



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110194748 A

(43)申请公布日 2019.09.03

(21)申请号 201910414017.4

C07D 487/04(2006.01)

(22)申请日 2013.01.12

C07D 403/12(2006.01)

(30)优先权数据

C07D 239/47(2006.01)

61/586,718 2012.01.13 US

A61K 31/506(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

(62)分案原申请数据

A61P 35/02(2006.01)

201380013279.0 2013.01.12

A61P 35/00(2006.01)

(71)申请人 艾森生物科学公司

地址 美国加利福尼亚州圣地亚哥

(72)发明人 徐晓 王小波 毛龙 赵莉 奚彪

(74)专利代理机构 北京海虹嘉诚知识产权代理有限公司 11129

代理人 吴泳历

(51)Int.Cl.

C07D 239/42(2006.01)

C07D 401/12(2006.01)

权利要求书9页 说明书85页 附图5页

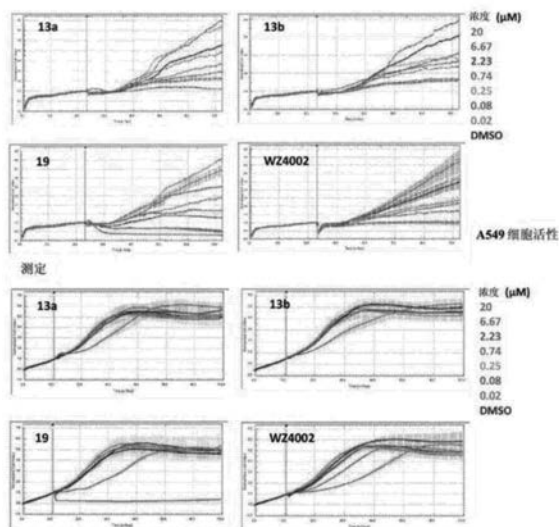
(54)发明名称

杂环化合物及其作为抗癌药的用途

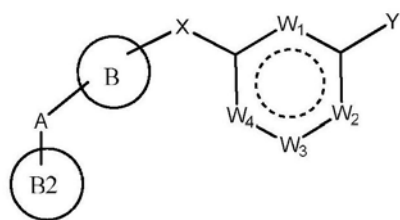
(57)摘要

本公开提供了药用的化合物、组合物和方法,尤其是用于治疗与激酶(例如但不限于EGFR(包括HER)、ALK、PDGFR)代谢途径失调有关的肿瘤及相关疾病的组合物和方法。

HI975 细胞活性测定



1. 式Ia的化合物:



式 Ia

其中环中的 $\odot$ 表示所述环为芳环或杂芳环;

X是O,S,C=O,-NR,S₀,S₀2,C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

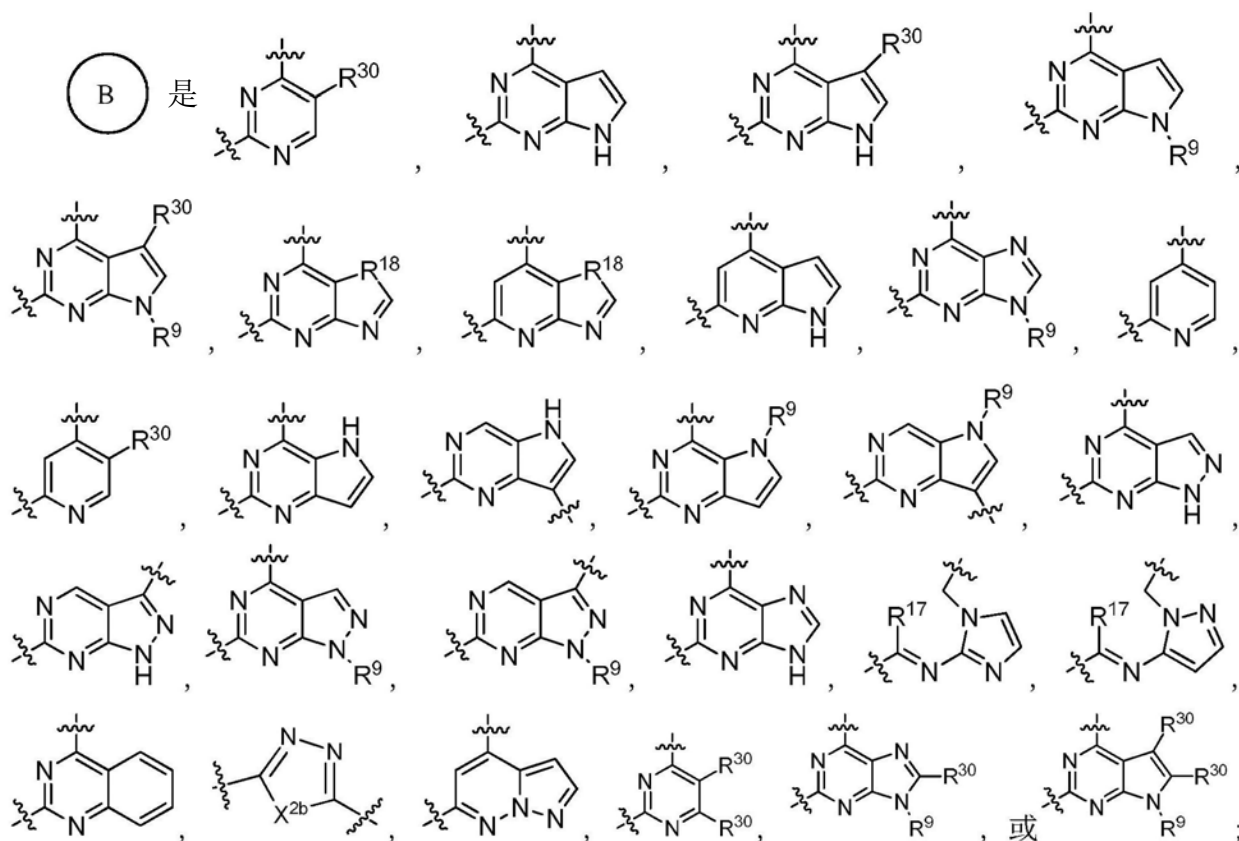
W₁,W₂,W₃,W₄,W₅,W₆,W₇和W₈分别为空位,N,NH,NR¹,O,S,CH,或CR²;

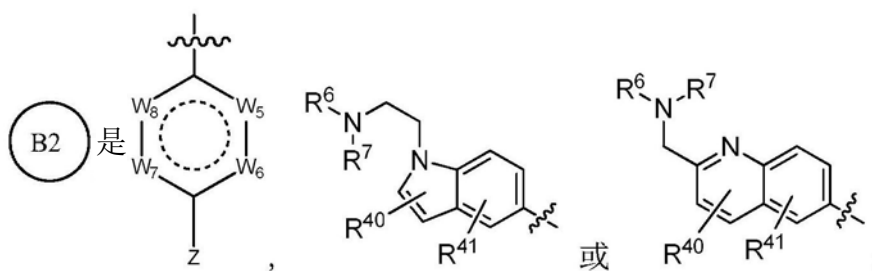
它们中空位不超过一个;

R¹和R²可分别选自H,C₁-C₆烷基,OH,卤素,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,S₀3R,S₀2R,PO₃R₂,POR₂,CR(COOR)₂,C₁-C₆卤代烷基,C₁-C₆烷氧基,C₁-C₆卤烷氧基,C₁-C₆烯基,C₁-C₆炔基,-C(O)NR₂,磺酰基,磺酰胺基,氨基磺酰基,酰胺基,烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

Y是H,OH,卤素,NHR,NRR,NHC(=O)R,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,S₀3R,PO₃R₂,或CR(COOR)₂;

A是NH,S,S₀,S₀2,S₀2NH,S₀2NR³,NHSO₂,NR¹,CR¹R²,NR¹,或O;





R^{17} 是N, CH, 或 CR^{30} ;

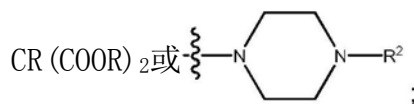
R^{18} 是O或S;

R^9 是氢, C_1 - C_6 烷基或取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基被卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基或取代的氨基所取代;

每个 R^{30} 分别选自氢、卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤烷氧基, C_1 - C_6 烯基, C_1 - C_6 炔基, 羟基, 氰基, 硝基, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基和取代的氨基;

X^{2b} 是O, S, NH或NR;

Z是H, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, $C(=O)R$, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $OC(O)R$, SO_3R , PO_3R_2 ,



R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

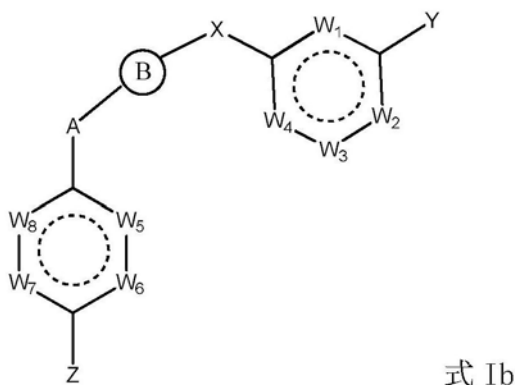
R^7 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢, 卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤烷氧基, C_1 - C_6 烯基, C_1 - C_6 炔基, 羟基, 氰基, 硝基, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基, 取代的氨基, 酰胺基, 烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基; 并且

每个R选自H, 取代或非取代的 C_1 - 8 烷基, C_2 - 20 烯基, C_2 - 20 炔基, 芳基, 稠合芳基, 杂芳基, 稠合杂环, C_3 - 8 碳环或 C_3 - 8 杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个 C_1 - 8 烷基, C_3 - 8 环烷基, C_2 - 8 烯基, C_2 - 8 炔基可在碳原子的位置可选择地包括选自N、O和S的杂原子;

或其药学上可接受的盐。

2. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物为式Ib所示的化合物:



式 I b

其中环中的 表示所述环为芳环或杂芳环;

X是O, S, $C=O$, $-NR$, SO , SO_2 , C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;

$W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6, W_7$ 和 W_8 分别是空位, N, NH, NR^1 , O, S, CH或 CR^2 ;

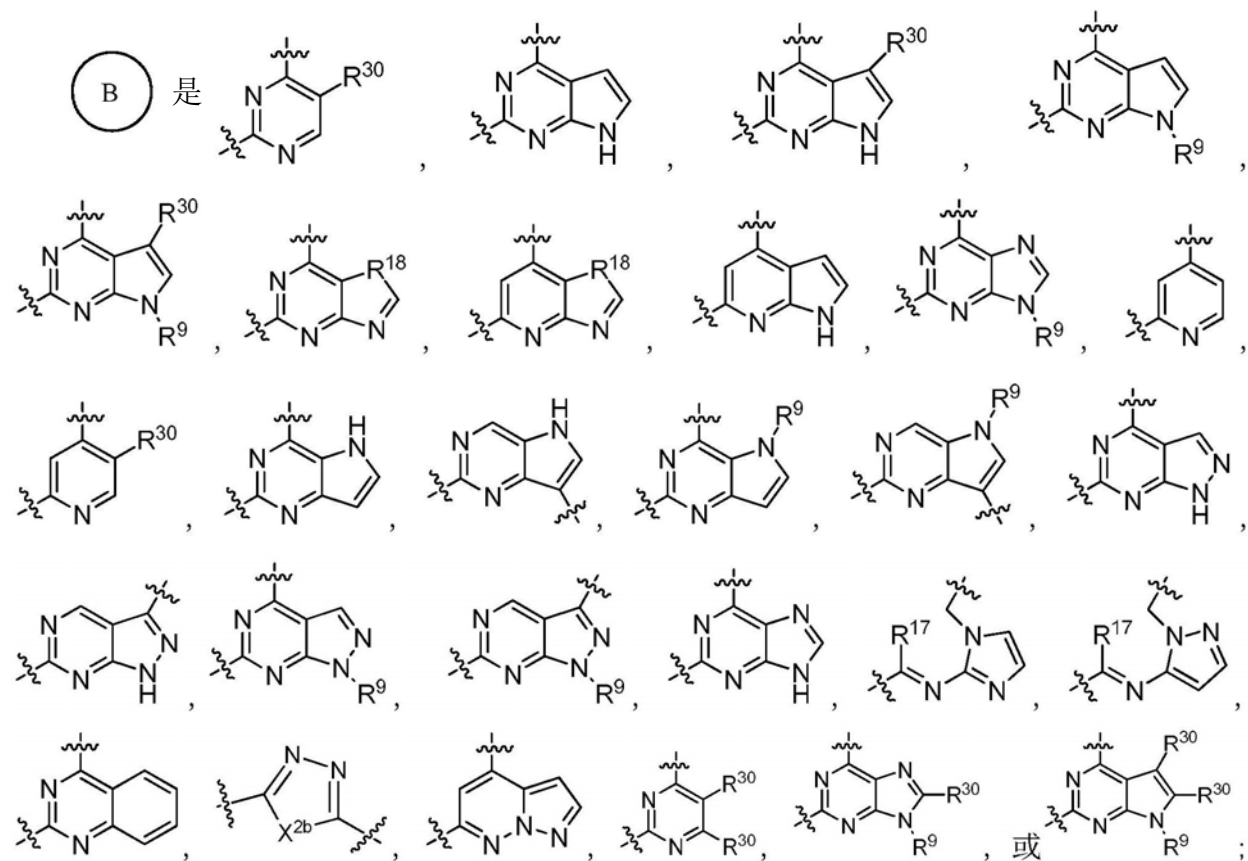
它们中的空位不超过1个;

R^1 和 R^2 可分别选自H, C_1 - C_6 烷基, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, $C(=O)R$, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $OC(O)R$, SO_3R , SO_2R , PO_3R_2 , POR_2 , $CR(COOR)_2$, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤烷氧基, C_1 - C_6 烯基, C_1 - C_6 炔基, $-C(O)NR_2$, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 酰胺基, 烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

Y是H, OH, 卤素, NHR, NRR, $NHC(=O)R$, OR, SR, COOR, $C(=O)R$, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $OC(O)R$, SO_3R , PO_3R_2 或 $CR(COOR)_2$;

Z是H, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, $C(=O)R$, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $OC(O)R$, SO_3R , PO_3R_2 , $CR(COOR)_2$ 或  ;

A是NH, S, SO, SO_2 , SO_2NH , SO_2NR^3 , $NHSO_2$, NR^1 , CR^1R^2 , NR^1 或O;



R^{17} 是N, CH或 CR^{30} ;

R^{18} 是O或S;

R^9 是氢, C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基所取代;

每个 R^{30} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代氨基; 并且

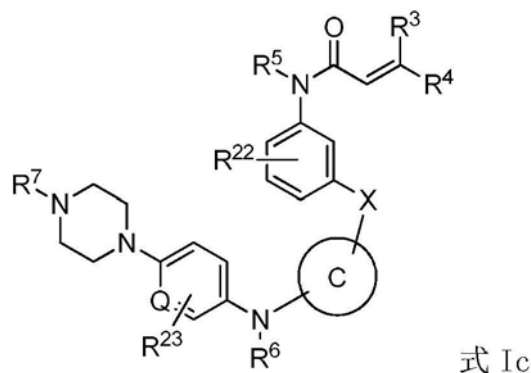
X^{2b} 是O, S, NH或NR;

每个R选自氢、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₂₀烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基可在碳原子的位置上包含选自N、O和S的杂原子;

或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求2所述的化合物,其中X是C₁₋₆卤代烷基。

4. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式Ic所示:



其中

X是CF₂, O, CH₂ S, 或NR^b;

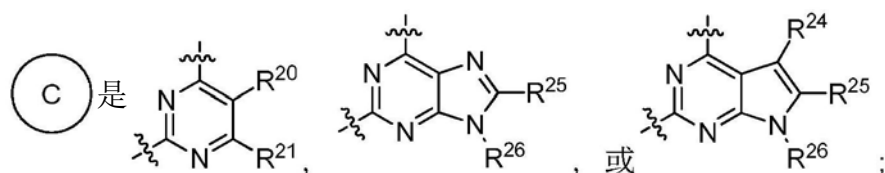
R^b选自H, 取代的或非取代的C₁₋₈烷基, C₂₋₈烯基, C₂₋₈炔基, 芳基, 稠合芳基, 杂芳基, 稠合杂环, C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基, C₃₋₈环烷基, C₂₋₈烯基, C₂₋₈炔基可以在碳原子的位置选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R³和R⁴可分别为氢、C₁₋₆烷基或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6。

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R⁷是氢或C₁₋₆烷基;



R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基;

R²⁴和R²⁵可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

R²³选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋

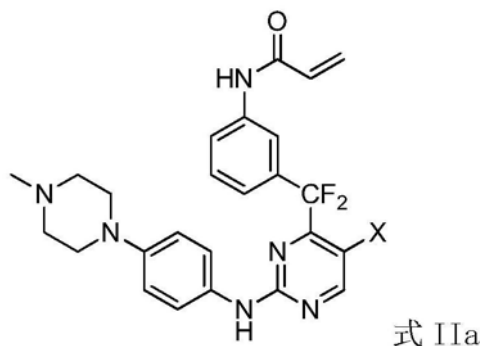
C₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

每个R^a分别为氢或C₁-C₆烷基；并且

Q是CH、CR²³、或N；

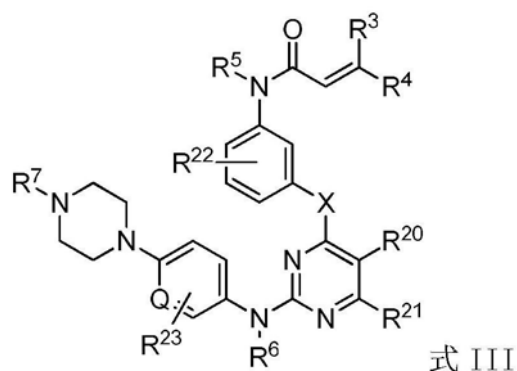
或者其药学上可接受的盐。

5. 权利要求4所述的化合物，其中所述化合物为式IIa所示：



其中X是C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、或卤基，其中所述卤基为Cl, F, I, 或Br。

6. 权利要求4所述的化合物，其中所述化合物是式III所示的化合物：



其中

X是CF₂, O, CH₂, S, 或NR^b；

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环，饱和的或不饱和的，其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R³和R⁴可分别是氢、C₁-C₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂，其中m是1至6；

R⁵是氢或C₁-C₆烷基；

R⁶是氢或C₁-C₆烷基；

R⁷是氢或C₁-C₆烷基；

R²⁰和R²¹分别选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R²²选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

R^{23} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

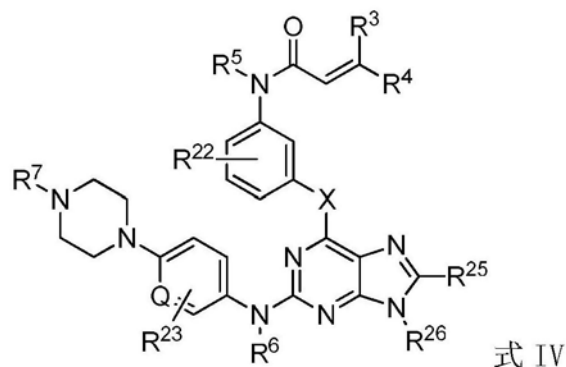
每个 R^a 分别是氢、或 C_1 - C_6 烷基；并且

Q是CH, CR^{23} , 或N；

或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求6所述的化合物，其中 R^{20} 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

8. 权利要求4所述的化合物，其中所述化合物为式IV所示的化合物：



其中

X是 CF_2 , O, CH_2 , S, 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环，饱和的或不饱和的，其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R^3 和 R^4 可分别为氢、 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中m为1至6；

R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^7 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{25} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_1 - C_6 烷基或取代的 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

R^{23} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

每个 R^a 分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；并且

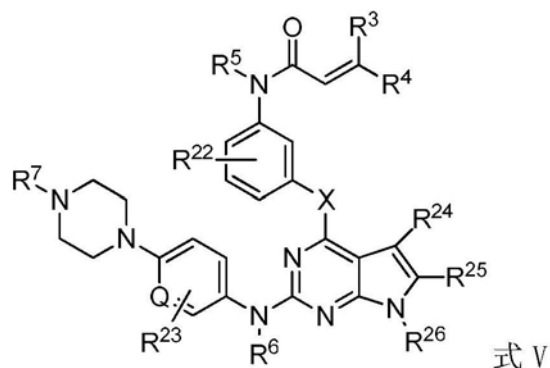
Q是CH, CR^{23} , 或N；

或其药学上可接受的盐。

9. 权利要求10所述的化合物,其中 R^{25} 和 R^{26} 是氢。

10. 权利要求10所述的化合物,其中是 R^{23} 氢、卤素、或 C_1 - C_6 烷氧基。

11. 权利要求4所述的化合物,其中所述化合物为式V所示的化合物:



其中

X是 CF_2 , O, CH_2 , S, 或 NR^b ;

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环、饱和的或不饱和的,其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$,其中m是1至6;

R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^7 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^{24} 和 R^{25} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R^{26} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基,其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基取代;

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R^{23} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个 R^a 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基;并且

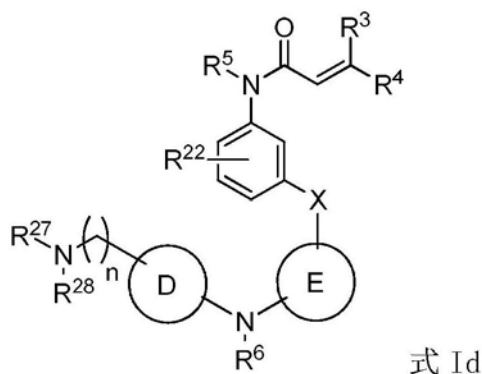
Q是 CH , CR^{23} , 或N;

或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求11所述的化合物,其中 R^{24} 和 R^{25} 是氢。

13. 权利要求11所述的化合物,其中 R^{26} 是氢。

14. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式Id所示的化合物:



其中

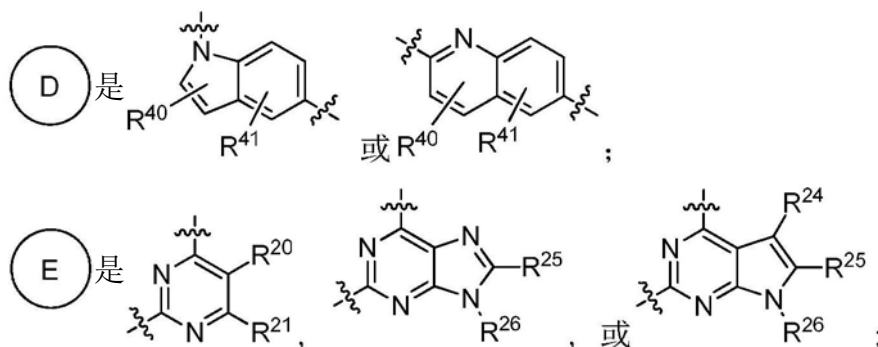
X是CF₂, O, CH₂ S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;



R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁴和R²⁵可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基所取代;

R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个R^a分别是氢或C₁₋₆烷基;

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_1-C_6 烷基;并且

n是1或2;

或者其药学上可接受的盐。

15. 包含混合了至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的权利要求1所述的化合物的药物组合物。

16. 权利要求1所述的化合物的治疗用途。

17. 用于治疗癌症的方法,其包括对有需求的受试者施以有效剂量的权利要求1所述的化合物。

18. 权利要求1所述的化合物用于药物制造的用途。

19. 用于在受试者中治疗和/或预防癌症的组合物,所述组合物包含有效剂量的权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,和有效剂量的用于在受试者中治疗和/或预防癌症的另一种预防剂或治疗剂。

20. 用于在受试者中治疗和/或预防癌症的方法,所述方法包含对有需求的受试者施以有效剂量的权利要求19所述的组合物。

杂环化合物及其作为抗癌药的用途

本申请是基于申请号为201380013279.0,国家申请日为2013年1月12日的发明专利申请为母案的分案申请。

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求了于2012年1月13日提交的美国临时专利申请61/586,718的优先权,在此通过引用的方式将其内容全部并入。

本发明的技术领域

[0002] 本发明的技术领域是药用化合物、组合物及方法,尤其是用于治疗与激酶(例如但不限于EGFR(包括HER)、ALK、PDGFR)代谢途径失调有关的肿瘤及相关疾病的组合物和方法。

本发明的背景技术

[0003] 蛋白激酶是一组调节各种重要的,包括细胞生长、增殖、存活、入侵和分化,器官组成、组织修复和再生的生物过程的酶。蛋白激酶通过催化蛋白的磷酸化从而调节细胞活性来发挥他们的生理功能。因为蛋白激酶对细胞有极深的影响,因此它们的活性受到高度调节。激酶通过磷酸化(有时通过自体磷酸化),通过结合激活蛋白或抑制蛋白,或小分子,或通过控制与它们的在底物相关的细胞中的定位来开启或关闭。激酶活性的机能障碍,其由基因异常或环境因素引起,目前已知与多种疾病有关。一些严重的病理状态,包括癌症和慢性炎症,与细胞内信号刺激有关,并且由于激酶积极地传递信号,它们的抑制为抑制或控制信号转导连结提供了有力的途径。

[0004] 表皮生长因子受体(人类的EGFR;ErbB-1;HER1)是ErbB受体家族的成员,ErbB受体家族是四种密切相关的受体酪氨酸激酶EGFR(ErbB-1),HER2/c-neu(ErbB-2),Her 3(ErbB-3)和Her 4(ErbB-4)的亚家族。EGFR是胞外蛋白配体表表皮生长因子家族(EGF家族)成员的细胞表面受体。影响EGFR表达或活性的突变可能导致癌症。据报道,在大多数实体瘤如肺癌、乳腺癌和脑瘤中EGFR处于无管制状态。据估计30%的上皮癌与EGFR或家族成员的突变、扩增或失调有关联。基于通过抗体药或小分子抑制剂药物,例如吉非替尼和厄洛替尼,对EGFR的抑制的治疗方法已被研发出来。非小细胞肺癌的情况下,吉非替尼和厄洛替尼对10%~40%的病人有益处。然而,治疗一段时间后对吉非替尼或厄洛替尼的获得性耐药性成为主要的临床问题。研究证实产生耐药性的一个主要原因是由于T790M的新突变,T790M是EGFR的“门卫”。然后,研发了能T790M的抑制剂,如BIBW2992,并在临床试验中表现出优势。但是,这些以EGFR抑制剂为靶标的T790M对野生型EGFR也具有相对的抑制活性,这限制了临床应用。有必要进一步研发出更多仅靶向突变蛋白而非野生型蛋白的EGFR抑制剂的有效类型。

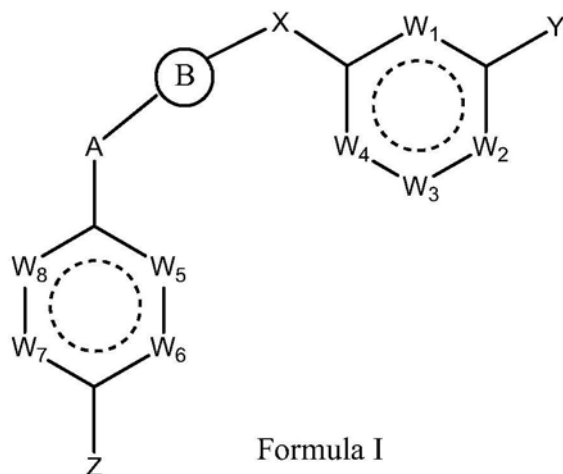
本发明的公开内容

[0005] 本发明的涉及不同级别的稠合嘧啶衍生物或非稠合嘧啶衍生物及本文描述的其它相关/类似的稠合/非融合环状系统,药物组合物,以及使用这些化合物和组合物治疗癌症的方法。在一些实施例中,根据如本文所描述的利用不同癌细胞株的分析,这些化合物在细胞内显示出具有抗癌活性,这证明了只靶向突变而非野生型蛋白非常有效的EGFR抑制活性。因此,所述化合物和组合物,包括本发明的化合物,能用于治疗以突变的癌细胞为特点的情况。特别地,所述化合物能用于治疗白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、

黑素瘤、卵巢瘤、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0006] 所述稠合嘧啶或非稠合嘧啶或如本文所述的化合物的类似杂环部分能进一步与其它芳基环/非芳基环融合或被取代的芳基氨基稠合、取代的芳基硫基、取代的芳氧基、取代的杂环氨基、取代的杂环硫基和它们的取代的杂环含氧衍生物取代。在一些实施例中,所述稠合嘧啶或非稠合嘧啶或如本文所述的化合物的类似杂环部分包括嘧啶、吡咯并嘧啶,和嘌呤。如本文所述的化合物具有抗肿瘤、抗癌、抗炎、抗感染和抗增殖活性。本发明还涉及到制备和公式化所述化合物的方法以及将它们用于治疗 and/或预防方面的方法。

[0007] 一方面,预期的杂环化合物具有式I所示的结构:



式 I

其中,环中的 $\odot$ 表示所述环为芳香环或杂芳香环;

X是O,S,C=O,-NR,S₀,S₀2,C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

W₁,W₂,W₃,W₄,W₅,W₆,W₇和W₈每个可分别为空位,N,NH,NR¹,O,S,CH,或CR²;

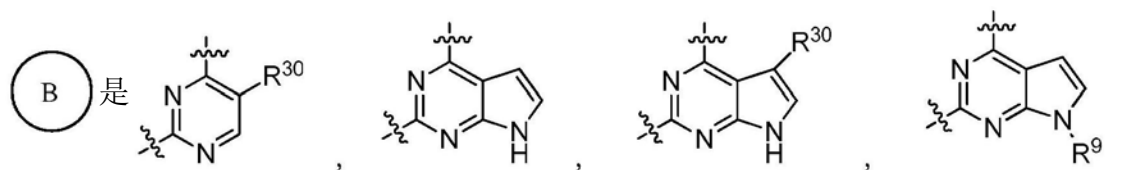
它们中空位不超过一个;

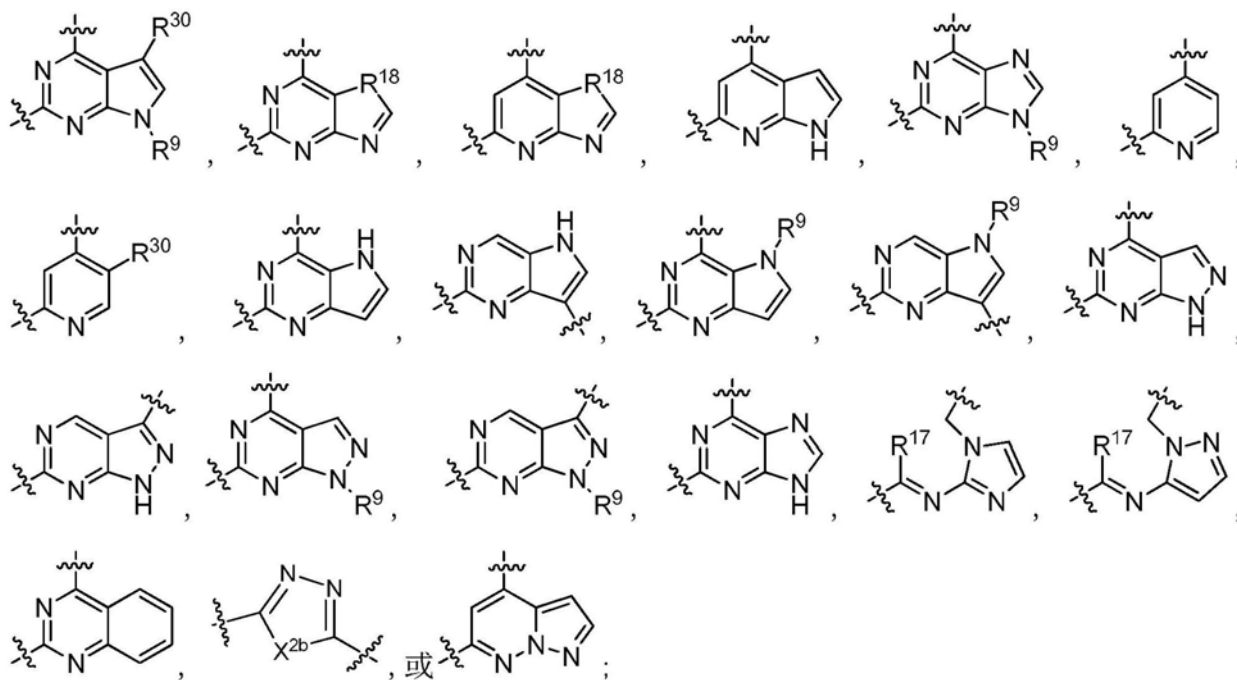
R¹和R²可分别选自H,OH,卤基,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂,和CR(COOR)₂;

Y是H,OH,卤基,NHR,NRR,NHC(=O)R,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂,或CR(COOR)₂;

Z是H,OH,卤基,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂,
CR(COOR)₂,
或 ;

A是NH,S,S₀,S₀2,S₀2NH,S₀2NR³,NHSO₂,NR¹,CR¹R²,NR¹,或O;





R^{17} 是 N, CH, 或 CR^{30} ;

R^{18} 是 O 或 S;

R^{10} 是卤素或 C_1-C_6 烷基; 以及

每个 R^{11} 可分别是氢, C_1-C_3 烷基, C, $-C_3$ 烷氧基, C, $-C_3$ 卤代烷基, 或 C $-C_3$ 卤烷氧基;

R^{12} 是 CH_2 或 C (O) ;

X^{2b} 是 O, S, NH, 或 NR;

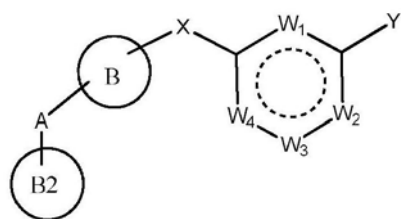
每个 R 选自 H, 取代或非取代的 C_{1-8} 烷基, C_{2-8} 烯基, C_{2-8} 炔基, 芳基、稠合芳基, 杂芳基, 稠合杂环, C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环, 饱和的或非饱和的, 其中每个 C_{1-8} 烷基, C_{3-8} 环烷基, C_{2-8} 烯基, C_{2-8} 炔基可在一个碳原子的位置可选择地包括选自 N, O 和 S 的一个杂原子;

或者其药学上可接受的盐。

这些化合物的另一个方面, X 是 C_1-C_6 卤代烷基。

在这些化合物的一些实施例中, X 是 CF_2 , CHF, $CHCF_3$ 或 $C(CF_3)_2$ 。

[0008] 本公开提供了式 Ia 的化合物:



式 Ia

其中, 环中的  表示所述环为芳环或杂芳环;

X 是 O, S, C=O, $-NR$, SO , SO_2 , C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;

$W_1, W_2, W_3, W_4, W_5, W_6, W_7$ 和 W_8 每个可分别为空位, N, NH, NR^1 , O, S, CH, 或 CR^2 ;

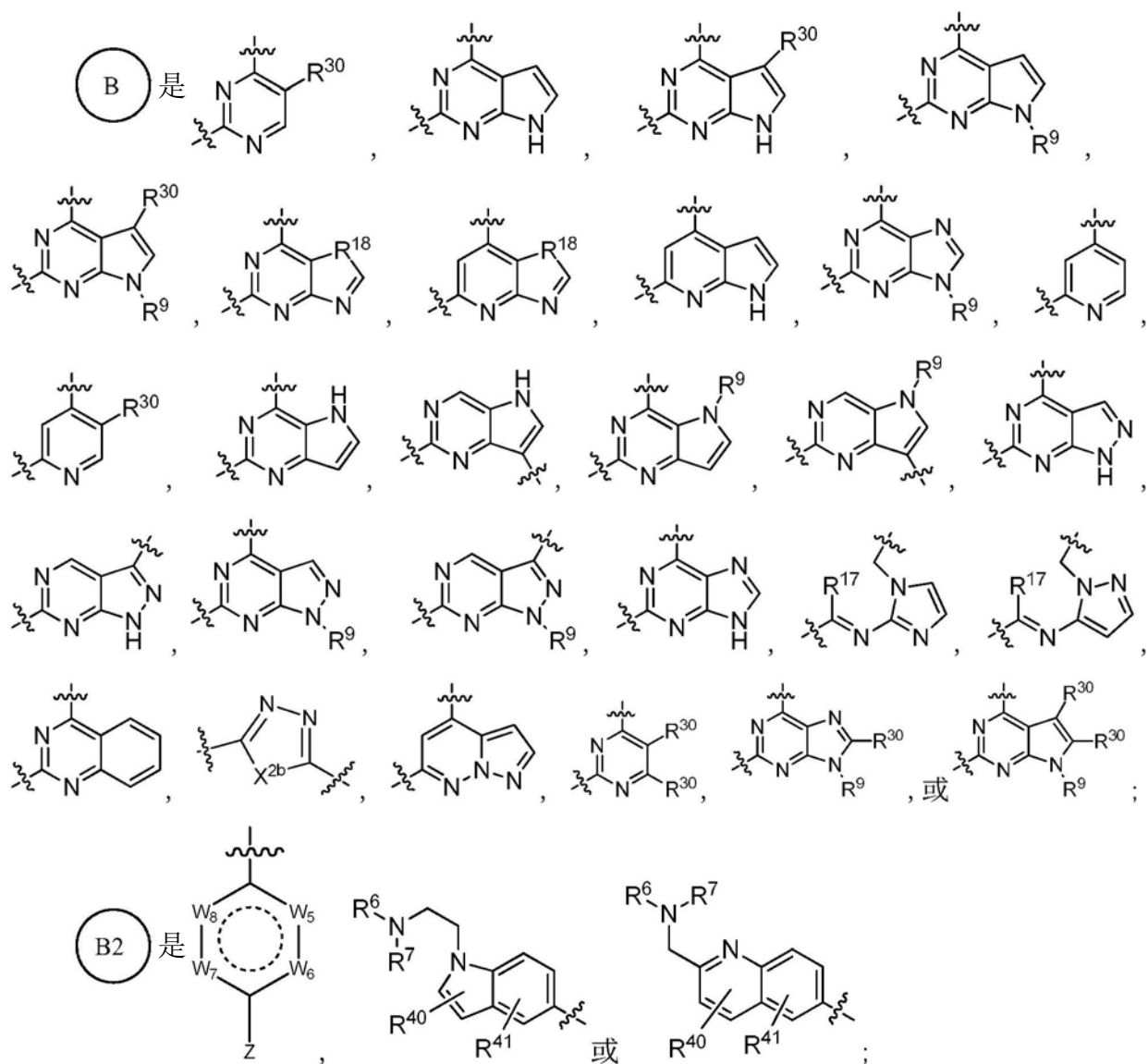
它们中空位不超过一个;

R^1 和 R^2 每个可分别选自 H, C_1-C_6 烷基, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF_3 ,

OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, SO₂R, PO₃R₂, -POR₂, CR(COOR)₂, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤烷氧基, C₁-C₆烯基, C₁-C₆炔基, -C(O)NR₂, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 酰胺基, 烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

Y是H, OH, 卤素, NHR, NRR, NHC(=O)R, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, PO₃R₂, 或CR(COOR)₂;

A是NH, S, SO, SO₂, SO₂NH, SO₂NR³, NHSO₂, NR¹, CR¹R², NR¹, 或O;



R¹⁷是N, CH, 或CR³⁰;

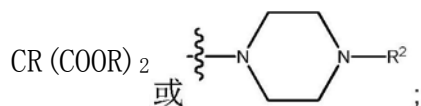
R¹⁸是O或S;

R⁹是氢, C₁-C₆烷基或取代的C₁-C₆烷基, 其中C₁-C₆烷基被卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基或取代的氨基所取代;

每个R³⁰可分别选自氢、卤素, C₁-C₆烷基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤烷氧基, C₁-C₆烯基, C₁-C₆炔基, 羟基, 氰基, 硝基, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基和取代的氨基;

X^{2b}是O, S, NH或NR;

Z是H, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, PO₃R₂,



R⁶是氢或C₁-C₆烷基;

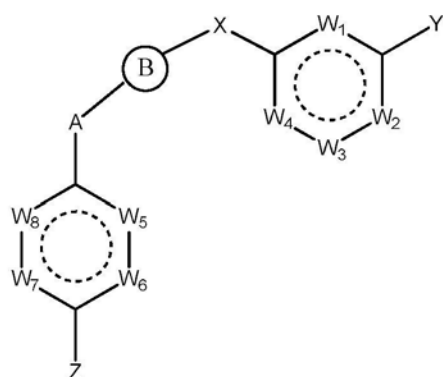
R⁷是氢或C₁-C₆烷基;

R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢, 卤素, C₁-C₆烷基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤烷氧基, C₁-C₆烯基, C₁-C₆炔基, 羟基, 氰基, 硝基, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基, 取代的氨基, 酰胺基, 烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基; 并且

每个R选自H, 取代或非取代的C₁-8烷基, C₂-20烯基, C₂-20炔基, 芳基, 稠合芳基, 杂芳基, 稠合杂环, C₃-8碳环或C₃-8杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个C₁-8烷基, C₃-8环烷基, C₂-8烯基, C₂-8炔基可在碳原子的位置可选择地包括选自N、O和S的杂原子;

或其药学上可接受的盐。

[0009] 本公开提供了式Ib的化合物:



式Ib

其中环中的  表示所述环为芳环或杂芳环;

X是O, S, C=O, -NR, SO, SO₂, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

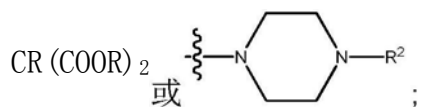
W₁, W₂, W₃, W₄, W₅, W₆, W₇和W₈每个分别是空位, N, NH, NR¹, O, S, CH或CR²;

它们中的空位不超过1个;

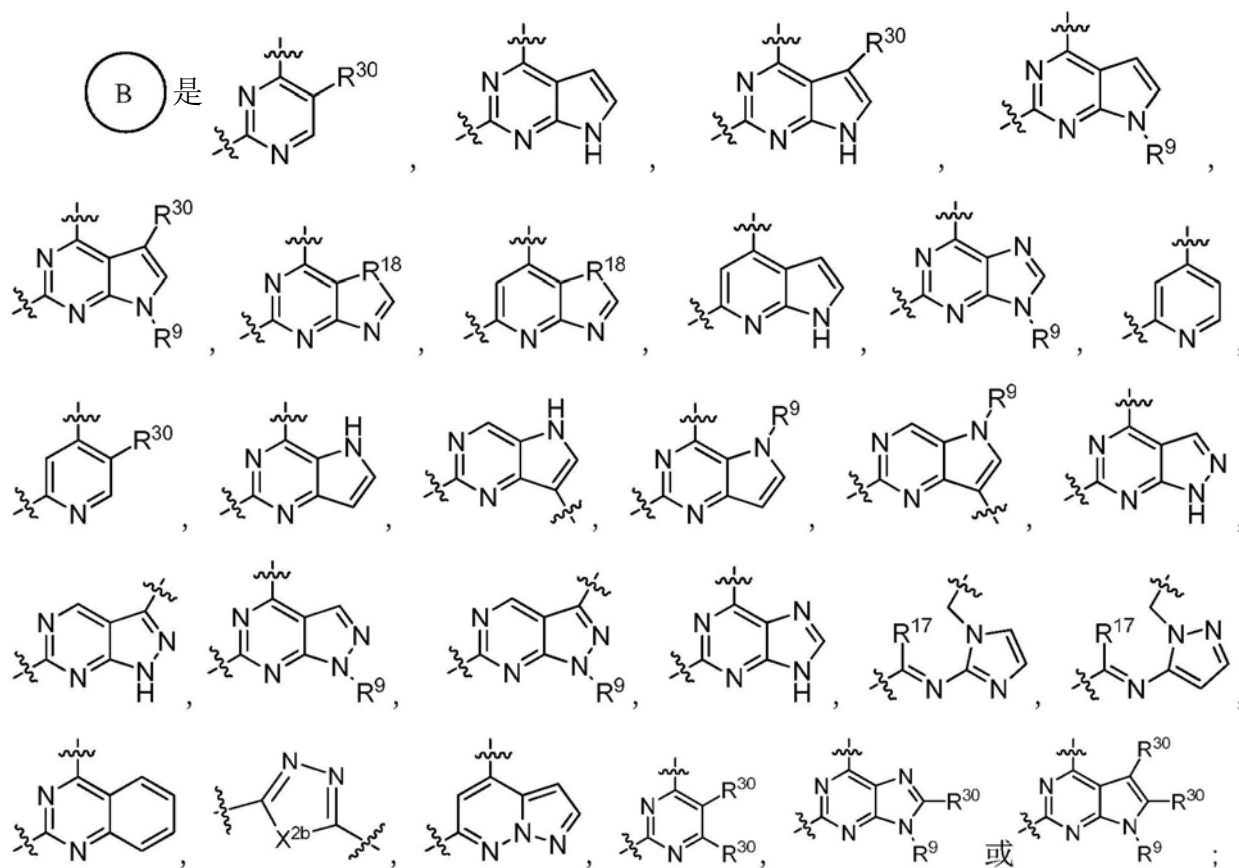
R¹和R²每个可分别选自H, C₁-C₆烷基, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, SO₂R, PO₃R₂, POR₂, CR(COOR)₂, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤烷氧基, C₁-C₆烯基, C₁-C₆炔基, -C(O)NR₂, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 酰胺基, 烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

Y是H, OH, 卤素, NHR, NRR, NHC(=O)R, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, PO₃R₂或CR(COOR)₂;

Z是H, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, PO₃R₂,



A是NH, S, SO, SO₂, SO₂NH, SO₂NR³, NHSO₂, NR¹, CR¹R², NR¹或O;



R^{17} 是 N, CH 或 CR^{30} ;

R^{18} 是 O 或 S;

R^9 是氢, C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基所取代;

每个 R^{30} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代氨基; 并且

X^{2b} 是 O, S, NH 或 NR;

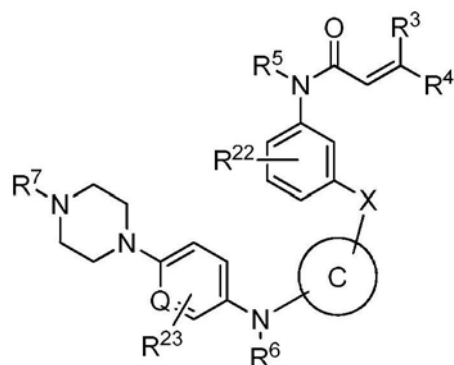
每个 R 选自氢、取代的或非取代的 C_1 -8 烷基、 C_2 -20 烯基、 C_2 -8 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8 碳环或 C_3 -8 杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个 C_1 -8 烷基、 C_3 -8 环烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基可在碳原子的位置上包含选自 N、O 和 S 的杂原子;

或其药学上可接受的盐。

[0010] 在这些化合物的一些实施例中, X 是 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0011] 在这些化合物的一些实施例中, X 选自 CF_2 , CHF, $CHCF_3$ 或 $C(CF_3)_2$ 。

[0012] 本发明提供了式 Ic 的化合物:



式Ic

其中

X是CF₂, O, CH₂S或NR^b;

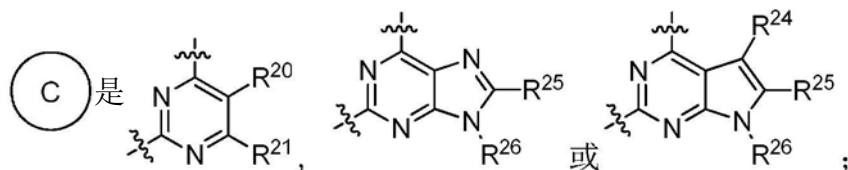
R^b选自H, 取代的或非取代的C₁₋₈烷基, C₂₋₈烯基, C₂₋₈炔基, 芳基, 稠合芳基, 杂芳基, 稠合杂环, C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基, C₃₋₈环烷基, C₂₋₈烯基, C₂₋₈炔基可以在碳原子的位置选择性地包含一个选自N, O和S的杂原子。

R³和R⁴可分别为氢、C₁₋₆烷基或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6。

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R⁷是氢或C₁₋₆烷基;



R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基;

R²⁴和R²⁵可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

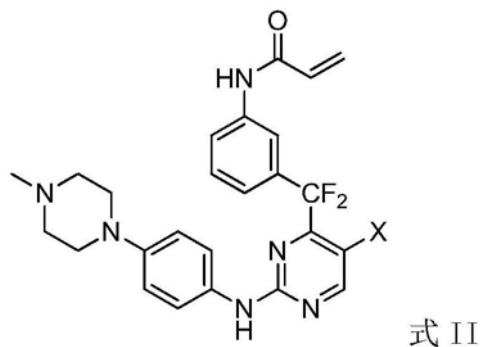
R²³选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

每个R^a分别为氢或C₁₋₆烷基; 并且

Q是CH、CR²³、或N;

或者其药学上可接受的盐。

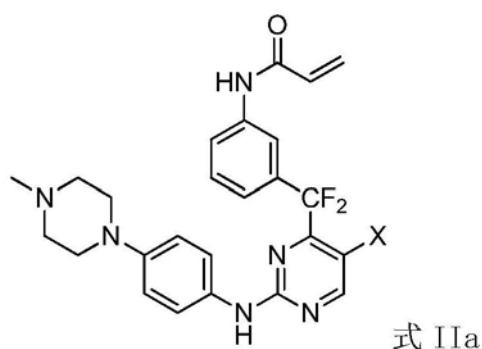
[0013] 另一个方面,预期的化合物具有式II所示的结构:



其中X是卤素,其中所述卤素为Cl,F,I,或Br。

[0014] 在这些化合物的一些实施例中,卤素是F,I,或Br。

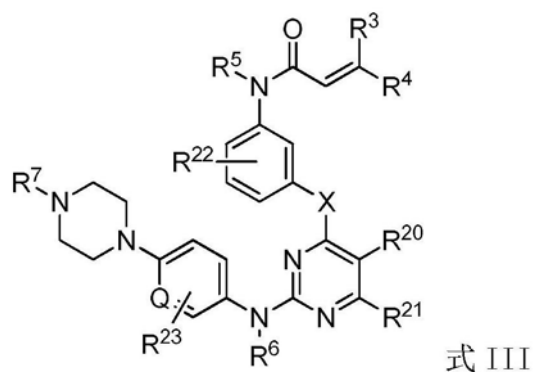
[0015] 本公开提供了式IIa的化合物:



其中X是C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、或卤素,其中所述卤素是Cl,F,I,或Br。

[0016] 在这些化合物的一些实施例中,卤素是F,I,或Br。

[0017] 本公开提供了式III的化合物:



其中

X是CF₂,O,CH₂S,或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环,饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R³和R⁴可分别是氢、C₁-C₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂,其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁-C₆烷基;

R⁶是氢或C₁-C₆烷基;

R^7 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{20} 和 R^{21} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

R^{23} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

每个 R^a 分别是氢、或 C_1 - C_6 烷基；并且

Q是CH, CR^{23} , 或N；

或其药学上可接受的盐。

[0018] 在这些化合物的一些实施例中, R^{20} 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0019] 在这些化合物的一些实施例中, R^{20} 是氢、氟、氯、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0020] 在这些化合物的一些实施例中, R^{20} 是氢、氟、碘、溴、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0021] 在这些化合物的一些实施例中, R^{21} 是氢。

[0022] 在这些化合物的一些实施例中, R^{23} 是氢、卤素、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0023] 在这些化合物的一些实施例中, R^7 是 C_1 - C_3 烷基。

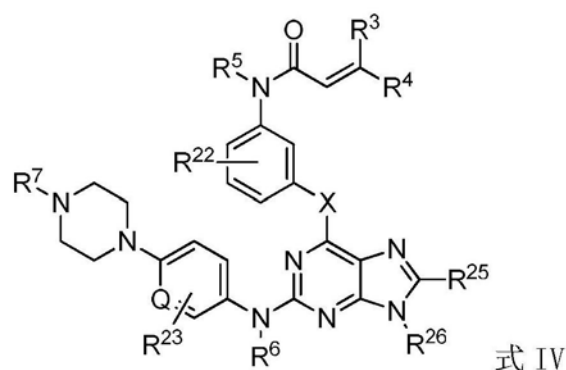
[0024] 在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 是氢。

[0025] 在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 至少一个是 C_1 - C_6 烷基。

[0026] 在这些化合物的一些实施例中, Q是CH或 CR^{23} 。

[0027] 在这些化合物的一些实施例中, Q是N。

[0028] 本公开提供了式IV的化合物：



其中, X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_1 -8烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8碳环或 C_3 -8杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个 C_1 -8烷基、 C_3 -8环烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R^3 和 R^4 分别为氢、 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$, 其中m为1至6；

R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^7 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{25} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_1 - C_6 烷基或取代的 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

R^{23} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

每个 R^a 分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；并且

Q是CH, CR^{23} , 或N；

或其药学上可接受的盐。

[0029] 在这些化合物的一些实施例中， R^{25} 和 R^{26} 是氢。

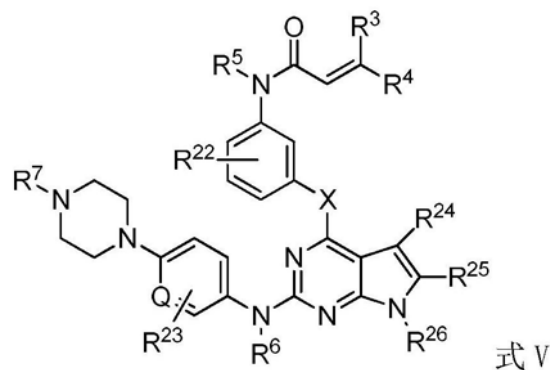
[0030] 在这些化合物的一些实施例中， R^{23} 是氢、卤素、或 C_1 - C_6 烷基。

[0031] 在这些化合物的一些实施例中，Q是CH。

[0032] 在这些化合物的一些实施例中， R^7 是 C_{1-3} 烷基。

[0033] 在这些化合物的一些实施例中， R^3 和 R^4 是氢。

[0034] 本公开提供了下述式V的化合物：



其中

X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环、饱和的或不饱和的，其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中m是1至6；

R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^7 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{24} 和 R^{25} 分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 -

C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R²⁶是氢、C₁-C₆烷基、或取代的C₁-C₆烷基，其中C₁-C₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基取代；

R²²选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

R²³选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

每个R^a可分别是氢或C₁-C₆烷基；并且

Q是CH, CR²³, 或N；

或其药学上可接受的盐。

[0035] 在这些化合物的一些实施例中，R²⁴和R²⁵是氢。

[0036] 在这些化合物的一些实施例中，R²⁶是氢。

[0037] 在这些化合物的一些实施例中，R²⁶被C₁-6烷基取代，其中C₁-6烷基被羟基取代。

[0038] 在这些化合物的一些实施例中，R²⁴、R²⁵和R²⁶是氢。

[0039] 在这些化合物的一些实施例中，R²³是氢、卤素、或C₁-6烷基。

[0040] 在这些化合物的一些实施例中，Q是CH或CR²³。

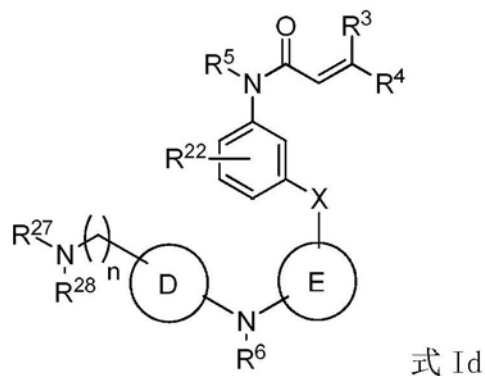
[0041] 在这些化合物的一些实施例中，Q是N。

[0042] 在这些化合物的一些实施例中，R⁷是C₁-3烷基。

[0043] 在这些化合物的一些实施例中，R³和R⁴是氢。

[0044] 在这些化合物的一些实施例中，R³和R⁴中至少一个是C₁-C₆烷基。

[0045] 本公开提供了下述式Id的化合物：



其中

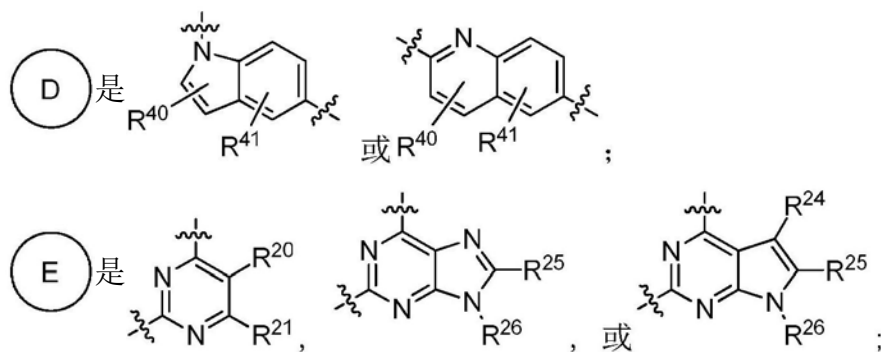
X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b；

R^b选自H、取代的或非取代的C₁-8烷基、C₂-8烯基、C₂-8炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃-8碳环或C₃-8杂环、饱和的或不饱和的，其中每个C₁-8烷基、C₃-8环烷基、C₂-8烯基、C₂-8炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R³和R⁴可分别是氢、C₁-C₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂，其中m是1至6；

R⁵是氢或C₁-C₆烷基；

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基；



R^{20} 和 R^{21} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{24} 和 R^{25} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基所取代；

R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

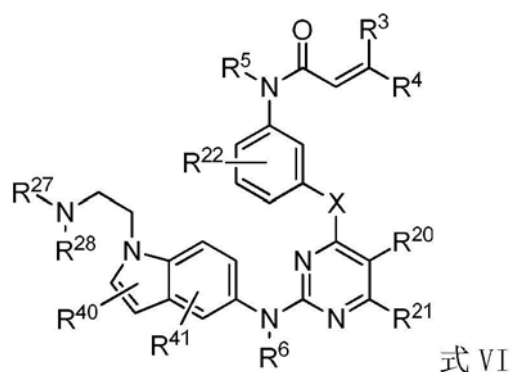
每个 R^a 分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；并且

n 是1或2；

或者其药学上可接受的盐。

[0046] 本公开提供了下述式VI的化合物：



其中

X 是 CF_2 , O , CH_2S , 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_1 - 8 烷基、 C_2 - 8 烯基、 C_2 - 8 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合

杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂,其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

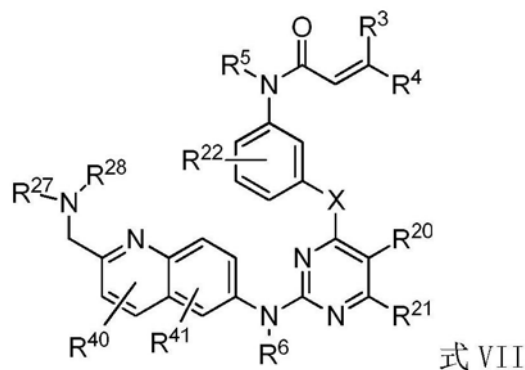
R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个R^a分别为氢或C₁₋₆烷基;和

R²⁷和R²⁸可分别是氢或C₁₋₆烷基;

或其药学上可接受的盐。

[0047] 本公开提供了下述式VII的化合物:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂,其中m为1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、

氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

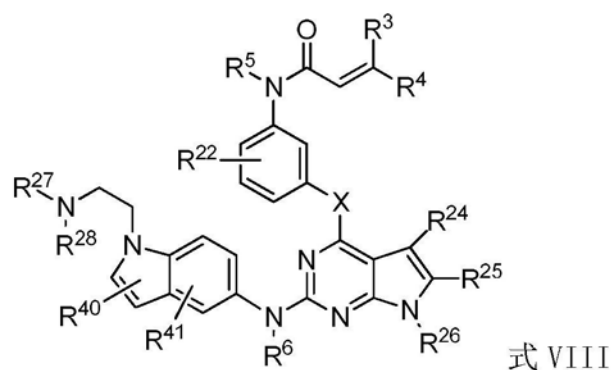
R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

每个 R^a 分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；并且

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；

或其药学上可接受的盐。

[0048] 本公开提供了下述式VIII的化合物：



其中

X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_1 -8烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8碳环或 C_3 -8杂环、饱和的或不饱和的，其中每个 C_1 -8烷基、 C_3 -8环烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中m是1至6；

R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{24} 和 R^{25} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

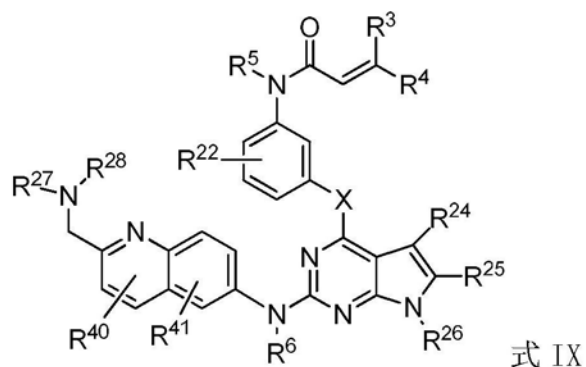
R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

每个 R^a 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；并且

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；

或其药学上可接受的盐。

[0049] 本公开提供了下述式IX的化合物：



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴各自是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁴和R²⁵各自选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

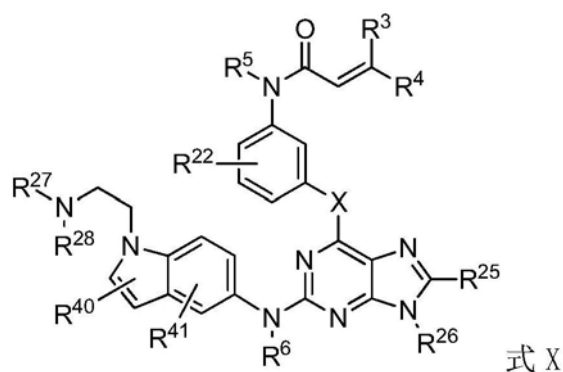
R⁴⁰和R⁴¹各自选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个R^a各自是氢或C₁₋₆烷基; 并且

R²⁷和R²⁸各自是氢或C₁₋₆烷基;

或其药学上可接受的盐。

[0050] 本公开提供了下述式X的化合物:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴各自是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁵选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

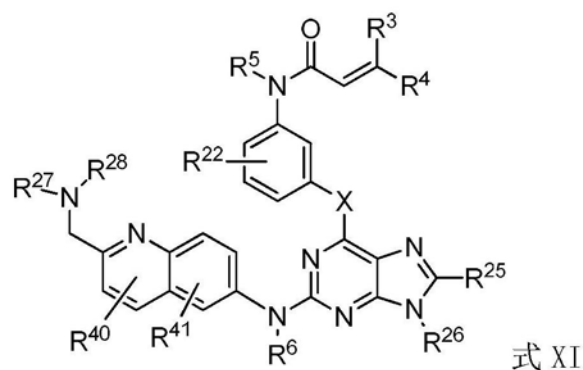
R⁴⁰和R⁴¹各自选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个R^a各自是氢或C₁₋₆烷基; 并且

R²⁷和R²⁸各自是氢或C₁₋₆烷基;

或其药学上可接受的盐。

[0051] 本公开提供了下述式XI的化合物:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴各自是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R^{25} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

R^{40} 和 R^{41} 各自选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

每个 R^a 各自是氢或 C_1 - C_6 烷基；并且

R^{27} 和 R^{28} 各自是氢或 C_1 - C_6 烷基；

或其药学上可接受的盐。

[0052] 本发明的其它方面提供了包含本发明的化合物的药物组合物以及使用这些化合物和组合物治疗增生性疾病如癌症的方法。

[0053] 本公开提供了混合了至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的包含式I-XI所示的一种化合物的药物组合物。在一些实施例中，所述药物组合物可包含至少一种无菌的药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施例中，所述药物组合物可包含至少两种药学上可用的载体和/或赋形剂。

[0054] 本公开提供了治疗用途的式I-XI所示的化合物。在一些实施例中，所述治疗用途即用于治疗癌症。在一些实施例中，所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0055] 本公开提供了一种治疗癌症的方法，包括对有相关治疗需要的受试者施加有效剂量的式I-XI的化合物。在一些实施例中，所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0056] 本公开提供了式I-XI所示的化合物在药物制备上的用途。在一些实施例中，所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

附图说明

[0057] 图1为化合物13a、13b、19和WZ4002对H1975细胞存活性影响分析的详细分析图谱。

[0058] 图2为对化合物13a、13b、19和WZ4002对HeLa的细胞存活性影响分析的详细分析图谱。

[0059] 图3为化合物13a、13b、19和WZ4002对H1975EGF的刺激试验的详细分析图谱。

[0060] 图4为化合物13a、13b、19和WZ4002对A431EGF的刺激试验的详细分析图谱。

[0061] 图5为BIBW2992和厄洛替尼对A431EGF的刺激试验的详细分析图谱。

具体实施方式

一般定义

[0062] 除非有相反的定义,本文中使用的所有技术和科技术语与本发明所属的相关领域技术人员所熟知的具有相同的含义。本文涉及的所有专利、申请、公开的申请和在此涉及的其它公开内容通过引用全部并入本文。如果载于本节的定义与通过引用并入本文的专利、申请或其它申请内容中的定义相反或不一致,载于本节的定义优先于通过引用并入本文的定义。

[0063] 本文使用的“一”意思是“至少一个”或“一个或多个”。

[0064] 本文使用的术语“烷基”指直链的、支链的、或环状结构的或其任意组合的饱和的烃基团,并且特别地,预期的烷基基团包括那些拥有10个或更少碳原子,尤其是1-6个碳原子的以及具有1-4个碳原子的低级烷基基团。示例的烷基基团有甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、异戊基、己基、环丙基,等。

[0065] 烷基基团可以是非取代的,或者它们被取代到一定程度以产生化学上有意义的取代。典型的取代基包括但不限于,卤基、 $=O$, $=N-CN$, $=N-OR^a$, $=NR^a$, $-OR^a$, $-NR^a_2$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^a_2$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aCONR^a_2$, $-NR^aCOOR^a$, $-NR^aCOR^a$, $-CN$, $-COOR^a$, $-CONR^a_2$, $-OOCR^a$, $-COR^a$, 和 $-NO_2$, 其中每个 R^a 分别是H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 杂烷基、 C_3-C_8 杂环基、 C_4-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_8 酰基、 C_2-C_8 杂酰基、 C_2-C_8 烯基、 C_2-C_8 杂烯基、 C_2-C_8 炔基、 C_2-C_8 杂炔基、 C_6-C_{10} 芳基、或 C_5-C_{10} 杂芳基,并且每个 R^a 可选择性地被卤基、 $=O$, $=N-CN$, $=N-OR^b$, $=NR^b$, OR^b , NR^b_2 , SR^b , SO_2R^b , $SO_2NR^b_2$, $NR^bSO_2R^b$, $NR^bCONR^b_2$, NR^bCOOR^b , NR^bCOR^b , CN , $COOR^b$, $CONR^b_2$, $OOCR^b$, COR^b , 和 NO_2 所取代,其中每个 R^b 分别是H、 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 杂烷基、 C_3-C_8 杂环基、 C_4-C_{10} 杂环烷基、 C_1-C_8 酰基、 C_2-C_8 杂酰基、 C_6-C_{10} 芳基、或 C_5-C_{10} 杂芳基,它们中每个都能被适合于特定基团的取代基所取代。在一个取代基团在相同或相邻原子(如 $-NR^b_2$, 或 $-NR^b-C(O)R^b$)包括两个 R^a 或 R^b 基团的情况下,所述的两个 R^a 或 R^b 基团可以选择性地与所述取代基团的原子粘附在一起组成5-8元环,所述环可以在 R^a 或 R^b 自身允许的情况下被取代,并且可以包括一个附加的杂原子(N、O或S)作为环成员。

[0066] 本文使用的术语“烯基”指具有至少两个碳原子和至少一个碳碳双键的如上所述的烷基。因此,特别地预期的烯基基团包括具有二至十个碳原子的(如乙烯基、丙烯基、丁烯基、戊烯基等)或5-10原子的环状烯基基团的,直链的、支链的、或环状的烯基基团。烯基基团可以选择性地被适于本文所载的烷基基团的基团所取代。

[0067] 类似地,本文使用的术语“炔基”指含有至少两个(优选为三个)碳原子和至少一个碳碳三键的如上所定义的烷基或烯基。特别地预期的炔基包括具有二至十个完整碳原子的直链的、支链的、或环状炔基(如,乙炔基、丙炔基、丁炔基、环丙基乙炔基等)。炔基基团可以选择性地被适于本文所载的烷基基团的基团所取代。

[0068] 本文使用的术语“环烷基”指环状烷烃(即,其烃的碳原子链形成环),优选地包括三到八个碳原子。因此,示例的环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、和环辛基。环烷基还包括形成“环烯基”基团的一个或两个双键。环烷基基团可以选择性地被适于本文所载的烷基基团的基团所取代。

[0069] 本文使用的术语“芳基”或“芳族基团”指一种芳环系统,它可以进一步包括一个或多个非碳原子。典型地有5-6元孤立环,或8-10元双环基团,并且它们能被取代。因此,预期

的芳基基团包括(如,苯基、萘基,等)和吡啶基。进一步预期的芳基基团可以被一个或两个5-或6-元芳基或杂环基稠合(即,在第1个芳环上共价结合2个原子),而被称为“稠合芳基”或“稠合芳族”。

[0070] 包含一个或多个作为环成员的杂原子(典型地N、O或S)芳族基团指杂芳基或杂芳族基团。典型的杂芳族基团包括单环C5-C6芳族基团,如吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、噻唑基、恶唑基、异噻唑基、异恶唑基、和咪唑基以及由这些单环基团中的一个与苯环或杂芳族单环基团稠合形成的稠合双环基团形成的C8-C10双环基团,如吲哚基、苯并咪唑基、吲唑基、苯并三唑基、异喹啉基、喹啉基、苯并噻唑基、苯并呋喃基、吡唑并吡啶基、吡唑并嘧啶基、喹唑啉基、喹喔啉基、喋啶基,等等。任何就整个环系统的电子分布而言具有芳香性特点的单环或稠合环双环结构都包括在本定义中。它还包括双环基团,与分子的其余部分相连的该环至少具有芳香性特点。典型地,所述环系统包含5-12个环成员原子。

[0071] 另外,本文使用的术语“杂环”、“环杂烷基”、和“杂环部分”可在本文中替换使用,它们指任何由多个原子通过多个共价键组成环的化合物,其中所述环包括至少一个原子而非碳原子作为环成员。特别地预期的杂环包括以氮、硫、或氧作为非碳原子的5-和6-元环(如,咪唑、吡咯、三唑、二氢嘧啶、吡啶、噻唑、四唑等)。典型地这些环包含0-1个氧原子或硫原子,至少一个和典型的2-3个碳原子,以及多达4个氮原子做为环成员。进一步预期的杂环可以被稠合(即,在第一个杂环上共价结合两个原子)成一个或二个碳环或杂环,因而被称为如本文所用的“稠合杂环”或“稠合杂环”或“稠合杂环基团”。其中所述环为芳香族的,这些在本文中都可以被称为“杂芳基”或杂芳族基团。

[0072] 如上所述,非芳香族的杂环基团可以被适于烷基取代基的基团所取代。

[0073] 芳基基团和杂芳基基团可以在允许的情况下被取代。适合的取代基包括但不限于, 卤基、 $-OR^a$, $-NR^a_2$, $-SR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^a_2$, $-NR^aSO_2R^a$, $-NR^aCONR^a_2$, $-NR^aCOOR^a$, $-NR^aCOR^a$, $-CN$, $-COOR^a$, $-CONR^a_2$, $-OOCR^a$, $-COR^a$, 和 $-NO_2$, 其中每个 R^a 分别是H、C1-C8烷基、C2-C8杂烷基、C3-C8杂环基、C4-C10杂环烷基、C1-C8酰基、C2-C8杂酰基、C2-C8烯基、C2-C8杂烯基、C2-C8炔基、C2-C8杂炔基、C6-C10芳基、或C5-C10杂芳基, 并且每个 R^a 可以选择性地被卤基、 $=O$, $=N-CN$, $=N-OR^b$, $=NR^b$, OR^b , NR^b_2 , SR^b , SO_2R^b , $SO_2NR^b_2$, $NR^bSO_2R^b$, $NR^bCONR^b_2$, NR^bCOOR^b , NR^bCOR^b , CN , $COOR^b$, $CONR^b_2$, $OOCR^b$, COR^b , 和 NO_2 取代, 其中每个 R^b 分别是H、C1-C8烷基、C2-C8杂烷基、C3-C8杂环基、C4-C10杂环烷基、C1-C8酰基、C2-C8杂酰基、C6-C10芳基、或C5-C10杂芳基。烷基、烯基和炔基基团也可以被C1-C8酰基、C2-C8杂酰基、C6-C10芳基、或C5-C10杂芳基取代, 所述烷基、烯基和炔基基团中的每个可以被适于特别基团的取代基所取代。如果取代基团在相同或相邻的原子(如 $-NR^b_2$, 或 $-NR^b-C(O)R^b$) 上包括两个 R^a 或 R^b 基团, 所述两个 R^a 或 R^b 基团可以选择性地与所述取代基中的原子一起被取代并连接形成5-8元环, 在所述 R^a 或 R^b 自身允许的情况下所述5-8元环可以被取代并且可以包含一个额外的杂原子(N、O或S)作为环成员。

[0074] 同时,本文使用的术语“咪唑并吡啶”或“咪唑并嘧啶”或“噻唑并吡啶”或“噻唑并嘧啶”在本文中指两个指定的杂环通过它们上任意两个相邻的原子稠合形成的化合物。

[0075] 本文使用的术语“烷氧基”指通过氧原子相连的烃基基团,如,-O-Hc,其中烃基部分Hc具有任意数目的碳原子,典型地为1-10个碳原子,它可以进一步包含双键或三键并且

可以在烷基链上包括一或两个氧原子、硫原子或氮原子,并且可以被烷基、杂烷基、环烷基、和/或杂环基团取代。例如,适合的烷氧基基团包括甲氧基、乙氧基、丙氧基、异丙氧基、甲氧基乙氧基、苄氧基、烯丙氧基,等等。类似地,术语“烷硫基”指通式-S-Hc的烷基硫化物,其中烃基部分Hc就是所描述的烷氧基基团。例如,预期的烷硫基基团包括甲硫基、乙硫基、异丙硫基、甲氧基乙硫基、苄硫基、烯丙基硫基、等等。

[0076] 本文使用的术语“氨基”指-NH₂基团。术语“烷基氨基”指一个或两个氢原子被如上所述的羟基基团Hc所替代的氨基基团,其中所述氨基氮“N”能被一个或两个针对如上所述的烷氧基所提出的Hc基团取代。示例的烷基氨基包括甲氨基、二甲氨基、乙氨基、二乙氨基、等。另外,术语“取代的氨基”指一个或两个氢原子被如上所述的羟基基团Hc替代的氨基基团,其中所述氨基氮“N”能被一个或两个针对如上所述的烷氧基所提出的Hc基团取代。

[0077] 本文使用的术语“芳基”指结构式-C(=O)-D的基团,其中D代表烷基、烯基、炔基、环烷基、芳基、杂芳基或如上所述的杂环。典型的例子有D为C₁-C₁₀烷基、C₂-C₁₀烯基或炔基、或苯基的基团,它们中的每一个都能被选择性地取代。在一些实施例中,D可以是H、Me、Et、异丙基、丙基、丁基、被-OH替代的C₁-C₄烷基、-Ome或NH₂、苯基、卤代苯基、烷基苯基、等等。

[0078] 本文使用的术语“芳氧基”指与氧原子相连的芳基,其中所述芳基可以被进一步取代。例如,合适的芳氧基包括苯氧基,等。类似地,本文使用的术语“芳基硫基”指连接至硫原子的芳基基团,其中所述芳基基团可以被进一步取代。例如,适合的芳基硫基包括苯基硫基,等。

[0079] 每个烷氧基、芳基硫基、烷基氨基、和芳氧基,等的烃基部分可以被取代以适于相关烃基部分。

[0080] 本文使用的术语“卤素”指氟、氯、溴和碘。当作为取代基团的情况下,卤素或卤基典型地指F或Cl或Br,更典型地指F或Cl。

[0081] 术语“卤代烷基”指如上所述的烷基基团,其中烷基上的一个或多个氢原子已经被卤素基团取代。这种基团的示例包括但不限于,氟烷基基团,例如氟乙基、三氟甲基、二氟甲基、三氟乙基等等。

[0082] 术语“卤烷氧基”指烷基-O-,其中烷基基团上的一个或多个氢原子已经被卤素基团取代,并且以例举的方式包括,例如三氟甲氧基,等基团。

[0083] 术语“磺酰基”指基团SO₂-烷基、SO₂-取代的烷基、SO₂-烯基、SO₂-取代的烯基、SO₂-环烷基、SO₂-取代的环烷基、SO₂-环烯基、SO₂-取代的环烯基、SO₂-芳基、SO₂-取代的芳基、SO₂-杂芳基、SO₂-取代的杂芳基、SO₂-杂环基、SO₂-取代的杂环基,其中每个烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、和取代的杂环基如本文所定义。磺酰基以例举的方式包括,甲基-SO₂-、苯基-SO₂-、和4-甲基苯基-SO₂-。

[0084] 术语“磺酰胺基”指-NR²¹SO₂R²²基团,其中R²¹和R²²分别选自由氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基组成的基团,并且R²¹和R²²可选择性地与所述原子连接结合在一起而形成杂环或取代的杂环基团,并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环

烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基如本文所定义。

[0085] 术语“氨基磺酰基”指 $-\text{SO}_2\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基团,其中 R^{21} 和 R^{22} 分别选自由氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基组成的基团并且 R^{21} 和 R^{22} 可选择性地与氮连接结合在一起而形成杂环或取代的杂环基团,并且烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、取代的杂环基如本文所定义。

[0086] 术语“酰胺基”指 $\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 烷基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 取代的烷基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 环烷基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 取代的环烷基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 环烯基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 取代的环烯基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 烯基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 取代的烯基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 炔基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 取代的炔基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 芳基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 取代的芳基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 杂芳基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 取代的杂芳基、 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 杂环基、和 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)$ 取代的杂环基,其中 R^{20} 是氢或烷基并且其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、和取代的杂环基如本文所定义。

[0087] 术语“烷氧基羰基氨基”指 $-\text{NRC}(0)\text{OR}$ 基团,其中每个 R 分别是氢、烷基、取代的烷基、杂芳基、或杂环基,其中烷基、取代的烷基、芳基、杂芳基、和杂环基如本文所定义。

[0088] 术语“氨基羰基氨基”指 $-\text{NR}^{20}\text{C}(0)\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 基团,其中 R^{20} 是氢或烷基并且 R^{21} 和 R^{22} 分别选自由氢、烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、和取代的杂环基组成的基团并且如果 R^{21} 和 R^{22} 选择性地与氮连接在一起结合形成杂环或取代的杂环基团,那么其中烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、环烷基、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环基、和取代的杂环基如本文所定义。

[0089] 还应当进一步认识到所有上述定义的基团可以进一步被一个或多个取代基取代,所述基团可以按次序被羟基、氨基、氰基、C1-C4烷基、卤基、或C1-C4卤代烷基所取代。例如烷基或芳基的羟基原子可以被氨基、卤基或C1-4卤代烷基或烷基基团所替代。

[0090] 本文使用的术语“取代的”指未被取代的基团的氢原子被功能性基团替代,并且特别地预期的功能性基团包括亲核基团(如, $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{SH}$, $-\text{CN}$,等),电子基团(如, $\text{C}(0)\text{OR}$, $\text{C}(\text{X})\text{OH}$,等),极性基团(如, $-\text{OH}$),非极性基团(如,杂环、芳基、烷基、烯基、炔基、等),离子基团(如, $-\text{NH}_3^+$),和卤素(如, $-\text{F}$, $-\text{Cl}$), NHCOR , NHCONH_2 , OCH_2COOH , $\text{OCH}_2\text{CONH}_2$, OCH_2CONHR , NHCH_2COOH , $\text{NHCH}_2\text{CONH}_2$, NHSO_2R , OCH_2 -杂环, PO_3H , SO_3H ,氨基酸、和其所有化学上合理的组合物。此外,术语“取代的”还包括多重取代,并且如果公开或请求保护多个取代基,取代的化合物可以分别被一个或多个所公开或请求保护的取代基团所取代。

[0091] 除了本文公开的内容,在某个实施例中,被取代的基团具有1、2、3、或4个取代基,1、2、或3个取代基,1或2个取代基,或1个取代基。

[0092] 可以理解的是所有上述定义的取代的基团,本文不包括通过进一步取代自己的取代基定义的取代基产生的化合物(如,具有一个取代的芳基基团作为取代基的取代的芳基,它自身被取代的芳基基团所取代,所述的芳基基团被取代的芳基基团进一步取代,等)。在这种情况下,这种取代的最大数目为三。例如,本文具体预期的取代的芳基基团的连续取代

被限制为取代的芳基-(取代的芳基)-取代的芳基。

[0093] 除非特别说明,否则本文未明确定义的取代基的命名通过命名朝着连接点方向后跟相邻官能团的官能团末端部分来实现。例如,取代基“芳基烷氧基羰基”指(芳基)-(烷基)-O-C(O)-。

[0094] 关于本文公开的任何包含一个或多个取代基的基团,可以理解的是,这些基团不包含任何空间上无意义的和/或合成上不可行的取代或取代模式。另外,本发明的化合物包括从这些化合物的取代所产生的所有立体化学异构体。

[0095] 术语“药学上可接受的盐”表示一种盐,该盐对于给患者(如哺乳动物、人类)给药时是可接受的(具有对于给定的剂量方案可接受的哺乳动物安全性的带有抗衡离子的盐)。这些盐可以衍生自药学上可用的无机碱或有机碱和药学上可用的无机酸或有机酸。“药学上可接受的盐”指药学上可接受的盐化合物,其盐可衍生自多种本领域熟知的有机或无机抗衡离子并以例举的方式包括,钠、钾、钙、镁、铵、四烷基胺,等等;并且当分子包含基础官能团时,有机酸或无机酸的盐,如氯化物、氢溴酸盐、甲酸盐、酒石酸盐、苯磺酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、马来酸盐、草酸盐,等等。

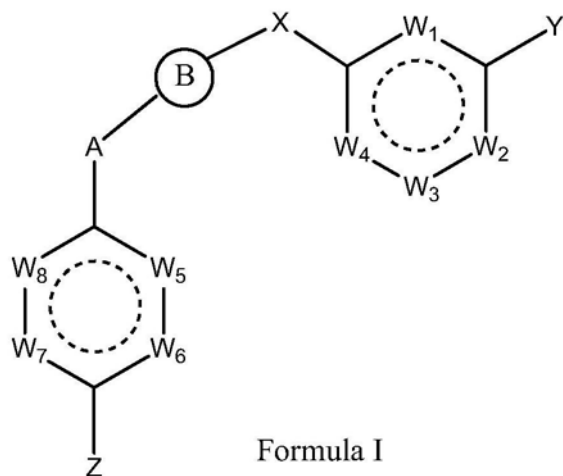
[0096] 术语“其盐”表示当酸的质子被阳离子如金属阳离子、有机阳离子等替代时形成的化合物。在适用的情况下,所述盐是药学上可接受的盐,尽管对于其不打算给患者用的其中间化合物的盐没有这么要求。通过示例的方式,本发明的化合物的盐包括那些以无机酸或有机酸的共轭碱为阴离子组成部分的盐,其中所述化合物被无机酸或有机酸质子化来形成阳离子。

[0097] 本文所述的化合物和组合物可以施用给需要治疗细胞增殖疾病如癌症,特别是选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌的癌症的受试者。所述受试者典型地是被诊断为需要治疗一种或多种这类增殖性疾病的哺乳动物,并且通常受试者是人类。所述方法包括施用有效剂量的至少一种本发明的化合物;可选择地结合一种或多种另外的治疗剂施用所述化合物,特别是已知的可用于治疗癌症或增殖性病症困扰的特定受试者的治疗剂。

示例化合物

式I

[0098] 一方面,本发明提供了式(I)所示的化合物:



Formula I

式 I

其中环中的  表示所述环为芳环或杂芳环；

X是O,S,C=O,-NR,S₀,S₀2,C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基；

W₁,W₂,W₃,W₄,W₅,W₆,W₇和W₈可分别为空位,N,NH,NR¹,O,S,CH,或CR²；

它们中空位不超过一个；

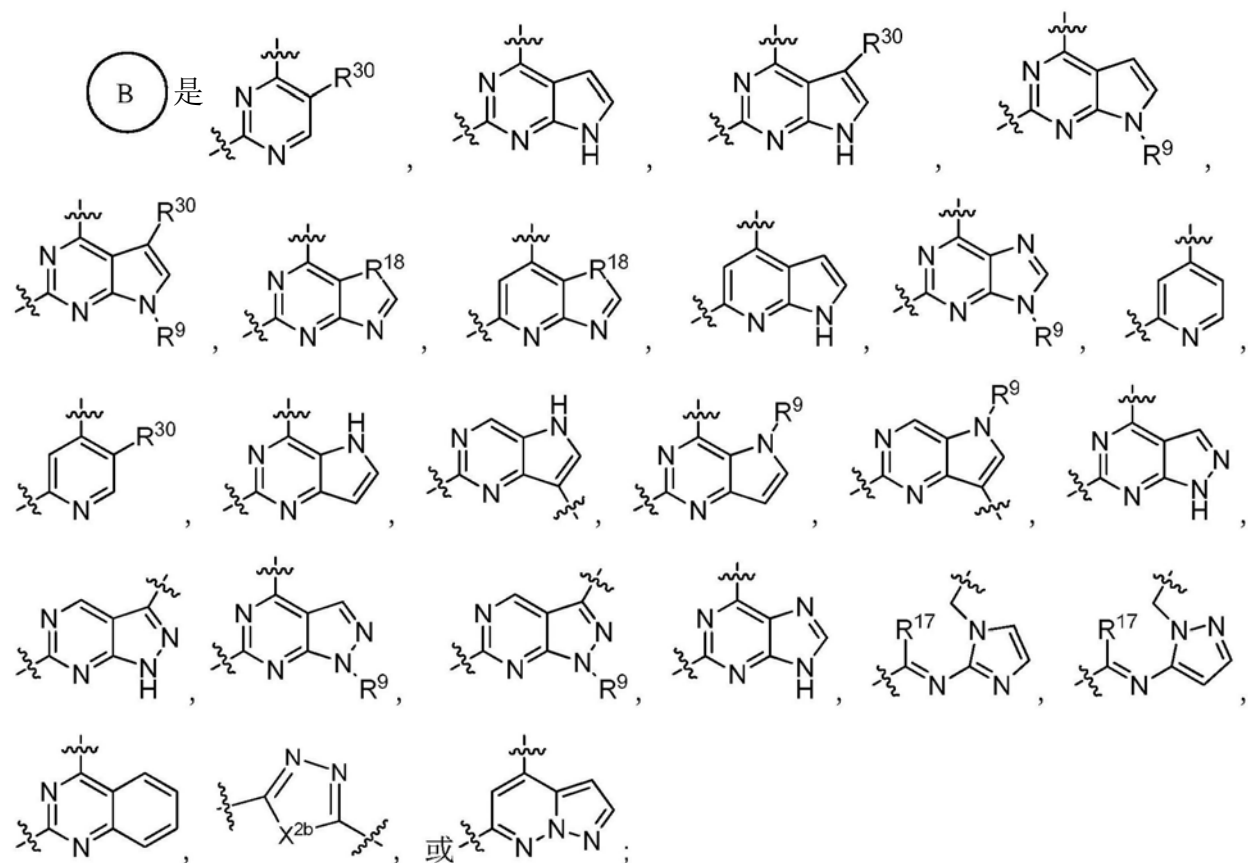
R¹和R²可分别选自H,OH,卤基,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂,和CR(COOR)₂；

Y是H,OH,卤基,NHR,NRR,NHC(=O)R,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂,或CR(COOR)₂；

Z是H,OH,卤基,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂,

CR(COOR)₂, 或  ；

A是NH,S,S₀,S₀2,S₀2NH,S₀2NR³,NHSO₂,NR¹,CR¹R²,NR¹,或O；



R¹⁷是N,CH,或CR³⁰；

R¹⁸是O或S；

R¹⁰是卤素或C_rC₆烷基；以及

每个R⁻¹¹可分别是氢,C_rC₃烷基,C,-C₃烷氧基,C,-C₃卤代烷基,或C-C₃卤烷氧基；

R¹²是CH₂或C(O)；

X^{2b}是O,S,NH,或NR；

每个R选自H,取代或非取代的C₁₋₈烷基,C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基,芳基、稠合芳基,杂芳基,稠

合杂环, C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环, 饱和的或非饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基, C₃₋₈环烷基, C₂₋₈烯基, C₂₋₈炔基可在碳原子的位置选择性地包括选自N, O和S的杂原子。

或者其药学上可接受的盐。

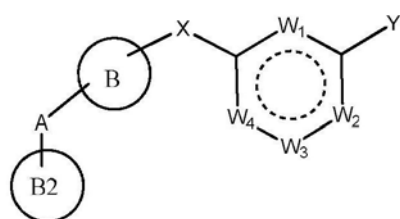
[0099] 这些化合物的一些实施例中, X是C₁₋₆卤代烷基。

[0100] 在这些化合物的另一些实施例中, X是CF₂, CHF, CHCF₃或C(CF₃)₂。

[0101] 在这些化合物的另一个实施例中, Z是NRR, 其中所述两个R基团可以选择性地与取代基团中的N原子一起被替代使得两个R基团连接形成5-8元环, 所述环可以在R自身允许的情况下被取代, 并且可以包括一个附加的杂原子(N, O或S)作为环成员。

式Ia

[0102] 在另一个实施例中, 所述化合物具有下述式Ia的结构:



式 Ia

其中环中的  表示所述环为芳环或杂芳环;

X是O, S, C=O, -NR, SO, SO₂, C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

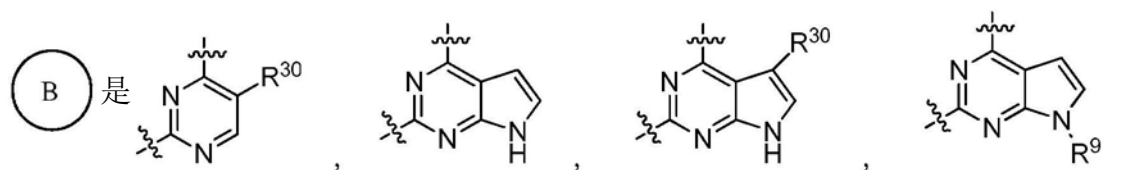
W₁, W₂, W₃, W₄, W₅, W₆, W₇和W₈分别为空位, N, NH, NR¹, O, S, CH, 或CR²;

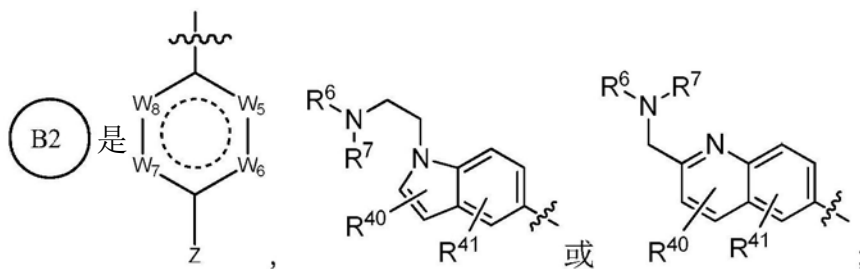
它们中空位不超过一个;

R¹和R²可分别选自H, C₁₋₆烷基, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, SO₂R, PO₃R₂, POR₂, CR(COOR)₂, C₁₋₆卤代烷基, C₁₋₆烷氧基, C₁₋₆卤烷氧基, C₁₋₆烯基, C₁₋₆炔基, -C(O)NR₂, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 酰胺基, 烷氧基羰基, 氨基和氨基羰基氨基;

Y是H, OH, 卤素, NHR, NRR, NHC(=O)R, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, PO₃R₂, 或CR(COOR)₂;

A是NH, S, SO, SO₂, SO₂NH, SO₂NR³, NHSO₂, NR¹, CR¹R², NR¹, 或O;





R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢, 卤素, C₁-C₆烷基, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤烷氧基,

C₁-C₆烯基, C₁-C₆炔基, 羟基, 氰基, 硝基, -C(O)R^a, -OC(O)R^a, -C(O)OR^a, -C(O)N(R^a)₂, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基, 取代的氨基, 酰胺基, 烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基; 并且

每个R选自H, 取代或非取代的C₁₋₈烷基, C₂₋₂₀烯基, C₂₋₂₀炔基, 芳基, 稠合芳基, 杂芳基, 稠合杂环, C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基, C₃₋₈环烷基, C₂₋₈烯基, C₂₋₈炔基可在碳原子的位置可选择地包括选自N、O和S的杂原子;

或其药学上可接受的盐。

[0103] 在这些化合物的一些实施例中, X是C₁-C₆卤代烷基。

[0104] 在这些化合物的一些实施例中, X选自CF₂, CHF, CHCF₃或C(CF₃)₂。

[0105] 在这些化合物的一些实施例中, R是取代的或非取代C₂₋₂₀烯基。在这些化合物的一些实施例中, R是取代的或非取代C₂₋₈烯基。

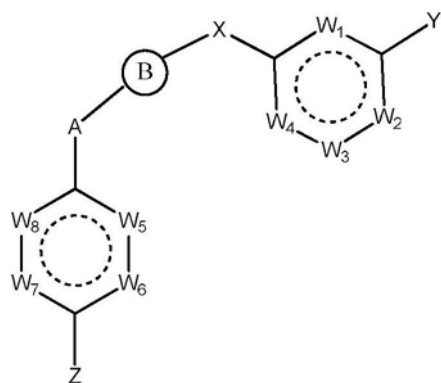
[0106] 在这些化合物的一些实施例中, R⁹是C₁-C₆烷基。

[0107] 在这些化合物的一些实施例中, R³⁰是氢、卤素、或C₁-C₆烷基。在这些化合物的一些实施例中, R³⁰是卤素或C₁-C₆烷基。

[0108] 在这些化合物的另一个实施例中, Z是NRR, 其中所述两个R基团可以选择性地与取代基团中的N原子一起被替代使得两个R基团连接形成5-8元环, 所述环可以在R自身允许的情况下被取代, 并且可以包括一个附加的杂原子(N、O或S)作为环成员。

式Ib

[0109] 在另一个实施方式中, 所述化合物具有下述式Ib的结构:



式 I b

其中环中的 $\bigcirc$ 表示所述环为芳环或杂芳环;

X是O, S, C=O, -NR, SO, SO₂, C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

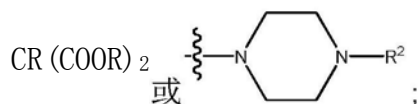
W₁, W₂, W₃, W₄, W₅, W₆, W₇和W₈分别是空位, N, NH, NR¹, O, S, CH或CR²;

它们中的空位不超过1个;

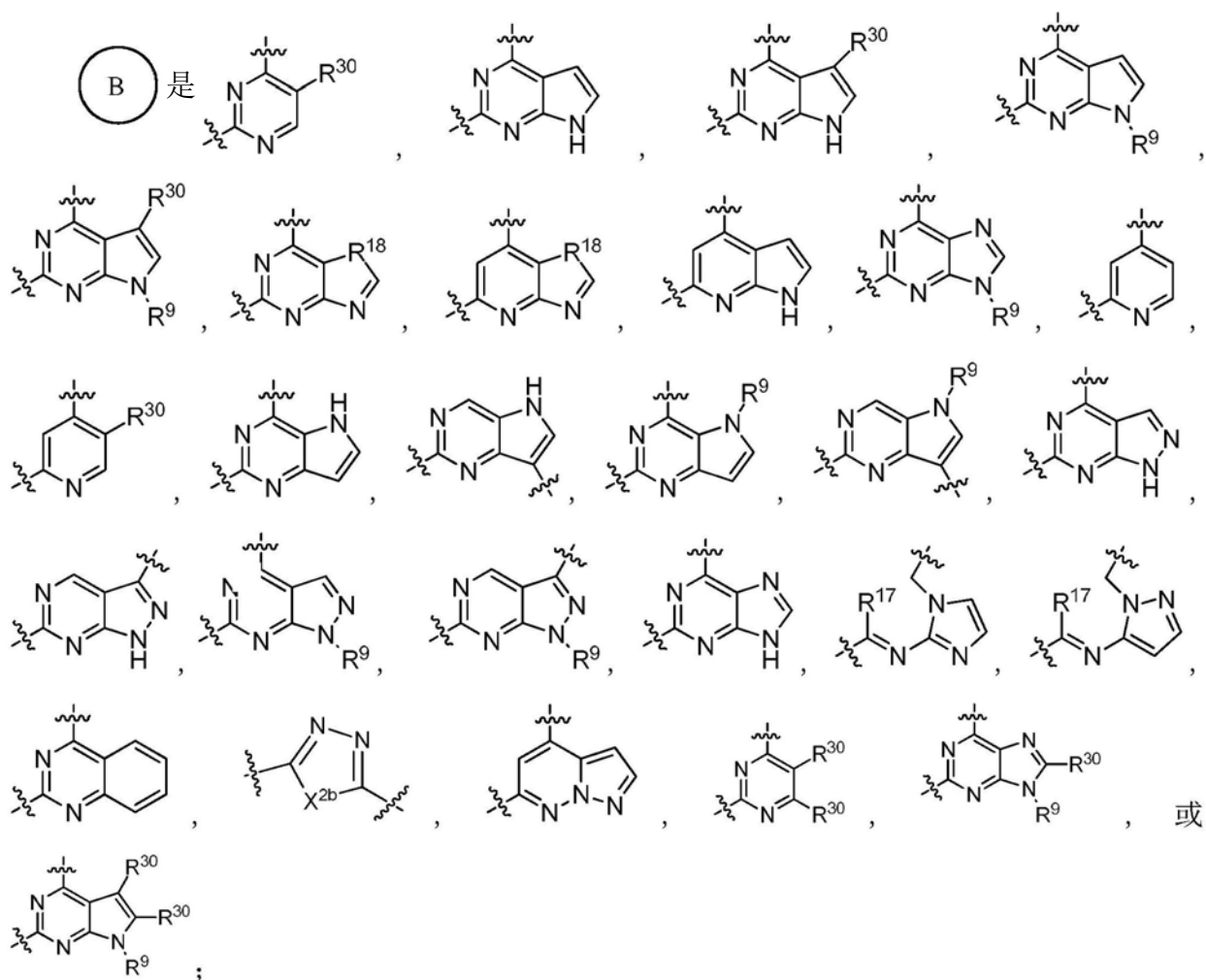
R¹和R²每个可分别选自H, C₁-C₆烷基, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, SO₂R, PO₃R₂, POR₂, CR(COOR)₂, C₁-C₆卤代烷基, C₁-C₆烷氧基, C₁-C₆卤烷氧基, C₁-C₆烯基, C₁-C₆炔基, -C(O)NR₂, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 酰胺基, 烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

Y是H, OH, 卤素, NHR, NRR, NHC(=O)R, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, PO₃R₂或CR(COOR)₂;

Z是H, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, C(=O)R, CN, CF₃, OCF₃, NO₂, OC(O)R, SO₃R, PO₃R₂,



A是NH, S, SO, SO₂, SO₂NH, SO₂NR³, NHSO₂, NR¹, CR¹R², NR¹或O;



R¹⁷是N, CH或CR³⁰;

R¹⁸是O或S;

R⁹是氢, C₁-C₆烷基、或取代的C₁-C₆烷基, 其中C₁-C₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基;

每个R³⁰可分别选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代氨基; 并且

X^{2b}是O, S, NH或NR;

每个R选自氢、取代的或非取代的C₁-₈烷基、C₂-₂₀烯基、C₂-₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃-₈碳环或C₃-₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁-₈烷基、C₃-₈环烷基、C₁-₆烯基、C₁-₆炔基可在碳原子的位置上包含选自N、O和S的杂原子;

或其药学上可接受的盐。

[0110] 在这些化合物的一些实施例中, X是C₁-C₆卤代烷基。

[0111] 在这些化合物的一些实施例中, X选自CF₂, CHF, CHCF₃或C(CF₃)₂。

[0112] 在这些化合物的一些实施例中,R是取代或非取代的C₂₋₂₀烯基。在这些化合物的一些实施例中,R是取代或非取代的C₂₋₈烯基。

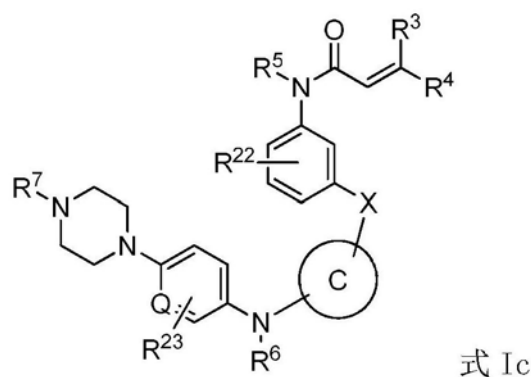
[0113] 在这些化合物的一些实施例中,R⁹是C₁₋₆烷基。

[0114] 在这些化合物的一些实施例中,R³⁰是氢、卤素、或C₁₋₆烷基。在这些化合物的一些实施例中,R³⁰是卤素或C₁₋₆烷基。

[0115] 在这些化合物的另一个实施例中,Z是NRR,其中所述两个R基团可以选择性地与取代基团中的N原子一起被替代使得两个R基团连接形成5-8元环,所述环可以在R自身允许的情况下被取代,并且可以包括一个附加的杂原子(N、O或S)作为环成员。

式Ic

[0116] 在另一个实施方式中,所述化合物具有下述式Ic的结构:



其中

X是CF₂, O, CH₂S或NR^b;

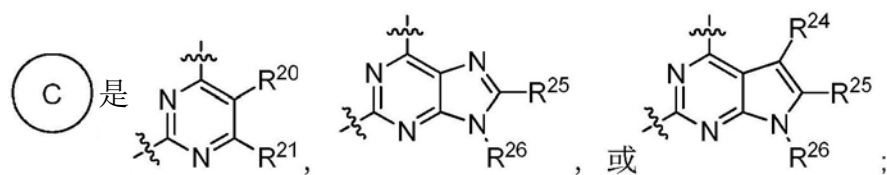
R^b选自H,取代的或非取代的C₁₋₈烷基,C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基,芳基,稠合芳基,杂芳基,稠合杂环,C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环,饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基,C₃₋₈环烷基,C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基可以在碳原子的位置选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R³和R⁴可分别为氢、C₁₋₆烷基或-(CH₂)_mN(R^a)₂,其中m是1至6。

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R⁷是氢或C₁₋₆烷基;



R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基;

R²⁴和R²⁵可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基所取代;

R^{22} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

R^{23} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

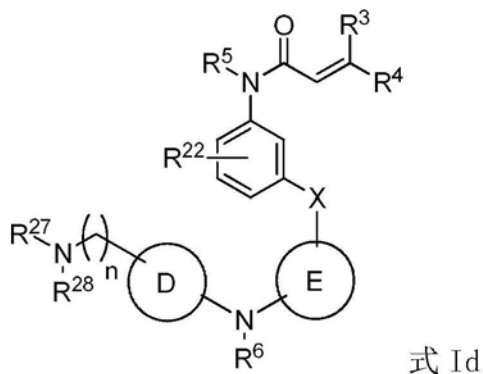
每个 R^a 分别为氢或 C_{1-6} 烷基；并且

Q是CH、 CR^{23} 、或N；

或者其药学上可接受的盐。

式Id

[0117] 在另一个实施方式中，所述化合物具有下述式Id的结构：



其中

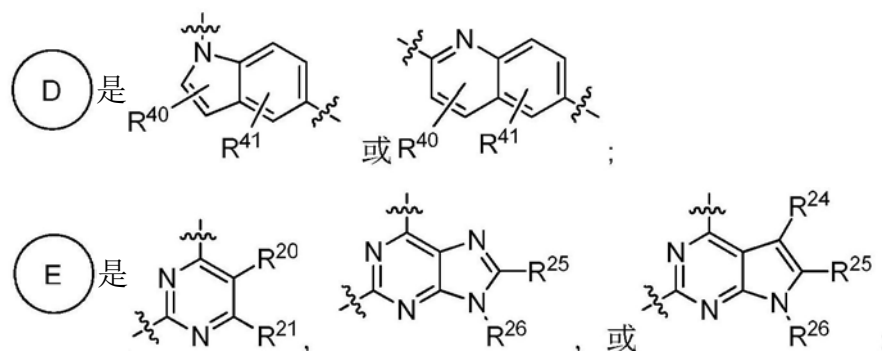
X是 CF_2 、O、 CH_2S 、或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环、饱和的或不饱和的，其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中m是1至6；

R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基；



R^{20} 和 R^{21} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{24} 和 R^{25} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯

基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基，其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基所取代；

R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

每个R^a分别是氢或C₁₋₆烷基；

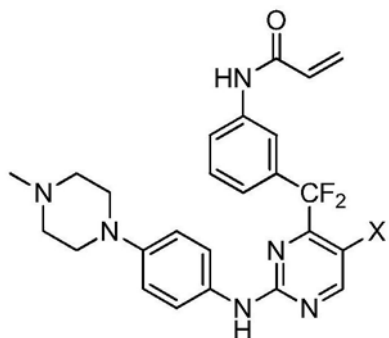
R²⁷和R²⁸可分别是氢或C₁₋₆烷基；并且

n是1或2；

或者其药学上可接受的盐。

式II

[0118] 在另一个实施方式中，所述化合物具有下述式II的结构：

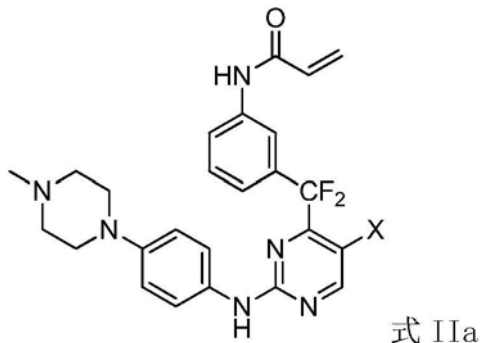


其中X是卤素，其中所述卤素为Cl, F, I, 或Br。

[0119] 在这些化合物的一些实施例中，卤素是F, I, 或Br。在这些化合物的一些实施例中，卤素是F。

式IIa

[0120] 本公开提供了下述式IIa所示的化合物：



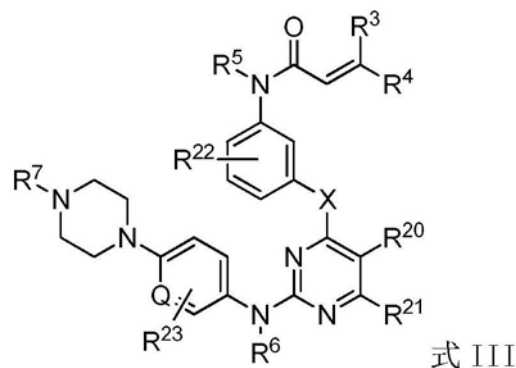
其中X是C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或卤素，其中所述卤素是Cl, F, I, 或Br。

[0121] 在这些化合物的一些实施例中，卤素是F, I, 或Br。在这些化合物的一些实施例中，X是C₁₋₃烷基。在这些化合物的一些实施例中，X是甲基。在这些化合物的一些实施例中，X是

C₁-C₃烷氧基。在这些化合物的一些实施例中,X是甲氧基。

式III

[0122] 在另一个实施例中,所述化合物具有式III所示的结构:



式 III

其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环,饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂,其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R⁷是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

R²³选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

每个R^a可分别是氢、或C₁₋₆烷基;并且

Q是CH, CR²³, 或N;

或其药学上可接受的盐。

[0123] 在这些化合物的一些实施例中,X是CF₂。在这些化合物的一些实施例中,X是O。在一些实施例中,X是CH₂。在这些化合物的一些实施例中,X是S。在一些实施例中,X是NR^b。在一些实施例中,X是NR^b,其中R^b是氢或C₁₋₆烷基。

[0124] 在这些化合物的一些实施例中,R²⁰是氢、卤素、C₁₋₆烷基、或C₁₋₆烷氧基。在这些化合物的一些实施例中,R²⁰是氢、氟、氯、C₁₋₆烷基、或C₁₋₆烷氧基。在这些化合物的一些实施例中,R²⁰是氢、氟、碘、溴、C₁₋₆烷基、或C₁₋₆烷氧基。在这些化合物的一些实施例中,R²⁰不是Cl。在这些化合物的一些实施例中,当X是O时,R²⁰不是Cl。

[0125] 在这些化合物的一些实施例中, R^{20} 是甲氧基、氟、氯、或甲基。在一些实施例中, R^{20} 是甲氧基、乙氧基、丙氧基、或异丙氧基。在一些实施例中, R^{20} 是甲氧基。在一些实施例中, R^{20} 是氟、或氯。在一些实施例中, R^{20} 是氟。在一些实施例中, R^{20} 是氯。在一些实施例中, R^{20} 是甲基、乙基、丙基、异丙基、或丁基。在一些实施例中, R^{20} 是甲基。

[0126] 在这些化合物的一些实施例中, R^{21} 是氢。

[0127] 在这些化合物的一些实施例中, R^{23} 是氢、卤素、或 C_1 - C_6 烷基。

[0128] 在一些实施例中, R^{23} 位于 NR^6 的邻位。在一些实施例中, R^{23} 位于 NR^6 的间位。

[0129] 在一些实施例中, R^{23} 是氢。在一些实施例中, R^{23} 是甲氧基、乙氧基、丙氧基、或异丙氧基。在一些实施例中, R^{23} 是甲氧基。在一些实施例中, R^{23} 是氟。在一些实施例中, R^{23} 是甲氧基或氟。

[0130] 在这些化合物的一些实施例中, R^7 是 C_1 - C_3 烷基。

[0131] 在一些实施例中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、或丁基。在一些实施例中, R^7 是甲基或乙基。在一些实施例中, R^7 是甲基。在一些实施例中, R^7 是乙基。

[0132] 在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 是氢。在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是 C_1 - C_3 烷基。在一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是甲基。在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是 $-(CH_2)_m N(R^a)_2$, 其中 m 是 1 至 6。在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是 $-CH_2N(CH_3)_2$ 。

[0133] 在这些化合物的一些实施例中, Q 是 CH 或 CR^{23} 。在这些化合物的一些实施例中, Q 是 N 。

[0134] 在一些实施例中, Q 是 CH 。在一些实施例中, Q 是 CR^{23} , 其中 R^{23} 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基。在一些实施例中, Q 是 CR^{23} , 其中 R^{23} 是卤素。在一些实施例中, Q 是 CR^{23} , 其中 R^{23} 是氟。在一些实施例中, Q 是 CR^{23} , 其中 R^{23} 是氯。

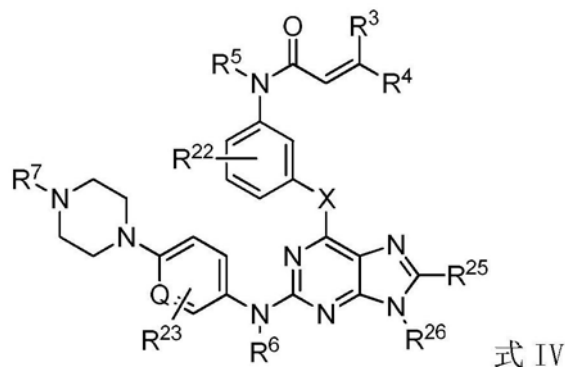
[0135] 在一些实施例中, R^5 是氢。在一些实施例中, R^5 是甲基。

[0136] 在一些实施例中, R^6 是氢。在一些实施例中, R^6 是甲基。

[0137] 在一些实施例中, R^{22} 是氢。

式IV

[0138] 在另一个实施例中, 所述化合物具有式IV所示的结构:



其中

X 是 CF_2 , O , CH_2S , 或 NR^b ;

R^b 选自 H 、取代的或非取代的 C_1 - 8 烷基、 C_2 - 8 烯基、 C_2 - 8 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 - 8 碳环或 C_3 - 8 杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个 C_1 - 8 烷基、 C_3 - 8 环烷基、 C_2 - 8 烯基、 C_2 - 8

炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R^3 和 R^4 可分别为氢、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中m为1至6；

R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{25} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_{1-6} 烷基或取代的 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

R^{23} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

每个 R^a 分别是氢或 C_{1-6} 烷基；并且

Q是CH, CR^{23} , 或N；

或其药学上可接受的盐。

[0139] 在这些化合物的一些实施例中，X是 CF_2 。在这些化合物的一些实施例中，X是O。在一些实施例中，X是 CH_2 。在这些化合物的一些实施例中，X是S。在一些实施例中，X是 NR^b 。在一些实施例中，X是 NR^b ，其中是 R^b 氢或 C_{1-6} 烷基。

[0140] 在这些化合物的一些实施例中， R^{25} 和 R^{26} 是氢。

[0141] 在一些实施例中， R^{25} 是氢。在一些实施例中， R^{26} 是氢。

[0142] 在这些化合物的一些实施例中， R^{23} 是氢、卤素、或 C_{1-6} 烷氧基。

[0143] 在一些实施例中， R^{23} 位于 NR^6 的邻位。在一些实施例中， R^{23} 位于 NR^6 的间位。

[0144] 在一些实施例中， R^{23} 是氢。在一些实施例中， R^{23} 是甲氧基、乙氧基、丙氧基、或异丙氧基。在一些实施例中， R^{23} 是甲氧基。在一些实施例中， R^{23} 是氟。在一些实施例中， R^{23} 是甲氧基或氟。

[0145] 在这些化合物的一些实施例中，Q是CH。

[0146] 在这些化合物的一些实施例中， R^7 是 C_{1-3} 烷基。

[0147] 在一些实施例中， R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、或丁基。在一些实施例中， R^7 是甲基或乙基。在一些实施例中， R^7 是甲基。在一些实施例中， R^7 是乙基。

[0148] 在这些化合物的一些实施例中， R^3 和 R^4 是氢。在这些化合物的一些实施例中， R^3 和 R^4 中至少一个是 C_{1-6} 烷基。在一些实施例中， R^3 和 R^4 中至少一个是 C_{1-3} 烷基。在一些实施例中， R^3 和 R^4 中至少一个是甲基。在这些化合物的一些实施例中， R^3 和 R^4 中至少一个是 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中m是1至6。在这些化合物的一些实施例中， R^3 和 R^4 中至少一个是 $-CH_2N(CH_3)_2$ 。

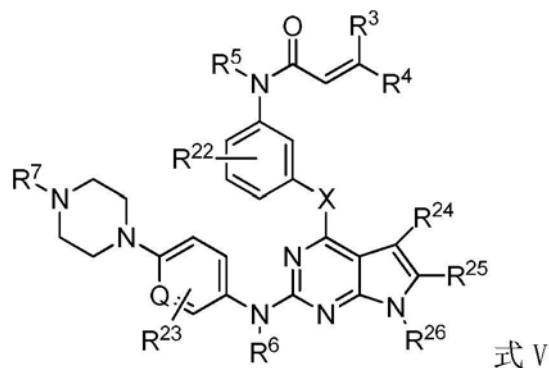
[0149] 在一些实施例中， R^5 是氢。在一些实施例中， R^5 是甲基。

[0150] 在一些实施例中， R^6 是氢。在一些实施例中， R^6 是甲基。

[0151] 在一些实施例中, R^{22} 是氢。

式V

[0152] 在另一个实施例中, 所述化合物具有式V所示的结构:



其中

X 是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ;

R^b 选自 H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自 N、O 和 S 的杂原子。

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$, 其中 m 是 1 至 6;

R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{24} 和 R^{25} 分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R^{26} 是氢、 C_{1-6} 烷基、或取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基取代;

R^{22} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R^{23} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个 R^a 可分别是氢或 C_{1-6} 烷基; 并且

Q 是 CH, CR^{23} , 或 N;

或其药学上可接受的盐。

[0153] 在化合物的一些实施例中, X 是 CF_2 。在化合物的一些实施例中, X 是 O。在化合物的一些实施例中, X 是 CH_2 。在化合物的一些实施例中, X 是 S。在化合物的一些实施例中, X 是 NR^b 。在化合物的一些实施例中, X 是 NR^b , 其中是 R^b 氢或 C_{1-6} 烷基。

[0154] 在这些化合物的一些实施例中, R^{24} 或 R^{25} 是氢。

[0155] 在一些实施例中, R^{24} 是氢。在一些实施例中, R^{25} 是氢。

[0156] 在这些化合物的一些实施例中, R^{26} 是氢。在这些化合物的一些实施例中, R^{26} 被 C_1 - C_6 烷基取代, 其中 C_1 - C_6 烷基被羟基取代。

[0157] 在这些化合物的一些实施例中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 是氢。

[0158] 在这些化合物的一些实施例中, R^{23} 是氢、卤素、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0159] 在一些实施例中, R^{23} 位于 NR^6 的邻位。在一些实施例中, R^{23} 位于 NR^6 的间位。

[0160] 在一些实施例中, R^{23} 是氢。在一些实施例中, R^{23} 是甲氧基、乙氧基、丙氧基、或异丙氧基。在一些实施例中, R^{23} 是甲氧基。在一些实施例中, R^{23} 是氟。在一些实施例中, R^{23} 是甲氧基或氟。

[0161] 在这些化合物的一些实施例中, Q 是 CH 或 CR^{23} 。

[0162] 在这些化合物的一些实施例中, Q 是 N 。

[0163] 在这些化合物的一些实施例中, Q 是 CH 。在这些化合物的一些实施例中, Q 是 CR^{23} , 其中 R^{23} 是卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、或 C_1 - C_6 卤烷氧基。在一些实施例中, Q 是 CR^{23} , 其中 R^{23} 是卤素。在一些实施例中, Q 是 CR^{23} , 其中 R^{23} 是氟。在一些实施例中, Q 是 CR^{23} , 其中 R^{23} 是氯。

[0164] 在这些化合物的一些实施例中, R^7 是 C_1 - C_3 烷基。

[0165] 在一些实施例中, R^7 是甲基、乙基、丙基、异丙基、或丁基。在一些实施例中, R^7 是甲基或乙基。在一些实施例中, R^7 是甲基。在一些实施例中, R^7 是乙基。

[0166] 在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 是氢。在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是 C_1 - C_3 烷基。在一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是甲基。在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$, 其中 m 是 1 至 6。在这些化合物的一些实施例中, R^3 和 R^4 中至少一个是 $-CH_2N(CH_3)_2$ 。

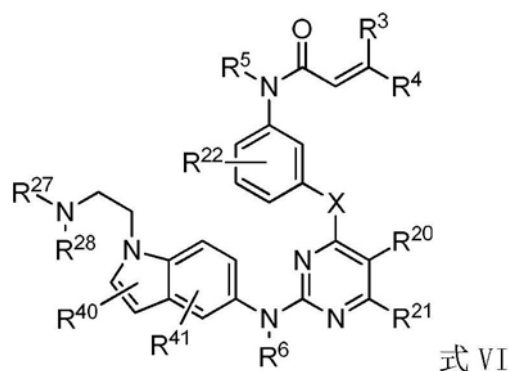
[0167] 在一些实施例中, R^5 是氢。在一些实施例中, R^5 是甲基。

[0168] 在一些实施例中, R^6 是氢。在一些实施例中, R^6 是甲基。

[0169] 在一些实施例中, R^{22} 是氢。

式 VI

[0170] 在另一个实施例中, 所述化合物具有式 VI 所示的结构:



其中

X 是 CF_2 , O , CH_2S , 或 NR^b ;

R^b 选自 H、取代的或非取代的 C_1 -8 烷基、 C_2 -8 烯基、 C_2 -8 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8 碳环或 C_3 -8 杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个 C_1 -8 烷基、 C_3 -8 环烷基、 C_2 -8 烯基、 C_2 -8 炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自 N、O 和 S 的杂原子;

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$, 其中 m 是1至6;

R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{20} 和 R^{21} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R^{22} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

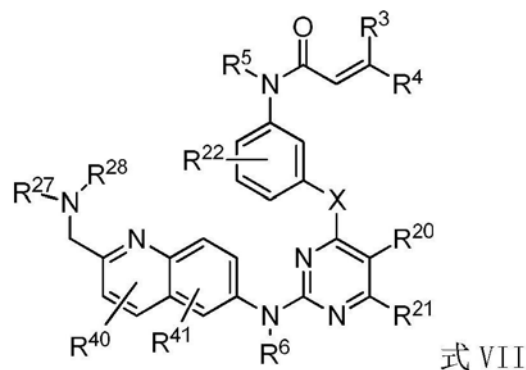
每个 R^a 分别为氢或 C_{1-6} 烷基;和

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_{1-6} 烷基;

或其药学上可接受的盐。

式VII

[0171] 在另一个实施例中,所述化合物具有式VII所示的结构:



其中

X 是 CF_2 , O , CH_2S , 或 NR^b ;

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$, 其中 m 为1至6;

R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基;

R^{20} 和 R^{21} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R^{22} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

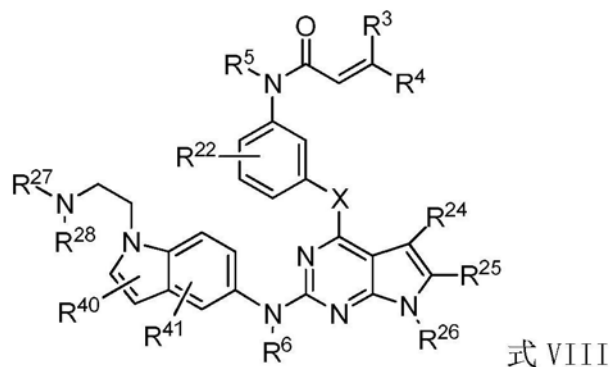
每个 R^a 可分别是氢或 C_{1-6} 烷基；并且

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_{1-6} 烷基；

或其药学上可接受的盐。

式VIII

[0172] 在另一个实施例中，所述化合物具有下述式VIII所示的结构：



其中

X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环、饱和的或不饱和的，其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中m是1至6；

R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{24} 和 R^{25} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_{1-6} 烷基、或取代的 C_{1-6} 烷基，其中 C_{1-6} 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

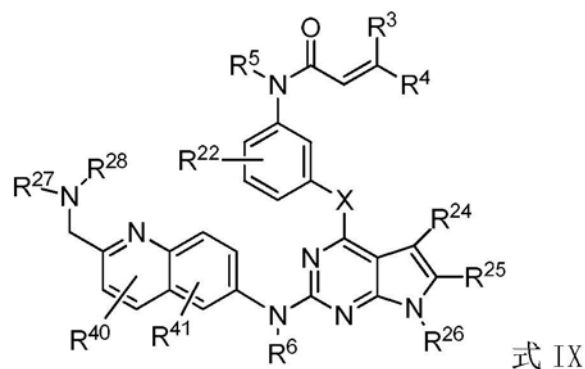
每个 R^a 可分别是氢或 C_{1-6} 烷基；并且

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_{1-6} 烷基；

或其药学上可接受的盐。

式IX

[0173] 在另一个实施例中,所述化合物具有下述式IX所示的结构:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂,其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁴和R²⁵可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基,其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

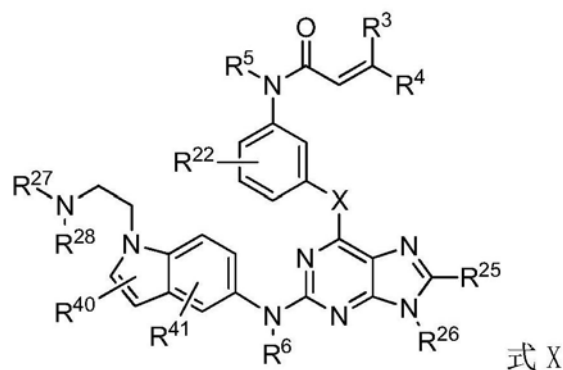
每个R^a可分别是氢或C₁₋₆烷基;并且

R²⁷和R²⁸可分别是氢或C₁₋₆烷基;

或其药学上可接受的盐。

式X

[0174] 在另一个实施例中,所述化合物具有式X所示的结构:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁵选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

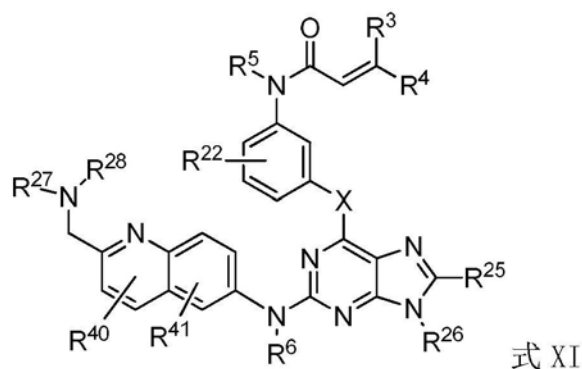
每个R^a可分别是氢或C₁₋₆烷基; 并且

R²⁷和R²⁸可分别是氢或C₁₋₆烷基;

或其药学上可接受的盐。

式XI

[0175] 在另一个实施例中, 所述化合物具有下述式XI所示的结构:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁵选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个R^a分别是氢或C₁₋₆烷基; 并且

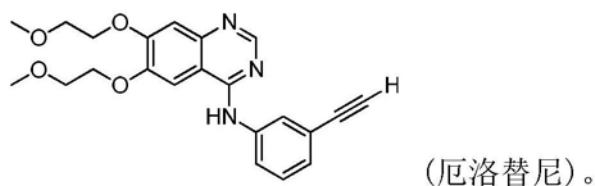
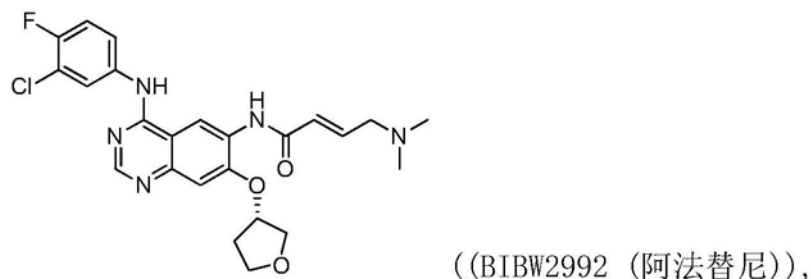
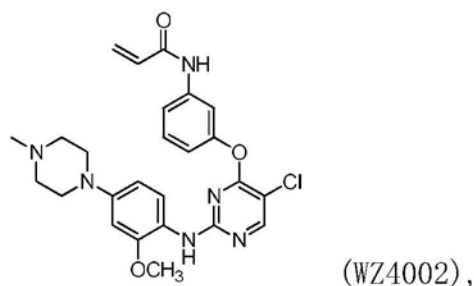
R²⁷和R²⁸可分别分别是氢或C₁₋₆烷基;

或其药学上可接受的盐。

[0176] 在式VI-XI所示的化合物中, X是CH₂, CF₂, S, O, 或NH。在式VI-XI的化合物的一些实施例中, X是CF₂。在式VI-XI的化合物的一些实施例中, X是S。在式VI-XI的化合物的一些实施例中, X是NH。在式VI-XI的化合物的一些实施例中, X是CH₂或O。在式VI-XI的化合物的一些实施例中, X是NR^b。在一些实施例中, X是NR^b, 其中R^b是氢或C₁₋₆烷基。

[0177] 在式VI-XI所示的化合物的一些实施例中, R³和R⁴是氢。在这些化合物的一些实施例中, R³和R⁴中至少一个是C₁₋₆烷基。在一些实施例中, R³和R⁴中至少一个是C₁₋₃烷基。在一些实施例中, R³和R⁴中至少一个是甲基。在这些化合物的一些实施例中, R³和R⁴中至少一个是-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6。在这些化合物的一些实施例中, R³和R⁴中至少一个是-CH₂N(CH₃)₂。

- [0178] 在式VI-XI的化合物的一些实施例中, R^5 是氢。在一些实施例中, R^5 是甲基。
- [0179] 在式VI-XI的化合物的一些实施例中, R^6 是氢。在一些实施例中, R^6 是甲基。
- [0180] 在式VI-XI的化合物的一些实施例中, R^{22} 是氢。
- [0181] 在式VI-XI的化合物的一些实施例中, R^{40} 和 R^{41} 是氢。
- [0182] 在式VI-XI的化合物的一些实施例中, R^{27} 和 R^{28} 是 C_1 - C_6 烷基。在一些实施例中, R^{27} 和 R^{28} 是 C_1 - C_3 烷基。在一些实施例中, R^{27} 和 R^{28} 是甲基。
- [0183] 在式VI-VII的化合物的一些实施例中, R^{20} 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。在这些化合物的一些实施例中, R^{20} 是氢、氟、氯、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。在这些化合物的一些实施例中, R^{20} 是氢、氟、碘、溴、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。
- [0184] 在一些实施例中, R^{20} 是甲氧基、氟、氯或甲基。在一些实施例中, R^{20} 是甲氧基、乙氧基、丙氧基、或异丙氧基。在一些实施例中, R^{20} 是甲氧基。在一些实施例中, R^{20} 是氟或氯。在一些实施例中, R^{20} 是氟。在一些实施例中, R^{20} 是氯。在一些实施例中, R^{20} 是甲基、乙基、丙基、异丙基、或丁基。在一些实施例中, R^{20} 是甲基。
- [0185] 在式VI-VII所示的化合物的一些实施例中, R^{21} 是氢。
- [0186] 在式VIII-IX的化合物的一些实施例中, R^{24} 和 R^{25} 是氢。在一些实施例中, R^{24} 是氢。在一些实施例中, R^{25} 是氢。
- [0187] 在式VIII-IX的化合物的一些实施例中, R^{26} 是氢。在这些化合物的一些实施例中, R^{26} 可以选择性地被 C_1 - C_6 烷基取代, 其中 C_1 - C_6 烷基被羟基取代。
- [0188] 在式VIII-IX所示的化合物的一些实施例中, R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 是氢。
- [0189] 在式X-XI所示的化合物的一些实施例中, R^{25} 和 R^{26} 是氢。在一些实施例中, R^{25} 是氢。在一些实施例中, R^{26} 是氢。
- [0190] 另一方面, 本公开所述的化合物不包括下述化合物:



[0191] 在另一个方面,本公开所述的化合物不包括国际申请WO 2010/129053,WO 2011/079231,和WO 2011/140338中公开的化合物。

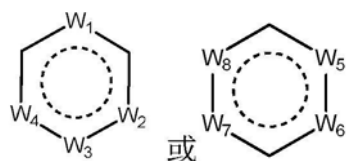
[0192] 另一方面,本发明提供了包含了与至少一种药学上可接受的载体或赋形剂混合的前述任一实施例中所述的化合物的药物组合物。适合的载体和赋形剂在本文中有描述。在一些实施例中,这种药物组合物包含至少一种无菌的药学上可接受的载体或赋形剂。在一些实施例中,所述药物组合物包含至少两种药学上可用的载体和/或赋形剂。

[0193] 另一个方面,本发明提供了前述任一实施例中所述的用于治疗用途的化合物。在有关的特定实施例中,所述化合物用于治疗癌症,如,选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症、以及胰腺癌的癌症。

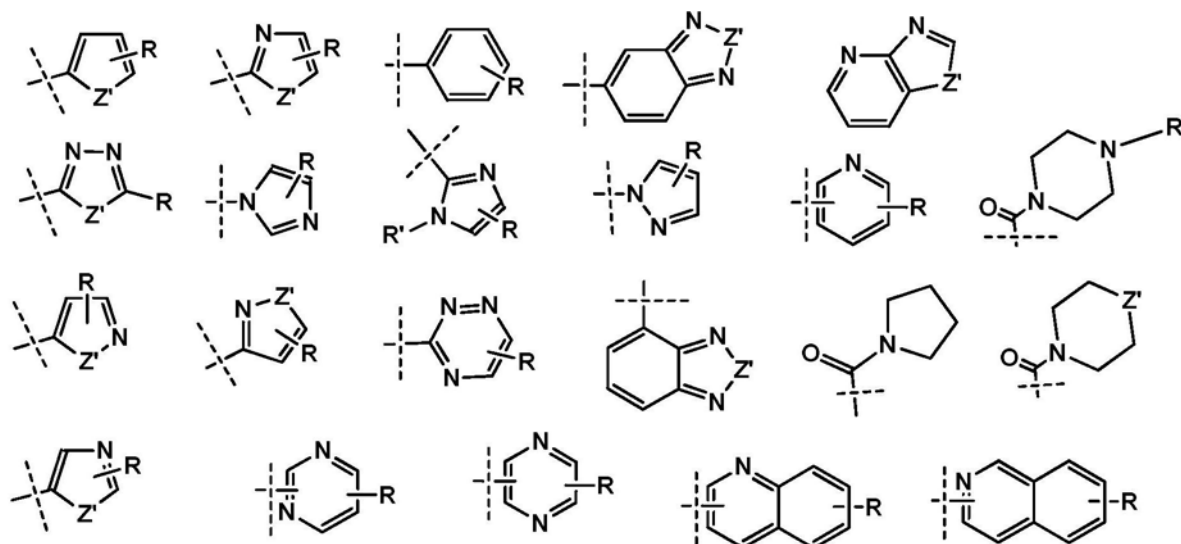
[0194] 一方面,本发明提供了一种治疗癌症的方法,包括对有相关需要的受试者施以有效剂量的前述任一实施例中所述的化合物,或包含一种或多种这种化合物的药物组合物。在一些实施例中,所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症、以及胰腺癌。

[0195] 类似地,本发明提供了前述任一实施例中所述化合物用于药物制造的用途。在一些实施例中,所述药物是用来治疗癌症的药物,并且在一些实施例中,所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症、以及胰腺癌。

[0196] 可以理解的是,本领域技术人员可以按照与化合价规则和稳定性相关的众所周知的规则来选择 $W^1, W^2, W^3, W^4, W^5, W^6, W^7, W^8$ 和Z,X,Y作为上述任一环状基团。这些原子或键因此被选择来提供唯一的稳定的与公知的键价规则一致的环或环系统;因此在这些环中不能由-O-O-连接或-S-S-连接来构成这些环,例如,或使用不当数量的会导致水介质的不稳定性的O或N或S原子,来构建这些环。典型地,无论是否为芳香环,这些化合物的每个环为5-6个原子的环,并且包括至少一个碳原子,不超过一个O或S原子(除了含有两个O原子的二氧六环),以及最多4个N原子作为环成员。非芳香环典型地在环的碳原子位置上包括不超过两个的杂原子,而芳香环包含3-4个杂原子——尤其是N原子——例如三氮六环、三唑、四唑和四唑都包括在内。同样地,可以选择其它基团如R来避免通常被认为作为药物活性过大的化合物,如,R不应为卤基的基团有,例如NHR,NRR,OR,SR,或COOR。



的典型结构包括但不限于:



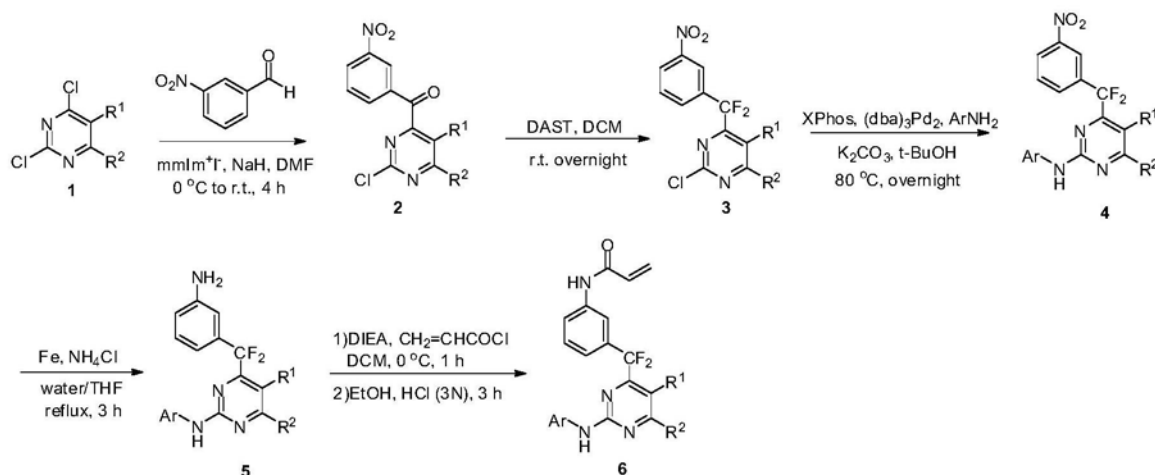
其中Z'选自基团O,S,C=O,-NR,S0,S02,C1-C6烷基和C1-C6卤代烷基。

[0197] 本领域技术人员可以基于本文提供的信息选择适合的剂量、给药途径、以及给药方式。

合成示例：

[0198] 上述化合物可以如方案1所示进行合成。一些代表性的化合物示于方案2和3中，其描述了一些适合于上述化合物的Het基团。

取代的嘧啶衍生物合成的一般程序(6,方案1)：



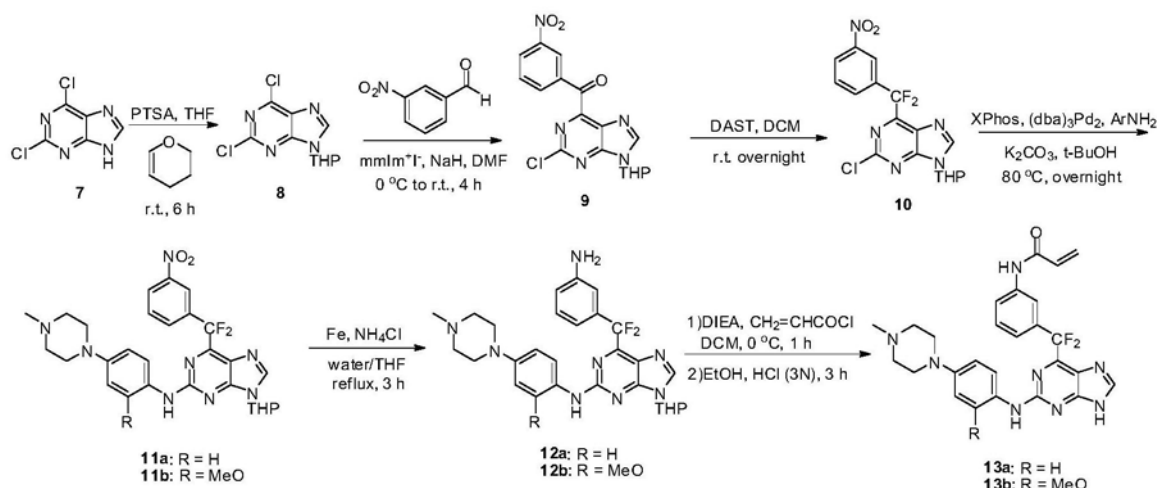
方案1取代的嘧啶衍生物的一般合成方案

[0199] 取代的2,4-二氯嘧啶1与3-硝基苯甲醛和DMF中的1,3-二甲基咪唑盐碘化物反应4h生成的相应的取代的(2-氯嘧啶-4-基)(3-硝基苯基)甲酮2。2然后再与DAST在DCM中于室温下搅拌过夜生成相应的2-氯-4-(二氟(3-硝基苯基)甲基)嘧啶3。嘧啶3通过布赫瓦尔德-哈特维希钯催化与芳基胺的芳基C-N连接获得预期的产物4。然后4中的硝基基团伴随着丙烯酰氯的酰胺化被还原成NH₂得到终产物6。

示例1:N-(3-(二氟(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(13a)&N-(3-(二氟(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(13b)的合成:

[0200] N-(3-(二氟(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)苯基)丙烯

酰胺13a和N-(3-(二氟(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)苯基)丙烯酰胺13b的合成示于方案2中。



方案2 N-(3-(二氟(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯胺基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)苯基)丙烯酰胺13a&13b

2,6-二氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤(8)的合成:

[0201] 2,6-二氯嘌呤7 (2.4g, 12.7mmol)、PTSA (222mg, 1.17mmol) 和2H-3,4-二氢吡喃 (1.26g, 15mmol) 在DCM中的混合物在室温下搅拌6h。混合物通过柱层析浓缩和纯化得到浅黄色固体8 (3.2g, 产率, 94%, $M+H^+=273$)。

(2-氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-6-基)(3-硝基苯基)甲酮(9)的合成:

[0202] 2,6-二氯-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤8 (327mg, 1.2mmol) 在0 °C下溶解于DMF (4mL) 并依次用3-硝基苯甲醛 (220mg, 1.46mmol)、和1,3-二甲基咪唑盐碘化物 (109mg, 0.49mmol) 处理。缓慢加入氢化钠 (78mg, 60%, 1.95mmol) 然后将混合物加热至室温。搅拌4h后, 将反应用水淬灭并用EA萃取。各层得到分离。用Na₂SO₄干燥后的有机层通过层析法在硅胶上使用己烷/乙酸乙酯75:25作为洗脱剂进行纯化。分离出黄色的题述化合物9 (230mg, 50%, $M+H^+=389$)。

2-氯-6-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤(10)的合成:

[0203] 将化合物9 (136mg, 0.35mmol) 的DCM (0.5mL) 溶液装入带有聚四氟乙烯涂层磁力搅拌棒的圆底烧瓶中。所述烧瓶用橡胶薄膜盖住并用氩气清洗。用注射器加入(二乙基胺)三氟化硫 (200mg, 1.24mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物小心倒入冰水中并且将所得混合物用DCM萃取。组合的有机萃取物用盐水洗涤并干燥 (Na₂SO₄)。过滤后, 在真空中去除挥发成分, 粗产物用快速层析法纯化得到黄色固体状的题述化合物10 ($M+H^+=410$)。

6-(二氟(3-硝基苯基)苯基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(11a)的合成:

[0204] 上述化合物10 (135mg, 0.33mmol)、4-(4-甲基哌嗪)苯胺 (100mg, 0.52mmol)、tris(二甲氨基苄丙酮)二钯 (20mg, 0.022mmol)、双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷化氢 (70mg, 0.15mmol) 和碳酸钾 (190mg, 1.37mmol) 与叔丁醇 (5mL) 的混合物在氩气中于80 °C搅拌过夜。冷却至室温后, 反应混合物通过Celite硅藻土过滤, 所述Celite用甲醇洗涤, 并且将滤出液降压浓缩。所得残渣通过快速柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 纯化, 得到棕色油状的

题述化合物11a (190mg, $M+H^+=565$)。

6-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(11b)的合成:

[0205] 题述化合物11b用2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)胺代替4-(4-甲基哌嗪)胺按化合物11a的合成程序制备。

6-((3-氨基苯基)二氟甲基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(12a)的合成

[0206] 将化合物11a (190mg, 0.34mmol) 溶解于THF (5mL) 并加入水 (5mL)。然后加入铁粉 (190mg, 3.4mmol) 和饱和的氯化铵水溶液 (2.5mL), 并将所得混合物加热至回流3小时。反应混合物冷却至室温并通过celite硅藻土过滤。在降低的压强下去除THF, 并且所得残留物用碳酸氢钠碱化并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠分离并干燥, 用20:1二氯甲烷-甲醇通过快速层析法进行浓缩和纯化得到黄色固体状的题述化合物12a (200mg, $M+H^+=535$) 的产物。

6-((3-氨基苯基)二氟甲基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-9-(四氢-2H-吡喃-2-基)-9H-嘌呤-2-胺(12b)的合成:

[0207] 题述化合物12b根据化合物12a的合成程序制备。

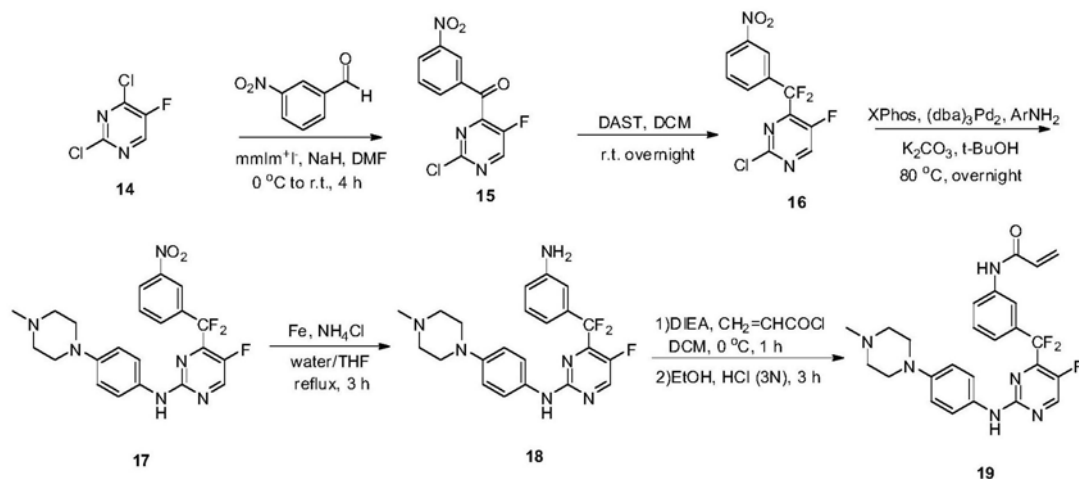
N-(3-(二氟(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(13a)的合成:

[0208] 在0°C下向化合物12a (200mg, 0.37mmol) 和二异丙基乙胺 (0.5mL, 3.1mmol) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中逐滴加入丙烯酰氯 (60mg, 0.66mmol)。搅拌反应混合物1h。然后加入水淬灭反应。在降低的压强下去除溶剂并得到粗酰胺。为了获得这种粗酰胺, 加入THF (3mL) 和HCl (3mL, 3N)。在室温下搅拌混合物3h。然后淬灭反应并用碳酸氢钠碱化, 用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠分离和干燥有机层, 用4:1二氯甲烷-甲醇通过快速层析法进行浓缩和纯化得到黄色粉末即题述化合物13a (20mg, $M+H^+=505$, 纯度98.47%)。

N-(3-(二氟(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-9H-嘌呤-6-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(13b)的合成:

[0209] 题述化合物13b按合成化合物13a的程序进行制备。

示例2:N-(3-(二氟(5-氟-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(19)的合成:



方案3N-(3-(二氟(5-氟-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(19)的合成

(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)(3-硝基苯基)甲酮(15)的合成:

[0210] 将2,4-二氯-5-氟嘧啶14(1002mg,6mmol)在0℃溶解于DMF(10mL)并依次用3-硝基苯甲醛(906mg,6mmol)和3-乙基-1-甲基咪唑盐溴化物(300mg,1.57mmol)处理。缓慢加入氢化钠(360mg,60%,8.75mmol)。混合物在-5-0℃下搅拌2h,然后加热至室温并搅拌8h。接着用水淬灭反应并用EA萃取。分离各层。用Na₂SO₄干燥后的有机层通过层析法在硅胶上以己烷/乙酸乙酯4:1作为洗脱剂进行纯化。分离得到白色固体即题述化合物9(750mg,44%,M+H⁺=282.5)。

2-氯-4-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-5-氟嘧啶(16)的合成:

[0211] 将化合物15(200mg,0.71mmol)的DCM(2mL)溶液装入带有聚四氟乙烯涂层磁力搅拌棒的圆底烧瓶中。所述烧瓶用橡胶薄膜盖住并用氩气清洗。用注射器加入(二乙基胺)三氟化硫(0.5mL)。混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物小心倒入冰水中并且将所得混合物用DCM萃取。组合的有机萃取物用盐水洗涤并干燥(Na₂SO₄)。过滤后,在真空中去除挥发成分,粗产物用快速层析法纯化得到白色固体即题述化合物16(186mg,61.3%,M+H⁺=304.5)。

4-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-5-氟-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)嘧啶-2-胺(17)的合成:

[0212] 上述化合物16(60mg,0.20mmol)、4-(4-甲基哌嗪)苯胺(45mg,0.23mmol)、tris(二甲氨基苄丙酮)二钯(18mg,0.02mmol)、双环己基(2',4',6'-三异丙基联苯-2-基)磷化氢(56mg,0.12mmol)和碳酸钾(109mg,0.78mmol)与叔丁醇(2.6mL)的混合物在氩气中于80℃搅拌过夜。冷却至室温后,反应混合物通过Celite硅藻土过滤,所述Celite用甲醇洗涤,并且将滤出液降压浓缩。所得残渣通过快速柱层析(DCM/MeOH=20/1)纯化,得到棕色油状的题述化合物17(80mg,87%,M+H⁺=459.5)。

4-((3-氨基苯基)二氟甲基)-5-氟-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-嘧啶-2-胺(18)的合成

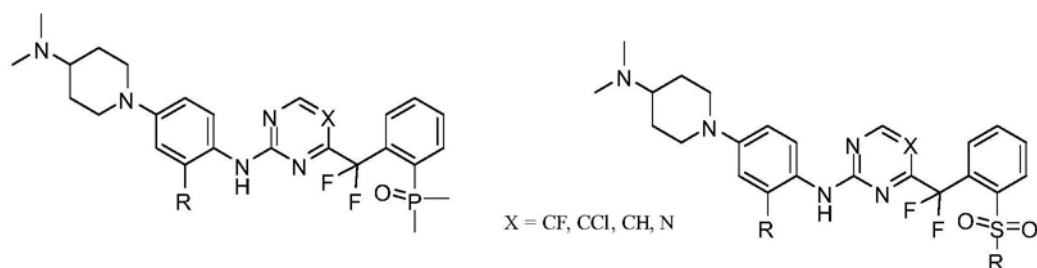
[0213] 将化合物17(80mg,0.18mmol)溶解于THF(2mL)并加入水(2mL)。然后加入铁粉(50mg,0.9mmol)和饱和的氯化铵水溶液(1.2mL),并将所得混合物加热至回流4小时。反应混合物冷却至室温并通过celite硅藻土过滤。在降低的压强下去除THF,并且所得残留物用碳酸氢钠碱化并用乙酸乙酯萃取。有机层用无水硫酸钠分离并干燥,用20:1二氯甲烷-甲醇通过快速层析法进行浓缩和纯化得到黄色固体状的题述化合物18(51mg,68%,M+H⁺=429.5)。

N-(3-(二氟(5-氟-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(19)的合成:

[0214] 在0℃下向化合物18(51mg,0.12mmol)和二异丙基乙胺(0.17mL,1.05mmol)的二氯甲烷(1.5mL)溶液中逐滴加入丙烯酰氯(20mg,0.20mmol)。搅拌反应混合物3h。然后加入水淬灭反应。在降低的压强下去除溶剂并得到粗酰胺。为了获得这种粗酰胺,加入THF(3mL)和HCl(3mL,3N)。在室温下搅拌混合物3h。然后淬灭反应并用碳酸氢钠碱化,用乙酸乙酯萃取。用无水硫酸钠分离和干燥有机层,用4:1二氯甲烷-甲醇通过快速层析法进行浓缩和纯化得

到黄色粉末状的题述化合物19 (53mg, 92%, $M+H^+ = 483.5$, 纯度98.47%)。

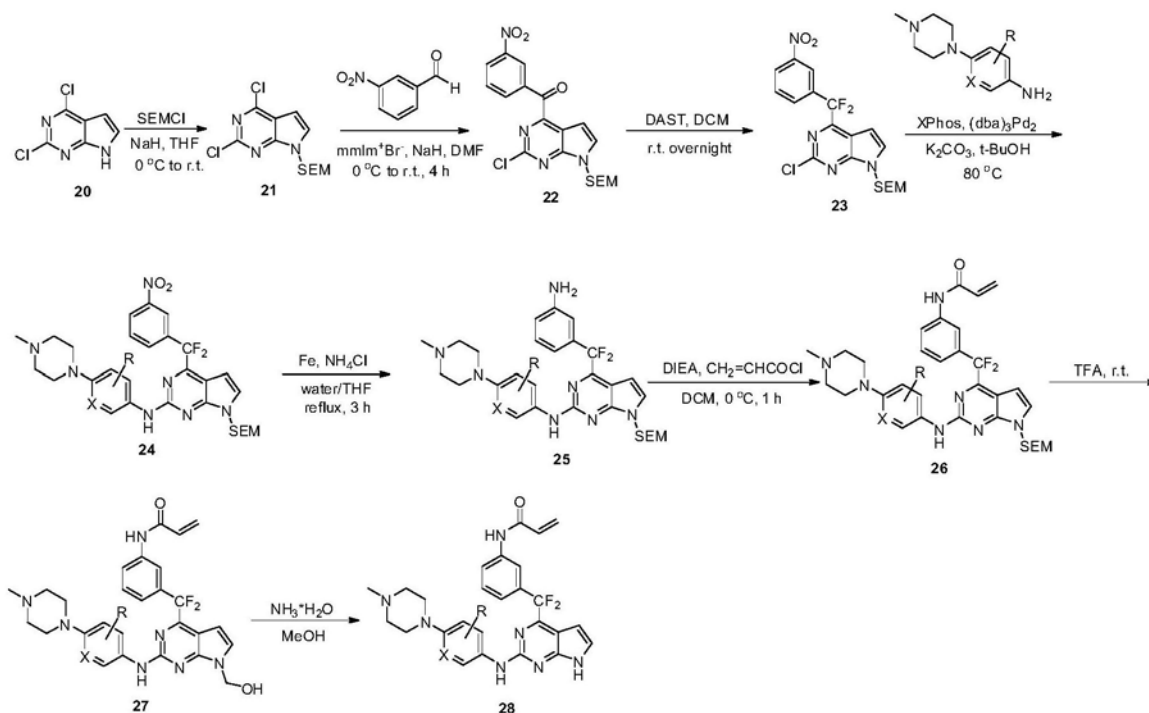
[0215] 利用相似的化学或合成途径, 还可以合成下述化合物:



$R = H, \text{halo}, \text{Alkyl}, \text{Alkoxy}, \text{cycloalkyl}, \text{amine}, \text{amide}, \text{sulfonamide}, \text{carboxylic acid}$

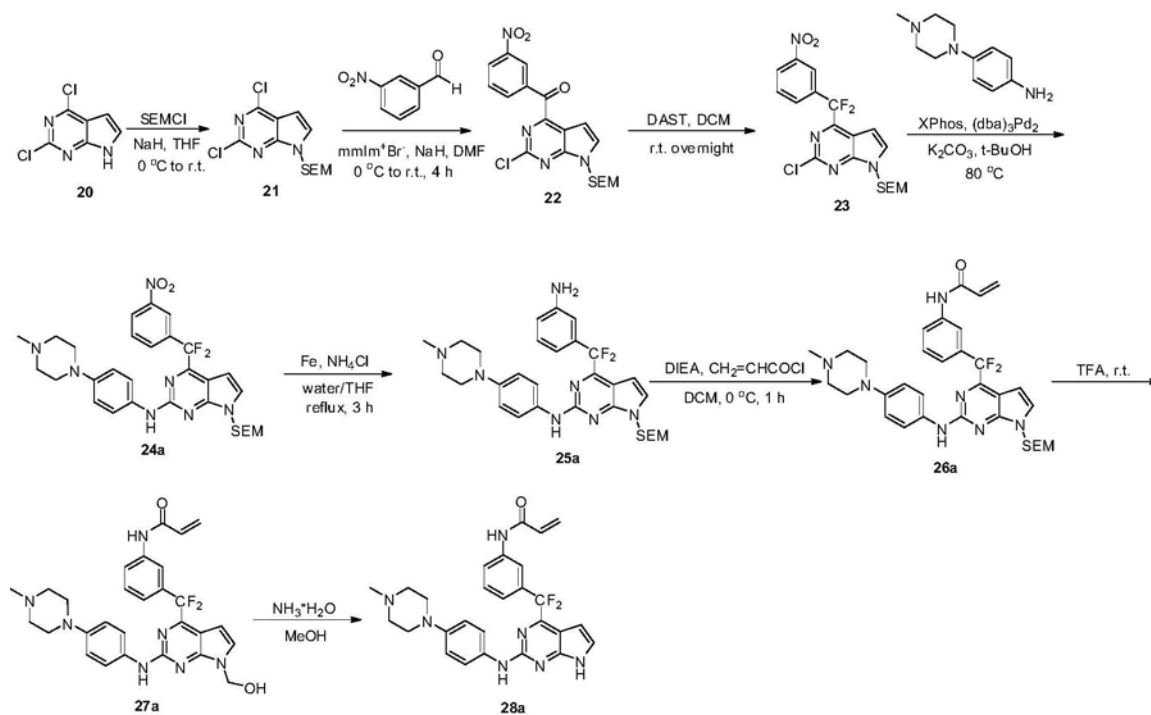
$R = H, \text{卤基}, \text{烷基}, \text{烷氧基}, \text{环烷基}, \text{酰胺基}, \text{磺胺基}, \text{羧酸}$

取代的EGFR衍生物 (28a-d, 方案4) 的一般程序:

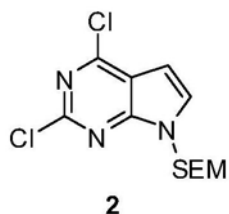


方案4化合物28的一般合成程序

示例3: N-(3-(二氟(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺 (28a)

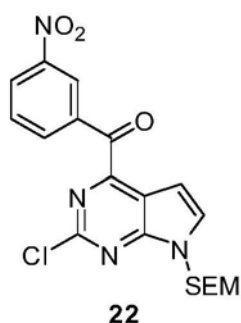


2,4-二氯-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(2)的合成:



[0216] 在2,4-二氯-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶1(575mg, 3.06mmol)和SEMCl(561mg, 3.37mmol)的混合物THF(5mL)的溶液中于0℃下加入NaH(60%, 46.7mg, 3.06mmol)并搅拌。将反应混合物温热至室温并搅拌3h后用水(5mL)淬灭。所述混合物用乙酸乙酯(10mL x3)萃取。有机层加入盐水洗涤,通过Na₂SO₄干燥并过滤。浓缩滤出液,并且粗产物通过柱层析(PE/EA=20/1)纯化得到浅黄色固体状的化合物2(520mg, 产率53.4%, M+H⁺=319.27)。

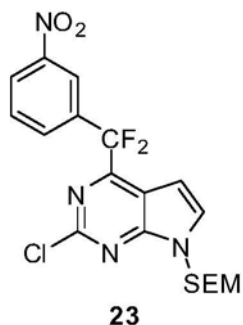
(2-氯-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)(3-硝基苯基)甲酮(22)



[0217] 将化合物21(517mg, 1.51mmol)在0℃溶解于DMF(3mL)并依次用3-硝基苯甲醛(225mg, 1.5mmol)和1,3-二甲基咪唑盐碘化物(129mg, 0.58mmol)处理。缓慢加入氢化钠(100mg, 60%, 2.5mmol),然后将混合物加热至室温。搅拌4h后,用水淬灭反应并用乙酸乙酯萃取。分离各层。有机层通过Na₂SO₄干燥并将溶剂在降低的压强下去除。将粗产物通过层析

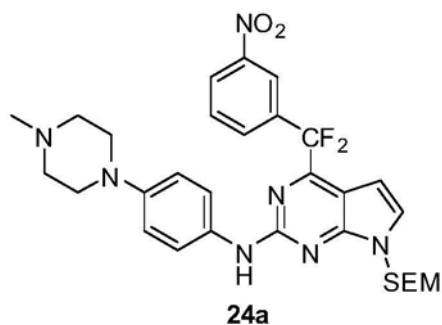
法在硅胶上以己烷/乙酸乙酯75:25作为洗脱剂进行纯化。分离得到白色固体状的题述化合物22 (320mg, 产率50%, $M+H^+=433.1$)。

2-氯-4-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶(23)的合成



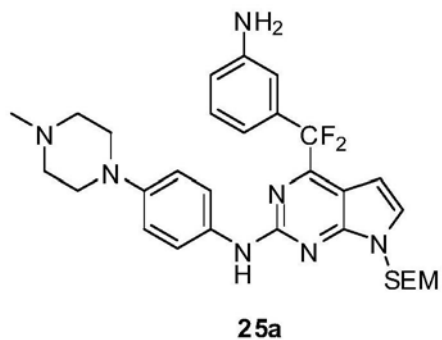
[0218] 将化合物22 (320mg, 0.74mmol) 的DCM (2mL) 溶液装入带有聚四氟乙烯涂层磁力搅拌棒的圆底烧瓶中。所述烧瓶用橡胶薄膜盖住并用氩气清洗。用注射器加入(二乙基胺)三氟化硫 (600mg, 3.72mmol)。混合物在室温下搅拌过夜。将反应混合物小心倒入冰水中并且将所得混合物用DCM萃取。结合的有机层用盐水洗涤并通过 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 在降低的压强下去除溶剂, 粗产物用快速层析法纯化得到黄色固体状的题述化合物23 (270mg, 产率80%, $M+H^+=455.1$)。

4-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-胺(24a)的合成



[0219] 题述化合物24a (产率76% from 23, $M+H^+=610.3$) 按化合物11的合成程序制备, 但是起始反应物为化合物23和4-(4-甲基哌嗪)苯胺。

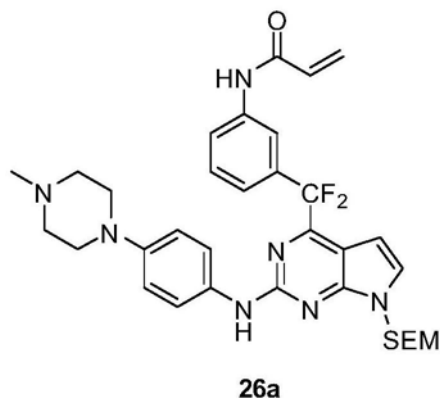
4-((3-氨基苯基)二氟甲基)-N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-胺(25a)的合成



[0220] 将化合物24a (200mg, 0.33mmol) 溶解于THF (5mL) 并加入水 (5mL)。然后加入铁粉

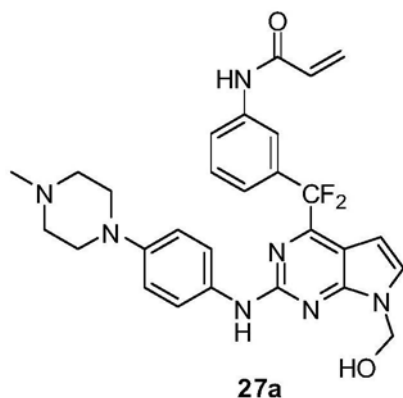
(190mg, 3.4mmol) 和饱和的氯化铵水溶液 (2.5mL)。将所得混合物加热至回流3小时。反应混合物冷却至室温并通过celite硅藻土过滤。并通过celite硅藻土过滤。在降低的压强下去除溶剂。所得残留物用碳酸氢钠碱化并用乙酸乙酯萃取有机层用无水硫酸钠分离并干燥, 用20:1二氯甲烷-甲醇通过快速层析法进行浓缩和纯化得到黄色固体状的题述化合物25a (179mg, $M+H^+=578$)。

N-(3-(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基氨基)-7-((2-(三甲基硅基) 乙氧基) 甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-氧基) 苯基) 丙烯酰胺 (26a) 的合成



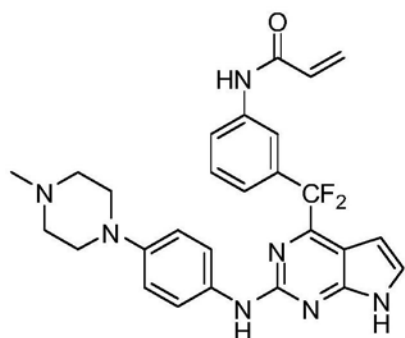
[0221] 在0℃下向化合物25a (180.8mg, 0.312mmol) 和二异丙基乙胺 (55mg, 0.426mmol) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中逐滴加入丙烯酰氯 (33.8mg, 0.374mmol)。搅拌反应混合物1h。然后加入水淬灭反应。有机层用水、盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥。过滤并在降低的压强下去除溶剂后, 粗产物用快速层析法 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到白色固体状的题述化合物26a (154mg, yield 78%, $M+H^+=634.3$)。

N-(3-(二氟(7-(羟基甲基)-2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基) 苯基) 丙烯酰胺 (27a) 的合成



[0222] 化合物26a (125mg, 0.197mmol) 的 CH_2Cl_2 溶液 (3mL) 和三氟乙酸 (1mL) 在室温下搅拌3h。TLC指示所有起始原料被消耗。向混合物中于0℃加入饱和的 $NaHCO_3$ 溶液用来中和过量的酸。立即用DCM萃取所述混合物。有机层被分离并用水、盐水洗涤, 通过 Na_2SO_4 干燥并过滤。浓缩滤出液, 并且粗产物通过柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到白色固体状的化合物27a (78.8mg, yield 75%, $M+H^+=534.2$)。

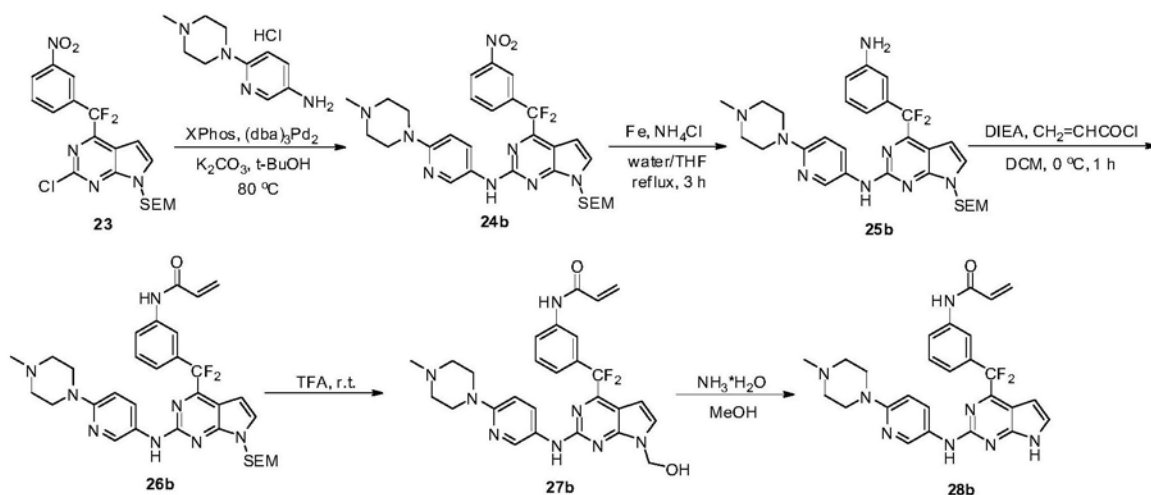
N-(3-(二氟(2-(4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基) 甲基) 苯基) 丙烯酰胺 (28a) 的合成



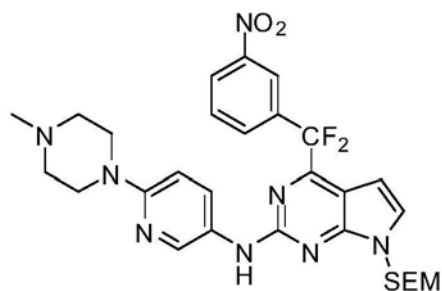
28a

[0223] 化合物27a (100mg, 0.187mmol) 的甲醇 (2mL) 溶液用氨饱和。反应混合物室温下搅拌过夜。LC-MS指示所有起始原料被消耗。浓缩所述混合物并且粗产物通过柱层析 (DCM/MeOH=20/1) 纯化得到浅黄色固体状的化合物28a (66.8mg, 产率71%, $M+H^+=504.2$)。

示例4:N-(3-(二氟(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙酰胺 (28b)



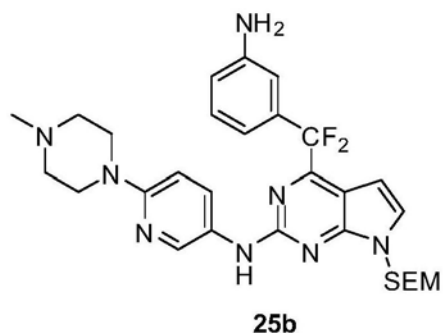
4-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-胺 (24b) 的合成



24b

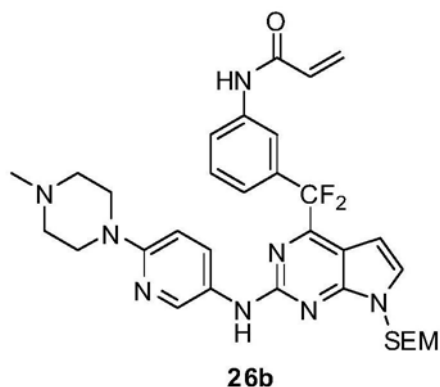
[0224] 题述化合物24b (来自化合物10的产率76%, $M+H^+=611.3$) 按化合物24a的合成程序来制备,但是以化合物23和3-氨基-6-(4-甲基-1-哌嗪基) 盐酸吡啶作为起始反应物。

4-((3-氨基苯基)二氟甲基)-N-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-胺 (25b) 的合成



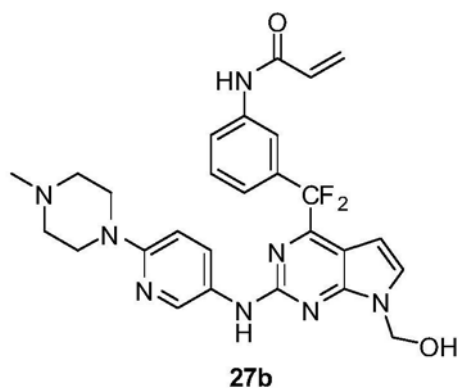
[0225] 题述化合物25b(来自24b的产率71%, $M+H^+=581.3$)按化合物25a的合成程序制备,以化合物24b作为起始反应物。

N-(3-(二氟(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(26b)的合成



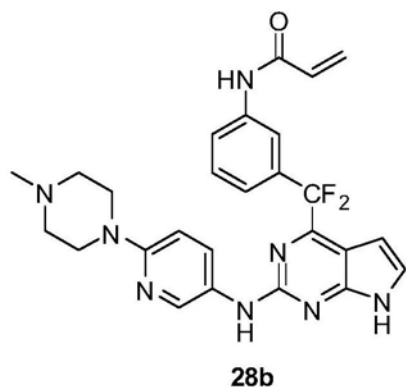
[0226] 题述化合物26b(来自化合物25b的产率75%, $M+H^+=635.3$)按化合物26a的合成程序制备,起始反应物为化合物25b。

N-(3-(二氟(7-(羟甲基)-2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(27b)的合成



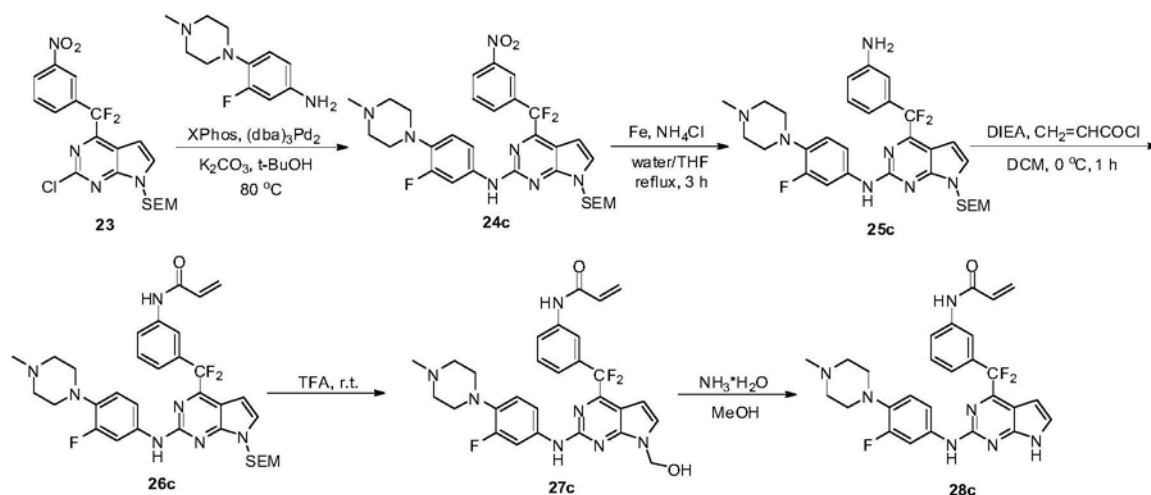
[0227] 题述化合物27b(化合物26b的产率70%, $M+H^+=535.2$)按化合物27a的合成程序制备,以化合物26b为起始反应物。

N-(3-(二氟(2-(6-(4-甲基哌嗪-1-基)吡啶-3-基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(28b)的合成

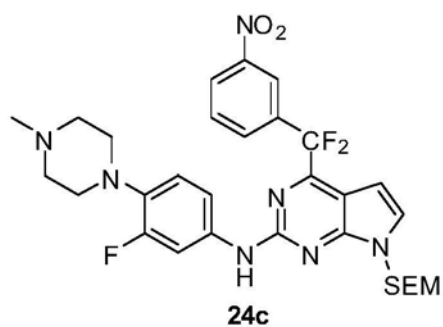


[0228] 所述化合物28b(来自化合物27b的产率75%, $M+H^+=505.2$)按化合物28a的合成程序制备,以化合物27b为起始反应物。

示例5:N-(3-(二氟(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(28c)

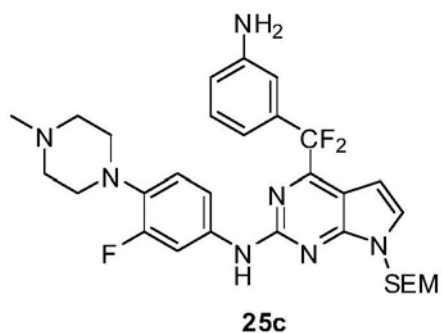


4-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-胺(24c)的合成



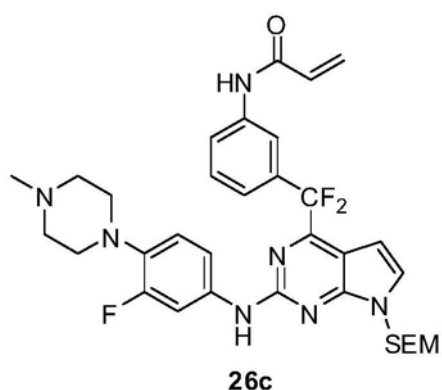
[0229] 题述化合物24c(来自化合物23的产率75%, $M+H^+=628.3$)按化合物24a的合成程序制备,以化合物23和3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)胺为起始反应物。

4-((3-氨基苯基)二氟甲基)-N-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-胺(25c)的合成



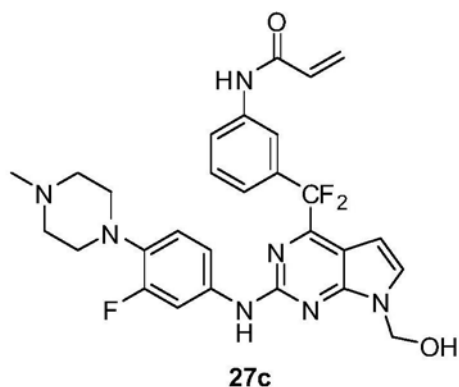
[0230] 题述化合物25c(来自化合物24c的产率78%, $M+H^+=598.3$)按化合物25a的合成程序制备,以化合物24b为起始反应物。

N-(3-(二氟(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(26c)的合成



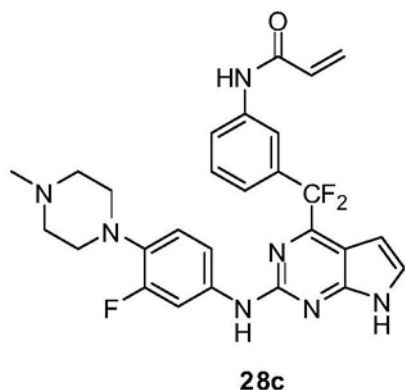
[0231] 题述化合物26c(来自化合物25c的产率76%, $M+H^+=652.3$)按化合物26a的合成程序制备,以化合物25c作为起始反应物。

N-(3-(二氟(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7-(羟甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(27c)的合成



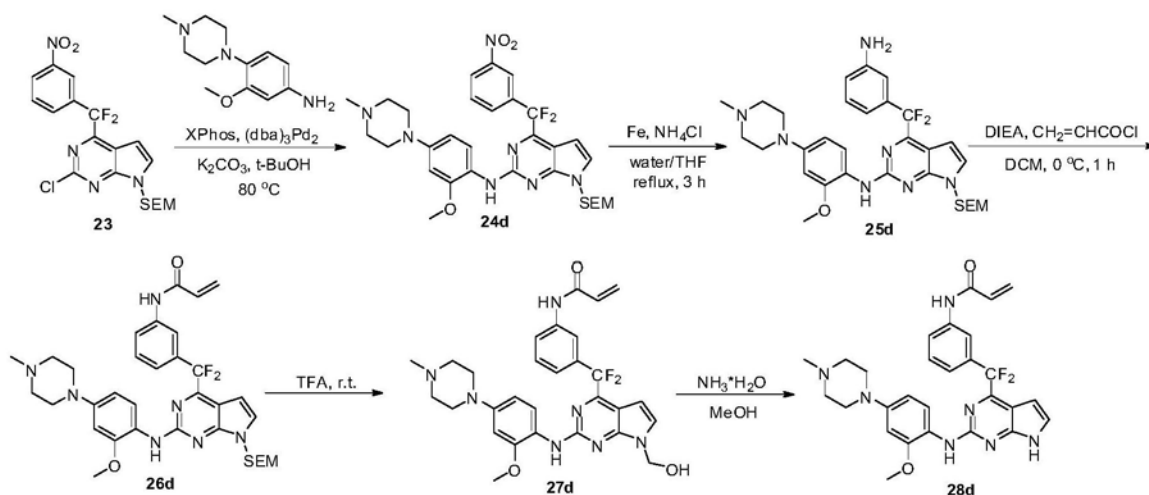
[0232] 题述化合物27c(来自化合物26c的产率78%, $M+H^+=552.2$)按化合物27a的合成程序制备,以化合物26c为起始反应物。

N-(3-(二氟(2-(3-氟-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(28c)的合成

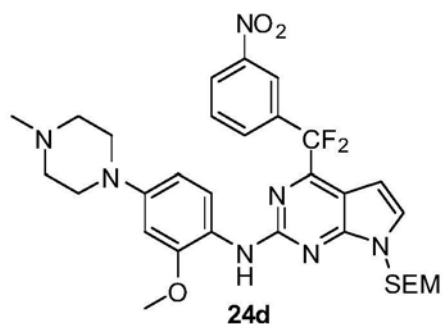


[0233] 题述化合物28c(来自化合物27c的产率65%, $M+H^+=521.2$)按化合物28a的合成程序制备,以化合物27c作为起始反应物。

示例6:N-(3-(二氟(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(28d)

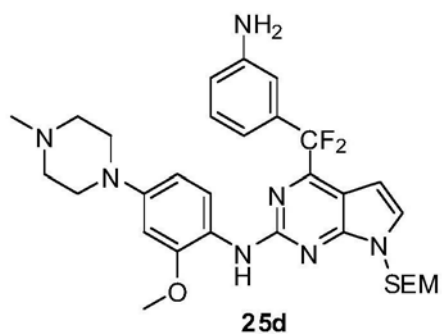


4-(二氟(3-硝基苯基)甲基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-胺(24d)的合成



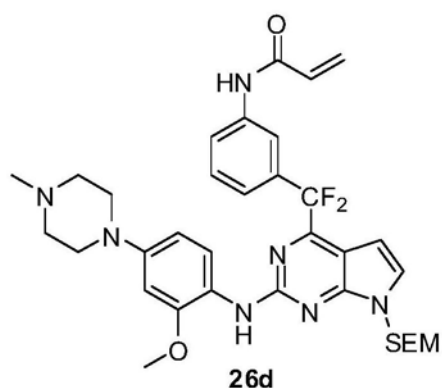
[0234] 题述化合物24d(来自化合物23的产率81%, $M+H^+=640.3$)按化合物24a的合成程序制备,以化合物23和3-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)胺为起始反应物。

4-((3-氨基苯基)二氟甲基)-N-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-2-胺(25d)的合成



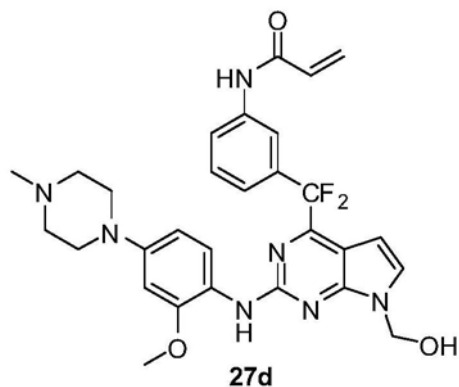
[0235] 题述化合物25d(来自化合物24d的产率75%, $M+H^+=610.3$)按化合物25a的合成程序制备,以化合物24d为起始反应物。

N-(3-(二氟(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(26d)的合成



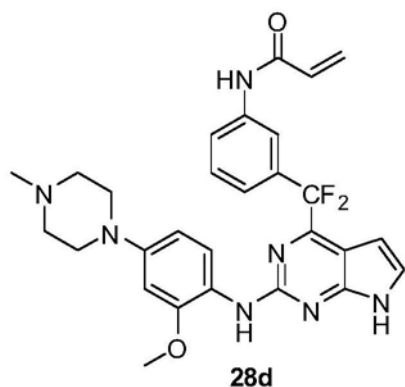
[0236] 题述化合物26d(来自化合物25d的产率78%, $M+H^+=664.3$)按化合物26a的合成程序制备,以化合物25d为起始反应物。

N-(3-(二氟(7-(羟甲基)-2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(27d)的合成



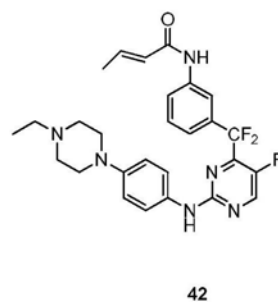
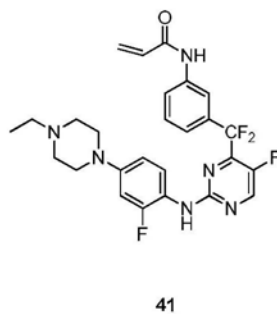
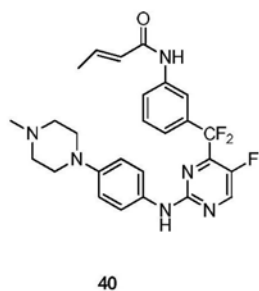
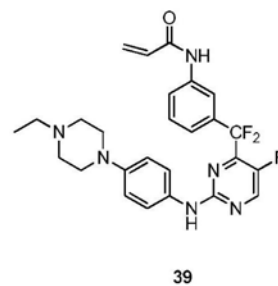
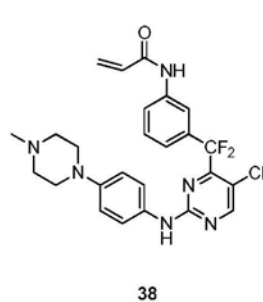
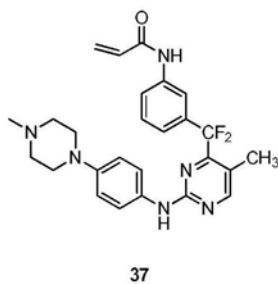
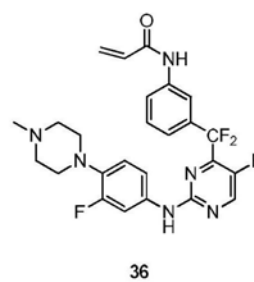
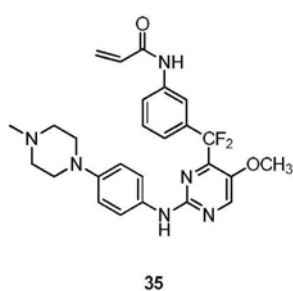
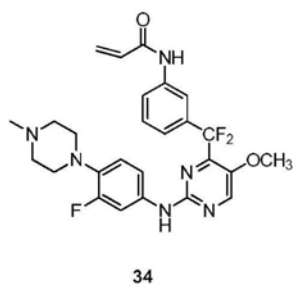
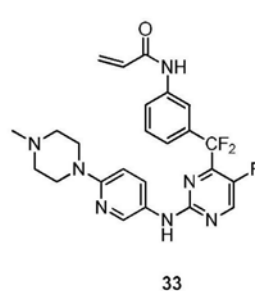
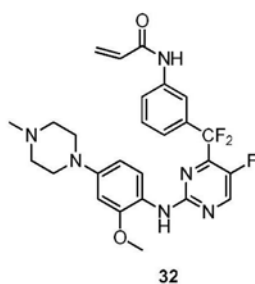
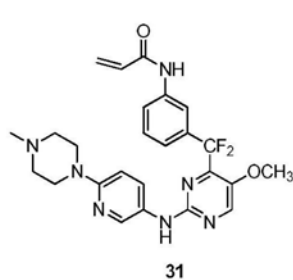
[0237] 题述化合物27d(来自化合物26d的产率78%, $M+H^+=564.2$)按化合物27a的合成程序制备,以化合物26d为起始反应物。

N-(3-(二氟(2-(2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基氨基)-7H-吡咯[2,3-d]嘧啶-4-基)甲基)苯基)丙烯酰胺(28d)的合成

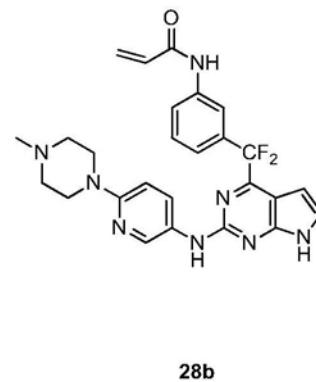
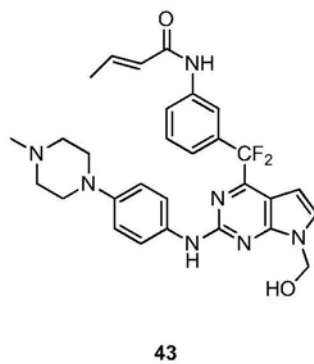
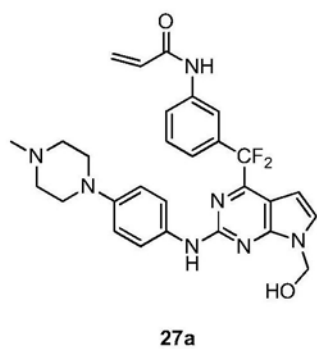
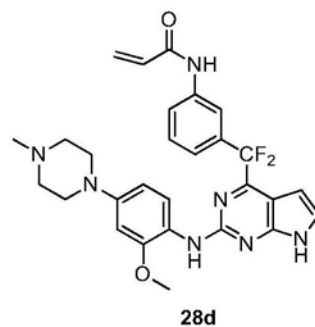
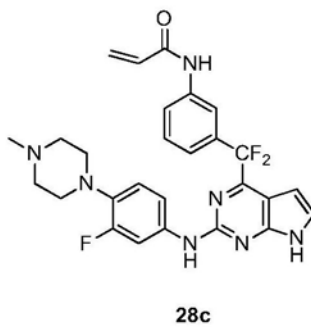
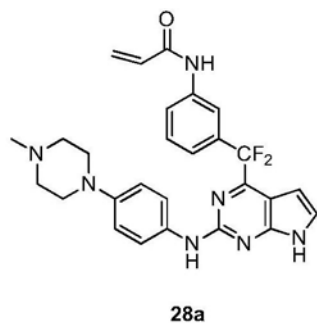


[0238] 题述化合物28d (来自化合物27d的产率75%, $M+H^+=534.2$) 按化合物28a的合成程序制备, 以化合物27d为起始反应物。

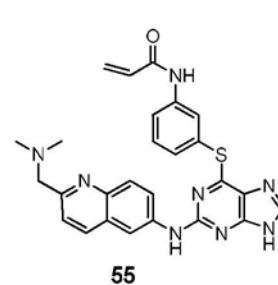
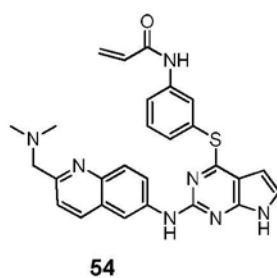
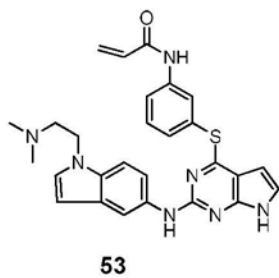
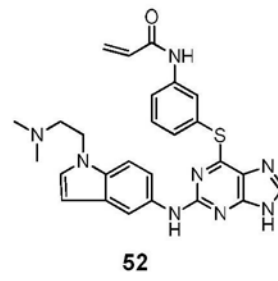
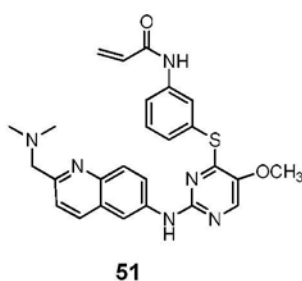
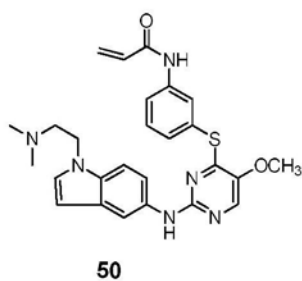
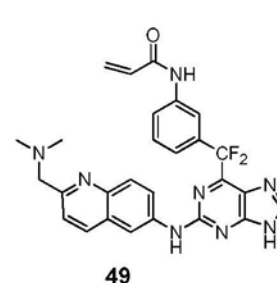
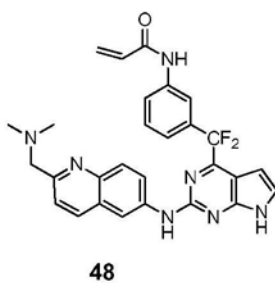
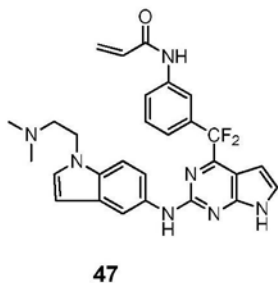
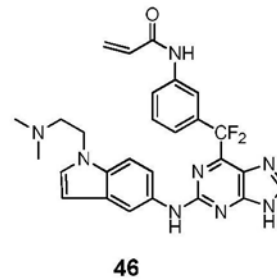
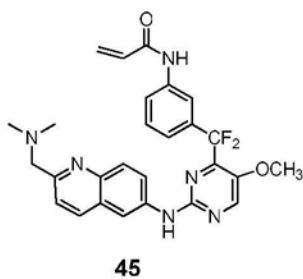
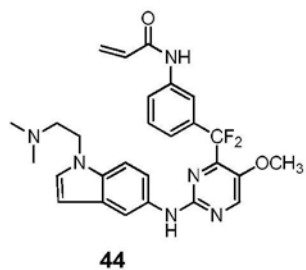
[0239] 本公开提供了如下所示的化合物:



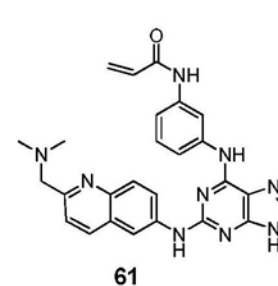
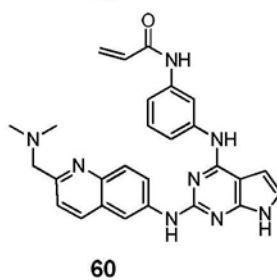
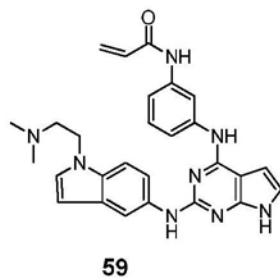
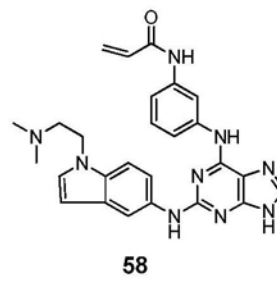
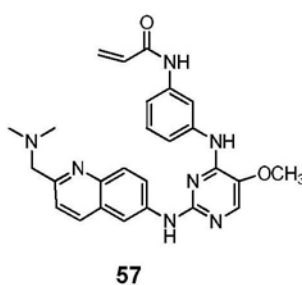
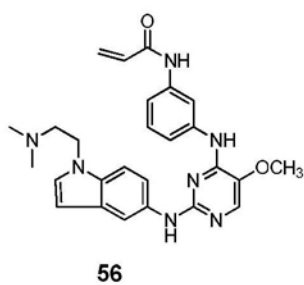
[0240] 本公开还提供了如下所示的化合物：



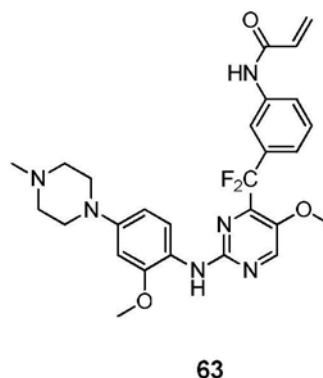
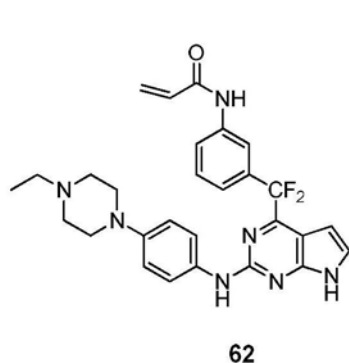
[0241] 本公开还提供了如下所示的化合物：



[0242] 本公开还提供了如下所示的化合物：



[0243] 本公开还提供了如下所示的化合物：



制剂

[0244] 本文所述的任何适宜的化合物的制剂都是能制备的。一般看来,雷明登药学大全,(2000) 胡佛·J·E主编,第20版,利平科特·威廉斯和威尔金斯出版公司,伊斯顿,宾夕法尼亚州,780-857页。要选择适合于合适的给药途径的制剂。如果化合物具有足够的碱性或酸性来形成稳定的无毒的酸盐或碱盐,那么该化合物以盐给药是适宜的。药学上可接受的盐的示例有由可形成生理上可接受的阴离子的酸形成的有机酸加成盐,例如,甲苯磺酸盐、甲磺酸盐、醋酸盐、柠檬酸盐、丙二酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、苯酸盐、抗坏血酸盐、 α -酮戊二酸盐、 α -甘油磷酸盐。还可以形成合适的无机盐,包括盐酸盐、硫酸盐、硝酸盐、重碳酸盐、和碳酸盐。通过本领域熟知的工艺就能获得药学上可接受的盐,例如,通过足够碱性的化合物如胺和适合的酸得到生理上可接受的阴离子。还可以制备碱金属(如,钠、钾或锂)盐或碱土金属(如,钙)盐。

[0245] 如果预期化合物能以药剂成分的方式给药,可以预期的是所述化合物可以与药学上可接受的赋形剂和/或载体混合来制成制剂。比如,预期化合物可以以中性化合物或药学上可接受的盐口服给药或以生理盐水溶液静脉给药。常规的缓冲液如磷酸盐、重碳酸盐或柠檬酸盐可以用于这个目的。当然,本领域技术人员可以根据本说明书的指导修改制剂,为具体的给药途径提供多种不同的制剂。特别地,可以修改预期化合物使它们更好地溶于水或其它赋形剂,例如,可以通过本领域技术人员熟知的细微修改(盐制剂、酯化作用,等)轻松实现。为了使本发明所述化合物的药代动力学在患者中发挥最大效果,修改特定化合物的给药途径和剂量方案也是本领域技术人员所熟知的。

[0246] 具有如本文所述的式I-II所示结构的化合物在有机溶剂如氯仿、二氯甲烷、乙酸乙酯、乙醇、甲醇、异丙醇、乙腈、甘油、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜等中可溶。在一个实施方案中,本发明提供了通过混合具有式I-II结构的化合物和药学上可用的载体制得的制剂。一方面,所述制剂可以通过包括下述步骤的方法制备而得:a)将所述化合物溶解于水溶性有机溶剂、非离子型溶剂、水溶性液体、环糊精、维他命如生育酚、脂肪酸、脂肪酸酯、磷酸酯或它们的组合物中形成溶液;然后b)加入盐或含有1-10%碳水化合物溶液的缓冲液。在一个实施例中,所述碳水化合物包括葡萄糖。通过本发明所述的方法获得的所述药物组合物对动物和临床应用是稳定和有效的。

[0247] 用于本发明所述方法的水溶性有机溶剂的说明性示例包括但不限于聚乙二醇(PEG)、醇类、乙腈、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基甲酰胺、N,N-二甲基乙酰胺、二甲基亚砜,或其组合。醇类的示例包括但不限于甲醇、乙醇、异丙醇、甘油、或丙二醇。

[0248] 用于本发明方法的水溶性非离子型表面活性剂的说明性示例包括但不限于

CREMOPHOR® EL、聚乙二醇修饰的 CREMOPHOR® (聚氧乙烯甘油三聚蓖麻酸酯35)、氢化的 CREMOPHOR® RH40、氢化的 CREMOPHOR® RH60、PEG-琥珀酸盐、聚山梨醇酯20、聚山梨醇酯80、SOLUTOL® HS (聚乙二醇660 12-羟基硬脂酸)、去水山梨糖醇单油酸酯、泊洛沙姆、LABRAFIL® (乙氧基化的杏仁油)、LABRASOL® (癸酰基-己酰基聚乙二醇-8-甘油酯)、GELUCIRE® (甘油酯)、SOFTIGEN® (PEG 6辛酸甘油酯)、甘油、乙二醇-聚山梨醇酯、或其组合。

[0249] 用于本发明所述方法的水溶性脂质的说明性示例包括但不限于素油、甘油三酯、植物油、或其组合。液体油的示例包括但不限于蓖麻油、聚氧乙烯蓖麻油、玉米油、橄榄油、棉籽油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、氢化素油、氢化大豆油、椰子油甘油三酯、棕榈籽油、以及其氢化物形式、或其组合。

[0250] 用于本文所述方法的脂肪酸和脂肪酸酯的说明性示例包括但不限于油酸、单脂肪酸甘油酯、双甘油酯、PEG的单-或双-脂肪酸酯、或其组合。

[0251] 用于本发明所述方法的环糊精的说明性示例包括但不限于 α -环糊精、 β -环糊精、羟丙基- β -环糊精、或磺丁基醚- β -环糊精。

[0252] 用于本发明所述方法的磷脂的说明性示例包括但不限于大豆磷脂酰胆碱、或二硬脂酰磷脂酰甘油、及其氢化形式或其组合。

[0253] 本领域技术人员能够根据本发明的指导修改所述制剂为特定的给药途径提供多种不同的制剂。特别地，可以修改所述化合物使得他们更好地溶解于水或其它赋形剂。为了使本发明所述化合物的药代动力学在患者中发挥最大效果，修改特定化合物的给药途径和剂量方案也是本领域技术人员所熟知的。

组合用药

[0254] 实施方案的所述方法包括施以有效剂量的所述实施方案中的至少一种化合物；所述化合物可以选择性地与一种或多种另外的治疗剂，特别地与公知的对治疗增生性疾病或困扰受试者癌症有用的治疗剂联合用药。

[0255] 所述另外的活性成分可以以药物组合物的形式与所述实施方案中的化合物分开给药或者包含在所述实施方案的化合物中以一个药物组合物的方式给药。所述另外的活性成分可以在使用实施方案的化合物之前或之后同时给药。

使用本发明所述化合物及其药物组合物的方法

[0256] 本发明还提供了用于治疗细胞增殖性疾病的药物组合物，包括具有式I-XI所示结构的任何化合物，

[0257] 为了实施本发明的方法，具有所述结构的化合物及其药物组合物可以口服给药、肠道外给药、吸入给药、局部给药、直肠给药、鼻腔给药、口腔给药、阴道给药、通过植入型药盒给药、或其它给药方式。本文使用的术语“肠道外的”包括皮下的、皮内的、静脉内的、肌肉内的、关节内的、动脉内的、滑膜腔内的、胸骨内的、脑脊髓膜内的、病灶内的、和颅内的注射或输液技术。

[0258] 无菌注射组合物，例如无菌注射液或油性悬浮液，可以利用合适的分散剂或湿润剂和悬浮剂根据本领域技术人员熟知的手段被制成制剂。所述无菌注射剂还可以是无毒的肠道外可接受的稀释液和溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液。可接受的载体和可以采用的溶剂包括甘露醇、水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。合适的载体和其它药物组合物成分通常

是无菌的。

[0259] 另外, 无菌的、非挥发性的油通常被用作溶剂或悬浮介质 (如, 合成的单-或双甘油酯)。脂肪酸, 如油酸和它的甘油酯衍生物, 作为药学上可接受的油, 如橄榄油或蓖麻油, 尤其是它们的聚氧乙烯形式, 在注射剂的制备中是有用的。这些油溶液或悬浮液还可以包括长链醇稀释剂或分散剂, 或羧甲基纤维素或类似的分散剂。通常用来制造药学上可接受的固体、液体、或其它剂型的各种乳化剂或生物利用度增强剂也可以被用于制剂的目的。

[0260] 口服给药的组合物可以是任何口服可接受的剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、乳剂、和水悬浮剂、散剂和溶液剂。如果是用于口服的片剂, 通常使用的载体包括乳糖和玉米淀粉。还可以添加润滑剂, 如硬脂酸镁。用于口服给药的胶囊剂, 有用的稀释剂包括乳糖和干燥的玉米淀粉。当水悬浮剂或乳剂通过口服给药时, 活性成分能被悬浮或溶解于结合了乳化剂或悬浮剂的油相中。如果需要的话, 可以添加某些甜味剂、调味剂、或着色剂。鼻气雾剂或吸入组合物可以根据药物制剂领域熟知的手段进行制备并且可以制成溶液, 例如使用了合适的防腐剂 (例如, 苯甲醇) 的盐溶液、提高生物利用度的吸收促进剂, 和/或其它本领域熟知的增溶剂或分散剂。

[0261] 另外, 具有式I-XI所示结构的所述化合物可以单独给药或与其它抗癌剂组合给药用于治疗各种癌症或疾病。本发明所述的组合治疗包括施用至少一种本发明的化合物或其功能性衍生物以及至少一种其它的药物活性成分。所述活性成分和药物活性剂可以分别给药或一起给药。所述活性成分和药物活性剂的剂量和相关给药时间可以根据所需实现的联合治疗效果来选择。

生物筛选和抗癌活性

[0262] 一些说明本发明所述化合物抗癌效果的试验和示例如下所述。

利用实时细胞电子传感 (RT-CES) 系统的体外细胞筛选

[0263] 本发明的杂环化合物是根据特定分子靶标, 如EGFR (表皮生长因子受体) 对癌细胞的抗癌活性研发的。这些杂环化合物的抗癌效果和上述它们的类似物可以通过艾森生物科学公司的实时细胞电子传感 (RT-CES) 系统 (或罗氏应用科学部/艾森生物科学公司的xCELLigence系统) 利用EGFR肿瘤细胞系在体外进行初步筛选, RT-CES提供了暴露于抗癌剂之后动态的细胞应答信息。

[0264] 这种被称为实时细胞电子传感 (RT-CES®) 的细胞电子传感技术以及相关设备、系统和方法的详细情况记载于美国专利7,732,127、7,192,752、7,459,303、7,468,255、7,470,533、7,560,269、2002年6月20日提交的美国临时申请60/397,749、2002年12月20日提交的美国临时申请60/435,400、2003年5月9日提交的美国临时申请60/469,572、2003年7月18日提交的PCT国际申请PCT/US03/22557、2003年7月18日提交的PCT国际申请PCT/US03/22537、2004年11月12日提交的PCT国际申请PCT/US04/37696、2005年2月9日提交的PCT国际申请PCT/US05/04481、2003年11月10日提交的美国专利申请10/705,615、2004年11月12日提交的美国专利申请10/987,732和2005年2月9日提交的美国专利申请11/055,639中, 上述每篇文献的内容通过引用的方式并入本文。RT-CES技术的其它详细信息被进一步公布于2003年11月12日提交的美国临时申请60/519,567、2004年2月9日提交的美国临时申请60/542,927、2004年2月27日提交的美国临时申请60/548,713、2004年8月4日提交的美国临时申请60/598,609、2004年9月27日提交的美国临时申请60/613,749、2004年9月29日提交的

美国临时申请60/614,601、2004年11月22日提交的美国临时申请60/630,071和2004年11月22日提交的美国临时申请60/630,131中,上述每篇文献的内容通过引用的方式并入本文。

[0265] 关于利用RT-CES技术测量细胞-基质或细胞-电极阻抗,具有适当的几何形状的微电极被设置在微孔板或相似装置的底部表面上,朝着孔内。将细胞导入所述设备的孔内并使之接触和附着所述电极表面。细胞特性的存在、缺失或变化会影响电极传感器表面的电子和离子通道。测量电极间的阻抗能提供有关存在于感应器上的细胞的生物状态的重要信息。当细胞类似物的生物状态有变化时,电子读出信号会被实时自动地测量,并且被转化成数字信号用于处理和分析。

[0266] 在RT-CES系统中,可以基于测得的电极阻抗值自动得出并获得细胞指数。获得的给定孔的细胞指数能反映出:1) 有多少细胞附着在该孔内的电极表面;2) 该孔内电极表面附着细胞的附着情况。因此,在相似的生理条件下电极表面附着的同类的细胞越多,细胞指数越大。并且,电极表面细胞附着得越好(如,细胞展开得越多使之具有更大的接触面,或细胞在电极表面上附着得越紧),细胞指数越大。我们发现当用阳性对照EGFR(表皮生长因子受体)抑制剂处理时,cMet-成瘾性细胞系会产生瞬态阻抗响应图谱。

[0267] 通过使用RT-CES系统,上述实施例中描述的杂环化合物在RT-CES系统上显示出通过阳性对照抑制剂产生了类似的细胞应答阻抗图谱。另外,这些化合物在一些细胞系中显示出抑制EGFR(表皮生长因子受体)诱导的细胞迁移。另外,当这些化合物被用于处理非cMet成瘾性癌细胞系时,它们没有效果或者效果可以忽略。

[0268] 所述RT-CES系统(或xCELLigence RTCA系统)包括三个组件,一个电子感应分析仪、一个工作台和16X或96X微孔板设备(即E-Plate 16或E-Plate 96)。微电极感应矩阵通过光刻微加工方法设置在玻片上并且所述包含电极的玻片被组装至塑料托盘上形成包含电极的孔。RT-CES系统中使用的每个16X(或96X)微孔板装置包括至多16(或96)个这样的包含电极的孔。所述工作台接收16X或96X微孔板装置并能对任一孔进行电转换至感应分析仪用于测量阻抗。在操作中,细胞培养于孔中的所述设备放置在位于培养箱内的工作台中(xCELLigence RTCA SP工作台或RT-CES SP工作台)。工作台与感应分析仪通过电线连接(xCELLigence RTCA分析仪或RT-CES分析仪)。在RT-CES或xCELLigence RTCA软件控制下,所述感应分析仪能自动选择要测量的孔并进行阻抗测量。来自分析仪的阻抗值被传送至计算机,经集成软件分析和处理。

[0269] 单个孔中的电极间测得的阻抗取决于电极形状、孔中的离子浓度以及是否有细胞附着于电极。在细胞不存在的情况下,电极阻抗主要由电极/溶液界面和本体溶液中的离子环境共同决定。在细胞存在的情况下,附着于电极感应表面的细胞会改变电极/溶液界面的局部离子环境,导致阻抗增加。电极上的细胞越多,细胞-电极阻抗增加得越多。而且,阻抗的改变还取决于细胞形态以及细胞在电极上的附着程度。

[0270] 为了根据测得的细胞-电极阻抗来量化细胞状态,根据下述公式推导出了一个叫做细胞指数的参数:

$$CI = \max_{i=1, \dots, N} \left(\frac{R_{cell}(f_i)}{R_b(f_i)} - 1 \right)$$

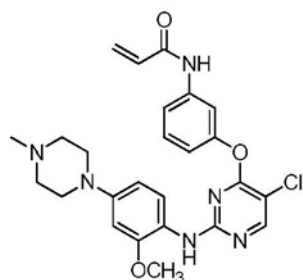
其中分别在细胞存在或不存在的条件下, $R_b(f)$ 和 $R_{cell}(f)$ 是频率相关的电极电阻(阻抗元件)。N是抗阻测量所在的频率点的数量。因此细胞指数是含有电极的孔中的细胞状态

的定量测量。在相同的生理状态下,附着在电极上的细胞越多会导致 $R_{cell}(f)$ 值越大,导致细胞指数的值越大。并且,对于存在于孔中的相同的细胞数量,细胞状态如形态的改变会导致细胞指数的改变。例如,细胞粘附或细胞扩散的增加导致细胞-电极接触范围的扩大,这将导致 $R_{cell}(f)$ 值的增加从而使得细胞指数的值增加。所述细胞指数还可以通过与本文所述不同的公式计算。其它基于阻抗测量计算细胞指数的方法可以在美国专利7,732,127、7,192,752、7,459,303、7,468,255、7,470,533、7,560,269、2004年11月12日提交的PCT国际申请PCT/US04/37696、2005年2月9日提交的PCT国际申请PCT/US05/04481、2004年11月12日提交的美国专利申请10/987,732和2005年2月9日提交的美国专利申请11/055,639中找到。

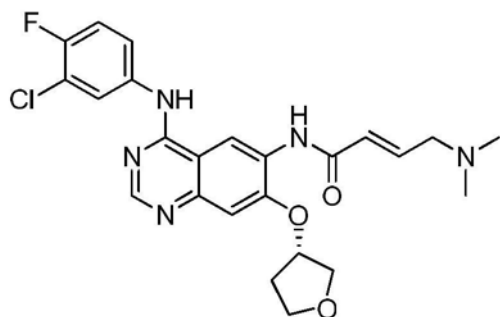
用于验证的对照化合物

[0271] 为了验证本发明的所述化合物而将下述化合物用作对照化合物。

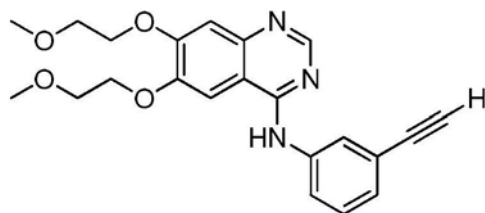
[0272] WZ4002是抗EGFR T790M的不可逆抑制剂(《自然》杂志2009年12月24日;462(7276):1070-1074)。WZ4002的结构如下所示:



[0273] BIBW2992(阿法替尼)是不可逆的EGFR/HER2抑制剂。(《Oncogene》杂志2008;27:4702-4711)BIBW2992的结构如下所示:



[0274] 厄洛替尼是一种作用于EGFR的可逆的酪氨酸激酶抑制剂。(《Drugs》杂志2000,60增刊1:15-23;讨论41-2)厄洛替尼的结构如下所示:



通过实时细胞电子感应(RT-CES)系统测定的杂环化合物对EGFR突变的细胞系的生物活性材料和方法

细胞培养和试剂

[0275] 所有细胞系均来自美国典型培养物保藏中心并于37℃和5%CO₂下,在添加了10%胎牛血清和1%的L-谷氨酰胺-青霉素-链霉素的培养基中培养。H1975,HCC827和A549细胞

用RPMI 1640培养基培养。A431和HeLa细胞在改良的Eagle培养基中培养。EGF (R&D) ,EGF抑制剂根据制造商的操作说明进行重悬和储藏。

EGF刺激试验

[0276] 使用xCelligence RTCA系统(罗氏应用科学部)仪器并利用来自相同公司的96孔E-plates装置进行阻抗测量。细胞经过胰酶化并在0.1ml体积中以每孔15000个细胞的密度接种于96孔E-plates。过夜培养让细胞附着和增殖。在用化合物处理之前,H1975细胞在RPMI-1640中进行血清饥饿4小时。血清饥饿后接着将细胞用化合物或赋形剂预处理40分钟然后用30ng/mL的EGF刺激。在整个实验过程中,细胞持续被监控,并且阻抗的变化也通过xCelligence RTCA系统捕获。在EGF处理之后,每分钟采集一次数据一直进行2小时。对于每一种细胞类型,根据它们各自的增殖模式选择最佳细胞浓度。

细胞毒性检测

[0277] 细胞接种于96孔E-plates装置,并且使用xCelligence RTCA系统监控细胞的附着、扩散和增值情况。经过20小时的RTCA分析之后,所述细胞用预稀释在生长培养基中的最终最大DMSO浓度为0.1%的所示的化合物处理,并且每30分钟测量一次细胞应答,共测量3天。对于每种细胞类型,根据它们各自的增殖模式选择最佳细胞浓度。

结果

[0278] 结果示于下述表1和图1-图5中。

实验结果总结

表1

	IC ₅₀ (uM)					
	13a	13b	19	WZ4002	BIBW2992	厄洛替尼
H1975 细胞活力测定	有活性	弱活性	有活性	有活性		
A549 细胞活力测定	>20	>20	>6.7	>20		
HeLa 细胞活力测定	>2.2	>20	>6.7	>6.7		
H1975 EGF 刺激试验	1.7	1.9	1.1	1.1		
A431 刺激试验	2.4	4.1	0.97	0.817	0.006	0.015

ELISA检测

[0279] H1975和A431细胞以每孔 4×10^4 个细胞的密度接种于96孔板的每孔中。在含有血清的培养基中生长24小时后,使用待测化合物在无血清的培养基中处理细胞2小时。在所述化合物处理的最后15分钟内使用30ng/mL的EGF刺激A431细胞。在每孔中用100μl细胞裂解液对细胞抽提之前用冰预冷的PBS冲洗细胞。通过使用一对磷酸特异性EGFR (pY1068) 和总EGFR抗体的夹心ELISA法测定EGFR的磷酸化。结果示于下述表2中。

结果

表2

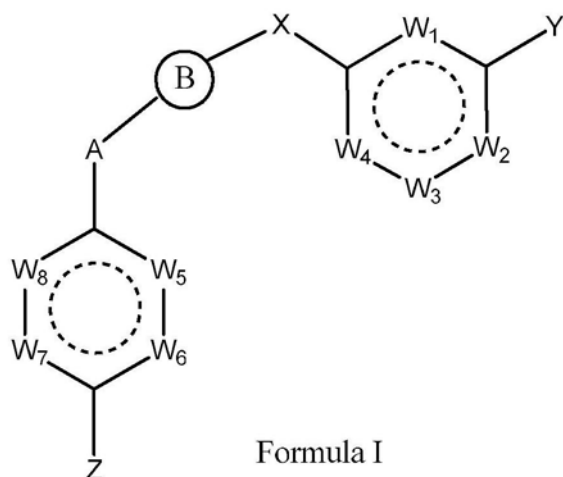
化合物 #	IC ₅₀ H1975 细胞 (T790M/L858R) (μM)	IC ₅₀ A431 细胞 (WT) (μM)	选 择 性 (WT/T790M)
13a	0.170	13.7	82
13b	0.340	10.8	32
19	0.029	2.46	85
31	0.030	>20	>657
63	0.030	28.8	974
27a	0.058	23.4	403
28a	0.026	2.73	107
28b	0.026	12	466

28c	0.080	8.05	100
28d	0.158	>20	>127
29	1.560	>20	>12.8
32	1.300	>20	>15.4
33	0.099	7.17	72.6
34	0.038	4.37	113
35	0.062	3.61	58.4
36	0.093	2.17	23.3
37	0.106	11.1	105
38	0.341	3.81	11.2
39	0.041	0.71	17.3
40	1.740	25.3	14.6
42	1.630	11.8	7.2

实施方案

[0280] 本公开提供了下述实施方案：

[0281] 实施方案A1.式I的化合物：



式 I

其中,环中的 $\bigcirc$ 表示所述环为芳香环或杂芳香环;

X是O,S,C=O,-NR,S₀,S₀2,C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

W₁,W₂,W₃,W₄,W₅,W₆,W₇和W₈分别为空位,N,NH,NR¹,O,S,CH,或CR²;

它们中空位不超过一个;

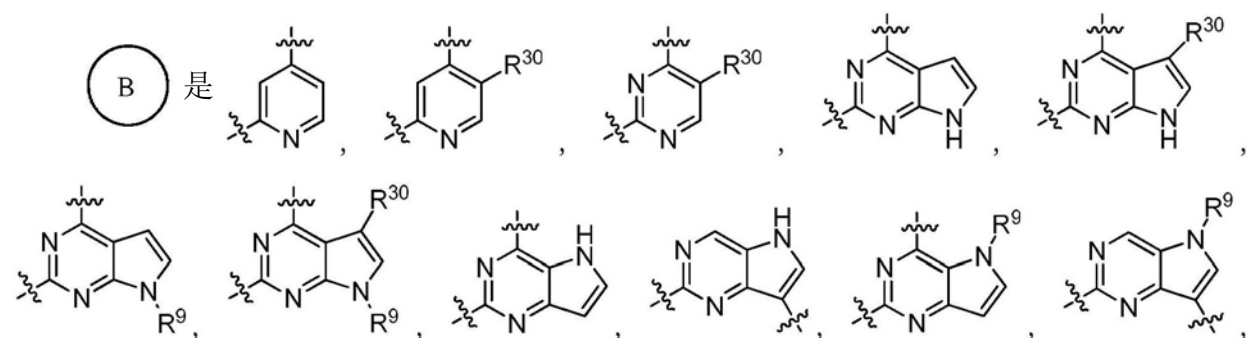
R¹和R²可分别选自H,OH,卤基,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,S₀3R,PO₃R₂,和CR(COOR)₂;

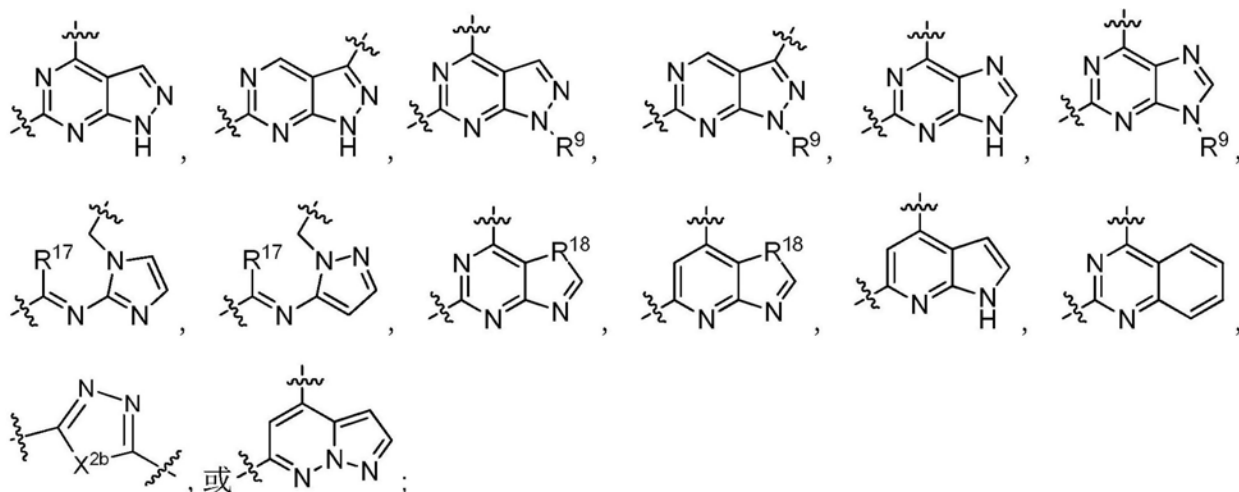
Y是H,OH,卤基,NHR,NRR,NHC(=O)R,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,S₀3R,PO₃R₂,或CR(COOR)₂;

Z是H,OH,卤基,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,S₀3R,PO₃R₂,

CR(COOR)₂,
或 ;

A是NH,S,S₀,S₀2,S₀2NH,S₀2NR³,NHS₀2,NR¹,CR¹R²,NR¹,或O;





R^{17} 是 N, CH, 或 CR^{30} ;

R^{18} 是 O 或 S;

R^{10} 是卤素或 C_1-C_6 烷基; 以及

每个 R^{-11} 可分别是氢, C_1-C_3 烷基, C, $-C_3$ 烷氧基, C, $-C_3$ 卤代烷基, 或 C $-C_3$ 卤烷氧基;

R^{12} 是 CH_2 或 C (O) ;

X^{2b} 是 O, S, NH, 或 NR;

每个 R 选自 H, 取代或非取代的 C_{1-8} 烷基, C_{2-8} 烯基, C_{2-8} 炔基, 芳基、稠合芳基, 杂芳基, 稠合杂环, C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环, 饱和的或非饱和的, 其中每个 C_{1-8} 烷基, C_{3-8} 环烷基, C_{2-8} 烯基, C_{2-8} 炔基可在碳原子的位置选择性地包括选自 N, O 和 S 的杂原子。

或者其药学上可接受的盐。

[0282] 实施方案 A2. 实施方案 A1 的所述化合物, 其中 X 是 C_1-C_6 卤代烷基。

[0283] 实施方案 A3. 实施方案 A2 的所述化合物, 其中 CF_2 , CHF, $CHCF_3$ 或 $C(CF_3)_2$ 。

[0284] 实施方案 A4. 包含实施方案 A1-A3 任一所述化合物的混合了至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0285] 实施方案 A5. 实施方案 A4 所述的药物组合物, 包含至少一种无菌的药学上可接受的载体或赋形剂。

[0286] 实施方案 A6. 实施方案 A4 所述的药物组合物, 包含至少两种无菌的药学上可接受的载体和/或赋形剂的。

[0287] 实施方案 A7. 用于治疗的实施方案 A1-A6 任一所述的化合物。

[0288] 实施方案 A8. 实施方案 A7 所述的化合物, 其中用于治疗指用于治疗癌症。

[0289] 实施方案 A9. 实施方案 A8 所述的化合物, 其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0290] 实施方案 A10. 治疗癌症的方法, 包括对有相关需要的受试者施以有效剂量的实施方案 A1-A6 任一所述的化合物。

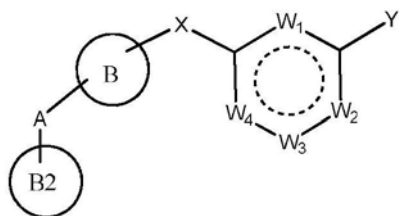
[0291] 实施方案 A11. 实施方案 A10 所述的方法, 其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0292] 实施方案A12.实施方案A1-A6任一所述的化合物的药物制造用途。

[0293] 实施方案A13.实施方案A12所述的用途,其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0294] 本公开还提供了下述实施方案。

[0295] 实施方案B1.式Ia的化合物:



式 Ia

其中,环中的 $\bigcirc$ 表示所述环为芳环或杂芳环;

X是O,S,C=O,-NR,SO,SO₂,C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;

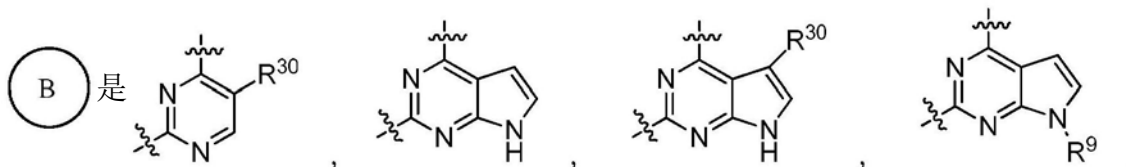
W₁,W₂,W₃,W₄,W₅,W₆,W₇和W₈分别为空位,N,NH,NR¹,O,S,CH,或CR²;

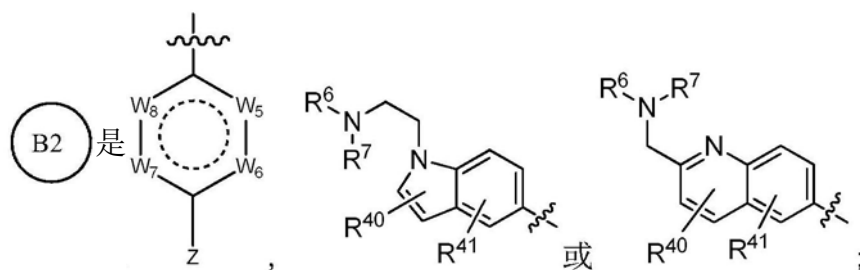
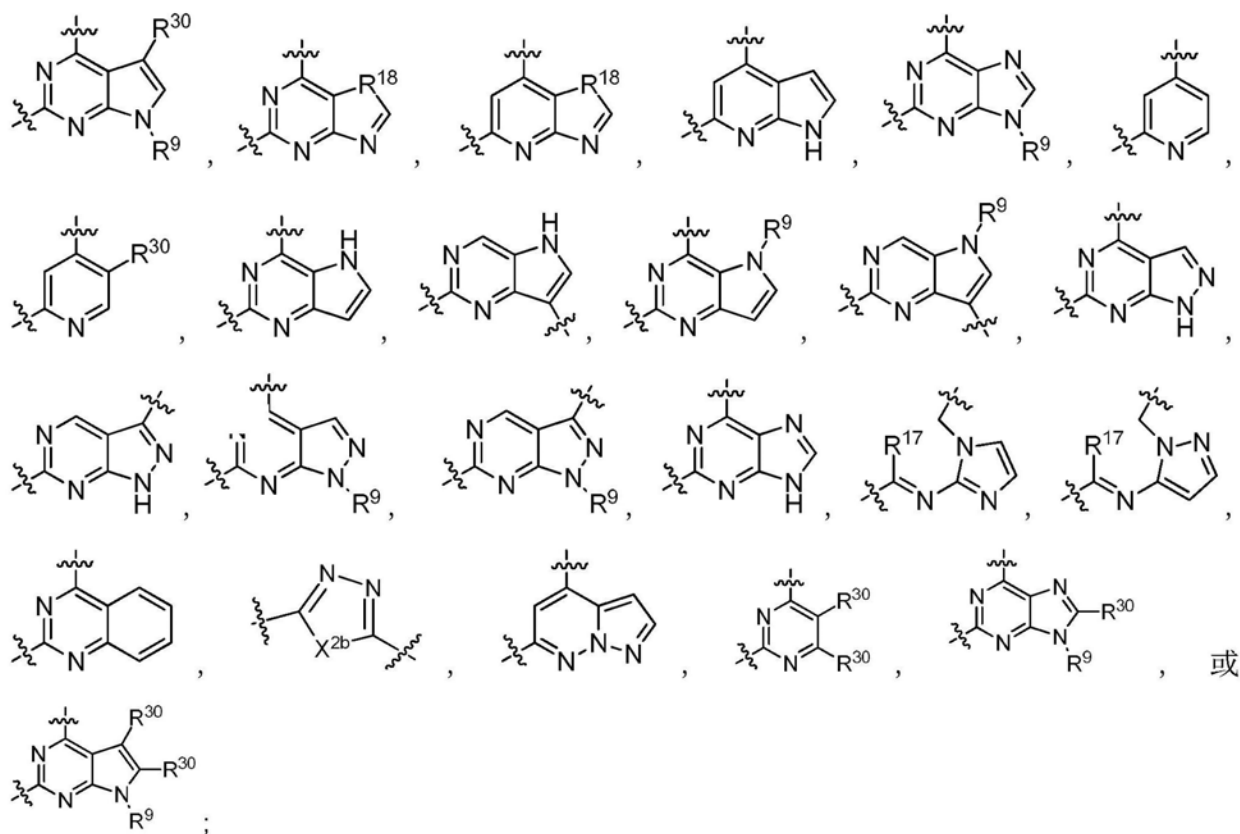
它们中空位不超过一个;

R¹和R²可分别选自H,C₁-C₆烷基,OH,卤素,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,SO₂R,PO₃R₂,POR₂,CR(COOR)₂,C₁-C₆卤代烷基,C₁-C₆烷氧基,C₁-C₆卤烷氧基,C₁-C₆烯基,C₁-C₆炔基,-C(O)NR₂,磺酰基,磺酰胺基,氨基磺酰基,酰胺基,烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

Y是H,OH,卤素,NHR,NRR,NHC(=O)R,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂,或CR(COOR)₂;

A是NH,S,SO,SO₂,SO₂NH,SO₂NR³,NHSO₂,NR¹,CR¹R²,NR¹,或O;





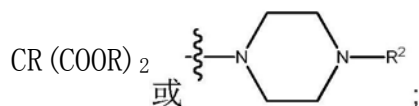
R^{18} 是O或S;

R^9 是氢, C_1 - C_6 烷基或取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基被卤素, 羟基, 氰基, 硝基, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基或取代的氨基所取代;

每个 R^{30} 分别选自氢、卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤烷氧基, C_1 - C_6 烯基, C_1 - C_6 炔基, 羟基, 氰基, 硝基, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基和取代的氨基;

X^{2b} 是O, S, NH或NR;

Z是H, OH, 卤素, NHR, NRR, OR, SR, COOR, $C(=O)R$, CN, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $OC(O)R$, SO_3R , PO_3R_2 ,



R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

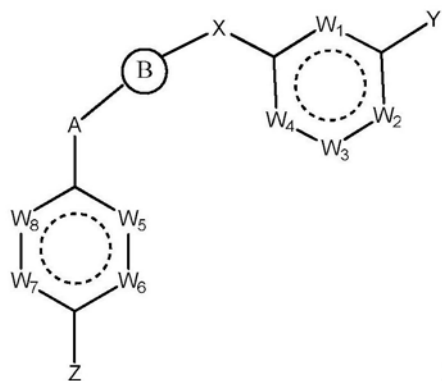
R^7 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢, 卤素, C_1 - C_6 烷基, C_1 - C_6 卤代烷基, C_1 - C_6 烷氧基, C_1 - C_6 卤烷氧基, C_1 - C_6 烯基, C_1 - C_6 炔基, 羟基, 氰基, 硝基, $-C(O)R^a$, $-OC(O)R^a$, $-C(O)OR^a$, $-C(O)N(R^a)_2$, 磺酰基, 磺酰胺基, 氨基磺酰基, 氨基, 取代的氨基, 酰胺基, 烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基; 并且

每个R选自H,取代或非取代的C₁₋₈烷基,C₂₋₂₀烯基,C₂₋₂₀炔基,芳基,稠合芳基,杂芳基,稠合杂环,C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环,饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基,C₃₋₈环烷基,C₂₋₈烯基,C₂₋₈炔基可在碳原子的位置可选择地包括选自N、O和S的杂原子;

或其药学上可接受的盐。

[0296] 实施方案B2.实施方案B1的所述化合物,其中所述化合物为式Ib所示:



式 Ib

其中环中的 $\odot$ 表示所述环为芳环或杂芳环;

X是O,S,C=O,-NR,SO,SO₂,C₁₋₆烷基或C₁₋₆卤代烷基;

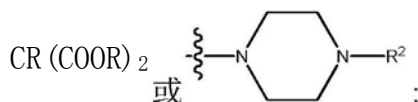
W₁,W₂,W₃,W₄,W₅,W₆,W₇和W₈分别是空位,N,NH,NR¹,O,S,CH或CR²;

它们中的空位不超过1个;

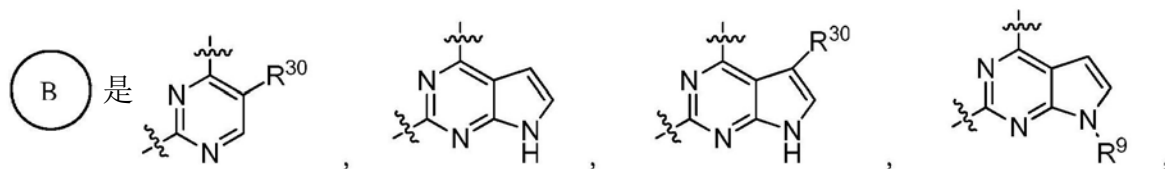
R¹和R²可分别选自H,C₁₋₆烷基,OH,卤素,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,SO₂R,PO₃R₂,POR₂,CR(COOR)₂,C₁₋₆卤代烷基,C₁₋₆烷氧基,C₁₋₆卤烷氧基,C₁₋₆烯基,C₁₋₆炔基,-C(O)NR₂,磺酰基,磺酰胺基,氨基磺酰基,酰胺基,烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

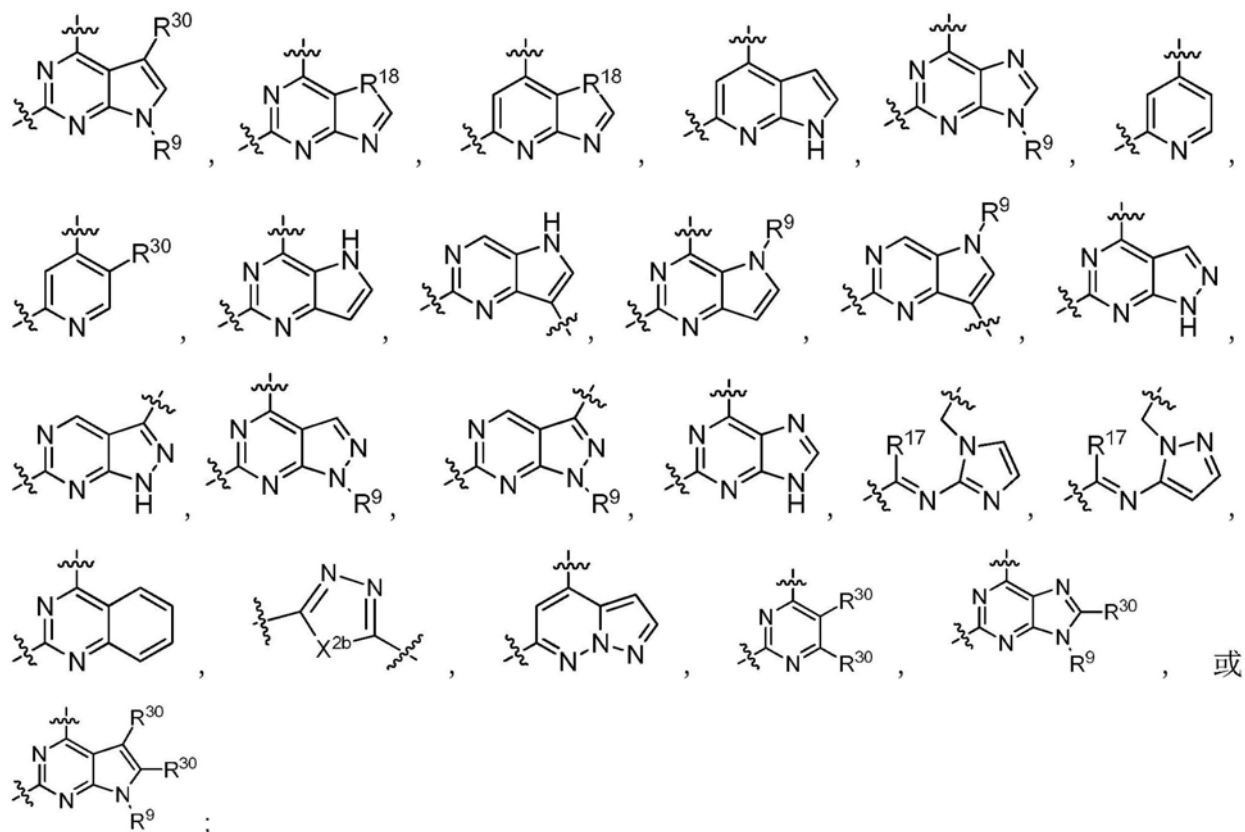
Y是H,OH,卤素,NHR,NRR,NHC(=O)R,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂或CR(COOR)₂;

Z是H,OH,卤素,NHR,NRR,OR,SR,COOR,C(=O)R,CN,CF₃,OCF₃,NO₂,OC(O)R,SO₃R,PO₃R₂,



A是NH,S,SO,SO₂,SO₂NH,SO₂NR³,NHSO₂,NR¹,CR¹R²,NR¹或O;





R^{17} 是 N, CH 或 CR^{30} ;

R^{18} 是 O 或 S;

R^9 是氢, C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基所取代;

每个 R^{30} 分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代氨基; 并且

X^{2b} 是 O, S, NH 或 NR;

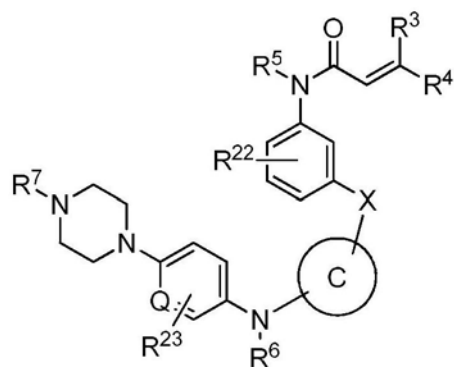
每个 R 选自氢、取代的或非取代的 C_1 -8 烷基、 C_2 -20 烯基、 C_2 -8 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8 碳环或 C_3 -8 杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个 C_1 -8 烷基、 C_3 -8 环烷基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基可在碳原子的位置上包含选自 N, O 和 S 的杂原子;

或其药学上可接受的盐。

[0297] 实施方案 B3. 实施方案 B2 所述的化合物, 其中 X 是 C_1 - C_6 卤代烷基。

[0298] 实施方案 B4. 实施方案 B3 所述的化合物, 其中 X 选自 CF_2 , CHF, $CHCF_3$ 或 $C(CF_3)_2$ 。

[0299] 实施方案 B5. 实施方案 B1 所述的化合物, 其中所述化合物为式 Ic 所示的化合物:



式 Ic

其中

X是CF₂, O, CH₂S或NR^b;

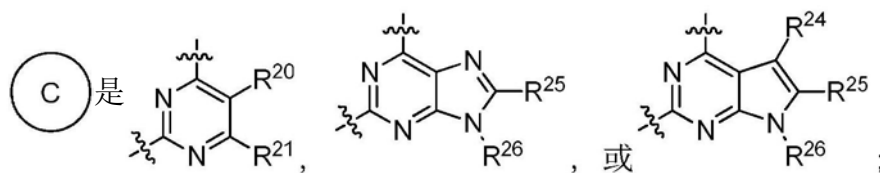
R^b选自H, 取代的或非取代的C₁₋₈烷基, C₂₋₈烯基, C₂₋₈炔基, 芳基, 稠合芳基, 杂芳基, 稠合杂环, C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基, C₃₋₈环烷基, C₂₋₈烯基, C₂₋₈炔基可以在碳原子的位置选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R³和R⁴可分别为氢、C₁₋₆烷基或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6。

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R⁷是氢或C₁₋₆烷基;



R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代氨基;

R²⁴和R²⁵可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

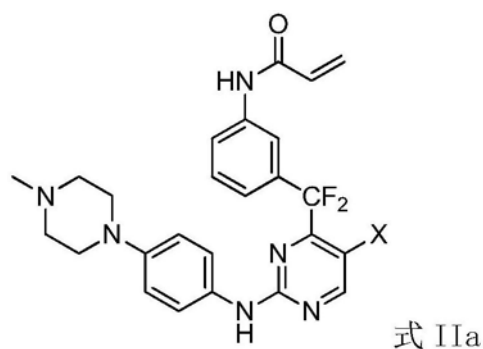
R²³选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

每个R^a分别为氢或C₁₋₆烷基; 并且

Q是CH、CR²³、或N;

或者其药学上可接受的盐。

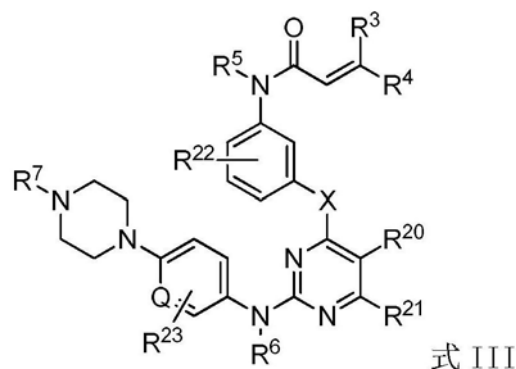
[0300] 实施方案B6. 实施方案B5所述的化合物, 其中所述化合物为式IIa所示的化合物:



其中X是C₁-C₆烷基, C₁-C₆烷氧基, 或卤基, 其中所述卤基为Cl, F, I, 或Br。

[0301] 实施方案B7. 实施方案B6所述的化合物, 其中卤基为F, I, 或Br。

[0302] 实施方案B8. 实施方案B5所述的化合物, 其中所述化合物为式III所示的化合物:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁-8烷基、C₂-8烯基、C₂-8炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃-8碳环或C₃-8杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个C₁-8烷基、C₃-8环烷基、C₂-8烯基、C₂-8炔基可在碳原子的位置选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R³和R⁴可分别是氢、C₁-C₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁-C₆烷基;

R⁶是氢或C₁-C₆烷基;

R⁷是氢或C₁-C₆烷基

R²⁰和R²¹可分别选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²²选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

R²³选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤烷氧基、C₁-C₆烯基、C₁-C₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基;

每个R^a分别是氢、或C₁-C₆烷基; 并且

Q是CH, CR²³, 或N;

或其药学上可接受的盐。

[0303] 实施方案B9. 实施方案B8所述的化合物, 其中 R^{20} 是氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0304] 实施方案B10. 实施方案B8所述的化合物, 其中 R^{20} 是氢、氟、氯、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0305] 实施方案B11. 实施方案B8所述的化合物, 其中 R^{20} 是氢、氟、碘、溴、 C_1 - C_6 烷基、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0306] 实施方案B12. 实施方案B8所述的化合物, 其中 R^{21} 是氢。

[0307] 实施方案B13. 实施方案B8所述的化合物, 其中 R^{23} 是氢、卤素、或 C_1 - C_6 烷氧基。

[0308] 实施方案B14. 实施方案B8所述的化合物, 其中 R^7 是 C_1 - C_3 烷基。

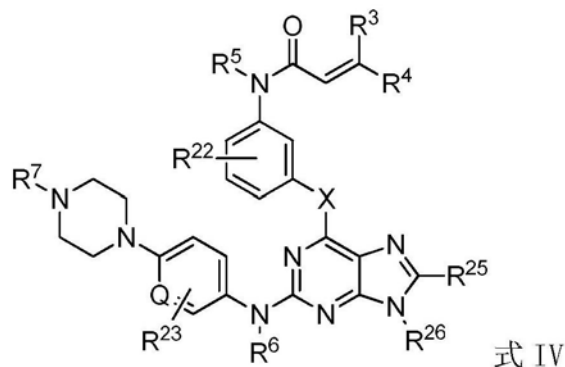
[0309] 实施方案B15. 实施方案B8所述的化合物, 其中 R^3 和 R^4 是氢。

[0310] 实施方案B16. 实施方案B8所述的化合物, 其中 R^3 和 R^4 至少一个是 C_1 - C_6 烷基。

[0311] 实施方案B17. 实施方案B8所述的化合物, 其中Q是CH或 CR^{23} 。

[0312] 实施方案B18. 实施方案B8所述的化合物, 其中Q是N。

[0313] 实施方案B19. 实施方案B5所述的化合物, 其中所述化合物为式IV所示的化合物:



其中

X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ;

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_1 -8烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8碳环或 C_3 -8杂环, 饱和的或不饱和的, 其中每个 C_1 -8烷基、 C_3 -8环烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R^3 和 R^4 可分别为氢、 C_1 -6烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$, 其中m为1至6;

R^5 是氢或 C_1 -6烷基;

R^6 是氢或 C_1 -6烷基;

R^7 是氢或 C_1 -6烷基;

R^{25} 选自氢、卤素、 C_1 -6烷基、 C_1 -6卤代烷基、 C_1 -6烷氧基、 C_1 -6卤烷氧基、 C_1 -6烯基、 C_1 -6炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R^{26} 是氢、 C_1 -6烷基或取代的 C_1 -6烷基, 其中 C_1 -6烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 -6烷基、 C_1 -6卤代烷基、 C_1 -6烷氧基、 C_1 -6卤烷氧基、 C_1 -6烯基、 C_1 -6炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺

酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

R^{23} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基和氨基羰基氨基；

每个 R^a 分别是氢或 C_{1-6} 烷基；并且

Q是CH, CR^{23} , 或N；

或其药学上可接受的盐。

[0314] 实施方案B20. 实施方案B19的所述化合物, 其中 R^{25} 和 R^{26} 是氢。

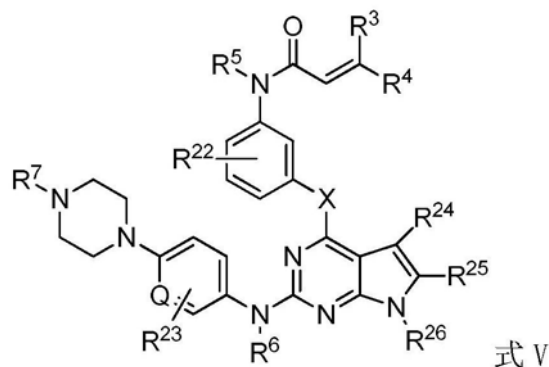
[0315] 实施方案B21. 实施方案B19的所述化合物, 其中 R^{23} 是氢、卤素、或 C_{1-6} 烷氧基。

[0316] 实施方案B22. 实施方案B19的所述化合物, 其中Q是CH。

[0317] 实施方案B23. 实施方案B19的所述化合物, 其中 R^7 是 C_{1-3} 是烷基。

[0318] 实施方案B24. 实施方案B19的所述化合物, 其中 R^3 和 R^4 是氢。

[0319] 实施方案B25. 实施方案B5所述的化合物, 其中所述化合物为式V所示的化合物：



式 V

其中

X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子。

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_{1-6} 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$, 其中m是1至6；

R^5 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^6 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^7 是氢或 C_{1-6} 烷基；

R^{24} 和 R^{25} 可分别选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_{1-6} 烷基、或取代的 C_{1-6} 烷基, 其中 C_{1-6} 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基取代；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

R^{23} 选自氢、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤烷氧基、 C_{1-6} 烯基、 C_{1-6} 炔基、

羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

每个R^a分别是氢或C₁₋₆烷基;并且

Q是CH, CR²³, 或N;

或其药学上可接受的盐。

[0320] 实施方案B26.实施方案B25所述的化合物,其中 R^{24} 和 R^{25} 是氢。

[0321] 实施方案B27.实施方案B25所述的化合物,其中R²⁶是氢。

[0322] 实施方案B28. 实施方案B25所述的化合物, 其中R²⁶被C₁-C₆烷基取代, 其中C₁-C₆烷基被羟基取代。

[0323] 实施方案B29. 实施方案B25所述的化合物, 其中 R^{24} 、 R^{25} 和 R^{26} 是氢。

[0324] 实施方案B30. 实施方案B25所述的化合物, 其中R²³是氢、卤素、或C₁-C₆烷氧基。

[0325] 实施方案B31. 实施方案B25所述的化合物, 其中Q是CH或CR²³。

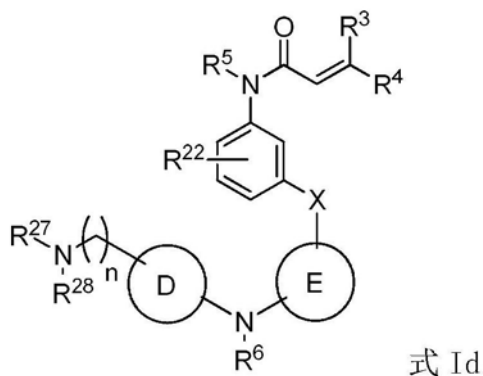
[0326] 实施方案B32. 实施方案B25所述的化合物, 其中Q是N。

[0327] 实施方案B33.实施方案B25所述的化合物,其中R⁷是C₁-C₃₀alkyl。

[0328] 实施方案B34. 实施方案B25所述的化合物, 其中 R^3 和 R^4 是氢。

[0329] 实施方案B35. 实施方案B25所述的化合物, 其中R³和R⁴至少一个是C₁-C₆烷基。

[0330] 实施方案B36.实施方案B1所述的化合物,其中所述化合物为式Id所示的化合物:



其中

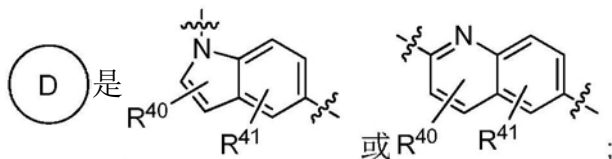
X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

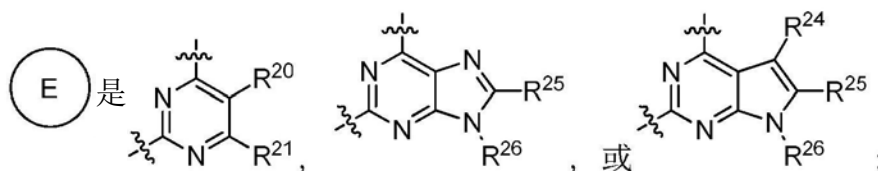
R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的,其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可以在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁-C₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂,其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁-C₆烷基:

R⁶是氢或C₁-C₆烷基:





R^{20} 和 R^{21} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{24} 和 R^{25} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{26} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基，其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基或取代的氨基所取代；

R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、巯基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

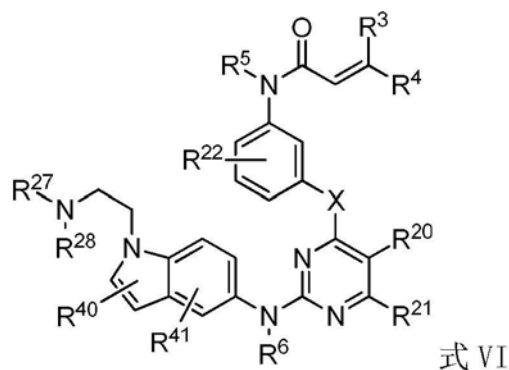
每个 R^a 分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；并且

n 是1或2；

或者其药学上可接受的盐。

[0331] 实施方案B37. 实施方案B36所述的化合物，其中所述化合物为式VI所示的化合物：



其中

X 是 CF_2 , O , CH_2S , 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_1 -8烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8碳环或 C_3 -8杂环、饱和的或不饱和的，其中每个 C_1 -8烷基、 C_3 -8环烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中 m 是1至6；

R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^{20} 和 R^{21} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

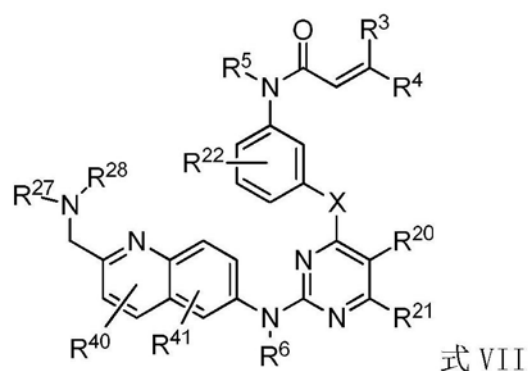
R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

每个 R^a 分别为氢或 C_1 - C_6 烷基；和

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；

或其药学上可接受的盐。

[0332] 实施方案B38. 实施方案B36所述的化合物，其中所述化合物为式VII所示的化合物：



其中

X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ；

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_1 -8烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8碳环或 C_3 -8杂环、饱和的或不饱和的，其中每个 C_1 -8烷基、 C_3 -8环烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子；

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$ ，其中m为1至6；

R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基；

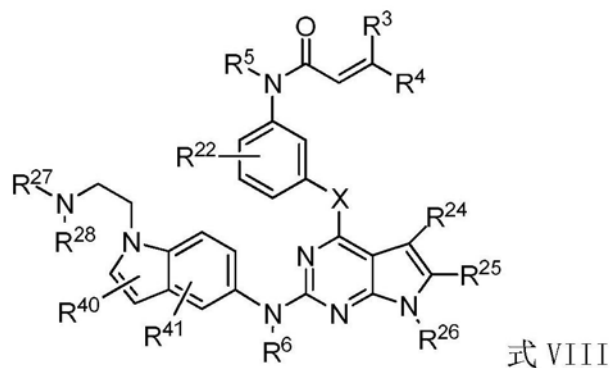
R^{20} 和 R^{21} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基；

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基；

每个 R^a 分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；并且
 R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基；
 或其药学上可接受的盐。

[0333] 实施方案B39. 实施方案B36所述的化合物, 其中所述化合物为式VIII所示的化合物:



其中

X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ;

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_1 -8烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_3 -8碳环或 C_3 -8杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个 C_1 -8烷基、 C_3 -8环烷基、 C_2 -8烯基、 C_2 -8炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R^3 和 R^4 可分别是氢、 C_1 - C_6 烷基、或 $-(CH_2)_mN(R^a)_2$, 其中m是1至6;

R^5 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^6 是氢或 C_1 - C_6 烷基;

R^{24} 和 R^{25} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R^{26} 是氢、 C_1 - C_6 烷基、或取代的 C_1 - C_6 烷基, 其中 C_1 - C_6 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R^{22} 选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

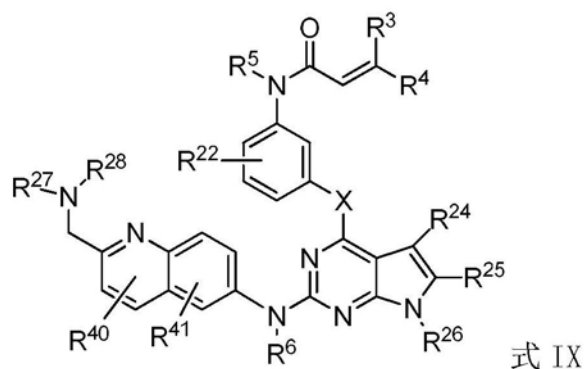
R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤烷氧基、 C_1 - C_6 烯基、 C_1 - C_6 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-C(O)R^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个 R^a 分别是氢或 C_1 - C_6 烷基; 并且

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 C_1 - C_6 烷基;

或其药学上可接受的盐。

[0334] 实施方案B40. 实施方案B36所述的化合物, 其中所述化合物为下述式IX所示的化合物:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁴和R²⁵可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R²²分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

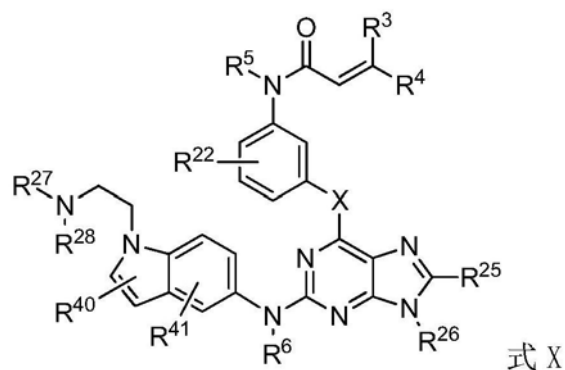
R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个R^a分别是氢或C₁₋₆烷基; 并且

R²⁷和R²⁸可分别是氢或C₁₋₆烷基;

或其药学上可接受的盐。

[0335] 实施方案B41. 实施方案B36所述的化合物, 其中所述化合物为下述式X所示的化合物:



其中

X是 CF_2 , O, CH_2S , 或 NR^b ;

R^b 选自H、取代的或非取代的 C_{1-8} 烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、 C_{3-8} 碳环或 C_{3-8} 杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个 C_{1-8} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{2-8} 烯基、 C_{2-8} 炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R^3 和 R^4 可分别是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、或 $-(\text{CH}_2)_m(\text{R}^a)_2$, 其中m是1至6;

R^5 是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^6 是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

R^{25} 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R^{26} 是氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、或取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基, 其中 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R^{22} 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

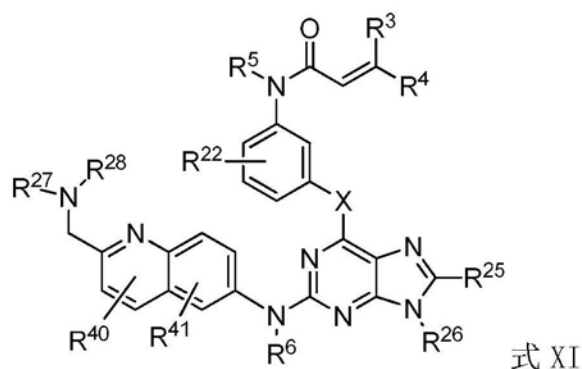
R^{40} 和 R^{41} 可分别选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤代烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 卤烷氧基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 炔基、羟基、氰基、硝基、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)_2$ 、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个 R^a 分别是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基; 并且

R^{27} 和 R^{28} 可分别是氢或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基;

或其药学上可接受的盐。

[0336] 实施方案B42. 实施方案B36所述的化合物, 其中所述化合物为下述式XI所示的化合物:



其中

X是CF₂, O, CH₂S, 或NR^b;

R^b选自H、取代的或非取代的C₁₋₈烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基、芳基、稠合芳基、杂芳基、稠合杂环、C₃₋₈碳环或C₃₋₈杂环、饱和的或不饱和的, 其中每个C₁₋₈烷基、C₃₋₈环烷基、C₂₋₈烯基、C₂₋₈炔基可在碳原子的位置上选择性地包含一个选自N、O和S的杂原子;

R³和R⁴可分别是氢、C₁₋₆烷基、或-(CH₂)_mN(R^a)₂, 其中m是1至6;

R⁵是氢或C₁₋₆烷基;

R⁶是氢或C₁₋₆烷基;

R²⁵选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、和取代的氨基;

R²⁶是氢、C₁₋₆烷基、或取代的C₁₋₆烷基, 其中C₁₋₆烷基被卤素、羟基、氰基、硝基、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、或取代的氨基取代;

R²²选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

R⁴⁰和R⁴¹可分别选自氢、卤素、C₁₋₆烷基、C₁₋₆卤代烷基、C₁₋₆烷氧基、C₁₋₆卤烷氧基、C₁₋₆烯基、C₁₋₆炔基、羟基、氰基、硝基、-C(O)R^a、-OC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C(O)N(R^a)₂、磺酰基、磺酰胺基、氨基磺酰基、氨基、取代的氨基、酰胺基、烷氧基羰基氨基、和氨基羰基氨基;

每个R^a分别是氢或C₁₋₆烷基; 并且

R²⁷和R²⁸可分别是氢或C₁₋₆烷基;

或其药学上可接受的盐。

[0337] 实施方案B43. 包含混合了至少一种药学上可接受的载体或赋形剂的实施方案B1-B42任一所述的化合物的药物组合物。

[0338] 实施方案B44. 实施方案B43所述的药物组合物, 包含至少一种无菌的药学上可接受的载体或赋形剂。

[0339] 实施方案B45. 实施方案B43所述的药物组合物, 包含至少两种药学上可接受的载体或赋形剂。

[0340] 实施方案B46. 用于治疗的实施方案B1-42任一所述的化合物。

[0341] 实施方案B47. 实施方案B46所述的化合物, 其中所述用于治疗是指用于治疗癌症。

[0342] 实施方案B48. 实施方案B47所述的化合物, 其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺

癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0343] 实施方案B49.一种治疗癌症的方法,包括对有需求的受试者施以有效剂量的实施方案B1-B42所述的任一化合物。

[0344] 实施方案B50.实施方案B49所述的方法,其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0345] 实施方案B51.实施方案B1-B42任一所述的化合物用于药物制造的用途。

[0346] 实施方案B52.实施方案B51所述的用途,其中所述癌症选自白血病、淋巴瘤、肺癌、结肠癌、中枢神经系统肿瘤、黑素瘤、卵巢癌、肾癌、前列腺癌、乳腺癌、头部和颈部癌症以及胰腺癌。

[0347] 实施方案B53.用于在受试者中治疗和/或预防癌症的组合物,所述组合物包含有效剂量的实施方案B1-B42任一所述的化合物或其药学上可接受的盐,和有效剂量的另一种用于在受试者中治疗和/或预防癌症的预防剂或治疗剂。

[0348] 实施方案B54.用于在受试者中治疗和/或预防癌症的方法,所述方法包含对有需求的受试者施以有效剂量的实施方案B53所述的组合物。

H1975 细胞活性测定

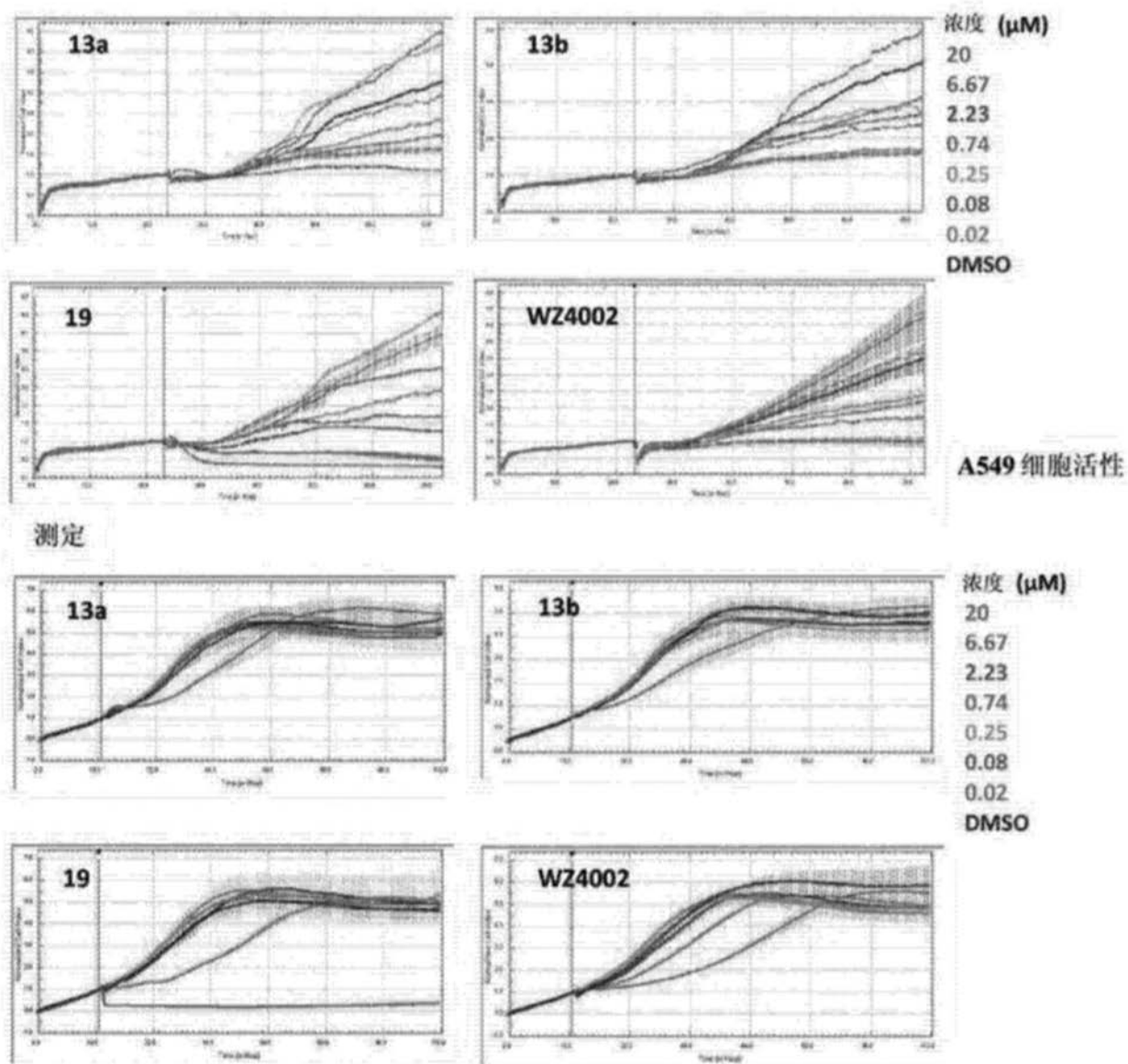


图1

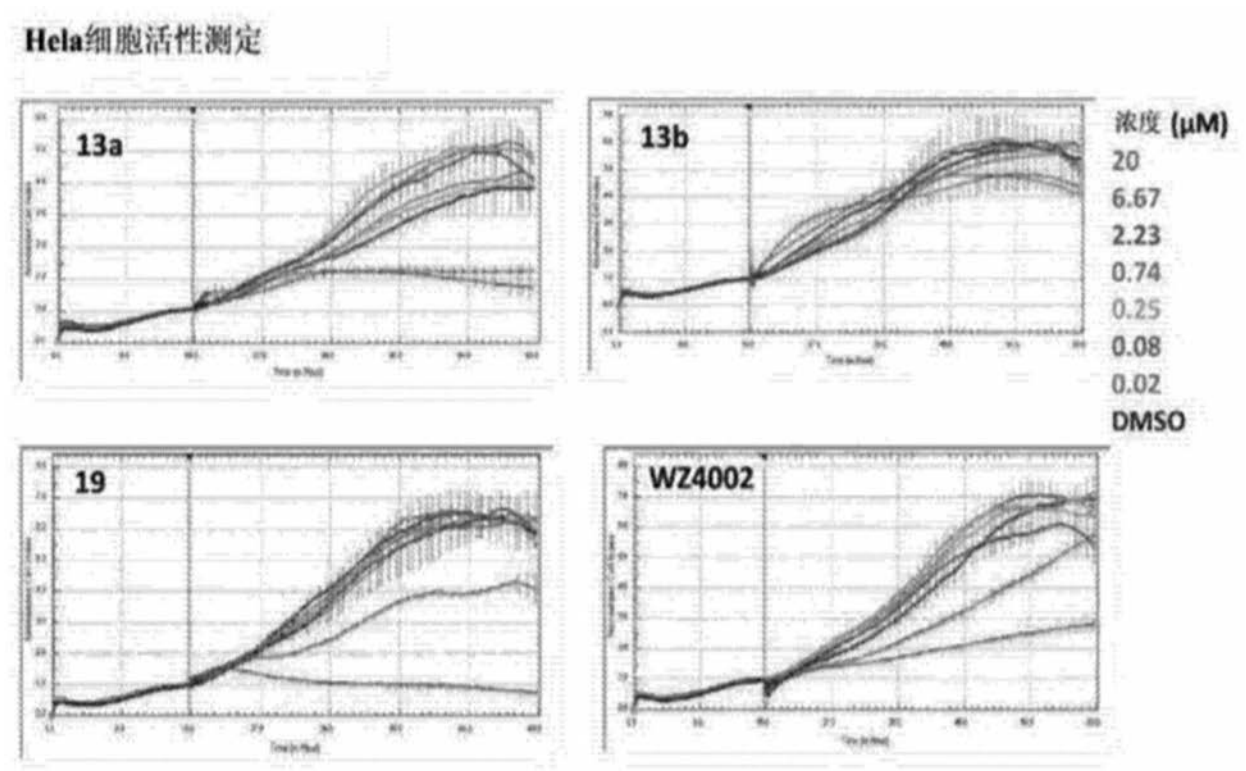


图2

H1975 EGF刺激试验

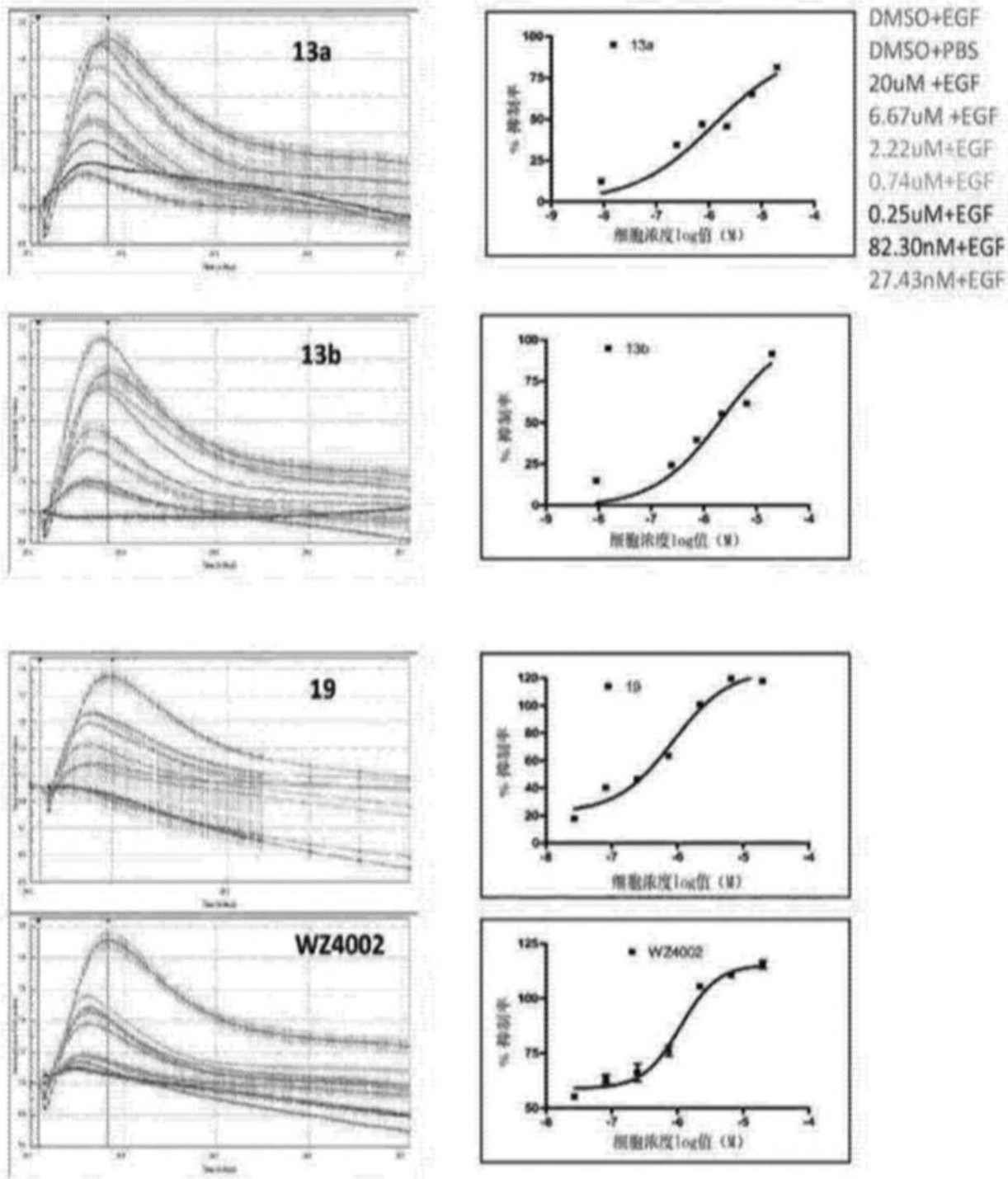
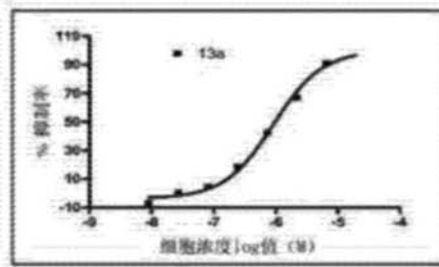
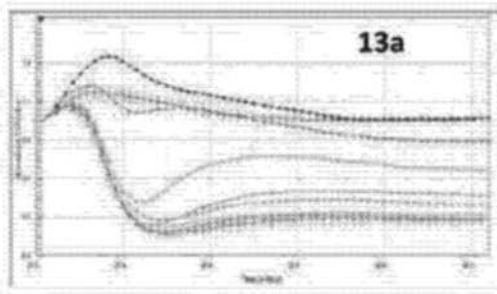


图3

A431 EGF刺激试验



DMSO+EGF
DMSO+PBS
20uM +EGF
6.67uM +EGF
2.22uM+EGF
0.74uM+EGF
0.25uM+EGF
82.30nM+EGF
27.43nM+EGF

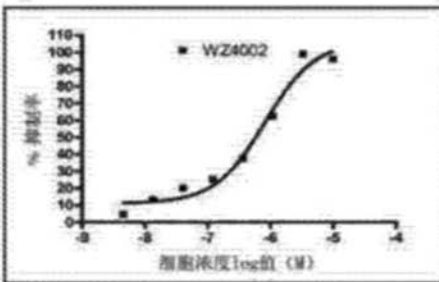
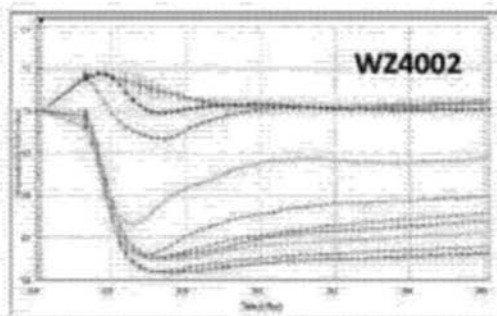
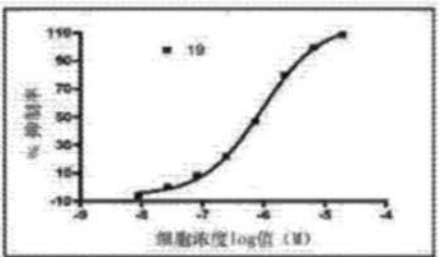
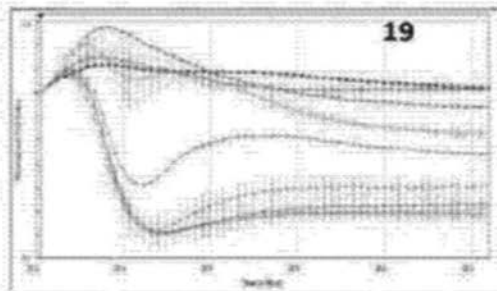
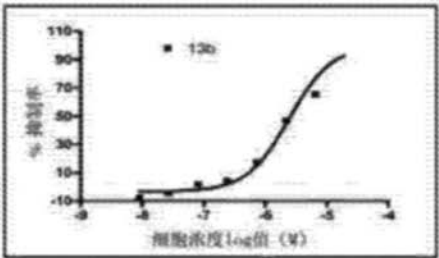
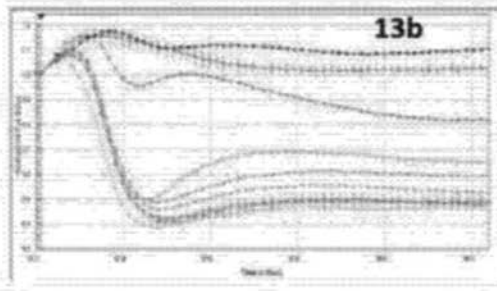


图4

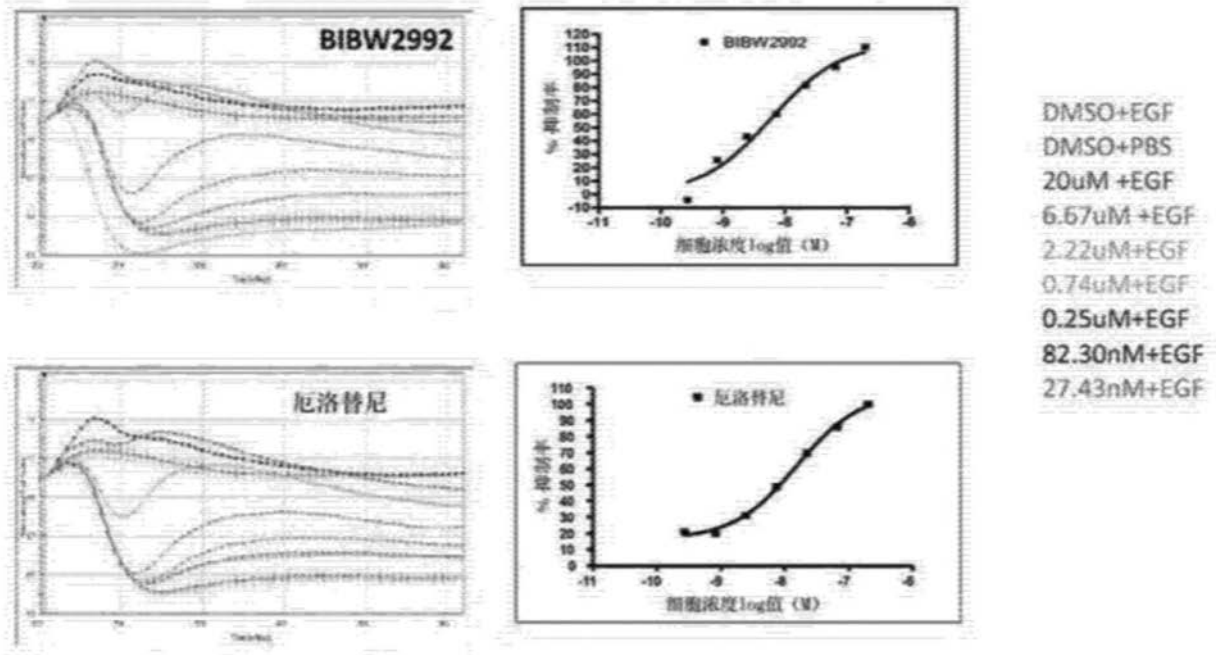


图5