



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107567448 B

(45) 授权公告日 2021.06.08

(21) 申请号 201680022357.7

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

(22) 申请日 2016.03.02

有限公司 11038

(65) 同一申请的已公布的文献号

代理人 唐伟杰

申请公布号 CN 107567448 A

(51) Int.CI.

(43) 申请公布日 2018.01.09

C07D 471/14 (2006.01)

(30) 优先权数据

C07D 487/14 (2006.01)

62/128,208 2015.03.04 US

A61K 31/551 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/4985 (2006.01)

2017.10.17

A61K 31/519 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61K 31/496 (2006.01)

PCT/US2016/020418 2016.03.02

A61K 31/4745 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

A61P 35/00 (2006.01)

W02016/141042 EN 2016.09.09

A61P 35/02 (2006.01)

(73) 专利权人 皮梅拉股份有限公司

(56) 对比文件

地址 美国加利福尼亚

CN 101888780 A, 2010.11.17

(72) 发明人 M·哈达彻

EP 1325009 B1, 2006.03.08

WO 0228860 A2, 2002.04.11

审查员 张建宏

权利要求书2页 说明书67页

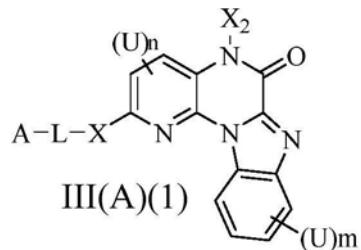
(54) 发明名称

组合物、用途及其制备方法

(57) 摘要

通常的，本发明提供新型的喹诺酮类化合物及其药物组合物，其可以抑制细胞增殖和/或诱导细胞凋亡。本发明还提供制备这类化合物和组合物的方法及其制造和使用方法。

1. 具有式III(A)(1)的结构式的化合物:



或其药学上可接受的盐;其中:

L是键或C₁-C₁₀的亚烷基;

A是杂环烷基或NR₄R₅,其中

R₄和R₅独立地是H、C₁-C₈的烷基;或

R₄和R₅连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;

X是NR₆;

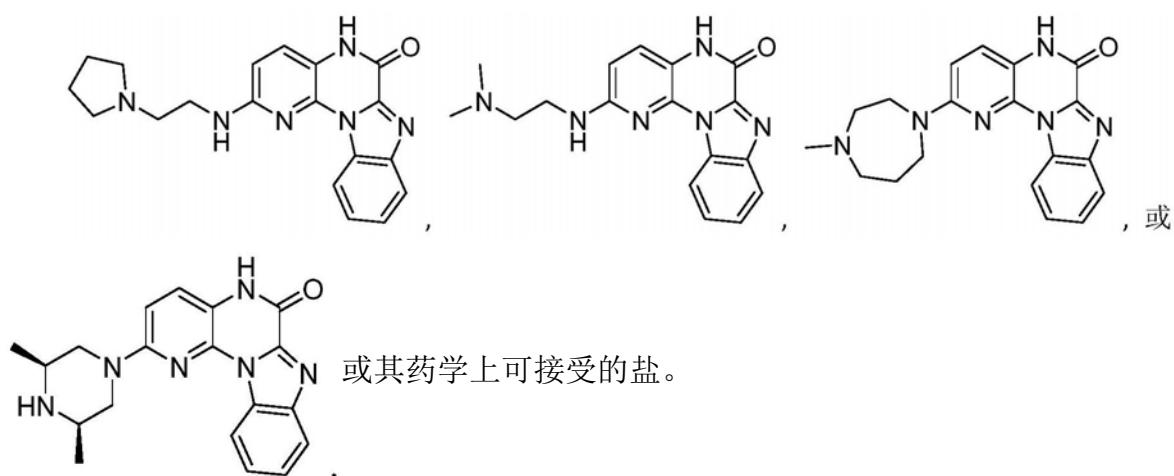
R₆是H或C₁-C₈的烷基;或

X₂是氢或C₁-C₈的烷基;或

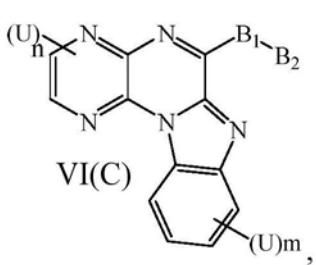
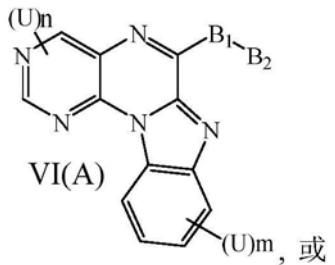
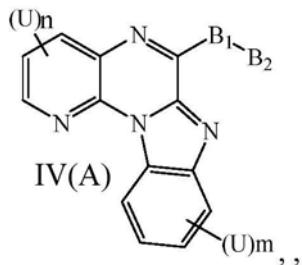
(U)_n和(U)_m独立地是H、卤素、CF₃、CN或C₁-C₁₀的烷基。

2. 权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,其中X₂是H。

3. 一种具有下列结构式之一的化合物:



4. 具有式IV(A),VI(A),或VI(C)的化合物:



或其药学上可接受的盐;其中:

B₁是键,

B₂是X-L-A;

L是C₁-C₁₀的亚烷基;

A是杂环烷基或NR₄R₅,其中

R₄和R₅独立地是H或C₁-C₈的烷基,或

R₄和R₅可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;

X是NR₆;其中

R₆是H或C₁-C₈的烷基;或

R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环;

(U)_n和(U)_m每个独立地是H、卤素、CF₃、CN、或C₁-C₁₀的烷基。

5. 权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有结构式IV(A)。

6. 权利要求4的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有结构式VI(A))或VI(C)。

7. 权利要求1-6中任一项的化合物在制备用于在受试者中治疗癌症的药物的用途。

8. 权利要求7的用途,其中所述癌症是乳腺癌、肺癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌、淋巴结癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈部癌、皮肤癌、肝癌、肾癌、血液癌症或心脏癌症。

组合物、用途及其制备方法

[0001] 关于联邦资助的声明

[0002] 本发明是部分获得了由议会国防部办公室指导性医学研究计划颁布的联邦拨款号W81XWH-15-1-0224的政府支持。政府对本发明享有一定的权利。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请要求在2015年3月4日提交的美国临时专利申请 No. 62/128,208的优先权，其全部内容通过引用并入本文。

技术领域

[0005] 本发明提供可以抑制细胞增殖和/或诱导细胞凋亡的新型化合物及其药物组合物。本发明还提供了制备这类化合物和组合物的方法及其制造和使用方法。

[0006] 发明背景

[0007] 核仁肥大与恶性转化相关已经一百多年了，所述核仁是核糖体生物发生的细胞位点。核糖体是细胞中负责蛋白质合成(翻译)的RNA-蛋白质复合物。与生长和增殖速率上调相关的致癌作用，需要显著增加翻译速率，并因此需要增加细胞核糖体含量。核糖体生物发生是高度复杂的耗能过程，其中通过RNA聚合酶I (Pol I) 的前核糖体RNA合成充当限速步骤。

[0008] 预料之中地，通过充当抑制剂的多种肿瘤抑制蛋白(包括p53、pRB 和PTEN)的作用，正常细胞中Pol I的转录被严格控制。由于肿瘤抑制基因的突变或者某些致癌途径比如cMye和PI3K/Ak/mTOR的激活的这种控制的丧失，导致Pol I转录的超活化，其通常发现于恶性肿瘤中。

[0009] 除了癌症之外，Pol I转录的超活化已经与多发性硬化症的不良预后相关，并且在某些病理性病毒包括巨细胞病毒、乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒的感染周期中已经显示出重要作用。因此，选择性破坏 Pol I转录的药剂作为抗癌、抗炎和抗病毒的治疗剂在概念上是具有吸引力的。

[0010] 发明概述

[0011] 本文提供了新型化合物和治疗或预防本文所述任意一种疾病或病症的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物。在具体的实施方案中，该化合物通过抑制POL1的转录而抑制核糖体生物发生，并且疾病或病症是适于通过抑制POL1的转录而治疗或预防的。

[0012] 在一个方面，本文所述的是一种在哺乳动物中用于治疗或预防癌症的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物。在另一个方面，本文所述的是一种在哺乳动物中用于治疗或预防炎性疾病的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物。

[0013] 在仍旧另一个方面，本文所述的是一种在哺乳动物中用于治疗或预防增殖性障碍的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接

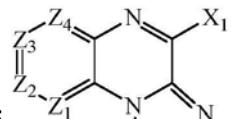
受的盐,或溶剂化物。在另一个方面,本文所述的是一种在哺乳动物中用于治疗或预防疾病或障碍的方法,包括施用治疗有效量的本文所述化合物,其中该化合物通过抑制POL1的转录而抑制核糖体生物发生。

[0014] 本文所述化合物、方法和组合物的其它目的、特征和优点从以下的详细描述中将变得显而易见。然而,应当理解的是,表明具体实施方案的详细描述和具体实施例仅通过例证的方式提供,因为通过本发明的详细描述,在本发明公开的精神和范围内的各种变化和修饰对本领域技术人员将变得显而易见。

[0015] 发明详述

[0016] 化合物

[0017] 本文所述化合物,包含其药学上可接受的盐、前药、活性代谢产物和药学上可接受的溶剂化物,通过抑制POL1的转录而抑制核糖体生物发生。



[0018] 在一个方面,本发明提供了式I化合物:



及其药学上可接受的盐、

酯类、前药、水合物和互变异构体;其中:

[0019] 每个Z₁、Z₂、Z₃和Z₄是N、CH或CR₁,条件是任意3个N是非相邻的;和进一步的条件是Z₁、Z₂、Z₃和Z₄中的一个或多个是CR₁;

[0020] 每个R₁独立地是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,或每个R₁独立地是H、卤素、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂或NO₂;

[0021] 和其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环,其任选地含有一个或多个N、O或S原子;和每个R₂和R₃基团,和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

[0022] 或每个R₁独立地是-W、-L-W、-X-L-A;其中X是NR₆、O或S;W是任选取代的4-7元氮杂环,任选地含有选自N、O和S的另外杂原子作为环成员;L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基,其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代;和A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳

烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，

[0023] R₄和R₅基团可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O 或S；和每个R₄和R₅基团，和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR' 和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0024] R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，

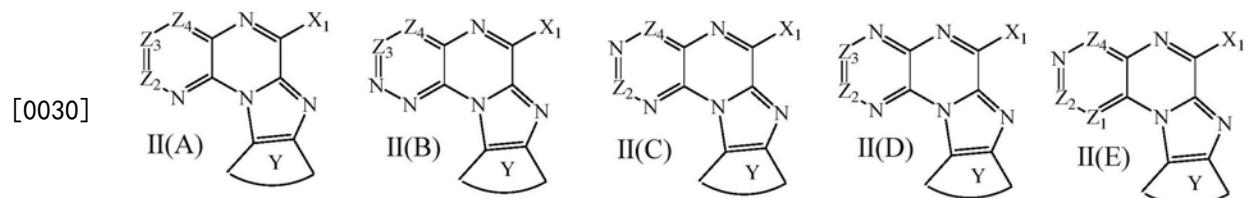
[0025] R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环；和R₄或R₅任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR' 和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0026] Y是任选取代的5-6元碳环或杂环环；

[0027] X₁是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，任选被一个或多个以下基团取代：卤素、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基；或

[0028] X₁是H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、酯生物电子等排体、COOH、羧基生物电子等排体、CONR₂R₃、酰胺生物电子等排体、OOCR₂、COR₂或NO₂。

[0029] 在一个方面，本发明提供式II(A)、II(B)、II(C)、II(D)和II(E)的化合物，



[0031] 和其药学上可接受的盐、酯类、前药、水合物和互变异构体；其中：

[0032] Z₂、Z₃和Z₄独立地是CH或CR₁；

[0033] 每个R₁独立地是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂

芳基、 C_7-C_{12} 的芳烷基或 C_6-C_{12} 的杂芳烷基基团,或每个R₁独立地是卤素、 CF_3 、 OR_2 、 NR_2R_3 、 NR_2OR_3 、 $NR_2NR_2R_3$ 、 SR_2 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $SO_2NR_2R_3$ 、 $NR_2SO_2R_3$ 、 $NR_2CONR_2R_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 $COOR_2$ 、 $COOH$ 、 $CONR_2R_3$ 、 $OOCR_2$ 、 COR_2 或 NO_2 ;

[0034] 或每个R₁独立地是-W、-L-W、-X-L-A;其中X是NR₆、O或S;W是任选取代的4-7元氮杂环,任选地含有选自N、O和S的另外杂原子作为环成员;L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基,其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代;和A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团;

[0035] R₄和R₅基团可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;和每个R₄和R₅基团,和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

[0036] R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团;或R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环;和R₄或R₅任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

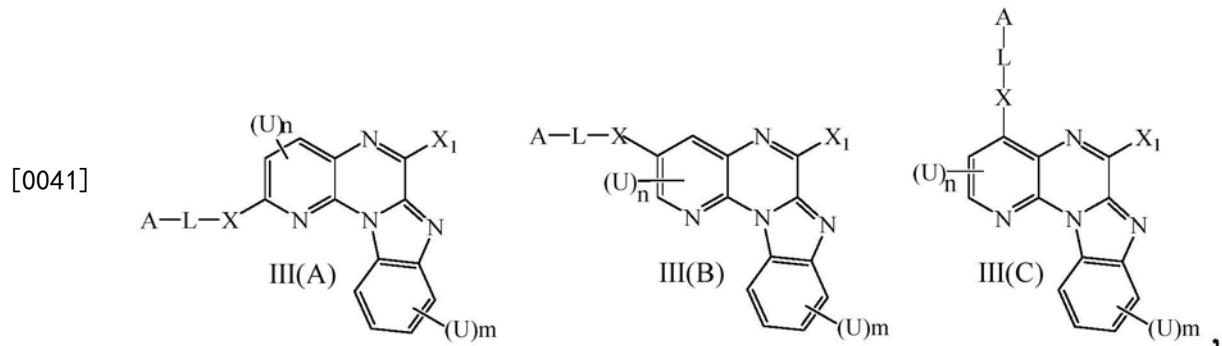
[0037] Y是任选取代的5-6元碳环或杂环;

[0038] X₁是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,或X₁是H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、极性取代基、羧基生物电子等排体、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂或NO₂;

[0039] 其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;和每个R₂和R₃基团,和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆

的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子。

[0040] 在一个方面，本发明提供式III(A)、III(B)和III(C)的化合物



和其药学上可接受的盐、酯类、前药、水合物和互变异构体；其中：

[0042] L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基，其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代；

[0043] A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅，其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，

[0044] R₄和R₅可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S；和每个R₄和R₅基团，和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0045] X是NR₆、O或S；

[0046] R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团；

[0047] R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环；和R₄或R₅任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

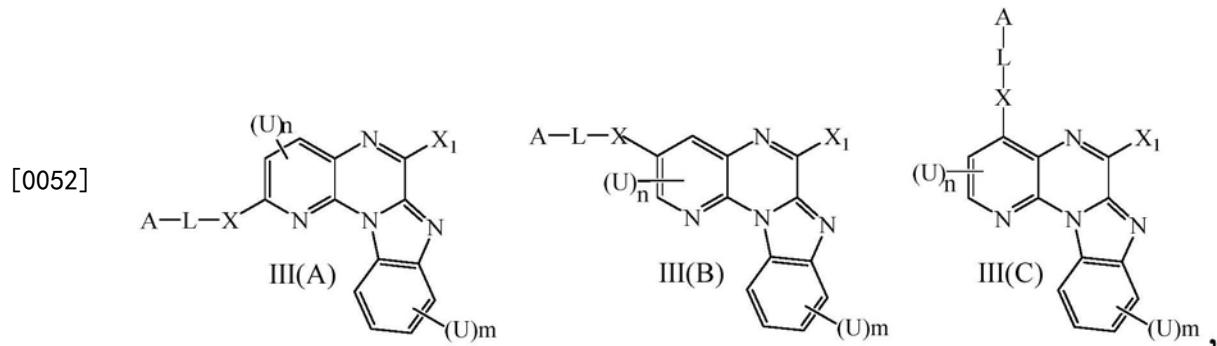
[0048] X₁是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的

炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，或X₁是H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、酯生物电子等排体、COOH、羧基生物电子等排体、CONR₂R₃、酰胺生物电子等排体、OOCR₂、COR₂或NO₂；

[0049] (U)_n和(U)_m独立地是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基，其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=O，或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代；

[0050] 其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S；和每个R₂和R₃基团，和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'、NR' CONR'、NR' COOR'、NR' COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子。

[0051] 在一个方面，本发明提供式III(A) (1)、III(B) (1)和III(C) (1)的化合物：



和其药学上可接受的盐、酯类、前药、水合物和互变异构体；其中：

[0053] L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基，其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代；

[0054] A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅，其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，

[0055] R₄和R₅可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S；和每个R₄和R₅基团，和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'、NR' SO₂R'、NR' CONR'、NR' COOR'、NR' COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0056] X是NR₆、O或S；

[0057] R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团；

[0058] R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环；和R₄或R₅任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0059] X₂是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团；

[0060] (U)_n和(U)_m独立地是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基，其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=O，或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代；

[0061] 其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S；和每个R₂和R₃基团，和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子。

[0062] 在一些实施方案中，L是键、C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基，其中每个任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代；

[0063] 在一些实施方案中，A是杂环烷基、杂芳基、季胺或NR₄R₅，其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团。

[0064] 在一些实施方案中，R₄和R₅可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S；和每个R₄和R₅基团，和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取

代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=0;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

[0065] 在一些实施方案中,X是NR₆、0或S;

[0066] 在一些实施方案中,R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团。

[0067] 在一些实施方案中,R₆连接R₄或R₅形成3-8元环;和R₄或R₅任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=0、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=0;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O 和S的杂原子;

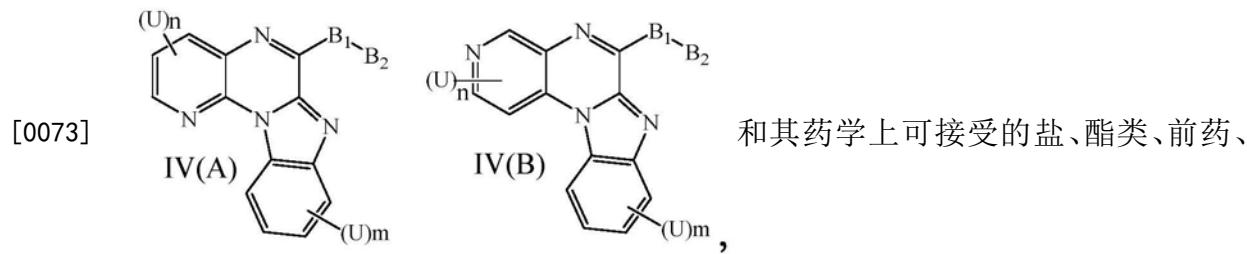
[0068] 在一些实施方案中,X₂是H、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基,其中每个任选被一个或多个卤素、=0,或是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代。

[0069] 在一些实施方案中,(U)_n和(U)_m独立地是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或 C₂-C₁₀的杂烯基,其中每个任选地被一个或多个卤素、=0,或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代;

[0070] 在一些实施方案中,在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S原子;和每个 R₂和R₃基团,和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=0、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=0;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O 和S的杂原子。

[0071] 在一些优选的实施方案中,X₂是H。

[0072] 在一个方面,本发明提供式IV(A)和IV(B)的化合物,



水合物和互变异构体;其中:

[0074] B₁是键或C=0,B₂是X-L-A

[0075] L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接

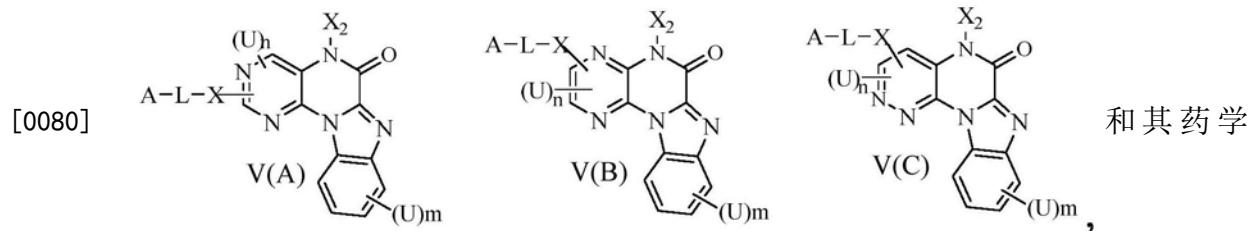
基,其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代;

[0076] A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,或R₄和R₅可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;和每个R₄和R₅基团,和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O 和S的杂原子;

[0077] X是CR₆R₆、NR₆、O或S;其中R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团;或R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环;

[0078] (U)_n和(U)_m独立地是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基,其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=O,或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代;

[0079] 在一个方面,本发明提供式V(A)、V(B)和V(C)的化合物:



上可接受的盐、酯类、前药、水合物和互变异构体;其中:

[0081] L是键、C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基,其中每个任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O) 或C₁-C₆的烷基的取代基取代;

[0082] A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,

[0083] R₄和R₅可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;和每个R₄和R₅基团,和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O 和S的杂原子;

[0084] X是NR₆、O或S；

[0085] R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团；

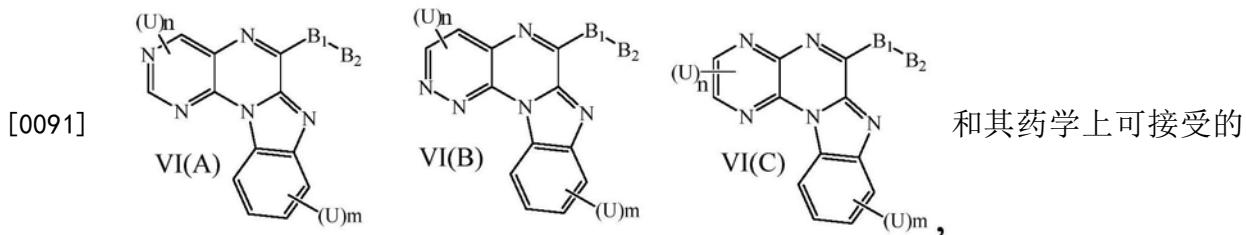
[0086] R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环；和R₄或R₅任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0087] X₂是H、任选取代的C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基，其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=O，或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代；

[0088] (U)_n和(U)_m独立地是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基，其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=O，或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代；

[0089] 其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S；和每个R₂和R₃基团，和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子。

[0090] 在一个方面，本发明提供式VI(A)、VI(B)和VI(C)的化合物：



盐、酯类、前药、水合物和互变异构体；其中：

[0092] B₁是键或C=O；

[0093] B₂是X-L-A；

[0094] L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基，其中每个任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代；

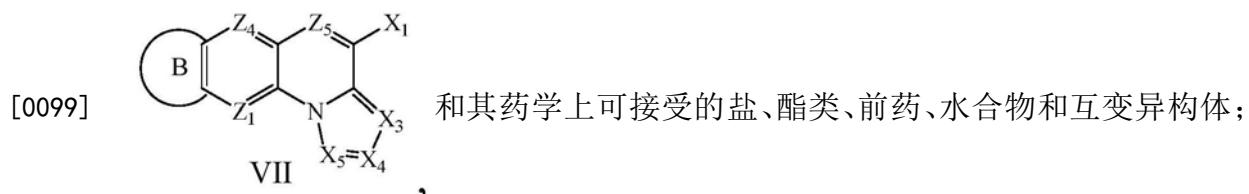
[0095] A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅，其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，或R₄和

R_5 可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;和每个 R_4 和 R_5 基团,和通过 R_4 和 R_5 基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=0、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=0;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O 和S的杂原子;

[0096] X是CR₆R₆、NR₆、0或S;其中R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团;或R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环;

[0097] (U)_n和(U)_m独立地是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基,其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=0,或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代。

[0098] 在一个方面,本发明提供式VII的化合物:



其中:

[0100] B是任选取代的5-6元碳环或杂环环;

[0101] Z₅是N或CX₂;

[0102] 每个Z₁和Z₄是N、CH或CR₁,条件是任意3个N是非相邻的;和进一步的条件是Z₁、Z₂、Z₃和Z₄中的一个或多个是CR₁;

[0103] 每个R₁独立地是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,或每个R₁独立地是H、卤素、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂或NO₂;

[0104] 和其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S原子;和每个R₂和R₃基团,和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=0、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=0;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O 和S的杂原子;

[0105] 在相邻原子上的两个R₁基团可以形成羧酸环(carboxylic ring)、杂环环、芳基或杂芳基,其中每个可以是任选取代的和/或与环稠合;

[0106] 或每个R₁独立地是-W、-L-W、-X-L-A;其中X是NR₆、O或S;W是任选取代的4-7元氮杂环,任选地含有选自N、O和S的另外杂原子作为环成员;L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基,其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代;和A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,

[0107] R₄和R₅基团可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;和每个R₄和R₅基团,和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

[0108] R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团;

[0109] R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环;和R₄或R₅任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

[0110] X₁是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,任选被一个或多个以下基团取代:卤素、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,或;

[0111] X₁是H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、酯生物电子等排体、COOH、羧基生物电子等排体、CONR₂R₃、酰胺生物电子等排体、OOCR₂、COR₂或NO₂;

[0112] X₂是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基,其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=O,或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代。

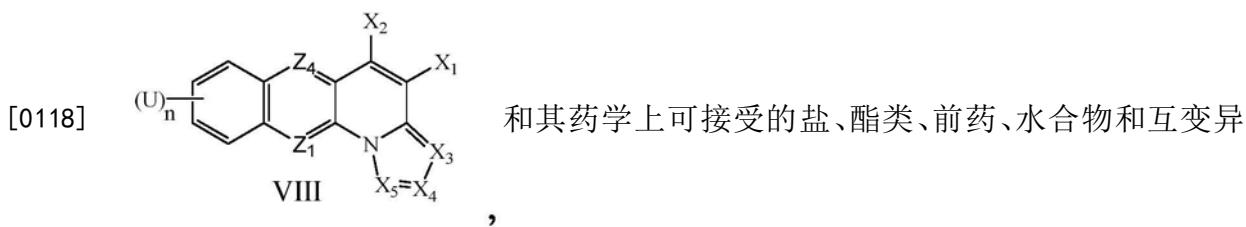
[0113] 每个X₃、X₄和X₅是N或CR₁₀

[0114] 每个R₁₀独立地是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，或每个R₁独立地是H、卤素、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂或NO₂；

[0115] 和其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S原子；和每个R₂和R₃基团，和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0116] 在相邻原子上的两个R₁₀基团可以形成羧酸环、杂环环、芳基或杂芳基，其中每个可以是任选取代的和/或与环稠合；或每个R₁₀独立地是-W、-L-W、-X-L-A；其中X是NR₆、O或S；W是任选取代的4-7元氮杂环，任选地含有选自N、O和S的另外杂原子作为环成员；L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基，其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代；和A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅，其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团。

[0117] 在一个方面，本发明提供式VIII化合物：



构体；其中：

[0119] Z₅是N或CX₂；

[0120] 每个Z₁和Z₄是N、CH或CR₁；

[0121] 每个R₁独立地是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，或每个R₁独立地是H、卤素、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂或NO₂；

[0122] 和其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S原子；和每个R₂和R₃基团，和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环，

任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

[0123] 或每个R₁独立地是-W、-L-W、-X-L-A;其中X是NR₆、O或S;W是任选取代的4-7元氮杂环,任选地含有选自N、O和S的另外杂原子作为环成员;L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚烷基、C₂-C₁₀的亚烯基或C₂-C₁₀的杂亚烯基连接基,其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或C₁-C₆的烷基的取代基取代;和A是杂环烷基、杂芳基或NR₄R₅,其中R₄和R₅独立地是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,

[0124] R₄和R₅基团可以连接形成3-8元环,任选地含有一个或多个N、O或S;和每个R₄和R₅基团,和通过R₄和R₅基团一起连接形成的每个环,任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

[0125] R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,

[0126] R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环;和R₄或R₅任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自卤素、=O、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂,其中每个R'独立地是H、C₁-C₆的烷基、C₂-C₆的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₂-C₆的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₀的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基,其中每个任选被一个或多个基团取代,所述基团选自卤素、C₁-C₄的烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₆的酰基、C₁-C₆的杂酰基、羟基、氨基和=O;其中两个R'可以连接形成3-7元环,其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子;

[0127] X₁是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,任选被一个或多个以下基团取代:卤素、=O、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团,或;

[0128] X₁是H、NR₂R₃、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、

COOR_2 、酯生物电子等排体、 COOH 、羧基生物电子等排体、 CONR_2R_3 、酰胺生物电子等排体、 OOCR_2 、 COR_2 或 NO_2 ；

[0129] X_2 是H、卤素、 CF_3 、 CN 、 OR_7 、 NR_8R_9 、 SR_7 、 $\text{SO}_2\text{NR}_8\text{R}_9$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的杂烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 的烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 的杂烯基，其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=0，或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代。

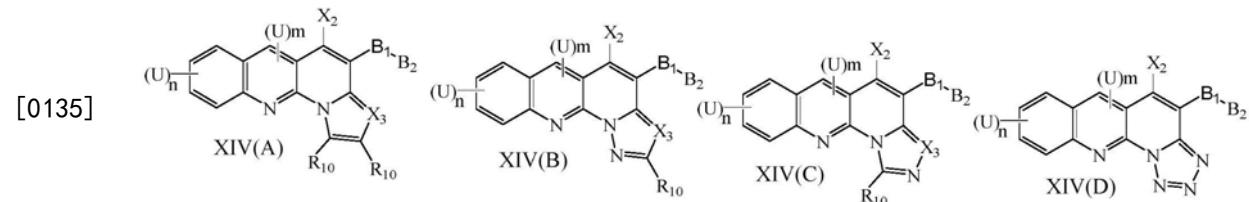
[0130] 每个 X_3 、 X_4 和 X_5 是N或 CR_{10}

[0131] 每个 R_{10} 独立地是任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 的烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的杂烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的杂烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的炔基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的杂炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 的酰基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的杂酰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 的芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 的杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 的芳烷基或 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 的杂芳烷基基团，或每个 R_1 独立地是H、卤素、 CF_3 、 OR_2 、 NR_2R_3 、 NR_2OR_3 、 $\text{NR}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 SR_2 、 SOR_2 、 SO_2R_2 、 $\text{SO}_2\text{NR}_2\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_2\text{SO}_2\text{R}_3$ 、 $\text{NR}_2\text{CONR}_2\text{R}_3$ 、 NR_2COOR_3 、 NR_2COR_3 、 CN 、 COOR_2 、 COOH 、 CONR_2R_3 、 OOCR_2 、 COR_2 或 NO_2 ；

[0132] 和其中在同一原子或相邻原子上的 R_2 和 R_3 基团可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S原子；和每个 R_2 和 R_3 基团，和通过 R_2 和 R_3 基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=0、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 的杂烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的酰基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 的杂酰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 的芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_{10}$ 的杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 的芳烷基或 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 的杂烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的酰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的杂酰基、羟基、氨基和=0；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0133] 在相邻原子上的两个 R_{10} 基团可以形成羧酸环、杂环环、芳基或杂芳基，其中每个可以是任选取代的和/或与环稠合；或每个 R_{10} 独立地是-W、-L-W、-X-L-A；其中X是 NR_6 、O或S；W是任选取代的4-7元氮杂环，任选地含有选自N、O和S的另外杂原子作为环成员；L是 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的亚烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的杂亚烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 的亚烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 的杂亚烯基连接基，其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=0)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷基的取代基取代；和A是杂环烷基、杂芳基或 NR_4R_5 ，其中 R_4 和 R_5 独立地是H、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 的烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的杂烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的杂烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的炔基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的杂炔基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 的酰基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$ 的杂酰基、 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 的芳基、 $\text{C}_5\text{-C}_{12}$ 的杂芳基、 $\text{C}_7\text{-C}_{12}$ 的芳烷基或 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 的杂芳烷基基团，

[0134] 在一个方面，本发明提供式XIV(A)、XIV(B)、XIV(C)和XIV(D)的化合物：



，和其药学上可接受的盐、酯类、前药、水合物和互变异构体；其中：

[0136] B_1 是键或 $\text{C}=0$ 和 B_2 是 $\text{X}-\text{L}-\text{A}$ ；

[0137] L是 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的亚烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 的杂亚烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 的亚烯基或 $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ 的杂亚烯基连接基，其中每个任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=0)或 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 的烷基的取代基取代；

[0138] A是杂环烷基、杂芳基或 NR_4R_5 ，其中 R_4 和 R_5 独立地是H、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 的烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_8$

C_8 的杂烷基、 C_2-C_8 的烯基、 C_2-C_8 的杂烯基、 C_2-C_8 的炔基、 C_2-C_8 的杂炔基、 C_1-C_8 的酰基、 C_2-C_8 的杂酰基、 C_6-C_{10} 的芳基、 C_5-C_{12} 的杂芳基、 C_7-C_{12} 的芳烷基或 C_6-C_{12} 的杂芳烷基基团，或 R_4 和 R_5 可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S；和每个 R_4 和 R_5 基团，和通过 R_4 和 R_5 基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=0、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、 C_1-C_6 的烷基、 C_2-C_6 的杂烷基、 C_1-C_6 的酰基、 C_2-C_6 的杂酰基、 C_6-C_{10} 的芳基、 C_5-C_{10} 的杂芳基、 C_7-C_{12} 的芳烷基或 C_6-C_{12} 的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、 C_1-C_4 的烷基、 C_1-C_4 的杂烷基、 C_1-C_6 的酰基、 C_1-C_6 的杂酰基、羟基、氨基和=0；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0139] X是CR₆R₆、NR₆、O或S；其中R₆是H、任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团；或R₆可以连接R₄或R₅形成3-8元环；

[0140] X₂是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基，其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=0，或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代。

[0141] (U)_n和(U)_m独立地是H、卤素、CF₃、CN、OR₇、NR₈R₉、SR₇、SO₂NR₈R₉、C₁-C₁₀的烷基、C₁-C₁₀的杂烷基、C₂-C₁₀的烯基或C₂-C₁₀的杂烯基，其中每个可以任选地被一个或多个卤素、=0，或者是任选取代的3-7元碳环或杂环环取代；

[0142] 每个X₃、X₄和X₅是N或CR₁₀；

[0143] 每个R₁₀独立地是任选取代的C₁-C₈的烷基、C₂-C₈的杂烷基、C₂-C₈的烯基、C₂-C₈的杂烯基、C₂-C₈的炔基、C₂-C₈的杂炔基、C₁-C₈的酰基、C₂-C₈的杂酰基、C₆-C₁₀的芳基、C₅-C₁₂的杂芳基、C₇-C₁₂的芳烷基或C₆-C₁₂的杂芳烷基基团，或每个R₁独立地是H、卤素、CF₃、OR₂、NR₂R₃、NR₂OR₃、NR₂NR₂R₃、SR₂、SOR₂、SO₂R₂、SO₂NR₂R₃、NR₂SO₂R₃、NR₂CONR₂R₃、NR₂COOR₃、NR₂COR₃、CN、COOR₂、COOH、CONR₂R₃、OOCR₂、COR₂或NO₂；

[0144] 和其中在同一原子或相邻原子上的R₂和R₃基团可以连接形成3-8元环，任选地含有一个或多个N、O或S原子；和每个R₂和R₃基团，和通过R₂和R₃基团一起连接形成的每个环，任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自卤素、=0、=N-CN、=N-OR'、=NR'、OR'、N(R')₂、SR'、SO₂R'、SO₂NR'₂、NR'SO₂R'、NR'CONR'₂、NR'COOR'、NR'COR'、CN、COOR'、CON(R')₂、OOCR'、COR'和NO₂，其中每个R'独立地是H、 C_1-C_6 的烷基、 C_2-C_6 的杂烷基、 C_1-C_6 的酰基、 C_2-C_6 的杂酰基、 C_6-C_{10} 的芳基、 C_5-C_{10} 的杂芳基、 C_7-C_{12} 的芳烷基或 C_6-C_{12} 的杂芳烷基，其中每个任选被一个或多个基团取代，所述基团选自卤素、 C_1-C_4 的烷基、 C_1-C_4 的杂烷基、 C_1-C_6 的酰基、 C_1-C_6 的杂酰基、羟基、氨基和=0；其中两个R'可以连接形成3-7元环，其任选含有至多三个选自N、O和S的杂原子；

[0145] 在相邻原子上的两个R₁₀基团可以形成羧酸环、杂环环、芳基或杂芳基，其中每个可以是任选取代的和/或与环稠合；

[0146] 或每个R₁₀独立地是-W、-L-W、-X-L-A；其中X是NR₆、O或S；W是任选取代的4-7元氮杂环，任选地含有选自N、O和S的另外杂原子作为环成员；L是C₁-C₁₀的亚烷基、C₁-C₁₀的杂亚

烷基、 C_2-C_{10} 的亚烯基或 C_2-C_{10} 的杂亚烯基连接基，其中每个可以任选地被一个或多个选自卤素、氧代(=O)或 C_1-C_6 的烷基的取代基取代；和A是杂环烷基、杂芳基或 NR_4R_5 ，其中 R_4 和 R_5 独立地是H、任选取代的 C_1-C_8 的烷基、 C_2-C_8 的杂烷基、 C_2-C_8 的烯基、 C_2-C_8 的杂烯基、 C_2-C_8 的炔基、 C_2-C_8 的杂炔基、 C_1-C_8 的酰基、 C_2-C_8 的杂酰基、 C_6-C_{10} 的芳基、 C_5-C_{12} 的杂芳基、 C_7-C_{12} 的芳烷基或 C_6-C_{12} 的杂芳烷基基团。

[0147] 本文考虑了用于上述各种变量的基团的任意组合。在整个说明书中，其基团和取代基是由本领域技术人员选择的，以提供稳定的基团(moieties)和化合物。

[0148] 在一个方面，本文所述的是药物组合物，包含所述的化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物和至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，药物组合物被配制成为通过静脉内施用、皮下施用、口服施用、吸入剂、鼻腔施用、皮肤施用或眼部施用而施用于哺乳动物。在一些实施方案中，药物组合物是片剂、丸剂、胶囊、液体、混悬液、凝胶、分散液、溶液、乳液、软膏或洗液的形式。

[0149] 在一个方面，本文所述的是一种用于治疗或预防任意一种本文所述的疾病或病症的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物。

[0150] 在另一个方面，本文所述的是一种在哺乳动物中用于治疗或预防癌症或纤维化或其组合的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物。

[0151] 在一个方面，本文所述的是一种在哺乳动物中用于治疗或预防癌症的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物。在一些实施方案中，该癌症是易于用POL1转录抑制剂治疗的。在一些实施方案中，该方法进一步包含向哺乳动物施用除了本文所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外的第二种治疗剂。

[0152] 在一个方面，本文所述的是一种在哺乳动物中用于治疗或预防炎性疾病的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物。在一些实施方案中，该炎性疾病是易于用POL1转录抑制剂治疗的。在一些实施方案中，该方法进一步包含向哺乳动物施用除了本文所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外的第二种治疗剂。

[0153] 在一个方面，本文所述的是一种在哺乳动物中用于治疗或预防增殖性障碍的方法，包括向有此需求的哺乳动物施用治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，或溶剂化物。在一些实施方案中，该增殖性障碍是易于用POL1转录抑制剂治疗的。在一些实施方案中，该方法进一步包含向哺乳动物施用除了本文所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外的第二种治疗剂。

[0154] 在一个方面，本文所述的一种在哺乳动物中用于治疗或预防疾病或障碍的方法，包括施用治疗有效量的本文所述化合物，其中该化合物通过抑制POL1的转录而抑制核糖体生物发生。在一些实施方案中，该方法进一步包含向哺乳动物施用除了本文所述化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物之外的第二种治疗剂。

[0155] 在任意上述方面中进一步的实施方案，其中治疗有效量的本文所述化合物，或其药学上可接受的盐，是：(a) 全身性施用于哺乳动物；和/或(b) 口服施用于哺乳动物；和/或

(c) 皮下施用于哺乳动物;和/或(d)经由吸入施用于哺乳动物;和/或(e)经由鼻腔施用而施用;和/或(f)经由注射施用于哺乳动物;和/或(g)局部施用于哺乳动物;和/或(h)经由眼部施用于哺乳动物;和/或(i)直肠施用于哺乳动物;和/或(j)非全身性或局部施用于哺乳动物。

[0156] 在任意上述方面中进一步的实施方案,包括有效量化合物的单次施用,包括进一步的实施方案,其中化合物是每天一次施用于哺乳动物或化合物是在一天的时间内多次施用于哺乳动物。在一些实施方案中,化合物是以连续给药方案而施用。在一些实施方案中,化合物是以连续天数给药方案而施用。

[0157] 在上述涉及POL1转录相关疾病或病症治疗的任意方面进一步的实施方案,包括除了施用本文所述化合物或其药学上可接受的盐之外,施用至少一种额外的治疗剂。在各种实施方案中,每种试剂是以任意顺序施用的,包括同时施用。

[0158] 在本文公开的任意实施方案中,哺乳动物是人。

[0159] 在一些实施方案中,本文提供的化合物是施用于人。

[0160] 在一些实施方案中,本文提供的化合物是口服施用的。

[0161] 提供制造的产品,其包括包装材料、在包装材料内的本文所述化合物或其药学上可接受的盐、以及标签,所述标签指明该化合物或组合物、或其药学上可接受的盐、互变异构体、药学上可接受的N-氧化物、药学上的活性代谢产物、药学上可接受的前药或药学上可接受的溶剂化物,用于通过抑制POL1转录而抑制核糖体生物发生,或用于治疗、预防或改善从抑制POL1转录而获益的疾病或病症的一种或多种症状。

[0162] 在一个方面,本文所述化合物是以药学上可接受的盐的形式。具有相同活性类型的这些化合物的活性代谢产物也包含在本发明的范围内。此外,本文所述化合物可以在药学上可接受的溶剂如水、乙醇等中以未溶剂化和溶剂化的形式存在。本文所述化合物的溶剂化形式也视为在本文公开。

[0163] 如本文所使用的“药学上可接受的”,是指材料,如载体或稀释剂,其不废除化合物的生物活性或特性,并且是相对无毒的,即该材料施用于个体而不引起不期望的生物效应或不与组合物所包含的任意成分以有害的方式相互作用。

[0164] 术语“药学上可接受的盐”是指治疗活性剂的形式,其是由治疗活性剂的阳离子形式与适宜的阴离子组合组成的,或在可选地实施方案中,治疗活性剂的阴离子形式与适宜的阳离子组合组成的。Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection and Use. International Union of Pure and Applied Chemistry, Wiley-VCH 2002. S.M.Berge, L.D.Bighley, D.C.Monkhouse, J.Pharm.Sci. 1977, 66, 1-19. P.H.Stahl and C.G.Wermuth, editors, Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties, Selection and Use, Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA, 2002。一般的药用盐比非离子类型更易溶于和更快速地溶于胃和肠液中,并因此用于固体剂型形式中。此外,因为它们的溶解度经常是pH的函数,选择性溶解于消化道的一个或另一个部分中是可能的,并且可以操控这种能力作为延迟释放和持续释放行为的一个方面。还因为成盐的分子可以与中性形式平衡,可以调节贯穿生物膜的通道。

[0165] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐可以通过本文所述化合物与酸反应而获得。在一些实施方案中,本文所述化合物(即游离碱形式)是碱性的,并且与有机酸或无机

酸反应。无机酸包括但是不限于，盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括但是不限于，1-羟基-2-萘甲酸；2,2-二氯乙酸；2-羟乙基磺酸；2-酮戊二酸；4-乙酰氨基苯甲酸；4-氨基水杨酸；乙酸；己二酸；抗坏血酸(L)；天门冬酸(L)；苯磺酸；苯甲酸；樟脑酸(+)；樟脑磺酸(+)。

[0166] (camphor-10-sulfonic acid)；癸酸(capric acid)(癸酸(decanoic acid))；己酸(caproic acid)(己酸(hexanoic acid))；辛酸(caprylic acid)(辛酸(octanoic acid))；碳酸；肉桂酸；柠檬酸；环拉酸；十二烷基硫酸；1,2-乙二磺酸；乙磺酸；甲酸；延胡索酸；半乳糖二酸；龙胆酸；葡萄糖酸(D)；葡萄糖酸(D)；葡萄糖醛酸(D)；谷氨酸；戊二酸；甘油磷酸；乙醇酸；马尿酸；异丁酸；乳酸(DL)；乳糖酸；月桂酸；马来酸；苹果酸(-L)；丙二酸；扁桃酸(DL)；甲磺酸；1,5-萘二磺酸；2-萘磺酸；烟酸；油酸；草酸；棕榈酸；扑酸；磷酸；丙酸；焦谷氨酸(-L)；水杨酸；癸二酸；硬脂酸；琥珀酸；硫酸；酒石酸(+L)；硫氰酸；甲苯磺酸(p)；和十一烯酸。

[0167] 在一些实施方案中，本文所述化合物是制备为氯化盐、硫酸盐、溴化盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。在一些实施方案中，本文所述化合物是制备为盐酸盐。

[0168] 在一些实施方案中，药学上可接受的盐是通过本文所述化合物与碱反应而获得的。在一些实施方案中，本文所述化合物是酸性的并且与碱反应。在这种情况下，本文所述化合物的酸性质子被金属离子，例如锂、钠、钾、镁、钙或铝离子替代。在一些情况下，本文所述化合物与有机碱，例如但不限于，乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、葡甲胺、N-甲基葡萄糖胺、二环己基胺、三(羟甲基)甲胺配位。在其它情况下，本文所述化合物与氨基酸例如但不限于，精氨酸、赖氨酸等形成盐。用于与包含酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于，氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施方案中，本文提供的化合物被制备成钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐或铵盐。在一些实施方案中，本文提供的化合物被制备成钠盐。

[0169] 应当理解的是，提及的药学上可接受的盐包括溶剂添加物的形式。在一些实施方案中，溶剂合物含有化学计量的或非化学计量的量的溶剂，并是在结晶过程中与药学上可接受的溶剂如水、乙醇等形成的。当溶剂为水时，形成水合物，或当溶剂为醇时，形成醇化物。本文所述化合物的溶剂化物是在本文所述方法期间内便于制备或形成的。此外，本文所提供的化合物任选以非溶剂化形式和溶剂化形式存在。

[0170] 本文所述的方法和制剂包括使用本文所述化合物的N-氧化物(如果适宜的话)、结晶形式(也已知为多晶型)，或药学上可接受的盐，以及这些化合物具有相同活性类型的活性代谢产物。

[0171] 在一些实施方案中，本文所述化合物的有机基团(例如，烷基基团、芳香环)上的位点易感于各种代谢反应。在有机基团上引入适宜的取代基将降低、最小化或或消除这个代谢途径。在具体的实施方案中，仅作为示例，用于减少或消除芳香环对于代谢反应易感性的适宜的取代基是卤素、氘、烷基基团、卤代烷基基团或氘代烷基基团。

[0172] 在另一个实施方案中，本文所述化合物是用同位素标记的(例如，用放射性同位素)或通过另一种其它方式标记，包括但不限于，使用生色团或荧光部分、生物发光标记或化学发光标记。

[0173] 本文所述化合物包括同位素标记的化合物，它们与本文中给出的各种式和结构中

所述的那些化合物相同,但事实上是由于一个或更多个原子被具有与通常在自然界中发现的原子质量或质量数不同的原子质量或质量数的原子所替代。可以掺入到本发明化合物同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、氟和氯,如例如,²H、³H、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、³⁵S、¹⁸F、³⁶Cl的同位素。在一个方面,同位素标记的本文所述化合物,例如在其中引入那些放射性同位素如³H和¹⁴C的化合物,在药物和/或底物的组织分布测定中是有用的。在一个方面,具有如氘的同位素的取代提供由更高的代谢稳定性产生的某些治疗优点,如增加的体内半衰期或降低的剂量需求。

[0174] 在一些实施方案中,本文所述化合物具有一个或多个立体中心,并且每个立体中心独立地存在R或S构型。本文提供的化合物包括所有的非对映异构体、对映异构体、阻转异构体和差向异构体形式以及它们适宜的混合物。本文提供的化合物和方法包括所有顺式(cis)、反式(trans)、顺(syn)、反(anti)、同侧(entgegen) (E) 和异侧(Zusammen) (Z) 异构体以及它们适宜的混合物。

[0175] 如果期望,通过方法如立体选择性合成和/或通过手性色谱柱的立体异构体分离获得单独的立体异构体。在某些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与旋光拆分剂反应形成一对非对映异构体化合物 / 盐,分离非对映异构体并回收光学纯对映异构体,制备作为它们单独的立体异构体的本文所述化合物。在一些实施方案中,使用本文所述化合物共价的非对映异构体衍生物进行对映异构体的拆分。在另一个实施方案中,基于溶解度的差异,通过分离/再溶解技术分离非对映异构体。在其它实施方案中,通过色谱法或通过形成非对映异构体的盐并通过重结晶或色谱法或其任意组合分离而进行立体异构体的分离。Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981。在一些实施方案中,通过立体选择性合成获得立体异构体。

[0176] 在一些实施方案中,本文所述化合物被制备成前药。“前药”是指在体内转化为母体药物的药剂。前药经常是有用的,因为在某些情况下,它们是比母体药物更易于施用。它们是例如通过口服施用而生物可利用的,而母体药物不是。进一步或可选地是,前药在药物组合物中还比母体药物具有改善的溶解度。在一些实施方案中,前药的设计增加了有效的水溶性。前药的非限制性的实例是本文所述化合物,其作为酯(“前药”)施用,但是然后被水解代谢以提供活性实体。前药的进一步的实例是一种短肽(多聚氨基酸)与酸性基团结合,其中该肽被代谢以显露出活性部分。在某些实施方案中,在体内施用时,前药被化学转化为化合物的生物、药学或治疗的活性形式。在某些实施方案中,前药是通过一个或多个步骤或方法被酶促代谢成化合物的生物、药学或治疗的活性形式。

[0177] 本文所述化合物的前药包括,但不限于,酯类、醚类、碳酸盐、硫代碳酸盐、N-酰基衍生物、N-酰氧基烷基衍生物、叔胺的季铵衍生物、N-曼尼期(Mannich)碱、希夫(Schiff)碱、氨基酸共轭物、磷酸酯和磺酸酯。例如,参见Design of Prodrugs, Bundgaard, A. Ed., Elsevier, 1985 and Method in Enzymology, Widder, K. 等人, Ed.; Academic, 1985, vol. 42, p. 309-396; Bundgaard, H. "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Ed., 1991,

[0178] Chapter 5, p. 113-191; and Bundgaard, H., Advanced Drug Delivery Review,

1992, 8, 1-38, 其各自通过引用而并入本文。

[0179] 在一些实施方案中, 使用本文所述化合物中的羟基基团形成前药, 其中将羟基基团掺入到酰氧基烷基酯、烷氧基羰基氧基烷基酯、烷基酯、芳基酯、磷酸酯、糖酯、醚等。在一些实施方案中, 本文所述化合物中的羟基基团是前药, 其中然后羟基在体内被代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中, 羧基基团是用于提供酯或酰胺(即, 前药), 其然后在体内被代谢以提供羧酸基团。在一些实施方案中, 本文所述化合物被制备为烷基酯前药。

[0180] 本文所述化合物的前药形式, 其中前药在体内被代谢以产生如包括在权利要求范围内的本文阐述的本文所述化合物。在一些情况下, 一些本文所述化合物是另一种衍生物或活性化合物的前药。

[0181] 在额外的或进一步的实施方案中, 本文所述化合物在施用时被代谢为需要的有机物以产生代谢物, 然后用于产生期望的效果, 包括所期望的治疗效果。

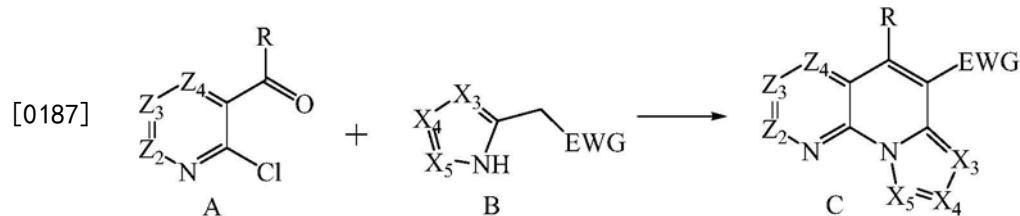
[0182] 本文所述化合物的“代谢产物”是当该化合物被代谢时形成的该化合物的衍生物。术语“活性代谢产物”是指当化合物被代谢时形成的化合物的生物活性衍生物。如本文所使用的术语“代谢”, 是指由生物体改变特定物质的方法(包括但不限于, 水解反应和由酶催化的反应)的总和。因此, 酶可能针对化合物产生特异性结构改变。例如, 细胞色素P450催化各种氧化和还原反应, 而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化活化的葡萄糖醛酸分子转移至芳香醇、脂族醇、羧酸、胺和游离的巯基基团。本文公开化合物的代谢产物是任选地通过向宿主施用化合物并且分析来自宿主的组织样品, 或通过在体外温育化合物与肝细胞并且分析得到的化合物而鉴定的。

[0183] 化合物的合成

[0184] 本文所述化合物是使用标准的合成技术或使用本领域中已知的方法结合本文所述的方法而合成的。

[0185] 用于制备本文所述中间体和化合物的通常合成方法显示在示例方案1中。

[0186] 示例方案1

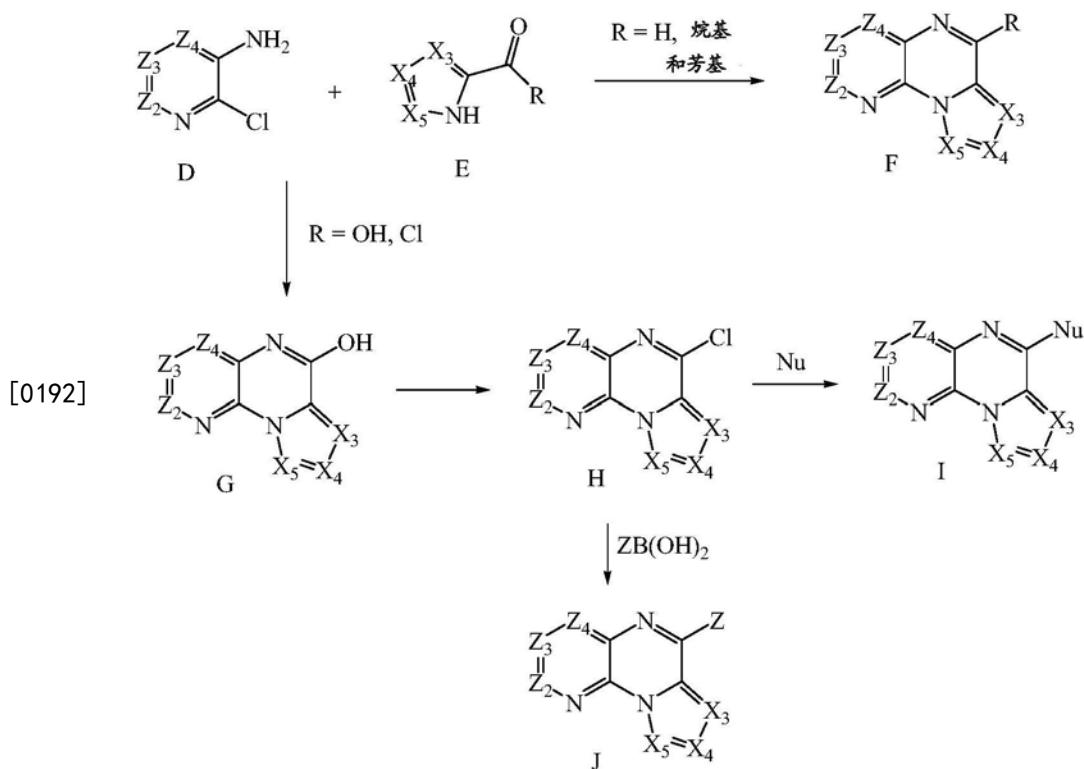


[0188] 通过使式A的化合物与式B的化合物在已知的缩合条件下反应形成式C的化合物(参见例如Eur. J. Org. Chem., 2004, 546-551, J. Org. Chem., 2006, 71, 5440-5447, Synthesis, 2003, 555-559, Eur. J. Org. Chem., 2006, 3767-3770, Org. Lett., 2013, 15, 1854-1857, J. Org. Chem., 2007, 72, 9854-9856, Synlett, 2011, 1723-1726, Org. Lett., 2013, 15, 4564-4567, Eur. J. Org. Chem., 2006, 3767-3770)。

[0189] 在某些情况下, 化合物A与化合物B的反应一步形成化合物C。在其它情况下, 从化合物A和B形成化合物C需要两步。第一步是形成缩合产物, 随后是在适宜条件下的亲核反应。

[0190] 用于制备本文所述起始材料的另一个通常的合成方法显示在示例方案2中。

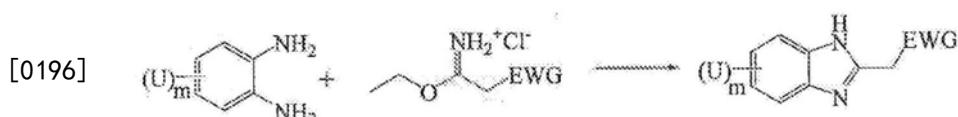
[0191] 示例方案2



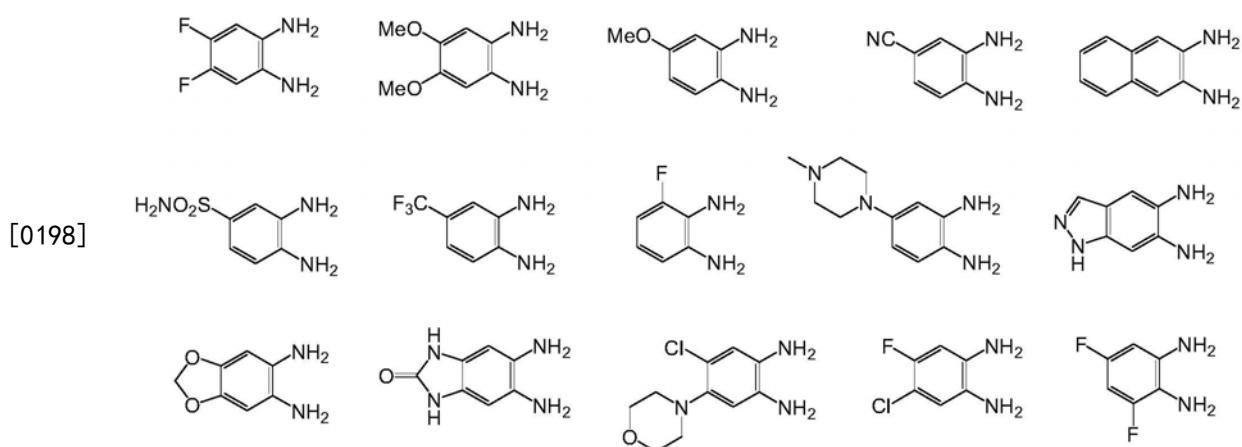
[0193] 式D的化合物和式E的化合物之间的还原胺化反应,随后经由氯基团的亲核取代,产生式F的化合物。在另一个方面,从式D的化合物和式E的化合物形成酰胺,随后经由氯基团的亲核取代,产生式G 的化合物。在适宜的条件下,使用氯化剂如POCl₃的式G的化合物的反应得到了式H的化合物。式H的化合物通过亲核取代而形成式I的化合物,或使用已知方法如Suzuki偶联反应,通过碳-碳键形成而形成式J的化合物。

[0194] 用于制备本文所述起始材料的通常合成方法显示在示例方案3 中。

[0195] 示例方案3



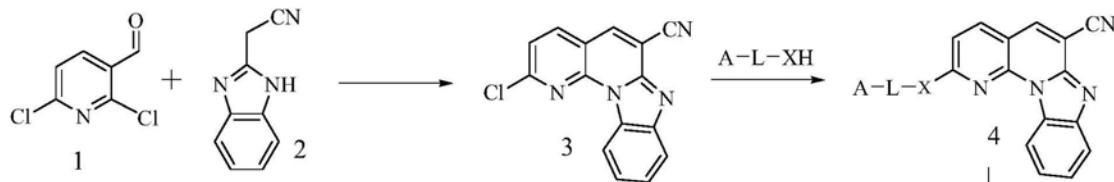
[0197] 在示例方案3中有用的示例性起始材料包括:



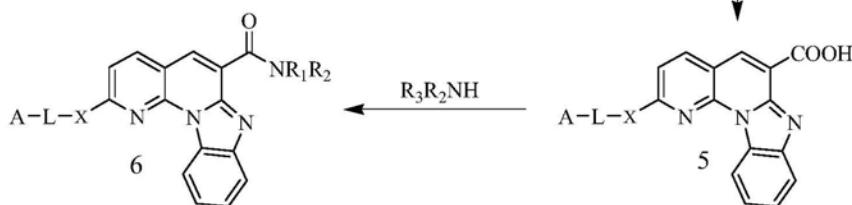
[0199] 如本文所使用的,“EWG”是指吸电子基团。如本领域中所理解的,吸电子基团是通常通过共振或诱导效应,从相邻原子向自身吸引电子密度的原子或基团。

[0200] 在一些实施方案中,本文所述化合物的制备是用在示例方案4中所示的步骤顺序实施的。

[0201] 示例方案4



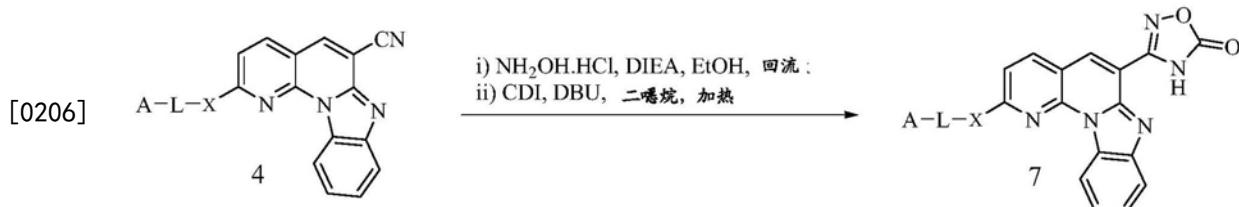
[0202]



[0203] 使用诺文葛耳 (knoevenagel) 缩合反应从试剂1和试剂2反应制备化合物3。通过使化合物3与试剂A-L-XH反应而制备化合物4。从式4的化合物形成式5的化合物是本领域已知的。通过酸5与胺的偶联反应而制备式6的化合物。

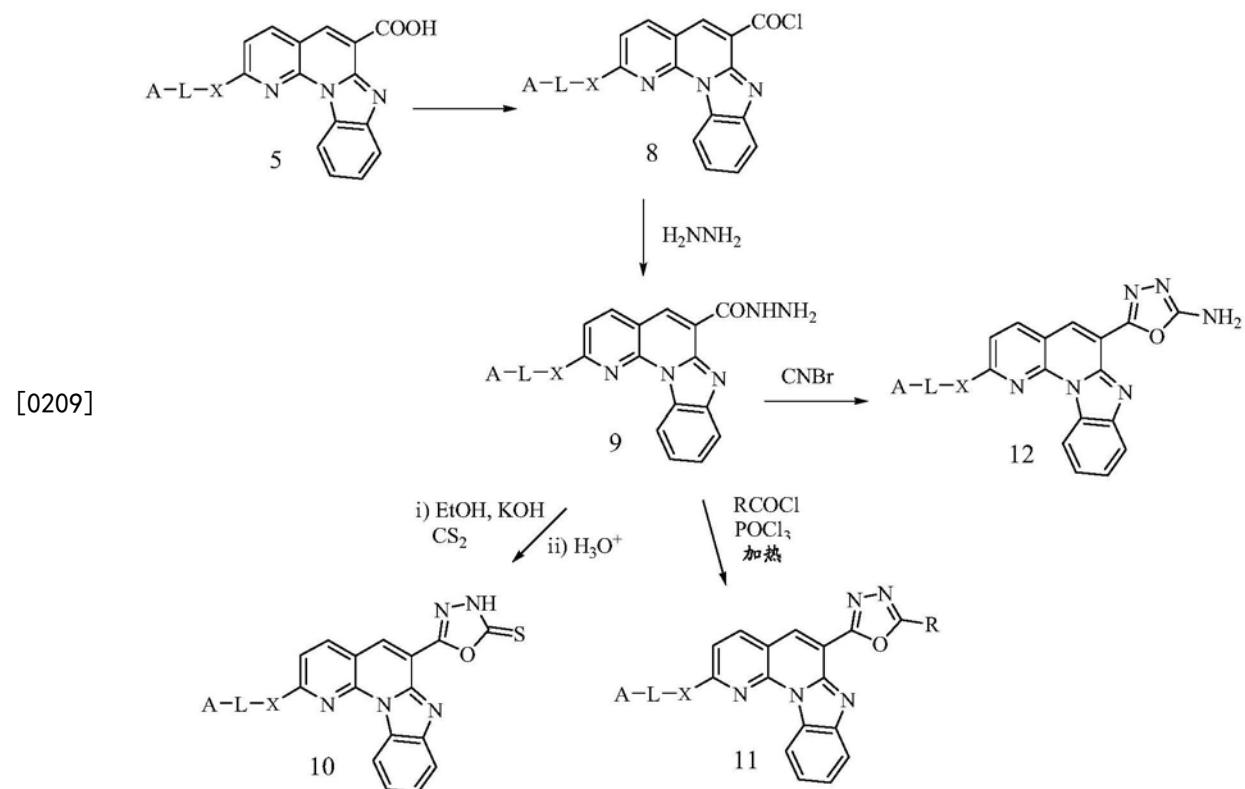
[0204] 在一些实施方案中,化合物的制备是用在示例方案5中所示的步骤顺序实施的。

[0205] 示例方案5



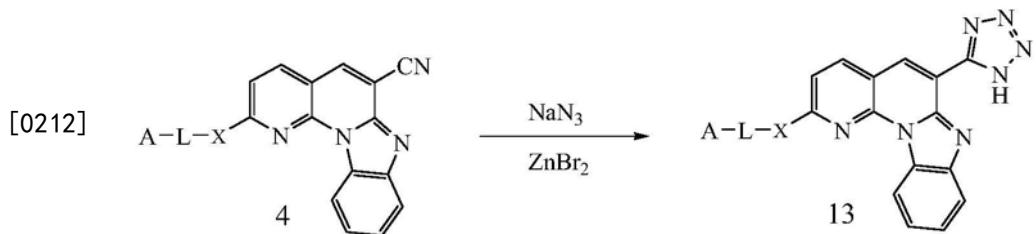
[0207] 在一些实施方案中,化合物的制备是用在示例方案6所示的步骤顺序实施的。

[0208] 示例方案6



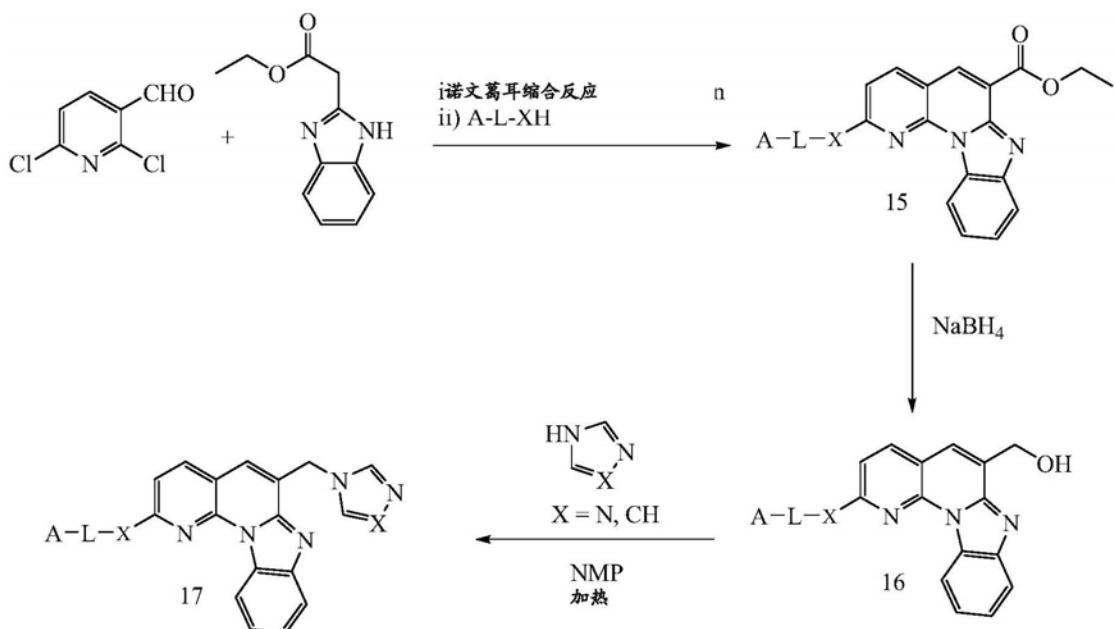
[0210] 在一些实施方案中,化合物的制备是用在示例方案7所示的步骤顺序实施的。

[0211] 示例方案7



[0213] 在一些实施方案中,化合物的制备是用在示例方案8所示步骤顺序实施的。

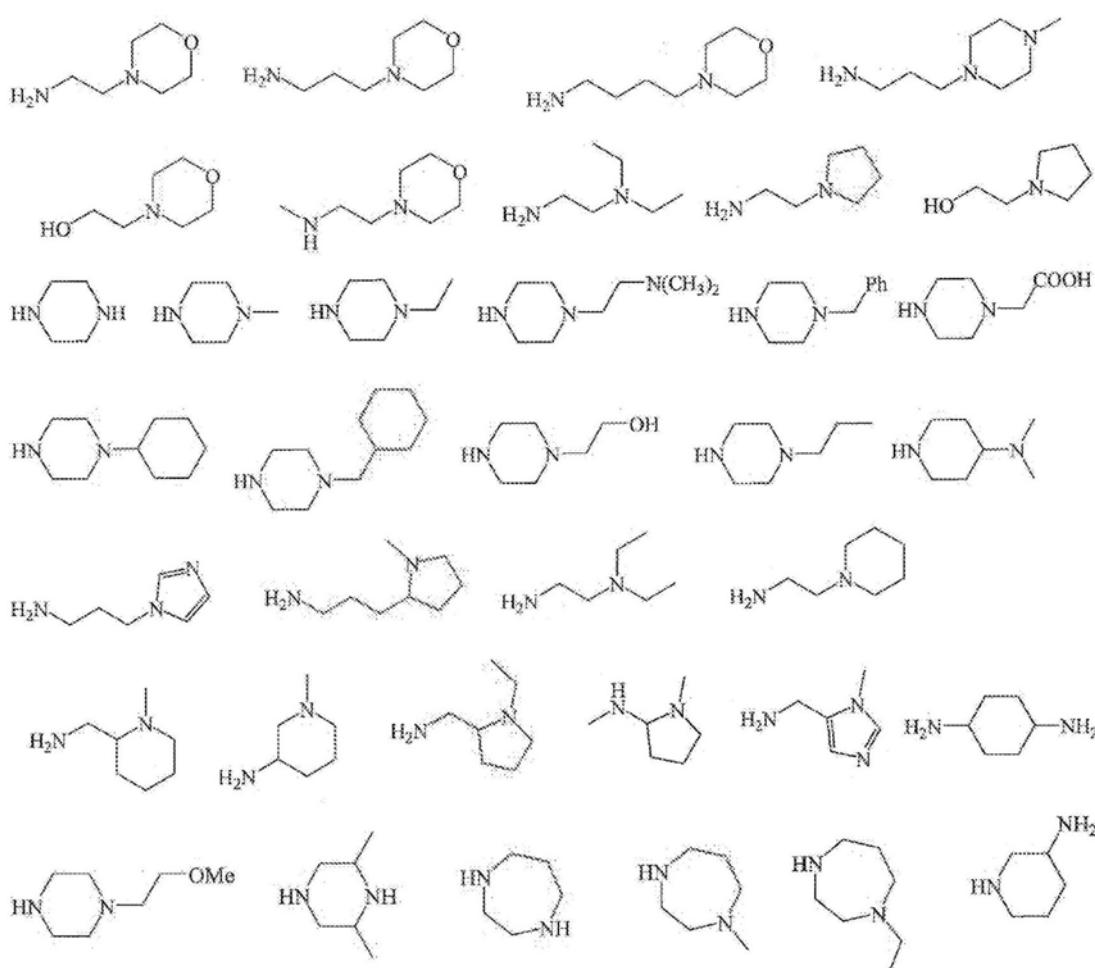
[0214] 示例方案8



[0215]

[0216] 在本文所述化合物中A-L-XH的非限制性具体实施例在图1中表明。

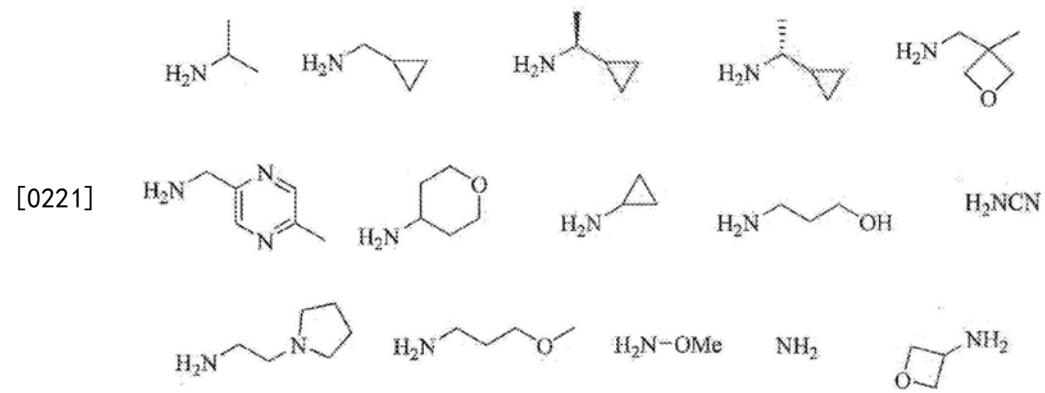
[0217] 图1



[0218]

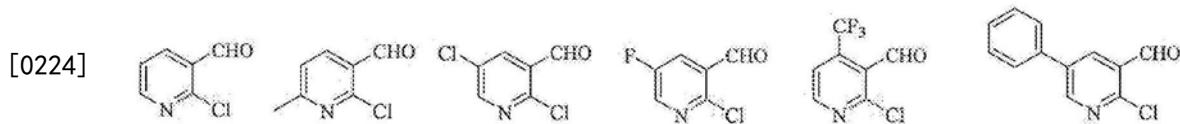
[0219] 在本文所述化合物中R₃R₂NH的非限制性具体实施例是在图2中表明。

[0220] 图2



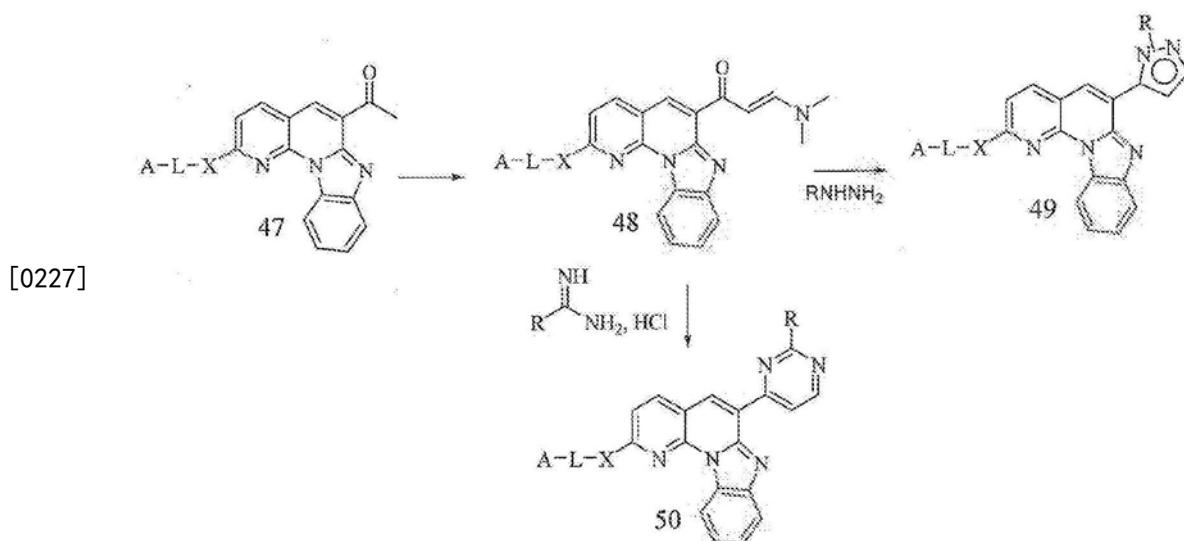
[0222] 图3提供了取代的氯吡啶甲醛的非限制性代表性实施例。

[0223] 图3

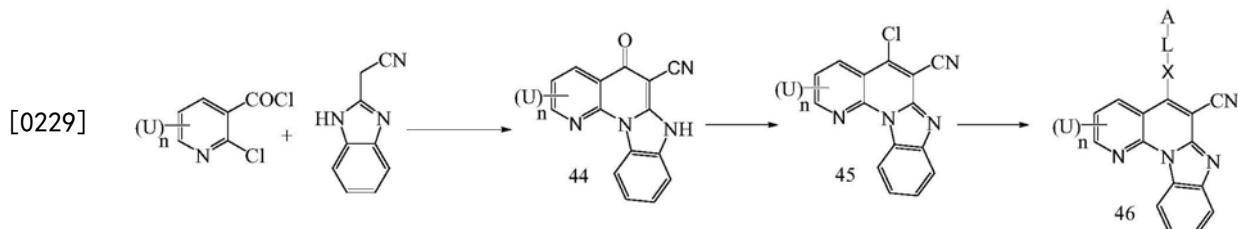


[0225] 本文所述化合物也是根据示例方案9制备的。

[0226] 示例方案9



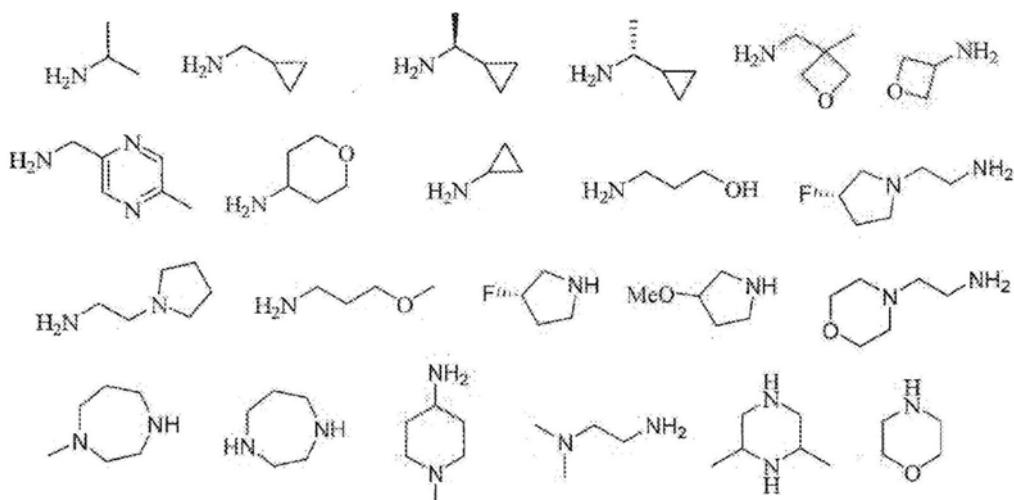
[0228] 式47化合物可以如下制备：



[0230] 化合物44是根据US专利No. 7,816,524制备的，其通过引用而并入本文。使用氯化剂如POCl₃的式44的化合物的氯化产生了式45的化合物。式45的化合物经历了HX-L-A(如上所定义的)的亲核取代以产生式46的化合物。式47的化合物与N,N-二甲基甲酰胺二甲缩醛反应以得到式48的化合物。式48的化合物与取代的肼或取代的脒反应以分别产生式49的化合物和式50的化合物。

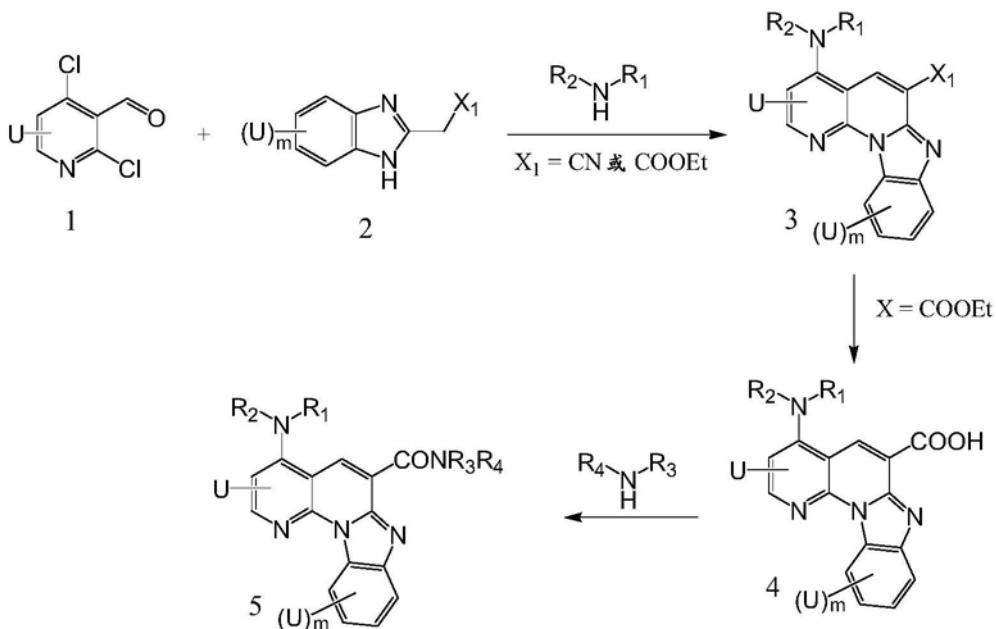
[0231] 图4提供 R_2R_1NH 的非限制性代表性实施例。

[0232] 图4



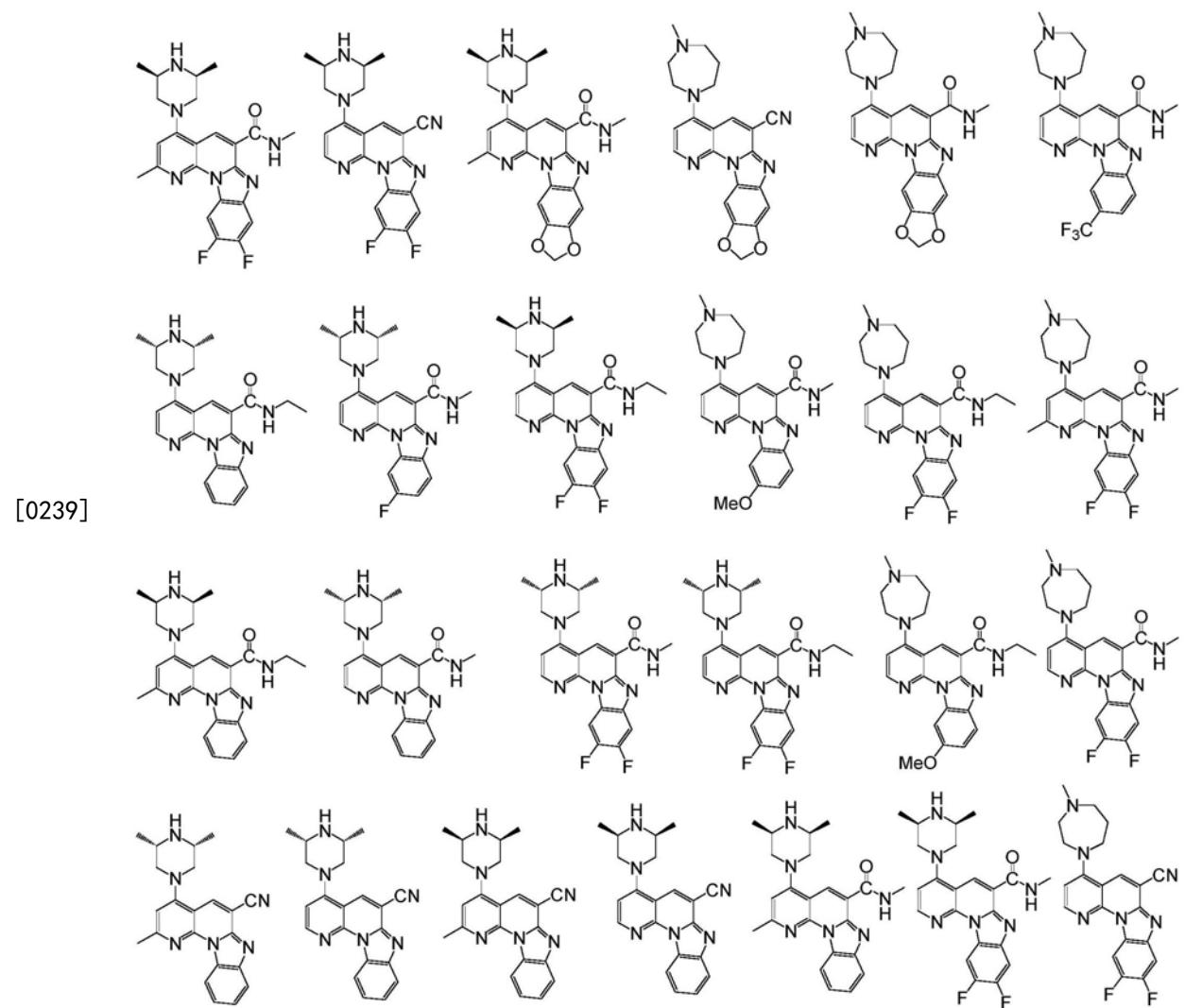
[0234] 本文所述化合物也是根据示例方案10制备的。

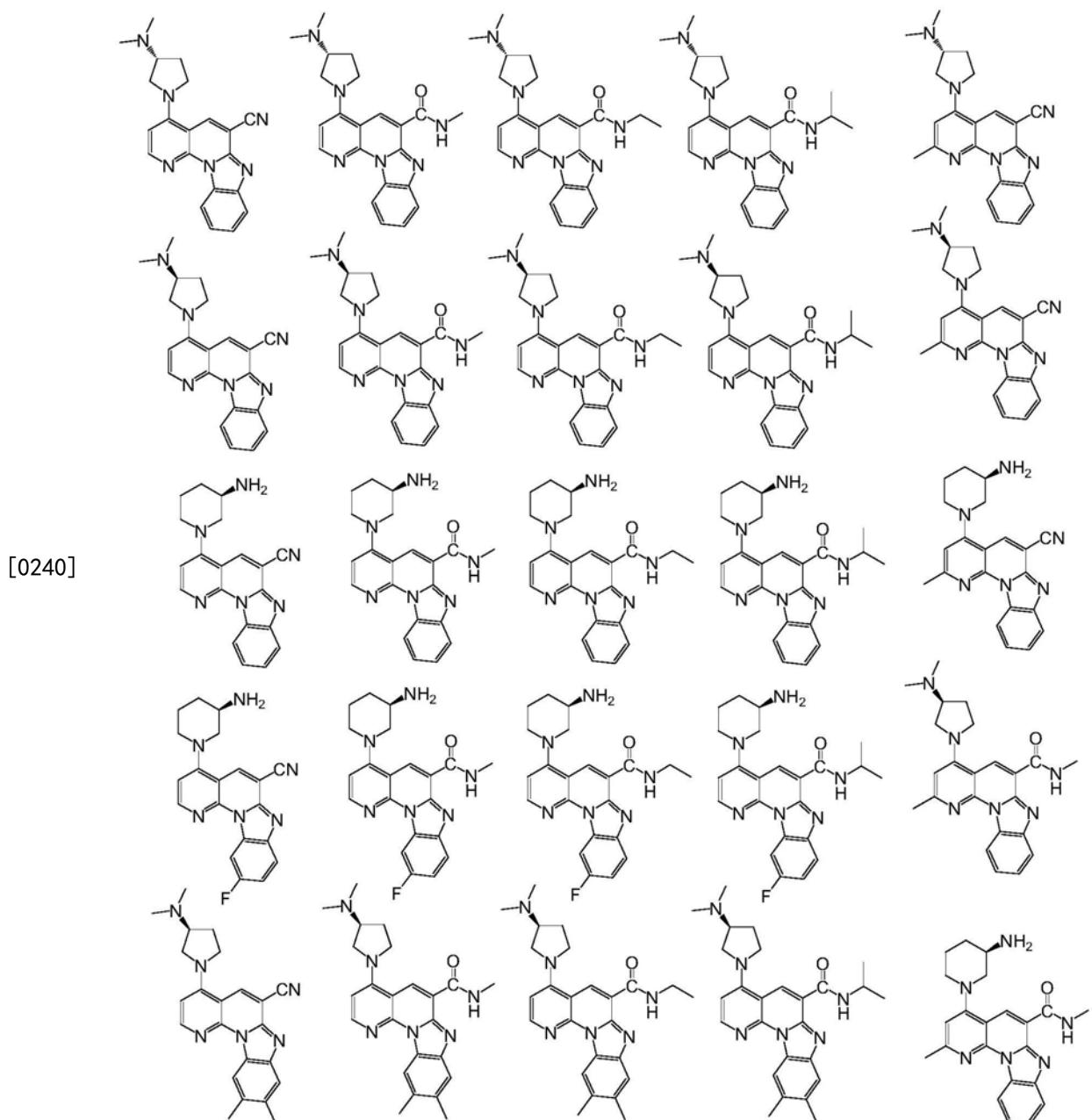
[0235] 示例方案10



[0237] 在胺存在的情况下,在适宜的溶剂和适宜的温度下使试剂 1 和试剂2反应制备式3的化合物。可以从式3的化合物($X=\text{COOEt}$)的水解制备式4的酸并随后酰胺偶联产生式5的化合物。

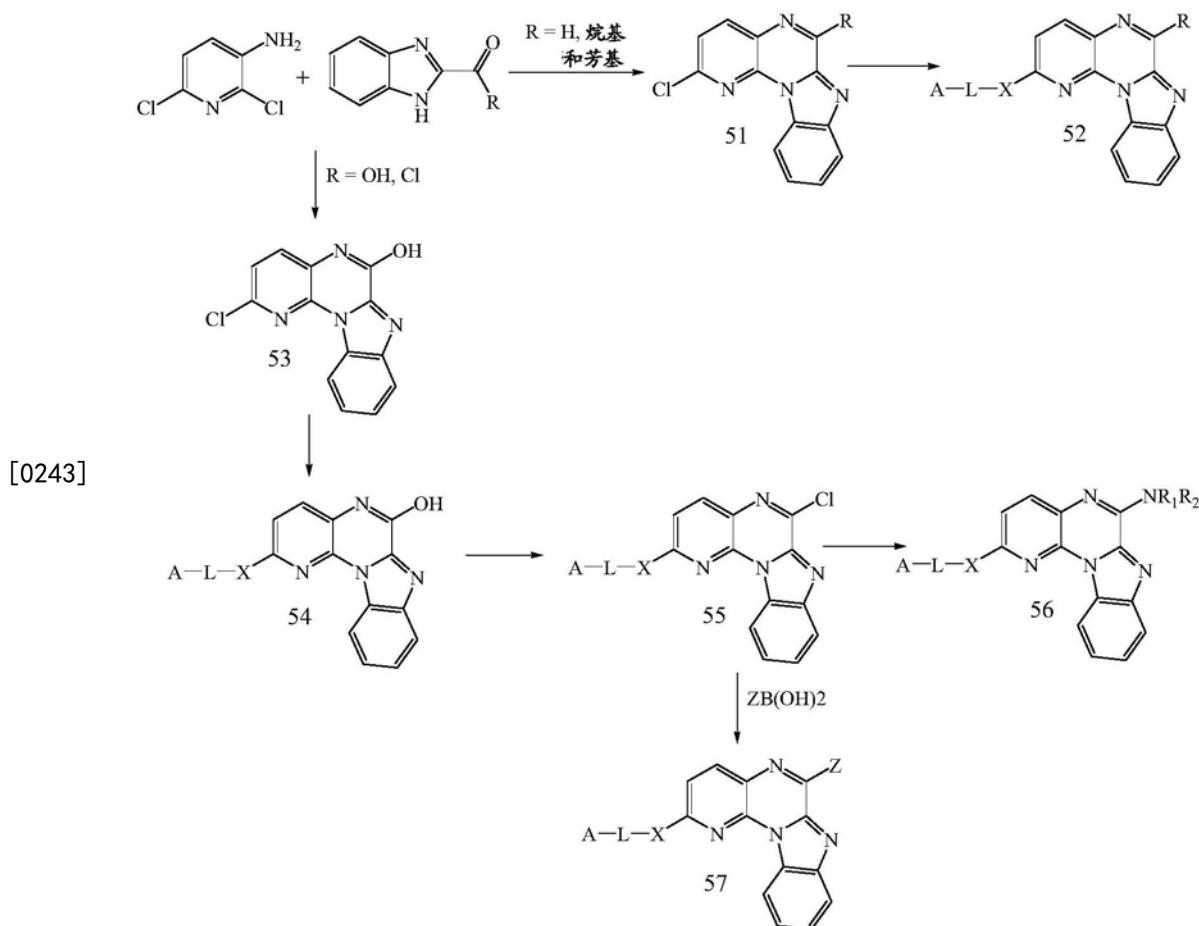
[0238] 通过在示例性方案10中阐述的方法而制备的非限制性具体实施例包括:





[0241] 本文所述化合物也是根据示例性方案11制备的。

[0242] 示例性方案11

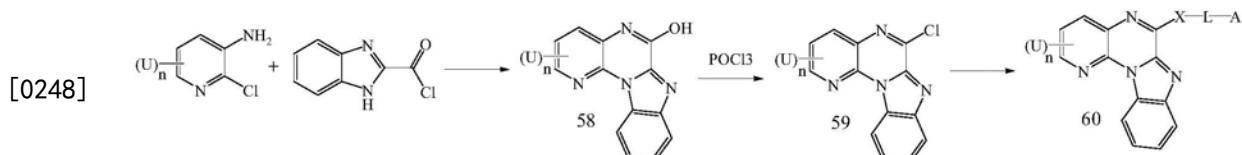


[0244] 通过3-氨基-2,6-二氯吡啶将醛或酮试剂还原胺化,然后通过在2-氯上亲核攻击形成6元环,得到式51的化合物。通过A-L-XH(如上所定义的)的亲核攻击得到了式52的化合物。由3-氨基-2,6-二氯吡啶与酸或酰氯衍生物反应形成酰胺,和随后如式51的化合物所述的环化得到式53的化合物。

[0245] 通过A-L-XH(如上所定义的)的亲核攻击产生式54的化合物。使用氯化剂如POCl₃的式54的化合物的氯化得到式55的化合物。式55的化合物经历胺(如在图5中所定义的R₁R₂NH)的亲核取代以产生式56的化合物或如Suzuki偶联的碳-碳键形成反应以产生式57的化合物。

[0246] 本文所述化合物也是根据方案12制备的。

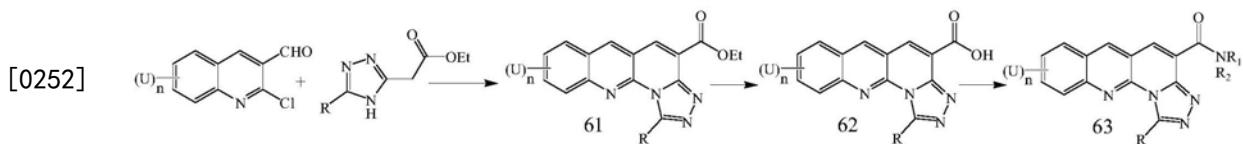
[0247] 示例性方案12



[0249] 式59化合物是如上所述制备的。通过A-L-XH(如上所定义的)的亲核攻击产生式60化合物。

[0250] 本文所述化合物也是根据方案13制备的。

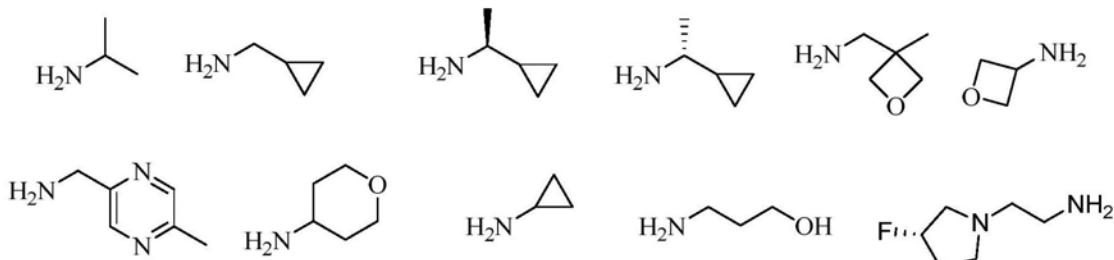
[0251] 示例性方案13



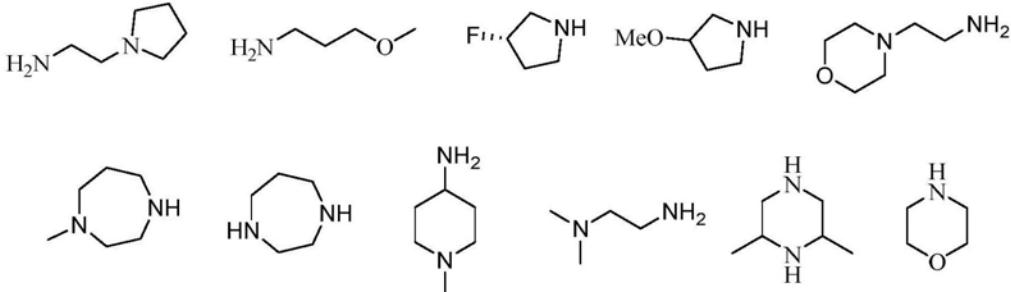
[0253] 式63化合物是如上所述制备的。

[0254] 图5提供了在本文所述方法中使用的R₂R₁NH的非限制性代表性实施例。

[0255] 图5

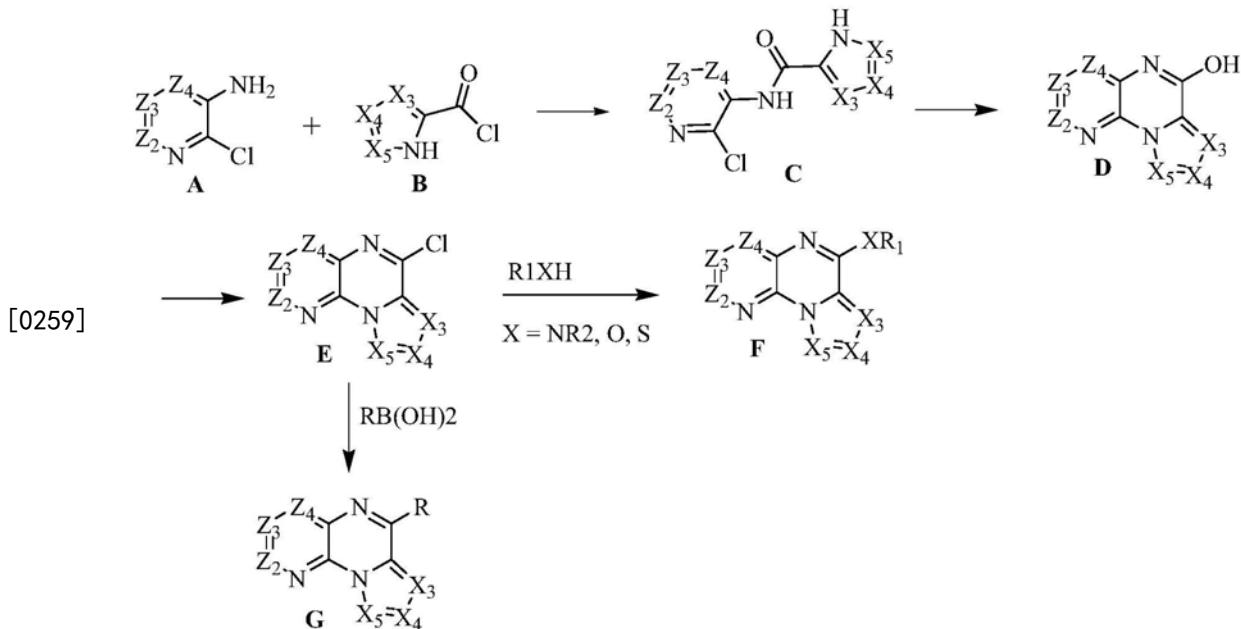


[0256]



[0257] 本文所述化合物也是根据方案14制备的。

[0258] 示例性方案14



[0260] 式C的化合物是在碱如氢化钠存在的情况下,由式A的化合物与式B的化合物反应形成的。

[0261] 在一些情况下,式A的化合物和式B的化合物的反应一步形成式D的化合物。在其它情况下,需要两步以形成式D的化合物。第一步是形成式C的酰胺产物,随后在适宜的条件

下进行亲核反应。

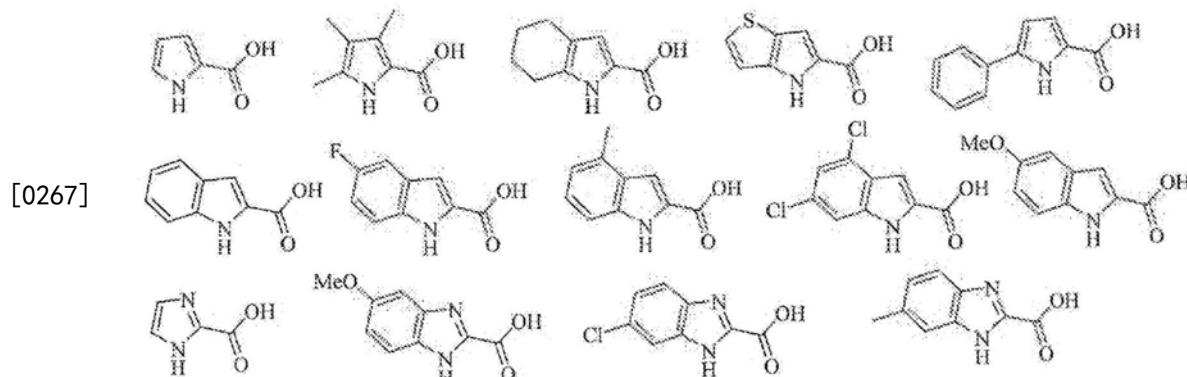
[0262] 式E的化合物是由式D的化合物与已知的氯化剂反应形成的。在一些情况下，用亲核试剂处理式E的化合物以形成式F的化合物。在其它情况下，式E的化合物与取代的硼酸衍生物的Suzuki式反应以形成式G的化合物。

[0263] 用于制备本文所述起始材料的另一个通用的合成方法显示在示例性方案15中。

[0264] 示例性方案15

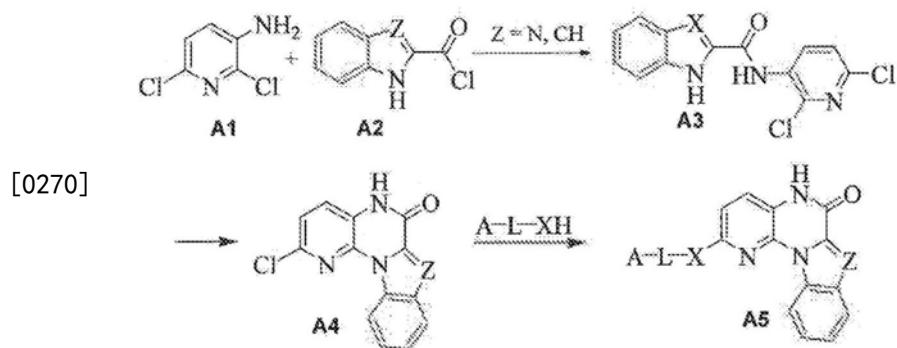


[0266] 在示例性方案15中有用的示例性起始材料包括：



[0268] 用于制备本文所述式III (A) 的化合物的另一个通用的合成方法显示在示例性方案16中。

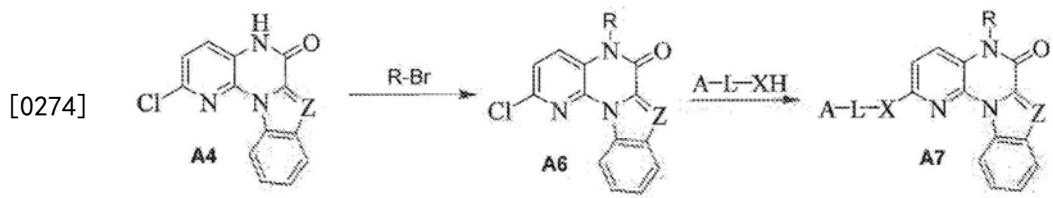
[0269] 示例性方案16



[0271] 化合物A1与化合物A2反应以形成酰胺A3。在碱性条件下化合物 A3经历闭环以形成A4。用如上所定义的A-L-XH亲核攻击A4形成化合物A5。

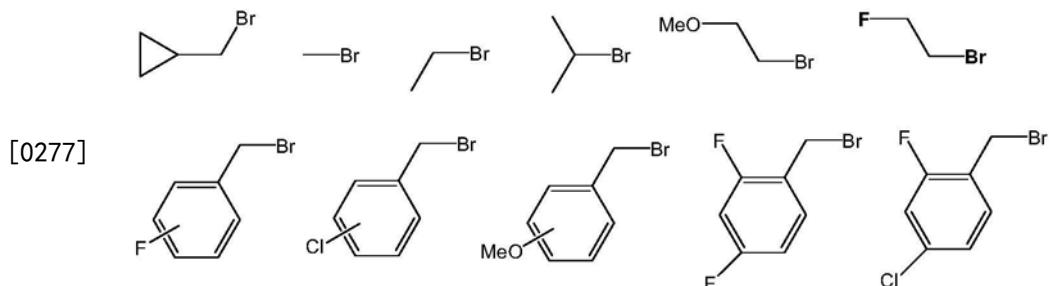
[0272] 用于制备本文所述式III (A) (1) 的化合物的另一个通常的合成方法显示在示例性方案17中。

[0273] 示例性方案17

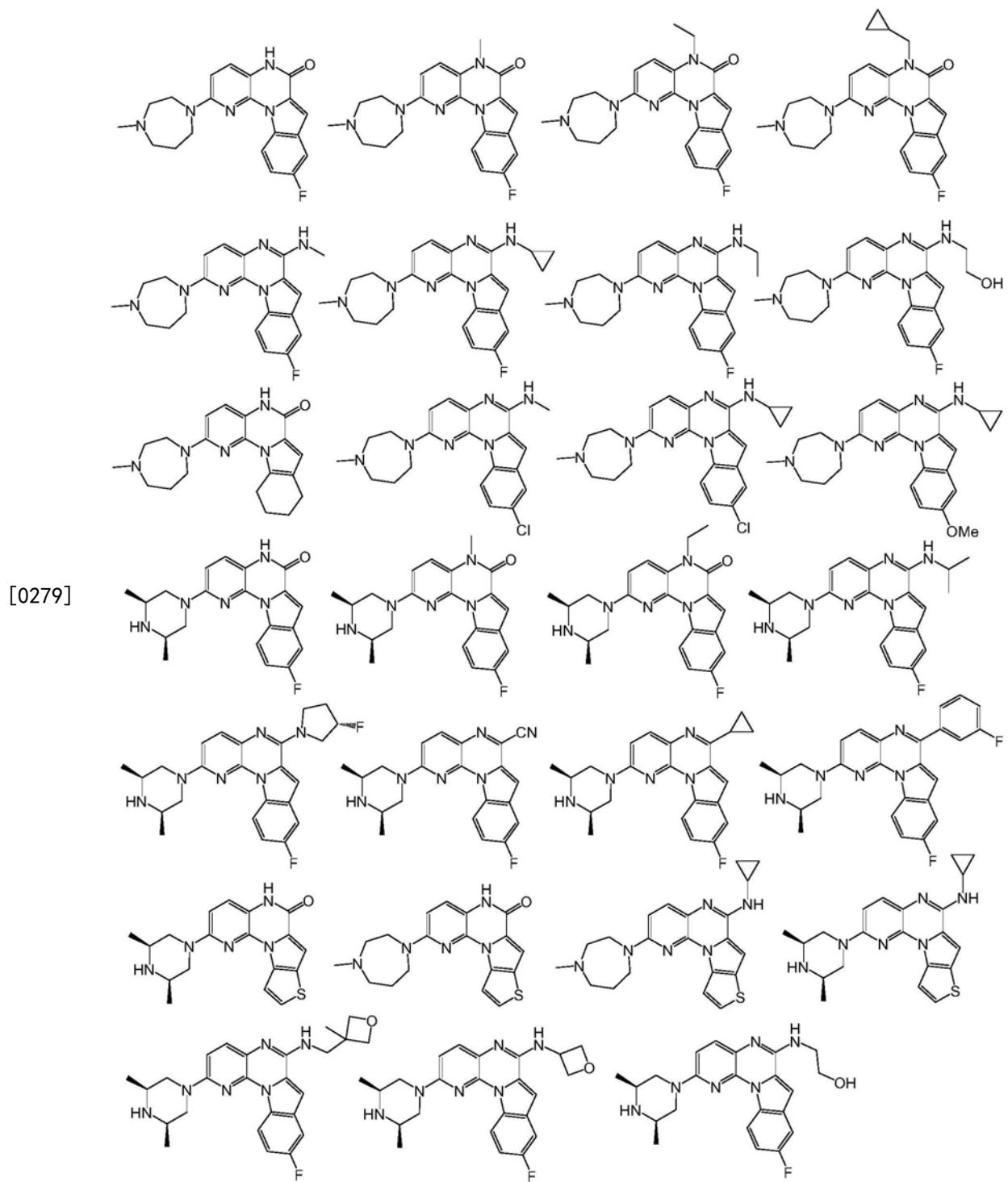


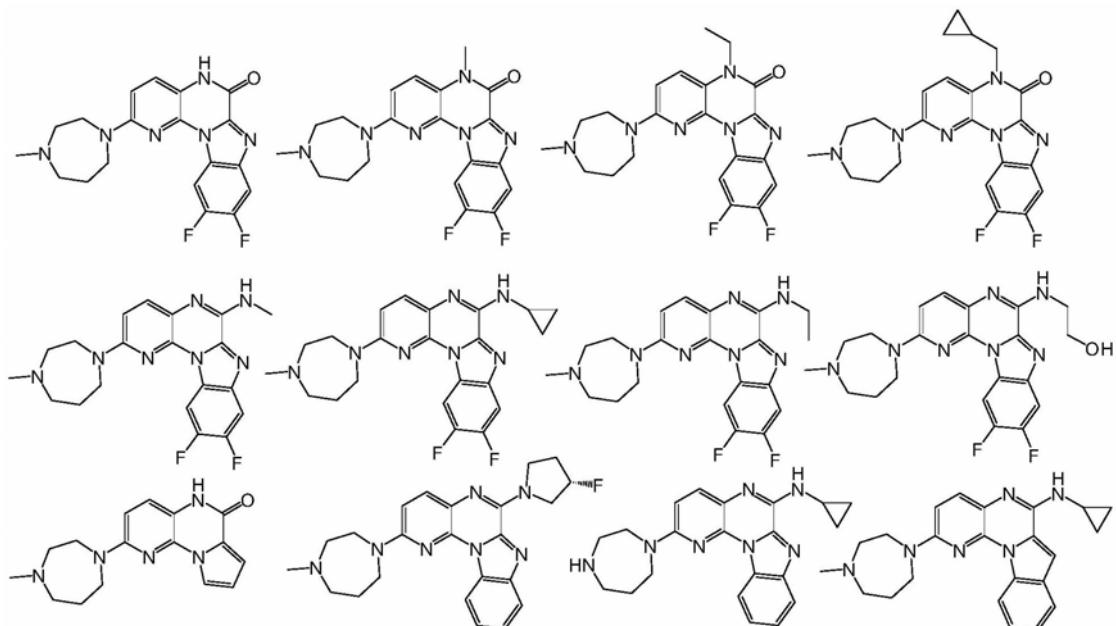
[0275] 在碱性条件下化合物A4与R-Br反应以形成A6。用如上所定义的 A-L-XH亲核攻击A6形成化合物A7。

[0276] 在示例性方案17中有用的示例性R-Br包括：

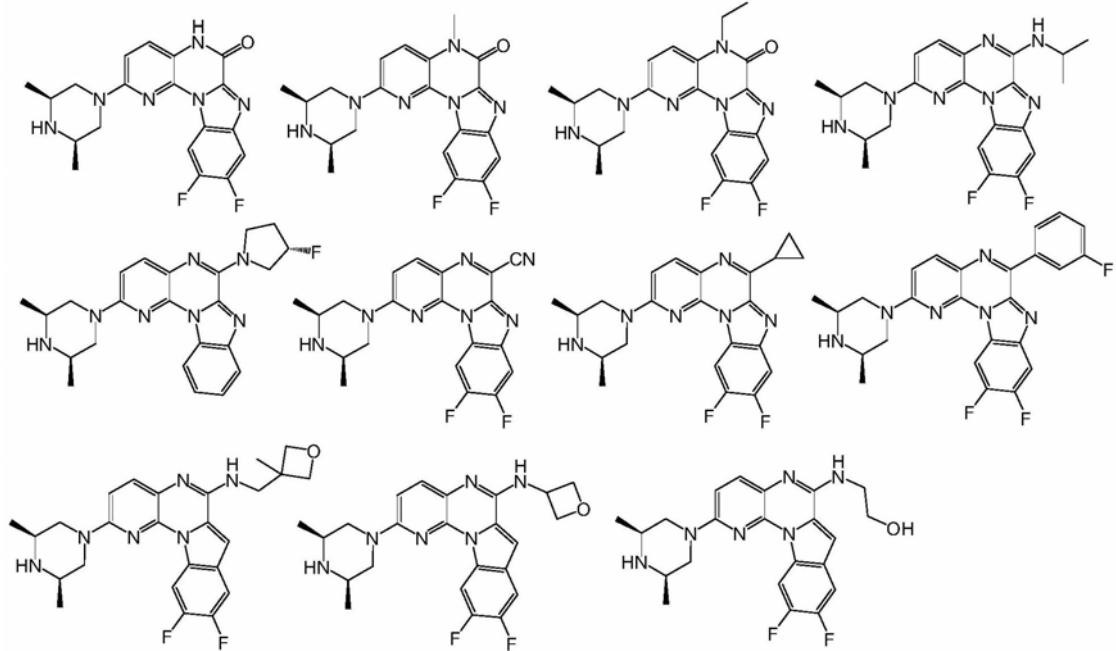


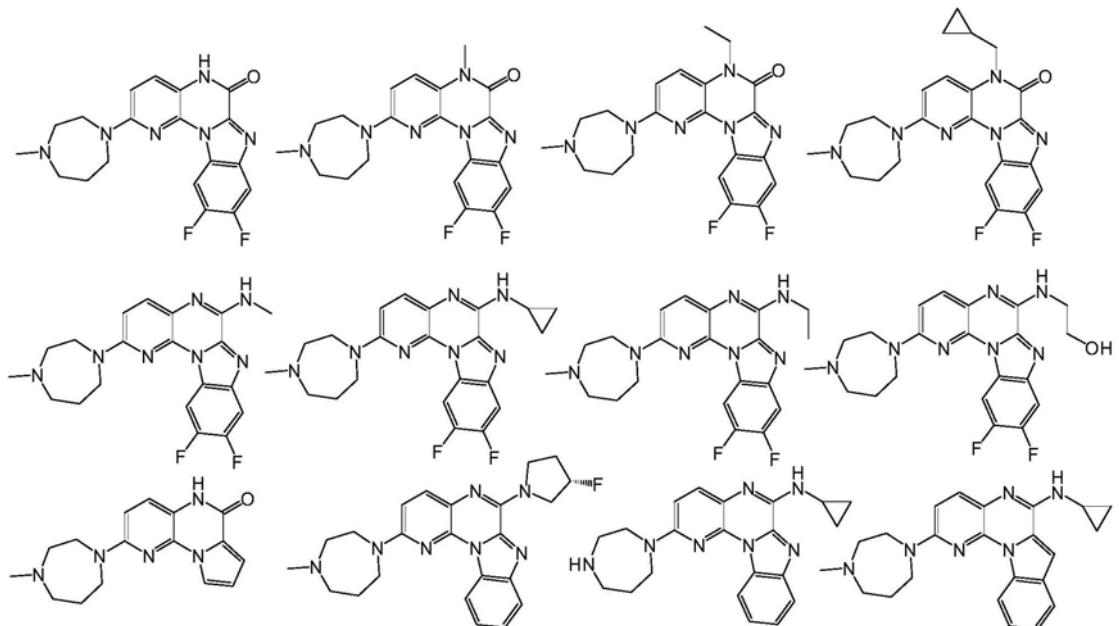
[0278] 经由本文所述方法制备的其它具体的非限制性实施例包括：



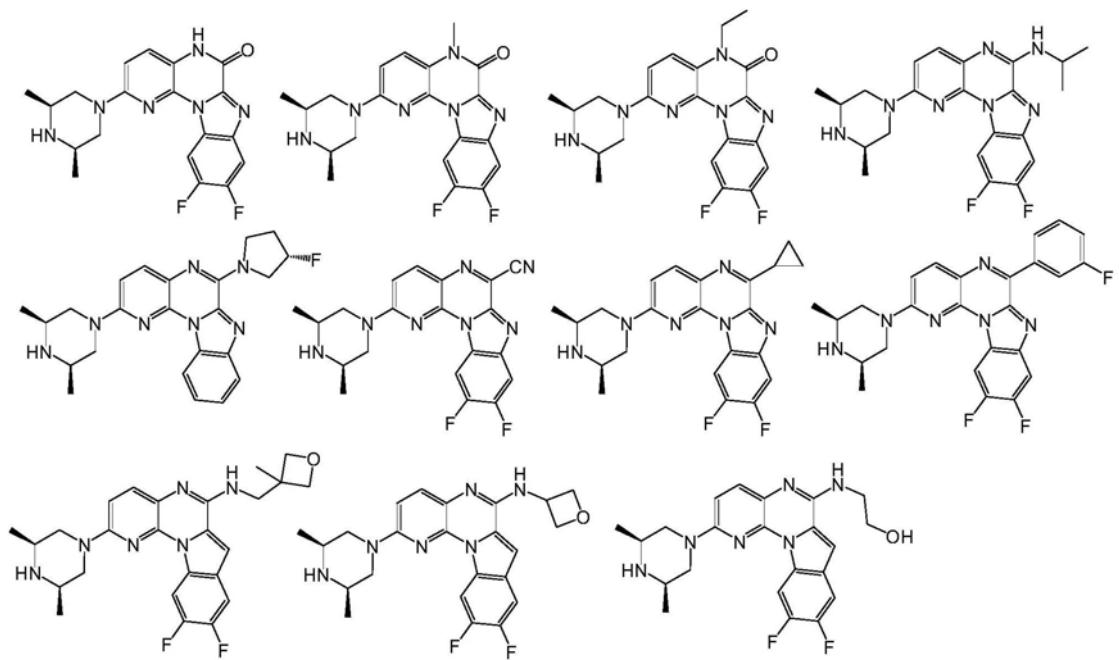


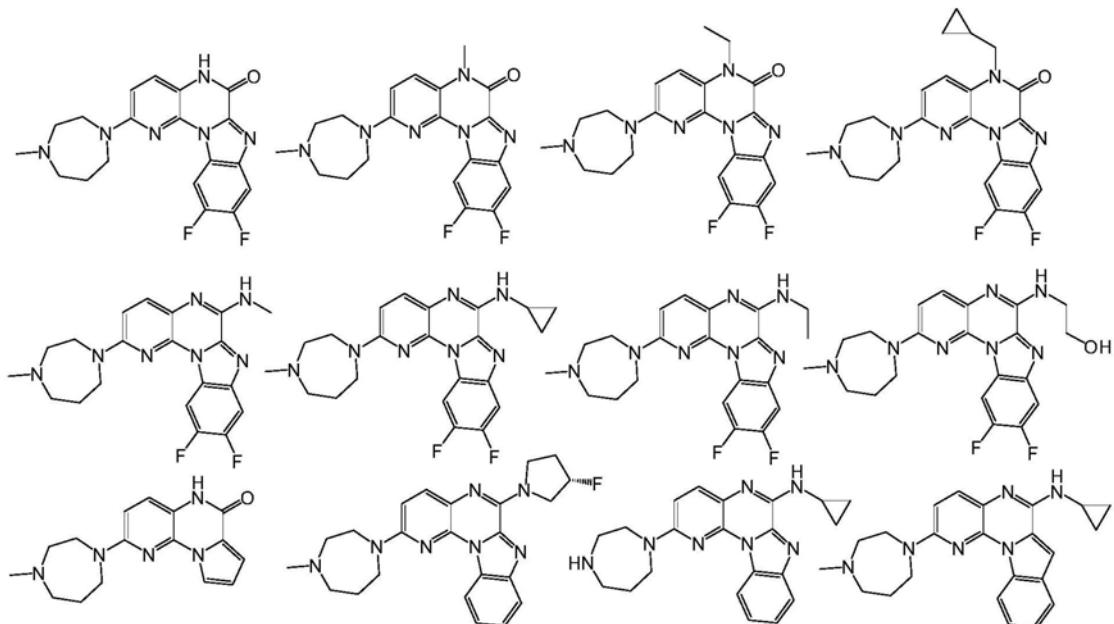
[0280]



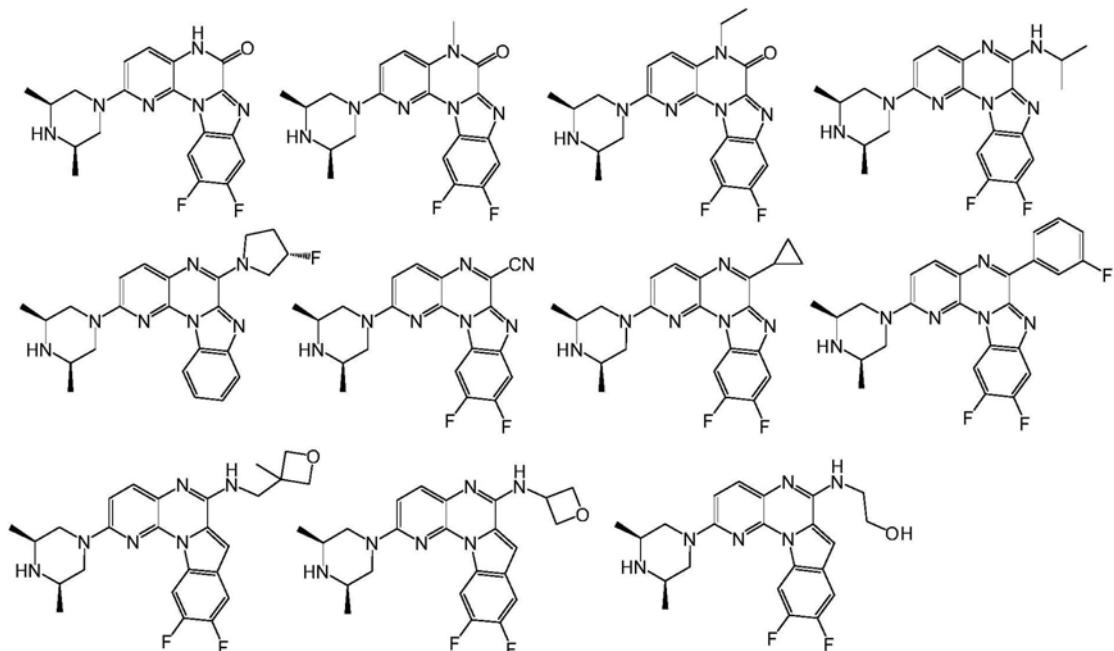


[0281]





[0282]

[0283] 一些术语

[0284] 除非另有说明，在这个申请中使用的以下术语具有下面给定的定义。术语“包含(including)”和其它形式，如“包含(include)”、“包含/includes)”和“包括/included)”的使用是非限制性的。本文所用的部分标题仅是用于组织的目的，不被解释为限制所描述的主题。

[0285] 如本文所使用的， C_1-C_x 包括 $C_1-C_2, C_1-C_3 \cdots C_1-C_x$ 。仅作为示例，指定为“ C_1-C_4 ”的基团表示在该部分中有1至4个碳原子，即基团包含1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子。因此，仅作为示例，“ C_1-C_4 的烷基”表示在烷基基团中有1至4个碳原子，即，该烷基基团是选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0286] “烷基”基团是指脂肪族烃基基团。烷基基团是支链或直链的。在一些实施方案中，该“烷基”基团具有1至10个碳原子，即， C_1-C_{10} 的烷基。当在本文中出现时，数字范围如“1至

10”是指在给定范围内的每个整数；例如，“1至10个碳原子”意味着由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等，至多包括10个碳原子组成的烷基基团，尽管目前的定义也涵盖了没有指定数字范围的术语“烷基”的出现。在一些实施方案中，烷基是C₁-C₆的烷基。在一个方面，烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。一般的烷基基团包括但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基或己基。

[0287] “亚烷基”基团是指二价烷基残基。通过从烷基上第二个氢原子的夺取，任意上面提及的一价烷基基团可以是亚烷基。在一些实施方案中，亚烷基是C₁-C₆的亚烷基。在其它实施方案中，亚烷基是C₁-C₄的亚烷基。一般的亚烷基基团包括但不限于，-CH₂-、-CH(CH₃)₂-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)₂-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-等。

[0288] “氮杂环”或“氮杂环环”是指含有至少一个氮原子的饱和的、部分未饱和的，或芳香族的3-7元单环或8-12元稠合的双环系统。这类氮杂环可以任选地含有1-2个选自N、O和S的另外杂原子作为环成员，并且可以任选地被取代到这类取代具有化学意义的程度。

[0289] “氘代烷基”是指其中烷基的一个或多个氢原子被氘原子替代的烷基。

[0290] 术语“烯基”是指存在至少一个碳-碳双键的烷基基团类型。在一个实施方案中，烯基基团具有式-C(R)=CR₂，其中R是指烯基的剩余部分，其可能是相同或不同的。在一些实施方案中，R是H或烷基。烯基的非限制性实例包括-CH=CH₂、-C(CH₃)=CH₂、-CH=CHCH₃、-C(CH₃)=CHCH₃和-CH₂CH=CH₂。

[0291] 术语“炔基”是指存在至少一个碳-碳三键的烷基基团类型。在一个实施方案中，炔基基团具有式-C≡C-R，其中R是指炔基的剩余部分。在一些实施方案中，R是H或烷基。炔基的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡CCH₃、-C≡CCH₂CH₃、-CH₂C≡CH。

[0292] “烷氧基”基团是指(烷基)O-基团，其中烷基是如本文所定义的。

[0293] 术语“烷基胺”是指-N(烷基)_xH_y基团，其中x是0和y是2，或其中x是1和y是1，或其中x是2和y是0。

[0294] 术语“芳香族”是指具有含有4n+2π电子的离域π-电子系统的平面环，其中n是整数。所述“芳香族”包括碳环芳基（“芳基”，例如苯基）和杂环芳基（或“杂芳基”或“杂芳香族”基团）（例如，吡啶）。该术语包括单环或稠环多环（即，共享邻近碳原子对的环）基团。

[0295] 术语“碳环”或“碳环”是指形成环骨架的原子全部是碳原子的环或环系统。因此该术语将碳环与“杂环”环或“杂环”区分开，所述杂环是环骨架含有至少一个不同于碳的原子。在一些实施方案中，双环碳环的两个环中的至少一个是芳香族的。在一些实施方案中，双环碳环的两个环都是芳香族的。

[0296] 如本文所使用的，术语“芳基”是指芳香族环，其中形成环的每个原子是碳原子。在一个方面，芳基是苯基或萘基。在一些实施方案中，芳基是苯基。在一些实施方案中，芳基是C₆-C₁₀的芳基。取决于结构，芳基基团是单价基团或双自由基（即，亚芳基）。

[0297] 术语“环烷基”是指单环或多环脂肪族的、非芳香族的基团，其中形成环的每个原子（即骨架原子）是碳原子。在一些实施方案中，环烷基是螺环或桥连的化合物。在一些实施方案中，环烷基是任选地与芳香环稠合，连接点在不是芳香环碳原子的碳上。环烷基基团包括具有3至10个环原子的基团。在一些实施方案中，环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、螺[2.2]戊基、冰片基和双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案中，环烷基是C₃-C₆的环烷基。

[0298] 术语“卤素”或,可选地,“卤素”或“卤化物”意味着氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中,卤素是氟、氯或溴。

[0299] 术语“氟代烷基”是指其中一个或多个氢原子被氟原子替代的烷基。在一个方面,氟代烷基是C₁-C₆的氟代烷基。

[0300] 术语“杂烷基”是指烷基的一个或多个骨架原子是选自除了碳之外的其它原子的烷基基团,所述其它原子是例如氧、氮(例如,-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合。杂烷基是连接到杂烷基的碳原子上的分子的其余部分。在一个方面,杂烷基是C₁-C₆的杂烷基。

[0301] 术语“杂环”或“杂环”是指在环中包含1至4个杂原子的杂芳族环(也称为杂芳基)和杂环烷基环(也称为杂脂环基基团),其中环中的每个杂原子是选自O、S和N,其中每个杂环基基团在其环系中具有3至10个原子,条件是任何环不含有两个相邻的O或S原子。非芳族杂环基团(也称为杂环烷基)包括在其环系中具有3至10个原子的环,芳族杂环基团包括在其环系中具有5至10个原子的环。杂环基基团包括苯并稠环系统。非芳族杂环基团的实例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基(thioxanyl)、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基(azetidinyl)、氧杂环丁烷基(oxetanyl)、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环戊烷基(oxepanyl)、硫环戊基(thiepanyl)、氧氮杂䓬基(oxazepinyl)、二氮杂䓬基(diazepinyl)、硫氮杂䓬基(thiazepinyl)、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、二氢吲哚基、2H-吡喃基,4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噁烷基、二硫杂环戊烷基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吲哚基、二氢吲哚-2-酮基、异二氢吲哚-1-酮基、异二氢吲哚-1,3-二酮

[0302] 基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、异二氢吲哚-1,3-二亚硫酰基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基和喹嗪基。芳香族杂环基团的实例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噁二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噁吩基、苯并噁唑基、苯并噁唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基和呋喃吡啶基。前述基团是C-连接的(C-attached)(或C-连接的(C-linked))或N-连接的,这样是可能的。例如,衍生自吡咯的基团包括吡咯-1-基(N-连接的)或吡咯-3-基(C-连接的)。进一步,衍生自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(两者均是N-连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(所有的均是C-连接的)。杂环基团包括苯并稠合的环系。非芳香族杂环任选地被1个或2个氧化(=O)部分取代,如吡咯烷-2-酮。在一些实施方案中,双环杂环的两个环中至少一个是芳香族的。在一些实施方案中,双环杂环的两个环都是芳香族的。

[0303] 术语“杂芳基”或,可选地,“杂芳香族的”是指包括一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基基团。杂芳基基团的说明性实例包括单环杂芳基和双环杂芳基。单环杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噁唑基、异噁唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噁二唑基和呋咱基。双环杂

芳基包括吲哚基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲唑基、苯并咪唑基、嘌呤基、喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、酞嗪基、喹唑啉基、1,8-萘啶基和蝶啶基。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有0至4个N原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有1至4个N原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有0至4个N原子，0至1个O原子和0至1个S原子。在一些实施方案中，杂芳基在环中含有1至4个N原子，0至1个O原子和0至1个S原子。在一些实施方案中，杂芳基是C₁-C₉的杂芳基。在一些实施方案中，单环杂芳基是C₁-C₅的杂芳基。在一些实施方案中，单环杂芳基是5元或6元的杂芳基。在一些实施方案中，双环杂芳基是C₆-C₉的杂芳基。

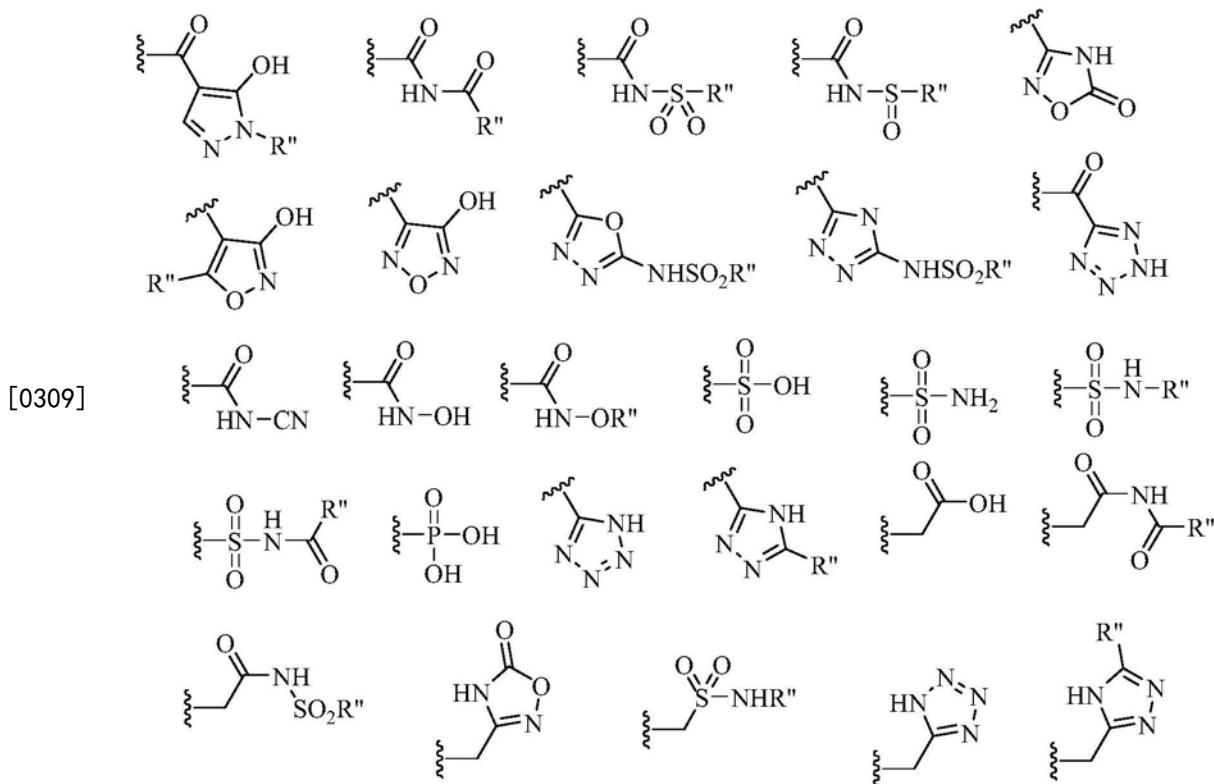
[0304] “杂环烷基”或“杂脂环族”基团是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基基团。在一些实施方案中，杂环烷基是与芳基或杂芳基稠合的。在一些实施方案中，杂环烷基是噁唑烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶-2-酮、吡咯烷-2,5-二硫酰基、吡咯烷-2,5-二酮基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、咪唑烷-2-酮基或噻唑烷-2-酮基。术语杂脂环族还包括所有碳氢化合物形成的环，包括但不限于单糖、二糖和低聚糖。在一个方面，杂环烷基是C₂-C₁₀的杂环烷基。在另一个方面，杂环烷基是C₄-C₁₀的杂环烷基。在一些实施方案中，杂环烷基在环上含有0至2个N原子。在一些实施方案中，杂环烷基在环上含有0至2个O原子和0至1个S原子。

[0305] 术语“键”或“单键”是指当通过键连接的原子被认为是较大子结构的一部分时，两个原子之间的或两个部分之间的化学键。在一个方面，当本文所述的基团是键时，由此所引用基团是不存在的，从而允许在剩余的相同基团之间形成键。

[0306] 术语“部分”是指分子的特定部分或官能团。化学部分经常被认为是嵌入或附加到分子中的化学实体。

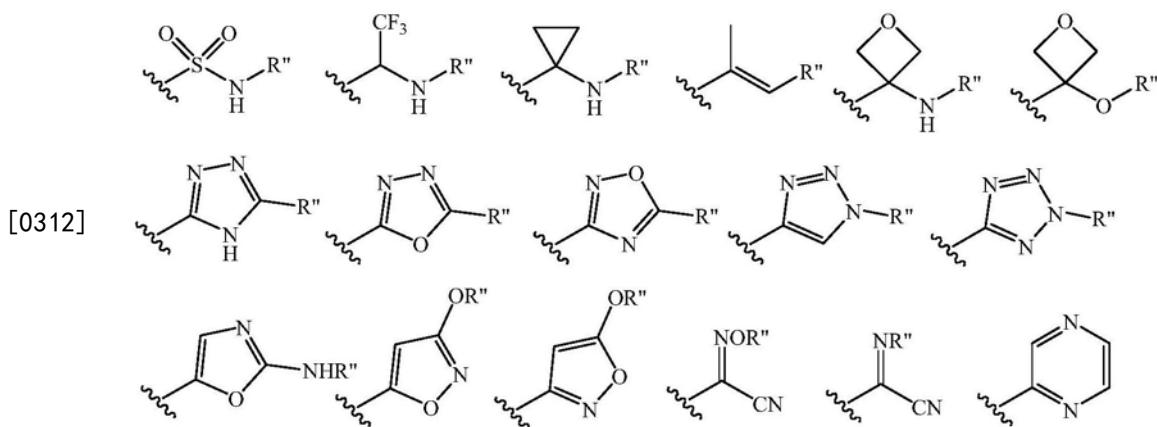
[0307] 术语“任选取代的”或“取代的”意味着所引用的基团任选地被一个或多个单独的另外基团所取代，所述基团独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NH(烷基)、-N(烷基)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂烷基、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(烷基)、-S(=O)₂N(烷基)₂、烷基、环烷基、氟代烷基、杂烷基、烷氧基、氟代烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些其它实施方案中，任选地取代基是独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C₁-C₄的烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁-C₄的烷基)、-C(=O)N(C₁-C₄的烷基)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁-C₄的烷基)、-S(=O)₂N(C₁-C₄的烷基)₂、C₁-C₄的烷基、C₃-C₆的环烷基、C₁-C₄的氟代烷基、C₁-C₄的杂烷基、C₁-C₄的烷氧基、C₁-C₄的氟代烷氧基、-SC₁-C₄的烷基、-S(=O)C₁-C₄的烷基和-S(=O)₂C₁-C₄的烷基。在一些实施方案中，任选地取代基是独立地选自卤素、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CF₃、-OCH₃和-OCF₃。在一些实施方案中，取代的基团是被一个或两个前述基团所取代。在一些实施方案中，脂族碳原子(无环或环状)上任选地取代基包括氧代(=O)。

[0308] 如本文所使用的“羧酸酯生物电子等排体”或“羧基生物电子等排体”是指预期在生理pH下在很大程度上带负电的部分。在某些实施方案中，羧酸酯生物电子等排体是选自以下群组的部分：



[0310] 和前述的盐，其中每个R”独立地是H或任选取代的成员，其选自C₁₋₁₀的烷基、C₂₋₁₀的烯基、C₂₋₁₀的杂烷基、C₃₋₈的碳环；或R”是被任选取代的C₃₋₈的碳环或C₃₋₈的杂碳环取代的C₁₋₁₀的烷基、C₂₋₁₀的烯基或C₂₋₁₀的杂烷基。

[0311] 如本文所使用的酰胺生物电子等排体和酯生物电子等排体是指由以下实施例表示的部分：



[0313] 其中每个R”独立地是H或任选取代的成员,其选自C₁₋₁₀的烷基、C₂₋₁₀的烯基、C₂₋₁₀的杂烷基、C₃₋₈的碳环;或R”是被任选取代的C₃₋₈的碳环或C₃₋₈的杂碳环取代的C₁₋₁₀的烷基、C₂₋₁₀的烯基或C₂₋₁₀的杂烷基。

[0314] 本文给出的化合物可以具有一个或多个立体中心，并且每个中心可以以R或S构型存在。本文给出的化合物包括所有非对映异构体、对映异构体和差向异构体形式以及它们适宜的混合物。如果期望，可以通过本领域已知的方法获得立体异构体，比如例如，通过手性色谱柱分离单独的立体异构体或通过立体选择性合成。

[0315] “季胺”是结构 NR_4^+ 的带正电荷的多元离子，其中R是烷基或芳基基团。构成季胺的

四(4)个R基团可以是相同的或不同的，并且可以是彼此连接的。季胺可以在被称为季胺化的过程中通过叔胺的烷基化，以及通过本领域中公知的其它方法而制备。

[0316] 如本文所使用的关于制剂、组合物或成分的术语“可接受的”意味着对正被治疗的受试者的总体健康没有持续的不利影响。

[0317] 如本文所使用的术语“调节”，意味着直接或间接的与靶点相互作用以改变靶点的活性，包括仅作为示例，以增强靶点的活性、抑制靶点的活性、限制靶点的活性或延长靶点的活性。

[0318] 如本文所使用的术语“调节剂”，是指直接或间接与靶点相互作用的分子。该相互作用包括但不限于，激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中，调节剂是拮抗剂。在一些实施方案中，调节剂是降解剂。

[0319] 在本文所使用的术语“施用(administer)”、“施用(administering)”、“施用(administration)”等，是指可用于使化合物或组合物能够递送至生物作用所期望位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)、局部和直肠施用。本领域技术人员熟悉可以应用本文所述化合物和方法的施用技术。在一些实施方案中，本文所述化合物和组合物是口服施用的。

[0320] 如本文所使用的术语“共同施用”等，意味着覆盖所选择的治疗剂施用于单个患者，并且旨在包括其中药剂是经由相同或不同的施用途径或在相同或不同的时间施用的治疗方案。

[0321] 如本文所使用的术语“有效量”或“治疗有效量”，是指充足量的正在施用的药剂或化合物，其将在一定程度上缓解所治疗疾病或病症的一种或多种症状。该结果包括减少和/或减轻疾病的体征、症状或原因，或生物系统的任意其它所期望的改变。例如，用于治疗用途的“有效量”是包含本文公开化合物的组合物提供疾病症状的临床显著降低所需的量。任意单独情况下适宜的“有效”量是任选地使用技术如剂量递增研究而确定的。

[0322] 如本文使用的术语“增强(enhance)”或“增强(enhancing)”，意味着增加或延长所期望效果的效力或持续时间。因此，关于增强治疗剂的效果，术语“增强”是指在效力或持续时间上增加或延长其它治疗剂在系统(system)作用的能力。如本文所使用的“有效增强量”是指足以增强另一种治疗剂在所期望的系统中的作用的量。

[0323] 如本文所使用的术语“药物组合物”，意味着由超过一种活性成分的混合或组合所产生的产品，并且包括活性成分固定的和非固定的组合。术语“固定的组合”意味着活性成分，例如，本文所述化合物或其药学上可接受的盐和共试剂均以单一实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定的组合”意味着活性成分，例如，本文所述化合物或其药学上可接受的盐和共试剂，作为单独的实体以同时，并行或顺序的方式施用于患者，没有特定的间隔时间限制，其中这类施用提供了在患者身体中两种化合物的有效水平。后者还应用于鸡尾酒疗法，例如3种或更多种活性成分的施用。

[0324] 术语“试剂盒”和“制造的产品”是用作同义词。

[0325] 术语“受试者”或“患者”涵盖了哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类的任意成员：人类、非人的灵长类动物如黑猩猩和其他猿类和猴类；农场动物如牛、马、绵羊、山羊、猪；家养动物如兔子、狗和猫；实验动物包括啮齿类动物，如大鼠、小鼠和豚鼠等。在一个方面，哺乳动物是人。

[0326] 如本文所使用的术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”，包括缓解、减轻或改善疾病或病症的至少一种症状，预防额外的症状，抑制疾病或病症，例如，阻止疾病或病症的发展，缓解疾病或病症，引起疾病或病症的消退，缓解由疾病或病症引起的状况，或预防性和/或治疗性地阻止疾病或病症的症状。

[0327] 药物组合物

[0328] 在一些实施方案中，本文所述化合物被配制成药物组合物。药物组合物是以常规方式被制剂，使用一种或多种药学上可接受的无活性成分，其有助于将活性化合物加工成药学上使用的制剂。在本领域中应当理解的是，适宜的制剂取决于所选择的施用途径。本文所述药物组合物的概述可见于，例如，Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)，这些公开通过引用而并入本文。

[0329] 在一些实施方案中，本文所述化合物在药物组合物中单独的或与药学上可接受的载体、赋形剂或稀释剂组合施用。本文所述化合物和组合物的施用可以通过能够递送化合物至作用位点的任何方法而起作用。这些方法包括但不限于通过肠道途径(包括经口、胃或十二指肠饲管、直肠栓剂和直肠灌肠剂)、肠胃外途径(注射或输注，包括动脉内、心内、皮内、十二指肠内、髓内、肌内、骨内、腹膜内、鞘内、血管内、静脉内、玻璃体内、硬膜外和皮下)、吸入的、透皮的、粘膜、舌下、颊部和局部(包括皮肤上、皮肤、灌肠、滴眼液、滴耳液、鼻内、阴道内)施用而递送，尽管最适宜的途径可能取决于例如接受者的病症和障碍。仅作为示例，本文所述化合物可以局部的施用于需要治疗的区域，通过例如在手术期间的局部输注，局部应用如乳膏或软膏、注射、导管或植入。该施用还可以是在患病组织或器官的位点直接注射。

[0330] 在一些实施方案中，适用于口服施用的药物组合物是以离散单元，例如胶囊剂、扁囊剂或片剂呈现的，其各自含有预定量的活性成分；作为粉末剂或颗粒剂；作为在水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液；或作为水包油的液体乳剂或油包水的液体乳剂。在一些实施方案中，活性成分是以大丸剂、药膏或糊剂的形式存在。

[0331] 可以口服使用的药物组合物包括片剂、由明胶制成的推入-配合胶囊以及由明胶和增塑剂制成的软密封胶囊，所述增塑剂是如甘油或山梨糖醇。可以通过压缩或模制，任选地使用一种或多种辅助成分制备片剂。压缩片剂可以通过在适宜的机器中压制如粉末或颗粒的自由流动形式的活性成分，任选地与粘合剂、惰性稀释剂或润滑剂、表面活性剂或分散剂混合而制备。模制片剂可以通过在适宜的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末化合物的混合物而制备。在一些实施方案中，片剂被包衣或刻痕并且被制剂以提供其中活性成分缓慢或受控的释放。用于口服施用的所有制剂应该是适合于这种施用的剂量。推入-配合胶囊可以含有与填料如乳糖、粘合剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁和，任选地，稳定剂混合的活性成分。在软胶囊中，活性化合物可以溶解或悬浮在适宜的液体，例如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇中。在一些实施方案中，加入稳定剂。糖衣丸芯具有适宜的涂

层。为了这个目的,可以使用浓缩糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、色料溶液和适宜的有机溶剂或溶剂混合物。可以将染料或色素加入到片剂或糖衣包衣中用于鉴定或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0332] 在一些实施方案中,药物组合物被配制成通过注射例如通过推注或连续输注而肠胃外施用。用于注射的制剂可以以单位剂量形式,例如在加入有防腐剂的安瓿或在多剂量容器中存在。组合物可以采用在油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有制剂药剂,例如混悬剂、稳定剂和/或分散剂。组合物可以存在于单位剂量或多剂量容器中,例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以以粉末形式或冷冻干燥(冻干)条件下储存,仅需要在使用前立即加入无菌液体载体,例如,盐水或无菌无热原的水。即用注射溶液和悬浮液可以由上述类型的无菌粉末、颗粒和片剂制备。

[0333] 用于肠胃外施用的药物组合物包括活性化合物的水性和非水性(油性)无菌注射溶液,所述溶液可以含有抗氧化剂、缓冲液、抑菌剂和溶质,其使制剂与预期接受者的血液等渗;和水性和非水性的无菌混悬液,其可以包含混悬剂和增稠剂。适宜的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油如芝麻油,或合成的脂肪酸酯,例如油酸乙酯或甘油三酯,或脂质体。水性的注射混悬液可以含有增加混悬液粘度的物质,例如羧甲基纤维素钠、山梨糖醇或葡聚糖。任选地,混悬液还可以含有适宜的稳定剂或增加化合物溶解度的试剂以允许制备高度浓缩的溶液。

[0334] 药物组合物还可以被配制成贮库制剂。这种长效制剂可以通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌内注射而施用。因此,例如,可以用适宜的聚合物或疏水材料(例如作为在可接受油中的乳化剂)或离子交换树脂,或作为微溶衍生物如微溶盐来配制化合物。

[0335] 对于口腔或舌下施用,组合物可以采用片剂、锭剂、软锭剂(pastilles)或凝胶的形式,其以常规方式配制。这类组合物可以包含在矫味基质,例如蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶中的活性成分。

[0336] 药物组合物还可以被配制成直肠组合物如栓剂或保留灌肠剂,例如含有常规的栓剂基质如可可脂、聚乙二醇或其它甘油酯。

[0337] 药物组合物可以局部施用非全身性施用包括本发明化合物在表皮或颊腔外部应并且将这种化合物滴入耳朵、眼睛和鼻子中,使得化合物不会显著地入血流。与之相反,全身性施用是指口服、静脉内、腹膜内和肌内施用。

[0338] 适用于局部施用的药用组合物包括适于穿透皮肤至炎症部位的液体或半液体制剂,例如凝胶、搽剂、洗剂、霜剂、软膏或糊剂,和适合施用于眼睛、耳朵或鼻子的滴剂。对于局部施用,活性成分可以按制剂的重量计包含0.001至10%w/w,例如从1至2%。

[0339] 通过吸入施用的药物组合物是方便地从吹入器、雾化器加压包装或递送气雾剂喷雾的其它方便装置而施用的。加压包装可以包含适宜的助剂,例如二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其它适宜的气体。在加压气溶胶的情况下,剂量单位可以通过提供递定量的阀来而确定。可选择的,对于通过吸入或吹入施用,药物制剂可以采用干粉组合物的形式,例如该化合物和适宜的粉末基础比如乳糖或淀粉的粉末混合物。粉末组合物可以以单位剂量形式存在,在例如胶囊、药筒、明胶或泡罩包装中,其中粉末可以在吸入器或吹气器的辅助下施用。

[0340] 应当理解的是,除了上述特别提及的成分之外,本文所述化合物和组合物可以包

括在本领域中的其它常规药剂,其与所讨论的制剂类型有关,例如适合口服施用的制剂可以包括矫味剂。

[0341] 施用方法和治疗方案

[0342] 在一个实施方案中,本文所述化合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的应用,所述药物用于治疗受益于抑制POL1转录的哺乳动物中的疾病或病症。用于在有此治疗需求的哺乳动物中治疗任何疾病或病症的方法,涉及施用治疗有效量的药物组合物至所述哺乳动物,其中所述药物组合物包括至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐、其活性代谢产物、前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0343] 在一些实施方案中,本发明提供了治疗与聚合酶I转录相关的病症的方法,包括:向有此需求的患者施用有效量的本发明化合物。在另一个实施方案中,本发明提供了抑制聚合酶I转录的方法:包括使酶与本发明化合物相接触。在一个进一步的实施方案中,本发明提供了抑制聚合酶I转录的方法:包括向受试者施用第一化合物,其在体内被转化为本发明化合物。

[0344] “与聚合酶I转录相关的病症”包括其中聚合酶I转录的抑制提供治疗益处的障碍和疾病,例如癌症、过敏/哮喘、免疫系统的疾病和病症、炎症、中枢神经系统(CNS)的疾病和病症、心血管疾病、病毒感染、皮肤病以及与不受控制的血管发生相关的疾病和病症等。在本文使用的通常术语以描述与聚合酶I转录相关病症的情况下,可以理解的是,在各种诊断手册和其它材料中提及的更具体描述的病症包括在本发明的范围内。

[0345] 如本文所使用的术语“癌症”是指细胞的异常生长,其趋于以不受控制的方式增殖,并且在一些情况下转移(扩散)。癌症的类型包括但不限于,实体瘤(如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心脏、肾脏、肺、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑色素瘤)的肿瘤)或血液肿瘤(如白血病)。参见Ding X Z 等人,Anticancer Drugs. 2005 June; 16 (5) : 467-73. Review; Chen X等人,Clin Cancer Res. 2004 Oct. 1; 10 (19) : 6703-9,其中各自的全部内容通过引用而并入本文。

[0346] 例如,应当理解的是,癌症的治疗包括所有瘤形成的治疗,而不管它们的组织病理学外观如何。具体地,可以治疗的癌症包括但不限于,血液癌,包括骨髓纤维化、白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病),皮肤癌,包括黑素瘤、基底细胞癌和鳞状细胞癌,骨癌,肝癌,肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺癌和支气管肺泡癌),脑癌,乳腺癌,前列腺癌,喉癌,胆囊癌,胰腺癌,直肠癌,胆管癌,甲状腺旁腺癌,甲状腺癌,肾上腺癌,神经组织癌,膀胱癌,脾脏癌,头颈部癌,包括颞部癌、口和鼻癌,结肠癌,胃癌,睾丸癌,食道癌,子宫癌,子宫颈和外阴癌,结直肠癌,支气管癌,胆管癌,膀胱癌,肾癌,卵巢癌,胰腺癌,多发性骨髓瘤,淋巴瘤,基底细胞癌,溃疡性和乳头状类型的鳞状细胞癌,骨肉瘤,尤文氏肉瘤,网状细胞肉瘤,骨髓瘤,巨细胞肿瘤,胰岛细胞肿瘤,急慢性淋巴细胞和粒细胞肿瘤,毛细胞肿瘤,腺瘤,过度增生,髓样癌,嗜铬细胞瘤,粘膜神经瘤,肠神经节瘤,增生性角膜神经肿瘤,马方综合征样体征肿瘤(marfanoid habitus tumor),Wilm's肿瘤,精原细胞瘤,卵巢肿瘤,平滑肌肿瘤,宫颈发育不良和原位癌,成神经细胞瘤,视网膜母细胞瘤,骨髓增生异常综合征,蕈样霉菌病(mycosis fungicide),横纹肌肉瘤,星形细胞瘤,非霍奇金氏淋巴瘤,卡波西肉瘤,成骨和其他肉瘤,恶性高钙血症,真性红细胞增多症,腺癌,多形性成胶质细胞瘤(glioblastoma multiforma),神经胶质瘤,淋巴

瘤,表皮样癌和其他癌和肉瘤。

[0347] 良性肿瘤也可以通过本发明的化合物治疗,所述良性肿瘤包括但不限于,血管瘤、肝细胞性腺瘤、海绵状血管瘤、局灶性结节状增生、听神经瘤、神经纤维瘤、胆管腺瘤、胆管癌、纤维瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、间皮瘤、畸胎瘤、粘液瘤、结节性再生性增生、沙眼、脓肉性芽肿等,以及错构瘤病症如Peutz-Jeghers综合征(PJS)、考登(Cowden)病、Bannayan-Riley-Ruvalcaba综合征(BRRS)、Proteus综合征、Lhermitte-Duclos疾病和结节性硬化症(TSC)。

[0348] 本发明的化合物还可以用于治疗由于在手术期间对身体组织的伤害而引起的异常性细胞增殖。这些伤害可能是由于各种外科手术过程,如关节手术、肠外科手术和胸膜瘢痕而形成的。产生纤维化组织的疾病包括肺气肿。可以使用本发明治疗的重复运动障碍包括腕管综合征。

[0349] 本发明的化合物还可用于预防再狭窄,其是对血管中正常细胞不期望增殖的控制,所述增殖响应于在血管疾病的治疗中支架的介入。

[0350] 可以使用本发明的PoI I转录抑制剂治疗的与器官移植相关的增殖性应答包括有助于潜在器官排斥或相关并发症的增殖响应。具体地,这些增殖响应可能发生在心脏、肺、肝脏、肾脏和其他身体器官或器官系统的移植过程中。

[0351] 本发明的化合物还可以用于异常血管发生的治疗,包括异常血管发生伴随类风湿性关节炎、缺血再灌注相关的脑水肿和损伤、皮质缺血、卵巢增生和血管过度增生、(多囊卵巢综合征)、子宫内膜异位症、牛皮癣、糖尿病性视网膜病变和其他眼部血管生成疾病,如早产儿视网膜病变(晶状体后纤维增殖)、黄斑变性、角膜移植排斥、神经性青光眼、Oster Webber综合征、视网膜/脉络膜新生血管化(retinal/choroidal neovascularization)和角膜新生血管化、Best's疾病、近视、视窝(optic pits)、Stargart's病、Pagets病、静脉闭塞、动脉闭塞、镰状细胞性贫血、结节病、梅毒、弹性假黄色瘤(pseudoxanthoma elasticum)、颈动脉阻塞性疾病(carotid obstructive diseases)、慢性葡萄膜炎/玻璃体炎、分枝杆菌感染、Lyme's病、系统性红斑狼疮、早产儿视网膜病变、视网膜静脉周围炎、糖尿病性视网膜病变、黄斑变性、Bechets病、引起视网膜炎或结肠炎的感染、眼拟组织胞质菌病(presumed ocular histoplasmosis)、睫状体扁平部炎、慢性视网膜脱离、高粘滞综合征、弓形体病、创伤和激光后并发症、与发红(rubesis)相关的疾病(角膜的新生血管发生),由纤维血管或纤维组织异常增殖引起的疾病,包括所有形式的增殖性玻璃体视网膜病变、特应性角膜炎、上边缘角膜炎(superior limbic keratitis)、翼状胬肉干燥性角膜炎、干燥症(sjogrens)、红斑痤疮、小水疱病(phylectenulosis)、糖尿病性视网膜病变、早产儿视网膜病变、角膜移植植物排斥、穆勒恩(Mooren)溃疡、泰里安(Terrien)边缘变性、边缘角质层分离(marginal keratolysis)、多动脉炎、韦格纳结节病(Wegener sarcoidosis)、巩膜炎、类天疱疮放射状角膜切开术(periphigoid radial keratotomy)、新血管性青光眼和晶体后纤维增生症、梅毒、分枝杆菌感染、脂质变性、化学性烧伤、细菌性溃疡、真菌性溃疡、单纯疱疹感染、带状疱疹感染、原虫感染和卡波西肉瘤、阿尔茨海默氏病、帕金森氏病、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、癫痫、癫痫发作(seizures)、亨廷顿氏病、聚谷氨酸病、创伤性脑损伤、缺血性和出血性中风、脑缺血或神经变性疾病,包括由创伤性损伤、急性缺氧、缺血或谷氨酰胺神经毒性引起的细胞凋亡驱动的神经变性疾病。

[0352] 例如,应当理解的是,炎症的治疗包括但不限于,急性胰腺炎、慢性胰腺炎、哮喘、

过敏、慢性阻塞性肺病、成人呼吸窘迫综合征和与不受控制的血管发生相关的慢性炎性疾病、炎性肠病如克罗恩病和溃疡性结肠炎、牛皮癣、结肠炎(sarcoidosis)和类风湿性关节炎、结节病和多系统性肉芽肿病(multisystem granulomatous disorder.)。

[0353] 例如,可以理解的是,治疗的自身免疫包括但不限于,肾小球性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、慢性甲状腺炎、格雷夫斯(Graves)病、自身免疫性胃炎、糖尿病、自身免疫性溶血性贫血、自身免疫性嗜中性粒细胞减少症、血小板减少症、特应性皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、多发性硬化、炎性肠病、溃疡性结肠炎、克罗恩病、牛皮癣、移植植物抗宿主病(graft vs.host disease)、多发性硬化症或Sjögren's综合征。

[0354] 在某些实施方案中,将包含本文所述化合物的组合物施用于预防和/或治疗性治疗。在某些治疗应用中,以足以治愈或至少部分阻止疾病或病症的至少一种症状的量,向已经患有疾病或病症的患者施用该组合物。这种应用的有效量取决于疾病或病症的严重程度和病程、先前的疗法、患者的健康状况、体重和对药物的响应以及治疗医师的判断。治疗有效量可以任选地由方法所确定,所述方法包括但不限于,剂量递增和/或临床试验的剂量范围。

[0355] 在预防性应用中,将包含本文所述化合物的组合物施用于易患有或另外具有特定疾病、障碍或病症风险的患者。这样的量被定义为“预防有效量或剂量”。在这种应用中,精确量也取决于患者的健康状况、体重等。当用于患者时,这种应用的有效量将取决于疾病、障碍或病症的严重性和病程、先前的疗法、患者的健康状况和对药物的响应以及治疗医师的判断。在一个方面,预防性治疗包括向哺乳动物施用药物组合物,其包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐,以防止疾病或病症的症状反转,其中所述哺乳动物先前经历过所受治疗且目前正在缓解的疾病的至少一种症状。

[0356] 在患者病症没有改善的某些实施方案中,根据医生的判断,化合物的施用是长期施用的,即,时间的延长期限包括整个患者生命期间以改善或以其他方式控制或限制患者疾病或病症的症状。

[0357] 在患者状况改善的某些实施方案中,正在施用的药物剂量暂时降低或暂时停止一段时间(即,“药物假期”)。在具体的实施方案中,药物假期的长度是在2天至1年之间,包括仅示例说明,2天、3天、4天、5天、6天、7天、10天、12天、15天、20天、28天或超过28天。仅作为示例,药物假期期间的剂量降低是仅作为示例10%至100%,包括仅作为示例10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%和100%。

[0358] 一旦患者病症已经发生改善,如果需要,施用维持剂量。随后,在具体的实施方案中,施用剂量或施用频率或两者将作为症状的函数被降低至保持改善的疾病、障碍或病症的水平。然而,在某些实施方案中,当任何症状复发时,患者需要长期基础的间歇性治疗。

[0359] 对于这种量的给定药剂量根据如特定化合物、疾病状况及其严重性、有治疗需求的受试者或宿主的特性(例如体重、性别)因素而变化,但是仍然是根据病例的特定情况而确定的,包括例如正在施用的具体药剂、施用途径、正在治疗的病症和正在治疗的受试者或宿主。

[0360] 然而,通常而言,用于成人治疗的剂量通常是在0.01mg-5000mg/天的范围内。在一个方面,用于成人治疗的剂量是从约1mg至约1000mg/天。在一个实施方案中,所期望的

剂量是同时或以适当间隔的施用单剂量或分次剂量而方便地呈现,例如每天2个、3个、4个或更多个亚剂量。

[0361] 在一个实施方案中,适用于本文所述化合物或其药学上可接受的盐的日剂量是从约0.01至约50mg/kg体重。在一些实施方案中,基于关于个体治疗方案的多个变量,剂型中的日剂量或活性剂的量是低于或高于本文所指出的范围。在各种实施方案中,日剂量和单位剂量是取决于许多变量而变化的,包括但不限于,使用的化合物活性、所治疗的疾病或病症、施用方式、个体受试者的要求、正在治疗的疾病或病症的严重程度,以及治疗医生的判断。

[0362] 这些治疗方案的毒性和治疗效果是通过在细胞培养物或实验动物中的标准药学过程确定的,包括但不限于LD₅₀和ED₅₀的测定。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,它表示为LD₅₀和ED₅₀之间的比例。在某些实施方案中,从细胞培养测定和动物研究中获得的数据用于配制在哺乳动物中使用的治疗有效的日剂量范围和/或治疗有效的单位剂量的量,所述哺乳动物包括人。在一些实施方案中,本文所述化合物的日剂量是在循环浓度的范围内,其包括具有最小毒性的ED₅₀。在某些实施方案中,日剂量范围和/或单位剂量的量在这个范围内根据使用的剂型和使用的施用途径而变化。

[0363] 在任意上述方面进一步的实施方案,其中本文所述化合物或其药学上可接受的盐的有效量是:(a)全身施用于哺乳动物;和/或(b)口服施用于哺乳动物;和/或(c)静脉内施用于哺乳动物;和/或(d)通过注射施用于哺乳动物;和/或(e)局部施用于哺乳动物;和/或(f)非全身性或局部施用于哺乳动物。

[0364] 在任意上述方面进一步的实施方案,包括有效量化合物的单独施用,包括进一步的实施方案,其中(i)化合物每天施用一次;或(ii)化合物在一天的范围内多次施用于哺乳动物。

[0365] 在任意上述方面进一步的实施方案,包括有效量化合物的多次施用,包括进一步的实施方案,其中(i)化合物连续或间歇地施用:作为单剂量;(ii)多次施用之间的时间是每6小时一次;(iii)化合物每8小时施用于哺乳动物;(iv)化合物每12小时施用于哺乳动物;(v)化合物每24小时施用于哺乳动物。在进一步的或可选地实施方案中,该方法包括药物假期,其中化合物的施用是暂时暂停的或正在施用的化合物剂量是暂时降低的;在药物假期结束时,恢复化合物的剂量。在一个实施方案中,药物假期的长度变化从2天到1年。

[0366] 在某些情况下,至少一种本文所述化合物或其药学上可接受的盐与一种或多种其它治疗剂组合施用是适当的。在某些实施方案中,该药物组合物进一步包含一种或多种抗癌药剂。

[0367] 在一个实施方案中,本文所述化合物之一的治疗有效性是通过施用助剂而增强(即,助剂本身具有最小的治疗益处,但与另一种治疗剂组合,对患者的整体治疗效果是增强的)。或者,在一些实施方案中,通过施用本文所述化合物之一和另一种也具有治疗益处的药剂(其也包括治疗方案),患者所经历的益处是增强的。

[0368] 各种各样的治疗剂与根据本发明的化合物可以具有治疗性附加或协同效应。可以使用包含一种或多种本发明化合物和一种或多种其它治疗剂的联合疗法,例如:(1)增强本发明的一种或多种化合物和/或一种或多种其它治疗剂的治疗效果;(2)减少本发明的一种或多种化合物和/或一种或多种其它治疗剂所表现出的副作用;和/或(3)降低本发明的一

种或多种化合物和/或一种或多种其它治疗剂的有效剂量。应当注意的是，联合治疗是旨在涵盖当药剂是在彼此之前或之后施用(顺序疗法)时和当药剂是同时施用时。

[0369] 可以与本发明化合物联合使用的这类治疗剂的实例包括但不限于，抗细胞增殖剂、抗癌剂、烷化剂、抗生素药剂、抗微生物剂、激素药剂、植物来源的药剂和生物药剂。

[0370] 用于与本发明化合物联合的抗细胞增殖剂包括但不限于，类视黄酸及其衍生物、2-甲氧基雌二醇、ANGIOSTATINTM蛋白、ENDOSTATINTM蛋白、舒拉明、角鲨胺、金属蛋白酶-I组织抑制剂、金属蛋白酶-2组织抑制剂、纤溶酶原激活物抑制剂-1、纤溶酶原激活物抑制剂-2、软骨来源的抑制剂、紫杉醇、血小板因子4、硫酸鱼精蛋白(鲱精蛋白)、硫酸化几丁质衍生物(由皇后蟹壳制备)、硫酸化多糖肽聚糖复合物(sp-pg)、星状孢子素，基质代谢调节剂、包括例如脯氨酸类似物((1-氨基杂环丁烷-2-羧酸(LACA)、顺羟脯氨酸、d,1-3,4-脱氢脯氨酸)，硫代脯氨酸(thiaproline)、β-氨基丙腈富马酸盐、4-丙基-5-(4-吡啶基)-2(3H)-噁唑酮、甲氨蝶呤、米托蒽醌、肝素、干扰素、2巨球蛋白-血清、黑猩猩-3(chimp-3)、糜蛋白酶抑制素、β-环糊精十四硫酸盐、eponemycin、烟曲霉素、硫代苹果酸金钠、d-青霉胺(CDPT)、β-1-抗胶原酶-血清、α-2-抗纤维蛋白溶酶、比生群、氯苯扎利二钠、n-(2-羧基苯基-4-氯蒽酮酸(chloroanthronilic acid)二钠)或“CCA”、沙利度胺、抑制血管生成的类固醇(angostatic steroid)、cargboxynaminolmidazole、金属蛋白酶抑制剂如BB94。其它抗血管生成剂可以使用包括抗体，优选针对这些血管生成生长因子的单克隆抗体：bFGF、aFGF、FGF-5、同工型VEGF、VEGF-C、HGF/SF和Ang-1/Ang2。

[0371] mTOR、PI3K、MEK、MAPK、PIM或ERK激酶抑制剂与本发明化合物联合是有用的。具体的，(R)-3-(2,3-二羟丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘苯氨基)-8-甲基吡啶[2,3-d]嘧啶-4,7(3H,

[0372] 8H)-二酮与本发明化合物联合是有用的。Hedgehog激酶抑制剂与本发明化合物联合是有用的。蛋白酶体抑制剂，特别是硼替佐米与本发明的化合物联合是有用的。

[0373] NAE抑制剂、VPS34抑制剂、Aurora激酶包括Aurora A抑制剂以及EGFR抑制剂(抗体和激酶抑制剂)与本发明化合物的联合是有用的。

[0374] 用于与本文公开化合物联合的烷化剂包括但不限于，双氯乙胺类(氮芥类，例如苯丁酸氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、氮芥(mechlorethamine)、美法仑、尿嘧啶氮芥)、氮丙啶(例如塞替派)、烷基酮磺酸盐(例如白消安)、亚硝基脲(例如卡莫司汀、洛莫司汀、链脲菌素)，非典型烷化剂(六甲蜜胺、达卡巴嗪和丙卡巴肼)、铂类化合物(卡铂(carboplatin)和顺铂)。包括聚合酶I抑制剂和烷化剂的联合治疗预期在治疗癌症方面具有治疗性协同作用并且减少与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0375] 用于与本文公开化合物联合的抗生素药剂的实例包括但不限于，蒽环类(例如多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比诺和蒽醌)、丝裂霉素C、博莱霉素、放线菌素、普卡霉素(plicatamycin)。这些抗生素药剂通过靶向不同的细胞组分而干扰细胞生长。

[0376] 用于与本文公开化合物联合的抗代谢剂包括但不限于，氟尿嘧啶(5-FU)、氟尿苷(5-FUDR)、甲氨蝶呤、甲酰四氢叶酸、羟基脲、硫鸟嘌呤(6-TG)、巯嘌呤(6-MP)、阿糖胞苷、喷司他丁、磷酸氟达拉滨、克拉屈滨(2-CDA)、天冬酰胺酶和吉西他滨。包括本文公开化合物和抗代谢剂的联合治疗预期对癌症具有治疗性协同作用并且减少与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0377] 用于与本文公开化合物联合的激素试剂包括合成的雌激素(例如己烯雌酚)、抗雌性激素(例如他莫昔芬、托瑞米芬、氟甲睾酮(fluoxymesterol)和雷洛昔芬)、抗雄性激素(比卡鲁胺、尼鲁米特和氟他胺)、芳香酶抑制剂(例如氨鲁米特、阿那曲唑和四唑)、酮康唑、醋酸戈舍瑞林、亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮和米非司酮。包括本文公开化合物和激素试剂的联合治疗预期对癌症具有治疗性协同作用并且减少与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0378] 用于与本文公开化合物联合的植物来源的药剂包括但不限于,长春花生物碱(例如,长春新碱、长春碱、长春地辛、长春利定和长春瑞滨)、鬼臼毒素(例如,依托泊苷(VP-16)和替尼泊苷(VM-26))、紫杉烷类(例如,紫杉醇和多西紫杉醇)。这些植物来源的药剂通常充当与微管蛋白结合并且抑制有丝分裂的抗有丝分裂剂。鬼臼毒素如依托泊苷被认为是通过与拓扑异构酶II相互作用而干扰DNA合成,导致DNA链断裂。包括本文公开化合物和植物来源的药剂的联合治疗预期对癌症具有治疗性协同作用并且减少与这些化学治疗剂相关的副作用。

[0379] 在任何情况下,无论正在治疗的疾病、障碍或病症如何,患者经历的整体益处只是两种治疗剂的叠加,或患者经历协同益处。

[0380] 在某些实施方案中,当本文公开化合物与一种或多种另外的试剂联合施用时,本文公开化合物的不同治疗有效剂量将用于配制药物组合物和/或治疗方案,其中所述另外的药剂是如另外的治疗有效的药物、助剂等。用于联合治疗方案的药物和其它药剂的治疗有效剂量是任选地通过类似于上文针对活性物质本身阐述的方法而确定。此外,本文所述的预防/治疗方法包括节律性剂量的使用,即提供更频繁的较低剂量以最小化毒副作用。在一些实施方案中,联合治疗方案涵盖了其中在本文所述的第二药剂治疗之前、期间或之后施用本文所述化合物或其药学上可接受的盐的施用方案,并且持续至用第二药剂治疗期间或用第二药剂终止治疗之后的任意时间。它还包括其中本文所述化合物或其药学上可接受的盐和正在联合使用的第二药剂在治疗期间同时或以不同时间和/或以减少或增加的间隔而施用。联合治疗进一步包括在各种时间开始和停止的定期治疗以协助患者的临床管理。

[0381] 应当理解的是,根据多种因素(例如受试者患有的疾病、障碍或病症;受试者的年龄、体重、性别、饮食和医疗状况)修改治疗、预防或改善用于寻求缓解病症的剂量方案。因此,在一些情况下,实际使用的剂量方案是变化的,并且在一些实施方案中偏离了本文所述的剂量方案。

[0382] 对于本文所述的联合治疗,共同施用的化合物剂量根据所使用的共同药物的类型、所用的具体药物、正在治疗的疾病或病症等而变化。在另外的实施方案中,当与一种或多种其它治疗剂共同施用时,本文提供的化合物是与一种或多种其它治疗剂同时或顺序施用。

[0383] 在联合治疗中,多种治疗剂(其中之一是本文所述化合物之一)是以任意顺序或甚至同时施用的。如果施用是同时的,仅作为示例,多种治疗剂是以单一、统一的形式或多种形式(例如,作为单个药丸或作为两个分开的药丸)提供的。

[0384] 本文所述化合物或其药学上可接受的盐以及联合治疗是在疾病或病症发生之前、期间或之后施用,并且施用含有化合物的组合物的时机不同。因此,在一个实施方案中,本文所述化合物用作预防剂,并且连续施用于趋向发展病症或疾病的受试者以防止病情或病症的发生。在另一个实施方案中,在症状发作之后尽可能快地将化合物和组合物施用于受

试者。在具体的实施方案中，在发现或怀疑疾病或病症发作后尽可能快地施用本文所述化合物，并且持续治疗疾病所需的一段时间。在一些实施方案中，治疗所需的长度不同，并且调整治疗长度以适应每个受试者的具体需求。例如，在具体的实施方案中，本文所述化合物或含有该化合物的制剂施用至少2周、约1个月至约5年。

[0385] 在一些实施方案中，本文所述化合物或其药学上可接受的盐是与化学疗法、激素阻断疗法、放射疗法、单克隆抗体或其组合联合施用的。

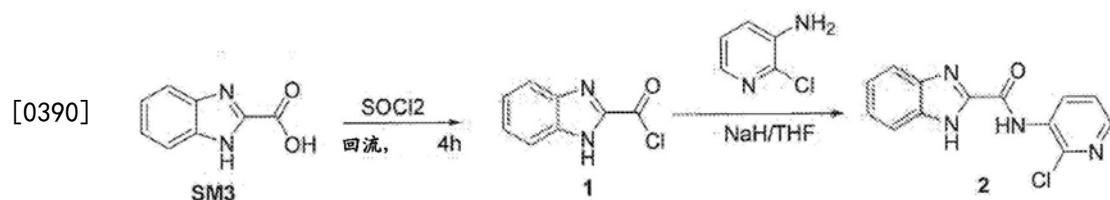
[0386] 化学疗法包括使用一种或多种抗癌剂。

实施例

[0387] 提供以下的实施例仅用于说明性目的，并且不限制本文所提供的权利要求的范围。

[0388] 现在通常描述本发明，通过参考以下通过说明的方式提供的实施例，将更容易理解本发明，并且除非另有说明，不意欲限制本发明。

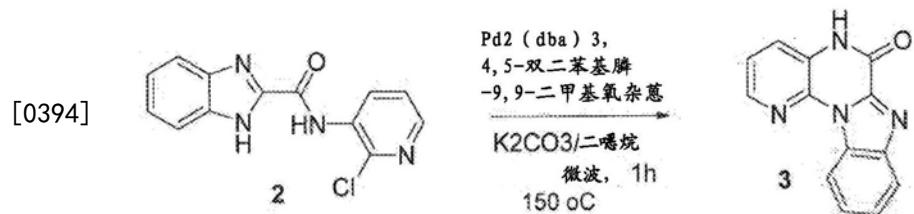
[0389] 实施例1



[0391] SM3 (648mg, 4mmol) 在 SOCl_2 (20ml) 中的混合物回流4小时并且浓缩以得到酰氯(化合物1)。在冰浴下向2-氯吡啶-3-胺(512mg, 4 mmol)于无水THF (20ml) 的溶液中加入60% NaH (480mg, 12mmol), 并且在冰浴下搅拌0.5小时。

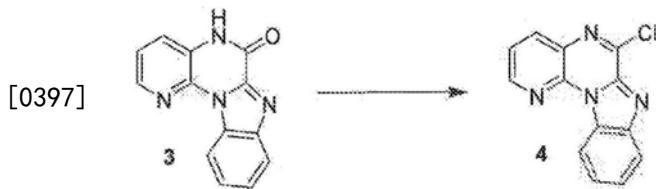
[0392] 加入酰氯在无水THF (10mL) 中的溶液，并且反应混合物在室温下搅拌过夜。用EtOAc稀释混合物并用水洗涤， Na_2SO_4 干燥，浓缩和通过硅胶柱 (PE/EtOAc=5:1~2:1) 纯化，得到1H-苯并咪唑-2-羧酸(2-氯-吡啶-3-基)-酰胺(化合物2) (320mg, 32%产率)，灰色固体。LC-MS: 273.1 [M+1]⁺

[0393] 实施例2



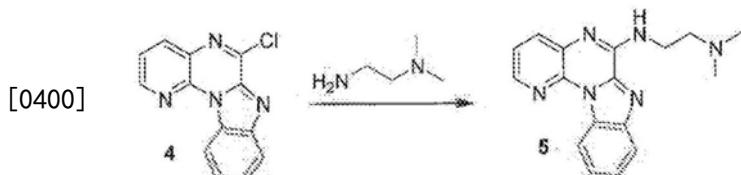
[0395] 化合物2(320mg, 1.17mmol)、Pd₂(dba)₃(120mg, 0.23mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(Xantphos)(130mg, 0.23mmol)和K₂CO(242mg, 1.75mmol)在二噁烷(15ml)中的混合物通过微波在150℃下加热1小时。冷却后，将混合物倒入水中，过滤并用EtOAc洗涤，得到化合物3(270mg, 82%产率)，灰色固体。LC-MS: 237.2[M+1]⁺。

[0396] 实施例3



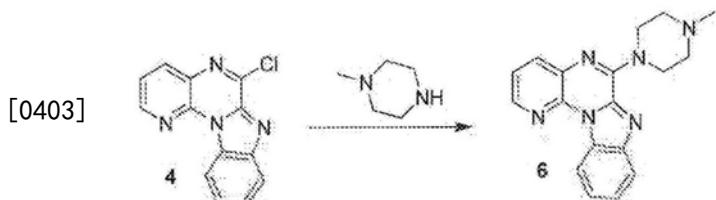
[0398] 化合物3(230mg, 0.97mmol)在POCl₃(10ml)中的混合物在搅拌下回流3h。冷却后，混合物用EtOAc浓缩洗涤，得到化合物4(210mg, 85%产率)，灰色固体。LC-MS: 255.2[M+1]⁺。

[0399] 实施例4



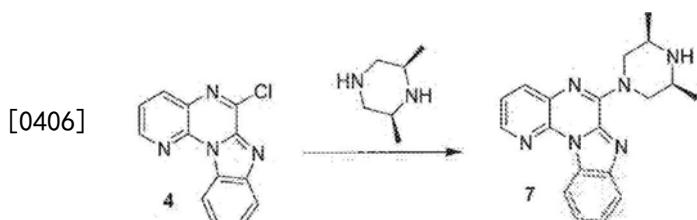
[0401] 化合物4(54mg, 0.21mmol)、Pd₂(dba)₃(22.2mg, 0.042mmol)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(23.6mg, 0.042mmol)和K₂CO₃(43 mg, 0.315mmol)和N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(38mg, 0.42mmol)在二噁烷(2ml)中的混合物通过微波在150℃下加热1小时。冷却后，混合物用EtOAc稀释，用水洗涤，浓缩和通过制备型HPLC纯化得到化合物5(16mg, 25%产率)，浅黄色固体。LC-MS: 307.2[M+1]⁺。

[0402] 实施例5



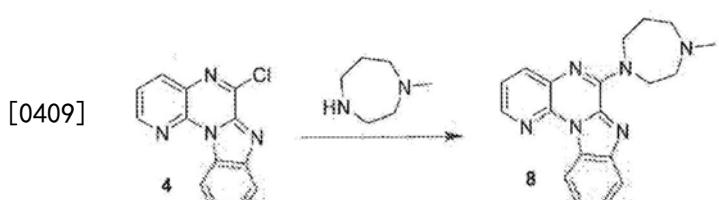
[0404] 化合物6是根据实施例4中所述的方法制备：产率=32%，21mg，淡黄色固体。LC-MS: 319.2[M+1]⁺。

[0405] 实施例6



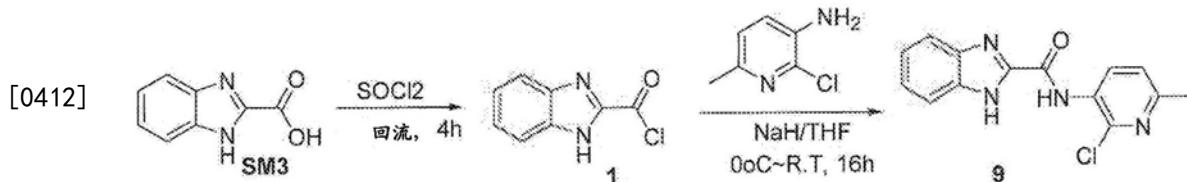
[0407] 化合物7是根据实施例4中所述的方法制备：产率=33%，24mg，浅黄色固体，LC-MS: 333.2[M+1]⁺。

[0408] 实施例7



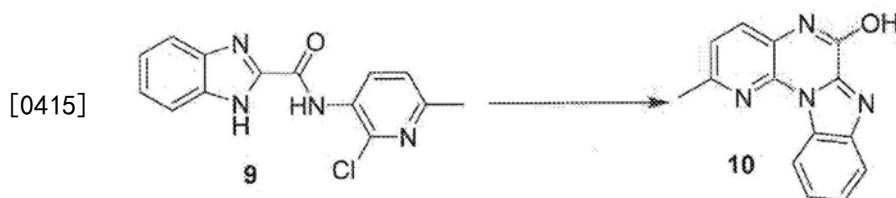
[0410] 化合物8是根据实施例4中所述的方法制备:产率=33%,23mg,浅黄色固体。LC-MS:333.4[M+1]⁺。

[0411] 实施例8



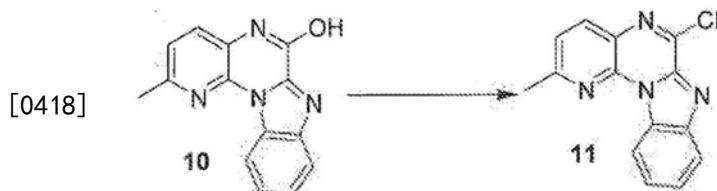
[0413] 化合物9是根据实施例4中概述的方法制备:产率=32%,380mg,白色固体。LC-MS:286.9[M+1]⁺。

[0414] 实施例9



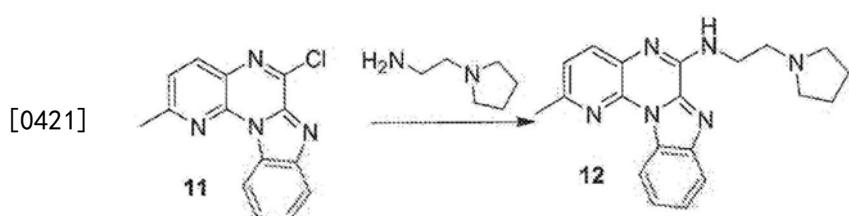
[0416] 化合物10是根据实施例2中概述的方法制备:产率=98%,362mg,灰白色固体。LC-MS:251.2[M+1]⁺。

[0417] 实施例10



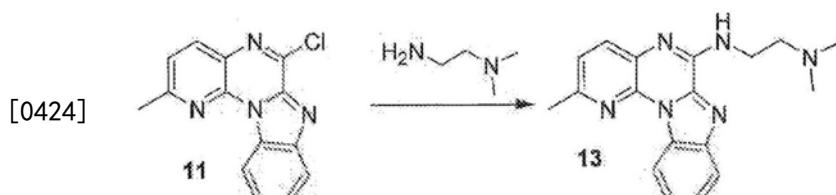
[0419] 化合物11是根据实施例3中概述的方法制备:产率=98%,380mg,棕色固体。LC-MS:269.2[M+1]⁺。

[0420] 实施例11



[0422] 化合物12是根据实施例4中概述的方法制备:产率=30%,30mg,浅黄色固体。LC-MS:347.2[M+1]⁺。

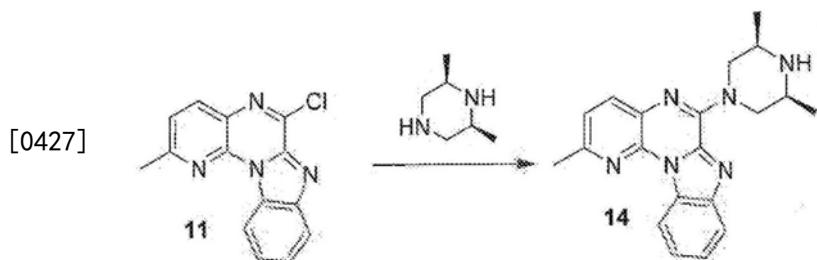
[0423] 实施例12



[0425] 化合物13是根据实施例4中概述的方法制备:产率=33%,32mg,淡黄色固体。LC-

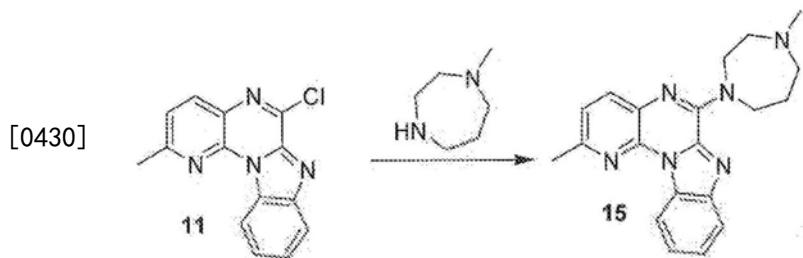
MS:321.2[M+1]⁺。

[0426] 实施例12



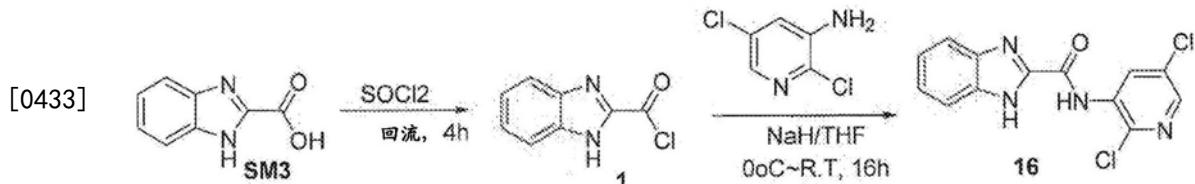
[0428] 化合物14是根据实施例4中概述的方法制备:产率=28%,28mg,灰色固体。LC-MS:347.2[M+1]⁺。

[0429] 实施例13



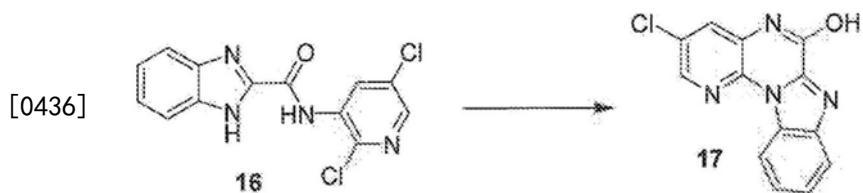
[0431] 化合物15是根据实施例4中概述的方法制备:产率=18%,18mg,灰色固体。LC-MS:347.2[M+1]⁺。

[0432] 实施例14



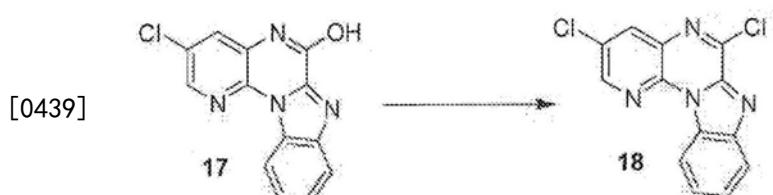
[0434] 化合物16是根据实施例1中概述的方法制备:产率=79%,900mg,灰色固体。LC-MS:309.1[M+1]⁺。

[0435] 实施例15



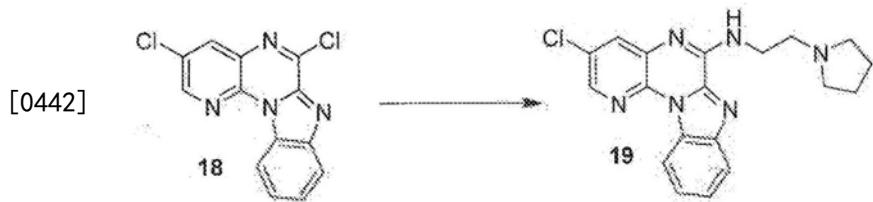
[0437] 化合物17是根据实施例2中概述的方法制备:产率=92%,365mg,灰色固体。LC-MS:271.1[M+1]⁺。

[0438] 实施例16



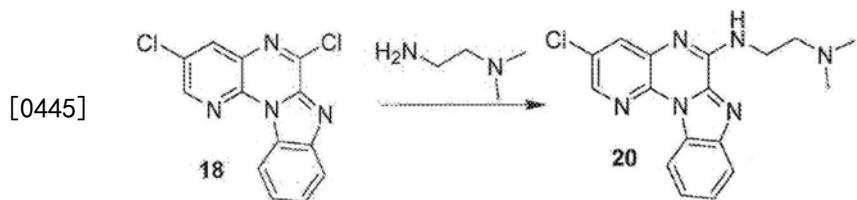
[0440] 化合物18是根据实施例3中概述的方法制备:产率=98%,380mg,棕色固体。LC-MS:289.1[M+1]⁺。

[0441] 实施例17



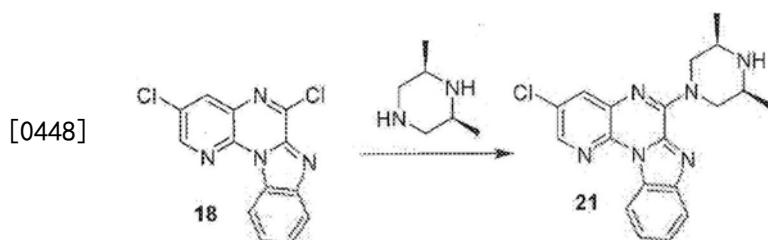
[0443] 化合物19是根据实施例4中概述的方法制备:产率=29%,29mg,灰色固体。LC-MS:367.2[M+1]⁺。

[0444] 实施例18



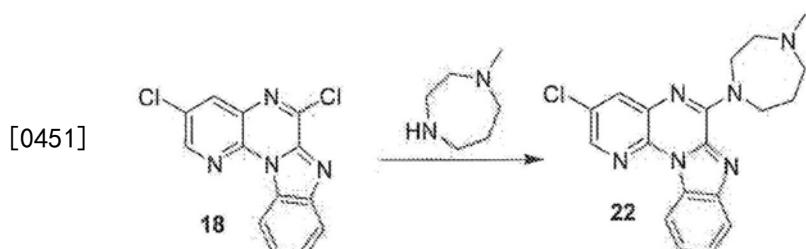
[0446] 化合物20是根据实施例4中概述的方法制备:产率=20%,18mg,灰色固体。LC-MS:341.1[M+1]⁺。

[0447] 实施例19



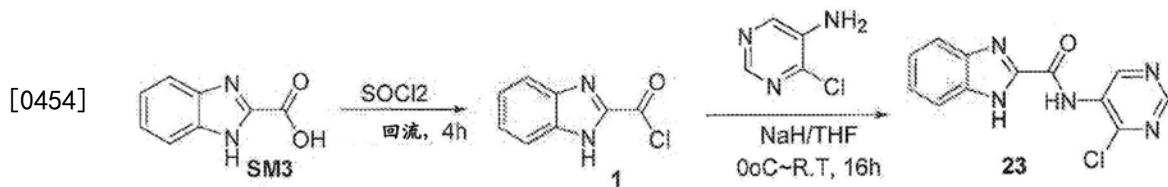
[0449] 化合物21是根据实施例4中概述的方法制备:产率=17%,17mg,灰色固体。LC-MS:367.2[M+1]⁺。

[0450] 实施例20



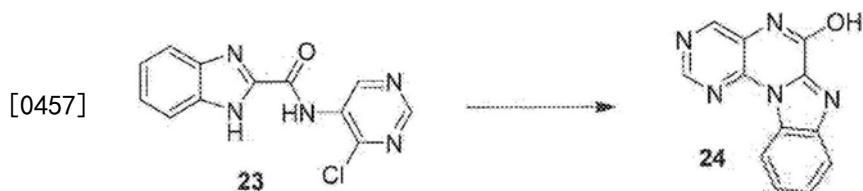
[0452] 化合物22是根据实施例4中概述的方法制备:产率=27%,27mg,灰色固体。LC-MS:367.2[M+1]⁺。

[0453] 实施例21



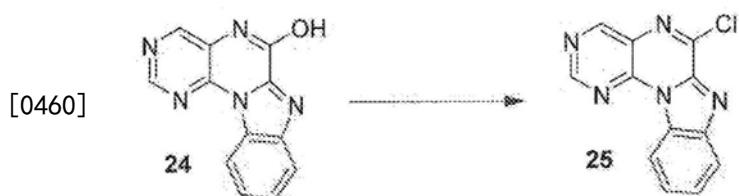
[0455] 化合物23是根据实施例1中概述的方法制备:产率=69%,690mg,灰色固体。LC-MS:274.1[M+1]⁺。

[0456] 实施例22



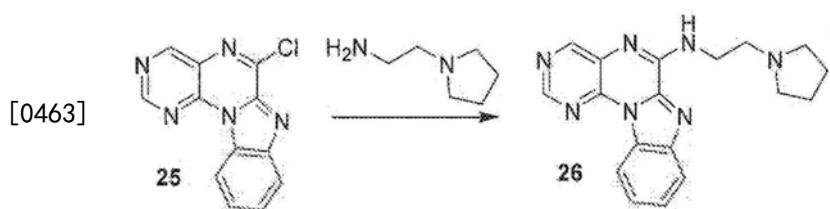
[0458] 化合物24是根据实施例2中概述的方法制备:产率=76%,230mg,灰色固体。LC-MS:238.2[M+1]⁺。

[0459] 实施例23



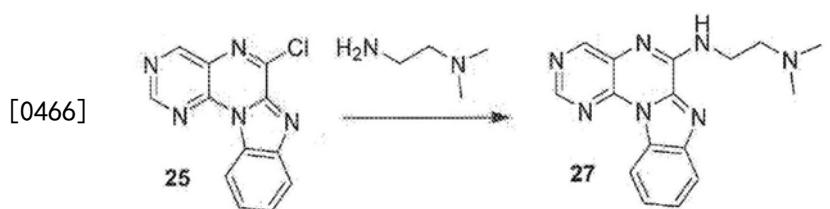
[0461] 化合物25是根据实施例3中概述的方法制备:产率=99%,250mg,棕色固体。LC-MS:256.2[M+1]⁺。

[0462] 实施例24



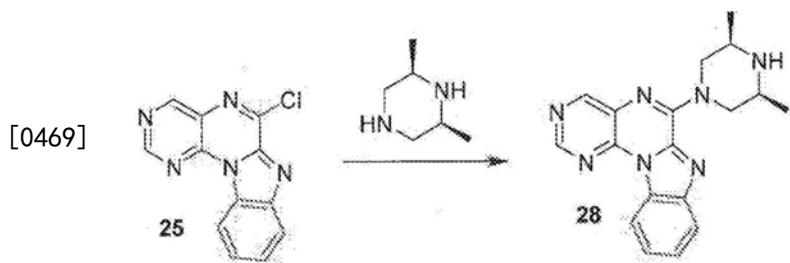
[0464] 化合物26是根据实施例4中概述的方法制备:产率=26%,20mg,灰色固体。LC-MS:334.0[M+1]⁺。

[0465] 实施例25



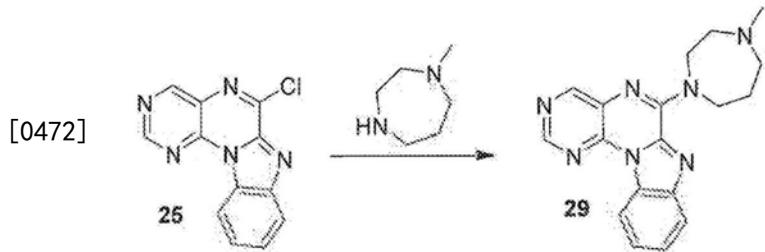
[0467] 化合物27是根据实施例4中概述的程序制备:产率=22%,16mg,灰色固体。LC-MS:308.2[M+1]⁺。

[0468] 实施例26



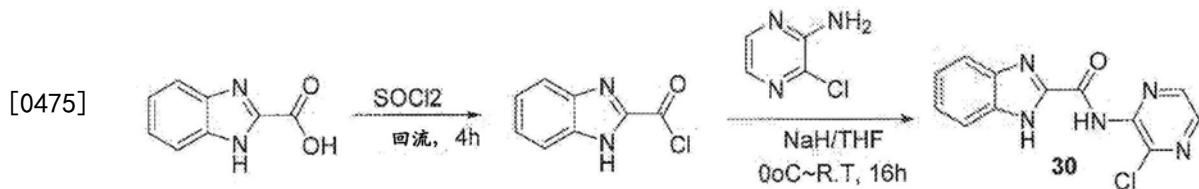
[0470] 化合物28是根据实施例4中概述的方法制备:产率=23%,18mg,灰色固体。LC-MS: 334.2[M+1]⁺。

[0471] 实施例27



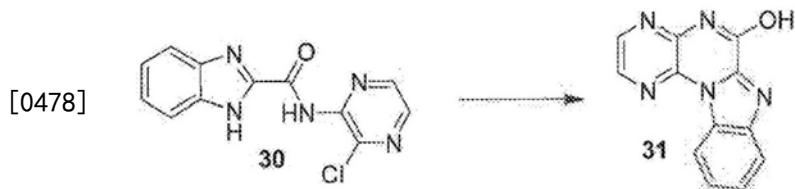
[0473] 化合物29是根据实施例4中概述的方法制备:产率=28%,23mg,灰色固体。LC-MS: 334.2[M+1]⁺。

[0474] 实施例28



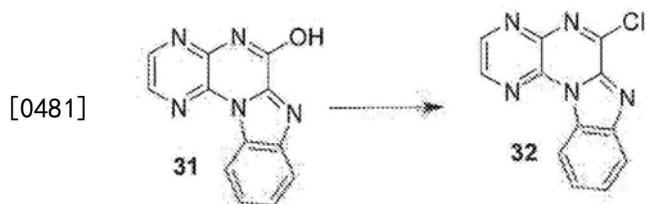
[0476] 化合物30是根据实施例1中概述的方法制备:产率=65%,520mg,灰色固体。LC-MS:274.1[M+1]⁺。

[0477] 实施例29

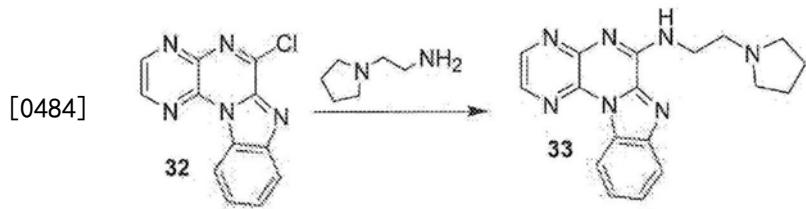


[0479] 化合物31是根据实施例2中概述的方法制备:产率=97%,270mg,灰色固体。LC-MS:238.2[M+1]⁺。

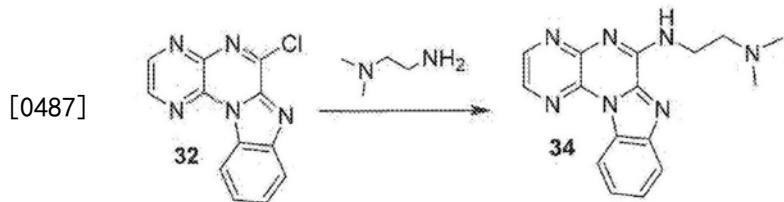
[0480] 实施例30



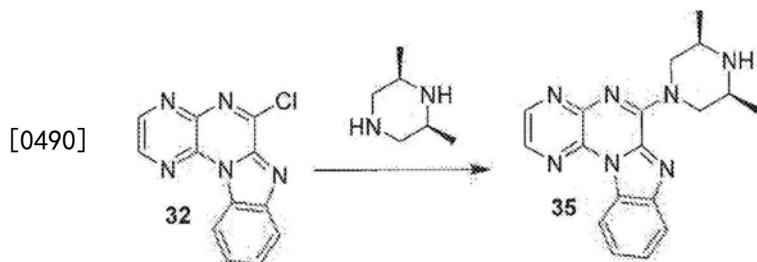
[0482] 化合物32是根据实施例3中概述的方法制备:产率=92%,266mg,棕色固体。LC-MS:255.9[M+1]⁺。

[0483] 实施例31

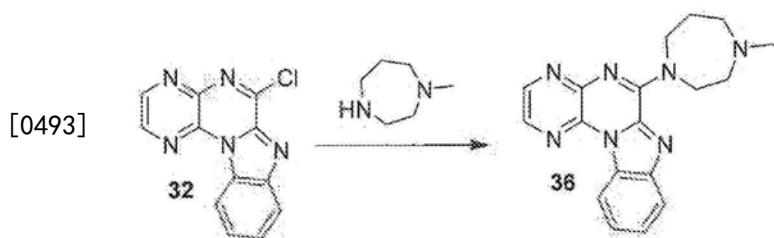
[0485] 化合物33是根据实施例4中概述的方法制备:产率=26%,20mg,灰色固体。LC-MS: 334.3 [M+1]⁺。

[0486] 实施例32

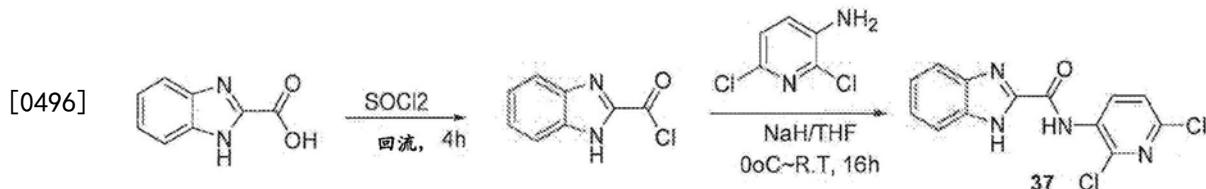
[0488] 化合物34是根据实施例4中概述的方法制备:产率=22%,16mg,灰色固体。LC-MS: 308.3 [M+1]⁺。

[0489] 实施例33

[0491] 化合物35是根据实施例4中概述的方法制备:产率=23%,18mg,灰色固体。LC-MS: 334.2 [M+1]⁺。

[0492] 实施例34

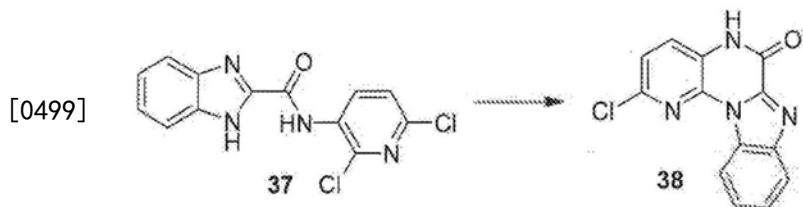
[0494] 化合物36是根据实施例4中概述的方法制备:产率=28%,23mg,灰色固体。LC-MS: 334.2 [M+1]⁺。

[0495] 实施例35

[0497] 化合物37是根据实施例1中概述的方法制备:产率=76%,740mg,棕色固体。LC-

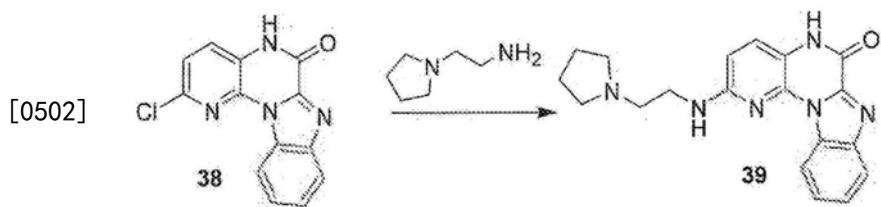
MS:307.1[M+1]⁺。

[0498] 实施例36



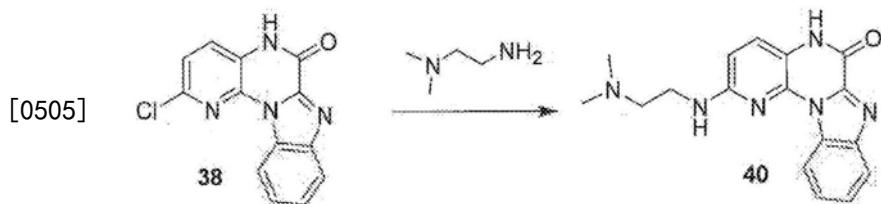
[0500] 化合物38是根据实施例2中概述的方法制备:产率=71%,220mg,棕色固体。LC-MS:271.1[M+1]⁺。

[0501] 实施例37



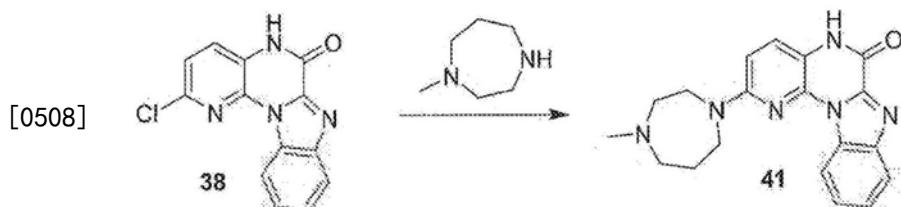
[0503] 化合物39是根据实施例4中概述的方法制备:产率=40%,28mg,黄色固体。LC-MS:349.1[M+1]⁺。

[0504] 实施例38



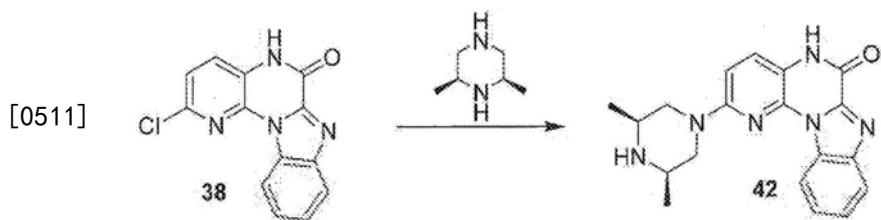
[0506] 化合物40是根据实施例4中概述的方法制备:产率=32%,23mg,黄色固体。LC-MS:323.0[M+1]⁺。

[0507] 实施例39



[0509] 化合物38(370mg,1.37mmol)和N-甲基高哌嗪(313mg,2.75mmol)在NMP(15mL)中的溶液通过微波在200℃下搅拌7小时。将混合物浓缩,残余物用MeOH洗涤,得到2-(4-甲基-[1,4]二氮杂环庚烷-1-基)-5H-1,5,7,11b-四氮杂-苯并[c]芴基-6-酮(化合物41)(260mg,产率=54%),棕色固体。LC-MS:349.1[M+1]⁺。

[0510] 实施例40



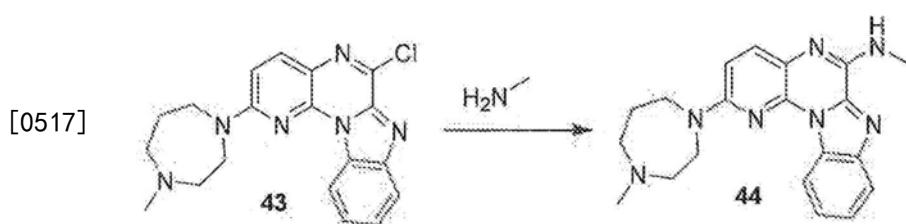
[0512] 化合物42是根据实施例38中所述的方法制备:产率=28%,16mg,黄色固体。LC-MS:349.3 [M+1]⁺。

[0513] 实施例41



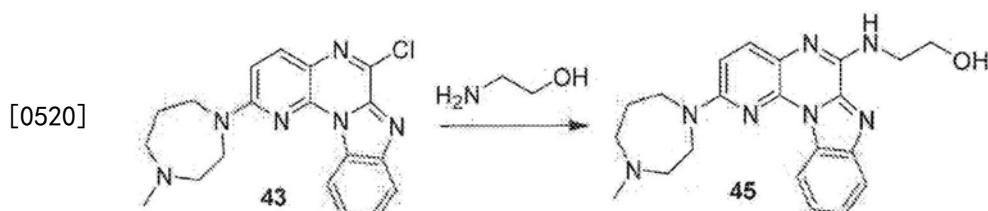
[0515] 化合物43是根据实施例3中所述的方法制备:产率=98%,270mg,棕色固体。LC-MS:367.3 [M+1]⁺。

[0516] 实施例42



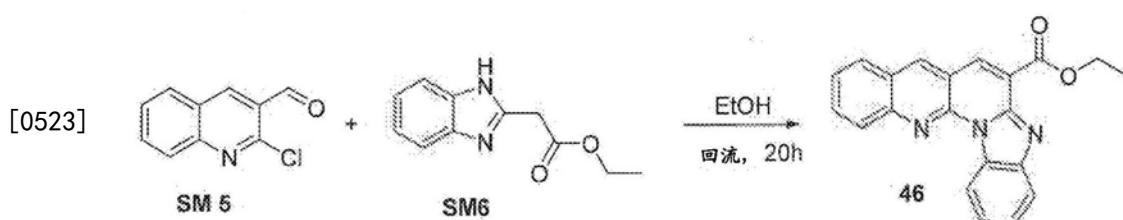
[0518] 化合物43 (70mg,0.191mmol) 在CH₃NH₂/EtOH (2M,2ml) 中的混悬液加热回流16小时。冷却后,将混合物浓缩,和向残余物中加入水并且在室温下搅拌1小时,过滤,用CH₃CN洗涤,得到期望的产物 (68mg,98%产率),黄色固体。LC-MS:362.3 [M+1]⁺。

[0519] 实施例43



[0521] 化合物45是根据实施例41中所述的方法制备:LC-MS:Rt = 1.06 分钟,392.4 [M+1]⁺。

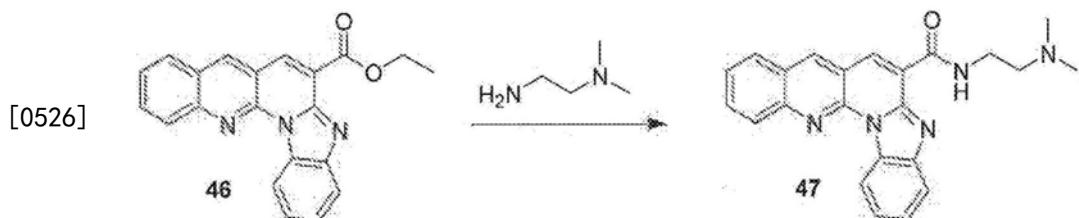
[0522] 实施例44



[0524] 向化合物SM5 (0.96g,5mmol) 和化合物SM6 (1.02g,5mmol) 在2- (20mL) 的2-甲氧基

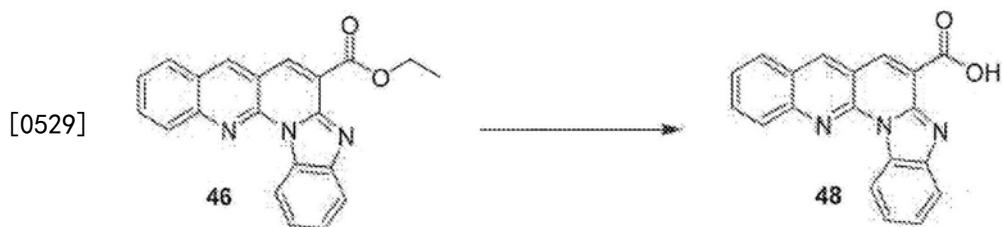
乙醇(8mL)溶液中加入Et₃N(2mL, 15mmol), 混合物在回流下搅拌18小时。冷却后, 将混合物过滤和用EtOH洗涤, 得到化合物46(940mg, 55%产率), 棕色固体。LC-MS:342.3[M+1]⁺。

[0525] 实施例45



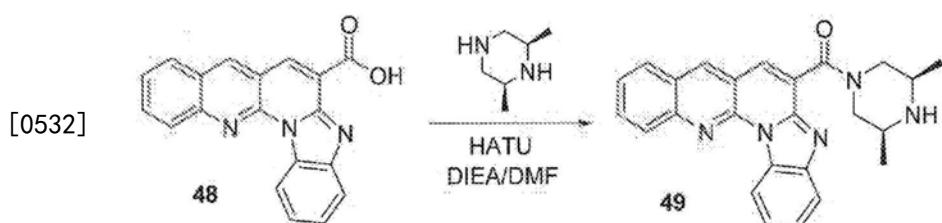
[0527] 向化合物46(50mg, 0.147mmol)在EtOH(2mL)的混悬液中加入 N1,N1-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.2mL, 2.14mmol), 并且混合物在回流下搅拌5小时。冷却后, 将混合物过滤和用EtOH洗涤, 得到化合物 47(30mg, 53%产率), 黄色固体。LC-MS:Rt=1.153分钟, 384.2[M+1]⁺。

[0528] 实施例46



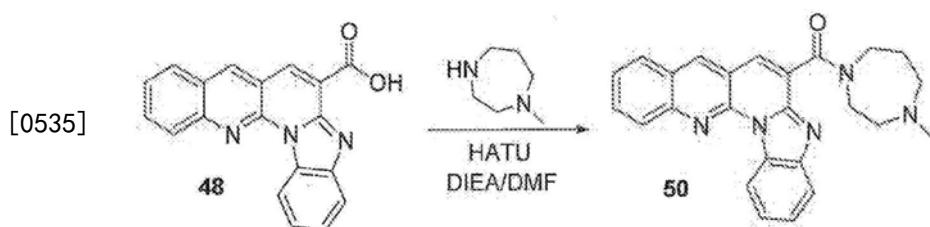
[0530] 向化合物46(0.6g, 1.76mmol)在EtOH(10mL, 1:1v/v)的悬浮液中加入4N NaOH(水溶液, 2.2mL, 8.8mmol), 并且混合物在60℃下搅拌30分钟。通过加入2N HCl将混合物酸化至pH 6, 并且在室温下搅拌30分钟, 将混合物过滤和用水洗涤, 干燥, 得到化合物48(540 mg, 98%产率), 黄色固体。LC-MS:Rt=1.38分钟, 314.2[M+1]⁺。

[0531] 实施例47



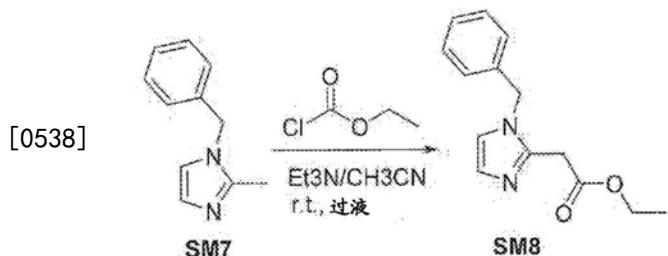
[0533] 向化合物48(100mg, 0.319mmol)、HATU(183mg, 0.478mmol) 和 (2S,6R)-2,6-二甲基哌嗪(73mg, 0.638mmol)于DMF(8mL)的混合物中加入DIEA(0.2mL), 并且在50℃下搅拌过夜。将混合物倒入水中并且过滤, 用水洗涤, 通过制备型HPLC纯化, 得到化合物49(38mg, 29%产率), 黄色固体。LC-MS:Rt=1.207分钟, 410.0[M+1]⁺。

[0534] 实施例48



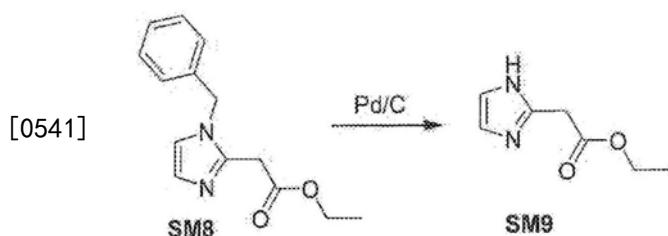
[0536] 化合物50是根据实施例47中所述的方法制备:产率=15%, 26mg, 黄色固体。LC-MS:410.2[M+1]⁺。

[0537] 实施例49



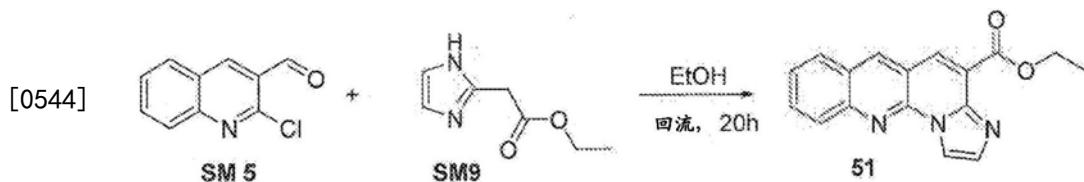
[0539] 在0℃下向SM7(17.2g,100mmol)和Et₃N(27.7ml,200mmol)的MeCN溶液中滴加氯甲酸乙酯(14.2ml,150mmol)并且在室温下搅拌过夜。将反应混合物浓缩并且溶解在EtOAc中,用水、盐水洗涤,然后通过硅胶柱(石油醚:EtOAc=5:1)纯化,得到SM8作为黄色油状物(12.6g,51.6%产率)。LC-MS:245.1[M+1]⁺。

[0540] 实施例50



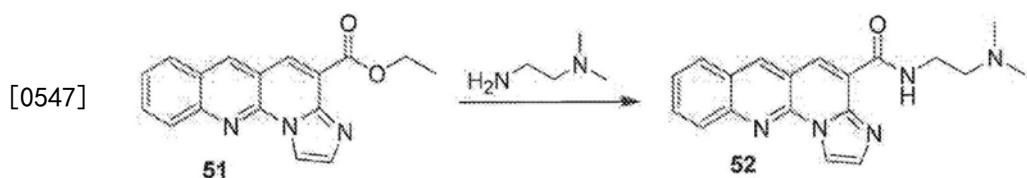
[0542] 向SM8(3.48mmol)在EtOH中的溶液添加10%Pd/C(70mg),并且在室温下搅拌2小时。将反应混合物过滤并且浓缩滤液和真空干燥,得到化合物SM9:产率=89%,480mg,浅黄色油状物。LC-MS: 155.3[M+1]⁺。

[0543] 实施例51

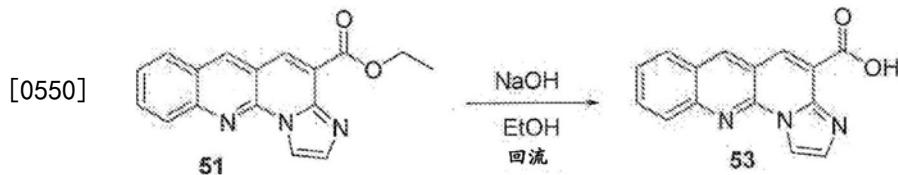


[0545] 向化合物SM5(595mg,3.1mmol)和化合物SM9(480mg,3.1mmol)的乙醇(8mL)溶液中添加Et₃N(1.2mL,8.6mmol)并且混合物在搅拌下回流18小时。冷却后,将混合物浓缩,残余物用EtOAc稀释,得到化合物51(430mg,47%产率),棕色固体。LC-MS:Rt=1.073分钟,292.0[M+1]⁺。

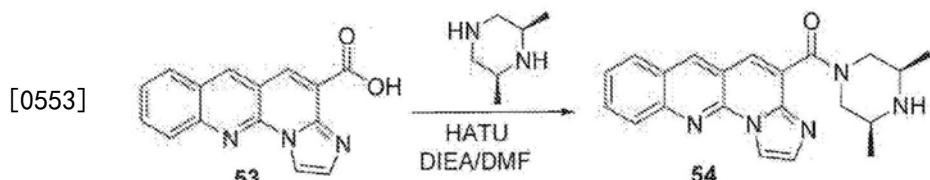
[0546] 实施例52



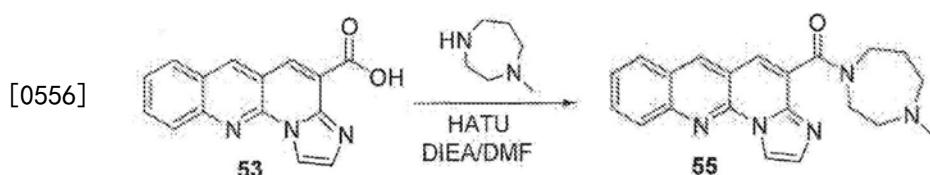
[0548] 化合物52是根据实施例41中所述的方法制备:产率=58%,40mg,黄色固体。LC-MS:333.9[M+1]⁺。

[0549] 实施例53

[0551] 化合物53是根据实施例47中所述的方法制备:产率=95%,320mg,黄色固体。LC-MS:263.9[M+1]⁺。

[0552] 实施例54

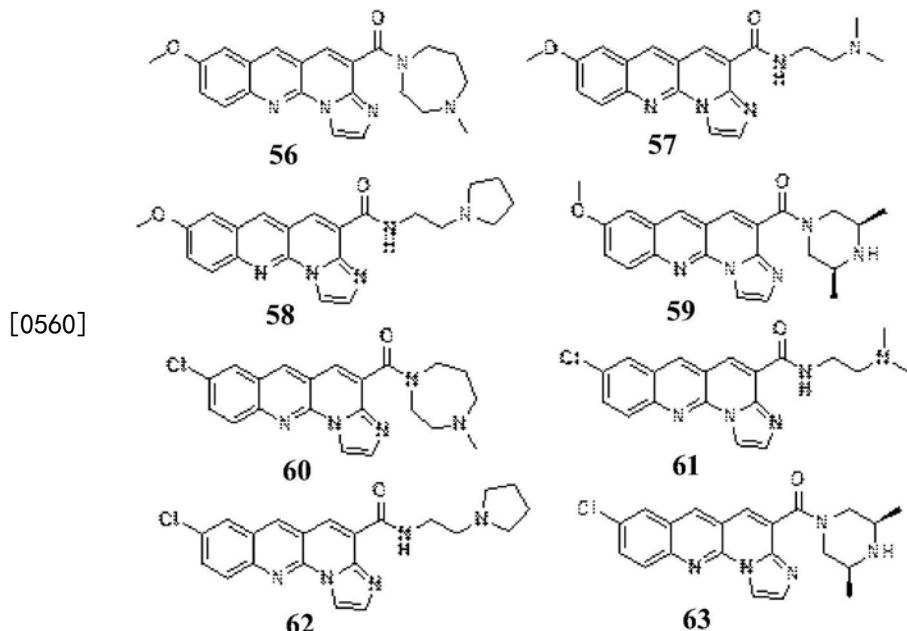
[0554] 化合物54是根据实施例47中所述的方法制备:产率=13%,18mg,黄色固体。LC-MS:360.0[M+1]⁺。

[0555] 实施例55

[0557] 化合物54是根据实施例47中所述的方法制备:产率=14%,32mg,黄色固体。LC-MS:360.2[M+1]⁺。

[0558] 实施例56

[0559] 根据用于制备化合物52和53的方法制备以下化合物。



[0561] 实施例57:代表性的细胞基础的IC₅₀数据

[0562] 使用如下所述的Alamar Blue细胞活力测定法确定本发明代表性化合物对细胞增

殖的抑制活性。

[0563] 将100 μ L细胞培养基中的3000个癌细胞接种在96孔的洁净底部、黑色壁的细胞培养物预处理板的每个孔中。

[0564] 第二天,通过96孔聚丙烯母板从A行到F行连续稀释(在3倍的细胞培养基中)化合物,得到对于每个测试化合物的6个浓度(10 μ M、3.3 μ M、1.1 μ M、370nM、124nM和41nM),G行和H行仅含有DMSO。

[0565] 进行一次滴定,处理含有细胞的平板中的培养基,并且将100 μ L 药物稀释液转移至含有细胞的平板上。在37°C下温育96小时后,将来自Alamar Blue Cell Viability kit (Invitrogen,Carlsbad,CA) 的10 μ L刃天青溶液添加到培养基中,并且将细胞在37°C下再温育超过3小时。在该温育结束时,使用Spectrmax M2微孔板读数器 (Molecular Devices, Sunnyvale,CA) 测量试卤灵(resofurin)的生成。

[0566] 实施例58:用于选择性抑制RNA聚合酶I转录的qRT-PCR测定法

[0567] 将100 μ L细胞培养基中的3000个癌细胞接种在96孔的洁净底部、黑色壁的细胞培养物预处理板的每个孔中。

[0568] 第二天,通过96孔聚丙烯母板从A行到F行连续稀释(在3倍的细胞培养基中)化合物,得到对于每个测试化合物的6个浓度(10 μ M、3.3 μ M、1.1 μ M、370nM、124nM和41nM)。G行和H行仅含有DMSO。

[0569] 进行一次滴定,处理含有细胞的平板中的培养基,并且将100 μ L 药物稀释液转移至含有细胞的平板上。在37°C下温育96小时后,将来自Alamar Blue Cell Viability kit (Invitrogen,Carlsbad,CA) 的10 μ L刃天青溶液添加到培养基中,并且将细胞在37°C下温育再多 3小时。

[0570] 在该温育结束时,使用Spectrmax M2微孔板读数器 (Molecular Devices, Sunnyvale,CA) 测量试卤灵(resofurin)的生成。

[0571] 使用Pol I转录测定法测量mRNA对抗rRNA的合成的化合物依赖性抑制。简而言之,这个方法利用了定量实时聚合酶链反应测定法 (qRT-PCR) 以定量在用药物处理的癌细胞中新合成的rRNA和mRNA的量。对于所有测试的细胞系,该测定法的形式是相同的。测定方案如下所述。

[0572] 将2mL细胞培养基中的 2×10^5 癌细胞接种在6孔洁净底部、黑色壁的细胞培养物预处理板的每个孔中。第二天,在15mL锥形管中连续稀释(在5倍的细胞培养基中)化合物,得到对于每个测试化合物的6个浓度(25 μ M、5 μ M、1 μ M、200nM、40nM和8nM)。

[0573] 进行一次滴定,处理含有细胞的平板中的培养基,并且将2mL 药物稀释液转移至含有细胞的平板上。在37°C下温育2小时后,处理含有药物稀释液的培养基,用2mL冰冷的PBS洗涤平板中的细胞一次,并且根据制造商的方案使用**RNAqueous®**-Micro Total RNA Isolation Kit (Lechnologies,Carlsbad,CA) 分离来自细胞的总RNA,并使用 Ribogreen试剂 (Life Lechnologies,Carlsbad,CA) 确定其浓度。

[0574] 使用Applied Biosystems' (Foster City,CA) 的专有引物—用于 c-myc mRNA的探针组和用于前-rRNA的定制引物探针组(custom primers probe set) (正向引物: CCGCGCTCTACCTTACCTACCT (SEQ ID 1), 反向引物: GCATGGCTTAATCTTGAGACAAG (SEQ ID 2), 探针: TTGATCCTGCCAGTAGC (SEQ ID 3)), 测量45S前-rRNA和c-myc mRNA 的相对水平。分析

是在7500HT实时PCR系统(Applied Biosystems, Foster City, CA)上运行的。

[0575] 实施例59:游离细胞的PoI I转录测定

[0576] 为了测量代表性化合物对RNA聚合酶I转录的直接作用,使用基于核提取物的测定法。测定方案如下所述。

[0577] 通过96孔聚丙烯母板从A行到E行连续稀释(在5倍的细胞培养基中)化合物,得到对于每个测试化合物的5个浓度(50uM, 10 uM, 2uM, 400Nm和80nM)。G行只含有DMSO。

[0578] 进行一次滴定,由对应于rDNA上(-160/+379)区域的30ng/uL DNA模板和从HeLa S3细胞分离的3mg/mL核提取物组成的反应混合物在含有10mM pH 8.0的Tris HCl、80mM KC1、0.8%的聚乙烯醇、10mg/mL的a-鹅膏蕈碱(a-amanitin)的缓冲液中与测试化合物组合,并且在环境温度下温育20分钟。

[0579] 通过加入rNTP混合物(New England Biolabs, Ipswich, MA) 1mM 开始转录至终浓度为,并且在30°C下温育1小时。然后加入DNase I,并且反应物在37°C下再温育2小时。

[0580] 通过加入EDTA至终浓度为10mM终止DNase消化,随后立即在 75°C下温育10分钟,然后将样品转移至4°C。在7500HT实时PCR系统(Applied Biosystems, Foster City, GA) 中使用以下引物—探针组:PoI I的探针ctctggcctaccggtgacccggcta,PoI I的正向引物gctgacacgctgtcctctggcg和PoI I的反向引物 ggctcaaggcaggagcgcggc,通过qRT-PCR分析所得转录物的水平。

[0581] 实施例60:测试RNA聚合酶I和II—驱动的转录的抑制

[0582] MM231细胞以 2×10^5 细胞/孔在6孔格式中铺板过夜。第二天,用稀释系列的测试化合物(总共6个剂量:25uM, 5uM, 1uM, 200nM, 40nM, 8nM)处理细胞。处理开始两小时后,将细胞洗涤并裂解,使用RNAqueous-Mini Total RNA Isolation试剂盒(Ambion)进行RNA 分离。

[0583] 使用Quant-iT RiboGreen RNA Assay Kit(Molecular Probes) 确定得到的RNA 浓度。通过分别监测45S前-rRNA和cMYC mRNA得到的水平评估对RNA聚合酶I和RNA聚合酶II—驱动的转录的作用。为此,使用具有用于45S前-rRNA的定制引物探针(Drygin et all 2009 Cancer Res 69:7653) 和用于cMYC mRNA的Hs00153408_m1引物探针混合物(Life Technologies) 的TaqMan® RNA-to-Ct™ 1-Step Kit(Life Technologies),我们进行Taqman qRT-PCR测定。该测定使用Absolute Quantitation方法在Applied Biosystems 7500Fast Real-Time PCR System(ABI) 上进行。使用GraphPad Prism(GraphPad) 软件分析数据。

[0584] 来自定量PCR(QPCR)(实施例86和实施例87)的MM231细胞系中代表性的PoI I转录抑制数据提供于表1。

[0585] 表1

化 合 物 ID	41	42	44	45	52	5
PoI I	A	B	B	A	D	D
[0586]						
[0587]	+++表示小于1μM的活性;++表示大于1μM且小于5μM的活性; +表示大于5μM且小于					

10 μ M的活性;和-表示大于10 μ M的活性。

[0588] 实施例61:代表性化合物的抗癌活性

[0589] 来自Alamar Blue测定法(例如本文实施例84)的代表性细胞增殖抑制提供于表2。

[0590] 表2

化合物 ID	细胞系	
	MDA-MB-23	SK-BR-3
1		
12	B	B
13	B	B
15	B	B
14	B	B
19	B	B
20	B	B
22	C	B
21	D	D
[0591]	26	B
	27	B
	29	B
	28	B
	34	B
	36	B
	35	B
	62	D
	61	D
	60	D
	63	D
	58	B
	57	B
	56	D

[0592] A表示小于1 μ M的活性;B表示大于1 μ M且小于5 μ M的活性;C 表示大于5 μ M且小于10 μ M的活性;D表示大于10 μ M的活性。

[0593] 实施例62:代表性化合物的抗癌活性

[0594] 来自Alamar Blue测定法(例如本文实施例84)的代表性细胞增殖抑制提供于表3。

[0595] 表3

细胞系	化合物 ID				
	5	52	55	39	41
[0596]	SKM-1_1	B	A		
	P12-ICHIKAWA	B	B		
	THP-1	B	B		
	KG-1	B	B		
	NB-4-1	B	B		
	ML-2	B	B		
	MM231		D	B	
	SK-BR-3		D	B	A

[0597] A表示小于1μM的活性;B表示大于1μM且小于5μM的活性;C 表示大于5μM且小于10μ的活性;D表示大于10μM的活性。

[0598] 提供上述对所公开实施方案的描述使本领域技术人员能够制造或使用本发明。对于这些实施方案的各种修改对于本领域技术人员将是显而易见的,并且在不背离本发明的精神或范围的情况下,本文所述的一般原理可以应用于其它实施方案。因此,应当理解的是,本文呈现的说明书和附图表示本发明当前优选的实施方案,因此是本发明广泛涵盖的主题代表。应该进一步理解的是,本发明的范围完全覆盖包括对于本领域技术人员而言可能变得显而易见的其它实施方案,并且本发明的范围因此是不受限制的。