



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113620833 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 09

(21) 申请号 202110922191.7

(22) 申请日 2016.09.16

(30) 优先权数据

62/220,014 2015.09.17 US

62/313,592 2016.03.25 US

62/340,964 2016.05.24 US

(62) 分案原申请数据

201680066579.9 2016.09.16

(71) 申请人 希望之城

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 L·H·马尔卡斯 D·霍内

R·J·希基 顾龙

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

72002

代理人 张晓威

(51) Int.Cl.

C07C 237/22 (2006.01)

C07D 213/68 (2006.01)

C07D 217/26 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61K 31/4409 (2006.01)

A61K 31/167 (2006.01)

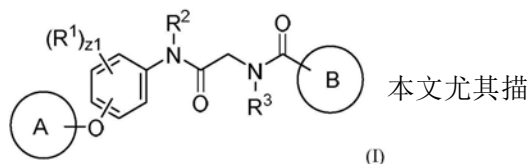
权利要求书9页 说明书127页

序列表3页 附图19页

(54) 发明名称

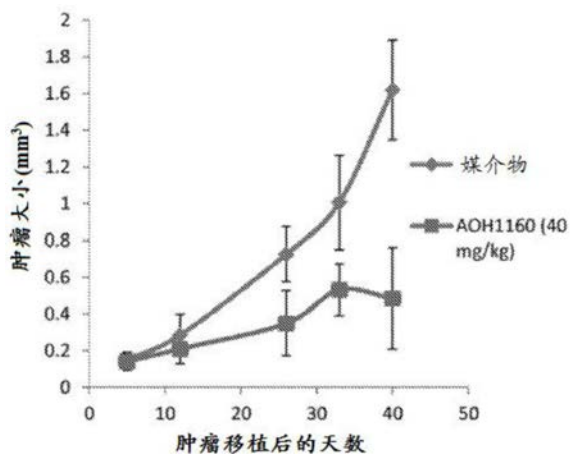
PCNA抑制剂

(57) 摘要

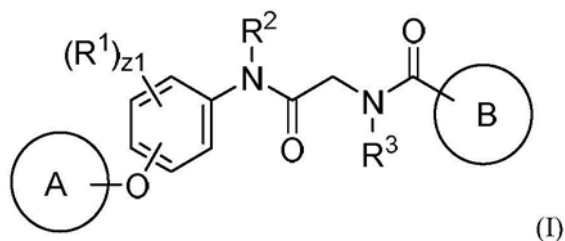


本文尤其描

述了可作为PCNA调节剂的化合物(所述化合物例如具有式(I)的结构),包含其的药物组合物及其在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。



1. 一种具有下式的化合物：



其中

环A为取代或未取代的苯基，或者取代或未取代的5至6元杂芳基；

环B为取代或未取代的1-萘基，或者取代或未取代的异喹啉基；

R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{m1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C = (O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；或者两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

R^2 为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

R^3 为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；或者键合到同一个氮原子的 R^7 和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基，或者取代或未取代的杂芳基；

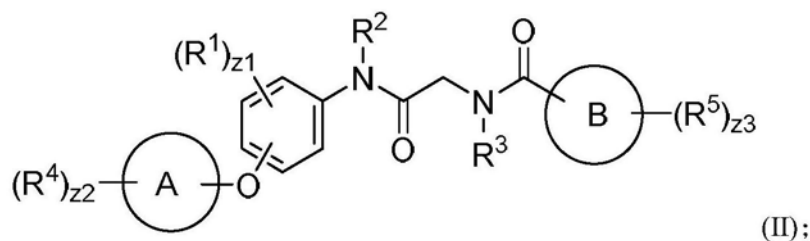
$z1$ 为0至4的整数；

$m1$ 和 $v1$ 独立地为1或2；

$n1$ 独立地为0至4的整数；并且

X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^A 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

2. 如权利要求1所述的化合物，其具有下式：



其中

R^4 独立地为卤素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-$

$\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}4}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C} = (\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OCX}^4_3$ 、 $-\text{OCHX}^4_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^4$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^5 独立地为卤素、 $-\text{CX}^5_3$ 、 $-\text{CHX}^5_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{\text{n}5}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_{\text{v}5}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $\text{NHC} = (\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC} = (\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{\text{m}5}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C} = (\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OCX}^5_3$ 、 $-\text{OCHX}^5_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^{\text{B}}_3$ 、 $-\text{CHX}^{\text{B}}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{\text{B}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{11} 和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^{\text{C}}_3$ 、 $-\text{CHX}^{\text{C}}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{\text{C}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{15} 和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

z_2 为0至5的整数;

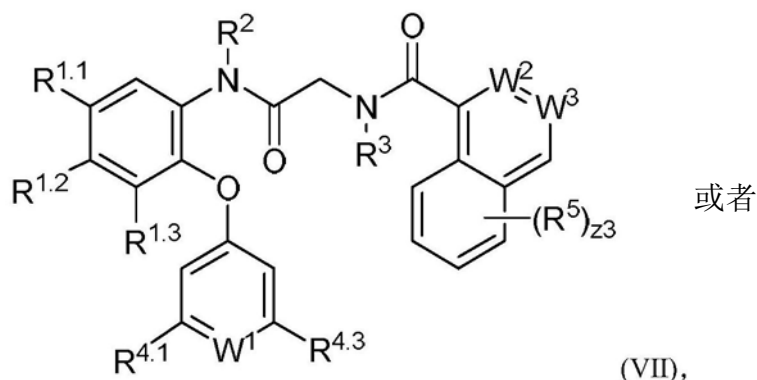
z_3 为0至7的整数;

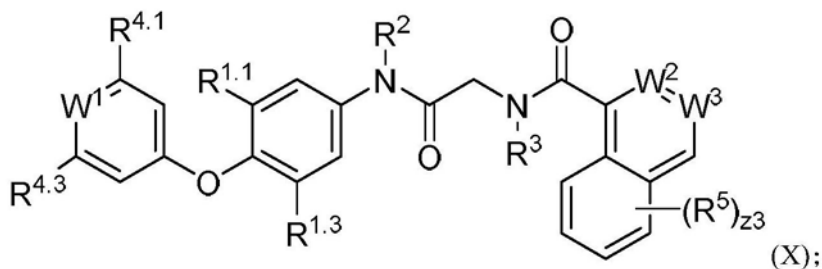
m_4 、 m_5 、 v_4 和 v_5 独立地为1或2;

n_4 和 n_5 独立地为0至4的整数;并且

X^4 、 X^5 、 X^{B} 和 X^{C} 独立地为 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 或 $-\text{F}$ 。

3. 一种具有下式的化合物:





W^1 为N或C($R^{4.2}$)；

W^2 为N或C($R^{5.1}$)；

W^3 为N或C($R^{5.2}$)；

$R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 和 $R^{4.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、 $-OCH_2X^4$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

$R^{5.1}$ 和 $R^{5.2}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{18}$ 、 $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

$R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

R^2 为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

R^3 为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

R^5 为卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{18}$ 、 $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、 $-OCH_2X^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；或者两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基；

R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取

代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^7 和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^B$ 、 $-CHX_2^B$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{11} 和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^C$ 、 $-CHX_2^C$ 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{15} 和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

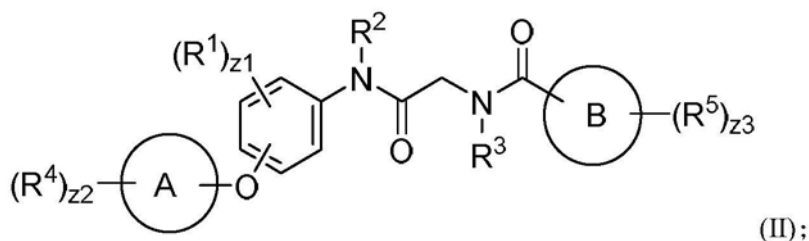
z_3 为0至5的整数;

m_1 、 m_4 、 m_5 、 v_1 、 v_4 和 v_5 独立地为1或2;

n_1 、 n_4 和 n_5 独立地为0至4的整数;并且

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^A 、 X^B 和 X^C 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

4. 一种具有下式的化合物:



其中

环A为苯基,或者5元杂芳基;

环B为喹啉基;

R^1 独立地为卤素、 $-CX_3^1$ 、 $-CHX_2^1$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C = (O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX_3^1$ 、 $-OCHX_2^1$ 、 $-OCH_2X^1$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^2 为氢、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^3 为氢、卤素、 $-CX_3^3$ 、 $-CHX_2^3$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^4 独立地为卤素、 $-CX_3^4$ 、 $-CHX_2^4$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNR^{11}R^{12}$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC = (O)NHNR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC = (O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C = (O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX_3^4$ 、 $-OCHX_2^4$ 、 $-OCH_2X^4$ 、-

OCH_2X^4 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^5 独立地为卤素、 $-\text{CX}_3^5$ 、 $-\text{CHX}_2^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n5}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_{v5}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHN}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{ONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHN}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m5}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}=(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OCX}_3^5$ 、 $-\text{OCHX}_2^5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}_3^A$ 、 $-\text{CHX}_2^A$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^A$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^7 和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}_3^B$ 、 $-\text{CHX}_2^B$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{11} 和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}_3^C$ 、 $-\text{CHX}_2^C$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^C$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{15} 和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

z_1 为0至4的整数;

z_2 为0至5的整数;

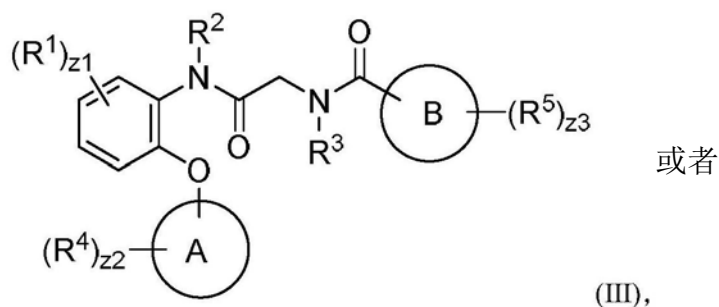
z_3 为0至6的整数;

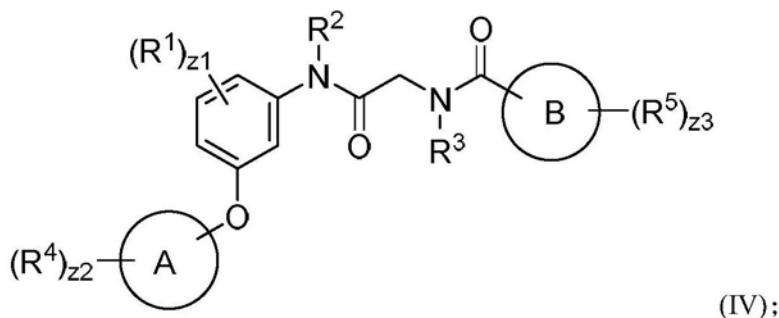
m_1 、 m_4 、 m_5 、 v_1 、 v_4 和 v_5 独立地为1或2;

n_1 、 n_4 和 n_5 独立地为0至4的整数;并且

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^A 、 X^B 和 X^C 独立地为 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 或 $-\text{F}$ 。

5. 一种具有下式的化合物:





其中:

环A为苯基,或者5至6元杂芳基;

环B为喹啉基;

R^1 独立地为卤素、 $-CX_3^1$ 、 $-CHX_2^1$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C = (O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX_3^1$ 、 $-OCHX_2^1$ 、 $-OCH_2X^1$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^3$ 、 $-CHX_2^3$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^4 独立地为卤素、 $-CX_3^4$ 、 $-CHX_2^4$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C = (O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX_3^4$ 、 $-OCHX_2^4$ 、 $-OCH_2X^4$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^5 独立地为卤素、 $-CX_3^5$ 、 $-CHX_2^5$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{18}$ 、 $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)-OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C = (O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX_3^5$ 、 $-OCHX_2^5$ 、 $-OCH_2X^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^A$ 、 $-CHX_2^A$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取

代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^7 和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^B$ 、 $-CHX_2^B$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{11} 和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^C$ 、 $-CHX_2^C$ 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{15} 和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

z_1 为0至4的整数;

z_2 为0至5的整数;

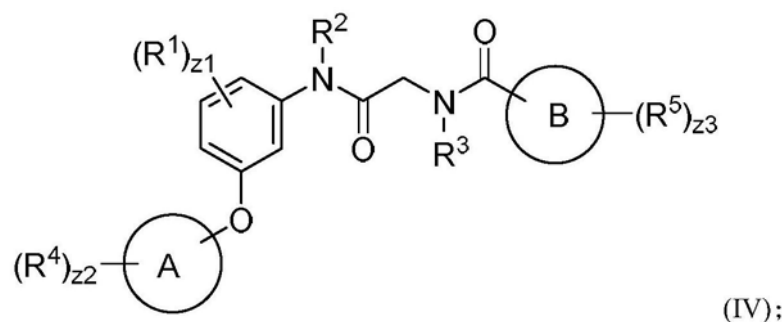
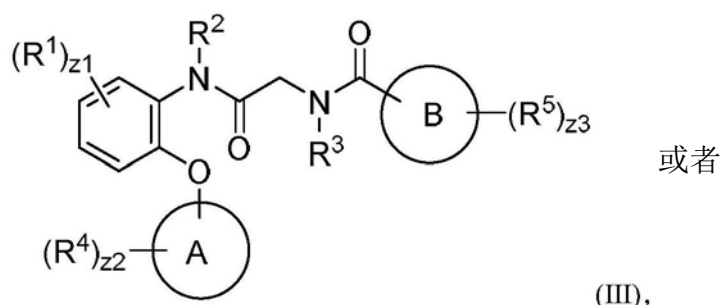
z_3 为0至6的整数;

m_1 、 m_4 、 m_5 、 v_1 、 v_4 和 v_5 独立地为1或2;

n_1 、 n_4 和 n_5 独立地为0至4的整数;并且

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^A 、 X^B 和 X^C 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

6. 一种具有下式的化合物:



其中:

环A为苯基,或者5至6元杂芳基;

环B为2-萘基;

R^1 独立地为卤素、 $-CX_3^1$ 、 $-CHX_2^1$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n_1}R^{10}$ 、 $-SO_{v_1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC(=O)NHNH_2$ 、 $-NHC(=O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(=O)R^9$ 、 $-NR^7C(=O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX_3^1$ 、 $-OCHX_2^1$ 、 $-OCH_2X^1$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接形

成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^2 为氢、卤素、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^3$ 、 $-CHX_2^3$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^4 独立地为卤素、 $-CX_3^4$ 、 $-CHX_2^4$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHN R^{11}R^{12}$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC = (O)NHN R^{11}R^{12}$ 、 $-NHC = (O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C = (O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX_3^4$ 、 $-OCHX_2^4$ 、 $-OCH_2X^4$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^5 独立地为卤素、 $-CX_3^5$ 、 $-CHX_2^5$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n5}R^{18}$ 、 $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHN R^{15}R^{16}$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC = (O)NHN R^{15}R^{16}$ 、 $-NHC = (O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)-OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C = (O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)-OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX_3^5$ 、 $-OCHX_2^5$ 、 $-OCH_2X^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^A$ 、 $-CHX_2^A$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^7 和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^B$ 、 $-CHX_2^B$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{11} 和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^C$ 、 $-CHX_2^C$ 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;或者键合到同一个氮原子的 R^{15} 和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

$z1$ 为0至4的整数;

$z2$ 为0至5的整数;

$z3$ 为0至7的整数;

$m1$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $v1$ 、 $v4$ 和 $v5$ 独立地为1或2;

$n1$ 、 $n4$ 和 $n5$ 独立地为0至4的整数;并且

X^1 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 、 X^A 、 X^B 和 X^C 独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

7. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至6中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

8. 如权利要求1至6中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗与需要此类治疗的患者体内的PCNA活性相关联的疾病的药物中的用途。

9. 如权利要求1至6中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗需要此类治疗的患者体内的癌症的药物中的用途。

10. 如权利要求1至6中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于抑制PCNA活性的药物中的用途。

PCNA抑制剂

[0001] 本申请是2016年9月16日提交的、发明名称为“PCNA抑制剂”的中国专利申请201680066579.9的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求下列美国临时申请号的权益：2015年9月17日提交的美国临时申请号62/220,014、2016年3月25日提交的美国临时申请号62/313,592,以及2016年5月24日提交的美国临时申请号62/340,964,这些申请以全文且出于所有目的以引用方式并入本文。

[0004] 对作为ASCII文件提交的“序列表”、表格或计算机

[0005] 程序列表附录的引用

[0006] 在2016年9月13日创建、4,862字节、机器格式IBM-PC,MS Windows操作系统的文件48440-512001W0_ST25.TXT中写入的序列表特此以引用方式并入。

[0007]

[0008]

[0009]

技术领域

[0010] 本文尤其描述了可作为PCNA调节剂的化合物,包含其的药物组合物及其在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途。

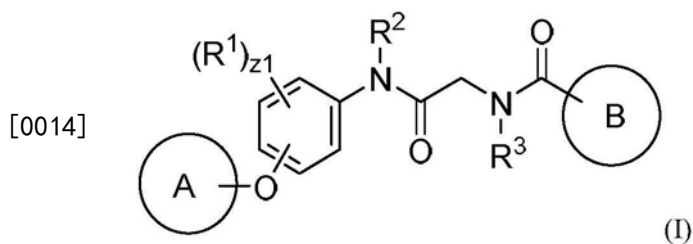
背景技术

[0011] 神经母细胞瘤(NB)是儿童期最常见的肿瘤之一,这种肿瘤来源于交感神经系统的神经嵴祖细胞并在所有儿科癌症死亡中约占15%[1]。决定NB患者的治疗选择和预后的唯一最重要的因素是危险度分层。低危群体和中危群体的生存率非常高[2]。围产期的局限性肾上腺肿瘤通常自行消退。目前对高危NB的治疗由以下组成:诱导治疗、高剂量化学疗法和作为巩固治疗的自体干细胞移植(HDCT/autoSCT),以及采用13-顺式-维甲酸的维持治疗和用于降低微小残留疾病所造成的复发的免疫疗法[3]。尽管积极的治疗方案时常引起严重的副作用,并可能导致继发性恶性肿瘤[4],但是约50%的进展期疾病患者要么对治疗产生抗性,要么复发。高危NB患者的存活前景极不乐观[5,6]。因此,对于改善癌症治疗结果的新疗法存在巨大的医疗需求。本文公开了对本领域中的这些问题和其他问题的解决方案。

发明内容

[0012] 本文尤其提供了增殖细胞核抗原(PCNA)的配体,以及使用这些配体的方法。

[0013] 在一个方面,提供了具有下式的化合物:



[0015] 其中

[0016] 环A为取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基;

[0017] 环B为取代或未取代的萘基、取代或未取代的喹啉基,或者取代或未取代的异喹啉基;

[0018] R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任 选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或 者取代或未取代的杂芳基;

[0019] R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代 的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0020] R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、取代或未取代的烷 基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未 取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0021] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^A_3$ 、 $-OCHX^A_2$ 、取 代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环 烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^7 取代 基和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0022] $z1$ 独立地为0至4的整数;

[0023] $m1$ 和 $v1$ 独立地为1或2;

[0024] $n1$ 独立地为0至4的整数;

[0025] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^A 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

[0026] 在另一个方面,提供了一种药物组合物,该组合物包含如本文所述的化合物、或其药学 上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0027] 在另一个方面,提供了一种治疗有需要的对象体内的癌症的方法,包括向该对象

施用如 本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0028] 在另一个方面,提供了一种抑制有需要的对象体内的PCNA活性的方法,包括向该对象施用如本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

附图说明

[0029] 图1A至图1E。图1A至图1E描绘了开发AOH1160(一种有效力的PCNA调节剂)时的数据。图1A描述了AOH1160的化学结构。AOH1160中的醚氧由虚线框指示。图1B是线图,示出了在各种浓度的AOH1160存在下培养的人NB细胞系SK-N-DZ(圆圈)、SK-N-AS(正方形)和SK-N-BE(2)c(顶角向上的三角形)。在同样的AOH1160处理下还培养了非恶性7SM0032细胞(顶角向下的三角形)和人PBMC(十字形)。使用不存在AOH1160的情况下培养的培养的细胞作为对照。通过CellTitor Glo测定法(Promega)测量了细胞生长。将一式三份地获得的发光信号的平均值针对每个细胞系的对照进行归一化,结果用加上/减去标准偏差的曲线图表示。图1C是线图,示出了用各种浓度的T3、AOH39(N-(2-((2-苄基苯基)氨基)-2-氧代乙基)-1-萘甲酰胺)或AOH1160处理了24小时的TRB报告子细胞。通过在发光读板机中测量相对发光单位(RLU)检查了化合物对TRB活性的影响。圆圈:来自经T3处理的细胞的信号;正方形:来自经AOH39或AOH1160处理的细胞的重叠信号。图1D描绘了与PCNA结合的小分子的计算机建模图像。该模型最初由AAD方法建立,然后通过50ns的埋拓动力学(metadynamics)模拟进一步细化。图中示出了结合袋周围的小分子(棒状)和PCNA表面。PCNA的环状残基L126-Y133以黑色至灰色的阴影指示。图像把AOH1160显示为色调渐变的灰色棒,把AOH39显示为灰色棒。图1E描绘了来自使用1 μ M PCNA的STD NMR实验的一系列光谱。T3化合物结构连同质子标签一起显示于顶部。光谱1)是T3参考光谱;光谱2)是在不存在AOH1160的情况下与PCNA复合的30 μ M T3的饱和光谱。光谱3)是30 μ M T3和2.9 μ M AOH116的参考光谱;而光谱4)是在3.2 μ M AOH1160存在下与PCNA复合的30 μ M T3的饱和光谱。

[0030] 图2A至图2D描绘了有关用AOH1160诱导细胞周期停滞、DNA损伤和细胞凋亡的数据。图2A描绘了示出7SM0032细胞(底部的一系列光谱)或SK-N-DZ细胞(顶部的一系列光谱)的一系列光谱,这些细胞经固定、由PI染色,并且在用500nM AOH1160处理指定时间之后用流式细胞术加以分析。图2B是一系列凝胶图像,示出了用蛋白质印迹法分析来自用500nM AOH1160处理了指定时间的7SM0032细胞或SK-N-DZ细胞的提取物。图2C至图2D是示出TUNEL分析的一系列图像。由500nMAOH1160处理了24小时的7SM0032细胞或SK-N-DZ细胞被固定在载玻片上。通过TUNEL测定法分析了细胞凋亡。图2C:附着于DNA游离末端的TMR荧光团指示细胞正在经历凋亡。观察到被DAPI染色的细胞核。图2D:六个随机选择的视场中的凋亡细胞相对于细胞总数的丰度被平均后,用加上/减去标准偏差的曲线图表示的结果。暗条和亮条分别代表来自7SM0032细胞和SK-N-DZ细胞的结果。

[0031] 图3A至图3B。图3A描绘了从其DNA复制起点延长的各单独DNA链的图像(DNA纤维测定法),而图3B为示出了AOH1160抑制复制叉延伸的直方图。在AOH1160处理之前和之后,分别在CldU和IdU存在下,依次孵育同步的细胞。把用相同的两种核苷酸类似物依次孵育(但不用AOH1160处理)的细胞用作对照。图3A的图像描绘了来自用或未用AOH1160处理过的细胞的标记DNA链的代表性图像。图3B描绘了结合CldU的DNA片段(浅灰色)和结合IdU的DNA片段(深灰色)的长度被平均后,用带标准偏差的图表示的结果,所述DNA片段的长度是

由用或未用AOH1160处理过的细胞中超过30个独立的DNA链测得的。

[0032] 图4。图4描绘的线图示出了对HR介导的DSB修复的抑制。DR-GFP细胞系(正方形)和EJ5-GFP细胞系(圆圈)由表达I-SceI大范围核酸酶的pCBASce质粒瞬时转染。转染后三小时,在新鲜生长培养基中用各种浓度的AOH1160处理细胞。把用DMSO处理过的细胞用作对照。通过用流式细胞术测量GFP阳性细胞的相对丰度,量化了由相应细胞系中的功能性GFP基因的恢复所指示的HR(同源重组)介导的和EJ介导的(末端连接介导的)DSB双链断裂修复事件。将从每个细胞系和每种处理条件一式三份地获得的结果相对于从对照获得的结果进行平均,平均值用加上/减去标准偏差的曲线图表示。

[0033] 图5。图5描绘的线图示出AOH1160增强了对顺铂的敏感性。在存在或不存在500nM AOH1160的情况下,用或不用各种浓度的顺铂(CPT)处理人SK-N-DZNB细胞18小时。用生长培养基洗涤细胞两次,然后在新鲜培养基中将细胞培养3周以使集落形成。把由顺铂处理过但未用AOH1160处理的培养皿中的集落计数(圆圈)针对既未用顺铂也未用AOH1160处理的培养皿中的集落计数进行归一化。把由顺铂和AOH1160两者处理过的培养皿中的集落计数(三角形)针对仅用500nM AOH1160处理过的培养皿中的集落计数进行归一化。将针对每种处理条件一式三份地获得的相对集落数进行平均,平均值用加上/减去标准偏差的曲线图表示。*指示 $p < 0.01$ 。

[0034] 图6A至图6C。图6A至图6B描绘了AOH1160在体内抑制肿瘤生长的测量值。图6A是直方图,描绘了携带SK-N-BE(2)c衍生的异种移植肿瘤的小鼠,这些小鼠仅被给予媒介物或30mg/kg AOH1160持续4周。实验结束时从这些小鼠分离肿瘤。测量肿瘤质量并分别绘图。圆圈代表仅用媒介物处理过的小鼠,三角形代表用AOH1160处理过的小鼠。图6B描绘了随时间推移的动物体重。圆圈代表仅用媒介物处理过的小鼠,三角形代表用AOH1160处理过的小鼠。图6C描绘了在肿瘤移植后的各时间点的肿瘤体积,该体积基于肿瘤的长度(L)和宽度(W)($V = L \times W^2 \times 0.5$)。黑色三角形代表用30mg/kg AOH1160处理过的小鼠的肿瘤体积,黑色圆圈代表仅用媒介物处理过的小鼠的肿瘤体积。*指示 $p < 0.01$ 。

[0035] 图7。NCI-60小组测试。在5剂量研究中检验了AOH1160对NCI-60小组的生长的影响,该小组由代表9种主要癌症类型的60种癌细胞系组成。示出了针对每种细胞系测试的IC₅₀对数值。该小组细胞系的中值IC₅₀为约320nM或 3.2×10^{-7} M(其对数值对应于图上的-6.5)。这项研究由国家癌症研究所完成。

[0036] 图8A至图8B。图8A描绘了对小鼠血浆中的酰胺裂解引起AOH1160降解的说明。图8B描绘了AOH1160在人和动物血浆中的稳定性。AOH1160在从野生型Balb/c小鼠获取的血浆中迅速降解。对AOH1160代谢物的液相色谱-质谱(LC-MS)分析发现,该化合物通过酰胺裂解而降解,如左边的小图所展示。这种酰胺裂解是由羧酸酯酶ES-1催化的,该酶在啮齿动物中大量表达,但在高等哺乳动物物种的血液中却不明显表达。AOH1160在犬、猴和人的血浆中,以及ES-1缺陷小鼠(Es1e/SCID)的血浆中稳定。AOH1160在Es1e/SCID小鼠中的稳定性不仅证明ES-1是AOH1160快速降解的原因,而且还鉴定了模拟用于AOH1160的药理学研究的人体酶环境的小鼠模型。

[0037] 图9。AOH1160的药代动力学研究。药代动力学研究对于确定动物实际上接收了多少药物/化合物很重要。在该研究中,化合物以新设计的配制物按20mg/kg的剂量经口服给予Es1e/SCID小鼠。在给药后的6个时间点获取血浆。通过MS测定了AOH1160的血浆浓度。

[0038] 图10A至图10B。对衍生自三阴性乳腺癌细胞系(MDA-MB-436)的异种移植肿瘤的生长抑制。在研究中仅给予携带异种移植肿瘤的小鼠媒介物或40mg/kg AOH1160。示出了研究过程中的肿瘤体积(图10A)和小鼠体重(图10B)。本研究使用的Es1e/SCID小鼠仅用媒介物处理(菱形)或每天用40mg/kg AOH1160处理一次(正方形)。AOH1160抑制了肿瘤生长,却并未引起体重明显减轻。

[0039] 图11。AOH1160在肝微粒体测定中的稳定性。肝脏是负责药物代谢的主要器官。我们在肝微粒体测定中测试了AOH1160的稳定性。通过分析代谢物,我们确定了负责AOH1160代谢的主要途径。AOH1160主要由人肝微粒体以NADPH依赖性方式通过单羟基化和二羟基化进行代谢。

[0040] 图12。AOH1160对小鼠脑肿瘤的影响。每周给予荷瘤小鼠一次该化合物。本研究使用的脑癌细胞含有荧光素酶。为了测量肿瘤生长,把荧光素注射到每只小鼠中。用CCD摄像机测量发光信号,由此测定了活体小鼠中肿瘤的相对生长。该化合物抑制了脑肿瘤生长。

[0041] 图13A至图13F。鉴定AOH1996,一种稳定的AOH1160类似物。由于发现AOH1160主要通过肝脏中的羟基化而代谢掉,我们合成了几种AOH1160类似物,其中一些模拟羟基化AOH1160(图13B和图13C)。其他类似物具有被邻甲基化阻断的对应羟基化位点(图13D和图13E)。一种邻甲基化类似物AOH1996在肝微粒体测定中对NADPH依赖性代谢稳定(图13F)。

[0042] 图14A至图14B:AOH1996与AOH1160类似,在低于微摩尔级的浓度下选择性地杀死神经母细胞瘤(图14A)和小细胞肺癌细胞(图14B)。该化合物对非恶性细胞(包括神经嵴干细胞(7SM0032)、人小气道上皮细胞(hSAEC)和PBMC)具有最小的毒性。

[0043] 图15A至图15C。AOH1996与AOH1160类似,在神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y和SK-N-BE(2)c)中引起S/G2细胞周期停滞,对正常细胞(7SM0032)产生的影响却很小。

具体实施方式

[0044] 增殖细胞核抗原(PCNA)在调节DNA合成与修复中发挥至关重要的作用,并且对于癌细胞的生长和存活是必不可少的。先前报道了一种新型癌症相关PCNA同种型(称为caPCNA),该同种型在广泛的癌细胞和肿瘤组织中遍在表达,但在非恶性细胞中却不明显表达。据发现,caPCNA特异性抗原位点位于PCNA的结构域间连接环内部的L126和Y133之间。通过计算机建模和药物化学靶向部分地由PCNA的L126-Y133区域描绘轮廓的结合袋,鉴定了AOH1160,这是一种选择性地杀死神经母细胞瘤(NB)细胞、而对广泛的非恶性细胞不具有明显毒性的有效力PCNA抑制剂。从机制上讲,AOH1160干扰DNA复制、阻断同源重组介导的DNA修复,并引起细胞周期停滞。它诱导NB细胞凋亡,并使NB细胞对顺铂治疗敏感。AOH1160可经口服用于动物,阻抑肿瘤生长,又不会导致小鼠死亡或体重明显减轻。这些结果说明AOH1160具有有利的药理学特性和治疗特性,还证明了它具备用于治疗NB的新型治疗剂的潜力。

[0045] PCNA在包括DNA复制、细胞周期控制和DNA损伤修复等的基本细胞过程中处于中心地位[10],这些基本细胞过程是癌细胞增殖和存活的基础。抑制PCNA被认为是阻抑肿瘤生长的有效方法,近年来已经数次尝试过阻断PCNA功能的各方面[13、19、39-42]。nmPCNA和caPCNA之间的L126-Y133区域的结构和可及性的区别[16]和研究显示,含有L126-Y133八肽的细胞渗透性肽可以阻断PCNA与其相互作用伴侣的相互作用,并且选择性地杀死NB

细胞而不造成对非恶性细胞的明显毒性[18],PCNA上的该L126-Y133区域是个有吸引力的靶点。

[0046] 本文描述了对抑制PCNA功能的小分子化合物(包括A0H1160)的成功鉴定。该化合物在药物发现领域具有化学新颖性。A0H1160具有尤其引人注目的有利治疗特性。A0H1160是一种小分子PCNA抑制剂,它可口服使用,并且在全身性地施用于动物之后杀死体内肿瘤、又不会引起明显的毒性。因此,将这种化合物成功转化为临床应用可能产生一类新的抗癌药物,并显著增加NB的治疗选择。A0H1160除了具备用作有效的单药治疗剂的潜力之外,还能够使NB细胞对DNA损伤剂(例如含铂化合物)的治疗敏感,后面这种能力可以显著提高临床中的传统化学疗法的功效并减轻这些传统化学疗法的剂量限制性副作用。

[0047] A. 定义

[0048] 本文使用的缩写具有它们在化学领域和生物学领域内的常规含义。本文示出的化学结构和化学式是根据化学领域已知的化学价标准规则构建的。

[0049] 在取代基基团由其从左到右书写的常规化学式指定的情况下,它们同样涵盖由从右到左书写该结构而得到的在化学上相同的取代基,例如, $-\text{CH}_2\text{O}-$ 等同于 $-\text{OCH}_2-$ 。

[0050] 除非另有说明,否则单独的或作为另一取代基的一部分的术语“烷基”意味着直链(即未支化的)或支化的非环状碳链(或碳)、或它们的组合,它可以是完全饱和的、单不饱和和或多不饱和的,而且可以包括具有指定碳原子数(即, C_1-C_{10} 意味着1至10个碳)的二价基和多价基。饱和烃基的实例包括但不限于下列基团:诸如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、(环己基)甲基,例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基的同系物和异构体,等等。不饱和烷基基团是具有一个或多个双键或三键的烷基基团。不饱和烷基基团的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基,以及更高级的同系物和异构体。烷氧基是经由氧连接基($-\text{O}-$)连接到分子其余部分的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以是完全饱和的。

[0051] 除非另有说明,否则单独的或作为另一取代基的一部分的术语“亚烷基”意味着从烷基衍生的二价基,例如但不限于 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。通常,烷基(或亚烷基)基团具有1至24个碳原子,在本发明中优选的是具有10个或更少的碳原子的那些基团。“低级烷基”或“低级亚烷基”是链较短的烷基或亚烷基基团,通常具有八个或更少的碳原子。除非另有说明,否则单独的或作为另一取代基的一部分的术语“亚烯基”意味着从烯烃衍生的二价基。

[0052] 除非另有说明,否则单独的或与另一术语组合的术语“杂烷基”意味着包括至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如O、N、P、Si或S)的稳定的直链或支链的非环状链、或它们的组合,并且其中氮原子和硫原子可以任选地被氧化,而氮杂原子可以任选地被季铵化。一个或多个杂原子(例如O、N、P、S或Si)可以位于杂烷基基团的任何内部位置处,或烷基基团与分子其余部分连接的位置处。实例包括但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CN}$ 。最多两个或三个杂原子可以是连续的,例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。杂烷基部分可以包括一个杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括两个任选地不同的杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括三个任选地不同的杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂烷

基部分可以包括四个任选地不同的杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括五个任选地不同的杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可以包括最多8个任选地不同的杂原子(例如O、N、S、Si或P)。

[0053] 类似地,除非另有说明,否则单独的或作为另一取代基的一部分的术语“杂亚烷基”意味着从杂烷基衍生的二价基,例如但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于杂亚烷基基团,杂原子也可以占据链末端中的任一者或两者(例如亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。更进一步,对于亚烷基和杂亚烷基这两种连接基团,连接基团化学式的书写方向并不暗示该连接基团的取向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 既代表 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$,也代表 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$ 。如上所述,如本文所用的杂烷基基团包括通过杂原子与分子其余部分连接的那些基团,诸如 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 和/或 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 。在提到“杂烷基”,随后提到特定杂烷基基团(诸如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等)的情况下,应当理解,术语杂烷基和 $-\text{NR}'\text{R}''$ 既不多余,也不相互排斥。相反,提到特定的杂烷基基团是为了使内容更加明确具体。因此,术语“杂烷基”在本文中不应当被解释为排除特定的杂烷基基团,诸如 $-\text{NR}'\text{R}''$ 等。

[0054] 除非另有说明,否则单独的或与其他术语组合的术语“环烷基”和“杂环烷基”分别意味着“烷基”和“杂烷基”的非芳族环状形式,其中构成一个或多个环的碳由于所有的碳价都是与非氢原子的键的一部分,所以不一定必须与氢键合。此外,对于杂环烷基,杂原子可以占据杂环与分子其余部分连接的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、3-羟基-环丁-3-烯基-1,2二酮、1H-1,2,4-三唑基-5(4H)-酮、4H-1,2,4-三唑基等。杂环烷基的实例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。单独的或作为另一取代基的一部分的“环亚烷基”和“杂环亚烷基”分别意味着从环烷基和杂环烷基衍生的二价基。杂环烷基部分可以包括一个环杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可以包括两个任选地不同的环杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可以包括三个任选地不同的环杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可以包括四个任选地不同的环杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可以包括五个任选地不同的环杂原子(例如O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可以包括最多八个任选地不同的环杂原子(例如O、N、S、Si或P)。

[0055] 除非另有说明,否则单独的或作为另一取代基的一部分的术语“卤代”或“卤素”意味着氟、氯、溴或碘原子。此外,诸如“卤代烷基”等术语意在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C_1-C_4)烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0056] 除非另有说明,否则术语“酰基”意味着 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$,其中R是取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0057] 除非另有说明,否则术语“芳基”意味着多不饱和的芳族烃取代基,它可以是单环或多个环(优选地1至3个环),所述多个环是稠合在一起的(即稠环芳基)或共价连接的。稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中这些稠合环中的至少一个环是芳环。术语“杂芳基”是指含有至少一个杂原子(诸如N、O或S)的芳基基团(或环),其中氮原子和硫原子任选地

被氧化，而一个或多个氮原子任选地被季铵化。因此，术语“杂芳基”包括稠环杂芳基基团（即稠合在一起的多个环，其中这些稠合环中的至少一个环是杂芳环）。5,6-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环的元数为5，另一个环的元数为6，并且其中至少一个环是杂芳环。同样地，6,6-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环的元数为6，另一个环的元数也为6，并且其中至少一个环是杂芳环。而6,5-稠环杂亚芳基是指稠合在一起的两个环，其中一个环的元数为6，另一个环的元数为5，并且其中至少一个环是杂芳环。杂芳基基团可以通过碳或杂原子连接到分子的其余部分。芳基基团和杂芳基基团的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-吡啶基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上文提及的芳基和杂芳环系中的每一者的取代基选自下文所述的可接受的取代基。单独的或作为另一取代基的一部分的“亚芳基”和“杂亚芳基”分别意味着从芳基和杂芳基衍生的二价基。芳基基团和杂芳基基团的非限制性实例包括吡啶基、嘧啶基、苯硫基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、苯并噻二唑基、苯并间二氧杂环戊基、苯并二噁烷基、硫代十氢化萘基（thianaphthanyl）、吡咯并吡啶基、吡唑基、喹啉基、喹啉基、吡啶并吡嗪基、喹啉基、苯并异噻唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基、苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噻唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、异喹啉基、噻二唑基、噻二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、异噻唑基、吡啶并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噻唑基或喹啉基。上述实例可以是取代或未取代的，并且上述每个杂芳基实例的二价基是杂亚芳基的非限制性实例。杂芳基部分可以包括一个环杂原子（例如O、N或S）。杂芳基部分可以包括两个任选地不同的环杂原子（例如O、N或S）。杂芳基部分可以包括三个任选地不同的环杂原子（例如O、N或S）。杂芳基部分可以包括四个任选地不同的环杂原子（例如O、N或S）。杂芳基部分可以包括五个任选地不同的环杂原子（例如O、N或S）。芳基部分可以具有单个环。芳基部分可以具有两个任选地不同的环。芳基部分可以具有三个任选地不同的环。芳基部分可以具有四个任选地不同的环。杂芳基部分可以具有一个环。杂芳基部分可以具有两个任选地不同的环。杂芳基部分可以具有三个任选地不同的环。杂芳基部分可以具有四个任选地不同的环。杂芳基部分可以具有五个任选地不同的环。

[0058] 稠环杂环烷基-芳基是与杂环烷基稠合的芳基。稠环杂环烷基-杂芳基是与杂环烷基稠合的杂芳基。稠环杂环烷基-环烷基是与环烷基稠合的杂环烷基。稠环杂环烷基-杂环烷基是与另一个杂环烷基稠合的杂环烷基。稠环杂环烷基-芳基、稠环杂环烷基-杂芳基、稠环杂环烷基-环烷基或稠环杂环烷基-杂环烷基可以各自独立地为未取代的或者被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0059] 如本文所用，术语“氧代”意味着与碳原子双键键合的氧。

[0060] 如本文所用，术语“烷基磺酰基”意味着具有式-S(O₂)-R'的部分，其中R'是如上文所定义的取代或未取代的烷基基团。R'可以具有指定数量的碳（例如“C₁-C₄烷基磺酰基”）。

[0061] 上述术语中的每一个(例如“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”)都包括所指定基的取代和未取代这两种形式。下面提供了每种类型基团的优选取代基。

[0062] 烷基和杂烷基(包括那些经常被称作亚烷基、烯基、杂亚烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的基团)的取代基可以是多种基团中的一个或多个,这些基团选自但不限于 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C=(O)NR''NR''R'''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 且数量在0至 $(2m'+1)$ 范围内,其中 m' 是这种基团中的碳原子总数。 R 、 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 各自优选独立地指氢、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基(例如,被1至3个卤素取代的芳基)、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基、烷氧基、硫代烷氧基基团、或芳基烷基基团。当本发明的化合物包含多于一个 R 基团时,例如, R 基团中的每一个独立地被选择作为每个 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团(当这些基团中的多于一个存在时)。当 R' 和 R'' 连接于同一个氮原子时,它们可以与该氮原子结合形成4、5、6或7元环。例如, $-NR'R''$ 包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据上文对取代基的讨论,本领域的技术人员会理解,术语“烷基”意在包括这样的基团:这些基团包含与不是氢基团的其他基团连接的碳原子,诸如卤代烷基(例如 $-CF_3$ 和 $-CH_2CF_3$)和酰基(例如 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 等)。

[0063] 与针对烷基所述的取代基类似,芳基基团和杂芳基基团的取代基也是多变的,并且选自例如: $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、-卤素、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''R'''$ 、 $-NR''C(O)_2R'$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'''$ 、 $-NR-C(NR'R'')=NR'''$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NR'NR''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C=(O)NR''NR''R'''$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、氟(C_1-C_4)烷氧基和氟(C_1-C_4)烷基,这些取代基的数量为0至芳环系统上开放化合价的总数;并且其中 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 优选独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,以及取代或未取代的杂芳基。当本发明的化合物包含多于一个 R 基团时,例如, R 基团中的每一个独立地被选择作为每个 R' 、 R'' 、 R''' 和 R'''' 基团(当这些基团中的多于一个存在时)。

[0064] 两个或更多个取代基可以任选地连接形成芳基基团、杂芳基基团、环烷基基团或杂环烷基基团。这种所谓的成环取代基通常(不过不一定)被发现连接到环状基础结构。在一个实施方案中,成环取代基连接到该基础结构的相邻成员。例如,连接到环状基础结构的相邻成员的两个成环取代基产生稠环结构。在另一个实施方案中,成环取代基连接到该基础结构的单个成员。例如,连接到环状基础结构的单个成员的两个成环取代基产生螺环结构。在又一个实施方案中,成环取代基连接到该基础结构的非相邻成员。

[0065] 芳环或杂芳环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地形成由式 $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ 表示的环,其中 T 和 U 独立地为 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 或单键,并且 q 是从0到3的整数。作为替代,芳环或杂芳环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地替换为由式 $-A-(CH_2)_r-B-$ 表示的取代基,其中 A 和 B 独立地为 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S$

(O)₂NR'- 或单键,并且r是从1到4的整数。如此形成的新环的单键中的一个可以任选地替换为双键。作为替代,芳环或杂芳环的相邻原子上的取代基中的两个可以任选地替换为由式-(CRR')_s-X'- (C''R''R''')_d-表示的取代基,其中s和d独立地为从0到3的整数,并且X' 为-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。取代基R、R'、R''和R''' 优选独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,以及取代或未取代的杂芳基。

[0066] 如本文所用,术语“杂原子”或“环杂原子”意在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0067] 如本文所用,“取代基基团”意味着选自以下部分的基团:

[0068] (A) 氧代、卤素、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,以及

[0069] (B) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基:

[0070] (i) 氧代、卤素、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,以及

[0071] (ii) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基:

[0072] (a) 氧代、卤素、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,以及

[0073] (b) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基:氧代、卤素、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。

[0074] 如本文所用,“大小受限的取代基”或“大小受限的取代基基团”意味着从上文针对“取代基基团”所述的所有取代基中选择的基团,其中每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₂₀烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至20元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₈环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至8元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,并且每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0075] 如本文所用,“低级取代基”或“低级取代基基团”意味着从上文针对“取代基基团”所述的所有取代基中选择的基团,其中每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₈烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至8元杂烷基,每个取代或未取代的

环烷基是取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至7元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,并且每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至9元杂芳基。

[0076] 在一些实施方案中,在本文的化合物中描述的每个取代基基团被至少一个取代基基团取代。更具体地讲,在一些实施方案中,在本文的化合物中描述的每个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的杂亚烷基、取代的环亚烷基、取代的杂环亚烷基、取代的亚芳基和/或取代的杂亚芳基被至少一个取代基基团取代。在其他实施方案中,这些基团中的至少一个或全部被至少一个大/小受限的取代基基团取代。在其他实施方案中,这些基团中的至少一个或全部被至少一个低级取代基基团取代。

[0077] 在本文化合物的其他实施方案中,每个取代或未取代的烷基可以是取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至20元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至8元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,并且/或者每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至10元杂芳基。在本文化合物的一些实施方案中,每个取代或未取代的亚烷基是取代或未取代的 C_1 - C_{20} 亚烷基,每个取代或未取代的杂亚烷基是取代或未取代的2至20元杂亚烷基,每个取代或未取代的环亚烷基是取代或未取代的 C_3 - C_8 环亚烷基,每个取代或未取代的杂环亚烷基是取代或未取代的3至8元杂环亚烷基,每个取代或未取代的亚芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基,并且/或者每个取代或未取代的杂亚芳基是取代或未取代的5至10元杂亚芳基。

[0078] 在一些实施方案中,每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至8元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至7元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,并且/或者每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至9元杂芳基。在一些实施方案中,每个取代或未取代的亚烷基是取代或未取代的 C_1 - C_8 亚烷基,每个取代或未取代的杂亚烷基是取代或未取代的2至8元杂亚烷基,每个取代或未取代的环亚烷基是取代或未取代的 C_3 - C_7 环亚烷基,每个取代或未取代的杂环亚烷基是取代或未取代的3至7元杂环亚烷基,每个取代或未取代的亚芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基,并且/或者每个取代或未取代的杂亚芳基是取代或未取代的5至9元杂亚芳基。在一些实施方案中,该化合物是下面的实施例部分、附图或表格中示出的化学物质。

[0079] 术语“药学上可接受的盐”意在包括取决于在本文所述化合物上存在的特定取代基,用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的所需碱在不加溶剂的情况下接触或在合适的惰性溶剂中接触,由此而获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐,或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可以通过使此类化合物的中性形式与足量的所需酸在不加溶剂的情况下接触或在合适的惰性溶剂中接触,由此而获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些酸加成盐,这些无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、

一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等；以及衍生自相对无毒的有机酸的盐，这些相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、丁二酸、辛二酸、富马、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲基磺酸等。还包括氨基酸的盐（诸如精氨酸盐等），以及有机酸（如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等）的盐（参见例如 Berge 等人, *Journal of Pharmaceutical Science* 66:1-19 (1977)）。本发明的某些特定化合物既含碱性官能团又含酸性官能团，这两种官能团允许这些化合物转变为碱加成盐或酸加成盐。本领域技术人员已知的其他药学上可接受的载体适用于本发明。与对应的游离碱形式相比，盐倾向于更易溶解在水性溶剂或其他质子溶剂中。在其他情况下，制剂可以是含 1mM 至 50mM 组氨酸、0.1% 至 2% 蔗糖、2% 至 7% 甘露醇且 pH 在 4.5 至 5.5 范围内的冻干粉末，在使用之前与缓冲液混合。

[0080] 因此，本发明的化合物可以作为盐存在，诸如与药学上可接受的酸一起存在。本发明包括这样的盐。这样的盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、延胡索酸盐、酒石酸盐（例如 (+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或它们的混合物，包括外消旋混合物）、琥珀酸盐、苯甲酸盐，以及与氨基酸（诸如谷氨酸）形成的盐。这些盐可以通过本领域技术人员已知的方法来制备。

[0081] 所述化合物的中性形式优选地通过使所述盐与碱或酸接触，然后以常规方式分离母体化合物而再生。该化合物的母体形式在某些物理特性（诸如在极性溶剂中的溶解性）方面不同于各种盐形式。

[0082] 本文提供了可以是前药形式的药剂（例如化合物、药物、治疗剂）。本文所述化合物的前药是在选择的生理条件下容易经历化学变化以提供最终药剂（例如化合物、药物、治疗剂）的那些化合物。此外，前药可以在离体环境中通过化学方法或生物化学方法转变为药剂（例如化合物、药物、治疗剂）。本文所述的前药包括在选择的生理条件下容易经历化学变化以向生物系统（例如对象中、癌细胞中、靠近癌细胞的细胞外间隙中的生物系统）提供药剂（例如化合物、药物、治疗剂）的化合物。

[0083] 本发明的某些化合物能够以非溶剂合物形式以及溶剂合物形式（包括水合物形式）存在。一般来说，溶剂合物形式等同于非溶剂合物形式，并且被涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物能够以多晶或无定形的形式存在。一般来说，所有物质形式对于本发明所设想的用途来说均是等同的，并且旨在落入本发明的范围之内。

[0084] 如本文所用，术语“盐”是指在本发明的方法中使用的化合物的酸盐或碱盐。可接受的盐的说明性实例为无机酸盐（盐酸盐、氢溴酸盐、磷酸盐等）、有机酸盐（乙酸盐、丙酸盐、谷氨酸盐、柠檬酸盐等）、季铵盐（甲基碘化铵盐、乙基碘化铵盐等）。

[0085] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子（光学中心或手性中心）或双键；可以根据绝对立体化学被限定为 (R)-或 (S)-、或对于氨基酸被限定为 (D)-或 (L)-的对映体、外消旋体、非对映体、互变异构体、几何异构体、立体异构形式以及单独的异构体涵盖在本发明的范围之内。本发明的化合物不包括本领域已知的过于不稳定以至不能合成和/或分离的那些化合物。本发明意在包括外消旋形式和光学纯形式的化合物。光学活性的 (R)-和 (S)-异构体或 (D)-和 (L)-异构体可以使用手性合成子或手性试剂来制备，或使用常规技术来拆分。当本文所述的化合物含有烯键或其他几何不对称中心时，除非另外指明，否则意图是这些化合物包括 E 型几何异构体和 Z 型几何异构体这两者。

[0086] 如本文所用,术语“异构体”是指具有相同数目和种类的原子,因此具有相同的分子量,但在这些原子的结构排列或构型方面不同的化合物。

[0087] 如本文所用,术语“互变异构体”是指以平衡形式存在、并且容易从一种异构形式转变为另一种异构形式的两种或更多种结构异构体中的一种。

[0088] 对于本领域技术人员来说显而易见的是,本发明的某些化合物能够以互变异构形式存在,化合物的所有这些互变异构形式均在本发明的范围之内。

[0089] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构还意在包括该结构的所有立体化学形式;即,针对每个不对称中心的R构型和S构型。因此,本发明化合物的单个立体化学异构体以及对映混合物和非对映混合物均在本发明的范围之内。

[0090] 除非另有说明,否则本文所描绘的结构还意在包括不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集原子的化合物。例如,具有本发明的结构,只不过氢被氘或氚置换、或碳被 ^{13}C -富集碳或 ^{14}C -富集碳置换的化合物在本发明的范围之内。

[0091] 本发明的化合物还可以在构成这些化合物的原子中的一个或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,这些化合物可以用放射性同位素诸如氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)进行放射性标记。本发明化合物的所有同位素变化形式,不管是否具有放射性,均涵盖在本发明的范围之内。

[0092] 符号“”表示一个化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0093] 如本文所用,术语“一个”或“一种”意味着一个/种或多个/种。此外,如本文所用,短语“被[n]取代”意味着指定的基团可以被任何或所有所命名的取代基中的一个或多个取代。例如,在诸如烷基或杂芳基基团之类的基团“被未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基或未取代的2至20元杂烷基取代”的情况下,该基团可以含有一个或多个未取代的 $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ 烷基和/或一个或多个未取代的2至20元杂烷基。另外,在一个部分被R取代基取代的情况下,该基团可以被称为“R取代的”。在一个部分是R取代的部分的情况下,该部分被至少一个R取代基取代,并且每个R取代基任选地是不同的。

[0094] 对本发明化合物的描述受到本领域技术人员已知的化学键合原则的限制。因此,在一个基团可以被多个取代基中的一个或多个取代的情况下,对这些取代进行选择,以便符合化学键合原则并且得到并非在本质上不稳定并且/或者在本领域的普通技术人员看来有可能在环境条件(诸如水性、中性和若干种已知的生理条件)下不稳定的化合物。例如,遵照本领域技术人员已知的化学键合原则使杂环烷基或杂芳基经由环杂原子连接到分子的其余部分,从而避免获得在本质上不稳定的化合物。

[0095] 术语“治疗”是指在损伤、疾病、病理或病症的治疗或改善方面获得任何成功的标记,包括任何客观或主观的参数,诸如症状的消减、缓解、递减,或使患者对损伤、病理或病症更耐受;减缓恶化或衰退的速度;使恶化终点的衰弱程度降低;改善病人的身体或精神状态。症状的治疗或改善可以基于客观或主观的参数;包括身体检查、神经精神检查和/或精神评估的结果。例如,本文的某些方法治疗与PCNA活性相关联的疾病。本文所述的某些方法可以通过抑制PCNA活性来治疗与PCNA活性相关联的疾病(例如癌症或神经母细胞瘤)。例如,本文的某些方法治疗癌症。例如,本文的某些方法通过减轻癌症的症状来治疗癌症。癌症的症状是已知的,或可以由本领域的普通技术人员确定。术语“治疗”及其变化形式包括预防损伤、病理、病症或疾病。

[0096] “有效量”是足以实现规定目的的量(例如,达到其施用的效果、治疗疾病、降低酶的活性、增加酶的活性、减少蛋白质功能、减轻疾病或病症的一种或多种症状)。“有效量”的一个实例是足以促成治疗、预防或减轻疾病的一种或多种症状的量,这也可以被称为“治疗有效量”。一种或多种症状(以及该短语在语法上相同的表述)“减轻”意味着一种或多种症状的严重程度或频率下降,或者一种或多种症状消除。药物或前药的“预防有效量”是指,在施用给对象时会具有预期的预防效果的药物量或前药量,所述预期的预防效果例如:预防或延迟损伤、疾病、病理或病症的发作(或复发),或者降低损伤、疾病、病理、病症或它们的症状发作(或复发)的可能性。充分预防的效果并不一定由于施用一个剂量而发生,并且可能仅会在施用一系列剂量之后才发生。因此,预防有效量可以是在一次或多次施用的过程中施用的。确切的量将取决于治疗的目的,并且可以由本领域技术人员使用已知的技术确定(参见例如 Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (第1至3卷,1992年); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); 以及 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, 2003年, Gennaro编辑, Lippincott, Williams & Wilkins)。

[0097] 在与疾病(例如癌症)相关联的物质或物质活性或功能的语境中,术语“相关联”或“与……相关联”意味着该疾病是(完全或部分地)由该物质或物质活性或功能引起的,或者该疾病的症状是(完全或部分地)由该物质或物质活性或功能引起的。如本文所用,如果某个东西(比如病原体)被描述为与一种疾病相关联,则它就可以成为治疗该疾病的靶标。例如,与PCNA活性相关联的疾病可以使用对降低PCNA活性水平有效的试剂(例如,如本文所述的化合物)来治疗。

[0098] “对照”或“对照实验”或“标准对照”是根据其平常的普通含义来使用的,并且是指这样的实验:该实验的对象或试剂就像在平行实验中那样加以处理,只不过省略了该实验的过程、试剂或变量。在一些情况下,该对照被用作评价试验效果的比较标准。在多个实施方案中,对照是在不存在用于非对照实验或治疗方法(用来与对照相比较)中的化合物(例如,如本文所述)的情况下的同一实验或治疗方法。

[0099] “接触”是根据其平常的普通含义来使用的,并且是指允许至少两种不同的物质(例如包括生物分子在内的化学化合物,或细胞)变得足够接近以发生反应、相互作用或物理接触的过程。然而应当理解,所得到的反应产物可以直接由所添加的试剂之间的反应产生,或者由所添加试剂中的一种或多种试剂的中间体产生,该中间体可以在反应混合物中生成。术语“接触”可以包括允许两种物质反应、相互作用或物理接触,其中这两种物质可以是如本文所述的化合物以及蛋白质或酶。在一些实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与蛋白质(例如PCNA)或酶相互作用。在多个实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与SEQ ID NO:2相互作用。在多个实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与SEQ ID NO:3相互作用。在多个实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与SEQ ID NO:4相互作用。

[0100] 如本文所定义,关于蛋白质-抑制剂(例如拮抗剂)相互作用的术语“抑制”意味着,相对于不存在该抑制剂时所述蛋白质的活性或功能的水平,消极地影响(例如降低)所述蛋白质的活性或功能的水平。在一些实施方案中,抑制是指减轻疾病或疾病的症状。因此,抑制可以至少部分地包括部分或完全地阻断刺激,减轻、防止或延缓激活,或者钝化、脱敏

或下调信号 转导或酶活性或蛋白质的量。

[0101] 如本文所定义,关于蛋白质-激活剂(例如激动剂)相互作用的术语“激活”意味着,相对于 不存在该激活剂(例如本文所述的化合物)时所述蛋白质的活性或功能,积极地影响(例如提高) 所述蛋白质的活性或功能。因此,激活可以至少部分地包括部分或完全地增大刺激,增强或 启动激活,或者激活、敏化或上调信号转导或酶活性或蛋白质的量(该量在疾病中减少)。激 活可以至少部分地包括部分或完全地增大刺激,增强或启动激活,或者激活、敏化或上调信 号转导或酶活性或蛋白质的量。

[0102] 术语“调节剂”是指提高或降低靶分子水平,或者增强或减弱靶分子功能的组合物。在多个实施方案中,调节剂是抗癌剂。在多个实施方案中,调节剂是PCNA拮抗剂。在多个实 施方案中,调节剂是PCNA抑制剂。

[0103] “抗癌剂”或“抗癌药物”是根据其平常的普通含义来使用的,并且是指具有抗肿瘤特性或 者抑制细胞生长或增殖的能力的组合物I例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在 一些实施方案中,抗癌剂是化学治疗剂。在一些实施方案中,抗癌剂是经FDA或美国以外 国家的类似监管机构批准用于治疗癌症的药剂。抗癌剂的实例包括但不限于抗雄激素(例如 康士得(Casodex)、氟他胺、MDV3100或ARN-509)、MEK(例如MEK1、MEK2或者MEK1 和 MEK2)抑制剂(例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼/AZD6244、GSK1120212/曲 美替尼、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷化剂(例如环磷酰胺、异环磷酰胺、苯 丁酸氮芥、白消安、美法仑、二氯甲二乙胺、乌拉莫司汀、噻替派、亚硝基脲、氮芥(例如 二氯甲二乙胺(mechloroethamine)、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑(meiphalan))、乙烯亚胺 和甲基三聚氰胺(例如六甲基三聚氰胺、噻替派)、烷基磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如 卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲菌素)、三氮烯(氮烯咪胺(decarbazine))、抗代谢物(例 如5-硫唑嘌呤、亚叶酸、卡培他滨、氟达拉滨、吉西他滨、培美曲塞、雷替曲塞、叶酸类 似物(例如 氨甲喋呤)、嘧啶类似物(例如氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物(例如硫 嘌呤、硫 鸟嘌呤、喷司他丁)等)、植物生物碱(例如长春新碱、长春花碱、长春瑞滨、长春地 辛、鬼臼 毒素、紫杉醇、多西他赛等)、拓扑异构酶抑制剂(例如伊立替康、拓扑替康、安吡 啶、依托泊 苷(VP16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷等)、抗肿瘤抗生素(例如多柔比星、阿霉素、道诺霉素、 表柔比星、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素、米托蒽醌、普卡霉素等)、铂基化 合物(例如顺 铂、草酸铂(oxaloplatin)、卡铂)、蒽二酮(例如米托蒽醌)、取代脲(例如羟基脲)、甲基胍 衍生物(例如甲基胍)、肾上腺皮质抑制剂(例如米托坦、氨鲁米特)、表鬼臼毒素(例 如依 托泊苷)、抗生素(例如道诺霉素、阿霉素、博来霉素)、酶(例如L-天冬酰胺酶)、丝裂原 活化 蛋白激酶信号传导抑制剂(例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、 SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或LY294002)、mTOR抑制剂、抗体(例 如利妥 昔单抗)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、阿霉素、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼(格 列 卫.RTM.)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素(17-AAG)、硼替佐米、 曲妥珠单抗、阿那曲唑;血管生成抑制剂;抗雄激素、抗雌激素;反义寡核苷酸;凋亡基因 调节剂;凋亡调节剂;精氨酸脱氨酶;BCR/ABL拮抗剂; β 内酰胺衍生物;bFGF抑制剂;比卡鲁 胺;喜树碱衍生物;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);克罗米芬类似物;阿糖胞苷达昔单抗;地塞 米松;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法倔唑;非那雄

胺;氟达拉滨;盐酸氟道诺霉素;钆特沙弗林;硝酸镓;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;hepsulfam;免疫刺激剂肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;扰素激动剂;干扰素;白介素;来曲唑;白血病抑制因子;白细胞 α 干扰素;亮丙瑞林+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;基质裂解蛋白抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;MIF抑制剂;米非司酮;错配的双链RNA;单克隆抗体;分枝杆菌细胞壁提取物;一氧化氮调节剂;奥沙利铂;帕诺米芬;盘托唑(pentozole);磷酸酶抑制剂;血纤维蛋白溶酶原激活物抑制剂;铂络合物;铂化合物;强的松;蛋白酶体抑制剂;基于蛋白质A的免疫调节剂;蛋白激酶C抑制剂;蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂;嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂;ras法尼基蛋白转移酶抑制剂;ras抑制剂;ras-GAP抑制剂;核酶;信号转导抑制剂;信号转导调节剂;单链抗原结合蛋白;干细胞抑制剂;干细胞分裂抑制剂;溶基质素抑制剂;合成糖胺聚糖;他莫昔芬甲碘化物;端粒酶抑制剂;促甲状腺激素;翻译抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;尿激酶受体拮抗剂;类固醇(例如地塞米松)、非那雄胺、芳香酶抑制剂、促性腺激素释放激素激动剂(GnRH)(诸如戈舍瑞林或亮丙瑞林)、肾上腺皮质类固醇(例如泼尼松)、孕激素(例如己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮)、雌激素(例如二乙基己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素(例如他莫昔芬)、雄激素(例如丙酸睾酮、氟甲睾酮)、抗雄激素(例如氟他胺)、免疫刺激剂(例如卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体(例如抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如抗CD33单克隆抗体-加利车霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等)、放射免疫疗法(例如与 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 缀合的抗CD20单克隆抗体等)、雷公藤甲素、高三尖杉酯碱、放线菌素D、阿霉素、表柔比星、拓扑替康、伊曲康唑、长春地辛、西立伐他汀、长春新碱、脱氧腺苷、舍曲林、匹伐他汀、伊立替康、氯法齐明、5-壬氧基色胺、威罗菲尼、达拉菲尼、埃罗替尼、吉非替尼、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)靶向疗法或治疗(例如吉非替尼(IressaTM)、埃罗替尼(TarcevaTM)、西妥昔单抗(ErbixTM)、拉帕替尼(TykerbTM)、帕尼单抗(VectibixTM)、凡德他尼(CaprelsaTM)、阿法替尼/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼、来那替尼/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼/PF299804、OSI-420/去甲厄洛替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼、伊马替尼、舒尼替尼、达沙替尼、吡咯并苯并二氮䓬类(例如茅层霉素)、卡铂、CC-1065和CC-1065类似物(包括氨基-CBI)、氮芥(诸如苯丁酸氮芥和美法仑)、多拉司他汀和多拉司他汀类似物(包括溴瑞他汀:例如一甲基溴瑞他汀E)、蒽环类抗生素(诸如阿霉素、道诺霉素等)、倍癌霉素和倍癌霉素类似物、烯二炔类(诸如新制癌菌素和加利车霉素)、来普霉素衍生物、美登木素生物碱和美登木素生物碱类似物(例如美登素)、甲氨蝶呤、丝裂霉素C、紫杉烷类、长春花生物碱(诸如长春花碱和长春新碱)、埃博霉素(例如埃博霉素B)、喜树碱及其临床类似物、拓扑替康和伊立替康,等等。

[0104] “化学治疗”或“化学治疗剂”是根据其平常的普通含义来使用的,并且是指具有抗肿瘤特性或抑制细胞生长或增殖的能力的化学组合物或化合物。

[0105] “患者”或“有需要的对象”或“对象”是指患有或易发疾病或病症的活生物体,这种疾病或病症可以通过施用如本文所提供的化合物或药物组合物、或通过如本文所提供的方法进行治疗。非限制性实例包括人、其他哺乳动物、牛、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、乳牛、鹿和其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,对象是人。在

一些实施方案中,对象是人类儿童(例如,不满18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2岁或1岁)。

[0106] “疾病”或“病症”是指能够用本文所提供的化合物、药物组合物或方法进行治疗的患者或对象的生存状态或健康状况。在一些实施方案中,该疾病是具有细胞过度增殖症状的疾病。在一些实施方案中,该疾病是具有异常PCNA活性水平相关症状的疾病。在一些实施方案中,该疾病是癌症。在一些另外的情况下,“癌症”是指人类的癌症和癌、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病等,包括实体癌和淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌和肝癌(包括原发性肝癌)、淋巴瘤(包括B-急性淋巴母细胞性淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(例如伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、小细胞淋巴瘤和大细胞淋巴瘤)、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)、白血病(包括AML、ALL和CML)或多发性骨髓瘤。在多个实施方案中,该疾病是脑癌。在多个实施方案中,该疾病是神经母细胞瘤。在多个实施方案中,该疾病是胶质母细胞瘤。在多个实施方案中,该疾病是中枢神经系统(CNS)癌症。在多个实施方案中,该疾病是交感神经系统(SNS)癌症。在多个实施方案中,该疾病是肾上腺癌。在多个实施方案中,该疾病是颈部、胸部、腹部或骨盆中的神经元的癌症。在多个实施方案中,该疾病是嗅神经母细胞瘤。在多个实施方案中,该疾病是1期神经母细胞瘤(例如,局限于原发器官附近区域的局限性肿瘤)。在多个实施方案中,该疾病是2A期神经母细胞瘤(例如,单侧肿瘤不完全切除并且/或者肿瘤的同侧和对侧淋巴结均可确认为阴性)。在多个实施方案中,该疾病是2B期神经母细胞瘤(例如,单侧肿瘤完全或不完整切除;肿瘤的同侧淋巴结为阳性;肿瘤的对侧淋巴结可确认为阴性)。在多个实施方案中,该疾病是3期神经母细胞瘤(例如,肿瘤浸润过中线,伴随或未伴随区域淋巴结转移;或单侧肿瘤伴有对侧淋巴结转移;或中线肿瘤伴有双侧淋巴结转移)。在多个实施方案中,该疾病是4期神经母细胞瘤(例如,肿瘤扩散到远处淋巴结、骨髓、骨、肝脏或其他器官(除4S期所定义的器官之外))。在多个实施方案中,该疾病是4S期神经母细胞瘤(例如,年龄小于1岁,如上面的1期或2期所述的局限性原发肿瘤,扩散局限于肝脏、皮肤或骨髓(为肿瘤的骨髓有核细胞不到10%)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,该疾病是L1期神经母细胞瘤(例如,病灶局限且无影像学确定的危险因素)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,该疾病是L2期神经母细胞瘤(例如,病灶局限但有影像学确定的危险因素)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,该疾病是M期神经母细胞瘤(例如,病灶发生转移)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,该疾病是MS期神经母细胞瘤(例如,病灶发生特异性转移,MS期等同于上述的4S期)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,该疾病是在治疗前被危险分层归为极低危组的神经母细胞瘤。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,该疾病是在治疗前被危险分层归为低危组的神经母细胞瘤。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,该疾病是在治疗前被危险分层归为中危组的神经母细胞瘤。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,该疾病是在治疗前被危险分层归为高危组的神经母细胞瘤。

[0107] 如本文所用,术语“癌症”是指在哺乳动物(例如人)中发现的所有类型的癌症、赘

生物或 恶性肿瘤,包括白血病、癌和肉瘤。可以使用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性癌症 包括前列腺癌、甲状腺癌、内分泌系统癌症、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝 癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、神经管母细胞瘤、结直肠癌、胰腺癌。另外的实例可以包括霍奇金氏病 (Hodgkin's Disease)、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌瘤、膀胱癌、恶变前皮肤损伤、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞 瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、胰腺外分泌部或 内分泌部肿瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌、黑素瘤、结直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细 胞性癌或前列腺癌。

[0108] 术语“白血病”广义上是指血液形成器官的进行性恶性疾病,并且通常以血液和骨髓中的 白细胞及其前体的扭曲增殖和发育为特征。白血病在临床上通常基于下列各项分类:(1)疾 病急性期或慢性期的持续时间和性质;(2)所涉及细胞的类型;骨髓细胞(骨髓性)、淋巴样细 胞(成淋巴性)或单核细胞;以及(3)在白血病或非白血病(亚白血病)血液中的异常细胞数是增 加还是不增加。可以使用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性白 血病包括例如:急性非 淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、成人T细胞白血病、非白血性白血病、白 血性白血病、嗜碱细 胞性白血病、母细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白 血病、胚胎性白血病、嗜酸细胞性白血病、格罗斯氏白血病(Gross'leukemia)、毛细胞白血 病、成血细胞性白血病(hemoblastic leukemia)、血胚细胞性白血病(hemocytoblastic leukemia)、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白 血病、淋巴性白血病、淋巴母细胞 性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴源性白血病(lymphogenous leukemia)、淋巴样白血病(lymphoid leukemia)、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞性白血病、小原粒 型白血病(micromyeloblastic leukemia)、单核细胞性白血病、成髓细胞性白血病、髓细胞性白 血病、髓样粒细胞性白血病、髓单核细胞性白血病、内格利型白血病(Naegeli leukemia)、浆 细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、李德尔氏细胞白血病(Rieder cell leukemia)、希林氏白血病(Schilling's leukemia)、干细胞白血病、亚白血性白血病,或者未分化细胞白血 病。

[0109] 术语“肉瘤”通常是指由类似胚胎结缔组织的物质所组成的肿瘤,并且通常是由嵌 入在纤 维状或均质的物质中的紧密堆积细胞构成的。可以使用本文所提供的化合物或方 法治疗的肉 瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、阿伯内西 氏肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肪肉瘤(adipose sarcoma)、脂肪肉瘤(liposarcoma)、腺泡状软组织肉 瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄状肉瘤、绿色癌肉瘤、绒毛膜癌、胚胎性肉瘤、肾母 细胞瘤肉瘤、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、筋膜肉瘤、成纤维 细胞性肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞性肉瘤、霍奇金氏肉瘤(Hodgkin's sarcoma)、特发性多 发色素出血性肉 瘤、B细胞的免疫母细胞性肉瘤、淋巴瘤、T细胞的免疫母细胞性肉瘤、延森 氏肉瘤(Jensen's sarcoma)、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、库普弗细胞肉瘤(Kupffer cell sarcoma)、血管肉 瘤、白血病性肉瘤、恶性间叶肉瘤、骨膜外肉瘤、网状细

胞肉瘤、鲁斯氏肉瘤(Rous sarcoma)、浆液囊性肉瘤、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤(telangiectaltic sarcoma)。

[0110] 术语“黑素瘤”是指由皮肤和其他器官的黑素细胞系统产生的肿瘤。可以使用本文所提供的化合物或方法治疗的黑素瘤包括例如肢端雀斑样痣黑素瘤、无黑素性黑素瘤、良性青少年性黑素瘤、克劳德曼氏黑素瘤(Cloudman's melanoma)、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤(Harding-Passey melanoma)、青少年性黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤、恶性黑素瘤、结节性黑素瘤、甲下黑素瘤或浅表扩散性黑素瘤。

[0111] 术语“癌”是指由上皮细胞构成且趋向于浸润周围组织并产生转移的恶性新生长。可以使用本文所提供的化合物或方法治疗的示例性癌包括例如甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌(acinar carcinoma)、腺泡状癌(acinous carcinoma)、腺样癌、腺样囊性癌、腺癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌(basal cell carcinoma)、基底细胞癌(carcinoma basocellulare)、基底细胞样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、髓样癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺性癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、皮肤癌、柱状癌、柱状细胞癌、导管癌、硬癌、胚胎性癌、髓样癌、表皮样癌、腺样上皮癌、外生性癌、溃疡性癌、纤维癌、胶样癌(gelatinifomicarcinoma)、胶状癌(gelatinous carcinoma)、巨细胞癌(giant cell carcinoma)、巨细胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌、颗粒细胞癌、毛发基质癌、血液癌、肝细胞性癌、许特耳氏细胞癌(Hurthle cell carcinoma)、透明癌、肾上腺样癌、幼稚性胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克龙派切尔癌(Krompecher carcinoma)、库尔契茨基细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆状癌(carcinoma lenticulare)、脂瘤样癌、淋巴上皮癌、髓样癌(carcinoma medullare)、髓样癌(medullary carcinoma)、黑色素癌、软癌、粘液癌(mucinous carcinoma)、粘液癌(carcinoma muciparum)、粘液表皮样癌(carcinoma mucocellulare)、粘液表皮样癌(mucoepidermoid carcinoma)、粘液癌(carcinoma mucosum)、粘液癌(mucous carcinoma)、粘液瘤样癌、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌(carcinoma ossificans)、骨化性癌(osteoid carcinoma)、乳头状癌、门脉周癌、侵袭前癌、棘细胞癌、脑样癌、肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌、施奈德癌(schneiderian carcinoma)、硬癌、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌、球状细胞癌、梭形细胞癌、髓样癌、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)、鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)、绳捆癌、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、结节性皮癌(carcinoma tuberosum)、结节性皮癌(tuberous carcinoma)、疣状癌或绒毛状癌。

[0112] 如本文所用,术语“信号传导途径”是指细胞组分与任选的细胞外组分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用,它将一种组分的变化传递至一种或多种其他组分,进而可以将变化传递至另外的组分,并任选地传送到其他信号传导途径组分。

[0113] 如本文所用,术语“异常”是指与正常不同。在用于描述酶活性时,异常是指活性大于或小于正常对照、或正常非患病对照样品的平均值。异常活性可以指引起疾病的活性的量,其中异常活性恢复为正常量或不与疾病相关联的量(例如,通过施用如本文所述的化

合物或使用如本文所述的方法)引起该疾病或者一种或多种疾病症状减轻。

[0114] 本文所使用的“核酸”或“寡核苷酸”或“多核苷酸”或语法等同物都意味着共价连接在一起的至少两个核苷酸。术语“核酸”包括单链、双链或多链的DNA、RNA及其类似物(衍生物)。寡核苷酸的长度通常为约5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50个或更多个核苷酸,最多为约100个核苷酸。核酸和多核苷酸是任何长度的聚合物,包括较长的长度,例如200、300、500、1000、2000、3000、5000、7000、10,000等。含有一个或多个碳环糖的核酸也包括在核酸的一个定义之中。

[0115] 特定的核酸序列也涵盖“剪接变体”。类似地,由核酸编码的特定蛋白质涵盖由该核酸的剪接变体编码的任何蛋白质。顾名思义,“剪接变体”是基因的替代性剪接的产物。转录后,起始核酸转录物可以进行剪接,使得不同的(供选择的)核酸剪接产物编码不同的多肽。用于产生剪接变体的机制除了包括外显子的选择性剪接之外,还包括多样化的其他机制。通过通读转录衍生自相同核酸的供选择多肽也由该定义涵盖。剪接反应的任何产物(包括剪接产物的重组形式)都包含在该定义中。

[0116] 当一个核酸与另一个核酸序列处于功能性关系时,称该核酸“可操作地连接”到后者。例如,如果前序列或分泌性前导序列的DNA表达为参与多肽分泌的前蛋白,则该DNA与该多肽的DNA可操作地连接;如果启动子或增强子影响编码序列的转录,则该启动子或增强子与该序列可操作地连接;或者,如果核糖体结合位点被定位成以便有助于翻译,则该核糖体结合位点与编码序列可操作地连接。一般来讲,“可操作地连接”意味着连接的DNA序列彼此靠近,在分泌性前导序列的情况下是邻接的且位于阅读相中。然而,增强子不必是邻接的。连接通过在方便的限制性位点处接合来实现。如果不存在此类位点,则根据常规实践使用合成的寡核苷酸适配子或接头。

[0117] 在两个或更多个核酸或多肽序列的语境中,术语“同一”或“同一性”百分比是指两个或更多个序列或子序列是相同的,或其中有特定百分比的氨基酸残基或核苷酸是相同的(即,当在比较窗口或指定区域上比较和比对最大对应性时,在特定区域上的同一性为约60%,优选地为61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高的同一性),如使用BLAST或BLAST 2.0序列比较算法并设定下述默认参数所测量,或通过人工比对和目视检查(参见例如NCBI网站等)所测量。这样一些序列于是被认为是“基本上同一的”。该定义还涉及或可以应用于测试序列的互补序列。该定义还包括具有缺失和/或添加的序列,以及具有置换的那些序列。如下所述,优选的算法可以考虑缺口等。优选地,同一性存在于长度为至少约10个氨基酸或20个核苷酸的区域上,或更优选地存在于长度为10至50个氨基酸或20至50个核苷酸的区域上。如本文所用,氨基酸序列同一性百分比(%)被定义为,在对候选序列和参考序列进行比对、并在必要时引入缺口(以实现最大的序列同一性百分比)之后,候选序列中与参考序列中的氨基酸同一的氨基酸的百分比。为了测定序列同一性百分比的比对可以按本领域技术范围内的各种方式实现,例如,使用公众可获得的计算机软件诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign (DNASTAR)软件实现。可以通过已知的方法确定用于测量比对的合适参数,包括在正进行比较的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0118] 就序列比较而言,通常将一个序列用作参考序列,用测试序列与其比较。在使用序列比较算法时,把测试序列和参考序列输入计算机,如有必要,指定子序列坐标,并且指定序列算法程序参数。优选地,可以使用默认程序参数,或者可以指定替代性参数。然后该序列比较算法基于程序参数,计算测试序列相对于参考序列的序列同一性百分比。

[0119] 如本文所用,“比较窗口”包括对特定数目邻接位置中的任一个邻接位置的区段的参考,该数目选自10至600、通常约50至约200、更通常约100至约150,其中在最佳地比对一个序列与具有相同数目邻接位置的参考序列之后,可以将这两个序列进行比较。用于比较的序列比对方法在本领域中是众所周知的。用于比较的序列的最佳比对可以例如通过下列方法进行:Smith和Waterman,Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)的局部同源算法;Needleman和Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)的同源比对算法;Pearson&Lipman,Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)的搜索相似性方法;这些算法的计算机化实施(Wisconsin Genetics软件包 (Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, WI) 中的GAP、BESTFIT、FASTA和 TFASTA);或者人工比对和目视检查(参见例如Current Protocols in Molecular Biology (Ausubel等人编辑,1995年补编))。

[0120] 短语“选择性地(或特异性地)与……杂交”是指例如在更严格的条件下,分子仅与相比其他核苷酸序列(例如总细胞或文库DNA或RNA)具有较高亲和力的特定核苷酸序列结合、形成双螺旋或杂交。

[0121] 短语“严格杂交条件”是指在这样的条件下,探针将与通常存在于核酸复合混合物中的其靶子序列杂交,而不与其他序列杂交。严格条件是序列依赖性的,并且在不同的情况下会有所不同。越长的序列在越高的温度下特异性杂交。在Tijssen, Techniques in Biochemistry and Molecular Biology--Hybridization with Nucleic Probes, "Overview of principles of hybridization and the strategy of nucleic acid assays" (1993) 中发现了对核酸杂交的广泛指导。一般来讲,将严格条件选择为比特定序列在限定的离子强度pH下的热熔点(T_m)低约5至10°C。 T_m 是50%与靶标互补的探针与靶序列杂交平衡时的温度(在限定的离子强度、pH和核酸浓度下)(因为靶序列过量存在,所以在 T_m 下,50%的探针在平衡时被占据)。严格条件也可以通过添加去稳定剂诸如甲酰胺来实现。对于选择性或特异性杂交,阳性信号是本底的至少两倍,优选地为本底杂交的10倍。示例性严格杂交条件可以如下所示:50%甲酰胺、5x SSC和1%SDS,在42°C下孵育,或5x SSC、1%SDS,在65°C下孵育;65°C下在0.2x SSC和0.1%SDS中洗涤。

[0122] 在严格条件下不相互杂交的核酸仍然是基本上同一的,条件是它们编码的多肽基本上同一。例如在使用遗传密码所允许的最大密码子简并性创造核酸拷贝时,就会发生这种情况。在此类情况下,核酸通常在中度严格杂交条件下杂交。示例性的“中度严格杂交条件”包括在37°C下于40%甲酰胺、1MNaCl、1%SDS的缓冲液中杂交,并在45°C下于1X SSC中洗涤。阳性杂交是本底的至少两倍。普通技术人员将容易认识到,可以利用替代性的杂交条件和洗涤条件来提供类似严格性的条件。在许多参考文献中提供了用于确定杂交参数的另外的指导原则,例如Current Protocols in Molecular Biology, Ausubel等人编辑。

[0123] 蛋白质中有二十种常见的氨基酸。这些氨基酸可以根据其侧链的化学特性分为九类或九组。将一个氨基酸残基替换为同一类或同一组内的另一个氨基酸残基,在本文中被称为“保守性”置换。保守性氨基酸置换可以频繁地在蛋白质中进行,而不会显著地改变蛋

白质的构象和功能。将一个氨基酸残基替换为不同的类或组内的另一个氨基酸残基，在本文中被称为“非保守性”替换。相比之下，非保守性氨基酸替换倾向于改变蛋白质的构象和功能。

[0124] 氨基酸分类实例

[0125] 小/脂肪族残基：Gly、Ala、Val、Leu、Ile

[0126] 环状亚氨基酸：Pro

[0127] 含羟基的残基：Ser、Thr

[0128] 酸性残基：Asp、Glu

[0129] 酰胺残基：Asn、Gln

[0130] 碱性残基：Lys、Arg

[0131] 咪唑残基：His

[0132] 芳香族残基：Phe、Tyr、Trp

[0133] 含硫残基：Met、Cys

[0134] 在一些实施方案中，保守性氨基酸替换包括将甘氨酸(G)、丙氨酸(A)、异亮氨酸(I)、缬氨酸(V)和亮氨酸(L)中的任一者替换为这些脂肪族氨基酸中的任何其他氨基酸；将丝氨酸(S)替换为苏氨酸(T)，反之亦然；将天冬氨酸(D)替换为谷氨酸(E)，反之亦然；将谷氨酰胺(Q)替换为天冬酰胺(N)，反之亦然；将赖氨酸(K)替换为精氨酸(R)，反之亦然；将苯基丙氨酸(F)、酪氨酸(Y)和色氨酸(W)替换为这些芳香族氨基酸中的任何其他氨基酸；以及将甲硫氨酸(M)替换为半胱氨酸(C)，反之亦然。其他替换也可以被认为是保守性的，具体取决于特定氨基酸的环境及其在蛋白质的三维结构中的作用。例如，如同丙氨酸(A)和缬氨酸(V)经常可以互换那样，甘氨酸(G)和丙氨酸(A)也经常可以互换。相对疏水的甲硫氨酸(M)经常可以与亮氨酸和异亮氨酸互换，有时也可以与缬氨酸互换。赖氨酸(K)和精氨酸(R)经常可以在以下位置互换：在这些位置，氨基酸残基的重要特征是其电荷，并且这两种氨基酸残基的不同pK并不明显。还有一些其他的变化在特定环境下可以被认为是“保守性的”(参见例如 BIOCHEMISTRY第13至15页，第二版，Lubert Stryer编辑(斯坦福大学)；Henikoff等人，Proc.Nat'l Acad.Sci.USA(1992) 89:10915-10919；Lei等人，J.Biol.Chem.(1995) 270(20):11882-11886)。

[0135] “多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用，意味着任何肽连接的氨基酸链(既不考虑长度、也不考虑翻译后修饰)。如下文所指出的，本文所述的多肽可以是例如野生型蛋白质、野生型蛋白质的生物活性片段，或者野生型蛋白质或片段的变体。根据本公开，变体可以含有氨基酸置换、缺失或插入。所述置换可以是保守性的或非保守性的。

[0136] 蛋白质在表达后可以分离。如应用于本文所述任一种蛋白质的术语“纯化的”或“分离的”是指已经从与其天然伴随的组分(例如，蛋白质或者其他天然存在的生物分子或有机分子)分离或纯化的多肽，例如，表达所述蛋白质的细胞中的其他蛋白质、脂质和核酸。通常，当某种多肽构成样品中总蛋白的至少60(例如至少65、70、75、80、85、90、92、95、97或99)重量%时，该多肽为纯化的多肽。

[0137] 当蛋白质中的某种氨基酸残基在该蛋白质内占据与给定残基相同的基本结构位置时，这种氨基酸残基“对应于”给定残基。例如，当所选择蛋白质中的所选择残基在人PCNA中占据与L126至Y133相同的基本空间关系或其他结构关系时，这种所选择残基对应

于人PCNA 的L126至Y133。在一些实施方案中,在所选择的蛋白质与人PCNA蛋白被比对为具有最大同源性的情况下,该进行比对的所选择蛋白质中与L126至Y133比对的位置据称对应于 L126至Y133。例如,在所选择蛋白质的结构与人PCNA蛋白被比对为具有最大对应性并且 对总体结构加以比较的情况下,替代主要序列比对这一做法,还可以使用三维结构比对。在这种情况下,在结构模型中占据与L126至Y133相同的基本位置的氨基酸据称对应于 L126 至Y133残基。

[0138] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指这样的物质:该物质有助于向对象施用活性剂并被该对象吸收,并且可以包含在本发明的组合物中而不会对患者造成显著的 不良毒理作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液(lactated Ringer's)、标准蔗糖、标准葡萄糖、粘结剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣料、甜味剂、风味剂、盐溶液(诸如林格氏液(Ringer's solution))、醇类、油、明胶、碳水化合物(诸如乳糖)、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷和颜料等。此类制剂可以被灭菌,并且如果需要,可以同不会与本发明的化合物有害地反应的辅助剂混合,这些辅助剂诸如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色物质和/或芳香物质等。本领域的技术人员将认识到,本发明中可以使用其他药物赋形剂。

[0139] 术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载体的包封材料的配制物,该配制物用于提供胶囊,其中有或没有其他载体的活性组分被所述载体包围,所述载体因而与该活性组分缔合。类似地,扁囊剂和锭剂也包括在内。片剂、散剂、胶囊剂、丸剂、扁囊剂和锭剂可以用作适合口服施用的固体剂型。

[0140] 如本文所用,术语“施用”意味着口服施用、作为栓剂施用、局部接触、静脉内施用、肠胃外施用、腹膜内施用、肌肉内施用、病灶内施用、鞘内施用、颅内施用、鼻内施用或皮下施用,或者向对象植入缓释装置(例如微量渗透泵)。施用通过任何途径进行,包括肠胃外途径和经粘膜(例如颊、舌下、腭、牙龈、鼻、阴道、直肠或透皮)途径。肠胃外施用包括例如 静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其他递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。所谓“共同施用”,意味着本文所述的组合 物与一种或多种另外的疗法(例如抗癌剂)同时施用、在一种或多种另外的疗法临施用之前或刚施用之后施用。本发明的化合物可以单独施用,或者可以向患者共同施用。共同施用意在包括同时或顺序施用单独或组合(多于一种化合物或药剂)的化合物。因此,在需要时,还可以将所述制剂与其他活性物质组合(例如,以降低代谢性降解、增加前药降解以及药物、可检测药剂的释放)。本发明的组合物可以透皮递送、通过局部途径递送,可以配制成涂抹棒、溶液剂、混悬剂、乳剂、凝胶剂、霜剂、膏剂、糊剂、胶冻剂、涂布剂、散剂和气溶胶剂。口服制剂包括适合患者摄取的片剂、丸剂、散剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶剂、糖浆剂、浆液、混悬剂等。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和分散性颗粒剂。液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂,例如水溶液剂或水/丙二 醇溶液剂。本发明的组合物可以另外包含提供持续释放和/或舒适性的组分。此类组分包括 高分子量的阴离子拟粘膜(mucomimetic)聚合物、胶凝多糖和细碎的药物载体基质。这些组分在美国专利号4,911,920、5,403,841、5,212,162和4,861,760中有更详细的讨论。这些专利 的全部内容全文以引用方式并入本文,用于所有目的。本发明的组合物也可以作为微球体递

送,以便在体内缓慢释放。例如,微球体可以经由皮内注射在皮下缓慢释放的含药微球体而施用(参见Rao,J.Biomater Sci.Polym.第7版,623-645,1995;可以作为可生物降解和可注射的凝胶配制物而施用(参见例如GaoPharm.Res.12:857-863,1995);或者作为用于口服施用的微球体而施用(参见例如Eyles,J.Pharm.Pharmacol.49:669-674,1997)。在另一个实施方案中,本发明组合物的配制物可以通过使用与细胞膜融合或被细胞内吞的脂质体来递送,即,通过采用与脂质体连接的受体配体来递送,这些受体配体结合到细胞的表面膜蛋白受体,从而引起细胞内吞作用。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面携带了特别针对靶细胞或者说是优先指向特定器官的受体配体的情况下,可以集中地将本发明的组合物递送到体内的靶细胞中。(参见例如,A1-Muhammed,J.Microencapsul.13:293-306,1996; Chonn,Curr.Opin.Biotechnol.6:698-708,1995;Ostro,Am.J.Hosp.Pharm.46:1576-1587,1989)。本发明的组合物也可以作为纳米粒子递送。

[0141] 本发明所提供的药物组合物包括活性成分(例如本文所述的化合物,包括多个实施方案或多个实施例)以治疗有效量(即,能有效地实现其预期目的的量)包含在其中的组合物。对特定应用有效的实际量将尤其取决于正在治疗的病症。此类组合物在用于治疗疾病的方法中施用时,将含有能有效地实现所需结果(例如减轻、消除或减缓疾病症状(例如癌症症状或异常PCNA活性)的进展)的量的活性成分。确定本发明化合物的治疗有效量完全在本领域技术人员的能力范围内,根据本文的详细公开内容尤其能够加以确定。

[0142] 施用给哺乳动物的剂量和频率(单剂量或多剂量)可以取决于多种因素而变化,例如哺乳动物是否患有另一种疾病,及其施用途径;接受者的年龄、性别、健康状况、体重、体质指数和饮食;正在治疗的疾病的性质和症状(例如癌症症状)严重程度、同期联合治疗的种类、正在治疗的疾病的并发症,或其他与健康相关的问题。其他治疗方案或治疗剂可以联合申请人的发明的方法和化合物使用。对已建立的剂量(例如频率和持续时间)的调整和操纵完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0143] 对于本文所述的任何化合物,治疗有效量可以首先从细胞培养测定中确定。目标浓度将是一种或多种活性化合物的能够实现本文所述方法的那些浓度,如使用本文所述或本领域已知的方法所测得的。

[0144] 如本领域中所熟知的,在人体中使用的治疗有效量也可以从动物模型确定。例如,用于人的剂量可以配制成达到已在动物中发现有效的浓度。如上所述,可以通过监测化合物有效性并向上或向下调整剂量来调整人体中的剂量。基于上述方法和其他方法来调整剂量以达到在人体中的最大功效,这完全在普通技术人员的能力范围内。

[0145] 剂量可以根据患者的需求和所用的化合物而变化。在本发明的语境中,施用给患者的剂量应当足以随时间推移在患者体内实现有益的治疗反应。剂量的大小还由任何不良副作用的存在、性质和程度决定。确定特定情况下的适当剂量在实践者的技能范围内。一般来讲,治疗以低于化合物最佳剂量的较小剂量开始。随后,剂量小幅增加,直到达到在多种情况下的最佳效果为止。

[0146] 剂量和时间间隔可以单独调整,以提供所施用化合物的对正在治疗的特定临床适应症有效的水平。这将提供与个体疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0147] 利用本文所提供的教导内容,可以设计有效的预防性或治疗性治疗方案,该方案不会引起显著的毒性,却能够有效地治疗特定患者表现出的临床症状。该设计应当涉及通

过考虑下列因素来谨慎地选择活性化合物,这些因素诸如化合物效力、相对生物利用度、患者体重、是否存在不良副作用及其严重程度、优选的施用模式,以及所选择药剂的毒性曲线。

[0148] 本文所述的化合物可以彼此结合使用、与已知可用于治疗癌症的其他活性剂结合使用,或者与单用可能无效但可能有助于活性剂功效的辅助剂结合使用。

[0149] 在一些实施方案中,共同施用包括先施用一种活性剂,并且在0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内施用第二种活性剂。共同施用包括同时施用、大致同时(例如,彼此相差不到约1、5、10、15、20或30分钟)施用或者以任何顺序依次施用两种活性剂。在一些实施方案中,共同施用可以通过共同配制(即制备含有两种活性剂的单一药物组合物)来实现。在其他实施方案中,所述活性剂可以分开配制。在另一个实施方案中,活性剂和/或辅助剂可以彼此连接或缀合。在一些实施方案中,本文所述的化合物可以与针对癌症的治疗(诸如辐射或手术)相结合。

[0150] 如本文所用,术语“约”意味着包括指定值的一系列值,本领域的普通技术人员将合理地认为这一系列值与该指定值相似。在多个实施方案中,“约”意味着在使用本领域通常可接受的测量值的标准偏差内。在多个实施方案中,“约”意味着延伸到指定值的 $\pm 10\%$ 的范围。在多个实施方案中,“约”意味着指定值。

[0151] 术语“增殖细胞核抗原”或“PCNA”是指约29kDa的蛋白质,该蛋白质自组装成由各单独PCNA蛋白质的3个亚基组成的蛋白质复合体。这些连接的PCNA分子一起形成DNA夹,该DNA夹充当真核细胞中的DNA聚合酶 δ 的持续合成因子。术语“PCNA”可以指人PCNA的核苷酸序列或蛋白质序列(例如,Entrez 5111、Uniprot P12004、RefSeq NM_002592 (SEQ ID NO:1)或RefSeq NP_002583 (SEQ ID NO:2))。术语“PCNA”既包括核苷酸序列或蛋白质的野生型形式,又包括它们的任何突变体。在一些实施方案中,“PCNA”是野生型PCNA。在一些实施方案中,“PCNA”是一种或多种突变体形式。术语“PCNA”XYZ是指突变型PCNA的核苷酸序列或蛋白质,其中PCNA的Y编号氨基酸在野生型中通常具有X氨基酸,而在突变体中具有Z氨基酸。在多个实施方案中,PCNA是人PCNA。在多个实施方案中,PCNA具有对应于参考标号GI:33239449 (SEQ ID NO:1)的核苷酸序列。在多个实施方案中,PCNA具有对应于RefSeq NM_002592.2 (SEQ ID NO:1)的核苷酸序列。在多个实施方案中,PCNA具有对应于参考标号GI:4505641 (SEQ ID NO:2)的蛋白质序列。在多个实施方案中,PCNA具有对应于RefSeq NP_002583.1 (SEQ ID NO:2)的核苷酸序列。在多个实施方案中,PCNA具有以下氨基酸序列:

[0152] MFEARLVQGSILKKVLEALKDLINACWDISSGVNLQSMDSHVSLSVQLTLRSEGF DTYRCDRNLA
MGVNLTSMSKILKCAGNEDIITLRAEDNADTLALVFEAPNQEKVSDYEM KLMDLDVEQLGIPEQEYSCVVKMPSG
EFARICRDLSHIGDAVVISCAKDGKFSASGELG NGNIKLSQTSNVDKEEEAVTIEMNEPVQLTFALRYLNFFTK
ATPLSSTVTLSMSADVPLVV EYKIADMGHLKYYLAPKIEDEEGS (SEQ ID NO:2)。

[0153] 在多个实施方案中,PCNA是突变型PCNA。在多个实施方案中,突变型PCNA与不和野生型PCNA相关联的疾病相关联。在多个实施方案中,该PCNA与上述序列相比,包括至少一个氨基酸突变(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30个突变)。PCNA可以进行翻译后修饰。修饰可以包括磷酸化、甲基化、酸性氨基酸的甲酯、核糖基化、乙酰化、使用多种糖进行糖基化、使用多种不同的脂

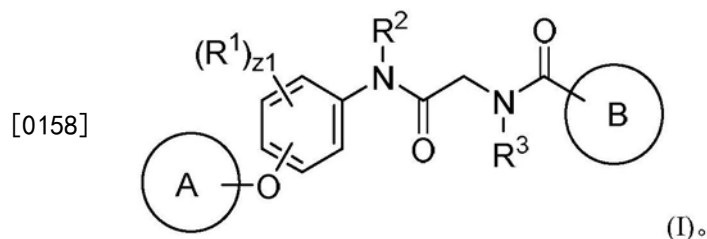
质进行脂化、聚(ADP)核糖基化,或者本领域已知的其他翻译后修饰。修饰的程度和类型的差异影响PCNA的ca和nm同种型的水平(例如蛋白质水平)。在多个实施方案中,一个翻译后修饰或多个翻译后修饰通过本文所述的化合物(例如A0H1160、PCNA7)或将本文所述的化合物(例如A0H1160、PCNA7)结合到PCNA,而相对于没有所述一个或多个翻译后修饰的PCNA改变了对PCNA的抑制。

[0154] 如本文所用,术语“癌症相关联增殖细胞核抗原”或“caPCNA”是指具有酸性等电点的PCNA同种型(例如,包括质子化胺和/或羧基基团的肽、与非癌症相关联PCNA相比的酸性等电点、非癌细胞中的PCNA、非恶性PCNA、非癌细胞中普遍存在的PCNA同种型,或者非癌细胞中酸性较弱的PCNA同种型)。在多个实施方案中,caPCNA蛋白质包括甲基化的氨基酸(例如谷氨酸盐、天冬氨酸)。在多个实施方案中,caPCNA蛋白质用酸性氨基酸的甲酯进行翻译后修饰。在多个实施方案中,对PCNA上的酸性氨基酸残基进行的甲酯化在pH 8.5下表现出约20分钟的 $T_{1/2}$ 。在多个实施方案中,caPCNA按照F.Shen等人J Cell Biochem.2011年3月;112(3):756-760的描述进行翻译后修饰,该文献全文以引用方式并入本文用于所有目的。

[0155] 如本文所用,术语“非恶性增殖细胞核抗原”或“nmPCNA”是指具有碱性等电点的PCNA同种型(例如,包括去质子化胺和/或羧基基团的肽、与caPCNA相比的碱性等电点、癌细胞中的caPCNA)。在多个实施方案中,nmPCNA是非癌细胞中普遍存在的PCNA同种型。

[0156] B. 化合物

[0157] 本文尤其提供了一种化合物或其药学上可接受的盐的组合物,该化合物具有下式:



[0159] 环A为取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。环B为取代或未取代的萘基、取代或未取代的喹啉基,或者取代或未取代的异喹啉基。

[0160] R^1 独立地为氢、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{m1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH^7R^8$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NHNH^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C = (O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C = (O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。应当理解,当 $z1$ 为0时,

则R¹为氢。

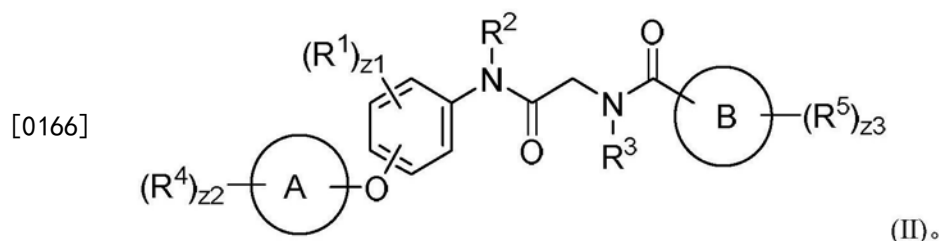
[0161] R²独立地为氢、卤素、-CX₃²、-CHX₂²、-CH₂X²、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX₃²、-OCHX₂²、-OCH₂X²、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0162] R³独立地为氢、卤素、-CX₃³、-CHX₂³、-CH₂X³、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX₃³、-OCHX₂³、-OCH₂X³、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0163] R⁷、R⁸、R⁹和R¹⁰独立地为氢、卤素、-CX₃^A、-CHX₂^A、-CH₂X^A、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX₃^A、-OCHX₂^A、-OCH₂X^A、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。键合到同一个氮原子的R⁷取代基和R⁸取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0164] 符号z1为0至4的整数。符号m1和v1独立地为整数1或2。符号n1为0至4的整数。符号X¹、X²、X³和X^A独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

[0165] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



[0167] R¹、R²、R³、环A、环B和z1如本文所描述,包括在式(I)化合物以及多个实施方案中所描述。在多个实施方案中,环A为苯基(被或未被R⁴取代),或者5至6元杂芳基(被或未被R⁴取代);环B为萘基(被或未被R⁵取代)、喹啉基(被或未被R⁵取代)或异喹啉基(被或未被R⁵取代)。

[0168] R⁴独立地为卤素、-CX₃⁴、-CHX₂⁴、-CH₂X⁴、-CN、-SO₂Cl、-SO_{n4}R¹⁴、-SO_{v4}NR¹¹R¹²、-NHNH¹¹R¹²、-ONR¹¹R¹²、-NHC= (O) NHNR¹¹R¹²、-NHC= (O) NR¹¹R¹²、-N (O)_{m4}、-NR¹¹R¹²、-C (O) R¹³、-C (O) -OR¹³、-C (O) NR¹¹R¹²、-OR¹⁴、-NR¹¹SO₂R¹⁴、-NR¹¹C= (O) R¹³、-NR¹¹C (O) -OR¹³、-NR¹¹OR¹³、-OCX₃⁴、-OCHX₂⁴、-OCH₂X⁴、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的R⁴取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R⁴独立地为卤素、-CX₃⁴、-CHX₂⁴、-CH₂X⁴、-CN、-SO_{n4}R¹⁴、-SO_{v4}NR¹¹R¹²、-NHNH¹¹R¹²、-ONR¹¹R¹²、-NHC= (O) NHNR¹¹R¹²、-NHC= (O) NR¹¹R¹²、-N (O)_{m4}、-NR¹¹R¹²、-C (O) R¹³、-C (O) -OR¹³、-C (O) NR¹¹R¹²、-OR¹⁴、-NR¹¹SO₂R¹⁴、-NR¹¹C= (O) R¹³、-NR¹¹C (O) -OR¹³、-NR¹¹OR¹³、

[0169] $-\text{OCX}_3^4$ 、 $-\text{OCHX}_2^4$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^4$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。应当理解,当 z_2 为0时,则 R^4 为氢。

[0170] R^5 独立地为卤素、 $-\text{CX}_3^5$ 、 $-\text{CHX}_2^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{SO}_{n_5}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_{v_5}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHNR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{ONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m_5}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}=(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OCX}_3^5$ 、 $-\text{OCHX}_2^5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素、 $-\text{CX}_3^5$ 、 $-\text{CHX}_2^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n_5}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_{v_5}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHNR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{ONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m_5}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}=(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OCX}_3^5$ 、 $-\text{OCHX}_2^5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。应当理解,当 z_3 为0时,则 R^5 为氢,

[0171] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 CX_3^B 、 $-\text{CHX}_2^B$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}_3^B$ 、 $-\text{OCHX}_2^B$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^B$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0172] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 CX_3^C 、 $-\text{CHX}_2^C$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^C$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCX}_3^C$ 、 $-\text{OCHX}_2^C$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^C$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0173] 符号 z_2 为0到5的整数。符号 z_3 为0至7的整数。符号 m_4 、 m_5 、 v_4 和 v_5 独立地为整数1或2。符号 n_4 和 n_5 独立地为0到4的整数。符号 X^4 、 X^5 、 X^B 和 X^C 独立地为 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 或 $-\text{F}$ 。

[0174] 在多个实施方案中,环A为取代的苯基。在多个实施方案中,环A为未取代的苯基。在多个实施方案中,环A为苯基。在多个实施方案中,环A为取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中,环A为未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中,环A为5至6元杂芳基。在多个实施方案中,环A为取代的噻吩基。在多个实施方案中,环A为未取代的噻吩基。在多个实施方案中,环A为噻吩基。在多个实施方案中,环A为2-噻吩基。在多个实施方案中,环A为3-噻吩基。在多个实施方案中,环A为取代的吡啶基。在多个实施方案中,环A为未取代的吡啶基。

基。在多个实施方案中,环A为吡啶基。在多个实施方案中,环A为2-吡啶基。在多个实施方案中,环A为3-吡啶基。在多个实施方案中,环A为4-吡啶基。在多个实施方案中,环A为未取代的吡咯基。在多个实施方案中,环A为取代的吡咯基。在多个实施方案中,环A为吡咯基。在多个实施方案中,环A为未取代的呋喃基。在多个实施方案中,环A为取代的呋喃基。在多个实施方案中,环A为呋喃基。在多个实施方案中,环A为未取代的吡唑基。在多个实施方案中,环A为取代的吡唑基。在多个实施方案中,环A为未取代的咪唑基。在多个实施方案中,环A为取代的咪唑基。在多个实施方案中,环A为咪唑基。在多个实施方案中,环A为未取代的噁唑基。在多个实施方案中,环A为取代的噁唑基。在多个实施方案中,环A为噁唑基。在多个实施方案中,环A为未取代的异噁唑基。在多个实施方案中,环A为取代的异噁唑基。在多个实施方案中,环A为未取代的噻唑基。在多个实施方案中,环A为取代的噻唑基。在多个实施方案中,环A为噻唑基。在多个实施方案中,环A为未取代的三唑基。在多个实施方案中,环A为取代的三唑基。在多个实施方案中,环A为三唑基。在多个实施方案中,环B为取代的萘基。在多个实施方案中,环B为未取代的萘基。在多个实施方案中,环B为萘基。在多个实施方案中,环B为1-萘基。在多个实施方案中,环B为2-萘基。在多个实施方案中,环B为喹啉基。在多个实施方案中,环B为取代的喹啉基。在多个实施方案中,环B为未取代的喹啉基。在多个实施方案中,环B为异喹啉基。在多个实施方案中,环B为取代的异喹啉基。在多个实施方案中,环B为未取代的异喹啉基。在多个实施方案中,环B为1-异喹啉基。在多个实施方案中,环B为3-异喹啉基。在多个实施方案中,环B为4-异喹啉基。

[0175] 在多个实施方案中, R^1 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,或者取代或未取代的5至10元杂芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为卤素、 $-OH$ 、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, R^1 独立地为卤素。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-CF_3$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-CHF_2$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-CH_2F$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-OCF_3$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-OCHF_2$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-OCH_2F$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的2至8元杂烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的3至8元杂环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的5至10元杂芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-OH$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-NH_2$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为 $-SH$ 。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代的苯基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代或未取代

的5至6元杂芳基。

[0176] 在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的 C_1 - C_8 烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的2至8元杂烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的 C_3 - C_8 环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的3至8元杂环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的5至10元杂芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的苯基。在多个实施方案中, R^1 独立地为取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_1 - C_8 烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的2至8元杂烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_3 - C_8 环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的3至8元杂环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的5至10元杂芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的苯基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, R^1 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, R^1 独立地为-F。在多个实施方案中, R^1 独立地为-Cl。在多个实施方案中, R^1 独立地为-Br。在多个实施方案中, R^1 独立地为-I。在多个实施方案中, R^1 独立地为氢。在多个实施方案中, R^1 独立地为卤素、- CF_3 、- CHF_2 、- CH_2F 、- OCF_3 、- $OCHF_2$ 、- OCH_2F 、-OH、- NH_2 、-SH、未取代的 C_1 - C_4 烷基, 或未取代的2至4元杂烷基。

[0177] 在多个实施方案中, z_1 为1。在多个实施方案中, z_1 为0。在多个实施方案中, z_1 为2。在多个实施方案中, z_1 为3。在多个实施方案中, z_1 为4。

[0178] 在多个实施方案中, R^2 独立地为氢、- CX_3^2 、- CHX_2^2 、- CH_2X^2 、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基, 取代或未取代的苯基, 或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^2 独立地为氢、未取代的甲基、未取代的乙基, 或未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^2 独立地为氢。在多个实施方案中, R^2 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, R^2 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, R^2 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^2 独立地为未取代的叔丁基。

[0179] 在多个实施方案中, R^2 独立地为氢、卤素、- CX_3^2 、- CHX_2^2 、- CH_2X^2 、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。

[0180] 在多个实施方案中, R^3 独立地为氢、- CX_3^3 、- CHX_2^3 、- CH_2X^3 、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基, 取代或未取代的苯基, 或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^3 独立地为氢、未取代的甲基、未取代的乙基, 或未取代的

异丙基。在多个实施方案中, R^3 独立地为氢。在多个实施方案中, R^3 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, R^3 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, R^3 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^3 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX_3^3$ 、 $-CHX_2^3$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。

[0181] 在多个实施方案中, R^4 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 2 至 8 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基, 或者取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基。在多个实施方案中, R^4 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、取代或未取代的苯基, 或者取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在多个实施方案中, R^4 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基, 或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在多个实施方案中, R^4 独立地为卤素、 $-OH$ 、未取代的甲基, 或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, R^4 独立地为卤素。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-OH$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, R^4 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, R^4 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-F$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-Cl$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-Br$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-I$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-CF_3$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NH_2$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SH$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^4 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, R^4 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, R^4 独立地为未取代的丙氧基。

[0182] 在多个实施方案中, R^4 独立地为卤素。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-CX_3^4$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-CHX_2^4$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-CH_2X^4$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-CN$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SO_n R^{14}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SR^{14}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SO_{v4} NR^{11} R^{12}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NHN R^{11} R^{12}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-ONR^{11} R^{12}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NHC = (O) NHNR^{11} R^{12}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NHC = (O) NR^{11} R^{12}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-N(O)_{m4}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NR^{11} R^{12}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-C(O) R^{13}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-C(O) -OR^{13}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-C(O) NR^{11} R^{12}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-OR^{14}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NR^{11} SO_2 R^{14}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NR^{11} C = (O) R^{13}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NR^{11} C(O) -OR^{13}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NR^{11} OR^{13}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-OCX_3^4$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-OCHX_2^4$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-OCH_2X^4$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-CF_3$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-CHF_2$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-CH_2F$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SO_2 CH_3$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SO_2 NH_2$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SH$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-N(O)_2$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-NH_2$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-C(O) CH_3$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-C(O) OH$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-C(O) NH_2$ 。在多个实施方案中, R^4

独立地为-OH。在多个实施方案中， R^4 独立地为-OCF₃。在多个实施方案中， R^4 独立地为-OCHF₂。在多个实施方案中， R^4 独立地为-OCH₂F。

[0183] 在多个实施方案中， R^4 独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基，或者取代或未取代的5至10元杂芳基。在多个实施方案中， R^4 独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基，或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中， R^4 独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、OCHF₂、-OCH₂F、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基，或未取代的2至4元杂烷基。

[0184] 在多个实施方案中， R^4 独立地为取代或未取代的烷基。在多个实施方案中， R^4 独立地为取代或未取代的杂烷基。在多个实施方案中， R^4 独立地为取代或未取代的环烷基。在多个实施方案中， R^4 独立地为取代或未取代的杂环烷基。在多个实施方案中， R^4 独立地为取代或未取代的芳基。在多个实施方案中， R^4 独立地为取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中，两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基。在多个实施方案中，两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基。在多个实施方案中，两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的芳基。在多个实施方案中，两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂芳基。

[0185] 在多个实施方案中， R^4 独立地为取代或未取代的烷基（例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基，或C₁-C₄烷基）、取代或未取代的杂烷基（例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基，或2至4元杂烷基）、取代或未取代的环烷基（例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基，或C₅-C₆环烷基）、取代或未取代的杂环烷基（例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基，或5至6元杂环烷基）、取代或未取代的芳基（例如C₆-C₁₀芳基或C₆芳基），或者取代或未取代的杂芳基（例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基，或5至6元杂芳基）。在多个实施方案中， R^4 独立地为取代的烷基（例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基，或C₁-C₄烷基）、取代的杂烷基（例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基，或2至4元杂烷基）、取代的环烷基（例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基，或C₅-C₆环烷基）、取代的杂环烷基（例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基，或5至6元杂环烷基）、取代的芳基（例如C₆-C₁₀芳基或C₆芳基），或取代的杂芳基（例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基，或5至6元杂芳基）。在多个实施方案中， R^4 独立地为未取代的烷基（例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基，或C₁-C₄烷基）、未取代的杂烷基（例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基，或2至4元杂烷基）、未取代的环烷基（例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基，或C₅-C₆环烷基）、未取代的杂环烷基（例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基，或5至6元杂环烷基）、未取代的芳基（例如C₆-C₁₀芳基或C₆芳基），或未取代的杂芳基（例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基，或5至6元杂芳基）。

[0186] 在多个实施方案中， R^{14} 独立地为氢、-CX^B₃、-CHX^B₂、-CH₂X^B、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基，或者取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中， R^{14} 独立地为氢。在多个实施方案中， R^{14} 独立地为-CX^B₃。在多个实施方案中， R^{14} 独立地为-CHX^B₂。在多个实施方案中， R^{14} 独立地为-CH₂X^B。在多个实施方案中， R^{14} 独立地为-CN。在多个实施方案中，

中, R^{14} 独立地为-COOH。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为-CONH₂。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的芳基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的芳基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的芳基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的C₃-C₆环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的苯基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的C₃-C₆环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的苯基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的C₃-C₆环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的苯基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^{14} 为氢或未取代的甲基。

[0187] 在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的吡唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的吡啶基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的咪唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的噁唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的异噁唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的噻唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的呋喃基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的吡咯基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代或未取代的噻吩基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的吡唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的吡啶基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的咪唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的噁唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的异噁唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的噻唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的呋喃基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的吡咯基。在多个实施方案中, R^{14} 为取代的噻吩基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的吡唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的吡啶基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的咪唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的噁唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的异噁唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的噻唑基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的呋喃基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的吡咯基。在多个实施方案中, R^{14} 为未取代的噻吩基。

[0188] 在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立

地为氢或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CF_3$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CHF_2$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CH_2F$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CCl_3$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CHCl_2$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CH_2Cl$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CBr_3$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CHBr_2$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CH_2Br$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CI_3$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CHI_2$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为 $-CH_2I$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_4 卤代烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_3 卤代烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_2 卤代烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_6 卤代烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_5 卤代烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_4 卤代烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_3 卤代烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的丙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的丁基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的异丁基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的叔丁基。

[0189] 在多个实施方案中, z_2 为1。在多个实施方案中, z_2 为0。在多个实施方案中, z_2 为2。在多个实施方案中, z_2 为3。在多个实施方案中, z_2 为4。在多个实施方案中, z_2 为5。

[0190] 在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,或者取代或未取代的5至10元杂芳基。在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基,或者取代或未取代的2至8元杂烷基。

[0191] 在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷

基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的 C_1 - C_4 烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素。在多个实施方案中, R^5 独立地为-OH。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, R^5 独立地为-F。在多个实施方案中, R^5 独立地为-Cl。在多个实施方案中, R^5 独立地为-Br。在多个实施方案中, R^5 独立地为-I。在多个实施方案中, R^5 独立地为-CF₃。在多个实施方案中, R^5 独立地为-NH₂。在多个实施方案中, R^5 独立地为-SH。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的丙氧基。

[0192] 在多个实施方案中, R^5 独立地为取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、取代或未取代的环烷基I例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、取代或未取代的芳基(例如 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中, R^5 独立地为取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、取代的芳基(例如 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-OH、-NH₂、-SH、未取代的 C_1 - C_4 烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^5 为未取代的 C_1 - C_4 烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^5 为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^5 为未取代的2至4元杂烷基。

[0193] 在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_4 - C_6 烷

基。在多个实施方案中, R^5 独立地为未取代的 C_5 - C_6 烷基。

[0194] 在多个实施方案中, z_3 为1。在多个实施方案中, z_3 为0。在多个实施方案中, z_3 为2。在多个实施方案中, z_3 为3。在多个实施方案中, z_3 为4。在多个实施方案中, z_3 为5。在多个实施方案中, z_3 为6。在多个实施方案中, z_3 为7。

[0195] 在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为氢、 $-CX_3^B$ 、 $-CHX_2^B$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为氢。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为 $-CX_3^B$ 。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为 $-CHX_2^B$ 。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为 $-CH_2X^B$ 。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为 $-CN$ 。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为 $-COOH$ 。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为 $-CONH_2$ 。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的苯基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的苯基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的苯基。在多个实施方案中, R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 独立地为未取代的5至6元杂芳基。

[0196] 在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连

接形成取代或未取代的杂环烷基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代的杂环烷基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代的杂芳基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成未取代的杂环烷基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成未取代的杂芳基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成未取代的5至6元杂芳基。

[0197] 在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为氢、 $-CX_3^C$ 、 $-CHX_2^C$ 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为氢。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为 $-CX_3^C$ 。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为 $-CHX_2^C$ 。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为 $-CH_2X^C$ 。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为 $-CN$ 。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为 $-COOH$ 。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为 $-CONH_2$ 。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的芳基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的芳基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的杂烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的杂环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的芳基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的杂芳基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的苯基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个

个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的苯基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的苯基。在多个实施方案中, R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 或 R^{18} 独立地为未取代的5至6元杂芳基。

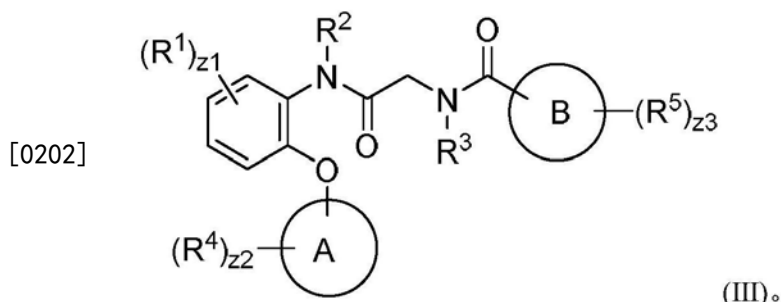
[0198] 在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂芳基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代的杂环烷基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代的杂芳基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成未取代的杂环烷基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成未取代的杂芳基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成未取代的5至6元杂芳基。

[0199] 在多个实施方案中, m_1 为1。在多个实施方案中, m_1 为2。在多个实施方案中, v_1 为1。在多个实施方案中, v_1 为2。在多个实施方案中, m_4 为1。在多个实施方案中, m_4 为2。在多个实施方案中, m_5 为1。在多个实施方案中, m_5 为2。在多个实施方案中, v_4 为1。在多个实施方案中, v_4 为2。在多个实施方案中, v_5 为1。在多个实施方案中, v_5 为2。在多个实施方案中, n_1 为0。在多个实施方案中, n_1 为1。在多个实施方案中, n_1 为2。在多个实施方案中, n_1 为3。在多个实施方案中, n_1 为4。在多个实施方案中, n_4 为0。在多个实施方案中, n_4 为1。在多个实施方案中, n_4 为2。在多个实施方案中, n_4 为3。在多个实施方案中, n_4 为4。在多个实施方案中, n_5 为0。在多个实施方案中, n_5 为1。在多个实施方案中, n_5 为2。在多个实施方案中, n_5 为3。在多个实施方案中, n_5 为4。

[0200] 在多个实施方案中, X^1 独立地为-Cl。在多个实施方案中, X^1 独立地为-Br。在多个实施方案中, X^1 独立地为-I。在多个实施方案中, X^1 独立地为-F。在多个实施方案中, X^2 独立地为-Cl。在多个实施方案中, X^2 独立地为-Br。在多个实施方案中, X^2 独立地为-I。在多个实施方案中, X^2 独立地为-F。在多个实施方案中, X^3 独立地为-Cl。在多个实施方案中, X^3 独立地为-Br。在多个实施方案中, X^3 独立地为-I。在多个实施方案中, X^3 独立地为-F。在多个实施方案中,

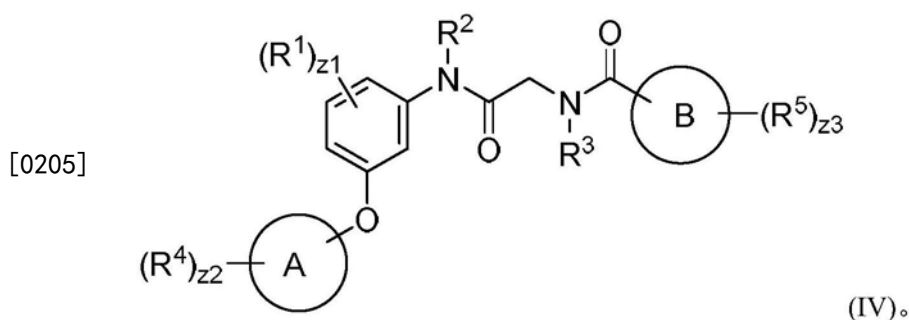
方案中, X^4 独立地为-Cl。在多个实施方案中, X^4 独立地为-Br。在多个实施方案中, X^4 独立地为-I。在多个实施方案中, X^4 独立地为-F。在多个实施方案中, X^5 独立地为-Cl。在多个实施方案中, X^5 独立地为-Br。在多个实施方案中, X^5 独立地为-I。在多个实施方案中, X^5 独立地为-F。在多个实施方案中, X^A 独立地为-Cl。在多个实施方案中, X^A 独立地为-Br。在多个实施方案中, X^A 独立地为-I。在多个实施方案中, X^A 独立地为-F。在多个实施方案中, X^B 独立地为-Cl。在多个实施方案中, X^B 独立地为-Br。在多个实施方案中, X^B 独立地为-I。在多个实施方案中, X^B 独立地为-F。在多个实施方案中, X^C 独立地为-Cl。在多个实施方案中, X^C 独立地为-Br。在多个实施方案中, X^C 独立地为-I。在多个实施方案中, X^C 独立地为-F。

[0201] 在多个实施方案中, 该化合物具有下式:



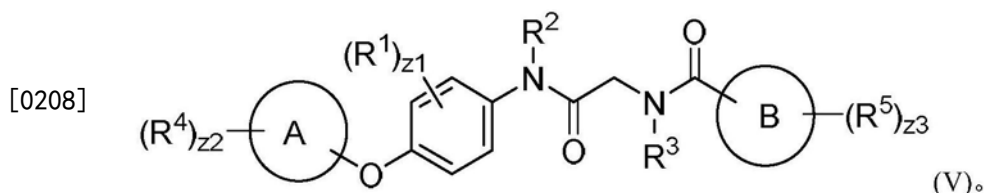
[0203] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环A、环B、 z_1 、 z_2 和 z_3 如本文所描述, 包括在式(I)化合物和式(II)化合物中所描述。在多个实施方案中, z_1 为0。在多个实施方案中, z_2 为0。在多个实施方案中, z_3 为0。在多个实施方案中, R^2 为氢。在多个实施方案中, R^3 为氢。

[0204] 在多个实施方案中, 该化合物具有下式:



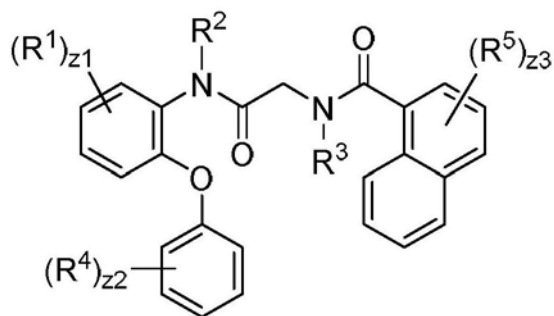
[0206] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环A、环B、 z_1 、 z_2 和 z_3 如本文所描述, 包括在式(I)化合物和式(II)化合物中所描述。

[0207] 在多个实施方案中, 该化合物具有下式:



[0209] R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、环A、环B、 z_1 、 z_2 和 z_3 如本文所描述, 包括在式(I)化合物和式(II)化合物中所描述。

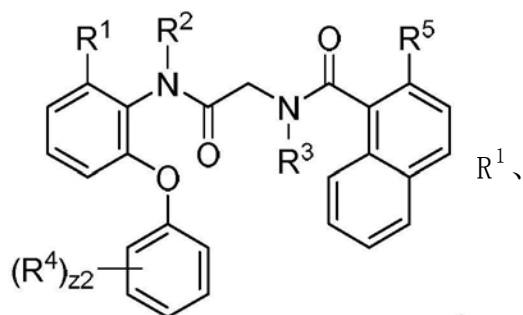
[0210] 在多个实施方案中, 该化合物具有下式:



R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 $z1$ 、 $z2$ 和 $z3$ 如本文所描述,包括

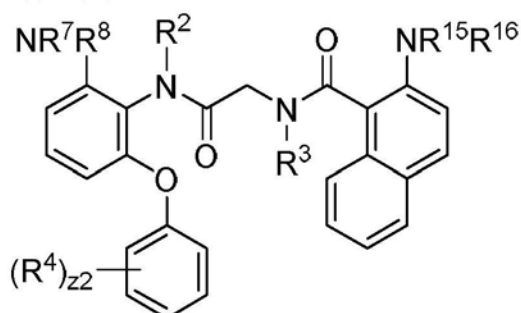
在式 (I) 至 (V) 的化合物中所描述。

[0211] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



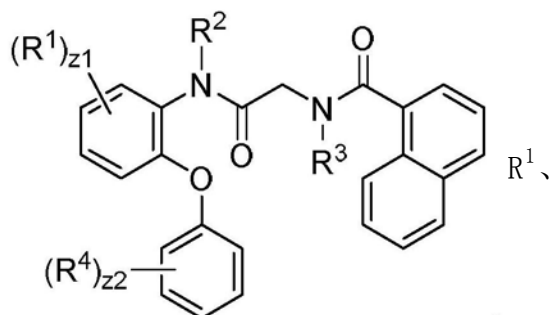
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 $z2$ 如本文所描述,包括在式 (I) 至 (V) 的化合物中所描述。

[0212] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



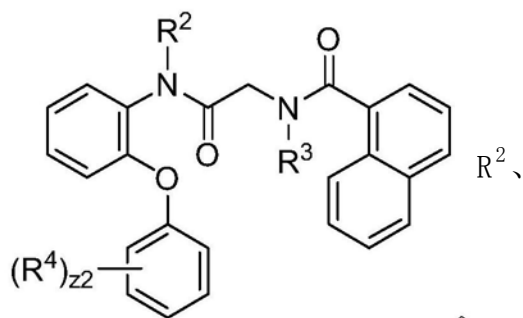
R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^7 、 R^8 、 R^{15} 、 R^{16} 和 $z2$ 如本文所描述,包括在式 (I) 至 (V) 的化合物中所描述。

[0213] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



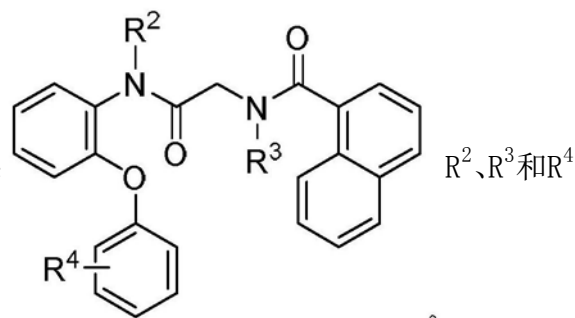
R^2 、 R^3 、 R^4 、 $z1$ 和 $z2$ 如本文所描述,包括在式 (I) 至 (V) 的化合物中所描述。

[0214] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



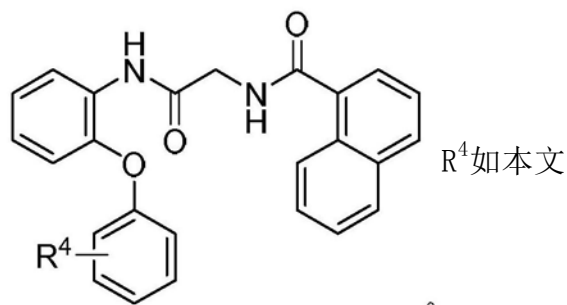
R^3 、 R^4 和 $z2$ 如本文所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。

[0215] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



如本文所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。

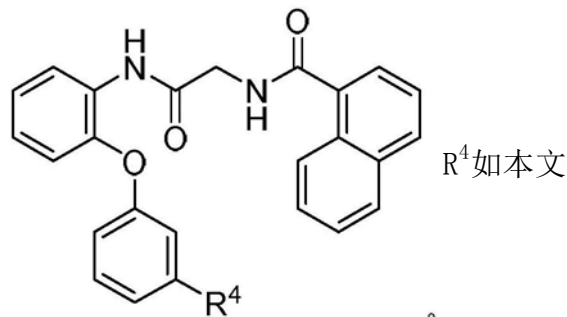
[0216] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-OR^{14}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SR^{14}$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_3 烷基。

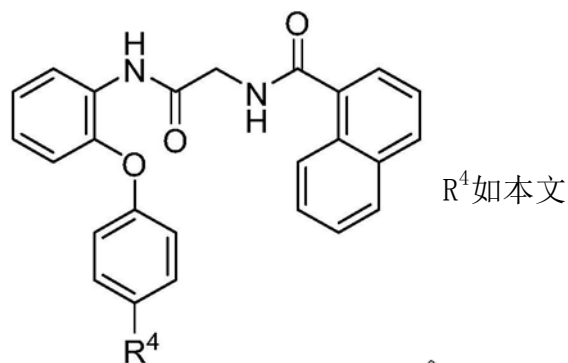
在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的丙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的叔丁基。

[0217] 在多个实施方案中, 该化合物具有下式:



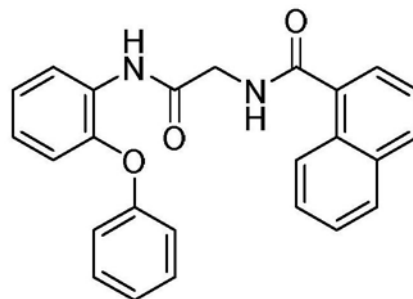
所描述, 包括在式 (I) 至 (V) 的化合物中所描述。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-OR^{14}$ 。在多个实施方案中, R^4 独立地为 $-SR^{14}$ 。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢或未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为氢。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的丙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, R^{14} 独立地为未取代的叔丁基。

[0218] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:

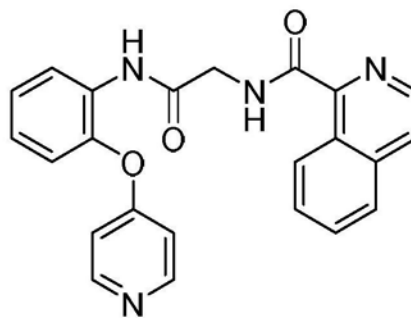


所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为-OR¹⁴。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为-SR¹⁴。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₁-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₁-C₅烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₁-C₃烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₁-C₂烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₂-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₂-C₅烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₂-C₄烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₂-C₃烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₃-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₄-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢或未取代的C₅-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₁-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₁-C₅烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₁-C₃烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₁-C₂烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₂-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₂-C₅烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₂-C₄烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₂-C₃烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₃-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₄-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的C₅-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的丙基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中,R¹⁴独立地为未取代的叔丁基。

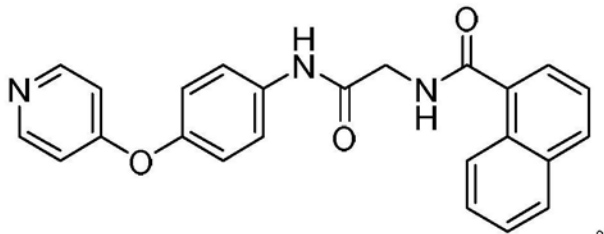
[0219] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



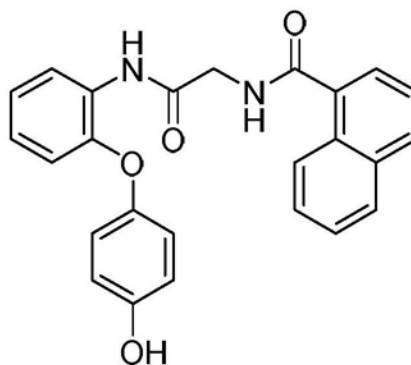
[0220] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



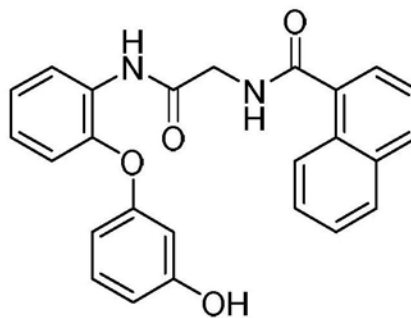
[0221] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



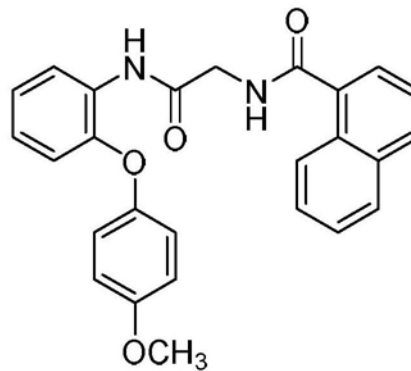
[0222] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



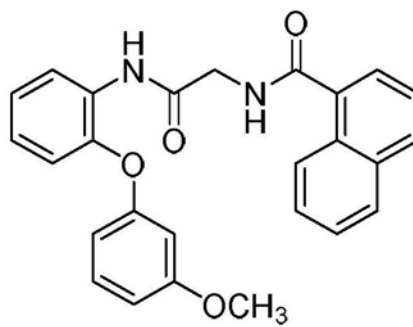
[0223] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



[0224] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



[0225] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



[0226] 在多个实施方案中, R^1 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 R^{30} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{30} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{30} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{30} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{30} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{30} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。 X^1 为卤素。在多个实施方案中, X^1 为F。在多个实施方案中, R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、 R^{30} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{30} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{30} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{30} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{30} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{30} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。

[0227] R^{30} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{30}_3$ 、 $-CHX^{30}_2$ 、 $-CH_2X^{30}$ 、 $-OCH_2X^{30}$ 、 $-OCHX^{30}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{30}_3$ 、 R^{31} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{31} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{31} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{31} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{31} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{31} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。 X^{30} 为卤素。在多个实施方案中, X^{30} 为F。

[0228] R^{31} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{31}_3$ 、 $-CHR^{31}_2$ 、 $-CH_2X^{31}$ 、 $-OCH_2X^{31}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{31}_3$ 、 $-OCHX^{31}_2$ 、 R^{32} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{32} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{32} -取代或未取代的环烷基

(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³²-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³²-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³²-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X³¹为卤素。在多个实施方案中,X³¹为F。

[0229] 在多个实施方案中,R²独立地为氢、氧代、卤素、-CX₃²、-CHX₂²、-CH₂X²、-OCH₂X²、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX₃²、-OCHX₂²、R³³-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³³-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³³-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³³-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³³-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³³-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X²为卤素。在多个实施方案中,X²为F。

[0230] 在多个实施方案中,R²独立地为卤素、-CX₃²、-CHX₂²、-OCH₂X²、-CH₂X²、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX₃²、-OCHX₂²、R³³-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³³-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³³-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³³-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³³-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³³-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中,R²为氢。

[0231] R³³独立地为氧代、卤素、-CX₃³³、-CHX₂³³、-CHX₂³³、-OCH₂X³³、-OCHX₂³³、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX₃³³、-OCHX₂³³、R³⁴-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³⁴-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³⁴-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³⁴-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³⁴-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³⁴-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X³³为卤素。在多个实施方案中,X³³为F。

[0232] R³⁴独立地为氧代、卤素、-CX₃³⁴、-CHX₂³⁴、-CH₂X³⁴、-OCH₂X³⁴、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX₃³⁴、-OCHX₂³⁴、R³⁵-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³⁵-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³⁵-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³⁵-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³⁵-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³⁵-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂

芳基,或5至6元杂芳基)。X³⁴为卤素。在多个实施方案中,X³⁴为F。

[0233] 在多个实施方案中,R³独立地为氢、氧代、卤素、-CX₃³、-CHX₂³、-CH₂X³、-OCH₂X³、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX₃³、-OCHX₂³、R³⁶-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³⁶-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³⁶-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³⁶-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³⁶-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³⁶-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X³为卤素。在多个实施方案中,X³为F。在多个实施方案中,R³独立地为卤素、-CX₃³、-CHX₂³、-CH₂X³、-OCH₂X³、-CN、-OH、-NH₂、

[0234] -COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX₃³、-OCHX₂³、R³⁶-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³⁶-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³⁶-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³⁶-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³⁶-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³⁶-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中,R³为氢。

[0235] R³⁶独立地为氧代、卤素、-CX₃³⁶、-CHX₂³⁶、-CH₂X³⁶、-OCH₂X³⁶、

[0236] -CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX₃³⁶、-OCHX₂³⁶、R³⁷-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³⁷-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³⁷-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³⁷-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³⁷-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³⁷-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X³⁶为卤素。在多个实施方案中,X³⁶为F。

[0237] R³⁷独立地为氧代、卤素、-CX₃³⁷、-CHX₂³⁷、-CH₂X³⁷、-OCH₂X³⁷、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX₃³⁷、-OCHX₂³⁷、R³⁸-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³⁸-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³⁸-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³⁸-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³⁸-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³⁸-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X³⁷为卤素。在多个实施方案中,X³⁷为F。

[0238] 在多个实施方案中,R⁴独立地为氢、氧代、卤素、-CX₃⁴、-CHX₂⁴、-CH₂X⁴、-OCH₂X⁴、-

CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁴₃、-OCHX⁴₂、R³⁹-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³⁹-取代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³⁹-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³⁹-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³⁹-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³⁹-取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁴为卤素。在多个实施方案中,X⁴为F。在多个实施方案中,R⁴独立地为卤素、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、-OCH₂X⁴、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁴₃、-OCHX⁴₂、R³⁹-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R³⁹-取代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R³⁹-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R³⁹-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R³⁹-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R³⁹-取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。

[0239] R³⁹独立地为氧代、卤素、-CX³⁹₃、-CHX³⁹₂、-CH₂X³⁹、-OCH₂X³⁹、-OCHX³⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX³⁹₃、-OCHX³⁹₂、R⁴⁰-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁴⁰-取代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁴⁰-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁴⁰-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁴⁰-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁴⁰-取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X³⁹为卤素。在多个实施方案中,X³⁹为F。

[0240] R⁴⁰独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁰₃、-CHX⁴⁰₂、-CH₂X⁴⁰、-OCH₂X⁴⁰、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁴⁰₃、-OCHX⁴⁰₂、R⁴¹-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁴¹-取代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁴¹-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁴¹-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁴¹-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁴¹-取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁴⁰为卤素。在多个实施方案中,X⁴⁰为F。

[0241] 在多个实施方案中,R⁵独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁵₃、-CHX⁵₂、-CH₂X⁵、-OCH₂X⁵、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁵₃、-OCHX⁵₂、R⁴²-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁴²-取代或未取代的杂烷基 (例

如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{42} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{42} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{42} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{42} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁵为卤素。在多个实施方案中,X⁵为F。在多个实施方案中, R^5 独立地为卤素、 $-CX_3^5$ 、 $-CHX_2^5$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX_3^5$ 、 $-OCHX_2^5$ 、 R^{42} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{42} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{42} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{42} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{42} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{42} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。

[0242] R^{42} 独立地为氧代、卤素、 $-CX_3^{42}$ 、 $-CHX_2^{42}$ 、 $-CH_2X^{42}$ 、 $-OCH_2X^{42}$ 、 $-OCHX_2^{42}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX_3^{42}$ 、 $-OCHX_2^{42}$ 、 R^{43} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{43} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{43} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{43} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{43} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{43} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁴²为卤素。在多个实施方案中,X⁴²为F。

[0243] R^{43} 独立地为氧代、卤素、 $-CX_3^{43}$ 、 $-CHX_2^{43}$ 、 $-CH_2X^{43}$ 、 $-OCH_2X^{43}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX_3^{43}$ 、 $-OCHX_2^{43}$ 、 R^{44} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{44} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{44} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{44} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{44} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{44} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁴³为卤素。在多个实施方案中,X⁴³为F。

[0244] 在多个实施方案中, R^7 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX_3^7$ 、 $-CHX_2^7$ 、 $-CH_2X^7$ 、 $-OCH_2X^7$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX_3^7$ 、 $-OCHX_2^7$ 、 R^{48} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{48} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{48} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{48} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{48} -取代或未取

代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{48} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁷为卤素。在多个实施方案中,X⁷为F。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的R⁷取代基和R⁸取代基可以任选地连接形成 R^{48} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基),或者 R^{48} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。

[0245] 在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢或未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷独立地为未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中,R⁷为氢。在多个实施方案中,R⁷独立地为氢、卤素、-CX⁷₃、-CHX⁷₂、-CH₂X⁷、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的R⁷取代基和R⁸取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0246] R^{48} 独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁸₃、-CHX⁴⁸₂、-CH₂X⁴⁸、-OCH₂X⁴⁸、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(=O)NHNH₂、-NHC(=O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(=O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX⁴⁸₃、-OCHX⁴⁸₂、 R^{49} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{49} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{49} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{49} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{49} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{49} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁴⁸为卤素。在多个实施方案中,X⁴⁸为F。

[0247] R^{49} 独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁹₃、-CHX⁴⁹₂、-CH₂X⁴⁹、-OCH₂X⁴⁹、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(=O)NHNH₂、-NHC(=O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(=O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX⁴⁹₃、-OCHX⁴⁹₂、 R^{50} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{50} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至

8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{50} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{50} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{50} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{50} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁴⁹为卤素。在多个实施方案中,X⁴⁹为F。

[0248] 在多个实施方案中, R^8 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8$ 、 $-OCH_2X^8$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^8_3$ 、 $-OCHX^8_2$ 、 R^{51} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{51} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{51} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{51} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{51} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{51} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁸为卤素。在多个实施方案中,X⁸为F。在多个实施方案中,X⁷为F。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的 R^7 取代基和 R^8 取代基可以任选地连接形成 R^{51} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)或者 R^{51} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。

[0249] 在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢或未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_1 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_1 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_1 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_1 - C_2 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_2 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_2 - C_5 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_2 - C_4 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_2 - C_3 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_3 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_4 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 独立地为未取代的 C_5 - C_6 烷基。在多个实施方案中, R^8 为氢。在多个实施方案中, R^8 独立地为氢、卤素、 $-CX^8_3$ 、 $-CHX^8_2$ 、 $-CH_2X^8$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0250] R^{51} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{51}_3$ 、 $-CHX^{51}_2$ 、 $-CH_2X^{51}$ 、 $-OCH_2X^{51}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、

CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁵¹₃、-OCHX⁵¹₂、R⁵²- 取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁵²-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4 元杂烷基)、R⁵²-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁵²-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环 烷基)、R⁵²-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁵²-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁵¹为卤素。在多个实 施方案中,X⁵¹为F。

[0251] R⁵²独立地为氧代、卤素、-CX⁵²₃、-CHX⁵²₂、-CH₂X⁵²、-OCH₂X⁵²、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁵²₃、-OCHX⁵²₂、R⁵³- 取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁵³-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4 元杂烷基)、R⁵³-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁵³-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环 烷基)、R⁵³-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁵³-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁵²为卤素。在多个实 施方案中,X⁵²为F。

[0252] 在多个实施方案中,R⁹独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁹₃、-CHX⁹₂、-CH₂X⁹、-OCH₂X⁹、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁹₃、-OCHX⁹₂、R⁵⁴-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁵⁴-取代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至 6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁵⁴-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环 烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁵⁴-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂 环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁵⁴-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或 者R⁵⁴-取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁹为卤素。在多个实施方案中,X⁹为F。在多个实施方案中,R⁹为氢。在多个实施方案中,R⁹独立地为氢、卤素、-CX⁹₃、-CHX⁹₂、-CH₂X⁹、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或未取代 的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代 或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0253] R⁵⁴独立地为氧代、卤素、-CX⁵⁴₃、-CHX⁵⁴₂、-CH₂X⁵⁴、-OCH₂X⁵⁴、-OCHX⁵⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁵⁴₃、-OCHX⁵⁴₂、R⁵⁵-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁵⁵-取 代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元 杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁵⁵-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基, 或C₅-C₆环烷基)、R⁵⁵-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基, 或5至6元杂环烷基)、R⁵⁵-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁵⁵- 取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁵⁴为卤素。在多个实施方案中,X⁵⁴为F。

[0254] R⁵⁵独立地为氧代、卤素、-CX⁵⁵₃、-CHX⁵⁵₂、-CH₂X⁵⁵、-OCH₂X⁵⁵、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-

CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁵⁵₃、-OCHX⁵⁵₂、R⁵⁶- 取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁵⁶-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4 元杂烷基)、R⁵⁶-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁵⁶-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环 烷基)、R⁵⁶-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁵⁶-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁵⁵为卤素。在多个实 施方案中,X⁵⁵为F。

[0255] 在多个实施方案中,R¹⁰独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁰₃、-CHX¹⁰₂、-CH₂X¹⁰、-OCH₂X¹⁰、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX¹⁰₃、-OCHX¹⁰₂、R⁵⁷-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁵⁷-取代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至 6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁵⁷-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环 烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁵⁷-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂 环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁵⁷-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或 者R⁵⁷-取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X¹⁰为卤素。在多个实施方案中,X¹⁰为F。在多个实施方案中,R¹⁰为氢。在多个实施方案 中,R¹⁰独立地为氢、卤素、-CX¹⁰₃、-CHX¹⁰₂、-CH₂X¹⁰、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或 未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0256] R⁵⁷独立地为氧代、卤素、-CX⁵⁷₃、-CHX⁵⁷₂、-CH₂X⁵⁷、-OCH₂X⁵⁷、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁵⁷₃、-OCHX⁵⁷₂、R⁵⁸-取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁵⁸-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4 元杂烷基)、R⁵⁸-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁵⁸-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环 烷基)、R⁵⁸-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁵⁸-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁵⁷为卤素。在多个实 施方案中,X⁵⁷为F。

[0257] R⁵⁸独立地为氧代、卤素、-CX⁵⁸₃、-CHX⁵⁸₂、-CH₂X⁵⁸、-OCH₂X⁵⁸、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁵⁸₃、-OCHX⁵⁸₂、R⁵⁹-取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁵⁹-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4 元杂烷基)、R⁵⁹-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁵⁹-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环 烷基)、R⁵⁹-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁵⁹-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁵⁸为卤素。在多个实 施方案中,X⁵⁸为F。

[0258] 在多个实施方案中,R¹¹独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹¹₃、-CHX¹¹₂、-CH₂X¹¹、-OCH₂X¹¹、

-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX¹¹₃、-OCHX¹¹₂、R⁶⁰-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁶⁰-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁶⁰-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁶⁰-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁶⁰-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁶⁰-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X¹¹为卤素。在多个实施方案中,X¹¹为F。在多个实施方案中,键合到同一个氮原子的R¹¹取代基和R¹²取代基可以任选地连接形成R⁶⁰-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基),或者R⁶⁰-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中,R¹¹为氢。在多个实施方案中,R¹¹独立地为氢、卤素、-CX¹¹₃、-CHX¹¹₂、-CH₂X¹¹、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0259] R⁶⁰独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁰₃、-CHX⁶⁰₂、-CH₂X⁶⁰、-OCH₂X⁶⁰、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX⁶⁰₃、-OCHX⁶⁰₂、R⁶¹-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁶¹-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁶¹-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁶¹-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁶¹-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁶¹-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁶⁰为卤素。在多个实施方案中,X⁶⁰为F。

[0260] R⁶¹独立地为氧代、卤素、-CX⁶¹₃、-CHX⁶¹₂、-CH₂X⁶¹、-OCH₂X⁶¹、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX⁶¹₃、-OCHX⁶¹₂、R⁶²-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁶²-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁶²-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁶²-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁶²-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁶²-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁶¹为卤素。在多个实施方案中,X⁶¹为F。

[0261] 在多个实施方案中,R¹²独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹²₃、-CHX¹²₂、-CH₂X¹²、-OCH₂X¹²、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX¹²₃、-OCHX¹²₂、R⁶³-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁶³-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁶³-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁶³-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁶³-取代或未取

代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{63} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基, 或5至6元杂芳基)。 X^{12} 为卤素。在多个实施方案中, X^{12} 为F。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成 R^{63} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基, 或5至6元杂环烷基), 或者 R^{63} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基, 或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中, R^{12} 为氢。在多个实施方案中, R^{12} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{12}_3$ 、 $-CHX^{12}_2$ 、 $-CH_2X^{12}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。

[0262] R^{63} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{63}_3$ 、 $-CHX^{63}_2$ 、 $-CH_2X^{63}$ 、 $-OCH_2X^{63}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{63}_3$ 、 $-OCHX^{63}_2$ 、 R^{64} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基, 或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{64} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基, 或2至4元杂烷基)、 R^{64} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基, 或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{64} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基, 或5至6元杂环烷基)、 R^{64} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{64} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基, 或5至6元杂芳基)。 X^{63} 为卤素。在多个实施方案中, X^{63} 为F。

[0263] R^{64} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{64}_3$ 、 $-CHX^{64}_2$ 、 $-CH_2X^{64}$ 、 $-OCH_2X^{64}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{64}_3$ 、 $-OCHX^{64}_2$ 、 R^{65} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基, 或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{65} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基, 或2至4元杂烷基)、 R^{65} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基, 或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{65} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基, 或5至6元杂环烷基)、 R^{65} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{65} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基, 或5至6元杂芳基)。 X^{64} 为卤素。在多个实施方案中, X^{64} 为F。

[0264] 在多个实施方案中, R^{13} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{13}_3$ 、 $-CHX^{13}_2$ 、 $-CH_2X^{13}$ 、 $-OCH_2X^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{13}_3$ 、 $-OCHX^{13}_2$ 、 R^{66} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基, 或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{66} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基, 或2至4元杂烷基)、 R^{66} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基, 或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{66} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基, 或5至6元杂环烷基)、 R^{66} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{66} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基, 或5至6元杂芳基)。 X^{13} 为卤素。在多个实施方案中, X^{13} 为F。在多个实施方案中, R^{13} 为氢。在多个实施方案中, R^{13} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{13}_3$ 、 $-CHX^{13}_2$ 、 $-CH_2X^{13}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。

[0265] R^{66} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{66}_3$ 、 $-CHX^{66}_2$ 、 $-CH_2X^{66}$ 、 $-OCH_2X^{66}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、

CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁶⁶₃、-OCHX⁶⁶₂、R⁶⁷- 取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁶⁷-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4 元杂烷基)、R⁶⁷-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁶⁷-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环 烷基)、R⁶⁷-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁶⁷-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁶⁶为卤素。在多个实 施方案中,X⁶⁶为F。

[0266] R⁶⁷独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁷₃、-CHX⁶⁷₂、-CH₂X⁶⁷、-OCH₂X⁶⁷、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁶⁷₃、-OCHX⁶⁷₂、R⁶⁸- 取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁶⁸-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4 元杂烷基)、R⁶⁸-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁶⁸-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环 烷基)、R⁶⁸-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁶⁸-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁶⁷为卤素。在多个实 施方案中,X⁶⁷为F。

[0267] 在多个实施方案中,R¹⁴独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁴₃、-CHX¹⁴₂、-CH₂X¹⁴、-OCH₂X¹⁴、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX¹⁴₃、-OCHX¹⁴₂、R⁶⁹-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁶⁹-取代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁶⁹-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环 烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁶⁹-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂 环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁶⁹-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或 者R⁶⁹-取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X¹⁴为卤素。在多个实施方案中,X¹⁴为F。在多个实施方案中,R¹⁴为氢。在多个实施方案 中,R¹⁴独立地为氢、卤素、-CX¹⁴₃、-CHX¹⁴₂、-CH₂X¹⁴、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或 未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基。

[0268] R⁶⁹独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁹₃、-CHX⁶⁹₂、-CH₂X⁶⁹、-OCH₂X⁶⁹、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁶⁹₃、-OCHX⁶⁹₂、R⁷⁰- 取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁷⁰-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4 元杂烷基)、R⁷⁰-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁷⁰-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环 烷基)、R⁷⁰-取代或未取代的芳基 (例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁷⁰-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁶⁹为卤素。在多个实 施方案中,X⁶⁹为F。

[0269] R⁷⁰独立地为氧代、卤素、-CX⁷⁰₃、-CHX⁷⁰₂、-CH₂X⁷⁰、-OCH₂X⁷⁰、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-

CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX⁷⁰₃、-OCHX⁷⁰₂、R⁷¹- 取代或未取代的烷基 (例如 C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基, 或 C₁-C₄烷基)、R⁷¹-取代或未取代的杂 烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基, 或2至4 元杂烷基)、R⁷¹-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基, 或 C₅-C₆环烷基)、R⁷¹-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基, 或5至6元杂环 烷基)、R⁷¹-取代或未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀芳基或C₆芳基), 或者R⁷¹-取代或未取代的杂 芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基, 或5至6元杂芳基)。X⁷⁰为卤素。在多个实 施方案中, X⁷⁰为F。

[0270] 在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、-OCH₂X¹⁵、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX¹⁵₃、-OCHX¹⁵₂、R⁷²-取代或未取代的烷基 (例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基, 或 C₁-C₄烷基)、R⁷²-取代或未取代的杂烷基 (例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至 6元杂烷基, 或2至4元杂烷基)、R⁷²-取代或未取代的环烷基 (例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环 烷基, 或 C₅-C₆环烷基)、R⁷²-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷基、4至8元杂 环烷基, 或5至6元杂环烷基)、R⁷²-取代或未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀芳基或C₆芳基), 或 者R⁷²-取代或未取代的杂芳基 (例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基, 或5至6元杂芳基)。X¹⁵为卤素。在多个实施方案中, X¹⁵为F。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的R¹⁵取代基和R¹⁶取代基可以任选地连接形成R⁷²-取代或未取代的杂环烷基 (例如3至8元杂环烷 基、4至8元杂环烷基, 或5至6元杂环烷基), 或者R⁷²-取代或未取代的杂芳基 (例如5至 10元杂芳基、5至9元杂芳基, 或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中, R¹⁵为氢。在多个 实施方案中, R¹⁵独立地为氢、卤素、-CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂 环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。

[0271] 在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为 氢或未取代的C₁-C₆烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的C₁-C₅烷基。在多 个实施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢 或未取代的C₁-C₃烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的C₁-C₂烷基。在多个 实施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的C₂-C₆烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢或 未取代的C₂-C₅烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的C₂-C₄烷基。在多个实 施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的C₂-C₃烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢或未 取代的C₃-C₆烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的C₄-C₆烷基。在多个实 施方案中, R¹⁵独立地为氢或未取代的C₅-C₆烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为氢。在多 个实施方案中, R¹⁵独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为未取代的C₁-C₆烷基。在多个 实施方案中, R¹⁵独立地为未取代的C₁-C₅烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立 地为未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为未取代的C₁-C₃烷基。在多个实 施方案中, R¹⁵独立地为未取代的C₁-C₂烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为未取代的 C₂-C₆烷基。在多个实 施方案中, R¹⁵独立地为未取代的C₂-C₅烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为未取代的C₂-C₄ 烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为未取代的C₂-C₃烷基。在多 个实施方案中, R¹⁵独立地为未取代的C₃-C₆烷基。在多个实施方案中, R¹⁵独立地为未取代 的C₄-C₆烷基。在多个实施方

案中, R^{15} 独立地为未取代的 C_5-C_6 烷基。

[0272] R^{72} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{72}_3$ 、 $-CHX^{72}_2$ 、 $-CH_2X^{72}$ 、 $-OCH_2X^{72}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{72}_3$ 、 $-OCHX^{72}_2$ 、 R^{73} -取代或未取代的烷基(例如 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_6 烷基, 或 C_1-C_4 烷基)、 R^{73} -取代或未取代的杂烷基(例如 2 至 10 元杂烷基、2 至 8 元杂烷基、4 至 8 元杂烷基、2 至 6 元杂烷基, 或 2 至 4 元杂烷基)、 R^{73} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3-C_8 环烷基、 C_4-C_8 环烷基, 或 C_5-C_6 环烷基)、 R^{73} -取代或未取代的杂环烷基(例如 3 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烷基, 或 5 至 6 元杂环烷基)、 R^{73} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{73} -取代或未取代的杂芳基(例如 5 至 10 元杂芳基、5 至 9 元杂芳基, 或 5 至 6 元杂芳基)。 X^{72} 为卤素。在多个实施方案中, X^{72} 为 F。

[0273] R^{73} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{73}_3$ 、 $-CHX^{73}_2$ 、 $-CH_2X^{73}$ 、 $-OCH_2X^{73}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{73}_3$ 、 $-OCHX^{73}_2$ 、 R^{74} -取代或未取代的烷基(例如 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_6 烷基, 或 C_1-C_4 烷基)、 R^{74} -取代或未取代的杂烷基(例如 2 至 10 元杂烷基、2 至 8 元杂烷基、4 至 8 元杂烷基、2 至 6 元杂烷基, 或 2 至 4 元杂烷基)、 R^{74} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3-C_8 环烷基、 C_4-C_8 环烷基, 或 C_5-C_6 环烷基)、 R^{74} -取代或未取代的杂环烷基(例如 3 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烷基, 或 5 至 6 元杂环烷基)、 R^{74} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{74} -取代或未取代的杂芳基(例如 5 至 10 元杂芳基、5 至 9 元杂芳基, 或 5 至 6 元杂芳基)。 X^{73} 为卤素。在多个实施方案中, X^{73} 为 F。

[0274] 在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{16}_3$ 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-OCH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{16}_3$ 、 $-OCHX^{16}_2$ 、 R^{75} -取代或未取代的烷基(例如 C_1-C_8 烷基、 C_1-C_6 烷基, 或 C_1-C_4 烷基)、 R^{75} -取代或未取代的杂烷基(例如 2 至 10 元杂烷基、2 至 8 元杂烷基、4 至 8 元杂烷基、2 至 6 元杂烷基, 或 2 至 4 元杂烷基)、 R^{75} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3-C_8 环烷基、 C_4-C_8 环烷基, 或 C_5-C_6 环烷基)、 R^{75} -取代或未取代的杂环烷基(例如 3 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烷基, 或 5 至 6 元杂环烷基)、 R^{75} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{75} -取代或未取代的杂芳基(例如 5 至 10 元杂芳基、5 至 9 元杂芳基, 或 5 至 6 元杂芳基)。 X^{16} 为卤素。在多个实施方案中, X^{16} 为 F。在多个实施方案中, 键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成 R^{75} -取代或未取代的杂环烷基(例如 3 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烷基, 或 5 至 6 元杂环烷基), 或者 R^{75} -取代或未取代的杂芳基(例如 5 至 10 元杂芳基、5 至 9 元杂芳基, 或 5 至 6 元杂芳基)。在多个实施方案中, R^{16} 为氢。在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{16}_3$ 、 $-CHX^{16}_2$ 、 $-CH_2X^{16}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。

[0275] 在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢或未取代的烷基。在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢或未取代的 C_1-C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢或未取代的 C_1-C_5 烷基。在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢或未取代的 C_1-C_4 烷基。在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢或未取代的 C_1-C_3 烷基。在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢或未取代的 C_1-C_2 烷基。在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢或未取代的 C_2-C_6 烷基。在多个实施方案中, R^{16} 独立地为氢或未取

代的C₂-C₅烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为氢或未取代的C₂-C₄烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为氢或未取代的C₂-C₃烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为氢或未取代的C₃-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为氢或未取代的C₄-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为氢或未取代的C₅-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为氢。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₁-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₁-C₅烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₁-C₃烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₁-C₂烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₂-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₂-C₅烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₂-C₄烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₂-C₃烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₃-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₄-C₆烷基。在多个实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的C₅-C₆烷基。

[0276] R⁷⁵独立地为氧代、卤素、-CX⁷⁵₃、-CHX⁷⁵₂、-CH₂X⁷⁵、-OCH₂X⁷⁵、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX⁷⁵₃、-OCHX⁷⁵₂、R⁷⁶-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁷⁶-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁷⁶-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁷⁶-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁷⁶-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁷⁶-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁷⁵为卤素。在多个实施方案中,X⁷⁵为F。

[0277] R⁷⁶独立地为氧代、卤素、-CX⁷⁶₃、-CHX⁷⁶₂、-CH₂X⁷⁶、-OCH₂X⁷⁶、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX⁷⁶₃、-OCHX⁷⁶₂、R⁷⁷-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁷⁷-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁷⁷-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁷⁷-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁷⁷-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁷⁷-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X⁷⁶为卤素。在多个实施方案中,X⁷⁶为F。

[0278] 在多个实施方案中,R¹⁷独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁷₃、-CHX¹⁷₂、-CH₂X¹⁷、-OCH₂X¹⁷、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCX¹⁷₃、-OCHX¹⁷₂、R⁷⁸-取代或未取代的烷基(例如C₁-C₈烷基、C₁-C₆烷基,或C₁-C₄烷基)、R⁷⁸-取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、R⁷⁸-取代或未取代的环烷基(例如C₃-C₈环烷基、C₄-C₈环烷基,或C₅-C₆环烷基)、R⁷⁸-取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、R⁷⁸-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀芳基或C₆芳基),或者R⁷⁸-取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。X¹⁷为卤素。在多个实施方案中,X¹⁷为F。在多个实施

方案中, R^{17} 为氢。在多个实施方案中, R^{17} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{17}_3$ 、 $-CHX^{17}_2$ 、 $-CH_2X^{17}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。

[0279] R^{78} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{78}_3$ 、 $-CHX^{78}_2$ 、 $-CH_2X^{78}$ 、 $-OCH_2X^{78}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{78}_3$ 、 $-OCHX^{78}_2$ 、 R^{79} - 取代或未取代的烷基 (例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基, 或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{79} - 取代或未取代的杂烷基 (例如 2 至 10 元杂烷基、2 至 8 元杂烷基、4 至 8 元杂烷基、2 至 6 元杂烷基, 或 2 至 4 元杂烷基)、 R^{79} - 取代或未取代的环烷基 (例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基, 或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{79} - 取代或未取代的杂环烷基 (例如 3 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烷基, 或 5 至 6 元杂环烷基)、 R^{79} - 取代或未取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{79} - 取代或未取代的杂芳基 (例如 5 至 10 元杂芳基、5 至 9 元杂芳基, 或 5 至 6 元杂芳基)。 X^{78} 为卤素。在多个实施方案中, X^{78} 为 F。

[0280] R^{79} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{79}_3$ 、 $-CHX^{79}_2$ 、 $-CH_2X^{79}$ 、 $-OCH_2X^{79}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{79}_3$ 、 $-OCHX^{79}_2$ 、 R^{80} - 取代或未取代的烷基 (例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基, 或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{80} - 取代或未取代的杂烷基 (例如 2 至 10 元杂烷基、2 至 8 元杂烷基、4 至 8 元杂烷基、2 至 6 元杂烷基, 或 2 至 4 元杂烷基)、 R^{80} - 取代或未取代的环烷基 (例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基, 或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{80} - 取代或未取代的杂环烷基 (例如 3 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烷基, 或 5 至 6 元杂环烷基)、 R^{80} - 取代或未取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{80} - 取代或未取代的杂芳基 (例如 5 至 10 元杂芳基、5 至 9 元杂芳基, 或 5 至 6 元杂芳基)。 X^{79} 为卤素。在多个实施方案中, X^{79} 为 F。

[0281] 在多个实施方案中, R^{18} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、 R^{81} - 取代或未取代的烷基 (例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基, 或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{81} - 取代或未取代的杂烷基 (例如 2 至 10 元杂烷基、2 至 8 元杂烷基、4 至 8 元杂烷基、2 至 6 元杂烷基, 或 2 至 4 元杂烷基)、 R^{81} - 取代或未取代的环烷基 (例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基, 或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{81} - 取代或未取代的杂环烷基 (例如 3 至 8 元杂环烷基、4 至 8 元杂环烷基, 或 5 至 6 元杂环烷基)、 R^{81} - 取代或未取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基), 或者 R^{81} - 取代或未取代的杂芳基 (例如 5 至 10 元杂芳基、5 至 9 元杂芳基, 或 5 至 6 元杂芳基)。 X^{18} 为卤素。在多个实施方案中, X^{18} 为 F。在多个实施方案中, R^{18} 为氢。在多个实施方案中, R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基, 或者取代或未取代的杂芳基。

[0282] R^{81} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{81}_3$ 、 $-CHX^{81}_2$ 、 $-CH_2X^{81}$ 、 $-OCH_2X^{81}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O) - OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{81}_3$ 、 $-OCHX^{81}_2$ 、 R^{82} - 取代或未取代的烷基 (例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基, 或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{82} - 取代或未取代的杂烷基 (例如 2 至 10 元杂烷基、2 至 8 元杂烷基、4 至 8 元杂烷基、2 至 6 元杂烷基, 或 2 至 4 元杂烷基)、 R^{82} - 取代或未取代的环烷基 (例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基, 或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{82} - 取代或未取代的杂环烷基 (例如 3 至 8

元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{82} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{82} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。 X^{81} 为卤素。在多个实施方案中, X^{81} 为F。

[0283] R^{82} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{82}_3$ 、 $-CHX^{82}_2$ 、 $-CH_2X^{82}$ 、 $-OCH_2X^{82}$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^{82}_3$ 、 $-OCHX^{82}_2$ 、 R^{83} -取代或未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、 R^{83} -取代或未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、 R^{83} -取代或未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、 R^{83} -取代或未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、 R^{83} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或者 R^{83} -取代或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。 X^{82} 为卤素。在多个实施方案中, X^{82} 为F。

[0284] R^{32} 、 R^{35} 、 R^{38} 、 R^{41} 、 R^{44} 、 R^{50} 、 R^{53} 、 R^{56} 、 R^{59} 、 R^{62} 、 R^{65} 、 R^{68} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{77} 、 R^{80} 和 R^{83} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。在多个实施方案中, R^{32} 、 R^{35} 、 R^{38} 、 R^{41} 、 R^{44} 、 R^{50} 、 R^{53} 、 R^{56} 、 R^{59} 、 R^{62} 、 R^{65} 、 R^{68} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{77} 、 R^{80} 和 R^{83} 独立地为氧代、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-OCH_2Cl$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-OCH_2Br$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2I$ 、 $-OCH_2I$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_6 烷基,或 C_1 - C_4 烷基)、未取代的杂烷基(例如2至10元杂烷基、2至8元杂烷基、4至8元杂烷基、2至6元杂烷基,或2至4元杂烷基)、未取代的环烷基(例如 C_3 - C_8 环烷基、 C_4 - C_8 环烷基,或 C_5 - C_6 环烷基)、未取代的杂环烷基(例如3至8元杂环烷基、4至8元杂环烷基,或5至6元杂环烷基)、未取代的芳基(例如 C_6 - C_{10} 芳基或 C_6 芳基),或未取代的杂芳基(例如5至10元杂芳基、5至9元杂芳基,或5至6元杂芳基)。

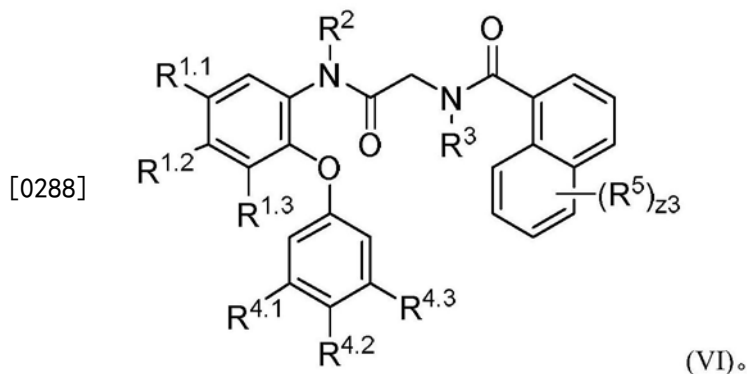
[0285] 在一些实施方案中,该化合物是本文(例如,在一个方面、一个实施方案、一项权利要求、一张附图、一个表或一个实施例中)所描述的化合物中的任一种。

[0286] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物可以包括 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 和/或其他变量的多个实例。在此类实施方案中,每个变量可以任选地不同,并且被适当地标记以便更加清楚地区分每个基团。例如,在每个 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和/或 R^{19} 都不相同的情况下,它们可以分别指(例如) $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 $R^{1.5}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 、 $R^{4.5}$ 、 $R^{5.1}$ 、 $R^{5.2}$ 、 $R^{5.3}$ 、 $R^{5.4}$ 、 $R^{5.5}$ 、 $R^{5.6}$ 、 $R^{5.7}$ 、

$R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}, R^{7.8}, R^{7.9}, R^{7.10}, R^{7.11}, R^{7.12}, R^{7.13}, R^{7.14}, R^{7.15}, R^{7.16}, R^{7.17}, R^{7.18}, R^{7.19}, R^{7.20}, R^{7.21}, R^{7.22}, R^{7.23}, R^{7.24}, R^{7.25}, R^{7.26}, R^{7.27}, R^{7.28}, R^{7.29}, R^{7.30}, R^{7.31}, R^{7.32}, R^{7.33}, R^{7.34}, R^{7.35}, R^{7.36}, R^{7.37}, R^{7.38}, R^{7.39}, R^{7.40}, R^{7.41}, R^{7.42}, R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}, R^{8.8}, R^{8.9}, R^{8.10}, R^{8.11}, R^{8.12}, R^{8.13}, R^{8.14}, R^{8.15}, R^{8.16}, R^{8.17}, R^{8.18}, R^{8.19}, R^{8.20}, R^{8.21}, R^{8.22}, R^{8.23}, R^{8.24}, R^{8.25}, R^{8.26}, R^{8.27}, R^{8.28}, R^{8.29}, R^{8.30}, R^{8.31}, R^{8.32}, R^{8.33}, R^{8.34}, R^{8.35}, R^{8.36}, R^{8.37}, R^{8.38}, R^{8.39}, R^{8.40}, R^{8.41}, R^{8.42}, R^{9.1}, R^{9.2}, R^{9.3}, R^{9.4}, R^{9.5}, R^{9.6}, R^{9.7}, R^{9.8}, R^{9.9}, R^{9.10}, R^{9.11}, R^{9.12}, R^{9.13}, R^{9.14}, R^{9.15}, R^{9.16}, R^{9.17}, R^{9.18}, R^{9.19}, R^{9.20}, R^{9.21}, R^{9.22}, R^{9.23}, R^{9.24}, R^{9.25}, R^{9.26}, R^{9.27}, R^{9.28}, R^{9.29}, R^{9.30}, R^{9.31}, R^{9.32}, R^{9.33}, R^{9.34}, R^{9.35}, R^{9.36}, R^{9.37}, R^{9.38}, R^{9.39}, R^{9.40}, R^{9.41}, R^{9.42}, R^{10.1}, R^{10.2}, R^{10.3}, R^{10.4}, R^{10.5}, R^{10.6}, R^{10.7}, R^{10.8}, R^{10.9}, R^{10.10}, R^{10.11}, R^{10.12}, R^{10.13}, R^{10.14}, R^{10.15}, R^{10.16}, R^{10.17}, R^{10.18}, R^{10.19}, R^{10.20}, R^{10.21}, R^{10.22}, R^{10.23}, R^{10.24}, R^{10.25}, R^{10.26}, R^{10.27}, R^{10.28}, R^{10.29}, R^{10.30}, R^{10.31}, R^{10.32}, R^{10.33}, R^{10.34}, R^{10.35}, R^{10.36}, R^{10.37}, R^{10.38}, R^{10.39}, R^{10.40}, R^{10.41}, R^{10.42}, R^{11.1}, R^{11.2}, R^{11.3}, R^{11.4}, R^{11.5}, R^{11.6}, R^{11.7}, R^{11.8}, R^{11.9}, R^{11.10}, R^{11.11}, R^{11.12}, R^{11.13}, R^{11.14}, R^{11.15}, R^{11.16}, R^{11.17}, R^{11.18}, R^{11.19}, R^{11.20}, R^{11.21}, R^{11.22}, R^{11.23}, R^{11.24}, R^{11.25}, R^{11.26}, R^{11.27}, R^{11.28}, R^{11.29}, R^{11.30}, R^{11.31}, R^{11.32}, R^{11.33}, R^{11.34}, R^{11.35}, R^{11.36}, R^{11.37}, R^{11.38}, R^{11.39}, R^{11.40}, R^{11.41}, R^{11.42}, R^{12.1}, R^{12.2}, R^{12.3}, R^{12.4}, R^{12.5}, R^{12.6}, R^{12.7}, R^{12.8}, R^{12.9}, R^{12.10}, R^{12.11}, R^{12.12}, R^{12.13}, R^{12.14}, R^{12.15}, R^{12.16}, R^{12.17}, R^{12.18}, R^{12.19}, R^{12.20}, R^{12.21}, R^{12.22}, R^{12.23}, R^{12.24}, R^{12.25}, R^{12.26}, R^{12.27}, R^{12.28}, R^{12.29}, R^{12.30}, R^{12.31}, R^{12.32}, R^{12.33}, R^{12.34}, R^{12.35}, R^{12.36}, R^{12.37}, R^{12.38}, R^{12.39}, R^{12.40}, R^{12.41}, R^{12.42}, R^{13.1}, R^{13.2}, R^{13.3}, R^{13.4}, R^{13.5}, R^{13.6}, R^{13.7}, R^{13.8}, R^{13.9}, R^{13.10}, R^{13.11}, R^{13.12}, R^{13.13}, R^{13.14}, R^{13.15}, R^{13.16}, R^{13.17}, R^{13.18}, R^{13.19}, R^{13.20}, R^{13.21}, R^{13.22}, R^{13.23}, R^{13.24}, R^{13.25}, R^{13.26}, R^{13.27}, R^{13.28}, R^{13.29}, R^{13.30}, R^{13.31}, R^{13.32}, R^{13.33}, R^{13.34}, R^{13.35}, R^{13.36}, R^{13.37}, R^{13.38}, R^{13.39}, R^{13.40}, R^{13.41}, R^{13.42}, R^{14.1}, R^{14.2}, R^{14.3}, R^{14.4}, R^{14.5}, R^{14.6}, R^{14.7}, R^{14.8}, R^{14.9}, R^{14.10}, R^{14.11}, R^{14.12}, R^{14.13}, R^{14.14}, R^{14.15}, R^{14.16}, R^{14.17}, R^{14.18}, R^{14.19}, R^{14.20}, R^{14.21}, R^{14.22}, R^{14.23}, R^{14.24}, R^{14.25}, R^{14.26}, R^{14.27}, R^{14.28}, R^{14.29}, R^{14.30}, R^{14.31}, R^{14.32}, R^{14.33}, R^{14.34}, R^{14.35}, R^{14.36}, R^{14.37}, R^{14.38}, R^{14.39}, R^{14.40}, R^{14.41}, R^{14.42}, R^{15.1}, R^{15.2}, R^{15.3}, R^{15.4}, R^{15.5}, R^{15.6}, R^{15.7}, R^{15.8}, R^{15.9}, R^{15.10}, R^{15.11}, R^{15.12}, R^{15.13}, R^{15.14}, R^{15.15}, R^{15.16}, R^{15.17}, R^{15.18}, R^{15.19}, R^{15.20}, R^{15.21}, R^{15.22}, R^{15.23}, R^{15.24}, R^{15.25}, R^{15.26}, R^{15.27}, R^{15.28}, R^{15.29}, R^{15.30}, R^{15.31}, R^{15.32}, R^{15.33}, R^{15.34}, R^{15.35}, R^{15.36}, R^{15.37}, R^{15.38}, R^{15.39}, R^{15.40}, R^{15.41}, R^{15.42}, R^{16.1}, R^{16.2}, R^{16.3}, R^{16.4}, R^{16.5}, R^{16.6}, R^{16.7}, R^{16.8}, R^{16.9}, R^{16.10}, R^{16.11}, R^{16.12}, R^{16.13}, R^{16.14}, R^{16.15}, R^{16.16}, R^{16.17}, R^{16.18}, R^{16.19}, R^{16.20}, R^{16.21}, R^{16.22}, R^{16.23}, R^{16.24}, R^{16.25}, R^{16.26}, R^{16.27}, R^{16.28}, R^{16.29}, R^{16.30}, R^{16.31}, R^{16.32}, R^{16.33}, R^{16.34}, R^{16.35}, R^{16.36}, R^{16.37}, R^{16.38}, R^{16.39}, R^{16.40}, R^{16.41}, R^{16.42}, R^{17.1}, R^{17.2}, R^{17.3}, R^{17.4}, R^{17.5}, R^{17.6}, R^{17.7}, R^{17.8}, R^{17.9}, R^{17.10}, R^{17.11}, R^{17.12}, R^{17.13}, R^{17.14}, R^{17.15}, R^{17.16}, R^{17.17}, R^{17.18}, R^{17.19}, R^{17.20}, R^{17.21}, R^{17.22}, R^{17.23}, R^{17.24}, R^{17.25}, R^{17.26}, R^{17.27}, R^{17.28}, R^{17.29}, R^{17.30}, R^{17.31}, R^{17.32}, R^{17.33}, R^{17.34}, R^{17.35}, R^{17.36}, R^{17.37}, R^{17.38}, R^{17.39}, R^{17.40}, R^{17.41}, R^{17.42}, R^{18.1}, R^{18.2}, R^{18.3}, R^{18.4}, R^{18.5}, R^{18.6}, R^{18.7}, R^{18.8}, R^{18.9}, R^{18.10}, R^{18.11}, R^{18.12}, R^{18.13}, R^{18.14}, R^{18.15}, R^{18.16}, R^{18.17}, R^{18.18}, R^{18.19}, R^{18.20}, R^{18.21}, R^{18.22}, R^{18.23}, R^{18.24}, R^{18.25}, R^{18.26}, R^{18.27}, R^{18.28}, R^{18.29}, R^{18.30}, R^{18.31}, R^{18.32}, R^{18.33}, R^{18.34}, R^{18.35}, R^{18.36}, R^{18.37}, R^{18.38}, R^{18.39}, R^{18.40}, R^{18.41}, R^{18.42}$, 其中 R^1 的定义由 $R^{1.1}, R^{1.2}, R^{1.3}, R^{1.4}, R^{1.5}$ 限定; R^4 的定义由 $R^{4.1}, R^{4.2}, R^{4.3}, R^{4.4}, R^{4.5}$ 限定; R^5 的定义由 $R^{5.1}, R^{5.2}, R^{5.3}, R^{5.4}, R^{5.5}, R^{5.6}, R^{5.7}$ 限定; R^7 的定义由 $R^{7.1}, R^{7.2}, R^{7.3}, R^{7.4}, R^{7.5}, R^{7.6}, R^{7.7}, R^{7.8}, R^{7.9}, R^{7.10}, R^{7.11}, R^{7.12}, R^{7.13}, R^{7.14}, R^{7.15}, R^{7.16}, R^{7.17}, R^{7.18}, R^{7.19}, R^{7.20}, R^{7.21}, R^{7.22}, R^{7.23}, R^{7.24}, R^{7.25}, R^{7.26}, R^{7.27}, R^{7.28}, R^{7.29}, R^{7.30}, R^{7.31}, R^{7.32}, R^{7.33}, R^{7.34}, R^{7.35}, R^{7.36}, R^{7.37}, R^{7.38}, R^{7.39}, R^{7.40}, R^{7.41}, R^{7.42}$ 限定; R^8 的定义由 $R^{8.1}, R^{8.2}, R^{8.3}, R^{8.4}, R^{8.5}, R^{8.6}, R^{8.7}, R^{8.8}, R^{8.9}$

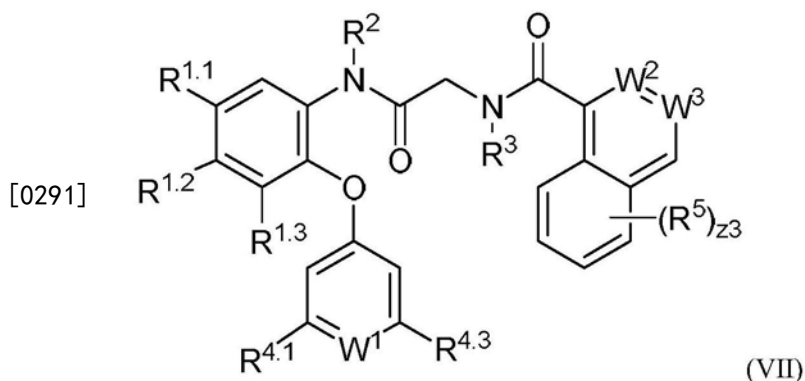
$R^{8.10}$ 、 $R^{8.11}$ 、 $R^{8.12}$ 、 $R^{8.13}$ 、 $R^{8.14}$ 、 $R^{8.15}$ 、 $R^{8.16}$ 、 $R^{8.17}$ 、 $R^{8.18}$ 、 $R^{8.19}$ 、 $R^{8.20}$ 、 $R^{8.21}$ 、 $R^{8.22}$ 、 $R^{8.23}$ 、 $R^{8.24}$ 、 $R^{8.25}$ 、 $R^{8.26}$ 、 $R^{8.27}$ 、 $R^{8.28}$ 、 $R^{8.29}$ 、 $R^{8.30}$ 、 $R^{8.31}$ 、 $R^{8.32}$ 、 $R^{8.33}$ 、 $R^{8.34}$ 、 $R^{8.35}$ 、 $R^{8.36}$ 、 $R^{8.37}$ 、 $R^{8.38}$ 、 $R^{8.39}$ 、 $R^{8.40}$ 、 $R^{8.41}$ 、 $R^{8.42}$ 限定； R^9 的定义由 $R^{9.1}$ 、 $R^{9.2}$ 、 $R^{9.3}$ 、 $R^{9.4}$ 、 $R^{9.5}$ 、 $R^{9.6}$ 、 $R^{9.7}$ 、 $R^{9.8}$ 、 $R^{9.9}$ 、 $R^{9.10}$ 、 $R^{9.11}$ 、 $R^{9.12}$ 、 $R^{9.13}$ 、 $R^{9.14}$ 、 $R^{9.15}$ 、 $R^{9.16}$ 、 $R^{9.17}$ 、 $R^{9.18}$ 、 $R^{9.19}$ 、 $R^{9.20}$ 、 $R^{9.21}$ 、 $R^{9.22}$ 、 $R^{9.23}$ 、 $R^{9.24}$ 、 $R^{9.25}$ 、 $R^{9.26}$ 、 $R^{9.27}$ 、 $R^{9.28}$ 、 $R^{9.29}$ 、 $R^{9.30}$ 、 $R^{9.31}$ 、 $R^{9.32}$ 、 $R^{9.33}$ 、 $R^{9.34}$ 、 $R^{9.35}$ 、 $R^{9.36}$ 、 $R^{9.37}$ 、 $R^{9.38}$ 、 $R^{9.39}$ 、 $R^{9.40}$ 、 $R^{9.41}$ 、 $R^{9.42}$ 限定； R^{10} 的定义由 $R^{10.1}$ 、 $R^{10.2}$ 、 $R^{10.3}$ 、 $R^{10.4}$ 、 $R^{10.5}$ 、 $R^{10.6}$ 、 $R^{10.7}$ 、 $R^{10.8}$ 、 $R^{10.9}$ 、 $R^{10.10}$ 、 $R^{10.11}$ 、 $R^{10.12}$ 、 $R^{10.13}$ 、 $R^{10.14}$ 、 $R^{10.15}$ 、 $R^{10.16}$ 、 $R^{10.17}$ 、 $R^{10.18}$ 、 $R^{10.19}$ 、 $R^{10.20}$ 、 $R^{10.21}$ 、 $R^{10.22}$ 、 $R^{10.23}$ 、 $R^{10.24}$ 、 $R^{10.25}$ 、 $R^{10.26}$ 、 $R^{10.27}$ 、 $R^{10.28}$ 、 $R^{10.29}$ 、 $R^{10.30}$ 、 $R^{10.31}$ 、 $R^{10.32}$ 、 $R^{10.33}$ 、 $R^{10.34}$ 、 $R^{10.35}$ 、 $R^{10.36}$ 、 $R^{10.37}$ 、 $R^{10.38}$ 、 $R^{10.39}$ 、 $R^{10.40}$ 、 $R^{10.41}$ 、 $R^{10.42}$ 限定； R^{11} 的定义由 $R^{11.1}$ 、 $R^{11.2}$ 、 $R^{11.3}$ 、 $R^{11.4}$ 、 $R^{11.5}$ 、 $R^{11.6}$ 、 $R^{11.7}$ 、 $R^{11.8}$ 、 $R^{11.9}$ 、 $R^{11.10}$ 、 $R^{11.11}$ 、 $R^{11.12}$ 、 $R^{11.13}$ 、 $R^{11.14}$ 、 $R^{11.15}$ 、 $R^{11.16}$ 、 $R^{11.17}$ 、 $R^{11.18}$ 、 $R^{11.19}$ 、 $R^{11.20}$ 、 $R^{11.21}$ 、 $R^{11.22}$ 、 $R^{11.23}$ 、 $R^{11.24}$ 、 $R^{11.25}$ 、 $R^{11.26}$ 、 $R^{11.27}$ 、 $R^{11.28}$ 、 $R^{11.29}$ 、 $R^{11.30}$ 、 $R^{11.31}$ 、 $R^{11.32}$ 、 $R^{11.33}$ 、 $R^{11.34}$ 、 $R^{11.35}$ 、 $R^{11.36}$ 、 $R^{11.37}$ 、 $R^{11.38}$ 、 $R^{11.39}$ 、 $R^{11.40}$ 、 $R^{11.41}$ 、 $R^{11.42}$ 限定； R^{12} 的定义由 $R^{12.1}$ 、 $R^{12.2}$ 、 $R^{12.3}$ 、 $R^{12.4}$ 、 $R^{12.5}$ 、 $R^{12.6}$ 、 $R^{12.7}$ 、 $R^{12.8}$ 、 $R^{12.9}$ 、 $R^{12.10}$ 、 $R^{12.11}$ 、 $R^{12.12}$ 、 $R^{12.13}$ 、 $R^{12.14}$ 、 $R^{12.15}$ 、 $R^{12.16}$ 、 $R^{12.17}$ 、 $R^{12.18}$ 、 $R^{12.19}$ 、 $R^{12.20}$ 、 $R^{12.21}$ 、 $R^{12.22}$ 、 $R^{12.23}$ 、 $R^{12.24}$ 、 $R^{12.25}$ 、 $R^{12.26}$ 、 $R^{12.27}$ 、 $R^{12.28}$ 、 $R^{12.29}$ 、 $R^{12.30}$ 、 $R^{12.31}$ 、 $R^{12.32}$ 、 $R^{12.33}$ 、 $R^{12.34}$ 、 $R^{12.35}$ 、 $R^{12.36}$ 、 $R^{12.37}$ 、 $R^{12.38}$ 、 $R^{12.39}$ 、 $R^{12.40}$ 、 $R^{12.41}$ 、 $R^{12.42}$ 限定； R^{13} 的定义由 $R^{13.1}$ 、 $R^{13.2}$ 、 $R^{13.3}$ 、 $R^{13.4}$ 、 $R^{13.5}$ 、 $R^{13.6}$ 、 $R^{13.7}$ 、 $R^{13.8}$ 、 $R^{13.9}$ 、 $R^{13.10}$ 、 $R^{13.11}$ 、 $R^{13.12}$ 、 $R^{13.13}$ 、 $R^{13.14}$ 、 $R^{13.15}$ 、 $R^{13.16}$ 、 $R^{13.17}$ 、 $R^{13.18}$ 、 $R^{13.19}$ 、 $R^{13.20}$ 、 $R^{13.21}$ 、 $R^{13.22}$ 、 $R^{13.23}$ 、 $R^{13.24}$ 、 $R^{13.25}$ 、 $R^{13.26}$ 、 $R^{13.27}$ 、 $R^{13.28}$ 、 $R^{13.29}$ 、 $R^{13.30}$ 、 $R^{13.31}$ 、 $R^{13.32}$ 、 $R^{13.33}$ 、 $R^{13.34}$ 、 $R^{13.35}$ 、 $R^{13.36}$ 、 $R^{13.37}$ 、 $R^{13.38}$ 、 $R^{13.39}$ 、 $R^{13.40}$ 、 $R^{13.41}$ 、 $R^{13.42}$ 限定； R^{14} 的定义由 $R^{14.1}$ 、 $R^{14.2}$ 、 $R^{14.3}$ 、 $R^{14.4}$ 、 $R^{14.5}$ 、 $R^{14.6}$ 、 $R^{14.7}$ 、 $R^{14.8}$ 、 $R^{14.9}$ 、 $R^{14.10}$ 、 $R^{14.11}$ 、 $R^{14.12}$ 、 $R^{14.13}$ 、 $R^{14.14}$ 、 $R^{14.15}$ 、 $R^{14.16}$ 、 $R^{14.17}$ 、 $R^{14.18}$ 、 $R^{14.19}$ 、 $R^{14.20}$ 、 $R^{14.21}$ 、 $R^{14.22}$ 、 $R^{14.23}$ 、 $R^{14.24}$ 、 $R^{14.25}$ 、 $R^{14.26}$ 、 $R^{14.27}$ 、 $R^{14.28}$ 、 $R^{14.29}$ 、 $R^{14.30}$ 、 $R^{14.31}$ 、 $R^{14.32}$ 、 $R^{14.33}$ 、 $R^{14.34}$ 、 $R^{14.35}$ 、 $R^{14.36}$ 、 $R^{14.37}$ 、 $R^{14.38}$ 、 $R^{14.39}$ 、 $R^{14.40}$ 、 $R^{14.41}$ 、 $R^{14.42}$ 限定； R^{15} 的定义由 $R^{15.1}$ 、 $R^{15.2}$ 、 $R^{15.3}$ 、 $R^{15.4}$ 、 $R^{15.5}$ 、 $R^{15.6}$ 、 $R^{15.7}$ 、 $R^{15.8}$ 、 $R^{15.9}$ 、 $R^{15.10}$ 、 $R^{15.11}$ 、 $R^{15.12}$ 、 $R^{15.13}$ 、 $R^{15.14}$ 、 $R^{15.15}$ 、 $R^{15.16}$ 、 $R^{15.17}$ 、 $R^{15.18}$ 、 $R^{15.19}$ 、 $R^{15.20}$ 、 $R^{15.21}$ 、 $R^{15.22}$ 、 $R^{15.23}$ 、 $R^{15.24}$ 、 $R^{15.25}$ 、 $R^{15.26}$ 、 $R^{15.27}$ 、 $R^{15.28}$ 、 $R^{15.29}$ 、 $R^{15.30}$ 、 $R^{15.31}$ 、 $R^{15.32}$ 、 $R^{15.33}$ 、 $R^{15.34}$ 、 $R^{15.35}$ 、 $R^{15.36}$ 、 $R^{15.37}$ 、 $R^{15.38}$ 、 $R^{15.39}$ 、 $R^{15.40}$ 、 $R^{15.41}$ 、 $R^{15.42}$ 限定； R^{16} 的定义由 $R^{16.1}$ 、 $R^{16.2}$ 、 $R^{16.3}$ 、 $R^{16.4}$ 、 $R^{16.5}$ 、 $R^{16.6}$ 、 $R^{16.7}$ 、 $R^{16.8}$ 、 $R^{16.9}$ 、 $R^{16.10}$ 、 $R^{16.11}$ 、 $R^{16.12}$ 、 $R^{16.13}$ 、 $R^{16.14}$ 、 $R^{16.15}$ 、 $R^{16.16}$ 、 $R^{16.17}$ 、 $R^{16.18}$ 、 $R^{16.19}$ 、 $R^{16.20}$ 、 $R^{16.21}$ 、 $R^{16.22}$ 、 $R^{16.23}$ 、 $R^{16.24}$ 、 $R^{16.25}$ 、 $R^{16.26}$ 、 $R^{16.27}$ 、 $R^{16.28}$ 、 $R^{16.29}$ 、 $R^{16.30}$ 、 $R^{16.31}$ 、 $R^{16.32}$ 、 $R^{16.33}$ 、 $R^{16.34}$ 、 $R^{16.35}$ 、 $R^{16.36}$ 、 $R^{16.37}$ 、 $R^{16.38}$ 、 $R^{16.39}$ 、 $R^{16.40}$ 、 $R^{16.41}$ 、 $R^{16.42}$ 限定； R^{17} 的定义由 $R^{17.1}$ 、 $R^{17.2}$ 、 $R^{17.3}$ 、 $R^{17.4}$ 、 $R^{17.5}$ 、 $R^{17.6}$ 、 $R^{17.7}$ 、 $R^{17.8}$ 、 $R^{17.9}$ 、 $R^{17.10}$ 、 $R^{17.11}$ 、 $R^{17.12}$ 、 $R^{17.13}$ 、 $R^{17.14}$ 、 $R^{17.15}$ 、 $R^{17.16}$ 、 $R^{17.17}$ 、 $R^{17.18}$ 、 $R^{17.19}$ 、 $R^{17.20}$ 、 $R^{17.21}$ 、 $R^{17.22}$ 、 $R^{17.23}$ 、 $R^{17.24}$ 、 $R^{17.25}$ 、 $R^{17.26}$ 、 $R^{17.27}$ 、 $R^{17.28}$ 、 $R^{17.29}$ 、 $R^{17.30}$ 、 $R^{17.31}$ 、 $R^{17.32}$ 、 $R^{17.33}$ 、 $R^{17.34}$ 、 $R^{17.35}$ 、 $R^{17.36}$ 、 $R^{17.37}$ 、 $R^{17.38}$ 、 $R^{17.39}$ 、 $R^{17.40}$ 、 $R^{17.41}$ 、 $R^{17.42}$ 限定；并且/或者 R^{18} 的定义由 $R^{18.1}$ 、 $R^{18.2}$ 、 $R^{18.3}$ 、 $R^{18.4}$ 、 $R^{18.5}$ 、 $R^{18.6}$ 、 $R^{18.7}$ 、 $R^{18.8}$ 、 $R^{18.9}$ 、 $R^{18.10}$ 、 $R^{18.11}$ 、 $R^{18.12}$ 、 $R^{18.13}$ 、 $R^{18.14}$ 、 $R^{18.15}$ 、 $R^{18.16}$ 、 $R^{18.17}$ 、 $R^{18.18}$ 、 $R^{18.19}$ 、 $R^{18.20}$ 、 $R^{18.21}$ 、 $R^{18.22}$ 、 $R^{18.23}$ 、 $R^{18.24}$ 、 $R^{18.25}$ 、 $R^{18.26}$ 、 $R^{18.27}$ 、 $R^{18.28}$ 、 $R^{18.29}$ 、 $R^{18.30}$ 、 $R^{18.31}$ 、 $R^{18.32}$ 、 $R^{18.33}$ 、 $R^{18.34}$ 、 $R^{18.35}$ 、 $R^{18.36}$ 、 $R^{18.37}$ 、 $R^{18.38}$ 、 $R^{18.39}$ 、 $R^{18.40}$ 、 $R^{18.41}$ 、 $R^{18.42}$ 限定。在 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 的定义中所使用的变量和/或在多个实例中出现并且不同的其他变量可以类似地被适当标记，以便更加清楚地区分每个基团。在一些实施方案中，该化合物是本文（例如，在一个方面、一个实施方案、一个实施例、一项权利要求、一个表、一个方案、一张图或附图中）所描述的化合物。

[0287] 在多个实施方案中，该化合物具有下式：



[0289] R^2 、 R^3 、 R^5 和 $z3$ 如本文所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^1 的一部分。 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 和 $R^{4.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。在多个实施方案中, $z3$ 为0。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 R^2 和/或 R^3 中的一者或多者为氢。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和/或 $R^{1.3}$ 为氢。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 和/或 $R^{4.3}$ 为氢。在多个实施方案中, R^2 为氢。在多个实施方案中, R^3 为氢。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为氢, $R^{4.2}$ 为-OH,并且 $R^{4.3}$ 为氢。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为氢, $R^{4.2}$ 为氢,并且 $R^{4.3}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为氢, $R^{4.2}$ 为未取代的甲氧基,并且 $R^{4.3}$ 为氢。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为氢, $R^{4.2}$ 为氢,并且 $R^{4.3}$ 为未取代的甲氧基。应当理解, R^5 是浮动取代基,并且可以定位在任一个或两个环上。

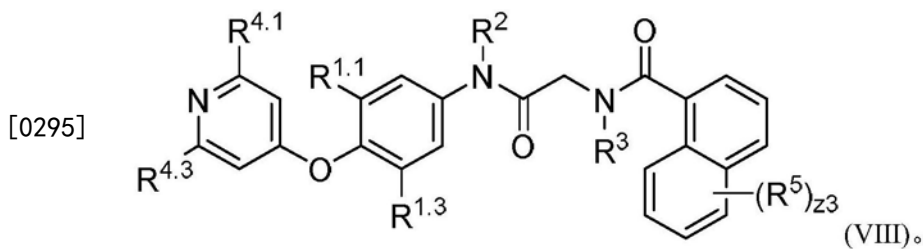
[0290] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



[0292] R^2 、 R^3 、 R^5 和 $z3$ 如本文所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。应当理解, R^5 是浮动取代基,并且可以定位在任一个或两个环上。 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 和 $R^{1.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^1 的一部分。 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。

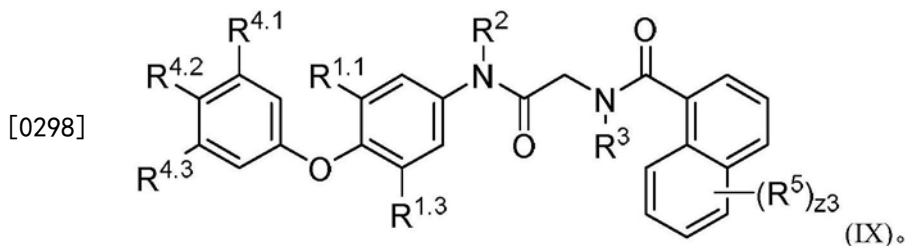
[0293] W^1 为N或C($R^{4.2}$)。 W^2 为N或C($R^{5.1}$)。 W^3 为N或C($R^{5.2}$)。 $R^{5.1}$ 和 $R^{5.2}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^5 的一部分。 $R^{4.2}$ 独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。在多个实施方案中, W^1 为N。在多个实施方案中, W^2 为N。在多个实施方案中, W^3 为N。在多个实施方案中, W^1 为C($R^{4.2}$)。在多个实施方案中, W^2 为C($R^{5.1}$)。在多个实施方案中, W^3 为C($R^{5.2}$)。在多个实施方案中, W^1 为CH。在多个实施方案中, W^2 为CH。在多个实施方案中, W^3 为CH。

[0294] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



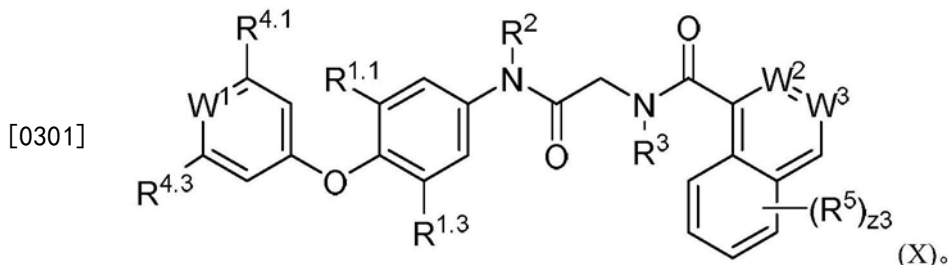
[0296] R^2 、 R^3 、 R^5 和 z_3 如本文所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。应当理解, R^5 是浮动取代基,并且可以定位在任一个或两个环上。 $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^1 的一部分。 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。

[0297] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



[0299] R^2 、 R^3 、 R^5 和 z_3 如本文所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。应当理解, R^5 是浮动取代基,并且可以定位在任一个或两个环上。 $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^1 的一部分。 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 和 $R^{4.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。

[0300] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



[0302] R^2 、 R^3 、 R^5 和 z_3 如本文所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。应当理解, R^5 是浮动取代基,并且可以定位在任一个或两个环上。 $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^1 的一部分。 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。

[0303] W^1 为N或C($R^{4.2}$)。 W^2 为N或C($R^{5.1}$)。 W^3 为N或C($R^{5.2}$)。 $R^{5.1}$ 和 $R^{5.2}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^5 的一部分。 $R^{4.2}$ 独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。在多个实施方案中, W^1 为N。在多个实施方案中, W^2 为N。在多个实施方案中, W^3 为N。在多个实施方案中, W^1 为C($R^{4.2}$)。在多个实施方案中, W^2 为C($R^{5.1}$)。在多个实施方案中, W^3 为C($R^{5.2}$)。在多个实施方案中, W^1 为CH。在多个实施方案中, W^2 为CH。在多个实施方案中, W^3 为CH。

[0304] 在式(VI)至(X)的化合物的多个实施方案中, R^2 为氢。在式(VI)至(X)的化合物的多个实施方案中, R^3 为氢。在式(VI)至(X)的化合物的多个实施方案中, R^2 和 R^3 为氢。

的乙基。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为-F。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为-I。在多个实施方案中， $R^{1,2}$ 独立地为氢。

[0307] 在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CHF_2$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-CH_2F$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCF_3$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCHF_2$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OCH_2F$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-OH$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-NH_2$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-SH$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代或未取代的苯基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代的至 4 元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代的 3 至 6 元杂环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代的苯基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为取代的 5 至 6 元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的 2 至 4 元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的 3 至 6 元杂环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的苯基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的 5 至 6 元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-F$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-Cl$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-Br$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为 $-I$ 。在多个实施方案中, $R^{1,3}$ 独立地为氢。

[0308] 在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-CHF_2$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-CH_2F$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCF_3$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCHF_2$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OCH_2F$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-OH$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-NH_2$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为 $-SH$ 。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代或未取代的苯基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代的至 4 元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代的 3 至 6 元杂环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为取代的苯基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地

为取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的3至6元杂环烷基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的苯基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为-F。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为-I。在多个实施方案中, $R^{1,4}$ 独立地为氢。

[0309] 在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为卤素、 $-OH$ 、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为 $-OH$ 。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为-F。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为-I。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为 $-NH_2$ 。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为 $-SH$ 。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为氢。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{4,1}$ 独立地为未取代的丙氧基。

[0310] 在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为卤素、 $-OH$ 、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为 $-OH$ 。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为-F。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为-I。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为 $-CF_3$ 。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为 $-NH_2$ 。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为 $-SH$ 。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为氢。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{4,2}$ 独立地为未取代的丙氧基。

[0311] 在多个实施方案中, $R^{4,3}$ 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6

元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为-F。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为-I。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为-CF₃。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为-NH₂。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为-SH。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为氢。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 独立地为未取代的丙氧基。

[0312] 在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为-F。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为-I。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为-CF₃。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为-NH₂。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为-SH。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为氢。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 独立地为未取代的丙氧基。

[0313] 在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为-F。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为-I。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为-CF₃。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为-NH₂。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为-SH。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为氢。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 独立地为未取代的丙氧基。

[0314] 在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6

元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为-OH。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为-F。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为-I。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为-CF₃。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为-NH₂。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为-SH。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为氢。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{5.1}$ 独立地为未取代的丙氧基。

[0315] 在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为卤素。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为-OH。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为未取代的乙基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为-F。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为-Cl。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为-Br。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为-I。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为-CF₃。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为-NH₂。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为-SH。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为氢。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为未取代的异丙基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为未取代的叔丁基。在多个实施方案中, $R^{5.2}$ 独立地为未取代的丙氧基。

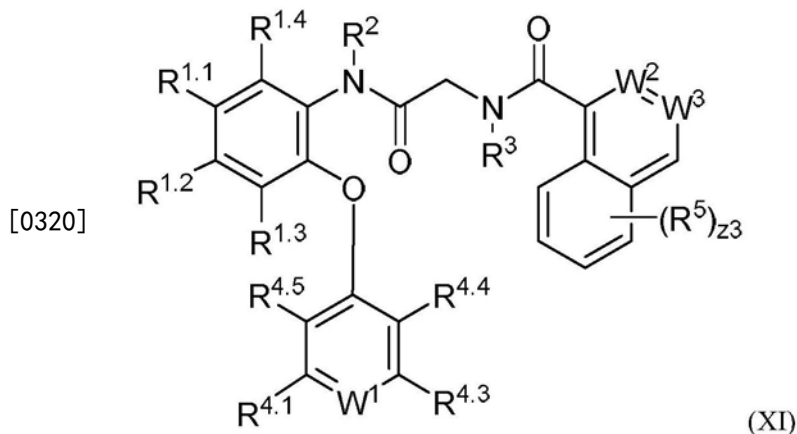
[0316] 在多个实施方案中, W^1 为N。在多个实施方案中, W^1 为C($R^{4.2}$)。在多个实施方案中, W^2 为N。在多个实施方案中, W^2 为C($R^{5.1}$)。在多个实施方案中, W^3 为N。在多个实施方案中, W^3 为C($R^{5.2}$)。在多个实施方案中, W^1 为C(H)。在多个实施方案中, W^2 为C(H)。在多个实施方案中, W^3 为C(H)。

[0317] 在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为-I。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为-F。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为-Br。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为-Cl。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为-CF₃。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为-NH₂。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为卤素取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为未取代的C₁-C₂烷基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为取代的C₁-C₂烷基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.3}$ 为卤素取代的C₁-C₂烷基。

[0318] 在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 为-I。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 为-F。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 为-Br。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 为-Cl。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$ 为-CF₃。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 和 $R^{4.3}$

为-NH₂。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为-OH。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为未取代的甲氧基。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为卤素。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为未取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为卤素取代的C₁-C₄烷基。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为未取代的C₁-C₂烷基。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为取代的C₁-C₂烷基。在多个实施方案中,R^{4.1}和R^{4.3}为卤素取代的C₁-C₂烷基。

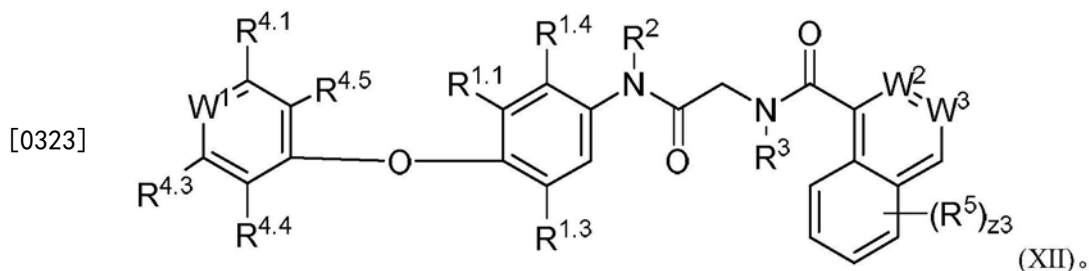
[0319] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



[0321] R²、R³、R⁵和z3如本文所描述,包括在式(I)至(V)的化合物中所描述。R^{1.1}、R^{1.2}、R^{1.3}和R^{1.4}各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的R¹的一部分。在多个实施方案中,R^{1.1}、R^{1.2}、R^{1.3}和/或R^{1.4}为氢。在多个实施方案中,R^{4.1}、R^{4.2}、R^{4.3}、R^{4.4}和/或R^{4.5}为氢。在多个实施方案中,R²为氢。在多个实施方案中,R³为氢。在多个实施方案中,R^{1.1}为卤素。在多个实施方案中,R^{1.2}为卤素。在多个实施方案中,R^{1.3}为卤素。在多个实施方案中,R^{1.4}为卤素。在多个实施方案中,R^{1.1}为-Cl。在多个实施方案中,R^{1.2}为-Cl。在多个实施方案中,R^{1.3}为-Cl。在多个实施方案中,R^{1.4}为-Cl。在多个实施方案中,R^{1.1}为-F。在多个实施方案中,R^{1.2}为-F。在多个实施方案中,R^{1.3}为-F。在多个实施方案中,R^{1.4}为-F。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.3}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.1}为卤素。在多个实施方案中,R^{1.1}、R^{1.3}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.2}为卤素。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.1}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.3}为卤素。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.3}和R^{1.1}为氢,并且R^{1.4}为卤素。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.3}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.1}为-Cl。在多个实施方案中,R^{1.1}、R^{1.3}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.2}为-Cl。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.1}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.3}为-Cl。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.3}和R^{1.1}为氢,并且R^{1.4}为-Cl。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.3}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.1}为-F。在多个实施方案中,R^{1.1}、R^{1.3}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.2}为-F。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.1}和R^{1.4}为氢,并且R^{1.3}为-F。在多个实施方案中,R^{1.2}、R^{1.3}和R^{1.1}为氢,并且R^{1.4}为-F。W¹为N或C(R^{4.2})。W²为N或C(R^{5.1})。W³为N或C(R^{5.2})。在多个实施方案中,W¹为N。在多个实施方案中,W²为N。在多个实施方案中,W³为N。在多个实施方案中,W¹为C(R^{4.2})。在多个实施方案中,W²为C(R^{5.1})。在多个实施方案中,W³为C(R^{5.2})。在多个实施方案中,W¹为CH。在多个实施方案中,W²为CH。在多个实施方案中,W³为CH。R^{5.1}和R^{5.2}各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的R⁵的一部分。在多个实施方案中,z3为0。R^{4.1}、R^{4.2}、R^{4.3}、R^{4.4}和R^{4.5}各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的R⁴的一部分。在多个实施方案中,R^{4.1}为未取代的甲氧基。在多个实施方案中,R^{4.2}为未取代的甲氧基。在多个实施方案中,R^{4.3}为未取代的甲氧基。在多个实施方案中,R^{4.4}为未取代的

甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.1}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.2}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.3}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.4}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢, 并且 $R^{4.5}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.1}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.2}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.3}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.4}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢, 并且 $R^{4.5}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.1}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.2}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.3}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.4}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢, 并且 $R^{4.5}$ 为 -OH。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.1}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.2}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.3}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.4}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢, 并且 $R^{4.5}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.1}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.2}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.3}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢, 并且 $R^{4.4}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢, 并且 $R^{4.5}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.2}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 、 $R^{4.5}$ 、 R^2 和/或 R^3 中的一者或多者为氢。应当理解, R^5 是浮动取代基, 并且可以定位在任一个或两个环上。

[0322] 在多个实施方案中, 该化合物具有下式:

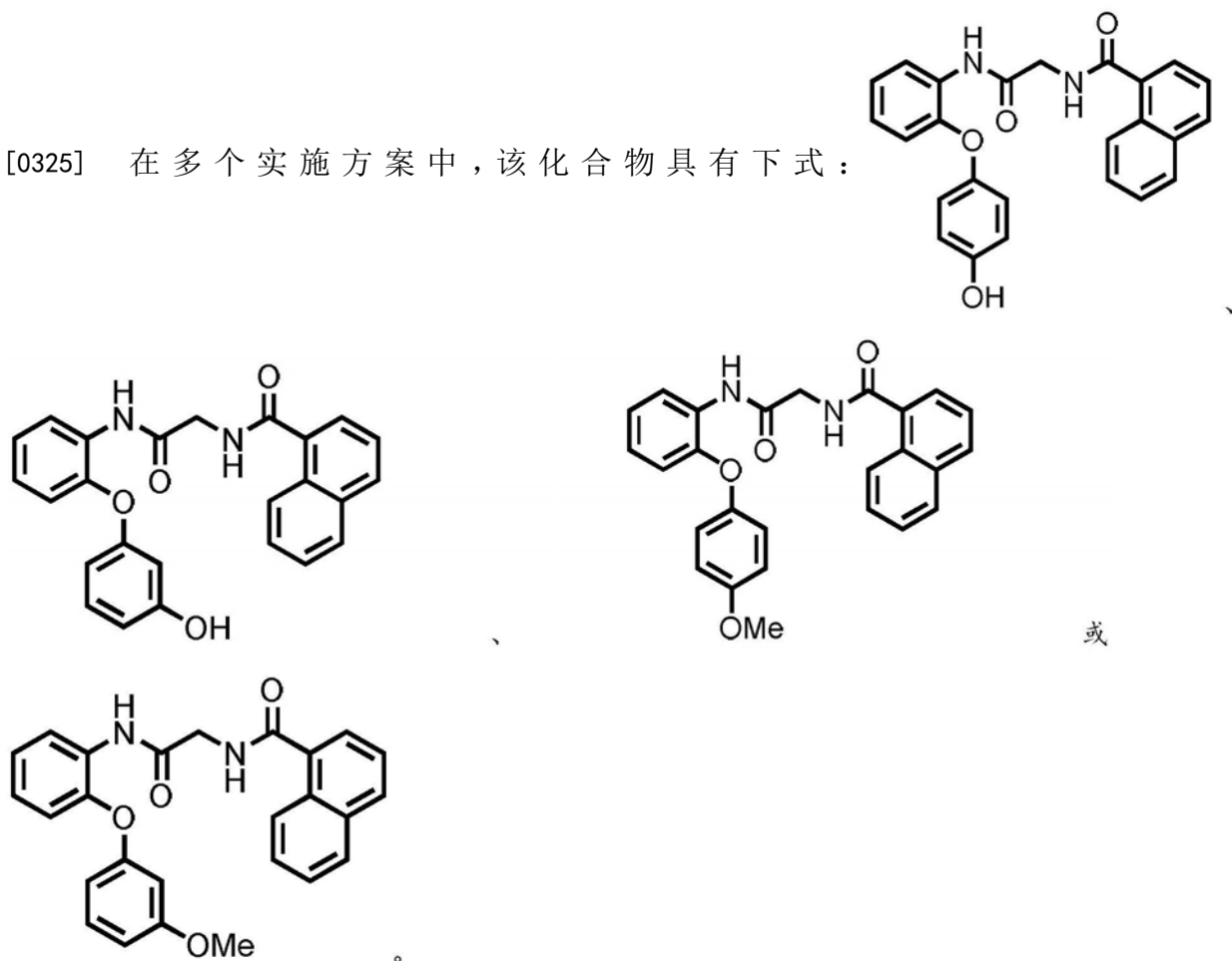


[0324] $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 R^2 、 R^3 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 、 $R^{4.5}$ 、 R^5 、 W^1 、 W^2 、 W^3 和 $z3$ 如本文所描述。包括在式 (I) 至 (XI) 的化合物中所描述。应当理解, R^5 是浮动取代基, 并且可以定位在任一个或两个

环上。 $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 和 $R^{1.4}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^1 的一部分。 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 和/或 $R^{1.4}$ 为氢。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和/或 $R^{4.5}$ 为氢。在多个实施方案中, R^2 为氢。在多个实施方案中, R^3 为氢。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{1.4}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 为-Cl。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 为-Cl。在多个实施方案中, $R^{1.4}$ 为-Cl。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 为-F。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 为-F。在多个实施方案中, $R^{1.4}$ 为-F。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 和 $R^{1.4}$ 为氢,并且 $R^{1.1}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.4}$ 为氢,并且 $R^{1.3}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 和 $R^{1.1}$ 为氢,并且 $R^{1.4}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 和 $R^{1.4}$ 为氢,并且 $R^{1.1}$ 为-Cl。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.4}$ 为氢,并且 $R^{1.3}$ 为-Cl。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 和 $R^{1.1}$ 为氢,并且 $R^{1.4}$ 为-Cl。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 和 $R^{1.4}$ 为氢,并且 $R^{1.1}$ 为-F。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 和 $R^{1.4}$ 为氢,并且 $R^{1.3}$ 为-F。在多个实施方案中, $R^{1.3}$ 和 $R^{1.1}$ 为氢,并且 $R^{1.4}$ 为-F。 W^1 为N或C($R^{4.2}$)。 W^2 为N或C($R^{5.1}$)。 W^3 为N或C($R^{5.2}$)。在多个实施方案中, W^1 为N。在多个实施方案中, W^2 为N。在多个实施方案中, W^3 为N。在多个实施方案中, W^1 为C($R^{4.2}$)。在多个实施方案中, W^2 为C($R^{5.1}$)。在多个实施方案中, W^3 为C($R^{5.2}$)。在多个实施方案中, W^1 为CH。在多个实施方案中, W^2 为CH。在多个实施方案中, W^3 为CH。 $R^{5.1}$ 和 $R^{5.2}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^5 的一部分。在多个实施方案中, z_3 为0。 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 各自独立地为如本文所描述(包括在多个实施方案中所描述)的 R^4 的一部分。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.1}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.2}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.3}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.4}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.1}$ 为未取代的甲氧基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.1}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.2}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.3}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.4}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢,并且 $R^{4.5}$ 为未取代的乙氧基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.1}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.2}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.3}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.4}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢,并且 $R^{4.5}$ 为-OH。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.1}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、

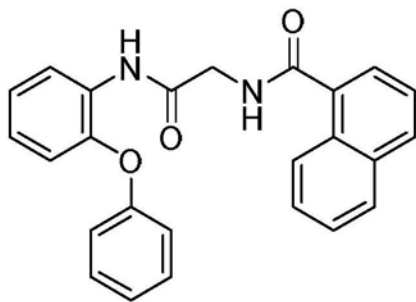
$R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.2}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.3}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.4}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢,并且 $R^{4.5}$ 为卤素。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.3}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.4}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.5}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.1}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.1}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.2}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.3}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.1}$ 和 $R^{4.5}$ 为氢,并且 $R^{4.4}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 和 $R^{4.1}$ 为氢,并且 $R^{4.5}$ 为未取代的甲基。在多个实施方案中, $R^{1.1}$ 、 $R^{1.3}$ 、 $R^{1.4}$ 、 $R^{4.1}$ 、 $R^{4.2}$ 、 $R^{4.3}$ 、 $R^{4.4}$ 、 $R^{4.5}$ 、 R^2 和/或 R^3 中的一者或多者为氢。应当理解, R^5 是浮动取代基,并且可以定位在任一个或两个环上。

[0325] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:



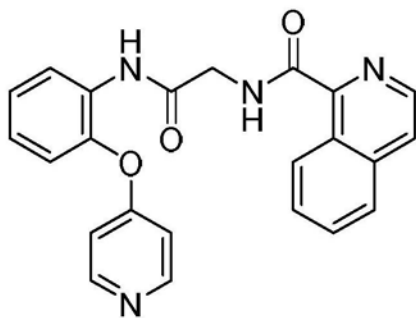
[0326] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:

[0327]



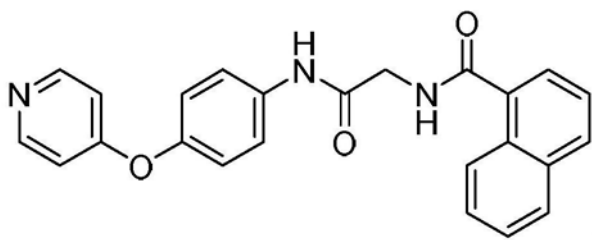
[0328] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:

[0329]



[0330] 在多个实施方案中,该化合物具有下式:

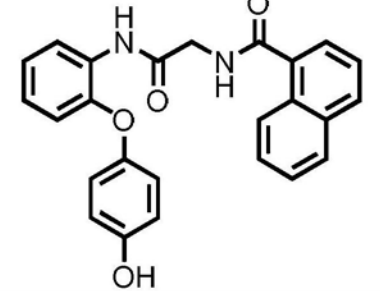
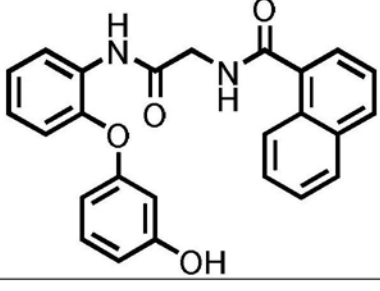
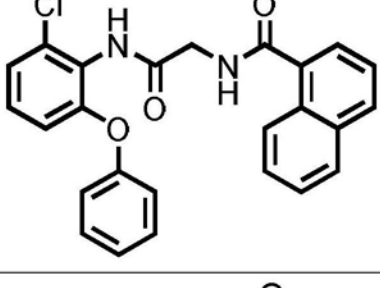
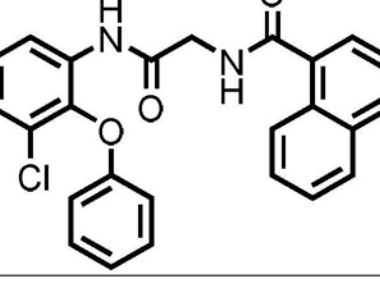
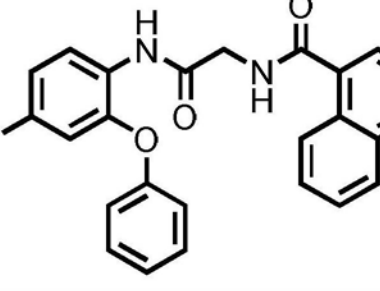
[0331]

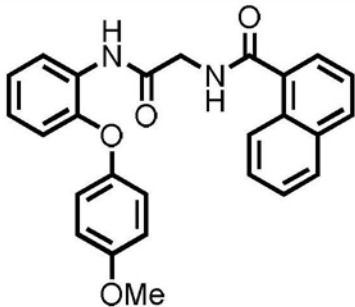
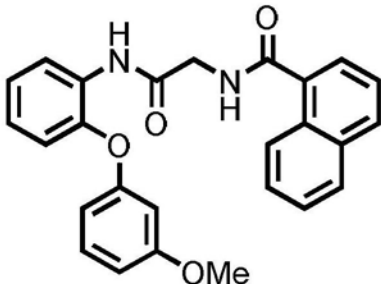
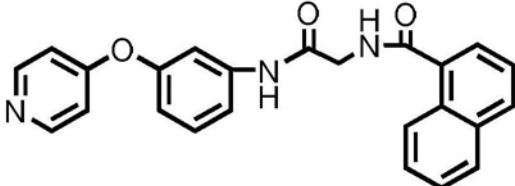
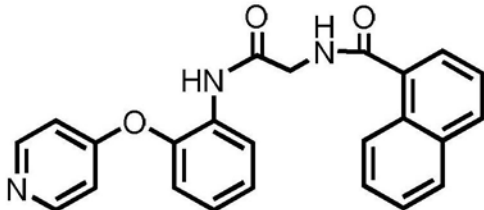
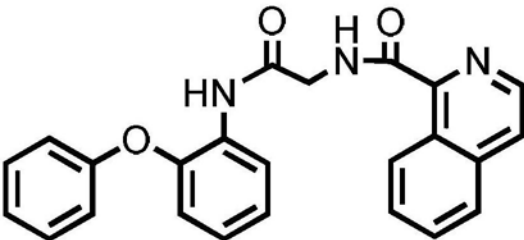
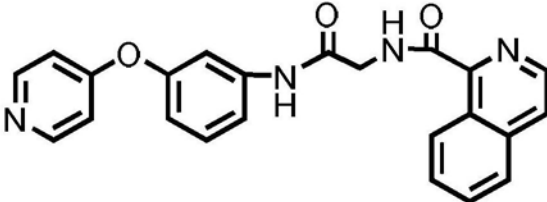


[0332] 表1:式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的化合物的实例在下表中示出:

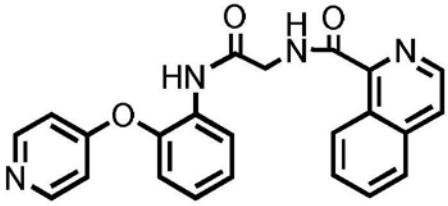
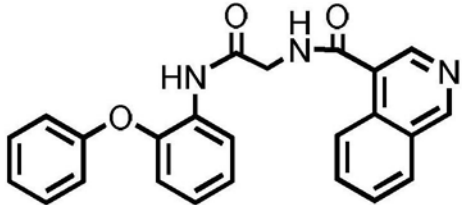
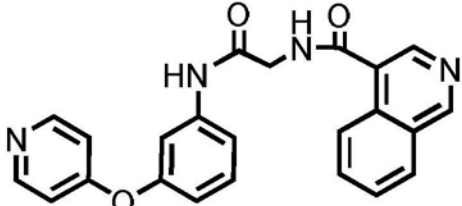
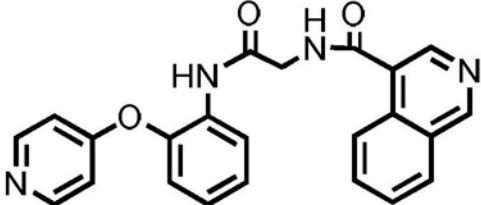
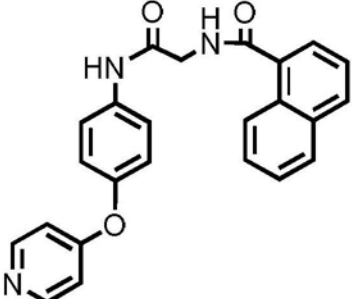
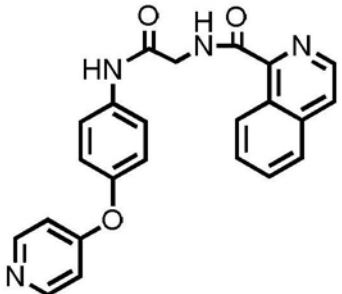
化合物 ID	结构
AOH1160	

[0333]

化合物 ID	结构
PCNA1	
PCNA2	
PCNA3	
PCNA3A	
PCNA4	

化合物 ID	结构
PCNA6	
PCNA7/AOH1996	
#1161	
#1162	
#1165	
#1166	

[0335]

化合物 ID	结构
#1167	
#1175	
#1176	
#1177	
#1178	
AOH1179	

[0336]

[0337]

化合物 ID	结构
AOH1180	

[0338] 在多个实施方案中,该化合物与PCNA的结构域间连接环(例如,包含对应于人PCNA M121至Y133的氨基酸的环)结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA M121至Y133的序列中的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA L126至Y133的序列中的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA M121至Y133的序列中的多个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA L126至Y133的序列中的多个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA M121至Y133中的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA L126至Y133中的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA M121至Y133中的多个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA L126至Y133中的多个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA L126的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA G127的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA I128的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA P129的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA E130的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA Q131的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA E132的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA Y133的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA D41的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA S42的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA S43的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA H44的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA V45的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与对应于人PCNA P234的一个氨基酸结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA L126结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA G127结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA I128结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA P129结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA E130结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA Q131结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA E132结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA Y133结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA D41结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA S42结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA S43结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA H44结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA V45结合。在多个实施方案中,该化合物与人PCNA P234结合。在多个实施方案中,该化合物与T3竞争结合PCNA。在多个实施方案中,该化合物与p21(CDKN1A)竞争结合PCNA。在多个实施方案中,该化合物与DNA聚合酶 δ 竞争结合PCNA。在多个实施方案中,该化

合物与瓣状核酸内切酶1 (FEN1) 竞争结合PCNA。在多个实施方案中,该化合物抑制T3与PCNA结合。在多个实施方案中,该化合物抑制p21 (CDKN1A) 与PCNA结合。在多个实施方案中,该化合物抑制DNA聚合酶 δ 与PCNA结合。在多个实施方案中,该化合物抑制瓣状核酸内切酶1 (FEN1) 与PCNA结合。在多个实施方案中,该化合物抑制含有PIP盒的蛋白质(例如,PIP盒包括八氨基酸序列QXX-(疏水性氨基酸)-XX-(酸性氨基酸)-(酸性氨基酸),X独立地为任何氨基酸)与PCNA结合。在多个实施方案中,该化合物抑制DNA复制。在多个实施方案中,该化合物减少DNA复制(例如,相对于不存在该化合物时、或相对于对照)。在多个实施方案中,该化合物抑制DNA修复。在多个实施方案中,该化合物减少DNA修复(例如,相对于不存在该化合物时、或相对于对照)。在多个实施方案中,该化合物抑制细胞(例如癌细胞)生长。在多个实施方案中,该化合物减少细胞(例如癌细胞)生长(例如,相对于不存在该化合物时、或相对于对照)。在多个实施方案中,该化合物抑制细胞(例如癌细胞)增殖。在多个实施方案中,该化合物减少细胞(例如癌细胞)增殖(例如,相对于不存在该化合物时、或相对于对照)。在多个实施方案中,该化合物抑制细胞存活。在多个实施方案中,该化合物降低细胞存活(例如,相对于不存在该化合物时、或相对于对照)。在多个实施方案中,该化合物与酸性形式的PCNA(例如caPCNA,具有酸性等电点的形式)结合。在多个实施方案中,该化合物不与碱性形式的PCNA(例如nmPCNA,具有明显的碱性等电点的形式)结合。在多个实施方案中,该化合物与酸性形式的PCNA(例如caPCNA,具有酸性等电点的形式)的结合强度大于与碱性形式的PCNA(例如nmPCNA,具有明显的碱性等电点的形式)的结合强度(例如约为后者的1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000或100000倍)。在多个实施方案中,该化合物抑制同源重组。在多个实施方案中,该化合物减少同源重组(例如,相对于不存在该化合物时、或相对于对照)。在多个实施方案中,该化合物诱导细胞周期停滞。在多个实施方案中,该化合物增强细胞周期停滞。在多个实施方案中,该化合物减缓肿瘤生长。在多个实施方案中,该化合物减少肿瘤生长。在多个实施方案中,该化合物诱导细胞凋亡。在多个实施方案中,该化合物诱导癌细胞发生细胞凋亡。在多个实施方案中,该化合物诱导癌细胞发生细胞凋亡的程度大于诱导相同细胞类型的健康细胞发生细胞凋亡的程度(例如约为后者的1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000或100000倍)。在多个实施方案中,该化合物诱导癌细胞发生细胞凋亡的程度大于诱导相同细胞类型的健康细胞发生细胞凋亡的程度(例如为后者的1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2、3、4、5、6、7、8、9、10、20、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、10000或100000倍)。在多个实施方案中,该化合物以比针对健康细胞的浓度低的化合物浓度诱导癌细胞发生细胞死亡(例如,以至少低1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、1/67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、2000、3000、4000、5000、6000、7000、8000、9000或100000倍的IC₅₀)。在多个实施方案中,该化合物增强S期阻滞。在多个实施方案中,该化合物增强G2期阻滞。在

多个实施方案中,该化合物增加双链断裂水平。在多个实施方案中,该化合物抑制DNA修复(例如,相对于不存在该化合物时、或相对于对照)。在多个实施方案中,该化合物不减少非同源末端连接。在多个实施方案中,该化合物不抑制非同源末端连接。在多个实施方案中,该化合物不激活甲状腺受体。在多个实施方案中,该化合物增大半胱天冬酶-3的活性。在多个实施方案中,该化合物增大半胱天冬酶-9的活性。

[0339] 在多个实施方案中,该化合物与进行了翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未进行翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未进行翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与进行了翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与用脂质进行了翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未用该脂质进行翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未用脂质进行翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与用该脂质进行了翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与用糖进行了翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未用该糖进行翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未用糖进行翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与用该糖进行了翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与用氨基酸进行了翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未用该氨基酸进行翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未用氨基酸进行翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与用该氨基酸进行了翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与用核碱基进行了翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未用该核碱基进行翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未用核碱基进行翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与用该核碱基进行了翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与用磷酸盐进行了翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未用该磷酸盐进行翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未用磷酸盐进行翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与用该磷酸盐进行了翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与用乙酰基进行了翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未用乙酰基进行翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未用乙酰基进行翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与用乙酰基进行了翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与磷酸化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未磷酸化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未磷酸化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与磷酸化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与烷基化(例如甲基化)的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未烷基化(例如甲基化)的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未烷基化(例如甲基化)的PCNA蛋白结合的亲和力强于与烷基化(例如甲基化)的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与核糖基化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未核糖基化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未核糖基化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与核糖基化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与乙酰化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未乙酰化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未乙酰化的PCNA蛋白结合的亲和

力强于与乙酰化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与糖基化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未糖基化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未糖基化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与糖基化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与脂化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未脂化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未脂化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与脂化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与聚(ADP)核糖基化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未聚(ADP)核糖基化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未聚(ADP)核糖基化的PCNA蛋白结合的亲和力强于与聚(ADP)核糖基化的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与用酸性氨基酸的甲酯进行了翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与未用该酸性氨基酸的甲酯进行翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该化合物与未用酸性氨基酸的甲酯进行翻译后修饰的PCNA蛋白结合的亲和力强于与用该酸性氨基酸的甲酯进行了翻译后修饰的相同PCNA蛋白结合的亲和力。在多个实施方案中,该翻译后修饰在对应于人PCNA M121至Y133的序列中的一个氨基酸上。在多个实施方案中,该翻译后修饰在对应于人PCNA L126至Y133的序列中的一个氨基酸上。在多个实施方案中,与本文所述化合物相关联的增加或减少(例如,在蛋白质或功能的结合或者活性或水平上,如上文所述)是与对照(例如,除了不存在本文所述的化合物之外都相同的实验或条件)相比较而言的。

[0340] 在多个实施方案中,该化合物(例如本文所述)的半衰期为至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990或1000小时。在多个实施方案中,该化合物(例如本文所述)的半衰期为约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990或1000小时。在多个实施方案中,该化合物(例如本文所述)的半衰期为1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、

63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、100、110、120、130、140、150、160、170、180、190、200、210、220、230、240、250、260、270、280、290、300、310、320、330、340、350、360、370、380、390、400、410、420、430、440、450、460、470、480、490、500、510、520、530、540、550、560、570、580、590、600、610、620、630、640、650、660、670、680、690、700、710、720、730、740、750、760、770、780、790、800、810、820、830、840、850、860、870、880、890、900、910、920、930、940、950、960、970、980、990或1000小时。在多个实施方案中，半衰期为血浆半衰期。在多个实施方案中，半衰期为组织半衰期。在多个实施方案中，半衰期为细胞中的半衰期。在多个实施方案中，半衰期为血液半衰期。

[0341] 在多个实施方案中，化合物是本文所描述的化合物，包括在一个方面、一个实施方案、一个表、一张附图、一个实施例、一个方案或一项权利要求中所描述的化合物。

[0342] C. 药物组合物

[0343] 在另一个方面，提供了一种药物组合物，该组合物包含药学上可接受的赋形剂和如本文（包括在多个实施方案中）所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0344] 本发明所提供的药物组合物包括活性成分（例如本文所述的化合物）以治疗有效量（即，能有效地实现其预期目的的量）包含在其中的组合物。对特定应用有效的实际量将尤其取决于正在治疗的病症。此类组合物在用于治疗疾病的方法中施用，将含有能有效地实现所需结果（例如抑制细胞增殖）的量的活性成分。确定本发明化合物的治疗有效量完全在本领域技术人员的能力范围内，根据本文的详细公开内容尤其能够加以确定。在多个实施方案中，该药物组合物可以包含第二药剂。在多个实施方案中，第二药剂为抗癌剂。在多个实施方案中，第二药剂为化学治疗剂。在多个实施方案中，第二药剂以治疗有效量包含在组合物中。在多个实施方案中，第二药剂为用于治疗脑癌的药剂。在多个实施方案中，第二药剂为用于治疗神经母细胞瘤的药剂。在多个实施方案中，第二药剂为用于治疗胶质母细胞瘤的药剂。在多个实施方案中，第二药剂为用于治疗中枢神经系统（CNS）癌症的药剂。在多个实施方案中，第二药剂为用于治疗交感神经系统（SNS）癌症的药剂。在多个实施方案中，第二药剂为用于治疗肾上腺癌的药剂。在多个实施方案中，第二药剂为用于治疗颈部、胸部、腹部或骨盆中的神经元的癌症的药剂。在多个实施方案中，第二药剂为用于治疗嗅神经母细胞瘤的药剂。在多个实施方案中，第二药剂包括干细胞（例如骨髓或造血干细胞）。在多个实施方案中，第二药剂为13-顺式维甲酸。在多个实施方案中，第二药剂为GM-CSF。在多个实施方案中，第二药剂为IL-2。在多个实施方案中，第二药剂为铂基化合物（例如抗癌剂）。在多个实施方案中，第二药剂为顺铂。在多个实施方案中，第二药剂为卡铂。在多个实施方案中，第二药剂为草酸铂。在多个实施方案中，第二药剂为常规临床用于治疗癌症的DNA损伤剂或细胞毒性剂。在多个实施方案中，第二药剂为烷化剂。在多个实施方案中，第二药剂为环磷酰胺。在多个实施方案中，第二药剂为异环磷酰胺。在多个实施方案中，第二药剂为美法仑。在多个实施方案中，第二药剂为拓扑异构酶II抑制剂。在多个实施方案中，第二药剂为依托泊苷。在多个实施方案中，第二药剂为蒽环类抗生素。在多个实施方案中，第二药剂为多柔比星。在多个实施方案中，第二药剂为长春花生物碱。在多个实施方案中，第二药剂为长春新碱。在多个实施方案中，第二药剂为拓扑替康。在多个实施方案中，第二药剂为伊立替康。

[0345] 对于由本发明的化合物制备药物组合物, 药学上可接受的载体可以是固体或液体。固体形式制剂包括散剂、片剂、丸剂、胶囊剂、扁囊剂、栓剂和分散性颗粒剂。固体载体可以是一种或多种物质, 它也可以充当稀释剂、矫味剂、粘结剂、防腐剂、片剂崩解剂或包装材料。

[0346] 在散剂中, 载体是具有细粉碎的活性组分(例如本文所提供的化合物)的混合物中的细粉碎固体。在片剂中, 活性组分与具有必要粘结特性的载体以合适的比例混合, 并压制成为所需的形状和大小。散剂和片剂优选地含有5%至70%的活性化合物。

[0347] 合适的固体赋形剂包括但不限于碳酸镁、硬脂酸镁、滑石、果胶、糊精、淀粉、黄著胶、低熔点蜡、可可脂、碳水化合物、糖(包括但不限于乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇), 来自玉米、小麦、大米、马铃薯或其他植物的淀粉, 纤维素(诸如甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素或羧甲基纤维素钠)、树胶(包括阿拉伯树胶和黄著胶), 以及蛋白质(包括但不限于明胶和胶原蛋白)。如果需要, 可以添加崩解剂或增溶剂, 诸如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂、海藻酸或其盐(诸如海藻酸钠)。

[0348] 糖衣丸的芯具有合适的包衣(诸如浓缩糖溶液), 这些包衣也可以含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波普凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液, 以及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染色剂或颜料添加到片剂或糖衣丸的包衣中进行产品标识, 或用于表征活性化合物的量(即剂量)。本发明的药物制剂还可以使用例如由明胶制成的压入式(push-fit)胶囊、以及由明胶和包衣(诸如甘油或山梨糖醇)制成的软密封胶囊经口服使用。

[0349] 为了制备栓剂, 首先将低熔点蜡(诸如脂肪酸甘油酯或可可脂的混合物)熔化, 然后如通过搅拌, 使活性组分均匀地分散在其中。接下来, 把熔融的均匀混合物倾注到大小合宜的模具中, 使其冷却并由此固化。

[0350] 液体形式制剂包括溶液剂、混悬剂和乳剂, 例如水溶液剂或水/丙二醇溶液剂。对于肠胃外注射, 液体制剂可以在聚乙二醇水溶液中配制成溶液剂。

[0351] 当需要或期望肠胃外应用时, 本发明化合物的特别合适的掺和物是可注射的无菌溶液剂, 优选地为油性或水性溶液剂, 以及混悬剂、乳剂或植入剂(包括栓剂)。特别地, 用于肠胃外施用的载体包括右旋糖的水性溶液、盐水、纯水、乙醇、甘油、丙二醇、花生油、芝麻油、聚氧乙烯嵌段聚合物等。安瓿是方便的单位剂量。本发明的化合物也可以掺入到脂质体中, 或经由透皮的泵或贴剂施用。适合在本发明中使用的药物掺和物是本领域技术人员熟知的, 并且描述于例如Pharmaceutical Sciences(第17版, Mack Pub.Co., Easton, PA)和WO 96/05309中(这两份文献的教导内容据此以引用方式并入)。

[0352] 适用于口服使用的水性溶液剂可以通过以下方式制备: 把活性组分(例如本文所述的化合物, 包括多个实施方案、多个实施例、表1的化合物)溶解在水中, 并根据需要添加合适的着色剂、风味剂、稳定剂和增稠剂。适用于口服使用的水性混悬剂可以通过以下方式制备: 把细粉碎的活性组分分散在具有粘性材料以及分散剂或润湿剂的水中, 其中粘性材料诸如天然或合成的树胶、树脂、甲基纤维素、羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、海藻酸钠、聚乙烯吡咯烷酮、黄著胶和阿拉伯树胶, 分散剂或润湿剂诸如天然存在的磷脂(例如卵磷脂)、氧化烯与脂肪酸的缩合产物(例如聚氧乙烯硬脂酸酯)、氧化乙烯与长链脂肪醇的缩合产物(例如十七乙烯氧基十六醇)、氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇的偏酯的

缩合产物(例如聚氧乙 烯山梨糖醇单油酸酯),或氧化乙烯与衍生自脂肪酸和己糖醇酐的偏酯的缩合产物(例如聚氧 乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。水性混悬剂还可以含有一种或多种防腐剂(诸如对羟基苯甲酸 乙酯或对羟基苯甲酸正丙酯)、一种或多种着色剂、一种或多种矫味剂,以及一种或多种甜 味剂(诸如蔗糖、阿司帕坦或糖精)。可以调整配制物的同渗容摩。

[0353] 还包括预期在使用前不久转变为液体形式制剂以便口服施用的固体形式制剂。此类液体 形式包括溶液剂、混悬剂和乳剂。这些制剂除了含有活性组分之外,还可以含有着色剂、风 味剂、稳定剂、缓冲剂、人造甜味剂和天然甜味剂、分散剂、增稠剂、增溶剂等。

[0354] 油混悬剂可以含有增稠剂,诸如蜂蜡、硬石蜡或鲸蜡醇。可以添加甜味剂以提供可口的 口服制剂,诸如甘油、山梨糖醇或蔗糖。这些配制物可以通过添加抗氧化剂(诸如抗坏血酸) 来保存。作为可注射油媒介物的一个实例,参见Minto, J. Pharmacol. Exp. Ther. 281: 93-102, 1997。本发明的药物配制物也可以是水包油乳剂的形式。油相可以是上述的植物油或矿物油, 或者它们的混合物。合适的乳化剂包括天然存在的树胶(诸如阿拉伯树胶和黄蓍胶)、天然存 在的磷脂(诸如大豆卵磷脂)、衍生自脂肪酸和己糖醇酐的酯或偏酯(诸如脱水山梨糖醇单油酸 酯),以及这些偏酯与氧化乙烯的缩合产物(诸如聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯)。乳剂还可 以含有甜味剂和矫味剂,如在糖浆剂和酏剂的配制物中。此类配 制物还可以含有缓和剂、防 腐剂或着色剂。

[0355] 本发明的化合物可以单独施用,或者可以向患者共同施用。共同施用意在包括同时或顺 序施用单独或组合(多于一种化合物)的化合物。因此,在需要时,还可以将所述制 剂与其他 活性物质组合(例如,以降低代谢性降解)。

[0356] 在多个实施方案中,该药物组合物还包含抗癌剂。在多个实施方案中,抗癌剂为铂 基化 合物。在多个实施方案中,抗癌剂为顺铂。在多个实施方案中,抗癌剂为草酸铂。在多 个实 施方案中,抗癌剂为卡铂。在多个实施方案中,该药物组合物包含如本文所述的化 合物和第 二药剂,例如抗癌剂(例如顺铂、草酸铂或卡铂)。在多个实施方案中,该药物组合物 还包含 13-顺式维甲酸。

[0357] 本发明的化合物能够以多种多样的口服剂型、肠胃外剂型和局部用剂型制备和施 用。口 服制剂包括适合患者摄取的片剂、丸剂、散剂、糖衣丸、胶囊剂、液体、锭剂、扁囊剂、 凝 胶剂、糖浆剂、浆液、混悬剂等。本发明的化合物也可以通过注射(即静脉内、肌内、皮内、 皮下、十二指肠内或腹膜内)施用。另外,本文所述的化合物可以通过吸入(例如鼻内)施用。 此外,本发明的化合物可以透皮施用。还设想了可以使用多种施用途径(例如肌内、口服、 透皮)来施用本发明的化合物。因此,本发明还提供了包含药学上可接受的赋形剂和一种或 多种本发明化合物的药物组合物。

[0358] 该药物制剂优选地为单位剂型。在这类形式的情况下,将该制剂细分为包含适宜 量活性 组分的单位剂量。单位剂型可以是包装好的制剂,即装有独立量的制剂的包装,诸 如包装好 的片剂、胶囊剂,以及小瓶或安瓿中的散剂。另外,该单位剂型可以是胶囊剂、片 剂、扁囊 剂或锭剂本身,或者可以是适当数目的任何这些剂型的包装形式。

[0359] 根据特定应用和活性组分的效力,单位剂量制剂中活性组分的量可以从0.1mg变 化或调 节为10000mg、更典型地从1.0mg变化或调节为1000mg、最典型地从10mg变化或调节 为 500mg。活性化合物的量也可以按mg/kg限定,范围从约0.1mg/kg到500mg/kg。例如,活

性化合物能够以30mg/kg的量施用。如果需要,该组合物还可以含有其他相容的治疗剂。

[0360] 一些化合物在水中的溶解度可能有限,因此在该组合物中可能需要表面活性剂或其他适当的共溶剂。此类共溶剂包括:聚山梨酸酯20、60和80;普朗尼克F-68、F-84和P-103;环糊精;聚氧乙烯35蓖麻油;或本领域技术人员已知的其他共溶剂。此类共溶剂通常以介于约0.01重量%和约2重量%之间的水平使用。

[0361] 粘度大于单纯水性溶液的粘度可能是期望的,以便减少分配配制物时的可变性、减轻配制物的混悬剂或乳剂的组分的物理分离,以及/或者改善配制物。此类粘度构建剂包括例如聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羟丙基纤维素、硫酸软骨素及其盐、透明质酸及其盐、前述物质的组合,以及本领域技术人员已知的其他粘度构建剂。此类粘度构建剂通常以介于约0.01重量%和约2重量%之间的水平使用。本领域技术人员很容易确定上述佐剂中任一种的可接受量。

[0362] 特定化合物的毒性与治疗效果之间的比率是其治疗指数,并且可以表示为 LD_{50} (在50%群体中致命的化合物量)与 ED_{50} (在50%群体中有效的化合物量)之间的比率。展现高治疗指数的化合物是优选的。从细胞培养测定和/或动物研究获得的治疗指数数据可以用于制定人用的剂量范围。此类化合物的剂量优选地位于包括只有很小的毒性或完全无毒性的 ED_{50} 在内的血浆浓度范围内。剂量可以取决于采用的剂型和利用的施用途径,而在该范围内变化。参见例如Fingl等人,载于THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS,第1章第1页,1975年。确切的配制物、施用途径和剂量可以由各个医师根据患者状况和使用该化合物的特定方法进行选择。

[0363] D. 治疗方法

[0364] 在一个方面,提供了一种治疗癌症的方法,其中该方法包括向有需要的对象施用本文所述的化合物。在多个实施方案中,该方法包括施用治疗有效量的该化合物。在多个实施方案中,癌症与相比对照(例如非恶性细胞)升高的caPCNA水平相关联。在多个实施方案中,癌症包括癌细胞。在多个实施方案中,癌细胞与相比对照(例如非恶性细胞)升高的caPCNA水平相关联。在多个实施方案中,caPCNA:nmPCNA这一比率相比对照升高。在多个实施方案中,癌症表达caPCNA。在多个实施方案中,癌症表达的capCNA水平相比对照(例如良性细胞)升高。

[0365] 在多个实施方案中,与升高的caPCNA水平相关联的癌细胞是宫颈癌、结肠癌、甲状腺癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、子宫癌或原位乳腺管癌(DCIS)。

[0366] 本文所述的化合物在治疗癌症的方法中尤其有用。此类方法包括向有需要的对象施用有效量的本文所述化合物,包括多个实施方案及其药学上可接受的盐。在多个实施方案中,该化合物选自本文所公开的表(例如表1、表3)。在多个实施方案中,该化合物选自表1。在多个实施方案中,该化合物选自表3。

[0367] 在多个实施方案中,癌症是神经母细胞瘤。在多个实施方案中,癌症是转移性癌症。在多个实施方案中,癌症是乳腺癌。在多个实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌。在多个实施方案中,癌症是转移性乳腺癌。在多个实施方案中,癌症是脑癌。在多个实施方案中,癌症是胶质母细胞瘤。在多个实施方案中,癌症是星形细胞瘤。在多个实施方案中,癌症是神经胶质瘤。在多个实施方案中,癌症是胰腺癌。在多个实施方案中,癌症是淋巴瘤。在多个实施方案中,癌症是慢性淋巴性白血病(CLL)。在多个实施方案中,癌症是非霍奇金氏淋

巴瘤。在多个实施方案中,癌症是皮肤癌。在多个实施方案中,癌症是鳞状细胞癌。在多个实施方案中,癌症是嗜T淋巴细胞性白血病。在多个实施方案中,癌症是黑素瘤。在多个实施方案中,癌症是恶性黑素瘤。在多个实施方案中,癌症是肺癌。在多个实施方案中,癌症是非小细胞肺癌。在多个实施方案中,癌症是结肠癌。在多个实施方案中,癌症是前列腺癌。在多个实施方案中,癌症是卵巢癌。在多个实施方案中,癌症是白血病。在多个实施方案中,癌症是肾癌。在多个实施方案中,癌症可以是前列腺癌、甲状腺癌、内分泌系统癌症、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、神经母细胞瘤、结直肠癌、胰腺癌。另外的实例可以包括但不限于霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、神经胶质瘤、多形性胶质母细胞瘤、卵巢癌、神经母细胞瘤、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、癌症、恶性胰腺胰岛瘤、恶性类癌瘤、膀胱癌、恶变前皮肤损伤、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、神经母细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、胰腺外分泌部或内分泌部肿瘤、甲状腺髓样癌、甲状腺髓样癌、黑素瘤、结直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞性癌或前列腺癌。在多个实施方案中,癌症是白血病、骨髓瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、中枢神经系统癌症、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌或乳腺癌。在多个实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌。在多个实施方案中,癌症是中枢神经系统(CNS)癌症。在多个实施方案中,癌症是交感神经系统(SNS)癌症。在多个实施方案中,癌症是肾上腺癌。在多个实施方案中,癌症是颈部、胸部、腹部或骨盆中的神经元的癌症。在多个实施方案中,癌症是嗅神经母细胞瘤。在多个实施方案中,癌症是1期神经母细胞瘤(例如,局限于原发器官附近区域的局限性肿瘤)。在多个实施方案中,癌症是2A期神经母细胞瘤(例如,单侧肿瘤不完全切除并且/或者肿瘤的同侧和对侧淋巴结均可确认为阴性)。在多个实施方案中,癌症是2B期神经母细胞瘤(例如,单侧肿瘤完全或不完整切除;肿瘤的同侧淋巴结为阳性;肿瘤的对侧淋巴结可确认为阴性)。在多个实施方案中,癌症是3期神经母细胞瘤(例如,肿瘤浸润过中线,伴随或未伴随区域淋巴结转移;或单侧肿瘤伴有对侧淋巴结转移;或中线肿瘤伴有双侧淋巴结转移)。在多个实施方案中,癌症是4期神经母细胞瘤(例如,肿瘤扩散到远处淋巴结、骨髓、骨、肝脏或其他器官(除4S期所定义的器官之外))。在多个实施方案中,癌症是4S期神经母细胞瘤(例如,年龄小于1岁,如上面的1期或2期所述的局限性原发肿瘤,扩散局限于肝脏、皮肤或骨髓(为肿瘤的骨髓有核细胞不到10%)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,癌症是L1期神经母细胞瘤(例如,局限性癌症且无影像学确定的危险因素)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,癌症是L2期神经母细胞瘤(例如,局限性癌症但有影像学确定的危险因素)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,癌症是M期神经母细胞瘤(例如,癌症发生转移)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,癌症是MS期神经母细胞瘤(例如,癌症发生特异性转移,MS期等同于上述的4S期)。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,癌症是在治疗前被危险分层归为极低危组的神经母细胞瘤。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,癌症是在治疗前被危险分层归为低危组的神经母细胞瘤。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,癌症是在治疗前被危险分层归为中危组的神经母细胞瘤。

神经母细胞瘤。在多个实施方案中,根据国际神经母细胞瘤危险度研究组(INRG)分期系统,癌症是在治疗前被危险分层归为高危组的神经母细胞瘤。

[0368] 在多个实施方案中,癌症是宫颈癌、结肠癌、甲状腺癌、胃癌、卵巢癌、乳腺癌、肺癌、子宫癌或原位乳腺管癌(DCIS)。在多个实施方案中,癌症是宫颈癌。在多个实施方案中,癌症是结肠癌。在多个实施方案中,癌症是甲状腺癌。在多个实施方案中,癌症是胃癌。在多个实施方案中,癌症是卵巢癌。在多个实施方案中,癌症是乳腺癌。在多个实施方案中,癌症是肺癌。在多个实施方案中,癌症是子宫癌。在多个实施方案中,癌症是原位乳腺管癌(DCIS)。

[0369] 在多个实施方案中,癌症是食管腺癌。在多个实施方案中,癌症是0期食管癌。在多个实施方案中,癌症是I期食管癌。在多个实施方案中,癌症是IA期食管癌。在多个实施方案中,癌症是IB期食管癌。在多个实施方案中,癌症是IIA期食管癌。在多个实施方案中,癌症是IIB期食管癌。在多个实施方案中,癌症是IIIA期食管癌。在多个实施方案中,癌症是IIIB期食管癌。在多个实施方案中,癌症是IIIC期食管癌。在多个实施方案中,癌症是IV期食管癌。在多个实施方案中,癌症是I期食管腺癌。在多个实施方案中,癌症是结直肠癌。在多个实施方案中,癌症是前列腺癌(例如前列腺腺癌)。在多个实施方案中,癌症是高级前列腺上皮内瘤(PIN)。在多个实施方案中,癌症与巴雷特氏食管(Barrett's esophagus)相关联。在多个实施方案中,癌症与无上皮异常增生的巴雷特氏食管相关联。在多个实施方案中,癌症与伴有低度上皮异常增生的巴雷特氏食管相关联。在多个实施方案中,癌症与伴有高度上皮异常增生的巴雷特氏食管相关联。在多个实施方案中,癌症是食管-胃连接部腺癌。在多个实施方案中,癌症描述于Hammoud等人(Z.T.Hammoud等人,Journal of Thoracic & Cardiovascular Surgery 2006;133(1):82-87);Wang X.等人,Prostate.2011年5月15日,71(7):748-54;或Shen F.等人,J Cell Biochem.2011年3月,112(3):756-60,这些文献全文以引用方式并入本文用于所有目的。

[0370] 在多个实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗神经母细胞瘤的方法。在多个实施方案中,本文所述的化合物可用于治疗白血病、非小细胞肺癌、结肠癌、中枢神经系统癌症、黑色素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌或乳腺癌的方法。

[0371] 本文所述的化合物还抑制神经母细胞瘤癌症(例如,以细胞系BE(2)-C、SK-N-BE(2)、SK-N-SH、SH-SY5Y、IMR-32、SK-N-AS、SK-N-MC、MC-IXC、SHP-77、SK-N-FI、SK-N-DZ、CHP-212、BE(2)-M17、SK-N-FI、K-PN-DW、LA-N-2、LA-N-1或LAN5为特征的癌症)中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制神经母细胞瘤癌细胞系中的细胞增殖。例如,这些神经母细胞瘤癌细胞系包括BE(2)-C、SK-N-BE(2)、SK-N-SH、SH-SY5Y、IMR-32、SK-N-AS、SK-N-MC、MC-IXC、SHP-77、SK-N-FI、SK-N-DZ、CHP-212、BE(2)-M17、SK-N-FI、K-PN-DW、LA-N-2、LA-N-1和LAN5。

[0372] 在多个实施方案中,癌症是表6中标识的癌症。本文所述的化合物还抑制乳腺癌(例如,以细胞系BT-549、HS 578T、MCF7、MDA-MB-231/ATCC、MDA-MB-468或T-47D为特征的癌症)中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制中枢神经系统癌症(例如,以细胞系SF-268、SF-295、SF-539、SNB-19、SNB-75或U251为特征的癌症)中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制结肠癌(例如,以细胞系COLO 208、HCC-2998、HCT-116、HCT-15、HT29、KM12或SW-620为特征的癌症)中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制白血病或骨髓瘤(例如,以

细胞系CCRF-CEM、HL-60 (TB)、K-562、MOLT-4、RPMI-8226或SR为特征的癌症) 中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制黑素瘤(例如,以细胞系LOXIMVI、MALME-3M、M14、MDA-MB-435、SK-MEL-2、SK-MEL-28、SK-MEL-5、UACC-257或UACC-62为特征的癌症)中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制非小细胞肺癌(例如,以细胞系A549/ATCC、EKVX、HOP-62、HOP-92、NCI-H226、NCI-H23、NCI-H322M、NCI-H460 或NCI-H522为特征的癌症)中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制卵巢癌(例如,以细胞系IGROV1、NCI/ADR-RES、OVCAR-3、OVCAR-4、OVCAR-5、OVCAR-8或SK-OV-3 为特征的癌症)中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制前列腺癌(例如,以细胞系DU-145 或PC-3为特征的癌症)中的细胞增殖。本文所述的化合物还抑制肾癌(例如,以细胞系786-0、A498、ACHN、CAKI-1、RXF 393、SN12C、TK-10或UO-31为特征的癌症)中的细胞增殖。

[0373] 在多个实施方案中,癌症是表6中标识的癌症。本文所述的化合物还抑制乳腺癌细胞系中的细胞增殖。例如,这些乳腺癌细胞系包括BT-549、HS 578T、MCF7、MDA-MB-231/ATCC、MDA-MB-468和T-47D。本文所述的化合物还抑制中枢神经系统癌细胞系中的细胞增殖。例如,这些中枢神经系统癌细胞系包括SF-268、SF-295、SF-539、SNB-19、SNB-75和U251。本文所述的化合物还抑制结肠癌细胞系中的细胞增殖。例如,这些结肠癌细胞系包括COLO 208、HCC-2998、HCT-116、HCT-15、HT29、KM12和SW-620。本文所述的化合物还抑制白血病或骨髓瘤细胞系中的细胞增殖。例如,这些白血病或骨髓瘤细胞系包括CCRF-CEM、HL-60(TB)、K-562、MOLT-4、RPMI-8226和SR。本文所述的化合物还抑制黑素瘤细胞系中的细胞增殖。例如,这些黑素瘤细胞系包括LOXIMVI、MALME-3M、M14、MDA-MB-435、SK-MEL-2、SK-MEL-28、SK-MEL-5、UACC-257和UACC-62。本文所述的化合物还抑制非小细胞肺癌细胞系中的细胞增殖。例如,这些非小细胞肺癌细胞系包括A549/ATCC、EKVX、HOP-62、HOP-92、NCI-H226、NCI-H23、NCI-H322M、NCI-H460和NCI-H522。本文所述的化合物还抑制卵巢癌细胞系中的细胞增殖。例如,这些卵巢癌细胞系包括IGROV1、NCI/ADR-RES、OVCAR-3、OVCAR-4、OVCAR-5、OVCAR-8和SK-OV-3。本文所述的化合物还抑制前列腺癌细胞系中的细胞增殖。例如,这些前列腺癌细胞系包括DU-145和PC-3。本文所述的化合物还抑制肾癌细胞系中的细胞增殖。例如,这些肾癌细胞系包括786-0、A498、ACHN、CAKI-1、RXF 393、SN12C、TK-10和UO-31。

[0374] 在另一个方面,提供了本文所描述的化合物,包括多个实施方案(例如式(I)、(II)、(III)、(IV)或(V)的化合物,或其任何实施方案;或者在一个实施例、一个表、一张附图或一项权利要求中所描述的化合物),以用作药物。

[0375] 在另一个方面,提供了一种治疗与PCNA活性相关联的疾病的方法,其中该方法包括向有需要的对象施用本文所述的化合物。在多个实施方案中,该方法包括施用治疗有效量的该化合物。在多个实施方案中,该疾病为巴雷特氏食管。

[0376] 在多个实施方案中,该方法包括施用第二药剂(例如治疗剂)。在多个实施方案中,第二药剂为抗癌剂。在多个实施方案中,抗癌剂为铂基化合物。在多个实施方案中,抗癌剂为顺铂。在多个实施方案中,抗癌剂为草酸铂。在多个实施方案中,抗癌剂为卡铂。在多个实施方案中,抗癌剂为常规临床用于治疗癌症的DNA损伤剂或细胞毒性剂。在多个实施方案中,该方法包括施用高剂量化学疗法。在多个实施方案中,该方法包括干细胞移植(HDCT/autoSCT)。在多个实施方案中,该方法包括施用13-顺式维甲酸。在多个实施方案中,

该方法包括施用免疫疗法。在多个实施方案中,该方法包括施用辐射。在多个实施方案中,第二药剂为化学治疗剂。在多个实施方案中,第二药剂以治疗有效量包含在组合物中。在多个实施方案中,第二药剂为用于治疗脑癌的药剂。在多个实施方案中,第二药剂为用于治疗神经母细胞瘤的药剂。在多个实施方案中,第二药剂为用于治疗胶质母细胞瘤的药剂。在多个实施方案中,第二药剂为用于治疗中枢神经系统(CNS)癌症的药剂。在多个实施方案中,第二药剂为用于治疗交感神经系统(SNS)癌症的药剂。在多个实施方案中,第二药剂为用于治疗肾上腺癌的药剂。在多个实施方案中,第二药剂为用于治疗颈部、胸部、腹部或骨盆中的神经元的癌症的药剂。在多个实施方案中,第二药剂为用于治疗嗅神经母细胞瘤的药剂。在多个实施方案中,第二药剂包括干细胞(例如骨髓或造血干细胞)。在多个实施方案中,第二药剂为13-顺式维甲酸。在多个实施方案中,第二药剂为GM-CSF。在多个实施方案中,第二药剂为IL-2。在多个实施方案中,第二药剂为铂基化合物(例如抗癌剂)。在多个实施方案中,第二药剂为顺铂。在多个实施方案中,第二药剂为卡铂。在多个实施方案中,第二药剂为草酸铂。在多个实施方案中,第二药剂为常规临床用于治疗癌症的DNA损伤剂或细胞毒性剂。在多个实施方案中,第二药剂为烷化剂。在多个实施方案中,第二药剂为环磷酰胺。在多个实施方案中,第二药剂为异环磷酰胺。在多个实施方案中,第二药剂为美法仑。在多个实施方案中,第二药剂为拓扑异构酶II抑制剂。在多个实施方案中,第二药剂为依托泊苷。在多个实施方案中,第二药剂为蒽环类抗生素。在多个实施方案中,第二药剂为多柔比星。在多个实施方案中,第二药剂为长春花生物碱。在多个实施方案中,第二药剂为长春新碱。在多个实施方案中,第二药剂为拓扑替康。在多个实施方案中,第二药剂为伊立替康。

[0377] 在多个实施方案中,该疾病是癌症(例如本文所述的癌症,包括神经母细胞瘤)。在多个实施方案中,该疾病是系统性红斑狼疮(SLE)。在多个实施方案中,该疾病是蕈样肉芽肿。

[0378] 巨抑制PCNA的方法

[0379] 在另一个方面,提供了一种抑制PCNA活性的方法,其中该方法包括使PCNA与有效量的本文所述化合物接触。在多个实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与SEQ ID NO:2的蛋白质相互作用。在多个实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与SEQ ID NO:3的蛋白质相互作用。在多个实施方案中,接触包括允许本文所述的化合物与SEQ ID NO:4的蛋白质相互作用。

[0380] 本文所述的化合物在抑制有需要的对象体内的PCNA活性的方法中尤其有用,所述方法包括向该对象施用有效量的如本文所述的化合物、或其药学上可接受的盐。

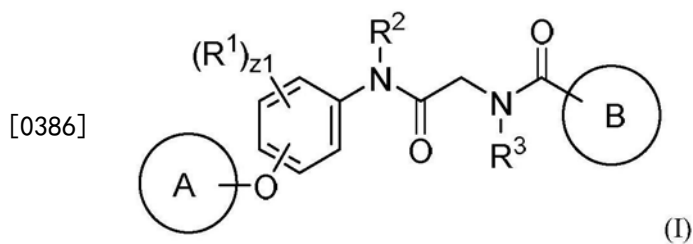
[0381] 在多个实施方案中,PCNA是人PCNA。

[0382] 在多个实施方案中,调节PCNA活性导致调节DNA复制、DNA修复和细胞周期。例如,抑制PCNA功能诱导细胞周期停滞,从而导致癌细胞(即神经母细胞瘤细胞)发生细胞凋亡。

[0383] 在另一个方面,本文所述的化合物在治疗与患者体内的PCNA活性相关联的疾病的方法中尤其有用,该患者是需要这种治疗的患者,所述方法包括施用治疗有效量的本文所述化合物、或其药学上可接受的盐。

[0384] 实施方案

[0385] 实施方案1.一种具有下式的化合物:



[0387] 其中

[0388] 环A为取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基;

[0389] 环B为取代或未取代的萘基、取代或未取代的喹啉基,或者取代或未取代的异喹啉基;

[0390] R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n_1}R^{10}$ 、 $-SO_{v_1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m_1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任 选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或 者取代或未取代的杂芳基;

[0391] R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代 的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0392] R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、取代或未取代的烷 基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未 取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0393] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^A_3$ 、 $-OCHX^A_2$ 、取 代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环 烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^7 取代 基和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0394] z_1 独立地为0至4的整数;

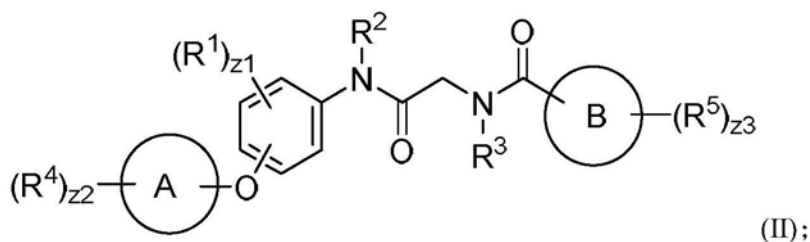
[0395] m_1 和 v_1 独立地为1或2;

[0396] n_1 独立地为0至4的整数;

[0397] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^A 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

[0398] 实施方案2.实施方案1的化合物,该化合物具有下式:

[0399]



[0400] 其中

[0401] R^4 独立地为卤素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m4}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

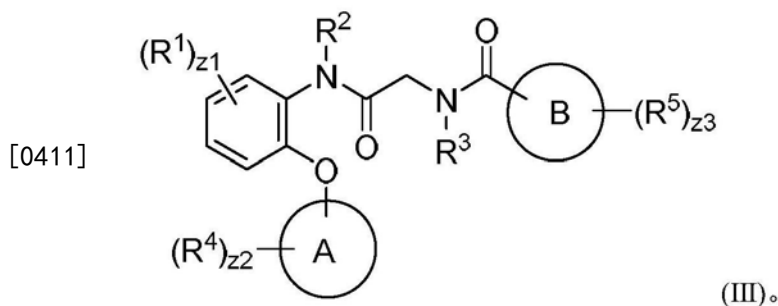
[0402] R^5 独立地为卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n5}R^{18}$ 、 $-SO_{v5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_{m5}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0403] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX^B_3$ 、 $-CHX^B_2$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^B_3$ 、 $-OCHX^B_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

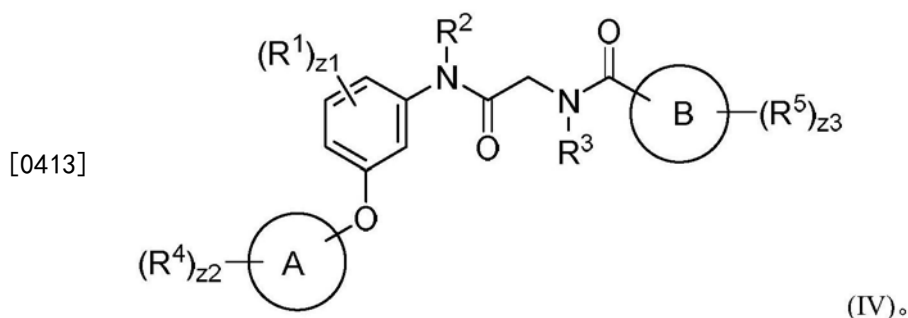
[0404] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^C_3$ 、 $-CHX^C_2$ 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^C_3$ 、 $-OCHX^C_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0405] z_2 独立地为0至5的整数;[0406] z_3 独立地为0至7的整数;[0407] m_4 、 m_5 、 v_4 和 v_5 独立地为1或2;[0408] n_4 和 n_5 独立地为0至4的整数;[0409] X^4 、 X^5 、 X^B 和 X^C 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$

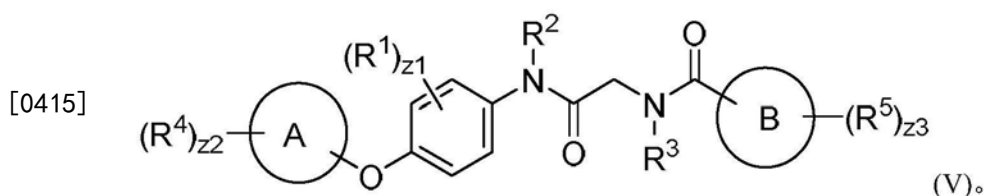
[0410] 实施方案3.实施方案1至2中的一项的化合物,该化合物具有下式:



[0412] 实施方案4. 实施方案1至2中的一项的化合物, 该化合物具有下式:



[0414] 实施方案5. 实施方案1至2中的一项的化合物, 该化合物具有下式:



[0416] 实施方案6. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为苯基。

[0417] 实施方案7. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为5至6元杂芳基。

[0418] 实施方案8. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为噻吩基。

[0419] 实施方案9. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为2-噻吩基。

[0420] 实施方案10. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为3-噻吩基。

[0421] 实施方案11. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为吡啶基。

[0422] 实施方案12. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为2-吡啶基。

[0423] 实施方案13. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为3-吡啶基。

[0424] 实施方案14. 实施方案1至5中的一项的化合物, 其中环A为4-吡啶基。

[0425] 实施方案15. 实施方案1至14中的一项的化合物, 其中环B为萘基。

[0426] 实施方案16. 实施方案1至14中的一项的化合物, 其中环B为1-萘基。

[0427] 实施方案17. 实施方案1至14中的一项的化合物, 其中环B为2-萘基。

[0428] 实施方案18. 实施方案1至14中的一项的化合物, 其中环B为喹啉基。

[0429] 实施方案19. 实施方案1至14中的一项的化合物, 其中环B为异喹啉基。

[0430] 实施方案20. 实施方案1至14中的一项的化合物, 其中环B为1-异喹啉基。

[0431] 实施方案21. 实施方案1至14中的一项的化合物, 其中环B为3-异喹啉基。

[0432] 实施方案22. 实施方案1至14中的一项的化合物, 其中环B为4-异喹啉基。

[0433] 实施方案23. 实施方案1至22中的一项的化合物, 其中R¹独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的C₁-C₈

烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0434] 实施方案24.实施方案1至22中的一项的化合物,其中R¹独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0435] 实施方案25.实施方案1至22中的一项的化合物,其中R¹独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。

[0436] 实施方案26.实施方案1至22中的一项的化合物,其中R¹独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。

[0437] 实施方案27.实施方案1至26中的一项的化合物,其中z₁为1。

[0438] 实施方案28.实施方案1至26中的一项的化合物,其中z₁为0。

[0439] 实施方案29.实施方案1至28中的一项的化合物,其中R⁴独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0440] 实施方案30.实施方案1至28中的一项的化合物,其中R⁴独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0441] 实施方案31.实施方案1至28中的一项的化合物,其中R⁴独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。

[0442] 实施方案32.实施方案1至28中的一项的化合物,其中R⁴独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。

[0443] 实施方案33.实施方案1至32中的一项的化合物,其中z₂为1。

[0444] 实施方案34.实施方案1至32中的一项的化合物,其中z₂为0。

[0445] 实施方案35.实施方案1至34中的一项的化合物,其中R⁵独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0446] 实施方案36.实施方案1至34中的一项的化合物,其中R⁵独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0447] 实施方案37.实施方案1至34中的一项的化合物,其中R⁵独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。

[0448] 实施方案38.实施方案1至34中的一项的化合物,其中R⁵独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。

[0449] 实施方案39.实施方案1至38中的一项的化合物,其中z₃为1。

[0450] 实施方案40. 实施方案1至38中的一项的化合物, 其中 z_3 为0。

[0451] 实施方案41. 实施方案1至40中的一项的化合物, 其中 R^2 独立地为氢、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基, 取代或未取代的苯基, 或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0452] 实施方案42. 实施方案1至40中的一项的化合物, 其中 R^2 独立地为氢、未取代的甲基、未取代的乙基, 或未取代的异丙基。

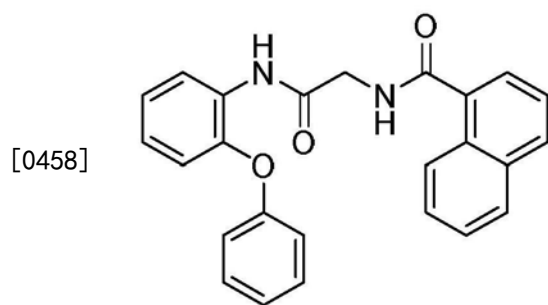
[0453] 实施方案43. 实施方案1至40中的一项的化合物, 其中 R^2 独立地为氢。

[0454] 实施方案44. 实施方案1至43中的一项的化合物, 其中 R^3 独立地为氢、 $-CX_3^3$ 、 $-CHX_2^3$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基, 取代或未取代的苯基, 或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

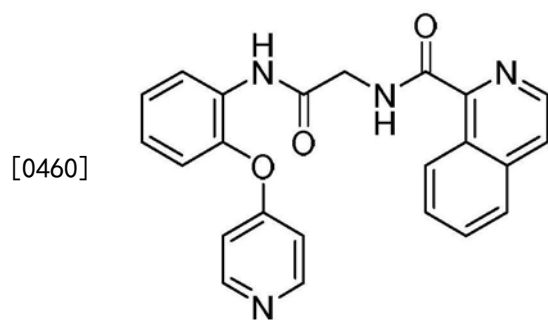
[0455] 实施方案45. 实施方案1至43中的一项的化合物, 其中 R^3 独立地为氢、未取代的甲基、未取代的乙基, 或未取代的异丙基。

[0456] 实施方案46. 实施方案1至43中的一项的化合物, 其中 R^3 独立地为氢。

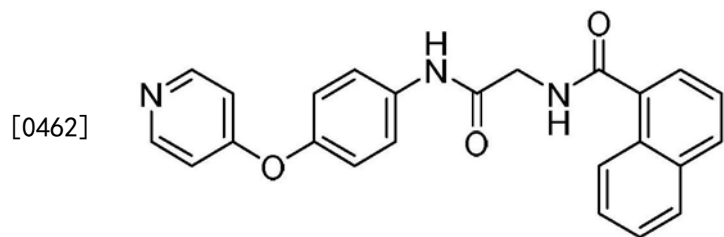
[0457] 实施方案47. 实施方案1的化合物, 该化合物具有下式:



[0459] 实施方案48. 实施方案1的化合物, 该化合物具有下式:



[0461] 实施方案49. 实施方案1的化合物, 该化合物具有下式:



[0463] 实施方案50. 一种药物组合物, 该组合物包含实施方案1至49中的一项的化合物、

或 其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0464] 实施方案51.实施方案50的药物组合物,该组合物还包含抗癌剂。

[0465] 实施方案52.实施方案51的药物组合物,其中抗癌剂为铂基化合物。

[0466] 实施方案53.实施方案51的药物组合物,其中抗癌剂为顺铂。

[0467] 实施方案54.一种治疗与患者体内的PCNA活性相关联的疾病的方法,该患者是需要 这种治疗的患者,所述方法包括以治疗有效量施用实施方案1至49中的一项的化合物、或 其药学上可接受的盐。

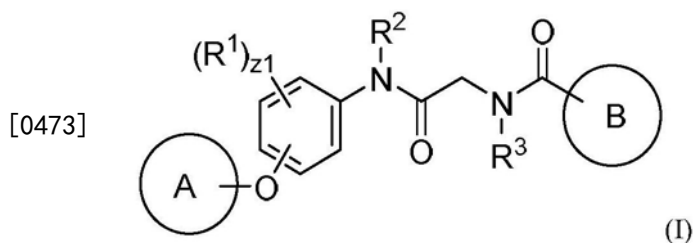
[0468] 实施方案55.一种治疗患者体内的癌症的方法,该患者是需要这种治疗的患者,所述方 法包括以治疗有效量施用实施方案1至49中的一项的化合物、或其药学上可接受的 盐。

[0469] 实施方案56.实施方案55的方法,其中所述癌症是神经母细胞瘤。

[0470] 实施方案57.一种抑制PCNA活性的方法,所述方法包括使PCNA与有效量的实施方 案1至49中的一项的化合物、或其药学上可接受的盐接触。

[0471] 本文设想的多个实施方案包括以下内容。

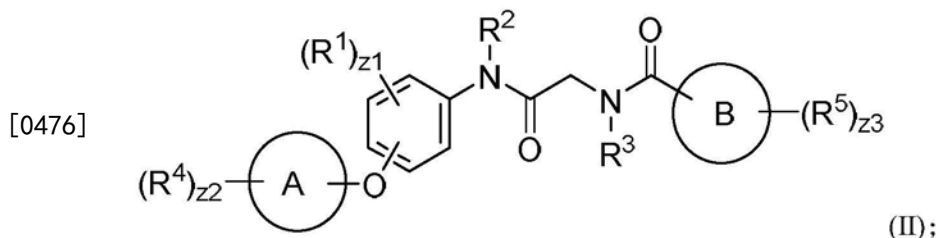
[0472] 实施方案1A.一种具有下式的化合物:



[0474] 其中环A为取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基;环B为取代或未取代的萘基、取代或未取代的喹啉基,或者取代或未取代的异喹啉基; R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、取代 或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任选地 连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取 代或未取代的杂芳基; R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、取 代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环 烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基; R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、取 代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环 烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基; R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 $-CX^A_3$ 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^A_3$ 、 $-OCHX^A_2$ 、取 代或未取代的烷基、取代

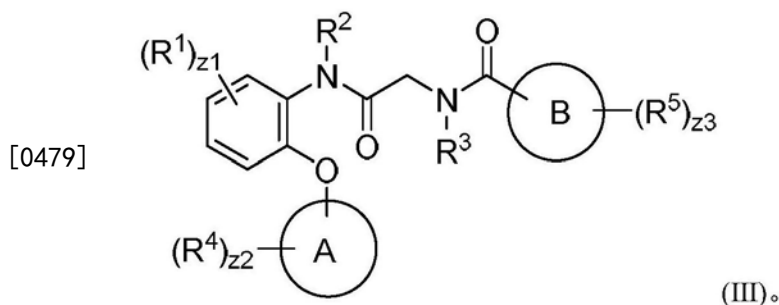
或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^7 取代基和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基; z_1 独立地为0至4的整数; m_1 和 v_1 独立地为1或2; n_1 独立地为0至4的整数; X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^A 独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

[0475] 实施方案2A.实施方案1A的化合物,该化合物具有下式:

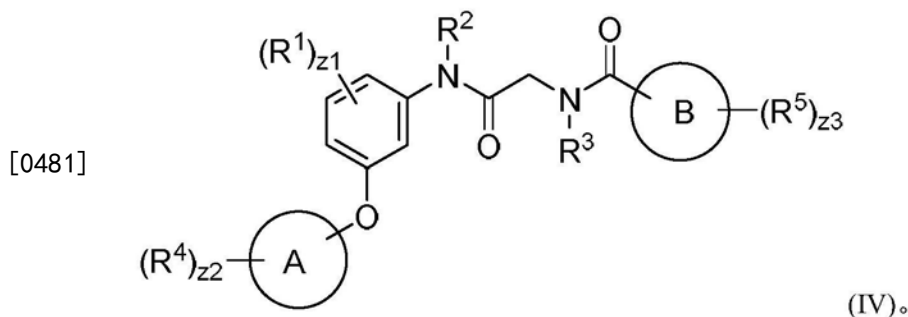


[0477] 其中 R^4 独立地为卤素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n_4}R^{14}$ 、 $-SO_{v_4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m_4}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=(O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^4_3$ 、 $-OCHX^4_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基; R^5 独立地为卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-SO_2Cl$ 、 $-SO_{n_5}R^{18}$ 、 $-SO_{v_5}NR^{15}R^{16}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{15}R^{16}$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-N(O)_{m_5}$ 、 $-NR^{15}R^{16}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)NR^{15}R^{16}$ 、 $-OR^{18}$ 、 $-NR^{15}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{15}C=(O)R^{17}$ 、 $-NR^{15}C(O)OR^{17}$ 、 $-NR^{15}OR^{17}$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCHX^5_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基; R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX^B_3$ 、 $-CHX^B_2$ 、 $-CH_2X^B$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^B_3$ 、 $-OCHX^B_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基; R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 $-CX^C_3$ 、 $-CHX^C_2$ 、 $-CH_2X^C$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCX^C_3$ 、 $-OCHX^C_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基; z_2 独立地为0至5的整数; z_3 独立地为0至7的整数; m_4 、 m_5 、 v_4 和 v_5 独立地为1或2; n_4 和 n_5 独立地为0至4的整数; X^4 、 X^5 、 X^B 和 X^C 独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

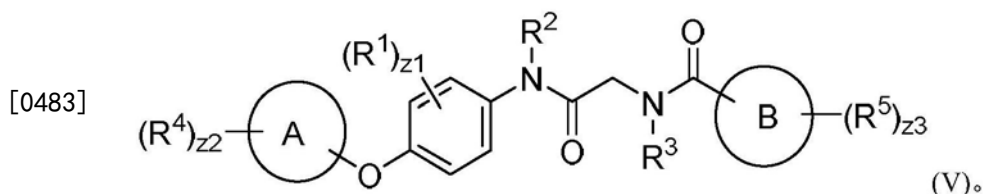
[0478] 实施方案3A.实施方案1A至2A中的一项的化合物,该化合物具有下式:



[0480] 实施方案4A. 实施方案1A至2A中的一项的化合物, 该化合物具有下式:



[0482] 实施方案5A. 实施方案1A至2A中的一项的化合物, 该化合物具有下式:



[0484] 实施方案6A. 实施方案1A至5A中的一项的化合物, 其中R¹独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基, 或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0485] 实施方案7A. 实施方案1A至5A中的一项的化合物, 其中R¹独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基, 或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0486] 实施方案8A. 实施方案1A至5A中的一项的化合物, 其中R¹独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基, 或未取代的2至4元杂烷基。

[0487] 实施方案9A. 实施方案1A至5A中的一项的化合物, 其中R¹独立地为卤素、-OH、未取代的甲基, 或未取代的甲氧基。

[0488] 实施方案10A. 实施方案1A至9A中的一项的化合物, 其中z₁为1。

[0489] 实施方案11A. 实施方案1A至9A中的一项的化合物, 其中z₁为0。

[0490] 实施方案12A. 实施方案1A至11A中的一项的化合物, 其中R⁴独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基, 或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0491] 实施方案13A. 实施方案1A至11A中的一项的化合物, 其中R⁴独立地为卤素、-CF₃、-

OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0492] 实施方案14A. 实施方案1A至11A中的一项的化合物,其中R⁴独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。

[0493] 实施方案15A. 实施方案1A至11A中的一项的化合物,其中R⁴独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。

[0494] 实施方案16A. 实施方案1A至11A中的一项的化合物,其中R⁴独立地为-OR¹⁴。

[0495] 实施方案17A. 实施方案16A的化合物,其中R¹⁴为氢、或者取代或未取代的烷基。

[0496] 实施方案18A. 实施方案16A的化合物,其中R¹⁴为氢或未取代的烷基。

[0497] 实施方案19A. 实施方案16A的化合物,其中R¹⁴为氢或未取代的C₁-C₅烷基。

[0498] 实施方案20A. 实施方案16A的化合物,其中R¹⁴为氢或未取代的C₁-C₃烷基。

[0499] 实施方案21A. 实施方案16A的化合物,其中R¹⁴为氢或甲基。

[0500] 实施方案22A. 实施方案1A至21A中的一项的化合物,其中z₂为1。

[0501] 实施方案23A. 实施方案1A至21A中的一项的化合物,其中z₂为0。

[0502] 实施方案24A. 实施方案1A至23A中的一项的化合物,其中R⁵独立地为卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0503] 实施方案25A. 实施方案1A至23A中的一项的化合物,其中R⁵独立地为卤素、-CF₃、-OH、-NH₂、-SH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0504] 实施方案26A. 实施方案1A至23A中的一项的化合物,其中R⁵独立地为卤素、-OH、-NH₂、-SH、未取代的C₁-C₄烷基,或未取代的2至4元杂烷基。

[0505] 实施方案27A. 实施方案1A至23A中的一项的化合物,其中R⁵独立地为卤素、-OH、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。

[0506] 实施方案28A. 实施方案1A至27A中的一项的化合物,其中z₃为1。

[0507] 实施方案29A. 实施方案1A至27A中的一项的化合物,其中z₃为0。

[0508] 实施方案30A. 实施方案1A至29A中的一项的化合物,其中R²为氢、-CX₃²、-CHX₂²、-CH₂X²、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基,取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0509] 实施方案31A. 实施方案1A至29A中的一项的化合物,其中R²为氢、未取代的甲基、未取代的乙基,或未取代的异丙基。

[0510] 实施方案32A. 实施方案1A至29A中的一项的化合物,其中R²为氢。

[0511] 实施方案33A. 实施方案1A至32A中的一项的化合物,其中R³为氢、-CX₃²、-CHX₂²、-CH₂X²、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基,取代或未取代的

苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0512] 实施方案34A.实施方案1A至32A中的一项的化合物,其中 R^3 为氢、未取代的甲基、未取代的乙基,或未取代的异丙基。

[0513] 实施方案35A.实施方案1A至32A中的一项的化合物,其中 R^3 为氢。

[0514] 实施方案36A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为苯基。

[0515] 实施方案37A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为5至6元杂芳基。

[0516] 实施方案38A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为噻吩基。

[0517] 实施方案39A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为2-噻吩基。

[0518] 实施方案40A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为3-噻吩基。

[0519] 实施方案41A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为吡啶基。

[0520] 实施方案42A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为2-吡啶基。

[0521] 实施方案43A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为3-吡啶基。

[0522] 实施方案44A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,其中环A为4-吡啶基。

[0523] 实施方案45A.实施方案1A至44A中的一项的化合物,其中环B为萘基。

[0524] 实施方案46A.实施方案1A至44A中的一项的化合物,其中环B为1-萘基。

[0525] 实施方案47A.实施方案1A至44A中的一项的化合物,其中环B为2-萘基。

[0526] 实施方案48A.实施方案1A至44A中的一项的化合物,其中环B为喹啉基。

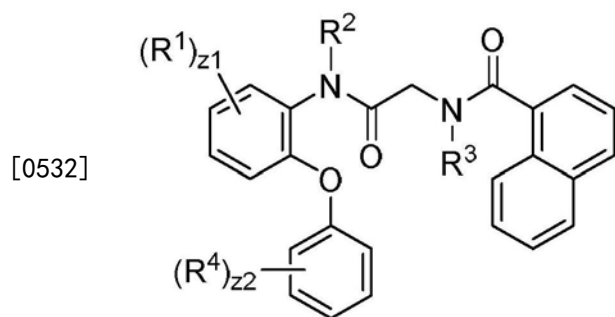
[0527] 实施方案49A.实施方案1A至44A中的一项的化合物,其中环B为异喹啉基。

[0528] 实施方案50A.实施方案1A至44A中的一项的化合物,其中环B为1-异喹啉基。

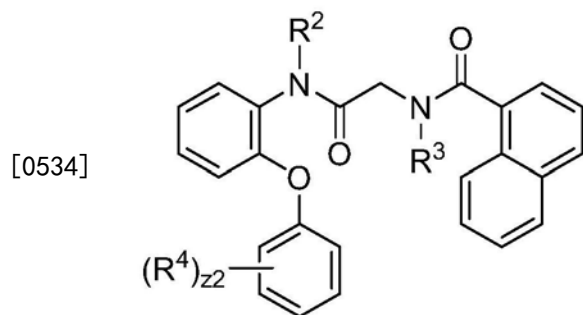
[0529] 实施方案51A.实施方案1A至44A中的一项的化合物,其中环B为3-异喹啉基。

[0530] 实施方案52A.实施方案1A至44A中的一项的化合物,其中环B为4-异喹啉基。

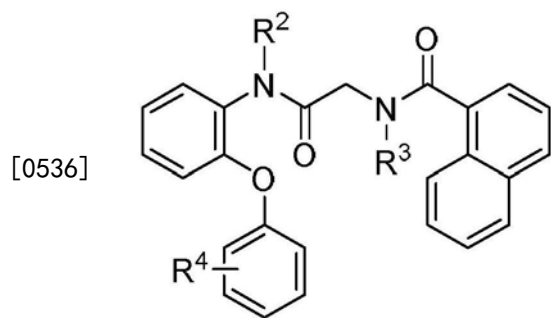
[0531] 实施方案53A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,该化合物具有下式:



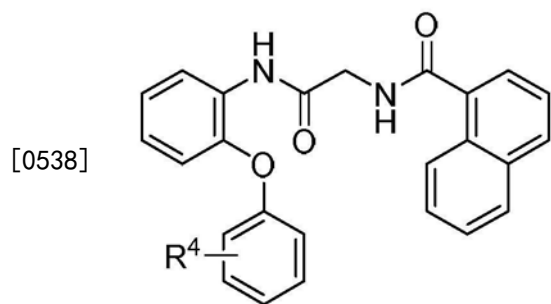
[0533] 实施方案54A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,该化合物具有下式:



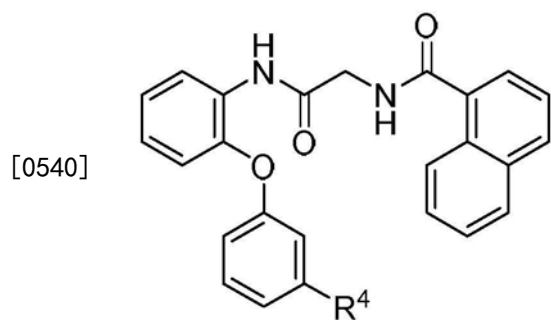
[0535] 实施方案55A.实施方案1A至35A中的一项的化合物,该化合物具有下式:



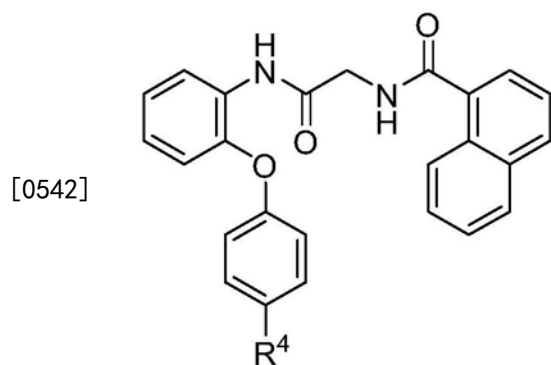
[0537] 实施方案56A. 实施方案1A至23A中的一项的化合物, 该化合物具有下式:



[0539] 实施方案57A. 实施方案1A至23A中的一项的化合物, 该化合物具有下式:

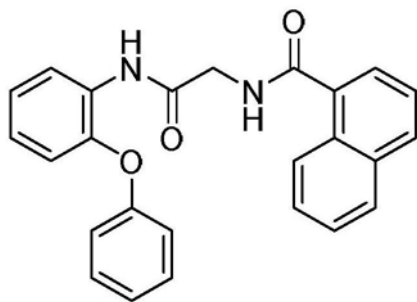


[0541] 实施方案58A. 实施方案1A至23A中的一项的化合物, 该化合物具有下式:



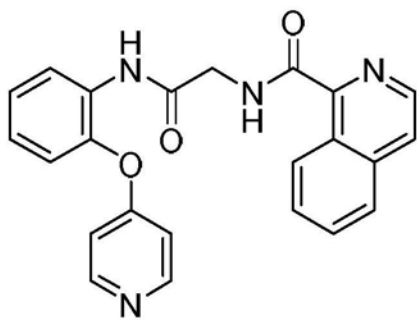
[0543] 实施方案59A. 实施方案1A的化合物, 该化合物具有下式:

[0544]



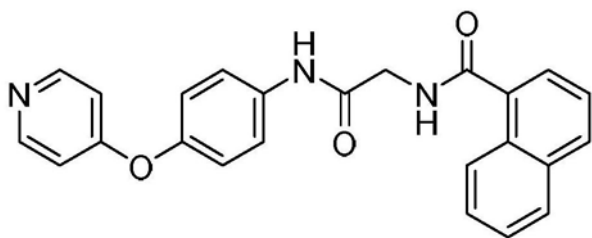
[0545] 实施方案60A. 实施方案1A的化合物, 该化合物具有下式:

[0546]



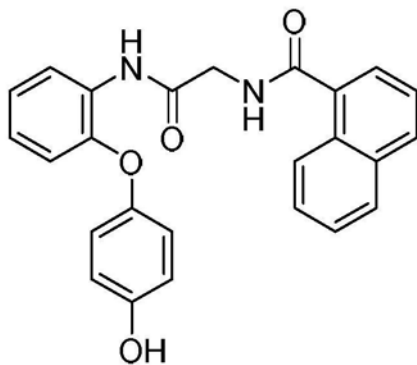
[0547] 实施方案61A. 实施方案1A的化合物, 该化合物具有下式:

[0548]



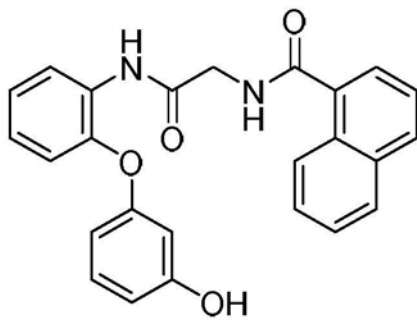
[0549] 实施方案62A. 实施方案1A的化合物, 该化合物具有下式:

[0550]

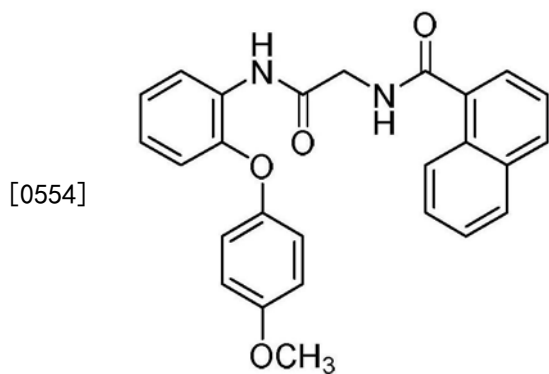


[0551] 实施方案63A. 实施方案1A的化合物, 该化合物具有下式:

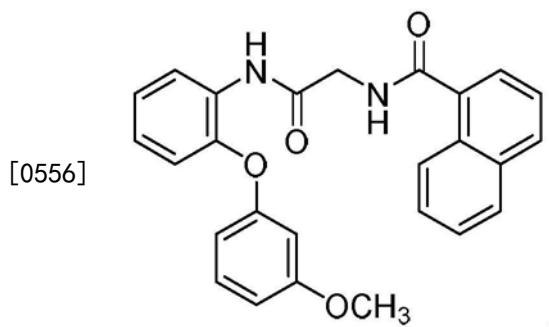
[0552]



[0553] 实施方案64A.实施方案1A的化合物,该化合物具有下式:



[0555] 实施方案65A. 实施方案1A的化合物, 该化合物具有下式:



[0557] 实施方案66A一种药物组合物,该组合物包含实施方案1A至65A中的一项的化合物、或其药学上可接受的盐,以及药学上可接受的赋形剂。

[0558] 实施方案67A. 实施方案66A的药物组合物, 该组合物还包含抗癌剂。

[0559] 实施方案68A. 实施方案67A的药物组合物, 其中抗癌剂为铂基化合物。

[0560] 实施方案69A.实施方案67A的药物组合物,其中抗癌剂为顺铂。

[0561] 实施方案70A.一种治疗与患者体内的PCNA活性相关联的疾病的方法,该患者是需要这种治疗的患者,所述方法包括以治疗有效量施用实施方案1A至65A中的一项的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0562] 实施方案71A.一种治疗患者体内的癌症的方法,该患者是需要这种治疗的患者,所述方法包括以治疗有效量施用实施方案1A至65A中的一项的化合物、或其药学上可接受的盐。

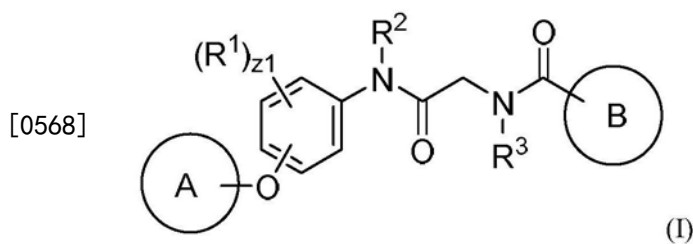
[0563] 实施方案72A, 实施方案71A的方法, 其中所述癌症是脑癌。

[0564] 实施方案73A.实施方案71A的方法,其中所述癌症是神经母细胞瘤。

[0565] 实施方案74A.一种抑制PCNA活性的方法,所述方法包括使PCNA与有效量的实施方案1A至65A中的一项的化合物、或其药学上可接受的盐接触。

[0566] 另外的实施方案

[0567] 实施方案1W.一种具有下式的化合物:



[0569] 其中

[0570] 环A为取代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基;

[0571] 环B为取代或未取代的萘基、取代或未取代的喹啉基,或者取代或未取代的异喹啉基;

[0572] R^1 独立地为卤素、 $-CX^1_3$ 、 $-CHX^1_2$ 、 $-CH_2X^1$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n1}R^{10}$ 、 $-SO_{v1}NR^7R^8$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m1}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=(O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^1_3$ 、 $-OCHX^1_2$ 、 $-OCH_2X^1$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^1 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0573] R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0574] R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0575] R^7 、 R^8 、 R^9 和 R^{10} 独立地为氢、卤素、 CX^A_3 、 $-CHX^A_2$ 、 $-CH_2X^A$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^7 取代基和 R^8 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

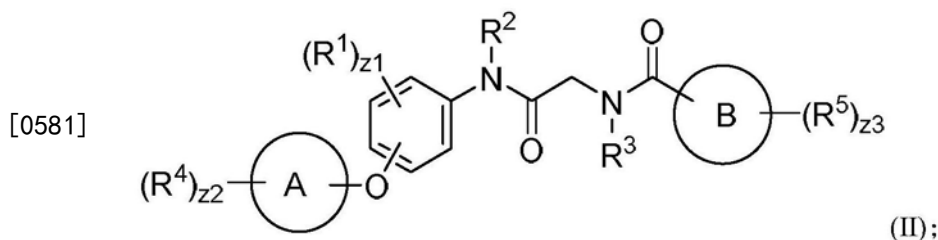
[0576] z_1 独立地为0至4的整数;

[0577] m_1 和 v_1 独立地为1或2;

[0578] n_1 独立地为0至4的整数;

[0579] X^1 、 X^2 、 X^3 和 X^A 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

[0580] 实施方案2W. 实施方案1W的化合物,该化合物具有下式:



[0582] 其中

[0583] R^4 独立地为卤素、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n4}R^{14}$ 、 $-SO_{v4}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、

$\text{ONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m4}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 $-\text{OR}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}=(\text{O})\text{R}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{OR}^{13}$ 、 $-\text{OCX}_3^4$ 、 $-\text{OCHX}_2^4$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^4$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^4 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0584] R^5 独立地为卤素、 $-\text{CX}_3^5$ 、 $-\text{CHX}_2^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^5$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SO}_{n5}\text{R}^{18}$ 、 $-\text{SO}_{v5}\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{N}(\text{O})_{m5}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 、 $-\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}=(\text{O})\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{OR}^{17}$ 、 $-\text{OCX}_3^5$ 、 $-\text{OCHX}_2^5$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^5$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;两个相邻的 R^5 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0585] R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 CX_3^B 、 $-\text{CHX}_2^B$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^B$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^{11} 取代基和 R^{12} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0586] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 独立地为氢、卤素、 CX_3^C 、 $-\text{CHX}_2^C$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^C$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基,或者取代或未取代的杂芳基;键合到同一个氮原子的 R^{15} 取代基和 R^{16} 取代基可以任选地连接形成取代或未取代的杂环烷基,或者取代或未取代的杂芳基;

[0587] z_2 独立地为0至5的整数;

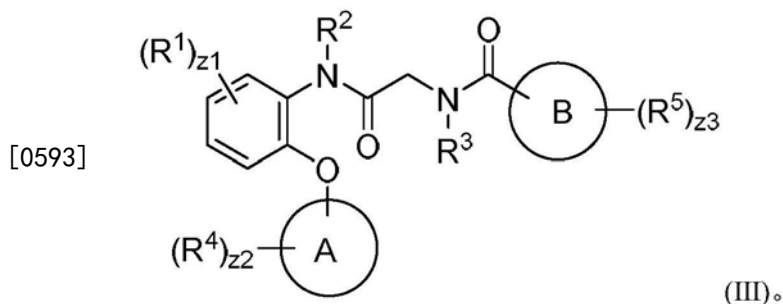
[0588] z_3 独立地为0至7的整数;

[0589] m_4 、 m_5 、 v_4 和 v_5 独立地为1或2;

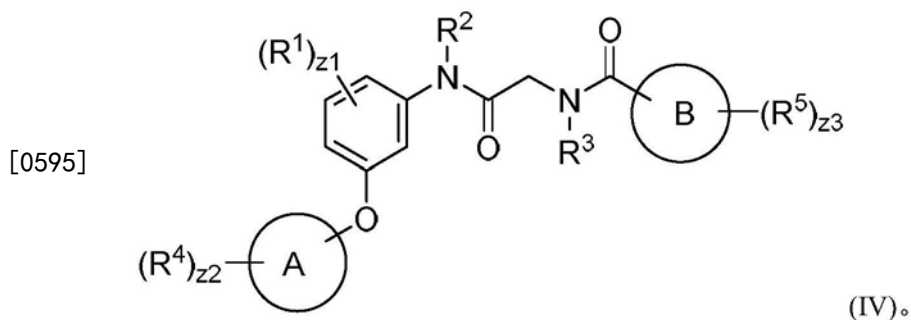
[0590] n_4 和 n_5 独立地为0至4的整数;

[0591] X^4 、 X^5 、 X^B 和 X^C 独立地为 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 或 $-\text{F}$ 。

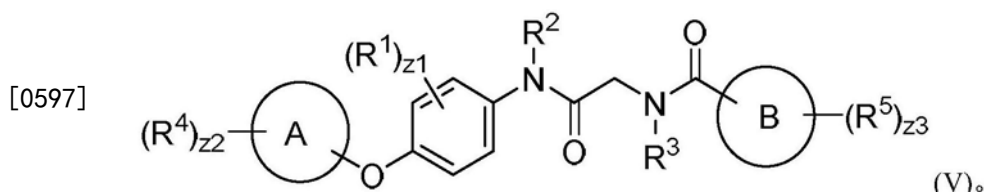
[0592] 实施方案3W. 实施方案1W至2W中的一项的化合物,该化合物具有下式:



[0594] 实施方案4W. 实施方案1W至2W中的一项的化合物,该化合物具有下式:



[0596] 实施方案5W. 实施方案1W至2W中的一项的化合物, 该化合物具有下式:



[0598] 实施方案6W. 实施方案1W至5W中的一项的化合物, 其中 R^1 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、

[0599] $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基, 或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0600] 实施方案7W. 实施方案1W至5W中的一项的化合物, 其中 R^1 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基, 或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0601] 实施方案8W. 实施方案1W至5W中的一项的化合物, 其中 R^1 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基, 或未取代的2至4元杂烷基。

[0602] 实施方案9W. 实施方案1W至5W中的一项的化合物, 其中 R^1 独立地为卤素、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、未取代的甲基, 或未取代的甲氧基。

[0603] 实施方案10W. 实施方案1W至9W中的一项的化合物, 其中 z_1 为1。

[0604] 实施方案11W. 实施方案1W至9W中的一项的化合物, 其中 z_1 为0。

[0605] 实施方案12W. 实施方案1W至11W中的一项的化合物, 其中 R^4 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、

[0606] $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基, 或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0607] 实施方案13W. 实施方案1W至11W中的一项的化合物, 其中 R^4 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基, 或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0608] 实施方案14W. 实施方案1W至11W中的一项的化合物, 其中 R^4 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基, 或未取代的2至4元

杂烷基。

[0609] 实施方案15W.实施方案1W至11W中的一项的化合物,其中 R^4 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。

[0610] 实施方案16W.实施方案1W至11W中的一项的化合物,其中 R^4 独立地为 $-OR^{14}$ 。

[0611] 实施方案17W.实施方案16W的化合物,其中 R^{14} 为氢、或者取代或未取代的烷基。

[0612] 实施方案18W.实施方案16W的化合物,其中 R^{14} 为氢或未取代的烷基。

[0613] 实施方案19W.实施方案16W的化合物,其中 R^{14} 为氢或未取代的 C_1 - C_5 烷基。

[0614] 实施方案20W.实施方案16W的化合物,其中 R^{14} 为氢或未取代的 C_1 - C_3 烷基。

[0615] 实施方案21W.实施方案16W的化合物,其中 R^{14} 为氢或未取代的甲基。

[0616] 实施方案22W.实施方案16W的化合物,其中 R^{14} 为未取代的甲基。

[0617] 实施方案23W.实施方案1W至22W中的一项的化合物,其中 z_2 为1。

[0618] 实施方案24W.实施方案1W至22W中的一项的化合物,其中 z_2 为0。

[0619] 实施方案25W.实施方案1W至24W中的一项的化合物,其中 R^5 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、

[0620] $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代 或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0621] 实施方案26W.实施方案1W至24W中的一项的化合物,其中 R^5 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或 未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基,或者取 代或未取代的5至6元杂芳基。

[0622] 实施方案27.实施方案1W至24W中的一项的化合物,其中 R^5 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-SH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基,或未 取代的2至4元杂烷基。

[0623] 实施方案28W.实施方案1W至24W中的一项的化合物,其中 R^5 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-OH$ 、未取代的甲基,或未取代的甲氧基。

[0624] 实施方案29W.实施方案1W至28W中的一项的化合物,其中 z_3 为1。

[0625] 实施方案30W.实施方案1W至28W中的一项的化合物,其中 z_3 为0。

[0626] 实施方案31W.实施方案1W至30W中的一项的化合物,其中 R^2 为氢、 $-CX_3^2$ 、 $-CHX_2^2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代 的2至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基,取 代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

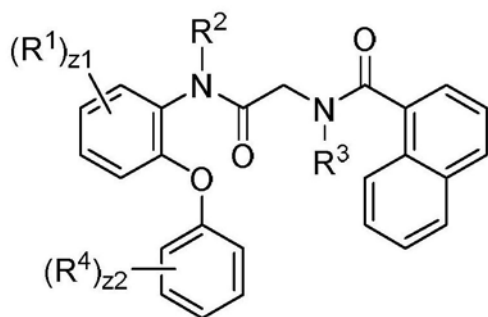
[0627] 实施方案32W.实施方案1W至30W中的一项的化合物,其中 R^2 为氢、未取代的甲基、未取代的乙基,或未取代的异丙基。

[0628] 实施方案33W.实施方案1W至30W中的一项的化合物,其中 R^2 为氢。

[0629] 实施方案34W.实施方案1W至33W中的一项的化合物,其中 R^3 为氢、 $-CX_3^3$ 、 $-CHX_2^3$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代 的2至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基,取 代或未取代的苯基,或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

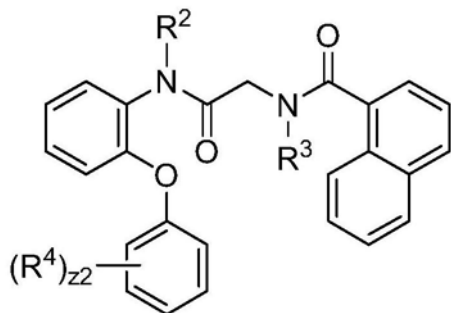
- [0630] 实施方案35W.实施方案1W至33W中的一的化合物,其中 R^3 为氢、未取代的甲基、未取代的乙基,或未取代的异丙基。
- [0631] 实施方案36W.实施方案1W至33W中的一的化合物,其中 R^3 为氢。
- [0632] 实施方案37W.实施方案1W的化合物,其中环A为取代或未取代的苯基。
- [0633] 实施方案38W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为苯基。
- [0634] 实施方案39W.实施方案1W的化合物,其中环A为取代或未取代的5至6元杂芳基。
- [0635] 实施方案40W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为5至6元杂芳基。
- [0636] 实施方案41W.实施方案1W的化合物,其中环A为取代或未取代的噻吩基。
- [0637] 实施方案42W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为噻吩基。
- [0638] 实施方案43W.实施方案1W的化合物,其中环A为取代或未取代的2-噻吩基。
- [0639] 实施方案44W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为2-噻吩基。
- [0640] 实施方案45W.实施方案1W的化合物,其中环A为取代或未取代的3-噻吩基。
- [0641] 实施方案46W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为3-噻吩基。
- [0642] 实施方案47W.实施方案1的化合物,其中环A为取代或未取代的吡啶基。
- [0643] 实施方案48W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为吡啶基。
- [0644] 实施方案49W.实施方案1W的化合物,其中环A为取代或未取代的2-吡啶基。
- [0645] 实施方案50W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为2-吡啶基。
- [0646] 实施方案51W.实施方案1W的化合物,其中环A为取代或未取代的3-吡啶基。
- [0647] 实施方案52W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为3-吡啶基。
- [0648] 实施方案53W.实施方案1W的化合物,其中环A为取代或未取代的4-吡啶基。
- [0649] 实施方案54W.实施方案2W至36W中的一的化合物,其中环A为4-吡啶基。
- [0650] 实施方案55W.实施方案1W的化合物,其中环B为取代或未取代的萘基。
- [0651] 实施方案56W.实施方案2W至54W中的一的化合物,其中环B为萘基。
- [0652] 实施方案57W.实施方案1W的化合物,其中环B为取代或未取代的1-萘基。
- [0653] 实施方案58W.实施方案2W至54W中的一的化合物,其中环B为1-萘基。
- [0654] 实施方案59W.实施方案1W的化合物,其中环B为取代或未取代的2-萘基。
- [0655] 实施方案60W.实施方案2W至54W中的一的化合物,其中环B为2-萘基。
- [0656] 实施方案61W.实施方案1W的化合物,其中环B为取代或未取代的喹啉基。
- [0657] 实施方案62W.实施方案2W至54W中的一的化合物,其中环B为喹啉基。
- [0658] 实施方案63W.实施方案1W的化合物,其中环B为取代或未取代的异喹啉基。
- [0659] 实施方案64W.实施方案2W至54W中的一的化合物,其中环B为异喹啉基。
- [0660] 实施方案65W.实施方案1W的化合物,其中环B为取代或未取代的1-异喹啉基。
- [0661] 实施方案66W.实施方案2W至54W中的一的化合物,其中环B为1-异喹啉基。
- [0662] 实施方案67W.实施方案1W的化合物,其中环B为取代或未取代的3-异喹啉基。
- [0663] 实施方案68W.实施方案2W至54W中的一的化合物,其中环B为3-异喹啉基。
- [0664] 实施方案69W.实施方案1W的化合物,其中环B为取代或未取代的4-异喹啉基。
- [0665] 实施方案70W.实施方案2W至54W中的一的化合物,其中环B为4-异喹啉基。
- [0666] 实施方案71W.实施方案1W至36W中的一的化合物,该化合物具有下式:

[0667]



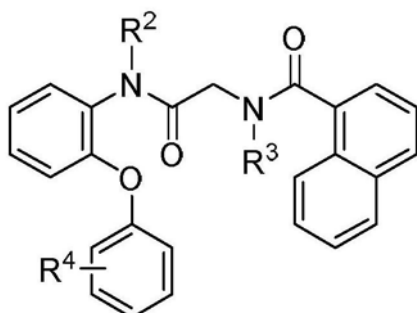
[0668] 实施方案72W. 实施方案1W至36W中的一项的化合物, 该化合物具有下式:

[0669]



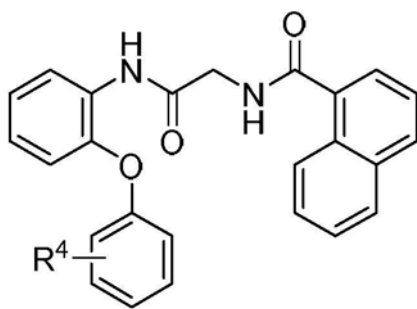
[0670] 实施方案73W. 实施方案1W至36W中的一项的化合物, 该化合物具有下式:

[0671]



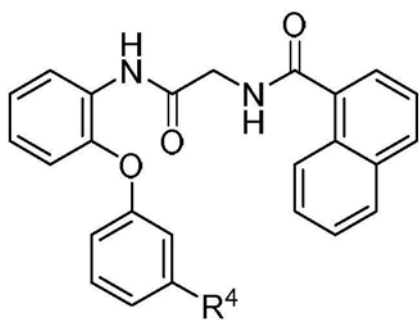
[0672] 实施方案74W. 实施方案1W至24W中的一项的化合物, 该化合物具有下式:

[0673]



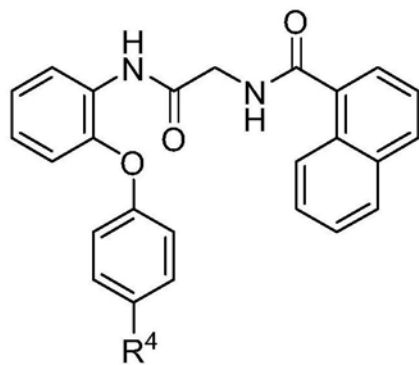
[0674] 实施方案75W. 实施方案1W至24W中的一项的化合物, 该化合物具有下式:

[0675]



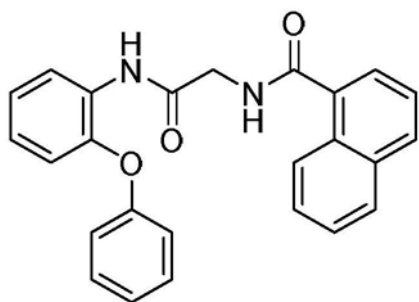
[0676] 实施方案76W.实施方案1W至24W中的一项的化合物,该化合物具有下式:

[0677]



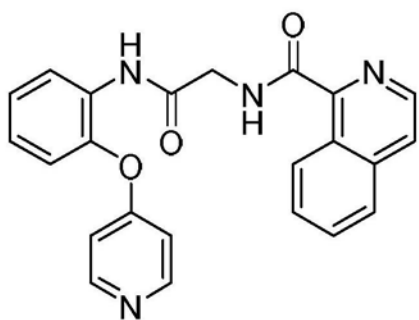
[0678] 实施方案77W.实施方案1W的化合物,该化合物具有下式:

[0679]



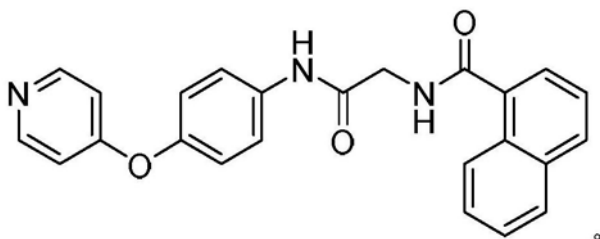
[0680] 实施方案78W.实施方案1W的化合物,该化合物具有下式:

[0681]



[0682] 实施方案79W.实施方案1W的化合物,该化合物具有下式:

[0683]



[0695] 实施方案87W.实施方案85W的药物组合物,其中抗癌剂为顺铂。

[0696] 实施方案88W.一种治疗与患者体内的PCNA活性相关联的疾病的方法,该患者是需要这种治疗的患者,所述方法包括以治疗有效量施用实施方案1W至83W中的一的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0697] 实施方案89W.一种治疗患者体内的癌症的方法,该患者是需要这种治疗的患者,所述方法包括以治疗有效量施用实施方案1W至83W中的一的化合物、或其药学上可接受的盐。

[0698] 实施方案90W.实施方案89W的方法,其中所述癌症是白血病、肺癌、结肠癌、中枢神经系统癌症、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌或乳腺癌。

[0699] 实施方案91W.实施方案89W的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌。

[0700] 实施方案92W.实施方案89W的方法,其中所述癌症是三阴性乳腺癌。

[0701] 实施方案93W.实施方案89W的方法,其中所述癌症是中枢神经系统癌症。

[0702] 实施方案94W.实施方案89W的方法,其中所述癌症是脑癌。

[0703] 实施方案95W.实施方案89W的方法,其中所述癌症是神经母细胞瘤。

[0704] 实施方案96W.一种抑制PCNA活性的方法,所述方法包括使PCNA与有效量的实施方案1W至83W中的一的化合物、或其药学上可接受的盐接触。

[0705] 实施方案97W.实施方案96W的方法,其中所述接触包括使SEQ ID NO:2的蛋白质与有效量的实施方案1W至83W中的一的化合物、或其药学上可接受的盐接触。

[0706] 实施方案98W.实施方案96W的方法,其中所述接触包括使SEQ ID NO:3的蛋白质与有效量的实施方案1W至83W中的一的化合物、或其药学上可接受的盐接触。

[0707] 实施方案99W.实施方案96W的方法,其中所述接触包括使SEQ ID NO:4的蛋白质与有效量的实施方案1W至83W中的一的化合物、或其药学上可接受的盐接触。

[0708] F.实施例

[0709] 针对任何类型的癌症开发抗癌疗法的挑战始终是选择性摧毁癌细胞、同时保留正常组织的能力。大多数早期的化学治疗剂或放射治疗剂靶向DNA结构或有丝分裂纺锤体。尽管这些药物有效地杀死了癌细胞,却引起了显著的副作用。在治疗儿童期癌症诸如NB的情况下,这些药物还可能引起继发性恶性肿瘤[4]。继格列卫这一开创性的成功案例[29]之后,靶向特定致癌信号传导组分的几种治疗剂在过去的15年里已经到达临床阶段[30-35]。尽管这些基于靶标的疗法相比早期的化学治疗剂一般引起不那么严重的副作用,但是靶向单个致癌基因的药物通常因为癌细胞通过靶基因处的突变、靶标表达中的改变或激活替代性存活途径所产生抗性而无效[36-38]。预先制止癌症的适应性和异质性所固有的这些类型的耐药性的一种方式靶向枢纽蛋白(影响多种途径(例如信号传导途径)而不仅是唯一途径的蛋白质),所述枢纽蛋白影响范围广泛的细胞机器(诸如但不限于DNA复制/修复装置)的活性,所述活性是所有癌细胞的生长和存活必不可少且不会在非恶性细胞中引起无法接受的副作用。鉴定基本的枢纽蛋白和细胞机器的癌症特异性特征可能是有利的。

[0710] 例如,在所有真核细胞中发现的增殖细胞核抗原(PCNA)作为进化上保守的蛋白质,连同Ki67一起被广泛用作肿瘤进展标志物[7-9],并且已被鉴定为在调节DNA合成与修复中发挥至关重要的作用,也在癌细胞的生长和存活中起作用[10]。因此,它代表开发广

谱抗癌剂的一个有吸引力的分子靶标[11]。PCNA中的一个主要相互作用位点是跨氨基酸M121至Y133的结构域间连接环(SEQ ID NO:3)[12]。该环被许多PIP-盒蛋白质识别,包括p21(CDKN1A)[13]、DNA聚合酶 δ (Pol δ)[14]和瓣状核酸内切酶1(FEN1)[15]。我们先前使用2D-PAGE,报道了正常的细胞和组织表达具有碱性等电点的PCNA同种型(称为nmPCNA)[16]。相比之下,癌细胞既表达PCNA的碱性同种型,又以高得多的水平表达PCNA的独特的酸性同种型(caPCNA),该caPCNA在非恶性细胞中不明显表达[16]。这两种同种型之间的等电点差是由恶性细胞翻译后修饰PCNA多肽的变化引起的[17],而不是由于PCNA基因内的mRNA剪接变体或突变造成的。对caPCNA-特异性抗原位点作图以在PCNA的互连结构域内含有一个小的八氨基酸肽区域(L126-Y133(SEQ ID NO:4)[16]。有趣的是,该L126-Y133区域只能被对肿瘤细胞中的该区域具有特异性的多克隆抗体和单克隆抗体两者触及以进行免疫组织化学染色[16],这表明该区域在结构上发生了改变,并且变得更容易触及以用于主要表达caPCNA同种型的肿瘤细胞中的蛋白质-蛋白质相互作用。使用含有这个八氨基酸序列的细胞渗透性肽阻断PCNA相互作用,NB细胞被选择性地杀死[18]。与caPCNA的肿瘤相关表达模式相符[16],这种肽不会对非恶性细胞(包括人神经嵴干细胞)造成明显的毒性[18]。

[0711] 总而言之,对于改善这种侵袭性癌症的治疗结果的新疗法存在巨大的医疗需求。此外,还需要进一步评价新的分子靶标(诸如PCNA),以确定它们作为癌症治疗的治疗靶标的用途。

[0712] caPCNA的L126-Y133区域的结构和可及性的改变为开发特异性靶向caPCNA且因而对癌细胞具有选择性毒性的小分子提供了结构基础。为了将这些生物学和结构上的见解转换成药物发现,对靶向由PCNA中的残基L126和Y133描绘轮廓的结合袋的化合物进行了虚拟筛选。本文报道了对以低微摩尔浓度选择性地杀死NB细胞的小分子化合物的鉴定以及对相比于先前的化合物具有显著改善的效力和治疗窗的AOH1160的开发。从机制上讲,AOH1160与已知的PCNA配体T3[19]竞争结合至PCNA。它干扰DNA复制并阻断同源重组(HR)介导的DNA修复,导致细胞周期停滞、未修复DNA损伤的积聚,以及对顺铂治疗的敏感性增强。在治疗上,AOH1160可经口服用于动物并抑制肿瘤生长,又不会导致小鼠体重明显减轻。总而言之,我们的研究证明了靶向PCNA的可行性,所述PCNA对于广泛的细胞过程极为重要并且对于所有癌细胞的生长和存活都必不可少且不会导致无法接受的毒性。AOH1160的有利的药理学特性和治疗特性证明了该化合物作为用于治疗NB的新型治疗剂的潜力。

[0713] 实施例1.通过计算机建模鉴定PCNA抑制剂

[0714] 虚拟筛选基于PCNA/FEN1复合物的可从RCSB蛋白质数据库获得的已知晶体结构,且把重点放在PCNA中的结合袋上,该结合袋由PCNA的L126和Y133之间的残基描绘轮廓(参见图1D)。对可以在Albany Molecular Research Institute (AMRI, Albany, NY)处获得的化学数据库进行了筛选。这些数据库含有300,000种可直接从AMRI以至少2mR的量获得的化学化合物,以及超过650万种可从外部供应商获得的另外的化合物。对于数据库中超过300万种的类药性化合物,预先计算了多种构象,并且使用MOE软件(Chemical Computing Group, Montreal, Canada, MOE v2008.05)中的工具执行了子结构与药效团搜索的组合。最初的虚拟筛选产生了超过8,000个命中。使用计算机程序Glide (Schrödinger, LLC, New York, NY, Impact v 50207)[20],通过分子对接研究进一步分析

了这些命中,并且选择了57种化合物进行收集和实验测试。

[0715] 开发用于化合物优化的计算机模型。最初由全方位对接 (All-Around-Docking, AAD) 方法 建立用于化合物优化的计算机模型,该模型允许小分子利用 SchördingerGlide在靶蛋白的整个表面上搜索具有最低对接评分的结合位点[20]。通过50ns的埋拓动力学模拟进一步细化该模型,并利用NAMD软件将该模型的初始对接姿态减至最小[21]。

[0716] 实施例2. 质粒和细胞系

[0717] 将得自美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection, Rockville, MD) 的人 NB细胞系SK-N-DZ、SK-N-BE (2) c、SK-N-AS和LAN-5置于含10%胎牛血清 (FBS)、100 单位/ml青霉素和100 μ g/ml链霉素的DMEM中,在5%CO₂存在下,于37℃下培养。来自 健康供体的人PBMC购自Sanguine BioSciences (Valencia, CA),并使其在含10% FBS、100 单位/ml青霉素、100 μ g/ml链霉素和10ng/ml IL-2的RPMI1640中,在5%CO₂存在下,于 37℃下生长。人胚胎祖细胞系7SM0032从Millipore (Billerica, MA) 获得,并使其在购自同一 公司的hEPM-1培养基试剂盒中生长。质粒pCBASce表达罕见的切割性I-SceI大范围核酸 酶[22]。源自U2OS的细胞系DR-GFP和EJ5-GFP各自含有一个稳定转染的报告基因,该报 告基因分别由HR和末端连接 (EJ) 介导,用于DSB修复[23]。将这些细胞系于含10%FBS的DMEM培养基中,在5%CO₂存在下,于37℃下培养。

[0718] 实施例3. 细胞生长和末端脱氧核苷酸转移酶介导的dUTP缺口末端标记 (TUNEL) 测定。

[0719] 为了测量化合物对细胞生长的影响,将细胞以 3×10^4 个/ml接种到96孔板中。一旦附着,就将细胞用各种浓度的AOH1160处理72小时。根据制造商的说明书,通过CellTitor-Glo 测定法 (Promega, Madison, WI) 测量细胞生长。为了测量细胞凋亡,将细胞以 1×10^5 个/ml接 种到腔室玻片上。一旦细胞附着,就用500nM AOH1160处理24小时。固定细胞,并使用TMR红色原位细胞死亡检测试剂盒 (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) 通过TUNEL测定法 进行分析。

[0720] 实施例4. 细胞周期分析。

[0721] 将细胞以 1×10^5 /ml接种在6孔板中。一旦附着过夜,就将细胞用AOH1160处理或者不用AOH1160处理6或24小时。在60%乙醇中固定并用碘化丙啶 (PI) 染色之后,通过流式细胞术分析细胞,以确定细胞的PI荧光强度。利用FlowJo程序分析流式细胞术数据,以对各种细胞群建模。

[0722] 实施例5. DSB修复测定。

[0723] 将DR-GFP和EJ5-GFP细胞系以 2.5×10^4 个细胞/cm²接种在12孔板中。一旦附着过夜,就将细胞用表达I-SceI的pCBASce质粒,通过Lipofectamine 2000 (Invitrogen) 转染。孵育3 小时之后,吸出含有转染复合物的培养基,并替换为含有AOH1160的新鲜培养基。在转染后3天通过流式细胞术测量GFP阳性细胞的相对丰度,量化由相应细胞系中的功能性GFP 基因的恢复所指示的HR介导的和EJ介导的DSB修复。

[0724] 实施例6. 饱和转移差异 (STD) 核磁共振 (NMR)。

[0725] 将重组人PCNA纯化,并与基于D₂O的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) (pH 7.2) 进行交换。将从 Sigma (Saint Louis, MO) 购买的T3与内部合成的AOH1160溶解于D₆-DMSO中,并储存在 -20℃的冷冻箱中。在1 μ M PCNA、20 μ M氘化DTT、0.02%Na₃N和2%D₆-DMSO存在下,用T3和/或

AOH1160进行STD NMR实验。不使用PCNA,在相同的条件下获取参考光谱。使用5uM DSS作为内标,来确定溶液中的报告配体浓度。所有的NMR实验均在配备5mm 三重共振低温探头的600MHz Bruker Avance上在25℃下进行。采用从2560到32000范围内的瞬变、8012Hz的光谱宽度,以24k个数据点获取STD(饱和转移差异)NMR光谱。循环延迟为2.8s。选择性饱和由场强为86Hz的50个高斯形脉冲组成,并且每个脉冲的持续时间为50ms且脉冲之间的延迟为500μs。用于阻抑蛋白质信号的自旋锁滤波器在5kHz的场强下优化为60ms。将蛋白质饱和的频率优化为0.9ppm;配体信号在该频率下不受所采用的选择性饱和条件干扰。在-30ppm处的饱和照射下获取参考光谱。为了消除潜在的伪影,以交错方式获取饱和实验和参考实验,并把已完成的实验分成两个一维数据进行分析。使用 Bruker Topspin软件进行峰值积分。使用公式 $(I_{Ref} - I_{STD}) / I_{Ref}$ 描述STD效应,其中 I_{Ref} 是来自参考实验的峰值强度且ISTD是来自正共振(on-resonance)饱和实验的峰值强度。

[0726] 实施例7.人甲状腺激素受体β(TRβ)报告子测定。

[0727] 从Indigo Biosciences(State College,PA)购得组成性表达人TRβ并含有功能性连接于TRβ响应性启动子的荧光素酶报告基因的报告子细胞。用各种浓度的T3或AOH1160处理细胞24小时。根据制造商的说明书,通过测量荧光素酶报告基因表达来检查每种化合物对TRβ活性的影响。

[0728] 实施例8.克隆源性测定。

[0729] 将三百个人SK-N-DZ NB细胞接种到60-mm组织培养皿上。一旦附着过夜,就将细胞在存在或不存在500nM AOH1160的情况下,用或不用各种浓度的顺铂处理18小时。将细胞用生长培养基洗涤两次,并在新鲜培养基中培养3周以使存活的细胞形成集落。在整个实验过程中,每3天更换一次培养基。用0.5%结晶紫染色后,对每种处理条件下形成的集落进行计数。

[0730] 实施例9.蛋白质印迹。

[0731] 将细胞溶解到板上的Laemmli样品缓冲液中。对全细胞提取物进行超声处理,并使用4%-12%SDS聚丙烯酰胺凝胶解析裂解物中的蛋白质,并将解析的蛋白质印迹到硝酸纤维素膜上。H2A.X特异性抗体、切割的半胱天冬酶-3、全长半胱天冬酶-3或切割的半胱天冬酶-9 购自Cell Signaling Technology(Danvers,MA)。抗γH2A.X抗体购自Millipore。将膜用5%脱脂奶粉封闭,并分别与溶解在封闭缓冲液中的这些抗体中的每一种一起孵育。与过氧化物酶-缀合的二抗一起孵育后,使用购自Thermo Fisher Scientific(Waltham,MA)的ECL试剂盒检测目标蛋白质。

[0732] 实施例10.体内肿瘤模型。

[0733] 所有涉及活体动物的实验均严格按照美国国立卫生研究院的实验动物护理和使用指南(Guide for the Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health)中的建议进行。该方案(#11034)由希望之城动物护理和使用委员会(City of Hope Institutional Animal Care and Use Committee)审查和批准。6至8周龄的裸鼠购自Jackson Laboratory(Bar Harbor, ME)。采集SK-N-BE(2)c细胞,并将其在PBS中洗涤两次。将细胞以 5×10^7 个/ml悬浮于基质胶(BD Biosciences)中。取0.1ml悬浮细胞皮下注射到40只裸鼠各自的右肋腹中。将适量AOH1160溶解于1%羧甲基纤维素和0.5%吐温80的给药媒介物中,由此制备5mg/ml AOH1160的给药溶液。将小鼠随机分

成两组,每组20只。在肿瘤细胞注射后一天开始的整个实验过程中,用30mg/kg AOH1160或媒介物以管饲每天处理小鼠两次。每周两次监测小鼠的任何副作用的迹象。测量动物的体重,作为化合物毒性的指标。在实验结束时,从处死的小鼠分离肿瘤并测量其质量。

[0734] 实施例11.化合物的鉴定和表征。

[0735] 为了鉴定靶向PCNA和FEN1界面的小分子化合物,我们从PCNA/FEN1复合物的可从RCSB蛋白质数据库获得的已知晶体结构着手。为了提高鉴定特异性靶向caPCNA的新型小分子的可能性,我们把虚拟筛选的重点放在PCNA中由残基L126和Y133描绘轮廓的结合袋上,并且筛选了由可在AMRI处获得的超过680万种化学结构组成的数据库。获取了利用虚拟筛选鉴定的一组57种化合物,并将其在细胞存活力测定中进一步测试。由于化合物(AOH39)具有抗癌活性和选择性,所以被选择用于进一步开发。该化合物对多种NB细胞系是有毒的,IC₅₀在1.3μM至2.8μM范围内。但对于包括人外周血单核细胞(PBMC)和人神经嵴干细胞(7SM0032)在内的非恶性细胞,该化合物的毒性却小得多,对这些细胞的IC₅₀分别为15.4μM和约100μM,表明该化合物选择性地抑制NB癌细胞的生长。

[0736] 为了探索该化合物抗肿瘤活性的可能机制,我们进行了细胞周期分析,并发现该化合物处理在S期和G2期引起了细胞周期停滞,表明对DNA复制和修复造成了干扰。早在治疗后24小时,细胞就开始通过细胞凋亡而死亡,如子G1细胞群增加所指示。治疗引起的S期和G2期停滞与细胞内γH2A.X水平的增加相吻合,表明双链DNA断裂(DSB)发生了积聚。DSB如果不及时分解,对细胞是致命的。细胞主要通过EJ介导的DNA修复途径来处理G1期中的双链DNA断裂,并主要通过HR介导的途径来处理S期和G2期期间的双链DNA断裂[24,25]。已经建立了报告子细胞系来监测这些DNA修复途径中的每一者[23]。这些细胞系各自含有因为插入核酸内切酶I-SceI的一个或多个识别位点而受到破坏的一个GFP报告子盒。引入外源性I-SceI在报告基因内产生了一个或多个DSB。每个报告子都被设计成使得通过特定途径修复I-SceI诱导的一个或多个DSB可以引起DR-GFP的GFP盒:HR以及EJ5-GFP的GFP盒:EJ恢复。因此,利用流式细胞术测定的GFP阳性细胞的相对丰度反映了这些报告子细胞系中相应的DSB修复途径的效率。使用这些经表征的报告子细胞系,我们观察到处理抑制了HR介导的DNA修复,而对EJ却没有产生任何统计上显著的影响。总的来说,这些结果表明该化合物干扰了DNA合成和HR介导的DNA修复,从而造成DNA损伤的积聚以及S和G2细胞周期停滞。

[0737] 实施例12.AOH1160相比先前的化合物有惊人的改进

[0738] 为了提高化合物的抗肿瘤效力,同时保留其良好的选择性,合成并测试了一系列化合物。一种化合物(AOH1160)(图1A)相比先前的化合物在杀死NB细胞方面明显更有效力,且IC₅₀在0.18μM至0.22μM的范围内(图1B)。另外,AOH1160对非恶性PBMC和7SM0032细胞的毒性低于AOH39。效力和选择性这两者的改善组合起来引起治疗窗明显改善(图1B)。在广泛的非恶性细胞(包括人原代乳腺上皮细胞和小气道上皮细胞)中测试了AOH1160,并且在高达10μM的浓度下,在这些细胞中仍未发现明显毒性。尽管AOH1160与T3和T2AA(这两者是具有明显的甲状腺激素(TR)活性的已知PCNA配体[19])共有某些亚结构相似性,但AOH1160在TR报告子测定中并未显示任何甲状腺激素活性(图1C)。

[0739] 此外,在许多神经母细胞瘤细胞系中筛选了与AOH1160有关的许多类似物的抗癌活性(表2)。在除神经母细胞瘤之外的其他癌细胞系中筛选了AOH1160的抗癌活性(表3)。

[0740] 为了进一步在结构上深入了解AOH1160与PCNA的结合,我们采用了一种基于全方位 对接(AAD)方法[20]的内部计算机程序来对AOH1160的最佳结合位点与结合姿态进行建模。与把重点放在由L126和Y133描绘轮廓的结合袋上的虚拟筛选策略形成对照,AAD方法允许小分子在靶蛋白的整个表面上搜索具有最低对接评分的结合位点。对T3I一种已知的PCNA抑制剂[19])与PCNA的结合建模,由此验证该AAD对接方法。由该程序预测的T3 模型姿态与T3/PCNA复合物的结晶学研究所指示的姿态(PDB:3vix)的均方根偏差(RMSD) 只有0.47Å,表明该计算与结晶学结果非常契合。使用该程序,我们发现AOH1160在PCNA 上结合的结合袋与T3所结合的不同(图1D)。该模型还指示,AOH1160和AOH39这两者与 PCNA的结合亲和力分别为-5.54kcal/mol和-4.62kcal/mol,表明AOH1160与PCNA的结合 亲和力相比AOH39与PCNA的结合亲和力大约增大了5倍。在PCNA结合亲和力上计算得到的差异与在细胞存活力测定中观察到的化合物效力增加6至7倍非常吻合(图1B)。

[0741] 为了验证AOH1160是否与T3竞争结合至PCNA,通过饱和转移差异(STD)NMR实验 分析了这两种化合物与PCNA的相互作用[26]。STD NMR是一种通过观察小配体NMR信 号的所得阻抑来检测小配体与大蛋白质的结合的技术。T3的STD NMR实验揭示,T3与 PCNA结合造成质子d、e和f处相比质子a和b处出现更显著的信号减弱(图1E,光谱1和 2),表明T3的含质子d、e和f的芳环相比T3的其余部分与PCNA形成了更密切的接触。这种结构姿态与同PCNA复合的T3的晶体结构(PDB:3VKX)相符。AOH1160明显降低了 T3的STD,如在AOH1160存在下相比不存在它的情况,质子d、e和f的信号减弱程度更 小所指示(图1E,光谱4和2),表明AOH1160与T3竞争结合至PCNA。3.2μM AOH1160 与29μM T3有效竞争的能力和AOH1160在细胞存活力测定中是比T3有效力得多的化合物 这一事实([19],图1B)相符。

[0742] 实施例13. AOH1160在亚微摩尔级浓度下诱导细胞周期停滞、DNA损伤积聚以及细胞凋亡。

[0743] AOH1160引起细胞周期停滞(图2A)、提高 γ H2A.X水平(图2B)和增加细胞凋亡,如NB 细胞中的子G1群体增加(图2A)和TUNEL阳性(图2B)所指示。NB细胞中发生的细胞凋亡增加与半胱天冬酶-3和半胱天冬酶-9的激活相符,表明这两种半胱天冬酶参与了AOH1160诱导的细胞凋亡。AOH1160不明显改变7SM0032细胞的细胞周期谱,这与AOH1160在细 胞存活力测定中对非恶性细胞缺乏毒性相符(图2A)。它不提高细胞内 γ H2A.X水平(图2B), 也不引起7SM0032细胞中的细胞凋亡(图2C和图2D)。

[0744] 实施例14. AOH1160抑制HR介导的DsB修复并使NB细胞对顺铂敏感。

[0745] AOH1160阻断DR-GFP细胞中的DNA修复,而不阻断EJ5-GFP细胞中的DNA修复, 表明它选择性地抑制HR介导的DNA修复(图3A和图3B)。HR介导的DNA修复在修复由 化学治疗药物(诸如顺铂)引起的交联DNA的过程中发挥重要作用[27,28]。进行了克隆源性 测定,以研究AOH1160是否会增大NB细胞对顺铂的敏感性。在存在或不存在500nM AOH1160的情况下,用或不用各种浓度的顺铂处理SK-N-DZ细胞18小时。洗涤细胞,并 在新鲜培养基中在不存在任何试剂的情况下培养3周,以使集落形成。如图5所示,SK-N-Dz 细胞在AOH1160存在下相比不存在它的情况,对顺铂治疗更敏感,证明了将AOH1160与 常规的化学治疗药物组合具备治疗NB患者的潜力。

[0746] 实施例15. AOH1160抑制动物体内的肿瘤生长。

[0747] 鉴于AOH1160的效力和有利的治疗特性,在携带衍生自SK-N-BE2(c)细胞的异种移

植 肿瘤的裸鼠中测试了它的功效。通过口服管饲将A0H1160以30mg/kg每天两次 (BID) 施用给小鼠, 并与仅给予媒介物的对照组相比较, 该化合物明显减轻了肿瘤负荷 (图6A和图6B)。在整个实验过程中监测动物体重减轻, 作为毒性的指标。A0H1160在实验动物 (包括未携带肿瘤的对照小鼠) 中没有引起任何死亡, 也未引起明显的体重减轻 (图6A和图6B)。A0H1160的这些体内特性证明了该化合物具备治疗NB的治疗潜力。

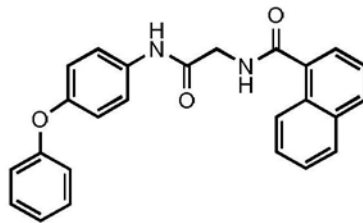
[0748] 表2.A0H1160在动物中的药代动力学 (PK)

大鼠PO(剂量: 20 mg/kg)					
给药	T _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (hr)	AUC _(0-inf) (ng/mL*hr)	F(%)
单次	3.8±31	50±31	3.3±2.3	383±110	ND
BID	4.3±1.7	73±23	6.0±0.0	429±195	ND

[0750] 实施例16. 确定SAR的另外的类似物

[0751] 设想了特定的类似物, 诸如苯环上的N取代。例如, 苯环上的邻位N取代连同萘上的邻位N。设想的另外的类似物涉及4-氧-吡啶位; 对位可能赋予苯环A更大的灵活性。将具 有

下式的A0H1160的苯环A从邻位移至对位很有趣::



[0752] 如在图7中观察到的, 在5剂量研究中测试了A0H1160对NCI-60小组的生长的影响, 该小组由代表9种主要癌症类型的60种癌细胞系组成。示出了针对每种细胞系测定的Log IC₅₀值。该小组细胞系的中值IC₅₀为约320nM或3.2x 10⁻⁷M (其对数值对应于图上的-6.5)。

[0753] A0H1160在从野生型Balb/c小鼠采集的血浆中降解, 参见图8A-8B。对A0H1160代谢物的液相色谱-质谱 (LC-MS) 分析发现, 该化合物通过酰胺裂解而降解, 如左边的小图所展 示。这种酰胺裂解是由羧酸酯酶ES-1催化的, 该酶在啮齿动物中大量表达, 但在高等哺乳 动物物种的血液中却不明显表达。A0H1160在犬、猴和人的血浆中, 以及ES-1缺陷小鼠 (Es1e/SCID) 的血浆中稳定。A0H1160在Es1e/SCID小鼠中的稳定性不仅证明ES-1是A0H1160快速降解的原因, 而且还鉴定了模拟用于A0H1160的药理学研究的人酶促环境 的小鼠模型。

[0754] 药代动力学研究对于确定动物实际上接收了多少药物/化合物很重要。在该研究中, 化 合物以新设计的配制物按20mg/kg的剂量经口服给予Es1e/SCID小鼠。在给药后的6个时 间点采集血浆。通过MS测定了A0H1160的血浆浓度, 如图9中所观察到的。

[0755] 对衍生自三阴性乳腺癌细胞系 (MDA-MB-436) 的异种移植肿瘤生长的抑制。在整个研究 中仅给予携带异种移植肿瘤的小鼠媒介物或40mg/kg A0H1160。示出了研究过程中的肿瘤 体积 (图10A) 和小鼠体重 (图10B)。本研究使用的Es1e/SCID小鼠仅用媒介物处理 (菱形) 或每天用40mg/kg A0H1160处理一次 (正方形)。A0H1160抑制了肿瘤生长, 却并未引起体 重明显减轻。

[0756] 肝脏是负责药物代谢的主要器官。我们在肝微粒体测定中测试了A0H1160的稳定

性(图 11)。通过分析代谢物,我们确定了负责AOH1160代谢的主要途径。AOH1160主要由人肝微粒体以NADPH依赖性方式通过单羟基化和二羟基化进行代谢。

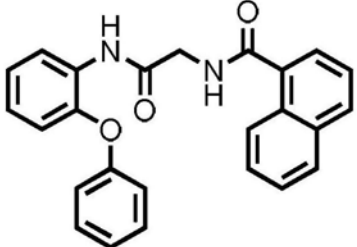
[0757] 每周给予携带肿瘤小鼠一次该化合物(AOH1160)。本研究使用的脑癌细胞含有荧光素酶。为了测量肿瘤生长,把荧光素注射到每只小鼠中。用CCD摄像机测量发光信号,由此测定了活小鼠中肿瘤的相对生长。该化合物抑制了脑肿瘤生长。

[0758] 由于发现AOH1160主要通过肝脏中的羟基化而代谢掉,我们合成了几种AOH1160类似物,其中一些模拟羟基化的AOH1160。这些类似物正被用作标准物,以帮助鉴定羟基基团在肝脏中附接于AOH1160的位置。有趣的是,迄今为止我们测试的大多数羟基化的AOH1160类似物与AOH1160具有相似的抗癌活性。我们还合成了几种AOH1160类似物,其中邻甲基基团与AOH1160附接。发现了一种这样的类似物AOH1996(或者称为PCNA7)(图 13E)在肝微粒体测定中是稳定的。

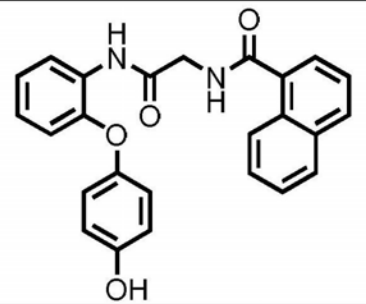
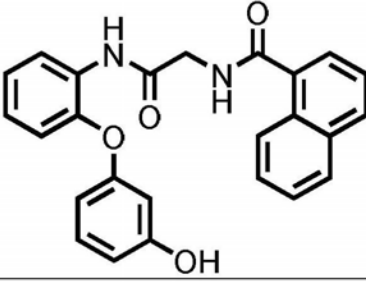
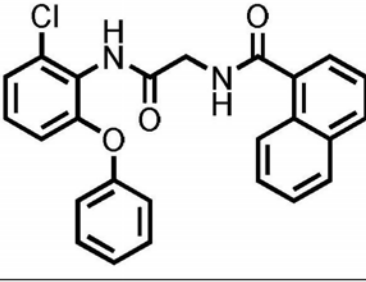
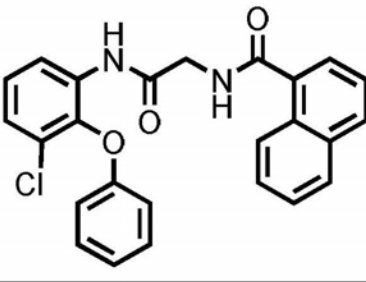
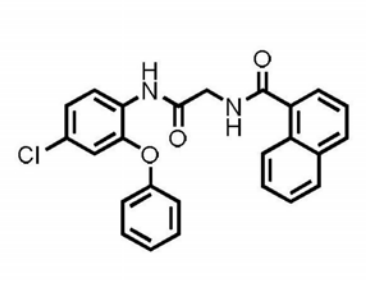
[0759] AOH1996与AOH1160类似,在低于微摩尔级的浓度下选择性地杀死神经母细胞瘤(图 14A)和小细胞肺癌细胞(图14B)。该化合物对非恶性细胞(包括神经嵴干细胞(7SM0032)、人小气道上皮细胞(hSAEC)和PBMC)具有最小的毒性。此外,AOH1996与AOH1160类似,在神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y和SK-N-BE (2)c)中引起S/G2细胞周期停滞,单对正常细胞(7SM0032)几乎不产生影响。

[0760] 表3.

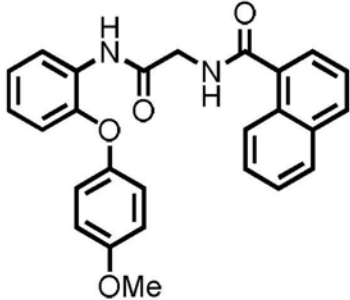
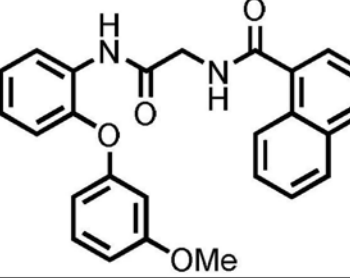
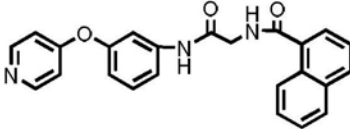
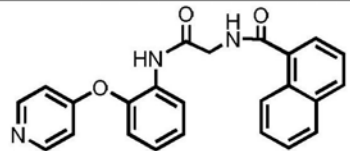
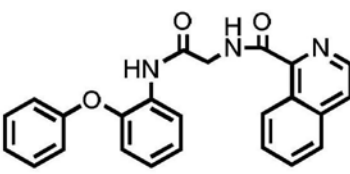
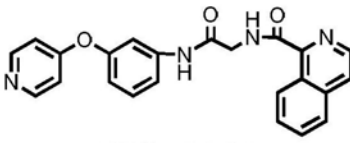
[0761]

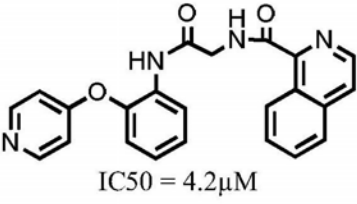
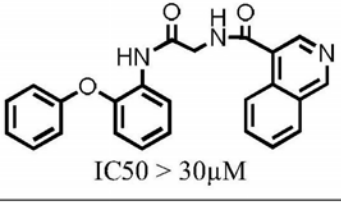
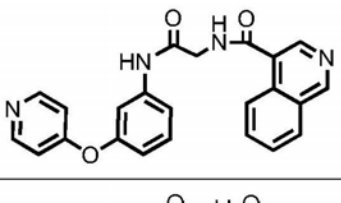
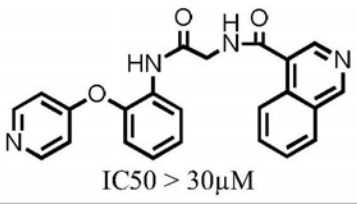
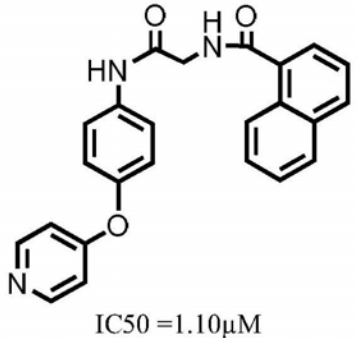
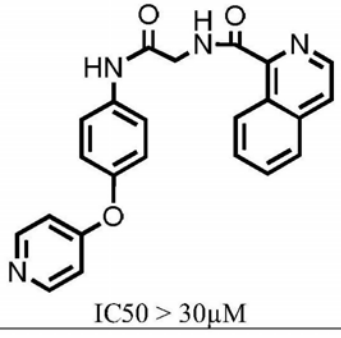
化合物 ID	结构	IC50 (nM)				
		SK-N-BE (2)c	SK-N-DZ	SK-N-AS	PBM C	7SM00 32
AOH1160		325.5	237.75	107.65	> 20000	> 20000

[0762]

化合物 ID	结构	IC50 (nM)				
		SK-N-BE (2)c	SK-N- DZ	SK- N-A S	PBM C	7SM00 32
PCNA1		490	467	156.8 5	> 20000	ND
PCNA2		485	539	192	> 20000	ND
PCNA3						
PCNA3 A						
PCNA4		500	447.2	185.3 5	> 20000	ND

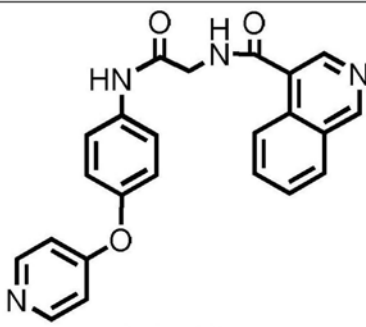
[0763]

化合物 ID	结构	IC50 (nM)				
		SK-N-BE (2)c	SK-N- DZ	SK- N-A S	PBM C	7SM00 32
PCNA6		234	271	91	> 20000	ND
PCNA7/ AOH199 6		236	288	125	> 20000	ND
#1161	 IC50 = 21.6μM	ND	ND	2160 0	ND	ND
#1162	 IC50 > 50μM	ND	ND	> 5000 0	ND	ND
#1165	 IC50 = 35μM	ND	ND	3500 0	ND	ND
#1166	 IC50 = 34μM	ND	ND	> 3000 0	ND	ND

化合物 ID	结构	IC50 (nM)				
		SK-N-BE (2)c	SK-N- DZ	SK- N-A S	PBM C	7SM00 32
#1167	 IC50 = 4.2μM	ND	ND	ND	ND	ND
#1175	 IC50 > 30μM	ND	ND	> 3000 0	ND	ND
#1176	 IC50 > 30μM	ND	ND	> 3000 0	ND	ND
#1177	 IC50 > 30μM	ND	ND	ND	ND	ND
#1178	 IC50 = 1.10μM	ND	ND	1100	ND	ND
AOH117 9	 IC50 > 30μM	ND	ND	> 3000 0	ND	ND

[0764]

[0765]

化合物 ID	结构	IC ₅₀ (nM)				
		SK-N-BE (2)c	SK-N-DZ	SK-N-A S	PBM C	7SM00 32
AOH118 0	 IC ₅₀ > 30μM	ND	ND	> 3000 0	ND	ND

[0766] ND=未测定

[0767] 表4.

[0768]

	AOH1160 IC ₅₀ (nM)	癌症类型
HOP-62	ND	非小细胞肺
EKVX	ND	非小细胞肺
SK-MEL-28	ND	黑素瘤
HCT-116	102	结肠
NCI-H23	194	非小细胞肺
DU-145	200	前列腺
NCI-H322M	157	非小细胞肺
HCT-15	133	结肠
OVCAR-8	204	卵巢
A549	173	非小细胞肺
HL-60	128	白血病

[0769] ND=未测定

[0770] 表5. NCI-60小组测试。所指示化合物关于癌细胞系的NCI-60小组的GI₅₀。在5剂量研究中测试了所指示化合物对NCI-60小组的生长的影响, 该小组由代表9种主要癌症类型的60种癌细胞系组成。示出了针对每种细胞系测定的GI₅₀ (产生50%生长抑制的药物浓度) 值 (M)。

[0771]

细胞系	AOH1160	PCNA1	PCNA2	PCNA6	PCNA7/AOH1996
CCRF-CEM	3.47E-07	9.33E-07	4.17E-06	9.12E-07	3.63E-07
HL-60(TB)	2.69E-07	7.08E-07	1.32E-06	6.17E-07	8.13E-08
K-562	7.08E-08	5.01E-07	1.05E-06	1.45E-07	1.29E-07
MOLT-4	3.47E-07	1.20E-06	4.90E-06	9.55E-07	6.61E-07
RPMI-8226	3.16E-07	9.77E-07	8.13E-06	1.12E-06	9.55E-07
SR	8.32E-08	4.57E-07	1.05E-06	1.66E-07	1.15E-07
A549/ATCC	4.57E-07	1.48E-06	9.55E-06	1.26E-06	3.16E-07
EKVX	7.76E-07	1.17E-06	8.91E-06	1.38E-06	1.29E-06
HOP-62	3.55E-07	1.35E-06	8.13E-06	7.24E-07	3.02E-07
HOP-92	2.24E-06	2.51E-05	2.51E-05	2.51E-05	2.04E-07
NCI-H226	2.19E-06	4.79E-06	2.51E-05	4.27E-06	2.51E-06
NCI-H23	6.61E-07	2.14E-06	1.58E-05	1.29E-06	7.41E-07
NCI-H322M	6.31E-07	1.15E-06	1.07E-05	1.23E-06	1.29E-06
NCI-H460	3.31E-07	9.77E-07	5.75E-06	8.51E-07	2.95E-07
NCI-H522	1.51E-07	8.51E-07	1.62E-06	1.95E-07	1.78E-07
COLO 205	3.09E-07	7.94E-07	1.48E-05	6.46E-07	2.82E-07
HCC-2998	7.08E-07	8.91E-06	2.51E-05	1.41E-06	1.26E-06
HCT-116	3.24E-07	9.77E-07	1.38E-06	6.17E-07	9.55E-08
HCT-15	2.45E-07	9.12E-07	3.16E-06	5.89E-07	1.29E-07
HT29	2.88E-07	1.00E-06	2.14E-05	5.75E-07	1.10E-07
KM12	2.88E-07	9.12E-07	2.19E-06	5.75E-07	1.91E-07
SW-620	2.82E-07	9.12E-07	3.09E-06	6.76E-07	1.66E-07
SF-268	4.37E-07	3.31E-06	2.09E-05	2.04E-06	5.50E-07
SF-295	2.51E-07	6.17E-07	2.19E-06	3.98E-07	1.12E-07
SF-539	2.40E-07	6.92E-07	4.07E-06	5.75E-07	2.24E-07
SNB-19	4.57E-07	1.41E-06	8.71E-06	1.23E-06	6.17E-07
SNB-75	2.29E-07	5.89E-07	3.31E-06		1.29E-07
U251	3.31E-07	1.41E-06	8.32E-06	1.05E-06	2.40E-07
LOX IMVI	3.09E-07	1.74E-06	1.51E-05	1.35E-06	2.69E-07
MALME-3M	1.00E-05		5.89E-06	2.51E-05	1.70E-05

[0772]

细胞系	AOH1160	PCNA1	PCNA2	PCNA6	PCNA7/AOH1996
M14	2.75E-07	6.92E-07	1.55E-06	5.50E-07	1.58E-07
MDA-MB-435	4.27E-08	1.62E-07	7.59E-07	8.32E-08	7.08E-08
SK-MEL-2	2.69E-07	2.51E-05	2.51E-05	2.29E-06	1.82E-07
SK-MEL-28	8.13E-07	8.51E-07	1.86E-06	3.80E-07	4.37E-06
SK-MEL-5	2.63E-07	2.51E-05	2.51E-05	2.51E-05	2.19E-07
UACC-62	1.78E-07	1.17E-06	1.62E-06	5.62E-07	2.09E-07
IGROV1	9.12E-07	2.34E-06	1.00E-05	1.58E-06	1.05E-06
OVCAR-3	1.91E-07	7.41E-07	1.51E-06	3.89E-07	1.00E-07
OVCAR-4	4.57E-06	2.82E-06	2.51E-05	2.24E-06	7.76E-07
OVCAR-5	5.25E-07	6.31E-06	2.51E-05	2.00E-06	1.12E-06
OVCAR-8	3.16E-07	1.32E-06	1.15E-05	1.15E-06	6.92E-07
NCI/ADR-RES	2.40E-07	1.20E-06	7.94E-06	4.27E-07	2.40E-07
SK-OV-3	3.98E-07	1.58E-06	1.29E-05	1.02E-06	4.90E-07
786-0	4.47E-07	1.05E-06	1.00E-05	1.15E-06	1.82E-07
A498	2.57E-07	1.02E-06	5.13E-06	5.62E-07	1.15E-07
ACHN	8.32E-07	1.86E-06	1.74E-05	1.51E-06	3.98E-07
CAKI-1	3.55E-07				9.12E-07
RXF 393	1.86E-07	5.01E-07	4.17E-06	4.90E-07	1.66E-07
SN12C	5.89E-07	2.19E-06	2.51E-05	2.29E-06	1.45E-06
TK-10	6.17E-07	1.70E-05	2.51E-05	2.14E-06	1.58E-06
UO-31	6.46E-07	1.78E-06	1.66E-05	1.48E-06	1.82E-06
PC-3	3.02E-07	1.32E-06	7.08E-06	1.05E-06	2.82E-07
DU-145	3.24E-07	1.15E-06	9.55E-06	1.02E-06	7.08E-07
MCF7	3.09E-07	8.51E-07	4.47E-06	2.57E-07	1.00E-07
MDA-MB-231/ATCC	9.77E-07	3.16E-06	1.78E-05	2.24E-06	7.76E-07
HS 578T	3.63E-07	1.35E-06	5.75E-06	1.70E-06	3.80E-07
BT-549	4.07E-07	1.62E-06	2.51E-05	1.12E-06	2.95E-07
T-47D	5.37E-07	1.55E-06	9.77E-06	2.51E-06	1.38E-07
MDA-MB-468	3.24E-07	5.50E-07	3.55E-06	4.57E-07	3.31E-07

[0773] 表6. 根据细胞系代表的癌症对表5的细胞系进行分类。

[0774]

癌症	细胞系
乳腺癌	BT-549、HS 578T、MCF7、MDA-MB-231/ATCC、MDA-MB-468、T-47D
中枢神经系统(CNS)癌症	SF-268、SF-295、SF-539、SNB-19、SNB-75、U251
结肠癌	COLO 208、HCC-2998、HCT-116、HCT-15、HT29、KM12、SW-620
白血病/骨髓瘤	CCRF-CEM、HL-60(TB)、K-562、MOLT-4、RPMI-8226、SR
黑素瘤	LOX IMVI、MALME-3M、M14、MDA-MB-435、SK-MEL-2、SK-MEL-28、SK-MEL-5、UACC-257、UACC-62

[0775]	非小细胞肺癌	A549/ATCC、EKVX、HOP-62、HOP-92、NCI-H226、NCI-H23、NCI-H322M、NCI-H460、NCI-H522
	卵巢癌	IGROV1、NCI/ADR-RES、OVCAR-3、OVCAR-4、OVCAR-5、OVCAR-8、SK-OV-3
	前列腺癌	DU-145、PC-3
	肾癌	786-0、A498、ACHN、CAKI-1、RXF 393、SN12C、TK-10、UO-31

[0776] 参考文献1.Brodeur,G.M.,Nat Rev Cancer,2003.3(3):p.203-16.2.De Bernardi, B.,et al.,J Clin Oncol,2009.27(7):p.1034-40.3.Bhatnagar,S.N.and Y.K.Sarin,Indian J Pediatr,2012.79(6):p.787-92.4.Armstrong,G.T.,et al.,J Clin Oncol,2011.29(22):p.3056-64.5.Maris,J.M.,et al.,Lancet,2007.369(9579):p.2106-20.6.Park,J.R.,A.Eggen,and H. Caron,Hematol Oncol Clin North Am,2010.24(1):p.65-86.7.Aaltomaa,S.,P.Lipponen,and K.Syrjanen,Anticancer Res,1993.13(2):p.533-8.8.Chu,J.S.,C.S.Huang,and K.J.Chang, Cancer Lett,1998.131(2):p.145-52.9.Tahan,S.R.,et al.,Cancer,1993.71(11):p.3552-9.10. Strzalka, W.and A.Ziemienowicz,Ann Bot,2011.107(7):p.1127-40.11.Stoimenov,I.and T. Helleday,Biochem Soc Trans,2009.37(Pt 3):p.605-13.12.Krishna,T.S.,et al.,Cell,1994. 79(7):p.1233-43.13.Waga,S.,et al.,Nature,1994 369(6481):p.574-8.14.Ducoux,M.,et al.,J Biol Chem,2001.276(52):p.49258-66.15.Warbrick,E.,et al.,Oncogene,1997.14(19):p.2313-21.16.Malkas,L.H.,et al.,Proc Natl Acad Sci U S A,2006.103(51):p.19472-7.17. Hoelz,D.J.,et al.,Proteomics,2006.6(17):p.4808-16.18.Gu,L.,et al.,PLoS One,2014.9(4):p.e94773.19.Punchihewa,C.,et al.,J Biol Chem,2012.287(17):p.14289-300.20.Friesner, R.A.,et al.,J Med Chem,2006.49(21):p.6177-96.21.Phillips,J.C.,et al.,J Comput Chem, 2005.26(16):p.1781-802.22.Bennardo,N.,et al.,PLoS Genet,2008.4(6):p.e1000110.23. Gunn,A., et al.,J Biol Chem,2011.286(49):p.42470-82.24.Rothkamm,K.,et al.,Mol Cell Biol,2003.23(16):p.5706-15.25.Shibata,A.,et al.,EMBO J,2011.30(6):p.1079-92.26. Mayer,M.and B.Meyer,J Am Chem Soc,2001.123(25):p.6108-17.27.Al-Minawi, A.Z.,et al.,Nucleic Acids Res,2009.37(19):p.6400-13.28.Raschle,M.,et al,Cell,2008.134(6):p. 969-80.29.Capdeville,R.,et al,Nat Rev Drug Discov,2002.1(7):p.493-502.30.Burris, H.A.,3rd,Oncologist,2004.9Suppl 3:p.10-5.31.Flaherty, K.T.,et al.,N Engl JMed,2012. 367(18):p.1694-703.32.Santoro,A.,et al.,Lancet Oncol,2013.14(1):p.55-63.33. Verstovsek,S.,et al.,N Engl J Med,2012.366(9):p.799-807.34.Vogel,C.L.,et al.,J Clin Oncol,2002.20(3):p.719-26.35.Von Hoff, D.D.,et al.,N Engl J Med,2009.361(12):p. 1164-72.36.Bardelli,A.and S.Siena,J Clin Oncol,2010.28(7):p.1254-61.37.Janne,P.A., N.Gray,and J.Settleman,Nat Rev Drug Discov,2009.8(9):p.709-23.38.Sierra,J.R.,V. Cepero,and S.Giordano,Mol Cancer,2010.9:p.75.39.Muller,R.,et alPLoS One,2013.8(7):p.e70430.40.Tan,Z.,

et al., Mol Pharmacol, 2012. 81 (6) : p. 811-9. 41. Yu, Y. L., et al., PLoS One, 2013. 8 (4) : p. e61362. 42. Zhao, H., et al., Mol Cancer Ther, 2011. 10 (1) : p. 29-36.

[0777] 应当理解, 本文所述的实施例和实施方案仅仅是为了进行示意性的说明, 根据它们进行的各种修改或变化将被推荐给本领域的技术人员、并且包括在本申请的精神和范围以及所附权利要求的范围内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请据此全文以引用方式并入, 以用于所有目的。

序列表

- <110> 希望之城
 L·H·马尔卡斯
 D·霍内
 R·J·希基
 顾龙
 <120> PCNA抑制剂
 <130> 48440-512001W0
 <150> US 62/220,014
 <151> 2015-09-17
 <150> US 62/313,592
 <151> 2016-03-25
 <150> US 62/340,964
 <151> 2016-05-24
 <160> 4
 <170> PatentIn 3.5版
 <210> 1
 <211> 1355
 <212> DNA
 <213> 智人
 <400> 1

```

ggatggccgg agctggcgcc ctggttctgg aggtaaccgg ttactgaggg cgagaagcgc      60
caccgaggagg ctctagcctg acaaatgctt gctgacctgg gccagagctc ttcccttacg      120
caagtctcag ccggtcgtcg cgacgttcgc ccgctcgctc tgaggctcct gaagccgaaa      180
ccagctagac tttcctcctt cccgcctgcc tgtagcggcg ttgttgccac tccgccacca      240
tgttcgaggc ggccttggtc cagggtcca tcctcaagaa ggtgttgag gactcaagg      300
acctcatcaa cgaggcctgc tgggatatta gctccagcgg tgtaaacctg cagagcatgg      360
actcgcccc cgtctctttg gtgcagctca ccctgcggtc tgagggttc gacacctacc      420
gctgcgaccg caacctggcc atgggcgtga acctaccag tatgtccaaa atactaaaat      480
gcgccggcaa tgaagatatt attacactaa gggccgaaga taacgcggat accttggcgc      540
tagtatattga agcaccaaa caggagaaag ttccagacta tgaaatgaag ttgatggatt      600
tagatgttga acaacttgga attccagaac aggagtacag ctgtgtagta aagatgcctt      660
ctggtgaatt tgcacgtata tgccgagatc tcagccatat tggagatgct gttgtaattt      720
cctgtgcaaa agacggagtg aaattttctg caagtggaga acttggaat ggaaacatta      780
aattgtcaca gacaagtaat gtcgataaag aggaggaagc tgttaccata gagatgaatg      840
aaccagttca actaactttt gcactgaggt acctgaactt ctttacaaaa gccactccac      900
tctcttcaac ggtgacactc agtatgtctg cagatgtacc ccttgttgta gagtataaaa      960
ttgcggatat gggacactta aaatactact tggctcccaa gatcgaggat gaagaaggat     1020

```

cttaggcatt cttaaaattc aagaaaataa aactaagctc ttgagaact gcttctaaga 1080
 tgccagcata tactgaagtc ttttctgtca ccaaatttgt acctctaagt acatatgtag 1140
 atattgtttt ctgtaaataa cctatTTTT tctctattct ctgcaatttg tttaaagaat 1200
 aaagtccaaa gtcagatctg gtctagttaa ctagaagta ttttgtctc ttagaaatac 1260
 ttgtgatttt tataatacaa aagggtcttg actctaaatg cagttttaag aattgttttt 1320
 gaatttaaat aaagttactt gaatttcaaa catca 1355

<210> 2

<211> 261

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

Met Phe Glu Ala Arg Leu Val Gln Gly Ser Ile Leu Lys Lys Val Leu
 1 5 10 15
 Glu Ala Leu Lys Asp Leu Ile Asn Glu Ala Cys Trp Asp Ile Ser Ser
 20 25 30
 Ser Gly Val Asn Leu Gln Ser Met Asp Ser Ser His Val Ser Leu Val
 35 40 45
 Gln Leu Thr Leu Arg Ser Glu Gly Phe Asp Thr Tyr Arg Cys Asp Arg
 50 55 60
 Asn Leu Ala Met Gly Val Asn Leu Thr Ser Met Ser Lys Ile Leu Lys
 65 70 75 80
 Cys Ala Gly Asn Glu Asp Ile Ile Thr Leu Arg Ala Glu Asp Asn Ala
 85 90 95
 Asp Thr Leu Ala Leu Val Phe Glu Ala Pro Asn Gln Glu Lys Val Ser
 100 105 110
 Asp Tyr Glu Met Lys Leu Met Asp Leu Asp Val Glu Gln Leu Gly Ile
 115 120 125
 Pro Glu Gln Glu Tyr Ser Cys Val Val Lys Met Pro Ser Gly Glu Phe
 130 135 140
 Ala Arg Ile Cys Arg Asp Leu Ser His Ile Gly Asp Ala Val Val Ile
 145 150 155 160
 Ser Cys Ala Lys Asp Gly Val Lys Phe Ser Ala Ser Gly Glu Leu Gly
 165 170 175
 Asn Gly Asn Ile Lys Leu Ser Gln Thr Ser Asn Val Asp Lys Glu Glu
 180 185 190
 Glu Ala Val Thr Ile Glu Met Asn Glu Pro Val Gln Leu Thr Phe Ala
 195 200 205
 Leu Arg Tyr Leu Asn Phe Phe Thr Lys Ala Thr Pro Leu Ser Ser Thr
 210 215 220

Val Thr Leu Ser Met Ser Ala Asp Val Pro Leu Val Val Glu Tyr Lys
225 230 235 240
Ile Ala Asp Met Gly His Leu Lys Tyr Tyr Leu Ala Pro Lys Ile Glu
245 250 255
Asp Glu Glu Gly Ser
260

<210> 3

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<400> 3

Leu Asp Val Glu Gln Leu Gly Ile Pro Glu Gln Glu Tyr
1 5 10

<210> 4

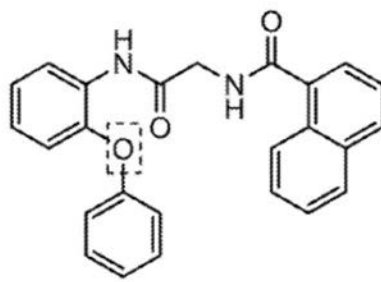
<211> 8

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

Leu Gly Ile Pro Glu Gln Glu Tyr
1 5



分子量: 396.44

图1A

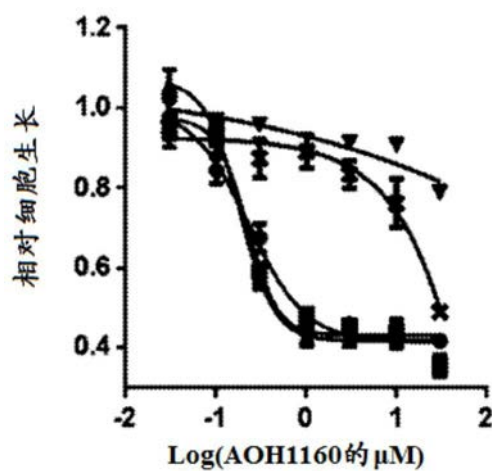


图1B

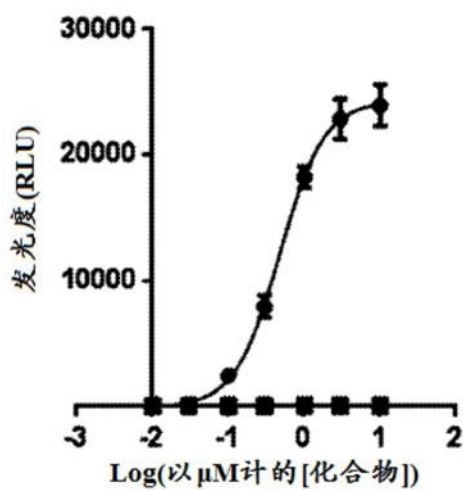


图1C

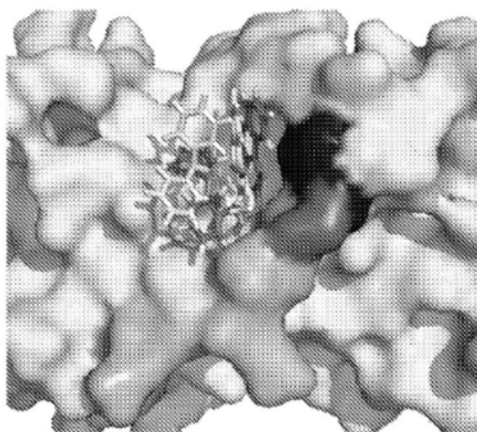


图1D

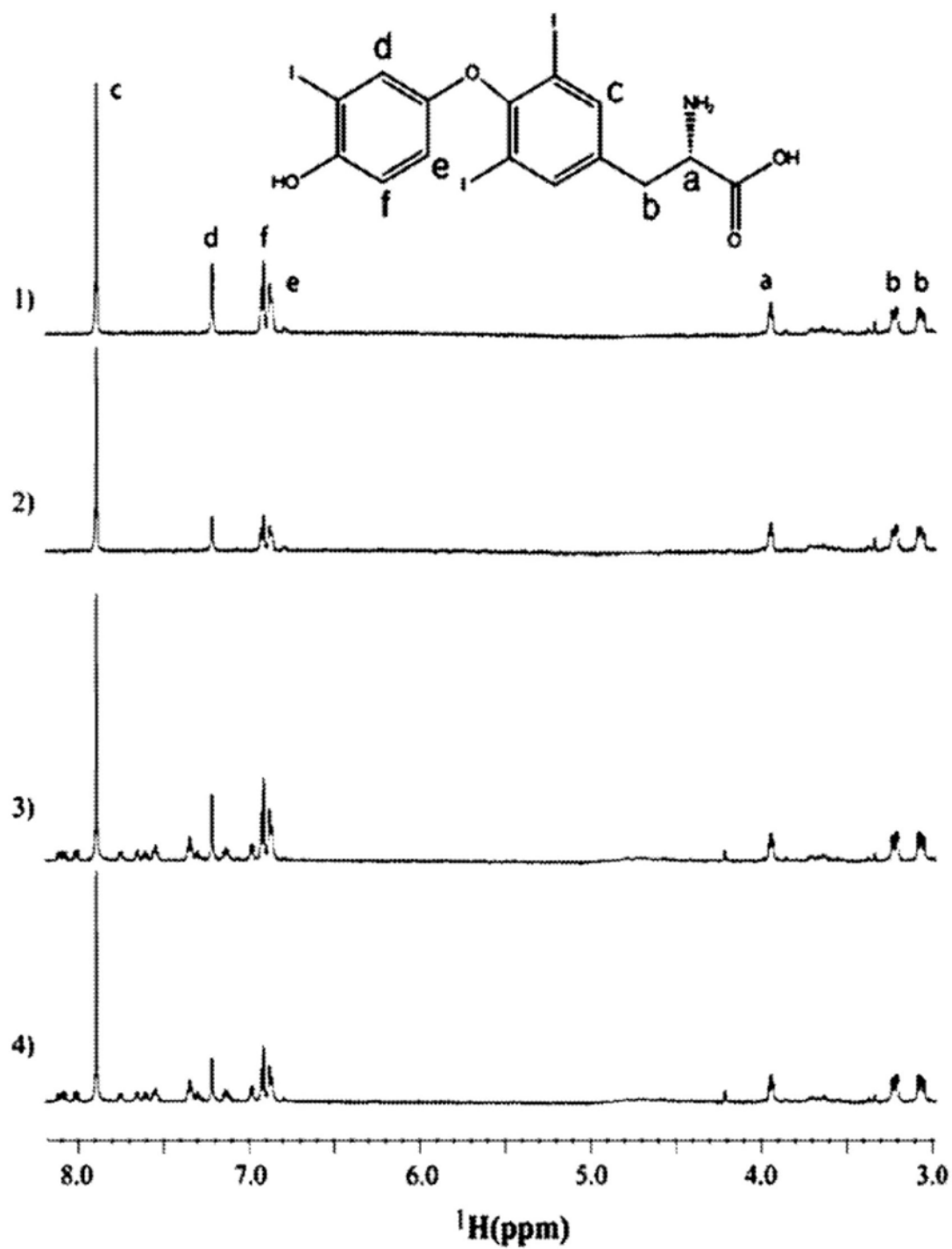


图1E

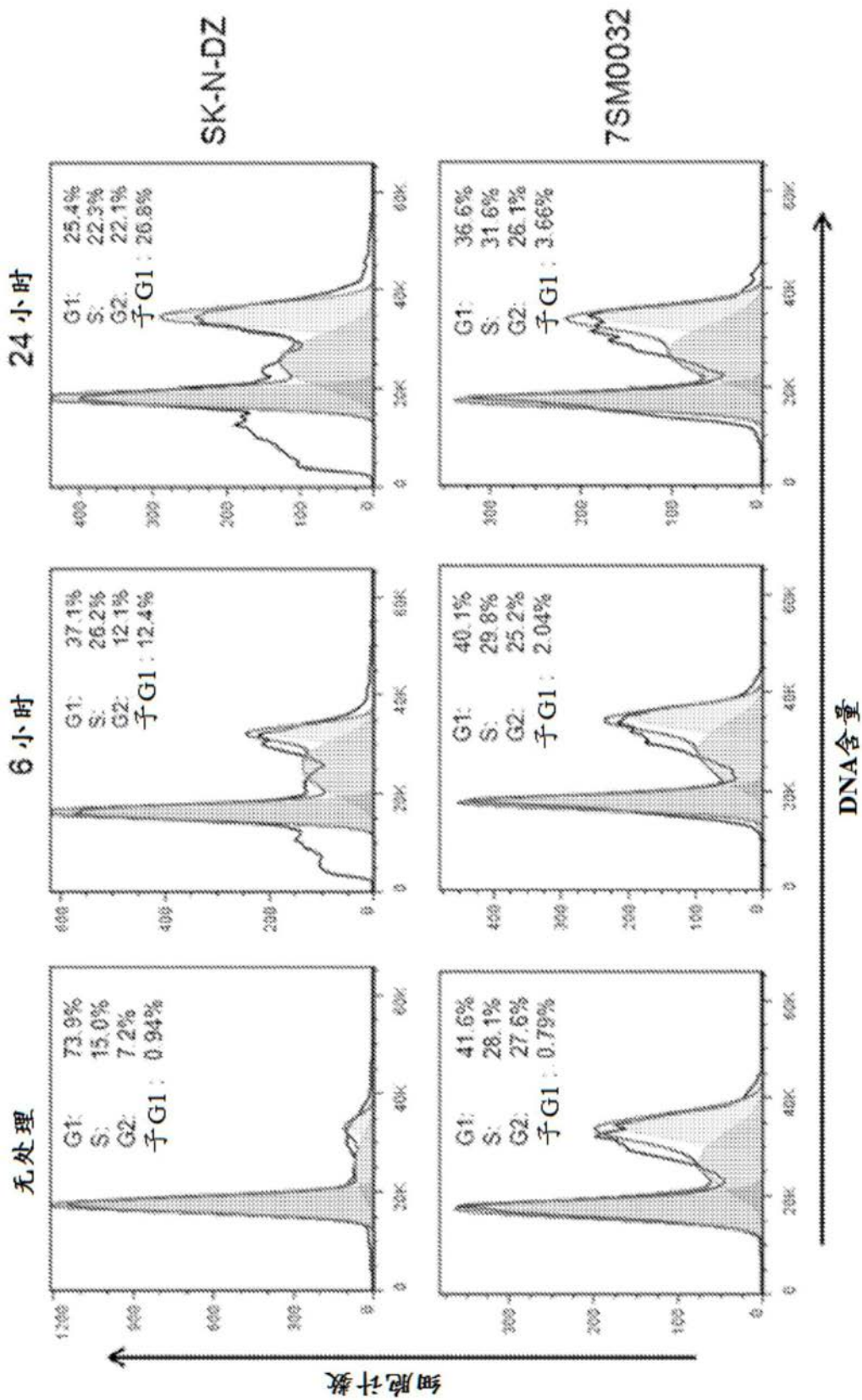


图2A

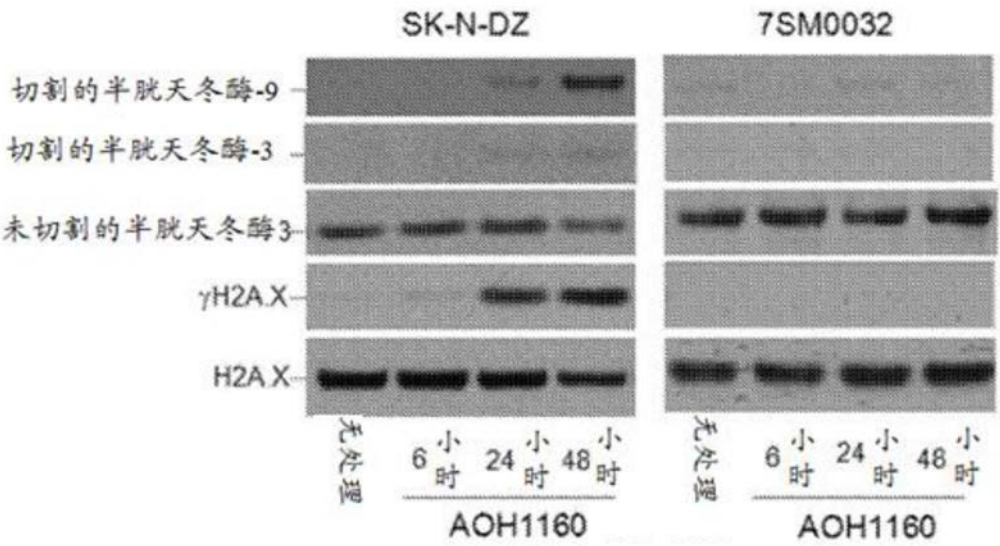


图2B

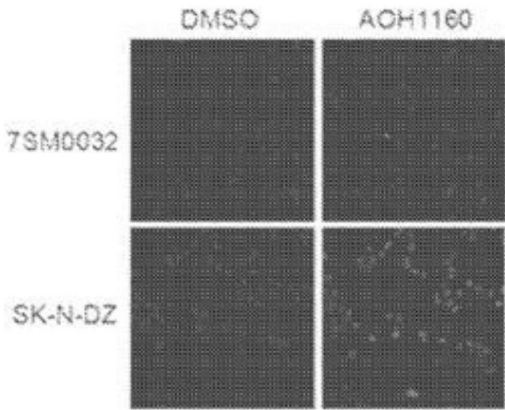


图2C

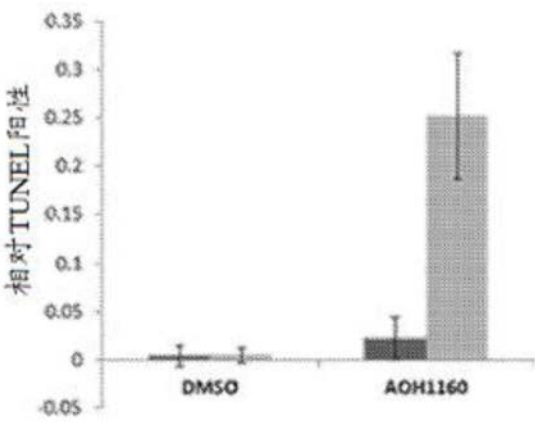


图2D

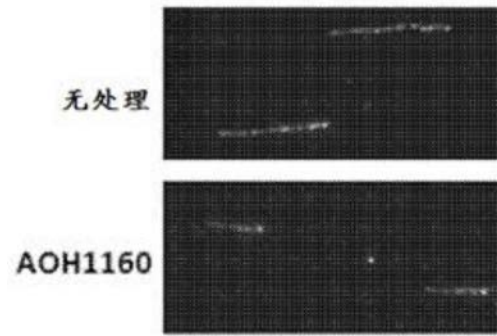


图3A

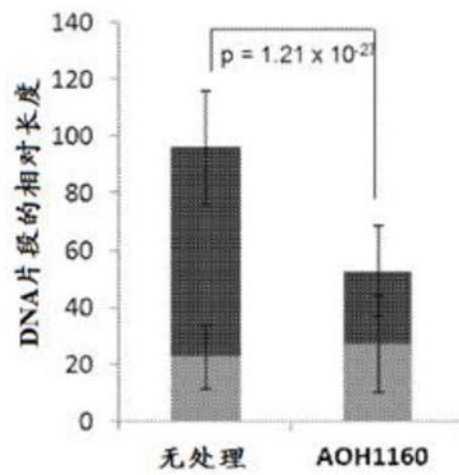


图3B

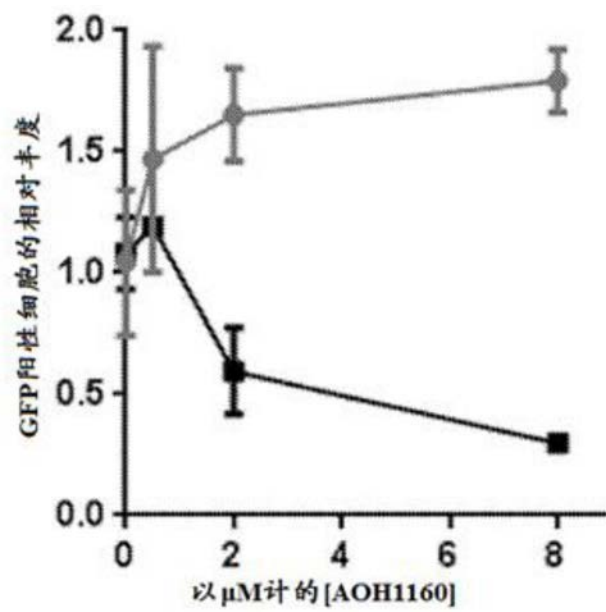


图4

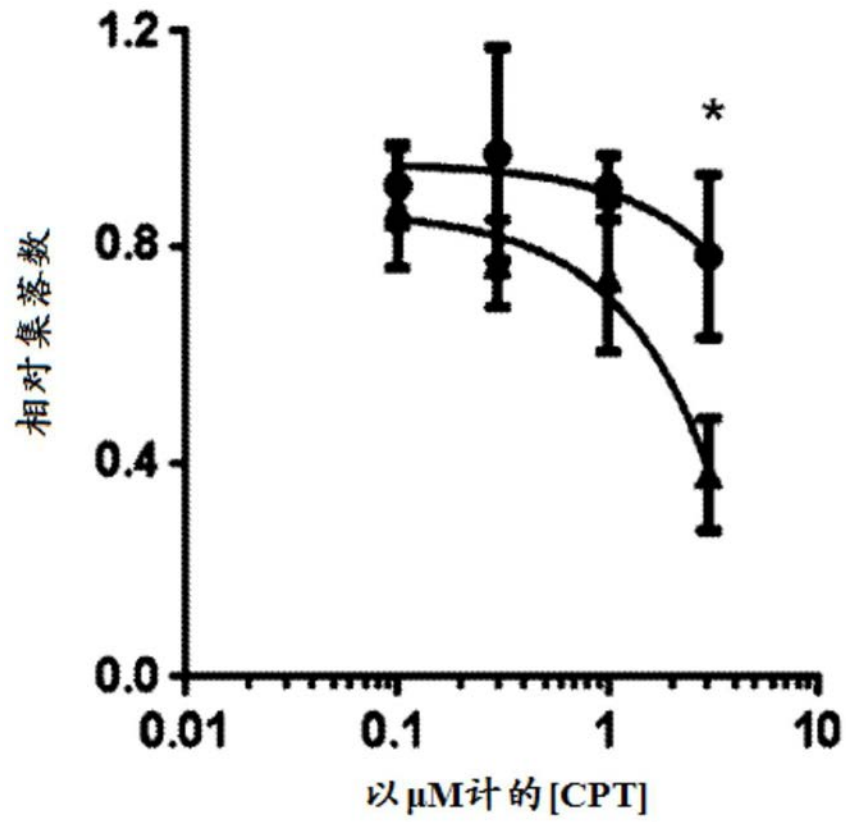


图5

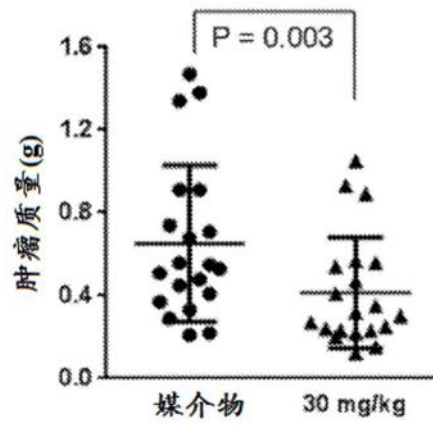


图6A

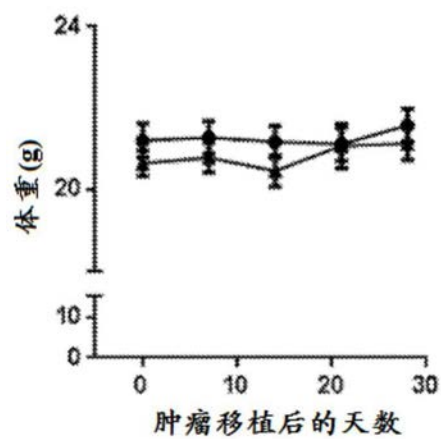


图6B

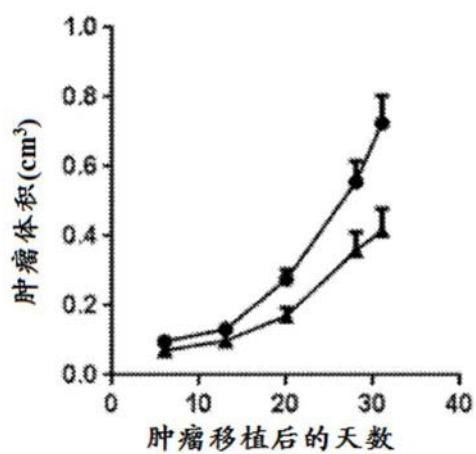


图6C

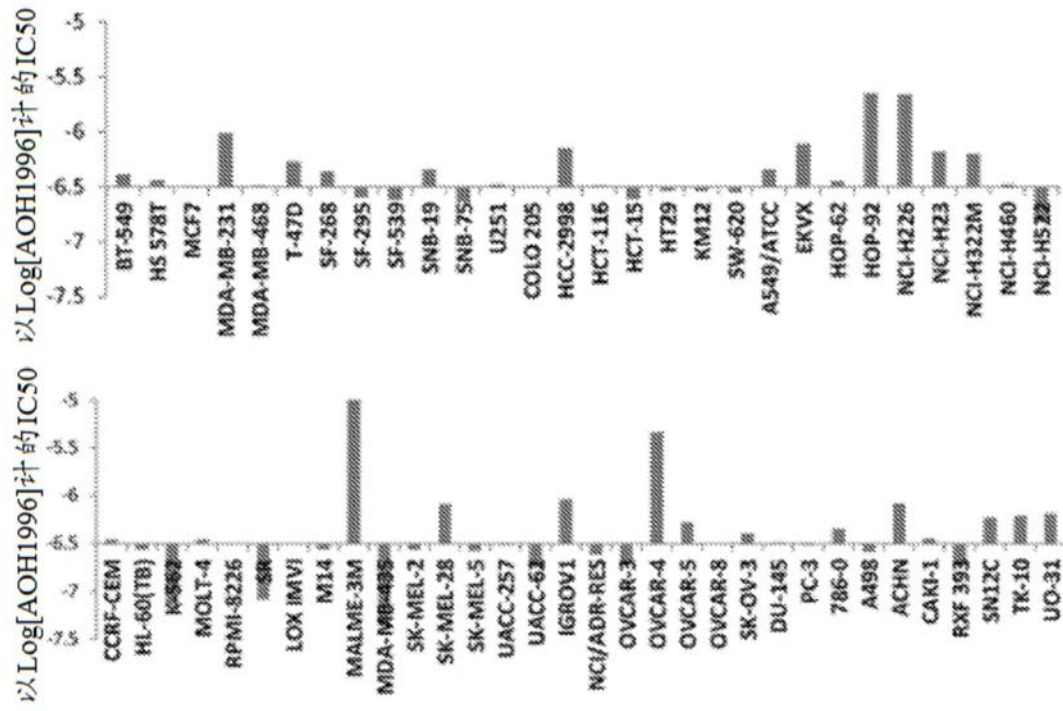


图7

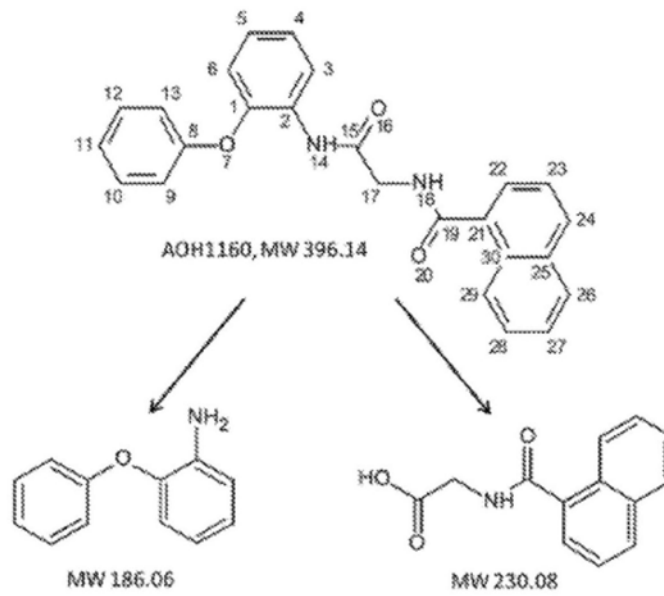


图8A

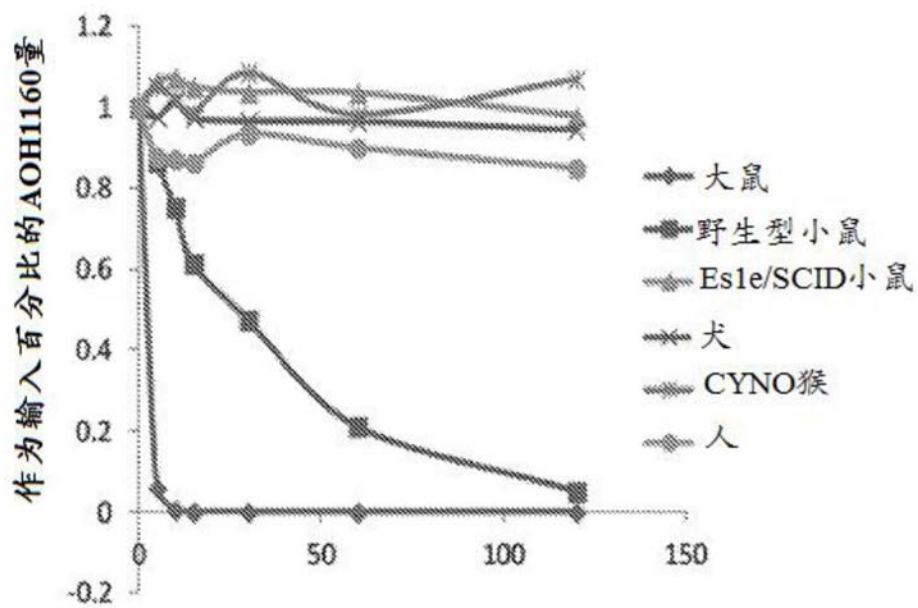


图8B

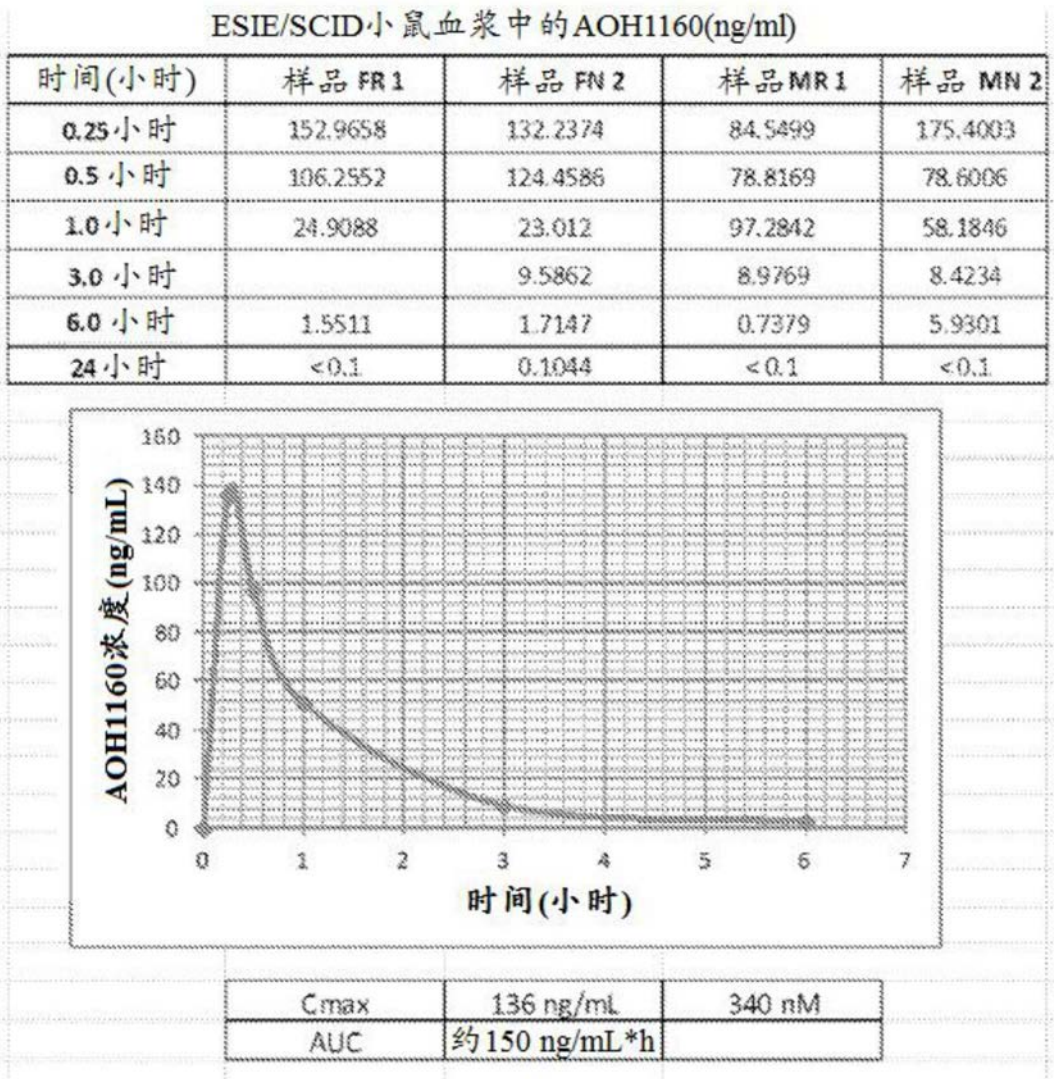


图9

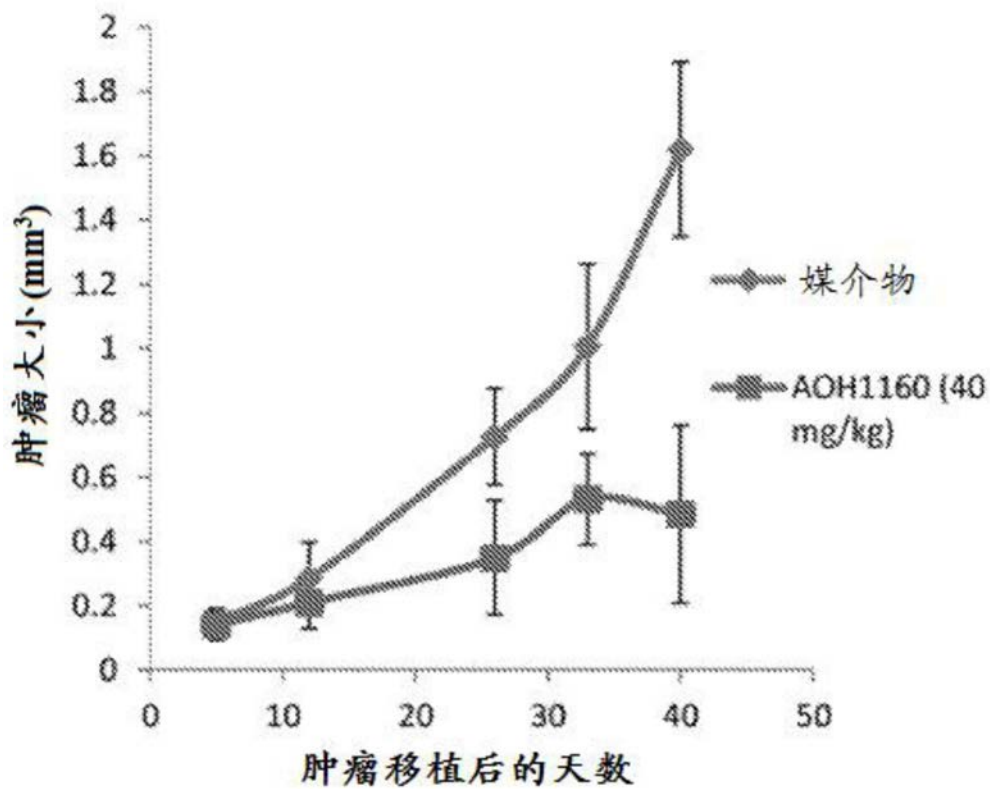


图10A

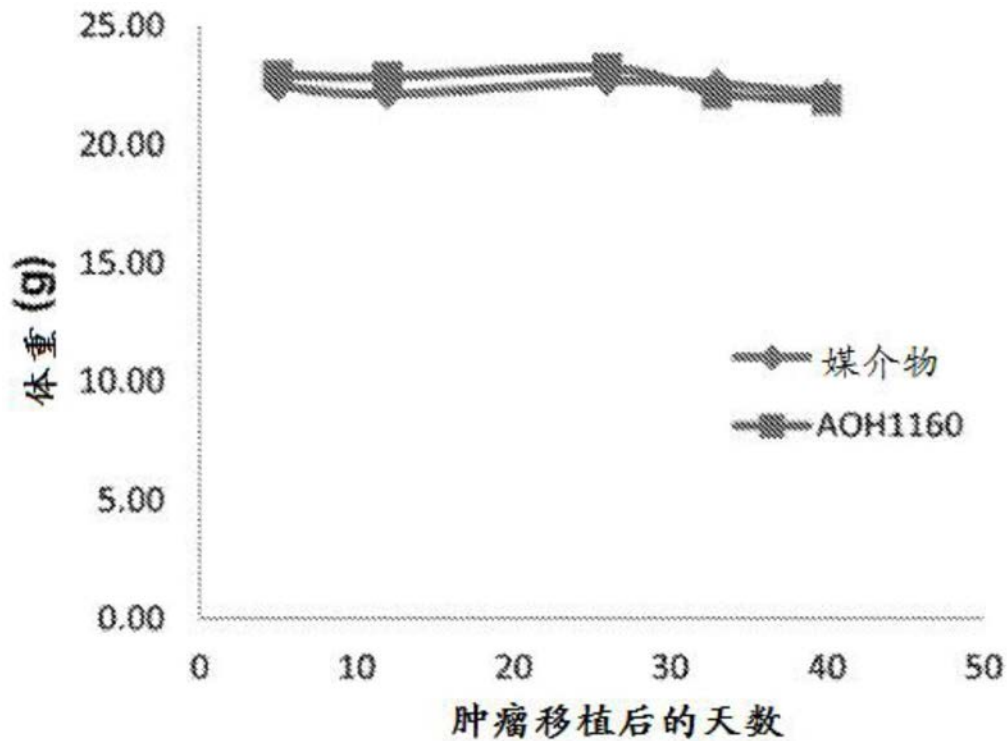


图10B

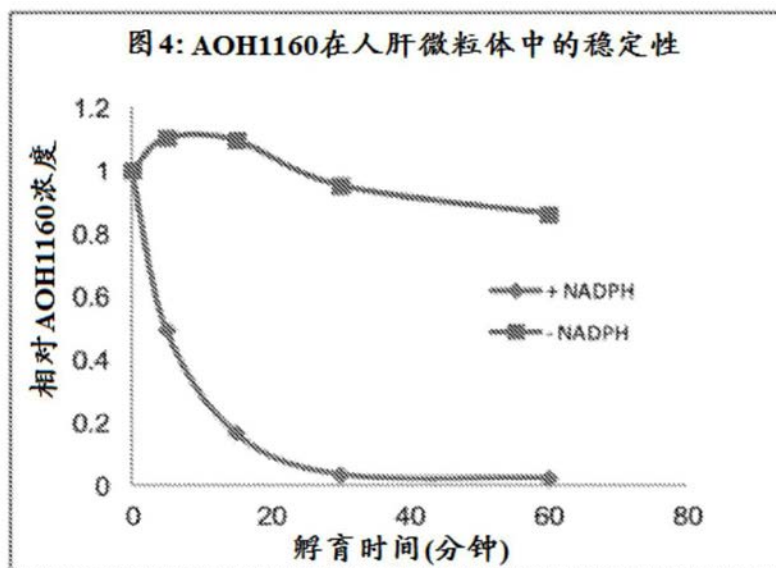


图11

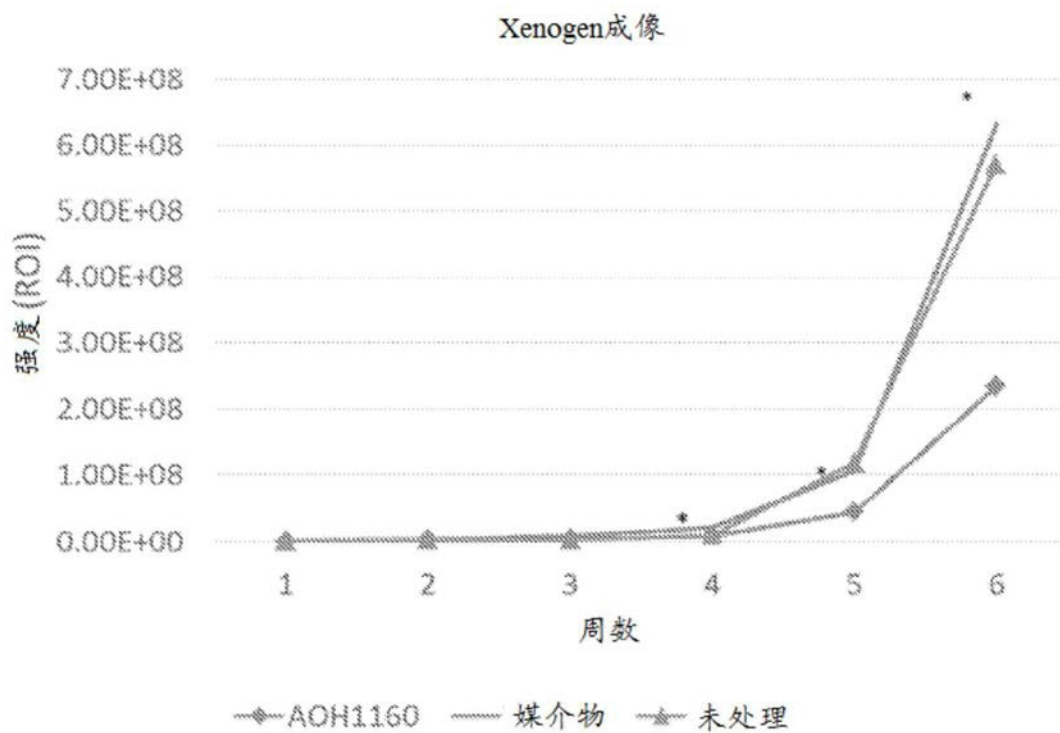


图12

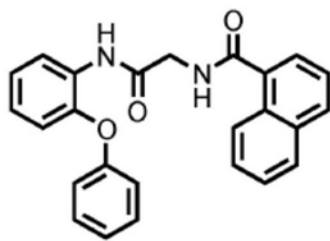
AOH1160: IC₅₀ = ~200 nM

图13A

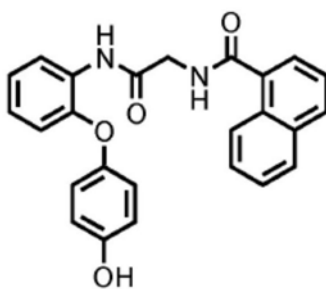
PCNA1: IC₅₀ = 371 nM

图13B

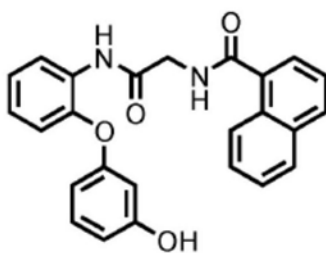
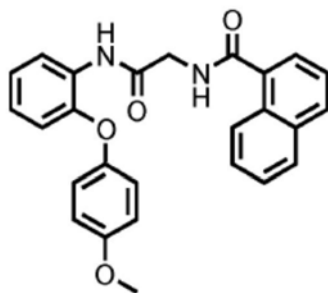
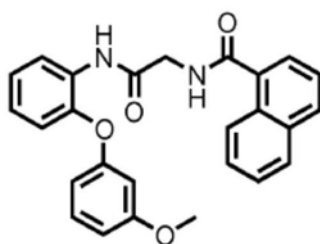
PCNA2: IC₅₀ = 405 nM

图13C



PCNA6: IC₅₀ = 198 nM

图13D



AOH1996: IC₅₀ = 216 nM

图13E

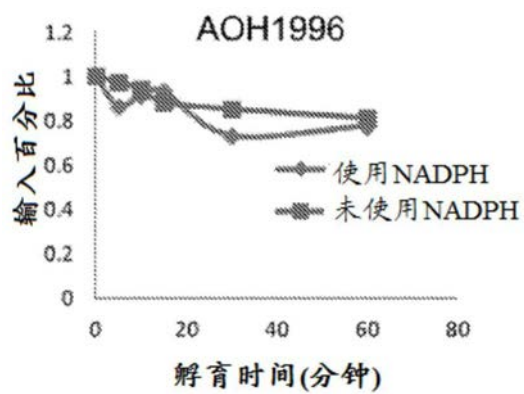


图13F

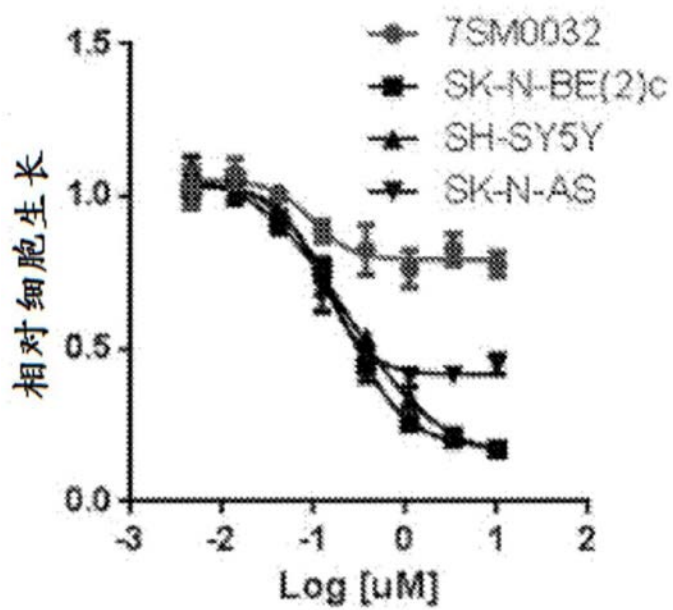


图14A

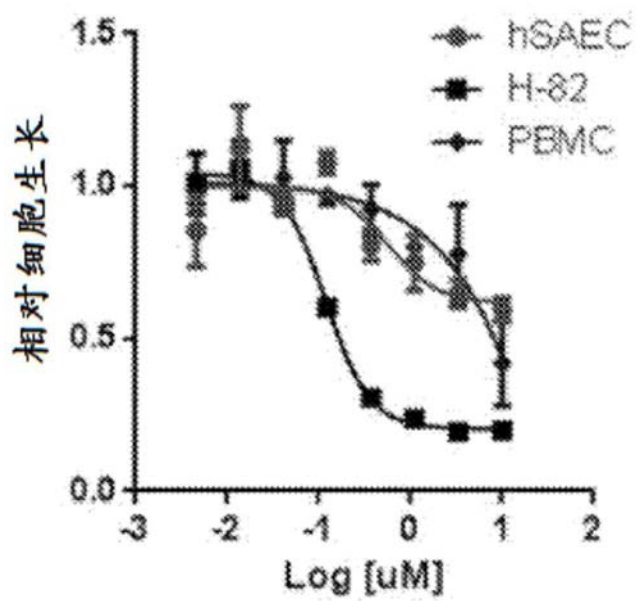


图14B

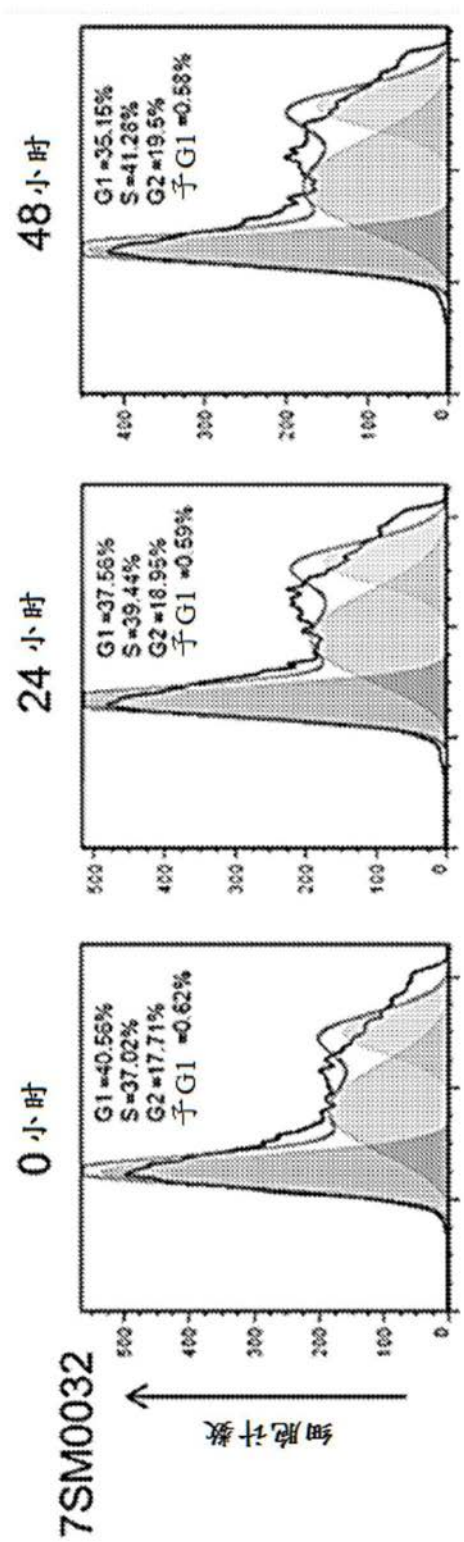


图15A

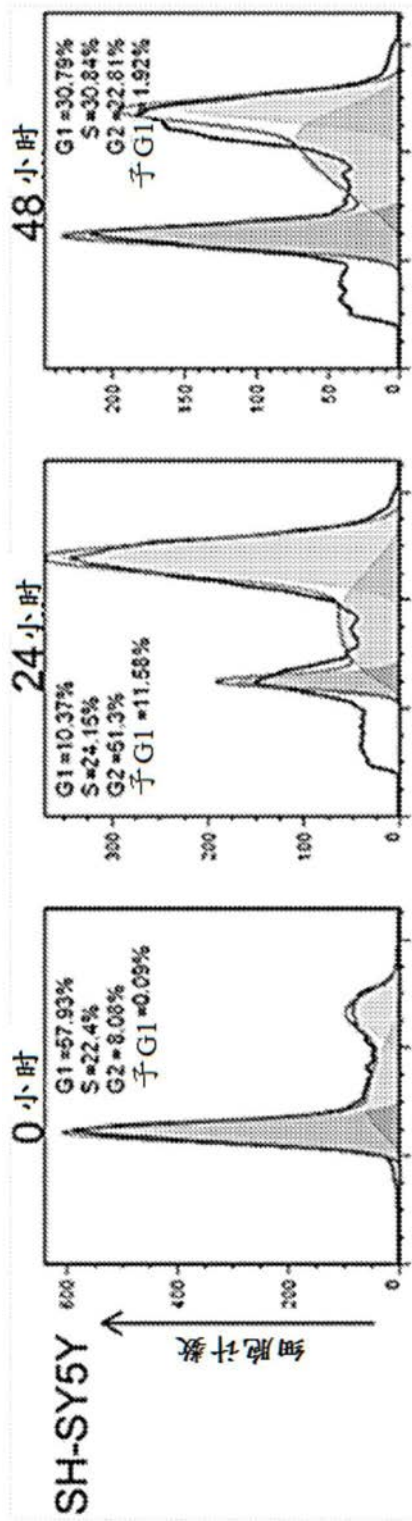


图15B

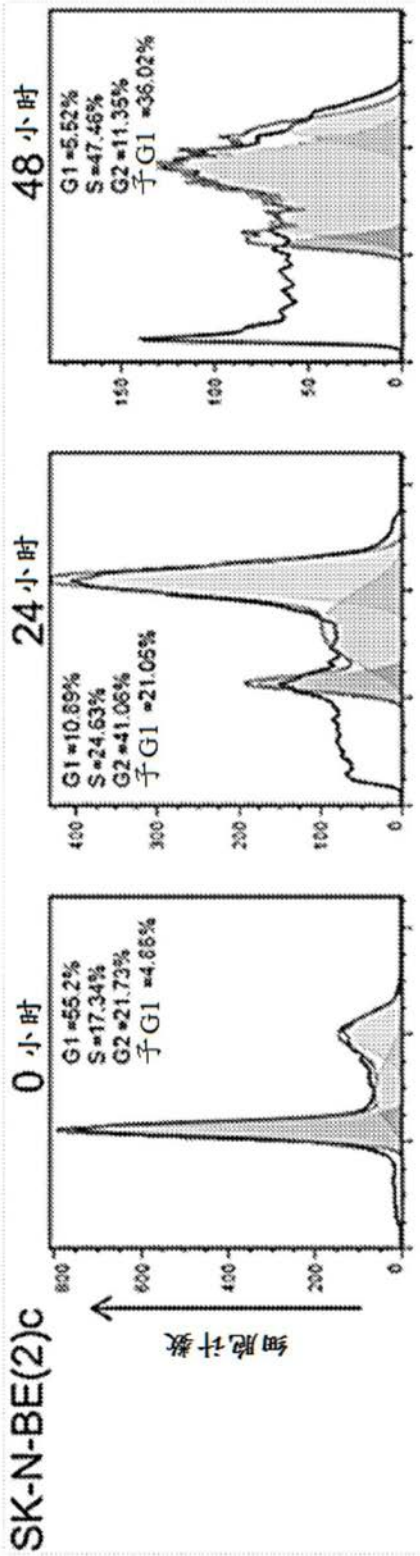


图15C