



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 109414596 A

(43)申请公布日 2019.03.01

(21)申请号 201780042785.0

(22)申请日 2017.05.12

(30)优先权数据

62/335,160 2016.05.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.01.09

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/032365 2017.05.12

(87)PCT国际申请的公布数据

WO2017/197240 EN 2017.11.16

(71)申请人 密歇根大学董事会

地址 美国密歇根州

(72)发明人 J·格雷姆贝基卡 T·切尔皮基

D·罗加夫斯基 D·博尔金

S·克洛索斯基 J·庄

D·蒙哥马利 邓菁 M·谢夫切克

李昊

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 封新琴

(51)Int.Cl.

A61P 35/02(2006.01)

A61K 31/395(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

C07D 209/00(2006.01)

C07D 213/83(2006.01)

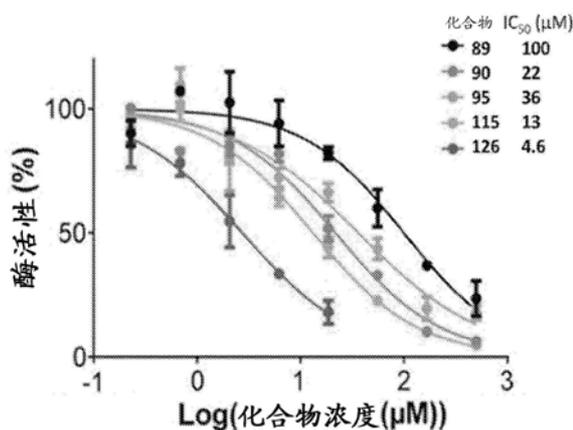
权利要求书7页 说明书166页 附图6页

(54)发明名称

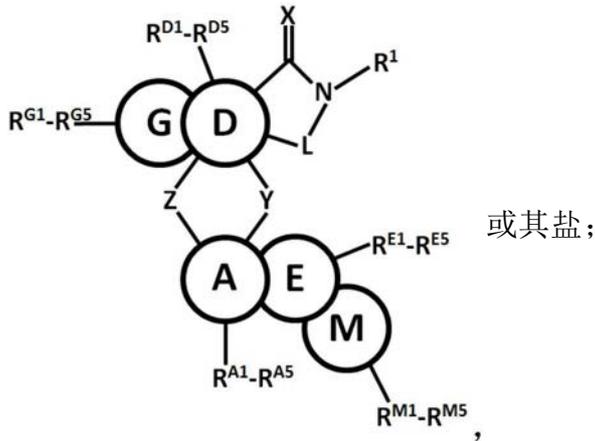
ASH1L抑制剂和用其进行治疗的方法

(57)摘要

本文提供ASH1L活性的小分子抑制剂和有助于ASH1L降解的小分子以及使用其治疗疾病的方法,所述疾病包括急性白血病、实体癌症和依赖于ASH1L的活性的其他疾病。



1. 一种包含式 (I) 结构的化合物:



其中X是S、O、NH或CH₂;

其中L是0-3个C、S、O和/或N成员,并且其中如果L是0个成员,那么在L处不存在键;

其中Ⓓ是5-7元芳基、杂芳基、碳环或杂环,任选在0-5个位置处被R^{D1}-R^{D5}取代基取代;

其中Ⓔ是任选存在的4-7元碳环、杂环、芳基环或杂芳基环,其与Ⓓ形成环系统,并且任选在0-5个位置处被R^{G1}-R^{G5}取代基取代;

其中Y是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Y的任何C或N成员都可任选被取代,其中如果Y是0个成员,那么在Ⓓ与Ⓐ之间在Y处存在共价键;

其中Z是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Z的任何C或N成员都可任选被取代,并且其中如果Z是0个成员,那么在Ⓓ与Ⓐ之间在Z处不存在键;

其中Ⓐ是5-7元芳基、杂芳基、碳环或杂环,任选在0-5个位置处被R^{A1}-R^{A5}取代基取代,

其中Ⓔ是任选存在的5-7元碳环、杂环、芳基或杂芳基,其与Ⓐ形成环系统,并且任选在0-5个位置处被R^{E1}-R^{E5}取代基取代;

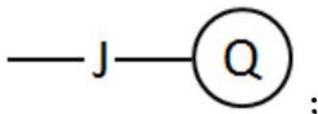
其中Ⓜ是任选存在的4-7元碳环、杂环、芳基或杂芳基,其与Ⓔ和Ⓐ形成环系统,并且任选在0-5个位置处被R^{M1}-R^{M5}取代基取代;并且

其中所述R¹、R^{D1-D5}、R^{G1-G5}、R^{A1-A5}、R^{E1-E5}和R^{M1-M5}取代基中的任一者在存在于具有式 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I) 和 (I-J) 中的任一者的化合物中时具有式 (IIa-IIq) 中的一者:

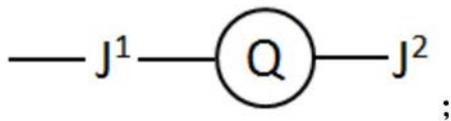
式 (IIa):

-J;

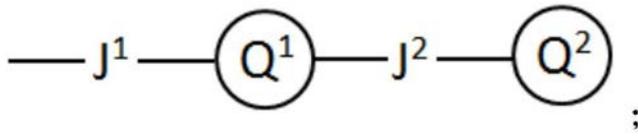
式 (IIb):



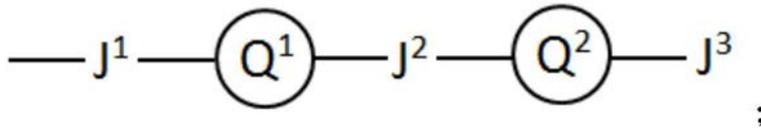
式 (IIc):



式 (II d) :



式 (II e) :



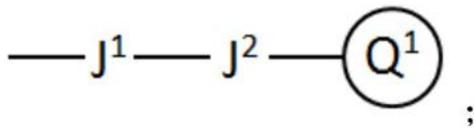
式 (II f) :

-J¹-J²;

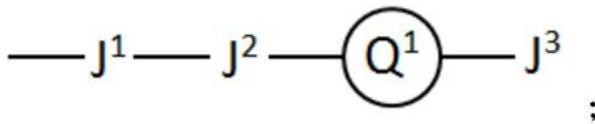
式 (II g) :

-J¹-J²-J³;

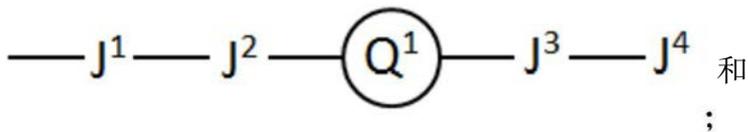
式 (II h) :



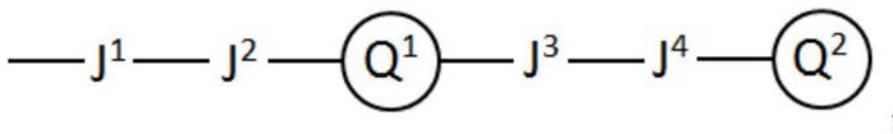
式 (II i) :



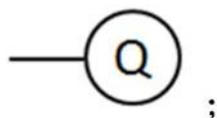
式 (II j) :



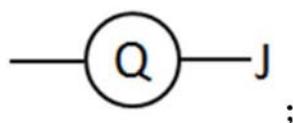
式 (II k) :



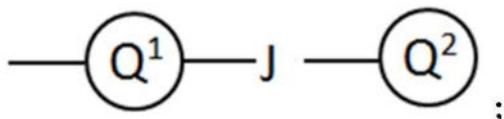
式 (II l) :



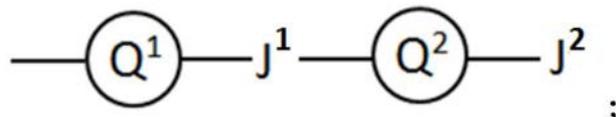
式 (II m) :



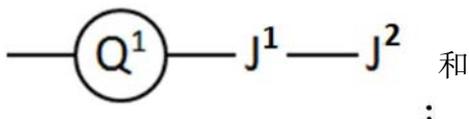
式 (IIIn) :



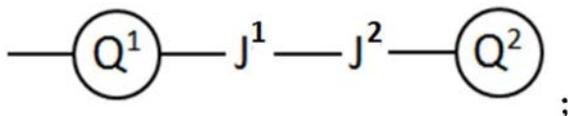
式 (IIo) :



式 (IIp) :



式 (IIq) :



其中J、Q¹或J¹中的一者在存在时连接于D、G、A、E或M环中的一者，

其中各J、J¹、J²、J³和J⁴在存在时独立地选自由以下组成的组：共价键、H、烷基₁₋₁₅、烯基₁₋₆、炔基₁₋₆、(CH₂)₀₋₆C(S)NH₂、(CH₂)₀₋₆C(O)NH₂、O、S、NH、(CH₂)₀₋₆C(O)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NHC(O)(CH₂)₁₋₆、烷基磺酰基、磺酰胺、烷基磺酰胺、(CH₂)₀₋₆C(S)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆SH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆N(CH₂)₁₋₆(CH₂)₁₋₆(参见例如化合物80)、(CH₂)₀₋₆NH₂、(CH₂)₀₋₆SO₂(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NHSO₂(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆SO₂NH₂、卤素(例如F、Cl、Br或I)、卤代烷基(例如(CH₂)₀₋₆CH₂F、(CH₂)₀₋₃CHF(CH₂)₀₋₂CH₃,或采用Br、Cl或I的类似情况)、二卤代烷基(例如(CH₂)₀₋₆CF₂H、(CH₂)₀₋₃CF₂(CH₂)₀₋₂CH₃,或采用Br、Cl或I的类似情况)、三卤代烷基(例如(CH₂)₀₋₆CF₃,或采用Br、Cl或I的类似情况)、沿其长度在两个或更多个位置处具有1-3个卤素的烷基(参见例如化合物126、144、194、195、200、207、245、251等)、(CH₂)₁₋₄SP(Ph)₂=S(参见例如化合物52)、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆NH(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆O(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅OH、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅NH₂、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆S(CH₂)₁₋₅SH、(CH₂)₀₋₃C(O)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃C(S)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃C(O)S

(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃C(S)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃C(O)NH(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃C(S)NH(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(O)(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(S)(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(O)(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(S)(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(O)(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(S)(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(O)NH(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(S)NH(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(O)NH(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(S)NH(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(O)NH(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(S)NH(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(O)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(S)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(O)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(S)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(O)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(S)O(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(O)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃NHC(S)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(O)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃OC(S)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(O)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂)₀₋₃SC(S)S(CH₂)₀₋₃、(CH₂O)₁₋₆和三甲基甲烷；

其中各Q、Q¹和Q²在存在时独立地选自由以下组成的组：呋喃、苯并呋喃、异苯并呋喃、吡咯、吡啶、异吡啶、噻吩、苯并噻吩、苯并[c]噻吩、咪唑、苯并咪唑、嘌呤、吡唑、吡啶、吡嗪、苯并噁唑、异噁唑、苯并异噁唑、噻唑、苯并噻唑、苯、萘、吡啶、喹诺酮、异喹啉、吡嗪、喹啉、嘧啶、喹唑啉、哒嗪、噌啉、酞嗪、沙利度胺、三嗪(例如1,2,3-三嗪；1,2,4-三嗪；1,3,5三嗪)、噁二唑、氮丙啶、硫杂环丙烷(环硫化物)、氧杂环丙烷(环氧乙烷、环氧化物)、氧氮杂环丙烷、二氧杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、二氮杂环丁烷、二氧杂环丁烷、二硫杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、硫杂环戊烷、咪唑烷、吡唑烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧杂环戊烷、二硫杂环戊烷、哌啶、噁烷、硫杂环己烷、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、二噁烷、二硫杂环己烷、三噁烷、三硫杂环己烷、氮杂环庚烷、氧杂环庚烷、硫杂环庚烷、高哌嗪、氮杂环辛烷、四氢吡喃、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、1,3-环己二烯、1,4-环己二烯、1,5-环辛二烯、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、任何合适的C³-C⁷环烷基以及表1a、1b、2、3、4或5中描绘的任何环结构；

其中各Q、Q¹和Q²在存在时可在所述Q环上的任何位置处显示一个或多个另外的J基团；

其中以上任何烷基或(CH₂)_{x-y}基团都可为直链或支链的；

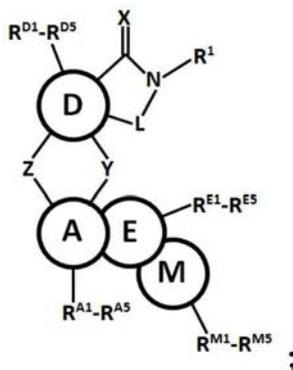
其中以上任何烷基或(CH₂)_{x-y}基团都可可在一个或多个碳处另外包含OH、=O、NH₂、CN、二卤代烷基、三卤代烷基或卤素取代基；

其中如果上述基团连接于另外的基团，或如果上述基团在末端，那么在所述基团的末端位置上的氢的数目可加以调整；并且

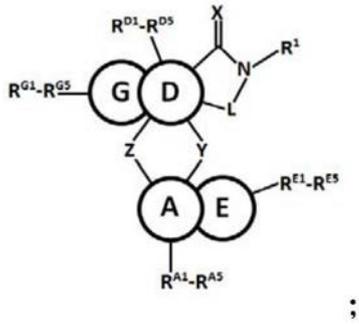
其中式(IIa-q)中的任一者都可另外包含末端荧光团、固体表面、酶配体或亲和标签。

2. 如权利要求1所述的化合物，其中所述化合物是以下中的一者或多者：

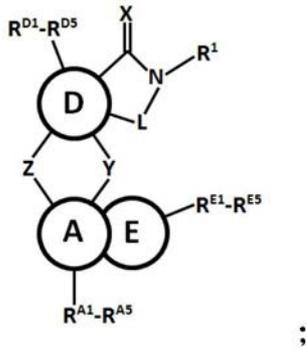
式(I-A)：



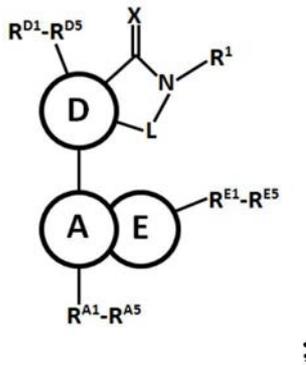
式(I-B)：



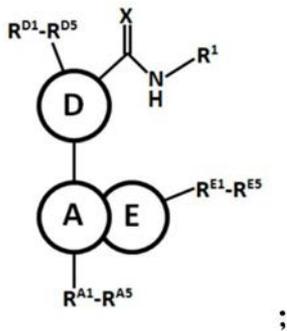
式 (I-C) :



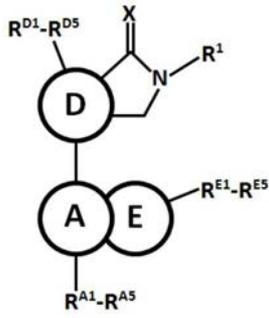
式 (I-D) :



式 (I-E) :

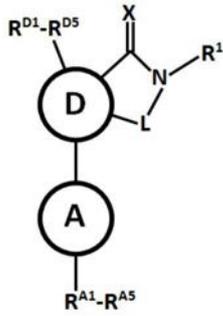


式 (I-F) :



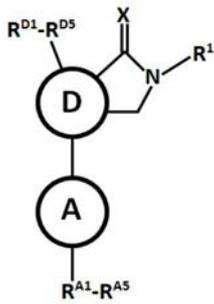
;

式 (I-G) :



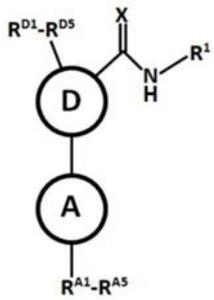
;

式 (I-H) :



;

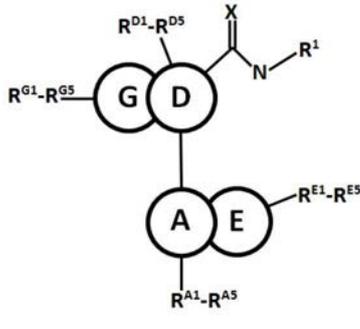
式 (I-I) :



和

;

式 (I-J) :



3. 如权利要求1或2所述的化合物,其中所述化合物选自表6或表7中描绘的化合物或通过存在于表6或表7中描绘的化合物中的取代基的组合来获得的化合物。

4. 一种药物组合物,其包含前述权利要求中任一项的化合物和药学上可接受的载体。

5. 如权利要求4所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制以用于口服施用。

6. 如权利要求4所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制以用于注射。

7. 一种抑制ASH1L的活性的方法,其包括使ASH1L与有效量的如权利要求1-3中一项所述的化合物接触。

8. 如权利要求7所述的方法,其中所述接触步骤包括接触表达ASH1L的细胞。

9. 一种使ASH1L降解的方法,其包括使ASH1L与有效量的如权利要求1-3中一项所述的化合物接触,所述化合物连接于降解酶的配体。

10. 如权利要求9所述的方法,其中所述接触步骤包括接触表达ASH1L的细胞。

11. 一种治疗疾病的方法,其包括以有效抑制ASH1L的活性的量向受试者施用权利要求4-6中一项的药物组合物。

12. 如权利要求11所述的方法,其中所述疾病是癌症。

13. 如权利要求12所述的方法,其中所述疾病或疾患包括白血病、血液恶性肿瘤、实体肿瘤癌症、乳腺癌、前列腺癌、肝癌或甲状腺癌。

14. 如权利要求13所述的方法,其中所述疾病或疾患包括AML、ALL、混合谱系白血病或具有MLL的部分串联重复的白血病。

15. 一种治疗有需要的受试者的由在染色体11q23上的染色体重排介导的病症的方法,所述方法包括:向所述受试者施用治疗有效量的权利要求1或2中任一项的化合物。

16. 如权利要求12所述的方法,其中所述药物组合物与另外的治疗剂共同施用。

17. 如权利要求11所述的方法,其中所述受试者是人。

18. 权利要求1-3中一项的化合物用于治疗疾病的用途。

ASH1L抑制剂和用其进行治疗的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年5月12日提交的美国临时专利申请62/335,160的优先权权益,所述美国临时专利申请以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本文提供ASH1L活性的小分子抑制剂和有助于ASH1L降解的小分子以及使用其治疗疾病的方法,所述疾病包括急性白血病、实体癌症和依赖于ASH1L的活性的其他疾病。

背景技术

[0004] ASH1L (缺乏性、小型和同源异型盘蛋白1同源物;EC:2.1.1.43)是一种组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶(KMT酶),其使组蛋白3赖氨酸36(H3K36)甲基化。ASH1L为MLL融合蛋白在关键白血病靶标基因处的染色质缔合以及为MLL融合蛋白介导的致癌性转化所需,从而暗示ASH1L代表一种在MLL白血病以及有可能在具有高HOX表达的其他白血病的情况下的治疗靶标(参考文献1;其以引用的方式整体并入本文)。ASH1L也在包括甲状腺癌和乳腺癌的多种实体肿瘤中过度表达(参考文献2、3;其以引用的方式整体并入本文)。在甲状腺癌中,ASH1L以肿瘤特异性截短形式过度表达。肿瘤抑制剂微小RNA miR-142-3p通过结合ASH1L 3' UTR来抑制ASH1L蛋白表达,这是一种与抑制集落形成和减缓甲状腺癌细胞生长相关的作用(参考文献2;其以引用的方式整体并入本文)。此外,在侵袭性基底细胞样乳腺癌中,ASH1L基因经常经受拷贝数扩增,并且ASH1L mRNA高表达与乳腺癌患者的存活期较短相关联(参考文献3;其以引用的方式整体并入本文)。最后,在肝细胞癌(HCC)中,在ASH1L基因附近发现结构变化,并且将HCC细胞中的ASH1L敲低使增殖减缓(参考文献4;其以引用的方式整体并入本文)。

[0005] 在多种发育和致癌情形下,ASH1L使HOXA、HOXB、HOXC和HOXD基因以及MEIS1活化(参考文献5-8;其以引用的方式整体并入本文)。ASH1L的KMT酶活性为它的至少一些基因活化功能所需,因为分化小鼠胚胎干细胞中的ASH1L SET结构域的缺失导致包括Hox和Wnt家族的成员的152个基因的表达丧失(参考文献8;其以引用的方式整体并入本文)。这些研究结果是高度相关的,因为HOX基因在许多不同血液肿瘤和实体肿瘤的情况下是致癌性驱动者(参考文献9;其以引用的方式整体并入本文)。举例来说,HOXA9的过度表达与AML的情况下的不良预后高度相关(参考文献10;其以引用的方式整体并入本文),并且HOXA9和它的合作者MEIS1为MLL重排白血病细胞的存活所需(参考文献11、12;其以引用的方式整体并入本文)。ASH1L缺乏导致小鼠骨髓中的长期造血干细胞(HSC)重大降低,但由于HSC下游祖细胞的增殖增加而对外周血液计数具有极其适度影响(参考文献5;其以引用的方式整体并入本文)。当移植至经致死性照射的小鼠中时,ASH1L缺乏性HSC也不能重构骨髓输出(参考文献5;其以引用的方式整体并入本文)。这些研究结果指示ASH1L维持长期HSC的静止和自我更新潜力。

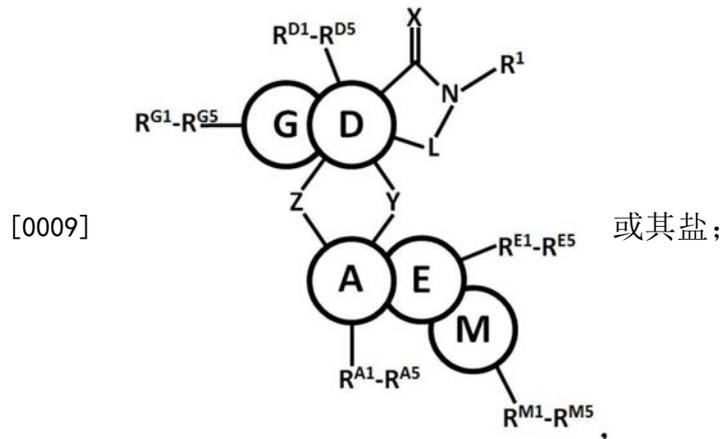
[0006] ASH1L也在除癌症以外的疾病中起重要作用。举例来说,在面肩胛肱型肌营养不良

的情况下,ASH1L由非编码RNA募集至染色体区域4q35,在所述区域处,它导致H3K36二甲基化、染色质重塑和4q35基因异常转录(参考文献13;其以引用的方式整体并入本文)。在肝纤维化的情况下,在肝星形细胞向纤维发生性肌纤维母细胞的转分化期间,ASH1L被上调,并且结合和活化促纤维发生性基因(参考文献14;其以引用的方式整体并入本文)。

发明内容

[0007] 本文提供ASH1L活性的小分子抑制剂和有助于ASH1L降解的小分子以及使用其治疗疾病的方法,所述疾病包括急性白血病、实体癌症和依赖于ASH1L的活性的其他疾病。

[0008] 在一些实施方案中,本文提供包含式(I)结构的化合物:



[0010] 其中X是S、O、NH或CH₂;

[0011] 其中R¹选自H、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、氰基、磺酰基、二烷基氧化膦、碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合;

[0012] 其中L是0-3个C、S、O和/或N成员,并且其中如果L是0个成员,那么在L处不存在键;

[0013] 其中Ⓓ是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被R^{D1}-R^{D5}取代基取代;

[0014] 其中R^{D1}-R^{D5}在存在时独立地选自H、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合;

[0015] 其中Ⓔ是任选存在的4-7元碳环、杂环、芳基环或杂芳基环,其与Ⓓ形成环系统,并且任选在0-5个位置处被R^{G1}-R^{G5}取代基取代;

[0016] 其中R^{G1}-R^{G5}在存在时独立地选自H、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合;

[0017] 其中Y是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Y的任何C或N成员都可任选被

取代,其中如果Y是0个成员,那么在(D)与(A)之间在Y处存在共价键;

[0018] 其中Z是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Z的任何C或N成员都可任选被取代,并且其中如果Z是0个成员,那么在(D)与(A)之间在Z处不存在键;

[0019] 其中(A)是5-7元芳基、杂芳基、碳环或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{A1} - R^{A5} 取代基取代,

[0020] 其中 R^{A1} - R^{A5} 在存在时独立地选自H、烷基、取代的烷基、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环(例如哌啶、四氢吡喃、烷基磺酰基取代的哌啶(参见化合物263)、磺酰胺取代的哌啶(参见化合物268))、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合;

[0021] 其中(E)是任选存在的5-7元碳环、杂环、芳基或杂芳基,其与(A)形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{E1} - R^{E5} 取代基取代;

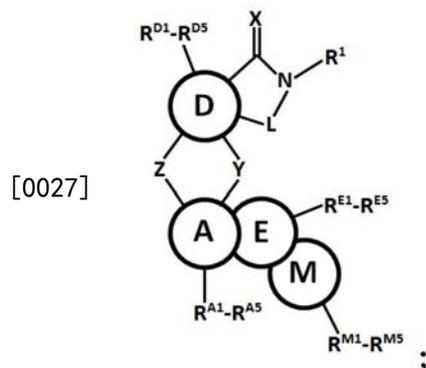
[0022] 其中 R^{E1} - R^{E5} 在存在时独立地选自H、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、烷基胺、取代的烷基胺(例如化合物290)、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、烷基酰胺、取代的烷基酰胺(例如化合物289)、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合;

[0023] 其中(M)是任选存在的4-7元碳环、杂环、芳基或杂芳基,其与(E)和(A)形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{M1} - R^{M5} 取代基取代;并且

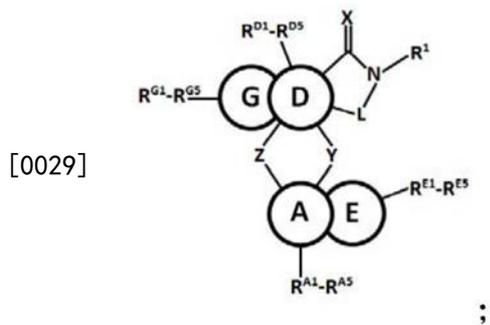
[0024] 其中 R^{M1} - R^{M5} 在存在时独立地选自H、烷基、取代的烷基、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合。

[0025] 在一些实施方案中,化合物是以下中的一者或多者:

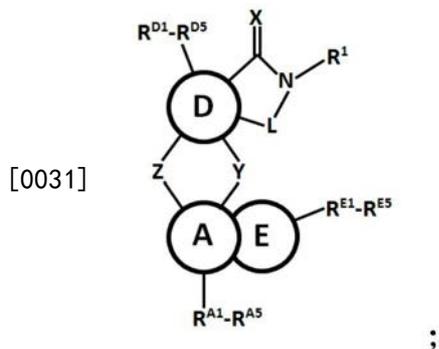
[0026] 式(I-A):



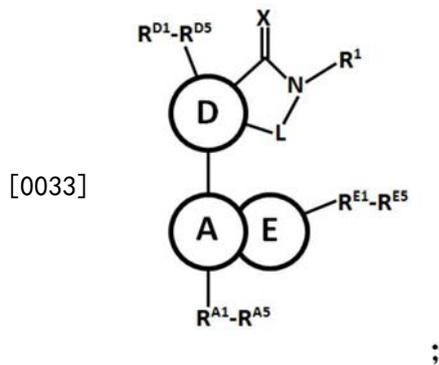
[0028] 式(I-B):



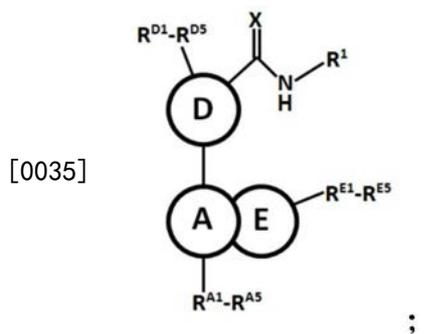
[0030] 式 (I-C) :



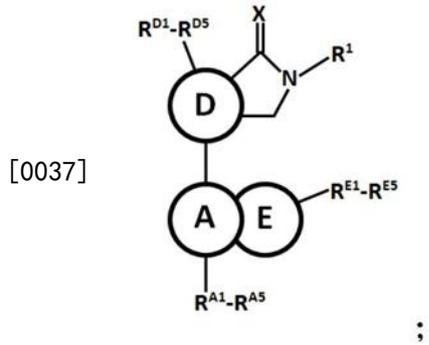
[0032] 式 (I-D) :



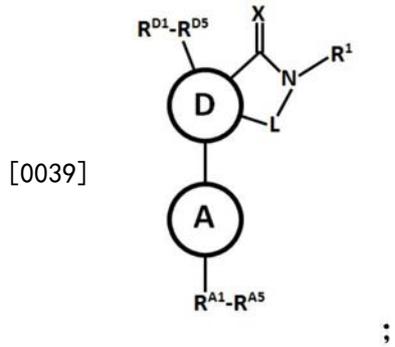
[0034] 式 (I-E) :



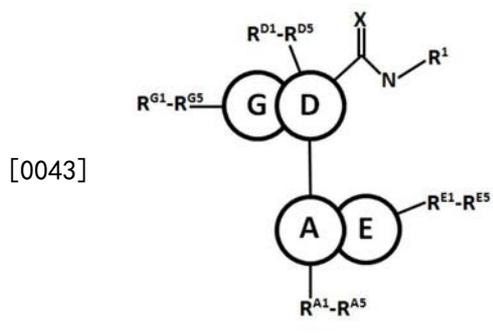
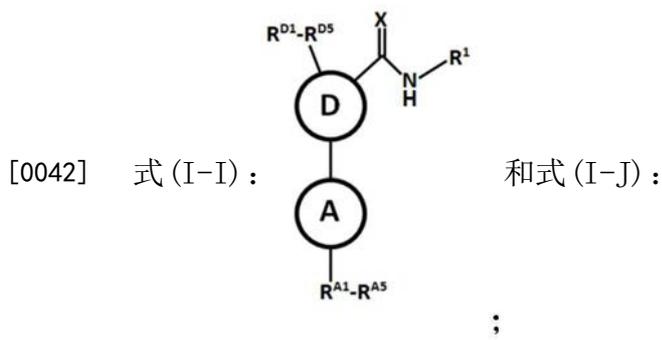
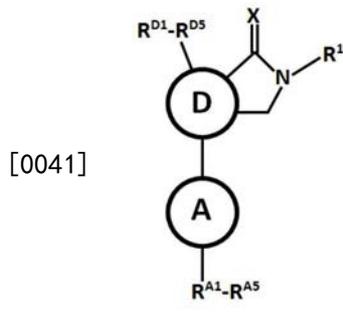
[0036] 式 (I-F) :



[0038] 式(I-G) :



[0040] 式(I-H) :



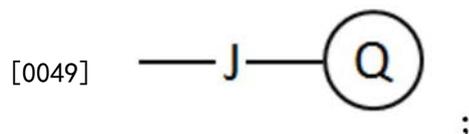
[0044] 在一些实施方案中, R^1 、 R^{D1-5} 、 R^{G1-5} 、 R^{A1-5} 、 R^{E1-5} 和 R^{M1-5} 取代基在存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物中时,可具有选自或包含以下的任何合适的化学官能团:H、烷基、烯基、炔基、环烷基、芳族碳环、胺、烷基胺、醚、醇、硫醚、硫醇、磺酰胺、磺酰基、硫代酰胺、氨基甲酸酯、碳酰胺、酰胺、氰基、卤素、卤代烷基、二卤代烷基、三卤代烷基、在多个位置处具有卤基取代的烷基、杂环、杂芳基、包含2-3个选自环烷基环、芳族碳环、杂环和/或杂芳基环的环的环系统;其中任何以上提及的官能团都可被组合和/或进一步取代(例如多次)以产生合适的取代基,包括但不限于化合物1-324的那些。

[0045] 在一些实施方案中, R^1 、 R^{D1-5} 、 R^{G1-5} 、 R^{A1-5} 、 R^{E1-5} 和 R^{M1-5} 取代基中的任一者在存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物中时具有式(IIa-IIq)中的一者:

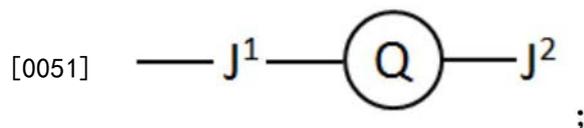
[0046] 式(IIa):

[0047] -J;

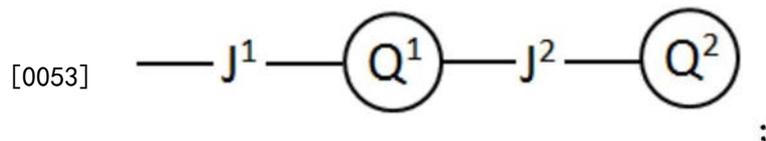
[0048] 式(IIb):



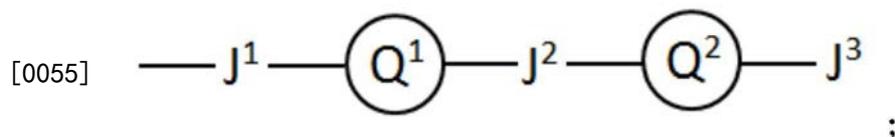
[0050] 式(IIc):



[0052] 式(II d):



[0054] 式(IIe):



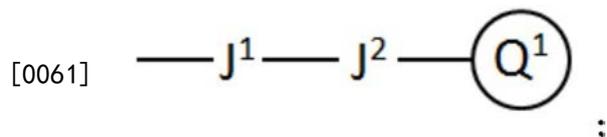
[0056] 式(II f):

[0057] $\text{---J}^1\text{---J}^2$;

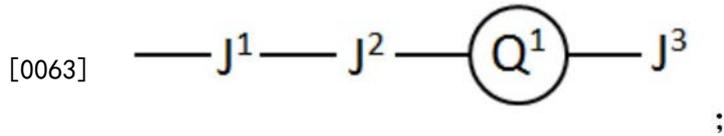
[0058] 式(II g):

[0059] $\text{---J}^1\text{---J}^2\text{---J}^3$;

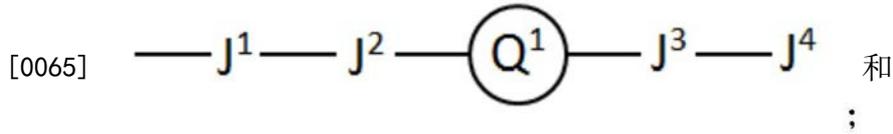
[0060] 式(II h):



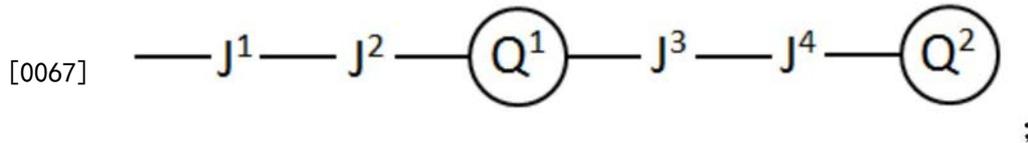
[0062] 式(II i):



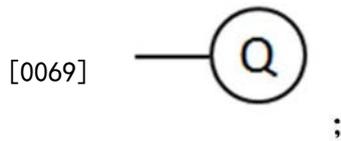
[0064] 式(IIj) :



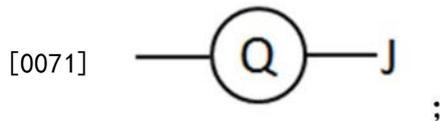
[0066] 式(IIk) :



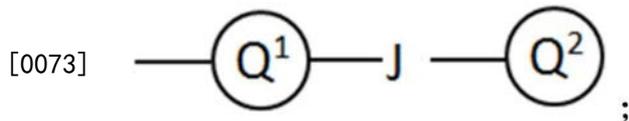
[0068] 式(III) :



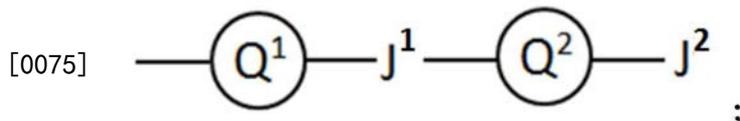
[0070] 式(IIIm) :



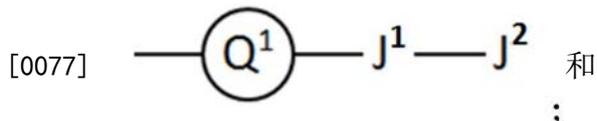
[0072] 式(IIIn) :



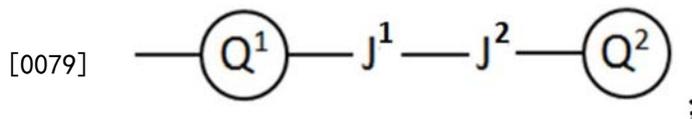
[0074] 式(IIo) :



[0076] 式(IIp) :



[0078] 式(IIq) :



[0080] 其中J、Q¹或J¹中的一者在存在时连接于D、G、A、E或M环中的一者；

[0081] 其中各J、J¹、J²、J³和J⁴在存在时独立地选自由以下组成的组：共价键、H、烷基₁₋₁₅、烯基₁₋₆、炔基₁₋₆、(CH₂)₀₋₆C(S)NH₂、(CH₂)₀₋₆C(O)NH₂、O、S、NH、(CH₂)₀₋₆C(O)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋

以及表1a、1b、2、3、4或5中描绘的任何环结构；

[0083] 其中各Q、Q¹和Q²在存在时可在Q环上的任何位置处显示一个或多个另外的J基团；

[0084] 其中以上任何烷基或(CH₂)_{x-y}基团都可为直链或支链的(参见例如化合物103、104、138、245等)；

[0085] 其中以上任何烷基或(CH₂)_{x-y}基团都可可在一个或多个碳处另外包含OH、=O、NH₂、CN、二卤代烷基(例如CF₂H)、三卤代烷基(例如CF₃)或卤素(例如F)取代基；

[0086] 其中如果基团连接于另外的基团(例如CH₃调整成CH₂,OH调整成O等),或如果基团在末端(例如CH₂调整成CH₃,O调整成OH等),那么在以上基团的末端位置上的氢的数目可加以调整;并且

[0087] 其中式(IIa-q)中的任一者都可另外包含末端荧光团(例如荧光素)、固体表面、酶配体(例如沙利度胺(例如化合物198、199、301、286、291)或VHL配体(例如(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺)(例如化合物302)等)或亲和标签。

[0088] 在一些实施方案中,式(IIa-q)中的任一者都可代表由用连接基连接的ASH1L抑制剂和E3泛素连接酶配体组成的双官能化合物,其起结合ASH1L并募集E3泛素连接酶(Cereblon、VHL连接酶等)复合物以进行对ASH1L的泛素化和诱导蛋白体介导的降解的作用(例如化合物198、199、301、302、286、291)。通过接合泛素连接酶来诱导靶蛋白的降解的示例性化合物例如描述于美国公布2015/0291562;美国公布2016/0235731中;所述美国公布两者均以引用的方式整体并入本文。

[0089] 在一些实施方案中,R¹、R^{D1-5}、R^{G1-5}、R^{A1-5}、R^{E1-5}和R^{M1-5}取代基在存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物中时独立地是如表6或表7中描绘的化合物1-324上存在的任何取代基基团,不限于化合物1-324上的取代基的位置。

[0090] 在一些实施方案中,化合物选自表6或表7中描绘的化合物(例如化合物1-324)。

[0091] 在一些实施方案中,本文提供包含前述权利要求中任一项的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在一些实施方案中,药物组合物被配制以用于口服施用。在一些实施方案中,药物组合物被配制以用于注射。

[0092] 在一些实施方案中,本文提供抑制ASH1L的活性的方法,其包括使ASH1L与有效量的本文所述的化合物接触。在一些实施方案中,接触包括接触表达ASH1L的细胞。

[0093] 在一些实施方案中,本文提供通过双官能化合物来使ASH1L降解的方法,所述双官能化合物起募集ASH1L与E3泛素连接酶复合物(例如Cereblon、VHL连接酶等)的蛋白质两者以进行对ASH1L的泛素化和蛋白酶体介导的降解的作用。

[0094] 在一些实施方案中,本文提供治疗疾病的方法,其包括以有效抑制ASH1L的活性或降解ASH1L的量向受试者施用本文所述的药物组合物。在一些实施方案中,疾病是癌症。在一些实施方案中,疾病是增生性病。在一些实施方案中,药物组合物与另外的癌症治疗剂共同施用。在一些实施方案中,受试者是人。

[0095] 在一些实施方案中,本文提供本文所述的化合物的用途。在一些实施方案中,本文提供本文所述的化合物用于抑制ASH1L活性或使ASH1L降解的用途。在一些实施方案中,本文提供本文所述的化合物用于治疗疾病(例如癌症)的用途。

附图说明

[0096] 图1. ASH1L抑制剂的生物化学表征。ASH1L抑制剂(化合物:89、90、95、115、126)在体外KMT酶测定中针对ASH1L的活性的比较。提供IC₅₀值。

[0097] 图2. 通过等温滴定量热法(ITC)测量的化合物126与ASH1L SET结构域的结合。

[0098] 图3. 化合物126和69(阴性对照化合物)的细胞活性。A, B) 在用A) MLL-AF9 (MA9) 和 B) Hoxa9/Meis1 (HM-2, 阴性对照细胞系) 转化的鼠骨髓细胞的情况下, 在处理8天之后由化合物126诱导的细胞增殖抑制。C) 化合物126诱导MLL-AF9细胞的分化, 但在阴性对照细胞系HM-2的情况下并非如此。D) 化合物126使MLL融合靶标基因(Hoxa簇、Meis1)的表达下调, 但在对照细胞系HM-2的情况下对这些基因的表达不具有影响。在两种细胞系的情况下, 阴性对照化合物69均不影响基因表达。基因表达数据相对于β-肌动蛋白加以标准化。

[0099] 图4. 126在人白血病细胞系的情况下的活性。在用化合物126和69处理4天之后, 在A) MV4; 11细胞(表达MLL-AF4)的情况下以及在B) 表达MLL-AF9的MOLM13细胞的情况下达成的细胞增殖抑制。提供126和阴性对照化合物69的GI₅₀值。

[0100] 图5. 260在白血病细胞的情况下的活性。A) 在经MLL-AF9转化的鼠白血病细胞的情况下, 化合物260使MLL融合靶标基因(Hoxa9、Hoxa10和Meis1)的表达下调。B) 在一组具有各种MLL易位的人急性白血病细胞的情况下, 化合物260抑制细胞增殖。

[0101] 图6. 在HeLa细胞的情况下由301诱导的ASH1L降解。显示301的浓度(0.05-50μM)。

[0102] 定义

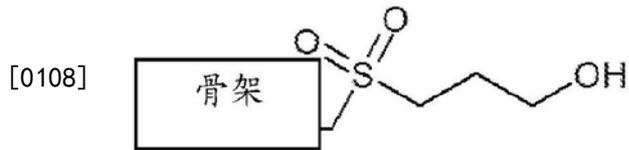
[0103] 尽管与本文所述的方法和材料类似或等效的任何方法和材料都可用于实施或测试本文所述的实施方案, 但本文描述一些优选方法、组合物、装置和材料。然而, 在描述本发明材料和方法之前, 应了解本发明不限于本文所述的特定分子、组合物、方法或方案, 因为这些可根据常规实验和优化而变化。也应了解描述中使用的术语仅出于描述特定形式或实施方案的目的, 并且不意图限制本文所述的实施方案的范围。

[0104] 除非另外定义, 否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本发明所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。然而, 在起冲突的情况下, 将以包括定义的本说明书为准。因此, 在本文所述的实施方案的情形下, 以下定义适用。

[0105] 除非上下文另外明确规定, 否则如本文以及随附权利要求中所用, 单数形式“一个(种)(a/an)”和“所述(该)(the)”包括复数个指示物。因此, 举例来说, 提及“一种ASH1L抑制剂”等同于提及一种或多种ASH1L抑制剂及其为本领域技术人员所知的等效物, 诸如此类。

[0106] 如本文所用, 术语“包含”及其语言变化形式表示存在叙述的特征、要素、方法步骤等, 而不排除存在另外的特征、要素、方法步骤等。相反, 术语“由…组成”及其语言变化形式表示存在叙述的特征、要素、方法步骤等, 并且排除任何未叙述的特征、要素、方法步骤等, 例外之处是通常相伴的杂质。短语“基本上由…组成”表示叙述的特征、要素、方法步骤等以及不实质上影响组合物、系统或方法的基本性质的任何另外的特征、要素、方法步骤等。本文许多实施方案使用开放性“包含”措辞加以描述。所述实施方案涵盖多个闭合性“由…组成”和/或“基本上由…组成”实施方案, 其可或者使用所述措辞加以要求保护或描述。

[0107] 取代基的所有化学名称都应根据IUPAC和/或经修改形式加以解释, 在经修改形式的情况下, 取代基内的官能团以它们从骨架或主结构进行分支所采用的顺序读取。举例来说, 在经修改命名法的情况下, 甲基-磺酰基-丙醇是指CH₂SO₂CH₂CH₂CH₂OH或:



[0109] 作为另一实例,根据经修改命名法,甲基-胺取代基是:



[0111] 而氨基-甲基取代基是:



[0113] 取代基的所有化学名称都应根据IUPAC和/或经修改命名法以及参照本文描绘和/或描述的化学结构加以解释。

[0114] 如本文所用,术语“受试者”广泛指代任何动物,包括但不限于人和非人动物(例如狗、猫、母牛、马、绵羊、家禽、鱼、甲壳动物等)。如本文所用,术语“患者”通常是指正针对疾病或疾患加以治疗的受试者。

[0115] 如本文所用,术语“处于疾病的风险下的受试者”例如“处于癌症的风险下的受试者”是指具有一个或多个显现所述疾病(例如癌症)的风险因素的受试者。视特定疾病而定,风险因素可包括但不限于性别、年龄、遗传倾向性、环境暴露、感染和先前疾病事件、生活方式等。

[0116] 如本文所用,术语“有效量”是指组合物的足以实现有益或所需结果的量。有效量可以一次或多次施用、施加或剂量加以施用,并且不意图限于特定制剂或施用途径。

[0117] 如本文所用,术语“施用(administration/administering)”是指向受试者或体内、体外或离体细胞、组织和器官给与药物、前药或其他药剂或治疗性治疗的行为。向人体进行施用的示范性途径可通过脑或脊髓的蛛网膜下间隙(鞘内)、眼睛(经眼)、口腔(口服)、皮肤(局部或经皮)、鼻子(经鼻)、肺(吸入)、口腔粘膜(经颊)、耳朵、经直肠、经阴道、通过注射(例如静脉内、皮下、肿瘤内、腹膜内等)等来达成。

[0118] 如本文所用,术语“共同施用(co-administration/co-administering)”是指向受试者施用至少两种药剂(例如ASH1L抑制剂和一种或多种另外的治疗剂)或疗法。在一些实施方案中,两种或更多种药剂或疗法的共同施用是并行的。在其他实施方案中,第一药剂/疗法在第二药剂/疗法之前施用。本领域技术人员了解所用各种药剂或疗法的制剂和/或施用途径可变化。适于共同施用的剂量可易于由本领域技术人员确定。在一些实施方案中,当共同施用药剂或疗法时,相比于适于它们的单独施用的剂量,相应药剂或疗法在较低剂量下施用。因此,在其中共同施用药剂或疗法会使潜在有害(例如有毒)药剂的必要剂量降低的实施方案中,和/或当共同施用两种或更多种药剂导致受试者对一种药剂的有益作用通过共同施用另一药剂而敏感时,共同施用尤其合乎需要。

[0119] 如本文所用,术语“药物组合物”是指活性剂与使得组合物尤其适于体外、体内或离体诊断或治疗用途的惰性或活性载体的组合。

[0120] 如本文所用的术语“药学上可接受”或“药理学上可接受”是指组合物在向受试者

施用时不实质上产生不利反应,例如毒性反应、过敏反应或免疫反应。

[0121] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”是指任何标准药物载体,包括但不限于磷酸盐缓冲盐水溶液、水、乳液(例如像油/水或水/油乳液)以及各种类型的湿润剂、任何和所有溶剂、分散介质、包覆剂、月桂基硫酸钠、等张剂和吸收延迟剂、崩解剂(例如马铃薯淀粉或淀粉乙醇酸钠)等。组合物也可包括稳定剂和防腐剂。对于载体、稳定剂和佐剂的实例,参见例如Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, Mack Publ. Co., Easton, Pa. (1975), 其以引用的方式整体并入本文。

[0122] 如本文所用,术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的任何药学上可接受的盐(例如酸盐或碱盐),其在向受试者施用后能够提供本发明化合物或其活性代谢物或残余物。如本领域技术人员所知,本发明化合物的“盐”可由无机或有机酸和碱获得。酸的实例包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、高氯酸、反丁烯二酸、顺丁烯二酸、磷酸、乙醇酸、乳酸、水杨酸、丁二酸、甲苯对磺酸、酒石酸、乙酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、甲酸、苯甲酸、丙二酸、萘-2-磺酸、苯磺酸等。诸如草酸的其他酸尽管本身不是药学上可接受的,但可用于制备在获得本发明化合物和它们的药学上可接受的酸加成盐时适用作中间体的盐。

[0123] 碱的实例包括但不限于碱金属(例如钠)氢氧化物、碱土金属(例如镁)氢氧化物、氨以及其中W是C₁₋₄烷基的式NW₄⁺化合物等。

[0124] 盐的实例包括但不限于:乙盐酸、己二酸盐、海藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、柠檬酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、环戊烷丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、反丁烯二酸盐、果糖庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、顺丁烯二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐(palmoate)、果胶酸盐(pectinate)、过硫酸盐、苯基丙酸盐、苦味酸盐、特戊酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、十一酸盐等。盐的其他实例包括本发明化合物的阴离子与诸如Na⁺、NH₄⁺和NW₄⁺(其中W是C₁₋₄烷基)的合适的阳离子的化合物等。

[0125] 对于治疗用途,预期本文化合物的盐是药学上可接受的。然而,非药学上可接受的酸和碱的盐也可例如适用于制备或纯化药学上可接受的化合物。

[0126] 如本文所用,术语“关于向受试者施用所述化合物的说明书”及其语法同义语包括用于治疗疾患的药剂盒中含有的关于使用组合物的说明书(例如提供给药、施用途径、供治疗医师用于使患者特异性特征与治疗性行动过程相关联的决策树)。

[0127] “氨基”是指-NH₂部分。

[0128] “羰基”是指式-C(=O)-部分。

[0129] “羧基(Carboxy/carboxyl)”是指-CO₂H部分。

[0130] “氰基”是指-CN部分。

[0131] “羟基(Hydroxy/hydroxyl)”是指-OH部分。

[0132] “亚氨基”是指=NH部分。除非在说明书中另外明确陈述,否则亚氨基任选被取代。

[0133] “硝基”是指-NO₂部分。

[0134] “氧代基”是指=O部分。

[0135] “硫代基”是指=S部分。

[0136] “酰基”是指基团-C(=O)R_a, 其中R_a选自由以下组成的组:烷基、环烷基、芳基、杂芳

基(通过环碳来键合)、杂烷基和杂环基烷基。除非在说明书中另外明确陈述,否则酰基任选被取代。

[0137] “烷基”是指是饱和或不饱和的(即含有一个或多个双键和/或三键),具有一至十二个碳原子(C_1 - C_{12} 烷基),优选具有一至八个碳原子(C_1 - C_8 烷基)或一至六个碳原子(C_1 - C_6 烷基),并且通过单键来连接于分子的其余部分的仅仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链部分,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。烷基包括烯基(一个或多个碳-碳双键)和炔基(一个或多个碳-碳三键)。除非在说明书中另外明确陈述,否则烷基任选被取代。

[0138] “烷氧基”是指式-OR_a部分,其中R_a是含有一至十二个碳原子的如本文定义的烷基。除非在说明书中另外明确陈述,否则烷氧基任选被取代。

[0139] “烷基氨基”是指式-NHR_a或-NR_aR_b部分,其中R_a和R_b各自独立地是含有一至十二个碳原子的如本文定义的烷基。除非在说明书中另外明确陈述,否则烷基氨基任选被取代。

[0140] “烷基氨基烷基”是指包含至少一个烷基氨基取代基的烷基部分。烷基氨基取代基可在叔碳、仲碳或伯碳上。除非在说明书中另外明确陈述,否则烷基氨基烷基任选被取代。

[0141] “酰胺”或“酰胺基”是指具有式-C(=O)NR_aR_b或-NR_aC(=O)R_b的部分,其中R_a和R_b各自独立地选自自由以下组成的组:氢、烷基、环烷基、芳基、杂芳基(通过环碳来键合)、杂烷基和杂环基烷基,所述部分各自可自身任选被取代。在一些实施方案中,它是 C_1 - C_4 酰胺基或酰胺基团,其在基团中的碳的总数中包括酰胺羰基。酰胺的-NR_aR_b的R_aR_b可任选连同它所连接的氮一起形成4、5、6或7元环。除非在说明书中另外明确陈述,否则酰胺基任选被取代。

[0142] “氨基烷基”是指包含至少一个氨基取代基的烷基部分。氨基取代基可在叔碳、仲碳或伯碳上。除非在说明书中另外明确陈述,否则氨基烷基任选被取代。

[0143] “氨基羰基”是指式-C(=O)NR_aR_b酰胺部分,其中R_a和R_b各自独立地是H或烷基。除非在说明书中另外明确陈述,否则氨基羰基任选被取代。

[0144] “芳基”是指包含6至18个碳原子和至少一个芳族环的烃环系统部分。出于本发明的目的,芳基部分是单环、双环、三环或四环系统,其可包括稠合或桥接环系统。芳基部分包括但不限于醋葱烯、萘烯、醋菲烯、葱、萹、苯、蒽、荧葱、芴、as-二环戊二烯并苯、s-二环戊二烯并苯、茛满、茛、萘、非那烯、菲、七曜烯、芘和三亚苯。除非在说明书中另外明确陈述,否则术语“芳基”或前缀“芳”(诸如在“芳烷基”的情况下)意图包括任选被取代的芳基。

[0145] “芳烷基”是指其中R_b是如本文定义的亚烷基链,并且R_c是一个或多个如本文定义的芳基部分的式-R_b-R_c部分,例如苄基、二苯基甲基等。除非在说明书中另外明确陈述,否则芳烷基任选被取代。

[0146] “芳烷基氨基”是指芳烷基-NR_a-部分,其中R_a是H或烷基。除非在说明书中另外明确陈述,否则芳烷基氨基任选被取代。

[0147] “芳烷基氧基”是指芳烷基-O-部分。除非在说明书中另外明确陈述,否则芳烷基氧基任选被取代。

[0148] “芳基氨基”是指-NR_a-芳基部分,其中R_a是H或烷基。除非在说明书中另外明确陈述,否则芳基氨基任选被取代。

[0149] “芳基氧基”是指-O-芳基部分。除非在说明书中另外明确陈述,否则芳基氧基任选

被取代。

[0150] “双环烷基”是指具有两个共同具有两个或更多个原子的环烷基部分的部分。如果环烷基部分恰好共同具有两个邻近原子,那么它们被称为“稠合”。实例包括但不限于双环[3.1.0]己基、全氢萘基等。如果环烷基部分共同具有超过两个原子,那么它们被称为“桥接”。实例包括但不限于金刚烷基、双环[3.2.1]庚基(“降冰片基”)、双环[2.2.2]辛基等。除非在说明书中另外明确陈述,否则双环烷基任选被取代。

[0151] “羧基烷基”是指式 $-R_b-R_c$ 部分,其中 R_b 是如本文定义的亚烷基链,并且 R_c 是如本文定义的羧基。除非在说明书中另外明确陈述,否则羧基烷基任选被取代。

[0152] “氰基烷基”是指式 $-R_b-R_c$ 部分,其中 R_b 是如本文定义的亚烷基链,并且 R_c 是如本文定义的氰基。除非在说明书中另外明确陈述,否则氰基烷基任选被取代。

[0153] “碳环(Carbocycle/carbocyclic ring)”是指饱和或不饱和非芳族单环或多环烃部分,其可包括稠合或桥接环系统,具有三至十五个碳原子,优选具有三至十个碳原子,包括环烷基、环烯基等。“环烷基”是指饱和非芳族单环或多环烃部分,其可包括稠合或桥接环系统,具有三至十五个碳原子,优选具有三至十个碳原子。单环环烷基部分包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基和环辛基。多环环烷基部分包括例如金刚烷基、降冰片基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚烷基等。“环烯基”是在环内包含一个或多个碳-碳双键的环烷基,诸如环戊烯基和环己烯基。除非在说明书中另外明确陈述,否则环烷基任选被取代。

[0154] “环烷基烷基”是指式 $-R_bR_d$ 部分,其中 R_b 是如本文定义的亚烷基链,并且 R_d 是如本文定义的环烷基部分。除非在说明书中另外明确陈述,否则环烷基烷基任选被取代。

[0155] “环烷基烷基氨基”是指环烷基烷基 $-NR_a$ 部分,其中 R_a 是H或烷基,并且其中环烷基烷基部分通过碳原子连接于氮,其中氮充当使所述部分连接于分子的其余部分的连接基。除非在说明书中另外明确陈述,否则环烷基烷基氨基任选被取代。

[0156] “环烷基烷基氧基”是指 $-O$ -环烷基烷基部分,其中环烷基烷基部分通过碳原子连接于氧,其中氧充当使所述部分连接于分子的其余部分的连接基。除非在说明书中另外明确陈述,否则环烷基烷基氧基任选被取代。

[0157] “环烷基氨基”是指 $-NR_a$ -环烷基部分,其中 R_a 是H或烷基。除非在说明书中另外明确陈述,否则环烷基氨基任选被取代。

[0158] “环烷基氧基”是指 $-O$ -环烷基部分。除非在说明书中另外明确陈述,否则环烷基氧基任选被取代。

[0159] “卤基”或“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0160] “卤代烷基”是指被一个或多个如本文定义的卤原子取代的如本文定义的烷基,例如三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、三氯甲基、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CHFCHF}_2$ 、 $-\text{CHFCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CHFCH}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHFCH}_3$ 、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非在说明书中另外明确陈述,否则卤代烷基任选被取代。

[0161] 如本文所用,术语“杂原子”或“环杂原子”意图包括除碳或氢以外的任何元素。优选杂原子是氧(O)、氮(N)、硫(S)和磷(P)。

[0162] 除非另外陈述,否则单独或与另一术语组合的“杂烷基”意指包含至少一个碳原子和至少一个杂原子诸如O、N、P、Si和S的直链或支链;单环或多环部分,其可包括稠合或桥接

[0171] “杂环基烷基”或“杂环烷基”是指式 $-R_bR_e$ 部分,其中 R_b 是如本文定义的亚烷基链,并且 R_e 是如本文定义的杂环基部分,并且如果杂环基是含氮杂环基,那么杂环基任选在氮原子处连接于烷基部分。除非在说明书中另外明确陈述,否则杂环基烷基任选被取代。

[0172] “杂环基烷基氨基”是指杂环基烷基 $-NR_a$ 部分,其中 R_a 是H或烷基,并且其中杂环基烷基部分通过碳原子连接于氮,其中氮充当使所述部分连接于分子的其余部分的连接基。除非在说明书中另外明确陈述,否则杂环基烷基氨基任选被取代。

[0173] “杂环基烷基氧基”是指 $-O-$ 杂环基部分,其中杂环基烷基部分通过碳原子连接于氧,其中氧充当使所述部分连接于分子的其余部分的连接基。除非在说明书中另外明确陈述,否则杂环基烷基氧基任选被取代。

[0174] “杂环基氨基”是指 $-NR_a-$ 杂环基部分,其中 R_a 是H或烷基,并且其中杂环基部分通过碳原子连接于氮,其中氮充当使所述部分连接于分子的其余部分的连接基。除非在说明书中另外明确陈述,否则杂环基氨基任选被取代。

[0175] “杂环基氧基”是指 $-O-$ 杂环基部分,其中杂环基部分通过碳原子连接于氧,其中氧充当使所述部分连接于分子的其余部分的连接基。除非在说明书中另外明确陈述,否则杂环基氧基任选被取代。

[0176] “羟基烷基 (Hydroxyalkyl/hydroxylalkyl)”是指包含至少一个羟基取代基的烷基。 $-OH$ 取代基可在伯碳、仲碳或叔碳上。除非在说明书中另外明确陈述,否则羟基烷基任选被取代。

[0177] “N-杂芳基”是指如本文定义的杂芳基部分,其含有至少一个氮,并且其中所述杂芳基部分与分子的其余部分的连接点是通过杂芳基环中的氮原子来达成。除非在说明书中另外明确陈述,否则N-杂芳基任选被取代。

[0178] “N-杂环基”是指如本文定义的杂环基部分,其含有至少一个氮,并且其中所述杂环基部分与分子的其余部分的连接点是通过杂环基环中的氮原子来达成。除非在说明书中另外明确陈述,否则N-杂环基任选被取代。

[0179] “硫代烷基”是指式 $-SR_a$ 部分,其中 R_a 是含有一至十二个碳原子的如本文定义的烷基部分。除非在说明书中另外明确陈述,否则硫代烷基任选被取代。

[0180] “亚烷基”或“亚烷基链”是指可为饱和或不饱和的(即含有一个或多个双键和/或三键),并且具有一至十二个碳原子,优选具有一至八个碳原子(C_1-C_8 亚烷基)或一至六个碳原子(C_1-C_6 亚烷基)的在分子中连接两个基团的直链或支链二价烃链,例如亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基、亚丙炔基、亚正丁炔基等。亚烷基链通过单键或双键连接于分子的其余部分。亚烷基链与分子的其余部分的连接点可通过一个碳来达成,例如亚甲基,或通过链内的任何两个碳来达成,例如 $-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$ 。除非在说明书中另外明确陈述,否则亚烷基链任选被取代。

[0181] “亚烷基羰基”是指式 $-C(=O)R_a-$ 部分,其中 R_a 是如本文定义的亚烷基链。除非在说明书中另外明确陈述,否则亚烷基羰基任选被取代。

[0182] “亚烯基”是如本文定义的不饱和亚烷基,其包含一个或多个碳-碳双键。除非在说明书中另外明确陈述,否则亚烯基任选被取代。

[0183] “亚烯基羰基”是指如本文定义的不饱和亚烷基羰基,其包含一个或多个碳-碳双键。除非在说明书中另外明确陈述,否则亚烯基羰基任选被取代。

[0184] “亚芳基”是指使分子的一个部分连接于分子的另一部分的二价芳基。除非另外明确陈述,否则亚芳基任选被取代。

[0185] “亚杂烷基”是指包含至少一个杂原子(例如N、O或S)的亚烷基。在一些实施方案中,杂原子在亚烷基链内(即亚杂烷基包含至少一个碳-杂原子-碳键)。在其他实施方案中,杂原子在亚烷基的末端,并且使亚烷基接合于分子的其余部分(例如M1-H-A-M2,其中M1和M2是分子的部分,H是杂原子,并且A是亚烷基)。亚杂烷基可具有内部杂原子与末端杂原子两者,例如-OCH₂CH₂OCH₂CH₂O-。除非在说明书中另外明确陈述,否则亚杂烷基任选被取代。

[0186] “亚杂烷基羰基”是指式-C(=O)R_a-部分,其中R_a是如本文定义的亚杂烷基链。除非在说明书中另外明确陈述,否则亚杂烷基羰基任选被取代。

[0187] “亚杂芳基”是指使分子的一个部分连接于分子的另一部分的二价杂芳基。除非另外明确陈述,否则亚杂芳基任选被取代。

[0188] “亚杂芳基羰基”是指式-C(=O)R_a-部分,其中R_a是如本文定义的亚杂芳基。除非另外明确陈述,否则亚杂芳基羰基任选被取代。

[0189] “亚杂环基烷基”是指使分子的一个部分连接于分子的另一部分的二价杂环基。除非另外明确陈述,否则亚杂环基烷基任选被取代。

[0190] “亚杂环基烷基羰基”是指式-C(=O)R_a-部分,其中R_a是如本文定义的亚杂环基烷基。除非另外明确陈述,否则亚杂环基烷基羰基任选被取代。

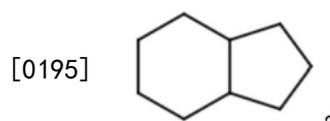
[0191] 本文所用的术语“取代”是指至少一个氢原子被任何以上基团(例如氨基、羧基、羟基、亚氨基、酰基、烷基、烷氧基、烷基氨基、烷基氨基烷基、酰胺、氨基烷基、氨基羰基、芳基、芳烷基、芳烷基氨基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳基氧基、双环烷基、羧基烷基、氰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氨基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基氧基、卤基、卤代烷基、杂原子、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氨基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基、杂芳基氧基、杂双环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷基氨基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基、羟基烷基、N-杂芳基、N-杂环基、硫代烷基、亚烷基、亚烷基羰基、亚烯基、亚烯基羰基、亚芳基、亚杂烷基、亚杂烷基羰基、亚杂芳基、亚杂芳基羰基、亚杂环基烷基和/或亚杂环基烷基羰基)置换,其中至少一个氢原子通过与诸如但不限于以下的非氢原子的键而被置换:卤素原子诸如F、Cl、Br和I;诸如羟基、烷氧基和酯基团的基团中的氧原子;诸如硫醇基团、硫代烷基、砷基团(诸如烷基砷基团)、磺酰基(诸如磺酰胺基团)和磺酰基烷基(诸如磺酰基甲烷)和亚砷基团(诸如烷基亚砷基团)的基团中的硫原子;诸如氨基、胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺的基团中的氮原子;诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基的基团中的硅原子;诸如二烷基氧化膦基团的基团中的磷原子;和各种其他基团中的其他杂原子。“取代”也意指任何以上基团中的一个或多个氢原子通过与碳原子或杂原子(诸如氧代基、羰基、羧基和酯基团中的氧;和诸如亚胺、脞、脞和脞的基团中的氮)的高级键(例如双键或三键)而被置换。“取代”包括任何以上基团中的一个或多个氢原子被-NR_gR_h、-NR_gC(=O)R_h、-NR_gC(=O)NR_gR_h、-NR_gC(=O)OR_h、-NR_gSO₂R_h、-OC(=O)NR_gR_h、-OR_g、-SR_g、-SOR_g、-SO₂R_g、-OSO₂R_g、-SO₂OR_g、=NSO₂R_g、-SO₂NR_gR_h、-C(=O)R_g、-C(=O)OR_g、-C(=O)NR_gR_h、-CH₂SO₂R_g或-CH₂SO₂NR_gR_h置换,其中R_g和R_h独立地是氢、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳

基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂烷基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“取代”进一步意指任何以上基团中的一个或多个氢原子通过与氨基、羰基、羧基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代基、硫代基、酰基、烷基、烷氧基、烷基氨基、烷基氨基烷基、酰胺、氨基烷基、氨基羰基、芳基、芳烷基、芳烷基氨基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳基氧基、双环烷基、羧基烷基、氰基烷基、环烷基、环烷基烷基、环烷基烷基氨基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基氧基、卤基、卤代烷基、杂原子、杂烷基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基烷基氨基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基、杂芳基氧基、杂双环烷基、杂环基、杂环基烷基、杂环基烷基氨基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基氧基、羟基烷基、N-杂芳基、N-杂环基、硫代烷基、亚烷基、亚烷基羰基、亚烯基、亚烯基羰基、亚芳基、亚杂烷基、亚杂烷基羰基、亚杂芳基、亚杂芳基羰基、亚杂环基烷基、亚杂环基烷基羰基、三甲基硅烷基、二烷基氧化膦、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、 $-N(R^a)C(O)OR^a$ 、 $-N(R^a)C(O)R^a$ 、 $-N(R^a)S(O)_tR^a$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tOR^a$ (其中t是1或2)、 $-S(O)_tN(R^a)_2$ (其中t是1或2)、 $-PO(R^a)_2$ 或 $-PO(OR^a)_2$ 基团的键而被置换,其中各 R^a 独立地是氢、烷基、卤代烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基、杂环基烷基、杂芳基或杂芳基烷基。此外,先前取代基各自任选被一个或多个以上取代基取代。

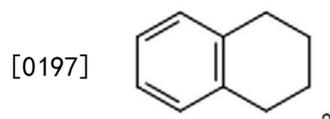
[0192] 如本文所用的术语“任选被取代”意指提及的基团(例如烷基、环烷基等)可被或可不被一个或多个另外的基团取代。

[0193] 如本文所用,术语“不存在”在关于官能团或取代基使用,特别是关于化合物的化学结构使用时意指特定官能团或取代基不存在于所描述的化合物中。当关于取代基(例如侧基,并非连接基团)使用时,不存在所述取代基通常意指不存在与所述取代基的键,并且用H原子抵偿键的不存在。当关于链或环内的位置(例如连接基团,并非侧基)使用时,不存在所述位置通常意指否则通过不存在的位置连接的两个位置(1)通过共价键直接连接,或(2)不连接,如将根据结构显而易见或明确指示。

[0194] 如本文所用,术语“环系统”和“多环系统”是指包含两个或更多个共有至少一个键(以及两个或更多个原子位置)的环的化学结构或部分。举例来说,包含环己烷和环戊烷的多环系统是:



[0196] 如果芳基或杂芳基环包括在多环系统中,那么除非另外描述,否则环的芳香性得以维持,举例来说,包含苯和环己烷的多环系统是:



具体实施方式

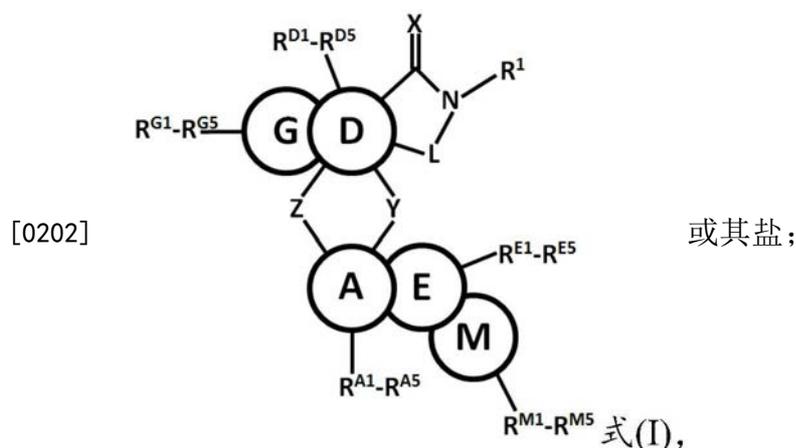
[0198] 本文提供ASH1L活性的小分子抑制剂和有助于ASH1L降解的小分子以及使用其治疗依赖于ASH1L的活性的疾病的方法,所述疾病包括急性白血病、实体癌症和其他疾病。

[0199] 在一些实施方案中,本文提供直接靶向ASH1L的SET结构域,以及阻断它的催化活

性的小分子抑制剂。在开发本文实施方案期间进行的实验中,ASH1L的小分子抑制剂在MLL白血病细胞中显示抗增殖作用,并且ASH1L敲低会抑制具有ASH1L过度表达的乳腺癌细胞的生长,并且在MLL白血病模型中使包括Hoxa9和Meis1的靶基因的表达下调。

[0200] 在一些实施方案中,本文所述的化合物适用于治疗或预防疾病(例如癌症(例如白血病、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌或其转移)、肌营养不良、肝纤维化等)和/或减轻与其相关的症状。在一些实施方案中,本文提供包含本文所述和/或在本文范围内的化合物的药物组合物。在一些实施方案中,向受试者施用包含本文所述和/或在本文范围内的化合物的药物组合物以治疗疾病或疾患(例如癌症(例如白血病、乳腺癌、卵巢癌、黑色素瘤、前列腺癌、甲状腺癌或其转移)、肌营养不良、肝纤维化等)。

[0201] 在某些实施方案中,本文提供一种具有式(I)结构的化合物:



[0203] 其中:

[0204] X=S、O、NH或CH₂;

[0205] R¹是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0206] L是0-3个C、S、O和/或N成员,并且其中如果L是0个成员,那么在L处不存在键(例如无直接连接N和Ⓓ的键);

[0207] Ⓓ是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被R^{D1}-R^{D5}取代基取代;并且其中R^{D1}-R^{D5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0208] Ⓔ是任选存在的4-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与Ⓓ形成环系统,并且任选在0-5个位置处被R^{G1}-R^{G5}取代基取代,并且其中R^{G1}-R^{G5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0209] Y是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Y的任何C或N成员都可任选被本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)取代,其中如果Y是0个成员,那么在Y处(即在Ⓓ与Ⓐ之间)存在共价键;

[0210] Z是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Z的任何C或N成员都可任选被本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)取代,其中如果Z是0个成员,那么在Z处(即在Ⓓ与

(A)之间)不存在键;

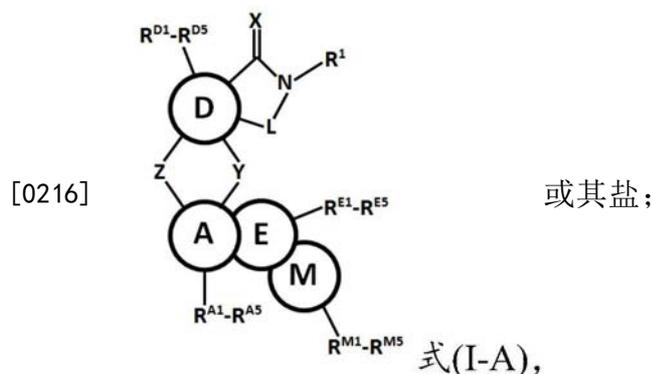
[0211] (A)是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 $R^{A1}-R^{A5}$ 取代基取代,并且其中 $R^{A1}-R^{A5}$ 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0212] (E)是任选存在的5-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与(A)形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 $R^{E1}-R^{E5}$ 取代基取代,并且其中 $R^{E1}-R^{E5}$ 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0213] (M)是任选存在的4-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与(E)和(A)形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 $R^{M1}-R^{M5}$ 取代基取代,并且其中 $R^{M1}-R^{M5}$ 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0214] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如 $R^{D1}-R^{D5}$ 、 $R^{G1}-R^{G5}$ 、 $R^{A1}-R^{A5}$ 、 $R^{E1}-R^{E5}$ 、 $R^{M1}-R^{M5}$ 、 R^1 等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合;其中 $R^{D1}-R^{D5}$ 、 $R^{G1}-R^{G5}$ 、 $R^{A1}-R^{A5}$ 、 $R^{E1}-R^{E5}$ 、 $R^{M1}-R^{M5}$ 可分别存在于(D)、(G)、(A)、(E)和(M)环的任何合适的位置处。

[0215] 在一些实施方案中,本文提供一种具有式(I-A)结构的化合物:



[0217] 其中:

[0218] $X=S$ 、 O 、 NH 或 CH_2 ;

[0219] R^1 是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0220] L 是0-3个C、S、O和/或N成员,并且其中如果 L 是0个成员,那么在 L 处不存在键(例如无直接连接N和(D)的键);

[0221] (D)是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 $R^{D1}-R^{D5}$ 取代基取代;并且其中 $R^{D1}-R^{D5}$ 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0222] Y是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Y的任何C或N成员都可任选被本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)取代,其中如果Y是0个成员,那么在Y处(即在Ⓓ与Ⓐ之间)存在共价键;

[0223] Z是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Z的任何C或N成员都可任选被本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)取代,其中如果Z是0个成员,那么在Z处(即在Ⓓ与Ⓐ之间)不存在键;

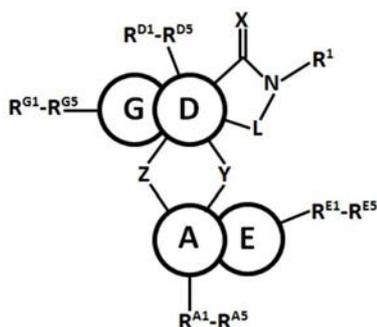
[0224] Ⓐ是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{A1} - R^{A5} 取代基取代,并且其中 R^{A1} - R^{A5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0225] Ⓔ是任选存在的5-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与Ⓐ形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{E1} - R^{E5} 取代基取代,并且其中 R^{E1} - R^{E5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0226] Ⓜ是任选存在的4-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与Ⓔ和Ⓐ形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{M1} - R^{M5} 取代基取代,并且其中 R^{M1} - R^{M5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0227] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如 R^{D1} - R^{D5} 、 R^{A1} - R^{A5} 、 R^{E1} - R^{E5} 、 R^{M1} - R^{M5} 、 R^1 等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合。

[0228] 在一些实施方案中,本文提供一种具有式(I-B)结构的化合物:



[0229] 或其盐;

式(I-B),

[0230] 其中:

[0231] X=S、O、NH或CH₂;

[0232] R¹是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0233] L是0-3个C、S、O和/或N成员,并且其中如果L是0个成员,那么在L处不存在键(例如

无直接连接N和(D)的键)；

[0234] (D)是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{D1} - R^{D5} 取代基取代;并且其中 R^{D1} - R^{D5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0235] (G)是任选存在的4-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与(D)形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{G1} - R^{G5} 取代基取代,并且其中 R^{G1} - R^{G5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0236] Y是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Y的任何C或N成员都可任选被本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)取代,其中如果Y是0个成员,那么在Y处(即在(D)与(A)之间)存在共价键;

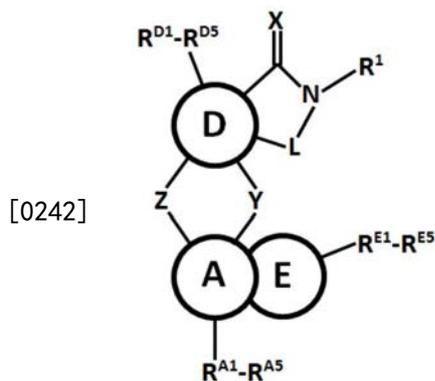
[0237] Z是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Z的任何C或N成员都可任选被本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)取代,其中如果Z是0个成员,那么在Z处(即在(D)与(A)之间)不存在键;

[0238] (A)是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{A1} - R^{A5} 取代基取代,并且其中 R^{A1} - R^{A5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0239] (E)是任选存在的5-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与(A)形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{E1} - R^{E5} 取代基取代,并且其中 R^{E1} - R^{E5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0240] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如 R^{D1} - R^{D5} 、 R^{G1} - R^{G5} 、 R^{A1} - R^{A5} 、 R^{E1} - R^{E5} 、 R^1 等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环耦合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合;其中R6能够并且可以存在于任何合适的位置例如(D)、(G)、(A)和(E)环的一个或多个位置处。

[0241] 在某些实施方案中,本文提供一种具有式(I-C)结构的化合物:



或其盐；

式(I-C),

[0243] 其中：

[0244] X=S、O、NH或CH₂；[0245] R¹是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

[0246] L是0-3个C、S、O和/或N成员,并且其中如果L是0个成员,那么在L处不存在键(例如无直接连接N和Ⓓ的键)；

[0247] Ⓓ是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被R^{D1}-R^{D5}取代基取代;并且其中R^{D1}-R^{D5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

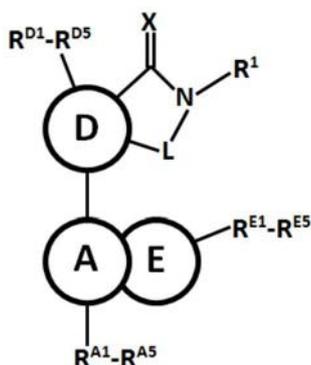
[0248] Y是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Y的任何C或N成员都可任选被本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)取代,其中如果Y是0个成员,那么在Y处(即在Ⓓ与Ⓐ之间)存在共价键；

[0249] Z是具有0-3个C、S、O和/或N成员的连接基,其中Z的任何C或N成员都可任选被本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)取代,其中如果Z是0个成员,那么在Z处(即在Ⓓ与Ⓐ之间)不存在键；

[0250] Ⓐ是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被R^{A1}-R^{A5}取代基取代,并且其中R^{A1}-R^{A5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；并且[0251] Ⓔ是任选存在的5-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与Ⓐ形成环系统,并且任选在0-5个位置处被R^{E1}-R^{E5}取代基取代,并且其中R^{E1}-R^{E5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。[0252] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如R^{D1}-R^{D5}、R^{A1}-R^{A5}、R^{E1}-R^{E5}、R¹等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂

环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合；其中R6能够并且可以存在于任何合适的位置例如 (D)、(A) 和 (E) 环的一个或多个位置处。

[0253] 在某些实施方案中，本文提供一种具有式 (I-D) 结构的化合物：



[0254] 或其盐；

式(I-D),

[0255] 其中：

[0256] X=S、O、NH或CH₂；

[0257] R¹是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

[0258] L是0-3个C、S、O和/或N成员，并且其中如果L是0个成员，那么在L处不存在键(例如无直接连接N和(D)的键)；

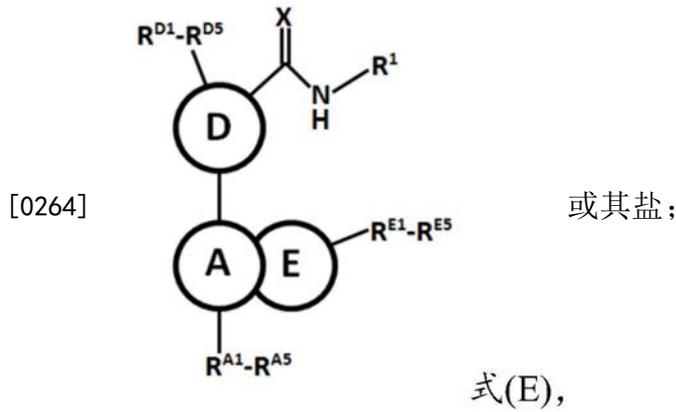
[0259] (D)是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环，任选在0-5个位置处被R^{D1}-R^{D5}取代基取代；并且其中R^{D1}-R^{D5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

[0260] (A)是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环，任选在0-5个位置处被R^{A1}-R^{A5}取代基取代，并且其中R^{A1}-R^{A5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；并且

[0261] (E)是任选存在的5-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环，其与(A)形成环系统，并且任选在0-5个位置处被R^{E1}-R^{E5}取代基取代，并且其中R^{E1}-R^{E5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0262] 在一些实施方案中，如本文所述的合适的取代基(例如R^{D1}-R^{D5}、R^{A1}-R^{A5}、R^{E1}-R^{E5}、R¹等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合；其中R6能够并且可以存在于任何合适的位置例如 (D)、(A) 和 (E) 环的一个或多个位置处。

[0263] 在某些实施方案中，本文提供一种具有式 (E) 结构的化合物：



[0265] 其中：

[0266] X=S、O、NH或CH₂；

[0267] R¹是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

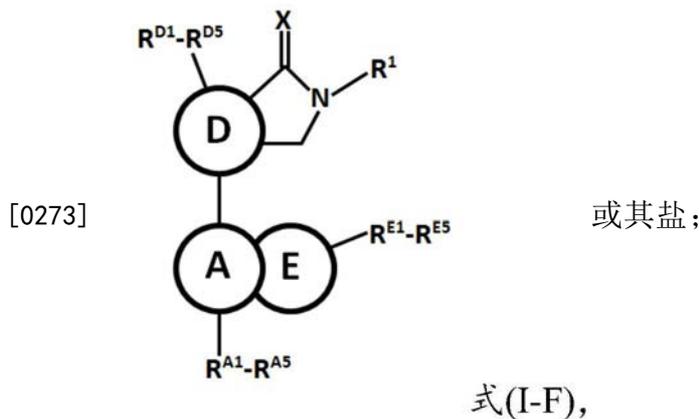
[0268] **(D)**是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被R^{D1}-R^{D5}取代基取代;并且其中R^{D1}-R^{D5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

[0269] **(A)**是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被R^{A1}-R^{A5}取代基取代,并且其中R^{A1}-R^{A5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0270] **(E)**是任选存在的5-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与**(A)**形成环系统,并且任选在0-5个位置处被R^{E1}-R^{E5}取代基取代,并且其中R^{E1}-R^{E5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0271] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如R^{D1}-R^{D5}、R^{A1}-R^{A5}、R^{E1}-R^{E5}、R¹等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合。

[0272] 在某些实施方案中,本文提供一种具有式(I-F)结构的化合物：



[0274] 其中：

[0275] $X=S$ 、 O 、 NH 或 CH_2 ；

[0276] R^1 是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

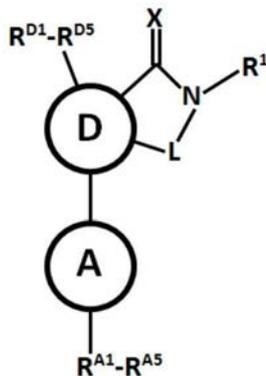
[0277] **(D)**是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{D1} - R^{D5} 取代基取代;并且其中 R^{D1} - R^{D5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

[0278] **(A)**是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{A1} - R^{A5} 取代基取代,并且其中 R^{A1} - R^{A5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0279] **(E)**是任选存在的5-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与**(A)**形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{E1} - R^{E5} 取代基取代,并且其中 R^{E1} - R^{E5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0280] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如 R^{D1} - R^{D5} 、 R^{A1} - R^{A5} 、 R^{E1} - R^{E5} 、 R^1 等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合;其中 R^6 能够并且可以存在于任何合适的位置例如**(D)**、**(A)**和**(E)**环的一个或多个位置处。

[0281] 在某些实施方案中,本文提供一种具有式(I-G)结构的化合物：



[0282] 或其盐；

式(I-G),

[0283] 其中：

[0284] $X=S$ 、 O 、 NH 或 CH_2 ；

[0285] R^1 是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

[0286] L 是0-3个C、S、O和/或N成员,并且其中如果 L 是0个成员,那么在 L 处不存在键(例如无直接连接N和**(D)**的键)；

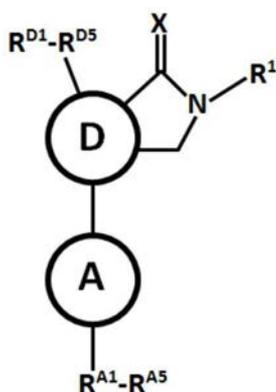
[0287] **(D)**是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任

选在0-5个位置处被 R^{D1} - R^{D5} 取代基取代;并且其中 R^{D1} - R^{D5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0288] **(A)**是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{A1} - R^{A5} 取代基取代,并且其中 R^{A1} - R^{A5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0289] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如 R^{D1} - R^{D5} 、 R^{A1} - R^{A5} 、 R^1 等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合。

[0290] 在某些实施方案中,本文提供一种具有式(I-H)结构的化合物:



[0291]

或其盐;

式(I-H),

[0292] 其中:

[0293] X=S、O、NH或CH₂;

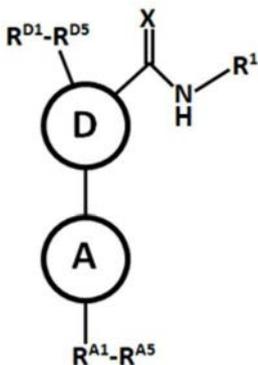
[0294] R¹是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0295] **(D)**是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{D1} - R^{D5} 取代基取代;并且其中 R^{D1} - R^{D5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0296] **(A)**是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{A1} - R^{A5} 取代基取代,并且其中 R^{A1} - R^{A5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0297] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如 R^{D1} - R^{D5} 、 R^{A1} - R^{A5} 、 R^1 等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合。

[0298] 在某些实施方案中,本文提供一种具有式(I-I)结构的化合物:



[0299]

或其盐；

式(I-I),

[0300] 其中：

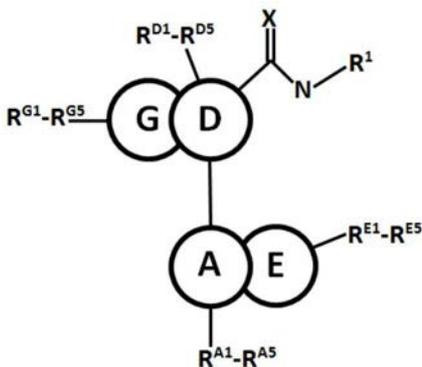
[0301] X=S、O、NH或CH₂；[0302] R¹是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

[0303] **(D)**是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被R^{D1}-R^{D5}取代基取代;并且其中R^{D1}-R^{D5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0304] **(A)**是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被R^{A1}-R^{A5}取代基取代,并且其中R^{A1}-R^{A5}选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0305] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如R^{D1}-R^{D5}、R^{A1}-R^{A5}、R¹等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合；

[0306] 在某些实施方案中,本文提供一种具有式(I-J)结构的化合物：



[0307]

或其盐；

式(I-J),

[0308] 其中：

[0309] X=S、O、NH或CH₂；[0310] R¹是本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)；

[0311] **(D)**是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选

在0-5个位置处被 R^{D1} - R^{D5} 取代基取代;并且其中 R^{D1} - R^{D5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

[0312] **(G)**是任选存在的4-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与**(D)**形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{G1} - R^{G5} 取代基取代,并且其中 R^{G1} - R^{G5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);

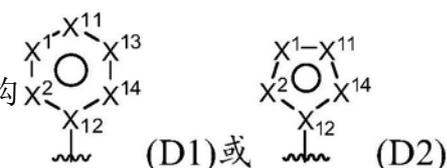
[0313] **(A)**是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环,任选在0-5个位置处被 R^{A1} - R^{A5} 取代基取代,并且其中 R^{A1} - R^{A5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基);并且

[0314] **(E)**是任选存在的5-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与**(A)**形成环系统,并且任选在0-5个位置处被 R^{E1} - R^{E5} 取代基取代,并且其中 R^{E1} - R^{E5} 选自本文所述的任何合适的取代基(例如侧基)。

[0315] 在一些实施方案中,如本文所述的合适的取代基(例如 R^{D1} - R^{D5} 、 R^{A1} - R^{A5} 、 R^1 等)各自独立地选自H、烷基、取代的烷基(例如卤素取代的烷基)、支链烷基、取代的支链烷基(例如卤素取代的支链烷基)、羟基、烷氧基、胺、取代的胺、硫代烷基、卤素、酮、酰胺、取代的酰胺、氰基、磺酰基、羧基、二烷基氧化膦、碳环、取代的碳环、芳族环、取代的芳族环、杂环芳族环、取代的杂环芳族环、取代或非取代的杂环非芳族环、与另一芳族环稠合的碳环或杂环芳族环、氢键供体、氢键受体及其组合。

[0316] 在一些实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的任一者的**(D)**是4-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)或杂环。在一些实施方案中,**(D)**选自任选取代的5元杂芳基、任选取代的6元芳基、任选取代的6元杂芳基、任选取代的5元环烷基、任选取代的6元环烷基、任选取代的5元碳环、任选取代的6元碳环、任选取代的5元非芳族杂环、或任选取代的6元非芳族杂环。

[0317] 在一些实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-

H)、(I-I)和/或(I-J)中的任一者的**(D)**具有结构  其中

 指示通过Y进行的与**(A)**的连接。在一些实施方案中,**(D)**的 X^1 、 X^2 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} (当存在时)和 X^{14} 各自独立地选自C、N、O和S。在其他实施方案中,除非指定为O、N或S,否则 X^1 、 X^2 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} (当存在时)和 X^{14} 是C。在其他实施方案中,即使另一位置指定为O、N或S, X^1 、 X^2 、 X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} (当存在时)和 X^{14} 也各自独立地是C、N、O或S。在一些实施方案中,**(D)**选自表1a中所列的结构。在一些情况下,**(D)**不是表1a中所列的一个或多个结构。

[0318] 表1a:**(D)**结构的非限制性实例

[0319]

① 编号	① 结构	① 编号	① 结构
D		D-A	
D1-B		D1-C	
D1-D		D1-E	
D1-F		D1-G	
D1-H		D2	
D1-J		D1-K	
D1-L			
D2-		D2-A	

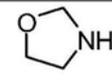
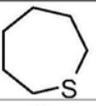
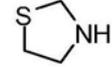
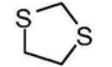
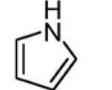
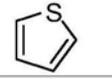
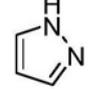
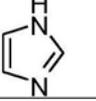
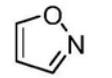
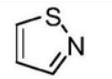
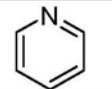
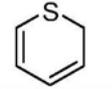
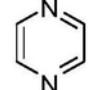
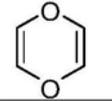
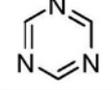
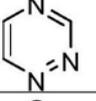
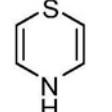
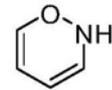
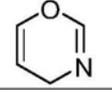
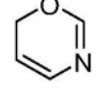
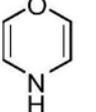
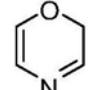
D2-B		D2-C	
D2-D		D2-E	
D2-F		D2-G	

[0321] 在一些实施方案中，**(D)**选自表1b中所列的结构。在一些情况下，**(D)**不是表1b中所列的一个或多个结构。

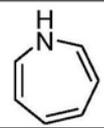
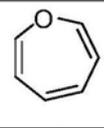
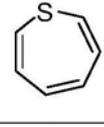
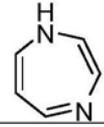
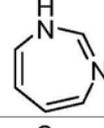
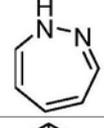
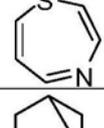
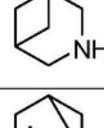
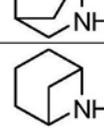
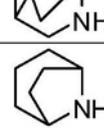
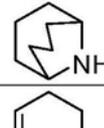
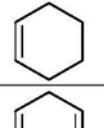
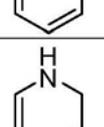
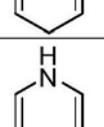
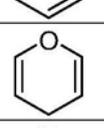
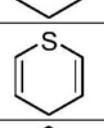
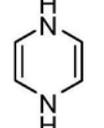
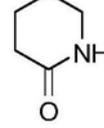
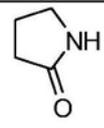
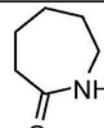
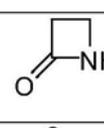
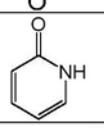
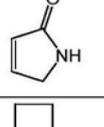
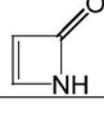
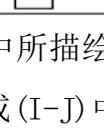
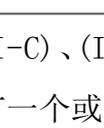
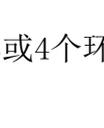
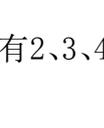
[0322] 表1b: **(D)**结构的非限制性实例

(D) 编号	(D) 结构	(D) 编号	(D) 结构
D-1		D-2	
D-3		D-4	
D-5		D-6	
D-7		D-8	
D-9		D-10	
D-11		D-12	
D-13		D-14	
D-15		D-16	
D-17		D-18	
D-19		D-20	

[0324]

D-21		D-22	
D-23		D-24	
D-25		D-26	
D-27		D-28	
D-29		D-30	
D-31		D-32	
D-33		D-34	
D-35		D-36	
D-37		D-38	
D-39		D-40	
D-41		D-42	
D-43		D-44	
D-45		D-46	
D-47		D-48	
D-49		D-50	
D-51		D-52	
D-53		D-54	
D-55		D-56	

[0325]

D-57		D-58	
D-59		D-60	
D-61		D-62	
D-63		D-64	
D-65		D-66	
D-67		D-68	
D-69		D-70	
D-71		D-72	
D-73		D-74	
D-75		D-76	
D-77		D-78	
D-79		D-80	
D-81		D-82	
D-83		D-84	
D-85			

[0326] 如表1a和表1b中所描绘,具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的一者的化合物的(D)可含有一个或多个杂原子。在一些情况下,(D)含有0、1、2、3或4个环杂原子。在一些情况下,(D)含有2、3、4、5或6个环碳原子。

[0327] 在一些实施方案中, R^{D1} 、 R^{D2} 、 R^{D3} 、 R^{D4} 和/或 R^{D5} (当存在时, 视 \textcircled{D} 的环大小而定) 独立地选自: H、卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。 R^{D1-5} 基团可连接于 \textcircled{D} 的任何环原子。在一些情况下, R^{D1-5} 基团连接于 \textcircled{D} 的环碳。在一些情况下, R^{D1-5} 基团连接于 \textcircled{D} 的环杂原子。在一些情况下, R^{D1-5} 基团连接于 \textcircled{D} 的位置1、2、3、4、5、6或7上的环原子。在一些情况下, 两个 R^{D1-5} 基团可连接于 \textcircled{D} 的同一环原子。在一些情况下, 仅一个 R^{D1-5} 基团可连接于 \textcircled{D} 的各环原子。

[0328] 在一些实施方案中, X是 CH_2 、O、NH或S。

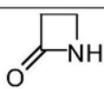
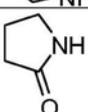
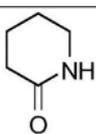
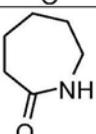
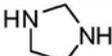
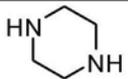
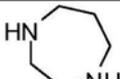
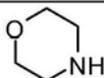
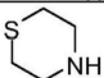
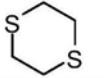
[0329] 在一些实施方案中, R^1 是H、卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。

[0330] 在一些实施方案中, L在长度方面是0-3 (例如0、1、2、3) 个线性连接的成员 (例如C、S、O和/或N)。在一些实施方案中, 当L不存在时, 在 \textcircled{D} 与N之间不存在直接键或连接。在一些实施方案中, L是 \textcircled{D} 与N之间的直接键。在一些实施方案中, L选自: O、NH、S、 CH_2 、 $(\text{CH}_2)_2$ 、 $(\text{CH}_2)_3$ 、 OCH_2 、 SCH_2 、 NHCH_2 、 CH_2OCH_2 、 CH_2SCH_2 、 CH_2NHCH_2 、 $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ 、 $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ 、 $\text{NH}(\text{CH}_2)_2$ 、 $\text{CH}=\text{CH}$ 、 NCH 和 $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}$, 并且处于任一合适的定向。在一些实施方案中, L是具有含S部分、含C部分、含O部分和含N部分的任何合适的组合的连接基。在一些实施方案中, L键联的任何C或N成员都任选被选自以下的基团取代: 卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。

[0331] 在一些实施方案中, 式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的任一者的 \textcircled{G} 是任选存在的3-7元碳环 (例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环, 其与 \textcircled{D} 形成环系统。在一些实施方案中, \textcircled{G} 不存在。在一些实施方案中, \textcircled{G} 选自任选取代的5元杂芳基、任选取代的6元芳基、任选取代的6元杂芳基、任选取代的5元环烷基、任选取代的6元环烷基、任选取代的5元碳环、任选取代的

6元碳环、任选取代的5元非芳族杂环、或任选取代的6元非芳族杂环。在一些实施方案中，**G**选自表2中所列的结构。在一些情况下，**G**不是表2中所列的一个或多个结构。

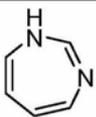
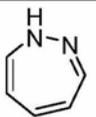
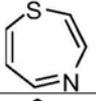
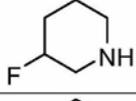
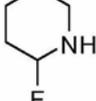
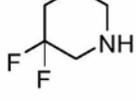
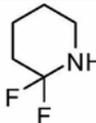
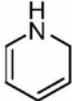
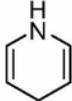
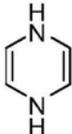
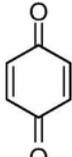
[0332] 表2: **G**结构的非限制性实例

Ⓒ 编号	Ⓒ 结构	Ⓒ 编号	Ⓒ 结构
G-1		G-2	
G-3		G-4	
G-5		G-6	
G-7		G-8	
G-9		G-10	
G-11		G-12	
G-13		G-14	
G-15		G-16	
G-17		G-18	
G-19		G-20	
G-21		G-22	
G-23		G-24	
G-25		G-26	
G-27		G-28	
G-29		G-30	
G-31		G-32	
G-33		G-34	
G-35		G-36	
G-37		G-38	
G-39		G-40	

[0333]

G-41		G-42	
G-43		G-44	
G-45		G-46	
G-47		G-48	
G-49		G-50	
G-51		G-52	
G-53		G-54	
G-55		G-56	
G-57		G-58	
G-59		G-60	
G-61		G-62	
G-63		G-64	
G-65		G-66	
G-67		G-68	
G-69		G-70	
G-71		G-72	
G-73		G-74	

[0334]

G-75		G-76	
G-77		G-78	
G-79		G-80	
G-81		G-82	
G-83		G-84	
[0335] G-85		G-86	
G-87		G-88	
G-89		G-90	
G-91		G-92	
G-93		G-94	
G-95		G-96	

[0336] 如表1a中所描绘,具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的一者的化合物的(G)可含有一个或多个杂原子。在一些情况下,(G)含有0、1、2、3或4个环杂原子。在一些情况下,(G)含有2、3、4、5或6个环碳原子。

[0337] 在一些实施方案中,(G)与(D)形成多环系统。在一些实施方案中,(G)和(D)共有键以及一对原子。在一些实施方案中,任何合适的键以及一对原子都可在(G)与(D)之间共有以产生多环系统。

[0338] 在一些实施方案中, R^{G1} 、 R^{G2} 、 R^{G3} 、 R^{G4} 和/或 R^{G5} (当存在时,视(G)的环大小而定)独立地选自:H、卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳

烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。 $R^{G^{1-5}}$ 基团可连接于 \textcircled{G} 的任何环原子。在一些情况下, $R^{G^{1-5}}$ 基团连接于 \textcircled{G} 的环碳。在一些情况下, $R^{G^{1-5}}$ 基团连接于 \textcircled{G} 的环杂原子。在一些情况下, $R^{G^{1-5}}$ 基团连接于 \textcircled{G} 的位置1、2、3、4、5、6或7上的环原子。在一些情况下,两个 $R^{G^{1-5}}$ 基团可连接于 \textcircled{G} 的同一环原子。在一些情况下,仅一个 $R^{G^{1-5}}$ 基团可连接于 \textcircled{G} 的各环原子。

[0339] 在一些实施方案中,Z存在或不存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的一者的化合物中。当Z不存在时,在Z处不存在键或原子。在一些实施方案中,Z是0-3个线性连接的成员(当Z=0时,在 \textcircled{A} 与 \textcircled{D} 之间在Z处不存在键、原子或连接)。在一些实施方案中,Z是0-3个线性连接的O、C、N和/或S成员。在一些实施方案中,Z选自: \textcircled{A} 与 \textcircled{D} 之间的直接键、O、NH、S、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、CH₂OCH₂、CH₂SCH₂、CH₂NHCH₂、O(CH₂)₂、S(CH₂)₂、NH(CH₂)₂、CH=CH、NCH和CH₂CH=CH,并且处于任一合适的定向。在一些实施方案中,Z是具有含S部分、含C部分、含O部分和含N部分的任何合适的组合的连接基。在一些实施方案中,Z键联的任何C或N成员都任选被选自以下的基团取代:卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。

[0340] 在一些实施方案中,Y存在或不存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的一者的化合物中。当Y不存在时,在 \textcircled{A} 与 \textcircled{D} 之间在Y处存在直接键。在一些实施方案中,Y是0-3个线性连接的成员(当Y=0时,在 \textcircled{A} 与 \textcircled{D} 之间在Y处存在直接共价键)。在一些实施方案中,Y是0-3个线性连接的O、C、N和/或S成员。在一些实施方案中,Y选自: \textcircled{A} 与 \textcircled{D} 之间的直接键、O、NH、S、CH₂、(CH₂)₂、(CH₂)₃、OCH₂、SCH₂、NHCH₂、CH₂OCH₂、CH₂SCH₂、CH₂NHCH₂、O(CH₂)₂、S(CH₂)₂、NH(CH₂)₂、CH=CH、NCH和CH₂CH=CH,并且处于任一合适的定向。在一些实施方案中,Y是具有含S部分、含C部分、含O部分和含N部分的任何合适的组合的连接基。在一些实施方案中,Y键联的任何C或N成员都任选被选自以下的基团取代:卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。

[0341] 在一些实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-

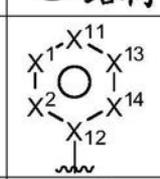
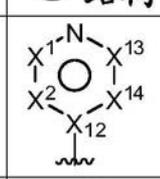
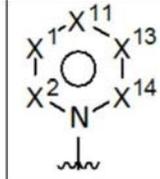
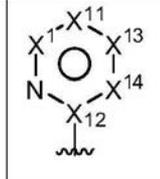
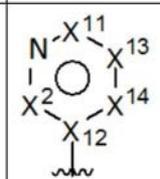
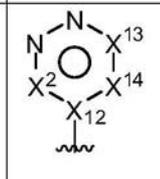
H)、(I-I) 和/或 (I-J) 中的任一者的 **(A)** 是5-7元芳基、杂芳基、碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环) 或杂环。在一些实施方案中, **(A)** 选自任选取代的5元杂芳基、任选取代的6元芳基、任选取代的6元杂芳基、任选取代的5元环烷基、任选取代的6元环烷基、任选取代的5元碳环、任选取代的6元碳环、任选取代的5元非芳族杂环、或任选取代的6元非芳族杂环。

[0342] 在一些实施方案中, 式 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-



 指示通过Y进行的与 **(D)** 的连接。在一些实施方案中, **(A)** 的 X¹、X²、X¹¹、X¹²、X¹³ (当存在时) 和 X¹⁴ 各自独立地选自 C、N、O 和 S。在其他实施方案中, 除非指定为 O、N 或 S, 否则 X¹、X²、X¹¹、X¹²、X¹³ (当存在时) 和 X¹⁴ 是 C。在其他实施方案中, 即使另一位置指定为 O、N 或 S, X¹、X²、X¹¹、X¹²、X¹³ (当存在时) 和 X¹⁴ 也各自独立地是 C、N、O 或 S。在一些实施方案中, **(A)** 选自表 3a 中所列的结构。在一些情况下, **(A)** 不是表 3a 中所列的一个或多个结构。

[0343] 表 3a: **(A)** 结构的非限制性实例

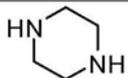
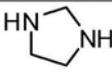
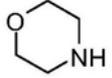
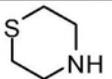
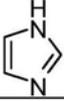
(A) 编号	(A) 结构	(A) 编号	(A) 结构
A1		A1-A	
A1-B		A1-C	
A1-D		A1-E	

A1-F		A1-G	
A1-H		A1-I	
A1-J		A1-K	
A1-L		A1-M	
A2		A2-A	
[0345] A2-B		A2-C	
A2-D		A2-E	
A2-F		A2-G	
A2-H		A2-I	
A2-J		A2-K	
A2-L			

[0346] 在一些实施方案中，**(A)** 选自表3b中所列的结构。在一些情况下，**(A)** 不是表3b中

所列的一个或多个结构。

[0347] 表3b: (A)结构的非限制性实例

(A) 编号	(A) 结构	(A) 编号	(A) 结构
A-1		A-2	
A-3		A-4	
A-5		A-6	
A-7		A-8	
A-9		A-10	
A-11		A-12	
A-13		A-14	
A-15		A-16	
A-17		A-18	
A-19		A-20	
A-21		A-22	
A-23		A-24	
A-25		A-26	
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	

[0348]

[0349]

A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	
A-51		A-52	
A-53		A-54	
A-55		A-56	
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	
A-65		A-66	

[0350]	A-67		A-68	
	A-69		A-70	
	A-71		A-72	
	A-73		A-74	
	A-75		A-76	
	A-77			

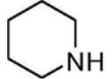
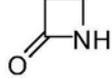
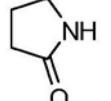
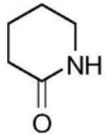
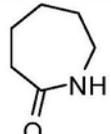
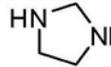
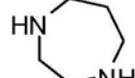
[0351] 如表3a和表3b中所描绘,具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的一者的化合物的(A)可含有一个或多个杂原子。在一些情况下,(A)含有0、1、2、3或4个环杂原子。在一些情况下,(A)含有2、3、4、5或6个环碳原子。

[0352] 在一些实施方案中, R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 、 R^{A4} 和/或 R^{A5} (当存在时,视(A)的环大小而定)独立地选自:H、卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。 R^{A1-5} 基团可连接于(A)的任何环原子。在一些情况下, R^{A1-5} 基团连接于(A)的环碳。在一些情况下, R^{A1-5} 基团连接于(A)的环杂原子。在一些情况下, R^{A1-5} 基团连接于(A)的位置1、2、3、4、5、6或7上的环原子。在一些情况下,两个 R^{A1-5} 基团可连接于(A)的同一环原子。在一些情况下,仅一个 R^{A1-5} 基团可连接于(A)的各环原子。

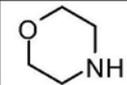
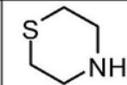
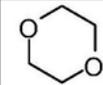
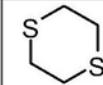
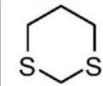
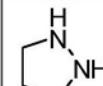
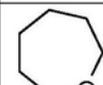
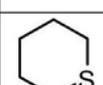
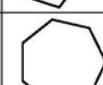
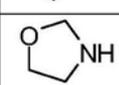
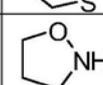
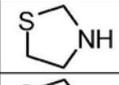
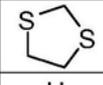
[0353] 在一些实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的任一者的(E)是任选存在的3-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与(A)形成环系统。在一些实施方案中,(E)不存在。在一些实施方案中,(E)选自任选取代的5元杂芳基、任选取代的6元芳基、任选取代的6元杂芳基、任选取代的5元环烷基、任选取代的6元环烷基、任选取代的5元碳环、任选取代的6元碳环、任选取代的5元非芳族杂环、或任选取代的6元非芳族杂环。在一些实施方案中,(E)选自表4中所列的结构。在一些情况下,(E)不是表4中所列的一个或多个结构。

[0354] 表4: $\textcircled{\text{E}}$ 结构的非限制性实例

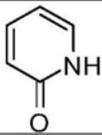
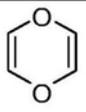
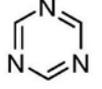
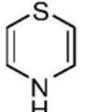
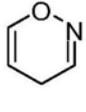
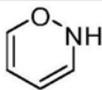
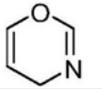
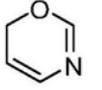
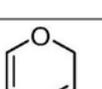
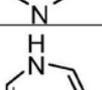
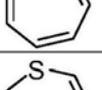
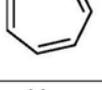
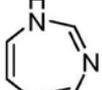
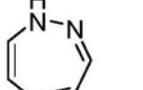
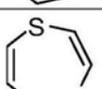
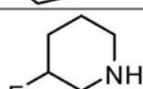
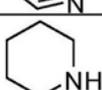
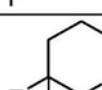
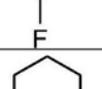
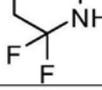
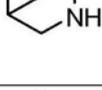
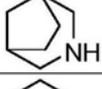
[0355]

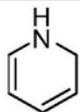
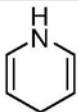
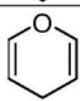
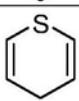
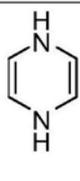
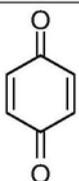
$\textcircled{\text{E}}$ 编号	$\textcircled{\text{E}}$ 结构	$\textcircled{\text{E}}$ 编号	$\textcircled{\text{E}}$ 结构
E-1		E-2	
E-3		E-4	
E-5		E-6	
E-7		E-8	
E-9		E-10	
E-11		E-12	
E-13		E-14	
E-15		E-16	
E-17		E-18	

[0356]

E-19		E-20	
E-21		E-22	
E-23		E-24	
E-25		E-26	
E-27		E-28	
E-29		E-30	
E-31		E-32	
E-33		E-34	
E-35		E-36	
E-37		E-38	
E-39		E-40	
E-41		E-42	
E-43		E-44	
E-45		E-46	
E-47		E-48	
E-49		E-50	
E-51		E-52	
E-53		E-54	
E-55		E-56	

[0357]

E-57		E-58	
E-59		E-60	
E-61		E-62	
E-63		E-64	
E-65		E-66	
E-67		E-68	
E-69		E-70	
E-71		E-72	
E-73		E-74	
E-75		E-76	
E-77		E-78	
E-79		E-80	
E-81		E-82	
E-83		E-84	
E-85		E-86	
E-87		E-88	

E-89		E-90	
E-91		E-92	
E-93		E-94	
E-95		E-96	

[0359] 如表4中所描绘,具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的一者的化合物的(E)可含有一个或多个杂原子。在一些情况下,(E)含有0、1、2、3或4个环杂原子。在一些情况下,(E)含有2、3、4、5或6个环碳原子。

[0360] 在一些实施方案中,(E)与(A)形成多环系统。在一些实施方案中,(E)和(A)共有键以及一对原子。在一些实施方案中,任何合适的键以及一对原子都可在(E)与(A)之间共有以产生多环系统。

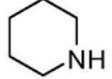
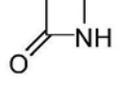
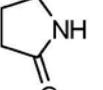
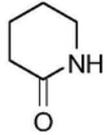
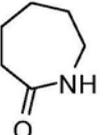
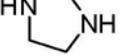
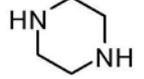
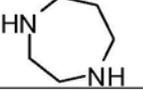
[0361] 在一些实施方案中, R^{E1} 、 R^{E2} 、 R^{E3} 、 R^{E4} 和/或 R^{E5} (当存在时,视(E)的环大小而定)独立地选自:H、卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。 R^{E1-5} 基团可连接于(E)的任何环原子。在一些情况下, R^{E1-5} 基团连接于(E)的环碳。在一些情况下, R^{E1-5} 基团连接于(E)的环杂原子。在一些情况下, R^{E1-5} 基团连接于(E)的位置1、2、3、4、5、6或7上的环原子。在一些情况下,两个 R^{E1-5} 基团可连接于(E)的同一环原子。在一些情况下,仅一个 R^{E1-5} 基团可连接于(E)的各环原子。

[0362] 在一些实施方案中,式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的任一者的(M)是任选存在的3-7元碳环(例如环烷基环或不饱和非芳族碳环)、杂环、芳基环或杂芳基环,其与(E)和(A)形成环系统。在一些实施方案中,(M)不存在。在一些实施方案中,(M)选自任选取代的5元杂芳基、任选取代的6元芳基、任选取代的6元杂芳基、任选取代的5元环烷基、任选取代的6元环烷基、任选取代的5元碳环、任选取代的6元碳环、任选取代的5元非芳族杂环、或任选取代的6元非芳族杂环。在一些实施方案

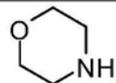
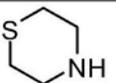
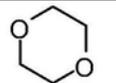
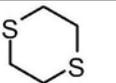
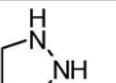
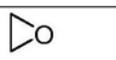
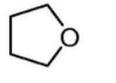
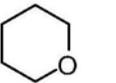
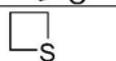
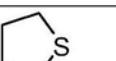
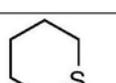
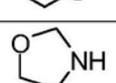
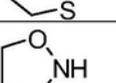
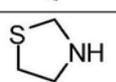
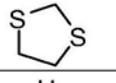
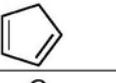
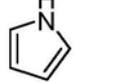
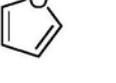
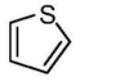
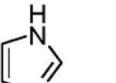
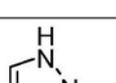
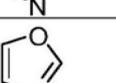
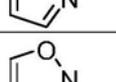
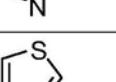
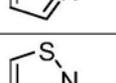
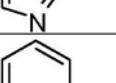
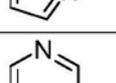
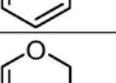
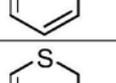
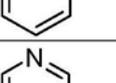
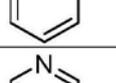
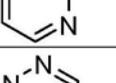
中, $\textcircled{\text{M}}$ 选自表5中所列的结构。在一些情况下, $\textcircled{\text{M}}$ 不是表5中所列的一个或多个结构。

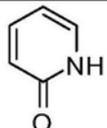
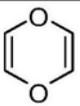
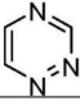
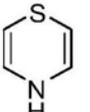
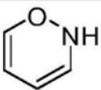
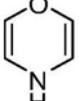
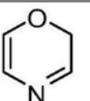
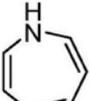
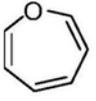
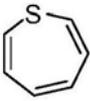
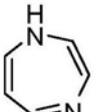
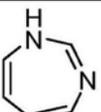
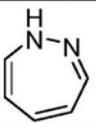
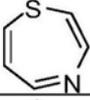
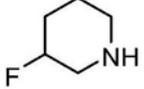
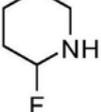
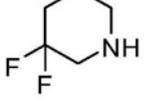
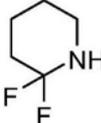
[0363] 表5: $\textcircled{\text{M}}$ 结构的非限制性实例

[0364]

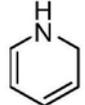
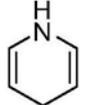
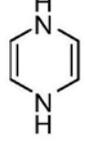
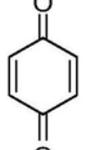
$\textcircled{\text{M}}$ 编号	$\textcircled{\text{M}}$ 结构	$\textcircled{\text{M}}$ 编号	$\textcircled{\text{M}}$ 结构
M-1		M-2	
M-3		M-4	
M-5		M-6	
M-7		M-8	
M-9		M-10	
M-11		M-12	
M-13		M-14	
M-15		M-16	
M-17		M-18	

[0365]

M-19		M-20	
M-21		M-22	
M-23		M-24	
M-25		M-26	
M-27		M-28	
M-29		M-30	
M-31		M-32	
M-33		M-34	
M-35		M-36	
M-37		M-38	
M-39		M-40	
M-41		M-42	
M-43		M-44	
M-45		M-46	
M-47		M-48	
M-49		M-50	
M-51		M-52	
M-53		M-54	
M-55		M-56	

M-57		M-58	
M-59		M-60	
M-61		M-62	
M-63		M-64	
M-65		M-66	
M-67		M-68	
M-69		M-70	
M-71		M-72	
M-73		M-74	
M-75		M-76	
M-77		M-78	
M-79		M-80	
M-81		M-82	
M-83		M-84	
M-85		M-86	
M-87		M-88	

[0366]

[0367]	M-89		M-90	
	M-91		M-92	
	M-93		M-94	
	M-95		M-96	

[0368] 如表5中所描绘,具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)中的一者的化合物的(M)可含有一个或多个杂原子。在一些情况下,(M)含有0、1、2、3或4个环杂原子。在一些情况下,(M)含有2、3、4、5或6个环碳原子。

[0369] 在一些实施方案中,(M)与(E)和(A)形成多环系统。在一些实施方案中,(M)和(E)共有键以及一对原子。在一些实施方案中,任何合适的键以及一对原子都可在(M)与(E)之间共有以产生多环系统。

[0370] 在一些实施方案中, R^{M1} 、 R^{M2} 、 R^{M3} 、 R^{M4} 和/或 R^{M5} (当存在时,视(M)的环大小而定)独立地选自:H、卤基、羟基、氨基、氰基、二烷基氧化膦、氧代基、羧基、酰胺基、酰基、烷基、环烷基、杂烷基、卤代烷基、氨基烷基、羟基烷基、烷氧基、烷基氨基、环烷基烷基、环烷基氧基、环烷基烷基氧基、环烷基氨基、环烷基烷基氨基、杂环基、杂环基烷基、杂环基氧基、杂环基烷基氧基、杂环基氨基、杂环基烷基氨基、芳基、芳烷基、芳基氧基、芳烷基氧基、芳基氨基、芳烷基氨基、杂芳基、杂芳基烷基、杂芳基氧基、杂芳基烷基氧基、杂芳基氨基和杂芳基烷基氨基。 R^{M1-5} 基团可连接于(M)的任何环原子。在一些情况下, R^{M1-5} 基团连接于(M)的环碳。在一些情况下, R^{M1-5} 基团连接于(M)的环杂原子。在一些情况下, R^{M1-5} 基团连接于(M)的位置1、2、3、4、5、6或7上的环原子。在一些情况下,两个 R^{M1-5} 基团可连接于(M)的同一环原子。在一些情况下,仅一个 R^{M1-5} 基团可连接于(M)的各环原子。

[0371] 如上所指示, R^1 、 R^{D1-5} 、 R^{G1-5} 、 R^{A1-5} 、 R^{E1-5} 和 R^{M1-5} 取代基在存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物中时,可具有任何合适的化学官能团,诸如:

[0372] 单一原子:H、Cl、Br、F或I;

[0373] 烷基:甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、或任何合适的直链或支链 C^1-C^{10} 烷基;

[0374] 烯基:乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、或任何合适的 C^1-C^{10} 烯基;

[0375] 炔基:乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、或任何合适的 C^1-C^{10} 炔基;

[0376] 环烷基:环丙基、环丁基、环戊基、环己基、或任何合适的 C^3-C^7 环烷基;任选被进一

步取代(例如化合物186-190)；

[0377] 环烯基:环丙烯、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、1,3-环己二烯、1,4-环己二烯、1,5-环辛二烯；任选被进一步取代；

[0378] 芳基或杂芳基:呋喃、苯并呋喃、异苯并呋喃、吡咯、吡啶、异吡啶、噻吩、苯并噻吩、苯并[c]噻吩、咪唑、苯并咪唑、嘌呤、吡啶、吡啶、噁唑、苯并噁唑、异噁唑、苯并异噁唑、噻唑、苯并噻唑、苯、萘、吡啶、喹诺酮、异喹啉、吡嗪、喹啉、嘧啶、喹唑啉、哒嗪、噌啉、酞嗪、三嗪(例如1,2,3-三嗪；1,2,4-三嗪；1,3,5-三嗪)、噻二唑等；任选被进一步取代；

[0379] 非芳族杂环:氮丙啶、硫杂环丙烷(环硫化物)、氧杂环丙烷(环氧乙烷、环氧化物)、氧氮杂环丙烷、二氧杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、二氮杂环丁烷、二氧杂环丁烷、二硫杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、硫杂环戊烷、咪唑烷、吡啶烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧杂环戊烷、二硫杂环戊烷、哌啶、噁烷、硫杂环己烷、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、二噁烷、二硫杂环己烷、三噁烷、三硫杂环己烷、氮杂环庚烷、氧杂环庚烷、硫杂环庚烷、高哌嗪、氮杂环辛烷、四氢吡喃等；

[0380] 卤代烷:卤代甲烷(例如氯甲烷、溴甲烷、氟甲烷、碘甲烷)、二卤代甲烷和三卤代甲烷(例如三氯甲烷、三溴甲烷、三氟甲烷、三碘甲烷)、1-卤代乙烷、2-卤代乙烷、1,2-二卤代乙烷、1-卤代丙烷、2-卤代丙烷、3-卤代丙烷、1,2-二卤代丙烷、1,3-二卤代丙烷、2,3-二卤代丙烷、1,2,3-三卤代丙烷、以及烷烃(或取代的烷烃)和卤素(例如Cl、Br、F、I等)的任何其他合适的组合和支链卤代烷(例如化合物195-200)；

[0381] 醇:OH、甲醇、乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、环状醇(例如环己醇)、芳族醇(例如苯酚)、或OH部分与第二部分的任何其他合适的组合、支链醇(例如化合物123和151)；

[0382] 酮:甲基甲基酮(丙酮)、甲基乙基酮(丁酮)、丙基乙基酮(戊酮)、或烷基链与=O的任何其他合适的组合；

[0383] 醛:甲醛、乙醛、丙醛、丁醛、戊醛、己醛、或烷基链与=O的任何其他合适的组合；

[0384] 羧酸根:甲酸根、乙酸根、丙酸根、丁酸根、戊酸根、己酸根、或烷基链与 OO^- 的任何其他合适的组合；

[0385] 羧酸:甲酸、乙酸、丙酸、丁酸、戊酸、己酸、或烷基链与 OOH 的任何其他合适的组合；

[0386] 醚:甲氧基、乙氧基、甲基甲氧基、乙基甲氧基、或围绕O的烷基链的任何其他合适的组合；

[0387] 酰胺:甲酰胺($CONH_2$)、乙酰胺(CH_2CONH_2)、丙酰胺($(CH_2)_2CONH_2$)、烷ⁿ酰胺($(CH_2)_nCONH_2$)、n-甲基烷ⁿ酰胺($(CH_2)_nCONHCH_3$)、c-甲基烷ⁿ酰胺($(CH_2)_nNHC(=O)CH_3$)、n-烷基烷ⁿ酰胺($(CH_2)_nCONH(CH_2)_mCH_3$)、c-甲基烷ⁿ酰胺($(CH_2)_nNHC(=O)(CH_2)_mCH_3$)等；

[0388] 伯胺: NH_2 、甲胺、乙胺、环丙胺等；

[0389] 仲胺:氨基甲基($NHCH_3$)、氨基乙基($NHCH_2CH_3$)、甲基-氨基甲基(CH_2NHCH_3)；也称为甲胺-甲烷)、烷基ⁿ-氨基甲烷($(CH_2)_nNHCH_3$)等；

[0390] 叔胺:二甲胺($N(CH_3)_2$)、二甲胺($N(CH_3)_2$)、甲基-乙基-胺($NCH_3CH_2CH_3$)、甲烷-二乙胺($CH_2N(CH_2CH_3)_2$)；也称为甲胺-二乙烷)等；

[0391] 叠氮化物:甲基叠氮化物(CH_2NNN)、乙基叠氮化物($(CH_2)_2NNN$)、烷基ⁿ叠氮化物($(CH_2)_nNNN$)等；

[0392] 氰酸酯:甲基氰酸酯(CH_2OCN)、乙基氰酸酯($(CH_2)_2OCN$)、烷基ⁿ氰酸酯($(CH_2)_nOCN$)

等；

[0393] 氰基: 氰基(-CN)、甲基腈(CH₂CN)、乙基腈((CH₂)₂CN)、烷基ⁿ腈((CH₂)_nCN)等

[0394] 硫醇: 甲烷硫醇(CH₂SH)、乙烷硫醇((CH₂)₂SH)、烷ⁿ硫醇((CH₂)_nSH)等

[0395] 硫醚: 二甲基硫醚(CH₂SCH₃)、甲基-乙基硫醚(CH₂SCH₂CH₃)、烷基ⁿ-烷基^m硫醚((CH₂)_nS(CH₂)_{m-1}CH₃)等；

[0396] 亚砜: 二甲基亚砜(CH₂SOCH₃)、甲基-乙基亚砜(CH₂SOCH₂CH₃)、烷基ⁿ-烷基^m亚砜((CH₂)_nSO(CH₂)_{m-1}CH₃)等；

[0397] 砜: 二甲基砜(CH₂SO₂CH₃；也称为甲基-砜-甲基)、甲基-乙基砜(CH₂SO₂CH₂CH₃；也称为甲基-砜-乙基)、烷基ⁿ-烷基^m砜((CH₂)_nSO₂(CH₂)_{m-1}CH₃；也称为烷基ⁿ-砜-烷基^m)、R^xSO₂R^y(其中R_x和R_y独立地选自这个清单中提供的任何部分或其组合)等；

[0398] 磺酰胺: SO₂NH₂、甲基磺酰胺(CH₂SO₂NH₂)、乙基磺酰胺((CH₂)₂SO₂NH₂)、烷基ⁿ磺酰胺((CH₂)_nSO₂NH₂)、甲基甲基磺酰胺(CH₂SO₂NHCH₃)、烷基ⁿ烷基^m磺酰胺((CH₂)_nSO₂NH(CH₂)_mCH₃)等；

[0399] 亚磺酸: SO₂H、甲基亚磺酸(CH₂SO₂H)、乙基亚磺酸((CH₂)₂SO₂H)、烷基ⁿ亚磺酸((CH₂)_nSO₂H)等；

[0400] 硫代氰酸酯: SCN、甲基硫代氰酸酯(CH₂SCN)、乙基硫代氰酸酯((CH₂)₂SCN)、烷基ⁿ硫代氰酸酯((CH₂)_nSCN)等；

[0401] 磷酸酯: OP(=O)(OH)₂、甲基磷酸酯(CH₂OP(=O)(OH)₂)、乙基磷酸酯((CH₂)₂OP(=O)(OH)₂)、烷基ⁿ磷酸酯((CH₂)_nOP(=O)(OH)₂)等；

[0402] 及其合适的组合。举例来说，在一些实施方案中，R¹、R^{D1-5}、R^{G1-5}、R^{A1-5}、R^{E1-5}和R^{M1-5}取代基(当存在时)独立地选自：H、烷基(例如直链烷基(例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基等)、支链烷基(例如异丙基、2-甲基-己基、3-甲基、2-丙基-辛基等)、环烷基(例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基等)、支链环状烷基(例如甲基环己基、乙基环丁基、丙基环己基等))、取代的烷基(例如卤素取代的烷基(例如三卤代丁烷(例如三氟丁烷)、二卤代丁烷(例如二氟丁烷)、单卤代丁烷(例如单氟丁烷)、三卤代丙烷(例如三氟丙烷)、二卤代丙烷(例如二氟丙烷)、单卤代丙烷(单氟丙烷)、三卤代乙烷(例如三氟乙烷)、二卤代乙烷(例如二氟乙烷)、卤代乙烷(例如氟乙烷)、卤代甲烷(例如氟甲烷)、二卤代甲烷(例如二氟甲烷)、三卤代甲烷(例如三氟甲烷)、在多个碳处被卤素取代的烷基(例如3-氟、4-三氟异丁烷(例如参见化合物245的R^A取代基)、2-二氟、3-氟丙烷等)等)、烯(例如CH=CH₂、CH₂CH=CH₂、CH=CHCH₃等)、炔(例如C≡CH、C≡CCH₃、CH₂C≡CH等)、烷氧基(例如羟基(例如(CH₂)₀₋₆OH)、醚((CH₂)₀₋₆O(CH₂)₀₋₆))、卤素取代的烷氧基(4-三氟、3-异丁醇(参见例如化合物252)、3-二氟、2-丙醇等)、胺(例如NH₂)、烷基胺(例如伯胺(例如乙胺、异丁胺、正丙胺、仲丁胺、异丙胺、异戊胺、甲胺、二甲胺、正戊胺等)、仲胺(例如二甲胺、甲基乙醇胺、二苯胺等)、叔胺(例如三甲胺、三苯胺等))、硫代烷基(例如硫醇(例如(CH₂)₀₋₆-SH)、硫醚(例如(CH₂)₀₋₆-S-(CH₂)₀₋₆)等)、取代的醚和硫醚(参见例如化合物266)、其组合等、取代的环烷基(例如卤素取代的环烷基、环烷氧基、环烷基胺等)、卤素取代的烷基胺(例如三氟甲胺、三氟乙胺(例如参见化合物248)、三氟丁胺等)、卤素(例如F、Cl、Br、I和At)、酮、酰胺、烷基酰胺、氰基、甲基腈(例如CH₂CN)、-SO₂CH₃基团、-SO₂NH₂基团、磺酰基(例如甲基磺酰基、乙基磺酰基、丙基磺酰基)、取代的烷基磺酰基(例如三氟乙基磺酰基等)、磺酰胺(例如(CH₂)₀₋₆SO₂NH₂(参见例如

化合物268)、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NHSO}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NHSO}_2(\text{CH}_2)_{0-6}$ (参见例如化合物309)、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{SO}_2\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-6}$ 等)、二烷基氧化膦(例如 $-\text{PO}(\text{CH}_3)_2$)、碳环(取代或非取代)、杂环(取代(参见例如化合物274)或非取代)、芳族环、取代的芳族环(例如支链芳族环(例如乙苯、甲苯等)、卤代苯(例如氯苯、氟苯等))、碳环(取代或非取代)、芳基碳环(取代或非取代)、杂芳基(取代(例如磺酰基取代(参见例如化合物263)、卤基取代等)或非取代)、烷基连接的碳环(取代或非取代)、烷基连接的杂环(取代或非取代)、烷基连接的芳族环(取代或非取代)、烷基连接的取代的芳族环、烷基连接的卤代苯(例如氯苯、氟苯等)、烷基连接的碳环(取代(例如卤基取代(参见例如化合物258)、三卤代烷基取代(参见例如化合物257)等)或非取代)、烷基连接的芳基碳环(取代或非取代)、烷基连接的杂芳基(取代或非取代)、胺连接的碳环(取代或非取代)、胺连接的杂环(取代或非取代)、胺连接的芳族环(取代或非取代)、胺连接的取代的芳族环、胺连接的卤代苯、胺连接的碳环(取代或非取代)、胺连接的芳基碳环(取代或非取代)、胺连接的杂芳基(取代(参见例如化合物271)或非取代)、烷基胺连接的碳环(取代或非取代)、烷基胺连接的杂环(取代或非取代)、烷基胺连接的芳族环(取代或非取代)、烷基胺连接的取代的芳族环、烷基胺连接的卤代苯、烷基胺连接的碳环(取代或非取代)、烷基胺连接的芳基碳环(取代或非取代)、烷基胺连接的杂芳基(取代或非取代)、醚连接的碳环(取代或非取代)、醚连接的杂环(取代或非取代)、醚连接的芳族环(取代或非取代)、醚连接的取代的芳族环、醚连接的卤代苯、醚连接的碳环(取代或非取代)、醚连接的芳基碳环(取代或非取代)、醚连接的杂芳基(取代或非取代)、硫醚连接的碳环(取代或非取代)、硫醚连接的杂环(取代或非取代)、硫醚连接的芳族环(取代或非取代)、硫醚连接的取代的芳族环、硫醚连接的卤代苯、硫醚连接的碳环(取代或非取代)、硫醚连接的芳基碳环(取代或非取代)、硫醚连接的杂芳基(取代或非取代)、磺酰基连接的碳环(取代或非取代)、磺酰基连接的杂环(取代或非取代)、磺酰基连接的芳族环(取代或非取代)、磺酰基连接的取代的芳族环、磺酰基连接的卤代苯、磺酰基连接的碳环(取代或非取代)、磺酰基连接的芳基碳环(取代或非取代)、磺酰基连接的杂芳基(取代或非取代)、磺酰胺连接的碳环(取代或非取代)、磺酰胺连接的杂环(取代或非取代)、磺酰胺连接的芳族环(取代或非取代)、磺酰胺连接的取代的芳族环、磺酰胺连接的卤代苯、磺酰胺连接的碳环(取代或非取代)、磺酰胺连接的芳基碳环(取代或非取代)、磺酰胺连接的杂芳基(取代或非取代)、酰胺连接的碳环(取代或非取代)、酰胺连接的杂环(取代或非取代)、酰胺连接的芳族环(取代或非取代)、酰胺连接的取代的芳族环、酰胺连接的卤代苯、酰胺连接的碳环(取代或非取代)、酰胺连接的芳基碳环(取代或非取代)、酰胺连接的杂芳基(取代(例如烷基吡咯(参见例如化合物293)、吡咯胺(参见例如化合物296)、吡咯醚(参见例如化合物297)等)或非取代(例如咪唑(参见例如化合物273)、吡啶(参见例如化合物293和294)等))、烷基酰胺连接的碳环(取代或非取代)、烷基酰胺连接的杂环(取代或非取代)、烷基酰胺连接的芳族环(取代或非取代)、烷基酰胺连接的取代的芳族环、烷基酰胺连接的卤代苯、烷基酰胺连接的碳环(取代或非取代)、烷基酰胺连接的芳基碳环(取代或非取代)、烷基酰胺连接的杂芳基(取代或非取代)、碳酰胺连接的碳环(取代或非取代)、碳酰胺连接的杂环(取代或非取代)、碳酰胺连接的芳族环(取代或非取代)、碳酰胺连接的取代的芳族环、碳酰胺连接的卤代苯、碳酰胺连接的碳环(取代或非取代)、碳酰胺连接的芳基碳环(取代或非取代)、碳酰胺连接的杂芳基(取代或非取代(例如参见例如化合物314))、桥接碳环(取代或非取代)、桥接杂环(取代(参见例如化合物272)或非

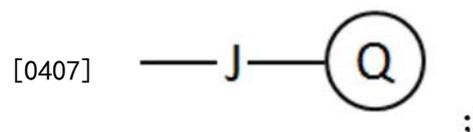
取代)、桥接芳族环(取代或非取代)、桥接取代的芳族环、桥接卤代苯、桥接碳环(取代或非取代)、桥接芳基碳环(取代或非取代)、桥接杂芳基(取代或非取代)和/或其组合。

[0403] 在一些实施方案中, R^1 、 R^{D1-5} 、 R^{G1-5} 、 R^{A1-5} 、 R^{E1-5} 和 R^{M1-5} 取代基中的任一者在存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物中时具有式(IIa-IIq)中的一者:

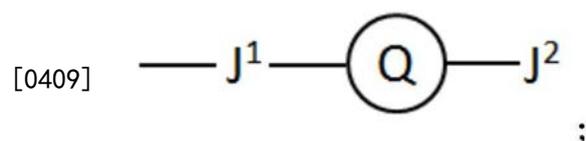
[0404] 式(IIa):

[0405] -J;

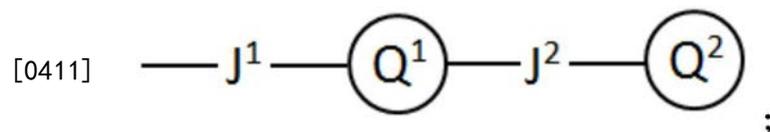
[0406] 式(IIb):



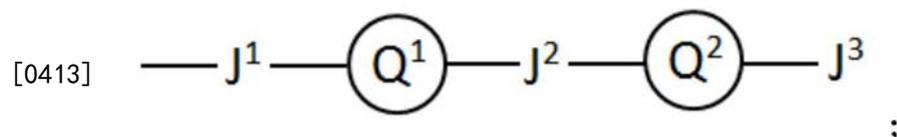
[0408] 式(IIc):



[0410] 式(II d):



[0412] 式(II e):



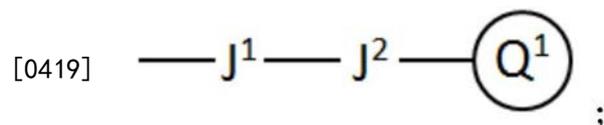
[0414] 式(II f):

[0415] $\text{---J}^1\text{---J}^2$;

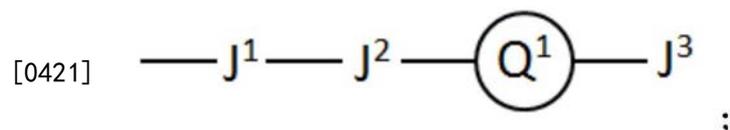
[0416] 式(II g):

[0417] $\text{---J}^1\text{---J}^2\text{---J}^3$;

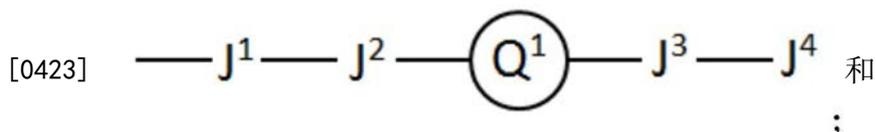
[0418] 式(II h):



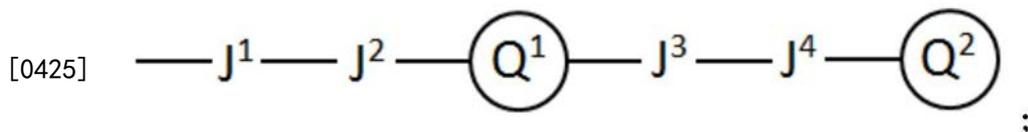
[0420] 式(II i):



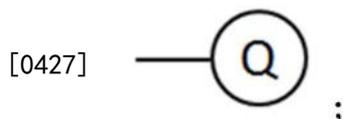
[0422] 式(II j):



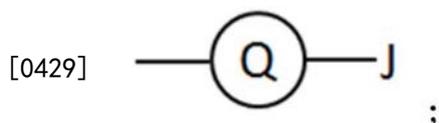
[0424] 式 (IIk) :



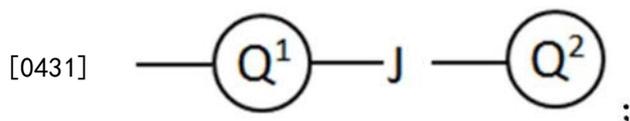
[0426] 式 (III) :



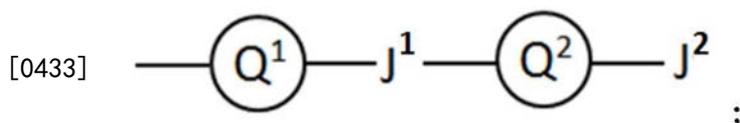
[0428] 式 (IIIm) :



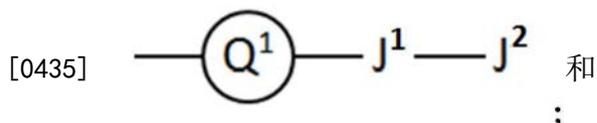
[0430] 式 (IIIn) :



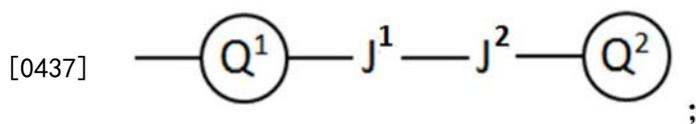
[0432] 式 (IIo) :



[0434] 式 (IIp) :



[0436] 式 (IIq) :



[0438] 其中J、Q¹或J¹中的一者在存在时连接于D、G、A、E或M环中的一者；

[0439] 其中各J、J¹、J²、J³和J⁴在存在时独立地选自由以下组成的组：共价键、H、烷基₁₋₁₅、烯基₁₋₆、炔基₁₋₆、(CH₂)₀₋₆C(S)NH₂、(CH₂)₀₋₆C(O)NH₂、O、S、NH、(CH₂)₀₋₆C(O)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆C(S)NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆O(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆OH、(CH₂)₀₋₆S(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆SH、(CH₂)₀₋₆NHC(O)(CH₂)₁₋₆、烷基磺酰基、磺酰胺、烷基磺酰胺、(CH₂)₀₋₆NH(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆N(CH₂)₁₋₆(CH₂)₁₋₆（参见例如化合物80）、(CH₂)₀₋₆NH₂、(CH₂)₀₋₆SO₂(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆NHSO₂(CH₂)₁₋₆、(CH₂)₀₋₆SO₂NH₂、卤素（例如F、Cl、Br或I）、卤代烷基（例如(CH₂)₀₋₆CH₂F、(CH₂)₀₋₃CHF(CH₂)₀₋₂CH₃，或采用Br、Cl或I的类似情况）、二卤代烷基（例如(CH₂)₀₋₆CF₂H、(CH₂)₀₋₃CF₂(CH₂)₀₋₂CH₃，或采用Br、Cl或I的类

似情况)、三卤代烷基(例如 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{CF}_3$,或采用Br、Cl或I的类似情况)、沿其长度在两个或更多个位置处具有1-3个卤素的烷基(参见例如化合物126、144、194、195、200、207、245、251等)、 $(\text{CH}_2)_{1-4}\text{SP}(\text{Ph})_2=\text{S}$ (参见例如化合物52)、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{O}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{OH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{NH}_2$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-6}\text{NH}(\text{CH}_2)_{1-6}\text{S}(\text{CH}_2)_{1-5}\text{SH}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{O}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{NHC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{O})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}\text{SC}(\text{S})\text{S}(\text{CH}_2)_{0-3}$ 、 $(\text{CH}_2)_{0-3}$ 和三甲基甲烷;

[0440] 其中各 Q 、 Q^1 和 Q^2 在存在时独立地选自由以下组成的组:呋喃、苯并呋喃、异苯并呋喃、吡咯、吡啶、异吡啶、噻吩、苯并噻吩、苯并[c]噻吩、咪唑、苯并咪唑、嘌呤、吡啶、吡嗪、噁唑、苯并噁唑、异噁唑、苯并异噁唑、噻唑、苯并噻唑、苯、萘、吡啶、喹诺酮、异喹啉、吡嗪、喹啉、嘧啶、喹啉、哒嗪、噌啉、酞嗪、沙利度胺、三嗪(例如1,2,3-三嗪;1,2,4-三嗪;1,3,5-三嗪)、噻二唑、氮丙啶、硫杂环丙烷(环硫化物)、氧杂环丙烷(环氧乙烷、环氧化物)、氧氮杂环丙烷、二氧杂环丙烷、氮杂环丁烷、氧杂环丁烷、硫杂环丁烷、二氮杂环丁烷、二氧杂环丁烷、二硫杂环丁烷、吡咯烷、四氢呋喃、硫杂环戊烷、咪唑烷、吡啶烷、噁唑烷、异噁唑烷、噻唑烷、异噻唑烷、二氧杂环戊烷、二硫杂环戊烷、哌啶、噁烷、硫杂环己烷、哌嗪、吗啉、硫代吗啉、二噁烷、二硫杂环己烷、三噁烷、三硫杂环己烷、氮杂环庚烷、氧杂环庚烷、硫杂环庚烷、高哌嗪、氮杂环辛烷、四氢吡喃、环丁烯、环戊烯、环己烯、环庚烯、1,3-环己二烯、1,4-环己二烯、1,5-环辛二烯、环丙基、环丁基、环戊基、环己基、任何合适的 C^3-C^7 环烷基以及表1a、1b、2、3、4或5中描绘的任何环结构;

[0441] 其中各 Q 、 Q^1 和 Q^2 在存在时可在 Q 环上的任何位置处显示一个或多个另外的 J 基团;

[0442] 其中以上任何烷基或 $(\text{CH}_2)_{x-y}$ 基团都可为直链或支链的(参见例如化合物103、104、138、245等);

[0443] 其中以上任何烷基或 $(\text{CH}_2)_{x-y}$ 基团都可在一个或多个碳处另外包含 OH 、 $=\text{O}$ 、 NH_2 、

CN、二卤代烷基(例如CF₂H)、三卤代烷基(例如CF₃)或卤素(例如F)取代基;

[0444] 其中如果基团连接于另外的基团(例如CH₃调整成CH₂,OH调整成O等),或如果基团在末端(例如CH₂调整成CH₃,O调整成OH等),那么在以上基团的末端位置上的氢的数目可加以调整;并且

[0445] 其中式(IIa-q)中的任一者都可另外包含末端荧光团(例如荧光素)、固体表面、酶配体(例如沙利度胺(例如化合物198、199、301、286、291)或VHL配体(例如(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺)(例如化合物302)等)或亲和标签。

[0446] 在一些实施方案中,式(IIa-q)中的任一者都可代表由用连接基连接的ASH1L抑制剂和E3泛素连接酶配体组成的双官能化合物,其起结合ASH1L并募集E3泛素连接酶(Cereblon、VHL连接酶等)复合物以进行对ASH1L的泛素化和诱导蛋白体介导的降解的作用(例如化合物198、199、301、302、286、291)。通过接合泛素连接酶来诱导靶蛋白的降解的示例性化合物例如描述于美国公布2015/0291562;美国公布2016/0235731中;所述美国公布两者均以引用的方式整体并入本文。

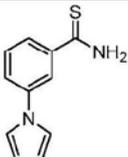
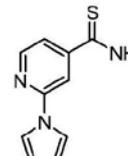
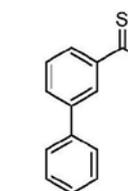
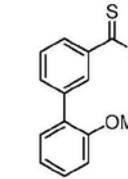
[0447] 在一些实施方案中,化合物具有式(I-A)至(I-G)或(I-J)中的一者,其中环(A)和(E)一起形成吡啶环,其中吡啶氮(1位)被杂环(例如哌啶、桥接哌啶、烷基取代的哌啶等)取代,所述杂环被烷基磺酰基(参见例如化合物318)或磺酰胺(参见例如化合物268)进一步取代;其中所述吡啶环的6位被烷基胺(例如(CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃)连接的杂芳基(参见例如化合物319)或烷基酰胺(例如(CH₂)₀₋₃NHC(O)(CH₂)₀₋₃)连接的杂芳基(参见例如化合物318)取代。在特定实施方案中,化合物具有式(I-E),X是S,R₁是H,环(A)和(E)一起形成吡啶环,其中吡啶氮(1位)被哌啶(桥接或未桥接)取代,所述哌啶被烷基磺酰基(参见例如化合物318)或磺酰胺(参见例如化合物268)进一步取代;其中所述吡啶环的6位被烷基胺(例如(CH₂)₀₋₃NH(CH₂)₀₋₃)连接的杂芳基(参见例如化合物319)或烷基酰胺(例如(CH₂)₀₋₃NHC(O)(CH₂)₀₋₃)连接的杂芳基(参见例如化合物318)取代。

[0448] 在一些实施方案中,R₁、R^{D1-5}、R^{G1-5}、R^{A1-5}、R^{E1-5}和R^{M1-5}取代基在存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物中时,可在任何以上提及的取代基团(或其组合)上显示生物活性或功能性小分子部分,诸如:荧光团(参见例如化合物287和288)、药物或药物样部分(例如沙利度胺(参见例如化合物198、199、286、291等))、亲和部分(例如生物素)等。在一些实施方案中,取代基显示目标酶的配体(例如泛素连接酶配体(例如沙利度胺)、冯希佩尔-林道(von Hippel-Lindau)肿瘤抑制物配体(参见例如化合物302)等)。

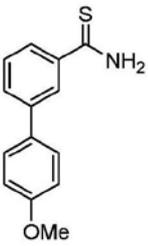
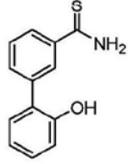
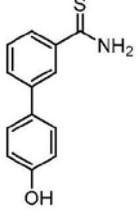
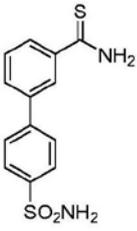
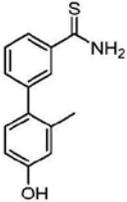
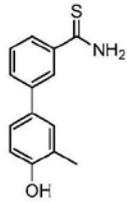
[0449] 在一些实施方案中,R₁、R^{D1-5}、R^{G1-5}、R^{A1-5}、R^{E1-5}和R^{M1-5}取代基在存在于具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物中时,可连接于固体表面。

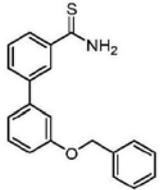
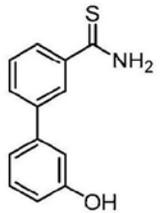
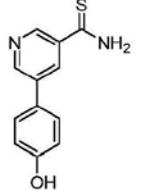
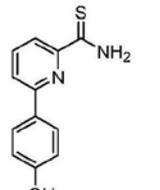
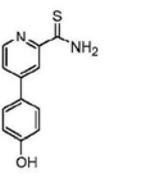
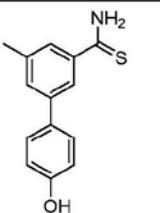
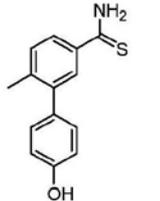
[0450] 具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物可选自表6中所列的化合物1至324。未列于表6中的式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)化合物也在本文范围内。

[0451] 表6: 示例性式 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I) 和/或 (I-J) 化合物。

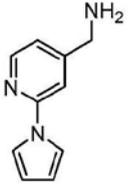
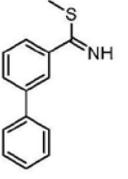
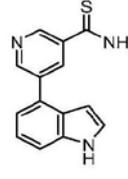
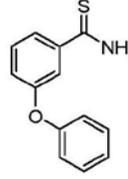
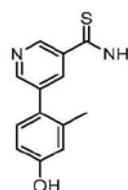
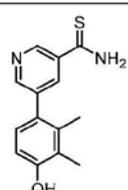
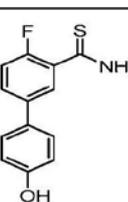
编号	结构	M _w 计算值 (Da)	[MH] ⁺ 实测值(Da)
IC₅₀ > 100 μM			
1		202.06	203.0638
2		203.05	204.0589
3		213.06	214.0685
4		243.07	244.0793

[0452]

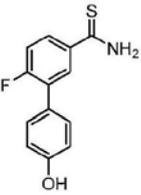
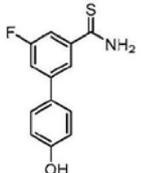
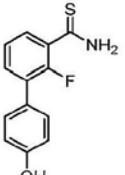
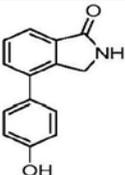
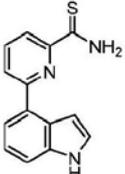
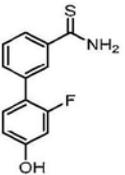
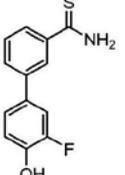
5		243.07	244.0790
6		229.06	230.0632
7		229.06	230.0635
[0453] 8		292.03	293.0432
9		243.07	244.0793
10		243.07	244.0792

11		319.10	320.1105
12		229.06	230.0631
13		230.05	231.0589
14		230.05	231.0588
15		230.05	231.0588
16		243.07	244.0790
17		243.07	244.0791

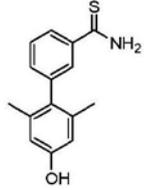
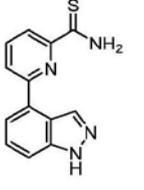
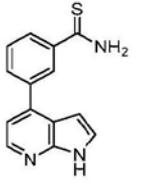
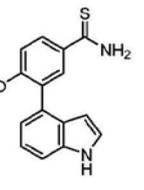
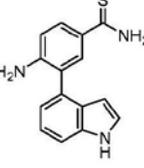
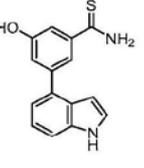
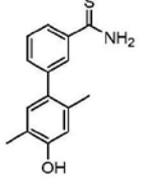
[0454]

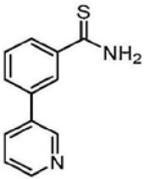
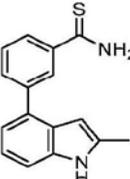
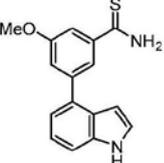
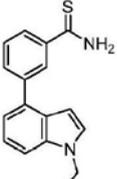
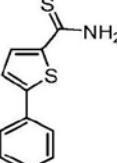
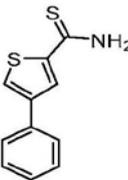
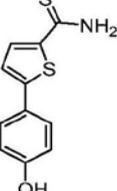
18		173.22	174.1026
19		227.08	228.0842
20		253.07	254.0745
21		229.06	230.0635
22		244.07	245.0745
23		258.08	259.0901
24		247.05	248.0538

[0455]

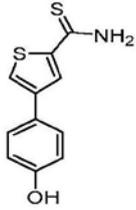
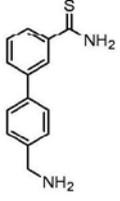
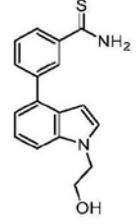
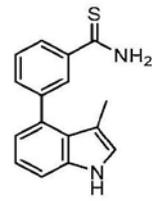
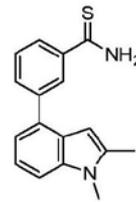
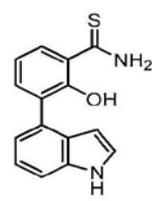
25	 <chem>NC(=O)c1ccc(F)cc1-c2ccc(O)cc2</chem>	247.05	248.0540
26	 <chem>NC(=O)c1cc(F)ccc1-c2ccc(O)cc2</chem>	247.05	248.0539
27	 <chem>NC(=O)c1cc(F)ccc1-c2ccc(O)cc2</chem>	247.05	248.0541
28	 <chem>O=C1NCCc2ccccc21-c3ccc(O)cc3</chem>	225.08	226.0864
29	 <chem>NC(=O)c1ccncc1-c2c3c[nH]c3cc2-c4ccc(O)cc4</chem>	253.07	254.0747
30	 <chem>NC(=O)c1ccc(F)cc1-c2cc(F)ccc2</chem>	247.05	248.0541
31	 <chem>NC(=O)c1ccc(F)cc1-c2cc(F)c(F)cc2</chem>	247.05	248.0540

[0456]

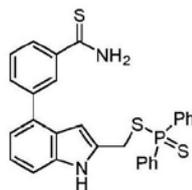
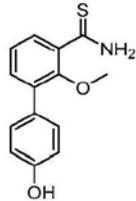
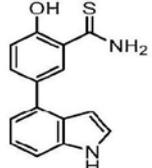
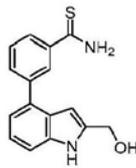
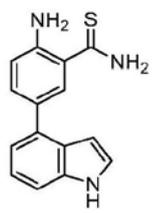
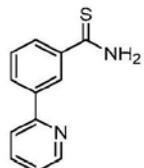
32		257.09	258.0946
33		254.05	255.0700
34		253.07	254.0748
35	[0457] 	268.07	269.0745
36		267.08	268.0904
37		268.07	269.0744
38		257.09	258.0948

39		214.06	215.0639
40		266.09	267.0950
41		282.08	283.0901
42		280.10	281.1109
43		219.02	220.0250
44		219.02	220.0249
45		235.01	236.0199

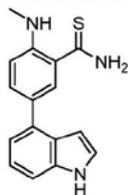
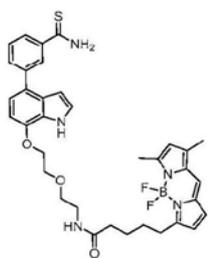
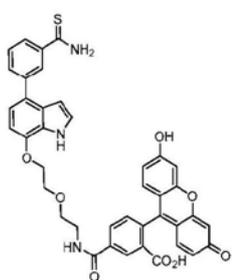
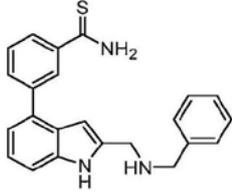
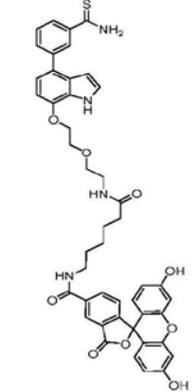
[0458]

46		235.01	236.0198
47		242.09	243.0951
48		296.10	297.1057
49		266.09	267.0948
50		280.10	281.1107
51		268.07	269.0744

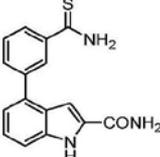
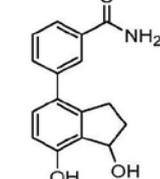
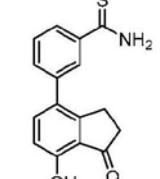
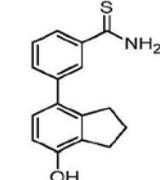
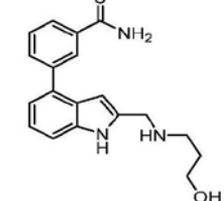
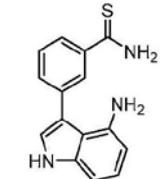
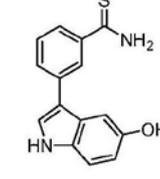
[0459]

52		514.08	515.0832
53		259.07	260.0741
54		268.07	269.0742
55		282.08	283.0900
56		267.08	268.0904
57		214.06	215.0638

[0460]

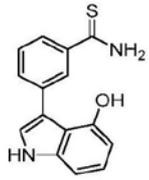
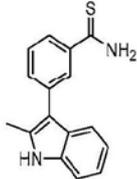
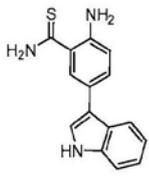
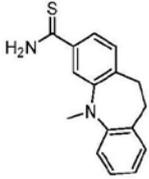
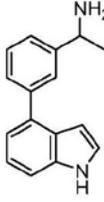
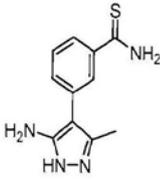
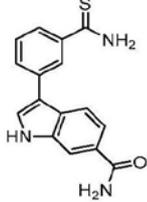
58		281.10	282.1061
59		657.28	658.2830
60		713.18	714.1906
61		371.10	372.1530
62		826.27	827.2747

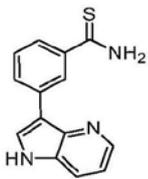
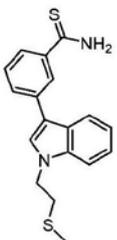
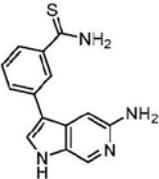
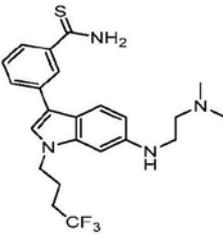
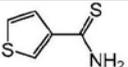
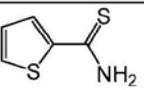
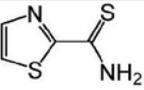
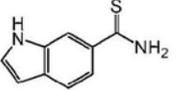
[0461]

63		295.08	296.0851
64		285.08	286.0894
65		283.07	284.0741
66		269.09	270.0948
67		339.14	340.1476
68		267.08	268.0905
69		268.07	269.0743

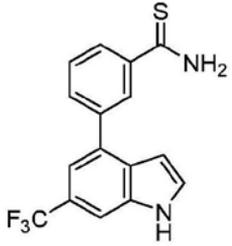
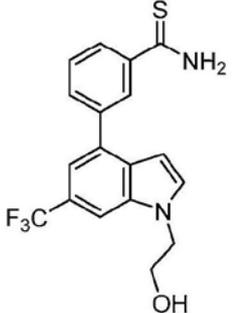
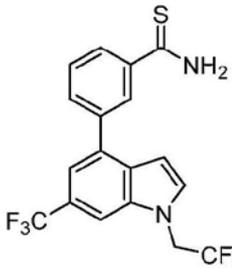
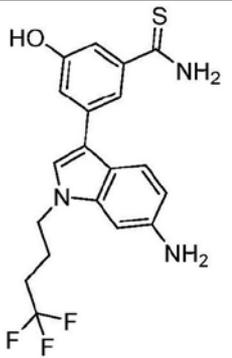
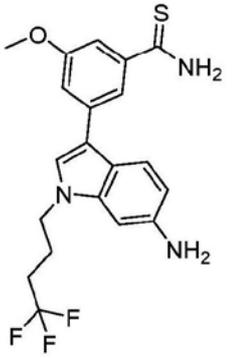
[0462]

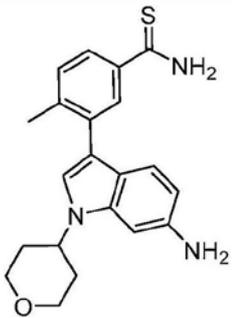
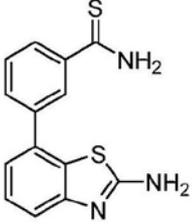
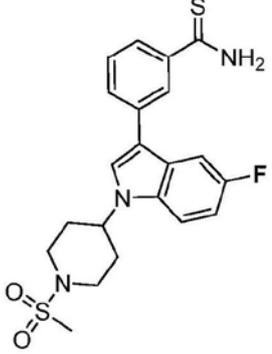
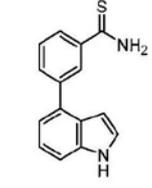
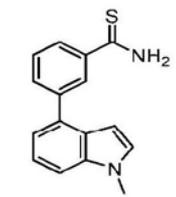
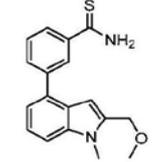
[0463]

70		268.07	269.0745
71		266.09	267.0951
72		267.08	268.0899
73		268.10	269.1105
74		236.13	237.1384
75		323.18	
76		295.08	296.0851

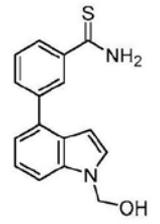
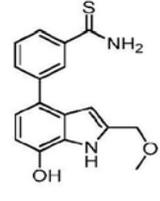
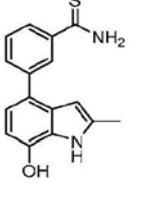
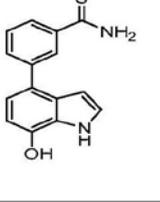
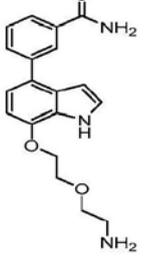
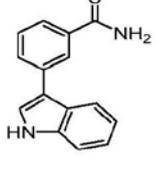
77		253.07	254.0746
78		326.09	327.0985
79		268.08	269.0854
[0464] 80		448.19	
132		143.22	
133		143.22	
134		144.21	
135		176.24	
20 μM < IC₅₀ < 100 μM			

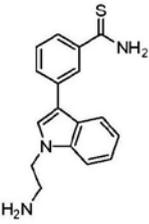
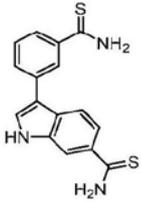
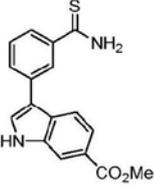
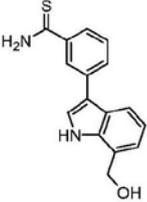
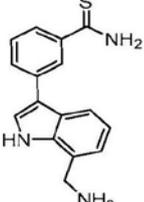
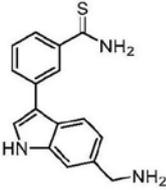
[0465]

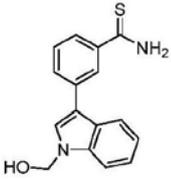
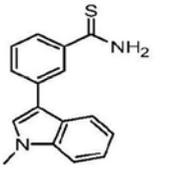
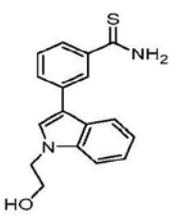
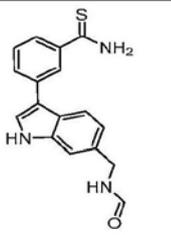
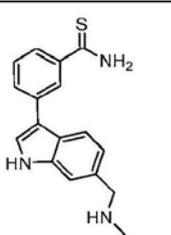
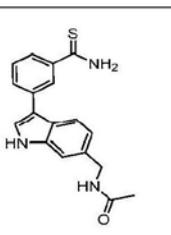
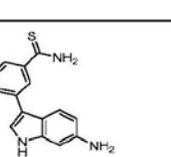
247		320.33	321.0668
249		364.39	365.0931
250		402.36	403.0698
254		393.43	394.1161
255		407.46	408.1353

264		365.50	366.1633
269		285.38	286.0468
275		431.54	432.1212
81		252.07	253.0795
82		266.09	267.0949
83		310.11	311.1215

[0466]

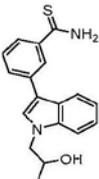
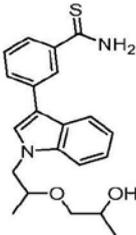
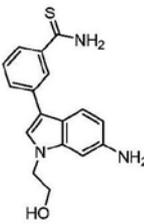
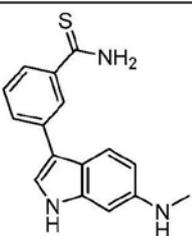
84		282.08	283.0899	
85		312.09	313.1006	
86		282.08	283.0901	
[0467]	87		268.07	269.0742
88		355.14	356.1428	
89		252.07	253.0795	

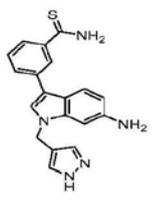
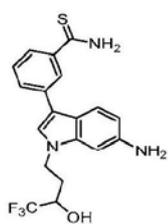
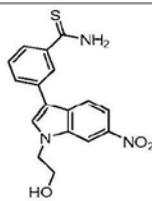
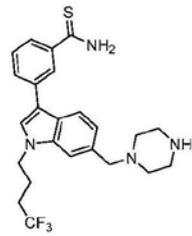
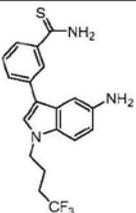
90		295.11	296.1218
91		311.06	312.0625
92		310.08	311.0850
[0468] 93		282.08	283.0899
94		281.10	282.1057
95		281.10	282.1060

96		282.08	283.0900
97		266.09	267.0950
98		296.10	297.1058
99		309.09	310.1067
100		295.11	296.1217
101		323.11	324.1165
102		267.08	268.0905

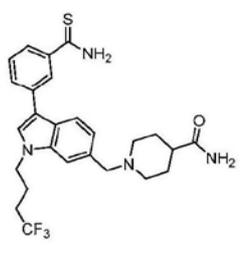
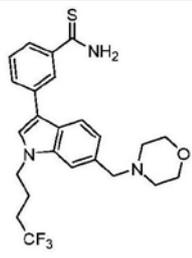
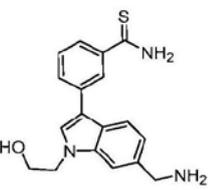
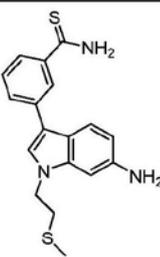
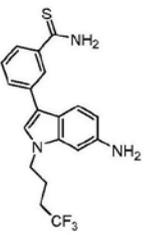
[0469]

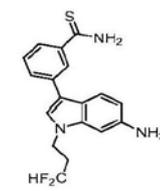
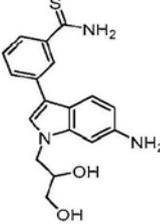
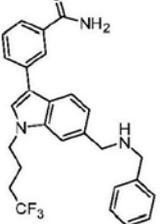
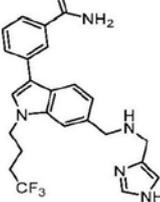
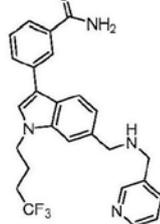
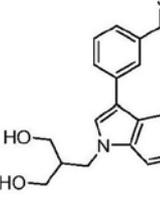
[0470]

103		310.11	311.1210
104		368.16	369.1624
105		311.11	312.1162
106		353.12	
107		281.10	

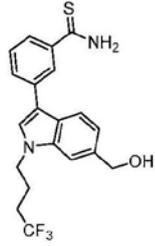
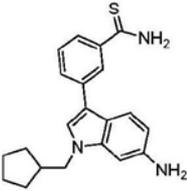
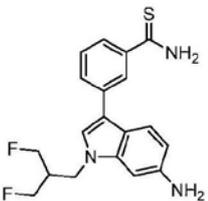
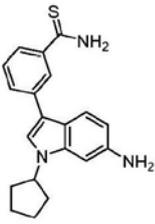
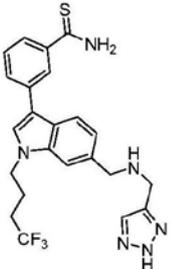
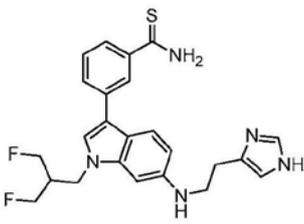
108		347.12	348.1277
109		393.12	394.1196
110		341.08	342.0905
111		460.19	461.1981
112		377.11	378.1249

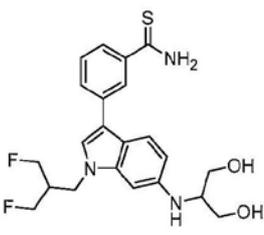
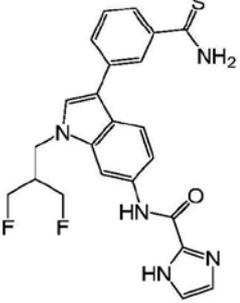
[0471]

113		502.20	503.2085
114		461.17	462.1817
[0472]	IC₅₀ < 20 μM		
115		325.12	326.1325
116		341.11	342.1095
117		377.12	378.1245

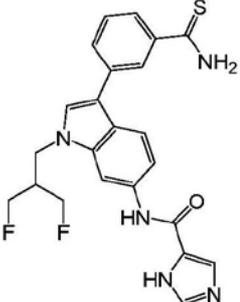
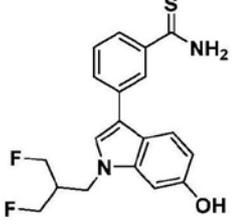
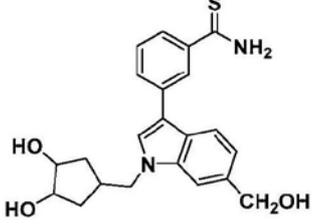
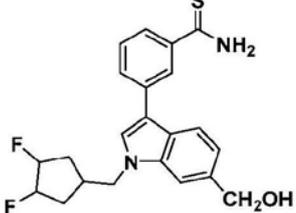
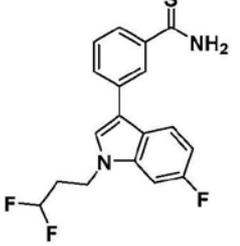
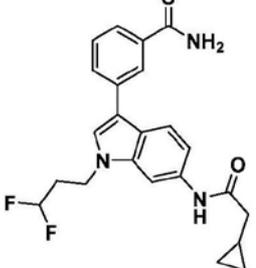
118	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c3cc(N)ccc3n2CC(F)(F)F</chem>	345.11	346.1184
119	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c3cc(N)ccc3n2CCO</chem>	341.12	342.1270
120	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c3cc(NC4=CC=CC=C4)ccc3n2CC(F)(F)F</chem>	481.18	482.1872
121	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c3cc(NC4=CN=CN4)ccc3n2CC(F)(F)F</chem>	471.17	472.1777
122	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c3cc(NC4=CC=NC=C4)ccc3n2CC(F)(F)F</chem>	482.17	483.1825
123	 <chem>Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2c3cc(N)ccc3n2CC(O)CO</chem>	355.14	356.1423

[0473]

124		392.11	393.1241
125		349.16	350.1685
126		359.13	360.1341
[0474] 127		335.14	336.1529
128		472.16	473.1727
129		453.18	454.1869

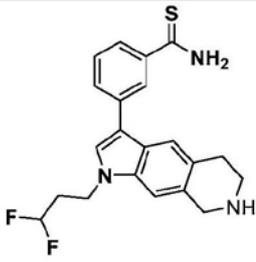
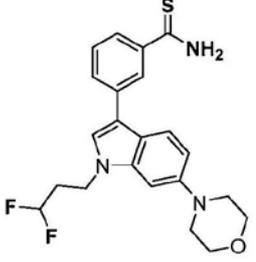
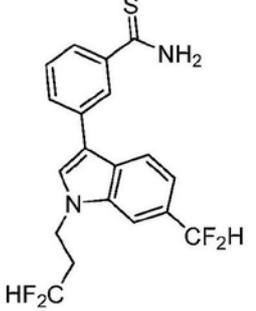
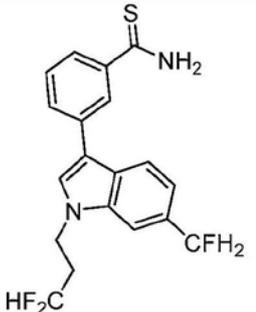
130		433.16	434.1705
131		360.11	361.1175.
136		401.14	
137		452.15	
138		453.51	

[0475]

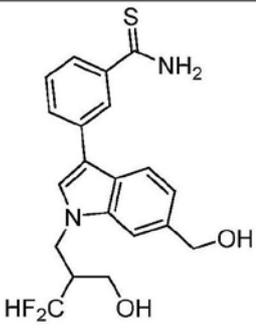
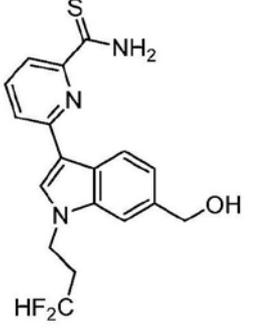
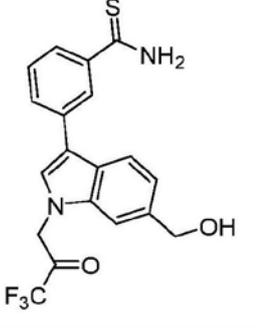
140		453.51	
141		360.11	
142		396.15	
143		400.14	
144		362.11	
145		427.15	

[0476]

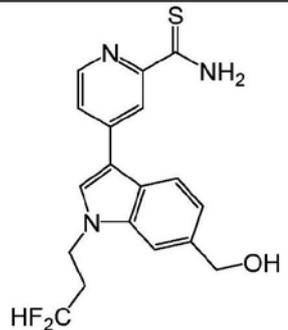
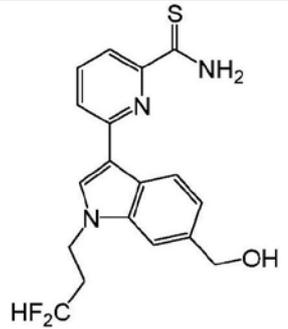
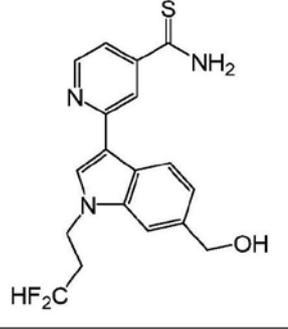
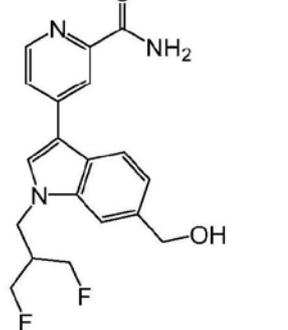
[0477]

146		385.15	
147		415.15	
148		362.11	
149		380.10	
150		362.11	

[0478]

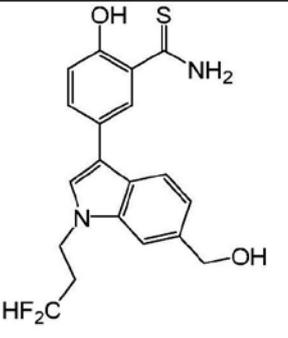
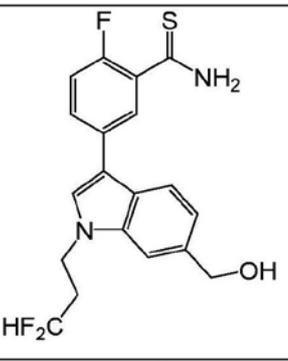
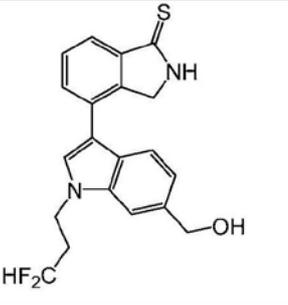
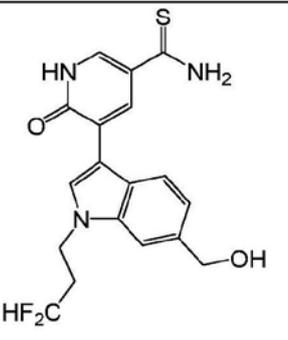
151	 <chem>N#CC(=O)c1ccc(cc1)c2c3c(c2)c(O)cc(NC(CO)C(F)F)c3</chem>	390.12	
152	 <chem>N#CC(=O)c1ccc(cc1)c2c3c(c2)c(O)cc(NCC)cc3</chem>	361.11	
153	 <chem>N#CC(=O)c1ccc(cc1)c2c3c(c2)c(O)cc(NC(=O)C(F)(F)F)c3</chem>	392.40	
154	 <chem>N#CC(=O)c1ccc(cc1)c2c3c(c2)c(O)cc(NC(O)C(F)(F)F)c3</chem>	394.10	

[0479]

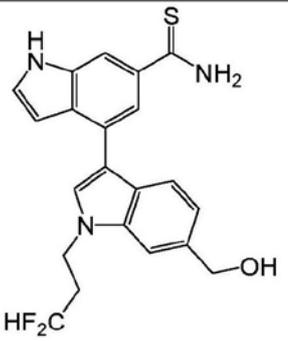
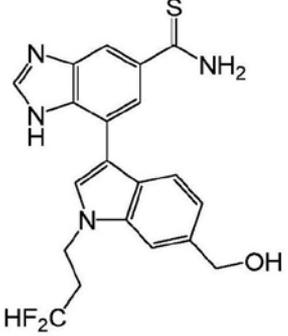
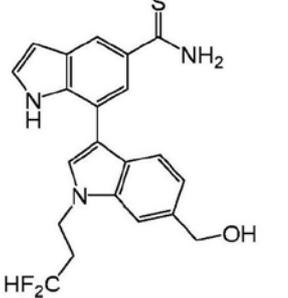
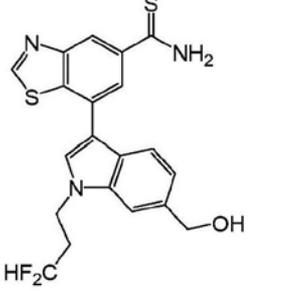
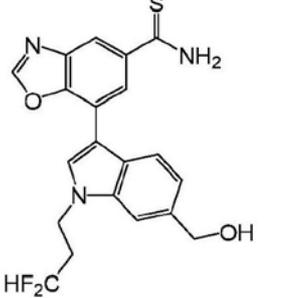
155	 <chem>N#S(=O)c1ccncc1-c2cnc3ccccc23NCCCF</chem>	361.41	
156	 <chem>N#S(=O)c1ccncc1-c2cnc3ccccc23NCCCF</chem>	361.41	
157	 <chem>N#S(=O)c1ccncc1-c2cnc3ccccc23NCCCF</chem>	361.41	
158	 <chem>N#S(=O)c1ccncc1-c2cnc3ccccc23NCCCFCCF</chem>	375.12	

[0480]

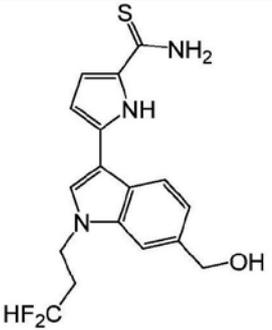
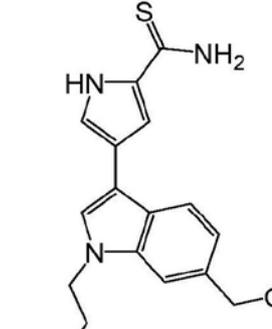
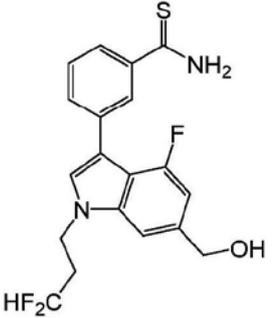
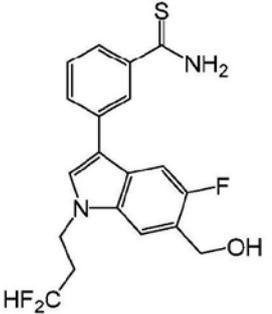
159	 <chem>NC(=S)c1ccncc1C2=CN(C2)CC(F)Fc3ccc(O)cc3</chem>	375.12	
160	 <chem>NC(=S)c1ccncc1C2=CN(C2)CC(F)Fc3ccc(O)cc3</chem>	375.12	
161	 <chem>NC(=S)c1cc(O)ccc1C2=CN(C2)CC(F)Fc3ccc(O)cc3</chem>	390.12	
162	 <chem>NC(=S)c1cc(F)ccc1C2=CN(C2)CC(F)Fc3ccc(O)cc3</chem>	392.44	

163	 <chem>N=C(S)c1ccc(O)cc1N2C=CN(C2CO)C3=CC=CC=C3CO</chem>	376.11	
164	 <chem>N=C(S)c1ccc(F)cc1N2C=CN(C2CO)C3=CC=CC=C3CO</chem>	378.10	
165	 <chem>N1C=NC2=CC=CC=C2N1CC3=CC=CC=C3S(=O)N3</chem>	372.43	
166	 <chem>N=C(S)N1=CC=C(C(=O)NC1=O)N2C=CN(C2CO)C3=CC=CC=C3CO</chem>	377.41	

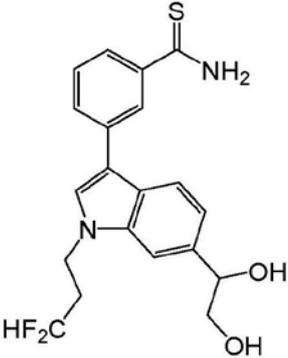
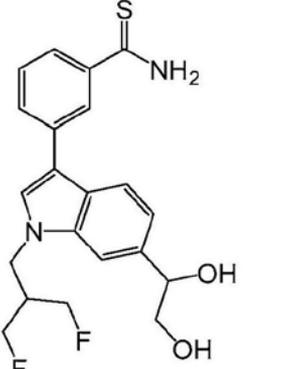
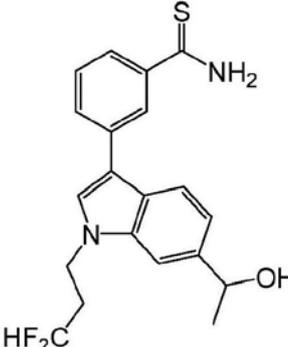
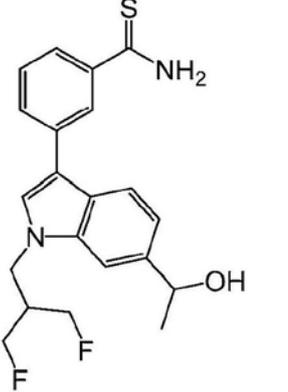
[0481]

167		399.46	
168		400.45	
169		399.46	
170		417.49	
171		401.43	

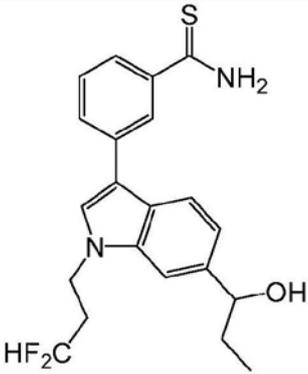
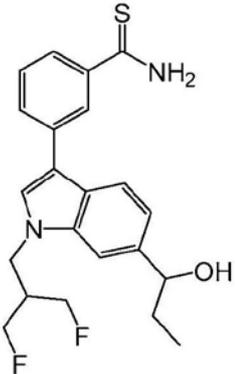
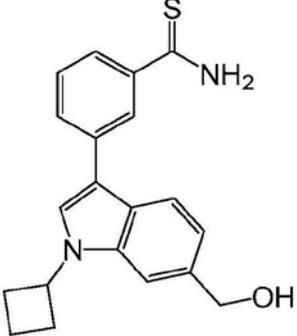
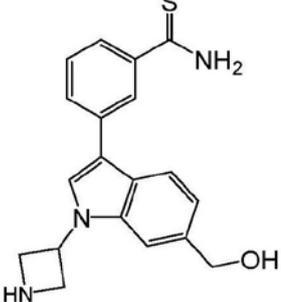
[0482]

172	 <chem>NC(=S)c1c[nH]c1-c2c[nH]c3cc(O)ccc23CCF</chem>	349.40	
173	 <chem>NC(=S)c1c[nH]c1-c2c[nH]c3cc(O)ccc23CCF</chem>	349.40	
174	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)-c2c[nH]c3cc(O)c(F)cc23CCF</chem>	378.41	
175	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)-c2c[nH]c3cc(O)c(F)cc23CCF</chem>	378.41	

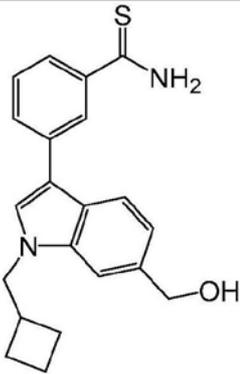
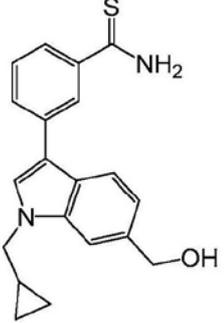
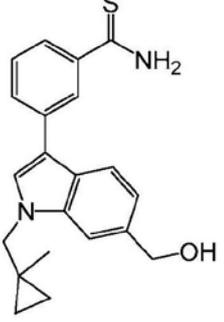
[0483]

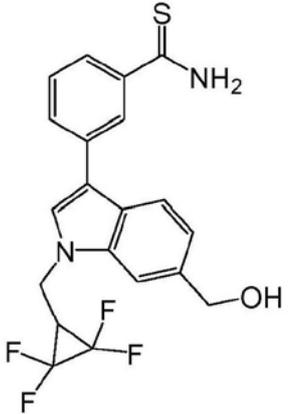
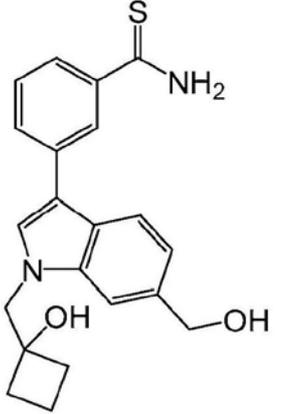
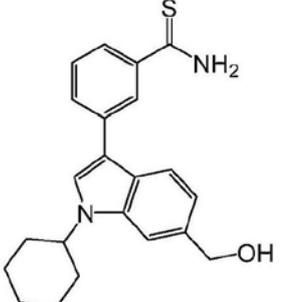
176	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)c2c3c(c2)nc(CCCF)cc3CO</chem>	390.45	
177	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)c2c3c(c2)nc(CCCF)cc3C(O)C(F)F</chem>	404.48	
178	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)c2c3c(c2)nc(CCCF)cc3CO</chem>	374.45	
179	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)c2c3c(c2)nc(CCCF)cc3CO</chem>	388.48	

[0484]

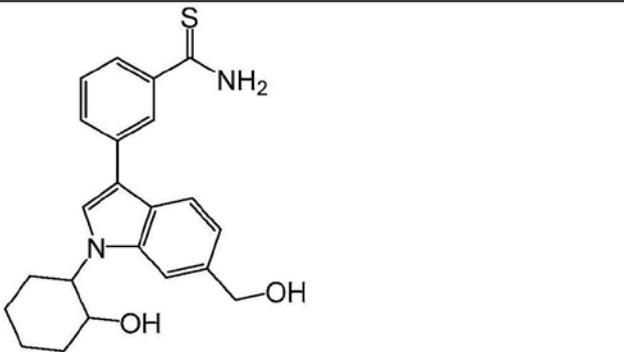
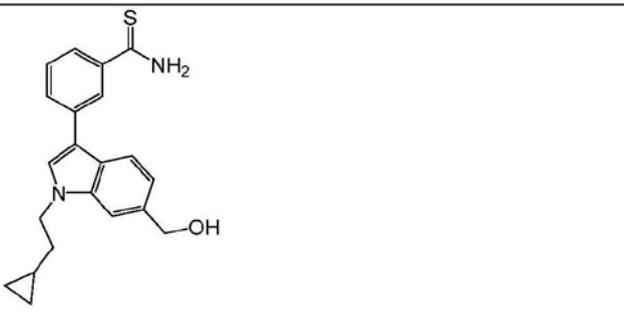
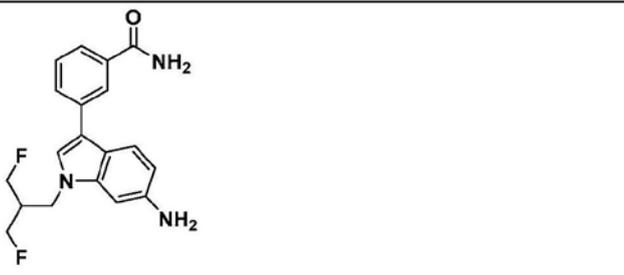
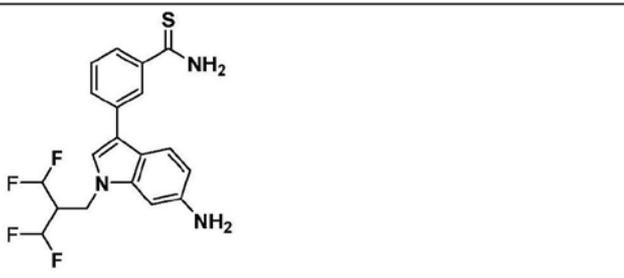
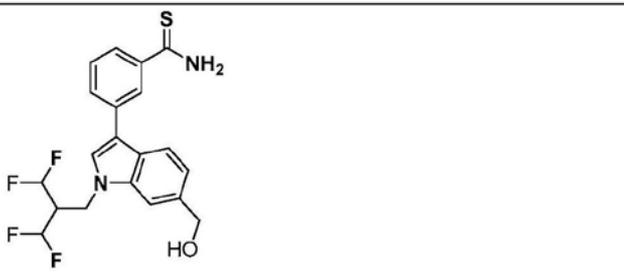
180	 <chem>CC(O)CCN(CC(F)F)c1c2ccccc2n1C(=O)N</chem>	388.48	
181	 <chem>CC(O)CCN(CC(F)F)c1c2ccccc2n1C(=O)N</chem>	416.53	
182	 <chem>OCc1ccc2c(c1)n(c2)C3CC3C(=O)N</chem>	336.45	
183	 <chem>OCc1ccc2c(c1)n(c2)C3CCN3C(=O)N</chem>	337.44	

[0485]

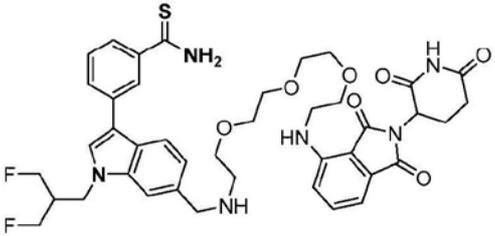
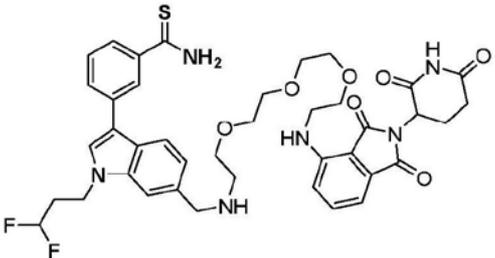
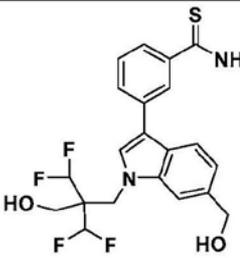
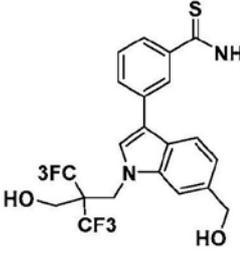
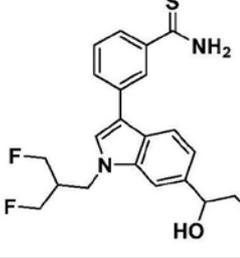
184		350.48	
185		336.45	
[0486] 186		350.15	
187		354.44	

188		408.41	
189		366.48	
190		368.47	
191		364.51	

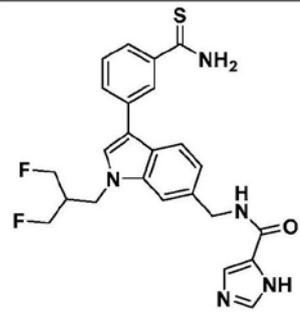
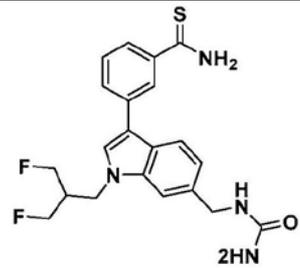
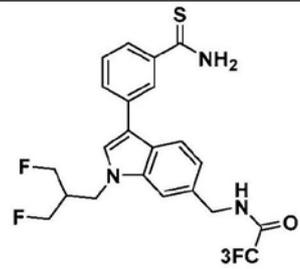
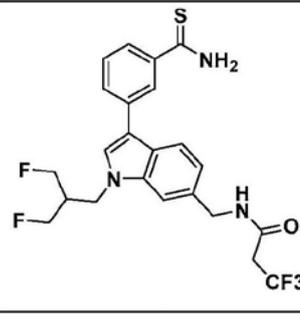
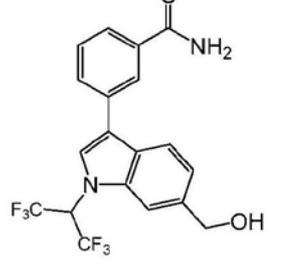
[0487]

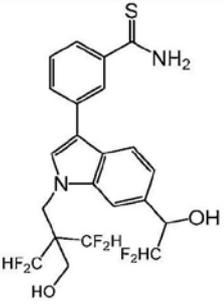
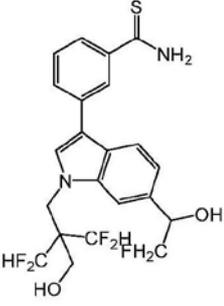
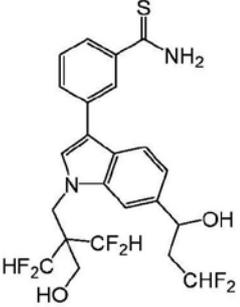
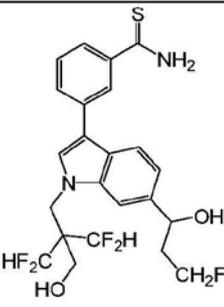
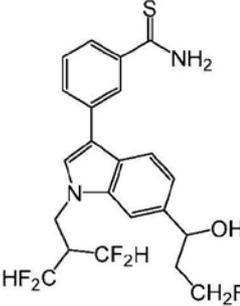
192		380.51	
193		350.48	
194		343.15	344.1567
195		395.11	
196		410.11	

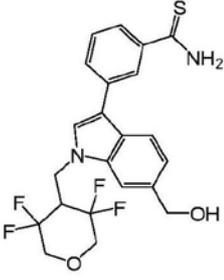
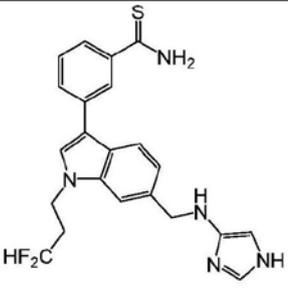
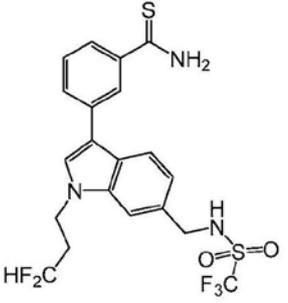
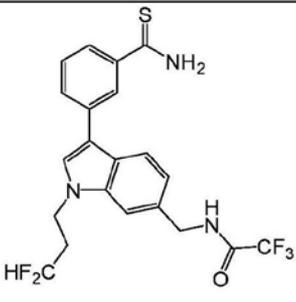
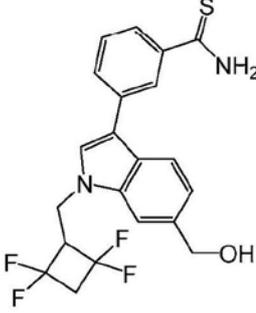
[0488]

197		376.12	
198		804.31	
199		790.30	
[0489] 200		440.1	
201		476.4	
202		456.5	

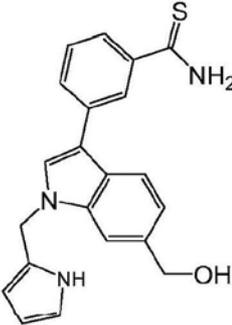
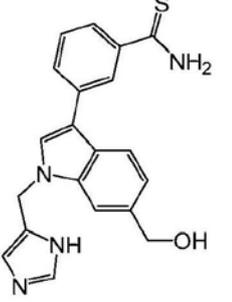
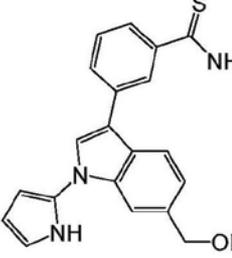
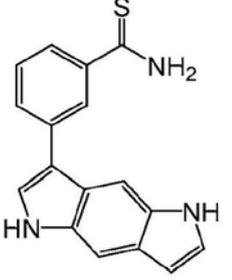
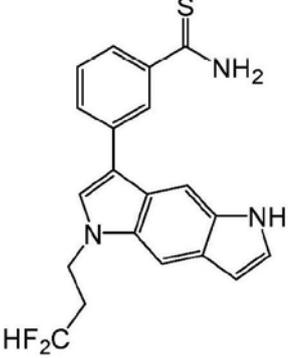
[0490]

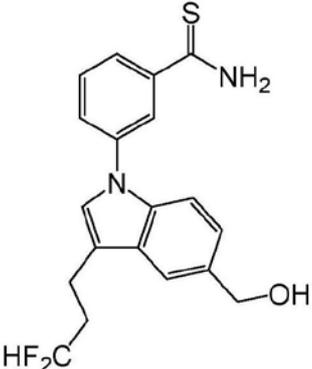
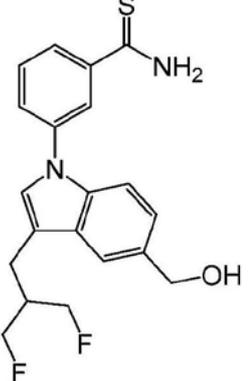
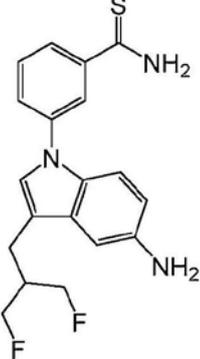
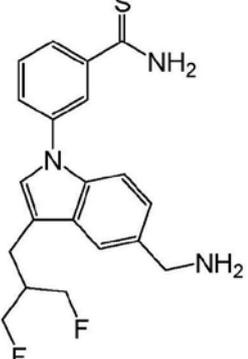
203		467.5	
204		416.5	
205		469.5	
206		483.5	
207		432.38	

208		490.46	
209		472.47	
210	[0491] 	504.49	
211		486.50	
212		456.48	

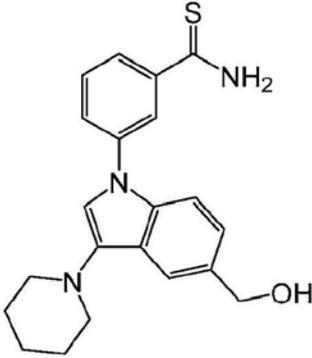
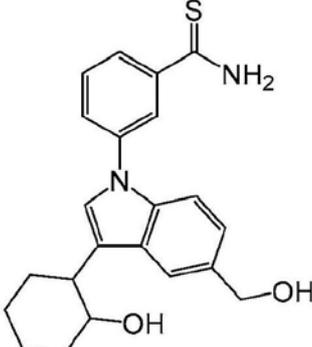
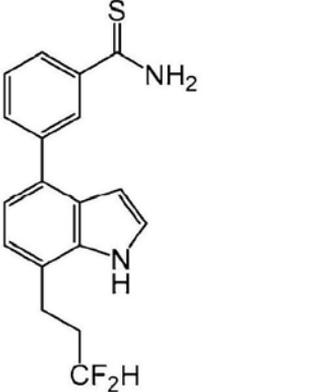
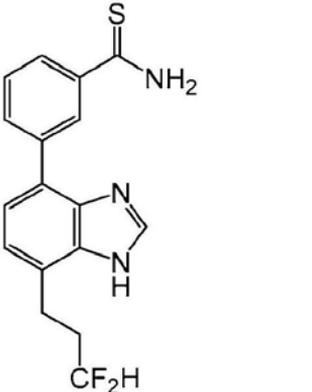
213		452.12	
214		425.50	
215		491.50	
216		455.45	
217		422.44	

[0492]

218		361.46	
219		362.45	
[0493] 220		347.44	
221		291.37	
222		369.43	

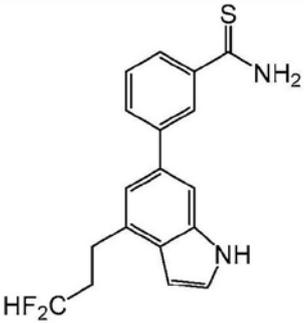
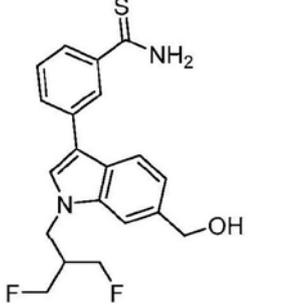
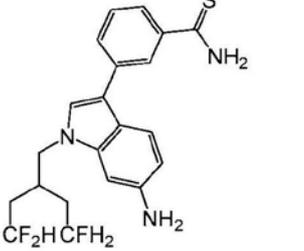
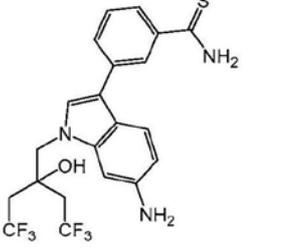
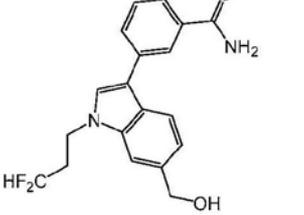
223	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)N2C=C3C=C(C=C3)C(C2)CC(F)F</chem>	360.42	
224	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)N2C=C3C=C(C=C3)C(C2)CC(F)F</chem>	374.45	
225	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)N2C=C3C=C(C=C3)C(C2)CC(F)F</chem>	359.44	
226	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)N2C=C3C=C(C=C3)C(C2)CC(F)F</chem>	373.47	

[0494]

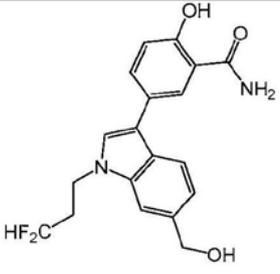
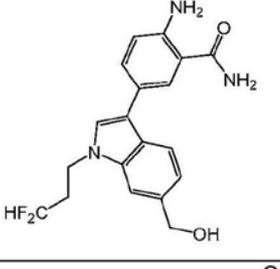
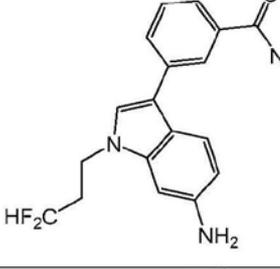
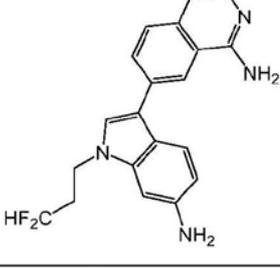
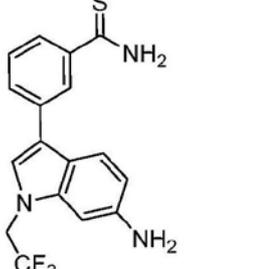
227	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)N2C=NC3=C(C=C2)C=C(C=C3)C4CCCCN4CO</chem>	365.50	
228	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)N2C=NC3=C(C=C2)C=C(C=C3)C4CCCCC4OCO</chem>	380.51	
[0495] 229	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)N2C=NC3=C(C=C2)C=C(C=C3)CCCCF</chem>	330.40	
230	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)N2C=NC3=C(C=C2)C=C(C=C3)CCCCF</chem>	331.38	

[0496]

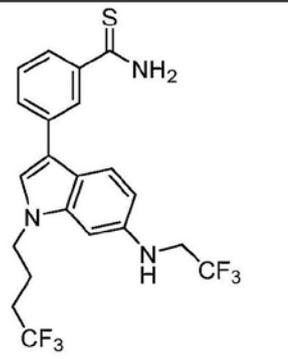
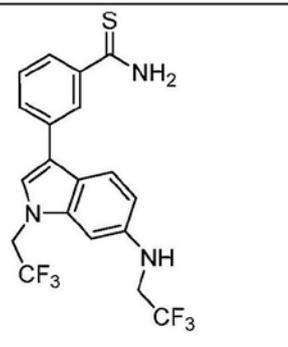
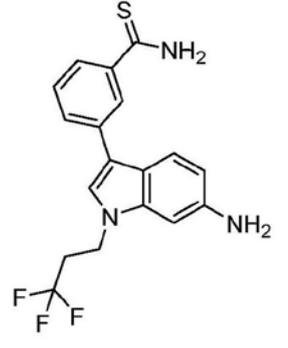
231	 <chem>N#CC(=O)c1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)COCCF</chem>	360.42	
232	 <chem>N#CC(=O)c1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)CCF</chem>	330.40	
233	 <chem>N#CC(=O)c1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)CC(F)F</chem>	344.42	
234	 <chem>N#CC(=O)c1ccc(cc1)c2c(c[nH]2)CC(F)F</chem>	344.42	

235	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)-c2c3c[nH]c3cc2CCF</chem>	330.40	
236	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)-c2c3c[nH]c3cc2COCN(C)CCF</chem>	375.13	375.1335
[0497] 237	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)-c2c3c[nH]c3cc2NCCN(C)CCF</chem>	405.48	
238	 <chem>NC(=S)c1ccc(cc1)-c2c3c[nH]c3cc2NCCN(C)CC(F)(F)F</chem>	475.45	
239	 <chem>NC(=O)c1ccc(cc1)-c2c3c[nH]c3cc2COCN(C)CCF</chem>		

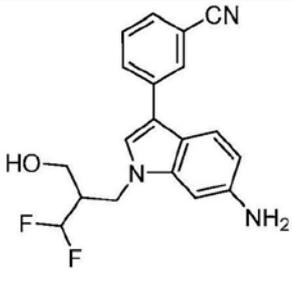
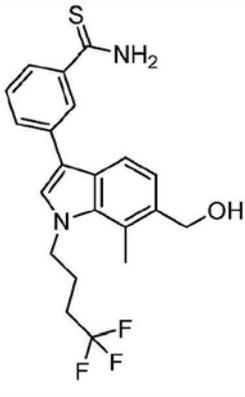
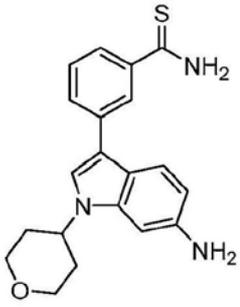
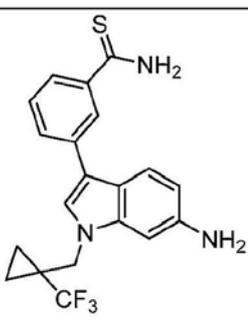
[0498]

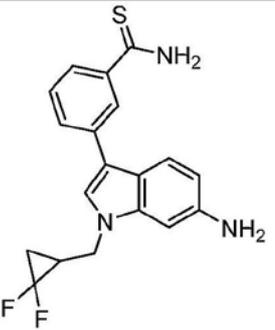
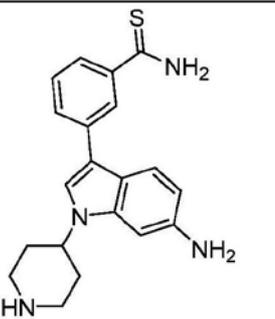
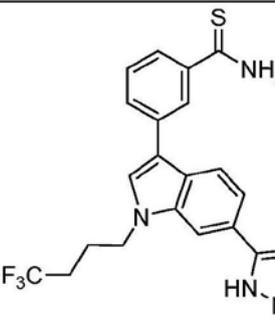
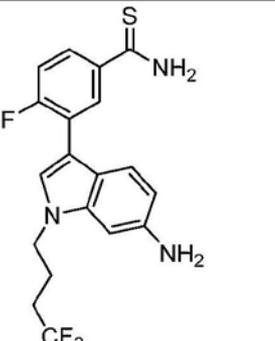
240		360.36	
241		359.38	
242		329.35	
243		352.39	
244		349.38	350.0936

[0499]

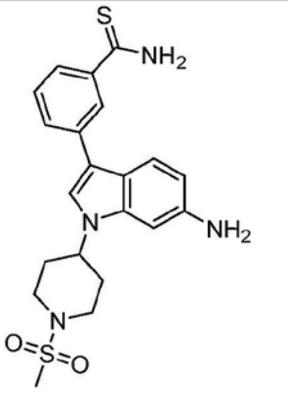
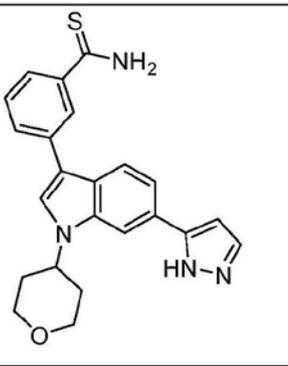
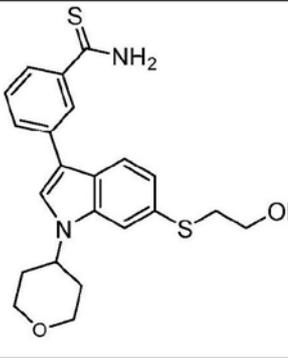
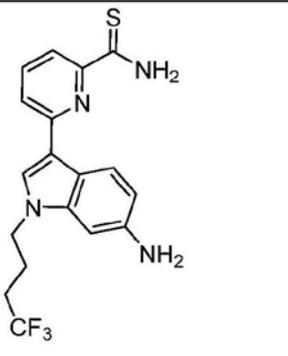
245		377.43	378.1249
246		459.45	460.1281
248		431.40	432.0970
251		363.40	364.1092

[0500]

252		341.36	342.1415
253		406.47	407.1396
256		351.47	352.1478
257		389.44	390.1249

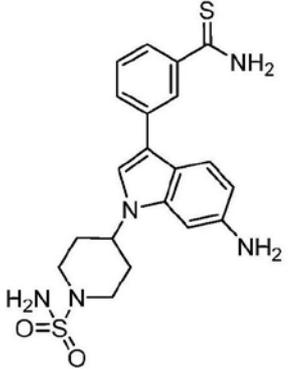
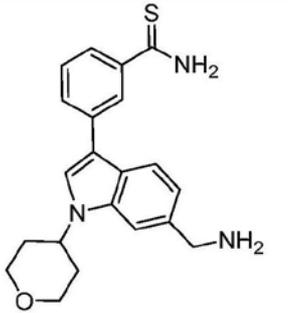
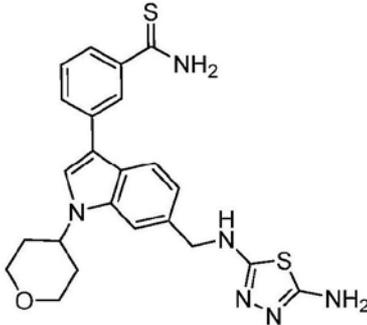
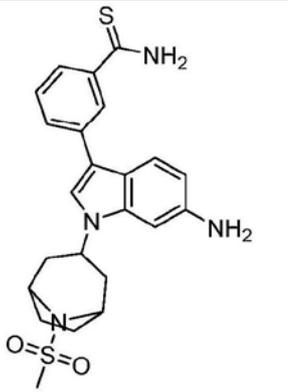
258		357.42	358.1187
259		350.48	351.1635
260		428.48	429.15
261		395.42	396.1154

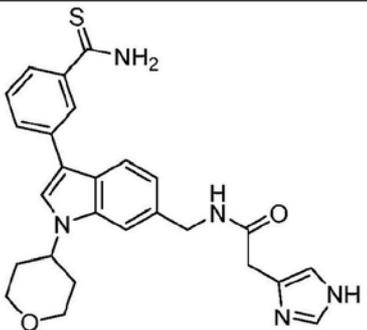
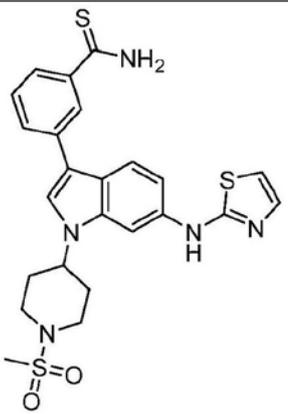
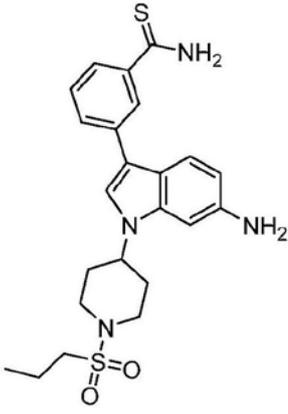
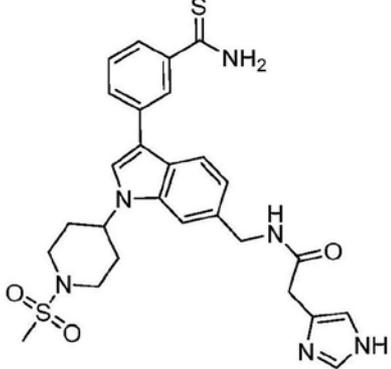
[0501]

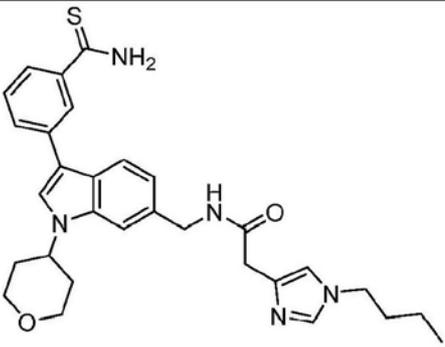
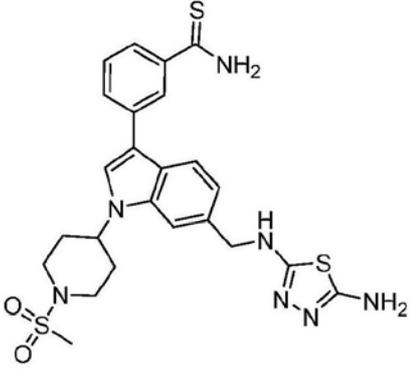
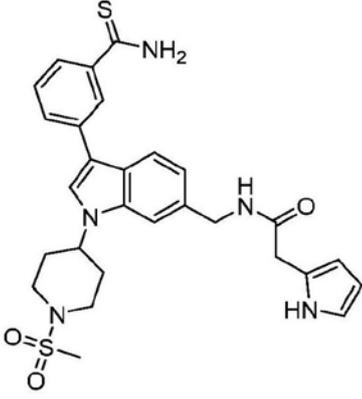
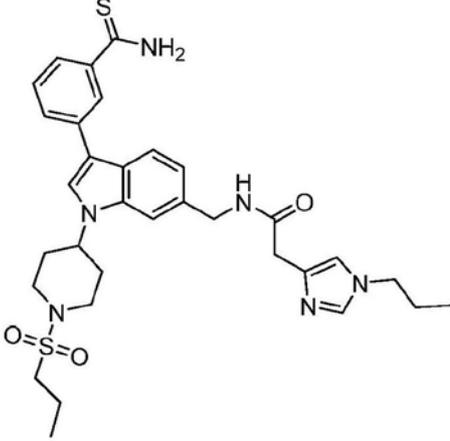
263		428.57	429.1414
265		402.52	403.1585
266		412.57	413.1350
267		378.42	379.1197

[0502]

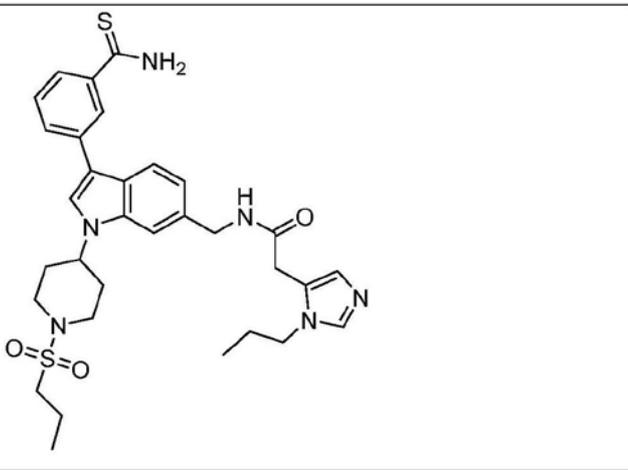
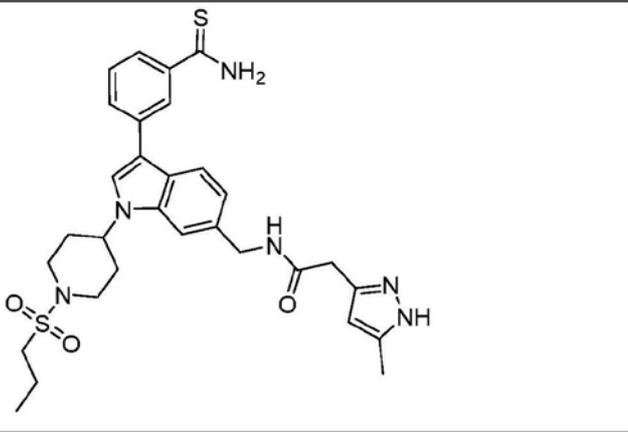
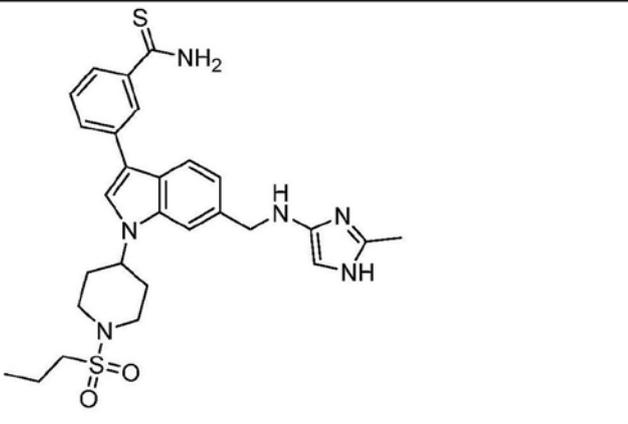
[0503]

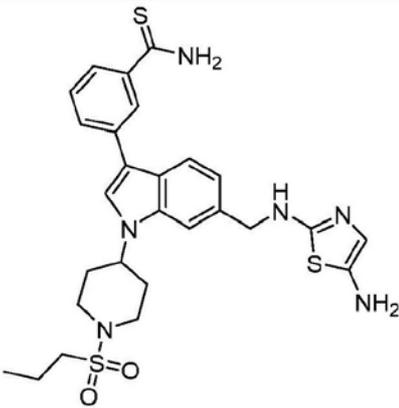
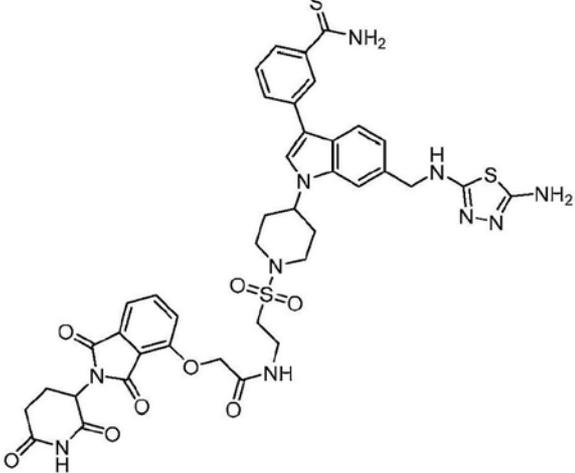
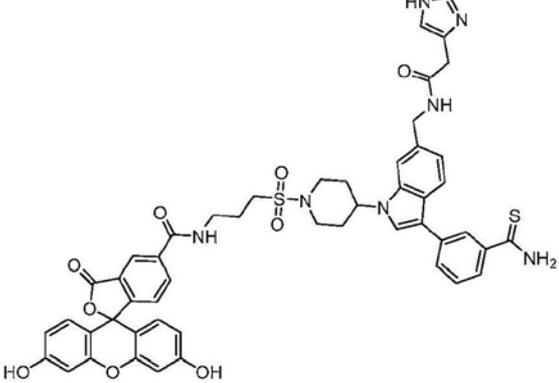
268		429.56	430.1365
270		365.50	366.1633
271		464.61	465.1524
272		454.61	455.1571

273		473.60	474.1958
274		511.68	512.1239
[0504] 276		456.62	457.1722
277		550.70	551.1895

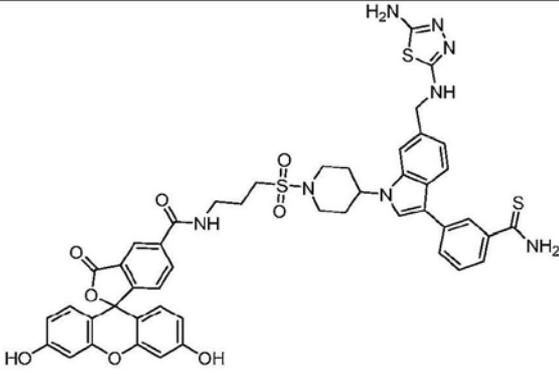
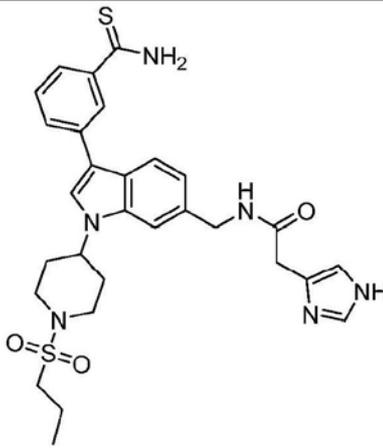
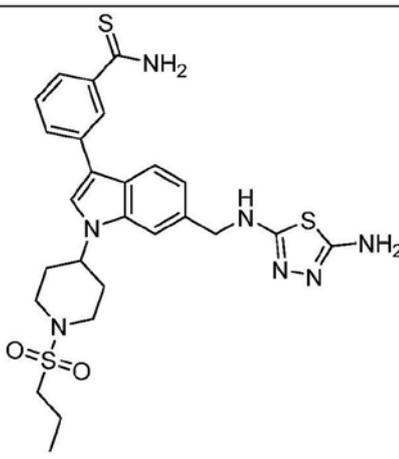
278		529.70	530.2586
279		541.71	542.1462
280		549.71	550.1936
281		620.83	

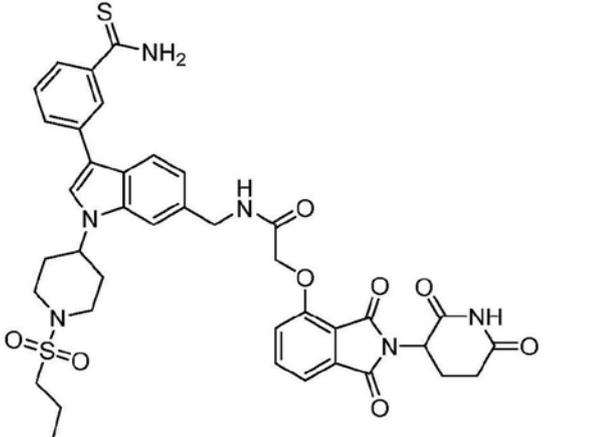
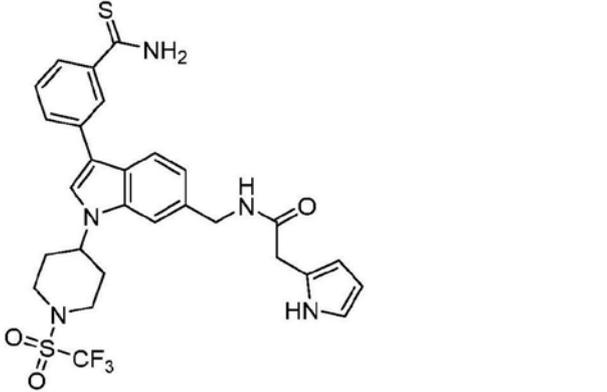
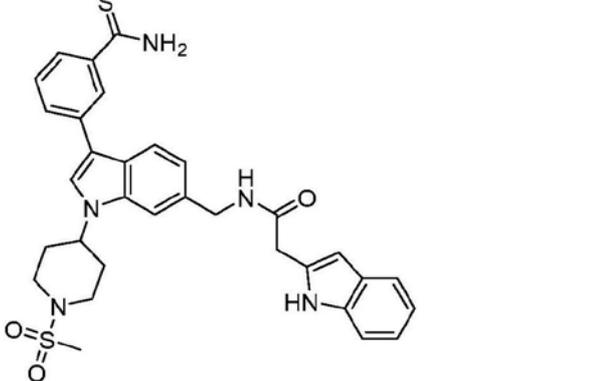
[0505]

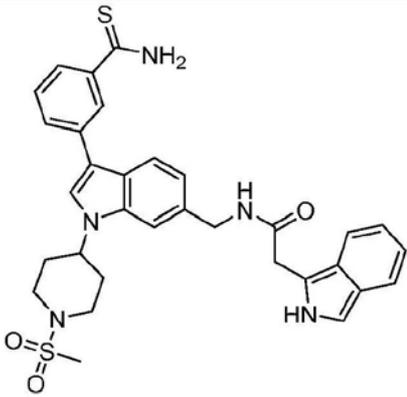
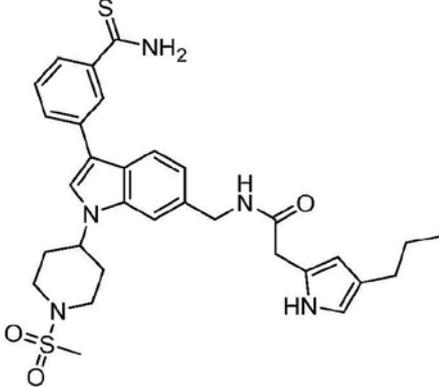
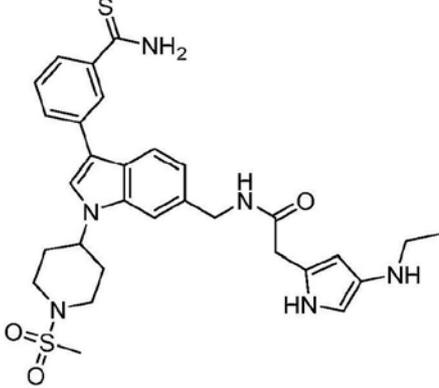
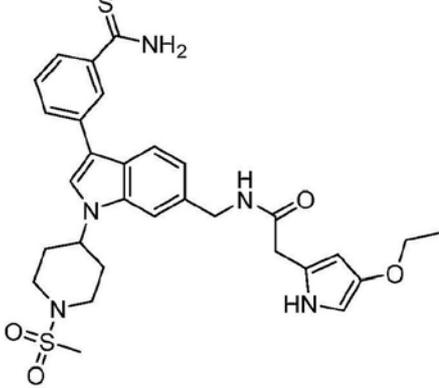
282		620.83	
[0506] 283		592.78	
284		550.74	

285		568.77	
[0507] 286		885.00	
287		952.07	

[0508]

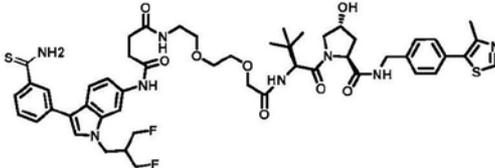
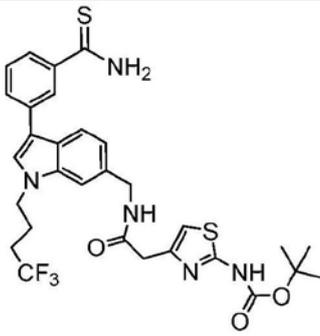
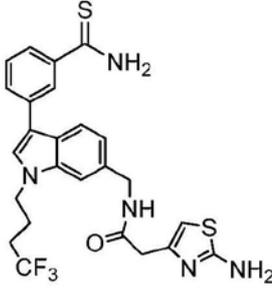
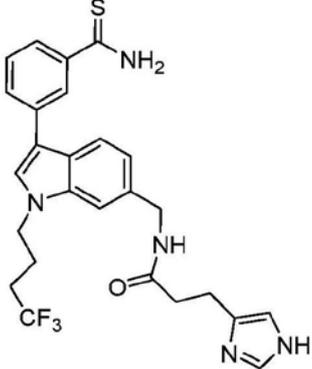
288		943.08	
289		578.75	
290		569.76	

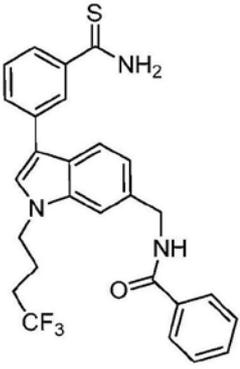
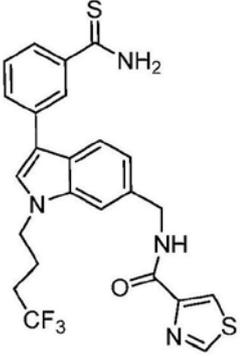
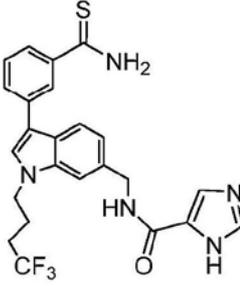
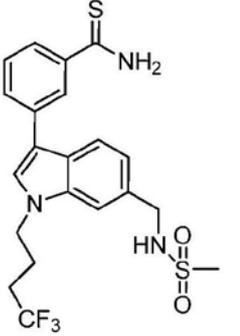
291		784.90	
[0509] 292		603.16	
293		599.20	

294		599.20	
295		591.79	
296		592.23	
297		593.21	

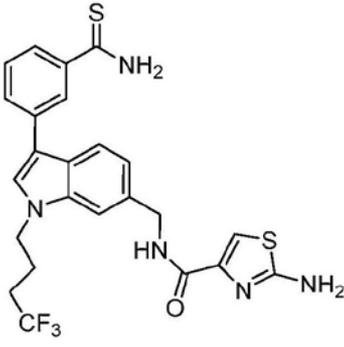
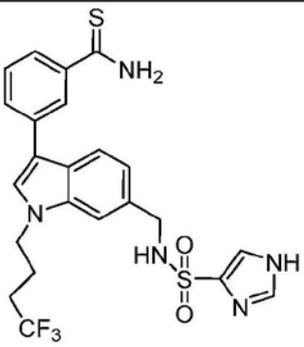
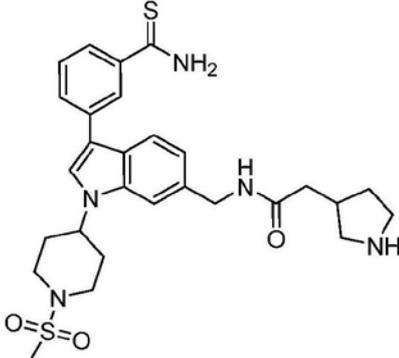
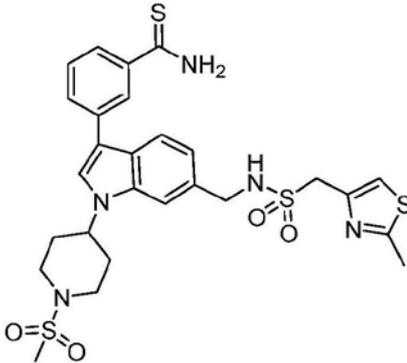
[0510]

[0512]

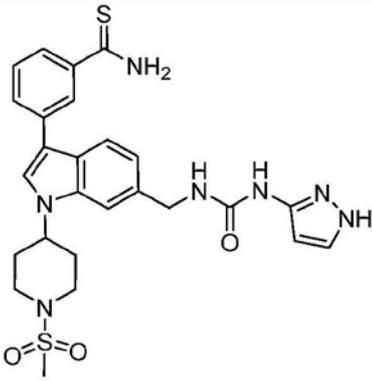
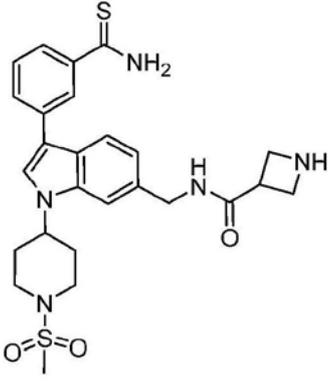
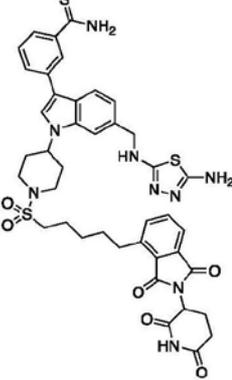
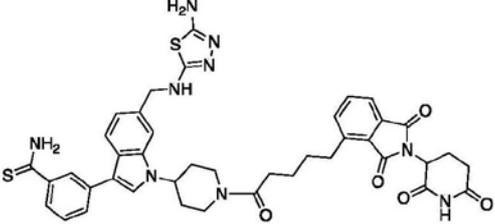
302		1016.41	1017.4168
303		631.73	632.1969
304		531.62	532.1447
305		513.58	514.1890

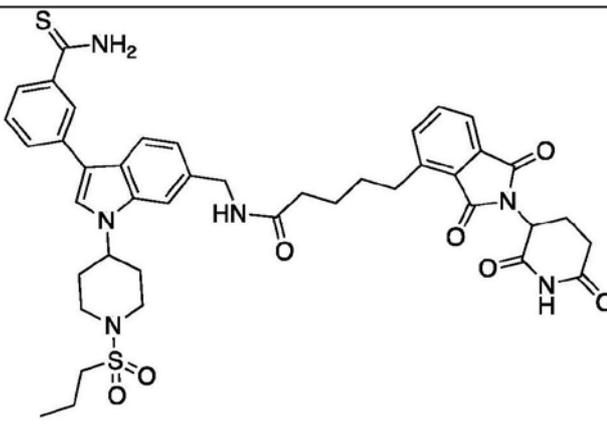
306		495.56	496.1660
307		502.57	503.1172
308		485.53	486.1570
309		469.54	470.1175

[0513]

310		517.59	518.1298	
311		521.58	522.1245	
[0514]	312		553.74	554.2259
313		617.82		

[0515]

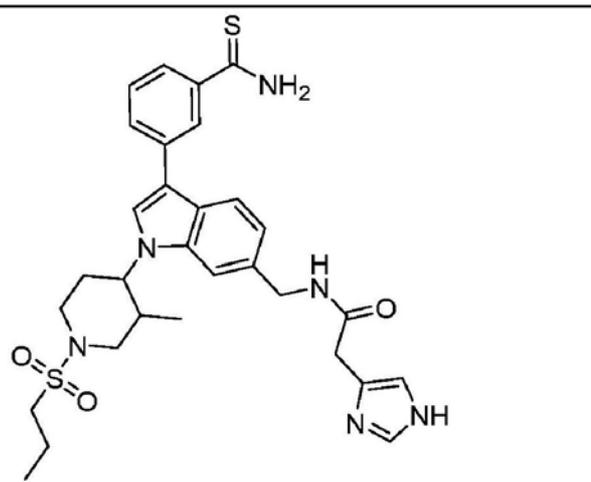
314		551.68	
315		525.69	
316		853.25	
317		803.27	

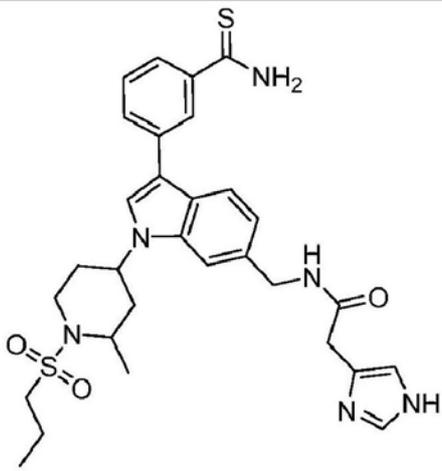
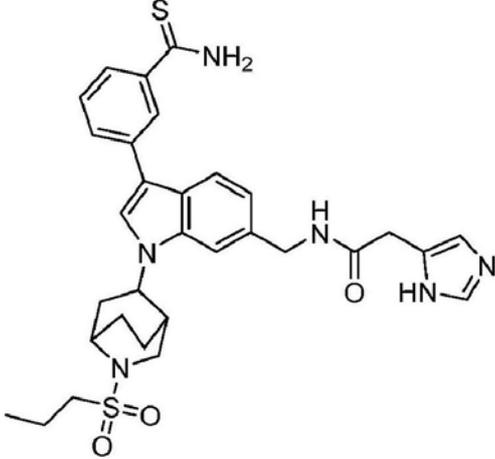
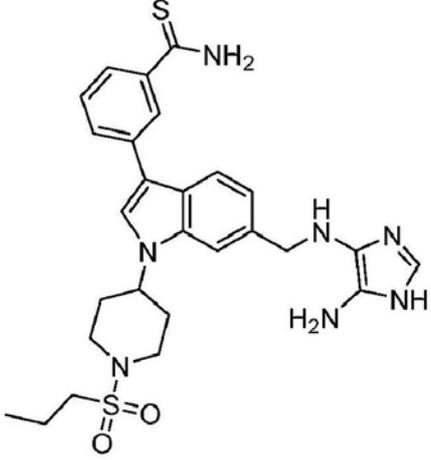
[0516]	 <p>The structure of compound 318 features a central benzimidazole ring system. One of the imidazole nitrogens is substituted with a piperidine ring, which is further substituted with a propylsulfonamide group (-SO₂CH₂CH₂CH₃). The benzimidazole ring is also substituted with a phenyl ring bearing a thioamide group (-C(=S)NH₂). A methylene group (-CH₂-) is attached to the benzimidazole ring, which is linked via an amide bond (-NH-CO-) to a pentyl chain. This chain is connected to another benzimidazole ring system, which is further substituted with a piperidine ring and a carbonyl group.</p>	810.27	
--------	---	--------	--

[0517] 在一些实施方案中,表6的化合物的取代基和官能团可在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)内重组以产生在本文范围内的化合物。

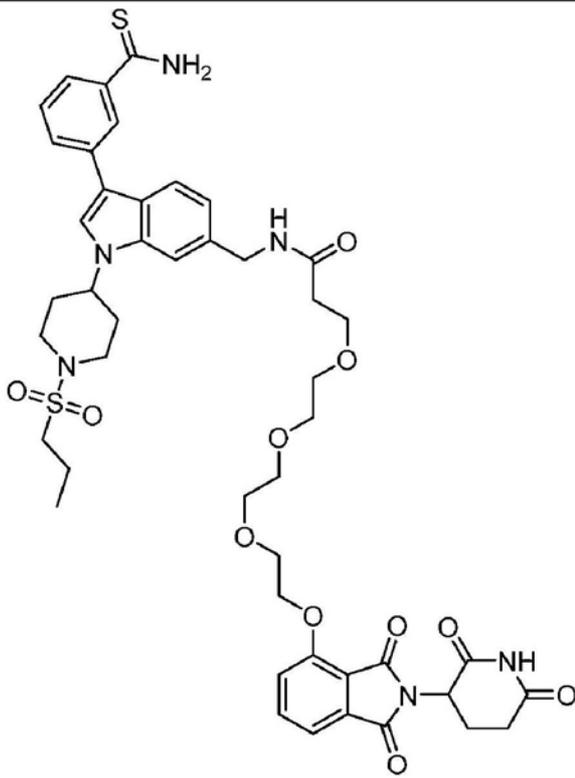
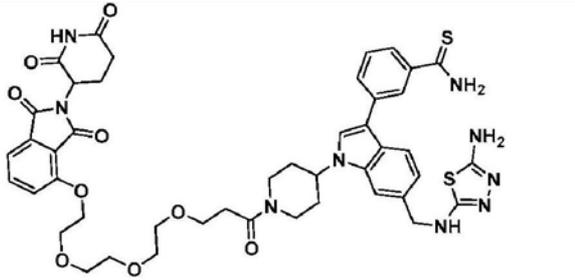
[0518] 具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物可选自表7中所列的化合物319至324。未列于表7中的式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)化合物也在本文范围内。

[0519] 表7:示例性式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和/或(I-J)化合物。

[0520]	 <p>The structure of compound 319 features a central benzimidazole ring system. One of the imidazole nitrogens is substituted with a piperidine ring, which is further substituted with a propylsulfonamide group (-SO₂CH₂CH₂CH₃) and a methyl group (-CH₃). The benzimidazole ring is also substituted with a phenyl ring bearing a thioamide group (-C(=S)NH₂). A methylene group (-CH₂-) is attached to the benzimidazole ring, which is linked via an amide bond (-NH-CO-) to a propyl chain. This chain is connected to an imidazole ring.</p>	592.23	
--------	--	--------	--

320		592.23	
[0521] 321		604.23	
322		551.73	

[0522]

323		930.09	
324		923.31	924.30

[0523] 在一些实施方案中,表7的化合物的取代基和官能团可在式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)内重组以产生在本文范围内的化合物。

[0524] 在一些情况下,本文所述的化合物可以非对映异构体、对映异构体或其他立体异构形式存在。本文呈现的化合物包括所有非对映异构形式、对映异构形式和差向异构形式以及其适当混合物。立体异构体的分离可通过色谱法或通过形成非对映异构物并通过重结晶或色谱法或其任何组合加以分离来进行。(Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981, 以引用的方式并入本文以用于本公开内容)。立体异构体也可通过立体选择性合成来获得。

[0525] 在一些实施方案中,化合物可以互变异构体形式存在。所有互变异构体都包括在本文所述的结构式内。

[0526] 除非另外指定,否则本文所述的二价变量或基团可以描绘它们所采用的定向加以连接,或它们可以相反定向加以连接。

[0527] 本文所述的方法和组合物包括使用非晶形式以及结晶形式(也称为多晶型物)。本文所述的化合物可呈药学上可接受的盐形式。同样,这些化合物的具有相同类型的活性的活性代谢物包括在本公开的范围中。此外,本文所述的化合物可以未溶剂化形式以及与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等的溶剂化形式存在。本文呈现的化合物的溶剂化形式也被视为在本文中加以公开。

[0528] 在一些实施方案中,本文所述的化合物或盐可为前药。“前药”是指在体内转化成母体药物的药剂。前药常常是适用的,因为在一些情况下,它们可比母体药物更易于施用。它们可例如通过口服施用达成生物可用,而母体药物不行。前药也可在药物组合物中具有超过母体药物而得以改进的溶解性。在不加限制下,前药的一实例将是本文所述的化合物,其以酯(“前药”)形式施用以有助于跨越细胞膜(在细胞膜中,水溶性对于移动性是有害的)进行传送,但其一旦在细胞内部(在细胞内部中,水溶性是有益的),即接着被代谢水解成羧酸,即活性实体。前药的另一实例可为键合于酸基团的短肽(聚氨基酸),其中所述肽被代谢以显露活性部分。在某些实施方案中,在体内施用后,前药被化学转化成化合物的生物活性、药物活性或治疗活性形式。在某些实施方案中,前药通过一个或多个步骤或过程被酶促代谢成化合物的生物活性、药物活性或治疗活性形式。

[0529] 为产生前药,对药物活性化合物进行改性以使所述活性化合物将在体内施用后再生。前药可被设计来改变药物的代谢稳定性或运送特征,掩蔽副作用或毒性,改进药物的风味,或改变药物的其他特征或性质。在一些实施方案中,借助于对体内药力学过程和药物代谢的认识,一旦确定药物活性化合物,即对所述化合物的前药进行设计。(参见例如Nogrady (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392页; Silverman (1992), *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Academic Press, Inc., San Diego, 第352-401页; Saulnier等, (1994), *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 第4卷, 第1985页; Rooseboom等, *Pharmacological Reviews*, 56:53-102, 2004; Miller等, *J. Med. Chem.* 第46卷, 第24期, 5097-5116, 2003; Aesop Cho, “Recent Advances in Oral Prodrug Discovery”, *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, 第41卷, 395-407, 2006)。

[0530] 本文所述的化合物可被同位素标记(例如用放射性同位素)或通过其他手段加以标记,包括但不限于使用发色团或荧光部分、生物发光标记、光可活化或化学发光标记、亲和标记(例如生物素)、降解标签(例如沙利度胺缀合物(例如化合物198、199等)、VHL配体缀合物(例如化合物302)等)。

[0531] 本文所述的化合物和盐包括同位素标记的化合物。一般来说,若非一个或多个原子被具有与在自然界中最常见的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子置换的事实,那么同位素标记的化合物与本文呈现的各种结构式和结构中叙述的那些相同。可并入本发明化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯的同位素,例如分别是²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl。本文所述的某些同位素标记的化合物,例如向其中并入诸如³H和¹⁴C的放射性同位素的那些,适用于药物和/或基质组织分布测定中。此外,用诸如氘(即²H)的同位素进行取代可提供由较大代谢稳定性所致的某些治疗优势,诸如像体内半衰期增加或剂量需求降低。

[0532] 在另外或进一步的实施方案中,本文所述的化合物在向有需要的生物体施用后被

代谢以产生代谢物,其接着用于产生所需作用,包括所需治疗作用。

[0533] 本文所述的化合物可被形成成为药学上可接受的盐和/或以药学上可接受的盐形式使用。药学上可接受的盐的类型包括但不限于:(1) 酸加成盐,其通过使化合物的游离碱形式与药学上可接受的:无机酸诸如像盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、偏磷酸等;或与有机酸诸如像乙酸、丙酸、己酸、环戊烷丙酸、乙醇酸、丙酮酸、乳酸、丙二酸、丁二酸、苹果酸、顺丁烯二酸、反丁烯二酸、三氟乙酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、杏仁酸、甲磺酸、乙磺酸、1,2-乙二磺酸、2-羟基乙磺酸、苯磺酸、甲苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲基双环-[2.2.2]辛-2-烯-1-甲酸、葡庚糖酸、4,4'-亚甲基双-(3-羟基-2-烯-1-甲酸)、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、月桂基硫酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基萘甲酸、水杨酸、硬脂酸、粘康酸、丁酸、苯基乙酸、苯基丁酸、丙戊酸等反应来形成;(2) 当存在于母体化合物中的酸性质子被金属离子例如碱金属离子(例如锂、钠、钾)、碱土金属离子(例如镁或钙)或铝离子置换时形成的盐。在一些情况下,本文所述的化合物可与有机碱诸如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、缓血酸胺、N-甲基葡萄糖胺、二环己胺、三(羟甲基)甲胺配位。在其他情况下,本文所述的化合物可与氨基酸诸如但不限于精氨酸、赖氨酸等形成盐。用于与包括酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠等。

[0534] 应了解提及药学上可接受的盐包括其溶剂加成形式或晶体形式,特别是溶剂合物或多晶型物。溶剂合物含有化学计算量或非化学计算量的溶剂,并且可在结晶过程期间与药学上可接受的溶剂诸如水、乙醇等形成。当溶剂是水时,形成水合物,或当溶剂是醇时,形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂合物可在本文所述的过程期间方便地制备或形成。此外,本文提供的化合物可以未溶剂化形式以及溶剂化形式存在。一般来说,出于本文提供的化合物和方法的目的,溶剂化形式被视为等效于未溶剂化形式。

[0535] 在一些实施方案中,本文所述的化合物,诸如具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物,呈各种形式,包括但不限于非晶形式、研磨形式和纳米颗粒形式。此外,本文所述的化合物包括结晶形式,也称为多晶型物。多晶型物包括化合物的具有相同元素组成的不同晶体堆积排列。多晶型物通常具有不同X射线衍射图样、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学性质、稳定性和溶解性。诸如重结晶溶剂、结晶速率和储存温度的各种因素可导致单一晶体形式占优势。

[0536] 对药学上可接受的盐、多晶型物和/或溶剂合物的筛选和表征可使用多种技术来实现,包括但不限于热分析、x射线衍射、波谱法、蒸汽吸附和显微术。热分析方法阐明热化学降解或热物理过程,包括但不限于多晶型转变,并且所述方法用于分析多晶型形式之间的关系,测定重量损失,得到玻璃转变温度,或用于赋形剂相容性研究。所述方法包括但不限于差示扫描量热法(DSC)、调节差示扫描量热法(MDSC)、热解重量分析(TGA)以及热解重量和红外分析(TG/IR)。X射线衍射方法包括但不限于单晶体和粉末衍射仪以及同步加速辐射源。所用各种波谱技术包括但不限于拉曼、FTIR、UV-VIS和NMR(液态和固态)。各种显微技术包括但不限于偏光显微术、伴有能量分散X射线分析(EDX)的扫描电子显微术(SEM)、伴有EDX的环境扫描电子显微术(在气体或水蒸汽氛围中)、IR显微术和拉曼显微术。

[0537] 在整篇说明书中,可选择基团及其取代基以提供稳定部分和化合物。

[0538] 药物组合物

[0539] 在某些实施方案中,使具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐与一种或多种另外的试剂组合以形成药物组合物。可使用一种或多种有助于将活性化合物加工成可在药学上使用的制剂的生理上可接受的载体(包括赋形剂和助剂),以常规方式配制药物组合物。适当制剂取决于所选施用途径。关于适于本文所述的药物组合物的赋形剂的另外细节可例如见于以下中:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Co.,Easton,Pennsylvania 1975;Lieberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999),以引用的方式并入本文以用于所述公开内容。

[0540] 如本文所用的药物组合物是指具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐与其他化学组分诸如载体、稳定剂、稀释剂、分散剂、混悬剂、增稠剂和/或赋形剂的混合物。药物组合物有助于向生物体施用化合物。在实施本文提供的治疗或使用方法时,以药物组合物形式向患有待治疗的疾病、病症或疾患的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述的化合物。在一些实施方案中,哺乳动物是人。治疗有效量可视疾病的严重性、受试者的年龄和相对健康状况、所用化合物的效能和其他因素而广泛变化。具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐可单独使用或与一种或多种作为混合物的组分的治疗剂组合使用(如在组合疗法的情况下)。

[0541] 可通过多种施用途径来向受试者施用本文所述的药物制剂,所述施用途径包括但不限于口服、胃肠外(例如静脉内、皮下、肌肉内)、鼻内、经颊、局部、经直肠或经皮施用途径。此外,可将包括具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物的本文所述的药物组合物配制成任何合适的剂型,包括但不限于水性口服分散液、液体、凝胶剂、糖浆、酞剂、浆液、混悬液、气雾剂、快速熔融制剂、泡腾制剂、冻干制剂、片剂、粉剂、丸剂、糖衣片和胶囊。

[0542] 可以局部而非全身性方式施用化合物和/或组合物,例如常常以贮库制剂或持续释放制剂形式,通过将化合物直接注射至器官或组织中。所述长效制剂可通过植入(例如皮下或肌肉内植入)或通过肌肉内注射来施用。此外,可将药物于靶向药物递送系统中例如于用器官特异性抗体涂布的脂质体中加以施用。脂质体将被靶向器官,并且由所述器官选择性摄取。此外,药物可以快速释放制剂形式,以延长释放制剂形式,或以中间释放制剂形式提供。

[0543] 可以常规方式制造包括本文所述的化合物的药物组合物,所述方式诸如仅举例来说,借助于常规混合、溶解、粒化、糖衣片制备、磨细、乳化、囊封、包埋或压制方法。

[0544] 药物组合物将包括至少一种具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有

式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物作为活性成分,所述化合物呈游离酸或游离碱形式,或呈药学上可接受的盐形式。

[0545] 在某些实施方案中,本文提供的组合物也可包括一种或多种防腐剂以抑制微生物活性。合适的防腐剂包括季铵化合物,诸如苯扎氯铵、十六烷基三甲基溴化铵和十六烷基氯化吡啶鎓。

[0546] 供口服使用的药物制剂可通过以下方式来获得:使一种或多种固体赋形剂与一种或多种具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐混合,任选研磨所得混合物,以及需要在添加合适的助剂之后加工颗粒的混合物,以获得片剂、丸剂或胶囊。合适的赋形剂包括例如填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,诸如像玉米淀粉、小麦淀粉、稻米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、微晶纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠;或其他赋形剂,诸如:聚乙烯吡咯烷酮(PVP或聚维酮)或磷酸钙。需要时,可添加崩解剂,诸如交联羧甲基纤维素钠、聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,诸如海藻酸钠。

[0547] 提供具有合适的包衣的糖衣片芯。出于这个目的,可使用浓缩糖溶液,其可任选含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡伯波凝胶(carbopol gel)、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料添加至片剂或糖衣片包衣中以识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0548] 可口服使用的药物制剂包括由明胶制得的推入-配合型胶囊以及由明胶和塑化剂诸如甘油或山梨糖醇制得的软质密封胶囊。推入-配合型胶囊可含有活性成分与填充剂诸如乳糖、粘合剂诸如淀粉、和/或润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁,以及任选与稳定剂的掺混物。在软质胶囊中,活性化合物可溶解或混悬于合适的液体诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。此外,可添加稳定剂。

[0549] 在一些实施方案中,本文公开的固体剂型可呈以下形式:片剂(包括混悬片剂、快速熔融片剂、咀嚼崩解片剂、快速崩解片剂、泡腾片剂、或囊片)、丸剂、粉剂(包括无菌包装粉剂、可分配粉剂、或泡腾粉剂)、胶囊(包括软质胶囊或硬质胶囊两者,例如由动物源性明胶或植物源性HPMC制得的胶囊、或“撒布胶囊”)、固体分散体、固溶体、生物可蚀解剂型、多颗粒剂型、丸粒、颗粒剂或气雾剂。在其他实施方案中,药物制剂呈粉剂形式。在其他实施方案中,药物制剂呈包括但不限于快速熔融片剂的片剂形式。另外,本文所述的化合物的药物制剂可以单一胶囊形式或以多胶囊剂型施用。在一些实施方案中,药物制剂以两个或三个或四个胶囊或片剂施用。

[0550] 在一些实施方案中,固体剂型例如片剂、泡腾片剂和胶囊通过以下方式来制备:使具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐的粒子与一种或多种药物赋形剂混合以形成散装掺合组合物。当将这些散装掺合组合物涉及为均质时,其意指具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐的粒子均匀分散在整个组合物中,以使组合物可被再分成同等有效的单位剂型,诸如片剂、丸剂和胶囊。个别单位剂量也可包括薄膜包衣,其在口服摄取后或在与稀释剂接触后崩解。这些制剂可通过常规药理

学技术来制造。

[0551] 本文所述的药物固体剂型可包括具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物,以及一种或多种药学上可接受的添加剂,诸如可相容载体、粘合剂、填充剂、混悬剂、调味剂、甜味剂、崩解剂、分散剂、表面活性剂、润滑剂、着色剂、稀释剂、增溶剂、润湿剂、塑化剂、稳定剂、渗透增强剂、湿润剂、消泡剂、抗氧化剂、防腐剂或其一种或多种组合。在其他方面,使用标准包覆程序,诸如Remington's Pharmaceutical Sciences,第20版(2000)中所述的那些,在本文所述的化合物的制剂的周围提供薄膜包衣。在一个实施方案中,本文所述的化合物的粒子的一些或全部被包覆。在另一实施方案中,本文所述的化合物的粒子的一些或全部被微囊封。在另一实施方案中,本文所述的化合物的粒子未被微囊封,并且未被包覆。

[0552] 适用于本文所述的固体剂型中的载体包括但不限于阿拉伯胶、明胶、胶体二氧化硅、甘油磷酸钙、乳酸钙、麦芽糖糊精、甘油、硅酸镁、酪蛋白酸钠、大豆卵磷脂、氯化钠、磷酸三钙、磷酸二钾、硬脂酰基乳酰乳酸钠、角叉菜胶、甘油单酯、甘油二酯、预胶凝淀粉、羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素、蔗糖、微晶纤维素、乳糖、甘露糖醇等。

[0553] 适用于本文所述的固体剂型中的填充剂包括但不限于乳糖、碳酸钙、磷酸钙、磷酸氢钙、硫酸钙、微晶纤维素、纤维素粉、右旋糖、葡萄糖结合剂、右旋糖酐、淀粉、预胶凝淀粉、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、蔗糖、木糖醇、乳糖醇、甘露糖醇、山梨糖醇、氯化钠、聚乙二醇等。

[0554] 为使具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐尽可能高效地从固体剂型基质释放,制剂中常常使用崩解剂,尤其是当剂型在粘合剂的情况下压制时。当水分被吸收至剂型中时,崩解剂通过溶胀或毛细管作用来帮助使剂型基质破裂。适用于本文所述的固体剂型中的崩解剂包括但不限于天然淀粉,诸如玉米淀粉或马铃薯淀粉,预胶凝淀粉,诸如National 1551或Amijel[®],或淀粉乙醇酸钠,诸如Promogel[®]或Explotab[®],纤维素,诸如木制品、甲基结晶纤维素,例如Avicel[®]、Avicel[®] PH101、Avicel[®] PH102、Avicel[®] PH105、Elcema[®] P100、Emcocel[®]、Vivacel[®]、Ming Tia[®]和Solka-Floc[®],甲基纤维素、交联羧甲基纤维素或交联纤维素,诸如交联羧甲基纤维素钠(Ac-Di-Sol[®])、交联羧甲基纤维素(cross-linked carboxymethylcellulose)或交联羧甲基纤维素(cross-linked croscarmellose),交联淀粉,诸如淀粉乙醇酸钠,交联聚合物,诸如交联聚维酮、交联聚乙烯吡咯烷酮,海藻酸系物,诸如海藻酸或海藻酸的盐,诸如海藻酸钠,粘土,诸如Veegum[®] HV(硅酸镁铝),胶,诸如琼脂、瓜尔胶、刺槐豆胶、刺梧桐胶、果胶或黄蓍胶,淀粉乙醇酸钠、膨润土、天然海绵、表面活性剂、树脂,诸如阳离子交换树脂,桔浆、月桂基硫酸钠、月桂基硫酸钠与淀粉组合等。

[0555] 粘合剂对固体口服剂型制剂赋予粘着性:对于粉末填充的胶囊制剂,它们有助于形成可被填充至软壳或硬壳胶囊中的填塞物,而对于片剂制剂,它们确保片剂在压制之后保持完整,并且帮助保证在压制或填充步骤之前的掺合均一性。在本文所述的固体剂型中

适用作粘合剂的物质包括但不限于羧甲基纤维素、甲基纤维素(例如 **Methocel**[®])、羟丙基甲基纤维素(例如 **Hypromellose USP Pharmaccoat-603**)、乙酸硬脂酸羟丙基甲基纤维素(**Aqoate HS-LF**和**HS**)、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如 **Klucel**[®])、乙基纤维素(例如 **Ethocel**[®])和微晶纤维素(例如 **Avicel**[®])、微晶右旋糖、直链淀粉、硅酸镁铝、多糖酸、膨润土、明胶、聚乙烯吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物、交联聚维酮、聚维酮、淀粉、预胶凝淀粉、黄蓍胶、糊精、糖,诸如蔗糖(例如 **Dipac**[®])、葡萄糖、右旋糖、糖蜜、甘露糖醇、山梨糖醇、木糖醇(例如 **Xylitab**[®])、乳糖,天然或合成胶,诸如阿拉伯胶、黄蓍胶、茄替胶、伊莎珀尔(isapol)外壳胶浆,淀粉、聚乙烯吡咯烷酮(例如 **Povidone**[®] CL、**Kollidon**[®] CL、**Polyplasdone**[®] XL-10和 **Povidone**[®] K-12)、落叶松阿拉伯半乳聚糖、**Veegum**[®]、聚乙二醇、蜡、海藻酸钠等。

[0556] 一般来说,20-70%的粘合剂水平用于粉末填充的明胶胶囊制剂中。片剂制剂中的粘合剂使用水平随着直接压制、湿式粒化、辊压抑或使用其他赋形剂(诸如自身可充当适度粘合剂的填充剂)而变化。在一些实施方案中,配制者确定制剂的粘合剂水平,但在片剂制剂中多达70%的粘合剂使用水平是常见的。

[0557] 适用于本文所述的固体剂型中的润滑剂或助流剂包括但不限于硬脂酸、氢氧化钙、滑石、玉米淀粉、硬脂基反丁烯二酸钠、碱金属和碱土金属盐,诸如铝盐、钙盐、镁盐、锌盐、硬脂酸、硬脂酸钠、硬脂酸镁、硬脂酸锌,蜡、**Stearowet**[®]、硼酸、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、聚乙二醇或甲氧基聚乙二醇,诸如 **Carbowax**[™]、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000,丙二醇、油酸钠、山萘酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、苯甲酸甘油酯、月桂基硫酸镁或月桂基硫酸钠等。

[0558] 适用于本文所述的固体剂型中的稀释剂包括但不限于糖(包括乳糖、蔗糖和右旋糖)、多糖(包括葡萄糖结合剂和麦芽糖糊精)、多元醇(包括甘露糖醇、木糖醇和山梨糖醇)、环糊精等。

[0559] 适用于本文所述的固体剂型中的湿润剂包括例如油酸、单硬脂酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、脱水山梨糖醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、季铵化合物(例如 **Polyquat 10**[®])、油酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、多库酯钠、三乙酸甘油酯、维生素E TPGS等。

[0560] 适用于本文所述的固体剂型中的表面活性剂包括例如月桂基硫酸钠、脱水山梨糖醇单油酸酯、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯、聚山梨醇酯、泊洛沙姆(polaxomer)、胆汁盐、单硬脂酸甘油酯、环氧乙烷和环氧丙烷的共聚物(例如 **Pluronic**[®] (BASF))等。

[0561] 适用于此处所述的固体剂型中的混悬剂包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮,例如聚乙烯吡咯烷酮K12、聚乙烯吡咯烷酮K17、聚乙烯吡咯烷酮K25或聚乙烯吡咯烷酮K30,聚乙二醇,例如聚乙二醇可具有约300至约6000、或约3350至约4000、或约5400至约7000的分子量,乙烯基吡咯烷酮/乙酸乙烯酯共聚物(S630)、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚山梨醇酯-80、羟乙基纤维素、海藻酸钠、胶,诸如像黄蓍胶和阿拉伯树胶、瓜尔胶、黄原胶(xanthan),包括黄原胶(xanthan gum),糖、纤维素制品,诸如像羧甲基纤维素钠、甲

基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、聚山梨醇酯-80、海藻酸钠、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚乙氧基化脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚维酮等。

[0562] 适用于本文所述的固体剂型中的抗氧化剂包括例如像丁基化羟基甲苯 (BHT)、抗坏血酸钠和生育酚。

[0563] 在用于本文所述的固体剂型中的添加剂之间存在相当可观的重叠。因此,以上所列的添加剂应被视为仅例示而非限制可被包括在本文所述的药物组合物的固体剂型中的添加剂的类型。

[0564] 在其他实施方案中,使药物制剂的一层或多层塑化。作为示意性说明,塑化剂通常是高沸点固体或液体。可添加占包衣组合物约0.01重量%至约50重量% (w/w) 的合适的塑化剂。塑化剂包括但不限于邻苯二甲酸二乙酯、柠檬酸酯、聚乙二醇、甘油、乙酰化甘油酯、三乙酸甘油酯、聚丙二醇、聚乙二醇、柠檬酸三乙酯、癸二酸二丁酯、硬脂酸、硬脂醇、硬脂酸酯和蓖麻油。

[0565] 压制片剂是通过压紧上述制剂的散装掺合物所制备的固体剂型。在各种实施方案中,被设计来在口腔中溶解的压制片剂将包括一种或多种调味剂。在其他实施方案中,压制片剂将包括围绕最终压制片剂的薄膜。在一些实施方案中,薄膜包衣有助于患者顺应性(例如 Opadry[®]包衣或糖包衣)。包括 Opadry[®]的薄膜包衣通常在片剂重量的约1%至约3%的范围内。在其他实施方案中,压制片剂包括一种或多种赋形剂。

[0566] 可例如通过将上述化合物的制剂的散装掺合物放置在胶囊内部来制备胶囊。在一些实施方案中,将制剂(非水性混悬液和溶液)放置在软质明胶胶囊中。在其他实施方案中,将制剂放置在标准明胶胶囊或非明胶胶囊诸如包含HPMC的胶囊中。在其他实施方案中,将制剂放置在撒布胶囊中,其中所述胶囊可被整个吞咽,或所述胶囊可被打开,并且在进食之前将内含物撒布在食物上。在一些实施方案中,将治疗剂量分成多个(例如两个、三个或四个)胶囊。在一些实施方案中,将整个剂量的制剂以胶囊形式递送。

[0567] 在各种实施方案中,将具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐的粒子以及一种或多种赋形剂干式掺合,并且压制成诸如片剂的团块,其具有足以提供大致上在口服施用之后小于约30分钟,小于约35分钟,小于约40分钟,小于约45分钟,小于约50分钟,小于约55分钟,或小于约60分钟内崩解,由此向胃肠液中释放制剂的药物组合物的硬度。

[0568] 在另一方面,剂型可包括微囊封制剂。在一些实施方案中,一种或多种其他可相容物质存在于微囊封物质中。示例性物质包括但不限于pH调节剂、蚀解促进剂、消泡剂、抗氧化剂、调味剂和载体物质,诸如粘合剂、混悬剂、崩解剂、填充剂、表面活性剂、增溶剂、稳定剂、润滑剂、湿润剂和稀释剂。

[0569] 适用于本文所述的微囊封的物质包括可与本文所述的化合物相容,足以使化合物与其他非可相容赋形剂分离的物质。

[0570] 在其他实施方案中,也根据本公开制备泡腾粉剂。泡腾盐已用于将药品分散在水中以进行口服施用。泡腾盐是在通常由碳酸氢钠、柠檬酸和/或酒石酸组成的干燥混合物中含有医学药剂的颗粒剂或粗糙粉剂。当将所述盐添加至水中时,酸和碱反应以释放二氧化碳气体,由此导致“泡腾”。泡腾盐的实例包括例如以下成分:碳酸氢钠或碳酸氢钠和碳酸钠

的混合物、柠檬酸和/或酒石酸。导致释放二氧化碳的任何酸-碱组合都可替代碳酸氢钠和柠檬酸和酒石酸的组合加以使用,只要成分适于药物使用,并且导致pH是约6.0或更高即可。

[0571] 在其他实施方案中,包括具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐的本文所述的制剂是固体分散体。产生所述固体分散体的方法包括但不限于例如美国专利号4,343,789、5,340,591、5,456,923、5,700,485、5,723,269和美国专利公布号2004/0013734。在其他实施方案中,本文所述的制剂是固溶体。固溶体将物质与活性剂和其他赋形剂合并在一起,以使加热混合物会导致药物溶解,并且接着使所得组合物冷却以提供固体掺合物,其可被进一步配制或直接添加至胶囊中或压制成片剂。产生所述固溶体的方法包括但不限于例如美国专利号4,151,273、5,281,420和6,083,518。

[0572] 在一些实施方案中,提供用于向受试者口服施用的药物制剂,其包括具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐的粒子以及至少一种分散剂或混悬剂。制剂可为用于混悬的粉剂和/或颗粒剂,并且在与水掺混后,获得大致上均一混悬液。

[0573] 用于口服施用的液体制剂剂型可为选自包括但不限于药学上可接受的水性口服分散液、乳液、溶液、酞剂、凝胶剂和糖浆的组的水性混悬液。参见例如Singh等, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 第2版, 第754-757页(2002)。

[0574] 本文所述的水性混悬液和分散液可保持如USP药剂师药典(*The USP Pharmacists' Pharmacopeia*) (2005版, 第905章)中定义的均质状态至少4小时。应通过关于测定整个组合物的均质性是可靠的取样方法来测定均质性。在一个实施方案中,通过持续少于1分钟的物理搅拌,可将水性混悬液再混悬成均质混悬液。在另一实施方案中,通过持续少于45秒的物理搅拌,可将水性混悬液再混悬成均质混悬液。在另一实施方案中,通过持续少于30秒的物理搅拌,可将水性混悬液再混悬成均质混悬液。在另一实施方案中,搅拌不为维持均质水性分散液所必需。

[0575] 本文所述的药物组合物可包括甜味剂,诸如但不限于阿拉伯胶糖浆(acacia syrup)、安赛蜜(acesulfame K)、阿力甜(alitame)、茴香、苹果、阿斯巴甜(aspartame)、香蕉、巴伐利亚奶油(Bavarian cream)、浆果、黑加仑、奶油糖果、柠檬酸钙、樟脑、焦糖、樱桃、樱桃奶油、巧克力、肉桂、泡泡糖、柑桔、柑桔潘趣酒、柑桔奶油、棉花糖、可可、可乐、冷樱桃、冷柑桔、赛克拉美(cyclamate)、赛拉美(cylamate)、右旋糖、桉树、丁香酚、果糖、果汁潘趣酒、姜、甘草亭酸盐(glycyrrhetinate)、甘草(欧亚甘草)糖浆、葡萄、葡萄柚、蜂蜜、异麦芽酮糖醇、柠檬、酸橙、柠檬奶油、甘草酸单铵(MagnaSweet[®])、麦芽酚、甘露糖醇、枫树、药蜀葵、薄荷醇、薄荷奶油、混合浆果、新橙皮苷DC、纽甜(neotame)、橙、梨、桃、胡椒薄荷、胡椒薄荷奶油、Prosweet[®]粉、树莓、根汁汽水、朗姆酒、糖精、黄樟素(safrole)、山梨糖醇、绿薄荷、绿薄荷奶油、草莓、草莓奶油、甜叶菊、三氯蔗糖、蔗糖、糖精钠、糖精、阿斯巴甜、乙酰磺胺酸钾、甘露糖醇、非洲竹芋甜素、三氯蔗糖、山梨糖醇、瑞士奶油、塔格糖、红桔、索马甜(thaumatin)、百果糖、香草、胡桃、西瓜、野樱桃、冬青、木糖醇或这些调味成分的任何组合,例如茴香-薄荷醇、樱桃-茴香、肉桂-橙、樱桃-肉桂、巧克力-薄荷、蜂蜜-柠檬、柠檬-酸橙、

柠檬-薄荷、薄荷醇-桉树、橙-奶油、香草-薄荷及其混合物。

[0576] 在一些实施方案中,本文所述的药物制剂可为自乳化药物递送系统(SEDSS)。乳液是一种不混溶相于另一不混溶相中的分散液,通常呈小滴形式。通常,通过剧烈机械分散来产生乳液。与乳液或微乳液相反,当添加至过量水中而不进行任何外部机械分散或搅拌时,SEDSS自发地形成乳液。SEDSS的优势是使小滴分布在整个溶液中仅需要温和混合。另外,可就在施用之前添加水或水相,此确保不稳定或疏水性活性成分的稳定性。因此,SEDSS提供用于口服和胃肠外递送疏水性活性成分的有效递送系统。SEDSS可在疏水性活性成分的生物可用度方面提供改进。产生自乳化剂型的方法包括但不限于例如美国专利号5,858,401、6,667,048和6,960,563。

[0577] 在用于本文所述的水性分散液或混悬液中的以上所列添加剂之间存在重叠,因为给定添加剂常常被本领域中的不同从业者以不同方式分类,或通常用于达成若干不同功能中的任一者。因此,以上所列的添加剂应被视为仅例示而非限制可被包括在本文所述的制剂中的添加剂的类型。

[0578] 用于鼻内制剂的潜在赋形剂包括例如美国专利号4,476,116、5,116,817和6,391,452。制剂是采用苯甲醇或其他合适的防腐剂、氟碳化合物和/或其他增溶剂或分散剂获得的于盐水中的溶液。参见例如Ansel,H.C.等,Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第六版(1995)。优选地,用合适的无毒药理学上可接受的成分制备这些组合物和制剂。对合适的载体的选择高度取决于所需经鼻剂型例如溶液、混悬液、软膏剂或凝胶剂的确切性质。除活性成分之外,经鼻剂型通常也含有大量水。也可存在少量其他成分,诸如pH调整剂、乳化剂或分散剂、防腐剂、表面活性剂、胶凝剂或缓冲剂和其他稳定剂和增溶剂。优选地,经鼻剂型应与鼻分泌物等张。

[0579] 对于通过吸入进行的施用,本文所述的化合物可呈作为气雾剂、雾剂或粉剂的形式。本文所述的药物组合物以气雾喷雾剂呈现形式在使用合适的推进剂(例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体)下从加压包装或雾化器方便地递送。在加压气雾剂的情况下,可通过提供用以递送经计量数量的阀来确定剂量单位。可配制用于吸入器或吹入器中的诸如仅举例来说由明胶制得的胶囊和药筒,其含有本文所述的化合物和诸如乳糖或淀粉的合适的粉末基质的粉末混合物。

[0580] 包括本文所述的化合物的经颊制剂可使用包括但不限于美国专利号4,229,447、4,596,795、4,755,386和5,739,136的多种制剂来施用。此外,本文所述的经颊剂型可进一步包括也用于使剂型粘着于颊粘膜的生物可蚀解(可水解)聚合载体。制造经颊剂型以便历经预定时期逐渐蚀解,在所述时期内基本上始终提供化合物的递送。经颊药物递送避免在口服药物施用的情况下遭遇的缺点,例如吸收缓慢、活性剂被胃肠道中存在的流体降解和/或在肝中的首过失活。关于生物可蚀解(可水解)聚合载体,可使用实际上任何所述载体,只要所需药物释放概况不受损害,并且载体可与本文所述的化合物以及可存在于经颊剂量单位中的任何其他组分相容即可。通常,聚合载体包括粘着于颊粘膜的湿润表面的亲水性(水溶性和水可溶胀性)聚合物。适用于本文中的聚合载体的实例包括丙烯酸聚合物和共聚物,例如称为“卡波姆(carbomer)”的那些(可从B.F.Goodrich获得的Carbopol[®]是一种所述聚合物)。也可将其他组分并入本文所述的经颊剂型中,包括但不限于崩解剂、稀释剂、粘合剂、润滑剂、调味剂、着色剂、防腐剂等。对于经颊或舌下施用,组合物可采用以常规方式配

制的片剂、糖锭、或凝胶剂的形式。

[0581] 本文所述的经皮制剂可使用多种装置加以施用,所述装置包括但不限于美国专利号3,598,122、3,598,123、3,710,795、3,731,683、3,742,951、3,814,097、3,921,636、3,972,995、3,993,072、3,993,073、3,996,934、4,031,894、4,060,084、4,069,307、4,077,407、4,201,211、4,230,105、4,292,299、4,292,303、5,336,168、5,665,378、5,837,280、5,869,090、6,923,983、6,929,801和6,946,144。

[0582] 本文所述的经皮剂型可并有某些在本领域中是常规的药学上可接受的赋形剂。在一个实施方案中,本文所述的经皮制剂包括至少三种组分:(1)具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐的制剂;(2)渗透增强剂;和(3)水性佐剂。此外,经皮制剂可包括另外的组分,诸如但不限于胶凝剂、乳膏和软膏基质等。在一些实施方案中,经皮制剂可进一步包括织造或非织造背衬材料以增强吸收以及防止经皮制剂从皮肤脱离。在其他实施方案中,本文所述的经皮制剂可维持饱和或过饱和状态以促进向皮肤中扩散。

[0583] 适于经皮施用本文所述的化合物的制剂可采用经皮递送装置和经皮递送贴片,并且可为溶解和/或分散于聚合物或粘着剂中的亲脂性乳液或缓冲水溶液。可构建所述贴片以连续、脉冲或按需递送药物制剂。更进一步,可借助于离子电渗贴片等来实现经皮递送本文所述的化合物。另外,经皮贴片可提供控制递送本文所述的化合物。可通过使用速率控制膜或通过将化合物圈闭在聚合物基质或凝胶内来减缓吸收速率。相反,吸收增强剂可用于增加吸收。吸收增强剂或载体可包括可吸收的药学上可接受溶剂以辅助穿过皮肤。举例来说,经皮装置呈绷带形式,所述绷带包括背衬构件;含有化合物任选以及载体的储集器;任选地,用以历经延长时期在控制和预定速率下将化合物递送至宿主的皮肤的速率控制屏障;以及用以使装置固定于皮肤的部件。

[0584] 适于肌肉内、皮下或静脉内注射的制剂可包括生理上可接受的无菌水性或非水性溶液、分散液、混悬液或乳液以及用于复原成无菌可注射溶液或分散液的无菌粉剂。合适的水性和非水性载体、稀释剂、溶剂或媒介物的实例包括水、乙醇、多元醇(丙二醇、聚乙二醇、甘油、克列莫佛(cremophor)等)、其合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯诸如油酸乙酯。适当流动性可例如通过使用包衣诸如卵磷脂,在分散液的情况下通过维持所需粒度,以及通过使用表面活性剂加以维持。适于皮下注射的制剂也可含有添加剂,诸如防腐剂、湿润剂、乳化剂和分散剂。防止微生物的生长可通过各种抗细菌和抗真菌剂(诸如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸等)来确保。也可合乎需要的是包括等张剂,诸如糖、氯化钠等。可通过使用使吸收延迟的试剂诸如单硬脂酸铝和明胶来导致可注射药物形式的吸收延长。

[0585] 对于静脉内注射,可在水溶液中,优选在生理上可相容的缓冲液诸如汉克氏溶液(Hank's solution)、林格氏溶液(Ringer's solution)或生理盐水缓冲液中配制本文所述的化合物。对于经粘膜施用,适合于待渗透的屏障的渗透剂用于制剂中。所述渗透剂通常在本领域中是得到认可的。对于其他胃肠外注射,适当制剂可包括水性或非水性溶液,优选使用生理上可相容的缓冲剂或赋形剂。所述赋形剂通常在本领域中是得到认可的。

[0586] 胃肠外注射可涉及团式注射或连续输注。注射用制剂可以单位剂型呈现,例如于安瓿中或在添加防腐剂的情况下于多次剂量容器中。本文所述的药物组合物可呈作为于油

性或水性媒介物中的无菌混悬液、溶液或乳液的适于胃肠外注射的形式,并且可含有配制剂,诸如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。用于胃肠外施用的药物制剂包括呈水溶性形式的活性化合物的水溶液。另外,可将活性化合物的混悬液制备成适当油性注射混悬液。合适的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油诸如芝麻油、或合成脂肪酸酯诸如油酸乙酯或甘油三酯、或脂质体。水性注射混悬液可含有使混悬液的粘度增加的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或右旋糖酐。任选地,混悬液也可含有合适的稳定剂或使化合物的溶解性增加以允许制备高度浓缩溶液的试剂。或者,活性成分可呈用于在使用之前用合适的媒介物例如无菌无热原水复原的粉末形式。

[0587] 在某些实施方案中,可采用药物化合物的递送系统,诸如像脂质体和乳液。在某些实施方案中,本文提供的组合物也包括从以下之中加以选择的粘膜粘着性聚合物:例如羧甲基纤维素、卡波姆(丙烯酸聚合物)、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚丙烯酰胺、聚卡波菲(polycarbophil)、丙烯酸/丙烯酸丁酯共聚物、海藻酸钠和右旋糖酐。

[0588] 在一些实施方案中,可局部施用本文所述的化合物,并且可将其配制多种可局部施用的组合物,诸如溶液、混悬液、洗剂、凝胶剂、糊剂、含药棒、香膏剂、乳膏剂或软膏剂。所述药物化合物可含有增溶剂、稳定剂、张力增强剂、缓冲剂和防腐剂。

[0589] 也可将本文所述的化合物配制含有常规栓剂基质(诸如可可脂或其他甘油酯)以及合成聚合物(诸如聚乙烯吡咯烷酮、PEG等)的经直肠组合物,诸如灌肠剂、经直肠凝胶剂、经直肠泡沫剂、经直肠气雾剂、栓剂、胶状栓剂或滞留灌肠剂。在栓剂形式的组合物中,首先熔融的是低熔点蜡,诸如但不限于任选与可可脂组合的脂肪酸甘油酯的混合物。

[0590] 通常,以有效改善疾病或病症或预防疾病或病症的症状的发展的量(即治疗有效量)施用药剂,诸如具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物。因此,治疗有效量可为能够至少部分预防或逆转疾病或病症的量。为获得有效量所需的剂量可视药剂、制剂、疾病或病症以及向其施用药剂的个体而变化。

[0591] 有效量的确定也可涉及体外测定,其中向所培养的细胞施用不同剂量的药剂,并且确定药剂的有效改善一些或所有症状的浓度以计算体内所需浓度。有效量也可基于体内动物研究。

[0592] 药剂可在疾病或病症的症状出现之前、与此并行以及在此之后施用。在一些实施方案中,向具有疾病或病症的家族史,或具有可指示疾病或病症易患性的表型,或具有使受试者易患疾病或病症的基因型的受试者施用药剂。

[0593] 在一些实施方案中,本文所述的组合物以药物组合物和/或治疗性组合物形式提供。视需要局部治疗还是全身性治疗以及视待治疗的区域而定,本发明的药物组合物和/或治疗性组合物可以许多方式施用。施用可为局部(包括经眼和向粘膜,包括经阴道和经直肠递送)、经肺(例如通过吸入或吹入粉末或气雾剂,包括通过雾化器;气管内、鼻内、经表皮和经皮)、口服或胃肠外。胃肠外施用包括静脉内、动脉内、皮下、腹膜内或肌肉内注射或输注;或颅内,例如鞘内或室内施用。用于局部施用的组合物和制剂可包括经皮贴片、软膏剂、洗剂、乳膏剂、凝胶剂、滴剂、栓剂、喷雾剂、液体和粉剂。常规载体;水性、粉状或油性基质;增稠剂等可为必需的或合乎需要的。用于口服施用的组合物和制剂包括粉剂或颗粒剂、于水或非水性介质中的混悬液或溶液、胶囊、小袋剂或片剂。增稠剂、调味剂、稀释剂、乳化剂、分

散助剂或粘合剂可为合乎需要的。用于胃肠外、鞘内或室内施用的组合物和制剂可包括无菌水溶液,其也可含有缓冲剂、稀释剂和其他合适的添加剂,诸如但不限于渗透增强剂、载体化合物和其他药学上可接受的载体或赋形剂。本发明的药物组合物和/或治疗性组合物包括但不限于溶液、乳液和含脂质体制剂。这些组合物可从包括但不限于预先形成的液体、自乳化固体和自乳化半固体的多种组分产生。

[0594] 可宜以单位剂型呈现的药物制剂和/或治疗性制剂可根据药物/营养药行业中熟知的常规技术制备。所述技术包括使活性成分与药物载体或赋形剂缔合的步骤。一般来说,通过使活性成分与液体载体或精细分散的固体载体或两者均一旦紧密缔合,接着必要时使产物成形来制备制剂。可将本发明组合物配制成许多可能剂型中的任一者,所述剂型诸如但不限于片剂、胶囊、液体糖浆、软质凝胶剂、栓剂和灌肠剂。也可将本发明组合物配制成于水性介质、非水性介质、基于油的介质、或混合介质中的混悬液。混悬液可进一步含有使混悬液的粘度增加的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇和/或右旋糖酐。混悬液也可含有稳定剂。在本发明的一个实施方案中,可将药物组合物以泡沫剂形式配制和使用。药物泡沫剂包括诸如但不限于乳液、微乳液、乳膏剂、凝胶剂和脂质体的制剂。尽管在性质上基本上类似,但这些制剂在组分以及最终产品的稠度方面不同。

[0595] 本文所述的药物组合物可呈适于单次施用精确剂量的单位剂型。在单位剂型的情况下,制剂被分成含有适量的一种或多种化合物的单位剂量。单位剂量可呈含有各种数量的离散制剂的包装形式。非限制性实例是包装片剂或胶囊以及在小瓶或安瓿中的粉剂。可将水性混悬液组合物包装在单次剂量非可再闭合容器中。或者,可使用多次剂量可再闭合容器,在所述情况下,典型的是在组合物中包括防腐剂。仅举例来说,用于胃肠外注射的制剂可以单位剂型呈现,所述单位剂型包括但不限于安瓿剂,或在添加防腐剂的情况下于多次剂量容器中。

[0596] 给药和施用方案由临床医师或药理学领域中的其他熟练人士基于熟知药理学和治疗考虑事项加以调适,所述考虑事项包括但不限于所需治疗作用水平以及可获得的实际治疗作用水平。通常,可取的是遵循关于施用化学治疗剂的熟知药理学原则(例如通常可取的是不使剂量一次变化超过50%,以及至多每3-4个药剂半衰期进行剂量变化)。对于具有相对少许或不具有剂量相关毒性考虑事项,以及其中需要最大功效的组合物,超过平均所需剂量的剂量并非不常见。这个给药方法通常被称为“最大剂量”策略。在某些实施方案中,在约0.01mg/kg至约200mg/kg,更优选在约0.1mg/kg至约100mg/kg,甚至更优选在约0.5mg/kg至约50mg/kg的剂量下向受试者施用化合物。当本文所述的化合物与另一药剂(例如作为敏化剂)共同施用,相比于在单独使用药剂时,有效量可更小。给药可每天一次或每天多次,持续连续一天或多天。

[0597] 治疗方法

[0598] 本公开提供用于抑制ASH1L的活性的化合物和方法。在某些实施方案中,本公开提供结合和/或抑制ASH1L活性的化合物。

[0599] 对ASH1L活性的抑制可通过本领域中已知的广泛多种方式来评估和证明。非限制性实例包括测量(a)ASH1L活性的直接降低;(b)细胞增殖和/或细胞活力的降低;(c)细胞分化的增加;(d)ASH1L活性的下游靶标的水平的降低;和(e)肿瘤体积和/或肿瘤体积增长速率的降低。试剂盒和可商购获得的测定可用于确定以上中的一者或多者。

[0600] 本公开提供用于治疗罹患疾病的受试者的化合物和方法,其包括向所述受试者施用本文所述的化合物或盐,例如具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐。在某些实施方案中,疾病选自与ASH1L表达(例如异常表达、过度表达等)和/或活性相关的疾病(例如癌症)。在某些实施方案中,疾病由ASH1L活性和/或表达(例如异常表达、过度表达等)介导。在某些实施方案中,疾病是白血病、血液恶性肿瘤、实体肿瘤癌症、神经胶质瘤、其他癌症、肌营养不良、肝纤维化等。

[0601] 在一些实施方案中,本公开提供一种用于治疗受试者的癌症的方法,其包括向所述受试者施用本文所述的化合物或盐,例如具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐。在一些实施方案中,癌症由ASH1L表达(例如异常表达、过度表达等)和/或活性介导。在某些实施方案中,癌症是白血病、乳腺癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、甲状腺癌、肝癌、皮肤癌或脑肿瘤。

[0602] 在某些实施方案中,本公开提供治疗受试者的疾病的方法,其中所述方法包括确定所述受试者是否患有ASH1L介导的疾患(例如癌症),以及向所述受试者施用治疗有效剂量的本文所述的化合物或盐,例如具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐。

[0603] 在一些实施方案中,已鉴定血液恶性肿瘤例如影响血液、骨髓和/或淋巴结的癌症的情况下的ASH1L表达(例如异常表达、过度表达等)和/或活性。因此,某些实施方案涉及向患有血液恶性肿瘤的受试者施用本文所述的化合物或盐,例如具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐。所述恶性肿瘤包括但不限于白血病和淋巴瘤。举例来说,当前公开的化合物可用于治疗诸如ALL、AML、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)、慢性骨髓源性白血病(CML)、急性单核细胞性白血病(AMoL)、毛细胞白血病和/或其他白血病的疾病。在某些实施方案中,本公开的化合物或盐可用于治疗淋巴瘤,诸如所有亚型的霍奇金淋巴瘤(Hodgkins lymphoma)或非霍奇金淋巴瘤。

[0604] 确定肿瘤或癌是否表达(例如过度表达、异常表达等)ASH1L可通过评估编码ASH1L的核苷酸序列或通过评估ASH1L的氨基酸序列来进行。用于检测ASH1L核苷酸序列的方法为本领域技术人员所知。这些方法包括但不限于聚合酶链式反应-限制片段长度多态性(PCR-RFLP)测定、聚合酶链式反应-单链构象多态性(PCR-SSCP)测定、实时PCR测定、PCR测序、突变等位基因特异性PCR扩增(MASA)测定、直接测序、引物延伸反应、电泳、寡核苷酸连接测定、杂交测定、TaqMan测定、SNP基因分型测定、高分辨率溶解测定和微阵列分析。用于检测ASH1L蛋白的方法为本领域技术人员所知。这些方法包括但不限于使用对ASH1L具有特异性的结合剂例如抗体进行检测、蛋白质电泳和Western印迹、以及直接肽测序。

[0605] 用于确定肿瘤或癌是否表达(例如过度表达、异常表达等)ASH1L或由ASH1L活性介导的方法可使用多种样品。在一些实施方案中,样品取自患有肿瘤或癌症的受试者。在一些实施方案中,样品取自患有癌症或肿瘤的受试者。在一些实施方案中,样品是新鲜肿瘤/癌样品。在一些实施方案中,样品是冷冻肿瘤/癌样品。在一些实施方案中,样品是福尔马林固

定的石蜡包埋样品。在一些实施方案中,将样品处理成细胞溶解产物。在一些实施方案中,将样品处理成DNA或RNA。

[0606] 在某些实施方案中,本公开提供一种抑制样品中的ASH1L活性的方法,其包括向包含ASH1L的所述样品施用本文所述的化合物或盐。

[0607] 本公开提供用于通过向罹患疾病的受试者施用具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐来治疗所述疾病的方法,其中所述化合物结合ASH1L和/或抑制ASH1L活性。在某些实施方案中,化合物共价结合ASH1L。在某些实施方案中,化合物非共价结合ASH1L。

[0608] 本公开也涉及一种治疗哺乳动物的过度增生性病征的方法,其包括向所述哺乳动物施用治疗有效量的具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐。在一些实施方案中,方法涉及治疗癌症,诸如急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童期肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症例如淋巴瘤和卡波西氏肉瘤(Kaposi's Sarcoma)、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤(burkitt lymphoma)、类癌肿瘤、非典型畸胎瘤、胚胎性肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、子宫颈癌、儿童期癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性骨髓源性白血病(CML)、慢性骨髓增生性病征、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌(DCIS)、胚胎性肿瘤、CNS癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、尤因肉瘤(ewing sarcoma)、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌肿瘤、胃肠基质肿瘤(GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠性滋养母细胞肿瘤、毛细胞白血病、头颈部癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇和口腔癌、肝癌、小叶原位癌(LCIS)、肺癌、淋巴瘤、原发灶隐匿的转移性鳞状颈部癌、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌腺瘤形成综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样真菌病、骨髓发育不良综合征、骨髓发育不良/骨髓增生性腺瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌(merkel cell carcinoma)、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽部癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃(stomach/gastric)癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、滋养母细胞瘤、儿童期不常见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或病毒诱发的癌症。在一些实施方案中,所述方法涉及治疗非癌性过度增生性病征,诸如良性皮肤增生例如牛皮癣、再狭窄、或前列腺病症例如良性前列腺肥大(BPH)。在一些情况下,方法涉及治疗白血病、血液恶性肿瘤、实体肿瘤癌症、前列腺癌例如去势抗性前列腺癌、乳腺癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、原发性骨肉瘤、T细胞前淋巴细胞白血病、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝癌例如肝细胞癌、或糖尿病。

[0609] 可根据本发明方法用本发明化合物或所述化合物的药学上可接受的盐、酯、前药、

溶剂合物、互变异构体、立体异构体、同位素体、水合物或衍生物治疗的受试者包括例如已被诊断为患有以下疾病的受试者：急性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病、青少年癌症、儿童期肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症例如淋巴瘤和卡波西氏肉瘤、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、非典型畸胎瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌、脑干神经胶质瘤、脑肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤、类癌肿瘤、非典型畸胎瘤、胚胎性肿瘤、生殖细胞肿瘤、原发性淋巴瘤、子宫颈癌、儿童期癌症、脊索瘤、心脏肿瘤、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、慢性骨髓源性白血病 (CML)、慢性骨髓增生性病症、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、肝外导管原位癌 (DCIS)、胚胎性肿瘤、CNS癌症、子宫内膜癌、室管膜瘤、食道癌、嗅神经母细胞瘤、尤因肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、眼癌、骨纤维组织细胞瘤、胆囊癌、胃癌、胃肠类癌肿瘤、胃肠基质肿瘤 (GIST)、生殖细胞肿瘤、妊娠性滋养母细胞肿瘤、毛细胞白血病、头颈部癌、心脏癌、肝癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞肿瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、肾癌、喉癌、唇和口腔癌、肝癌、小叶原位癌 (LCIS)、肺癌、淋巴瘤、原发灶隐匿的转移性鳞状颈部癌、中线道癌、口腔癌、多发性内分泌腺瘤形成综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样真菌病、骨髓发育不良综合征、骨髓发育不良/骨髓增生性肿瘤、多发性骨髓瘤、梅克尔细胞癌、恶性间皮瘤、骨恶性纤维组织细胞瘤和骨肉瘤、鼻腔和鼻窦癌、鼻咽癌、神经母细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌 (NSCLC)、口腔癌、唇和口腔癌、口咽癌、卵巢癌、胰腺癌、乳头状瘤病、副神经节瘤、鼻窦和鼻腔癌、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽部癌、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、移行细胞癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、皮肤癌、胃 (stomach/gastric) 癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、T细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、滋养母细胞肿瘤、儿童期不常见癌症、尿道癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、病毒诱发的癌症、白血病、血液恶性肿瘤、实体肿瘤癌症、前列腺癌、去势抗性前列腺癌、乳腺癌、尤因氏肉瘤、骨肉瘤、原发性骨肉瘤、T细胞前淋巴细胞白血病、神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、肝细胞癌、肝癌或糖尿病。在一些实施方案中，用本发明化合物治疗的受试者包括已被诊断为患有非癌性过度增生性病症的受试者，所述病症诸如良性皮肤增生例如牛皮癣、再狭窄、或前列腺病症例如良性前列腺肥大 (BPH)。

[0610] 本发明进一步提供通过以下方式来抑制ASH1L活性的方法：使ASH1L与有效量的具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I) 和 (I-J) 中的任一者的化合物或盐接触 (例如通过接触表达ASH1L的细胞、组织或器官)。在一些实施方案中，本发明提供通过以下方式来抑制包括但不限于啮齿动物和哺乳动物例如人的受试者中的ASH1L活性的方法：向所述受试者中施用有效量的具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I) 和 (I-J) 中的任一者的化合物或盐。在一些实施方案中，抑制百分比超过25%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或90%。

[0611] 在一些实施方案中，本公开提供通过以下方式来抑制细胞中的ASH1L活性的方法：使所述细胞与足以抑制所述活性的量的本发明化合物接触。在一些实施方案中，本发明提供通过以下方式来抑制组织中的ASH1L活性的方法：使所述组织与足以抑制所述组织中的所述ASH1L活性的量的具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式 (I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I) 和 (I-J) 中的任一者的化合物或盐

接触。在一些实施方案中,本发明提供通过以下方式来抑制生物体(例如哺乳动物、人等)中的ASH1L活性的方法:使所述生物体与足以抑制所述生物体中的所述ASH1L活性的量的具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐接触。

[0612] 含有本文所述的化合物或其盐的组合物可被施用以达成预防性和/或治疗性治疗。在治疗性应用中,以足以治愈或至少部分遏止疾病的症状的量向已罹患所述疾病的患者施用组合物。有效达成这个用途的量将取决于疾病的严重性和过程、先前疗法、患者的健康状况、重量和对药物的响应、以及治疗临床医师的判断。

[0613] 在预防性应用中,向易患特定疾病、病症或疾患或另外处于特定疾病、病症或疾患的风险下的患者施用含有本文所述的化合物或其盐的组合物。这种量被定义为“预防有效量或剂量”。在这个用途的情况下,精确量也取决于患者的健康状态、重量等。当用于患者中时,有效达成这个用途的量将取决于疾病、病症或疾患的严重性和过程、先前疗法、患者的健康状况和对药物的响应、以及治疗临床医师的判断。

[0614] 在其中患者的状况未改进的情况下,在临床医师的判断后,化合物的施用可被长期施用,也就是说,持续延长时期,包括在患者的生命的整个持续时间中,以改善或另外控制或限制患者的疾病的症状。

[0615] 在其中患者的状况改进的情况下,在临床医师的判断后,化合物的施用可被连续给与;或者,可临时降低或临时中断所施用的药物剂量持续某一时长(即“休药期”)。休药期的长度可在2天与1年之间变化,仅举例来说包括2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天、35天、50天、70天、100天、120天、150天、180天、200天、250天、280天、300天、320天、350天或365天。在休药期期间的剂量降低可为约10%至约100%,仅举例来说包括约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%或约100%。

[0616] 一旦患者的状况已发生改进,即在必要时施用维持剂量。随后,可随症状变化来使施用剂量或施用频率或两者降低至改进的疾病、病症或疾患得以维持所处的水平。然而,在症状的任何复发后,患者可需要以长期方式进行间歇治疗。

[0617] 给定药剂的将对应于这种量的量将视诸如以下的因素而变化:特定化合物、疾病和它的严重性、需要治疗的受试者或宿主的特性(例如重量),但然而可根据围绕病例的特定情况以本领域中认可的方式确定,所述特定情况包括例如所施用的特定药剂、施用途径、所治疗的疾患、以及所治疗的受试者或宿主。然而,一般来说,用于成人治疗的剂量将通常在每天约0.02-约5000mg,在一些实施方案中在每天约1-约1500mg的范围内。所需剂量可宜以单次剂量形式或以分次剂量形式呈现,所述分次剂量同时(或历经短暂时期)或在适当间隔下,例如以每天两次、三次、四次或更多次亚剂量的形式施用。

[0618] 可通过标准药物程序在细胞培养物或实验动物中确定所述治疗方案的毒性和治疗功效,包括但不限于确定LD₅₀(对群体的50%具有致死性的剂量)和ED₅₀(在群体的50%中具有治疗有效性的剂量)。毒性作用与治疗作用之间的剂量比率是治疗指数,并且它可表示为LD₅₀与ED₅₀之间的比率。展现高治疗指数的化合物是优选的。由细胞培养测定和动物研究获得的数据可用于配制一定范围的用于人中的剂量。所述化合物的剂量优选处于具有最小毒性的包括ED₅₀的循环浓度的范围内。视采用的剂型和利用的施用途径而定,剂量可在这个

范围内变化。

[0619] 组合疗法

[0620] 本文提供用于组合疗法的方法,其中已知会调节其他路径、或同一路径的其他组分、或甚至各组重叠靶标酶的药剂与具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐组合使用。在一个方面,所述疗法包括但不限于一种或多种本发明化合物与化学治疗剂、靶向药剂、治疗性抗体和放射治疗的组合以提供协同或累加治疗作用。

[0621] 一般来说,本文所述的组合物和在其中采用组合疗法的实施方案中的其他药剂不必于同一药物组合物中施用,并且由于不同物理和化学特征,所以可能必须通过不同途径来施用。确定施用模式以及当可能时于同一药物组合物中施用的合理性完全在临床医师的知识范围内。初始施用可根据本领域中认可的确定方案进行,接着,基于观察到的效应,可由临床医师修改剂量、施用模式和施用次数。

[0622] 在某些情况下,可适当的是与另一治疗剂组合施用至少一种本文所述的化合物。仅举例来说,如果由患者在接受一种本文化合物诸如具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐后经受的一种副作用是恶心,那么可适当的是与初始治疗剂组合施用抗恶心剂。或者,仅举例来说,一种本文所述的化合物的治疗有效性可通过施用佐剂来增强(即单独佐剂可具有最小治疗益处,但与另一治疗剂组合,对患者的总体治疗益处得以增强)。或者,仅举例来说,由患者经受的益处可通过与也具有治疗益处的另一治疗剂(其也包括治疗方案)一起施用一种本文所述的化合物来增加。在任何情况下,无论所治疗的疾病、病症或疾患如何,由患者经受的总体益处可简单地两种治疗剂的累加,或患者可经受协同益处。

[0623] 对所用化合物的特定选择将取决于对患者的疾患的诊断和判断以及适当治疗方案。视疾病、病症或疾患的性质、患者的状况、以及对所用化合物的实际选择而定,可并行(例如同时、基本上同时或在同一治疗方案内)或依序施用化合物。在评估所治疗的疾病和患者的状况之后,确定施用顺序以及在治疗方案期间施用各治疗剂的重复数目完全在临床医师的知识范围内。

[0624] 当药物用于治疗组合中时,治疗有效剂量可变化。用于以实验方式确定药物和其他药剂用于组合治疗方案中的治疗有效剂量的方法描述于文献中。举例来说,使用节拍式给药,即提供更频繁较低剂量以使毒性副作用最小化,已广泛描述于文献中。组合治疗进一步包括在各种时间开始和停止以协助对患者的管理的周期性治疗。

[0625] 对于本文所述的组合疗法,共同施用的化合物的剂量将当然视采用的共同药物的类型、采用的特定药物、所治疗的疾病等而变化。此外,当与一种或多种生物活性剂共同施用,本文提供的化合物可与生物活性剂同时或依序施用。如果依序施用,那么主治医师将决定与生物活性剂组合施用蛋白质的适当顺序。

[0626] 在任何情况下,多种治疗剂(其中一者是具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐)都可以任何顺序或甚至同时施用。如果同时,那么多种治疗剂可以单一合一形式或以多个形式提供(仅举例来说,以单一丸剂形式或以两个单独丸剂形

式)。治疗剂中的一者可以多次剂量给与,或两者均可以多次剂量形式给与。如果不同时,那么多次剂量之间的时间选择可从大于零周至小于四周变化。此外,组合方法、组合物和制剂不应限于仅使用两种药剂;也设想使用多种治疗性组合。

[0627] 应了解用以治疗、预防或改善寻求缓解所针对的疾患的剂量方案可根据多种因素加以修改。这些因素包括受试者罹患的病症或疾患、以及受试者的年龄、重量、性别、膳食和医学状况。因此,实际采用的剂量方案可广泛变化,因此可偏离本文阐述的剂量方案。

[0628] 构成本文公开的组合疗法的药物制剂可为组合剂型或呈意图用于大致上同时施用的单独剂型。构成组合疗法的药物制剂也可依序施用,其中任一治疗性化合物通过需要两步施用的方案来施用。两步施用方案可需要依序施用活性剂,或间隔开施用单独活性剂。视各药物制剂的性质而定,多个施用步骤之间的时期可在数分钟至数小时的范围内,所述性质诸如药物制剂的效能、溶解性、生物可用度、血浆半衰期和动力学概况。靶标分子浓度的昼夜节律变化也可决定最优剂量间隔。

[0629] 此外,本文所述的化合物也可与可向患者提供另外或协同益处的程序组合使用。仅举例来说,预期患者在本文所述的方法的情况下会得到治疗和/或防治益处,其中使本文公开的化合物的药物组合物和/或与其他治疗剂的组合与遗传测试组合以确定那个个体是否是已知与某些疾病或疾患相关的突变基因的携带者。

[0630] 本文所述的化合物和组合疗法可在疾病发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时机可变化。因此,举例来说,化合物可用作预防剂,并且可向具有显现疾患或疾病的倾向的受试者连续施用以防止疾病的发生。化合物和组合物可在症状发作期间或在症状发作之后尽快向受试者施用。化合物的施用可在症状发作的前48小时内,优选在症状发作的前48小时内,更优选在症状发作的前6小时,并且最优选在症状发作的3小时内内起始。初始施用可通过任何实用途径来进行,诸如像静脉内注射、团式注射、历经约5分钟至约5小时进行输注、丸剂、胶囊、经皮贴片、经颊递送等或其组合。化合物优选在检测到或怀疑疾病发作之后一旦可实行即加以施用,并且持续为治疗所述疾病所必需的时长,诸如像从1天至约3个月。治疗长度可针对各受试者而变化,并且长度可使用已知准则来确定。举例来说,可施用化合物或含有化合物的制剂至少2周,优选是约1个月至约5年。

[0631] 特定来说,当本文化合物和药物组合物用于治疗癌症时,它们可与一种或多种化学治疗剂共同施用。许多化学治疗剂当前在本领域中是已知的,并且可与本文化合物组合使用。在一些实施方案中,化学治疗剂选自由以下组成的组:有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢剂、插入性抗生素、生长因子抑制剂、细胞周期抑制剂、酶抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、蛋白质-蛋白质相互作用抑制剂、生物应答调节剂、抗激素剂、血管生成抑制剂和抗雄激素剂。

[0632] 非限制性实例是化学治疗剂、细胞毒性剂和非肽小分子,诸如**Gleevec®** (甲磺酸伊马替尼(Imatinib Mesylate))、**Velcade®** (硼替佐米(bortezomib))、**康士得**(Casodex)(比卡鲁胺(bicalutamide))、**Iressa®** (吉非替尼(gefitinib))和阿霉素(Adriamycin)以及许多化学治疗剂。化学治疗剂的非限制性实例包括烷基化剂,诸如噻替派(thiotepa)和环磷酰胺(CYTOXANTM);烷基磺酸酯,诸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)和保释芬(piposulfan);氮丙啶,诸如本多帕(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、米特多帕(meturedopa)和优多帕(uredopa);亚乙基亚胺和甲基蜜胺,包括六甲蜜胺(altretamine)、

三亚乙基蜜胺 (triethylenemelamine)、三亚乙基磷酰胺 (trietylenephosphoramidate)、三亚乙基硫代磷酰胺 (triethylenethiophosphoramidate) 和三羟甲基蜜胺 (trimethylolomelamine); 氮芥, 诸如苯丁酸氮芥 (chlorambucil)、氯玛法辛 (chlornaphazine)、氯磷酰胺 (cholophosphamide)、雌氮芥 (estramustine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、二氯甲基二乙胺 (mechlorethamine)、二氯甲基二乙胺氧化物盐酸盐、美法仑 (melphalan)、新恩比兴 (novembichin)、苯芥胆甾醇 (phenesterine)、松龙苯芥 (prednimustine)、氯乙环磷酰胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥 (uracil mustard); 亚硝基脲, 诸如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲菌素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine)、雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素, 诸如阿克拉霉素 (aclacinomycin)、放线菌素 (actinomycin)、安曲霉素 (authramycin)、重氮丝氨酸 (azaserine)、博莱霉素 (bleomycin)、放线菌素 C (cactinomycin)、卡奇霉素 (calicheamicin)、卡拉比星 (carabycin)、洋红霉素 (carminomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、Casodex™、色霉素 (chromomycin)、更生霉素 (dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、多柔比星 (doxorubicin)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素 (mitomycin)、霉酚酸 (mycophenolic acid)、诺加霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycin)、培洛霉素 (peplomycin)、波弗霉素 (potfiromycin)、嘌呤霉素 (puromycin)、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑菌素 (streptonigrin)、链脲霉素 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他汀 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢剂, 诸如甲氨蝶呤 (methotrexate) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 诸如二甲叶酸 (denopterin)、甲氨蝶呤、蝶罗呤 (pteropterin)、三甲曲沙 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨 (fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤 (thioguanine); 嘧啶类似物, 诸如环胞苷 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮尿苷 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二脱氧尿苷 (dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷 (doxifluridine)、依诺他滨 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine); 雄激素, 诸如二甲睾酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睾内酯 (testolactone); 抗肾上腺剂, 诸如胺鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充剂, 诸如弗罗林酸 (frolinic acid); 醋葡萄糖内酯 (aceglatone); 醛磷酰胺糖苷 (aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸; 安吡啶 (amsacrine); 倍曲布西 (bestrabucil); 比生群 (bisantrene); 依达曲沙 (edatraxate); 地佛法明 (defofamine); 地美可辛 (demecolcine); 地吡醌 (diaziquone); 伊佛米新 (elfomithine); 依利醋铵 (elliptinium acetate); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲; 香菇多糖 (lentinan); 洛尼代宁 (lonidamine); 米托胍脲 (mitoguazone); 米托蒽醌 (mitoxantrone); 莫匹丹莫 (mopidamol); 二胺硝吡啶 (nitracrine); 喷司他汀 (pentostatin); 苯来美特 (phenamet); 吡柔比星 (pirarubicin); 足叶草酸 (podophyllinic acid); 2-乙基酰肼; 丙卡巴肼 (procarbazine); PSK.RTM.; 雷佐生 (razoxane); 西索菲兰 (sizofiran); 螺旋锗 (spirogermanium); 细交链孢菌酮酸 (tenuazonic acid); 三亚胺醌 (triaziquone); 2,2',

2"-三氯三乙胺;乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);格塞图辛(gacytosine);阿拉伯糖苷("Ara-C");环磷酰胺;噻替派;紫杉烷(taxane),例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)(TAXOLTM,Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton,N.J.)和多西他赛(docetaxel)(TAXOTERETM,Rhone-Poulenc Rorer,Antony, France);视黄酸(retinoic acid);埃斯培拉霉素(esperamicin);卡培他滨(capecitabine);以及以上中的任一者的药学上可接受的盐、酸或衍生物。也作为合适的化学治疗细胞调节剂包括的是用于调控或抑制激素对肿瘤的作用的抗激素剂,诸如抗雌激素剂,包括例如他莫昔芬(tamoxifen)(NolvadexTM)、雷洛昔芬(raloxifene)、芳香酶抑制性4(5)-咪唑、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、克昔芬(keoxifene)、LY 117018、奥那司酮(onapristone)和托瑞米芬(toremifene)(法乐通(Fareston));和抗雄激素剂,诸如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin);苯丁酸氮芥;吉西他滨(gemcitabine);6-硫鸟嘌呤;巯基嘌呤(mercaptopurine);甲氨蝶呤;铂类似物,诸如顺铂(cisplatin)和卡铂(carboplatin);长春花碱(vinblastine);铂;依托泊苷(VP-16);异环磷酰胺;丝裂霉素C;米托蒽醌;长春新碱(vincristine);长春瑞滨(vinorelbine);诺维本(avelbine);诺凡特龙(novantrone);替尼泊苷(teniposide);道诺霉素;氨基蝶呤(aminopterin);希罗达(xeloda);伊班膦酸盐(ibandronate);喜树碱-11(camptothecin-11,CPT-11);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO)。当需要时,本发明的化合物或药物组合可与通常指定的抗癌药物组合使用,所述抗癌药物诸如

Herceptin®、Avastin®、Erbitux®、Rituxan®、Taxol®、

Arimidex®、Taxotere®、ABVD、勒檎碱(AVICINE)、阿巴伏单抗(Abagovomab)、吡啶甲酰胺、阿德木单抗(Adecatumumab)、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素、阿尔法镭丁(Alpharadin)、阿洛西地(Alvocidib)、3-氨基吡啶-2-甲醛缩氨基硫脲、氨萘非特(Amonafide)、蒽二酮(Anthracenedione)、抗CD22免疫毒素、抗赘生剂、抗肿瘤发生草本制剂、阿帕兹醌(Apaziquone)、阿替莫德(Atiprimod)、咪唑硫嘌呤(Azathioprine)、贝洛替康(Belotecan)、苯达莫司汀、BIBW 2992、比立考达(Biricodar)、溴他利星(Brostallicin)、苔藓抑素(Bryostatins)、丁硫氨酸亚砷亚胺(Buthionine sulfoximine)、CBV(化学疗法)、花萼海绵体诱癌素(Calyculin)、细胞周期非特异性抗赘生剂、二氯乙酸、盘皮海绵内酯(Discodermolide)、依沙芦星(Elsamitrucin)、依诺他滨(Enocitabine)、埃博霉素(Epothilone)、艾日布林(Eribulin)、依维莫司(Everolimus)、依沙替康(Exatecan)、依昔舒林(Exisulind)、铁锈醇(Ferruginol)、吠咯地辛(Forodesine)、磷雌酚(Fosfestrol)、ICE化学疗法方案、IT-101、伊美克(Imexon)、咪喹莫特(Imiquimod)、吡啶并咪唑、伊洛福芬(Irofulven)、拉立奎达(Laniquidar)、拉洛他赛(Larotaxel)、来那度胺(Lenalidomide)、鲁坎松(Lucanthone)、勒托替康(Lurtotecan)、马磷酰胺(Mafosfamide)、米托唑胺(Mitazolomide)、萘福昔定(Nafoxidine)、奈达铂(Nedaplatin)、奥拉帕尼(Olaparib)、沃塔他赛(Ortaxel)、PAC-1、万寿果(Pawpaw)、匹杉琼(Pixantrone)、蛋白酶体抑制剂、蝴蝶霉素(Rebeccamycin)、瑞喹莫德(Resiquimod)、卢比替康(Rubitecan)、SN-38、萨诺普酰胺A(Salinosporamide A)、沙帕他滨(Sapacitabine)、斯坦福V(Stanford V)、苦马豆碱

(Swainsonine)、他拉泊芬(Talaporfin)、塔立奎达(Tariquidar)、替加氟-尿嘧啶(Tegafur-uracil)、替莫达(Temodar)、替西他赛(Tesetaxel)、四硝酸三铂(Triplatin tetranitrate)、三(2-氯乙基)胺、曲沙他滨(Troxacitabine)、尿嘧啶氮芥(Uramustine)、瓦迪美赞(Vadimezan)、长春氟宁(Vinflunine)、ZD6126或唑喹达(Zosuquidar)。

[0633] 本文实施方案进一步涉及与放射疗法组合使用本文提供的具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐或药物组合物来在哺乳动物中抑制异常细胞生长或治疗过度增生性病征的方法。用于施用放射疗法的技术在本领域中是已知的,并且这些技术可用于本文所述的组合疗法中。可如本文所述来确定本发明化合物在这个组合疗法中的施用。

[0634] 可通过若干方法中的一种或各种方法的组合来施用放射疗法,所述方法包括但不限于外部光束疗法、内部放射疗法、植入放射、立体定向放射手术、全身性放射疗法、放射疗法和永久或暂时间质性近距离放射疗法。如本文所用的术语“近距离放射疗法”是指由在肿瘤或其他增生组织疾病部位处或附近插入身体中的在空间上被约束的放射性物质递送的放射疗法。所述术语意图不限于包括暴露于放射性同位素(例如At-211、I-131、I-125、Y-90、Re-186、Re-188、Sm-153、Bi-212、P-32和Lu的放射性同位素)。本发明的适用作细胞调节剂的放射源包括固体与液体两者。非限制性地举例来说,放射源可为放射性核素,诸如呈固体源形式的I-125、I-131、Yb-169、Ir-192,呈固体源形式的I-125,或发射光子、 β 粒子、 γ 放射线或其他治疗性射线的其他放射性核素。放射性物质也可为由任何放射性核素溶液(例如I-125或I-131的溶液)制得的流体,或可使用含有固体放射性核素诸如Au-198、Y-90的小粒子的合适的流体的浆液产生放射性流体。此外,可使放射性核素包含在凝胶或放射性微球体中。

[0635] 本文化合物或药物组合物也与一定量的一种或多种选自以下的物质组合使用:抗血管生成剂、信号转导抑制剂、抗增生剂、糖酵解抑制剂或自体吞噬抑制剂。

[0636] 诸如MMP-2(基质金属蛋白酶2)抑制剂、MMP-9(基质金属蛋白酶9)抑制剂和COX-11(环加氧酶11)抑制剂的抗血管生成剂可与本发明化合物和本文所述的药物组合物联合使用。抗血管生成剂包括例如雷帕霉素(rapamycin)、坦罗莫司(temsirolimus)(CCI-779)、依维莫司(RAD001)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)和贝伐单抗(bevacizumab)。适用COX-II抑制剂的实例包括CELEBREXTM(阿来昔布(alecoxib))、伐地昔布(valdecocixib)和罗非昔布(rofecocixib)。适用基质金属蛋白酶抑制剂的实例描述于W0 96/33172(1996年10月24日公开)、W0 96/27583(1996年3月7日公开)、欧洲专利申请号97304971.1(1997年7月8日提交)、欧洲专利申请号99308617.2(1999年10月29日提交)、W0 98/07697(1998年2月26日公开)、W0 98/03516(1998年1月29日公开)、W0 98/34918(1998年8月13日公开)、W0 98/34915(1998年8月13日公开)、W0 98/33768(1998年8月6日公开)、W0 98/30566(1998年7月16日公开)、欧洲专利公布606,046(1994年7月13日公开)、欧洲专利公布931,788(1999年7月28日公开)、W0 90/05719(1990年5月31日公开)、W0 99/52910(1999年10月21日公开)、W0 99/52889(1999年10月21日公开)、W0 99/29667(1999年6月17日公开)、PCT国际申请号PCT/IB98/01113(1998年7月21日提交)、欧洲专利申请号99302232.1(1999年3月25日提交)、英国专利申请号9912961.1(1999年6月3日提交)、美国临时申请号

60/148,464 (1999年8月12日提交)、美国专利5,863,949 (1999年1月26日授予)、美国专利5,861,510 (1999年1月19日授予) 和欧洲专利公布780,386 (1997年6月25日公开) 中,所述专利全部以引用的方式整体并入本文。优选MMP-2和MMP-9抑制剂是在抑制MMP-1方面具有少许或不具有活性的那些。更优选的是相对于其他基质金属蛋白酶(例如MAP-1、MMP-3、MMP-4、MMP-5、MMP-6、MMP-7、MMP-8、MMP-10、MMP-11、MMP-12和MMP-13),选择性抑制MMP-2和/或MMP-9的那些。适用于本发明中的MMP抑制剂的一些特定实例是AG-3340、RO 32-3555和RS13-0830。

[0637] 自体吞噬抑制剂包括但不限于氯喹(chloroquine)、3-甲基腺嘌呤、羟氯奎(hydroxychloroquine) (PlaquenilTM)、巴伐洛霉素A1(bafilomycin A1)、5-氨基-4-咪唑甲酰胺核糖核苷(AICAR)、冈田酸(okadaic acid);抑制2A型或1型蛋白质磷酸酶的自体吞噬抑制性海藻毒素、cAMP的类似物和使cAMP水平升高的药物,诸如腺苷、LY204002、N6-巯基嘌呤核糖苷和长春花碱。此外,也可使用抑制包括但不限于ATG5的蛋白质(其牵涉于自体吞噬中)的表达的反义物或siRNA。

[0638] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与也称为润滑剂的液体或固体组织屏障联合配制或施用。组织屏障的实例包括但不限于多糖、多聚糖、seprafilm、interceed和透明质酸。

[0639] 在一些实施方案中,与本文所述的化合物联合施用的药剂包括通过吸入来有效递送的任何合适的药物,例如止痛剂,例如可待因(codeine)、二氢吗啡(dihydromorphine)、麦角胺(ergotamine)、芬太尼(fentanyl)或吗啡(morphine);绞痛制剂,例如地尔硫卓(diltiazem);抗过敏剂,例如色甘酸盐(cromoglycate)、酮替芬(ketotifen)或奈多罗米(nedocromil);抗感染剂,例如头孢菌素(cephalosporin)、青霉素(penicillin)、链霉素(streptomycin)、磺酰胺、四环素(tetracycline)或喷他脒(pentamidine);抗组胺剂,例如美沙吡林(methapyrilene);消炎剂,例如倍氯米松(beclomethasone)、氟尼缩松(flunisolide)、布地缩松(budesonide)、替泼尼旦(tipredane)、曲安西龙丙酮化物(triamcinolone acetonide)或氟替卡松(fluticasone);止咳剂,例如那可汀(noscapine);支气管扩张剂,例如麻黄碱(ephedrine)、肾上腺素(adrenaline)、非诺特罗(fenoterol)、福莫特罗(formoterol)、异丙肾上腺素(isoprenaline)、间羟异丙肾上腺素(metaproterenol)、苯肾上腺素(phenylephrine)、苯丙醇胺(phenylpropanolamine)、吡布特罗(pirbuterol)、茶丙特罗(reproterol)、利米特罗(rimiterol)、沙丁胺醇(salbutamol)、沙美特罗(salmeterol)、特布他林(terbutalin)、异他林(isoetharine)、妥洛特罗(tulobuterol)、奥西那林(orcioprenaline)或(-)-4-氨基-3,5-二氯- α -[[[6-[2-(2-吡啶基)乙氧基]己基]-氨基]甲基]苯甲醇;利尿剂,例如阿米洛利(amiloride);抗胆碱能剂,例如异丙托铵(ipratropium)、阿托品(atropine)或氧托品(oxitropium);激素,例如可的松(cortisone)、氢化可的松(hydrocortisone)或泼尼松龙(prednisolone);黄嘌呤,例如氨茶碱(aminophylline)、茶碱胆碱(choline theophyllinate)、茶碱赖氨酸(lysine theophyllinate)或茶碱;以及治疗性蛋白质和肽,例如胰岛素或升糖素(glucagon)。将为本领域技术人员所清楚的是当适当时,药剂以盐形式(例如以碱金属或胺盐形式或以酸加成盐形式)或以酯(例如低级烷基酯)形式或以溶剂合物(例如水合物)形式用于使药剂的活性和/或稳定性最优化。

[0640] 适用于组合疗法的其他示例性治疗剂包括但不限于如上所述的药剂、放射疗法、激素拮抗剂、激素和它们的释放因子、甲状腺和抗甲状腺药物、雌激素和孕激素、雄激素、促肾上腺皮质激素；肾上腺皮质类固醇和它们的合成类似物；肾上腺皮质激素的合成和作用的抑制剂、胰岛素、口服降血糖剂和内分泌腺的药理学、影响钙化和骨转换的药剂：钙、磷酸盐、甲状旁腺激素、维生素D、降血钙素、维生素（诸如水溶性维生素、复合维生素B、抗坏血酸、脂溶性维生素、维生素A、K和E）、生长因子、细胞因子、趋化因子、蕈毒碱受体激动剂和拮抗剂；抗胆碱酯酶剂；作用于神经肌肉接点和/或自主神经节的药剂；儿茶酚胺（catecholamine）、拟交感神经药物和肾上腺素能受体激动剂或拮抗剂；以及5-羟基色胺（5-HT、血清素）受体激动剂和拮抗剂。

[0641] 其他适于与本文化合物共同施用的治疗剂也包括用于疼痛和炎症的药剂，诸如组胺和组胺拮抗剂、舒缓激肽（bradykinin）和舒缓激肽拮抗剂、5-羟基色胺（血清素）、通过生物转化膜磷脂的选择性水解产物产生的脂质物质、类花生酸、前列腺素、血栓烷、白三烯、阿司匹林（aspirin）、非类固醇消炎剂、止痛-退热剂、抑制前列腺素和血栓烷的合成的药剂、诱导性环加氧酶的选择性抑制剂、诱导性环加氧酶-2的选择性抑制剂、自体有效物质（autacoid）、旁分泌激素、生长激素抑制素（somatostatin）、促胃液素、介导体液和细胞免疫应答中涉及的相互作用的细胞因子、脂质源性自体有效物质、类花生酸、 β -肾上腺素能激动剂、异丙托铵、糖皮质激素、甲基黄嘌呤、钠通道阻断剂、类鸦片受体激动剂、钙通道阻断剂、膜稳定剂和白三烯抑制剂。

[0642] 预期用于与本文化合物和组合物共同施用的另外的治疗剂包括利尿剂、血管加压素（vasopressin）、影响肾对水的保存的药剂、凝乳酶（rennin）、血管紧张素（angiotensin）、适用于治疗心肌缺血的药剂、抗高血压剂、血管紧张素转化酶抑制剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、用于治疗高胆固醇血症的药剂和用于治疗血脂异常的药剂。

[0643] 预期用于与本文化合物和组合物共同施用的其他治疗剂包括用于控制胃酸度的药物、用于治疗消化性溃疡的药剂、用于治疗胃食道回流疾病的药剂、促动力药剂、抗呕剂、用于干燥性肠综合征中的药剂、用于腹泻的药剂、用于便秘的药剂、用于炎症性肠病的药剂、用于胆道疾病的药剂、用于胰腺疾病的药剂。用于治疗原虫感染的治疗剂、用于治疗疟疾、阿米巴病、贾第鞭毛虫病、滴虫病、锥虫病和/或利什曼病的药物、和/或用于蠕虫病的化学疗法中的药物。其他治疗剂包括抗微生物剂、磺酰胺、三甲氧苄二氢嘧啶-磺胺甲噁唑诺酮、以及用于泌尿道感染的药剂、青霉素、头孢菌素和其他 β -内酰胺抗生素、包含氨基糖苷的药剂、蛋白质合成抑制剂、用于结核、鸟分枝杆菌（mycobacterium avium）复合群疾病和麻风的化学疗法中的药物、抗真菌剂、抗病毒剂，包括非逆转录病毒剂和抗逆转录病毒剂。

[0644] 可与本文化合物组合的治疗性抗体的实例包括但不限于抗受体酪氨酸激酶抗体（西妥昔单抗、帕尼单抗、曲妥珠单抗）、抗CD20抗体（利妥昔单抗、托西莫单抗）和其他抗体，诸如阿来组单抗、贝伐单抗和吉妥单抗。

[0645] 此外，本文方法涵盖用于免疫调节的治疗剂，诸如免疫调节剂、免疫抑制剂、耐受原和免疫刺激剂。此外，作用于血液和血液形成器官的治疗剂、造血剂、生长因子、矿物质和维生素、抗凝剂、溶血栓剂和抗血小板药物。

[0646] 对于治疗肾癌，可使本发明化合物与索拉非尼和/或阿伐斯汀（avastin）组合。对

于治疗子宫内膜病症,可使本发明化合物与多柔比星、泰索帝(taxotere)(紫杉醇)和/或顺铂(卡铂)组合。对于治疗卵巢癌,可使本发明化合物与顺铂(卡铂)、泰索帝、多柔比星、拓扑替康(topotecan)和/或其他莫昔芬组合。对于治疗乳腺癌,可使本发明化合物与泰索帝(紫杉醇)、吉西他滨(卡培他滨)、他莫昔芬、来曲唑(letrozole)、塔西瓦(tarceva)、拉帕替尼(lapatinib)、PD0325901、阿伐斯汀、赫赛汀(herceptin)、OSI-906和/或OSI-930组合。对于治疗肺癌,可使本发明化合物与泰索帝(紫杉醇)、吉西他滨、顺铂、培美曲塞(pemetrexed)、塔西瓦、PD0325901和/或阿伐斯汀组合。

[0647] 可与本文化合物组合的进一步的治疗剂见于Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics"第十版,由Hardman, Limbird和Gilman编辑或Physician's Desk Reference中,其两者均以引用的方式整体并入本文。

[0648] 视所治疗的疾患而定,本文所述的化合物可与本文公开的药剂或其他合适的药剂组合使用。因此,在一些实施方案中,一种或多种本文化合物将与如上所述的其他药剂共同施用。当用于组合疗法中时,本文所述的化合物与第二药剂同时或分开施用。这个组合施用可包括以同一剂型同时施用两种药剂,以单独剂型同时施用,以及分开施用。也就是说,本文所述的化合物和任何上述药剂可一起配制成同一剂型,并且同时施用。或者,本发明化合物和任何上述药剂可被同时施用,其中两种药剂以单独制剂形式存在。在另一替代方案中,可施用本发明化合物,紧接着施用任何上述药剂,或反之亦然。在分开施用方案的一些实施方案中,本发明化合物和任何上述药剂相隔数分钟或相隔数小时或相隔数天加以施用。

[0649] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与有效治疗白血病和/或其他癌症的另一治疗剂共同施用。在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种被核准用于治疗急性淋巴细胞性白血病(ALL)的治疗剂共同施用,所述治疗剂例如:阿比曲特(ABITREXATE)(甲氨蝶呤)、阿霉素PFS(盐酸多柔比星)、阿霉素RDF(盐酸多柔比星)、阿仑恩(ARRANON)(奈拉滨(Nelarabine))、菊欧文氏菌天冬酰胺酶(Asparaginase *Erwinia chrysanthemi*)、司比定(CERUBIDINE)(盐酸柔红霉素)、克拉芬(CLAFEN)(环磷酰胺)、氯法拉滨(CLOFARABINE)、克洛法里(CLOFAREX)(氯法拉滨)、克洛拉(CLOLAR)(氯法拉滨)、环磷酰胺、阿糖胞苷(Cytarabine)、赛德萨-U(CYTOSAR-U)(阿糖胞苷)、癌得星(CYTOXAN)(环磷酰胺)、达沙替尼(Dasatinib)、盐酸柔红霉素、盐酸多柔比星、欧文纳斯(Erwinaze)(菊欧文氏菌天冬酰胺酶)、福勒克斯(FOLEX)(甲氨蝶呤)、福勒克斯PFS(甲氨蝶呤)、格列卫(GLEEVEC)(甲磺酸伊马替尼)、伊库斯格(ICLUSIG)(盐酸泊那替尼(Ponatinib Hydrochloride))、甲磺酸伊马替尼、玛其波(MARQIBO)(硫酸长春新碱脂质体)、甲氨蝶呤、甲氨蝶呤LPF(甲氨蝶呤)、麦沙特(MEXATE)(甲氨蝶呤)、麦沙特-AQ(甲氨蝶呤)、奈拉滨、尼奥沙(NEOSAR)(环磷酰胺)、温卡斯帕(ONCASPARG)(培加帕酶(Pegaspargase))、培加帕酶、盐酸泊那替尼、红比霉素(RUBIDOMYCIN)(盐酸柔红霉素)、斯普瑞赛(SPRYCEL)(达沙替尼)、塔拉滨PFS(TARABINE PFS)(阿糖胞苷)、维卡萨PFS(VINCASAR PFS)(硫酸长春新碱)、硫酸长春新碱等。

[0650] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种被核准用于治疗急性骨髓性白血病(AML)的治疗剂共同施用,所述治疗剂例如:阿霉素PFS(盐酸多柔比星)、阿霉素RDF(盐酸多柔比星)、三氧化二砷、司比定(盐酸柔红霉素)、克拉芬(环磷酰胺)、环磷酰胺、阿糖胞苷、赛德萨-U(阿糖胞苷)、癌得星(环磷酰胺)、盐酸柔红霉素、盐酸多柔比星、尼奥沙(环磷酰胺)、红比霉素(盐酸柔红霉素)、塔拉滨PFS(阿糖胞苷)、曲森洛(TRISENOX)(三氧化二

砷)、维卡萨PFS(硫酸长春新碱)、硫酸长春新碱等。

[0651] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种被核准用于治疗慢性淋巴细胞性白血病(CLL)的治疗剂共同施用,所述治疗剂例如:阿来组单抗、瘤可宁(AMBOCHLORIN)(苯丁酸氮芥)、流克伦(AMBOCLORIN)(苯丁酸氮芥)、阿泽那(ARZERRA)(奥法珠单抗)、盐酸苯达莫司汀(Bendamustine Hydrochloride)、坎帕斯(CAMPATH)(阿来组单抗)、苯丁酸氮芥克拉芬(CHLORAMBUCILCLAFEN)(环磷酰胺)、环磷酰胺、癌得星(环磷酰胺)、福达华(FLUDARA)(磷酸氟达拉滨)、磷酸氟达拉滨、瘤克宁(LEUKERAN)(苯丁酸氮芥)、林弗里(LINFOLIZIN)(苯丁酸氮芥)、尼奥沙(环磷酰胺)、奥法珠单抗、曲安达(TREANDA)(盐酸苯达莫司汀)等。

[0652] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种被核准用于治疗慢性骨髓源性白血病(CML)的治疗剂共同施用,所述治疗剂例如:博舒福(BOSULIF)(博舒替尼)、博舒替尼、克拉芬(环磷酰胺)、环磷酰胺、阿糖胞苷、赛德萨-U(阿糖胞苷)、癌得星(环磷酰胺)、达沙替尼、格列卫(甲磺酸伊马替尼)、伊库斯格(盐酸泊那替尼)、甲磺酸伊马替尼、尼奥沙(环磷酰胺)、尼罗替尼(Nilotinib)、麦普丁二酸奥玛他辛(Omacetaxine Mepesuccinate)、盐酸泊那替尼、斯普瑞赛(达沙替尼)、斯瑞博(SYNRIBO)(麦普丁二酸奥玛他辛)、塔拉滨PFS(阿糖胞苷)、塔斯格那(TASIGNA)(尼罗替尼)等。

[0653] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种被核准用于治疗脑膜白血病的治疗剂共同施用,所述治疗剂例如:阿糖胞苷、赛德萨-U(阿糖胞苷)、塔拉滨PFS(阿糖胞苷)等。

[0654] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的烷基化剂(例如用于治疗癌症)共同施用:氮芥N-氧化物、环磷酰胺、异环磷酰胺、噻替派、雷莫司汀、尼莫司汀、替莫唑胺、六甲蜜胺、阿帕兹醌、溴他利星、苯达莫司汀(bendamustine)、卡莫司汀、雌氮芥、福莫司汀、葡磷酰胺(glufosfamide)、马磷酰胺、苯达莫司汀(bendamustin)、二溴卫矛醇、顺铂、卡铂、依铂(eptaplatin)、乐铂、奈达铂、奥沙利铂(oxaliplatin)和赛特铂(satraplatin)。

[0655] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的抗代谢剂(例如用于治疗癌症)共同施用:甲氨蝶呤、6-巯基嘌呤核糖苷、巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶、替加氟、脱氧氟尿苷、卡莫氟、阿糖胞苷、十八烷基磷酸阿糖胞苷、依诺他滨、吉西他滨、氟达拉滨、5-阿扎胞苷、卡培他滨、克拉屈滨、氯法拉滨、地西他滨、依氟鸟氨酸、乙炔基胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷、羟基脲、美法仑、奈拉滨、诺拉曲塞、十八烷基磷酸酯(ocfosf[iota]te)、培美曲塞二钠、喷司他汀、培利曲索(pelitrexol)、雷替曲塞、曲平(triapine)、三甲曲沙、阿糖腺苷、长春新碱和长春瑞滨。

[0656] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的激素疗法药剂(例如用于治疗癌症)共同施用:依西美坦(exemestane)、利普安(Lupron)、阿那曲唑、度骨化醇(doxercalciferol)、法倔唑、福美司坦、乙酸阿比特龙、非那雄胺、爱普列特、柠檬酸他莫昔芬、氟维司群、曲斯塔(Trelstar)、托瑞米芬、雷洛昔芬、拉索昔芬、来曲唑、沙戈匹隆(sagopilone)、伊沙匹隆、埃博霉素B、长春花碱、长春氟宁、多西他赛和紫杉醇。

[0657] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的细胞毒性拓扑异构酶抑制剂(例如用于治疗癌症)共同施用:阿柔比星、多柔比星、氨茶非特、贝洛替康、

喜树碱、10-羟基喜树碱、9-氨基喜树碱、二氟替康(diflomotecan)、伊立替康、拓扑替康、埃都替卡因(edotecarin)、表柔吡星(epimbicin)、依托泊苷、依沙替康、吉马替康、勒托替康、米托蒽醌、吡柔比星(pirambicin)、匹杉琼、卢比替康、索布佐生、他氟泊苷(tafluposide)等。

[0658] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的抗血管生成化合物(例如用于治疗癌症)共同施用:阿维A(acitretin)、阿柏西普、血管抑素、阿普利汀(aplidine)、阿森他(asentar)、阿西替尼、瑞森汀(recentin)、贝伐单抗、丙氨酸布立尼布(brivanib alaninat)、西仑吉肽(cilengtide)、考布他汀(combretastatin)、DAST、内皮抑素、芬维A胺、卤夫酮(halofuginone)、帕唑帕尼、雷珠单抗、瑞马司他(rebimastat)、瑞莫瓦布(removab)、雷利米德、索拉非尼、瓦他拉尼、角鲨胺、舒尼替尼、替拉替尼(telatinib)、沙利度胺、优卡兰(ukrain)和维塔辛(vitaxin)。

[0659] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的抗体(例如用于治疗癌症)共同施用:曲妥珠单抗、西妥昔单抗、贝伐单抗、利妥昔单抗、替西木单抗、易普利单抗、鲁西单抗(lumiliximab)、卡妥索单抗、阿塞西普、奥戈伏单抗和阿来组单抗。

[0660] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的VEGF抑制剂(例如用于治疗癌症)共同施用:索拉非尼、DAST、贝伐单抗、舒尼替尼、瑞森汀、阿西替尼、阿柏西普、替拉替尼、布立尼布丙氨酸酯、瓦他拉尼、帕唑帕尼和雷珠单抗。

[0661] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的EGFR抑制剂(例如用于治疗癌症)共同施用:西妥昔单抗、帕尼单抗、维克替比、吉非替尼、埃罗替尼和扎替玛(Zactima)。

[0662] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的HER2抑制剂(例如用于治疗癌症)共同施用:拉帕替尼、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗;CDK抑制剂选自若索威汀(roscovitine)和黄酮吡醇(flavopiridol)。

[0663] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的蛋白酶体抑制剂(例如用于治疗癌症)共同施用:硼替佐米和卡非佐米。

[0664] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种例如以下的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如用于治疗癌症)共同施用:MEK抑制剂和Raf抑制剂诸如索拉非尼。

[0665] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的酪氨酸激酶抑制剂(例如用于治疗癌症)共同施用:达沙替尼、尼罗替尼、DAST、博舒替尼、索拉非尼、贝伐单抗、舒尼替尼、AZD2171、阿西替尼、阿柏西普、替拉替尼、甲磺酸伊马替尼、布立尼布丙氨酸酯、帕唑帕尼、雷珠单抗、瓦他拉尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、维克替比、吉非替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、曲妥珠单抗和帕妥珠单抗。

[0666] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的雄激素受体拮抗剂(例如用于治疗癌症)共同施用:癸酸诺龙(nandrolone decanoate)、氟羟甲睾酮、安卓(Android)、前列沛(Prostaid)、安卓莫司汀(andromustine)、比卡鲁胺、氟他胺、阿扑赛普龙(apocypoterone)、阿扑氟他胺(apoflutamide)、乙酸氯地孕酮(chlormadinone acetate)、安得卡(Androcur)、塔比(Tabi)、乙酸赛普龙(cyproterone acetate)和尼鲁米特(nilutamide)。

[0667] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种选自例如以下的芳香酶抑制

剂(例如用于治疗癌症)共同施用:阿那曲唑、来曲唑、睾内酯、依西美坦、胺鲁米特和福美司坦(formestane)。

[0668] 在一些实施方案中,本文所述的化合物与一种或多种包括例如以下的其他抗癌剂共同施用:阿利维甲酸(alitretinoin)、安普利根(ampligen)、阿曲生坦蓓萨罗丁、硼替佐米、波生坦、钙三醇、依昔舒林、福莫司汀、伊班膦酸、米替福新、米托蒽醌、1-天冬酰胺酶、丙卡巴肼、达卡巴嗪、羟基脲、培加帕酶、喷司他汀、他扎罗汀(tazaroten)、维尔科德(velcade)、硝酸镓、坎磷酰胺(canfosfamide)、达林帕辛(darinaparsin)和维甲酸(tretinoin)。在一优选实施方案中,本公开化合物可与化学疗法(例如细胞毒性剂)、抗激素剂和/或靶向疗法诸如其他激酶抑制剂、mTOR抑制剂和血管生成抑制剂组合使用。

[0669] 在其中本文化合物和药物组合物用于治疗或预防非癌症疾病和/或疾患的实施方案中,本文化合物和药物组合物可与本领域中已知合适的用于治疗所述疾病和/或疾患的治疗剂和/或疗法共同施用。

[0670] 药剂盒

[0671] 对于在本文所述的治疗性应用中使用,也提供药剂盒和制品。在一些实施方案中,所述药剂盒包括托架、包装或容器,其被划分来容纳一个或多个诸如小瓶、管等的容器,各容器包含待用于本文所述的方法中的单独要素中的一者。合适的容器包括例如瓶、小瓶、注射器和试管。容器由诸如玻璃或塑料的多种材料形成。

[0672] 本文提供的制品含有包装材料。用于包装药物产品的包装材料包括见于例如美国专利号5,323,907、5,052,558和5,033,252中的那些。药物包装材料的实例包括但不限于泡罩包装、瓶、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器、瓶以及适于所选制剂和预定施用和治疗模式的任何包装材料。举例来说,容器包括具有本文公开的任何合适的取代基和官能团的具有式(I)、(I-A)、(I-B)、(I-C)、(I-D)、(I-E)、(I-F)、(I-G)、(I-H)、(I-I)和(I-J)中的任一者的化合物或盐,其任选呈组合物形式或与如本文公开的另一药剂组合。容器任选具有无菌入口(例如容器是具有可由皮下注射针刺穿的塞子的静脉内溶液袋或小瓶)。所述药剂盒任选包括化合物以及与它在本文所述的方法中使用相关的标识性描述或标签或说明书。

[0673] 举例来说,药剂盒通常包括一个或多个另外的容器,各自具有从商业和使用者立场来看合乎使用本文所述的化合物需要的各种材料(诸如任选呈浓缩形式的试剂和/或装置)中的一者或多者。所述材料的非限制性实例包括但不限于缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器;列出内含物和/或使用说明书的托架、包装、容器、小瓶和/或管标签、以及具有使用说明书的包装插页。通常也将包括一组说明书。标签任选在容器上或与容器相伴。举例来说,标签在容器上,此时形成标签的字母、数字或其他符号被附着、模制或蚀刻至容器自身中;标签与容器相伴,此时它存在于也固持容器的贮器或托架内,例如呈包装插页形式。此外,标签用于指示内含物将用于特定治疗性应用。此外,标签指示诸如在本文所述的方法中使用内含物的说明。在某些实施方案中,药物组合物被呈现于含有一个或多个含有本文提供的化合物的单位剂型的包装或分配器装置中。包装例如含有金属或塑料箔,诸如泡罩包装。或者,包装或分配器装置伴随有施用说明书。或者,包装或分配器伴随有与容器相伴的呈由管理药物的制造、使用或销售的政府机构指定的形式的告示,所述告示反映由所述机构核准药物形式用于人或兽医学施用。所述告示例如是由美国食品与药物管理局(U.S. Food and Drug Administration)对于处方药物核准的标签,或核准的产品插页。在

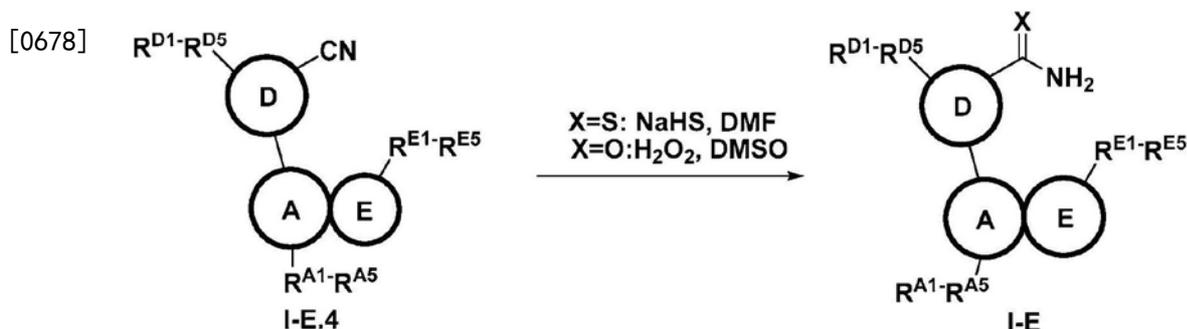
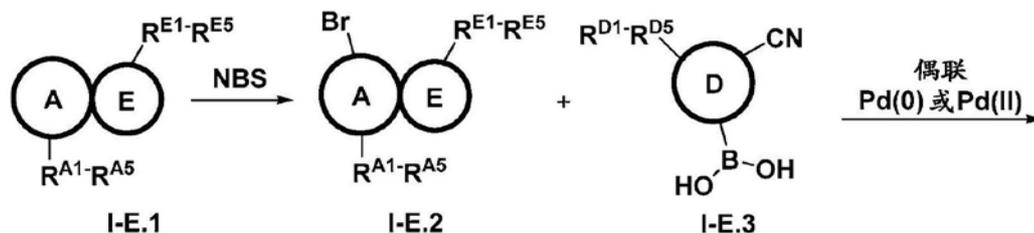
一些实施方案中,制备含有于可相容药物载体中配制的本文提供的化合物的组合物,放置在适当容器中,并且关于治疗指示的疾患加以标记。

[0674] 实验

[0675] 以下提供的实施例和制备进一步说明和例示本文提供的化合物和制备所述化合物的方法。应了解本发明的范围不以任何方式受限于以下实施例和制备的范围。

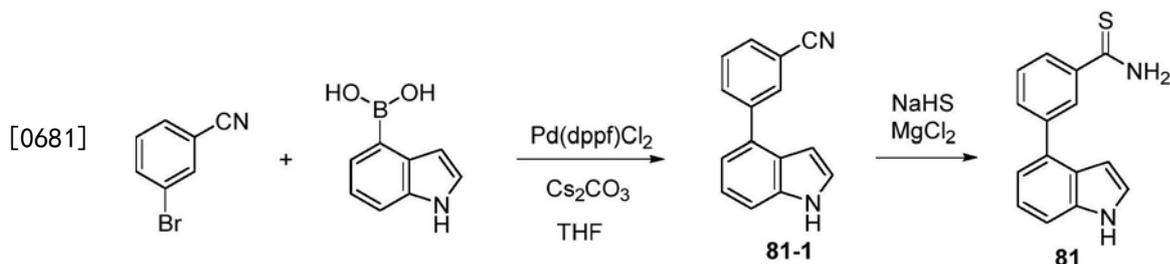
[0676] I. 化学合成

[0677] 方案1-用于具有式I-E的化合物的一般性合成策略



[0679] 用于合成具有式I-E的化合物的一般性程序的第一步骤是将卤素原子(即溴)作为取代基引入环A中。对于所选化合物,可商购获得的具有溴的起始物质用作I-E.2。接着使化合物I-E.2与含有适于进行由钯络合物催化的偶联反应的硼酸(或硼酸酯)部分的I-E.3偶联。取代基 R^{A1} - R^{A5} 、 R^{D1} - R^{D5} 、 R^{E1} - R^{E5} 可任选如实施例2-7中所说明加以改性。在适当改性之后,结构I-E.4进一步转化成硫代酰胺或酰胺I-E。硫代酰胺($X=S$)通过用硫化钠处理I-E.4来获得,而酰胺($X=O$)通过用过氧化氢处理来获得。

[0680] 实施例1.合成3-(1H-吡啶-4-基)硫代苯甲酰胺(81)

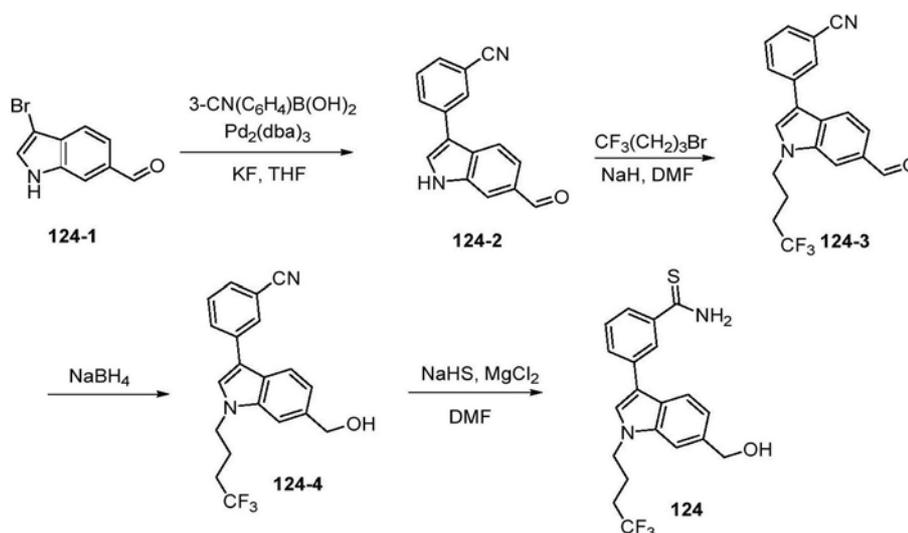


[0682] 3-(1H-吡啶-4-基)苯甲腈(81-1)。将3-溴苯甲腈(46mg,0.25mmol)和(1H-吡啶-4-基)硼酸(60mg,0.37mmol)溶解于THF(20mL)和水(2mL)中。将Pd(dppf)Cl₂(80mg)连同碳酸铯(300mg)一起添加。使混合物回流30分钟。蒸发THF,并且粗产物使用柱色谱法(硅胶,己烷,乙酸乙酯)来纯化。分离出156mg化合物(71%产率)。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δppm 6.61-6.68(m,1H)7.16(dd,J=7.3,0.7Hz,1H)7.27-7.33(m,2H)7.46(d,J=8.4Hz,1H)7.55-7.60(m,1H)7.65(dt,J=7.7,1.3Hz,1H)7.93(dt,J=7.7,1.5Hz,1H)7.98(d,J=1.47Hz,1H)

8.38 (br. s., 1H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 111.3, 112.6, 119.1, 119.9, 122.4, 125.1, 125.9, 129.3, 130.4, 131.9, 132.2, 133.1, 136.3, 142.6;

[0683] 3-(1H-吡啶-4-基) 硫代苯甲酰胺 (81)。将3-(1H-吡啶-4-基) 苯甲腈 (40mg, 0.2mmol) 溶解于乙醇 (2mL) 中, 并且添加NaHS (100mg, 1.8mmol)。将混合物搅拌过夜。蒸发溶剂, 并且化合物使用柱色谱法 (硅胶, 己烷, 乙酸乙酯) 来纯化。获得42mg物质 (94%产率)。 ^1H NMR (600MHz, 乙腈- d_3) δ ppm 6.65-6.71 (m, 1H) 7.16-7.32 (m, 2H) 7.35-7.41 (m, 1H) 7.47-7.62 (m, 2H) 7.84-7.91-7.98 (m, 2H) 8.20 (br. s., 1H) 8.21-8.24 (m, 1H) 8.37 (br. s., 1H) 9.49-9.54 (m, 1H); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 100.13, 113.8, 118.9, 121.5, 125., 125.5, 126.7, 128.2, 131.2, 132.3, 136.2, 139.5, 140.9, 202.1; HRMS (ESI) $[M+H]^+$ 计算值: 252.07, 实测值: 253.0795

[0684] 实施例2. 合成3-(6-(羟基甲基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡啶-3-基) 硫代苯甲酰胺 (124)。



[0685]

[0686] 3-溴-1H-吡啶-6-甲醛 (124-1)。在 -20°C 下, 历经20分钟向1H-吡啶-6-甲醛 (2.0g, 13.8mmol) 的DMF溶液 (20mL) 中添加NBS (2.9g, 15.2mmol) 的DMF溶液 (15mL)。搅拌混合物, 并且历经5小时使其缓慢升温至室温。在真空中移除DMF, 并且残余物通过用己烷和乙酸乙酯 (0-50%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生化合物124-1 (2.9g, 94%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 9.99 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.67 (dd, $J=8.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.59 (m, 2H)。

[0687] 3-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基) 苯甲腈 (124-2)。在 N_2 氛围下, 将3-溴-1H-吡啶-6-甲醛 (0.95g, 4.26mmol)、(3-氰基苯基) 硼酸 (1.26g, 8.57mmol)、三(二苯亚甲基丙酮) 二钯 (0.58g, 0.63mmol)、四氟硼酸三叔丁基磷 (0.37g, 1.27mmol)、无水KF (0.74g, 12.83mmol) 和无水THF (24mL) 混合, 并且在 40°C 下搅拌过夜。使混合物冷却至室温, 经硅藻土过滤, 并且用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤。在真空中浓缩滤液, 并且残余物通过用己烷和乙酸乙酯 (0-60%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生化合物124-2 (0.76g, 72%)。 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 10.0 (s, 1H), 8.02 (m, 4H), 7.91 (m, 1H), 7.72 (dd, $J=8.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.62 (m, 2H)。

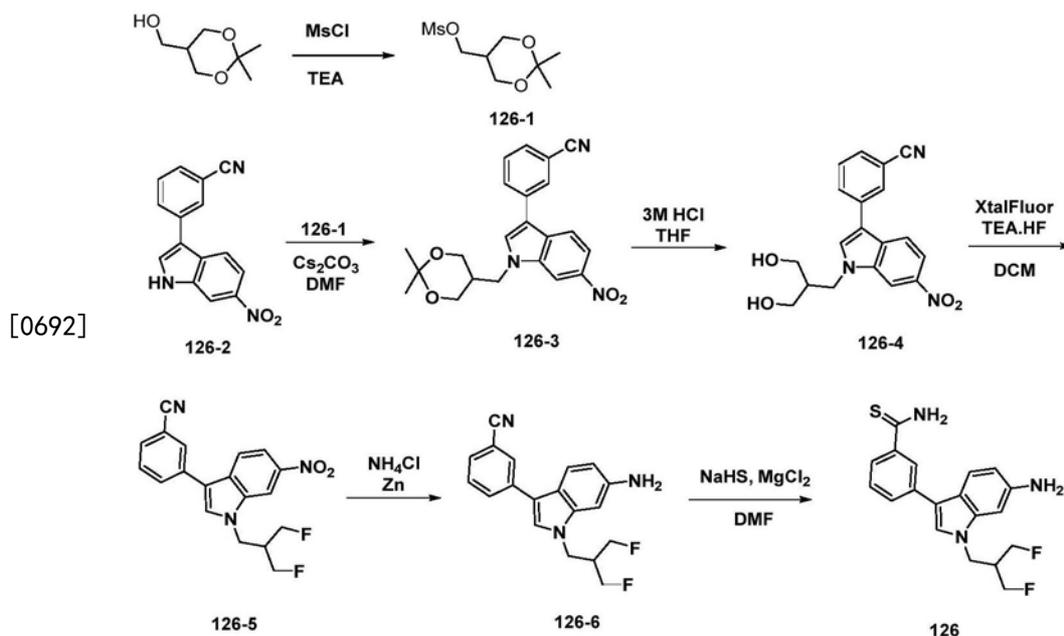
[0688] 3-(6-甲酰基-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲腈 (124-3)。在 N_2 氛围下在 0°C 下向3-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基) 苯甲腈 (0.70g, 2.85mmol) 的无水DMF溶液 (11mL) 中添加NaH (0.22g, 9.20mmol), 并且搅拌30分钟。通过注射器来将4-溴-1,1,1-三氟丁烷

(490 μ L, 4.00mmol) 添加至以上混合物中, 并且搅拌所得混合物并历经2小时使其逐渐升温至室温。将混合物用乙酸乙酯(40mL) 和水(10mL, 三次) 后处理。在真空中浓缩乙酸乙酯层, 并且残余物通过用己烷和乙酸乙酯(0-40%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生化合物124-3(0.98g, 97%)。 ^1H NMR(400MHz, CD_3CN) δ 10.1 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.71 (dd, $J=8.0, 1.3\text{Hz}$, 1H), 7.55 (m, 3H), 4.35 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 2.20 (m, 4H)。

[0689] 3-(6-(羟基甲基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲腈(124-4)。在0 $^\circ\text{C}$ 下, 向3-(6-甲酰基-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲腈(30mg, 0.084mmol) 的甲醇溶液(5mL) 中添加 NaBH_4 (10mg, 0.26mmol), 并且搅拌1小时。在真空中移除甲醇, 并且残余物用乙酸乙酯(30mL) 和水(8mL, 三次) 后处理。在真空中浓缩乙酸乙酯层, 并且残余物通过用己烷和乙酸乙酯(0-40%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生化合物124-4(25mg, 84%)。 ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 7.84 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.16 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.80 (s, 2H), 4.21 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 2.09 (m, 4H)。LCMS (ESI) $[\text{M}-\text{OH}]^+$ 计算值: 341, 实测值: 341。

[0690] 3-(6-(羟基甲基)-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡啶-3-基) 硫代苯甲酰胺(124)。将3-(6-甲酰基-1-(4,4,4-三氟丁基)-1H-吡啶-3-基) 苯甲腈(25mg, 0.070mmol)、 NaHS (78mg, 1.40mmol)、 MgCl_2 (130mg, 1.40mmol) 和无水DMF(4mL) 混合, 并且在室温下搅拌3小时。将混合物用乙酸乙酯(40mL) 和饱和 NaHCO_3 溶液(8mL, X3) 后处理, 并且在真空中浓缩乙酸乙酯层以产生粗残余物, 其通过用DCM和含有5% NH_4OH 的甲醇(甲醇:0-5%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生化合物124(15mg, 55%)。 ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 8.18 (m, 1H), 7.91 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.28 (t, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 2.18 (m, 4H)。 ^{13}C NMR(150MHz, CDCl_3) δ 204.1, 139.9, 136.8, 135.8, 135.7, 130.6, 124.9 (q, $J=276\text{Hz}$), 120.0, 116.4, 108.1, 65.9, 45.0, 31.1 (q, $J=28.5\text{Hz}$), 22.9 (q, $J=3.0\text{Hz}$)。HRMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 计算值: 393.1243, 实测值: 393.1241。

[0691] 实施例3. 合成3-(6-氨基-1-(3-氟-2-(氟甲基) 丙基)-1H-吡啶-3-基) 硫代苯甲酰胺(126)



[0693] 甲磺酸(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲酯(126-1)。将(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲醇(50mg,0.34mmol)溶解于DCM(0.4mL)中。使混合物冷却至-78℃。依序添加三乙胺(143μL,1mmol)和甲磺酰氯(32μL,0.4mmol)。在-78℃->0℃下搅拌反应混合物。在3小时之后,将反应混合物转移至分液漏斗中,用DCM稀释,并且用碳酸氢钠洗涤。有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩。¹H NMR(600MHz,丙酮-d₆) δppm 1.35(d,J=2.5Hz,3H)1.42(d,J=2.9Hz,3H)2.03(td,J=7.2,3.3Hz,1H)3.14(d,J=3.3Hz,3H)3.74-3.83(m,2H)4.04-4.15(m,2H)4.39(dd,J=7.2,3.1Hz,2H);

[0694] 3-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(126-2)。将(3-氰基苯基)硼酸(805mg,5.5mmol)、3-溴-6-硝基-1H-吡啶(660mg,2.7mmol)、Pd₂(dba)₃(512mg,0.6mmol)、四氟硼酸三叔丁基磷(157mg,0.5mmol)和KF(477mg,8.2mmol)合并于THF中。将混合物脱气。使反应保持在氩气氛围下,并且加热至40℃。使反应混合物冷却至室温,并且经硅藻土垫过滤,所述硅藻土垫用乙酸乙酯(60mL)洗涤。浓缩滤液以产生暗红色固体。通过柱色谱法加以纯化。¹H NMR(600MHz,乙腈-d₃) δppm 7.63-7.71(m,2H)7.93-7.96(m,1H)7.99-8.05(m,2H)8.05-8.09(m,2H)8.47-8.50(m,1H)10.00-10.40(bs,1H);

[0695] 3-(1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-6-硝基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(126-3)。将3-(6-硝基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(540mg)和碳酸铯合并于无水DMF(4mL)中。在室温下搅拌暗红色反应混合物数分钟。接着添加甲磺酸酯126-1于DMF(3mL)中的混悬液。在氩气下搅拌烧瓶,并且加热至60℃。添加水,并且用乙酸乙酯萃取化合物。用乙酸乙酯萃取水相2次,并且合并的有机相经硫酸钠干燥。在蒸发之后,粗化合物使用柱色谱法(硅胶,己烷-乙酸乙酯)来纯化。获得470mg(50%)黄色固体。¹H NMR(600MHz,CDCl₃) δppm 1.51(s,3H)1.55(s,3H)2.06-2.13(m,1H)3.59(d,J=11.4Hz,2H)4.13(dd,J=12.3,2.8Hz,2H)4.61(d,J=8.4Hz,2H)7.55-7.67(m,3H)7.86(d,J=7.7Hz,1H)7.88-7.95(m,2H)8.12(dd,J=8.8,2.2Hz,1H)8.46(d,J=1.5Hz,1H);¹³C NMR(150MHz,CDCl₃) δppm 19.6,28.3,34.8,46.1,61.0,98.9,107.2,113.3,116.1,116.1,118.7,119.6,129.8,130.1,130.2,130.8,131.6,132.0,135.4,135.8,143.7;

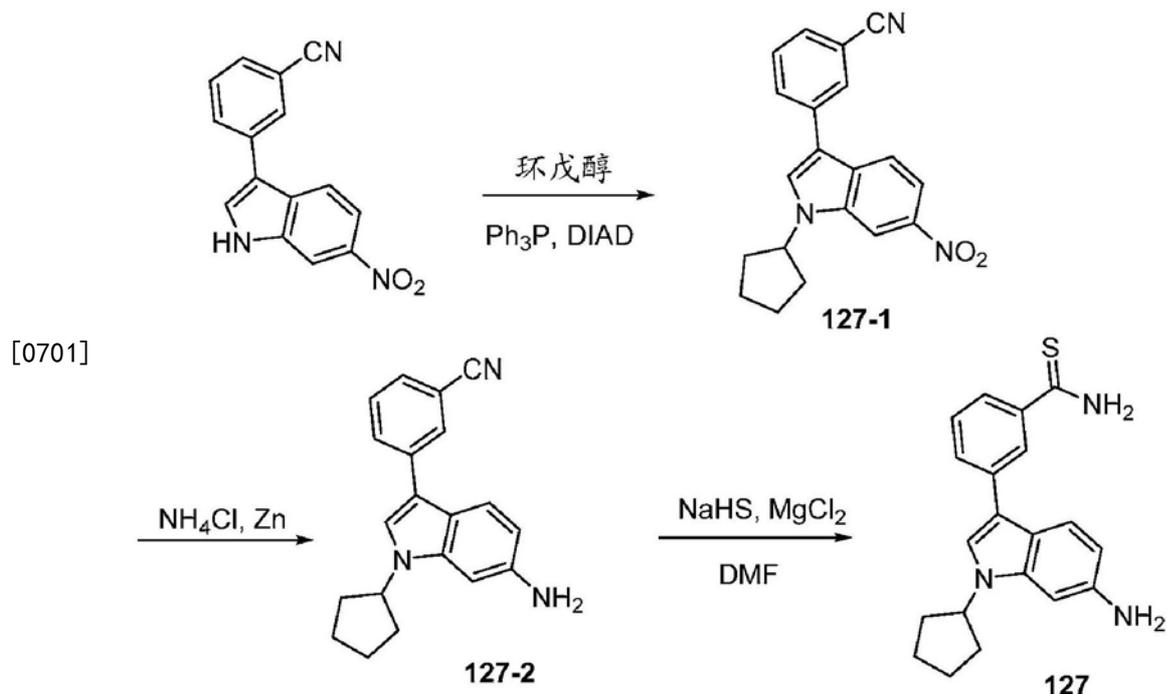
[0696] 3-(1-(3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)-6-硝基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(126-4)。将3-(1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-6-硝基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(350mg, 0.9mmol)溶解于THF(4.5mL)中,并且添加3M HCl(水溶液,0.6mL)。在室温下搅拌反应混合物1.5小时。浓缩混合物以移除THF,用水稀释,并且用数份乙酸乙酯萃取。合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤,并且浓缩以产生亮橙色固体(280mg,89%产率)。¹H NMR(600MHz,乙腈-d₃) δppm 2.23(td, J=12.0, 6.1Hz, 1H) 2.96(br. s., 2H) 3.51-3.63(m, 4H) 4.45(d, J=7.0Hz, 2H) 7.62-7.72(m, 2H) 7.96(m, 1H) 7.99-8.11(m, 4H) 8.60(d, J=1.8Hz, 1H); ¹³C NMR(150MHz, 乙腈-d₃) δppm 45.5, 46.2, 61.7, 109.1, 114.2, 116.4, 116.7, 120.2, 120.8, 131.1, 131.2, 131.8, 132.9, 135.3, 136.9, 137.4, 144.7;

[0697] 3-(1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-6-硝基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(126-5)。在0℃下向TEA·HF(93uL, 0.57mmol)于无水DCM(0.9mL)中的溶液中添加Xtalfluor E(97mg, 0.42mmol)。接着在0℃下逐滴添加3-(1-(3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)-6-硝基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(50mg, 0.14mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液。在0℃下搅拌混合物30分钟,并且在室温下搅拌混合物2小时。反应接着用饱和NaHCO₃淬灭,并且水相用DCM萃取,并且有机相经硫酸钠干燥。蒸发挥发物,并且残余物通过柱色谱法(硅胶,己烷-乙酸乙酯)加以纯化,从而产生29mg产物(57%产率)。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δppm 2.71-2.87(m, 1H) 4.45-4.52(m, 1H) 4.53-4.59(m, 4H) 4.60-4.66(m, 1H) 7.68-7.73(m, 1H) 7.78(d, J=7.7Hz, 1H) 8.05(dd, J=8.8, 1.8Hz, 1H) 8.09(d, J=8.1Hz, 1H) 8.13-8.19(m, 2H) 8.37(m, 1H) 8.66(d, J=1.8Hz, 1H);

[0698] 3-(6-氨基-1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(126-6)。向3-(1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-6-硝基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(29mg, 0.082mmol)于丙酮(1.6m)中的溶液中添加水(320uL),随后添加氯化铵(176mg)和锌粉(106mg)。搅拌混合物60分钟。蒸发丙酮,将残余物分配于乙酸乙酯与浓氨溶液之间。混合物经硅藻土过滤,并且有机相经MgSO₄干燥并蒸发。化合物不经进一步纯化即用于下一步骤。LR-MS[M+H+AcCN]⁺计算值:367,实测值:367.10

[0699] 3-(6-氨基-1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-1H-吡啶-3-基)硫代苯甲酰胺(126)。在室温下向3-(6-氨基-1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(23mg, 0.072mmol)于DMF(0.2mL)中的溶液中添加硫化钠(60mg, 1mmol)和氯化镁(101mg, 0.5mmol)。搅拌混合物2小时。添加水(0.4mL),并且用乙酸乙酯(3x5mL)萃取产物。有机相经硫酸钠干燥并蒸发。黄色残余物使用柱色谱法(硅胶,己烷-乙酸乙酯)来纯化,从而提供10mg(39%)硫代酰胺。¹H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δppm 2.50-2.64(m, 1H) 4.10(d, J=7.7Hz, 2H) 4.35-4.53(m, 4H) 4.88(s, 2H) 6.48(dd, J=8.6, 1.7Hz, 1H) 6.54(d, J=1.1Hz, 1H) 7.33-7.39(m, 2H) 7.53(d, J=8.4Hz, 1H) 7.62(d, J=8.1Hz, 1H) 7.66(d, J=8.1Hz, 1H) 8.05(m, 1H) 9.47(br. s., 1H) 9.81(br. s., 1H); ¹³C NMR(150MHz, DMSO-d₆) δppm 40.7(J=18Hz), 42.2, 80.7, 81.8, 93.4, 110.7, 115.0, 117.0, 119.8, 124.0, 124.2, 124.9, 128.3, 128.6, 135.4, 138.6, 140.1, 144.8, 200.6HR-MS[ESI, M+H⁺]计算值:C₁₉H₁₉F₂N₃S:360.1346,实测值:360.1341

[0700] 实施例4.合成3-(6-氨基-1-环戊基-1H-吡啶-3-基)硫代苯甲酰胺(127)。

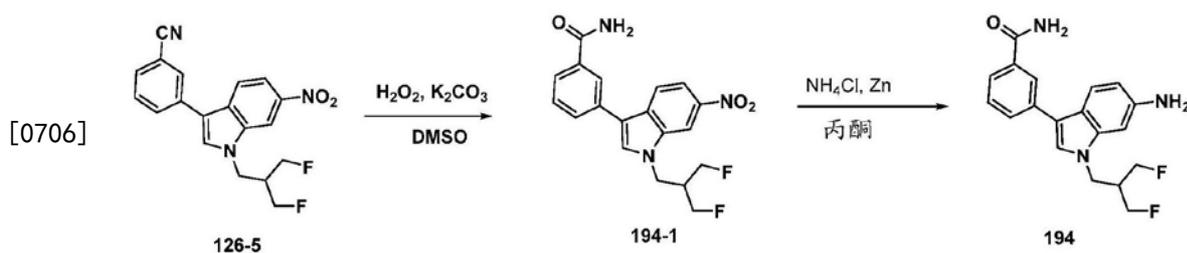


[0702] 3-(1-环戊基-6-硝基-1H-吲哚-3-基)苯甲腈(127-1)。在 N_2 氛围下在 $0^\circ C$ 下,历经15分钟向3-(6-硝基-1H-吲哚-3-基)苯甲腈(50mg,0.19mmol)、 Ph_3P (90mg,0.34mmol)、环戊醇(36 μL ,0.34mmol)和无水DCM(3mL)的混悬液中逐滴添加DIAD(90 μL ,0.34mmol)的无水DCM(0.1mL)溶液。使混合物缓慢升温至室温,并且保持搅拌过夜。混合物通过用己烷和乙酸乙酯(乙酸乙酯:0-50%)进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生化合物127-1(52mg,83%)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$ 计算值:332,实测值:332。

[0703] 3-(6-氨基-1-环戊基-1H-吲哚-3-基)苯甲腈(127-2)。将3-(1-环戊基-6-硝基-1H-吲哚-3-基)苯甲腈(50mg,0.14mmol)、Zn(200mg,3.2mmol)、 NH_4Cl (200mg,3.8mmol)、丙酮(8mL)和水(1.5mL)混合入圆底烧瓶中,并且在室温下搅拌2小时。将混合物用乙酸乙酯(40mL)和饱和 $NaHCO_3$ (10mL,两次)后处理。在真空中浓缩乙酸乙酯层,并且残余物通过用DCM和含有5% NH_4OH 的甲醇(甲醇:0-15%)进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生化合物127-2(33mg,76%)。 1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.94(m,2H),7.63(d, $J=6.0$ Hz,1H),7.52(m,2H),7.44(m,1H),6.87(d, $J=6.0$ Hz,1H),6.72(d, $J=6.0$ Hz,1H),4.74(m,1H),2.23(m,2H),1.95(m,4H),1.95(m,2H)。LCMS(ESI) $[M+H]^+$ 计算值:302,实测值:302。

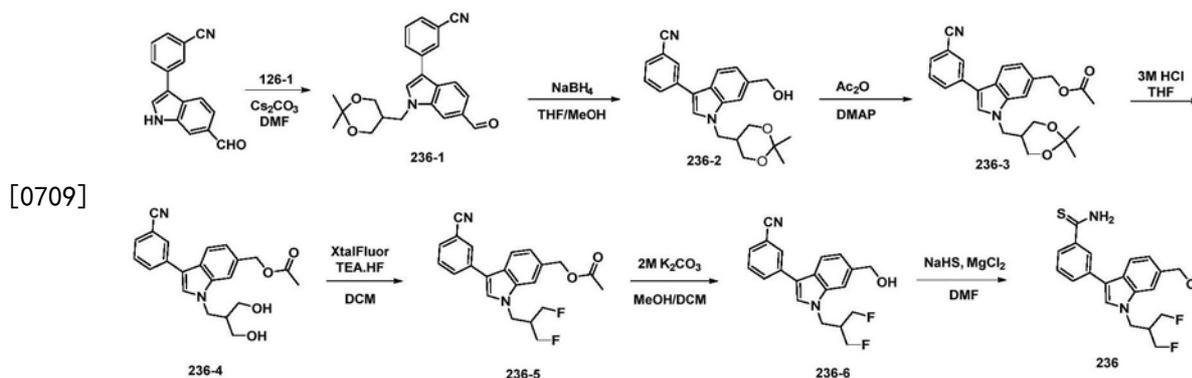
[0704] 3-(6-氨基-1-环戊基-1H-吲哚-3-基)硫代苯甲酰胺(127)。将3-(6-氨基-1-环戊基-1H-吲哚-3-基)苯甲腈(30mg,0.1mmol)、NaHS(200mg,3.6mmol)、 $MgCl_2$ (200mg,2.1mmol)和无水DMF(5mL)混合,并且在室温下搅拌3小时。将混合物用乙酸乙酯(40mL)和饱和 $NaHCO_3$ 溶液(8mL,X3)后处理,并且在真空中浓缩乙酸乙酯层以产生粗残余物,其通过用DCM和含有5% NH_4OH 的甲醇(甲醇:0-5%)进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生化合物127(19mg,56%)。 1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.20(s,1H),7.78(d, $J=6.0$ Hz,1H),7.71(m,2H),7.42(t, $J=6.0$ Hz,2H),6.93(s,1H),6.74(d, $J=6.0$ Hz,1H),4.80(m,1H),2.23(m,2H),1.95(m,4H),1.95(m,2H)。 ^{13}C NMR(150MHz, CD_3OD) δ 204.1,142.6,141.7,139.9,137.7,134.5,130.6,130.2,129.9,126.9,124.8,122.4,121.2,116.9,112.8,58.1,33.3,30.6,27.7。HRMS(ESI) $[M+H]^+$ 计算值:336.1529,实测值:336.1529。

[0705] 实施例5. 合成3-(6-氨基-1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酰胺 (194)



[0707] 3-(6-氨基-1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-1H-吡啶-3-基)苯甲酰胺(194)。在0℃下向3-(6-氨基-1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(15mg, 0.04mmol)和碳酸钾(15mg)于DMSO中的搅拌溶液中添加过氧化氢(30%, 15 μ L)。使固体混合物升温至室温。在20分钟之后,添加水,并且用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥,蒸发,并且在柱(硅胶,己烷-乙酸乙酯)上纯化。将粗产物194.1溶解于丙酮(0.8mL)中,并且添加水(0.15mL)。接着添加氯化铵(86mg)和锌粉(52mg),并且在室温下搅拌混合物40分钟。混合物经硅藻土过滤,用乙酸乙酯洗涤。有机相经硫酸钠干燥并蒸发。化合物使用柱色谱法(硅胶,己烷-乙酸乙酯)来纯化。获得10mg无色油状物(76%产率)。¹H NMR(600MHz,乙腈-d₃) δ ppm 2.56-2.73(m, 1H) 4.20(d, J=7.7Hz, 2H) 4.39-4.64(m, 4H) 6.01(bs, 1H) 6.56-6.65(m, 1H) 6.68-6.75(m, 1H) 6.83(bs, 1H) 7.31(m, 1H) 7.46-7.54(m, 1H) 7.63-7.72(m, 2H) 7.78-7.86(m, 1H) 8.02-8.09(m, 1H); ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃, HSQC) δ ppm 40.4, 41.7, 80.2, 81.3, 93.8, 110.2, 119.6, 123.7, 123.7, 124.8, 128.2, 129.0; HR-MS[ESI, M+H⁺] 计算值: C₁₉H₂₀F₂N₃O: 344.1574, 实测值: 344.1567

[0708] 实施例6. 合成3-(1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-6-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基)硫代苯甲酰胺(236)



[0710] 3-(1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(236-1)。在60℃下搅拌含3-(6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(150mg, 0.6mmol)、甲磺酸(2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲酯(125-1)(204mg 0.9mmol)和碳酸铯(596mg, 1.8mmol)的DMF(0.6mL)18小时。添加水,并且用乙酸乙酯萃取化合物。用乙酸乙酯萃取水相2次,并且合并的有机相经硫酸钠干燥。在蒸发之后,粗化合物使用柱色谱法(硅胶,己烷-乙酸乙酯)来纯化。获得50mg(33%)黄色固体。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ ppm 1.50(s, 3H) 1.53(s, 3H) 2.08-2.14(m, 1H) 3.59-3.65(m, 2H) 4.07-4.13(m, 2H) 4.59(d, J=8.1Hz, 2H) 7.53-7.62(m, 3H) 7.76(dd, J=8.2, 0.9Hz, 1H) 7.88(d, J=7.7Hz, 1H) 7.92(m, 1H) 7.98(d, J=8.1Hz, 1H)

8.01-8.05 (m, 2H) 10.11 (s, 1H) ;

[0711] 乙酸3-(3-氰基苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1H-吡啶-6-基)甲酯(236-3)。在0℃下向3-(1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-6-甲酰基-1H-吡啶-3-基)苯甲腈(110mg, 0.29mmol)于MeOH/THF(6mL, 1:1v/v)中的搅拌溶液中添加硼氢化钠(16mg, 0.44mmol)。在0℃下再搅拌混合物30分钟。蒸发溶剂,并且依次添加水和乙酸乙酯。有机相经硫酸钠干燥,并且蒸发溶剂。接着将残余物溶解于DCM(2mL)中,并且依次添加三乙胺(76μL, 0.58mmol)和乙酸酐(56μL, 0.58mmol)。在室温下搅拌混合物2小时,并且蒸发溶剂。粗混合物使用柱色谱法(硅胶,己烷-乙酸乙酯)来纯化。获得104mg(85%)无色油状物。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δppm 1.49(s, 3H) 1.52(s, 3H) 2.06-2.11(m, 1H) 2.11-2.14(m, 3H) 3.62(dd, J=12.1, 1.8Hz, 2H) 4.02-4.16(m, 2H) 4.48(d, J=8.1Hz, 2H) 5.26(s, 2H) 7.25(d, J=8.1Hz, 1H) 7.39(m, 1H) 7.45(m, 1H) 7.51-7.57(m, 2H) 7.87(d, J=8.4Hz, 2H) 7.91(m, 1H) ; ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃) δppm 20.1, 21.2, 27.8, 34.7, 45.8, 61.3, 67.0, 98.5, 98.7, 110.5, 112.9, 115.0, 119.1, 119.7, 121.5, 125.8, 127.6, 129.2, 129.6, 130.5, 131.4, 136.7, 136.9, 171.0;

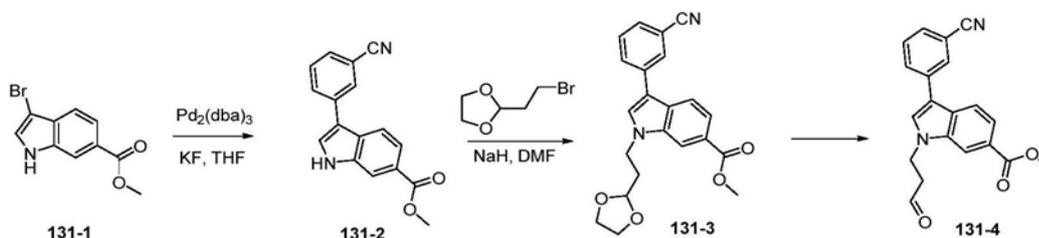
[0712] 乙酸(3-(3-氰基苯基)-1-(3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)-1H-吡啶-6-基)甲酯(236-4)。向乙酸3-(3-氰基苯基)-1-((2,2-二甲基-1,3-二噁烷-5-基)甲基)-1H-吡啶-6-基)甲酯(40mg, 0.096mmol)于THF(0.4mL)中的溶液中添加HCl(3M水溶液, 64μL),并且搅拌混合物15分钟。蒸发THF,并且将残余物分配于乙酸酐与水之间。用另外的乙酸乙酯萃取水相。合并的有机层经硫酸钠干燥并蒸发。不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0713] 乙酸(3-(3-氰基苯基)-1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-1H-吡啶-6-基)甲酯(236-5)。在0℃下向TEA·HF(33μL, 0.2mmol)于无水DCM(0.3mL)中的溶液中添加Xtalfluor E(35mg, 0.15mmol)。接着在0℃下逐滴添加乙酸(3-(3-氰基苯基)-1-(3-羟基-2-(羟基甲基)丙基)-1H-吡啶-6-基)甲酯(19mg, 0.05mmol)于DCM(0.5mL)中的溶液。在0℃下搅拌混合物30分钟,并且在室温下搅拌混合物4小时。反应接着用饱和NaHCO₃淬灭,并且水相用DCM萃取,并且有机相经硫酸钠干燥。蒸发挥发物,并且残余物通过柱色谱法(硅胶,己烷-乙酸乙酯)加以纯化,从而产生10mg产物(55%产率)。¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δppm 2.14(s, 3H) 2.59-2.75(m, 1H) 4.39(d, J=7.3Hz, 2H) 4.45-4.53(m, 2H) 4.53-4.61(m, 2H) 5.28(s, 2H) 7.28(m, 1H) 7.37(m, 1H) 7.45(m, 1H) 7.53-7.60(m, 2H) 7.86-7.91(m, 2H) 7.92(m, 1H) ¹³C NMR(150MHz, CDCl₃) δppm 21.0, 41.7(J=18Hz), 42.9, 66.9, 80.2, 81.3, 110.0, 113.0, 115.6, 119.0, 121.7, 125.8, 127.2, 129.4, 129.6, 130.5, 131.4, 136.4, 136.9, 170.9;

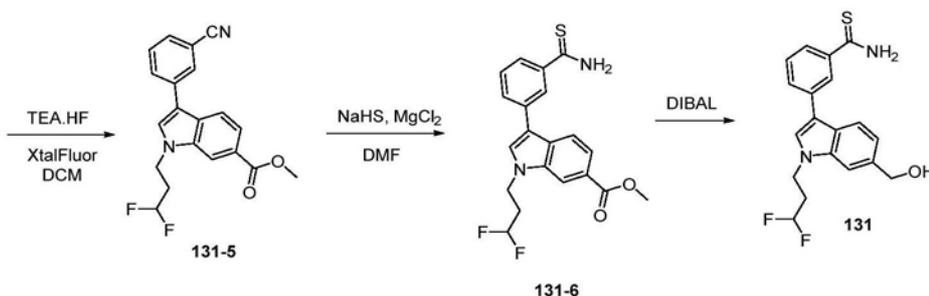
[0714] 3-(1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-6-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基)硫代苯甲酰胺(236, SKA-174)。向乙酸(3-(3-氰基苯基)-1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)-1H-吡啶-6-基)甲酯(10mg, 0.026mmol)于MeOH:DCM(2:1v/v)中的溶液中添加2M碳酸钾溶液(26.5μL),并且对混合物进行声处理60分钟。蒸发挥发物,并且将残余物溶解于DCM中,经硫酸钠干燥并蒸发。依次添加DMF(100μL)以及硫氢化钠(50mg)和氯化镁(100mg)。在30分钟之后,添加水,并且用乙酸乙酯萃取。有机相经硫酸钠干燥,并且使用制备型TLC(硅胶,己烷:乙酸乙酯1:1v/v)来纯化。¹H NMR(600MHz, AcCN-d₃) δppm 2.66-2.80(m, 1H) 4.39(d, J=7.7Hz, 2H) 4.46-4.67(m, 4H) 4.75(d, J=5.1Hz, 2H) 7.19-7.24(m, 1H) 7.52(s, 2H) 7.59(s, 1H) 7.77-7.82(m, 1H) 7.86-7.90(m, 1H) 7.92-7.99(m, 1H) 8.11-8.19(m, 1H) 8.20-8.23(m, 1H) 8.31-8.42(m, 1H) ; ¹³C NMR

(150MHz, AcCN-d₃) δppm 41.7, 42.7, 44.2, 65.8, 82.2, 83.3, 109.7, 117.1, 120.9, 121.3, 125.9, 126.4, 126.8, 128.6, 130.1, 131.2, 136.9, 138.1, 138.7, 141.6, 204.1; HR-MS [ESI, M+H⁺] 计算值: C₂₀H₂₁F₂N₂O₅: 375.1343, 实测值: 375.1335

[0715] 实施例7. 合成3-(1-(3,3-二氟丙基)-6-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基) 硫代苯甲酰胺 (131).



[0716]



[0717] 3-溴-1H-吡啶-6-甲酸酯 (131-1)。在N₂氛围下在-60℃下, 历经20分钟向1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (1.00g, 5.71mmol) 的无水DMF溶液 (10mL) 中逐滴添加NBS (1.04g, 5.84mmol) 的无水DMF (10mL) 溶液, 并且搅拌并在3小时内使其缓慢升温至室温。将反应混合物用乙酸乙酯 (100mL) 和水 (20mL, X3) 后处理, 并且在真空中浓缩乙酸乙酯层, 并且残余物通过用己烷和乙酸乙酯 (EA: 0-40%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生产物 (1.41g, 98%)。¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.80 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.94 (s, 3H)。

[0718] 3-(3-氰基苯基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (131-2)。在N₂氛围下, 将3-溴-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (1.12g, 4.43mmol)、(3-氰基苯基) 硼酸 (1.30g, 8.84mmol)、三(二苯亚甲基丙酮) 二钯 (0) (608mg, 0.66mmol)、四氟硼酸三叔丁基磷 (385mg, 1.32mmol)、无水KF (769mg, 13.30mmol) 和无水THF (20mL) 混合, 并且在40℃下搅拌过夜。使混合物冷却至室温, 经硅藻土过滤, 并且用乙酸乙酯 (100mL) 洗涤。在真空中浓缩滤液, 并且残余物通过用己烷和乙酸乙酯 (0-60%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生产物 (1.05g, 86%)。¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 8.20 (s, 1H), 8.02 (brs, 2H), 7.93 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 3.95 (s, 3H)。

[0719] 1-(2-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)乙基)-3-(3-氰基苯基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (131-3)。在N₂氛围下在0℃下向3-(3-氰基苯基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (100mg, 0.36mmol) 的无水DMF溶液 (2.0mL) 中添加NaH (40mg, 1.67mmol), 并且搅拌30分钟。通过注射器来将2-(2-溴乙基)-1,3-二氧杂环戊烷 (126μL, 1.08mmol) 添加至以上混合物中, 并且搅拌所得混合物并历经2小时使其逐渐升温至室温。将混合物用乙酸乙酯 (40mL) 和水 (10mL, X3) 后处理。在真空中浓缩乙酸乙酯层, 并且残余物通过用己烷和乙酸乙酯 (0-50%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生产物 (120mg, 89%)。¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 8.24 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.86 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 4.92 (t, J=6.0Hz, 1H),

4.45 (t, J=6.0Hz, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 (m, 2H), 2.24 (m, 2H)。

[0720] 3-(3-氰基苯基)-1-(3-氧代丙基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (131-4)。将1-(2-(1,3-二氧杂环戊烷-2-基)乙基)-3-(3-氰基苯基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (120mg, 0.32mmol)、THF (8mL) 和HCl水溶液 (3.5M, 2mL) 混合, 并且在0℃下搅拌直至根据TLC分析达到无进展。通过空气吹扫来移除THF, 并且用EA (25mL) 萃取剩余混合物。EA层经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空中浓缩以产生产物 (100mg, 94%)。

[0721] 3-(3-氰基苯基)-1-(3,3-二氟丙基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (131-5)。向Et₃N 3HF (120uL, 0.74mmol)、XtalFluor-E (130mg, 0.57mmol) 的DCM溶液 (4mL) 中添加3-(3-氰基苯基)-1-(3-氧代丙基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (100mg, 0.30mmol), 并且在0℃下搅拌1小时, 接着过夜使其逐渐升温至室温。在真空中移除DCM, 并且将残余物用乙酸乙酯 (25mL) 和饱和Na₂HCO₃ (8mL, X2) 后处理。在真空中浓缩乙酸乙酯层, 并且残余物通过用己烷和乙酸乙酯 (0-40%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生标题化合物 (30mg, 28%), 其含有一些杂质。¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 8.23 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 6.03 (tt, J=60.0, 6.0Hz, 1H), 4.49 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.48 (m, 2H)。

[0722] 3-(3-氨基硫代甲酰基苯基)-1-(3,3-二氟丙基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (131-6)。将3-(3-氰基苯基)-1-(3,3-二氟丙基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (30mg, 0.08mmol)、NaHS (230mg, 4.1mmol)、MgCl₂ (220mg, 2.3mmol) 和无水DMF (2.5mL) 混合, 并且在室温下搅拌3小时。将混合物用乙酸乙酯 (40mL) 和饱和NaHCO₃溶液 (10mL, X3) 后处理。乙酸乙酯层经Na₂SO₄干燥, 过滤, 并且在真空中浓缩以产生标题化合物 (25mg, 81%)。¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 8.11 (d, J=12.0Hz, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (m, 4H), 7.45 (d, J=6.0Hz, 1H), 5.98 (tt, J=60.0, 6.0Hz, 1H), 4.47 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.43 (m, 2H)。

[0723] 3-(1-(3,3-二氟丙基)-6-(羟基甲基)-1H-吡啶-3-基)硫代苯甲酰胺 (131)。在N₂氛围下在-78℃下, 向3-(3-氨基硫代甲酰基苯基)-1-(3,3-二氟丙基)-1H-吡啶-6-甲酸甲酯 (25mg, 0.06mmol) 的无水THF溶液 (2.0mL) 中添加DIBAL的THF溶液 (1M, 0.55mL, 0.55mmol), 并且搅拌并历经2小时使其逐渐升温至室温。将混合物用乙酸乙酯 (15mL) 和HCl水溶液 (1M, 10mL) 后处理, 并且浓缩乙酸乙酯层并通过用己烷和乙酸乙酯 (EA:0-80%) 进行的快速硅胶色谱法加以纯化以产生产物 (10mg, 46%)。¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 8.26 (s, 1H), 7.93 (d, J=12.0Hz, 1H), 7.82 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.75 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.47 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=12.0Hz, 1H), 5.95 (tt, J=60.0, 6.0Hz, 1H), 4.47 (t, J=6.0Hz, 2H), 2.43 (m, 2H)。¹³C NMR (150MHz, CD₃OD) δ 204.5, 141.8, 138.3, 137.1, 130.9, 129.5, 127.5, 127.3, 126.9, 125.1, 121.1, 120.8, 117.5, 117.4 (t, J=237.0Hz), 65.9, 40.8 (t, J=6.0Hz), 35.8 (t, J=21.0Hz)。HRMS (ESI) [M+H]⁺计算值: 361.1181, 实测值: 361.1175。

[0724] II. 实验程序

[0725] 蛋白质纯化

[0726] ASH1L SET蛋白在22℃下在大肠杆菌 (*E. coli*) BL21 (DE3) T1R细胞中表达为MOCR融合蛋白。在含有50mM Tris (pH 7.5)、500mM NaCl、1mM三(2-羧基乙基)膦 (TCEP) 和20mM咪唑的缓冲液A中使经转化细胞溶解。通过离心来沉淀细胞碎片, 并且将上清液上样于装填有镍-次氨基三乙酸珠粒的柱上。将柱用缓冲液A洗涤, 并且用直至缓冲液A含有500mM咪唑的

100mL线性梯度洗脱蛋白质。在相对于50mM Tris (pH 7.5)、100mM NaCl和1mM TCEP进行过夜透析期间,用烟草蚀刻病毒 (TEV) 蛋白酶裂解MOCR标签。通过重复进行镍柱纯化以及收集流过级分和低咪唑级分中的ASH1L来使经裂解ASH1L与MOCR分离。使用Superdex-75柱,在含有50mM Tris (pH 7.5)、100mM NaCl和1mM TCEP的缓冲液B中进行操作,通过凝胶过滤色谱法来进一步纯化ASH1L。以伴有以下差异的类似方式纯化ASH1L SET-PHD蛋白和SET-BAH蛋白。在18°C下进行表达;用TEV进行的裂解和第二镍柱被省略以维持蛋白质稳定性,并且在Superdex-200柱上进行凝胶过滤。

[0727] ASH1L组蛋白甲基转移酶测定 (KMT酶测定)

[0728] 鸡单核小体/二核小体 (HMT-35-179)、鸡寡核小体 (HMT-35-177) 和HeLa核小体 (HMT-35-123) 购自Reaction Biology。对于测试化合物,使ASH1L SET-BAH构建体(氨基酸2069-2833)在0.25 μ M下与0.7 μ M SAM、0.2 μ M鸡单核小体/二核小体和500至0.2 μ M的浓度范围内的化合物一起在HMT酶缓冲液(50mM Tris (pH 8.5)、25mM NaCl、2mM MgCl₂和1mM DTT)中以15 μ l的总体积在30°C下孵育1小时。反应通过将5 μ l反应混合物点样在P81纤维素方块(Reaction Biology)上来终止。使P81方块干燥45分钟,并且用50mM碳酸氢钠(pH 9.0)洗涤五次,每次洗涤10分钟。接着使P81方块干燥1小时,添加至10mL Ultima Gold闪烁混合物(PerkinElmer)中,并且使用Beckman闪烁计数器来分析。

[0729] 等温滴定量热法

[0730] 使ASH1L SET在4°C下相对于ITC缓冲液(50mM磷酸钠(pH7.5)、50mM NaCl、1mM TCEP)进行广泛透析。将化合物126溶解于DMSO中,并且用ITC缓冲液稀释至于5%DMSO中0.1mM的最终浓度。调整蛋白质溶液至5%DMSO最终浓度。蛋白质溶液与化合物溶液两者均被调整至50 μ M SAM,以维持ASH1L稳定性。使用VP-ITC滴定量热系统(MicroCal)在25°C下进行滴定。将含有ASH1L(10 μ M)的量热槽用以10 μ l体积注射的化合物(0.1mM)滴定。使用Origin 7.0(OriginLab)分析数据以获得热力学参数。

[0731] 细胞活力测定

[0732] 将MA9(经MLL-AF9转化)、HM2(经Hoxa9/Meis1转化)鼠骨髓细胞(BMC)、MV4;11和MOL13人白血病细胞在1x10⁵个细胞/毫升下涂铺在24孔板中,用0.25%DMSO或化合物处理,并且在37°C下培养12天。每四天,将对应于1x10⁵个细胞的体积的DMSO处理细胞短暂离心,并且再混悬于具有新鲜化合物的新鲜培养基中。在第0天以及每四天内,一式四份将100 μ l细胞混悬液等分试样转移至96孔板中。在37°C下孵育一式四份样品4天,接着使用MTT细胞增殖测定试剂盒(Roche)来测量活细胞。使用PHERAstar (BMG)微板读取器,在570nm下读取吸光度。

[0733] 定量RT-PCR

[0734] 使用RNeasy小型试剂盒(QIAGEN)从细胞提取总RNA,接着根据制造商方案,使用大容量cDNA逆转录试剂盒(Applied Biosystems)对100-2000ng总RNA进行逆转录。使用CFX96实时PCR检测系统(Biorad)进行实时PCR。用于小鼠Gapdh (Mm99999915)、小鼠Ash11 (Mm00467322)、小鼠Hoxa7 (Mm00657963)、小鼠Hoxa9 (Mm00439364)、小鼠Hoxa10 (Mm00433966)、小鼠Meis1 (Mm00487664)和小鼠B-actin (Mm00607939)的TaqMan基因表达主混合物和TaqMan基因表达测定购自Thermo Fisher。如Biorad实时PCR应用指南中所述,使用 $\Delta\Delta C_t$ 方法对各基因转录物进行相对定量。

[0735] 细胞离心涂片器/瑞特-吉姆萨染色(Wright-Giemsa staining)

[0736] 收集用化合物处理的 1×10^5 个MA9小鼠BMC,并且放置在Shandon EZ Single Cytofunnel (Thermo Fisher)中。将样品在600rpm下离心5分钟。使载片风干,随后采用Hema-3试剂盒(Thermo Fisher)进行染色。

[0737] 本发明的所述方法和组合物的各种修改和变化将在不脱离本发明的范围和精神下对于本领域技术人员而言是明显的。尽管本发明已与特定优选实施方案关联加以描述,但应了解如所要求保护的本发明不应不当地限于所述特定实施方案。实际上,用于执行本发明的所述模式的对于相关领域技术人员显而易见的各种修改意图在以下权利要求的范围内。

[0738] 参考文献

[0739] 其中一些通过它们的编号/字母而在以上引用的以下参考文献以引用的方式整体并入本文。

[0740] 1.Li Zhu,Qin Li²,Stephen H.K.Wong,Min Huang,Brianna J.Klein,Jinfeng Shen,Larissa Ikenouye,Masayuki Onishi,Dominik Schneidawind,Corina Buechele,Loren Hansen,Jesús Duque-Afonso,Fangfang Zhu,Gloria Mas Martin,Or Gozani,Ravindra Majeti,Tatiana G.Kutateladze,and Michael L.Cleary,(2016),ASH1L Links Histone H3 Lysine 36 di-methylation to MLL Leukemia.Cancer Discovery,in press.

[0741] 2.Colamaio,M.,Puca,F.,Ragozzino,E.,Gemei,M.,Decaussin-Petrucci,M.,Aiello,C.,Bastos,A.U.,Federico,A.,Chiappetta,G.,Vecchio,L.Del,Torregrossa,L.,Battista,S.,and Fusco,A.(2014)miR-142-3p downregulation contributes to thyroid follicular tumorigenesis by targeting ASH1L and MLL1.J.Clin.Endocrinol.Metab.100,E59-E69.

[0742] 3.Liu,L.,Kimball,S.,Liu,H.,Holowatyj,A.,and Yang,Z.-Q.(2014)Genetic alterations of histone lysine methyltransferases and their significance in breast cancer.Oncotarget.6,2466-2482.

[0743] 4.Fujimoto,A.,Furuta,M.,Totoki,Y.,Tsunoda,T.,Kato,M.,Shiraishi,Y.,Tanaka,H.,Taniguchi,H.,Kawakami,Y.,Ueno,M.,Gotoh,K.,Ariizumi,S.,Wardell,C.P.,Hayami,S.,Nakamura,T.,Aikata,H.,Arihiro,K.,Boroevich,K.A.,Abe,T.,Nakano,K.,Maejima,K.,Sasaki-Oku,A.,Ohsawa,A.,Shibuya,T.,Nakamura,H.,Hama,N.,Hosoda,F.,Arai,Y.,Ohashi,S.,Urushidate,T.,Nagae,G.,Yamamoto,S.,Ueda,H.,Tatsuno,K.,Ojima,H.,Hiraoka,N.,Okusaka,T.,Kubo,M.,Marubashi,S.,Yamada,T.,Hirano,S.,Yamamoto,M.,Ohdan,H.,Shimada,K.,Ishikawa,O.,Yamaue,H.,Chayama,K.,Miyano,S.,Aburatani,H.,Shibata,T.,and Nakagawa,H.(2016)Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer.Nat.Genet.10.1038/ng.3547.

[0744] 5.Jones,M.,Chase,J.,Brinkmeier,M.,Xu,J.,Weinberg,D.N.,Schira,J.,Friedman,A.,Malek,S.,Grembecka,J.,Cierpicki,T.,Dou,Y.,Camper,S.A.,and Maillard,I.(2015)Ash1l controls quiescence and self-renewal potential in

hematopoietic stem cells. *J. Clin. Invest.* 125, 2007–2020.

[0745] 6. Tanaka, Y., Kawahashi, K., Katagiri, Z. I., Nakayama, Y., Mahajan, M., and Kioussis, D. (2011) Dual function of histone H3 lysine 36 methyltransferase ASH1 in regulation of hox gene expression. *PLoS One*. 6, e28171.

[0746] 7. Kanellopoulou, C., Gilpatrick, T., Kilaru, G., Burr, P., Nguyen, C. K., Morawski, A., Lenardo, M. J., and Muljo, S. A. (2015) Reprogramming of Polycomb-Mediated Gene Silencing in Embryonic Stem Cells by the miR-290 Family and the Methyltransferase Ash1l. *Stem cell reports*. 10.1016/j.stemcr.2015.10.001.

[0747] 8. Miyazaki, H., Higashimoto, K., Yada, Y., Endo, T. a., Sharif, J., Komori, T., Matsuda, M., Koseki, Y., Nakayama, M., Soejima, H., Handa, H., Koseki, H., Hirose, S., and Nishioka, K. (2013) Ash1l Methylates Lys36 of Histone H3 Independently of Transcriptional Elongation to Counteract Polycomb Silencing. *PLoS Genet.* 9, e1003897.

[0748] 9. Shah, N., and Sukumar, S. (2010) The Hox genes and their roles in oncogenesis. *Nat. Rev. Cancer.* 10, 361–371.

[0749] 10. Andreeff, M., Ruvolo, V., Gadgil, S., Zeng, C., Coombes, K., Chen, W., Kornblau, S., Barón, A. E., and Drabkin, H. A. (2008) HOX expression patterns identify a common signature for favorable AML. *Leukemia.* 22, 2041–7.

[0750] 11. Faber, J., Krivtsov, A. V., Stubbs, M. C., Wright, R., Davis, T. N., van den Heuvel-Eibrink, M., Zwaan, C. M., Kung, A. L., and Armstrong, S. A. (2009) HOXA9 is required for survival in human MLL-rearranged acute leukemias. *Blood.* 113, 2375–85.

[0751] 12. Kroon, E., Kros, J., Thorsteinsdottir, U., Baban, S., Buchberg, A. M., and Sauvageau, G. (1998) Hoxa9 transforms primary bone marrow cells through specific collaboration with Meis1a but not Pbx1b. *EMBO J.* 17, 3714–25.

[0752] 13. Cabianca, D. S., Casa, V., Bodega, B., Xynos, A., Ginelli, E., Tanaka, Y., and Gabellini, D. (2012) A long ncRNA links copy number variation to a polycomb/trithorax epigenetic switch in FSHD muscular dystrophy. *Cell.* 149, 819–31.

[0753] 14. Perugorria, M. J., Wilson, C. L., Zeybel, M., Walsh, M., Amin, S., Robinson, S., White, S. A., Burt, A. D., Oakley, F., Tsukamoto, H., Mann, D. A., and Mann, J. (2012) Histone methyltransferase ASH1 orchestrates fibrogenic gene transcription during myofibroblast transdifferentiation. *Hepatology.* 56, 1129–1139.

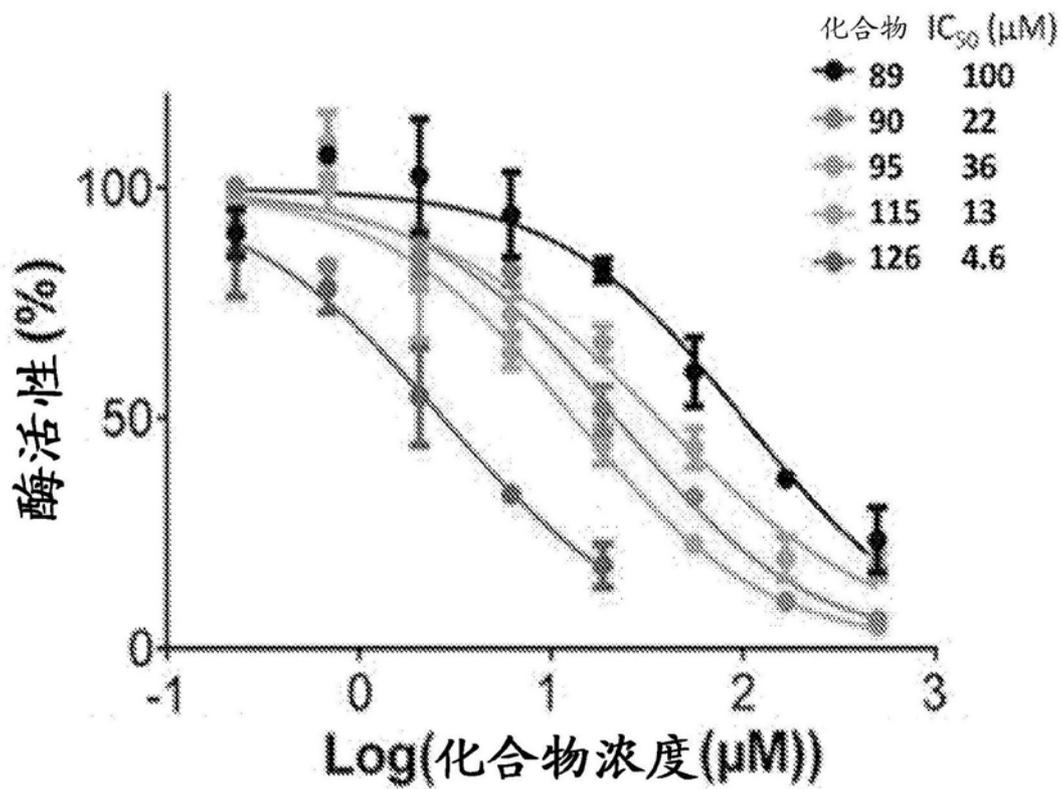


图1

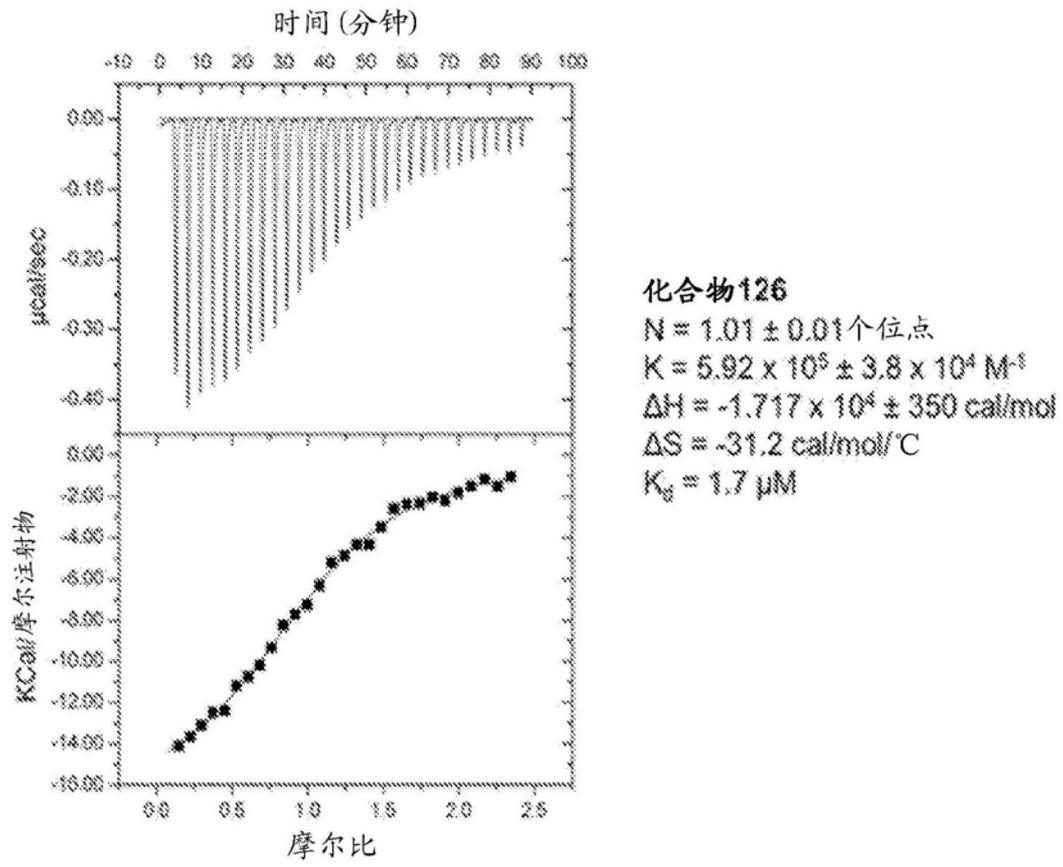


图2

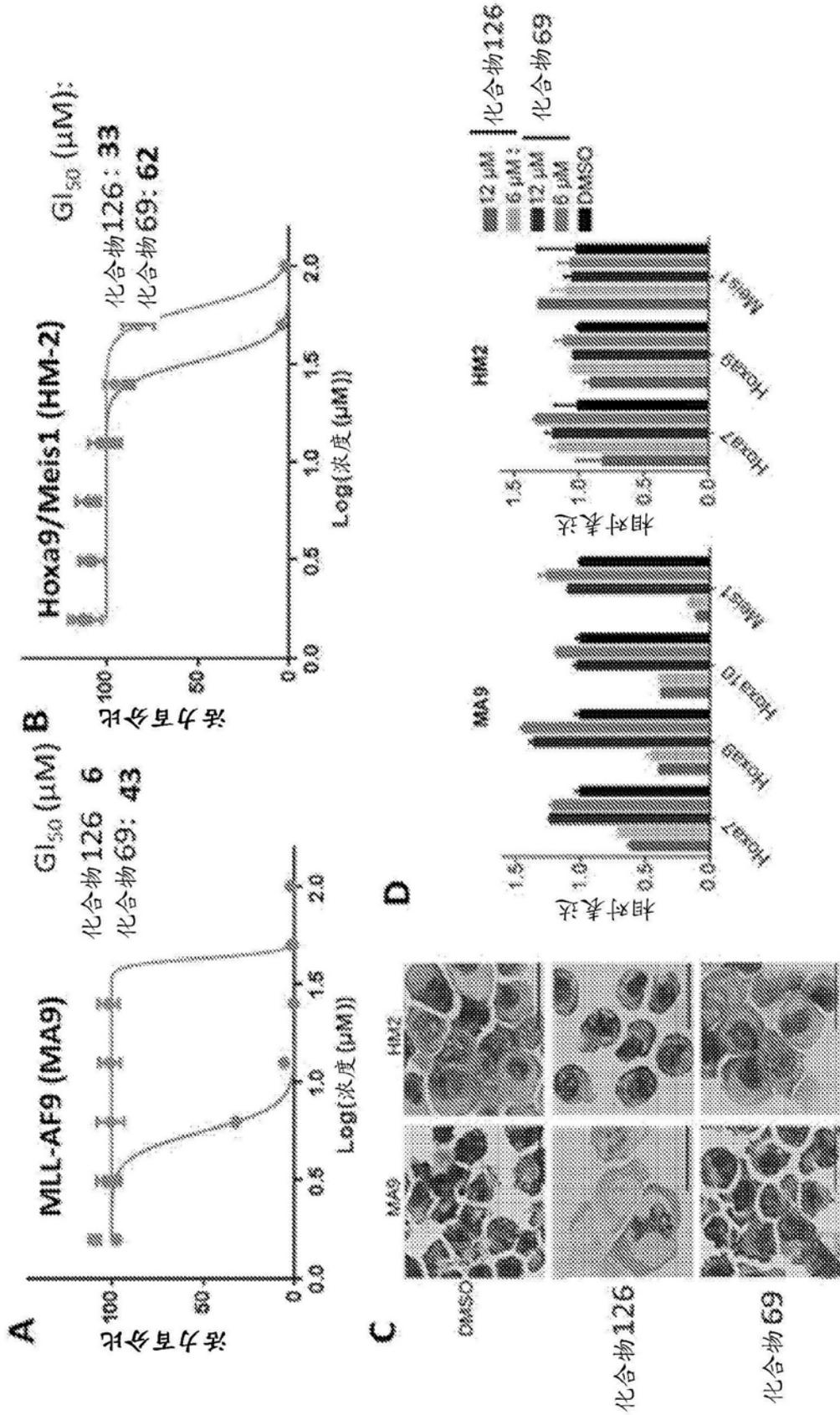


图3

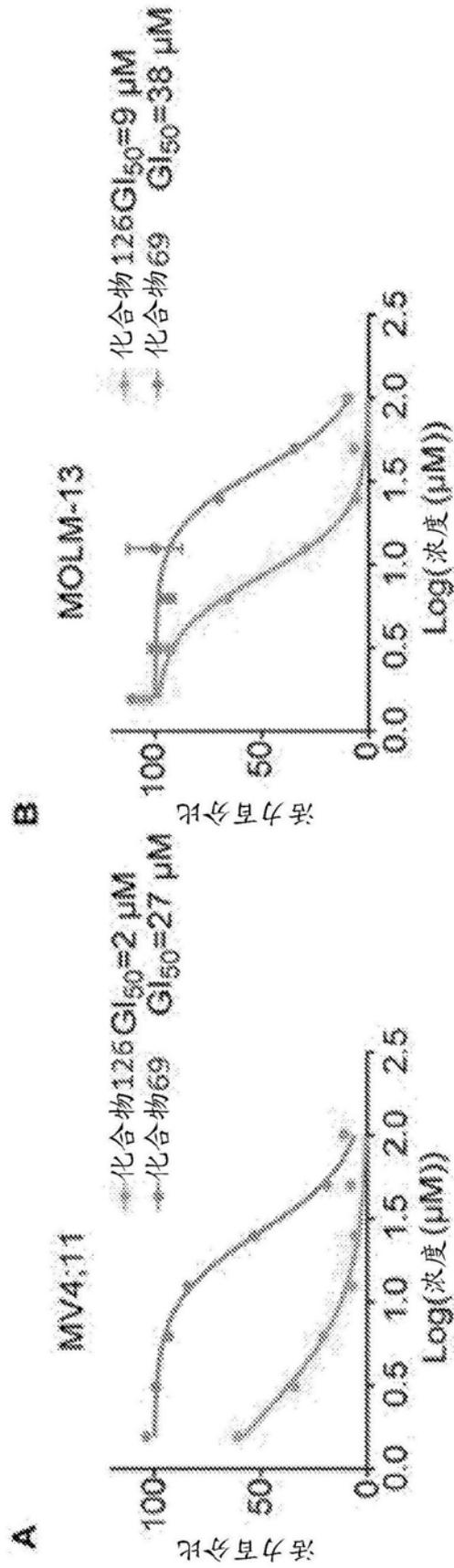


图4

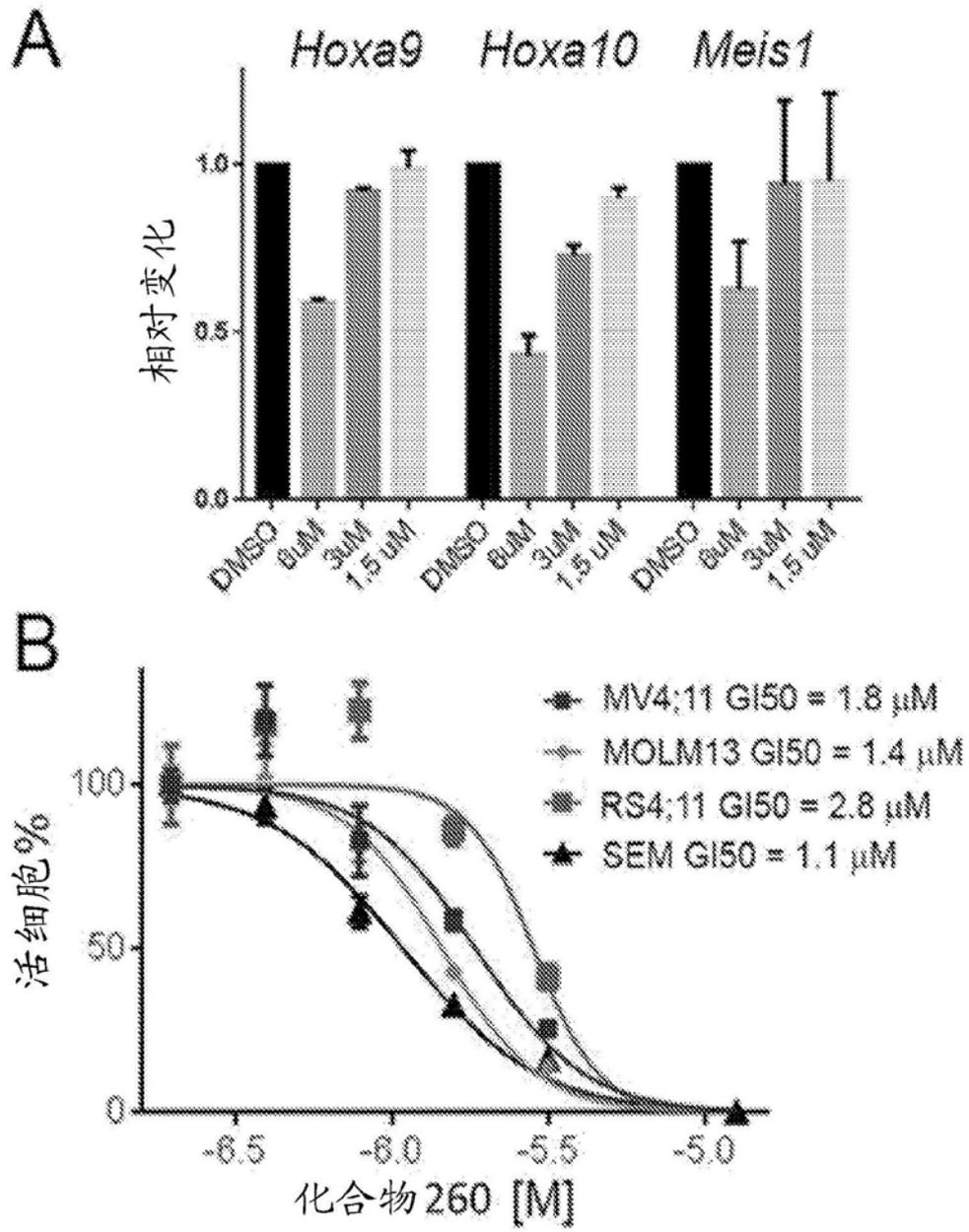


图5

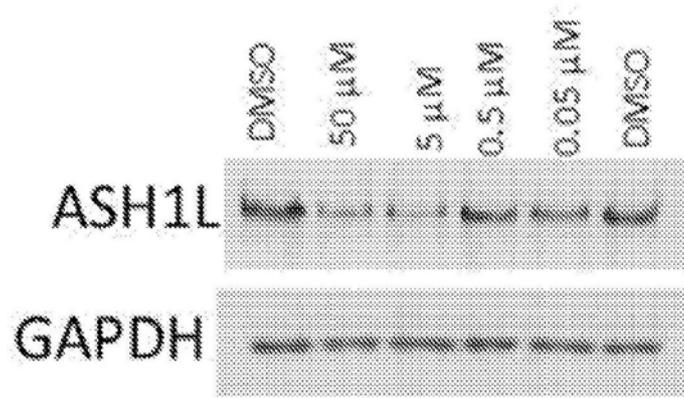


图6