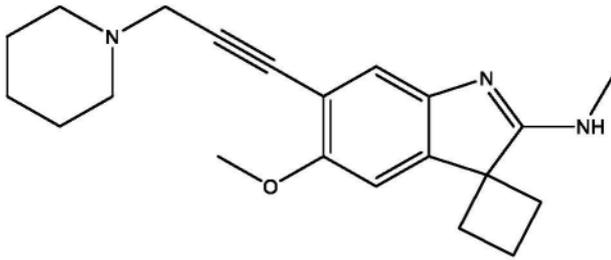
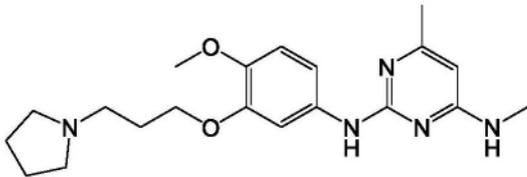


1. EHMT2抑制剂在制备用于治疗癌症的药物中的应用,该应用包括向有需要的受试者施用治疗有效量的EHMT2抑制剂,其中,所述癌症是急性淋巴母细胞白血病;所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物A75或其药学上可接受的盐:



化合物 A75。

2. EHMT2抑制剂和一种或多种另外的治疗剂在制备用于抑制或降低癌细胞的生长、活力、存活或增殖的药物中的应用,该应用包括:(1)使该细胞与(a)有效量的EHMT2抑制剂和(b)一种或多种另外的治疗剂接触,其中,所述癌细胞为急性髓性白血病癌细胞;所述一种或多种另外的治疗剂选自ara-C、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普拉西诺、帕比司他、他泽美托、皮那美托、全反式维甲酸、吉特替尼、米哌妥林、维纳妥拉、阿糖胞苷、ATRA、EPZ-5676和EPZ-6438中的至少一种;所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物205或其药学上可接受的盐:



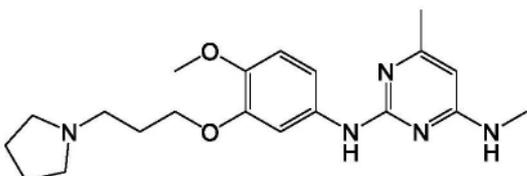
化合物 205。

3. 如权利要求2所述的应用,其中该EHMT2抑制剂的有效量是足以将该癌细胞的生长、活力、存活或增殖抑制或降低至少50%的量。

4. 如权利要求2所述的应用,其中该接触是体外、体内、原位或离体进行的。

5. 如权利要求2所述的应用,其中通过向携带该癌细胞的受试者施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂而在体内进行该接触。

6. EHMT2抑制剂和一种或多种另外的治疗剂在制备用于抑制或降低癌细胞的生长、活力、存活或增殖的药物中的应用,该应用包括:(1)使该细胞与(a)有效量的EHMT2抑制剂和(b)一种或多种另外的治疗剂接触,其中,其中,所述癌细胞为黑素瘤癌细胞;所述一种或多种另外的治疗剂选自BKM120、匹替利司、依维莫司、MK-2206、埃罗替尼、地西他滨和帕布昔利布中的至少一种;所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物205或其药学上可接受的盐:



化合物 205。

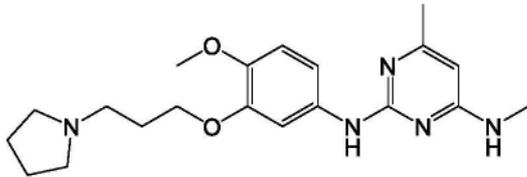
7. 如权利要求6所述的应用,其中该EHMT2抑制剂的有效量是足以将该癌细胞的生长、

活力、存活或增殖抑制或降低至少50%的量。

8. 如权利要求6所述的应用,其中该接触是体外、体内、原位或离体进行的。

9. 如权利要求6所述的应用,其中通过向携带该癌细胞的受试者施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂而在体内进行该接触。

10. EHMT2抑制剂和一种或多种另外的治疗剂在制备用于组合治疗癌症的药物中的应用,该应用包括向有需要的受试者施用治疗有效量的EHMT2抑制剂和治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂,其中,所述癌症为急性髓性白血病;所述一种或多种另外的治疗剂选自ara-C、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普拉西诺、帕比司他、他泽美托、皮那美托、全反式维甲酸、吉特替尼、米喹妥林、维纳妥拉、阿糖胞苷、ATRA、EPZ-5676和EPZ-6438中的一种或多种;所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物205或其药学上可接受的盐:



化合物 205。

11. 如权利要求10所述的应用,其中该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是同时施用的。

12. 如权利要求10所述的应用,其中该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是顺序施用的。

13. 如权利要求10所述的应用,其中该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是交替施用的。

14. 如权利要求10所述的应用,其中在该EHMT2抑制剂之前施用该一种或多种另外的治疗剂。

15. 如权利要求10所述的应用,其中在该一种或多种另外的治疗剂之前施用该EHMT2抑制剂。

16. 如权利要求10所述的应用,其中该EHMT2抑制剂的治疗有效量是足以使该受试者对通过施用该一种或多种另外的治疗剂进行的治疗敏感的量。

17. 如权利要求10所述的应用,其中该EHMT2抑制剂的治疗有效量是足以使该受试者对随后通过施用该一种或多种另外的治疗剂进行的治疗敏感的量。

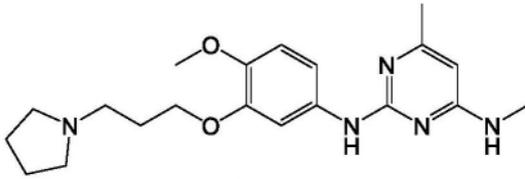
18. 如权利要求10所述的应用,其中该一种或多种另外的治疗剂的治疗有效量小于未施用该EHMT2抑制剂的受试者中相同药剂的治疗有效量。

19. 如权利要求10所述的应用,其中在施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂的组合之前施用该EHMT2抑制剂。

20. 如权利要求10所述的应用,其中在施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂的组合之后施用该EHMT2抑制剂。

21. EHMT2抑制剂和一种或多种另外的治疗剂在制备用于组合治疗癌症的药物中的应用,该应用包括向有需要的受试者施用治疗有效量的EHMT2抑制剂和治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂,其中,所述癌症为黑素瘤;所述一种或多种另外的治疗剂选自BKM120、匹替利司、依维莫司、MK-2206、埃罗替尼、地西他滨和帕布昔利布中的一种或多种;所述

EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物205或其药学上可接受的盐：



化合物 205。

22. 如权利要求21所述的应用,其中该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是同时施用的。

23. 如权利要求21所述的应用,其中该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是顺序施用的。

24. 如权利要求21所述的应用,其中该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是交替施用的。

25. 如权利要求21所述的应用,其中在该EHMT2抑制剂之前施用该一种或多种另外的治疗剂。

26. 如权利要求21所述的应用,其中在该一种或多种另外的治疗剂之前施用该EHMT2抑制剂。

27. 如权利要求21所述的应用,其中该EHMT2抑制剂的治疗有效量是足以使该受试者对通过施用该一种或多种另外的治疗剂进行的治疗敏感的量。

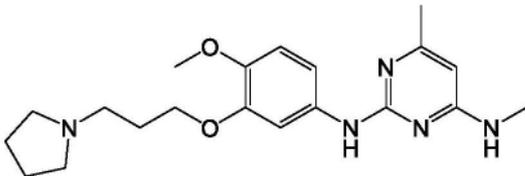
28. 如权利要求21所述的应用,其中该EHMT2抑制剂的治疗有效量是足以使该受试者对随后通过施用该一种或多种另外的治疗剂进行的治疗敏感的量。

29. 如权利要求21所述的应用,其中该一种或多种另外的治疗剂的治疗有效量小于未施用该EHMT2抑制剂的受试者中相同药剂的治疗有效量。

30. 如权利要求21所述的应用,其中在施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂的组合之前施用该EHMT2抑制剂。

31. 如权利要求21所述的应用,其中在施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂的组合之后施用该EHMT2抑制剂。

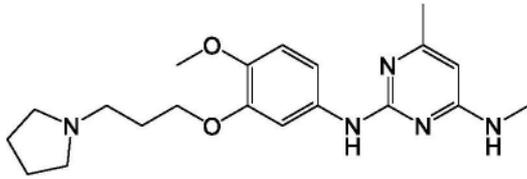
32. 一种试剂盒,该试剂盒包含EHMT2抑制剂、一种或多种另外的治疗剂、以及指导使用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂来治疗癌症的说明书,所述癌症为急性髓性白血病;所述一种或多种另外的治疗剂选自ara-C、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普拉西诺、帕比司他、他泽美托、皮那美托、全反式维甲酸、吉特替尼、米哌妥林、维纳妥拉、阿糖胞苷、ATRA、EPZ-5676和EPZ-6438中的至少一种;所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物205或其药学上可接受的盐：



化合物 205。

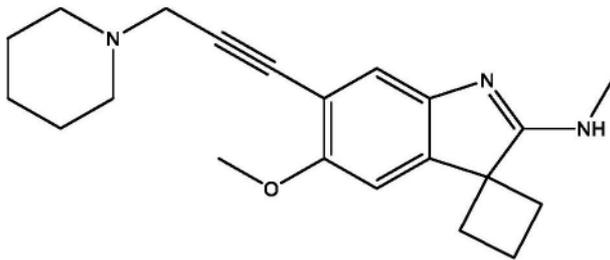
33. 一种试剂盒,该试剂盒包含EHMT2抑制剂、一种或多种另外的治疗剂、以及指导使用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂来治疗癌症的说明书,所述癌症为黑素瘤;所

述一种或多种另外的治疗剂选自BKM120、匹替利司、依维莫司、MK-2206、埃罗替尼、地西他滨和帕布昔利布中的至少一种；所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物205或其药学上可接受的盐：



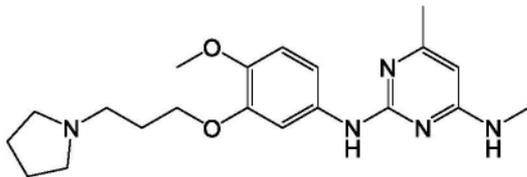
化合物 205。

34. 一种EHMT2抑制剂,其用于治疗癌症,其中,所述癌症是急性淋巴母细胞白血病,该治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂,所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物A75或其药学上可接受的盐:



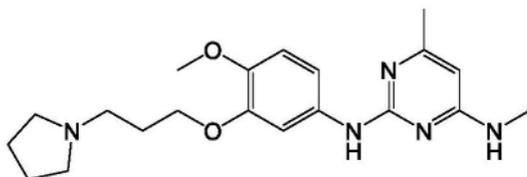
化合物 A75。

35. EHMT2抑制剂和一种或多种另外的治疗剂的组合,其用于治疗癌症,其中,所述癌症是急性髓性白血病,所述一种或多种另外的治疗剂选自ara-C、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普拉西诺、帕比司他、他泽美托、皮那美托、全反式维甲酸、吉特替尼、米哌妥林、维纳妥拉、阿糖胞苷、ATRA、EPZ-5676和EPZ-6438中的至少一种；所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物205或其药学上可接受的盐:



化合物 205。

36. EHMT2抑制剂和一种或多种另外的治疗剂的组合,其用于治疗癌症,其中,所述癌症是黑素瘤,所述一种或多种另外的治疗剂选自BKM120、匹替利司、依维莫司、MK-2206、埃罗替尼、地西他滨和帕布昔利布中的至少一种；所述EHMT2抑制剂是由以下化学式表示的化合物205或其药学上可接受的盐:



化合物 205。

用EHMT2抑制剂进行的组合疗法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2017年10月18日提交的美国申请号62/574,147和2017年4月21日提交的美国申请号62/488,679的优先权,将其各自的全部内容通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 蛋白质赖氨酸残基的甲基化是真核细胞中重要的信号传导机制,并且组蛋白赖氨酸的甲基化状态编码在表观遗传基因调控的背景下被大量蛋白质和蛋白质复合物识别的信号。

[0004] 组蛋白甲基化由组蛋白甲基转移酶(HMT)催化,并且HMT已涉及多种人类疾病。HMT可以在激活或抑制基因表达中发挥作用,并且某些HMT(例如,常染色质组蛋白-赖氨酸N-甲基转移酶2或EHMT2,也称为G9a)可以甲基化许多非组蛋白,诸如肿瘤抑制蛋白(参见例如,Liu等人,Journal of Medicinal Chemistry[药物化学杂志]56:8931-8942,2013和Krivega等人,Blood[血液]126(5):665-672,2015)。

[0005] 两种相关的HMT(EHMT1和EHMT2)在诸如镰状细胞性贫血(参见例如,Renneville等人,Blood[血液]126(16):1930-1939,2015)和增殖性障碍(例如,癌症)以及其他血液障碍的疾病和障碍中过表达或在其中发挥作用。

发明内容

[0006] 在一个方面,本披露的特征在于一种预防或治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的EHMT2抑制剂。在一些实施例中,该方法还包括以治疗有效量施用一种或多种另外的治疗剂。在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是本文披露的化合物。在一些实施例中,该EHMT2抑制剂不是2-环己基-6-甲氧基-N-[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]-4-喹唑啉胺;N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺;2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺;或2-(4-异丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺。

[0007] 在另一个方面,本披露还提供了抑制或降低癌细胞的生长、活力、存活或增殖的方法,该方法包括:(1)使细胞与(a)有效量的EHMT2抑制剂和(b)一种或多种另外的治疗剂接触。

[0008] 在某些实施例中,该EHMT2抑制剂的有效量是足以将癌细胞的生长、活力、存活或增殖抑制或降低至少50%、至少70%或至少90%的量。

[0009] 在某些实施例中,该接触是体外或离体进行的。在一些实施例中,通过向具有癌细胞的受试者施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂来进行体内接触。

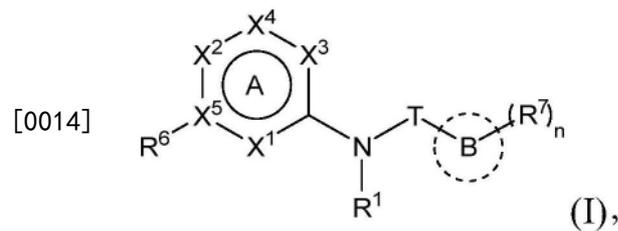
[0010] 在某些实施例中,该癌症是血液癌、白血病、肝细胞癌、肺癌、脑和中枢神经系统(CNS)癌、头颈癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、淋巴瘤、骨髓瘤、肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾上腺癌

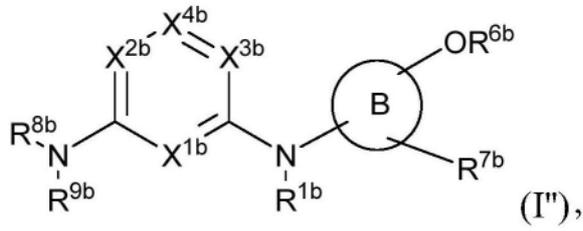
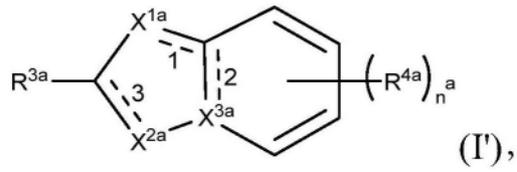
(adrenal cancer/adrenal gland cancer)、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、眼癌、十二指肠癌、胶质瘤、肝癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、骨肉瘤、胎盘癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、外阴癌、少突神经胶质瘤、卵巢透明细胞腺癌、卵巢子宫内膜样腺癌、卵巢浆液性腺癌、胰腺导管腺癌、胰腺内分泌肿瘤、恶性横纹肌样瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、脉络丛癌、脉络丛乳头状瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、成松果体细胞瘤、癌肉瘤、脊索瘤、性腺外生殖细胞瘤、肾外横纹肌样瘤、神经鞘瘤、皮肤鳞状细胞癌、软骨肉瘤、软组织透明细胞肉瘤、尤文肉瘤、胃肠道间质瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、上皮样肉瘤、肾髓样癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或未另外指明的 (NOS) 肉瘤。

[0011] 在某些实施例中,该癌症是血液癌、白血病、肝细胞癌、肺癌、脑和中枢神经系统 (CNS) 癌、头颈癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、淋巴瘤、骨髓瘤、肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、眼癌、十二指肠癌、胶质瘤、肝癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、小细胞肺癌 (SCLC)、非小细胞肺癌 (NSCLC)、骨肉瘤、胎盘癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌或外阴癌。

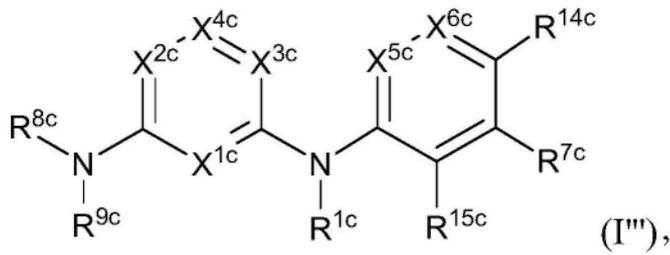
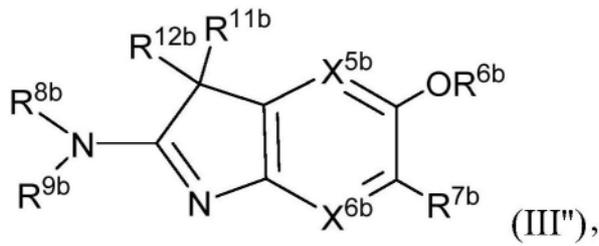
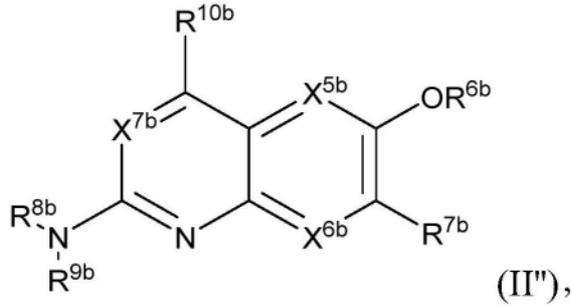
[0012] 在某些实施例中,该癌症是脑和中枢神经系统 (CNS) 癌症、头颈癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、骨髓瘤、肉瘤、乳腺癌、前列腺癌或皮肤癌。

[0013] 在某些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式 (I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物:

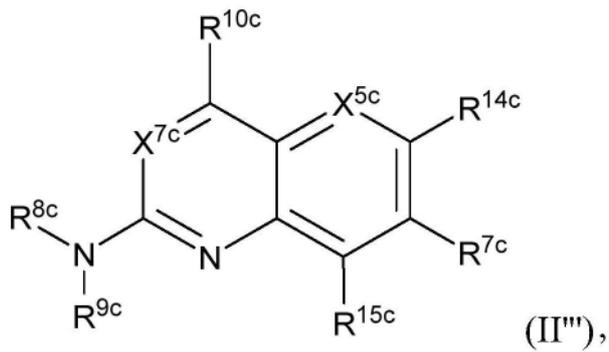




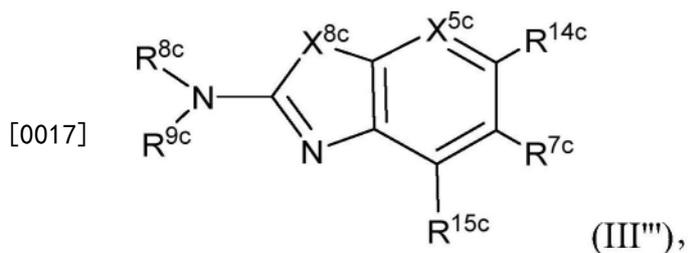
[0015]



[0016]



以及



[0018] 及其互变异构体、该化合物的药学上可接受的盐或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中变量如本文所定义。

[0019] 在某些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括用于治疗AML的标准护理治疗模式、用于治疗黑素瘤的标准护理治疗模式、表观遗传药物、靶向治疗或其组合。

[0020] 在某些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括抗代谢药、拓扑异构酶II抑制剂、DNA低甲基化剂、DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂、HDAC抑制剂、EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂、分化剂、FLT3抑制剂、BCL2抑制剂、糖皮质激素受体激动剂(GRag)、BCR抑制剂、皮质类固醇或其组合。

[0021] 在某些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括Ara-C、CHOP、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普诺司他(pracinostat)、帕诺司他、他托司他(tazemetostat)、匹托司他(pinometostat)、全反式维甲酸(ATRA)、吉特替尼(gilteritinib)、米哌妥林、维奈妥拉、AG-120、AG-221、阿糖胞苷、米哌妥林、派姆单抗、伊匹单抗、达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素-2、纳武单抗、威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、卡莫司汀、顺铂、干扰素 α -2b、卡比替尼、地塞米松、泼尼松龙、泊马度胺、来那度胺、沙利度胺、艾沙佐米、硼替佐米、卡非佐米、马法兰、长春新碱、马磷酰胺、依托泊苷、阿霉素、苯达莫司汀、曲美替尼、艾代拉利司、依鲁替尼、塔马替尼、阿里西替尼(Alisertib)、恩扎滔林、依帕替斯替尼、阿霉素、阿糖胞苷、长春新碱、依维莫司、阿里西替尼、托泊替康、依托泊苷、卡铂、恩替司他、帕诺司他、罗米地辛、帕博西尼、玻玛西林、司美替尼、曲美替尼、MK-2206、伏立诺他、纳维托克(Navitoclax)、利妥昔单抗、奥巴克拉、阿特殊单抗、ABT-199、万柯、达沙替尼、GSK1070916、GSK690693、索拉非尼、奥米利塞、鲁索替尼、费德拉替尼(Fedratinib)、JQ1、甲氨蝶呤、托法替尼、OG-L002、GSK J4、瑞博西尼或其组合。

[0022] 在某些实施例中,该癌症是白血病,并且该一种或多种另外的治疗剂包括Ara-C、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、全反式维甲酸(ATRA)、吉特替尼、米哌妥林、维奈妥拉、AG-120、AG-221、阿糖胞苷、米哌妥林或其组合。

[0023] 在某些实施例中,该癌症是黑素瘤,并且该一种或多种另外的治疗剂包括派姆单抗、伊匹单抗、阿特殊单抗、达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素-2、纳武单抗、威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、卡莫司汀、顺铂、干扰素 α -2b、卡比替尼或其组合。

[0024] 在某些实施例中,该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是同时给药的。

[0025] 在某些实施例中,该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是顺序给药的。

[0026] 在某些实施例中,该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂是交替给药的。

[0027] 在某些实施例中,在该EHMT2抑制剂之前施用该一种或多种另外的治疗剂。

[0028] 在某些实施例中,在该一种或多种另外的治疗剂之前施用该EHMT2抑制剂。

[0029] 在某些实施例中,该EHMT2抑制剂的治疗有效量是足以使受试者对通过例如在施

用该EHMT2抑制剂的同时、之后或之前施用该一种或多种另外的治疗剂进行的治疗敏感的量。

[0030] 在某些实施例中,该EHMT2抑制剂的治疗有效量是足以使受试者对随后通过施用该一种或多种另外的治疗剂进行的治疗敏感的量。

[0031] 在某些实施例中,一种或多种另外的治疗剂的治疗有效量小于未被施用该EHMT2抑制剂的受试者中相同药剂的治疗有效量。

[0032] 在又一个方面,本披露涉及一种通过向有需要的受试者施用足以使该受试者对一种或多种癌症治疗模态敏感的量的EHMT2抑制剂来治疗癌症的方法。

[0033] 在一些实施例中,使受试者敏化包括在患有对护理标准治疗或另一种药剂或多种药剂的组合进行的治疗为抗性或难治性的癌症的受试者中通过所述护理标准治疗或另一种药剂或多种药剂的组合诱导对治疗的敏感性。在一些实施例中,使受试者敏化包括增加护理标准治疗或另一种药剂或者多种药剂的组合的功效。在一些实施例中,可以通过施用护理标准治疗、其他药剂或药剂与EHMT2抑制剂的组合来实现敏化。在一些实施例中,可以通过在用护理标准治疗或另一种药剂或多种药剂的组合进行治疗之前施用EHMT2抑制剂来实现敏化,或者可以通过在用护理标准治疗或其他药剂或多种药剂的组合进行治疗的同时施用EHMT2抑制剂来实现敏化。在一些实施例中,使受试者敏化可以包括当与EHMT2抑制剂组合使用时可以施用较低剂量的护理标准治疗或另一种药剂或多种药剂的组合。在一些实施例中,敏化可包括增加对患病细胞增殖的抑制。在一些实施例中,在不施用EHMT2抑制剂的情况下,与护理标准治疗、药剂治疗或多种药剂的组合治疗相比,对增殖的抑制可以增加5%、10%、15%、20%、25%、30%、50%、75%、90%或更多。在进一步的实施例中,敏化可以导致患者对联合治疗的临床反应的改善,例如,在不施用EHMT2抑制剂的情况下,响应于护理标准治疗、药剂治疗或多种药剂的组合治疗,在仅显示部分反应(PR)、稳定疾病(SD)或进展性疾病(PD)的患者的完全反应(CR)中。在进一步的实施例中,敏化可以导致患者对联合治疗的临床反应的改善,例如,在不施用EHMT2抑制剂的情况下,响应于护理标准治疗、药剂治疗或多种药剂的组合治疗,在仅显示稳定疾病(SD)或进展性疾病(PD)的患者的完全反应(CR)或部分反应(PR)中。在进一步的实施例中,敏化可以导致患者对联合治疗的临床反应的改善,例如,在不施用EHMT2抑制剂的情况下,响应于护理标准治疗、药剂治疗或多种药剂的组合治疗,在显示进展性疾病(PD)的患者的完全反应(CR)、部分反应(PR)或稳定疾病(SD)中。术语完全反应(CR)、部分反应(PR)、稳定疾病(SD)和进展性疾病(PD)为本技术领域所公知(参见例如,Eisenhauer等人,New response evaluation criteria in solid tumors:Revised RECIST guideline (version 1.1) [新版实体瘤应答评价标准:修订的RECIST指南(1.1版本)],EUROPEAN JOURNAL OF CANCER[欧洲癌症杂志]45(2009)228-247,第232和233页,第4.3节-“response criteria[应答标准]”,其全部内容通过引用并入本文),并且本领域的普通技术人员将知道如何根据这些标准对临床反应进行分类。

[0034] 在某些实施例中,在施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂的组合之前施用该EHMT2抑制剂。

[0035] 在某些实施例中,在施用该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂的组合之后施用该EHMT2抑制剂。

[0036] 在某些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括抗代谢药、拓扑异构酶II抑制

剂、DNA低甲基化剂、HDAC抑制剂、EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂、分化剂、FLT3抑制剂或BCL2抑制剂。

[0037] 在某些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括阿糖胞苷(Ara-C)、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、全反式维甲酸(ATRA)、吉特替尼、米哌妥林、维奈妥拉、派姆单抗、伊匹单抗、达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素-2、纳武单抗、威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、卡莫司汀、顺铂、干扰素 α -2b、卡比替尼。

[0038] 在某些实施例中,具有式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物以约100nM或更大、1 μ M或更大、10 μ M或更大、100 μ M或更大或者1000 μ M或更大的酶抑制IC₅₀值抑制激酶。

[0039] 在某些实施例中,具有式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物以约1mM或更大的酶抑制IC₅₀值抑制激酶。

[0040] 在某些实施例中,具有式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物以1 μ M或更大、2 μ M或更大、5 μ M或更大或者10 μ M或更大的酶抑制IC₅₀值抑制激酶,其中该激酶是以下中的一种或多种:AbI、AurA、CHK1、MAP4K、IRAK4、JAK3、EphA2、FGFR3、KDR、Lck、MARK1、MNK2、PKC β 2、SIK和Src。

[0041] 本文还提供了包含一种或多种药学上可接受的载体和如下组合的药物组合物,所述组合包含一种或多种具有本文公开的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物和一种或多种另外的治疗剂。

[0042] 在一个方面,本披露提供了本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物),用于预防或治疗癌症,其中该预防或治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的一种或多种另外的治疗剂。

[0043] 在一个方面,本披露提供了本文披露的用于预防或治疗癌症的一种或多种另外的治疗剂,其中该预防或治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)。

[0044] 在一个方面,本披露提供了本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)以及本文披露的一种或多种另外的治疗剂的组合,用于预防或治疗癌症。

[0045] 在一个方面,本披露提供了本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)在制造用于预防或治疗癌症的药物中的用途,其中该预防或治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的一种或多种另外的治疗剂。

[0046] 在一个方面,本披露提供了本文披露的一种或多种另外的治疗剂在制造用于预防或治疗癌症的药物中的用途,其中该预防或治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)。

[0047] 在一个方面,本披露提供了本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)和本文披露的

一种或多种另外的治疗剂的组合在制造用于预防或治疗癌症的药物中的用途。

[0048] 本披露的另一个方面是预防或治疗EHMT介导的障碍的方法。该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的具有本文公开的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物、或其互变异构体、或该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐以及治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。EHMT介导的障碍是至少部分地由EHMT1或EHMT2或两者的活性介导的疾病、障碍或病症。在一些实施例中,该EHMT介导的障碍是血液疾病或障碍。在某些实施例中,该EHMT介导的障碍选自增殖性障碍(例如,癌症,诸如白血病、肝细胞癌、前列腺癌、肺癌和黑素瘤)、成瘾(例如,可卡因成瘾)和智力迟钝。

[0049] 在一个方面,本披露提供了本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物),用于预防或治疗EHMT介导的障碍,其中该预防或治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的一种或多种另外的治疗剂。

[0050] 在一个方面,本披露提供了本文披露的一种或多种另外的治疗剂,用于预防或治疗EHMT介导的障碍,其中该预防或治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)。

[0051] 在一个方面,本披露提供了本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)和本文披露的一种或多种另外的治疗剂的组合在预防或治疗EHMT介导的障碍中的用途。

[0052] 在一个方面,本披露提供了本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)在制造用于预防或治疗EHMT介导的障碍的药物中的用途,其中该预防或治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的一种或多种另外的治疗剂。

[0053] 在一个方面,本披露提供了本文披露的一种或多种另外的治疗剂在制造用于预防或治疗EHMT介导的障碍的药物中的用途,其中该预防或治疗还包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)。

[0054] 在一个方面,本披露提供了本文披露的EHMT2抑制剂(例如,具有本文披露的式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和(III''')中任一个的化合物)和本文披露的一种或多种另外的治疗剂的组合在制造用于预防或治疗EHMT介导的障碍的药物中的用途。

[0055] 适用于本披露的方法的化合物包括具有式(I)、(I')、(I'')、(II'')、(III'')、(I''')、(II''')和美国申请号62/323,602、62/348,837、62/402,997、62/402,863、62/509,620、62/436,139、62/517,840、62/573,442和62/573,917和PCT申请号PCT/US/027918、PCT/US2017/054468和PCT/US2017/067192中所述的特定实例的化合物的子集,其全部内容通过引用整体并入本文。

[0056] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂由单一另外的治疗剂组成。在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括本文提供的治疗剂。在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括多种治疗剂,例如2、3、4、5、6、7、8、9或10种另外的治疗剂。在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括超过10种另外的治疗剂。

[0057] 除非另有说明,否则治疗方法的任何描述包括化合物提供如本文所述的此类治疗或预防的用途,以及化合物制备用于治疗或预防此类病症的药物的用途。该治疗包括对人或非人动物(包括啮齿动物)和其他疾病模型的治疗。本文所述的方法可以用于鉴定用于治疗或预防EHMT介导的障碍的合适候选者。在一些实施例中,本披露还提供了鉴定EHMT1或EHMT2或两者的抑制剂的方法。

[0058] 在一些实施例中,该EHMT介导的疾病或障碍包括与由EHMT1或EHMT2造成的基因沉默相关的障碍,例如与由EHMT2造成的基因沉默相关的癌症。

[0059] 在一些实施例中,该癌症是血液癌或皮肤癌。

[0060] 在一些实施例中,该血液癌是急性髓性白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)。

[0061] 在一些实施例中,该皮肤癌是黑素瘤。

[0062] 在一些实施例中,该方法还包括进行测定以检测包含来自有需要的受试者的血细胞的样品中由EHMT1或EHMT2造成的组蛋白甲基化程度的步骤。

[0063] 在一些实施例中,进行测定以检测组蛋白底物中H3-K9的甲基化包括测量标记的甲基基团的掺入。

[0064] 在一些实施例中,该标记的甲基基团是同位素标记的甲基。

[0065] 在一些实施例中,进行测定以检测组蛋白底物中H3-K9的甲基化包括使该组蛋白底物与特异性结合二甲甲基化H3-K9的抗体接触。

[0066] 本披露的另一个方面是抑制H3-K9向二甲甲基化H3-K9转化的方法。该方法包括使突变型EHMT、野生型EHMT或两者与包含H3-K9的组蛋白底物和有效量的本文披露的EHMT2抑制剂和有效量的一种或多种另外的治疗剂接触的步骤,其中该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂的组合抑制EHMT的组蛋白甲基转移酶活性,从而抑制H3-K9向二甲甲基化H3-K9的转化。

[0067] 此外,本文所述的化合物或方法可以用于研究(例如,研究表观遗传酶)和其他非治疗目的。

[0068] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本披露所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。在说明书中,单数形式也包括复数形式,除非上下文另有明确指示。尽管在本披露的实践或测试中可以使用与本文所述的那些相似或等效的方法和材料,但是下文描述了合适的方法和材料。将本文提及的所有公开案、专利申请、专利以及其他参考文献通过引用并入本文。不承认本文所引用的参考文献是所要求保护的发明的现有技术。在发生冲突的情况下,将以包括定义的本说明书为准。另外,这些材料、方法和实例仅是说明性的并且不旨在是限制性的。在本文披露的化合物的化学结构与名称之间发生冲突的情况下,将以化学结构为准。

[0069] 根据以下附图、详细描述和权利要求书,本披露的其他特征和优点将变得显而易见。

附图说明

[0070] 本专利或申请文件含有至少一幅彩色附图。在请求并支付必要的费用后,官方将会提供带有一幅或多幅彩色附图的本专利或专利申请公开物的副本。

[0071] 以上和另外特征将从结合附图时进行的以下详细描述而得以更清楚理解。

[0072] 图1是示出了将化合物205 (EHMT2或G9a抑制剂) 与各种第二药剂组合的体外或体内研究的一系列表格和图。

[0073] 图2是描绘了适合于通过单一药剂 (例如, EHMT2抑制剂) 进行EHMT2抑制而治疗的适应症的一系列示意图。

[0074] 图3是适合于通过单一药剂 (例如, EHMT2抑制剂) 进行EHMT2抑制而治疗的适应症的表格。

[0075] 图4显示在预处理测定中化合物205与各种第二治疗剂在AML细胞系中的协同作用的实例。

[0076] 图5显示在共处理测定中化合物205与各种第二治疗剂在AML细胞系中的协同作用的实例。

[0077] 图6显示化合物205和依维莫司的组合在WM-266-4和MeWo黑素瘤细胞系中的协同作用的实例。

具体实施方式

[0078] 本披露提供了预防或治疗癌症的方法, 该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的EHMT2抑制剂。该方法可以还包括施用治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。在一些实施例中, 该EHMT2抑制剂是本文披露的化合物。在一些实施例中, 该EHMT2抑制剂不是2-环己基-6-甲氧基-N-[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]-4-喹唑啉胺; N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺; 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺; 或2-(4-异丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺。

[0079] 在某些实施例中, 该一种或多种另外的治疗剂包括用于治疗AML的标准护理治疗模式、用于治疗黑素瘤的标准护理治疗模式、表观遗传药物、靶向治疗或其组合。

[0080] 在某些实施例中, 该一种或多种另外的治疗剂包括抗代谢药、拓扑异构酶II抑制剂、DNA低甲基化剂、DNA甲基转移酶 (DNMT) 抑制剂、HDAC抑制剂、EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂、分化剂、FLT3抑制剂、BCL2抑制剂、糖皮质激素受体激动剂 (GRag)、BCR抑制剂、皮质类固醇或其组合。

[0081] 在某些实施例中, 该一种或多种另外的治疗剂包括Ara-C、CHOP、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、全反式维甲酸 (ATRA)、吉特替尼、米哌妥林、维奈妥拉、AG-120、AG-221、阿糖胞苷、米哌妥林、派姆单抗、伊匹单抗、达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素-2、纳武单抗、威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、卡莫司汀、顺铂、干扰素 α -2b、卡比替尼、地塞米松、泼尼松龙、泊马度胺、来那度胺、沙利度胺、艾沙佐米、硼替佐米、卡非佐米、马法兰、长春新碱、马磷酰胺、依托泊苷、阿霉素、苯达莫司汀、曲美替尼、艾代拉利司、依鲁替尼、塔马替尼、阿里西替尼、恩扎滔林、依帕替斯替尼、阿霉素、阿糖胞苷、长春新碱、依维莫司、阿里西替尼、托泊替康、依托泊苷、卡铂、恩替司他、帕诺司他、罗米地辛、帕博西尼、玻玛西林、司美替尼、曲美替尼、MK-2206、伏立诺他、纳维托克、利妥昔单抗、奥巴克拉、阿特殊单抗、ABT-199、万柯、达沙替尼、GSK1070916、GSK690693、索拉非尼、奥米利塞、鲁

索替尼、费德拉替尼、JQ1、甲氨蝶呤、托法替尼、OG-L002、GSK J4、瑞博西尼或其组合。

[0082] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括抗代谢药、拓扑异构酶II抑制剂、DNA低甲基化剂、HDAC抑制剂、EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂、分化剂、FLT3抑制剂或BCL2抑制剂。

[0083] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括阿糖胞苷(Ara-C)、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、全反式维甲酸(ATRA)、吉特替尼、米哌妥林、维奈妥拉、派姆单抗、伊匹单抗、达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素-2、纳武单抗、威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、卡莫司汀、顺铂、干扰素 α -2b、卡比替尼。

[0084] 在某些实施例中,对于本文披露的方法,该癌症是血液癌、白血病、肝细胞癌、肺癌、脑和中枢神经系统(CNS)癌、头颈癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、淋巴瘤、骨髓瘤、肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、眼癌、十二指肠癌、胶质瘤、肝癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、骨肉瘤、胎盘癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌、外阴癌、少突神经胶质瘤、卵巢透明细胞腺癌、卵巢子宫内膜样腺癌、卵巢浆液性腺癌、胰腺导管腺癌、胰腺内分泌肿瘤、恶性横纹肌样瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、脉络丛癌、脉络丛乳头状瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、成松果体细胞瘤、癌肉瘤、脊索瘤、性腺外生殖细胞瘤、肾外横纹肌样瘤、神经鞘瘤、皮肤鳞状细胞癌、软骨肉瘤、软组织透明细胞肉瘤、尤文肉瘤、胃肠道间质瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、上皮样肉瘤、肾髓样癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤或未另外指明的(NOS)肉瘤。

[0085] 在某些实施例中,对于本文披露的方法,该癌症是血液癌、白血病、肝细胞癌、肺癌、脑和中枢神经系统(CNS)癌、头颈癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、淋巴瘤、骨髓瘤、肉瘤、乳腺癌、前列腺癌、肾上腺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、眼癌、十二指肠癌、胶质瘤、肝癌、成神经管细胞瘤、黑素瘤、骨髓瘤、成神经细胞瘤、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、骨肉瘤、胎盘癌、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、子宫癌或外阴癌。

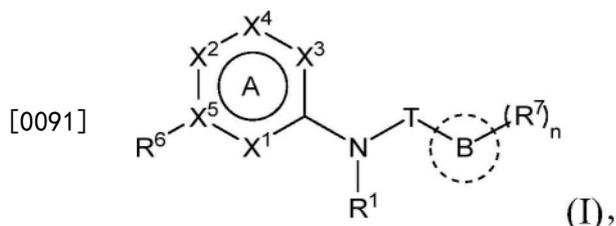
[0086] 在某些实施例中,对于本文披露的方法,该癌症是脑和中枢神经系统(CNS)癌症、头和/或颈癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、骨髓瘤、肉瘤、乳腺癌、前列腺癌或皮肤癌。

[0087] 在某些实施例中,对于本文披露的方法,该癌症是白血病,并且该一种或多种另外的治疗剂包括Ara-C、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、全反式维甲酸(ATRA)、吉特替尼、米哌妥林、维奈妥拉、AG-120、AG-221、阿糖胞苷、米哌妥林或其组合。

[0088] 在某些实施例中,对于本文披露的方法,该癌症是黑素瘤,并且该一种或多种另外的治疗剂包括派姆单抗、伊匹单抗、阿特珠单抗、达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素-2、纳武单抗、威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、卡莫司汀、顺铂、干扰素 α -2b、卡比替尼或其组合。

[0089] EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂和一种或多种另外的治疗剂的更多实例在US 2012/0264734、WO 2013/155464、WO 2015/085325、WO 2016/172199、WO 2016/043874、WO 2016/201328、WO 2014/026198和WO 2016/025635中描述出来,其每一个的内容通过引用整体并入本文。

[0090] 在某些实施例中,对于本文披露的方法,该EHMT2抑制剂是具有下式(I)的化合物:



[0092] 或其互变异构体,或该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中

[0093] 环A是苯基或者5元或6元杂芳基;

[0094] X^1 是N、 CR^2 或 $NR^{2'}$,只要化合价允许;

[0095] X^2 是N、 CR^3 或 $NR^{3'}$,只要化合价允许;

[0096] X^3 是N、 CR^4 或 $NR^{4'}$,只要化合价允许;

[0097] X^4 是N或 CR^5 ,或者 X^4 不存在使得环A是含有至少一个N原子的5元杂芳基;

[0098] X^5 是C或N,只要化合价允许;

[0099] B不存在或是选自下组的环结构,该组由以下组成: C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_{10} 环烷基、5元至10元杂芳基以及含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;

[0100] T是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氧代;或者是 C_1 - C_6 烷氧基,当B存在时;或者T是H并且n是0,当B不存在时;或者T是任选地被 $(R^7)_n$ 取代的 C_1 - C_6 烷基,当B不存在时;或者当B不存在时,T和 R^1 与它们所附接的原子一起任选地形成4-7元杂环烷基或5-6元杂芳基,它们各自任选地被 $(R^7)_n$ 取代;

[0101] R^1 是H或 C_1 - C_4 烷基;

[0102] R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 C_3 - C_8 环烷基、4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基和 C_1 - C_6 烷基,其中 C_1 - C_6 烷氧基和 C_1 - C_6 烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 OR^a 或 NR^aR^b ,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基,或者 R^3 是 $-Q^1-T^1$,其中 Q^1 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氧代或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^1 是H、卤代、氰基、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 或 R^{S1} ,其中 R^{S1} 是 C_3 - C_8 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或者5元或6元杂芳基,并且 R^{S1} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或者 C_1 - C_6 烷氧基;或者当环A是含有至少一个N原子的5元杂芳基时, R^4 是含有1-4个选自N、O和S的杂原子的螺稠合4元至12元杂环烷基;

[0103] $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 各自独立地是H或 C_1 - C_3 烷基;

[0104] R^5 选自下组,该组由以下组成:H、F、Br、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 C_3 - C_8 环烷基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、任选地被卤代、 OR^a 或 NR^aR^b 中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基和任选地被4元至12元杂环烷基取代的 C_2 - C_6 炔基;其中所述 C_3 - C_8 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 $C(O)R^a$ 、 OR^a 、 NR^aR^b 、4元至7元杂环烷基、 $-C_1$ - C_6 亚烷基-4元至7元杂环烷基或任选地被卤代、 OR^a 或 NR^aR^b 中的一种或多种取代的 C_1 - C_4 烷基,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;或者

[0105] R^5 和 R^3 或 R^4 中的一个与它们所附接的原子一起形成苯基或者5元或6元杂芳基;或者 R^5 和 R^3' 或 R^4' 中的一个与它们所附接的原子一起形成5元或6元杂芳基,其中如此形成的苯基或者5元或6元杂芳基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_3 烷基、羟基或 C_1 - C_3 烷氧基;

[0106] R^6 不存在,当 X^5 是N并且环A是6元杂芳基时;或者 R^6 是 $-Q^1-T^1$,其中 Q^1 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氧代或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^1 是H、卤代、氰基、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 或 R^{S1} ,其中 R^{S1} 是 C_3 - C_8 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元或6元杂芳基,并且 R^{S1} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 NR^8R^9 或 C_1 - C_6 烷氧基;并且 R^6 不是 $NR^8C(O)NR^{12}R^{13}$;或者

[0107] R^6 和 R^2 或 R^3 中的一个与它们所附接的原子一起形成苯基或者5元或6元杂芳基;或者 R^6 和 R^2' 或 R^3' 中的一个与它们所附接的原子一起形成5元或6元杂芳基,其中如此形成的苯基或者5元或6元杂芳基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_3 烷基、羟基、氧代($=O$)、 C_1 - C_3 烷氧基或 $-Q^1-T^1$;

[0108] 每个 R^7 独立地是氧代($=O$)或 $-Q^2-T^2$,其中每个 Q^2 独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或者 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^2 独立地是H、卤代、氰基、 OR^{10} 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_8 环烷基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且其中所述5元至10元杂芳基、 C_3 - C_8 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、任选地被 NR^xR^y 取代的 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、 $N(R^8)_2$ 、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^8$ 或 C_1 - C_6 烷氧基, R^x 和 R^y 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;并且 R_7 不是H或 $C(O)OR^g$;

[0109] 每个 R^8 独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0110] 每个 R^9 独立地是 $-Q^3-T^3$,其中 Q^3 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^3 是H、卤代、 OR^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 或 R^{S2} ,其中 R^{S2} 是 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{S2} 任选地被一个或多个 $-Q^4-T^4$ 取代,其中每个 Q^4 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^4 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 和 $NR^cC(O)R^d$, R^c 和 R^d 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;或者 $-Q^4-T^4$ 是氧代;或者

[0111] R^8 和 R^9 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,其任选地被一个或多个 $-Q^5-T^5$ 取代,其中每个 Q^5 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^5 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $S(O)_2NR^eR^f$ 、 NR^eR^f 、 $C(O)NR^eR^f$ 和 $NR^eC(O)R^f$, R^e 和 R^f 各自独立地是H或

C_1 - C_6 烷基;或者- Q^5 - T^5 是氧代;

[0112] R^{10} 选自下组,该组由以下组成:H和 C_1 - C_6 烷基;

[0113] R^{11} 是- Q^6 - T^6 ,其中 Q^6 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氧代或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^6 是H、卤代、 OR^g 、 NR^gR^h 、 $NR^gC(O)R^h$ 、 $C(O)NR^gR^h$ 、 $C(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 或 R^{S3} ,其中 R^g 和 R^h 各自独立地是H、苯基、 C_3 - C_8 环烷基或任选地被 C_3 - C_8 环烷基取代的 C_1 - C_6 烷基,或者 R^g 和 R^h 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且 R^{S3} 是 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{S3} 任选地被一个或多个- Q^7 - T^7 取代,其中每个 Q^7 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^7 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^jR^k 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $S(O)_2R^j$ 和 $NR^jC(O)R^k$, R^j 和 R^k 各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1 - C_6 烷基;或者- Q^7 - T^7 是氧代;或者

[0114] R^{10} 和 R^{11} 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,其任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基;

[0115] R^{12} 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0116] R^{13} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,它们各自任选地被一个或多个- Q^8 - T^8 取代,其中每个 Q^8 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^8 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、和5元至6元杂芳基;或者- Q^8 - T^8 是氧代;并且

[0117] N是0、1、2、3或4,条件是

[0118] 具有式(I)的化合物不是

[0119] 2-环己基-6-甲氧基-N-[1-(1-甲基乙基)-4-哌啶基]-7-[3-(1-吡咯烷基)丙氧基]-4-喹唑啉胺;

[0120] N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-7-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺;

[0121] 2-(4,4-二氟哌啶-1-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺;或者

[0122] 2-(4-异丙基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-N-(1-异丙基哌啶-4-基)-6-甲氧基-7-(3-(吡咯烷-1-基)丙氧基)喹唑啉-4-胺。

[0123] 适用时,具有式(I)的化合物可以具有一个或多个以下特征。

[0124] 在一些实施例中,该EHMT2-抑制剂不是选自下组的化合物,该组由以下组成:

[0125] 4-(((2-((1-乙酰基吡啶-6-基)氨基)-6-(三氟甲基)嘧啶-4-基)氨基)甲基)苯磺酰胺;

[0126] 5-溴- N^4 -(4-氟苯基)- N^2 -(4-甲氧基-3-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)苯基)嘧啶-2,

4-二胺;

[0127] N^2 - (4-甲氧基-3- (2- (吡咯烷-1-基) 乙氧基) 苯基) - N^4 - (5- (叔戊基) -1H-吡唑-3-基) 嘧啶-2,4-二胺;

[0128] 4- ((2,4-二氯-5-甲氧基苯基) 氨基) -2- ((3- (2- (吡咯烷-1-基) 乙氧基) 苯基) 氨基) 嘧啶-5-甲腈;

[0129] N- (萘-2-基) -2- (哌啶-1-基甲氧基) 嘧啶-4-胺;

[0130] N- (3,5-二氟苄基) -2- (3- (吡咯烷-1-基) 丙基) 嘧啶-4-胺;

[0131] N- (((4- (3- (哌啶-1-基) 丙基) 嘧啶-2-基) 氨基) 甲基) 苯甲酰胺;

[0132] N- (2- ((2- (3- (二甲基氨基) 丙基) 嘧啶-4-基) 氨基) 乙基) 苯甲酰胺; 以及

[0133] 2- (六氢-4-甲基-1H-1,4-二氮杂卓-1-基) -6,7-二甲氧基-N- [1- (苯基甲基) -4-哌啶基] -4-喹唑啉胺;

[0134] 在一些实施例中, 当T是键, B是取代的苯基, 并且 R^6 是 NR^8R^9 , 其中 R^9 是 $-Q^3-R^{S2}$, 并且 R^{S2} 是任选取代的4元至7元杂环烷基或5元至6元杂芳基时, 则B被至少一个选自以下的取代基取代: (i) $-Q^2-OR^{11}$, 其中 R^{11} 是 $-Q^6-R^{S3}$ 并且 Q^6 是任选取代的 C_2-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头; 以及 (ii) $-Q^2-NR^{10}R^{11}$, 其中 R^{11} 是 $-Q^6-R^{S3}$;

[0135] 在一些实施例中, 当T是键并且B是任选取代的苯基时, 则 R^6 不是 OR^9 或 NR^8R^9 , 其中 R^9 是任选取代的萘基;

[0136] 在一些实施例中, 当T是键并且B是任选取代的苯基、萘基、茛满基或1,2,3,4-四氢萘基时, 则 R^6 不是 NR^8R^9 , 其中 R^9 是任选取代的苯基、萘基、茛满基或1,2,3,4-四氢萘基;

[0137] 在一些实施例中, 当T是键并且B是任选取代的苯基或噻唑基时, 则 R^6 不是任选取代的咪唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基或 NR^8R^9 , 其中 R^9 是任选取代的咪唑基、吡唑基或6元至10元杂芳基; 或者

[0138] 在一些实施例中, 当T是 C_1-C_6 亚烷基接头并且B不存在或者是任选取代的 C_6-C_{10} 芳基或4元至12元杂环烷基时; 或者当T是键并且B是任选取代的 C_3-C_{10} 环烷基或4元至12元杂环烷基时, 则 R^6 不是 $NR^8C(O)R^{13}$;

[0139] 在一些实施例中, 当 X^1 和 X^3 是N时, X^2 是 CR^3 , X^4 是 CR^5 , X^5 是C, R^5 是被一个或多个 C_1-C_6 烷基取代的4元至12元杂环烷基, 并且 R^6 和 R^3 与它们所附接的原子一起形成被一个或多个任选取代的 C_1-C_3 烷氧基取代的苯基时, 则B不存在, 是 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环烷基或5元至10元杂芳基, 或者

[0140] 在一些实施例中, 当 X^2 和 X^3 是N时, X^1 是 CR^2 , X^4 是 CR^5 , X^5 是C, R^5 是各自任选地被一个或多个 C_1-C_6 烷基取代的 C_3-C_8 环烷基或4元至12元杂环烷基, 并且 R^6 和 R^2 与它们所附接的原子一起形成被一个或多个任选取代的 C_1-C_3 烷氧基取代的苯基时, 则B不存在, 是 C_6-C_{10} 芳基、 C_3-C_{10} 环烷基或5元至10元杂芳基。

[0141] 在一些实施例中, 环A是6元杂芳基, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是N并且 X^5 是C。

[0142] 在一些实施例中, 环A是6元杂芳基, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的两个是N并且 X^5 是C。

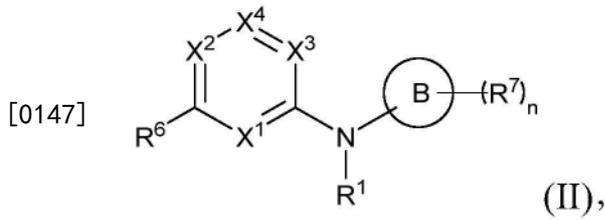
[0143] 在一些实施例中, R^6 和 R^2 或 R^3 中的一个与它们所附接的环A一起形成6,5-稠合双环杂芳基; 或者 R^6 和 R^2 、或 R^3 中的一个与它们所附接的环A一起形成6,5-稠合双环杂芳基。

[0144] 在一些实施例中, R^6 、 R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个不是H。

[0145] 在一些实施例中, 当 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 中的一种或多种存在时, R^6 、 $R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ 和 $R^{4'}$ 中的至

少一个不是H。

[0146] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(II)的化合物:



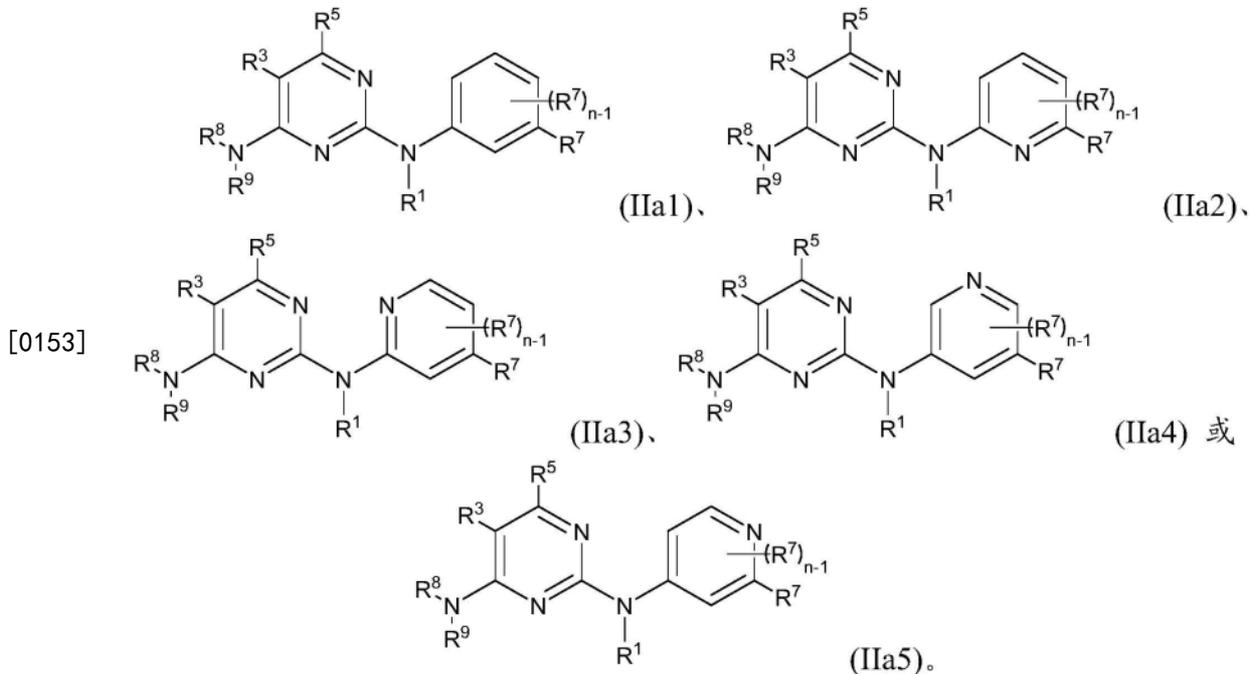
[0148] 其中

[0149] 环B是苯基或吡啶基,

[0150] X^1 和 X^2 中的一个或两个是N,而 X^3 是 CR^4 并且 X^4 是 CR^5 ,或者 X^1 和 X^3 中的一个或两个是N,而 X^2 是 CR^3 并且 X^4 是 CR^5 ;并且

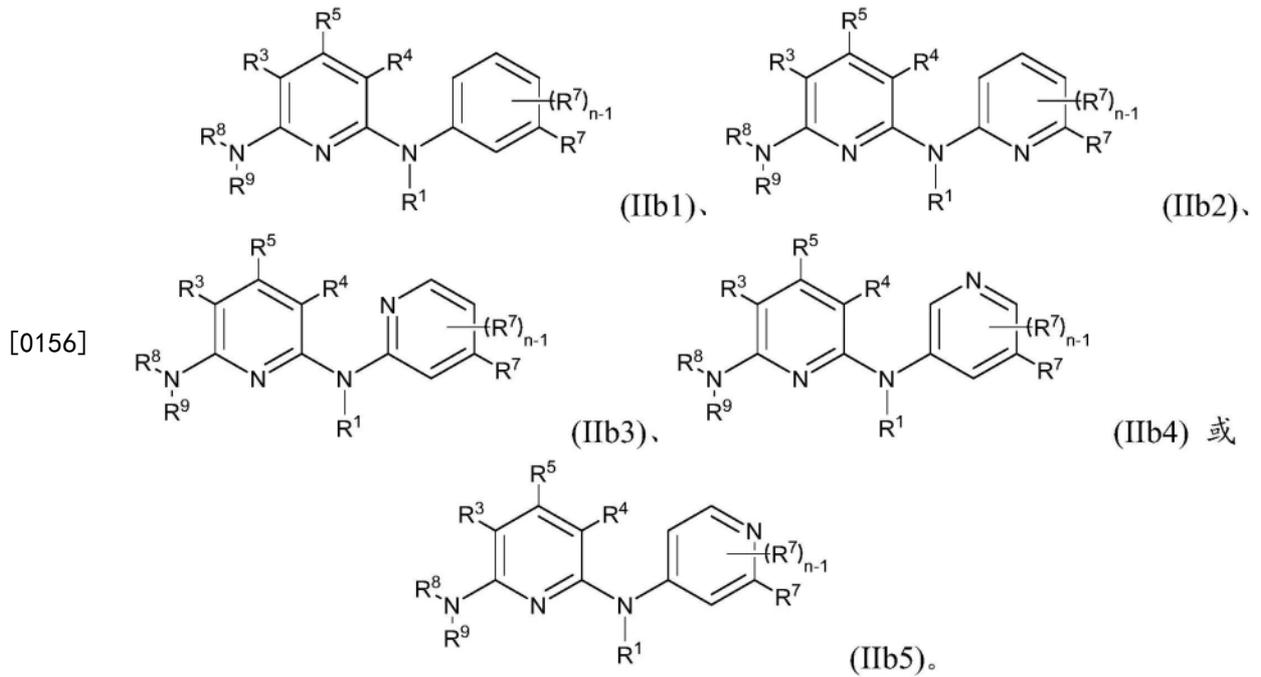
[0151] n 是1、2或3。

[0152] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(IIa1)、(IIa2)、(IIa3)、(IIa4)或(IIa5)的化合物:



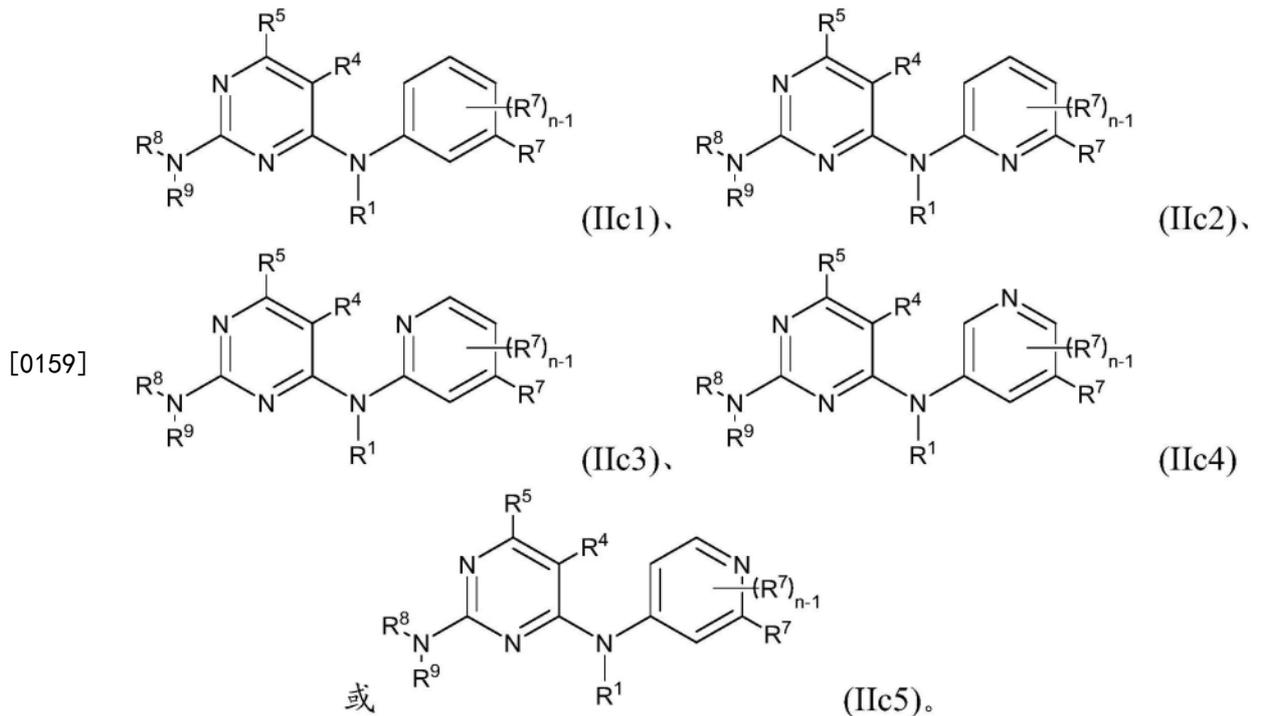
[0154] 在一些实施例中, R^3 和 R^5 中的至多一个不是H。

[0155] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(IIb1)、(IIb2)、(IIb3)、(IIb4)或(IIb5)的化合物:



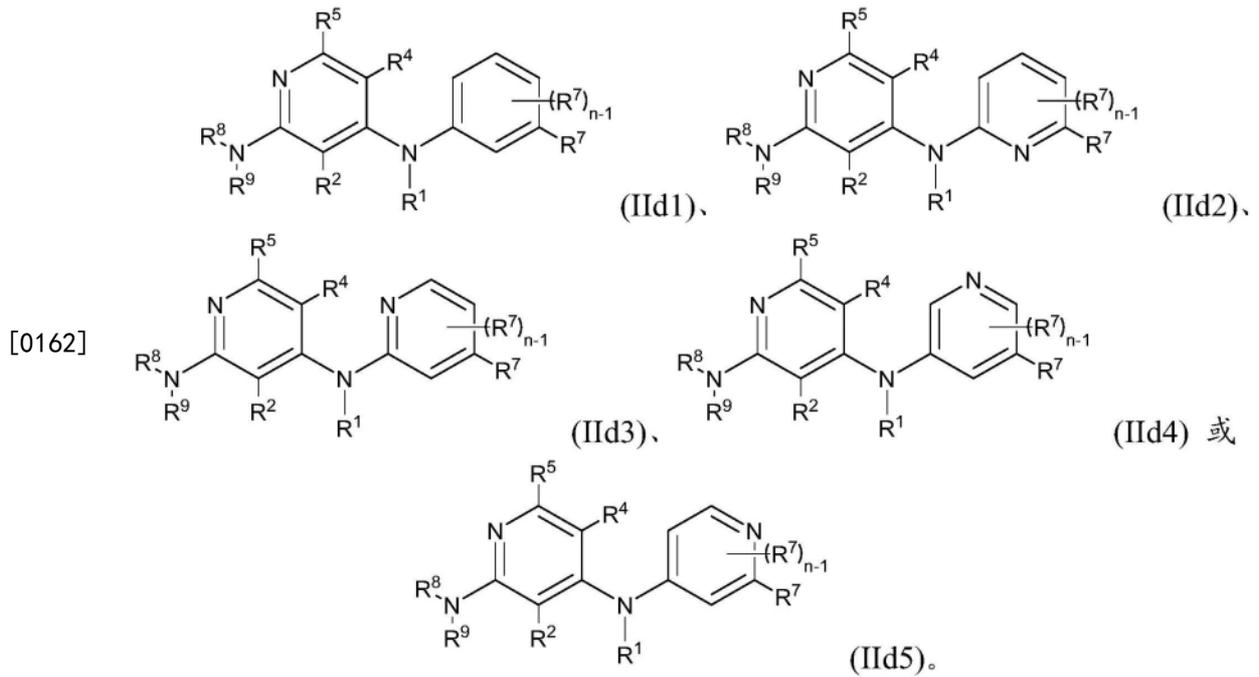
[0157] 在一些实施例中, R^3 、 R^4 和 R^5 中的至多一种不是H。

[0158] 在一些实施例中, 该EHMT2抑制剂是具有式 (IIc1)、(IIc2)、(IIc3)、(IIc4) 或 (IIc5) 的化合物:



[0160] 在一些实施例中, R^4 和 R^5 中的至多一个不是H。

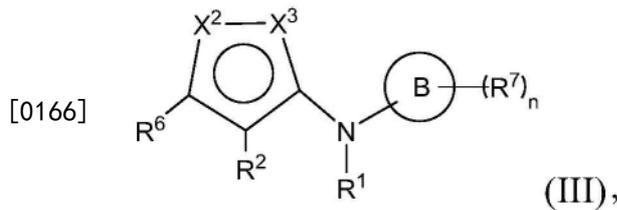
[0161] 在一些实施例中, 该EHMT2抑制剂是具有式 (II d1)、(II d2)、(II d3)、(II d4) 或 (II d5) 的化合物:



[0163] 在一些实施例中, R^2 , R^4 和 R^5 中的至多一种不是 H。

[0164] 在一些实施例中, 环 A 是 5 元杂芳基。

[0165] 在一些实施例中, 该 EHMT2 抑制剂是具有式 (III) 的化合物:



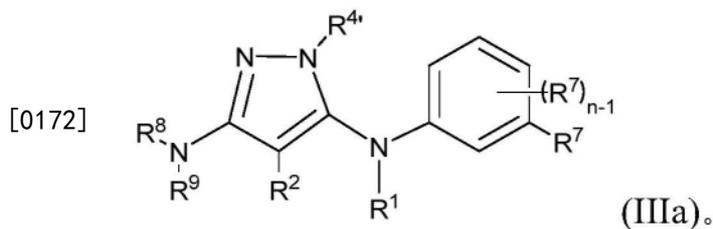
[0167] 其中

[0168] 环 B 是苯基或吡啶基,

[0169] X^2 和 X^3 中的至少一个是 N; 并且

[0170] n 是 1 或 2。

[0171] 在一些实施例中, 该 EHMT2 抑制剂是具有式 (IIIa) 的化合物:



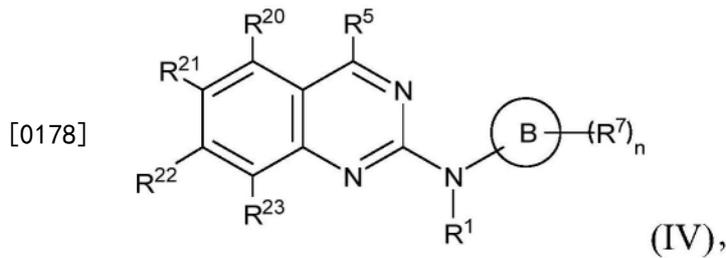
[0173] 在一些实施例中, R^4 和 R^2 中的至多一种不是 H。

[0174] 在一些实施例中, 任选取代的 6, 5-稠合双环杂芳基含有 1-4 个 N 原子。

[0175] 在一些实施例中, T 是键且环 B 为苯基或吡啶基。

[0176] 在一些实施例中, n 是 1 或 2。

[0177] 在一些实施例中, 该 EHMT2 抑制剂是具有式 (IV) 的化合物:



[0179] 其中

[0180] 环B是C₃-C₆环烷基;

[0181] R²⁰、R²¹、R²²和R²³各自独立地是H、卤代、C₁-C₃烷基、羟基或C₁-C₃烷氧基;并且

[0182] n是1或2。

[0183] 在一些实施例中,环B为环己基。

[0184] 在一些实施例中,R¹是H或CH₃。

[0185] 在一些实施例中,n是1或2,并且R⁷中的至少一个是-Q²-OR¹¹,其中R¹¹是-Q⁶-R^{S3}并且Q⁶是任选取代的C₂-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头。

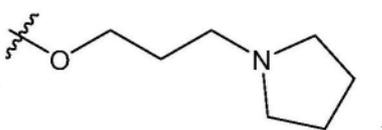
[0186] 在一些实施例中,n是1或2,并且R⁷中的至少一个是-Q²-NR¹⁰R¹¹,其中R¹¹是-Q⁶-R^{S3}。

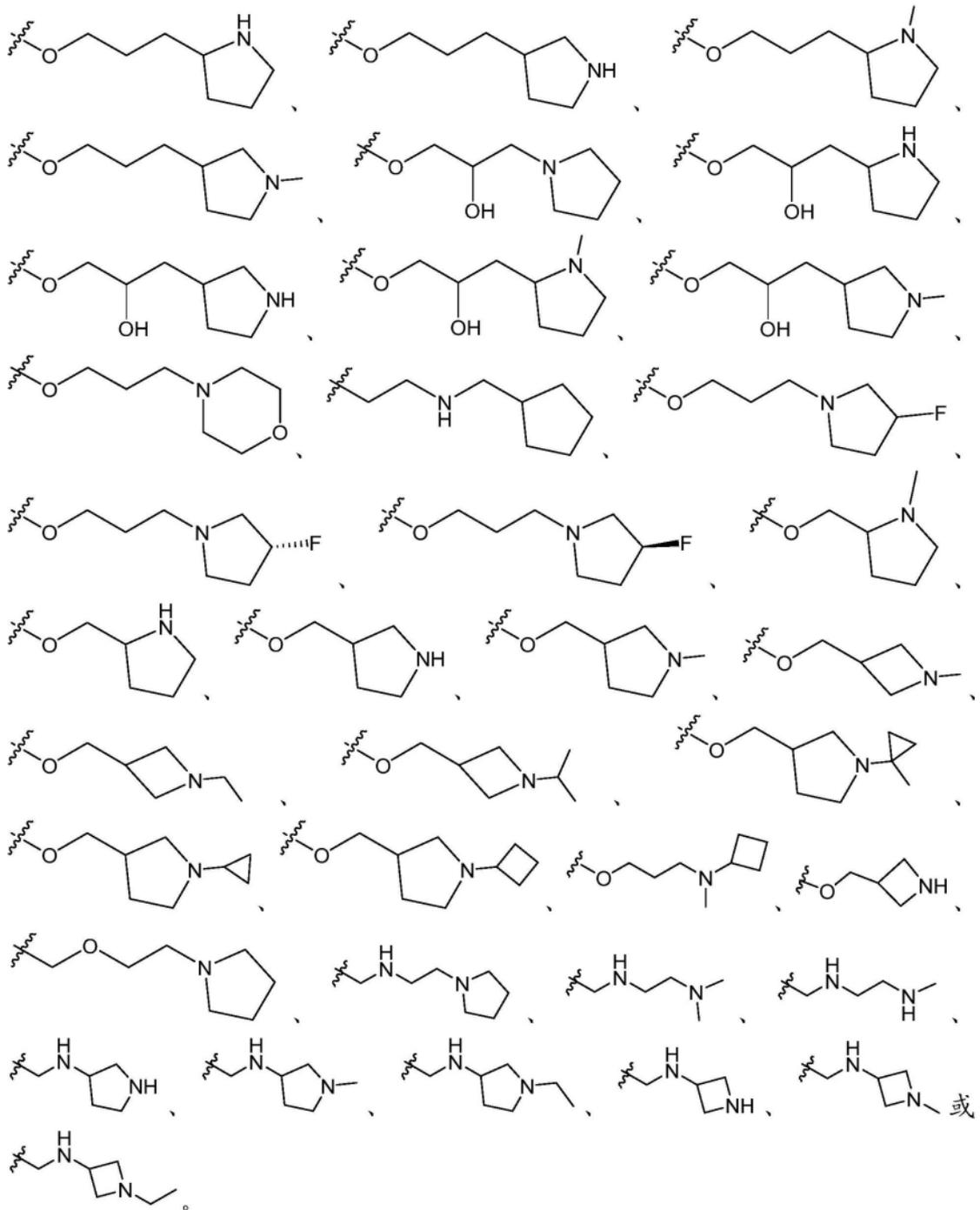
[0187] 在一些实施例中,Q⁶是任选地被羟基取代的C₂-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头,并且R^{S3}是任选地被一个或多个-Q⁷-T⁷取代的4元至7元杂环烷基。

[0188] 在一些实施例中,Q⁶是任选地被羟基取代的C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头,并且R^{S3}是任选地被一个或多个-Q⁷-T⁷取代的C₃-C₆环烷基。

[0189] 在一些实施例中,每个Q⁷独立地是键或者是C₁-C₃亚烷基、C₂-C₃亚烯基或C₂-C₃亚炔基接头,并且每个T⁷独立地是H、卤代、C₁-C₆烷基或苯基。

[0190] 在一些实施例中,Q²是键或者是C₁-C₄亚烷基、C₂-C₄亚烯基或C₂-C₄亚炔基接头。

[0191] 在一些实施例中,R⁷的至少一个是 



[0192] 在一些实施例中, n 是 2, 并且该化合物还包含选自卤代和甲氧基的另一个 R^7 。

[0193] 在一些实施例中, 环 B 选自苯基、吡啶基和环己基, 并且该卤代或甲氧基在 NR^1 的对位。

[0194] 在一些实施例中, R^6 是 NR^8R^9 。

[0195] 在一些实施例中, R^9 是 $-Q^3-T^3$, 其中 T^3 是 OR^{12} 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 或 R^{S2} 。

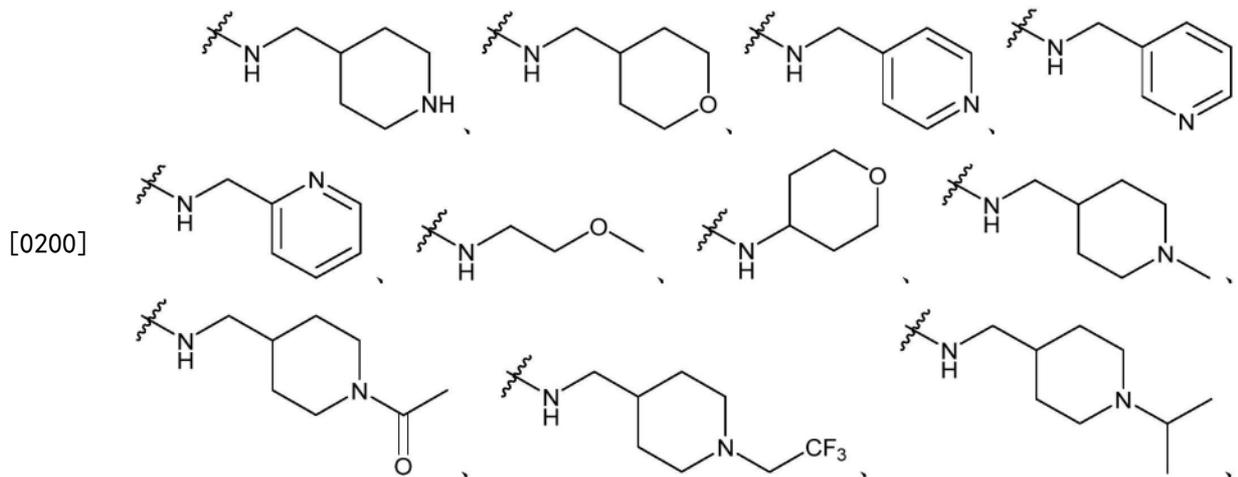
[0196] 在一些实施例中, Q^3 是任选地被羟基取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头。

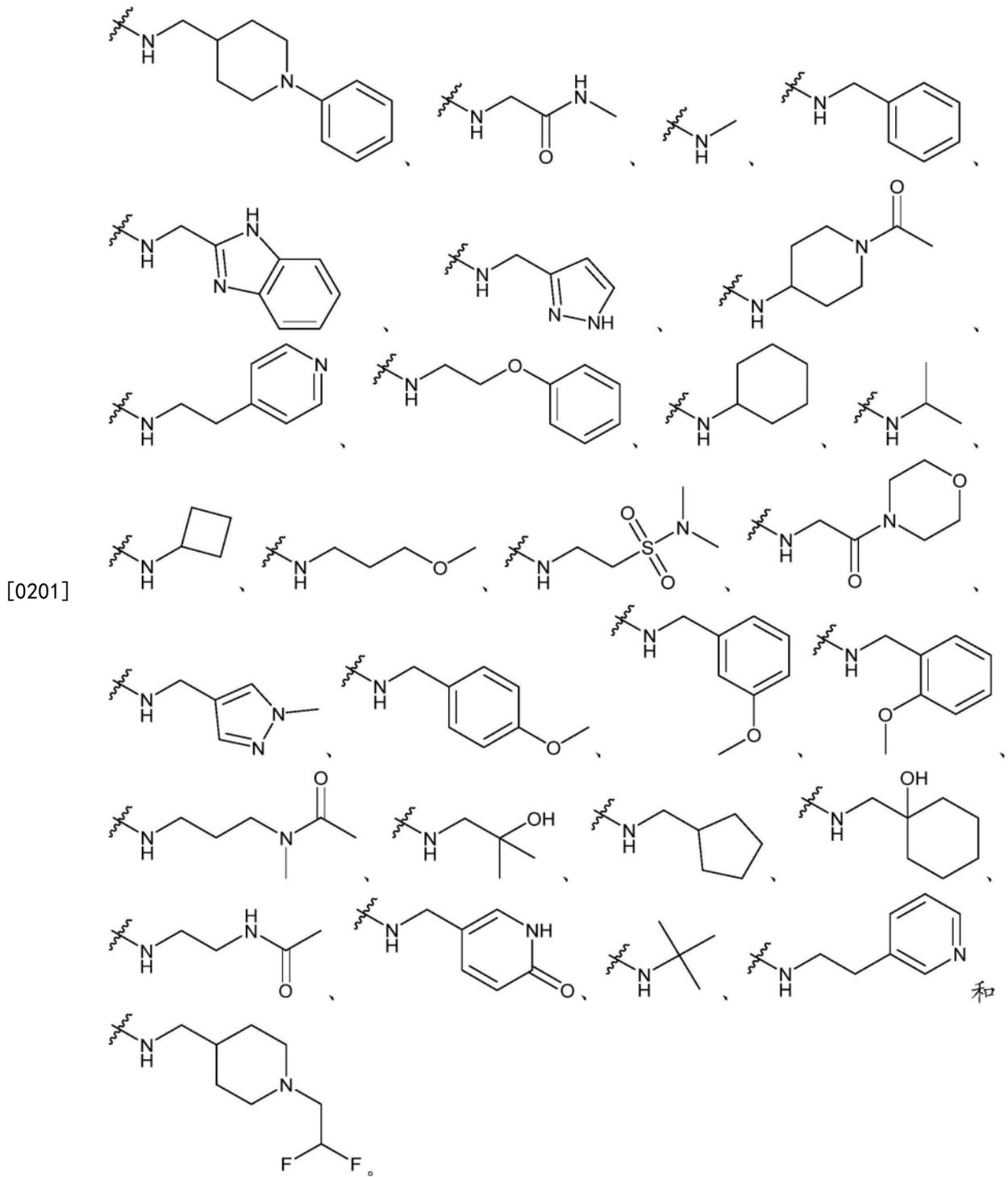
[0197] 在一些实施例中, R^{S2} 是 C_3-C_6 环烷基、苯基、4 至 12 元杂环烷基或 5 至 10 元杂芳基, 并

且R^{S2}任选地被一个或多个-Q⁴-T⁴取代。

[0198] 在一些实施例中,每个Q⁴独立地是键或者是任选地被羟基和卤代中的一种或多种取代的C₁-C₃亚烷基、C₂-C₃亚烯基或C₂-C₃亚炔基接头,并且每个T⁴独立地是H、卤代、C₁-C₆烷基或苯基;或者-Q⁴-T⁴是氧代。

[0199] 在一些实施例中,R⁶或NR⁸R⁹选自下组,该组由以下组成:

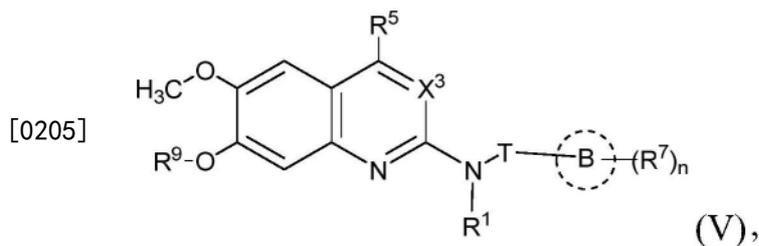




[0202] 在一些实施例中, B不存在并且T是未取代的 C_1-C_6 烷基或者T是被至少一个 R^7 取代的 C_1-C_6 烷基。

[0203] 在一些实施例中, B为4至12元杂环烷基, 并且T为未取代的 C_1-C_6 烷基。

[0204] 在一些实施例中, 该EHMT2抑制剂是具有式(V)的化合物:



[0206] 其中

[0207] 环B不存在或是C₃-C₆环烷基；

[0208] X³是N或CR⁴，其中R⁴是H或C₁-C₄烷基；

[0209] R¹是H或C₁-C₄烷基；

[0210] 或者当B不存在时，T和R¹与它们所附接的原子一起任选地形成4-7元杂环烷基或5-6元杂芳基，它们各自任选地被(R⁷)_n取代；或者当B不存在时，T是H并且n是0；

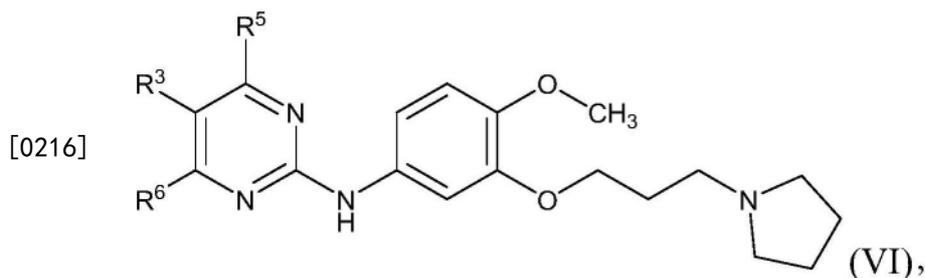
[0211] 每个R⁷独立地是氧代(=O)或-Q²-T²，其中每个Q²独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头：卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或者C₁-C₆烷氧基，并且每个T²独立地是H、卤代、OR¹⁰、OR¹¹、C(O)R¹¹、NR¹⁰R¹¹、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹¹、C₃-C₈环烷基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，并且其中所述C₃-C₈环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、任选地被NR^xR^y取代的C₁-C₆烷基、羟基、氧代、N(R⁸)₂、氰基、C₁-C₆卤代烷基、-SO₂R⁸或C₁-C₆烷氧基，R^x和R^y各自独立地是H或C₁-C₆烷基；并且R₇不是H或C(O)OR⁸；

[0212] R⁵选自下组，该组由以下组成：C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基和含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，其中所述C₃-C₈环烷基和4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代：4元至7元杂环烷基、-C₁-C₆亚烷基-4元至7元杂环烷基、-C(O)C₁-C₆烷基或任选地被卤代和OR^a中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基；

[0213] R⁹是-Q³-T³，其中Q³是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头：卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基，并且T³是任选地被一个或多个-Q⁴-T⁴取代的含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，其中每个Q⁴独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₃亚烷基、C₂-C₃亚烯基或C₂-C₃亚炔基接头：卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基，并且每个T⁴独立地选自下组，该组由以下组成：H、卤代、氰基、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、C₆-C₁₀芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、OR^c、C(O)R^c、S(O)₂R^c、NR^cR^d、C(O)NR^cR^d和NR^cC(O)R^d，R^c和R^d各自独立地是H或C₁-C₆烷基；或者-Q⁴-T⁴是氧代；并且

[0214] n是0、1或2。

[0215] 在一些实施例中，该EHMT2抑制剂是具有式(VI)的化合物：

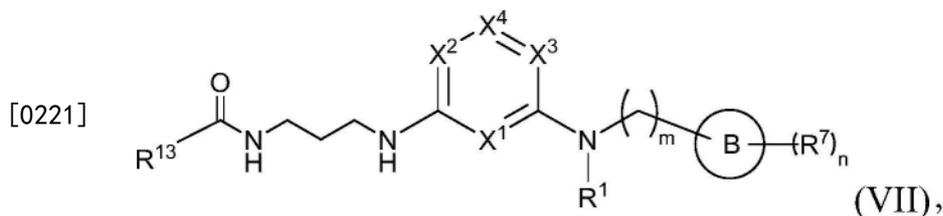


[0217] 其中

[0218] R^5 和 R^6 独立地选自下组,该组由以下组成: C_1 - C_6 烷基和 NR^8R^9 ,或者 R^6 和 R^3 与它们所附接的原子一起形成苯基或者5元或6元杂芳基。

[0219] 在一些实施例中, R^6 是甲基。

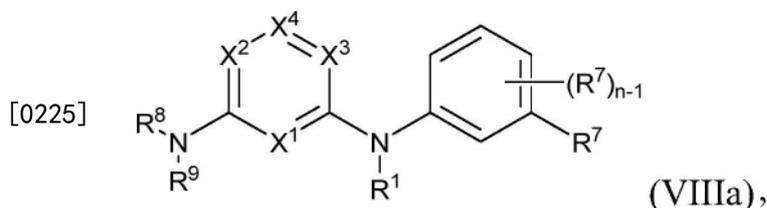
[0220] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(VII)的化合物:



[0222] 其中m是1或2并且n是0、1或2。

[0223] 在一些实施例中, X^1 和 X^3 都是N,而 X^2 是 CR^3 并且 X^4 为 CR^5 。

[0224] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(VIIIa)的化合物:



[0226] 其中

[0227] X^1 是N或 CR^2 ;

[0228] X^2 是N或 CR^3 ;

[0229] X^3 是N或 CR^4 ;

[0230] X^4 是N或 CR^5 ;

[0231] R^2 选自下组,该组由以下组成:H、 C_3 - C_8 环烷基和任选地被卤代、 OR^a 或 NR^aR^b 中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基;

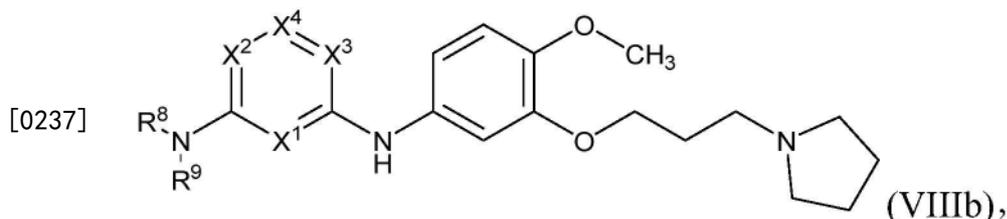
[0232] R^3 和 R^4 各自是H;并且

[0233] R^5 独立地选自下组,该组由以下组成:H、 C_3 - C_8 环烷基和任选地被卤代或 OR^a 中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基;或者

[0234] R^5 和 R^3 或 R^4 中的一个与它们所附接的原子一起形成苯基或者5元或6元杂芳基;或者 R^5 和 R^3 或 R^4 中的一个与它们所附接的原子一起形成5元或6元杂芳基,其中如此形成的苯基或者5元或6元杂芳基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_3 烷基、羟基或 C_1 - C_3 烷氧基;并且

[0235] 其中 R_2 或 R_5 中的至少一个不是H。

[0236] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(VIIIb)的化合物:



[0238] 其中

[0239] X^1 是N或 CR^2 ;

[0240] X^2 是N或 CR^3 ;

[0241] X^3 是N或 CR^4 ;

[0242] X^4 是N或 CR^5 ;

[0243] R^2 选自下组,该组由以下组成:H、 C_3 - C_8 环烷基和 C_1 - C_6 烷基;

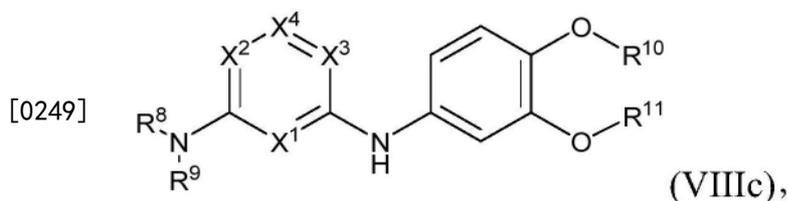
[0244] R^3 和 R^4 各自是H;并且

[0245] R^5 选自下组,该组由以下组成:H、 C_3 - C_8 环烷基和 C_1 - C_6 烷基;或者

[0246] R^5 和 R^3 或 R^4 中的一个与它们所附接的原子一起形成苯基或者5元或6元杂芳基;或者 R^5 和 R^3 或 R^4 中的一个与它们所附接的原子一起形成5元或6元杂芳基,其中如此形成的苯基或者5元或6元杂芳基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_3 烷基、羟基或 C_1 - C_3 烷氧基;并且

[0247] 其中 R_2 或 R_5 中的至少一个不是H。

[0248] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(VIIIc)的化合物:



[0250] 其中

[0251] X^1 是N或 CR^2 ;

[0252] X^2 是N或 CR^3 ;

[0253] X^3 是N或 CR^4 ;

[0254] X^4 是N或 CR^5 ;

[0255] R^2 选自下组,该组由以下组成:H、 C_3 - C_8 环烷基和 C_1 - C_6 烷基;

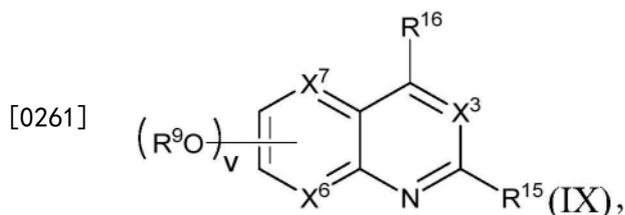
[0256] R^3 和 R^4 各自是H;并且

[0257] R^5 选自下组,该组由以下组成:H、 C_3 - C_8 环烷基和 C_1 - C_6 烷基;或者

[0258] R^5 和 R^3 或 R^4 中的一个与它们所附接的原子一起形成苯基或者5元或6元杂芳基;或者 R^5 和 R^3 或 R^4 中的一个与它们所附接的原子一起形成5元或6元杂芳基,其中如此形成的苯基或者5元或6元杂芳基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_3 烷基、羟基或 C_1 - C_3 烷氧基;并且

[0259] 其中 R_2 或 R_5 中的至少一个不是H。

[0260] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(IX)的化合物:



[0262] 或其互变异构体,或该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中

[0263] X^6 是N或CH;

[0264] X^7 是N或CH;

[0265] X^3 是N或 CR^4 ;

[0266] R^4 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_6-C_{10} 芳基、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 C_3-C_8 环烷基、4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基和 C_1-C_6 烷基,其中 C_1-C_6 烷氧基和 C_1-C_6 烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 OR^a 或 NR^aR^b ,其中 R^a 和 R^b 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基;

[0267] 每个 R^9 独立地是 $-Q^3-T^3$,其中 Q^3 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且 T^3 是H、卤代、 OR^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 或 R^{S2} ,其中 R^{S2} 是 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{S2} 任选地被一个或多个 $-Q^4-T^4$ 取代,其中每个 Q^4 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_3 亚烷基、 C_2-C_3 亚烯基或 C_2-C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且每个 T^4 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 和 $NR^cC(O)R^d$, R^c 和 R^d 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基;或者 $-Q^4-T^4$ 是氧代;或者

[0268] R^{12} 是H或 C_1-C_6 烷基;

[0269] R^{13} 是 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,它们各自任选地被一个或多个 $-Q^8-T^8$ 取代,其中每个 Q^8 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_3 亚烷基、 C_2-C_3 亚烯基或 C_2-C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且每个 T^8 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、和5元至6元杂芳基;或者 $-Q^8-T^8$ 是氧代;

[0270] R^{15} 是 C_1-C_6 烷基、 NHR^{17} 、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,其中所述 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、4元至12元杂环烷基和5元至10元杂芳基各自任选地被一个或多个 $-Q^9-T^9$ 取代,其中每个 Q^9 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_3 亚烷基、 C_2-C_3 亚烯基或 C_2-C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且每个 T^9 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、和5元至6元杂芳基;或者 $-Q^9-T^9$ 是氧代;

[0271] R^{16} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,它们各自任选地被一个或多个 $-Q^{10}-T^{10}$ 取代,其中每个 Q^{10} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_3 亚烷基、 C_2-C_3 亚烯基或 C_2-C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且每个 T^{10} 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、和5元至6元杂芳基;或者 $-Q^{10}-T^{10}$ 是氧代;

[0272] R^{17} 是H或 C_1-C_6 烷基;并且

[0273] v 是0、1或2。

[0274] 在一些实施例中,每个 T^3 独立地是 OR^{12} 或 OR^{13} 。

[0275] 在一些实施例中,每个 Q^3 独立地是键或是任选地被羟基取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头。

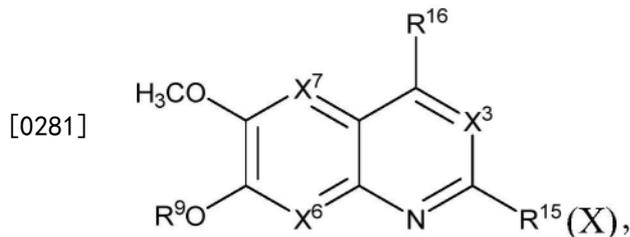
[0276] 在一些实施例中, R^{15} 是 C_1-C_6 烷基、 NHR^{17} 或4元至12元杂环烷基。

[0277] 在一些实施例中, R^{16} 是 C_1-C_6 烷基或4元至12元杂环烷基,各自任选地被一个或多个 $-Q^{10}-T^{10}$ 取代。

[0278] 在一些实施例中,每个 T^{10} 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基和4元至7元杂环烷基。

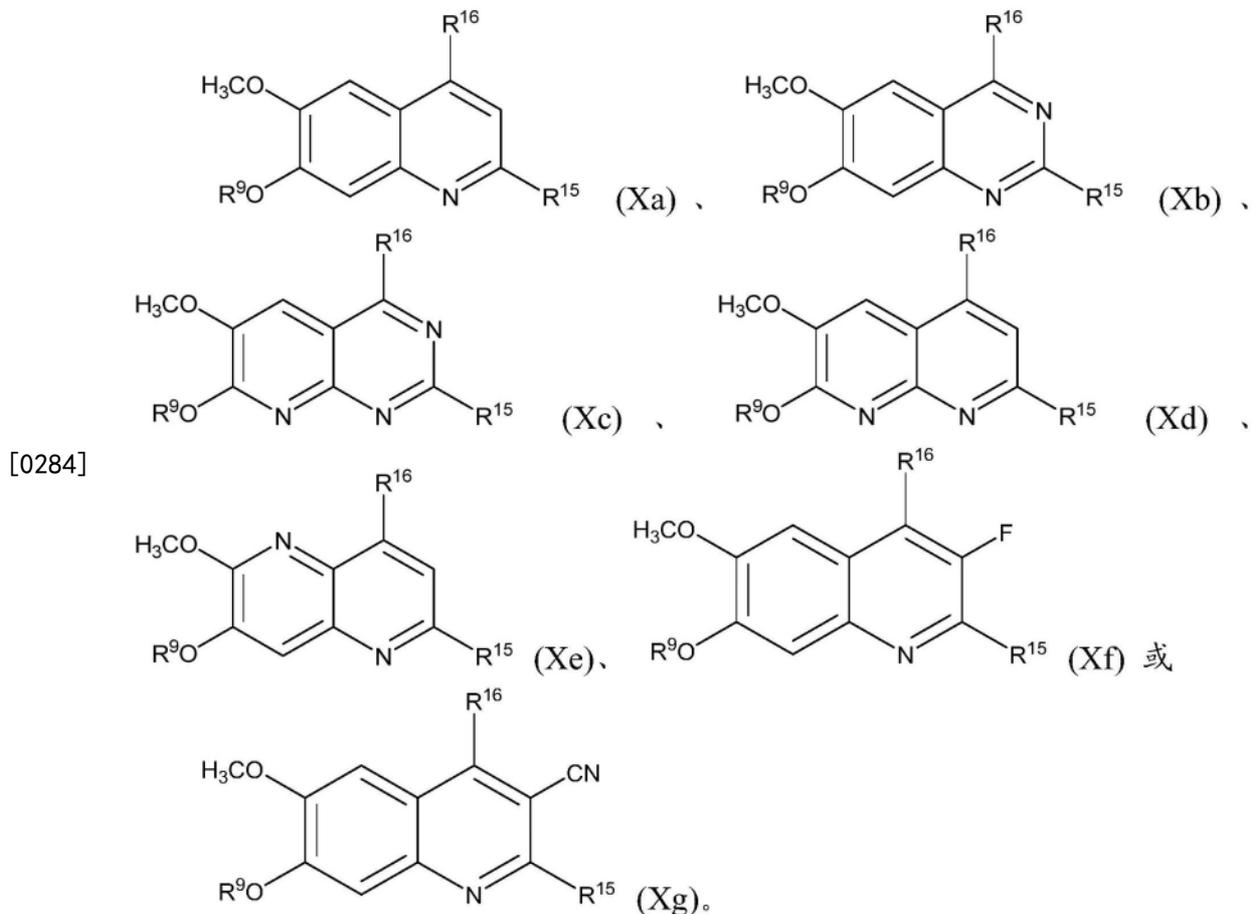
[0279] 在一些实施例中,每个 Q^{10} 独立地是键或是任选地被羟基取代的 C_1-C_3 亚烷基、 C_2-C_3 亚烯基或 C_2-C_3 亚炔基接头。

[0280] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(X)的化合物:



[0282] 其中 X^3 是N或 CR^4 ,其中 R^4 选自下组,该组由以下组成:H、卤代和氰基。

[0283] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(Xa)、(Xb)、(Xc)、(Xd)、(Xe)、(Xf)或(Xg)的化合物:



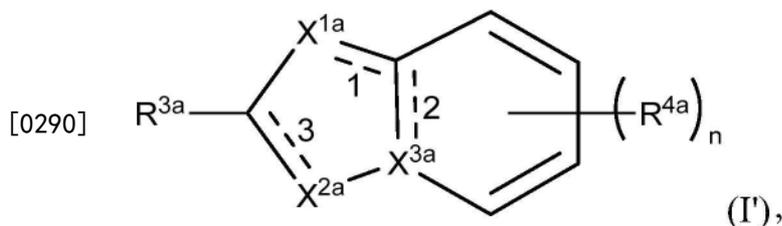
[0285] 在一些实施例中, X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^4 中的至少一个是N。

[0286] 在一些实施例中, X^2 和 X^3 是CH, 并且 X^1 和 X^4 是N。

[0287] 在一些实施例中, X^2 和 X^3 是N, X^1 是 CR^2 , 并且 X^4 是 CR^5 。

[0288] 在一些实施例中, R^6 是 NR^8R^9 并且 R^5 是 C_{1-6} 烷基, 或者 R^5 和 R^3 与它们所附接的原子一起形成苯基或5元至6元杂芳基环。

[0289] 在某些实施例中, 对于本文披露的方法, 该EHMT2抑制剂是具有式(I')的化合物:



[0291] 或其互变异构体, 或该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐, 其中

[0292] 当 $\text{---}1\text{---}$ 是单键时, X^{1a} 是O、S、 $CR^{1a}R^{11a}$ 或 NR^{1a} , 或当 $\text{---}1\text{---}$ 是双键时, X^{1a} 是N;

[0293] 当 $\text{---}3\text{---}$ 是双键时, X^{2a} 是N或 CR^{2a} , 或当 $\text{---}3\text{---}$ 是单键时, X^{2a} 是 NR^{2a} ;

[0294] X^{3a} 是N或C; 当 X^{3a} 是N时, $\text{---}1\text{---}$ 是双键且 $\text{---}2\text{---}$ 是单键, 并且当 X^{3a} 是C时, $\text{---}1\text{---}$ 是单键且 $\text{---}2\text{---}$ 是双键;

[0295] R^{1a} 、 R^{2a} 和 R^{11a} 各自独立地是 $-Q^{1a}-T^{1a}$, 其中每个 Q^{1a} 独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基, 并且每个 T^{1a} 独立地是H、卤代、氰基、 $NR^{5a}R^{6a}$ 、 $C(O)NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$ 、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $-OC(O)R^{5a}$ 、 $C(O)R^{5a}$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、

[0296] $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$ 、 OR^{5a} 或 R^{S1a} , 其中 R^{S1a} 是 C_3-C_{12} 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元或6元杂芳基, 并且 R^{S1a} 任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氧代、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基; 或者

[0297] R^{1a} 和 R^{11a} 与它们所附接的碳原子一起形成 C_3-C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 其中该 C_3-C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基;

[0298] R^{1a} 和 R^{2a} 各自独立地是 $-Q^{2a}-T^{2a}$, 其中 Q^{2a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基, 并且 T^{2a} 是H、卤代、氰基或 R^{S2a} , 其中 R^{S2a} 是 C_3-C_{12} 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元或6元杂芳基, 并且 R^{S2a} 任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氧代、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基;

[0299] R^{3a} 是H、 $NR^{aa}R^{ba}$ 、 OR^{aa} 或 R^{S4a} , 其中 R^{S4a} 是 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 其中 R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或 R^{S5a} , 或者 R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基; 其中 R^{S5a} 是 C_1-C_6 烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含

有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且 R^{S4a} 、 R^{S5a} 以及由 R^{aa} 和 R^{ba} 形成的杂环烷基各自独立地任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;

[0300] R^{3a} 以及 $R^{1a'}$ 、 $R^{2a'}$ 、 R^{1a} 、 R^{2a} 和 R^{11a} 中的一种与它们所附接的原子一起形成任选地被以下中的一种或多种取代的5元或6元杂芳基:卤代、 C_1 - C_3 烷基、羟基或 C_1 - C_3 烷氧基;或者

[0301] R^{3a} 是氧代并且 $\text{---}\overset{\text{3}}{\text{---}}$ 是单键;

[0302] 每个 R^{4a} 独立地是 $-Q^{3a}-T^{3a}$,其中每个 Q^{3a} 独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{3a} 独立地是H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0303] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基;

[0304] R^{8a} 是 $-Q^{4a}-T^{4a}$,其中 Q^{4a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{4a} 是H、卤代或 R^{S3a} ,其中 R^{S3a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{S3a} 任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代,其中每个 Q^{5a} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{5a} 独立地是选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{ca} 、 $C(O)R^{ca}$ 、 $NR^{ca}R^{da}$ 、 $C(O)NR^{ca}R^{da}$ 、 $S(O)_2R^{ca}$ 以及 $NR^{ca}C(O)R^{da}$, R^{ca} 和 R^{da} 各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1 - C_6 烷基;或者 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 是氧代;并且

[0305] n是1、2、3或4。

[0306] 在一些实施例中,该化合物不是

R^{6a} 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基；或者
 [0310] (2) R^{1a} 和 R^{11a} 中的至少一个是 $-Q^{1a}-T^{1a}$ ，其中 Q^{1a} 是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头：卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基，并且 T^{1a} 是H、卤代、氰基、 $NR^{5a}R^{6a}$ 、 $C(O)NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$ 、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $-OC(O)R^{5a}$ 、 $C(O)R^{5a}$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、 $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$ 、 OR^{5a} 或 R^{S1a} ，其中 R^{S1a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基或5元至6元杂芳基，并且 R^{S1a} 任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基；或者

[0311] (3) R^{1a} 和 R^{11a} 中的至少一个是 $-Q^{1a}-T^{1a}$ ，其中 Q^{1a} 是键，并且 T^{1a} 是卤代、氰基、 $NR^{5a}R^{6a}$ 、 $C(O)NR^{5a}R^{6a}$ 、 $-OC(O)NR^{5a}R^{6a}$ 、 $C(O)OR^{5a}$ 、 $-OC(O)R^{5a}$ 、 $C(O)R^{5a}$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、 $-NR^{5a}C(O)OR^{6a}$ 、 OR^{5a} 或 R^{S1a} ，其中 R^{S1a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基或5元至6元杂芳基，并且 R^{S1a} 任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、 $-C(O)R^{6a}$ 、 $-SO_2R^{5a}$ 、 $-SO_2N(R^{5a})_2$ 、 $-NR^{5a}C(O)R^{6a}$ 、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基；或者

[0312] (4) R^{1a} 和 R^{11a} 与它们所附接的碳原子一起形成 C_7 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，其中该 C_7 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0313] 在一些实施例中， X^{2a} 和 X^{3a} 的至少一个是N。

[0314] 在一些实施例中， X^{1a} 、 X^{2a} 和 X^{3a} 中的至少两个包括N。

[0315] 在一些实施例中，1、2和3中的至少一个是双键。

[0316] 在一些实施例中，3是双键。

[0317] 在一些实施例中，3是单键。

[0318] 在一些实施例中， X^{2a} 是 $NR^{2a'}$ 并且 R^{3a} 是氧代。

[0319] 在一些实施例中， X^{2a} 是N并且 X^{3a} 是C。

[0320] 在一些实施例中， X^{2a} 是 CR^{2a} 并且 X^{3a} 是N。

[0321] 在一些实施例中， X^{1a} 是S。

[0322] 在一些实施例中， X^{1a} 是 $NR^{1a'}$ 。

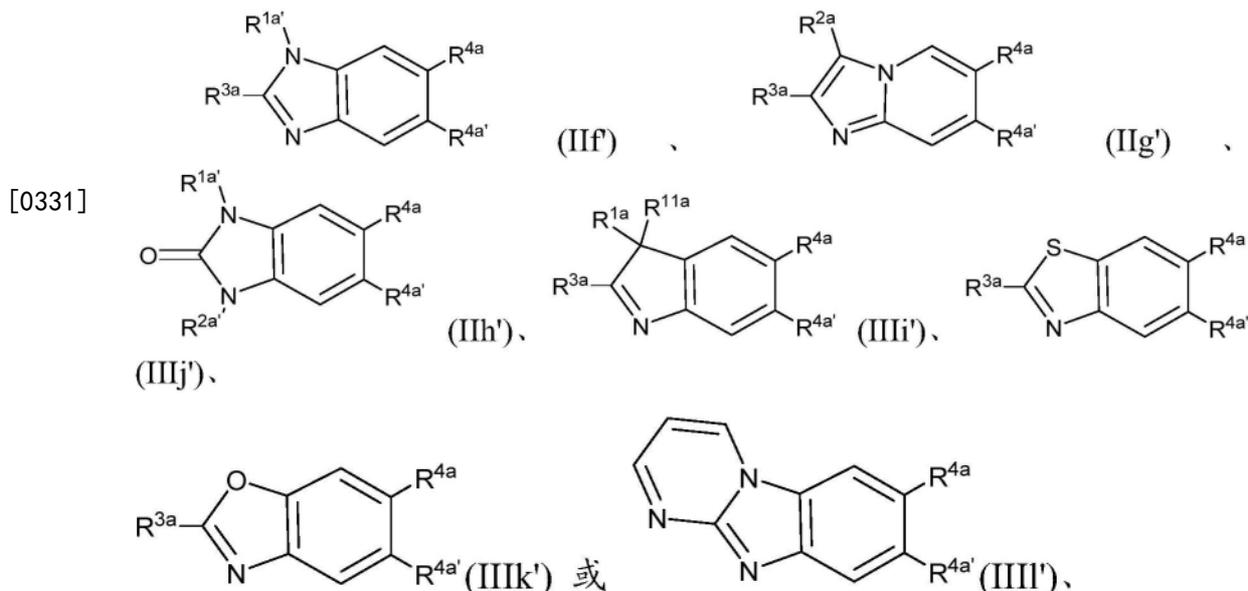
[0323] 在一些实施例中， X^{1a} 是 $CR^{1a}R^{11a}$ 。

[0324] 在一些实施例中， R^{1a} 和 R^{11a} 与它们所附接的碳原子一起形成含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基，其中该4元至7元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0325] 在一些实施例中，n是1或2。

[0326] 在一些实施例中，n是2。

[0327] 在一些实施例中，该化合物具有式(IIa')、(IIb')、(IIc')、(IIId')、(IIe')、(IIIa')、(IIIb')、(IIIc')、(IIId')、(IIIe')、(IIIf')、(IVa')或(IVb')：



[0332] 是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中

[0333] R^{3a} 是H、 $NR^{aa}R^{ba}$ 、 OR^{aa} 或 R^{S4a} ,其中 R^{S4a} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,其中 R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或 R^{S5a} ,或者 R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;其中 R^{S5a} 是 C_1 - C_6 烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且 R^{S4a} 、 R^{S5a} 以及由 R^{aa} 和 R^{ba} 形成的杂环烷基各自独立地任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;

[0334] R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 各自独立地是 $-Q^{3a}-T^{3a}$,其中每个 Q^{3a} 独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{3a} 独立地是H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0335] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基;

[0336] R^{8a} 是 $-Q^{4a}-T^{4a}$,其中 Q^{4a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{4a} 是H、卤代或 R^{S3a} ,其中 R^{S3a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{S3a} 任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代,其中每个 Q^{5a} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{5a} 独立地是选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{ca} 、 $C(O)R^{ca}$ 、 $NR^{ca}R^{da}$ 、 $C(O)NR^{ca}R^{da}$ 、 $S(O)_2R^{ca}$ 以及 $NR^{ca}C$

(O)R^{da}, R^{ca}和R^{da}各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的C₁-C₆烷基;或者-Q^{5a}-T^{5a}是氧代。

[0337] 在一些实施例中,该化合物不是EP 0356234;US 5,106,862;US 6,025,379;US 9,284,272;WO2002/059088;和/或WO2015/200329中描述的那些之一。

[0338] 在一些实施例中,当n是2时,X^{1a}是CR^{1a}R^{11a},X^{2a}是N,X^{3a}是C,R^{3a}是NH₂,并且至少一个R^{4a}是OR^{7a},则R^{1a}和R^{11a}中的至少一个是-Q^{1a}-T^{1a},其中Q^{1a}是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基,并且T^{1a}是氰基、NR^{5a}R^{6a}、C(O)NR^{5a}R^{6a}、-OC(O)NR^{5a}R^{6a}、C(O)OR^{5a}、-OC(O)R^{5a}、C(O)R^{5a}、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、OR^{5a}或R^{S1a},其中R^{S1a}是C₃-C₁₂环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)、或5元或6元杂芳基,并且R^{S1a}任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、C₁-C₆烷基、羟基、氧代、-C(O)R^{6a}、-SO₂R^{5a}、-SO₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或C₁-C₆烷氧基。

[0339] 在一些实施例中,当n是2时,X^{1a}是CR^{1a}R^{11a},X^{2a}是N,X^{3a}是C,R^{3a}是NH₂,并且至少一个R^{4a}是OR^{7a},则R^{1a}和R^{11a}中的至少一个是-Q^{1a}-T^{1a},其中Q^{1a}是任选地被以下中的一种或多种取代的C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基,并且T^{1a}是H、卤代、氰基、NR^{5a}R^{6a}、C(O)NR^{5a}R^{6a}、-OC(O)NR^{5a}R^{6a}、C(O)OR^{5a}、-OC(O)R^{5a}、C(O)R^{5a}、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、OR^{5a}或R^{S1a},其中R^{S1a}是C₃-C₁₂环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)、或5元或6元杂芳基,并且R^{S1a}任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、C₁-C₆烷基、羟基、氧代、-C(O)R^{6a}、-SO₂R^{5a}、-SO₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或C₁-C₆烷氧基。

[0340] 在一些实施例中,当n是2时,X^{1a}是CR^{1a}R^{11a},X^{2a}是N,X^{3a}是C,R^{3a}是NH₂,并且至少一个R^{4a}是OR^{7a},则R^{1a}和R^{11a}中的至少一个是-Q^{1a}-T^{1a},其中Q^{1a}是键,并且T^{1a}是卤代、氰基、NR^{5a}R^{6a}、C(O)NR^{5a}R^{6a}、-OC(O)NR^{5a}R^{6a}、C(O)OR^{5a}、-OC(O)R^{5a}、C(O)R^{5a}、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、-NR^{5a}C(O)OR^{6a}、OR^{5a}或R^{S1a},其中R^{S1a}是C₃-C₁₂环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)、或5元或6元杂芳基,并且R^{S1a}任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、C₁-C₆烷基、羟基、氧代、-C(O)R^{6a}、-SO₂R^{5a}、-SO₂N(R^{5a})₂、-NR^{5a}C(O)R^{6a}、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或C₁-C₆烷氧基。

[0341] 在一些实施例中,当n是2时,X^{1a}是CR^{1a}R^{11a},X^{2a}是N,X^{3a}是C,R^{3a}是NH₂,并且至少一个R^{4a}是OR^{7a},则R^{1a}和R^{11a}与它们附接的碳原子一起形成C₇-C₁₂环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基),其中该C₇-C₁₂环烷基或4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、C₁-C₆烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或C₁-C₆烷氧基。

[0342] 在一些实施例中,R^{2a}是-Q^{1a}-T^{1a},其中Q^{1a}是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基,并且T^{1a}是H、卤代、氰基或R^{S1a},其中R^{S1a}是C₃-C₁₂环烷基(例如,C₃-C₈环烷基)、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)、或5元或6元杂芳基,并且R^{S1a}任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、C₁-C₆烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或C₁-C₆烷氧基。

[0343] 在一些实施例中,R^{2a}是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基:卤代、氰

基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{2a} 是未取代的 C_1-C_6 烷基。

[0344] 在一些实施例中, Q^{1a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且 T^{1a} 是H、卤代、氰基或 R^{S1a} ,其中 R^{S1a} 是 C_3-C_{12} 环烷基(例如, C_3-C_8 环烷基)、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)、或5元或6元杂芳基,并且 R^{S1a} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基。

[0345] 在一些实施例中, Q^{1a} 是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且 T^{1a} 是H、卤代、氰基或 R^{S1a} ,并且 R^{S1a} 是 C_3-C_{12} 环烷基(例如, C_3-C_8 环烷基)、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)、或5元或6元杂芳基,并且 R^{S1a} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基。

[0346] 在一些实施例中, $R^{1a'}$ 是 $-Q^{2a}-T^{2a}$,其中 Q^{2a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且 T^{2a} 是H、卤代、氰基或 R^{S2a} ,其中 R^{S2a} 是 C_3-C_{12} 环烷基(例如, C_3-C_8 环烷基)、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)、或5元或6元杂芳基,并且 R^{S2a} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基。

[0347] 在一些实施例中, $R^{2a'}$ 是 $-Q^{2a}-T^{2a}$,其中 Q^{2a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基,并且 T^{2a} 是H、卤代、氰基或 R^{S2a} ,其中 R^{S2a} 是 C_3-C_{12} 环烷基(例如, C_3-C_8 环烷基)、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)、或5元或6元杂芳基,并且 R^{S2a} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基。

[0348] 在一些实施例中,每个 Q^{2a} 独立地是键或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1-C_6 亚烷基接头,并且每个 T^{2a} 独立地是H、卤代、 C_3-C_{12} 环烷基(例如, C_3-C_8 环烷基)或4元至7元杂环烷基。

[0349] 在一些实施例中,每个 Q^{2a} 独立地是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基。

[0350] 在一些实施例中, $R^{2a'}$ 是H或 C_1-C_6 烷基。

[0351] 在一些实施例中, R^{3a} 是H。

[0352] 在一些实施例中, R^{3a} 是 $NR^{aa}R^{ba}$ 或 OR^{aa} ,其中 R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基:卤代、羟基、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基。

[0353] 在一些实施例中, R^{3a} 是 $NR^{aa}R^{ba}$ 或 OR^{aa} ,其中 R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基:卤代、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_3-C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)。

[0354] 在一些实施例中, R^{3a} 是 $NR^{aa}R^{ba}$ 。

[0355] 在一些实施例中, R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或 R^{S5a} 。

[0356] 在一些实施例中, R^{aa} 和 R^{ba} 中的一个为H并且另一个是 R^{S5a} 。

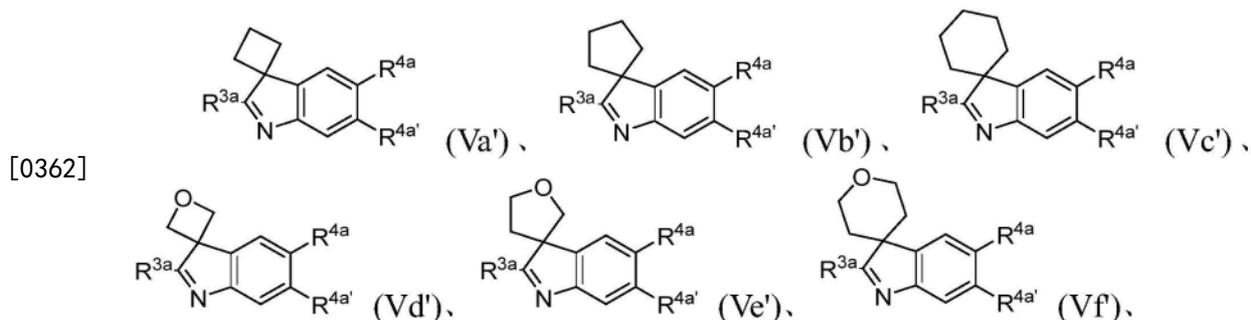
[0357] 在一些实施例中, R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基(例如, 4元至7元杂环烷基): 卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或4元至12元杂环烷基(例如, 4元至7元杂环烷基)。

[0358] 在一些实施例中, R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基(例如, 4元至7元杂环烷基): 卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基。

[0359] 在一些实施例中, R^{S5a} 是 C_1 - C_6 烷基, 并且 R^{S5a} 任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或4元至12元杂环烷基(例如, 4元至7元杂环烷基)。

[0360] 在一些实施例中, R^{S5a} 是苯基、5元或6元杂芳基或4元至12元杂环烷基(例如, 4元至7元杂环烷基), 并且 R^{S5a} 任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或4元至12元杂环烷基(例如, 4元至7元杂环烷基)。

[0361] 在一些实施例中, 该化合物具有式(Va')、(Vb')、(Vc')、(Vd')、(Ve')或(Vf'):



[0363] 是其互变异构体, 或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐, 其中

[0364] R^{3a} 是H、 $NR^{aa}R^{ba}$ 、 OR^{aa} 或 R^{S4a} , 其中 R^{S4a} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 其中 R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或 R^{S5a} , 或者 R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基; 其中 R^{S5a} 是 C_1 - C_6 烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 并且 R^{S4a} 、 R^{S5a} 以及由 R^{aa} 和 R^{ba} 形成的杂环烷基各自独立地任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;

[0365] R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 各自独立地是 $-Q^{3a}-T^{3a}$, 其中每个 Q^{3a} 独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基, 并且每个 T^{3a} 独立地是H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0366] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基;并且

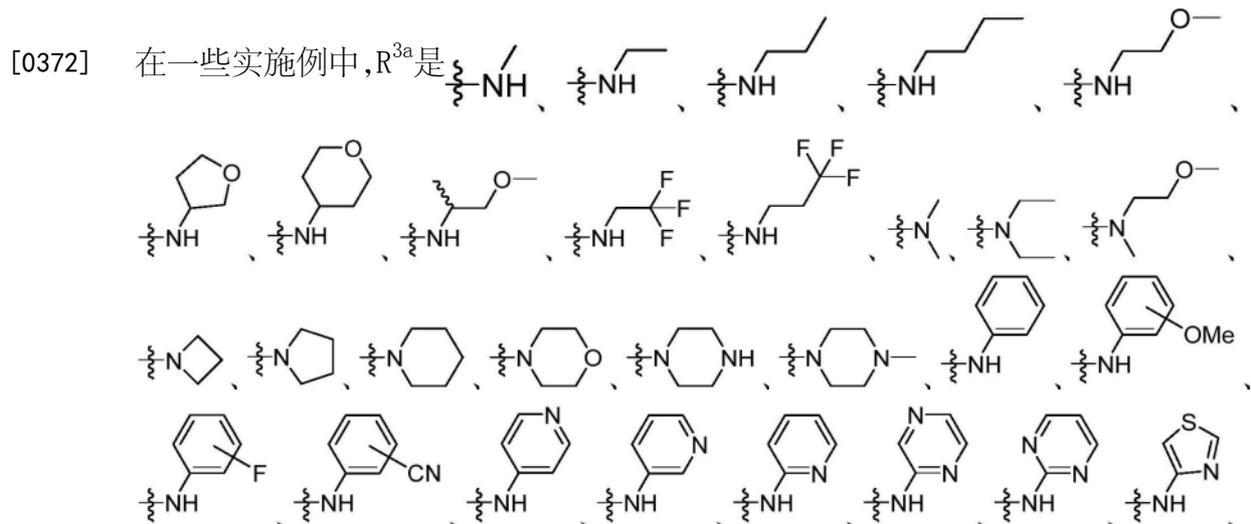
[0367] R^{8a} 是 $-Q^{4a}-T^{4a}$,其中 Q^{4a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{4a} 是H、卤代或 R^{S3a} ,其中 R^{S3a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{S3a} 任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代,其中每个 Q^{5a} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{5a} 独立地是选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{ca} 、 $C(O)R^{ca}$ 、 $NR^{ca}R^{da}$ 、 $C(O)NR^{ca}R^{da}$ 、 $S(O)_2R^{ca}$ 以及 $NR^{ca}C(O)R^{da}$, R^{ca} 和 R^{da} 各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1 - C_6 烷基;或者 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 是氧代。

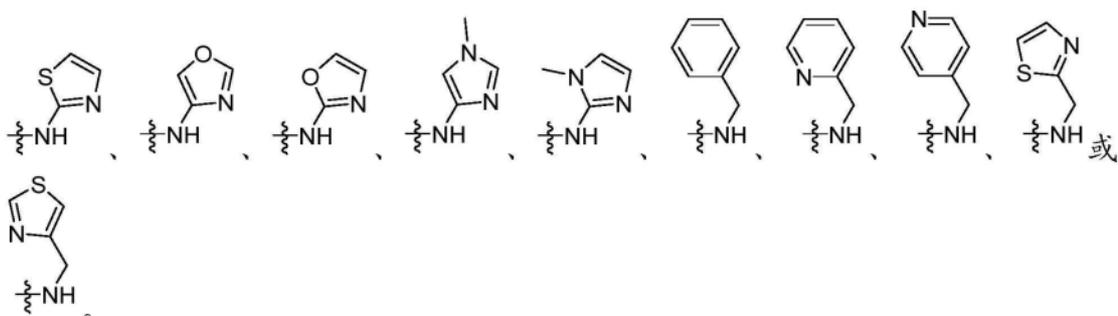
[0368] 在一些实施例中,当 R^{3a} 是 $-NH_2$ 时,则 R^{4a} 是不是 $-OCH_3$ 。

[0369] 在一些实施例中,当 R^{3a} 是 $-NH_2$,并且 R^{4a} 不是 $-OCH_3$ 时,则 R^{4a} 不是 OR^{8a} 。

[0370] 在一些实施例中, R^{3a} 是 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基或 C_2 - C_6 炔基,它们各自任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基);其中 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基以及4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)各自独立任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0371] 在一些实施例中, R^{3a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基),其中 C_3 - C_{12} 环烷基以及4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)各自独立任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 烷氧基。





[0373] 在一些实施例中, R^{3a}是NH₂。

[0374] 在一些实施例中, R^{3a}是NR^{aa}R^{ba}, 其中R^{aa}和R^{ba}中的一个为H, 并且另一个是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基: 卤代或C₁-C₆烷氧基。

[0375] 在一些实施例中, R^{3a}是氧代并且---³---是单键。

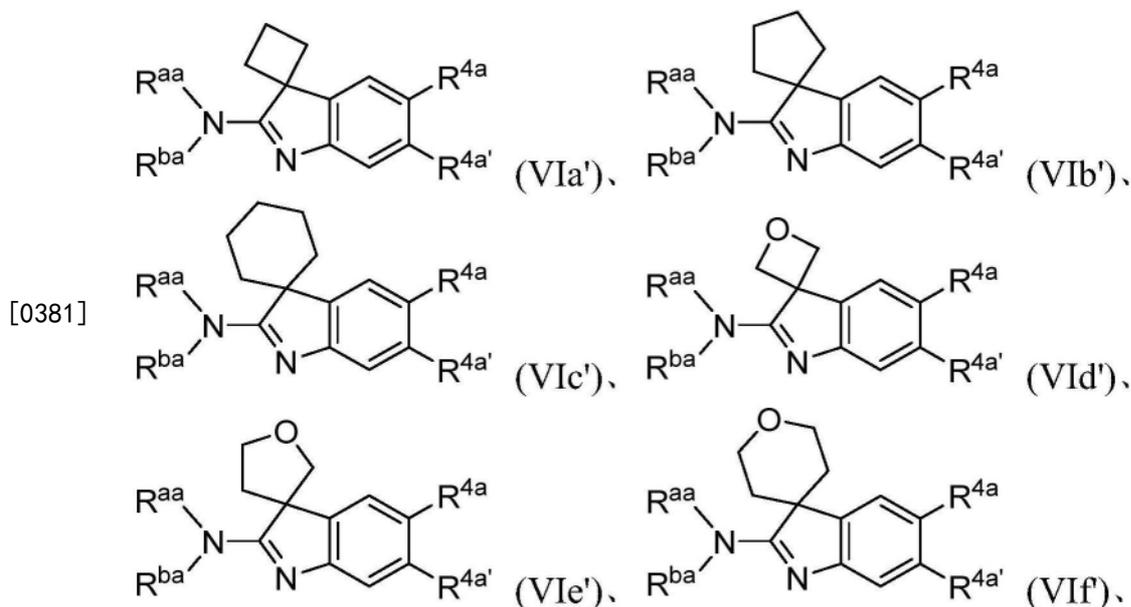
[0376] 在一些实施例中, R^{3a}是OH。

[0377] 在一些实施例中, R^{3a}是C₁-C₆烷氧基。

[0378] 在一些实施例中, R^{3a}以及R^{1a'}、R^{2a'}、R^{1a}、R^{2a}和R^{11a}中的一种与它们所附接的氮原子一起形成任选地被以下中的一种或多种取代的6元杂芳基: 卤代、C₁-C₃烷基、羟基或C₁-C₃烷氧基。

[0379] 在一些实施例中, R^{3a}以及R^{1a'}、R^{2a'}、R^{1a}、R^{2a}和R^{11a}中的一种与它们所附接的氮原子一起形成任选地被以下中的一种或多种取代的5元杂芳基: 卤代、C₁-C₃烷基、羟基或C₁-C₃烷氧基。

[0380] 在一些实施例中, 该化合物具有式(VIa')、(VIb')、(VIc')、(VIe')或(VIf'):



[0382] 是其互变异构体, 或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐, 其中

[0383] R^{aa}和R^{ba}各自独立地是H或R^{S5a}, 或者R^{aa}和R^{ba}与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基; 其中R^{S5a}是C₁-C₆烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 并且R^{S4a}、R^{S5a}以及由R^{aa}和R^{ba}形成的杂环烷基各自独立地任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氧代、CN、氨

基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基；并且

[0384] R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 各自独立地是 $-Q^{3a}-T^{3a}$ ，其中每个 Q^{3a} 独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头：卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基，并且每个 T^{3a} 独立地是H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0385] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基：卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基；并且

[0386] R^{8a} 是 $-Q^{4a}-T^{4a}$ ，其中 Q^{4a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头：卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基，并且 T^{4a} 是H、卤代或 R^{S3a} ，其中 R^{S3a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基，并且 R^{S3a} 任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代，其中每个 Q^{5a} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头：卤代、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基，并且每个 T^{5a} 独立地是选自下组，该组由以下组成：H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{ca} 、 $C(O)R^{ca}$ 、 $NR^{ca}R^{da}$ 、 $C(O)NR^{ca}R^{da}$ 、 $S(O)_2R^{ca}$ 以及 $NR^{ca}C(O)R^{da}$ ， R^{ca} 和 R^{da} 各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1 - C_6 烷基；或者 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 是氧代。

[0387] 在一些实施例中， R^{aa} 和 R^{ba} 中的至少一个是 R^{S5a} 。

[0388] 在一些实施例中，当 R^{aa} 和 R^{ba} 都是H时，则 R^{4a} 不是 $-OCH_3$ 。

[0389] 在一些实施例中，当 R^{aa} 和 R^{ba} 都是H，并且 R^{4a} 是 $-OCH_3$ 时，则 $R^{4a'}$ 不是 OR^{8a} 。

[0390] 在一些实施例中， R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 各自独立地是 $-Q^{3a}-T^{3a}$ ，其中每个 Q^{3a} 独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头：卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基，并且每个 T^{3a} 独立地是H、卤代、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基。

[0391] 在一些实施例中， R^{4a} 是 $-Q^{3a}-T^{3a}$ ，其中 Q^{3a} 是键或 C_1 - C_6 亚烷基接头，并且 T^{3a} 是H、卤代、 OR^{7a} 、 C_6 - C_{10} 芳基或5元至10元杂芳基。

[0392] 在一些实施例中， $R^{4a'}$ 是 $-Q^{3a}-T^{3a}$ ，其中 Q^{3a} 独立地是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头：卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基，并且每个 T^{3a} 独立地是H、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基。

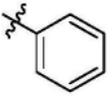
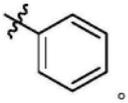
[0393] 在一些实施例中， R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中， R^{4a} 是 C_1 - C_6 烷基。

[0394] 在一些实施例中， R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 CH_3 。在一些实施例中， R^{4a} 是 CH_3 。

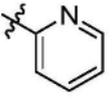
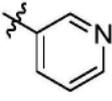
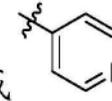
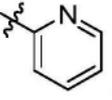
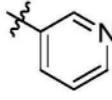
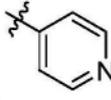
[0395] 在一些实施例中， R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是卤代。在一些实施例中， R^{4a} 是卤代。

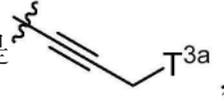
[0396] 在一些实施例中， R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是F或Cl。在一些实施例中， R^{4a} 是F或Cl。

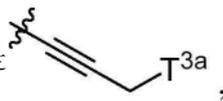
[0397] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 C_6 - C_{10} 芳基。在一些实施例中, R^{4a} 是 C_6 - C_{10} 芳基。

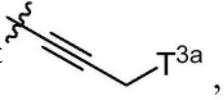
[0398] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 。在一些实施例中, R^{4a} 是 。

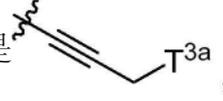
[0399] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是5元至10元杂芳基。在一些实施例中, R^{4a} 是5元至10元杂芳基。

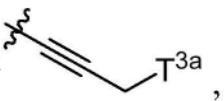
[0400] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 ,  或 。在一些实施例中, R^{4a} 是 ,  或 。

[0401] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 , 其中 T^{3a} 是H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0402] 在一些实施例中, $R^{4a'}$ 是 , 其中 T^{3a} 是H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基。

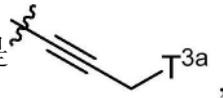
[0403] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 , 其中 T^{3a} 是5元至10元杂芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基: 卤代、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷基。

[0404] 在一些实施例中, $R^{4a'}$ 是 , 其中 T^{3a} 是5元至10元杂芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基: 卤代、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基或 C_1 - C_6 烷基。

[0405] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 , 其中 T^{3a} 是5元至10元杂

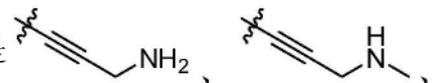
芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基:卤代、羟基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 烷基,并且 R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的另一个是卤代、 C_1-C_6 烷基或 OR^{7a} 。在一些实施例中, R^{7a} 是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基:羟基、氨基或单烷基氨基或二烷基氨基。

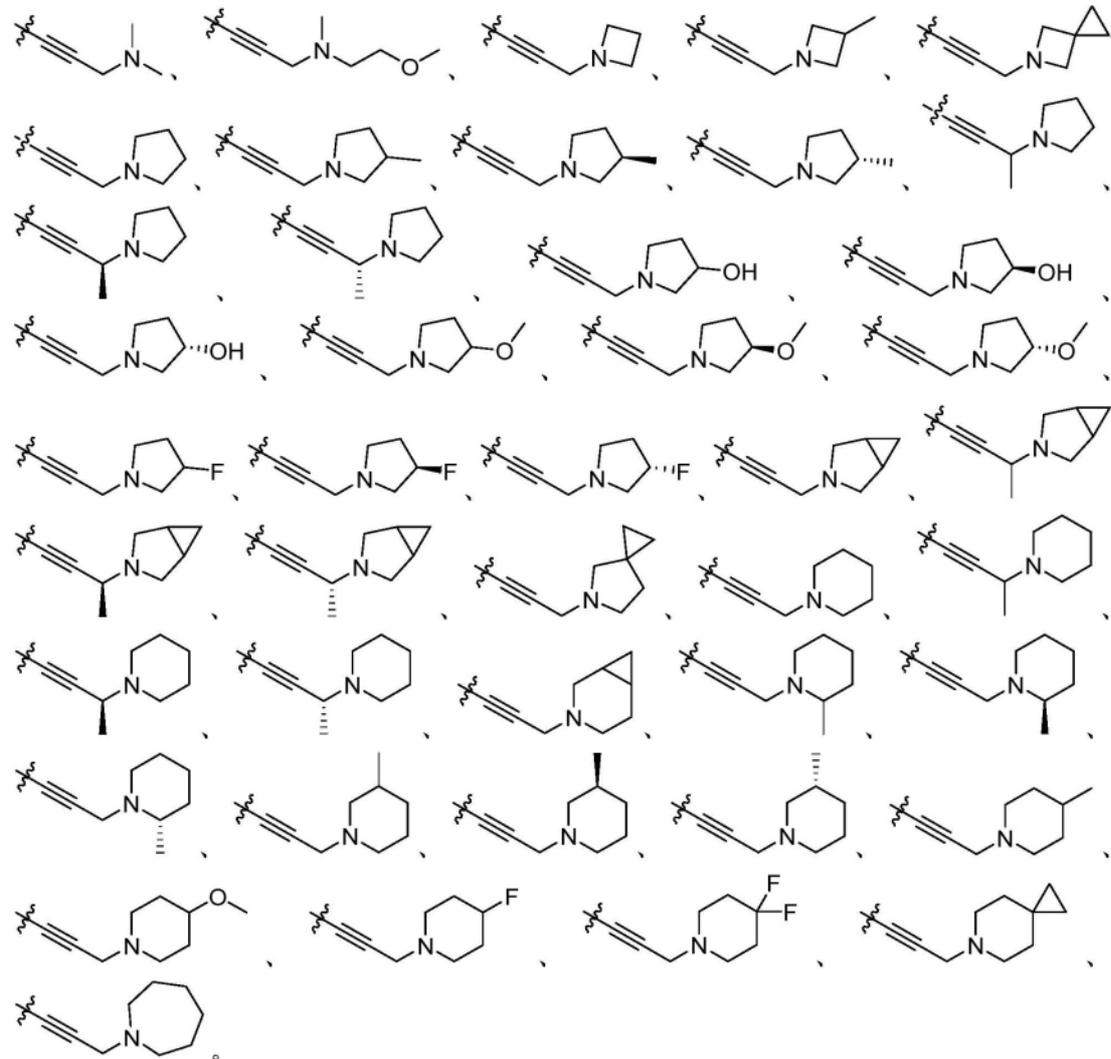
[0406] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ 。在一些

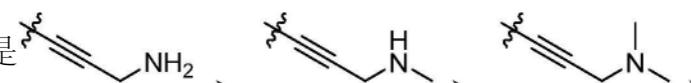
实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是  其中 T^{3a} 是5元至10元杂芳基或任选地

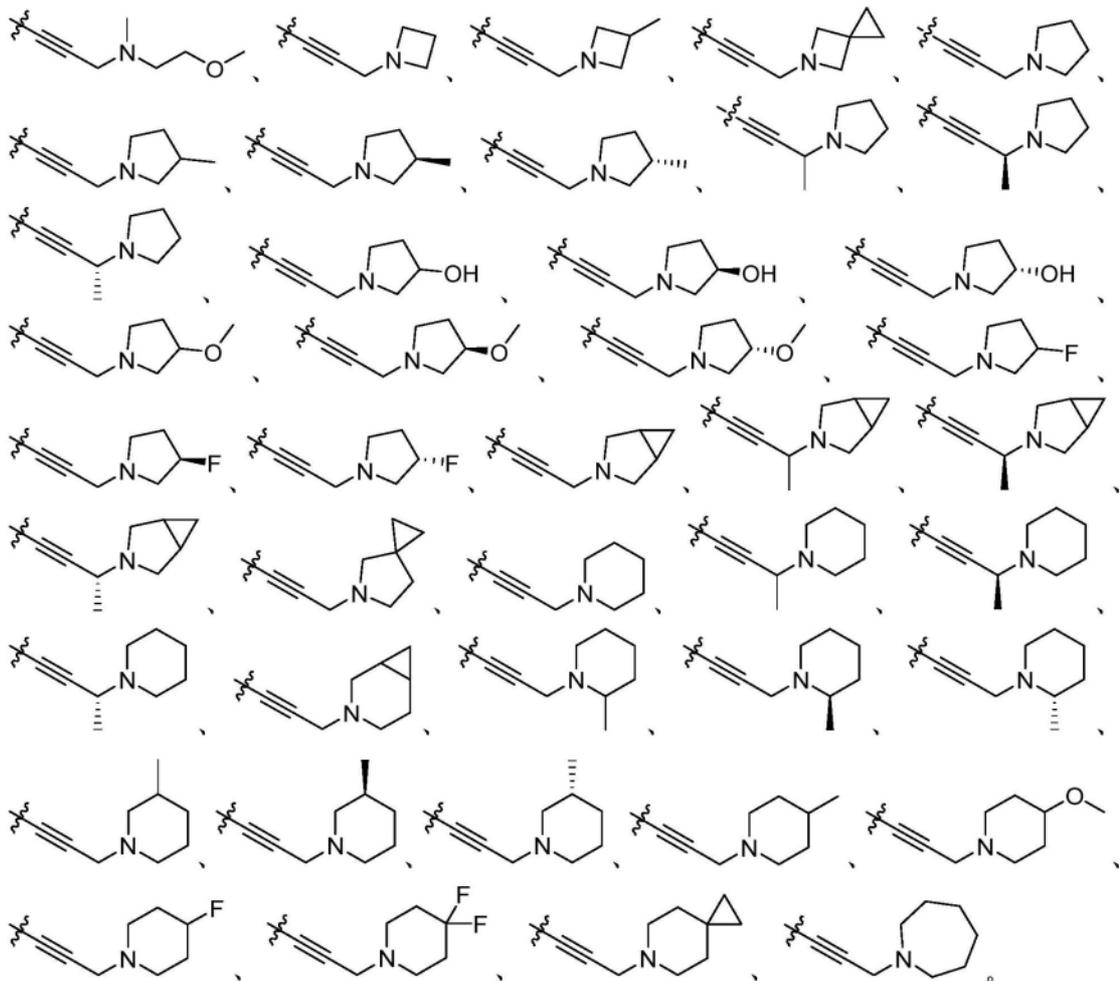
被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基:卤代、羟基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 烷基,并且 R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的另一个是 OCH_3 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ 。

[0407] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 $-OCH_3$ 。

[0408] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 



[0409] 在一些实施例中, R^{4a} 是 



[0410] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 OR^{7a} 。在一些实施例中, R^{4a} 是 OR^{7a} 。在一些实施例中, $R^{4a'}$ 是 OR^{7a} 。

[0411] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 OR^{8a} 。在一些实施例中, $R^{4a'}$ 是 OR^{8a} 。

[0412] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 $-CH_2-T^{3a}$, 其中 T^{3a} 是 H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6-C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 并且其中该 C_6-C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氰基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1-C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1-C_6 烷基。

[0413] 在一些实施例中, $R^{4a'}$ 是 $-CH_2-T^{3a}$, 其中 T^{3a} 是 H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6-C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 并且其中该 C_6-C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氰基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1-C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1-C_6 烷基。

[0414] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 $-CH_2-OR_8$ 。在一些实施例中, $R^{4a'}$ 是 $-CH_2-OR_8$ 。

[0415] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 $-CH_2-NR_7R_8$ 。在一些实施例中, $R^{4a'}$ 是 $-CH_2-NR_7R_8$ 。

[0416] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是卤代、 C_1 - C_6 烷基或 OR^{7a} 。在一些实施例中, R^{4a} 是卤代、 C_1 - C_6 烷基或 OR^{7a} 。

[0417] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{4a} 是 C_1 - C_6 烷氧基。

[0418] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 或 $-OCH(CH_3)_2$ 。在一些实施例中, R^{4a} 是 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$,或 $-OCH(CH_3)_2$ 。

[0419] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的至少一个是 $-OCH_3$ 。在一些实施例中, R^{4a} 是 $-OCH_3$ 。

[0420] 在一些实施例中, R^{7a} 是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基:羟基、氨基或单烷基氨基或二烷基氨基。

[0421] 在一些实施例中, R^{8a} 是 $-Q^{4a}-T^{4a}$,其中 Q^{4a} 是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{4a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代的4元至12元杂环烷基(例如,4元至7元杂环烷基)。

[0422] 在一些实施例中,本文所述的每个4元至12元杂环烷基包括例如4元至7元单环杂环烷基或7元至12元双环杂环烷基,诸如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、吗啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基等。

[0423] 在一些实施例中, R^{8a} 是 $-Q^{4a}-R^{S3a}$,其中 Q^{4a} 是键或是任选地被羟基取代的 C_1 - C_6 亚烷基接头(例如, C_2 - C_6 亚烷基接头),并且 R^{S3a} 是任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代的4至12元杂环烷基(例如,4至7元单环杂环烷基或7至12元双环杂环烷基,诸如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-硫代吡喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、吗啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基等)。

[0424] 在一些实施例中, Q^{4a} 是任选地被羟基取代的 C_1 - C_6 亚烷基接头,并且 R^{S3a} 是任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代的 C_3 - C_6 环烷基。

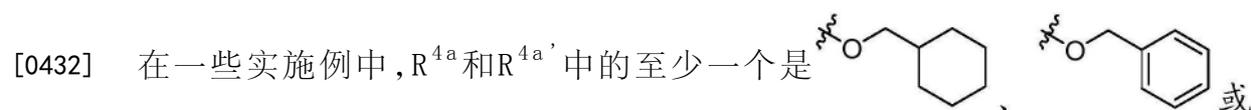
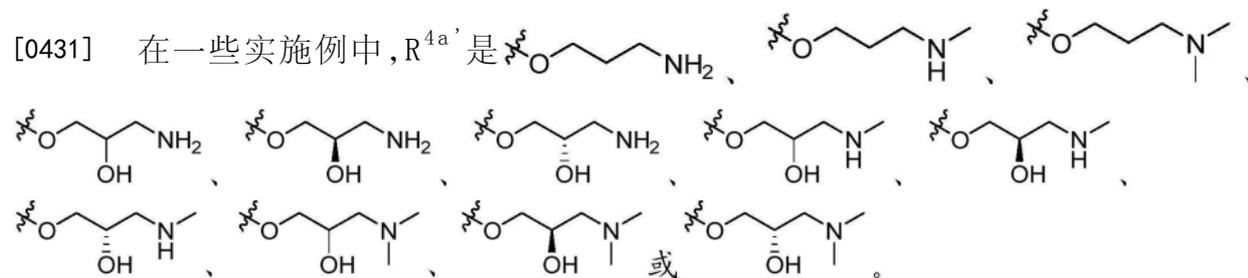
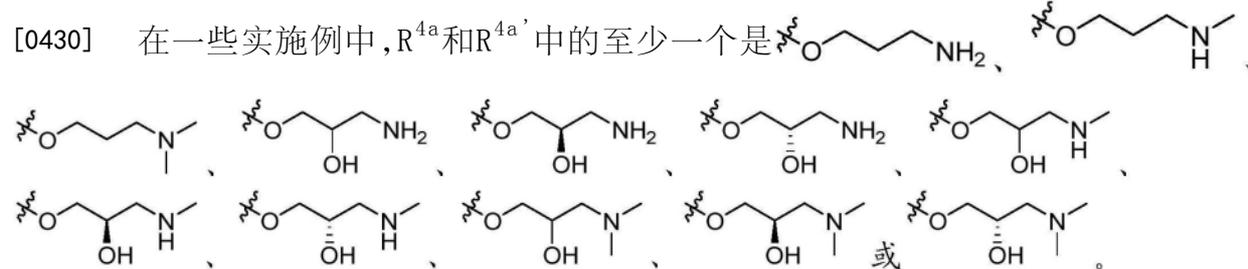
[0425] 在一些实施例中, Q^{4a} 是任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头, 并且 R^{S3a} 是任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代的 4 元至 12 元杂环烷基 (例如, 4 元至 7 元单环杂环烷基或 7 元至 12 元双环杂环烷基, 诸如氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、吗啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基等)。

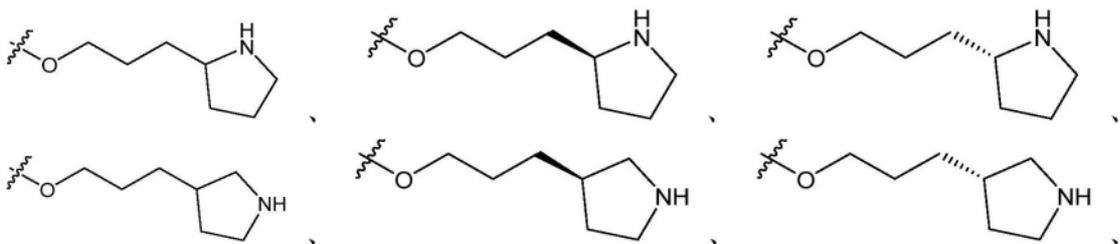
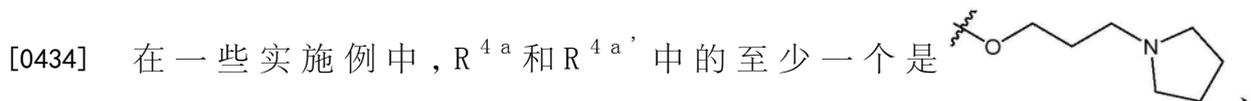
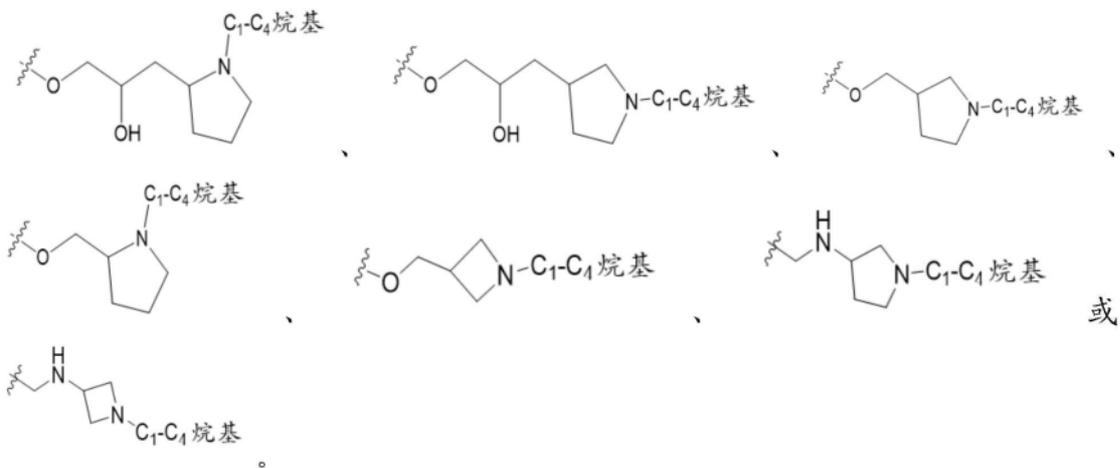
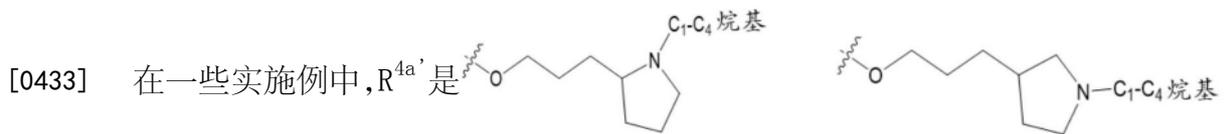
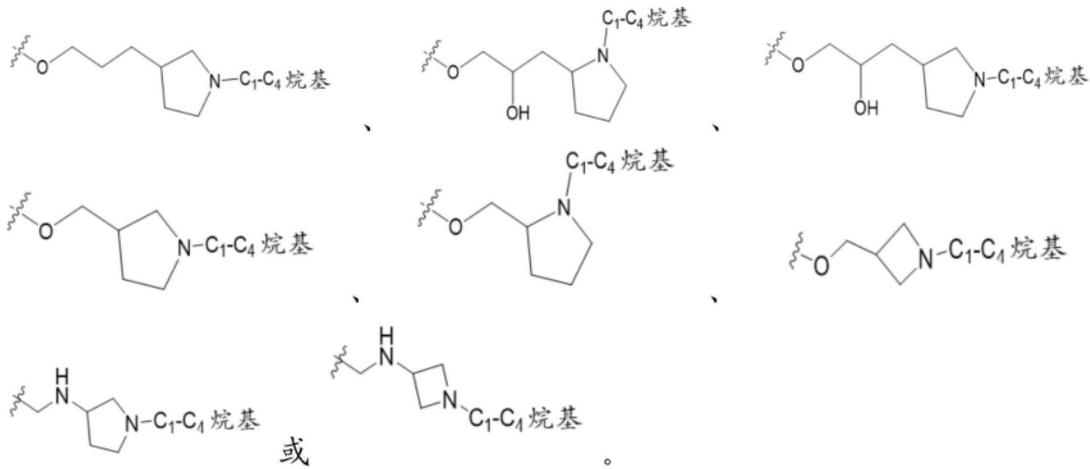
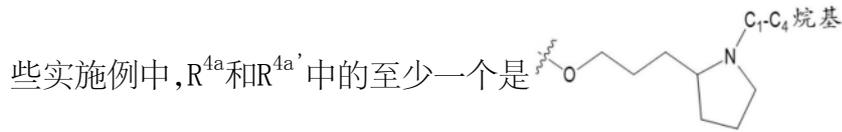
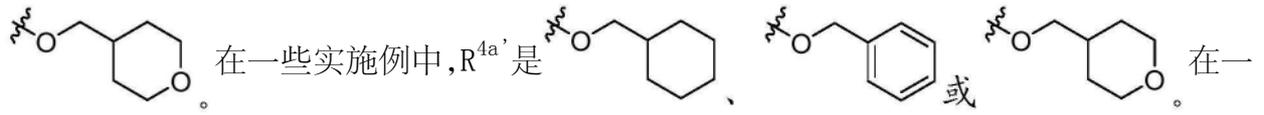
[0426] 在一些实施例中, Q^{4a} 是任选被取代的 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头, 并且 R^{S3a} 是任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代的 C_3-C_6 环烷基。

[0427] 在一些实施例中, 每个 Q^{5a} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_3 亚烷基接头: 卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基, 并且每个 T^{5a} 独立地选自下组, 该组由以下组成: H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基 (例如, C_3-C_8 环烷基) 或含有 1-4 个选自 N、O、和 S 的杂原子的 4 元至 7 元杂环烷基。

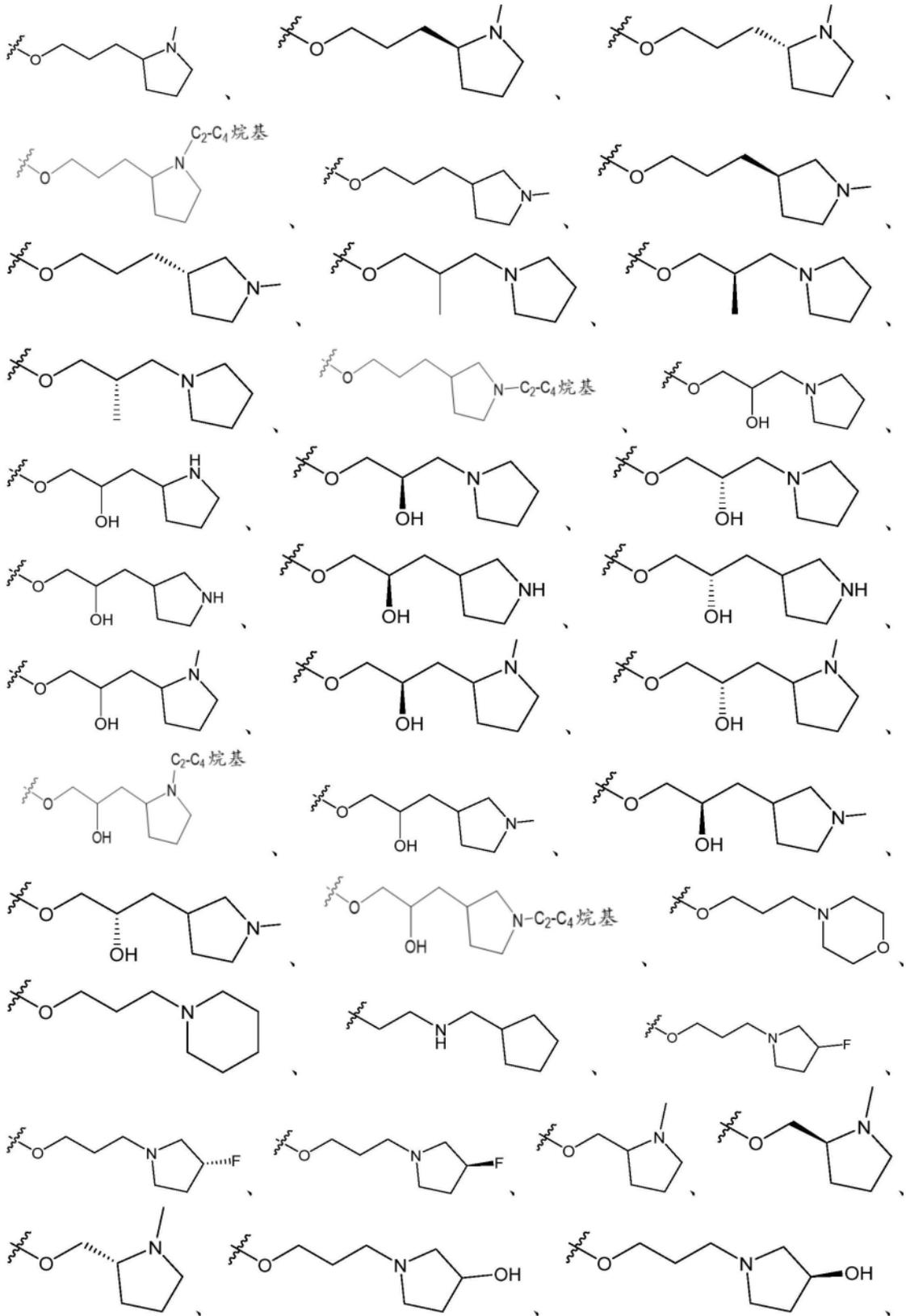
[0428] 在一些实施例中, 每个 Q^{5a} 独立地是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_2-C_3 亚烯基或 C_2-C_3 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基, 并且每个 T^{5a} 独立地选自下组, 该组由以下组成: H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_{12} 环烷基 (例如, C_3-C_8 环烷基) 或含有 1-4 个选自 N、O、和 S 的杂原子的 4 元至 7 元杂环烷基。

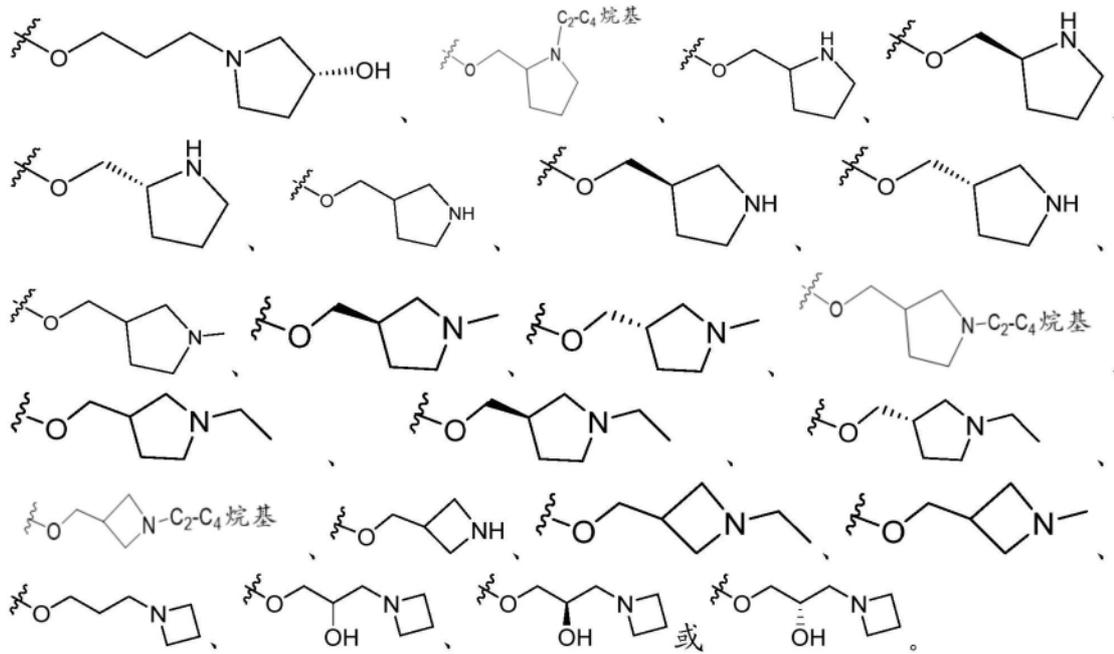
[0429] 在一些实施例中, $-Q^{5a}-T^{5a}$ 是氧代。

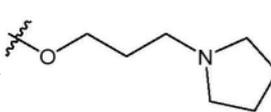
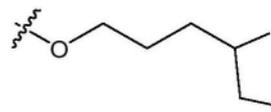


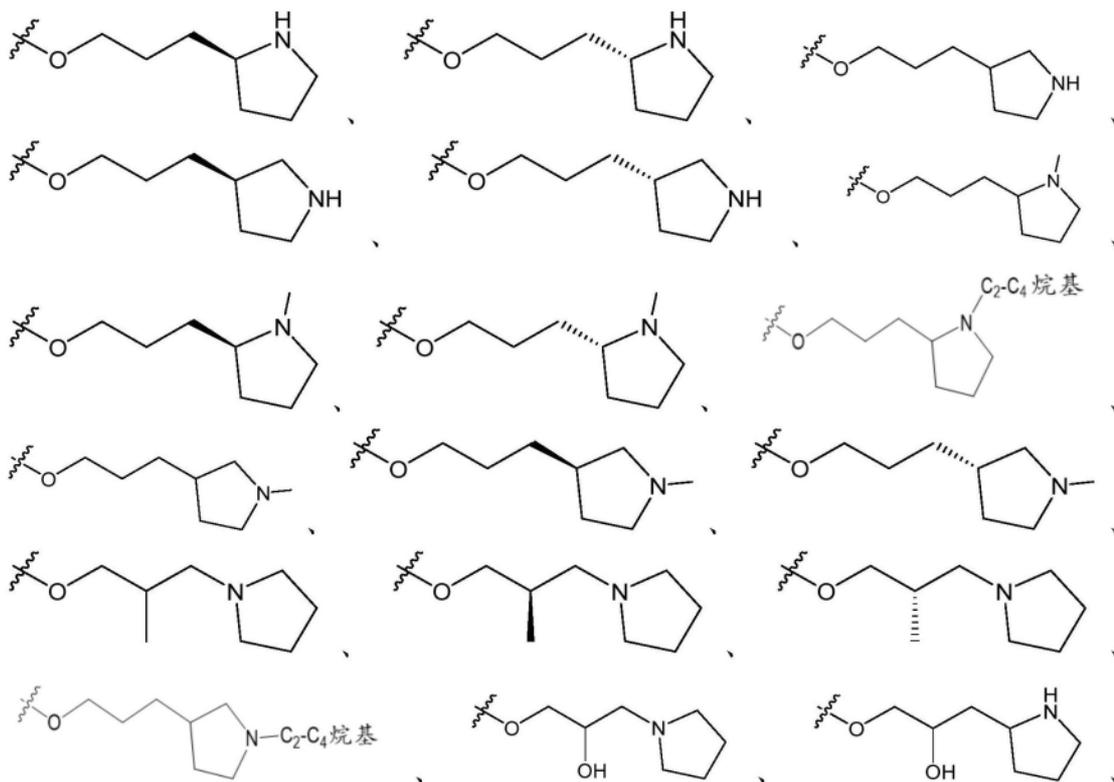


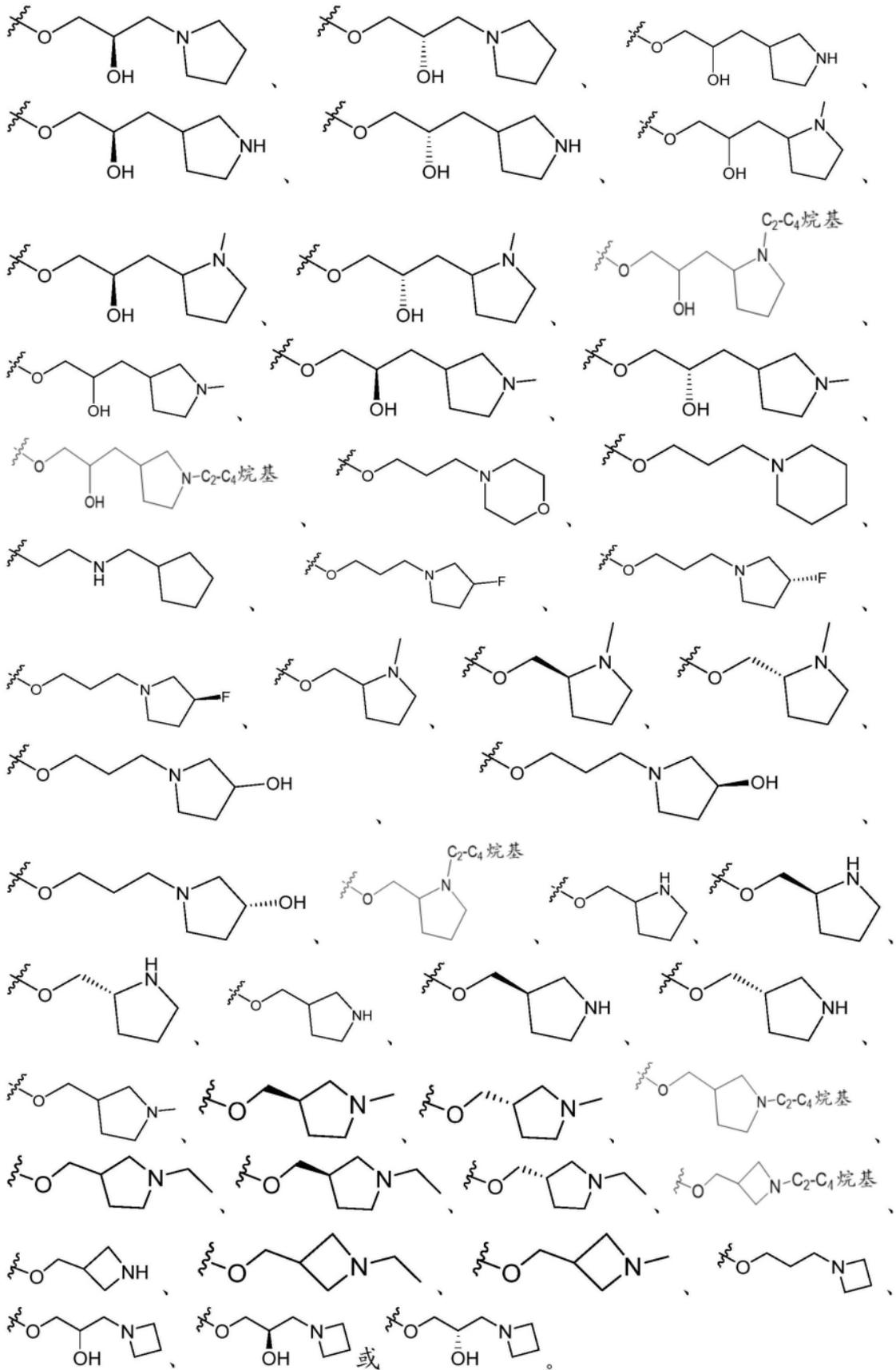
[0435]





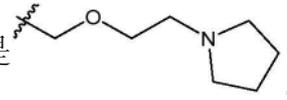
[0436] 在一些实施例中, R^{4a} 是  

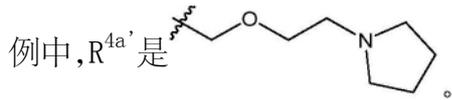


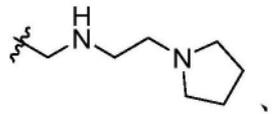


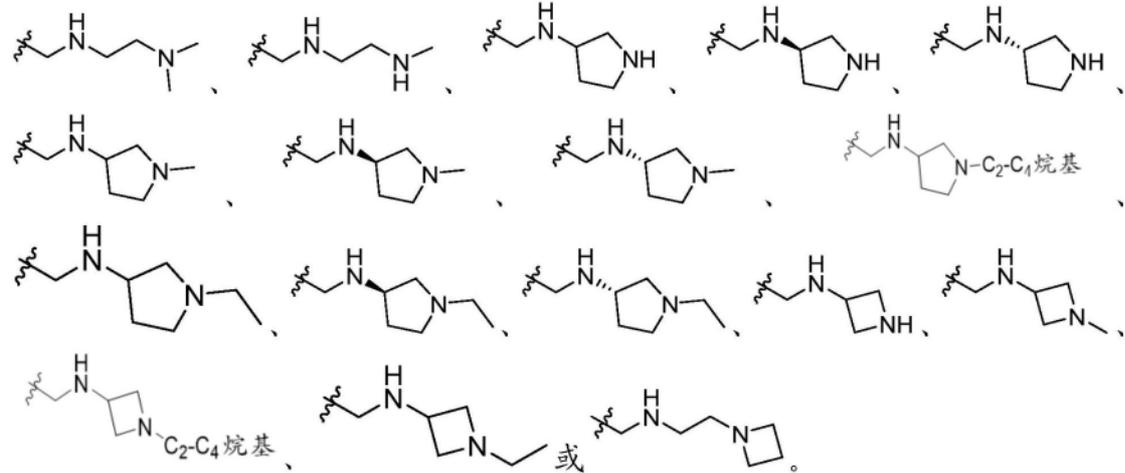
[0437]

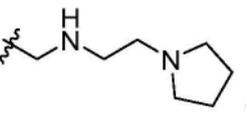
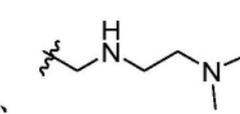
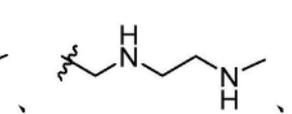
[0438]

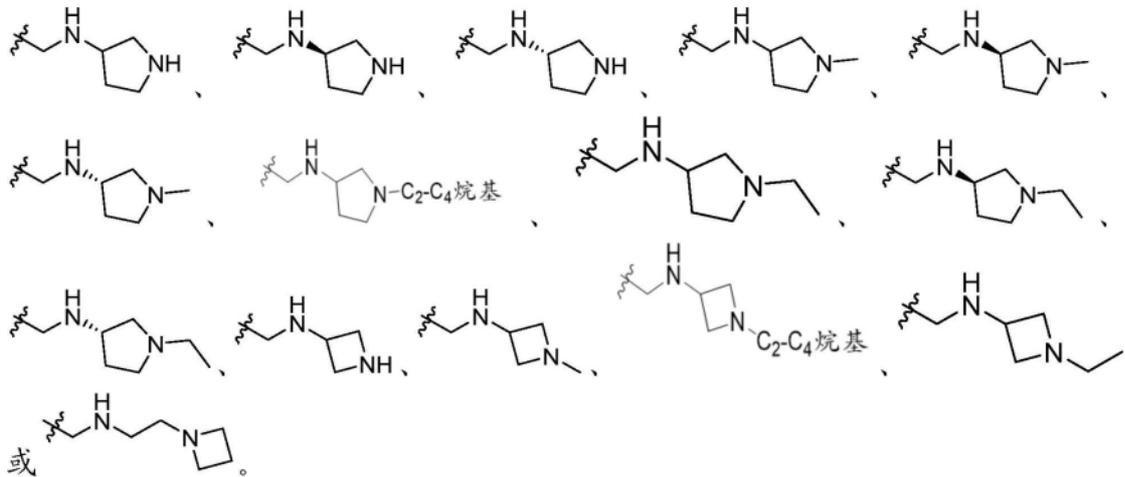
在一些实施例中,其中R^{4a}和R^{4a'}中的至少一个是  在一些实施

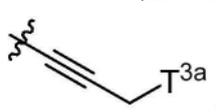


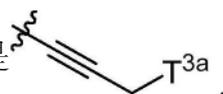
[0439] 在一些实施例中, 其中 R^{4a} 和 R^{4a'} 中的至少一个是 



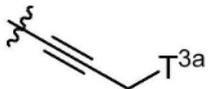
[0440] 在一些实施例中, R^{4a'} 是   

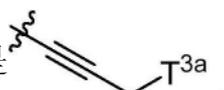


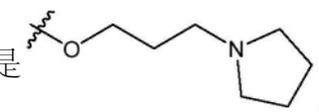
[0441] 在一些实施例中, R^{4a} 和 R^{4a'} 中的一个为卤代、C₁-C₆烷基或 OR^{7a}, 并且另一个是  T^{3a} 其中 T^{3a} 是 5 元至 10 元杂芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的 4 元至 12 元杂环烷基: 卤代、羟基、C₁-C₆烷氧基或 C₁-C₆烷基。

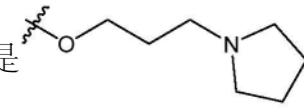
[0442] 在一些实施例中, R^{4a} 是卤代、C₁-C₆烷基或 OR^{7a}, 并且 R^{4a'} 是  T^{3a} 其中 T^{3a} 是 5 元至 10 元杂芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的 4 元至 12 元杂环烷基: 卤代、羟基、C₁-C₆烷氧基或 C₁-C₆烷基。

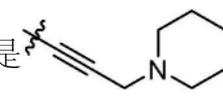
[0443] 在一些实施例中, R^{4a} 和 R^{4a'} 中的一个为 C₁-C₆烷氧基, 并且另一个是

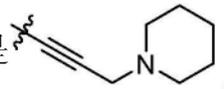
 其中 T^{3a} 是5元至10元杂芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基:卤代、羟基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 烷基。

[0444] 在一些实施例中, R^{4a} 是 C_1-C_6 烷氧基,并且 $R^{4a'}$ 是  , 其中 T^{3a} 是5元至10元杂芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基:卤代、羟基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 烷基。

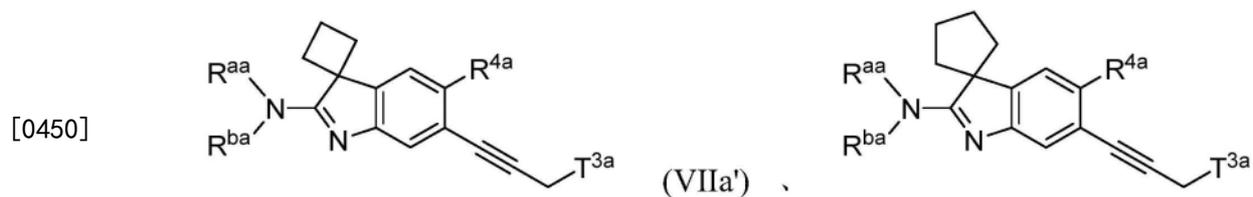
[0445] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的一个是 $-OCH_3$,并且另一个是  。

[0446] 在一些实施例中, R^{4a} 是 $-OCH_3$,并且 $R^{4a'}$ 是  。

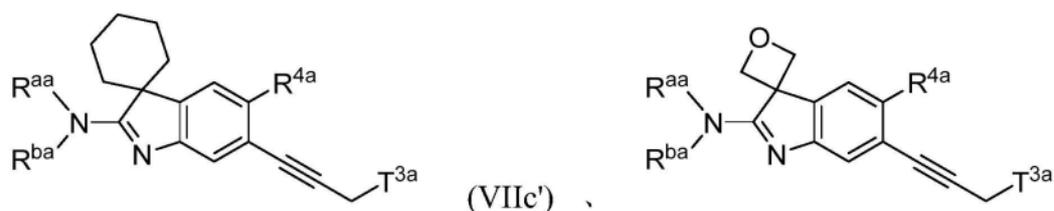
[0447] 在一些实施例中, R^{4a} 和 $R^{4a'}$ 中的一个是 $-OCH_3$,并且另一个是  。

[0448] 在一些实施例中, R^{4a} 是 $-OCH_3$,并且 $R^{4a'}$ 是  。

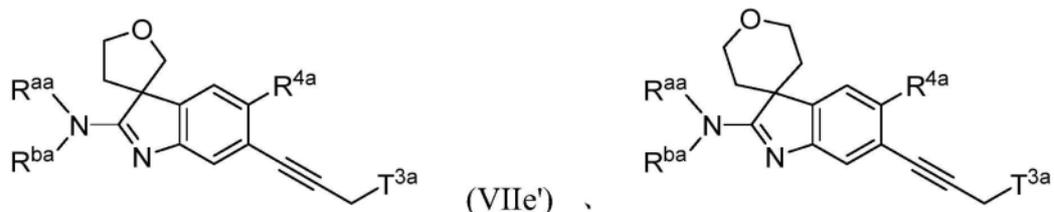
[0449] 在一些实施例中,该化合物具有式(VIIa')、(VIIb')、(VIIc')、(VIId')、(VIIe')或(VII f'):



(VIIb'),



(VII d'),



(VII f'),

[0451] 是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中

[0452] R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或 R^{S5a} ,或者 R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;其中 R^{S5a} 是 C_1-C_6 烷基、苯基、5元或6元杂

芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且R^{S4a}、R^{S5a}以及由R^{aa}和R^{ba}形成的杂环烷基各自独立地任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₃-C₁₂环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;并且

[0453] R^{4a}是卤代、C₁-C₆烷基或OR^{7a};

[0454] T^{3a}是H、卤代、氰基、OR^{7a}、OR^{8a}、C(O)R^{8a}、NR^{7a}R^{8a}、C(O)NR^{7a}R^{8a}、NR^{7a}C(O)R^{8a}、C₆-C₁₀芳基、5元至10元杂芳基、C₃-C₁₂环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且其中该C₆-C₁₀芳基、5元至10元杂芳基、C₃-C₁₂环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氰基、C₁-C₆卤代烷基、-SO₂R^{5a}、C₁-C₆烷氧基或任选地被一个或多个NR^{5a}R^{6a}取代的C₁-C₆烷基;

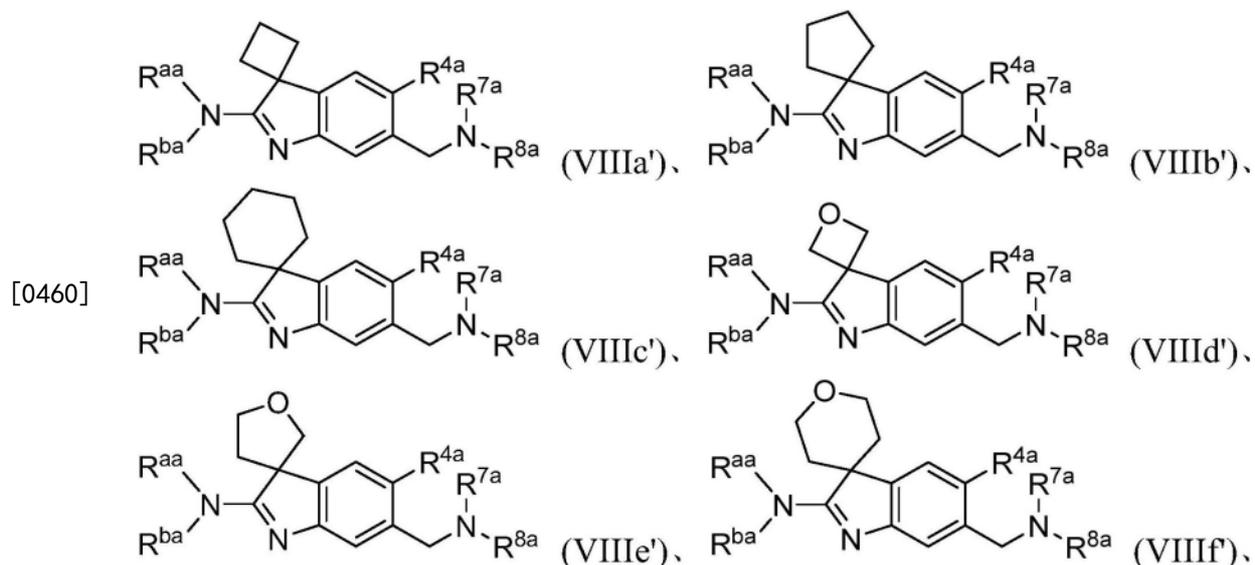
[0455] R^{5a}、R^{6a}和R^{7a}各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或C₁-C₆烷氧基;并且

[0456] 每个R^{8a}独立地是-Q^{4a}-T^{4a},其中Q^{4a}是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基,并且T^{4a}是H、卤代或R^{S3a},其中R^{S3a}是C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₀芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且R^{S3a}任选地被一个或多个-Q^{5a}-T^{5a}取代,其中每个Q^{5a}独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₃亚烷基、C₂-C₃亚烯基或C₂-C₃亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、C₁-C₆烷氧基,并且每个T^{5a}独立地是选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、C₁-C₆烷基、C₃-C₁₂环烷基、C₆-C₁₀芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、OR^{ca}、C(O)R^{ca}、NR^{ca}R^{da}、C(O)NR^{ca}R^{da}、S(O)₂R^{ca}以及NR^{ca}C(O)R^{da},R^{ca}和R^{da}各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的C₁-C₆烷基;或者-Q^{5a}-T^{5a}是氧代。

[0457] 在一些实施例中,R^{4a}是-OCH₃。

[0458] 在一些实施例中,T^{3a}是5元至10元杂芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基:卤代、羟基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基。

[0459] 在一些实施例中,该化合物具有式(VIIIa')、(VIIIb')、(VIIIc')、(VIIId')、(VIIIe')或(VIIIf'):



[0461] 是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中

[0462] R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或 R^{S5a} ,或者 R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;其中 R^{S5a} 是 C_1 - C_6 烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且 R^{S4a} 、 R^{S5a} 以及由 R^{aa} 和 R^{ba} 形成的杂环烷基各自独立地任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;并且

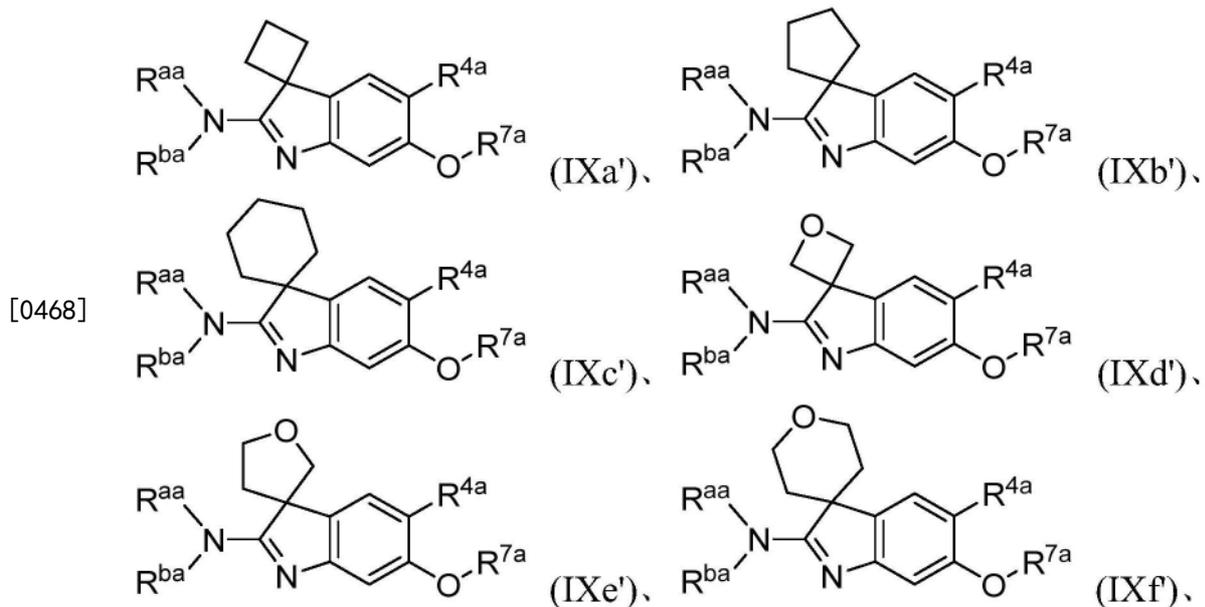
[0463] R^{4a} 是 $-Q^{3a}-T^{3a}$,其中 Q^{3a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{3a} 是H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0464] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基;并且

[0465] 每个 R^{8a} 独立地是 $-Q^{4a}-T^{4a}$,其中 Q^{4a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{4a} 是H、卤代或 R^{S3a} ,其中 R^{S3a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{S3a} 任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代,其中每个 Q^{5a} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{5a} 独立地是选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{ca} 、 $C(O)R^{ca}$ 、 $NR^{ca}R^{da}$ 、 $C(O)NR^{ca}R^{da}$ 、 $S(O)_2R^{ca}$ 以及 $NR^{ca}C(O)R^{da}$, R^{ca} 和 R^{da} 各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1 - C_6 烷基;或者 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 是氧代。

[0466] 在一些实施例中, R^{4a} 是卤代、 C_1 - C_6 烷基或 OR^{7a} 。在一些实施例中, R^{4a} 是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{4a} 是 $-OCH_3$ 。

[0467] 在一些实施例中,该化合物具有式(IXa')、(IXb')、(IXc')、(IXd')、(IXe')或(IXf'):



[0469] 是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中

[0470] R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是H或 R^{55a} ,或者 R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;其中 R^{55a} 是 C_1 - C_6 烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且 R^{4a} 、 R^{55a} 以及由 R^{aa} 和 R^{ba} 形成的杂环烷基各自独立地任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5元或6元杂芳基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基;并且

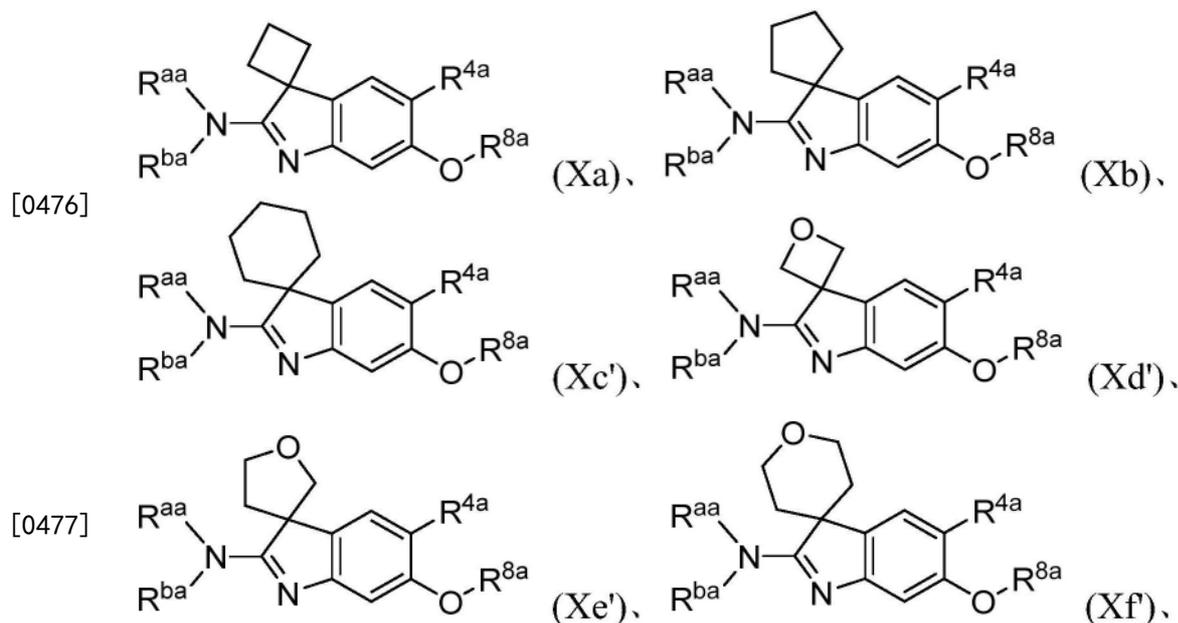
[0471] R^{4a} 是 $-Q^{3a}-T^{3a}$,其中 Q^{3a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{3a} 是H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0472] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基;并且

[0473] 每个 R^{8a} 独立地是 $-Q^{4a}-T^{4a}$,其中 Q^{4a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{4a} 是H、卤代或 R^{53a} ,其中 R^{53a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{53a} 任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代,其中每个 Q^{5a} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{5a} 独立地是选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{ca} 、 $C(O)R^{ca}$ 、 $NR^{ca}R^{da}$ 、 $C(O)NR^{ca}R^{da}$ 、 $S(O)_2R^{ca}$ 以及 $NR^{ca}C(O)R^{da}$, R^{ca} 和 R^{da} 各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1 - C_6 烷基;或者 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 是氧代。

[0474] 在一些实施例中, R^{4a} 是卤代、 C_1 - C_6 烷基或 OR^{7a} 。在一些实施例中, R^{4a} 是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{4a} 是 $-OCH_3$ 。

[0475] 在一些实施例中, 该化合物具有式 (Xa')、(Xb')、(Xc')、(Xd')、(Xe') 或 (Xf'):



[0478] 是其互变异构体, 或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐, 其中

[0479] R^{aa} 和 R^{ba} 各自独立地是 H 或 R^{5a} , 或者 R^{aa} 和 R^{ba} 与它们所附接的氮原子一起形成含有 1-4 个选自 N、O、和 S 的杂原子的 4 元至 12 元杂环烷基; 其中 R^{5a} 是 C_1 - C_6 烷基、苯基、5 元或 6 元杂芳基或含有 1-4 个选自 N、O、和 S 的杂原子的 4 元至 12 元杂环烷基, 并且 R^{4a} 、 R^{5a} 以及由 R^{aa} 和 R^{ba} 形成的杂环烷基各自独立地任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氧代、CN、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_3 - C_{12} 环烷基、苯基、5 元或 6 元杂芳基或含有 1-4 个选自 N、O、和 S 的杂原子的 4 元至 12 元杂环烷基; 并且

[0480] R^{4a} 是 $-Q^{3a}-T^{3a}$, 其中 Q^{3a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基, 并且 T^{3a} 是 H、卤代、氰基、 OR^{7a} 、 OR^{8a} 、 $C(O)R^{8a}$ 、 $NR^{7a}R^{8a}$ 、 $C(O)NR^{7a}R^{8a}$ 、 $NR^{7a}C(O)R^{8a}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5 元至 10 元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有 1-4 个选自 N、O、和 S 的杂原子的 4 元至 12 元杂环烷基, 并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5 元至 10 元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或 4 元至 12 元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氰基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{5a}$ 、 C_1 - C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{5a}R^{6a}$ 取代的 C_1 - C_6 烷基;

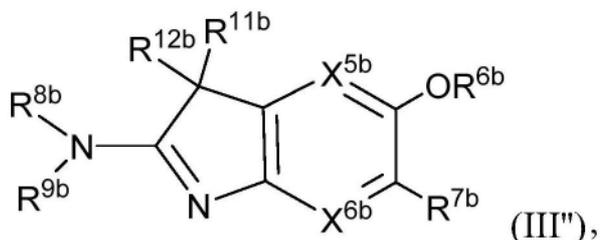
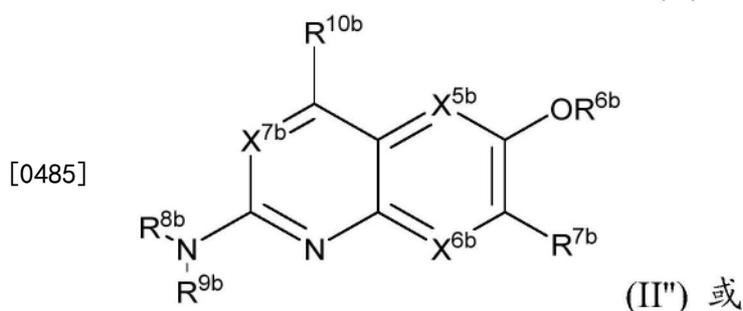
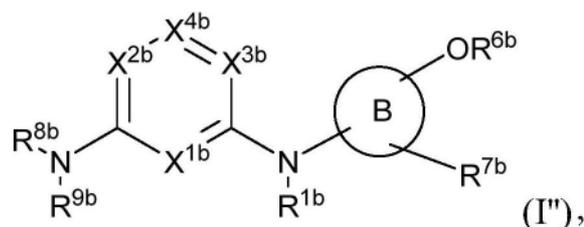
[0481] R^{5a} 、 R^{6a} 和 R^{7a} 各自独立地是 H 或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基: 卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基; 并且

[0482] 每个 R^{8a} 独立地是 $-Q^{4a}-T^{4a}$, 其中 Q^{4a} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基, 并且 T^{4a} 是 H、卤代或 R^{3a} , 其中 R^{3a} 是 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有 1-4 个选自 N、O、和 S 的杂原子的 4 元至 12 元杂环烷基、或 5 元至 10 元杂芳基, 并且 R^{3a} 任选地被一个或多个 $-Q^{5a}-T^{5a}$ 取代, 其中每个 Q^{5a} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基、 C_2 - C_3 亚烯基或 C_2 - C_3 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷氧基, 并且每个 T^{5a} 独立地是选自下组, 该组由以下组成: H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有 1-4 个选自 N、O、和 S 的杂原

子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{ca} 、 $C(O)R^{ca}$ 、 $NR^{ca}R^{da}$ 、 $C(O)NR^{ca}R^{da}$ 、 $S(O)_2R^{ca}$ 以及 $NR^{ca}C(O)R^{da}$ ， R^{ca} 和 R^{da} 各自独立地是H或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1 - C_6 烷基；或者- Q^{5a} - T^{5a} 是氧代。

[0483] 在一些实施例中， R^{4a} 是卤代、 C_1 - C_6 烷基或 OR^{7a} 。在一些实施例中， R^{4a} 是 C_1 - C_6 烷氧基。在一些实施例中， R^{4a} 是 $-OCH_3$ 。

[0484] 在某些实施例中，对于本文披露的该方法，该EHMT2抑制剂是具有式(I'')、(II'')或(III'')的化合物：



[0486] 或其互变异构体，或该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐，其中

[0487] X^{1b} 是N或 CR^{2b} ；

[0488] X^{2b} 是N或 CR^{3b} ；

[0489] X^{3b} 是N或 CR^{4b} ；

[0490] X^{4b} 是N或 CR^{5b} ；

[0491] X^{5b} 、 X^{6b} 和 X^{7b} 各自独立地是N或CH；

[0492] B是 C_6 - C_{10} 芳基或5元至10元杂芳基；

[0493] R^{1b} 是H或 C_1 - C_4 烷基；

[0494] R^{2b} 、 R^{3b} 、 R^{4b} 和 R^{5b} 各自独立地选自下组，该组由以下组成：H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、OH、 $NR^{ab}R^{bb}$ 、 $C(O)NR^{ab}R^{bb}$ 、 $NR^{ab}C(O)R^{bb}$ 、 $C(O)OR^{ab}$ 、 $OC(O)R^{ab}$ 、 $OC(O)NR^{ab}R^{bb}$ 、 $NR^{ab}C(O)OR^{bb}$ 、 C_3 - C_8 环烷基、4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基，其中该 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_8 环烷基、4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基各自任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、 OR^{ab} 、或 $NR^{ab}R^{bb}$ ，其中 R^{ab} 和 R^{bb} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基；

[0495] R^{6b} 是 $-Q^{1b}-T^{1b}$ ，其中 Q^{1b} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚

烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氧代或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{1b} 是H、卤代、氰基或 R^{S1b} ,其中 R^{S1b} 是 C_3 - C_8 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元或6元杂芳基,并且 R^{S1b} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、羟基、氧代、 $-C(O)R^{cb}$ 、 $-C(O)OR^{cb}$ 、 $-SO_2R^{cb}$ 、 $-SO_2N(R^{cb})_2$ 、 $-NR^{cb}C(O)R^{db}$ 、 $-C(O)NR^{cb}R^{db}$ 、 $-NR^{cb}C(O)OR^{db}$ 、 $-OC(O)NR^{cb}R^{db}$ 、 $-NR^{cb}R^{db}$ 、或 C_1 - C_6 烷氧基,其中 R^{cb} 和 R^{db} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0496] R^{7b} 是 $-Q^{2b}-T^{2b}$,其中 Q^{2b} 是键、 $C(O)NR^{eb}$ 、或 $NR^{eb}C(O)$, R^{eb} 是H或 C_1 - C_6 烷基,并且 T^{2b} 是5元至10元杂芳基或4元至12元杂环烷基,并且其中该5元至10元杂芳基或4元至12元杂环烷基任选地被一个或多个 $-Q^{3b}-T^{3b}$ 取代,其中 Q^{3b} 各自独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^3 各自独立地选自自由以下组成的组:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{fb} 、 $C(O)R^{fb}$ 、 $C(O)OR^{fb}$ 、 $OC(O)R^{fb}$ 、 $S(O)_2R^{fb}$ 、 $NR^{fb}R^{gb}$ 、 $OC(O)NR^{fb}R^{gb}$ 、 $NR^{fb}C(O)OR^{gb}$ 、 $C(O)NR^{fb}R^{gb}$ 、和 $NR^{fb}C(O)R^{gb}$, R^{fb} 和 R^{gb} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基,其中该 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、4元至7元杂环烷基或5元至6元杂芳基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、氰基、羟基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 烷氧基;或者 $-Q^{3b}-T^{3b}$ 是氧代;

[0497] R^{8b} 是H或 C_1 - C_6 烷基;

[0498] R^{9b} 是 $-Q^{4b}-T^{4b}$,其中 Q^{4b} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基、或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{4b} 是H、卤素、 OR^{hb} 、 $NR^{hb}R^{ib}$ 、 $NR^{hb}C(O)R^{ib}$ 、 $C(O)NR^{hb}R^{ib}$ 、 $C(O)R^{hb}$ 、 $C(O)OR^{hb}$ 、 $NR^{hb}C(O)OR^{ib}$ 、 $OC(O)NR^{hb}R^{ib}$ 、 $S(O)_2R^{hb}$ 、 $S(O)_2NR^{hb}R^{ib}$ 、或 R^{S2b} ,其中 R^{hb} 和 R^{ib} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基,并且 R^{S2b} 是 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基,并且 R^{S2b} 是任选地被一个或多个 $-Q^{5b}-T^{5b}$ 取代,其中 Q^{5b} 各自独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基接头:卤代、氰基、羟基、或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{5b} 各自独立地选自自由以下组成的组:H、卤素、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{jb} 、 $C(O)R^{jb}$ 、 $C(O)OR^{jb}$ 、 $OC(O)R^{jb}$ 、 $S(O)_2R^{jb}$ 、 $NR^{jb}R^{kb}$ 、 $OC(O)NR^{jb}R^{kb}$ 、 $NR^{jb}C(O)OR^{kb}$ 、 $C(O)NR^{jb}R^{kb}$ 、和 $NR^{jb}C(O)R^{kb}$, R^{jb} 和 R^{kb} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;或者 $-Q^{5b}-T^{5b}$ 是氧代;

[0499] R^{10b} 是含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基:卤代、氰基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基或 C_1 - C_6 烷氧基;并且

[0500] R^{11b} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,其中该 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基。

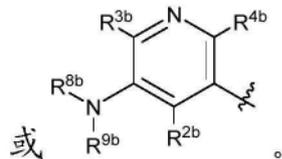
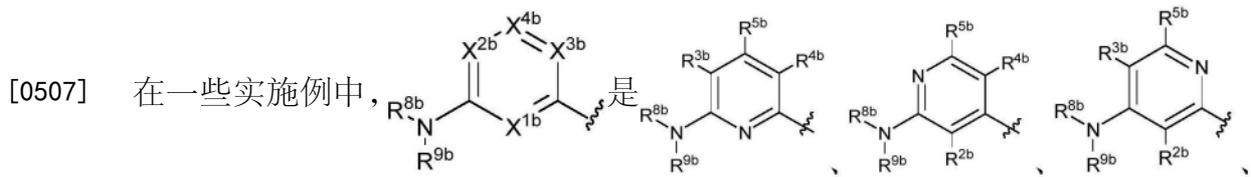
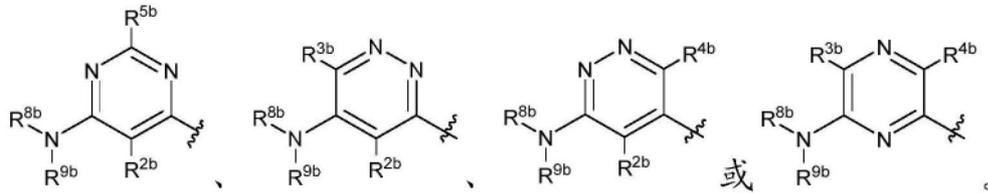
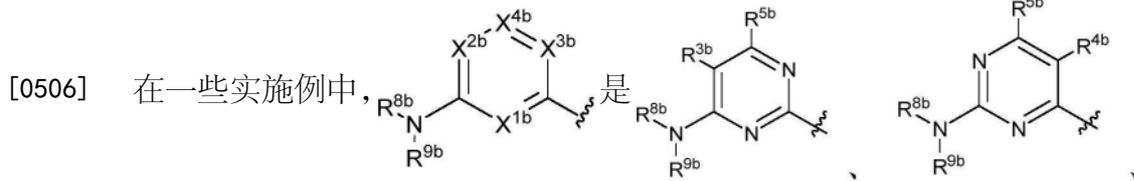
[0501] 当适用时,具有式(I'')-(III'')的化合物可以具有一个或多个以下特征。

[0502] 在一些实施例中,该EHMT2抑制剂是具有式(I'')的化合物。

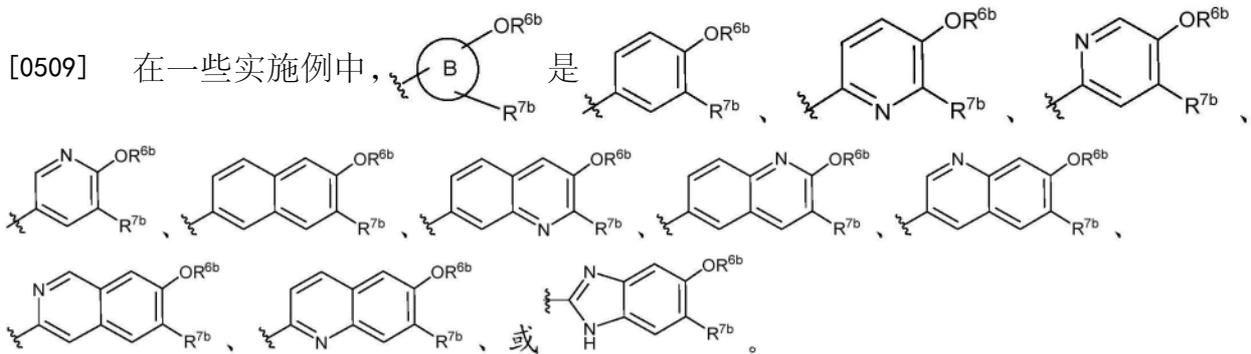
[0503] 在一些实施例中, X^{1b} 、 X^{2b} 、 X^{3b} 和 X^{4b} 中的至少一个是N。

[0504] 在一些实施例中, X^{1b} 和 X^{3b} 是N。

[0505] 在一些实施例中, X^{1b} 和 X^{3b} 是N, X^{2b} 是 CR^{3b} , 并且 X^{4b} 是 CR^{5b} 。

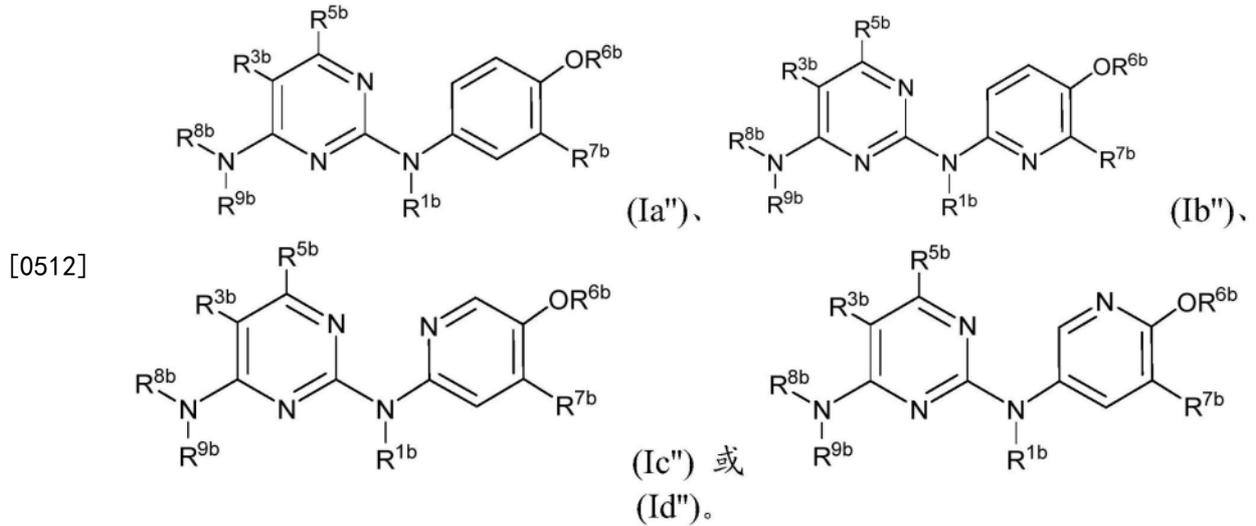


[0508] 在一些实施例中, 环B是苯基或6元杂芳基。



[0510] 在一些实施例中, 环B是苯基或吡啶基。

[0511] 在一些实施例中, 该EHMT2抑制剂是具有式(Ia'')、(Ib'')、(Ic'')或(Id'')的化合物:

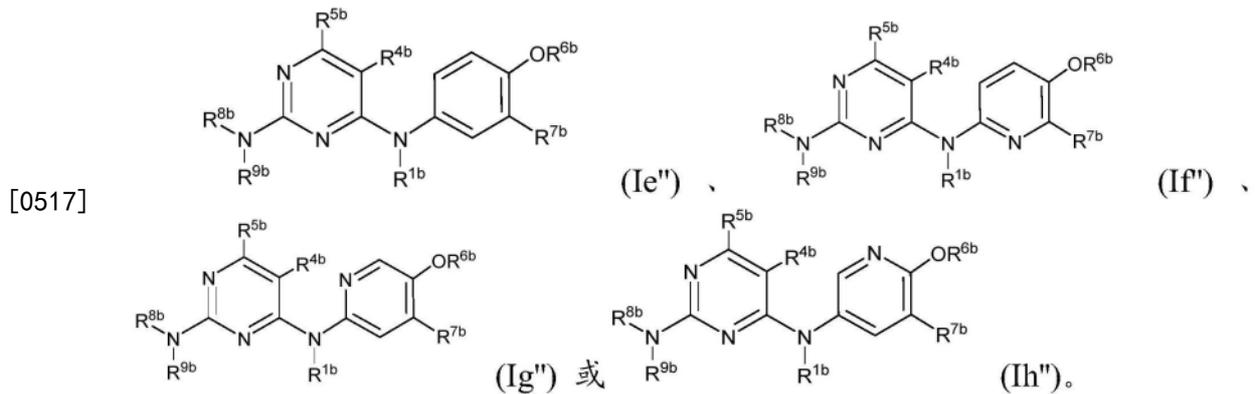


[0513] 在一些实施例中, R^{3b}和R^{5b}中的至多一种不是H。

[0514] 在一些实施例中, R^{3b}和R^{5b}中的至少一个不是H。

[0515] 在一些实施例中, R^{3b}是H或卤代。

[0516] 在一些实施例中, 该EHMT2抑制剂是具有式(Ie'')、(If'')、(Ig'')或(Ih'')的化合物:

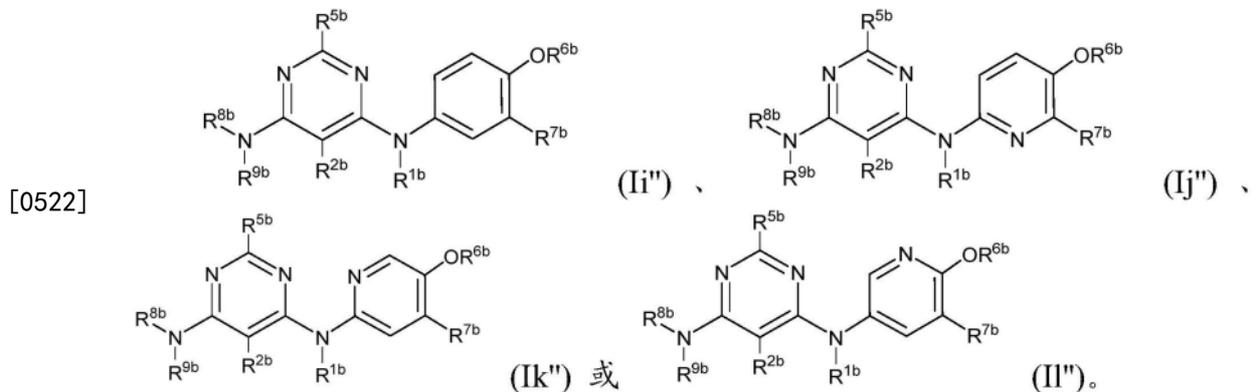


[0518] 在一些实施例中, R^{4b}和R^{5b}中的至多一种不是H。

[0519] 在一些实施例中, R^{4b}和R^{5b}中的至少一个不是H。

[0520] 在一些实施例中, R^{4b}是H、C₁-C₆烷基或卤代。

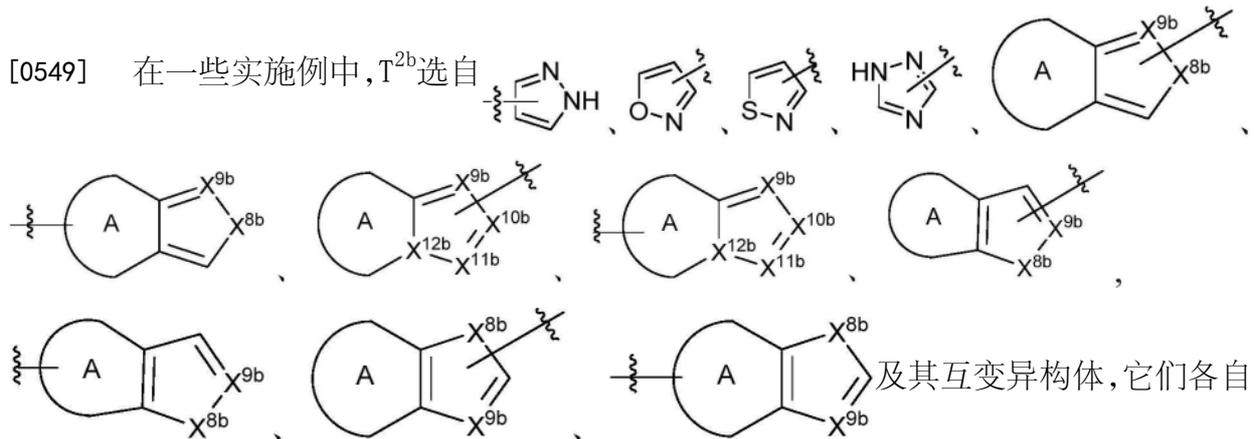
[0521] 在一些实施例中, 该EHMT2抑制剂是具有式(Ii'')、(Ij'')、(Ik'')或(Il'')的化合物:



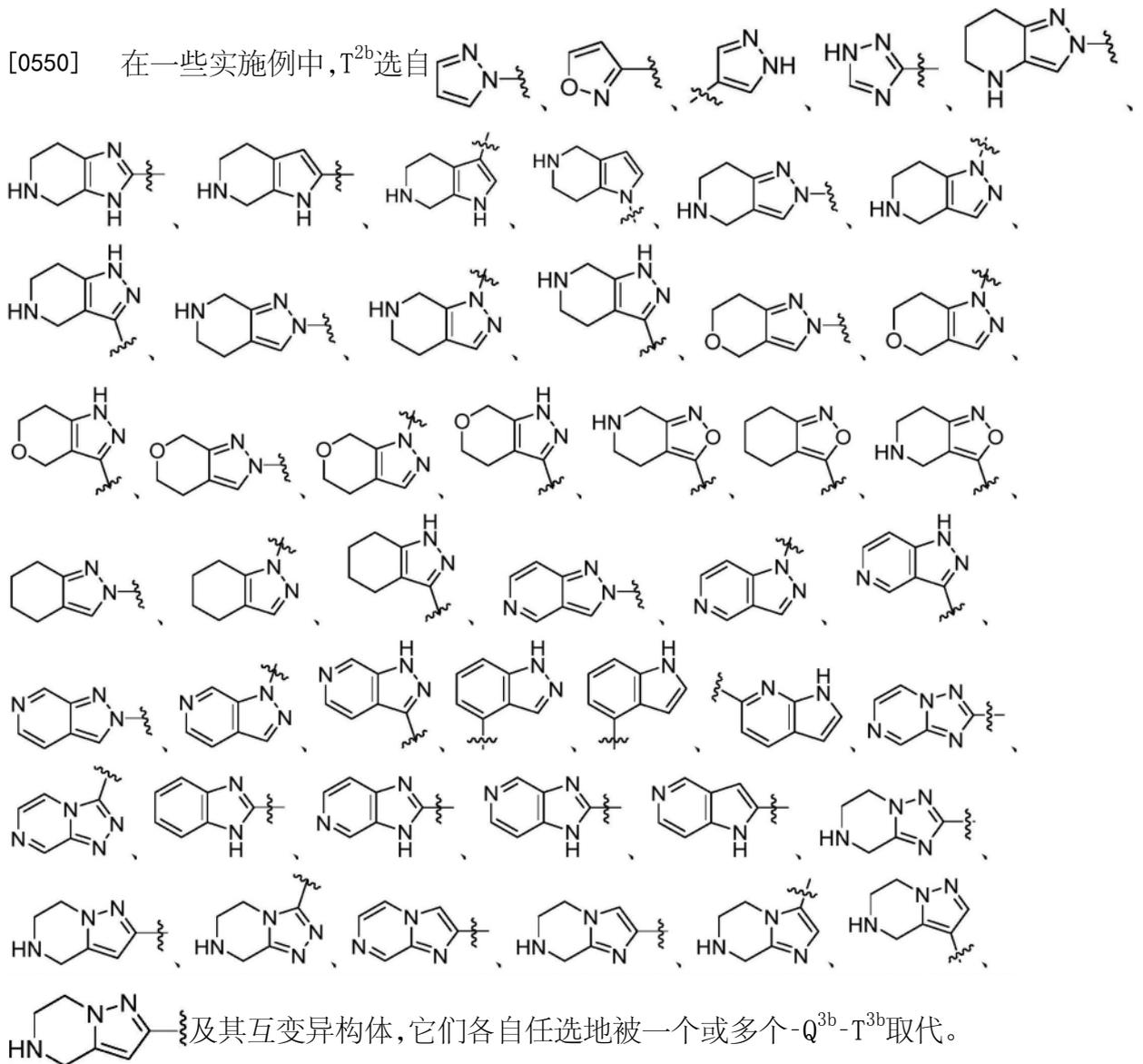
[0523] 在一些实施例中, R^{2b}和R^{5b}中的至多一种不是H。

[0524] 在一些实施例中, R^{2b}和R^{5b}中的至少一个不是H。

- [0525] 在一些实施例中, R^{2b} 是 H 、 C_1 - C_6 烷基或卤代。
- [0526] 在一些实施例中, R^{5b} 是 C_1 - C_6 烷基。
- [0527] 在一些实施例中, 该 EHMT2 抑制剂是具有式 (II^{''}) 的化合物。
- [0528] 在一些实施例中, X^{5b} 、 X^{6b} 和 X^{7b} 各自是 CH 。
- [0529] 在一些实施例中, X^{5b} 、 X^{6b} 和 X^{7b} 中的至少一个是 N 。
- [0530] 在一些实施例中, X^{5b} 、 X^{6b} 和 X^{7b} 中的至多一种是 N 。
- [0531] 在一些实施例中, R^{10b} 是含有 1-4 个选自 N 、 O 、和 S 的杂原子的任选取代的 4 元至 7 元杂环烷基。
- [0532] 在一些实施例中, R^{10b} 通过碳-碳键与具有式 (II^{''}) 的双环基团连接。
- [0533] 在一些实施例中, R^{10b} 通过碳-氮键与具有式 (II^{''}) 的双环基团连接。
- [0534] 在一些实施例中, 该化合物具有式 (III^{''})。
- [0535] 在一些实施例中, R^{11b} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成含有 1-4 个选自 N 、 O 、和 S 的杂原子的 4 元至 7 元杂环烷基, 其中该 4 元至 7 元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基。
- [0536] 在一些实施例中, R^{11b} 和 R^{12b} 与它们所附接的碳原子一起形成 C_4 - C_8 环烷基, 该 C_4 - C_8 环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基。
- [0537] 在一些实施例中, X^{5b} 和 X^{6b} 各自是 CH 。
- [0538] 在一些实施例中, X^{5b} 和 X^{6b} 各自是 N 。
- [0539] 在一些实施例中, X^{5b} 和 X^{6b} 中的一个为 CH 并且另一个为 CH 。
- [0540] 在一些实施例中, R^{6b} 是 $-Q^{1b}-T^{1b}$, 其中 Q^{1b} 是键或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1 - C_6 亚烷基接头, 并且 T^{1b} 是 H 、卤代、氰基或 R^{S1b} , 其中 R^{S1b} 是 C_3 - C_8 环烷基、苯基、含有 1-4 个选自 N 、 O 、和 S 的杂原子的 4 元至 12 元杂环烷基、或 5 元或 6 元杂芳基, 并且 R^{S1b} 任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、 $NR^{cbR^{db}}$ 或 C_1 - C_6 烷氧基。
- [0541] 在一些实施例中, R^{6b} 是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基: 卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基。
- [0542] 在一些实施例中, R^{6b} 是未取代的 C_1 - C_6 烷基。
- [0543] 在一些实施例中, R^{7b} 是 $-Q^{2b}-T^{2b}$, 其中 Q^{2b} 是键或 $C(O)NR^{eb}$, 并且 T^{2b} 是 5 元至 10 元杂芳基或 4 元至 12 元杂环烷基, 其中该 5 元至 10 元杂芳基或 4 元至 12 元杂环烷基任选地被一个或多个 $-Q^{3b}-T^{3b}$ 取代。
- [0544] 在一些实施例中, Q^{2b} 是键。
- [0545] 在一些实施例中, T^{2b} 是含有 1-4 个选自 N 、 O 、和 S 的杂原子的 4 元至 12 元杂环烷基, 该 4 元至 12 元杂环烷基任选地被一个或多个 $-Q^{3b}-T^{3b}$ 取代。
- [0546] 在一些实施例中, T^{2b} 是 8 元至 12 元双环杂环烷基, 该 8 元至 12 元双环杂环烷基包含与非芳香族环稠合的 5 元或 6 元芳基或杂芳基环。
- [0547] 在一些实施例中, T^{2b} 是 8 元至 12 元双环杂环烷基, 该 8 元至 12 元双环杂环烷基包含与非芳香族环稠合的 5 元或 6 元芳基或杂芳基环, 其中该 5 元或 6 元芳基或杂芳基环与 Q^{2b} 连接。
- [0548] 在一些实施例中, T^{2b} 是 5 元至 10 元杂芳基。



任选地被一个或多个 $-Q^{3b}-T^{3b}$ 取代, 其中 X^{8b} 是 NH、O 或 S, X^{9b} 、 X^{10b} 、 X^{11b} 和 X^{12b} 各自独立地是 CH 或 N, 并且 X^{9b} 、 X^{10b} 、 X^{11b} 和 X^{12b} 中的至少一个是 N, 并且环 A 是 C_5-C_8 环烷基、苯基、6 元杂芳基或含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 元至 8 元杂环烷基。



[0551] 在一些实施例中, Q^{3b} 各自独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代

的C₁-C₃亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基,并且T^{3b}各自独立地选自下组,该组由以下组成:H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基、4元至7元杂环烷基、OR^{fb}、C(O)R^{fb}、C(O)OR^{fb}、NR^{fb}R^{gb}、C(O)NR^{fb}R^{gb}和NR^{fb}C(O)R^{gb},其中该C₃-C₈环烷基或4元至7元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、氰基、羟基、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。

[0552] 在一些实施例中,R^{8b}和R^{9b}中的至少一个是H。

[0553] 在一些实施例中,R^{8b}和R^{9b}各自是H。

[0554] 在一些实施例中,R^{8b}是H。

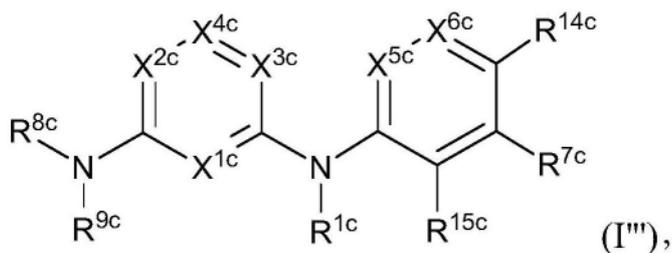
[0555] 在一些实施例中,R^{9b}是-Q^{4b}-T^{4b},其中Q^{4b}是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基,并且T^{4b}是H、卤代、OR^{hb}、NR^{hb}R^{ib}、NR^{hb}C(O)R^{ib}、C(O)NR^{hb}R^{ib}、C(O)R^{hb}、C(O)OR^{hb}或R^{S2b},其中R^{S2b}是C₃-C₈环烷基或4元至7元杂环烷基,并且R^{S2b}任选地被一个或多个-Q^{5b}-T^{5b}取代。

[0556] 在一些实施例中,Q^{5b}各自独立地是键或C₁-C₃亚烷基接头。

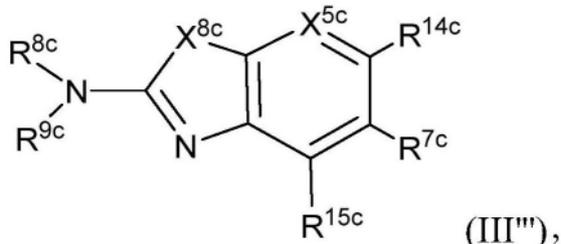
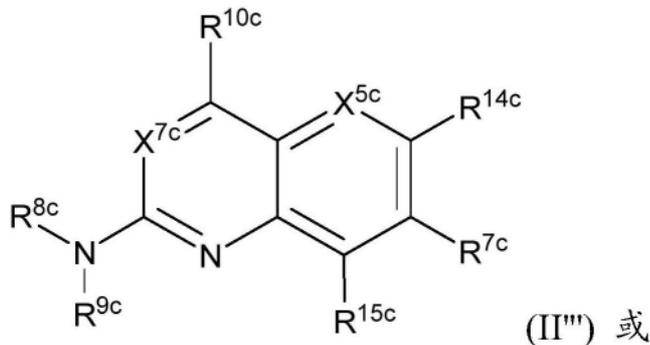
[0557] 在一些实施例中,T^{5b}各自独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、C₁-C₆烷基、OR^{jb}、C(O)R^{jb}、C(O)OR^{jb}、NR^{jb}R^{kb}、C(O)NR^{jb}R^{kb}和NR^{jb}C(O)R^{kb}。

[0558] 在一些实施例中,R^{9b}是C₁-C₃烷基。

[0559] 在一些实施例中,对于本文披露的该方法,该EHMT2抑制剂具有式(I''')、(II''')或(III'''):



[0560]



[0561] 是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中

[0562] X^{1c}是N或CR^{2c};

[0563] X^{2c}是N或CR^{3c};

- [0564] X^{3c} 是N或 CR^{4c} ;
- [0565] X^{4c} 是N或 CR^{5c} ;
- [0566] X^{5c} 、 X^{6c} 和 X^{7c} 各自独立地是N或CH;
- [0567] X^{8c} 是 NR^{13c} 或 $CR^{11c}R^{12c}$;
- [0568] R^{1c} 是H或 C_1 - C_4 烷基;
- [0569] R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 和 R^{5c} 各自独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、OH、 $NR^{ac}R^{bc}$ 、 $C(O)NR^{ac}R^{bc}$ 、 $NR^{ac}C(O)R^{bc}$ 、 $C(O)OR^{ac}$ 、 $OC(O)R^{ac}$ 、 $OC(O)NR^{ac}R^{bc}$ 、 $NR^{ac}C(O)OR^{bc}$ 、 C_3 - C_8 环烷基、4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基,其中该 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_8 环烷基、4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、和 C_2 - C_6 炔基各自任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 OR^{ac} 或 $NR^{ac}R^{bc}$,其中 R^{ac} 和 R^{bc} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;
- [0570] R^{6c} 是 $-Q^{1c}-T^{1c}$,其中 Q^{1c} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基、或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氧代、或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{1c} 是H、卤代、氰基或 R^{S1c} ,其中 R^{S1c} 是 C_3 - C_8 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元或6元杂芳基,并且 R^{S1c} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、羟基、氧代、 $-C(O)R^{cc}$ 、 $-C(O)OR^{cc}$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-NR^{cc}C(O)R^{dc}$ 、 $-C(O)NR^{cc}R^{dc}$ 、 $-NR^{cc}C(O)OR^{dc}$ 、 $-OC(O)NR^{cc}R^{dc}$ 、 $NR^{cc}R^{dc}$ 、或 C_1 - C_6 烷氧基,其中 R^{cc} 和 R^{dc} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;
- [0571] R^{7c} 是 $-Q^{2c}-T^{2c}$,其中 Q^{2c} 是键、任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基、或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,并且 T^{2c} 是H、卤代、氰基、 OR^{ec} 、 OR^{fc} 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $NR^{ec}R^{fc}$ 、 $C(O)NR^{ec}R^{fc}$ 、 $NR^{ec}C(O)R^{fc}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂环芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基,并且其中该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂环芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被一个或多个 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 取代,其中每个 Q^{3c} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{3c} 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、5元或6元杂芳基、 OR^{ec} 、 OR^{fc} 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $C(O)OR^{fc}$ 、 $OC(O)R^{fc}$ 、 $S(O)_2R^{fc}$ 、 $NR^{fc}R^{gc}$ 、 $OC(O)NR^{fc}R^{gc}$ 、 $NR^{fc}C(O)OR^{gc}$ 、 $C(O)NR^{fc}R^{gc}$ 和 $NR^{fc}C(O)R^{gc}$;或者 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 是氧代;
- [0572] 每个 R^{ec} 独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基;
- [0573] R^{fc} 和 R^{gc} 各自独立地是 $-Q^{6c}-T^{6c}$,其中 Q^{6c} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{6c} 是H、卤代、 OR^{m1c} 、 $NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)R^{m2c}$ 、 $C(O)NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $C(O)R^{m1c}$ 、 $C(O)OR^{m1c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)OR^{m2c}$ 、 $OC(O)NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $S(O)_2R^{m1c}$ 、 $S(O)_2NR^{m1c}R^{m2c}$ 或 R^{S3c} ,其中 R^{m1c} 和 R^{m2c} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基,并且 R^{S3c} 是 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基或5元至10元杂芳基,并且 R^{S3c} 任选地被一个或多个 $-Q^{7c}-T^{7c}$ 取代,其中 Q^{7c} 各自独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{7c} 各自独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环

烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{n1c} 、 $C(O)R^{n1c}$ 、 $C(O)OR^{n1c}$ 、 $OC(O)R^{n1c}$ 、 $S(O)_2R^{n1c}$ 、 $NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}$ 、 $C(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 和 $NR^{n1c}C(O)R^{n2c}$ ， R^{n1c} 和 R^{n2c} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基；或者 $-Q^{7c}-T^{7c}$ 是氧代；

[0574] R^{8c} 是H或 C_1 - C_6 烷基；

[0575] R^{9c} 是 $-Q^{4c}-T^{4c}$ ，其中 Q^{4c} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基、或 C_2 - C_6 亚炔基接头：卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基，并且 T^{4c} 是H、卤代、 OR^{hc} 、 $NR^{hc}R^{ic}$ 、 $NR^{hc}C(O)R^{ic}$ 、 $C(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $C(O)R^{hc}$ 、 $C(O)OR^{hc}$ 、 $NR^{hc}C(O)OR^{ic}$ 、 $OC(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $S(O)_2R^{hc}$ 、 $S(O)_2NR^{hc}R^{ic}$ 或 R^{S2c} ，其中 R^{hc} 和 R^{ic} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基，并且 R^{S2c} 是 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基或5元至10元杂芳基，并且 R^{S2c} 任选地被一个或多个 $-Q^{5c}-T^{5c}$ 取代，其中 Q^{5c} 各自独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基接头：卤代、氰基、羟基、或 C_1 - C_6 烷氧基，并且 T^{5c} 各自独立地选自下组，该组由以下组成：H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{jc} 、 $C(O)R^{jc}$ 、 $C(O)OR^{jc}$ 、 $OC(O)R^{jc}$ 、 $S(O)_2R^{jc}$ 、 $NR^{jc}R^{kc}$ 、 $OC(O)NR^{jc}R^{kc}$ 、 $NR^{jc}C(O)OR^{kc}$ 、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 和 $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ ， R^{jc} 和 R^{kc} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基；或者 $-Q^{5c}-T^{5c}$ 是氧代；

[0576] R^{10c} 是卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，其中该 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基和4元至12元杂环烷基各自任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、氰基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_1 - C_6 烷氧基、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 或 $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ ；

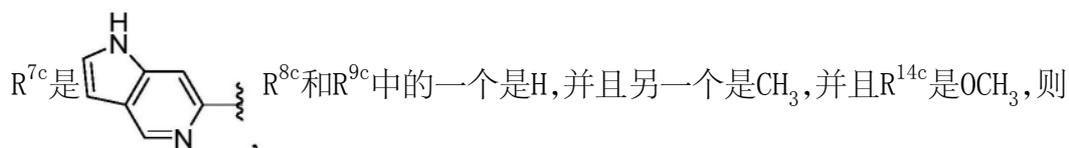
[0577] R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所附接的碳原子一起形成 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，其中该 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基；

[0578] R^{13c} 是H、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基；并且

[0579] R^{14c} 和 R^{15c} 各自独立地是H、卤代、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2 - C_6 炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_3 - C_8 环烷基、或者 $-OR^{6c}$ 。

[0580] 在一些实施例中，该化合物具有式(I'')，是其互变异构体，或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

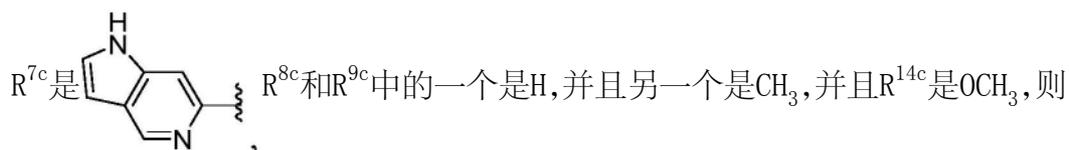
[0581] 在一些实施例中，当 X^{1c} 是N时， X^{2c} 是CH， X^{3c} 是N， X^{4c} 是 CCH_3 ， X^{5c} 是CH， X^{6c} 是CH， R^{1c} 是H，



[0582] R^{15c} 是H、卤代、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2 - C_6 烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取

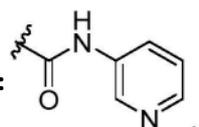
代的C₂-C₆炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₃-C₈环烷基、或者-OR^{6c}。

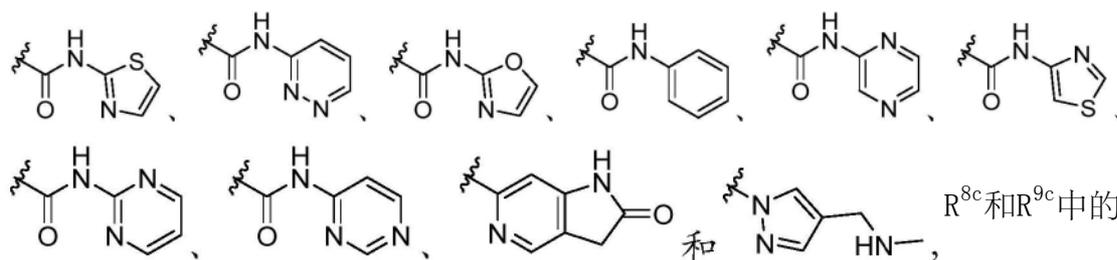
[0583] 在一些实施例中,当X^{1c}是N时,X^{2c}是CH,X^{3c}是N,X^{4c}是CCH₃,X^{5c}是CH,X^{6c}是CH,R^{1c}是H,



[0584] R^{15c}是H、Cl、Br、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₃-C₈环烷基、或者-OR^{6c}。

[0585] 在一些实施例中,其中当X^{1c}是N时,X^{2c}是CH,X^{3c}是N,X^{4c}是CCH₃,X^{5c}是CH,X^{6c}是CH,R^{1c}

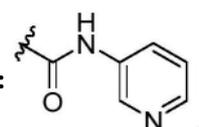
是H,R^{7c}是选自下组,该组由以下组成: 

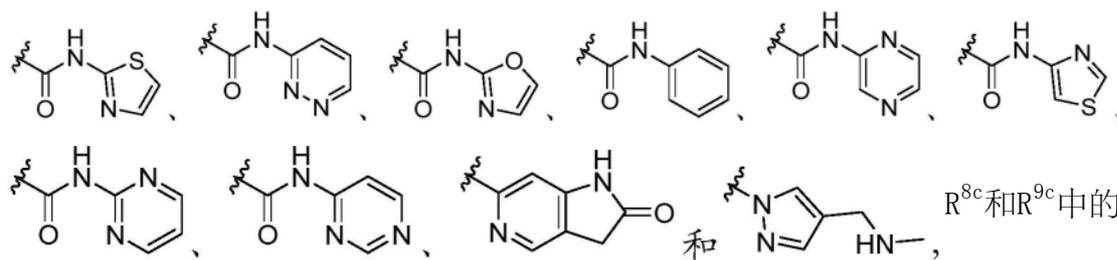


另一个为CH₃,并且R^{14c}是Cl,则

[0586] R^{15c}是H、卤代、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₃-C₈环烷基、或者-OR^{6c}。

[0587] 在一些实施例中,其中当X^{1c}是N时,X^{2c}是CH,X^{3c}是N,X^{4c}是CCH₃,X^{5c}是CH,X^{6c}是CH,R^{1c}

是H,R^{7c}是选自下组,该组由以下组成: 

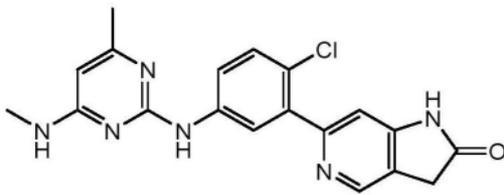
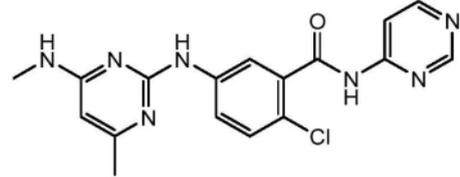
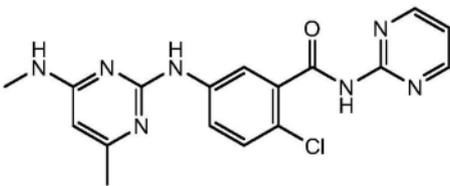
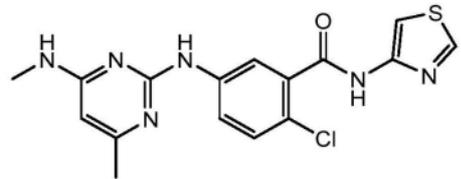
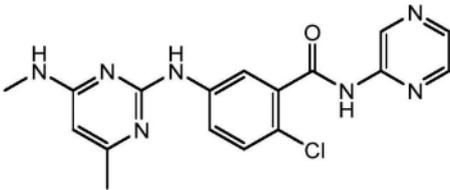
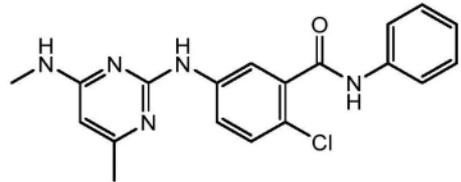
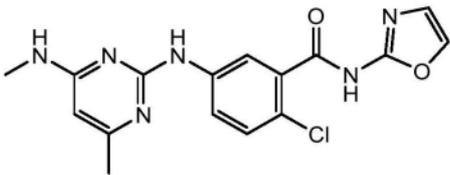
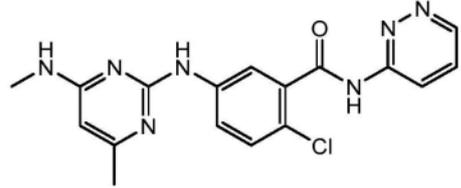
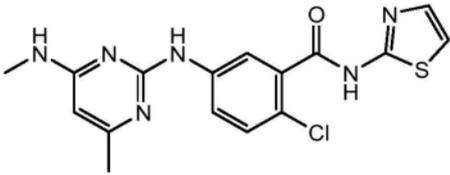
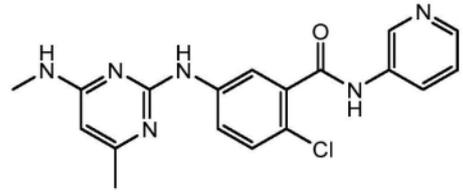
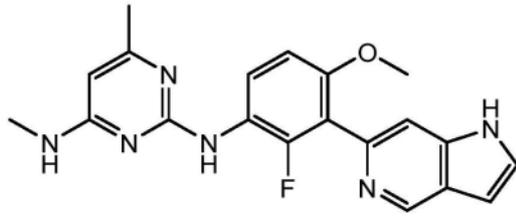


另一个为CH₃,并且R^{14c}是Cl,则

[0588] R^{15c}是卤代、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₃-C₈环烷基、或者-OR^{6c}。

[0589] 在一些实施例中,该化合物不是以下化合物中的一种:

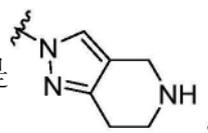
[0590]

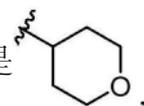


和

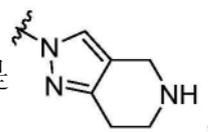


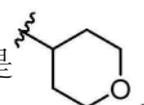
[0591] 在一些实施例中,该化合物具有式(II''),或是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

[0592] 在一些实施例中,当 X^{5c} 是CH时, X^{7c} 是CH, R^{7c} 是 , R^{8c} 和 R^{9c} 中的一个是

H,另一个是 CH_3 , R^{10c} 是 , 并且 R^{14c} 是 OCH_3 ,则

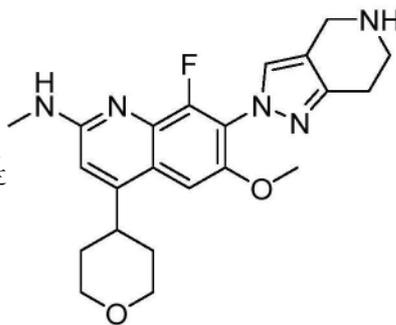
[0593] R^{15c} 是H、卤代、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_3-C_8 环烷基、或者 $-OR^{6c}$ 。

[0594] 在一些实施例中,当 X^{5c} 是CH时, X^{7c} 是CH, R^{7c} 是 , R^{8c} 和 R^{9c} 中的一个是

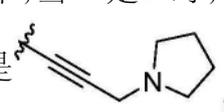
H,另一个是 CH_3 , R^{10c} 是 , 并且 R^{14c} 是 OCH_3 ,则

[0595] R^{15c} 是H、Cl、Br、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_3-C_8 环烷基、或者 $-OR^{6c}$ 。

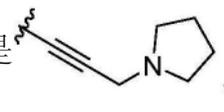
[0596] 在一些实施例中,该化合物不是



[0597] 在一些实施例中,该化合物具有式(III''),或是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

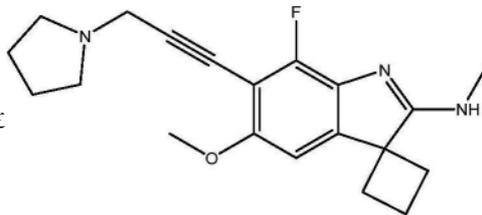
[0598] 在一些实施例中,当 X^{5c} 是CH时, X^{8c} 是 $CR^{11c}R^{12c}$,其中 R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所附接的碳原子一起形成环丁基, R^{7c} 是 , R^{8c} 和 R^{9c} 中的一个为H,并且另一个是 CH_3 ,并且 R^{14c} 是 OCH_3 ,则

[0599] R^{15c} 是H、卤代、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_3-C_8 环烷基、或者 $-OR^{6c}$ 。

[0600] 在一些实施例中,当 X^{5c} 是CH时, X^{8c} 是 $CR^{11c}R^{12c}$,其中 R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所附接的碳原子一起形成环丁基, R^{7c} 是 , R^{8c} 和 R^{9c} 中的一个为H,并且另一个是 CH_3 ,并且 R^{14c}

是OCH₃, 则

[0601] R^{15c}是H、Cl、Br、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₃-C₈环烷基、或者-OR^{6c}。



[0602] 在一些实施例中, 该化合物不是

[0603] 在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的至少一个是卤代。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的至少一个是F。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的至少一个是Cl。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的至少一个是Br。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的一个是一个是卤代。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的一个是一个是F。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的一个是一个是Cl。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的一个是一个是Br。在一些实施例中, R^{14c}是一个是卤代。在一些实施例中, R^{14c}是一个是F。在一些实施例中, R^{14c}是一个是Cl。在一些实施例中, R^{14c}是一个是Br。在一些实施例中, R^{15c}是一个是卤代。在一些实施例中, R^{15c}是一个是F。在一些实施例中, R^{15c}是一个是Cl。在一些实施例中, R^{15c}是一个是Br。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}两者都是卤代。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}两者都是F。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}两者都是Cl。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}两者都是Br。

[0604] 在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的一个是一个是卤代, 并且另一个是H、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₂-C₆炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₃-C₈环烷基、或者-OR^{6c}。

[0605] 在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的一个是一个是卤代, 并且另一个是H、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₃-C₈环烷基、或者-OR^{6c}, 其中R^{6c}是任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的C₁-C₆烷基。

[0606] 在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的一个是一个是卤代, 并且另一个是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或-OR^{6c}, 其中R^{6c}是C₁-C₆烷基。在一些实施例中, R^{14c}是一个是卤代, 并且R^{15c}是一个是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或-OR^{6c}, 其中R^{6c}是C₁-C₆烷基。在一些实施例中, R^{14c}是一个是卤代, 并且R^{15c}是一个是H。在一些实施例中, R^{14c}是一个是卤代, 并且R^{15c}是一个是C₁-C₆烷基。在一些实施例中, R^{14c}是一个是卤代, 并且R^{15c}是一个是C₃-C₈环烷基。在一些实施例中, R^{14c}是一个是卤代, 并且R^{15c}是一个是-OR^{6c}, 其中R^{6c}是C₁-C₆烷基。在一些实施例中, R^{15c}是一个是卤代, 并且R^{14c}是一个是H、C₁-C₆烷基、C₃-C₈环烷基或-OR^{6c}, 其中R^{6c}是C₁-C₆烷基。在一些实施例中, R^{15c}是一个是卤代, 并且R^{14c}是一个是H。在一些实施例中, R^{15c}是一个是卤代, 并且R^{14c}是一个是C₁-C₆烷基。在一些实施例中, R^{15c}是一个是卤代, 并且R^{14c}是一个是C₃-C₈环烷基。在一些实施例中, R^{15c}是一个是卤代, 并且R^{14c}是一个是-OR^{6c}, 其中R^{6c}是C₁-C₆烷基。在一些实施例中, R^{14c}和R^{15c}中的一个是一个是卤代, 并且另一个是H、-CH₃、环丙基或-OCH₃。

[0607] 在一些实施例中, R^{14c}是一个是卤代, 并且R^{15c}是一个是H或-OCH₃。在一些实施例中, R^{14c}是一个是F, 并且R^{15c}是一个是H。在一些实施例中, R^{14c}是一个是Cl, 并且R^{15c}是一个是H。在一些实施例中, R^{14c}是一个是Br, 并且R^{15c}是一个是H。在一些实施例中, R^{14c}是一个是F, 并且R^{15c}是一个是-OCH₃。在一些实施例中, R^{14c}是一个是Cl, 并且R^{15c}是一个是-OCH₃。在一些实施例中, R^{14c}是一个是Br, 并且R^{15c}是一个是-OCH₃。

[0608] 在一些实施例中, R^{15c} 是卤代, 并且 R^{14c} 是 H 或 $-OCH_3$ 。在一些实施例中, R^{15c} 是 F, 并且 R^{14c} 是 H。在一些实施例中, R^{15c} 是 Cl, 并且 R^{14c} 是 H。在一些实施例中, R^{15c} 是 Br, 并且 R^{14c} 是 H。在一些实施例中, R^{15c} 是 F, 并且 R^{14c} 是 $-OCH_3$ 。在一些实施例中, R^{15c} 是 Cl, 并且 R^{14c} 是 $-OCH_3$ 。在一些实施例中, R^{15c} 是 Br, 并且 R^{14c} 是 $-OCH_3$ 。

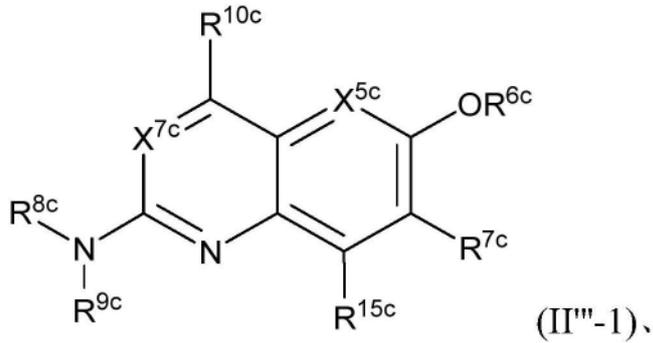
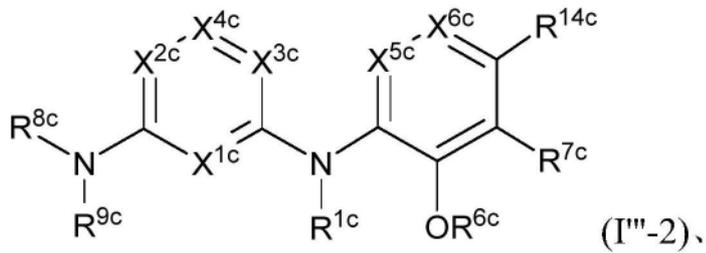
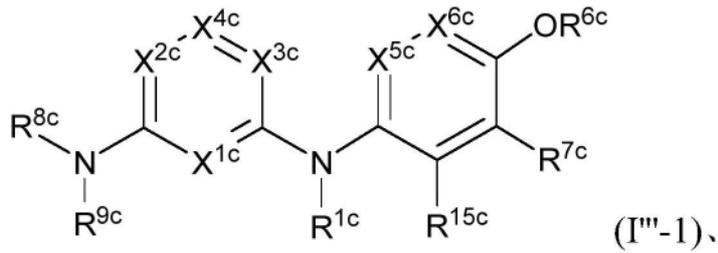
[0609] 在一些实施例中, R^{15c} 是 H, 并且 R^{14c} 是卤代、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 炔基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_3-C_8 环烷基、或者 $-OR^{6c}$ 。

[0610] 在一些实施例中, R^{15c} 是 H, 并且 R^{14c} 是卤代或 $-OR^{6c}$ 。

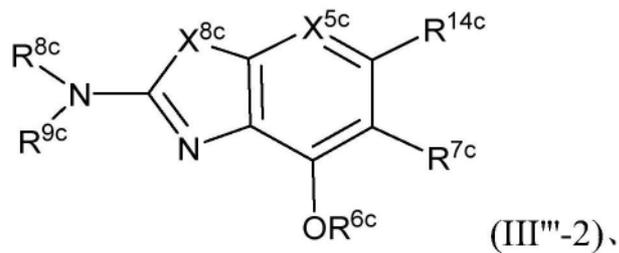
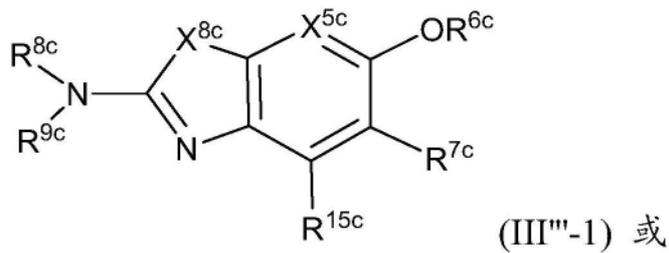
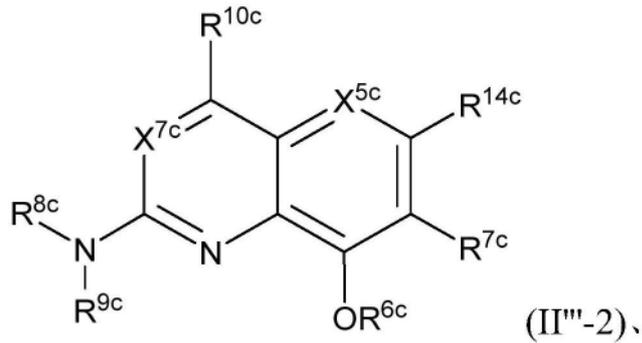
[0611] 在一些实施例中, R^{15c} 是 H, 并且 R^{14c} 是 F、Cl 或 Br。

[0612] 在一些实施例中, R^{15c} 是 H, 并且 R^{14c} 是 $-OCH_3$ 。

[0613] 在一些实施例中, 该化合物具有式 (I'''-1)、(I'''-2)、(II'''-1)、(II'''-2)、(III'''-1) 或 (III'''-2) 中任一个:



[0614]



[0615] 是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐,其中

[0616] X^{1c} 是N或 CR^{2c} ;

- [0617] X^{2c} 是N或 CR^{3c} ;
- [0618] X^{3c} 是N或 CR^{4c} ;
- [0619] X^{4c} 是N或 CR^{5c} ;
- [0620] X^{5c} 、 X^{6c} 和 X^{7c} 各自独立地是N或CH;
- [0621] R^{1c} 是H或 C_1 - C_4 烷基;
- [0622] R^{2c} 、 R^{3c} 、 R^{4c} 和 R^{5c} 各自独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_6 - C_{10} 芳基、OH、 $NR^{ac}R^{bc}$ 、 $C(O)NR^{ac}R^{bc}$ 、 $NR^{ac}C(O)R^{bc}$ 、 $C(O)OR^{ac}$ 、 $OC(O)R^{ac}$ 、 $OC(O)NR^{ac}R^{bc}$ 、 $NR^{ac}C(O)OR^{bc}$ 、 C_3 - C_8 环烷基、4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基,其中该 C_6 - C_{10} 芳基、 C_3 - C_8 环烷基、4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基和 C_2 - C_6 炔基各自任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 OR^{ac} 或 $NR^{ac}R^{bc}$,其中 R^{ac} 和 R^{bc} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;
- [0623] R^{6c} 是 $-Q^{1c}-T^{1c}$,其中 Q^{1c} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氧代或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{1c} 是H、卤代、氰基或 R^{S1c} ,其中 R^{S1c} 是 C_3 - C_8 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元或6元杂芳基,并且 R^{S1c} 任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、羟基、氧代、 $-C(O)R^{cc}$ 、 $-C(O)OR^{cc}$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-NR^{cc}C(O)R^{dc}$ 、 $-C(O)NR^{cc}R^{dc}$ 、 $-NR^{cc}C(O)OR^{dc}$ 、 $-OC(O)NR^{cc}R^{dc}$ 、 $NR^{cc}R^{dc}$ 或 C_1 - C_6 烷氧基,其中 R^{cc} 和 R^{dc} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基;
- [0624] R^{7c} 是 $-Q^{2c}-T^{2c}$,其中 Q^{2c} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基,并且 T^{2c} 是H、卤代、 OR^{ec} 、 OR^{fc} 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $NR^{ec}R^{fc}$ 、 $C(O)NR^{ec}R^{fc}$ 、 $NR^{ec}C(O)R^{fc}$ 、 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基,并且该 C_6 - C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3 - C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被一个或多个 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 取代,其中每个 Q^{3c} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且每个 T^{3c} 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{ec} 、 OR^{fc} 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $C(O)OR^{fc}$ 、 $OC(O)R^{fc}$ 、 $S(O)_2R^{fc}$ 、 $NR^{fc}R^{gc}$ 、 $OC(O)NR^{fc}R^{gc}$ 、 $NR^{fc}C(O)OR^{gc}$ 、 $C(O)NR^{fc}R^{gc}$ 和 $NR^{fc}C(O)R^{gc}$;或者 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 是氧代;
- [0625] 每个 R^{ec} 独立地是H或任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 烷基:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1 - C_6 烷氧基;
- [0626] R^{fc} 和 R^{gc} 各自独立地是 $-Q^{6c}-T^{6c}$,其中 Q^{6c} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_6 亚烷基、 C_2 - C_6 亚烯基或 C_2 - C_6 亚炔基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{6c} 是H、卤代、 OR^{m1c} 、 $NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)R^{m2c}$ 、 $C(O)NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $C(O)R^{m1c}$ 、 $C(O)OR^{m1c}$ 、 $NR^{m1c}C(O)OR^{m2c}$ 、 $OC(O)NR^{m1c}R^{m2c}$ 、 $S(O)_2R^{m1c}$ 、 $S(O)_2NR^{m1c}R^{m2c}$ 或 R^{S3c} ,其中 R^{m1c} 和 R^{m2c} 各自独立地是H或 C_1 - C_6 烷基,并且 R^{S3c} 是 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基或5元至10元杂芳基,并且 R^{S3c} 任选地被一个或多个 $-Q^{7c}-T^{7c}$ 取代,其中 Q^{7c} 各自独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1 - C_3 亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或 C_1 - C_6 烷氧基,并且 T^{7c} 各自独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、 C_6 - C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环

烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{n1c} 、 $C(O)R^{n1c}$ 、 $C(O)OR^{n1c}$ 、 $OC(O)R^{n1c}$ 、 $S(O)_2R^{n1c}$ 、 $NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}$ 、 $C(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 和 $NR^{n1c}C(O)R^{n2c}$ ， R^{n1c} 和 R^{n2c} 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基；或者 $-Q^{7c}-T^{7c}$ 是氧代； R^{8c} 是H或 C_1-C_6 烷基；

[0627] R^{9c} 是 $-Q^{4c}-T^{4c}$ ，其中 Q^{4c} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基、或 C_2-C_6 亚炔基接头：卤代、氰基、羟基、或 C_1-C_6 烷氧基，并且 T^{4c} 是H、卤代、 OR^{hc} 、 $NR^{hc}R^{ic}$ 、 $NR^{hc}C(O)R^{ic}$ 、 $C(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $C(O)R^{hc}$ 、 $C(O)OR^{hc}$ 、 $NR^{hc}C(O)OR^{ic}$ 、 $OC(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $S(O)_2R^{hc}$ 、 $S(O)_2NR^{hc}R^{ic}$ 或 R^{S2c} ，其中 R^{hc} 和 R^{ic} 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基，并且 R^{S2c} 是 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基，并且 R^{S2c} 任选地被一个或多个 $-Q^{5c}-T^{5c}$ 取代，其中 Q^{5c} 各自独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_3 亚烷基接头：卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基，并且 T^{5c} 各自独立地选自下组，该组由以下组成：H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至7元杂环烷基、5元至6元杂芳基、 OR^{jc} 、 $C(O)R^{jc}$ 、 $C(O)OR^{jc}$ 、 $OC(O)R^{jc}$ 、 $S(O)_2R^{jc}$ 、 $NR^{jc}R^{kc}$ 、 $OC(O)NR^{jc}R^{kc}$ 、 $NR^{jc}C(O)OR^{kc}$ 、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 、和 $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ ， R^{jc} 和 R^{kc} 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基；或者 $-Q^{5c}-T^{5c}$ 是氧代；

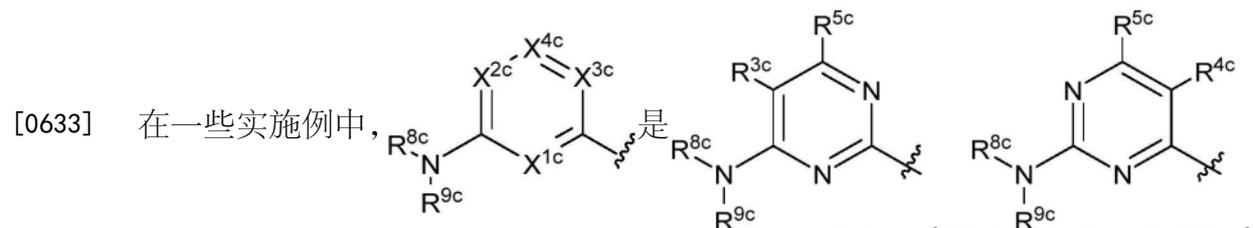
[0628] R^{10} 是卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，其中该 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基和4元至12元杂环烷基各自任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、氰基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_1-C_6 烷氧基、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 或 $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ ；并且

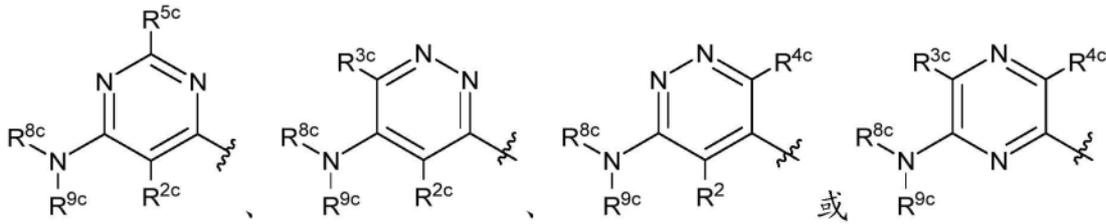
[0629] R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所附接的碳原子一起形成 C_3-C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O、和S的杂原子的4元至12元杂环烷基，其中该 C_3-C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代：卤代、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或 C_1-C_6 烷氧基；

[0630] R^{14c} 和 R^{15c} 各自独立地是H、卤代、氰基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 烯基、任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_2-C_6 炔基或任选地被卤代或氰基中的一种或多种取代的 C_3-C_8 环烷基。

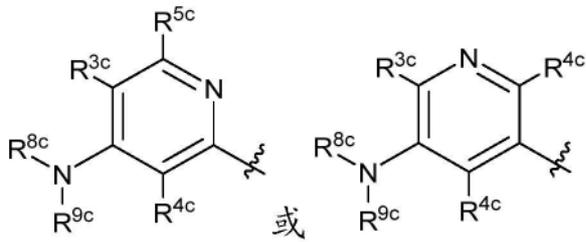
[0631] 在一些实施例中，该化合物具有式(I''-1)或(I''-2)，是其互变异构体，或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

[0632] 在一些实施例中， X^{1c} 、 X^{2c} 、 X^{3c} 和 X^{4c} 的至少一个是N。在一些实施例中， X^{1c} 和 X^{3c} 是N。在一些实施例中， X^{1c} 和 X^{3c} 是N， X^{2c} 是 CR^{3c} ，并且 X^{4c} 是 CR^{5c} 。

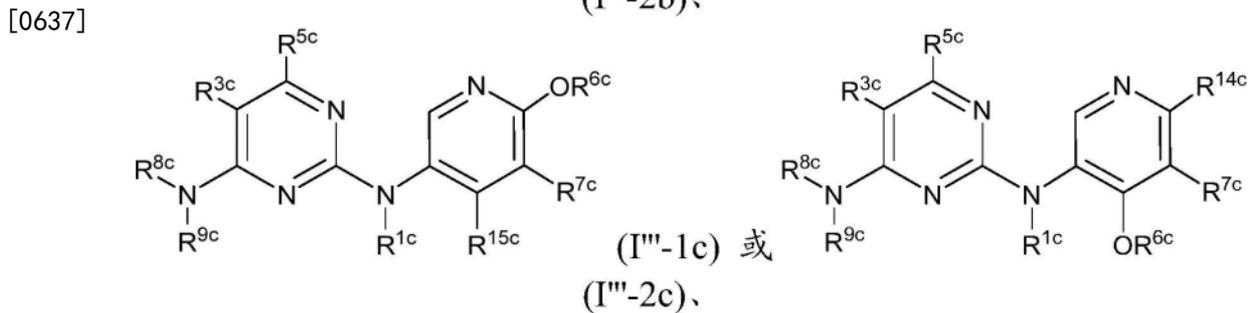
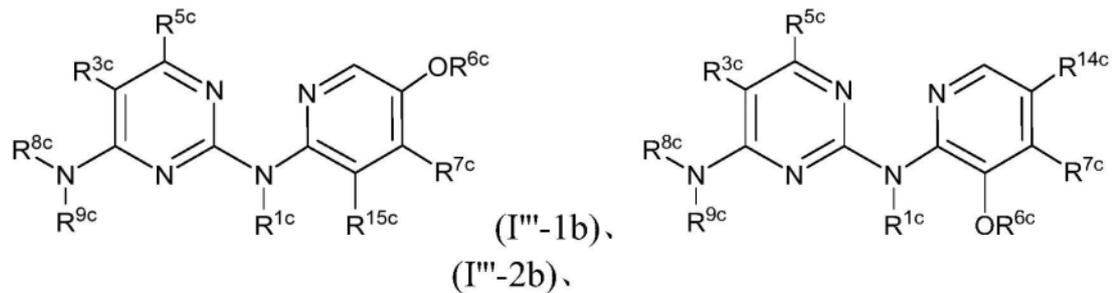
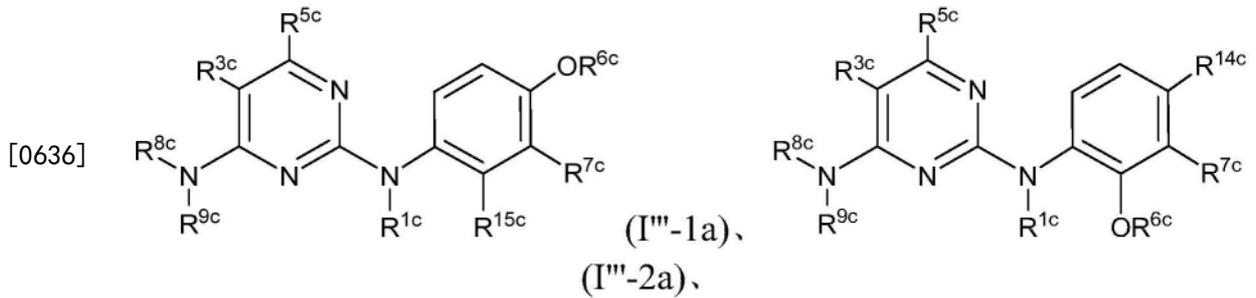




[0634] 在一些实施例中, 是 , ,



[0635] 在一些实施例中, 该化合物具有式 (I''-1a)、(I''-2a)、(I''-1b)、(I''-2b)、(I''-1c) 或 (I''-2c) :

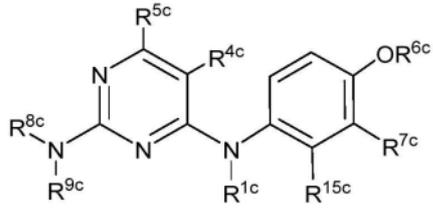


[0638] 是其互变异构体, 或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

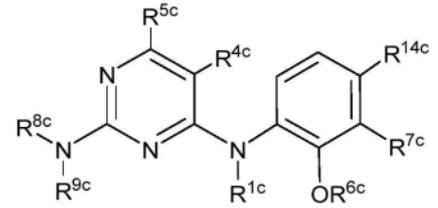
[0639] 在一些实施例中, R^{3c}和R^{5c}中的至多一种不是H。在一些实施例中, R^{3c}和R^{5c}的至少一

个不是H。在一些实施例中, R^{3c} 是H或卤代。

[0640] 在一些实施例中, 该化合物具有式 (I''-1d)、(I''-2d)、(I''-1e)、(I''-2e)、(I''-1f) 或 (I''-2f) :

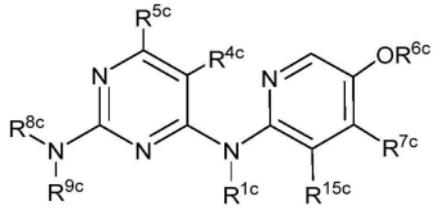


(I'''-2d)、

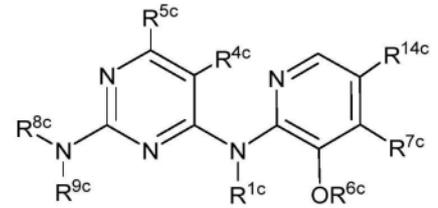


(I'''-1d) 、

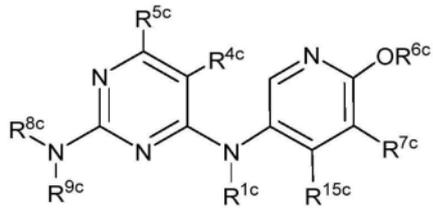
[0641]



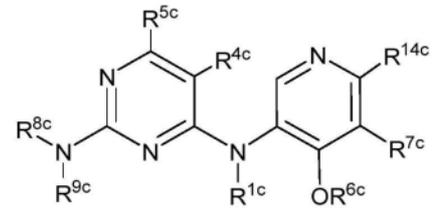
(I'''-2e)、



(I'''-1e) 、



(I'''-2f)、

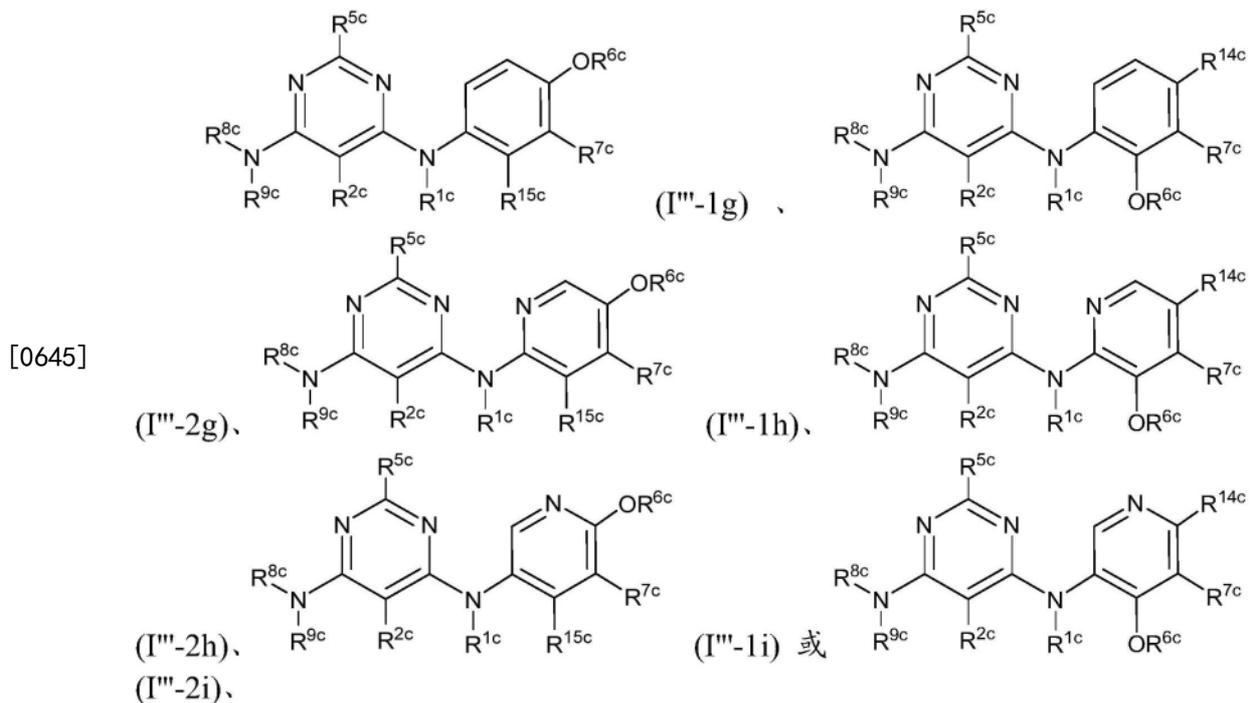


(I'''-1f) 或

[0642] 是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

[0643] 在一些实施例中, R^{4c} 和 R^{5c} 中的至多一种不是H。在一些实施例中, R^{4c} 和 R^{5c} 中的至少一个不是H。在一些实施例中, R^{4c} 是H、 C_1-C_6 烷基或卤代。

[0644] 在一些实施例中, 该化合物具有式 (I''-1g)、(I''-2g)、(I''-1h)、(I''-2h)、(I''-1i) 或 (I''-2i) :



[0646] 是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

[0647] 在一些实施例中, R^{2c} 和 R^{5c} 中的至多一种不是H。在一些实施例中, R^{2c} 和 R^{5c} 中的至少一个不是H。在一些实施例中, R^{2c} 是H、 C_1 - C_6 烷基或卤代。在一些实施例中, R^{5c} 是 C_1 - C_6 烷基。

[0648] 在一些实施例中,该化合物具有式(II'''-2)或(II'''-1),是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

[0649] 在一些实施例中, X^{5c} 、 X^{6c} 和 X^{7c} 各自是CH。在一些实施例中, X^{5c} 、 X^{6c} 和 X^{7c} 中的至少一个是N。在一些实施例中, X^{5c} 、 X^{6c} 和 X^{7c} 中的至多一个是N。

[0650] 在一些实施例中, R^{10} 是含有1-4个选自N、O和S的杂原子的任选被取代的4元至7元杂环烷基。在一些实施例中, R^{10} 通过碳-碳键与具有式(II'''-1)或(II'''-2)的双环基团连接。在一些实施例中, R^{10} 通过碳-氮键与具有式(II'''-1)或(II'''-2)的双环基团连接。

[0651] 在一些实施例中,该化合物具有式(III'''-1)或(III'''-2),是其互变异构体,或是该化合物或该互变异构体的药学上可接受的盐。

[0652] 在一些实施例中, R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所附接的碳原子一起形成含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基,其中该4元至7元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0653] 在一些实施例中, R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所附接的碳原子一起形成氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、四氢呋喃基、哌啶基、1,2,3,6-四氢吡啶基、哌嗪基、四氢-2H-吡喃基、3,6-二氢-2H-吡喃基、四氢-2H-噻喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基或吗啉基。

[0654] 在一些实施例中, R^{11c} 和 R^{12c} 与它们附接的碳原子一起形成四氢呋喃基。

[0655] 在一些实施例中, R^{11c} 和 R^{12c} 与它们所附接的碳原子一起形成 C_4 - C_8 环烷基,该 C_4 - C_8 环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、 C_1 - C_6 烷基、羟基、氧代、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0656] 在一些实施例中, R^{11c} 和 R^{12c} 与它们附接的碳原子一起形成 C_4 - C_8 环烷基(例如,环丁

基、环戊基或环己基)。

[0657] 在一些实施例中, R^{11c} 和 R^{12c} 与它们附接的碳原子一起形成环丁基。

[0658] 在一些实施例中, R^{11c} 和 R^{12c} 与它们附接的碳原子一起形成环戊基。

[0659] 在一些实施例中, R^{11c} 和 R^{12c} 与它们附接的碳原子一起形成环己基。

[0660] 在一些实施例中, X^{5c} 和 X^{6c} 各自是CH。在一些实施例中, X^{5c} 和 X^{6c} 各自是N。在一些实施例中, X^{5c} 和 X^{6c} 中的一个CH, 并且另一个是CH。

[0661] 在一些实施例中, R^{6c} 是 $-Q^{1c}-T^{1c}$, 其中 Q^{1c} 是键或任选地被一个或多个卤代取代的 C_1-C_6 亚烷基接头, 并且 T^{1c} 是H、卤代、氰基或 R^{S1c} , 其中 R^{S1c} 是 C_3-C_8 环烷基、苯基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元或6元杂芳基, 并且 R^{S1c} 任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氧代、 $NR^{ccR^{dc}}$ 或 C_1-C_6 烷氧基。

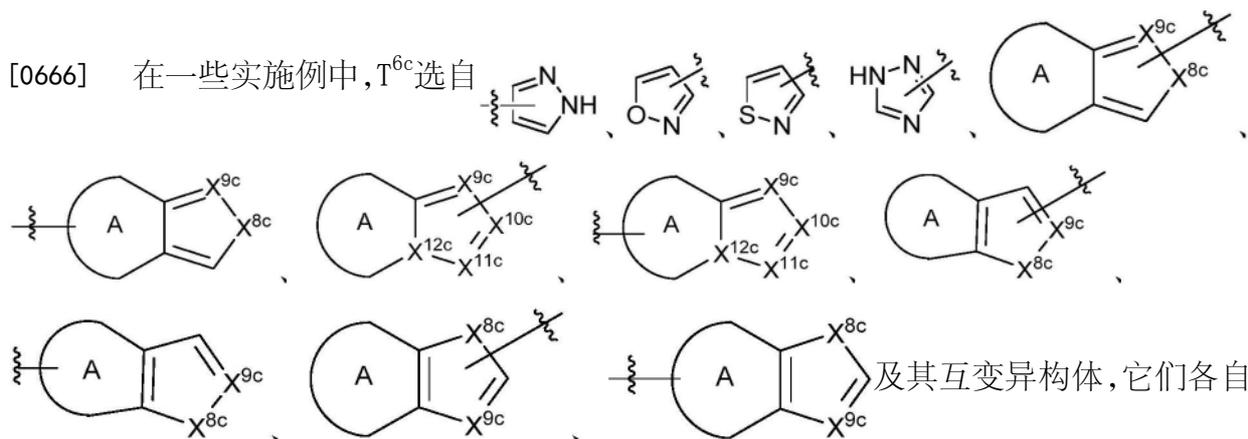
[0662] 在一些实施例中, 其中 R^{6c} 是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 烷基: 卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基。在一些实施例中, R^{6c} 是 C_1-C_6 烷基。在一些实施例中, R^{6c} 是 $-CH_3$ 。

[0663] 在一些实施例中, R^{7c} 是 $-Q^{2c}-T^{2c}$, 其中 Q^{2c} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基, 并且 T^{2c} 是 $C(O)NR^{ec}R^{fc}$ 。

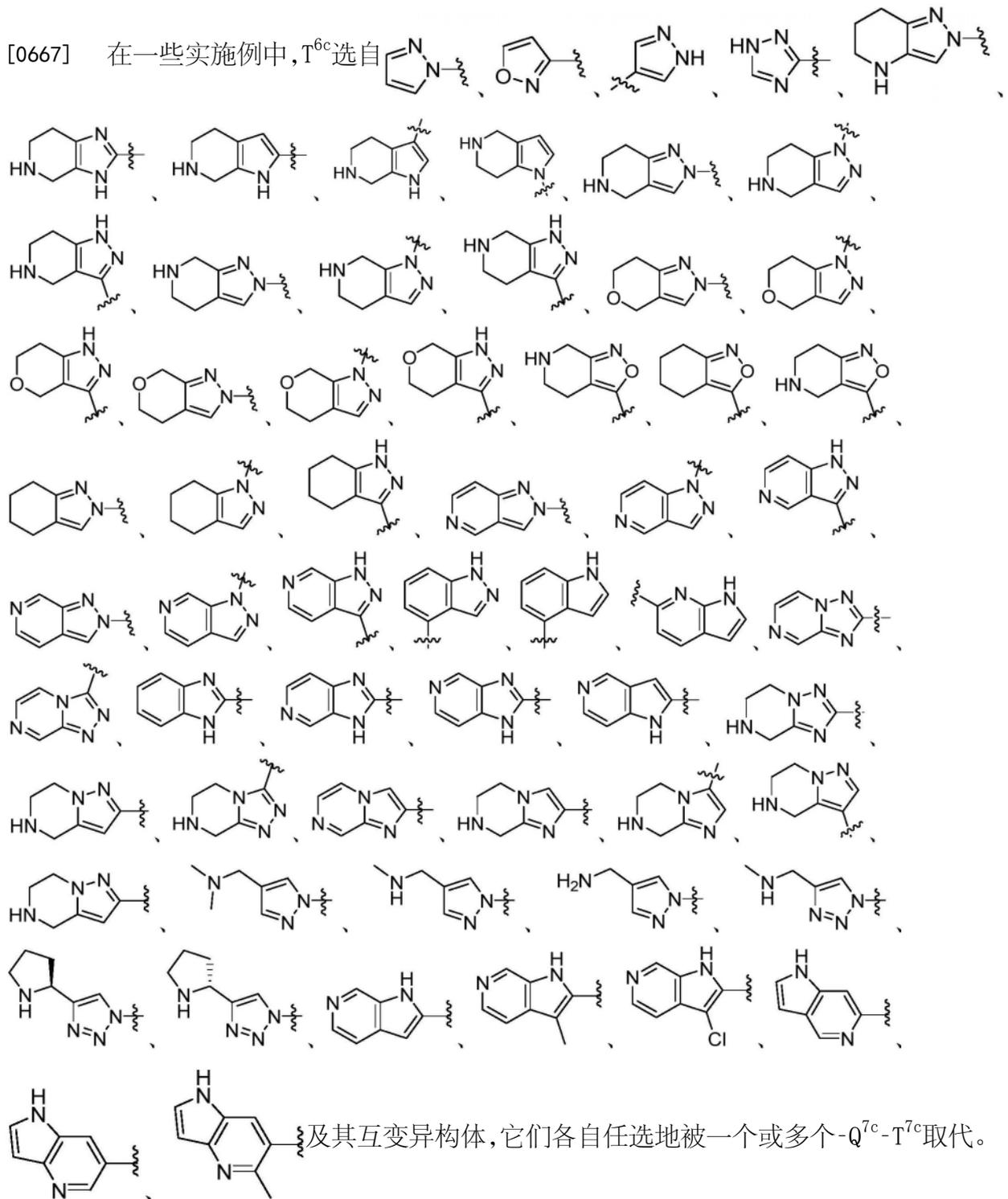
[0664] 在一些实施例中, Q^{2c} 是键。在一些实施例中, R^{ec} 是H。在一些实施例中, R^{fc} 是 $-Q^{6c}-T^{6c}$, 其中 Q^{6c} 是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基、 C_2-C_6 亚烯基或 C_2-C_6 亚炔基接头: 卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基, 并且 T^{6c} 是H、 $NR^{m1c}R^{m2c}$ 或 R^{S3c} , 其中 R^{m1c} 和 R^{m2c} 各自独立地是H或 C_1-C_6 烷基, 并且 R^{S3c} 是 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基、或5元至10元杂芳基, 并且 R^{S3c} 任选地被一个或多个 $-Q^{7c}-T^{7c}$ 取代。

[0665] 在一些实施例中, T^{6c} 是8元至12元双环杂环烷基, 该8元至12元双环杂环烷基包含与非芳香族环稠合的5元或6元芳基或杂芳基环。在一些实施例中, T^{6c} 是8元至12元双环杂环烷基, 该8元至12元双环杂环烷基包含与非芳香族环稠合的5元或6元芳基或杂芳基环, 其中该5元或6元芳基或杂芳基环与 Q^{2c} 连接。在一些实施例中, T^{6c} 是5元至10元杂芳基。

[0666] 在一些实施例中, T^{6c} 选自



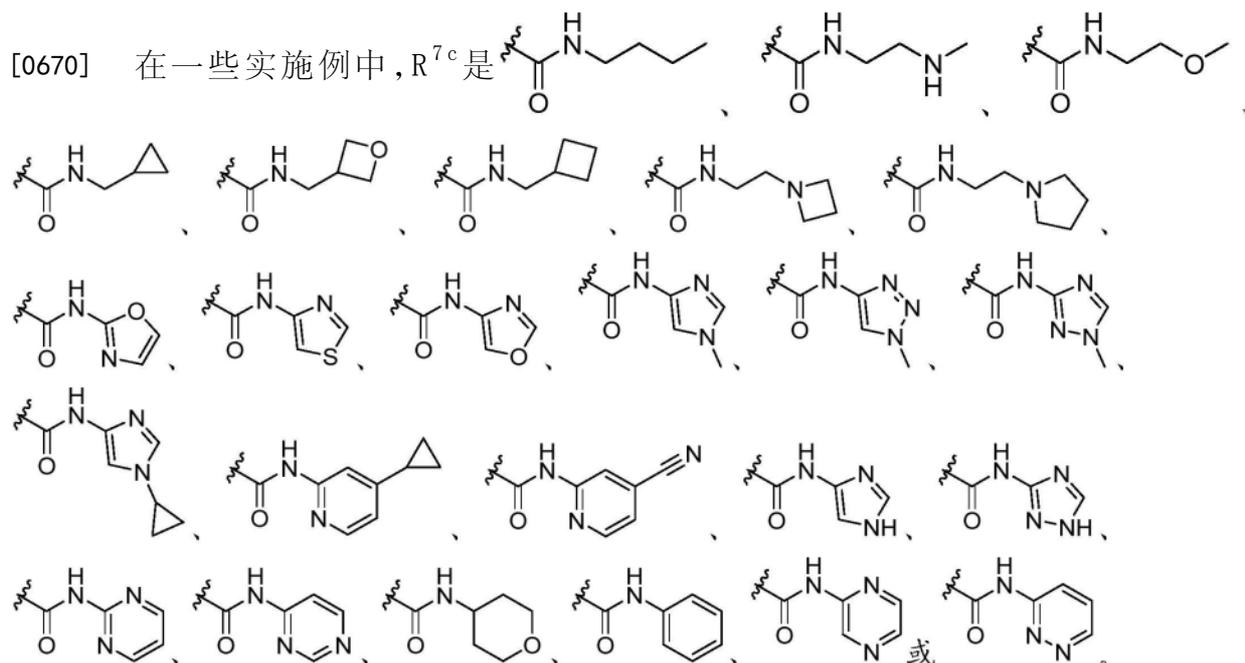
任选地被一个或多个 $-Q^{7c}-T^{7c}$ 取代, 其中 X^{8c} 是NH、O或S, X^{9c} 、 X^{10c} 、 X^{11c} 和 X^{12c} 各自独立地是CH或N, 并且 X^{9c} 、 X^{10c} 、 X^{11c} 和 X^{12c} 中的至少一个是N, 并且环A是 C_5-C_8 环烷基、苯基、6元杂芳基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至8元杂环烷基。



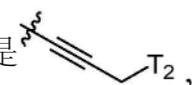
[0668] 在一些实施例中, 每个 Q^{7c} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_3 亚烷基接头: 卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基, 并且每个 T^{7c} 独立地选择下组, 该组由以下组成: H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、 C_6-C_{10} 芳基、含有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 元至 7 元杂环烷基、5 元至 6 元杂芳基、 OR^{n1c} 、 $C(O)R^{n1c}$ 、 $C(O)OR^{n1c}$ 、 $OC(O)R^{n1c}$ 、 $S(O)_2R^{n1c}$ 、 $NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $OC(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 、 $NR^{n1c}C(O)OR^{n2c}$ 、 $C(O)NR^{n1c}R^{n2c}$ 和 $NR^{n1c}C(O)R^{n2c}$, R^{n1c} 和 R^{n2c} 各自独立地是 H 或 C_1-C_6 烷基; 或者 $-Q^{7c}-T^{7c}$ 是氧代。

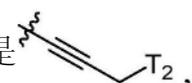
[0669] 在一些实施例中, 每个 Q^{7c} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代

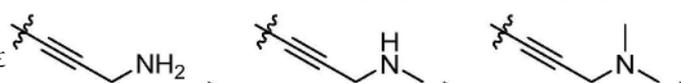
的C₁-C₃亚烷基接头:卤代、氰基、羟基或C₁-C₆烷氧基,并且每个T^{7c}独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、C₁-C₆烷基和NR^{n1c}R^{n2c},R^{n1c}和R^{n2c}各自独立地是H或C₁-C₆烷基。

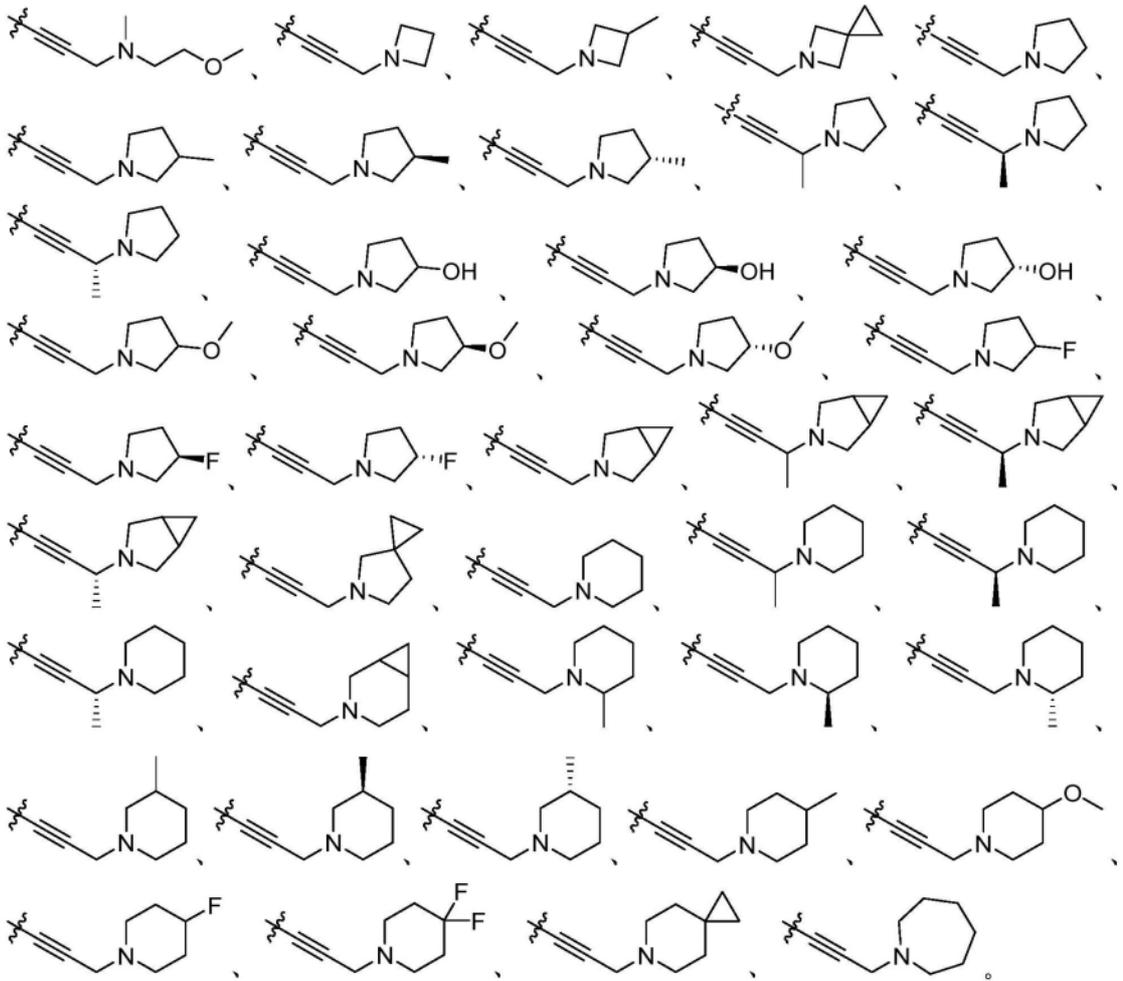


[0671] 在一些实施例中,R^{7c}是-Q^{2c}-T^{2c},其中Q^{2c}是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的C₁-C₆亚烷基、C₂-C₆亚烯基或C₂-C₆亚炔基接头:卤代、氰基、羟基、氨基、单烷基氨基或二烷基氨基或C₁-C₆烷氧基,并且每个T^{2c}独立地是H、OR^{ec}、OR^{fc}、NR^{ec}R^{fc}、C₃-C₁₂环烷基或4元至12元杂环烷基。

[0672] 在一些实施例中,R^{7c}是,其中T^{2c}是H、卤代、氰基、OR^{ec}、OR^{fc}、C(O)R^{fc}、NR^{ec}R^{fc}、C(O)NR^{ec}R^{fc}、NR^{ec}C(O)R^{fc}、C₆-C₁₀芳基、5元至10元杂芳基、C₃-C₁₂环烷基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基,并且其中该C₆-C₁₀芳基、5元至10元杂芳基、C₃-C₁₂环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代:卤代、羟基、氰基、C₁-C₆卤代烷基、-SO₂R^{cc}、C₁-C₆烷氧基或任选地被一个或多个NR^{cc}R^{dc}取代的C₁-C₆烷基。

[0673] 在一些实施例中,R^{7c}是,其中T^{2c}是5元至10元杂芳基或任选地被以下中的一种或多种取代的4元至12元杂环烷基:卤代、羟基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆烷基。

[0674] 在一些实施例中,R^{7c}是



[0675] 在一些实施例中, R^{7c} 是 OR^{ec} 。

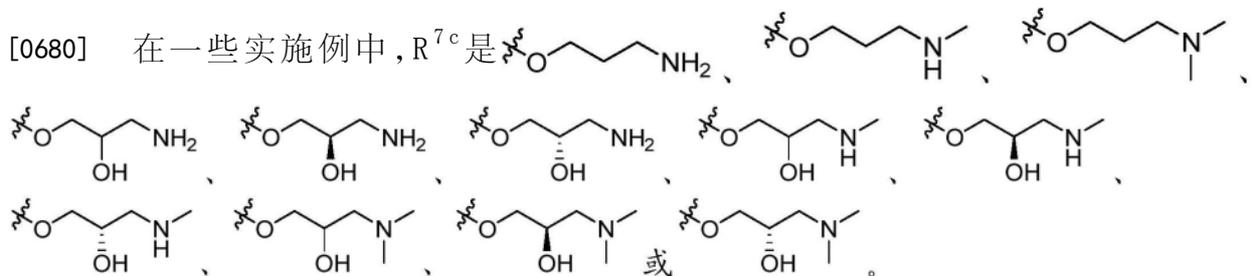
[0676] 在一些实施例中, R^{7c} 是 OR^{fc} 。

[0677] 在一些实施例中, R^{7c} 是 $-CH_2-T^{2c}$, 其中 T^{2c} 是 H、卤代、氰基、 OR^{ec} 、 OR^{fc} 、 $C(O)R^{fc}$ 、 $NR^{7c}R^{fc}$ 、 $C(O)NR^{ec}R^{fc}$ 、 $NR^{ec}C(O)R^{fc}$ 、 C_6-C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至12元杂环烷基, 并且其中该 C_6-C_{10} 芳基、5元至10元杂芳基、 C_3-C_{12} 环烷基或4元至12元杂环烷基任选地被以下中的一种或多种取代: 卤代、羟基、氰基、 C_1-C_6 卤代烷基、 $-SO_2R^{cc}$ 、 C_1-C_6 烷氧基或任选地被一个或多个 $NR^{cc}R^{dc}$ 取代的 C_1-C_6 烷基。

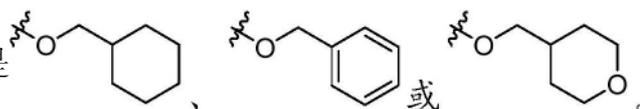
[0678] 在一些实施例中, R^{7c} 是 $-CH_2-OR_8$ 。

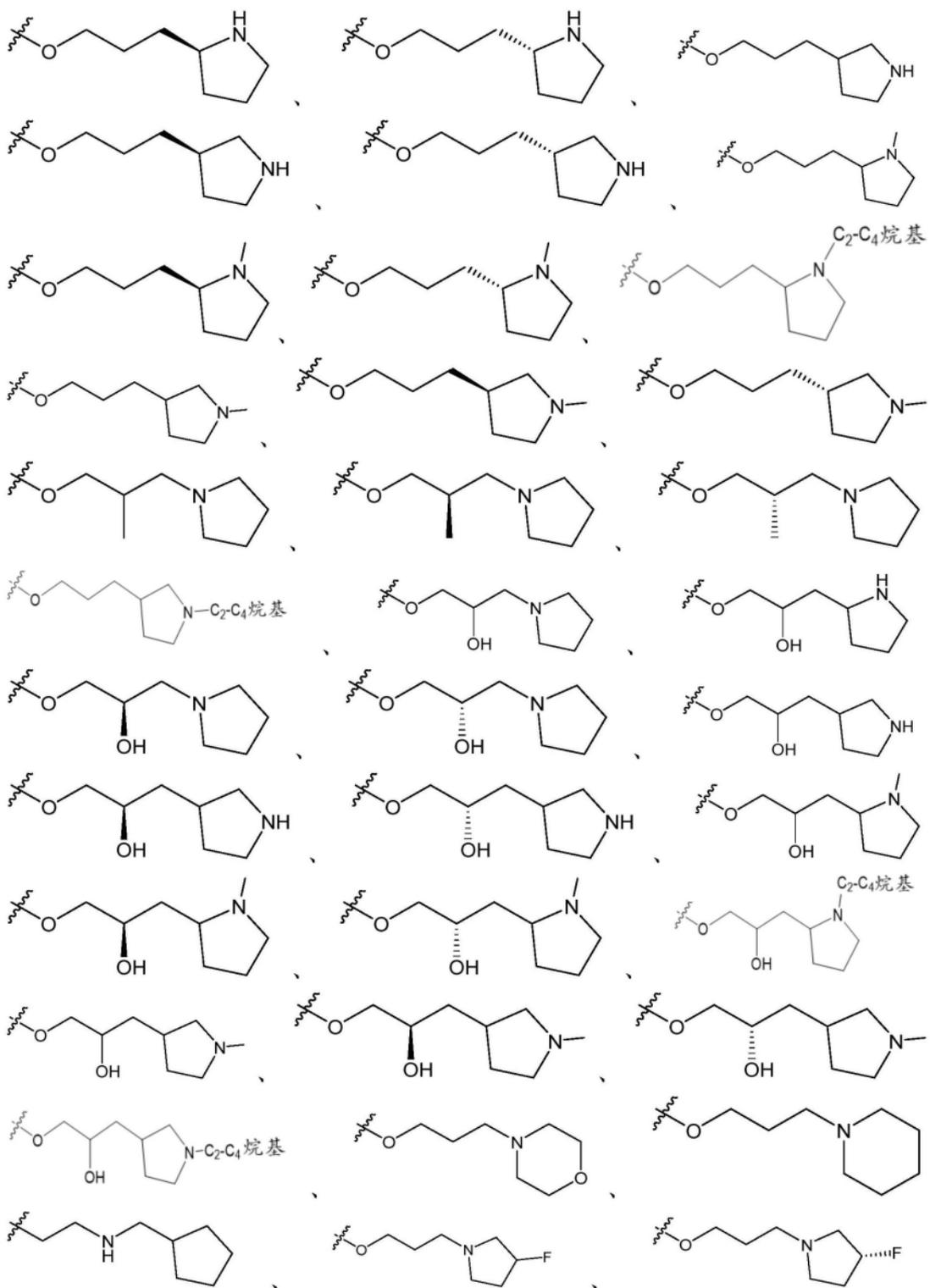
[0679] 在一些实施例中, R^{7c} 是 $-CH_2-NR_7R_8$ 。

[0680] 在一些实施例中, R^{7c} 是

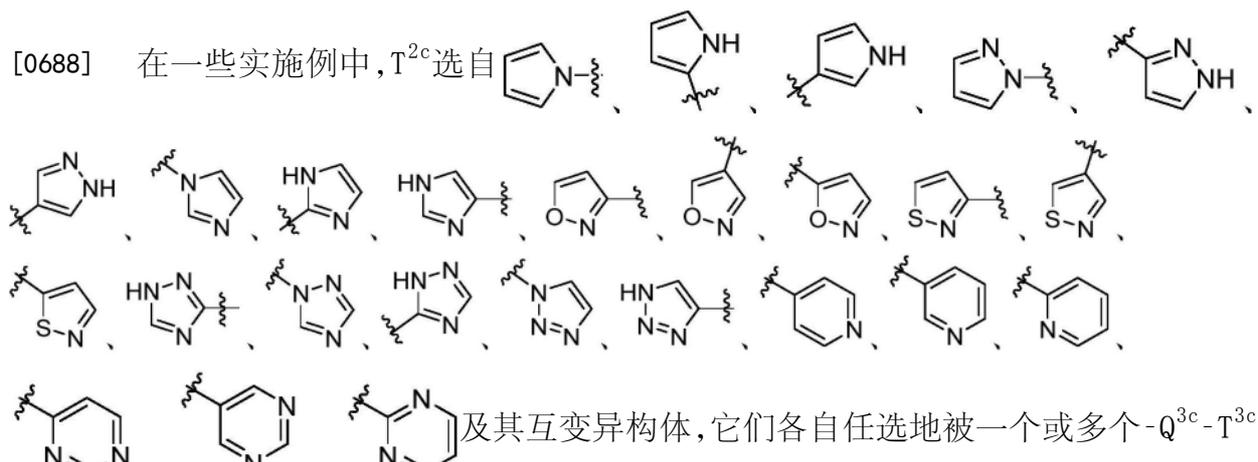


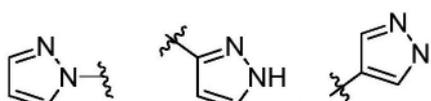
[0681] 在一些实施例中, R^{7c} 是

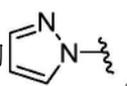


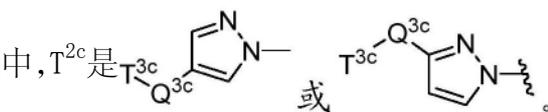


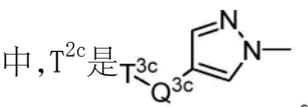
T^{3c} 取代的5元至10元杂芳基。

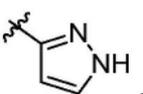
[0688] 在一些实施例中, T^{2c} 选自  及其互变异构体, 它们各自任选地被一个或多个 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 取代。

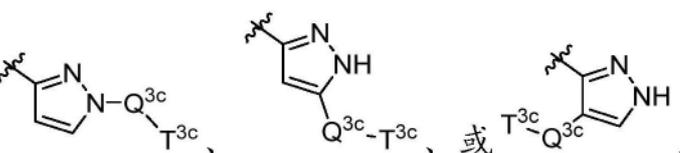
[0689] 在一些实施例中, T^{2c} 选自  及其互变异构体, 它们各自任选地被一个或多个 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 取代。

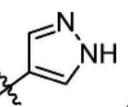
[0690] 在一些实施例中, T^{2c} 是任选地被一个或多个 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 取代的 。

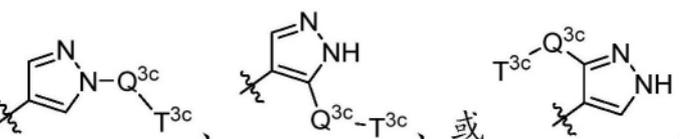
[0691] 在一些实施例中, T^{2c} 是 。

[0692] 在一些实施例中, T^{2c} 是 。

[0693] 在一些实施例中, T^{2c} 是任选地被一个或多个 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 取代的 。

[0694] 在一些实施例中, T^{2c} 是 。

[0695] 在一些实施例中, T^{2c} 是  任选地被一个或多个 $-Q^{3c}-T^{3c}$ 取代。

[0696] 在一些实施例中, T^{2c} 是 。

[0697] 在一些实施例中, 每个 Q^{3c} 独立地是键或是各自任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_3 亚烷基接头: 卤代、氰基、羟基或 C_1-C_6 烷氧基, 并且每个 T^{3c} 独立地选自下组, 该组由以下组成: H 、 C_6-C_{10} 芳基、含有 1-4 个选自 N 、 O 和 S 的杂原子的 4 元至 7 元杂环烷基、5 元至 6 元杂

芳基和 $\text{NR}^{\text{fc}}\text{R}^{\text{gc}}$ 。

[0698] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基接头,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是 $\text{NR}^{\text{fc}}\text{R}^{\text{gc}}$, R^{fc} 和 R^{gc} 各自独立地是H或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基。

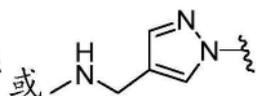
[0699] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基接头,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是 $\text{NR}^{\text{fc}}\text{R}^{\text{gc}}$, R^{fc} 和 R^{gc} 各自独立地是H或甲基。

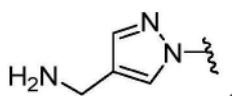
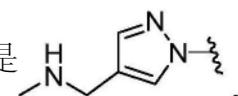
[0700] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基接头,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是 NH_2 。

[0701] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是亚甲基,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是 NH_2 。

[0702] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 亚烷基接头,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是 NHCH_3 。

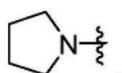
[0703] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是亚甲基,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是 NHCH_3 。

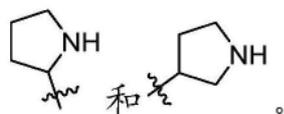
[0704] 在一些实施例中, $\text{R}^{7\text{c}}$ 是  或 。在一些实施例中, $\text{R}^{7\text{c}}$ 是

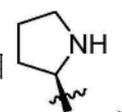
。在一些实施例中, $\text{R}^{7\text{c}}$ 是 。

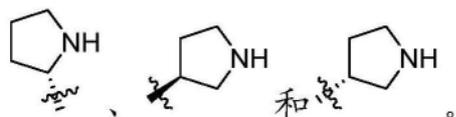
[0705] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是键,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地选自下组,该组由以下组成:含有1-4个选自N、O和S的杂原子的4元至7元杂环烷基。

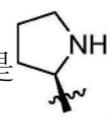
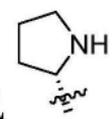
[0706] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是键,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是含有1-4个选自N、O和S的杂原子的5元杂环烷基。

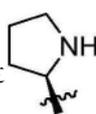
[0707] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是键,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地选自 、

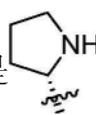


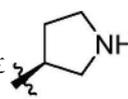
[0708] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是键,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地选自 、

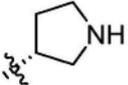
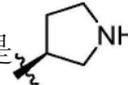


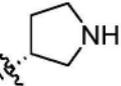
[0709] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是键,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是  或 。在

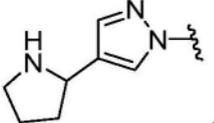
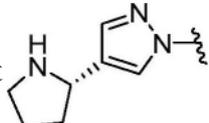
一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是键,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是 。在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$

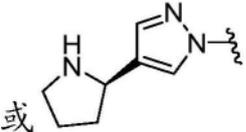
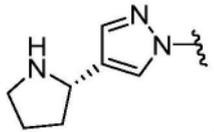
独立地是键,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是 。

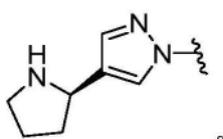
[0710] 在一些实施例中,每个 $\text{Q}^{3\text{c}}$ 独立地是键,并且每个 $\text{T}^{3\text{c}}$ 独立地是  或

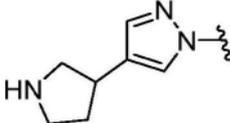

 在一些实施例中,每个 Q^{3c} 独立地是键,并且每个 T^{3c} 独立地是
 
 在一些实

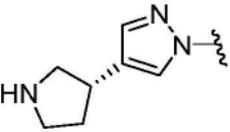
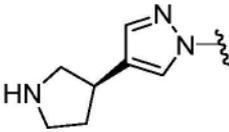
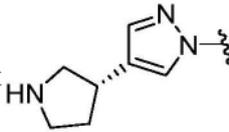
施例中,每个 Q^{3c} 独立地是键,并且每个 T^{3c} 独立地是
 
 。

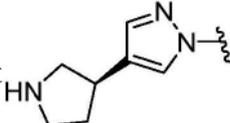
[0711] 在一些实施例中, R^{7c} 是
 
 在一些实施例中, R^{7c} 是
 
 。

或
 
 在一些实施例中, R^{7c} 是
 
 在一些实施例中, R^{7c} 是



[0712] 在一些实施例中, R^{7c} 是
 
 在一些实施例中, R^{7c} 是


 或
 
 在一些实施例中, R^{7c} 是
 
 在一些实

施例中, R^{7c} 是
 
 。

[0713] 在一些实施例中, R^{8c} 和 R^{9c} 中的至少一个是H。在一些实施例中, R^{8c} 和 R^{9c} 各自是H。在一些实施例中, R^{8c} 是H。

[0714] 在一些实施例中, R^{9c} 是 $-Q^{4c}-T^{4c}$,其中 Q^{4c} 是键或是任选地被以下中的一种或多种取代的 C_1-C_6 亚烷基接头:卤代、氰基、羟基、或 C_1-C_6 烷氧基,并且 T^{4c} 是H、卤素、 OR^{hc} 、 $NR^{hc}R^{ic}$ 、 $NR^{hc}C(O)R^{ic}$ 、 $C(O)NR^{hc}R^{ic}$ 、 $C(O)R^{hc}$ 、 $C(O)OR^{hc}$ 或 R^{S2c} ,其中 R^{S2c} 是 C_3-C_8 环烷基或4元至7元杂环烷基,并且 R^{S2c} 任选地被一个或多个 $-Q^{5c}-T^{5c}$ 取代。

[0715] 在一些实施例中,每个 Q^{5c} 独立地是键或 C_1-C_3 亚烷基接头。

[0716] 在一些实施例中,每个 T^{5c} 独立地选自下组,该组由以下组成:H、卤代、氰基、 C_1-C_6 烷基、 OR^{jc} 、 $C(O)R^{jc}$ 、 $C(O)OR^{jc}$ 、 $NR^{jc}R^{kc}$ 、 $C(O)NR^{jc}R^{kc}$ 和 $NR^{jc}C(O)R^{kc}$ 。

[0717] 在一些实施例中, R^{9c} 是 C_1-C_3 烷基。

[0718] 在一些实施例中, R^{14c} 是H、卤代或 C_1-C_6 烷基。

[0719] 在一些实施例中,该化合物选自表1-6、6A和7中的那些、其互变异构体以及这些化合物和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0720] 在一些实施例中,该化合物选自表1中的那些、其互变异构体、以及这些化合物和

互变异构体的药学上可接受的盐。

[0721] 在一些实施例中,该化合物选自表2中的那些、其互变异构体、以及这些化合物和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0722] 在一些实施例中,该化合物选自表3中的那些、其互变异构体、以及这些化合物和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0723] 在一些实施例中,该化合物选自表4中的那些、其互变异构体、以及这些化合物和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0724] 在一些实施例中,该化合物选自表5中的那些、其互变异构体、以及这些化合物和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0725] 在一些实施例中,该化合物选自表6中的那些、其互变异构体、以及这些化合物和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0726] 在一些实施例中,该化合物选自表6A中的那些、其互变异构体、以及这些化合物和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0727] 在一些实施例中,该化合物选自表7中的那些、其互变异构体、以及这些化合物和互变异构体的药学上可接受的盐。

[0728] 在一些实施例中,该化合物为EHMT2的选择性抑制剂。

[0729] 本披露还提供了通过抑制选自EHMT1和EHMT2的甲基转移酶来预防或治疗癌症的方法,该方法包括向有需要的受试者施用治疗有效量的本披露的化合物以及治疗有效量的一种或多种另外的治疗剂。

[0730] 在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)和该一种或多种另外的治疗剂同时、顺序或交替施用。

[0731] 在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)和该一种或多种另外的治疗剂同时施用。在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)和该一种或多种另外的治疗剂同时顺序施用。在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)和该一种或多种另外的治疗剂交替施用。

[0732] 在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)在施用该一种或多种另外的治疗剂之前施用。

[0733] 在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)和该一种或多种另外的治疗剂在时间上邻近地施用。

[0734] 在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)和该一种或多种另外的治疗剂以共同配制品施用。

[0735] 在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)和该一种或多种另外的治疗剂以分开的配制品施用。

[0736] 在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)以一个或多个休药期施用。在一些实施例中,本披露的化合物(例如,该EHMT2抑制剂)在没有任何休药期的情况下施用。

[0737] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂以一个或多个休药期施用。在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂在没有任何休药期的情况下施用。

[0738] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括:

- [0739] 9CDHRA (9-顺式-13,14-二氢-维甲酸)、
- [0740] A769662 (4-羟基-3-[4-(2-羟基苯基)苯基]-6-氧代-7H-噻吩[2,3-b]吡啶-5-甲腈)、
- [0741] ABT263 (4-[4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[[[(2R)-4-吗啉-4-基-1-苯基硫烷基丁-2-基]氨基]-3-(三氟甲基磺酰基)苯基]磺酰基苯甲酰胺)、
- [0742] AC-261066 (4-[4-(2-丁氧基乙氧基)-5-甲基-1,3-噻唑-2-基]-2-氟苯甲酸)、
- [0743] AC-55649 (4-(4-辛基苯基)苯甲酸)、
- [0744] 阿维A ((2E,4E,6E,8E)-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-3,7-二甲基壬-2,4,6,8-四烯酸)、
- [0745] 阿达帕林 (6-[3-(1-金刚烷基)-4-甲氧基苯基]萘-2-甲酸)、
- [0746] 阿地白介素 (Proleukin)、
- [0747] 阿利维A酸 (9-顺式-维甲酸)、
- [0748] 全反式维甲酸 (ARTA; 2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)壬-2,4,6,8-四烯酸)、
- [0749] AM-580 (4-[(5,5,8,8-四甲基-6,7-二氢萘-2-羰基)氨基]苯甲酸)、
- [0750] ara-C (阿糖胞苷; 4-氨基-1-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)草脲胺-2-基]嘧啶-2-酮)、
- [0751] 芳维甲酸 (4-[(E)-2-(5,5,8,8-四甲基-6,7-二氢萘-2-基)丙-1-烯基]苯甲酸)、
- [0752] 三氧化二砷、
- [0753] AS252424 ((5Z)-5-[[5-(4-氟-2-羟基苯基)呋喃-2-基]亚甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮)、
- [0754] 阿扎胞苷 (4-氨基-1-(β-D-呋喃核糖基)-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮)、
- [0755] AZD7762 (3-(氨基甲酰基氨基)-5-(3-氟苯基)-N-[(3S)-哌啶-3-基]噻吩-2-甲酰胺)、
- [0756] 巴雷舍替 (barasertib, AZD1152; 2-[乙基-[3-[4-[[5-[2-(3-氟苯胺基)-2-氧乙基]-1H-吡唑-3-基]氨基]喹唑啉-7-基]氧基丙基]氨基]磷酸二氢乙酯)、
- [0757] 贝伐单抗 (avastin; CAS号216974-75-3)、
- [0758] 贝沙罗汀 (4-[1-(3,5,5,8,8-五甲基-6,7-二氢萘-2-基)乙烯基]苯甲酸)、
- [0759] BI-78D3 (4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁英-6-基)-3-[(5-硝基-1,3-噻唑-2-基)硫烷基]-1H-1,2,4-三唑-5-酮)、
- [0760] BI-D1870 (2-(3,5-二氟-4-羟基苯胺基)-5,7-二甲基-8-(3-甲基丁基)-7H-蝶啶-6-酮)、
- [0761] 比美替尼 (binimetinib, 6-(4-溴-2-氟苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、
- [0762] 布立尼布 (bivanib, BI2536; 4-[[[(7R)-8-环戊基-7-乙基-5-甲基-6-氧代-7H-蝶啶-2-基]氨基]-3-甲氧基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯甲酰胺)、
- [0763] 博莱霉素 ((3-[(2'-{(5S,8S,9S,10R,13S)-15-{6-氨基-2-[(1S)-3-氨基-1-[(2S)-2,3-二氨基-3-氧代丙基]氨基}-3-氧代丙基]-5-甲基嘧啶-4-基}-13-[[[(2R,3S,

- 4S,5S,6S)-3-[(2R,3S,4S,5R,6R)-4-(氨基甲酰基氧基)-3,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基]氧基]-4,5-二羟基-6-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-2-基]氧基}(1H-咪唑并1-5-基)甲基]-9-羟基-5-[(1R)-1-羟基乙基]-8,10-二甲基-4,7,12,15-四氧代-3,6,11,14-四氮杂十五烷-1-基]-2,4'-二-1,3-噻唑-4-基)羰基]氨基)丙基)(二甲基)硫)、
- [0764] BMS-493(4-[(E)-2-[5,5-二甲基-8-(2-苯基乙炔基)-6H-萘-2-基]乙烯基]苯甲酸)、
- [0765] BMS-536924((3Z)-4-[[2S)-2-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]氨基]-3-(4-甲基-6-吗啉-4-基-1,3-二氢苯并咪唑-2-亚基)吡啶-2-酮)、
- [0766] BMS-753(4-[(1,1,3,3-四甲基-2-氧代茛-5-羰基)氨基]苯甲酸)、
- [0767] BMS-93559、
- [0768] BMS-961(3-氟-4-[[2S)-2-羟基-2-(5,5,8,8-四甲基-6,7-二氢萘-2-基)乙酰基]氨基]苯甲酸)、
- [0769] 硼替佐米([(1R)-3-甲基-1-[[2S)-3-苯基-2-(吡嗪-2-羰基氨基)丙酰基]-氨基]丁基]硼酸)、
- [0770] 布帕利司(buparlisib,BKM120;5-(2,6-二吗啉-4-基嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺)、
- [0771] C75((2R,3S)-4-亚甲基-2-辛基-5-氧代氧戊环-3-甲酸)、
- [0772] 卡铂(顺式-二氨(环丁烷-1,1-二甲酸-0,0')铂(II))、
- [0773] CD-1530(4-[7-(1-金刚烷)-6-羟基萘-2-基]苯甲酸)、
- [0774] CD-2314(5-(5,5,8,8-四甲基-6,7-二氢蒽-2-基)噻吩-3-甲酸)、
- [0775] CD-437(6-[3-(1-金刚烷)-4-羟基苯基]萘-2-甲酸)、
- [0776] 西地尼布(AZD-2171;4-[(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基]-6-甲氧基-7-(3-吡咯烷-1-基丙氧基)喹唑啉)
- [0777] Ch-55(4-[(E)-3-(3,5-二叔丁基苯基)-3-氧代丙-1-烯基]苯甲酸)、
- [0778] CHIR265(1-甲基-5-[2-[5-(三氟甲基)-1H-咪唑并1-2-基]吡啶-4-基]氧基-N-[4-(三氟甲基)苯基]苯并咪唑-2-胺)、
- [0779] 顺铂((SP-4-2)-二氯化二氨亚铂(II))、
- [0780] 克拉屈滨(5-(6-氨基-2-氯-嘌呤-9-基)-2-(羟基甲基)草脲胺-3-醇)、
- [0781] 氯法拉滨(5-(6-氨基-2-氯-嘌呤-9-基)-4-氟-2-(羟基甲基)草脲胺-3-醇)、
- [0782] 卡比替尼([3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺)苯基]-[3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮)、
- [0783] 卡比替尼(cotellic;[3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘苯胺)苯基]-[3-羟基-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-1-基]甲酮)、
- [0784] 克唑替尼(PF2341066;3-[(1R)-1-(2,6-二氯-3-氟苯基)乙氧基]-5-(1-哌啶-4-基吡啶-4-基)吡啶-2-胺)、
- [0785] 阿糖胞苷(4-氨基-1-[(2R,3S,4S,5R)-3,4-二羟基-5-(羟基甲基)草脲胺-2-基]嘧啶-2-酮)、
- [0786] 达拉菲尼(tafinlar;N-[3-[5-(2-氨基嘧啶-4-基)-2-叔丁基-1,3-噻唑-4-基]-2-氟苯基]-2,6-二氟苯磺酰胺)、

- [0787] 达卡巴嗪(5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)咪唑-4-甲酰胺)、
- [0788] 达托利司(dactolisib,NVP-BEZ235;2-甲基-2-[4-(3-甲基-2-氧代-8-喹啉-3-基咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基)苯基]丙腈)、
- [0789] 达珀利奈(daporinad,FK866;(E)-N-[4-(1-苯甲酰基哌啶-4-基)丁基]-3-吡啶-3-基丙-2-烯酰胺)、
- [0790] 达利那肼(darinaparsin,(2S)-2-氨基-5-[[[(2R)-1-(羧基甲基氨基)-3-二甲基阿散硫烷基-1-氧代丙-2-基]氨基]-5-氧代戊酸)、
- [0791] 达沙他尼(dasatanib,N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-[[6-[4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基]-2-甲基嘧啶-4-基]氨基]-1,3-噻唑-5-甲酰胺)、
- [0792] 柔红霉素((8S,10S)-8-乙酰基-10-[(2S,4S,5S,6S)-4-氨基-5-羟基-6-甲基-噁烷-2-基]氧基-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-9,10-二氢-7H-并四苯-5,12-二酮)、
- [0793] 地西他滨(4-氨基-1-(2-脱氧-β-D-赤-戊呋喃糖基)-1,3,5-三嗪-2(1H)-酮)、
- [0794] 地那西利(dinaciclib,2-[(2S)-1-[3-乙基-7-[(1-氧化吡啶-1-鎓-3-基)甲基氨基]吡啶并[1,5-a]嘧啶-5-基]哌啶-2-基]乙醇)、
- [0795] 白喉毒素-白介素-2融合蛋白(地尼白介素-毒素连接物(denileukin diftitox);CAS号173146-27-5)、
- [0796] 双硫仑(二乙基氨基甲酰磺胺基N,N-二乙基氨基甲酰硫酸氢钠)、
- [0797] 多西他赛(1,7β,10β-三羟基-9-氧代-5β,20-环氧紫杉-11-烯-2α,4,13α-三基4-醋酸盐2-苯甲酸盐13-{(2R,3S)-3-[(叔-丁氧基羰基)氨基]-2-羟基-3-苯基丙酸盐})、
- [0798] 多索马菲(dorsomorphin,6-[4-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]-3-吡啶-4-基吡啶并[1,5-a]嘧啶)、
- [0799] 多韦替尼(CHIR-258;(3Z)-4-氨基-5-氟-3-[5-(4-甲基哌嗪-1-基)-1,3-二氢苯并咪唑-2-亚基]喹啉-2-酮)、
- [0800] DS-8273a、
- [0801] EC 23(4-[2-(5,6,7,8-四氢-5,5,8,8-四甲基-2-萘基)乙炔基]-苯甲酸)、
- [0802] 伊利司莫(STA-4783;1-N',3-N'-双(苯羰基)-1-N',3-N'-二甲基丙二酰肼)、
- [0803] 酸藤子酚(2,5-二羟基-3-十一烷基-2,5-二烯-1,4-二酮)、
- [0804] 依那德尼(enasidenib,AG-221;2-甲基-1-[[4-[6-(三氟甲基)吡啶-2-基]-6-[[2-(三氟甲基)吡啶-4-基]氨基]-1,3,5-三嗪-2-基]氨基]丙-2-醇)、
- [0805] 恩拉非尼(甲基N-[1-[[4-[3-[5-氯-2-氟-3-(甲烷磺酰氨基)苯基]-1-丙-2-基吡啶-4-基]嘧啶-2-基]氨基]丙-2-基]氨基甲酸酯)、
- [0806] ENMD-2076(6-(4-甲基哌嗪-1-基)-N-(5-甲基-1H-吡啶-3-基)-2-[(E)-2-苯基乙炔基]嘧啶-4-胺)、
- [0807] 恩扎滔林(3-(1-甲基吡啶-3-基)-4-[1-[1-(吡啶-2-基甲基)哌啶-4-基]吡啶-3-基]吡咯-2,5-二酮)、
- [0808] 依多司他((3E)-3-[(3-溴-4-氟苯胺基)-亚硝亚甲基]-4-[2-(氨磺酰基-氨基)乙基氨基]-1,2,5-恶二唑)、
- [0809] 埃罗替尼(N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双(2-甲氧基乙氧基)喹啉-4-胺)、
- [0810] 依托泊苷(4'-脱甲基表鬼臼毒素9-(4,6-O-亚乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷))、

- [0811] 阿维A酯(乙基(2E,4E,6E,8E)-9-(4-甲氧基-2,3,6-三甲基苯基)-3,7-二甲基壬-2,4,6,8-四烯酸乙酯)、
- [0812] 依维莫司
- [0813] ((1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,28E,30S,32S,35R)-1,18-二羟基-12-((2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-羟基乙氧基)-3-甲氧基环己基]丙-2-基)-19,30-二甲氧基-15,17,21,23,29,35-六甲基-11,36-二氧杂-4-氮杂环[30.3.1.0^{4,9}]-三十六烷-16,24,26,28-四烯-2,3,10,14,20-戊酮)、
- [0814] EX527(6-氯-2,3,4,9-四氢-1H-咪唑-1-甲酰胺)、
- [0815] 芬维A胺((2E,4E,6E,8E)-N-(4-羟基苯基)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基-环己烯-1-基)壬-2,4,6,8-四烯酰胺)、
- [0816] FH535(2,5-二氯-N-(2-甲基-4-硝基苯基)苯磺酰胺)、
- [0817] 芬戈莫德(2-氨基-2-[2-(4-辛基苯基)乙基]丙烷-1,3-二醇)、
- [0818] 氟达拉滨([(2R,3R,4S,5R)-5-(6-氨基-2-氟-嘌呤-9-基)-3,4-二羟基-草脲胺-2-基]甲氧基磷酸)、
- [0819] 福莫司汀(1-(2-氯乙基)-3-(1-二乙氧基磷酰基乙基)-1-亚硝基脲)、
- [0820] 加特司匹(ganetespib,(5Z)-5-(4-羟基-6-氧代-3-丙-2-亚环己基-2,4-二烯-1-亚基)-4-(1-甲基吡啶-5-基)-1,2,4-三唑啉-3-酮)、
- [0821] 吉西他滨(4-氨基-1-[(2R,4R,5R)-3,3-二氟-4-羟基-5-(羟基甲基)草脲胺-2-基]嘧啶-2-酮)、
- [0822] 吉特替尼(6-乙基-3-[3-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]苯胺基]-5-(噁烷-4-基氨基)吡嗪-2-甲酰胺)、
- [0823] 格拉地吉(glasdegib,1-[(2R,4R)-2-(1H-苯并咪唑-2-基)-1-甲基哌啶-4-基]-3-(4-氰基苯基)脲)、
- [0824] GSK0660(甲基3-[(4-苯胺基-2-甲氧基苯基)氨磺酰基]噻吩-2-甲酸酯)、
- [0825] GSK2132231A、
- [0826] GSK650394(2-环戊基-4-(5-苯基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-基)苯甲酸)、
- [0827] 呱西他滨(guadecitabine,(2R,3S,5R)-5-(4-氨基-2-氧代-1,3,5-三嗪-1(2H)-基)-2-(羟基甲基)-四氢呋喃-3-基(((2S,3R,5R)-5-(2-氨基-6-氧代-1H-嘌呤-9(6H)-基)-3-羟基四氢呋喃-2-基)甲基)磷酸氢盐)、
- [0828] GW0742(2-[4-[[2-[3-氟-4-(三氟甲基)苯基]-4-甲基-1,3-噻唑-5-基]甲基硫烷基]-2-甲基苯氧基]乙酸)、
- [0829] GW2580(5-[[3-甲氧基-4-[(4-甲氧基苯基)甲氧基]苯基]甲基]嘧啶-2,4-二胺)、
- [0830] GW441756((3Z)-3-[(1-甲基吡啶-3-基)亚甲基]-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶-2-酮)、
- [0831] GW9662(2-氯-5-硝基-N-苯基苯甲酰胺)、
- [0832] HIF-1i、
- [0833] 依鲁替尼(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)、
- [0834] 伊达比星((7S,9S)-9-乙酰基-7-[(2R,4S,5S,6S)-4-氨基-5-羟基-6-甲基噁烷-2-基]氧基-6,9,11-三羟基-8,10-二氢-7H-并四苯-5,12-二酮)、

- [0835] 伊马替尼(4-[(4-甲基哌嗪-1-基) 甲基]-N-(4-甲基-3-[[4-(吡啶-3-基) 嘧啶-2-基] 氨基] 苯基) 苯甲酰胺)、
- [0836] IMD-0354(N-[3,5-双(三氟甲基) 苯基]-5-氯-2-羟基苯甲酰胺)、
- [0837] ImmuniCell[®]、
- [0838] 吡啶-3-甲醇、
- [0839] 干扰素 α 2b(intron a;CAS号98530-12-2)、
- [0840] 白介素-2(IL-2)、
- [0841] IPA-3(1-[(2-羟基萘-1-基) 硫烷基] 萘-2-醇)、
- [0842] 伊帕替尼(ipatasertinib,GDC-0068;(2S)-2-(4-氯苯基)-1-[4-[(5R,7R)-7-羟基-5-甲基-6,7-二氢-5H-环戊二烯并[d]嘧啶-4-基]哌嗪-1-基]-3-(丙-2-基氨基) 丙-1-酮)、
- [0843] 伊匹单抗(CAS号477202-00-9)、
- [0844] 伊匹单抗(yervoy;CAS号477202-00-9)、
- [0845] 异维A酸((2Z,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基) 壬-2,4,6,8-四烯酸)、
- [0846] 伊沃德尼(ivosidenib,AG-120;(2R)-N-[(1R)-1-(2-氯苯基)-2-[(3,3-二氟环丁基) 氨基]-2-氧乙基]-1-(4-氰基吡啶-2-基)-N-(5-氟吡啶-3-基)-5-氧代吡咯烷-2-甲酰胺)、
- [0847] JZL184((4-硝基苯基) 4-[双(1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-基)-羟基甲基]哌啶-1-甲酸酯)、
- [0848] KU0063794([5-[2-[(2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基]-4-吗啉-4-基吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]-2-甲氧基苯基]甲醇)、
- [0849] KU-55933(2-吗啉-4-基-6-噻蒎-1-吡喃-4-酮)、
- [0850] L779450(2-氯-5-(2-苯基-5-吡啶-4-基-1H-咪唑-4-基) 苯酚)、
- [0851] 拉帕替尼(N-[3-氯-4-[(3-氟苯基) 甲氧基] 苯基]-6-[5-[(2-甲基磺酰基) 乙基氨基] 甲基] 呋喃-2-基] 喹唑啉-4-胺)、
- [0852] 拉莫司汀(laromustine,1-[2-氯乙基(甲基磺酰基) 氨基]-3-甲基-1-甲基磺酰基脲)、
- [0853] 来那度胺(3-(7-氨基-3-氧代-1H-异吡啶-2-基) 哌啶-2,6-二酮)、
- [0854] 来他替尼((5S,6S,8R)-6-羟基-6-(羟基甲基)-5-甲基-7,8,14,15-四氢-5H-16-氧杂-4b,8a,14-三氮杂-5,8-亚甲基二苯并[b,h]环辛烷[jk1]环戊烷[e]-不对称引达省-13(6H)-酮)、
- [0855] LFM-A13((Z)-2-氰基-N-(2,5-二溴苯基)-3-羟基丁-2-烯胺)、
- [0856] 林司替尼(OSI906;3-[8-氨基-1-(2-苯基喹啉-7-基) 咪唑并[1,5-a]吡嗪-3-基]-1-甲基环丁烷-1-醇)、
- [0857] 利丽单抗(CAS号1000676-41-4)、
- [0858] LSN415169、
- [0859] 美法仑((2S)-2-氨基-3-[4-[双(2-氯乙基) 氨基] 苯基] 丙酸)、
- [0860] 巯基嘌呤(3,7-二氢嘌呤-6-硫酮)、

- [0861] 甲氨蝶呤((2S)-2-[(4-[(2,4-二氨基蝶呤-6-基)甲基](甲基)氨基)苯甲酰基]-氨基]戊二酸)、
- [0862] 米唑妥林(PKC-412;(9S,10R,11R,13R)-2,3,10,11,12,13-六氢-10-甲氧基-9-甲基-11-(甲基氨基)-9,13-环氧-1H,9H-二吡啶并[1,2,3-gh:3',2',1'-1m]吡咯并[3,4-j][1,7]苯并二胺-1-酮)、
- [0863] 丝裂霉素(丝裂霉素A、丝裂霉素B或丝裂霉素C)、
- [0864] 米托蒽醌(1,4-二羟基-5,8-双[2-(2-羟基乙基氨基)乙基氨基]-蒽-9,10-二酮)、MK-1775(1-[6-(2-羟基丙-2-基)吡啶-2-基]-6-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基]-2-丙-2-烯基吡啶[3,4-d]嘧啶-3-酮)、
- [0865] MK-2206(8-[4-(1-氨基环丁基)苯基]-9-苯基-2H-[1,2,4]三唑啉[3,4-f][1,6]萘啶-3-酮)、
- [0866] MVax、
- [0867] 尼洛替尼(4-甲基-N-[3-(4-甲基咪唑-1-基)-5-(三氟甲基)苯基]-3-[(4-吡啶-3-基嘧啶-2-基)氨基]苯甲酰胺)、
- [0868] 尼鲁米特(5,5-二甲基-3-[4-硝基-3-(三氟甲基)苯基]咪唑啉-2,4-二酮)、
- [0869] 尼莫司汀(3-[(4-氨基-2-甲基嘧啶-5-基)甲基]-1-(2-氯乙基)-1-亚硝基脲)、
- [0870] 纳武单抗(nivolumab,欧狄沃(opdivo);BMS-936558;CAS号946414-94-4)、
- [0871] Nutlin-3(4-[4,5-双(4-氯苯基)-2-(4-甲氧基-2-丙-2-基氧基苯基)-4,5-二氢咪唑-1-羰基]哌嗪-2-酮)、
- [0872] NVP-TAE684(5-氯-2-N-[2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]苯基]-4-N-(2-丙-2-基磺酰基苯基)嘧啶-2,4-二胺)、
- [0873] OSU-03012(2-氨基-N-[4-[5-菲-2-基-3-(三氟甲基)吡啶-1-基]苯基]乙酰胺)、紫杉醇((2 α ,4 α ,5 β ,7 β ,10 β ,13 α)-4,10-双(乙酰基氧基)-13-{[(2R,3S)-3-(苯甲酰基氨基)-2-羟基-3-苯基丙酰基]氧基}-1,7-二羟基-9-氧代-5,20-环氧紫杉-11-烯-2-基苯甲酸盐)、
- [0874] 帕布昔利布(PD332991;6-乙酰基-8-环戊基-5-甲基-2-[(5-哌嗪-1-基吡啶-2-基)氨基]吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-酮)、
- [0875] 帕洛罗汀(palovarotene,4-[(E)-2-[5,5,8,8-四甲基-3-(吡啶-1-基甲基)-6,7-二氢-萘-2-基]乙烯基]苯甲酸)、
- [0876] 帕诺司他((2E)-N-羟基-3-[4-({[2-(2-甲基-1H-吡啶-3-基)乙基]氨基}甲基)-苯基]丙烯酰胺)、
- [0877] 帕唑帕尼(5-[[4-[(2,3-二甲基吡啶-6-基)-甲基氨基]嘧啶-2-基]氨基]-2-甲基苯磺酰胺)、
- [0878] PD173074(1-叔丁基-3-[2-[4-(二乙基氨基)丁基氨基]-6-(3,5-二甲氧基苯基)吡啶并[2,3-d]嘧啶-7-基]脲)、
- [0879] PDR001、
- [0880] 聚乙二醇化干扰素 α -2b(sylatron;CAS号99210-65-8)、
- [0881] 派姆单抗(keytruda;CAS号1374853-91-4)、
- [0882] 派立福新((1,1-二甲基哌啶-1-鎓-4-基)磷酸十八酯)、

- [0883] PF-04217903 (2-[4-[3-(喹啉-6-基甲基)三唑并[4,5-b]吡嗪-5-基]吡唑-1-基]乙醇)、
- [0884] PF-562271(N-甲基-N-[3-[[[2-[(2-氧代-1,3-二氢吡啶-5-基)氨基]-5-(三氟甲基)嘧啶-4-基]氨基]甲基]吡啶-2-基]甲基磺酰胺)、
- [0885] 匹替利司(pictilisib,4-[2-(1H-吡唑-4-基)-6-[(4-甲基磺酰基哌嗪-1-基)甲基]噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基]吗啉)、
- [0886] PIM-1 4a(5-[[3-(三氟甲基)苯基]亚甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮)、
- [0887] 匹托司他((2R,3R,4S,5R)-2-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)-5-(((1r,3S)-3-(2-(5-(叔丁基)-1H-苯并[d]咪唑并1-2-基)乙基)环丁基)(异丙基)氨基)甲基)四氢呋喃-3,4-二醇)、
- [0888] 吡咯列酮(5-[[4-[2-(5-乙基吡啶-2-基)乙氧基]苯基]甲基]-1,3-噻唑烷-2,4-二酮)、
- [0889] PLX-4720(N-[3-(5-氯-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基)-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺胺)、
- [0890] 普诺司他((E)-3-(2-丁基-1-(2-(二乙基氨基)乙基)-1H-苯并[d]咪唑并1-5-基)-N-羟基丙烯酰胺)、
- [0891] QS11((2S)-2-[[2-(2,3-二氢-1H-茛-5-基氧基)-9-[(4-苯基苯基)甲基]嘌呤-6-基]氨基]-3-苯基丙-1-醇)、
- [0892] 奎扎替尼(1-(5-(叔丁基)异噻唑-3-基)-3-(4-(7-(2-吗啉并乙氧基)苯并[d]咪唑并-[2,1-b]噻唑-2-基)苯基)脲)、
- [0893] 维甲酸((2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)任-2,4,6,8-四烯酸)、
- [0894] 视黄醇(维生素A;(2E,4E,6E,8E)-3,7-二甲基-9-(2,6,6-三甲基环己烯-1-基)任-2,4,6,8-四烯-1-醇)、
- [0895] 瑞博西尼(7-环戊基-N,N-二甲基-2-[(5-哌嗪-1-基吡啶-2-基)氨基]吡咯并-[2,3-d]嘧啶-6-甲酰胺)、
- [0896] RKI983(4-[(1R)-1-氨基乙基]-N-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-4-基)苯甲酰胺)、
- [0897] 鲁索替尼((3R)-3-环戊基-3-[4-(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)吡唑-1-基]丙腈)、
- [0898] 沙帕他滨(N-[1-[(2R,3S,4S,5R)-3-氰基-4-羟基-5-(羟基甲基)草脲胺-2-基]-2-氧代嘧啶-4-基]十六酰胺)、
- [0899] 司美替尼(AZD-6244;6-(4-溴-2-氯苯胺)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、
- [0900] 西维普提(seviprotimut)-L、
- [0901] 西他舍替(silmitasertib,CX4945;5-(3-氯苯胺)苯并[c][2,6]萘啶-8-甲酸)、SNS-032(N-[5-[(5-叔丁基-1,3-噻唑-2-基)甲基硫烷基]-1,3-噻唑-2-基]哌啶-4-甲酰胺)、
- [0902] SNS-314(1-(3-氯苯基)-3-[5-[2-(噻吩并[3,2-d]嘧啶-4-基氨基)乙基]-1,3-噻唑-2-基]脲)、

- [0903] 索拉非尼(4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基氨基]苯氧基]-N-甲基吡啶-2-甲酰胺)、
- [0904] Src-I1(6,7-二甲氧基-N-(4-苯氧基苯基)喹唑啉-4-胺)、
- [0905] 葡萄糖酸锶盐(2,4:2',4'-O-(氧化二苯乙烯)双[D-葡萄糖酸]盐)、
- [0906] SU6656((3Z)-N,N-二甲基-2-氧代-3-(4,5,6,7-四氢-1H-吡啶-2-亚甲基)-1H-吡啶-5-磺胺)、
- [0907] 舒尼替尼(N-[2-(di乙基氨基)乙基]-5-[(Z)-(5-氟-2-氧代-1H-吡啶-3-亚基)甲基]-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺)、
- [0908] T0901317(N-[4-(1,1,1,3,3,3-六氟-2-羟基丙-2-基)苯基]-N-(2,2,2-三氟乙基)苯磺酰胺)、
- [0909] 塔利莫拉哈普维克(talimogene laherparepvec,CAS号1187560-31-1)、
- [0910] 塔马替尼(R406;6-[[5-氟-2-(3,4,5-三甲氧基苯胺)嘧啶-4-基]氨基]-2,2-二甲基-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3-酮)、
- [0911] 他米巴罗汀(4-[(5,5,8,8-四甲基-6,7-二氢萘-2-基)氨基甲酰基]苯甲酸)、
- [0912] 他司匹霉素(tanespimycin,17-AAG;(3R,5S,6R,7S,8E,10S,11S,12Z,14E)-6-羟基-5,11-二甲氧基-3,7,9,15-四甲基-16,20,22-三氧-21-(丙-2-烯基氨基)-17-氮杂双环[16.3.1]二十二烷-1(21),8,12,14,18-五烯-10-基]氨基甲酸酯)、
- [0913] 他扎罗汀(乙基6-[2-(4,4-二甲基-2,3-二氢苯并噻喃-6-基)乙炔基]吡啶-3-甲酸酯)、
- [0914] 他扎罗汀酸(tazarotenic acid,6-[2-(4,4-二甲基-2,3-二氢苯并噻喃-6-基)乙炔基]吡啶-3-甲酸)、
- [0915] 他托司他(N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1H-吡啶-3-基)甲基]-3-[乙基(噁烷-4-基)氨基]-2-甲基-5-[4-(吗啉-4-基甲基)苯基]苯甲酰胺)、
- [0916] TCS 401(2-[(羧基羰基)氨基]-4,5,6,7-四氢噻吩[2,3-c]吡啶-3-甲酸)、
- [0917] TCS JNK5a(N-(3-氰基-4,5,6,7-四氢-1-苯并硫代苯-2-基)萘-1-甲酰胺)、
- [0918] 替莫唑胺(3-甲基-4-氧代咪唑并[5,1-d][1,2,3,5]四嗪-8-甲酰胺)、
- [0919] 替德谷司(tideglusib,TZDZ-8;4-苄基-2-萘-1-基-1,2,4-噻二唑烷-3,5-二酮)、
- [0920] Tie2i、
- [0921] 替吡法尼(6-[(R)-氨基-(4-氯苯基)-(3-甲基咪唑并1-4-基)甲基]-4-(3-氯苯基)-1-甲基喹啉-2-酮)、
- [0922] 托法替尼(CP690550;3-[(3R,4R)-4-甲基-3-[甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)氨基]哌啶-1-基]-3-氧丙烷脒)、
- [0923] 托泊替康((S)-10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4':6,7]-吡啶并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮盐酸盐)、
- [0924] 托多司他(环戊基(2S)-2-[[[(2R)-2-[(1S)-1-羟基-2-(羟基氨基)-2-氧乙基]-4-甲基戊酰基]氨基]-2-苯乙酸)、
- [0925] 托扎舍替(VX680;4-苄基-2-萘-1-基-1,2,4-噻二唑烷-3,5-二酮)、
- [0926] 曲美替尼(mekinist;N-[3-[3-环丙基-5-(2-氟-4-碘苯胺)-6,8-二甲基-2,4,7-三氧吡啶并[4,3-d]嘧啶-1-基]苯基]乙酰胺)、

- [0927] 维甲酸(全反式维甲酸)、
- [0928] U73122(1-[6-[[[(8R,9S,13S,14S,17S)-3-甲氧基-13-甲基-6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-十氢环戊[a]菲-17-基]氨基]己基]吡咯-2,5-二酮)、
- [0929] 优立替尼(ulixertib,N-[(1S)-1-(3-氯苯基)-2-羟基乙基]-4-[5-氯-2-(丙-2-基氨基)-吡啶-4-基]-1H-吡咯-2-甲酰胺)、
- [0930] 他立林-伐达妥昔单抗(vadastuximab talirine,(2R)-3-[(3R)-1-[6-[[[(2S)-1-[[[(2S)-1-[4-[[(6aS)-3-[3-[[[(6aS)-2-甲氧基-8-(4-甲氧基苯基)-11-氧代-6a,7-二氢吡咯并[2,1-c][1,4]苯二氮卓-3-基]氧基]丙氧基]-2-甲氧基-11-氧代-6a,7-二氢吡咯并[2,1-c][1,4]苯二氮卓-8-基]苯胺基]-1-氧丙烷-2-基]氨基]-3-甲基-1-氧丁-2-基]氨基]-6-氧己基]-2,5-二氧吡咯烷-3-基]硫烷基-2-氨基丙酸)、
- [0931] 伐司朴达((3S,6S,9S,12R,15S,18S,21S,24S,30S,33S)-1,4,7,10,12,15,19,25,28-任甲基-33-[(E,2R)-2-甲基己-4-烯酰]-6,9,18,24-四(2-甲基丙基)-3,21,30-三(丙-2-基)-1,4,7,10,13,16,19,22,25,28,31-十一氮杂环三十三烷-2,5,8,11,14,17,20,23,26,29,32-十一烷)、
- [0932] 瓦萨托(vasastrol,4-[(E)-4-(4-羟基苯基)己-3-烯-3-基]苯酚)、
- [0933] 伐他拉尼(PTK787;N-(4-氯苯基)-4-(吡啶-4-基甲基)酞嗪-1-胺)、
- [0934] 维利帕尼(veliparib,ABT888;2-[(2R)-2-甲基吡咯烷-2-基]-1H-苯并咪唑-4-甲酰胺)、
- [0935] 威罗菲尼(N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺胺)、
- [0936] 威罗菲尼(zelboraf;N-[3-[5-(4-氯苯基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-3-羰基]-2,4-二氟苯基]丙烷-1-磺胺)、
- [0937] 维奈妥拉(4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基-1-环己烯-1-基]甲基}-1-哌嗪基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺)、
- [0938] 长春碱(二甲基(2 β ,3 β ,4 β ,5 α ,12 β ,19 α)-15-[(5S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-1,4,5,6,7,8,9,10-八氢-2H-3,7-甲诺环磷酰胺[5,4-b]吡啶-9-基]-3-羟基-16-甲氧基-1-甲基-6,7-二氢阿司匹林-3,4-二甲酸酯)、
- [0939] 长春新碱((3aR,3a1R,4R,5S,5aR,10bR)-甲基4-乙酰基-3a-乙基-9-((5S,7S,9S)-5-乙基-5-羟基-9-(甲氧基羰基)-2,4,5,6,7,8,9,10-八氢-1H-3,7-亚甲基桥[1]-氮环十一烷[5,4-b]吡啶-9-基)-6-甲酰基-5-羟基-8-甲氧基-3a,3a1,4,5,5a,6,11,12-八氢-1H-吡啶并[8,1-cd]咪唑-5-甲酸酯)、
- [0940] 维莫德吉(GDC0449;2-氯-N-(4-氯-3-吡啶-2-基苯基)-4-甲磺酰苯甲酰胺)、
- [0941] 沃拉舍替(N-[4-[4-(环丙基甲基)哌嗪-1-基]环己基]-4-[[[(7R)-7-乙基-5-甲基-6-氧代-8-丙-2-基-7H-蝶啶-2-基]氨基]-3-甲氧基苯甲酰胺)、
- [0942] 沃雷诺司(SAHA;N'-羟基-N-苯基辛二酰胺)、
- [0943] 沃沙洛星(7-[(3S,4S)-3-甲氧基-4-(甲基氨基)吡咯烷-1-基]-4-氧代-1-(1,3-噻唑-2-基)-1,8-萘啶-3-甲酸)、
- [0944] VX-702(6-(N-氨基甲酰基-2,6-二氟苯胺)-2-(2,4-二氟苯基)吡啶-3-甲酰胺)、

[0945] Wnt1、

[0946] XAV939(2-[4-(三氟甲基)苯基]-1,5,7,8-四氢硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-酮)、

[0947] XL147(N-[3-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基氨基)喹啉-2-基]-4-甲基苯-磺胺)、

[0948] YM155(1-(2-甲氧基乙基)-2-甲基-3-(吡嗪-2-基甲基)-2H-苯并[f]苯并咪唑-4,9-二酮)、

[0949] ZM336372(3-(二甲基氨基)-N-[3-[(4-羟基苯甲酰基)氨基]-4-甲基苯基]苯甲酰胺)、

[0950] 其药学上可接受的盐或其任何组合。

[0951] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括用于治疗AML的标准护理治疗模式、用于治疗黑素瘤的标准护理治疗模式、表观遗传药物、靶向治疗或其任何组合。

[0952] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括抗代谢药、拓扑异构酶II抑制剂、DNA低甲基化剂、DNA甲基转移酶(DNMT)抑制剂、HDAC抑制剂、EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂、分化剂、FLT3抑制剂、BCL2抑制剂、糖皮质激素受体激动剂(GRag)、BCR抑制剂、皮质类固醇或其任何组合。

[0953] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括Ara-C、CHOP、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、全反式维甲酸(ATRA)、吉特替尼、米哌妥林、维奈妥拉、AG-120、AG-221、阿糖胞苷、米哌妥林、派姆单抗、伊匹单抗、达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素-2、纳武单抗、威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、卡莫司汀、顺铂、干扰素 α -2b、卡比替尼、地塞米松、泼尼松龙、泊马度胺、来那度胺、沙利度胺、艾沙佐米、硼替佐米、卡非佐米、马法兰、长春新碱、马磷酰胺、依托泊苷、阿霉素、苯达莫司汀、曲美替尼、艾代拉利司、依鲁替尼、塔马替尼、阿里西替尼、恩扎滔林、依帕替斯替尼、阿霉素、阿糖胞苷、长春新碱、依维莫司、阿里西替尼、托泊替康、依托泊苷、卡铂、恩替司他、帕诺司他、罗米地辛、帕博西尼、玻玛西林、司美替尼、曲美替尼、MK-2206、伏立诺他、纳维托克、利妥昔单抗、奥巴克拉、阿特殊单抗、ABT-199、万柯、达沙替尼、GSK1070916、GSK690693、索拉非尼、奥米利塞、鲁索替尼、费德拉替尼、JQ1、甲氨蝶呤、托法替尼、OG-L002、GSK J4、瑞博西尼或其任何组合。

[0954] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括抗代谢药、拓扑异构酶II抑制剂、DNA低甲基化剂、HDAC抑制剂、EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂、分化剂、FLT3抑制剂或BCL2抑制剂。

[0955] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括阿糖胞苷(Ara-C)、柔红霉素、阿扎胞苷、地西他滨、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、全反式维甲酸(ATRA)、吉特替尼、米哌妥林、维奈妥拉、派姆单抗、伊匹单抗、达卡巴嗪、替莫唑胺、白介素-2、纳武单抗、威罗菲尼、达拉菲尼、曲美替尼、卡莫司汀、顺铂、干扰素 α -2b、卡比替尼、其药学上可接受的盐或其任何组合。

[0956] 在一些实施例中,该癌症是血液癌或皮肤癌。

[0957] 在一些实施例中,该癌症是皮肤癌。在一些实施例中,该皮肤癌是黑素瘤。

[0958] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括烷化剂、铂剂、长春花生物碱、紫杉烷(例如紫杉醇、多西他赛或卡巴他赛)、RAS途径抑制剂(例如ERK抑制剂、MEK1/2抑制剂或BRAF V600E或V600K抑制剂)、Pi3K/Akt途径抑制剂(例如Pi3K抑制剂、Akt抑制剂或mTOR抑制剂)、免疫肿瘤药物(例如CTLA-4抑制剂或检查点抑制剂)、细胞周期检查点抑制

剂、细胞因子(例如干扰素- α 2b (IFN- α 2b)、干扰素- α 2b重组体(例如IFN- α 2b重组体)或IL-2类似物)、色氨酸合成抑制剂(例如IDO-1抑制剂)、治疗性疫苗、过继细胞疗法(例如,基于T细胞的疗法或CAR-T疗法)、表观遗传药物(例如,HDAC抑制剂、甲基转移酶抑制剂、EZH2抑制剂或DOT1L抑制剂)、甲基转移酶抑制剂(例如DNA甲基化抑制剂)、DNA低甲基化剂、P-糖蛋白抑制剂、受体酪氨酸激酶途径抑制剂(例如c-Kit抑制剂)、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如极光激酶抑制剂)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如CDK4/6抑制剂)、生长因子抑制剂(例如VEGF抑制剂)、免疫应答蛋白抑制剂(例如PD-L1抑制剂)、结合白介素-2和白喉毒素的工程蛋白、肿瘤坏死因子受体信号传导调节剂(例如抗体DR5激动剂)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如CDK1/5抑制剂)、乙醛脱氢酶抑制剂、促凋亡药物、黑素瘤相关抗原3(MAGE-A3)靶向剂、维甲酸受体(RAR)调节剂(例如,RAR激动剂(例如,RAR α 激动剂、RAR β 激动剂或RAR γ 激动剂))或其任何组合。

[0959] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括达卡巴嗪、替莫唑胺、福莫司汀、尼莫司汀、美法仑、顺铂、卡铂、长春碱、长春新碱、紫杉醇、多西他赛、优立替尼、曲美替尼、卡比替尼、比美替尼、司美替尼、达拉菲尼、威罗菲尼、恩拉非尼、匹替利司、布帕利司、MK-2206、伊帕替尼、依维莫司、伊匹单抗、派姆单抗、PDR001、聚乙二醇化干扰素 α -2b、干扰素 α 2b、白介素-2、阿地白介素、依多司他、西维普提-L、MVax、ImmuniCell[®]、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、阿扎胞苷、地西他滨、呱西他滨、伐司朴达、达沙他尼、巴雷舍替、帕博西尼、瑞博西尼、贝伐单抗、博莱霉素、纳武单抗、BMS-93559、白喉毒素-白介素-2融合蛋白、DS-8273a、达沙他尼、地那西利、双硫仑、伊利司莫、GSK2132231A、伊马替尼、塔利莫拉哈普维克、其药学上可接受的盐或其任何组合。

[0960] 在一些实施例中,该烷化剂包括达卡巴嗪、替莫唑胺、福莫司汀、尼莫司汀、美法仑或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该铂剂包括顺铂、卡铂或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该长春花生物碱是长春碱、长春新碱或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该紫杉烷是紫杉醇、多西他赛或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该ERK抑制剂是优立替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该MEK1/2抑制剂是曲美替尼、卡比替尼、比美替尼、司美替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该BRAF V600E或V600K抑制剂是达拉菲尼、威罗菲尼、索拉非尼、恩拉非尼或其药学上可接受的盐。

[0961] 在一些实施例中,该Pi3K抑制剂是匹替利司、布帕利司或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该Akt抑制剂是MK-2206、依帕替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该mTOR抑制剂是依维莫司或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该CTLA-4抑制剂是伊匹单抗或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该检查点抑制剂是纳武单抗、派姆单抗、PDR001或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该干扰素 α -2b是聚乙二醇化干扰素 α -2b。在一些实施例中,该干扰素 α -2b重组体是intron a或白介素-2。在一些实施例中,该IL-2类似物是阿地白介素。在一些实施例中,该IDO-1抑制剂是依多司他。在一些实施例中,该治疗性疫苗是西维普提-L或MVax。在一些实施例中,该基于T细胞的疗法是ImmuniCell[®]。在一些实施例中,该HDAC抑制剂是普诺司他、帕诺司他或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该EZH2抑制剂是他托司他或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该DOT1L抑制剂是匹托司他或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该DNA低甲基化剂包括阿扎胞苷、地西他滨、呱西他滨或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该糖-蛋白抑制剂是伐司朴达

(vaspodar)或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该c-Kit抑制剂是达沙他尼或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该极光激酶抑制剂是巴雷舍替或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该CDK4/6抑制剂是帕博西尼、瑞博西尼或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该VGEF抑制剂是贝伐单抗、博莱霉素、纳武单抗或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该PD-L1抑制剂是BMS-93559或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,结合白介素-2和白喉毒素的该工程蛋白是白喉毒素-白介素-2融合蛋白。在一些实施例中,该抗体DR5激动剂是DS-8273a、达沙他尼或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该CDK1/5抑制剂是地那西利或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该乙醛脱氢酶抑制剂是双硫仑或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该促凋亡药物是伊利司莫或其药学上可接受的盐。在一些实施例中,该黑素瘤相关抗原3 (MAGE-A3) 靶向剂包括GSK2132231A、伊马替尼、塔利莫拉哈普维克或其药学上可接受的盐。

[0962] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括黑素瘤疫苗、**Allovectin-7[®]**、自体树突细胞疫苗、自体树突细胞-同种异体黑素瘤肿瘤细胞裂解液疫苗、负载有自体肿瘤RNA的自体树突细胞、自体树突细胞-瘤细胞免疫疗法(DC-TC)、自体树突细胞-肿瘤融合疫苗、自体肿瘤细胞疫苗、自体DNP修饰疫苗(M-Vax)、自体致死照射的黑素瘤细胞、BCD-100、BCG疫苗、BMS-936559(抗PD-L1)、CADI-05、CancerVax疫苗(CANVAXIN)、CB-10-01(转基因淋巴细胞免疫)、肉芽肿棒状杆菌(*corynebacterium granulosum*) P40提取物、CSF470疫苗、BCG、莫拉司亭(Molgramostim)、CYT004-MelQbG10、CYT004-MelQbG10和montanide的组合、D1/3-MAGE-3-His融合蛋白、DC/Apo-Nec疫苗、树突细胞应用、树突细胞治疗、Detox-B佐剂、DS-8273a、GM2-KLH疫苗、GM-CSF DNA、NSC 683472、gp100抗原、gp75 DNA疫苗、GRN-1201、结合HLA-A1的MAGE-1/MAGE-3、多肽脉冲自体树突细胞疫苗、人gp100质粒DNA疫苗、人酪氨酸酶、IL15-DC疫苗、小鼠TYRP2 DNA、维来美克(Veledimex)(INXN-2001;N'-(3,5-二甲基苯甲酰基)-N'-[(3R)-2,2-二甲基己-3-基]-2-乙基-3-甲氧基苯并胍)、KLH与GD2L和GD3L的缀合物、脂质体白介素-2、MART-1抗原、MART-1、抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4单克隆抗体、MDX-010、MDX-CTLA4抗体、酪氨酸酶/gp100/MART-1肽黑素瘤疫苗、被修饰为表达HLA A2/4-1BB配体的黑素瘤疫苗、MKC1106-MT、单克隆抗体4B5抗独特型疫苗、montanide与melan-A类似肽的组合、小鼠gp100质粒DNA疫苗、nDC疫苗接种、NY-ESO-1 **IISCOMATRIX[®]** 疫苗、奥利默森钠、奥法木单抗、OVA BiP肽、PBMC再输注、PEG IFN α -2b、肽疫苗、肽脉冲树突细胞、pIL-12、POL-103A、重组CD40配体、重组人Hsp110-gp100伴侣复合疫苗、重组干扰素 α 、重组干扰素 α -2b、重组干扰素 α -1b、重组干扰素 β 、沙格司亭、TBI-1401(HF10)、自体治疗性淋巴细胞、TriMix-DC、TriMix-DC与伊匹单抗、TRX518、酪氨酸酶肽、由衍生自蛋白质IDO的肽组成的疫苗、ziv-阿柏西普、MelaFind(R)、4SC-202组合派姆单抗、ABI-007、对乙酰氨基酚、ACY-241、福莫司汀(fotemustin)辅助化疗、氟柏西普(flibercept)、抗CD137(4-1BB)(BMS-663513)、抗CTLA4单克隆抗体与HDI、APO866、阿特珠单抗、阿托伐他汀、贝伐单抗与伊匹单抗组群1的组合、BKM120与威罗菲尼(PLX4032)的组合、BMS-936558(MDX1106-04)、硼代苯丙氨酸-果糖复合物、BRAF抑制剂达拉菲尼与MEK抑制剂曲美替尼的组合、丁硫氨酸亚砷胺、CC 5013、西仑吉肽、伐立鲁单抗(varlilumab)与伊匹单抗的组合、CP 870,893、CPG 7909注射剂、CR011-vcMMAE、环磷酰胺、达卡巴嗪与genasense的组合、达沙替尼、树突细胞-gp100-MART-1抗原疫苗、狄诺塞麦、缩酚酸肽、双硫仑(DSF)、E7050与乐伐替尼的组合、伊利司莫(STA-

4783)、芬太尼舌下喷雾剂、 γ -分泌酶、notch信号通路抑制剂R04929097、Genasense® (G3139, 奥利默森钠)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、GSK 2132231A、GSK1120212、GSK2118436、HSPPC-96、oncophage、hu14.18-IL2、羟氯喹、伊美克、咪喹莫特、IMP321、INC280、吡喹啉、英多莫德(indoximod)、INO-1001、L19IL2、伊匹单抗与白介素-2的组合、INXN-1001、伊立替康、肢体隔离灌注、L19IL2与L19TNF的组合、乐伐替尼、LGX818、洛莫司汀、玛司替尼、MDX-010(抗CTLA4)单克隆抗体、MEK162、哌醋甲酯、尼洛替尼、纳武单抗与伊匹单抗的组合、OBP-301、奥马索龙、帕唑帕尼与紫杉醇的组合、聚乙二醇化干扰素 α -2b、pegIntron、聚乙二醇化干扰素 α -2a、聚乙二醇化干扰素 α -2b(PEG Intron)、派姆单抗与依多司他的组合、派姆单抗与高剂量干扰素 α -2b(HDI)的组合、派姆单抗与全反式维甲酸的组合、PF-06688992、安慰剂、PLX3397、普萘洛尔、PV-10(10%玫瑰红二钠)、兰尼单抗与TTT(基于ICG)的组合、兰尼单抗、重组白介素-21、瑞喹莫德、利鲁唑、rituxan、R05185426、RTA 402、沙卡替尼、索拉非尼(Nexavar)与达卡巴嗪的组合、索拉非尼(Nexavar; BAY43-9006)、甲苯磺酸索拉非尼、STA-9090、苹果酸舒尼替尼、SX-682、他司匹霉素、他斯索兰、TIL与IL2的组合、噻吗洛尔与LCP的组合、TLPLDC、TMZ、曲美木单抗、维生素D、维生素D3(胆骨化醇)、XL888、YM155、IGIMRT、电离放射(IR)治疗、质子放射治疗、放射治疗、WBRT、全脑放射、其药学上可接受的盐或其任何组合。

[0963] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括酪氨酸激酶抑制剂(例如Ab1抑制剂或Ab1T351I抑制剂)、AhR激动剂、Pi3K/Akt途径抑制剂(例如Akt抑制剂)、烷化剂、AMPK激动剂和AMPK拮抗剂、雄激素受体、抗代谢药、ARFGAP抑制剂、砷衍生物、吡喹啉2,3-双加氧酶抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂(例如ALK抑制剂)、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如ATM抑制剂、极光激酶抑制剂(例如极光激酶A抑制剂、极光激酶B抑制剂或极光激酶C抑制剂)或P1k抑制剂)、BCR抑制剂、BCR-Ab1抑制剂、凋亡负性调节子的抑制剂(例如BIRC5抑制剂)、BMP信号传导拮抗剂、Wnt信号传导抑制剂(例如 β -连环蛋白抑制剂)、凋亡相关蛋白的抑制剂(例如BCL2抑制剂或Bcl-x抑制剂)、非受体酪氨酸激酶抑制剂(例如BTK抑制剂)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如CDK抑制剂、CDK2抑制剂、CDK4抑制剂、CDK6抑制剂、CDK7抑制剂或CDK9抑制剂)、Chk抑制剂(例如,Chk1抑制剂或Chk2抑制剂)、受体酪氨酸激酶途径抑制剂(例如c-Kit抑制剂)、酪蛋白激酶抑制剂(CK2a抑制剂)、CSF1R抑制剂(例如c-fms抑制剂)、EAR抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂(例如HER抑制剂(例如HER2抑制剂))、ErbB抑制剂(例如ErbB-2抑制剂、ErbB-3抑制剂或ErbB-4抑制剂)、FAK抑制剂(例如FAK1抑制剂或FAK2抑制剂)、脂肪酸合酶、FGF信号传导抑制剂(例如FGFR1抑制剂或FGFR3抑制剂)、FTI抑制剂、生长因子信号传导抑制剂(例如FGF抑制剂、VEGF抑制剂或FLT抑制剂(例如FLT1抑制剂、FLT2抑制剂、FLT3抑制剂或FLT4抑制剂))、蛋白质-酪氨酸激酶抑制剂(例如Fyn抑制剂)、 γ -分泌酶、丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂(例如GSK-3抑制剂)、HDAC抑制剂、Hh途径抑制剂、HIFa抑制剂、HSP诱导剂(例如HSP70诱导剂)、HSP抑制剂(例如HSP90抑制剂)、受体酪氨酸激酶抑制剂(例如IGF-1R抑制剂)、IKK抑制剂、InR抑制剂、JAK/STAT信号传导抑制剂(例如JAK1抑制剂、JAK2抑制剂或JAK3抑制剂)、JNK信号传导抑制剂(例如JNK抑制剂)、KSP抑制剂、LXR抑制剂、酪氨酸蛋白激酶抑制剂(例如Lyn抑制剂)、脂肪酶抑制剂(例如MAGL抑制剂)、泛素连接酶抑制剂(例如MDM2抑制剂)、MAP激酶信号传导抑制剂(例如MEK抑制剂)、受体酪氨酸激酶抑制剂(例如MET抑制剂)、甲基转移酶抑制剂(例如DNA低甲基化剂)、微管剂(例如紫杉烷

或长春花生物碱)、mTOR激酶抑制剂、NAMPRT抑制剂、PAK抑制剂、PARP抑制剂、丙酮酸脱氢酶激酶抑制剂(例如PDK1抑制剂)、PDGF信号传导抑制剂(例如PDGFb抑制剂或PDGFR抑制剂)、Pi3K抑制剂、MAP激酶抑制剂(例如p38抑制剂)、肿瘤抑制蛋白抑制剂(例如p53抑制剂)、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如PIM抑制剂)、PKC- β 抑制剂、PLC抑制剂、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如PLK1抑制剂)、过氧化物酶体增殖物激活的受体激动剂(例如PPARd激动剂或PPARg激动剂)、过氧化物酶体增殖物激活的受体拮抗剂(例如PPARG拮抗剂)、PPARg拮抗剂、蛋白酶体抑制剂、蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂(例如PTP-1B抑制剂)、Raf抑制剂(例如BRAF V600E或V600K抑制剂或c-Raf抑制剂)、原癌基因抑制剂(例如RET抑制剂)、ROCK抑制剂、RSK抑制剂(例如RSK1抑制剂、RSK2抑制剂、RSK3抑制剂、RSK5抑制剂)、核受体抑制剂(例如RXR抑制剂)、SGK抑制剂、肌醇磷酸酶抑制剂(SHIP抑制剂(例如SHIP1抑制剂或SHIP2抑制剂))、SIRT1抑制剂、S1PR抑制剂、Src抑制剂、存活素抑制剂、酪氨酸激酶抑制剂(例如Syk抑制剂)、端锚聚合酶抑制剂(例如端锚聚合酶1抑制剂或端锚聚合酶2抑制剂)、受体酪氨酸激酶抑制剂(例如TIE-2抑制剂)、TORC抑制剂(例如TORC1抑制剂或TORC2抑制剂)、肿瘤坏死因子抑制剂(例如TNF α 抑制剂)、拓扑异构酶抑制剂、受体酪氨酸激酶抑制剂(例如TrkA抑制剂)、酪氨酸激酶抑制剂(例如Tyk2抑制剂)、VEGF信号传导抑制剂(例如VEGFR-1抑制剂、VEGFR-2抑制剂、VEGFR-3抑制剂或VEGFR-4抑制剂)、检查点激酶抑制剂(例如Wee-1抑制剂)、原癌基因抑制剂(例如Yes抑制剂)、凋亡相关蛋白抑制剂(例如XIAP抑制剂)、维甲酸受体(RAR)调节剂(例如RAR激动剂(例如RAR α 激动剂、RAR β 激动剂或RAR γ 激动剂))或其任何组合。

[0964] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括ara-C、全反式维甲酸(ATRA)、贝沙罗汀、硼替佐米、顺铂、托法替尼、克唑替尼、阿糖胞苷、达沙他尼、柔红霉素、地西他滨、多西他赛、埃罗替尼、依托泊苷、依那德尼、依维莫司、芬戈莫德、氟达拉滨、吉西他滨、吉特替尼、伊沃德尼、鲁索替尼、拉帕替尼、来那度胺、尼洛替尼、尼鲁米特、帕唑帕尼、吡格列酮、PLX-4720、索拉非尼、葡萄糖酸铋盐、舒尼替尼、替莫唑胺、长春新碱、维奈妥拉、维莫德吉、伏立诺他、AZD7762、CHIR265、IMD-0354、Nutlin-3、OSU-03012、PF-04217903、PF-562271、SNS-032、SNS-314、ABT263、布立尼布、西他舍替、达利那肿、ENMD-2076、EX527、达珀利奈、吡啶-3-甲醇、来他替尼、MK-1775、MK-2206、达托利司、RKI983、司美替尼、替德谷司、托扎舍替、维利帕尼、VX-702、XL147、YM155、西地尼布、多韦替尼、恩扎滔林、米哌妥林、林司替尼、帕博西尼、派立福新((1,1-二甲基哌啶-1-鎓-4-基)磷酸十八酯)、伊利司莫、塔马替尼、他司匹霉素、替吡法尼、伐他拉尼、A769662、AS252424、BI-78D3、BI-D1870、BMS-536924、C75、多索马菲、酸藤子酚、FH535、GSK0660、GSK650394、GW0742、GW2580、GW441756、GW9662、HIF-1i、IPA-3、TCS JNK5a、JZL184、KU0063794、KU-55933、L779450、LFM-A13、LSN415169、NVP-TAE684、PD173074、PIM-1 4a、QS11、Src-I1、SU6656、T0901317、TCS401、Tie2i、U73122、瓦萨托、Wnti、XAV939、ZM336372、其药学上可接受的盐或其任何组合。

[0965] 在一些实施例中,该RAR激动剂是9CDHRA、阿利维A酸、AC-261066、AC-55649、阿维A、阿达帕林、芳维甲酸、维甲酸、AM-580、BMS-493、BMS-753、BMS-961、CD-1530、CD-2314、CD-437、Ch-55、EC 23、阿维A酯、芬维A胺、异维甲酸、帕洛罗汀、维甲酸、视黄醇、他米巴罗汀、他扎罗汀、他扎罗汀酸、其药学上可接受的盐或其任何组合。

[0966] 在一些实施例中,该癌症是血液癌。在一些实施例中,该血液癌是急性髓性白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)。在一些实施例中,该血液癌是急性髓性白血病(AML)。

[0967] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括抗代谢药、拓扑异构酶抑制剂(例如拓扑异构酶II抑制剂、拓扑异构酶I抑制剂)、甲基转移酶抑制剂(例如DNA甲基化抑制剂)、DNA低甲基化剂、组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂、组蛋白甲基转移酶抑制剂(例如EZH2抑制剂、DOT1L抑制剂)、细胞分化剂、酪氨酸激酶抑制剂(例如FLT3抑制剂)、抗凋亡蛋白的抑制剂(例如BCL2抑制剂)、适应性免疫应答蛋白的抑制剂(例如CTLA-4抑制剂)、细胞表面受体抑制剂(例如抗CD33 ADC)、硫酸酯酶抑制剂(例如IDH1抑制剂或IDH2抑制剂)、烷化剂、丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶抑制剂(例如PLK-1抑制剂、极光抑制剂)、非受体酪氨酸激酶抑制剂(例如BTK抑制剂)、免疫球蛋白样受体抑制剂(例如抗KIR抗体)、Hedgehog途径抑制剂、P-糖蛋白抑制剂、免疫调节剂抑制剂、受体酪氨酸激酶通路抑制剂(例如c-Kit抑制剂)、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂(例如CDK4/6抑制剂)、RAS途径抑制剂(例如ERK抑制剂、MEK1/2抑制剂或BRAF V600E或V600K抑制剂)、PI3K/Akt途径抑制剂(例如Akt抑制剂)、热休克蛋白抑制剂(例如Hsp90抑制剂)、氨基肽酶抑制剂、Jak/Stat途径抑制剂(例如Jak2抑制剂)、法尼基转移酶抑制剂或其任何组合。

[0968] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括人源化单克隆抗CD52抗体、IL-15超激动剂、VEGF抑制剂、抗CD33抗体、同种异体骨髓祖细胞、补体的人源化抗体抑制剂、TNF α 抑制剂、靶向Fms样酪氨酸激酶(FLT3、CD135或FLK2)胞外域的抗体、抗RSV抗体、抗CD20抗体、抗CD200抗体、可注射的二价DNA疫苗、WT1/PRAME疫苗接种、抗代谢药、FLT3抑制剂、萘环类药物、XIAP反义寡核苷酸、VEGFR抑制剂、cKIT抑制剂、PDGFR抑制剂、TK抑制剂、IL-2受体激动剂、IL-15激动剂、CDK9抑制剂、叶酸类似物、四氢叶酸合成阻滞剂、拓扑异构酶II抑制剂、DNA嵌入剂、突变型p53激活因子、CD-70阻滞剂、KSP抑制剂、三氧化二砷、IL-1 β 抑制剂、阿糖胞苷前药、PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、HDAC抑制剂、维甲酸受体(RAR)调节剂、AXL激酶抑制剂、PI3K抑制剂、CXCR4拮抗剂、蛋白酶体抑制剂、抗体药物缀合物、蛋白激酶C调节剂、ERK抑制剂、DNA嵌入剂、烷化剂、重组人FLIT3配体、CHK1抑制剂、氨基肽酶抑制剂、抗血管生成剂、抗代谢药、线粒体TCA周期抑制剂、PDGFR抑制剂、抗凝剂、免疫抑制剂、抗胆碱药、抗CD38抗体、糖皮质激素受体激动剂、抗有丝分裂剂、SYK抑制剂、mTOR抑制剂、G-CSF、钙调磷酸酶抑制剂、AKT抑制剂、BTK抑制剂、JAK/STAT抑制剂、IDO抑制剂、泛PIM抑制剂、IDO抑制剂、RAR α 特异性激动剂、抗CD123抗体、抗KIR抗体、抗CD56抗体-药物缀合物、GSK-3抑制剂、极光激酶抑制剂、BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂、VEGFR/FGFR/PDGFR抑制剂、BCL2抑制剂、溴结构域抑制剂、CDK4/6抑制剂、多目标受体酪氨酸激酶抑制剂、PLK-1抑制剂、IMiD、CBP/ β -联蛋白拮抗剂、抗CD20、JAK2/FLT3抑制剂、PIM/FLT3抑制剂、XP01抑制剂、多激酶抑制剂、parp抑制剂、LSD抑制剂、wee1抑制剂或P-gp调节剂或其任何组合。

[0969] 在一些实施例中,该第二种治疗剂包括阿仑单抗、ALT-803、贝伐单抗、BI 836858、BPX-501和AP1903、Campath-1H、CLT-008、达克珠单抗、依库珠单抗、依那西普、非格司亭、FLYSYN、纳武单抗、帕利珠单抗、利妥昔单抗、萨马珠单抗、VCL-CB01、WT1/PRAME疫苗接种、8-氯腺苷、AC220、阿克拉霉素、AEG35156、AG-013736(阿西替尼)、AKN-028、阿地白介素、ALT-803、奥沃西地(Alvocidib)、氨基蝶呤、氨基萘非特+阿糖胞苷、阿沙地林、APR-246、带有AZA的ARGX-110、ARRY-520、三氧化二砷、AS101、ASP2215、阿斯他宾(Astarabine, BST-236)、阿托伐他汀、阿夫鲁那布、阿西替尼、贝利诺司他、贝沙罗汀、BGB324、BKM120、BL-8040、硼替佐米、布伦妥昔单抗瑞他汀、苔藓虫素1、BVD-523、卡铂、卡莫司汀、CDX-301、CEP-701、西达

本胺、CHK1抑制剂SCH 900776、CHR-2797、西仑吉肽、CP-4055、CPI-613、CPX-351、克莱拉尼、CX-01、环磷酰胺、环孢菌素A、盐酸赛庚啶、达妥木单抗、地塞米松、多西他赛、多韦替尼(TKI258)、恩替司他、恩妥斯替尼、依维莫司、F901318、费加曲姆(Filgastrim)、FK506、氟康唑、盐酸吉西他滨、吉特替尼、Gleevec®、GSK21110183、羟基脲、依鲁替尼、伊达比星、异环磷酰胺、INCB018424、INCB024360、INCB053914、英多莫德、IRX5183、艾沙佐米、JNJ-56022473、拉莫司汀、LDE225、来格司亭、亮丙瑞林、左乙拉西坦、利丽单抗、洛莫司汀、洛图珠莫坦辛(Lorvotuzumab Mertansine, IMG901)、LY2090314、甲基泼尼松龙、MGCD0103、MLN8237、吗替麦考酚酯、尼洛替尼、尼达尼布和ALT诱导物、奥巴克拉、OTX015、紫杉醇、帕博西尼、帕诺司他、帕唑帕尼、PCM-075、第1阶段-0Xi4503+阿糖胞苷、第2阶段-0Xi4503+阿糖胞苷、静脉输注用吡咯酮、泊马度胺、普纳替尼、普诺司他、泼尼松、PRI-724、PXD101、雷帕霉素、瑞复美、瑞格色替(rigosertib)、利妥昔单抗、SB1518、SEL24、塞利尼索、索拉非尼、舒尼替尼、SY-1425(他米巴罗汀)、他克莫司、他唑巴利布、坦多尼替尼、替莫唑胺、替西罗莫司、硫代鸟嘌呤、噻替派、曲昔罗明、硫氧还原型、三激酶抑制剂BIBF1120、沃沙洛星、WEE1抑制剂AZD1775、XL999、或唑喹达三盐酸盐,或其任何组合。在一些实施例种,该一种或多种另外的治疗剂包括ara-C、柔红霉素、米托蒽醌、氟达拉滨、克拉屈滨、依托泊苷、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、阿扎胞苷、地西他滨、呱西他滨、普诺司他、帕诺司他、他托司他、匹托司他、全反式维甲酸、三氧化二砷、吉特替尼、奎扎替尼、米哌妥林、维奈妥拉、伊匹单抗、他立林-伐达妥昔单抗、伊沃德尼、依那德尼、拉莫司汀、沙帕他滨、沃沙洛星、托泊替康、丝裂霉素、沃拉舍替、依鲁替尼、利鲁单抗、格拉地吉、伐司朴达、来那度胺、达沙他尼、巴雷舍替、帕博西尼、瑞博西尼、优立替尼、曲美替尼、卡比替尼、比美替尼、司美替尼、达拉菲尼、威罗菲尼、恩拉非尼、MK-2206、加特司匹、托多司他、鲁索替尼、替吡法尼、其药学上可接受的盐或其任何组合。

[0970] 在一些实施例中,该癌症是骨髓增生异常综合征(MDS)。

[0971] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括免疫调节药物(IMiD)、甲基转移酶抑制剂(例如,DNA甲基化抑制剂(例如DNA低甲基化剂)、抗代谢药、拓扑异构酶II抑制剂或它们的任何组合。

[0972] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括来那度胺、阿扎胞苷、地西他滨、呱西他滨、ara-C、柔红霉素、伊达比星、其药学上可接受的盐或其任何组合。

[0973] 在一些实施例中,施用包含该EHMT2抑制剂和该一种或多种另外的治疗剂的组合可抑制组蛋白3在赖氨酸残基9(即,H3K9me2)处的二甲基化。

[0974] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括抗癌剂或化学治疗剂。在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括糖皮质激素。在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括泼尼松、泼尼松龙、环磷酰胺、长春新碱、阿霉素、马磷酰胺、顺铂、AraC、依维莫司、地西他滨、地塞米松或其功能类似物、其衍生物、其前药或其代谢产物。在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括泼尼松或其活性代谢物(例如泼尼松龙)。

[0975] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括化学治疗剂(也称为抗肿瘤剂或抗增生剂),该化学治疗剂选自包括烷化剂的组;抗生素;抗代谢药;解毒剂;干扰素;多克隆或单克隆抗体;EGFR抑制剂;HER2抑制剂;组蛋白脱乙酰酶抑制剂;激素;有丝分裂抑制剂;MTOR抑制剂;多激酶抑制剂;丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;VEGF/

VEGFR抑制剂;紫杉烷或紫杉烷衍生物、芳香酶抑制剂、蒽环霉素、微管靶向药物、拓扑异构酶药物、分子靶标或酶的抑制剂(例如,激酶或蛋白质甲基转移酶)、胞苷类似物药物或列于www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp的任何化学治疗剂、抗肿瘤剂或抗增生剂。

[0976] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括选自CHOP(例如,环磷酰胺、羟基柔红霉素、癌蛋白和泼尼松或泼尼松龙)和R-CHOP(例如,利妥昔单抗、环磷酰胺、羟基柔红霉素、癌蛋白、泼尼松或泼尼松龙)的药剂。在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括泼尼松或泼尼松龙。

[0977] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包括烷化剂;抗生素;抗代谢药;解毒剂;干扰素;多克隆或单克隆抗体;EGFR抑制剂;HER2抑制剂;组蛋白脱乙酰酶抑制剂;激素;有丝分裂抑制剂;MTOR抑制剂;多激酶抑制剂;丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;VEGF/VEGFR抑制剂;紫杉烷或紫杉烷衍生物、芳香酶抑制剂、蒽环霉素、微管靶向药物、拓扑异构酶药物、分子靶标或酶的抑制剂(例如,激酶或蛋白质甲基转移酶)、胞苷类似物药物或列于www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp的任何化学治疗剂、抗肿瘤剂或抗增生剂。

[0978] 示例性烷化剂包括但不限于环磷酰胺(Cytosan;Neosar);苯丁酸氮芥(Leukeran);美法仑(Alkeran);卡莫司汀(BiCNU);白消安(Busulfex);洛莫司汀(CeeNU);达卡巴嗪(DTIC-Dome);奥沙利铂(Eloxatin);卡莫司汀(Gliadel);异环磷酰胺>Ifex);氮芥(Mustargen);白消安(Myleran);卡铂(Paraplatin);顺铂(CDDP;Platinol);替莫唑胺(Temodar);噻替哌(Thioplex);苯达莫司汀(Treanda);或链脲霉素(Zanosar)。

[0979] 示例性抗生素包括但不限于阿霉素(Adriamycin);阿霉素脂质体(Doxil);米托蒽醌(Novantrone);博来霉素(Blenoxane);柔红霉素(Cerubidine);柔红霉素脂质体(DaunoXome);更生霉素(Cosmegen);表柔比星(Ellence);伊达比星(Idamycin);普卡霉素(Mithracin);丝裂霉素(Mutamycin);喷司他丁(Nipent);或戊柔比星(Valstar)。

[0980] 示例性抗代谢药包括但不限于氟尿嘧啶(Adrucil);卡培他滨(Xeloda);羟基脲(Hydrea);巯基嘌呤(Purinethol);培美曲塞(Alimta);氟达拉滨(Fludara);奈拉滨(Arranon);克拉屈滨(Cladribine Novaplus);氯法拉滨(Clolar);阿糖胞苷(Cytosar-U);地西他滨(Dacogen);阿糖胞苷脂质体(DepoCyt);羟基脲(Droxia);普拉曲沙(Folotyn);氟尿苷(FUDR);吉西他滨(Gemzar);克拉屈滨(Leustatin);氟达拉滨(Oforta);甲氨蝶呤(MTX;Rheumatrex);甲氨蝶呤(Trexall);硫鸟嘌呤(Tabloid);TS-1或阿糖胞苷(Tarabine PFS)。

[0981] 示例性解毒剂包括但不限于氨磷汀(Ethyol)或美司钠(Mesnex)。

[0982] 示例性干扰素包括但不限于干扰素 α -2b(Intron A)或干扰素 α -2a(Roferon-A)。

[0983] 示例性多克隆或单克隆抗体类包括但不限于曲妥珠单抗(Herceptin);奥法木单抗(Arzerra);贝伐单抗(Avastin);利妥昔单抗(Rituxan);西妥昔单抗(Erbibix);帕尼单抗(Vectibix);托西莫单抗/碘131托西莫单抗(Bexxar);阿仑单抗(Campath);替伊莫单抗(Zevalin;In-111;Y-90Zevalin);吉妥珠单抗(MyloTarg);依库珠单抗(Soliris)或狄诺塞麦。

[0984] 示例性EGFR抑制剂包括但不限于吉非替尼(Iressa);拉帕替尼(Tykerb);西妥昔单抗(Erbibix);埃罗替尼(Tarceva);帕尼单抗(Vectibix);PKI-166;卡纳替尼(CI-1033);

马妥珠单抗 (Emd7200) 或 EKB-569。

[0985] 示例性 HER2 抑制剂包括但不限于曲妥珠单抗 (Herceptin); 拉帕替尼 (Tykerb) 或 AC-480。

[0986] 组蛋白脱乙酰酶抑制剂包括但不限于伏立诺他 (Zolinza)。

[0987] 示例性激素包括但不限于它莫西芬 (Soltamox; Nolvadex); 雷洛昔芬 (Evista); 甲地孕酮 (Megace); 亮丙瑞林 (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); 氟维司群 (Faslodex); 来曲唑 (Femara); 曲普瑞林 (Trelstar LA; Trelstar Depot); 依西美坦 (Aromasin); 戈舍瑞林 (Zoladex); 比卡鲁胺 (Casodex); 阿那曲唑 (Arimidex); 氟甲睾酮 (Androxy; Halotestin); 甲羟孕酮 (Provera; Depo-Provera); 雌氮芥 (Emcyt); 氟他胺 (Eulexin); 托瑞米芬 (Fareston); 地加瑞克 (Firmagon); 尼鲁米特 (Nilandron); 阿巴瑞克 (Plenaxis); 或睾内酯 (Teslac)。

[0988] 示例性有丝分裂抑制剂包括但不限于紫杉醇 (Taxol; Onxol; 阿伐沙林 (Abraxane)); 多西他赛 (Taxotere); 长春新碱 (Oncovin; Vincasar PFS); 长春碱 (Velban); 依托泊苷 (Toposar; Etopophos; VePesid); 替尼泊苷 (Vumon); 伊沙匹隆 (Ixempra); 诺考达唑; 埃博霉素; 长春瑞滨 (Navelbine); 喜树碱 (CPT); 伊立替康 (Camptosar); 托泊替康 (Hycamtin); 安吡啶或片螺素 D (LAM-D)。

[0989] 示例性 mTOR 抑制剂包括但不限于依维莫司 (Afinitor) 或坦罗莫司 (Torisel); 雷帕鸣、地磷莫司; 或 AP23573。

[0990] 示例性的多激酶抑制剂包括但不限于索拉非尼 (Nexavar); 舒尼替尼 (Sutent); BIBW 2992; E7080; Zd6474; PKC-412; 莫特塞尼; 或 AP24534。

[0991] 示例性的丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括但不限于鲁伯斯塔 (ruboxistaurin); 依立卢 (eril)/盐酸艾苏蒂尔 (easudil hydrochloride); 黄酮吡多; 塞利西利 (seliciclib, CYC202; Roscovitrine); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; 苔藓抑素; KAI-9803; SF1126; VX-680; Azd1152; Array-142886 (AZD-6244); SCI0-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 或 PD 332991。

[0992] 示例性酪氨酸激酶抑制剂包括但不限于埃罗替尼 (Tarceva); 吉非替尼 (Iressa); 伊马替尼 (Gleevec); 索拉非尼 (Nexavar); 舒尼替尼 (Sutent); 曲妥珠单抗 (Herceptin); 贝伐单抗 (Avastin); 利妥昔单抗 (Rituxan); 拉帕替尼 (Tykerb); 西妥昔单抗 (Erbix); 帕尼单抗 (Vectibix); 依维莫司 (Afinitor); 阿仑单抗 (Campath); 吉妥珠单抗 (Mylotarg); 坦罗莫司 (Torisel); 帕唑帕尼 (Votrient); 达沙替尼 (Sprycel); 尼洛替尼 (Tasigna); 伐他拉尼 (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; 或 AMG888。

[0993] 示例性 VEGF/VEGFR 抑制剂包括但不限于贝伐单抗 (Avastin); 索拉非尼 (Nexavar); 舒尼替尼 (Sutent); 兰尼单抗; 哌加他尼; 或凡德他尼。

[0994] 示例性微管靶向药物包括但不限于紫杉醇、多西他赛、长春新碱、长春碱、诺考达唑、埃博霉素以及诺维本。

[0995] 示例性拓扑异构酶药物包括但不限于替尼泊苷、依托泊苷、阿霉素、喜树碱、柔红霉素、更生霉素、米托蒽醌、安吡啶、表柔比星以及伊达比星。

[0996] 示例性紫杉烷或紫杉烷衍生物包括但不限于紫杉醇和多西他赛。

[0997] 示例性一般化学治疗剂、抗肿瘤剂、抗增生剂包括但不限于六甲蜜胺 (Hexalen) ; 异维A酸 (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret) ; 维甲酸 (Vesanoid) ; 阿扎胞苷 (Vidaza) ; 硼替佐米 (Velcade) ; 天冬酰胺酶 (Elspar) ; 左旋咪唑 (Ergamisol) ; 米托坦 (Lysodren) ; 丙卡巴肼 (Matulane) ; 培门冬酶 (Oncaspar) ; 地尼白介素-毒素连接物 (Ontak) ; 卟吩姆 (Photofrin) ; 阿地白介素 (Proleukin) ; 来那度胺 (Revlimid) ; 贝沙罗汀 (Targretin) ; 沙利度胺 (Thalomid) ; 坦罗莫司 (Torisel) ; 三氧化二砷 (Trisenox) ; 维替泊芬 (Visudyne) ; 含羞草氨酸 (Leucenol) ; (1M替加氟-0.4M 5-氯-2,4-二羟基嘧啶-1M氧嗪酸钾)、或洛伐他汀。

[0998] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包含细胞因子,例如G-CSF (粒细胞集落刺激因子)。在一些实施例中,本披露的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢产物、类似物或衍生物与放射疗法组合施用。放射治疗也能与本披露的化合物和本文所述的作为多药剂疗法的一部分的一种或多种另外的治疗剂组合施用。在一些实施例中,本披露的化合物或其药学上可接受的盐、前药、代谢物、类似物或衍生物与标准化疗组合施用,诸如但不限于CMF (环磷酰胺、甲氨蝶呤和5-氟尿嘧啶)、CAF (环磷酰胺、阿霉素和5-氟尿嘧啶)、AC (阿霉素和环磷酰胺)、FEC (5-氟尿嘧啶、表柔比星和环磷酰胺)、ACT或ATC (阿霉素、环磷酰胺和紫杉醇)、利妥昔单抗、Xeloda (卡培他滨)、顺铂 (CDDP)、卡铂、TS-1 (摩尔比为1:0.4:1的替加氟、吉美司特和奥斯他特钾)、喜树碱-11 (CPT-11、伊立替康或Camptosar™)、CHOP (环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱 (oncovin)、和强的松或泼尼松龙)、R-CHOP (利妥昔单抗、环磷酰胺、羟基柔红霉素、长春新碱、强的松或泼尼松龙)、或CMFP (环磷酰胺、甲氨蝶呤、5-氟尿嘧啶和强的松)。

[0999] 在一些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包含HDAC抑制剂。在某些实施例中,该一种或多种另外的治疗剂包含化学治疗剂 (诸如2CdA、5-FU、6-巯基嘌呤、6-TG、Abraxane™、Accutane®、放线菌素D、Adriamycin®、全反式维甲酸、氨甲蝶呤、Ara-C、Azacitadine、BCNU、Blenoxane®、Camptolar®、CeeNU®、氯法拉滨、Clolar™、Cytosan®、盐酸柔红霉素、DaunoXome®、Dacogen®、DIC、Doxil®、Ellence®、Eloxatin®、Emcyt®、磷酸依托泊苷、Fludara®、FUDR®、Gemzar®、Gleevec®、六甲嘧胺、Hycamtin®、Hydrea®、Idamycin®、Ifex®、伊沙匹隆、Ixempra®、L-天冬酰胺酶、Leukeran®、脂质体阿糖胞苷、L-PAM、Lysodren、Matulane®、光辉霉素 (mithracin)、丝裂霉素C、Myleran®、Navelbine®、Neutrexin®、尼洛替尼、Nipent®、氮芥、Novantrone®、Oncaspar®、Panretin®、Paraplatin®、Platinol®、具有卡莫司汀植入物的prolifeprospan 20、Sandostatin®、Targretin®、Tasigna®、Taxotere®、Temodar®、TESPA、Trisenox®、Valstar®、Velban®、Vidaza™、硫酸长春新碱、VM 26、Xeloda®以及Zanosar®);生物制剂 (诸如α干扰素、卡介苗、Bexxar®、Campath®、Ergamisol®、埃罗替尼、Herceptin®、白介素-2、Iressa®、来那度胺、Mylotarg®、Ontak®、Pegasys®、Revlimid®、Rituxan®、Tarceva™、Thalomid®、Velcade®以及Zevalin™);小分子 (诸如Tykerb®);皮质类固

醇（诸如地塞米松磷酸钠、DeltaSone®和Delta-Cortef®）；激素疗法（诸如Arimidex®、Aromasin®、Casodex®、Cytadren®、Eligard®、Eulexin®、Evista®、Faslodex®、Femara®、Halotestin®、Megace®、Nilandron®、Nolvadex®、Plenaxis™以及Zoladex®）；以及放射性药剂（诸如Iodotope®、Metastron®、Phosphocol®以及Samarium SM-153）。

[1000] 本披露的代表性化合物包括列于表1-6、6A和7及其互变异构体和盐。

[1001] 表1

[1002] 表1的化合物是在美国申请号62/402,997中发现的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

[1003]

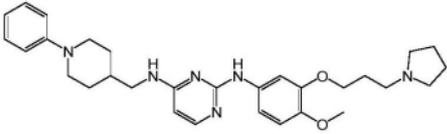
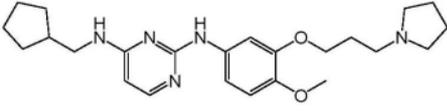
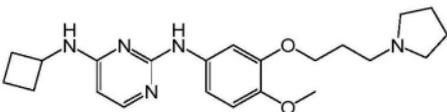
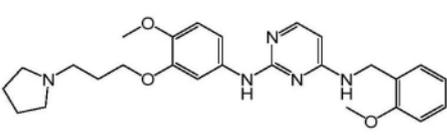
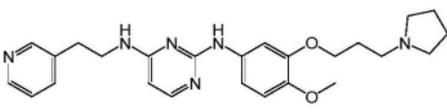
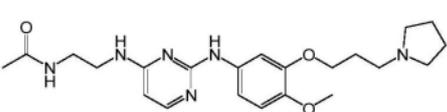
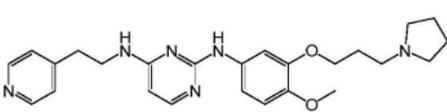
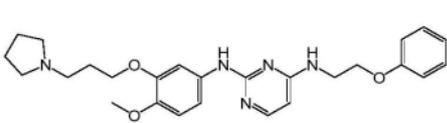
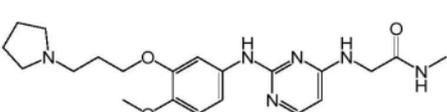
化合物编号	结构
1	
2	
3	
4	
5	

化合物编号	结构
6	
7	
8	
9	
[1004]	
10	
11	
12	
13	
14	

化合物编号	结构
15	
16	
17	
18	
[1005] 19	
20	
21	
22	
23	

化合物编号	结构
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

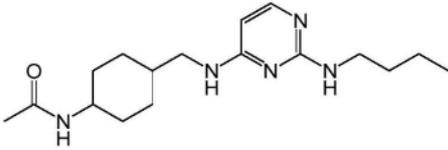
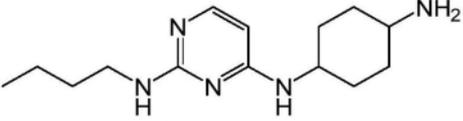
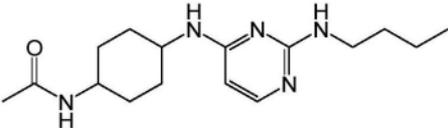
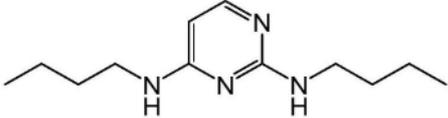
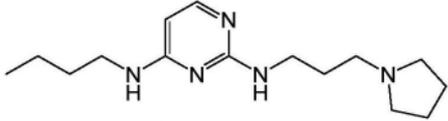
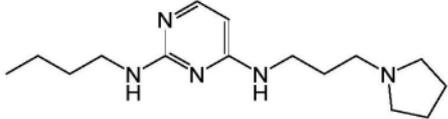
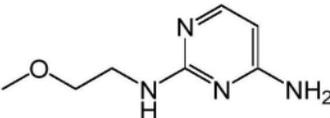
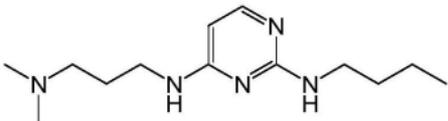
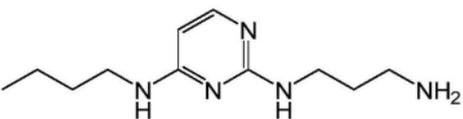
[1006]

化合物 编号	结构	
33		
34		
35		
36		
[1007]	37	
38		
39		
40		
41		

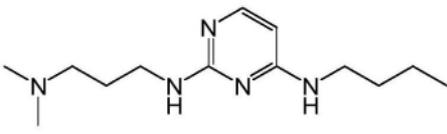
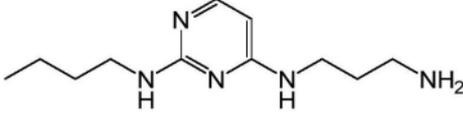
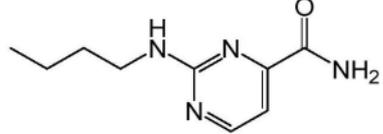
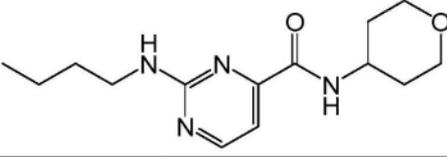
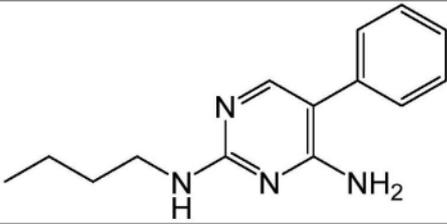
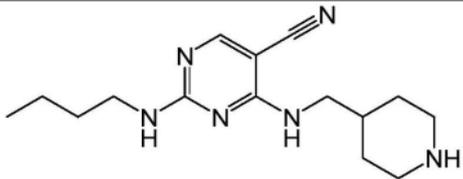
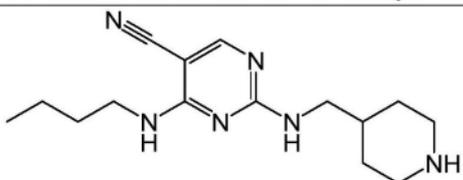
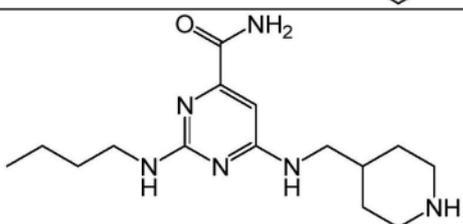
化合物编号	结构
42	
43	
44	
45	
[1008] 46	
47	
48	
49	
50	

[1010]

化合物编号	结构
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

化合物编号	结构
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

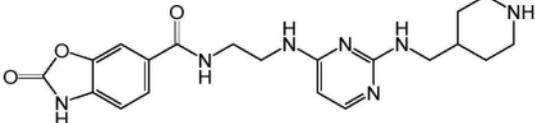
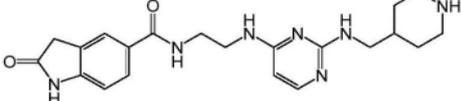
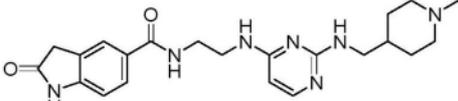
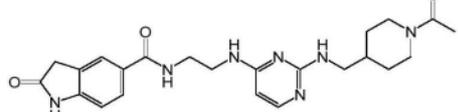
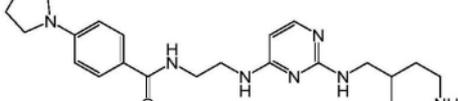
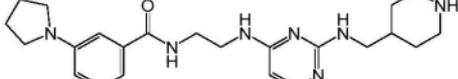
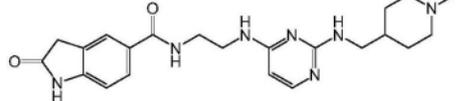
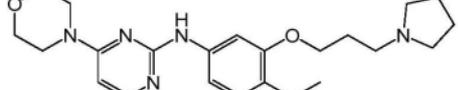
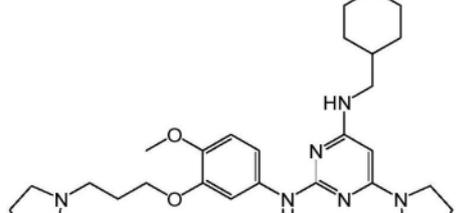
[1011]

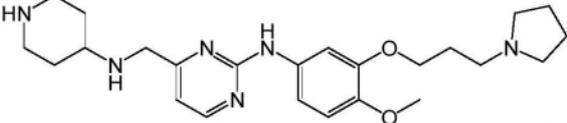
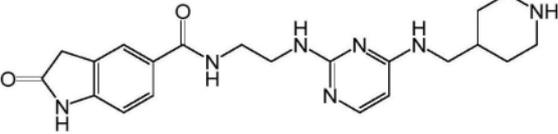
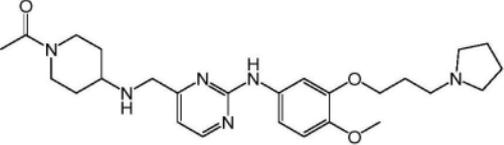
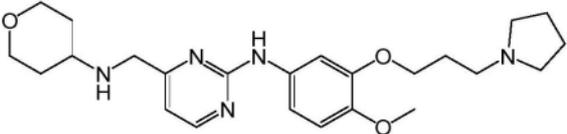
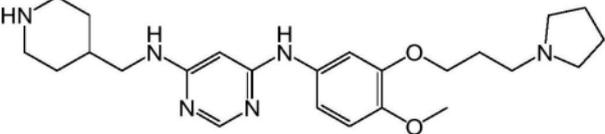
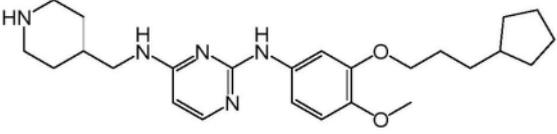
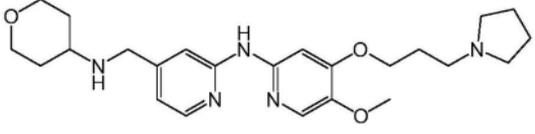
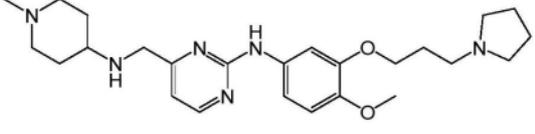
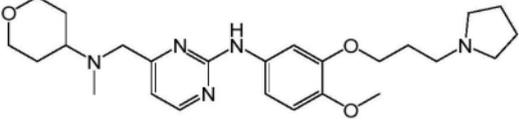
化合物编号	结构
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

[1012]

化合物编号	结构
86	
87	
88	
89	
[1013] 90	
91	
92	
93	
94	

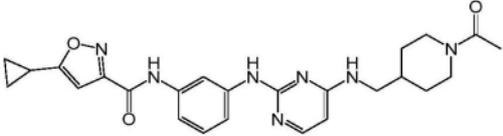
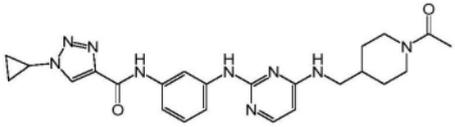
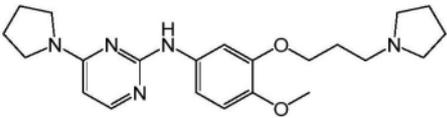
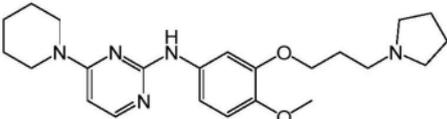
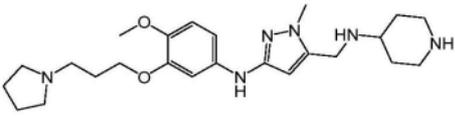
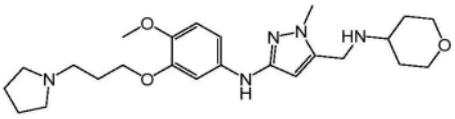
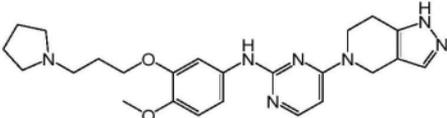
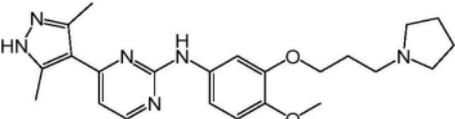
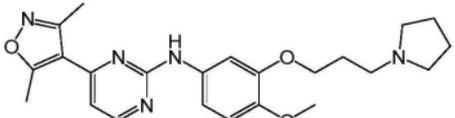
[1014]

化合物 编号	结构
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

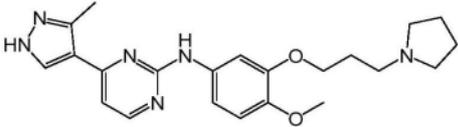
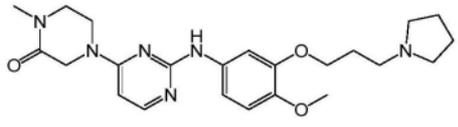
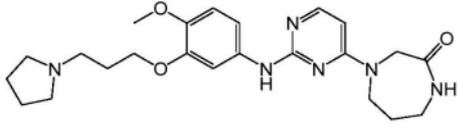
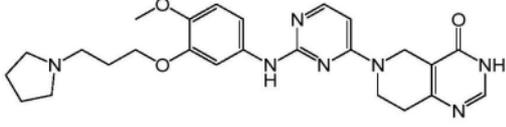
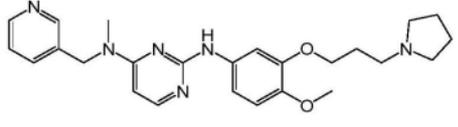
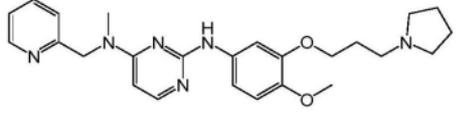
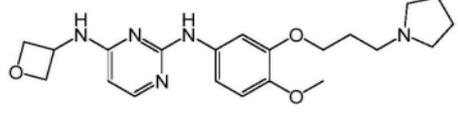
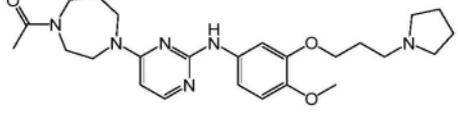
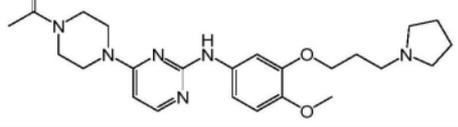
化合物 编号	结构
104	
105	
106	
107	
[1015] 108	
109	
110	
111	
112	

化合物 编号	结构
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

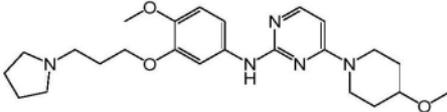
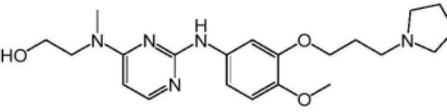
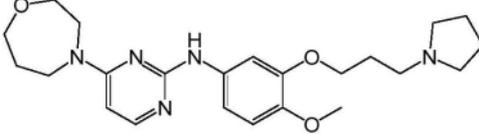
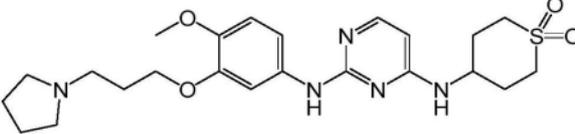
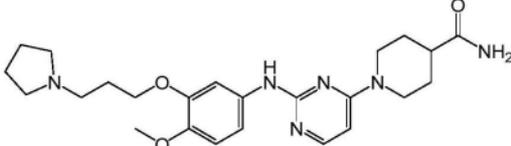
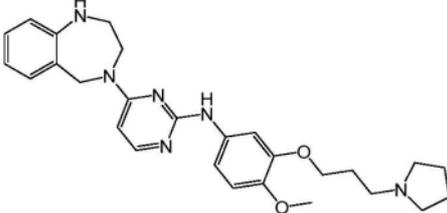
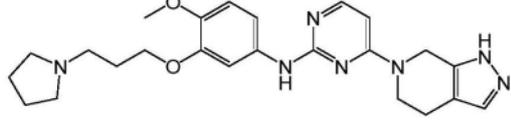
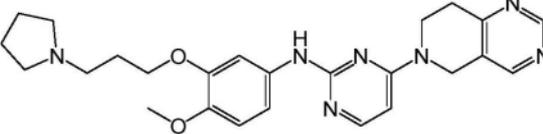
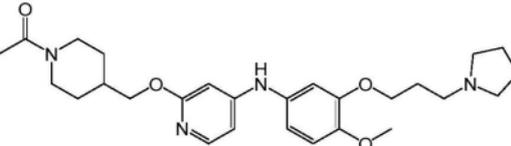
[1016]

化合物 编号	结构
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

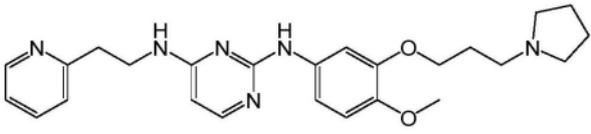
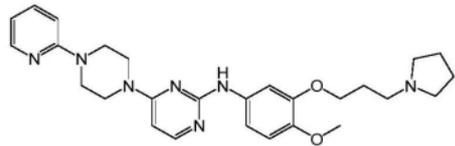
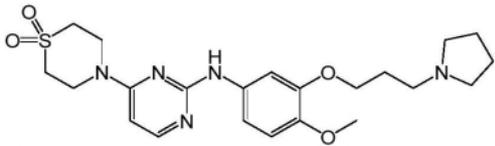
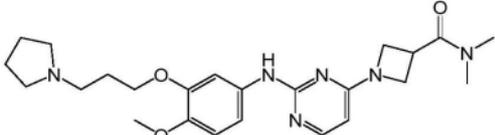
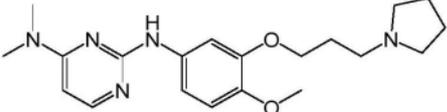
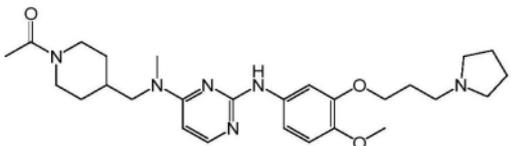
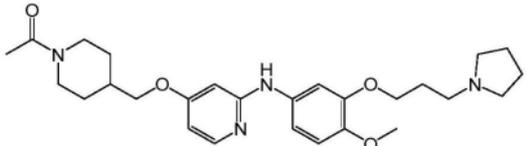
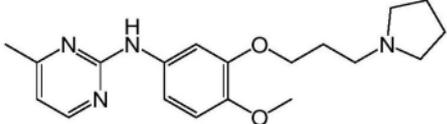
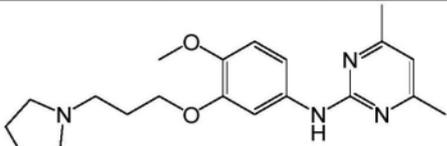
[1017]

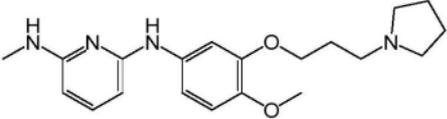
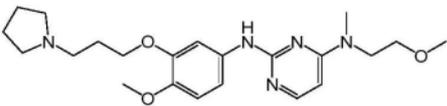
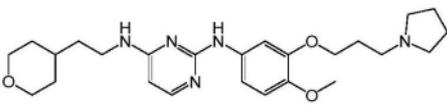
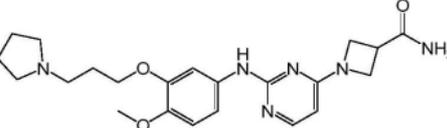
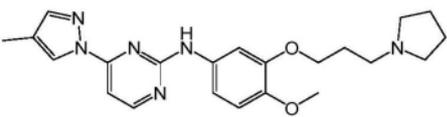
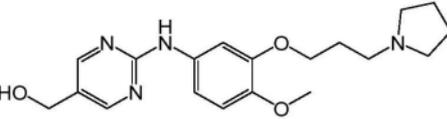
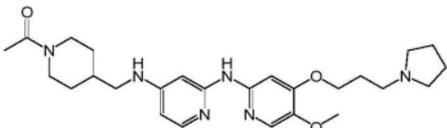
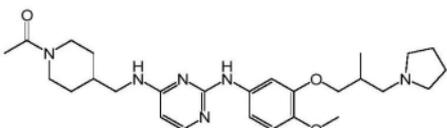
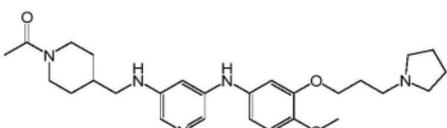
化合物 编号	结构
131	
132	
133	
134	
[1018] 135	
136	
137	
138	
139	

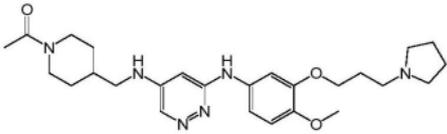
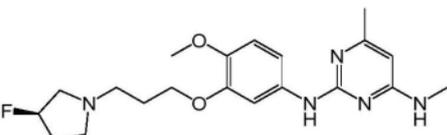
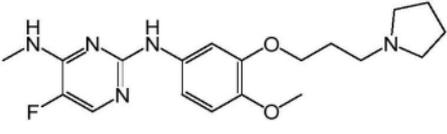
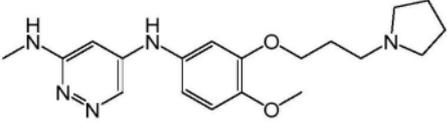
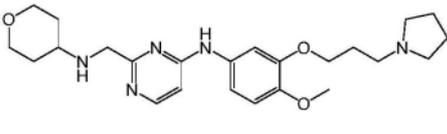
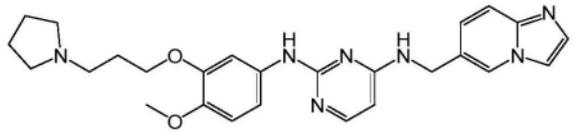
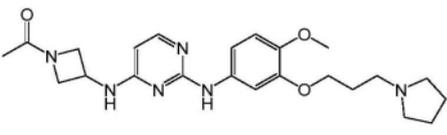
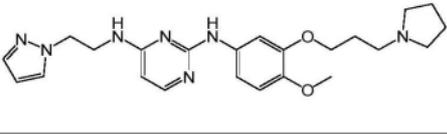
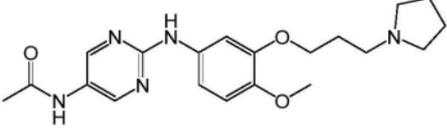
[1020]

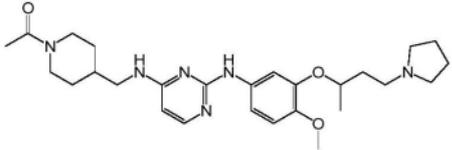
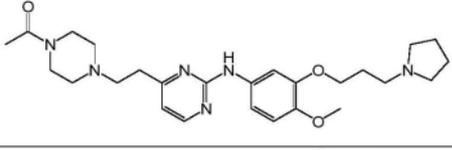
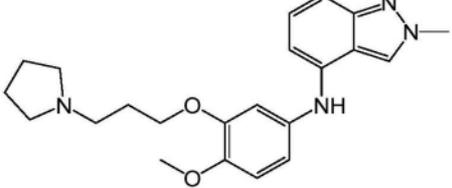
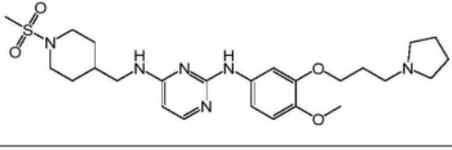
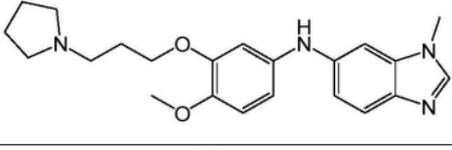
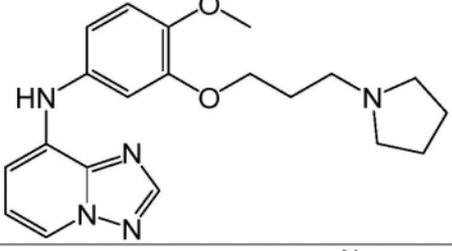
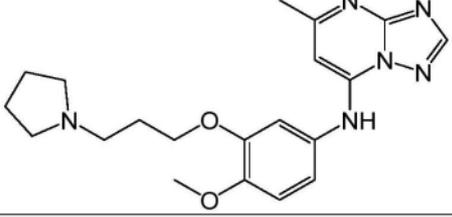
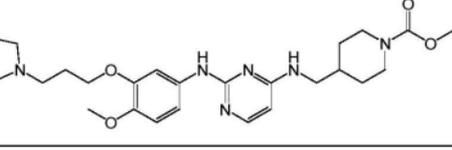
化合物 编号	结构
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

化合物编号	结构
158	
159	
160	
161	
[1021] 162	
163	
164	
165	
166	

化合物 编号	结构
167	
168	
169	
170	
[1022] 171	
172	
173	
174	
175	

化合物 编号	结构
176	
177	
178	
179	
[1023]	
181	
182	
183	
184	

化合物编号	结构
185	
186	
187	
188	
[1024] 190	
191	
192	
193	
194	

化合物 编号	结构
195	
196	
197	
199	
200	
201	
202	
203	

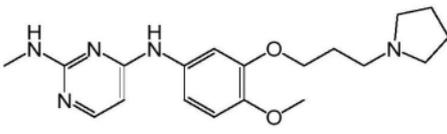
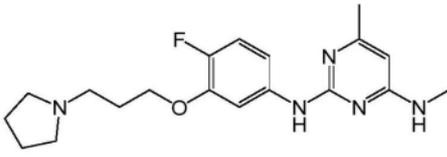
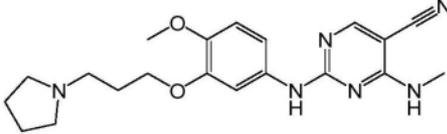
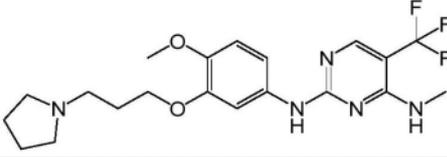
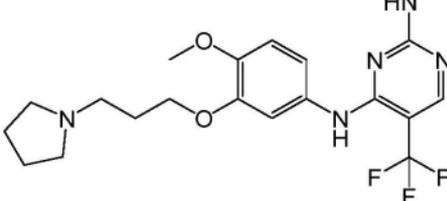
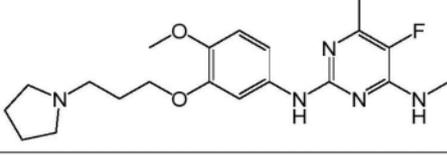
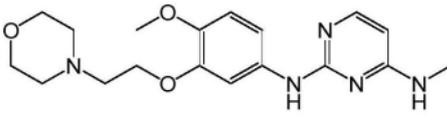
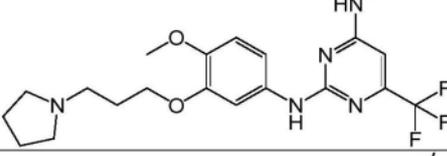
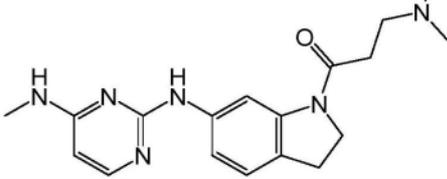
[1025]

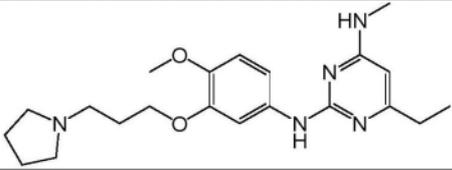
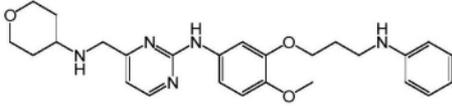
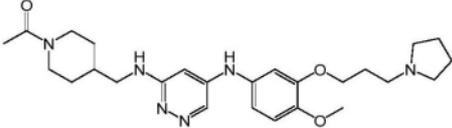
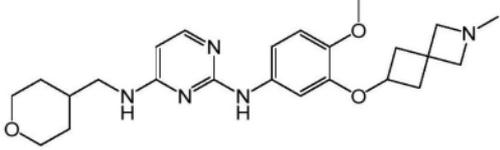
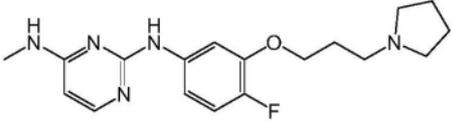
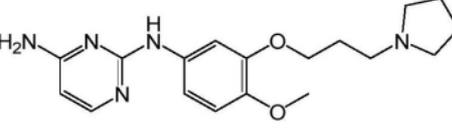
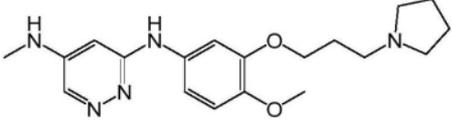
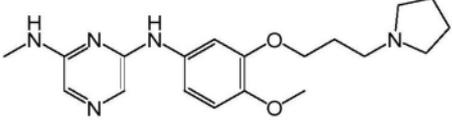
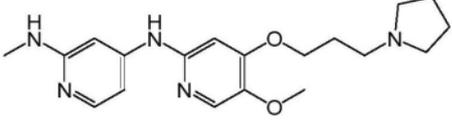
化合物编号	结构
204	
205	
206	
207	
[1026] 208	
209	
210	
211	
212	

化合物 编号	结构
213	
214	
215	
216	
[1027] 217	
218	
219	
220	
221	

化合物 编号	结构
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	

[1028]

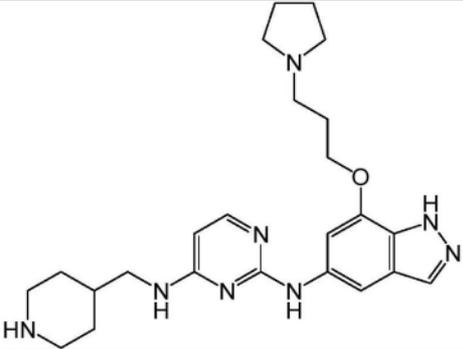
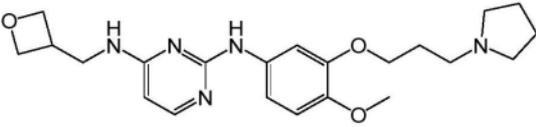
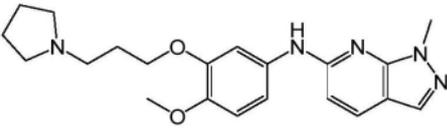
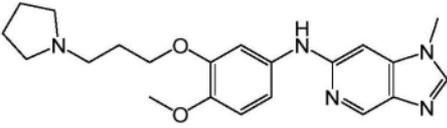
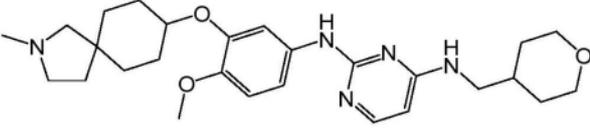
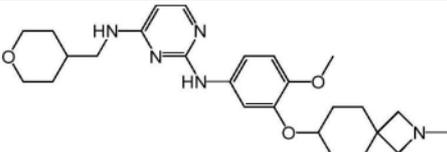
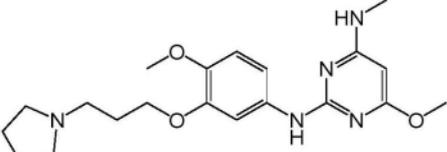
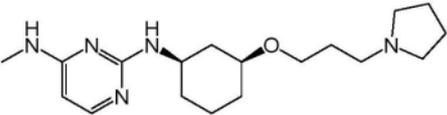
化合物编号	结构
231	
232	
233	
234	
[1029] 235	
236	
237	
238	
239	

化合物 编号	结构
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	

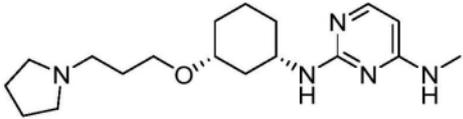
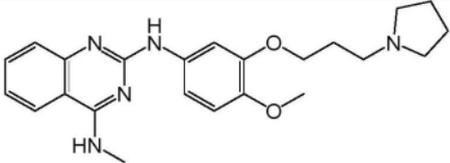
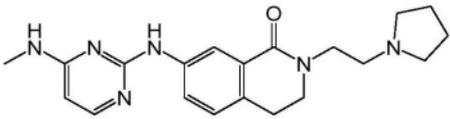
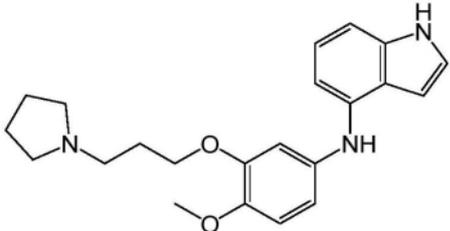
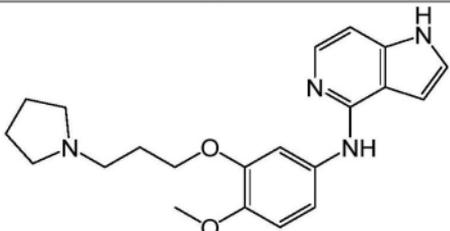
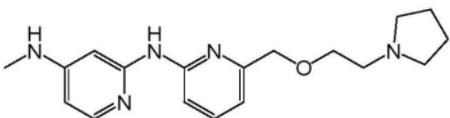
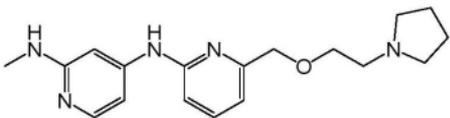
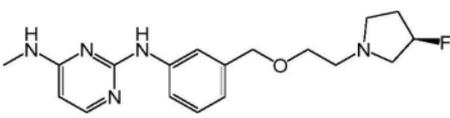
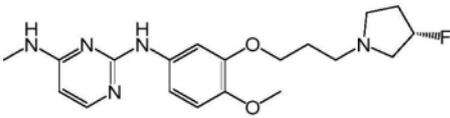
[1030]

[1031]

化合物编号	结构
249	
250	
251	
252	
253	
254	

化合物 编号	结构
255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262a	

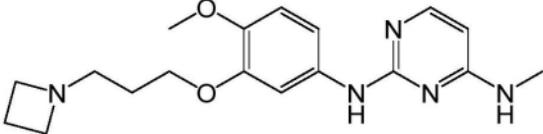
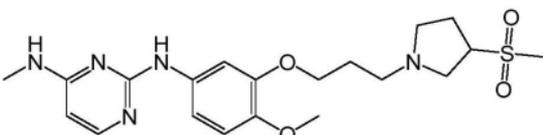
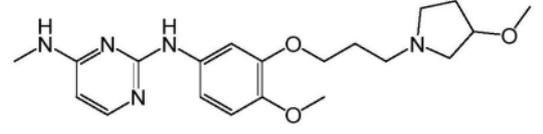
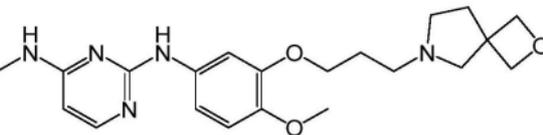
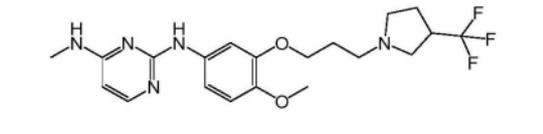
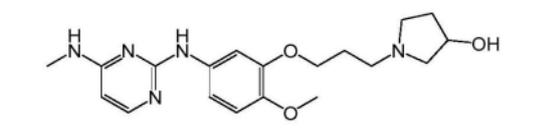
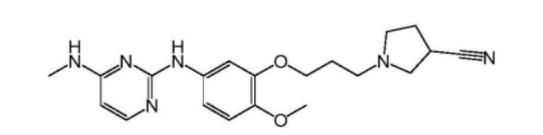
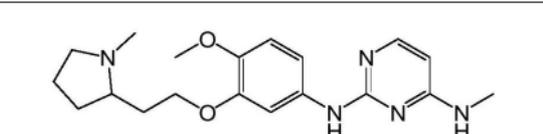
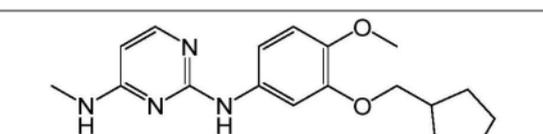
[1032]

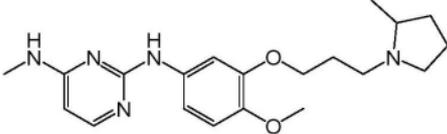
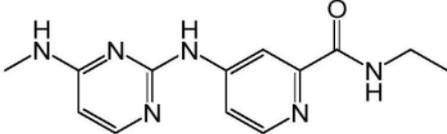
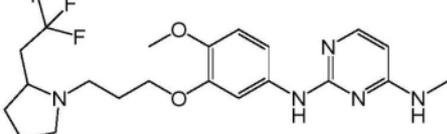
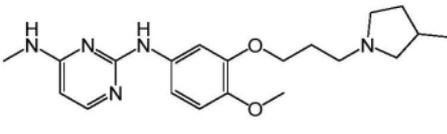
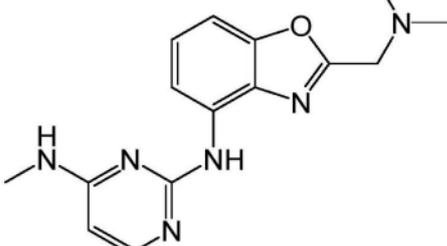
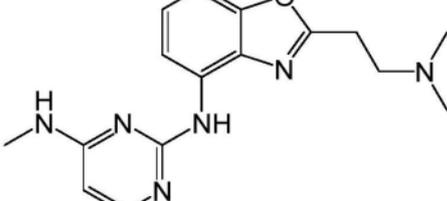
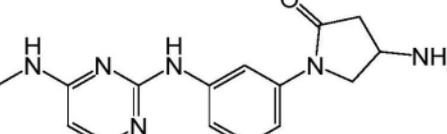
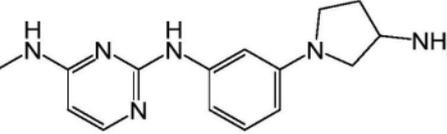
化合物 编号	结构
262b	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	
271	

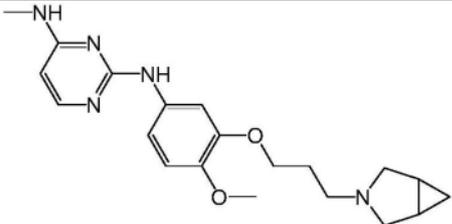
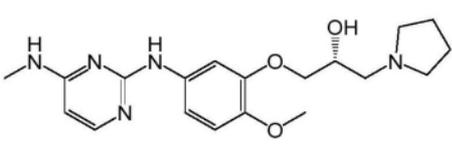
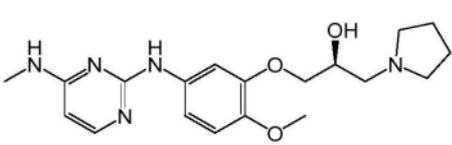
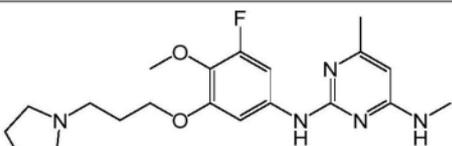
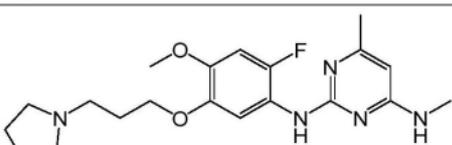
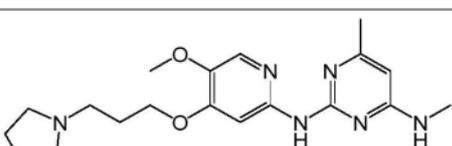
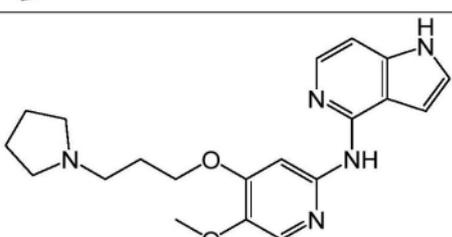
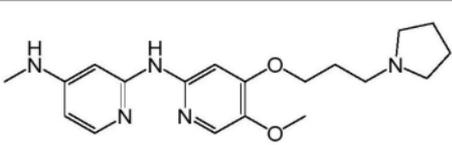
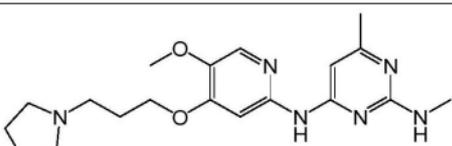
[1033]

[1034]

化合物 编号	结构
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	

化合物编号	结构
281	
282	
283	
284	
[1035] 285	
286	
287	
288	
289	

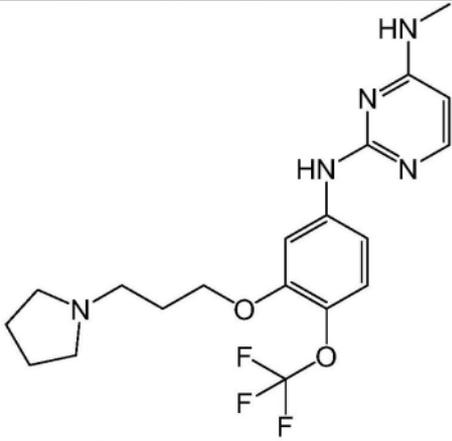
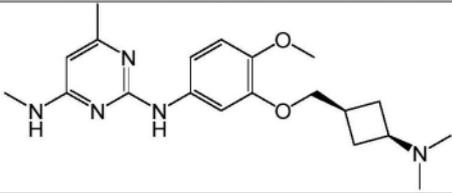
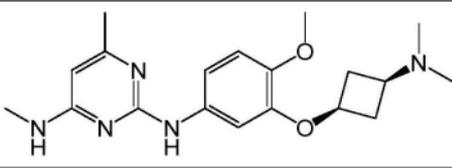
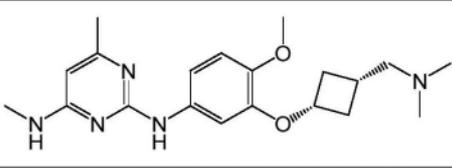
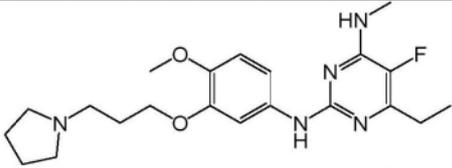
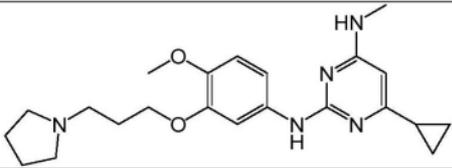
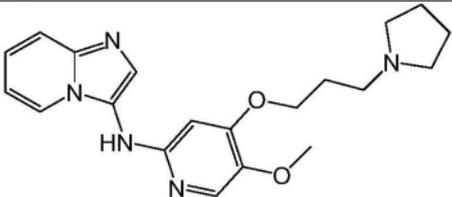
化合物 编号	结构
290	
291	
292	
293	
[1036] 294	
295	
296	
297	

化合物 编号	结构
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	
306	

[1037]

[1038]

化合物编号	结构
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

化合物 编号	结构
315	
316	
[1039] 317	
318	
319	
320	
321	

化合物 编号	结构
322	
323	
324	
325	
[1040] 326	
327	
328	
329	
330	

[1041]

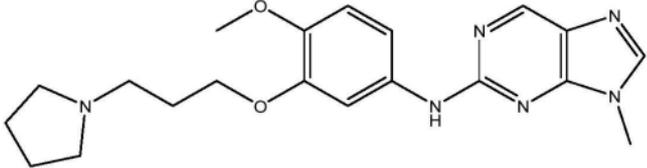
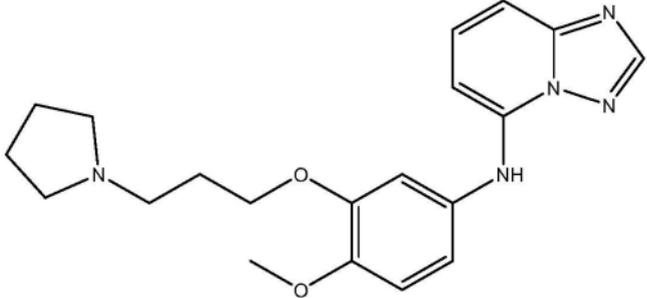
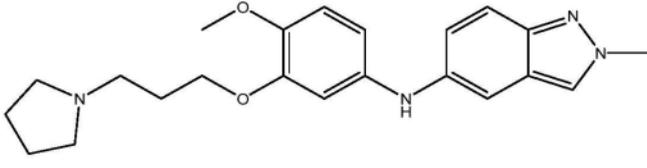
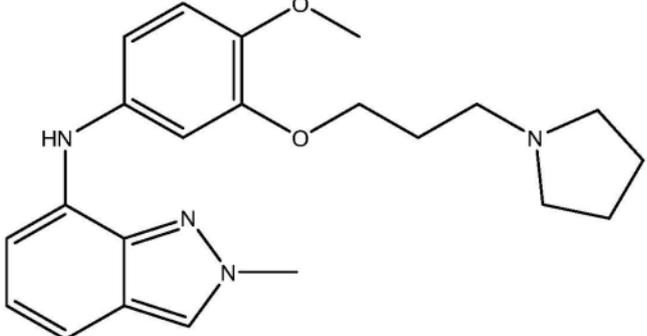
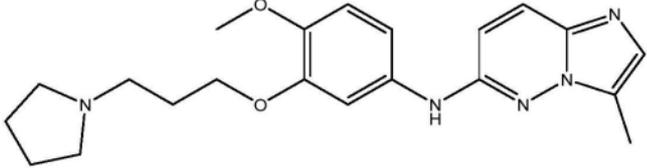
化合物编号	结构
331	
332	
333	
334	
334x	
335	
336	
337	

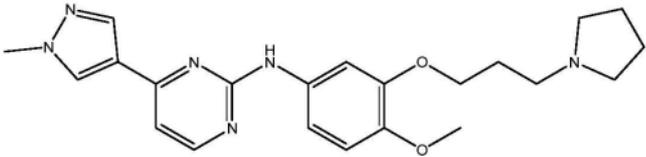
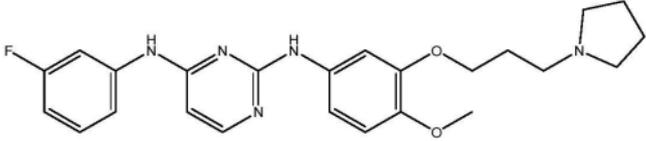
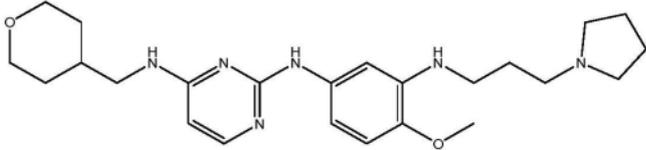
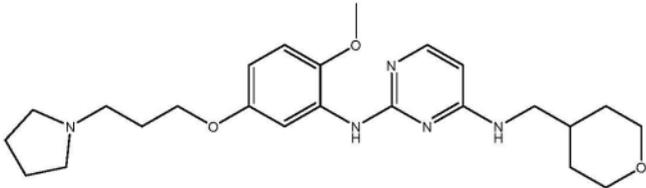
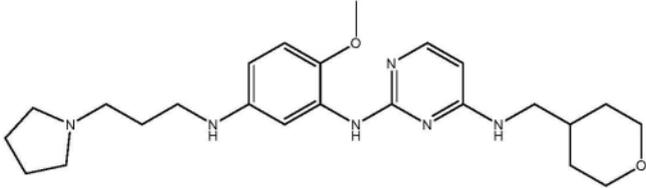
[1042] 表2

[1043] 表2的化合物是在美国申请号62/402,997中发现的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

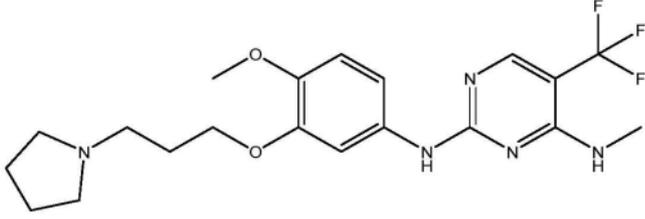
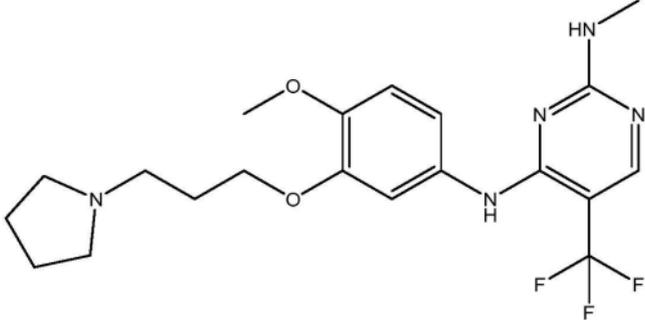
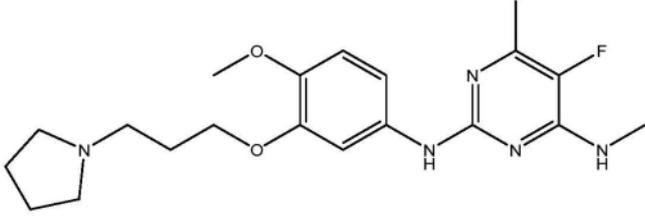
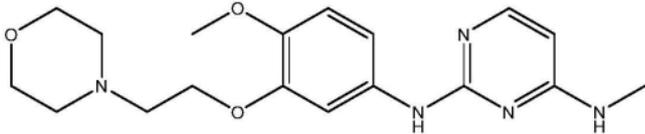
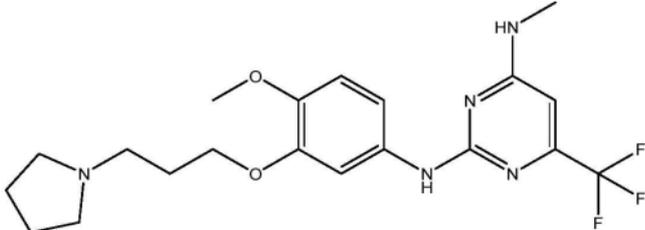
[1044]

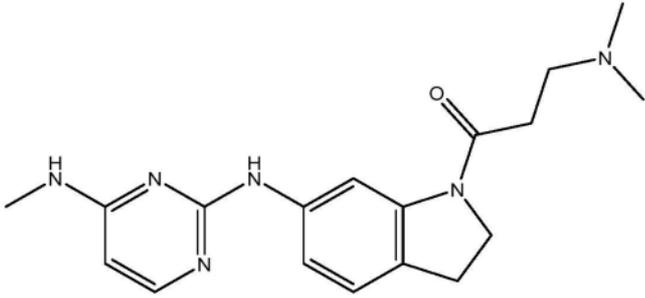
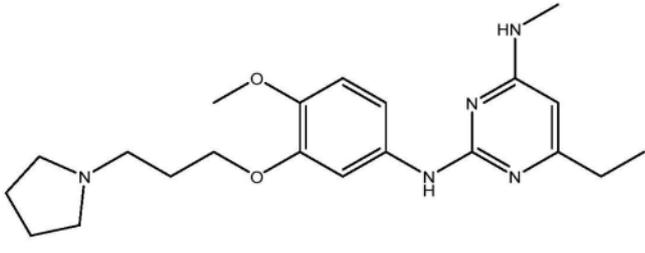
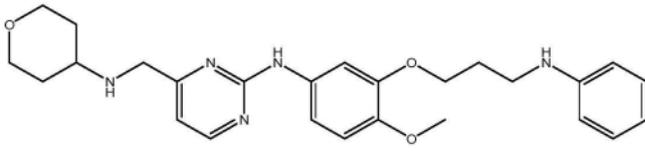
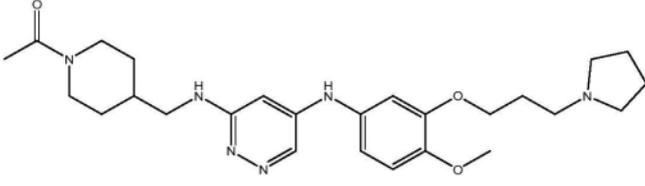
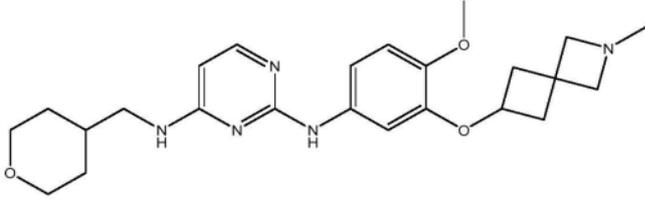
化合物编号	结构
338	
339	
340	
341	
342	

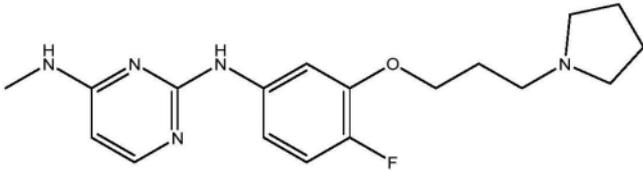
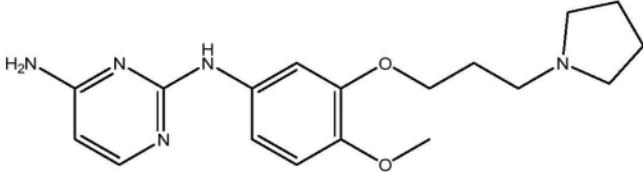
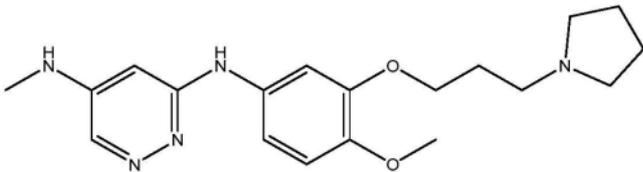
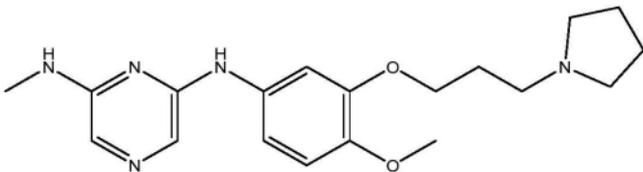
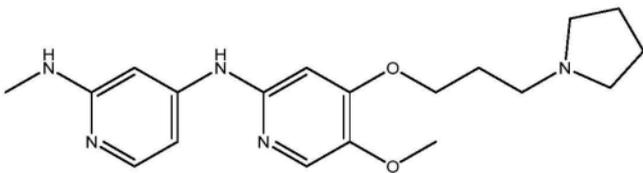
化合物 编号	结构
343	
344	
[1045] 345	
346	
347	

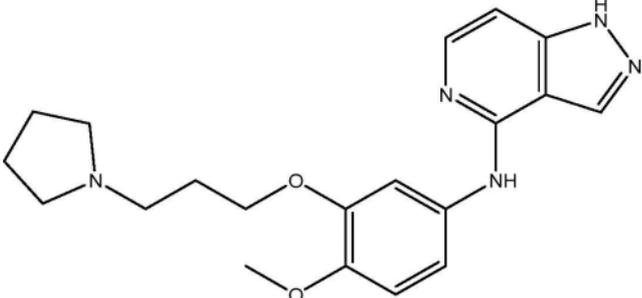
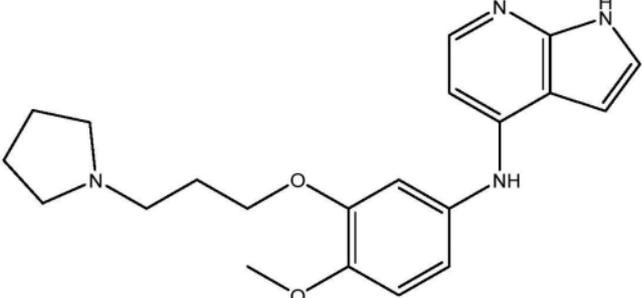
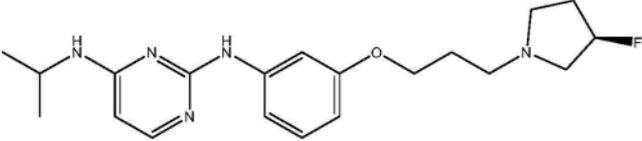
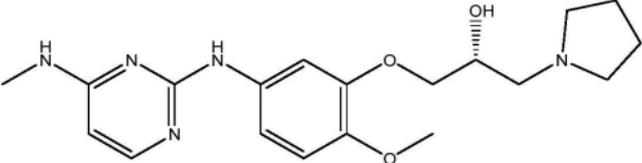
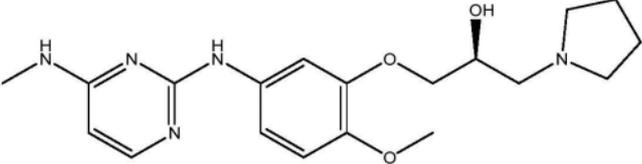
化合物 编号	结构
348	
349	
[1046] 350	
351	
352	

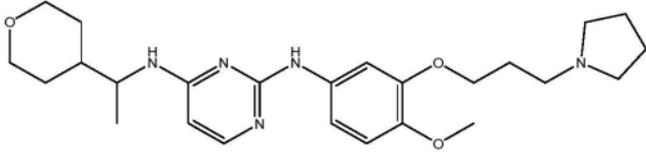
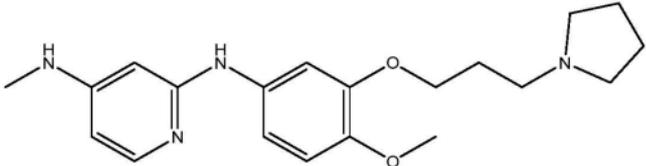
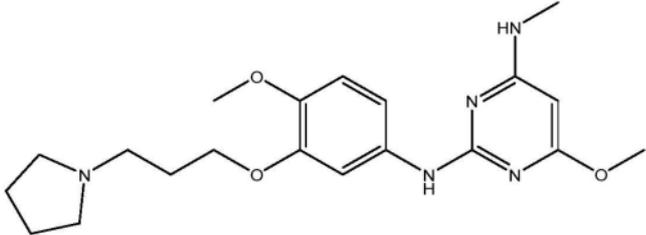
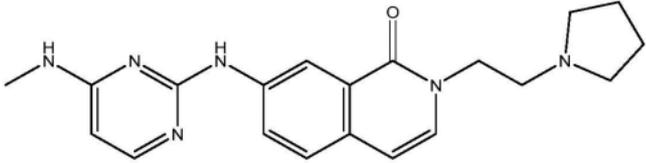
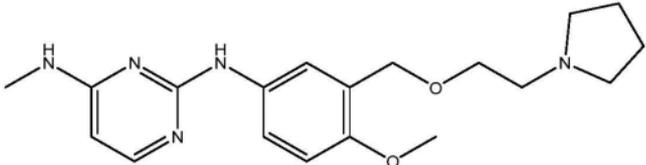
化合物编号	结构
353	<chem>CN1C=NC(=N1)NCC2=CC=C(OC)C2OCCCN3CC(F)C3</chem>
354	<chem>CN1C=NC(=N1)NCC2=CC=C(OC)C2OCCCN3CNC3</chem>
[1047] 355	<chem>CN1C=NC(=N1)NCC2=CC=C(OC)C2OCCCN3CCCN3</chem>
356	<chem>CN1C=NC(=N1)NCC2=CC=C(F)C2OCCCN3CCCN3</chem>
357	<chem>CN1C=NC(=N1)N(C#N)C(=N1)NCC2=CC=C(OC)C2OCCCN3CCCN3</chem>

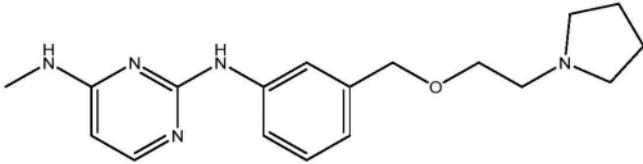
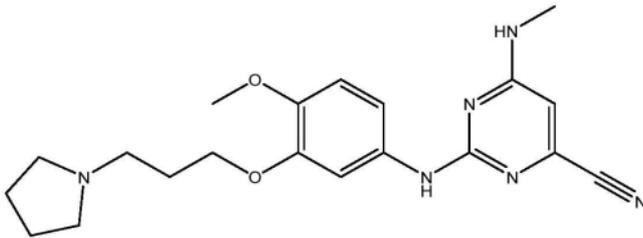
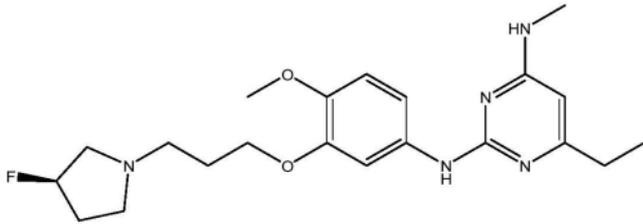
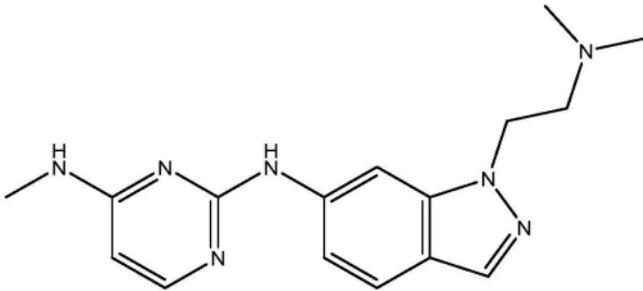
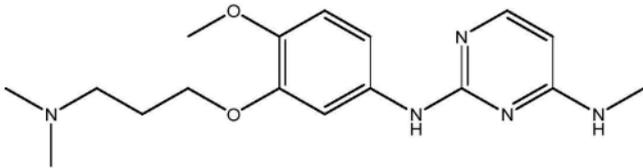
化合物 编号	结构
358	
359	
[1048] 360	
361	
362	

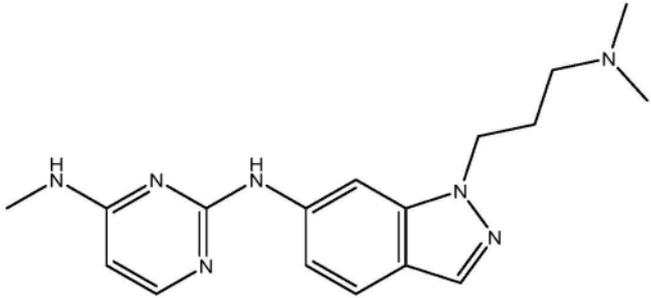
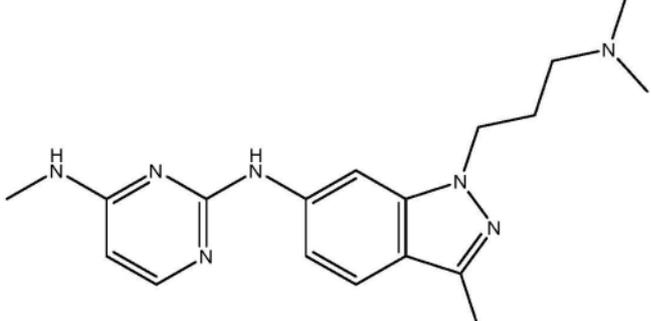
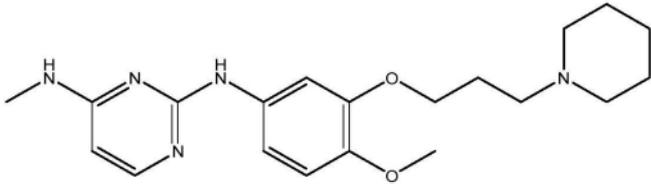
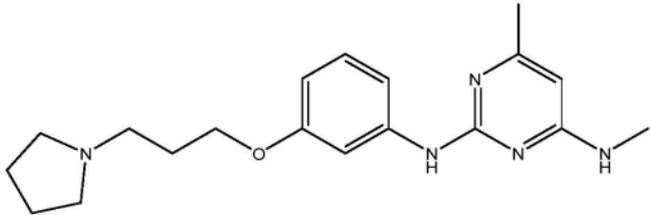
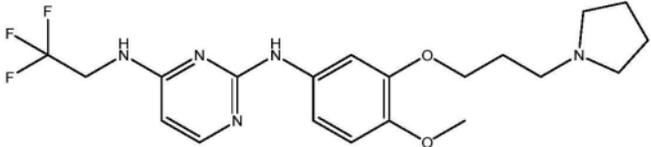
化合物 编号	结构
363	
364	
[1049] 365	
366	
367	

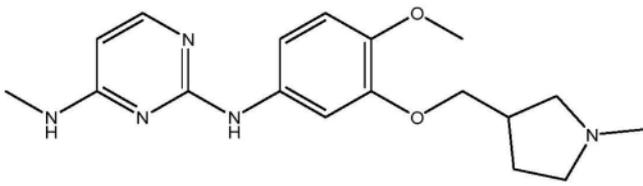
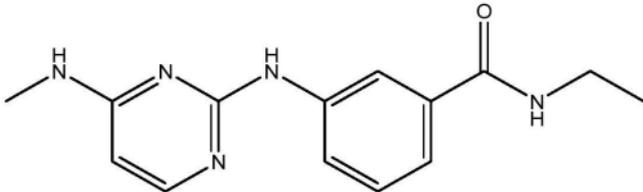
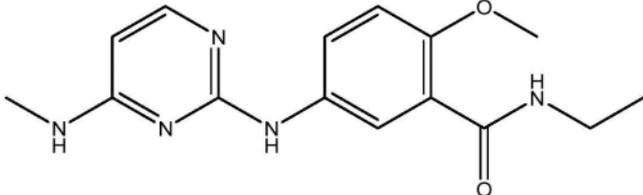
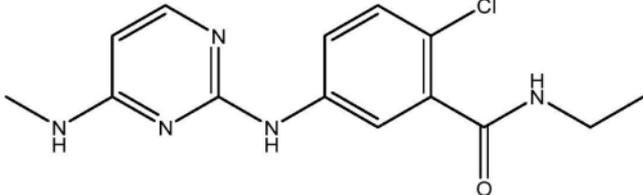
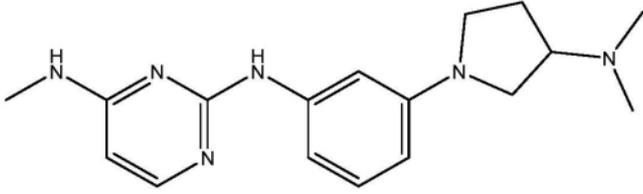
化合物编号	结构
368	
369	
[1050] 370	
371	
372	

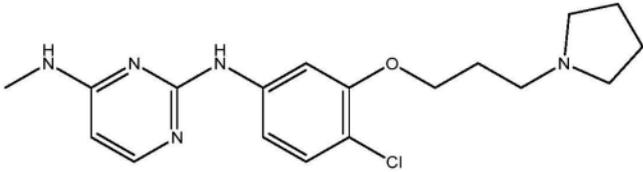
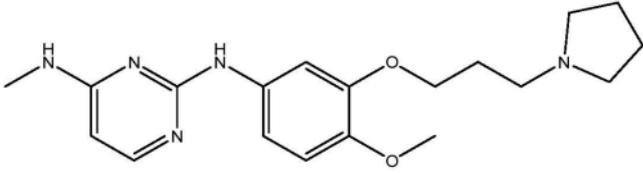
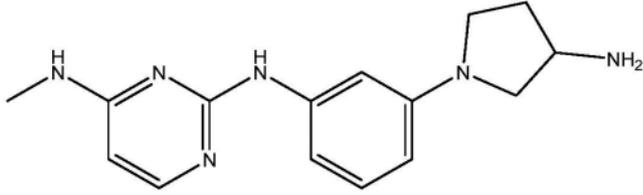
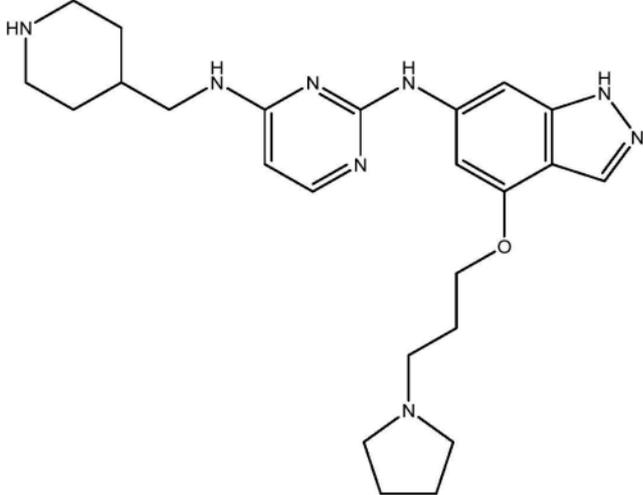
化合物 编号	结构
373	
374	
[1051] 375	
376	
377	

化合物 编号	结构
378	
379	
[1052] 380	
381	
382	

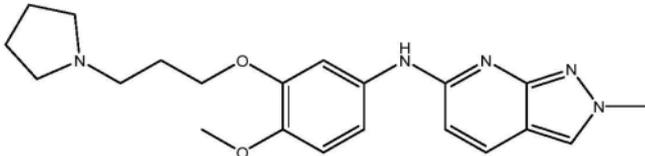
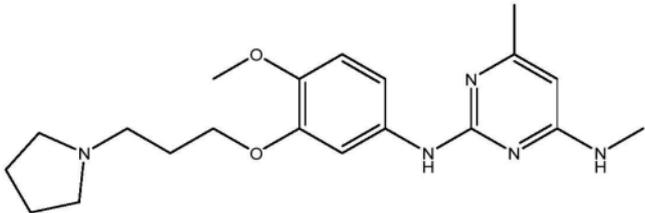
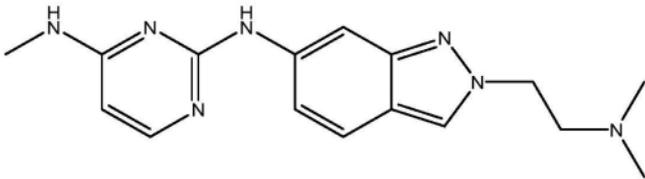
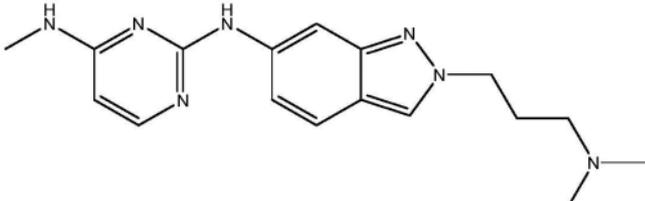
化合物编号	结构
383	
384	
[1053] 385	
386	
387	

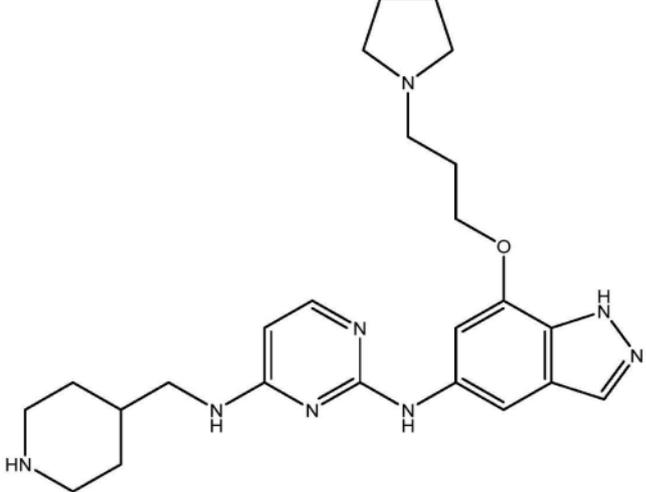
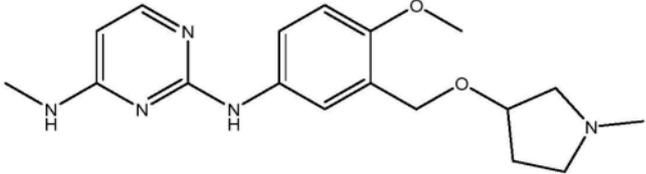
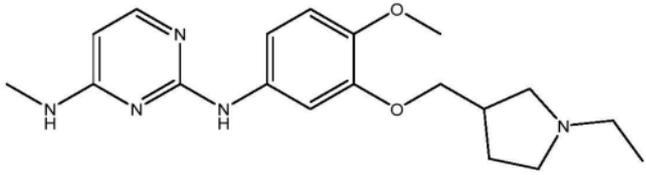
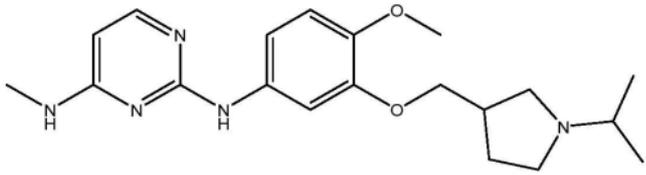
化合物 编号	结构
388	
389	
[1054] 390	
391	
392	

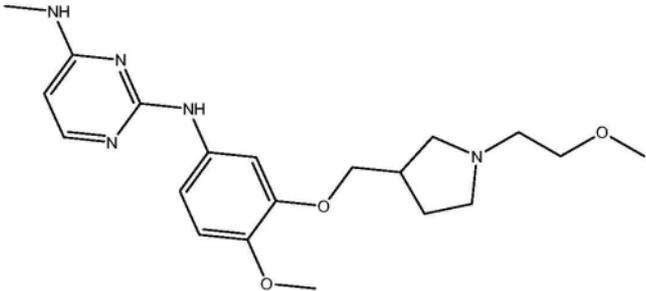
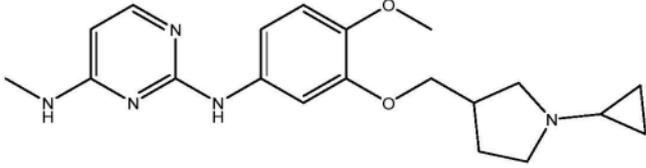
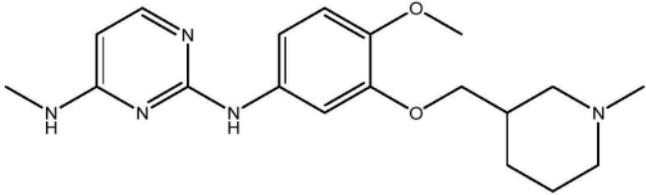
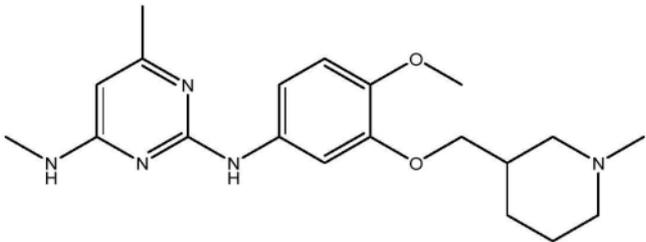
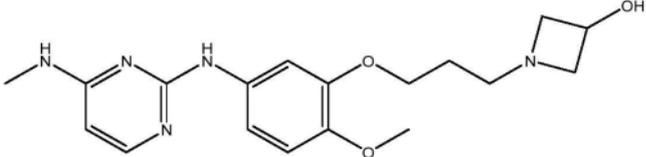
化合物 编号	结构
393	
394	
[1055] 395	
396	
397	

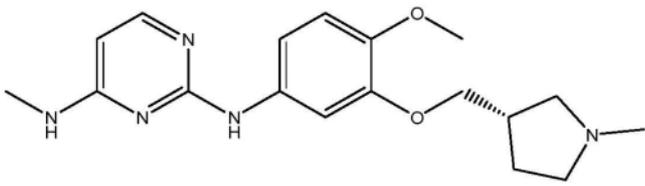
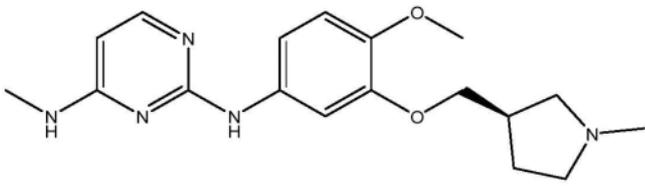
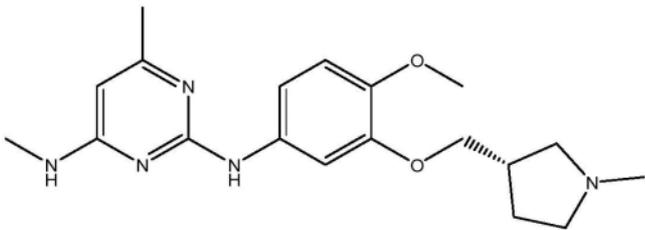
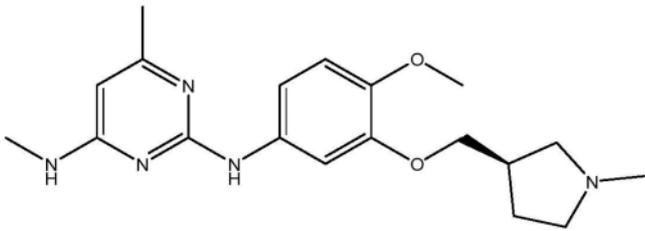
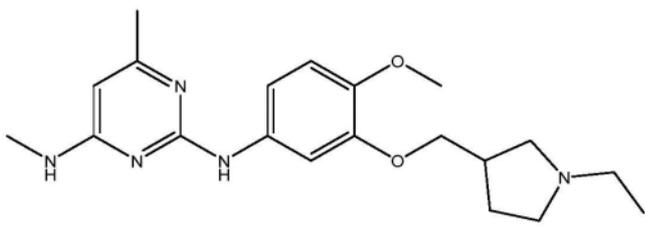
化合物 编号	结构
398	 <chem>CNc1ncnc(Nc2ccc(Cl)cc2OCCCN3CCCC3)c1</chem>
399	 <chem>CNc1ncnc(Nc2ccc(OC)cc2OCCCN3CCCC3)c1</chem>
[1056] 400	 <chem>CNc1ncnc(Nc2ccc(N3CCCC3N)cc2)c1</chem>
401	 <chem>CNc1ncnc(Nc2ccc3c(c2)ncn3OCCCN4CCCC4)c1</chem>

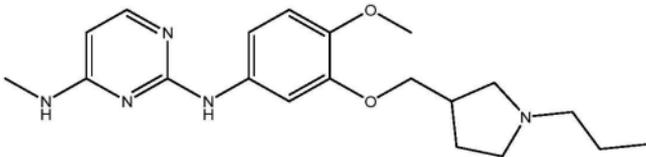
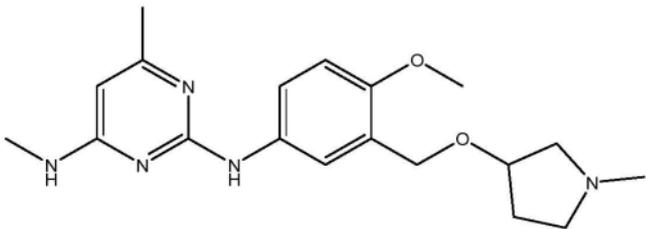
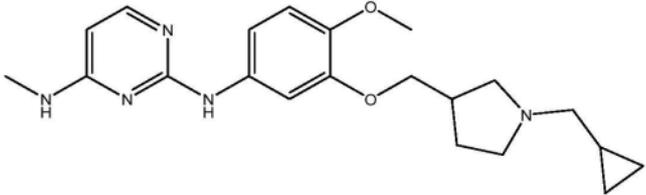
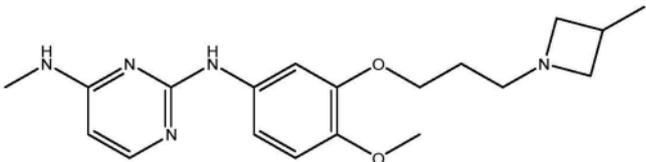
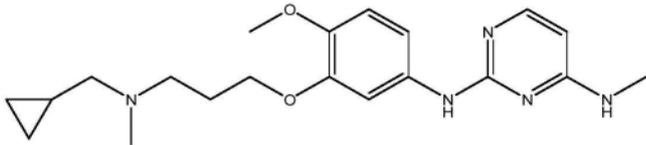
[1057]

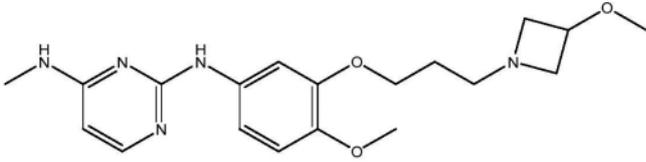
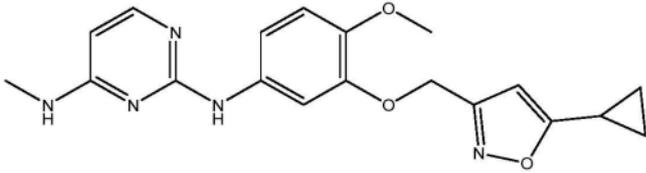
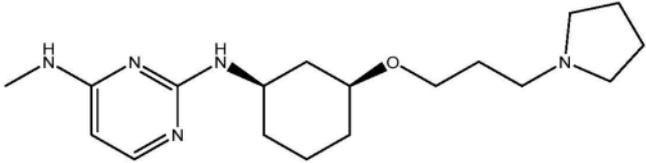
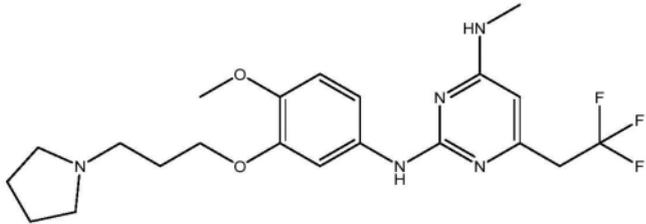
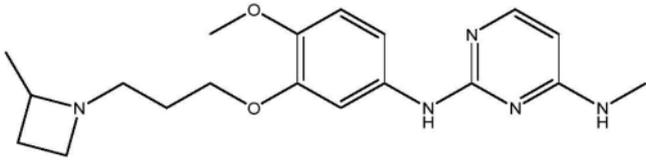
化合物 编号	结构
402	 <chem>CN1C=CN=C2C=CC=C2N1C(=O)N(CCCN3CCCC3)COC4=CC=C(OC)C=C4</chem>
403	 <chem>CN(C)C1=NC=C(NC(=O)N(CCCN2CCCC2)COC3=CC=C(OC)C=C3)N=C1C</chem>
404	 <chem>CN(C)CCN1C=CN=C2C=CC=C2N1C(=O)N(C)C3=NC=NC(=O)N3</chem>
405	 <chem>CN(C)CCN1C=CN=C2C=CC=C2N1C(=O)N(C)C3=NC=NC(=O)N3</chem>

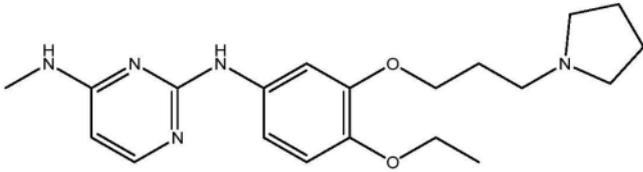
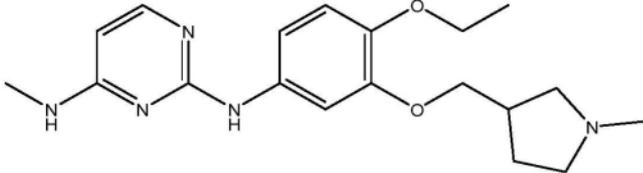
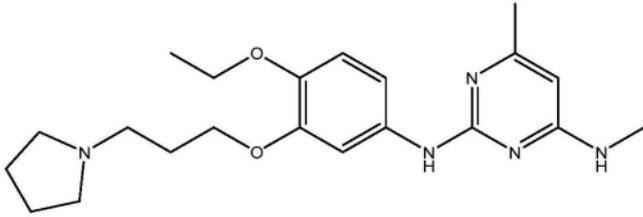
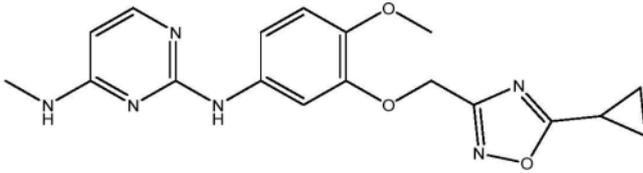
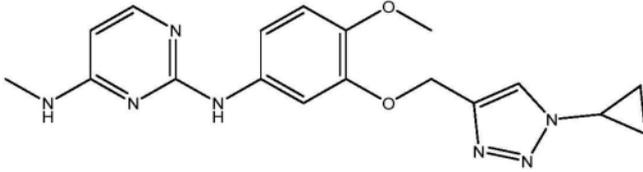
化合物 编号	结构
406	 <p>Chemical structure of compound 406: A piperidine ring is connected via a methylene group to the 4-position of a pyrimidine ring. The 2-position of the pyrimidine ring is connected via an NH group to the 6-position of a benzimidazole ring system. The 7-position of the benzimidazole ring is connected via an oxygen atom to a propyl chain, which is further connected to a pyrrolidine ring.</p>
[1058] 407	 <p>Chemical structure of compound 407: A pyrimidine ring with a methyl group at the 4-position is connected via an NH group to the 4-position of a benzene ring. The benzene ring has a methoxy group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position. The propyl chain is connected to a pyrrolidine ring with a methyl group on the nitrogen.</p>
408	 <p>Chemical structure of compound 408: A pyrimidine ring with a methyl group at the 4-position is connected via an NH group to the 4-position of a benzene ring. The benzene ring has a methoxy group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position. The propyl chain is connected to a pyrrolidine ring with an ethyl group on the nitrogen.</p>
409	 <p>Chemical structure of compound 409: A pyrimidine ring with a methyl group at the 4-position is connected via an NH group to the 4-position of a benzene ring. The benzene ring has a methoxy group at the 2-position and a propyl chain at the 3-position. The propyl chain is connected to a pyrrolidine ring with an isopropyl group on the nitrogen.</p>

化合物 编号	结构
410	
411	
[1059] 412	
413	
414	

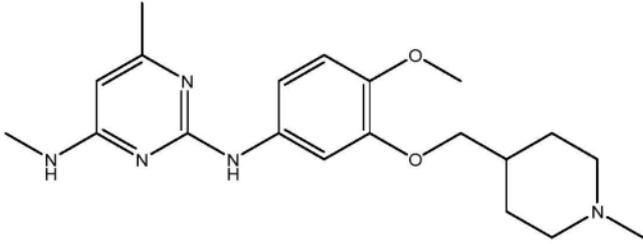
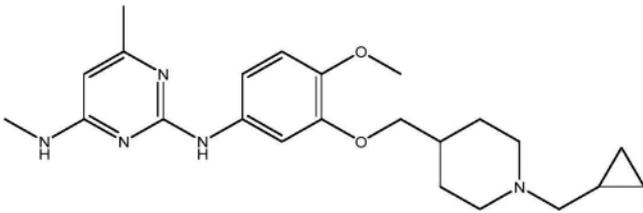
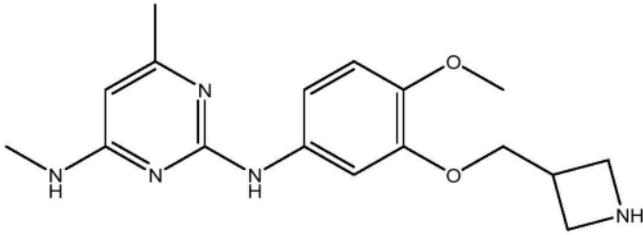
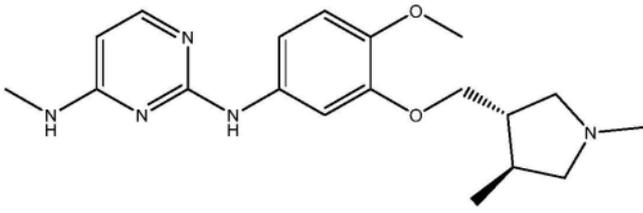
化合物编号	结构
415	
416	
[1060] 417	
418	
419	

化合物编号	结构
420	
421	
[1061] 422	
423	
424	

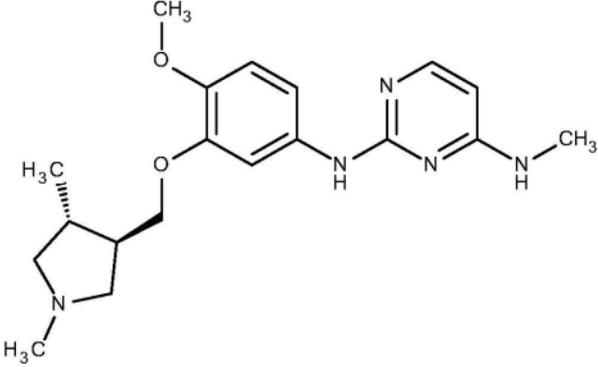
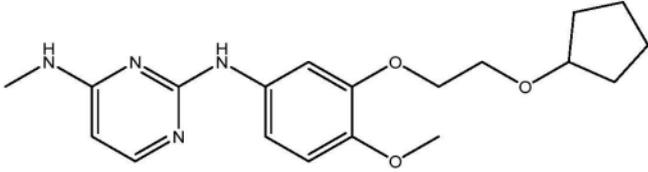
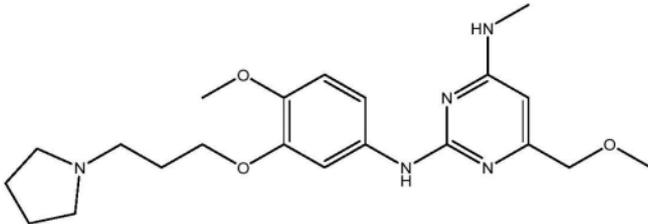
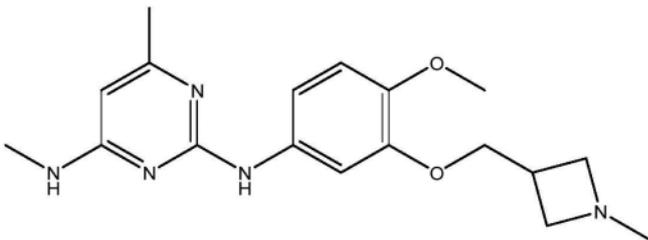
化合物编号	结构
425	
426	
[1062] 427	
428	
429	

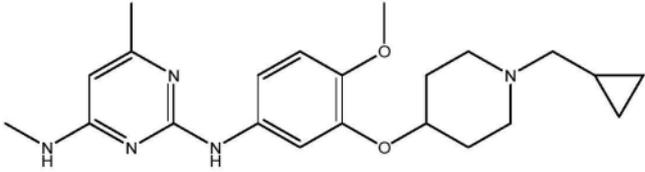
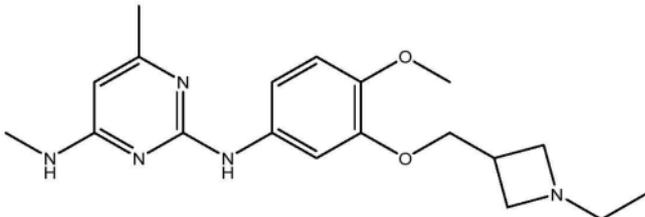
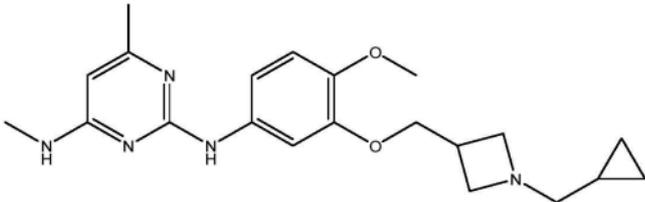
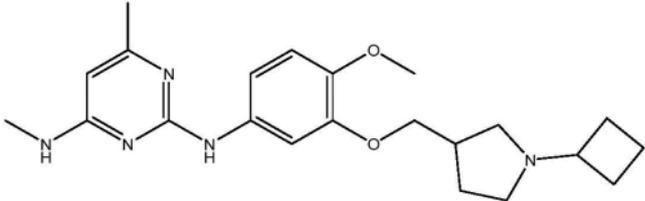
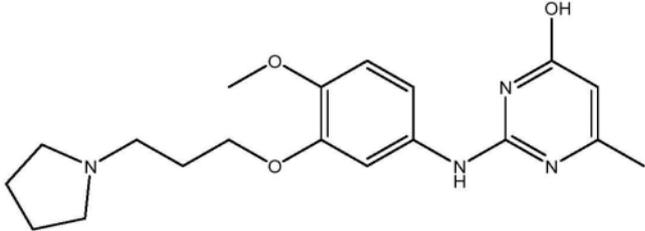
化合物 编号	结构
430	
431	
[1063] 432	
433	
434	

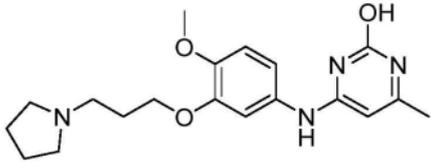
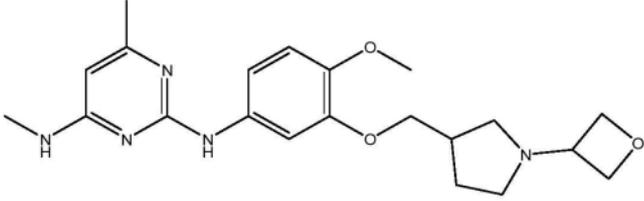
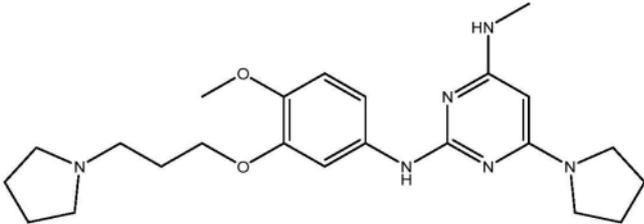
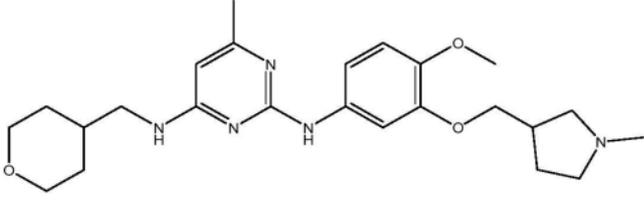
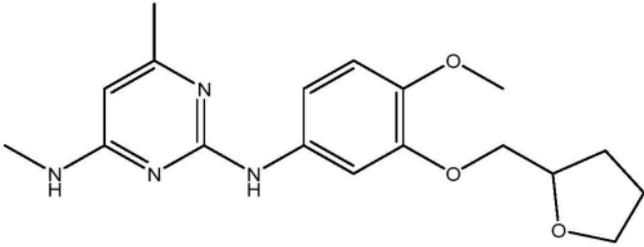
[1064]

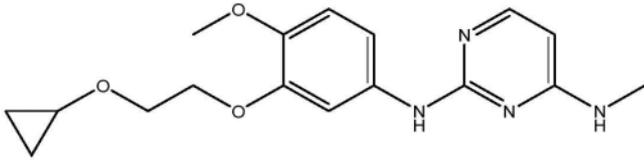
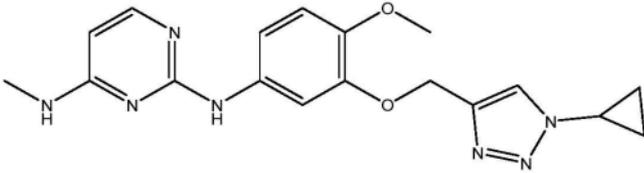
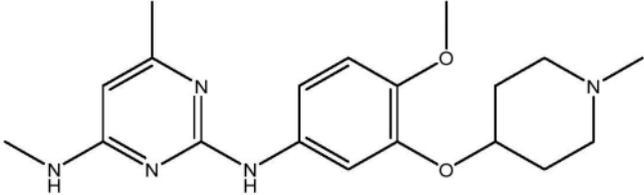
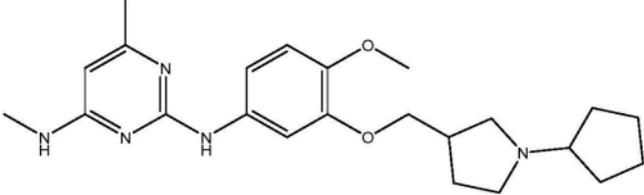
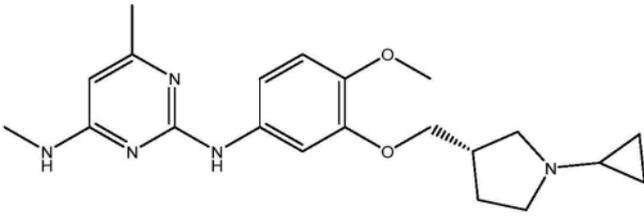
化合物 编号	结构
435	
436	
437	
438	

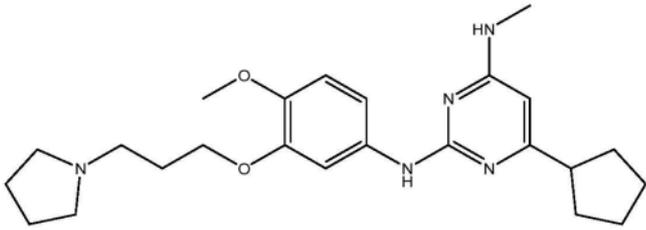
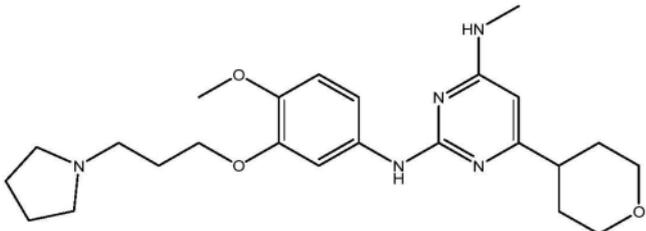
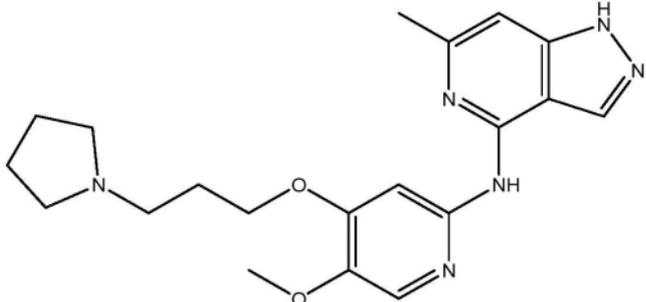
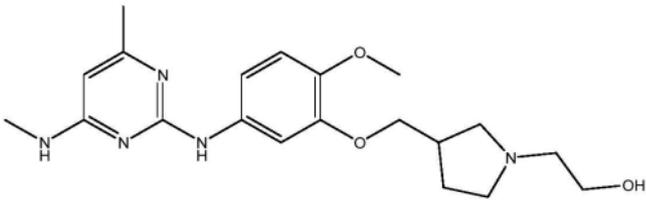
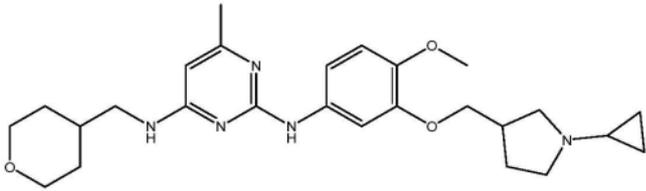
[1065]

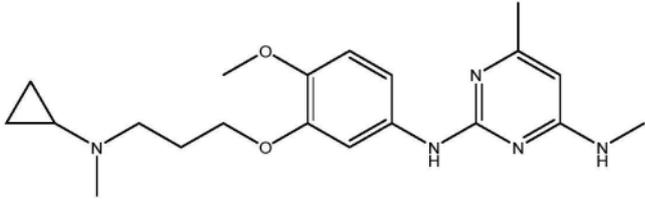
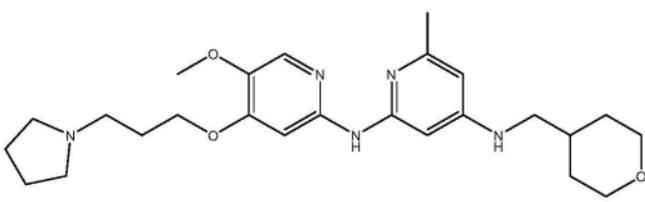
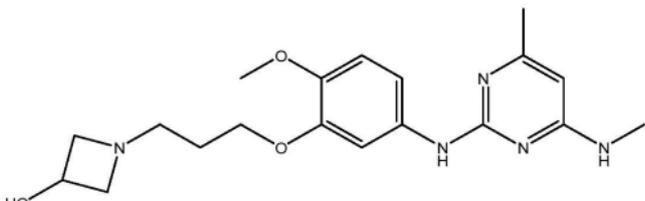
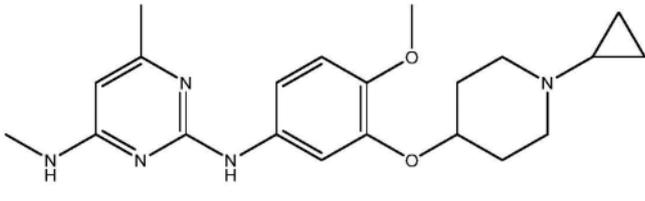
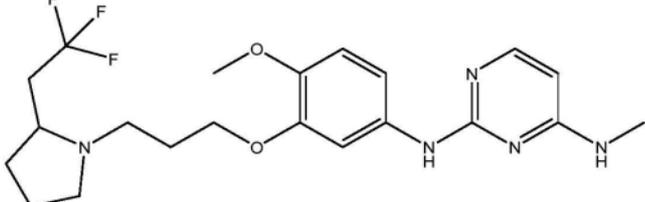
化合物 编号	结构
439	 <chem>CN1CC(C)N1CCOC2=CC=C(OC)C=C2NC3=NC=C(N)N=C3</chem>
440	 <chem>CN1=CN=C(NC2=CC=C(OC)C=C2)N1OCCCO3CCCC3</chem>
441	 <chem>CN1CCOC2=CC=C(OC)C=C2NC3=C(N)N=C(C)N=C3OCCN4CCCC4</chem>
442	 <chem>CN1=CN=C(NC2=CC=C(OC)C=C2)N1OCCOC3=CN(C)CC3</chem>

化合物 编号	结构
443	
444	
[1066] 445	
446	
447	

化合物 编号	结构
448	
449	
[1067] 450	
451	
452	

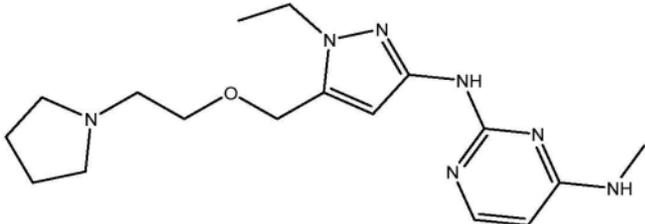
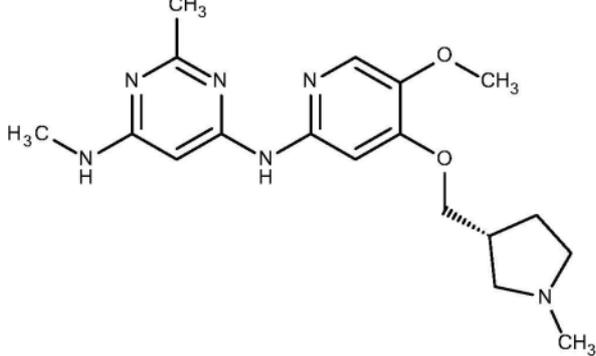
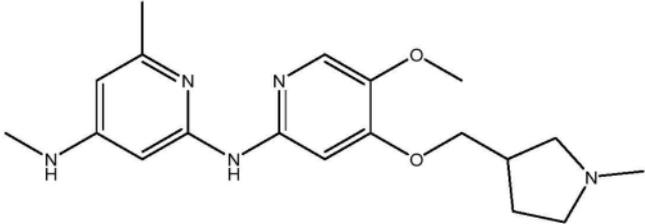
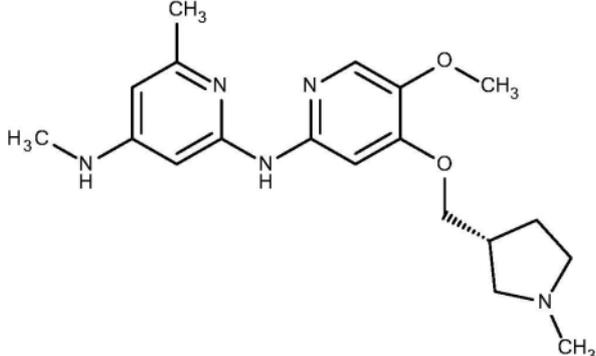
化合物 编号	结构
453	
454	
[1068] 455	
456	
457	

化合物编号	结构
458	
459	
[1069] 460	
461	
462	

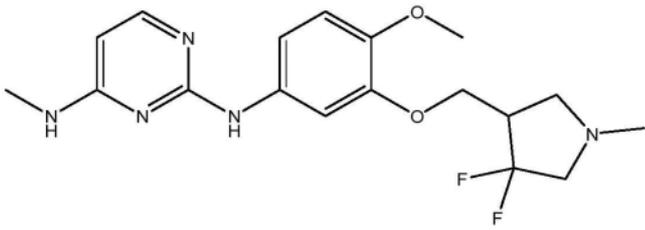
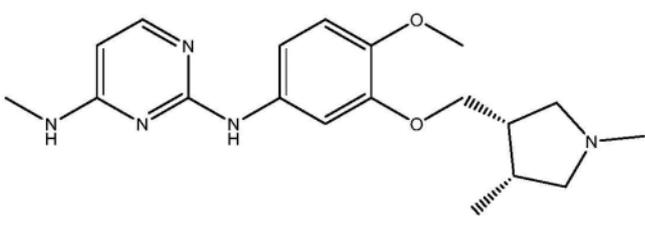
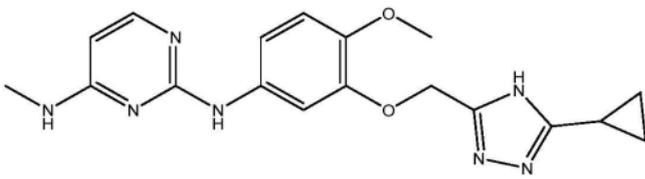
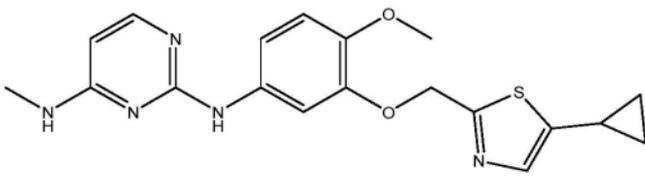
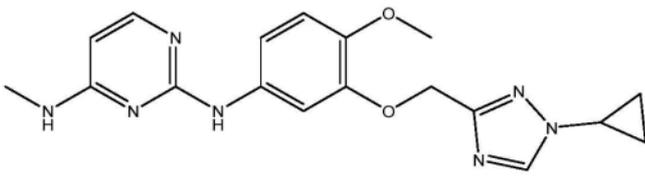
化合物编号	结构
463	
464	
[1070] 465	
466	
467	

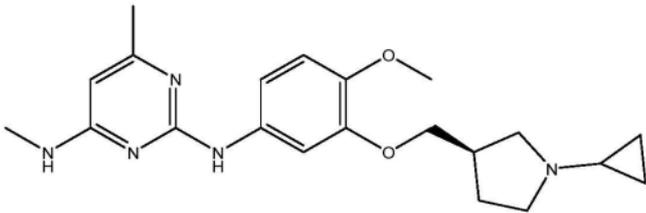
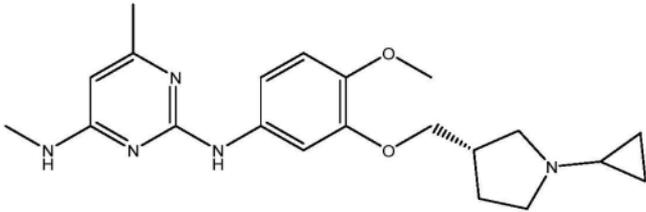
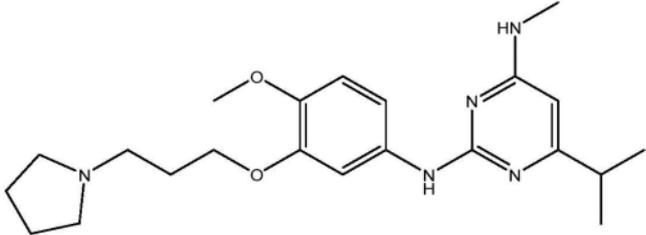
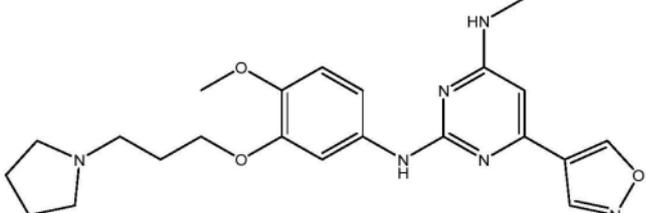
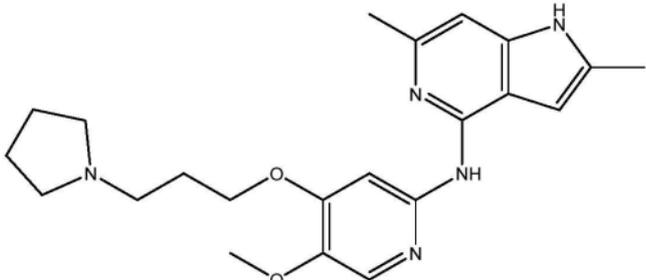
[1071]

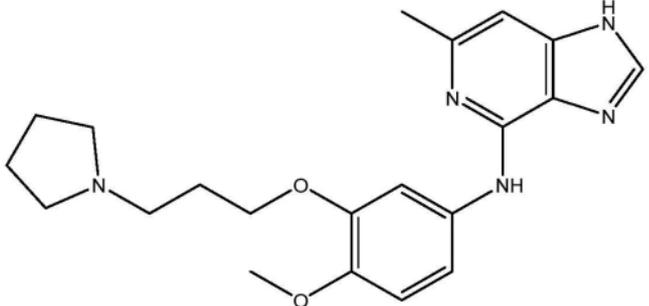
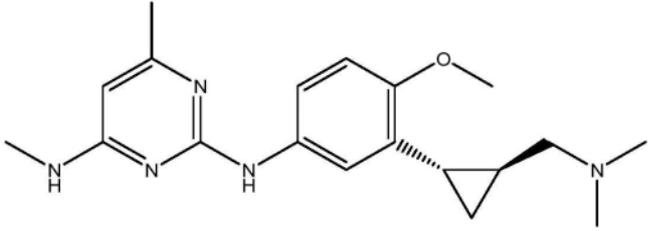
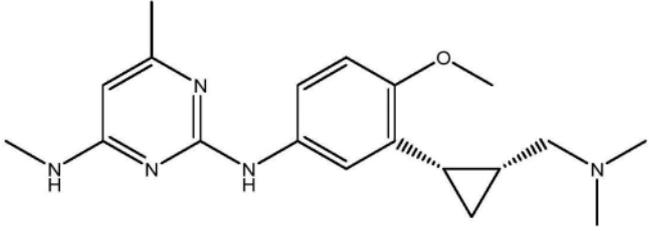
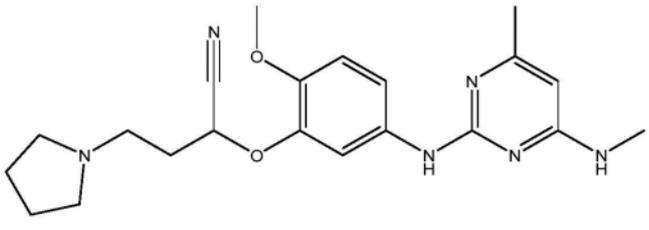
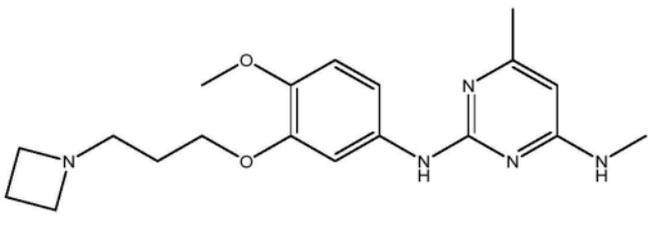
化合物编号	结构
468	
469	
470	
471	

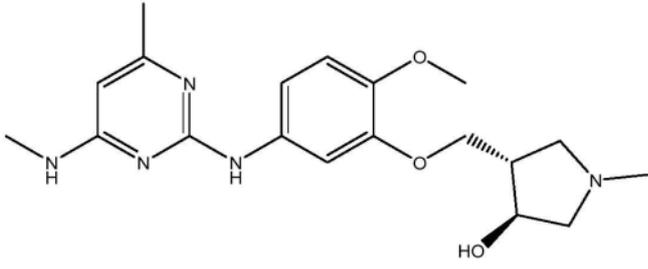
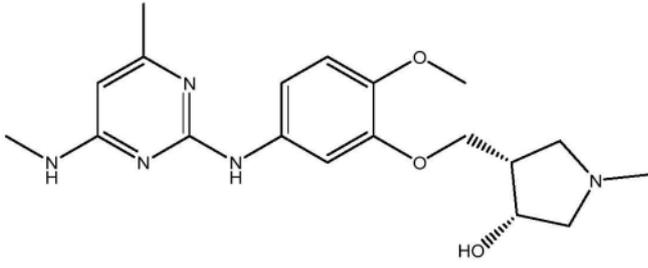
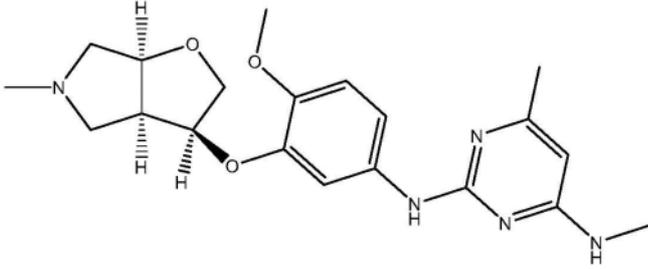
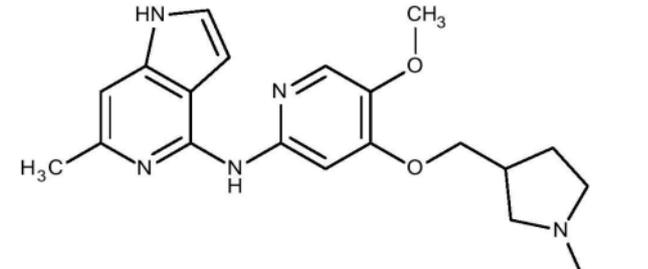
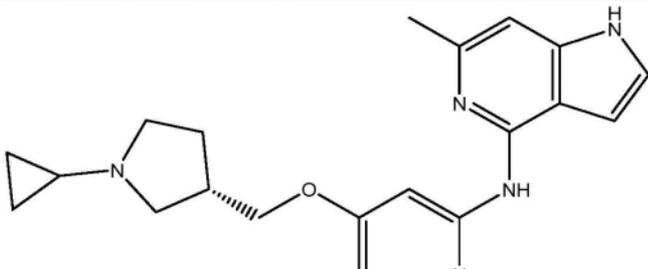
化合物 编号	结构
472	
473	
474	
475	

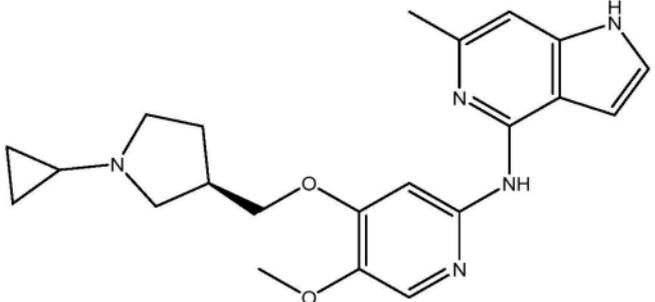
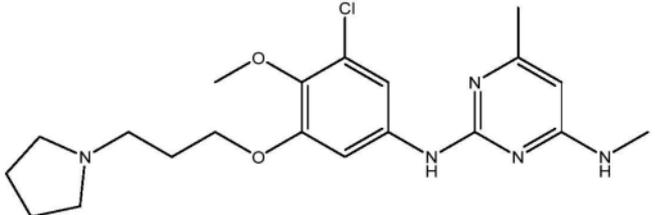
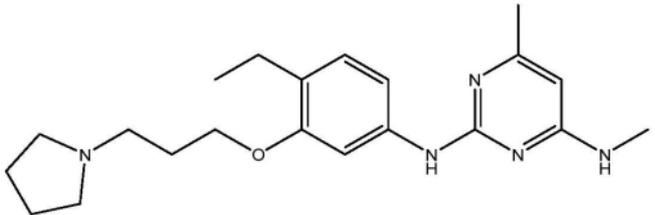
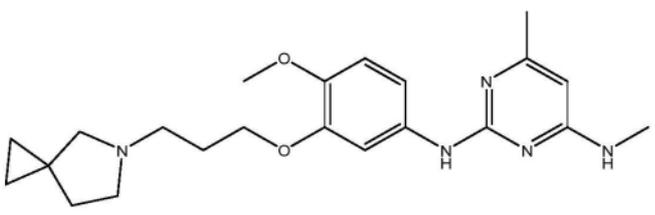
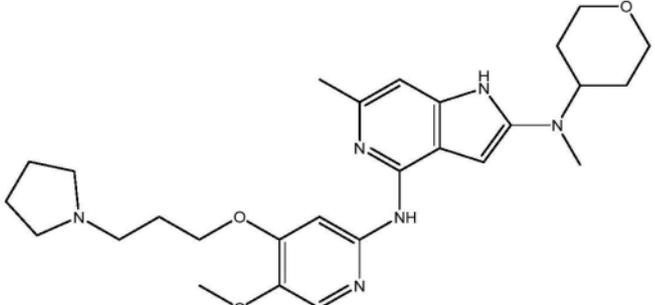
[1072]

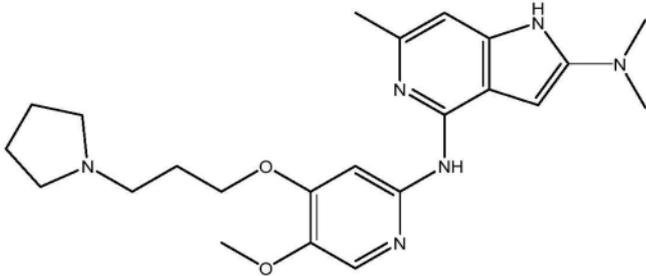
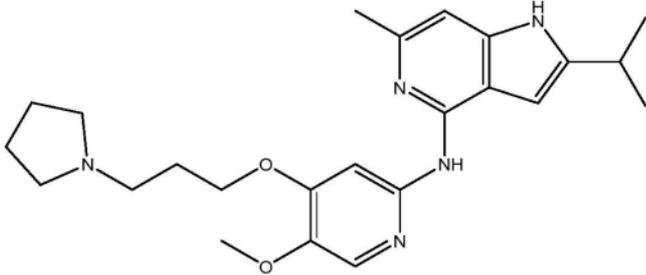
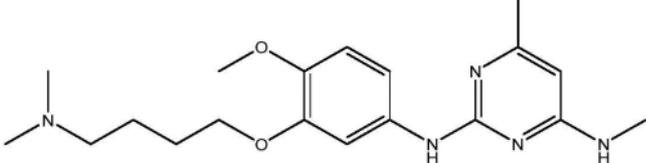
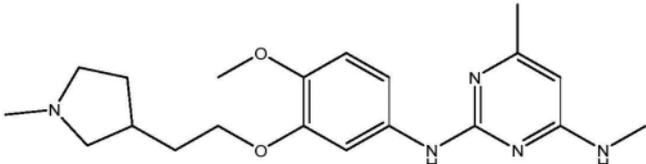
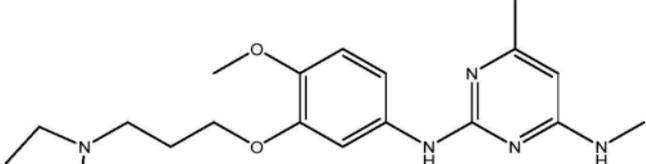
化合物 编号	结构
476	
477	
[1073] 478	
479	
480	

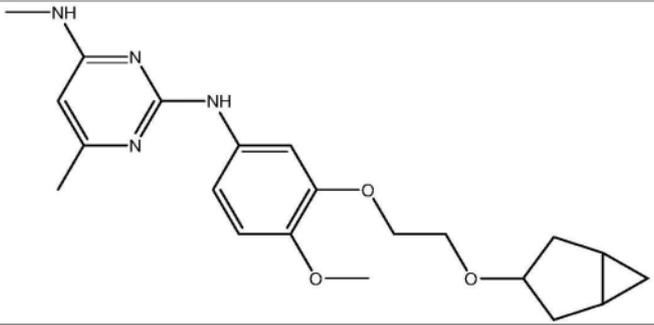
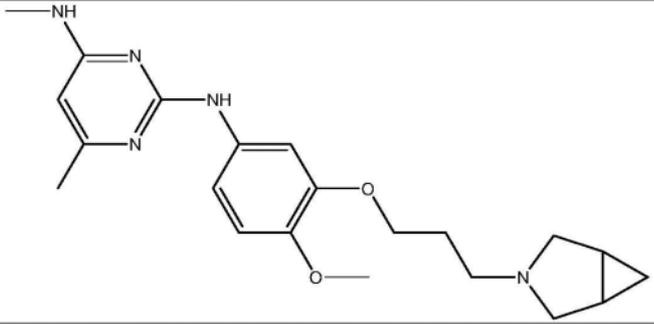
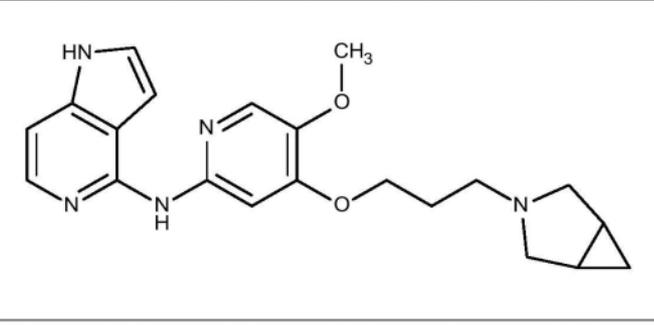
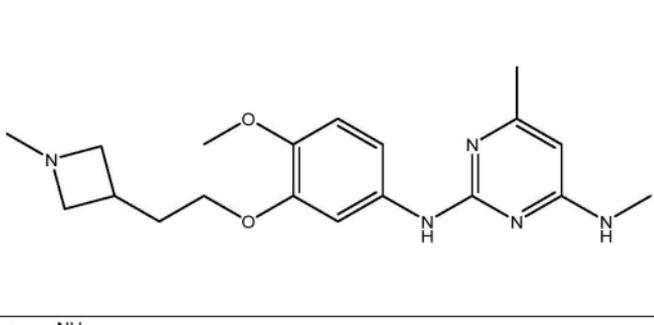
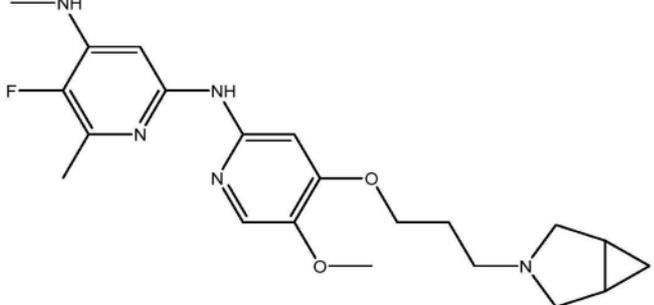
化合物编号	结构
481	
482	
[1074] 483	
484	
485	

化合物 编号	结构
486	
487	
[1075] 488	
489	
490	

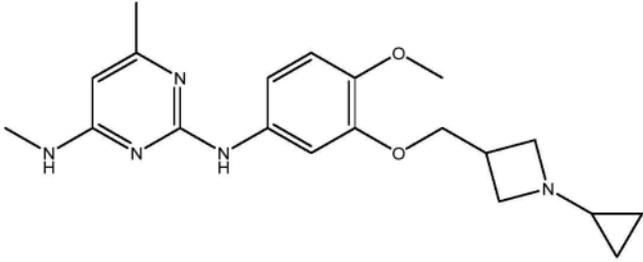
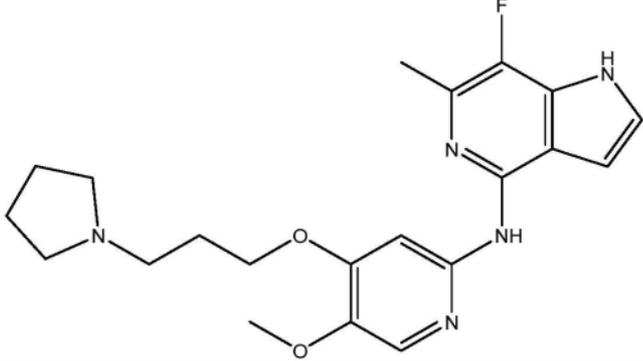
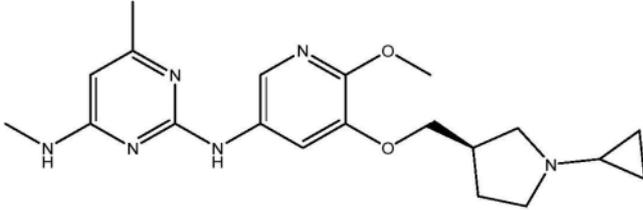
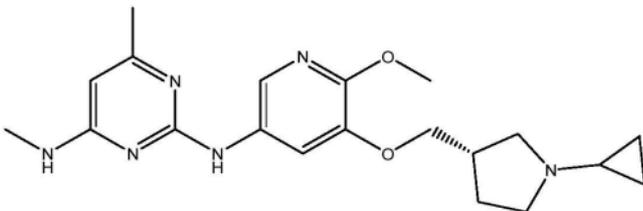
化合物编号	结构
491	
492	
[1076] 493	
494	
494a	

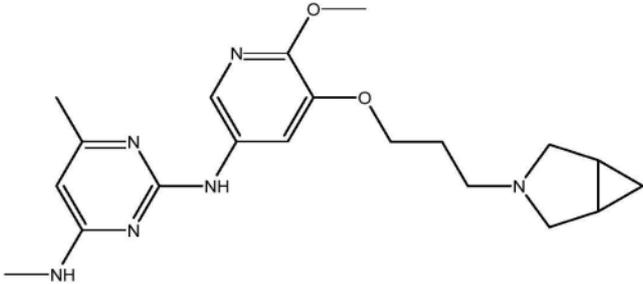
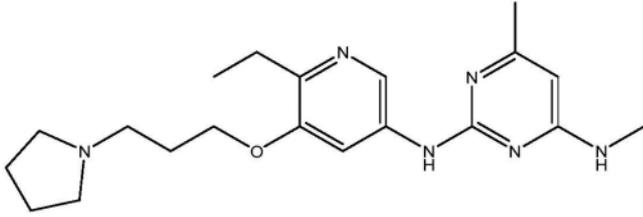
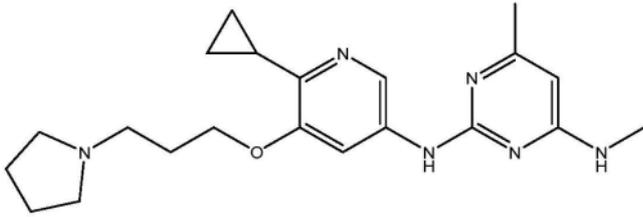
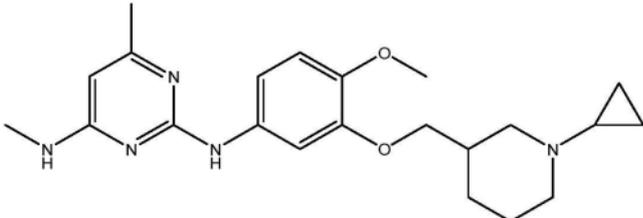
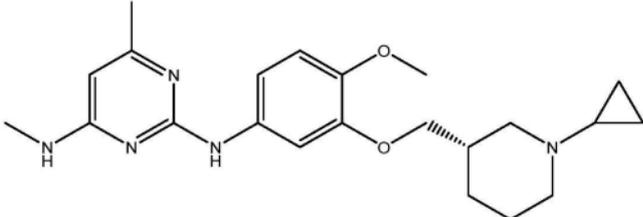
化合物 编号	结构
495	
496	
[1077] 497	
498	
499	

化合物编号	结构
500	
501	
[1078] 502	
503	
504	

化合物 编号	结构
505	
506	
[1079] 507	
508	
509	

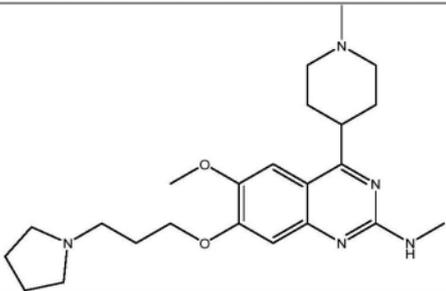
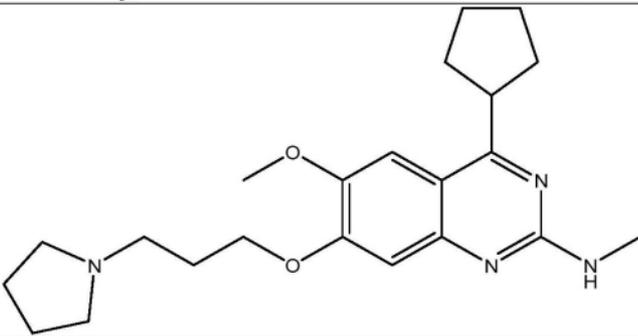
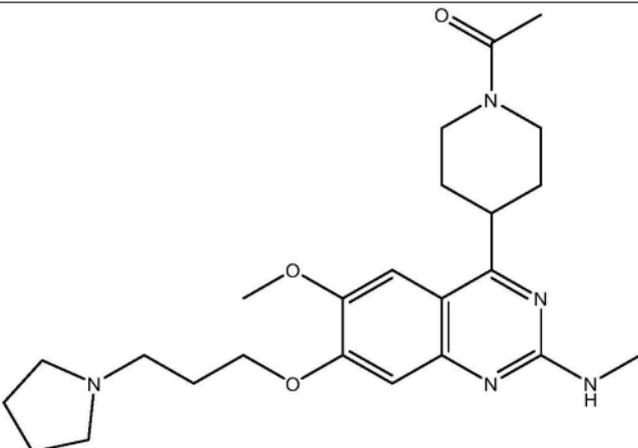
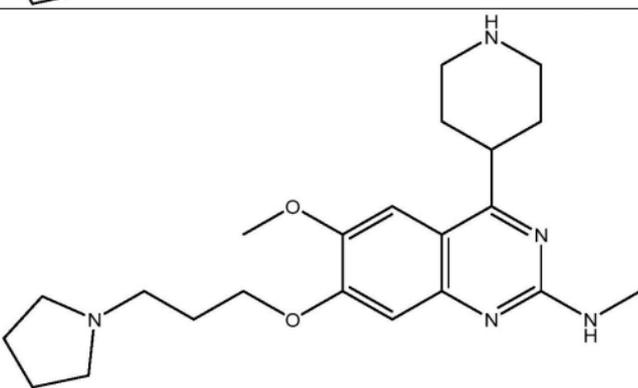
[1080]

化合物 编号	结构
510	
511	
512	
513	

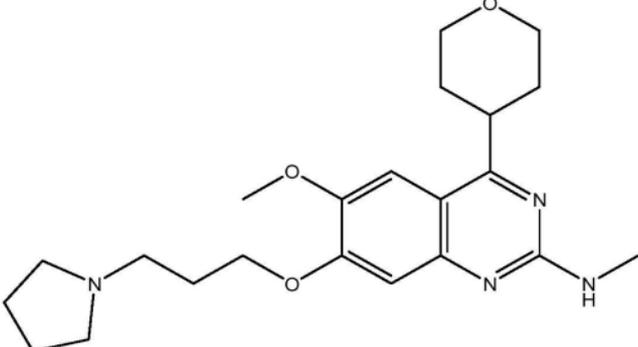
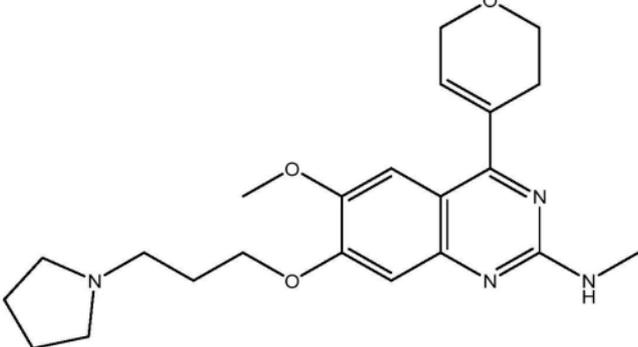
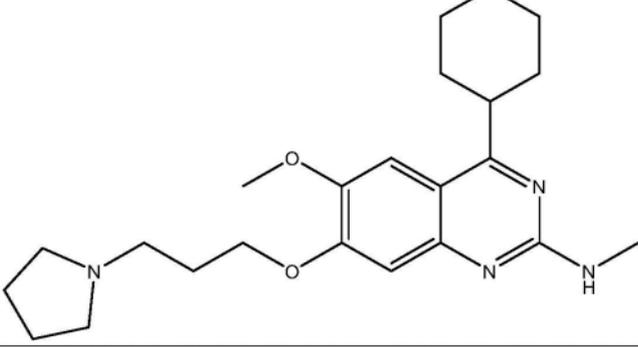
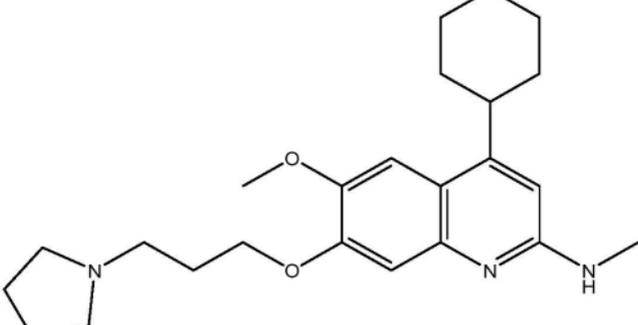
化合物 编号	结构
514	
515	
[1081] 516	
517a	
517b	

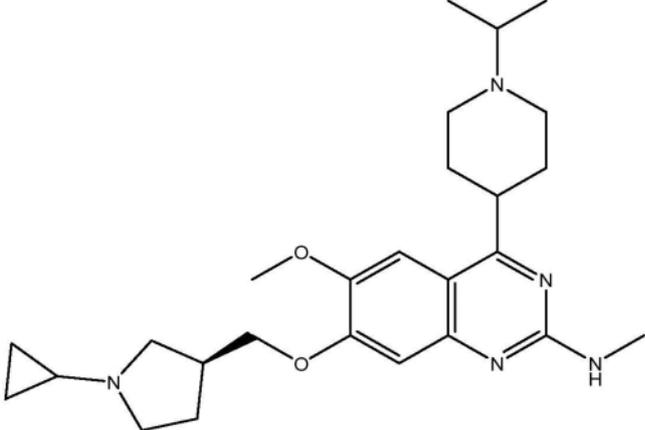
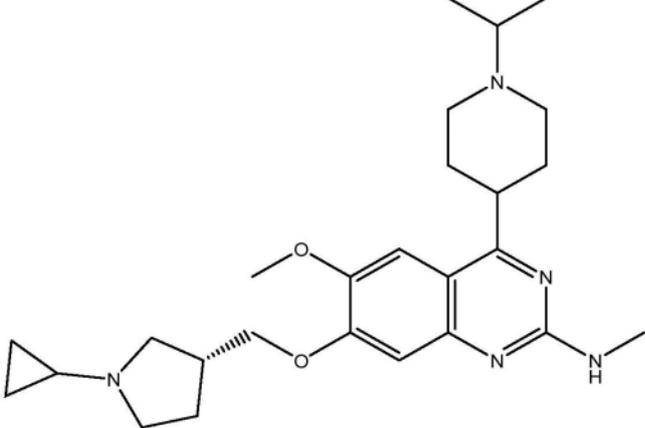
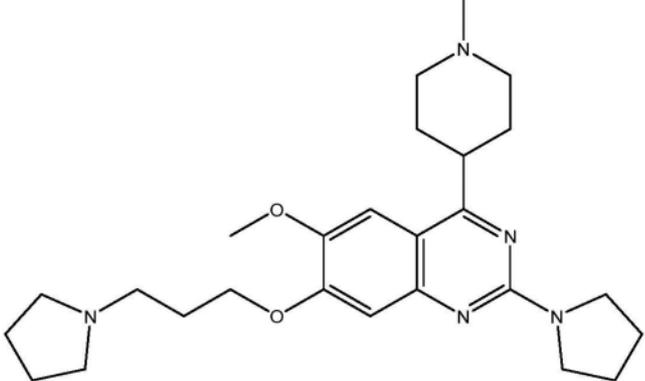
[1082] 表3

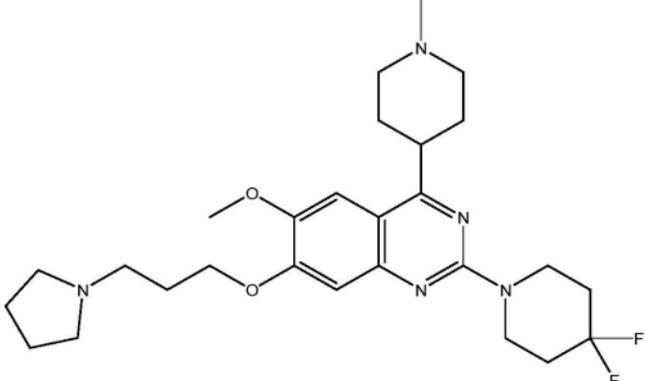
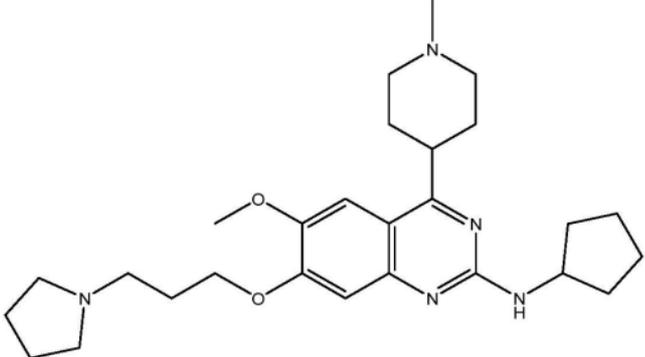
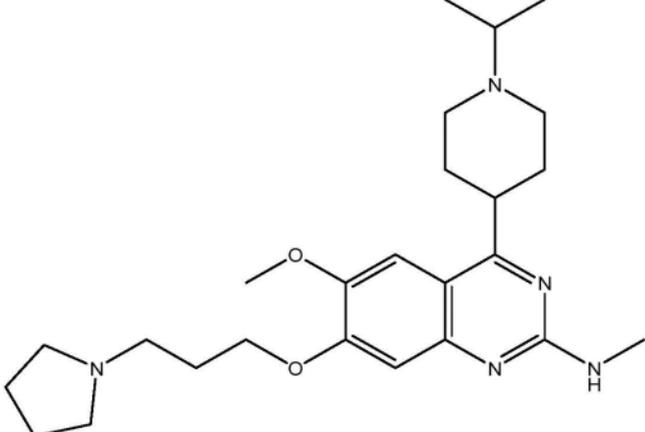
[1083] 表3的化合物是在美国申请号62/402,997中发现的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

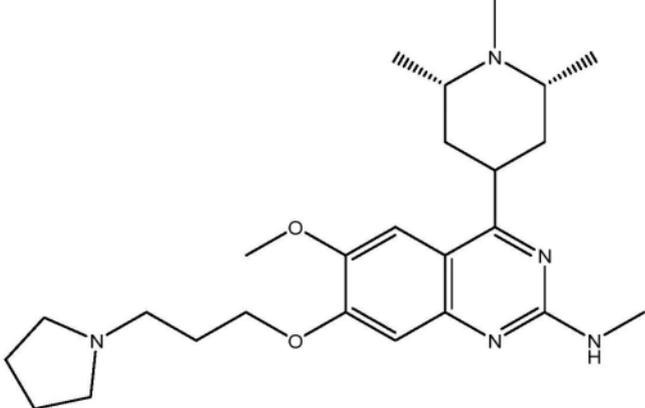
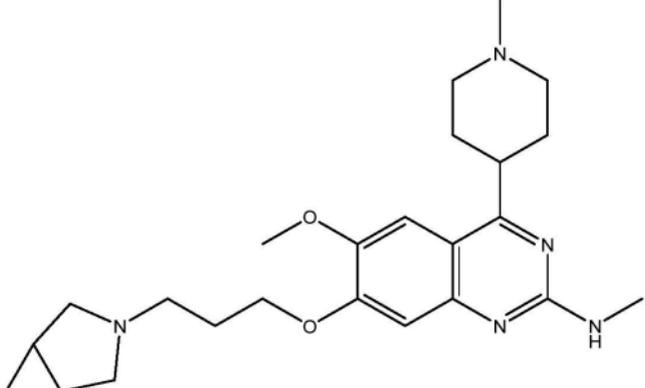
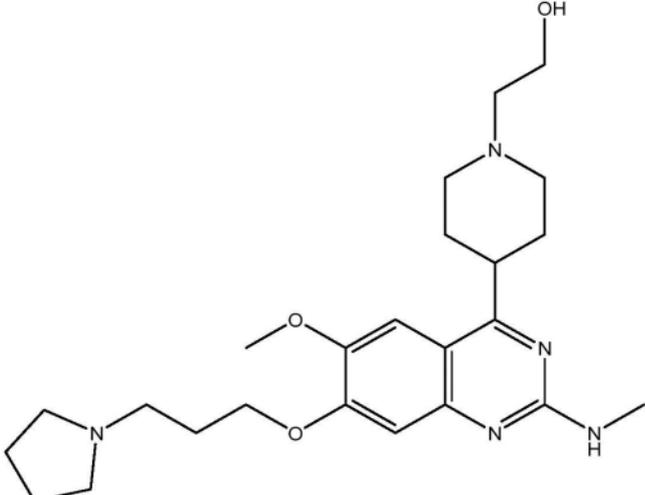
化合物 编号	结构
270	
518	
[1084] 519	
520	

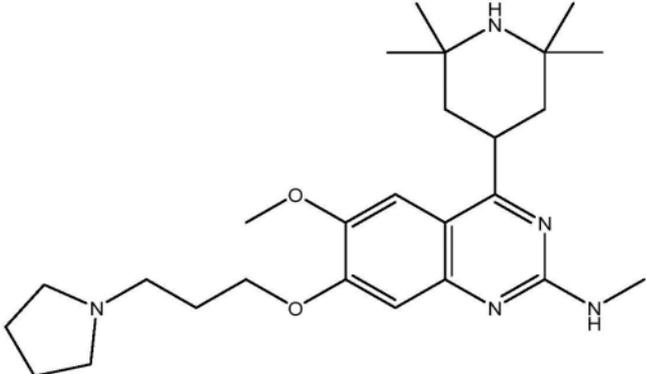
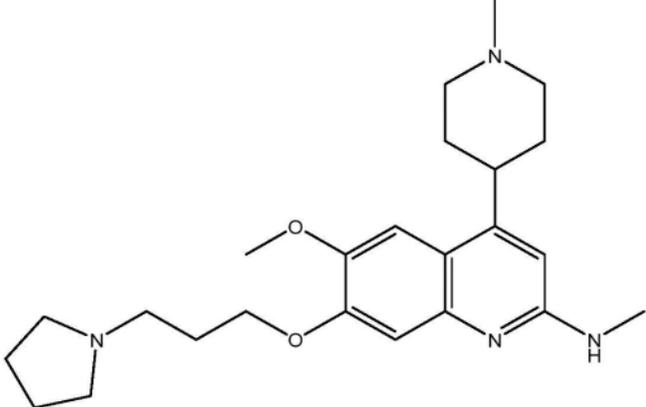
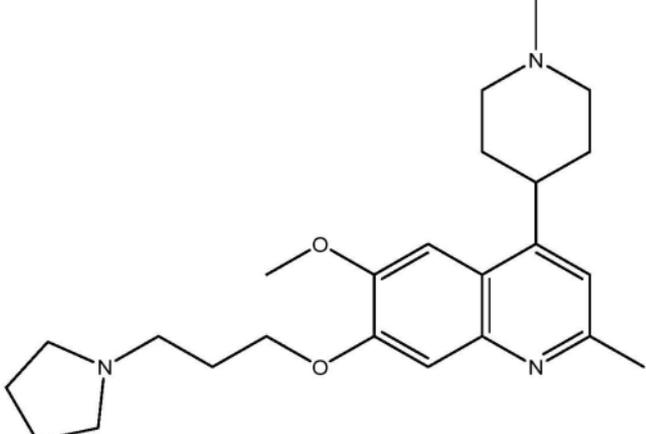
[1085]

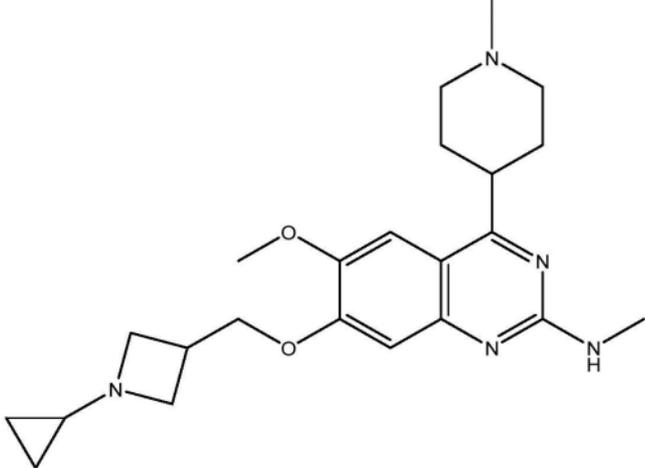
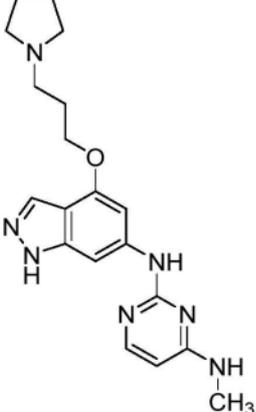
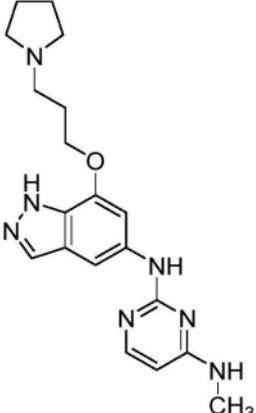
化合物 编号	结构
521	
522	
523	
524	

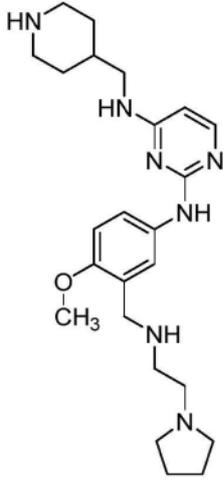
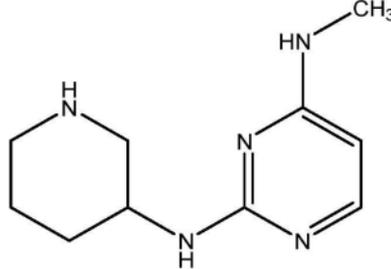
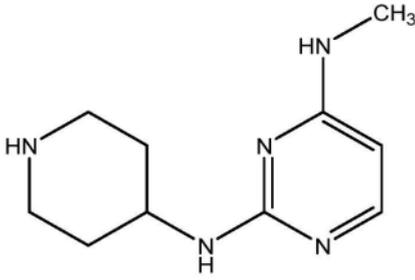
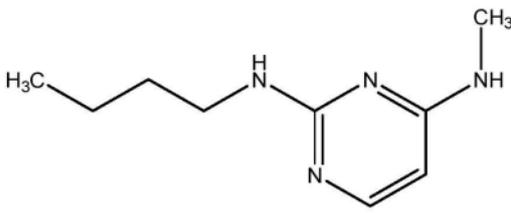
化合物 编号	结构
525	
[1086] 526	
527	

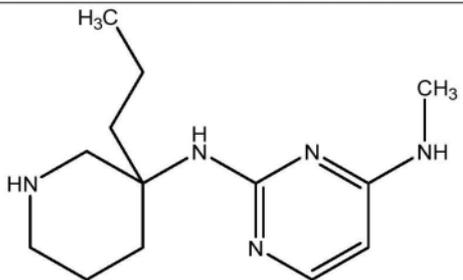
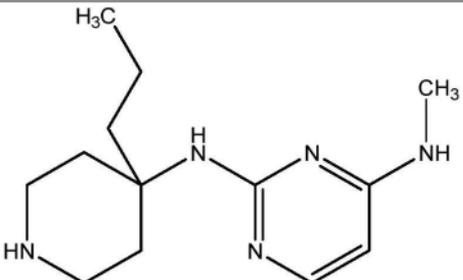
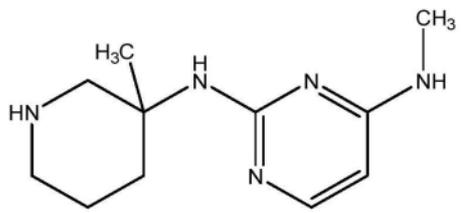
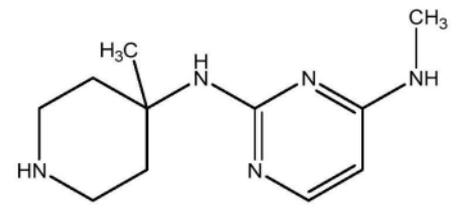
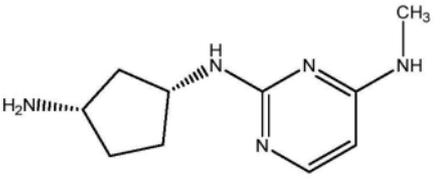
化合物 编号	结构
528	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(N2C3CCN(C3)F)CCOC4CCCN4)CCCN5CCCC5</chem>
[1087] 529	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(N2C3CCN(C3)C4CCCC4)CCOC5CCCN5)CCCN6CCCC6</chem>
530	 <chem>COC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(N2C3CCN(C3)C)CCOC4CCCN4)CCCN5CCCC5</chem>

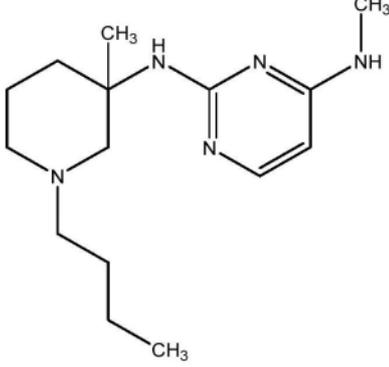
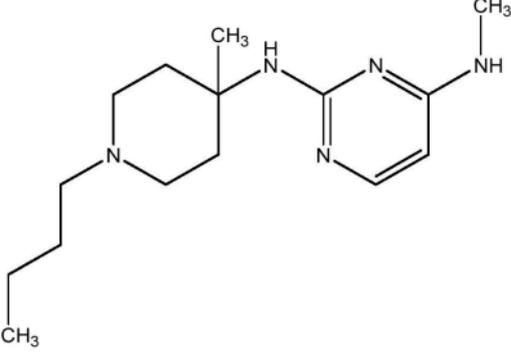
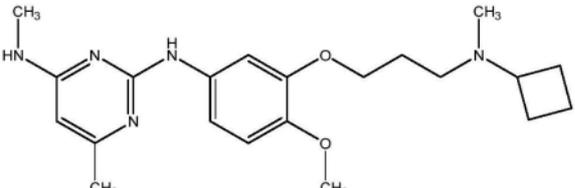
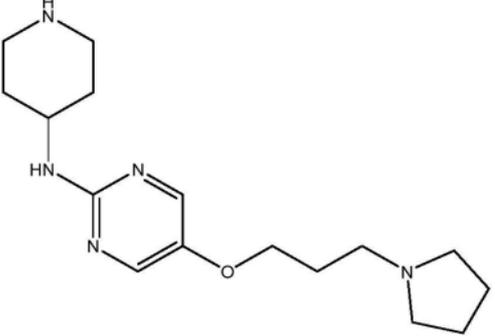
化合物 编号	结构
531	
[1088] 532	
533	

化合物 编号	结构
534	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2nc3c(ncn3C)cc(OC)c2OCCCCN4CCCC4</chem>
[1089] 535	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2nc3c(ncn3)cc(OC)c2OCCCCN4CCCC4</chem>
536	 <chem>CN1CCN(C)CC1c2nc3c(ncn3)cc(OC)c2OCCCCN4CCCC4</chem>

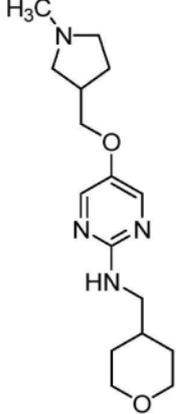
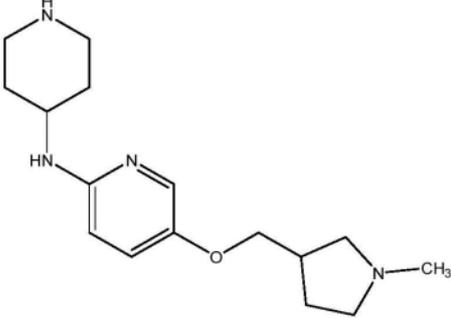
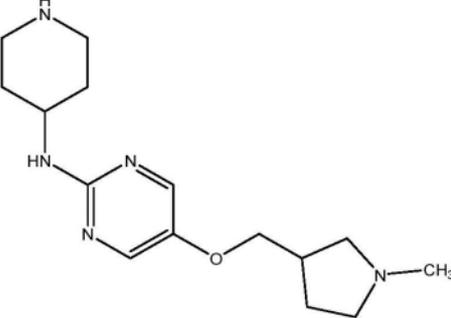
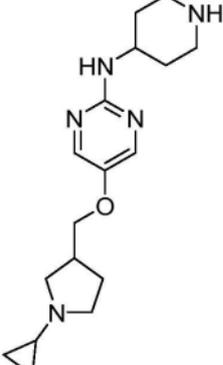
化合物 编号	结构
537	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C1)C(OC)=C(C=C2)C3CCN(C3)CC4CC5C4N5</chem>
[1090] 538	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C1)C(OC)C=C2C3CCN(C3)CC4CC5C4N5</chem>
539	 <chem>CN1C=NC2=C(C=C1)C(OC)C=C2C3CCN(C3)CC4CC5C4N5</chem>

化合物 编号	结构
540	 <chem>COC1=CC=C(NC2CCCN2)C=C1NC3=NC=NC=C3NCC4CCNCC4</chem>
[1091] 541	 <chem>CN1=CC=NC=C1NC2CCNCC2</chem>
542	 <chem>CN1=CC=NC=C1NC2CCNCC2</chem>
543	 <chem>CN1=CC=NC=C1NC2CCCC2NC</chem>

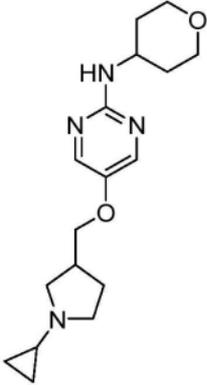
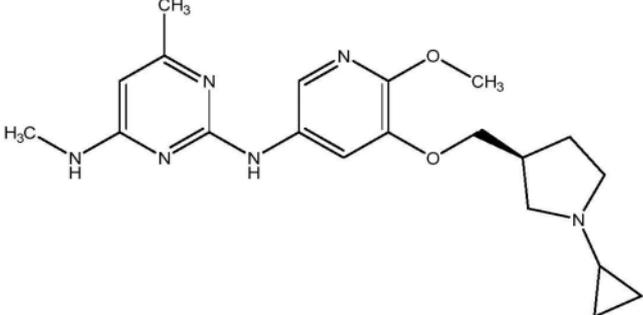
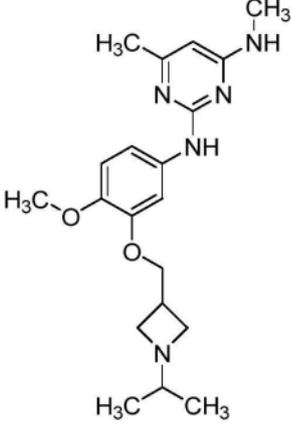
化合物 编号	结构
544	
545	
[1092] 546	
547	
548	

化合物 编号	结构
549	 <chem>CN1CCN(CCC)CC1NC2=CN=C(NC)C=C2</chem>
550	 <chem>CN1CCN(CCC)CC1NC2=CN=C(NC)C=C2</chem>
551	 <chem>CN1CCN(C)CC1OC2=CC=C(OC)C=C2NC3=NC=C(NC)N=C3C</chem>
552	 <chem>CN1CCN(C)CC1NC2=CN=C(NC)C=C2OCCCN3CCCC3</chem>

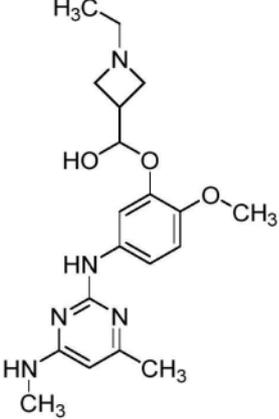
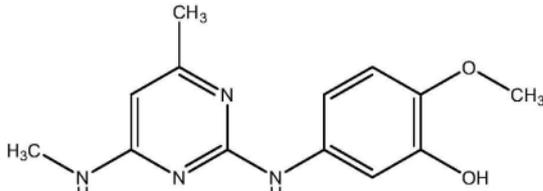
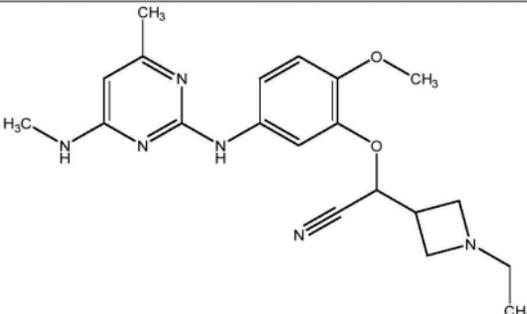
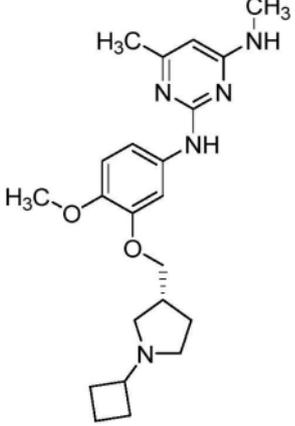
[1093]

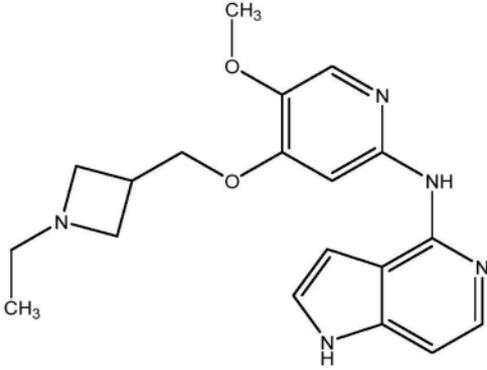
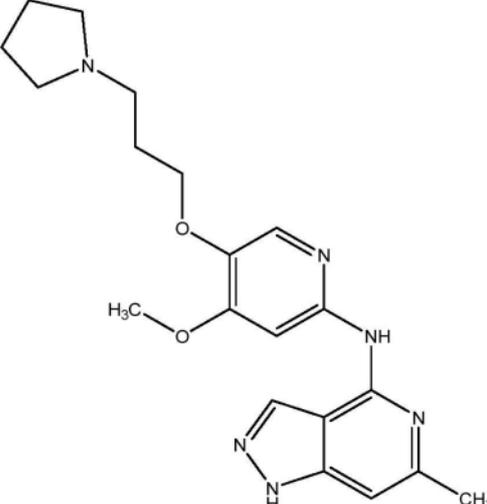
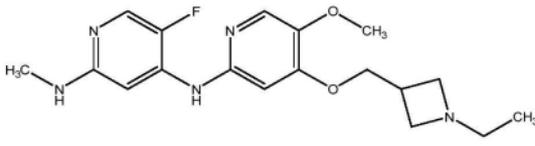
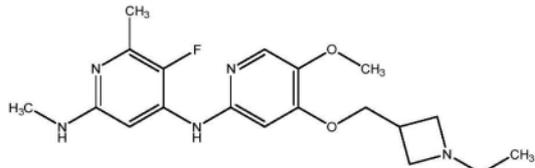
化合物 编号	结构
553	 <chem>CN1CCOC2=CN=C(NC3CCOC3)N2</chem>
554	 <chem>CN1CCOC2=CC=C(NC3CCN3)N2</chem>
555	 <chem>CN1CCOC2=CN=C(NC3CCN3)N2</chem>
556	 <chem>C1CCN(C1)COC2=CN=C(NC3CCN3)N2</chem>

[1094]

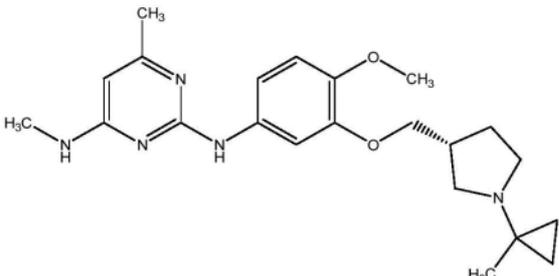
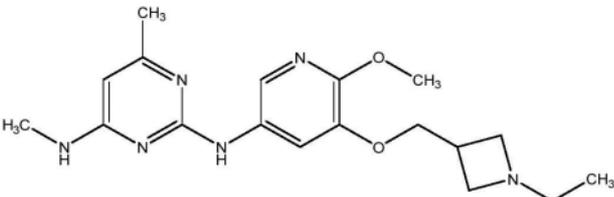
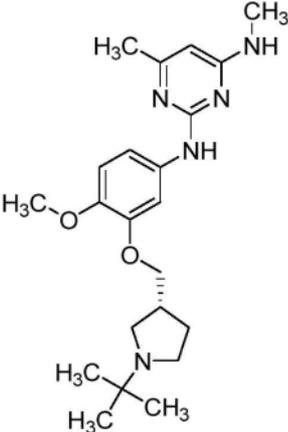
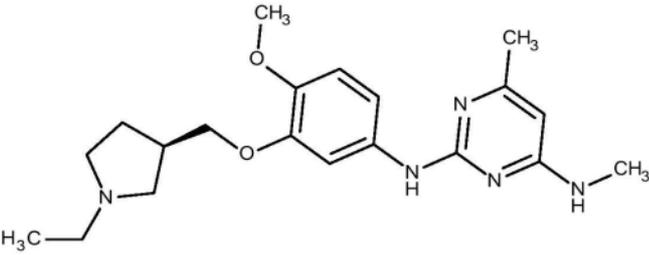
化合物 编号	结构
557	 <chem>C1CCN1C2CCN2COc3ncnc(NC4CCOCC4)c3</chem>
[1095] 558	 <chem>Cc1nc(NC)nc(Nc2nc(OC)nc(COCC3CCN(C3)C4CC5)C4)c2</chem>
559	 <chem>CC(C)N1CCN1COc2ccc(Nc3nc(C)c(NC)c3)cc2OC</chem>

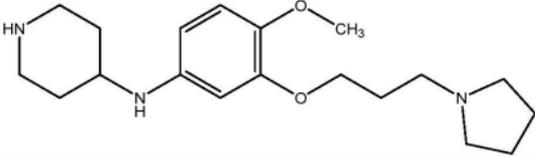
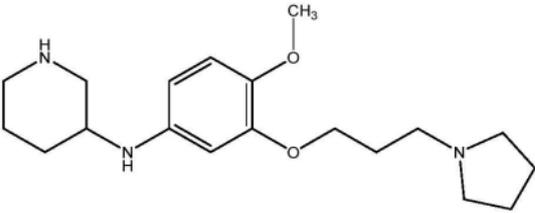
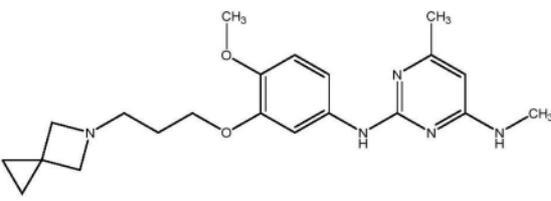
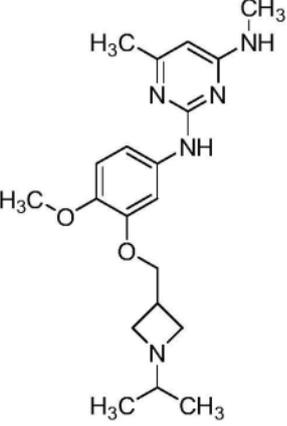
[1096]

化合物 编号	结构
560	
561	
562	
563	

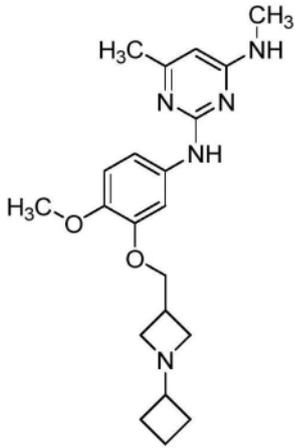
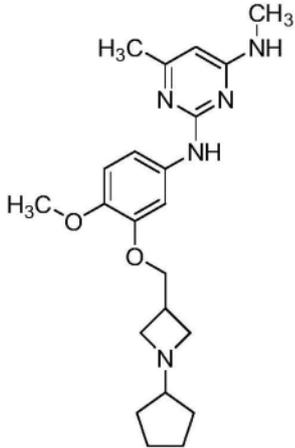
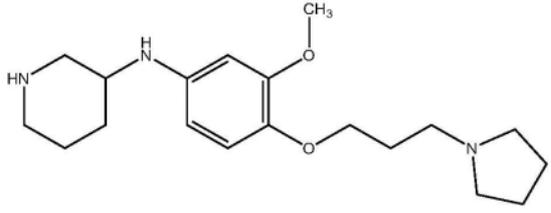
化合物 编号	结构
564	 <chem>COc1cc(NC2=CN3C=CC=C32)cc(OCN4CCN(C)C4)c1</chem>
565	 <chem>COc1cc(NC2=CN3C=CC=C3C=C2C)cc(OCN4CCN(C)C4)c1</chem>
566	 <chem>CCNc1cc(F)c(Nc2cc(OC)c(OCN3CCN(CC)C3)c2)c1</chem>
567	 <chem>CCNc1cc(F)c(Nc2cc(OC)c(OCN3CCN(CC)C3)c2)c1C</chem>

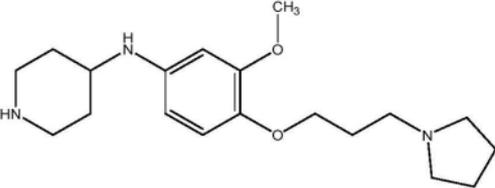
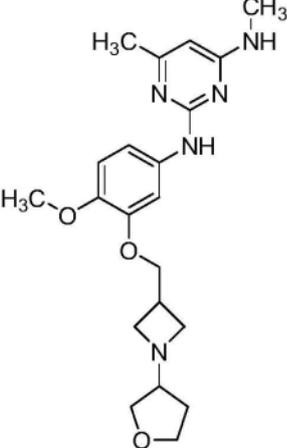
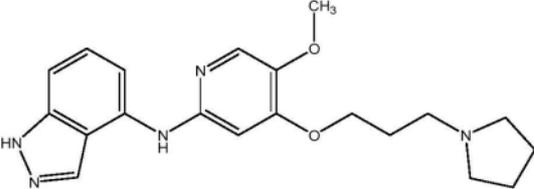
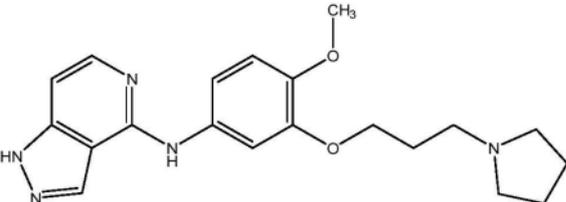
[1097]

化合物 编号	结构
568	
569	
[1098] 570	
571	

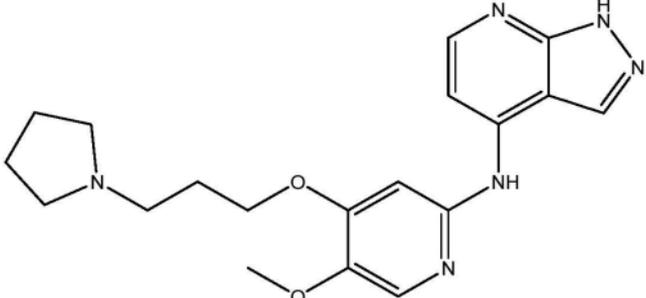
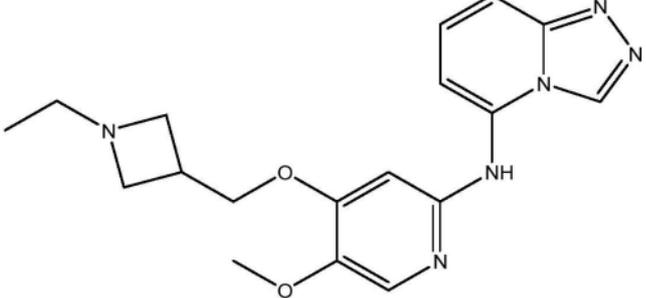
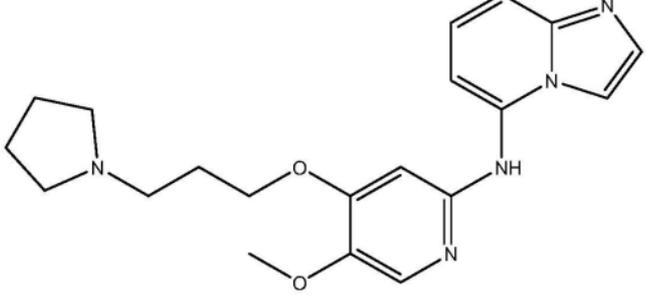
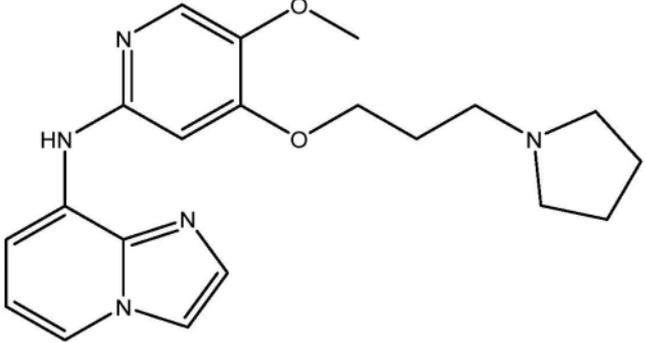
化合物 编号	结构
572	
573	
574	
575	

[1099]

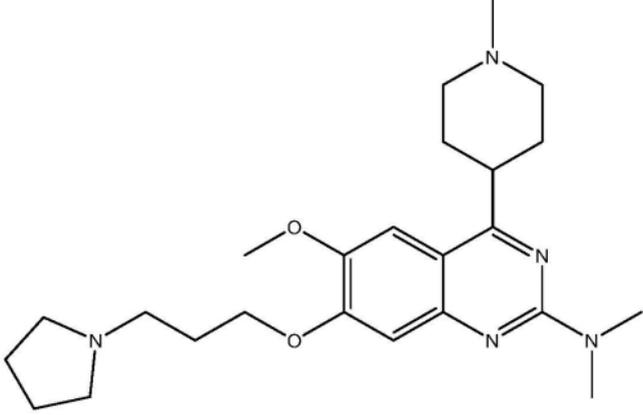
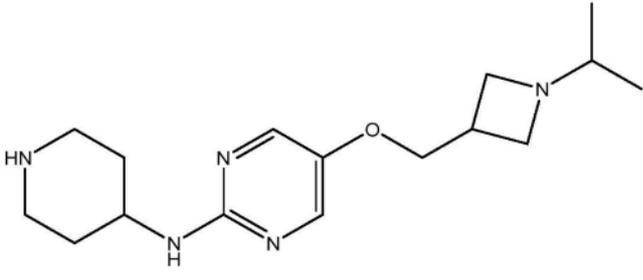
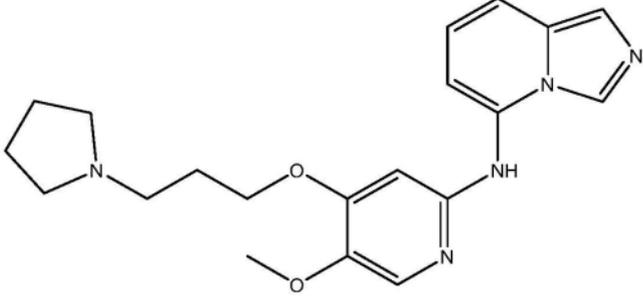
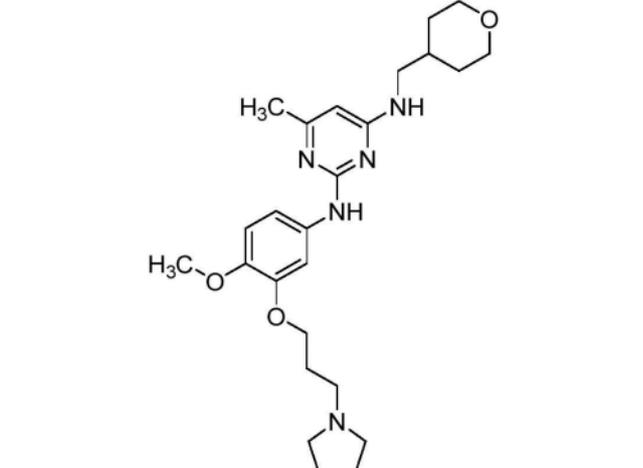
化合物 编号	结构
576	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C)C=C2N3C(=O)C=C(C3)OC4CCN4C5CCN5</chem>
[1100] 577	 <chem>CN1C=NC2=C(N1)N(C)C=C2N3C(=O)C=C(C3)OC4CCN4C5CCN5</chem>
578	 <chem>CN1CCCCC1N2C=CC(OC)=C(C2)OCCCN3CCN3</chem>

化合物 编号	结构
579	
580	
581	
582	

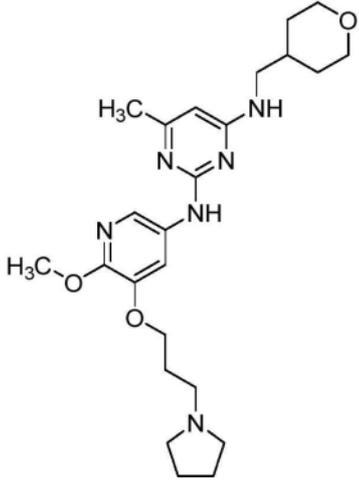
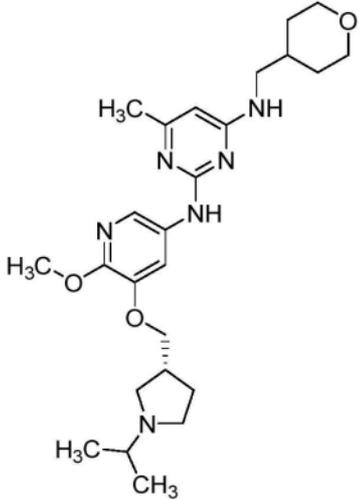
[1101]

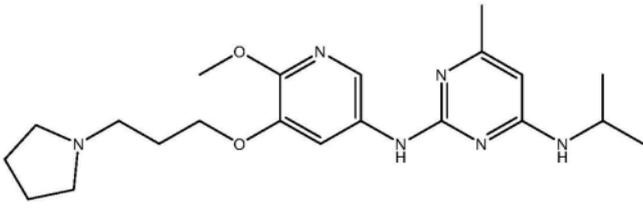
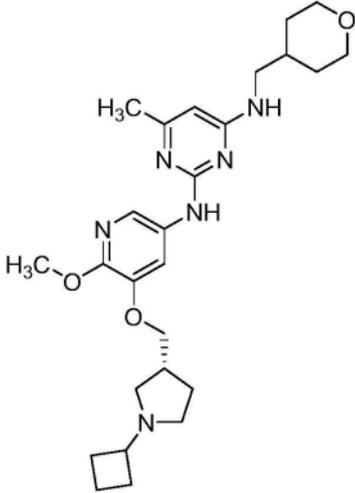
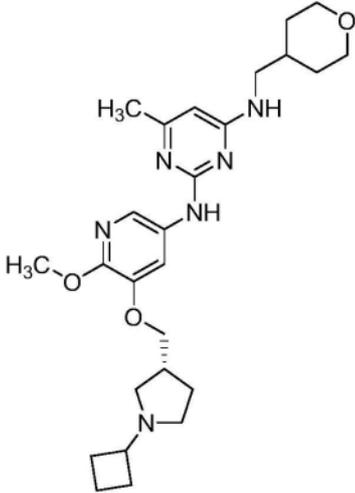
化合物 编号	结构
583	
584	
585	
586	

[1102]

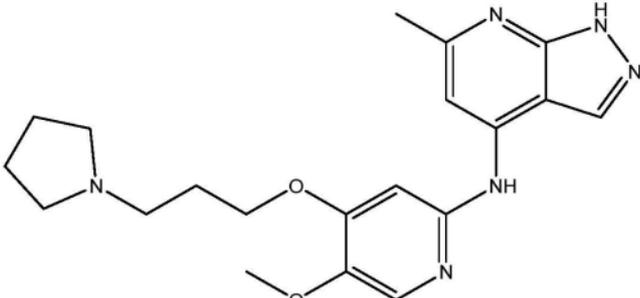
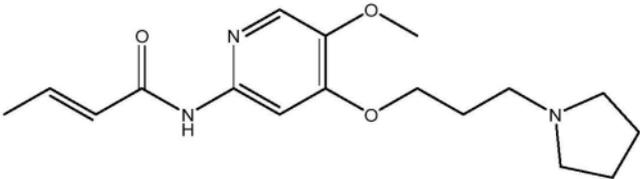
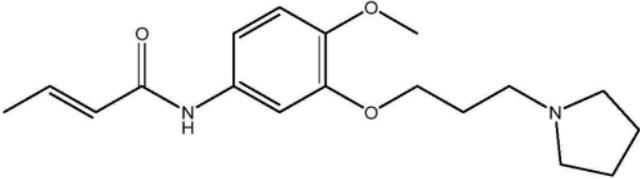
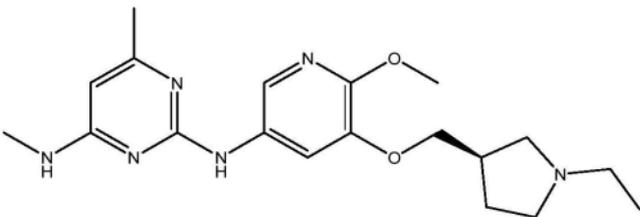
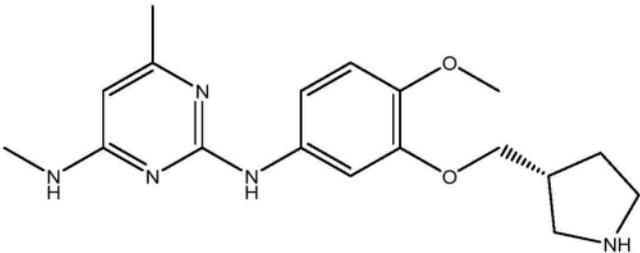
化合物 编号	结构
587	
588	
589	
590	

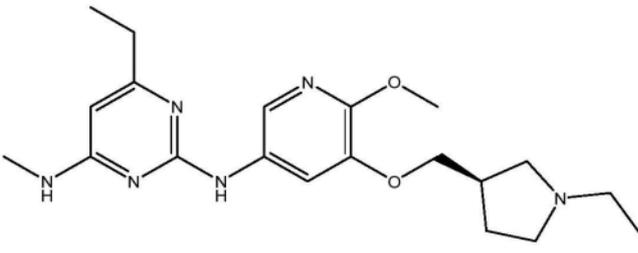
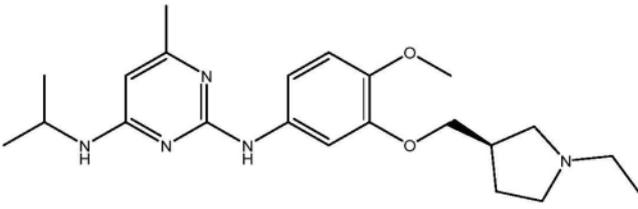
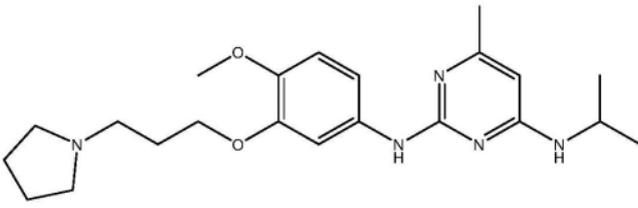
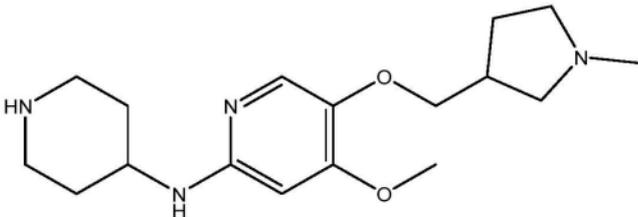
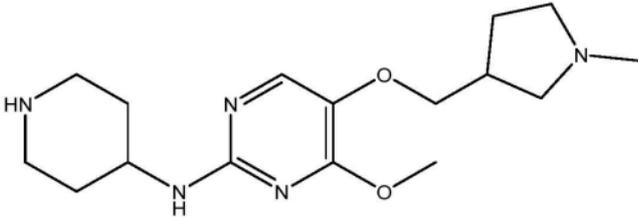
[1103]

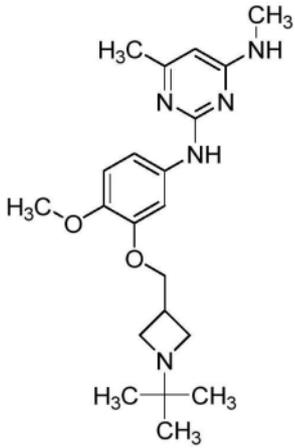
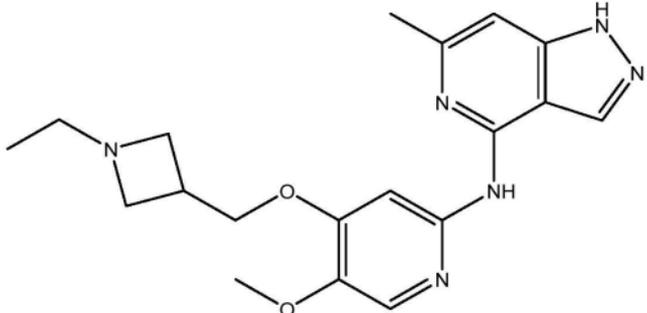
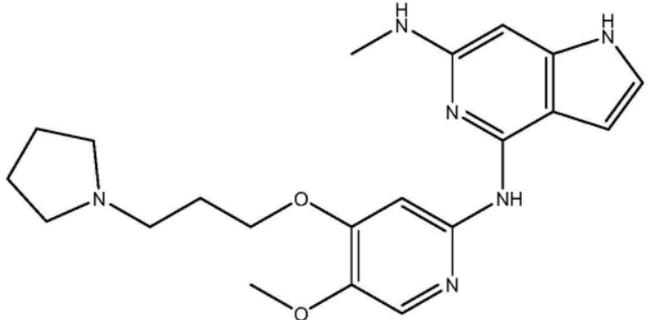
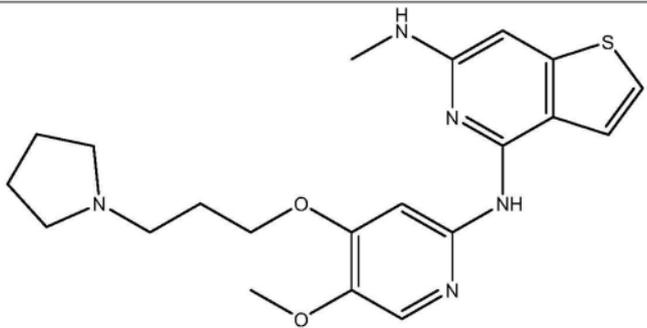
化合物 编号	结构
591 [1104]	 <p>Chemical structure of compound 591: A pyridine ring substituted with a methoxy group (H₃C-O) at the 3-position, a 4-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-2-ylamino group at the 4-position, and a 4-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-2-ylamino group at the 5-position.</p>
592	 <p>Chemical structure of compound 592: A pyridine ring substituted with a methoxy group (H₃C-O) at the 3-position, a 4-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-2-ylamino group at the 4-position, and a 4-methyl-5-(tetrahydro-2H-pyridin-2-ylmethyl)pyrimidin-2-ylamino group at the 5-position. The pyridine ring is also substituted with a 2-isopropylpyrrolidin-1-yl group at the 4-position.</p>

化合物 编号	结构
593	 <chem>CC(C)Nc1ncnc(Nc2cc(OC)c(OCCCN3CCCC3)cn2)c1</chem>
594	 <chem>CC1=NC(=NC(=N1)NC2CCCCO2)Nc3cc(OC)c(OCC4CCCC4)n3</chem>
595	 <chem>CC1=NC(=NC(=N1)NC2CCCCO2)Nc3cc(OC)c(OCC4CCCC4)n3</chem>

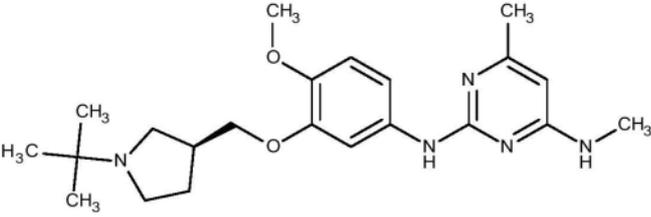
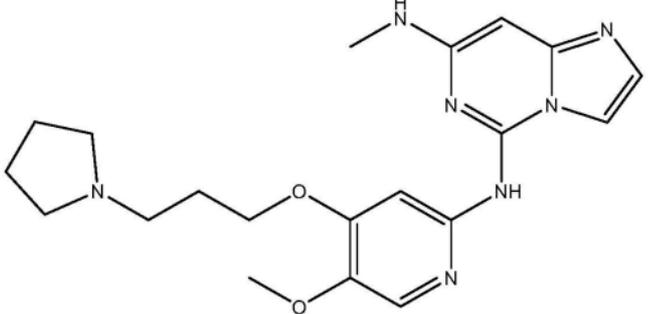
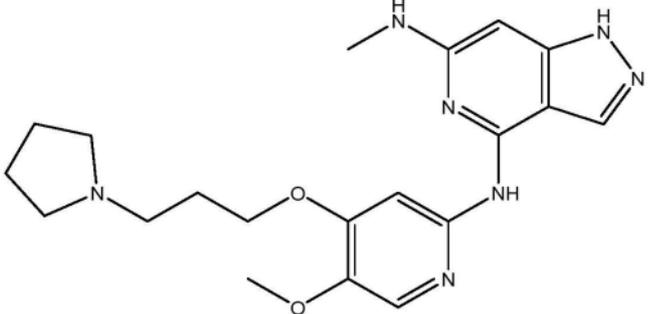
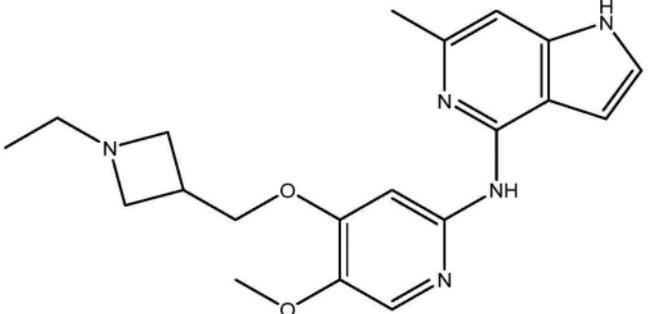
[1105]

化合物 编号	结构
596	
597	
[1106] 598	
599	
600	

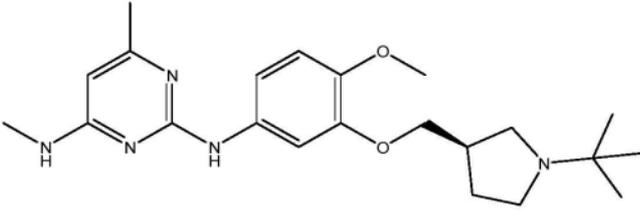
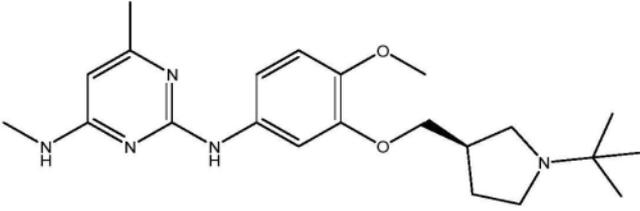
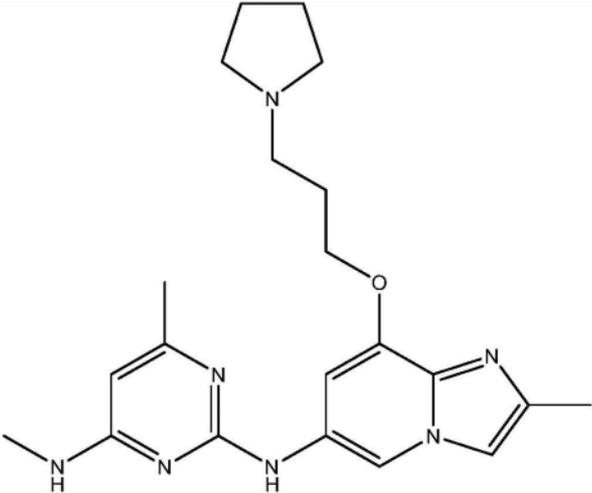
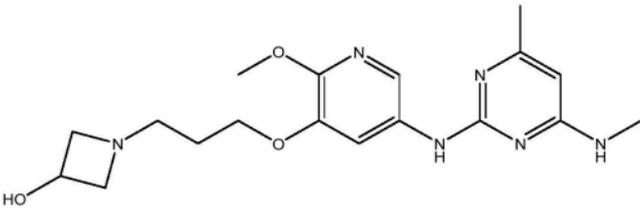
化合物 编号	结构
601	
602	
[1107] 603	
604	
605	

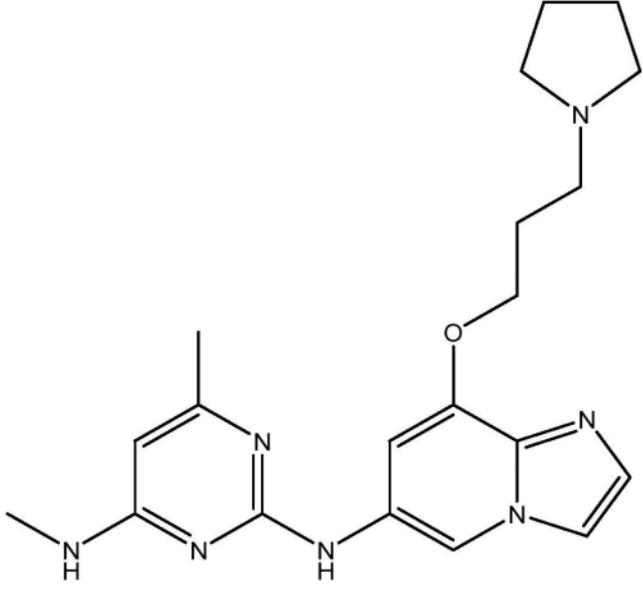
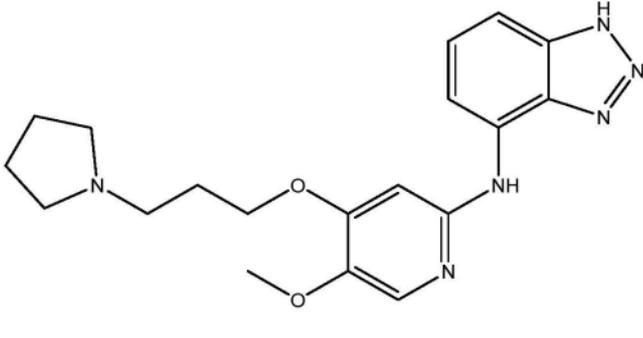
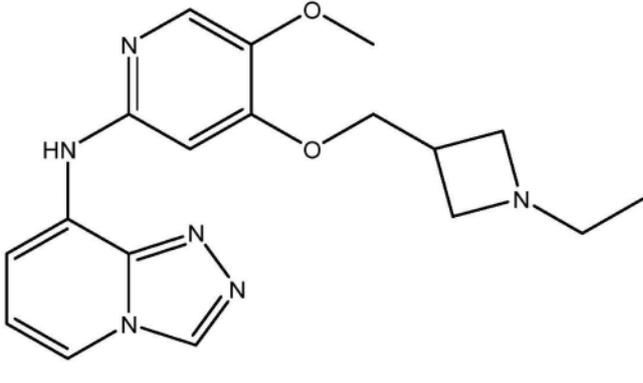
化合物 编号	结构
606	
607	
608	
609	

[1108]

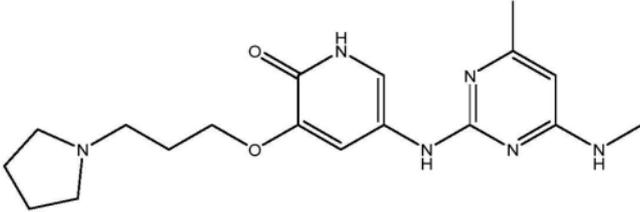
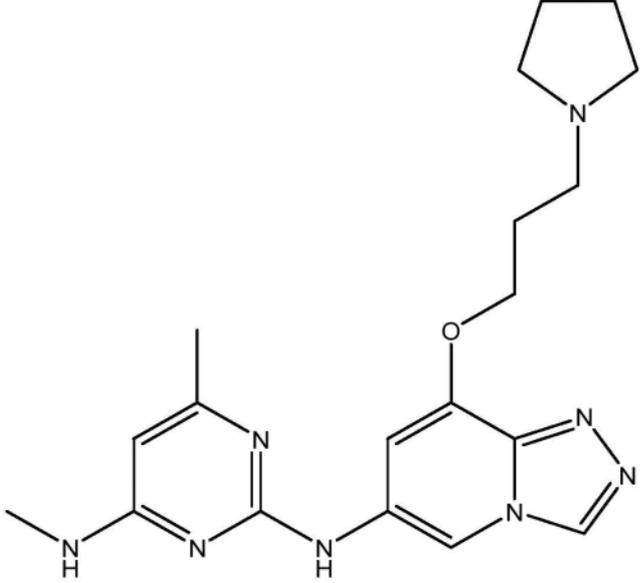
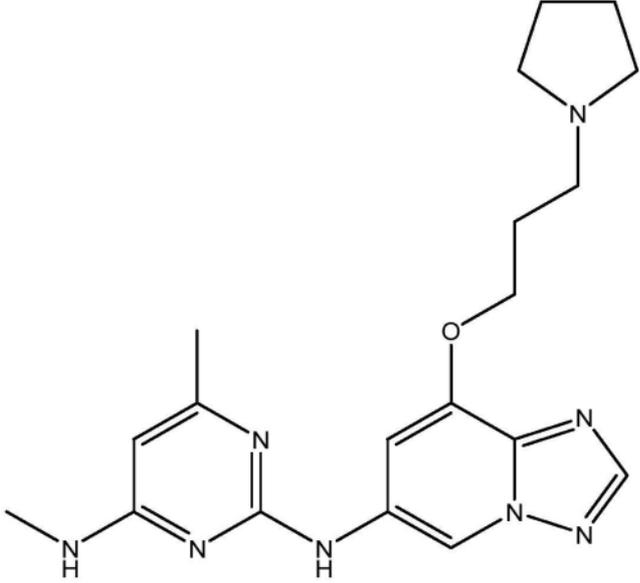
化合物 编号	结构
610	 <chem>CN1(C)CCCN1CCOC2=CC=C(OC)C=C2N3C=NC(C)=NC3=C</chem>
611	 <chem>CN1CCCC1CCCOc2ccc(NC3=NC=C(C)N3)cc2OC</chem>
612	 <chem>CN1CCCC1CCCOc2ccc(NC3=NC=C(C)N3)cc2OC</chem>
613	 <chem>CN1CCCN1CCCOc2ccc(NC3=NC=C(C)N3)cc2OC</chem>

[1109]

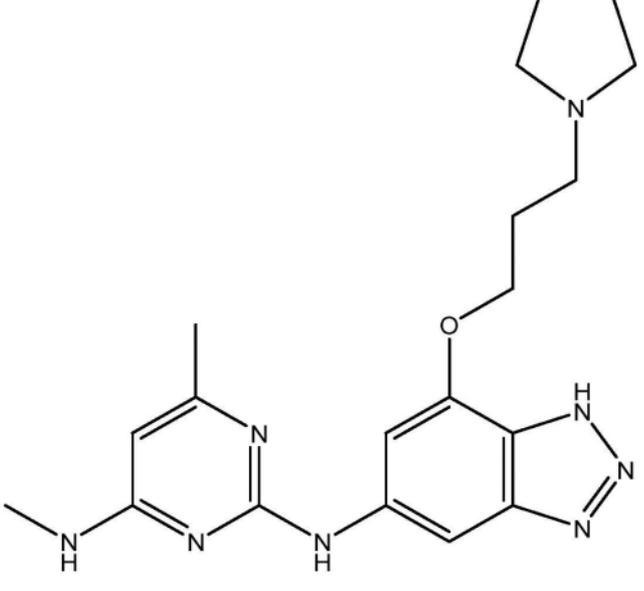
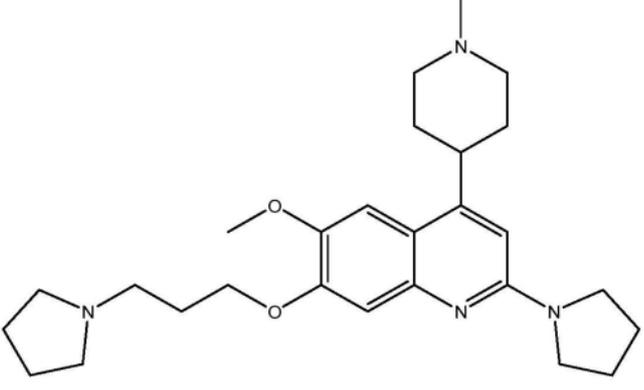
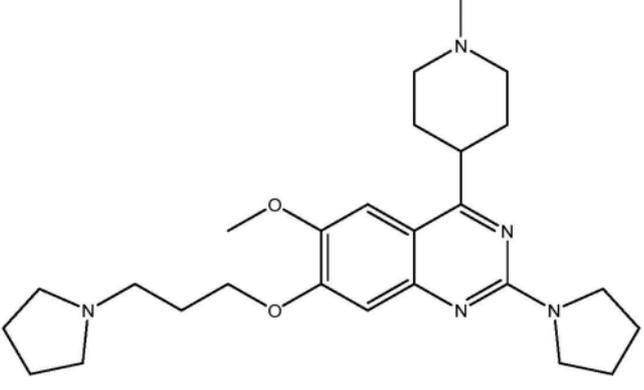
化合物 编号	结构
614	
615	
[1110] 616	
617	

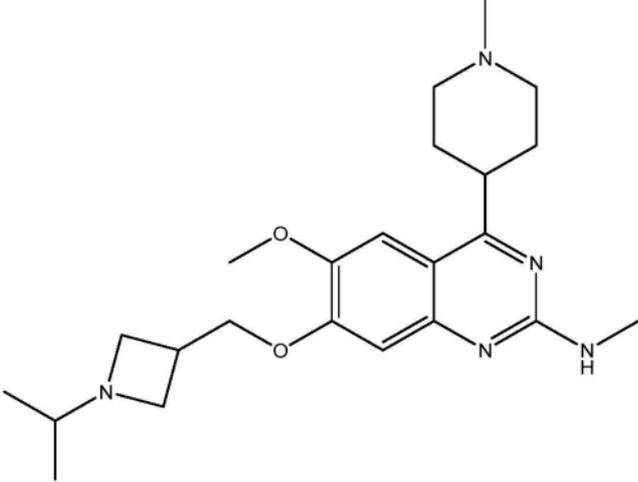
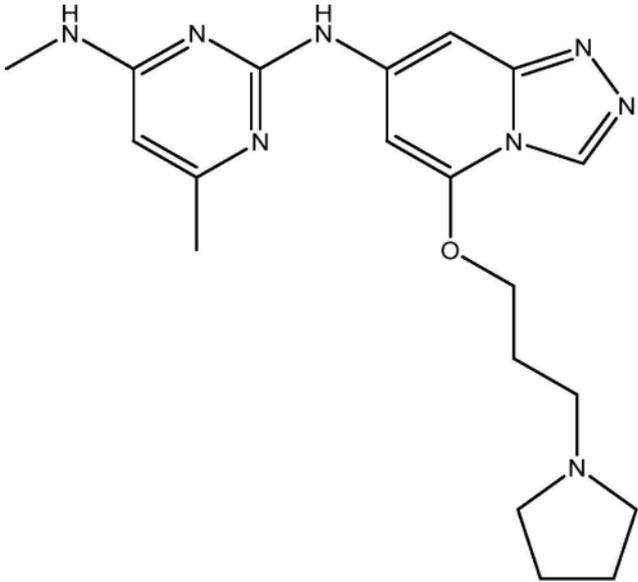
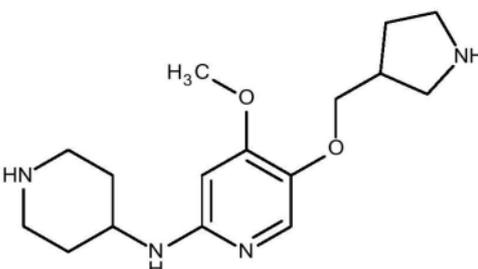
化合物 编号	结构
618	 <chem>CNc1nc(C)cnc1NC2=CN3C=CC=C3N2OCCCN4CCCC4</chem>
619	 <chem>CNc1nc(C)nc1NC2=CN3C=CC=C3N2OCCCN4CCCC4</chem>
620	 <chem>CNc1nc(C)nc1NC2=CN3C=CC=C3N2OCCCN4CCCC4</chem>

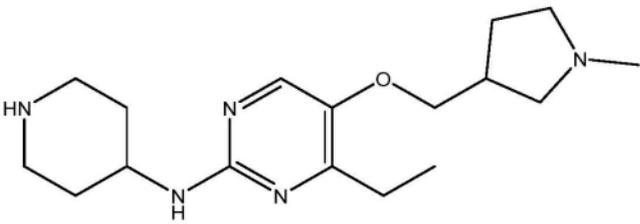
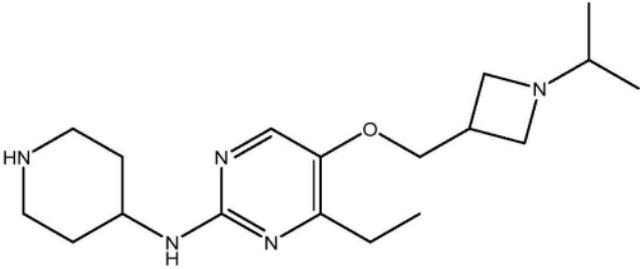
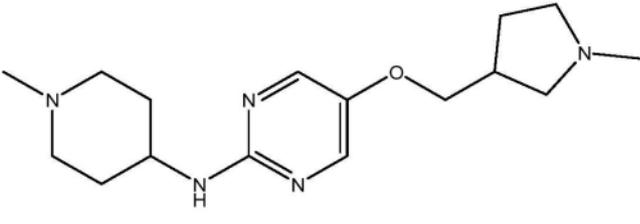
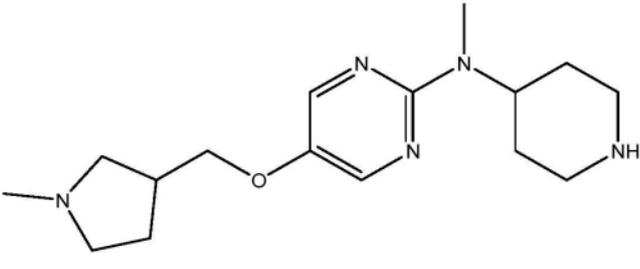
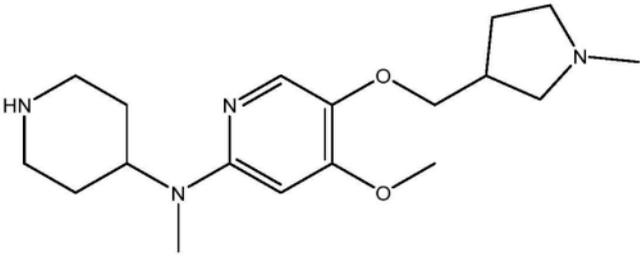
[1111]

化合物 编号	结构
621	 <chem>CNc1cc(C(=O)Nc2cc(CN)nc2)nc1OCCCN3CCCC3</chem>
622	 <chem>CNc1cc(Nc2cc(OCCCN3CCCC3)nc4ncn24)nc1</chem>
623	 <chem>CNc1cc(Nc2cc(OCCCN3CCCC3)nc4ncn24)nc1</chem>

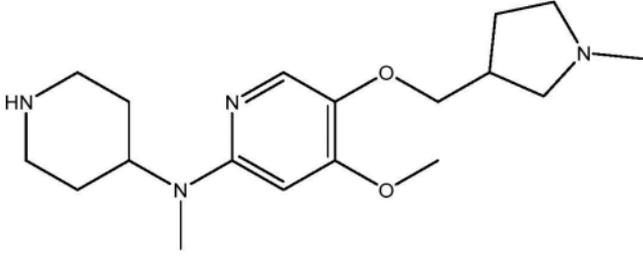
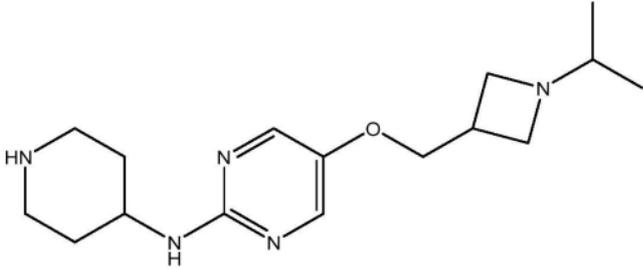
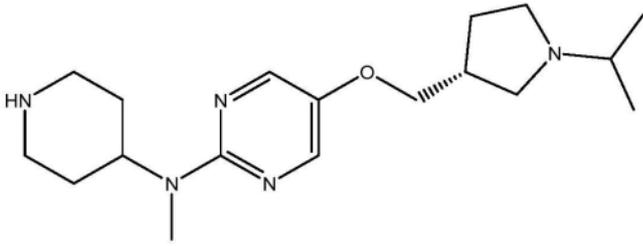
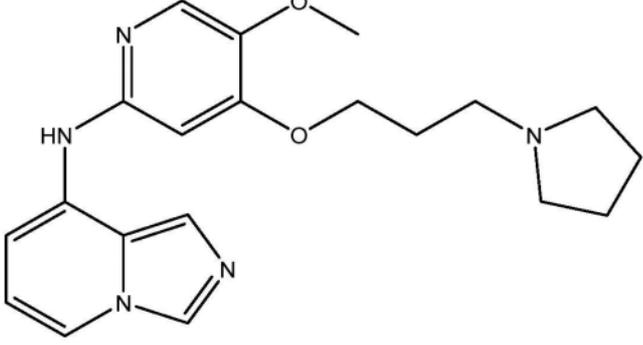
[1112]

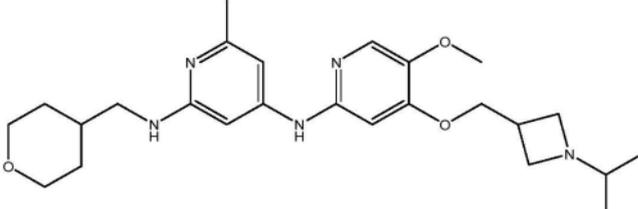
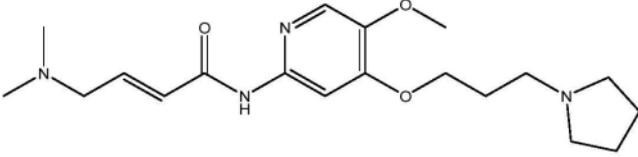
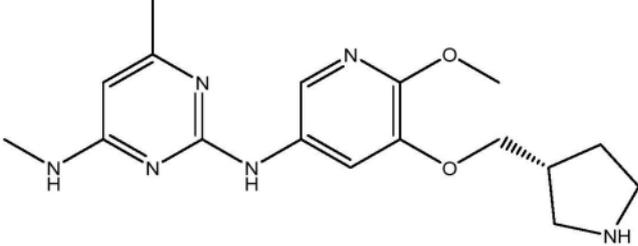
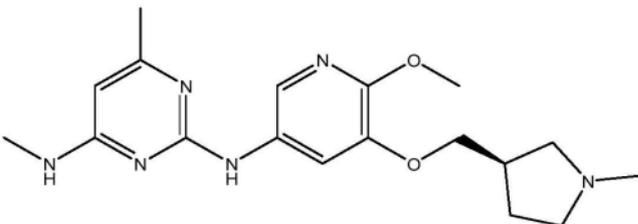
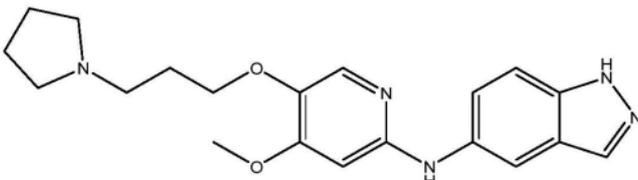
化合物 编号	结构
624	 <chem>CN1C=NC=C1Nc2ccc3c(c2)nn[nH]3CCCCN4CCCC4</chem>
[1113] 625	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N(C2)N3CCCC3OCCCCN4CCCC4N5CCCC5</chem>
626	 <chem>COC1=CC=C2C(=C1)N(C2)N3CCCC3OCCCCN4CCCC4N5CCCC5</chem>

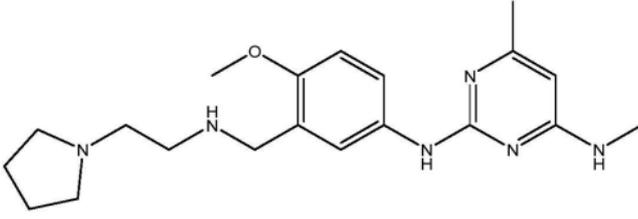
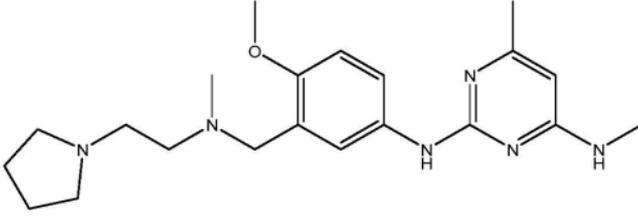
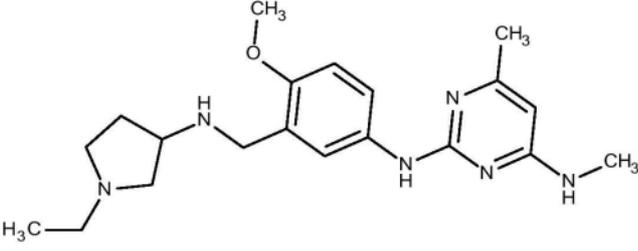
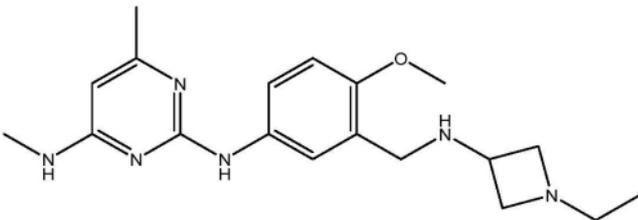
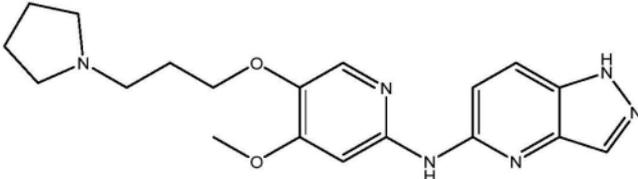
化合物 编号	结构
627	 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)C(=C(C=C2)OC)COc3c[nH]c3C(C)C</chem>
[1114] 628	 <chem>CN(C)c1ncnc1Nc2ccc3c(c2)ncn3CCCCN4CCCC4</chem>
629	 <chem>COC1=CC=C(N2CCCCC2)N=C1COc3c[nH]c3</chem>

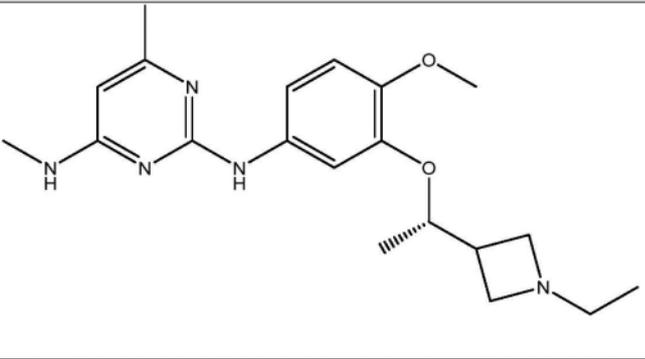
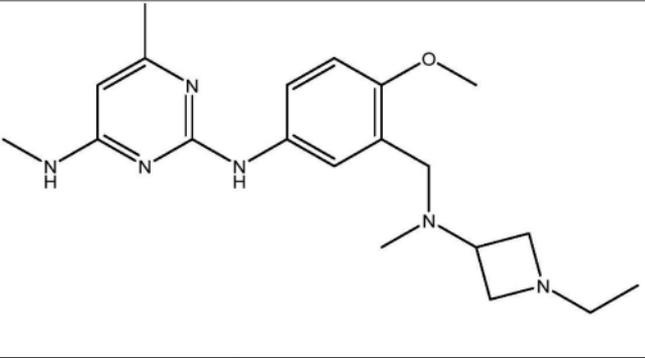
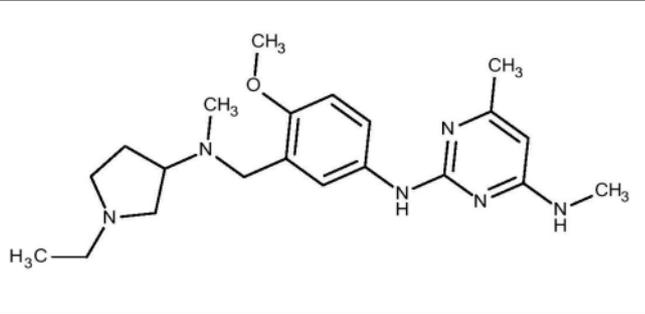
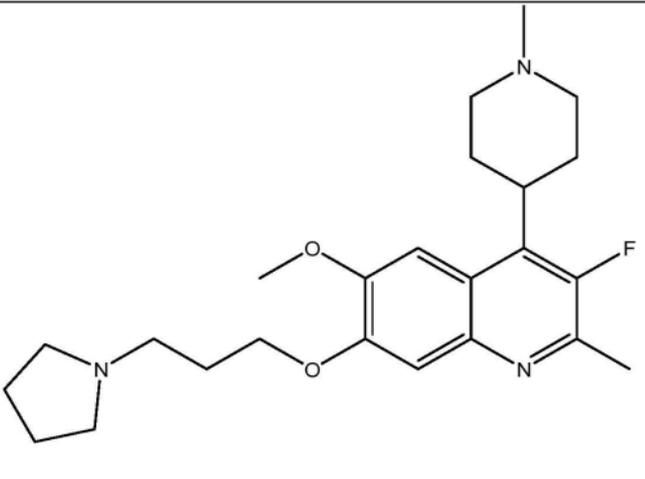
化合物 编号	结构
630	
631	
[1115] 632	
633	
634	

[1116]

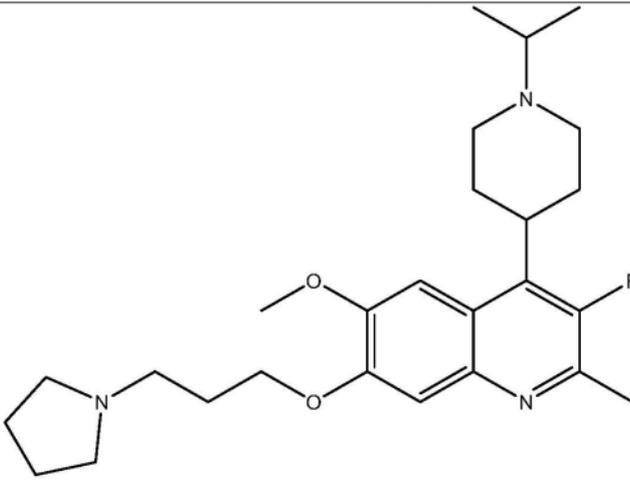
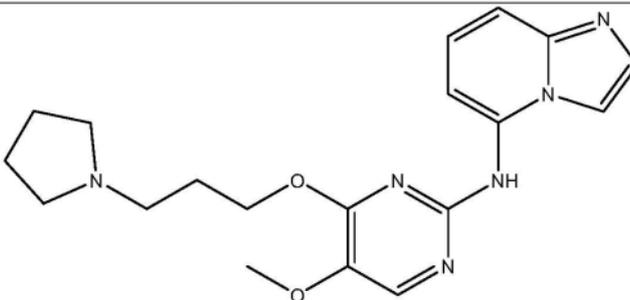
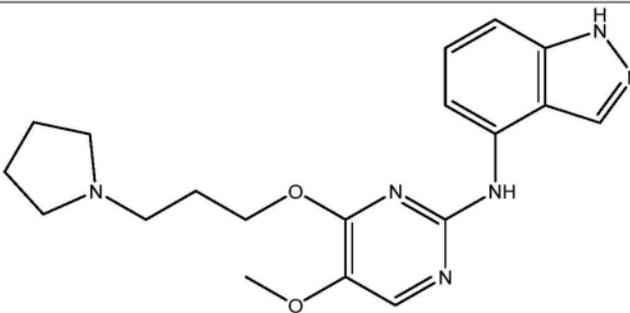
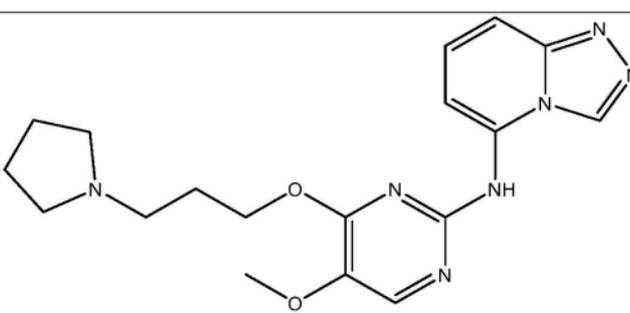
化合物 编号	结构
635	 <chem>CN1CCCCC1N(C)c2cc(OC)c(OCN3CCN(C)C3)c2</chem>
636	 <chem>CC(C)N1CCN(C1)COc2ccncc2N3CCCCC3</chem>
637	 <chem>CC(C)N1CCN(C1)COc2ccncc2N(C)C3CCCCC3</chem>
638	 <chem>COc1cc(Oc2ccncc2N3C=CN4C=CC=C4N3)ccn1O5CCCCN5</chem>

化合物 编号	结构
639	
640	
[1117] 641	
642	
643	

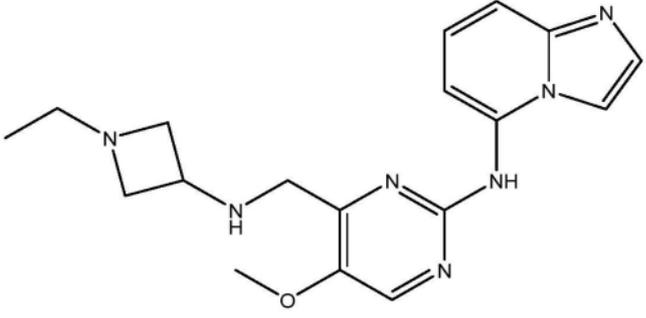
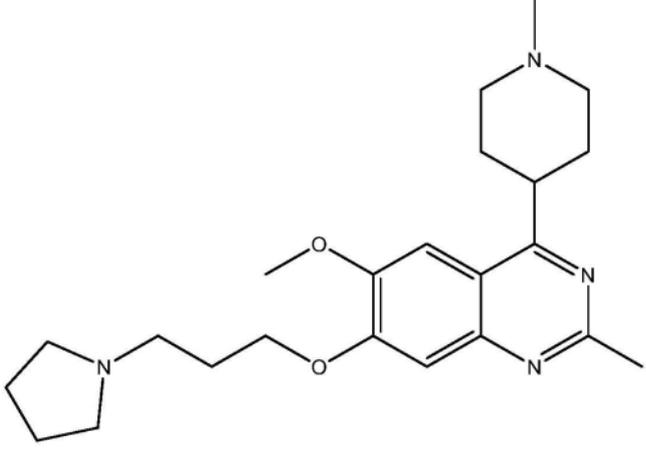
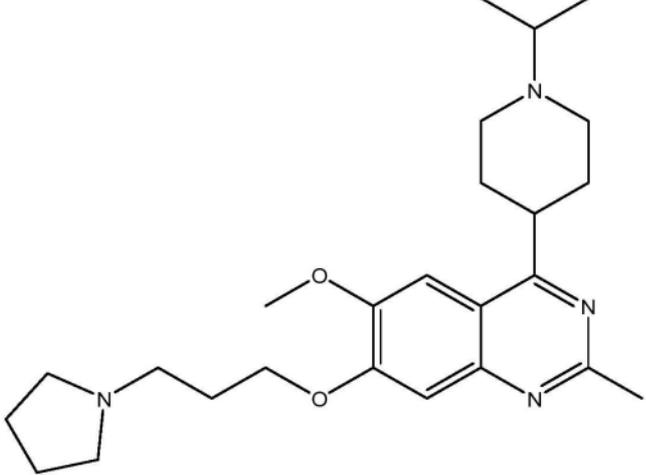
化合物 编号	结构
644	
645	
[1118] 646	
647	
648	

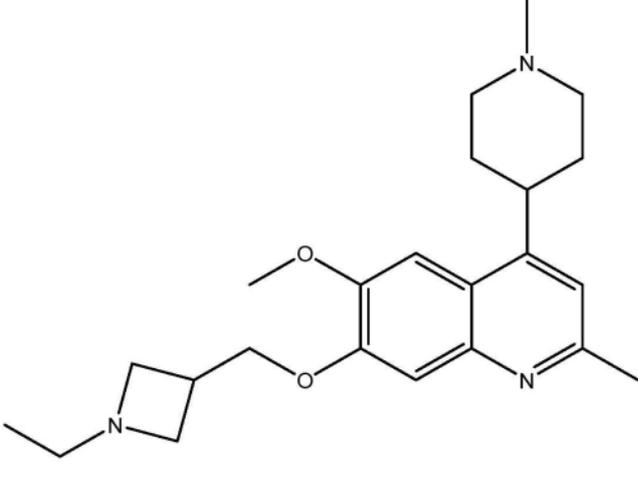
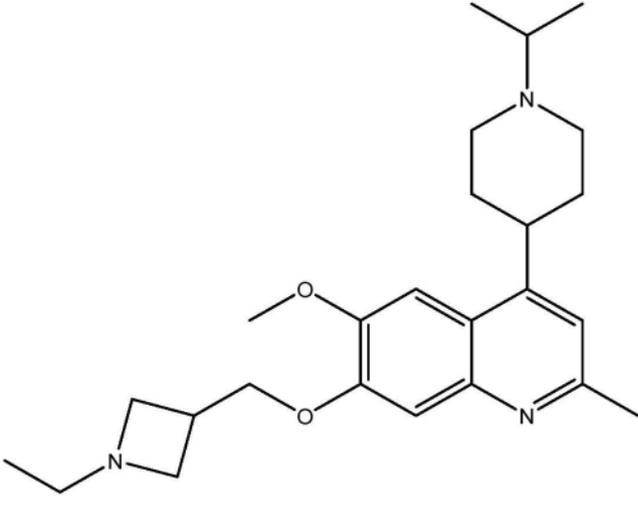
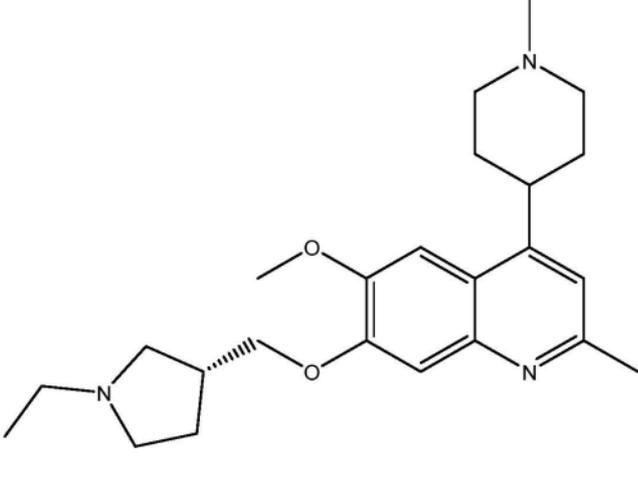
化合物 编号	结构
649	
650	
651	
652	

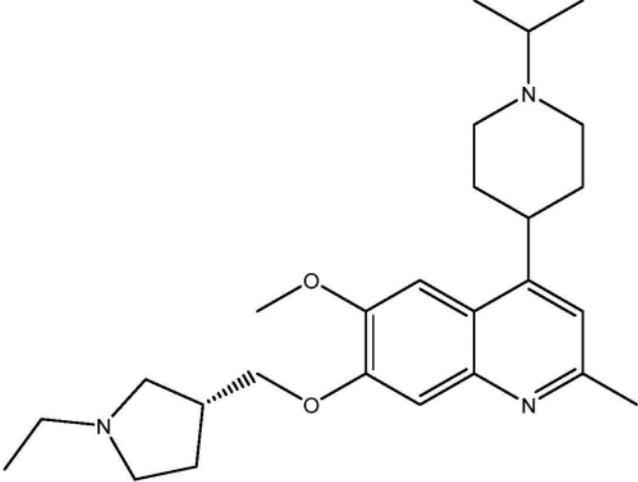
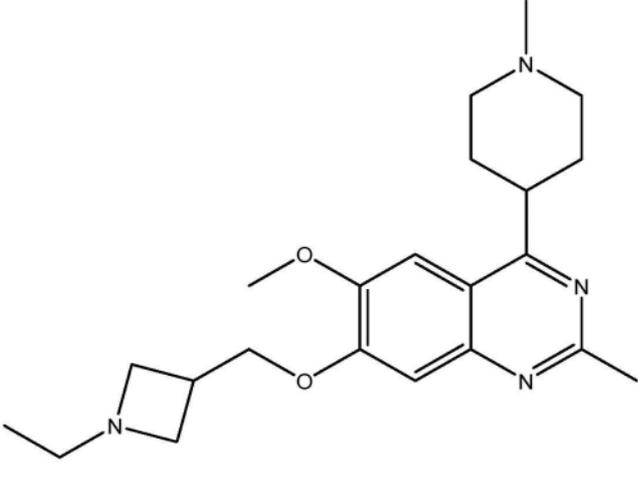
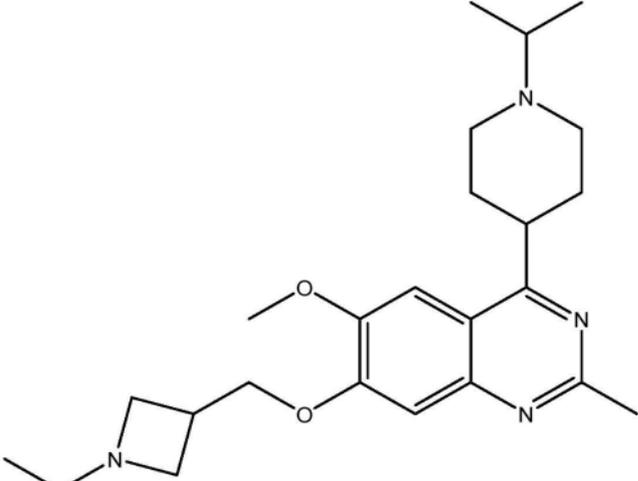
[1119]

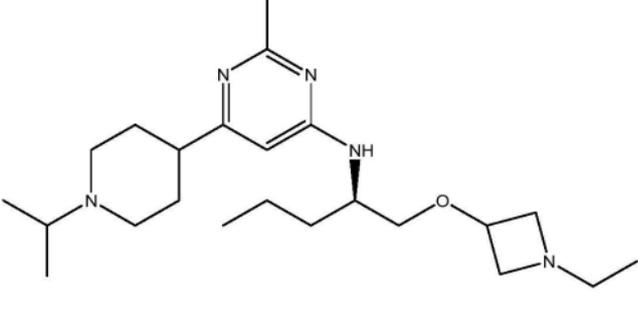
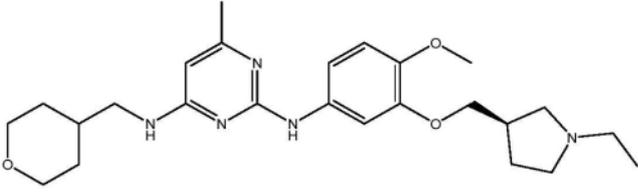
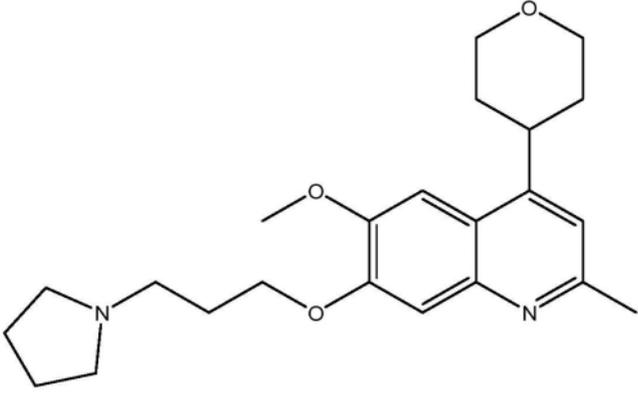
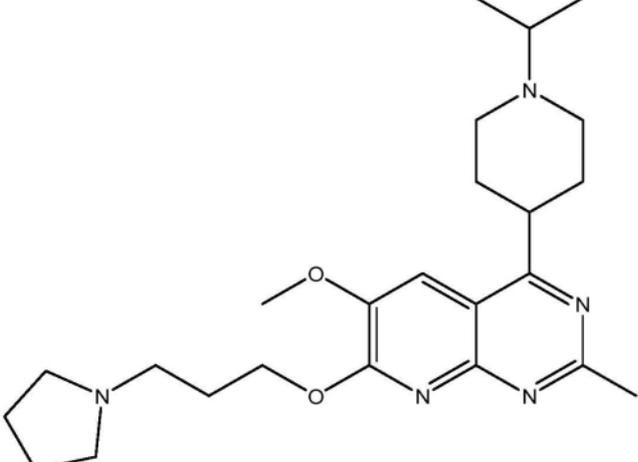
化合物 编号	结构
653	
654	
655	
656	

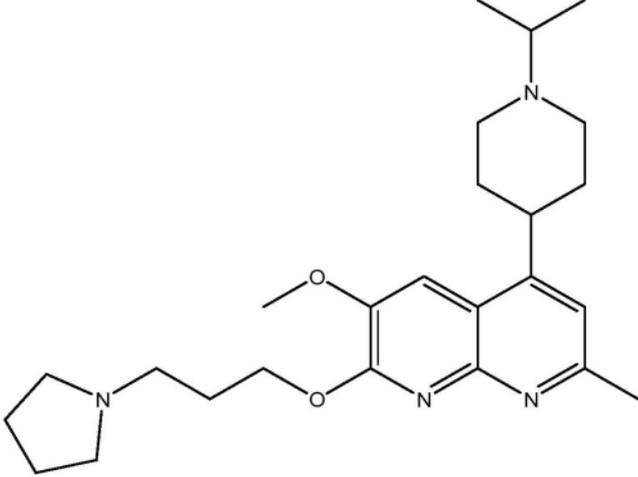
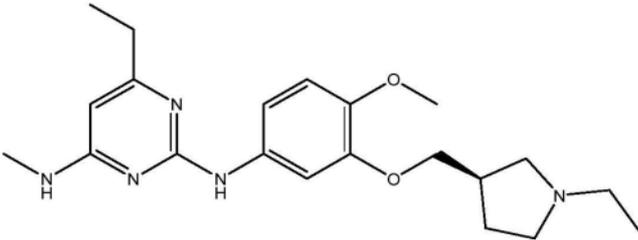
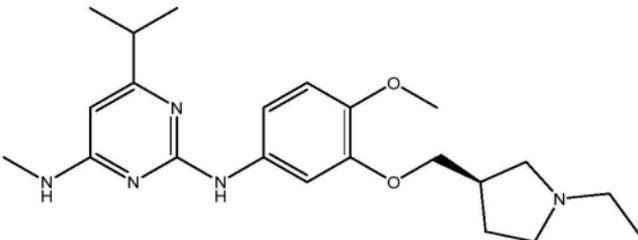
[1120]

化合物 编号	结构
657	
[1121] 658	
659	

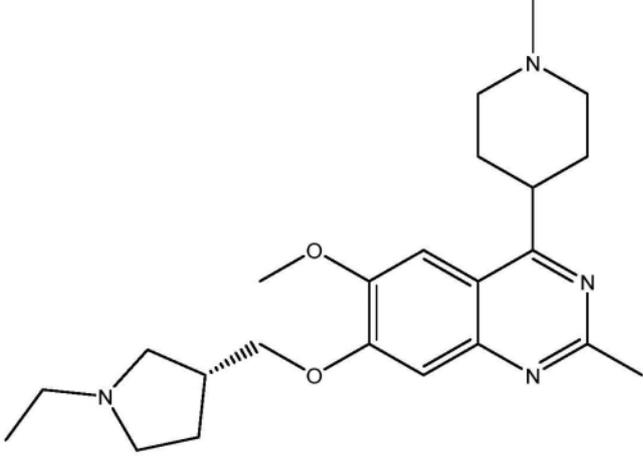
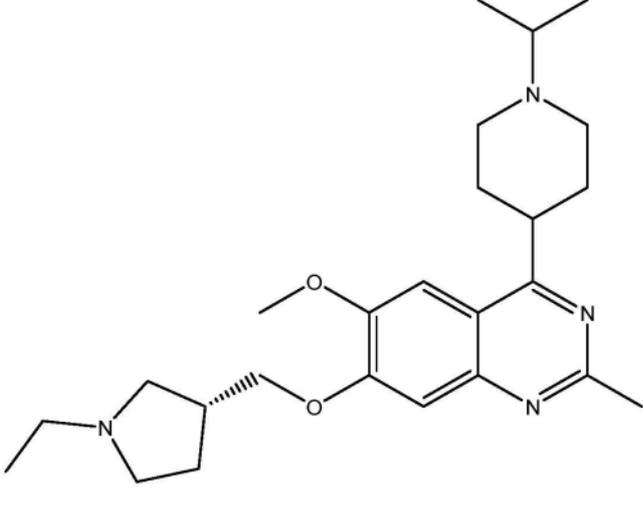
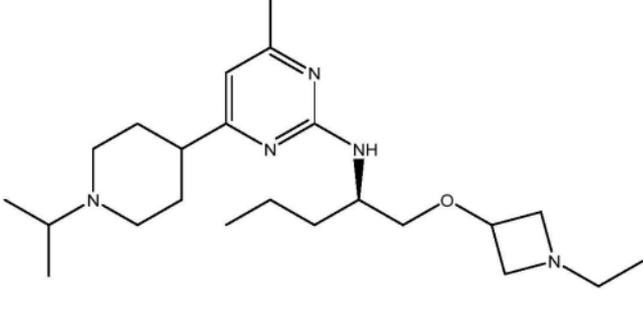
化合物 编号	结构
660	 <chem>CC1CN(C1)COc2cc(OC)c(C3=CN(C)C=C3C4CCNCC4)c2</chem>
[1122] 661	 <chem>CC1CN(C1)COc2cc(OC)c(C3=CN(C)C=C3C4CCNCC4)c2</chem>
662	 <chem>CC1CCN(C1)COc2cc(OC)c(C3=CN(C)C=C3C4CCNCC4)c2</chem>

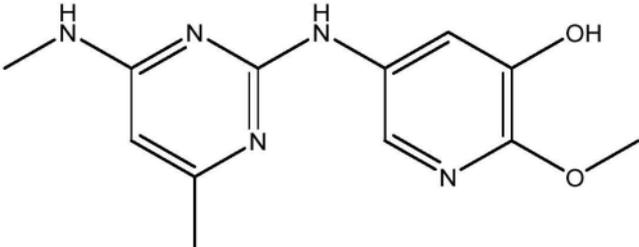
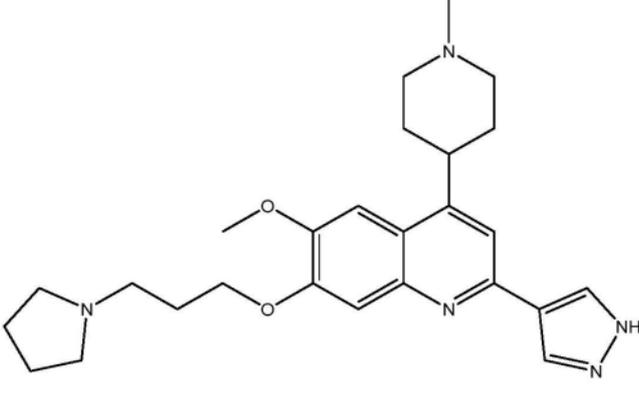
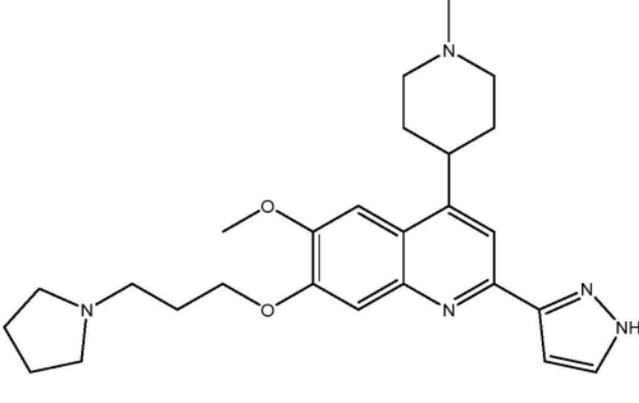
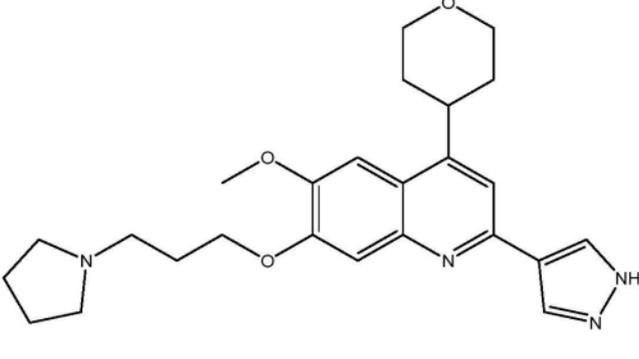
化合物 编号	结构
663	 <p>Chemical structure of compound 663: A central pyridine ring substituted with a methyl group at the 2-position, a methoxy group at the 3-position, and a 4-(2-ethylpyrrolidin-1-ylmethoxy)phenyl group at the 4-position. The pyridine ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-isopropylpiperidin-1-yl)phenyl group.</p>
[1123] 664	 <p>Chemical structure of compound 664: A central pyridine ring substituted with a methyl group at the 2-position, a methoxy group at the 3-position, and a 4-(2-ethylimidazolidin-1-ylmethoxy)phenyl group at the 4-position. The pyridine ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-isopropylpiperidin-1-yl)phenyl group.</p>
665	 <p>Chemical structure of compound 665: A central pyridine ring substituted with a methyl group at the 2-position, a methoxy group at the 3-position, and a 4-(2-ethylimidazolidin-1-ylmethoxy)phenyl group at the 4-position. The pyridine ring is further substituted at the 5-position with a 4-(2-isopropylpiperidin-1-yl)phenyl group.</p>

化合物 编号	结构
666	
667	
[1124] 668	
669	

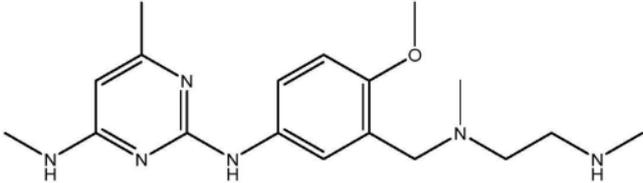
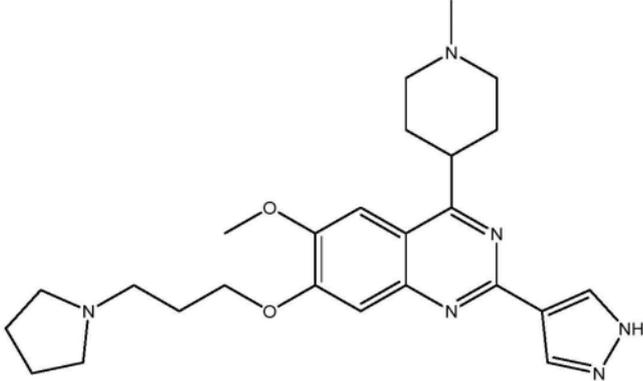
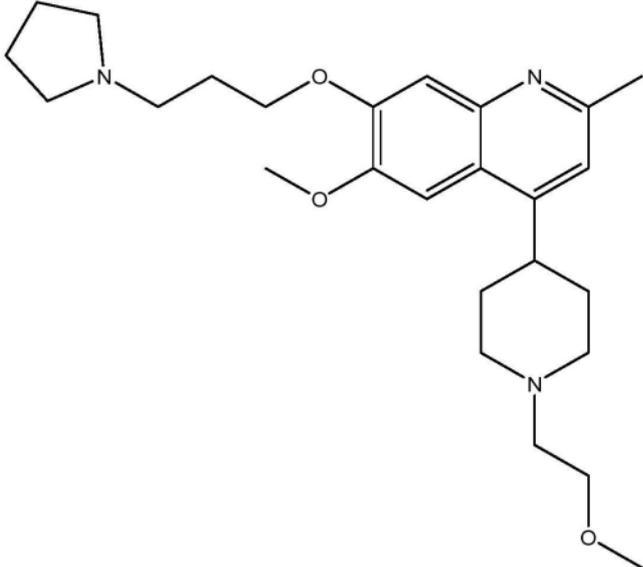
化合物 编号	结构
670	 <chem>CC1=CC=C2C(=C1)N=C(N2)C(=C3C=CC(=C3)OC)OCCCN4CCCC4C5CCN(C(C)C)CC5</chem>
671	 <chem>CCN1C=NC(=C1)NC2=CC=C(C=C2)OC3CCN(C)CC3OC4=CC=C(C=C4)OC</chem>
672	 <chem>CCN1C=NC(=C1)NC2=CC=C(C=C2)OC3CCN(C)CC3OC4=CC=C(C=C4)OC(C)C</chem>

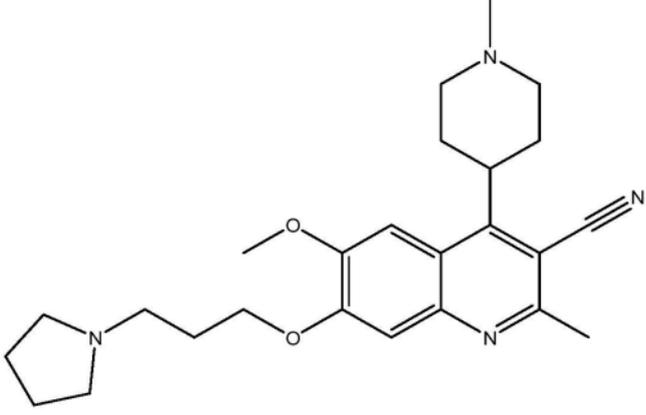
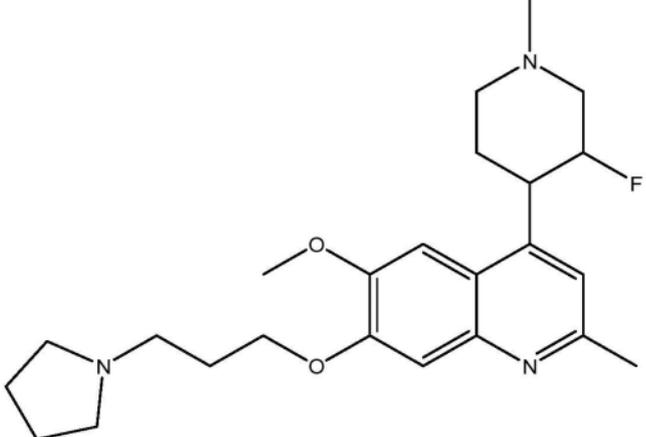
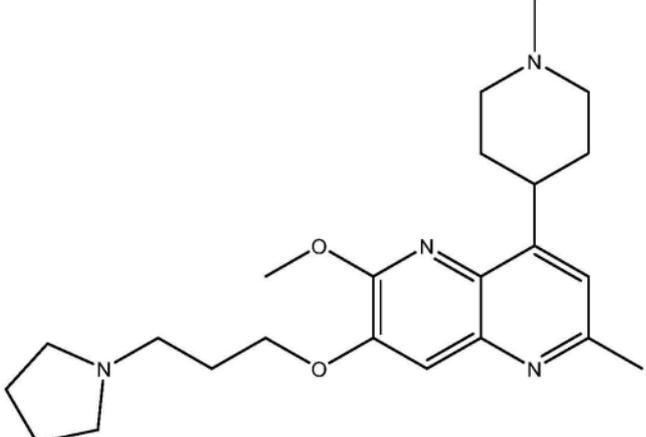
[1125]

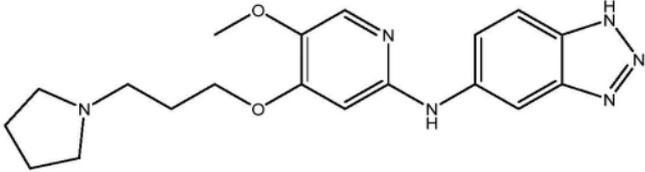
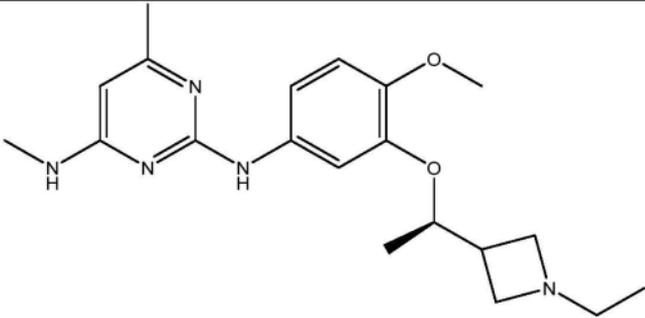
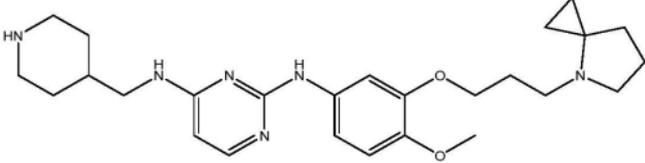
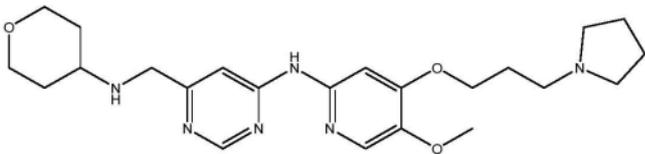
化合物 编号	结构
673	
[1126] 674	
675	

化合物 编号	结构
676	
677	
678	
679	

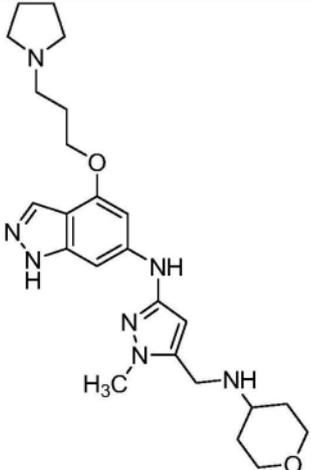
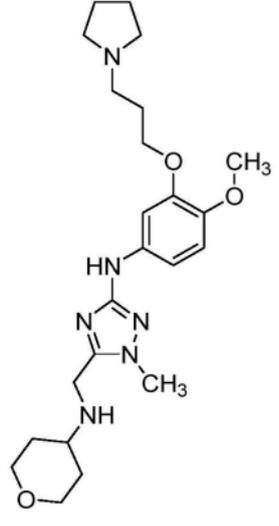
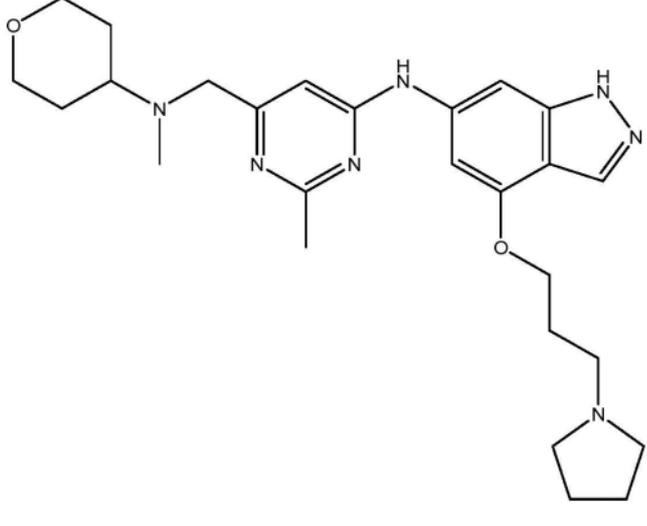
[1127]

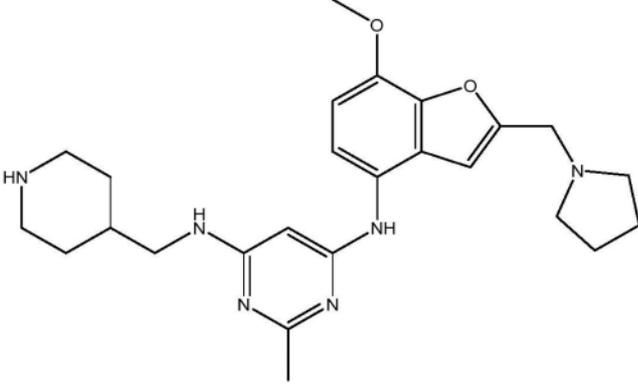
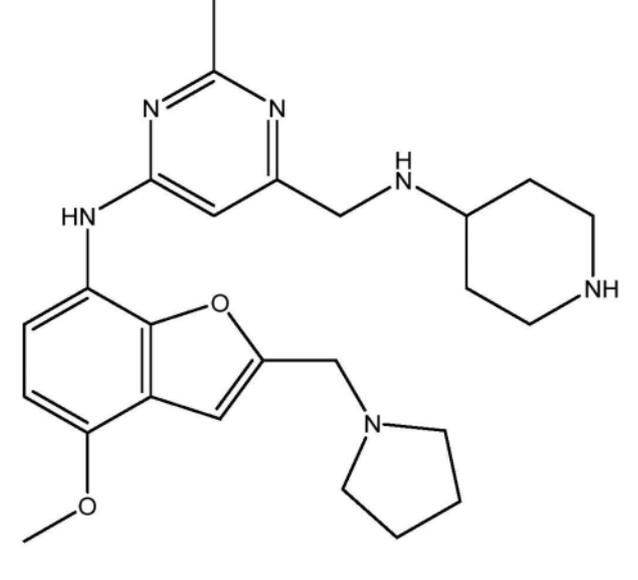
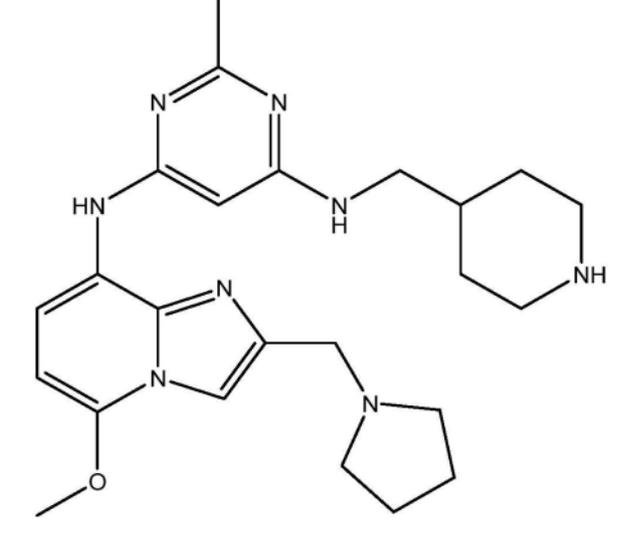
化合物 编号	结构
680	
[1128] 681	
682	

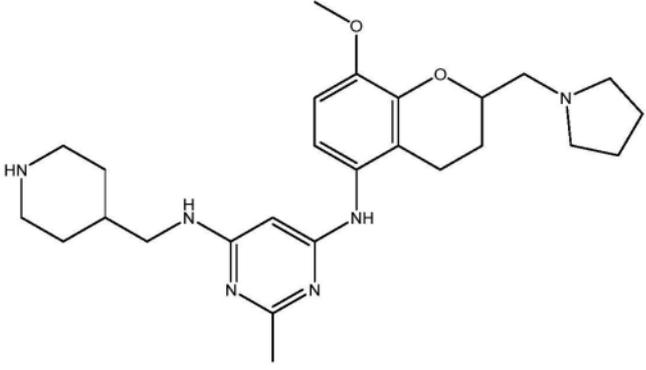
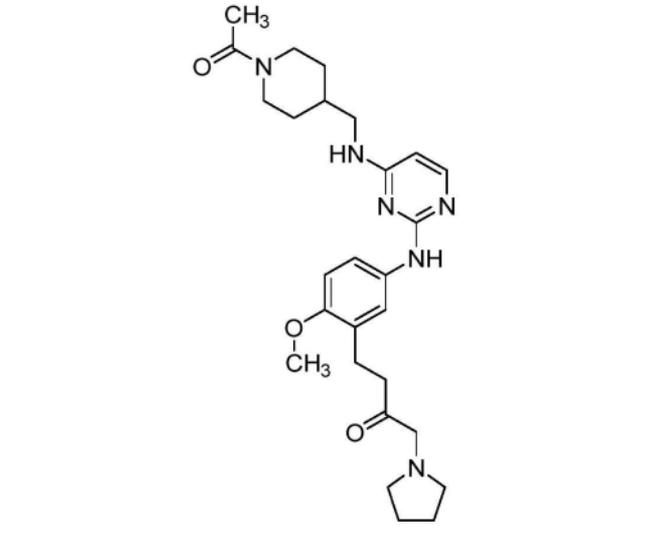
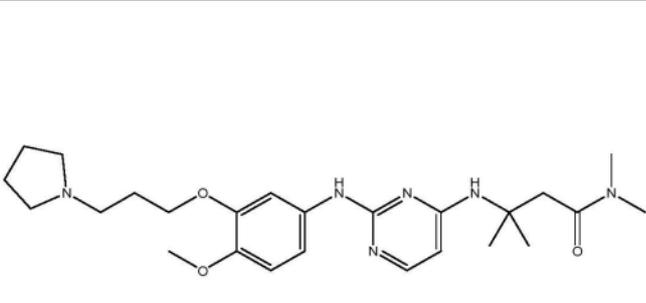
化合物 编号	结构
683	 <chem>Cc1cc(C#N)c(C2=CC=C(OC)C=C2)nc1OCCCCN3CCCC3</chem>
[1129] 684	 <chem>Cc1cc(C2=CC=C(OC)C=C2)nc1OCCCCN3CCCC3C4=CC=C(C5=CC=CC=C5N(C)CC)C=C4</chem>
685	 <chem>Cc1cc(C2=CC=C(OC)C=C2)nc1OCCCCN3CCCC3C4=CC=C(C5=CC=CC=C5N(C)CC)C=C4</chem>

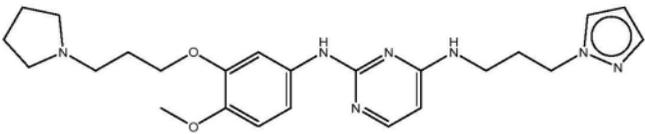
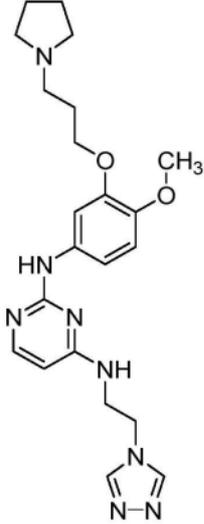
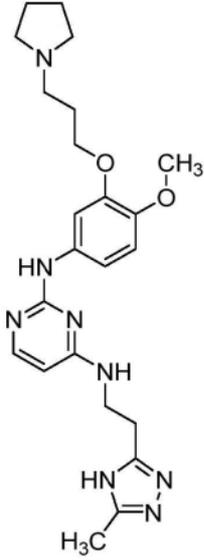
化合物 编号	结构
686	
687	
688	
689	

[1130]

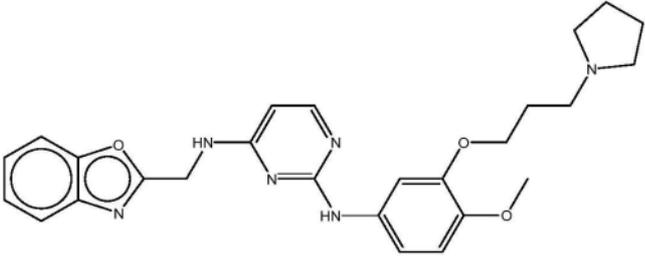
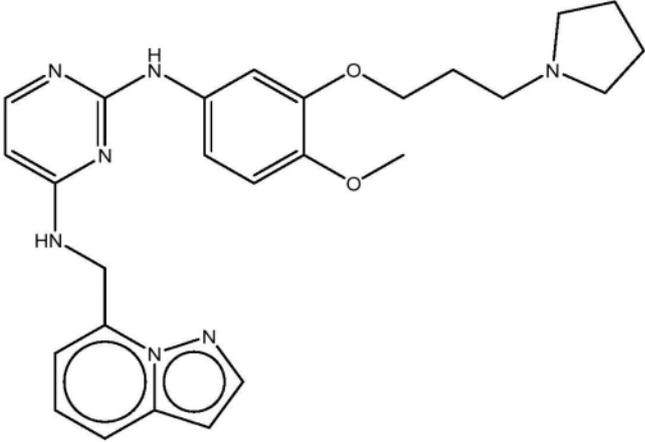
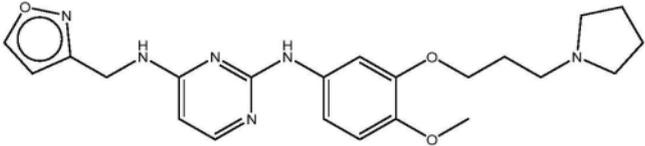
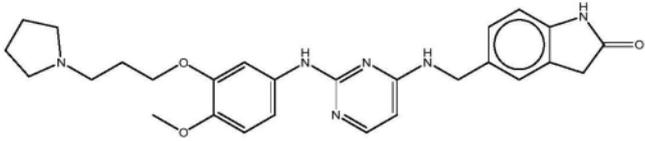
化合物 编号	结构
690	 <p>Chemical structure of compound 690: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. At the 5-position, there is an NH group connected to a 1-methyl-1H-imidazole ring. The 2-position of the imidazole ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further connected to an NH group, which is in turn connected to a tetrahydropyran ring.</p>
[1131] 691	 <p>Chemical structure of compound 691: A benzimidazole ring system is substituted at the 2-position with a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. At the 5-position, there is an NH group connected to a 1-methyl-1H-imidazole ring. The 2-position of the imidazole ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further connected to an NH group, which is in turn connected to a tetrahydropyran ring. Additionally, the 4-position of the benzimidazole ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃).</p>
692	 <p>Chemical structure of compound 692: A pyridine ring is substituted at the 2-position with a methyl group and at the 4-position with a methylene group (-CH₂-) which is connected to a nitrogen atom. This nitrogen atom is also bonded to a tetrahydropyran ring. The pyridine ring is further substituted at the 6-position with an NH group, which is connected to a benzimidazole ring system. The 5-position of the benzimidazole ring is substituted with a propyl chain ending in a pyrrolidine ring.</p>

化合物 编号	结构
693	 <p>Chemical structure of compound 693: A central pyrimidine ring substituted with a methyl group at the 2-position and a methylene group at the 4-position. The methylene group is connected to a piperidine ring. The pyrimidine ring is also substituted with an amino group at the 6-position, which is connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a methoxy group at the 2-position and a methylene group at the 5-position, which is connected to a pyrrolidine ring.</p>
[1132] 694	 <p>Chemical structure of compound 694: A central pyrimidine ring substituted with a methyl group at the 2-position and a methylene group at the 4-position. The methylene group is connected to a piperidine ring. The pyrimidine ring is also substituted with an amino group at the 6-position, which is connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a methoxy group at the 2-position and a methylene group at the 5-position, which is connected to a pyrrolidine ring.</p>
695	 <p>Chemical structure of compound 695: A central pyrimidine ring substituted with a methyl group at the 2-position and a methylene group at the 4-position. The methylene group is connected to a piperidine ring. The pyrimidine ring is also substituted with an amino group at the 6-position, which is connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a methoxy group at the 2-position and a methylene group at the 5-position, which is connected to a pyrrolidine ring.</p>

化合物 编号	结构
696	 <p>Chemical structure of compound 696: A central pyrimidine ring with a methyl group at the 5-position. It is substituted at the 2 and 6 positions with NH groups. The 2-position NH is connected via a methylene group to a piperidine ring. The 6-position NH is connected via a methylene group to a benzodioxane system. The benzodioxane system has a methoxy group at the 7-position and a pyrrolidine ring attached to the 4-position.</p>
[1133] 697	 <p>Chemical structure of compound 697: A central pyrimidine ring with NH groups at the 2 and 6 positions. The 2-position NH is connected via a methylene group to a piperidine ring with a methyl carbonyl group at the 1-position. The 6-position NH is connected via a methylene group to a benzene ring. The benzene ring has a methoxy group at the 3-position and is connected via a propyl chain to a pyrrolidine ring.</p>
698	 <p>Chemical structure of compound 698: A central pyrimidine ring with NH groups at the 2 and 6 positions. The 2-position NH is connected via a methylene group to a benzene ring. The benzene ring has a methoxy group at the 3-position and is connected via a propyl chain to a pyrrolidine ring. The 6-position NH is connected via a methylene group to a tert-butyl group, which is further connected to a dimethylamino group.</p>

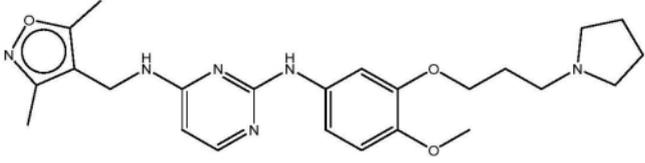
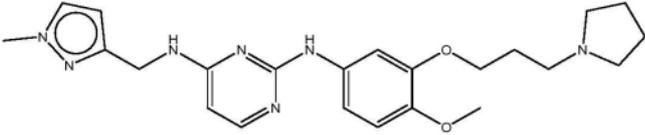
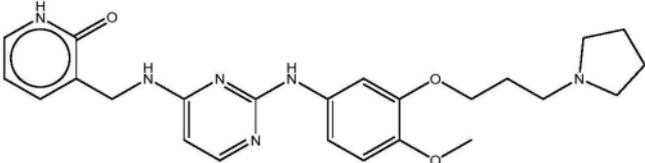
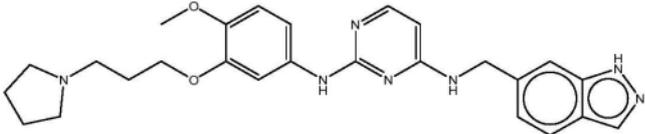
化合物 编号	结构
699	
700	
701	

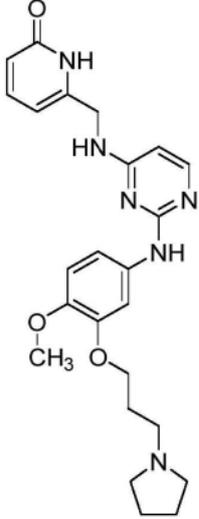
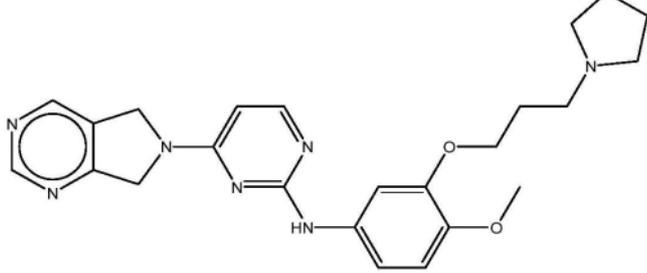
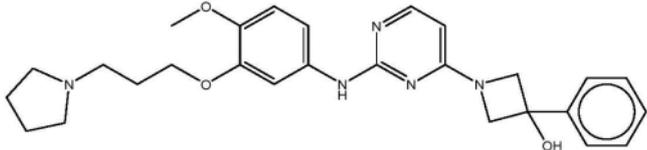
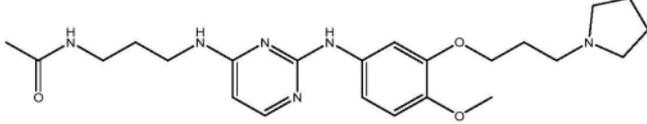
[1134]

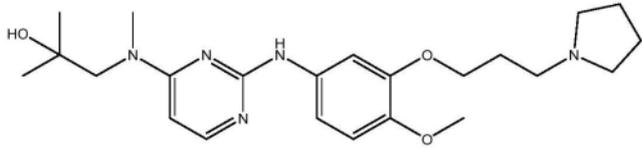
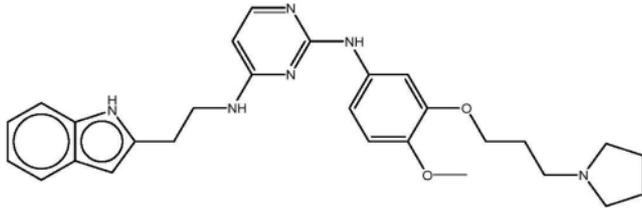
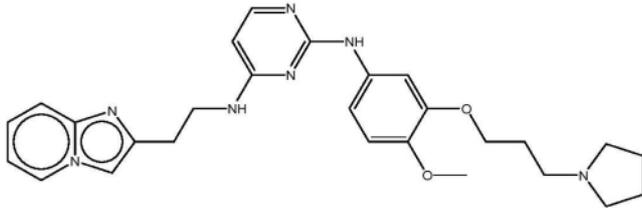
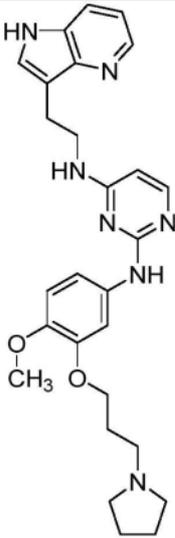
化合物 编号	结构
702	
703	
704	
705	

[1135]

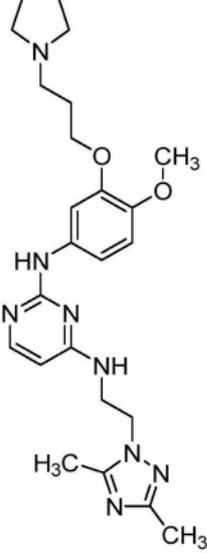
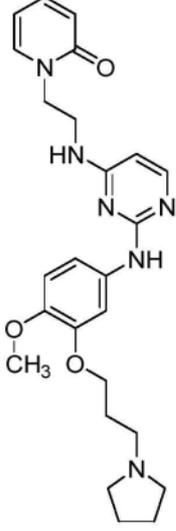
[1136]

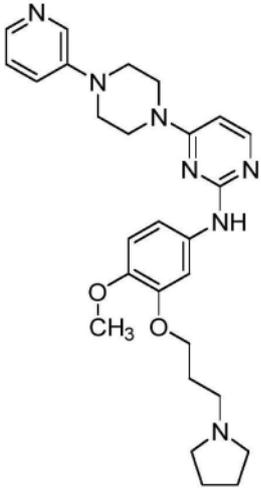
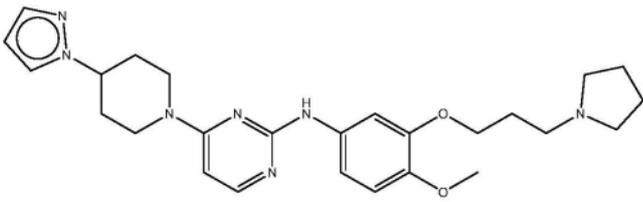
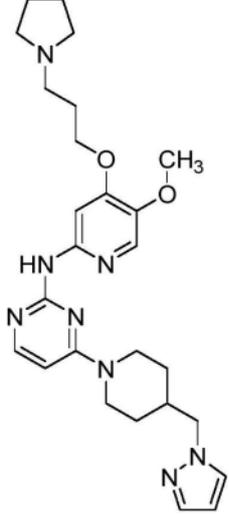
化合物 编号	结构
706	
707	
708	
709	

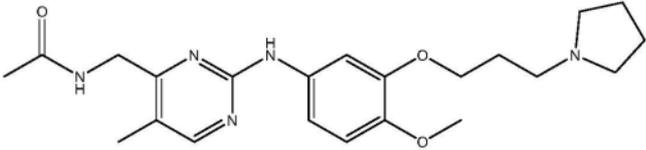
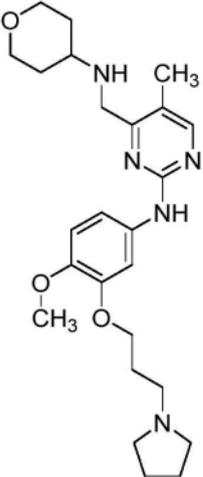
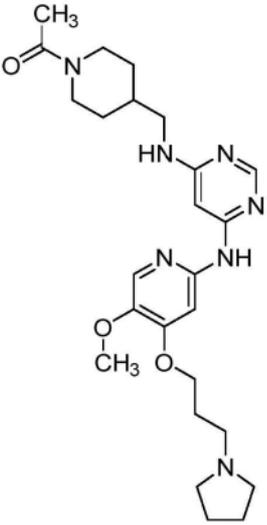
化合物 编号	结构
710	 <p>Chemical structure of compound 710: A pyridine ring substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The pyridine ring is also substituted with an NH group, which is further substituted with a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring is substituted with a methylene group (-CH₂-) which is further substituted with a pyridin-2(1H)-one ring.</p>
[1137] 711	 <p>Chemical structure of compound 711: A benzimidazole ring system substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The benzimidazole ring is also substituted with an NH group, which is further substituted with a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a propyl chain ending in a pyrrolidine ring.</p>
712	 <p>Chemical structure of compound 712: A benzimidazole ring system substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The benzimidazole ring is also substituted with an NH group, which is further substituted with a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The pyridine ring is also substituted with a hydroxyl group (-OH) and a phenyl ring.</p>
713	 <p>Chemical structure of compound 713: A benzimidazole ring system substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The benzimidazole ring is also substituted with an NH group, which is further substituted with a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The pyridine ring is also substituted with a hydroxyl group (-OH) and a phenyl ring.</p>

化合物 编号	结构
714	
715	
[1138] 716	
717	

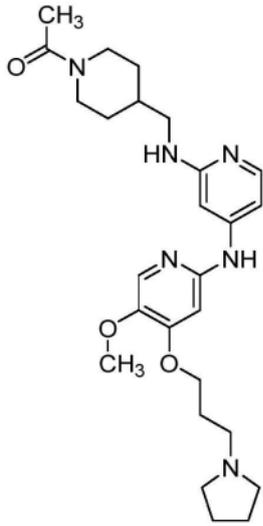
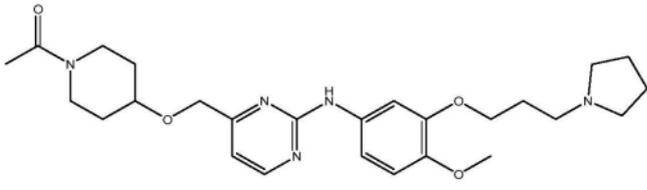
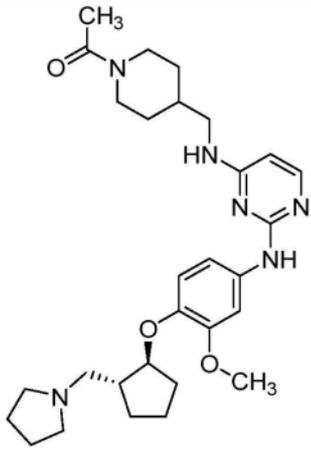
[1139]

化合物 编号	结构
718	 <p>Chemical structure of compound 718: A central pyrimidine ring is substituted at the 2-position with an NH group and at the 4-position with an NH group. The 2-position NH is connected to a 3,4-dimethyl-1,2,4-triazole ring. The 4-position NH is connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. The 3,4-dimethoxyphenyl ring is further substituted at the 3-position with a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The 4-position of the phenyl ring has a methoxy group (CH₃O).</p>
719	 <p>Chemical structure of compound 719: A central pyrimidine ring is substituted at the 2-position with an NH group and at the 4-position with an NH group. The 2-position NH is connected to a 2-pyridone ring. The 4-position NH is connected to a 3,4-dimethoxyphenyl ring. The 3,4-dimethoxyphenyl ring is further substituted at the 3-position with a propyl chain ending in a pyrrolidine ring. The 4-position of the phenyl ring has a methoxy group (CH₃O).</p>

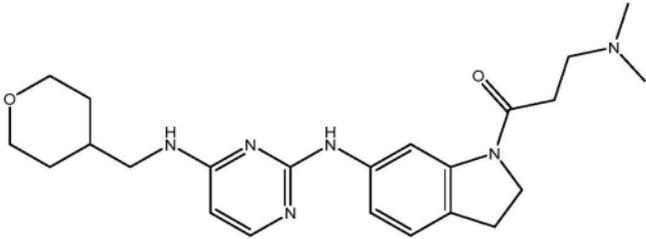
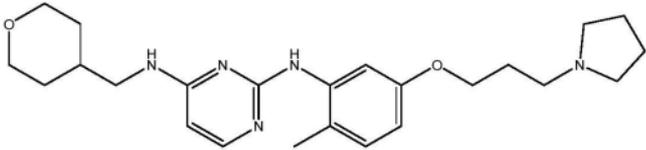
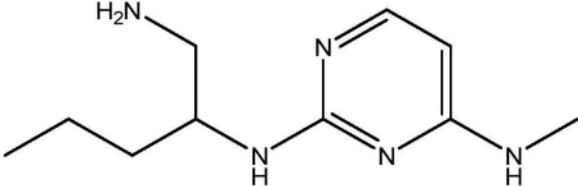
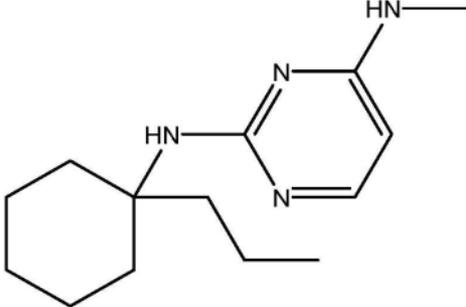
化合物 编号	结构
720	 <p>Chemical structure of compound 720: A piperazine ring is substituted with a pyridine ring at the 1-position and a 2-aminopyrimidin-5-yl group at the 4-position. The amino group of the pyrimidine is attached to a benzene ring, which also has a methoxy group (-OCH₃) and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-) at the 3 and 4 positions, respectively. The propyl chain is further substituted with a pyrrolidine ring at the terminal end.</p>
[1140] 721	 <p>Chemical structure of compound 721: A piperazine ring is substituted with an imidazole ring at the 1-position and a pyrimidin-2-yl group at the 4-position. The pyrimidine is further substituted with a benzene ring at the 5-position. The benzene ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 2-position and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-) at the 3-position, which is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
722	 <p>Chemical structure of compound 722: A piperazine ring is substituted with a pyrrolidine ring at the 1-position and a benzimidazole ring at the 4-position. The benzimidazole is further substituted with a benzene ring at the 2-position. The benzene ring has a methoxy group (-OCH₃) at the 3-position and a propyl chain (-CH₂-CH₂-CH₂-) at the 4-position, which is terminated by a pyrrolidine ring.</p>

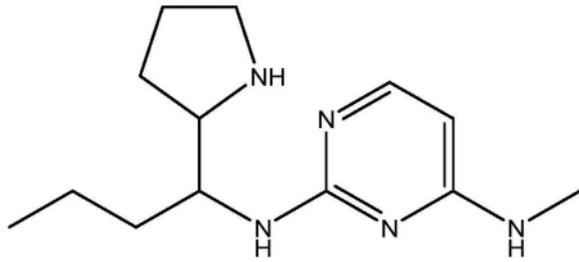
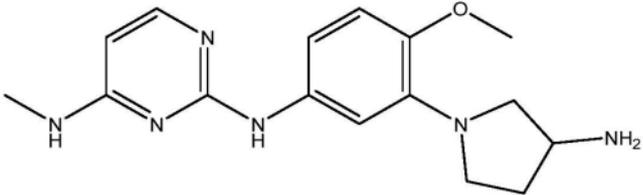
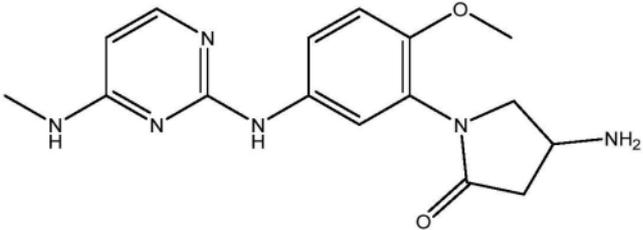
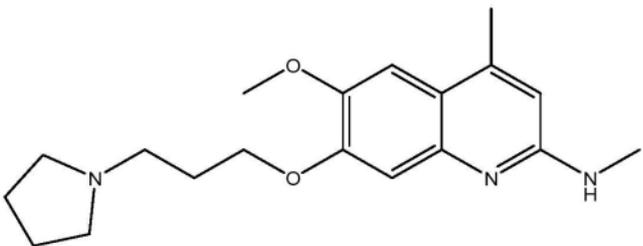
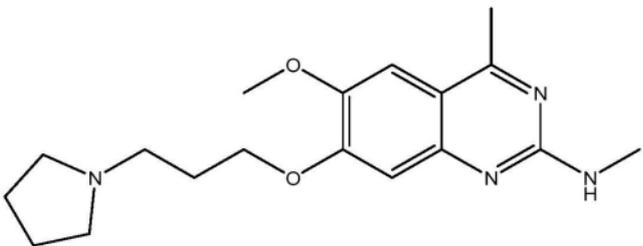
化合物 编号	结构
723	 <chem>CC(=O)NCC1=NC=NC(=N1)Nc2ccc(OC)c(OCCCN3CCCC3)c2</chem>
724	 <chem>CC1=NC(=NC(=N1)N)Nc2ccc(OC)c(OCCCN3CCCC3)c2</chem>
725	 <chem>CC(=O)N1CCCN1Cc2ncnc(=N2)Nc3ccc(OC)c(OCCCN4CCCC4)c3</chem>

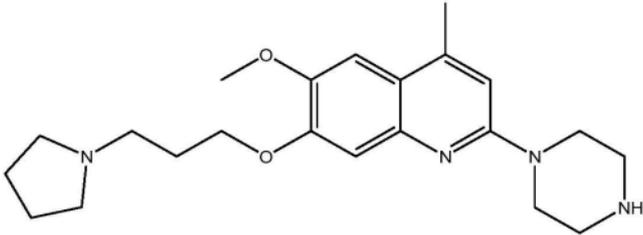
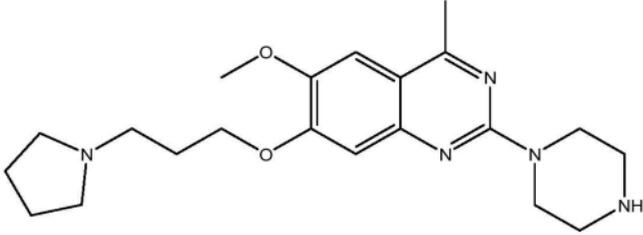
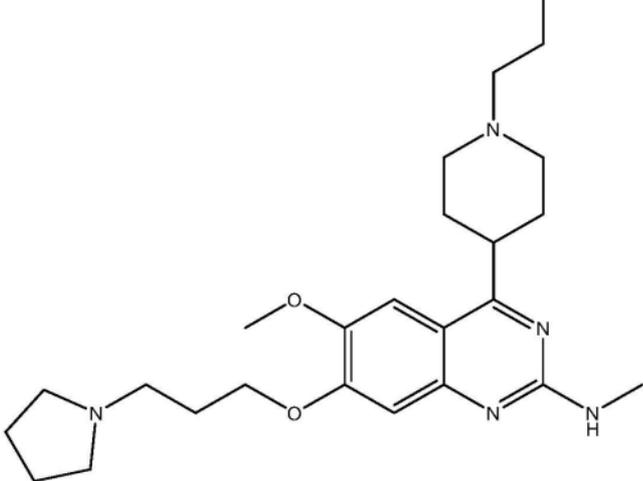
[1141]

化合物 编号	结构
726	 <p>Chemical structure of compound 726: A piperidine ring substituted with an acetyl group (CH₃CO-) and a (2-((2-methoxy-5-(propylpyrrolidin-1-yl)oxy)pyridin-4-yl)amino)ethyl group.</p>
[1142] 727	 <p>Chemical structure of compound 727: A piperidine ring substituted with an acetyl group (CH₃CO-) and a (2-((2-methoxy-5-(propylpyrrolidin-1-yl)oxy)pyridin-4-yl)amino)ethyl group.</p>
728	 <p>Chemical structure of compound 728: A piperidine ring substituted with an acetyl group (CH₃CO-) and a (2-((2-methoxy-5-(propylpyrrolidin-1-yl)oxy)pyridin-4-yl)amino)ethyl group.</p>

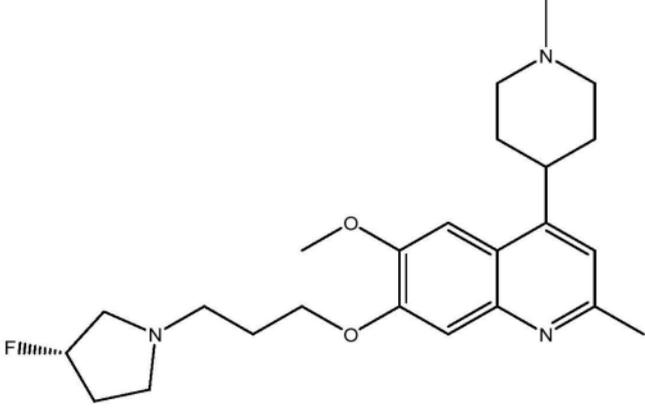
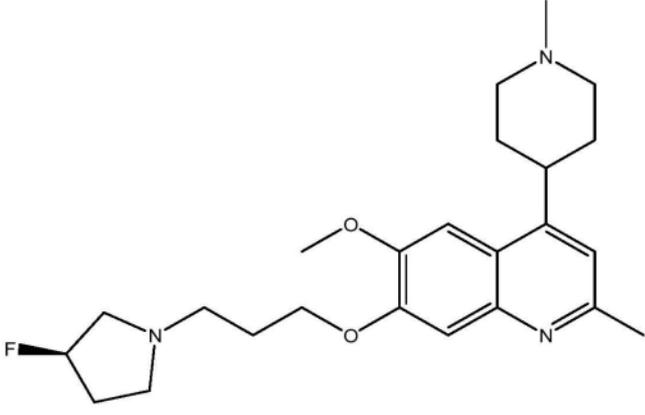
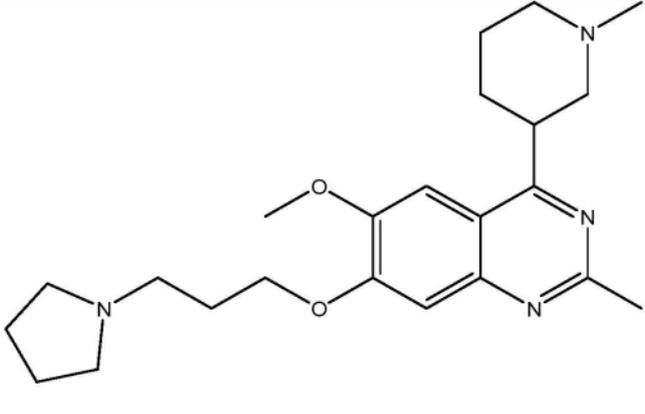
[1143]

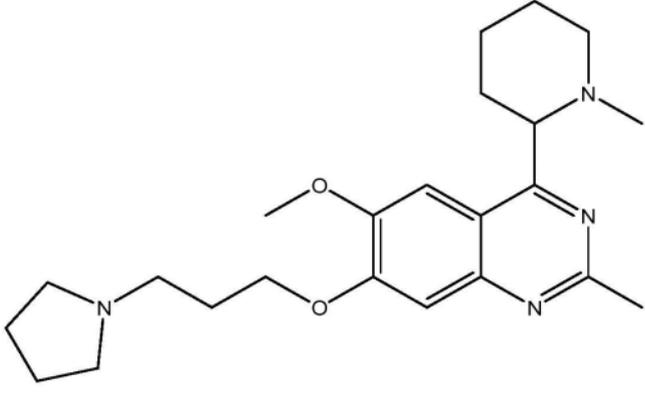
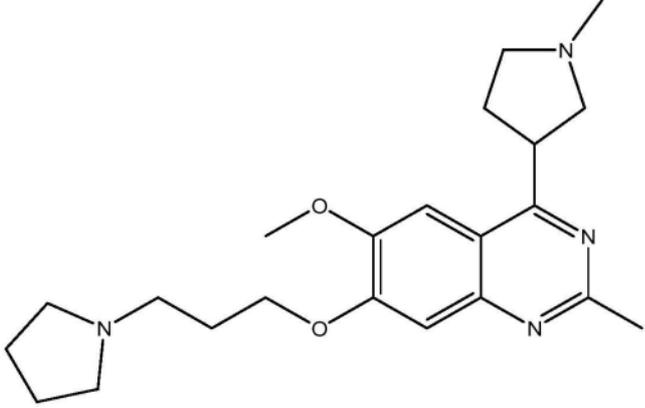
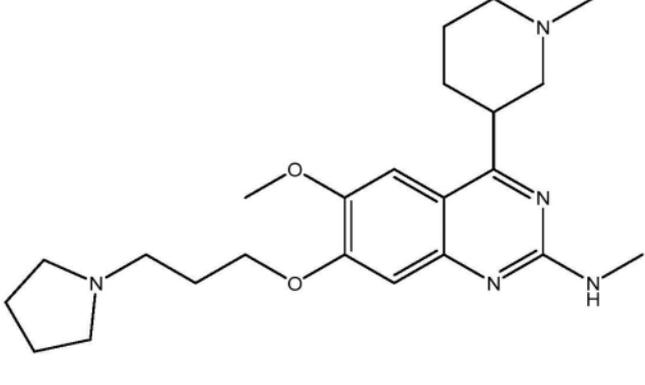
化合物 编号	结构
729	
730	
731	
732	

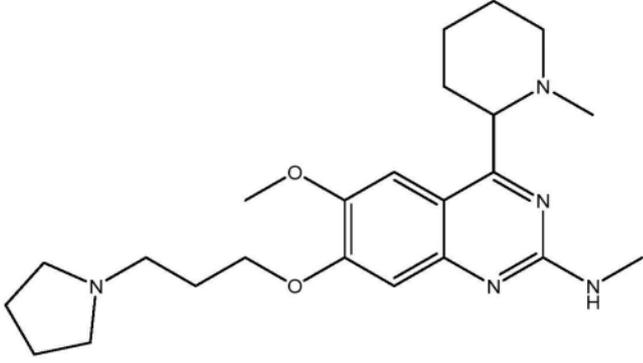
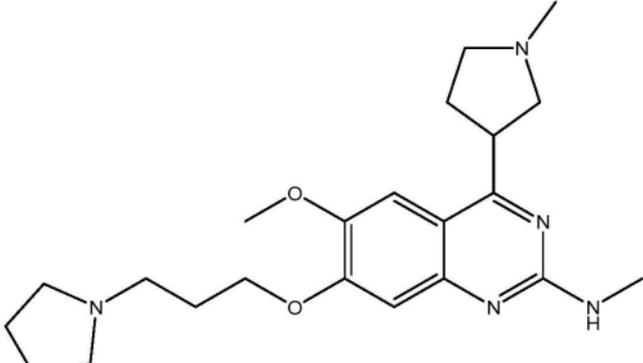
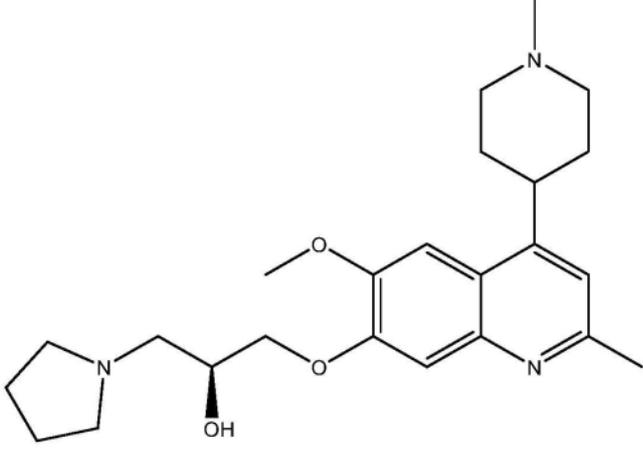
化合物 编号	结构
733	 <chem>CCNc1ccncc1NC(C)CC</chem>
734	 <chem>CNc1ccncc1NCc2ccc(OC)cc2N3CCCC3</chem>
[1144] 735	 <chem>CNc1ccncc1NCc2ccc(OC)cc2N3C(=O)CCC3</chem>
736	 <chem>CNc1cc(C)nc(C2=CC=C(OC)C=C2)N3CCCC3</chem>
737	 <chem>CNc1cc(C)nc(C2=CC=C(OC)C=C2)N3CCCC3</chem>

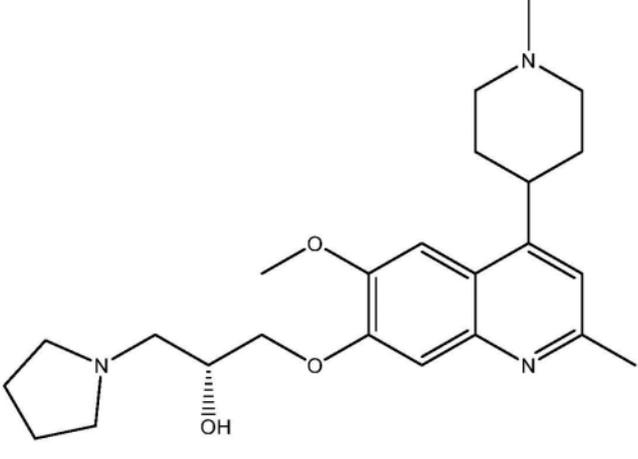
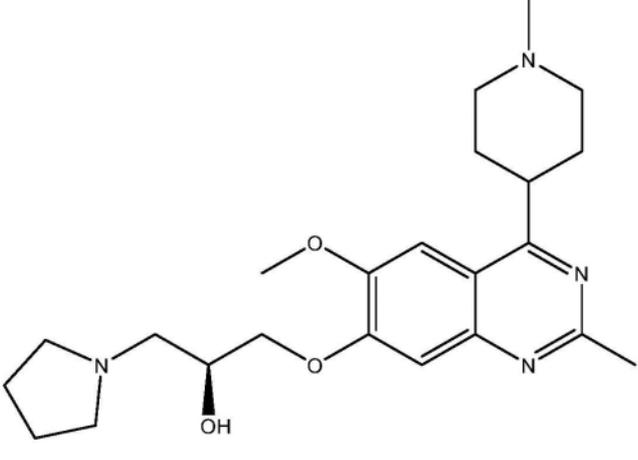
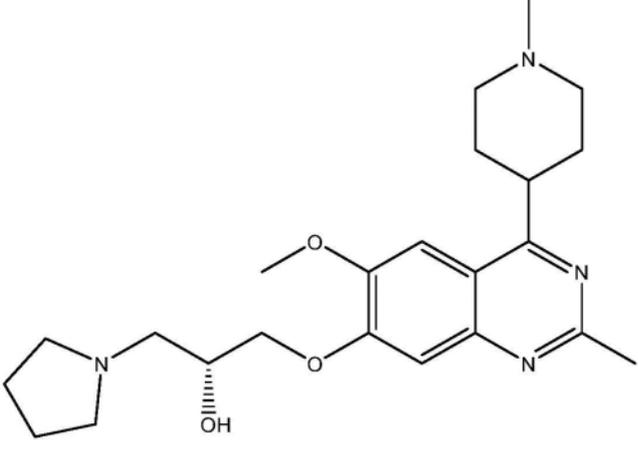
化合物 编号	结构
738	 <chem>Cc1nc2cc(OC)ccc2n1C3CCNCC3OCCCCN4CCCC4</chem>
739	 <chem>Cc1nc2cc(OC)ccc2n1C3CCNCC3OCCCCN4CCCC4</chem>
740	 <chem>CN(C)C1=NC2=C(N1)C(=C(C)C)C(OC)=C2OCCCCN3CCCCC3</chem>

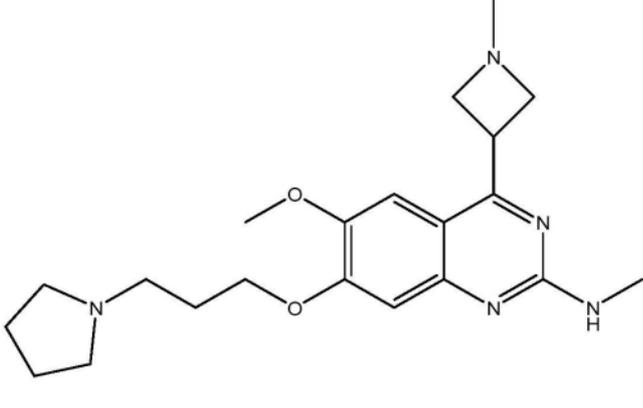
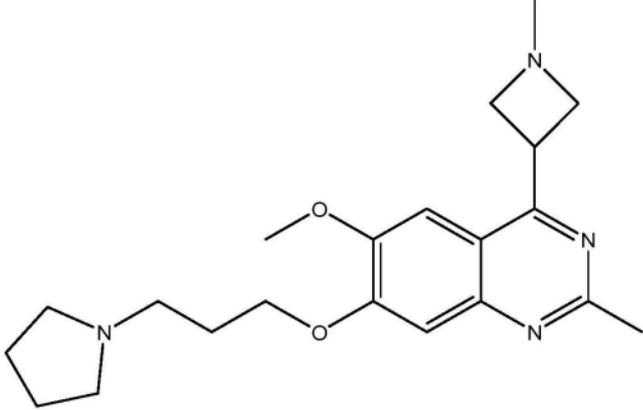
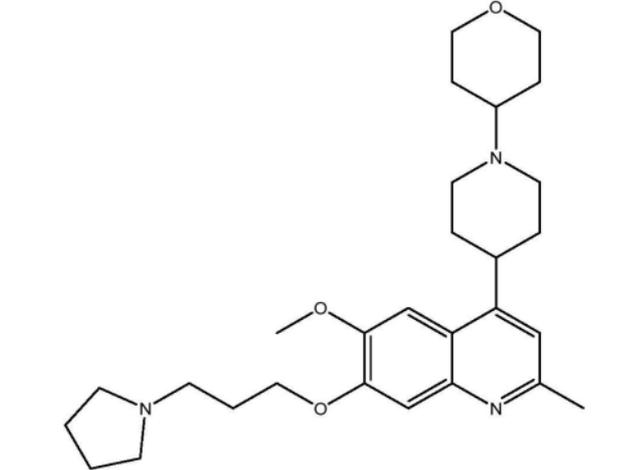
[1145]

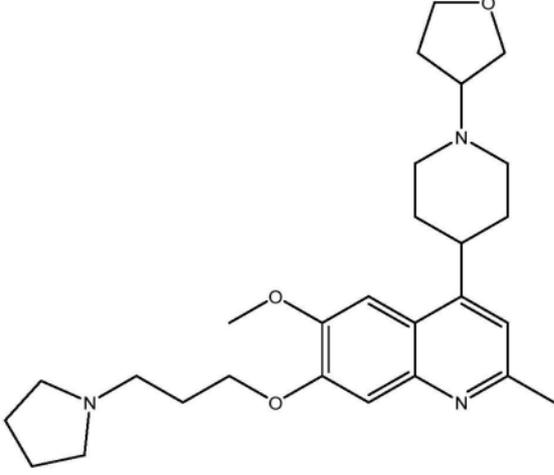
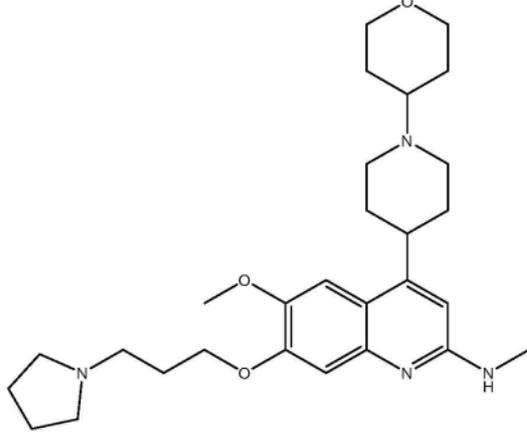
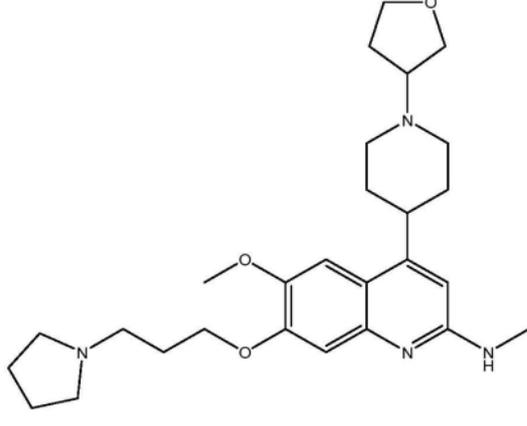
化合物 编号	结构
741	
[1146] 742	
743	

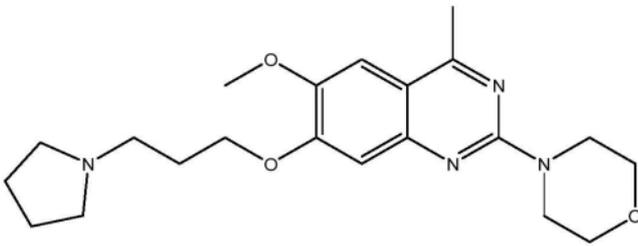
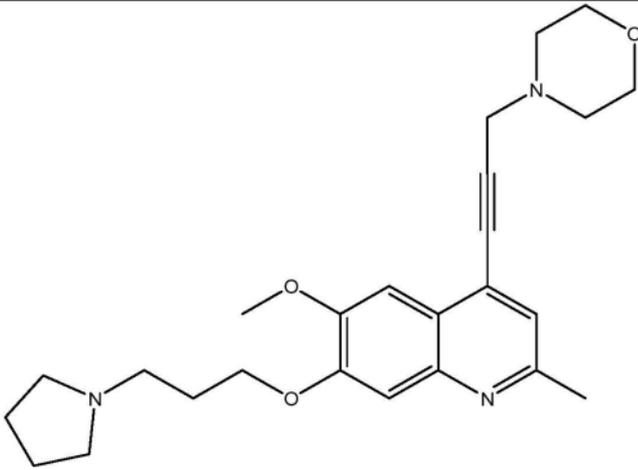
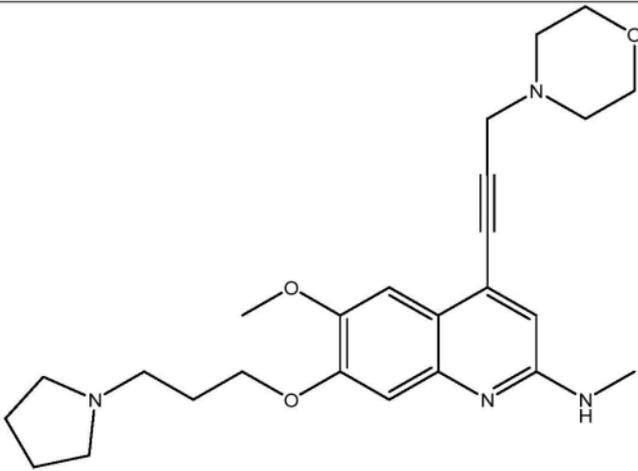
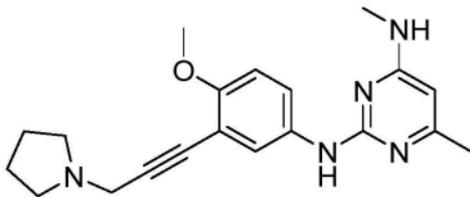
化合物 编号	结构
744	 <chem>Cc1nc(C2CCN(C)CC2)c3cc(OC)cc(C4CCN(C)CC4O)cc13</chem>
[1147] 745	 <chem>Cc1nc(C2CCN(C)C2)c3cc(OC)cc(C4CCN(C)CC4O)cc13</chem>
746	 <chem>Cc1nc(N)c2cc(OC)cc(C4CCN(C)CC4O)cc12</chem>

化合物 编号	结构
747	
[1148] 748	
749	

化合物 编号	结构
750	 <chem>Cc1nc2cc(OC)ccc2n1C[C@@H](COCCN1CCCC1)O</chem>
[1149] 751	 <chem>Cc1nc2cc(OC)ccc2n1C[C@H](COCCN1CCCC1)O</chem>
752	 <chem>Cc1nc2cc(OC)ccc2n1C[C@@H](COCCN1CCCC1)O</chem>

化合物 编号	结构
753	 <chem>CNc1nc2c(nc1=O)c(OC)cc2OCN3CCCC3</chem>
[1150] 754	 <chem>Cc1nc2c(nc1=O)c(OC)cc2OCN3CCCC3</chem>
755	 <chem>Cc1nc2c(nc1=O)c(OC)cc2OCN3CCCC3N4CCCCC4</chem>

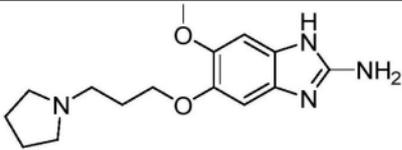
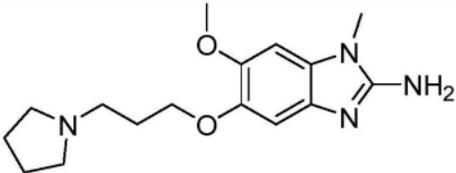
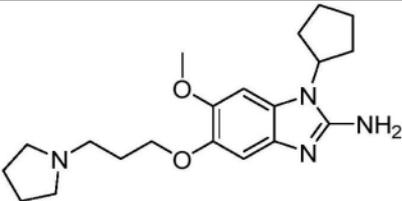
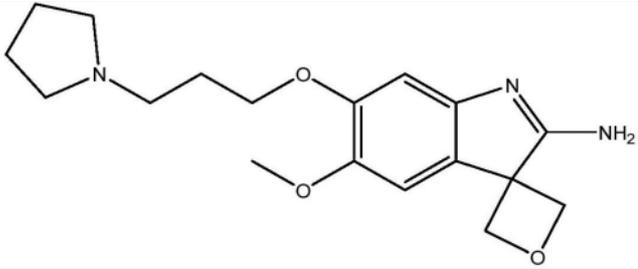
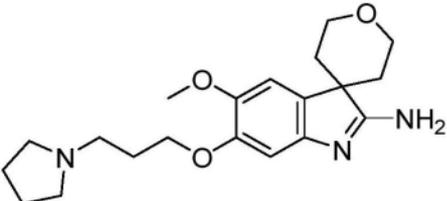
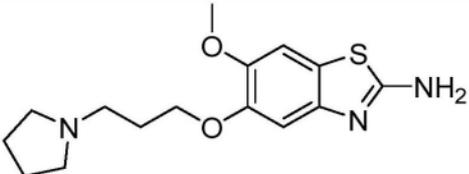
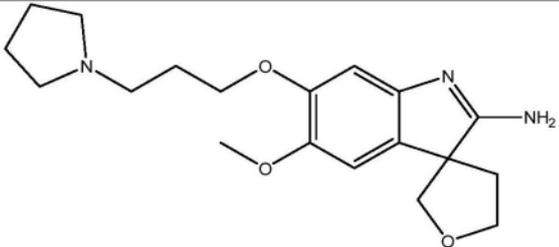
化合物 编号	结构
756	
[1151] 757	
758	

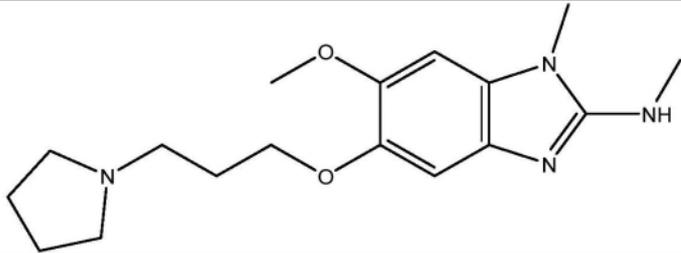
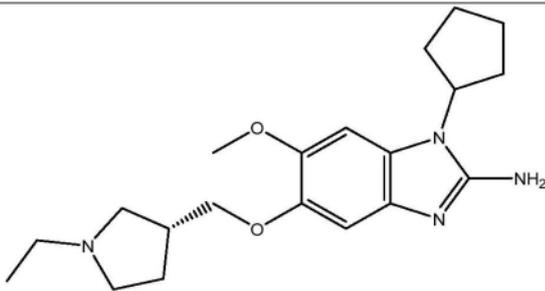
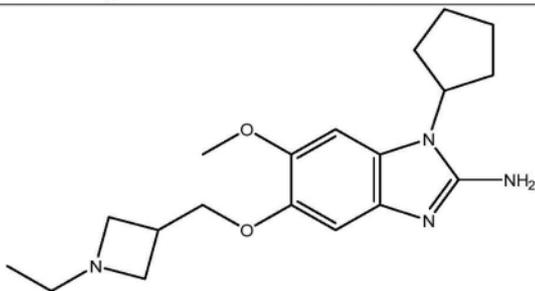
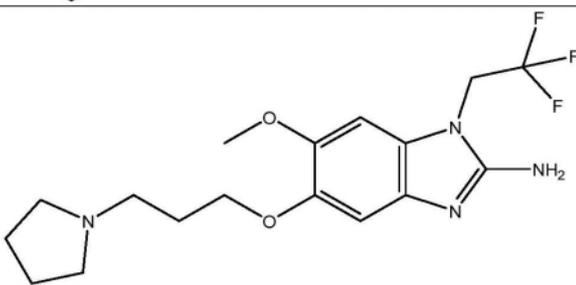
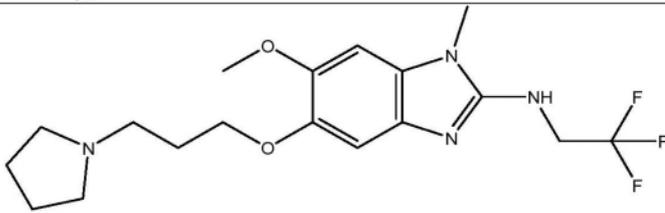
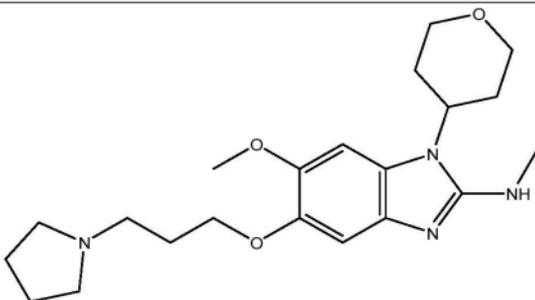
化合物 编号	结构
762	
[1153] 763	
764	
765	

[1154] 表4

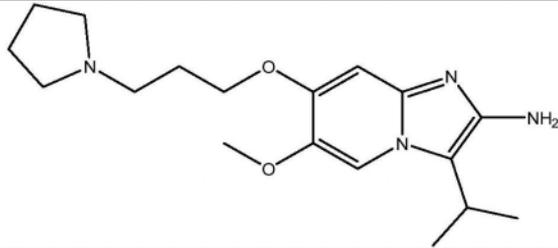
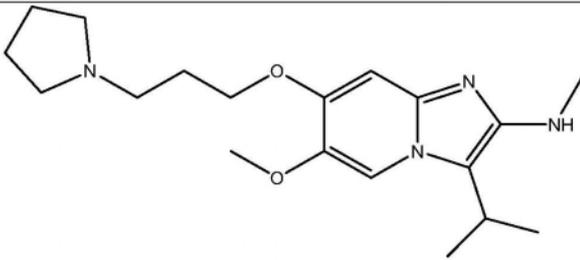
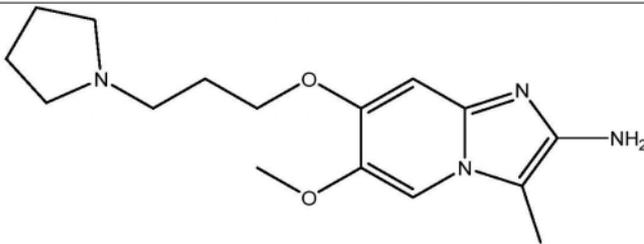
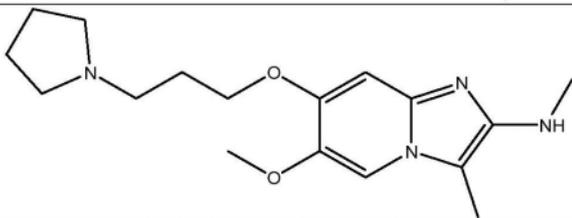
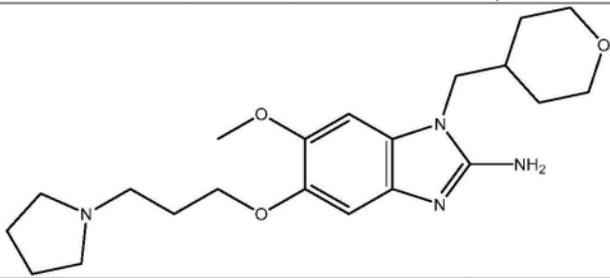
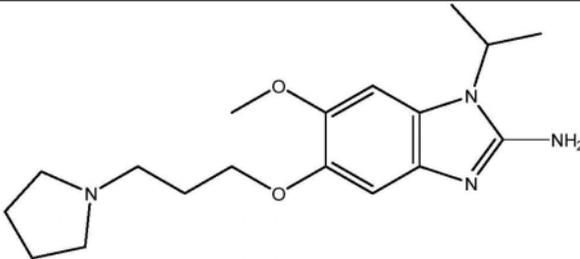
[1155] 表4的化合物是在美国申请号62/402,863和62/509,620以及PCT申请号PCT/

US2017/054468中发现的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

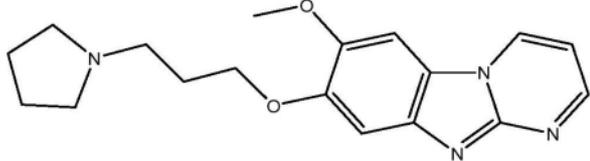
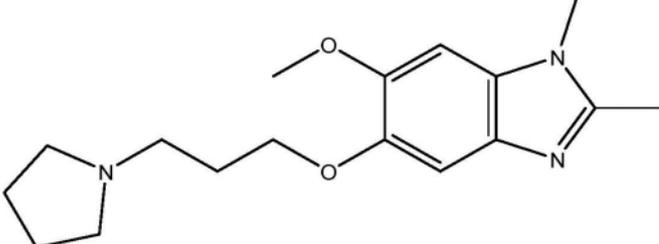
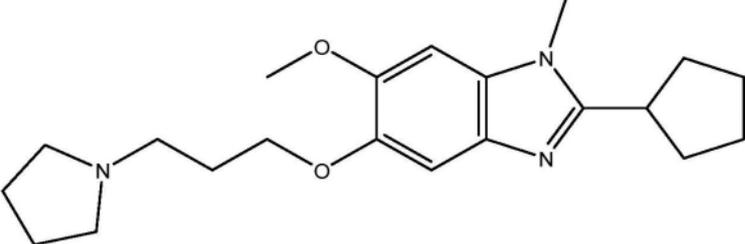
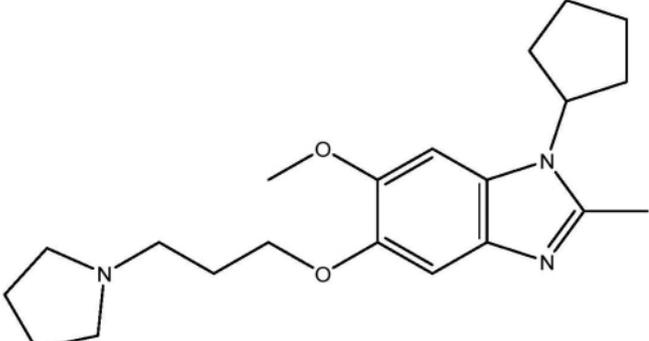
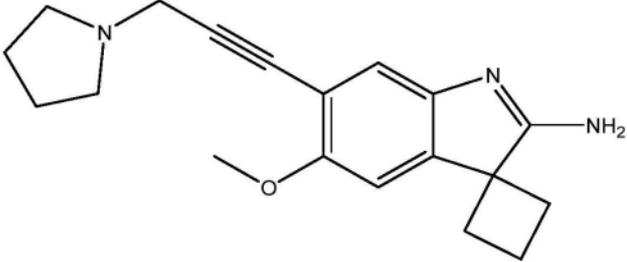
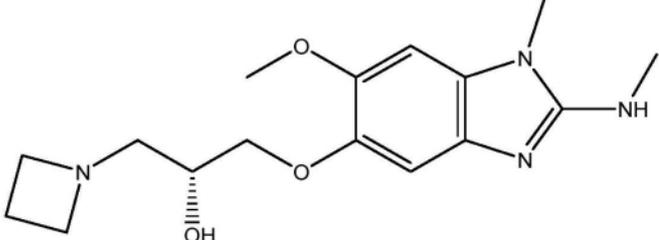
化合物编号	结构
A1	
A2	
A3	
[1156] A4	
A5	
A6	
A7	

化合物 编号	结构
A8	
A9	
A10	
A11	
A12	
A13	

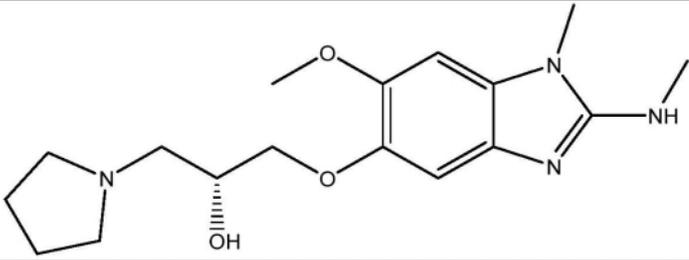
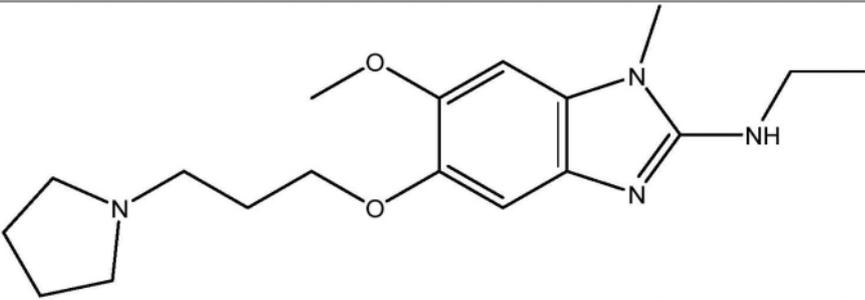
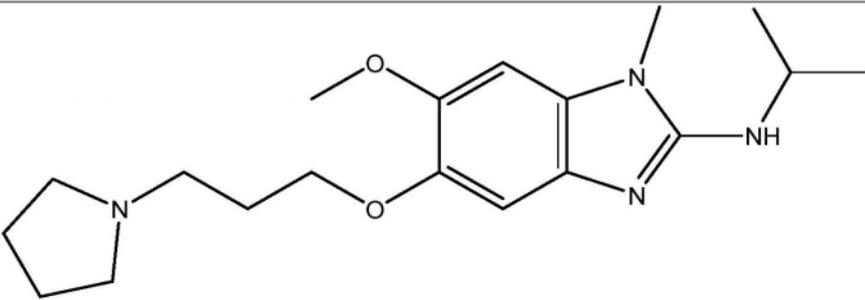
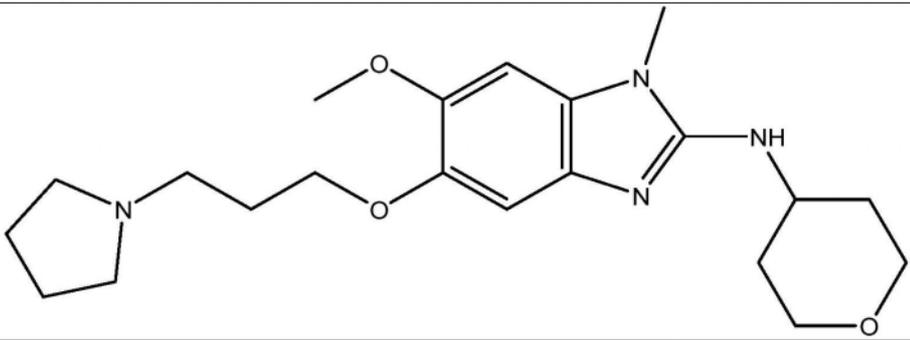
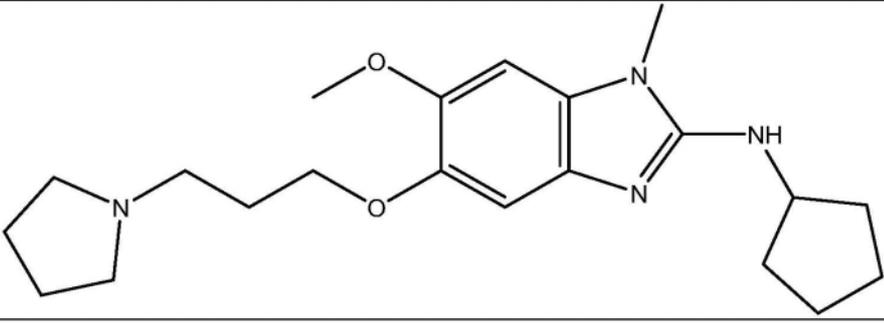
[1157]

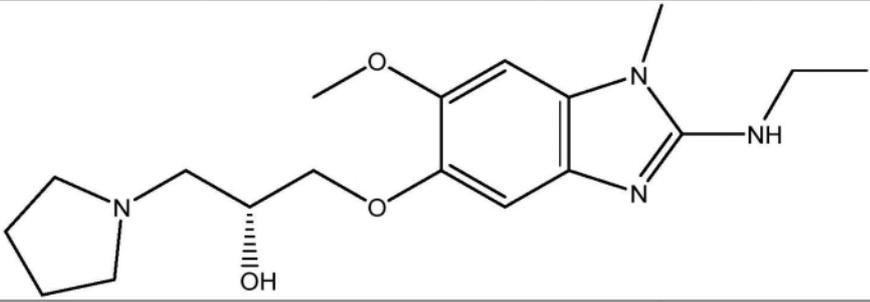
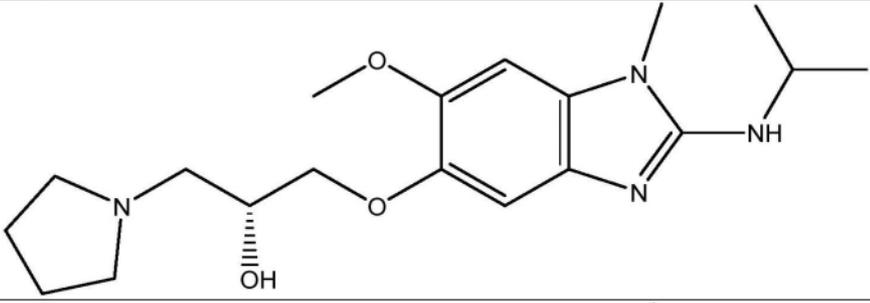
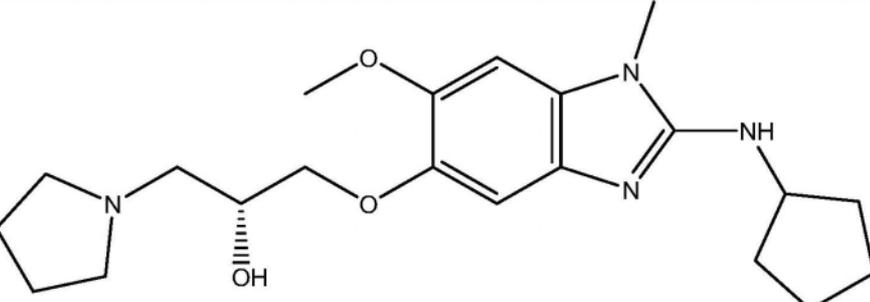
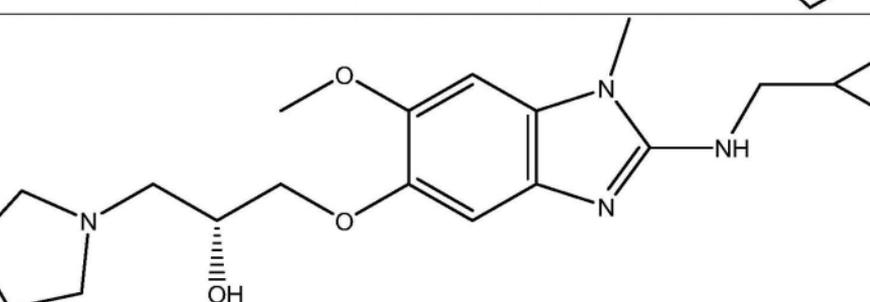
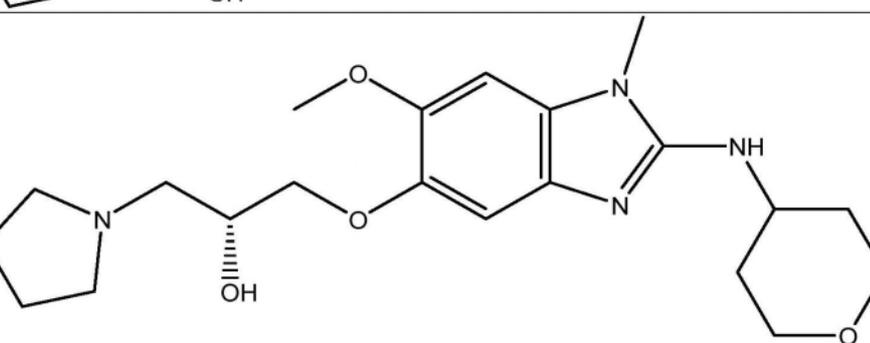
化合物 编号	结构
A14	
A15	
A16	
A17	
A18	
A19	

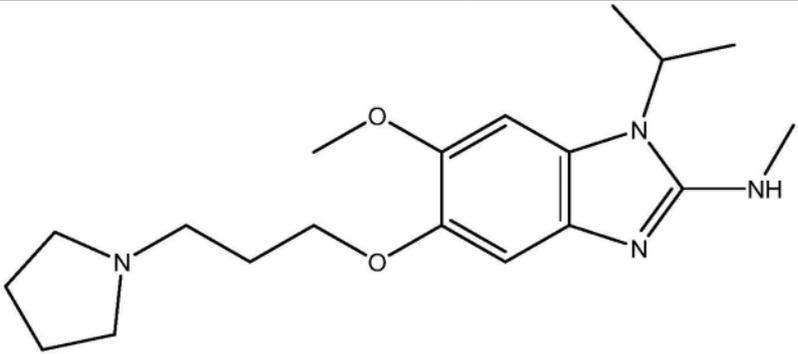
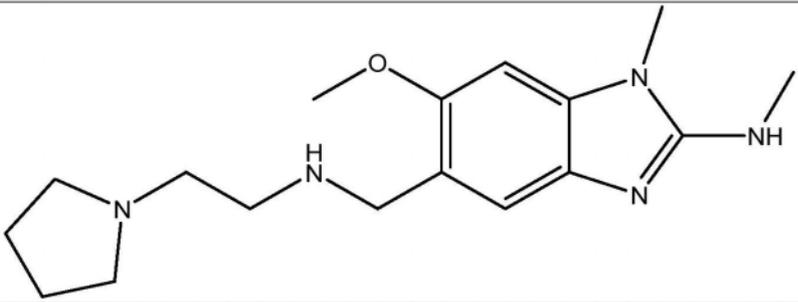
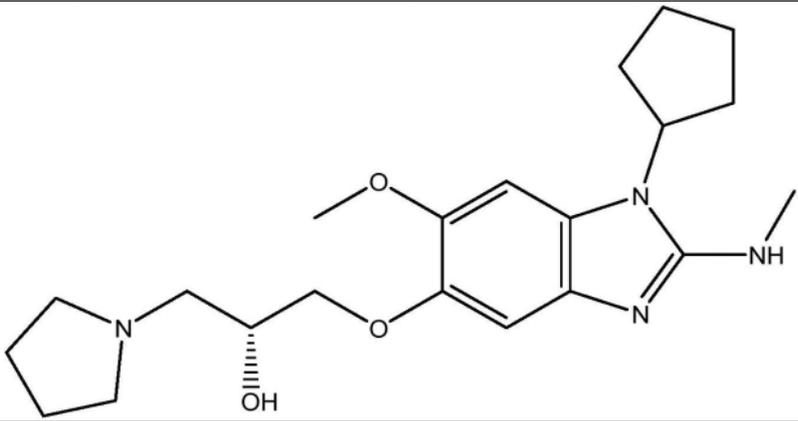
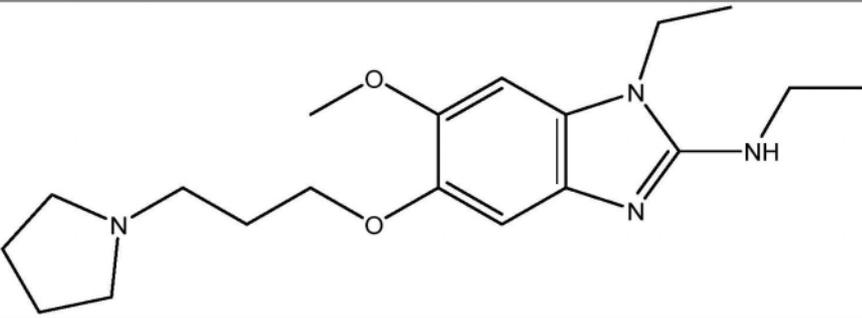
[1158]

化合物 编号	结构
A20	
A21	
A22	
A23	
A24	
A25	

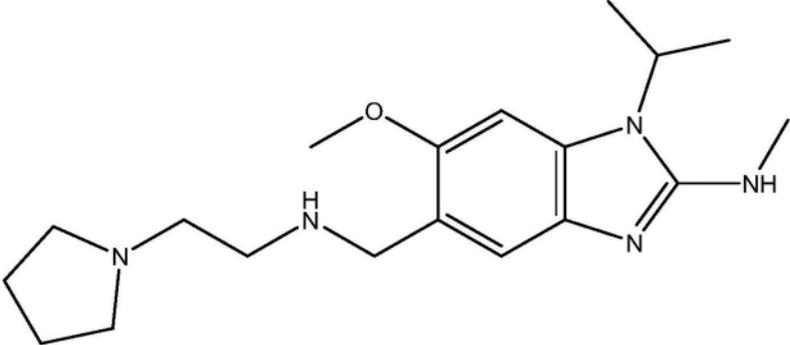
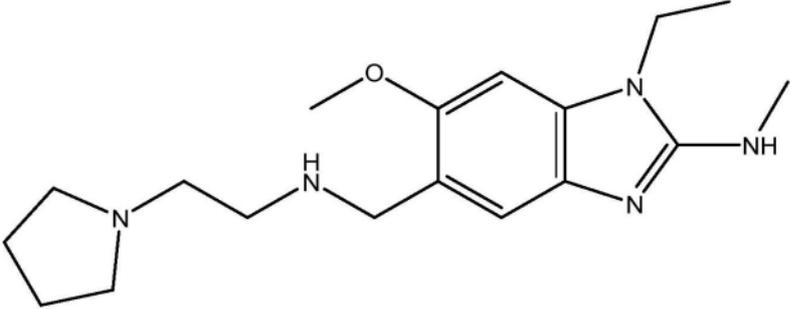
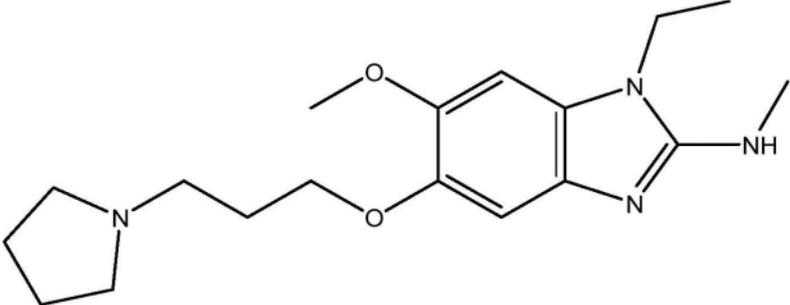
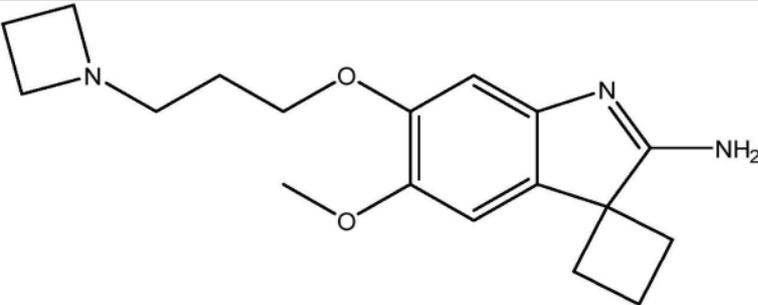
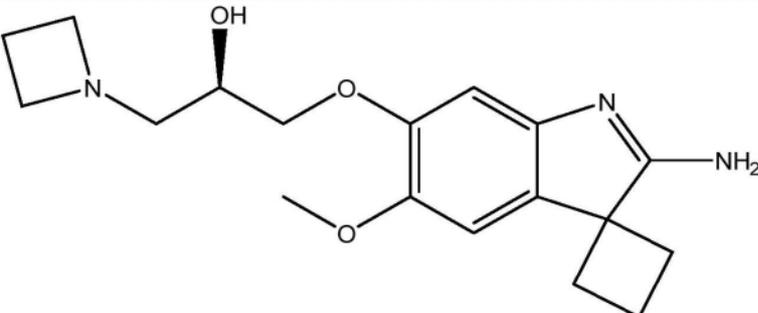
[1159]

化合物 编号	结构
A26	
A27	
[1160] A28	
A29	
A30	

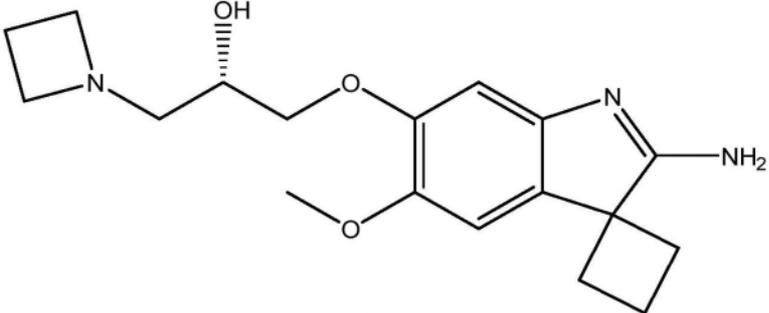
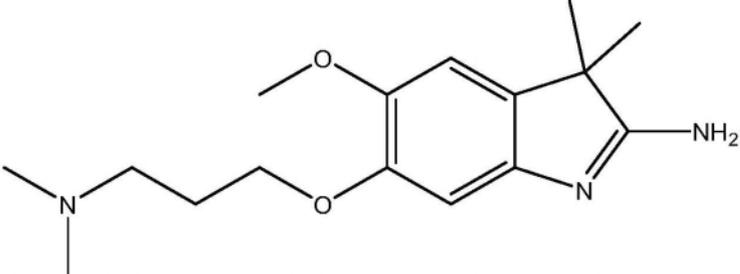
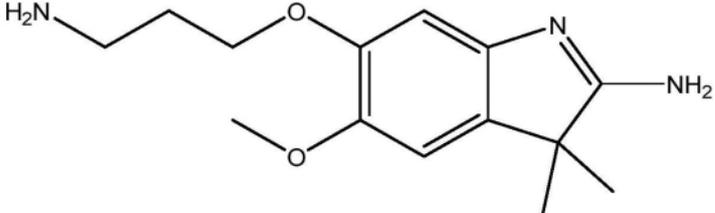
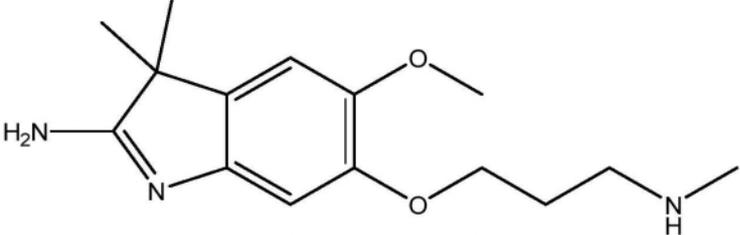
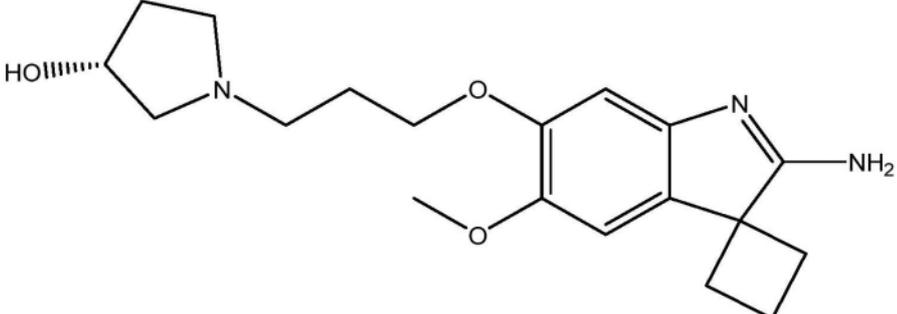
化合物 编号	结构
A31	
A32	
[1161] A33	
A34	
A35	

化合物 编号	结构
A36	 <chem>CC1=NC2=C(N1)C=CC(OC)=C2COCCN3CCCC3</chem>
A37	 <chem>CC1=NC2=C(N1)C=CC(OC)=C2CNCCC3CCCC3</chem>
A38	 <chem>CC1=NC2=C(N1)C=CC(OC)=C2COCC(O)CN3CCCC3</chem>
A39	 <chem>CCN1C2=CC=CC(OC)=C2=N1COCCN3CCCC3</chem>

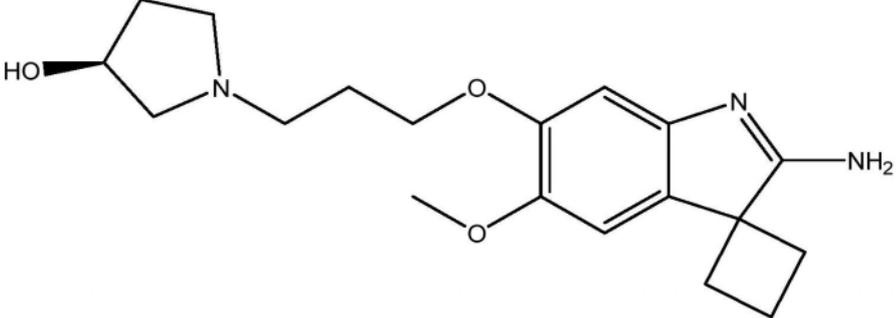
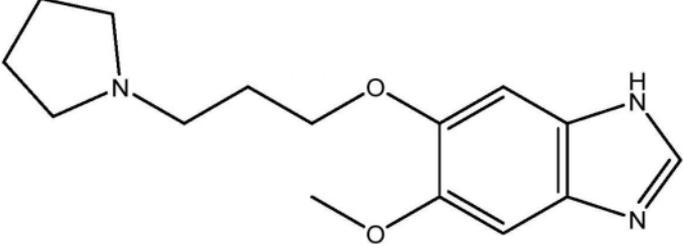
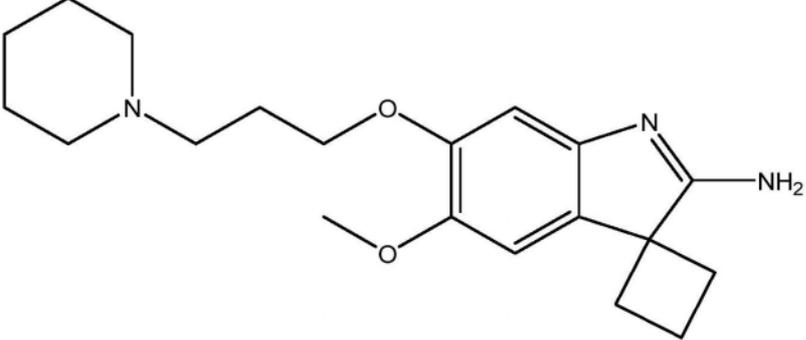
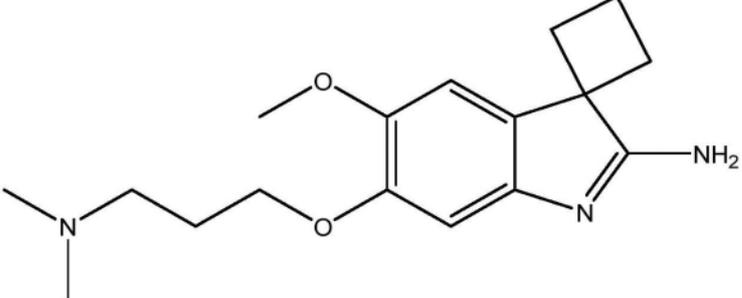
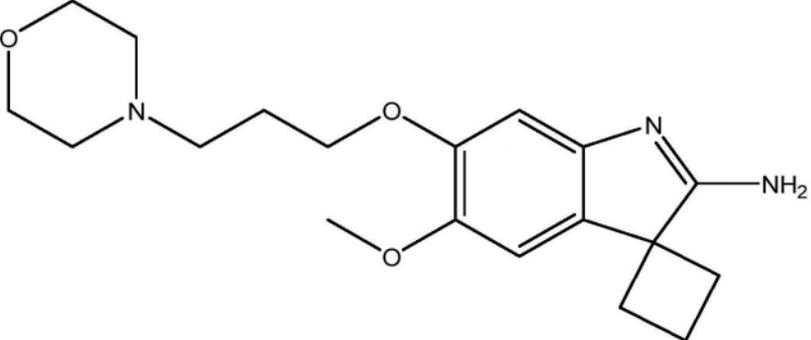
[1162]

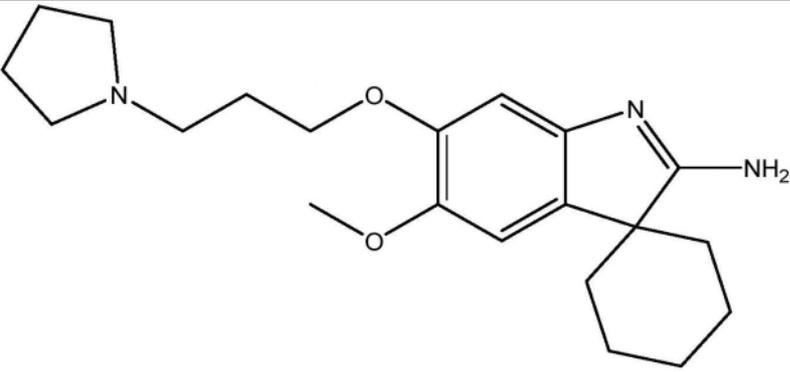
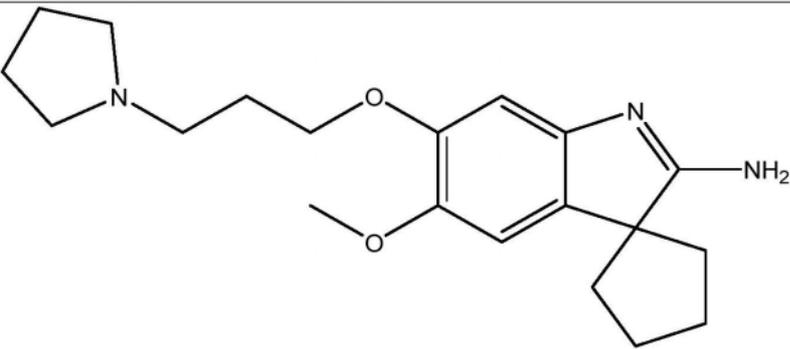
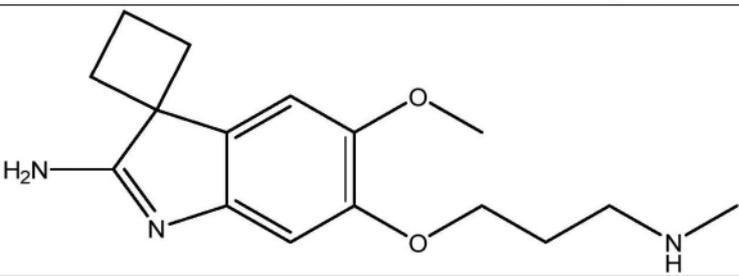
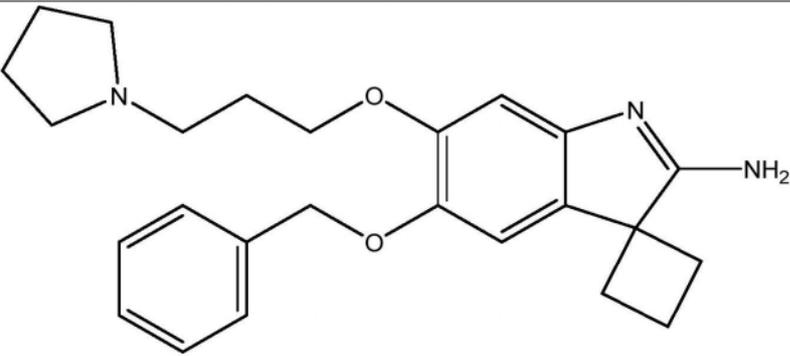
化合物 编号	结构
A40	
A41	
A42	
A43	
A44	

[1163]

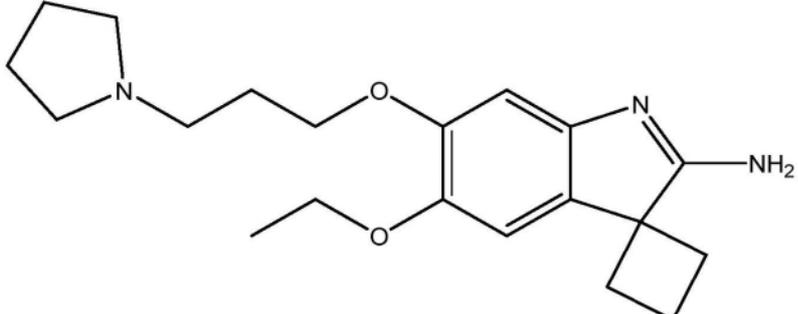
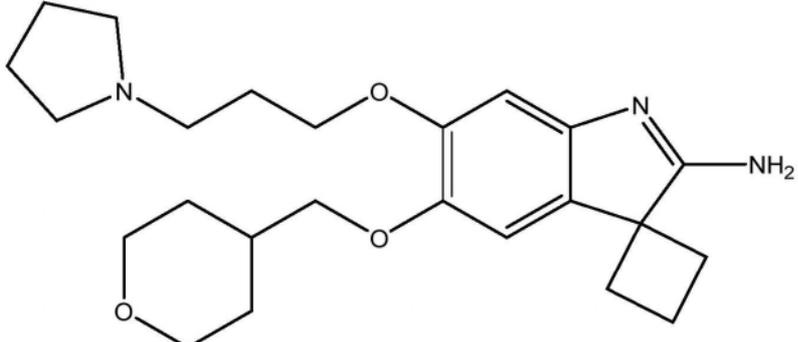
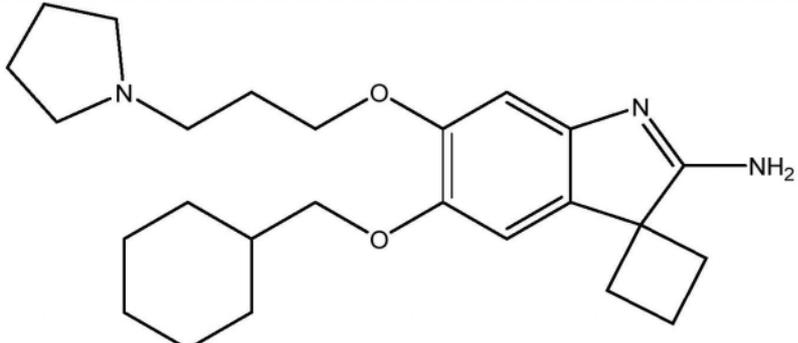
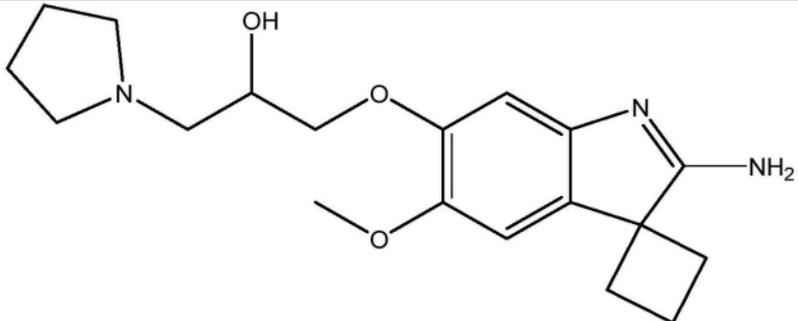
化合物 编号	结构
A45	
A46	
A47	
A48	
A49	

[1164]

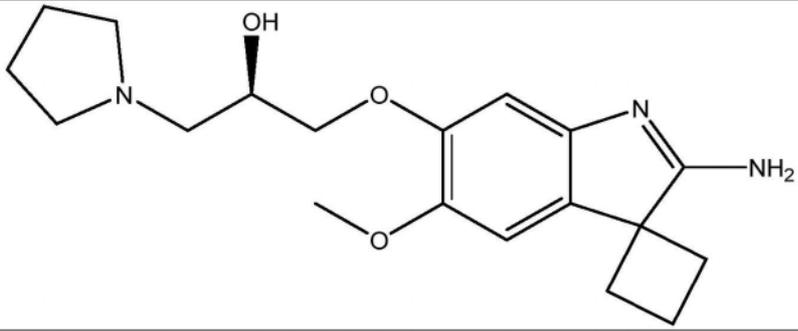
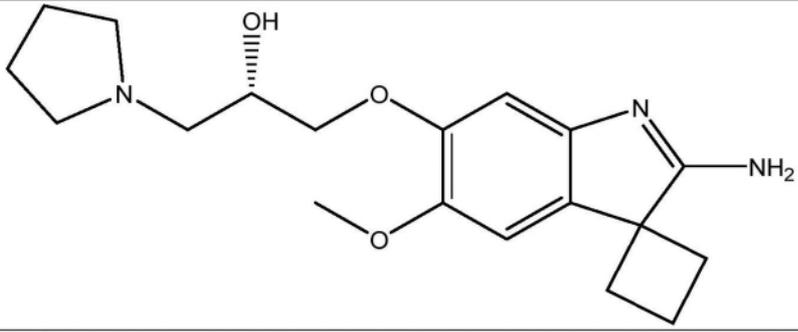
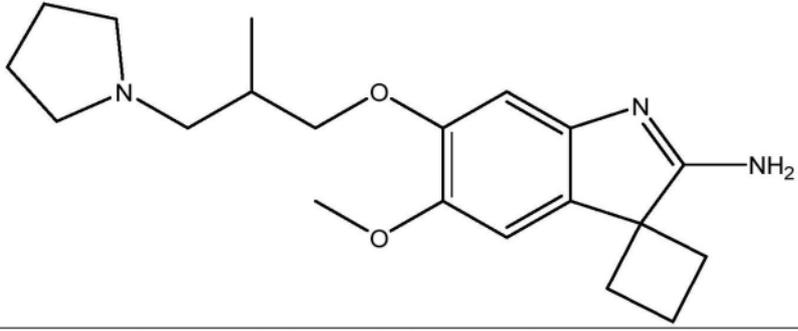
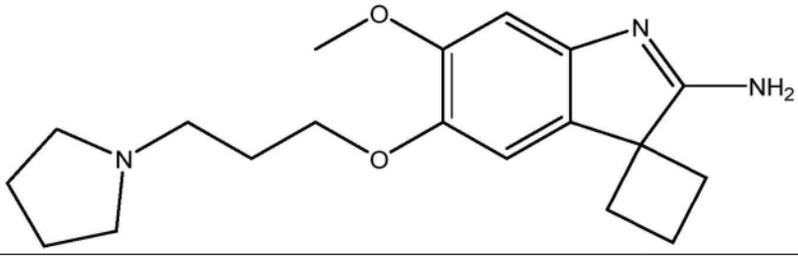
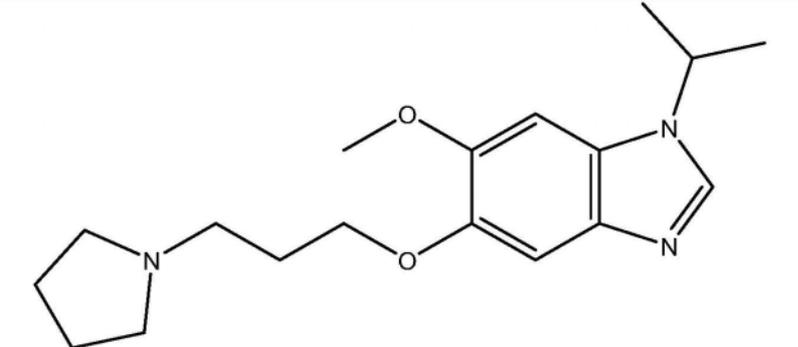
化合物 编号	结构
A50	
A51	
[1165] A52	
A53	
A54	

化合物 编号	结构
A55	
A56	
A57	
A58	

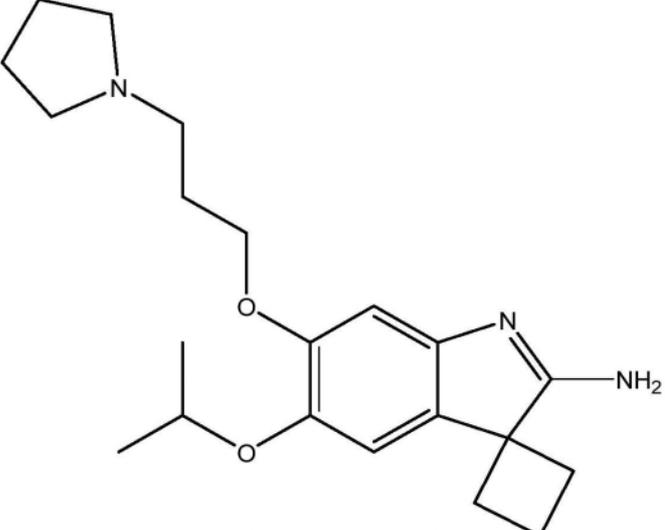
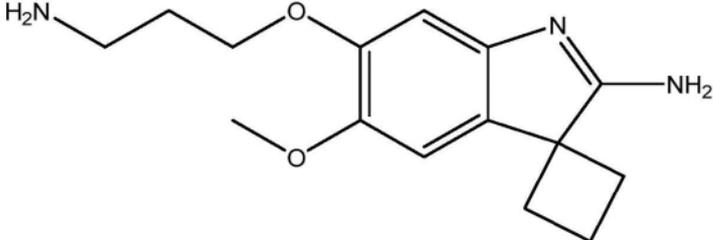
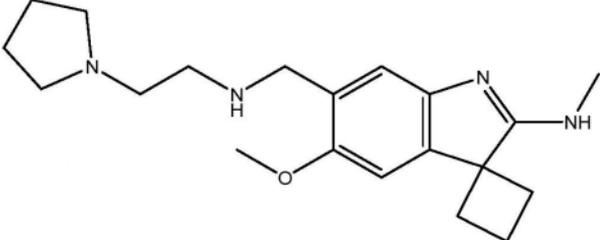
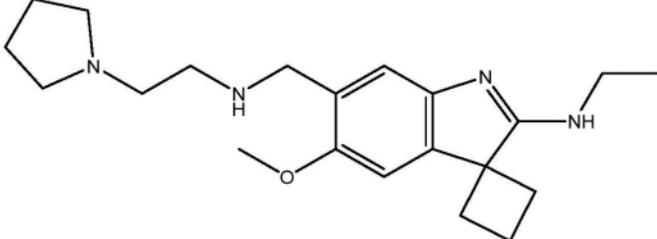
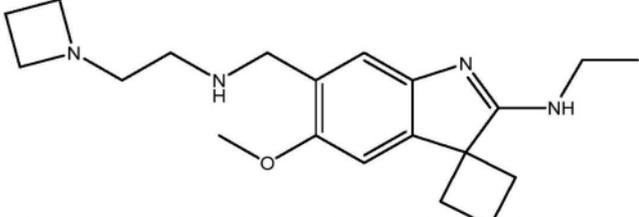
[1166]

化合物 编号	结构
A59	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(N)C2C3CC4)C5CCCN5</chem>
A60	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(N)C2C3CC4)C5CCOCCOCCOCCN5</chem>
A61	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(N)C2C3CC4)C5CCOCCOCCOCC6CCCCC6N5</chem>
A62	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1C2=CN=C(N)C2C3CC4)C5CCOCCOCC(O)CCN5</chem>

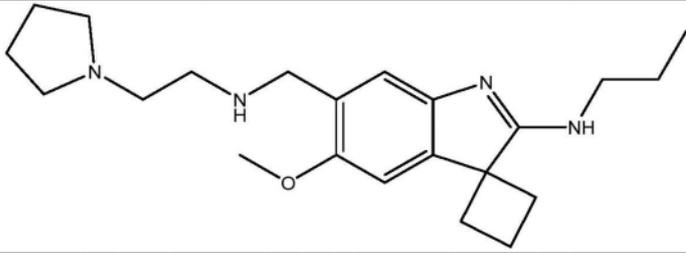
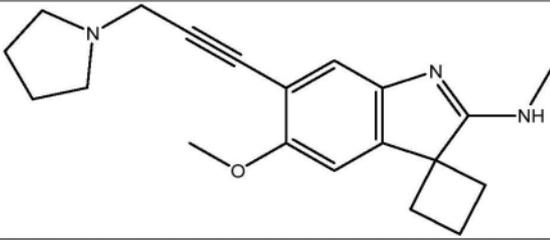
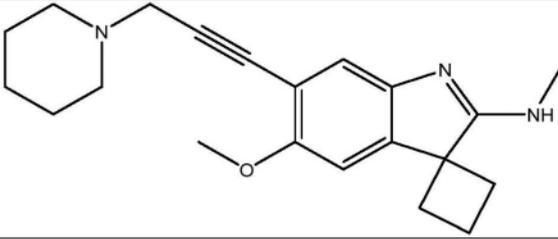
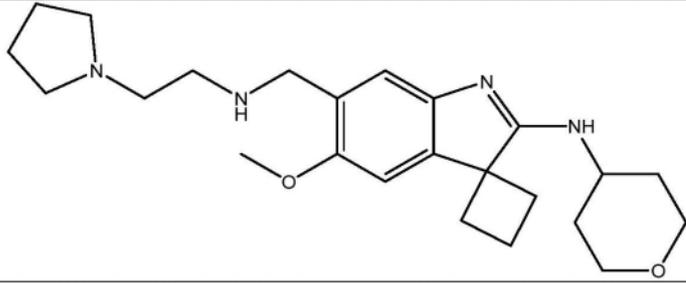
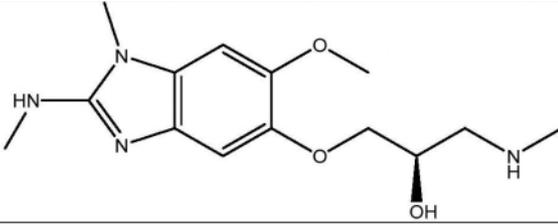
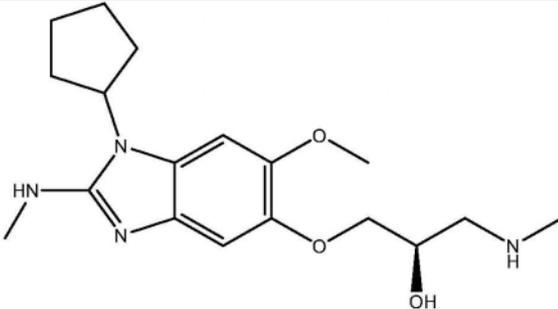
[1167]

化合物 编号	结构
A63	
A64	
A65	
A66	
A67	

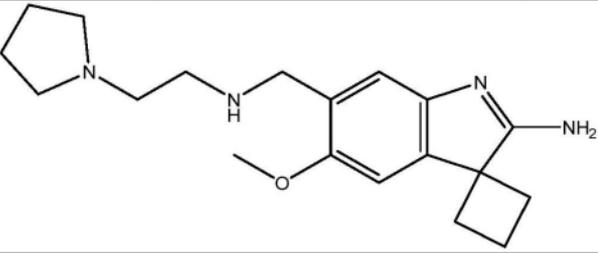
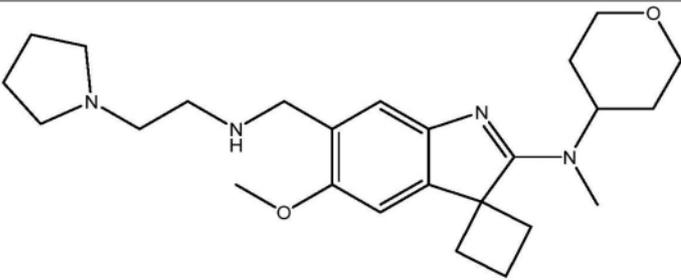
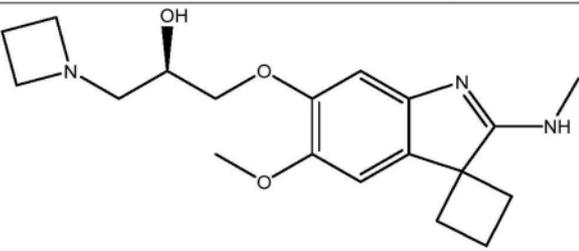
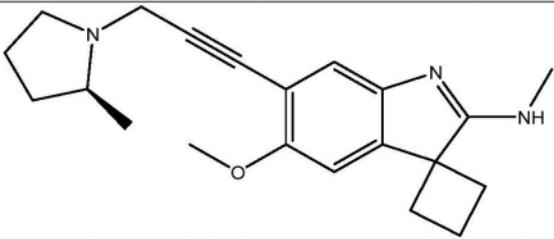
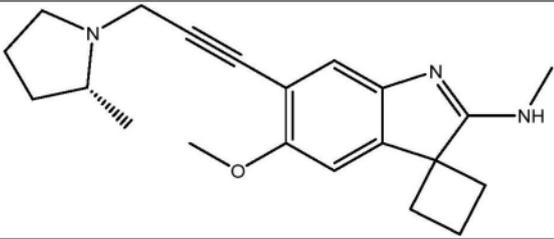
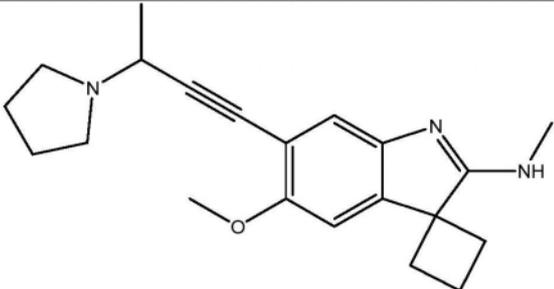
[1168]

化合物 编号	结构
A68	
A69	
A70	
A71	
A72	

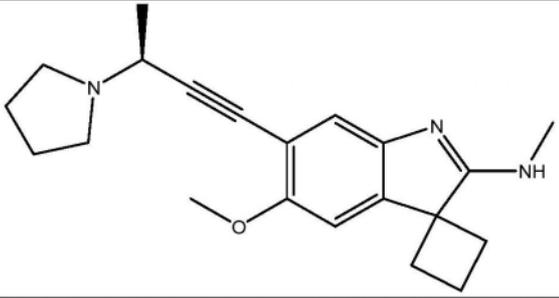
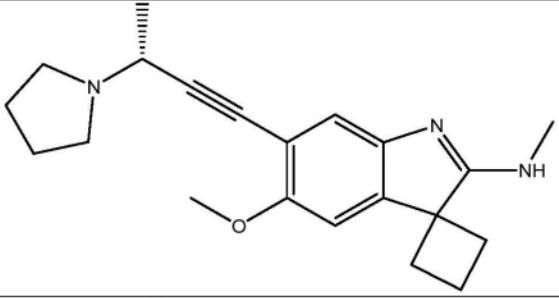
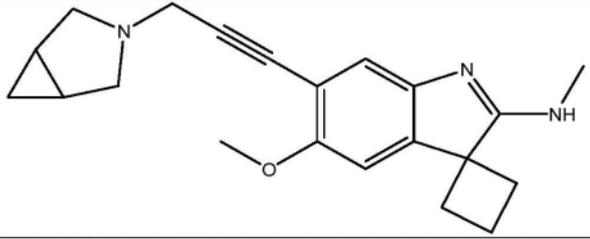
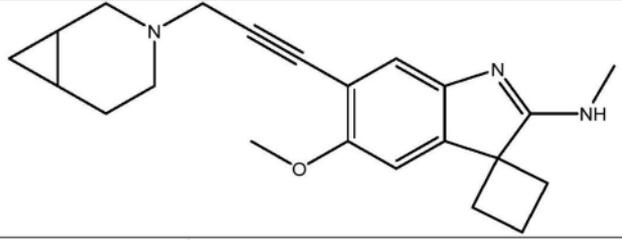
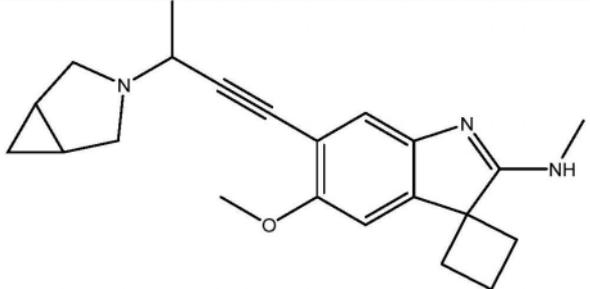
[1169]

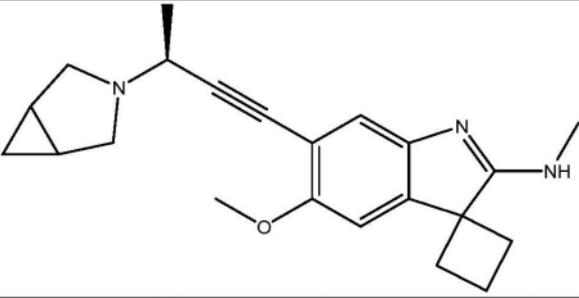
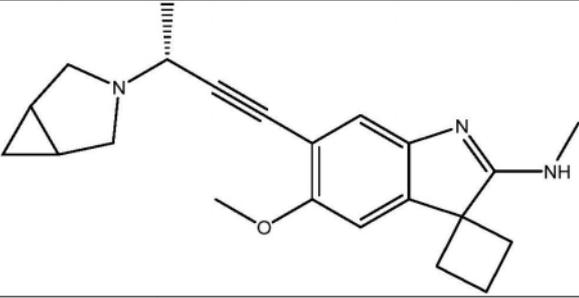
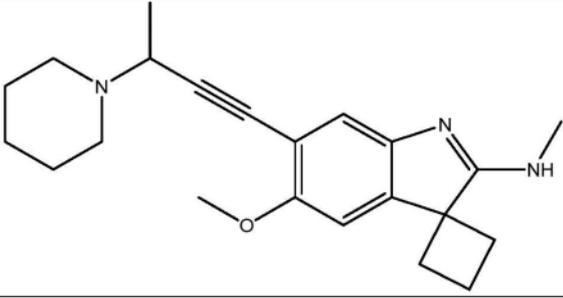
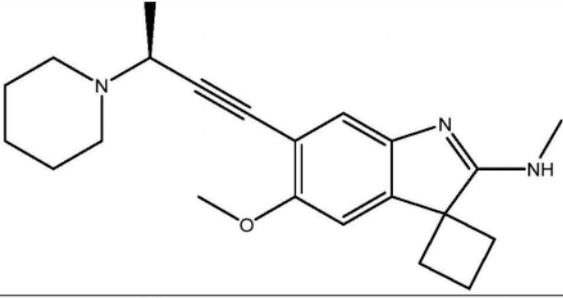
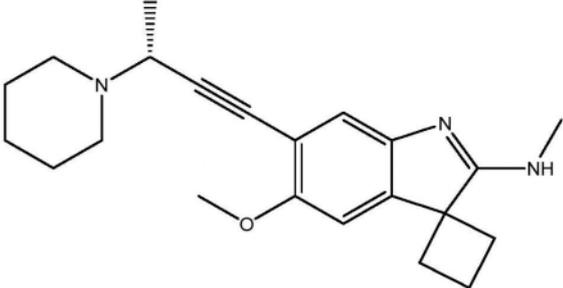
化合物 编号	结构
A73	
A74	
A75	
A76	
A77	
A78	

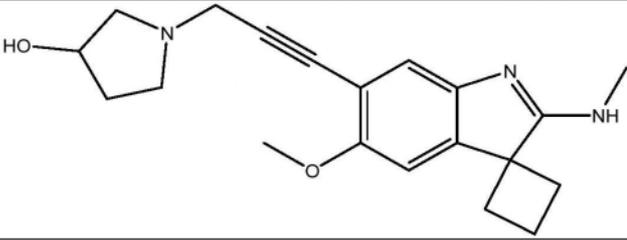
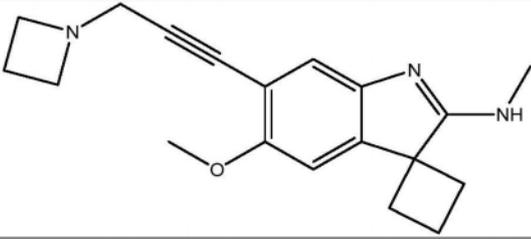
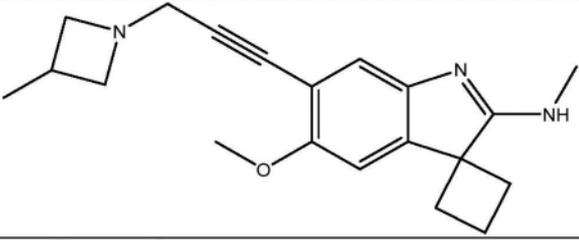
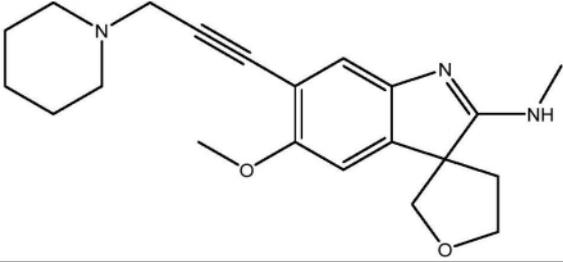
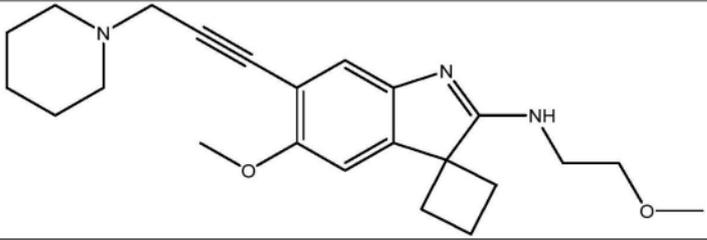
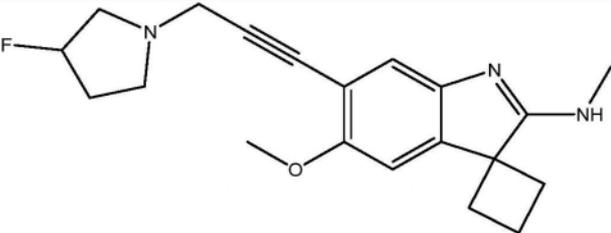
[1170]

化合物 编号	结构
A79	
A80	
A81	
A82	
A83	
A84	

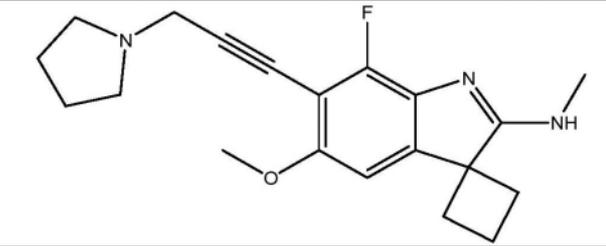
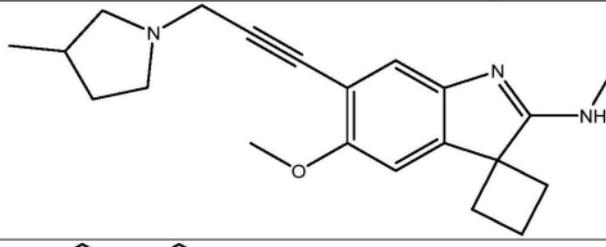
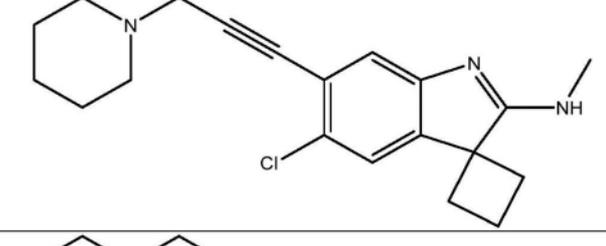
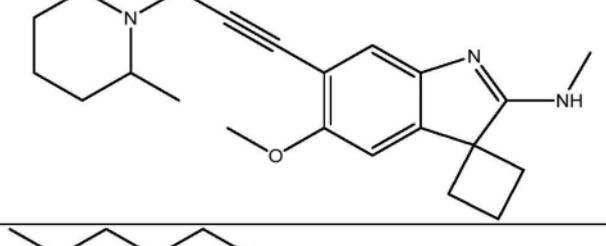
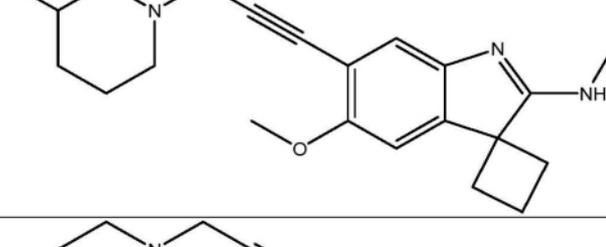
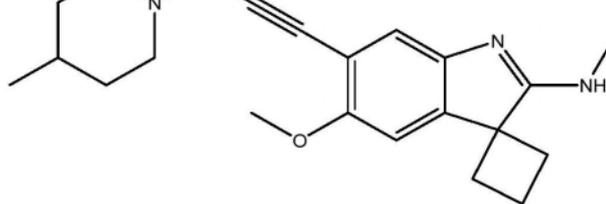
[1171]

化合物 编号	结构
A85	
A86	
[1172] A87	
A88	
A89	

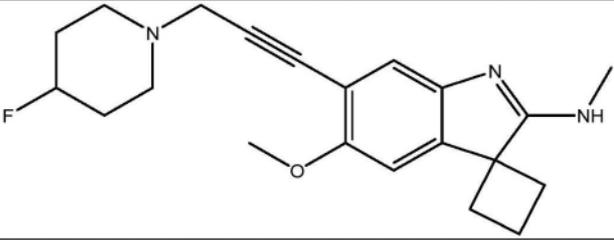
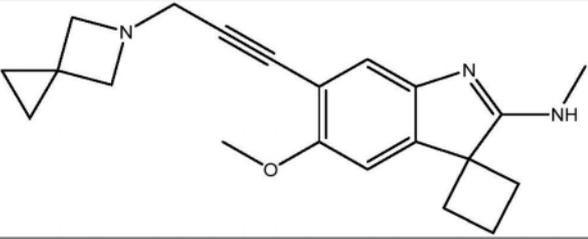
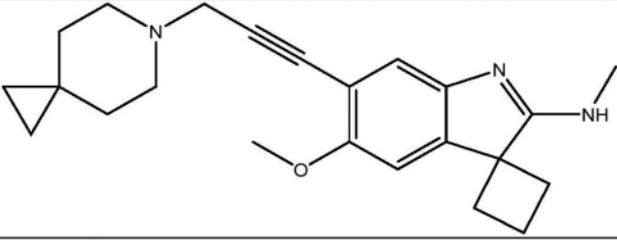
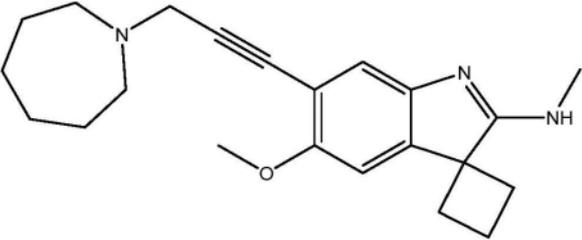
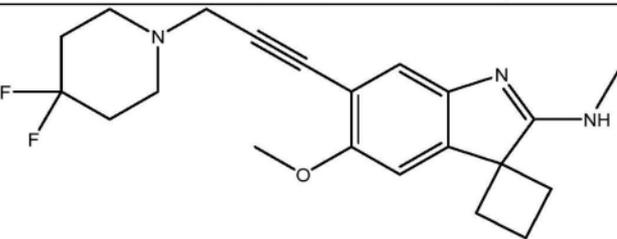
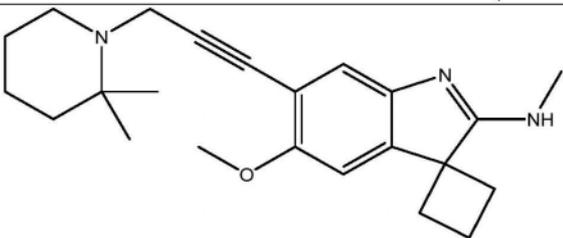
化合物 编号	结构
A90	
A91	
[1173] A92	
A93	
A94	

化合物 编号	结构
A95	
A96	
A97	
A98	
A99	
A100	

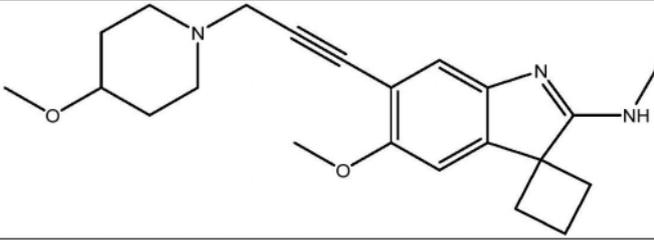
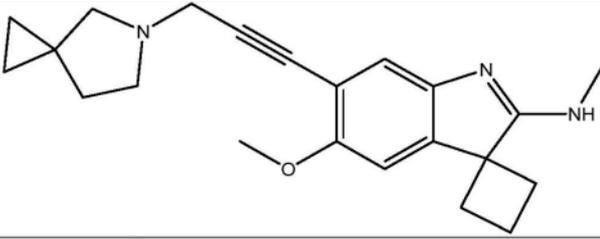
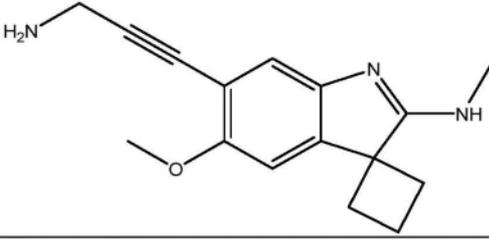
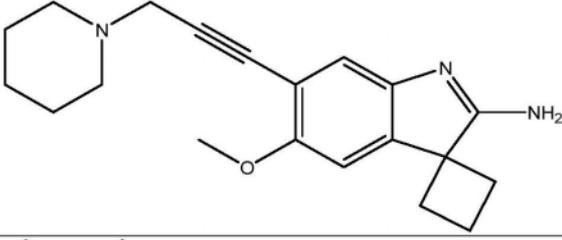
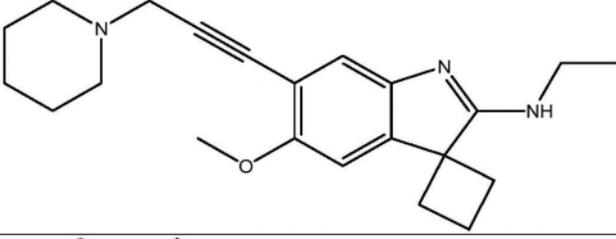
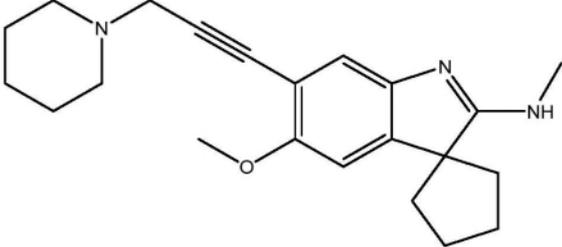
[1174]

化合物 编号	结构
A101	
A106	
A107	
A110	
A111	
A112	

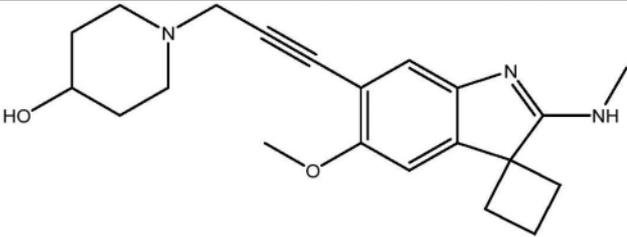
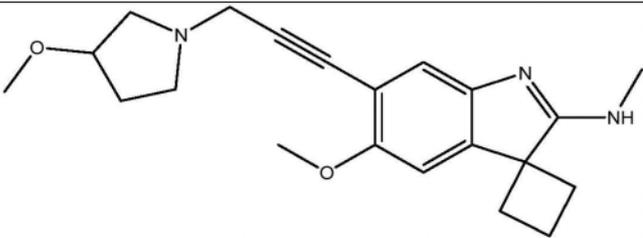
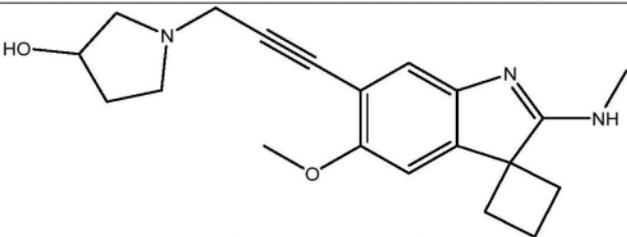
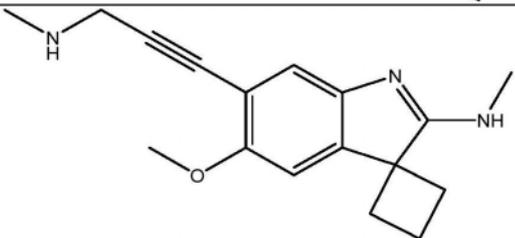
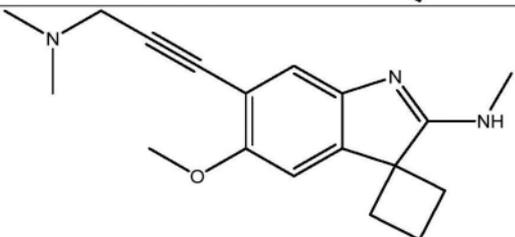
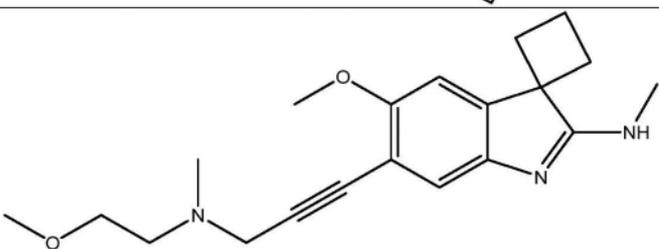
[1175]

化合物 编号	结构
A113	
A114	
A115	
A116	
A117	
A118	

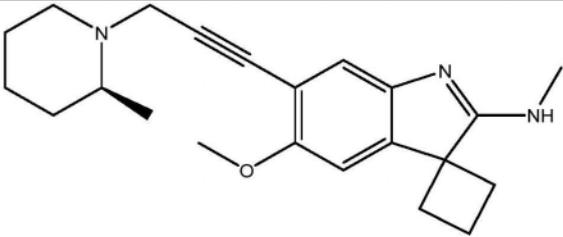
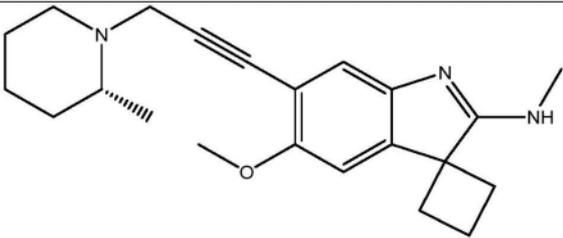
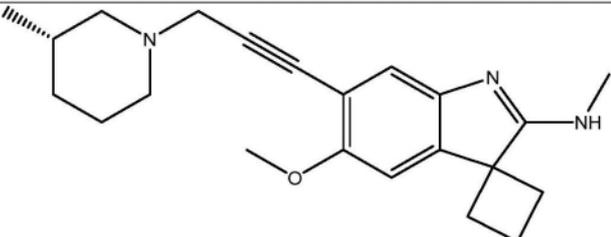
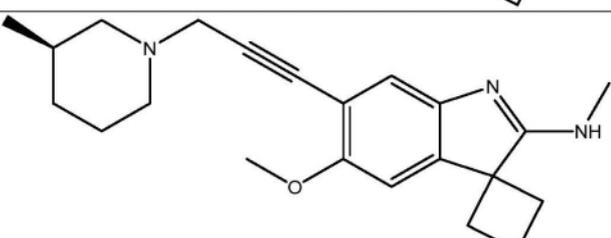
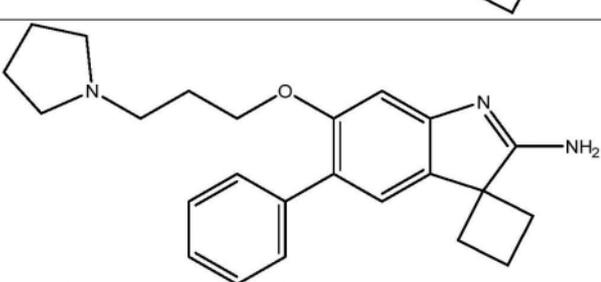
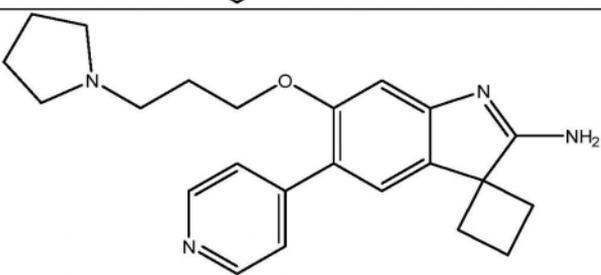
[1176]

化合物 编号	结构
A119	
A120	
A121	
A122	
A123	
A124	

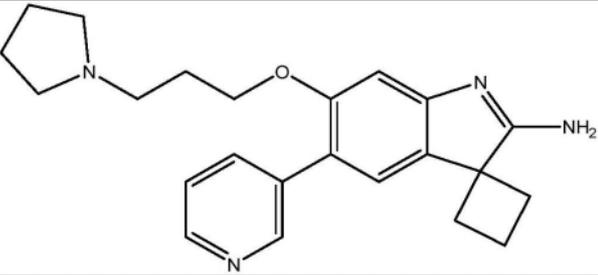
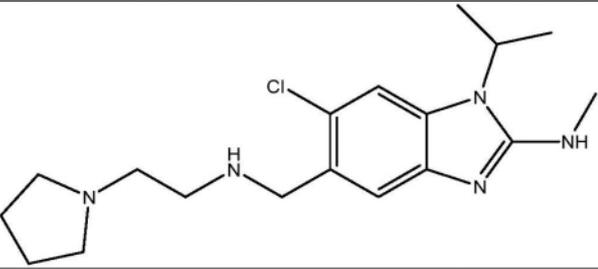
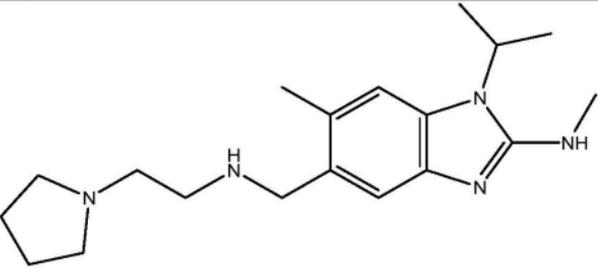
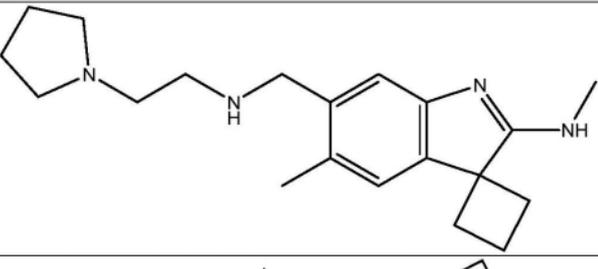
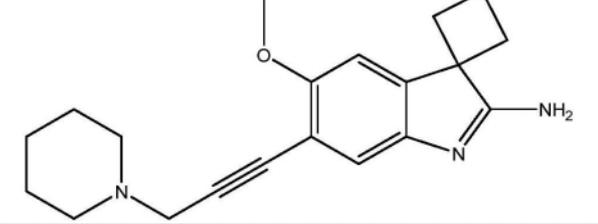
[1177]

化合物 编号	结构
A125	
A126	
A127	
A128	
A129	
A130	

[1178]

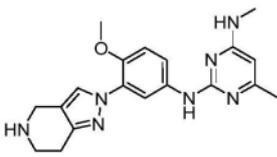
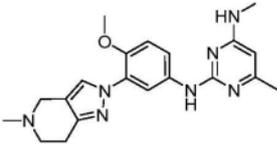
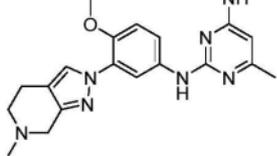
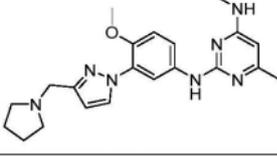
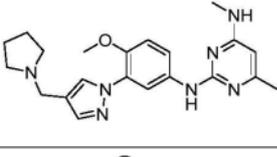
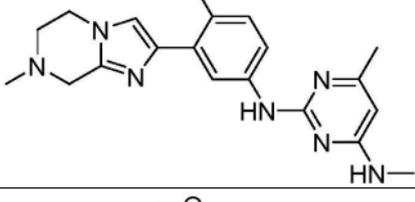
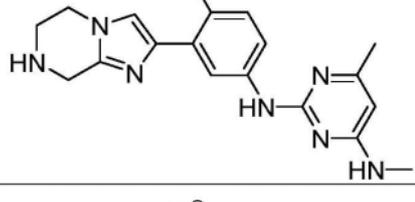
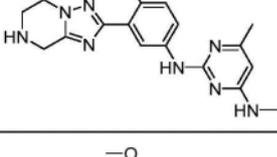
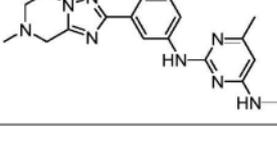
化合物 编号	结构
A131	
A132	
A133	
A134	
A135	
A136	

[1179]

化合物 编号	结构
A137	
A138	
A139	
A140	
A141	

[1181] 表5

[1182] 表5的化合物是在美国申请号62/436,139和62/517,840中发现的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

化合物编号	结构
B1	
B2	
B3	
B4	
[1183] B5	
B6	
B7	
B8	
B9	

化合物编号	结构
B10	
B11	
B12	
B13	
B14	
B15	
B16	
B17	

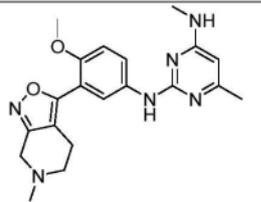
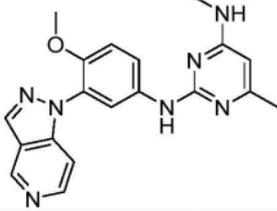
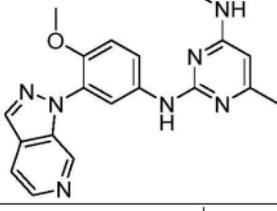
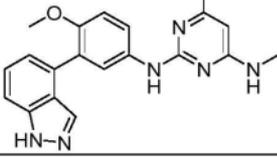
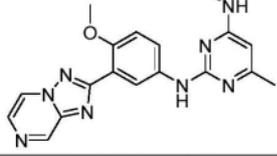
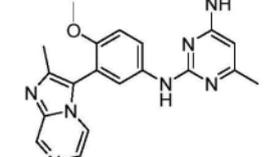
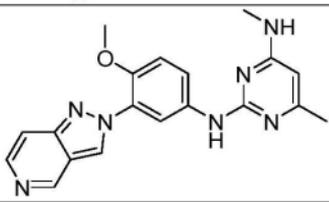
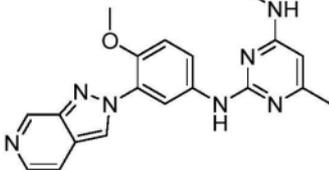
[1184]

[1185]

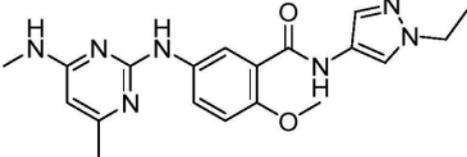
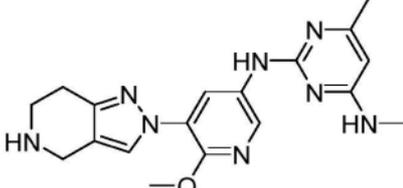
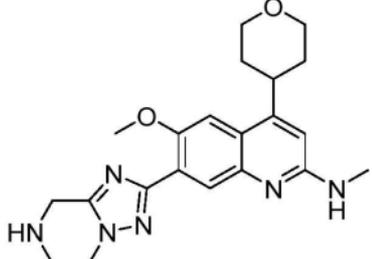
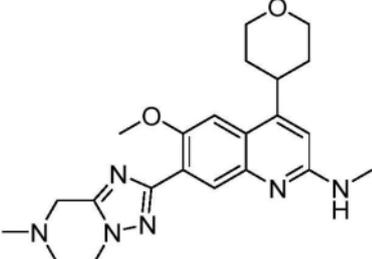
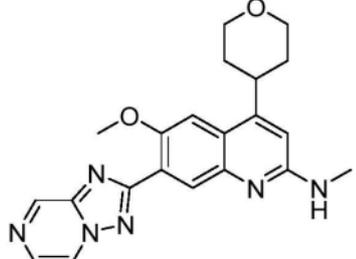
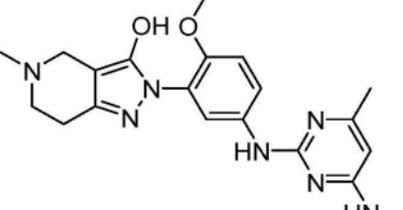
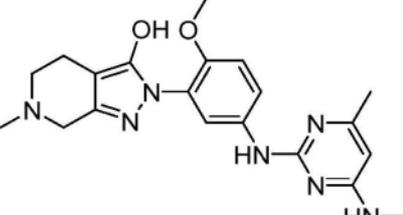
化合物编号	结构
B18	
B19	
B20	
B21	
B22	
B23	
B24	
B25	

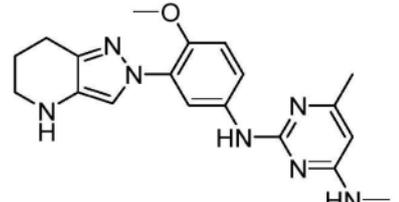
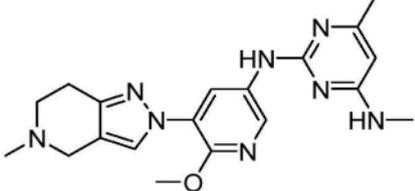
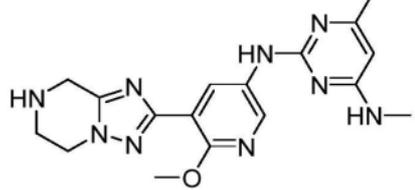
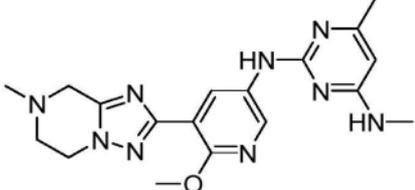
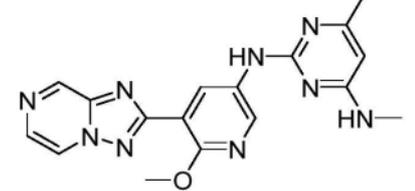
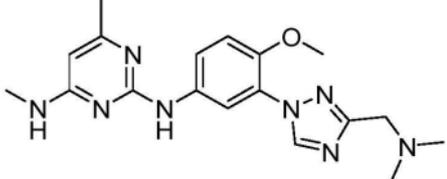
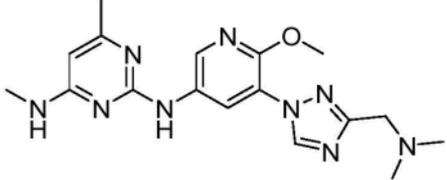
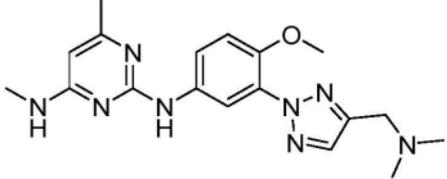
化合物编号	结构
B26	
B27	
B28	
B29	
B30	
B31	
B32	
B33	

[1186]

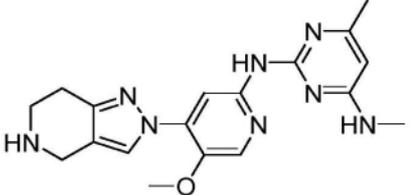
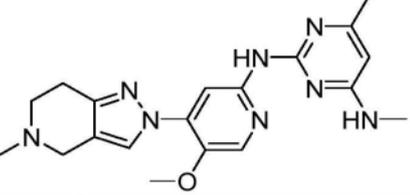
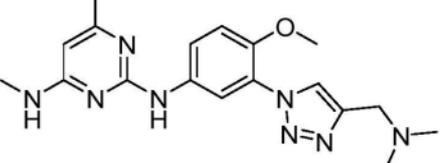
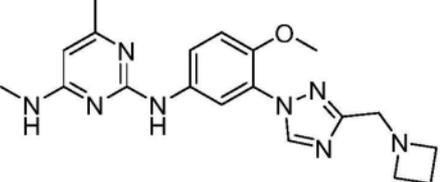
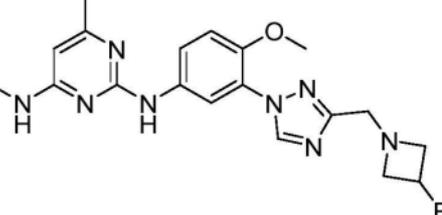
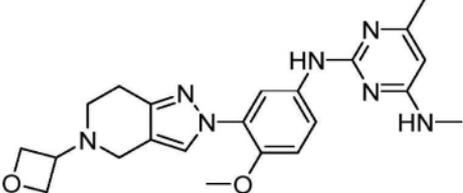
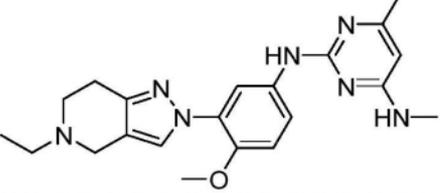
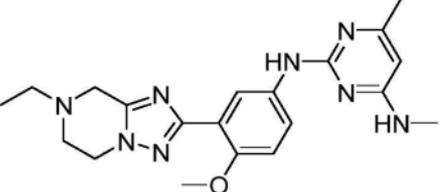
化合物编号	结构
B34	
B35	
B36	
[1187] B37	
B38	
B39	
B40	
B41	

化合物编号	结构
B42	
B43	
B44	
[1188] B45	
B46	
B47	
B48	

化合物编号	结构
B49	
B50	
B51	
[1189] B52	
B53	
B54	
B55	

化合物编号	结构
B56	
B57	
B58	
B59	
B60	
B61	
B62	
B63	

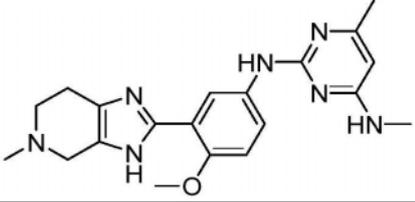
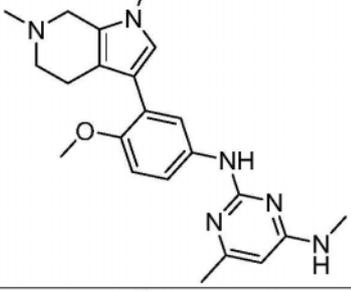
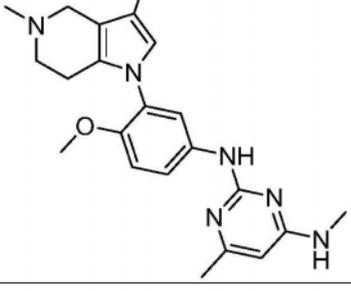
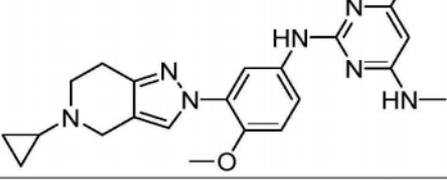
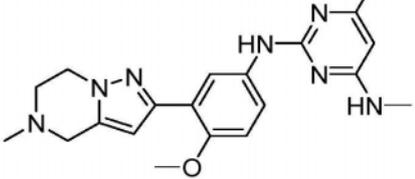
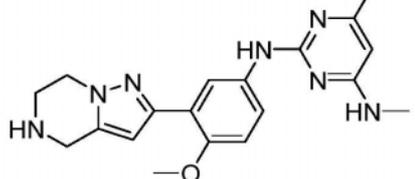
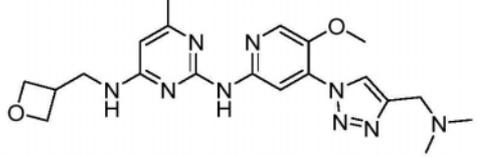
[1190]

化合物编号	结构
B64	
B65	
B66	
B67	
B68	
B69	
B70	
B71	

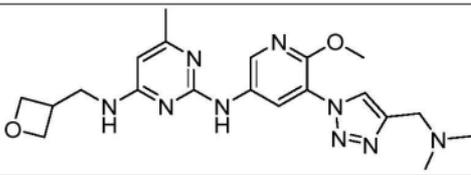
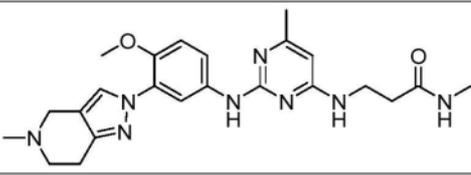
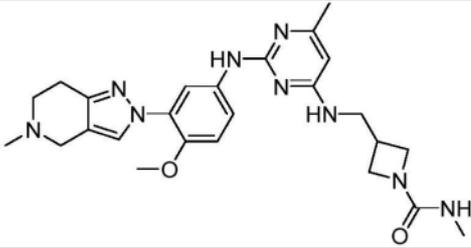
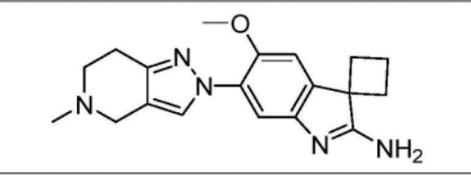
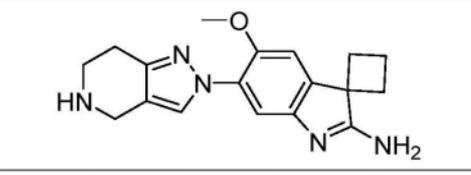
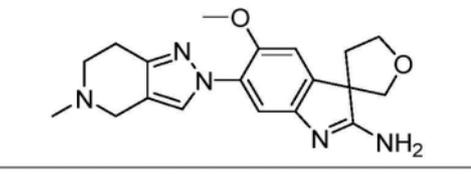
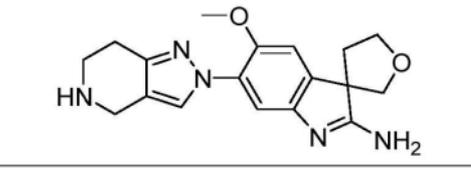
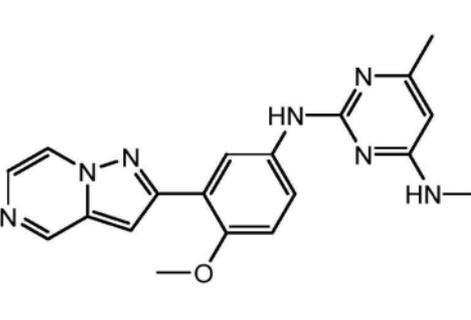
[1191]

化合物编号	结构
B72	
B73	
B74	
B75	
B76	
B77	
B78	

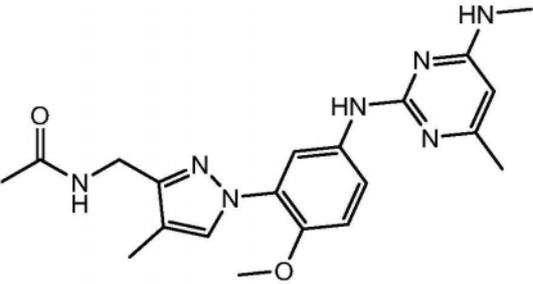
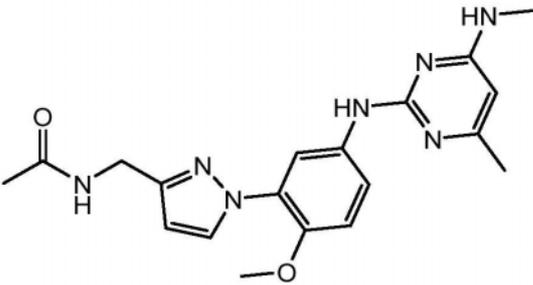
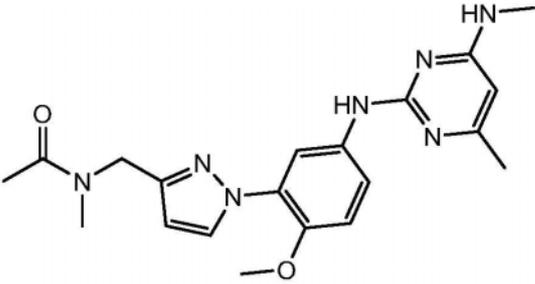
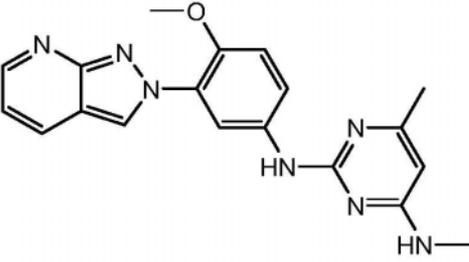
[1192]

化合物编号	结构
B79	
B80	
B81	
B82	
B83	
B84	
B85	

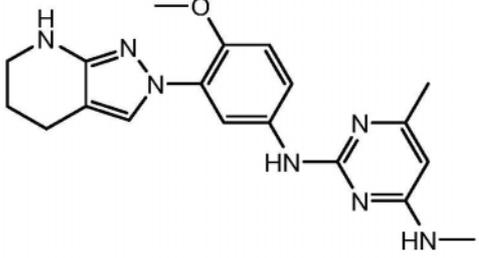
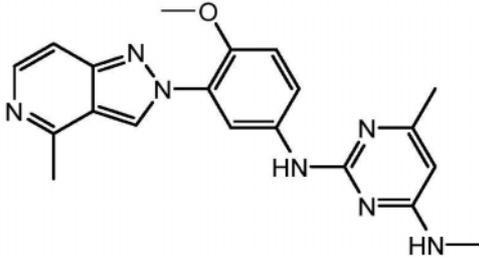
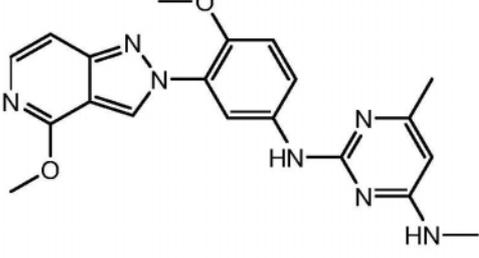
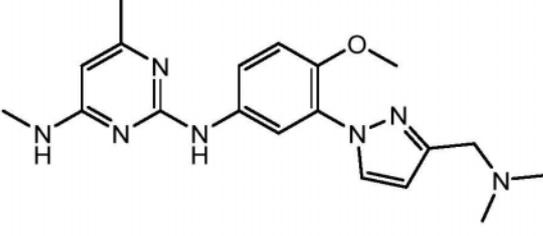
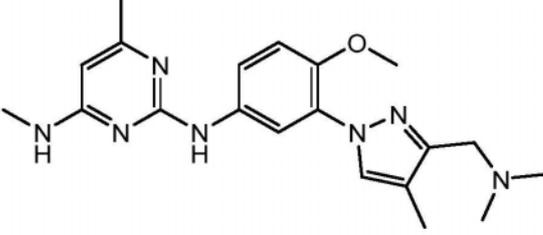
[1193]

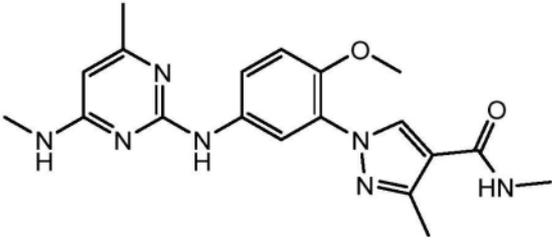
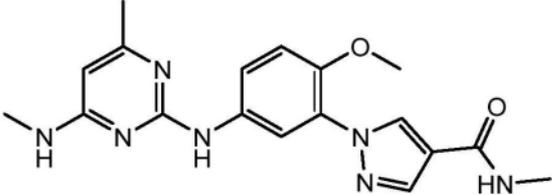
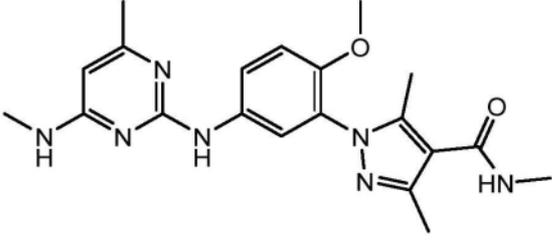
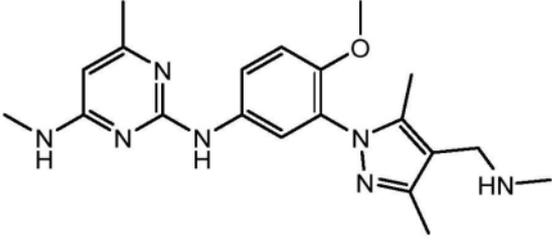
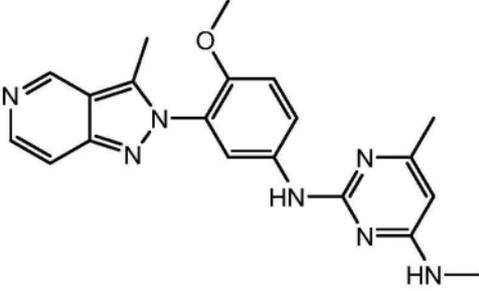
化合物编号	结构
B86	
B87	
B88	
B89	
B90	
B91	
B92	
B93	

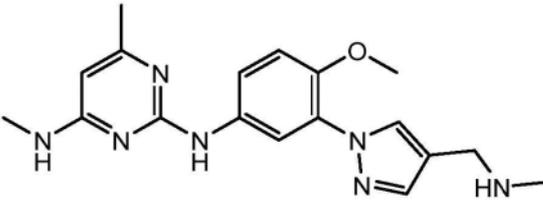
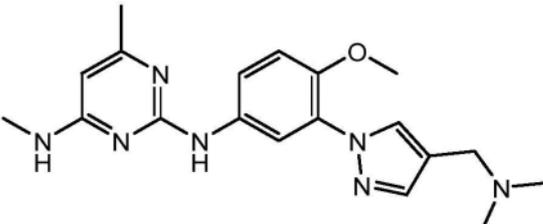
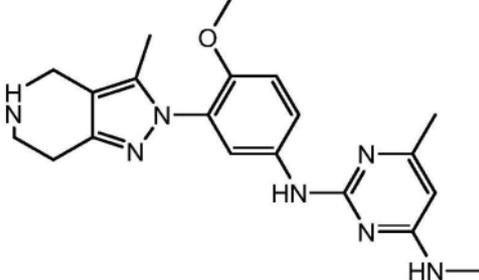
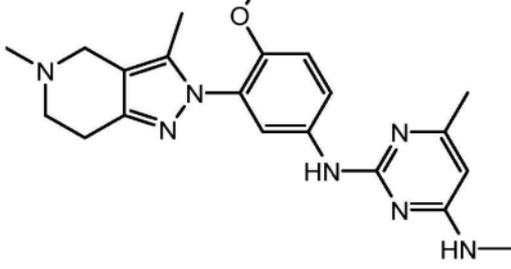
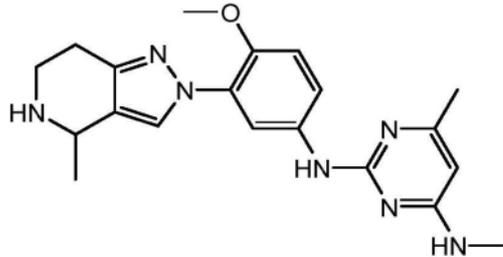
[1194]

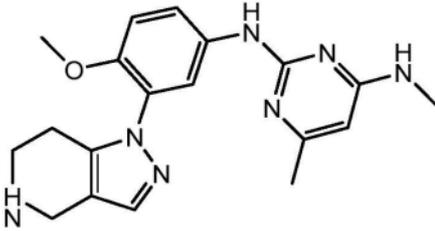
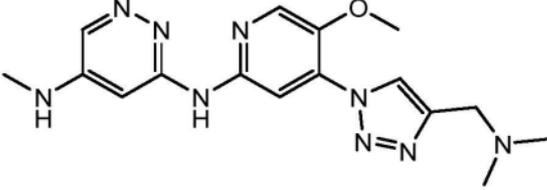
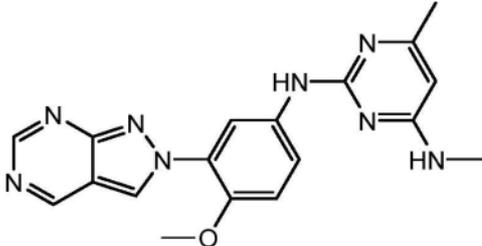
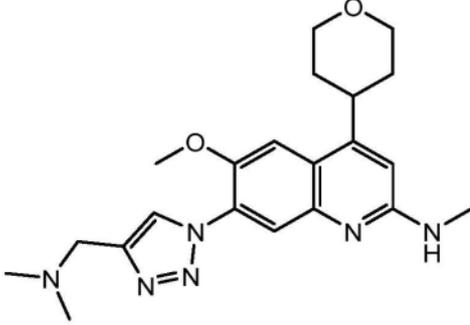
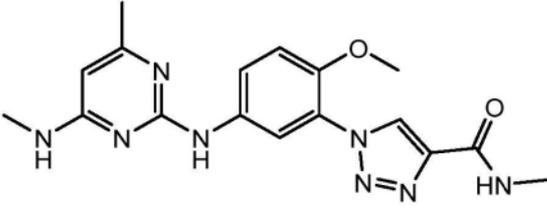
化合物编号	结构
B94	
B95	
B96	
B97	

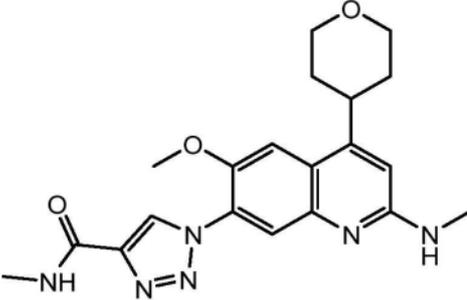
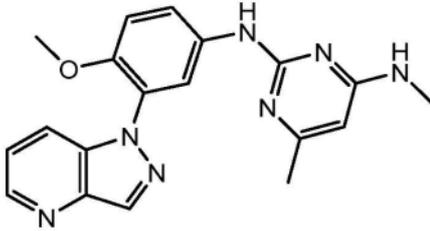
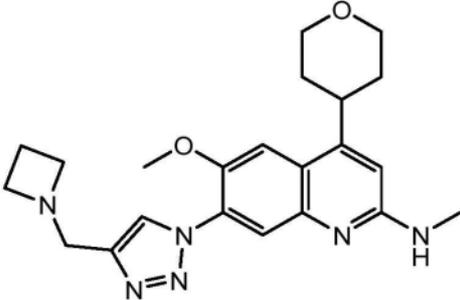
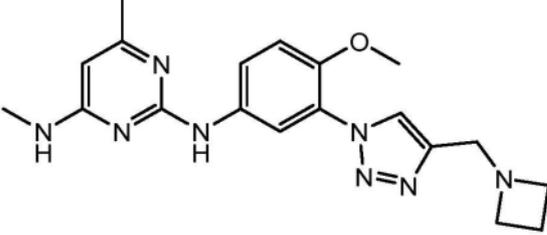
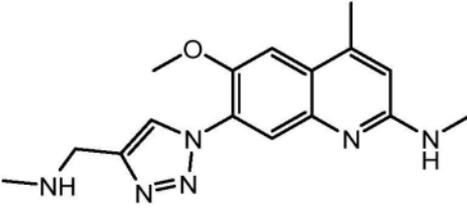
[1195]

化合物编号	结构
B98	
B99	
[1196] B100	
B101	
B102	

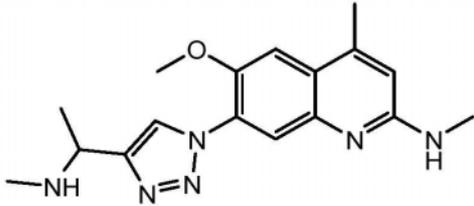
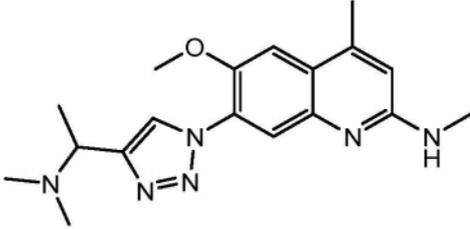
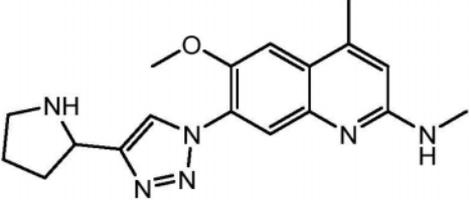
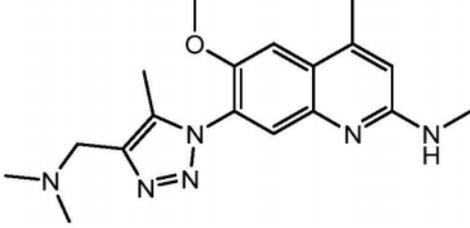
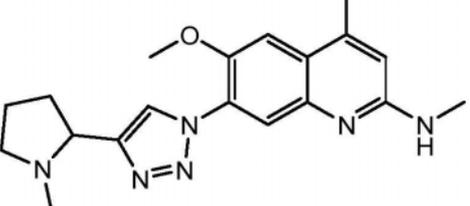
化合物编号	结构
B103	
B104	
[1197] B105	
B106	
B107	

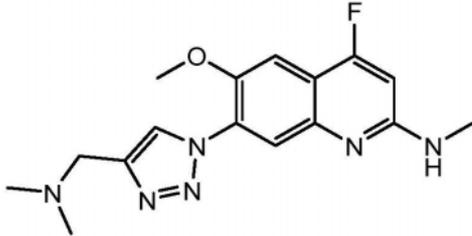
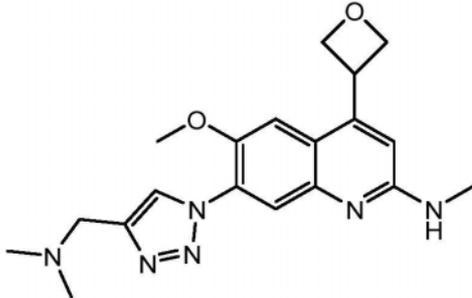
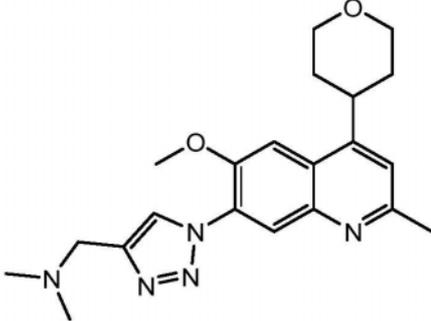
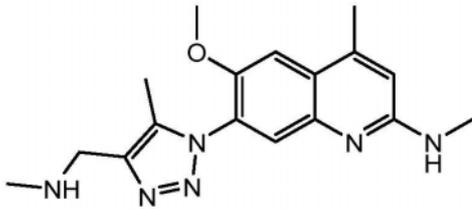
化合物编号	结构
B108	
B109	
[1198] B110	
B111	
B112	

化合物编号	结构
B113	
B114	
[1199] B115	
B116	
B117	

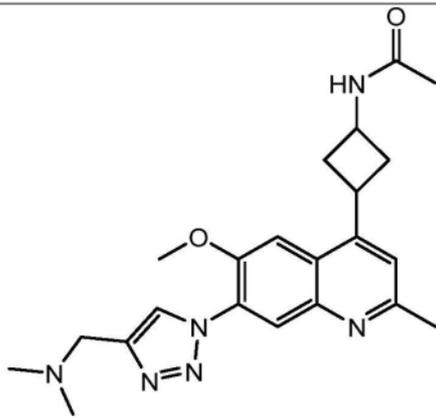
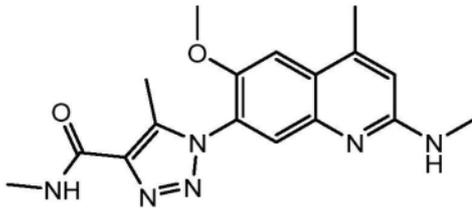
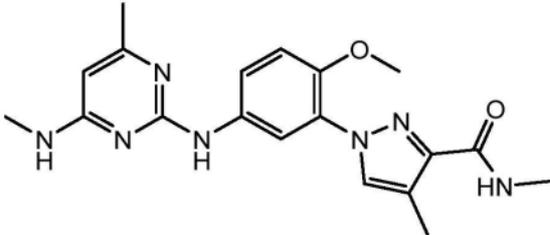
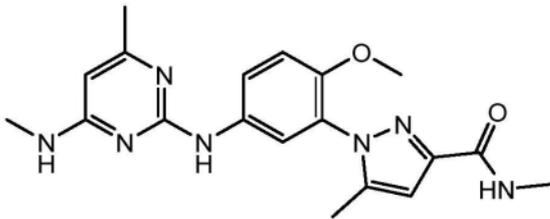
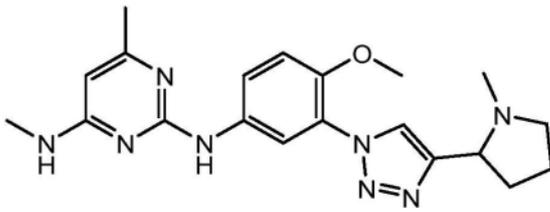
化合物编号	结构
B118	
B119	
B120	
B121	
B122	

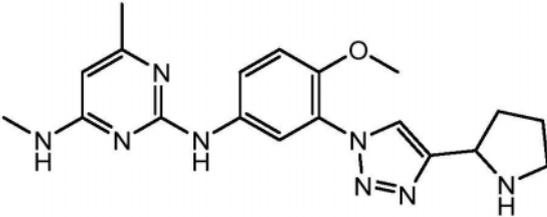
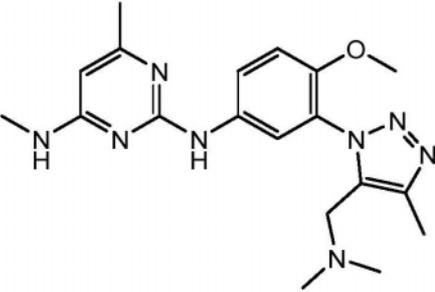
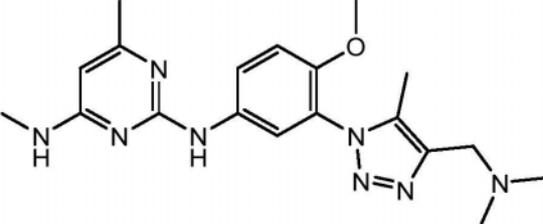
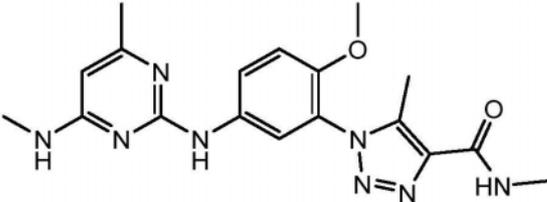
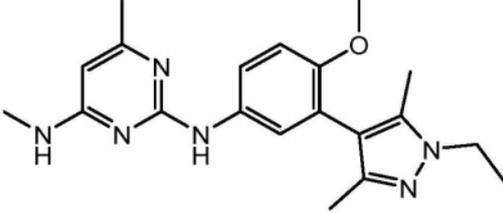
[1200]

化合物编号	结构
B123	
B124	
[1201] B125	
B126	
B127	

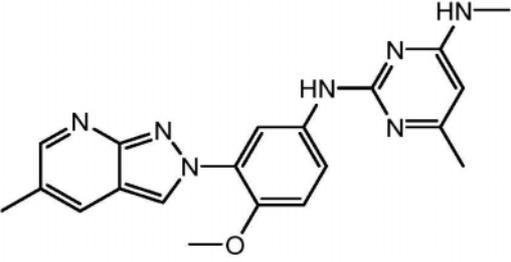
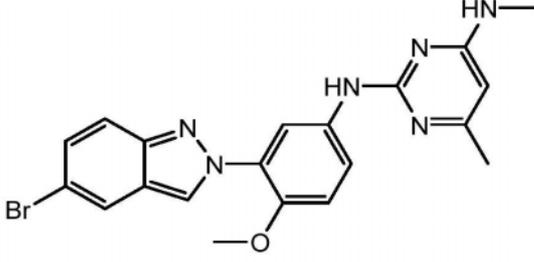
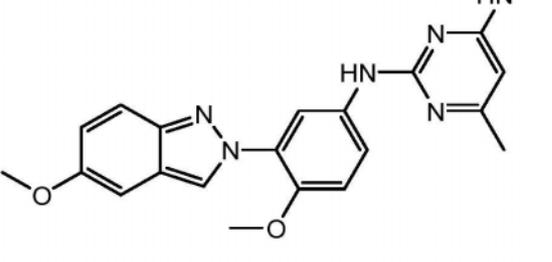
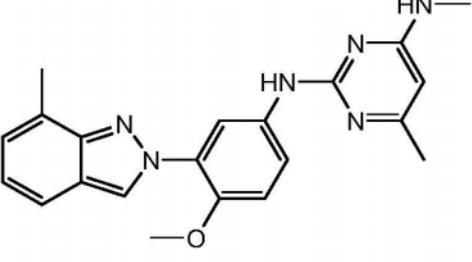
化合物编号	结构
B128	
B129	
B130	
B131	

[1202]

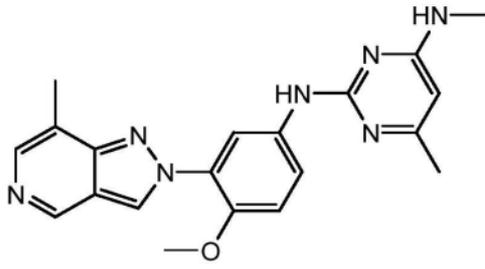
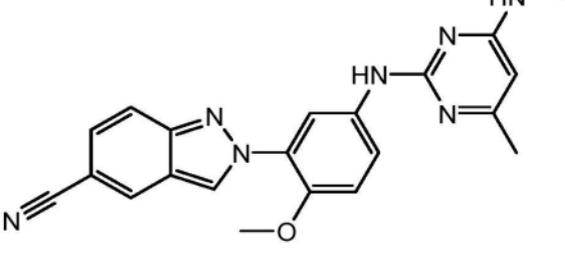
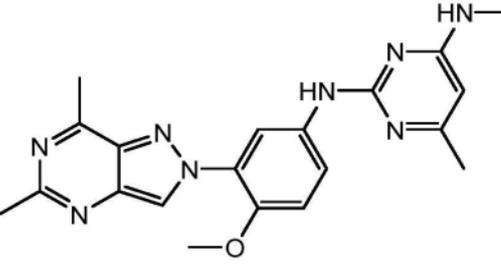
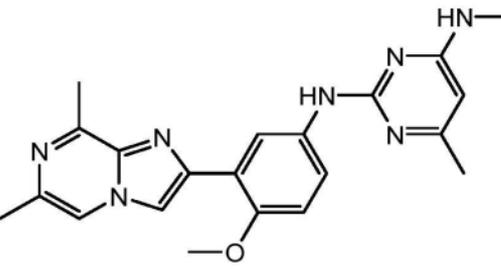
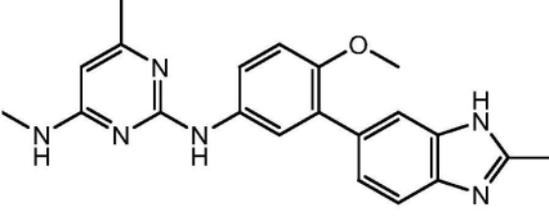
化合物编号	结构
B132	
B133	
[1203] B134	
B135	
B136	

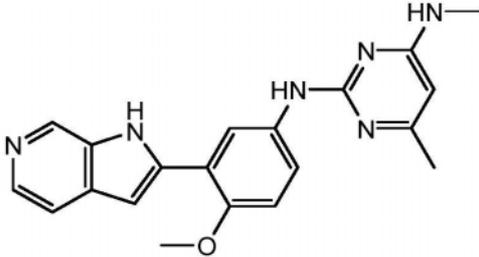
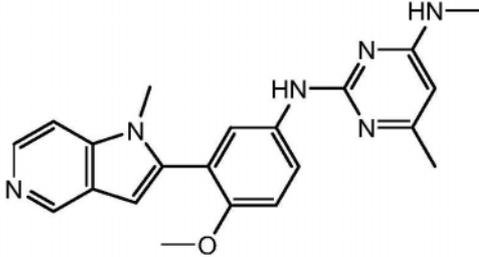
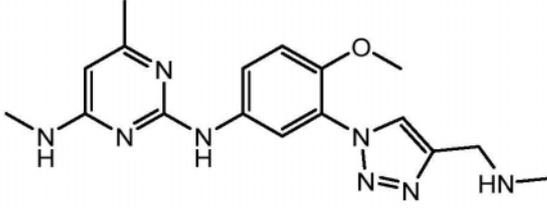
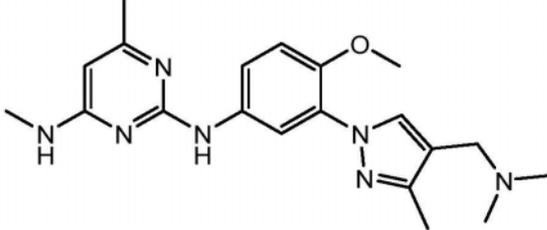
化合物编号	结构
B137	
B138	
[1204] B139	
B140	
B141	

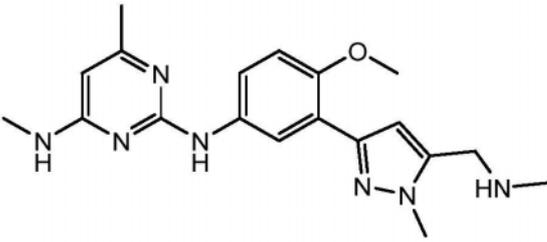
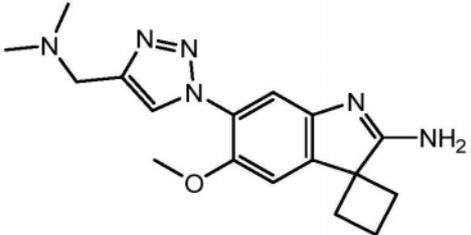
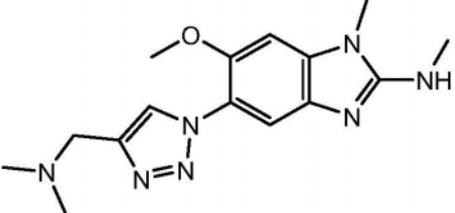
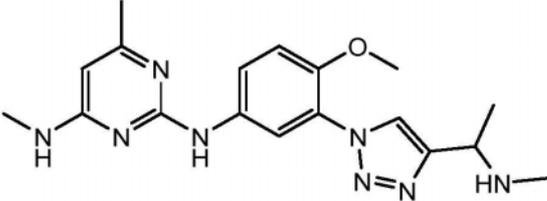
化合物编号	结构
B142	
B143	
[1205] B144	
B145	
B146	

化合物编号	结构
B147	
B148	
B149	
B150	

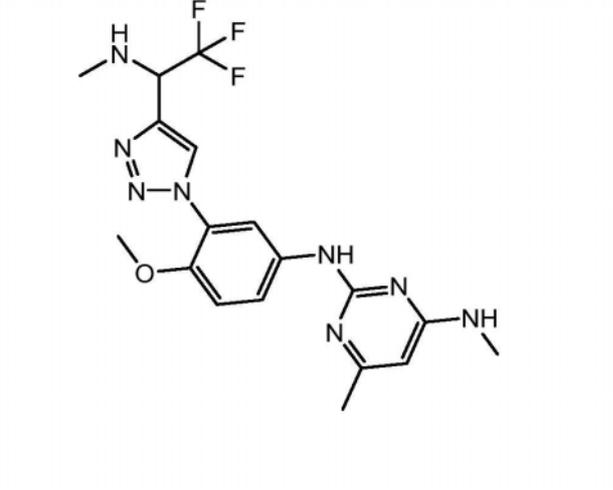
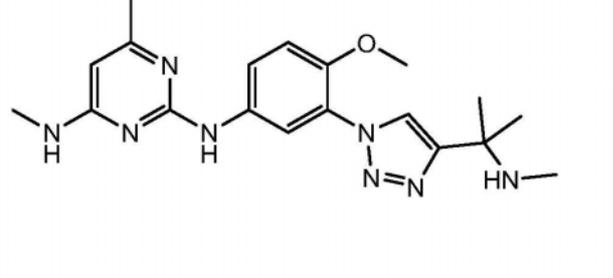
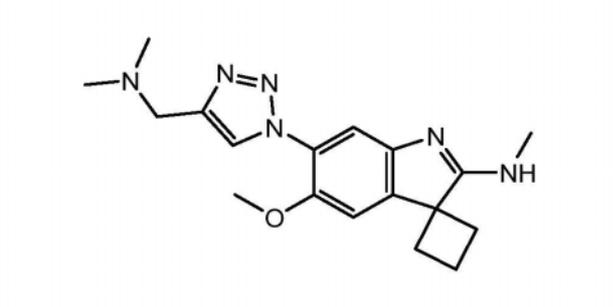
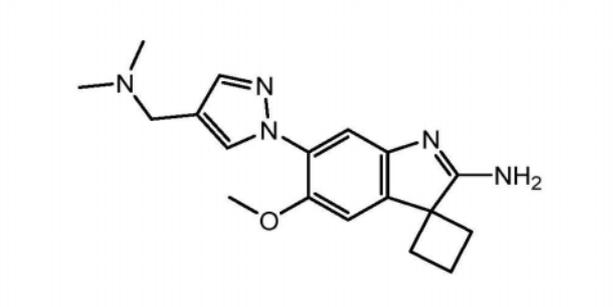
[1206]

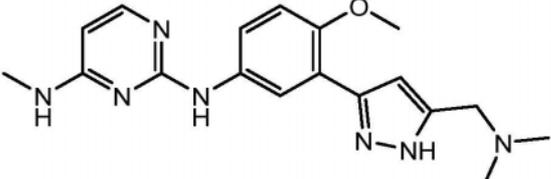
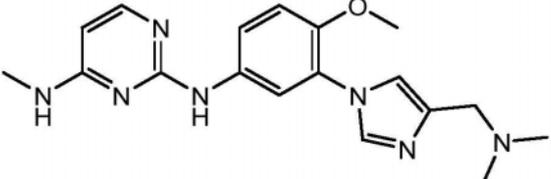
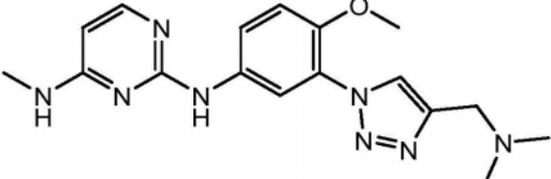
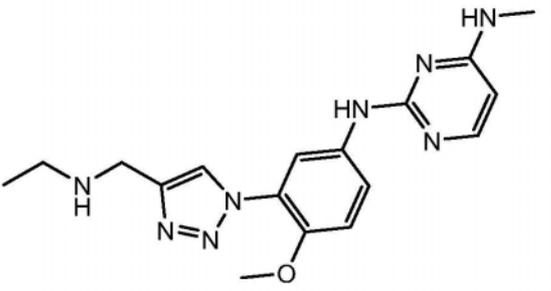
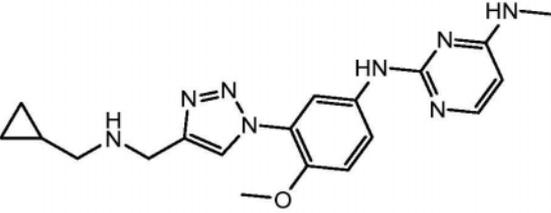
化合物编号	结构
B151	
B152	
[1207] B153	
B154	
B155	

化合物编号	结构
B156	
B157	
[1208] B158	
B159	
B160	

化合物编号	结构
B161	
B162	
B163	
B164	

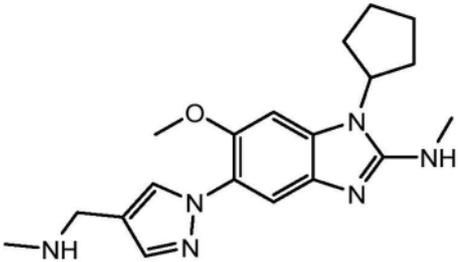
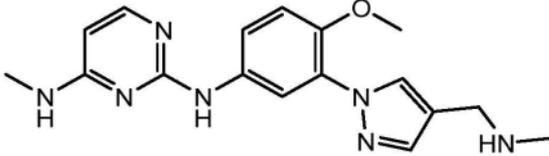
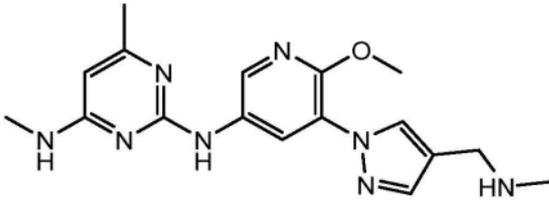
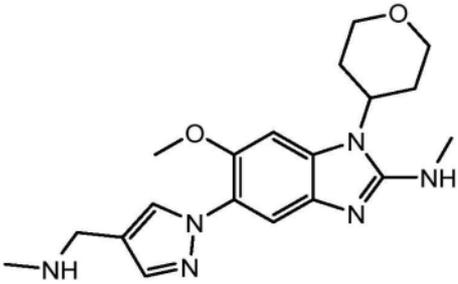
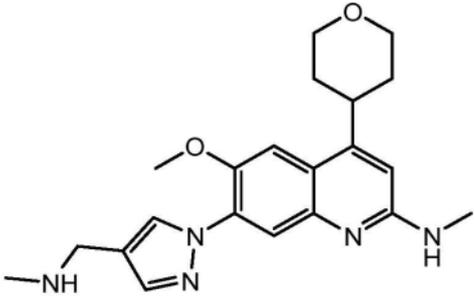
[1209]

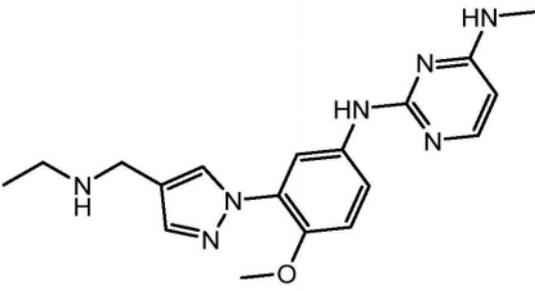
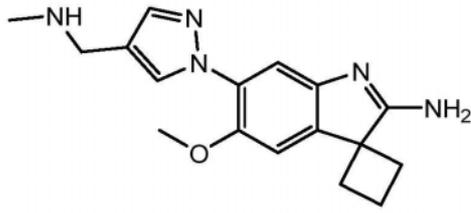
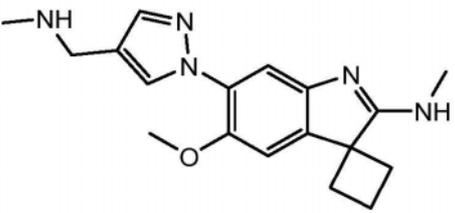
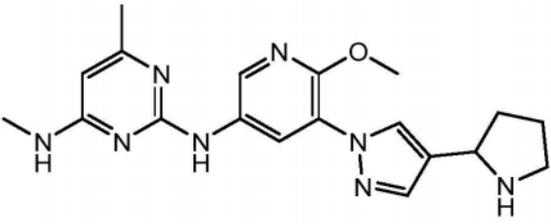
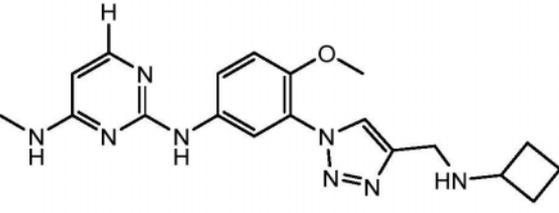
化合物编号	结构
B165	
[1210] B166	
B167	
B168	

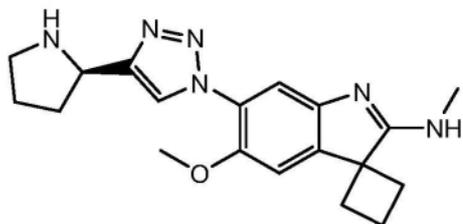
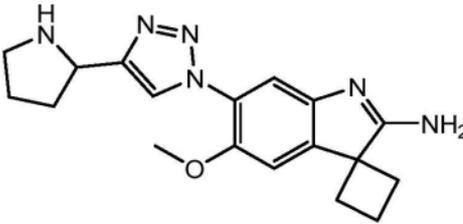
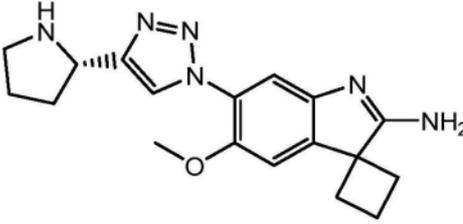
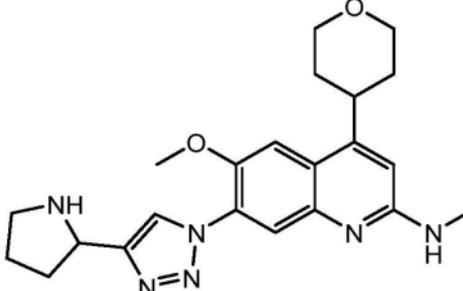
化合物编号	结构
B169	
B170	
[1211] B171	
B172	
B173	

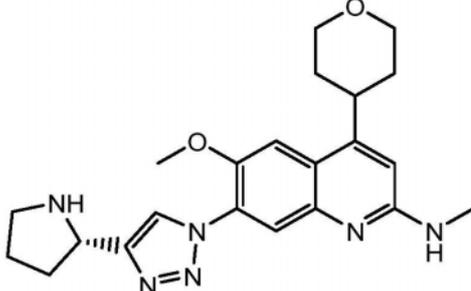
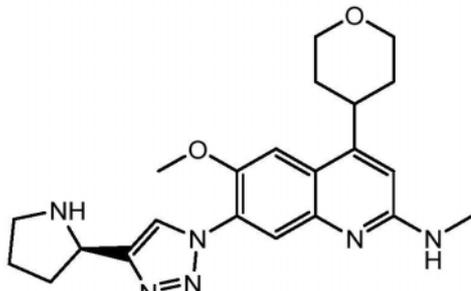
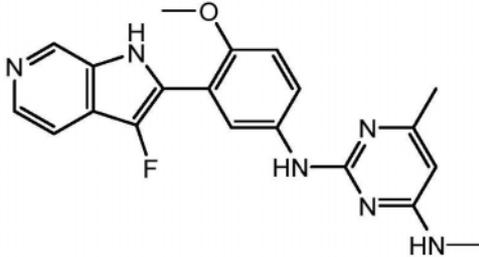
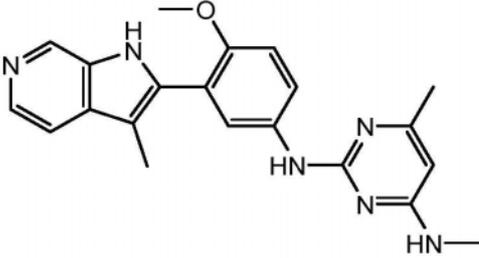
化合物编号	结构
B174	
B175	
B176	
B177	
B178	
B179	

[1212]

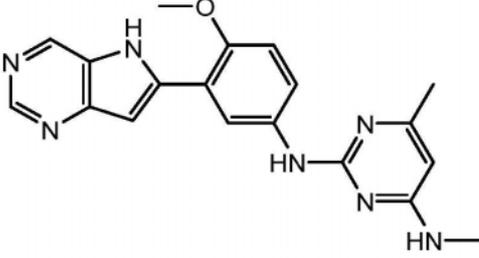
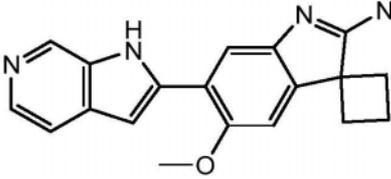
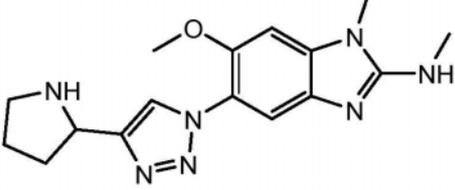
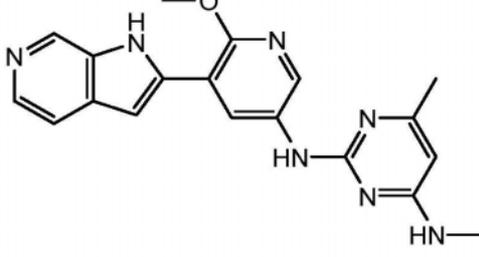
化合物编号	结构
B180	
B181	
[1213] B182	
B183	
B184	

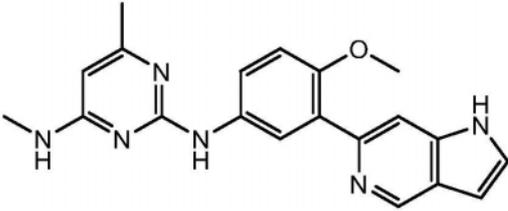
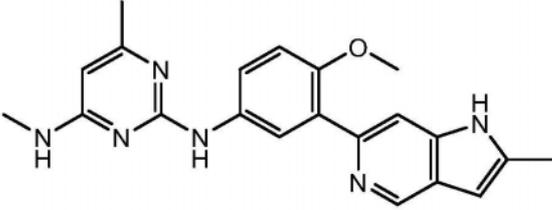
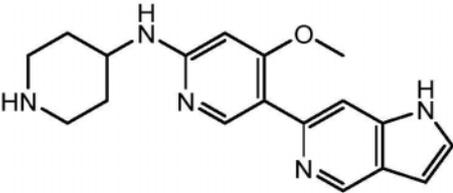
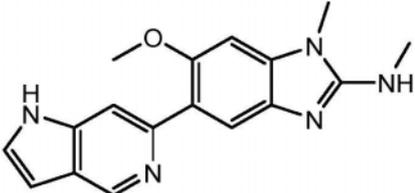
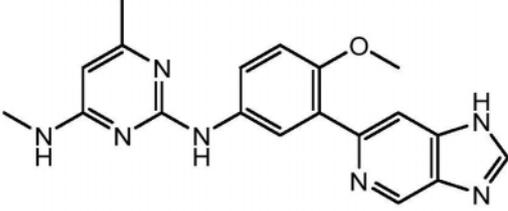
化合物编号	结构
B185	
B186	
[1214] B187	
B188	
B191	

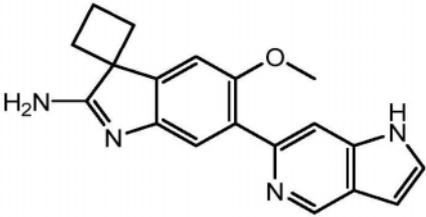
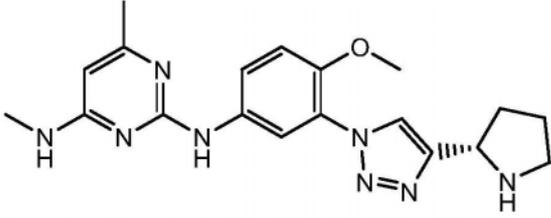
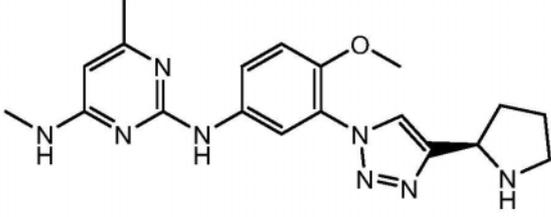
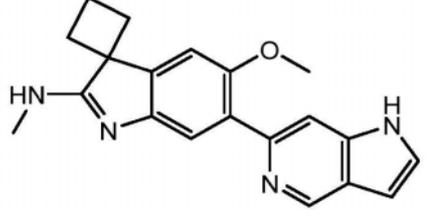
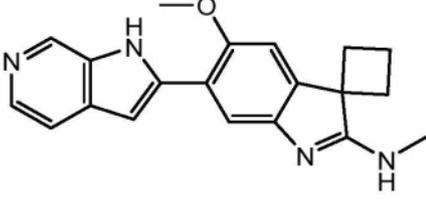
化合物编号	结构
B192	
B193	
[1215] B194	
B195	
B196	

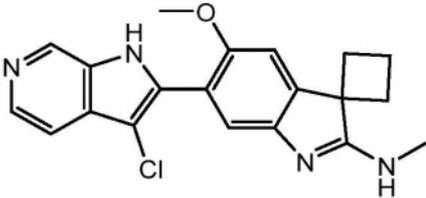
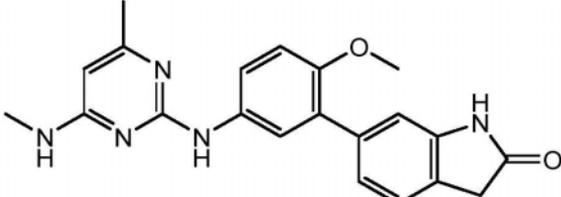
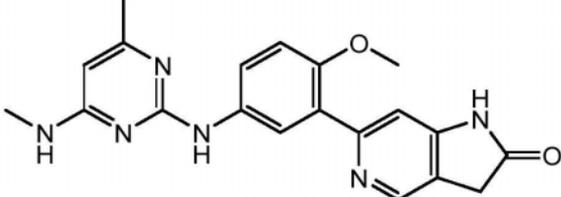
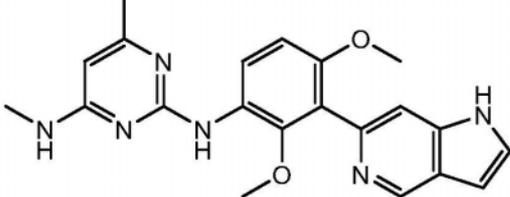
化合物编号	结构
B197	
B198	
B199	
B200	

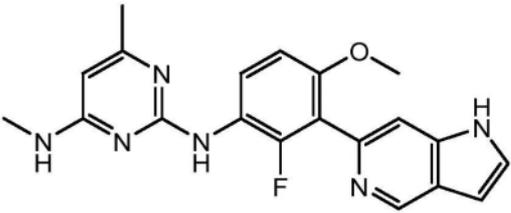
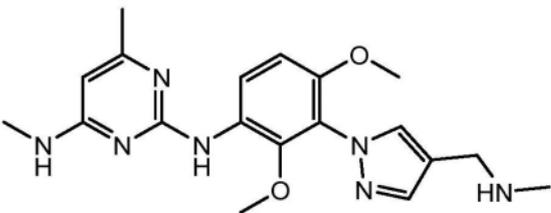
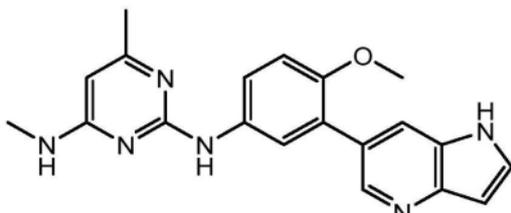
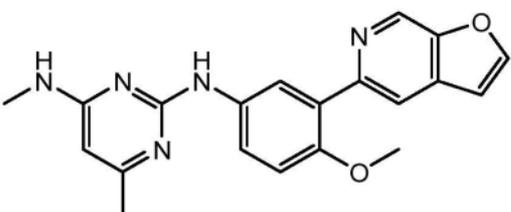
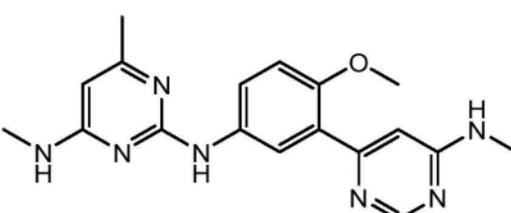
[1216]

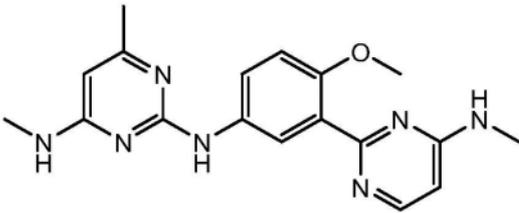
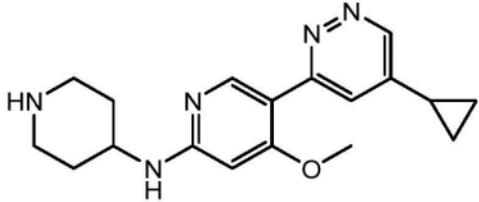
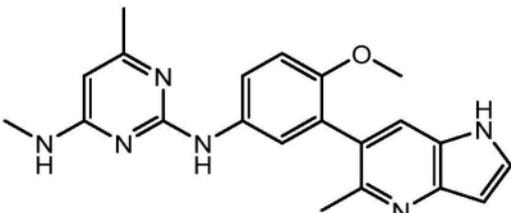
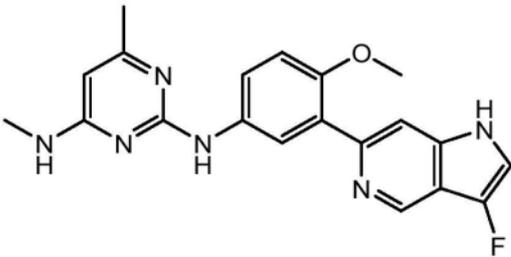
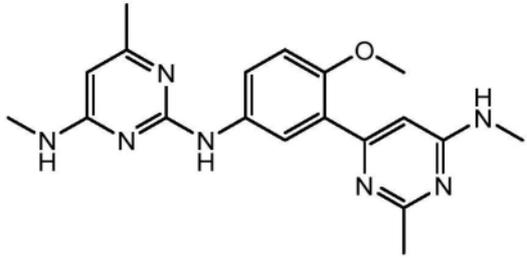
化合物编号	结构
B201	
B202	
[1217] B203	
B204	
B205	

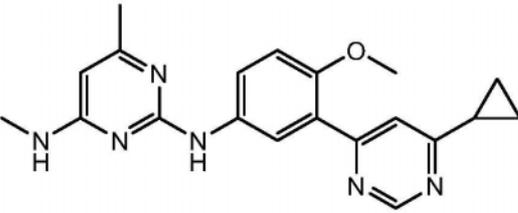
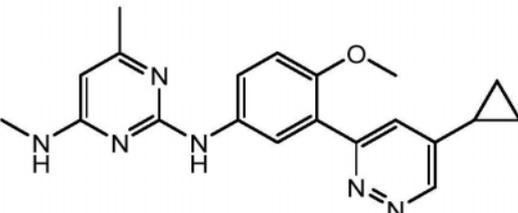
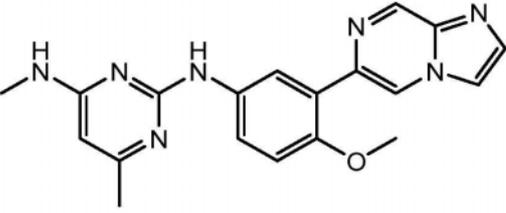
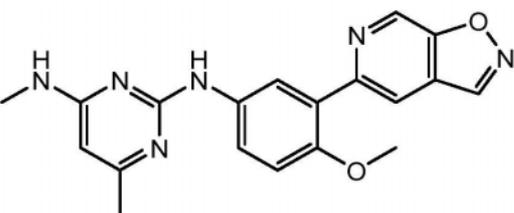
化合物编号	结构
B206	
B207	
[1218] B208	
B209	
B210	

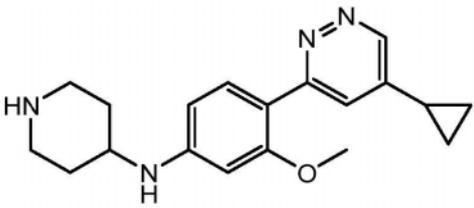
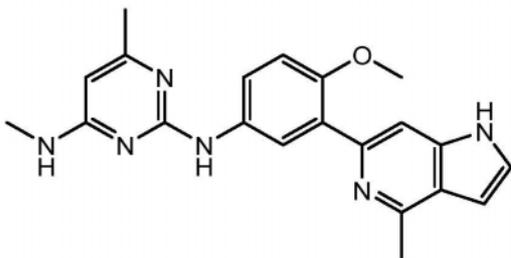
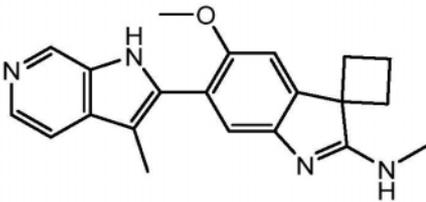
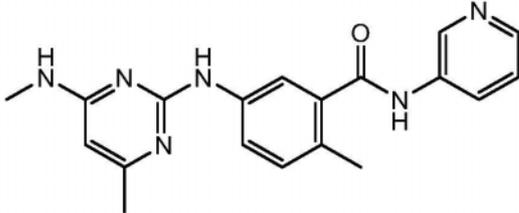
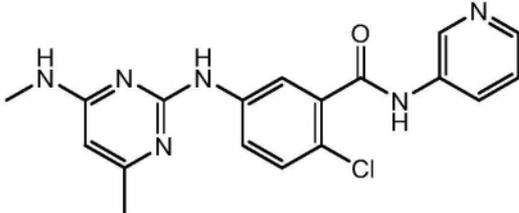
化合物编号	结构
B211	
B212	
[1219] B213	
B214	
B215	

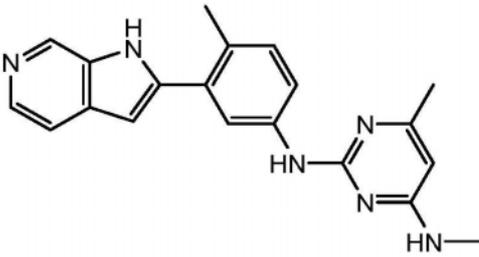
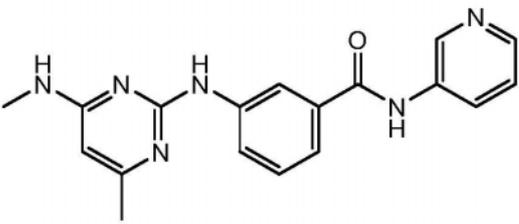
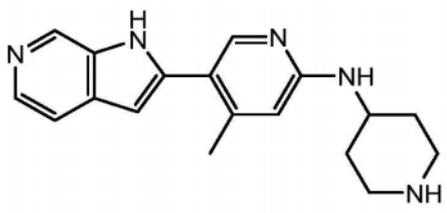
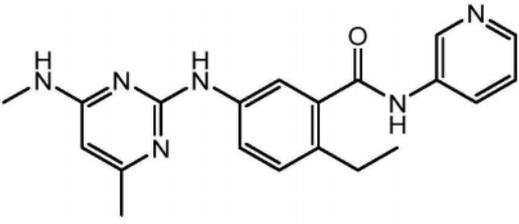
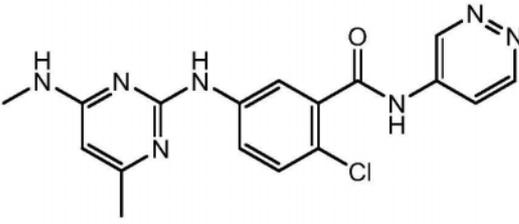
化合物编号	结构
B216	
B217	
[1220] B218	
B219	
B220	

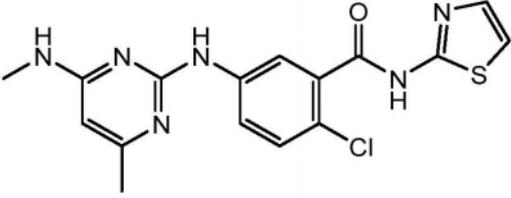
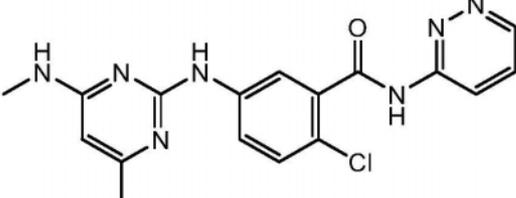
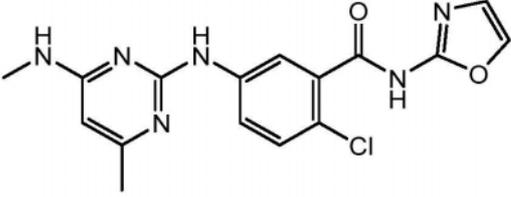
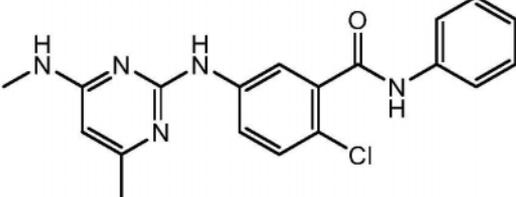
化合物编号	结构
B221	
B222	
[1221] B223	
B224	
B225	

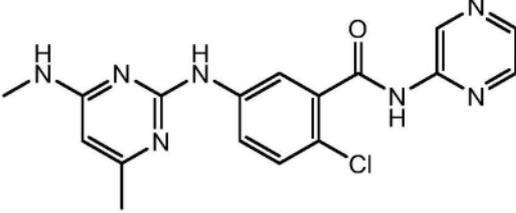
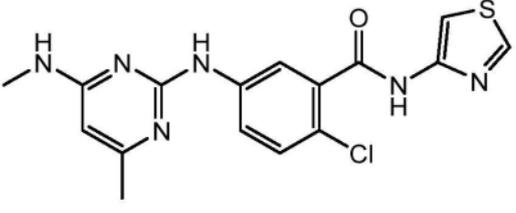
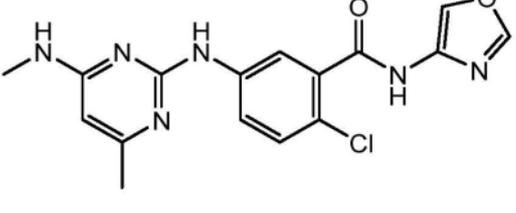
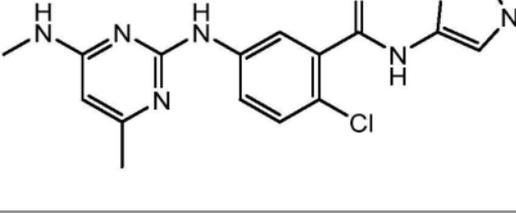
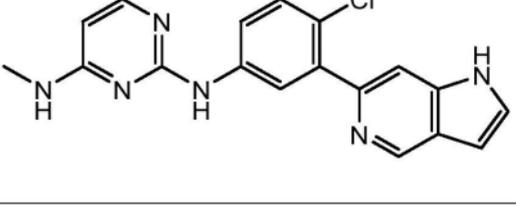
化合物编号	结构
B226	
B227	
[1222] B228	
B229	
B230	

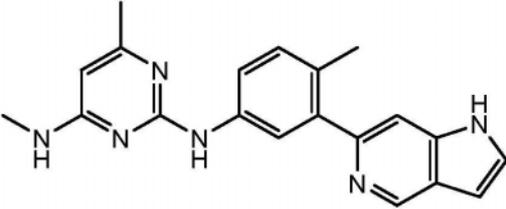
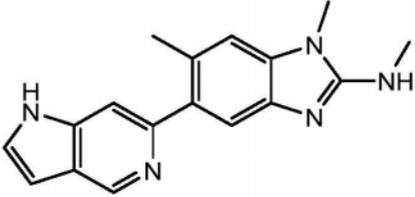
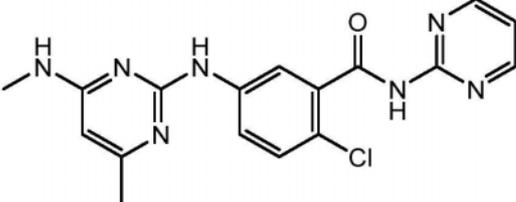
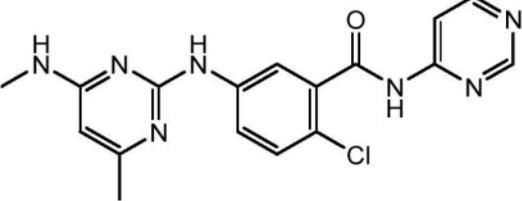
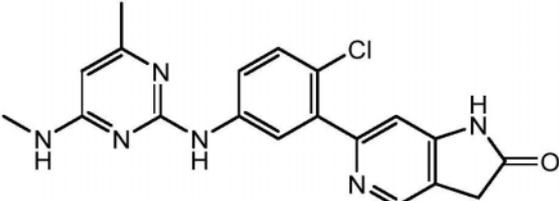
化合物编号	结构
B231	
B232	
[1223] B233	
B234	
B235	

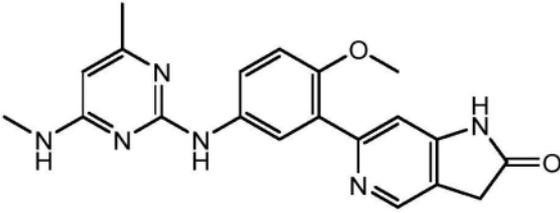
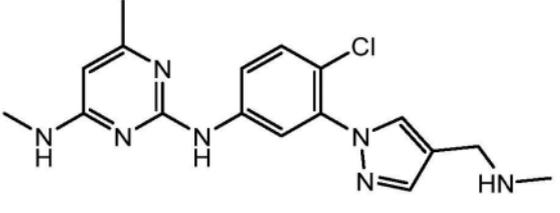
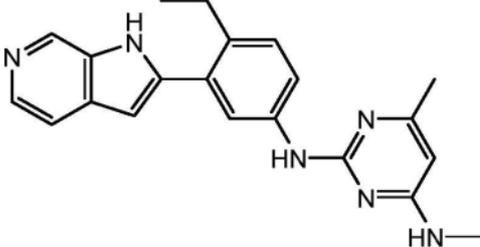
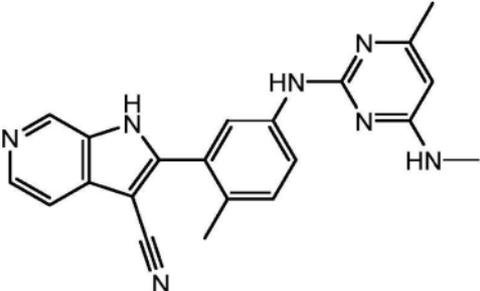
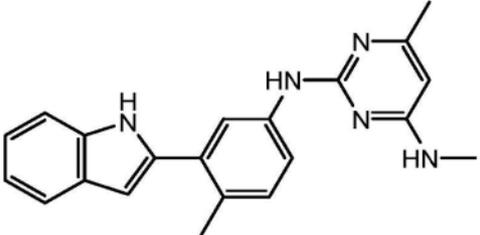
化合物编号	结构
B236	
B237	
[1224] B238	
B239	
B240	

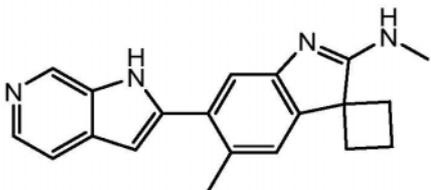
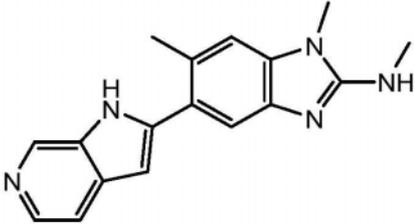
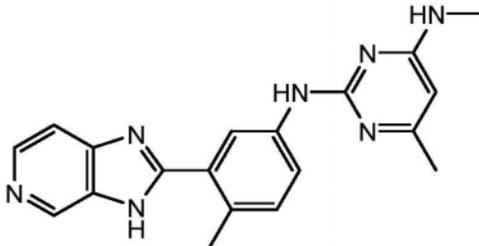
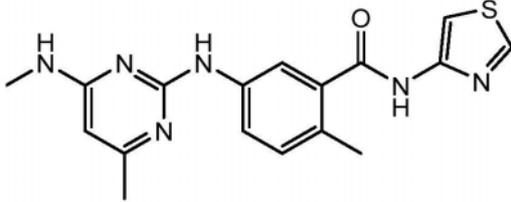
化合物编号	结构
B241	
B242	
[1225] B243	
B244	
B245	

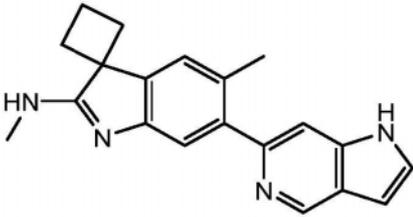
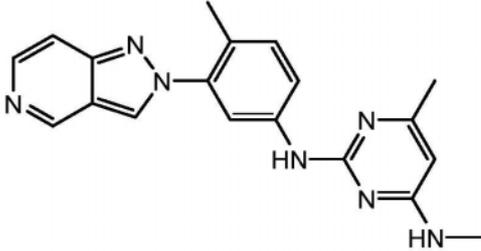
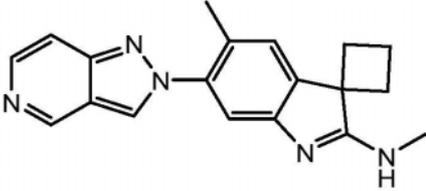
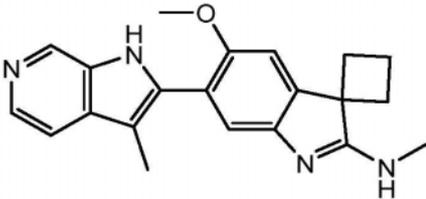
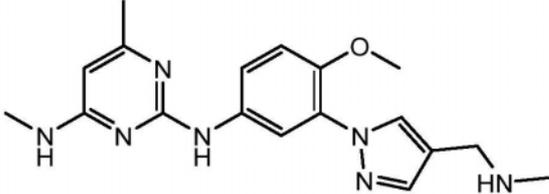
化合物编号	结构
B246	
B247	
[1226] B248	
B249	
B250	

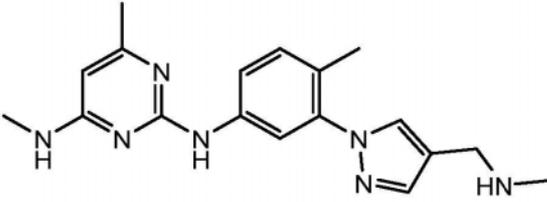
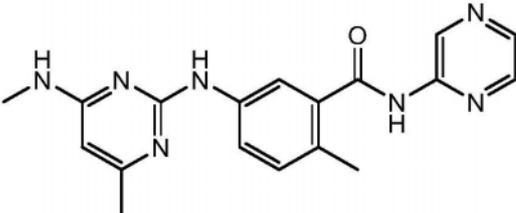
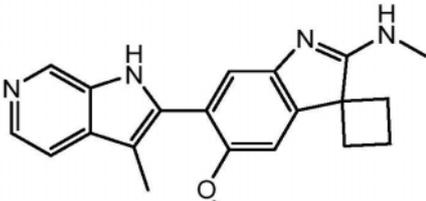
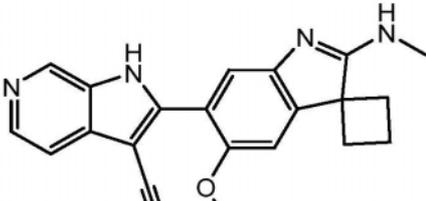
化合物编号	结构
B251	
B252	
[1227] B253	
B254	
B255	

化合物编号	结构
B256	
B257	
[1228] B258	
B259	
B260	

化合物编号	结构
B261	
B262	
[1229] B269	
B271	
B274	

化合物编号	结构
B276	
B277	
[1230] B278	
B279	
B280	

化合物编号	结构
B281	
B282	
[1231] B283	
B284	
B285	

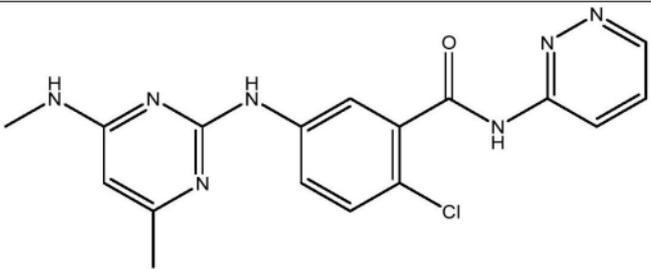
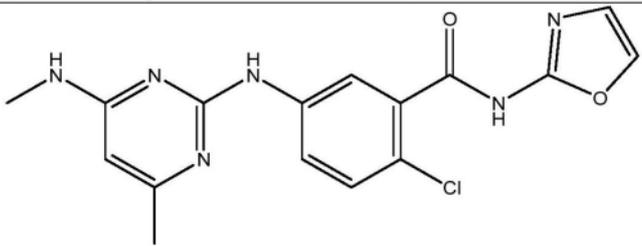
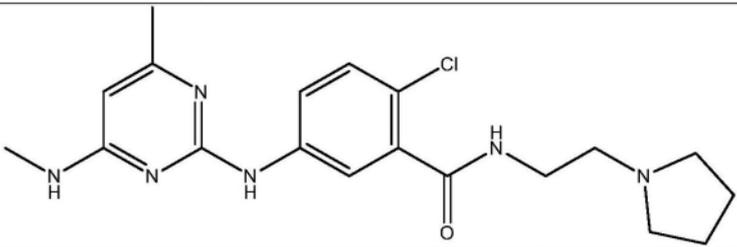
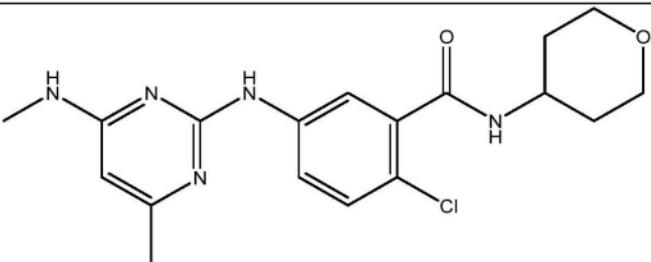
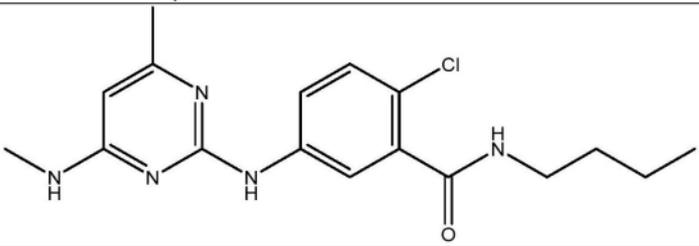
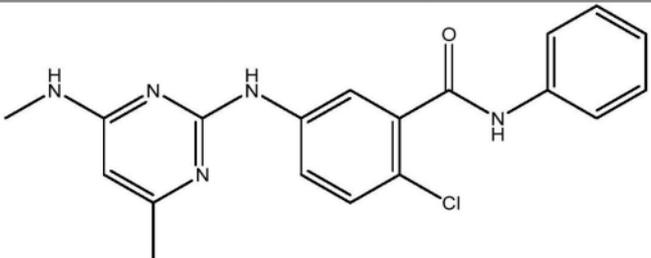
化合物编号	结构
B286	
B287	
[1232] B288	
B289	
B290	

化合物编号	结构
[1233] B291	

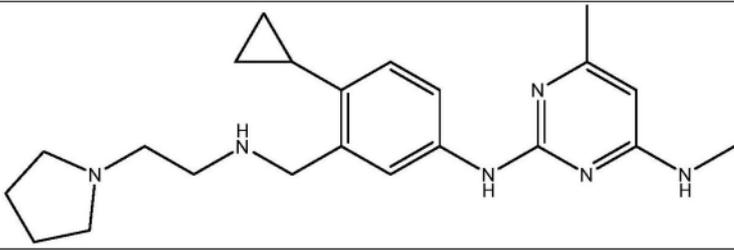
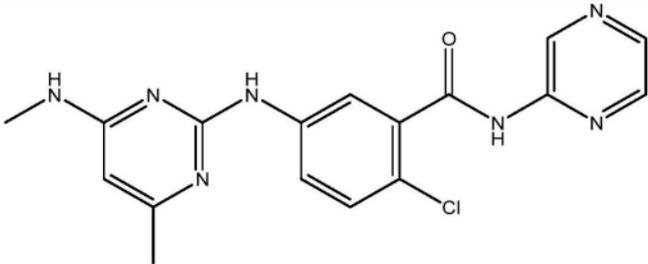
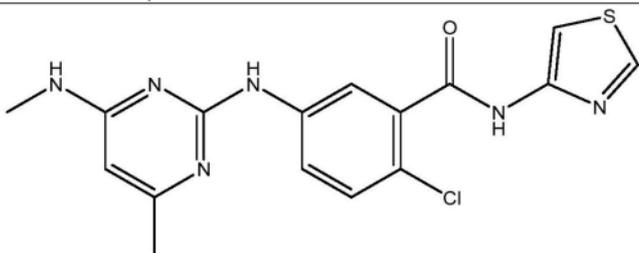
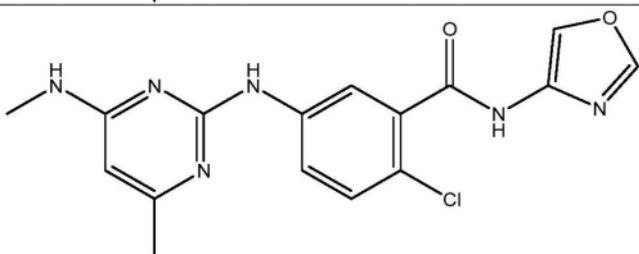
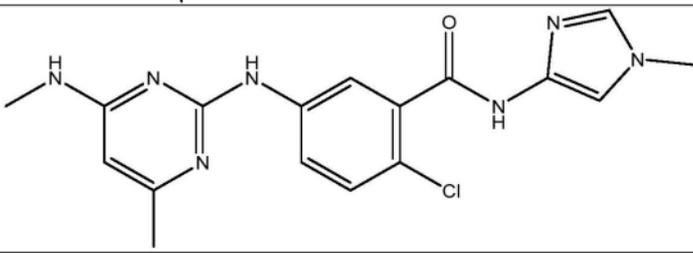
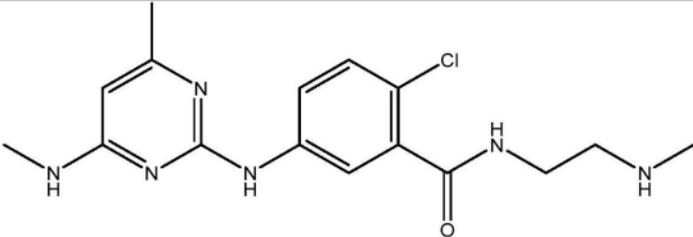
[1234] 表6

[1235] 表6的化合物是在美国申请号62/573,442中发现的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

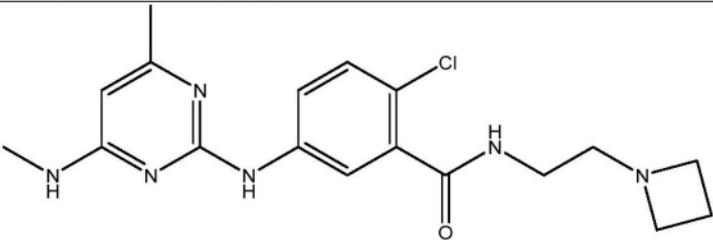
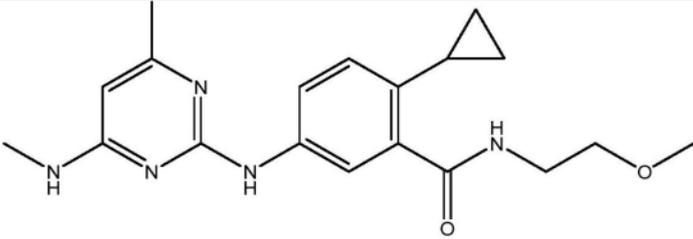
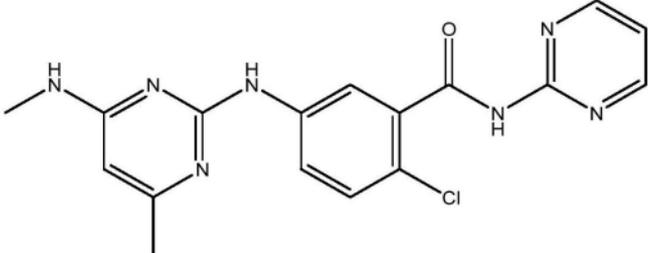
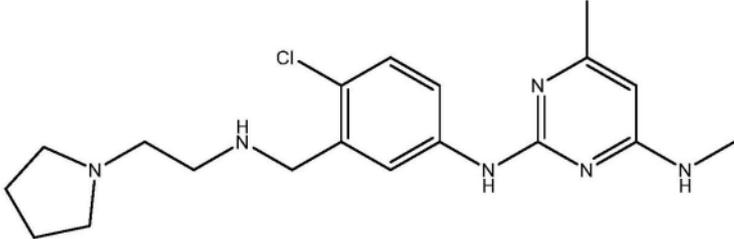
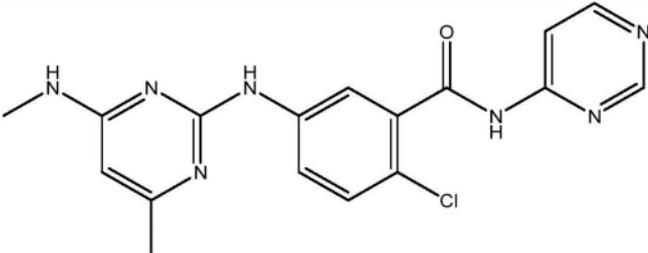
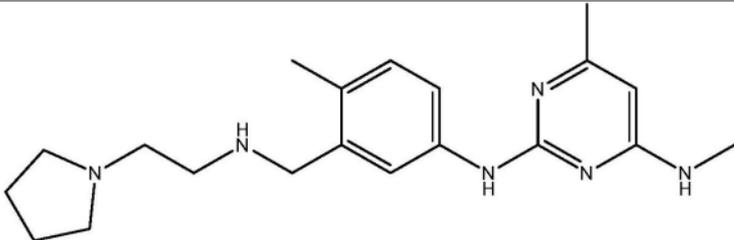
化合物编号	结构
C1	
[1236] C2	
C3	
C4	

化合物编号	结构
C5	
C6	
C7	
C8	
C9	
C10	

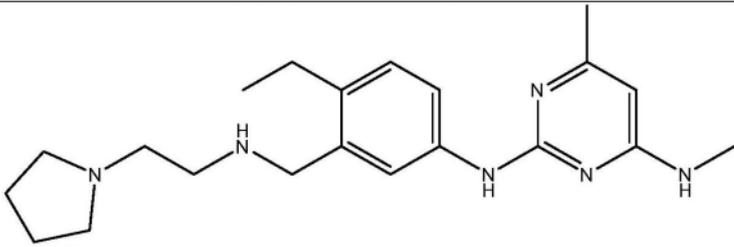
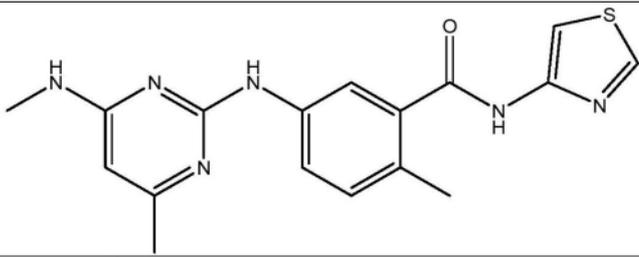
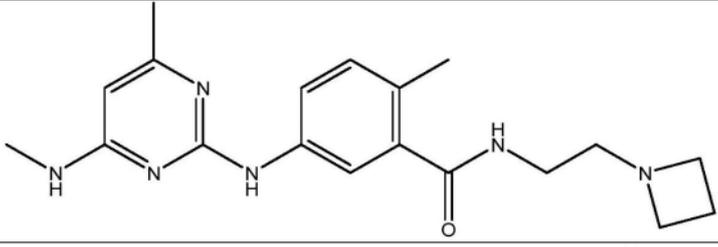
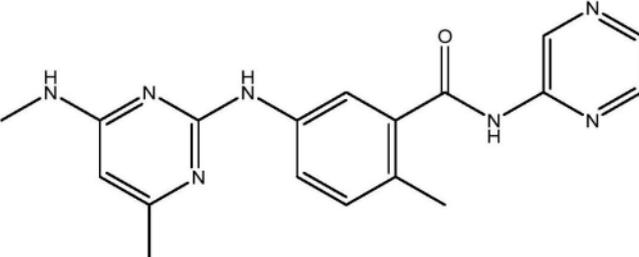
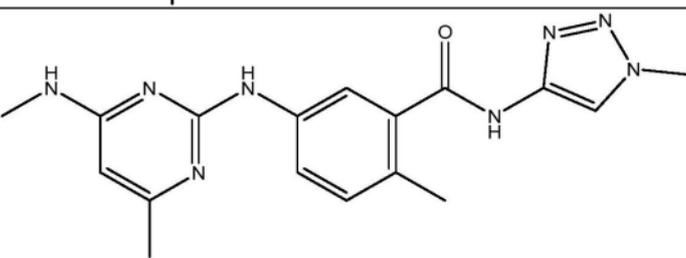
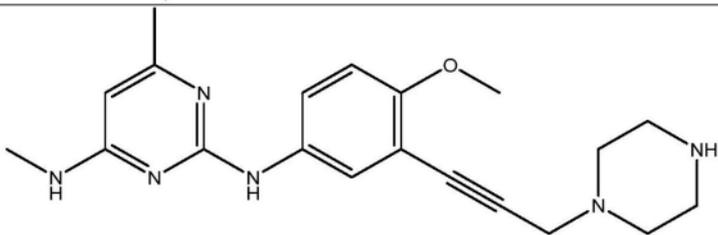
[1237]

化合物编号	结构
C11	
C12	
C13	
C14	
C15	
C16	

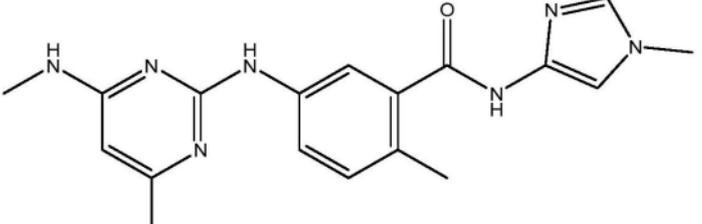
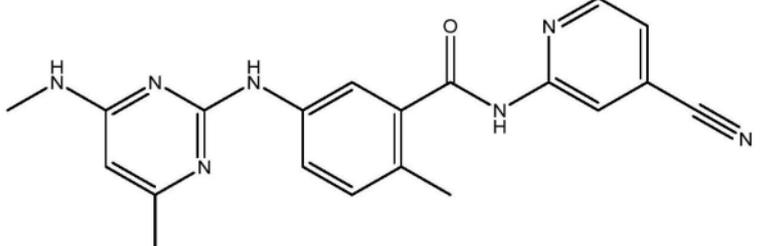
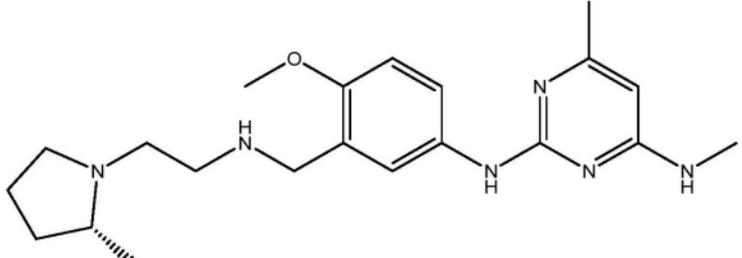
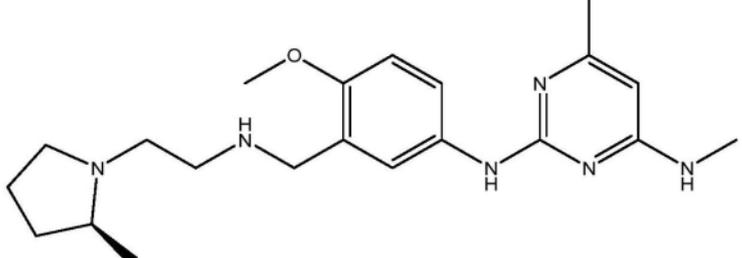
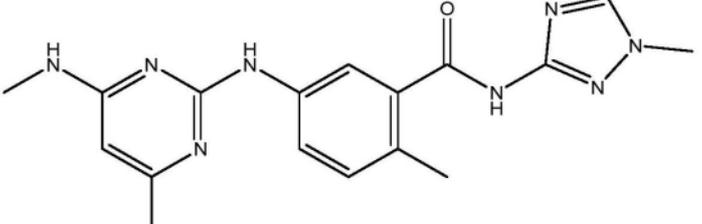
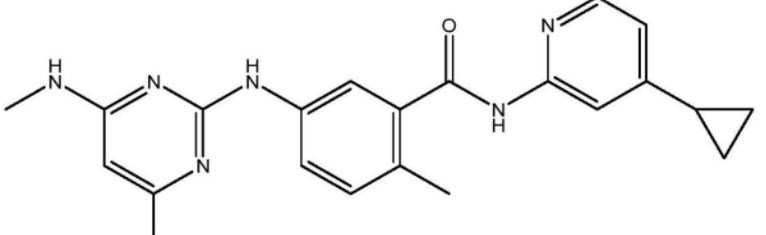
[1238]

化合物编号	结构
C17	
C18	
C19	
C20	
C21	
C22	

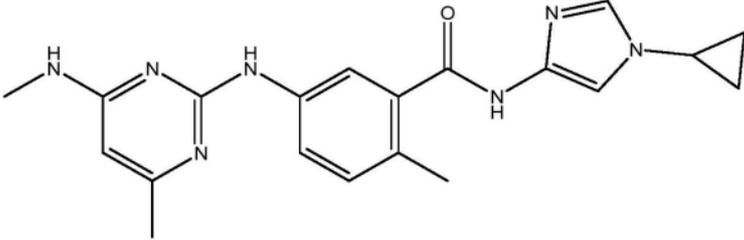
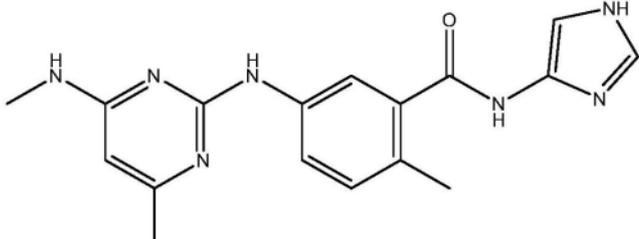
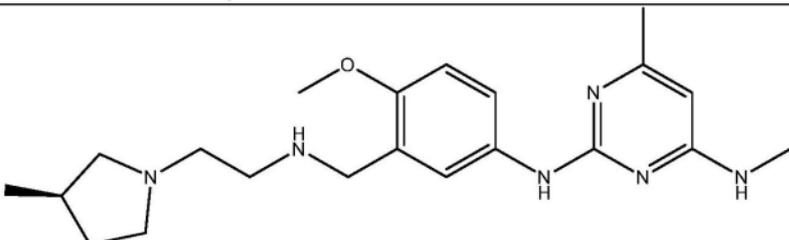
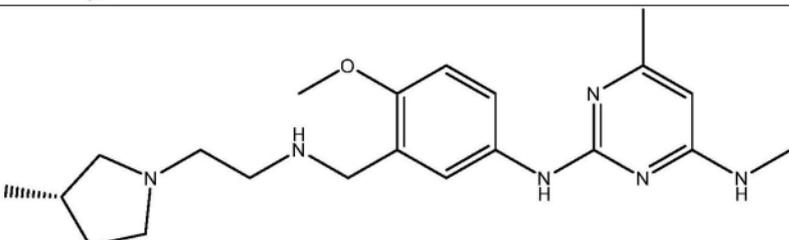
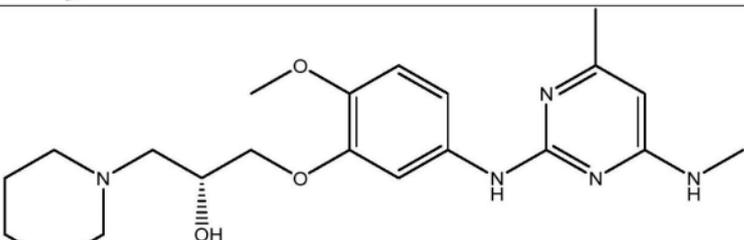
[1239]

化合物编号	结构
C23	
C24	
C25	
C26	
C27	
C28	

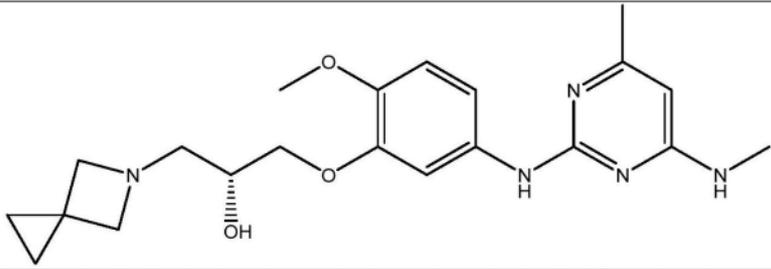
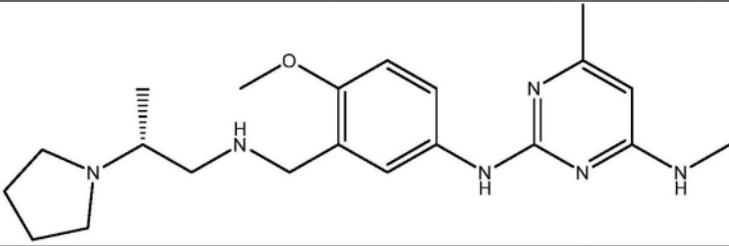
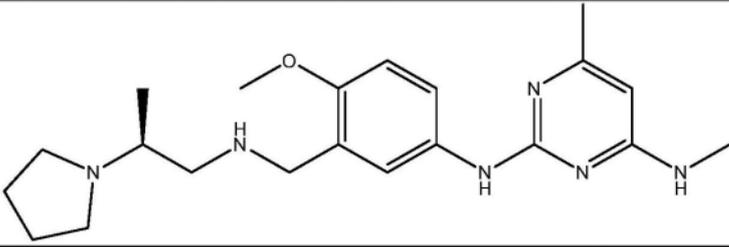
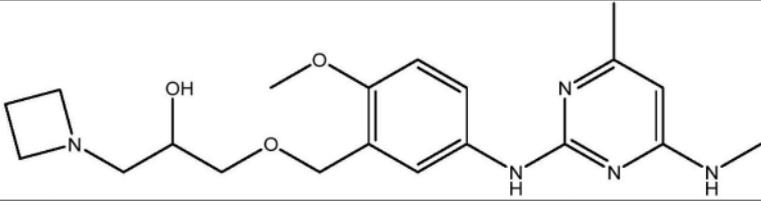
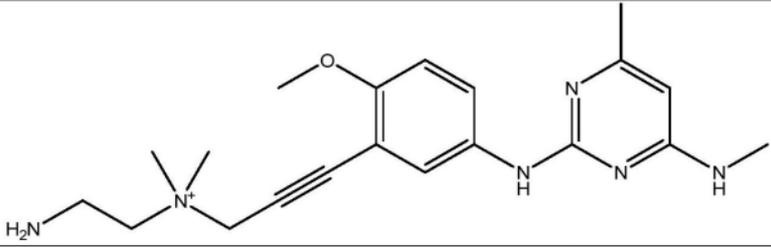
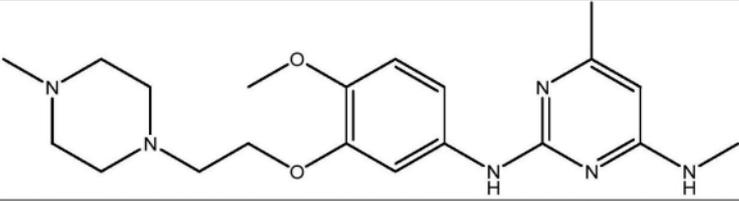
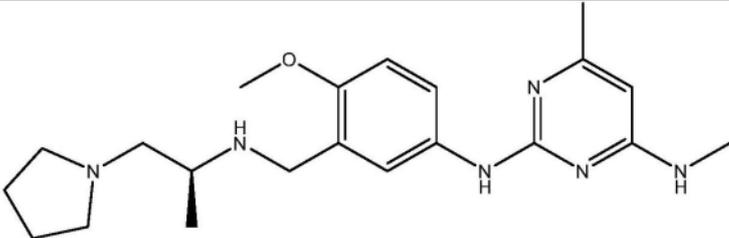
[1240]

化合物编号	结构
C29	
C30	
C31	
C32	
C33	
C34	

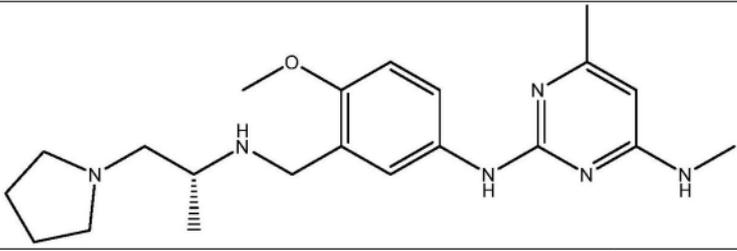
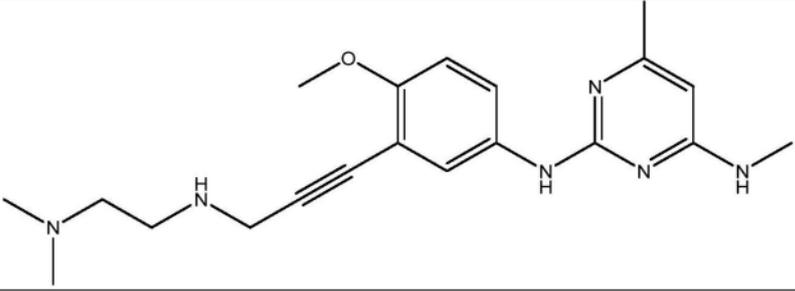
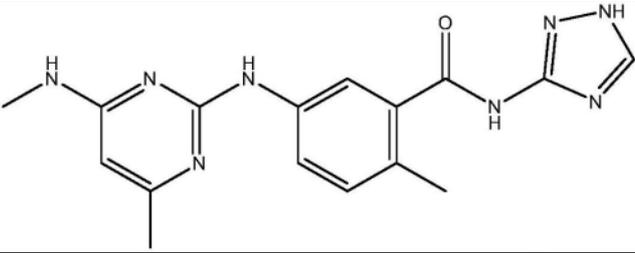
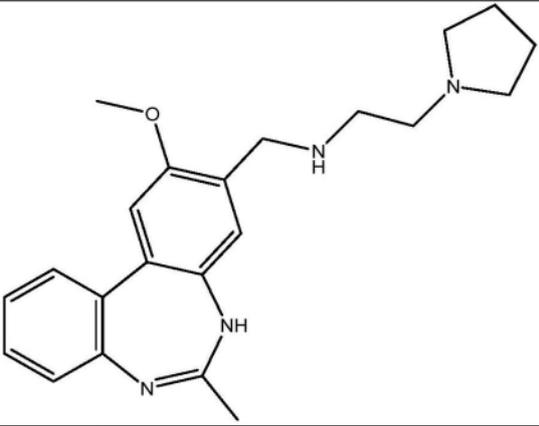
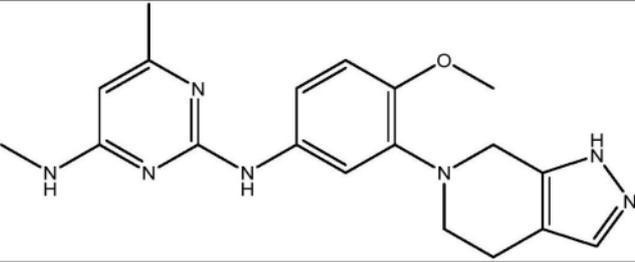
[1241]

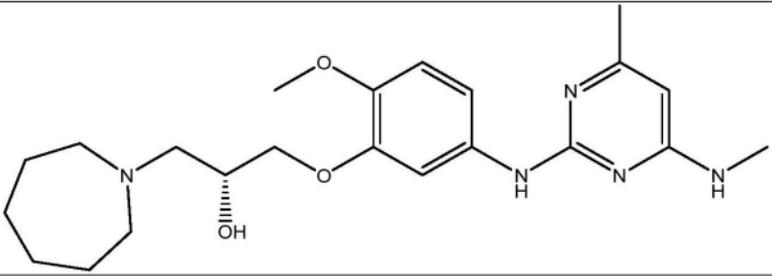
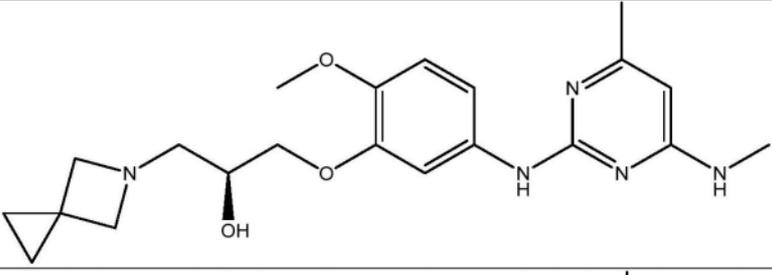
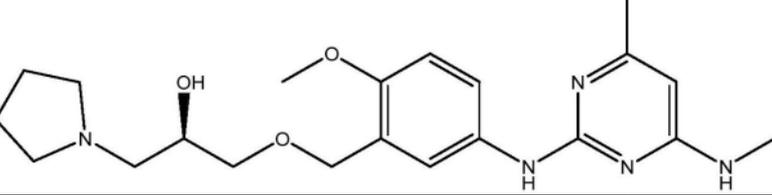
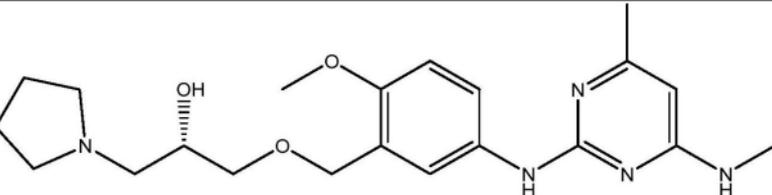
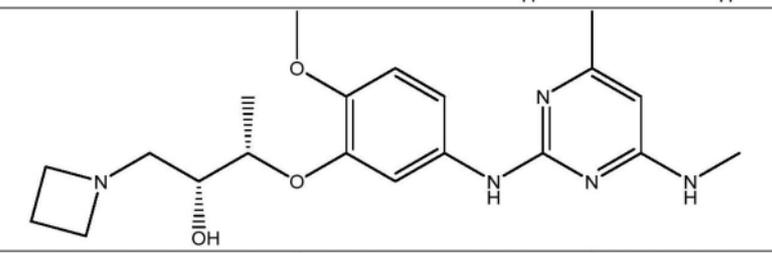
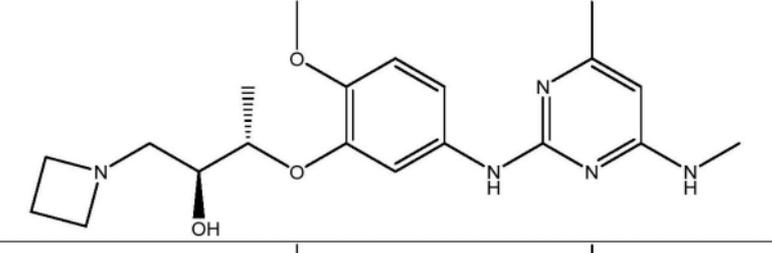
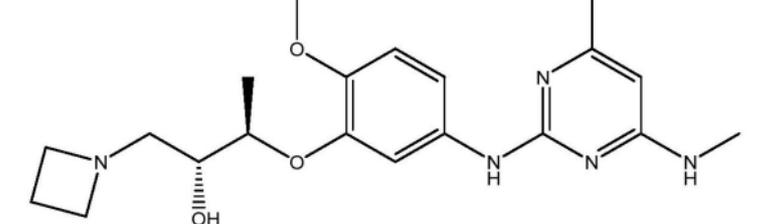
化合物编号	结构
C35	
C36	
C37	
C38	
C39	
C40	

[1242]

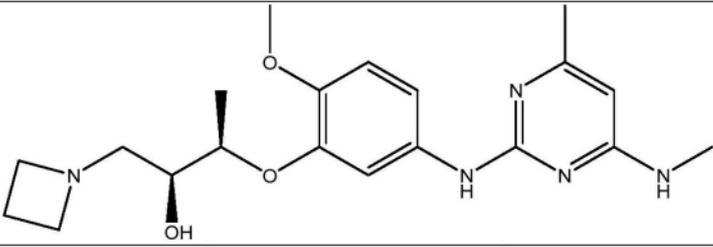
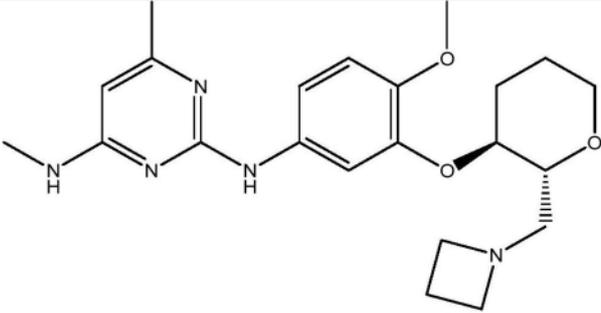
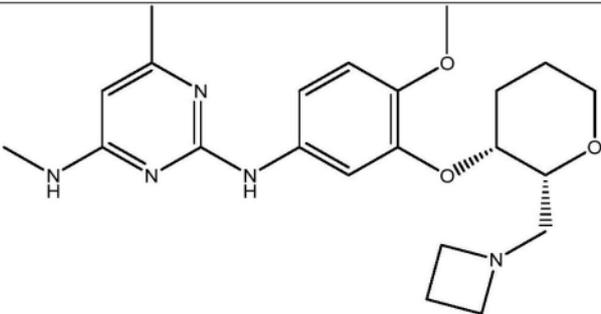
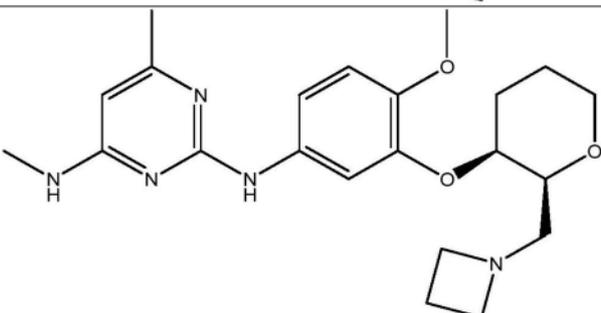
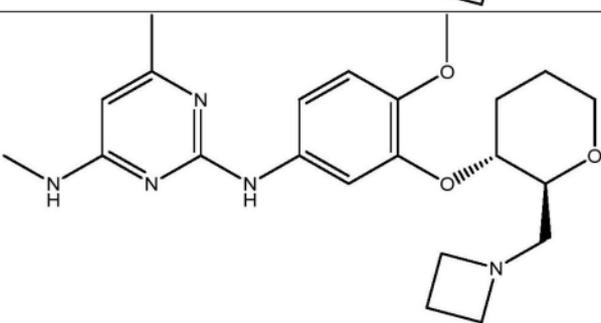
化合物编号	结构
C41	
C42	
C43	
C44	
C45	
C46	
C47	

[1243]

化合物编号	结构
C48	
C49	
[1244] C50	
C51	
C52	

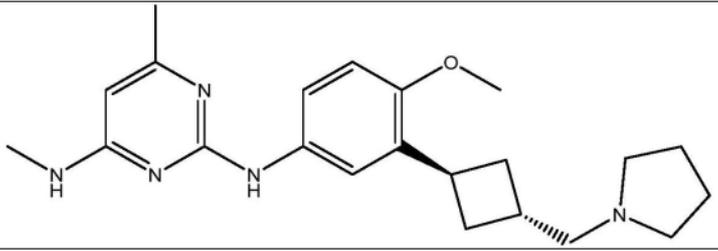
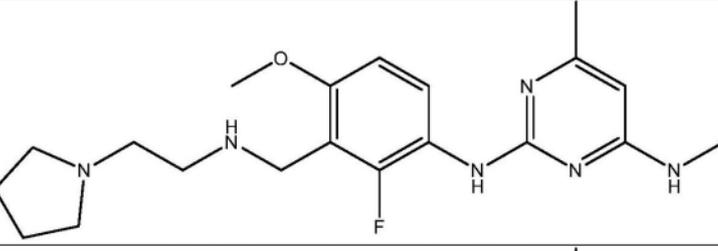
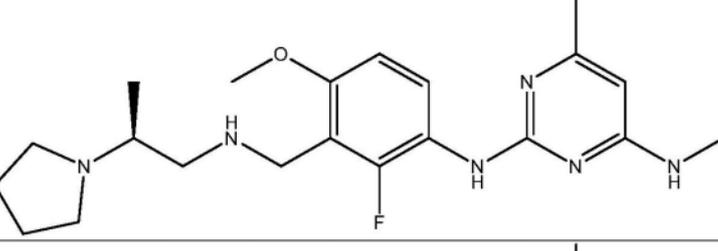
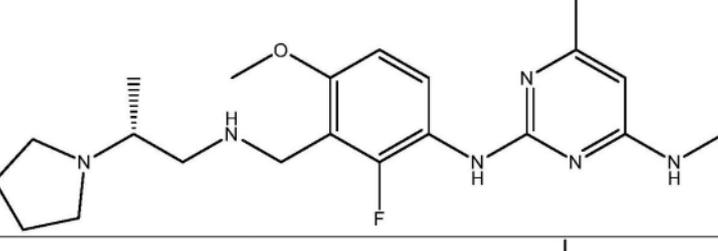
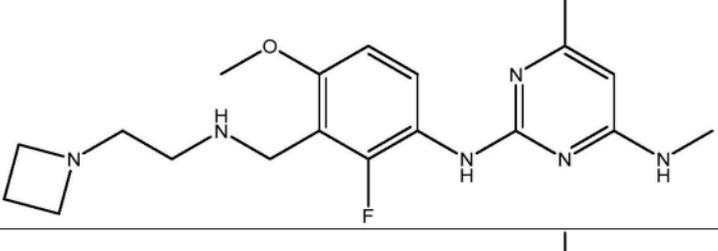
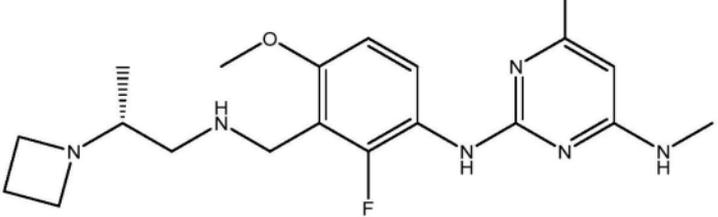
化合物编号	结构
C53	
C54	
C55	
C56	
C57	
C58	
C59	

[1245]

化合物编号	结构
C60	
C61	
[1246] C62	
C63	
C64	

化合物编号	结构
C65	
C66	
C67	
C68	
C69	
C70	

[1247]

化合物编号	结构
C71	
C72	
C73	
C74	
C75	
C76	

[1248]

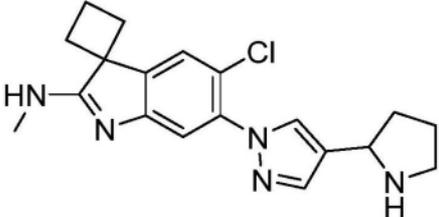
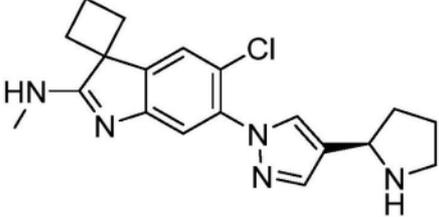
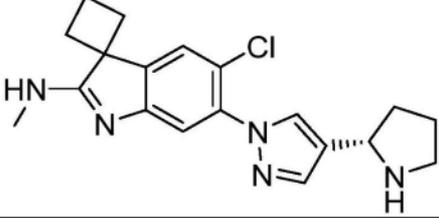
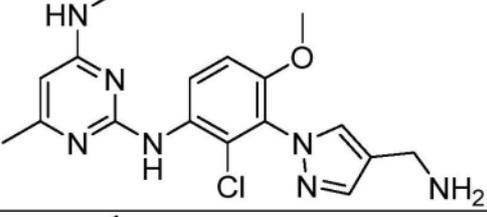
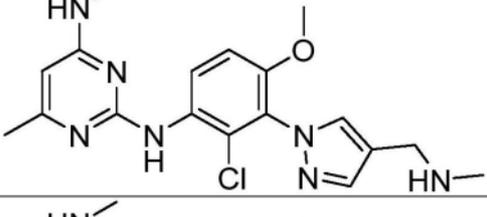
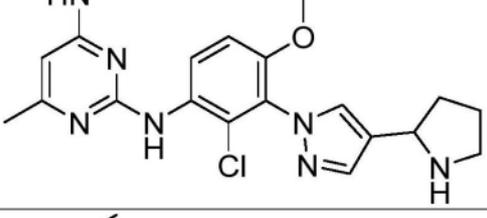
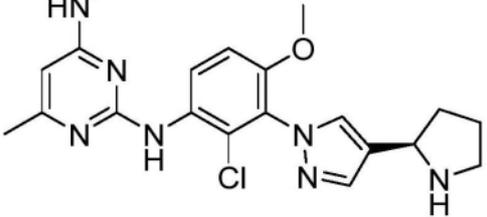
化合物编号	结构
C77	
[1249] C78	

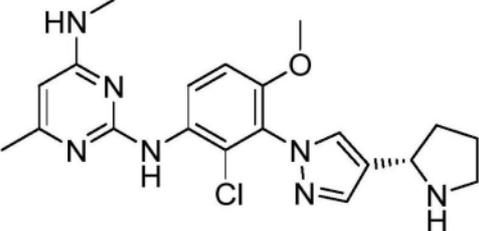
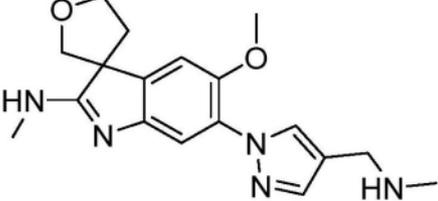
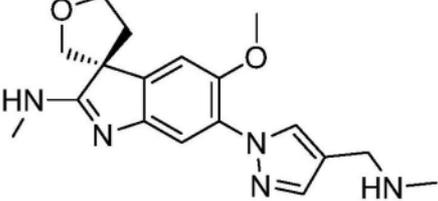
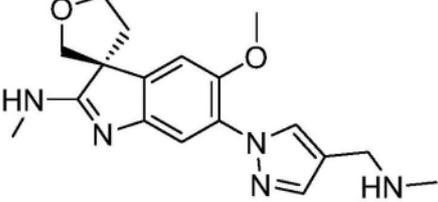
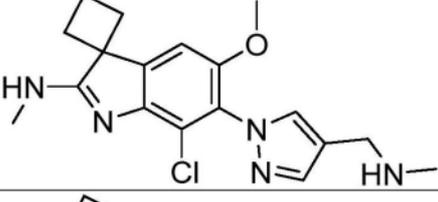
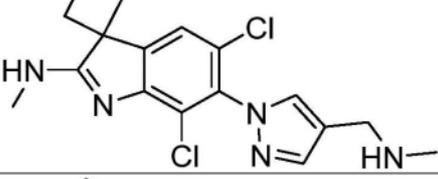
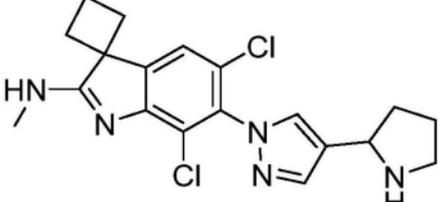
[1250] 表6A

化合物编号	结构
CA1	
CA2	
CA3	
CA4	

[1251]

化合物编号	结构
CA4R	
CA4S	
CA5	
[1252] CA6	
CA6R	
CA6S	
CA7	

化合物编号	结构
CA8	
CA8R	
CA8S	
[1253] CA9	
CA10	
CA11	
CA11R	

化合物编号	结构
CA11S	
CA12	
CA12R	
CA12S	
CA13	
CA14	
CA15	

[1254]

化合物编号	结构
[1255] CA15R	
CA15S	

[1256] 表7

[1257] 表7的化合物是在美国申请号62/573,917中发现的化合物,其全部内容通过引用并入本文。

化合物编号	结构
D1	
D1R	
[1258] D1S	
D2	
D3	

[1259]

化合物编号	结构
D4	
D4R	
D4S	
D5	
D5R	
D5S	
D6	

[1260] 如本文所用,“烷基”、“C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆烷基”或“C₁-C₆烷基”旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅或C₆直链(线性)饱和脂肪族烃基和C₃、C₄、C₅或C₆支链饱和脂肪族烃基。例如,C₁-C₆烷基旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅和C₆烷基基团。烷基的实例包括具有一至六个碳原子的部分,诸如但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、仲戊基或正己基。

[1261] 在某些实施例中,直链或支链烷基具有六个或更少碳原子(例如,对于直链为C₁-C₆,对于支链为C₃-C₆),并且在另一个实施例中,直链或支链烷基具有四个或更少碳原子。

[1262] 如本文所用,术语“环烷基”是指具有3至30个碳原子(例如,C₃-C₁₂、C₃-C₁₀或C₃-C₈)的饱和或不饱和非芳香族烃单环或多环(例如,稠合环、桥接环、或螺环)体系。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环戊烯基、环己烯基、环

庚烯基、1,2,3,4-四氢萘基、和金刚烷基。术语“杂环烷基”是指具有一个或多个杂原子(诸如O、N、S、P或Se)(例如,1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6个杂原子,这些杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组)的饱和或不饱和非芳香族3-8元单环、7-12元双环(稠合环、桥接环、或螺环)、或11-14元三环体系(稠合环、桥接环、或螺环),除非另有指定。杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、哌嗪基、吡咯烷基、二噁烷基、四氢呋喃基、异吡啶基、吡啶基、咪唑烷基、吡唑烷基、噁唑烷基、异噁唑烷基、三唑烷基、环氧乙烷基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、1,2,3,6-四氢吡啶基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、吡喃基、吗啉基、四氢噻喃基、1,4-二氮杂环庚烷基、1,4-氧杂氮杂环庚烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、1,4-二氧杂-8-氮杂螺[4.5]癸烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氧杂螺[4.5]癸烷基、1-氮杂螺[4.5]癸烷基、3'H-螺[环己烷-1,1'-异苯并呋喃]-基、7'H-螺[环己烷-1,5'-呋喃并[3,4-b]吡啶]-基、3'H-螺[环己烷-1,1'-呋喃并[3,4-c]吡啶]-基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-基、1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑基、3,4,5,6,7,8-六氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡唑并[3,4-c]吡啶基、5,6,7,8-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-甲基-2-氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-甲基-2-氮杂螺[4.5]癸烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂-氮杂螺[3.4]辛烷-6-基等。在多环非芳香族环的情况下,只有一个环需要是非芳香族的(例如,1,2,3,4-四氢萘基或2,3-吡啶基)。

[1263] 术语“任选取代的烷基”是指未取代的烷基或具有指定取代基替代烃主链的一个或多个碳上的一个或多个氢原子的烷基。此类取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、硫基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨基磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或者芳香族或杂芳香族部分。

[1264] 如本文所用,“烷基接头”或“亚烷基接头”旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 直链(线性)饱和二价脂肪族烃基和 C_3 、 C_4 、 C_5 或 C_6 支链饱和脂肪族烃基团。例如, C_1 - C_6 亚烷基接头旨在包括 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 和 C_6 亚烷基接头基团。亚烷基接头的实例包括具有一至六个碳原子的部分,诸如但不限于甲基(- CH_2 -)、乙基

[1265] (- CH_2CH_2 -)、n-丙基(- $CH_2CH_2CH_2$ -)、i-丙基(- $CHCH_3CH_2$ -)、n-丁基(- $CH_2CH_2CH_2CH_2$ -)、s-丁基(- $CHCH_3CH_2CH_2$ -)、i-丁基(- $C(CH_3)_2CH_2$ -)、n-戊基(- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ -)、s-戊基(- $CHCH_3CH_2CH_2CH_2$ -)或n-己基(- $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$ -)。

[1266] “烯基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基相似但含有至少一个双键的不饱和脂肪族基团。例如,术语“烯基”包括直链烯基基团(例如,乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基、己烯基、庚烯基、辛烯基、壬烯基、癸烯基)和支链烯基基团。

[1267] 在某些实施例中,直链或支链烯基基团在其主链中具有六个或更少碳原子(例如,对于直链为 C_2 - C_6 ,对于支链为 C_3 - C_6)。术语“ C_2 - C_6 ”包括含有二至六个碳原子的烯基基团。术

语“C₃-C₆”包括含有三至六个碳原子的烯基基团。

[1268] 术语“任选取代的烯基”是指未取代的烯基或具有替代一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的烯基。此类取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、杂环基、烷基芳基、或者芳香族或杂芳香族部分。

[1269] “炔基”包括在长度和可能的取代方面与上述烷基相似但含有至少一个三键的不饱和脂肪族基团。例如，“炔基”包括直链炔基基团(例如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、庚炔基、辛炔基、壬炔基、癸炔基)和支链炔基。在某些实施例中,直链或支链炔基基团在其主链中具有六个或更少碳原子(例如,对于直链为C₂-C₆,对于支链为C₃-C₆)。术语“C₂-C₆”包括含有二至六个碳原子的炔基基团。术语“C₃-C₆”包括含有三至六个碳原子的炔基基团。如本文所用,“C₂-C₆亚烯基接头”或“C₂-C₆亚炔基接头”旨在包括C₂、C₃、C₄、C₅或C₆链(直链或支链)二价不饱和脂肪族烃基基团。例如,C₂-C₆亚烯基接头旨在包括C₂、C₃、C₄、C₅和C₆亚烯基接头基团。

[1270] 术语“任选取代的炔基”是指未取代的炔基或具有替代一个或多个烃主链碳原子上的一个或多个氢原子的指定取代基的炔基。此类取代基可以包括例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或者芳香族或杂芳香族部分。

[1271] 其他任选经取代的部分(诸如任选经取代的环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基)包括未经取代的部分和具有指定取代基中的一个或多个的部分二者。例如,取代的杂环烷基包括被一个或多个烷基基团取代的那些,诸如2,2,6,6-四甲基-哌啶基和2,2,6,6-四甲基-1,2,3,6-四氢吡啶基。

[1272] “芳基”包括具有芳香性的基团,包括具有一个或多个芳香族环的“共轭的”或多环体系并且在环结构中不含任何杂原子。实例包括苯基、萘基等。

[1273] “杂芳基”基团是如上文所定义的芳基基团,但在环结构中具有一至四个杂原子,并且还可称为“芳基杂环”或“杂芳香族基团”。如本文所用,术语“杂芳基”旨在包括由碳原子以及一个或多个杂原子例如1或1-2或1-3或1-4或1-5或1-6个杂原子,或例如1、2、3、4、5或6个杂原子组成的稳定的5元、6元或7元单环或7元、8元、9元、10元、11元或12元双环芳香族杂环,这些杂原子独立地选自氮、氧和硫组成的组。氮原子可以是取代的或未取代的(即,N或NR,其中R是H或如所定义的其他取代基)。氮和硫杂原子可任选地被氧化(即,N→O和S(O)_p,其中p=1或2)。应注意,芳香族杂环中S和O原子的总数不大于1。

[1274] 杂芳基基团的实例包括吡咯、呋喃、噻吩、噻唑、异噻唑、咪唑、三唑、四唑、吡唑、噁

唑、异噁唑、吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶等。

[1275] 另外,术语“芳基”和“杂芳基”包括多环(例如,三环、双环)芳基和杂芳基基团,例如萘、苯并噁唑、苯并二噁唑、苯并噻唑、苯并咪唑、苯并噻吩、喹啉、异喹啉、萘啶、吡啶、苯并呋喃、嘌呤、苯并呋喃、脱氮杂嘌呤、中氮茚。

[1276] 环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环可以在一个或多个环位置被如上所述的取代基取代(例如,成环碳或杂原子,诸如N),这些取代基是例如烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷氧基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、烷基氨基羰基、芳烷基氨基羰基、烯基氨基羰基、烷基羰基、芳基羰基、芳烷基羰基、烯基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基硫代羰基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脒基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或者芳香族或杂芳香族部分。芳基和杂芳基基团也可以与不是芳香族的脂环族环或杂环稠合或桥接,以形成多环体系(例如,四氢萘、亚甲基二氧苯基诸如苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)。

[1277] 如本文所用,“碳环”或“碳环的环”旨在包括具有指定碳数量的任何稳定单环、双环或三环的环,其中任一个可以为饱和、不饱和或芳香族的。碳环包括环烷基和芳基。例如, C_3 - C_{14} 碳环旨在包括具有3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14个碳原子的单环、双环或三环。碳环的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环丁烯基、环戊基、环戊烯基、环己基、环庚烯基、环庚基、环庚烯基、金刚烷基、环辛基、环辛烯基、环辛二烯基、苄基、苯基、萘基、茛满基、金刚烷基和四氢萘基。桥接环也包括在碳环的定义中,包括例如[3.3.0]双环辛烷、[4.3.0]双环壬烷、以及[4.4.0]双环癸烷和[2.2.2]双环辛烷。在一个或多个碳原子连接两个非相邻碳原子时出现桥接环。在一些实施例中,桥环是一个或两个碳原子。应注意,桥总是将单环的环转化为三环的环。在环发生桥接时,针对环所列举的取代基也可以存在于桥上。还包括稠合(例如,萘基、四氢萘基)环和螺环。

[1278] 如本文所用,“杂环”或“杂环基团”包括含有至少一个环杂原子(例如,1-4个选自N、O和S的杂原子)的任何环结构(饱和的、不饱和的或芳香族的)。杂环包括杂环烷基和杂芳基。杂环的实例包括但不限于吗啉、吡咯烷、四氢噻吩、哌啶、哌嗪、氧杂环丁烷、吡喃、四氢吡喃、氮杂环丁烷和四氢呋喃。

[1279] 杂环基基团的实例包括但不限于吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并硫代呋喃基、苯并苯硫基、苯并噁唑基、苯并噁唑啉基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并四唑基、苯并异噁唑基、苯并异噻唑基、苯并咪唑啉基、咪唑基、4aH-咪唑基、咪唑基、色烷基、色烯基、噌啉基、十氢喹啉基、2H,6H-1,5,2-二噻嗪基、二氢呋喃并[2,3-b]四氢呋喃、呋喃基、呋喃基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、1H-吡啶基、吡啶烯基、二氢吡啶基、吡啶基、吡啶基、3H-吡啶基、靛红酰基、异苯并呋喃基、异色烷基、异吡啶基、异二氢吡啶基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、异噁唑基、亚甲基二氧苯基(例如,苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)、吗啉基、萘啶基、八氢异喹啉基、噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基(4H)-酮、噁唑烷基、噁唑基、羟吡啶基、嘧啶基、菲啶基、菲咯啉基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基、吩噻嗪基(phenoxathinyl)、吩噻嗪基、酞嗪

基、哌嗪基、哌啶基、哌啶酮基、4-哌啶酮基、胡椒基、蝶啶基、嘌呤基、吡喃基、吡嗪基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶基、哒嗪基、吡啶并噁唑、吡啶并咪唑、吡啶并噻唑、吡啶基(pyridinyl)、吡啶基(pyridyl)、嘧啶基、吡咯烷基、吡咯啉基、2H-吡咯基、吡咯基、喹啉基、喹啉基、4H-喹啉基、喹噁啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、四唑基、6H-1,2,5-噻二嗪基、1,2,3-噻二唑基、1,2,4-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻蒎基、噻唑基、噻吩基、噻吩并噻唑基、噻吩并噁唑基、噻吩并咪唑基、苯硫基、三嗪基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,5-三唑基、1,3,4-三唑基和咕吨基。

[1280] 如本文所用,术语“被取代”意指指定原子上的任何一个或多个氢被来自所指示基团中的选择物替代,其条件是不超过指定原子的正常化合价,并且该取代产生稳定化合物。在取代基是氧代或酮基(即, $=O$)时,则原子上的2个氢原子被替代。酮基取代基不存在于芳香族部分上。如本文所用,环双键是在两个相邻环原子之间形成的双键(例如, $C=C$ 、 $C=N$ 或 $N=N$)。“稳定化合物”和“稳定结构”意在指示足够稳健以便在从反应混合物中分离至可用纯度并且配制为有效治疗剂后幸存的化合物。

[1281] 在与取代基的键显示与连接环中两个原子的键交叉时,则此类取代基可以与该环中的任何原子键合。在列出取代基但不指明此类取代基通过哪个原子与给定式的化合物的剩余部分键合时,则此类取代基可以通过此类式中的任何原子键合。取代基和/或变量的组合是允许的,但仅在此类组合产生稳定化合物时允许。

[1282] 在任何变量(例如,R)在化合物的任何成分或式中出现多于一次时,其在每次出现时的定义与其在其他每次出现时的定义无关。因此,例如,如果显示基团被0-2个R部分取代,则该基团可以任选地被最多两个R部分取代,并且每次出现时R均独立于R的定义进行选择。取代基和/或变量的组合是允许的,但是仅当这种组合产生稳定的化合物时。

[1283] 术语“羟基”(“hydroxy”或“hydroxyl”)包括具有 $-OH$ 或 $-O^-$ 的基团。

[1284] 如本文所用,“卤代”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。术语“全卤化”通常是指其中所有氢原子都被卤素原子替代的部分。术语“卤代烷基”或“卤代烷氧基”是指被一个或多个卤素原子取代的烷基或烷氧基。

[1285] 术语“羰基”包括含有以双键键合到氧原子的碳的化合物和部分。含有羰基的部分的实例包括但不限于醛、酮、羧酸、酰胺、酯、酸酐等。

[1286] 术语“羧基”是指 $-COOH$ 或其 C_1-C_6 烷基酯。

[1287] “酰基”包括含有酰基($R-C(O)-$)或羰基基团的部分。“取代的酰基”包括其中一个或多个氢原子被例如以下基团替代的酰基基团:烷基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或者芳香族或杂芳香族部分。

[1288] “芳酰基”包括具有与羰基基团键合的芳基或杂芳香族部分的部分。芳酰基基团的实例包括苯基羧基、萘基羧基等。

[1289] “烷氧基烷基”、“烷基氨基烷基”和“硫代烷氧基烷基”包括如上文所述的烷基基

团,其中氧、氮或硫原子替代一个或多个烃主链碳原子。

[1290] 术语“烷氧基”(“alkoxy”或“alkoxyl”)包括共价连接到氧原子的取代的和未取代的烷基、烯基和炔基。烷氧基基团或烷氧基团的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基、丙氧基、丁氧基和戊氧基基团。取代的烷氧基基团的实例包括卤化烷氧基基团。烷氧基基团可以被诸如以下的基团取代:烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、磷酸酯基、膦酸基、次膦酸基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或者芳香族或杂芳香族部分。卤素取代的烷氧基基团的实例包括但不限于氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、氯甲氧基、二氯甲氧基和三氯甲氧基。

[1291] 术语“醚”或“烷氧基”包括含有与两个碳原子或杂原子键合的氧的化合物或部分。例如,所述术语包括“烷氧基烷基”,其是指共价键合到与烷基基团共价键合的氧原子的烷基、烯基或炔基。

[1292] 术语“酯”包括含有键合到与羰基基团碳键合的氧原子的碳或杂原子的化合物或部分。术语“酯”包括烷氧基羰基基团,诸如甲氧基羰基、乙氧基羰基、丙氧基羰基、丁氧基羰基、戊氧基羰基等。

[1293] 术语“硫代烷基”包括含有与硫原子连接的烷基基团的化合物或部分。硫代烷基基团可以被诸如以下的基团取代:烷基、烯基、炔基、卤素、羟基、烷基羰氧基、芳基羰氧基、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、羧酸酯基、羧酸、烷基羰基、芳基羰基、烷氧基羰基、氨基羰基、烷基氨基羰基、二烷基氨基羰基、烷基硫代羰基、烷氧基、氨基(包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基和烷基芳基氨基)、酰基氨基(包括烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基)、脞基、亚氨基、巯基、烷硫基、芳硫基、硫代羧酸酯基、硫酸酯基、烷基亚磺酰基、磺酸基、氨磺酰基、磺酰胺基、硝基、三氟甲基、氰基、叠氮基、杂环基、烷基芳基、或者芳香族或杂芳香族部分。

[1294] 术语“硫代羰基”或“硫代羧基”包括含有以双键键合到硫原子的碳的化合物和部分。

[1295] 术语“硫醚”包括含有与两个碳原子或杂原子键合的硫原子的部分。硫醚的实例包括但不限于烷硫代烷基、烷硫代烯基、和烷硫代炔基。术语“烷硫代烷基”包括具有键合到与烷基基团键合的硫原子的烷基、烯基或炔基的部分。类似地,术语“烷硫代烯基”是指其中烷基、烯基或炔基基团键合到与烯基基团共价键合的硫原子的部分;并且“烷硫代炔基”是指其中烷基、烯基或炔基基团键合到与炔基基团共价键合的硫原子的部分。

[1296] 如本文所用,“胺”或“氨基”是指-NH₂。“烷基氨基”包括其中-NH₂的氮与至少一个烷基结合的化合物的基团。烷基氨基基团的实例包括苄基氨基、甲基氨基、乙基氨基、苯乙基氨基等。“二烷基氨基”包括其中-NH₂的氮结合到两个烷基的基团。二烷基氨基基团的实例包括但不限于二甲基氨基和二乙基氨基。“芳基氨基”和“二芳基氨基”包括其中氮分别与至少一个或两个芳基结合的基团。“氨基芳基”和“氨基芳氧基”是指被氨基取代的芳基和芳氧基。“烷基芳基氨基”、“烷基氨基芳基”或“芳基氨基烷基”是指与至少一个烷基和至少一个

芳基结合的氨基基团。“烷氨基烷基”是指结合到还与烷基基团结合的氮原子的烷基、烯基或炔基。“酰基氨基”包括其中氮与酰基结合的基团。酰基氨基的实例包括但不限于烷基羰基氨基、芳基羰基氨基、氨基甲酰基和脲基。

[1297] 术语“酰胺”或“氨基羧基”包括含有与羰基或硫代羰基基团的碳结合的氮原子的化合物或部分。该术语包括“烷氨基羧基”，其包括结合到与羰基或硫代羰基的碳结合的氨基上的烷基、烯基或炔基。它还包括“芳基氨基羧基”，其包括结合到与羰基或硫代羰基的碳结合的氨基上的芳基或杂芳基部分。术语“烷基氨基羧基”、“烯基氨基羧基”、“炔基氨基羧基”和“芳基氨基羧基”包括其中烷基、烯基、炔基和芳基部分分别与氮原子结合的部分，该氮原子又与羰基基团的碳结合。酰胺可以被诸如以下的取代基取代：直链烷基、支链烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环。酰胺基团上的取代基可以进一步被取代。

[1298] 可以通过用氧化剂(例如,3-氯过氧苯甲酸(mCPBA)和/或过氧化氢)处理将含有氮的本披露化合物转化成N-氧化物以得到本披露的其他化合物。因此,当化合价和结构允许时,所有示出和要求保护的含氮化合物被认为包括如所示的化合物及其N-氧化物衍生物(可以被指定为N→O或N⁺-O⁻)两者。此外,在其他情况下,本披露的化合物中的氮可以被转化成N-羟基或N-烷氧基化合物。例如,可以通过由诸如m-CPBA等氧化剂氧化母体胺来制备N-羟基化合物。当化合价和结构允许时,所有示出和要求保护的含氮化合物还被认为涵盖如所示的化合物及其N-羟基(即,N-OH)和N-烷氧基(即,N-OR,其中R是取代的或未取代的C₁-C₆烷基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、3-14元碳环或3-14元杂环)衍生物两者。

[1299] 在本说明书中,为方便起见,在一些情况下,化合物的结构式代表某一异构体,但本披露包括所有异构体,诸如几何异构体、基于不对称碳的光学异构体、立体异构体、互变异构体等,应理解,并非所有异构体都可以具有相同活性水平。另外,由式代表的化合物可以存在晶体多晶型物。应注意,任何晶形、晶形混合物或其无水物或水合物都被包括在本披露的范围内。

[1300] “异构现象”意指具有相同分子式但其原子的键合顺序或其原子的空间排列不同的化合物。其原子的空间排列不同的异构体称为“立体异构体”。并非彼此的镜像的立体异构体称为“非对映异构体”,并且是彼此的不可重叠的镜像的立体异构体称为“对映异构体”或有时称为光学异构体。含有等量的具有相反手性的单独对映异构形式的混合物称为“外消旋混合物”。

[1301] 与四个不相同取代基键合的碳原子称为“手性中心”。

[1302] “手性异构体”意指具有至少一个手性中心的化合物。具有多于一个手性中心的化合物可以作为单独非对映异构体或作为非对映异构体的混合物存在,称为“非对映异构混合物”。在存在一个手性中心时,立体异构体可以通过该手性中心的绝对构型(R或S)来表征。绝对构型是指与手性中心附接的取代基的空间排列。所考虑的与手性中心附接的取代基按照卡恩-英戈尔德-普雷洛格(Cahn,Ingold and Prelog)的顺序规则排序。(Cahn等人,Angew.Chem.Internat.Edit.[德国应用化学国际版]1966,5,385;errata 511;Cahn等人,Angew.Chem.[德国应用化学]1966,78,413;Cahn和Ingold,J.Chem.Soc.[化学学会会刊]1951(London),612;Cahn等人,Experientia[实验]1956,12,81;Cahn,J.Chem.Educ.[化学教育]1964,41,116)。

[1303] “几何异构体”意指因围绕双键或环烷基接头(例如,1,3-环丁基)的旋转受阻而存

在的非对映异构体。这些构型的名称通过前缀顺式和反式或Z和E来区分,这些前缀指示根据卡恩-英戈尔德-普雷洛格规则,基团位于分子中双键的同侧或对侧。

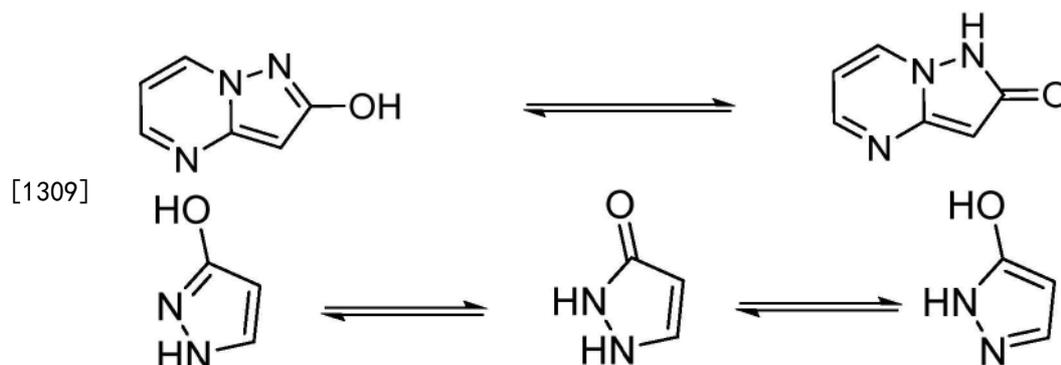
[1304] 应理解,本披露的化合物可以描绘为不同手性异构体或几何异构体。还应理解,在化合物具有手性异构或几何异构形式时,所有异构形式都旨在被包括在本披露的范围内,并且化合物的命名不排除任何异构形式,应理解,并非所有异构体都可以具有相同活性水平。

[1305] 另外,本披露中讨论的结构和其他化合物包括所有阻转异构体,应理解,并非所有阻转异构体都可以具有相同活性水平。“阻转异构体”是其中两个异构体的原子空间排列不同的立体异构体类型。阻转异构体是因大基团围绕中心键的旋转受阻引起的旋转受限而存在。此类阻转异构体典型地作为混合物存在,但由于色谱技术的最新发展,已可能在所选情况下分离两种阻转异构体的混合物。

[1306] “互变异构体”是平衡地存在并且易于从一种异构形式转化成另一种形式的两种或更多种结构异构体之一。这种转化导致氢原子的形式迁移,伴随着相邻共轭双键的转换。互变异构体在溶液中作为互变异构组的混合物存在。在可能发生互变异构的溶液中,互变异构体将达到化学平衡。互变异构体的确切比率取决于若干因素,包括温度、溶剂和pH。可通过互变异构作用相互转化的互变异构体的概念被称为互变异构现象。

[1307] 在可能的多种类型的互变异构现象中,通常观察到两种。在酮-烯醇互变异构现象中,电子和氢原子发生同时转移。环-链互变异构现象由于糖链分子中的醛基(-CHO)与同一分子中的一个羟基(-OH)反应而赋予其如葡萄糖所展现的环状(环形状)形式而发生。

[1308] 常见的互变异构对是:杂环中(例如,在核碱基中,诸如鸟嘌呤、胸腺嘧啶和胞嘧啶)的酮-烯醇、酰胺-腈、内酰胺-内酰亚胺、酰胺-亚胺酸互变异构现象、亚胺-烯胺和烯胺-烯胺。内酰胺-内酰亚胺互变异构现象的实例如下所示。



[1310] 应理解,本披露的化合物可以描绘为不同互变异构体。还应理解,在化合物具有互变异构形式时,所有互变异构形式都旨在被包括在本披露的范围内,并且化合物的命名不排除任何互变异构体形式。应理解,某些互变异构体的活性水平可以高于其他互变异构体。

[1311] 术语“晶体多晶型物”、“多晶型物”或“晶形”意指其中化合物(或其盐或溶剂化物)能以不同晶体堆积排列结晶的晶体结构,所有这些晶体结构都具有相同元素组成。不同晶形通常具有不同X射线衍射图案、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光学和电学特性、稳定性和溶解性。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其他因素可以使一种晶形占优势。化合物的晶体多晶型物可以通过在不同条件下结晶来制备。

[1312] 具有本文所述的任何式的化合物包括化合物自身,以及其盐和其溶剂化物(若适

用)。例如,盐可以在阴离子与取代的苯化合物上的带正电基团(例如,氨基)之间形成。合适的阴离子包括氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硫酸氢根、氨基磺酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲磺酸根、三氟乙酸根、谷氨酸根、葡糖醛酸根、戊二酸根、苹果酸根、马来酸根、琥珀酸根、富马酸根、酒石酸根、甲苯磺酸根、水杨酸根、乳酸根、萘磺酸根、和乙酸根(例如,三氟乙酸根)。术语“药学上可接受的阴离子”是指适于形成药学上可接受的盐的阴离子。同样地,盐也可以在阳离子与取代的苯化合物上的带负电基团(例如,羧酸根)之间形成。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子、和铵阳离子(诸如四甲基铵离子)。取代的苯化合物还包括含有季氮原子的那些盐。

[1313] 另外,本披露的化合物(例如,化合物的盐)可以水合或非水合(无水)形式或作为与其他溶剂分子的溶剂化物而存在。水合物的非限制性实例包括一水合物、二水合物等。溶剂化物的非限制性实例包括乙醇溶剂化物、丙酮溶剂化物等。

[1314] “溶剂化物”意指含有化学计量量或非化学计量量的溶剂的溶剂加成形式。一些化合物倾向于将固定摩尔比的溶剂分子捕获在结晶固态中,从而形成溶剂化物。如果溶剂是水,则所形成的溶剂化物是水合物;并且如果溶剂是醇,则所形成的溶剂化物是醇化物。水合物通过将一分子或多分子水与一分子物质组合而形成,其中水保持其分子状态为 H_2O 。

[1315] 如本文所用,术语“类似物”是指在结构上与另一化合物类似,但在组成上稍微不同的化合物(如一个原子被不同元素的原子置换或存在特定官能团、或一个官能团被另一官能团置换)。因此,类似物是与参考化合物在功能和外观上,但不在结构或来源上类似或相当的化合物。

[1316] 如本文所定义,术语“衍生物”是指具有共同的核心结构,并且被如本文所述的不同基团取代的化合物。例如,由式(II)代表的所有化合物均为取代的双-杂环化合物,并且具有式(II)作为共同核心。

[1317] 术语“生物电子等排体”是指通过原子或原子团由大概相似的另一原子或原子团交换所得的化合物。生物电子等排置换的目标是产生具有与母体化合物相似的生物学特性的新化合物。生物电子等排置换可以基于物理化学或拓扑学。羧酸生物电子等排体的实例包括但不限于酰基磺酰亚胺、四唑、磺酸酯和膦酸酯。参见例如,Patani和LaVoie, Chem. Rev. [化学评论]96,3147-3176,1996。

[1318] 本披露旨在包括本披露化合物中存在的原子的所有同位素。同位素包括原子数相同但质量数不同的那些原子。借助一般实例且不受限制,氢同位素包括氘和氚,并且碳同位素包括C-13和C-14。

[1319] 如本文所用,表述“A、B或C中的一个/种或多个/种”、“一个/种或多个/种A、B或C”、“A、B和C中的一个/种或多个/种”、“一个/种或多个/种A、B和C”、“选自由A、B和C组成的组”、“选自由A、B和C”等可互换地使用,并且都指代来自自由A、B和/或C组成的组中的选择物,即,一个/种或多个/种A、一个/种或多个/种B、一个/种或多个/种C、或其任何组合,除非另有指明。

[1320] 本披露提供了用于合成具有本文所述的任何式的化合物的方法。本披露还提供了用于根据以下方案以及如实例中所示的那些合成本披露的各种披露的化合物的详细方法。

[1321] 在整个描述中,在组合物被描述为具有、包括或包含特定组分的情况下,预期组合物也基本上由所列举组分组成,或由其组成。类似地,在方法或工艺被描述为具有、包括或

包含特定工艺步骤的情况下,这些工艺也基本上由所列举工艺步骤组成,或由其组成。另外,应理解,只要各自的过程或方法保持可操作,步骤的顺序或进行某些动作的顺序是不重要的。此外,两个或更多个步骤或动作可以同时进行。

[1322] 本披露的合成工艺可以包容多种多样的官能团,因此可以使用各种取代的起始材料。这些工艺通常在整体工艺结束时或接近结束时提供所希望的最终化合物,但在某些情况下可能希望将该化合物进一步转化为其药学上可接受的盐。

[1323] 本披露的化合物可以多种方式使用可商购的起始材料、文献中已知的化合物或来自易于制备的中间体的化合物,通过采用本领域技术人员已知的或熟练技术人员可根据本文中的传授内容了解的标准合成方法和程序来制备。用于有机分子制备和官能团转换和操作的标准合成方法和程序可以从本领域的相关科学文献或从标准教科书中获得。尽管不限于任何一种或几种来源,但通过引用并入本文的经典文本如Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure [马奇的高级有机化学: 反应、机理和结构], 第五版, John Wiley & Sons [约翰威利父子公司]: 纽约, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis [有机合成中的保护基团], 第三版, John Wiley & Sons [约翰威利父子公司]: 纽约, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations [有机官能团转换], VCH出版社 (1989); L. Fieser和M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis [费瑟及用于有机合成的费瑟试剂], John Wiley and Sons [约翰威利父子公司] (1994); 和L. Paquette编辑, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis [有机合成试剂百科全书], John Wiley and Sons [约翰威利父子公司] (1995) 是本领域技术人员已知的有用和公认的有机合成参考教科书。下文关于合成方法的描述设计为说明但不限制用于制备本披露化合物的通用程序。

[1324] 本披露的化合物可以方便地通过本领域技术人员熟悉的多种方法来制备。

[1325] 本领域普通技术人员应注意到,在本文所述的反应顺序和合成方案期间,某些步骤的顺序可变,诸如保护基团的引入和去除。

[1326] 本领域普通技术人员应认识到,某些基团可能需要通过使用保护基团来保护以抵抗反应条件。保护基团还可以用于区分分子中的相似官能团。保护基团的列表以及如何引入和除去这些基团可在如下中找到: Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis [有机合成中的保护基团], 第三版, John Wiley & Sons [约翰威利父子公司]: 纽约, 1999。

[1327] 本披露的化合物抑制G9a (也称为KMT1C (赖氨酸甲基转移酶1C) 或EHMT2 (常染色质组蛋白甲基转移酶2)) 或其突变体的组蛋白甲基转移酶活性,并且因此,在本披露的一个方面,本文披露的某些化合物是治疗或预防其中EHMT2发挥作用的某些病症、疾病和障碍的候选物。本披露提供了用于治疗病症和疾病的方法,这些病症和疾病的历程可以通过调节组蛋白或其他蛋白质的甲基化状态来影响,其中所述甲基化状态至少部分地由EHMT2的活性来介导。组蛋白的甲基化状态的调节可以进而影响由甲基化激活的靶基因和/或由甲基化抑制的靶基因的表达水平。该方法包括向需要此类治疗的受试者施用治疗有效量的本披露化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物、溶剂化物或立体异构体。

[1328] 除非另有说明,否则治疗方法的任何描述包括化合物提供如本文所述的此类治疗

或预防的用途,以及化合物制备用于治疗或预防此类病症的药物的用途。该治疗包括对人或非人动物(包括啮齿动物)和其他疾病模型的治疗。

[1329] 在仍另一个方面,本披露涉及调节EHMT2的活性的方法,其在有需要的受试者中催化组蛋白H3上赖氨酸9(H3K9)的二甲基化。

[1330] 本披露的一种或多种化合物抑制EHMT2或其突变体的组蛋白甲基转移酶活性,并且因此,本披露还提供了用于治疗病症和疾病的方法,这些病症和疾病的历程可以通过调节组蛋白或其他蛋白质的甲基化状态来影响,其中所述甲基化状态至少部分地由EHMT2的活性来介导。在本披露的一个方面,本文披露的某些化合物是用于治疗或预防某些病症、疾病和障碍的候选物。组蛋白的甲基化状态的调节可以进而影响由甲基化激活的靶基因和/或由甲基化抑制的靶基因的表达水平。该方法包括向对这种治疗有需要的受试者施用治疗有效量的本披露化合物。

[1331] 在仍另一个方面,本披露涉及调节EHMT2的活性的方法,其在有需要的受试者中催化组蛋白H3上赖氨酸9(H3K9)的二甲基化。在一些实施例中,该方法包括以下步骤:向患有表达突变型EHMT2的癌症的受试者施用治疗有效量的包含本文所述的化合物和一种或多种另外的治疗剂的组合物,其中该组合抑制EHMT2的组蛋白甲基转移酶活性,从而治疗癌症。

[1332] 在一些实施例中,该EHMT2介导的癌症是白血病、前列腺癌、肝细胞癌、肺癌或皮肤癌。

[1333] 在一些实施例中,本文披露的化合物可以用于治疗癌症。在一些实施例中,该癌症是血液癌。在一些实施例中,该癌症是皮肤癌。

[1334] 在一些实施例中,该癌症是脑和/或中枢神经系统(CNS)癌、头和/或颈癌、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、白血病、肺癌、淋巴瘤、骨髓瘤、肉瘤、乳腺癌、前列腺癌或皮肤癌。优选地,有需要的受试者是曾患有、正患有或有倾向患上脑和CNS癌症、肾癌、卵巢癌、胰腺癌、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、皮肤癌和/或肉瘤的受试者。示例性脑和中枢CNS癌症包括成神经管细胞瘤、少突神经胶质瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、脉络丛癌、脉络丛乳头状瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤和成松果体细胞瘤。示例性卵巢癌包括卵巢透明细胞腺癌、卵巢子宫内膜样腺癌和卵巢浆液性腺癌。示例性胰腺癌包括胰腺导管腺癌和胰腺内分泌肿瘤。典型的皮肤癌包括基底细胞癌、鳞状细胞癌、黑色素瘤、卡波西氏肉瘤、默克尔细胞癌和皮脂腺癌。示例性肉瘤包括软骨肉瘤、软组织透明细胞肉瘤、尤文肉瘤、胃肠道间质瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤和未另外指明的(NOS)肉瘤。可替代地,待由本披露的化合物治疗的癌症是非NHL癌症。

[1335] 在一些实施例中,该癌症是急性髓性白血病(AML)或慢性淋巴细胞白血病(CLL)、成神经管细胞瘤、少突神经胶质瘤、卵巢透明细胞腺癌、卵巢子宫内膜样腺癌、卵巢浆液性腺癌、胰腺导管腺癌、胰腺内分泌肿瘤、恶性横纹肌样瘤、星形细胞瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、脉络丛癌、脉络丛乳头状瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、脑膜瘤、神经胶质瘤、少突星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、成松果体细胞瘤、癌肉瘤、脊索瘤、性腺外生殖细胞瘤、肾外横纹肌样瘤、神经鞘瘤、皮肤鳞状细胞癌、软骨肉瘤、软组织透明细胞肉瘤、尤文肉瘤、胃肠道间质瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤和未另外指明的(NOS)肉瘤。优选地,该癌症是急性髓性白血病(AML)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、成神经管细胞瘤、卵巢透明细胞腺癌、卵巢子宫内膜样腺癌、胰腺导管腺癌、恶性横纹肌样瘤、非典型畸胎样/横纹肌样瘤、脉络丛癌、脉络丛乳头

状瘤、成胶质细胞瘤、脑膜瘤、成松果体细胞瘤、癌肉瘤、肾外横纹肌样瘤、神经鞘瘤、皮肤鳞状细胞癌、黑素瘤、软骨肉瘤、尤文肉瘤、上皮样肉瘤、肾髓质癌、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤和/或NOS肉瘤。

[1336] 如本文所用,“受试者”与“有需要的受试者”是可互换的,二者都指患有其中EHMT2介导的蛋白质甲基化发挥作用的癌症或障碍的受试者,或相对于大多数群体,具有增加的患上此类癌症或障碍的风险的受试者。“受试者”包括哺乳动物。哺乳动物可以是例如人或适当的非人哺乳动物,诸如灵长类动物、小鼠、大鼠、狗、猫、母牛、马、山羊、骆驼、绵羊或猪。受试者还可以是鸟或家禽。在一些实施例中,该哺乳动物是人。有需要的受试者可以是之前已经被诊断或鉴定为患有癌症或癌前病症的受试者。有需要的受试者还可以是患有(例如,正遭受)癌症或癌前病症的受试者。可替代地,有需要的受试者可以是相对于大多数群体,具有增加的患上此类障碍的风险的受试者(即,相对于大多数群体,有倾向患上此类障碍的受试者)。有需要的受试者可能患有癌前病症。有需要的受试者可以患有难治性或抗性癌症(即,不响应或尚未对治疗响应的癌症)。受试者可以在治疗开始时有抗性或者可以在治疗过程中变得有抗性。在一些实施例中,有需要的受试者的癌症在最近的疗法缓解后复发。在一些实施例中,有需要的受试者接受了所有已知用于癌症治疗的有效疗法但都失败了。在一些实施例中,有需要的受试者接受了至少一种先前疗法。在一个优选实施例中,受试者患有癌症或癌性病症。在一些实施例中,该癌症是白血病、前列腺癌、肝细胞癌、肺癌或黑素瘤。

[1337] 如本文所用,“候选化合物”是指已经或将要在一个或多个体外或体内生物测定中测试,以确定该化合物是否可能在细胞、组织、系统、动物或人中引起研究人员或临床医师正在寻求的希望生物学或医学响应的本披露化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物。候选化合物是本披露的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物。该生物学或医学响应可以是癌症的治疗。该生物学或医学响应可以是细胞增殖性障碍的治疗或预防。该生物学响应或效应还可以包括体外或动物模型中发生的细胞增殖或生长的变化,以及体外可观察到的其他生物学变化。体外或体内生物测定可以包括但不限于酶活性测定、电泳迁移率变动测定、报告基因测定、体外细胞活力测定、以及本文所述的测定。

[1338] 在一些实施例中,可以使用的体外生物测定包括以下步骤:(1)将组蛋白底物(例如,分离的组蛋白样品或代表人组蛋白H3残基1-15的分离的组蛋白肽)与重组EHMT2酶混合;(2)向此混合物中添加本披露的化合物;(3)添加非放射性和³H标记的S-腺苷甲硫氨酸(SAM)以使反应开始;(4)添加过量的非放射性SAM以使反应停止;(4)洗掉游离的未掺入的³H-SAM;并且(5)通过本领域已知的任何方法(例如,通过PerkinElmer TopCount读板仪)检测³H标记的组蛋白底物的量。

[1339] 在一些实施例中,可以使用的体外研究包括以下步骤:(1)用本披露的化合物处理癌细胞(例如,乳腺癌细胞);(2)将细胞孵育设定的一段时间;(3)将细胞固定;(4)用与二甲基化组蛋白底物结合的一抗处理细胞;(5)用二抗(例如与红外染料缀合的抗体)处理细胞;(6)通过本领域已知的任何方法(例如,通过Licor Odyssey红外扫描仪)检测结合抗体的量。

[1340] 如本文所用,“治疗”(“treating”或“treat”)描述了出于抗争疾病、病症或障碍的目的对患者的管理和护理,并且包括施用本披露的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型

物或溶剂化物,以减轻疾病、病症或障碍的症状或并发症,或消除该疾病、病症或障碍。术语“治疗”还包括对体外细胞或动物模型的治疗。

[1341] 如本文所用,“时间上的邻近性”是指一种治疗剂(例如,本披露的化合物)的施用在另一种治疗剂(例如,该一种或多种另外的治疗剂)的施用之前或之后的时间段内发生。因此,该一种治疗剂的治疗效果与该另一种治疗剂的治疗效果重叠。在一些实施例中,该一种治疗剂的治疗效果与该另一种治疗剂的治疗效果完全重叠。在一些实施例中,“时间上接近”是指一种治疗剂的施用在另一种治疗剂的施用之前或之后的一段时间内发生,使得该一种治疗剂与该另一种治疗剂之间具有协同作用。“时间上的接近性”可以根据各种因素而变化,包括但不限于要施用治疗剂的受试者的年龄、性别、体重、遗传背景、医学病症、疾病史和治疗史;要治疗或改善的疾病或病症;要达到的治疗结果;治疗剂的剂量、给药频率和给药时间;治疗剂的药代动力学和药效学;以及治疗剂的给药途径。在一些实施例中,“时间上的接近性”是指在15分钟内、30分钟内、1小时内、2小时内、4小时内、6小时内、8小时内、12小时内、18小时内、24小时内、36小时、2天内、3天内、4天内、5天内、6天内、一周内、2周内、3周内、4周内、6周内或8周内。在一些实施例中,一种治疗剂的多次施用可以在时间上邻近于另一种治疗剂的单次施用。在一些实施例中,时间上的邻近性可以在治疗周期内或在给药方案内改变。

[1342] 本披露的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物可以或还可以用于预防相关的疾病、病症或障碍,或用于鉴定用于此类目的合适候选物。如本文所用,“预防”(“preventing”,“prevent”)或“保护……免于”描述了减少或消除此类疾病、病症或障碍的症状或并发症的发作。

[1343] 关于本文讨论的已知技术或等效技术的详细描述,本领域技术人员可以参考一般参考文献。这些文献包括Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology[分子生物学实验指南],John Wiley and Sons,Inc.[约翰威利父子公司](2005);Sambrook等人,Molecular Cloning,A Laboratory Manual[分子克隆,实验室手册](第3版),Cold Spring Harbor Press[冷泉港出版社],冷泉港,纽约(2000);Coligan等人,Current Protocols in Immunology[免疫学实验指南],John Wiley&Sons[约翰威利父子公司],纽约;Enna等人,Current Protocols in Pharmacology[药理学实验指南],John Wiley&Sons[约翰威利父子公司],纽约;Fingl等人,The Pharmacological Basis of Therapeutics[治疗的药理学基础](1975),Remington's Pharmaceutical Sciences[雷明顿制药科学],Mack Publishing Co.[麦克出版公司],伊斯顿,宾夕法尼亚州,第18版(1990)。当然,在制造或使用本披露内容的方面中可以参考这些文献。

[1344] 如本文所用,“组合疗法”或“共疗法(co-therapy)”包括施用本披露的化合物或其药学上可接受的盐、多晶型物或溶剂化物,以及作为特定治疗方案的一部分的至少第二药剂旨在提供来自这些治疗剂的共同作用的有益效果。组合的有益效果包括但不限于由治疗剂的组合产生的药代动力学或药效动力学共同作用。

[1345] 本披露还提供了包含与至少一种药学上可接受的赋形剂或载体组合的具有本文描述的任何式的化合物的药物组合物。

[1346] “药物组合物”是呈适于施用受试者的形式的含有本披露化合物的配制品。在一些实施例中,该药物组合物呈整块或呈单位剂型。该单位剂型是多种形式中的任一种,包括例

如胶囊、IV袋、片剂、气溶胶吸入器上的单泵或小瓶。单位剂量组合物中的活性成分(例如,所披露的化合物或其盐、水合物、溶剂化物或异构体的配制品)的量是有效量,并且根据所涉及的具体治疗而变化。本领域技术人员应认识到,有时有必要依据患者的年龄和病症对剂量进行常规改变。剂量还将取决于施用途径。考虑了多种途径,包括口服、经肺、经直肠、肠胃外、经皮、皮下、静脉内、肌内、腹膜内、吸入、经颊、舌下、胸膜内、鞘内、鼻内等。用于局部或经皮施用本披露内容的化合物的剂型包括散剂、喷雾剂、软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、溶液、贴剂以及吸入剂。在一些实施例中,在无菌条件下将活性化合物与药学上可接受的载体以及需要的任何防腐剂、缓冲剂、或推进剂混合。

[1347] 如本文所用,短语“药学上可接受的”是指在合理医学判断的范围内适于与人 and 动物的组织接触而无过度毒性、刺激、过敏反应或其他问题或并发症,与合理益处/风险比相称的那些化合物、阴离子、阳离子、材料、组合物、载体和/或剂型。

[1348] “药学上可接受的赋形剂”意指在制备药物组合物中有用的赋形剂,该赋形剂通常是安全的、无毒性的并且不是生物学上或其他方面不期望的,并且包括对于兽医用途以及人类药理学用途可接受的赋形剂。如本说明书和权利要求书中使用的,“药学上可接受的赋形剂”包括一种和多于一种此类赋形剂。

[1349] 本披露内容的药物组合物被配制成与其预期的施用途径相容。施用途径的实例包括例如肠胃外、静脉内、皮内、皮下、口服(例如,吸入)、经皮(局部)和经粘膜施用。用于肠胃外、皮内或皮下施用的溶液或悬浮液可以包含以下组分:无菌稀释剂,诸如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,诸如苄基醇或对羟苯甲酸甲酯;抗氧化剂,诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,诸如乙二胺四乙酸;缓冲剂,诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐,以及用于调节张力的试剂,诸如氯化钠或右旋糖。可以用酸或碱(诸如盐酸或氢氧化钠)调节pH。肠胃外制剂可以封装在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[1350] 本披露的化合物或药物组合物可以当前用于化学治疗性治疗的许多熟知方法施用受试者。例如,用于治疗癌症,本披露内容的化合物可以直接注射进肿瘤,注射进血流或体腔或口服或使用贴剂施用穿过皮肤。选择的剂量应该足以构成有效治疗,但不会高到引起不可接受的副作用。疾病病症的状况(例如,癌症、癌前病变等)和患者的健康状况在治疗期间和治疗后的合理期限内应优选地密切监测。

[1351] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指用于治疗、改善或预防所鉴定疾病或病症或者展现出可检测的治疗或抑制作用的治疗剂的量。该作用可以通过本领域已知的任何测定方法来检测。用于受试者的精确有效量将取决于受试者的体重、身材和健康状况;病症的性质和程度;以及选择用于施用的治疗剂或治疗剂的组合。针对给定情况的治疗有效量可以通过临床医师的技术和判断范围内的常规实验来确定。在一个优选方面,待治疗的疾病或病症是癌症。在另一个方面,待治疗的疾病或病症是细胞增殖性障碍。

[1352] 对于任何化合物,治疗有效量最初可以在细胞培养测定(例如,肿瘤细胞的细胞培养测定)中或者在动物模型(通常是大鼠、小鼠、兔、狗或猪)中估算。该动物模型还可以用于确定施用的适当浓度范围和途径。然后此类信息可以用于确定用于在人中施用的有用剂量和途径。治疗/预防功效和毒性可以通过标准制药程序在细胞培养物或实验动物中来确定,例如ED₅₀(在50%群体中治疗有效的剂量)和LD₅₀(对50%的群体致死的剂量)。毒性与治疗

效果之间的剂量比是治疗指数,并且它可以表达为比率 LD_{50}/ED_{50} 。展现大的治疗指数的药物组合是优选的。剂量可以在此范围内变化,取决于所采用的剂型、患者的敏感性和施用途径。

[1353] 调整剂量和施用以提供一种或多种活性药剂的足够水平或维持希望的效果。可以考虑的因素包括疾病状况的严重性,受试者的一般健康状况,受试者的年龄、体重和性别,饮食,施用时间和频率,一种或多种药物组合,反应灵敏度,以及对疗法的耐受/响应。长效药物组合可以每3至4天、每周、或每两周一次施用,取决于特定配制品的半衰期和清除率。

[1354] 含有本披露活性化合物的药物组合可以通常已知的方式制备,例如借助常规混合、溶解、制粒、制糖衣、磨粉、乳化、胶囊化、包埋或冻干工艺的方式。药物组合可以常规方式使用一种或多种药学上可接受的载体(包括赋形剂和/或助剂)来配制,这些载体促进将活性化合物加工成可以在药学上使用的制剂。当然,适当的配制品取决于所选的施用途径。

[1355] 适于可注射用途的药物组合包含无菌水溶液(在水溶性的情况下)或分散体以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散液的无菌粉末。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、Cremophor EL™(巴斯夫公司(BASF),帕西帕尼,新泽西州)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。在所有情况下,该组合必须是无菌的并且应该在存在可易注射性的程度上是流动的。它在制备和存储的条件下必须是稳定的并且必须抗微生物(诸如细菌和真菌)的污染作用而保存。该载体可以是含有例如以下物质的溶剂或分散介质:水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)及其合适的混合物。恰当的流动性可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣来维持,在分散液的情况下通过维持所需粒径来维持,以及通过使用表面活性剂来维持。防止微生物的作用可以通过各种抗细菌剂和抗真菌剂(例如对羟苯甲酸酯、三氯叔丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等)来实现。在许多情况下,将优选的是将等渗剂(例如糖、多元醇(诸如甘露醇和山梨醇)和氯化钠)包含在组合中。可以通过在组合中包含延迟吸收的试剂(例如,单硬脂酸铝和明胶)来实现可注射组合物的延长吸收。

[1356] 无菌可注射溶液可以通过将所需量的活性化合物根据需要与以上列举的成分中的一种或其组合一起掺入适当溶剂中,随后过滤灭菌来制备。通常,通过将活性化合物掺入无菌载体中来制备分散液,该无菌载体含有基础分散介质和来自以上列举的那些的其他所需成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法为真空干燥和冷冻干燥,其产生活性成分的粉末以及来自其先前经无菌过滤溶液的任何其他所需成分。

[1357] 口服组合通常包含惰性稀释剂或可食用的药学上可接受的载体。它们可以封装在明胶胶囊中或压成片剂。出于口服治疗性施用的目的,可以将活性化合物随赋形剂一起掺入并且以片剂、锭剂或胶囊剂的形式使用。口服组合也可以使用用作漱口水的流体载体制备,其中将流体载体中的化合物口服施用和漱口(swished)并且吐出或咽下。可以包含药学上相容的粘合剂和/或佐剂材料作为组合的一部分。片剂、丸剂、胶囊剂、锭剂等可以含有任何以下成分或具有类似性质的化合物:粘合剂,诸如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,诸如淀粉或乳糖;崩解剂,诸如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂,诸如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂,诸如胶体二氧化硅;甜味剂,诸如蔗糖或糖精;或调味剂,诸如薄荷、水杨酸甲酯或橙味剂。

[1358] 对于通过吸入施用,这些化合物从加压容器或分配器(其含有合适的推进剂,例如气体(诸如二氧化碳)或喷雾器以气溶胶喷雾形式递送。

[1359] 全身施用也可以通过经粘膜或经皮的方式。对于经粘膜或经皮肤施用,在配制品中使用适合于待渗透的障碍的渗透剂。此类渗透剂是本领域通常已知的,并且对于经粘膜施用,包括例如洗涤剂、胆汁盐、和夫西地酸衍生物。经粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来实现。对于经皮施用,将活性化合物配制成软膏剂、油膏剂、凝胶剂或乳膏剂,如本领域通常已知的。

[1360] 将活性化合物与将保护该化合物免于从体内快速消除的药学上可接受的载体一起制备,诸如控制释放配制品,包括植入物和微囊化的递送系统。可以使用可生物降解、生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酞类、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯类、以及聚乳酸。用于制备此类配制品的方法将对本领域技术人员而言应是显而易见的。所述材料也可以从阿尔扎公司(Alza Corporation)和新星制药有限公司(Nova Pharmaceuticals, Inc.)商购获得。脂质体悬浮液(包括以抗病毒抗原的单克隆抗体靶向受感染细胞的脂质体)也可以用作药学上可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法来制备,例如,如在美国专利号4,522,811中所描述的。

[1361] 特别有利的是以单位剂型配制口服或肠胃外组合物以便于施用和剂量统一。如本文所用的单位剂型是指适合作为用于待治疗受试者的单一剂量的物理离散单位;每单位含有经计算以产生希望的治疗效果的预定量的活性化合物,与所需药物载体的结合。本披露内容的单位剂型的规格由活性化合物的独特特征和待实现的特定治疗效果决定并且直接取决于它们。

[1362] 在治疗性应用中,根据本披露使用的药物组合物的剂量依据药剂,接受患者的年龄、体重和临床病况,以及施用疗法的临床医师或执业医师的经验和判断,以及影响所选剂量的其他因素而变化。通常,剂量应该足以导致肿瘤的生长减慢、并且优选消退,并且还优选地使癌症完全消退。剂量的范围可以是每天约0.01mg/kg至每天约5000mg/kg。在优选方面,剂量的范围可以是每天约1mg/kg至每天约1000mg/kg。在一个方面,剂量的范围将为约0.1mg/天至约50g/天;约0.1mg/天至约25g/天;约0.1mg/天至约10g/天;约0.1mg至约3g/天;或约0.1mg至约1g/天,呈单一、分开或连续剂量(该剂量可以针对患者的以kg计体重、以m²计体表面积、和以岁计年龄来调整)。药剂的有效量是这样的量,该量提供如由临床医师或其他有资格的观察者注意到的客观上可识别的改善。生存和生长的改善表明存在退化。如本文所用,术语“剂量有效的方式”是指活性化合物在受试者或细胞中产生希望的生物效应的量。

[1363] 药物组合物可以同给药说明书一起被包括在容器、包装、或分配器中。

[1364] 本披露的化合物能够进一步形成盐。所有这些形式也被考虑在要求保护的披露的范围内。

[1365] 如本文所用,“药学上可接受的盐”是指本披露的化合物的衍生物,其中母体化合物通过制造其酸或碱的盐来修饰。药学上可接受的盐的实例包括但不限于碱性残基(诸如胺)的矿物盐或有机酸盐、酸性残基(诸如羧酸)的碱盐或有机盐等。药学上可接受的盐包括常规的无毒盐或例如由无毒的无机酸或有机酸形成的母体化合物的季铵盐。例如,此类常规的无毒盐包括但不限于来源于无机酸和有机酸的那些,所述无机酸和有机酸选自2-乙酰

氧基苯甲酸、2-羟基乙烷磺酸、乙酸、抗坏血酸、苯磺酸、苯甲酸、重碳酸、碳酸、柠檬酸、依地酸、乙烷二磺酸、1,2-乙烷磺酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、乙醇酸、乙二醇阿散酸(glycollyarsanilic)、己基间苯二酚酸(hexylresorcinic)、水巴米克酸(hydrabamic)、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、羟基马来酸、羟基萘甲酸、羟乙基磺酸、乳酸、乳糖酸、月桂基磺酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲烷磺酸、萘磺酸(napsylic)、硝酸、草酸、扑酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、聚半乳糖醛酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、亚乙酸(subacetic)、琥珀酸、氨基磺酸、对氨基苯磺酸、硫酸、鞣酸、酒石酸、甲苯磺酸以及常见的氨基酸,例如甘氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、精氨酸等。

[1366] 药学上可接受的盐的其他实例包括己酸、环戊烷丙酸、丙酮酸、丙二酸、3-(4-羟基苯甲酰基)苯甲酸、肉桂酸、4-氯苯磺酸、2-萘磺酸、4-甲苯磺酸、樟脑磺酸、4-甲基二环-[2.2.2]-辛-2-烯-1-甲酸、3-苯基丙酸、三甲基乙酸、叔丁基乙酸、粘糠酸等。本披露还涵盖在以下发生时形成的盐:母体化合物中存在的酸性质子被金属离子(例如,碱金属离子、碱土金属离子或铵离子)替代;或与有机碱(诸如乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、N-甲基葡萄糖胺等)配位。在盐形式中,应理解,化合物与盐的阳离子或阴离子的比率可以为1:1,或不同于1:1的任何比率,例如3:1、2:1、1:2或1:3。

[1367] 应理解,对药学上可接受的盐的所有提及都包括同一种盐的如本文定义的溶剂加成形式(溶剂化物)或晶形(多晶型物)。

[1368] 本披露的化合物还可以制备为酯,例如药学上可接受的酯。例如,化合物中的羧酸官能团可以转化成其相应的酯,例如甲酯、乙酯或其他酯。而且,化合物中的醇基团可以转化成其相应的酯,例如乙酸酯、丙酸酯或其他酯。

[1369] 这些化合物或其药学上可接受的盐是口服、经鼻、经皮、经肺、以吸入方式、经颊、舌下、腹膜内、皮下、肌内、静脉内、经直肠、胸膜内、鞘内和肠胃外施用的。在一些实施例中,该化合物是口服施用的。本领域技术人员应认识到某些施用途径的优点。

[1370] 利用这些化合物的剂量方案是根据多种因素来选择的,包括患者的类型、物种、年龄、体重、性别和医学病症;待治疗病症的严重性;施用途径;患者的肾功能和肝功能;以及所采用的具体化合物或其盐。普通技术的医师或兽医可以容易地确定并且开出所需药物的有效量以预防、对抗病症、或阻止病症的进展。

[1371] 可以如下中找到用于配制和施用本披露的化合物的技术:Remington:the Science and Practice of Pharmacy[药学的科学与实践],第十九版,Mack Publishing Co.[麦克出版公司],伊斯顿,宾夕法尼亚州(1995)。在一个实施例中,本文所述的化合物及其药学上可接受的盐与药学上可接受的载体或稀释剂组合用于药物制备中。合适的药学上可接受的载体包括惰性固体填充剂或稀释剂和无菌水或有机溶液。这些化合物将以足以提供在本文所述的范围内的希望剂量的量存在于此类药物组合物中。

[1372] 除非另外指明,否则本文所用的所有百分比和比率都是按重量计。根据不同实例,本披露的其他特征和优点是显而易见的。所提供的实例说明了在实施本披露中有用的不同组分和方法。这些实例并不限制要求保护的披露。基于本披露,技术人员可以识别并且采用可用于实施本披露的其他组分和方法。

[1373] 在本文所述的合成方案中,为简单起见,可以一种特定构型绘制化合物。此类特定构型不应解释为将本披露限制于一种或另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异

构体,这些特定构型也不排除异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体的混合物;然而,应理解,给定异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体可以比另一种异构体、互变异构体、区域异构体或立体异构体具有更高水平的活性。

[1374] 通过上述方法设计、选择和/或优化的化合物一旦产生便可以使用本领域技术人员已知的多种测定来表征,以确定这些化合物是否具有生物活性。例如,可以通过常规测定来表征分子,包括但不限于下面描述的那些测定,以确定它们是否具有预测的活性、结合活性和/或结合特异性。

[1375] 此外,高通量筛选可以用于加速使用此类测定的分析。结果,可以使用本领域已知的技术快速筛选本文描述的分子的活性。进行高通量筛选的一般方法描述于例如Devlin (1998)High Throughput Screening[高通量筛选],Marcel Dekker[马塞尔·德克尔出版社];及美国专利号5,763,263。高通量测定可以使用一种或多种不同的测定技术,包括但不限于下面描述的那些。

[1376] 将本文引用的所有公开案和专利文献通过引用并入本文,如同具体地且单独地指示每一份这样的公开案或文献都被通过引用并入本文。公开案和专利文献的引用不旨在承认任何公开案和专利文献是相关的现有技术,也未构成对其内容或日期的任何承认。本披露包含的几个实施例现在已经通过书面描述方式予以描述,本领域技术人员将认识到,本文披露的发明构思可以在多种实施例中实现,并且前面的描述和以下实例用于举例说明目的,而不限制随后的权利要求书。

[1377] 实例1:EHMT2抑制剂化合物的合成

[1378] 用于本文定义的发明的EHMT2抑制剂化合物是通过例如美国申请号62/323,602、62/348,837、62/402,997、62/402,863、62/509,620、62/436,139、62/517,840、62/573,442和62/573,917以及PCT申请号PCT/US/027918、PCT/US2017/054468和PCT/US2017/067192(其各自内容均通过引用整体并入本文)中描述的方法合成的或可以通过其合成。

[1379] 实例2:EHMT2抑制剂化合物与其他药物的体外组合研究

[1380] 预处理模型:使各细胞系在具有各种浓度的化合物205(EHMT2抑制剂)的单个烧瓶中生长7天。然后洗涤细胞,并将其铺板到包含单独的标准剂和与化合物205的组合的96孔板中,再生长三天。通过在发光细胞活力测定中测量细胞三磷酸腺苷(ATP)来量化增殖。针对发光读取增殖数据。使用Loewe量(Chalice软件)进行协同作用计算,并使用Calculusyn生成Fa-CI图。

[1381] 共同处理模型:将各细胞系直接铺板到含有单独的标准剂和与化合物205的组合的96孔板中,并使其生长7天。通过在发光细胞活力测定中测量细胞三磷酸腺苷(ATP)来量化增殖。针对发光读取增殖数据。

[1382] 图1总结了上述预处理和共同处理模型中化合物205与其他疗法的组合研究的结果。

[1383] 实例3:EHMT2抑制剂化合物的体外单药剂研究

[1384] EHMT2抑制剂的单药剂研究结果总结于图2和3中。

[1385] 实例4:EHMT2抑制剂化合物与其他药剂在AML细胞系上的体外组合研究

[1386] 预处理模型:如方案(7+3或7+7)所示,将细胞在瓶中用EHMT2抑制剂化合物205以剂量依赖性方式处理7天,随后是连同第二药剂一起的共同处理期,持续另外3或7天。通过

培养物中的ATP含量评估细胞活力。Loewe过量模型用Chalice Viewer软件对协同作用进行了量化。图4描述了观察到的协同作用。

[1387] 共同处理模型:使用细胞系AML-193、AP-1060、EOL-1、HL60-Kasumi-1、ML-2、MOLM-16、OCI-AML2、OCI-AML3和SKM。以矩阵形式,将细胞在384孔板中用EHMT2抑制剂化合物205和第二药剂以剂量依赖性方式协同处理7天。通过培养物中的ATP含量评估细胞活力。Loewe过量模型用Chalice Viewer软件对协同作用进行了量化。图5描述了观察到的协同作用。

[1388] 实例5:EHMT2抑制剂化合物与其他药剂在黑素瘤细胞系上的体外组合研究

[1389] 使用黑素瘤细胞系进行了体外研究,以评估该EHMT2抑制剂化合物205与第二药剂的组的抗增殖作用。进行了初始增殖研究,以确定每种细胞系中化合物205的 IC_{50} 。对于筛选,使用的化合物205的浓度在 IC_{50} 值左右。如果未达到50%抑制浓度,则从 $10\mu M$ 开始测试化合物205。

[1390] 为了研究化合物205和第二药剂的双重组合对细胞增殖的影响,将处于对数线性相生长速率的细胞在烧瓶中用不同浓度的化合物205或DMSO预处理7天,铺板在384孔板中,并用化合物205或DMSO和第二药剂协同处理,连续稀释7天(如图1所示)。在第14天,使用CellTiter Glo显影用于终点分析的板,以测量ATP含量,将其用作细胞活力的指标。在整个测定中,DMSO浓度保持恒定在0.2%v/v。

[1391] MeWo和WM-266-4细胞系获得自美国典型培养物保藏中心(ATCC;马里兰州罗克维尔),并将其在含有10%v/v胎牛血清(FBS)和1%v/v青霉素/链霉素的EMEM培养基中培养(P/S)。在湿润气氛和5% CO_2 、 $37^\circ C$ 下维持和培养所有细胞。

[1392] 使用CHALICE软件(英国剑桥视界发现公司(Horizon Discovery))对化合物205和第二药剂之间的组合效应和协同作用定量进行了分析,并使用Loewe方法确定了协同作用(Lehar等人,Mol Syst Biol[分子系统生物学]2007;3:80)。Loewe量大于1表示协同作用,而量低于-1表示拮抗作用。-1和1之间的值表示加和作用。表8显示了化合物205与作为第二药剂测试的化合物的组合的结果。

[1393] 图4显示了针对化合物205和依维莫司测试的两种细胞系的剂量矩阵可视化(左)、Loewe过量(中)和等效线图(右)的实例。

[1394] 表8

模态	化合物	细胞系	
		MeWo	WM-266-4
Pi3K 抑制剂	BKM120	SYN	SYN
	匹替利司	SYN	SYN
MTOR 抑制剂	依维莫司	SYN	SYN
AKT 抑制剂	MK-2206	SYN	SYN
	GDC-0068	ADD	SYN
[1395] BRAF 抑制剂	索拉非尼	ADD	SYN
MEK1,2 抑制剂	曲美替尼	ADD	ADD
	司美替尼	ADD	ADD
ERK 抑制剂	BVD-523	ADD	ADD
EGFR 抑制剂	埃罗替尼	SYN	SYN
DNMT 抑制剂	地西他滨	SYN	SYN
cKIT 抑制剂	伊马替尼	SYN	ADD
CDK4/6 抑制剂	帕布昔利布	SYN	SYN

[1396] SYN	协同作用
ADD	加和作用

[1397] 实例6:在人T细胞急性淋巴母细胞白血病细胞系中用EHMT2抑制剂化合物评估体外长期增殖(LTP)

[1398] 将指数生长的T细胞淋巴细胞白血病(T-ALL)细胞以适当的细胞密度一式三份铺板在96孔板中,最终体积为150 μ l。在浓度递增的化合物A75存在下孵育细胞。在第0、4、7、11和14天使用钙黄绿素染色并使用Accumen仪器历数细胞数来确定活细胞数。在细胞计数的那些天中,更换生长培养基和化合物A75,并将使细胞分裂回初始密度。总细胞数表示为经分裂调整的活细胞/孔。对于每种细胞系,使用Graphpad Prism软件由14天的浓度依赖性曲线确定IC₅₀绝对值(发生50%抑制的化合物浓度)。结果示于表9中(“A”意指IC₅₀<100nM;“B”意指范围在100nM与1 μ M之间的IC₅₀;“C”意指范围在>1 μ M与5 μ M之间的IC₅₀;“D”意指IC₅₀>5 μ M和15 μ M)。

[1399] 表9

细胞系	14 天 LTP 接种密度	化合物 A75 IC ₅₀ (μM)
PEER	250000	A
MOLT-4	100000	B
MOLT-16	100000	B
CCRF-CEM	100000	C
Jurkat	100000	C
SUP-T1	200000	D
TALL-1	150000	D

[1400]

[1401] 在不背离本发明的精神或本质特征的情况下,本文所述的发明构思可以以其他具体形式体现。因此前述实施例应当在所有方面被视为是说明性的而非限制本文所述的披露内容的各个方面。因此本披露的范围是由所附权利要求书而非前述说明书指示的,并且属于权利要求书的含义和等效范围内的所有变化意图被包含在其中。

G9a AML 组合：细胞系组						
细胞系	临床数据	Cpd 205 iC ₅₀ (μM) 14天 LTP	细胞 杀伤 (LTP)	FAB 类别	融合物	突变/扩增
AP-1060	第4次ATRA抗性复发的45岁男性	0.13	Y	M3	PML-RARA	
OCI-AML-2	诊断患有AML的65岁男性	0.21		M4		DNMT3A R635W; FLT3 T227M (同源); TP53 P33R (同源); TET2 I1762V (同源); IDH1 V178I (同源); FLT3 A680V (同源)
EOL-1	患有嗜酸性粒细胞增多综合征后AML的33岁男性	0.31		嗜酸性 白血病	MLL-PTD FIP1L1/PDGFRα	FLT3 T227M (同源); TP53 P33R (同源); TET2 I1762V (低); ABL1 S991L (同源);
OCI-AML-3	诊断患有AML的57岁男性	0.4		M4		NPM1 基因突变 (A型) DNMT3A R882C; FLT3 T227M (同源); TP53 P33R (同源); TET2 I1762V (同源); NRAW Q61L (同源); DNMT3A R822C (同源); NPM1 W288C (低);
Molm-13	患有MDS (RAEB) 的20岁	0.9		M5a	MLL-AF9	FLT3-ITD (DOT1L 依赖性), CBL δ Exon8 突变; FLT3 T227M (同源); TP53 P33R (同源); TET2 I1762V (同源); FLT3 Y599F (低);
HL-60	患有APL的36岁女性	0.9		M3--> M2		MYC 扩增
ML-2	患有T-NHL-T-ALL的26岁男性	1.1	Y	M4	MLL-AF6	TP53 P33R (同源); IDH1 V178I (同源); TET2 Y867H (同源); TET2 P1723S (同源); TET2 H1778R (同源); KRAS A146T (同源);
Kasumi-1	第2次复发的7岁日本男性	1.2	Y	M2	RUNX1(AML1)/CBFA2 T1(ETO)	
Molm-16	抗性复发的77岁日本女性	1.4		M0		
SKM-1	患有难治性MDS (RAEBT) 后AML的76岁日本男性	1.5		M5		FLT3 T227M (同源); TP53 R209Q (同源); FBXW7 E489D (同源); KRAS K117N (同源); ASXL1 Y590* (同源);
AML-193	复发的13岁男性	2.1	Y	M5		
NOM0-1	第2次复发的31岁女性	3.3		M5a	MLL-AF9	FLT3 T227M (同源); ABL1 D579N (同源); KRAS G13D (同源); DOT1L G1386S (同源)

图1

第二药剂组		
原理	模态	药物名称
AML SOC	抗代谢药	Ara-C
	拓扑异构酶 II 抑制剂	柔红霉素
表观遗传药物	DNA 低甲基化剂	阿扎胞苷
		地西他滨
	HDAC 抑制剂	普拉西诺
		帕比司他
		他泽美托
靶向疗法	DOT1L 抑制剂	皮那美托
	分化剂	ATRA
靶向疗法	FLT3 抑制剂	吉特替尼
		米哌妥林
	BCL2 抑制剂	维纳妥拉

图1(续)

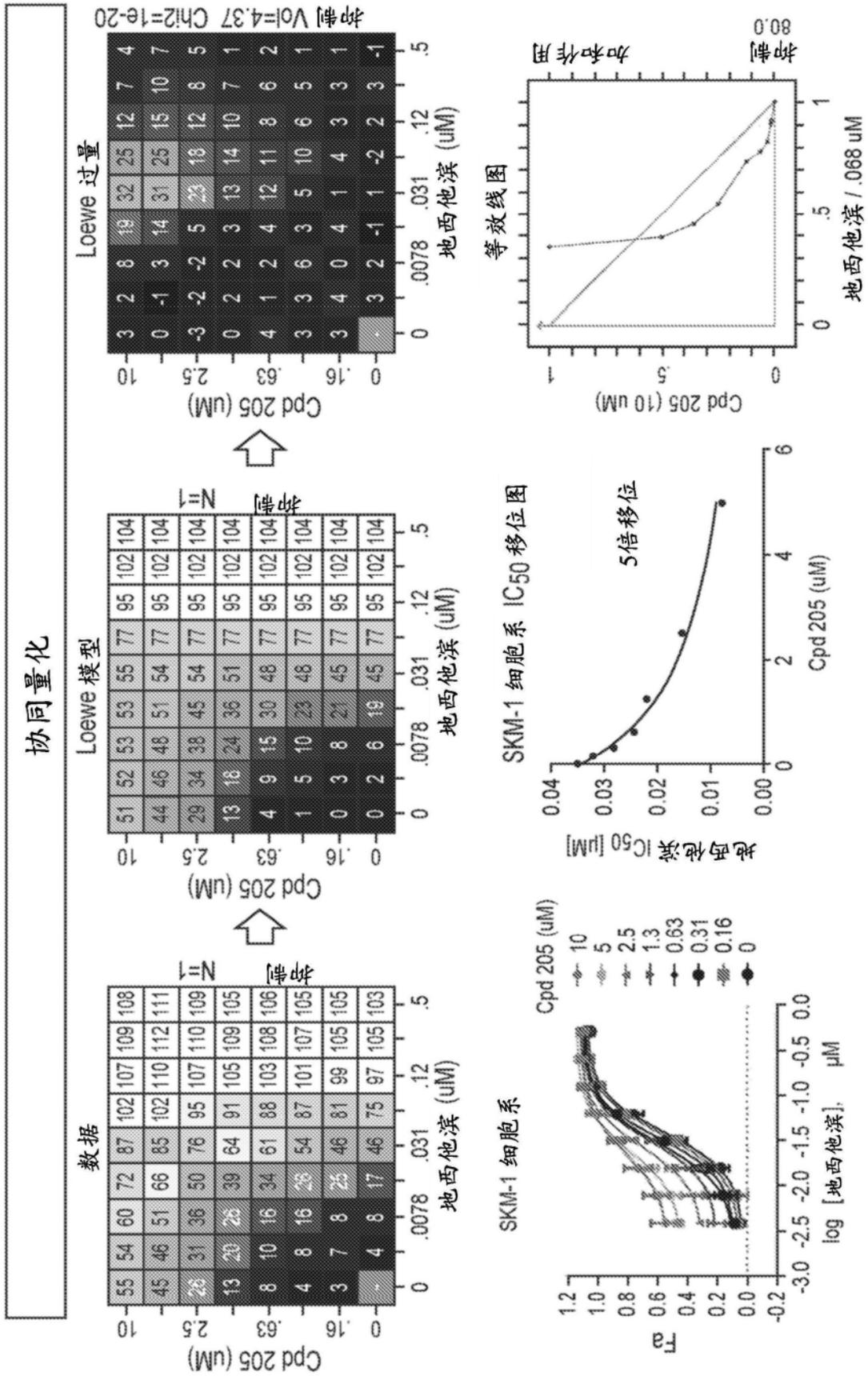
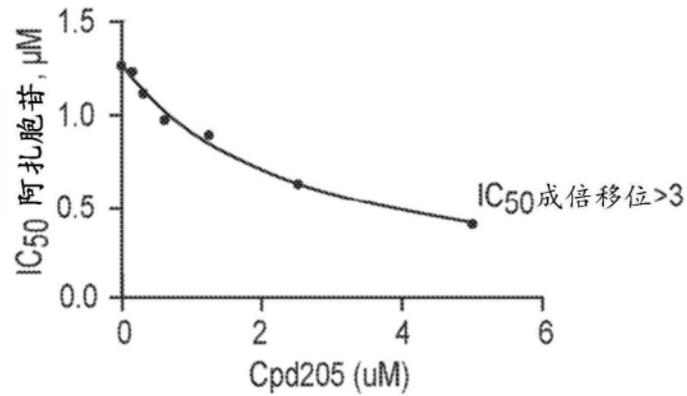
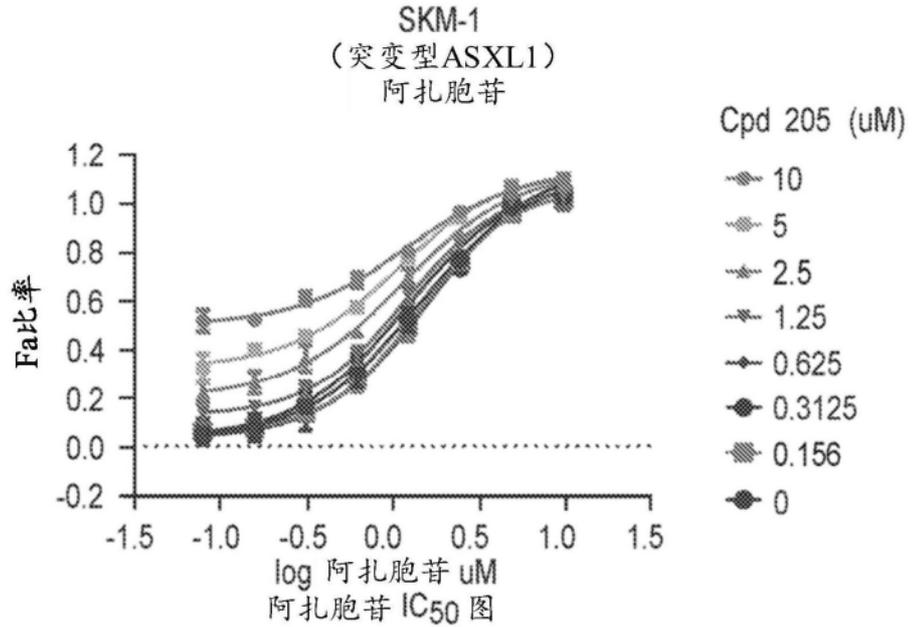


图1 (续)

在用化合物205和DNMTis共同处理的几种细胞系中观察到的组合益处



Loewe 过量 | SKM-1 | 11/01/2016 | 11/01/2016 SKM-1:
1:阿扎胞苷| 矩阵 | 19207911 | 2.6 | 502203.34 |
3434907.50 | 14.2 | 486354.83 | 抑制剂 | 281 | 5.6 | 0.81

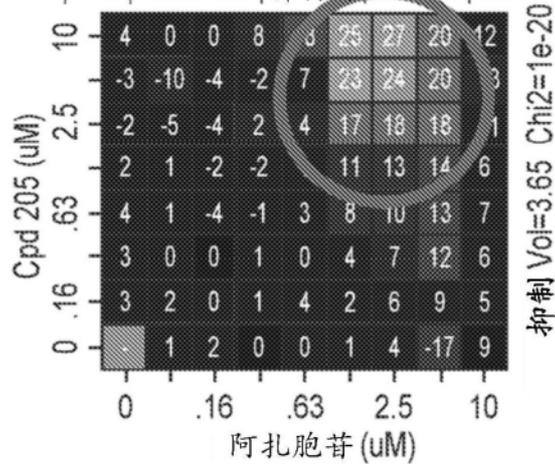
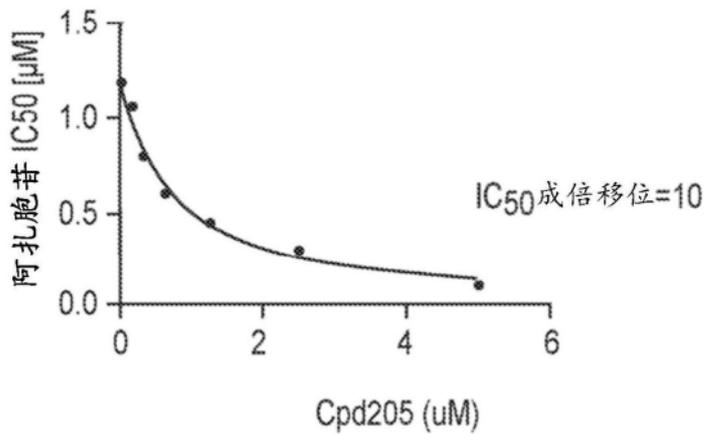
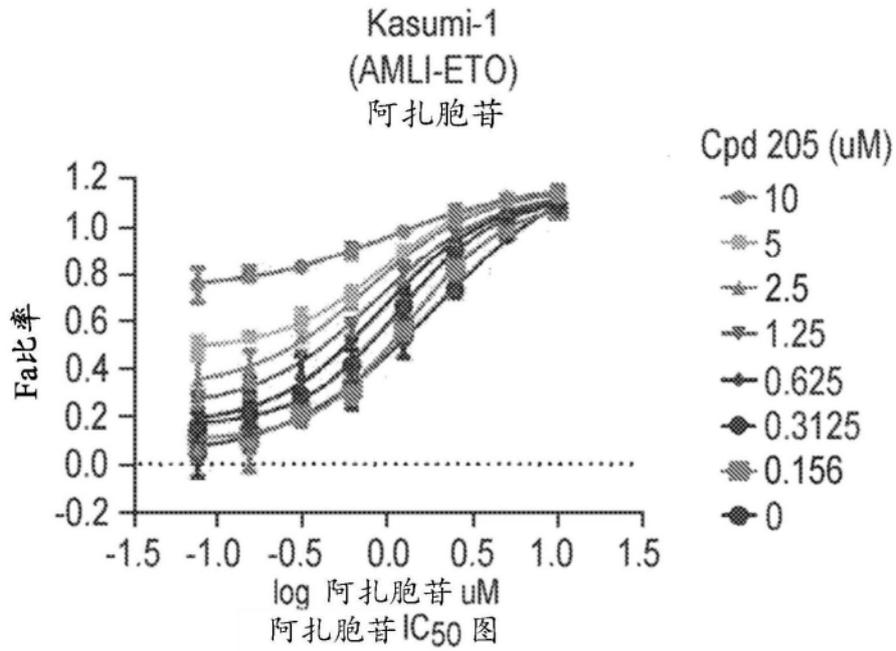


图1 (续)



Loewe 过量 | Kasumi-1 | 20170110 | 201/0110 Kasumi-1:阿扎胞苷| 矩阵 | 5122693 | 7.1 | 362427.28 | 928742.50 | 13.7 | 127260.06 | 抑制剂 | 384 | 5.5 | 0.65

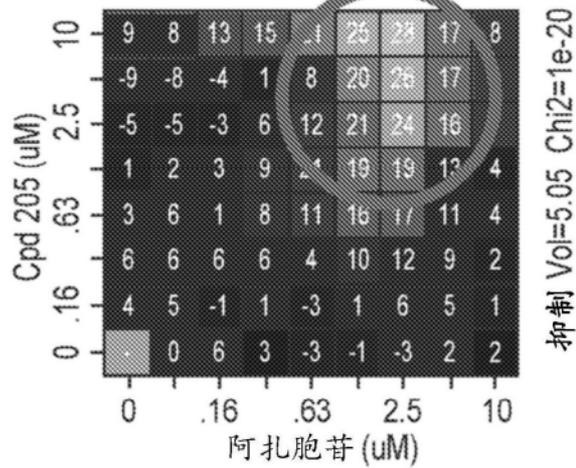
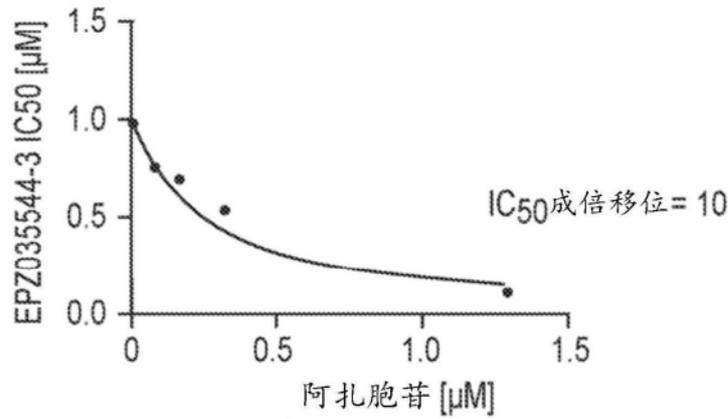
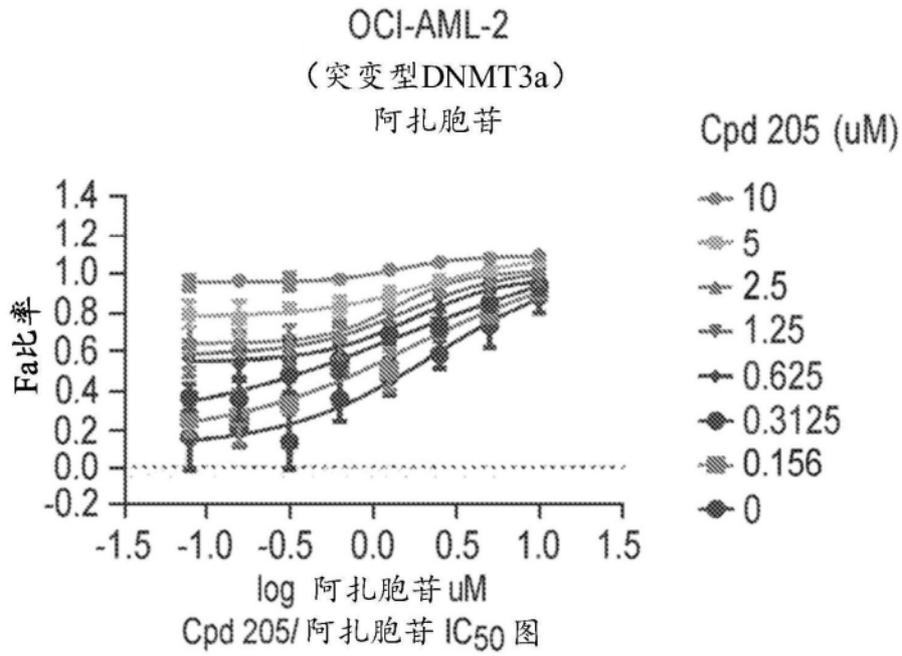


图1 (续)



Loewe 过量 | OCI-AML-2 | 20161226 | 20161226 OCI-AML
2: 阿扎胞苷 | 矩阵 | 6182542 | 6.9 | 561175.86 |
1104067.50 | 19.3 | 212980.50 | 抑制剂 | 384 | 7.4 | 0.67

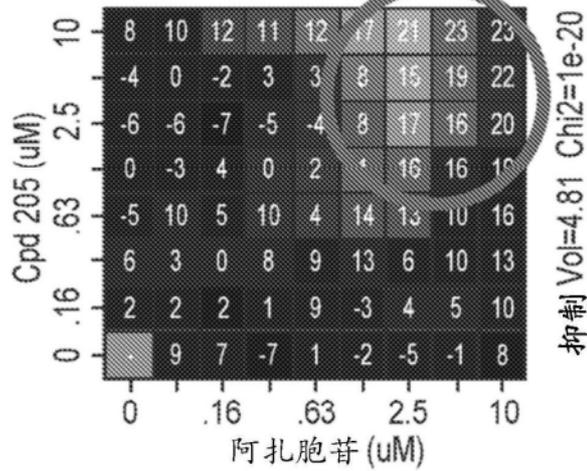


图1 (续)

在7+3模型中BCL-2拮抗剂维纳妥拉的协同组合效应

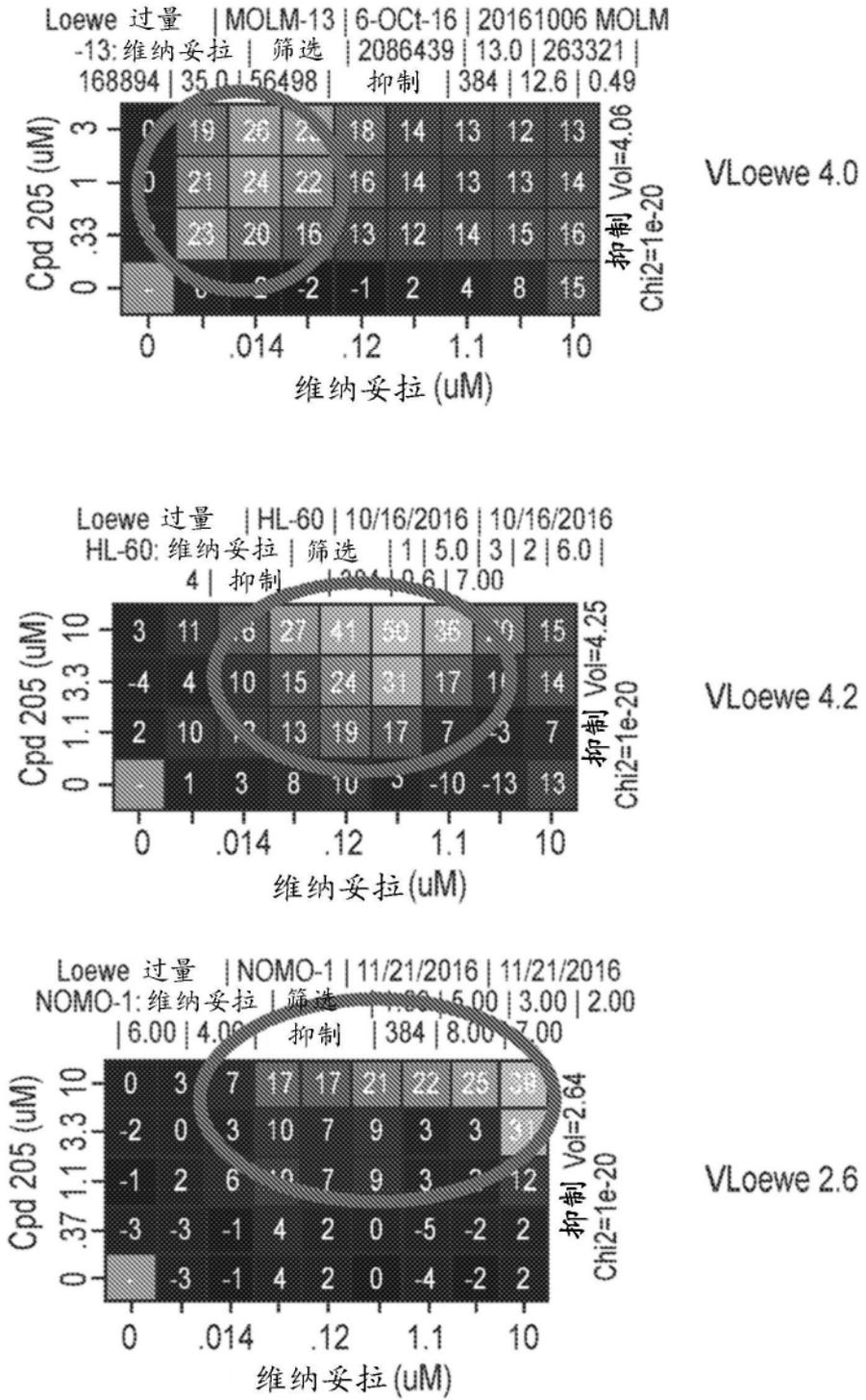


图1 (续)

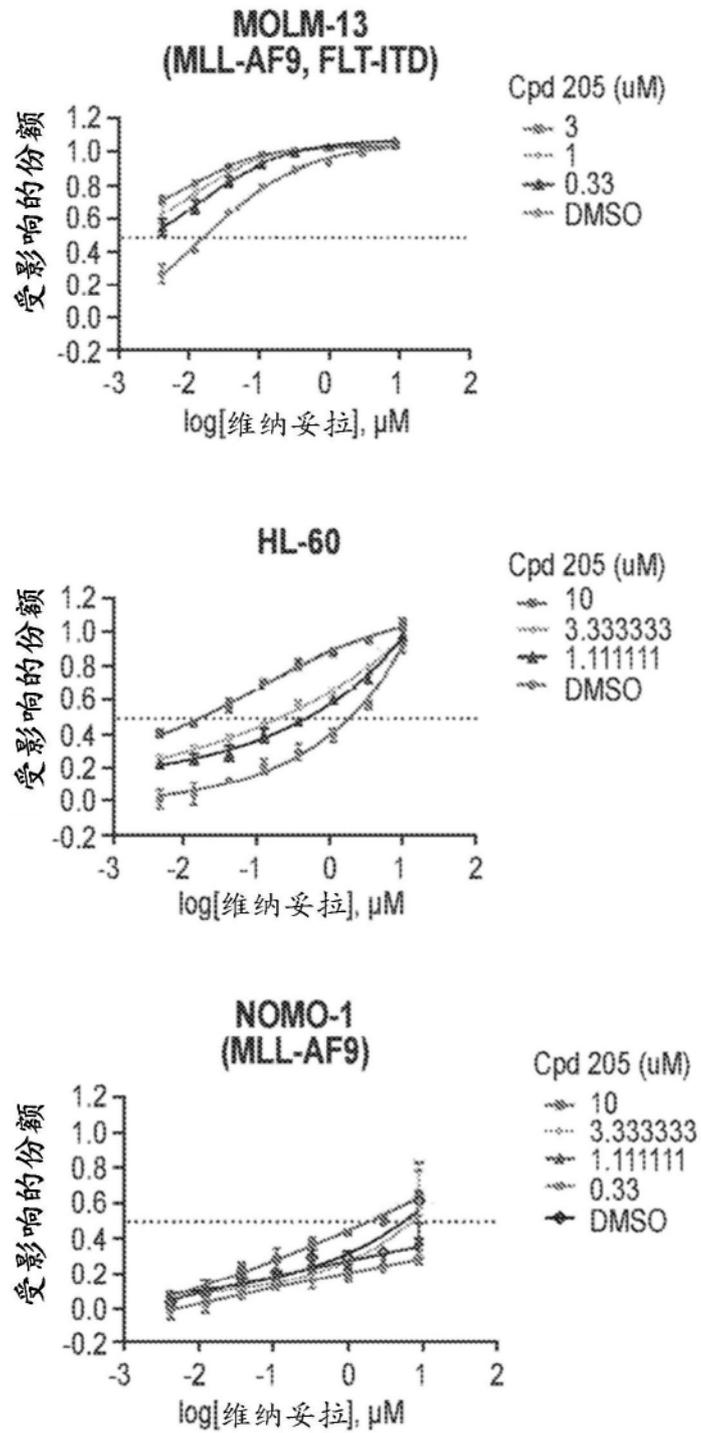


图1 (续)

在7+3模型中用ATRA（全反式维甲酸）观察到的协同组合效应

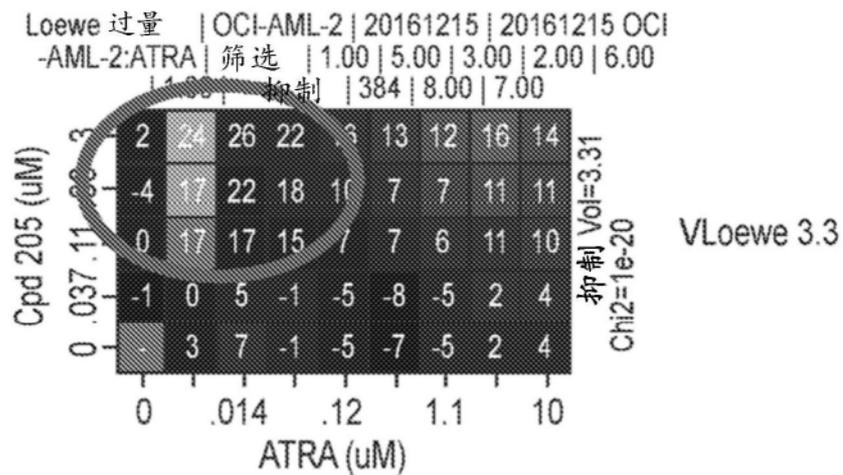
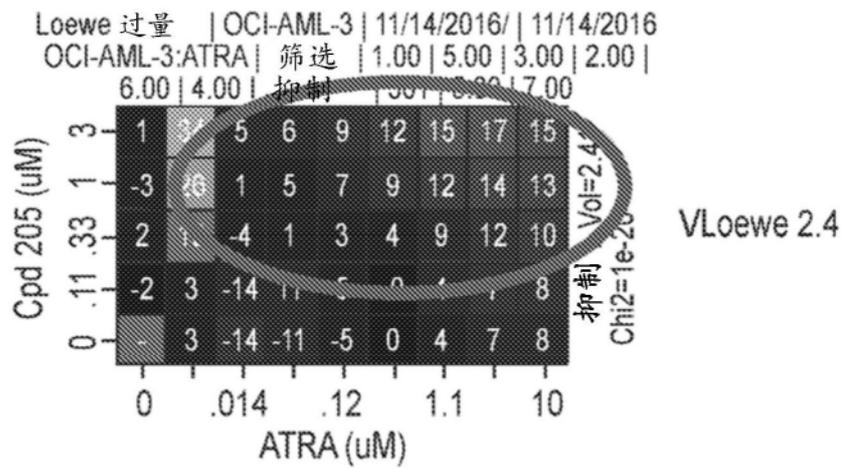
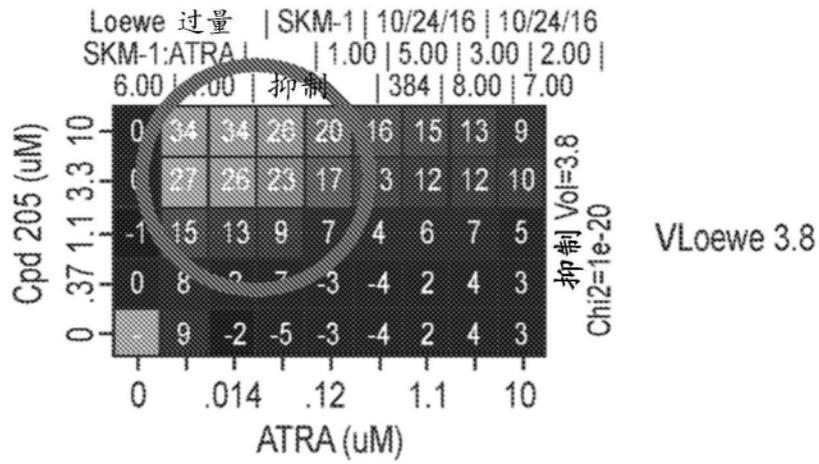


图1 (续)

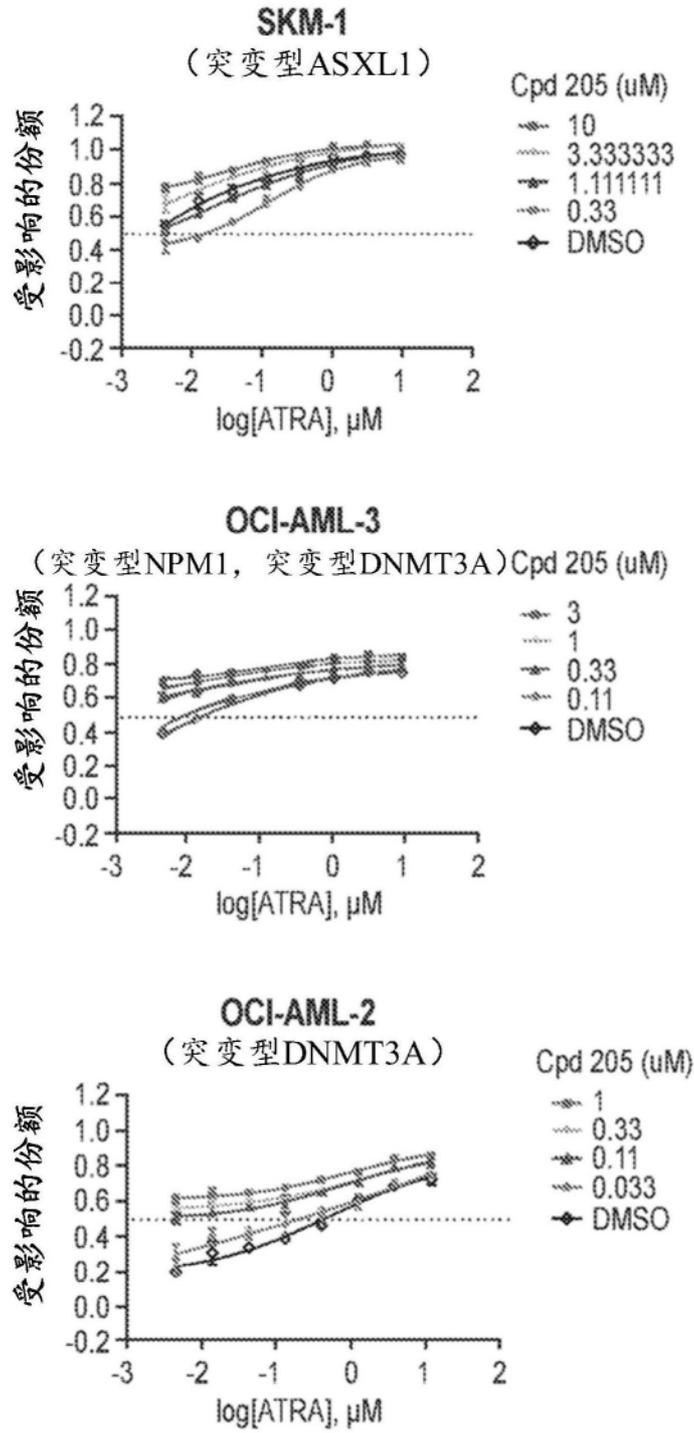


图1 (续)

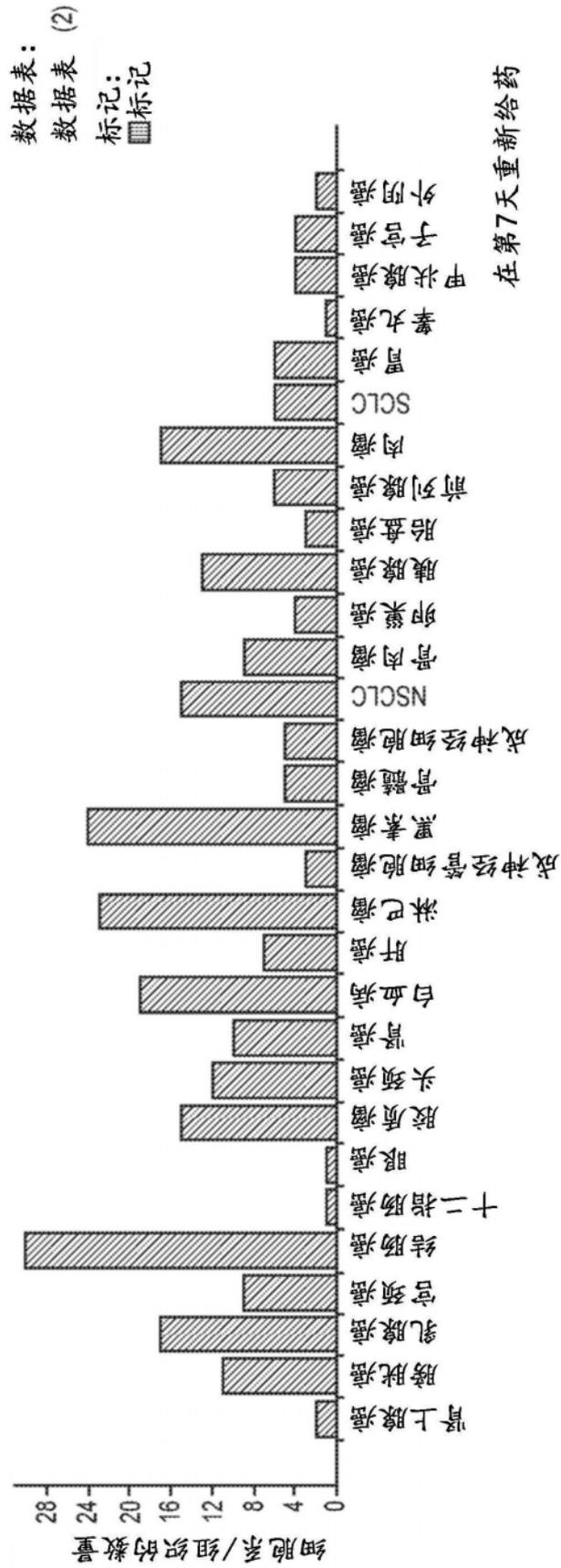


图2(续)

细胞系	组织	类型	特定组织/肿瘤类型	细胞系	细胞计数 IC50 (μM)
SCC-9	头颈	头颈	鳞状细胞癌 (舌)	SCC-9	4.07E-03
SCC-25	头颈	头颈	鳞状细胞癌 (舌)	SCC-25	6.29E-03
BFTC-905	膀胱	膀胱		BFTC-905	1.17E-02
A204	软组织和结缔组织	肉瘤		A204	1.27E-02
Hs 729	软组织和结缔组织	肉瘤	横纹肌肉瘤	Hs 729	1.87E-02
DB	造血	淋巴瘤	B细胞淋巴瘤	DB	6.97E-02
WM-266-4	皮肤	黑素瘤		WM-266-4	1.25E-01
MT-3	结肠	结肠		MT-3	1.41E-01
LNCaP	前列腺	前列腺		LNCaP	1.91E-01
CHP-212	中枢神经系统	成神经细胞瘤		CHP-212	2.15E-01
Ca Ski	女性GU	宫颈	表皮样癌	Ca Ski	2.35E-01
SW684	软组织和结缔组织	肉瘤	纤维肉瘤	SW684	2.65E-01
BC-1	造血	淋巴瘤	B细胞淋巴瘤	BC-1	3.34E-01
SW1463	结肠	结肠	直肠	SW1463	4.58E-01
MV-4-11	造血	白血病	双表型B髓单核细胞白血病	MV-4-11	4.97E-01
RPMI 6666	造血	淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	RPMI 6666	5.24E-01
TCCSUP	膀胱	膀胱		TCCSUP	5.57E-01
DMS53	肺	SCLC		DMS53	5.81E-01
NCI-H69	肺	SCLC		NCI-H69	6.09E-01
U-118 MG	中枢神经系统	胶质瘤	成胶质细胞瘤	U-118 MG	6.34E-01
SaOS2	骨	骨肉瘤		SaOS2	6.38E-01
HOS	骨	骨肉瘤		HOS	6.71E-01
SU-DHL-4	造血	淋巴瘤	B细胞非霍奇金淋巴瘤	SU-DHL-4	6.94E-01
OCUG-1	肝	肝	胆囊	OCUG-1	7.84E-01
NCI-H661	肺	NSCLC		NCI-H661	9.43E-01
TE 125.T	软组织和结缔组织	肉瘤	横纹肌肉瘤	TE 125.T	9.43E-01
COR-L105	肺	NSCLC		COR-L105	1.12E+00
CAMA-1	乳腺	乳腺		CAMA-1	1.14E+00
NAMALWA	造血	淋巴瘤	伯基特淋巴瘤	NAMALWA	1.27E+00

图3

SJSA1	骨	骨肉瘤		SJSA1	1.30E+00
MeWo	皮肤	黑素瘤		MeWo	1.37E+00
ACHN	肾	肾		ACHN	1.53E+00
Hs 445	造血	淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	Hs 445	1.53E+00
MG-63	骨	骨肉瘤		MG-63	1.57E+00
ARH-77	造血	骨髓瘤	B细胞白血病/浆细胞白血病	ARH-77	1.59E+00
TF-1	造血	白血病	红白血病	TF-1	1.62E+00
RS4:11	造血	白血病	急性淋巴母细胞白血病	RS4:11	1.65E+00
SR	造血	淋巴瘤	成免疫细胞性大细胞淋巴瘤	SR	1.68E+00
NALM-6	造血	白血病	前体B细胞白血病 (ALL)	NALM-6	1.77E+00
DMS114	肺	SCLC		DMS114	1.84E+00
MOLT-16	造血	白血病	急性淋巴母细胞白血病	MOLT-16	1.93E+00
MDA MB 468	乳腺	乳腺		MDA MB 468	1.98E+00
SUP-T1	造血	淋巴瘤	T细胞淋巴母细胞淋巴瘤	SUP-T1	1.98E+00
SU-DHL-10	造血	淋巴瘤	大细胞淋巴瘤	SU-DHL-10	2.02E+00
HUH-6 Clone 5	肝	肝		HUH-6 Clone 5	2.05E+00
KATO III	胃	胃		KATO III	2.25E+00
HPAF-II	胰腺	胰腺		HPAF-II	2.30E+00
Jurkat	造血	白血病	急性淋巴母细胞白血病	Jurkat	2.32E+00
SK-BR-3	乳腺	乳腺		SK-BR-3	2.67E+00
RPMI 8226	造血	骨髓瘤	B细胞骨髓瘤 (浆细胞瘤)	RPMI 8226	2.71E+00
SKO-007	造血	骨髓瘤	B细胞骨髓瘤	SKO-007	2.76E+00
Daudi	造血	淋巴瘤	伯基特淋巴瘤	Daudi	3.00E+00
AsPC-1	胰腺	胰腺		AsPC-1	3.02E+00
SK-MEL-28	皮肤	黑素瘤		SK-MEL-28	3.17E+00
COLO 829	皮肤	黑素瘤		COLO 829	3.21E+00
BV-173	造血	白血病	前体B细胞白血病 (CML)	BV-173	3.26E+00
SJRH30	软组织和结缔组织	肉瘤	横纹肌肉瘤	SJRH30	3.28E+00
Thp1	造血	白血病	急性单核细胞白血病	Thp1	3.34E+00
HT	造血	淋巴瘤	B细胞弥漫性混合淋巴瘤	HT	3.45E+00
SNU-423	肝	肝		SNU-423	3.46E+00
JeKo-1	造血	淋巴瘤	套细胞淋巴瘤	JeKo-1	3.56E+00
Hs 611.T	造血	淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	Hs 611.T	3.58E+00
22Rv1	前列腺	前列腺		22Rv1	3.58E+00
A2058	皮肤	黑素瘤		A2058	3.64E+00

图3 (续)

SNU-5	胃	胃		SNU-5	3.66E+00
MOLT-3	造血	白血病	急性淋巴母细胞白血病	MOLT-3	3.67E+00
SU-DHL-8	造血	淋巴瘤	大细胞淋巴瘤	SU-DHL-8	3.75E+00
SK-PN-DW	软组织和结缔组织	肉瘤	神经外胚层肿瘤（腹膜后）	SK-PN-DW	3.75E+00
C32TG	皮肤	黑素瘤		C32TG	3.76E+00
MES-SA	软组织和结缔组织	肉瘤	子宫肉瘤	MES-SA	3.79E+00
Caki-1	肾	肾		Caki-1	3.80E+00
G-402	肾	肾		G-402	3.81E+00
A388	皮肤	头颈	表皮样癌	A388	3.82E+00
EM-2	造血	白血病	慢性髓细胞性白血病	EM-2	3.82E+00
DOHH-2	造血	淋巴瘤	B细胞淋巴瘤	DOHH-2	3.94E+00
SNU-16	胃	胃		SNU-16	3.95E+00
G-361	皮肤	黑素瘤		G-361	3.99E+00
CML-T1	造血	白血病	T细胞白血病（CML）	CML-T1	4.01E+00
A-704	肾	肾		A-704	4.02E+00
RD	软组织和结缔组织	肉瘤	横纹肌肉瘤	RD	4.23E+00
MDA MB 453	乳腺	乳腺		MDA MB 453	4.26E+00
769-P	肾	肾		769-P	4.30E+00
CA46	造血	淋巴瘤	伯基特淋巴瘤	CA46	4.34E+00
A427	肺	NSCLC		A427	4.36E+00
SK-MEL-3	皮肤	黑素瘤		SK-MEL-3	4.38E+00
MHH-PREB-1	造血	白血病	B细胞淋巴母细胞非霍奇金淋巴瘤	MHH-PREB-1	4.39E+00
U266B1	造血	骨髓瘤	B细胞骨髓瘤	U266B1	4.42E+00
TE 381.T	软组织和结缔组织	肉瘤	横纹肌肉瘤	TE 381.T	4.44E+00
KHOS-240S	骨	骨肉瘤		KHOS-240S	4.45E+00
HT-1197	膀胱	膀胱		HT-1197	4.49E+00
SH-4	皮肤	黑素瘤		SH-4	4.54E+00
C32	皮肤	h		C32	4.57E+00
BT474	乳腺	乳腺		BT474	4.68E+00
TUR	造血	淋巴瘤	组织细胞性淋巴瘤	TUR	4.76E+00
ST486	造血	淋巴瘤	伯基特淋巴瘤	ST486	4.80E+00
PSN-1	胰腺	胰腺		PSN-1	4.82E+00
AU565	乳腺	乳腺		AU565	4.94E+00

图3 (续)

Hs 936.T(C1)	皮肤	黑素瘤		Hs 936.T(C1)	5.06E+00
Hs 695T	皮肤	黑素瘤		Hs 695T	5.09E+00
Hs 821.T	软组织和结缔组织	肉瘤	巨细胞肉瘤	Hs 821.T	5.10E+00
A498	肾	肾		A498	5.37E+00
RPMI-7951	皮肤	黑素瘤		RPMI-7951	5.39E+00
HuCCT1	肝	肝	胆管癌(胆管)	HuCCT1	5.41E+00
MEG01	造血	白血病	慢性髓细胞性白血病	MEG01	5.47E+00
AGS	胃	胃		AGS	5.49E+00
HuP-T4	胰腺	胰腺		HuP-T4	5.51E+00
Hs 294T	皮肤	黑素瘤		Hs 294T	5.64E+00
SCaBER	膀胱	膀胱	鳞状细胞癌	SCaBER	5.77E+00
A101D	皮肤	黑素瘤		A101D	5.97E+00
Hs 688(A).T	皮肤	黑素瘤		Hs 688(A).T	6.26E+00
HLF	肝	肝		HLF	6.41E+00
SW872	软组织和结缔组织	肉瘤	脂肪肉瘤	SW872	6.77E+00
MDA MB 231	乳腺	乳腺		MDA MB 231	7.12E+00
Ramos (RA 1)	造血	淋巴瘤	伯基特淋巴瘤	Ramos (RA 1)	7.13E+00
U2OS	骨	骨肉瘤		U2OS	7.35E+00
EB2	造血	淋巴瘤	伯基特淋巴瘤	EB2	7.43E+00
Caki-2	肾	肾		Caki-2	7.80E+00
K562	造血	白血病	慢性髓细胞性白血病	K562	7.82E+00
PANC-1	胰腺	胰腺		PANC-1	7.95E+00
NCIH446	肺	SCLC		NCIH446	8.08E+00
SKMES1	肺	NSCLC	鳞状细胞癌	SKMES1	8.33E+00
647-V	膀胱	膀胱		647-V	8.35E+00
SK-MEL-1	皮肤	黑素瘤		SK-MEL-1	8.36E+00
SW900	肺	SCLC	鳞状细胞癌	SW900	8.96E+00
A375	皮肤	黑素瘤		A375	9.06E+00
NTERA-2 cl.D1	睾丸	睾丸		NTERA-2 cl.D1	9.26E+00
J82	膀胱	膀胱		J82	9.35E+00
COR-L23	肺	NSCLC	大细胞癌	COR-L23	9.40E+00
BxPC-3	胰腺	胰腺		BxPC-3	9.40E+00
Mia PaCa-2	胰腺	胰腺		Mia PaCa-2	9.41E+00
A431	皮肤	头颈	表皮样癌	A431	9.82E+00
UM-UC-3	膀胱	膀胱		UM-UC-3	9.93e+00

图3(续)

药物	AML-193	AP-1060	EOL-1	HL-60	Kasumi-1	ML-2	MOLM-13	MOLM-16	NOMO-1	OCI-AML-2	OCI-AML-3	SKM-1
		PML-RARA	MLL-PTD	MYC扩增	AML1-ETO	MLL-AF6TP53	MLL-AF9 FUT3-ITD		MLL-AF9KRAS	DNMT3	DNMT3A NPM1	ASXL1
阿糖胞苷	SYN	ADD	SYN	ADD	SYN	ADD	ADD	ANT	ANT	ADD	ADD	ADD
柔红霉素	ADD	ADD	ADD	ADD	ADD	SYN	ADD	ADD	ANT	ADD	ADD	ADD
ATRA	ADD	ADD	ADD	SYN	SYN	SYN	ADD	ANT	ADD	SYN	SYN	SYN
阿扎胞苷	SYN	ADD	ADD	ADD	SYN	ADD	ADD	ADD	SYN	SYN	ADD	ADD
地西他滨	SYN	ADD	ADD	SYN	SYN	SYN	ADD	ANT	SYN	SYN	ADD	ADD
地那美托	ADD	ADD	SYN	NE	SYN	NE	SYN	NE	NE	SYN	NE	ADD
他泽美托	ADD	SYN	SYN	NE	ADD	NE	NE	NE	NE	SYN	NE	ADD
吉特替尼	ADD	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	ADD	SYN	SYN	ADD	ADD
米哌妥林	ADD	SYN	SYN	ADD	SYN	ADD	SYN	ANT	ANT	SYN	ADD	ADD
帕比司他	ADD	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	ADD	SYN	ADD	SYN	SYN	SYN
普拉西诺	ADD	SYN	SYN	SYN	SYN	ADD	ADD	ADD	ADD	SYN	SYN	ADD
维纳妥拉	ANT	SYN	SYN	SYN	SYN	ANT	SYN	ADD	ADD	ADD	ADD	ADD
方案	7+7	7+7	7+3	7+3	7+7	7+3	7+3	7+3	7+3	7+3	7+3	7+3
	SYN	协同作用	Loewe 量 >1									
	ADD	加和作用	Loewe 量在-1与1之间									
	ANT	拮抗作用	Loewe 量 <1									
	NE	无作用	每种药剂或这两种的组合均未达到50%抑制浓度									

图4

药物	AML-193	AP-1060	EOL-1	HL-60	Kasumi-1	ML-2	MOLM-16	OCI-AML2	OCI-AML-3	SKM-1
阿扎胞苷	SYN	ADD	ADD	SYN	SYN	SYN	ADD	SYN	ADD	SYN
地西他滨	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	SYN	ANT	SYN	ADD	SYN
EPZ-5676	NE	SYN	SYN	NE	SYN	SYN	ADD	SYN	ADD	SYN
EPZ-6438	NE	SYN	SYN	NE	SYN	ANT	ADD	SYN	ANT	ADD
Ara-C			SYN		SYN			ADD	ADD	
Atra			SYN		ADD			SYN	SYN	
普拉西诺								SYN	ADD	
维纳安拉			SYN		SYN			SYN	ADD	
SYN	协同作用	Loewe 量 >1								
ADD	加和作用	Loewe 量在-1与1之间								
ANT	拮抗作用	Loewe 量 <1								
Ne	无作用	每种药剂或这两种的组合均未达到50%抑制浓度								
	未测试									

图5

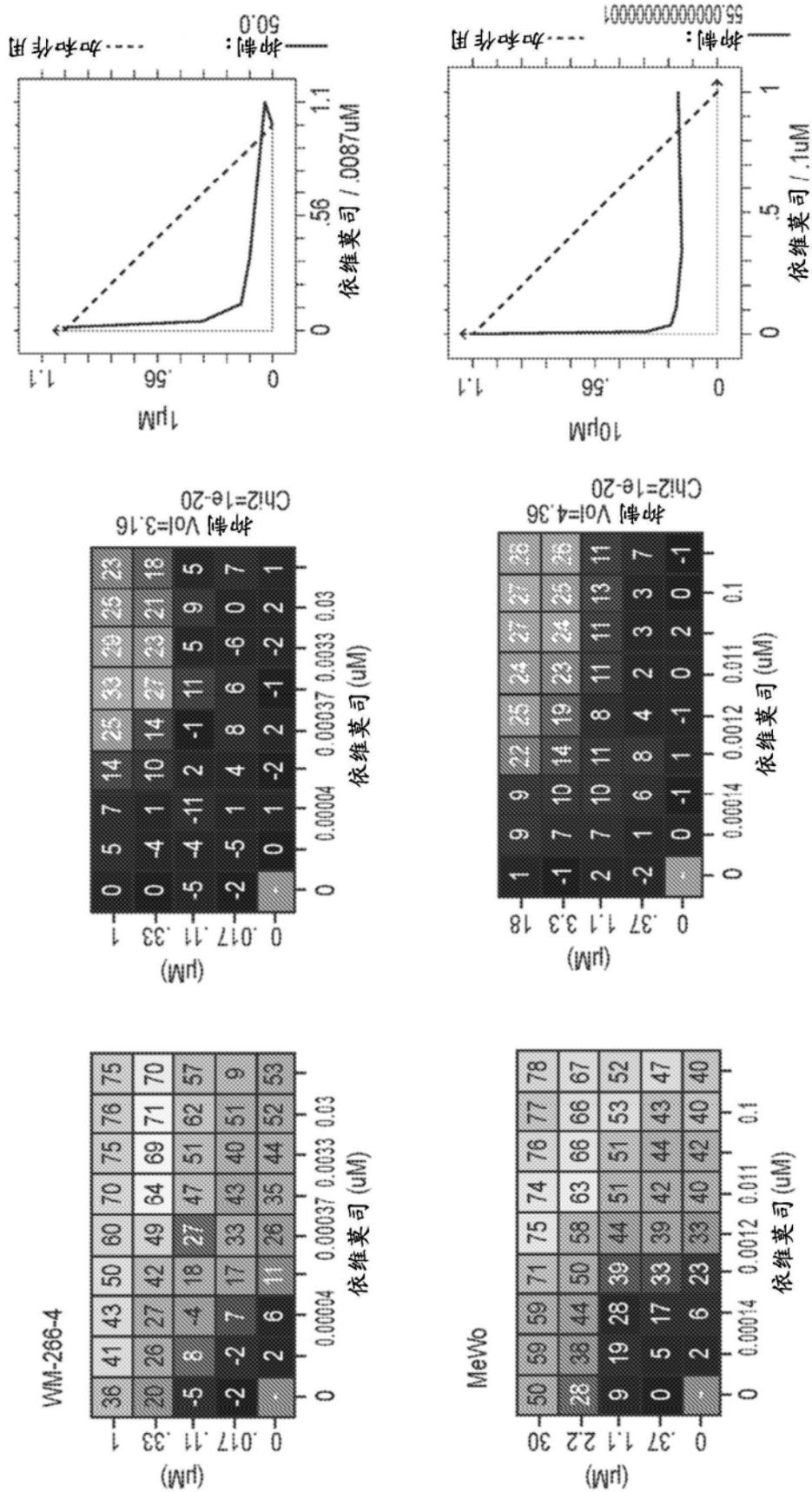


图6