用的化合物,其中所述药物用于治疗或预防溶酶体贮积病。

115. 根据权利要求114所述使用的化合物,其中所述溶酶体贮积病是克腊比氏病。

116. 根据权利要求104至113中任一项所述使用的化合物,其中所述药物用于治疗或预防 α -突触核蛋白病。

117. 根据权利要求104至113中任一项所述使用的化合物,其中所述药物用于治疗或预防选自由以下项组成的组的疾病或病症:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症 (MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发

性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩(MSA)。

芳基和杂芳基化合物及其在与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状中的治疗用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年11月25日提交的欧洲专利申请EP19383031.1的优先权,其全部内容以引用方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及芳基和杂芳基化合物,以及芳基和杂芳基化合物在治疗和/或预防患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状,诸如溶酶体贮积病和 α -突触核蛋白病中的用途。本公开还涉及本文所述的芳基和杂芳基化合物在治疗和/或预防患者的医学病症中的用途,所述医学病症例如,克腊比氏病(Krabbe's disease)、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症(MS)、帕金森氏病(Parkinson's disease,)、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩(MSA)。

背景技术

[0004] 克腊比氏病被认为是由半乳糖脑苷脂酶缺乏引起的,是非常罕见的溶酶体贮积病。已知与半乳糖脑苷脂酶相关的病状是由基因突变引起的酶半乳糖脑苷脂酶缺乏引起的。

[0005] 半乳糖脑苷脂酶是在人中由GALC基因编码的酶,并且其从神经酰胺衍生物(半乳糖脑苷脂)中去除半乳糖。GALC基因中的突变已与许多溶酶体病症相关,如克腊比氏病。半乳糖脑苷脂酶的功能丧失导致其未消化的底物的积累,最具毒性的是鞘脂鞘氨醇半乳糖苷以及中枢神经系统和周围神经系统的进行性脱髓鞘。GALC基因中的此类突变也被认为与 α -突触核蛋白病(诸如帕金森氏病和路易体痴呆)相关。参见例如Marshall和Bongarzone, J. Neurosci. Res. 94(11):1328-1332(2016); Scott-Hewitt等人, Neural Regeneration Research 13(3):393-401(2018); Abdelkarim等人, Scientific Reports 8:12462(2018); 和Smith等人, ASN Neuro 3(4):213-222(2011)。

[0006] 克腊比氏(或克腊比)病(也被称为球样细胞脑白质营养不良或半乳糖酰基鞘氨醇脂沉积症)是罕见且通常致命的溶酶体贮积病,其导致神经系统的进行性损伤。克腊比氏病涉及鞘脂的代谢功能障碍,并且以常染色体隐性模式遗传。患有克腊比氏病的婴儿在出生时是正常的。症状开始于3个月和6个月的年龄之间,伴有易怒、发烧、四肢僵硬、癫痫发作、进食困难、呕吐以及精神和运动发育迟缓。其他症状包括肌肉无力、痉挛、耳聋、视神经萎缩、视神经扩大、失明、麻痹和吞咽困难。还可能出现长时间的体重减轻。还出现克腊比氏病的青少年发作型和成人发作型病例,其具有类似的症状但进展较慢。克腊比氏病由位于染色体14(14q31)上的GALC基因中的突变引起,其以常染色体隐性方式遗传。GALC基因中的突变导致称为半乳糖神经酰胺酶的酶缺乏。在极少数情况下,其可能是由于缺乏活性皂素A(皂素原的衍生物)引起的。未代谢的脂质的积聚不利地影响神经保护性髓鞘(隔离许多神

经的覆盖物)的生长,导致脱髓鞘和运动技能的严重进行性退化。

[0007] 编码半乳糖脑苷脂酶的基因中的突变也是突触核蛋白病(诸如帕金森氏病和弥漫性路易体病)的危险因素。帕金森氏病是与中脑区域中含多巴胺细胞的死亡相关的中枢神经系统的退行性病症。弥漫性路易体病是有时与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)混淆的痴呆。

[0008] 能够变构地或竞争性地结合突变的半乳糖脑苷脂酶,从而稳定该酶防止降解的小分子(伴侣)在与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状中构成重要的治疗靶标。通过结合和稳定突变蛋白,这些化学伴侣促进蛋白质折叠并且最终增加它们向溶酶体的转运。改善的突变蛋白从ER到溶酶体的运输导致溶酶体大小的减小和储存的校正。这些伴侣还可增加突变酶在溶酶体中降解的稳定性。参见例如,Patniak等人,Journal of Medicinal Chemistry 55(12):5734-5748(2012)。

[0009] 令人惊讶地发现,式(IA)和(IB)的化合物能够结合半乳糖脑苷脂酶,从而稳定该酶防止变性。

发明内容

[0010] 本公开涉及由式(IA)、(IIA)、(IB)、(IIB)和(IIIB)表示的芳基和杂芳基化合物能够结合半乳糖脑苷脂酶(突变或未突变),并且因此可用于治疗或预防例如溶酶体贮积病(诸如克腊比氏病)或 α -突触核蛋白病(诸如帕金森氏病),或与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的其他病状的发现。

[0011] 在一个方面,本公开提供了一种治疗或预防有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状的方法,所述方法包括施用有效量的如本文所述的式(IA)或式(IB)的化合物或其盐或溶剂化物。由式(IA)和(IIA)以及式(IB)、(IIB)和(IIIB)表示的化合物以及它们的盐和溶剂化物在本文中统称为“本公开化合物”(各自单独称为“本公开化合物”)。

[0012] 在另一方面,本公开提供了一种通过施用有效量的本公开化合物来治疗或预防有需要的患者的溶酶体贮积病(诸如克腊比氏病)的方法。

[0013] 在另一方面,本公开提供了一种通过施用有效量的本公开化合物来治疗或预防有需要的患者的 α -突触核蛋白病(诸如帕金森氏病)的方法。

[0014] 在另一方面,本公开涉及治疗或预防选自以下项组成的组的疾病或病症的方法:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症(MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩(MSA),所述方法包括向有需要的患者施用有效量的本公开化合物。

[0015] 在另一方面,本文所述的方法还包括向患者施用至少一种其他治疗剂。在另一方面,所述治疗剂是用于酶替代疗法的有效量的酶。在另一方面,所述酶是半乳糖脑苷脂酶或其类似物。在另一方面,所述治疗剂是有效量的小分子伴侣。在另一方面,所述小分子伴侣与酶竞争性结合。在另一方面,所述小分子伴侣选自以下项组成的组:亚氨基糖醇、亚氨基糖、氨基糖、硫代苯基糖苷、糖苷酶、硫酸酯酶、糖基转移酶、磷酸酶和肽酶抑制剂。

[0016] 在另一方面,所述治疗剂是用于底物还原疗法的有效量的底物还原剂。

[0017] 本公开的可用于治疗或预防的许多化合物尚未报道。因此,本公开的一个方面涉

及式 (IA)、(IIA)、(IB)、(IIB) 和 (IIIB) 的新型化合物以及它们的盐和溶剂化物。本公开的另一面涉及药物组合物,所述药物组合物包含这些式 (IA)、(IIA)、(IB)、(IIB) 和 (IIIB) 的新型化合物以及它们的盐和溶剂化物,以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0018] 在另一方面,本公开提供式 (IA) 化合物和其盐和溶剂化物,条件是 A^1 、 A^2 、 A^3 或 A^4 中的不多于一者为N。

[0019] 在另一方面,本公开提供式 (IIA) 化合物和其盐和溶剂化物。

[0020] 在另一方面,本公开提供式 (IIA) 化合物和其盐和溶剂化物,具有以下条件:1) 当 A^1 为N并且 $R^{2a'}$ 为 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)NHRa^{a'}$ 时,则 $Ra^{a'}$ 不为 $-(5\text{元至}10\text{元})-C_{2-9}$ 杂环基;或2) 当 A^4 为N时,则 $R^{2a'}$ 不为 $-C(=O)Ra^{a'}$ 。

[0021] 在另一方面,本公开提供式 (IB) 化合物和其盐和溶剂化物,条件是 B^1 、 B^2 或 B^3 中的不多于一者为N。

[0022] 在另一方面,本公开提供式 (IIB) 和 (IIIB) 的化合物以及它们的盐和溶剂化物,条件是 B^1 、 B^2 或 B^3 中的不多于一者为N。

[0023] 在另一方面,本公开提供如本文所述的本公开化合物,其用于预防或治疗有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状。

[0024] 在另一方面,本公开提供如本文所述的本公开化合物,其用于预防或治疗溶酶体贮积病,诸如克腊比氏病。

[0025] 在另一方面,本公开提供如本文所述的本公开化合物,其用于预防或治疗 α -突触核蛋白病,诸如帕金森氏病。

[0026] 在另一方面,本公开提供如本文所述的本公开化合物,其用于预防或治疗选自以下项组成的组的疾病或病症:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症 (MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩 (MSA)。

[0027] 在另一方面,本公开还涉及如本文所述的本公开化合物用于治疗或预防有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状 (诸如本文所述的溶酶体贮积病和 α -突触核蛋白病) 的用途。

[0028] 在另一方面,本公开提供一种药物组合物,所述药物组合物包含如本文所述的本公开化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0029] 在另一方面,本公开提供如本文所述的本公开化合物,其用作药物。

[0030] 在另一方面,本公开提供如本文所述的本公开化合物在制备用于预防或治疗有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状 (诸如本文所述的溶酶体贮积病和 α -突触核蛋白病) 的药物中的用途。

[0031] 在另一方面,本公开提供一种药物组合物,所述药物组合物包含如本文所述的本公开化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂,其用于治疗或预防有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状,诸如本文所述的溶酶体贮积病和 α -突触核蛋白病。

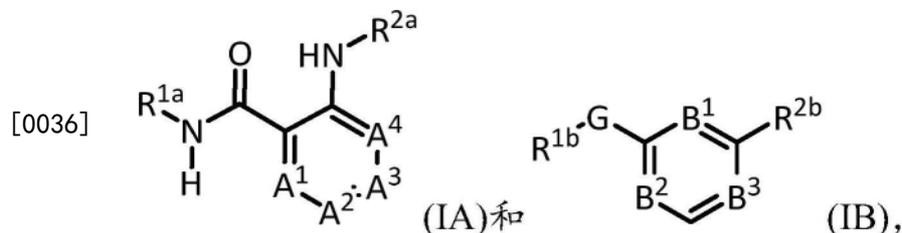
[0032] 本公开的其他方面和优点将从以下具体实施方式中显而易见。本公开的实施方案和优点将借助所附权利要求书中具体指出的要素和组合来实现和达成。

[0033] 应当理解,以上发明内容和以下具体实施方式都仅是示例性和解释性的,并不限制要求保护的本公开内容。

具体实施方式

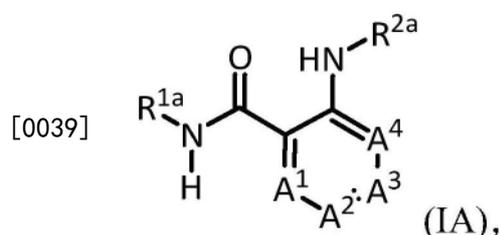
[0034] 本公开的一个方面基于本公开化合物用于结合突变的半乳糖脑苷脂酶的用途。鉴于该性质,预期本公开化合物可用于治疗或预防例如克腊比氏病和本文所述的其他疾病或病状。

[0035] 可用于本公开的该方面中的本公开化合物是式 (IA) 和式 (IB) 的化合物:



[0037] 和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 、 R^{1a} 、 R^{2a} 、 B^1 、 B^2 、 B^3 、 G 、 R^{1b} 和 R^{2b} 如下文所定义。

[0038] 在另一方面,本公开化合物是式 (IA) 化合物:



[0040] 和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中

[0041] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组;

[0042] 每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、- C_{1-4} 烷基、卤代(C_{1-4} 烷基)、- C_{1-4} 烷氧基、卤代(C_{1-4} 烷氧基)和-CN;

[0043] R^{1a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[0044] R^{2a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、-C(=O)Ra a 、-C(=O)NHRa a 、-S(=O) $_2$ Ra a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)Ra a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa a 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)N(Ra a) $_2$ 、- C_{1-4} 烷基-S(=O) $_2$ Ra a 、- C_{1-4} 烷基-S(=O) $_2$ -N(Ra a) $_2$ 、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra a ;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;(=O);任选地被1、2或3

个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[0045] Ra^a选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[0046] 每个Rb^a独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[0047] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是如上文所定义的式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中R^{2a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C(=O)Ra^a、-S(=O)₂Ra^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^a)₂、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^a、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-N(Ra^a)₂、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra^a;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂; (=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合。

[0048] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是如上文所定义的式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中每个R^{3a}独立地选自由卤素、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷氧基和-CN组成的组。

[0049] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A¹、A²、A³和A⁴为CH。

[0050] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A¹、A²、A³和A⁴中的一者为C(R^{3a}),并且不为C(R^{3a})的另外三者为CH。在一些实施方案中,R^{3a}为-OH。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中,R^{3a}为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷氧基),诸如-OCF₃。

[0051] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A¹、A²、A³和A⁴中的两者为C(R^{3a}),并且不为C(R^{3a})的另外两者为CH。在一些实施方案中,R^{3a}为-OH。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中,R^{3a}为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷氧基),

诸如-OCF₃。

[0052] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是式 (IA) 化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A¹为N,并且A²、A³和A⁴各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。在一些实施方案中,R^{3a}为-OH。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中,R^{3a}为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中,A²、A³和A⁴各自为CH。

[0053] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式 (IA) 化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A²为N,并且A¹、A³和A⁴各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。在一些实施方案中,R^{3a}为-OH。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中,R^{3a}为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中,A¹、A³和A⁴各自为CH。

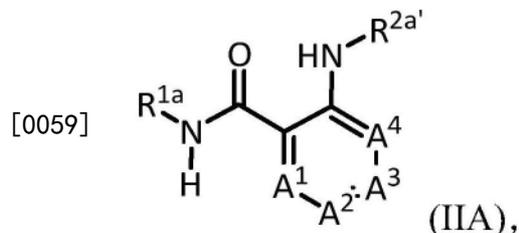
[0054] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式 (IA) 化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A³为N,并且A¹、A²和A⁴各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。在一些实施方案中,R^{3a}为-OH。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中,R^{3a}为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中,A¹、A²和A⁴各自为CH。

[0055] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式 (IA) 化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A⁴为N,并且A¹、A²和A³各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。在一些实施方案中,R^{3a}为-OH。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中,R^{3a}为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中,A¹、A²和A³各自为CH。

[0056] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式 (IA) 化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A¹、A²、A³和A⁴中的两者为N,并且不为N的另外两者各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。在一些实施方案中,R^{3a}为-OH。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中,R^{3a}为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷氧基),诸如-OCF₃。

[0057] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式 (IA) 化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A¹、A²、A³和A⁴中的三者为N,并且不为N的一者选自由CH和C(R^{3a})组成的组。在一些实施方案中,R^{3a}为-OH。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中,R^{3a}为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中,R^{3a}为卤代(C₁₋₄烷氧基),诸如-OCF₃。

[0058] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式 (IA) 化合物,其具有式 (IIA) 的结构:



[0060] 和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组,前提条件是A¹、A²、A³或A⁴中的不多于一者为N;

[0061] 每个R^{3a}独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、-C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-C₁₋₄

烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和CN;

[0062] R^{1a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[0063] R^{2a'}选自由以下项组成的组:-C(=O)Ra^{a'}、-S(=O)₂Ra^{a'}、-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^{a'}、-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^{a'})₂、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-N(Ra^{a'})₂,其中所述烷基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;

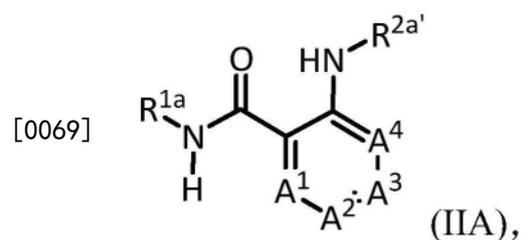
[0064] Ra^{a'}选自由以下项组成的组:-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b;

[0065] -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[0066] 每个R^b独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[0067] 在另一个实施方案中,本公开化合物是如上文所定义的式(IIA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,具有以下条件:1)当A¹为N并且R^{2a'}为-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^{a'}时,则Ra^{a'}不为-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;或2)当A⁴为N时,则R^{2a'}不为-C(=O)Ra^{a'}。

[0068] 在一些方面,本公开化合物是式(IA)化合物,其具有式(IIA)的结构:



[0070] 和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组,前提条件是A¹、A²、A³或A⁴中的至少一者为N;

[0071] 每个R^{3a}独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄)烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和CN;

[0072] R^{1a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、

(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基- (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; $-CN$; $-ORb^a$; $-SRb^a$; $-N(Rb^a)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 C_{6-10} 芳基; 任选取代的 (5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基; 和 (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的 (第二) 环稠合;

[0073] $R^{2a'}$ 选自由以下项组成的组: $-C(=O)Ra^{a'}$ 、 $-S(=O)_2Ra^{a'}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)NHRa^{a'}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)N(Ra^{a'})_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2-N(Ra^{a'})_2$, 其中所述烷基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; $-CN$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;

[0074] Ra^a 选自由以下项组成的组: $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- (5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基、(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基- (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基, 其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; $-CN$; $-ORb^a$; $-SRb^a$; $-N(Rb^a)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 C_{6-10} 芳基; 任选取代的 (5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基; 和 (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的 (第二) 环稠合; 并且

[0075] 每个 Rb^a 独立地为氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基或 (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[0076] 在另一个实施方案中, 本公开化合物是式 (IA) 化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物, 其中 R^{1a} 为 $-C_{6-10}$ 芳基或 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基, 其中所述芳基和烷基芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基;

[0077] $-CN$; $-ORb^a$; $-SRb^a$; $-N(Rb^a)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基; 任选取代的 (5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基; 和 (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基, 其中 Rb^a 如上文所定义。

[0078] 在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的 C_{6-10} 芳基或被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 C_{6-10} 芳基: 卤素; 羟基; $-CN$; $-ORb^a$; $-SRb^a$; $-N(Rb^a)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基; 任选取代的 (5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基; 和 (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基。在另一方面, R^{1a} 为未取代的 $-C_{6-10}$ 芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-C_{6-10}$ 芳基: 卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ 烷基、 $-S(C_{1-4})$ 烷基、 $-N(C_{1-4})_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的 $-C_{6-10}$ 芳基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的苯基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-C_{6-10}$ 芳基: 卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ 烷基、 $-S(C_{1-4})$ 烷基、 $-N(C_{1-4})_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的苯基: 卤素、羟基、 $-CN$ 、 $-O(C_{1-4})$ 烷基、 $-S(C_{1-4})$ 烷基、 $-N(C_{1-4})_2$ 、 $-NH(C_{1-4})$ 和 $-C_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为被甲基或乙基取代的苯基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为在邻位处取代的苯基。在另一个实施方案中,

R^{1a} 为在间位处取代的苯基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为在对位处取代的苯基。

[0079] 在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基或被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素;羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^a$; $-\text{SRb}^a$; $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的苄基或未取代的苯乙基。在另一方面, R^{1a} 为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的苄基或苯乙基:卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

[0080] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 R^{1a} 为 $-C_{3-10}$ 环烷基或 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基,其中所述环烷基或烷基环烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^a$; $-\text{SRb}^a$; $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中 Rb^a 如上文所定义;并且其中所述环烷基任选地与另外的(第二)环稠合。在另一个实施方案中, R^{1a} 为与苯环稠合的未取代的 $-C_{3-10}$ 环烷基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为与苯环稠合的未取代的戊基或己基环。

[0081] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 R^{1a} 为-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基,其中所述杂芳基或烷基杂芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;

[0082] $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^a$; $-\text{SRb}^a$; $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中 Rb^a 如上文所定义。

[0083] 在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基:卤素;羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^a$; $-\text{SRb}^a$; $-\text{N}(\text{Rb}^a)_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基:卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的-(5元或6元)- C_{1-3} 杂芳基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的咪唑基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为未取代的咪唑-2-基。在另一个实施方案中, R^{1a} 为被1或2个各自独立地选自由以

下项组成的组的取代基取代的-(5元或6元)-C₁₋₃杂芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

[0084] 在另一个实施方案中,R^{1a}为未取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基。在另一个实施方案中,R^{1a}为未取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。在另一个实施方案中,R^{1a}为未取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基。在另一个实施方案中,R^{1a}为未取代的-C₁₋₄烷基-(5元或6元)-C₁₋₃杂芳基。在另一个实施方案中,R^{1a}为未取代的呋喃-2-基甲基。在另一个实施方案中,R^{1a}为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-(5元或6元)-C₁₋₃杂芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

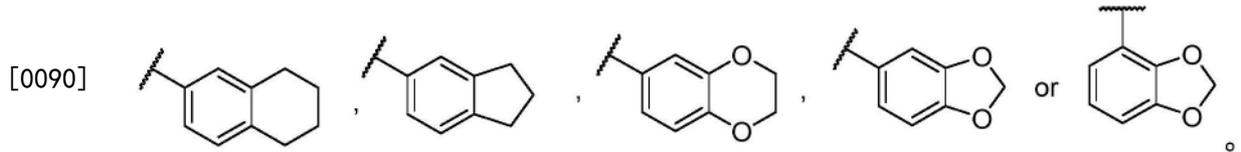
[0085] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中Rb^a为氢或-C₁₋₄烷基。

[0086] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中R^{2a}为-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基,其中所述烷基杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra^a;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;(=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合,其中Ra^a和Rb^a如上文所定义。

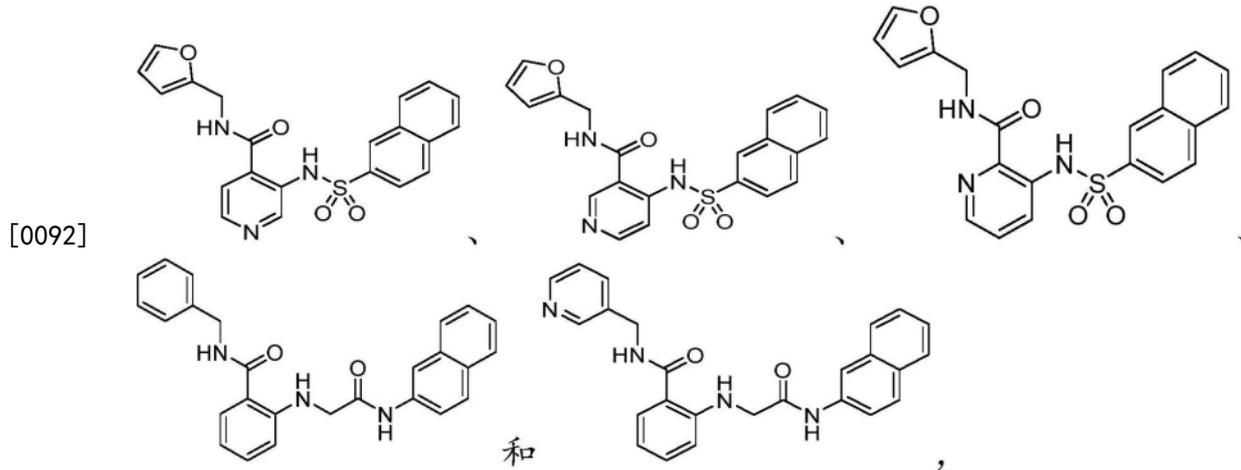
[0087] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐,其中R^{2a}为-C(=O)NHRa^a,其中Ra^a如上文所定义。

[0088] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中R^{2a}为-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^a或-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^a)₂,其中Ra^a如上文所定义。

[0089] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IA)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中R^{2a}为-S(=O)₂Ra^a,其中Ra^a如上文所定义。在另一个实施方案中,Ra^a选自由以下项组成的组:-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₃₋₁₀环烷基和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,并且其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合。在另一个实施方案中,Ra^a为与环烷基或杂环基稠合的苯基,以得到双环体系,例如,

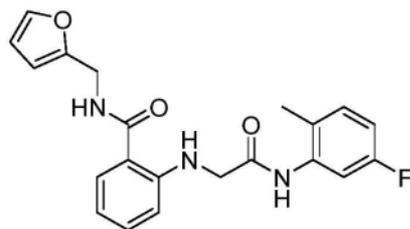
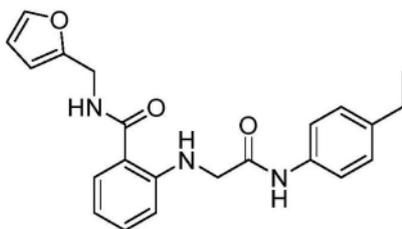
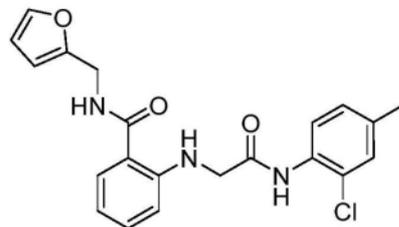
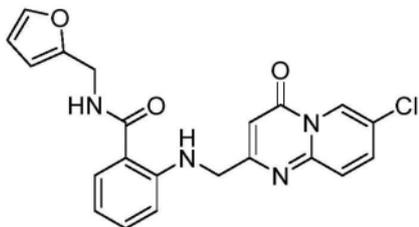
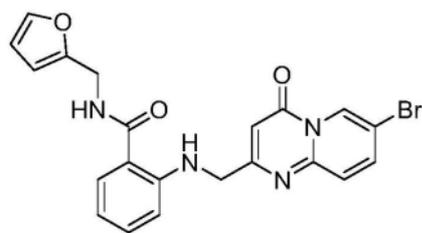
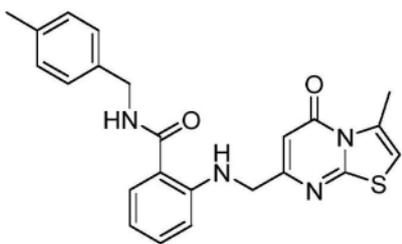


[0091] 在一些方面,本公开化合物是选自由以下项组成的组的式 (IA) 或 (IIA) 中的任一者的化合物:

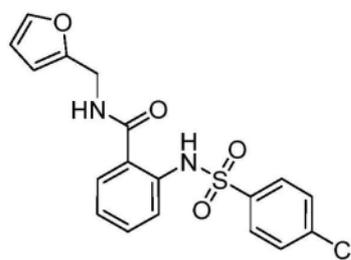
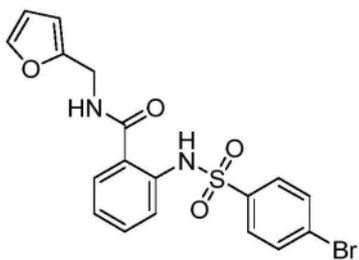
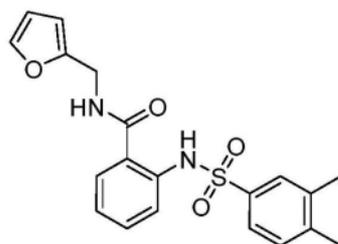
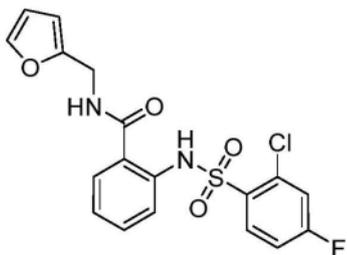
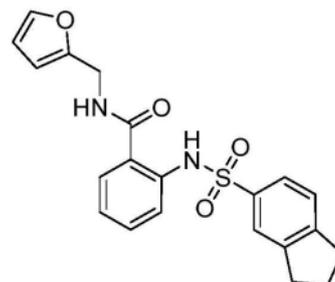
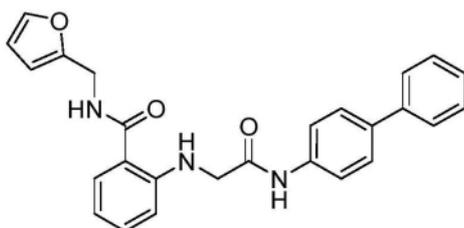


[0093] 和其药学上可接受的盐和溶剂化物。

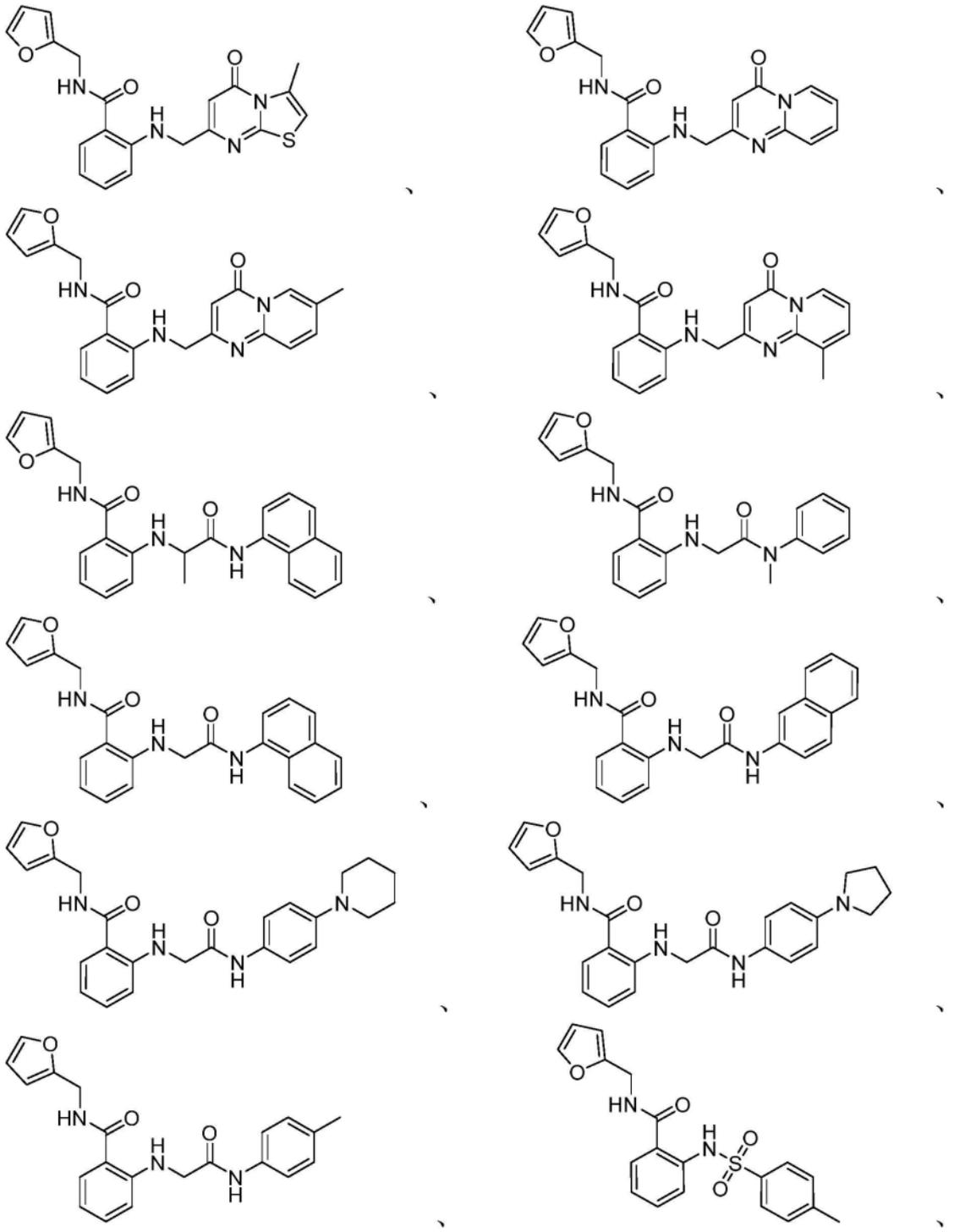
[0094] 在另一方面,可用于本公开的方法中的本公开化合物包括选自由以下项组成的组的式 (IA) 化合物:



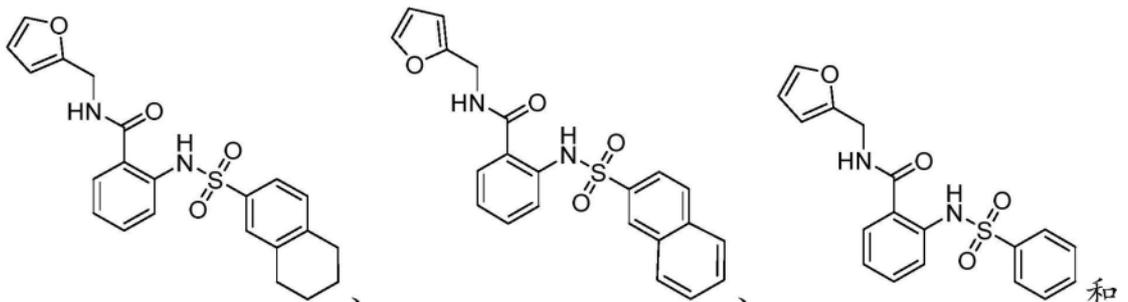
[0095]

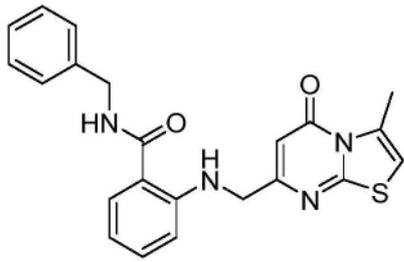


[0096]



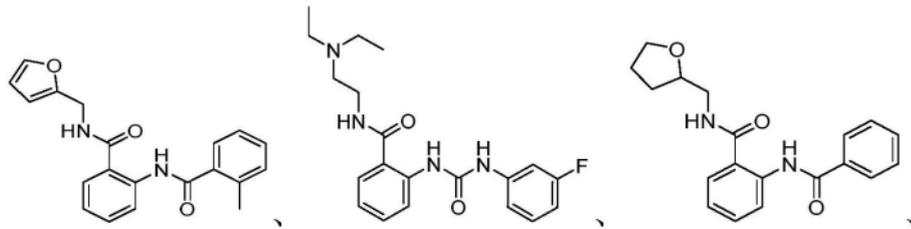
[0097]



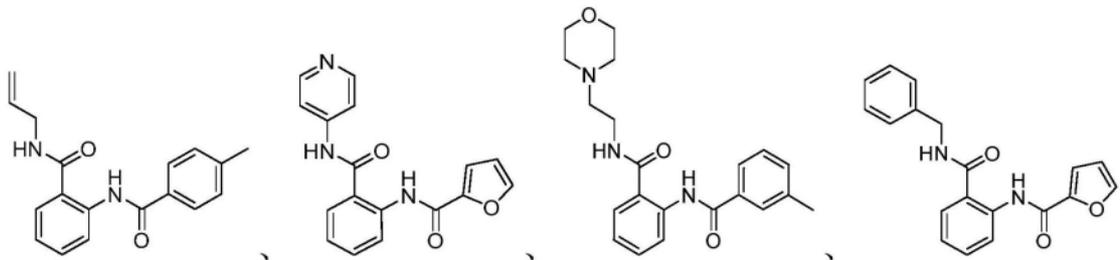


和其药学上可接受的盐或溶剂化物。

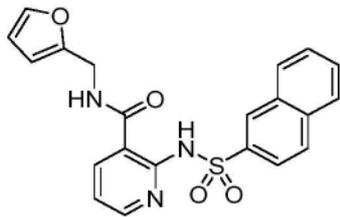
[0098] 在另一方面,可用于本公开的方法中的本公开化合物包括选自由以下项组成的组的式 (IA) 化合物:



[0099]

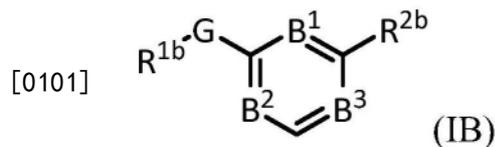


和



和其药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0100] 在另一方面,可用于本文所述方法的本公开化合物是式 (IB) 化合物:



[0102] 和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中

[0103] G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

[0104] B¹、B²和B³各自独立地选自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

[0105] 每个R^{3b}独立地选自由以下项组成的组:卤素、C₁₋₄烷基、卤代(C₁₋₄烷基)、-OH、C₁₋₄烷氧基、卤代(C₁₋₄烷氧基)和CN;

[0106] R^{1b}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷

基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；-CN；-OR^b；-SR^b；-N(R^b)₂；任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基；任选取代的C₆₋₁₀芳基；任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基；和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；

[0107] R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(R^b)₂，其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；CN；-OR^b；-SR^b；-N(R^b)₂；(=O)；任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-OR^b和-N(R^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基；任选取代的-C₆₋₁₀芳基；任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基；-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基；并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；或

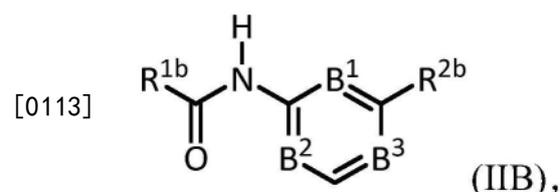
[0108] 与相邻碳原子附接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环；

[0109] Ra^b选自由以下项组成的组：-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；-CN；-OR^b；-SR^b；-N(R^b)₂；任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基；任选取代的C₆₋₁₀芳基；任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基；和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；并且

[0110] 每个R^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基，其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

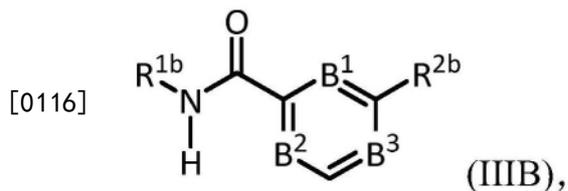
[0111] 在另一个实施方案中，本公开化合物是如上文所定义的式(IB)化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物，其中每个R^{3b}独立地选自由卤素、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基和CN组成的组。

[0112] 在另一个实施方案中，本公开化合物是式(IB)化合物，其中G为-C(=O)-NH-，其具有式(IIB)：



[0114] 和其药学上可接受的盐和溶剂化物，其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如针对式(IB)所定义。

[0115] 在另一个实施方案中，本公开化合物是式(IB)化合物，其中G为-NH-C(=O)-，其具有式(IIIB)：



[0117] 和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} 和 R^{2b} 如针对式(IIA)所定义。

[0118] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 、 B^2 和 B^3 为CH。

[0119] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的一者为C(R^{3b}),并且不为C(R^{3b})的另外两者为CH。在一些实施方案中, R^{3b} 为-OH。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷氧基),诸如-OCF₃。

[0120] 在本公开的该方面的另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的两者为C(R^{3b}),并且不为C(R^{3b})的另外一者为CH。在一些实施方案中, R^{3b} 为-OH。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷氧基),诸如-OCF₃。

[0121] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的一者为N。

[0122] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的两者为N。

[0123] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 、 B^2 和 B^3 为N。

[0124] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 为N,并且 B^2 和 B^3 各自独立地选自由CH和C(R^{3b})组成的组。在一些实施方案中, R^{3b} 为-OH。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中, B^2 和 B^3 均为CH。

[0125] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^2 为N,并且 B^1 和 B^3 各自独立地选自由CH和C(R^{3b})组成的组。在一些实施方案中, R^{3b} 为-OH。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中, B^1 和 B^3 均为CH。

[0126] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^3 为N,并且 B^1 和 B^2 各自独立地选自由CH和C(R^{3b})组成的组。在一些实施方案中, R^{3b} 为-OH。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中, B^1 和 B^2 均为CH。

[0127] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(IIA)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合

物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 和 B^2 均为N,并且 B^3 为CH或C(R^{3b})。在一些实施方案中, R^{3b} 为-OH。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中, B^3 为CH。

[0128] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(1B)、(1IB)和(1IIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^1 和 B^3 均为N,并且 B^2 为CH或C(R^{3b})。在一些实施方案中, R^{3b} 为-OH。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中, B^2 为CH。

[0129] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(1B)、(1IB)和(1IIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 B^2 和 B^3 均为N,并且 B^1 为CH或C(R^{3b})。在一些实施方案中, R^{3b} 为-OH。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷基),诸如三氟甲基。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤素,诸如F或Cl。在一些实施方案中, R^{3b} 为卤代(C_{1-4} 烷氧基),诸如-OCF₃。在另一个实施方案中, B^1 为CH。

[0130] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(1B)、(1IB)和(1IIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 R^{1b} 为- C_{6-10} 芳基或- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基,其中所述芳基或烷基芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中R^b如上文所定义。

[0131] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(1B)、(1IB)和(1IIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 R^{1b} 为未取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基或被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素;羟基;-CN;-OR^a; -SR^a; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基或被1或2个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素;羟基;-CN;-O(C_{1-4})烷基;-S(C_{1-4})烷基;-N(C_{1-4} 烷基)₂;-NH(C_{1-4} 烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基。

[0132] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(1B)、(1IB)和(1IIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 R^{1b} 为- C_{3-10} 环烷基或- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基,其中所述环烷基或烷基环烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中R^b如上文所定义;并且其中所述环烷基任选地与另外的(第二)环稠合。

[0133] 在另一个实施方案中,本公开化合物是式(1B)、(1IB)和(1IIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物,其中 R^{1b} 为-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或- C_{2-4} 烯基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基,其中所述杂芳基、烷基杂芳基或烯基杂芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;

[0134] $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^a$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基; 任选取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基; 和 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{2-9}$ 杂环基, 其中 Rb^b 如上文所定义。

[0135] 在另一个实施方案中, 本公开化合物是式 (IB)、(IIB) 和 (IIIB) 中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物, 其中 R^{1b} 为未取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基或被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基: 卤素; 羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^b$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基; 任选取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基; 和 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{2-9}$ 杂环基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基: 卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基。在另一方面, R^{1b} 为未取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的呋喃基。在另一方面, R^{1b} 为未取代的呋喃-2-基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基: 卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[0136] 在另一个实施方案中, 本公开化合物是式 (IB)、(IIB) 和 (IIIB) 中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物, 其中 R^{1b} 为未取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基或被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基: 卤素; 羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^b$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基; 任选取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基; 和 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{2-9}$ 杂环基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基: 卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的呋喃-2-基- $-(\text{C}_{1-4})$ 烷基-。

[0137] 在另一个实施方案中, 本公开化合物是式 (IB)、(IIB) 和 (IIIB) 中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物, 其中 R^{1b} 为未取代的 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基或被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基: 卤素; 羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^b$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基; 任选取代的 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基; 和 $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{2-9}$ 杂环基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基: 卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基- $-(5\text{元至}10\text{元})-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基。在另一个实施方案中, R^{1b} 为未取代的呋喃-2-基-乙烯基。

[0138] 在另一个实施方案中, 本公开化合物是式 (IB)、(IIB) 和 (IIIB) 中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物, 其中 R^{1b} 为被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基: 卤素; 羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^b$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个

卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；任选取代的 C_{6-10} 芳基；任选取代的(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基；和(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合，其中 Rb^b 如本文所定义。在另一个实施方案中， R^{1b} 为未取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。在另一个实施方案中， R^{1b} 为被 $-ORb^b$ 、 $-SRb^b$ 或 $-N(Rb^b)_2$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基，其中 Rb^b 如本文所述。在另一个实施方案中， R^{1b} 为被 $-ORb^b$ 、 $-SRb^b$ 或 $-N(Rb^b)_2$ 取代的 $-C_{1-4}$ 烷基，其中每个 Rb^b 独立地为氢、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基或任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基，其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[0139] 在另一个实施方案中，本公开化合物是式(IB)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物，其中 R^{2b} 为 $-C_{6-10}$ 芳基、(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2Ra^b$ 或 $-N(Rb^b)_2$ ，其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；CN； $-ORb^b$ ； $-SRb^b$ ； $-N(Rb^b)_2$ ； $(=O)$ ；任选地被1、2或3个各自独立地选自自由卤素、CN、 $-ORb^b$ 和 $-N(Rb^b)_2$ 组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基；任选取代的(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基；(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{3-10}$ 环烷基；并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；其中 Ra^b 和 Rb^b 如本文所述。

[0140] 在另一个实施方案中，本公开化合物是式(IB)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物，其中 R^{2b} 为 $-C_{6-10}$ 芳基或(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基，其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；CN； $-ORb^b$ ； $-SRb^b$ ； $-N(Rb^b)_2$ ； $(=O)$ ；任选地被1、2或3个各自独立地选自自由卤素、CN、 $-ORb^b$ 和 $-N(Rb^b)_2$ 组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基；任选取代的(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基；(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{3-10}$ 环烷基；并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；其中 Rb^b 如本文所述。

[0141] 在另一个实施方案中，本公开化合物是式(IB)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物，其中 R^{2b} 为 $-S(=O)_2Ra^b$ 、 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 、 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)Ra^b$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-S(=O)_2Ra^b$ 或 $-N(Rb^b)_2$ ，其中其中 Ra^b 和 Rb^b 如本文所述。在另一方面， R^{2b} 为 $-C(=O)-NH-Ra^b$ 或 $-S(=O)_2-NH-Ra^b$ ，其中 Ra^b 为任选地被1、2或3个各自独立地选自自由卤素、羟基、CN、 $-ORb^b$ 、 $-SRb^b$ 、 $-N(Rb^b)_2$ 组成的组的取代基取代的 $-C_{6-10}$ 芳基；和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

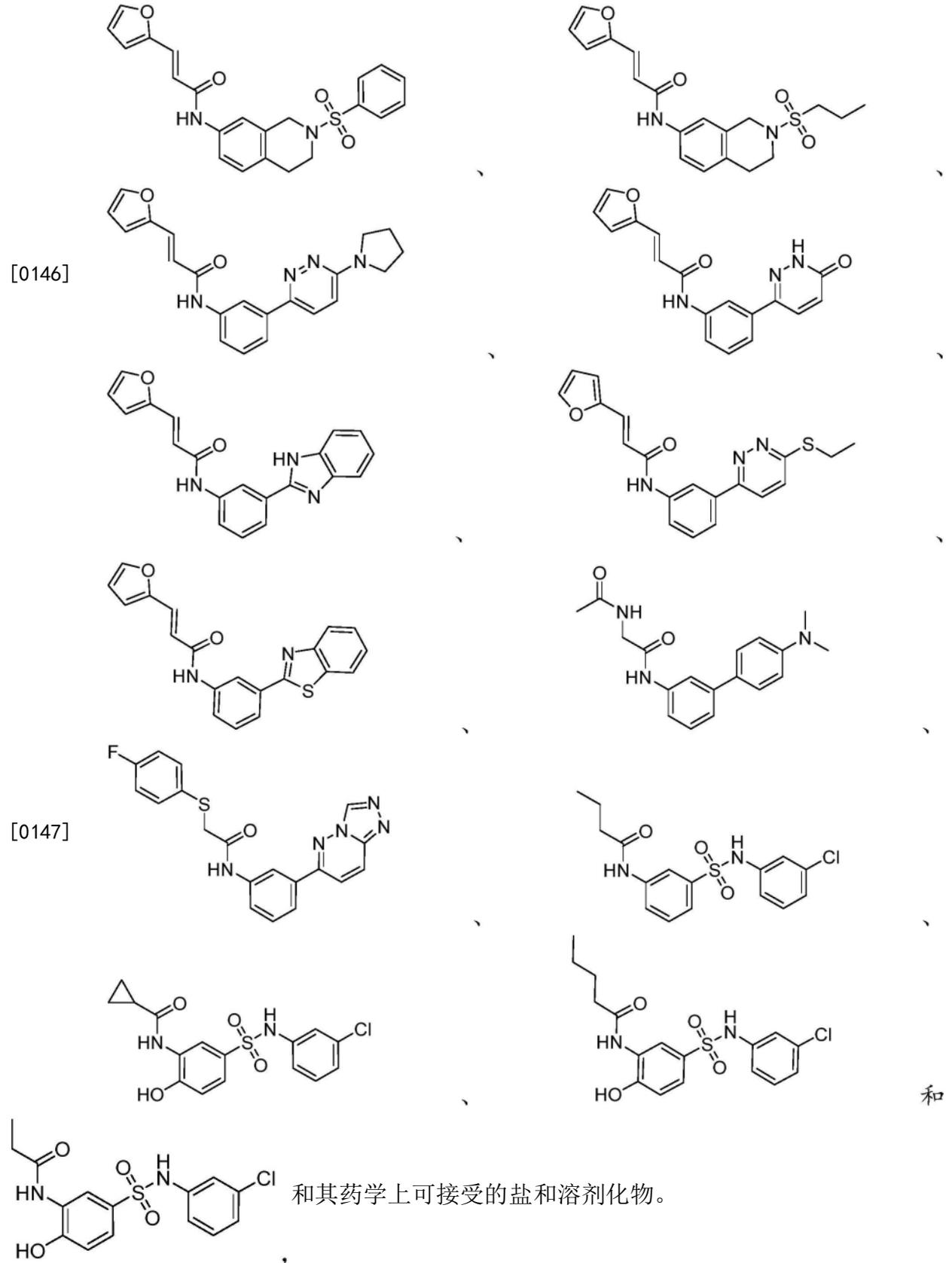
[0142] 在另一个实施方案中，本公开化合物是式(IB)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物，其中与相邻碳原子附接的 R^{2b} 和 R^{3b} 一起形成在N原子处被 $-S(=O)_2Ra^b$ 取代的5元或6元含N杂环；其中 Ra^b 如本文所述。

[0143] 在另一个实施方案中，本公开化合物是式(IB)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物，其中 Rb^b 为氢或 $-C_{1-4}$ 烷基。

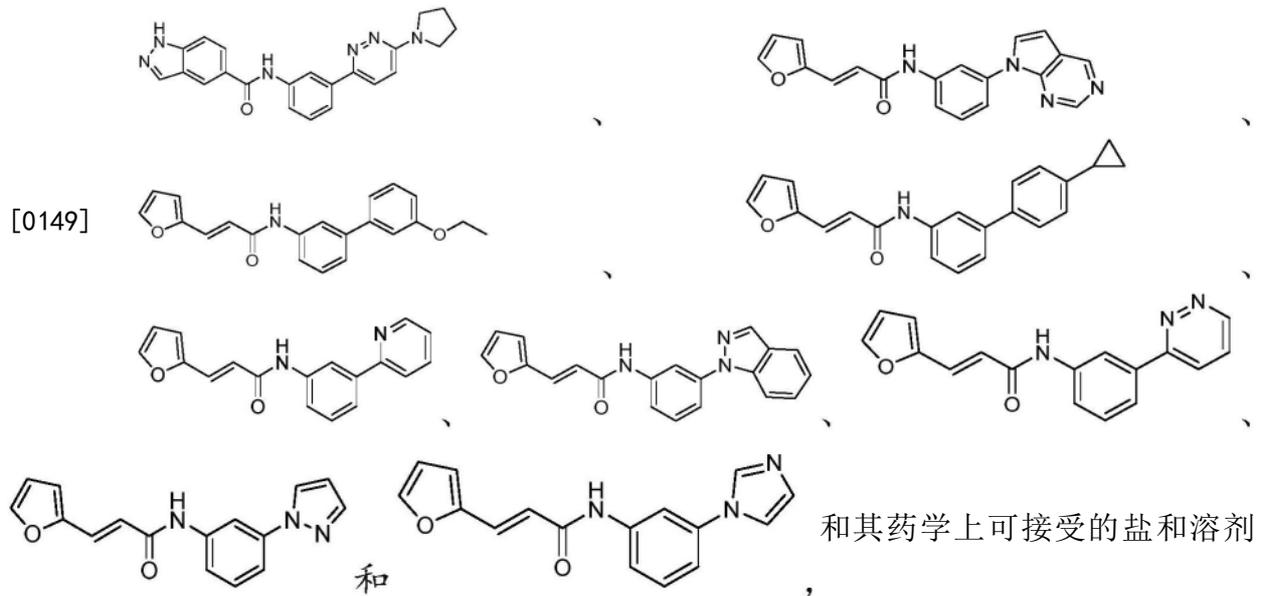
[0144] 在另一个实施方案中，本公开化合物是式(IB)、(IIB)和(IIIB)中的任一者的化合物和其药学上可接受的盐和溶剂化物，其中 Rb^b 为氢； $-C(=O)Ra^b$ ； $-S(=O)_2Ra^b$ ； $-C_{1-4}$ 烷基； $-C_{3-6}$ 环烷基；(5元至6元) $-C_{2-9}$ 杂环基；或任选地被1、2或3个各自独立地选自自由卤素、羟基、CN、 $-O(C_{1-4}$ 烷基)、 $-S(C_{1-4}$ 烷基)、 $-NH(C_{1-4}$ 烷基)、 $-N(C_{1-4}$ 烷基) $_2$ 组成的组的取代基取代的-

C₆₋₁₀芳基;和任选地被1、2或3个氟原子取代的-C₁₋₄烷基。

[0145] 在另一个实施方案中,可用于本公开的方法中的本公开化合物包括式(1B)化合物,其中G为-C(=O)-NH-,其具有选自由以下项组成的组的式(1IB):

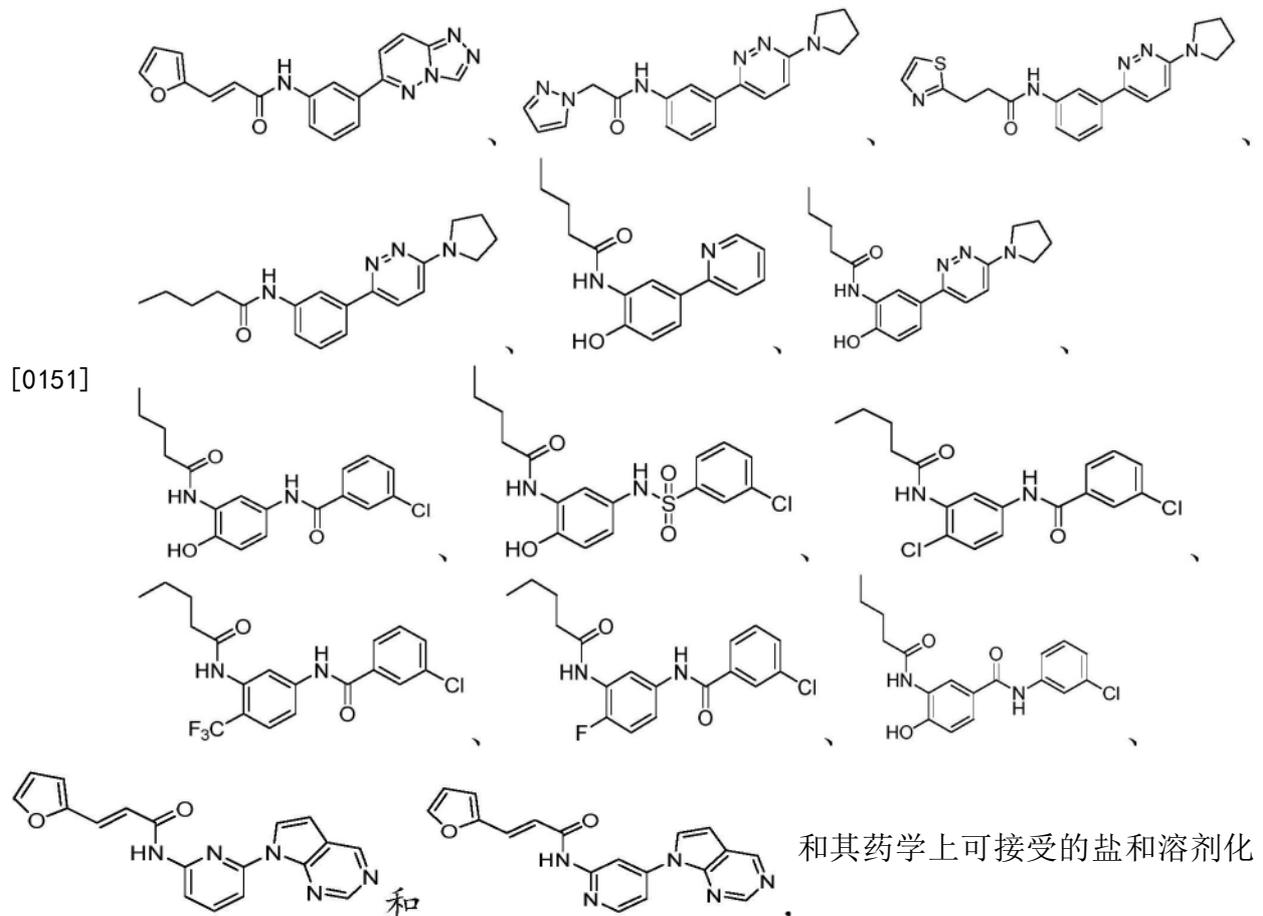


[0148] 在另一方面,本公开化合物包括式 (IB) 化合物,其中G为-C(=O)-NH-,其具有选自以下项组成的组的式 (IIB):



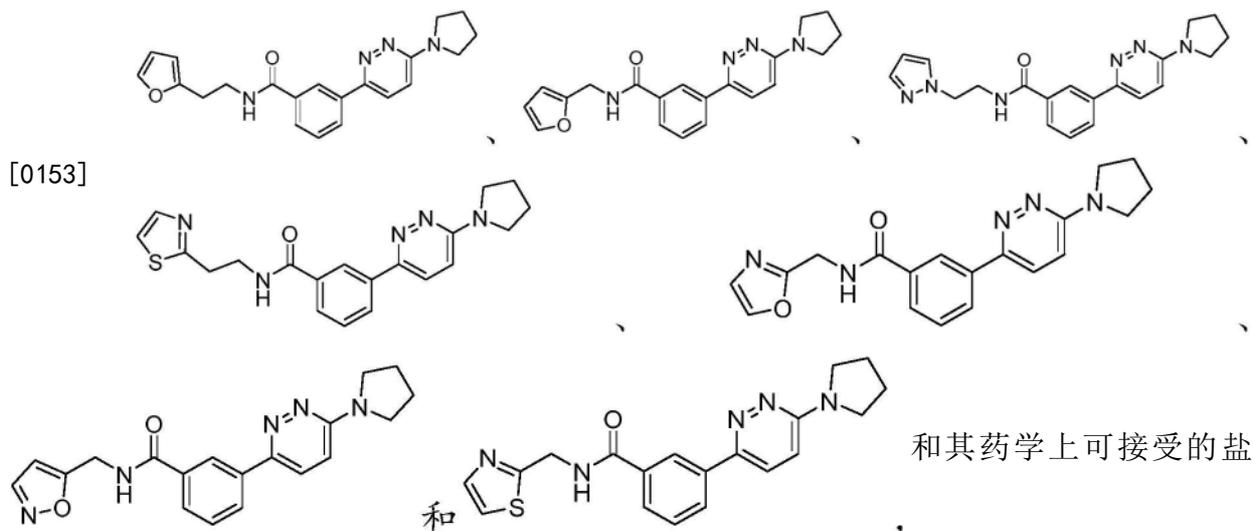
化物。

[0150] 在另一方面,本公开化合物包括式 (IB) 化合物,其中G为C(=O)-NH-,其具有自由以下项组成的组的式 (IIB):



物。

[0152] 在另一方面,本公开化合物包括式 (IB) 化合物,其中G为-NH-C(=O)-,其具有选自以下项组成的组的式 (IIIB):



和溶剂化物。

[0154] 如本文所用,术语“卤素”或“卤基”是指-F、-Cl、-Br或-I。

[0155] 如本文所用,术语“羟基 (hydroxyl)”或“羟基 (hydroxy)”是指基团-OH。

[0156] 如本文所用,术语“烷基”是指由碳和氢原子组成的不含不饱和基团的直链或支链烃链基团,其通过单键与分子的其余部分附接,并且除非另有说明,否则烷基基团通常具有1至4个碳原子,即 C_{1-4} 碳原子。示例性 C_{1-4} 烷基基团可以是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基和仲丁基。在另一个实施方案中,烷基为 C_{1-2} 烷基(甲基或乙基)。

[0157] 如本文所用,术语“烯基”是指由碳和氢原子组成的含有一个或多个双键的直链或支链烃链基团,其通过单键与分子的其余部分附接。有用的烯基基团选自直链和支链 C_{2-4} 烯基基团。如本文所用,单独或作为另一基团的一部分使用的术语“ C_{2-4} 烯基”是指具有2至4个碳原子并且包括至少一个碳-碳双键的直链和支链非环状烃。代表性 C_{2-4} 烯基基团包括乙烯基(ethenyl)(即,乙烯基(vinyl))、丙烯基、异丙烯基、丁烯基和仲丁烯基。

[0158] 如本文所用,术语“ C_{1-4} 烷氧基”是指被上文提到的 C_{1-4} 烷基基团中的一者取代的氧(例如,甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、丁氧基、叔丁氧基、异丁氧基和仲丁氧基),例如被 C_{1-2} 烷基基团中的一者取代的氧。

[0159] 有用的“卤代(C_{1-4} 烷基)”基团包括被一个或多个氟、氯、溴或碘原子取代的上文提到的 C_{1-4} 烷基基团中的任一者,优选上文提到的 C_{1-2} 烷基基团中的任一者(例如,氟甲基、二氟甲基、二氟氯甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基和三氯甲基基团)。

[0160] 有用的“卤代(C_{1-4} 烷氧基)”基团包括被一个或多个氟、氯、溴或碘原子取代的上文提到的 C_{1-4} 烷氧基基团中的任一者,优选上文提到的 C_{1-2} 烷氧基基团中的任一者(例如,氟甲氧基、二氟甲氧基、二氟氯甲氧基、三氟甲氧基、五氟乙氧基、1,1-二氟乙氧基、2,2-二氟乙氧基、2,2,2-三氟乙氧基、3,3,3-三氟丙氧基、4,4,4-三氟丁氧基和三氯甲氧基基团)。

[0161] 如本文所用,术语“环烷基”涵盖饱和碳环基团,并且除非另有说明,否则环烷基基团通常具有3至6个碳原子。环烷基基团的示例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚

基。例如是环丙基、环戊基和环己基。在另一个实施方案中，环烷基基团为 C_{3-10} 环烷基。

[0162] 如本文所用，当在取代基的定义中使用术语“烷基环烷基”是指通过亚烷基基团（诸如 C_{1-4} 亚烷基）与其所取代的核心结构连接的如上文所定义的环烷基基团。例如，环戊基乙基取代基是由通过亚乙基基团与其所取代的核心结构连接的环戊基基团组成的取代基。

[0163] 如本文所用，术语“杂环基”或“杂环基团”通常涵盖单环或多环、非芳族、饱和或不饱和 C_{2-10} 碳环，诸如5元至10元基团，其中一个或多个，例如1、2、3或4个碳原子（例如，1或2个碳原子）被选自N、O和S的杂原子替代。在一个实施方案中，杂环基为 C_{3-7} 杂环基，即具有3-7个碳原子和至少一个杂原子的杂环。在另一个实施方案中，杂环基为（5元至10元） $-C_{2-9}$ 杂环基，即具有5至10个成员的杂环，其中2-9个成员为碳。在另一个实施方案中，杂原子为N。在另一个实施方案中，杂原子为O。

[0164] 在另一个实施方案中，杂环基基团是饱和的。杂环基团可以是单个环或两个或更多个稠环，其中至少一个环含有杂原子。当杂环基基团携带一个或多个取代基时，取代基可以相同或不同。

[0165] 所述任选取代的杂环基通常是未取代的或被1、2或3个可以相同或不同的取代基取代。杂环基团的示例包括哌啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、吡唑啉基、吡唑烷基、奎宁环基、四唑基、苯并二氢吡喃基、异苯并二氢吡喃基、咪唑烷基、环氧乙烷基、氮丙啶基、4,5-二氢-噁唑基和3-氮杂-四氢呋喃基。所述取代基例如选自卤素原子（例如，氟或氯原子）、羟基基团、烷氧基羰基基团（其中烷基部分具有1至4个碳原子）、羟基羰基基团、氨基甲酰基基团、硝基基团、氰基基团、任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基基团、任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基基团和 C_{1-4} 羟基烷基基团。

[0166] 如本文所用，当在取代基的定义中使用术语“烷基杂环基”是指通过亚烷基基团与其所取代的核心结构连接的如上文所定义的杂环基基团。在一个实施方案中，烷基杂环基为 $-C_{1-4}$ 烷基-（5元至10元） $-C_{2-9}$ 杂环基。

[0167] 如本文所用，术语“芳基”通常表示 C_{6-10} 单环或多环芳基基团，诸如苯基和萘基。在另一个实施方案中，芳基为苯基。所述任选取代的芳基基团通常是未取代的或被1、2或3个可以相同或不同的取代基取代。所述取代基例如选自卤素原子（例如，氟或氯原子）、羟基基团、烷氧基羰基基团（其中烷基部分具有1至4个碳原子）、羟基羰基基团、氨基甲酰基基团、硝基基团、氰基基团、任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基基团、任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基基团和 C_{1-4} 羟基烷基基团。当芳基基团携带2个或更多个取代基时，取代基可以相同或不同。除非另有说明，否则芳基基团上的取代基自身通常是未取代的。

[0168] 如本文所用，当在取代基的定义中使用术语“烷基芳基”是指通过亚烷基基团（诸如 C_{1-4} 亚烷基）与其所取代的核心结构连接的如上文所定义的芳基基团。

[0169] 如本文所用，术语“杂芳基”通常表示5元至10元环体系，其包含至少一个杂芳族环并且含有至少一个选自O、S和N的杂原子，通常为1、2、3或4个杂原子。

[0170] 杂芳基基团可包含单个环或两个或更多个稠环，其中至少一个环含有杂原子。所述任选取代的杂芳基基团通常是未取代的或被1、2或3个可以相同或不同的取代基取代。所述取代基例如选自卤素原子（例如，氟、氯或溴原子）、烷氧基羰基基团（其中烷基部分具有1

至4个碳原子)、氨基甲酰基基团、硝基基团、羟基基团、任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷基基团和任选地被一个或多个卤素原子取代的 C_{1-4} 烷氧基基团。当杂芳基基团携带2个或更多个取代基时,取代基可以相同或不同。除非另有说明,否则杂芳基基团上的取代基自身通常是未取代的。

[0171] 杂芳基基团的示例包括吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、呋喃基、四唑基、苯并呋喃基、噁二唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并噁唑基、咪唑基、苯并咪唑基、噻唑基、噻二唑基、噻吩基、吡咯基、吡啶基、苯并噻唑基、吡啶基、吡啶基、嘌呤基、喹啉基、异喹啉基、酞嗪基、萘啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噌啉基、三唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、异吡啶基、咪唑烷基、蝶啶基、噻蒎基、吡啶基、2H-吡啶并[3,4-d]嘧啶基、1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶基、噻吩并[2,3-d]嘧啶基和各种吡咯并吡啶基基团。

[0172] 在另一个实施方案中,杂芳基为(5元至10元)- C_{2-9} 杂芳基。在另一个实施方案中,杂芳基任选地被1、2或3个独立地选自以下项组成的组的基团取代:卤素;羟基;-CN;-ORb;-SRb;

[0173] $-N(Rb)_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任取代的 C_{6-10} 芳基;任取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合。

[0174] 提及任取代的杂芳基基团或在本公开内的其余部分旨在涵盖当他们包含N原子时可由这些基团获得的N-氧化物。

[0175] 如本文所用,当在取代基的定义中使用术语“烷基杂芳基”是指通过亚烷基基团与其所取代的核心结构连接的如上文所定义的杂芳基基团。在另一个实施方案中,烷基杂芳基为 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基。

[0176] 如本文所用,当在取代基的定义中使用术语“烯基杂芳基”是指通过亚烯基基团与其所取代的核心结构连接的如上文所定义的杂芳基基团。在另一个实施方案中,烯基杂芳基为 $-C_{2-4}$ 烯基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基。数字或一系列数字之前的术语“不超过”被理解为包括与术语“不超过”相邻的数字以及可以在逻辑上被包括的所有在前数字或整数,如从上下文中清楚的。当“不超过”存在于一系列数字或范围之前时,应当理解,“不超过”可以修饰该系列或范围中的每个数字。

[0177] 数字或一系列数字之前的术语“至少”被理解为包括与术语“至少”相邻的数字以及可以在逻辑上被包括的所有后续数字或整数,如从上下文中清楚的。当“至少”存在于一系列数字或范围之前时,应当理解,“至少”可以修饰该系列或范围中的每个数字。

[0178] 术语“药学上可接受的”是指生理上可耐受并且当施用于人或动物时通常不产生过敏反应或类似的不利反应(诸如胃病、头晕等)的组合物和分子实体。例如,术语“药学上可接受的”意指其被州或联邦政府的管理机构批准或包括在美国药典或其他公认的药典中,以供动物,并且更具体地在人类中使用。

[0179] 术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”是指以有效改善病状、症状或与病状相关的参数或预防病状进展到统计学显著程度或本领域技术人员可检测的程度的量、方式或模式施用疗法。有效量、方式或模式可根据受试者而变化并且可针对患者定制。

[0180] 所谓“有效”量或“治疗有效量”的药物或药理学活性剂是指无毒但足以提供期望效果的药物或药剂的量。“有效”的量将因受试者而异,取决于个体的年龄和一般状况、一种

或多种具体活性剂等。因此,不能总是可以指定准确的“有效量”。然而,任何个体情况下的适当“有效”量可由本领域普通技术人员使用常规实验确定。

[0181] 术语“预防(prevention)”或“预防(prevent)”是指降低获得或发展给定疾病或病症的风险,或降低或抑制疾病或病症的复发。

[0182] 如本文结合所测量的量所用,术语“约”是指该测量的量的正常变化,如进行测量和运用与测量目标和测量设备的精度相称的护理水平的技术人员所预期。通常,术语“约”包括所叙述的数字 $\pm 10\%$ 。因此,“约10”意指9至11。

[0183] 如本文所用,术语“任选取代的”是指可以是未取代或取代的基团。

[0184] 如本文所用,术语“患者”是指人类。在一些实施方案中,患者是成人。在一些实施方案中,患者是老年患者。在一些实施方案中,患者是儿童。在一些实施方案中,患者是婴儿。在一些实施方案中,患者是学步儿童。在一些实施方案中,患者是青春期前儿童。在一些实施方案中,患者是青少年。

[0185] 如本文所用,术语“儿童”是介于出生和青春期之间的人类。

[0186] 术语“青春期”是身体变化的过程,通过该过程,儿童身体成熟为能够有性繁殖的成年身体。平均而言,女孩在10至11岁左右开始青春期,在15至17岁左右结束青春期;男孩在11至12岁左右开始青春期,在16至17岁左右结束青春期。

[0187] 如本文所用,术语“婴儿”是“婴孩”的同义词,是人类非常年幼的后代。术语“婴儿”通常适用于一岁以下的幼儿。

[0188] 如本文所用,术语“学步儿童”是指12至36个月大的儿童。

[0189] 如本文所用,术语“青春期前儿童”是指10至13岁的人。

[0190] 如本文所用,术语“青少年”是指年龄介于10岁至19岁之间的人。

[0191] 术语“溶剂化物”意指本公开的活性化合物的任何形式,其具有通过非共价键附接到其上的另一分子(例如,极性溶剂,诸如水或乙醇、环糊精或树枝状大分子)。溶剂化的方法是本领域已知的。

[0192] 本公开还提供本公开化合物的盐。非限制性示例是硫酸盐;氢卤化物盐;磷酸盐;低级烷烃磺酸盐;芳基磺酸盐; C_{1-20} 脂族一元酸、二元酸或三元酸的盐,其可含有一个或多个双键、芳基核或其他官能团,诸如羟基、氨基或酮基;芳族酸的盐,其中芳族核可以或可以不被诸如羟基、低级烷氧基、氨基、单或二低级烷基氨基磺酰胺基的基团取代。还包括在本公开范围内的是叔氮原子与低级烷基卤化物或硫酸盐的季盐,以及叔氮原子的氧化衍生物,诸如N-氧化物。在制备剂量制剂时,本领域技术人员将选择药学上可接受的盐。

[0193] 可通过现有技术中已知的方法制备溶剂化物和盐。注意,非药学上可接受的溶剂化物也落入本公开的范围,因为它们可用于制备药学上可接受的盐和溶剂化物。

[0194] 本公开化合物还寻求包括仅在存在一个或多个同位素富集原子的情况下不同的化合物。例如,除了氢被氘或氚替代,或碳被富含 ^{11}C 、 ^{13}C 或 ^{14}C 的碳替代,或氮被富含 ^{15}N 的氮替代之外,具有本发明结构的化合物在本公开的范围。

[0195] 本文公开的一些化合物可含有一个或多个不对称中心,并且因此可产生对映体、非对映体和其他立体异构形式,诸如差向异构体。本公开旨在涵盖所有此类可能形式,以及它们的外消旋和拆分形式以及它们的混合物的用途。鉴于本公开,可根据本领域普通技术人员已知的方法分离单独的对映体。当本文所述的化合物含有烯属双键或其他几何不对称

中心时,并且除非另有说明,否则它们旨在包括E和Z几何异构体。所有互变异构体也旨在被本公开涵盖。

[0196] 如本文所用,术语“立体异构体”是仅在其原子的空间取向上不同的单个分子的所有异构体的通用术语。其包括对映体和彼此不是镜像的具有多于一个手性中心的化合物的异构体(非对映体)。

[0197] 术语“手性中心”是指附接四个不同基团的碳原子。

[0198] 术语“差向异构体”是指仅在存在于相应分子实体中的两个或更多个四面体立体异构源中心中的一个处具有相反构型的非对映体。

[0199] 术语“立体异构源中心”是带有基团的原子,使得任何两个基团的互换产生立体异构体。

[0200] 术语“对映体”和“对映体的”是指不能叠加在其镜像上并因此具有光学活性的分子,其中对映体在一个方向上旋转偏振光的平面,并且其镜像化合物在相反方向上旋转偏振光的平面。

[0201] 术语“外消旋”是指等份的对映体的混合物,并且该混合物是光学非活性的。

[0202] 术语“拆分”是指分子的两种对映体形式中的一者的分离或浓缩或耗尽。

[0203] 术语“一(a/an)”是指一个或多个。

[0204] 用于制备本公开化合物的一些反应涉及采用氨基保护基团。如本文所用,“胺保护基团”或“氨基保护基团”是指在分子的其他官能团或部分上进行反应时阻断(即,保护)胺官能团的基团。本领域技术人员将熟悉胺保护基团的选择、附接和裂解,并且将理解许多不同的保护基团是本领域已知的,一个保护基团或另一个保护基团的适合性取决于计划的特定合成方案。关于受试者的论文可供咨询,诸如Wuts, P.G.M.&Greene, T.W., *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 第4版(J.Wiley&Sons, 2007), 其全文以引用方式并入本文。合适的胺保护基团包括氨基甲酸甲酯、叔丁氧基羰基(氨基甲酸叔丁酯; BOC)、氨基甲酸9-苄基甲酯、氨基甲酸苄酯、氨基甲酸2-(三甲基甲硅烷基)乙酯、三氟乙酰胺、苄胺、烯丙基胺、三苯甲基胺、三氯乙酰基、三氟乙酰基、对甲苯磺酰基和氨基甲酸烯丙酯。在另一个实施方案中,受保护的氨基基团可以是邻苯二甲酰亚胺保护的氨基基团(NPhth)。

[0205] 如本文所用,术语“酶替代疗法”或“ERT”是指向有需要的患者施用外源产生的天然或重组酶或其类似物。例如,在溶酶体贮积病的情况下,由于负责代谢底物的酶的缺乏或缺陷,或由于适当酶功能所需的酶活化剂的缺乏,患者在溶酶体中积累有害水平的底物(即,贮积的材料)。向患者提供酶替代疗法以降低受影响组织中积累的底物的水平(即,减积)。用于治疗溶酶体贮积病的酶替代疗法是本领域已知的。根据本公开的组合疗法,溶酶体酶(例如半乳糖脑苷脂酶)可用于酶替代疗法以降低患有溶酶体贮积病诸如克腊比氏病的患者中相应底物(例如半乳糖脑苷脂)的水平。

[0206] 如本文所用,术语“底物还原疗法”或“SRT”是用于治疗某些代谢紊乱(例如溶酶体贮积病症)的治疗方法,其中底物(例如,糖脂)积聚不是通过置换缺陷酶而是通过降低底物水平以更好地平衡缺陷酶的残余活性来抵消。参见例如, Coutinho 等人, *Int.J.Mol.Sci.* 17:1065 (2016)。在溶酶体贮积病和其他疾病的治疗中,底物还原疗法和酶替代疗法(参见上文)可具有独特的,独立的和可能互补的作用机制。

[0207] SRT的一般原理是向患者施用底物还原剂以部分抑制底物的生物合成,该底物在不存在特异性溶酶体酶的情况下积累。如本文所用,术语“底物还原剂”是减少溶酶体内需要分解代谢的底物分子数量的小分子,因此有助于平衡合成速率与受损的分解代谢速率。底物还原剂是本领域已知的。

[0208] 如本文所用,当在本公开的组合法中向受试者施用,酶的“有效量”是足以改善溶酶体贮积病的临床病程的量,其中通过技术人员熟知的多种限定参数中的任一种来测量临床改善。

[0209] 如本文所用,术语“小分子伴侣”是指除本公开化合物之外的化合物,其能够变构地或竞争性地结合突变的酶,例如 β -半乳糖苷酶,从而使酶稳定以抵抗降解。在一些实施方案中,小分子伴侣促进酶适当折叠并且使酶转运至其作用位点。用于治疗溶酶体贮积病的小分子伴侣是本领域已知的。参见例如,US 2016/0207933 A1和WO 2011/049737 A1。

[0210] α -突触核蛋白病是以神经元、神经纤维或神经胶质细胞中 α -突触核蛋白的聚集体的异常积累为特征的神经变性疾病。在葡糖脑苷脂酶基因的突变和更普遍的多因素病症(包括帕金森氏病和其他突触核蛋白病)的发展之间存在众所周知的临床相关性。参见Siebert, M.等人,Brain 137:1304-1322 (2014)。根据Siebert等人,在突触核蛋白病诸如帕金森氏病和路易体痴呆中,葡糖脑苷脂酶活性(野生型和突变型)和 α -突触核蛋白之间存在相互关系。这种相互关系表明,针对增加葡糖脑苷脂酶活性或减少葡糖脑苷脂储存的高雪氏症(Gaucher's disease)的疗法可证明是调节 α -突触核蛋白的蛋白稳态及其随后的聚集和寡聚化的策略。

[0211] 本公开化合物的合成

[0212] 本公开化合物可使用本领域技术人员根据本公开内容已知的方法或通过以下方案中所示的例示性方法来制备。在下文阐述的工作实施例中描述和说明另外的合成方法。

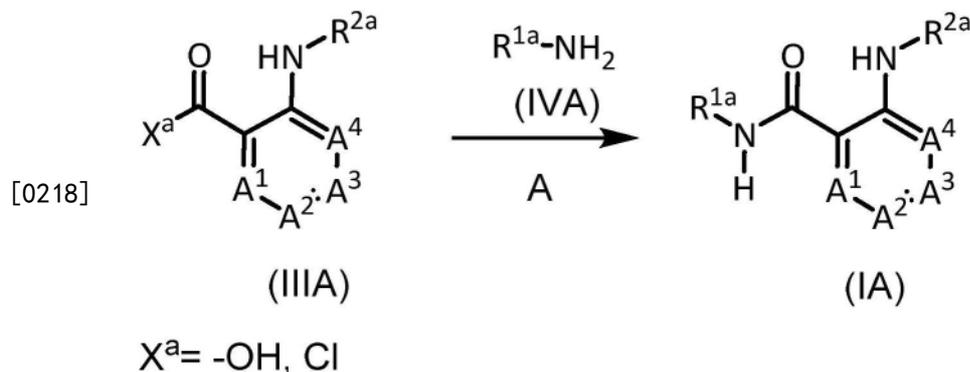
[0213] 方案1、2、3、11和12示出获得式(IA)化合物的例示性合成途径,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 可以是不同组合的氮原子。

[0214] 方案4示出获得式(IB)化合物的合成途径,其中 $B^1=B^2=B^3=N$ 。这些化合物具有式(IVB)。

[0215] 方案5和方案8-方案10示出获得式(IB)化合物的例示性合成途径,其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的仅一者可以是氮原子。这些化合物分别具有式(VB)、(XVII B)、(XXB)和(XXIII B)。

[0216] 方案6和方案7示出获得式(IIIB)的反向酰胺化合物的例示性合成途径,其中 B^1 、 B^2 和 B^3 如针对式(IB)所定义。

[0217] 方案1



[0219] R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 如上文针对式 (IA) 所定义。

[0220] 反应A

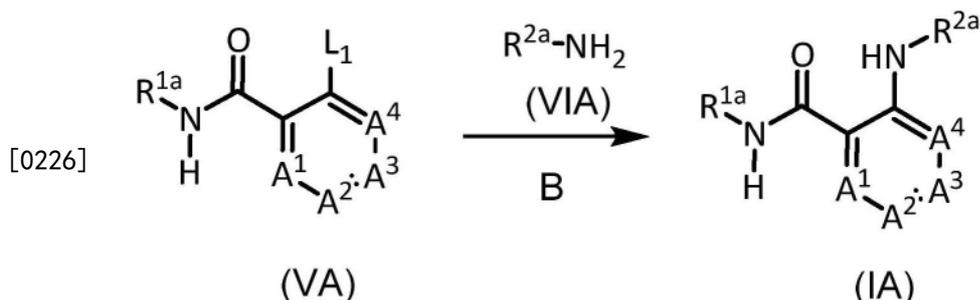
[0221] 在根据本公开的方法中,式 (IIIA) 化合物(其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 如上文所定义)可遵循标准条件与式 (IVA) 的胺化合物反应,得到根据本公开的式 (IA) 化合物,如上文方案(方案1)的反应A中所示。

[0222] 式 (IIIA) 化合物的羧酸或酰氯随后通过与式 (IVA) 化合物反应而转化为取代的酰胺基团,得到根据本发明的式 (IA) 化合物,如方案1中所示。

[0223] 反应A在标准酰胺偶联条件下,例如在存在合适的偶联剂(例如,1,1'-羰基二咪唑、N,N'-环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(或其盐酸盐)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(即0-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、苯并三唑-1-基氧基三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、丙基膦酸酐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟碳酸盐、1-环己基碳二亚胺-3-丙基氧基甲基聚苯乙烯、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟硼酸盐)的情况下,任选地在存在合适的碱(例如,氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、二异丙基乙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂(或它们的变体))和适当溶剂(例如,四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯,二噁烷或三乙胺)的情况下进行。此类反应可以在存在另外的添加剂(诸如1-羟基苯并三唑水合物)的情况下进行。

[0224] 将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, New York, 1999)。

[0225] 方案2



[0227] R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 如上文针对式 (IA) 所定义。

[0228] 反应B

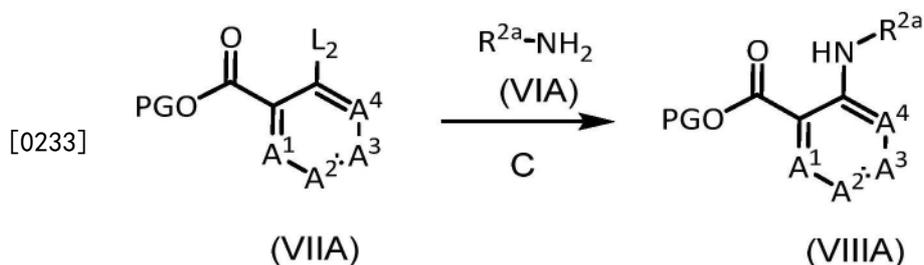
[0229] 在根据本公开的另一种方法中,式 (VA) 化合物,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 如上文所定义,并且 L^1 为离去基团,诸如卤素、三氟甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基基团,其可遵循标准条件而转化成-NHR^{2a}基团,得到根据本公开的 (IA),如上文方案(方案2)的反应B中所示。

[0230] 式 (VA) 化合物的离去基团通过与胺 (VIA) 反应而转化为对应的胺基团,得到根据

本公开的式 (IA) 化合物,如上文方案(方案2)的反应B中所示。反应B在标准亲核取代条件下,例如在存在合适的碱(例如,N,N-二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺、吡啶、氯化铵、氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、乙酸钠或亚硝酸钠)和适当的溶剂(例如,乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃、苯、乙醚、甲苯、二甲基甲酰胺、水、乙醇或它们的混合物)的情况下进行。此类反应可以在另外的步骤中使用碱或酸,诸如乙酸、氯化氢或氢氧化钠。

[0231] 将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,New York,1999)。

[0232] 方案3



[0234] R^{1a} 、 R^{2a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 如上文针对式 (IA) 所定义。

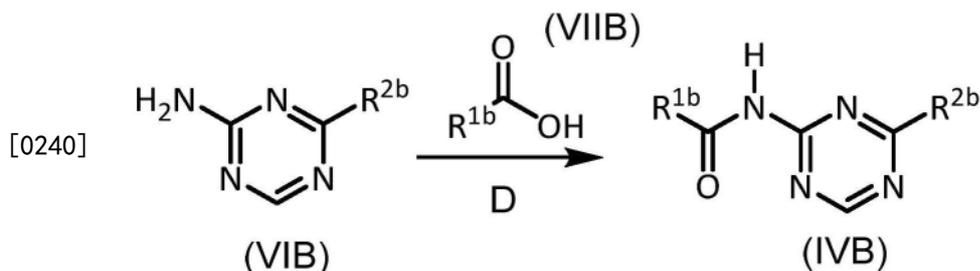
[0235] 反应C

[0236] 在根据本公开的另一种方法中,式 (VIIA) 化合物,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 如上文所定义,PG为保护基团,并且 L^2 为离去基团,诸如卤素、三氟甲磺酸酯基、甲苯磺酸酯基或甲磺酸酯基基团,其可通过遵循标准条件与式 (VIA) 的胺化合物反应而转化成 $-NHR^{2a}$ 基团,得到根据本公开的 (VIII A),如上文方案(方案2)的反应C中所示。

[0237] 式 (VIIA) 化合物的离去基团通过与胺 (VIA) 反应而转化为对应的胺基团,得到根据本公开的式 (VIII A) 化合物,如上文方案(方案3)的反应C中所示。反应C在标准亲核取代条件下,例如在存在合适的碱(例如,N,N-二异丙基乙胺、4-二甲基氨基吡啶、2,6-二甲基吡啶、三乙胺、吡啶、氯化铵、氢化钠、碳酸钾、碳酸钠、碳酸氢钠、氢氧化钠、乙酸钠或亚硝酸钠)和适当的溶剂(例如,乙腈、二氯甲烷、四氢呋喃、苯、乙醚、甲苯、二甲基甲酰胺、水、乙醇或它们的混合物)的情况下进行。此类反应可以在另外的步骤中使用碱或酸,诸如乙酸、氯化氢或氢氧化钠。

[0238] 将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,New York,1999)。

[0239] 方案4



[0241] R^{1b} 和 R^{2b} 如上文针对式(IB)所定义。

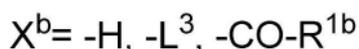
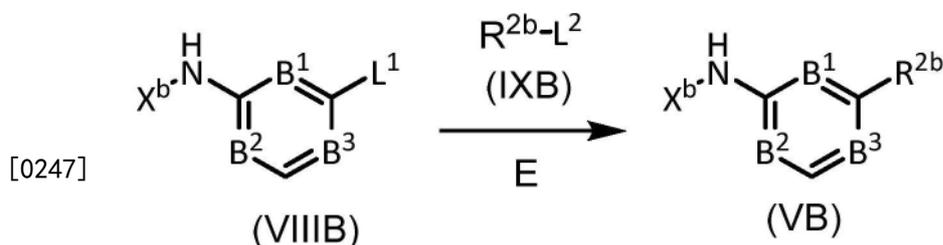
[0242] 反应D

[0243] 式(VIIB)化合物的羧酸或酰氯转化为取代的酰胺基团,得到根据本发明的式(IVB)化合物,如方案4中所示。

[0244] 反应D在标准酰胺偶联条件下,例如在存在合适的偶联剂(例如,1,1'-羰基二咪唑、N,N'-环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(或其盐酸盐)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(即O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、苯并三唑-1-基氧基三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、丙基膦酸酐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟碳酸盐、1-环己基碳二亚胺-3-丙基氧基甲基聚苯乙烯、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟硼酸盐)的情况下,任选地在存在合适的碱(例如,氢化钠、碳酸氢钠、碳酸钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、二异丙基乙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂(或它们的变体))和适当溶剂(例如,N-甲基-2-吡咯烷酮、四氢呋喃、吡啶、甲苯、乙醇、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯,二噁烷或三甲胺,或它们的混合物)的情况下进行。此类反应可以在存在另外的添加剂(诸如1-羟基苯并三唑水合物)的情况下进行。

[0245] 将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,New York,1999)。

[0246] 方案5



[0248] R^{1b} 、 R^{2b} 、 B^1 、 B^2 和 B^3 如上文针对式(IB)所定义,前提条件是 B^1 、 B^2 和 B^3 中的一者为N。

[0249] 反应E

[0250] 在根据本公开的另一种方法中,式(VIIIB)化合物(其中 B^1 、 B^2 和 B^3 如上文所定义并且 L^1 表示合适的离去基团,诸如碘、溴、氯或磺酸酯基团(例如,-OS(O)₂CF₃、-OS(O)₂CH₃或-OS

(O)₂PhMe))与式(IXB)化合物反应,得到根据本公开的(VB),如上文方案(方案5)的反应E中所示。

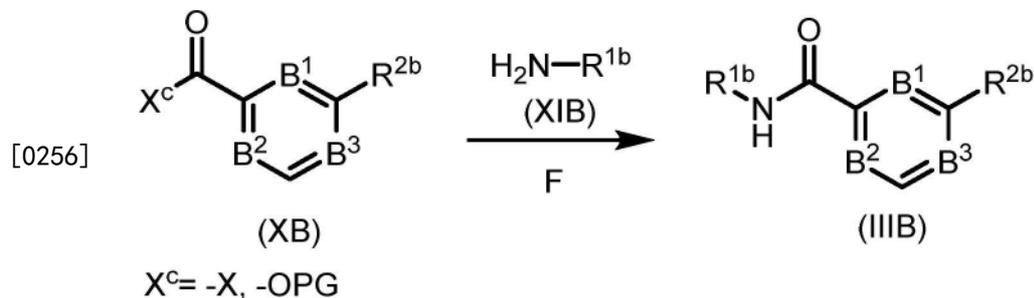
[0251] 反应E在标准偶联条件下通过使化合物(VIIIB)与下式的化合物(IXB)反应来进行:

[0252] L^2-R^{2b}

[0253] 其中 R^{2b} 如上文所定义,并且 L^2 表示合适的基团,诸如卤素、碱金属基团(例如锂)、格氏试剂(Grignand reagent)(例如 MgX)、 $-B(OH)_2$ 、 $-B(OR)_2$ 或 $-Sn(R)_3$,其中每个R独立地表示烷基基团,或在 $-B(OR)_2$ 的情况下,相应的R基团可连接在一起以形成4元至6元环状基团。该反应可例如在存在合适的催化剂体系,例如金属(或其盐或络合物)(诸如Pd、Cu、Pd/C、 $PdCl_2$ 、 $Pd(OAc)_2$ 、 $Pd(Ph_3P)_4$ 、 $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (即四三苯基膦钯)、 $Pd_2(dba)_3$ 或 $NiCl_2$)和配体(诸如 $t-Bu_3P$ 、 $(C_6H_{11})_3P$ 、 Ph_3P 、 $AsPh_3$ 、 $P(o-Tol)_3$ 、1,2-双(二苯基膦)乙烷、2,2'-双(二叔丁基膦)-1,1'-联苯、xantphos或它们的混合物)的情况下与合适的碱(诸如碳酸钠、磷酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、氟化铯、三乙胺、二异丙基乙胺、叔丁醇钠或叔丁醇钾(或它们的混合物))一起在合适的溶剂(诸如二噁烷、甲苯、乙醇、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、水、二甲亚砷、乙腈、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃或它们的混合物)中进行。该反应也可例如在室温处或以上进行。替代性反应条件包括微波辐射条件。

[0254] 可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,New York,1999)。

[0255] 方案6



[0257] R^{1b} 、 R^{2b} 、 B^1 、 B^2 和 B^3 如上文针对式(IIIB)所定义,X为卤素并且PG为保护基团。

[0258] 反应F

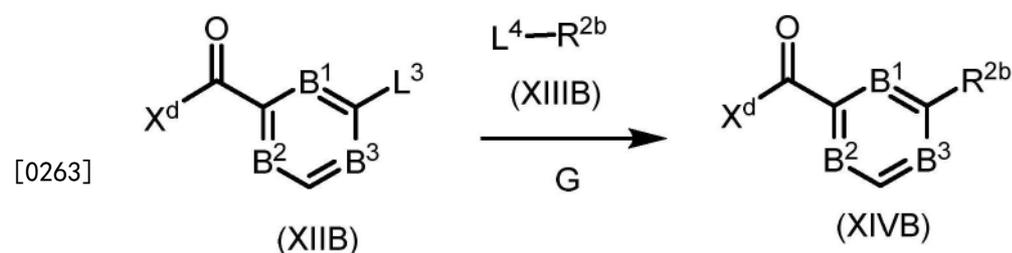
[0259] 在根据本公开的另一种方法中,式(XB)化合物(其中 B^1 、 B^2 和 B^3 如上文所定义,并且 X^c 表示卤素或基团-OPG,其中PG为保护基团)与式(XIB)化合物反应,得到根据本公开的式(IIIB)化合物,如上文方案(方案6)的反应F中所示。

[0260] 化合物(XB)的羧酸或酰氯随后转化为取代的酰胺基团,得到根据本发明的式(IIIB)化合物,如方案6中所示。反应F在标准酰胺偶联条件下,例如在存在合适的偶联剂(例如,1,1'-羰基二咪唑、N,N'-环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(或其盐酸盐)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(即O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、苯并三唑-1-基氧基三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、丙基膦酸酐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓

四氟碳酸盐、1-环己基碳二亚胺-3-丙基氧基甲基聚苯乙烯、0-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、0-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟硼酸盐)的情况下,任选地在存在合适的碱(例如,氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、二异丙基乙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂或它们的变体)和适当溶剂(例如,四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯,二噁烷或三乙胺)的情况下进行。此类反应可以在存在另外的添加剂(诸如1-羟基苯并三唑水合物)的情况下进行。

[0261] 将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,New York,1999)。

[0262] 方案7



[0264] R^{1b} 、 R^{2b} 、 B^1 、 B^2 和 B^3 如上文针对式(IB)所定义,前提条件是 B^1 、 B^2 和 B^3 中的一者为N。

[0265] 反应G

[0266] 在根据本公开的另一种方法中,式(XIIB)化合物(其中 L^3 表示合适的离去基团, X^d 可以是 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH-R}^{1b}$ 或 $-\text{OPG}$,其中PG为保护基团,并且 R^{1b} 、 B^1 、 B^2 和 B^3 中的每一者如上文所定义)与式(XIII B)化合物(其中 L^4 为适用于偶联反应的基团并且 R^{2b} 如上文所定义)反应,得到式(XIV B)化合物,如上文方案(方案7)的反应G中所示。

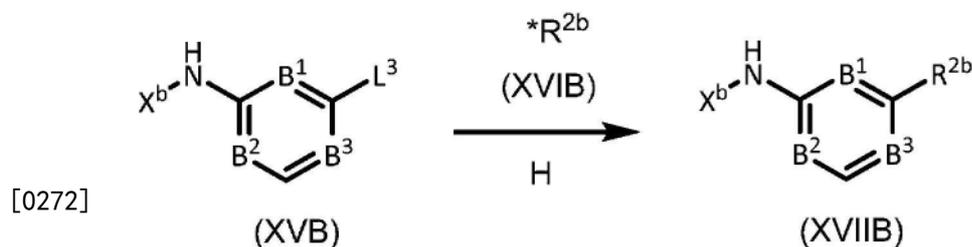
[0267] 反应G在标准偶联条件下通过使化合物(XIIB)与下式的化合物(XIII B)反应来进行:

[0268] $\text{L}^4\text{-R}^{2b}$

[0269] 其中 R^{2b} 如上文所定义,并且 L^4 表示合适的基团,诸如卤素、碱金属基团(例如锂)、格氏试剂(例如 MgX)、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{B}(\text{OR})_2$ 或 $-\text{Sn}(\text{R})_3$,或它们中任一者的前体,其中每个R独立地表示烷基基团,或在 $-\text{B}(\text{OR})_2$ 的情况下,相应的R基团可连接在一起以形成4元至6元环状基团。该反应可例如在存在合适的催化剂体系,例如金属(或其盐或络合物)(诸如Pd、Cu、Pd/C、 PdCl_2 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ 、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (即四三苯基膦钯)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 或 NiCl_2)和配体(诸如 $t\text{-Bu}_3\text{P}$ 、 $(\text{C}_6\text{H}_{11})_3\text{P}$ 、 Ph_3P 、 AsPh_3 、 $\text{P}(\text{o-Tol})_3$ 、1,2-双(二苯基膦基)乙烷、2,2'-双(二叔丁基膦基)-1,1'-联苯、xantphos或它们的混合物)的情况下与合适的碱(诸如碳酸钠、磷酸钾、碳酸铯、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钾、氟化铯、三乙胺、二异丙基乙胺、叔丁醇钠或叔丁醇钾(或它们的混合物))一起在合适的溶剂(诸如二噁烷、甲苯、乙醇、二甲基甲酰胺、乙二醇二甲醚、水、二甲亚砜、乙腈、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃或它们的混合物)中进行。该反应也可例如在室温处或以上进行。替代性反应条件包括微波辐射条件。

[0270] 可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,New York,1999)。

[0271] 方案8



$\text{X}^b = -\text{H}, -\text{PG}, -\text{CO}-\text{R}^{1b}$

$*\text{R}^{2b} = \text{含有反应性NH的R}^{2b}$

[0273] $\text{R}^{1b}, \text{R}^{2b}, \text{B}^1, \text{B}^2$ 和 B^3 如上文针对式(1B)所定义,前提条件是 B^1, B^2 和 B^3 中的一者为N。

[0274] 反应H

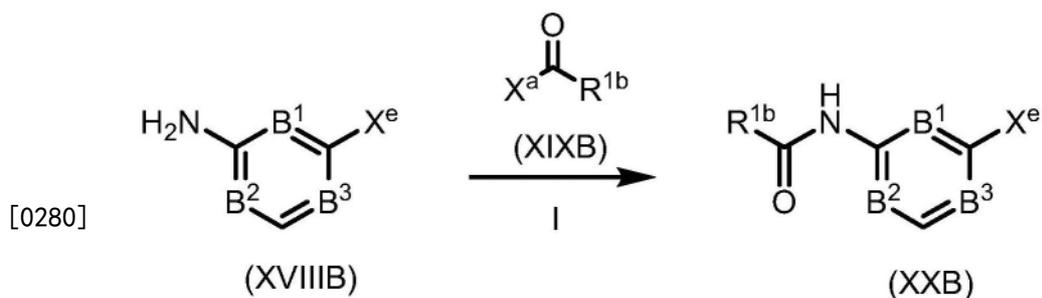
[0275] 在根据本公开的另一种方法中,式(XVB)化合物(其中 X^b 可以是 $-\text{H}, -\text{CO}-\text{R}^{1b}, -\text{PG}$,其中PG为保护基团,并且 L^3 为离去基团,并且 $\text{R}^{1b}, \text{B}^1, \text{B}^2$ 和 B^3 中的每一者如上文所定义)与式(XVIB)化合物(其中 $*\text{R}^{2b}$ 为含有适用于该反应的NH的 R^{2b} 前体)反应,得到式(XVIIIB)化合物,如上文方案(方案8)的反应H中所示。

[0276] 反应H用于通过使式(XVB)化合物与式(XVIB)化合物反应来制备式(XVIIIB)化合物,其中 L^3 表示离去基团,诸如碘、溴、氯或磺酸酯基团(例如 $-\text{OS}(0)2\text{CF}_3-\text{OS}(0)2\text{CH}_3$ 或 $-\text{OS}(0)2\text{PhMe}$)。所述反应可在标准条件下,在存在合适的碱(诸如吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、氢氧化钠或它们的混合物)和适当的溶剂(诸如吡啶、二氯甲烷、氯仿、四氢呋喃、二甲基甲酰胺、二甲亚砜、水或它们的混合物)的情况下,并且例如在约室温处或以上,或在微波辐射反应条件下进行。

[0277] 该反应还可在存在适当的金属催化剂(或它们的盐或络合物)(诸如Cu、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 、CuI(或CuI/二胺络合物)三(三苯基膦)溴化铜、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 、三(二亚苺基丙酮)二钯(0)($\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)或 NiCl_2)的情况下,以及任选地在存在添加剂(诸如 Ph_3P 、2,2'-双(二苯基膦基)-1,1'-联萘、xantphos、(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺、NaI)或适当的冠醚(诸如18-冠-6-苯)的情况下,在存在适当的碱(诸如氢氧化钠、三乙胺、吡啶、N,N'-二甲基乙二胺、咪唑、碳酸钠、碳酸钾、磷酸三钾、磷酸钾、碳酸铯、叔丁醇钠或叔丁醇钾(或它们的混合物,任选地在存在4A分子筛的情况下))的情况下,在合适的溶剂(例如,二氯甲烷、二噁烷、甲苯、乙醇、异丙醇、二甲基甲酰胺、乙二醇、乙二醇二甲醚、水、二甲亚砜、乙腈、二甲基乙酰胺、N-甲基吡咯烷酮、四氢呋喃)或它们的混合物中进行。该反应可在微波辐射反应条件下进行。

[0278] 反应混合物可在室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,New York,1999)。

[0279] 方案9



$\text{X}^e = -\text{NH-PG}, -\text{NO}_2$

$\text{X}^a = -\text{OH}, -\text{Cl}$

[0281] $\text{R}^{1b}, \text{B}^1, \text{B}^2$ 和 B^3 如上文针对式 (IB) 所定义, 前提条件是 B^1, B^2 和 B^3 中的一者为N。

[0282] 反应I

[0283] 在根据本公开的另一种方法中, 式 (XVIII B) 化合物 (其中 X^e 可以是 $-\text{NO}_2$ 或 $-\text{NH-PG}$, 其中PG为保护基团, 并且 B^1, B^2 和 B^3 中的每一者如上文所定义) 与式 (XIX B) 化合物 (其中 X^a 可以是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{Cl}$ 并且 R^{1b} 如上文所定义) 反应, 得到式 (XX B) 化合物, 如上文方案 (方案9) 的反应 I 中所示。

[0284] 当 X^e 为 $-\text{NO}_2$ 时, 硝基基团可在标准还原条件下还原为对应的伯胺, 并且用于进一步反应以获得式 (IB) 化合物。

[0285] 当 X^e 为 $-\text{NH-PG}$ 时, 受保护的伯胺可使用标准程序脱保护, 并且用于进一步反应以获得式 (IB) 化合物。

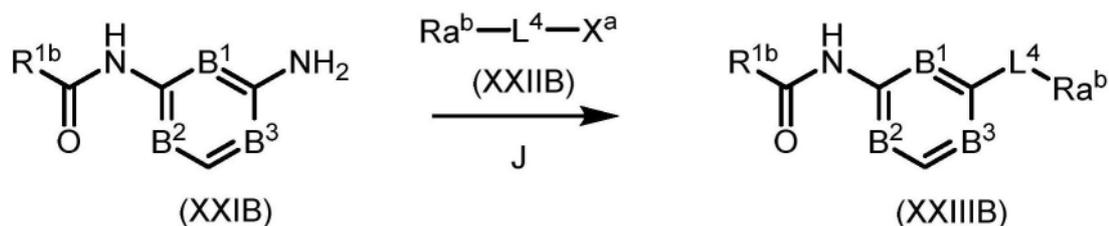
[0286] 式 (XVIII B) 化合物的胺通过与式 (XIX B) 化合物反应而转化为取代的酰胺基团, 得到根据本发明的式 (XX B) 化合物, 如方案9中所示。

[0287] 反应I在标准缩合条件下, 例如在存在合适的偶联剂 (例如, 1, 1'-羰基二咪唑、N, N'-环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺 (或其盐酸盐)、N, N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐 (即O-(1H-苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、苯并三唑-1-基氧基三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、丙基膦酸酐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1, 1, 3, 3-四甲基脲鎓四氟碳酸盐、1-环己基碳二亚胺-3-丙基氧基甲基聚苯乙烯、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、O-苯并三唑-1-基-N, N, N', N'-四甲基脲鎓六氟硼酸盐) 的情况下, 任选地在存在合适的碱 (例如, 氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、二异丙基乙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂 (或它们的变体)) 和适当溶剂 (例如, 四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯, 二噁烷或三乙胺) 的情况下进行。此类反应可以在存在另外的添加剂 (诸如1-羟基苯并三唑水合物) 的情况下进行。将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。

[0288] 另选地, 可以通过在合适的微波炉中施加微波辐射来进行该反应, 例如在 100°C 的温度处持续4h或在 85°C 处持续3h。

[0289] 可以在存在保护基团的情况下进行该反应, 并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的 (参见T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, New York, 1999)。

[0290] 方案10



[0291]

$$\text{L}^4 = \text{ClCO}-, \text{HOCO}-, \text{Cl-SO}_2-$$

$$\text{X}^a = -\text{OH}, -\text{Cl}$$
[0292] R^{1b} 、 Ra^b 、 B^1 、 B^2 和 B^3 如上文针对式 (IB) 所定义,前提条件是 B^1 、 B^2 和 B^3 中的一者为N。

[0293] 反应J

[0294] 在根据本公开的另一种方法中,式 (XXIB) 化合物(其中 X^a 可以是-OH或-Cl,并且 B^1 、 B^2 和 B^3 中的每一者如上文所定义)与式 (XXIIB) 化合物(其中 L^4 可以是ClCO-、HOCO-、Cl-SO₂-并且 Ra^b 如上文所定义)反应,得到式 (XXIIIB) 化合物,如上文方案(方案10)的反应J中所示。

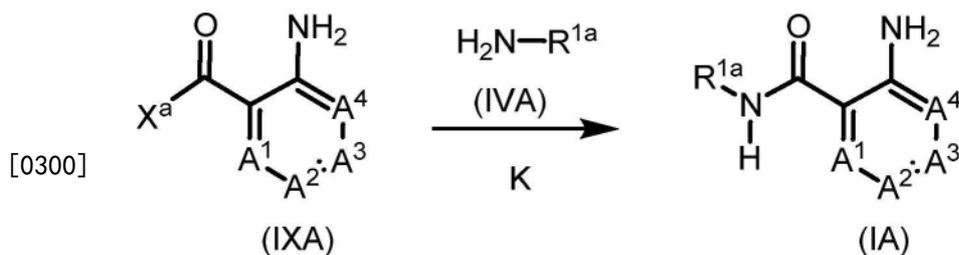
[0295] 式 (XXIB) 化合物的胺通过与式 (XXIIB) 化合物反应而例如转化为取代的酰胺或磺酰胺基团,得到根据本发明的式 (XXIIIB) 化合物,如方案10中所示。

[0296] 反应J在标准缩合条件下,例如在存在合适的偶联剂(例如,1,1'-羰基二咪唑、N,N'-环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(或其盐酸盐)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(即O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、苯并三唑-1-基氧基三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、丙基膦酸酐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟碳酸盐、1-环己基碳二亚胺-3-丙基氧基甲基聚苯乙烯、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟硼酸盐)的情况下,任选地在存在合适的碱(例如,氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、二异丙基乙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂(或它们的变体))和适当溶剂(例如,四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯,二噁烷或三乙胺)的情况下进行。此类反应可以在存在另外的添加剂(诸如1-羟基苯并三唑水合物)的情况下进行。将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。

[0297] 另选地,可以通过在合适的微波炉中施加微波辐射来进行该反应,例如在100°C的温度处持续4h或在85°C处持续3h。

[0298] 可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, New York, 1999)。

[0299] 方案11



[0301] R^{1a} 、 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 如上文针对式 (IA) 所定义。

[0302] 反应K

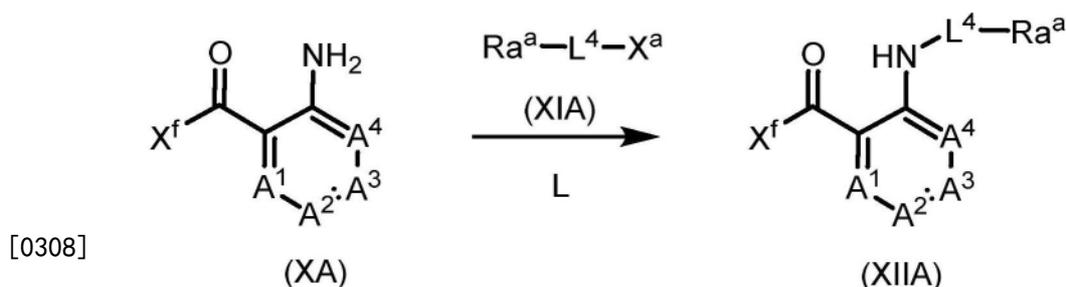
[0303] 在根据本公开的另一方法中,式 (IXA) 化合物(其中 X^a 可以是 $-\text{OH}$ 或 $-\text{Cl}$,并且 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 如上文所定义)可遵循标准条件与式 (IVA) 的胺化合物(其中 R^{1a} 如上文所定义)反应,得到根据本公开的式 (IA) 化合物,如上文方案(方案11)的反应K中所示。

[0304] 式 (IXA) 化合物的羧酸或酰氯通过与式 (IVA) 化合物反应而转化为取代的酰胺基团,得到根据本发明的式 (IA) 化合物,如方案11中所示。

[0305] 反应K在标准酰胺偶联条件下,例如在存在合适的偶联剂(例如,1,1'-羰基二咪唑、 N,N' -环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(或其盐酸盐)、 N,N' -二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(即O-(1H-苯并三唑-1-基)- $\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'$ -四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、苯并三唑-1-基氧基三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、丙基膦酸酐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟碳酸盐、1-环己基碳二亚胺-3-丙基氧基甲基聚苯乙烯、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)- $\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'$ -四甲基脲鎓六氟磷酸盐、O-苯并三唑-1-基- $\text{N},\text{N},\text{N}',\text{N}'$ -四甲基脲鎓六氟硼酸盐)的情况下,任选地在存在合适的碱(例如,氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、二异丙基乙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂(或它们的变体))和适当溶剂(例如,四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯,二噁烷或三乙胺)的情况下进行。此类反应可以在存在另外的添加剂(诸如1-羟基苯并三唑水合物)的情况下进行。

[0306] 将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene,“Protective Groups in Organic Synthesis”,第3版,New York,1999)。

[0307] 方案12



$X^f = -\text{OPG}, -\text{NH}-R^{1a}$

$X^a = -\text{OH}, -\text{Cl}$

$L^4 = \text{ClCO}-, \text{HOCO}-, \text{Cl-SO}_2-$

[0309] $R^{1a}, R^{2a}, A^1, A^2, A^3$ 和 A^4 如上文针对式(IA)所定义。

[0310] 反应L

[0311] 在根据本公开的另一种方法中,式(XA)化合物(其中 X^f 可以是 $-\text{NH}-R^{1a}$ 、 $-\text{OPG}$,其中PG为保护基团,并且 A^1, A^2, A^3 和 A^4 中的每一者如上文所定义)与式(XIIA)化合物(其中 L^4 可以是 $\text{ClCO}-, \text{HOCO}-, \text{Cl-SO}_2-$ 并且 Ra^a 如上文所定义)反应,得到式(XIIA)化合物,如上文方案(方案12)的反应L中所示。

[0312] 式(XA)化合物的胺通过与式(XIIA)化合物反应而转化为取代的酰胺基团,得到根据本发明的式(XIIA)化合物,如方案12中所示。

[0313] 反应L在标准缩合条件下,例如在存在合适的偶联剂(例如,1,1'-羰基二咪唑、N,N'-环己基碳二亚胺、1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺(或其盐酸盐)、N,N'-二琥珀酰亚胺基碳酸酯、苯并三唑-1-氧基三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(即O-(1H-苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐)、苯并三唑-1-基氧基三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、溴-三-吡咯烷基磷六氟磷酸盐、丙基膦酸酐、2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟碳酸盐、1-环己基碳二亚胺-3-丙基氧基甲基聚苯乙烯、O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐、O-苯并三唑-1-基-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟硼酸盐)的情况下,任选地在存在合适的碱(例如,氢氧化钠、碳酸氢钠、碳酸钾、吡啶、三乙胺、二甲基氨基吡啶、二异丙胺、二异丙基乙胺、氢氧化钠、叔丁醇钾和/或二异丙基氨基锂(或它们的变体))和适当溶剂(例如,四氢呋喃、吡啶、甲苯、二氯甲烷、氯仿、乙腈、二甲基甲酰胺、三氟甲基苯,二噁烷或三乙胺)的情况下进行。此类反应可以在存在另外的添加剂(诸如1-羟基苯并三唑水合物)的情况下进行。将反应混合物在低温或室温处搅拌或加热直到起始材料耗尽。

[0314] 另选地,可以通过在合适的微波炉中施加微波辐射来进行该反应,例如在100°C的温度处持续4h或在85°C处持续3h。

[0315] 可以在存在保护基团的情况下进行该反应,并且可以在该反应之后除去那些保护基团。合适的保护基团是本领域技术人员已知的(参见T.W.Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", 第3版, New York, 1999)。

[0316] 本公开化合物的用途

[0317] 本公开化合物(包括药学上可接受的盐或溶剂化物)在本发明方法中的实用性可在适当的体外或体内测定中证明。本公开化合物具有增加半乳糖脑苷脂酶的能力。因此,本

公开化合物可用于/施用于治疗 and/或预防患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状,例如溶酶体贮积病和 α -突触核蛋白病。在一个实施方案中,溶酶体贮积病是克腊比氏病。在另一个实施方案中, α -突触核蛋白病是帕金森氏病。在另一个实施方案中,与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状是选自以下项组成的组的疾病或病症:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症 (MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩 (MSA)。参见例如,Graziano A.C.E.等人,Journal of Neuroscience Research 94:1220-1230 (2016); Hill C.H.等人,Chem.Sci.6:3075-3086 (2015); 和 Hossain M.A.等人,Journal of Human Genetics 60:539-545 (2015)。

[0318] 在另一方面,本公开涉及一种治疗或预防有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状的方法,该方法包括向有需要的患者施用有效量的本公开化合物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0319] 在另一方面,本公开涉及一种治疗或预防有需要的患者的溶酶体贮积病 (诸如克腊比氏病) 的方法,该方法包括施用有效量的本公开化合物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0320] 在另一方面,本公开涉及一种治疗或预防有需要的患者的 α -突触核蛋白病 (诸如帕金森氏病) 的方法,该方法包括施用有效量的本公开化合物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0321] 在另一方面,本公开涉及治疗或预防患者的选自以下项组成的组的疾病或病症的方法:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症 (MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩 (MSA), 该方法包括向有需要的患者施用有效量的本公开化合物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0322] 在另一方面,本文所述的任何方法还可包括向患者施用至少一种其他治疗剂。在另一方面,所述治疗剂是用于酶替代疗法的有效量的酶。在另一方面,所述酶是半乳糖脑苷脂酶或其类似物。在另一方面,所述治疗剂是有效量的小分子伴侣。在另一方面,所述小分子伴侣与酶竞争性结合。在另一方面,所述小分子伴侣选自以下项组成的组:亚氨基糖醇、亚氨基糖、氨基糖、硫代苯基糖苷、糖苷酶、硫酸酯酶、糖基转移酶、磷酸酶和肽酶抑制剂。

[0323] 在另一方面,所述治疗剂是用于底物还原疗法的有效量的底物还原剂。

[0324] 在另一方面,本公开涉及如本文所述的本公开化合物,其用于预防或治疗有需要

的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0325] 在另一方面,本公开涉及如本文所述的本公开化合物,其用于预防或治疗溶酶体贮积病,诸如克腊比氏病。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0326] 在另一方面,本公开涉及如本文所述的本公开化合物,其用于预防或治疗 α -突触核蛋白病,诸如帕金森氏病。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0327] 在另一方面,本公开涉及如本文所述的本公开化合物,其用于预防或治疗选自以下项组成的组的疾病或病症:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症 (MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD 中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩 (MSA)。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0328] 在另一方面,本公开还涉及如本文所述的本公开化合物用于治疗或预防有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状 (诸如本文所述的那些) 的用途。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0329] 在另一方面,本公开涉及如本文所述的本公开化合物,其用作药物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0330] 在另一方面,本公开涉及如本文所述的本公开化合物在制备用于预防或治疗有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状 (诸如本文所述的溶酶体贮积病和 α -突触核蛋白病) 的药物中的用途。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0331] 在另一方面,本公开涉及一种药物组合物,该药物组合物包含如本文所述的本公开化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂,其用于治疗或预防有需要的患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状,诸如本文所述的溶酶体贮积病和 α -突触核蛋白病。在一

些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,本公开化合物是如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0332] 药物组合物

[0333] 本公开还涉及药物组合物,该药物组合物包含有效量的本公开化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该组合物包含有效量的如本文所述的式 (IA) 或式 (IIA) 的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,该组合物包含有效量的如本文所述的式 (IB)、(IIB) 或 (IIIB) 中的任一者的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0334] 由于其活性,本公开化合物可用于人用药物。如上所述,本公开化合物可用于例如治疗或预防溶酶体贮积病(诸如克腊比氏病)和 α -突触核蛋白病(诸如帕金森氏病)。本公开化合物可施用于患有任何所述病状的任何患者。如本文所用,术语“患者”是指可经历本公开化合物的有益作用的任何人类。

[0335] 当向患者施用,本公开化合物可作为包含药学上可接受的赋形剂或载体的组合物的组分施用。

[0336] 本公开化合物可与至少一种其他治疗剂组合施用。本公开化合物与至少一种其他治疗剂的施用可以是顺序的或同时的。在另一方面,本发明化合物和至少一种其他治疗剂以单独的剂型施用。在另一方面,本发明化合物和至少一种其他治疗剂以相同剂型同时施用。

[0337] 术语“赋形剂”是指与活性成分一起施用的媒剂、稀释剂或佐剂。此类药物赋形剂可以是无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的那些油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。例如,用于可注射溶液的水或盐水水溶液和葡萄糖水溶液和甘油溶液可用作媒剂。合适的药物媒剂描述于E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”第21版,2005;或“Handbook of Pharmaceutical Excipients”,Rowe C.R.;Paul J.S.;Marian E.Q.,第六版中,以引用方式并入本文中。

[0338] 药物组合物的示例包括用于口服、局部或肠胃外施用的任何固体组合物(片剂、丸剂、胶囊剂、颗粒剂等)或液体组合物(溶液、混悬剂或乳剂)。

[0339] 在另一个实施方案中,药物组合物呈口服递送形式。适用于口服施用的药物形式可以是片剂和胶囊剂,并且可含有本领域已知的常规赋形剂,诸如粘结剂,例如糖浆、阿拉伯胶、明胶、山梨糖醇、黄蓍胶或聚乙烯吡咯烷酮;填充剂,例如乳糖、糖、玉米淀粉、磷酸钙、山梨糖醇或甘氨酸;用于制备片剂的润滑剂,例如硬脂酸镁;崩解剂,例如淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、羧甲淀粉钠或微晶纤维素;或药学上可接受的润湿剂,诸如月桂基硫酸钠。

[0340] 可通过共混、填充或制备片剂的常规方法来制备固体口服组合物。重复的共混操作可用于在所有使用大量填充剂的组合物中分配活性成分。此类操作在本领域中是常规的。片剂可例如通过干法或湿法制粒来制备,并且任选地可通过常规药学实践中熟知的方法,特别是使用肠溶包衣进行涂覆。

[0341] 药物组合物还可适用于肠胃外施用,诸如无菌溶液、混悬剂或呈适当单位剂型的冻干产品。可使用合适的赋形剂,诸如填充剂、缓冲剂或表面活性剂。

[0342] 所提及的制剂可使用标准方法制备,诸如在西班牙和美国药典和类似参考文本中

描述或提及的那些。

[0343] 通常,待施用的本公开化合物的有效量取决于所选化合物的相对功效、所治疗的病状或病症的严重程度以及患者的体重。活性化合物可每天施用一次或多次,例如每天1、2、3或4次,其中典型的总日剂量在约0.01mg/kg体重/天至约1000mg/kg体重/天的范围内。在另一个实施方案中,本公开化合物的有效剂量为约500mg/kg体重/天或更少。在另一个实施方案中,本公开化合物的有效剂量为约100mg/kg体重/天或更少。在另一个实施方案中,有效剂量的范围为本公开化合物的约0.01mg/kg体重/天至约100mg/kg体重/天;在另一个实施方案中,本公开化合物的约0.02mg/kg体重/天至约50mg/kg体重/天;以及在另一个实施方案中,本公开化合物的约0.025mg/kg体重/天至约20mg/kg体重/天。

[0344] 本公开的组合物可通过包括将本公开化合物与药学上可接受的赋形剂或载体混合的方法来制备。可使用已知用于将化合物和药学上可接受的赋形剂或载体混合的方法来完成混合。在另一个实施方案中,本公开化合物以有效量存在于组合物中。

[0345] 以下实施例是用于说明而非限制本公开的化合物、组合物和方法。在临床治疗中通常遇到的并且鉴于本公开对于本领域的技术人员显而易见的各种条件和参数的合适的修改和改型落在本公开的实质和范围内。

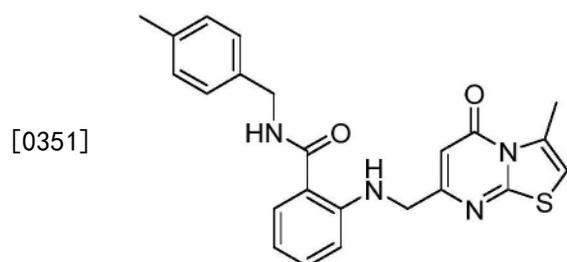
[0346] 实施例

[0347] 具有式 (IA) 的实施例1-实施例28

[0348] 购买以下实施例1-实施例28并且在如下所述的测定中测试。实施例1-实施例10、实施例13-实施例23、实施例25、实施例27和实施例28获自Enamine Ltd. (Ukraine)。实施例11、实施例12和实施例26获自Vitas-M Laboratory (USA)。实施例24获自Princeton BioMolecular Research Inc. (USA)。测试结果提供于下表1中。

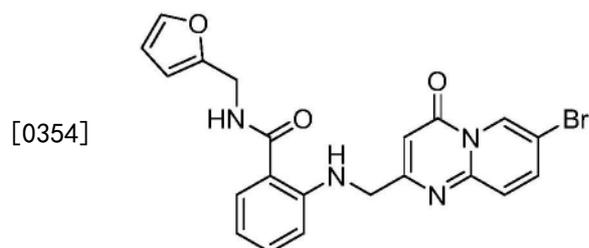
[0349] 实施例1

[0350] 2-(((3-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-基)甲基)氨基)-N-(4-甲基苄基)苯甲酰胺



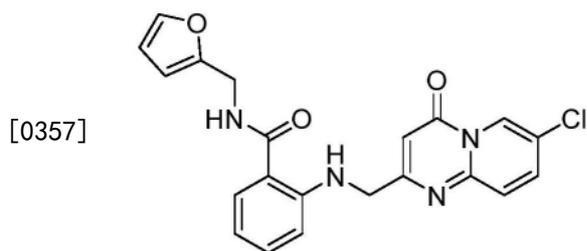
[0352] 实施例2

[0353] 2-(((7-溴-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺



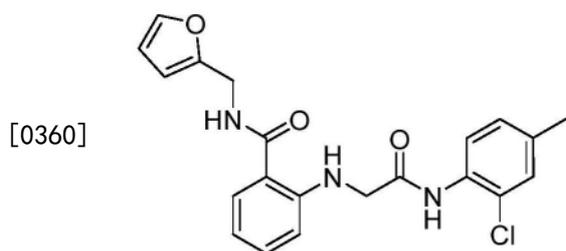
[0355] 实施例3

[0356] 2-(((7-氯-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺



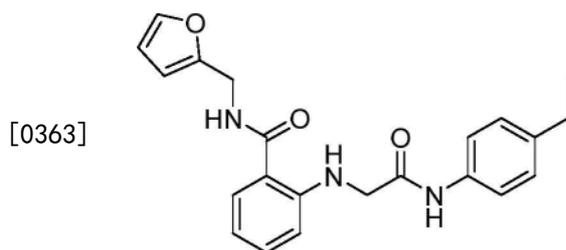
[0358] 实施例4

[0359] 2-((2-((2-氯-4-甲基苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺



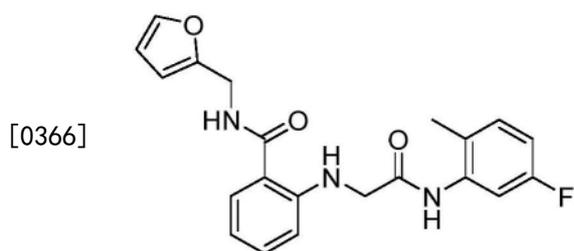
[0361] 实施例5

[0362] 2-((2-((4-乙基苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺



[0364] 实施例6

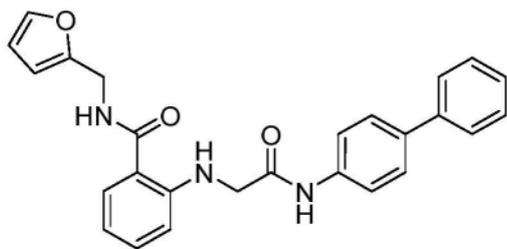
[0365] 2-((2-((5-氟-2-甲基苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺



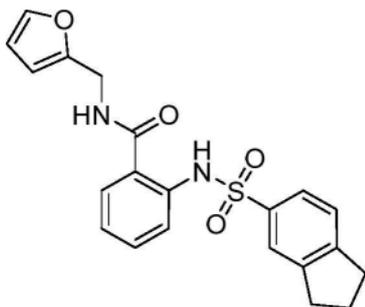
[0367] 实施例7

[0368] 2-((2-([1,1'-联苯]-4-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺

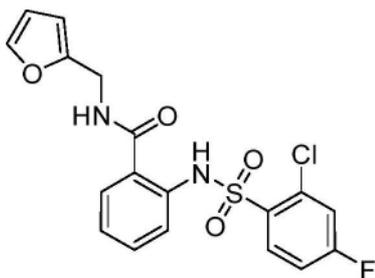
[0369]

[0370] 实施例8[0371] 2-((2,3-二氢-1H-茛)-5-磺酰胺基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺

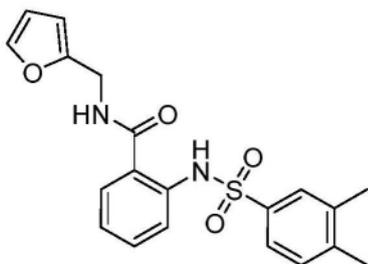
[0372]

[0373] 实施例9[0374] 2-((2-氯-4-氟苯基)磺酰胺基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺

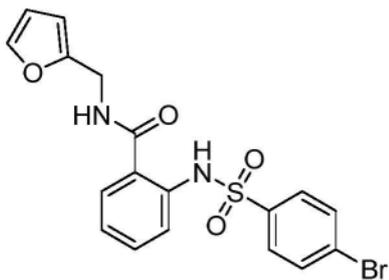
[0375]

[0376] 实施例10[0377] 2-((3,4-二甲基苯基)磺酰胺基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺

[0378]

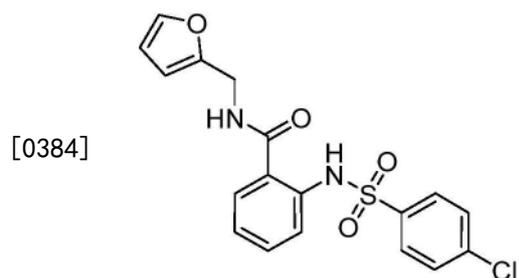
[0379] 实施例11[0380] 2-((4-溴苯基)磺酰胺基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺

[0381]



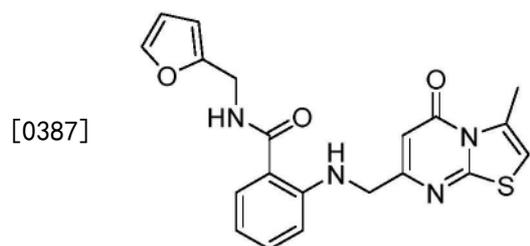
[0382] 实施例12

[0383] 2-((4-氯苯基)磺酰胺基)-N-(呋喃-2-基甲基)苯甲酰胺



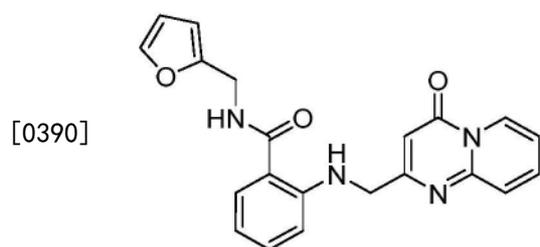
[0385] 实施例13

[0386] N-(呋喃-2-基甲基)-2-(((3-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-基)甲基)氨基)苯甲酰胺



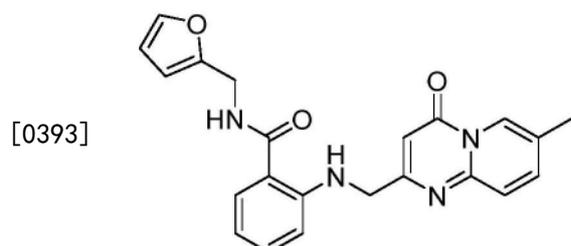
[0388] 实施例14

[0389] N-(呋喃-2-基甲基)-2-(((4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)苯甲酰胺



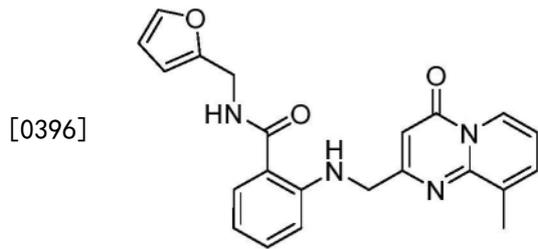
[0391] 实施例15

[0392] N-(呋喃-2-基甲基)-2-(((7-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)苯甲酰胺



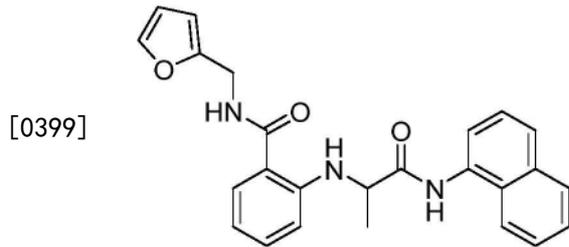
[0394] 实施例16

[0395] N-(呋喃-2-基甲基)-2-(((9-甲基-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-2-基)甲基)氨基)苯甲酰胺



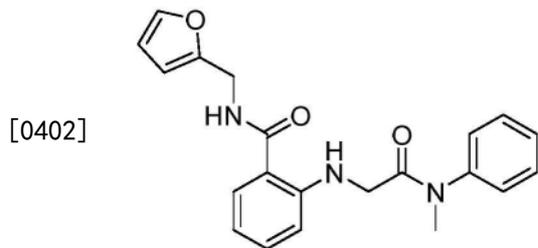
[0397] 实施例17

[0398] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((1-(1-基氨基)-1-氧代丙-2-基)氨基)苯甲酰胺



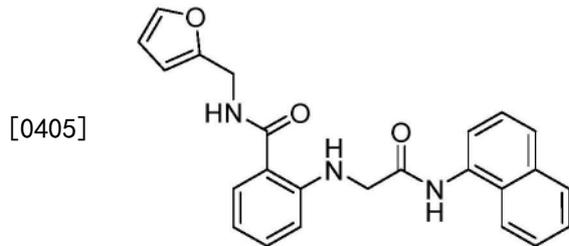
[0400] 实施例18

[0401] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((2-(甲基(苯基)氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酰胺



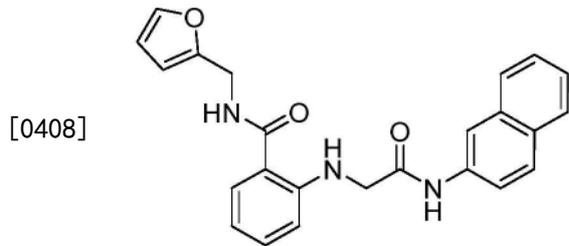
[0403] 实施例19

[0404] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((2-(1-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酰胺



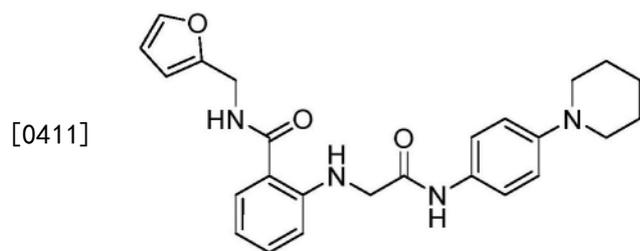
[0406] 实施例20

[0407] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((2-(2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酰胺



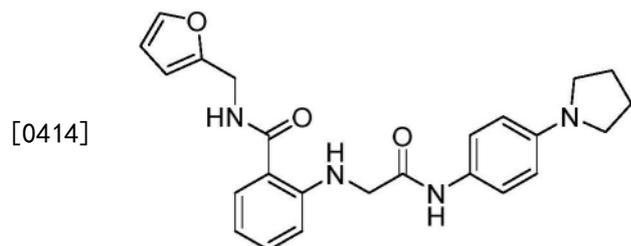
[0409] 实施例21

[0410] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((2-氧代-2-((4-(哌啶-1-基)苯基)氨基)乙基)氨基)苯甲酰胺



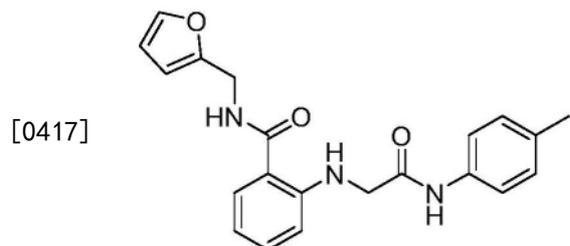
[0412] 实施例22

[0413] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((2-氧代-2-((4-(吡咯烷-1-基)苯基)氨基)乙基)氨基)苯甲酰胺



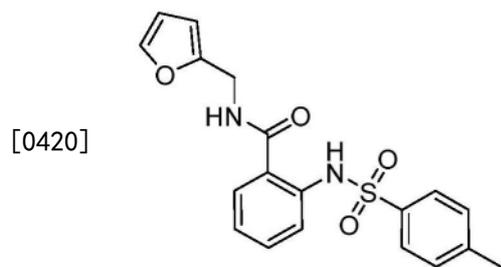
[0415] 实施例23

[0416] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((2-氧代-2-(对甲苯基氨基)乙基)氨基)苯甲酰胺



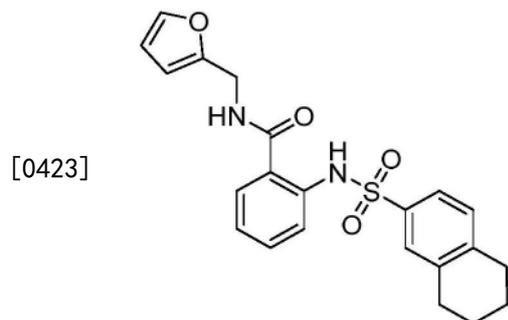
[0418] 实施例24

[0419] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((4-甲基苯基)磺酰胺基)苯甲酰胺



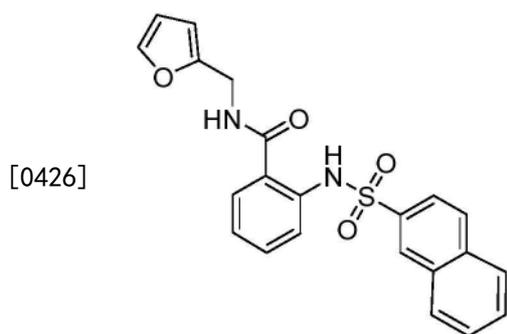
[0421] 实施例25

[0422] N-(呋喃-2-基甲基)-2-((5,6,7,8-四氢萘)-2-磺酰胺基)苯甲酰胺



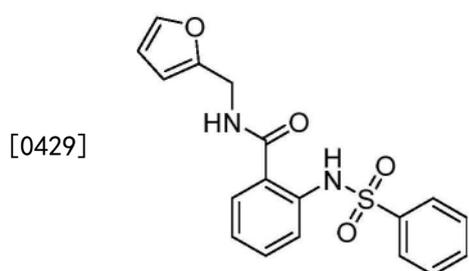
[0424] 实施例26

[0425] N-(呋喃-2-基甲基)-2-(萘-2-磺酰胺基)苯甲酰胺



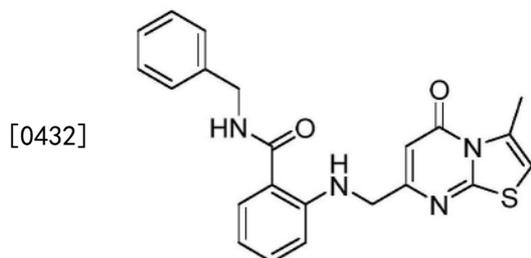
[0427] 实施例27

[0428] N-(呋喃-2-基甲基)-2-(苯基磺酰胺基)苯甲酰胺



[0430] 实施例28

[0431] N-苄基-2-(((3-甲基-5-氧代-5H-噻唑并[3,2-a]嘧啶-7-基)甲基)氨基)苯甲酰胺



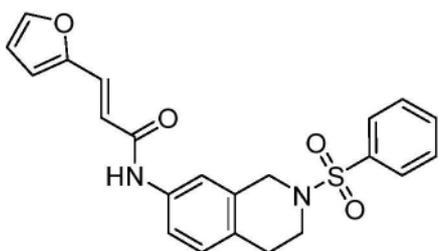
[0433] 具有式(IB)的实施例29-实施例41

[0434] 购买以下实施例29-实施例41并且在如下所述的测定中测试。实施例29-实施例31和实施例37获自Life Chemicals Inc. (Ukraine;Germany)。实施例32获自Molport Inc. (Otava) (Latvia)。实施例33和实施例35获自Princeton BioMolecular Research Inc. (USA)。实施例34获自ChemDiv Inc. (USA)。实施例36和实施例39-实施例41获自Enamine Ltd. (Ukraine)。实施例38获自Mcule (Enamine) (Hungary)。测试结果提供于下表2中。

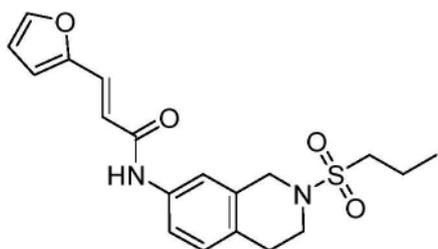
[0435] 实施例29

[0436] (E)-3-(呋喃-2-基)-N-(2-(苯基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酰胺

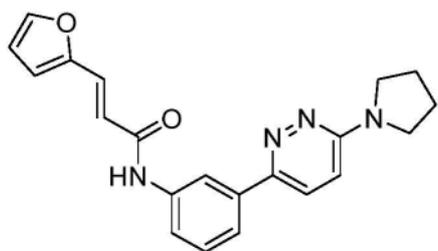
[0437]

[0438] 实施例30[0439] (E)-3-(呋喃-2-基)-N-(2-(丙基磺酰基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-7-基)丙烯酰胺

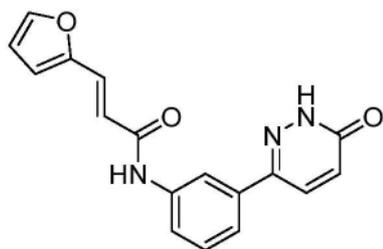
[0440]

[0441] 实施例31[0442] (E)-3-(呋喃-2-基)-N-(3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯基)丙烯酰胺

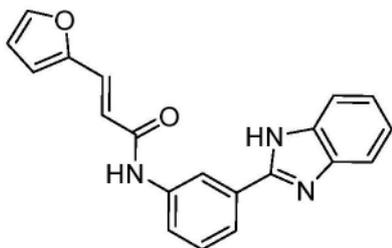
[0443]

[0444] 实施例32[0445] (E)-3-(呋喃-2-基)-N-(3-(6-氧代-1,6-二氢哒嗪-3-基)苯基)丙烯酰胺

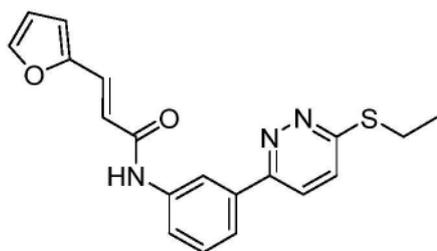
[0446]

[0447] 实施例33[0448] (E)-N-(3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基)苯基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺

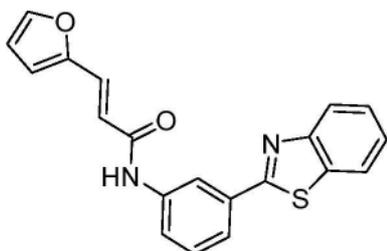
[0449]

[0450] 实施例34[0451] (E)-N-(3-(6-(ethylsulfonyl)pyridazine-3-基)苯基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺

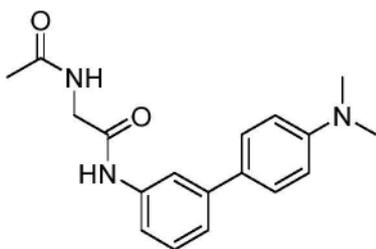
[0452]

[0453] 实施例35[0454] (E)-N-(3-(苯并[d]噻唑-2-基)苯基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺

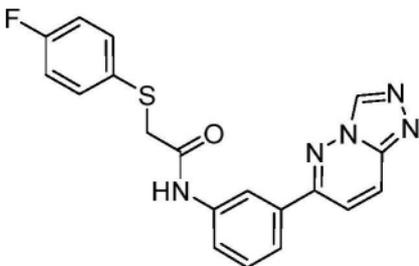
[0455]

[0456] 实施例36[0457] 2-乙酰胺基-N-(4'-(二甲基氨基)-[1,1'-联苯]-3-基)乙酰胺

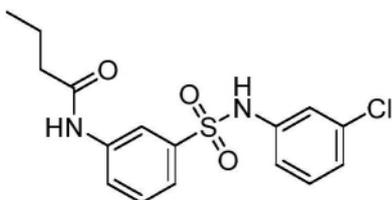
[0458]

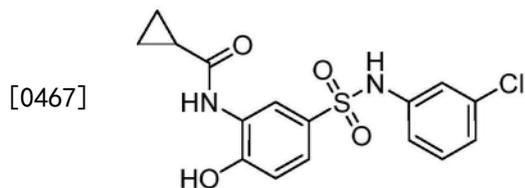
[0459] 实施例37[0460] N-(3-([1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)苯基)-2-((4-氟苯基)硫基)乙酰胺

[0461]

[0462] 实施例38[0463] N-(3-(N-(3-氯苯基)氨磺酰基)苯基)丁酰胺

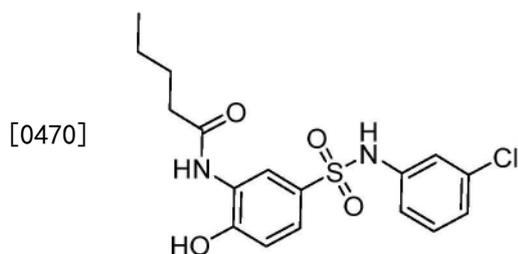
[0464]

[0465] 实施例39[0466] N-(5-(N-(3-氯苯基)氨磺酰基)-2-羟基苯基)环丙烷甲酰胺



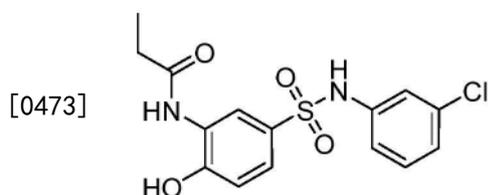
[0468] 实施例40

[0469] N-(5-(N-(3-氯苯基)氨磺酰基)-2-羟基苯基)戊酰胺



[0471] 实施例41

[0472] N-(5-(N-(3-氯苯基)氨磺酰基)-2-羟基苯基)丙酰胺



[0474] 实施例42-实施例77的一般实验条件

[0475] 在下文中,术语“h”意指小时,“eq”意指当量,“min”意指分钟,“Pd(PPh₃)₄”意指钯-四(三苯基膦),“Pd₂dba₃”为三(二亚苄基丙酮)二钯(0),“XPhos”意指2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯,“NMP”意指N-甲基-2-吡咯烷酮,“HATU”意指1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶鎓3-氧化物六氟磷酸盐,“HPLC”意指高效液相色谱法,“TLC”意指薄层色谱法,“LC-MS”或“HPLC-MS”意指液相色谱法-质谱法,“CDCl₃”意指氘代氯仿,“DMSO-d₆”意指氘代二甲基亚砜,“DCM”意指二氯甲烷,并且“DMEDA”意指1,2-二甲基乙二胺。

[0476] 在Bruker(400MHz和500MHz)上记录¹H NMR光谱。

[0477] 在Waters 2695上记录HPLC光谱。

[0478] 按照以下方法中的一种方法进行化合物的LC-MS分析。

[0479] 方法-A:X-BRIDGE C18(4.6mm×75mm,3.5μm);波长:215nm;流速:2.0mL/min;运行时间:5.0min;流动相A:10mM乙酸铵/水和B:100%乙腈;时间和流动相梯度(以min为单位的时间/B%):0.0/10、0.2/10、2.5/75、3.0/100、4.8/100、5.0/10;MASS:Agilent 1200SERIES,Mass:6130SQD(ESI/APCI)。

[0480] 方法-B:Aquity UPLC BEH C18(50mm×2.1mm,1.7μm);波长:215nm;流速:0.8mL/min;运行时间:3.0min;流动相A:0.1%甲酸/水和B:1.0%甲酸/乙腈;时间和流动相梯度(以min为单位的时间/B%):0.0/2、0.2/2、1.5/98、2.6/98、2.61/2、3.2/2;MASS:Agilent 1290infinity,Mass:6150SQD(ESI/APCI)。

[0481] 方法-C:Aquity UPLC BEH C18(50mm×2.1mm,1.7μm);波长:215nm;流速:0.6mL/

min;运行时间:4.0min;流动相A:0.1%甲酸/水和B:1.0%甲酸/乙腈;时间和流动相梯度(以min为单位的时间/B%:0/95;0.3/95;2.0/5;3.5/5;3.6/95;MASS:Agilent 1290infinity,Mass:6150SQD (ESI/APCI)。

[0482] 方法-D:Acquity UPLC BEH C18 (50mm×2.1mm,1.7μm);波长:215nm;流速:0.8mL/min;运行时间:3.2min;流动相A:0.1%甲酸/水和B:乙腈;时间和流动相梯度(以min为单位的时间/A%):0/98、0.5/98、3.4/2、4.2/2、4.5/98、5/98;MASS:具有SQD (ESI/APCI)的Waters Acquity UPLC。

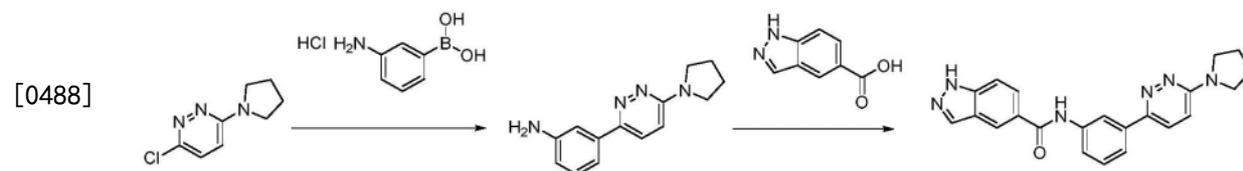
[0483] 方法-E:SunFire C18 (3mm×30mm,2.5μm);流速:1.8mL/min。流动相A:水(10mmol碳酸氢铵)和B:乙腈。梯度:5%B持续0.2min,在1.4min内增加到95%B,95%B持续1.3min,在0.01min内回到5%B。烘箱温度:50℃。Agilent 1200系列,Agilent 6110Quadrupole LC/MS。

[0484] 方法-F:SunFire C18 (4.6mm×50mm,3.5μm);流速:2.0mL/min。流动相A:水(0.01%三氟乙酸)和B:乙腈(0.01%三氟乙酸)。梯度:1.5min内5%-95%B。烘箱温度:50℃。Agilent 1200系列。Agilent 6110Quadrupole LC/MS。

[0485] 方法-G:Agilent 1200系列;流速:1.8mL/min。流动相A:水(10mmol碳酸氢铵)和B:乙腈。梯度:1.4min内5%-90%B。烘箱温度:50℃。Agilent 6110Quadrupole LC/MS。

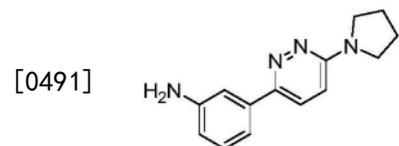
[0486] 方法-H:X-BRIDGE C18 (4.6mm×50mm,3.5μm);流速:1.8mL/min。流动相A:水(10mmol碳酸氢铵)和B:乙腈。梯度:1.4min内5%-90%B。烘箱温度:50℃。

[0487] 实施例42的合成



[0489] 中间体1

[0490] 3-(6-(吡咯烷-1-基)咪嗪-3-基)苯胺



[0492] 将碳酸钠(8.69g,0.082mmol)添加到3-氯-6-(吡咯烷-1-基)咪嗪(5.0g,0.0272mmol)和(3-氨基苯基)硼酸、HCl(5.19g,0.030mmol)于甲苯-乙醇-水(210mL,1:1:0.1v/v)中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气吹扫10min并且添加Pd(PPh₃)₄(3.1g,0.0027mmol)。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物加热至100℃持续16h。在消耗起始材料(由TLC监测)后,将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土床过滤。将溶剂在减压下浓缩,得到所需的粗产物。将粗物质通过快速色谱法(硅胶230目-400目;4-6%MeOH/DCM)纯化,得到2.2g呈淡黄色固体状的3-(6-(吡咯烷-1-基)咪嗪-3-基)苯胺。

[0493] 产率:(2.2g,33%)。

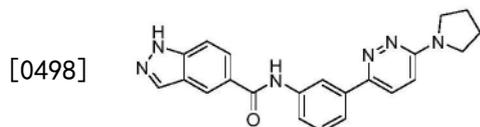
[0494] ES-MS[M+H]⁺:241.2;Rt=1.20min(方法-B)。

[0495] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ7.71(d,J=9.2Hz,1H),7.23(s,1H),7.11-7.06(m,

2H), 6.90 (d, J=9.6Hz, 1H), 6.59-6.56 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.51-3.47 (m, 4H), 2.00-1.97 (m, 4H)。

[0496] 实施例42

[0497] N-(3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯基)-1H-吡唑-5-甲酰胺



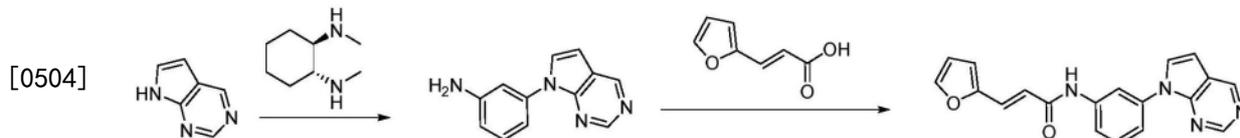
[0499] 在0℃处,将含50%丙基膦酸酐(T3P)溶液的EtOAc(1.1mL,1.6mmol)添加到中间体1(0.20g,0.83mmol)、1H-吡唑-5-羧酸(0.135g,0.83mmol)和二异丙基乙胺(0.53g,4.1mmol)于CH₂Cl₂(10mL)中的悬浮液中。使反应混合物升温至室温并搅拌16h。将反应混合物用饱和NaHCO₃溶液淬灭,将有机产物用含10%MeOH的CH₂Cl₂(3×25mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且将溶剂在减压下蒸发,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶230目-400目,2-4%MeOH/CH₂Cl₂作为洗脱液)纯化,得到呈灰白色固体状的所需产物。

[0500] 产率:(16mg,12%)。

[0501] ES-MS[M+H]⁺:35.2;Rt=1.46min(方法-B)。

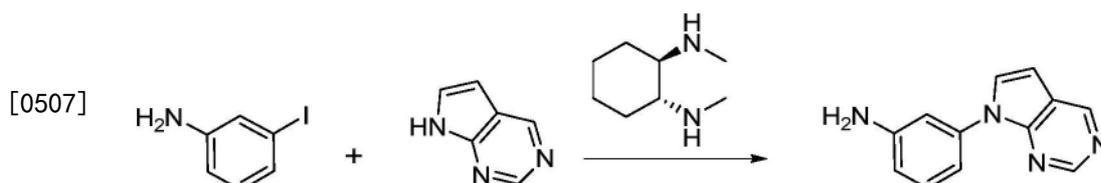
[0502] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.36(s,1H),8.53-8.48(m,2H),8.27(s,1H),8.00-7.98(m,1H),7.86-7.83(m,2H),7.76-7.64(m,2H),7.45(t,J=8Hz,1H),6.98-6.92(m,1H),3.53-3.51(m,4H),2.01-1.99(m,4H)。

[0503] 实施例43的合成



[0505] 中间体2

[0506] 3-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-7-基)苯胺



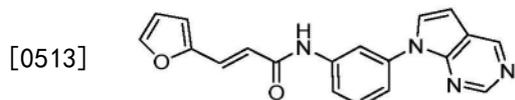
[0508] 将K₃PO₄(1.95g,9.23mmol,2.2当量)添加到化合物7H-吡咯并[2,3-d]咪啉(0.5g,4.19mmol,1当量)、3-碘苯胺(1.37g,6.29mmol,1.5当量)、CuI(0.056g,0.293mmol,0.07当量)和反式-N,N'-二甲基环己烷-1,2-二胺(0.09g,0.629mmol,0.15当量)于1,4-二噁烷(20mL)中的搅拌溶液中。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物在100℃处搅拌16h。将反应混合物用水淬灭并且使用EtOAc萃取产物。将合并的有机层用盐水洗涤,经无水Na₂SO₄干燥,并且将溶剂在减压下蒸馏,得到粗中间体2。将粗产物通过柱色谱法(硅胶230目-400目,10-15%MeOH/DCM作为洗脱液)纯化,得到0.2g的3-(7H-吡咯并[2,3-d]咪啉-7-基)苯胺。

[0509] 产率:(0.2g,23%)。

[0510] ES-MS [M+H]⁺: 211.03; Rt=0.87min (方法-C)。

[0511] 实施例43

[0512] (E)-N-(3-(7H-吡咯并[2,3-d]咪唑-7-基)苯基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺



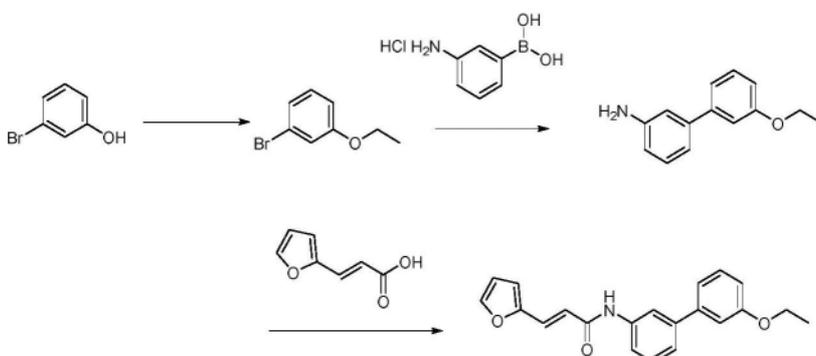
[0514] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序,使用(E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸来合成,并且分离为灰白色固体。

[0515] 产率:(0.02g,6%)。

[0516] ES-MS [M+H]⁺: 331.18; Rt=1.69min (方法-C)。

[0517] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.50 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 6.90-6.87 (m, 2H), 6.69-6.63 (m, 2H)。

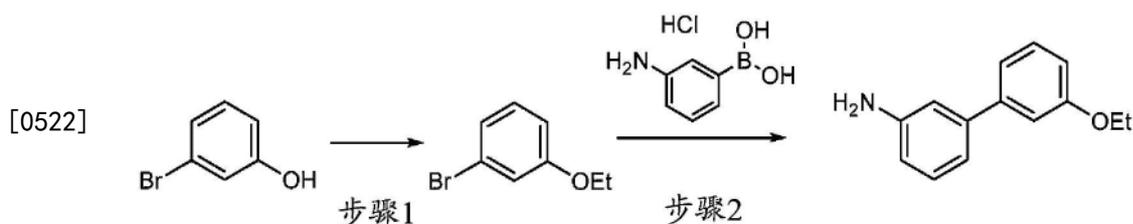
[0518] 实施例44的合成



[0519]

[0520] 中间体3

[0521] 3'-乙氧基联苯-3-胺



[0523] 步骤1

[0524] 在0℃处将氢氧化钠(60%分散体于矿物油中)(0.94g, 39.2mmol, 2当量)添加到3-溴苯酚(2.0g, 11.6mmol, 1当量)于DMF(20mL)中的搅拌溶液中,并且搅拌30min。向反应混合物中添加碘乙烷(2.7mL, 17.3mmol, 3当量)。将反应混合物在室温(RT)处搅拌16h。将反应混合物用冰水淬灭,并且将有机产物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水Na₂SO₄干燥。将溶剂在减压下蒸馏,得到粗化合物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶60-120; 15%乙酸乙酯/己烷作为洗脱液)纯化,得到1.8g的1-溴-3-乙氧基苯。

[0525] 产率:(1.8g, 77%)。

[0526] ES-MS [M+H]⁺: 202.0; Rt=3.13min (方法-A)。

[0527] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.07 (m, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H), 6.83-6.80 (m, 1H),

4.03-3.98 (q, J=7Hz, 2H), 1.40 (t, J=7Hz, 3H)。

[0528] 步骤2

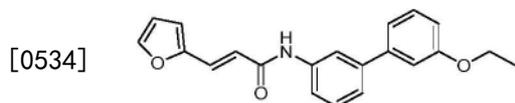
[0529] 将碳酸钠 (1.43g, 13.5mmol, 3当量) 添加到1-溴-3-乙氧基苯 (0.900g, 4.5mmol, 1当量) 和3-氨基苯基硼酸盐 (0.77g, 4.5mmol, 1当量) 于甲苯-乙醇-水 (16mL:16mL:1.6mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气吹扫10min, 并且添加催化剂四(三苯基膦) 钯 (0) (1.03g, 0.9mmol, 0.2当量)。将反应混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物在100℃处搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物用DCM (300mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 并且将溶剂在减压下浓缩, 得到所需的粗化合物。将粗化合物通过柱色谱法 (硅胶100-200; 25% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 得到700mg的3'-乙氧基联苯-3-胺。

[0530] 产率: (0.700g)。

[0531] ES-MS [M+H]⁺: 214.2; Rt=1.78min (方法-B)。

[0532] 实施例44

[0533] (E)-N-(3'-乙氧基联苯-3-基)-3-(呋喃-2-基) 丙烯酰胺



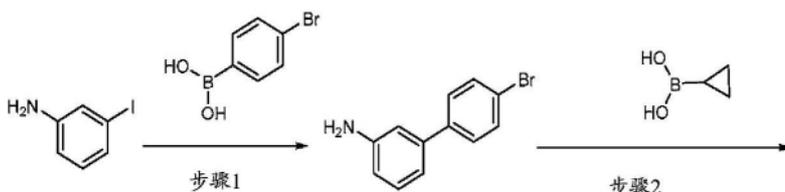
[0535] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序, 使用(E)-3-(呋喃-2-基) 丙烯酸来合成, 并且分离为灰白色固体。

[0536] 产率: (0.049g, 15%)。

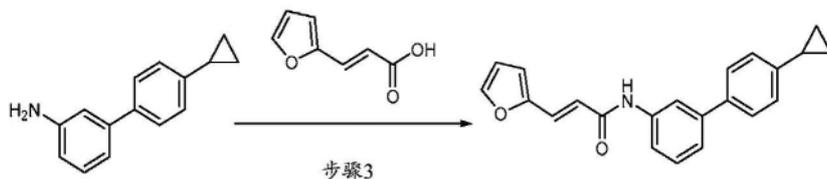
[0537] ES-MS [M+H]⁺: 334.2; Rt=2.09min (方法-B)。

[0538] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.26 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.93-6.90 (m, 1H), 6.85-6.84 (m, 1H), 6.65-6.60 (m, 2H), 4.11-4.05 (q, J=8.5Hz, 2H), 1.34 (t, J=8.5Hz, 3H)。

[0539] 实施例45的合成

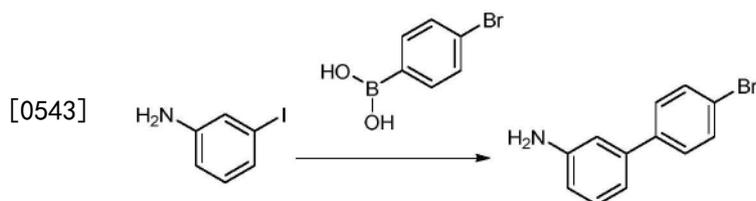


[0540]



[0541] 中间体4

[0542] 4'-溴联苯-3-胺



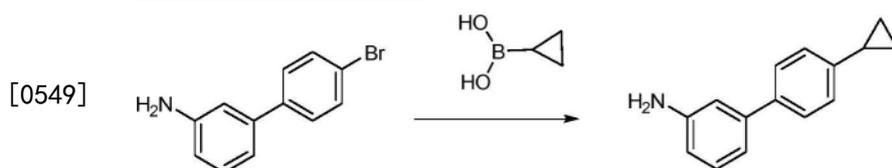
[0544] 将碳酸钠 (2.9g, 27.4mmol, 3当量) 添加到3-碘苯胺 (2.0g, 9.1mmol, 1当量) 和 (4-溴苯基) 硼酸 (1.8g, 9.1mmol, 1.1当量) 于甲苯-乙醇-水 (40mL-40mL-4mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气吹扫10min并且添加催化剂Pd (PPh₃)₄ (1.0g, 0.91mmol, 0.1当量)。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物在100℃处搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物用EtOAc (100mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 并且将溶剂在减压下浓缩, 得到所需的粗化合物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶230目-400目, 20%EtOAc/己烷作为洗脱液) 纯化, 得到600mg的4'-溴联苯-3-胺。

[0545] 产率: (0.600g, 26%)。

[0546] ES-MS [M+H]⁺: 248.1; Rt = 1.96min (方法-B)。

[0547] 中间体5

[0548] 4'-环丙基联苯-3-胺



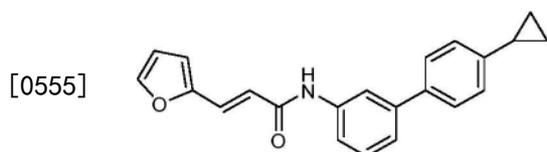
[0550] 将K₃PO₄ (1.2g, 5.7mmol, 3当量) 添加到4'-溴联苯-3-胺 (0.47g, 1.9mmol, 1当量)、环丙基硼酸 (0.33g, 3.8mmol, 2当量)、Pd (OAc)₂ (0.042g, 0.19mmol, 0.1当量) 和三环己基膦 (20%溶液于甲苯中) (0.120g, 0.19mmol, 0.1当量) 于甲苯:水 (14mL:1mL) 的混合物中的氩气吹扫溶液中。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物在100℃处搅拌16h。将反应混合物用水淬灭, 并且将有机产物用EtOAc萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水Na₂SO₄干燥, 并且将溶剂在减压下蒸馏, 得到所需的粗化合物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶230目-400目, 10-15%EtOAc/己烷作为洗脱液) 纯化, 得到0.25g的4'-环丙基联苯-3-胺。

[0551] 产率: (0.250g, 63%)。

[0552] ES-MS [M+H]⁺: 210.2; Rt = 1.90min (方法-B)。

[0553] 实施例45

[0554] (E)-N-(4'-环丙基联苯-3-基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺



[0556] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序, 使用(E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸来合成, 并且分离为淡黄色固体。

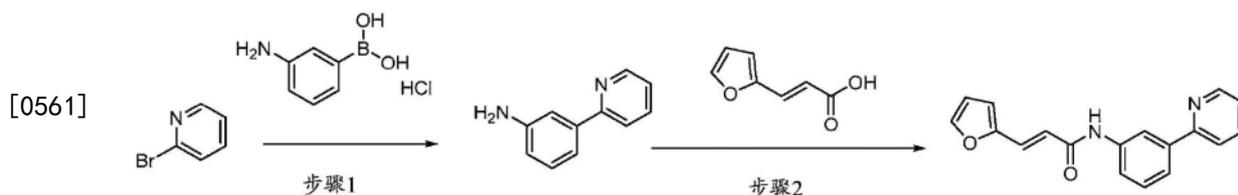
[0557] 产率: (0.143g, 36%)。

[0558] ES-MS [M+H]⁺: 330.2; Rt = 2.15min (方法-B)。

[0559] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.27 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (d, J =

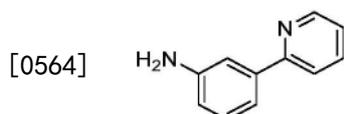
8.8Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.18 (d, J=7.6Hz, 2H), 6.86 (m, 1H), 6.67-6.62 (m, 2H), 1.98-1.94 (m, 1H), 1.00-0.95 (m, 2H), 0.73-0.69 (m, 2H)。

[0560] 实施例46的合成



[0562] 中间体6

[0563] 3-(吡啶-2-基)苯胺



[0565] 将碳酸钾 (2.63g, 19.1mmol, 3当量) 添加到2-溴吡啶 (0.600g, 6.37mmol, 1当量) 和3-氨基苯基硼酸盐盐酸盐 (0.165g, 0.95mmol, 0.15当量) 于DME:水 (6mL:0.15mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气吹扫10min, 并且添加催化量的四(三苯基膦)钯(0) (0.737g, 0.63mmol, 0.1当量)。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物在90℃处搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物用DCM (100mL) 稀释, 通过硅藻土过滤, 并且将溶剂在减压下浓缩, 得到粗3-(吡啶-2-基)苯胺。将粗化合物通过柱色谱法(硅胶100-200; 35% 乙酸乙酯/己烷作为洗脱液) 纯化, 得到300mg的3-(吡啶-2-基)苯胺。

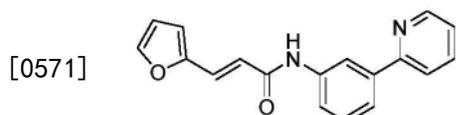
[0566] 产率: (0.300g, 46%)。

[0567] ES-MS [M+H]⁺: 171.1; Rt=0.59min (方法-B)。

[0568] ¹H NMR (400MHz, CDCl₃): δ 8.68-8.66 (m, 1H), 7.73-7.68 (m, 2H), 7.39-7.31 (m, 1H), 7.27-7.20 (m, 2H), 6.76-6.73 (m, 1H), 3.77 (br s, 2H)。

[0569] 实施例46

[0570] (E)-3-(呋喃-2-基)-N-(3-(吡啶-2-基)苯基)丙烯酰胺



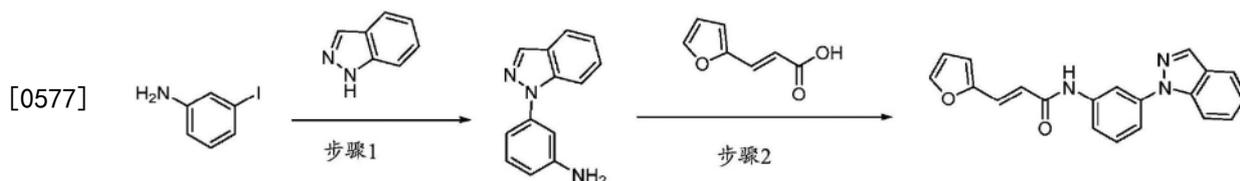
[0572] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序, 使用(E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸来合成, 并且分离为白色固体。

[0573] 产率: (0.043g, 26%)。

[0574] ES-MS [M+H]⁺: 291.2; Rt=1.69min (方法-B)。

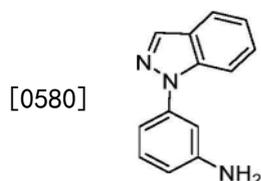
[0575] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.36 (s, 1H), 8.68 (d, J=5.2Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.75 (d, J=8Hz, 1H), 7.47-7.36 (m, 3H), 6.88-6.87 (m, 1H), 6.68-6.63 (m, 2H)。

[0576] 实施例47的合成



[0578] 中间体7

[0579] 3-(1H-吡唑-1-基)苯胺



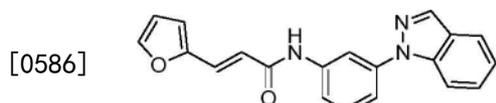
[0581] 步骤-1: 将 K_3PO_4 (3.74g, 17.6mmol, 3当量) 添加到3-碘苯胺 (1.29g, 5.9mmol, 1当量)、吡唑 (0.700g, 5.9mmol, 1当量)、碘化铜(I) (CuI) (0.560g, 2.9mmol, 0.5当量) 和DMEDA (0.31g, 3.5mmol, 0.6当量) 于1,4-二噁烷:水 (30mL:3mL) 中的搅拌溶液中。将混合物再次用氩气吹扫10min。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物在120℃处搅拌24h。将反应混合物用水淬灭并且使用EtOAc萃取产物。将合并的有机层用盐水洗涤, 经无水 Na_2SO_4 干燥, 并且将溶剂在减压下蒸馏, 得到粗3-(1H-吡唑-1-基)苯胺。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶 230目-400目, 20%EtOAc/己烷作为洗脱液) 纯化, 得到0.5g的3-(1H-吡唑-1-基)苯胺。

[0582] 产率: (0.500g, 40%)。

[0583] 1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ 8.31 (s, 1H), 8.30-7.80 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.26-7.18 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.97-6.85 (m, 1H), 6.59-6.57 (m, 1H), 5.42 (br s, 2H)。

[0584] 实施例47

[0585] (E)-N-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺



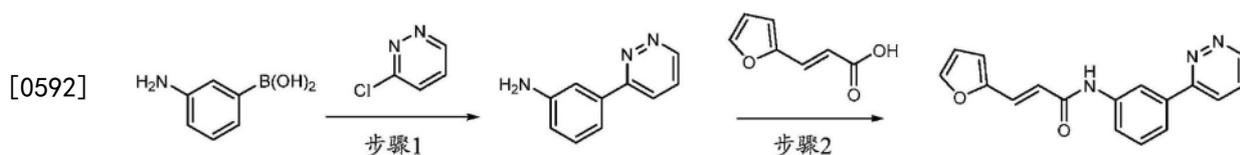
[0587] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序, 使用(E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸来合成, 并且分离为灰白色固体。

[0588] 产率: (0.066g, 21%)。

[0589] ES-MS $[M+H]^+$: 33.02; Rt=2.01min (方法-B)。

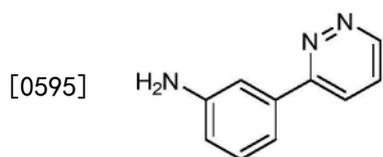
[0590] 1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 4H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.90 (d, J=3.2Hz, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H)。

[0591] 实施例48的合成



[0593] 中间体8

[0594] 3-(吡啶-3-基)苯胺



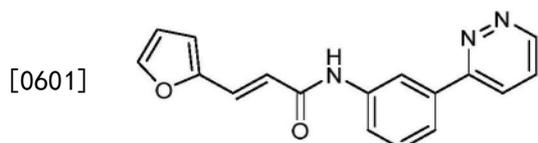
[0596] 步骤-1:将碳酸铯(5.5g,17.1mmol,3当量)添加到3-氯吡嗪(0.650g,5.7mmol,1当量)和(3-氨基苯基)硼酸(0.859g,6.27mmol,1.1当量)于二噁烷:水(20mL,2mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气吹扫10min并且添加Pd(PPh₃)₄(0.658g,0.57mmol,0.1当量)。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物在90℃处搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物用乙酸乙酯(100mL)稀释,通过硅藻土过滤,并且将溶剂在减压下浓缩,得到粗物质。将粗产物通过柱色谱法(硅胶100目-200目;50%EtOAc/己烷作为洗脱液)纯化,得到60mg的3-(吡嗪-3-基)苯胺。

[0597] 产率:(0.220g)。

[0598] ES-MS[M+H]⁺:171.97;Rt=0.48min(方法-C)。

[0599] 实施例48

[0600] (E)-3-(呋喃-2-基)-N-(3-(吡嗪-3-基)苯基)丙烯酰胺



[0602] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序,使用(E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸来合成,并且分离为白色固体。

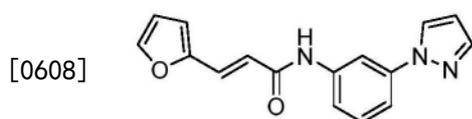
[0603] 产率:(0.016g,4%)。

[0604] ES-MS[M-H]⁺:290.09Rt=1.74min(方法-C)。

[0605] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.41(s,1H),9.23(s,1H),8.53(s,1H),8.17(d,J=8.4Hz,1H),7.89-7.78(m,4H),7.52(t,J=8.4Hz,1H),7.44-7.40(m,1H),6.68(s,1H),6.64-6.3(m,2H)。

[0606] 实施例49

[0607] (E)-N-(3-(1H-吡唑-1-基)苯基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺



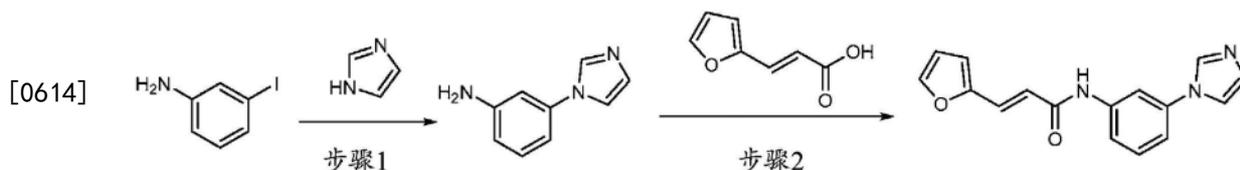
[0609] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序,使用(E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸来合成,并且分离为棕色固体。

[0610] 产率:(0.054g,17%)。

[0611] ES-MS[M-H]⁺:278.17;Rt=1.92min(方法-C)。

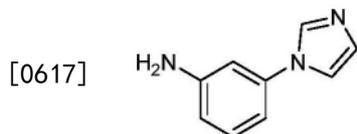
[0612] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.39(s,1H),8.43-8.42(m,1H),8.28-8.27(m,1H),7.84-7.83(m,1H),7.75(s,1H),7.60-7.57(m,1H),7.51-7.49(m,1H),7.45-7.40(m,2H),6.88(d,J=3.6Hz,1H),6.66-6.62(m,2H),6.55(s,1H)。

[0613] 实施例50的合成



[0615] 中间体9

[0616] 3-(1H-咪唑-1-基)苯胺



[0618] 步骤-1: 向3-碘苯胺 (0.500g, 2.28mmol, 1当量) 和咪唑 (0.233g, 3.42mmol, 1.5当量) 于DMF (10mL) 中的溶液中添加磷酸三钾 (1.45g, 6.85mmol, 3当量) 和碘化铜(I) (0.043g, 0.22mmol, 0.1当量), 并且将反应混合物在120°C处搅拌24h。将反应混合物冷却, 将DMF在减压下蒸发。然后将其用含10%甲醇的二氯甲烷萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在减压下浓缩。将粗产物通过快速柱色谱法 (230-400二氧化硅), 使用含15%甲醇的二氯甲烷作为洗脱剂纯化, 得到呈棕色胶状物的3-(1H-咪唑-1-基)苯胺。

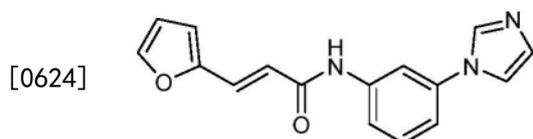
[0619] 产率: (0.150g, 41%)。

[0620] ES-MS [M-H]⁺: 160.08; Rt = 4.61min (方法-B)。

[0621] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ7.82 (s, 1H), 7.24-7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.77-6.74 (m, 1H), 6.68-6.64 (m, 2H), 3.86 (br, 2H)。

[0622] 实施例50

[0623] (E)-N-(3-(1H-咪唑-1-基)苯基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺



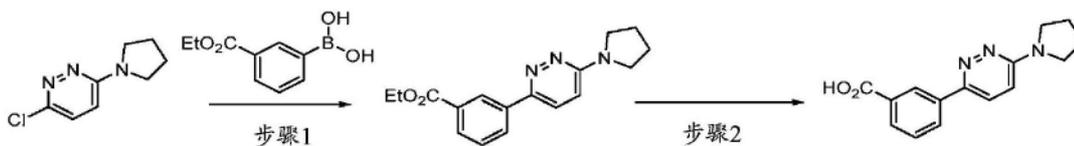
[0625] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序, 使用(E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸来合成, 并且分离为浅黄色固体。

[0626] 产率: (0.026g, 10%)。

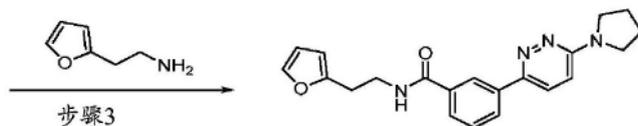
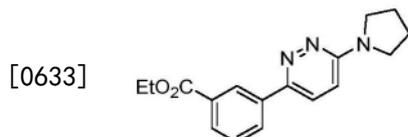
[0627] ES-MS [M+H]⁺: 280.06; Rt = 1.44min (方法-A)。

[0628] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.00 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.56-7.52 (m, 3H), 7.49-7.40 (m, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.64 (d, J = 3.6Hz, 1H), 6.50-6.44 (m, 2H)。

[0629] 实施例51的合成

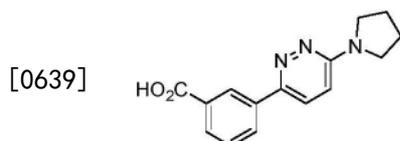


[0630]

[0631] 中间体10[0632] 3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酸乙酯

[0634] 步骤-1:将碳酸钠(3.48g,32.8mmol,3当量)添加到3-氯-6-(吡咯烷-1-基)哒嗪(2.0g,10.9mmol,1当量)和(3-(乙氧基羰基)-苯基)硼酸(3.19g,16.4mmol,1.5当量)于二噁烷:水(40ml:4ml)中的搅拌溶液中。将混合物用氩气吹扫10min并且添加XPhos(2.08g,4.4mmol,0.4当量)和Pd₂dba₃(0.99g,1.1mmol,0.1当量)。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物在100℃处搅拌16h。将反应混合物冷却至室温并在减压下浓缩。将残余物用DCM(100mL)稀释,通过硅藻土过滤,并且将溶剂在减压下浓缩,得到粗化合物。将粗物质通过快速色谱法(硅胶230目-400目;30-40%EtOAc/石油醚)纯化,得到淡黄色固体2.2g的3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酸乙酯。

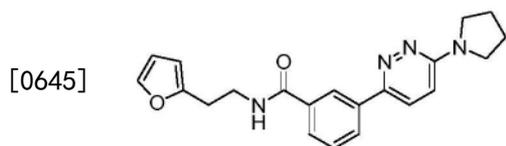
[0635] 产率:(2.2g,67%)。

[0636] ES-MS[M+H]⁺:298.01;Rt=1.57min(方法-C)。[0637] 中间体11[0638] 3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酸

[0640] 步骤-2:在0℃处将LiOH·H₂O(0.62g,14.8mmol,2当量)添加到3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酸乙酯(2.20g,0.74mmol,1当量)于MeOH:水(44mL:4.4mL)中的搅拌溶液中。将反应混合物在室温处搅拌16h。将反应混合物在减压下浓缩。将残余物用水(20mL)稀释,并且在0℃处通过2N HCl酸化。沉淀出产物,将其过滤并真空干燥,得到粗3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酸。粗物质未经纯化即用于下一步骤。

[0641] 产率:(1.0g,50%)。

[0642] ES-MS[M+H]⁺:270.25;Rt=0.29min(方法-A)。[0643] 实施例51[0644] N-(2-(呋喃-2-基)乙基)-3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺



[0646] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为淡黄色固体。

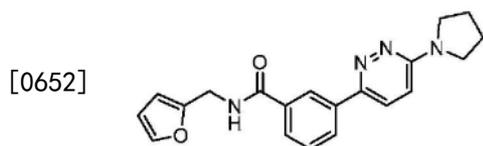
[0647] 产率:(0.075g,37%)。

[0648] ES-MS[M+H]⁺:363.2;Rt=1.54min(方法-B)。

[0649] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.74-8.71(t,J=5.6Hz,1H),8.45(s,1H),8.16-8.14(d,J=7.6Hz,1H),7.99-7.94(d,J=9.2Hz,1H),7.84-7.82(d,J=7.6Hz,1H),7.57-7.53(m,2H),6.99-6.97(d,J=9.6Hz,1H),6.36-6.35(m,1H),6.19-6.18(m,1H),3.57-3.51(m,6H),2.92-2.89(t,J=6.8Hz,2H),2.02-1.98(m,4H)。

[0650] 实施例52

[0651] N-(呋喃-2-基甲基)-3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺



[0653] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为淡黄色固体。

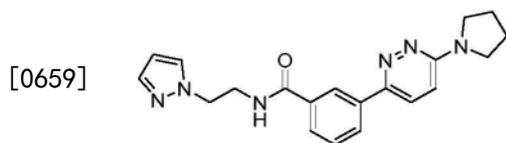
[0654] 产率:(0.060g,31%)。

[0655] ES-MS[M+H]⁺:349.2;Rt=1.50min(方法-B)。

[0656] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.11-9.09(m,1H),8.49(s,1H),8.18-8.16(d,J=7.6Hz,1H),7.97-7.95(d,J=9.6Hz,1H),7.89-7.87(d,J=7.6Hz,1H),7.58-7.54(m,2H),6.98-6.96(d,J=9.6Hz,1H),6.41-6.40(m,1H),6.30-6.29(m,1H),4.51-4.49(m,2H),3.53-3.50(m,4H),2.01-1.98(m,4H)。

[0657] 实施例53

[0658] N-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)-3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺



[0660] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为黄色固体。

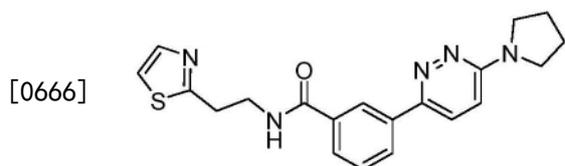
[0661] 产率:(0.071g,35%)。

[0662] ES-MS[M+H]⁺:363.2;Rt=1.41min(方法-B)。

[0663] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.72-8.69(t,J=5.2Hz,1H),8.43(s,1H),8.16-8.14(d,J=8.4Hz,1H),7.95-7.92(d,J=9.6Hz,1H),7.82-7.80(d,J=8Hz,1H),7.71(s,1H),7.57-7.53(t,J=8Hz,1H),7.46-7.45(s,1H),6.98(d,J=9.2Hz,1H),6.23-6.21(m,1H),4.32(t,J=6.4Hz,2H),3.69-3.64(q,J=6.4Hz,2H),3.54-3.50(m,4H),2.01-1.98(m,4H)。

[0664] 实施例54

[0665] 3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)-N-(2-(噻唑-2-基)乙基)苯甲酰胺



[0667] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为灰白色固体。

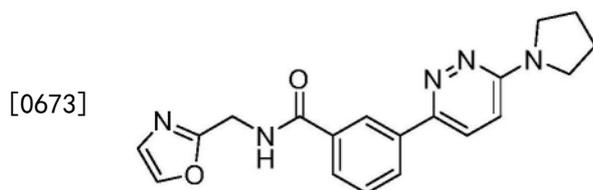
[0668] 产率:(0.0148g,6.56%)。

[0669] ES-MS[M+H]⁺:380.20;Rt=1.41min(方法-C)。

[0670] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ8.40(s,1H),8.42(s,1H),8.20-8.19(d,J=7.6Hz,1H),7.80-7.78(d,J=7.6Hz,1H),7.74-7.73(m,1H),7.70-7.68(d,J=9.6Hz,1H),7.54-7.50(t,J=8Hz,1H),7.26-7.23(m,2H),6.73-6.71(d,J=9.6Hz,1H),3.96-3.91(q,J=6Hz,2H),3.61(m,4H),3.36-3.33(t,J=6Hz,2H),2.10-2.06(m,4H)。

[0671] 实施例55

[0672] N-(噁唑-2-基甲基)-3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺



[0674] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为白色固体。

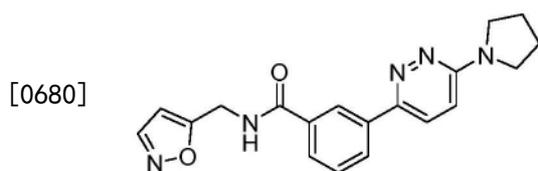
[0675] 产率:(0.025g,12%)。

[0676] ES-MS[M+H]⁺:350.25;Rt=1.36min(方法-C)。

[0677] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.29(t,J=5.6Hz,1H),8.52(s,1H),8.19(d,J=8Hz,1H),8.06(s,1H),7.97(d,J=9.2Hz,1H),7.89(d,J=7.6Hz,1H),7.60-7.56(m,1H),7.17(s,4H),6.98(d,J=9.6Hz,1H),4.62(d,J=6Hz,2H),3.52-3.51(m,4H),2.01-1.98(m,4H)。

[0678] 实施例56

[0679] N-(异噁唑-5-基甲基)-3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯甲酰胺



[0681] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为灰白色固体。

[0682] 产率:(0.048g,23%)。

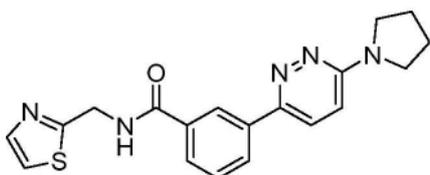
[0683] ES-MS[M+H]⁺:350.21;Rt=1.38min(方法-C)。

[0684] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.32-9.29(t,J=6Hz,1H),8.52-8.49(m,2H),8.20-8.18(m,1H),7.98-7.96(d,J=9.6Hz,1H),7.90-7.88(m,1H),7.60-7.56(t,J=7.6Hz,1H),6.99-6.97(d,J=9.6Hz,1H),6.39(s,1H),4.67-4.65(d,J=6Hz,2H),3.52(m,4H),2.00(m,4H)。

[0685] 实施例57

[0686] 3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)-N-(噁唑-2-基甲基)苯甲酰胺

[0687]

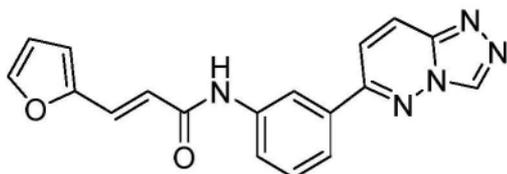


[0688] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为灰白色固体。

[0689] 产率:(0.022g,10%)。

[0690] ES-MS[M+H]⁺:366.21;Rt=1.41min(方法-C)。[0691] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.55-9.52(t,J=5.6Hz,1H),8.55(s,1H),8.21-8.19(d,J=8Hz,1H),7.98-7.96(d,J=9.2Hz,1H),7.92-7.90(d,J=8Hz,1H),7.75-7.74(m,1H),7.64-7.58(m,2H),7.00-6.97(d,J=9.6Hz,1H),4.79-4.78(d,J=6Hz,2H),3.54-3.51(m,4H),2.01-1.98(m,4H)。[0692] 实施例58[0693] (E)-N-(3-([1,2,4]三唑并[4,3-b]吡嗪-6-基)苯基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺

[0694]

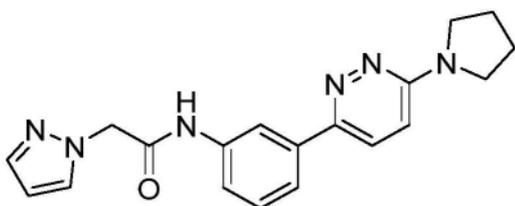


[0695] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序,使用(E)-3-(呋喃-2-基)丙烯酸来合成,并且分离为浅棕色固体。

[0696] 产率:(0.018g,4%)。

[0697] ES-MS[M+H]⁺:332.14;Rt=1.72min(方法-A)。[0698] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.48(s,1H),9.73(s,1H),8.49-8.47(m,2H),7.91-9.85(m,3H),7.78(d,J=8Hz,1H),7.55(t,J=8Hz,1H),7.45-7.41(m,1H),6.88(d,J=3.6Hz,1H),6.68-6.63(m,2H)。[0699] 实施例59[0700] 2-(1H-吡唑-1-基)-N-(3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺

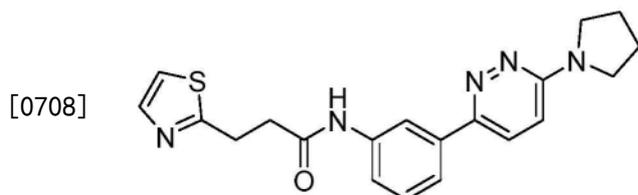
[0701]



[0702] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为灰白色固体。

[0703] 产率:(57mg,26%)。

[0704] ES-MS[M+H]⁺:349.24;Rt=1.38min(方法-C)。[0705] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ10.40(s,1H),8.26-8.25(m,1H),7.81-7.77(m,2H),7.68-7.61(m,2H),7.47(s,1H),7.43-7.39(t,J=16Hz,1H),6.95-6.93(d,J=8Hz,1H),6.29-6.28(m,1H),5.04(s,2H),3.52-3.49(m,4H),2.01-1.97(m,4H)。[0706] 实施例60[0707] N-(3-(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯基)-3-(噻唑-2-基)丙酰胺



[0709] 在0℃处将HATU (0.35g, 0.93mmol) 分批添加到DIPEA (0.32mL, 1.87mmol) 和3-(咪唑-2-基)丙酸 (0.1g, 0.625mmol) 于DCM (10mL) 中的溶液中。将反应混合物在相同温度处搅拌10min。然后,在0℃处将中间体1 (3-(6-(吡咯烷-1-基)咪唑-3-基)苯胺) (0.15g, 0.625mmol) 添加到反应混合物中。将反应混合物在室温处搅拌16h。将反应混合物用最少量的碳酸氢钠水溶液淬灭,将有机产物用DCM (2×25mL) 萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏,得到粗化合物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶230目-400目, 2-4%甲醇/DCM作为洗脱液)纯化,得到呈灰白色固体状的所需化合物3-(1H-吡唑-1-基)-N-(3-(6-(吡咯烷-1-基)咪唑-3-基)苯基)丙酰胺。

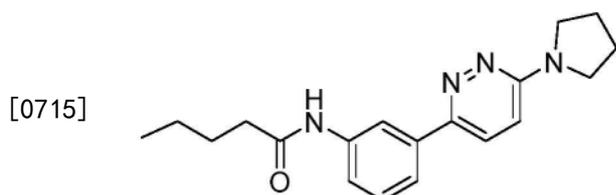
[0710] 产率: (70mg, 29%)。

[0711] ES-MS [M+H]⁺: 380.24; Rt=1.45min (方法-C)。

[0712] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.13 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80-7.77 (d, J=12Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.40-7.36 (t, J=16Hz, 1H), 6.95-6.93 (d, J=8Hz, 1H), 3.52-3.49 (m, 4H), 3.34-3.30 (m, 2H), 2.87-2.84 (t, J=8Hz, 2H), 2.01-1.97 (m, 4H)。

[0713] 实施例61

[0714] N-(3-(6-(吡咯烷-1-基)咪唑-3-基)苯基)戊酰胺



[0716] 标题化合物按照针对实施例42所描述的程序来合成,并且分离为灰白色固体。

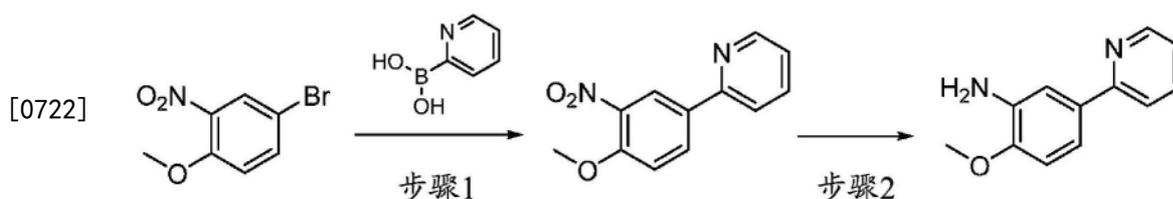
[0717] 产率: (68mg)。

[0718] ES-MS [M+H]⁺: 325.17; Rt=1.58min (方法-B)。

[0719] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.95 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80-7.77 (d, J=9.6Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 2H), 7.39-7.35 (t, J=8Hz, 1H), 6.95-6.935 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.52-3.49 (t, J=6.8Hz, 4H), 2.34-2.31 (t, J=7.6Hz, 2H), 2.01-1.97 (m, 4H), 1.61-1.57 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 0.92-0.89 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0720] 中间体12

[0721] 2-甲氧基-5-(吡啶-2-基)苯胺



[0723] 步骤1

[0724] 将碳酸钾 (2.95g, 21.7mmol) 添加到化合物4-溴-1-甲氧基-2-硝基苯 (1.0g, 4.34mmol) 和化合物吡啶-2-基硼酸 (0.636g, 4.77mmol) 于甲苯-乙醇 (21mL, 1:1v/v) 中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气吹扫10min并且添加Pd (PPh₃)₄ (0.150g, 0.130mmol)。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物加热至100℃持续16h。在消耗起始材料 (由TLC监测) 后, 将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土床过滤。将溶剂在减压下浓缩, 得到粗化合物。将粗产物通过快速色谱法 (硅胶230目-400目; 0-10%MeOH/DCM溶液) 纯化, 得到0.1g的化合物2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)吡啶。

[0725] 产率: (0.1g, 10.8%)。

[0726] ES-MS [M+H]⁺: 230.94; Rt=1.85min (方法-B)。

[0727] 步骤2

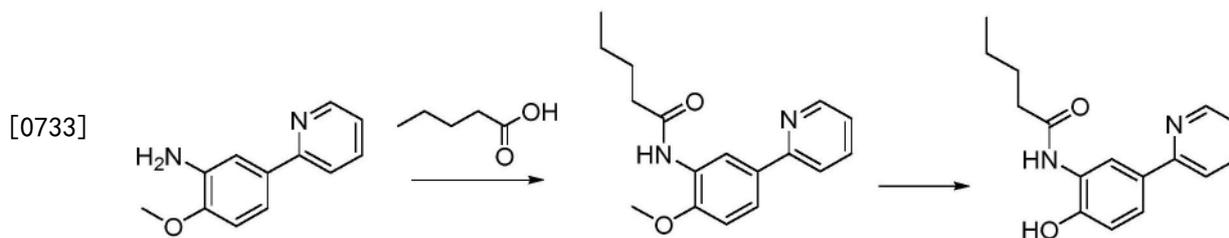
[0728] 向化合物2-(4-甲氧基-3-硝基苯基)吡啶 (0.1g, 0.431mmol) 于甲醇 (10mL) 中的溶液用氩气吹扫10min。向反应混合物中添加10%钯/碳 (100mg)。将反应混合物在气球压力下氢化2h, 直到反应完成 (由TLC监测)。将反应混合物通过硅藻土床过滤。将溶剂在减压下浓缩, 得到粗化合物7.5-3。将粗产物原样用于下一阶段。

[0729] 产率: (0.1g, 粗物质)。

[0730] ES-MS [M+H]⁺: 201.08; Rt=0.77min (方法-A)。

[0731] 实施例62

[0732] N-(2-羟基-5-(吡啶-2-基)苯基)戊酰胺



[0734] N-(2-甲氧基-5-(吡啶-2-基)苯基)戊酰胺按照针对实施例42所述的程序来合成, 并且分离为浅棕色固体。

[0735] 产率: (0.06g, 42%)。

[0736] ES-MS [M+H]⁺: 285.02; Rt=1.66min (方法-B)。

[0737] 随后, 在0℃处, 向N-(2-甲氧基-5-(吡啶-2-基)苯基)戊酰胺 (0.06g, 0.211mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加BBr₃于四氢呋喃 (1mL) 中的1M溶液。将反应物升温至室温并搅拌2h (直到反应完成, 由TLC监测)。将反应混合物用冰冷的水淬灭, 并且将固体过滤出, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并真空干燥, 得到呈灰白色固体状的产物N-(2-羟基-5-(吡啶-2-基)苯基)戊酰胺。

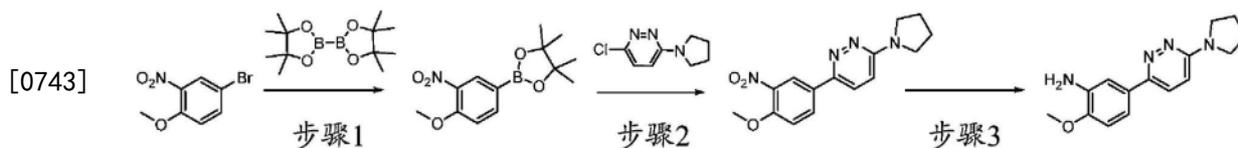
[0738] 产率: (0.02g, 35%)。

[0739] ES-MS [M+H]⁺: 271.16; Rt=1.53min (方法-B)。

[0740] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ10.14 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.59-8.58 (m, 1H), 8.48-8.47 (d, J=2Hz, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 6.95-6.93 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.44-2.40 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.39-1.33 (m, 2H), 0.92-0.89 (m, 3H)。

[0741] 中间体13

[0742] 2-甲氧基-5-{6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基}苯胺



[0744] 步骤1

[0745] 将乙酸钾 (3.8g, 0.0448mmol) 添加到化合物4-溴-1-甲氧基-2-硝基苯 (2.0g, 0.0078mmol) 和双(频哪醇基)二硼烷 (3.9g, 0.0157mmol) 于1,4-二噁烷 (60mL) 中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气吹扫10min并且添加Pd(dppf)Cl₂ (0.172g, 0.00023mmol)。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物加热至100℃持续16h。在消耗起始材料(由TLC监测)后,将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土床过滤。将溶剂在减压下浓缩,得到粗化合物3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷。将粗产物原样用于下一阶段。

[0746] 产率: (2.5g, 粗物质)。

[0747] ES-MS [M+H]⁺: 280; Rt = 3.40min (方法-B)。

[0748] 步骤2

[0749] 将碳酸钾 (2.47g, 0.179mmol) 添加到化合物3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷 (2.5g, 0.089mmol) 和化合物3-氯-6-(吡咯烷-1-基)哒嗪 (1.6g, 0.089mmol) 于1,4-二噁烷-乙醇-水中 (21mL, 1:1:0.1v/v/v) 中的搅拌溶液中。将反应混合物用氩气吹扫10min并且添加Pd(PPh₃)₄ (0.310g, 0.0027mmol)。将混合物再次用氩气吹扫10min。将反应混合物加热至100℃持续16h。在消耗起始材料(由TLC监测)后,将反应混合物冷却至室温并且通过硅藻土床过滤。将溶剂在减压下浓缩,得到粗化合物,将该粗化合物通过快速色谱法(硅胶230目-400目; 4-6% 甲醇/DCM)纯化,得到呈淡黄色固体状的化合物3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-6-(吡咯烷-1-基)哒嗪。

[0750] 产率: (1.0g, 41%)。

[0751] ES-MS [M+H]⁺: 301; Rt = 1.46min (方法-B)。

[0752] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 8.49 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 1H), 7.99-7.96 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.448-7.46 (d, J = 9.2Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.52-3.49 (m, 4H), 2.01-1.97 (m, 4H)。

[0753] 步骤3

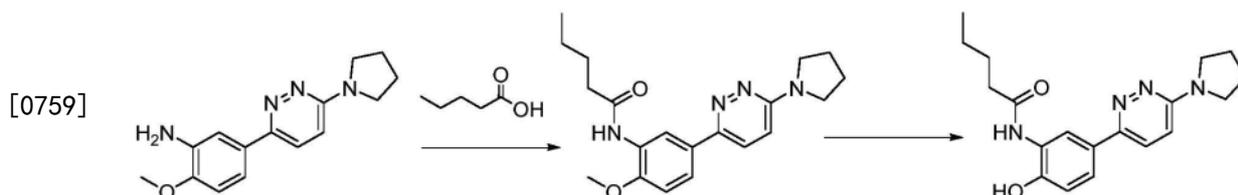
[0754] 向化合物3-(4-甲氧基-3-硝基苯基)-6-(吡咯烷-1-基)哒嗪 (0.5g, 0.018mmol) 于甲醇 (10mL) 中的溶液用氩气吹扫10min, 并且添加10% 钯/碳 (200mg)。将反应混合物在氢化的气氛下搅拌16h。将反应混合物通过硅藻土床过滤。将溶剂在减压下浓缩, 得到粗化合物2-甲氧基-5-{6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基}苯胺。将粗产物原样用于下一步骤。

[0755] 产率: (400mg, 88.8%)。

[0756] ES-MS [M+H]⁺: 271.17; Rt = 1.23min (方法-B)。

[0757] 实施例63

[0758] N-(2-羟基-5(6-(吡咯烷-1-基)哒嗪-3-基)苯基)戊酰胺



[0760] 在0℃处将HATU (1.125g, 2.962mmol) 添加到化合物2-甲氧基-5-(6-(吡咯烷-1-基)咪嗪-3-基)苯胺 (0.40g, 1.48mmol)、戊酸 (0.181g, 1.77mmol) 和二异丙基乙胺 (0.72mL, 4.44mmol) 于DMF (5mL) 中的悬浮液中。将反应混合物升温至室温并搅拌16h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 将有机产物用DCM (3×25mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且将溶剂在减压下蒸发, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶230目-400目, 2-4%甲醇/DCM作为洗脱液) 纯化, 得到呈灰白色固体状的产物N-(2-甲氧基-5-(6-(吡咯烷-1-基)咪嗪-3-基)苯基)戊酰胺。

[0761] 产率: (0.4g, 76%)。

[0762] ES-MS [M+H]⁺: 355; Rt = 1.67min (方法-B)。

[0763] 随后, 在0℃处, 向化合物N-(2-甲氧基-5-(6-(吡咯烷-1-基)咪嗪-3-基)苯基)戊酰胺 (0.4g, 0.11mmol) 于DCM (10mL) 中的搅拌溶液中添加BBr₃于四氢呋喃 (2.2mL, 0.22mmol) 中的1M溶液。将反应物升温至室温并搅拌2h直到反应完成 (由TLC监测)。反应完成后, 添加冰冷的水, 并且将固体过滤出, 用饱和碳酸氢钠溶液洗涤并真空干燥, 得到呈灰白色固体状的N-(2-羟基-5-(6-(吡咯烷-1-基)咪嗪-3-基)苯基)戊酰胺。

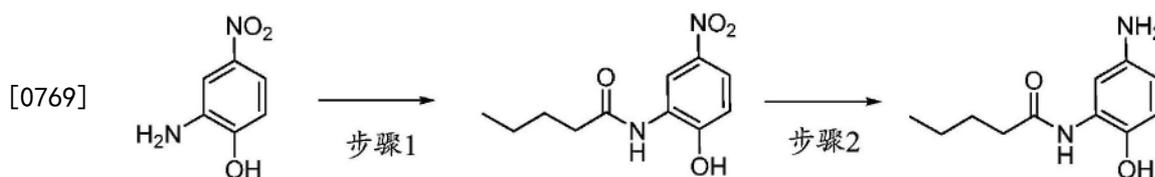
[0764] 产率: (0.150mg, 40%)。

[0765] ES-MS [M+H]⁺: 341.25; Rt = 1.50min (方法-B)。

[0766] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 9.13 (br s, 1H), 8.52-8.51 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.55-7.53 (d, J = 9.2Hz, 1H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.82-6.80 (d, J = 9.6Hz, 1H), 6.36-6.34 (m, 1H), 3.47-3.43 (m, 4H), 2.33-2.30 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 4H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.33-1.31 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J = 7.2Hz, 3H)。

[0767] 中间体14

[0768] N-(5-氨基-2-羟基苯基)戊酰胺



[0770] 步骤1

[0771] 在0℃处将HATU (7.40g, 19.47mmol) 添加到化合物2-氨基-4-硝基苯酚 (1.5g, 9.74mmol)、戊酸 (1.19g, 11.66mmol) 和二异丙基乙胺 (8.91mL, 48.70mmol) 于DCM (20mL) 中的悬浮液中。将反应混合物升温至室温并搅拌16h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭, 将有机产物用DCM (3×25mL) 萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 并且将溶剂在减压下蒸发, 得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法 (硅胶230目-400目, 2-4%甲醇/DCM作为洗脱液) 纯化, 得到呈灰白色固体状的产物N-(2-羟基-5-硝基苯基)戊酰胺。

[0772] 产率: (1.0g, 43%)。

[0773] ES-MS $[M-H]^+$: 237.08; Rt = 2.012min (方法-C)。

[0774] 步骤2

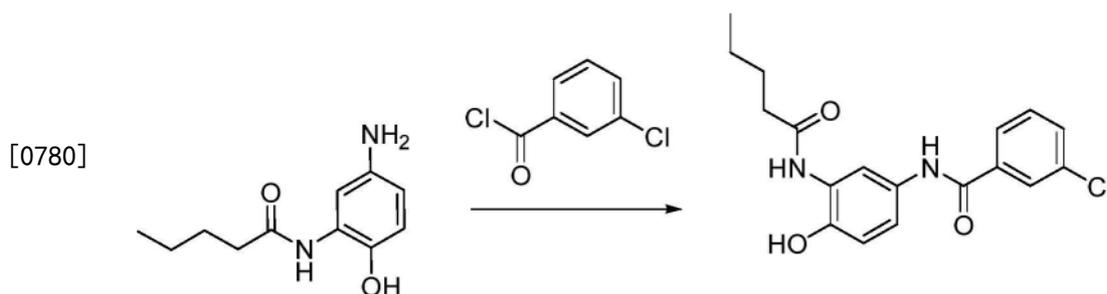
[0775] 在氩气气氛下, 将10%Pd/碳(200mg)添加到化合物N-(2-羟基-5-硝基苯基)戊酰胺(0.380g, 1.59mmol)于甲醇中的溶液中。将氢气吹扫至反应中持续2h, 直到反应完成。将反应物通过硅藻土床过滤。将溶剂在减压下浓缩, 得到粗化合物N-(5-氨基-2-羟基苯基)戊酰胺。将粗产物原样用于下一步骤。

[0776] 产率: (0.3g, 粗物质)。

[0777] ES-MS $[M+H]^+$: 209.08; Rt = 1.34min (方法-B)。

[0778] 实施例64

[0779] 3-氯-N-(4-羟基-3-戊酰胺基苯基)苯甲酰胺



[0781] 在0℃处将3-氯苯-1-磺酰氯(0.24mL, 1.6mmol)添加到N-(5-氨基-2-羟基苯基)戊酰胺(0.300g, 1.79mmol)于吡啶(10mL)中的搅拌溶液中, 然后将反应混合物在室温处搅拌16h。将反应混合物用最少量的碳酸氢钠水溶液淬灭, 将有机产物用DCM(3×25mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏, 得到粗化合物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶230目-400目, 2-4%甲醇/DCM作为洗脱液)纯化, 得到产物3-氯-N-(4-羟基-3-戊酰胺基苯基)苯甲酰胺。

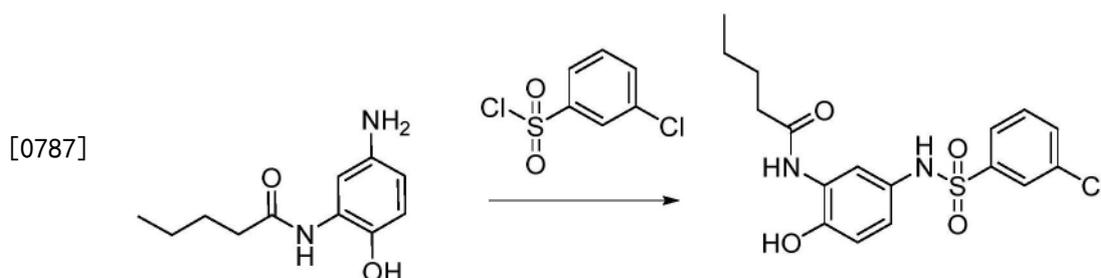
[0782] 产率: (76mg)。

[0783] ES-MS $[M-H]^+$: 345.14; Rt = 2.13min (方法-C)。

[0784] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ 10.16 (s, 1H), 9-10 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99-7.98 (m, 1H), 7.91-7.89 (m, 1H), 6.65-7.64 (m, 1H), 7.56-7.52 (t, J=8Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 6.83-6.81 (d, J=8.4Hz, 1H), 2.35-2.45 (t, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H), 1.36-1.30 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J=7.6Hz, 3H)。

[0785] 实施例65

[0786] N-(5-(3-氯苯基磺酰胺基)-2-羟基苯基)戊酰胺



[0788] 将化合物N-(5-氨基-2-羟基苯基)戊酰胺(0.3g, 1.44mmol)添加在吡啶(5mL)中。

将反应物料搅拌冷却至0℃,然后添加3-氯苯-1-磺酰氯(0.344g,1.58mmol)。将反应混合物搅拌3h。将反应混合物用饱和碳酸氢钠溶液淬灭,将有机产物用DCM(3×25mL)萃取。将合并的有机萃取物用水、盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且将溶剂在减压下蒸发,得到粗产物。将粗产物通过柱色谱法(硅胶230目-400目,2-4%甲醇/DCM作为洗脱液)纯化,得到产物N-(5-(3-氯苯基磺酰胺基)-2-羟基苯基)戊酰胺。

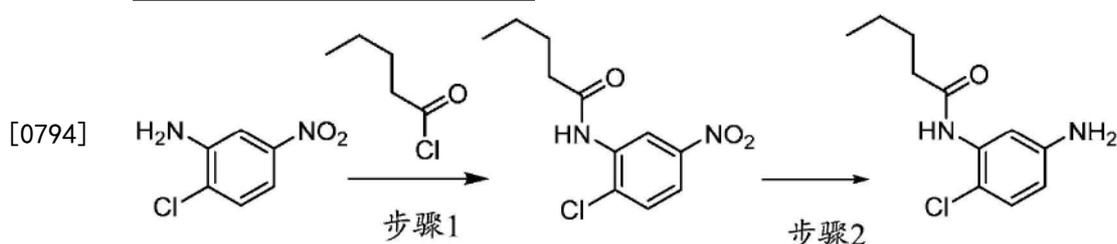
[0789] 产率:(60mg)。

[0790] ES-MS[M+H]⁺:383.14;Rt=2.02min(方法-C)。

[0791] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.89(s,1H),9.72(s,1H),9.13(s,1H),7.69-7.67(m,2H),7.62-7.53(m,3H),6.71-6.69(d,J=8Hz,1H),6.62-6.60(dd,J=11Hz,1H),2.37-2.33(t,J=7.2Hz,2H),1.55-1.51(m,2H),1.32-1.26(m,2H),0.90-0.86(t,J=7.2Hz,3H)。

[0792] 中间体15

[0793] N-(5-氨基-2-氯苯基)戊酰胺



[0795] 步骤1

[0796] 将3-氯-6-硝基吡啶-2-胺(500mg,2.88mmol)、戊酰氯(381mg,3.16mmol)和吡啶(340mg,4.31mmol)于DCM(20mL)中的混合物在25℃处搅拌12h。将混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(30mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并在减压下蒸发,并且通过Biotage(石油醚:乙酸乙酯=8:1)纯化,得到呈黄色固体状的N-(3-氯-6-硝基吡啶-2-基)戊酰胺。

[0797] 产率:(690mg,88.2%)。

[0798] ES-MS[M+H]⁺:257.0(方法-F)。

[0799] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.80(1H,s),8.72(1H,d,J=2.8Hz),8.02-7.99(1H,dd,J=2.8Hz,8.8Hz),7.80(1H,d,J=9.2Hz),2.48(2H,t,J=7.6Hz),1.64-1.57(2H,m),1.40-1.31(2H,m),0.91(3H,t,J=7.2Hz)。

[0800] 步骤2

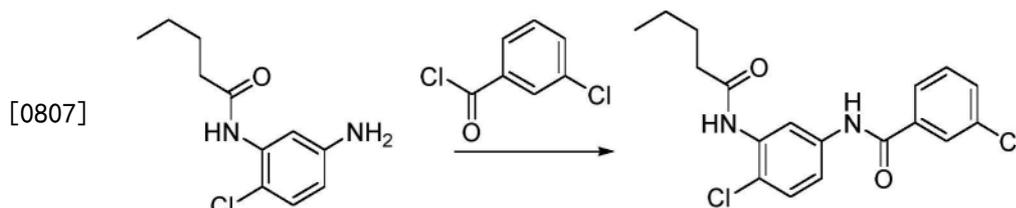
[0801] 向N-(2-氯-5-硝基苯基)戊酰胺(450mg,1.75mmol)于乙醇(25mL)中的溶液中添加雷尼镍(513mg,8.75mmol),并且将所得混合物在氢气下搅拌12h。将混合物通过硅藻土过滤,将滤液在真空中浓缩并且通过Biotage(石油醚:乙酸乙酯=3:2)纯化,得到呈黄色油状物的N-(5-氨基-2-氯苯基)戊酰胺。

[0802] 产率:(120mg,29.2%)。

[0803] ES-MS[M+H]⁺:227.1(方法-G)。

[0804] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆):δ9.08(1H,s),7.04(1H,d,J=8.8Hz),6.93(1H,s),6.37-6.35(1H,dd,J=2.4Hz,8.4Hz),5.25(2H,s),2.32(2H,t,J=7.2Hz),1.60-1.53(2H,m),1.38-1.28(2H,m),0.90(3H,t,J=7.2Hz)。

[0805] 实施例66

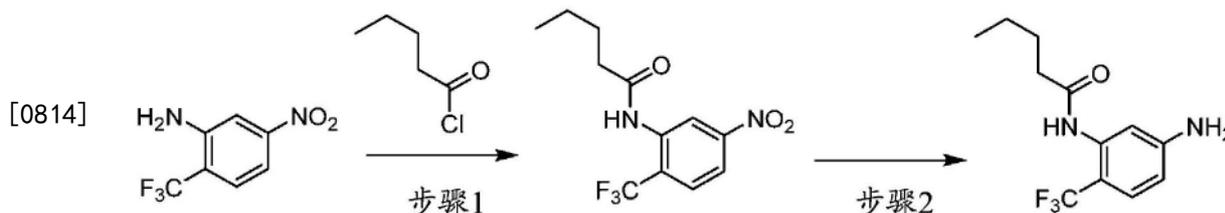
[0806] 3-氯-N-(4-氯-3-戊酰胺基苯基)苯甲酰胺

[0808] 将N-(5-氨基-2-氯苯基)戊酰胺(80mg, 0.352mmol)、3-氯苯甲酰氯(67.7mg, 0.387mmol)和吡啶(83mg, 1.05mmol)于四氢呋喃(10mL)中的混合物在25℃处搅拌3h。将混合物用乙酸乙酯(3×25mL)萃取。将合并的有机萃取物用盐水(25mL)洗涤,经无水硫酸钠干燥,并且将溶剂在减压下蒸发,得到粗产物。将粗产物通过制备型HPLC(碳酸氢铵/水/乙腈)纯化,得到呈白色固体状的3-氯-N-(4-氯-3-戊酰胺基苯基)-苯甲酰胺。

[0809] 产率:(60.5mg, 47.2%)。

[0810] ES-MS[M+H]⁺:365.1(方法-H)。

[0811] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ10.47(1H, s), 9.46(1H, s), 8.13(1H, d, J=2.4Hz), 8.02(1H, t, J=2.0Hz), 7.93-7.91(1H, m), 7.70-7.66(1H, m), 7.58(1H, d, J=8.0Hz), 7.46(1H, d, J=8.8Hz), 2.39(2H, t, J=7.2Hz), 1.63-1.56(2H, m), 1.40-1.31(2H, m), 0.92(3H, t, J=7.2Hz)。

[0812] 中间体16[0813] N-(5-氨基-2-(三氟甲基)苯基)戊酰胺[0815] 步骤1

[0816] 在0℃处,向5-硝基-2-(三氟甲基)苯胺(170mg, 0.82mmol)和吡啶(148mg, 1.23mmol)于DCM(4mL)中的混合物中添加戊酰氯(129mg, 1.64mmol)于DCM(2mL)中的溶液。将混合物在室温处搅拌过夜后,将混合物浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=73:27)纯化,得到呈白色固体状的N-(5-硝基-2-(三氟甲基)-苯基)戊酰胺。

[0817] 产率:(0.21g, 87.8%)。

[0818] ES-MS[M+H]⁺:291.1(方法-E)。

[0819] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆):δ9.84(1H, s), 8.37(1H, s), 8.21(1H, d, J=8.8Hz), 8.04(1H, d, J=8.8Hz), 2.41(2H, t, J=7.2Hz), 1.60-1.57(2H, m), 1.36-1.31(2H, m), 0.90(3H, t, J=7.2Hz)。

[0820] 步骤2

[0821] 将N-[5-硝基-2-(三氟甲基)苯基]戊酰胺(210mg, 0.72mmol)和雷尼镍(50mg)于甲醇(20mL)中的混合物在H₂下在室温处搅拌6小时。将混合物过滤以除去雷尼镍。将滤液浓缩并通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈黄色固体状的N-(5-氨基-2-(三氟甲基)-苯基)戊酰胺。

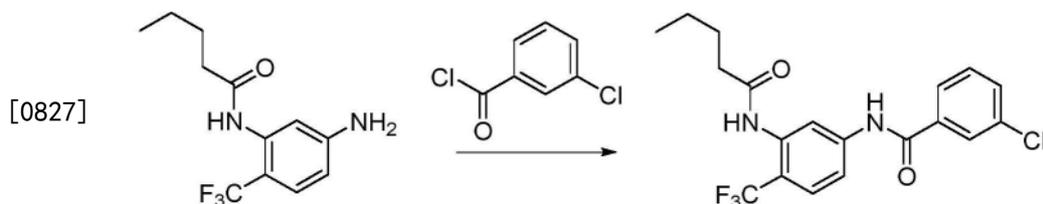
[0822] 产率: (0.15g, 79.7%)。

[0823] ES-MS $[M+H]^+$: 261.0 (方法-E)。

[0824] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.13 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 6.56 (1H, s), 6.48 (1H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 5.83 (2H, s), 2.26 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.55-1.52 (2H, m), 1.34-1.28 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$)。

[0825] 实施例67

[0826] 3-氯-N-(3-戊酰胺基-4-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺



[0828] 在0℃处,向N-[5-氨基-2-(三氟甲基)苯基]戊酰胺(150mg, 0.57mmol)和吡啶(136mg, 1.72mmol)于DCM(8mL)中的混合物中添加含3-氯苯甲酰氯(151mg, 864 μmol)的DCM(3mL)。在将混合物在室温处搅拌3小时后,将混合物浓缩并通过PREP-HPLC(高pH)纯化,得到呈白色固体状的3-氯-N-(3-戊酰胺基-4-(三氟甲基)苯基)苯甲酰胺。

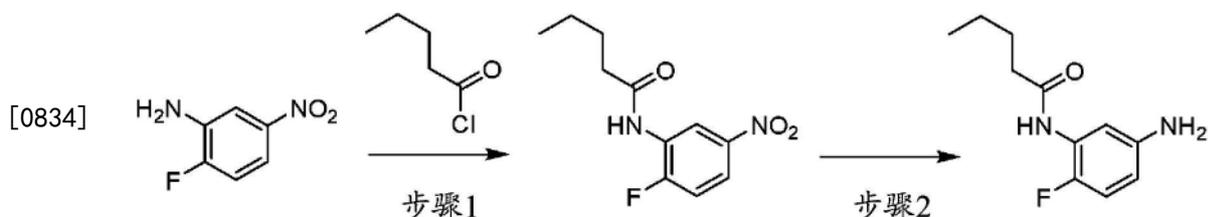
[0829] 产率: (0.0944g, 产率41.2%)。

[0830] ES-MS $[M+H]^+$: 399.1 (方法-E)。

[0831] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.67 (1H, s), 9.54 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.94-7.90 (3H, m), 7.71 (2H, t, $J=9.2\text{Hz}$), 7.59 (1H, t, $J=8.0\text{Hz}$), 2.34 (2H, t, $J=6.8\text{Hz}$), 1.60-1.56 (2H, m), 1.37-1.32 (2H, m), 0.81 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$)。

[0832] 中间体17

[0833] 2-N-(5-氨基-2-氟苯基)戊酰胺



[0835] 步骤1

[0836] 在0℃处,向2-氟-5-硝基苯胺(468mg, 3.0mmol)和吡啶(474mg, 6.0mmol)于DCM(15mL)中的混合物中添加戊酰氯(540mg, 4.5mmol)于DCM(2mL)中的溶液。在将混合物在室温处搅拌过夜后,将混合物溶解于DCM(100mL)中。将有机层用水洗涤并且经无水硫酸钠干燥并浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱法(石油醚:乙酸乙酯=90:10)纯化,得到呈白色固体状的N-(2-氟-5-硝基苯基)戊酰胺。

[0837] 产率: (500mg, 69.4%)。

[0838] ES-MS $[M+H]^+$: 241.1 (方法-E)。

[0839] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.12 (1H, s), 9.00-8.98 (1H, m), 8.03-8.01 (1H, m), 7.55 (1H, t, $J=10\text{Hz}$), 2.50-2.43 (2H, m), 1.60-1.56 (2H, m), 1.36-1.30 (2H, m), 0.92-0.86 (3H, m)。

[0840] 步骤2

[0841] 将N-(2-氟-5-硝基苯基)戊酰胺(500mg, 2.08mmol)和雷尼镍(50mg)于甲醇(40mL)中的混合物在室温处在氢气下搅拌5h。将混合物过滤以除去雷尼镍。将滤液浓缩并通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=35:65)纯化,得到呈白色固体状的N-(5-氨基-2-氟苯基)戊酰胺。

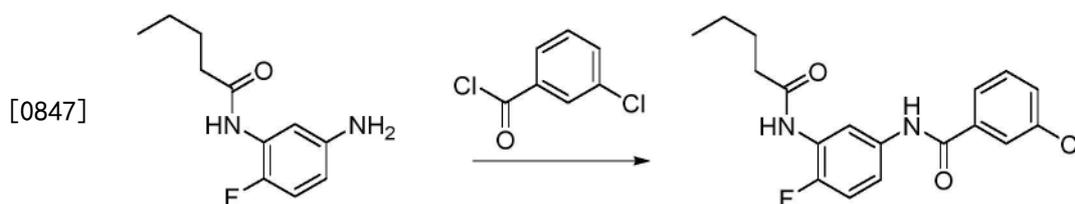
[0842] 产率:(350mg, 80%)。

[0843] ES-MS[M+H]⁺:211.1(方法-E)。

[0844] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.32(1H, s), 7.10-7.08(1H, m), 6.86-6.81(1H, m), 6.27-6.24(1H, m), 4.92(2H, s), 2.32(2H, t, J=6.8Hz), 1.56-1.50(2H, m), 1.33-1.28(2H, m), 0.88(3H, t, J=6.8Hz)。

[0845] 实施例68

[0846] 3-氯-N-(4-氟-3-戊酰胺基苯基)苯甲酰胺



[0848] 在0℃处,向N-(5-氨基-2-氟苯基)戊酰胺(106mg, 0.504mmol)和吡啶(79.1mg, 1.00mmol)于DCM(4mL)中的混合物中添加3-氯苯甲酰氯(132mg, 756 μ mol)于DCM(1mL)中的溶液。在将混合物在室温处搅拌过夜后,将混合物浓缩并通过制备型HPLC(高pH)纯化,得到呈白色固体状的3-氯-N-(4-氟-3-戊酰胺基苯基)苯甲酰胺。

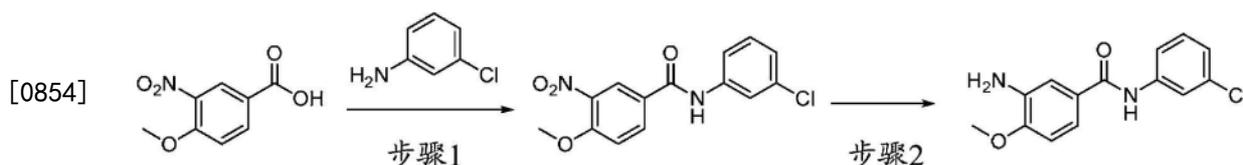
[0849] 产率:(64.1mg, 36.6%)。

[0850] ES-MS[M+H]⁺:349.1(方法-E)。

[0851] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.4(1H, s), 9.68(1H, s), 8.28-8.26(1H, m), 8.01(1H, s), 7.92-7.90(1H, m), 7.68-7.65(1H, m), 7.61-7.55(2H, m), 7.25-7.20(1H, m), 2.38(2H, t, J=7.6Hz), 1.60-1.54(2H, m), 1.36-1.31(2H, m), 0.90(3H, t, J=7.6Hz)。

[0852] 中间体18

[0853] 3-氨基-N-(3-氯苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺



[0855] 步骤1

[0856] 在0℃处,将HATU(5.7g, 15.2mmol)分批添加到DIPEA(5.23mL, 30.4mmol)和化合物4-甲氧基-3-硝基苯甲酸(2.0g, 10.1mmol)于DCM(30mL)中的溶液中。将反应混合物在相同温度处搅拌10min。然后,在0℃处将3-氯苯胺(1.4g, 11.1mmol)添加到反应混合物中,并且将反应混合物在室温处搅拌16h。将反应混合物用最少量的碳酸氢钠水溶液淬灭,将有机产物用DCM(2 \times 25mL)萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏,得到粗化合物。将粗产物通过柱色谱法(100-200二氧化硅),使用含50-60%乙酸乙酯的石油醚作为洗脱液纯化,得到呈灰白色固体状的N-(3-氯苯基)-4-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺。

[0857] 产率: (1.75g, 56%)。

[0858] ES-MS $[M+H]^+$: 307.08; Rt = 2.23min (方法-C)。

[0859] 步骤2

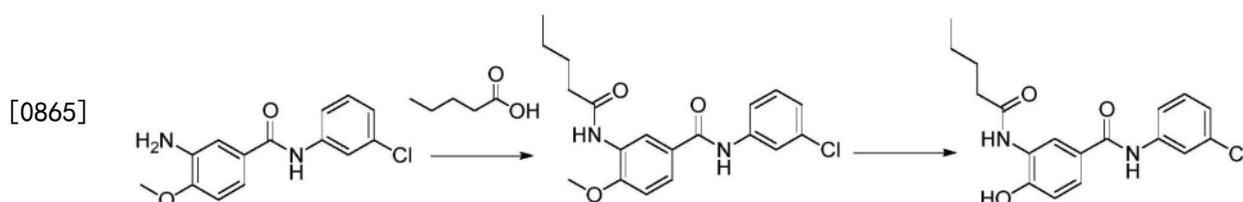
[0860] 在室温处, 将乙酸 (1.75mL, 1.0v.) 缓慢添加到铁 (Fe) 粉末 (3.1g, 57.1mmol) 和化合物 N-(3-氯苯基)-4-甲氧基-3-硝基苯甲酰胺 (1.75g, 5.7mmol, 1.0当量) 于乙醇 (10mL) 和四氢呋喃 (10mL) 中的悬浮液中。将反应混合物在 80°C 处加热 16h。将反应混合物通过硅藻土过滤, 并且将滤液在减压下蒸发, 得到呈粘稠液体状的纯化合物 3-氨基-N-(3-氯苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺。

[0861] 产率: (1.2g, 76%)。

[0862] ES-MS $[M+H]^+$: 277.03; Rt = 1.86min (方法-C)。

[0863] 实施例69

[0864] N-(3-氯苯基)-4-羟基-3-戊酰胺基苯甲酰胺



[0866] 在 0°C 处, 将 HATU (0.165g, 0.4mmol) 分批添加到 DIPEA (0.12mL, 0.7mmol) 和化合物 3-氨基-N-(3-氯苯基)-4-甲氧基苯甲酰胺 (0.1g, 0.36mmol) 于 DMF (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在相同温度处搅拌 10 分钟。然后, 在 0°C 处将戊酸 (0.045g, 0.4mmol) 添加到反应混合物中, 然后将反应混合物在室温处搅拌 16h。将反应混合物用最少量的碳酸氢钠水溶液淬灭, 将有机产物用乙酸乙酯 (2 × 10mL) 萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏, 得到粗化合物 N-(3-氯苯基)-4-甲氧基-3-戊酰胺基苯甲酰胺。粗产物未经任何纯化即用于下一步骤。

[0867] 产率: (0.08g, 粗物质)。

[0868] ES-MS $[M+H]^+$: 359.24; Rt = 2.19min (方法-C)。

[0869] 随后, 将 BBr_3 (1M 于 DCM 中; 1.1mL, 1.1mmol) 在 0°C 处缓慢添加到化合物 N-(3-氯苯基)-4-甲氧基-3-戊酰胺基苯甲酰胺 (0.08g, 0.22mmol) 于 DCM (2mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温处搅拌 16h。将反应混合物用最少量的碳酸氢钠水溶液淬灭, 将有机产物用 DCM (2 × 5mL) 萃取。将合并的有机萃取物经无水硫酸钠干燥。将溶剂在减压下蒸馏, 得到粗化合物。将粗产物通过柱色谱法 (100-200 二氧化硅), 使用含 2-3% 甲醇的 DCM 作为洗脱液纯化, 得到呈灰白色固体状的 N-(3-氯苯基)-4-羟基-3-戊酰胺基苯甲酰胺。

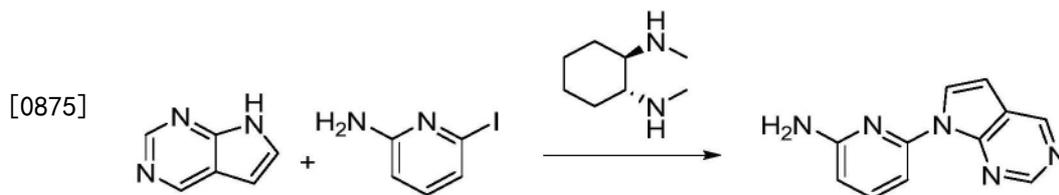
[0870] 产率: (0.020g)。

[0871] ES-MS $[M+H]^+$: 345.22; Rt = 2.08min (方法-C)。

[0872] ^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.50 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.33-8.33 (d, J = 2Hz, 1H), 7.94-7.93 (t, J = 4Hz, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (d, J = 4Hz, 1H), 7.37-7.33 (t, J = 8Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 6.96-6.94 (d, J = 8Hz, 1H), 2.43-2.39 (t, J = 8Hz, 2H), 1.60-1.56 (m, 2H), 1.36-1.31 (m, 2H), 0.92-0.88 (t, J = 8Hz, 3H)。

[0873] 中间体19

[0874] 6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-胺



[0876] 将7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(100mg,0.839mmol)、6-碘吡啶-2-胺(200mg,1.00mmol)、 λ 1-碘化铜(1+)(15.9mg,0.0839mmol)、磷酸三钾(390mg,1.84mmol)和(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(23.7mg,0.167mmol)于1,4-二噁烷中的混合物用氩气置换空气,并且在100℃处搅拌12h。将其浓缩,将残余物通过硅胶柱(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化,得到呈白色固体状的6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-胺。

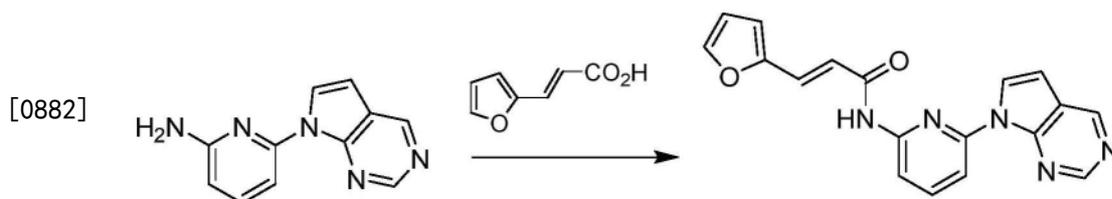
[0877] 产率:(0.070g,33.2%)。

[0878] ES-MS[M+H]⁺:212.1(方法-E)。

[0879] ¹H NMR(400MHz,MeOD-d₄): δ 9.02(1H,s),8.74(1H,s),8.38(1H,d,J=8.0Hz),7.87(1H,d,J=7.6Hz),7.63(1H,t,J=8.0Hz),6.81(1H,d,J=4.0H),6.52(1H,t,J=7.6Hz)。

[0880] 实施例70

[0881] (E)-N-(6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺



[0883] 将(E)-3-(呋喃-2-基)丙-2-烯酸(214mg,1.55mmol)、HATU(589mg,1.55mmol)和吡啶(0.2mL)于NMP(10mL)中的溶液在室温处搅拌10min。向其中添加6-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-胺(55mg,0.260mmol)并在微波中在120℃处搅拌2h。将其用反相柱(0.01%氨和碳酸氢铵于水和乙腈中)纯化,得到呈白色固体状的(E)-N-(6-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺。

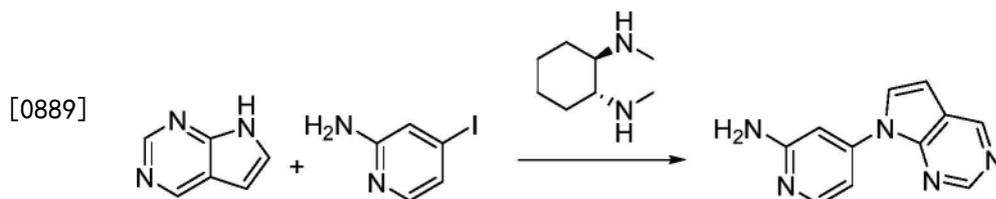
[0884] 产率:(19.9mg,25.2%)。

[0885] ES-MS[M+H]⁺:332.1(方法-E)。

[0886] ¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆): δ 10.9(1H,s),9.18(1H,s),8.99(1H,s),8.43(1H,d,J=7.6Hz),8.38(1H,d,J=4.0Hz),8.19(1H,d,J=8.4Hz),8.08(1H,t,J=8.0Hz),7.87(1H,s),7.49(1H,d,J=15.6Hz),6.96(1H,d,J=4.0H),6.91(1H,d,J=3.2Hz),6.85(1H,d,J=15.6Hz),6.66-6.45(1H,m)。

[0887] 中间体20

[0888] 4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-胺



[0890] 将7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶(300mg, 2.5mmol)、4-碘吡啶-2-胺(832mg, 3.78mmol)、 λ 1-碘化铜(1+)(48.0mg, 0.25mmol)、磷酸三钾(1.16g, 5.5mmol)和(1R,2R)-N1,N2-二甲基环己烷-1,2-二胺(71.0mg, 0.5mmol)于1,4-二噁烷中的混合物用氩气置换空气,并且在100℃处搅拌12h。将其浓缩并且通过硅胶柱(DCM:乙酸乙酯=2:1)纯化,得到呈白色固体状的4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-胺(494mg, 93.6%)。

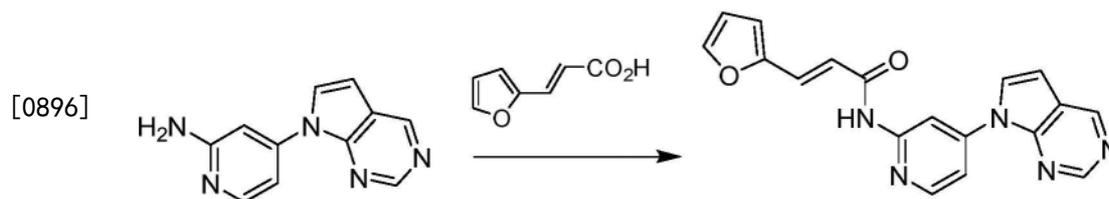
[0891] 产率:(0.494g, 93.6%)。

[0892] ES-MS[M+H]⁺:212.1(方法-E)。

[0893] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 9.15(1H, s), 8.94(1H, s), 8.09-8.06(2H, m), 7.26(1H, s), 7.10-7.08(1H, m), 6.90(1H, t, J=4.0Hz), 6.25(2H, s)。

[0894] 实施例71

[0895] (E)-N-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺



[0897] 将(2E)-3-(呋喃-2-基)丙-2-烯酸(392mg, 2.80mmol)、HATU(1.06g, 2.8mmol)、二异丙基乙胺(361mg, 200mg)和吡啶(0.2mL)于NMP(10mL)中的溶液在室温处搅拌10min。向其添加6-{7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基}吡啶-2-胺(100mg, 0.47mmol)。将混合物在微波中在120℃处搅拌2h。将其用反相柱(C18, 0.01%氨和碳酸氢铵于水和乙腈中)纯化,得到呈白色固体状的(E)-N-(4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-7-基)吡啶-2-基)-3-(呋喃-2-基)丙烯酰胺。

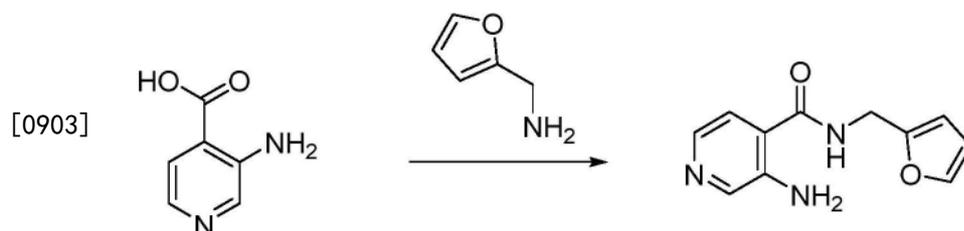
[0898] 产率:(68.6mg, 44.1%)。

[0899] ES-MS[M+H]⁺:332.1(方法-E)。

[0900] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.9(1H, s), 9.18(1H, s), 9.05(1H, d, J=2.0Hz), 8.97(1H, s), 8.49(1H, d, J=5.2Hz), 8.18(1H, d, J=4.0Hz), 7.86(1H, d, J=1.6Hz), 7.80(1H, dd, J=2.0, 2.0Hz), 7.49(1H, d, J=15.2Hz), 6.98(1H, d, J=3.6Hz), 6.90(1H, d, J=3.6Hz), 6.85(1H, d, J=15.6Hz), 6.65(1H, dd, J=1.6, 2.0Hz)。

[0901] 中间体21

[0902] 3-氨基-N-(呋喃-2-基甲基)异烟酰胺



[0904] 将3-氨基吡啶-4-羧酸(690mg, 4.99mmol)、1-(呋喃-2-基)甲胺(580mg, 5.98mmol)、HATU(570mg, 1.5mmol)和乙基双(丙-2-基)胺(1.92g, 14.9mmol)于二甲基甲酰胺(5mL)中的混合物在室温处搅拌过夜。将混合物通过制备型HPLC(高pH)纯化,得到呈黄色油状物的3-氨基-N-(呋喃-2-基甲基)异烟酰胺。

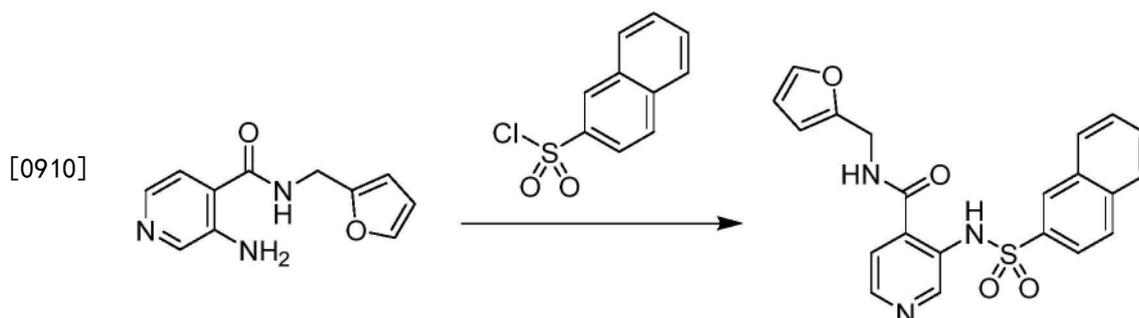
[0905] 产率: (300mg, 27.7%)。

[0906] ES-MS [M+H]⁺: 218.1 (方法-E)。

[0907] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.01-8.98 (1H, m), 8.13 (1H, s), 7.73 (1H, d, J=5.2Hz), 7.57 (1H, s), 7.38 (1H, d, J=5.2Hz), 6.49 (1H, s), 6.40-6.39 (1H, m), 6.28-6.27 (1H, m), 4.42 (2H, d, J=5.6Hz)。

[0908] 实施例72

[0909] N-(呋喃-2-基甲基)-3-(萘-2-磺酰胺基)异烟酰胺



[0911] 将3-氨基-N-[呋喃-2-基]吡啶-4-甲酰胺(300mg, 1.38mmol)和萘-2-磺酰氯(405mg, 1.79mmol)于吡啶(1mL)中的混合物在100℃处在Biotage Smith合成中在微波中辐射4h。将混合物浓缩,并且将残余物通过制备型HPLC(高pH)纯化,得到呈白色固体状的N-(呋喃-2-基甲基)-3-(萘-2-磺酰胺基)异烟酰胺。

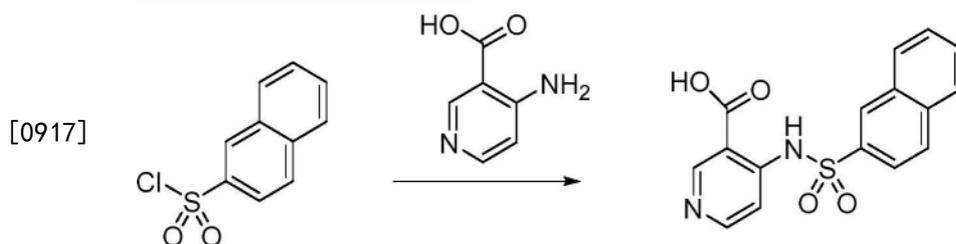
[0912] 产率: (91.7mg, 16.3%)。

[0913] ES-MS [M+H]⁺: 408.1 (方法-E)。

[0914] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ11.03 (1H, brs), 9.55 (1H, brs), 8.70 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.33 (1H, brs), 8.15-8.13 (1H, m), 8.03-8.01 (2H, m), 7.72-7.64 (3H, m), 7.60-7.57 (2H, m), 6.42-6.40 (1H, m), 6.28-6.27 (1H, m), 4.36-4.35 (2H, m)。

[0915] 中间体22

[0916] 4-(萘-2-磺酰胺基)烟酸



[0918] 将萘-2-磺酰氯(393mg, 1.74mmol)、4-氨基烟酸(200mg, 1.0μmol)和二异丙基乙胺(935mg, 7.25mmol)于乙醇/水=3:1(12mL)中的溶液在85℃处在微波中搅拌3h。将其浓缩并且用反相柱(C18, 0.01%氨和碳酸氢铵于水和乙腈中)纯化,得到呈固体状的4-(萘-2-磺酰胺基)烟酸。

[0919] 产率: (139mg, 42.3%)。

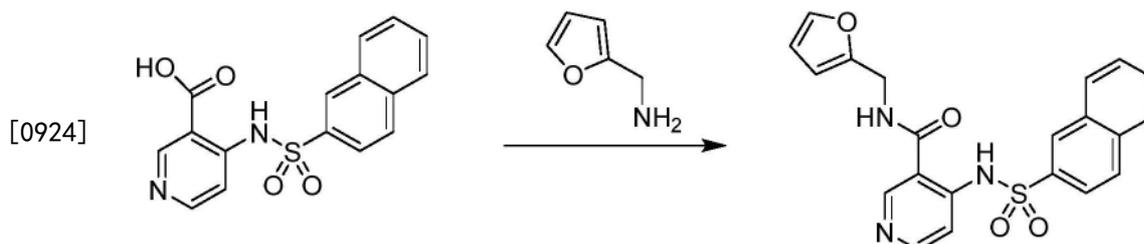
[0920] ES-MS [M+H]⁺: 329.1 (方法-E)。

[0921] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.75 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.17-8.12 (2H, m), 8.04 (1H, d, J=8.8Hz), 8.00-7.98 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J=1.6, 2.0Hz), 7.68-7.61 (2H, m), 7.33 (1H,

d, J=6.0Hz)。

[0922] 实施例73

[0923] N-(呋喃-2-基甲基)-4-(萘-2-磺酰胺基)烟酰胺



[0925] 将4-(萘-2-磺酰胺基)烟酸(139mg, 0.42mmol)、HATU(192mg, 0.51mmol)和二异丙基乙胺(163mg, 1.26mmol)于二甲基甲酰胺(10ml)中的溶液在室温处搅拌10分钟。向溶液中添加1-(呋喃-2-基)甲胺(62mg, 0.64mmol)并在室温处搅拌过夜。将其用反相柱(C18, 0.01%氨和碳酸氢铵于水和乙腈中)纯化,得到呈白色固体状的N-(呋喃-2-基甲基)-4-(萘-2-磺酰胺基)烟酰胺。

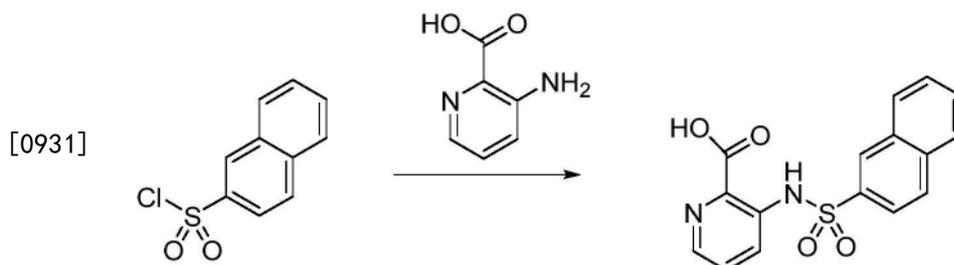
[0926] 产率:(55.4mg, 16.5%)。

[0927] ES-MS[M+H]⁺:408.2(方法-F)。

[0928] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.9(1H, brs), 8.76(1H, s), 8.43(1H, m), 8.16-8.09(2H, m), 7.98(3H, d, J=8.0Hz), 7.75-7.73(1H, m), 7.66-7.60(2H, m), 7.50(1H, s), 7.38(1H, s), 6.27(2H, d, J=23.2H), 4.51(2H, d, J=6.0Hz)。

[0929] 中间体23

[0930] 3-(萘-2-磺酰胺基)吡啶甲酸



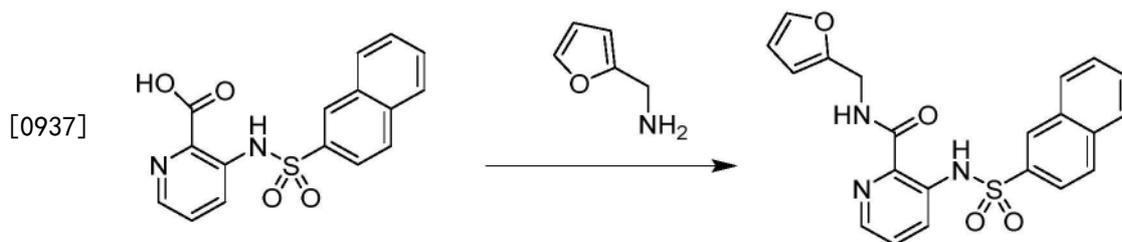
[0932] 将萘-2-磺酰氯(339mg, 1.50mmol)、3-氨基烟酸(138mg, 1.0mmol)和二异丙基乙胺(774mg, 6.0mmol)于乙醇/水=3:1(12mL)中的溶液在85℃处在微波中搅拌3h。将其浓缩并且用反相柱(C18, 0.01%氨和碳酸氢铵于水和乙腈中)纯化,得到呈油状物的3-(萘-2-磺酰胺基)吡啶甲酸。

[0933] 产率:(310mg, 粗物质)。

[0934] ES-MS[M+H]⁺:329.1(方法-F)。

[0935] 实施例74

[0936] N-(呋喃-2-基甲基)-3-(萘-2-磺酰胺基)吡啶酰胺



[0938] 将3-(萘-2-磺酰胺基)吡啶甲酸(74.6mg, 0.22mmol, 22%纯度)、HATU(83.6mg, 0.44mmol)和二异丙基乙胺(85.1mg, 0.66mmol)于二甲基甲酰胺(5mL)中的溶液在室温处搅拌10min。向反应混合物中添加1-(呋喃-2-基)乙胺(42.7mg, 0.44mmol)并且在室温处搅拌过夜。将其用反相柱(C18, 0.01%氨和碳酸氢铵于水和乙腈中)纯化, 得到呈白色固体状的N-(呋喃-2-基甲基)-3-(萘-2-磺酰胺基)吡啶酰胺。

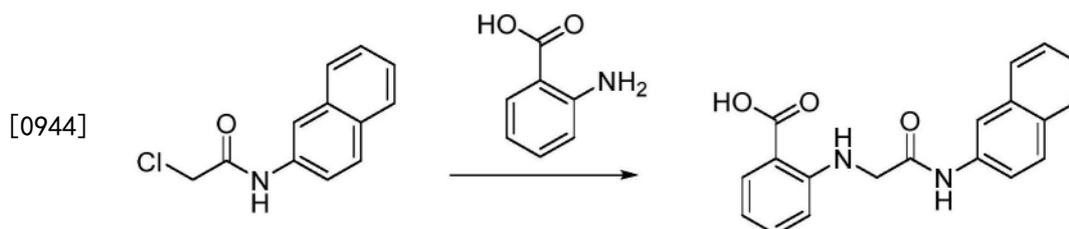
[0939] 产率:(14.4mg, 16.0%)。

[0940] ES-MS[M+H]⁺: 408.1(方法-E)。

[0941] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.3(1H, s), 9.59(1H, s), 8.59(1H, s), 8.24(1H, d, J=9.2Hz), 8.15(1H, d, J=7.2Hz), 8.07-8.00(3H, m), 7.77(1H, dd, J=1.6, 2.0Hz), 7.73-7.65(2H, m), 7.57(2H, t, J=12.0Hz), 6.39(1H, dd, J=1.6, 2.0Hz), 6.23(1H, s), 4.44(2H, d, J=6.0Hz)。

[0942] 中间体24

[0943] 2-((2-(萘-2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酸



[0945] 向2-氯-N-(萘-2-基)乙酰胺(657mg, 3.00mmol)和2-氨基苯甲酸(452mg, 3.3mmol)于乙醇(10mL)中的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(1.55g, 12.0mmol)。将反应混合物在100℃处在微波中搅拌3h。将反应混合物真空浓缩。将残余物用反相柱(C18, 乙腈/水(FA))纯化, 得到呈棕色固体状的2-((2-(萘-2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酸。

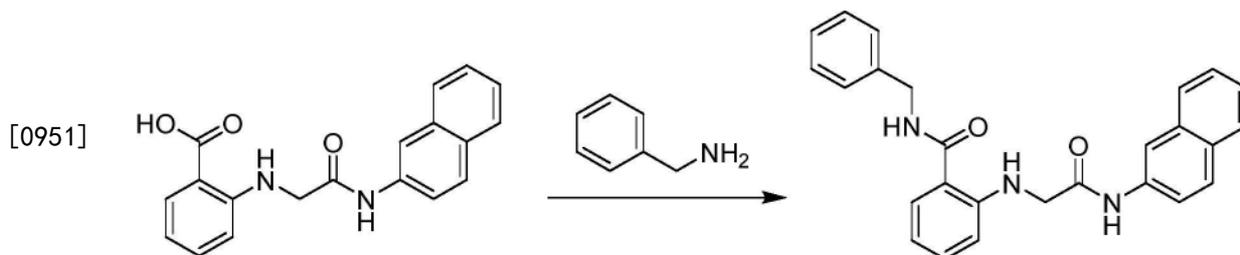
[0946] 产率:(115mg, 11.9%)。

[0947] ES-MS[M+H]⁺: 321.1(方法-E)。

[0948] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ12.6(1H, s), 10.5(1H, s), 8.33(2H, s), 7.89-7.81(4H, m), 7.65-7.62(1H, m), 7.50-7.46(1H, m), 7.43-7.38(2H, m), 6.65-6.60(2H, m), 4.15(2H, s)。

[0949] 实施例75

[0950] N-苄基-2-((2-(萘-2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酰胺



[0952] 将2-((2-(萘-2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酸(30mg, 94 μ mol)、HATU(41.8mg, 110 μ mol)和DIPEA(36mg, 280 μ mol)于DMF(5mL)中的混合物在室温处搅拌10min。向溶液中添加苯基甲胺(15.0mg, 140 μ mol)。将混合物在室温处搅拌过夜并且用反相柱(C18, 乙腈/水(碳酸氢铵))纯化, 得到呈白色固体状的N-苄基-2-((2-(萘-2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酰胺。

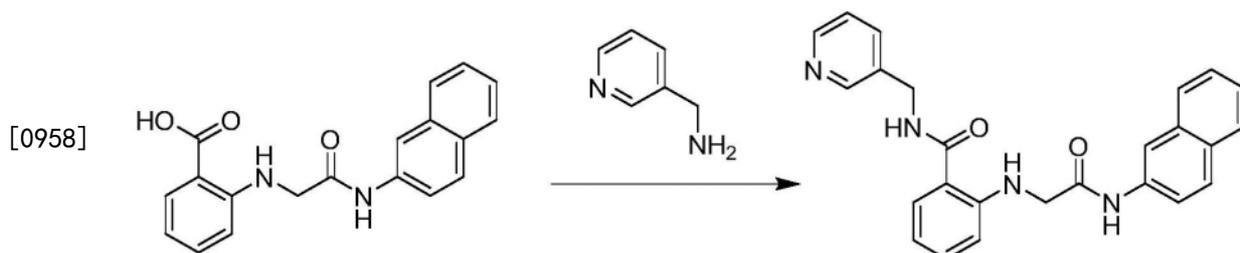
[0953] 产率:(15.7mg, 40.8%)。

[0954] ES-MS[M+H]⁺:410.1(方法-E)。

[0955] ¹H NMR(400MHz, MeOD-d₄): δ 8.22(1H, d, J=2.0Hz), 7.83-7.77(3H, m), 7.60-7.57(2H, m), 7.47-7.34(7H, m), 7.28(1H, d, J=7.2Hz), 6.76-6.69(2H, m), 4.61(2H, s), 4.09(2H, s)。

[0956] 实施例76

[0957] 2-((2-(萘-2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺



[0959] 将2-((2-(萘-2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)苯甲酸(35mg, 110 μ mol)、HATU(46.0mg, 120 μ mol)和DIPEA(42.6mg, 330 μ mol)于DMF(5mL)中的混合物在室温处搅拌10分钟。向溶液中添加吡啶-3-基甲胺(17.3mg, 160 μ mol)。将混合物在室温处搅拌过夜并且用反相柱(C18, 乙腈/水(碳酸氢铵))纯化, 得到呈白色固体状的2-((2-(萘-2-基氨基)-2-氧代乙基)氨基)-N-(吡啶-3-基甲基)苯甲酰胺。

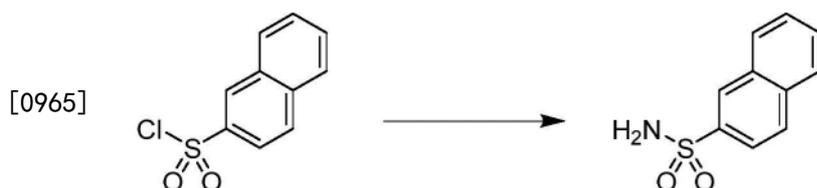
[0960] 产率:(25.1mg, 55.3%)。

[0961] ES-MS[M+H]⁺:411.2(方法-E)。

[0962] ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.4(1H, s), 9.02(1H, s), 8.68(1H, s), 8.57(1H, d, J=4.8Hz), 8.32(2H, s), 7.98(1H, d, J=8.0Hz), 7.89-7.80(3H, m), 7.67(1H, d, J=7.6Hz), 7.61-7.56(2H, m), 7.48(1H, t, J=7.2Hz), 7.42(1H, t, J=8.0Hz), 7.35-7.32(1H, m), 6.66-6.61(2H, m), 4.53(2H, d, J=5.6Hz), 4.06(2H, s)。

[0963] 中间体25

[0964] 萘-2-磺酰胺



[0966] 将萘-2-磺酰氯 (226mg, 1.0mmol) 和氢氧化铵 (424mg, 4mmol, 33%于水中) 于DCM (10mL) 中的混合物在室温处搅拌过夜。在将混合物在真空下浓缩后, 将残余物添加到水中。将沉淀的固体过滤并干燥, 得到呈白色固体状的萘-2-磺酰胺。

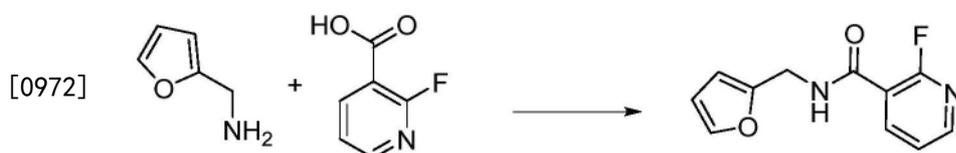
[0967] 产率: (173mg, 83.6%)。

[0968] ES-MS [M+H]⁺: 208.1 (方法-E)。

[0969] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ8.44 (1H, s), 8.14 (2H, t, J=7.6Hz), 8.04 (1H, t, J=7.2Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.6, 1.6Hz), 7.71-7.64 (2H, m), 7.46 (2H, s)。

[0970] 中间体26

[0971] 2-氟-N-(呋喃-2-基甲基)烟酰胺



[0973] 将2-氟烟酸 (100mg, 710μmol)、HATU (269mg, 780μmol) 和DIPEA (2374mg, 2.13mmol) 于DMF (5mL) 中的混合物在室温处搅拌10分钟。向溶液中添加呋喃-2-基甲基胺 (69.0mg, 710μmol)。将混合物在室温处搅拌过夜并且用反相柱 (C18, 乙腈/水 (碳酸氢铵)) 纯化, 得到呈白色固体状的2-氟-N-(呋喃-2-基甲基)烟酰胺。

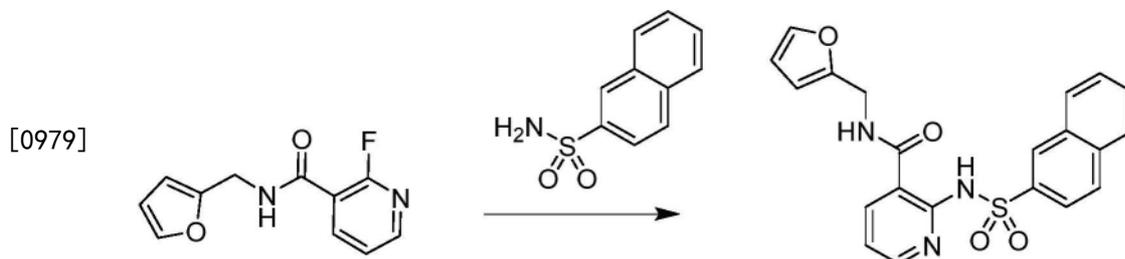
[0974] 产率: (97.0mg, 62.1%)。

[0975] ES-MS [M+H]⁺: 221.1 (方法-E)。

[0976] ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ9.00 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=5.2Hz), 8.19-8.14 (1H, m), 7.61 (1H, d, J=0.8Hz), 7.48-7.44 (1H, m), 7.43-6.42 (1H, m), 6.31 (1H, d, J=2.4Hz), 4.76 (2H, d, J=6.0Hz)。

[0977] 实施例77

[0978] N-(呋喃-2-基甲基)-2-(萘-2-磺酰胺基)烟酰胺



[0980] 将2-氟-N-(呋喃-2-基甲基)烟酰胺 (77mg, 350μmol)、萘-2-磺酰胺 (73mg, 350μmol) 和碳酸铯 (341mg, 1.05mmol) 于二噁烷 (7mL) 中的混合物在110℃处搅拌过夜。将混合物添加到水中并且用乙酸乙酯 (4×50mL) 萃取。将有机层经无水硫酸钠干燥并且在真空中浓缩。将残余物通过硅胶色谱法 (DCM: 甲醇=20:1) 和反相柱 (C18, 乙腈/水 (FA)) 纯化, 得到呈白色固体状的2-氟-N-(呋喃-2-基甲基)烟酰胺。

[0981] 产率: (24.6mg, 17.3%)。

[0982] ES-MS $[M+H]^+$: 408.1 (方法-E)。

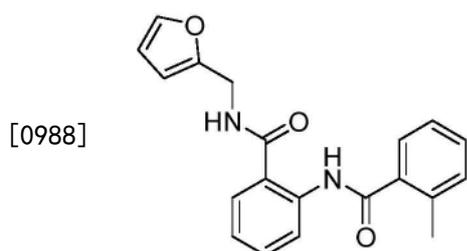
[0983] 1H NMR (400MHz, MeOD- d_4): δ 8.56 (1H, s), 8.40-8.29 (1H, m), 8.10-7.93 (5H, m), 7.67-7.59 (2H, m), 7.36 (1H, s), 6.95 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 6.26 (2H, d, $J=19.2$ Hz), 4.54 (2H, s)。

[0984] 具有式(IA)的实施例78-实施例84

[0985] 购买以下实施例78-实施例84并且在如下所述的测定中测试。这些化合物获自 Specs (the Netherlands)。测试结果提供于下表5中。

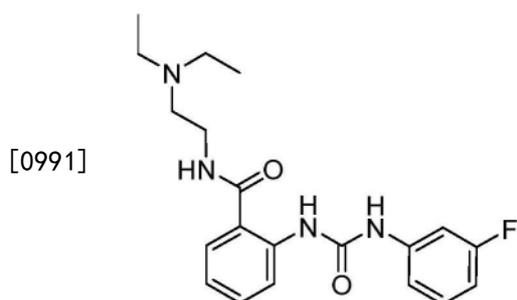
[0986] 实施例78

[0987] N-(呋喃-2-基甲基)-2-(2-甲基苯甲酰胺基)苯甲酰胺



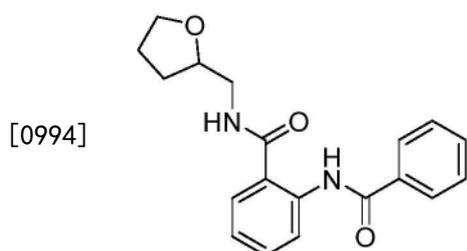
[0989] 实施例79

[0990] N-(2-(二乙氨基)乙基)-2-(3-(3-氟苯基)脲基)苯甲酰胺



[0992] 实施例80

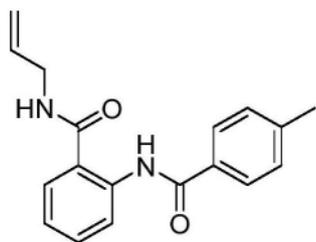
[0993] 2-苯甲酰胺基-N-((四氢呋喃-2-基)甲基)苯甲酰胺



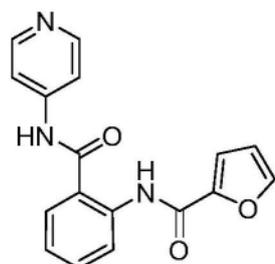
[0995] 实施例81

[0996] N-烯丙基-2-(4-甲基苯甲酰胺基)苯甲酰胺

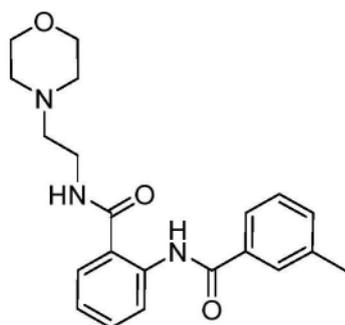
[0997]

[0998] 实施例82[0999] N-(2-(吡啶-4-基氨基甲酰基)苯基)呋喃-2-甲酰胺

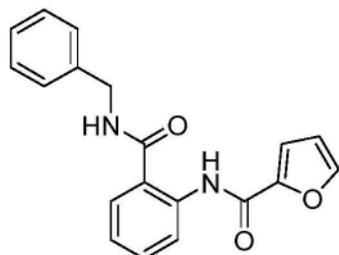
[1000]

[1001] 实施例83[1002] 2-(3-甲基苯甲酰胺基)-N-(2-吗啉基乙基)苯甲酰胺

[1003]

[1004] 实施例84[1005] N-(2-(苄基氨基甲酰基)苯基)呋喃-2-甲酰胺

[1006]

[1007] 生物测定

[1008] 本公开化合物能够变构地结合半乳糖脑苷脂酶,从而使酶稳定以防止变性,并且预期增强其催化活性。

[1009] 差示扫描荧光测定法(DSF)。

[1010] 通过差示扫描荧光测定法技术评估本公开化合物稳定半乳糖脑苷脂酶的能力。在存在外源性荧光探针SYPRO Orange (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) 的情况下监测纯化的人天然酶的热变性。将化合物溶解于100%DMSO中并稀释到蛋白质缓冲液中以达到1%DMSO的最终浓度。

[1011] 将半乳糖脑苷脂酶纯蛋白(两个来源:来自Chiesi和R&D Systems商业供应商的赠品)、12.5微升1.5 μ M的50mM Hepes 100mM NaCl pH 7.06(最终浓度0.75 μ M)与Sypro Orange 20X和12.5 μ l的不同化合物溶液分配到96孔PCR板(LightCycler480 Multiwell Plate 96,Roche Diagnostics)中。

[1012] 将板装载到LightCycler 480System II(Roche Applied Science, Indianapolis)中用于热变性。监测与蛋白质解折叠(λ 激发=465nm, λ 发射=580nm)相关的SYPRO Orange荧光强度的增加作为热变性的量度。以2 $^{\circ}$ C/min的扫描速率从20 $^{\circ}$ C至95 $^{\circ}$ C记录展开曲线。使用内部软件对实验展开曲线进行平滑化、标准化和分析。解链温度(T_m)计算为一半蛋白质处于未折叠状态时的温度。 ΔT_m 计算为存在化合物时蛋白质的 T_m 值减去不存在化合物时的 T_m 值。

[1013] 本公开化合物在可用的重组蛋白中的一者中或在它们中的两者中测试,并且它们的活性是指蛋白质中的一者和/或两者。

[1014] 在30 μ M处稳定半乳糖脑苷脂酶以防止变性的能力如下所示:

[1015] • ΔT_m GALC>1显示为A

[1016] • 在0.5和1之间的 ΔT_m GALC显示为B

[1017] • 在0.1和0.5之间的 ΔT_m GALC显示为C

[1018] • ND表示未确定

[1019] 表1

[1020] 可商购获得的具有式(IA)的实施例1-实施例28的测定结果

实施例编号	范围
1	C
2	C
3	C
4	C
5	B
6	C
7	C
8	B
9	A
10	B
11	B
12	A
13	C
14	C
15	C
16	C
17	B
18	C
19	B
20	A
21	A
22	B
23	B
24	B
25	A

[1021]

26	A
27	C
28	C

[1022]

[1023] 表2

[1024] 可商购获得的具有式 (IB) 的实施例29-实施例41的测定结果

[1025]

实施例编号	范围
29	B
30	B
31	A
32	C
33	C
34	A
35	A
36	C
37	C
38	B
39	B

40	B
41	C

[1026] 表3

[1027] 合成的具有式 (IB) 的实施例42-实施例71的测定结果

实施例编号	范围
42	B
43	A
44	A
45	A
46	B
47	A
48	A
49	A
50	C
51	B
52	ND
53	ND
54	B
55	C
56	C
57	C
58	C

[1028]

59	C
60	B
61	B
62	A
63	B
64	B
65	A
66	ND
67	ND
68	ND
69	A
70	B
71	C

[1030] 表4

[1031] 合成的具有式 (IA) 的实施例72-实施例77的测定结果

实施例编号	范围
72	B
73	A
74	B
75	ND
76	ND

[1032]

77	ND
----	----

[1033] 表5

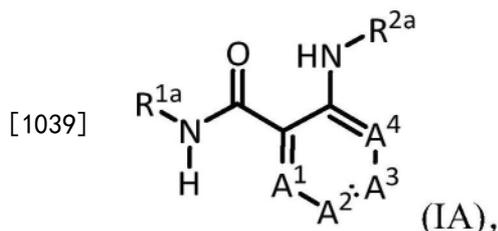
[1034] 可商购获得的具有式 (IA) 的实施例78-实施例84的测定结果

实施例编号	范围
78	C
79	C
80	C
81	C
82	C
83	C
84	C

[1036] 本说明书中引用的所有出版物均以引用方式并入本文。虽然已经参考特定实施方案描述本公开,但应当理解,在不脱离本公开的实质的情况下可以进行修改。此类修改旨在落入所附权利要求书的范围内。

[1037] 本公开还涉及以下特定实施方案:对于第一实施方案指定为[1],对于第二实施方案指定为[2],等等:

[1038] [1]一种治疗或预防患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状的方法,所述方法包括向所述有需要的患者施用有效量的式 (IA) 化合物:



[1040] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

[1041] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组;

[1042] 每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基和-CN;

[1043] R^{1a} 选自由以下项组成的组: $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN; $-OR^{b^a}$; $-SR^{b^a}$; $-N(R^{b^a})_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

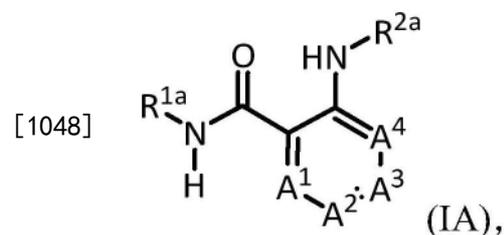
[1044] R^{2a} 选自由以下项组成的组: $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-

C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra^a;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;(=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1045] Ra^a选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[1046] 每个Rb^a独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1047] [2]一种治疗或预防溶酶体贮积病或α-突触核蛋白病的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IA)化合物:



[1049] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

[1050] A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组;

[1051] 每个R^{3a}独立地选自由以下项组成的组:卤素、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷氧基和-CN;

[1052] R^{1a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[1053] R^{2a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C(=O)Ra^a、-S(=O)₂Ra^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^a、-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^a)₂、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^a、-C₁₋₄烷基-S

(=O)₂-N(Ra^a)₂、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra^a;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;(=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1054] Ra^a选自以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

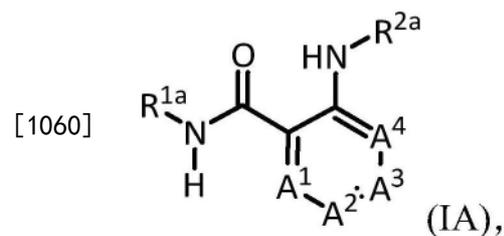
[1055] 每个Rb^a独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1056] [3]根据[2]所述的方法,其中治疗或预防溶酶体贮积病。

[1057] [4]根据[2]或[3]所述的方法,其中所述溶酶体贮积病是克腊比氏病。

[1058] [5]根据[2]所述的方法,其中治疗或预防α-突触核蛋白病。

[1059] [6]一种治疗或预防疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IA)化合物:



[1061] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

[1062] A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自N、CH和C(R^{3a})组成的组;

[1063] 每个R^{3a}独立地选自以下项组成的组:卤素、-C₁₋₄烷基、-C₁₋₄烷氧基和-CN;

[1064] R^{1a}选自以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、

芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[1065] R^{2a} 选自由以下项组成的组: $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; $-CN$; $-C(=O)Ra^a$; $-ORb^a$; $-SRb^a$; $-N(Rb^a)_2$; $(=O)$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1066] Ra^a 选自由以下项组成的组: $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; $-CN$; $-ORb^a$; $-SRb^a$; $-N(Rb^a)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[1067] 每个 Rb^a 独立地为氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基或-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代,

[1068] 其中所述疾病或病症选自由以下项组成的组:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症(MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩(MSA)。

[1069] [7]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 为CH。

[1070] [8]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的一者为 $C(R^{3a})$ 并且不为 $C(R^{3a})$ 的另外三者为CH。

[1071] [9]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中 A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 中的两者为 $C(R^{3a})$ 并且不为 $C(R^{3a})$ 的另外两者为CH。

[1072] [10]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中 A^1 为N,并且 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由CH和 $C(R^{3a})$ 组成的组。

[1073] [11]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中 A^2 为N,并且 A^1 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由CH和 $C(R^{3a})$ 组成的组。

[1074] [12]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中 A^3 为N,并且 A^1 、 A^2 和 A^4 各自独立地选自由CH和 $C(R^{3a})$ 组成的组。

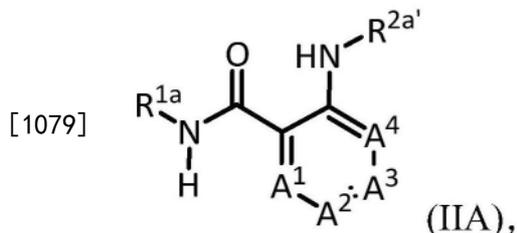
[1075] [13]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中 A^4 为N,并且 A^1 、 A^2 和 A^3 各自独立地选

自由CH和C(R^{3a})组成的组。

[1076] [14]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中A¹、A²、A³和A⁴中的两者为N,并且不为N的另外两者各自独立地选自由CH和C(R^{3a})组成的组。

[1077] [15]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中A¹、A²、A³和A⁴中的三者为N,并且不为N的一者选自由CH和C(R^{3a})组成的组。

[1078] [16]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中所述式(IA)化合物为式(IIA)化合物:



[1080] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

[1081] A¹、A²、A³和A⁴各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组,前提条件是A¹、A²、A³或A⁴中的不多于一者为N;

[1082] 每个R^{3a}独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基和CN;

[1083] R^{1a}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1084] R^{2a'}选自由以下项组成的组:-C(=O)Ra^{a'}、-S(=O)₂Ra^{a'}、-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^{a'}、-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^{a'})₂、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂-N(Ra^{a'})₂,其中所述烷基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;

[1085] Ra^{a'}选自由以下项组成的组:-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[1086] 每个R^b独立地为氢、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基或-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1087] [17]根据[16]所述的方法,其中1)当A¹为N并且R^{2a'}为-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^{a'}时,

则 Ra^a 不为-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;或2)当 A^4 为N时,则 $R^{2a'}$ 不为-C(=O) Ra^a '。

[1088] [18]根据[1]至[17]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为- C_{6-10} 芳基或- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基,其中所述芳基或烷基芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中R b^a 如[1]中所定义。

[1089] [19]根据[1]至[17]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为未取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中R b^a 如[1]中所定义。

[1090] [20]根据[1]至[17]或[19]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为未取代的苄基或未取代的苯乙基。

[1091] [21]根据[1]至[17]或[19]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C_{1-4})烷基、-S(C_{1-4})烷基、-N(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、-NH(C_{1-4} 烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基。

[1092] [22]根据[1]至[17]、[19]或[20]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的苄基:卤素、羟基、-CN、-O(C_{1-4})烷基、-S(C_{1-4})烷基、-N(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、-NH(C_{1-4} 烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基。

[1093] [23]根据[1]至[17]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为- C_{3-10} 环烷基或- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基,其中所述环烷基或烷基环烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中R b^a 如上文所定义;并且其中所述环烷基任选地与另外的(第二)环稠合,并且其中R b^a 如[1]中所定义。

[1094] [24]根据[1]至[17]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基,其中所述杂芳基或烷基杂芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中R b^a 如[1]中所定义。

[1095] [25]根据[1]至[17]或[24]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为未取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C_{1-4})烷基、-S(C_{1-4})烷基、-N(C_{1-4} 烷基) $_2$ 、-NH(C_{1-4} 烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基。

[1096] [26]根据[1]至[17]或[24]中任一项所述的方法,其中 R^{1a} 为未取代的- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的- C_{6-10} 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9}

杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中Rb^a如[1]中所定义。

[1097] [27]根据[1]至[17]、[24]或[26]中任一项所述的方法,其中R^{1a}为未取代的呋喃-2-基甲基。

[1098] [28]根据[1]至[17]、[24]或[26]中任一项所述的方法,其中R^{1a}为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基:卤素、羟基、-CN、-O(C₁₋₄)烷基、-S(C₁₋₄)烷基、-N(C₁₋₄烷基)₂、-NH(C₁₋₄烷基)和任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基。

[1099] [29]根据[1]至[20]、[23]、[24]、[27]或[27]中任一项所述的方法,其中Rb^a为氢或-C₁₋₄烷基。

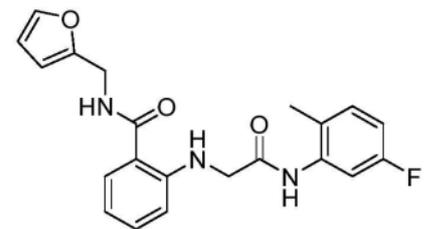
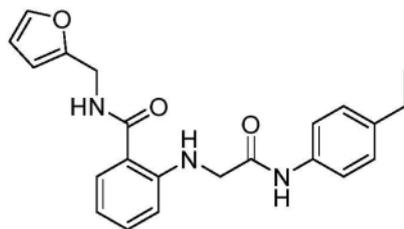
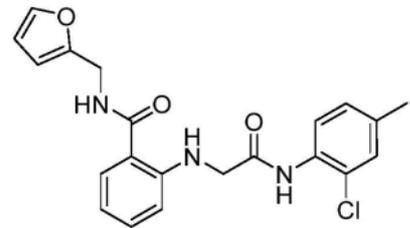
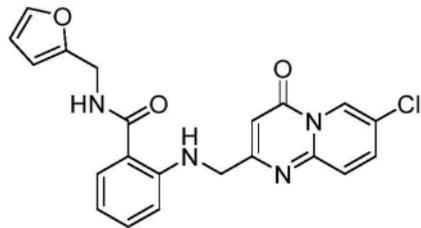
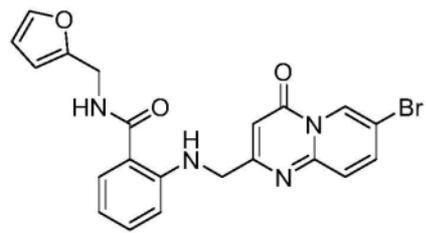
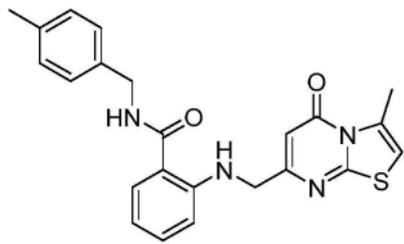
[1100] [30]根据[1]至[29]中任一项所述的方法,其中R^{2a}为-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基,其中所述烷基杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-C(=O)Ra^a;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;(=O);任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合,其中Ra^a和Rb^a如[1]中所定义。

[1101] [31]根据[1]至[29]中任一项所述的方法,其中R^{2a}为-C₁₋₄烷基-C(=O)NHRa^a或-C₁₋₄烷基-C(=O)N(Ra^a)₂,其中Ra^a如[1]中所定义。

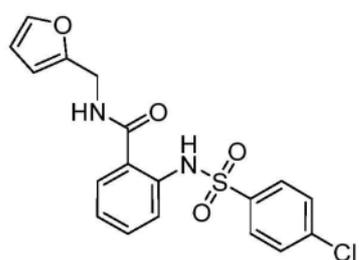
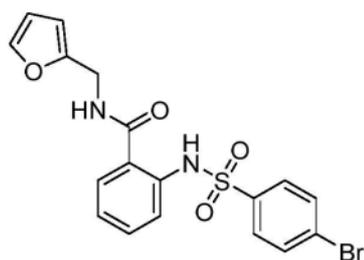
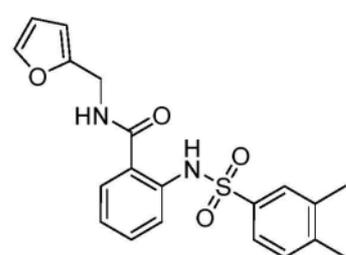
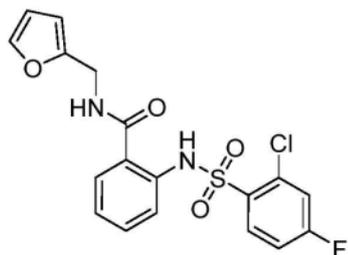
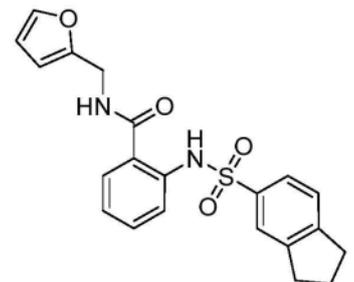
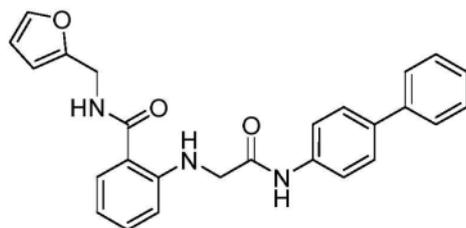
[1102] [32]根据[1]至[29]中任一项所述的方法,其中R^{2a}为-S(=O)₂Ra^a,其中Ra^a如[1]中所定义。

[1103] [33]根据[1]至[29]中任一项所述的方法,其中Ra^a选自由以下项组成的组:-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₃₋₁₀环烷基和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^a;-SRb^a;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,并且其中所述芳基、杂芳基、环烷基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合。

[1104] [34]根据[1]至[6]中任一项所述的方法,其中所述式(IA)化合物选自由以下项组成的组:

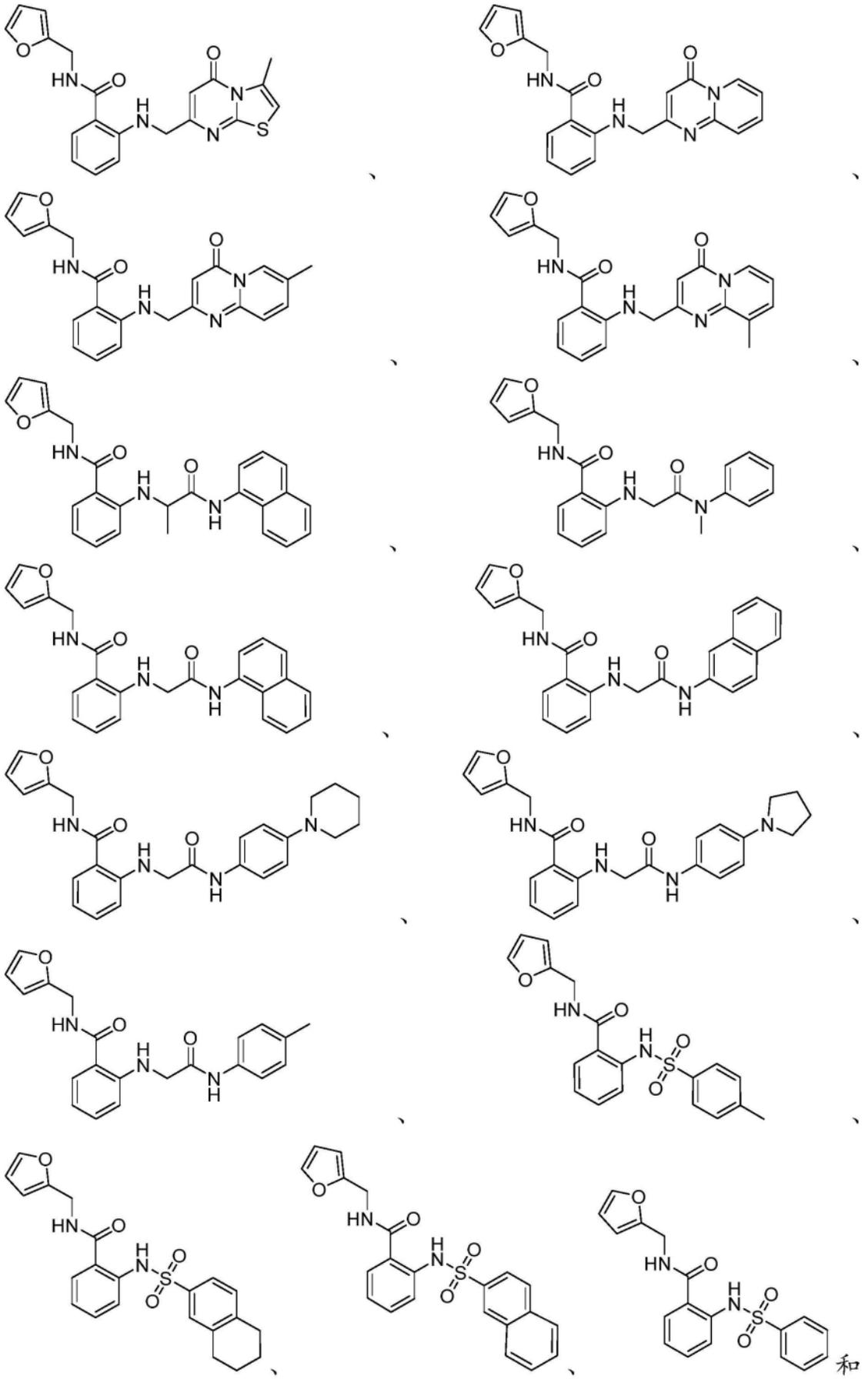


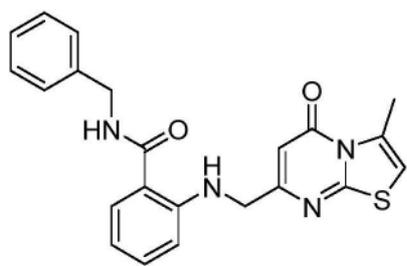
[1105]



[1106]

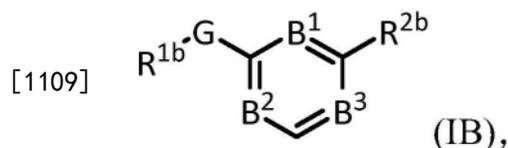
[1107]





或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1108] [35]一种治疗或预防患者的与半乳糖脑苷脂酶的活性改变相关的病状的方法,所述方法包括向所述有需要的患者施用有效量的式(1B)化合物:



[1110] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

[1111] G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

[1112] B¹、B²和B³各自独立地选自自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

[1113] 每个R^{3b}独立地选自自由以下项组成的组:卤素、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基和CN;

[1114] R^{1b}选自自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1115] R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(R^b)₂,其中所述芳基和杂芳基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; (=O);任选地被1、2或3个各自独立地选自自由卤素、CN、-OR^b和-N(R^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基;并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;或

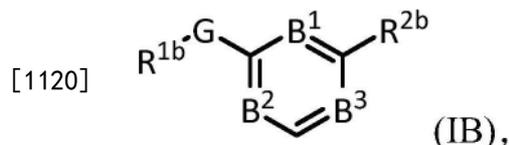
[1116] 与相邻碳原子附接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

[1117] Ra^b选自自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N

(Rb^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的C₆₋₁₀芳基; 任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; 和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合; 并且

[1118] 每个Rb^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1119] [36]一种治疗或预防溶酶体贮积病或α-突触核蛋白病的方法, 所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IB)化合物:



[1121] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中

[1122] G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

[1123] B¹、B²和B³各自独立地选自自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

[1124] 每个R^{3b}独立地选自自由以下项组成的组: 卤素、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基和CN;

[1125] R^{1b}选自自由以下项组成的组: -C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; -CN; -ORb^b; -SRb^b; -N(Rb^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的C₆₋₁₀芳基; 任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; 和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1126] R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(Rb^b)₂, 其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; CN; -ORb^b; -SRb^b; -N(Rb^b)₂; (=O); 任选地被1、2或3个各自独立地选自自由卤素、CN、-ORb^b和-N(Rb^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的-C₆₋₁₀芳基; 任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; -(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基; 并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合; 或

[1127] 与相邻碳原子相接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

[1128] Ra^b选自自由以下项组成的组: -C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3

个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基； $-\text{CN}$ ； $-\text{OR}^b$ ； $-\text{SR}^b$ ； $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ；任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基；任选取代的 C_{6-10} 芳基；任选取代的(5元至10元) $-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基；和(5元至10元) $-\text{C}_{2-9}$ 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；并且

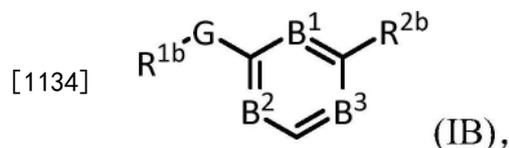
[1129] 每个 R^b 独立地为氢、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、(5元至10元) $-\text{C}_{2-9}$ 杂环基或任选取代的 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基，其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1130] [37]根据[36]所述的方法，其中治疗或预防溶酶体贮积病。

[1131] [38]根据[36]或[37]所述的方法，其中所述溶酶体贮积病是克腊比氏病。

[1132] [39]根据[36]所述的方法，其中治疗或预防 α -突触核蛋白病。

[1133] [40]一种治疗或预防疾病或病症的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IIb)化合物：



[1135] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中

[1136] G为 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-$ 或 $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-$ ；

[1137] B^1 、 B^2 和 B^3 各自独立地选自由N、CH和 $\text{C}(\text{R}^{3b})$ 组成的组；

[1138] 每个 R^{3b} 独立地选自由以下项组成的组：卤素、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷氧基和 CN ；

[1139] R^{1b} 选自由以下项组成的组： $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基、 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-\text{C}_{6-10}$ 芳基、 $-\text{C}_{2-4}$ 亚烷基- $-\text{C}_{6-10}$ 芳基、(5元至10元) $-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-(5元至10元) $-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基、 $-\text{C}_{2-4}$ 亚烷基-(5元至10元) $-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基、(5元至10元) $-\text{C}_{2-9}$ 杂环基、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基-(5元至10元) $-\text{C}_{2-9}$ 杂环基和 $-\text{C}_{2-4}$ 烯基-(5元至10元) $-\text{C}_{2-9}$ 杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基； $-\text{CN}$ ； $-\text{OR}^b$ ； $-\text{SR}^b$ ； $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ；任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基；任选取代的 C_{6-10} 芳基；任选取代的(5元至10元) $-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基；和(5元至10元) $-\text{C}_{2-9}$ 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；

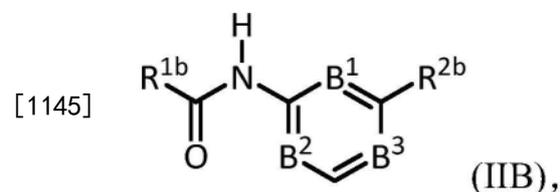
[1140] R^{2b} 为 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基、(5元至10元) $-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基- $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 或 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ，其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基； CN ； $-\text{OR}^b$ ； $-\text{SR}^b$ ； $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ ； $(=\text{O})$ ；任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、 CN 、 $-\text{OR}^b$ 和 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 组成的组的取代基取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基；任选取代的 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基；任选取代的(5元至10元) $-\text{C}_{1-9}$ 杂芳基；(5元至10元) $-\text{C}_{2-9}$ 杂环基和 $-\text{C}_{3-10}$ 环烷基；并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；或

[1141] 与相邻碳原子附接的 R^{2b} 和 R^{3b} 一起形成含有一个被 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 取代的N原子的5元或6元杂环；

[1142] R^{1b} 选自自由以下项组成的组： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C_{6-10}$ 芳基、(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基、(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基； $-CN$ ； $-OR^{1b}$ ； $-SR^{1b}$ ； $-N(R^{1b})_2$ ；任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；任选取代的 C_{6-10} 芳基；任选取代的(5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基；和(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；并且

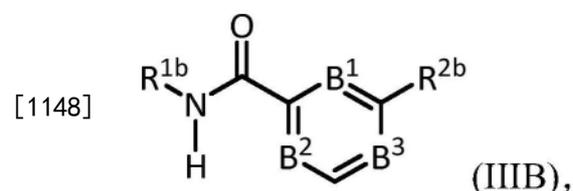
[1143] 每个 R^{1b} 独立地为氢、 $-C(=O)R^{1b}$ 、 $-S(=O)_2R^{1b}$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、-(5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基或任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基，其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1144] [41]根据[35]至[40]中任一项所述的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IIA)化合物，其中G为 $-C(=O)-NH-$ ，其为式(IIIB)化合物：



[1146] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} 和 R^{2b} 如[35]中所定义。

[1147] [42]根据[35]至[40]中任一项所述的方法，所述方法包括向有需要的患者施用有效量的式(IIA)化合物，其中G为 $-NH-C(=O)-$ ，其为式(IIIB)化合物：



[1149] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 B^1 、 B^2 、 B^3 、 R^{1b} 和 R^{2b} 如[35]中所定义。

[1150] [43]根据[35]至[42]中任一项所述的方法，其中 B^1 、 B^2 和 B^3 为CH。

[1151] [44]根据[35]至[42]中任一项所述的方法，其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的一者为 $C(R^{3b})$ 并且不为 $C(R^{3b})$ 的另外两者为CH。

[1152] [45]根据[35]至[42]中任一项所述的方法，其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的两者为 $C(R^{3b})$ 并且不为 $C(R^{3b})$ 的另外一者为CH。

[1153] [46]根据[35]至[42]中任一项所述的方法，其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的一者为N。

[1154] [47]根据[35]至[42]中任一项所述的方法，其中 B^1 、 B^2 和 B^3 中的两者为N。

[1155] [48]根据[35]至[42]中任一项所述的方法，其中 B^1 、 B^2 和 B^3 为N。

[1156] [49]根据[35]至[42]中任一项所述的方法，其中 B^1 为N，并且 B^2 和 B^3 各自独立地选自自由CH和 $C(R^{3b})$ 组成的组。

[1157] [50]根据[35]至[42]中任一项所述的方法，其中 B^2 为N，并且 B^1 和 B^3 各自独立地选自自由CH和 $C(R^{3b})$ 组成的组。

[1158] [51]根据[35]至[42]中任一项所述的方法,其中 B^3 为N,并且 B^1 和 B^2 各自独立地选自由CH和C(R^{3b})组成的组。

[1159] [52]根据[35]至[42]中任一项所述的方法,其中 B^1 和 B^2 均为N,并且 B^3 为CH或C(R^{3b})。

[1160] [53]根据[35]至[42]中任一项所述的方法,其中 B^1 和 B^3 均为N,并且 B^2 为CH或C(R^{3b})。

[1161] [54]根据[35]至[42]中任一项所述的方法,其中 B^2 和 B^3 均为N,并且 B^1 为CH或C(R^{3b})。

[1162] [55]根据[35]至[54]中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为 $-C_{6-10}$ 芳基或 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基,其中所述芳基或烷基芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^b$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中 Rb^b 如[35]中所定义。

[1163] [56]根据[35]至[54]中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为未取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素;羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^b$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中 Rb^b 如[35]中所定义。

[1164] [57]根据[35]至[54]或[56]中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基:卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

[1165] [58]根据[35]至[54]中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为 $-C_{3-10}$ 环烷基或 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基,其中所述环烷基或烷基环烷基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^b$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中 Rb^b 如[35]中所定义;并且其中所述环烷基任选地与另外的(第二)环稠合。

[1166] [59]根据[35]至[54]中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或 $-C_{2-4}$ 烯基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基,其中所述杂芳基、烷基杂芳基或烯基杂芳基任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; $-\text{CN}$; $-\text{ORb}^b$; $-\text{SRb}^b$; $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中 Rb^b 如[35]中所定义。

[1167] [60]根据[35]至[54]或[59]中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为未取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基或被1或2个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基:卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4})$ 烷基、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4})_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4})$ 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基。

[1168] [61]根据[35]至[54]或[59]中任一项所述的方法,其中 R^{1b} 为未取代的 $-C_{1-4}$ 烷基-

(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基: 卤素; 羟基; -CN; -ORb^a; -SRb^a; -N(Rb^a)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的-C₆₋₁₀芳基; 任选取代的-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基; 和-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基, 其中Rb^b如权利要求35中所定义。

[1169] [62]根据[35]至[54]或[59]中任一项所述的方法, 其中R^{1b}为未取代的-C₂₋₄烯基-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基或任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₂₋₄烯基-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基: 卤素; 羟基; -CN; -ORb^a; -SRb^a; -N(Rb^a)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的-C₆₋₁₀芳基; 任选取代的-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基; 和-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基, 其中Rb^b如[35]中所定义。

[1170] [63]根据[35]至[54]、[59]或[62]中任一项所述的方法, 其中R^{1b}为未取代的呋喃-2-基-乙烯基。

[1171] [64]根据[35]至[54]中任一项所述的方法, 其中R^{1b}为任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基: 卤素; 羟基; -CN; -ORb^b; -SRb^b; -N(Rb^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的C₆₋₁₀芳基; 任选取代的(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基; 和(5元至10元) -C₂₋₉杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合, 其中Rb^b如[35]中所定义。

[1172] [65]根据[35]至[54]或[64]中任一项所述的方法, 其中R^{1b}为未取代的-C₁₋₄烷基。

[1173] [66]根据[35]至[54]或[64]中任一项所述的方法, 其中R^{1b}为被-ORb^b、-SRb^b或-N(Rb^b)₂取代的-C₁₋₄烷基, 其中Rb^b如[35]中所定义。

[1174] [67]根据[35]至[54]、[64]或[66]中任一项所述的方法, 其中每个Rb^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元) -C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1175] [68]根据[35]至[67]中任一项所述的方法, 其中R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(Rb^b)₂, 其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; CN; -ORb^b; -SRb^b; -N(Rb^b)₂; (=O); 任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-ORb^b和-N(Rb^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的-C₆₋₁₀芳基; 任选取代的-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基; -(5元至10元) -C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基; 并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合。

[1176] [69]根据[35]至[68]中任一项所述的方法, 其中R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基或-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基, 其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; CN; -ORb^b; -SRb^b; -N(Rb^b)₂; (=O); 任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-ORb^b和-N(Rb^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的-C₆₋₁₀芳基; 任选取代的-(5元至10元) -C₁₋₉杂芳基; -(5元至10元) -C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基; 并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合; 其中Rb^b如[35]中所定义。

[1177] [70]根据[35]至[67]中任一项所述的方法, 其中R^{2b}为-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-

Ra^b 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$ 、 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 或 $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$, 其中其中 Ra^b 和 Rb^b 如[35]中所定义。

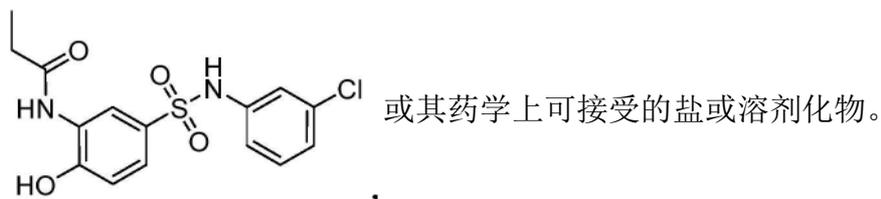
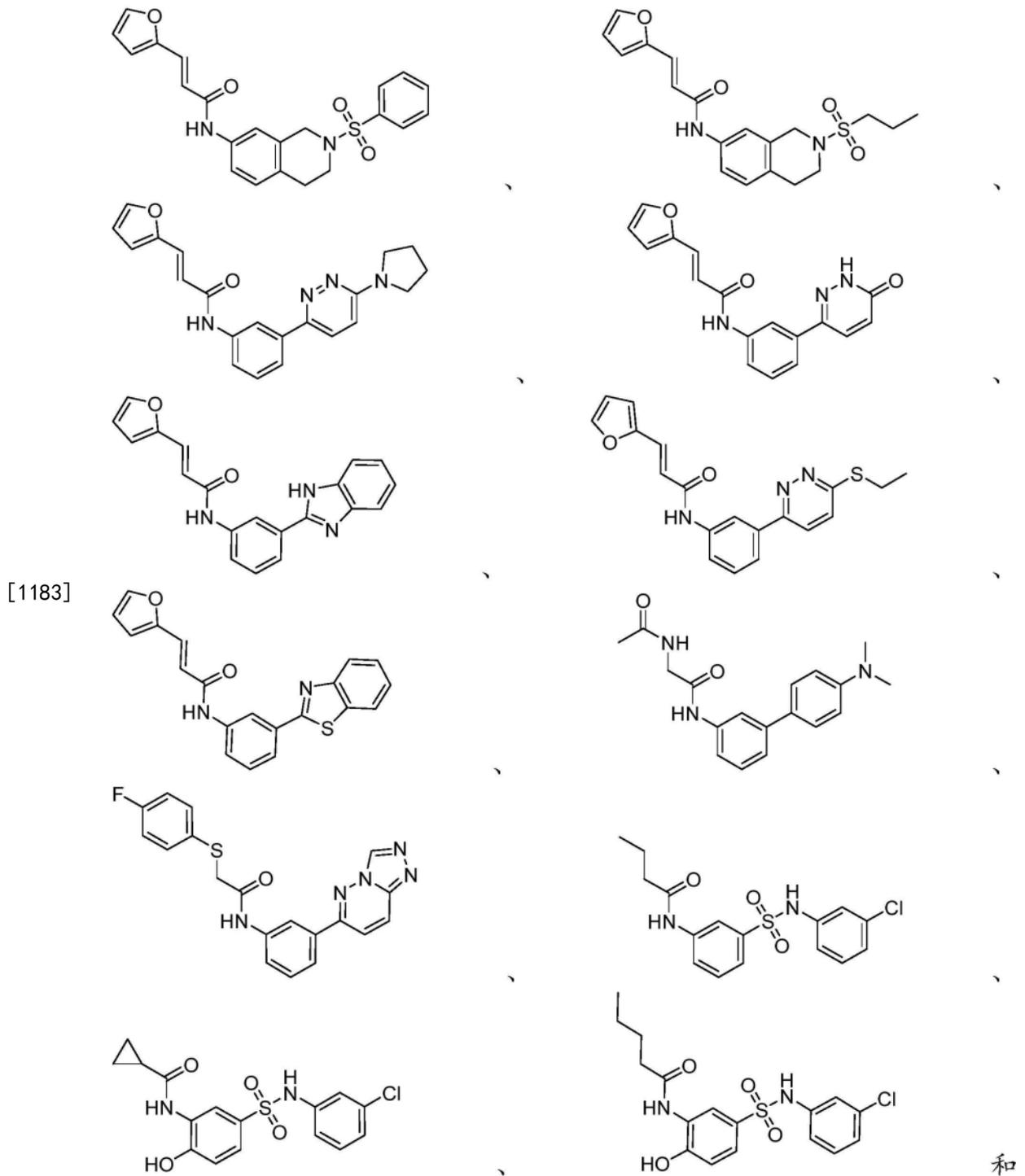
[1178] [71]根据[35]至[67]或[70]中任一项所述的方法, 其中 R^{2b} 为 $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{Ra}^b$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}-\text{Ra}^b$, 其中 Ra^b 为任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、羟基、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{ORb}^b$ 、 $-\text{SRb}^b$ 、 $-\text{N}(\text{Rb}^b)_2$ 组成的组的取代基取代的 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基; 和任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[1179] [72]根据[35]至[67]中任一项所述的方法, 其中与相邻碳原子附接的 R^{2b} 和 R^{3b} 一起形成在N原子处被 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$ 取代的5元或6元含N杂环; 其中 Ra^b 如[35]中所定义。

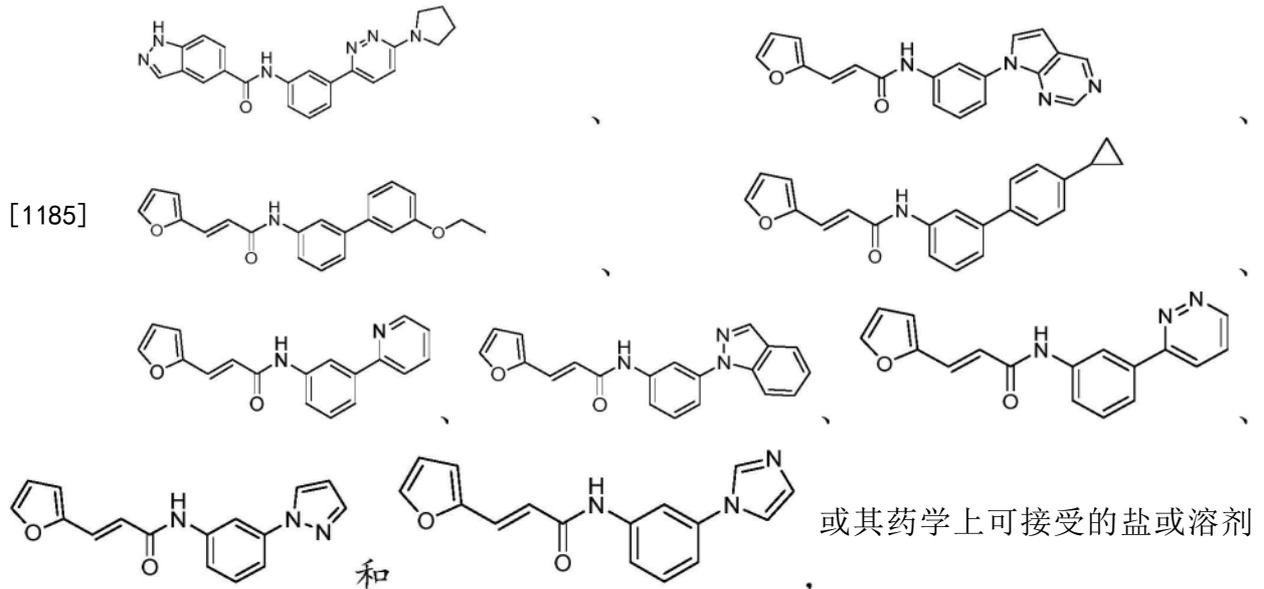
[1180] [73]根据[35]至[72]中任一项所述的方法, 其中 Rb^b 为氢或 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[1181] [74]根据[35]至[72]中任一项所述的方法, 其中 Rb^b 为氢; $-\text{C}(=\text{O})\text{Ra}^b$; $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Ra}^b$; $-\text{C}_{1-4}$ 烷基; $-\text{C}_{3-6}$ 环烷基; $-(5\text{元至}6\text{元})-\text{C}_{2-9}$ 杂环基; 或任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、羟基、 CN 、 $-\text{O}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{S}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ 组成的组的取代基取代的 $-\text{C}_{6-10}$ 芳基; 和任选地被1、2或3个氟原子取代的 $-\text{C}_{1-4}$ 烷基。

[1182] [75]根据[35]至[41]中任一项所述的方法, 其中所述化合物选自由以下项组成的组:

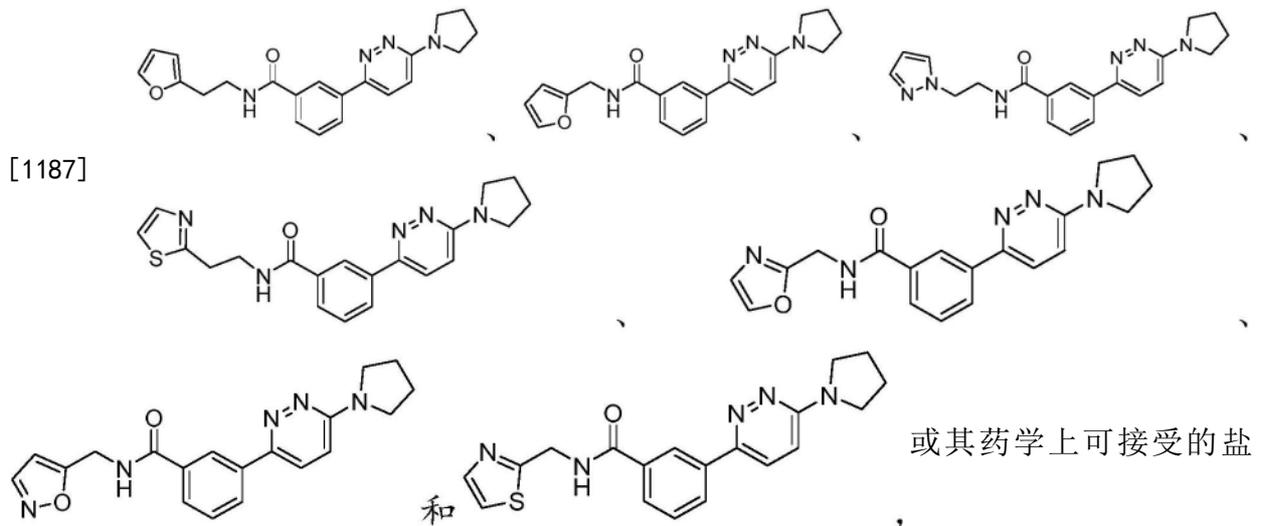


[1184] [76] 根据 [35] 至 [41] 中任一项所述的方法, 其中所述化合物选自由以下项组成的组:



化物。

[1186] [77]根据[35]至[40]或[42]中任一项所述的方法,其中所述化合物选自由以下项组成的组:



或溶剂化物。

[1188] [78]根据[1]至[77]中任一项所述的方法,所述方法还包括向所述患者施用至少一种其他治疗剂。

[1189] [79]根据[78]所述的方法,其中所述治疗剂是用于酶替代疗法的有效量的酶。

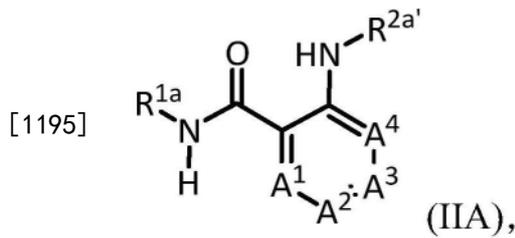
[1190] [80]根据[79]所述的方法,其中所述酶是半乳糖脑苷脂酶或其类似物。

[1191] [81]根据[78]所述的方法,其中所述治疗剂是有效量的小分子伴侣。

[1192] [82]根据[81]所述的方法,其中所述小分子伴侣与酶竞争性结合。

[1193] [83]根据[81]或[82]所述的方法,其中所述小分子伴侣选自由以下项组成的组:亚氨基糖醇、亚氨基糖、氨基糖、硫代苯基糖苷、糖苷酶、硫酸酯酶、糖基转移酶、磷酸酶和肽酶抑制剂。

[1194] [84]一种式(IIA)化合物:



[1196] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

[1197] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组,前提条件是 A^1 、 A^2 、 A^3 或 A^4 中的不多于一者为N;

[1198] 每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和CN;

[1199] R^{1a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

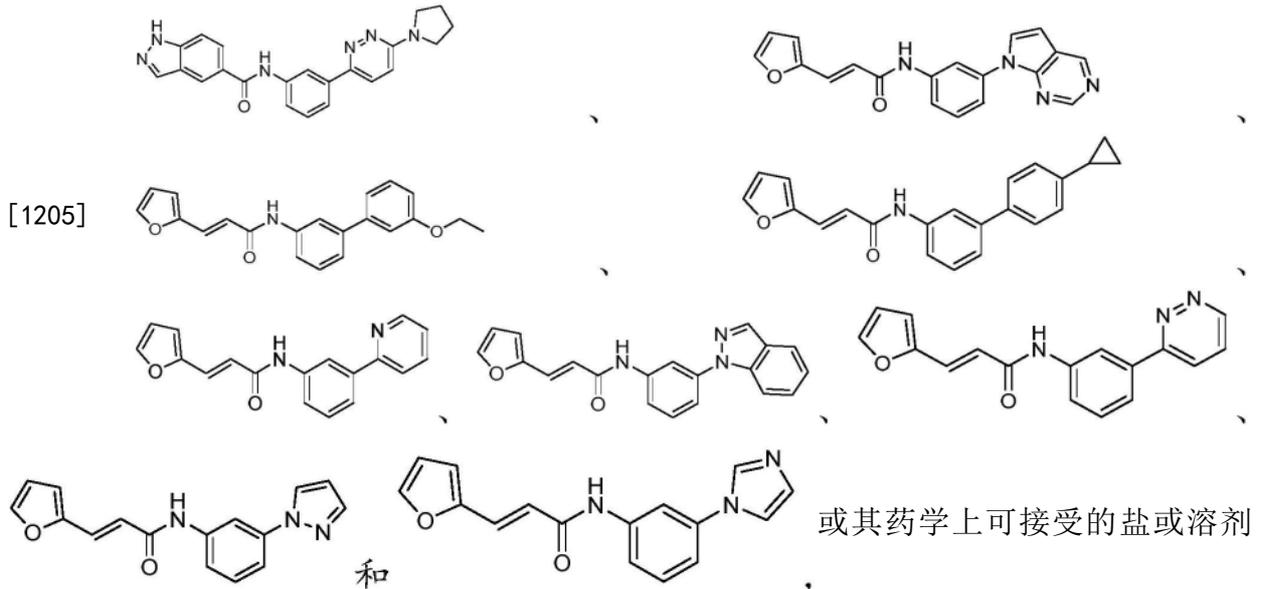
[1200] $R^{2a'}$ 选自由以下项组成的组:-C(=O)Ra a' 、-S(=O)₂Ra a' 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa a' 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)N(Ra a')₂、- C_{1-4} 烷基-S(=O)₂-N(Ra a')₂,其中所述烷基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;

[1201] Ra a' 选自由以下项组成的组:- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(Rb^a)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[1202] 每个R b^a 独立地为氢、- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基或-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

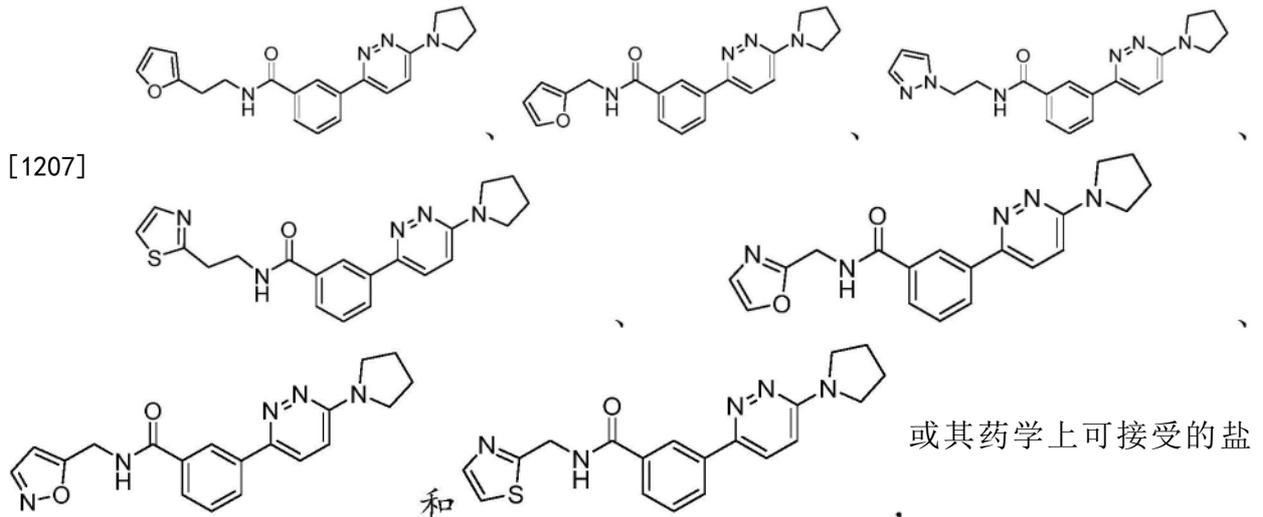
[1203] [85]根据[84]所述的化合物,其中1)当 A^1 为N并且 $R^{2a'}$ 为- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa a' 时,则Ra a' 不为-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;或2)当 A^4 为N时,则 $R^{2a'}$ 不为-C(=O)Ra a' 。

[1204] [86]一种化合物,所述化合物选自由以下项组成的组化合物选自由以下项组成的组:



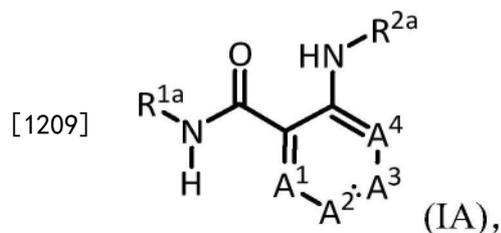
化物。

[1206] [87] 一种化合物,所述化合物选自由以下项组成的组:



或溶剂化物。

[1208] [88] 一种药物组合物,所述药物组合物包含有效量的式 (IA) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,和至少一种药学上可接受的赋形剂,其中所述式 (IA) 化合物具有以下结构:



[1210] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

[1211] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组;

[1212] 每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基和-CN;

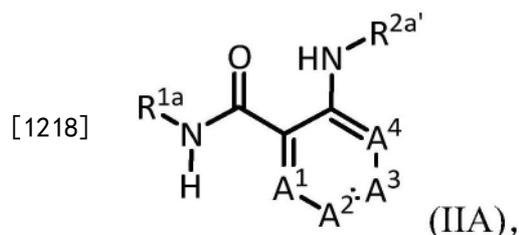
[1213] R^{1a} 选自由以下项组成的组： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基；CN； $-ORb^a$ ； $-SRb^a$ ； $-N(Rb^a)_2$ ；任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基；任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基；和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；并且

[1214] R^{2a} 选自由以下项组成的组： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $C(=O)N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $S(=O)_2N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基； $-CN$ ； $-C(=O)Ra^a$ ； $-ORb^a$ ； $-SRb^a$ ； $-N(Rb^a)_2$ ； $(=O)$ ；任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；任选取代的 C_{6-10} 芳基；任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基；和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；

[1215] Ra^a 选自由以下项组成的组： $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{3-10} 环烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- C_{6-10} 芳基、-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基，其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代：卤素；羟基； $-CN$ ； $-ORb^a$ ； $-SRb^a$ ； $-N(Rb^a)_2$ ；任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基；任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基；任选取代的-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基；和-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基；并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合；并且

[1216] 每个 Rb^a 独立地为氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基或-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基，其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1217] [89]根据[88]所述的药物组合物，其中所述式(IA)化合物是具有以下结构的式(IIA)化合物：



[1219] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中

[1220] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和C(R^{3a})组成的组，前提条件是 A^1 、 A^2 、 A^3 或 A^4

中的不多于一者为N;

[1221] 每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、-OH、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基和CN;

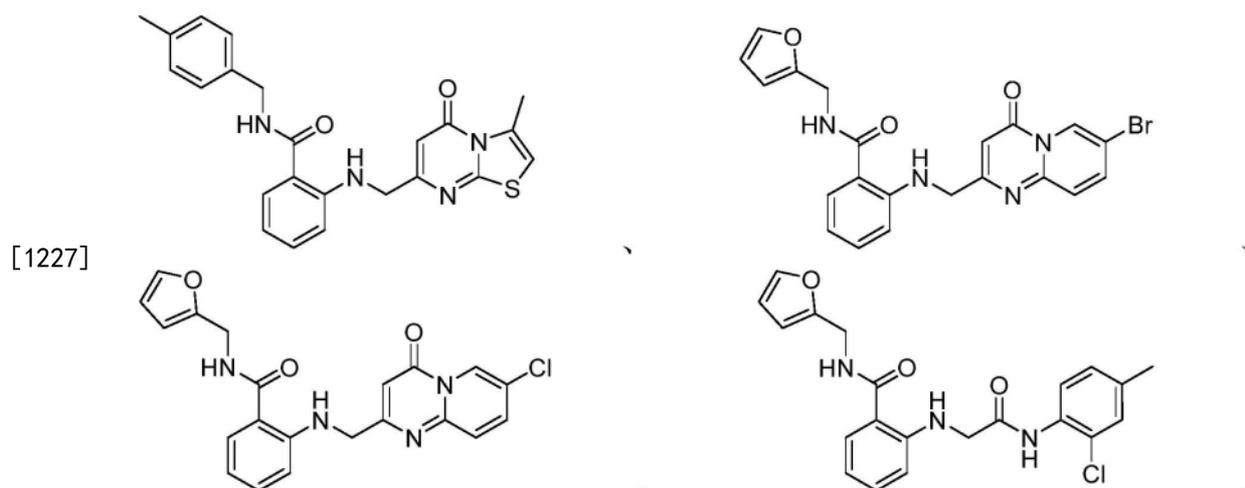
[1222] R^{1a} 选自由以下项组成的组:- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基、- C_{1-4} 烷基- C_{3-10} 环烷基、- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1223] $R^{2a'}$ 选自由以下项组成的组:-C(=O)Ra $^{a'}$ 、-S(=O) $_2$ Ra $^{a'}$ 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)NHRa $^{a'}$ 、- C_{1-4} 烷基-C(=O)N(Ra $^{a'}$) $_2$ 、- C_{1-4} 烷基-S(=O) $_2$ -N(Ra $^{a'}$) $_2$,其中所述烷基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;

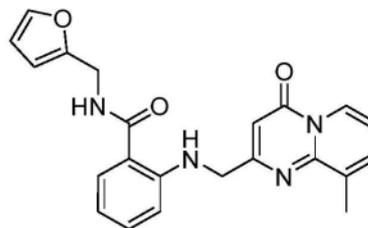
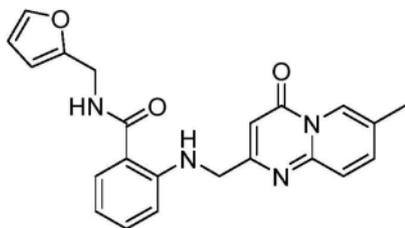
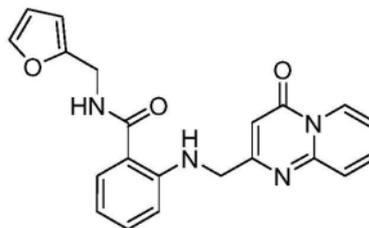
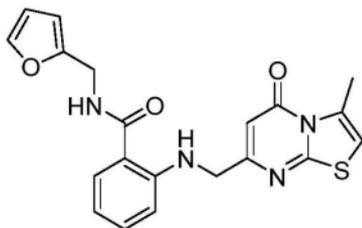
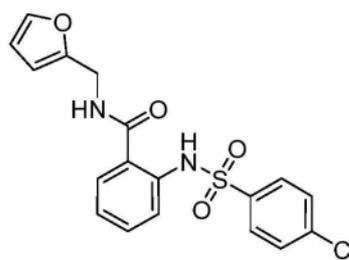
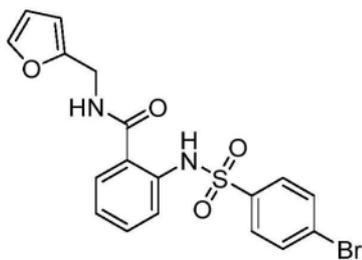
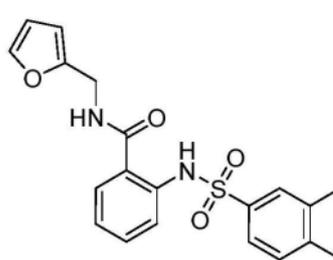
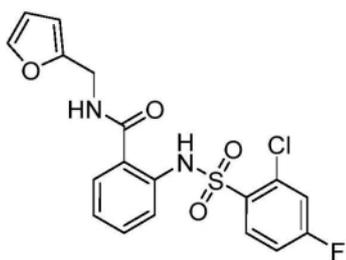
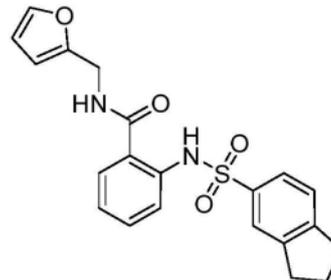
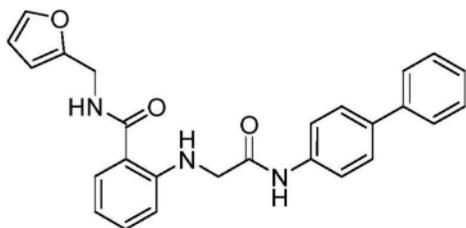
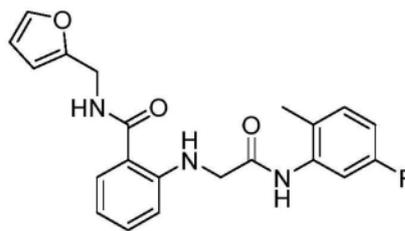
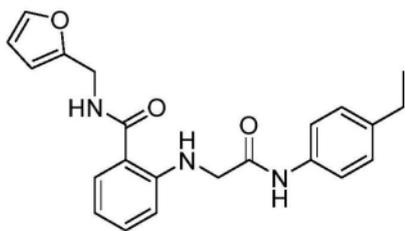
[1224] Ra $^{a'}$ 选自由以下项组成的组:- C_{6-10} 芳基、- C_{1-4} 烷基- C_{6-10} 芳基、(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基、(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基和- C_{1-4} 烷基-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR b^a ;-SR b^a ;-N(R b^a) $_2$;任选地被1、2或3个卤素原子取代的- C_{1-4} 烷基;任选取代的 C_{6-10} 芳基;任选取代的(5元至10元)- C_{1-9} 杂芳基;和(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

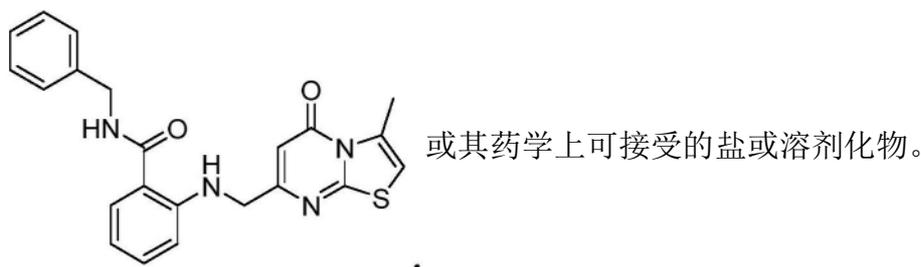
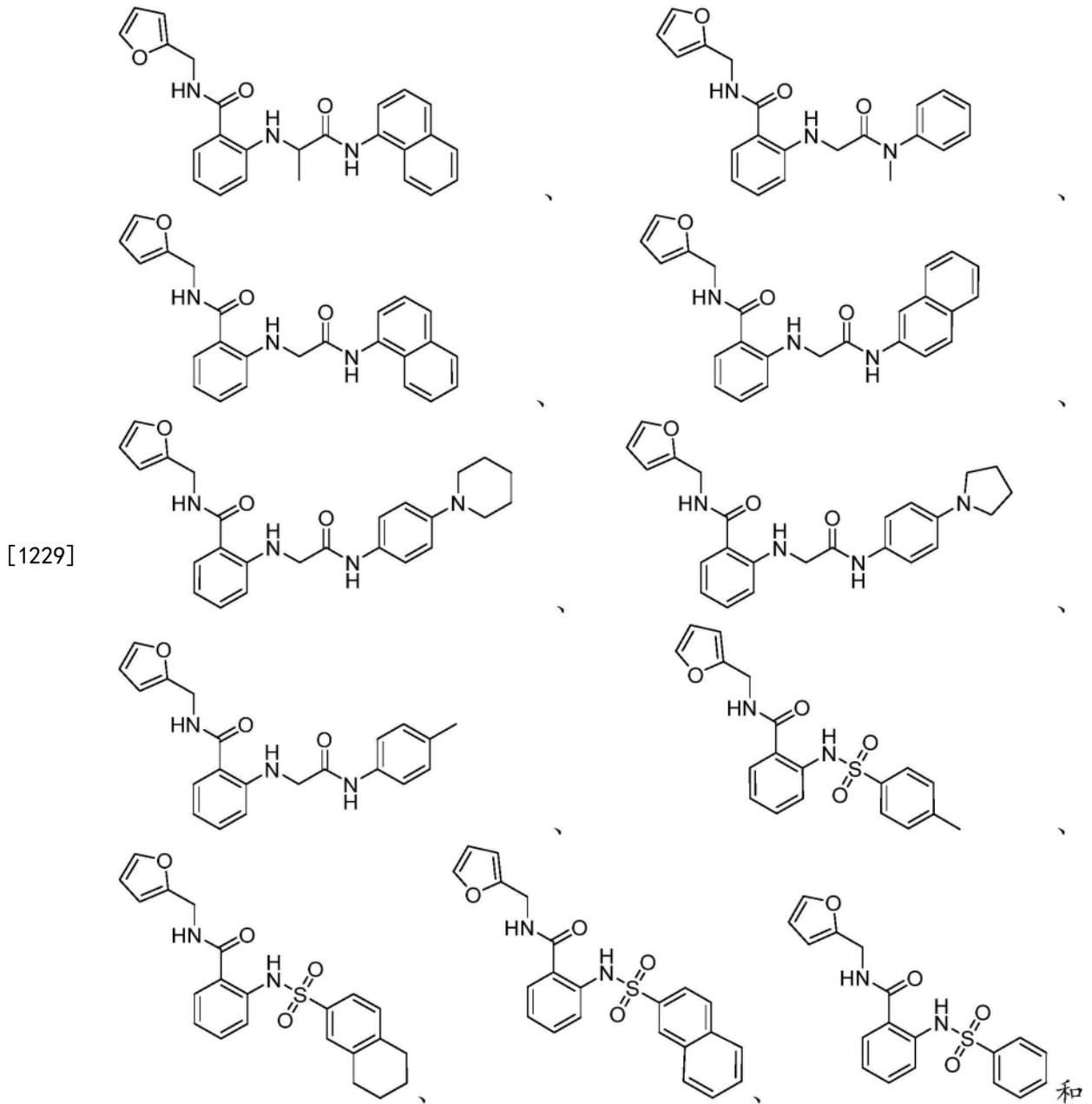
[1225] 每个R b^a 独立地为氢、- C_{1-4} 烷基、- C_{3-10} 环烷基或-(5元至10元)- C_{2-9} 杂环基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1226] [90]根据权利要求88所述的药物组合物,其中所述式(IA)化合物选自由以下项组成的组:

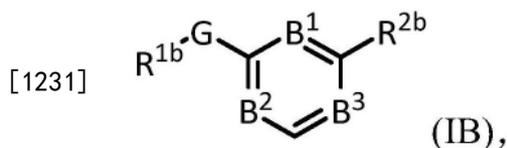


[1228]





[1230] [91] 一种药物组合物, 所述药物组合物包含有效量的式 (IB) 化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 和至少一种药学上可接受的赋形剂, 其中所述式 (IB) 化合物具有以下结构:



[1232] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中

[1233] G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

[1234] B¹、B²和B³各自独立地选自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

[1235] 每个R^{3b}独立地选自由以下项组成的组:卤素、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基和CN;

[1236] R^{1b}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^b; -SRb^b; -N(Rb^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1237] R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(Rb^b)₂,其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-ORb^b; -SRb^b; -N(Rb^b)₂; (=O);任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-ORb^b和-N(Rb^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基;并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;或

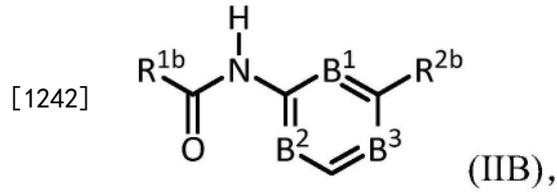
[1238] 与相邻碳原子附接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

[1239] Ra^b选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-ORb^b; -SRb^b; -N(Rb^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

[1240] 每个Rb^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基,其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

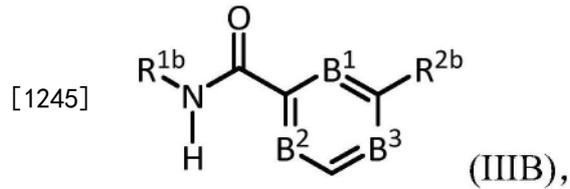
[1241] [92]根据[91]所述的药物组合物,所述药物组合物包含有效量的式(II)化合物,

其中G为-C(=O)-NH-,其为式(IIB)化合物:



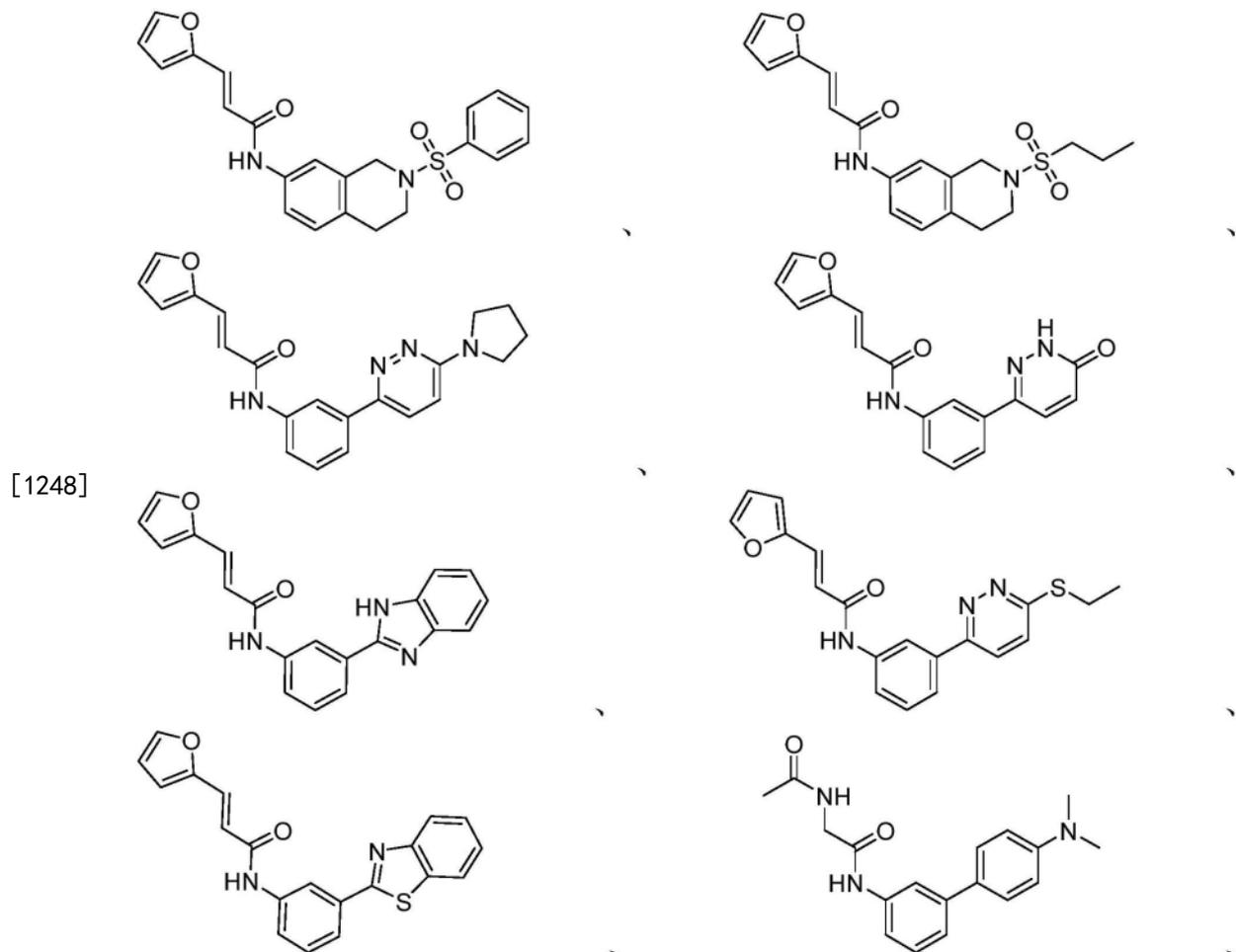
[1243] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如[91]中所定义。

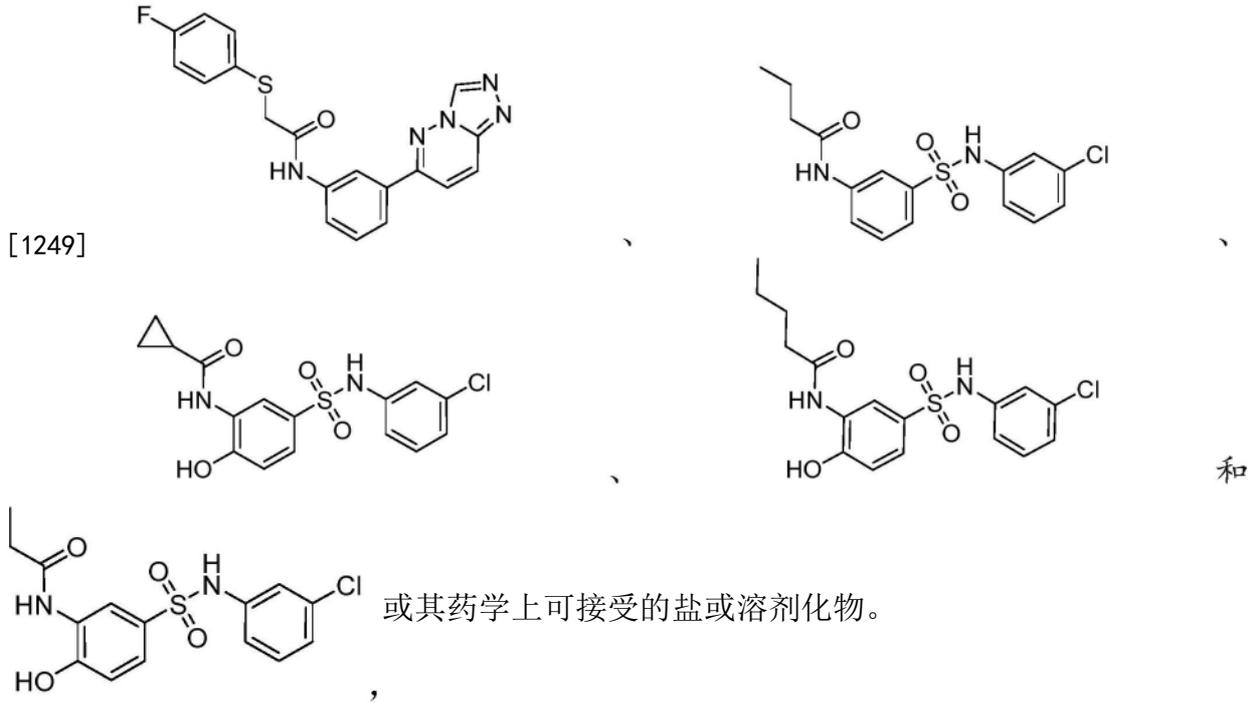
[1244] [93]根据[91]所述的药物组合物,所述药物组合物包含有效量的式(IIIB)化合物,其中G为-NH-C(=O)-,其为式(IIIB)化合物:



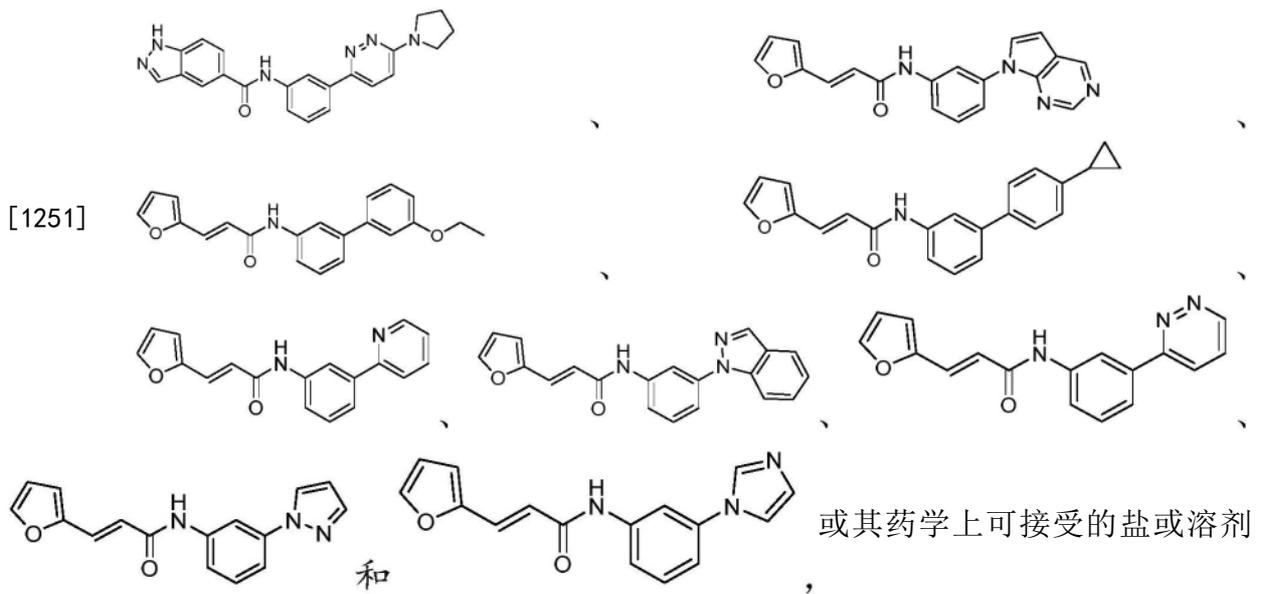
[1246] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如[91]中所定义。

[1247] [94]根据[91]或[92]所述的药物组合物,其中所述化合物选自由以下项组成的组:

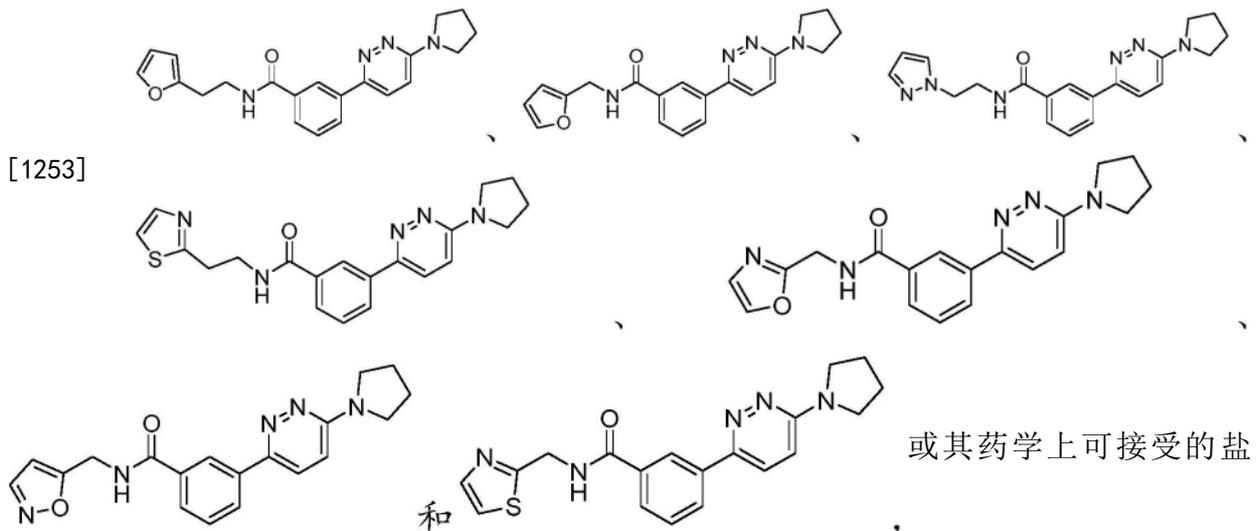




[1250] [95] 根据 [91] 或 [92] 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自由以下项组成的组:

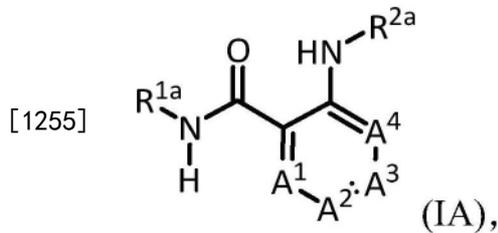


[1252] [96] 根据 [91] 或 [93] 所述的药物组合物, 其中所述化合物选自由以下项组成的组:



或溶剂化物。

[1254] [97] 一种式 (IA) 化合物:



[1256] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用作药物,其中

[1257] A^1 、 A^2 、 A^3 和 A^4 各自独立地选自由N、CH和 R^{3a} 组成的组;

[1258] 每个 R^{3a} 独立地选自由以下项组成的组:卤素、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{1-4}$ 烷氧基和-CN;

[1259] R^{1a} 选自由以下项组成的组: $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C_{6-10}$ 芳基、-(5元至10元)- $-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- $-C_{1-9}$ 杂芳基、-(5元至10元)- $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- $-C_{2-9}$ 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN; $-OR^b$; $-SR^b$; $-N(R^b)_2$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- $-C_{1-9}$ 杂芳基;和-(5元至10元)- $-C_{2-9}$ 杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;并且

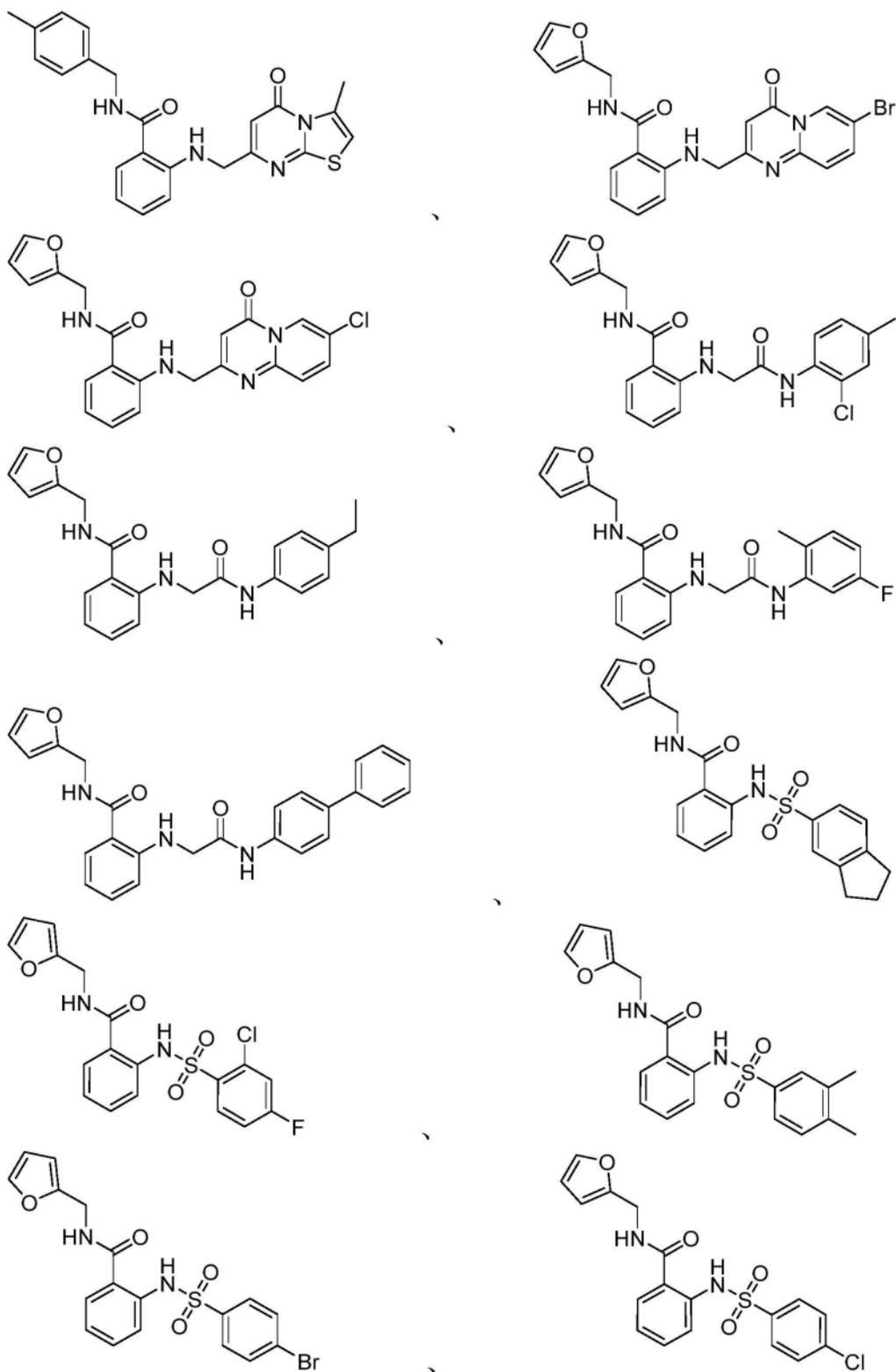
[1260] R^{2a} 选自由以下项组成的组: $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C(=O)Ra^a$ 、 $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C(=O)Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C(=O)NHRa^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C(=O)N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-S(=O)_2Ra^a$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-S(=O)_2-N(Ra^a)_2$ 、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C_{6-10}$ 芳基、-(5元至10元)- $-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- $-C_{1-9}$ 杂芳基、(5元至10元)- $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基-(5元至10元)- $-C_{2-9}$ 杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基; $-CN$; $-C(=O)Ra^a$; $-OR^b$; $-SR^b$; $-N(R^b)_2$; $(=O)$; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基;任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基;任选取代的-(5元至10元)- $-C_{1-9}$ 杂芳基;和-(5元至10

元) $-C_{2-9}$ 杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的 (第二) 环稠合;

[1261] R^a 选自由以下项组成的组: $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C_{3-10}$ 环烷基、 $-C_{6-10}$ 芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- $-C_{6-10}$ 芳基、- (5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基、 $-C_{1-4}$ 烷基- (5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基、- (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基和 $-C_{1-4}$ 烷基- (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基, 其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被 1、2 或 3 个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代: 卤素; 羟基; $-CN$; $-OR^a$; $-SR^a$; $-N(R^a)_2$; 任选地被 1、2 或 3 个卤素原子取代的 $-C_{1-4}$ 烷基; 任选取代的 $-C_{6-10}$ 芳基; 任选取代的 - (5元至10元) $-C_{1-9}$ 杂芳基; 和 - (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的 (第二) 环稠合; 并且

[1262] 每个 R^b 独立地为氢、 $-C_{1-4}$ 烷基、 $-C_{3-10}$ 环烷基或 - (5元至10元) $-C_{2-9}$ 杂环基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被 1、2 或 3 个氟原子取代。

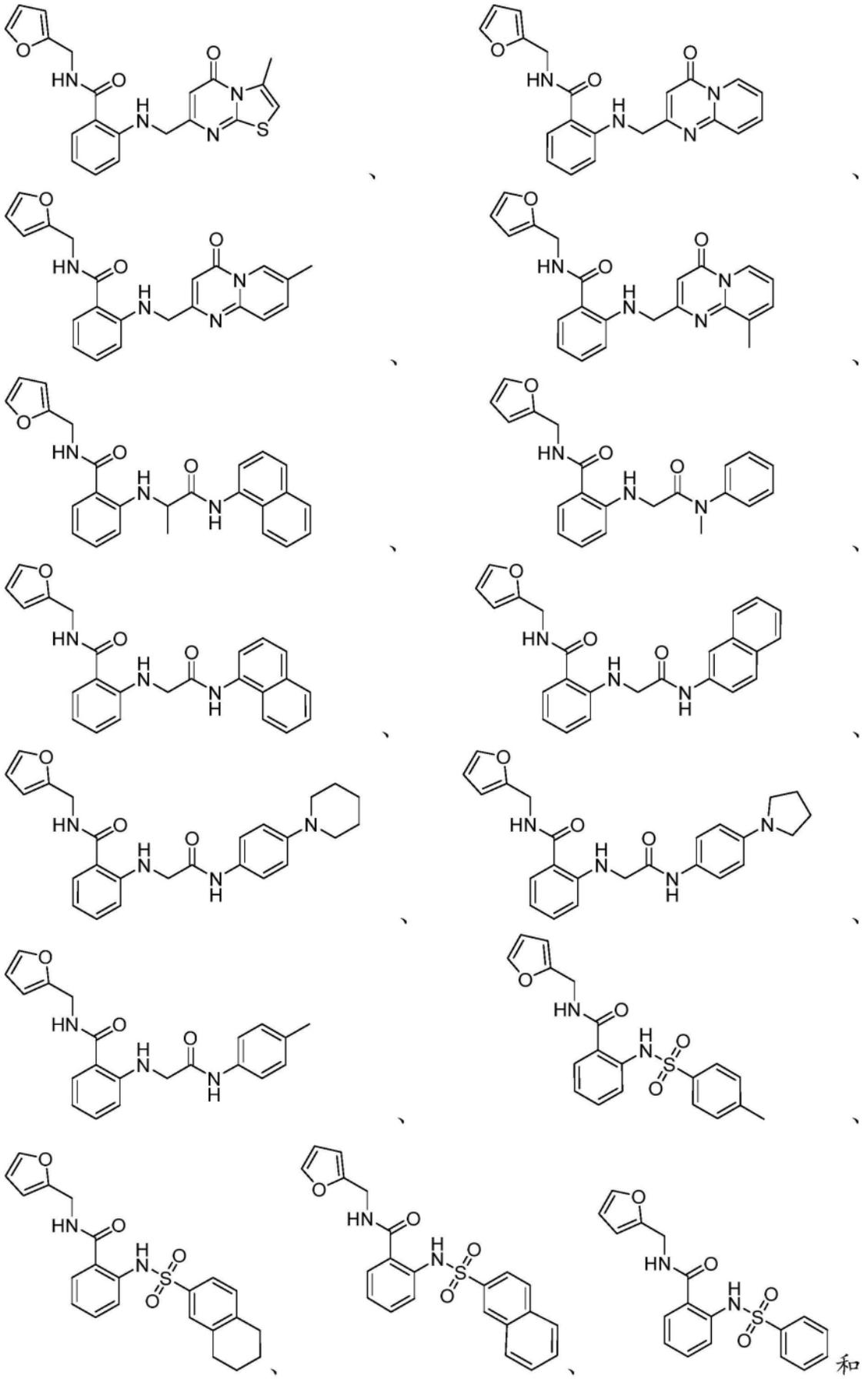
[1263] [98] 根据 [97] 所述使用的化合物, 其中所述化合物选自由以下项组成的组:

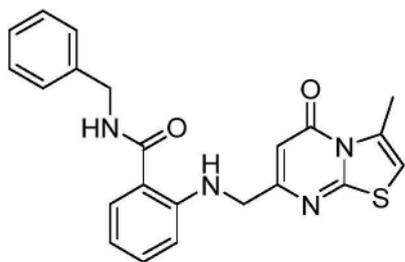


[1264]

[1265]

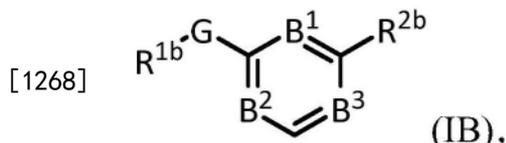
[1266]





或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[1267] [99]一种式 (IB) 化合物,所述式 (IB) 化合物具有以下结构:



[1269] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其用作药物,其中

[1270] G为-C(=O)-NH-或-NH-C(=O)-;

[1271] B¹、B²和B³各自独立地选自由N、CH和C(R^{3b})组成的组;

[1272] 每个R^{3b}独立地选自由以下项组成的组:卤素、C₁₋₄烷基、-OH、C₁₋₄烷氧基和CN;

[1273] R^{1b}选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、-C₂₋₄亚烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₂₋₄亚烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₂₋₄烯基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂;任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的C₆₋₁₀芳基;任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基;并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、烯基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;

[1274] R^{2b}为-C₆₋₁₀芳基、-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C(=O)-NH-Ra^b、-S(=O)₂-NH-Ra^b、-C₁₋₄烷基-C(=O)Ra^b、-C₁₋₄烷基-S(=O)₂Ra^b或-N(R^b)₂,其中所述芳基和杂芳基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;CN;-OR^b; -SR^b; -N(R^b)₂; (=O);任选地被1、2或3个各自独立地选自由卤素、CN、-OR^b和-N(R^b)₂组成的组的取代基取代的-C₁₋₄烷基;任选取代的-C₆₋₁₀芳基;任选取代的-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基;-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₃₋₁₀环烷基;并且其中所述芳基、杂芳基和杂环基任选地与另外的(第二)环稠合;或

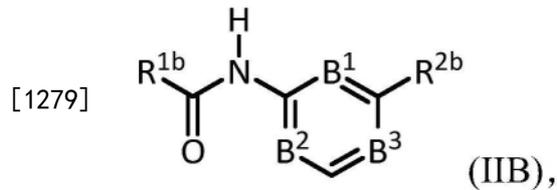
[1275] 与相邻碳原子相接的R^{2b}和R^{3b}一起形成含有一个被-S(=O)₂Ra^b取代的N原子的5元或6元杂环;

[1276] Ra^b选自由以下项组成的组:-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-C₁₋₄烷基-C₃₋₁₀环烷基、-C₆₋₁₀芳基、-C₁₋₄烷基-C₆₋₁₀芳基、(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基、(5元至10元)-C₂₋₉杂环基和-C₁₋₄烷基-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基,其中所述烷基、环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基基团任选地被1、2或3个各自独立地选自由以下项组成的组的取代基取代:卤素;羟基;-CN;-OR^b; -SR^b; -N

(Rb^b)₂; 任选地被1、2或3个卤素原子取代的-C₁₋₄烷基; 任选取代的C₆₋₁₀芳基; 任选取代的(5元至10元)-C₁₋₉杂芳基; 和(5元至10元)-C₂₋₉杂环基; 并且其中所述环烷基、烷基环烷基、芳基、烷基芳基、杂芳基、烷基杂芳基、杂环基和烷基杂环基任选地与另外的(第二)环稠合; 并且

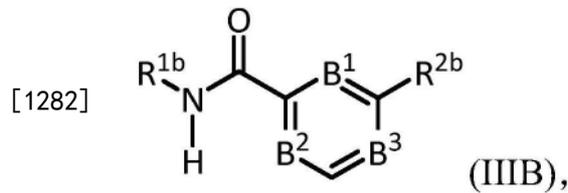
[1277] 每个Rb^b独立地为氢、-C(=O)Ra^b、-S(=O)₂Ra^b、-C₁₋₄烷基、-C₃₋₁₀环烷基、-(5元至10元)-C₂₋₉杂环基或任选取代的-C₆₋₁₀芳基, 其中所述烷基、环烷基或杂环基基团任选地被1、2或3个氟原子取代。

[1278] [100]根据[99]所述使用的化合物, 所述化合物为式(IIB)化合物:



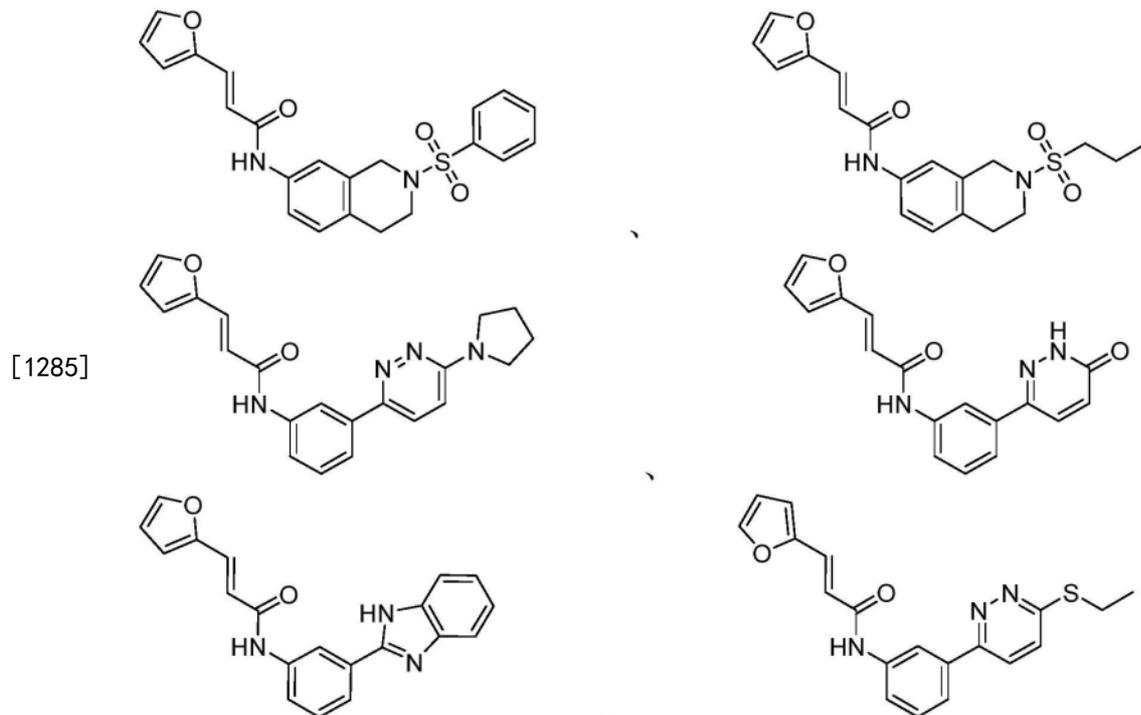
[1280] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如[99]中所定义。

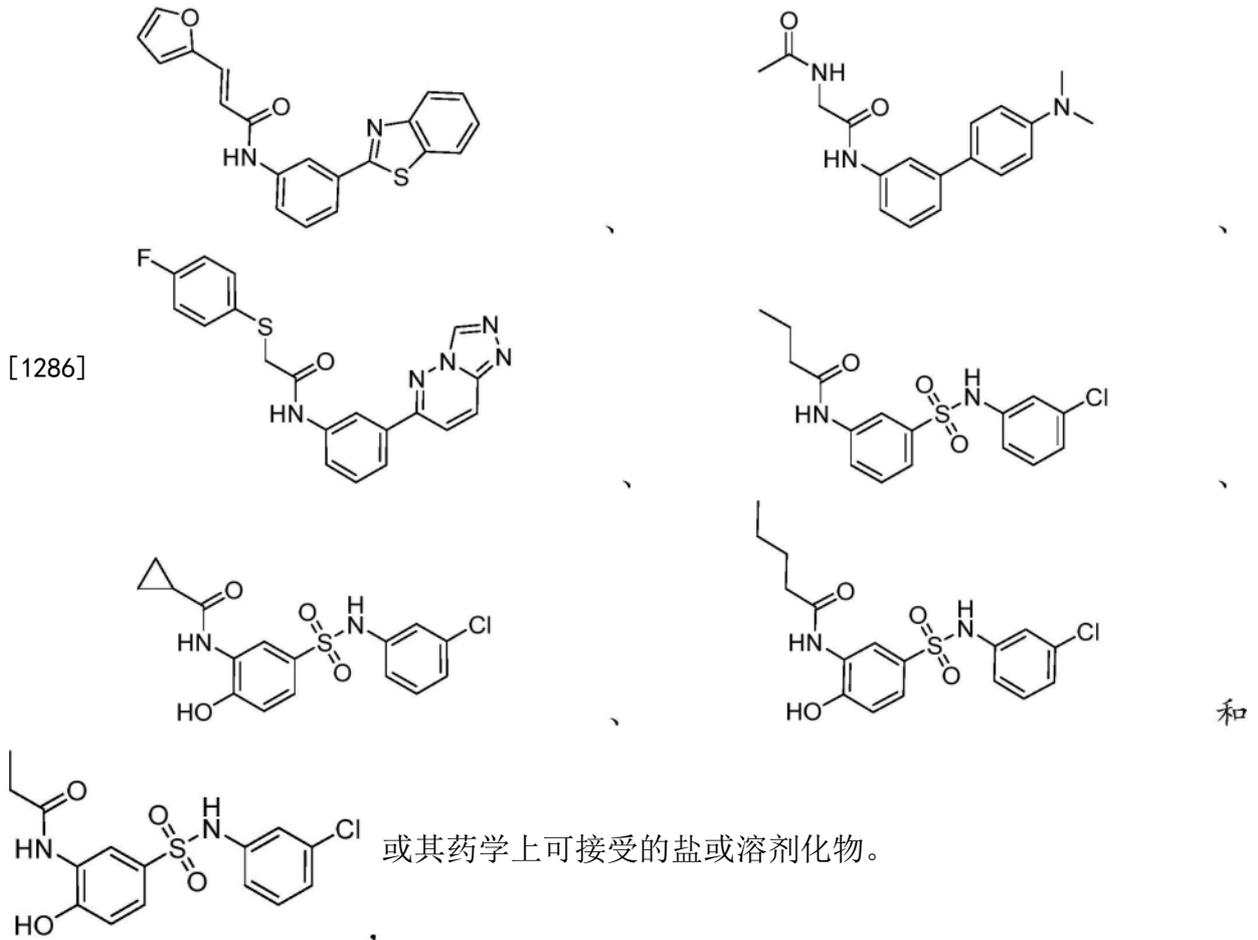
[1281] [101]根据[99]所述使用的化合物, 所述化合物为式(IIIB)化合物:



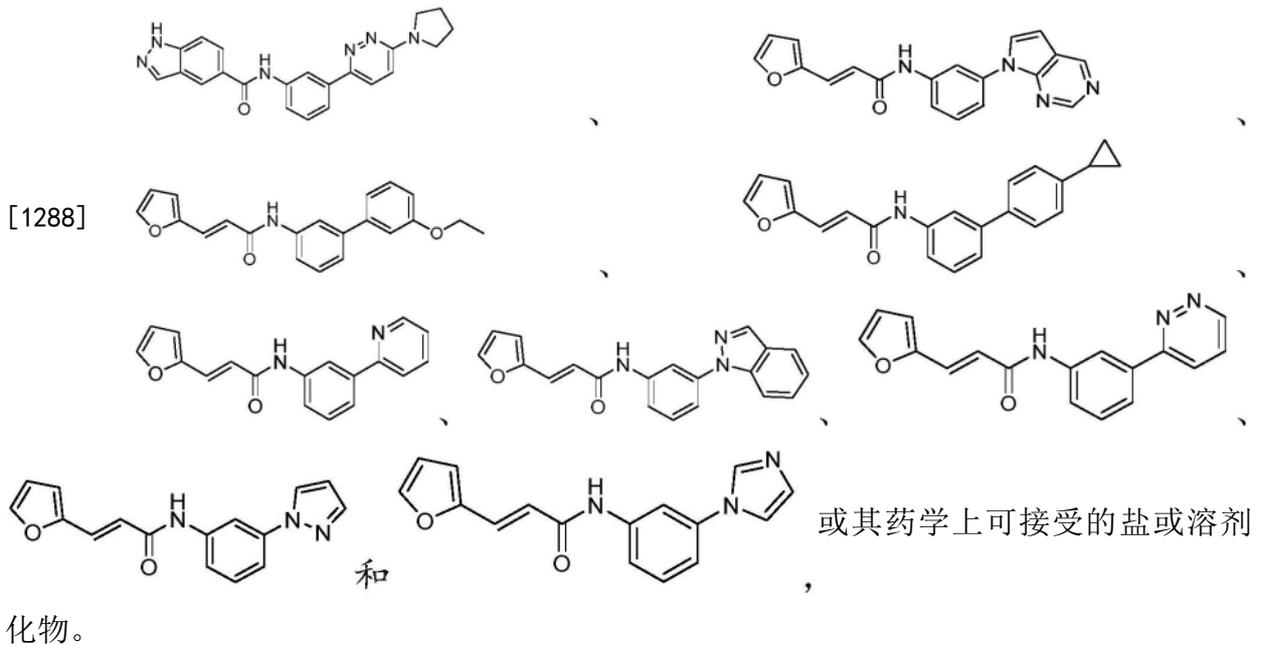
[1283] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物, 其中B¹、B²、B³、R^{1b}和R^{2b}如[99]中所定义。

[1284] [102]根据[99]或[100]所述使用的化合物, 其中所述化合物选自由以下项组成的组:

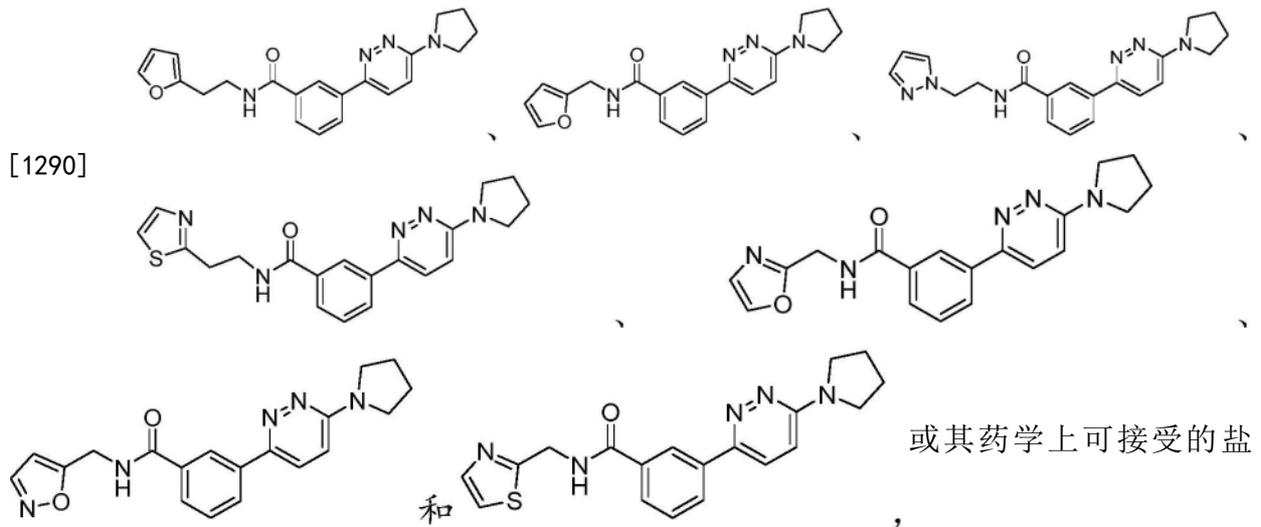




[1287] [103] 根据 [99] 或 [100] 所述使用的化合物, 其中所述化合物选自由以下项组成的组:



[1289] [104] 根据 [99] 或 [101] 所述使用的化合物, 其中所述化合物选自由以下项组成的组:



或溶剂化物。

[1291] [105]根据[97]至[104]中任一项所述使用的化合物,其中所述药物用于治疗或预防溶酶体贮积病。

[1292] [106]根据[105]所述使用的化合物,其中所述溶酶体贮积病是克腊比氏病。

[1293] [107]根据[97]至[104]中任一项所述使用的化合物,其中所述药物用于治疗或预防 α -突触核蛋白病。

[1294] [108]根据[97]至[104]中任一项所述使用的化合物,其中所述药物用于治疗或预防选自自由以下项组成的组的疾病或病症:克腊比氏病、脱髓鞘病症、半乳糖鞘氨醇相关病症、球样细胞脑白质营养不良、多发性硬化症(MS)、帕金森氏病、周围神经病变、进行性多发性硬化症、COPD中的肺动脉扩大、开角型青光眼、路易体痴呆和多系统萎缩(MSA)。