



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108349900 A

(43)申请公布日 2018.07.31

(21)申请号 201680064061.1

(74)专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

(22)申请日 2016.09.02

代理人 张晓威

(30)优先权数据

62/214,613 2015.09.04 US

(51)Int.Cl.

G07D 215/38(2006.01)

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.05.02

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/050270 2016.09.02

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/041040 EN 2017.03.09

(71)申请人 希望之城

地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 J·琼斯 S·K·帕尔

权利要求书5页 说明书93页

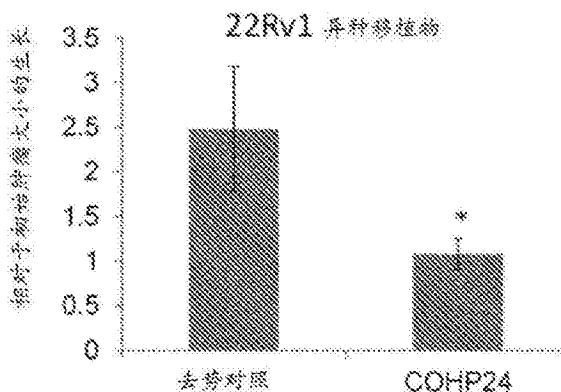
序列表23页 附图13页

(54)发明名称

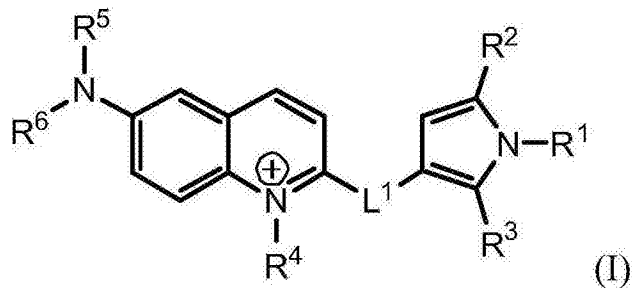
雄激素受体拮抗剂

(57)摘要

本文公开了用于调节雄激素受体的组合物和方法。



1. 一种具有下式的化合物或其药学上可接受的盐：



其中

R^1 是氢或者取代或未取代的吡啶-2-基；

R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{10}$ 、 $-SO_{v2}NR^7R^8$ 、 $-NHN^7R^8$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NHN^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)-OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C = (O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{14}$ 、 $-SO_{v3}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m3}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)-OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C = (O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^7 和 R^8 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{11} 和 R^{12} 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；

R^4 独立地为氢、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^5 独立地为氢、卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^6 独立地为氢、卤素、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

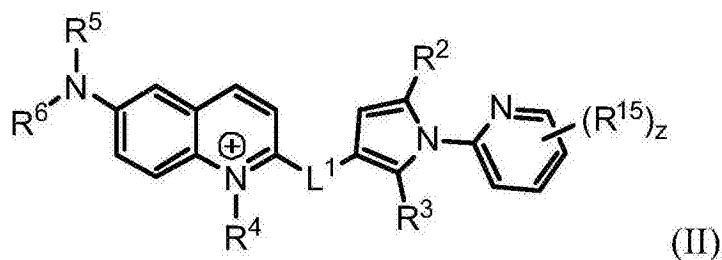
L^1 独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚杂烯基或者取代或未取代的亚杂炔基；

m_2 、 m_3 、 v_2 和 v_3 独立地为 1 或 2；

n_2 和 n_3 独立地为0至4的整数；

X 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

2. 如权利要求1所述的化合物,其具有下式:



其中

R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n15}R^{19}$ 、 $-SO_{v15}NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHN R^{16}R^{17}$ 、 $-ONR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC = (O)NHN R^{16}R^{17}$ 、 $-NHC = (O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(O)_{m15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-NR^{16}SO_2R^{19}$ 、 $-NR^{16}C = (O)R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{16}OR^{18}$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{16} 和 R^{17} 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；

R^4 独立地为氢、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；

m_{15} 和 v_{15} 独立地为1或2；

n_{15} 独立地为0至4的整数；

z 是0至4的整数；

X^{15} 独立地为-Cl、-Br、-I或-F

3. 如权利要求2所述的化合物,其中 R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

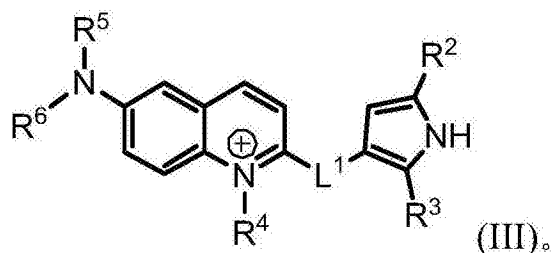
4. 如权利要求2所述的化合物,其中 R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

5. 如权利要求2所述的化合物,其中 R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。

6. 如权利要求2所述的化合物,其中 R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、未取代的

甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

7. 如权利要求1所述的化合物,其具有下式:



8. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R²独立地为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-OCX²₃、-OCHX²₂、-OCH₂X²、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

9. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R²独立地为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-OCX²₃、-OCHX²₂、-OCH₂X²、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

10. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R²独立地为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、未取代的C₁-C₄烷基或未取代的2至4元杂烷基。

11. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R²独立地为卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

12. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-OCX³₃、-OCHX³₂、-OCH₂X³、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

13. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-OCX³₃、-OCHX³₂、-OCH₂X³、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

14. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、未取代的C₁-C₄烷基或未取代的2至4元杂烷基。

15. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R³独立地为卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

16. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁴独立地为氢、-CF₃或者取代或未取代的C₁-C₄烷基。

17. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁴独立地为氢、CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的异丙基。

18. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

19. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

20. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

21. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、未取代的C₁-C₄烷基。

22. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁵是未取代的甲基或未取代的乙基。

23. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

24. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

25. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

26. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、未取代的C₁-C₄烷基。

27. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中R⁶是未取代的甲基或未取代的乙基。

28. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚杂烷基或者取代或未取代的亚杂烯基。

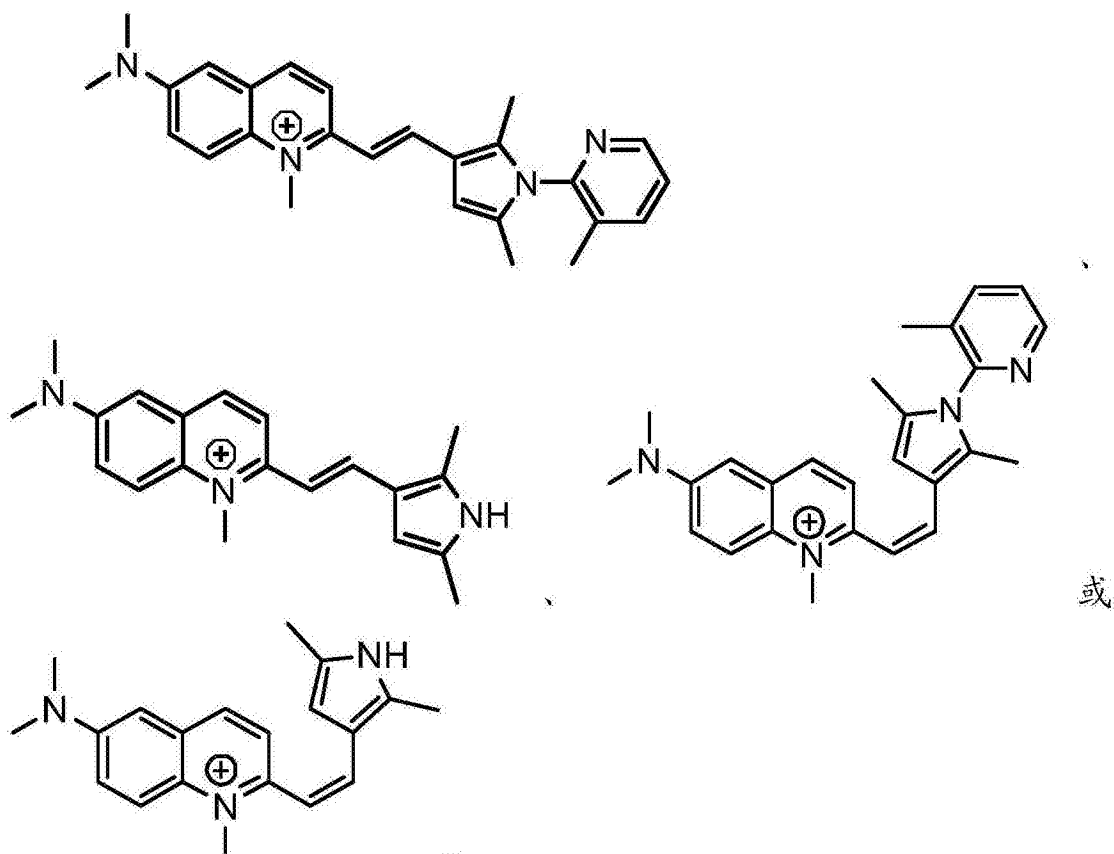
29. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为键、取代或未取代的C₁-C₄亚烷基、取代或未取代的C₂-C₄亚烯基、取代或未取代的2至4元亚杂烷基或者取代或未取代的3至4元亚杂烯基。

30. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为键、未取代的C₁-C₄亚烷基、未取代的C₂-C₄亚烯基、未取代的2至4元亚杂烷基或未取代的3至4元亚杂烯基。

31. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为未取代的C₂-C₃亚烷基或未取代的C₂-C₃亚烯基。

32. 如权利要求1至7中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为未取代的亚乙基或未取代的亚乙烯基。

33. 如权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



34. 如权利要求1至7或33中的一项所述的化合物,其中所述化合物是核受体的拮抗剂。

35. 如权利要求1至7或33中的一项所述的化合物,其中所述化合物是雄激素受体的拮抗剂。

36. 一种药物组合物,其包含如权利要求1至7或33中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

37. 一种在需要治疗的患者中治疗与雄激素受体活性相关的疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如权利要求1至7或33中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

38. 一种在需要治疗的患者中治疗癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如权利要求1至7或33中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

39. 如权利要求38所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌。

40. 如权利要求38所述的方法,其中所述癌症是激素敏感型前列腺癌。

41. 如权利要求38所述的方法,其中所述癌症是激素难治型前列腺癌。

42. 一种抑制雄激素受体活性的方法,所述方法包括使雄激素受体与有效量的如权利要求1至7或33中的一项所述的化合物接触。

雄激素受体拮抗剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年9月4日提交的62/214,613号美国临时申请的权益,该申请的全部内容出于所有目的以引用的方式并入本文。

[0003] 以ASCII文件提交的“序列表”、表格或计算机程序列表附件的引用

[0004] 文件48440-546001WO_ST25.TXT中记载的序列表据此以引用的方式并入,该文件创建于2016年9月2日,55,151字节,机器格式IBM-PC,MS-Windows操作系统。

背景技术

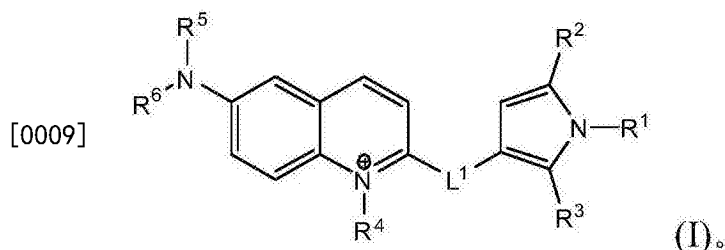
[0005] 雄激素受体 (AR) 是由诸如二氢睾酮 (DHT) 的雄激素激活的核激素受体家族的成员。AR是治疗前列腺癌的主要治疗靶点。已经开发了若干化合物用于前列腺癌的化疗。

[0006] 雄激素受体竞争性拮抗剂 (抗雄激素药) 是用于治疗基于激素的综合征和前列腺癌的药物。目前用于前列腺癌的药物包括氟他胺、比卡鲁胺、尼鲁米特、恩杂鲁胺和ARN-509。这些抑制剂中的每一种与雄激素受体的激素结合袋 (HBP) 结合。这是天然生理类固醇睾酮 (TES) 和二氢睾酮 (DHT) 结合的相同位点。这些药物通过与天然激素竞争同所述袋结合而发挥作用,并且因此减少受体的激活。具有不同作用机制和/或不同结合位点的雄激素受体拮抗剂将与当前的市售拮抗剂互补。

[0007] 本文公开了本领域中的这些及其它问题的解决方案。

发明内容

[0008] 一方面提供具有下式的化合物或其药学上可接受的盐:



[0010] R^1 是氢或者取代或未取代的吡啶-2-基。 R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{10}$ 、 $-SO_{v2}NR^7R^8$ 、 $-NHNH^7R^8$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC=$ (O) $NHNH^7R^8$ 、 $-NHC=$ (O) NR^7R^8 、 $-N$ (O) m_2 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C$ (O) R^9 、 $-C$ (O) $-OR^9$ 、 $-C$ (O) NR^7R^8 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C=$ (O) R^9 、 $-NR^7C$ (O) $-OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{14}$ 、 $-SO_{v3}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC=$ (O) $NHNH_2$ 、 $-NHC=$ (O) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-N$ (O) m_3 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C$ (O) R^{13} 、 $-C$ (O) OR^{13} 、 $-C$ (O) $NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C=$ (O) R^{13} 、 $-NR^{11}C$ (O) $-OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-$

CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R⁷和R⁸取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R¹¹和R¹²取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基。R⁴独立地为氢、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、-CN、-C (O) H、-C (O) OH、-C (O) NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。R⁵独立地为氢、卤素、-CX⁵₃、-CHX⁵₂、-CH₂X⁵、-CN、-C (O) H、-C (O) OH、-C (O) NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。R⁶独立地为氢、卤素、-CX⁶₃、-CHX⁶₂、-CH₂X⁶、-CN、-C (O) H、-C (O) OH、-C (O) NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。L¹独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚杂烯基或者取代或未取代的亚杂炔基。符号m₂、m₃、v₂和v₃独立地为1或2。符号n₂和n₃独立地为0至4的整数。X、X²、X³、X⁴、X⁵和X⁶独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

[0011] 另一方面提供一种药物组合物，其包括药学上可接受的赋形剂和如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0012] 另一方面提供对有治疗需要的受试者的核受体活性相关疾病进行治疗的方法，所述方法包括施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0013] 另一方面提供对有治疗需要的受试者的癌症进行治疗的方法，所述方法包括施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0014] 另一方面提供抑制有需要的受试者中的雄激素受体活性的方法，其包括对受试者施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0015] 另一方面提供抑制雄激素受体活性的方法，所述方法包括使雄激素受体与有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

附图说明

[0016] 图1。LNCaP细胞中的AR活性的抑制。将LNCaP细胞用PSA-荧光素酶和海肾对照质粒转染。次日，用0.3nM DHT和浓度递增的指定化合物或媒介物处理一式四份的孔。24小时过后测定荧光素酶活性，并显示海肾-标准化的PSA-荧光素酶活性。

[0017] 图2。在指定化合物 (BiC=比卡鲁胺) 存在下使LNCaP前列腺癌细胞生长7天，并通过固定细胞的DAPI染色和读板仪上的荧光测量来测定相对生长。条形代表一式四份测试的条件标准误差。

[0018] 图3。荧光素酶测定的IC₅₀测定和与比卡鲁胺的协同作用。参见实施例2。

[0019] 图4A-4B。针对AR剪接变体的活性。图4A: AR-V7；图4B: AR-V^{567es}。参见实施例3。

[0020] 图5。异种移植瘤体内生长的抑制；Y轴：相对于初始肿瘤大小的相对生长。测定条件 (左到右)：对照、去势、COHP7和COHP24。参见实施例7。

- [0021] 图6A-6B。初始单剂量PK：DMSO/PBS制剂。图6A：P7；图6B：P24。参见实施例10。
- [0022] 图7。以下物质的药代动力学研究：P7（在DMSO/PBS中1mg/kg）（菱形）；P24（在DMSO/PBS中1mg/kg）（正方形）；P7（在BCD中25mg/kg）（三角形）；和P24（在BCD中25mg/kg）（叉）。
- [0023] 图8。对DNA结构域的特异性；P7及P24都不抑制DBD被LexA蛋白质的DBD取代的AR构建体的活性，而比卡鲁胺抑制此类构建体。
- [0024] 图9。对AR的特异性；P7和P24针对其它核受体几乎不显示活性；图例从上至下对应于图表从左至右（无配体、配体+、配体+P24 0.1μM、配体+P24 0.3μM、配体+P24 1μM、配体+P7 0.3μM、配体+P7 1μM、配体+P7 3μM、比较拮抗剂1μM）。
- [0025] 图10。AR活性的体内抑制；经由渗透泵将小鼠（n=6）用5mg/kg P24处理4周；前列腺组织的qRT-PCR显示出AR靶基因的抑制。
- [0026] 图11。PC细胞生长在培养物中的抑制；P7和P24抑制AR依赖性LNCaP、22Rv1的生长，但不抑制AR非依赖性DU145细胞的生长。
- [0027] 图12。PC细胞生长在培养物中的抑制；P7和P24抑制恩杂鲁胺（enz）-抗性LNCaP细胞的生长（此细胞系没有另外的AR突变）。
- [0028] 图13。如用100mg/kg口服P24BCD测量的P24半衰期。
- [0029] 图14。残基K609和P612对于化合物结合是重要的。
- [0030] 图15。22Rv1异种移植物体内生长的抑制。
- [0031] 图16。P24微粒体分析。
- [0032] 图17。P24代谢物。
- [0033] 图18。小鼠血浆中的图17中所示的P24和代谢物。

具体实施方式

[0034] 目前前列腺癌疗法的主要依靠是通过竞争性抑制激素（TES、DHT）与受体结合来直接抑制雄激素受体（AR）功能的药物（例如康士得、氟他胺、MDV3100、ARN-509）。然而，在治疗之几年之内肿瘤细胞会变得对许多抗雄激素药产生抗性，并且前列腺癌的进展随后重新开始。本文描述了通过不同的作用机制抑制AR的新型化合物。

[0035] A. 定义

[0036] 本文使用的缩写具有其在化学和生物学领域内的常规含义。本文列举的化学结构及化学式是根据化学领域中已知的化学价标准规则构建的。

[0037] 在由从左到右书写的常规化学式指定取代基基团的情况下，它们同样涵盖由从右到左书写结构而得到的化学上相同的取代基，例如-CH₂O-与-OCH₂-相当。

[0038] 除另有说明外，术语“烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指直链（即，非支链）或支链的非环状碳链（或碳）或其组合，其可以是完全饱和的、单不饱和或多不饱和的，并且可包括具有指定碳原子数的二价和多价基团（即，C₁-C₁₀意指一至十个碳）。饱和烃基的实例包括但不限于诸如以下的基团：甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、叔丁基、异丁基、仲丁基、（环己基）甲基，例如正戊基、正己基、正庚基、正辛基的同系物和异构体，等等。不饱和烷基是具有一个或多个双键（烯基）或三键（炔基）的基团。除了一个或多个双键外，烯基可包括不止一个双键和/或一个或多个三键。除了一个或多个三键外，炔基可包括不止一个三键和/或一个或多个双键。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、2-丙烯基、巴豆基、2-

异戊烯基、2-(丁二烯基)、2,4-戊二烯基、3-(1,4-戊二烯基)、乙炔基、1-和3-丙炔基、3-丁炔基以及高级同系物和异构体。烷基是经由氧连接基(-O-)与分子的其余部分连接的烷基。烷基部分可以是烯基部分。烷基部分可以是炔基部分。烷基部分可以是完全饱和的。

[0039] 除另有说明外,术语“亚烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烷基的二价基,例示如但不限于 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 。烷基(或亚烷基)将具有1至24个碳原子,具有10个或更少碳原子的那些基团在本发明中是优选的。“低级烷基”或“低级亚烷基”是较短链的烷基或亚烷基,通常具有八个或更少的碳原子。除另有说明外,术语“亚烯基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自烯烃的二价基。除另有说明外,术语“亚炔基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自炔烃的二价基。除了一个或多个双键外,亚烯基可包括不止一个双键和/或一个或多个三键。除了一个或多个三键外,亚炔基可包括不止一个三键和/或一个或多个双键。

[0040] 除另有说明外,术语“杂烷基”本身或与另一术语结合意指包括至少一个碳原子和至少一个杂原子(例如,选自O、N、P、Si和S)的稳定的直链或支链非环状链,并且其中氮和硫原子可任选被氧化,且氮杂原子可任选被季铵化。杂原子(例如,O、N、P、S和Si)可位于杂烷基的任何内部位置或位于烷基与分子的其余部分连接的位置。实例包括但不限于: $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 和 $-\text{CN}$ 。最多两个或三个杂原子可以是连续的,举例如 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ 和 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 。杂烷基部分可包括一个杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括两个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括三个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括四个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括五个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂烷基部分可包括最多8个任选不同的杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。除另有说明外,术语“杂烯基”本身或与另一术语结合意指包括至少一个双键的杂烷基。除了一个或多个双键外,杂烯基可任选包括不止一个双键和/或一个或多个三键。除另有说明外,术语“杂炔基”本身或与另一术语结合意指包括至少一个三键的杂烷基。除了一个或多个三键外,杂炔基可任选包括不止一个三键和/或一个或多个双键。

[0041] 类似地,除另有说明外,术语“亚杂烷基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自杂烷基的二价基,例示如但不限于 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 和 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$ 。对于亚杂烷基,杂原子也可占据链末端的任一者或两者(例如,亚烷基氧基、亚烷基二氧基、亚烷基氨基、亚烷基二氨基等)。更进一步地,对于亚烷基和亚杂烷基连接基团,书写连接基团的化学式的方向并不意味着连接基团的取向。例如,式 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 表示 $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ 和 $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2$ 两者。如上所述,如本文所用的杂烷基包括通过杂原子与分子的其余部分连接的那些基团,如 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 和/或 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 。在列举“杂烷基”随后列举具体的杂烷基如 $-\text{NR}'\text{R}$ 等的情况下,将要理解的是,术语杂烷基和 $-\text{NR}'\text{R}$ 不是冗余或相互排斥的。而是,列举具体的杂烷基以增进清楚性。因此,术语“杂烷基”在本文中不应被解释为不包括具体的杂烷基,如 $-\text{NR}'\text{R}$ 等。除另有说明外,术语“亚杂烯基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自杂烯基的二价基。除另有说明外,术语“亚杂炔基”本身或作为另一取代基的一部分意指衍生自杂炔基的二价基。除了一个或多个双键外,亚杂烯基可任选包括

不止一个双键和/或一个或多个三键。除了一个或多个三键外,亚杂炔基可任选包括不止一个三键和/或一个或多个双键。

[0042] 除另有说明外,术语“环烷基”和“杂环烷基”本身或与其它术语结合分别意指“烷基”和“杂烷基”的非芳族环状形式,其中构成环或多个环的碳由于参与同非氢原子的键的所有碳价原因而不一定需要与氢键合。另外,对于杂环烷基,杂原子可占据杂环与分子的其余部分连接的位置。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、1-环己烯基、3-环己烯基、环庚基、3-羟基-环丁-3-烯基-1,2,二酮、1H-1,2,4-三唑基-5(4H)-酮、4H-1,2,4-三唑基等。杂环烷基的实例包括但不限于1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基、2-哌嗪基等。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一取代基的一部分分别意指衍生自环烷基和杂环烷基的二价基。杂环烷基部分可包括一个环杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可包括两个任选不同的环杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可包括三个任选不同的环杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可包括四个任选不同的环杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可包括五个任选不同的环杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。杂环烷基部分可包括最多8个任选不同的环杂原子(例如,O、N、S、Si或P)。“亚环烷基”和“亚杂环烷基”单独或作为另一取代基的一部分分别意指衍生自环烷基和杂环烷基的二价基。除另有说明外,术语“环烯基”和“环炔基”本身或与其它术语结合分别意指“烯基”和“炔基”的环状形式。除另有说明外,术语“杂环烯基”和“杂环炔基”本身或与其它术语结合分别意指“杂烯基”和“杂炔基”的环状形式。

[0043] 除另有说明外,术语“卤代”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分意指氟、氯、溴或碘原子。另外,术语如“卤代烷基”旨在包括单卤代烷基和多卤代烷基。例如,术语“卤代(C₁-C₄)烷基”包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、2,2,2-三氟乙基、4-氯丁基、3-溴丙基等。

[0044] 除另有说明外,术语“酰基”意指-C(O)R,其中R是取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0045] 除另有说明外,术语“芳基”意指多不饱和的芳族烃取代基,其可以是单环或稠合在一起(即,稠环芳基)或者共价连接的多个环(优选1至3个环)。稠环芳基是指稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是芳基环。术语“杂芳基”是指含有至少一个诸如N、O或S的杂原子的芳基基团(或环),其中氮和硫原子任选被氧化,并且氮原子任选被季铵化。因此,术语“杂芳基”包括稠环杂芳基(即,稠合在一起的多个环,其中稠环中的至少一个是杂芳环)。5,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有5个成员,且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。同样,6,6-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员,且另一个环具有6个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。并且6,5-稠环亚杂芳基是指稠合在一起的两个环,其中一个环具有6个成员,且另一个环具有5个成员,并且其中至少一个环是杂芳基环。杂芳基可通过碳或杂原子与分子的其余部分连接。芳基和杂芳基的非限制性实例包括苯基、1-萘基、2-萘基、4-联苯基、1-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-吡唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、吡嗪基、2-噁唑基、4-噁唑基、2-苯基-4-噁唑基、5-噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻

唑基、2-呋喃基、3-呋喃基、2-噻吩基、3-噻吩基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-苯并噻唑基、嘌呤基、2-苯并咪唑基、5-咪唑基、1-异喹啉基、5-异喹啉基、2-喹啉基、5-喹啉基、3-喹啉基和6-喹啉基。上述芳基和杂芳基环体系中的每一者的取代基选自下文所述的可接受的取代基。“亚芳基”和“亚杂芳基”单独或作为另一取代基的一部分分别意指衍生自芳基和杂芳基的二价基。芳基和杂芳基的非限制性实例包括吡啶基、嘧啶基、苯硫基(thiophenyl)、噻吩基、呋喃基、咪唑基、苯并噁二唑基、苯并二氧杂环戊烯基(benzodioxolyl)、苯并二噁烷基、硫代十氢化萘基(thianaphthanyl)、吡咯并吡啶基、咪唑基、喹啉基、喹啉基、吡啶并吡嗪基、喹啉酮基、苯并异噁唑基、咪唑并吡啶基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并苯硫基(benzothiophenyl)、苯基、萘基、联苯基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、吡嗪基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、呋喃噻吩基(furylthienyl)、吡啶基、嘧啶基、苯并噻唑基、嘌呤基、苯并咪唑基、异喹啉基、噻二唑基、噁二唑基、吡咯基、二唑基、三唑基、四唑基、苯并噻二唑基、异噻唑基、吡唑并嘧啶基、吡咯并嘧啶基、苯并三唑基、苯并噁唑基或喹啉基。上述实例可以是取代的或未取代的,并且上述每个杂芳基实例的二价基为亚杂芳基的非限制性实例。杂芳基部分可包括一个环杂原子(例如,O、N或S)。杂芳基部分可包括两个任选不同的环杂原子(例如,O、N或S)。杂芳基部分可包括三个任选不同的环杂原子(例如,O、N或S)。杂芳基部分可包括四个任选不同的环杂原子(例如,O、N或S)。杂芳基部分可包括五个任选不同的环杂原子(例如,O、N或S)。芳基部分可具有单个环。芳基部分可具有两个任选不同的环。芳基部分可具有三个任选不同的环。芳基部分可具有四个任选不同的环。杂芳基部分可具有一个环。杂芳基部分可具有两个任选不同的环。杂芳基部分可具有三个任选不同的环。杂芳基部分可具有四个任选不同的环。杂芳基部分可具有五个任选不同的环。

[0046] 稠环杂环烷基-芳基是与杂环烷基稠合的芳基。稠环杂环烷基-杂芳基是与杂环烷基稠合的杂芳基。稠环杂环烷基-环烷基是与环烷基稠合的杂环烷基。稠环杂环烷基-杂环烷基是杂环烷基与另一杂环烷基稠合。稠环杂环烷基-芳基、稠环杂环烷基-杂芳基、稠环杂环烷基-环烷基或稠环杂环烷基-杂环烷基可各自独立地为未取代的或者被一个或多个本文所述的取代基取代。

[0047] 如本文所用的术语“氧代”意指与碳原子双键结合的氧。

[0048] 如本文所用的术语“烷基磺酰基”意指具有式-S(O₂)-R'的部分,其中R'是如上所定义的取代或未取代的烷基。R'可具有指定的碳数(例如,“C₁-C₄烷基磺酰基”)。

[0049] 以上术语(例如,“烷基”、“杂烷基”、“环烷基”、“杂环烷基”、“芳基”和“杂芳基”)中的每一个都包括指定基的取代及未取代形式两者。下面提供了每种类型基的优选取代基。

[0050] 烷基和杂烷基(包括通常被称为亚烷基、烯基、亚杂烷基、杂烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、环烯基和杂环烯基的那些基团)的取代基可以是选自但不限于以下的多种基团中的一种或多种:-OR'、=O、=NR'、=N-OR'、-NR'R''、-SR'、-卤素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR'C(O)R'、-NR'-C(O)NR'R''、-NR'C(O)₂R'、-NR-C(NR'R'')=NR''、-NR-C(NR'R'')=NR''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-NR'NR'R''、-ONR'R''、-NR'C=O、-NR'NR'R''、-CN、-NO₂,数目范围从零至(2m'+1),其中m'是这种基中的碳原子的总数。R、R'、R''、R'''和R''''各自优选独立地指氢、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基(例如,被1-3个卤素取代的芳基)、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的烷基、烷氧基或硫代烷氧基或芳

基烷基。当本发明的化合物包括不止一个R基团时,例如,R基团中的每一个被独立地选择为各R'、R''、R'''和R''''基团(当存在这些基团中的不止一个时)。当R'和R''与相同的氮原子连接时,它们可与氮原子结合形成4、5、6或7元环。例如,-NR'R''包括但不限于1-吡咯烷基和4-吗啉基。根据对取代基的上述讨论,本领域技术人员将会理解的是,术语“烷基”旨在包括这样的基团,所述基团包括与氢基以外的基团结合的碳原子,如卤代烷基(例如,-CF₃和-CH₂CF₃)和酰基(例如,-C(O)CH₃、-C(O)CF₃、-C(O)CH₂OCH₃等)。

[0051] 与针对烷基描述的取代基类似,芳基和杂芳基的取代基是多种多样的,并且选自例如:-OR'、-NR'R''、-SR'、-卤素、-SiR'R''R'''、-OC(O)R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-CONR'R''、-OC(O)NR'R''、-NR''C(O)R'、-NR'-C(O)NR''R'''、-NR''C(O)₂R'、-NR-C(NR'R''R''')=NR''''、-NR-C(NR'R'')=NR''''、-S(O)R'、-S(O)₂R'、-S(O)₂NR'R''、-NRSO₂R'、-NR'NR''R'''、-ONR'R''、-NR'C(O)NR''R''''R''''、-CN、-NO₂、-R'、-N₃、-CH(Ph)₂、氟(C₁-C₄)烷氧基和氟(C₁-C₄)烷基,数目范围从零至芳族环体系上的开放化合价的总数;并且其中R'、R''、R'''和R''''优选独立地选自氢取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。当本发明的化合物包括不止一个R基团时,例如R基团中的每一个被独立地选择为各R'、R''、R'''和R''''基团(当存在这些基团中的不止一个时)。

[0052] 两个或更多个取代基可任选连接形成芳基、杂芳基、环烷基或杂环烷基。这类所谓的成环取代基通常但不一定是与环状基础结构连接。在一个实施方案中,成环取代基与基础结构的相邻成员连接。例如,与环状基础结构的相邻成员连接的两个成环取代基产生稠环结构。在另一实施方案中,成环取代基与基础结构的单个成员连接。例如,与环状基础结构的单个成员连接的两个成环取代基产生螺环结构。在又一实施方案中,成环取代基与基础结构的非相邻成员连接。

[0053] 芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选形成式-T-C(O)-(CRR')_q-U-的环,其中T和U独立地为-NR-、-O-、-CRR'-或单键,并且q是0至3的整数。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选被式-A-(CH₂)_r-B-的取代基置换,其中A和B独立地为-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR'-或单键,并且r是1至4的整数。如此形成的新环的单键之一可任选被双键置换。或者,芳基或杂芳基环的相邻原子上的两个取代基可任选被式-(CRR')_s-X'-(C''R''R''')_d-的取代基置换,其中s和d独立地为0至3的整数,并且X'是-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)₂-或-S(O)₂NR'-。取代基R、R'、R''和R'''优选独立地选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基。

[0054] 如本文所用,术语“杂原子”或“环杂原子”旨在包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)和硅(Si)。

[0055] 如本文所用的“取代基基团”意指选自以下部分的基团:

[0056] (A) 氧代、卤素、-CF₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC(O)NHNH₂、-NHC(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、-OCF₃、-OCHF₂、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,和

[0057] (B) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基、环烷基、杂环烷基、芳基、

杂芳基:

[0058] (i) 氧代、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,和

[0059] (ii) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基,环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基:

[0060] (a) 氧代、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基,和

[0061] (b) 被至少一个选自以下的取代基取代的烷基、杂烷基,环烷基、杂环烷基、芳基、杂芳基:氧代、卤素、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=\text{(O)H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。

[0062] 如本文所用的“大小受限的取代基”或“大小受限的取代基基团”意指选自上文针对“取代基基团”所述的所有取代基的基团,其中每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至20元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至8元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,且每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0063] 如本文所用的“低级取代基”或“低级取代基基团”意指选自上文针对“取代基基团”所述的所有取代基的基团,其中每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至8元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的 C_3 - C_7 环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至7元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,且每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至9元杂芳基。

[0064] 在一些实施方案中,本文的化合物中所述的每个取代的基团是被至少一个取代基取代。更具体地,在一些实施方案中,每个取代的烷基、取代的杂烷基、取代的环烷基、取代的杂环烷基、取代的芳基、取代的杂芳基、取代的亚烷基、取代的亚杂烷基、取代的亚环烷基、取代的亚杂环烷基、取代的亚芳基和/或取代的亚杂芳基是被至少一个取代基取代。在其它实施方案中,这些基团中的至少一个或全部是被至少一个大小受限的取代基取代。在其它实施方案中,这些基团中的至少一个或全部是被至少一个低级取代基取代。

[0065] 在本文的化合物的其它实施方案中,每个取代或未取代的烷基可以是取代或未取代的 C_1 - C_{20} 烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至20元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至8元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基,和/或每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至10元杂芳基。在本文的化合物的一些实

施方案中,每个取代或未取代的亚烷基是取代或未取代的C₁-C₂₀亚烷基,每个取代或未取代的亚杂烷基是取代或未取代的2至20元亚杂烷基,每个取代或未取代的亚环烷基是取代或未取代的C₃-C₈亚环烷基,每个取代或未取代的亚杂环烷基是取代或未取代的3至8元亚杂环烷基,每个取代或未取代的亚芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀亚芳基,和/或每个取代或未取代的亚杂芳基是取代或未取代的5至10元亚杂芳基。

[0066] 在一些实施方案中,每个取代或未取代的烷基是取代或未取代的C₁-C₈烷基,每个取代或未取代的杂烷基是取代或未取代的2至8元杂烷基,每个取代或未取代的环烷基是取代或未取代的C₃-C₇环烷基,每个取代或未取代的杂环烷基是取代或未取代的3至7元杂环烷基,每个取代或未取代的芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀芳基,和/或每个取代或未取代的杂芳基是取代或未取代的5至9元杂芳基。在一些实施方案中,每个取代或未取代的亚烷基是取代或未取代的C₁-C₈亚烷基,每个取代或未取代的亚杂烷基是取代或未取代的2至8元亚杂烷基,每个取代或未取代的亚环烷基是取代或未取代的C₃-C₇亚环烷基,每个取代或未取代的亚杂环烷基是取代或未取代的3至7元亚杂环烷基,每个取代或未取代的亚芳基是取代或未取代的C₆-C₁₀亚芳基,和/或每个取代或未取代的亚杂芳基是取代或未取代的5至9元亚杂芳基。在一些实施方案中,所述化合物是下文的实施例部分、附图或表格中列出的化学物质。

[0067] 术语“药学上可接受的盐”旨在包括用相对无毒的酸或碱制备的活性化合物的盐,这取决于本文所述的化合物上所带有的特定取代基。当本发明的化合物含有相对酸性的官能团时,可通过使这类化合物的中性形式与纯的或者是在合适的惰性溶剂中的足量的所需碱接触而得到碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐的实例包括钠盐、钾盐、钙盐、铵盐、有机氨基盐或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物含有相对碱性的官能团时,可通过使这类化合物的中性形式与纯的或者是在合适的惰性溶剂中的足量的所需酸接触而得到酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括衍生自无机酸的那些以及衍生自相对无毒的有机酸的盐,所述无机酸如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸、一氢碳酸、磷酸、一氢磷酸、二氢磷酸、硫酸、一氢硫酸、氢碘酸或亚磷酸等,所述相对无毒的有机酸如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、富马酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸、甲磺酸等。还包括氨基酸的盐如精氨酸盐等,及有机酸如葡萄糖醛酸或半乳糖醛酸等的盐(参见例如Berge等人,Journal of Pharmaceutical Science 66:1-19(1977))。本发明的某些具体化合物同时含有碱性和酸性官能团,这使得化合物可被转化成碱或酸加成盐。本领域技术人员已知的其它药学上可接受的载体适用于本发明。盐在水性或其它质子性溶剂中比在相应的游离碱形式中往往更易溶解。在其它情况下,制剂可以是在4.5至5.5pH范围内的1mM-50mM组氨酸、0.1%-2%蔗糖、2%-7%甘露糖醇中的冻干粉末,在使用前将其与缓冲液合并。

[0068] 因此,本发明的化合物可作为盐存在,如与药学上可接受的酸的盐。本发明包括这类盐。这类盐的实例包括盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲磺酸盐、硝酸盐、马来酸盐、乙酸盐、柠檬酸盐、富马酸盐、酒石酸盐(例如,(+)-酒石酸盐、(-)-酒石酸盐或其混合物,包括外消旋混合物)、琥珀酸盐、苯甲酸盐及与氨基酸如谷氨酸的盐。可通过本领域技术人员已知的方法制备这些盐。

[0069] 优选通过使盐与碱或酸接触并以常规方式分离母体化合物而再产生化合物的中

性形式。化合物的母体形式在某些物理性质方面不同于各种盐形式,如在极性溶剂中的溶解度。

[0070] 本文提供了可呈前药形式的药剂(例如化合物、药物、治疗剂)。本文所述的化合物的前药是在选定的生理条件下容易经历化学变化以提供最终药剂(例如化合物、药物、治疗剂)的那些化合物。另外,可在离体环境中通过化学或生物化学方法将前药转化为药剂(例如化合物、药物、治疗剂)。本文所述的前药包括在选定的生理条件下容易经历化学变化以对生物系统(例如在受试者中、在癌细胞中、在癌细胞附近的细胞外空间中)提供药剂(例如化合物、药物、治疗剂)的化合物。

[0071] 本发明的某些化合物可呈非溶剂化形式以及溶剂化形式存在,包括水合形式。一般来说,溶剂化形式与非溶剂化形式相当,并且涵盖在本发明的范围内。本发明的某些化合物可按多种结晶或非晶形式存在。一般来说,对于本发明所考虑的用途而言,所有的物理形式是相当的,并且旨在属于本发明的范围内。

[0072] 如本文所用,术语“盐”是指用在本发明的方法中的化合物的酸或碱盐。可接受的盐的说明性实例有无机酸(盐酸、氢溴酸、磷酸等)盐、有机酸(乙酸、丙酸、谷氨酸、柠檬酸等)盐、季铵(甲基碘、乙基碘等)盐。

[0073] 本发明的某些化合物具有不对称碳原子(光学或手性中心)或双键;可依照绝对立体化学定义为(R)-或(S)-或者对于氨基酸定义为(D)-或(L)-的对映体、外消旋体、非对映体、互变异构体、几何异构体、立体异构体形式及单独的异构体都涵盖在本发明的范围内。本发明的化合物不包括本领域中已知对于合成和/或分离而言太不稳定的化合物。本发明旨在包括呈外消旋和光学纯形式的化合物。可使用手性合成子或手性试剂制备或者采用常规的技术拆分光学活性的(R)-和(S)-或(D)-和(L)-异构体。当本文所述的化合物含有烯键或其它几何不对称中心时,并且除另指出外,所述化合物旨在包括E和Z几何异构体两者。

[0074] 如本文所用,术语“异构体”是指这样的化合物,它们具有相同数目和种类的原子,并且因此具有相同的分子量,但在原子的结构排列或构型方面不同。

[0075] 如本文所用的术语“互变异构体”是指平衡存在并且容易从一种异构体形式转化为另一种异构体形式的两种或更多种结构异构体中的一种。

[0076] 本领域技术人员显而易见的是,本发明的某些化合物可呈互变异构体形式存在,化合物的所有这类互变异构体形式都在本发明的范围内。

[0077] 除另有说明外,本文描述的结构还旨在包括所述结构的所有立体化学形式;即,对于每个不对称中心的R和S构型。因此,本发明化合物的单一立体化学异构体以及对映体和非对映体混合物属于本发明的范围内。

[0078] 除另有说明外,本文描述的结构还旨在包括不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的化合物。例如,具有本发明结构但氢被氘或氚置换或者碳被 ^{13}C 或 ^{14}C 富集的碳置换的化合物属于本发明的范围内。

[0079] 本发明的化合物也可在构成这类化合物的一个或多个原子的位置上含有非天然比例的原子同位素。例如,可用诸如像氘(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)的放射性同位素标记化合物。本发明的化合物的所有同位素变体无论是否具有放射性均涵盖在本发明的范围内。

[0080] 符号“”表示化学部分与分子或化学式的其余部分的连接点。

[0081] 如在本文中所用的术语“一个(种)”意指一个(种)或多个(种)。此外,如本文所用的短语“被一[n]个…取代”意指指定的基团可被任何或所有指定的取代基中的一个或多个取代。例如,在诸如烷基或杂芳基的基团“被未取代的C₁-C₂₀烷基或未取代的2至20元杂烷基取代”的情况下,所述基团可含有一个或多个未取代的C₁-C₂₀烷基和/或一个或多个未取代的2至20元杂烷基。此外,在部分被R取代基取代的情况下,所述基团可被称为“R-取代的”。在部分是R-取代的情况下,所述部分被至少一个R取代基取代,并且每个R取代基任选是不同的。

[0082] 描述本发明的化合物受本领域技术人员已知的化学键合的原则的限制。因此,在基团可被一些取代基中的一个或多个取代的情况下,选择这类取代,以便符合化学键合的原则,并且得到不是内在不稳定和/或本领域普通技术人员已知在环境条件(如水性、中性和若干已知的生理条件)下有可能不稳定的化合物。例如,杂环烷基或杂芳基按照本领域技术人员已知的化学键合原则经由环杂原子与分子的其余部分连接,从而避免内在不稳定的化合物。

[0083] 术语“治疗”(treating/treatment)是指在治疗或改善损伤、疾病、病理或病状方面的任何成功标志,包括任何客观或主观的参数,如减轻;缓解;减少症状,或者使患者更耐受损伤、病理或病状;使变性或衰退的速度减慢;使变性的终点衰弱力较低;改进患者的身体或心理健康状况。症状的治疗或改善可以是基于客观或主观参数;包括体检、神经精神病学检查和/或精神病学评估的结果。例如,本文的某些方法治疗与雄激素受体活性相关的疾病。本文所述的某些方法可通过抑制雄激素受体活性治疗与雄激素受体活性相关的疾病(例如,前列腺癌、良性前列腺增生、性欲亢进、痤疮、闭经、皮脂溢、多毛症、雄激素性脱发、化脓性汗腺炎或雄激素过多症)。本文所述的某些方法可通过抑制共激活剂或转录蛋白与雄激素受体结合来治疗与雄激素受体活性相关的疾病。例如,本文的某些方法治疗癌症。例如本文的某些方法通过减少癌症的症状来治疗癌症。癌症的症状是已知的,或者可由本领域普通技术人员予以确定。术语“治疗”及其动词变化形式包括损伤、病理、病状或疾病的预防。在若干实施方案中,治疗是预防。在若干实施方案中,治疗不是预防。

[0084] “有效量”是足以实现所述目的(例如达到其施用的效果、治疗疾病、降低酶活性、提高酶活性、减少蛋白质功能、减少疾病或病状的一种或多种症状)的量。“有效量”的一个实例为足以促成治疗、预防或减少疾病的症状或多种症状的量,其也可被称为“治疗有效量”。症状或多种症状的“减少”(以及该短语的语法等同表述)意指减轻症状的严重程度或频度或者消除症状。药物或前药的“预防有效量”是当对受试者施用药物或前药时将具有预期预防效果的量,所述预防效果例如为预防或延迟损伤、疾病、病理或病状的发作(或复发),或者降低损伤、疾病、病理或病状或其症状发作(或复发)的可能性。完全的预防效果不一定会通过施用一个剂量出现,可能仅会在施用一系列剂量后出现。因此,可按一次或多次施用方式来施用预防有效量。确切的量将取决于治疗的目的,并且可由本领域技术人员采用已知的技术来确定(参见例如Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (第1-3卷, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); 和 Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 第20版, 2003, Gennaro编, Lippincott, Williams & Wilkins)。

[0085] 在与疾病(例如癌症)相关的物质或物质活性或功能的上下文中,术语“相关的”或

“与…相关”意指所述疾病(整体或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起,或者所述疾病的症状(整体或部分地)由所述物质或物质活性或功能引起。如本文所用,被描述为与疾病相关的如果是病原体的话,则其可成为治疗疾病的靶标。例如,可用有效降低雄激素受体活性的水平的药剂(例如本文所述的化合物)来治疗与雄激素受体活性相关的疾病。

[0086] “对照”或“对照实验”或“标准对照”是根据其平常的普通含义使用的,并且是指这样的实验,其中如在平行实验中处理实验的受试者或试剂,但实验的程序、试剂或变量有省略。在一些情况下,将对照用作评估实验效果的比较标准。在若干实施方案中,对照是相同的实验或相同的条件而不施用化合物(例如本文所述的化合物)。在若干实施方案中,与对照相比的活性的抑制是与在化合物(例如,如本文所述)不存在的情况下的活性相比化合物(例如,如本文所述)对活性的抑制。

[0087] “接触”是根据其平常的普通含义使用的,并且是指使至少两种不同的物质(例如包括生物分子的化学化合物或细胞)变得足够接近以进行反应、相互作用或物理接触的过程。然而,应当理解的是,所得到的反应产物可由所添加的试剂之间的反应直接产生或者由来自一种或多种所添加的试剂的中间体产生,所述中间体可在反应混合物中产生。术语“接触”可包括使两种物质进行反应、相互作用或物理接触,其中所述两种物质可以是如本文所述的化合物和蛋白质或酶。在一些实施方案中,接触包括使本文所述的化合物与蛋白质或酶相互作用。

[0088] 如本文所定义,关于蛋白质-抑制剂(例如拮抗剂)相互作用的术语“抑制”(inhibition/inhibit/inhibiting)意指负面地影响(例如降低)蛋白质的活性或功能水平(相对于在抑制剂不存在的情况下蛋白质的活性或功能水平)。在一些实施方案中,抑制是指减少疾病或疾病的症状。因此,抑制可至少部分地包括部分或完全地阻断刺激,减少、防止或延迟激活,或者灭活、脱敏或下调信号转导或酶活性或蛋白质的量。

[0089] 如本文所定义,关于蛋白质-激活剂(例如激动剂)相互作用的术语“激活”(activation/activate/activating)意指正面地影响(例如增加)蛋白质的活性或功能(相对于在激活剂(例如本文所述的化合物)不存在的情况下蛋白质的活性或功能)。因此,激活可至少部分地包括部分或完全地增加刺激、增加或启动激活,或者激活、敏化或上调信号转导或酶活性或在疾病中减少的蛋白质的量。激活可至少部分地包括部分或完全地增加刺激、增加或启动激活,或者激活、敏化或上调信号转导或酶活性或蛋白质的量。

[0090] 术语“调节剂”是指提高或降低靶分子的水平或靶分子的功能的组合物。在若干实施方案中,调节剂是抗癌剂。在若干实施方案中,调节剂是雄激素受体拮抗剂。在若干实施方案中,调节剂是激素受体拮抗剂。在若干实施方案中,调节剂是雄激素受体抑制剂。在若干实施方案中,调节剂是雄激素受体激动剂。雄激素受体(AR)调节剂是提高或降低AR(例如,蛋白质、mRNA)的水平或AR的活性(例如,DNA结合、二聚化、辅因子结合、转录激活、转录活性、与第二种蛋白质结合或雄激素受体活性)的水平的组合物。在若干实施方案中,AR调节剂降低AR(例如,蛋白质、mRNA)的水平或AR的活性(例如,DNA结合、二聚化、辅因子结合、转录激活、转录活性、与第二种蛋白质结合或雄激素受体活性)(即,AR抑制剂)的水平。在若干实施方案中,AR调节剂降低AR蛋白质的水平。在若干实施方案中,AR调节剂降低AR mRNA的水平。在若干实施方案中,AR调节剂降低AR的活性的水平。在若干实施方案中,AR调节剂提高AR(例如,蛋白质、mRNA)的水平或AR的活性(例如,DNA结合、二聚化、辅因子结合、转录

激活、转录活性、与第二种蛋白质结合或雄激素受体活性) (即, AR激活剂) 的水平。

[0091] “抗癌剂”或“抗癌药物”是根据其平常的普通含义使用的, 并且是指具有抗肿瘤性质或能够抑制细胞的生长或增殖的组合物 (例如化合物、药物、拮抗剂、抑制剂、调节剂)。在一些实施方案中, 抗癌剂是化学治疗剂。在一些实施方案中, 抗癌剂是FDA或美国以外的国家的类似管理机构批准用于治疗癌症的药剂。抗癌剂的实例包括但不限于抗雄激素药 (例如, 康士得、氟他胺、MDV3100或ARN-509)、MEK (例如MEK1、MEK2或MEK1和MEK2) 抑制剂 (例如XL518、CI-1040、PD035901、司美替尼/AZD6244、GSK1120212/曲美替尼、GDC-0973、ARRY-162、ARRY-300、AZD8330、PD0325901、U0126、PD98059、TAK-733、PD318088、AS703026、BAY 869766)、烷化剂 (例如, 环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、白消安、美法仑、二氯甲基二乙胺 (mechlorethamine)、乌拉莫司汀、噻替派、亚硝基脲、氮芥类 (例如, 二氯甲基二乙胺、环磷酰胺、苯丁酸氮芥、美法仑)、乙烯亚胺和甲基三聚氰胺类 (例如, 六甲基三聚氰胺、塞替派)、烷基磺酸酯 (例如, 白消安)、亚硝基脲 (例如, 卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链佐星)、三氮烯 (达卡巴嗪)、抗代谢物 (例如, 5-硫唑嘌呤、亚叶酸、卡培他滨、氟达拉滨、吉西他滨、培美曲塞、雷替曲塞、叶酸类似物 (例如, 甲氨蝶呤)、嘧啶类似物 (例如, 氟尿嘧啶、氟尿苷、阿糖胞苷)、嘌呤类似物 (例如, 巯嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁) 等)、植物生物碱 (例如, 长春新碱、长春碱、长春瑞滨、长春地辛、鬼臼毒素、紫杉醇、多西他赛等)、拓扑异构酶抑制剂 (例如, 伊立替康、拓扑替康、安吡啶、依托泊苷 (VP16)、磷酸依托泊苷、替尼泊苷等)、抗肿瘤抗生素 (例如, 多柔比星、阿霉素、道诺霉素、表柔比星、放线菌素、博来霉素、丝裂霉素、米托蒽醌、普卡霉素等)、基于铂的化合物 (例如顺铂、奥沙利铂、卡铂)、蒽二酮 (例如, 米托蒽醌)、取代的脲 (例如, 羟基脲)、甲基胍衍生物 (例如, 丙卡巴肼)、肾上腺皮质抑制剂 (例如, 米托坦、氨鲁米特)、表鬼臼毒素 (例如, 依托泊苷)、抗生素 (例如, 道诺霉素、多柔比星、博来霉素)、酶 (例如, L-天冬酰胺酶)、丝裂原激活的蛋白激酶信号传导的抑制剂 (例如U0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、渥曼青霉素或LY294002)、mTOR抑制剂、抗体 (例如, 利妥昔单抗)、5-氮杂-2'-脱氧胞苷、多柔比星、长春新碱、依托泊苷、吉西他滨、伊马替尼 (格列卫, RTM.)、格尔德霉素、17-N-烯丙基氨基-17-去甲氧基格尔德霉素 (17-AAG)、硼替佐米、曲妥珠单抗、阿那曲唑; 血管生成抑制剂; 抗雄激素药、抗雌激素药; 反义寡核苷酸; 细胞凋亡基因调节剂; 细胞凋亡调控剂; 精氨酸脱氨酶; BCR/ABL拮抗剂; β 内酰胺衍生物; bFGF抑制剂; 比卡鲁胺; 喜树碱衍生物; 酪蛋白激酶抑制剂 (ICOS); 克罗米芬类似物; 阿糖胞苷达昔单抗; 地塞米松; 雌激素激动剂; 雌激素拮抗剂; 依他硝唑; 磷酸依托泊苷; 依西美坦; 法倔唑; 非那雄胺; 氟达拉滨; 盐酸氟道诺霉素; 钆特沙弗林; 硝酸镓; 明胶酶抑制剂; 吉西他滨; 谷胱甘肽抑制剂; 庚二醇二氨基磺酸酯 (hepsulfam); 免疫刺激剂肽; 胰岛素样生长因子-1受体抑制剂; 干扰素激动剂; 干扰素; 白介素; 来曲唑; 白血病抑制因子; 白细胞 α 干扰素; 亮丙瑞林+雌激素+孕酮; 丙瑞林; 基质溶解素抑制剂; 基质金属蛋白酶抑制剂; MIF抑制剂; 米非司酮; 错配双链RNA; 单克隆抗体; 分枝杆菌细胞壁提取物; 一氧化氮调节剂; 奥沙利铂; 帕诺米芬; 喷曲唑 (pentrozole); 磷酸酶抑制剂; 纤溶酶原激活物抑制剂; 铂络合物; 铂化合物; 泼尼松; 蛋白酶体抑制剂; 基于蛋白A的免疫调节剂; 蛋白激酶C抑制剂; 蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂; 嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂; ras法尼基蛋白转移酶抑制剂; ras抑制剂; ras-GAP抑制剂; 核酶; 信号转导抑制剂; 信号转导调节剂; 单链抗原结合蛋白; 干细胞抑制剂; 干细胞分裂抑制剂; 溶基质素抑制剂; 合成糖胺聚糖; 他莫昔芬

甲碘化物;端粒酶抑制剂;促甲状腺激素;翻译抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;尿激酶受体拮抗剂;类固醇(例如,地塞米松)、非那雄胺、芳香酶抑制剂、促性腺素释放激素激动剂(GnRH)如戈舍瑞林或亮丙瑞林、肾上腺皮质类固醇(例如,泼尼松)、孕激素(例如,己酸羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸甲羟孕酮)、雌激素(例如,己烯雌酚、乙炔雌二醇)、抗雌激素药(例如,他莫昔芬)、雄激素(例如,丙酸睾酮、氟甲睾酮)、抗雄激素药(例如,氟他胺)、免疫刺激剂(例如,卡介苗(BCG)、左旋咪唑、白介素-2、 α -干扰素等)、单克隆抗体(例如,抗CD20、抗HER2、抗CD52、抗HLA-DR和抗VEGF单克隆抗体)、免疫毒素(例如,抗CD33单克隆抗体-卡里奇霉素缀合物、抗CD22单克隆抗体-假单胞菌外毒素缀合物等)、放射免疫疗法(例如,与 ^{111}In 、 ^{90}Y 或 ^{131}I 等缀合的抗CD20单克隆抗体)、雷公藤甲素、高三尖杉酯碱、更生霉素、多柔比星、表柔比星、托泊替康、伊曲康唑、长春地辛、西立伐他汀、长春新碱、脱氧腺苷、舍曲林、匹伐他汀、伊立替康、氯法齐明、5-壬氧基色胺、威罗菲尼、达拉菲尼、埃罗替尼、吉非替尼、EGFR抑制剂、表皮生长因子受体(EGFR)靶向疗法或治疗剂(例如吉非替尼(IressaTM)、埃罗替尼(TarcevaTM)、西妥昔单抗(ErbituxTM)、拉帕替尼(TykerbTM)、帕尼单抗(VectibixTM)、凡德他尼(CaprelsaTM)、阿法替尼/BIBW2992、CI-1033/卡奈替尼、来那替尼/HKI-272、CP-724714、TAK-285、AST-1306、ARRY334543、ARRY-380、AG-1478、达克替尼/PF299804、OSI-420/去甲基埃罗替尼、AZD8931、AEE788、培利替尼/EKB-569、CUDC-101、WZ8040、WZ4002、WZ3146、AG-490、XL647、PD153035、BMS-599626)、索拉非尼、伊马替尼、舒尼替尼、达沙替尼、吡咯并苯并二氮杂卓类(例如茅层霉素)、卡铂、CC-1065和CC-1065类似物包括氨基-CBI、氮芥(如苯丁酸氮芥和美法仑)、多拉司他汀和多拉司他汀类似物(包括澳瑞他汀类:例如一甲基澳瑞他汀E)、蒽环类抗生素(如多柔比星、道诺霉素等)、多卡米星和多卡米星类似物、烯二炔类(如新制癌菌素(neocarzinostatin)和卡里奇霉素)、来普霉素衍生物、美登木素生物碱(maytansinoid)和美登木素生物碱类似物(例如美登素)、甲氨喋呤、丝裂霉素C、紫杉烷类、长春花生物碱(如长春碱和长春新碱)、埃坡霉素(例如埃坡霉素B)、喜树碱及其临床类似物拓扑替康和伊立替康等。

[0092] “化学治疗”或“化学治疗剂”是根据其平常的普通含义使用的,并且是指具有抗肿瘤性质或能够抑制细胞的生长或增殖的化学组合物或化合物。

[0093] “患者”或“有需要的受试者”或“受试者”是指罹患或易患可通过施用如本文提供的化合物或药物组合物或通过如本文提供的方法治疗的疾病或病状的生物体。非限制性实例包括人、其他哺乳动物、牛科动物、大鼠、小鼠、狗、猴、山羊、绵羊、母牛、鹿和其他非哺乳动物。在一些实施方案中,患者是人。在一些实施方案中,受试者是人。

[0094] “疾病”或“病状”是指能够用本文提供的化合物、药物组合物或方法治疗的患者或受试者的身体状况或健康状态。在一些实施方案中,所述疾病是具有细胞过度增殖症状的疾病。在一些实施方案中,所述疾病是具有雄激素受体活性水平异常的症状的疾病。在一些实施方案中,所述疾病是癌症。在一些进一步的情况下,“癌症”是指人类癌症和癌、肉瘤、腺癌、淋巴瘤、白血病等,包括实体及淋巴瘤、肾癌、乳腺癌、肺癌、膀胱癌、结肠癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌、脑癌、头颈癌、皮肤癌、子宫癌、睾丸癌、神经胶质瘤、食道癌和肝脏癌包括肝癌、淋巴瘤包括B-急性成淋巴细胞性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如,伯基特小细胞和大细胞淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、白血病(包括AML、ALL和CML)或多发性骨髓瘤。在若干实施方案中,所述疾病是前列腺癌。在若干实施方案中,所述疾病是激素敏感型前列腺癌。在

若干实施方案中,所述疾病是激素难治型(不敏感型)前列腺癌。在若干实施方案中,所述疾病是骨癌。

[0095] 如本文所用,术语“癌症”是指见于哺乳动物(例如人)的所有类型的癌症、肿瘤或恶性肿瘤,包括白血病、癌和肉瘤。可用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌症包括前列腺癌、甲状腺癌、内分泌系统癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、头颈癌、肝癌、肾癌、肺癌、非小细胞肺癌、黑素瘤、间皮瘤、卵巢癌、肉瘤、胃癌、子宫癌、成神经管细胞瘤、结直肠癌、胰腺癌。另外的实例可包括霍奇金病、非霍奇金淋巴瘤、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、多形性成胶质细胞瘤、卵巢癌、横纹肌肉瘤、原发性血小板增多症、原发性巨球蛋白血症、原发性脑肿瘤、恶性胰岛瘤、恶性类癌瘤、尿膀胱癌、癌前皮肤病变、睾丸癌、淋巴瘤、甲状腺癌、成神经细胞瘤、食道癌、泌尿生殖道癌、恶性高钙血症、子宫内膜癌、肾上腺皮质癌、内分泌或外分泌胰腺肿瘤、甲状腺髓样癌(medullary thyroid cancer)、甲状腺髓样癌(medullary thyroid carcinoma)、黑素瘤、结直肠癌、乳头状甲状腺癌、肝细胞癌或前列腺癌。

[0096] 术语“白血病”广义上是指血液形成器官的进行性恶性疾病,并且通常特征在于白细胞及其前体在血液和骨髓中的失常增殖及发育。通常根据以下对白血病进行临床分类:(1)疾病-急性或慢性的持续时间和特征;(2)涉及的细胞类型;髓样(髓性)、淋巴样(淋巴性)或单核细胞;和(3)血液-白血病性或白细胞缺乏性(亚白血病性)中的异常细胞数量的增加或不增加。可用本文提供的化合物或方法治疗的示例性白血病包括例如急性非淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性粒细胞性白血病、慢性粒细胞性白血病、急性早幼粒细胞性白血病、成人T细胞白血病、白细胞缺乏性白血病、白细胞不增多性白血病、嗜碱性粒细胞白血病、胚细胞白血病、牛白血病、慢性髓细胞性白血病、皮肤白血病、胚胎性白血病、嗜酸性粒细胞性白血病、格罗斯白血病、毛细胞白血病、成血细胞性白血病、血胚细胞性白血病、组织细胞性白血病、干细胞白血病、急性单核细胞性白血病、白细胞减少性白血病、淋巴性白血病、成淋巴细胞性白血病、淋巴细胞性白血病、淋巴源性白血病、淋巴样白血病、淋巴肉瘤细胞白血病、肥大细胞白血病、巨核细胞性白血病、小原粒细胞性白血病、单核细胞性白血病、成髓细胞性白血病、髓细胞性白血病、髓样粒细胞性白血病、髓单核细胞性白血病、内格利白血病、浆细胞白血病、多发性骨髓瘤、浆细胞性白血病、早幼粒细胞性白血病、里德尔细胞白血病、希林氏白血病、干细胞白血病、亚白血性白血病或未分化细胞白血病。

[0097] 术语“肉瘤”通常是指由像胚胎结缔组织的物质组成且通常由包埋在纤维状或均质物质中的紧密堆积的细胞组成的肿瘤。可用本文提供的化合物或方法治疗的肉瘤包括软骨肉瘤、纤维肉瘤、淋巴肉瘤、黑素肉瘤、粘液肉瘤、骨肉瘤、阿伯内西肉瘤(Abemethy's sarcoma)、脂肉瘤、脂肪肉瘤、腺泡状软组织肉瘤、成釉细胞肉瘤、葡萄状肉瘤、绿色瘤肉瘤、绒毛膜癌、胚胎肉瘤、维尔姆斯瘤肉瘤、子宫内膜肉瘤、间质肉瘤、尤因氏肉瘤、筋膜肉瘤、成纤维细胞肉瘤、巨细胞肉瘤、粒细胞肉瘤、霍奇金肉瘤、特发性多发性色素沉着出血性肉瘤、B细胞的免疫母细胞肉瘤、淋巴瘤、T细胞的免疫母细胞肉瘤、詹森肉瘤、卡波西肉瘤、库普弗细胞肉瘤、血管肉瘤、白血病性肉瘤、恶性间质瘤肉瘤、骨旁骨肉瘤、网状细胞肉瘤、劳斯肉瘤、浆液性囊肿肉瘤、滑膜肉瘤或毛细血管扩张性肉瘤。

[0098] 术语“黑素瘤”被认为意指起因于皮肤及其它器官的黑素细胞系统的肿瘤。可用本

文提供的化合物或方法治疗的黑素瘤包括例如肢端-雀斑样痣黑素瘤、无黑色素黑素瘤、良性幼年型黑素瘤、克劳德曼黑素瘤、S91黑素瘤、哈-帕二氏黑素瘤、幼年型黑素瘤、恶性雀斑样痣黑素瘤(lentigo maligna melanoma)、恶性黑素瘤、结节性黑素瘤、甲下黑素瘤或浅表扩散性黑素瘤。

[0099] 术语“癌”是指由倾向于渗透周围组织并引起转移的上皮细胞组成的恶性新生物。可用本文提供的化合物或方法治疗的示例性癌包括例如甲状腺髓样癌、家族性甲状腺髓样癌、腺泡癌、腺泡状癌、腺样癌、腺样囊性癌、腺癌、肾上腺皮质癌、肺泡癌、肺泡细胞癌、基底细胞癌、基癌(carcinoma basocellulare)、基底样癌、基底鳞状细胞癌、细支气管肺泡癌、细支气管癌、支气管癌、脑样癌、胆管细胞癌、绒毛膜癌、胶样癌、粉刺癌、子宫体癌、筛状癌、铠甲状癌、皮肤癌、柱状癌、柱状细胞癌、导管癌、硬癌、胚胎癌、脑样癌、表皮样癌、腺上皮癌(carcinoma epitheliale adenoides)、外生癌、溃疡性癌(carcinoma ex ulcere)、纤维癌、胶质癌(gelatiniformi carcinoma)、胶状癌(gelatinous carcinoma)、巨细胞癌、巨大细胞癌(carcinoma gigantocellulare)、腺癌(glandular carcinoma)、粒层细胞癌、毛基质癌、血样癌、肝细胞癌、许特莱细胞癌、透明细胞癌(hyaline carcinoma)、肾上腺样癌、幼稚型胚胎性癌、原位癌、表皮内癌、上皮内癌、克龙派切尔癌(Krompecher's carcinoma)、库切兹凯细胞癌(Kulchitzky-cell carcinoma)、大细胞癌、豆状癌(lenticular carcinoma)、豆状癌(carcinoma lenticulare)、脂肪瘤癌、淋巴上皮癌、髓质癌(carcinoma medullare)、髓样癌(medullary carcinoma)、黑素癌、软癌(carcinoma molle)、粘液癌(mucinous carcinoma)、粘液癌(carcinoma muciparum)、粘液细胞癌、粘液表皮样癌、粘液癌(carcinoma mucosum)、粘液癌(mucous carcinoma)、粘液瘤样癌(carcinoma myxomatodes)、鼻咽癌、燕麦细胞癌、骨化性癌、骨样癌、乳头状癌、门静脉周癌、浸润前癌、棘细胞癌、软糊状癌(pultaceous carcinoma)、肾脏的肾细胞癌、储备细胞癌、肉瘤样癌、施奈德癌、硬性癌(scirrhous carcinoma)、阴囊癌、印戒细胞癌、单纯癌、小细胞癌、马铃薯状癌(solanoid carcinoma)、球状细胞癌、梭形细胞癌、海绵样癌、鳞状癌、鳞状细胞癌、绳捆癌(string carcinoma)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectaticum)、血管扩张性癌(carcinoma telangiectodes)、移行细胞癌、结节性皮癌(carcinoma tuberosum)、结节性皮癌(tuberous carcinoma)、疣状癌或绒毛状癌(carcinoma villosum)。

[0100] 如本文所用的术语“信号传导途径”是指细胞组分与任选细胞外组分(例如蛋白质、核酸、小分子、离子、脂质)之间的一系列相互作用,其将一种组分中的变化传递至一种或多种其它组分中,这继而可将变化传递至另外的组分中,其任选被传播至其它信号传导途径组分。

[0101] 如本文所用的术语“异常”是指与正常的不同。当用于描述酶活性时,异常是指大于或小于正常对照或正常非患病对照样本的平均值的活性。异常活性可指导致疾病的活性的量,其中使异常活性返回到正常或非疾病相关量(例如通过施用如本文所述的化合物或采用如本文所述的方法)导致疾病或一种或多种疾病症状减少。

[0102] 本文所用的“核酸”或“寡核苷酸”或“多核苷酸”或语法等同表述意指共价连接在一起的至少两个核苷酸。术语“核酸”包括单链、双链或多链DNA、RNA及其类似物(衍生物)。寡核苷酸长度通常为约5、6、7、8、9、10、12、15、25、30、40、50或更多个核苷酸,长度最多约100个核苷酸。核酸及多核苷酸是任意长度的聚合物,包括例如200、300、500、1000、2000、

3000、5000、7000、10,000等的较长的长度。含有一个或多个碳环糖的核酸也包括在核酸的一个定义内。

[0103] 特定的核酸序列还涵盖“剪接变体”。类似地,由核酸编码的特定蛋白质涵盖由该核酸的剪接变体编码的任何蛋白质。顾名思义,“剪接变体”是基因的选择性剪接的产物。转录后,初始核酸转录物可以被剪接,使得不同的(可选择的)核酸剪接产物编码不同的多肽。产生剪接变体的机理有所不同,但包括外显子的选择性剪接。此定义也涵盖通过通读转录(read-through transcription)而来源于相同核酸的可选择的多肽。此定义中包括剪接反应的任何产物,包括剪接产物的重组形式。

[0104] “多肽”、“肽”和“蛋白质”在本文中可互换使用,并且意指氨基酸的任何肽连接的链,不管长度或翻译后修饰。如下面所指出的那样,本文所述的多肽可以是例如野生型蛋白质、野生型蛋白质的生物活性片段或野生型蛋白质或片段的变体。根据本公开的变体可含有氨基酸取代、缺失或插入。取代可以是保守的或非保守的。

[0105] 表达之后,可以将蛋白质分离。应用于本文所述的任何蛋白质的术语“纯化的”或“分离的”是指已从与其天然伴随的组分(例如,蛋白质或其它天然存在的生物或有机分子)中分离或纯化的多肽,所述组分例如为表达蛋白质的细胞中的其它蛋白质、脂质及核酸。通常,当多肽构成样本中的总蛋白的至少60(例如,至少65、70、75、80、85、90、92、95、97或99)重量%时,其是纯化的。

[0106] 当蛋白质中的氨基酸残基在蛋白质内占据与给定的残基相同的基本结构位置时,其与给定的残基“对应”。也可以使用三维结构比对,而不是一级序列比对,例如在针对与人类雄激素受体蛋白质和所比较的总体结构的最大一致性而比对选定蛋白质的结构的情况下。

[0107] “药学上可接受的赋形剂”和“药学上可接受的载体”是指这样的物质,其有助于对受试者施用活性药剂和由受试者吸收活性药剂,并且可以被包括在本发明的组合中,而不会对患者造成显著不利的毒理作用。药学上可接受的赋形剂的非限制性实例包括水、NaCl、生理盐水溶液、乳酸林格氏液、生理蔗糖、生理葡萄糖、粘结剂、填充剂、崩解剂、润滑剂、包衣剂、甜味剂、调味剂、盐溶液(例如林格氏溶液)、醇、油、明胶、碳水化合物如乳糖、直链淀粉或淀粉、脂肪酸酯、羟甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷和颜料等。可将这类制剂灭菌,并且如果需要的话,与不会不利地同本发明的化合物反应的助剂混合,如润滑剂、防腐剂、稳定剂、润湿剂、乳化剂、影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂和/或芳香物质等。本领域技术人员将会认识到,其它的药物赋形剂可用于本发明。

[0108] 术语“制剂”旨在包括活性化合物与作为载体的包封材料的制剂,所述载体提供胶囊,其中活性组分与或不与其它载体一起被载体包围,载体因此与其结合。类似地,扁囊剂和锭剂包括在内。片剂、粉剂、胶囊、丸剂、扁囊剂和锭剂可用作适于口服施用的固体剂型。

[0109] 如本文所用,术语“施用”意指对受试者口服施用、作为栓剂施用、局部接触、静脉内、肠胃外、腹膜内、肌内、病灶内、鞘内、颅内、鼻内或皮下施用,或者植入缓释装置,例如微量渗透泵。通过任意途径进行施用,包括肠胃外和透粘膜(例如,经颊、舌下、经腭、经龈、经鼻、经阴道、经直肠或透皮)。肠胃外施用包括例如静脉内、肌内、小动脉内、皮内、皮下、腹膜内、心室内和颅内。其它递送模式包括但不限于使用脂质体制剂、静脉内输注、透皮贴剂等。所谓“共同施用”意指在一种或多种附加治疗剂(例如抗癌剂)的施用同时、临施用之前或紧

施用之后施用本文所述的组合物。可单独施用本发明的化合物,或者可对患者共同施用本发明的化合物。共同施用意指包括同时或依次施用单独的化合物或组合(不止一种化合物或药剂)。因此,当需要时,也可以将制剂与其它活性物质组合(例如以减少代谢降解、增加前药的降解以及药物、可检测药剂的释放)。可通过透皮方式、通过外用途、配制为敷药棒、溶液、混悬液、乳液、凝胶、乳膏、软膏、糊剂、胶冻剂、涂料、粉剂和气雾剂来递送本发明的组合物。口服制剂包括适于患者摄取的片剂、丸剂、粉剂、糖衣丸、胶囊、液体、锭剂、扁囊剂、凝胶、糖浆、药浆、混悬液等。固体形式制剂包括粉剂、片剂、丸剂、胶囊、扁囊剂、栓剂和可分散型颗粒剂。液体形式制剂包括溶液、混悬液和乳液,例如水或水/丙二醇溶液。本发明的组合物可另外包括提供持续释放和/或舒适性的组分。这类组分包括高分子量阴离子类粘液聚合物、胶凝多糖和细碎的药物载体基质。这些组分在4,911,920;5,403,841;5,212,162;和4,861,760号美国专利中有更详细的讨论。这些专利的全部内容出于所有目的以全文引用的方式并入本文。也可以将本发明的组合物作为用于在体内缓释的微球递送。例如,可将微球经由皮内注射含药微球的方式来施用,所述含药微球缓慢地皮下释放(参见Rao, J. Biomater Sci. Polym. Ed. 7:623-645, 1995; 作为可生物降解及可注射的凝胶制剂来施用(参见例如Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995);或者作为用于口服施用的微球来施用(参见例如Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997)。在另一实施方案中,可通过使用脂质体来递送本发明的组合物的制剂,所述脂质体与细胞膜融合或被内吞,即通过使用附着于脂质体的受体配体,所述脂质体与细胞的表面膜蛋白受体结合,导致内吞。通过使用脂质体,特别是在脂质体表面携带对靶细胞具有特异性的受体配体或以其它方式优先针对特定器官的情况下,可以集中于将本发明的组合物体内递送到靶细胞里(参见例如Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, Am. J. Hosp. Pharm. 46:1576-1587, 1989)。也可以将本发明的组合物作为纳米颗粒递送。

[0110] 本发明提供的药物组合物包括其中以治疗有效量(即,以有效实现其预期目的的量)含有活性成分(例如本文所述的化合物,包括实施方案或实施例)的组合物。对于特定应用有效的实际量将尤其取决于所治疗的病状。当在治疗疾病的方法中施用时,这类组合物将含有有效达到所需结果的活性成分量,例如减少、消除或延缓疾病症状(例如癌症或异常雄激素受体活性的症状)的进展。本发明的化合物的治疗有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围之内,特别是鉴于本文的详细公开内容。

[0111] 对哺乳动物施用的剂量和频度(单剂量或多剂量)可根据多种因素而变化,例如哺乳动物是否罹患别的疾病及其施用途;接受者的尺寸、年龄、性别、健康状况、体重、体重指数和饮食;所治疗的疾病的症状(例如癌症的症状)的性质和程度、同步治疗的种类、所治疗的疾病的并发症或其它与健康有关的问题。可与本申请人的发明的方法及化合物结合使用其它治疗方案或药剂。调整及控制确立的剂量(例如,频度和持续时间)完全在本领域技术人员的能力范围之内。

[0112] 对于本文所述的任何化合物,可由细胞培养测定来初始确定治疗有效量。目标浓度将是那些如采用本文所述或本领域中已知的方法测量能够实现本文所述的方法的活性化合物的浓度。

[0113] 如本领域中公知的那样,也可由动物模型确定用于人的治疗有效量。例如,可将用

于人的剂量配制达到已发现在动物中有效的浓度。可如上所述通过监测化合物有效性并向上或向下调整剂量的方式来调整在人体中的剂量。基于上述方法及其它方法调整剂量以实现最大人体疗效完全在普通技术人员的能力范围之内。

[0114] 可根据患者的需要和所使用的化合物来改变剂量。对患者施用的剂量在本发明的情况下应足以随时间推移在患者中产生有益的治疗反应。剂量的大小还将决定于任何不良副作用的存在与否、性质和程度。确定针对特定情况的适当剂量在执业医师的技能范围之内。一般地,以不到化合物的最佳剂量的较小剂量开始治疗。之后,按小的增量来增加剂量,直到在各种情况下达到最佳效果。

[0115] 可单独地调整剂量和时间间隔以提供对所治疗的特定临床适应症有效的施用化合物的水平。这将提供与个体的疾病状态的严重程度相称的治疗方案。

[0116] 利用本文提供的教导,可以计划出有效的预防性或治疗性治疗方案,所述治疗方案不会造成显著的毒性,但可有效地治疗特定患者表现的临床症状。这种计划应涉及通过考虑诸如以下的因素来谨慎地选择活性化合物:化合物效力、相对生物利用度、患者体重、不良副作用的存在与否及严重程度、优选的施用模式和选定药剂的毒性概况。

[0117] 可将本文所述的化合物彼此组合、与已知可用于治疗癌症的其它活性药剂组合或与辅助药剂组合使用,所述辅助药剂在单独存在的情况下可能不是有效的,但可促进活性药剂的疗效。

[0118] 在一些实施方案中,共同施用包括一种活性药剂的施用是在第二种活性药剂的0.5、1、2、4、6、8、10、12、16、20或24小时内。共同施用包括同时、大致同时(例如,彼此在约1、5、10、15、20或30分钟内)或按任意顺序依次施用两种活性药剂。在一些实施方案中,可通过共同配制来完成共同施用,即制备包括两种活性药剂的单一药物组合物。在其它实施方案中,可分开配制活性药剂。在另一实施方案中,活性药剂和/或辅助药剂可彼此连接或缀合。在一些实施方案中,可将本文所述的化合物与癌症的治疗(如辐射或外科手术)相结合。

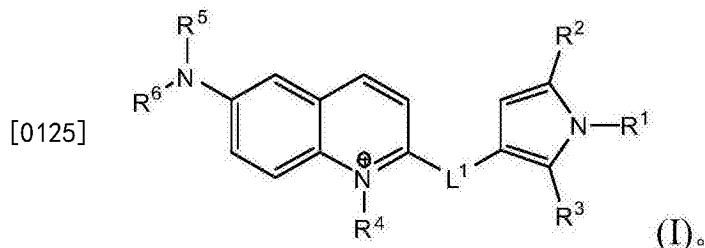
[0119] “抗药性雄激素受体”是(相对于野生型)经修饰的雄激素受体,其受药物抑制的有效程度比野生型雄激素受体低。“抗药性人雄激素受体”是(相对于野生型)经修饰的人雄激素受体,其受药物抑制的有效程度比野生型人雄激素受体低。“抗药性人雄激素受体”的实例包括活性水平较少受竞争性抑制剂(例如,康士得、氟他胺、MDV3100或ARN-509)抑制的人雄激素受体,然后是野生型人雄激素抑制剂、在不结合配体的情况下有活性的人雄激素受体和在没有部分或全部配体结合结构域的情况下有活性的人雄激素受体。

[0120] 术语“雄激素受体”或“AR”或“NR3C4”是指通过结合雄性激素睾酮或二氢睾酮激活的核受体。术语“雄激素受体”可以指人雄激素受体的核苷酸序列或蛋白质序列(例如,Entrez 367、Uniprot P10275、RefSeq NM_000044或RefSeq NP_000035 (SEQ ID NO:2))。术语“雄激素受体”包括核苷酸序列或蛋白质的野生型形式以及其任何突变体。在一些实施方案中,“雄激素受体”是野生型雄激素受体。在一些实施方案中,“雄激素受体”是一种或多种突变体形式。术语“雄激素受体”XYZ是指突变型雄激素受体的核苷酸序列或蛋白质,其中在野生型中通常具有X氨基酸的雄激素受体的Y编号的氨基酸在突变体中改而具有Z氨基酸。在若干实施方案中,雄激素受体是人雄激素受体。在若干实施方案中,雄激素受体具有对应于参考编号GI:349501065的核苷酸序列。在若干实施方案中,雄激素受体具有对应于RefSeq NM_000044.3的核苷酸序列。在若干实施方案中,雄激素受体具有对应于参考编号

干实施方案中,剪接变体雄激素受体是AR变体6 (AR-V3) (例如,GI:224181622 (SEQ ID NO: 10))。在若干实施方案中,剪接变体雄激素受体是AR v567es (例如,GI:270358642 (SEQ ID NO:11))。

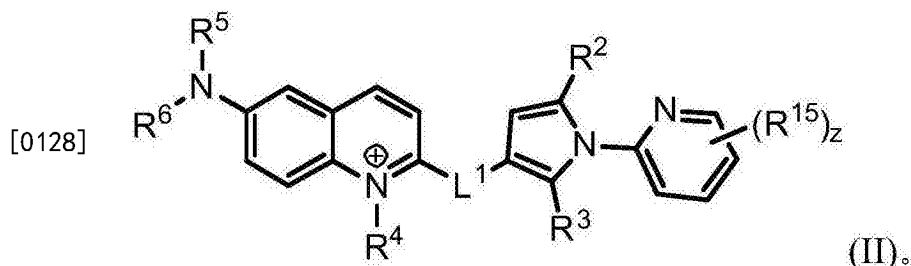
[0123] B. 化合物

[0124] 一方面提供具有下式的化合物或其药学上可接受的盐:



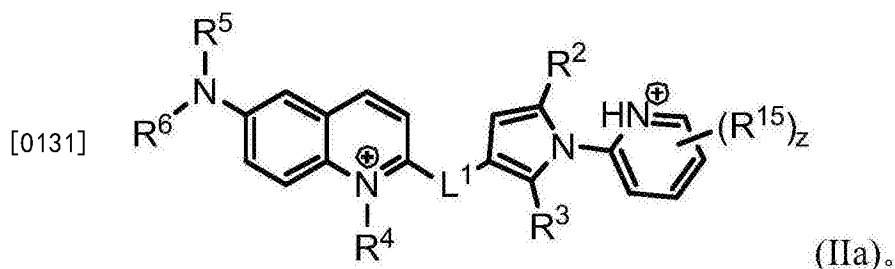
[0126] R^1 是氢或者取代或未取代的吡啶-2-基。 R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n2}R^{10}$ 、 $-SO_{v2}NR^7R^8$ 、 $-NHNH^7R^8$ 、 $-ONR^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NHNH^7R^8$ 、 $-NHC = (O)NR^7R^8$ 、 $-N(O)_{m2}$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-OR^{10}$ 、 $-NR^7SO_2R^{10}$ 、 $-NR^7C = (O)R^9$ 、 $-NR^7C(O)OR^9$ 、 $-NR^7OR^9$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n3}R^{14}$ 、 $-SO_{v3}NR^{11}R^{12}$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONR^{11}R^{12}$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-N(O)_{m3}$ 、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 、 $-OR^{14}$ 、 $-NR^{11}SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{11}C = (O)R^{13}$ 、 $-NR^{11}C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{11}OR^{13}$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^7 和 R^8 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的 R^{11} 和 R^{12} 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基。 R^4 独立地为氢、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。 R^5 独立地为氢、卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。 R^6 独立地为氢、卤素、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。 L^1 独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚杂烯基或者取代或未取代的亚杂炔基。符号 m_2 、 m_3 、 v_2 和 v_3 独立地为 1 或 2。符号 n_2 和 n_3 独立地为 0 至 4 的整数。 X 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

[0127] 在若干实施方案中,化合物具有式



[0129] L^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如本文所述,包括在若干实施方案中(例如,对于式I及其实施方案)。

[0130] 在若干实施方案中,化合物具有式



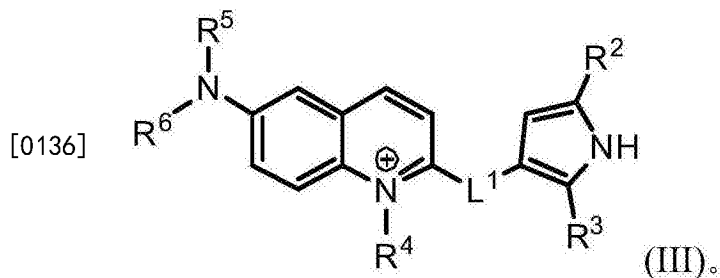
[0132] L^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如本文所述,包括在若干实施方案中(例如,对于式I及其实施方案)。

[0133] R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n15}R^{19}$ 、 $-SO_{v15}NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHN R^{16}R^{17}$ 、 $-ONR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC = (O)NHN R^{16}R^{17}$ 、 $-NHC = (O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(O)_{m15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-NR^{16}SO_2R^{19}$ 、 $-NR^{16}C = (O)R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{16}OR^{18}$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;与相同氮原子键合的 R^{16} 和 R^{17} 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基。符号 $m15$ 和 $v15$ 独立地为1或2。符号 $n15$ 独立地为0至4的整数。符号 z 是0至4的整数。 X^{15} 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

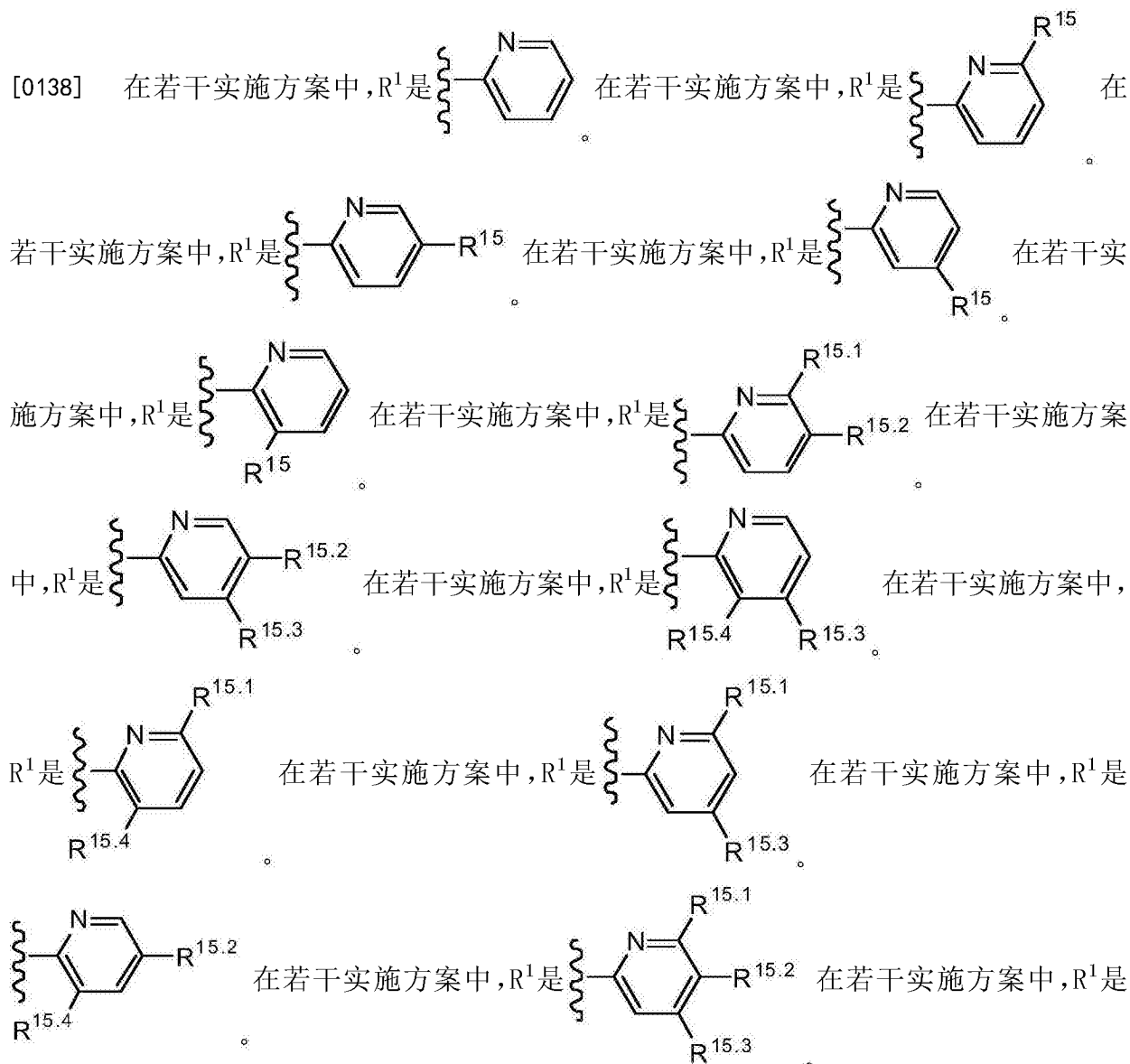
[0134] 在若干实施方案中, R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。在若干实施方案中, R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在若干实施方案中, R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。在若干实施方案中, R^{15} 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、

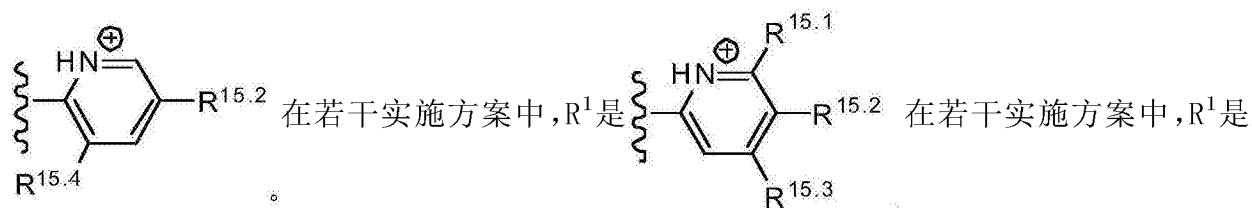
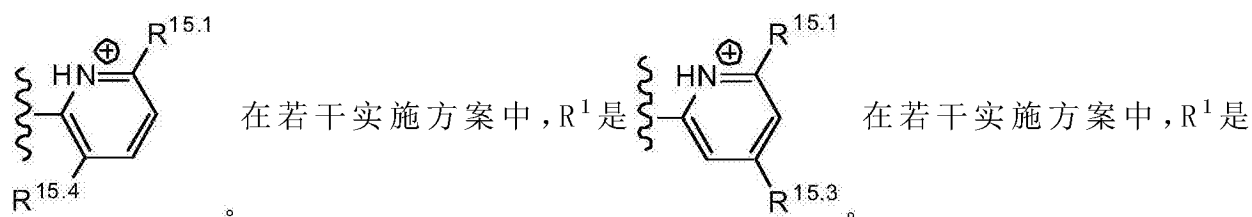
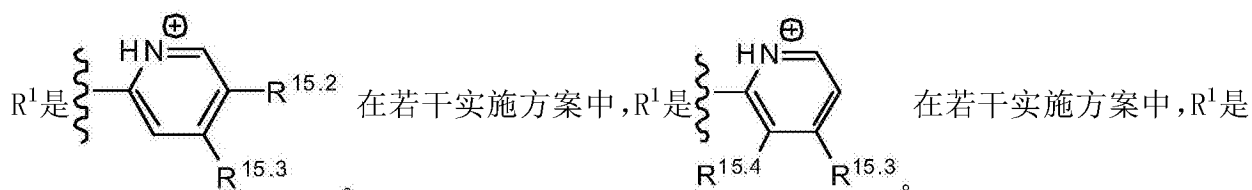
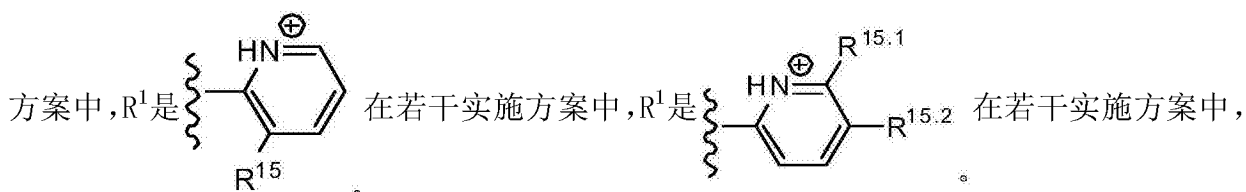
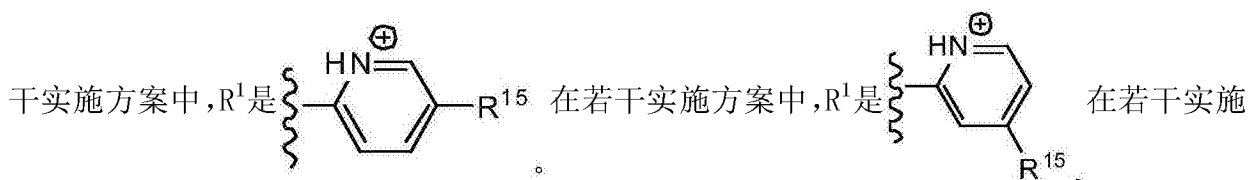
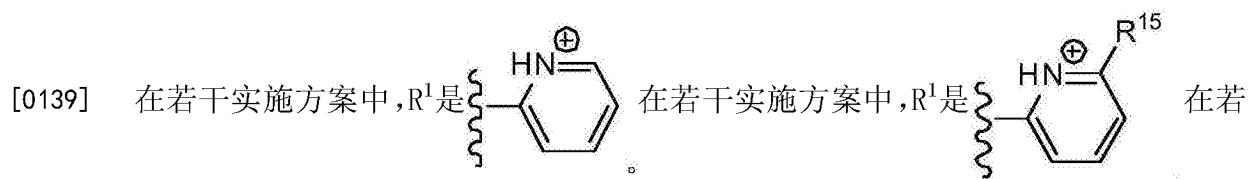
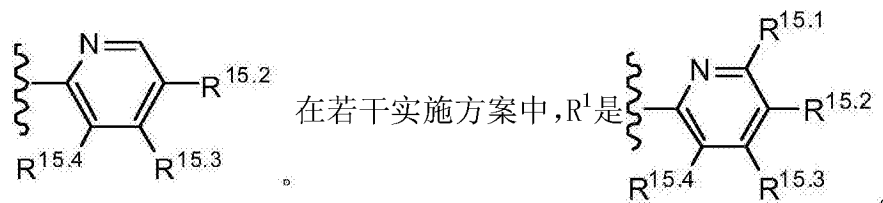
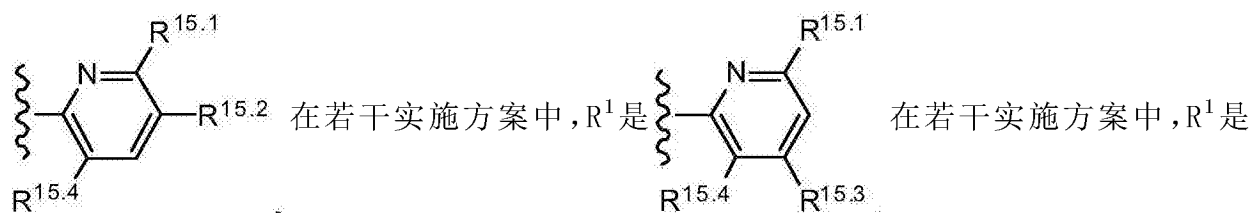
未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。在若干实施方案中, R^{15} 独立地为未取代的甲基。

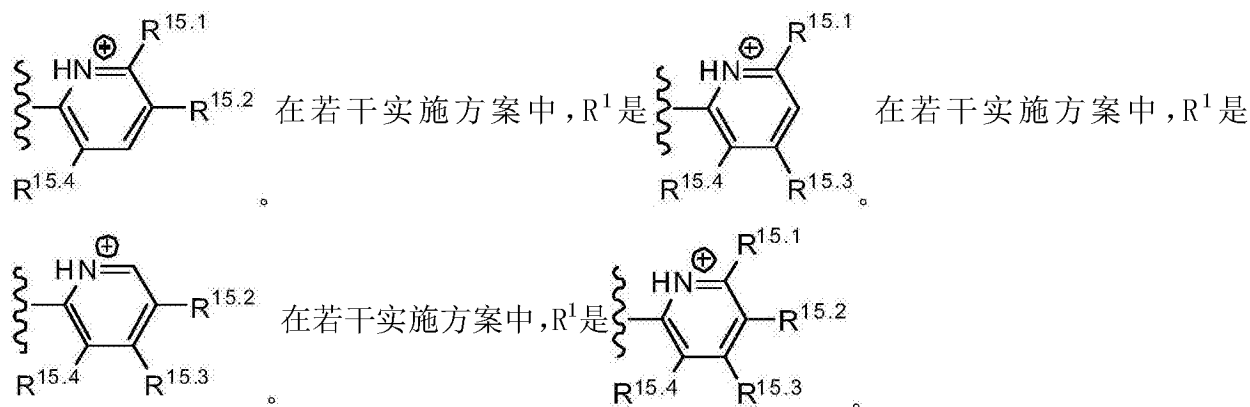
[0135] 在若干实施方案中, 化合物具有式:



[0137] L^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 和 R^6 如本文所述, 包括在若干实施方案中 (例如, 对于式 I 及其实施方案)。







[0140] $R^{15.1}$ 、 $R^{15.2}$ 、 $R^{15.3}$ 和 $R^{15.4}$ 各自独立地具有 R^{15} 的值。

[0141] 在若干实施方案中, $R^{15.1}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.1}_3$ 、 $-CHX^{15.1}_2$ 、 $-CH_2X^{15.1}$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCX^{15.1}_3$ 、 $-OCHX^{15.1}_2$ 、 $-OCH_2X^{15.1}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。在若干实施方案中, $R^{15.1}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.1}_3$ 、 $-CHX^{15.1}_2$ 、 $-CH_2X^{15.1}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在若干实施方案中, $R^{15.1}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.1}_3$ 、 $-CHX^{15.1}_2$ 、 $-CH_2X^{15.1}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。在若干实施方案中, $R^{15.1}$ 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。在若干实施方案中, $R^{15.1}$ 独立地为取代的甲基。 $X^{15.1}$ 独立地为卤素(F、Cl、Br和/或I)。

[0142] 在若干实施方案中, $R^{15.2}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.2}_3$ 、 $-CHX^{15.2}_2$ 、 $-CH_2X^{15.2}$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCX^{15.2}_3$ 、 $-OCHX^{15.2}_2$ 、 $-OCH_2X^{15.2}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。在若干实施方案中, $R^{15.2}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.2}_3$ 、 $-CHX^{15.2}_2$ 、 $-CH_2X^{15.2}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在若干实施方案中, $R^{15.2}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.2}_3$ 、 $-CHX^{15.2}_2$ 、 $-CH_2X^{15.2}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。在若干实施方案中, $R^{15.2}$ 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。在若干实施方案中, $R^{15.2}$ 独立地为未取代的甲基。 $X^{15.2}$ 独立地为卤素(F、Cl、Br和/或I)。

[0143] 在若干实施方案中, $R^{15.3}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.3}_3$ 、 $-CHX^{15.3}_2$ 、 $-CH_2X^{15.3}$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCX^{15.3}_3$ 、 $-OCHX^{15.3}_2$ 、 $-OCH_2X^{15.3}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。在若干实施方案中, $R^{15.3}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.3}_3$ 、 $-CHX^{15.3}_2$ 、 $-CH_2X^{15.3}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。在

若干实施方案中, $R^{15.3}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.3}_3$ 、 $-CHX^{15.3}_2$ 、 $-CH_2X^{15.3}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, $R^{15.3}$ 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。在若干实施方案中, $R^{15.3}$ 独立地为未取代的甲基。 $X^{15.3}$ 独立地为卤素 (F、Cl、Br 和/或 I)。

[0144] 在若干实施方案中, $R^{15.4}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.4}_3$ 、 $-CHX^{15.4}_2$ 、 $-CH_2X^{15.4}$ 、 $-CN$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-OCX^{15.4}_3$ 、 $-OCHX^{15.4}_2$ 、 $-OCH_2X^{15.4}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 2 至 8 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, $R^{15.4}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.4}_3$ 、 $-CHX^{15.4}_2$ 、 $-CH_2X^{15.4}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, $R^{15.4}$ 独立地为卤素、 $-CX^{15.4}_3$ 、 $-CHX^{15.4}_2$ 、 $-CH_2X^{15.4}$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, $R^{15.4}$ 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。在若干实施方案中, $R^{15.4}$ 独立地为未取代的甲基。 $X^{15.4}$ 独立地为卤素 (F、Cl、Br 和/或 I)。

[0145] 在若干实施方案中, R^1 是取代或未取代的吡啶-2-基, 其中吡啶-2-基环氮被质子化并且带正电荷。在若干实施方案中, 其中吡啶-2-基环氮被质子化的化合物作为药学上可接受的盐 (例如, 双-羟乙基磺酸盐、二氯化物、双羟萘酸盐或二-甲苯磺酸盐) 存在。术语“吡啶-2-基”的英文“pyrid-2-yl”和“pyridin-2-yl”可互换使用, 并且在具有五个环碳和一个环氮的六元芳环的化学领域内具有其通常被理解的含义, 其中环在邻近环氮的环碳上与另一部分键合。

[0146] 在若干实施方案中, R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 2 至 8 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, R^2 独立地为氢、卤素、 $-CF_3$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, R^2 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。在若干实施方案中, R^2 独立地为卤素。在若干实施方案中, R^2 独立地为 $-CF_3$ 。在若干实施方案中, R^2 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^2 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^2 独立地为未取代的异丙基。在若干实施方案中, R^2 独立地为未取代的甲氧基。在若干实施方案中, R^2 独立地为未取代的乙氧基。在若干实施方案中, R^2 独立地为氢。

[0147] 在若干实施方案中, R^2 独立地为卤素。在若干实施方案中, R^2 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-Cl$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-Br$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-I$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-CX^2_3$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-CHX^2_2$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-CH_2X^2$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-CN$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-NO_2$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-NH_2$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-OH$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-OCX^2_3$ 。在若干实施方案中, R^2 是 $-OCHX^2_2$ 。在若干实施

方案中, R^2 是 $-OCH_2X^2$ 。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 2 至 8 元杂烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 3 至 8 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的苯基。在若干实施方案中, R^2 是取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, X^2 是 $-F$ 。在若干实施方案中, X^2 是 $-Cl$ 。在若干实施方案中, X^2 是 $-Br$ 。在若干实施方案中, X^2 是 $-I$ 。在若干实施方案中, R^2 是取代的 C_1 - C_8 烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 2 至 8 元杂烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 C_3 - C_8 环烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 3 至 8 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 C_3 - C_6 环烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 3 至 6 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^2 是取代的苯基。在若干实施方案中, R^2 是取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 C_1 - C_8 烷基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 2 至 8 元杂烷基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 C_3 - C_8 环烷基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 3 至 8 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 3 至 6 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的苯基。在若干实施方案中, R^2 是未取代的 5 至 6 元杂芳基。

[0148] 在若干实施方案中, R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 2 至 8 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, R^3 独立地为氢、卤素、 $-CF_3$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, R^3 独立地为卤素、 $-CF_3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。在若干实施方案中, R^3 独立地为卤素。在若干实施方案中, R^3 是 $-CF_3$ 。在若干实施方案中, R^3 是未取代的甲基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的乙基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的异丙基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的甲氧基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的乙氧基。在若干实施方案中, R^3 独立地为氢。

[0149] 在若干实施方案中, R^3 独立地为卤素。在若干实施方案中, R^3 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-Cl$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-Br$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-I$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-CX^3_3$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-CHX^3_2$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-CH_2X^3$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-CN$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-NO_2$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-NH_2$ 。在若干实施方案

中, R^3 是 $-OH$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-OCX^3_3$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-OCHX^3_2$ 。在若干实施方案中, R^3 是 $-OCH_2X^3$ 。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 2 至 8 元杂烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 3 至 8 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的苯基。在若干实施方案中, R^3 是取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, X^3 是 $-F$ 。在若干实施方案中, X^3 是 $-Cl$ 。在若干实施方案中, X^3 是 $-Br$ 。在若干实施方案中, X^3 是 $-I$ 。在若干实施方案中, R^3 是取代的 C_1 - C_8 烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 2 至 8 元杂烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 C_3 - C_8 环烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 3 至 8 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 C_3 - C_6 环烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 3 至 6 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^3 是取代的苯基。在若干实施方案中, R^3 是取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 C_1 - C_8 烷基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 2 至 8 元杂烷基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 C_3 - C_8 环烷基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 3 至 8 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 C_6 - C_{10} 芳基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 2 至 4 元杂烷基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 C_3 - C_6 环烷基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 3 至 6 元杂环烷基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的苯基。在若干实施方案中, R^3 是未取代的 5 至 6 元杂芳基。

[0150] 在若干实施方案中, R^4 独立地为氢、 $-CF_3$ 或者取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^4 独立地为氢、 $-CF_3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的异丙基。在若干实施方案中, R^4 独立地为氢。在若干实施方案中, R^4 是 $-CF_3$ 。在若干实施方案中, R^4 是未取代的甲基。在若干实施方案中, R^4 是未取代的乙基。在若干实施方案中, R^4 是或未取代的异丙基。在若干实施方案中, R^4 是取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^4 是未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0151] 在若干实施方案中, R^5 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。在若干实施方案中, R^5 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 2 至 8 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^5 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, R^5 是氢。在若干实施方案中, R^5 是未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^5 是未取代的甲基或未取代的乙基。在若干实施方案中, R^5 是未取代的甲基。在若干实施方案中, R^5 是未取代的乙基。在若干实施方案中, R^5 是氢。在若干实施方案中, R^5 是取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。

在若干实施方案中, R^5 是未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0152] 在若干实施方案中, R^6 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。在若干实施方案中, R^6 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 2 至 8 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 3 至 8 元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的 5 至 10 元杂芳基。在若干实施方案中, R^6 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的 2 至 4 元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的 3 至 6 元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的 5 至 6 元杂芳基。在若干实施方案中, R^6 是氢。在若干实施方案中, R^6 是未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^6 是未取代的甲基或未取代的乙基。在若干实施方案中, R^6 是未取代的甲基。在若干实施方案中, R^6 是未取代的乙基。在若干实施方案中, R^6 是氢。在若干实施方案中, R^6 是取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。在若干实施方案中, R^6 是未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0153] 在若干实施方案中, L^1 独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚杂烷基或者取代或未取代的亚杂烯基。在若干实施方案中, L^1 独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_4 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 亚烯基、取代或未取代的 2 至 4 元亚杂烷基或者取代或未取代的 3 至 4 元亚杂烯基。在若干实施方案中, L^1 独立地为键、未取代的 C_1 - C_4 亚烷基、未取代的 C_2 - C_4 亚烯基、未取代的 2 至 4 元亚杂烷基或未取代的 3 至 4 元亚杂烯基。在若干实施方案中, L^1 独立地为未取代的 C_2 - C_3 亚烷基或未取代的 C_2 - C_3 亚烯基。在若干实施方案中, L^1 独立地为未取代的亚乙基或未取代的亚乙烯基。在若干实施方案中, L^1 独立地为未取代的亚乙基。在若干实施方案中, L^1 独立地为未取代的亚乙烯基。在若干实施方案中, L^1 独立地为未取代的亚甲基。

[0154] 每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCH_2F$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、卤素、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未

取代的杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、未取代的 C_1 - C_8 烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的 C_3 - C_8 环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或未取代的5至10元杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 芳基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、未取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代的2至6元杂烷基、未取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的 C_6 芳基或未取代的5至6元杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 芳基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未取代的 C_1 - C_6 烷基、未取代的2至6元杂烷基、未取代的 C_3 - C_6 环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的 C_6 芳基或未取代的5至6元杂芳基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为氢、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为未取代的 C_1 - C_4 烷基。每个 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 可独立地为未取代的甲基。

[0155] 与相同氮原子键合的每个 R^7 和 R^8 取代基可连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基。与相同氮原子键合的每个 R^7 和 R^8 取代基可连接形成未取代的杂环烷基或未取代的杂芳基。与相同氮原子键合的每个 R^7 和 R^8 取代基可连接形成取代或未取代的4至6元杂环烷基或5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的每个 R^7 和 R^8 取代基可连接形成未取代的4至6元杂环烷基或未取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的每个 R^7 和 R^8 取代基可连接形成取代或未取代的杂环烷基。与相同氮原子键合的每个 R^7 和 R^8 取代基可连接形成未取代的杂环烷基。与相同氮原子键合的每个 R^7 和 R^8 取代基可连接形成取代或未取代的4至6元杂环烷基。与相同氮原子键合的每个 R^7 和 R^8 取代基可连接形成未取代的4至6元杂环烷基。

[0156] 与相同氮原子键合的每个 R^{11} 和 R^{12} 取代基可连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基。与相同氮原子键合的每个 R^{11} 和 R^{12} 取代基可连接形成未取代的杂环烷基或未取代的杂芳基。与相同氮原子键合的每个 R^{11} 和 R^{12} 取代基可连接形成取代或未取代的4至6元杂环烷基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的每个 R^{11} 和 R^{12} 取代基可连接形成未取代的4至6元杂环烷基或未取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的每个 R^{11} 和 R^{12} 取代基可连接形成取代或未取代的杂环烷基。与相同氮原子键合的每个 R^{11} 和 R^{12} 取代基可连接形成未取代的杂环烷基。与相同氮原子键合的每个 R^{11} 和 R^{12} 取代基可连接形成未取代的杂环烷基。

可连接形成取代或未取代的4至6元杂环烷基。与相同氮原子键合的每个R¹¹和R¹²取代基可连接形成未取代的4至6元杂环烷基。

[0157] 每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、卤素、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-OCX₃、-OCHX₂、-OCH₂X、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、卤素、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-OCF₃、-OCHF₂、-OCH₂F、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、未取代的烷基、未取代的杂烷基、未取代的环烷基、未取代的杂环烷基、未取代的芳基或未取代的杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、未取代的C₁-C₈烷基、未取代的2至8元杂烷基、未取代的C₃-C₈环烷基、未取代的3至8元杂环烷基、未取代的C₆-C₁₀芳基或未取代的5至10元杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的C₆芳基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的2至6元杂烷基、未取代的C₃-C₆环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的C₆芳基或未取代的5至6元杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、-CX₃、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、-CX₃、-CN、-COOH、-CONH₂、取代或未取代的C₁-C₆烷基、取代或未取代的2至6元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的C₆芳基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-CN、-COOH、-CONH₂、未取代的C₁-C₆烷基、未取代的2至6元杂烷基、未取代的C₃-C₆环烷基、未取代的3至6元杂环烷基、未取代的C₆芳基或未取代的5至6元杂芳基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-CN、-COOH、-CONH₂、未取代的C₁-C₄烷基或未取代的2至4元杂烷基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为氢。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为未取代的C₁-C₄烷基。每个R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹可独立地为未取代的甲基。

[0158] 与相同氮原子键合的每个R¹⁶和R¹⁷取代基可连接形成取代或未取代的杂环烷基或

者取代或未取代的杂芳基。与相同氮原子键合的每个R¹⁶和R¹⁷取代基可连接形成未取代的杂环烷基或未取代的杂芳基。与相同氮原子键合的每个R¹⁶和R¹⁷取代基可连接形成取代或未取代的4至6元杂环烷基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的每个R¹⁶和R¹⁷取代基可连接形成未取代的4至6元杂环烷基或未取代的5至6元杂芳基。与相同氮原子键合的每个R¹⁶和R¹⁷取代基可连接形成取代或未取代的杂环烷基。与相同氮原子键合的每个R¹⁶和R¹⁷取代基可连接形成未取代的杂环烷基。与相同氮原子键合的每个R¹⁶和R¹⁷取代基可连接形成取代或未取代的4至6元杂环烷基。与相同氮原子键合的每个R¹⁶和R¹⁷取代基可连接形成未取代的4至6元杂环烷基。

[0159] 符号X可以是-Cl。符号X可以是-Br。符号X可以是-I。符号X可以是-F。

[0160] 符号X²可以是-Cl。符号X²可以是-Br。符号X²可以是-I。符号X²可以是-F。

[0161] 符号X³可以是-Cl。符号X³可以是-Br。符号X³可以是-I。符号X³可以是-F。

[0162] 符号X⁴可以是-Cl。符号X⁴可以是-Br。符号X⁴可以是-I。符号X⁴可以是-F。

[0163] 符号X⁵可以是-Cl。符号X⁵可以是-Br。符号X⁵可以是-I。符号X⁵可以是-F。

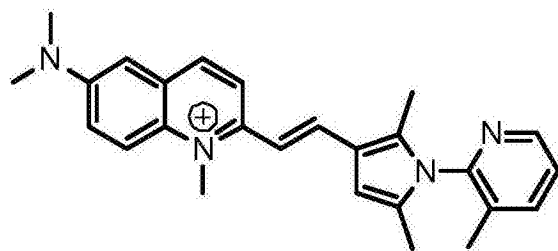
[0164] 符号X⁶可以是-Cl。符号X⁶可以是-Br。符号X⁶可以是-I。符号X⁶可以是-F。

[0165] 符号X¹⁵可以是-Cl。符号X¹⁵可以是-Br。符号X¹⁵可以是-I。符号X¹⁵可以是-F。

[0166] 符号m2可以是1。符号m2可以是2。符号m3可以是1。符号m3可以是2。符号m15可以是1。符号m15可以是2。符号v2可以是1。符号v2可以是2。符号v3可以是1。符号v3可以是2。符号v15可以是1。符号v15可以是2。

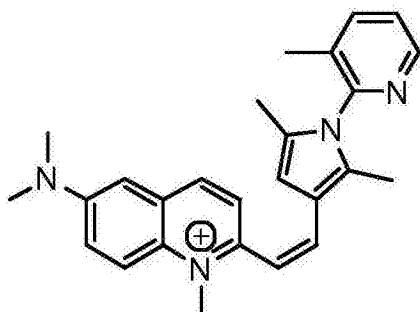
[0167] 符号n2可以是0。符号n2可以是1。符号n2可以是2。符号n2可以是3。符号n2可以是4。符号n3可以是0。符号n3可以是1。符号n3可以是2。符号n3可以是3。符号n3可以是4。符号n15可以是0。符号n15可以是1。符号n15可以是2。符号n15可以是3。符号n15可以是4。符号z可以是0。符号z可以是1。符号z可以是2。符号z可以是3。符号z可以是4。

[0168] 在若干实施方案中,化合物是:



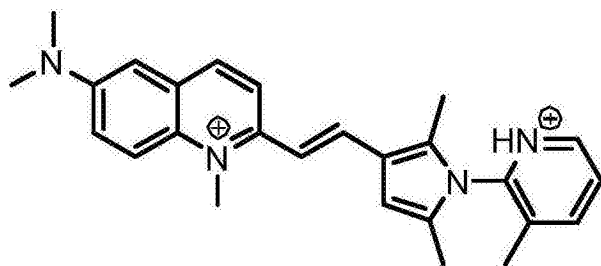
或

[0169]



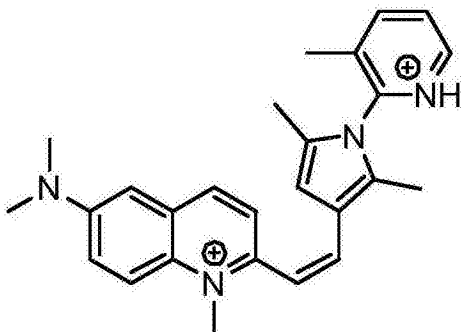
(Pyrv-24、COHP24)。

[0170] 在若干实施方案中,化合物是:

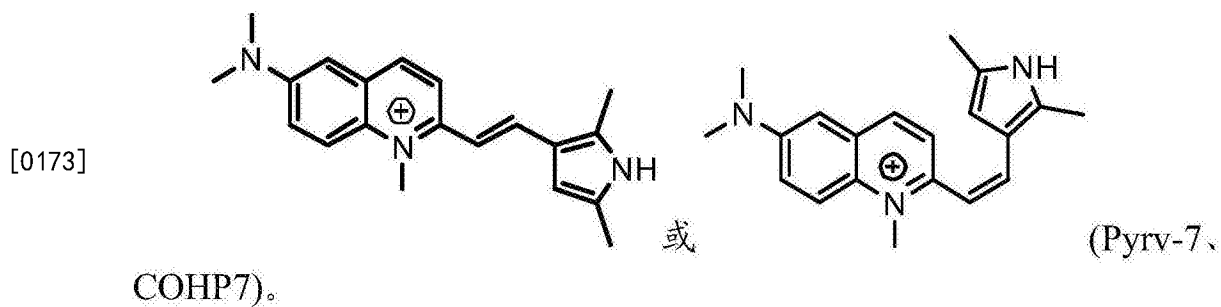


或

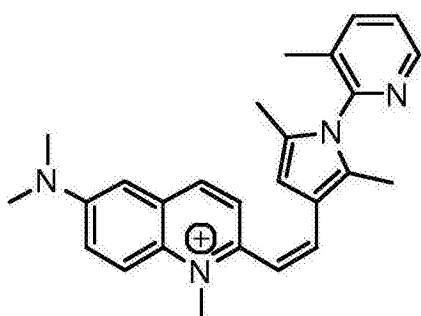
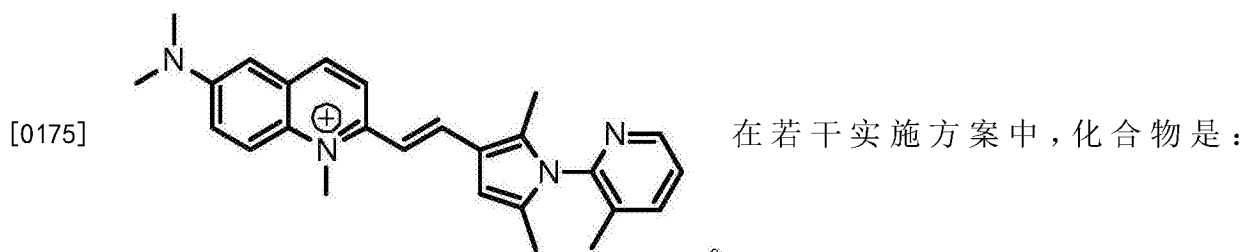
[0171]



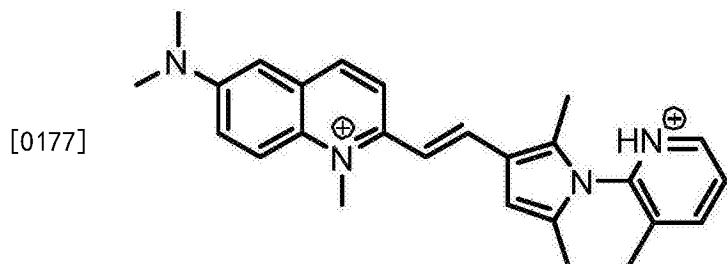
[0172] 在若干实施方案中,化合物是:



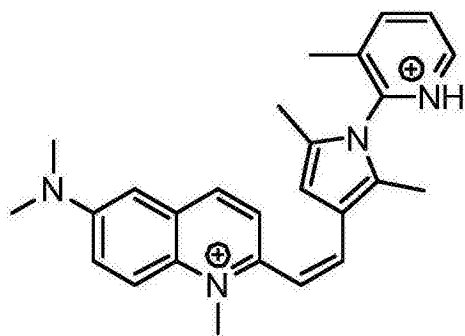
[0174] 在若干实施方案中,化合物是:



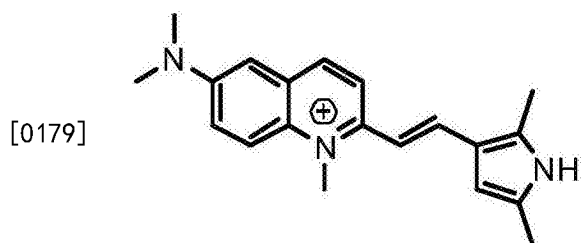
[0176] 在若干实施方案中,化合物是:



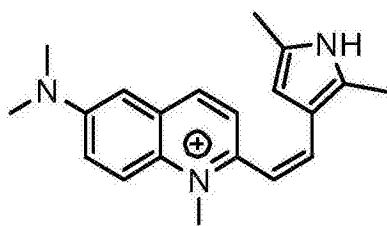
在若干实施方案中，化合物是：



在若干实施方案中，化合物是：



在若干实施方案中，化合物是：



[0180] 在若干实施方案中，Pyrv-24、COHP24是指化合物的E异构体。在若干实施方案中，Pyrv-24、COHP24是指化合物的Z异构体。在若干实施方案中，Pyrv-24、COHP24是指化合物的E和Z异构体的外消旋混合物。

[0181] 在若干实施方案中，Pyrv-7、COHP7是指化合物的E异构体。在若干实施方案中，Pyrv-7、COHP7是指化合物的Z异构体。在若干实施方案中，Pyrv-7、COHP7是指化合物的E和Z异构体的外消旋混合物。

[0182] 在若干实施方案中，化合物是核受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是人雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是野生型人雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是突变型人雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是抗药性人雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是康士得抗性人雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是氟他胺抗性人雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是MDV3100抗性人雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是ARN-509抗性人雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是非配体激活的雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中，化合物是N-末端激活型

非配体激活的雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中,化合物是非配体激活的雄激素受体剪接变体的拮抗剂。在若干实施方案中,化合物是由HER2激活的非配体激活的雄激素受体的拮抗剂。在若干实施方案中,化合物是由IL-6激活的非配体激活的雄激素受体的拮抗剂。

[0183] 在若干实施方案中,化合物不抑制配体(例如,DHT)与雄激素受体结合。在若干实施方案中,化合物不结合雄激素受体的配体结合结构域。在若干实施方案中,化合物结合雄激素受体的DNA结合结构域。在若干实施方案中,相对于不存在化合物的情况,化合物不增加雄激素受体的降解。在若干实施方案中,相对于不存在化合物的情况,化合物不减少雄激素受体的核定位。在若干实施方案中,化合物不防止雄激素受体与DNA结合。在若干实施方案中,化合物不减少雄激素受体与DNA结合。在若干实施方案中,化合物防止RNA pol II募集至DNA。在若干实施方案中,化合物防止RNA pol II与包括同化合物结合的雄激素受体的转录复合物结合。在若干实施方案中,化合物防止由雄激素受体引发转录。在若干实施方案中,化合物抑制(例如,与对照相比)RNA pol II募集至DNA。在若干实施方案中,化合物抑制(例如,与对照相比)RNA pol II与包括同化合物结合的雄激素受体的转录复合物结合。在若干实施方案中,化合物抑制(例如,与对照相比)由雄激素受体引发转录。在若干实施方案中,化合物相对于对照(例如,不存在化合物)减少由雄激素受体诱导的转录。在若干实施方案中,化合物减少共激活剂与雄激素受体结合。在若干实施方案中,化合物结合雄激素受体和DNA。在若干实施方案中,化合物在与DNA结合的同时结合雄激素受体。在若干实施方案中,化合物结合DNA的小沟。在若干实施方案中,化合物接触Lys609、Asn610、Pro612、Phe582、Ala586、Tyr593和/或Arg615中的一种或多种。在若干实施方案中,化合物接触Lys609、Asn610和Pro612中的一种或多种。在若干实施方案中,化合物接触DNA的小沟。在若干实施方案中,化合物接触对应于人雄激素受体的Lys609、Asn610、Pro612、Phe582、Ala586、Tyr593和/或Arg615的一种或多种氨基酸。在若干实施方案中,化合物接触对应于人雄激素受体的Lys609、Asn610和/或Pro612的一种或多种氨基酸。在若干实施方案中,化合物接触对应于人雄激素受体的Lys609和Pro612的氨基酸。在若干实施方案中,化合物接触对应于人雄激素受体的Lys609和Pro612但不是Asn610的氨基酸。在若干实施方案中,化合物接触对应于人雄激素受体的Lys609或Pro612但不是Asn610的氨基酸。在若干实施方案中,化合物接触对应于人雄激素受体的Lys609或Pro612的氨基酸。在若干实施方案中,化合物接触人雄激素受体的氨基酸Lys609或Pro612。在若干实施方案中,化合物接触人雄激素受体的氨基酸Lys609和Pro612。在若干实施方案中,化合物接触人雄激素受体的氨基酸Lys609和Pro612但不是Asn610。在若干实施方案中,化合物接触人雄激素受体的氨基酸Lys609或Pro612且不是Asn610。在若干实施方案中,在本段落中提及的雄激素受体的氨基酸编号Lys609、Asn610、Pro612、Phe582、Ala586、Tyr593和Arg615是在上文具有SEQ ID NO: 1的雄激素受体的定义中所包括的雄激素受体的蛋白质序列内。在若干实施方案中,在本段落中提及的雄激素受体的氨基酸编号Lys609、Asn610、Pro612、Phe582、Ala586、Tyr593和Arg615是指对应于这样的残基的氨基酸,所述残基具有在上文具有SEQ ID NO:1的雄激素受体的定义中所包括的雄激素受体的蛋白质序列内的那些氨基酸一级序列号。

[0184] 在若干实施方案中,化合物接触对应于以下序列的A11、A12、G13、T26、G27、A28和/或T29的雄激素应答元件的一个或多个核碱基:与互补序列5'-(19)CTGTTCTTGATGTTCTGG

(36)-3' (SEQ ID NO:4) 结合的5'-(1)CCAGAACATCAAGAACAG (18)-3' (SEQ ID NO:3)。在若干实施方案中,化合物接触对应于雄激素应答元件的两个互补序列之间的未配对环核碱基的雄激素应答元件的一个或多个核碱基。本领域普通技术人员将容易理解的是,上述序列是雄激素应答元件的一个实例,且可以很容易地确定其它雄激素应答元件的公知实例,并且可以确定在这类其它序列中对应于在上述序列中确定与本文所述的化合物结合的核碱基的核碱基。这类序列以引用的方式并入本文。

[0185] 在若干实施方案中,化合物在前列腺和/或骨骼中比在其它组织中以更大的程度抑制(例如与对照相比)雄激素受体活性。

[0186] 在若干实施方案中,化合物可溶于水溶液。在若干实施方案中,化合物可溶于糊精(例如,羟丙基 β 和 γ)

[0187] 将要理解的是,本文所述的化合物的药学上可接受的盐包括反离子。在若干实施方案中,反离子可以是双羟萘酸根。在若干实施方案中,反离子可以是如本文所述的药学上可接受的盐的阴离子。在若干实施方案中,反离子可以是氯离子(chloride)。

[0188] 在若干实施方案中, R^1 独立地为氢或者 R^{15} -取代或未取代的吡啶-2-基。在若干实施方案中, R^1 独立地为氢。在若干实施方案中, R^1 独立地为 R^{15} -取代或未取代的吡啶-2-基。在若干实施方案中, R^1 独立地为未取代的吡啶-2-基。在若干实施方案中, R^1 独立地为 R^{15} -取代的吡啶-2-基。

[0189] 在若干实施方案中, R^2 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{33} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{33} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{33} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{33} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{33} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{33} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X²独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X²是-F。在若干实施方案中, R^2 独立地为氢。在若干实施方案中, R^2 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^2 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^2 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCH_2X^2$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0190] R^{33} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{33}_3$ 、 $-CHX^{33}_2$ 、 $-CH_2X^{33}$ 、 $-OCX^{33}_3$ 、 $-OCH_2X^{33}$ 、 $-OCHX^{33}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{34} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{34} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{34} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{34} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{34} -取代或未取代的芳基(例如,

C₆-C₁₀或苯基)或者R³⁴-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X³³独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X³³是-F。在若干实施方案中,R³³独立地为氧代、卤素、-CX³³₃、-CHX³³₂、-CH₂X³³、-OCX³³₃、-OCH₂X³³、-OCHX³³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0191] R³⁴独立地为氧代、卤素、-CX³⁴₃、-CHX³⁴₂、-CH₂X³⁴、-OCX³⁴₃、-OCH₂X³⁴、-OCHX³⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R³⁵-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R³⁵-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R³⁵-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R³⁵-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R³⁵-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R³⁵-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X³⁴独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X³⁴是-F。在若干实施方案中,R³⁴独立地为氧代、卤素、-CX³⁴₃、-CHX³⁴₂、-CH₂X³⁴、-OCX³⁴₃、-OCH₂X³⁴、-OCHX³⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0192] R³⁵独立地为氧代、卤素、-CX³⁵₃、-CHX³⁵₂、-CH₂X³⁵、-OCX³⁵₃、-OCH₂X³⁵、-OCHX³⁵₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X³⁵独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X³⁵是-F。

[0193] 在若干实施方案中,R³独立地为氢、氧代、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-OCX³₃、-OCH₂X³、-OCHX³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R³⁶-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R³⁶-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R³⁶-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R³⁶-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R³⁶-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R³⁶-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X³独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X³是-F。在若干实施方案中,R³独立地为氢。在若干实施方案中,R³独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中,R³独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中,R³独立地为氢、氧代、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-

元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X³⁸独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X³⁸是-F。

[0197] 在若干实施方案中, R⁴独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、-OCX⁴₃、-OCH₂X⁴、-OCHX⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R³⁹-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R³⁹-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R³⁹-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R³⁹-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R³⁹-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R³⁹-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁴独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁴是-F。在若干实施方案中, R⁴独立地为氢。在若干实施方案中, R⁴独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R⁴独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R⁴独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、-OCX⁴₃、-OCH₂X⁴、-OCHX⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0198] R³⁹独立地为氧代、卤素、-CX³⁹₃、-CHX³⁹₂、-CH₂X³⁹、-OCX³⁹₃、-OCH₂X³⁹、-OCHX³⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁴⁰-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁴⁰-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁴⁰-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁴⁰-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁴⁰-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁴⁰-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X³⁹独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X³⁹是-F。在若干实施方案中, R³⁹独立地为氧代、卤素、-CX³⁹₃、-CHX³⁹₂、-CH₂X³⁹、-OCX³⁹₃、-OCH₂X³⁹、-OCHX³⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0199] R⁴⁰独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁰₃、-CHX⁴⁰₂、-CH₂X⁴⁰、-OCX⁴⁰₃、-OCH₂X⁴⁰、-OCHX⁴⁰₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁴¹-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁴¹-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁴¹-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁴¹-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁴¹-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁴¹-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁴⁰独立

地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{40} 是-F。在若干实施方案中, R^{40} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{40}_3$ 、 $-CHX^{40}_2$ 、 $-CH_2X^{40}$ 、 $-OCX^{40}_3$ 、 $-OCH_2X^{40}$ 、 $-OCHX^{40}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0200] R^{41} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{41}_3$ 、 $-CHX^{41}_2$ 、 $-CH_2X^{41}$ 、 $-OCX^{41}_3$ 、 $-OCH_2X^{41}$ 、 $-OCHX^{41}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{41} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{41} 是-F。

[0201] 在若干实施方案中, R^5 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-OCHX^5_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、 R^{42} -取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、 R^{42} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{42} -取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、 R^{42} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{42} -取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者 R^{42} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^5 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^5 是-F。在若干实施方案中, R^5 独立地为氢。在若干实施方案中, R^5 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^5 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^5 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-OCX^5_3$ 、 $-OCH_2X^5$ 、 $-OCHX^5_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0202] R^{42} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{42}_3$ 、 $-CHX^{42}_2$ 、 $-CH_2X^{42}$ 、 $-OCX^{42}_3$ 、 $-OCH_2X^{42}$ 、 $-OCHX^{42}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、 R^{43} -取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、 R^{43} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{43} -取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、 R^{43} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{43} -取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者 R^{43} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{42} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{42} 是-F。在若干实施方案中, R^{42} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{42}_3$ 、 $-CHX^{42}_2$ 、 $-CH_2X^{42}$ 、 $-OCX^{42}_3$ 、 $-OCH_2X^{42}$ 、 $-OCHX^{42}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-

NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC(O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0203] R^{43} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{43}_3$ 、 $-CHX^{43}_2$ 、 $-CH_2X^{43}$ 、 $-OCX^{43}_3$ 、 $-OCH_2X^{43}$ 、 $-OCHX^{43}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC= (O) NHNH_2$ 、 $-NHC= (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC= (O) H$ 、 $-NHC (O) -OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{44} -取代或未取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、 R^{44} -取代或未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{44} -取代或未取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{44} -取代或未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{44} -取代或未取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 或苯基) 或者 R^{44} -取代或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{43} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{43} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{43} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{43}_3$ 、 $-CHX^{43}_2$ 、 $-CH_2X^{43}$ 、 $-OCX^{43}_3$ 、 $-OCH_2X^{43}$ 、 $-OCHX^{43}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC= (O) NHNH_2$ 、 $-NHC= (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC= (O) H$ 、 $-NHC (O) -OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基 (例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C_6 - C_{10} 或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0204] R^{44} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{44}_3$ 、 $-CHX^{44}_2$ 、 $-CH_2X^{44}$ 、 $-OCX^{44}_3$ 、 $-OCH_2X^{44}$ 、 $-OCHX^{44}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=$ (O) $NHNH_2$ 、 $-NHC=$ (O) NH_2 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=$ (O) H 、 $-NHC$ (O) $-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{44} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{44} 是 $-F$ 。

[0205] 在若干实施方案中, R^6 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-OCX^6_3$ 、 $-OCH_2X^6$ 、 $-OCHX^6_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{45} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{45} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{45} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{45} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{45} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{45} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。 X^6 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^6 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^6 独立地为氢。在若干实施方案中, R^6 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^6 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^6 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-OCX^6_3$ 、 $-OCH_2X^6$ 、 $-OCHX^6_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0206] R⁴⁵独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁵₃、-CHX⁴⁵₂、-CH₂X⁴⁵、-OCX⁴⁵₃、-OCH₂X⁴⁵、-OCHX⁴⁵₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁴⁶-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁴⁶-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁴⁶-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁴⁶-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁴⁶-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁴⁶-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁴⁵独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁴⁵是-F。在若干实施方案中, R⁴⁵独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁵₃、-CHX⁴⁵₂、-CH₂X⁴⁵、-OCX⁴⁵₃、-OCH₂X⁴⁵、-OCHX⁴⁵₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0207] R⁴⁶独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁶₃、-CHX⁴⁶₂、-CH₂X⁴⁶、-OCX⁴⁶₃、-OCH₂X⁴⁶、-OCHX⁴⁶₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁴⁷-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁴⁷-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁴⁷-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁴⁷-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁴⁷-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁴⁷-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁴⁶独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁴⁶是-F。在若干实施方案中, R⁴⁶独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁶₃、-CHX⁴⁶₂、-CH₂X⁴⁶、-OCX⁴⁶₃、-OCH₂X⁴⁶、-OCHX⁴⁶₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0208] R⁴⁷独立地为氧代、卤素、-CX⁴⁷₃、-CHX⁴⁷₂、-CH₂X⁴⁷、-OCX⁴⁷₃、-OCH₂X⁴⁷、-OCHX⁴⁷₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁴⁷独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁴⁷是-F。

[0209] 在若干实施方案中, R⁷独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁷₃、-CHX⁷₂、-CH₂X⁷、-OCX⁷₃、-

OCH_2X^7 、 $-\text{OCHX}^7_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、 R^{48} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{48} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{48} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{48} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{48} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{48} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^7 独立地为 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 或 $-\text{I}$ 。在若干实施方案中, X^7 是 $-\text{F}$ 。在若干实施方案中, R^7 独立地为氢。在若干实施方案中, R^7 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^7 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^7 独立地为氢、氧代、卤素、 $-\text{CX}^7_3$ 、 $-\text{CHX}^7_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^7$ 、 $-\text{OCX}^7_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^7$ 、 $-\text{OCHX}^7_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{SO}_4\text{H}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{ONH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{H}$ 、 $-\text{NHC}=(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{OH}$ 、 $-\text{NHOH}$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0210] R^{48} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{48}_3$ 、 $-CHX^{48}_2$ 、 $-CH_2X^{48}$ 、 $-OCX^{48}_3$ 、 $-OCH_2X^{48}$ 、 $-OCHX^{48}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=O$ 、 $NHNH_2$ 、 $-NHC=O$ 、 NH_2 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=O$ 、 H 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{49} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、 R^{49} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{49} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{49} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{49} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或者 R^{49} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{48} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{48} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{48} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{48}_3$ 、 $-CHX^{48}_2$ 、 $-CH_2X^{48}$ 、 $-OCX^{48}_3$ 、 $-OCH_2X^{48}$ 、 $-OCHX^{48}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=O$ 、 $NHNH_2$ 、 $-NHC=O$ 、 NH_2 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=O$ 、 H 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0211] R^{49} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{49}_3$ 、 $-CHX^{49}_2$ 、 $-CH_2X^{49}$ 、 $-OCX^{49}_3$ 、 $-OCH_2X^{49}$ 、 $-OCHX^{49}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC= (O) NHNH_2$ 、 $-NHC= (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC= (O) H$ 、 $-NHC(O) -OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{50} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{50} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{50} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{50} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{50} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{50} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{49} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{49} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{49} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{49}_3$ 、 $-CHX^{49}_2$ 、 $-CH_2X^{49}$ 、 $-OCX^{49}_3$ 、 $-OCH_2X^{49}$ 、 $-OCHX^{49}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC= (O) NHNH_2$ 、 $-NHC= (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、

NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0212] R⁵⁰独立地为氧代、卤素、-CX⁵⁰₃、-CHX⁵⁰₂、-CH₂X⁵⁰、-OCX⁵⁰₃、-OCH₂X⁵⁰、-OCHX⁵⁰₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁵⁰独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁵⁰是-F。

[0213] 在若干实施方案中, R⁸独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁸₃、-CHX⁸₂、-CH₂X⁸、-OCX⁸₃、-OCH₂X⁸、-OCHX⁸₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、R⁵¹-取代或未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁵¹-取代或未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁵¹-取代或未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁵¹-取代或未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁵¹-取代或未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或者R⁵¹-取代或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁸独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁸是-F。在若干实施方案中, R⁸独立地为氢。在若干实施方案中, R⁸独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R⁸独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R⁸独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁸₃、-CHX⁸₂、-CH₂X⁸、-OCX⁸₃、-OCH₂X⁸、-OCHX⁸₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0214] R⁵¹独立地为氧代、卤素、-CX⁵¹₃、-CHX⁵¹₂、-CH₂X⁵¹、-OCX⁵¹₃、-OCH₂X⁵¹、-OCHX⁵¹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、R⁵²-取代或未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁵²-取代或未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁵²-取代或未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁵²-取代或未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁵²-取代或未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或者R⁵²-取代或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁵¹独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁵¹是-F。在若干实施方案中, R⁵¹独立地为氧代、卤素、-CX⁵¹₃、-CHX⁵¹₂、-CH₂X⁵¹、-OCX⁵¹₃、-OCH₂X⁵¹、-OCHX⁵¹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0215] R⁵²独立地为氧代、卤素、-CX⁵²₃、-CHX⁵²₂、-CH₂X⁵²、-OCX⁵²₃、-OCH₂X⁵²、-OCHX⁵²₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁵³-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁵³-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁵³-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁵³-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁵³-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁵³-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁵²独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁵²是-F。在若干实施方案中,R⁵²独立地为氧代、卤素、-CX⁵²₃、-CHX⁵²₂、-CH₂X⁵²、-OCX⁵²₃、-OCH₂X⁵²、-OCHX⁵²₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0216] R⁵³独立地为氧代、卤素、-CX⁵³₃、-CHX⁵³₂、-CH₂X⁵³、-OCX⁵³₃、-OCH₂X⁵³、-OCHX⁵³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁵³独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁵³是-F。

[0217] 在若干实施方案中,R⁹独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁹₃、-CHX⁹₂、-CH₂X⁹、-OCX⁹₃、-OCH₂X⁹、-OCHX⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁵⁴-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁵⁴-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁵⁴-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁵⁴-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁵⁴-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁵⁴-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁹独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁹是-F。在若干实施方案中,R⁹独立地为氢。在若干实施方案中,R⁹独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中,R⁹独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中,R⁹独立地为氢、氧代、卤素、-CX⁹₃、-CHX⁹₂、-CH₂X⁹、-OCX⁹₃、-OCH₂X⁹、-OCHX⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0218] R^{54} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{54}_3$ 、 $-CHX^{54}_2$ 、 $-CH_2X^{54}$ 、 $-OCX^{54}_3$ 、 $-OCH_2X^{54}$ 、 $-OCHX^{54}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{55} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{55} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{55} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{55} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{55} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{55} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{54} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{54} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{54} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{54}_3$ 、 $-CHX^{54}_2$ 、 $-CH_2X^{54}$ 、 $-OCX^{54}_3$ 、 $-OCH_2X^{54}$ 、 $-OCHX^{54}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0219] R^{55} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{55}_3$ 、 $-CHX^{55}_2$ 、 $-CH_2X^{55}$ 、 $-OCX^{55}_3$ 、 $-OCH_2X^{55}$ 、 $-OCHX^{55}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{56} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{56} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{56} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{56} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{56} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{56} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{55} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{55} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{55} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{55}_3$ 、 $-CHX^{55}_2$ 、 $-CH_2X^{55}$ 、 $-OCX^{55}_3$ 、 $-OCH_2X^{55}$ 、 $-OCHX^{55}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0220] R^{56} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{56}_3$ 、 $-CHX^{56}_2$ 、 $-CH_2X^{56}$ 、 $-OCX^{56}_3$ 、 $-OCH_2X^{56}$ 、 $-OCHX^{56}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{56} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{56} 是 $-F$ 。

[0221] 在若干实施方案中, R^{10} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}$ 、 $-OCX^{10}_3$ 、 $-OCH_2X^{10}$ 、 $-OCHX^{10}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{57} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{57} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8

元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{57} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{57} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{57} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{57} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{10} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{10} 是-F。在若干实施方案中, R^{10} 独立地为氢。在若干实施方案中, R^{10} 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^{10} 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^{10} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{10}_3$ 、 $-CHX^{10}_2$ 、 $-CH_2X^{10}$ 、 $-OCX^{10}_3$ 、 $-OCH_2X^{10}$ 、 $-OCHX^{10}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0222] R^{57} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{57}_3$ 、 $-CHX^{57}_2$ 、 $-CH_2X^{57}$ 、 $-OCX^{57}_3$ 、 $-OCH_2X^{57}$ 、 $-OCHX^{57}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{58} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{58} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{58} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{58} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{58} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{58} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{57} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{57} 是-F。在若干实施方案中, R^{57} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{57}_3$ 、 $-CHX^{57}_2$ 、 $-CH_2X^{57}$ 、 $-OCX^{57}_3$ 、 $-OCH_2X^{57}$ 、 $-OCHX^{57}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0223] R^{58} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{58}_3$ 、 $-CHX^{58}_2$ 、 $-CH_2X^{58}$ 、 $-OCX^{58}_3$ 、 $-OCH_2X^{58}$ 、 $-OCHX^{58}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{59} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{59} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{59} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{59} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{59} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{59} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{58} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{58} 是-F。在若干实施方案中, R^{58} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{58}_3$ 、 $-CHX^{58}_2$ 、 $-CH_2X^{58}$ 、 $-OCX^{58}_3$ 、 $-OCH_2X^{58}$ 、 $-OCHX^{58}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=(O)NHNH_2$ 、 $-NHC=(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=(O)H$ 、 $-NHC(O)-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳

基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0224] R⁵⁹独立地为氧代、卤素、-CX⁵⁹₃、-CHX⁵⁹₂、-CH₂X⁵⁹、-OCX⁵⁹₃、-OCH₂X⁵⁹、-OCHX⁵⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁵⁹独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁵⁹是-F。

[0225] 在若干实施方案中, R¹¹独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹¹₃、-CHX¹¹₂、-CH₂X¹¹、-OCX¹¹₃、-OCH₂X¹¹、-OCHX¹¹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁶⁰-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶⁰-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶⁰-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶⁰-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶⁰-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁶⁰-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X¹¹独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X¹¹是-F。在若干实施方案中, R¹¹独立地为氢。在若干实施方案中, R¹¹独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R¹¹独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R¹¹独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹¹₃、-CHX¹¹₂、-CH₂X¹¹、-OCX¹¹₃、-OCH₂X¹¹、-OCHX¹¹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0226] R⁶⁰独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁰₃、-CHX⁶⁰₂、-CH₂X⁶⁰、-OCX⁶⁰₃、-OCH₂X⁶⁰、-OCHX⁶⁰₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁶¹-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶¹-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶¹-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶¹-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶¹-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁶¹-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶⁰独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁶⁰是-F。在若干实施方案中, R⁶⁰独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁰₃、-CHX⁶⁰₂、-CH₂X⁶⁰、-OCX⁶⁰₃、-OCH₂X⁶⁰、-OCHX⁶⁰₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0227] R⁶¹独立地为氧代、卤素、-CX⁶¹₃、-CHX⁶¹₂、-CH₂X⁶¹、-OCX⁶¹₃、-OCH₂X⁶¹、-OCHX⁶¹₂、-CN、-

OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、R⁶²-取代或未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶²-取代或未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶²-取代或未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶²-取代或未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶²-取代或未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或者R⁶²-取代或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶¹独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁶¹是-F。在若干实施方案中, R⁶¹独立地为氧代、卤素、-CX⁶¹₃、-CHX⁶¹₂、-CH₂X⁶¹、-OCX⁶¹₃、-OCH₂X⁶¹、-OCHX⁶¹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0228] R⁶²独立地为氧代、卤素、-CX⁶²₃、-CHX⁶²₂、-CH₂X⁶²、-OCX⁶²₃、-OCH₂X⁶²、-OCHX⁶²₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶²独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁶²是-F。

[0229] 在若干实施方案中, R¹²独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹²₃、-CHX¹²₂、-CH₂X¹²、-OCX¹²₃、-OCH₂X¹²、-OCHX¹²₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、R⁶³-取代或未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶³-取代或未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶³-取代或未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶³-取代或未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶³-取代或未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或者R⁶³-取代或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X¹²独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X¹²是-F。在若干实施方案中, R¹²独立地为氢。在若干实施方案中, R¹²独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R¹²独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R¹²独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹²₃、-CHX¹²₂、-CH₂X¹²、-OCX¹²₃、-OCH₂X¹²、-OCHX¹²₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0230] R⁶³独立地为氧代、卤素、-CX⁶³₃、-CHX⁶³₂、-CH₂X⁶³、-OCX⁶³₃、-OCH₂X⁶³、-OCHX⁶³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、R⁶⁴-取代或未取代的烷基 (例如, C₁-

C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶⁴-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶⁴-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶⁴-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶⁴-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁶⁴-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶³独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁶³是-F。在若干实施方案中,R⁶³独立地为氧代、卤素、-CX⁶³₃、-CHX⁶³₂、-CH₂X⁶³、-OCX⁶³₃、-OCH₂X⁶³、-OCHX⁶³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0231] R⁶⁴独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁴₃、-CHX⁶⁴₂、-CH₂X⁶⁴、-OCX⁶⁴₃、-OCH₂X⁶⁴、-OCHX⁶⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁶⁵-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶⁵-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶⁵-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶⁵-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶⁵-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁶⁵-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶⁴独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁶⁴是-F。在若干实施方案中,R⁶⁴独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁴₃、-CHX⁶⁴₂、-CH₂X⁶⁴、-OCX⁶⁴₃、-OCH₂X⁶⁴、-OCHX⁶⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0232] R⁶⁵独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁵₃、-CHX⁶⁵₂、-CH₂X⁶⁵、-OCX⁶⁵₃、-OCH₂X⁶⁵、-OCHX⁶⁵₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶⁵独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁶⁵是-F。

[0233] 在若干实施方案中,R¹³独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹³₃、-CHX¹³₂、-CH₂X¹³、-OCX¹³₃、-OCH₂X¹³、-OCHX¹³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁶⁶-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶⁶-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶⁶-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶⁶-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶⁶-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁶⁶-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9

元或5至6元)。X¹³独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X¹³是-F。在若干实施方案中,R¹³独立地为氢。在若干实施方案中,R¹³独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中,R¹³独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中,R¹³独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹³₃、-CHX¹³₂、-CH₂X¹³、-OCX¹³₃、-OCH₂X¹³、-OCHX¹³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0234] R⁶⁶独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁶₃、-CHX⁶⁶₂、-CH₂X⁶⁶、-OCX⁶⁶₃、-OCH₂X⁶⁶、-OCHX⁶⁶₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁶⁷-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶⁷-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶⁷-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶⁷-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶⁷-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁶⁷-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶⁶独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁶⁶是-F。在若干实施方案中,R⁶⁶独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁶₃、-CHX⁶⁶₂、-CH₂X⁶⁶、-OCX⁶⁶₃、-OCH₂X⁶⁶、-OCHX⁶⁶₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0235] R⁶⁷独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁷₃、-CHX⁶⁷₂、-CH₂X⁶⁷、-OCX⁶⁷₃、-OCH₂X⁶⁷、-OCHX⁶⁷₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁶⁸-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶⁸-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶⁸-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶⁸-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶⁸-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁶⁸-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶⁷独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁶⁷是-F。在若干实施方案中,R⁶⁷独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁷₃、-CHX⁶⁷₂、-CH₂X⁶⁷、-OCX⁶⁷₃、-OCH₂X⁶⁷、-OCHX⁶⁷₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0236] R⁶⁸独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁸₃、-CHX⁶⁸₂、-CH₂X⁶⁸、-OCX⁶⁸₃、-OCH₂X⁶⁸、-OCHX⁶⁸₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶⁸独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁶⁸是-F。

[0237] 在若干实施方案中, R¹⁴独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁴₃、-CHX¹⁴₂、-CH₂X¹⁴、-OCX¹⁴₃、-OCH₂X¹⁴、-OCHX¹⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、R⁶⁹-取代或未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁶⁹-取代或未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁶⁹-取代或未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁶⁹-取代或未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁶⁹-取代或未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或者R⁶⁹-取代或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X¹⁴独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X¹⁴是-F。在若干实施方案中, R¹⁴独立地为氢。在若干实施方案中, R¹⁴独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R¹⁴独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R¹⁴独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁴₃、-CHX¹⁴₂、-CH₂X¹⁴、-OCX¹⁴₃、-OCH₂X¹⁴、-OCHX¹⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0238] R⁶⁹独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁹₃、-CHX⁶⁹₂、-CH₂X⁶⁹、-OCX⁶⁹₃、-OCH₂X⁶⁹、-OCHX⁶⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、R⁷⁰-取代或未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁷⁰-取代或未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁷⁰-取代或未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁷⁰-取代或未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁷⁰-取代或未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或者R⁷⁰-取代或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁶⁹独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁶⁹是-F。在若干实施方案中, R⁶⁹独立地为氧代、卤素、-CX⁶⁹₃、-CHX⁶⁹₂、-CH₂X⁶⁹、-OCX⁶⁹₃、-OCH₂X⁶⁹、-OCHX⁶⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0239] R⁷⁰独立地为氧代、卤素、-CX⁷⁰₃、-CHX⁷⁰₂、-CH₂X⁷⁰、-OCX⁷⁰₃、-OCH₂X⁷⁰、-OCHX⁷⁰₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O) NHNH₂、-NHC = (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、R⁷¹-取代或未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁷¹-取代或未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元

或4至5元)、 R^{71} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{71} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{71} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{71} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{70} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{70} 是-F。在若干实施方案中, R^{70} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{70}_3$ 、 $-CHX^{70}_2$ 、 $-CH_2X^{70}$ 、 $-OCX^{70}_3$ 、 $-OCH_2X^{70}$ 、 $-OCHX^{70}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0240] R^{71} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{71}_3$ 、 $-CHX^{71}_2$ 、 $-CH_2X^{71}$ 、 $-OCX^{71}_3$ 、 $-OCH_2X^{71}$ 、 $-OCHX^{71}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{71} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{71} 是-F。

[0241] 在若干实施方案中, R^{15} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、 R^{72} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{72} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{72} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{72} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{72} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{72} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{15} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{15} 是-F。在若干实施方案中, R^{15} 独立地为氢。在若干实施方案中, R^{15} 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^{15} 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^{15} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0242] R^{72} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{72}_3$ 、 $-CHX^{72}_2$ 、 $-CH_2X^{72}$ 、 $-OCX^{72}_3$ 、 $-OCH_2X^{72}$ 、 $-OCHX^{72}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、 R^{73} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{73} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{73} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{73} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{73} -取代或未取代的芳基(例如,

C₆-C₁₀或苯基)或者R⁷³-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁷²独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁷²是-F。在若干实施方案中,R⁷²独立地为氧代、卤素、-CX⁷²₃、-CHX⁷²₂、-CH₂X⁷²、-OCX⁷²₃、-OCH₂X⁷²、-OCHX⁷²₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0243] R⁷³独立地为氧代、卤素、-CX⁷³₃、-CHX⁷³₂、-CH₂X⁷³、-OCX⁷³₃、-OCH₂X⁷³、-OCHX⁷³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁷⁴-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁷⁴-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁷⁴-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁷⁴-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁷⁴-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁷⁴-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁷³独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁷³是-F。在若干实施方案中,R⁷³独立地为氧代、卤素、-CX⁷³₃、-CHX⁷³₂、-CH₂X⁷³、-OCX⁷³₃、-OCH₂X⁷³、-OCHX⁷³₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0244] R⁷⁴独立地为氧代、卤素、-CX⁷⁴₃、-CHX⁷⁴₂、-CH₂X⁷⁴、-OCX⁷⁴₃、-OCH₂X⁷⁴、-OCHX⁷⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁷⁴独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁷⁴是-F。

[0245] 在若干实施方案中,R¹⁶独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁶₃、-CHX¹⁶₂、-CH₂X¹⁶、-OCX¹⁶₃、-OCH₂X¹⁶、-OCHX¹⁶₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁷⁵-取代或未取代的烷基(例如,C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁷⁵-取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁷⁵-取代或未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁷⁵-取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁷⁵-取代或未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或者R⁷⁵-取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X¹⁶独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X¹⁶是-F。在若干实施方案中,R¹⁶独立地为氢。在若干实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中,R¹⁶独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中,R¹⁶独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁶₃、-CHX¹⁶₂、-

元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁷⁷独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁷⁷是-F。

[0249] 在若干实施方案中, R¹⁷独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁷₃、-CHX¹⁷₂、-CH₂X¹⁷、-OCX¹⁷₃、-OCH₂X¹⁷、-OCHX¹⁷₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁷⁸-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁷⁸-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁷⁸-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁷⁸-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁷⁸-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁷⁸-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X¹⁷独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X¹⁷是-F。在若干实施方案中, R¹⁷独立地为氢。在若干实施方案中, R¹⁷独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R¹⁷独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R¹⁷独立地为氢、氧代、卤素、-CX¹⁷₃、-CHX¹⁷₂、-CH₂X¹⁷、-OCX¹⁷₃、-OCH₂X¹⁷、-OCHX¹⁷₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0250] R⁷⁸独立地为氧代、卤素、-CX⁷⁸₃、-CHX⁷⁸₂、-CH₂X⁷⁸、-OCX⁷⁸₃、-OCH₂X⁷⁸、-OCHX⁷⁸₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁷⁹-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁷⁹-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁷⁹-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁷⁹-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁷⁹-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁷⁹-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁷⁸独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁷⁸是-F。在若干实施方案中, R⁷⁸独立地为氧代、卤素、-CX⁷⁸₃、-CHX⁷⁸₂、-CH₂X⁷⁸、-OCX⁷⁸₃、-OCH₂X⁷⁸、-OCHX⁷⁸₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0251] R⁷⁹独立地为氧代、卤素、-CX⁷⁹₃、-CHX⁷⁹₂、-CH₂X⁷⁹、-OCX⁷⁹₃、-OCH₂X⁷⁹、-OCHX⁷⁹₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁸⁰-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁸⁰-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁸⁰-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁸⁰-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁸⁰-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁸⁰-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁷⁹独立

地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{79} 是-F。在若干实施方案中, R^{79} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{79}_3$ 、 $-CHX^{79}_2$ 、 $-CH_2X^{79}$ 、 $-OCX^{79}_3$ 、 $-OCH_2X^{79}$ 、 $-OCHX^{79}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C_1 -C₈、 C_1 -C₆、 C_1 -C₄或 C_1 -C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3 -C₈、 C_3 -C₆、 C_4 -C₆或 C_5 -C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6 -C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0252] R^{80} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{80}_3$ 、 $-CHX^{80}_2$ 、 $-CH_2X^{80}$ 、 $-OCX^{80}_3$ 、 $-OCH_2X^{80}$ 、 $-OCHX^{80}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C_1 -C₈、 C_1 -C₆、 C_1 -C₄或 C_1 -C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3 -C₈、 C_3 -C₆、 C_4 -C₆或 C_5 -C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6 -C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{80} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{80} 是-F。

[0253] 在若干实施方案中, R^{18} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、 R^{81} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 -C₈、 C_1 -C₆、 C_1 -C₄或 C_1 -C₂)、 R^{81} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{81} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 -C₈、 C_3 -C₆、 C_4 -C₆或 C_5 -C₆)、 R^{81} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{81} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 -C₁₀或苯基)或者 R^{81} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{18} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{18} 是-F。在若干实施方案中, R^{18} 独立地为氢。在若干实施方案中, R^{18} 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^{18} 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^{18} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{18}_3$ 、 $-CHX^{18}_2$ 、 $-CH_2X^{18}$ 、 $-OCX^{18}_3$ 、 $-OCH_2X^{18}$ 、 $-OCHX^{18}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C_1 -C₈、 C_1 -C₆、 C_1 -C₄或 C_1 -C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3 -C₈、 C_3 -C₆、 C_4 -C₆或 C_5 -C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6 -C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0254] R^{81} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{81}_3$ 、 $-CHX^{81}_2$ 、 $-CH_2X^{81}$ 、 $-OCX^{81}_3$ 、 $-OCH_2X^{81}$ 、 $-OCHX^{81}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、 R^{82} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 -C₈、 C_1 -C₆、 C_1 -C₄或 C_1 -C₂)、 R^{82} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{82} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 -C₈、 C_3 -C₆、 C_4 -C₆或 C_5 -C₆)、 R^{82} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{82} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 -C₁₀或苯基)或者 R^{82} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{81} 独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X^{81} 是-F。在若干实施方案中, R^{81} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{81}_3$ 、 $-CHX^{81}_2$ 、 $-CH_2X^{81}$ 、 $-OCX^{81}_3$ 、 $-OCH_2X^{81}$ 、 $-OCHX^{81}_2$ 、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-

NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC(O) -OH、-NHOH、未取代的烷基 (例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C₆-C₁₀或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0255] R^{82} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{82}_3$ 、 $-CHX^{82}_2$ 、 $-CH_2X^{82}$ 、 $-OCX^{82}_3$ 、 $-OCH_2X^{82}$ 、 $-OCHX^{82}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC= (O) NHNH_2$ 、 $-NHC= (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC= (O) H$ 、 $-NHC (O) -OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{83} -取代或未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、 R^{83} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{83} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、 R^{83} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{83} -取代或未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或者 R^{83} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{82} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{82} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{82} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{82}_3$ 、 $-CHX^{82}_2$ 、 $-CH_2X^{82}$ 、 $-OCX^{82}_3$ 、 $-OCH_2X^{82}$ 、 $-OCHX^{82}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC= (O) NHNH_2$ 、 $-NHC= (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC= (O) H$ 、 $-NHC (O) -OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1 - C_8 、 C_1 - C_6 、 C_1 - C_4 或 C_1 - C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3 - C_8 、 C_3 - C_6 、 C_4 - C_6 或 C_5 - C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6 - C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0256] R^{83} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{83}_3$ 、 $-CHX^{83}_2$ 、 $-CH_2X^{83}$ 、 $-OCX^{83}_3$ 、 $-OCH_2X^{83}$ 、 $-OCHX^{83}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC=$ (O) $NHNH_2$ 、 $-NHC=$ (O) NH_2 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC=$ (O) H 、 $-NHC$ (O) $-OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基 (例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基 (例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基 (例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基 (例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基 (例如, C_6-C_{10} 或苯基) 或未取代的杂芳基 (例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{83} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{83} 是 $-F$ 。

[0257] 在若干实施方案中, R^{19} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{19}_3$ 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-OCX^{19}_3$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、 $-OCHX^{19}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 R^{84} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{84} -取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{84} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{84} -取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{84} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{84} -取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{19} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{19} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{19} 独立地为氢。在若干实施方案中, R^{19} 独立地为未取代的甲基。在若干实施方案中, R^{19} 独立地为未取代的乙基。在若干实施方案中, R^{19} 独立地为氢、氧代、卤素、 $-CX^{19}_3$ 、 $-CHX^{19}_2$ 、 $-CH_2X^{19}$ 、 $-OCX^{19}_3$ 、 $-OCH_2X^{19}$ 、 $-OCHX^{19}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0258] R⁸⁴独立地为氧代、卤素、-CX⁸⁴₃、-CHX⁸⁴₂、-CH₂X⁸⁴、-OCX⁸⁴₃、-OCH₂X⁸⁴、-OCHX⁸⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁸⁵-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁸⁵-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁸⁵-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁸⁵-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁸⁵-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁸⁵-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁸⁴独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁸⁴是-F。在若干实施方案中, R⁸⁴独立地为氧代、卤素、-CX⁸⁴₃、-CHX⁸⁴₂、-CH₂X⁸⁴、-OCX⁸⁴₃、-OCH₂X⁸⁴、-OCHX⁸⁴₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0259] R⁸⁵独立地为氧代、卤素、-CX⁸⁵₃、-CHX⁸⁵₂、-CH₂X⁸⁵、-OCX⁸⁵₃、-OCH₂X⁸⁵、-OCHX⁸⁵₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、R⁸⁶-取代或未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、R⁸⁶-取代或未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、R⁸⁶-取代或未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、R⁸⁶-取代或未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、R⁸⁶-取代或未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或者R⁸⁶-取代或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁸⁵独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁸⁵是-F。在若干实施方案中, R⁸⁵独立地为氧代、卤素、-CX⁸⁵₃、-CHX⁸⁵₂、-CH₂X⁸⁵、-OCX⁸⁵₃、-OCH₂X⁸⁵、-OCHX⁸⁵₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。

[0260] R⁸⁶独立地为氧代、卤素、-CX⁸⁶₃、-CHX⁸⁶₂、-CH₂X⁸⁶、-OCX⁸⁶₃、-OCH₂X⁸⁶、-OCHX⁸⁶₂、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、未取代的烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如, 2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如, 3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如, 5至10元、5至9元或5至6元)。X⁸⁶独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中, X⁸⁶是-F。

[0261] L¹独立地为键、R⁹⁶-取代或未取代的亚烷基(例如, C₁-C₈、C₁-C₆、C₁-C₄、C₁-C₃、C₂-C₄

或 C_1-C_2)、 R^{96} -取代或未取代的亚烯基(例如, C_2-C_8 、 C_2-C_6 、 C_2-C_4 或 C_2-C_3)、 R^{96} -取代或未取代的亚炔基(例如, C_2-C_8 、 C_2-C_6 、 C_2-C_4 或 C_2-C_3)、 R^{96} -取代或未取代的亚杂烷基(例如,2至8元、2至6元、2至4元或2至3元)、 R^{96} -取代或未取代的亚杂烯基(例如,3至8元、3至6元或3至4元)或者 R^{96} -取代或未取代的亚杂炔基(例如,3至8元、3至6元或3至4元)。在若干实施方案中, L^1 独立地为键、未取代的亚烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 、 C_1-C_3 、 C_2-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的亚烯基(例如, C_2-C_8 、 C_2-C_6 、 C_2-C_4 或 C_2-C_3)、未取代的亚炔基(例如, C_2-C_8 、 C_2-C_6 、 C_2-C_4 或 C_2-C_3)、未取代的亚杂烷基(例如,2至8元、2至6元、2至4元或2至3元)、未取代的亚杂烯基(例如,3至8元、3至6元或3至4元)或未取代的亚杂炔基(例如,3至8元、3至6元或3至4元)。

[0262] R^{96} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{96}_3$ 、 $-CHX^{96}_2$ 、 $-CH_2X^{96}$ 、 $-OCX^{96}_3$ 、 $-OCH_2X^{96}$ 、 $-OCHX^{96}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 R^{97} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{97} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{97} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{97} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{97} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{97} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{96} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{96} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{96} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{96}_3$ 、 $-CHX^{96}_2$ 、 $-CH_2X^{96}$ 、 $-OCX^{96}_3$ 、 $-OCH_2X^{96}$ 、 $-OCHX^{96}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0263] R^{97} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{97}_3$ 、 $-CHX^{97}_2$ 、 $-CH_2X^{97}$ 、 $-OCX^{97}_3$ 、 $-OCH_2X^{97}$ 、 $-OCHX^{97}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 R^{98} -取代或未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、 R^{98} -取代或未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、 R^{98} -取代或未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、 R^{98} -取代或未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、 R^{98} -取代或未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或者 R^{98} -取代或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。 X^{97} 独立地为 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在若干实施方案中, X^{97} 是 $-F$ 。在若干实施方案中, R^{97} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{97}_3$ 、 $-CHX^{97}_2$ 、 $-CH_2X^{97}$ 、 $-OCX^{97}_3$ 、 $-OCH_2X^{97}$ 、 $-OCHX^{97}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、 C_1-C_4 或 C_1-C_2)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如, C_3-C_8 、 C_3-C_6 、 C_4-C_6 或 C_5-C_6)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如, C_6-C_{10} 或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。

[0264] R^{98} 独立地为氧代、卤素、 $-CX^{98}_3$ 、 $-CHX^{98}_2$ 、 $-CH_2X^{98}$ 、 $-OCX^{98}_3$ 、 $-OCH_2X^{98}$ 、 $-OCHX^{98}_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O)NHNH_2$ 、 $-NHC = (O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、未取代的烷基(例如, C_1-C_8 、 C_1-C_6 、

C₁-C₄或C₁-C₂)、未取代的杂烷基(例如,2至8元、2至6元、4至6元、2至3元或4至5元)、未取代的环烷基(例如,C₃-C₈、C₃-C₆、C₄-C₆或C₅-C₆)、未取代的杂环烷基(例如,3至6元、4至6元、4至5元或5至6元)、未取代的芳基(例如,C₆-C₁₀或苯基)或未取代的杂芳基(例如,5至10元、5至9元或5至6元)。X⁹⁸独立地为-F、-Cl、-Br或-I。在若干实施方案中,X⁹⁸是-F。

[0265] 一方面提供一种AR抑制剂(例如,上文所述的化合物)或其药学上可接受的盐。在若干实施方案中,AR抑制剂接触AR DNA结合结构域(DBD)。在若干实施方案中,AR抑制剂与AR DBD结合。在若干实施方案中,AR抑制剂结合AR DBD K609(例如SEQ ID NO:1中的氨基酸编号)。在若干实施方案中,AR抑制剂结合AR DBD P612(例如SEQ ID NO:1中的氨基酸编号)。在若干实施方案中,AR抑制剂结合AR DBD,但不结合AR DBD N610(例如SEQ ID NO:1中的氨基酸编号)。在若干实施方案中,AR抑制剂结合AR DBD和DNA。在若干实施方案中,AR抑制剂结合AR DBD-DNA复合物。在若干实施方案中,AR抑制剂结合AR DBD和DNA的小沟。在若干实施方案中,AR抑制剂同时结合两个AR DBD。在若干实施方案中,AR抑制剂同时结合两个AR DBD和DNA。在若干实施方案中,AR抑制剂在水溶液中(例如,在室温约21至25摄氏度、约21摄氏度、约22摄氏度、约23摄氏度、约24摄氏度、约25摄氏度、21至25摄氏度、21摄氏度、22摄氏度、23摄氏度、24摄氏度、25摄氏度、生理温度约37摄氏度或37摄氏度下)具有至少1mg/mL(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg/mL;约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50mg/mL)的溶解度。在若干实施方案中,AR抑制剂在β环糊精中(例如,在室温约21至25摄氏度、约21摄氏度、约22摄氏度、约23摄氏度、约24摄氏度、约25摄氏度、21至25摄氏度、21摄氏度、22摄氏度、23摄氏度、24摄氏度、25摄氏度、生理温度约37摄氏度或37摄氏度下)具有至少1mg/mL(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100mg/mL;约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100mg/mL)的溶解度。在若干实施方案中,AR抑制剂当口服施用具有至少1% (w/v) (例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50% (w/v)的生物利用度(例如,在循环血液中的量、在循环血液中的浓度);当通过注射施用(例如,静脉内施用)(例如,口服和通过注射(例如,静脉内)施用相同量的AR抑制剂,例如当将AR抑制剂混悬或溶解在环糊精中时(例如,在室温约21至25摄氏度、约21摄氏度、约22摄氏度、约23摄氏度、约24摄氏度、约25摄氏度、21至25摄氏度、21摄氏度、22摄氏度、23摄氏度、24摄氏度、25摄氏度、生理温度约37摄氏度或37摄氏度下)时约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、

36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50% (w/v)) 的生物利用度。在若干实施方案中,在施用(例如,口服)后至少30分钟测量生物利用度(例如,在至少30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59分钟后;在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36小时后;在约30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59分钟后;在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36小时后;在30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59分钟后;在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36小时后,全都是在施用(例如,口服)之后)。

[0266] 在若干实施方案中,AR抑制剂结合AR DBD(例如,在从SEQ ID NO:1编号的K609和/或P612处),且在β环糊精中(例如,在室温约21至25摄氏度、约21摄氏度、约22摄氏度、约23摄氏度、约24摄氏度、约25摄氏度、21至25摄氏度、21摄氏度、22摄氏度、23摄氏度、24摄氏度、25摄氏度、生理温度约37摄氏度或37摄氏度下)具有至少1mg/mL(例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100mg/mL;约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99或100mg/mL)的溶解度,并且当口服施用具有至少1% (w/v) (例如,至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50% (w/v) 的生物利用度(例如,在循环血液中的量、在循环血液中的浓度);当通过注射施用(例如,静脉内施用)(例如,口服和通过注射(例如,静脉内)施用相同量的AR抑制剂时约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49或50% (w/v)) 的生物利用度,其中在施用(例如,口服)后至少30分钟测量生物利用度(例如,在至少30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59分钟后;在至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36小时后;在约30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59分钟后;在约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36小时后;在30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50、51、52、53、54、55、56、57、58或59分钟后;在1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35或36小时后,全都是在施用(例如,口服)之后)。

[0267] 在一些实施方案中,化合物是本文(例如,在某方面、实施方案、权利要求、附图、表格或实施例中)所述的任一种化合物。在若干实施方案中,化合物可溶于羟丙基 β 环糊精。在若干实施方案中,化合物在施用溶剂(例如, β -环糊精)中比在吡维铵中更易溶(例如,更易溶至少1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、50、60、70、80、90、100、200、300、400、500、600、700、800、900、1000、5000、10000、50000、100000倍)。

[0268] 在若干实施方案中,化合物(例如,本文所述的,AR抑制剂)的药学上可接受的盐是化合物和双羟萘酸或双羟萘酸根的盐。在若干实施方案中,化合物(例如,本文所述的,AR抑制剂)的药学上可接受的盐是化合物和Cl⁻的盐。在若干实施方案中,化合物(例如,本文所述的,AR抑制剂)的药学上可接受的盐是化合物和卤离子(halide)的盐。在若干实施方案中,化合物(例如,本文所述的,AR抑制剂)的药学上可接受的盐是化合物和三氟甲磺酸根的盐。在若干实施方案中,化合物(例如,本文所述的,AR抑制剂)的药学上可接受的盐是化合物和甲苯磺酸根的盐。在若干实施方案中,化合物(例如,本文所述的,AR抑制剂)的药学上可接受的盐是化合物和双羟萘酸根的盐。

[0269] 在一些实施方案中,如本文所述的化合物可包括R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和/或其它变量的多种情况。在这类实施方案中,每个变量可任选是不同的,并且为了更清楚起见可适当地加以标记以区别每个基团。例如,在每个R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和/或R¹⁹不同的情况下,它们可以例如分别被称为R^{7.1}、R^{7.2}、R^{7.3}、R^{7.4}、R^{7.5}、R^{7.6}、R^{7.7}、R^{7.8}、R^{7.9}、R^{7.10}、R^{7.11}、R^{7.12}、R^{7.13}、R^{7.14}、R^{7.15}、R^{7.16}、R^{7.17}、R^{7.18}、R^{7.19}、R^{7.20}、R^{7.21}、R^{7.22}、R^{7.23}、R^{7.24}、R^{7.25}、R^{7.26}、R^{7.27}、R^{7.28}、R^{7.29}、R^{7.30}、R^{7.31}、R^{7.32}、R^{7.33}、R^{7.34}、R^{7.35}、R^{7.36}、R^{7.37}、R^{7.38}、R^{7.39}、R^{7.40}、R^{7.41}、R^{7.42}、R^{8.1}、R^{8.2}、R^{8.3}、R^{8.4}、R^{8.5}、R^{8.6}、R^{8.7}、R^{8.8}、R^{8.9}、R^{8.10}、R^{8.11}、R^{8.12}、R^{8.13}、R^{8.14}、R^{8.15}、R^{8.16}、R^{8.17}、R^{8.18}、R^{8.19}、R^{8.20}、R^{8.21}、R^{8.22}、R^{8.23}、R^{8.24}、R^{8.25}、R^{8.26}、R^{8.27}、R^{8.28}、R^{8.29}、R^{8.30}、R^{8.31}、R^{8.32}、R^{8.33}、R^{8.34}、R^{8.35}、R^{8.36}、R^{8.37}、R^{8.38}、R^{8.39}、R^{8.40}、R^{8.41}、R^{8.42}、R^{9.1}、R^{9.2}、R^{9.3}、R^{9.4}、R^{9.5}、R^{9.6}、R^{9.7}、R^{9.8}、R^{9.9}、R^{9.10}、R^{9.11}、R^{9.12}、R^{9.13}、R^{9.14}、R^{9.15}、R^{9.16}、R^{9.17}、R^{9.18}、R^{9.19}、R^{9.20}、R^{9.21}、R^{9.22}、R^{9.23}、R^{9.24}、R^{9.25}、R^{9.26}、R^{9.27}、R^{9.28}、R^{9.29}、R^{9.30}、R^{9.31}、R^{9.32}、R^{9.33}、R^{9.34}、R^{9.35}、R^{9.36}、R^{9.37}、R^{9.38}、R^{9.39}、R^{9.40}、R^{9.41}、R^{9.42}、R^{10.1}、R^{10.2}、R^{10.3}、R^{10.4}、R^{10.5}、R^{10.6}、R^{10.7}、R^{10.8}、R^{10.9}、R^{10.10}、R^{10.11}、R^{10.12}、R^{10.13}、R^{10.14}、R^{10.15}、R^{10.16}、R^{10.17}、R^{10.18}、R^{10.19}、R^{10.20}、R^{10.21}、R^{10.22}、R^{10.23}、R^{10.24}、R^{10.25}、R^{10.26}、R^{10.27}、R^{10.28}、R^{10.29}、R^{10.30}、R^{10.31}、R^{10.32}、R^{10.33}、R^{10.34}、R^{10.35}、R^{10.36}、R^{10.37}、R^{10.38}、R^{10.39}、R^{10.40}、R^{10.41}、R^{10.42}、R^{11.1}、R^{11.2}、R^{11.3}、R^{11.4}、R^{11.5}、R^{11.6}、R^{11.7}、R^{11.8}、R^{11.9}、R^{11.10}、R^{11.11}、R^{11.12}、R^{11.13}、R^{11.14}、R^{11.15}、R^{11.16}、R^{11.17}、R^{11.18}、R^{11.19}、R^{11.20}、R^{11.21}、R^{11.22}、R^{11.23}、R^{11.24}、R^{11.25}、R^{11.26}、R^{11.27}、R^{11.28}、R^{11.29}、R^{11.30}、R^{11.31}、R^{11.32}、R^{11.33}、R^{11.34}、R^{11.35}、R^{11.36}、R^{11.37}、R^{11.38}、R^{11.39}、R^{11.40}、R^{11.41}、R^{11.42}、R^{12.1}、R^{12.2}、R^{12.3}、R^{12.4}、R^{12.5}、R^{12.6}、R^{12.7}、R^{12.8}、R^{12.9}、R^{12.10}、R^{12.11}、R^{12.12}、R^{12.13}、R^{12.14}、R^{12.15}、R^{12.16}、R^{12.17}、R^{12.18}、R^{12.19}、R^{12.20}、R^{12.21}、R^{12.22}、R^{12.23}、R^{12.24}、R^{12.25}、R^{12.26}、R^{12.27}、R^{12.28}、R^{12.29}、R^{12.30}、R^{12.31}、R^{12.32}、R^{12.33}、R^{12.34}、R^{12.35}、R^{12.36}、R^{12.37}、R^{12.38}、R^{12.39}、R^{12.40}、R^{12.41}、R^{12.42}、R^{13.1}、R^{13.2}、R^{13.3}、R^{13.4}、R^{13.5}、R^{13.6}、R^{13.7}、R^{13.8}、R^{13.9}、R^{13.10}、R^{13.11}、R^{13.12}、R^{13.13}、R^{13.14}、R^{13.15}、R^{13.16}、R^{13.17}、R^{13.18}、R^{13.19}、R^{13.20}、R^{13.21}、R^{13.22}、R^{13.23}、R^{13.24}、R^{13.25}、R^{13.26}、R^{13.27}、R^{13.28}、R^{13.29}、R^{13.30}、R^{13.31}、R^{13.32}、R^{13.33}、R^{13.34}、R^{13.35}、R^{13.36}、R^{13.37}、R^{13.38}、R^{13.39}、R^{13.40}、R^{13.41}、R^{13.42}、R^{14.1}、R^{14.2}、R^{14.3}、R^{14.4}、R^{14.5}、R^{14.6}、R^{14.7}、R^{14.8}、R^{14.9}、R^{14.10}、R^{14.11}、R^{14.12}、R^{14.13}、R^{14.14}、R^{14.15}、R^{14.16}、R^{14.17}、R^{14.18}、R^{14.19}、R^{14.20}、R^{14.21}、R^{14.22}、R^{14.23}、R^{14.24}、R^{14.25}、R^{14.26}、

70

R^{14.35}、R^{14.36}、R^{14.37}、R^{14.38}、R^{14.39}、R^{14.40}、R^{14.41}、R^{14.42}所采取；R¹⁵的定义被R^{15.1}、R^{15.2}、R^{15.3}、R^{15.4}、R^{15.5}、R^{15.6}、R^{15.7}、R^{15.8}、R^{15.9}、R^{15.10}、R^{15.11}、R^{15.12}、R^{15.13}、R^{15.14}、R^{15.15}、R^{15.16}、R^{15.17}、R^{15.18}、R^{15.19}、R^{15.20}、R^{15.21}、R^{15.22}、R^{15.23}、R^{15.24}、R^{15.25}、R^{15.26}、R^{15.27}、R^{15.28}、R^{15.29}、R^{15.30}、R^{15.31}、R^{15.32}、R^{15.33}、R^{15.34}、R^{15.35}、R^{15.36}、R^{15.37}、R^{15.38}、R^{15.39}、R^{15.40}、R^{15.41}、R^{15.42}所采取；R¹⁶的定义被R^{16.1}、R^{16.2}、R^{16.3}、R^{16.4}、R^{16.5}、R^{16.6}、R^{16.7}、R^{16.8}、R^{16.9}、R^{16.10}、R^{16.11}、R^{16.12}、R^{16.13}、R^{16.14}、R^{16.15}、R^{16.16}、R^{16.17}、R^{16.18}、R^{16.19}、R^{16.20}、R^{16.21}、R^{16.22}、R^{16.23}、R^{16.24}、R^{16.25}、R^{16.26}、R^{16.27}、R^{16.28}、R^{16.29}、R^{16.30}、R^{16.31}、R^{16.32}、R^{16.33}、R^{16.34}、R^{16.35}、R^{16.36}、R^{16.37}、R^{16.38}、R^{16.39}、R^{16.40}、R^{16.41}、R^{16.42}所采取；R¹⁷的定义被R^{17.1}、R^{17.2}、R^{17.3}、R^{17.4}、R^{17.5}、R^{17.6}、R^{17.7}、R^{17.8}、R^{17.9}、R^{17.10}、R^{17.11}、R^{17.12}、R^{17.13}、R^{17.14}、R^{17.15}、R^{17.16}、R^{17.17}、R^{17.18}、R^{17.19}、R^{17.20}、R^{17.21}、R^{17.22}、R^{17.23}、R^{17.24}、R^{17.25}、R^{17.26}、R^{17.27}、R^{17.28}、R^{17.29}、R^{17.30}、R^{17.31}、R^{17.32}、R^{17.33}、R^{17.34}、R^{17.35}、R^{17.36}、R^{17.37}、R^{17.38}、R^{17.39}、R^{17.40}、R^{17.41}、R^{17.42}所采取；R¹⁸的定义被R^{18.1}、R^{18.2}、R^{18.3}、R^{18.4}、R^{18.5}、R^{18.6}、R^{18.7}、R^{18.8}、R^{18.9}、R^{18.10}、R^{18.11}、R^{18.12}、R^{18.13}、R^{18.14}、R^{18.15}、R^{18.16}、R^{18.17}、R^{18.18}、R^{18.19}、R^{18.20}、R^{18.21}、R^{18.22}、R^{18.23}、R^{18.24}、R^{18.25}、R^{18.26}、R^{18.27}、R^{18.28}、R^{18.29}、R^{18.30}、R^{18.31}、R^{18.32}、R^{18.33}、R^{18.34}、R^{18.35}、R^{18.36}、R^{18.37}、R^{18.38}、R^{18.39}、R^{18.40}、R^{18.41}、R^{18.42}所采取；和/或R¹⁹的定义被R^{19.1}、R^{19.2}、R^{19.3}、R^{19.4}、R^{19.5}、R^{19.6}、R^{19.7}、R^{19.8}、R^{19.9}、R^{19.10}、R^{19.11}、R^{19.12}、R^{19.13}、R^{19.14}、R^{19.15}、R^{19.16}、R^{19.17}、R^{19.18}、R^{19.19}、R^{19.20}、R^{19.21}、R^{19.22}、R^{19.23}、R^{19.24}、R^{19.25}、R^{19.26}、R^{19.27}、R^{19.28}、R^{19.29}、R^{19.30}、R^{19.31}、R^{19.32}、R^{19.33}、R^{19.34}、R^{19.35}、R^{19.36}、R^{19.37}、R^{19.38}、R^{19.39}、R^{19.40}、R^{19.41}、R^{19.42}所采取。为了更清楚起见，可类似地将在多种情况下出现并且不同的R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹和/或其它变量的定义内所使用的变量适当地加以标记以区别每个基团。在一些实施方案中，化合物是本文所述的化合物（例如，在某方面、实施方案、实施例、权利要求、表格、方案、图形或附图中）。

[0270] C. 药物组合物

[0271] 另一方面提供包括药学上可接受的赋形剂和如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0272] 在药物组合物的实施方案中，以治疗有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。

[0273] 在若干实施方案中，药物组合物包括第二种药剂（例如治疗剂）。在若干实施方案中，药物组合物以治疗有效量包括第二种药剂（例如治疗剂）。在若干实施方案中，第二种药剂是用于治疗癌症（例如前列腺癌）或雄激素受体活性水平异常或与雄激素受体活性相关的疾病（例如，前列腺癌、良性前列腺增生、性欲亢进、痤疮、闭经、皮脂溢、多毛症、雄激素性脱发、化脓性汗腺炎或雄激素过多症）的药剂。在若干实施方案中，第二种药剂是抗癌剂。在若干实施方案中，第二种药剂是化学治疗剂。在若干实施方案中，第二种药剂是抗前列腺癌药剂。在若干实施方案中，第二种药剂是用于治疗激素敏感型前列腺癌的药剂。在若干实施方案中，第二种药剂是用于治疗激素不敏感型前列腺癌的药剂。在若干实施方案中，第二种药剂在包括激素结合位点的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中，第二种药剂在激素结合位点结合雄激素受体。在若干实施方案中，第二种药剂结合配体结合结构域。在若干实施方案中，第二种药剂是氟他胺。在若干实施方案中，第二种药剂是比卡鲁胺。在若干实施方案中，第二种药剂是尼鲁米特。在若干实施方案中，第二种药剂是恩杂鲁胺。在若干实施方案中，第二种药剂是ARN-509。在若干实施方案中，第二种药剂在不包括激素结合位点的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中，第二种药剂在不是激素结合位点的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中，第二种药剂不结合配体结合结构域。在若干实施方案中，第

二种药剂在与由本文(包括若干实施方案)所述的化合物结合的位点不同的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂在不与本文(包括若干实施方案)所述的化合物的结合位点重叠的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂是促黄体激素释放激素类似物(LHRH类似物)。在若干实施方案中,第二种药剂是促黄体激素释放激素激动剂。在若干实施方案中,第二种药剂是促黄体激素释放激素类似物拮抗剂。在若干实施方案中,第二种药剂是促性腺激素释放激素类似物(GnRH类似物)。在若干实施方案中,第二种药剂是促性腺激素释放激素激动剂。在若干实施方案中,第二种药剂是促性腺激素释放激素类似物拮抗剂。在若干实施方案中,第二种药剂是亮丙瑞林、戈舍瑞林、曲普瑞林、组胺瑞林(hisrelin)、地加瑞克或阿比特龙。促黄体激素释放激素类似物或促性腺激素释放激素类似物是与GnRH受体相互作用(结合)并调节垂体促性腺激素促滤泡激素和/或促黄体激素的释放的组合物(例如,肽)。在若干实施方案中,第二种药剂是阿伏瑞林、布舍瑞林、地洛瑞林、戈那瑞林、戈舍瑞林、组胺瑞林、丙瑞林、黄体瑞林(lutrelin)、那法瑞林、peforelin或曲普瑞林。在若干实施方案中,第二种药剂是阿巴瑞克、西曲瑞克、地加瑞克、地肽瑞里、加尼瑞克、伊妥瑞克、oxarelix、普拉瑞克、雷莫瑞克或替维瑞克。在若干实施方案中,第二种药剂是康士得。在若干实施方案中,第二种药剂是阿比特龙。在若干实施方案中,第二种药剂是醋酸阿比特龙。在若干实施方案中,第二种药剂是雄激素合成的抑制剂。在若干实施方案中,第二种药剂是CYP17A1的抑制剂。在若干实施方案中,第二种药剂是醋酸环丙孕酮。在若干实施方案中,第二种药剂是orterone。在若干实施方案中,第二种药剂是VT-464。在若干实施方案中,第二种药剂是galeterone。在若干实施方案中,第二种药剂是darolutamide。在若干实施方案中,第二种药剂是ARN-509。在若干实施方案中,第二种药剂是雄激素受体配体。在若干实施方案中,第二种药剂是阿帕鲁胺(apalutamide)。在若干实施方案中,第二种药剂是环丙孕酮(例如,醋酸环丙孕酮)。在若干实施方案中,第二种药剂是甲地孕酮(例如,醋酸甲地孕酮)。在若干实施方案中,第二种药剂是氯地孕酮(例如,醋酸氯地孕酮)。在若干实施方案中,第二种药剂是螺内酯。在若干实施方案中,第二种药剂是坎利酮。在若干实施方案中,第二种药剂是屈螺酮。在若干实施方案中,第二种药剂是酮康唑。在若干实施方案中,第二种药剂是topilutamide。在若干实施方案中,第二种药剂是氟罗地尔。在若干实施方案中,第二种药剂是西咪替丁。在若干实施方案中,第二种药剂是达那唑。在若干实施方案中,第二种药剂是孕三烯酮。在若干实施方案中,第二种药剂是阿比特龙(例如,醋酸阿比特龙)。在若干实施方案中,第二种药剂是雄激素合成抑制剂。在若干实施方案中,第二种药剂是5 α -还原酶抑制剂(例如,非那雄胺、度他雄胺、阿法雌二醇(alfatradiol)、锯叶棕提取物)。在若干实施方案中,第二种药剂是非那雄胺。在若干实施方案中,第二种药剂是度他雄胺。在若干实施方案中,第二种药剂是alfatradiol。在若干实施方案中,第二种药剂是锯叶棕提取物。在若干实施方案中,抗雄激素受体药剂是氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、ARN-509、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺、darolutamide、环丙孕酮(例如,醋酸环丙孕酮)、甲地孕酮(例如,醋酸甲地孕酮)、氯地孕酮(例如,醋酸氯地孕酮)、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、氟罗地尔、西咪替丁、孕三烯酮或阿比特龙(例如,醋酸阿比特龙)。

[0274] D. 治疗方法

[0275] 另一方面提供对有治疗需要的受试者的核受体活性相关疾病进行治疗的方法,所

述方法包括施用如本文(包括实施方案或在实施例、表格、附图或权利要求中)所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0276] 在所述方法的实施方案中,以有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。在所述方法的实施方案中,以治疗有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。在所述方法的实施方案中,以预防有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。

[0277] 在若干实施方案中,所述方法包括施用第二种药剂(例如治疗剂)。在若干实施方案中,所述方法包括以治疗有效量施用第二种药剂(例如治疗剂)。在所述方法的实施方案中,第二种药剂是用于治疗癌症(例如前列腺癌)或雄激素受体活性水平异常或与雄激素受体活性相关的疾病(例如,前列腺癌、良性前列腺增生、性欲亢进、痤疮、闭经、皮脂溢、多毛症、雄激素性脱发、化脓性汗腺炎或雄激素过多症)的药剂。在若干实施方案中,第二种药剂是抗癌剂。在若干实施方案中,第二种药剂是化学治疗剂。在若干实施方案中,第二种药剂是抗前列腺癌药剂。在若干实施方案中,第二种药剂是用于治疗激素敏感型前列腺癌的药剂。在若干实施方案中,第二种药剂是用于治疗激素不敏感型前列腺癌的药剂。在若干实施方案中,第二种药剂在包括激素结合位点的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂在激素结合位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂结合配体结合结构域。在若干实施方案中,第二种药剂是氟他胺。在若干实施方案中,第二种药剂是比卡鲁胺。在若干实施方案中,第二种药剂是尼鲁米特。在若干实施方案中,第二种药剂是恩杂鲁胺。在若干实施方案中,第二种药剂是ARN-509。在若干实施方案中,第二种药剂在不包括激素结合位点的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂在不是激素结合位点的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂不结合配体结合结构域。在若干实施方案中,第二种药剂在与由本文(包括若干实施方案)所述的化合物结合的位点不同的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂在不与本文(包括若干实施方案)所述的化合物的结合位点重叠的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂是darolutamide。在若干实施方案中,第二种药剂是ARN-509。在若干实施方案中,第二种药剂是雄激素受体配体。在若干实施方案中,第二种药剂是阿帕鲁胺。在若干实施方案中,第二种药剂是环丙孕酮(例如,醋酸环丙孕酮)。在若干实施方案中,第二种药剂是甲地孕酮(例如,醋酸甲地孕酮)。在若干实施方案中,第二种药剂是氯地孕酮(例如,醋酸氯地孕酮)。在若干实施方案中,第二种药剂是螺内酯。在若干实施方案中,第二种药剂是坎利酮。在若干实施方案中,第二种药剂是屈螺酮。在若干实施方案中,第二种药剂是酮康唑。在若干实施方案中,第二种药剂是topilutamide。在若干实施方案中,第二种药剂是氟罗地尔。在若干实施方案中,第二种药剂是西咪替丁。在若干实施方案中,第二种药剂是达那唑。在若干实施方案中,第二种药剂是孕三烯酮。在若干实施方案中,第二种药剂是阿比特龙(例如,醋酸阿比特龙)。在若干实施方案中,第二种药剂是雄激素合成抑制剂。在若干实施方案中,第二种药剂是5 α -还原酶抑制剂(例如,非那雄胺、度他雄胺、阿法雌二醇、锯叶棕提取物)。在若干实施方案中,第二种药剂是非那雄胺。在若干实施方案中,第二种药剂是度他雄胺。在若干实施方案中,第二种药剂是alfatradio。在若干实施方案中,第二种药剂是锯叶棕提取物。在若干实施方案中,抗雄激素受体药剂是氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、ARN-509、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺、darolutamide、环丙孕酮(例如,醋酸环丙孕酮)、甲地孕酮(例如,醋酸甲地孕酮)、氯地孕酮(例如,醋酸氯地孕酮)、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、氟罗

地尔、西咪替丁、孕三烯酮或阿比特龙(例如,醋酸阿比特龙)。在若干实施方案中,第二种药剂是本文(例如,在上述药物组合物部分中)所述的第二种药剂。

[0278] 在若干实施方案中,核受体活性相关疾病是癌症。在若干实施方案中,核受体活性相关疾病是雄激素受体活性相关疾病。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是前列腺癌、良性前列腺增生、性欲亢进、痤疮、闭经、皮脂溢、多毛症、雄激素性脱发、化脓性汗腺炎或雄激素过多症。在若干实施方案中,疾病是前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是激素敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是激素不敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是抗药性癌症。在若干实施方案中,前列腺癌是抗药性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是康士得抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是氟他胺抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是MDV3100抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是ARN-509抗性前列腺癌。在若干实施方案中,受试者对康士得、氟他胺、MDV3100(恩杂鲁胺)和/或ARN-509有抗性。在若干实施方案中,前列腺癌对用以下药剂治疗有抗性(例如,不被治疗、不减弱、生长速度不减慢或肿瘤大小不减低):氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、ARN-509、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺、darolutamide、环丙孕酮(例如,醋酸环丙孕酮)、甲地孕酮(例如,醋酸甲地孕酮)、氯地孕酮(例如,醋酸氯地孕酮)、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、氟罗地尔、西咪替丁、孕三烯酮或阿比特龙(例如,醋酸阿比特龙)。在若干实施方案中,前列腺癌对用5 α -还原酶抑制剂(例如,非那雄胺、度他雄胺、阿法雌二醇、锯叶棕提取物)治疗有抗性(例如,不被治疗、不减弱、生长速度不减慢或肿瘤大小不减低)。在若干实施方案中,癌症是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是骨癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是乳腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是三阴性乳腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是膀胱癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是唾液腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是唾液腺导管癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是位于骨中的转移性癌症。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是转移性去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是非转移性去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是未经激素治疗的转移性前列腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是在一线治疗之后PSA增加的前列腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是子宫癌。在若干实施方案中,疾病是前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是激素敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是恩杂鲁胺抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是阿比特龙抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是多西他赛抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是卡巴他赛抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是镭223治疗抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是西普鲁塞-T(sipiluecel-T)抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是非转移性去势抗性前列腺癌(N0)。在若干实施方案中,疾病是用升高的PSA进行后确定性干预的前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是转移性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是恩杂鲁胺抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是阿比特龙抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是多西他赛抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是卡巴他赛抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是镭223治疗抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是西普鲁塞-T抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是非转移性去势抗性前列腺癌(N0)。在若干实施方案中,疾病是用升高的PSA进行后确定性干

预的前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是转移性癌症。在若干实施方案中,本文所述的化合物用作与前列腺癌的确定性干预(例如,第二种药剂抗癌剂)一起的佐药。在若干实施方案中,本文所述的化合物用作与前列腺癌的确定性干预(例如,第二种药剂抗癌剂)一起的新佐药。在若干实施方案中,核受体活性相关疾病(例如,雄激素受体活性相关疾病、前列腺癌,包括本文所述的前列腺癌的实施方案)与雄激素受体活性相关。在若干实施方案中,雄激素受体是人受体。在若干实施方案中,雄激素受体是突变型雄激素受体。在若干实施方案中,突变型雄激素受体与不同野生型雄激素受体相关的疾病相关。在若干实施方案中,突变型雄激素受体是剪接变体。在若干实施方案中,突变型雄激素受体缺少配体结合结构域的一部分。在若干实施方案中,突变型雄激素受体在不存在结合配体的情况下有活性。在若干实施方案中,突变型雄激素受体缺少配体结合结构域。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体1(例如,GI:21322252(SEQ ID NO:5))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体2(AR45)(例如,GI:21713434(SEQ ID NO:6))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体3(AR-V7)(例如,GI:224181614(SEQ ID NO:7))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体4(AR-V1)(例如,GI:224181616(SEQ ID NO:8))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体5(AR-V4)(例如,GI:224181620(SEQ ID NO:9))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体6(AR-V3)(例如,GI:224181622(SEQ ID NO:10))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR v567es(例如,GI:270358642(SEQ ID NO:11))。

[0279] 在若干实施方案中,治疗方法是预防方法。在若干实施方案中,将本文列出的化合物作为包括化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。在若干实施方案中,治疗方法不是预防方法。

[0280] 另一方面提供在治疗有治疗需要的受试者的核受体活性相关疾病中使用的本文所述的化合物。所述使用可包括施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0281] 另一方面提供在治疗癌症中使用的本文所述的化合物。所述使用可包括施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。在若干实施方案中,以治疗有效量施用化合物。在若干实施方案中,癌症是前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是激素敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是激素不敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是抗药性癌症。在若干实施方案中,前列腺癌是抗药性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是转移性癌症。在若干实施方案中,癌症是转移性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是转移性去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是非转移性去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是未经激素治疗的转移性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是在一线治疗之后PSA增加的前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是子宫癌。在若干实施方案中,疾病是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是恩杂鲁胺抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是阿比特龙抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是多西他赛抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是卡巴他赛抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是镭223治疗抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是西普鲁塞-T抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是非转移性去势抗性前列腺癌(N0)。在若干实施方案中,疾病是用升高的PSA进行后确定性干预的前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是转移性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是恩杂鲁胺抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是阿比特龙抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是多西他赛抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是卡巴他赛抗

性癌症。在若干实施方案中,疾病是镭223治疗抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是西普鲁塞-T抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是非转移性去势抗性前列腺癌(N0)。在若干实施方案中,疾病是用升高的PSA进行后确定性干预的前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是转移性癌症。

[0282] 另一方面提供用作药物的本文所述的化合物。

[0283] 另一方面提供本文所述的化合物在制备药物中的用途,所述药物用于治疗有治疗需要的受试者的核受体活性相关疾病。所述用途可包括施用如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0284] 在若干实施方案中,以有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。在若干实施方案中,以治疗有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。在若干实施方案中,以预防有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。

[0285] 在若干实施方案中,所述用途包括第二种药剂(例如治疗剂)。在若干实施方案中,所述用途以治疗有效量包括第二种药剂(例如治疗剂)。在若干实施方案中,第二种药剂是用于治疗癌症(例如前列腺癌)或雄激素受体活性水平异常或与雄激素受体活性相关的疾病(例如,前列腺癌、良性前列腺增生、性欲亢进、痤疮、闭经、皮脂溢、多毛症、雄激素性脱发、化脓性汗腺炎或雄激素过多症)的药剂。在若干实施方案中,第二种药剂是抗癌剂。在若干实施方案中,第二种药剂是化学治疗剂。在若干实施方案中,第二种药剂是抗前列腺癌药剂。在若干实施方案中,第二种药剂是用于治疗激素敏感型前列腺癌的药剂。在若干实施方案中,第二种药剂是用于治疗激素不敏感型前列腺癌的药剂。在若干实施方案中,第二种药剂在不包括激素结合位点的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂在不是激素结合位点的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂不结合配体结合结构域。在若干实施方案中,第二种药剂在与由本文(包括若干实施方案)所述的化合物结合的位点不同的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂在不与本文(包括若干实施方案)所述的化合物的结合位点重叠的位点结合雄激素受体。在若干实施方案中,第二种药剂是本文(例如,在上述药物组合物部分中)所述的第二种药剂。

[0286] 在若干实施方案中,核受体活性相关疾病是癌症。在若干实施方案中,核受体活性相关疾病是雄激素受体活性相关疾病。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是前列腺癌、良性前列腺增生、性欲亢进、痤疮、闭经、皮脂溢、多毛症、雄激素性脱发、化脓性汗腺炎或雄激素过多症。在若干实施方案中,疾病是前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是激素敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是激素不敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是抗药性癌症。在若干实施方案中,前列腺癌是抗药性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是康士得抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是氟他胺抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是MDV3100抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是ARN-509抗性前列腺癌。在若干实施方案中,受试者对康士得、氟他胺、MDV3100和/或ARN-509有抗性。在若干实施方案中,所述用途包括延迟抗药性。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是骨癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是乳腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是三阴性乳腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是膀胱癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是唾液腺癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是唾液腺导

管癌。在若干实施方案中,雄激素受体活性相关疾病是位于骨中的转移性癌症。在若干实施方案中,疾病是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是恩杂鲁胺抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是阿比特龙抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是多西他赛抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是卡巴他赛抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是镭223治疗抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是西普鲁塞-T抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是非转移性去势抗性前列腺癌(N0)。在若干实施方案中,疾病是用升高的PSA进行后确定性干预的前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是转移性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是恩杂鲁胺抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是阿比特龙抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是多西他赛抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是卡巴他赛抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是镭223治疗抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是西普鲁塞-T抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是非转移性去势抗性前列腺癌(N0)。在若干实施方案中,疾病是用升高的PSA进行后确定性干预的前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是转移性癌症。

[0287] 在若干实施方案中,治疗是预防。在若干实施方案中,将本文列出的化合物作为包括化合物和药学上可接受的赋形剂的药物组合物提供。

[0288] 另一方面提供治疗有治疗需要的受试者的癌症的方法,所述方法包括施用如本文(包括实施方案或在实施例、表格、附图或权利要求中)所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0289] 在所述方法的实施方案中,以有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。在所述方法的实施方案中,以治疗有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。在所述方法的实施方案中,以预防有效量包括化合物或其药学上可接受的盐。

[0290] 在若干实施方案中,癌症是前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是激素敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是激素不敏感型前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是抗药性癌症。在若干实施方案中,前列腺癌是抗药性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是康士得抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是氟他胺抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是MDV3100抗性前列腺癌。在若干实施方案中,前列腺癌是ARN-509抗性前列腺癌。在若干实施方案中,受试者对康士得、氟他胺、MDV3100和/或ARN-509有抗性。在若干实施方案中,前列腺癌对用以下药剂治疗有抗性(例如,不被治疗、不减弱、生长速度不减慢或肿瘤大小不减低):氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、ARN-509、阿帕鲁胺、恩杂鲁胺、darolutamide、环丙孕酮(例如,醋酸环丙孕酮)、甲地孕酮(例如,醋酸甲地孕酮)、氯地孕酮(例如,醋酸氯地孕酮)、螺内酯、坎利酮、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、氟罗地尔、西咪替丁、孕三烯酮或阿比特龙(例如,醋酸阿比特龙)。在若干实施方案中,前列腺癌对用5 α -还原酶抑制剂(例如,非那雄胺、度他雄胺、阿法雌二醇、锯叶棕提取物)治疗有抗性(例如,不被治疗、不减弱、生长速度不减慢或肿瘤大小不减低)。在若干实施方案中,癌症是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是骨癌。在若干实施方案中,癌症是乳腺癌。在若干实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌。在若干实施方案中,癌症是膀胱癌。在若干实施方案中,癌症是唾液腺癌。在若干实施方案中,癌症是唾液腺导管癌。在若干实施方案中,癌症是转移性癌症。在若干实施方案中,癌症是位于骨中的转移性癌症。在若干实施方案中,癌症是转移性去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症

是非转移性去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是未经激素治疗的转移性前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是在一线治疗之后PSA增加的前列腺癌。在若干实施方案中,癌症是子宫癌。在若干实施方案中,疾病是去势抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是恩杂鲁胺抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是阿比特龙抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是多西他赛抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是卡巴他赛抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是镭223治疗抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是西普鲁塞-T抗性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是非转移性去势抗性前列腺癌(N0)。在若干实施方案中,疾病是用升高的PSA进行后确定性干预的前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是转移性前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是恩杂鲁胺抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是阿比特龙抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是多西他赛抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是卡巴他赛抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是镭223治疗抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是西普鲁塞-T抗性癌症。在若干实施方案中,疾病是非转移性去势抗性前列腺癌(N0)。在若干实施方案中,疾病是用升高的PSA进行后确定性干预的前列腺癌。在若干实施方案中,疾病是转移性癌症。

[0291] E. 抑制核受体的方法

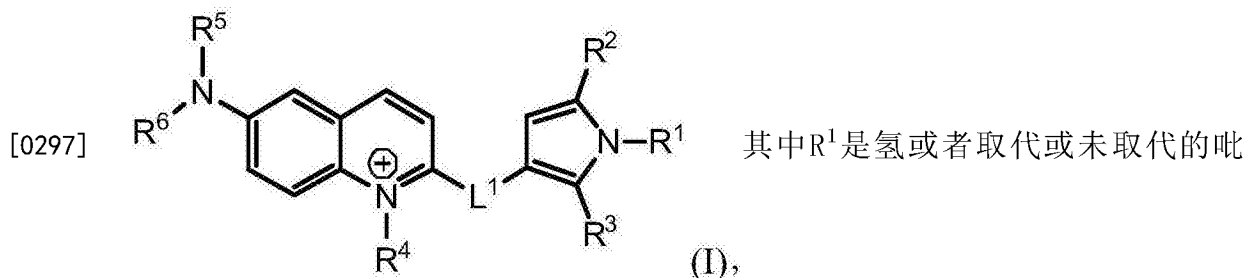
[0292] 另一方面提供抑制有需要的受试者的雄激素受体活性的方法,包括对受试者施用有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0293] 另一方面提供抑制雄激素受体活性的方法,所述方法包括使雄激素受体与有效量的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐接触。

[0294] 在若干实施方案中,核受体是人受体。在若干实施方案中,核受体是雄激素受体。在若干实施方案中,雄激素受体是人受体。在若干实施方案中,雄激素受体是突变型雄激素受体。在若干实施方案中,突变型雄激素受体与不同野生型雄激素受体相关的疾病相关。在若干实施方案中,突变型雄激素受体是剪接变体。在若干实施方案中,突变型雄激素受体缺少配体结合结构域的一部分。在若干实施方案中,突变型雄激素受体在不存在结合配体的情况下有活性。在若干实施方案中,突变型雄激素受体缺少配体结合结构域。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体1(例如,GI:21322252(SEQ ID NO:5))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体2(AR45)(例如,GI:21713434(SEQ ID NO:6))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体3(AR-V7)(例如,GI:224181614(SEQ ID NO:7))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体4(AR-V1)(例如,GI:224181616(SEQ ID NO:8))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体5(AR-V4)(例如,GI:224181620(SEQ ID NO:9))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR变体6(AR-V3)(例如,GI:224181622(SEQ ID NO:10))。在若干实施方案中,雄激素受体是AR v567es(例如,GI:270358642(SEQ ID NO:11))。

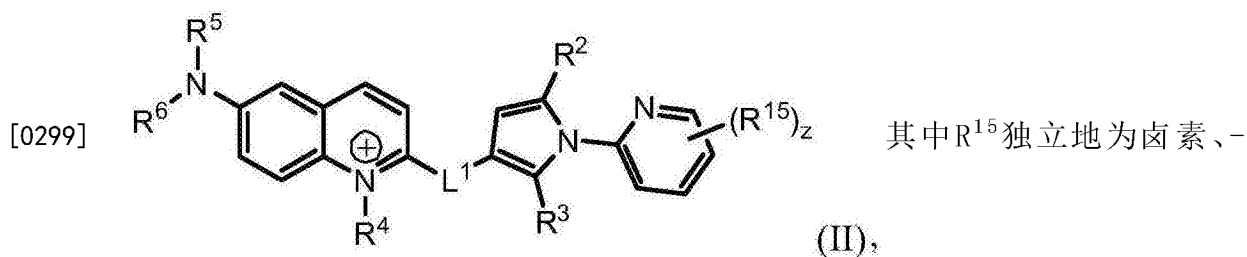
[0295] F. 进一步的实施方案

[0296] 实施方案P1。一种具有下式的化合物或其药学上可接受的盐:



啶-2-基;R²独立地为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-CN、-SO_{n2}R¹⁰、-SO_{v2}NR⁷R⁸、-NHN⁷R⁸、ONR⁷R⁸、NHC= (O) NHNR⁷R⁸、NHC= (O) NR⁷R⁸、-N (O)_{m2}、-NR⁷R⁸、-C (O) R⁹、-C (O) -OR⁹、-C (O) NR⁷R⁸、-OR¹⁰、-NR⁷SO₂R¹⁰、-NR⁷C= (O) R⁹、-NR⁷C (O) -OR⁹、-NR⁷OR⁹、-OCX²₃、-OCHX²₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-CN、-SO_{n3}R¹⁴、-SO_{v3}NR¹¹R¹²、-NHNH₂、ONR¹¹R¹²、NHC= (O) NHNH₂、NHC= (O) NR¹¹R¹²、-N (O)_{m3}、-NR¹¹R¹²、-C (O) R¹³、-C (O) -OR¹³、-C (O) NR¹¹R¹²、-OR¹⁴、-NR¹¹SO₂R¹⁴、-NR¹¹C= (O) R¹³、-NR¹¹C (O) -OR¹³、-NR¹¹OR¹³、-OCX³₃、-OCHX³₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴独立地为氢、卤素、-CX₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) -OH、-NHOH、-OCX₃、-OCHX₂、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R⁷和R⁸取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R¹¹和R¹²取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基;R⁴独立地为氢、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、-CN、-C (O) H、-C (O) OH、-C (O) NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R⁵独立地为氢、卤素、-CX⁵₃、-CHX⁵₂、-CH₂X⁵、-CN、-C (O) H、-C (O) OH、-C (O) NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R⁶独立地为氢、卤素、-CX⁶₃、-CHX⁶₂、-CH₂X⁶、-CN、-C (O) H、-C (O) OH、-C (O) NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;L¹独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚杂烯基或者取代或未取代的亚杂炔基;m₂、m₃、v₂和v₃独立地为1或2;n₂和n₃独立地为0至4的整数;X、X²、X³、X⁴、X⁵和X⁶独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

[0298] 实施方案P2。如实施方案P1所述的化合物,其具有下式:



CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、-CN、-SO_{n15}R¹⁹、-SO_{v15}NR¹⁶R¹⁷、-NHN¹⁶R¹⁷、ONR¹⁶R¹⁷、-NHC = (O) NHNR¹⁶R¹⁷、-NHC = (O) NR¹⁶R¹⁷、-N(O)_{m15}、-NR¹⁶R¹⁷、-C(O)R¹⁸、-C(O)OR¹⁸、-C(O)NR¹⁶R¹⁷、-OR¹⁹、-NR¹⁶SO₂R¹⁹、-NR¹⁶C = (O)R¹⁸、-NR¹⁶C(O)OR¹⁸、-NR¹⁶OR¹⁸、-OCX¹⁵₃、-OCHX¹⁵₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹独立地为氢、卤素、-CX₃、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC = (O)NHNH₂、-NHC = (O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC = (O)H、-NHC(O)OH、-NHOH、-OCX₃、-OCHX₂、-CF₃、-OCF₃、-OCHF₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R¹⁶和R¹⁷取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；R⁴独立地为氢、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；m₁₅和v₅独立地为1或2；n₁₅独立地为0至4的整数；z是0至4的整数；X¹⁵独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

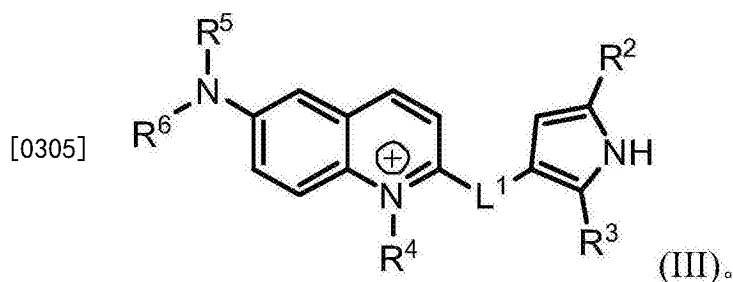
[0300] 实施方案P3。如实施方案P2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为卤素、-CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、-CN、-NHNH₂、-NO₂、-NH₂、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-OH、-NHC(O)OH、-OCX¹⁵₃、-OCHX¹⁵₂、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0301] 实施方案P4。如实施方案P2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为卤素、-CX¹⁵₃、-CN、-NH₂、-OH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0302] 实施方案P5。如实施方案P2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为卤素、-CF₃、-CN、-NH₂、-OH、未取代的C₁-C₄烷基或未取代的2至4元杂烷基。

[0303] 实施方案P6。如实施方案P2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为卤素、-CF₃、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0304] 实施方案P7。如实施方案P1所述的化合物，其具有下式：



[0306] 实施方案P8。如实施方案P1至P7中的一项所述的化合物，其中R²独立地为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-OCX²₃、-OCHX²₂、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0307] 实施方案P9。如实施方案P1至P7中的一项所述的化合物，其中R²独立地为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-OCX²₃、-OCHX²₂、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0308] 实施方案P10。如实施方案P1至P7中的一项所述的化合物，其中R²独立地为氢、卤素、-CF₃、未取代的C₁-C₄烷基或未取代的2至4元杂烷基。

[0309] 实施方案P11。如实施方案P1至P7中的一项所述的化合物，其中R²独立地为卤素、-CF₃、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0310] 实施方案P12。如实施方案P1至P11中的一项所述的化合物，其中R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-CN、-NO₂、-NH₂、-OH、-OCX³₃、-OCHX³₂、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0311] 实施方案P13。如实施方案P1至P11中的一项所述的化合物，其中R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-OCX³₃、-OCHX³₂、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0312] 实施方案P14。如实施方案P1至P11中的一项所述的化合物，其中R³独立地为氢、卤素、-CF₃、未取代的C₁-C₄烷基或未取代的2至4元杂烷基。

[0313] 实施方案P15。如实施方案P1至P11中的一项所述的化合物，其中R³独立地为卤素、-CF₃、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0314] 实施方案P16。如实施方案P1至P15中的一项所述的化合物，其中R⁴独立地为氢、-CF₃或者取代或未取代的C₁-C₄烷基。

[0315] 实施方案P17。如实施方案P1至P15中的一项所述的化合物，其中R⁴独立地为氢、-CF₃、未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的异丙基。

[0316] 实施方案P18。如实施方案P1至P17中的一项所述的化合物，其中R⁵是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0317] 实施方案P19。如实施方案P1至P17中的一项所述的化合物，其中R⁵是氢、取代或未

取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0318] 实施方案P20。如实施方案P1至P17中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0319] 实施方案P21。如实施方案P1至P17中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、未取代的C₁-C₄烷基。

[0320] 实施方案P22。如实施方案P1至P17中的一项所述的化合物,其中R⁵是未取代的甲基或未取代的乙基。

[0321] 实施方案P23。如实施方案P1至P22中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0322] 实施方案P24。如实施方案P1至P22中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0323] 实施方案P25。如实施方案P1至P22中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0324] 实施方案P26。如实施方案P1至P22中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、未取代的C₁-C₄烷基。

[0325] 实施方案P27。如实施方案P1至P22中的一项所述的化合物,其中R⁶是未取代的甲基或未取代的乙基。

[0326] 实施方案P28。如实施方案P1至P27中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚杂烷基或者取代或未取代的亚杂烯基。

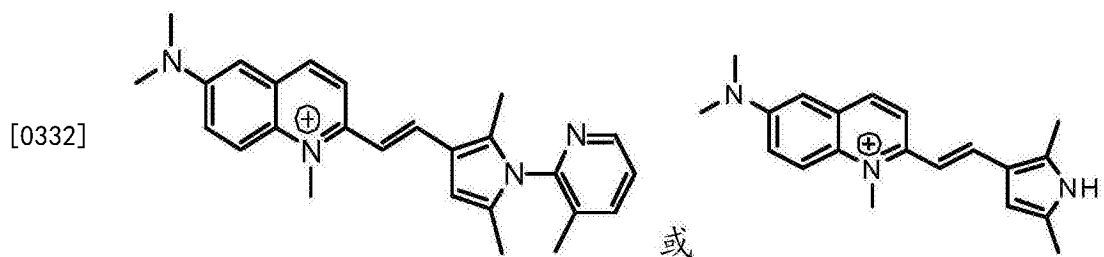
[0327] 实施方案P29。如实施方案P1至P27中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为键、取代或未取代的C₁-C₄亚烷基、取代或未取代的C₂-C₄亚烯基、取代或未取代的2至4元亚杂烷基或者取代或未取代的3至4元亚杂烯基。

[0328] 实施方案P30。如实施方案P1至P27中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为键、未取代的C₁-C₄亚烷基、未取代的C₂-C₄亚烯基、未取代的2至4元亚杂烷基或未取代的3至4元亚杂烯基。

[0329] 实施方案P31。如实施方案P1至P27中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为未取代的C₂-C₃亚烷基或未取代的C₂-C₃亚烯基。

[0330] 实施方案P32。如实施方案P1至P27中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为未取代的亚乙基或未取代的亚乙烯基。

[0331] 实施方案P33。如实施方案P1所述的化合物,其中所述化合物是:



[0333] 实施方案P34。如实施方案P1至P33中的一项所述的化合物,其中所述化合物是核受体的拮抗剂。

[0334] 实施方案P35。如实施方案P1至P33中的一项所述的化合物,其中所述化合物是雄激素受体的拮抗剂。

[0335] 实施方案P36。一种药物组合物,其包含如实施方案P1至P35中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0336] 实施方案P37。一种治疗有治疗需要的患者的与雄激素受体活性相关的疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如实施方案P1至P35中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0337] 实施方案P38。一种治疗有治疗需要的患者的癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如实施方案P1至P35中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0338] 实施方案P39。如实施方案P38所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌。

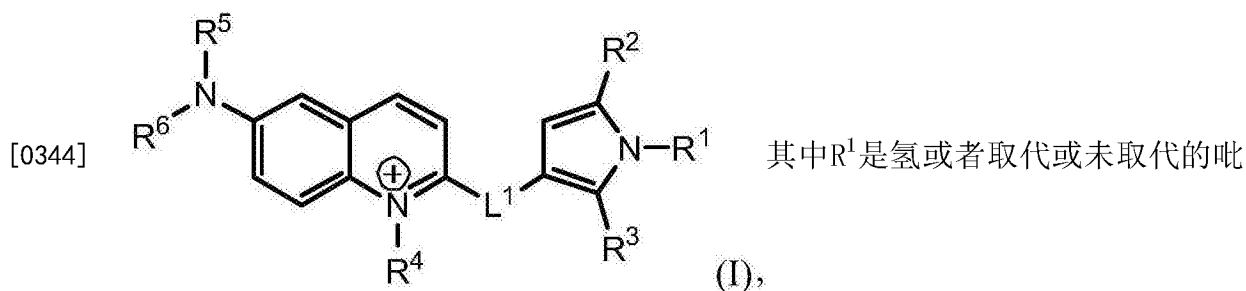
[0339] 实施方案P40。如实施方案P38所述的方法,其中所述癌症是激素敏感型前列腺癌。

[0340] 实施方案P41。如实施方案P38所述的方法,其中所述癌症是激素难治型前列腺癌。

[0341] 实施方案P42。一种抑制雄激素受体活性的方法,所述方法包括使雄激素受体与有效量的如实施方案P1至P33中的一项所述的化合物接触。

[0342] G. 另外的实施方案

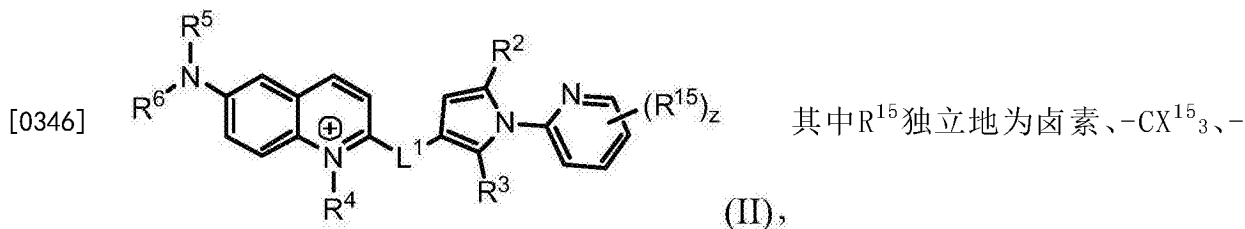
[0343] 实施方案1。一种化合物或其药学上可接受的盐,其具有下式:



啶-2-基;R²独立地为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-CN、-SO_{n2}R¹⁰、-SO_{v2}NR⁷R⁸、-NHNH⁷R⁸、-ONR⁷R⁸、-NHC= (O) NHNR⁷R⁸、-NHC= (O) NR⁷R⁸、-N (O) m₂、-NR⁷R⁸、-C (O) R⁹、-C (O) -OR⁹、-C (O) NR⁷R⁸、-OR¹⁰、-NR⁷SO₂R¹⁰、-NR⁷C= (O) R⁹、-NR⁷C (O) -OR⁹、-NR⁷OR⁹、-OCX²₃、-OCHX²₂、-OCH₂X²、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-CN、-SO_{n3}R¹⁴、-SO_{v3}NR¹¹R¹²、-NHNH₂、-ONR¹¹R¹²、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NR¹¹R¹²、-N (O) m₃、-NR¹¹R¹²、-C (O) R¹³、-C (O) -OR¹³、-C (O) NR¹¹R¹²、-OR¹⁴、-NR¹¹SO₂R¹⁴、-NR¹¹C= (O) R¹³、-NR¹¹C (O) -OR¹³、-NR¹¹OR¹³、-OCX³₃、-OCHX³₂、-OCH₂X³、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或

未取代的杂芳基; R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 和 R^{14} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O) NHNH_2$ 、 $-NHC = (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O) H$ 、 $-NHC (O) -OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; 与相同氮原子键合的 R^7 和 R^8 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基; 与相同氮原子键合的 R^{11} 和 R^{12} 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基; R^4 独立地为氢、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; R^5 独立地为氢、卤素、 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; R^6 独立地为氢、卤素、 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; L^1 独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚杂烯基或者取代或未取代的亚杂炔基; m_2 、 m_3 、 v_2 和 v_3 独立地为1或2; n_2 和 n_3 独立地为0至4的整数; X 、 X^2 、 X^3 、 X^4 、 X^5 和 X^6 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

[0345] 实施方案2。如实施方案1所述的化合物, 其具有下式:



CHX^{15}_2 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n15}R^{19}$ 、 $-SO_{v15}NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHN R^{16}R^{17}$ 、 $-ONR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC = (O) NHNR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC = (O) NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(O)_{m15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-NR^{16}SO_2R^{19}$ 、 $-NR^{16}C = (O)R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{16}OR^{18}$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O) NHNH_2$ 、 $-NHC = (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O) H$ 、 $-NHC (O) OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; 与相同氮原子键合的 R^{16} 和 R^{17} 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基; R^4 独立地为氢、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; m_{15} 和 v_{15} 独立地为1或2; n_{15} 独立地为0至4的整数; z 是0至4的整数; X^{15} 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

[0347] 实施方案3。如实施方案2所述的化合物, 其中 R^{15} 独立地为卤素、 $-CX^{15}_3$ 、 $-CHX^{15}_2$ 、 $-CH_2X^{15}$ 、 $-CN$ 、 $-SO_{n15}R^{19}$ 、 $-SO_{v15}NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHN R^{16}R^{17}$ 、 $-ONR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC = (O) NHNR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC = (O) NR^{16}R^{17}$ 、 $-N(O)_{m15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{18}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{19}$ 、 $-NR^{16}SO_2R^{19}$ 、 $-NR^{16}C = (O)R^{18}$ 、 $-NR^{16}C(O)OR^{18}$ 、 $-NR^{16}OR^{18}$ 、 $-OCX^{15}_3$ 、 $-OCHX^{15}_2$ 、 $-OCH_2X^{15}$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 和 R^{19} 独立地为氢、卤素、 $-CX_3$ 、 $-CHX_2$ 、 $-CH_2X$ 、 $-OCX_3$ 、 $-OCHX_2$ 、 $-OCH_2X$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC = (O) NHNH_2$ 、 $-NHC = (O) NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC = (O) H$ 、 $-NHC (O) OH$ 、 $-NHOH$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; 与相同氮原子键合的 R^{16} 和 R^{17} 取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基; R^4 独立地为氢、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基; m_{15} 和 v_{15} 独立地为1或2; n_{15} 独立地为0至4的整数; z 是0至4的整数; X^{15} 独立地为 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 或 $-F$ 。

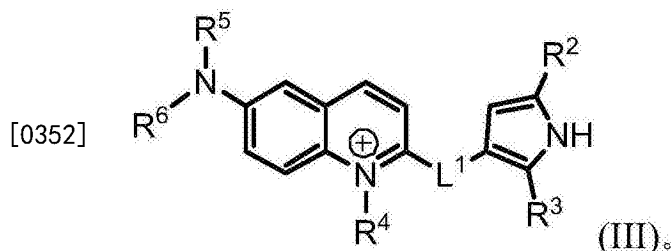
CH_2X^{15} 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHNH}_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{OCX}^{15}_3$ 、 $-\text{OCHX}^{15}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^{15}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0348] 实施方案4。如实施方案2所述的化合物，其中 R^{15} 独立地为卤素、 $-\text{CX}^{15}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0349] 实施方案5。如实施方案2所述的化合物，其中 R^{15} 独立地为卤素、 $-\text{CX}^{15}_3$ 、 $-\text{CHX}^{15}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{15}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。

[0350] 实施方案6。如实施方案2所述的化合物，其中 R^{15} 独立地为卤素、 $-\text{CX}^{15}_3$ 、 $-\text{CHX}^{15}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^{15}$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0351] 实施方案7。如实施方案1所述的化合物，其具有下式：



[0353] 实施方案8。如实施方案1至7中的一项所述的化合物，其中 R^2 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^2_3$ 、 $-\text{CHX}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCX}^2_3$ 、 $-\text{OCHX}^2_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0354] 实施方案9。如实施方案1至7中的一项所述的化合物，其中 R^2 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^2_3$ 、 $-\text{CHX}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^2$ 、 $-\text{OCX}^2_3$ 、 $-\text{OCHX}^2_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0355] 实施方案10。如实施方案1至7中的一项所述的化合物，其中 R^2 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^2_3$ 、 $-\text{CHX}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^2$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。

[0356] 实施方案11。如实施方案1至7中的一项所述的化合物，其中 R^2 独立地为卤素、 $-\text{CX}^2_3$ 、 $-\text{CHX}^2_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^2$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0357] 实施方案12。如实施方案1至11中的一项所述的化合物，其中 R^3 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^3_3$ 、 $-\text{CHX}^3_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCX}^3_3$ 、 $-\text{OCHX}^3_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0358] 实施方案13。如实施方案1至11中的一项所述的化合物，其中 R^3 独立地为氢、卤素、 $-\text{CX}^3_3$ 、 $-\text{CHX}^3_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{X}^3$ 、 $-\text{OCX}^3_3$ 、 $-\text{OCHX}^3_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{X}^3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代

的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0359] 实施方案14。如实施方案1至11中的一项所述的化合物,其中R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、未取代的C₁-C₄烷基或未取代的2至4元杂烷基。

[0360] 实施方案15。如实施方案1至11中的一项所述的化合物,其中R³独立地为卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0361] 实施方案16。如实施方案1至15中的一项所述的化合物,其中R⁴独立地为氢、-CF₃或者取代或未取代的C₁-C₄烷基。

[0362] 实施方案17。如实施方案1至16中的一项所述的化合物,其中R⁴独立地为氢、CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的异丙基。

[0363] 实施方案18。如实施方案1至17中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0364] 实施方案19。如实施方案1至17中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0365] 实施方案20。如实施方案1至17中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0366] 实施方案21。如实施方案1至17中的一项所述的化合物,其中R⁵是氢、未取代的C₁-C₄烷基。

[0367] 实施方案22。如实施方案1至17中的一项所述的化合物,其中R⁵是未取代的甲基或未取代的乙基。

[0368] 实施方案23。如实施方案1至22中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0369] 实施方案24。如实施方案1至22中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0370] 实施方案25。如实施方案1至22中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0371] 实施方案26。如实施方案1至22中的一项所述的化合物,其中R⁶是氢、未取代的C₁-C₄烷基。

[0372] 实施方案27。如实施方案1至22中的一项所述的化合物,其中R⁶是未取代的甲基或未取代的乙基。

[0373] 实施方案28。如实施方案1至27中的一项所述的化合物,其中L¹独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚杂烷基或者取代或未取代

的亚杂烯基。

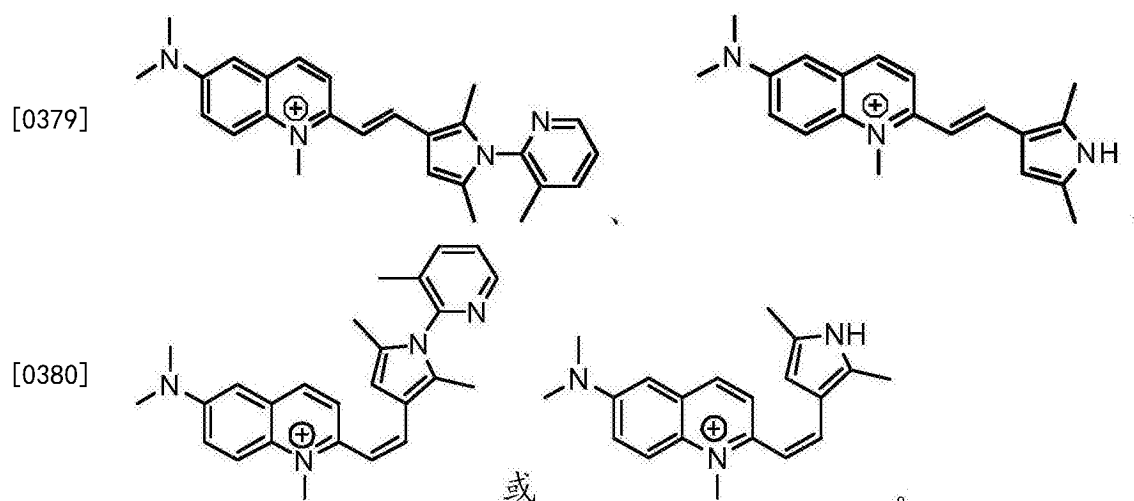
[0374] 实施方案29。如实施方案1至27中的一项所述的化合物，其中L¹独立地为键、取代或未取代的C₁-C₄亚烷基、取代或未取代的C₂-C₄亚烯基、取代或未取代的2至4元亚杂烷基或者取代或未取代的3至4元亚杂烯基。

[0375] 实施方案30。如实施方案1至27中的一项所述的化合物，其中L¹独立地为键、未取代的C₁-C₄亚烷基、未取代的C₂-C₄亚烯基、未取代的2至4元亚杂烷基或未取代的3至4元亚杂烯基。

[0376] 实施方案31。如实施方案1至27中的一项所述的化合物，其中L¹独立地为未取代的C₂-C₃亚烷基或未取代的C₂-C₃亚烯基。

[0377] 实施方案32。如实施方案1至27中的一项所述的化合物，其中L¹独立地为未取代的亚乙基或未取代的亚乙烯基。

[0378] 实施方案33。如实施方案1所述的化合物，其中所述化合物是：



[0381] 实施方案34。如实施方案1至33中的一项所述的化合物，其中所述化合物是核受体的拮抗剂。

[0382] 实施方案35。如实施方案1至33中的一项所述的化合物，其中所述化合物是雄激素受体的拮抗剂。

[0383] 实施方案36。一种药物组合物，其包含如实施方案1至35中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0384] 实施方案37。一种治疗有治疗需要的患者的与雄激素受体活性相关的疾病的方法，所述方法包括施用治疗有效量的如实施方案1至35中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0385] 实施方案38。一种治疗有治疗需要的患者的癌症的方法，所述方法包括施用治疗有效量的如实施方案1至35中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

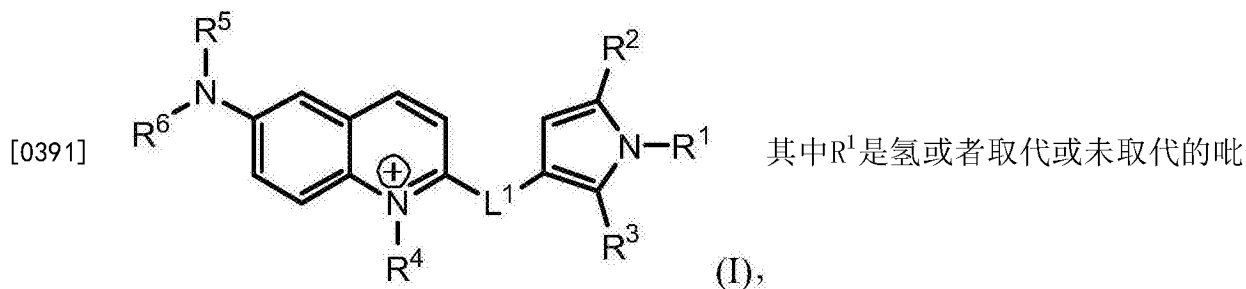
[0386] 实施方案39。如实施方案38所述的方法，其中所述癌症是前列腺癌。

[0387] 实施方案40。如实施方案38所述的方法，其中所述癌症是激素敏感型前列腺癌。

[0388] 实施方案41。如实施方案38所述的方法，其中所述癌症是激素难治型前列腺癌。

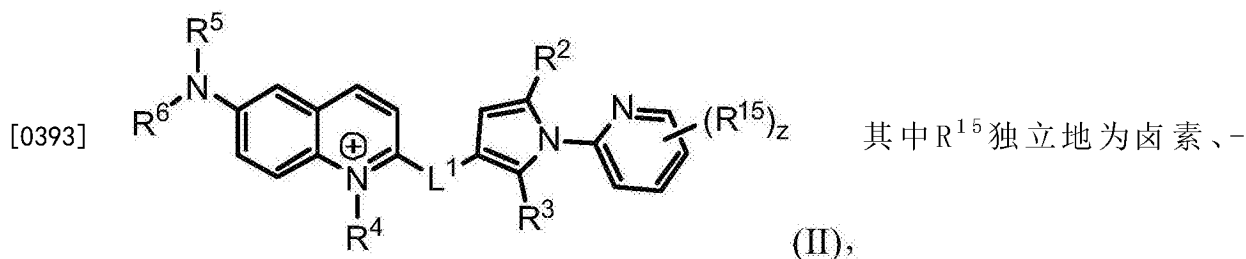
[0389] 实施方案42。一种抑制雄激素受体活性的方法，所述方法包括使雄激素受体与有效量的如实施方案1至35中的一项所述的化合物接触。

[0390] 实施方案A1。一种化合物或其药学上可接受的盐,其具有下式:



啉-2-基;R²独立地为氢、卤素、-CX²₃、-CHX²₂、-CH₂X²、-CN、-SO_{n2}R¹⁰、-SO_{v2}NR⁷R⁸、-NHNH⁷R⁸、-ONR⁷R⁸、-NHC=(O)NHNH⁷R⁸、-NHC=(O)NR⁷R⁸、-N(O)_{m2}、-NR⁷R⁸、-C(O)R⁹、-C(O)-OR⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-OR¹⁰、-NR⁷SO₂R¹⁰、-NR⁷C=(O)R⁹、-NR⁷C(O)-OR⁹、-NR⁷OR⁹、-OCX²₃、-OCHX²₂、-OCH₂X²、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R³独立地为氢、卤素、-CX³₃、-CHX³₂、-CH₂X³、-CN、-SO_{n3}R¹⁴、-SO_{v3}NR¹¹R¹²、-NHNH¹¹R¹²、-ONR¹¹R¹²、-NHC=(O)NHNH¹¹R¹²、-NHC=(O)NR¹¹R¹²、-N(O)_{m3}、-NR¹¹R¹²、-C(O)R¹³、-C(O)-OR¹³、-C(O)NR¹¹R¹²、-OR¹⁴、-NR¹¹SO₂R¹⁴、-NR¹¹C=(O)R¹³、-NR¹¹C(O)-OR¹³、-NR¹¹OR¹³、-OCX³₃、-OCHX³₂、-OCH₂X³、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³和R¹⁴独立地为氢、卤素、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-OCX₃、-OCHX₂、-OCH₂X、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC=(O)NHNH₂、-NHC=(O)NH₂、-NHSO₂H、-NHC=(O)H、-NHC(O)-OH、-NHOH、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R⁷和R⁸取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基;与相同氮原子键合的R¹¹和R¹²取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基;R⁴独立地为氢、-CX⁴₃、-CHX⁴₂、-CH₂X⁴、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R⁵独立地为氢、卤素、-CX⁵₃、-CHX⁵₂、-CH₂X⁵、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;R⁶独立地为氢、卤素、-CX⁶₃、-CHX⁶₂、-CH₂X⁶、-CN、-C(O)H、-C(O)OH、-C(O)NH₂、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基;L¹独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚杂烯基或者取代或未取代的亚杂炔基;m2、m3、v2和v3独立地为1或2;n2和n3独立地为0至4的整数;X、X²、X³、X⁴、X⁵和X⁶独立地为-Cl、-Br、-I或-F。

[0392] 实施方案A2。如实施方案A1所述的化合物,其具有下式:



CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、-CN、-SO_{n15}R¹⁹、-SO_{v15}NR¹⁶R¹⁷、-NHN¹⁶R¹⁷、-ONR¹⁶R¹⁷、-NHC= (O) NHNR¹⁶R¹⁷、-NHC= (O) NR¹⁶R¹⁷、-N (O) _{m15}、-NR¹⁶R¹⁷、-C (O) R¹⁸、-C (O) -OR¹⁸、-C (O) NR¹⁶R¹⁷、-OR¹⁹、-NR¹⁶SO₂R¹⁹、-NR¹⁶C= (O) R¹⁸、-NR¹⁶C (O) OR¹⁸、-NR¹⁶OR¹⁸、-OCX¹⁵₃、-OCHX¹⁵₂、-OCH₂X¹⁵、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸和R¹⁹独立地为氢、卤素、-CX₃、-CHX₂、-CH₂X、-OCX₃、-OCHX₂、-OCH₂X、-CN、-OH、-NH₂、-COOH、-CONH₂、-NO₂、-SH、-SO₃H、-SO₄H、-SO₂NH₂、-NHNH₂、-ONH₂、-NHC= (O) NHNH₂、-NHC= (O) NH₂、-NHSO₂H、-NHC= (O) H、-NHC (O) OH、-NHOH、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基；与相同氮原子键合的R¹⁶和R¹⁷取代基可任选连接形成取代或未取代的杂环烷基或者取代或未取代的杂芳基；m₁₅和v₁₅独立地为1或2；n₁₅独立地为0至4的整数；z是0至4的整数；X¹⁵独立地为-Cl、-Br、-I或-F

[0394] 实施方案A3。如实施方案A2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为卤素、-CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、-CN、-NHNH₂、-NO₂、-NH₂、-C (O) H、-C (O) OH、-C (O) NH₂、-OH、-NHC (O) OH、-OCX¹⁵₃、-OCHX¹⁵₂、-OCH₂X¹⁵、取代或未取代的C₁-C₈烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₈环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的C₆-C₁₀芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0395] 实施方案A4。如实施方案A2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为卤素、-CX¹⁵₃、-CN、-NH₂、-OH、取代或未取代的C₁-C₄烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的C₃-C₆环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0396] 实施方案A5。如实施方案A2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为卤素、-CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、-CN、-NH₂、-OH、未取代的C₁-C₄烷基或未取代的2至4元杂烷基。

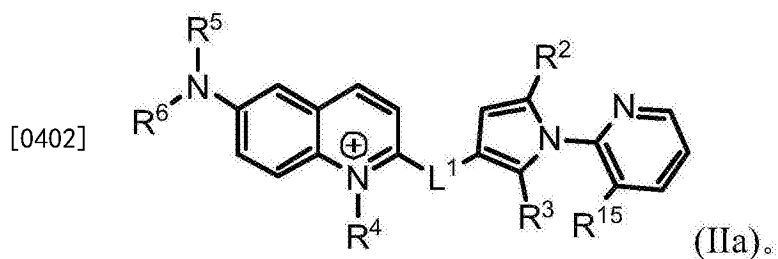
[0397] 实施方案A6。如实施方案A2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为卤素、-CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0398] 实施方案A7。如实施方案A2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为-CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵、未取代的甲基或乙基。

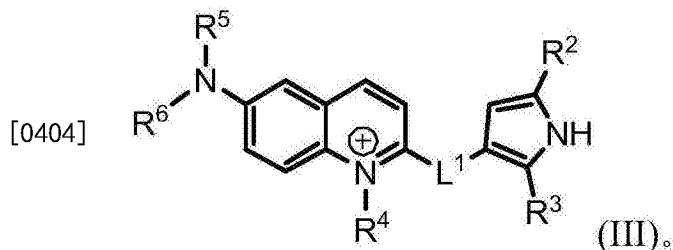
[0399] 实施方案A8。如实施方案A2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为-CX¹⁵₃、-CHX¹⁵₂、-CH₂X¹⁵或未取代的甲基。

[0400] 实施方案A9。如实施方案A2所述的化合物，其中R¹⁵独立地为未取代的甲基。

[0401] 实施方案A10。如实施方案A2至A9中的一项所述的化合物，其具有下式：



[0403] 实施方案A11。如实施方案A1所述的化合物,其具有下式:



[0405] 实施方案A12。如实施方案A1至A11中的一项所述的化合物,其中 R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0406] 实施方案A13。如实施方案A1至A11中的一项所述的化合物,其中 R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、 $-OCX^2_3$ 、 $-OCHX^2_2$ 、 $-OCH_2X^2$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0407] 实施方案A14。如实施方案A1至A11中的一项所述的化合物,其中 R^2 独立地为氢、卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。

[0408] 实施方案A15。如实施方案A1至A11中的一项所述的化合物,其中 R^2 独立地为卤素、 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0409] 实施方案A16。如实施方案A1至A11中的一项所述的化合物,其中 R^2 独立地为 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 、未取代的甲基或未取代的乙基。

[0410] 实施方案A17。如实施方案A1至A11中的一项所述的化合物,其中 R^2 独立地为 $-CX^2_3$ 、 $-CHX^2_2$ 、 $-CH_2X^2$ 或未取代的甲基。

[0411] 实施方案A18。如实施方案A1至A11中的一项所述的化合物,其中 R^2 独立地为未取代的甲基。

[0412] 实施方案A19。如实施方案A1至A18中的一项所述的化合物,其中 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0413] 实施方案A20。如实施方案A1至A18中的一项所述的化合物,其中 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、 $-OCX^3_3$ 、 $-OCHX^3_2$ 、 $-OCH_2X^3$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0414] 实施方案A21。如实施方案A1至A18中的一项所述的化合物,其中 R^3 独立地为氢、卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、未取代的 C_1 - C_4 烷基或未取代的2至4元杂烷基。

[0415] 实施方案A22。如实施方案A1至A18中的一项所述的化合物,其中 R^3 独立地为卤素、 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、未取代的甲基、未取代的乙基、未取代的异丙基、未取代的甲氧基或未取代的乙氧基。

[0416] 实施方案A23。如实施方案A1至A18中的一项所述的化合物,其中 R^3 独立地为 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 、未取代的甲基或未取代的乙基。

[0417] 实施方案A24。如实施方案A1至A18中的一项所述的化合物,其中 R^3 独立地为 $-CX^3_3$ 、 $-CHX^3_2$ 、 $-CH_2X^3$ 或未取代的甲基。

[0418] 实施方案A25。如实施方案A1至A18中的一项所述的化合物,其中 R^3 独立地为未取代的甲基。

[0419] 实施方案A26。如实施方案A1至A25中的一项所述的化合物,其中 R^4 独立地为氢、 $-CF_3$ 或者取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0420] 实施方案A27。如实施方案A1至A25中的一项所述的化合物,其中 R^4 独立地为氢、 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、未取代的甲基、未取代的乙基或未取代的异丙基。

[0421] 实施方案A28。如实施方案A1至A25中的一项所述的化合物,其中 R^4 独立地为 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 、未取代的甲基或未取代的乙基。

[0422] 实施方案A29。如实施方案A1至A25中的一项所述的化合物,其中 R^4 独立地为 $-CX^4_3$ 、 $-CHX^4_2$ 、 $-CH_2X^4$ 或未取代的甲基。

[0423] 实施方案A30。如实施方案A1至A25中的一项所述的化合物,其中 R^4 独立地为未取代的甲基。

[0424] 实施方案A31。如实施方案A1至A30中的一项所述的化合物,其中 R^5 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0425] 实施方案A32。如实施方案A1至A30中的一项所述的化合物,其中 R^5 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0426] 实施方案A33。如实施方案A1至A30中的一项所述的化合物,其中 R^5 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0427] 实施方案A34。如实施方案A1至A30中的一项所述的化合物,其中 R^5 是氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0428] 实施方案A35。如实施方案A1至A30中的一项所述的化合物,其中 R^5 是未取代的甲基或未取代的乙基。

[0429] 实施方案A36。如实施方案A1至A30中的一项所述的化合物,其中 R^5 独立地为 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 、未取代的甲基或未取代的乙基。

[0430] 实施方案A37。如实施方案A1至A30中的一项所述的化合物,其中 R^5 独立地为 $-CX^5_3$ 、 $-CHX^5_2$ 、 $-CH_2X^5$ 或未取代的甲基。

[0431] 实施方案A38。如实施方案A1至A30中的一项所述的化合物,其中 R^5 独立地为未取

代的甲基。

[0432] 实施方案A39。如实施方案A1至A38中的一项所述的化合物，其中 R^6 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的杂烷基、取代或未取代的环烷基、取代或未取代的杂环烷基、取代或未取代的芳基或者取代或未取代的杂芳基。

[0433] 实施方案A40。如实施方案A1至A38中的一项所述的化合物，其中 R^6 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的2至8元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的3至8元杂环烷基、取代或未取代的 C_6 - C_{10} 芳基或者取代或未取代的5至10元杂芳基。

[0434] 实施方案A41。如实施方案A1至A38中的一项所述的化合物，其中 R^6 是氢、取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基、取代或未取代的2至4元杂烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、取代或未取代的3至6元杂环烷基、取代或未取代的苯基或者取代或未取代的5至6元杂芳基。

[0435] 实施方案A42。如实施方案A1至A38中的一项所述的化合物，其中 R^6 是氢、未取代的 C_1 - C_4 烷基。

[0436] 实施方案A43。如实施方案A1至A38中的一项所述的化合物，其中 R^6 是未取代的甲基或未取代的乙基。

[0437] 实施方案A44。如实施方案A1至A38中的一项所述的化合物，其中 R^6 独立地为 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 、未取代的甲基或未取代的乙基。

[0438] 实施方案A45。如实施方案A1至A38中的一项所述的化合物，其中 R^6 独立地为 $-CX^6_3$ 、 $-CHX^6_2$ 、 $-CH_2X^6$ 或未取代的甲基。

[0439] 实施方案A46。如实施方案A1至A38中的一项所述的化合物，其中 R^6 独立地为未取代的甲基。

[0440] 实施方案A47。如实施方案A1至A46中的一项所述的化合物，其中 L^1 独立地为键、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚杂烷基或者取代或未取代的亚杂烯基。

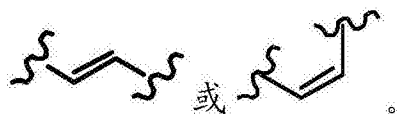
[0441] 实施方案A48。如实施方案A1至A46中的一项所述的化合物，其中 L^1 独立地为键、取代或未取代的 C_1 - C_4 亚烷基、取代或未取代的 C_2 - C_4 亚烯基、取代或未取代的2至4元亚杂烷基或者取代或未取代的3至4元亚杂烯基。

[0442] 实施方案A49。如实施方案A1至A46中的一项所述的化合物，其中 L^1 独立地为键、未取代的 C_1 - C_4 亚烷基、未取代的 C_2 - C_4 亚烯基、未取代的2至4元亚杂烷基或未取代的3至4元亚杂烯基。

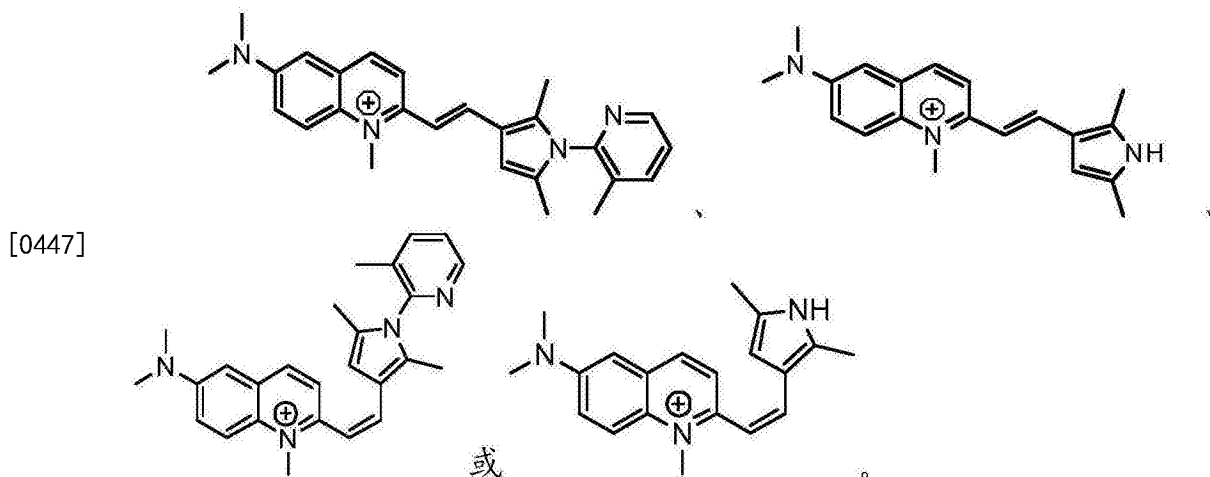
[0443] 实施方案A50。如实施方案A1至A46中的一项所述的化合物，其中 L^1 独立地为未取代的 C_2 - C_3 亚烷基或未取代的 C_2 - C_3 亚烯基。

[0444] 实施方案A51。如实施方案A1至A46中的一项所述的化合物，其中 L^1 独立地为未取代的亚乙基或未取代的亚乙烯基。

[0445] 实施方案A52。如实施方案A1至A46中的一项所述的化合物，其中 L^1 独立地为



[0446] 实施方案A53。如实施方案A1所述的化合物，其中所述化合物是：



[0448] 实施方案A54。如实施方案A1至A53中的一项所述的化合物,其中所述化合物是核受体的拮抗剂。

[0449] 实施方案A55。如实施方案A1至A53中的一项所述的化合物,其中所述化合物是雄激素受体的拮抗剂。

[0450] 实施方案A56。一种药物组合物,其包含如实施方案A1至A53中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0451] 实施方案A57。一种治疗有治疗需要的患者的与雄激素受体活性相关的疾病的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如实施方案A1至A53中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0452] 实施方案A58。一种治疗有治疗需要的患者的癌症的方法,所述方法包括施用治疗有效量的如实施方案A1至A53中的一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

[0453] 实施方案A59。如实施方案A58所述的方法,其中所述癌症是前列腺癌。

[0454] 实施方案A60。如实施方案A58所述的方法,其中所述癌症是激素敏感型前列腺癌。

[0455] 实施方案A61。如实施方案A58所述的方法,其中所述癌症是激素难治型前列腺癌。

[0456] 实施方案A62。一种抑制雄激素受体活性的方法,所述方法包括使雄激素受体与有效量的如实施方案A1至A53中的一项所述的化合物接触。

[0457] H. 实施例

[0458] 实施例1。化合物合成及表征

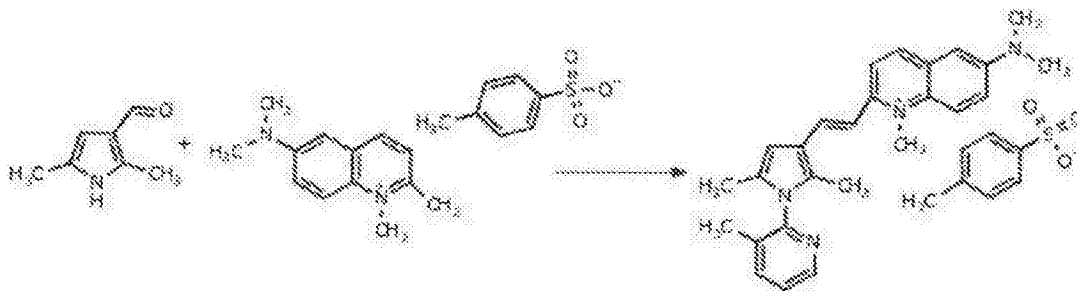
[0459] COHPyrv-7甲苯磺酸盐、D3-COHPyrv-7甲苯磺酸盐、COHPyrv-24-HES、COHPyrv-24-D3-HES的合成。

[0460] 6-二甲基氨基-1,2-二甲基喹啉鎓甲苯磺酸盐(11-146-4pp)。采用McDonald等人(WO20006 078754)的程序的修改形式:采用McDonald等人(WO20006 078754)的程序的修改形式:将6-二甲基氨基喹哪啶(A,440mg,2.37mmol)和对甲苯磺酸甲酯(B,945mg,5.08mmol)在4mL氯仿中的溶液加热至回流保持14h。将溶剂蒸发,并将残余物与回流乙酸乙酯一起研磨两次,然后冷却并过滤。将mp 178-181℃的所得粗橙色沉淀物(850mg,97%产率)不经进一步纯化用于下一步。当在回流乙酸乙酯中进行反应时,得到类似的结果。

[0461] (通过硅胶色谱法(CH₂Cl₂-MeOH,100:0至90:10)纯化粗沉淀物(47mg)的样品,得到橙色固体(16mg,34%回收率),mp 192-195℃。ms,201 (M⁺),¹H NMR(DMSO-d₆) δ 8.71 (1H, d), 8.32 (1H, d), 7.85 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.48 (2H, d), 7.24 (1H, s), 7.10 (2H, d), 4.32 (3H,

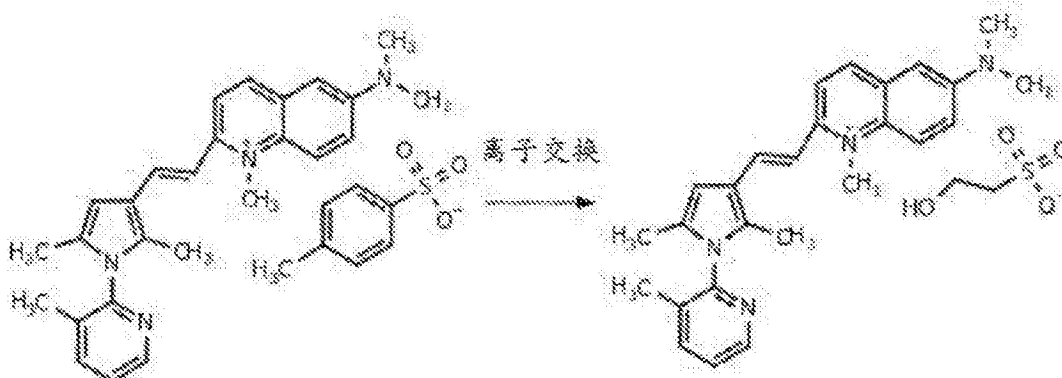
s), 3.10 (6H, s), 2.92 (3H, s), 2.29 (3H, s)。

[0462]



[0463] (E)-6-二甲基氨基-2-(2-(2,5-二甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙烯基)-1-甲基喹啉鎓甲苯磺酸盐(11-160-1a)。COHPyrv-24甲苯磺酸盐。将粗6-二甲基氨基-1,2-二甲基喹啉鎓甲苯磺酸盐(4.00g, 10.8mmol)溶解在甲醇(50mL)中。添加2,5-二甲基-1-(3-甲基-1-吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-甲醛(2.30g, 10.7mmol)、吡啶(160mg, 1.88mmol)和3A分子筛,并在氮气氛围中将混合物在分子筛下回流24小时。通过倾析除去分子筛,并将上清液真空蒸发,然后以CH₂Cl₂-MeOH(100:0至95:5至93:7)在硅胶(7X 16cm)上进行色谱分离,得到产物(1.39g, 23%),为暗红色固体。ms, 397 (M⁺), NMR ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.48 (2H, ABq), 8.22 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.96 (1H, t), 7.61 (1H, dd), 7.47 (2H, d), 7.42 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.22 (2H, m), 7.10 (2H, d), 6.72 (1H, s), 4.37 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

[0464]



[0465] (E)-6-二甲基氨基-2-(2-(2,5-二甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙烯基)-1-甲基喹啉鎓羟基乙磺酸盐。COHPyrv-24羟基乙磺酸盐。a) Dowex 1X8异乙二磺酸盐(isoethionate)的合成将10克(12毫克当量)的Dowex 1X8氯化物形式悬浮在50毫摩尔羟基乙磺酸钠在最少量水中的溶液中。搅拌10分钟,过滤,并将残余物(树脂)重新悬浮在25毫摩尔羟基乙磺酸钠在最少量水中的新鲜溶液中。搅拌10分钟,过滤,并用3x 50mL水洗涤,然后用3x 50mL甲醇洗涤。风干并在真空下汽提溶剂,然后称重并计算毫克当量/克;b) 离子交换反应在最少量的50/50MeOH/H₂O中溶解1.1g(1.48毫摩尔)的COHPyrv-24甲苯磺酸盐。添加7.5毫克当量的Dowex 1X8异乙二磺酸盐并搅拌30分钟。过滤并收集有色滤液。用H₂O洗涤1x,用50/50MeOH/H₂O洗涤1x,然后用MeOH洗涤,直到滤液和树脂无色。合并滤液和洗液,汽提溶剂,真空干燥,并将COHPyrv-24-HES提交NMR和质谱分析。

[0466] (1-d₃)-6-二甲基氨基-1,2-二甲基喹啉鎓甲苯磺酸盐(11-158-1p)。由d₃-对甲苯磺酸甲酯通过相同的程序进行此制备。ms, 204 (M⁺), ¹H NMR如上,但在4.32ppm无信号。

[0467] (E)-6-二甲基氨基-2-(2-(2,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)乙烯基)-1-甲基喹啉鎓甲

苯磺酸盐 (11-147-2a)。COHPyrv-7 甲苯磺酸盐。将粗 6-二甲基氨基-1,2-二甲基喹啉鎓甲苯磺酸盐 (50mg, 0.134mmol) 溶解在甲醇 (0.5mL) 中。添加 2,5-二甲基-1H-吡咯-3-甲醛 (17mg, 0.138mmol) 和哌啶 (1.7mg, 0.02mmol), 并将混合物在 70℃ 下搅拌 3 天。将溶剂蒸发, 并将残余物在硅胶上 (CH₂Cl₂-MeOH, 100:0 至 95:5) 进行色谱分离, 得到深红色固体 (12mg, 19% 产率)。NMR ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.15 (1H, s), 8.40 (2H, ABq), 8.16 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.54 (1H, d), 7.46 (2H, d), 7.19 (2H, s), 7.08 (2H, d), 7.01 (1H, d), 6.38 (1H, s), 4.28 (3H, s), 3.08 (6H, s), 2.40 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.18 (3H, s)。

[0468] (E)-6-二甲基氨基-2-(2-(2,5-二甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙烯基)-1-甲基喹啉鎓甲苯磺酸盐 (11-151-1a; 11-160-1a)。COHPyrv-24。通过与 COHPyrv-7 相同的程序由 2,5-二甲基-1-(3-甲基-1-吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-甲醛制备。深红色固体 (19% 产率)。ms, 397 (M⁺), NMR ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8.48 (2H, ABq), 8.22 (1H, d), 8.08 (1H, d), 7.96 (1H, t), 7.61 (1H, dd), 7.47 (2H, d), 7.42 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.22 (2H, m), 7.10 (2H, d), 6.72 (1H, s), 4.37 (3H, s), 3.10 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.28 (3H, s)。

[0469] (1-d₃)-(E)-6-二甲基氨基-2-(2-(2,5-二甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙烯基)-1-甲基喹啉鎓甲苯磺酸盐 (11-151-1a)。COHPyrv-24-D3 甲苯磺酸盐。通过与非氘代化合物相同的程序制备。深红色固体 (19% 产率)。ms, 400 (M⁺), NMR ¹H NMR (DMSO-d₆) 如上, 但在 4.37ppm 无信号。

[0470] (E)-6-二甲基氨基-2-(2-(2,5-二甲基-1-(3-甲基吡啶-2-基)-1H-吡咯-3-基)乙烯基)-1-甲基喹啉鎓羟乙基磺酸盐 COH Pyrv-24 羟基乙磺酸盐。

[0471] Dowex 1x8HES 的制备。将 Dowex 1x8Cl (5g) 悬浮在最少量的水 (10mL) 中, 搅拌 10 分钟并过滤。将残余物悬浮在羟乙基磺酸钠 (3.7g, 25mmol) 在水 (10mL) 中的新制溶液中。将混合物搅拌 10 分钟, 过滤, 并将残余物依次用水 (50mL x 3) 和甲醇 (50mL x 3) 洗涤。将树脂通过真空抽吸干燥 15 分钟, 得到 Dowex 1x8 羟乙基磺酸盐 (4.0g, 0.96 毫克当量/g)。

[0472] COHPyrv-24-HES 的合成。向 CoHPyrv-24 (30mg, 0.04mmol) 在 50:50 的 MeOH:H₂O (1.5mL) 中的溶液中添加 Dowex 1x8 异乙二磺酸盐 (0.21g, 0.2 毫克当量), 并将混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后将所得混合物过滤, 并依次用水、50:50 MeOH/H₂O 和 MeOH 洗涤 (50mL 总体积), 直到树脂变成无色。将滤液浓缩并在高真空下干燥, 得到 29mg 标题化合物。

[0473] COHPyrv-24-HES 的大规模合成。向 CoHPyrv-24 (1.1g, 1.9mmol) 在 50:50 的 MeOH:H₂O (25mL) 中的溶液中添加 Dowex 1x8 异乙二磺酸盐 (0.21g, 0.2 毫克当量), 并将所得混合物在室温下搅拌 30 分钟。然后将所得混合物过滤, 并依次用水、50:50 MeOH/H₂O 和 MeOH 洗涤, 直到树脂变成无色。将合并的滤液浓缩并在高真空下干燥, 得到 0.99g 标题化合物。C₃₀H₄₀N₄O₈S₂ 的 MS 计算值: 648.23, 实测值 647 (M-H)⁻, 398 (M⁺-HES)。¹H NMR (499MHz, 甲醇-d₄) δ 8.45 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.20 (dd, J=23.3, 9.4Hz, 2H), 8.05-7.92 (m, 2H), 7.64 (dd, J=9.7, 3.0Hz, 1H), 7.44 (dd, J=17.5, 7.7Hz, 1H), 7.28-7.13 (m, 4H), 6.59 (d, J=1.3Hz, 1H), 4.40 (s, 3H), 3.92 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.20 (s, 1H), 3.17 (s, 6H), 3.06-2.99 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (d, J=1.0Hz, 3H)。

[0474] 溶解度: 在 MeOH 中 10mg/mL, 在 DMSO 中 6mg/mL, 且在 EtOH 中 2.5mg/mL

[0475] COHPyrv-24-D3-HES 的合成。向 CoHPyrv-24-D3 甲苯磺酸盐 (30mg, 0.05mmol) 在 50:

50的MeOH:H₂O (4mL) 中的溶液中添加Dowex1x8异乙二磺酸盐 (0.21g, 0.2毫克当量), 并将混合物在室温下搅拌30分钟。然后将所得混合物过滤, 并依次用水、50:50MeOH/H₂O和MeOH洗涤, 直到树脂变成无色。将合并的滤液浓缩并在高真空下干燥, 得到26.8mg标题化合物。C₂₈H₃₁D₃N₄O₄S的MS计算值: 525.25, 实测值400.7 (M⁺-HES)。¹H NMR (499MHz, 甲醇-d₄) δ 8.45 (d, J=9.1Hz, 1H), 8.20 (dd, J=27.1, 9.5Hz, 2H), 8.05-7.91 (m, 2H), 7.64 (dd, J=9.7, 3.0Hz, 1H), 7.51-7.40 (m, 1H), 7.30-7.12 (m, 3H), 6.59 (d, J=1.2Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.92 (t, J=6.9Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.17 (s, 6H), 3.03 (t, J=7.0Hz, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.11 (d, J=1.0Hz, 3H)。

[0476] 化合物表征包括AR抑制荧光素酶测定、PC细胞系中的IC₅₀测定、与竞争性拮抗剂的协同作用、针对AR剪接变体 (转染的AR_{vs}和22Rv1细胞) 的活性、对DNA结合结构域的特异性、用体内qPCR测试的AR抑制剂、在表征的小鼠前列腺和人PC异种移植物组织 (qPCR) 中的AR调节基因的体内抑制; 用AR⁺和AR⁻PC细胞系中的生长曲线测试的PC生长拮抗作用、恩杂鲁胺抗性细胞系中的生长曲线、LNCaP异种移植物体内生长的抑制; 在各种溶液中表征的溶解度; 通过各种途径以单次剂量和每日一次给药MTD测定测量的毒性; 通过各种制剂的IV、IP、口服表征的药代动力学。

[0477] 将结构、名称、MW、AR抑制潜能 (nM) 和LNCaP生长抑制 (300nM) 的汇总制成下表。

	结构(化合物的盐)	化合物的名称	MW	AR抑制潜能 (nM)	在300nM下的LNCaP生长抑制
[0478]		COH Pyrv-7, COHP7, P7	477.6 2	~ 500 nM	100%
[0479]		COH Pyrv-24, COHP24, P24	740.9 3	~ 454 nM	100%

[0480] 实施例2。荧光素酶测定IC₅₀测定和与比卡鲁胺的协同作用。

[0481] 如图3中所示, 使用相对荧光素酶活性来确定在没有药物HDT+p24和DHT+p7的条件下的IC₅₀值。对于所有转染, 使用具有pRL-SV40 (Promega) 和PSA-荧光素酶的Lipofectamine Plus (Invitrogen) 来转染LNCaP细胞池。次日, 将细胞重新铺板, 添加药物,

并在24小时后测量荧光素酶产量(双荧光素酶测定试剂盒,Promega)。生成平均效果图($\log$ [化合物]对 $\log$ [分数效果(fractional effect)])以对每种化合物或恒定比率的化合物的组合确定 IC_{50} 值。采用“最小二乘”方法,使用Microsoft Excel计算线的统计数据。F统计值用于确定观察到的因变量与自变量之间的关系是否是偶然发生的。只有 r^2 值大于0.95且F值大于由F表对于 $\alpha=0.05$ 所指示值的数据才被用于分析。Chou和Talalay的方法用于确定两种化合物是否具有相互拮抗、加合或协同反应(13)。简言之,对于一系列分数效果建立组合指数(CI),其中 $CI \sim 1$ 指示加合作用, $CI > 1$ 指示拮抗作用,且 $CI < 1$ 指示协同作用。CI是基于非排他性的假设,其由平均效果图上的药物组合的线的斜率指示。然而,基于排他性假设的CI是类似的。图3的表格是在相互非排他性的假设下将药物组合、细胞类型、预期 IC_{50} 、实际(观察到的) IC_{50} 及在 f_{50} 下的组合指数列表。

[0482] 实施例3。针对AR剪接变体的活性。

[0483] 对于AR-V7(图4A)和AR-V^{567es}(图4B)测定针对AR剪接变体的活性。在转染前1-2天,将细胞置于含有活性炭吸附的血清(charcoal stripped serum)的培养基中。对于所有转染,使用具有PSA-荧光素酶和AR变体表达质粒的Lipofectamine Plus(Invitrogen)来转染LNCaP细胞池。次日,在96孔板中用指定药物(BiC=比卡鲁胺)将细胞按一式四份铺板。24小时后测量荧光素酶产量(双荧光素酶测定试剂盒,Promega)。显而易见,竞争性拮抗剂BiC没有能力抑制ARv介导的荧光素酶报告子的转录,而非竞争性AR抑制剂COH-P7和P24有这种能力。

[0484] 实施例4。对DNA结合结构域的特异性。

[0485] 在转染前1-2天,将细胞置于含有活性炭吸附的血清的培养基中。对于所有转染,使用具有PSA-荧光素酶或LexA-荧光素酶报告质粒和(在指出的情况下)ARNTD-LexADBBD-ARLBD表达质粒的Lipofectamine Plus(Invitrogen)来转染LNCaP细胞池。次日,在96孔板中用指定药物(BiC=比卡鲁胺)将细胞按一式四份铺板。24小时后测量荧光素酶产量(双荧光素酶测定试剂盒,Promega)。显而易见,P7和P24不抑制其中DBD用LexA蛋白的DBD代替的AR构建体的转录活性,但BiC抑制。

[0486] 实施例5。AR体内活性的抑制。

[0487] 使用RNAeasy试剂盒(Qiagen)从匀浆化前列腺或肿瘤组织中分离总RNA。将RNA反转录(MMLV-RT;Invitrogen),并使用StepOne实时PCR系统(Applied Biosystems),使用SYBR green(Invitrogen)作为检测染料和Rox(Invitrogen)作为参比染料,通过qPCR评估雄激素调控基因的表达。将经处理的(x)与无DHT对照(y)样品之间的差异对RPL19转录水平(即,雄激素无应答)进行标准化,并用以下计算进行确定: $(2^{[Ct_{xgene1}-Ct_{ygene1}]}) / (2^{[Ct_{xRPL19}-Ct_{yRPL19}]})$ 。对于计划比较使用Tukey检验,采用ANOVA方法来确定组间的统计学显著性差异。前列腺组织的qRT-PCR显示出AR靶基因的抑制。

[0488] 实施例6。PC细胞在培养物中生长的抑制。

[0489] 对于生长曲线,将细胞在分裂前三天转移至活性炭吸附的培养基中,并按一式四份在48孔板中以大约20,000个细胞/孔的密度进行铺板。将测定重复三次。次日,将含指定药物的培养基添加到细胞中。通过测量每个孔中细胞的DNA含量来测定增殖。每天,将细胞固定在100%冷甲醇中,接着在室温下用PBS中的0.2ng/mL 4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)染色5分钟。用PBS洗涤细胞,然后使用365/439激发/发射波长,在荧光读板仪(FPR)

上读数。采用学生T检验确定群体间的显著性差异。雄激素依赖性LNCaP细胞对DHT有应答，并且被P24、P7和恩杂鲁胺(enx)抑制。表达22Rv1细胞的雄激素非依赖性AR剪接变体如预期的那样对DHT不应答，并且被P24、P7抑制，但不被竞争性拮抗剂enz抑制。DU145细胞是用作毒性对照并用于显示AR抑制剂的在靶作用(on target effect)的AR阴性前列腺癌细胞系；它们不受任何药物治疗的显著抑制。

[0490] 实施例7.异种移植物体内生长的抑制。

[0491] 图5描述对照、去势、COHP7和COHP24对相对于初始肿瘤大小而言的生长的影响。所有的动物实验都经希望市(City of Hope) IACUC批准。将与基质胶混合(1:1)的 2×10^6 个LNCaP细胞皮下注入雄性裸小鼠的背侧面。在可觉察的肿瘤开始时(2-3周)，将设计为在100mg/ml羟丙基β环糊精中递送5mg/kg/天的P7或P24的渗透泵(Alzet 1004)植入腹膜内腔。每周通过卡尺测量肿瘤生长，直至肿瘤直径达到15mm(IACUC终点)或泵失效(四周)，此时将动物施以安乐死，并收获器官和肿瘤用于下游分析。通过下式估计肿瘤体积： $V = \pi/6 * f(1 * w)^{3/2}$ 。通过随着时间的推移超越初始肿瘤体积的增加百分比来确定生长速度。使用对于每只动物的最后生长速度测量值，采用ANOVA方法来确定组间的统计学显著性差异。

[0492] 实施例8.溶解度和IC₅₀研究。

[0493] 吡维铵、P7和P24对于DMSO、乙腈、乙醇、缓冲液B(水性)、β-环糊精和γ-环糊精的IC₅₀及溶解度数据(mg/mL)列于下表。在PCA-荧光素酶活性测定中的IC₅₀活性是在LNCaP和LAPC4细胞中的5+个实验的平均值。

药物	IC ₅₀	溶解度(mg/ml)					
		DMSO	乙腈	乙醇	缓冲液B(水性)	β环糊精	γ环糊精
[0494] 吡维铵	~50nM	~10	<5	<1	<1	<1	<1
P7	~450nM	~10	<5	~5	<5	~5	~5
P24	~150nM	~10	<5	~5	>10	50-100	~50

[0495] 实施例9.毒性研究。

[0496] 毒性研究表明P7和P24显示类似的毒性谱(tox profile)。在DMSO/PBS制剂中，用MTD单次剂量：IV：~1mg/kg；PO(口服)：由于吸收差而未测定；和IP：~5mg/kg。用MTD每日给药：IP：~1mg/kg。在β环糊精制剂中：MTD单次剂量：IV：未测定；PO(口服)：~200 mg/kg；IP：>10mg/kg。在MTD每日给药中：IP：至少5mg/kg；PO：至少100mg/kg。

[0497] 实施例10.初始单次剂量PK：DMSO/PBS制剂。

[0498] 如图6A(P7)和图6B(P24)中所示，对DMSO/PBS制剂进行单次剂量PK研究。用1mg/kg的P7或P24对C57/B6小鼠(n=3/时间点)进行IV或PO给药(口服喂饲)。在15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、24小时收获心脏血液，并且通过在希望市分析药理学核心实验

室开发的特异且灵敏的LC-MS/MS方法对P7和P24进行定量。

[0499] 实施例11。进一步的PK研究。

[0500] 如图7中所示,对DMSO/PBS或BCD制剂中的P7和P24进行进一步的PK研究。处理:1-2只小鼠用单次剂量以及0.5、2和24小时的血液。这些结果表明,在BCD制剂中施用后,初始在P24中有显著的尖峰。相比之下,在BCD制剂中P7的峰更连续。在DMSO/PBS制剂中几乎观察不到药物。100mg/kg P24P0 PK研究不间断。

[0501] 实施例12。AR的残基K609和P612对于化合物结合(P24)是重要的。

[0502] 如图14中所示,丙氨酸扫描突变。对于所有转染,使用具有PSA-荧光素酶和AR突变质粒的Lipofectamine Plus (Invitrogen) 来转染PC3细胞池。次日,在96孔板中用指定药物(enx=恩杂鲁胺)将细胞按一式四份铺板。24小时后测量荧光素酶产量(双荧光素酶测定试剂盒,Promega)。

[0503] 实施例13。22Rv1异种移植物体内生长的抑制。

[0504] 如图15中所示,22Rv1细胞是用于化合物的预想临床空间的模型。22Rv1细胞是具有ARV-7的组成性表达的去势抗性前列腺癌细胞。所有的动物实验都经希望市IACUC批准。将与基质胶混合(1:1)的 2×10^6 个22Rv1细胞皮下注入雄性裸小鼠的背侧面。在可觉察的肿瘤开始时(2-3周),每天两次通过口服喂饲给予30mg/kg在100mg/ml羟丙基 β 环糊精中的P24。每周通过卡尺测量肿瘤生长,直至肿瘤直径达到15mm(IACUC终点)或保持四周,此时将动物施以安乐死,并收获器官和肿瘤用于下游分析。通过下式估计肿瘤体积: $V = \pi/6 * f(1 * w)^{3/2}$ (51)。通过随着时间的推移超越初始肿瘤体积的增加百分比来确定生长速度。

[0505] 实施例14。P24微粒体分析。

[0506] 如图16中所示,借助用微粒体温育来测试化合物P24溶液的浓度。在存在或不存在NADPH的情况下将人或小鼠微粒体用100ng/ml P24温育指定的时间,此时,通过LC-MS/MS对P24进行定量。NADPH依赖性表明其是CYP450依赖性代谢。没有NADPH的情况下没有分解显示了化学稳定性。

[0507] 实施例15。P24代谢物。

[0508] 如图17中所示,基于微粒体分析的P24的预测代谢物。图18显示小鼠血浆中的代谢物的PK研究(来自P24的相关PK研究)以及随着时间的推移在小鼠血浆中的P24和代谢物的量。

[0509] 要理解的是,本文描述的实施例和实施方案仅用于说明的目的,本领域技术人员将会根据其提出各种修改或变动,并且这些修改或变动包括在本申请的实质和界限以及所附权利要求的范围之内。本文引用的所有出版物、专利和专利申请出于所有目的据此以引用的方式整体并入。

序列表

<110> 希望之城

J·琼斯

S·K·帕尔

<120> 雄激素受体拮抗剂

<130> 48440-546001W0

<150> US 62/214,613

<151> 2015-09-04

<160> 11

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 919

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 1

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

	165		170		175
Ala Asp Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln Leu Leu					
	180		185		190
Gln Gln Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser Gly Arg					
	195		200		205
Ala Arg Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn Tyr Leu					
	210		215		220
Gly Gly Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala					
225		230		235	240
Val Ser Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His Leu Ser					
	245		250		255
Pro Gly Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu Leu Gly					
	260		265		270
Val Pro Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala Glu Cys					
	275		280		285
Lys Gly Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu Asp Thr					
	290		295		300
Ala Glu Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu Glu Gly					
305		310		315	320
Glu Ser Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr					
	325		330		335
Leu Glu Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp					
	340		345		350
Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala					
	355		360		365
Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His Ala Arg					
	370		375		380
Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala					
385		390		395	400
Ala Ala Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly Ala Gly					
	405		410		415
Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser					
	420		425		430
Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys					
	435		440		445
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly					
	450		455		460
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro Tyr					
465		470		475	480

Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp Phe		
485	490	495
Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val Pro		
500	505	510
Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met Asp		
515	520	525
Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg Asp		
530	535	540
His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys Leu		
545	550	555
Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr Cys		
565	570	575
Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln Lys		
580	585	590
Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg Arg		
595	600	605
Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly Met		
610	615	620
Thr Leu Gly Ala Arg Lys Leu Lys Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu Gln		
625	630	635
Glu Glu Gly Glu Ala Ser Ser Thr Thr Ser Pro Thr Glu Glu Thr Thr		
645	650	655
Gln Lys Leu Thr Val Ser His Ile Glu Gly Tyr Glu Cys Gln Pro Ile		
660	665	670
Phe Leu Asn Val Leu Glu Ala Ile Glu Pro Gly Val Val Cys Ala Gly		
675	680	685
His Asp Asn Asn Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser Leu		
690	695	700
Asn Glu Leu Gly Glu Arg Gln Leu Val His Val Val Lys Trp Ala Lys		
705	710	715
Ala Leu Pro Gly Phe Arg Asn Leu His Val Asp Asp Gln Met Ala Val		
725	730	735
Ile Gln Tyr Ser Trp Met Gly Leu Met Val Phe Ala Met Gly Trp Arg		
740	745	750
Ser Phe Thr Asn Val Asn Ser Arg Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp Leu		
755	760	765
Val Phe Asn Glu Tyr Arg Met His Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln Cys		
770	775	780
Val Arg Met Arg His Leu Ser Gln Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile Thr		

785	790	795	800
Pro Gln Glu Phe Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile Ile			
	805	810	815
Pro Val Asp Gly Leu Lys Asn Gln Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg Met			
	820	825	830
Asn Tyr Ile Lys Glu Leu Asp Arg Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys Asn			
	835	840	845
Pro Thr Ser Cys Ser Arg Arg Phe Tyr Gln Leu Thr Lys Leu Leu Asp			
	850	855	860
Ser Val Gln Pro Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Thr Phe Asp Leu			
865	870	875	880
Leu Ile Lys Ser His Met Val Ser Val Asp Phe Pro Glu Met Met Ala			
	885	890	895
Glu Ile Ile Ser Val Gln Val Pro Lys Ile Leu Ser Gly Lys Val Lys			
	900	905	910
Pro Ile Tyr Phe His Thr Gln			
	915		
<210> 2			
<211> 920			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 2			
Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser			
1	5	10	15
Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu			
	20	25	30
Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala			
	35	40	45
Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln			
	50	55	60
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln			
65	70	75	80
Glu Thr Ser Pro Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser			
	85	90	95
Pro Gln Ala His Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu			
	100	105	110
Glu Gln Gln Pro Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu			
	115	120	125
Arg Gly Cys Val Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly			

130	135	140
Leu Pro Gln Gln Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala		
145	150	155
Pro Ser Thr Leu Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser		
165	170	175
Cys Ser Ala Asp Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln		
180	185	190
Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser		
195	200	205
Gly Arg Ala Arg Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn		
210	215	220
Tyr Leu Gly Gly Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys		
225	230	235
Lys Ala Val Ser Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His		
245	250	255
Leu Ser Pro Gly Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu		
260	265	270
Leu Gly Val Pro Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala		
275	280	285
Glu Cys Lys Gly Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu		
290	295	300
Asp Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu		
305	310	315
Glu Gly Glu Ser Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser		
325	330	335
Gly Thr Leu Glu Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala		
340	345	350
Leu Asp Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro		
355	360	365
Leu Ala Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His		
370	375	380
Ala Arg Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala		
385	390	395
Ala Ala Ala Ala Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly		
405	410	415
Ala Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser		
420	425	430
Ser Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly		
435	440	445

Pro Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly			
450	455	460	
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro			
465	470	475	480
Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp			
	485	490	495
Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val			
	500	505	510
Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met			
	515	520	525
Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg			
	530	535	540
Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys			
545	550	555	560
Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr			
	565	570	575
Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln			
	580	585	590
Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg			
	595	600	605
Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly			
	610	615	620
Met Thr Leu Gly Ala Arg Lys Leu Lys Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu			
625	630	635	640
Gln Glu Glu Gly Glu Ala Ser Ser Thr Thr Ser Pro Thr Glu Glu Thr			
	645	650	655
Thr Gln Lys Leu Thr Val Ser His Ile Glu Gly Tyr Glu Cys Gln Pro			
	660	665	670
Ile Phe Leu Asn Val Leu Glu Ala Ile Glu Pro Gly Val Val Cys Ala			
	675	680	685
Gly His Asp Asn Asn Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser			
	690	695	700
Leu Asn Glu Leu Gly Glu Arg Gln Leu Val His Val Val Lys Trp Ala			
705	710	715	720
Lys Ala Leu Pro Gly Phe Arg Asn Leu His Val Asp Asp Gln Met Ala			
	725	730	735
Val Ile Gln Tyr Ser Trp Met Gly Leu Met Val Phe Ala Met Gly Trp			
	740	745	750
Arg Ser Phe Thr Asn Val Asn Ser Arg Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp			

755	760	765
Leu Val Phe Asn Glu Tyr Arg Met His Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln		
770	775	780
Cys Val Arg Met Arg His Leu Ser Gln Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile		
785	790	795
Thr Pro Gln Glu Phe Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile		
805	810	815
Ile Pro Val Asp Gly Leu Lys Asn Gln Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg		
820	825	830
Met Asn Tyr Ile Lys Glu Leu Asp Arg Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys		
835	840	845
Asn Pro Thr Ser Cys Ser Arg Arg Phe Tyr Gln Leu Thr Lys Leu Leu		
850	855	860
Asp Ser Val Gln Pro Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Thr Phe Asp		
865	870	875
Leu Leu Ile Lys Ser His Met Val Ser Val Asp Phe Pro Glu Met Met		
885	890	895
Ala Glu Ile Ile Ser Val Gln Val Pro Lys Ile Leu Ser Gly Lys Val		
900	905	910
Lys Pro Ile Tyr Phe His Thr Gln		
915	920	

<210> 3

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 3

ccagaacatc aagaacag 18

<210> 4

<211> 18

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多核苷酸

<400> 4

ctgttcttga tgttctgg 18

<210> 5

<211> 920

<212> PRT

<213> 智人

<400> 5

```

Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser
1           5           10           15
Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu
20           25           30
Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala
35           40           45
Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
50           55           60
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
65           70           75           80
Glu Thr Ser Pro Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly Glu Asp Gly Ser
85           90           95
Pro Gln Ala His Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu Val Leu Asp Glu
100          105          110
Glu Gln Gln Pro Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu Cys His Pro Glu
115          120          125
Arg Gly Cys Val Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala Ala Ser Lys Gly
130          135          140
Leu Pro Gln Gln Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp Asp Ser Ala Ala
145          150          155          160
Pro Ser Thr Leu Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro Gly Leu Ser Ser
165          170          175
Cys Ser Ala Asp Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala Ser Thr Met Gln
180          185          190
Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu Gly Ser Ser Ser
195          200          205
Gly Arg Ala Arg Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser Ser Lys Asp Asn
210          215          220
Tyr Leu Gly Gly Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala Lys Glu Leu Cys
225          230          235          240
Lys Ala Val Ser Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu Ala Leu Glu His
245          250          255
Leu Ser Pro Gly Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met Tyr Ala Pro Leu
260          265          270
Leu Gly Val Pro Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys Ala Pro Leu Ala
275          280          285

```

Glu Cys Lys Gly Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly Lys Ser Thr Glu		
290	295	300
Asp Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr Thr Lys Gly Leu		
305	310	315
Glu Gly Glu Ser Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala Ala Gly Ser Ser		
	325	330
Gly Thr Leu Glu Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr Lys Ser Gly Ala		
	340	350
Leu Asp Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe Pro		
	355	360
Leu Ala Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro His		
	370	380
Ala Arg Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp Ala		
385	390	395
Ala Ala Ala Ala Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His Gly		
	405	410
Ala Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala Ser		
	420	430
Ser Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr Gly		
	435	445
Pro Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
450	455	460
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro		
465	470	475
Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp		
	485	490
Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val		
	500	510
Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met		
	515	525
Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg		
530	535	540
Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys		
545	550	555
Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr		
	565	575
Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln		
	580	590
Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg		

595	600	605
Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly		
610	615	620
Met Thr Leu Gly Ala Arg Lys Leu Lys Lys Leu Gly Asn Leu Lys Leu		
625	630	635
Gln Glu Glu Gly Glu Ala Ser Ser Thr Thr Ser Pro Thr Glu Glu Thr		
645	650	655
Thr Gln Lys Leu Thr Val Ser His Ile Glu Gly Tyr Glu Cys Gln Pro		
660	665	670
Ile Phe Leu Asn Val Leu Glu Ala Ile Glu Pro Gly Val Val Cys Ala		
675	680	685
Gly His Asp Asn Asn Gln Pro Asp Ser Phe Ala Ala Leu Leu Ser Ser		
690	695	700
Leu Asn Glu Leu Gly Glu Arg Gln Leu Val His Val Val Lys Trp Ala		
705	710	715
Lys Ala Leu Pro Gly Phe Arg Asn Leu His Val Asp Asp Gln Met Ala		
725	730	735
Val Ile Gln Tyr Ser Trp Met Gly Leu Met Val Phe Ala Met Gly Trp		
740	745	750
Arg Ser Phe Thr Asn Val Asn Ser Arg Met Leu Tyr Phe Ala Pro Asp		
755	760	765
Leu Val Phe Asn Glu Tyr Arg Met His Lys Ser Arg Met Tyr Ser Gln		
770	775	780
Cys Val Arg Met Arg His Leu Ser Gln Glu Phe Gly Trp Leu Gln Ile		
785	790	795
Thr Pro Gln Glu Phe Leu Cys Met Lys Ala Leu Leu Leu Phe Ser Ile		
805	810	815
Ile Pro Val Asp Gly Leu Lys Asn Gln Lys Phe Phe Asp Glu Leu Arg		
820	825	830
Met Asn Tyr Ile Lys Glu Leu Asp Arg Ile Ile Ala Cys Lys Arg Lys		
835	840	845
Asn Pro Thr Ser Cys Ser Arg Arg Phe Tyr Gln Leu Thr Lys Leu Leu		
850	855	860
Asp Ser Val Gln Pro Ile Ala Arg Glu Leu His Gln Phe Thr Phe Asp		
865	870	875
Leu Leu Ile Lys Ser His Met Val Ser Val Asp Phe Pro Glu Met Met		
885	890	895
Ala Glu Ile Ile Ser Val Gln Val Pro Lys Ile Leu Ser Gly Lys Val		
900	905	910

Lys Pro Ile Tyr Phe His Thr Gln

915

920

<210> 6

<211> 1329

<212> DNA

<213> 智人

<400> 6

gctgcgagca gagaggggtt cctcggaggt catctgttcc atcttcttgc ctatgcaaat 60
 gcctgcctga agctgctgga ggctggcttt gtaccggact ttgtacaggg aaccagggaa 120
 acgaatgcag agtgctcctg acattgcctg tcaatttttc ccatgatact ctggcttcac 180
 agtttggaga ctgccaggga ccatgttttg ccattgact attactttcc accccagaag 240
 acctgcctga tctgtggaga tgaagettct ggggtgtcact atggagctct cacatgtgga 300
 agctgcaagg tcttcttcaa aagagccgct gaagggaac agaagtacct gtgcgccagc 360
 agaaatgatt gcactattga taaattccga aggaaaaatt gtccatcttg tcgtcttcgg 420
 aaatgttatg aagcagggat gactctggga gcccgggaagc tgaagaaact tggtaatctg 480
 aaactacagg aggaaggaga ggcttccagc accaccagcc ccactgagga gacaaccag 540
 aagctgacag tgtcacacat tgaaggctat gaatgtcagc ccatctttct gaatgtcctg 600
 gaagccattg agccagggtg agtgtgtgct ggacacgaca acaaccagcc cgactccttt 660
 gcagccttgc tctctagcct caatgaactg ggagagagac agcttgtaca cgtgggtcaag 720
 tgggccaagg ccttgcctgg cttccgcaac ttacacgtgg acgaccagat ggctgtcatt 780
 cagtactcct ggatggggct catggtgttt gccatgggct ggcgatcctt caccaatgtc 840
 aactccagga tgctctactt cgcccctgat ctggttttca atgagtaccg catgcacaag 900
 tcccggatgt acagccagtg tgtccgaatg aggcacctct ctcaagagtt tggatggctc 960
 caaatcacc cccaggaatt cctgtgcatg aaagcactgc tactcttcag cattattcca 1020
 gtggatgggc tgaaaaatca aaaattcttt gatgaacttc gaatgaacta catcaaggaa 1080
 ctcgatcgta tcattgcatg caaaagaaaa aatcccacat cctgctcaag acgcttctac 1140
 cagctcacca agctcctgga ctccgtgcag cctattgcga gagagctgca tcagttcact 1200
 tttgacctgc taatcaagtc acacatggtg agcgtggact ttccggaaat gatggcagag 1260
 atcatctctg tgcaagtgcc caagatcctt tctgggaaag tcaagcccat ctatttccac 1320
 acccagtga 1329

<210> 7

<211> 645

<212> PRT

<213> 智人

<400> 7

Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser

1

5

10

15

Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu

20

25

30

Val	Ile	Gln	Asn	Pro	Gly	Pro	Arg	His	Pro	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Ala
35				40				45							
Pro	Pro	Gly	Ala	Ser	Leu	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln
50				55				60							
Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln
65				70				75				80			
Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Glu	Thr	Ser	Pro	Arg	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln
				85				90				95			
Gly	Glu	Asp	Gly	Ser	Pro	Gln	Ala	His	Arg	Arg	Gly	Pro	Thr	Gly	Tyr
100				105				110							
Leu	Val	Leu	Asp	Glu	Glu	Gln	Gln	Pro	Ser	Gln	Pro	Gln	Ser	Ala	Leu
115				120				125							
Glu	Cys	His	Pro	Glu	Arg	Gly	Cys	Val	Pro	Glu	Pro	Gly	Ala	Ala	Val
130				135				140							
Ala	Ala	Ser	Lys	Gly	Leu	Pro	Gln	Gln	Leu	Pro	Ala	Pro	Pro	Asp	Glu
145				150				155				160			
Asp	Asp	Ser	Ala	Ala	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Leu	Leu	Gly	Pro	Thr	Phe
				165				170				175			
Pro	Gly	Leu	Ser	Ser	Cys	Ser	Ala	Asp	Leu	Lys	Asp	Ile	Leu	Ser	Glu
180				185				190							
Ala	Ser	Thr	Met	Gln	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Glu	Ala	Val	Ser
195				200				205							
Glu	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Arg	Ala	Arg	Glu	Ala	Ser	Gly	Ala	Pro	Thr
210				215				220							
Ser	Ser	Lys	Asp	Asn	Tyr	Leu	Gly	Gly	Thr	Ser	Thr	Ile	Ser	Asp	Asn
225				230				235				240			
Ala	Lys	Glu	Leu	Cys	Lys	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Met	Gly	Leu	Gly	Val
				245				250				255			
Glu	Ala	Leu	Glu	His	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Gln	Leu	Arg	Gly	Asp	Cys
260				265				270							
Met	Tyr	Ala	Pro	Leu	Leu	Gly	Val	Pro	Pro	Ala	Val	Arg	Pro	Thr	Pro
275				280				285							
Cys	Ala	Pro	Leu	Ala	Glu	Cys	Lys	Gly	Ser	Leu	Leu	Asp	Asp	Ser	Ala
290				295				300							
Gly	Lys	Ser	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Glu	Tyr	Ser	Pro	Phe	Lys	Gly	Gly
305				310				315				320			
Tyr	Thr	Lys	Gly	Leu	Glu	Gly	Glu	Ser	Leu	Gly	Cys	Ser	Gly	Ser	Ala
				325				330				335			
Ala	Ala	Gly	Ser	Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Leu	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Leu

340	345	350
Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp		
355	360	365
Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro		
370	375	380
Pro Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr		
385	390	395
Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu		
405	410	415
Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro		
420	425	430
Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu		
435	440	445
Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
450	455	460
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala		
465	470	475
Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser		
485	490	495
Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg		
500	505	510
Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp		
515	520	525
Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala		
530	535	540
Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr		
545	550	555
Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu		
565	570	575
Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys		
580	585	590
Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe		
595	600	605
Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala		
610	615	620
Gly Met Thr Leu Gly Glu Lys Phe Arg Val Gly Asn Cys Lys His Leu		
625	630	635
Lys Met Thr Arg Pro		
645		

<210> 8

<211> 648

<212> PRT

<213> 智人

<400> 8

```

Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser
1           5           10           15
Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu
           20           25           30
Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala
           35           40           45
Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
           50           55           60
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
65           70           75           80
Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gly
           85           90           95
Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr Leu
           100          105          110
Val Leu Asp Glu Glu Gln Gln Pro Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu Glu
           115          120          125
Cys His Pro Glu Arg Gly Cys Val Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val Ala
           130          135          140
Ala Ser Lys Gly Leu Pro Gln Gln Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu Asp
145          150          155          160
Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe Pro
           165          170          175
Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu Ala
           180          185          190
Ser Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser Glu
           195          200          205
Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ala Arg Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr Ser
           210          215          220
Ser Lys Asp Asn Tyr Leu Gly Gly Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn Ala
225          230          235          240
Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser Val Ser Met Gly Leu Gly Val Glu
           245          250          255
Ala Leu Glu His Leu Ser Pro Gly Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys Met
           260          265          270

```

Tyr Ala Pro Leu Leu Gly Val Pro Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro Cys		
275	280	285
Ala Pro Leu Ala Glu Cys Lys Gly Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala Gly		
290	295	300
Lys Ser Thr Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly Tyr		
305	310	315
Thr Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala Ala		
	325	330
Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu Tyr		
	340	350
Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr		
	355	365
Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro		
370	375	380
Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly		
385	390	400
Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala		
	405	415
Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser		
	420	430
Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly		
	435	445
Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
450	455	460
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala Pro		
465	470	480
Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser Asp		
	485	495
Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg Val		
	500	510
Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp Met		
	515	525
Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala Arg		
	530	540
Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr Cys		
545	550	560
Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu Thr		
	565	575
Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys Gln		

	580		585		590
Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe Arg					
	595		600		605
Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala Gly					
	610		615		620
Met Thr Leu Gly Ala Ala Val Val Val Ser Glu Arg Ile Leu Arg Val					
625		630		635	640
Phe Gly Val Ser Glu Trp Leu Pro					
	645				
<210> 9					
<211> 682					
<212> PRT					
<213> 智人					
<400> 9					
Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser					
1	5		10		15
Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu					
	20		25		30
Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala					
	35		40		45
Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln					
	50		55		60
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln					
65		70		75	80
Gln Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln					
	85		90		95
Gly Glu Asp Gly Ser Pro Gln Ala His Arg Arg Gly Pro Thr Gly Tyr					
	100		105		110
Leu Val Leu Asp Glu Glu Gln Gln Pro Ser Gln Pro Gln Ser Ala Leu					
	115		120		125
Glu Cys His Pro Glu Arg Gly Cys Val Pro Glu Pro Gly Ala Ala Val					
	130		135		140
Ala Ala Ser Lys Gly Leu Pro Gln Gln Leu Pro Ala Pro Pro Asp Glu					
145		150		155	160
Asp Asp Ser Ala Ala Pro Ser Thr Leu Ser Leu Leu Gly Pro Thr Phe					
	165		170		175
Pro Gly Leu Ser Ser Cys Ser Ala Asp Leu Lys Asp Ile Leu Ser Glu					
	180		185		190
Ala Ser Thr Met Gln Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Glu Ala Val Ser					

195	200	205
Glu Gly Ser Ser Ser Gly Arg Ala Arg Glu Ala Ser Gly Ala Pro Thr		
210	215	220
Ser Ser Lys Asp Asn Tyr Leu Gly Gly Thr Ser Thr Ile Ser Asp Asn		
225	230	235
Ala Lys Glu Leu Cys Lys Ala Val Ser Val Ser Met Gly Leu Gly Val		
245	250	255
Glu Ala Leu Glu His Leu Ser Pro Gly Glu Gln Leu Arg Gly Asp Cys		
260	265	270
Met Tyr Ala Pro Leu Leu Gly Val Pro Pro Ala Val Arg Pro Thr Pro		
275	280	285
Cys Ala Pro Leu Ala Glu Cys Lys Gly Ser Leu Leu Asp Asp Ser Ala		
290	295	300
Gly Lys Ser Thr Glu Asp Thr Ala Glu Tyr Ser Pro Phe Lys Gly Gly		
305	310	315
Tyr Thr Lys Gly Leu Glu Gly Glu Ser Leu Gly Cys Ser Gly Ser Ala		
325	330	335
Ala Ala Gly Ser Ser Gly Thr Leu Glu Leu Pro Ser Thr Leu Ser Leu		
340	345	350
Tyr Lys Ser Gly Ala Leu Asp Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp		
355	360	365
Tyr Tyr Asn Phe Pro Leu Ala Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro		
370	375	380
Pro Pro His Pro His Ala Arg Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr		
385	390	395
Gly Ser Ala Trp Ala Ala Ala Ala Ala Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu		
405	410	415
Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro		
420	425	430
Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu		
435	440	445
Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
450	455	460
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala		
465	470	475
Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser		
485	490	495
Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg		
500	505	510

Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp		
515	520	525
Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala		
530	535	540
Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr		
545	550	555
Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu		
	565	570
Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Lys		
	580	585
Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr Ile Asp Lys Phe		
	595	600
Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys Cys Tyr Glu Ala		
	610	615
Gly Met Thr Leu Gly Gly Phe Phe Arg Met Asn Lys Leu Lys Glu Ser		
625	630	635
Ser Asp Thr Asn Pro Lys Pro Tyr Cys Met Ala Ala Pro Met Gly Leu		
	645	650
Thr Glu Asn Asn Arg Asn Arg Lys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Asn Leu		
	660	665
Lys Ala Val Ser Trp Pro Leu Asn His Thr		
	675	680

<210> 10

<211> 643

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser		
1	5	10
Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu		
	20	25
Val Ile Gln Asn Pro Gly Pro Arg His Pro Glu Ala Ala Ser Ala Ala		
	35	40
Pro Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln		
	50	55
Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln		
65	70	75
Gln Gln Gln Gln Gln Glu Thr Ser Pro Arg Gln Gln Gln Gln Gln Gln		
	85	90
		95

Gly	Glu	Asp	Gly	Ser	Pro	Gln	Ala	His	Arg	Arg	Gly	Pro	Thr	Gly	Tyr
Leu	Val	Leu	Asp	Glu	Glu	Gln	Gln	Pro	Ser	Gln	Pro	Gln	Ser	Ala	Leu
Glu	Cys	His	Pro	Glu	Arg	Gly	Cys	Val	Pro	Glu	Pro	Gly	Ala	Ala	Val
Ala	Ala	Ser	Lys	Gly	Leu	Pro	Gln	Gln	Leu	Pro	Ala	Pro	Pro	Asp	Glu
Asp	Asp	Ser	Ala	Ala	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Leu	Leu	Gly	Pro	Thr	Phe
Pro	Gly	Leu	Ser	Ser	Cys	Ser	Ala	Asp	Leu	Lys	Asp	Ile	Leu	Ser	Glu
Ala	Ser	Thr	Met	Gln	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Glu	Ala	Val	Ser
Glu	Gly	Ser	Ser	Ser	Gly	Arg	Ala	Arg	Glu	Ala	Ser	Gly	Ala	Pro	Thr
Ser	Ser	Lys	Asp	Asn	Tyr	Leu	Gly	Gly	Thr	Ser	Thr	Ile	Ser	Asp	Asn
Ala	Lys	Glu	Leu	Cys	Lys	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Met	Gly	Leu	Gly	Val
Glu	Ala	Leu	Glu	His	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Gln	Leu	Arg	Gly	Asp	Cys
Met	Tyr	Ala	Pro	Leu	Leu	Gly	Val	Pro	Pro	Ala	Val	Arg	Pro	Thr	Pro
Cys	Ala	Pro	Leu	Ala	Glu	Cys	Lys	Gly	Ser	Leu	Leu	Asp	Asp	Ser	Ala
Gly	Lys	Ser	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Glu	Tyr	Ser	Pro	Phe	Lys	Gly	Gly
Tyr	Thr	Lys	Gly	Leu	Glu	Gly	Glu	Ser	Leu	Gly	Cys	Ser	Gly	Ser	Ala
Ala	Ala	Gly	Ser	Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Leu	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Leu
Tyr	Lys	Ser	Gly	Ala	Leu	Asp	Glu	Ala	Ala	Ala	Tyr	Gln	Ser	Arg	Asp
Tyr	Tyr	Asn	Phe	Pro	Leu	Ala	Leu	Ala	Gly	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro	Pro
Pro	Pro	His	Pro	His	Ala	Arg	Ile	Lys	Leu	Glu	Asn	Pro	Leu	Asp	Tyr
Gly	Ser	Ala	Trp	Ala	Ala	Ala	Ala	Ala	Gln	Cys	Arg	Tyr	Gly	Asp	Leu

	405		410		415
Ala Ser Leu His Gly Ala Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro					
	420		425		430
Ser Ala Ala Ala Ser Ser Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu					
	435		440		445
Gly Gln Leu Tyr Gly Pro Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly					
	450		455		460
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala Gly Ala Val Ala					
465		470		475	480
Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala Gly Gln Glu Ser					
	485		490		495
Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly Met Val Ser Arg					
	500		505		510
Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu Met Gly Pro Trp					
	515		520		525
Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg Leu Glu Thr Ala					
	530		535		540
Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro Pro Gln Lys Thr					
545		550		555	560
Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His Tyr Gly Ala Leu					
	565		570		575
Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala Ala Glu Gly Phe					
	580		585		590
Phe Arg Met Asn Lys Leu Lys Glu Ser Ser Asp Thr Asn Pro Lys Pro					
	595		600		605
Tyr Cys Met Ala Ala Pro Met Gly Leu Thr Glu Asn Asn Arg Asn Arg					
	610		615		620
Lys Lys Ser Tyr Arg Glu Thr Asn Leu Lys Ala Val Ser Trp Pro Leu					
625		630		635	640
Asn His Thr					
<210> 11					
<211> 739					
<212> PRT					
<213> 智人					
<400> 11					
Met Glu Val Gln Leu Gly Leu Gly Arg Val Tyr Pro Arg Pro Pro Ser					
1	5		10		15
Lys Thr Tyr Arg Gly Ala Phe Gln Asn Leu Phe Gln Ser Val Arg Glu					
	20		25		30

Val	Ile	Gln	Asn	Pro	Gly	Pro	Arg	His	Pro	Glu	Ala	Ala	Ser	Ala	Ala
35				40				45							
Pro	Pro	Gly	Ala	Ser	Leu	Leu	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln
50				55				60							
Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln
65				70				75				80			
Gln	Glu	Thr	Ser	Pro	Arg	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Gly	Glu	Asp	Gly
85				90				95							
Ser	Pro	Gln	Ala	His	Arg	Arg	Gly	Pro	Thr	Gly	Tyr	Leu	Val	Leu	Asp
100				105				110							
Glu	Glu	Gln	Gln	Pro	Ser	Gln	Pro	Gln	Ser	Ala	Leu	Glu	Cys	His	Pro
115				120				125							
Glu	Arg	Gly	Cys	Val	Pro	Glu	Pro	Gly	Ala	Ala	Val	Ala	Ala	Ser	Lys
130				135				140							
Gly	Leu	Pro	Gln	Gln	Leu	Pro	Ala	Pro	Pro	Asp	Glu	Asp	Asp	Ser	Ala
145				150				155				160			
Ala	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Leu	Leu	Gly	Pro	Thr	Phe	Pro	Gly	Leu	Ser
165				170				175							
Ser	Cys	Ser	Ala	Asp	Leu	Lys	Asp	Ile	Leu	Ser	Glu	Ala	Ser	Thr	Met
180				185				190							
Gln	Leu	Leu	Gln	Gln	Gln	Gln	Gln	Glu	Ala	Val	Ser	Glu	Gly	Ser	Ser
195				200				205							
Ser	Gly	Arg	Ala	Arg	Glu	Ala	Ser	Gly	Ala	Pro	Thr	Ser	Ser	Lys	Asp
210				215				220							
Asn	Tyr	Leu	Gly	Gly	Thr	Ser	Thr	Ile	Ser	Asp	Asn	Ala	Lys	Glu	Leu
225				230				235				240			
Cys	Lys	Ala	Val	Ser	Val	Ser	Met	Gly	Leu	Gly	Val	Glu	Ala	Leu	Glu
245				250				255							
His	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Gln	Leu	Arg	Gly	Asp	Cys	Met	Tyr	Ala	Pro
260				265				270							
Leu	Leu	Gly	Val	Pro	Pro	Ala	Val	Arg	Pro	Thr	Pro	Cys	Ala	Pro	Leu
275				280				285							
Ala	Glu	Cys	Lys	Gly	Ser	Leu	Leu	Asp	Asp	Ser	Ala	Gly	Lys	Ser	Thr
290				295				300							
Glu	Asp	Thr	Ala	Glu	Tyr	Ser	Pro	Phe	Lys	Gly	Gly	Tyr	Thr	Lys	Gly
305				310				315				320			
Leu	Glu	Gly	Glu	Ser	Leu	Gly	Cys	Ser	Gly	Ser	Ala	Ala	Ala	Gly	Ser
325				330				335							
Ser	Gly	Thr	Leu	Glu	Leu	Pro	Ser	Thr	Leu	Ser	Leu	Tyr	Lys	Ser	Gly

340	345	350
Ala Leu Asp Glu Ala Ala Ala Tyr Gln Ser Arg Asp Tyr Tyr Asn Phe		
355	360	365
Pro Leu Ala Leu Ala Gly Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro His Pro		
370	375	380
His Ala Arg Ile Lys Leu Glu Asn Pro Leu Asp Tyr Gly Ser Ala Trp		
385	390	395
Ala Ala Ala Ala Ala Gln Cys Arg Tyr Gly Asp Leu Ala Ser Leu His		
405	410	415
Gly Ala Gly Ala Ala Gly Pro Gly Ser Gly Ser Pro Ser Ala Ala Ala		
420	425	430
Ser Ser Ser Trp His Thr Leu Phe Thr Ala Glu Glu Gly Gln Leu Tyr		
435	440	445
Gly Pro Cys Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly		
450	455	460
Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Gly Glu Ala		
465	470	475
Gly Ala Val Ala Pro Tyr Gly Tyr Thr Arg Pro Pro Gln Gly Leu Ala		
485	490	495
Gly Gln Glu Ser Asp Phe Thr Ala Pro Asp Val Trp Tyr Pro Gly Gly		
500	505	510
Met Val Ser Arg Val Pro Tyr Pro Ser Pro Thr Cys Val Lys Ser Glu		
515	520	525
Met Gly Pro Trp Met Asp Ser Tyr Ser Gly Pro Tyr Gly Asp Met Arg		
530	535	540
Leu Glu Thr Ala Arg Asp His Val Leu Pro Ile Asp Tyr Tyr Phe Pro		
545	550	555
Pro Gln Lys Thr Cys Leu Ile Cys Gly Asp Glu Ala Ser Gly Cys His		
565	570	575
Tyr Gly Ala Leu Thr Cys Gly Ser Cys Lys Val Phe Phe Lys Arg Ala		
580	585	590
Ala Glu Gly Lys Gln Lys Tyr Leu Cys Ala Ser Arg Asn Asp Cys Thr		
595	600	605
Ile Asp Lys Phe Arg Arg Lys Asn Cys Pro Ser Cys Arg Leu Arg Lys		
610	615	620
Cys Tyr Glu Ala Gly Met Thr Leu Gly Ala Arg Lys Leu Lys Lys Leu		
625	630	635
Gly Asn Leu Lys Leu Gln Glu Glu Gly Glu Ala Ser Ser Thr Thr Ser		
645	650	655

Pro	Thr	Glu	Glu	Thr	Thr	Gln	Lys	Leu	Thr	Val	Ser	His	Ile	Glu	Gly
660				665				670							
Tyr	Glu	Cys	Gln	Pro	Ile	Phe	Leu	Asn	Val	Leu	Glu	Ala	Ile	Glu	Pro
675				680				685							
Gly	Val	Val	Cys	Ala	Gly	His	Asp	Asn	Asn	Gln	Pro	Asp	Ser	Phe	Ala
690				695				700							
Ala	Leu	Leu	Ser	Ser	Leu	Asn	Glu	Leu	Gly	Glu	Arg	Gln	Leu	Val	His
705				710				715				720			
Val	Val	Lys	Trp	Ala	Lys	Ala	Leu	Pro	Asp	Cys	Glu	Arg	Ala	Ala	Ser
725				730				735							
Val His Phe															

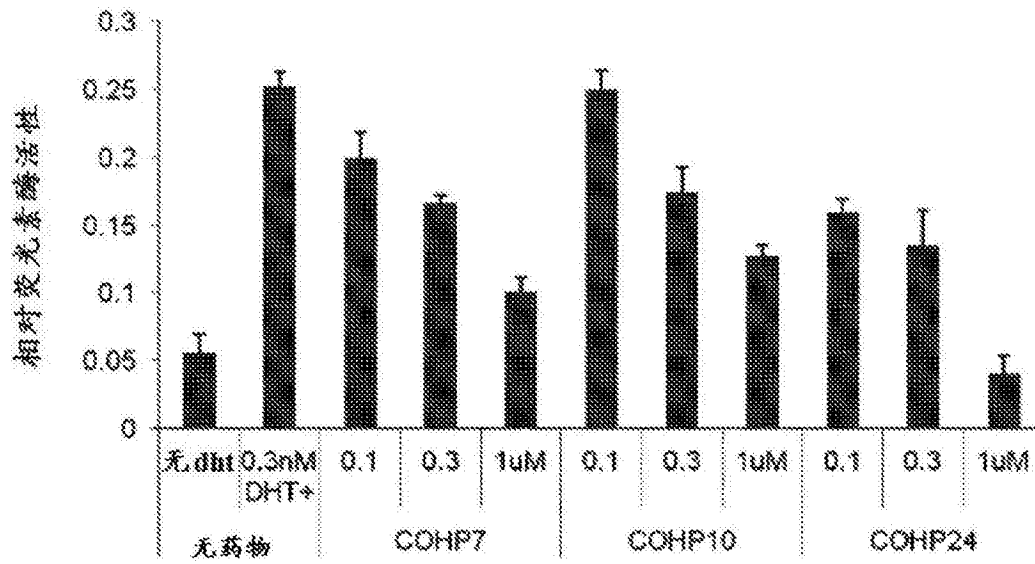


图1

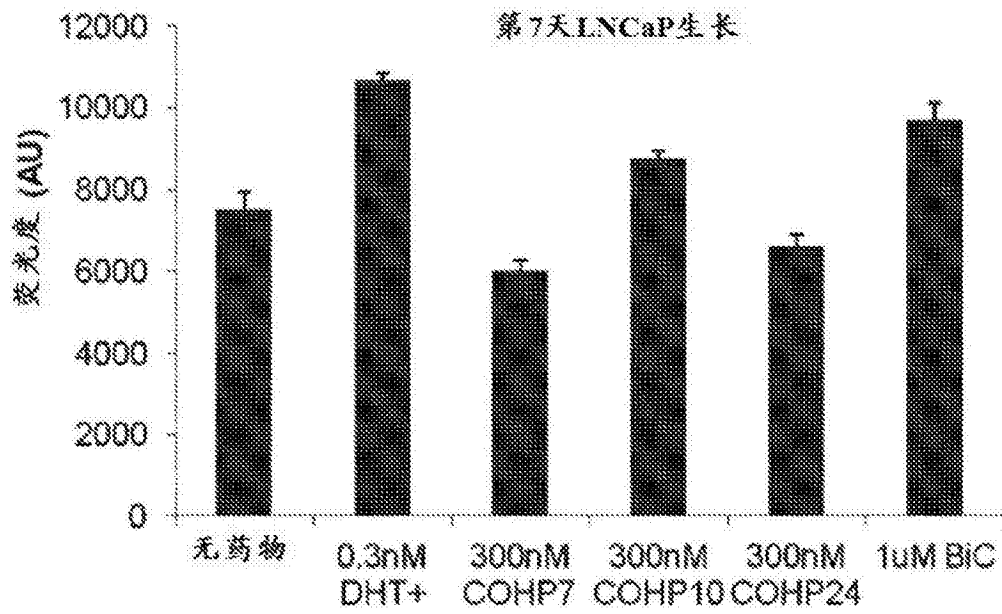
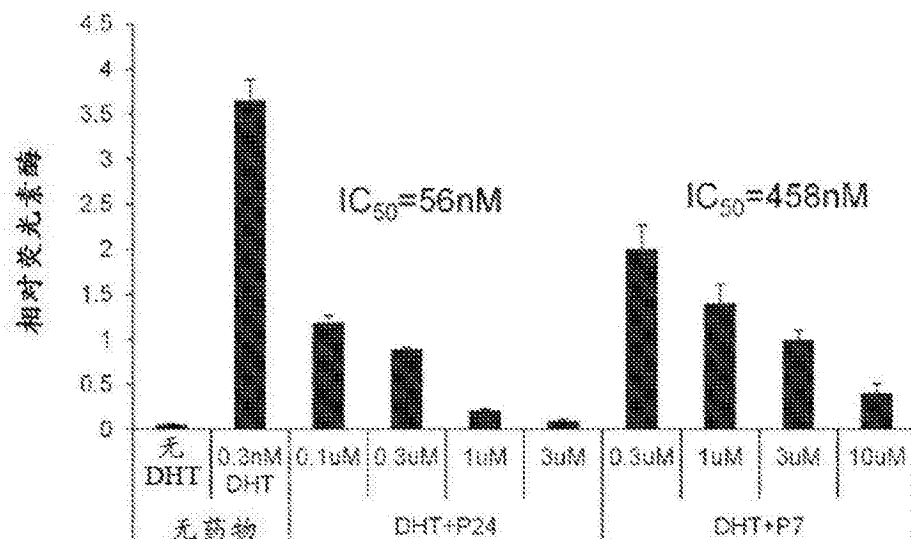


图2



药物组合	细胞类型	预期的IC50	实际的IC50	在I ₅₀ 下的 组合指数 (相互 非排他性 假设)
COH-P7: 比卡鲁胺 1:1 比率	LNCaP	113nM	75nM	.33
COH-P24: 比卡鲁胺 1:3 比率	LNCaP	40nM	25nM	.32

图3

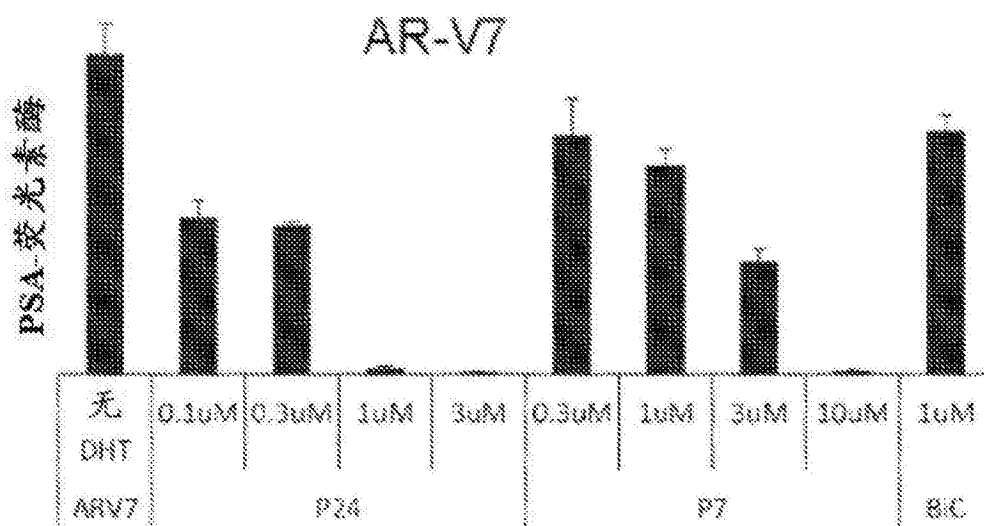


图4A

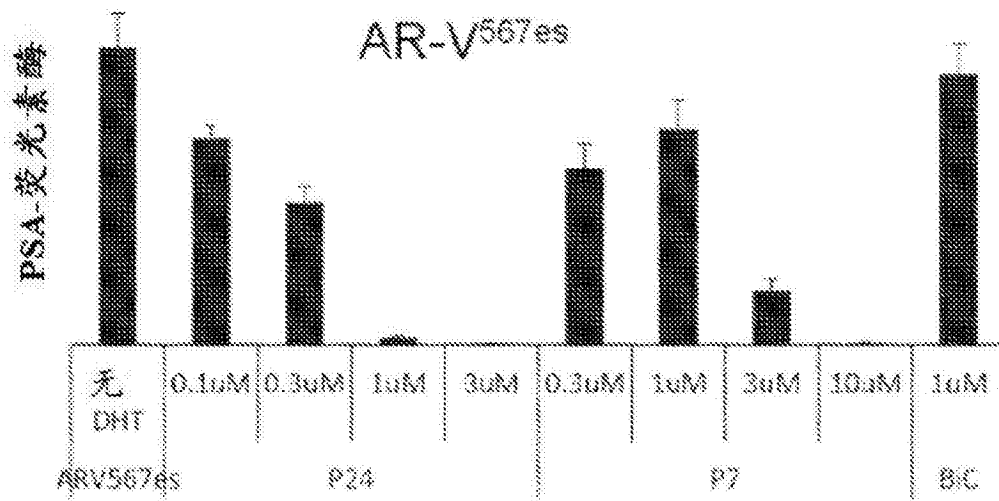


图4B

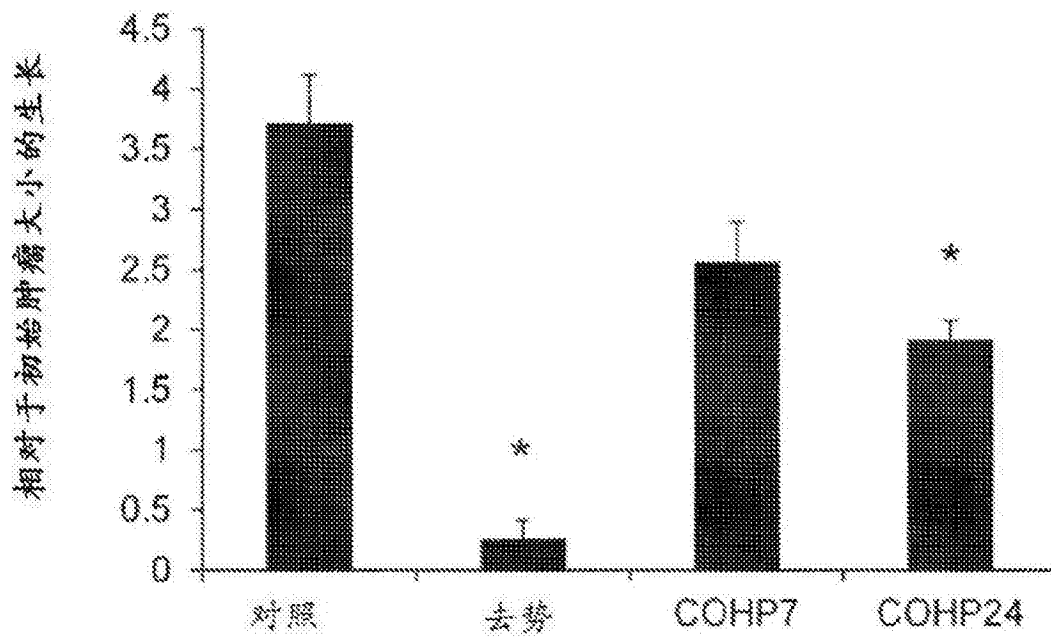


图5

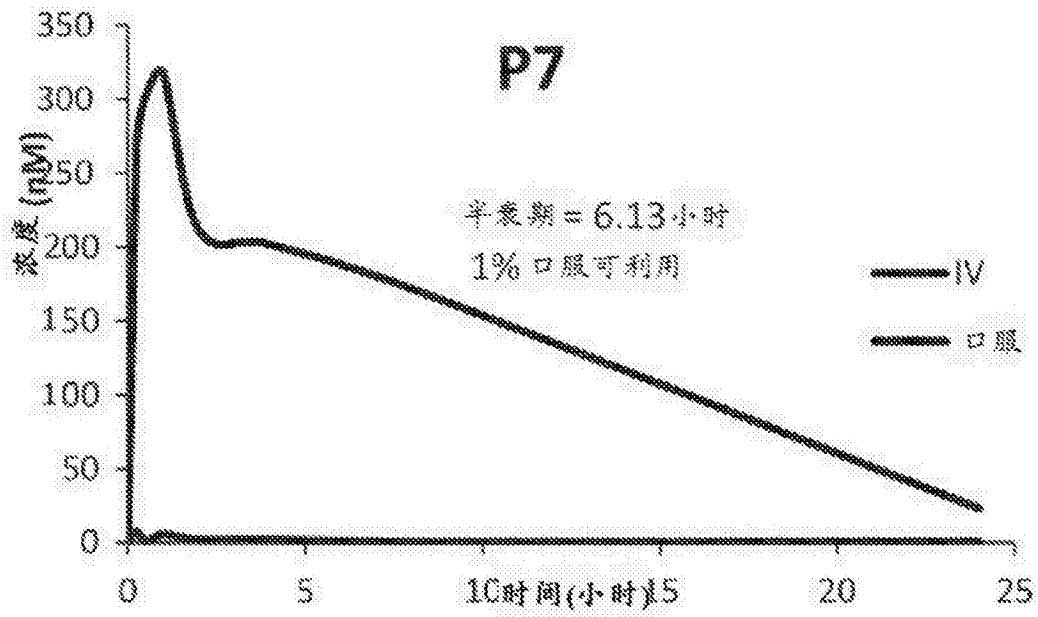


图6A

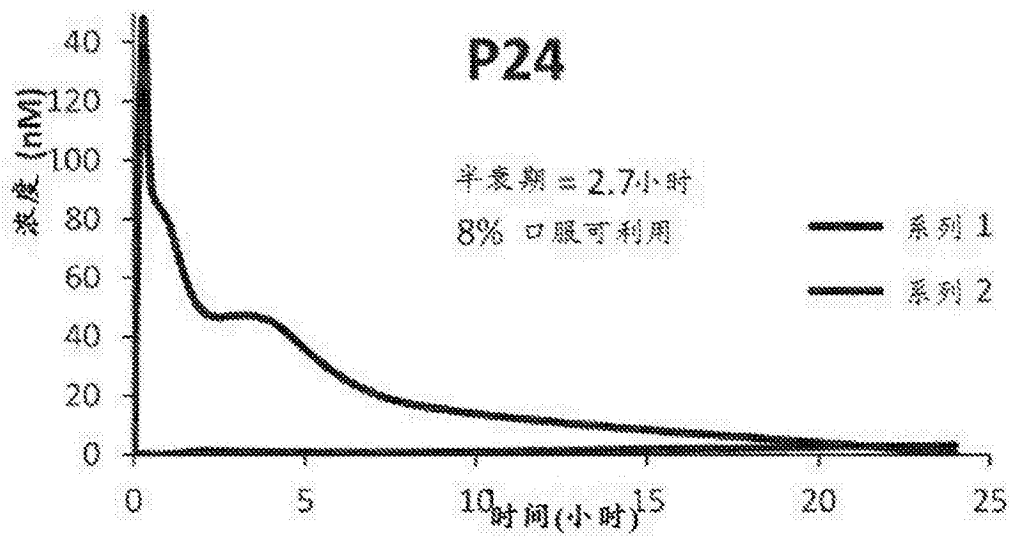


图6B

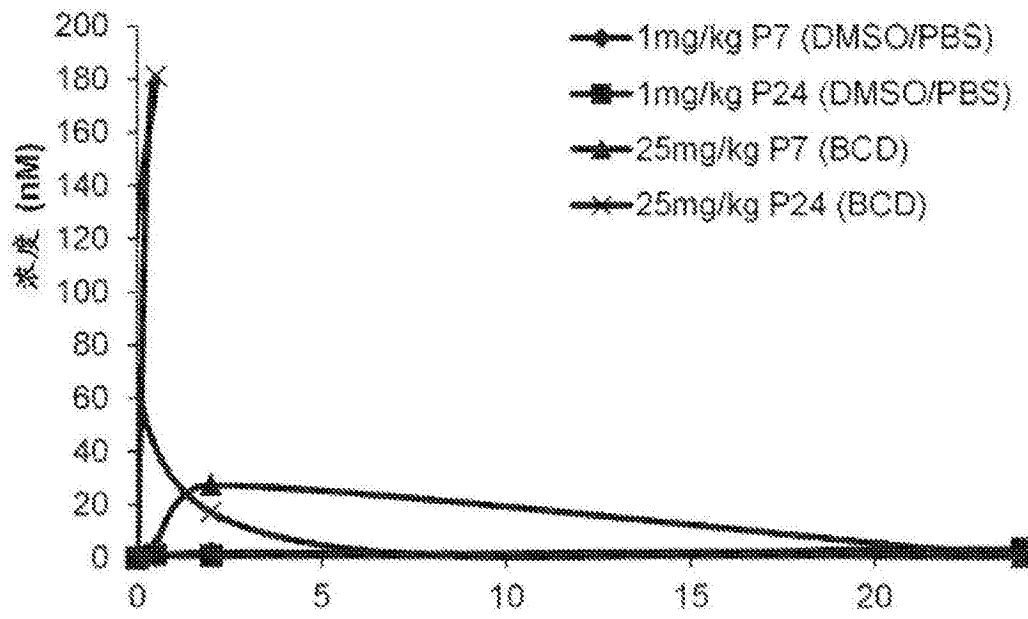


图7

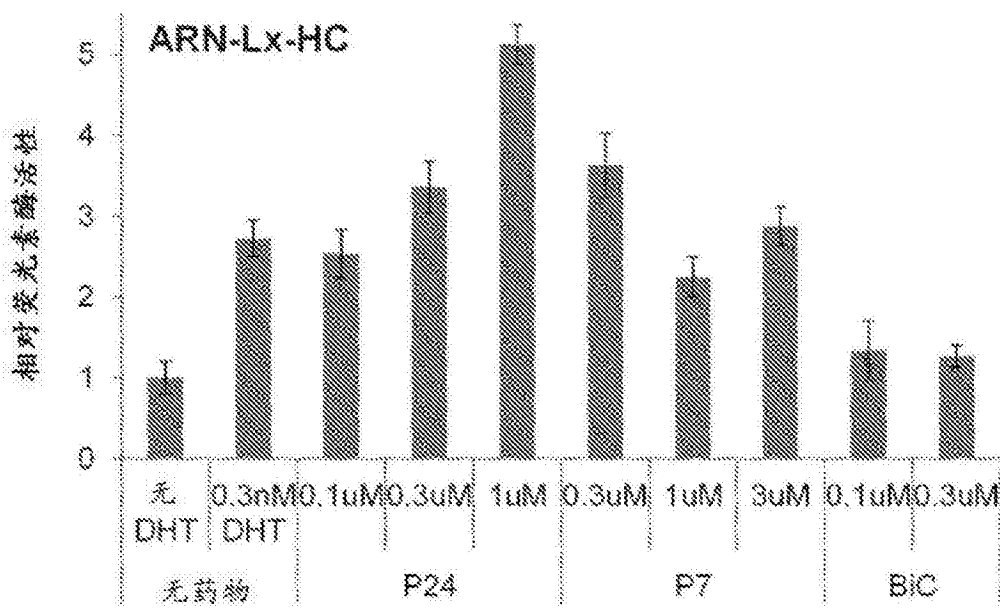


图8

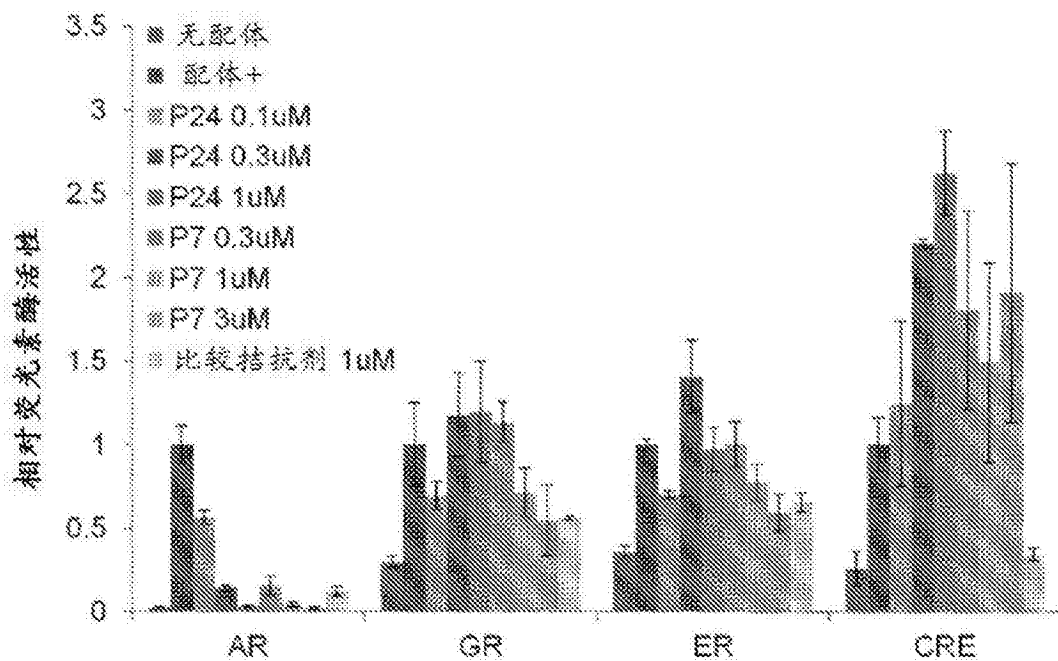


图9

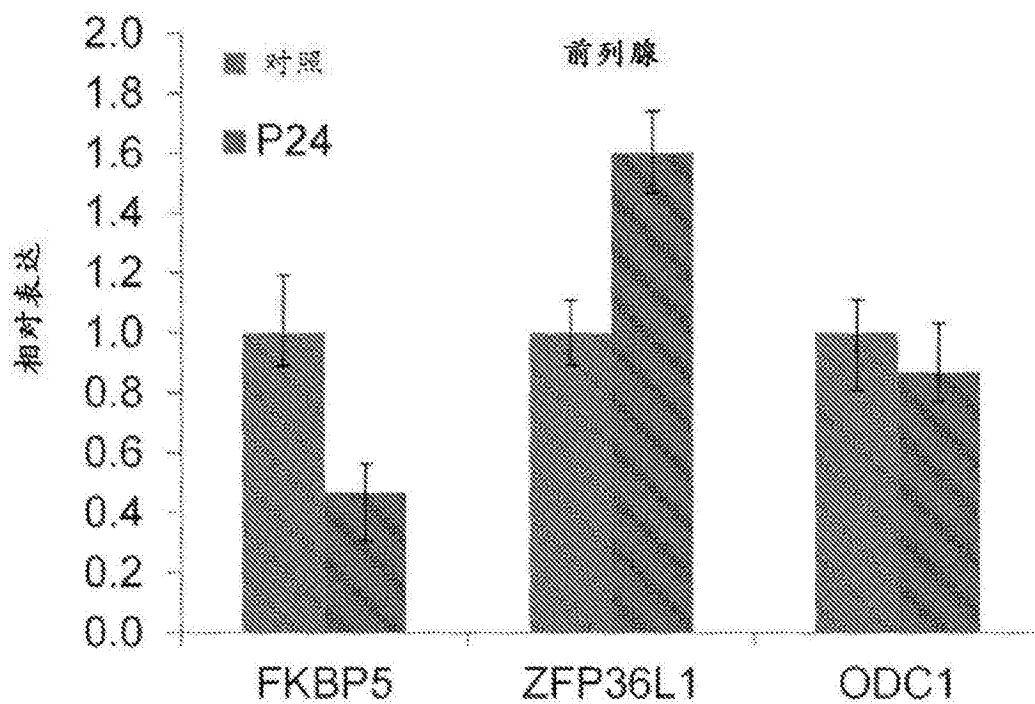


图10

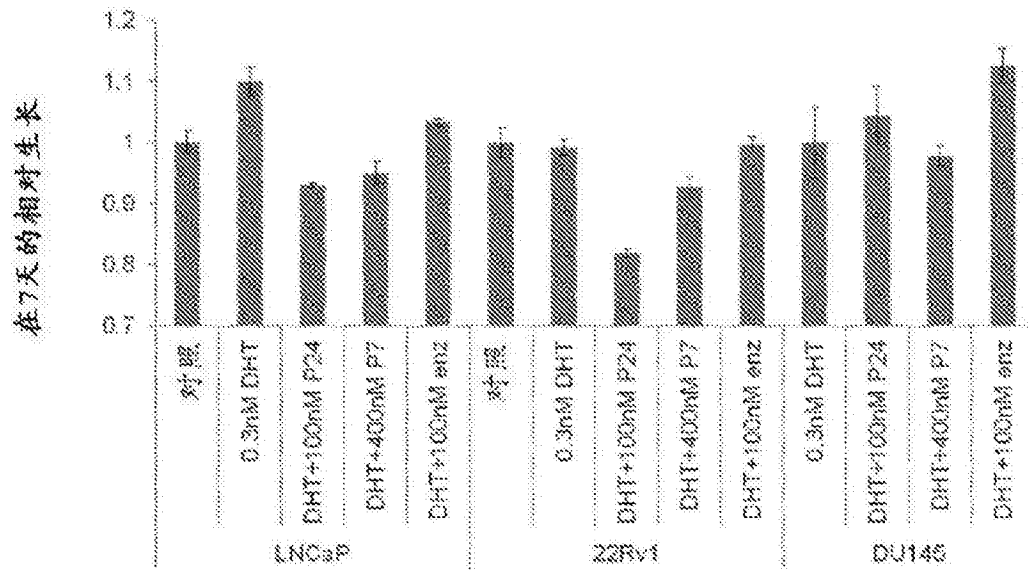


图11

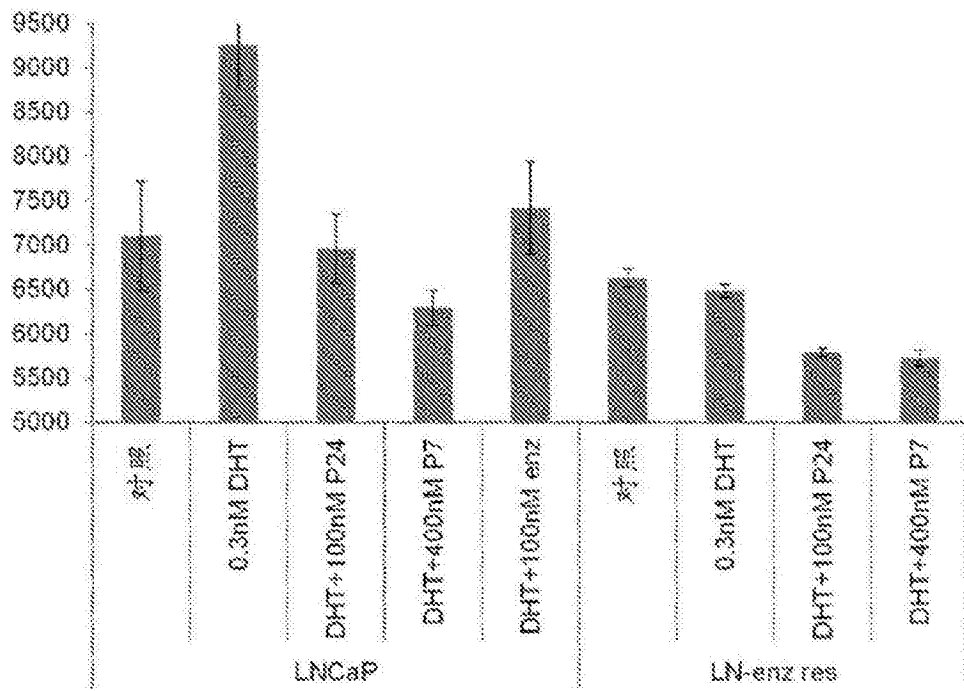


图12

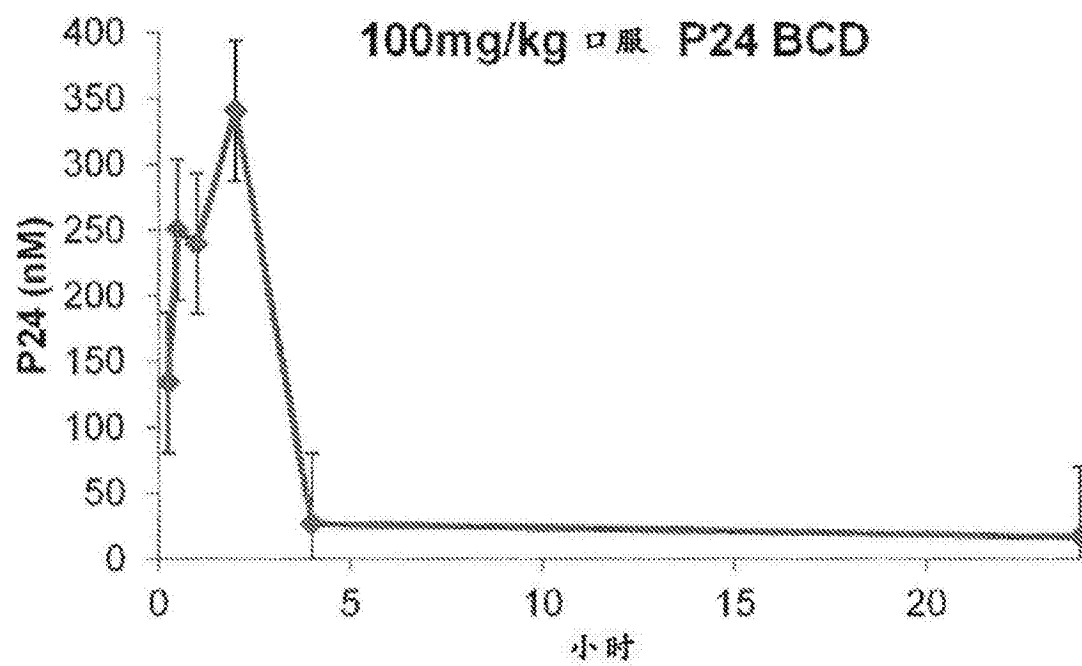


图13

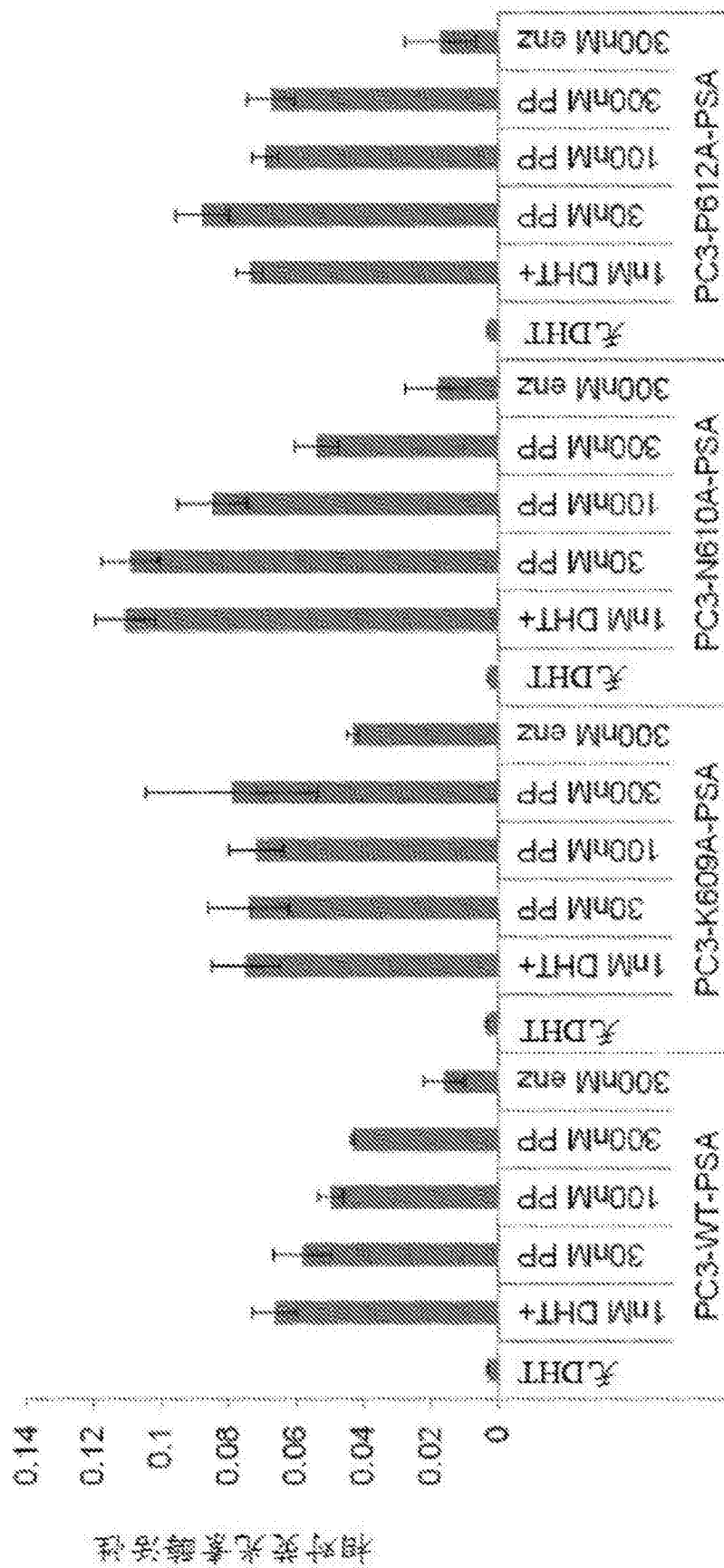


图14

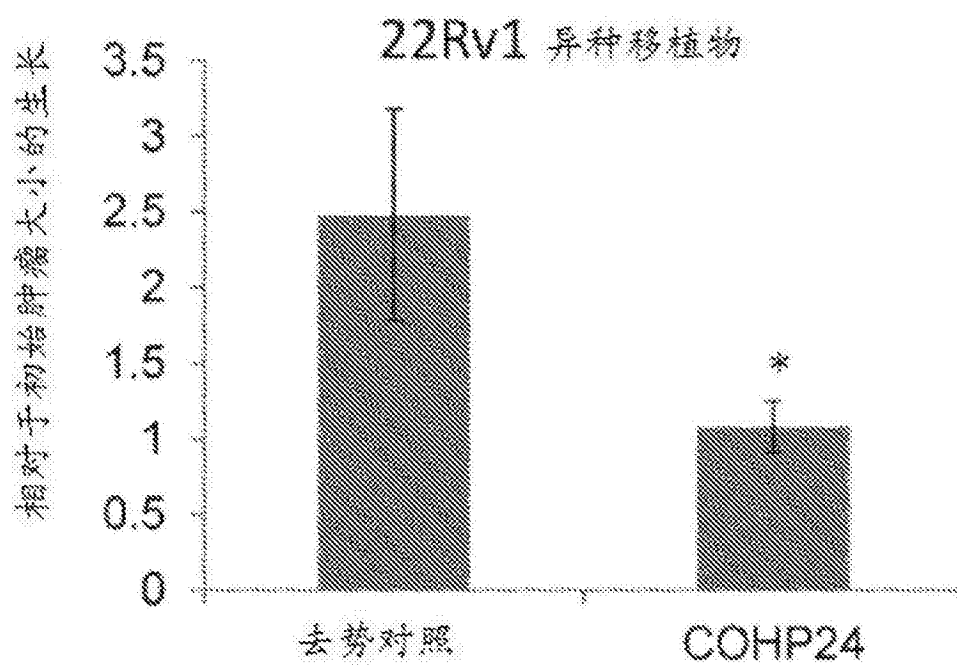


图15

在温育期间微粒体溶液中的P24的浓度(ng/ml)

温育时间(分钟)	在有NADPH的 小鼠微粒体中的P24	在没有NADPH的 小鼠微粒体中的P24	在有NADPH的 人微粒体中的P24	在没有NADPH的 人微粒体中的P24
0	100	100	100	100
5	44.9905	92.4449	78.6814	94.2801
15	16.084	91.6694	51.4105	89.4015
30	6.5808	85.8417	39.5045	90.9105
60	2.942	78.981	24.4062	80.2312

图16

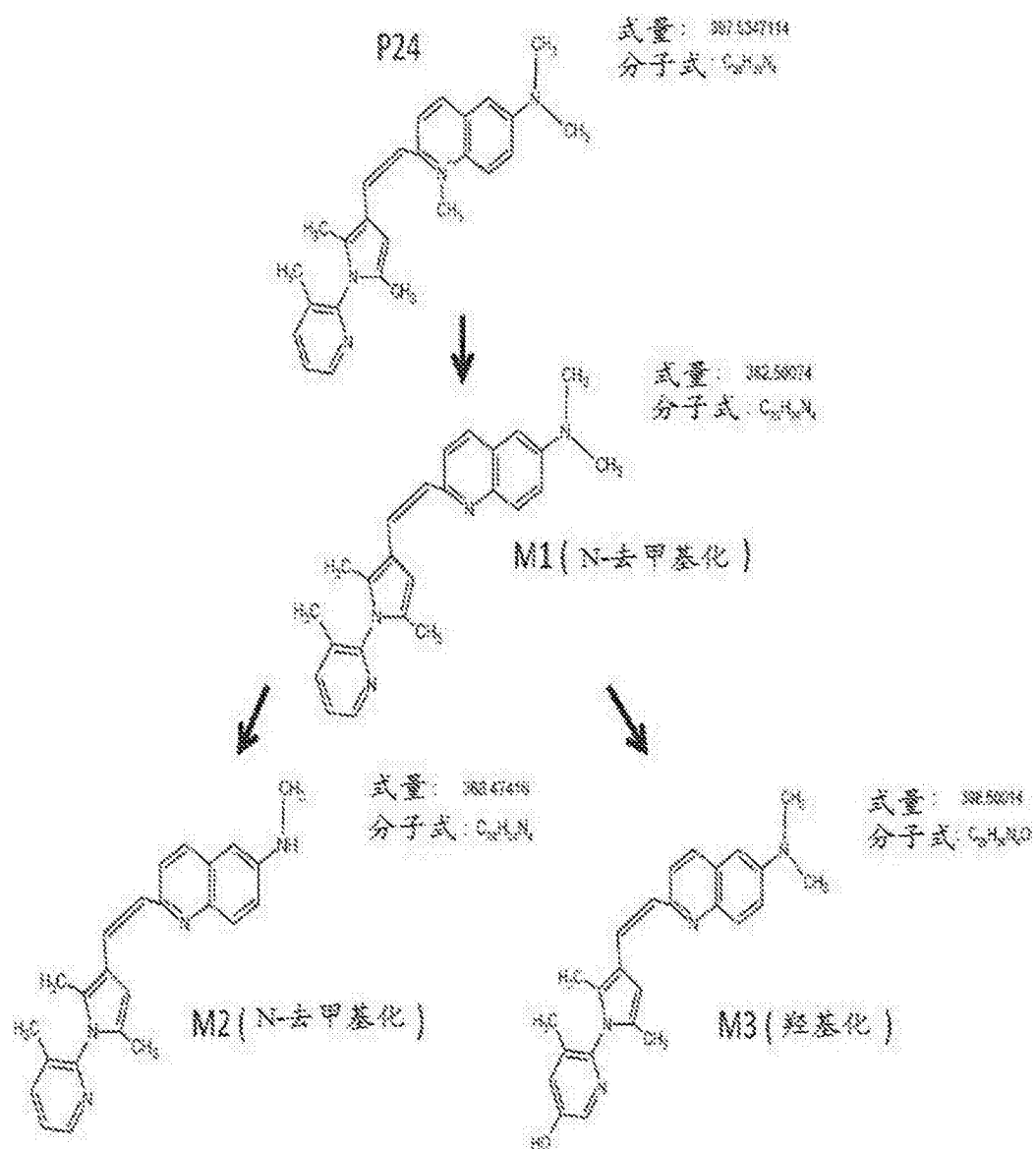


图17

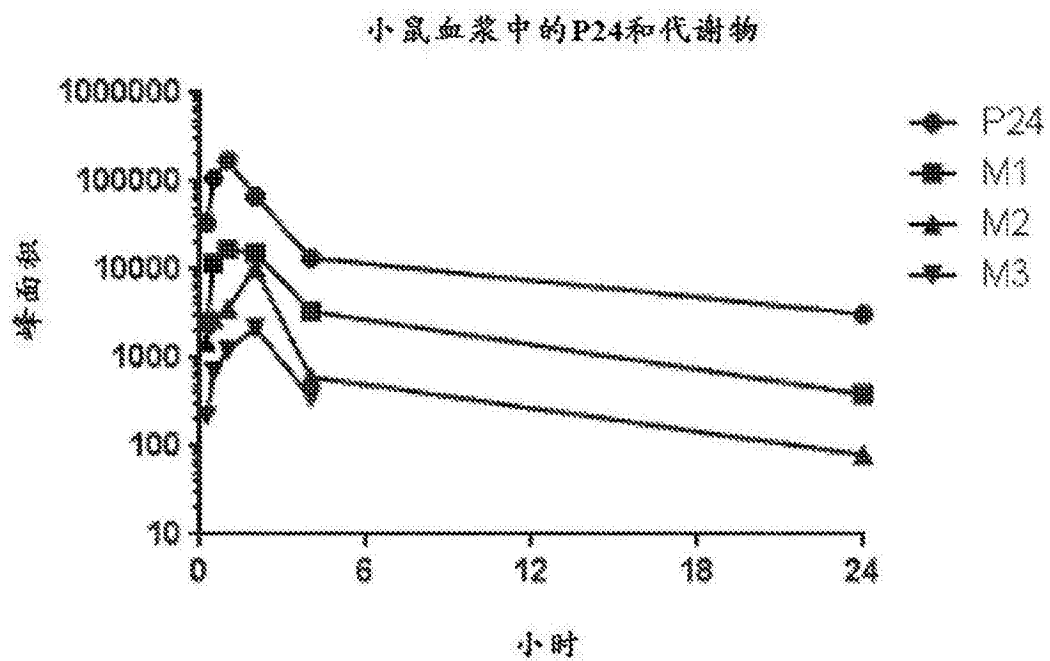


图18