



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 106661027 B

(45)授权公告日 2019.12.24

(21)申请号 201580023798.4

(22)申请日 2015.03.19

(65)同一申请的已公布的文献号  
申请公布号 CN 106661027 A

(43)申请公布日 2017.05.10

(30)优先权数据  
61/968,243 2014.03.20 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日  
2016.11.07

(86)PCT国际申请的申请数据  
PCT/US2015/021475 2015.03.19

(87)PCT国际申请的公布数据  
W02015/143161 EN 2015.09.24

(73)专利权人 卡佩拉医疗公司  
地址 美国加利福尼亚州

(72)发明人 筠·龙

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 郑霞

(51)Int.Cl.  
C07D 487/04(2006.01)  
C07D 491/04(2006.01)  
C07D 498/04(2006.01)  
A61K 31/55(2006.01)  
A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件  
US 8461328 B2,2013.06.11,  
WO 2013/184757 A1,2013.12.12,  
WO 2014/036016 A1,2014.03.06,  
WO 2013/184766 A1,2013.12.12,  
Carl J. Lovely,et al.,.Preparation  
and Diels-Alder Chemistry of 4-  
Vinylimidazoles.《J. Org. Chem.》.2007,第72  
卷第3741-3749页.

审查员 刘辰

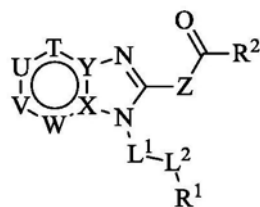
权利要求书4页 说明书71页

(54)发明名称

苯并咪唑衍生物作为ERBB酪氨酸激酶抑制剂用于治疗癌症

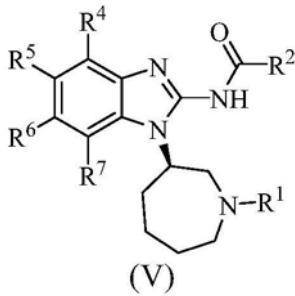
(57)摘要

本文中提供例如式(I)的苯并咪唑衍生物,和其医药组合物。本文中还提供使用其治疗、预防或改善增生性疾病的一或多种症状的方法。



(I)

1. 一种式V的化合物:

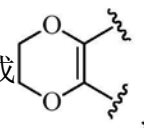


或其医药学上可接受的盐;其中

$R^1$ 为 $-C(O)CH=CHR^{1f}$ ,其中 $R^{1f}$ 为氢、二甲氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基或哌啶-1-基甲基;

$R^2$ 为吡啶基,其任选地经一或多个取代基Q取代;

$R^4$ 和 $R^5$ 为氢;且

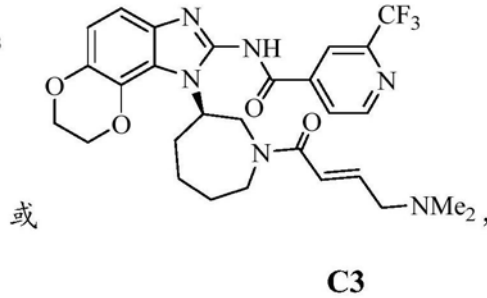
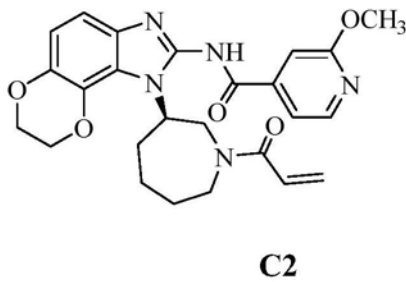
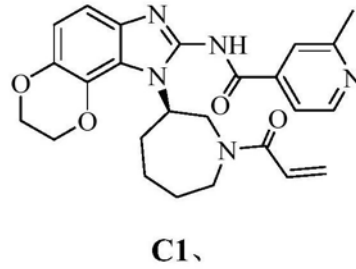
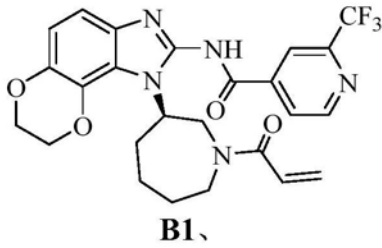
$R^6$ 和 $R^7$ 为连接在一起形成  其任选地经一或多个取代基取代Q;

其中每个Q独立地选自(a)氧代基、氰基、卤素和硝基;(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基和杂环基,每个进一步任选地经一或多个取代基 $Q^a$ 取代;和(c)  $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-C(NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OR^a$ 、 $-OC(O)R^a$ 、 $-OC(O)OR^a$ 、 $-OC(O)NR^bR^c$ 、 $-OC(=NR^a)NR^bR^c$ 、 $-OP(O)(OR^a)_2$ 、 $-OS(O)R^a$ 、 $-OS(O)_2R^a$ 、 $-OS(O)NR^bR^c$ 、 $-OS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(O)R^d$ 、 $-NR^aC(O)OR^d$ 、 $-NR^aC(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aC(=NR^d)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)R^d$ 、 $-NR^aS(O)_2R^d$ 、 $-NR^aS(O)NR^bR^c$ 、 $-NR^aS(O)_2NR^bR^c$ 、 $-SR^a$ 、 $-S(O)R^a$ 、 $-S(O)_2R^a$ 、 $-S(O)NR^bR^c$ 和 $-S(O)_2NR^bR^c$ ,其中每个 $R^a$ 、 $R^b$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 独立地为(i)氢;(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基、或杂环基,其各自任选地经一或多个取代基 $Q^a$ 取代;或(iii)  $R^b$ 和 $R^c$ 与其所连接的N原子共同形成杂环基,其任选地经一或多个取代基 $Q^a$ 取代;

其中每个 $Q^a$ 独立地选自由以下组成的组(a)氧代基、氰基、卤素和硝基;(b)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c)  $-C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-C(NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OR^f$ 、 $-OC(O)R^f$ 、 $-OC(O)OR^f$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(=NR^f)NR^gR^h$ 、 $-OP(O)(OR^f)_2$ 、 $-OS(O)R^f$ 、 $-OS(O)_2R^f$ 、 $-OS(O)NR^gR^h$ 、 $-OS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(O)R^k$ 、 $-NR^fC(O)OR^k$ 、 $-NR^fC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fC(=NR^k)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)R^k$ 、 $-NR^fS(O)_2R^k$ 、 $-NR^fS(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^fS(O)_2NR^gR^h$ 、 $-SR^f$ 、 $-S(O)R^f$ 、 $-S(O)_2R^f$ 、 $-S(O)NR^gR^h$ 和 $-S(O)_2NR^gR^h$ ;其中每个 $R^f$ 、 $R^g$ 、 $R^h$ 和 $R^k$ 独立地为(i)氢;(ii)  $C_{1-6}$ 烷基、 $C_{2-6}$ 烯基、 $C_{2-6}$ 炔基、 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、 $C_{7-15}$ 芳烷基、杂芳基、或杂环基;或(iii)  $R^g$ 和 $R^h$ 与其所连接的N原子共同形成杂环基;且

其中每个杂芳基独立地是单价单环芳香族基或单价多环芳香族基,其包含至少一个芳香族环和5-20个环原子,其中该至少一个芳香族环在环上包含一个或多个独立选自O、S和N的杂原子;每个杂环基独立地是单价单环非芳香族环系统或单价多环环系统,其包含至少一个非芳香族环和3-20个环原子,其中非芳香族环中一个或多个环原子是独立选自O、S和N的杂原子;且剩余的环原子是碳原子。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物是:



或其医药学上可接受的盐。

3. 一种医药组合物,其包含根据权利要求1或2所述的化合物,和医药学上可接受的赋形剂。

4. 根据权利要求3所述的医药组合物,其中所述组合物调配为单一剂型。

5. 根据权利要求3所述的医药组合物,其中所述组合物调配为经口、非经肠、经呼吸道或静脉内剂型。

6. 根据权利要求3所述的医药组合物,其中所述组合物调配为经鼻或经肺剂型。

7. 根据权利要求5所述的医药组合物,其中所述医药组合物为口服剂型。

8. 根据权利要求7所述的医药组合物,其中所述口服剂型为片剂或胶囊。

9. 根据权利要求3所述的医药组合物,其进一步包含第二治疗剂。

10. 权利要求1或2所述的化合物在制备用于治疗、预防或改善ERBB介导的病状、病症或疾病的一或多种症状的药物中的用途。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述ERBB介导的病状、病症或疾病为增生性疾病。

12. 权利要求1或2所述的化合物在制备用于治疗、预防或改善增生性疾病的一或多种症状的药物中的用途。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述增生性疾病为癌症。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述癌症为抗药性的。

15. 根据权利要求13所述的用途,其中所述癌症含有ERBB变异体。

16. 根据权利要求15所述的用途,其中所述ERBB变异体为EGFR变异体。

17. 根据权利要求16所述的用途,其中所述EGFR变异体在以下氨基酸位置含有一或多个缺失、插入或取代:689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861和863。

18. 根据权利要求16所述的用途,其中所述EGFR变异体在以下氨基酸位置含有一或多个缺失、插入或取代:719、746-751、790和858。

19. 根据权利要求16所述的用途,其中所述EGFR变异体含有一个、两个或两个以上缺失、插入和/或取代,每个独立地选自G719C、G719S、G719A、 $\Delta$ E746-A750、 $\Delta$ E746-T751、 $\Delta$ E746-A750 (ins RP)、 $\Delta$ D761-E762 (ins EAFQ)、 $\Delta$ S768-D770 (dup SVD)、 $\Delta$ V769-D770 (ins ASV)、 $\Delta$ D770-N771 (ins SVQ)、 $\Delta$ P772-H773 (ins PR)、 $\Delta$ H773-V774 (ins NPH)、 $\Delta$ H773-V774 (ins H)、 $\Delta$ H773-V774 (ins PH) 和  $\Delta$ H773-V774 (ins GNPH)、T790M和L858R。

20. 根据权利要求16所述的用途,其中所述EGFR变异体含有T790M、L858R或其组合。

21. 根据权利要求15所述的用途,其中所述ERBB变异体为HER2变异体。

22. 根据权利要求21所述的用途,其中所述HER2在所述癌症中过度表达。

23. 根据权利要求14所述的用途,其中所述癌症对EGFR抑制剂具有抗性。

24. 根据权利要求23所述的用途,其中所述癌症对阿法替尼 (afatinib)、卡奈替尼 (canertinib)、达可替尼 (dacomitinib)、埃罗替尼 (erlotinib)、吉非替尼 (gefitinib)、埃克替尼 (icotinib)、拉帕替尼 (lapatinib)、来那替尼 (neratinib)、培利替尼 (pelitinib)、瓦利替尼 (varlitinib) 或其组合具有抗性。

25. 根据权利要求13所述的用途,其中所述癌症为膀胱癌、脑肿瘤、乳癌、口腔和咽喉的癌症、结肠直肠癌、肺癌或胰脏癌、前列腺癌、胃癌或子宫癌。

26. 根据权利要求25所述的用途,其中所述癌症为肺癌。

27. 根据权利要求25所述的用途,其中所述癌症为非小细胞肺癌。

28. 根据权利要求13所述的用途,其中所述癌症为复发性或难治性的。

29. 权利要求1或2所述的化合物在制备抑制细胞生长的药物中的用途。

30. 根据权利要求29所述的用途,其中所述细胞为癌细胞。

31. 根据权利要求29所述的用途,其中所述细胞含有ERBB变异体。

32. 根据权利要求31所述的用途,其中所述ERBB变异体为EGFR变异体。

33. 根据权利要求32所述的用途,其中所述EGFR变异体在以下氨基酸位置含有一或多个缺失、插入或取代:689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861和863。

34. 根据权利要求32所述的用途,其中所述EGFR变异体在以下氨基酸位置含有一或多个缺失、插入或取代:719、746-751、790和858。

35. 根据权利要求32所述的用途,其中所述EGFR变异体含有一个、两个或两个以上缺失、插入和/或取代,每个独立地选自G719C、G719S、G719A、 $\Delta$ E746-A750、 $\Delta$ E746-T751、 $\Delta$ E746-A750 (ins RP)、 $\Delta$ D761-E762 (ins EAFQ)、 $\Delta$ S768-D770 (dup SVD)、 $\Delta$ V769-D770 (ins ASV)、 $\Delta$ D770-N771 (ins SVQ)、 $\Delta$ P772-H773 (ins PR)、 $\Delta$ H773-V774 (ins NPH)、 $\Delta$ H773-V774 (ins H)、 $\Delta$ H773-V774 (ins PH) 和  $\Delta$ H773-V774 (ins GNPH)、T790M和L858R。

36. 根据权利要求32所述的用途,其中所述EGFR变异体含有T790M、L858R或其组合。

37. 权利要求1或2所述的化合物在制备调节ERBB的活性的药物中的用途。

38. 根据权利要求37所述的用途,其中所述ERBB为ERBB变异体。

39. 根据权利要求38所述的用途,其中所述ERBB变异体为EGFR变异体。

40. 根据权利要求39所述的用途,其中所述EGFR变异体在以下氨基酸位置含有一或多个缺失、插入或取代:689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861和863。

41. 根据权利要求39所述的用途,其中所述EGFR变异体在以下氨基酸位置含有一或多个缺失、插入或取代:719、746-751、790和858。

42. 根据权利要求39所述的用途,其中所述EGFR变异体含有一个、两个或两个以上缺失、插入和/或取代,每个独立地选自G719C、G719S、G719A、 $\Delta$ E746-A750、 $\Delta$ E746-T751、 $\Delta$ E746-A750 (ins RP)、 $\Delta$ D761-E762 (ins EAFQ)、 $\Delta$ S768-D770 (dup SVD)、 $\Delta$ V769-D770 (ins ASV)、 $\Delta$ D770-N771 (ins SVQ)、 $\Delta$ P772-H773 (ins PR)、 $\Delta$ H773-V774 (ins NPH)、 $\Delta$ H773-V774 (ins H)、 $\Delta$ H773-V774 (ins PH) 和  $\Delta$ H773-V774 (ins GNPH)、T790M和L858R。

43. 根据权利要求39所述的用途,其中所述EGFR变异体含有T790M、L858R或其组合。

## 苯并咪唑衍生物作为ERBB酪氨酸激酶抑制剂用于治疗癌症

[0001] 相关申请案的交叉参考

[0002] 本申请案要求2014年3月20日申请的美国临时申请案第61/968,243号的优先权的权利,其披露内容以全文引用的方式并入本文中。

### 技术领域

[0003] 本文中提供苯并咪唑衍生物和其医药组合物。本文中还提供使用其治疗、预防或改善增生性疾病的一或多种症状的方法。

### 背景技术

[0004] 在人类受体酪氨酸激酶超家族中,ERBB家族包含四个成员:ERBB1(表皮生长因子受体或EGFR)、ERBB2(HER2)、ERBB3(HER3)和ERBB4(HER4)。ERBB受体共有整体类似的结构,其具有配位体结合胞外域、单一跨膜结构域和细胞内激酶结构域,其在ERBB1、HER2和ERBB4中具有活性,但在ERBB3中具有缺陷性。已鉴别ERBB1、ERBB3和ERBB4但非HER2的胞外域的配位体的不同阵列。配位体结合可诱导受体中的构形变化以形成均二聚和杂二聚。在无配位体结合情况下,HER2的细胞外域已按与其它配位体活化ERBB成员类似的构形固定,使其成为用于其它配位体结合ERBB的优选二聚搭配物。二聚受体活化内源性激酶活性,引起细胞质尾区处酪氨酸的磷酸化。ERBB受体的激酶效能、磷酸化位点和受质特异性不同。磷酸化酪氨酸充当对接位点以募集下游效应子和活化细胞内信号传导路径的多重级联,包括抗凋亡/存活PI3K/AKT和促细胞分裂RAS/RAF/MEK/ERK路径。在正常细胞中,ERBB受体的活性受严格控制以调节不同细胞过程,如生长、增殖、发育和分化、存活和细胞凋亡、细胞形状和粘着、迁移和血管生成。雅登(Yarden)等人,自然分子细胞生物学评论(Nat.Rev.Mol.Cell.Biol.)2001,2,127-137;海因斯(Hynes)等人,自然癌症评论(Nat.Rev.Cancer)2005,5,341-354。

[0005] 作为细胞的主要增殖和存活引擎,ERBB受体,尤其ERBB1和HER2的组成性活化为致癌性且可为培养细胞和动物模型中的肿瘤发生的强驱动因素。此外,活化受体通过促进肿瘤血管生成和转移而加速癌症发展。持续性活化可由受体的过度表达、过量配位体的产生或受体的胞外域和激酶结构域中活化突变的产生而引起。雅登等人,自然分子细胞生物学评论2001,2,127-137。在人类中,在大部分癌瘤(如肺癌、乳癌、结肠癌、前列腺癌、脑癌、头颈癌、食道癌、卵巢癌、子宫颈癌、膀胱癌、胃癌和子宫内膜癌)中常常发现ERBB基因和其它引起ERBB受体的类似失调的基因的基因改变。ERBB受体的异常活化通常为较高复发率和较短存活时间的不良预后性指示。尼克尔森(Nicholson)等人,欧洲癌症学杂志(Eur.J.Cancer)2001,37,9-15;斯拉蒙(Slamon)等人,科学(Science)1997,235,177-182。

[0006] 鉴于ERBB受体的活化与人类癌症的显著关联,ERBB1和HER2成为药物研发的激酶目标,旨在控制用于癌症治疗的信号转导路径。为了逆转肿瘤中ERBB受体的异常活性,已研发靶向ERBB1和HER2的细胞外结构域的单克隆抗体和抑制细胞内激酶结构域的小分子化学药品。

[0007] 单克隆抗体药物以高特异性攻击ERBB受体且通过以下手段缓解ERBB介导的信号传导:阻止配位体结合和受体二聚、经由内饮作用从细胞表面消除受体、抑制细胞外域的排出和活化免疫系统。胡迪斯 (Hudis), 新英格兰医学杂志 (N. Engl. J. Med.) 2007, 357, 39-51。西妥昔单抗 (Cetuximab) 和帕尼单抗 (panitumumab) (两种抗ERBB1抗体) 作为单药疗法或与化学疗法组合已在转移性结肠癌的治疗中展示反应率和无进程存活的改良。此外, 西妥昔单抗还批准用于治疗头部和颈部的局部晚期、不可切除性或转移性鳞状细胞癌。恰尔迪耶洛 (Ciardiello) 等人, 新英格兰医学杂志 2008, 358, 1160-1174。抗HER2抗体曲妥珠单抗 (trastuzumab) 在近膜位置结合于HER2受体的结构域IV。在临床研发中, 曲妥珠单抗在具有展示IHC3+HER2过度表达或FISH基因扩增比率为至少2.0的肿瘤的早期和转移阶段乳癌患者中显示增加的总存活率。使用相同的患者选择准则, 通过在曲妥珠单抗和多西他赛 (docetaxel) 疗程添加作为用于局部晚期、早期乳癌患者的新辅助治疗, 发现帕妥珠单抗 (pertuzumab) (其结合于HER2受体的结构域II处的不同抗原决定基) 可进一步提高完全反应率。格拉迪沙尔 (Gradishar), 新英格兰医学杂志 2012, 366, 176-178。

[0008] 小分子ERBB1激酶抑制剂 (ERBB1I) 的研发变为使用癌症基因组学指导靶向药物研发和治疗的进化范例。吉非替尼 (Gefinitib) 和埃罗替尼 (erlotinib) (最早的两种ERBB1I药物) 为可逆的ATP模拟抑制剂, 其结合于野生型ERBB1催化域以抑制酪氨酸激酶活性。在未经选择的非小细胞肺癌 (NSCLC) 或胰腺癌患者中, 仅埃罗替尼通过适当提高整体存活率而显示临床益处。恰尔迪耶洛等人, 新英格兰医学杂志 2008, 358, 1160-1174。在具有ERBB1酪氨酸激酶结构域内的活化突变的NSCLC患者的子集中, 吉非替尼和埃罗替尼治疗皆为高度敏感性且作为单药疗法可实现持续功效。这些药物反应突变大部分为同框缺失, 其聚集在ERBB1外显子19中的位置747到750处的Leu-Arg-Glu-Ala周围, 或外显子21中位置858 (L858R) 处的白氨酸到精氨酸取代周围。

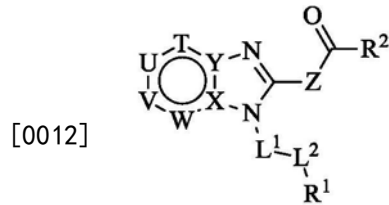
[0009] 然而, 对埃罗替尼或吉非替尼的初始反应通过在肿瘤中发展抗性突变而在10-14个月内复发。其中, 在超过50%的后天性抗性肿瘤中发现ERBB1的外显子20中的T790M守闸点 (gate-keeper point) 突变, 其对药物结合产生空间干扰。为了克服来自T790M突变的抗性和提供持续ERBB1抑制, 已研发第二代ERBB1I, 其中一些是不可逆型ERBB1和HER2双重抑制剂。不可逆化合物通过更好地适应突变结合袋和与蛋白质氨基酸残基形成共价键而克服来自T790M突变的激酶结合位阻。此外, 与可逆型抑制剂相比, 不可逆型ERBB1I似乎引起较慢的对治疗的后天性抗性。沙尔玛 (Sharma) 等人, 自然癌症综述 (Nat. Rev. Cancer) 2007, 7, 169-181。

[0010] 在临床前测试中, 阿法替尼 (afatinib) (第二代ERBB1I) 抑制NSCLC HCC827细胞 (其具有敏感性外显子19缺失) 生长, 且在抑制NSCLC H1975细胞生长方面的有效性比埃罗替尼 (其具有顺应L858R突变的T790M突变) 高50倍。然而, 阿法替尼还抑制A431细胞 (其生长由野生型ERBB1驱动), 其有效性比H1975高100倍。效能差异表明在癌症患者中, 所述化合物可在野生型ERBB1达到用于针对T790M突变型ERBB1的药理学作用的足够血液含量之前完全抑制野生型ERBB1。因为已报导野生型ERBB1抑制可在几乎所有先前ERBB1I药物中引起剂量限制性毒性, 与抗性突变体相比优先抑制野生型ERBB1对阿法替尼实现用于T790M突变体抑制的足够高剂量造成潜在挑战。与临床前发现一致, 临床研究发现阿法替尼在具有敏感性突变的患者中仅展示与埃罗替尼或吉非替尼等效的功效, 但即使在最大耐受剂量下仍未能

显示与埃罗替尼和吉非替尼相比在治疗具有后天性T790M抗性突变患者方面的统计显著优越性。兰格 (Langer), 临床肿瘤学杂志 (J.Clin.Oncol.) 2013, 31, 3303-3330。因此, 存在研发用于治疗增生性疾病, 尤其抗药性癌症的有效疗法的明确且未满足的需求。

### 发明内容

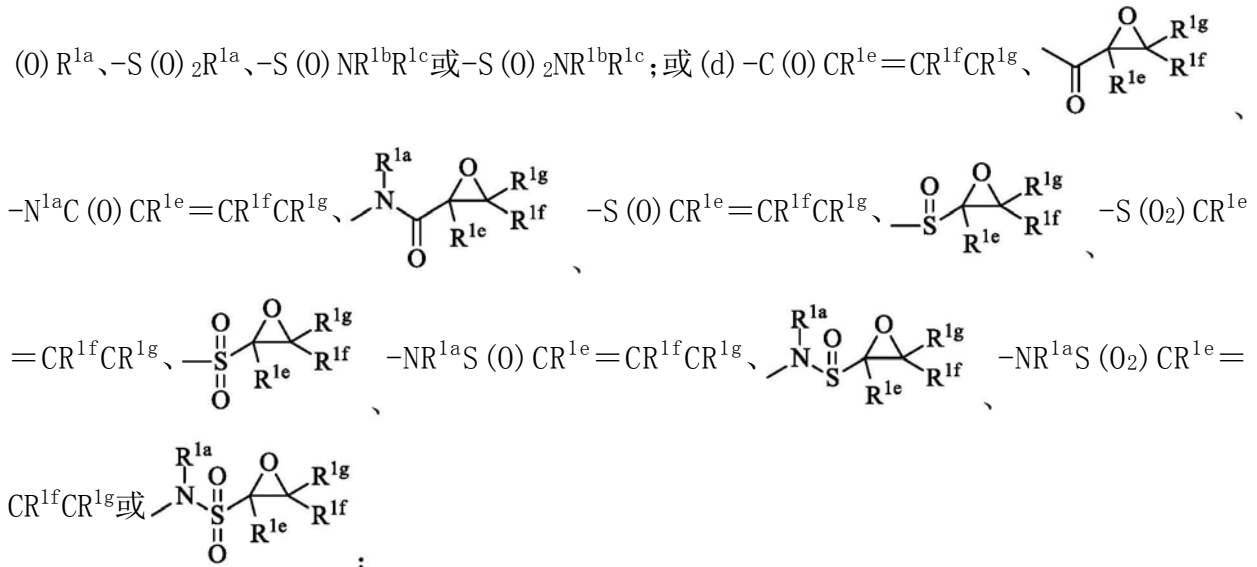
[0011] 本文中提供式I化合物:



(I)

[0013] 或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体; 或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;

[0014]  $R^1$  为 (a) 氢、氰基、卤基或硝基; (b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、杂芳基或杂环基; (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S(O)R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$  或  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; 或 (d)  $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ 、



[0015]  $R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、杂芳基或杂环基;

[0016]  $L^1$  为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1A})-$  或  $-C(R^{1A}R^{1B})-$ , 其中每个  $R^{1A}$  和  $R^{1B}$  独立地为氢、卤基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、杂芳基或杂环基;

[0017]  $L^2$  为  $C_{3-10}$  亚环烷基、 $C_{6-14}$  亚芳基、 $C_{7-15}$  亚芳烷基、亚杂芳基或亚杂环基;

[0018] T 为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^4)-$  或  $-C(R^4)=$ ;

[0019] U 为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^5)-$  或  $-C(R^5)=$ ;

[0020] V 为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^6)-$  或  $-C(R^6)=$ ;



[0021] W为一个键、-O-、-S-、-N=、-N(R<sup>7</sup>)-或-C(R<sup>7</sup>)=;

[0022] X和Y各自独立地为C或N;

[0023] Z为NR<sup>2A</sup>或CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>,其中每个R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>独立地为氢、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;

[0024] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为(a)氢、氰基、卤基或硝基;(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>;其限制条件为R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>中至少两个不为氢;且其限制条件为R<sup>4</sup>与R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>与R<sup>6</sup>或R<sup>6</sup>与R<sup>7</sup>连接在一起以形成杂芳基或杂环基;

[0025] 每个R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>独立地为氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;或R<sup>1a</sup>和R<sup>1c</sup>与其所连接的C和N原子共同形成杂环基;或R<sup>1b</sup>和R<sup>1c</sup>与其所连接的N原子共同形成杂环基;和

[0026] 每个R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>和R<sup>1g</sup>独立地为氢、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;

[0027] 其限制条件为T、U、V和W中不超过一个为一个键;

[0028] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基、芳基、亚芳基、芳烷基、亚芳烷基、杂芳基、亚杂芳基、杂环基和亚杂环基任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q取代,其中每个Q独立地选自(a)氧代基、氰基、卤基和硝基;(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基,其中每一个进一步任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;和(c)-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,其中每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地为(i)氢;(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基,其中每一个任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;或(iii)R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与其所连接的N原子共同形成杂环基,任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;

[0029] 其中每个Q<sup>a</sup>独立地选自自由以下组成的群组:(a)氧代基、氰基、卤基和硝基;(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c)-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-C(NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OR<sup>f</sup>、-OC(O)R<sup>f</sup>、-OC(O)OR<sup>f</sup>、-OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OC(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OP(O)(OR<sup>f</sup>)<sub>2</sub>、-OS(O)R<sup>f</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-OS(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)OR<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-SR<sup>f</sup>、-S(O)R<sup>f</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>;其中每个R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>和R<sup>k</sup>独立地为(i)氢;(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;或(iii)R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>与其所连接的N原子共同形成杂环基。

[0030] 本文中还提供医药组合物,其包含本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;和任选的医药学上可接受的赋形剂或载剂。

[0031] 此外,中本文提供用于治疗、预防或改善个体的增生性疾病的一或多种症状的方法,其包含投与个体本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0032] 本文中提供用于治疗、预防或改善个体的ERBB介导的病状、病症或疾病的一或多种症状的方法,其包含投与个体本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0033] 本文中提供用于治疗、预防或改善个体的癌症的一或多种症状的方法,其包含投与个体本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。在一个实施例中,癌症为抗药性的。

[0034] 本文中提供抑制细胞生长的方法,其包含使细胞与本文中提供的化合物接触,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0035] 本文中提供抑制个体的细胞生长的方法,其包含投与个体本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0036] 本文中提供用于调节酪氨酸激酶,在一个实施例中,ERBB激酶的活性的方法,其包含使ERBB激酶与本文所披露的化合物接触,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0037] 本文中提供调节个体的酪氨酸激酶,在一个实施例中ERBB激酶的活性的方法,其包含投与个体本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

## 具体实施方式

[0038] 为了有助于理解本文所述的本发明,下文定义多个术语。

[0039] 通常,本文所使用的命名法和本文中所描述的生物学、生物化学、医学化学、有机化学和药理学中的实验室程序是所属领域中熟知和常用的。除非另外规定,否则本文所用的所有技术和科学术语一般具有与本发明所属领域的技术人员通常所理解相同的含义。

[0040] 术语“肿瘤”、“赘瘤”和“赘生性病症或疾病”在本文中可互换使用且意指多细胞生物体中非我们所乐见的一或多个细胞子集的细胞增生,其引起对多细胞生物体的损害(即不适或降低预期寿命)。在某些实施例中,肿瘤可为良性(非侵袭性)或恶性(侵袭性)。

[0041] 术语“癌症”意指恶性赘瘤,其由不受控细胞增生表征,其中细胞丧失其正常调节控制,所述调节控制将以其它方式控管细胞生长速率。这些失调的分隔细胞可扩散遍和身

体且在称为“转移”的过程中侵入正常组织。

[0042] 术语“个体”指动物,包括(但不限于)灵长类动物(例如人类)、牛、猪、绵羊、山羊、马、狗、猫、兔、大鼠和小鼠。术语“个体”和“患者”在本文中可互换使用,其指例如哺乳动物个体,如人类个体,在一个实施例中,人类。

[0043] 术语“治疗”意谓包括缓解或消除病状、病症或疾病或与病状、病症或疾病相关的一或多种症状;或缓解或根除病状、病症或疾病本身的起因。

[0044] 术语“预防”意谓包括实现以下目的的方法:延缓和/或排除病状、病症或疾病和/或其伴随症状的发作;防止个体罹患病状、病症或疾病;或降低个体罹患病状、病症或疾病的风险。

[0045] 术语“接触”意指使治疗剂与细胞或组织在一起,使得作为这类接触的结果而产生生理学 and/或化学作用。接触可活体外、离体或活体内进行。在一个实施例中,治疗剂与细胞培养物(活体外)中的细胞接触以测定治疗剂对细胞的作用。在另一实施例中,治疗剂与细胞或组织的接触包括向具有待接触的细胞或组织的个体投与治疗剂。

[0046] 术语“治疗有效量”意谓包括在投与时足以阻止所治疗的病状、病症或疾病的一或多种症状的发展或在一定程度上减轻所述一或多种症状的化合物的量。术语“治疗有效量”还指足以引起研究人员、兽医、医生或临床医师所寻求的生物分子(例如蛋白质、酶、RNA或DNA)、细胞、组织、系统、动物或人类的生物学或医学反应的化合物的量。

[0047] 术语“IC<sub>50</sub>”或“EC<sub>50</sub>”指在测量反应的分析法中实现最大反应的50%抑制所需的化合物的量、浓度或剂量。

[0048] 术语“GC<sub>50</sub>”指与未经化合物处理的细胞相比,使经化合物处理的细胞的活力降低达50%所需的化合物的量、浓度或剂量。

[0049] 术语“CC<sub>50</sub>”指引起宿主的活力的50%降低的化合物的量、浓度或剂量。在某些实施例中,化合物的CC<sub>50</sub>为与未经化合物处理的细胞相比,使经化合物处理的细胞的活力降低达50%所需的化合物的量、浓度或剂量。

[0050] 术语“复发”指在疗法之后获得癌症缓解的个体中出现癌细胞的恢复的情形。

[0051] 术语“难治性或抵抗性”指个体即使在充分治疗之后,其身体中仍具有残余癌细胞的情形。

[0052] 术语“抗药性”指疾病不对药物治疗起反应时的情况。抗药性可为内源性(其意谓疾病从未对药物起反应),或其可为后天性(其意谓疾病停止对所述疾病先前起反应的药物起反应)。在某些实施例中,抗药性为内源性。在某些实施例中,抗药性为后天性。

[0053] 术语“医药学上可接受的载剂”、“医药学上可接受的赋形剂”“生理学上可接受的载剂”或“生理学上可接受的赋形剂”指医药学上可接受的物质、组合物或媒剂,如液体或固体填充剂、稀释剂、溶剂或囊封材料。在一个实施例中,每个组分在以下意义上为“医药学上可接受的”:与医药调配物的其它成分相容且适用于与人类和动物的组织或器官接触而无过度毒性、刺激、过敏反应、免疫原性或其它问题或并发症,与合理益处/风险比相匹配。参见雷明顿(Remington):药学科学与实践(The Science and Practice of Pharmacy),第21版;利平科特威廉姆斯和威尔金斯(Lippincott Williams&Wilkins):宾夕法尼亚州费城(Philadelphia,PA),2005;药用辅料手册(Handbook of Pharmaceutical Excipients),第6版;罗孚(Rowe)等人编;美国制药出版社和美国制药协会(The Pharmaceutical Press

and the American Pharmaceutical Association):2012;药添加剂手册 (Handbook of Pharmaceutical Additives),第3版;阿什 (Ash) 和阿什编;书林出版公司 (Gower Publishing Company):2007;药剂处方前和处方研究 (Pharmaceutical Preformulation and Formulation),第2版;吉布森 (Gibson) 编;CRC出版社有限责任公司 (CRC Press LLC):佛罗里达州博卡拉顿市 (Boca Raton,FL),2009。

[0054] 术语“约”或“大致”意谓如由所属领域的技术人员所测定的特定值的可接受误差,其部分取决于如何测量或测定所述值。在某些实施例中,术语“约”或“大致”意谓在1、2、3或4个标准差内。在某些实施例中,术语“约”或“大致”意谓在既定值或范围的50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%或0.05%内。

[0055] 术语“活性成分”和“活性物质”指单独或与一或多种医药学上可接受的赋形剂组合投与个体以用于治疗、预防或改善病状、病症或疾病的一或多种症状的化合物。如本文所使用,“活性成分”和“活性物质”可为本文中所描述的化合物的光活性异构体或同位素变异体。

[0056] 术语“药物”、“治疗剂”和“化学治疗剂”指投与个体以用于治疗、预防或改善病状、病症或疾病的一或多种症状的化合物或其医药组合物。

[0057] 术语“天然存在”或“原生”在与生物物质(如核酸分子、多肽、宿主细胞等)结合使用时指在自然界中发现且不受人类操控的物质。类似地,“非天然存在”或“非原生”指并非在自然界中发现或已由人在结构上改性或合成的物质。

[0058] 术语“ERBB”或“ERBB激酶”指ERBB家族的酪氨酸激酶或其变异体,包括(但不限于)ERBB1 (EGFR或HER1)、ERBB2 (HER2/c-neu)、ERBB3 (HER3) 和ERBB4 (HER4)。ERBB变异体包括实质上与原生ERBB激酶同源的蛋白质,即与原生ERBB的氨基酸序列相比具有一或多个天然或非天然存在的氨基酸缺失、插入或取代的蛋白质(例如ERBB衍生物、同系物和片段)。ERBB变异体的氨基酸序列与原生ERBB具有至少约80%一致性、至少约90%一致性或至少约95%一致性。

[0059] 术语“ERBB介导的病状、病症或疾病”和“由ERBB介导的病状、病症或疾病”指由异常或失调(例如超过正常)ERBB活性表征的病状、病症或疾病。异常ERBB激酶功能活性可由以下引起:细胞中ERBB激酶过度表达、通常不表达ERBB的细胞中ERBB激酶的表达或由组成性活化(例如由ERBB中的突变引起)引起的失调。ERBB介导的病状、病症或疾病可完全或部分由不当ERBB活性介导。具体来说,ERBB介导的病状、病症或疾病其中ERBB活性的调节对潜在病状、病症或疾病产生一些作用的病状、病症或疾病,例如ERBB抑制剂在至少一些所治疗的患者中引起一些改良。

[0060] 术语“烷基”指直链或分支链饱和单价烃基,其中烷基可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。举例来说,C<sub>1-6</sub>烷基指1到6个碳原子的直链饱和单价烃基或3到6个碳原子的分支链饱和单价烃基。在某些实施例中,烷基为具有1到20个(C<sub>1-20</sub>)、1到15个(C<sub>1-15</sub>)、1到10个(C<sub>1-10</sub>)或1到6个(C<sub>1-6</sub>)碳原子的直链饱和单价烃基,或3到20个(C<sub>3-20</sub>)、3到15个(C<sub>3-15</sub>)、3到10个(C<sub>3-10</sub>)或3到6个(C<sub>3-6</sub>)碳原子的分支链饱和单价烃基。如本文所使用,直链C<sub>1-6</sub>和分支链C<sub>3-6</sub>烷基还称为“低碳烷基”。烷基的实例包括(但不限于)甲基、乙基、丙基(包括所有异构形式)、正丙基、异丙基、丁基(包括所有异构形式)、正丁基、异丁基、第二丁基、叔丁基、戊基(包括所有异构形式)和己基(包括所有异构形式)。

[0061] 术语“亚烷基”指直链或分支链饱和二价烃基,其中亚烷基可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。举例来说,C<sub>1-6</sub>亚烷基指1到6个碳原子的直链饱和二价烃基或3到6个碳原子的分支链饱和二价烃基。在某些实施例中,亚烷基为具有1到20个(C<sub>1-20</sub>)、1到15个(C<sub>1-15</sub>)、1到10个(C<sub>1-10</sub>)或1到6个(C<sub>1-6</sub>)碳原子的直链饱和二价烃基,或3到20个(C<sub>3-20</sub>)、3到15个(C<sub>3-15</sub>)、3到10个(C<sub>3-10</sub>)或3到6个(C<sub>3-6</sub>)碳原子的分支链饱和二价烃基。如本文所使用,直链C<sub>1-6</sub>和分支链C<sub>3-6</sub>亚烷基还称为“低碳亚烷基”。亚烷基的实例包括(但不限于)亚甲基、亚乙基、丙二醇(包括所有异构形式)、亚正丙基、亚异丙基、亚丁基(包括所有异构形式)、亚正丁基、亚异丁基、叔亚丁基、亚戊基(包括所有异构形式)和亚己基(包括所有异构形式)。

[0062] 术语“亚杂烷基”指在烃链中含有一或多个杂原子的直链或分支链饱和二价烃基,所述一或多个杂原子中的每一个独立地选自O、S和N。举例来说,C<sub>1-6</sub>亚杂烷基指1到6个碳原子的直链饱和二价烃基或3到6个碳原子的分支链饱和二价烃基。在某些实施例中,亚杂烷基为具有1到20个(C<sub>1-20</sub>)、1到15个(C<sub>1-15</sub>)、1到10个(C<sub>1-10</sub>)或1到6个(C<sub>1-6</sub>)碳原子的直链饱和二价烃基,或3到20个(C<sub>3-20</sub>)、3到15个(C<sub>3-15</sub>)、3到10个(C<sub>3-10</sub>)或3到6个(C<sub>3-6</sub>)碳原子的分支链饱和二价烃基。如本文所使用,直链C<sub>1-6</sub>和分支链C<sub>3-6</sub>亚杂烷基还称为“低碳亚杂烷基”。亚杂烷基的实例包括(但不限于)-CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-、-CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>NHCH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-、-CH<sub>2</sub>S-、-CH<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>-和-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-。在某些实施例中,亚杂烷基还可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。

[0063] 术语“烯基”指直链或分支链单价烃基,其含有一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个、四个或五个,在另一实施例中,一个或两个碳-碳双键。烯基可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。如所属领域的技术人员所了解,术语“烯基”涵盖具有“顺式”或“反式”构型或其混合物,或替代性地,“Z”或“E”构型或其混合物的基团。举例来说,C<sub>2-6</sub>烯基指2到6个碳原子的直链不饱和单价烃基或3到6个碳原子的分支链不饱和单价烃基。在某些实施例中,烯基为2到20个(C<sub>2-20</sub>)、2到15个(C<sub>2-15</sub>)、2到10个(C<sub>2-10</sub>)或2到6个(C<sub>2-6</sub>)碳原子的直链单价烃基,或3到20个(C<sub>3-20</sub>)、3到15个(C<sub>3-15</sub>)、3到10个(C<sub>3-10</sub>)或3到6个(C<sub>3-6</sub>)碳原子的分支链单价烃基。烯基的实例包括(但不限于)乙烯基、丙烯-1-基、丙烯-2-基、烯丙基、丁烯基和4-甲基丁烯基。

[0064] 术语“亚烯基”指直链或分支链二价烃基,其含有一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个、四个或五个,在另一实施例中,一个或两个碳-碳双键。亚烯基可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。如所属领域的技术人员所了解,术语“亚烯基”涵盖具有“顺式”或“反式”构型或其混合物,或替代性地,“Z”或“E”构型或其混合物的基团。举例来说,C<sub>2-6</sub>亚烯基指2到6个碳原子的直链不饱和二价烃基或3到6个碳原子的分支链不饱和二价烃基。在某些实施例中,亚烯基为2到20个(C<sub>2-20</sub>)、2到15个(C<sub>2-15</sub>)、2到10个(C<sub>2-10</sub>)或2到6个(C<sub>2-6</sub>)碳原子的直链二价烃基,或3到20个(C<sub>3-20</sub>)、3到15个(C<sub>3-15</sub>)、3到10个(C<sub>3-10</sub>)或3到6个(C<sub>3-6</sub>)碳原子的分支链二价烃基。亚烯基的实例包括(但不限于)亚乙烯基、亚烯丙基、亚丙烯基、亚丁烯基和4-甲基亚丁烯基。

[0065] 术语“亚杂烯基”指直链或分支链二价烃基,其含有一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个、四个或五个,在另一实施例中,一个或两个碳-碳双键,且其在烃链中含有一或多个杂原子,所述一或多个杂原子中的每一个独立地选自O、S和N。亚杂烯基可任选地经

一或多个如本文所描述的取代基Q取代。如所属领域的技术人员所了解,术语“亚杂烯基”涵盖具有“顺式”或“反式”构型或其混合物,或替代性地,“Z”或“E”构型或其混合物的基团。举例来说, $C_{2-6}$ 亚杂烯基指2到6个碳原子的直链不饱和二价烃基或3到6个碳原子的分支链不饱和二价烃基。在某些实施例中,亚杂烯基为2到20个( $C_{2-20}$ )、2到15个( $C_{2-15}$ )、2到10个( $C_{2-10}$ )或2到6个( $C_{2-6}$ )碳原子的直链二价烃基,或3到20个( $C_{3-20}$ )、3到15个( $C_{3-15}$ )、3到10个( $C_{3-10}$ )或3到6个( $C_{3-6}$ )碳原子的分支链二价烃基。亚杂烯基的实例包括(但不限于) $-\text{CH}=\text{CHO}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHOCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHS}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHSCH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{S}-$ 或 $-\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{NH}-$ 。

[0066] 术语“炔基”指直链或分支链单价烃基,其含有一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个、四个或五个,在另一实施例中,一个或两个碳-碳三键。炔基可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。举例来说, $C_{2-6}$ 炔基指2到6个碳原子的直链不饱和单价烃基或3到6个碳原子的分支链不饱和单价烃基。在某些实施例中,炔基为2到20个( $C_{2-20}$ )、2到15个( $C_{2-15}$ )、2到10个( $C_{2-10}$ )或2到6个( $C_{2-6}$ )碳原子的直链单价烃基,或3到20个( $C_{3-20}$ )、3到15个( $C_{3-15}$ )、3到10个( $C_{3-10}$ )或3到6个( $C_{3-6}$ )碳原子的分支链单价烃基。炔基的实例包括(但不限于)乙炔基( $-\text{C}\equiv\text{CH}$ )、丙炔基(包括所有异构形式,例如1-丙炔基( $-\text{C}\equiv\text{CCH}_3$ )和炔丙基( $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$ ))、丁炔基(包括所有异构形式,例如1-丁炔-1-基和2-丁炔-1-基)、戊炔基(包括所有异构形式,例如1-戊炔-1-基和1-甲基-2-丁炔-1-基)和己炔基(包括所有异构形式,例如1-己炔-1-基)。

[0067] 术语“亚炔基”指直链或分支链二价烃基,其含有一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个、四个或五个,在另一实施例中,一个或两个碳-碳三键。亚炔基可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。举例来说, $C_{2-6}$ 亚炔基指2到6个碳原子的直链不饱和二价烃基或3到6个碳原子的分支链不饱和二价烃基。在某些实施例中,亚炔基为2到20个( $C_{2-20}$ )、2到15个( $C_{2-15}$ )、2到10个( $C_{2-10}$ )或2到6个( $C_{2-6}$ )碳原子的直链二价烃基,或3到20个( $C_{3-20}$ )、3到15个( $C_{3-15}$ )、3到10个( $C_{3-10}$ )或3到6个( $C_{3-6}$ )碳原子的分支链二价烃基。亚炔基的实例包括(但不限于)亚乙炔基、亚丙炔基(包括所有异构形式,例如1-亚丙炔基和亚炔丙基)、亚丁炔基(包括所有异构形式,例如1-丁炔-1-亚基和2-丁炔-1-亚基)、亚戊炔基(包括所有异构形式,例如1-戊炔-1-亚基和1-甲基-2-丁炔-1-亚基)和亚己炔基(包括所有异构形式,例如1-己炔-1-亚基)。

[0068] 术语“环烷基”指环状单价烃基,其可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。在一个实施例中,环烷基可为饱和或不饱和但非芳香族,和/或桥联,和/或非桥联,和/或稠合双环基团。在某些实施例中,环烷基具有3到20个( $C_{3-20}$ )、3到15个( $C_{3-15}$ )、3到10个( $C_{3-10}$ )或3到7个( $C_{3-7}$ )碳原子。环烷基的实例包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚烯基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、十氢萘基和金刚烷基。

[0069] 术语“亚环烷基”指环状二价烃基,其可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。在一个实施例中,环烷基可为饱和或不饱和但非芳香族,和/或桥联,和/或非桥联,和/或稠合双环基团。在某些实施例中,亚环烷基具有3到20个( $C_{3-20}$ )、3到15个( $C_{3-15}$ )、3到10个( $C_{3-10}$ )或3到7个( $C_{3-7}$ )碳原子。亚环烷基的实例包括(但不限于)亚环丙基(例如1,1-亚环丙基和1,2-亚环丙基)、亚环丁基(例如1,1-亚环丁基、1,2-亚环丁基或1,3-亚环丁基)、亚

环戊基(例如1,1-亚环戊基、1,2-亚环戊基或1,3-亚环戊基)、亚环己基(例如1,1-亚环己基、1,2-亚环己基、1,3-亚环己基或1,4-亚环己基)、亚环庚基(例如1,1-亚环庚基、1,2-亚环庚基、1,3-亚环庚基或1,4-亚环庚基)、亚十氢萘基和亚金刚烷基。

[0070] 术语“芳基”指含有至少一个芳香族烃环的单价单环芳香族烃基或单价多环芳香族烃基。在某些实施例中,芳基具有6到20个(C<sub>6-20</sub>)、6到15个(C<sub>6-15</sub>)或6到10个(C<sub>6-10</sub>)环原子。芳基的实例包括(但不限于)苯基、萘基、茚基、萹基、蒽基、蒽基、菲基、芘基、联二苯和联三苯。芳基还指双环或三环碳环,其中环中的一个为芳香族且其它环可为饱和、部分不饱和或芳香族,例如二氢萘基、茚基、二氢茚基或四氢萘基(萘满基)。在某些实施例中,芳基可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。

[0071] 术语“亚芳基”指含有至少一个芳香族烃环的二价单环芳香族烃基或二价多环芳香族烃基。在某些实施例中,亚芳基具有6到20个(C<sub>6-20</sub>)、6到15个(C<sub>6-15</sub>)或6到10个(C<sub>6-10</sub>)环原子。亚芳基的实例包括(但不限于)亚苯基、亚萘基、亚茚基、亚萹基、亚蒽基、亚菲基、亚芘基、联亚二苯和联亚三苯。亚芳基还指双环或三环碳环,其中环中的一个为芳香族且其它环可为饱和、部分不饱和或芳香族,例如亚二氢萘基、亚茚基、亚茚满基或亚四氢萘基(四氢化亚萘基)。在某些实施例中,亚芳基可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。

[0072] 术语“芳烷基”或“芳基烷基”指经一或多个芳基取代的单价烷基。在某些实施例中,芳烷基具有7到30个(C<sub>7-30</sub>)、7到20个(C<sub>7-20</sub>)或7到16个(C<sub>7-16</sub>)碳原子。芳烷基的实例包括(但不限于)苯甲基、2-苯基乙基和3-苯基丙基。在某些实施例中,芳烷基任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。

[0073] 术语“杂芳基”指含有至少一个芳环的单价单环芳香族基或单价多环芳香族基,其中至少一个芳环在环中含有一或多个杂原子,所述一或多个杂原子中的每一个独立地选自O、S和N。杂芳基经由芳环键结到分子的其余部分。杂芳基的每一个环可含有一个或两个O原子、一个或两个S原子和/或一到四个N原子,其限制条件为每一个环中的杂原子的总数为四个或四个以下且每一个环含有至少一个碳原子。在某些实施例中,杂芳基具有5到20个、5到15个或5到10个环原子。单环杂芳基的实例包括(但不限于)呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、四唑基、三嗪基和三唑基。双环杂芳基的实例包括(但不限于)苯并呋喃基、苯并咪唑基、苯并异噻唑基、苯并哌喃基、苯并噻二唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并三唑基、苯并噁唑基、呋喃并吡啶基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡啶并咪唑基、吡啶并噻吩基、异苯并呋喃基、异苯并噻吩基、异吡啶基、异喹啉基、异噻唑基、萘啶基、噁唑并吡啶基、酞嗪基、喋啶基、嘌呤基、吡啶并吡啶基、吡咯并吡啶基、喹啉基、喹啉基、喹啉基、噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶基、苯并吡啶基、呋喃基、二苯并呋喃基、呋喃基、啡啶基、啡啶基、啡啶基、啡啶基、啡啶基、啡啶基、啡啶基和吨基。在某些实施例中,杂芳基还可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。

[0074] 术语“亚杂芳基”指含有至少一个芳环的二价单环芳香族基或二价多环芳香族基,其中至少一个芳环在环中含有一或多个杂原子,所述一或多个杂原子中的每一个独立地选自O、S和N。亚杂芳基具有至少一个经由其芳环连接到分子的其余部分的键。亚杂芳基的每一个环可含有一个或两个O原子、一个或两个S原子和/或一到四个N原子,其限制条件为每一个环中的杂原子的总数为四个或四个以下且每一个环含有至少一个碳原子。在某些实施

例中,亚杂芳基具有5到20个、5到15个或5到10个环原子。单环亚杂芳基的实例包括(但不限于)亚呋喃基、亚咪唑基、亚异噻唑基、亚异噁唑基、亚噁二唑基、亚噁二唑基、亚噁唑基、亚吡嗪基、亚吡唑基、亚哒嗪基、亚吡啶基、亚嘧啶基、亚吡咯基、亚噻二唑基、亚噻唑基、亚噻吩基、亚四唑基、亚三嗪基和亚三唑基。双环亚杂芳基的实例包括(但不限于)亚苯并呋喃基、亚苯并咪唑基、亚苯并异噻唑基、亚苯并哌喃基、亚苯并噻二唑基、亚苯并噻唑基、亚苯并噻吩基、亚苯并三唑基、亚苯并噁唑基、亚呋喃吡啶基、亚咪唑并吡啶基、亚咪唑并噻唑基、亚吲哚嗪基、亚吲哚基、亚吲唑基、亚异苯并呋喃基、亚异苯并噻唑基、亚异吲哚基、亚异喹啉基、亚异噻唑基、亚萘啶基、亚噁唑并吡啶基、亚酞嗪基、亚喋啶基、亚嘌呤基、亚吡啶并吡啶基、亚吡咯并吡啶基、亚喹啉基、亚喹啉基、亚喹唑啉基、亚噻二唑并嘧啶基和噻吩并吡啶基。三环亚杂芳基的实例包括(但不限于)亚吡啶基、亚苯并吲哚基、亚呋喃基、亚二苯并呋喃基、亚呋喃、亚啡啉基、亚啡啶基、亚啡啉基、亚啡啉基、亚啡啉基、亚啡啉基、亚啡啉基和亚吨基。在某些实施例中,亚杂芳基还可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。

[0075] 术语“杂环基”或“杂环”指含有至少一个非芳香族环的单价单环非芳环系统或单价多环环系统,其中非芳香族环原子中的一或多个为独立地选自O、S和N的杂原子;且其余环原子为碳原子。在某些实施例中,杂环基或杂环基具有3到20个、3到15个、3到10个、3到8个、4到7个或5到6个环原子。杂环基经由非芳香族环键结到分子的其余部分。在某些实施例中,杂环基为单环、双环、三环或四环环系统,其可稠合或桥联,且其中氮或硫原子可任选地氧化,氮原子可任选地季铵化,且一些环可部分或完全饱和,或芳香族。杂环基可在任何引起产生稳定化合物的杂原子或碳原子处连接到主结构。这类杂环基的实例包括(但不限于)氮杂卓基、苯并二噁烷基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并呋喃酮基、苯并哌喃酮基、苯并哌喃基、苯并四氢呋喃基、苯并四氢噻吩基、苯并硫哌喃基、苯并噁嗪基、β-咔啉基、色满基、色酮基、噌啉基、香豆素基、十氢异喹啉基、二氢苯并异噻嗪基、二氢苯并异噁嗪基、二氢呋喃基、二氢异吲哚基、二氢哌喃基、二氢吡唑基、二氢吡嗪基、二氢吡啶基、二氢嘧啶基、二氢吡咯基、二氧戊环基、1,4-二噻烷基、呋喃酮基、咪唑啉基、咪唑啉基、吲哚啉基、异苯并四氢呋喃基、异苯并四氢噻吩基、异色满基、异香豆素基、异吲哚啉基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、噁唑啉酮基、噁唑啉基、环氧乙烷基、哌嗪基、哌啶基、4-哌啶酮基、吡唑啉基、吡唑啉基、吡咯烷基、吡咯啉基、奎宁环基、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢哌喃基、四氢噻吩基、噻吗啉基、噻唑啉基、四氢喹啉基和1,3,5-三噻烷基。在某些实施例中,杂环基还可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。

[0076] 术语“亚杂环基”指含有至少一个非芳香族环的二价单环非芳环系统或二价多环环系统,其中非芳香族环原子中的一或多个为独立地选自O、S和N的杂原子;且其余环原子为碳原子。亚杂环基经由非芳香族环键结到分子的其余部分。在某些实施例中,亚杂环基具有3到20个、3到15个、3到10个、3到8个、4到7个或5到6个环原子。在某些实施例中,亚杂环基为单环、双环、三环或四环环系统,其可稠合或桥联,且其中氮或硫原子可任选地氧化,氮原子可任选地季铵化,且一些环可为部分或完全饱和,或芳香族。亚杂环基可在任何引起产生稳定化合物的杂原子或碳原子处连接到主结构。这类亚杂环基的实例包括(但不限于)亚氮杂卓基、亚苯并二噁烷基、亚苯并间二氧杂环戊烯基、亚苯并呋喃酮基、亚苯并哌喃酮基、亚苯并哌喃基、亚苯并四氢呋喃基、亚苯并四氢噻吩基、亚苯并硫哌喃基、亚苯并噁嗪基、β-亚吡啉基、亚色满基、亚色酮基、亚噌啉基、亚香豆素基、亚十氢异喹啉基、亚二氢苯并异噻嗪



基、亚二氢苯并异噁嗪基、亚二氢呋喃基、亚二氢异吡啶基、亚二氢哌喃基、亚二氢吡啶基、亚二氢吡嗪基、亚二氢吡啶基、亚二氢嘧啶基、亚二氢吡咯基、亚二氧戊环基、1,4-亚二噻烷基、亚呋喃酮基、亚咪唑啉基、亚咪唑啉基、亚吡啶基、亚异苯并四氢呋喃基、亚异苯并四氢噻吩基、亚异色满基、亚异香豆素基、亚异吡啶基、亚异噻唑烷基、亚异噻唑烷基、亚吗啉基、亚八氢吡啶基、亚八氢异吡啶基、亚噁唑啉酮基、亚噁唑啉基、亚环氧乙烷基、亚哌嗪基、亚哌啶基、4-亚哌啶酮基、亚吡啶基、亚吡啶基、亚吡咯烷基、亚吡咯基、亚奎宁环基、亚四氢呋喃基、亚四氢异喹啉基、亚四氢哌喃基、亚四氢噻吩基、亚噻吗啉基、亚噻唑啉基、亚四氢喹啉基和1,3,5-亚三噻烷基。在某些实施例中，杂环基还可任选地经一或多个如本文所描述的取代基Q取代。

[0077] 术语“卤素”、“卤化物”或“卤基”指氟、氯、溴和/或碘。

[0078] 术语“任选地经取代”欲意谓基团或取代基(如烷基、亚烷基、亚杂烷基、烯基、亚烯基、亚杂烯基、炔基、亚炔基、环烷基、亚环烷基、芳基、亚芳基、芳烷基、杂芳基、亚杂芳基、杂环基或亚杂环基)可经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q取代,所述一或多个取代基Q独立地选自例如(a)氧代基(=O)、氰基(-CN)、卤基和硝基(-NO<sub>2</sub>);(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基,其中每一个进一步任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;和(c) -C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,其中每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地为(i)氢;(ii) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基,其中每一个任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;或(iii) R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与其所连接的N原子共同形成杂环基,其任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代。如本文所使用,除非另外说明,否则所有可经取代的基团均为“任选地经取代”。

[0079] 在一个实施例中,每个Q<sup>a</sup>系独立地选自由以下组成的群组:(a)氧代基、氰基、卤基和硝基;(b) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c) -C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-C(NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OR<sup>f</sup>、-OC(O)R<sup>f</sup>、-OC(O)OR<sup>f</sup>、-OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OC(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OP(O)(OR<sup>f</sup>)<sub>2</sub>、-OS(O)R<sup>f</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-OS(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)OR<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-SR<sup>f</sup>、-S(O)R<sup>f</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>;其中每个R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>和R<sup>k</sup>独立地为(i)氢;(ii) C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;或(iii) R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>与其所连接的N原子共同形成杂环基。

[0080] 术语“光活性”和“对映异构活性”指具有不低于约50%、不低于约70%、不低于约80%、不低于约90%、不低于约91%、不低于约92%、不低于约93%、不低于约94%、不低于约95%、不低于约96%、不低于约97%、不低于约98%、不低于约99%、不低于约99.5%或不低于约99.8%的对映异构过量的分子的集合。在某些实施例中,以所述外消旋体的总重量计,化合物包含约95%或95%以上的一种对映异构体和约5%或5%以下的另一种对映异构体。

[0081] 在描述光活性化合物时,使用前缀R和S表示分子围绕其手性中心的绝对组态。(+)和(-)用于指示化合物的旋光度,即偏光平面通过光活性化合物旋转的方向。(-)前缀指示化合物为左旋性,即化合物向左或逆时针旋转偏光平面。(+)前缀指示化合物为右旋性,即化合物向右或顺时针旋转偏光平面。然而,旋光度的符号(+)和(-)与分子的绝对组态R和S无关。

[0082] 术语“同位素变异体”指在组成这类化合物的原子中的一或多个处含有非天然比例的同位素的化合物。在某些实施例中,化合物的“同位素变异体”含有非天然比例的一或多种同位素,包括(但不限于)氢( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-127( $^{127}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )和碘-131( $^{131}\text{I}$ )。在某些实施例中,化合物的“同位素变异体”呈稳定形式,即非放射性。在某些实施例中,化合物的“同位素变异体”含有非天然比例的一或多种同位素,包括(但不限于)氢( $^1\text{H}$ )、氘( $^2\text{H}$ )、碳-12( $^{12}\text{C}$ )、碳-13( $^{13}\text{C}$ )、氮-14( $^{14}\text{N}$ )、氮-15( $^{15}\text{N}$ )、氧-16( $^{16}\text{O}$ )、氧-17( $^{17}\text{O}$ )、氧-18( $^{18}\text{O}$ )、氟-17( $^{17}\text{F}$ )、磷-31( $^{31}\text{P}$ )、硫-32( $^{32}\text{S}$ )、硫-33( $^{33}\text{S}$ )、硫-34( $^{34}\text{S}$ )、硫-36( $^{36}\text{S}$ )、氯-35( $^{35}\text{Cl}$ )、氯-37( $^{37}\text{Cl}$ )、溴-79( $^{79}\text{Br}$ )、溴-81( $^{81}\text{Br}$ )和碘-127( $^{127}\text{I}$ )。在某些实施例中,化合物的“同位素变异体”呈不稳定形式,即放射性。在某些实施例中,化合物的“同位素变异体”含有非天然比例的一或多种同位素,包括(但不限于)氚( $^3\text{H}$ )、碳-11( $^{11}\text{C}$ )、碳-14( $^{14}\text{C}$ )、氮-13( $^{13}\text{N}$ )、氧-14( $^{14}\text{O}$ )、氧-15( $^{15}\text{O}$ )、氟-18( $^{18}\text{F}$ )、磷-32( $^{32}\text{P}$ )、磷-33( $^{33}\text{P}$ )、硫-35( $^{35}\text{S}$ )、氯-36( $^{36}\text{Cl}$ )、碘-123( $^{123}\text{I}$ )、碘-125( $^{125}\text{I}$ )、碘-129( $^{129}\text{I}$ )和碘-131( $^{131}\text{I}$ )。应理解,在如本文中提供的化合物中,在根据所属领域的技术人员的判断为可行时,任何氢可为例如 $^2\text{H}$ ,或任何碳可为例如 $^{13}\text{C}$ ,或任何氮可为例如 $^{15}\text{N}$ ,和任何氧可为 $^{18}\text{O}$ 。在某些实施例中,化合物的“同位素变异体”含有非天然比例的氚。

[0083] 术语“溶剂合物”指由一或多个溶质分子(例如本文中提供的化合物)和一或多个溶剂分子(其以化学计量或非化学计量的量存在)形成的复合物或聚集物。适合的溶剂包括(但不限于)水、甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇和乙酸。在某些实施例中,溶剂为医药学上可接受的。在一个实施例中,复合物或聚集物呈结晶形式。在另一实施例中,复合物或聚集物呈非结晶形式。当溶剂为水时,溶剂合物为水合物。水合物的实例包括(但不限于)半水合物、单水合物、二水合物、三水合物、四水合物和五水合物。

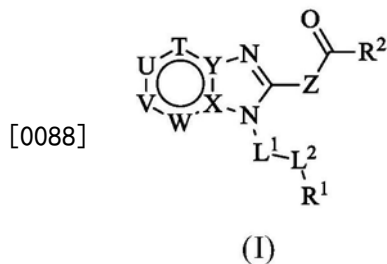
[0084] 短语“其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变异体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药”与短语“(i)其中参考的化合物的单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变异体;(ii)其中参考的化合物的医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;或(iii)其中参考的化合物的单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变异体的医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药”具有相同含义。

[0085] 如本文所使用,除非另外说明,否则任何保护基、氨基酸和其它化合物的缩写与其常见用法或公认缩写一致,包括可见于国际有机化学杂志(J.Org.Chem.)2007,72,23A-24A中的缩写或由IUPAC-IUB生物化学命名委员会(IUPAC-IUB Commission on Biochemical

Nomenclature) 认可的缩写 (生物化学 (Biochem.) 1972, 11, 942-944)。

[0086] 化合物

[0087] 在一个实施例中, 本文中提供式 I 化合物:



[0089] 或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体; 或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;

[0090]  $R^1$  为 (a) 氢、氰基、卤基或硝基; (b)  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、杂芳基或杂环基; (c)  $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-OC(O)R^{1a}$ 、 $-OC(O)OR^{1a}$ 、 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)R^{1a}$ 、 $-OS(O)_2R^{1a}$ 、 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ 、 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ 、 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ 、 $-SR^{1a}$ 、 $-S$

(O)  $R^{1a}$ 、 $-S(O)_2R^{1a}$ 、 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$  或  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ; 或 (d)  $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ 、

$-N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ 、  $-S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ 、  $-S(O_2)CR^{1e}$

$=CR^{1f}CR^{1g}$ 、  $-NR^{1a}S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ 、  $-NR^{1a}S(O_2)CR^{1e}=$

$CR^{1f}CR^{1g}$  或

[0091]  $R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-10}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、杂芳基或杂环基;

[0092]  $L^1$  为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^{1A})-$  或  $-C(R^{1A}R^{1B})-$ , 其中每个  $R^{1A}$  和  $R^{1B}$  独立地为氢、卤基、 $C_{1-6}$  烷基、 $C_{2-6}$  烯基、 $C_{2-6}$  炔基、 $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、 $C_{7-15}$  芳烷基、杂芳基或杂环基;

[0093]  $L^2$  为  $C_{3-10}$  亚环烷基、 $C_{6-14}$  亚芳基、 $C_{7-15}$  亚芳烷基、亚杂芳基或亚杂环基;

[0094] T 为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^4)-$  或  $-C(R^4)=$ ;

[0095] U 为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^5)-$  或  $-C(R^5)=$ ;

[0096] V 为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^6)-$  或  $-C(R^6)=$ ;

[0097] W 为一个键、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N=$ 、 $-N(R^7)-$  或  $-C(R^7)=$ ;

[0098] X 和 Y 各自独立地为 C 或 N;

[0099] Z为NR<sup>2A</sup>或CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>,其中每个R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>独立地为氢、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;

[0100] R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地为(a)氢、氰基、卤基或硝基;(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;或(c)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>;其限制条件为R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>中至少两个不为氢;且其限制条件为R<sup>4</sup>与R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>与R<sup>6</sup>或R<sup>6</sup>与R<sup>7</sup>连接在一起以形成杂芳基或杂环基;

[0101] 每个R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>和R<sup>1d</sup>独立地为氢、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;或R<sup>1a</sup>和R<sup>1c</sup>与其所连接的C和N原子共同形成杂环基;或R<sup>1b</sup>和R<sup>1c</sup>与其所连接的N原子共同形成杂环基;和

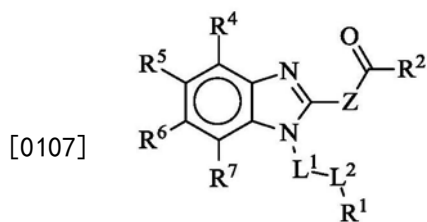
[0102] 每个R<sup>1e</sup>、R<sup>1f</sup>和R<sup>1g</sup>独立地为氢、卤基、C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;

[0103] 其限制条件为T、U、V和W中不超过一个为一个键;

[0104] 其中每个烷基、烯基、炔基、环烷基、亚环烷基、芳基、亚芳基、芳烷基、亚芳烷基、杂芳基、亚杂芳基、杂环基和亚杂环基任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q取代,其中每个Q独立地选自(a)氧代基、氰基、卤基和硝基;(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基,其中每一个进一步任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;和(c)-C(O)R<sup>a</sup>、-C(O)OR<sup>a</sup>、-C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-C(NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OR<sup>a</sup>、-OC(O)R<sup>a</sup>、-OC(O)OR<sup>a</sup>、-OC(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OC(=NR<sup>a</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OP(O)(OR<sup>a</sup>)<sub>2</sub>、-OS(O)R<sup>a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-OS(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)OR<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>C(=NR<sup>d</sup>)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-NR<sup>a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-SR<sup>a</sup>、-S(O)R<sup>a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-S(O)NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>,其中每个R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>独立地为(i)氢;(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基,其中每一个任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;或(iii)R<sup>b</sup>和R<sup>c</sup>与其所连接的N原子共同形成杂环基,任选地经一或多个,在一个实施例中,一个、两个、三个或四个取代基Q<sup>a</sup>取代;

[0105] 其中每个Q<sup>a</sup>独立地选自自由以下组成的群组:(a)氧代基、氰基、卤基和硝基;(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基和杂环基;和(c)-C(O)R<sup>f</sup>、-C(O)OR<sup>f</sup>、-C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-C(NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OR<sup>f</sup>、-OC(O)R<sup>f</sup>、-OC(O)OR<sup>f</sup>、-OC(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OC(=NR<sup>f</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OP(O)(OR<sup>f</sup>)<sub>2</sub>、-OS(O)R<sup>f</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-OS(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)OR<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>C(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>C(=NR<sup>k</sup>)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-NR<sup>f</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>、-SR<sup>f</sup>、-S(O)R<sup>f</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>f</sup>、-S(O)NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>和-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>g</sup>R<sup>h</sup>;其中每个R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、R<sup>h</sup>和R<sup>k</sup>独立地为(i)氢;(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基;或(iii)R<sup>g</sup>和R<sup>h</sup>与其所连接的N原子共同形成杂环基。

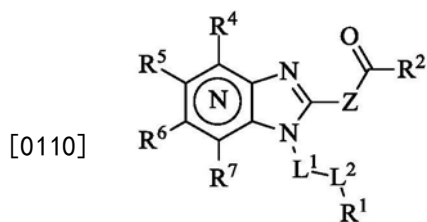
[0106] 在另一实施例中,本文中提供式II化合物:




(II)

[0108] 或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体；或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>和Z各自如本文所定义；且配对R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>以及R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>中的一个连接在一起以形成C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。

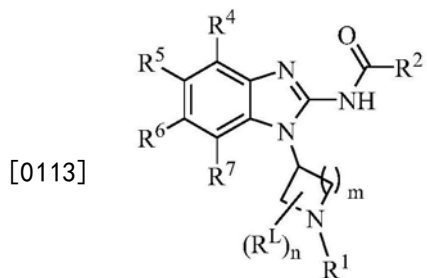
[0109] 在另一实施例中，本文中提供式III化合物：



(III)

[0111] 或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体；或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、L<sup>1</sup>、L<sup>2</sup>和Z各自如本文所定义；配对R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>以及R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>中的一个连接在一起以形成C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代；且符号  表示6元环在所述环中含有一个N原子。

[0112] 在另一实施例中，本文中提供式IV化合物：



(IV)

[0114] 或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体；或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中：

[0115] m为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的整数；

[0116] n为的0、1、2、3、4、5或6的整数；

[0117] 每个R<sup>L</sup>独立地为(i)氢；或(ii)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-10</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代；或(iii)-C(O)R<sup>1a</sup>、-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-

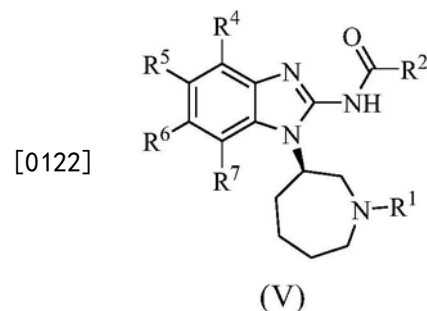
OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-SR<sup>1a</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；  
或

[0118] 当存在两个或两个以上连接到同一个环的R<sup>l</sup>时，两个R<sup>l</sup>连接在一起以形成(i)一个键、-O-、-NR<sup>N</sup>-或-S-；或(ii)C<sub>1-6</sub>亚烷基、C<sub>1-6</sub>亚杂烷基、C<sub>2-6</sub>亚烯基或C<sub>2-6</sub>亚杂烯基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代；

[0119] R<sup>N</sup>为(a)氢；(b)C<sub>1-6</sub>烷基、C<sub>2-6</sub>烯基、C<sub>2-6</sub>炔基、C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、C<sub>7-15</sub>芳烷基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代；(c)-C(O)OR<sup>1a</sup>、-C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-C(NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OR<sup>1a</sup>、-OC(O)R<sup>1a</sup>、-OC(O)OR<sup>1a</sup>、-OC(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OC(=NR<sup>1a</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)R<sup>1a</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-OS(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-OS(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)OR<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>C(=NR<sup>1d</sup>)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>1d</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-NR<sup>1a</sup>S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>、-S(O)R<sup>1a</sup>、-S(O)<sub>2</sub>R<sup>1a</sup>、-S(O)NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>或-S(O)<sub>2</sub>NR<sup>1b</sup>R<sup>1c</sup>；和

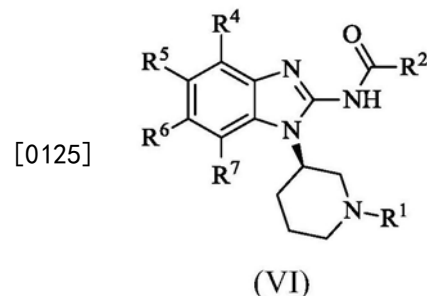
[0120] R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>1a</sup>、R<sup>1b</sup>、R<sup>1c</sup>、R<sup>1d</sup>和Q如本文所定义；且配对R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>以及R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>中的一个连接在一起以形成C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。

[0121] 在另一实施例中，本文中提供式V化合物：



[0123] 或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体；或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自如本文所定义；且配对R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>以及R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>中的一个连接在一起以形成C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。

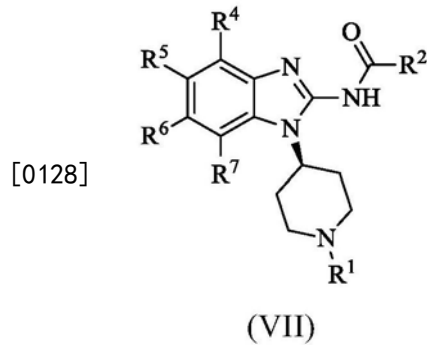
[0124] 在另一实施例中，本文中提供式VI化合物：



[0126] 或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体；或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药；其中R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自如本文所定义；且配对R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>、R<sup>5</sup>和R<sup>6</sup>以及R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>中的一个连接在一起以形成C<sub>3-7</sub>环烷基、C<sub>6-14</sub>芳基、杂芳基或杂

环基,其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。

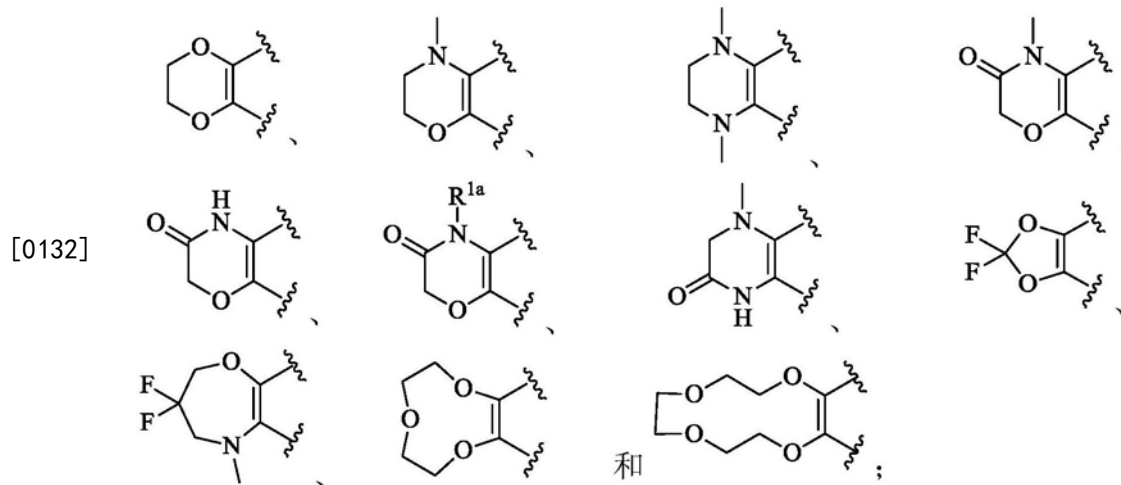
[0127] 在另一实施例中,本文中提供式VII化合物:



[0129] 或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;其中 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 和 $R^7$ 各自如本文所定义;且配对 $R^4$ 和 $R^5$ 、 $R^5$ 和 $R^6$ 以及 $R^6$ 和 $R^7$ 中的一个连接在一起以形成 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、杂芳基或杂环基,其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。

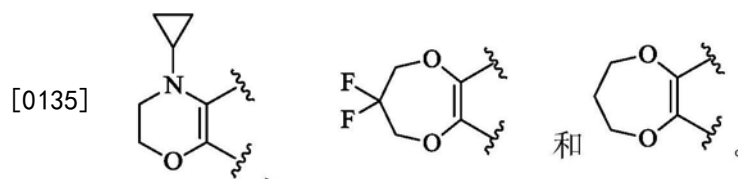
[0130] 在某些实施例中,在式I、II、III、IV、V、VI或VII中, $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、杂芳基或杂环基,其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,在式I、II、III、IV、V、VI或VII中, $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成杂环基,其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。

[0131] 在某些实施例中,在式I、II、III、IV、V、VI或VII中, $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成选自以下的杂环基:



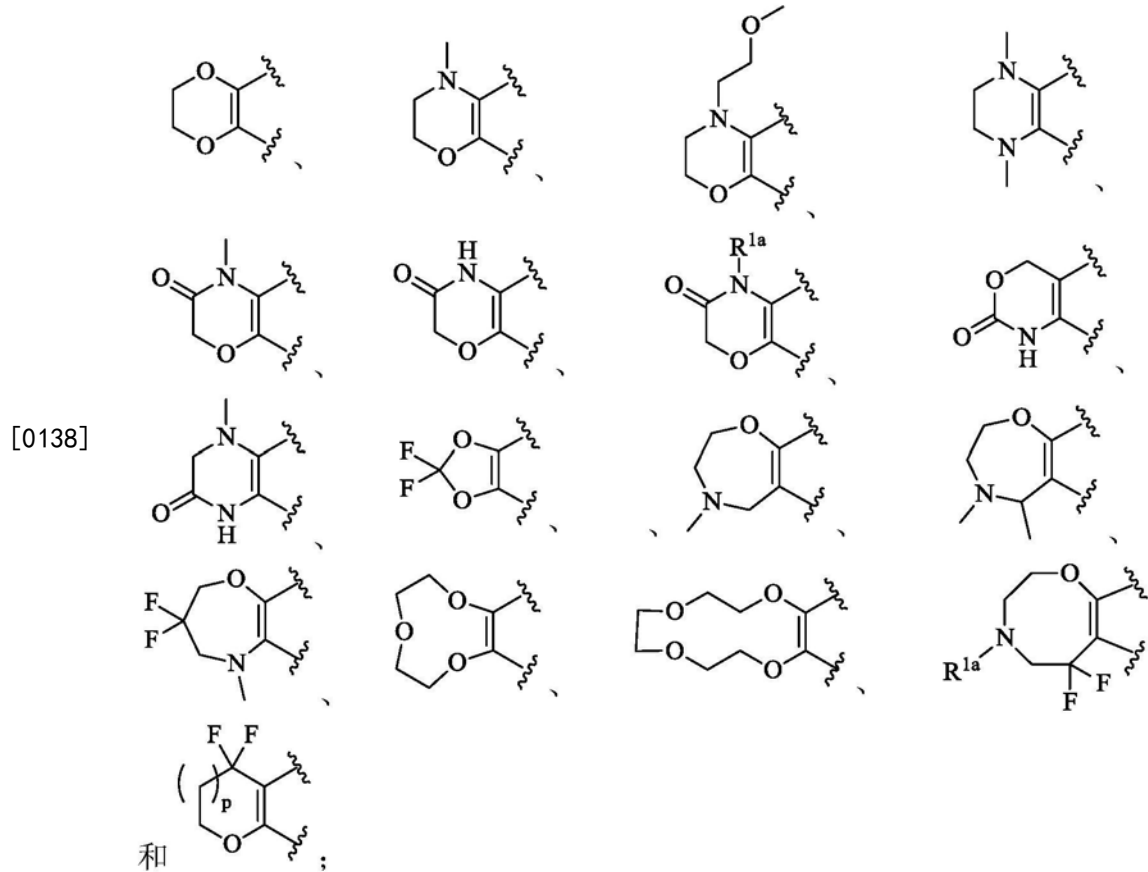
[0133] 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义;且除非指定,否则当杂环基不对称时,杂环基可接着以任一方向连接到化合物的其余部分。

[0134] 在某些实施例中,在式I、II、III、IV、V、VI或VII中, $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成选自以下的杂环基:



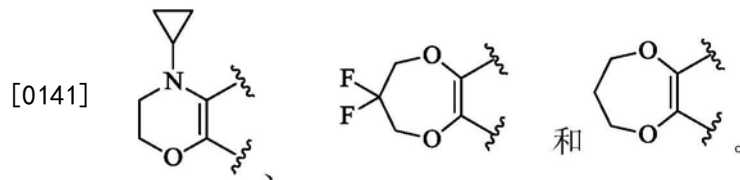
[0136] 在某些实施例中,在式I、II、III、IV、V、VI或VII中, $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成 $C_{3-7}$ 烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、杂芳基或杂环基,其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,在式I、II、III、IV、V、VI或VII中, $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成杂环基,任选地经一或多个取代基Q取代。

[0137] 在某些实施例中,在式I、II、III、IV、V、VI或VII中, $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成选自以下的杂环基:



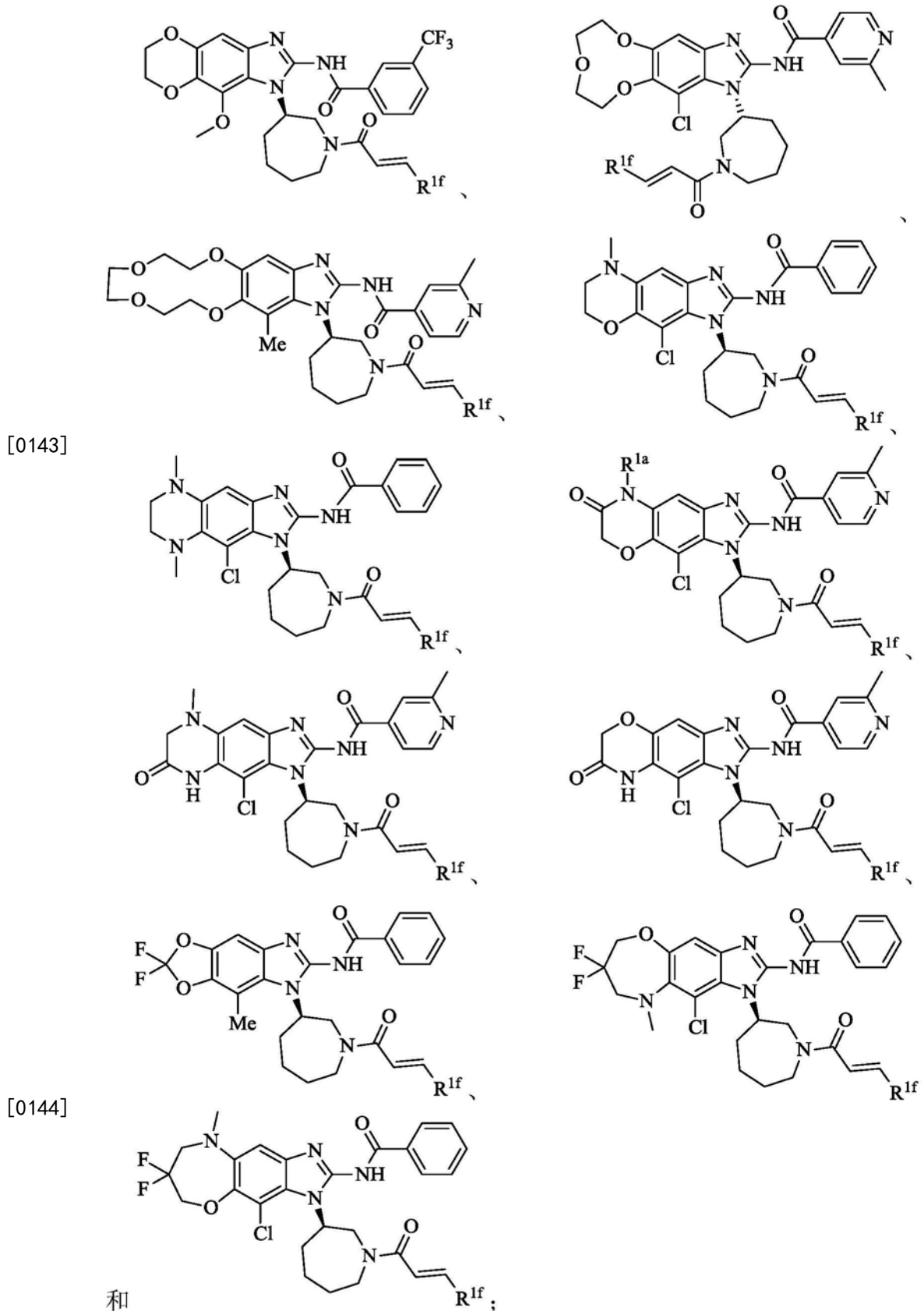
[0139] 其中p为1、2、3、4、5或6的整数; $R^{1a}$ 如本文所定义;且除非指定,否则当杂环基不对称时,杂环基可接着以任一方向连接到化合物的其余部分。

[0140] 在某些实施例中,在式I、II、III、IV、V、VI或VII中, $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成选自以下的杂环基:



[0142] 在一个实施例中,本文中提供选自以下的化合物:

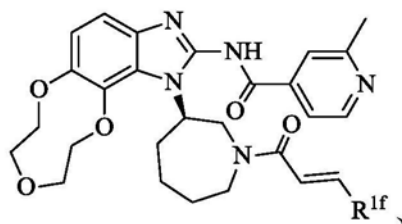
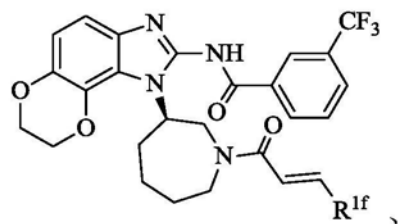




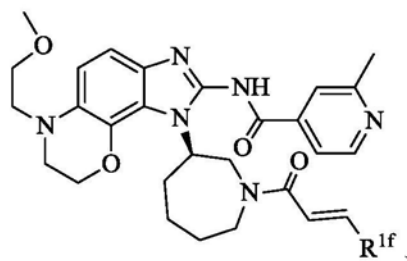
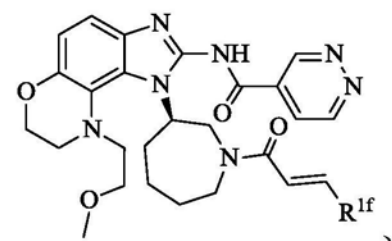
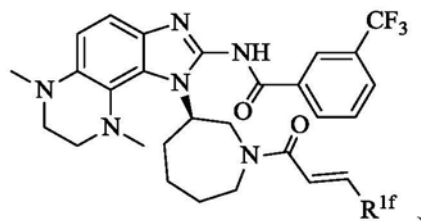
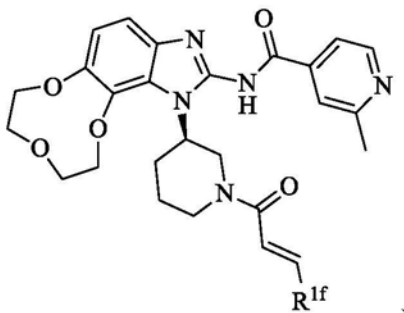
[0145] 和其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物和同位素变体；和其医药学上可接受的盐、溶剂合物和前药；其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1f}$ 各自如本文所定义，在一个实施例中 $R^{1a}$ 为氢或甲基，在另一实施例中， $R^{1f}$ 为氢、二甲氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基或哌啶-1-基

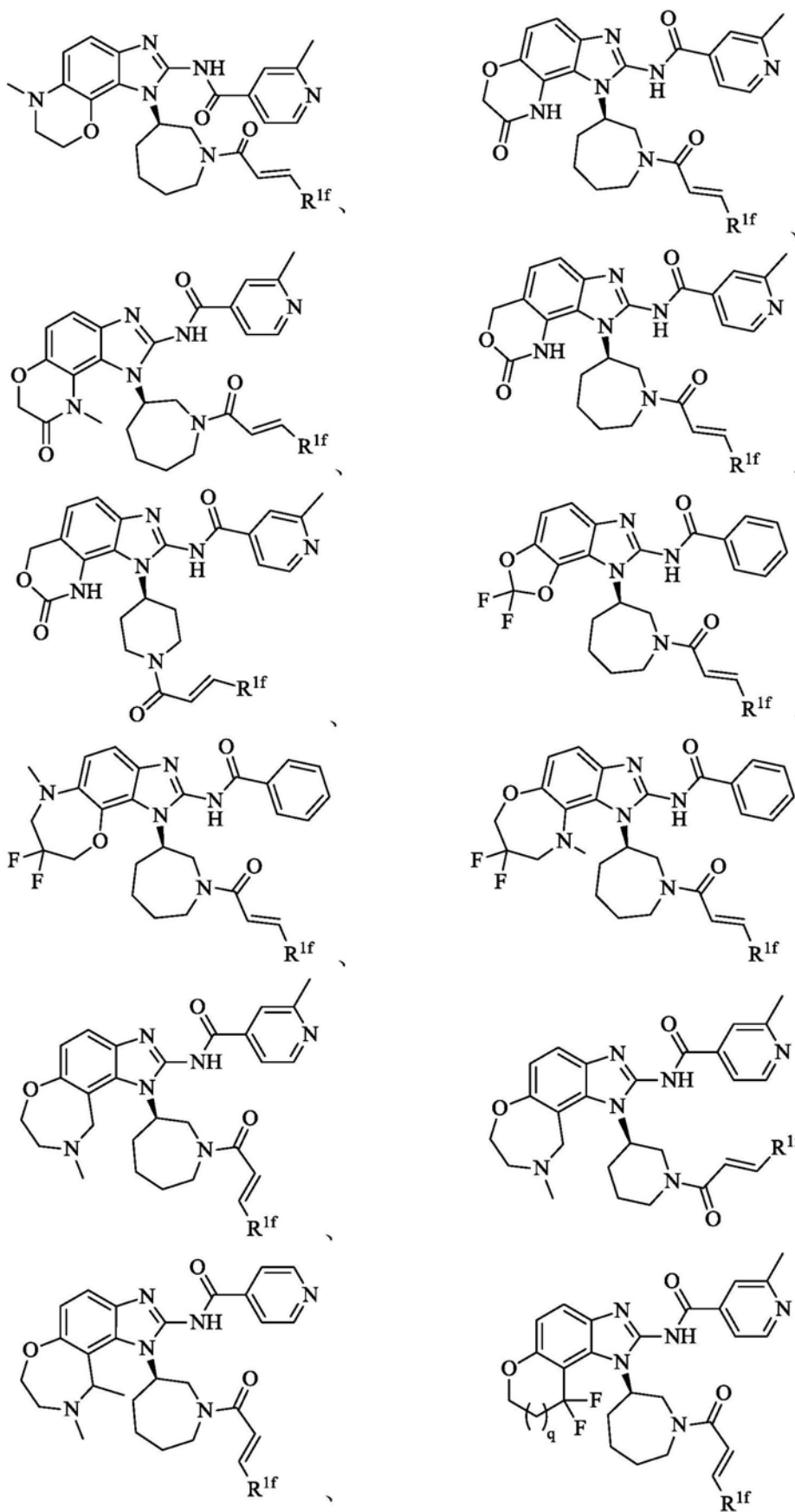
甲基。

[0146] 在另一实施例中,本文中提供选自以下的化合物:

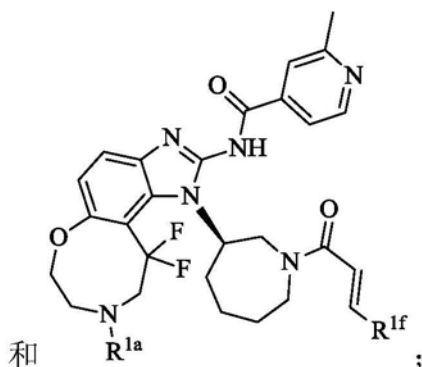


[0147]





[0149]



[0150] 和其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物和同位素变异体；和其医药学上可接受的盐、溶剂合物和前药；其中 $q$ 为1、2、3、4、5或6的整数；且 $R^{1a}$ 和 $R^{1f}$ 各自如本文所定义，在一个实施例中 $R^{1a}$ 为氢或甲基，在另一实施例中 $R^{1f}$ 为氢、二甲氨基甲基、吡咯烷-1-基甲基或哌啶-1-基甲基。

[0151] 本文中所述的式(包括式I到VII)中的基团 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $L^1$ 、 $L^2$ 、 $T$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $W$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z$ 、 $m$ 、 $n$ 、 $p$ 、 $q$ 和 $r$ 进一步于本文中定义。本文中提供这些基团的实施例的所有组合属于本发明的范围内。

[0152] 在某些实施例中， $R^1$ 为氢。在某些实施例中， $R^1$ 为氰基。在某些实施例中， $R^1$ 为卤基。在某些实施例中， $R^1$ 为氟、氯、溴或碘。在某些实施例中， $R^1$ 为氟或氯。在某些实施例中， $R^1$ 为硝基。在某些实施例中， $R^1$ 为 $C_{1-6}$ 烷基，任选地经一或多个取代基 $Q$ 取代。在某些实施例中， $R^1$ 为 $C_{2-6}$ 烯基，任选地经一或多个取代基 $Q$ 取代。在某些实施例中， $R^1$ 为 $C_{2-6}$ 炔基，任选地经一或多个取代基 $Q$ 取代。在某些实施例中， $R^1$ 为 $C_{3-7}$ 环烷基，任选地经一或多个取代基 $Q$ 取代。在某些实施例中， $R^1$ 为 $C_{6-14}$ 芳基，任选地经一或多个取代基 $Q$ 取代。在某些实施例中， $R^1$ 为 $C_{7-15}$ 芳烷基，任选地经一或多个取代基 $Q$ 取代。在某些实施例中， $R^1$ 为杂芳基，任选地经一或多个取代基 $Q$ 取代。在某些实施例中， $R^1$ 为杂环基，任选地经一或多个取代基 $Q$ 取代。

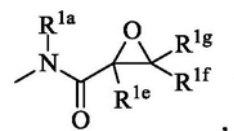
[0153] 在某些实施例中， $R^1$ 为 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^1$ 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例

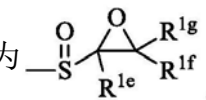
中,  $R^1$  为  $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  $-SR^{1a}$ , 其中  $R^{1a}$  如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  $-S(O)R^{1a}$ , 其中  $R^{1a}$  如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  $-S(O)_2R^{1a}$ , 其中  $R^{1a}$  如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。

[0154] 在某些实施例中,  $R^1$  为  $-C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ , 其中  $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各自如本文所定义。

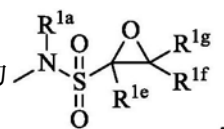
在某些实施例中,  $R^1$  为  其中  $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,

$R^1$  为  $-N^{1a}C(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为

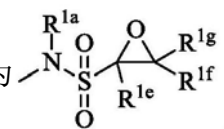
 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  $-S(O)CR^{1e}=$

$CR^{1f}CR^{1g}$ , 其中  $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  其中  $R^{1e}$ 、

$R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  $-NR^{1a}S(O)CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$

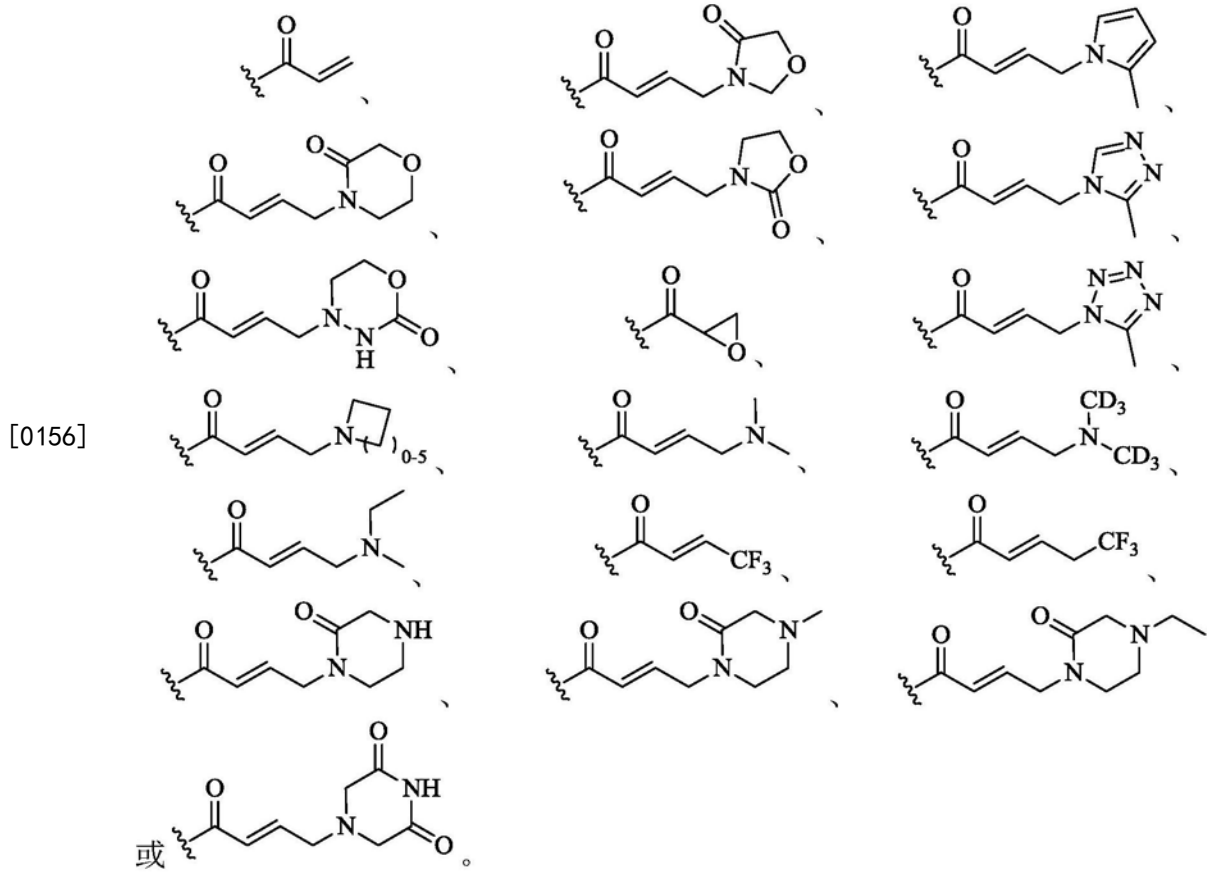
和  $R^{1g}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各自如

本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为某些实施例,  $R^1$  为  $-NR^{1a}S(O)_2CR^{1e}=CR^{1f}CR^{1g}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1e}$ 、

$R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^1$  为  其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和  $R^{1g}$  各

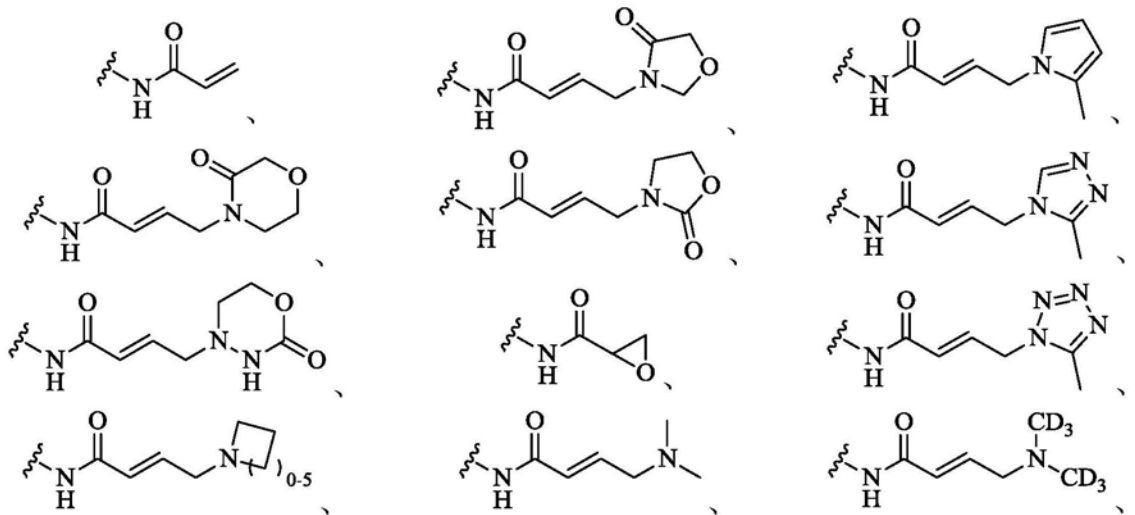
自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^{1a}$ 、 $R^{1e}$ 、 $R^{1f}$  和  $R^{1g}$  皆为氢。

[0155] 在某些实施例中,  $R^1$  选自:

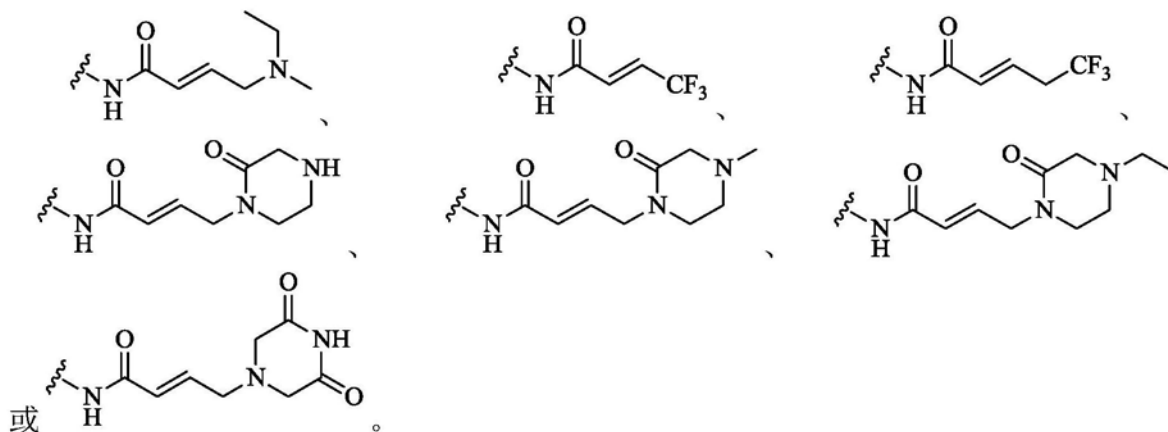


[0157] 在某些实施例中, R<sup>1</sup>选自:

[0158]



[0159]



[0160] 在某些实施例中,  $R^2$  为  $C_{1-6}$  烷基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为  $C_{2-6}$  烯基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为  $C_{2-6}$  炔基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为  $C_{3-7}$  环烷基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为  $C_{6-14}$  芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为 6 至 10 元单环或双环芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为苯基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为苯基或甲基-苯基。在某些实施例中,  $R^2$  为苯基、3-甲基-苯基或 4-((2-(甲基胺甲酰基)吡啶-4-基)氧基)苯基。在某些实施例中,  $R^2$  为  $C_{7-15}$  芳烷基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为杂芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为 5 元到 10 元杂芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为包含 1 到 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 5 元到 10 元杂芳基, 其任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为单环杂芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为 5 元杂芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为 6 元杂芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为吡啶基或哒嗪基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为甲基-吡啶基、甲基氨基羰基-吡啶基或甲基-哒嗪基。在某些实施例中,  $R^2$  为 2-甲基-吡啶-4-基、2-甲基氨基羰基-吡啶-4-基或 3-甲基-哒嗪-5-基。在某些实施例中,  $R^2$  为羟基-吡啶基、甲氧基-吡啶基、甲基-吡啶基、二氟甲基-吡啶基、三氟甲基-吡啶基、甲氨基羰基-吡啶基或甲基-哒嗪基。在某些实施例中,  $R^2$  为 2-羟基-吡啶-4-基、2-甲氧基-吡啶-4-基、2-甲基-吡啶-4-基、2-单氟甲基-吡啶-4-基、2-二氟甲基-吡啶-4-基、2-三氟甲基-吡啶-4-基、2-甲氨基羰基-吡啶-4-基或 3-甲基-哒嗪-5-基。在某些实施例中,  $R^2$  为双环杂芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为 5,6-稠合杂芳基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为苯并 [c] [1,2,5] 噁二唑基或苯并 [c] [1,2,5] 噻二唑基, 各自任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为苯并 [c] [1,2,5] 噁二唑-5-基或苯并 [c] [1,2,5] 噻二唑-5-基, 各自任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为杂环基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^2$  为包含 1 到 4 个选自 N、O 和 S 的杂原子的 4 到 12 元单环或双环杂环基, 其任选地经一或多个取代基 Q 取代。

[0161] 在某些实施例中,  $R^4$  为氢。在某些实施例中,  $R^4$  为氰基。在某些实施例中,  $R^4$  为卤基。在某些实施例中,  $R^4$  为氟、氯、溴或碘。在某些实施例中,  $R^4$  为硝基。在某些实施例中,  $R^4$  为  $C_{1-6}$  烷基, 任选地经一或多个取代基 Q 取代。在某些实施例中,  $R^4$  为  $C_{2-6}$  烯基, 任选地经一或多个

取代基Q取代。在某些实施例中， $R^4$ 为 $C_{2-6}$ 炔基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^4$ 为 $C_{3-7}$ 环烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^4$ 为 $C_{6-14}$ 芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^4$ 为 $C_{7-15}$ 芳烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^4$ 为杂芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^4$ 为杂环基，任选地经一或多个取代基Q取代。

[0162] 在某些实施例中， $R^4$ 为 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^4$ 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中，两个 $R^4$ 连接在一起以形成 $=O$ 。

[0163] 在某些实施例中， $R^5$ 为氢。在某些实施例中， $R^5$ 为氰基。在某些实施例中， $R^5$ 为卤基。在某些实施例中， $R^5$ 为氟、氯、溴或碘。在某些实施例中， $R^5$ 为硝基。在某些实施例中， $R^5$ 为 $C_{1-6}$ 烷基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为 $C_{2-6}$ 烯基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为 $C_{2-6}$ 炔基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为 $C_{3-7}$ 环烷基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为 $C_{6-14}$ 芳基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为 $C_{7-15}$ 芳烷基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为杂芳基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为杂环基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为哌嗪基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为4-乙酰基哌嗪基。

[0164] 在某些实施例中， $R^5$ 为 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OC_{1-6}$ 烷基，其任选地



经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OCH_3$ ，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为三氟甲氧基。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-O$ -杂环基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-O$ -哌啶基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为哌啶-4-基氧基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为1-乙基-哌啶-4-基氧基。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OC(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OC(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OC(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OS(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OS(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NHC(O)-C_{1-6}$ 烷基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NHC(O)-$ 甲基，其任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 为乙酰胺基。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ ，其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自于本文中定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-SR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-S(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-S(O)_2R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^5$ 为 $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中，两个 $R^5$ 连接在一起以形成 $=O$ 。

[0165] 在某些实施例中， $R^6$ 为氢。在某些实施例中， $R^6$ 为氰基。在某些实施例中， $R^6$ 为卤基。在某些实施例中， $R^6$ 为氟、氯、溴或碘。在某些实施例中， $R^6$ 为硝基。在某些实施例中， $R^6$ 为 $C_{1-6}$ 烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为 $C_{2-6}$ 烯基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为 $C_{2-6}$ 炔基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为 $C_{3-7}$ 环烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为 $C_{6-14}$ 芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为 $C_{7-15}$ 芳烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为杂芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为杂环基，任选地经一或多个取代基Q取代。

[0166] 在某些实施例中， $R^6$ 为 $-C(O)R^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^6$ 为 $-C(O)OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^6$ 为 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^6$ 为 $-C(NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ ，其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $R^6$ 为 $-OR^{1a}$ ，其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $R^6$ 为 $-O-C_{1-6}$ 烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为 $-O$ -乙基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为2-甲氧基-乙氧基。在某些实施例中， $R^6$ 为 $-O$ -杂环基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 为 $-O$ -哌啶基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实

施例中,  $R^6$ 为哌啶-4-基氧基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^6$ 为1-乙基-哌啶-4-基氧基。在某些实施例中,  $R^6$ 为-OC(O) $R^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-OC(O)OR $^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-OC(O)NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-OC(=NR $^{1a}$ )NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-OS(O) $R^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-OS(O) $_2R^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-OS(O)NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-OS(O) $_2NR^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1a}$ C(O) $R^{1d}$ , 其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1a}$ C(O)OR $^{1d}$ , 其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1a}$ C(O)NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1a}$ C(=NR $^{1d}$ )NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1a}$ S(O) $R^{1d}$ , 其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1a}$ S(O) $_2R^{1d}$ , 其中 $R^{1a}$ 和 $R^{1d}$ 各自定义于本文中。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1a}$ S(O)NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-NR $^{1a}$ S(O) $_2NR^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-SR $^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-S(O) $R^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-S(O) $_2R^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-S(O)NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^6$ 为-S(O) $_2NR^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中, 两个 $R^6$ 连接在一起以形成=O。

[0167] 在某些实施例中,  $R^7$ 为氢。在某些实施例中,  $R^7$ 为氰基。在某些实施例中,  $R^7$ 为卤基。在某些实施例中,  $R^7$ 为氟、氯、溴或碘。在某些实施例中,  $R^7$ 为氯。在某些实施例中,  $R^7$ 为溴。在某些实施例中,  $R^7$ 为硝基。在某些实施例中,  $R^7$ 为 $C_{1-6}$ 烷基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为 $C_{2-6}$ 烯基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为 $C_{2-6}$ 炔基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为 $C_{3-7}$ 环烷基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为 $C_{6-14}$ 芳基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为 $C_{7-15}$ 芳烷基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为杂芳基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为杂环基, 任选地经一或多个取代基Q取代。

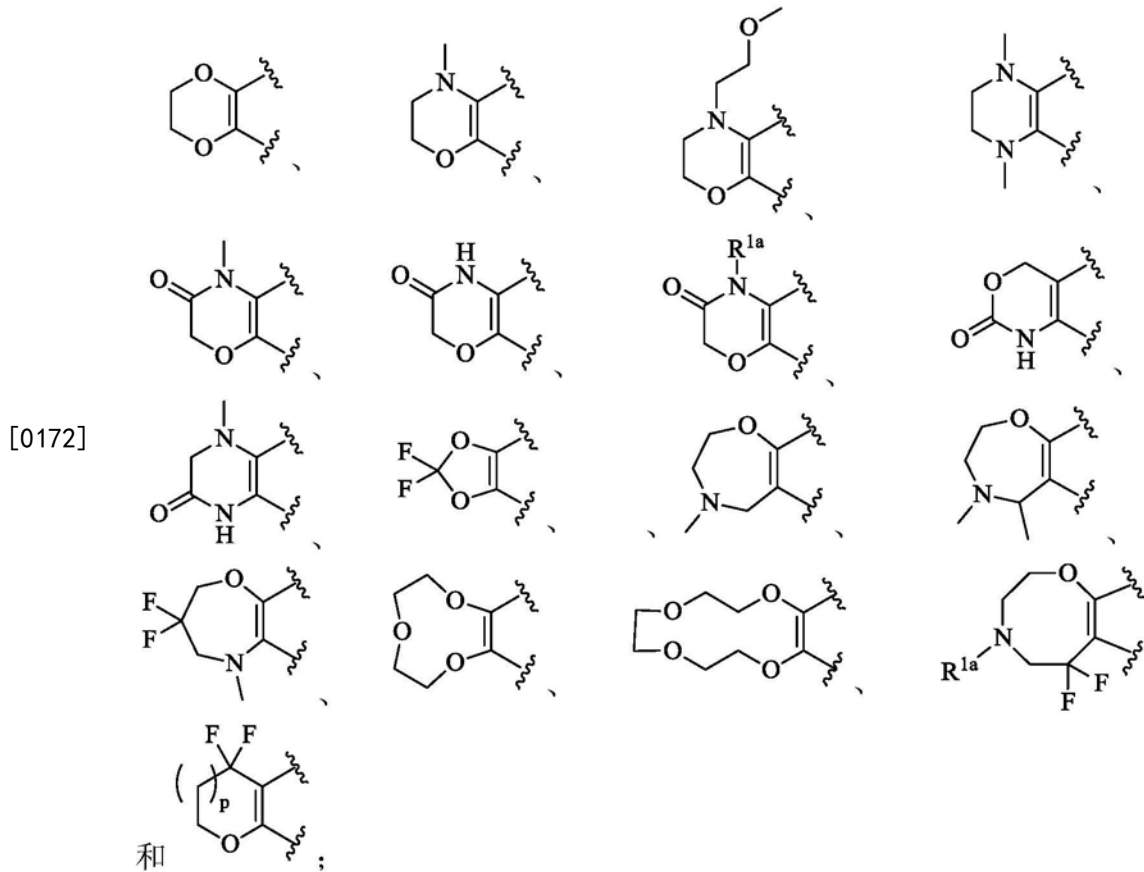
[0168] 在某些实施例中,  $R^7$ 为-C(O) $R^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$ 为-C(O)OR $^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$ 为-C(O)NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$ 为-C(NR $^{1a}$ )NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$ 为-OR $^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$ 为-O- $C_{1-6}$ 烷基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为-O-乙基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为2-甲氧基-乙氧基。在某些实施例中,  $R^7$ 为-O-杂环基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为-O-哌啶基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为哌啶-4-基氧基, 任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中,  $R^7$ 为1-乙基-哌啶-4-基氧基、1-乙酰基-哌啶-4-基氧基或1-丙烯酰基-哌啶-4-基氧基。在某些实施例中,  $R^7$ 为-OC(O) $R^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$ 为-OC(O)OR $^{1a}$ , 其中 $R^{1a}$ 如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$ 为-OC(O)NR $^{1b}$ R $^{1c}$ , 其中 $R^{1b}$ 和 $R^{1c}$ 各自如本文所定义。在某些实

施例中,  $R^7$  为  $-OC(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-OS(O)R^{1a}$ , 其中  $R^{1a}$  如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-OS(O)_2R^{1a}$ , 其中  $R^{1a}$  如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-OS(O)NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-OS(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1a}C(O)R^{1d}$ , 其中  $R^{1a}$  和  $R^{1d}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1a}C(O)OR^{1d}$ , 其中  $R^{1a}$  和  $R^{1d}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1a}C(O)NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1a}C(=NR^{1d})NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$ 、 $R^{1c}$  和  $R^{1d}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1a}S(O)R^{1d}$ , 其中  $R^{1a}$  和  $R^{1d}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1a}S(O)_2R^{1d}$ , 其中  $R^{1a}$  和  $R^{1d}$  各自定义于本文中。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1a}S(O)NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-NR^{1a}S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1a}$ 、 $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-SR^{1a}$ , 其中  $R^{1a}$  如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-S(O)R^{1a}$ , 其中  $R^{1a}$  如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-S(O)_2R^{1a}$ , 其中  $R^{1a}$  如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-S(O)NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中,  $R^7$  为  $-S(O)_2NR^{1b}R^{1c}$ , 其中  $R^{1b}$  和  $R^{1c}$  各自如本文所定义。在某些实施例中, 两个  $R^7$  连接在一起以形成  $=O$ 。

[0169] 在某些实施例中, 配对  $R^4$  和  $R^5$ 、 $R^5$  和  $R^6$  以及  $R^6$  和  $R^7$  中的一个连接在一起以形成  $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、杂芳基或杂环基, 其中每一个任选地经一或多个取代基  $Q$  取代。

[0170] 在某些实施例中,  $R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成  $C_{3-7}$  环烷基、 $C_{6-14}$  芳基、杂芳基或杂环基, 其中每一个任选地经一或多个取代基  $Q$  取代。在某些实施例中,  $R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成  $C_{3-7}$  环烷基, 任选地经一或多个取代基  $Q$  取代。在某些实施例中,  $R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成  $C_{6-14}$  芳基, 任选地经一或多个取代基  $Q$  取代。在某些实施例中,  $R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成杂芳基, 任选地经一或多个取代基  $Q$  取代。在某些实施例中,  $R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成杂环基, 任选地经一或多个取代基  $Q$  取代。

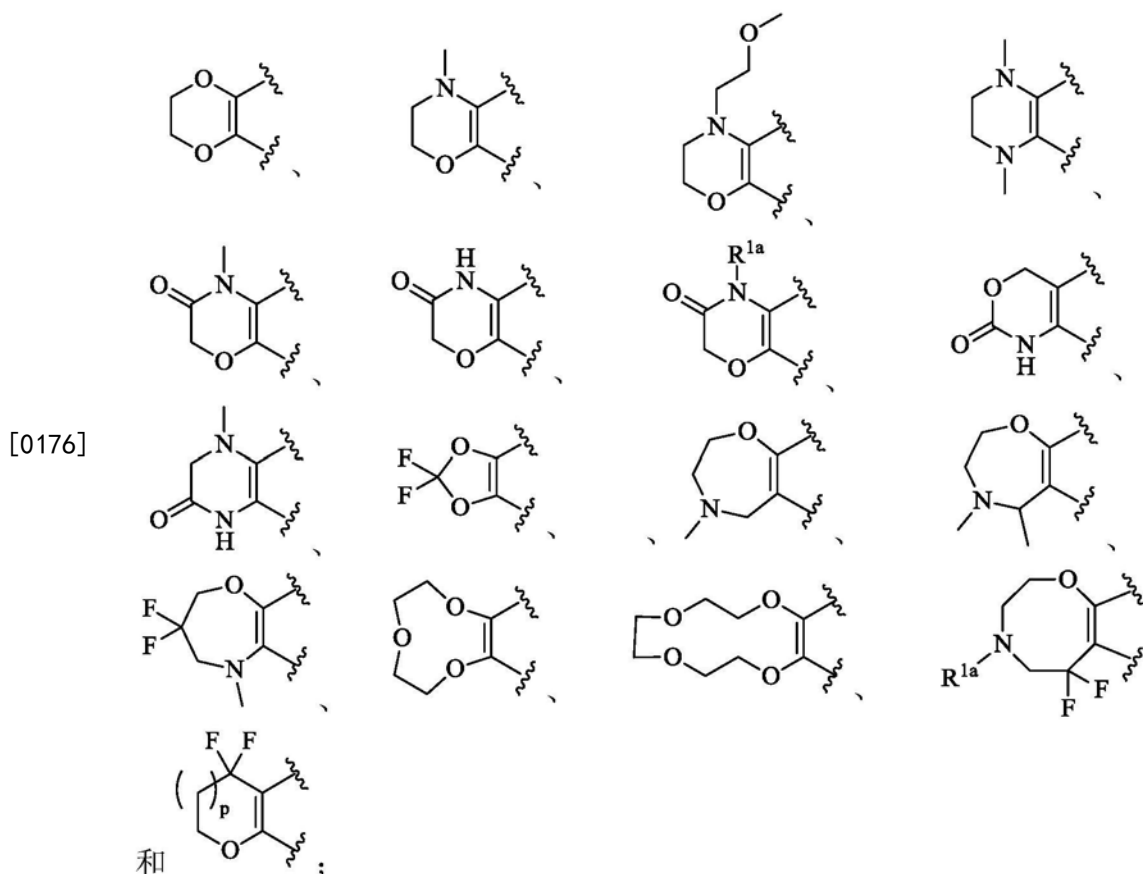
[0171] 在某些实施例中,  $R^4$  和  $R^5$  连接在一起以形成选自以下的杂环基:



[0173] 其中p为1、2、3、4、5或6的整数； $R^{1a}$ 如本文所定义；且除非指定，否则当杂环基不对称时，杂环基可接着以任一方向连接到化合物的其余部分。

[0174] 在某些实施例中， $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成 $C_{3-7}$ 环烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成 $C_{6-14}$ 芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成杂芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成杂环基，任选地经一或多个取代基Q取代。

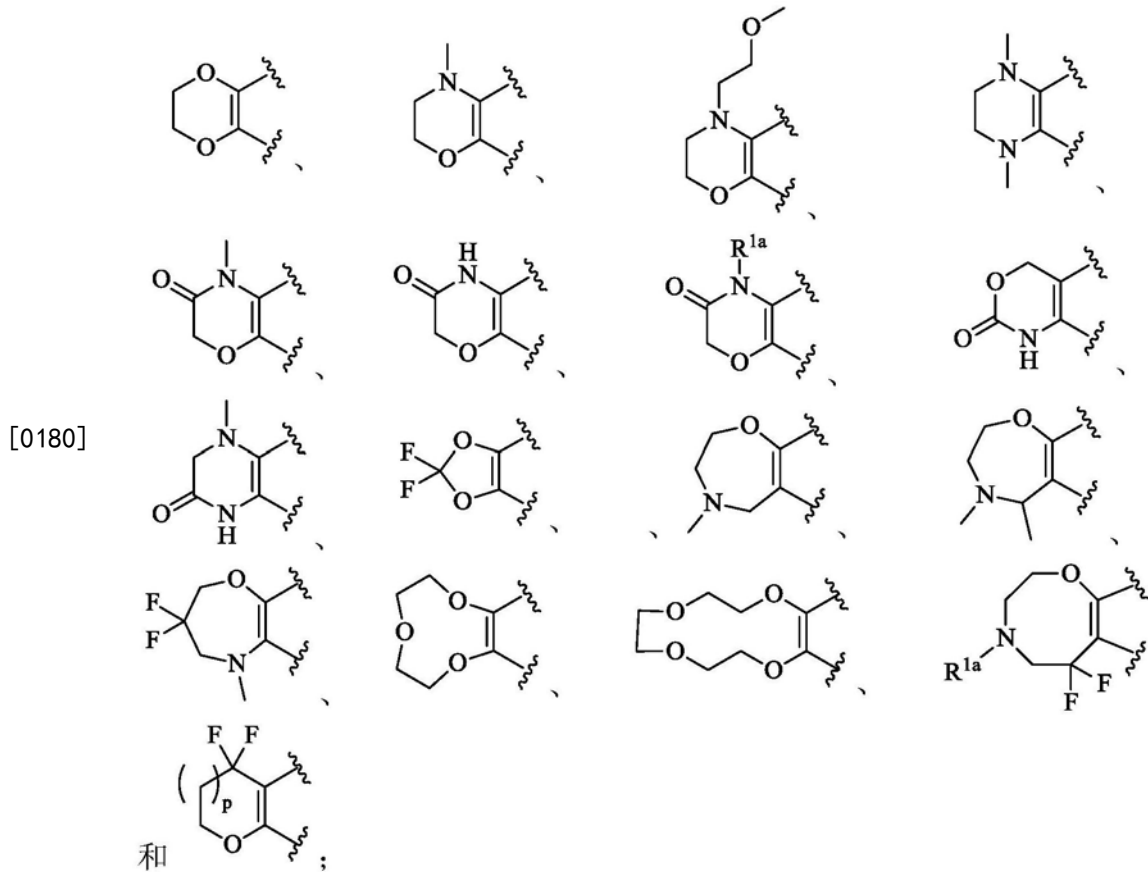
[0175] 在某些实施例中， $R^5$ 和 $R^6$ 连接在一起以形成选自以下的杂环基：



[0177] 其中p为1、2、3、4、5或6的整数； $R^{1a}$ 如本文所定义；且除非指定，否则当杂环基不对称时，杂环基可接着以任一方向连接到化合物的其余部分。

[0178] 在某些实施例中， $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成 $C_{3-7}$ 环烷基、 $C_{6-14}$ 芳基、杂芳基或杂环基，其中每一个任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成 $C_{3-7}$ 环烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成 $C_{6-14}$ 芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成杂芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成杂环基，任选地经一或多个取代基Q取代。

[0179] 在某些实施例中， $R^6$ 和 $R^7$ 连接在一起以形成选自以下的杂环基：

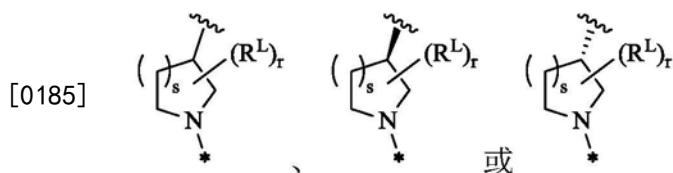


[0181] 其中p为1、2、3、4、5或6的整数； $R^{1a}$ 如本文所定义；且除非指定，否则当杂环基不对称时，杂环基可接着以任一方向连接到化合物的其余部分。

[0182] 在某些实施例中， $L^1$ 为一个键。在某些实施例中， $L^1$ 为-O-。在某些实施例中， $L^1$ 为-S-。在某些实施例中， $L^1$ 为-N( $R^{1A}$ )-，其中 $R^{1A}$ 如本文所定义。在某些实施例中， $L^1$ 为-N( $R^{1A}$ )-，其中 $R^{1A}$ 为氢或甲基。在某些实施例中， $L^1$ 为-C( $R^{1A}R^{1B}$ )-，其中 $R^{1A}$ 和 $R^{1B}$ 各自如本文所定义。在某些实施例中， $L^1$ 为-CH<sub>2</sub>-。

[0183] 在某些实施例中， $L^2$ 为C<sub>3-10</sub>亚环烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $L^2$ 为C<sub>6-14</sub>亚芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $L^2$ 为C<sub>7-15</sub>亚芳烷基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $L^2$ 为亚杂芳基，任选地经一或多个取代基Q取代。在某些实施例中， $L^2$ 为亚杂环基，任选地经一或多个取代基Q取代。

[0184] 在某些实施例中， $L^2$ 为：

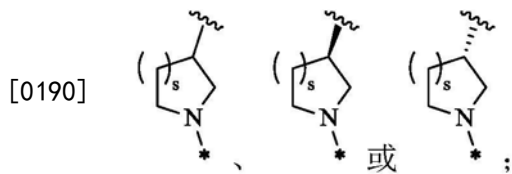


[0186] 其中：

[0187] s为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10的整数；和

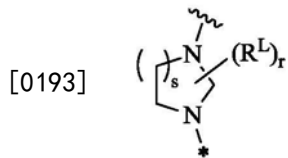
[0188]  $R^L$ 和r各自如本文所定义。

[0189] 在某些实施例中， $L^2$ 为：



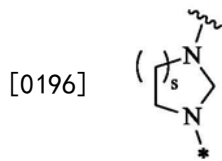
[0191] 其中s如本文所定义。

[0192] 在某些实施例中,  $L^2$ 为:



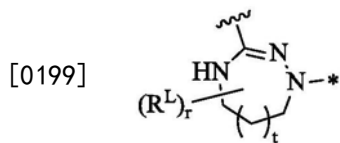
[0194] 其中 $R^L$ 、r和s各自如本文所定义。

[0195] 在某些实施例中,  $L^2$ 为:



[0197] 其中s如本文所定义。

[0198] 在某些实施例中,  $L^2$ 为:

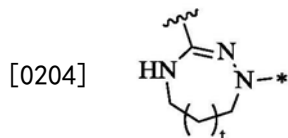


[0200] 其中:

[0201] t为0、1、2、3、4、5或6的整数;和

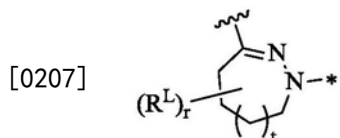
[0202]  $R^L$ 和r各自如本文所定义。

[0203] 在某些实施例中,  $L^2$ 为:



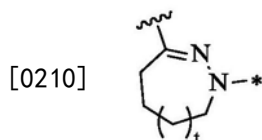
[0205] 其中t如本文所定义。

[0206] 在某些实施例中,  $L^2$ 为:



[0208] 其中 $R^L$ 、r和t各自如本文所定义。

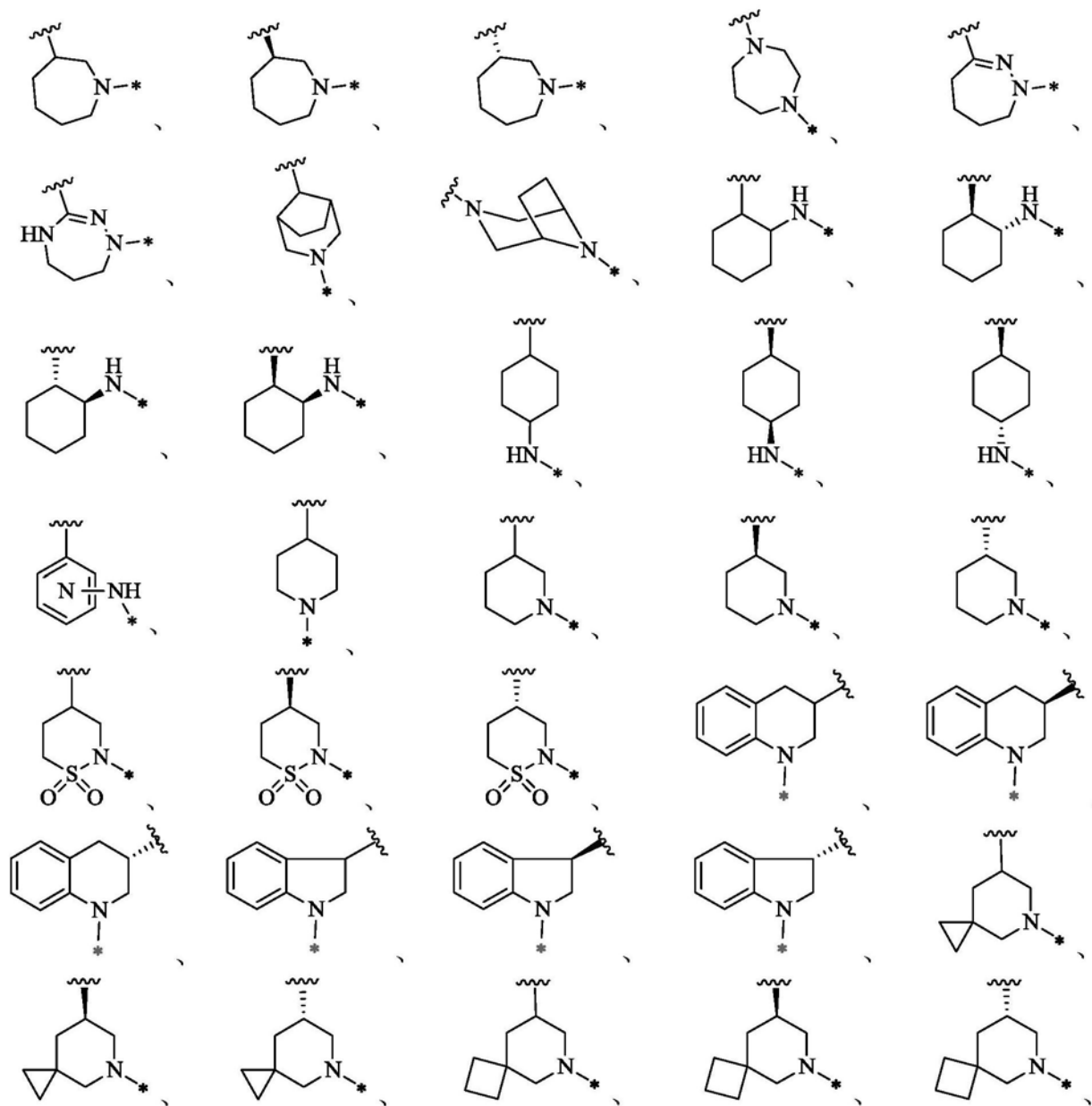
[0209] 在某些实施例中,  $L^2$ 为:



[0211] 其中t如本文所定义。

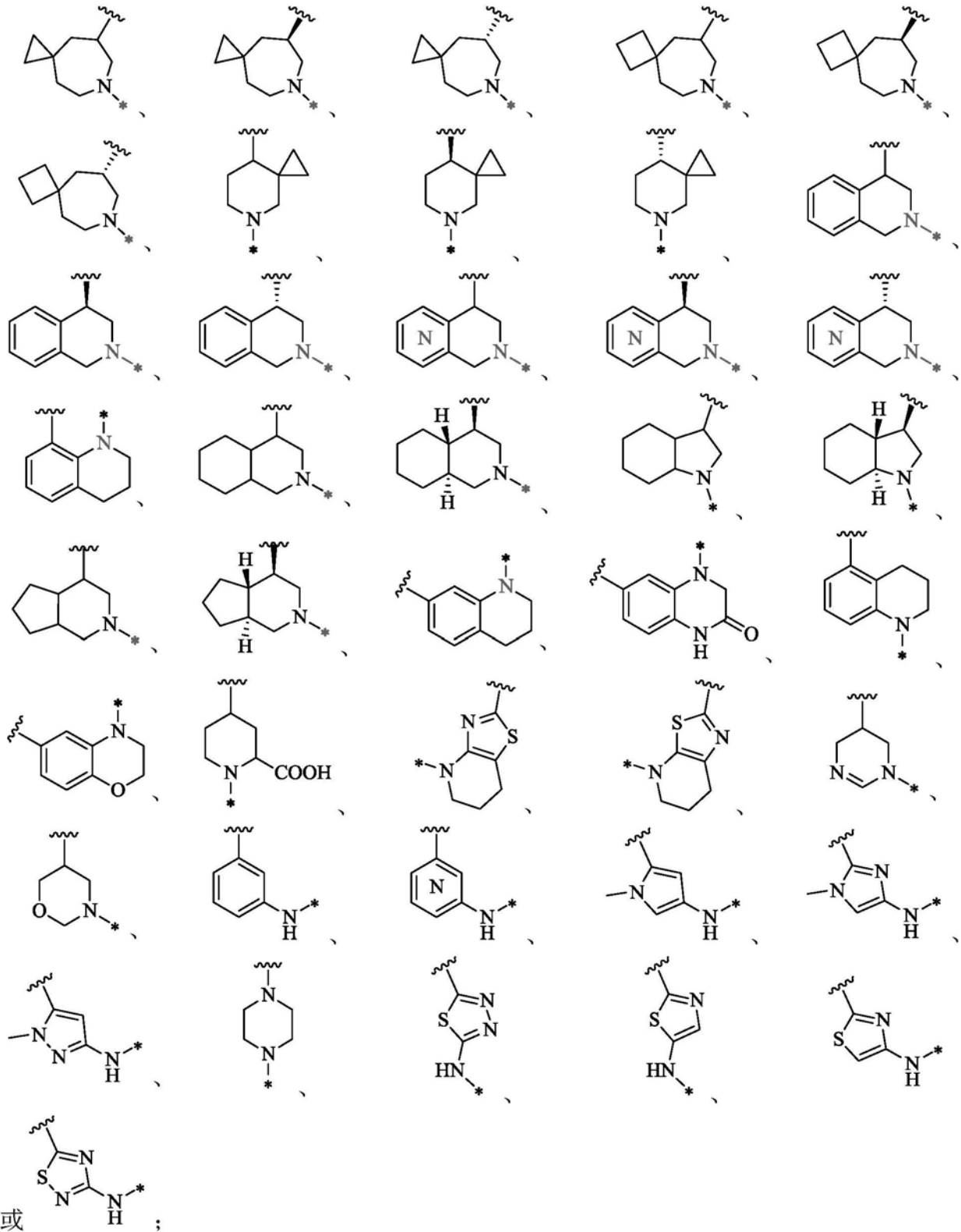
[0212] 在某些实施例中,  $L^1-L^2$ 为:


[0213]



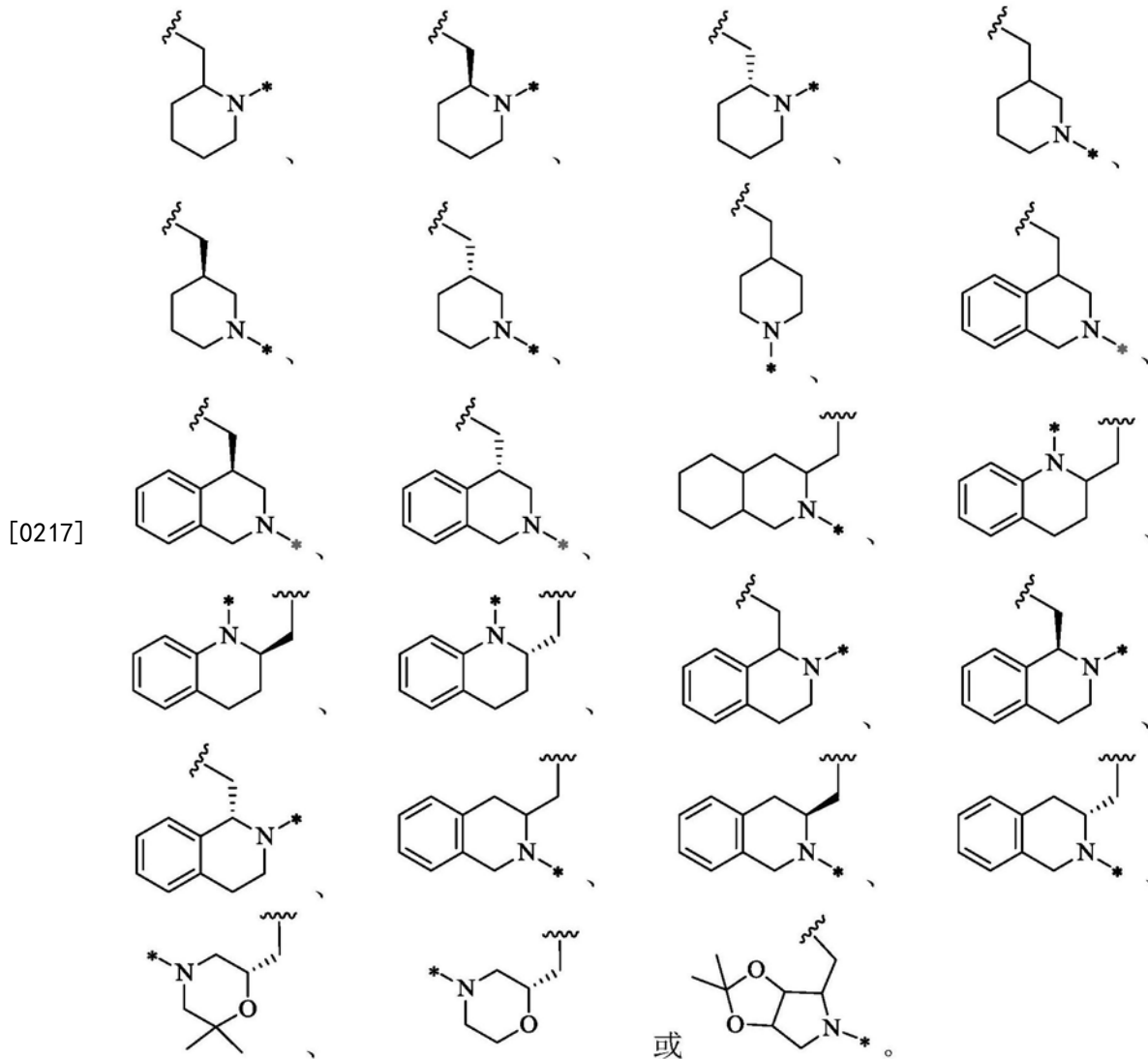


[0214]



[0215] 其中符号  表示6元环在所述环中含有一到三个N原子,且每个硫任选地氧化为亚砷或砷。

[0216] 在某些实施例中,  $L^1-L^2$  为:



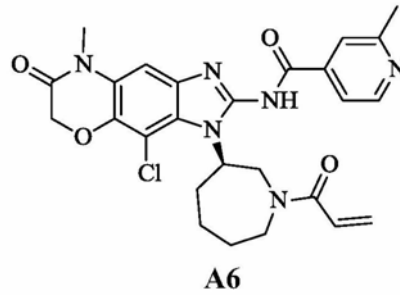
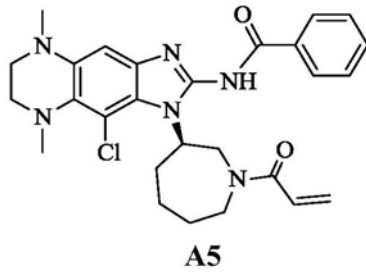
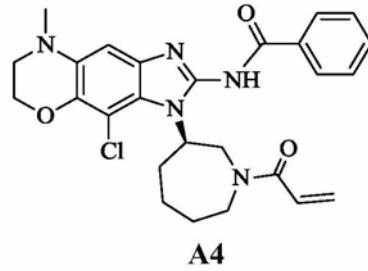
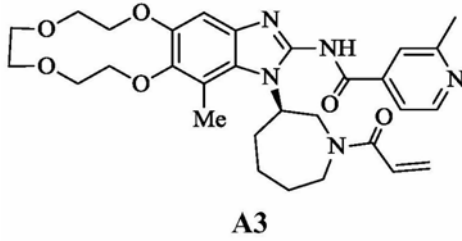
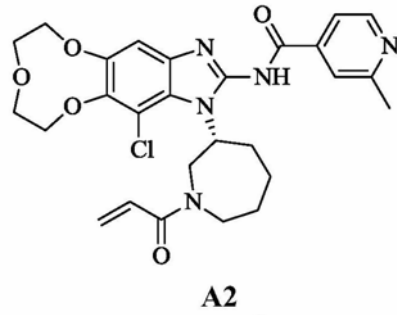
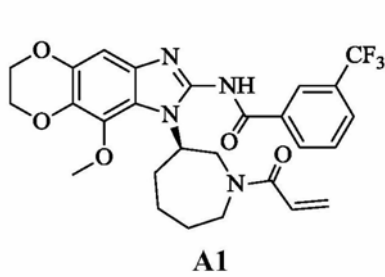
[0218] 在某些实施例中，T为一个键。在某些实施例中，T为-O-。在某些实施例中，T为-S-。在某些实施例中，T为-N=。在某些实施例中，T为-N(R<sup>4</sup>)-，其中R<sup>4</sup>如本文中定义。在某些实施例中，T为-C(R<sup>4</sup>)=，其中R<sup>4</sup>如本文中定义。在某些实施例中，T为-C(R<sup>4</sup>)<sub>2</sub>-，其中R<sup>4</sup>如本文中定义。

[0219] 在某些实施例中，U为一个键。在某些实施例中，U为-O-。在某些实施例中，U为-S-。在某些实施例中，U为-N=。在某些实施例中，U为-N(R<sup>5</sup>)-，其中R<sup>5</sup>如本文中定义。在某些实施例中，U为-C(R<sup>5</sup>)=，其中R<sup>5</sup>如本文中定义。在某些实施例中，U为-C(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>-，其中R<sup>5</sup>如本文中定义。

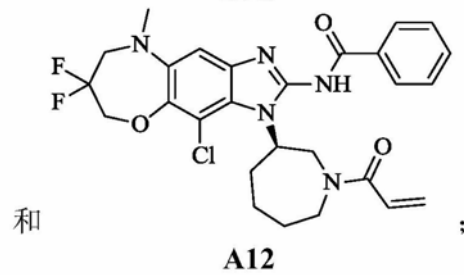
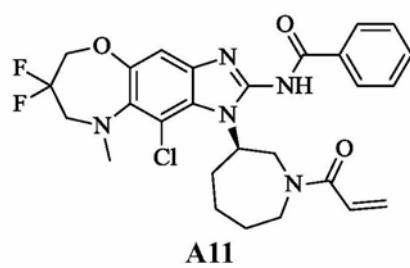
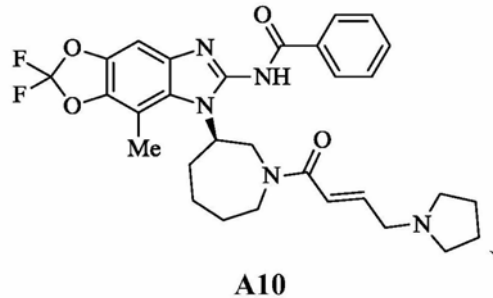
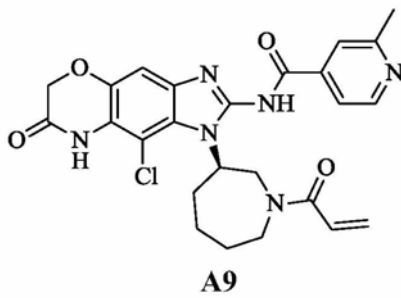
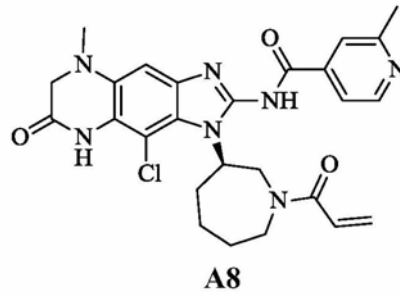
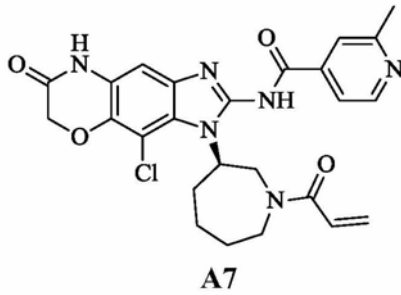
[0220] 在某些实施例中，V为一个键。在某些实施例中，V为-O-。在某些实施例中，V为-S-。在某些实施例中，V为-N=。在某些实施例中，V为-N(R<sup>6</sup>)-，其中R<sup>6</sup>如本文中定义。在某些实施例中，V为-C(R<sup>6</sup>)=，其中R<sup>6</sup>如本文中定义。在某些实施例中，V为-C(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>-，其中R<sup>6</sup>如本文中定义。

[0221] 在某些实施例中，W为一个键。在某些实施例中，W为-O-。在某些实施例中，W为-S-。在某些实施例中，W为-N=。在某些实施例中，W为-N(R<sup>7</sup>)-，其中R<sup>7</sup>如本文中定义。在某些实施例中，W为-C(R<sup>7</sup>)=，其中R<sup>7</sup>如本文中定义。在某些实施例中，W为-C(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub>-，其中R<sup>7</sup>如本文中定义。

- [0222] 在某些实施例中, X为C。在某些实施例中, X为N。
- [0223] 在某些实施例中, Y为C。在某些实施例中, Y为N。
- [0224] 在某些实施例中, Z为NR<sup>2A</sup>, 其中R<sup>2A</sup>如本文中定义。在某些实施例中, Z为NH。在某些实施例中, Z为CR<sup>2A</sup>R<sup>2B</sup>, 其中R<sup>2A</sup>和R<sup>2B</sup>各自如本文中定义。在某些实施例中, Z为CH<sub>2</sub>。
- [0225] 在某些实施例中, m为0。在某些实施例中, m为1。在某些实施例中, m为2。在某些实施例中, m为3。在某些实施例中, m为4。在某些实施例中, m为5。在某些实施例中, m为6。在某些实施例中, m为7。在某些实施例中, m为8。在某些实施例中, m为9。在某些实施例中, m为10。
- [0226] 在某些实施例中, n为0。在某些实施例中, n为1。在某些实施例中, n为2。在某些实施例中, n为3。在某些实施例中, n为4。在某些实施例中, n为5。在某些实施例中, n为6。
- [0227] 在某些实施例中, p为0。在某些实施例中, p为1。在某些实施例中, p为2。在某些实施例中, p为3。在某些实施例中, p为4。在某些实施例中, p为5。在某些实施例中, p为6。
- [0228] 在某些实施例中, q为0。在某些实施例中, q为1。在某些实施例中, q为2。在某些实施例中, q为3。在某些实施例中, q为4。在某些实施例中, q为5。在某些实施例中, q为6。
- [0229] 在某些实施例中, r为0。在某些实施例中, r为1。在某些实施例中, r为2。在某些实施例中, r为3。在某些实施例中, r为4。在某些实施例中, r为5。在某些实施例中, r为6。
- [0230] 在一个实施例中, 本文中提供选自以下组成的群组的化合物:



[0231]

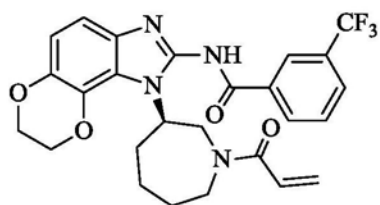


和

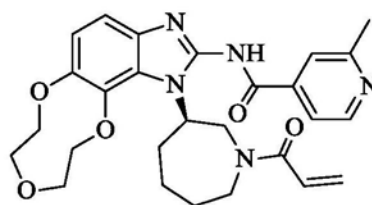
;

[0232] 和其同位素变体;和其医药学上可接受的盐、溶剂合物和前药。

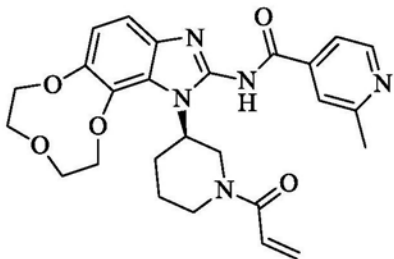
[0233] 在另一实施例中,本文中提供选自由以下组成的群组的化合物:



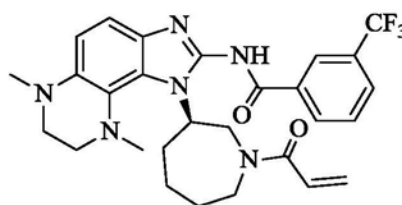
B1



B2

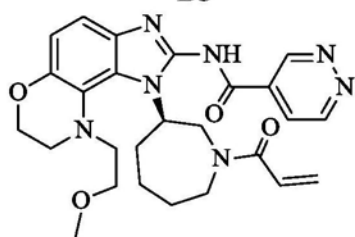


B3

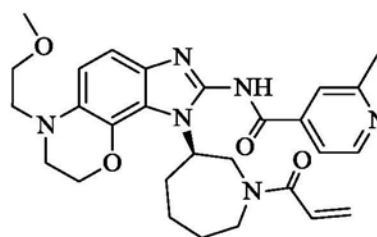


B4

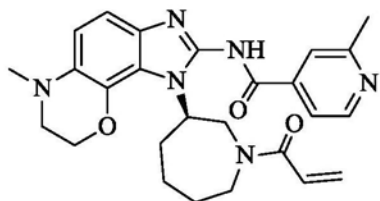
[0234]



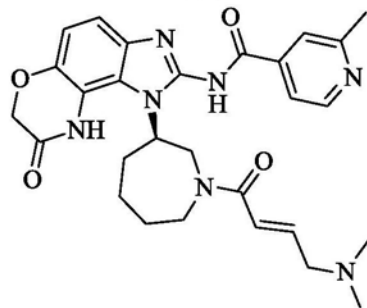
B5



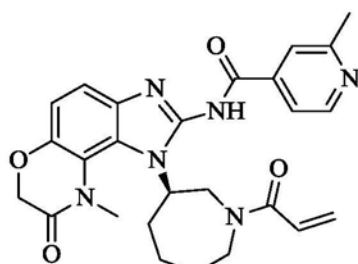
B6



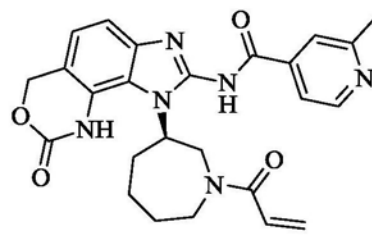
B7



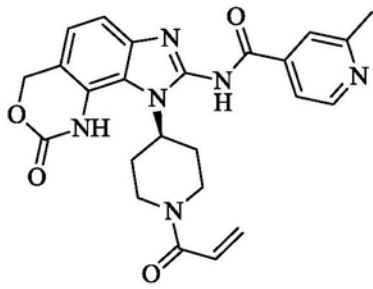
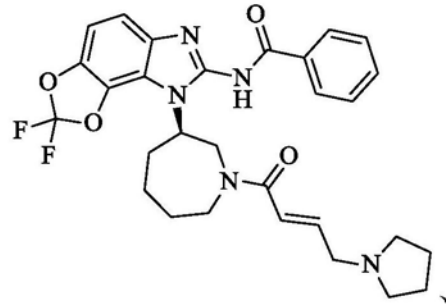
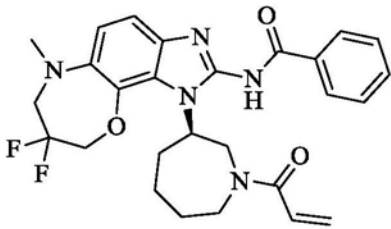
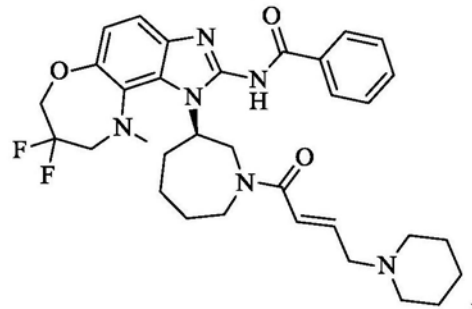
B8



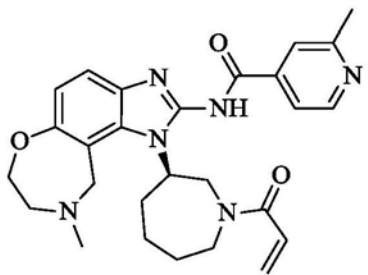
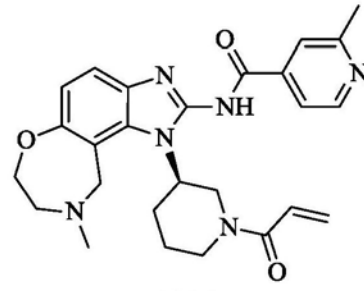
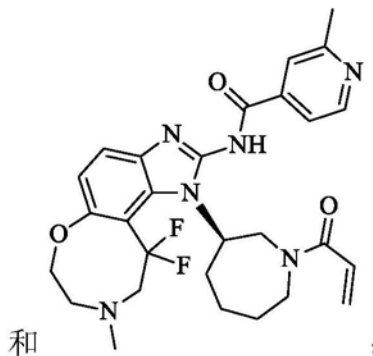
B9



B10

**B11****B12****B13****B14**

[0235]

**B15****B16**

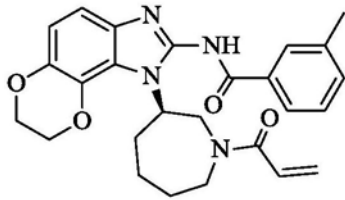
和

**B17**

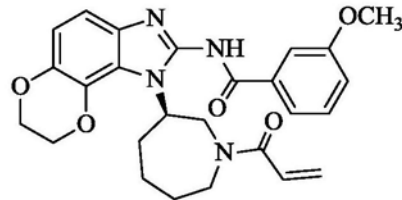
;

[0236] 和其同位素变体;和其医药学上可接受的盐、溶剂合物和前药。

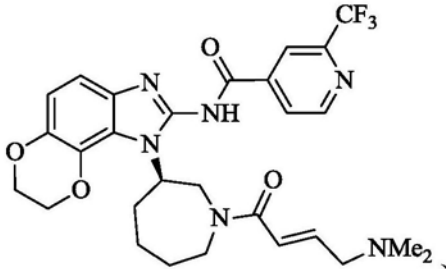
[0237] 在另一实施例中,本文中提供选自由以下组成的群组的化合物:



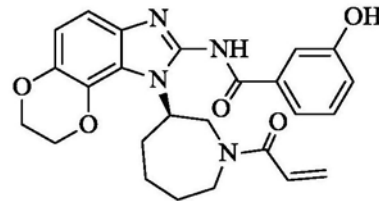
C1



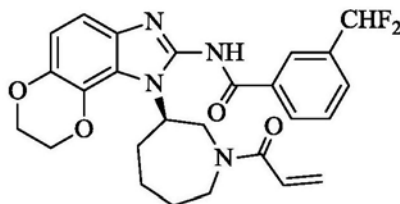
C2



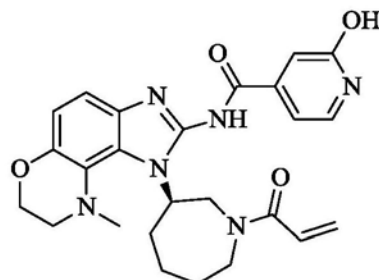
C3



C4

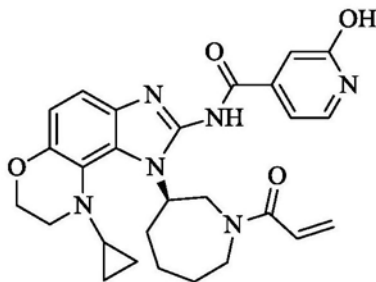


C5

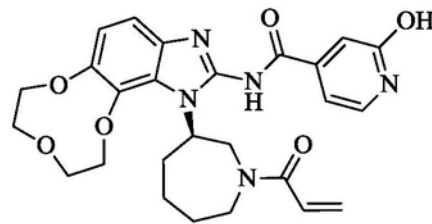


C6

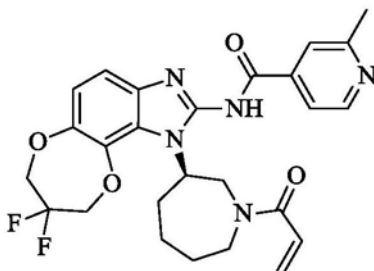
[0238]



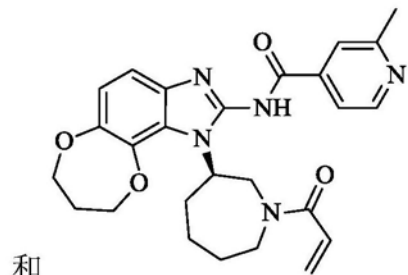
C7



C8



C9



C10

和

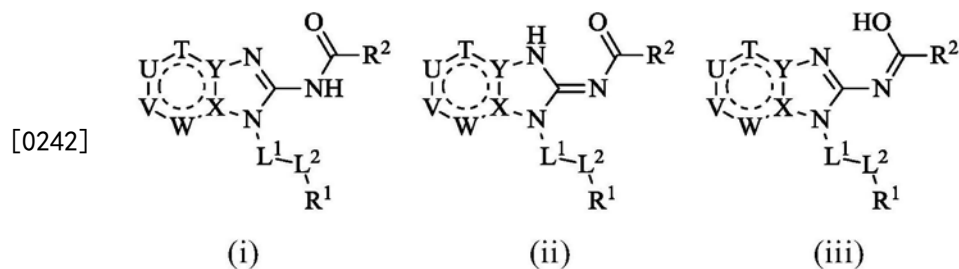
;

[0239] 和其同位素变体;和其医药学上可接受的盐、溶剂合物和前药。

[0240] 除非指定特定立体化学,否则本文中提供的化合物意图涵盖所有可能立体异构体。当本文中提供的化合物含有烯基或亚烯基时,化合物可以一种几何顺式/反式(或Z/E)异构体或其混合物形式存在。当结构异构体可互相转化时,化合物可以单一互变异构体或互变异构体的混合物形式存在。互变异构在含有例如亚氨基、酮基或脒基的化合物中可呈质子互变异构形式;或在含有芳香族部分的化合物中可呈所谓的价互变异构形式。因此单

一化合物可呈现一种以上类型的异构现象。

[0241] 举例而言,当Z为-NH-时,式I化合物可以如下文所示的以下互变异构形式中的任一种存在。



[0243] 本文中提供的化合物可为对映异构纯,如单一对映异构体或单一非对映异构体,或为立体异构混合物,如对映异构体的混合物,例如两种对映异构体的外消旋混合物;或两种或两种以上非对映异构体的混合物。因此,所属领域的技术人员将认识到,对于经历活体内差向异构反应的化合物,化合物以其(R)形式投药与化合物以其(S)形式投药为等效的。制备/分离个别对映异构体的习知技术包括由适合的光学纯前驱体合成、由非手性起始物质不对称合成或解析对映异构混合物,例如手性色谱、再结晶、解析、非对映异构盐形成,或衍生成非对映异构加合物接着分离。

[0244] 当本文中提供的化合物含有酸性或碱性部分时,其还可以医药学上可接受的盐形式提供。参见博格(Berge)等人,医药科学杂志(J.Pharm.Sci.)1977,66,1-19;和药用盐,属性和使用手册(Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, and Use);斯塔尔(Stahl)和韦穆特(Wermuth)编;威利-VCH和VHCA(Wiley-VCH and VHCA):瑞士苏黎世(Zurich, Switzerland),2002。

[0245] 适用于制备医药学上可接受的盐的酸包括(但不限于)乙酸、2,2-二氯乙酸、酰基化氨基酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、L-天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、硼酸、(+)-樟脑酸、樟脑磺酸、(+)-(1S)-樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、肉桂酸、柠檬酸、环己氨磺酸、环己烷氨基磺酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙烷磺酸、2-羟基-乙烷磺酸、甲酸、反丁烯二酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡糖庚酸、D-葡萄糖酸、D-葡糖醛酸、L-谷氨酸、 $\alpha$ -氧代戊二酸、乙醇酸、马尿酸、氢溴酸、盐酸、氢碘酸、(+)-L-乳酸、(±)-DL-乳酸、乳糖酸、月桂酸、顺丁烯二酸、(-)-L-苹果酸、丙二酸、(±)-DL-杏仁酸、甲烷磺酸、萘-2-磺酸、萘-1,5-二磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟碱酸、硝酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、过氯酸、磷酸、L-焦谷氨酸、葡萄糖二酸、柳酸、4-氨基-柳酸、癸二酸、硬脂酸、丁二酸、硫酸、鞣酸、(+)-L-酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、十一碳烯酸和戊酸。

[0246] 适用于制备医药学上可接受的盐的碱包括(但不限于)无机碱,如氢氧化镁、氢氧化钙、氢氧化钾、氢氧化锌或氢氧化钠;和有机碱,如伯、仲、叔和季、脂肪族和芳香族胺,包括L-精氨酸、苄苯乙胺、苯乍生(benzathine)、胆碱、二甲氨乙醇、二乙醇胺、二乙胺、二甲胺、二丙胺、二异丙基胺、2-(二乙氨基)-乙醇、乙醇胺、乙胺、乙二胺、异丙胺、N-甲基-葡糖胺、海卓胺(hydrabamine)、1H-咪唑、L-赖氨酸、吗啡、4-(2-羟乙基)-吗啡、甲胺、哌啶、哌嗪、丙胺、吡咯烷、1-(2-羟乙基)-吡咯烷、吡啶、奎宁环、喹啉、异喹啉、仲胺、三乙醇胺、三甲胺、三乙胺、N-甲基-D-葡糖胺、2-氨基-2-(羟甲基)-1,3-丙二醇和缓血酸胺。

[0247] 本文中提供的化合物还可以前药形式提供,其为例如式I、IA或IB的化合物的官能



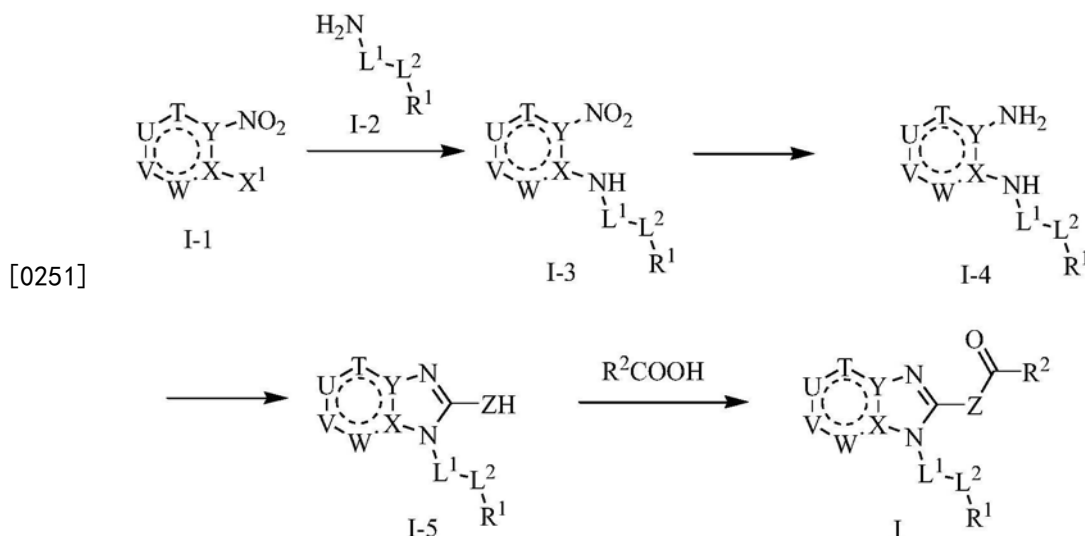
衍生物,且可易于活体内转化成母体化合物。前药通常适用,因为在一些情况下,其可能比母体化合物更容易投与。其可例如通过口服投药而为生物可用,而母体化合物不能。前药还可在医药组合物中相较于母体化合物具有增强的溶解度。前药可通过各种机制转化成母药,包括酶促方法和代谢水解。参见哈珀(Harper),药物研究发展(Progress in Drug Research) 1962,4,221-294;莫洛佐维奇(Morozowich)等人,通过前药和类似物进行的生物药学特性设计(Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs);罗奇(Roche)编,APHA药物科学期刊(APHA Acad.Pharm.Sci.):1977;刚沃(Gangwar)等人,通过前药和类似物进行的生物药学特性设计(Des.Biopharm.Prop.Prodrugs Analogs),1977,409-421;班德格阿得(Bundgaard),医药化学论文(Arch.Pharm.Chem.) 1979,86,1-39;法夸尔(Farquhar)等人,药物科学杂志(J.Pharm.Sci.) 1983,72,324-325;沃纳斯(Wernuth),药物设计:事实或幻想(Drug Design:Fact or Fantasy);乔尔斯(Jolles)等人编;学术出版社(Academic Press):伦敦(London),1984;第47-72页;前药设计(Design of Prodrugs);班德格阿得等人编;爱思唯尔(Elsevier):1985;弗莱舍(Fleisher)等人,酶学方法(Methods Enzymol.) 1985,112,360-381;斯黛拉(Stella)等人,药物(Drugs) 1985,29,455-473;药物设计、理论和应用中药物物中的生物可逆载体(Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design,Theory and Application);罗奇编;APHA药物科学期刊:1987;班德格阿得,受控药物传递(Controlled Drug Delivery) 1987,17,179-96;沃勒(Waller)等人,英国临床医药学杂志(Br.J.Clin.Pharmac.) 1989,28,497-507;巴兰特(Balant)等人,欧洲药物代谢动力学杂志(Eur.J Drug Metab.Pharmacokinet.) 1990,15,143-53;弗里曼(Freeman)等人,化学会志,化学通讯(J.Chem.Soc.,Chem.Commun.) 1991,875-877;班德格阿得,药物传递的研究进展(Adv Drug Delivery Rev.) 1992,8,1-38;纳斯瓦尼(Nathwani)和伍德(Wood),药物1993,45,866-94;福瑞斯(Friis)和班德格阿得,欧洲医药科学杂志(Eur.J.Pharm.Sci.) 1996,4,49-59;弗莱舍等人,药物传递的研究进展1996,19,115-130;辛哈巴布(Sinhababu)和萨克(Thakker),药物传递的研究进展1996,19,241-273;泰勒(Taylor),药物传递的研究进展1996,19,131-148;盖格劳特(Gaignault)等人,实践医药化学(Pract.Med.Chem.) 1996,671-696;布朗(Browne),临床神经药理学(Clin.Neuropharmacol.) 1997,20,1-12;瓦伦蒂诺(Valentino)和博哈特(Borchardt),今日药物发现(Drug Discovery Today) 1997,2,148-155;保乐蒂(Pauletti)等人,药物传递的研究进展1997,27,235-256;米森(Mizen)等人,医药学生物技术(Pharm.Biotech.) 1998,11,345-365;维贝(Wiebe)和诺斯(Knaus),药物传递的研究进展1999,39,63-80;坦(Tan)等人,药物传递的研究进展1999,39,117-151;巴里梅(Balimane)和辛科(Sinko),药物传递的研究进展1999,39,183-209;王(Wang)等人,当今药物设计(Curr.Pharm.Design) 1999,5,265-287;韩(Han)等人,AAPS药物科学(AAPS Pharmsci.) 2000,2,1-11;阿斯哈内贾德(Asgharnejad),药学系统中的传输过程(Transport Processes inPharmaceutical Systems);阿米顿(Amidon)等人编;马塞尔·德克尔(Marcell Dekker):2000;第185-218页;辛哈(Sinha)等人,药学研究(Pharm.Res.) 2001,18,557-564;阿南德(Anand)等人,生物治疗专家意见(Expert Opin.Biol.Ther.) 2002,2,607-620;劳(Rao),共鸣(Resonance) 2003,19-27;斯隆(Sloan)等人,医学研究综述(Med.Res.Rev.) 2003,23,763-793;帕特森(Patterson)等人,当今药物设计

(Curr.Pharm.Des.) 2003, 9, 2131-2154; 胡 (Hu), IDrugs 2004, 7, 736-742; 鲁滨逊 (Robinson) 等人, 美国科学院院刊 (Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.) 2004, 101, 14527-14532; 艾瑞昂 (Erion) 等人, 药学专家理论杂志 (J.Pharmacol.Exp.Ther.) 2005, 312, 554-560; 方 (Fang) 等人, 当今药物探索技术 (Curr.DrugDiscov.Technol.) 2006, 3, 211-224; 施坦查克 (Stanczak) 等人, 药理学报告 (Pharmacol.Rep.) 2006, 58, 599-613; 斯隆等人, 药学研究 (Pharm.Res.) 2006, 23, 2729-2747; 斯黛拉等人, 药物传递的研究进展 2007, 59, 677-694; 戈麦斯 (Gomes) 等人, 分子学 (Molecules) 2007, 12, 2484-2506; 克拉夫兹 (Krafz) 等人, 化学医学化学 (ChemMedChem) 2008, 3, 20-53; 劳迪奥 (Rautio) 等人, AAPS 杂志 (AAPS J.) 2008, 10, 92-102; 劳迪奥等人, 自然评论: 药物发现 (Nat.Rev.Drug.Discov.) 2008, 7, 255-270; 帕樊 (Pavan) 等人, 分子学, 2008, 13, 1035-1065; 桑德罗斯 (Sandros) 等人, 分子学 2008, 13, 1156-1178; 辛格 (Singh) 等人, 当前医学化学 (Curr.Med.Chem.) 2008, 15, 1802-1826; 尾西 (Onishi) 等人, 分子学, 2008, 13, 2136-2155; 胡图宁 (Huttunen) 等人, 当前医学化学 2008, 15, 2346-2365; 和塞拉芬 (Serafin) 等人, 医学化学微综述 (Mini Rev.Med.Chem.) 2009, 9, 481-497。

#### [0248] 合成方法

[0249] 本文中提供的化合物可通过所属领域的技术人员已知的任何方法制备、分离或获得。举例而言, 可如方案 I 中所示制备式 I 化合物。

#### [0250] 方案 I



[0252] 化合物 I-1 用亲核胺 I-2 处理以形成化合物 I-3, 其中  $X^1$  为离去基, 包括 (但不限于) 氟、氯、溴、甲氧基、乙氧基和硝基。用还原剂 (例如锌、 $FeCl_2$ 、 $NiCl_2$  或  $Na_2S_2O_3$ ) 还原化合物 I-3 的硝基以形成化合物 I-4。还原还可使用例如甲酸铵或氢在 Pd/C 存在下经由氢化实现。接着使化合物 I-5 环化以形成化合物 I-5 同时安装 Z 基团。当 Z 为 NH 时, 接着使用偶合剂 (例如 HATU、HBTU、PyBroP、PyBOP 或 EDCI) 使化合物 I-5 与酸 ( $R^2COOH$ ) 偶合以形成式 I 化合物。

#### [0253] 医药组合物

[0254] 本文中提供医药组合物, 其包含作为活性成分的本文中提供的化合物, 例如式 I 化合物, 包括其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体; 或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药; 和医药学上可接受的媒剂、载剂、稀释剂或赋形

剂,或其混合物。

[0255] 适合的赋形剂为所属领域的技术人员所熟知,且适合的赋形剂的非限制性实例提供于本文中。特定赋形剂是否适合并入医药组合物或剂型中取决于所属领域中熟知的多种因素,包括(但不限于)投药方法。举例来说,如片剂的口服剂型可含有不适用于非经肠剂型的赋形剂。特定赋形剂的适合性还可视剂型中的特定活性成分而定。举例来说,一些活性成分的分解可因某些赋形剂(如乳糖)或在暴露于水时而加速。包含伯胺或仲胺的活性成分尤其对这类加速分解敏感。因此,本文中提供医药组合物和剂型,其含有极少(若存在)乳糖或其它单糖或二糖。如本文所用,术语“无乳糖”意谓所存在的乳糖(若存在)的量不足以实质上提高活性成分的降解速率。

[0256] 本文中提供的化合物可单独投与,或与本文中提供的一或多种其它化合物组合。包含本文中提供的化合物(例如式I化合物)或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药的医药组合物可以不同剂型调配以用于经口、非经肠和局部投药。医药组合物还可调配为改良释放剂型,包括延迟释放、缓释、延长释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放、快速释放、靶向释放、程控释放,和胃滞留剂型。这些剂型可根据所属领域的技术人员已知的习知方法和技术制备(参见雷明顿:药学的科学与实践(Remington:The Science and Practice of Pharmacy),见上文;改良释放药物传递技术(Modified-Release Drug Delivery Technology),第2版;雷斯伯恩(Rathbone)等人编;马塞尔·德克尔公司(Marcel Dekker, Inc.):纽约州纽约(New York,NY),2008)。

[0257] 在一个实施例中,医药组合物以用于口服投药的剂型提供,其包含本文中提供的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;和其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0258] 在另一实施例中,医药组合物以用于非经肠投药的剂型提供,其包含本文中提供的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;和其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0259] 在另一实施例中,医药组合物以用于局部投药的剂型提供,其包含本文中提供的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药;和其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0260] 本文中提供的医药组合物可以单位剂型或双重剂型提供。如本文所使用的单位剂型指实体上离散适用于投与人类和动物个体的单元,且如所属领域中已知地个别封装。每个单位剂量含有预定量的活性成分,其与所需医药学载体或赋形剂结合足以产生所需治疗作用。单位剂型的实例包括安瓿、注射器以及个别封装片剂和胶囊。举例来说,100mg单位剂量含有封装片剂或胶囊中的约100mg活性成分。单位剂型可以其部分或数倍投与。多重剂型为复数个封装于待以分离的单位剂型形式投与的单一容器中的相同单位剂型。多重剂型的实例包括小瓶、片剂或胶囊的瓶,或品脱或加仑的瓶。

[0261] 本文中提供的医药组合物可一次性或以时间间隔多次投与。应理解,精确剂量和

治疗持续时间可随所治疗的患者的年龄、体重和条件而变化,且可使用已知测试协定或通过从活体内或活体外测试或诊断资料外推来凭经验确定。此外应理解,对于任何特定个体,应根据个体需要和投与调配物或监督调配物投药的个人的专业判断随时间推移而调节特定剂量方案。

#### [0262] A. 口服投药

[0263] 本文中提供的用于口服投药的医药组合物可以用于口服投药的固体、半固体或液体剂型提供。如本文所使用,口服投药还包括颊内、经舌和舌下投药。适合的口服剂型包括(但不限于)片剂、速溶片、咀嚼片、胶囊、丸剂、带状物、糖衣锭、口含锭、药锭、扁囊剂、药丸、药用口嚼锭、散装粉剂、泡腾或非泡腾粉末或颗粒、口服雾剂、溶液、乳液、悬浮液、糯米纸囊剂(wafer)、撒剂、酏剂和糖浆剂。除活性成分以外,医药组合物可含有一或多种医药学上可接受的载剂或赋形剂,包括(但不限于)粘合剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、润湿剂、润滑剂、滑动剂、着色剂、染料迁移抑制剂、甜味剂、调味剂、乳化剂、悬浮和分散剂、防腐剂、溶剂、非水性液体、有机酸和二氧化碳来源。

[0264] 粘合剂或制粒剂赋予片剂内聚性以确保片剂在压缩之后保持完整。适合的粘合剂或制粒剂包括(但不限于)淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉和预胶凝淀粉(例如STARCH1500);明胶;糖,如蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糖蜜和乳糖;天然和合成胶,如阿拉伯胶、海藻酸、海藻酸盐、角叉菜(Irish moss)的提取物、潘沃胶(panwar gum)、哥地胶(ghatti gum)、洋车前子壳的粘胶、羧基甲基纤维素、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、维格姆(Veegum)、落叶松阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan)、粉末状黄蓍和瓜尔豆胶;纤维素,如乙基纤维素、乙酸纤维素、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠、甲基纤维素、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC);微晶纤维素,如AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(宾夕法尼亚州马库斯胡克FMC公司(FMC Corp., Marcus Hook, PA));和其混合物。适合的填充剂包括(但不限于)滑石、碳酸钙、微晶纤维素、粉末状纤维素、葡萄糖结合剂、高岭土、甘露醇、硅酸、山梨醇、淀粉、预胶凝淀粉和其混合物。本文中提供的医药组合物中的粘合剂或填充剂的量视调配物类型而变化,且可由所属领域的技术人员容易地辨别。本文中提供的医药组合物中可存在约50重量%到约99重量%的粘合剂或填充剂。

[0265] 适合的稀释剂包括(但不限于)磷酸二钙、硫酸钙、乳糖、山梨醇、蔗糖、肌醇、纤维素、高岭土、甘露醇、氯化钠、无水淀粉和粉末状糖。当以足够量存在时,某些稀释剂,如甘露醇、乳糖、山梨醇、蔗糖和肌醇,可赋予一些压缩片剂可通过咀嚼而在嘴中崩解的特性。这类压缩片剂可用作咀嚼锭。本文中提供的医药组合物中的稀释剂的量视调配物类型而变化,且可由所属领域的技术人员容易地辨别。

[0266] 适合的崩解剂包括(但不限于)琼脂;膨润土;纤维素,如甲基纤维素和羧甲基纤维素;木材产品;天然海绵;阳离子交换树脂;海藻酸;胶,如瓜尔豆胶和维格姆HV;柑桔渣;交联纤维素,如交联羧甲纤维素;交联聚合物,如交联聚维酮;交联淀粉;碳酸钙;微晶纤维素,如羟乙酸淀粉钠;波拉克林钾(polacrillin potassium);淀粉,如玉米淀粉、马铃薯淀粉、木薯淀粉和预胶凝淀粉;粘土;对准剂;和其混合物。本文中提供的医药组合物中的崩解剂的量视调配物类型而变化,且可由所属领域的技术人员容易地辨别。本文中提供的医药组合物中的崩解剂的量视调配物类型而变化,且可由所属领域的技术人员容易地辨别。本文

中提供的医药组合物可含有约0.5到约15重量%或约1到约5重量%的崩解剂。

[0267] 适合的润滑剂包括(但不限于)硬脂酸钙;硬脂酸镁;矿物油;轻质矿物油;丙三醇;山梨醇;甘露醇;二醇,如二十二酸甘油酯和聚乙二醇(PEG);硬脂酸;月桂基硫酸钠;滑石;氢化植物油,包括花生油、棉籽油、葵花油、芝麻油、橄榄油、玉米油和大豆油;硬脂酸锌;油酸乙酯;月桂酸乙酯;琼脂;淀粉;石松;二氧化硅或二氧化硅凝胶,如 AEROSIL<sup>®</sup> 200(马里兰州巴尔的摩的格雷公司(W.R.Grace Co., Baltimore, MD)) 和 CAB-O-SIL<sup>®</sup>(马萨诸塞州波士顿的卡博特公司(Cabot Co., Boston, MA));和其混合物。本文中提供的医药组合物可含有约0.1到约5重量%的润滑剂。

[0268] 适合的滑动剂包括(但不限于)胶态二氧化硅、CAB-O-SIL<sup>®</sup>(马萨诸塞州波士顿的卡博特公司),和不含石棉的滑石。适合的着色剂包括(但不限于)任何经批准、经鉴定、可溶于水的FD&C染料,和悬浮于氧化铝水合物上的不可溶于水的FD&C染料,和其色淀和混合物。色淀为由水可溶染料吸附到重金属的含水氧化物而形成的组合,产生染料的不可溶形式。适合的调味剂包括(但不限于)自植物(如果实)提取的天然调味剂,和产生合意的口感的化合物(如胡椒薄荷和柳酸甲酯)的合成掺合物。适合的甜味剂包括(但不限于)蔗糖、乳糖、甘露醇、糖浆剂、丙三醇和人工甜味剂,如糖精和阿斯巴甜糖(aspartame)。适合的乳化剂包括(但不限于)明胶、阿拉伯胶、黄蓍、膨润土和表面活性剂,如聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(TWEEN<sup>®</sup> 20)、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80(TWEEN<sup>®</sup> 80)和油酸三乙醇胺。适合的悬浮和分散剂包括(但不限于)羧甲基纤维素钠(sodium carboxymethylcellulose)、果胶、黄蓍、维格姆、阿拉伯胶、羧甲基纤维素钠(sodium carbomethylcellulose)、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。适合的防腐剂包括(但不限于)丙三醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸添加剂、苯甲酸钠和醇。适合的润湿剂包括(但不限于)、单硬脂酸丙二醇酯、单油酸脱水山梨糖醇酯、单月桂二甘醇酸和聚氧化乙烯月桂基醚。适合的溶剂包括(但不限于)丙三醇、山梨醇、乙醇和糖浆。乳液中使用的适合的非水性液体包括(但不限于)矿物油和棉籽油。适合的有机酸包括(但不限于)柠檬酸和酒石酸。适合的二氧化碳来源包括(但不限于)碳酸氢钠和碳酸钠。

[0269] 应理解,即使在相同调配物内,许多载剂和赋形剂可起到多种功能。

[0270] 本文中提供的用于口服投药的医药组合物可以压缩片剂、研制片剂、咀嚼口含锭、快速溶解片剂、多重压缩片剂或包覆肠溶包衣片剂、包覆糖衣或包覆膜衣片剂。包覆肠溶包衣片剂为压缩片剂,其包覆有抵抗胃酸作用但在肠中溶解或崩解的物质,由此保护活性成分不受胃的酸性环境影响。肠溶包衣包括(但不限于)脂肪酸、脂肪、柳酸苯基酯、蜡、虫胶、氮化虫胶和邻酞酸乙酸纤维素。糖包衣片剂为由糖衣包裹的压缩片剂,其可有利地遮盖令人不快的口味或气味且保护片剂免于氧化。包覆膜衣片剂为压缩片剂,其由水可溶材料的薄层或薄膜包覆。薄膜涂层包括(但不限于)羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇4000和邻苯二甲酸乙酸纤维素。薄膜衣提供与糖包衣相同的一般特征。多重压缩片剂为通过一个以上压缩循环制备的压缩片剂,包括分层片剂和压缩包衣或干燥包衣片剂。

[0271] 片剂剂型可由单独的呈粉末、结晶或颗粒形式的活性成分或其与一或多种本文中所述的载剂或赋形剂(包括粘合剂、崩解剂、控制释放聚合物、润滑剂、稀释剂和/或着色剂)的组合制备。调味剂和甜味剂尤其适用于形成咀嚼锭和口含锭。

[0272] 本文中提供的用于口服投药的医药组合物可以软或硬胶囊形式提供,其可由明胶、甲基纤维素、淀粉或海藻酸钙制备。硬明胶胶囊,还称为干式填充胶囊(DFC),由两部分组成,一个部分在另一个部分上滑动,由此完全包裹活性成分。软弹性胶囊(SEC)为软的球状壳,如明胶壳,其通过添加丙三醇、山梨醇或类似多元醇而塑化。软明胶壳可含有防腐剂以防止微生物生长。适合的防腐剂这些如本文所描述的防腐剂,包括对羟苯甲酸甲酯和对羟苯甲酸丙酯,山梨酸。本文中提供的液体、半固体和固体剂型可囊封在胶囊中。适合的液体和半固体剂型包括于碳酸亚丙酯、植物油或三甘油酯中的溶液和悬浮液。含有这类溶液的胶囊可如美国专利第4,328,245号;第4,409,239号;和第4,410,545号中所描述制备。如所属领域的技术人员已知,还可涂布胶囊以改良或维持活性成分的溶解。

[0273] 本文中提供的用于口服投药的医药组合物可以液体和半固体剂型提供,包括乳液、溶液、悬浮液、酞剂和糖浆剂。乳液为两相系统,其中一种液体以小球体形式遍和另一种液体分散,其可为水包油或油包水。乳液可包括医药学上可接受的非水性液体或溶剂、乳化剂和防腐剂。悬浮液可包括医药学上可接受的悬浮剂和防腐剂。水溶液醇性溶液可包括医药学上可接受的缩醛,如低碳烷基醛的二(低碳烷基)缩醛,例如乙醛二乙醇缩乙醛;和具有一或多个羟基的水可混溶性溶剂,如丙二醇和乙醇。酞剂为澄清、加糖和水醇性溶液。糖浆剂为糖(例如蔗糖)的浓缩水溶液且还可含有防腐剂。对于液体剂型,例如于聚乙二醇中的溶液,可用足量的用于投药的可方便地测量的医药学上可接受的液体载剂(例如水)稀释。

[0274] 其它适用液体和半固体剂型包括(但不限于)含有本文中提供的活性成分和以下物质的剂型:二烷基化单亚烷基二醇或聚亚烷基二醇,包括1,2-二甲氧甲烷、二乙二醇二甲醚、三乙二醇二甲醚、四乙二醇二甲醚、聚乙二醇-350-二甲醚、聚乙二醇-550-二甲醚、聚乙二醇-750-二甲醚,其中350、550和750指聚乙二醇的大致平均分子量。这些调配物可进一步包含一或多种抗氧化剂,如丁基化羟基甲苯(BHT)、丁基化羟基大茴香醚(BHA)、没食子酸丙酯、维生素E、对苯二酚、羟基香豆素、乙醇胺、卵磷脂、脑磷脂、抗坏血酸、苹果酸、山梨醇、磷酸、亚硫酸氢盐、偏亚硫酸氢钠、硫二丙酸和其酯和二硫胺甲酸。

[0275] 本文中提供的用于口服投药的医药组合物还可以脂质体、胶束、微粒或纳米系统形式提供。胶束剂型可如美国专利第6,350,458号中所描述制备。

[0276] 本文中提供的用于口服投药的医药组合物可以待复原成液体剂型的非发泡或发泡、颗粒和粉末形式提供。用于非发泡颗粒或粉末的医药学上可接受的载剂和赋形剂可包括稀释剂、甜味剂和润湿剂。用于发泡颗粒或粉末的医药学上可接受的载剂和赋形剂可包括有机酸和二氧化碳来源。

[0277] 染色剂和调味剂可用于所有以上剂型中。

[0278] 本文中提供的用于口服投药的医药组合物可以立即或改良释放剂型调配,包括延迟释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控制释放形式、靶向释放形式和程控释放形式。

[0279] B. 非经肠投药

[0280] 本文中提供的医药组合物可通过注射、灌注或植入而非经肠投与,以用于局部或全身投药。如本文所使用,非经肠投药包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌内、滑膜内、膀胱内和皮下投药。

[0281] 本文中提供的用于非经肠投药的医药组合物可以任何适用于非经肠投药的剂型(包括溶液、悬浮液、乳液、胶束、脂质体、微粒、纳米系统)和适用于在注射之前溶解或悬浮

于液体中的固体形式调配。这类剂型可根据医药科学技术人员已知的习知方法制备(参见雷明顿:药学的科学与实践,见上文)。

[0282] 意图非经肠投药的医药组合物可包括一或多种医药学上可接受的载剂和赋形剂,包括(但不限于)水性媒剂、水可混溶性媒剂、非水性媒剂、对抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解度增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、错隔剂或螯合剂、低温保护剂、冻干保护剂、增稠剂、pH值调节剂和惰性气体。

[0283] 适合的水性媒剂包括(但不限于)水、盐水、生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)、氯化钠注射液、林格氏注射液(Ringers injection)、等渗右旋糖注射液、无菌水注射液、右旋糖和乳酸化林格氏注射液。适合的非水性媒剂包括(但不限于)植物来源的非挥发性油、蓖麻油、玉米油、棉籽油、橄榄油、花生油、薄荷油、红花油、芝麻油、大豆油、经氢化的植物油、经氢化的大豆油和椰子油的中长链三甘油酯,和棕榈籽油。适合的水可混溶性媒剂包括(但不限于)乙醇、1,3-丁二醇、液体聚乙二醇(例如聚乙二醇300和聚乙二醇400)、丙二醇、甘油、N-甲基-2-吡咯烷酮、N,N-二甲基乙酰胺和二甲亚砜。

[0284] 适合的抗微生物剂或防腐剂包括(但不限于)苯酚、甲酚、汞剂、苯甲醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯、硫柳汞、苯扎氯铵(例如苄索氯铵)、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯以及山梨酸。适合的等渗剂包括(但不限于)氯化钠、丙三醇和右旋糖。适合的缓冲剂包括(但不限于)磷酸盐和柠檬酸盐。适合的抗氧化剂为如本文所描述的抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。适合的局部麻醉剂包括(但不限于)盐酸普鲁卡因(procaine hydrochloride)。适合的悬浮剂和分散剂为如本文所描述的悬浮剂和分散剂,包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。适合的乳化剂为本文中所描述的乳化剂,包括聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯、聚氧化乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯80和油酸三乙醇胺。适合的错隔剂或螯合剂包括(但不限于)EDTA。适合的pH值调节剂包括(但不限于)氢氧化钠、盐酸、柠檬酸和乳酸。适合的络合剂包括(但不限于)环糊精,包括 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、羟丙基- $\beta$ -环糊精、磺基丁醚- $\beta$ -环糊精和磺基丁醚7- $\beta$ -环糊精(CAPTISOL<sup>®</sup>,堪萨斯州莱内克萨的西迪克斯公司(CyDex, Lenexa, KS))。

[0285] 当本文中提供的医药组合物经调配用于多剂量投药时,所述多剂量非经肠调配物必须含有抑菌或抑制真菌浓度的抗菌剂。所有非经肠调配物必须为无菌的,如所属领域中已知和实践。

[0286] 在一个实施例中,用于非经肠投药的医药组合物以即用型无菌溶液形式提供。在另一实施例中,医药组合物以待在使用之前用媒剂复原的无菌干燥可溶产物形式提供,包括冻干粉末和皮下片剂。在另一实施例中,医药组合物以即用型无菌悬浮液形式提供。在另一实施例中,医药组合物以待在使用之前用媒剂复原的无菌干燥不可溶产物形式提供。在另一实施例中,医药组合物以即用型无菌乳液形式提供。

[0287] 本文中提供的用于非经肠投药的医药组合物可以立即或改良释放剂型调配,包括延迟释放形式、持续释放形式、脉冲释放形式、控制释放形式、靶向释放形式和程控释放形式。

[0288] 本文中提供的用于非经肠投药的医药组合物可以悬浮液、固体、半固体或摇溶性液体形式调配,以用于以植入储存物形式投药。在一个实施例中,本文中提供的医药组合物

分散于固体内部基质中,所述内部基质由在体液中不可溶但允许医药组合物中的活性成分扩散通过的外部聚合膜包裹。

[0289] 适合的内部基质包括(但不限于)聚甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸聚丁酯、塑化或非塑化聚氯乙烯、塑化尼龙、塑化聚对苯二甲酸亚乙酯、天然橡胶、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚乙烯、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、聚硅氧橡胶、聚二甲基硅氧烷、聚硅氧碳酸酯共聚物、亲水性聚合物(如丙烯酸和甲基丙烯酸的酯的水凝胶)、胶原蛋白、交联聚乙烯醇和交联部分水解聚乙酸乙烯酯。

[0290] 适合的外部聚合膜包括(但不限于)聚乙烯、聚丙烯、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯共聚物、聚硅氧橡胶、聚二甲基硅氧烷、氯丁橡胶、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、氯乙烯与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的共聚物、离聚物聚对苯二甲酸亚乙酯、丁基橡胶表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物和乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物。

[0291] C. 局部投药

[0292] 本文中提供的医药组合物可局部投与皮肤、孔口或粘膜。如本文所使用,局部投药包括(内部)经皮、经结膜、角膜内、眼内、经眼、经耳、经皮、经鼻、经阴道、经尿道、经呼吸道和经直肠投药。

[0293] 本文中提供的医药组合物可以任何适用于局部投药的剂型调配以获得局部或全身作用,包括乳液、溶液、悬浮液、乳膏、凝胶、水凝胶、软膏、敷粉、敷料、酞剂、洗剂、悬浮液、酞剂、糊剂、泡沫、薄膜、气雾剂、冲洗剂、喷雾剂、栓剂、绷带和经皮贴片。本文中提供的医药组合物的局部调配物还可包含脂质体、胶束、微粒、纳米系统和其混合物。

[0294] 适用于本文中提供的局部调配物的医药学上可接受的载剂和赋形剂包括(但不限于)水性媒剂、水可混溶性媒剂、非水性媒剂、对抗微生物生长的抗微生物剂或防腐剂、稳定剂、溶解度增强剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧化剂、局部麻醉剂、悬浮剂和分散剂、润湿剂或乳化剂、络合剂、错隔剂或螯合剂、穿透增强剂、低温保护剂、冻干保护剂、增稠剂和惰性气体。

[0295] 医药组合物还可通过电致孔、离子导入疗法、超声波药物透入疗法、超声波电渗法或微针或无针注射局部投与,如POWDERJECT™(加利弗利亚州爱莫利维尔的科荣公司(Chiron Corp., Emeryville, CA))和BIOJECT™(俄勒冈州图拉丁的百沃杰医疗技术公司(Bioject Medical Technologies Inc., Tualatin, OR))。

[0296] 本文中提供的医药组合物可以软膏、乳膏和凝胶形式提供。适合的软膏媒剂包括油性或烃媒剂,包括猪油、安息香豚脂、橄榄油、棉籽油和其它油、白凡士林;可乳化或吸收媒剂,如亲水性矿脂、羟基硬脂硫酸盐和无水羊毛脂;水可移除型媒剂,如亲水性软膏;水可溶软膏媒剂,包括不同分子量的聚乙二醇;乳液媒剂,油包水(W/O)乳液或水包油(O/W)乳液,包括鲸蜡基醇、单硬脂酸甘油酯、羊毛脂和硬脂酸(参见雷明顿:药学的科学与实践,见上文)。这些媒剂为润肤剂,但通常需要添加抗氧化剂和防腐剂。

[0297] 适合的乳膏基质可为水包油或油包水的。适合的乳膏媒剂可为可水洗的,且含有油相、乳化剂和水相。油相还称为“内部”相,其通常包含矿脂和脂肪醇,如鲸蜡醇或硬脂醇。水相通常(但未必)在体积上超过油相,且通常含有保湿剂。乳膏调配物中的乳化剂可为非离子、阴离子、阳离子或两性表面活性剂。

[0298] 凝胶为半固体、悬浮液型系统。单相凝胶含有遍和液体载剂实质上均匀分布的有



机大分子。适合的胶凝剂包括(但不限于)交联丙烯酸聚合物,如卡波姆(carbomers)、羧基聚亚烷基和CARBOPOL®;亲水性聚合物,如聚氧化乙烯、聚氧化乙烯-聚氧丙烯共聚物和聚乙烯醇;纤维素聚合物,如羟基丙基纤维素、羟基乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和甲基纤维素;胶,如黄蓍胶和三仙胶;海藻酸钠;和明胶。为了制备均匀凝胶,可添加如乙醇或丙三醇的分散剂,或可通过研磨、机械混合和/或搅拌使胶凝剂分散。

[0299] 本文中提供的医药组合物可以栓剂、子宫托、杆剂、泥罨剂或热罨剂、糊剂、粉末、敷料、乳膏、石膏、避孕药、软膏、溶液、乳液、悬浮液、棉塞、凝胶、泡沫、喷雾剂或灌肠剂形式经直肠、经尿道、经阴道或在阴道周围投与。这些剂型可使用如以下文献中所描述的习知方法制造:雷明顿:药学的科学与实践,见上文。

[0300] 经直肠、经尿道和经阴道栓剂为用于插入身体孔口的固体物体,其在常温下为固体,但在体温下熔融或软化以在孔口内部释放活性成分。经直肠和经阴道栓剂中使用的医药学上可接受的载剂包括基质或媒剂,如硬化剂,其在与本文中提供的医药组合物调配时在体温附近产生熔点;和如本文所描述的抗氧化剂,包括亚硫酸氢盐和偏亚硫酸氢钠。适合的媒剂包括(但不限于)可可豆油(可可油)、丙三醇明胶、聚乙二醇(聚氧化乙烯二醇)、鲸蜡、链烷烃、白色和黄色蜡,和脂肪酸的单甘油酯、二甘油酯和三甘油酯的适当混合物,和水凝胶,如聚乙烯醇、甲基丙烯酸羟基乙酯和聚丙烯酸。还可使用不同媒剂的组合。可通过压缩或模制来制备经直肠和经阴道栓剂。经直肠和经阴道栓剂的典型重量为约2到约3g。

[0301] 本文中提供的医药组合物可以溶液、悬浮液、软膏、乳液、成胶溶液、用于溶液的粉末、凝胶、眼部插入物和植入剂形式经眼投与。

[0302] 本文中提供的医药组合物可鼻内或通过吸入投与呼吸道。医药组合物可以喷雾剂或溶液(单独或与适合的推进剂(如1,1,1,2-四氟乙烷或1,1,1,2,3,3,3-七氟丙烷)组合)形式提供,以用于使用加压容器、泵、喷雾器、雾化器(如使用电流体动力学以产生精细薄雾的雾化器)或喷洒器传递。医药组合物还可以用于吹入的干粉(单独或与惰性载剂(如乳糖或磷脂)组合);和鼻用滴剂形式提供。对于鼻内使用,散剂可包含生物粘着剂,包括聚葡萄糖或环糊精。

[0303] 用于加压容器、泵、喷雾器、雾化器或喷洒器中的溶液或悬浮液可经调配以含有乙醇、乙醇水溶液或适合的用于本文中提供的活性成分的分散、溶解或延长释放的替代性试剂;作为溶剂的推进剂;和/或表面活性剂,如脱水山梨糖醇三油酸酯、油酸或寡聚乳酸。

[0304] 本文中提供的医药组合物可微米尺寸化为适用于通过吸入传递的尺寸,如约50微米或50微米以下,或约10微米或10微米以下。这类尺寸的粒子可使用所属领域的技术人员已知的粉碎方法制备,如螺旋喷射研磨、流化床喷射研磨、用于形成纳米粒子的超临界流体加工、高压均质化或喷雾干燥。

[0305] 用于吸入器或吹入器的胶囊、泡壳和滤筒可经调配以含有以下物质的粉末混合物:本文中提供的医药组合物;适合的粉末基质,如乳糖或淀粉;和效能改良剂,如1-白氨酸、甘露醇或硬脂酸镁。乳糖可为无水的或呈单水合物形式。其它适合的赋形剂或载剂包括(但不限于)聚葡萄糖、葡萄糖、麦芽糖、山梨醇、木糖醇、果糖、蔗糖和海藻糖。本文中提供的用于吸入/鼻内投药的医药组合物可进一步包含适合的香料,如薄荷醇和左薄荷脑;和/或甜味剂,如糖精和糖精钠。

[0306] 本文中提供的用于局部投药的医药组合物可经调配以立即释放或改良释放,包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、靶向释放和程控释放。

[0307] D.改良释放

[0308] 本文中提供的医药组合物可调配为改良释放剂型。如本文所使用,术语“改良释放”指其中在通过相同途径投与时,活性成分的比率或释放位置与立即释放剂型不同的剂型。改良释放剂型包括(但不限于)延迟释放、缓释、延长释放、持续释放、脉冲释放、控制释放、加速释放和快速释放、靶向释放、程控释放,和胃滞留剂型。医药组合物的改良释放剂型可使用所属领域的技术人员已知的多种改良释放装置和方法制备,包括(但不限于)基质控制释放装置、渗透控制释放装置、多微粒控制释放装置、离子交换树脂、肠溶衣、多层包衣、微粒、脂质体和其组合。还可通过改变活性成分的粒度和多形现象来改良活性成分的释放速率。

[0309] 改良释放的实例包括(但不限于)以下文献中所描述:美国专利第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;第4,008,719号;第5,674,533号;第5,059,595号;第5,591,767号;第5,120,548号;第5,073,543号;第5,639,476号;第5,354,556号;第5,639,480号;第5,733,566号;第5,739,108号;第5,891,474号;第5,922,356号;第5,958,458号;第5,972,891号;第5,980,945号;第5,993,855号;第6,045,830号;第6,087,324号;第6,113,943号;第6,197,350号;第6,248,363号;第6,264,970号;第6,267,981号;第6,270,798号;第6,375,987号;第6,376,461号;第6,419,961号;第6,589,548号;第6,613,358号;第6,623,756号;第6,699,500号;第6,793,936号;第6,827,947号;第6,902,742号;第6,958,161号;第7,255,876号;第7,416,738号;第7,427,414号;第7,485,322号;巴斯莫(Bussemer)等人,药物载剂系统重要理论评述(Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Syst.)2001,18,433-458;改良释放药物传递技术,第2版;雷斯伯恩等人编;马塞尔·德克尔AG(Marcel Dekker AG):2005;马罗尼(Maroni)等人,药物传递专家选择(Expert.Opin.Drug Deliv.)2005,2,855-871;石(Shi)等人,药物传递专家选择2005,2,1039-1058;药物传递中的聚合物(Polymers in Drug Delivery);艾杰玛(Ijeoma)等人编;CRC出版社有限责任公司:佛罗里达州博卡拉顿市,2006;巴达维(Badawy)等人,药物科学杂志(J.Pharm.Sci.)2007,9,948-959;改良释放药物传递技术,见上文;康韦(Conway),新近药物传递调配模式(Recent Pat.Drug Deliv.Formul.)2008,2,1-8;葛詹尼加(Gazzaniga)等人,欧洲医药生物药学杂志(Eur.J.Pharm.Biopharm.)2008,68,11-18;纳加沃尔(Nagarwal)等人,当今药物传递(Curr.Drug Deliv.)2008,5,282-289;盖拉多(Gallardo)等人,医药传递技术(Pharm.Dev.Technol.)2008,13,413-423;赫扎诺夫斯基(Chrzanowski),AAPS医药科学技术(AAPS PharmSciTech.)2008,9,635-638;赫扎诺夫斯基,AAPS医药科学技术2008,9,639-645;卡兰兹(Kalantzi)等人,新近药物传递调配模式2009,3,49-63;塞加尔(Saigal)等人,新近药物传递调配模式2009,3,64-70;和罗伊(Roy)等人,控制释放杂志(J.Control Release)2009,134,74-80。

[0310] 1.基质控制释放装置

[0311] 本文中提供的医药组合物的改良释放剂型可使用所属领域的技术人员已知的基质控制释放装置制造。参见高田(Takada)等人,控制药物传递百科全书(Encyclopedia of Controlled Drug Delivery);玛瑟维兹(Mathiowitz)编;威利出版公司(Wiley):1999;第2

卷。

[0312] 在某些实施例中,本文中提供的医药组合物的改良释放剂型系使用可侵蚀基质装置调配,所述可侵蚀基质装置为水可膨胀、可侵蚀或可溶聚合物,包括(但不限于)合成聚合物,和天然存在的聚合物和衍生物,如多糖和蛋白质。

[0313] 适用于形成可侵蚀基质的材料包括(但不限于)几丁质、聚葡萄糖、聚葡萄糖和普鲁兰(pullulan);琼脂胶、阿拉伯胶、加拉亚胶(gum karaya)、刺槐豆胶、黄耆胶、角叉菜胶、哥地胶、瓜尔豆胶、三仙胶和硬葡聚糖;淀粉,如糊精和麦芽糊精;亲水性胶体,如果胶;磷脂,如卵磷脂;海藻酸盐;海藻酸丙二醇酯;明胶;胶原蛋白;纤维索材料,如乙基纤维素(EC)、甲基乙基纤维素(MEC)、羧基甲基纤维素(CMC)、CMEC、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、乙酸纤维素(CA)、丙酸纤维素(CP)、丁酸纤维素(CB)、乙酸丁酸纤维素(CAB)、CAP、CAT、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、HPMCP、HPMCAS、乙酸苯偏三酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAT)和乙基羟乙基纤维素(EHEC);聚乙烯吡咯烷酮;聚乙烯醇;聚乙酸乙烯酯;甘油脂肪酸酯;聚丙烯酰胺;聚丙烯酸;乙基丙烯酸与甲基丙烯酸的共聚物(EUDRAGIT<sup>®</sup>,新泽西州皮斯卡塔韦的美国罗姆公司(Rohm America, Inc., Piscataway, NJ));聚(甲基丙烯酸2-羟基乙酯);聚乳酸;L-谷氨酸与L-谷氨酸乙酯的共聚物;可降解乳酸-乙醇酸共聚物;聚-D-(-)-3-羟基丁酸;和其它丙烯酸衍生物,如甲基丙烯酸丁酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、丙烯酸乙酯、(2-二甲氨基乙基)甲基丙烯酸酯和(三甲基氨基乙基)甲基丙烯酸酯氯化物的均聚物和共聚物。

[0314] 在某些实施例中,通过非可侵蚀基质装置调配本文中提供的医药组合物。活性成分溶解或分散于惰性基质中且在投与后主要通过扩散通过惰性基质来释放。适用作非可侵蚀基质装置的材料包括(但不限于)不可溶塑胶,如聚乙烯、聚丙烯、聚异戊二烯、聚异丁烯、聚丁二烯、聚甲基丙烯酸甲酯、聚甲基丙烯酸丁酯、氯化聚乙烯、聚氯乙烯、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物、乙烯-乙酸乙烯酯共聚物、乙烯/丙烯共聚物、乙烯/丙烯酸乙酯共聚物、氯乙烯与乙酸乙烯酯、偏二氯乙烯、乙烯和丙烯的共聚物、离聚物聚对苯二甲酸亚乙酯、丁基橡胶、表氯醇橡胶、乙烯/乙烯醇共聚物、乙烯/乙酸乙烯酯/乙烯醇三元共聚物、乙烯/乙烯氧基乙醇共聚物、聚氯乙烯、塑化尼龙、塑化聚对苯二甲酸亚乙酯、天然橡胶、聚硅氧橡胶、聚二甲基硅氧烷和聚硅氧碳酸酯共聚物;亲水性聚合物,如乙基纤维素、乙酸纤维素、交联聚维酮和交联部分水解聚乙酸乙烯酯;和脂肪化合物,如巴西棕榈蜡、微晶蜡和三甘油酯。

[0315] 在基质控制释放系统中,可例如经由所使用的聚合物类型、聚合物粘度、聚合物和/或活性成分的粒度、活性成分与聚合物的比率和组合物中的其它赋形剂或载剂来控制所需释放动力学。

[0316] 本文中提供的医药组合物的改良释放剂型可通过所属领域的技术人员已知的方法制备,包括直接压缩、干式或湿式造粒接着压缩,和熔融造粒接着压缩。

[0317] 2. 渗透控制释放装置

[0318] 本文中提供的医药组合物的改良释放剂型可使用渗透控制释放装置制造,包括(但不限于)单腔室系统、双腔室系统、不对称膜技术(AMT)和压出机芯系统(ECS)。通常,这类装置具有至少两个组分:(a)含有活性成分的核心;和(b)具有至少一个传递孔的半渗透膜,其包裹核心。半渗透膜控制水自水性使用环境流入核心,以便通过挤压通过传递孔来引

起药物释放。

[0319] 除活性成分以外,渗透装置的核心任选地包括渗透剂,其产生用于水从使用环境输送到装置核心中的驱动力。一种渗透剂为水可膨胀型亲水性聚合物,其还称为“渗透聚合物”和“水凝胶”。作为渗透剂的适合的水可膨胀型亲水性聚合物包括(但不限于)亲水性乙烯基和丙烯酸聚合物、多糖(如海藻酸钙)、聚氧化乙烯(PEO)、聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)、聚(2-甲基丙烯酸羟基乙酯)、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、交联PVP、聚乙烯醇(PVA)、PVA/PVP共聚物、PVA/PVP与疏水性单体(如甲基丙烯酸甲酯和乙酸乙烯酯)的共聚物、含有大型PEO嵌段的亲水性聚氨甲酸酯、交联羧甲基纤维素钠、角叉菜胶、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、羧基甲基纤维素(CMC)和羧基乙基纤维素(CEC)、海藻酸钠、聚卡波非(polycarbophil)、明胶、三仙胶和羟基乙酸淀粉钠。

[0320] 另一种渗透剂为渗透原,其能够吸取水以影响跨越周围包衣的障壁的渗透压梯度。适合的渗透原包括(但不限于)无机盐,如硫酸镁、氯化镁、氯化钙、氯化钠、氯化锂、硫酸钾、磷酸钾、碳酸钠、亚硫酸钠、硫酸锂、氯化钾和硫酸钠;糖,如右旋糖、果糖、葡萄糖、肌醇、乳糖、麦芽糖、甘露醇、棉子糖、山梨醇、蔗糖、海藻糖和木糖醇;有机酸,如抗坏血酸、苯甲酸、反丁烯二酸、柠檬酸、顺丁烯二酸、癸二酸、山梨酸、己二酸、依地酸(edetic acid)、谷氨酸、对甲苯磺酸、丁二酸和酒石酸;尿素;和其混合物。

[0321] 可使用不同溶解速率的渗透剂以影响活性成分最初从剂型传递的速率。举例来说,非晶形糖(如MANNOGEM™ EZ(东苏塞克斯郡刘易斯的SPI制药公司(SPI Pharma, Lewes, DE)))可用于在最初的数小时期间提供更快的传递以迅速地产生所需治疗作用,且逐渐和持续释放剩余量以在延长时段内维持治疗或预防性作用的所需水准。在此情况下,活性成分以这类速率释放以置换代谢和排泄的活性成分的量。

[0322] 核心还可包括广泛多种如本文所描述的其它赋形剂和载剂,以增强剂型的效能或有助于稳定性或加工。

[0323] 适用于形成半渗透膜的材料包括在生理学上相关pH水可渗透且不溶于水,或通过化学变化(诸如交联)而容易变得不溶于水的各种等级的丙烯酸聚合物、聚乙烯、醚、聚酰胺、聚酯和纤维素衍生物。适用于形成包衣的适合的聚合物的实例包括塑化、非塑化和强化的乙酸纤维素(CA)、二乙酸纤维素、三乙酸纤维素、丙酸CA、硝酸纤维素、乙酸丁酸纤维素(CAB)、乙基氨基甲酸CA、CAP、甲基氨基甲酸CA、丁二酸CA、乙酸苯偏三酸纤维素(CAT)、二甲基氨基乙酸CA、乙基碳酸CA、氯乙酸CA、乙基草酸CA、甲基磺酸CA、丁基磺酸CA、对甲苯磺酸CA、乙酸琼脂、三乙酸直链淀粉、乙酸β葡聚糖、三乙酸β葡聚糖、二甲基乙酸乙醛、刺槐豆胶的三乙酸酯、羟基化乙烯-乙酸乙烯酯、EC、PEG、PPG、PEG/PPG共聚物、PVP、HEC、HPC、CMC、CMEC、HPMC、HPMCP、HPMCAS、HPMCAT、聚(丙烯酸)和酯以及聚(甲基丙烯酸)和酯和其共聚物、淀粉、聚葡萄糖、糊精、聚葡萄糖胺糖、胶原蛋白、明胶、聚烯烃、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯卤化物、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡。

[0324] 半渗透膜还可为疏水性微孔膜,其中孔实质上填充有气体且不由水性介质湿润但对水蒸气是可透的,如美国专利第5,798,119号中所披露。这类疏水性但水蒸气渗透膜典型地由疏水性聚合物(诸如聚烯烃、聚乙烯、聚丙烯、聚四氟乙烯、聚丙烯酸衍生物、聚醚、聚砜、聚醚砜、聚苯乙烯、聚乙烯卤化物、聚偏二氟乙烯、聚乙烯酯和醚、天然蜡和合成蜡)构

成。

[0325] 半渗透膜上的传递孔可在包覆包衣后通过机械或激光钻孔形成。传递孔还可当场通过水可溶材料塞的侵蚀或通过核心凹处上膜的较薄部分的破裂形成。此外,传递孔可在包覆包衣过程期间形成,如在美国专利第5,612,059号和第5,698,220号中披露的类型的不对称膜包衣的情况下。

[0326] 释放的活性成分的总量和释放速率可实质上经由半渗透膜的厚度和孔隙度、核心的组成以及传递孔的数目、尺寸和位置来调节。

[0327] 渗透控制释放剂型可根据所属领域的技术人员已知的习知方法和技术制备。参见雷明顿:药学的科学与实践,见上文;桑图斯(Santus)和贝克(Baker),控制释放杂志1995,35,1-21;维尔马(Verma)等人,药物开发与工业制药学(Drug Development and Industrial Pharmacy)2000,26,695-708;和维尔马等人,控制释放杂志2002,79,7-27。

[0328] 在某些实施例中,本文中提供的医药组合物调配为AMT控制释放剂型,其包含包复核心的不对称渗透膜,所述核心包含活性成分和其它医药学上可接受的赋形剂或载剂。参见美国专利第5,612,059号和国际专利申请公开案第W0 2002/17918号。AMT控制释放剂型可根据所属领域的技术人员已知的习知方法和技术制备,包括直接压缩、干式造粒、湿式造粒和浸涂方法。

[0329] 在某些实施例中,本文中提供的医药组合物调配为ESC控制释放剂型,其包含包复核心的渗透膜,所述核心包含活性成分、羟乙基纤维素和其它医药学上可接受的赋形剂或载剂。

### [0330] 3. 多微粒控制释放装置

[0331] 本文中提供的医药组合物的改良释放剂型可以多微粒控制释放装置形式制造,其包含大量直径在约10 $\mu$ m到约3mm、约50 $\mu$ m到约2.5mm或约100 $\mu$ m到约1mm范围内的粒子、颗粒或丸粒。这类多颗粒物可通过所属领域的技术人员已知的方法制备,包括湿式和干式造粒、挤压/滚圆、滚筒压缩、熔融凝结和通过喷雾包衣种子核心进行。参见例如多微粒口服药物传递(Multiparticulate Oral Drug Delivery);赫布里-塞拉西(Ghebre-Sellassie)编;马塞尔·德克尔:1994;和医药制粒技术(Pharmaceutical Pelletization Technology);赫布里-塞拉西编;马塞尔·德克尔:1989。

[0332] 如本文所描述的其它赋形剂或载剂可与医药组合物掺合以帮助加工和形成多颗粒物。所得粒子本身可构成多微粒装置或可由不同成膜材料(如肠聚合物、水可膨胀和水可溶聚合物)包覆。多颗粒物可进一步加工成胶囊或片剂。

### [0333] 4. 靶向传递

[0334] 本文中提供的医药组合物还可经调配以靶向特定组织、受体或所治疗的个体的身体的其它区域,包括基于脂质体、重新包封红血球和抗体的传递系统。实例包括(但不限于)美国专利第5,709,874号;第5,759,542号;第5,840,674号;第5,900,252号;第5,972,366号;第5,985,307号;第6,004,534号;第6,039,975号;第6,048,736号;第6,060,082号;第6,071,495号;第6,120,751号;第6,131,570号;第6,139,865号;第6,253,872号;第6,271,359号;第6,274,552号;第6,316,652号;和第7,169,410号。

### [0335] 使用方法

[0336] 在一个实施例中,本文中提供用于治疗、预防或改善个体的ERBB介导的病状、病症

或疾病的一或多种症状的方法,其包含投与个体本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0337] 在某些实施例中,ERBB为野生型ERBB。在某些实施例中,ERBB为ERBB变体。

[0338] 在某些实施例中,ERBB为EGFR。在某些实施例中,ERBB为野生型EGFR。在某些实施例中,ERBB为EGFR变体。在某些实施例中,EGFR变体含有缺失、插入或取代。在某些实施例中,EGFR变体在以下氨基酸位置处含有一或多个缺失、插入或取代:689、700、709、715、719、720、746-759、761-765、767-775、783、784、790、796、826、839、846、858、861和863。在某些实施例中,EGFR变体含有一个、两个或两个以上缺失、插入和/或取代,各自独立地选自V689M、N700D、E709K、E709Q、E709V、E709A、E709G、I715S、G719C、G719S、G719A、S720P、 $\Delta$ E746-A750、 $\Delta$ E746-T751、 $\Delta$ E746-A750 (ins RP)、 $\Delta$ E746-T751 (ins A/I)、 $\Delta$ E746-T751 (ins VA)、 $\Delta$ E746-S752 (ins A/V)、L747S、 $\Delta$ L747-E749 (A750P)、 $\Delta$ L747-A750 (ins P)、 $\Delta$ L747-T751、 $\Delta$ L747-T751 (ins P/S)、 $\Delta$ L747-S752、 $\Delta$ L747-752 (E746V)、 $\Delta$ L747-752 (P753S)、 $\Delta$ L747-S752 (ins Q)、 $\Delta$ L747-P753、 $\Delta$ L747-P753 (ins S)、 $\Delta$ S752-I759、D761Y、 $\Delta$ D761-E762 (ins EAFQ)、 $\Delta$ A763-Y764 (ins FQEA)、V765A、 $\Delta$ M766-A767 (ins AI)、 $\Delta$ A767-S768 (ins TLA)、 $\Delta$ A767-S768 (ins SVA)、S768I、 $\Delta$ S768-D770 (dup SVD)、V769L、 $\Delta$ V769-D770 (ins ASV)、 $\Delta$ D770-N771 (ins NPG)、 $\Delta$ D770-N771 (ins SVQ)、 $\Delta$ D770-N771 (ins SVD)、 $\Delta$ D770-N771 (ins G)、 $\Delta$ D770-P772 (ins ASV)、N771T、 $\Delta$ P772-H773 (ins PR)、 $\Delta$ P772-H773 (ins YNP)、 $\Delta$ H773-V774 (ins NPH)、 $\Delta$ H773-V774 (ins NP)、 $\Delta$ H773-V774 (ins H)、 $\Delta$ H773-V774 (ins PH)、 $\Delta$ H773-V774 (ins GNPH)、 $\Delta$ V774-C775 (ins HV)、H775Y、P782R、T783A、T784A、T790M、G796A、N826S、A839T、K846R、L858R、L861Q和G863D,其限制条件为EGFR变体中的既定氨基酸位置处仅存在一个缺失和/或插入,或取代。在某些实施例中,EGFR变体含有一个、两个或两个以上缺失、插入和/或取代,各自独立地选自G719C、G719S、G719A、 $\Delta$ E746-A750、 $\Delta$ E746-T751、 $\Delta$ E746-A750 (ins RP)、T790M和L858R。在某些实施例中,EGFR变体含有T790M和/或L858R。在某些实施例中,EGFR变体含有一个、两个或两个以上缺失、插入和/或取代,各自独立地选自 $\Delta$ D761-E762 (ins EAFQ)、 $\Delta$ S768-D770 (dup SVD)、 $\Delta$ V769-D770 (ins ASV)、 $\Delta$ D770-N771 (ins SVQ)、 $\Delta$ P772-H773 (ins PR)、 $\Delta$ H773-V774 (ins NPH)、 $\Delta$ H773-V774 (ins H)、 $\Delta$ H773-V774 (ins PH)和 $\Delta$ H773-V774 (ins GNPH)。在某些实施例中,EGFR变体在外显子19中含有缺失、插入或取代。在某些实施例中,EGFR变体在外显子20中含有缺失、插入或取代。

[0339] 在某些实施例中,ERBB为HER2。在某些实施例中,ERBB为野生型HER2。在某些实施例中,ERBB为HER2变体。在某些实施例中,HER2变体含有缺失、插入或取代。在某些实施例中,HER2变体在以下氨基酸位置处含有一或多个缺失、插入或取代:309、310、630、717、719、726、733、755-759、767、769、775-778、780、781、783、785、798、803、812、821、835、839、842、896和915。在某些实施例中,HER2变体含有一个、两个或两个以上缺失、插入和/或取代,各自独立地选自G309A、G309E、S310F、C630Y、E717K、E719G、E719K、L726F、T733I、L755S、L755W、 $\Delta$ L755-T759、I767M、D769H、D769Y、 $\Delta$ A775-G776 (ins YVMA)、G776VC、G776LC、 $\Delta$ V777-G778 (ins CG)、V777L、P780L、 $\Delta$ P780-Y781 (ins GSP)、S783P、L785F、T798I、Y803N、E812K、D821N、Y835F、V839G、V842I、R896C和L915M,其限制条件为HER2变体中的既定氨基

酸位置处仅存在一个缺失和/或插入,或取代。在某些实施例中,HER2变异体含有一个、两个或两个以上缺失、插入和/或取代,各自独立地选自G309A、L755S、 $\Delta$ L755-T759、 $\Delta$ A775-G776 (ins YVMA)、V777L、 $\Delta$ P780-Y781 (ins GSP)、V842I和R896C。

[0340] 在某些实施例中,ERBB为HER3。在某些实施例中,ERBB为野生型HER3。在某些实施例中,ERBB为HER3变异体。在某些实施例中,HER3变异体含有缺失、插入或取代。

[0341] 在某些实施例中,ERBB为HER4。在某些实施例中,ERBB为野生型HER4。在某些实施例中,ERBB为HER4变异体。在某些实施例中,HER4变异体含有缺失、插入或取代。

[0342] 在某些实施例中,ERBB为二聚体。在某些实施例中,ERBB为均二聚体。在某些实施例中,ERBB为杂二聚体。在某些实施例中,ERBB为EGFR、HER2、HER3、HER4和其变异体的杂二聚体。

[0343] 在某些实施例中,本文中提供的化合物为突变型ERBB的选择性抑制剂。在某些实施例中,本文中提供的化合物针对突变型ERBB的选择性超过野生型ERBB在约2倍、约4倍、约8倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍或约1000倍范围内。

[0344] 在某些实施例中,本文中提供的化合物为突变型EGFR的选择性抑制剂。在某些实施例中,本文中提供的化合物针对突变型EGFR的选择性超过野生型EGFR在约2倍、约4倍、约8倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍或约1000倍范围内。

[0345] 在某些实施例中,本文中提供的化合物为突变型HER2的选择性抑制剂。在某些实施例中,本文中提供的化合物针对突变型HER2的选择性超过野生型HER2在约2倍、约4倍、约8倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍或约1000倍范围内。

[0346] 在某些实施例中,本文中提供的化合物为突变型HER3的选择性抑制剂。在某些实施例中,本文中提供的化合物针对突变型HER3的选择性超过野生型HER3在约2倍、约4倍、约8倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍或约1000倍范围内。

[0347] 在某些实施例中,本文中提供的化合物为突变型HER4的选择性抑制剂。在某些实施例中,本文中提供的化合物针对突变型HER4的选择性超过野生型HER4在约2倍、约4倍、约8倍、约20倍、约50倍、约100倍、约200倍、约500倍或约1000倍范围内。

[0348] 在另一实施例中,本文中提供用于治疗、预防或改善个体的增生性疾病的一或多种症状的方法,其包含投与个体治疗有效量的本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上非对映异构体的混合物或同位素变异体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药。

[0349] 在某些实施例中,个体为哺乳动物。在某些实施例中,个体为人类。在某些实施例中,个体为除人类以外的灵长类动物、家畜(如牛)、体育动物或宠物(如马、狗或猫)。

[0350] 在某些实施例中,ERBB介导的病状、病症或疾病为增生性疾病。在某些实施例中,ERBB介导的病状、病症或疾病为癌症。在某些实施例中,ERBB介导的病状、病症或疾病为抗药性癌症。在某些实施例中,ERBB介导的病状、病症或疾病为多重抗药性癌症。在某些实施例中,ERBB介导的病状、病症或疾病为复发性多重抗药性癌症。在某些实施例中,ERBB介导的病状、病症或疾病为发炎疾病。在某些实施例中,ERBB介导的病状、病症或疾病为免疫病症。

[0351] 在某些实施例中,增生性疾病为癌症。在某些实施例中,癌症为复发性癌症。在某些实施例中,癌症为抗药性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性抗药性癌症。在某些实施

例中,癌症为多重抗药性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性多重抗药性癌症。

[0352] 在某些实施例中,癌症为抗ERBB抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为可逆型抗ERBB抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为不可逆型抗ERBB抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性抗ERBB抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性可逆型抗ERBB抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性不可逆型抗ERBB抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症对阿法替尼(afatinib)、卡奈替尼(canertinib)、达可替尼(dacomitinib)、埃罗替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、埃克替尼(icotinib)、拉帕替尼(lapatinib)、来那替尼(neratinib)、培利替尼(pelitinib)、瓦利替尼(varlitinib)或其组合。

[0353] 在某些实施例中,癌症为抗EGFR抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为可逆型抗EGFR抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为不可逆型抗EGFR抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性抗EGFR抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性可逆型抗EGFR抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性不可逆型抗EGFR抑制剂性癌症。

[0354] 在某些实施例中,癌症为抗HER2抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为可逆型抗HER2抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为不可逆型抗HER2抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性抗HER2抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性可逆型抗HER2抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性不可逆型抗HER2抑制剂性癌症。

[0355] 在某些实施例中,癌症为抗HER3抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为可逆型抗HER3抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为不可逆型抗HER3抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性抗HER3抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性可逆型抗HER3抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性不可逆型抗HER3抑制剂性癌症。

[0356] 在某些实施例中,癌症为抗HER4抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为可逆型抗HER4抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为不可逆型抗HER4抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性抗HER4抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性可逆型抗HER4抑制剂性癌症。在某些实施例中,癌症为复发性不可逆型抗HER4抑制剂性癌症。

[0357] 在某些实施例中,增生性疾病为发炎疾病。在某些实施例中,增生性疾病为免疫病症。

[0358] 可用本文中提供的化合物治疗的病状、病症或疾病包括(但不限于)(1)发炎性或过敏性疾病,包括全身性过敏反应和过敏病症、异位性皮肤炎、风疹、药物过敏、昆虫叮咬过敏、食物过敏(包括乳糜泻和其类似病症)和肥大细胞增多症;(2)发炎性肠病,包括克隆氏病(Crohn's disease)、溃疡性结肠炎、回肠炎和肠炎;(3)脉管炎和白塞氏综合征(Behcet's syndrome);(4)牛皮癣和发炎性皮肤病,包括皮肤炎、湿疹、异位性皮肤炎、过敏性接触性皮炎、风疹、病毒性皮肤病变(包括由人类乳突状瘤病毒、HIV或RLV感染引起的皮肤病变)、细菌性、真菌性和其它寄生性皮肤病变,和皮肤红斑狼疮;(5)哮喘和呼吸过敏性疾病,包括过敏性哮喘、运动诱发的哮喘、过敏性鼻炎、中耳炎、过敏性结膜炎、过敏性肺病和慢性阻塞性肺病;(6)自体免疫疾病,包括关节炎(包括类风湿性和牛皮癣性)、全身性红斑性狼疮症、I型糖尿病、重症肌无力、多发性硬化、格雷夫斯氏病(Graves'disease)和丝球体肾炎;(7)移植排斥反应(包括同种异体移植排斥反应和移植物抗宿主疾病),例如皮肤移植排斥反应、实体器官移植排斥反应、骨髓移植排斥反应;(8)发热;(9)心脏血管病症,包括急性心脏衰竭、低血压、高血压、心绞痛、心肌梗塞、心肌病、充血性心脏衰竭、动脉粥样硬化、冠状动



脉疾病、再狭窄和脉管狭窄；(10) 脑血管病症，包括创伤性脑损伤、中风、局部缺血性再灌注损伤和动脉瘤；(11) 乳房、皮肤、前列腺、子宫颈、子宫、卵巢、睾丸、膀胱、肺、肝、喉、口腔、结肠和胃肠道（例如食道、胃、胰腺）、大脑、甲状腺、血液和淋巴系统的癌症；(12) 纤维化、结缔组织疾病和类肉瘤病；(13) 生殖器和生殖病状，包括勃起功能障碍；(14) 胃肠道病症，包括胃炎、溃疡、恶心、胰腺炎和呕吐；(15) 神经病症，包括阿兹海默氏症 (Alzheimer's disease)；(16) 睡眠失调，包括失眠、发作性睡病、睡眠呼吸暂停综合症和匹克威克综合症 (Pickwick Syndrome)；(17) 疼痛；(18) 肾脏病症；(19) 眼部病症，包括青光眼；和 (20) 感染性疾病，包括 HIV。

[0359] 在某些实施例中，可用本文中提供的化合物治疗的癌症包括 (但不限于) (1) 白血病，包括 (但不限于) 急性白血病、急性淋巴球性白血病、急性骨髓细胞性白血病，如骨髓母细胞性、前髓细胞性、骨髓单核细胞性、单核细胞性、红白血病性白血病和骨髓发育不良综合症或其症状 (如贫血、血小板减少、嗜中性白细胞减少、两系血细胞减少或全部血球减少)、难治性贫血 (RA)、伴有环形铁粒幼红细胞的 RA (RARS)、伴有过量母细胞的 RA (RAEB)、转变中的 RAEB (RAEB-T)、白血病前驱症和慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)，(2) 慢性白血病，包括 (但不限于) 慢性骨髓细胞性 (颗粒球性) 白血病、慢性淋巴球性白血病和毛细胞白血病；(3) 真性红血球增多症；(4) 淋巴瘤，包括 (但不限于) 霍奇金氏病 (Hodgkin's disease) 和非霍奇金氏病；(5) 多发性骨髓瘤，包括 (但不限于) 和缓性多发性骨髓瘤、非分泌型骨髓瘤、硬化性骨髓瘤、浆细胞白血病、孤立性浆细胞瘤和髓外浆细胞瘤；(6) 瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症 (Waldenström's macroglobulinemia)；(7) 未确定显著性的单克隆球蛋白症；(8) 良性单克隆球蛋白症；(9) 重链疾病；(10) 骨骼和结缔组织肉瘤，包括 (但不限于) 骨肉瘤、骨肉瘤、软骨肉瘤、尤文氏肉瘤 (Ewing's sarcoma)、恶性巨细胞瘤、骨骼的纤维肉瘤、脊索瘤、骨膜肉瘤、软组织肉瘤、血管肉瘤 (血管内皮瘤)、纤维肉瘤、卡堡氏肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、淋巴管肉瘤、转移性癌症、神经鞘瘤、横纹肌肉瘤和滑膜肉瘤；(11) 脑瘤，包括 (但不限于) 神经胶瘤、星形细胞瘤、脑干神经胶瘤、室管膜瘤、少突神经胶质瘤、非胶质细胞瘤、听神经瘤、颅咽管瘤、神经管胚细胞瘤、脑膜瘤、松果体细胞瘤、成松果体细胞瘤和原发性脑淋巴瘤；(12) 乳癌，包括 (但不限于) 腺癌、小叶 (小细胞) 癌瘤、导管内癌瘤、髓质乳癌、粘液性乳癌、管状乳癌、乳头状乳癌、原发性癌症、佩吉特氏病 (Paget's disease) 和发炎性乳癌；(13) 肾上腺癌，包括 (但不限于) 嗜铬细胞瘤和肾上腺皮质癌；(14) 甲状腺癌，包括 (但不限于) 乳头状或滤泡甲状腺癌、髓质甲状腺癌和多形性甲状腺癌；(15) 胰腺癌，包括 (但不限于) 胰岛素瘤、胃泌素瘤、升糖素瘤、血管活性肠肽瘤、生长抑素分泌肿瘤和类癌瘤或胰岛细胞肿瘤；(16) 垂体癌，包括 (但不限于) 库欣氏疾病 (Cushing's disease)、促乳素分泌肿瘤、肢端肥大症和尿崩症；(17) 眼部癌症，包括 (但不限于) 眼黑素瘤，如虹膜黑素瘤、脉络膜黑素瘤和睫状体黑素瘤，和视网膜母细胞瘤；(18) 阴道癌，包括 (但不限于) 鳞状细胞癌、腺癌和黑素瘤；(19) 外阴癌，包括 (但不限于) 鳞状细胞癌、黑素瘤、腺癌、基底细胞癌、肉瘤和佩吉特氏病；(20) 子宫颈癌，包括 (但不限于) 鳞状细胞癌和腺癌；(21) 子宫癌，包括 (但不限于) 子宫内膜癌瘤和子宫肉瘤；(22) 卵巢癌，包括 (但不限于) 卵巢上皮癌瘤、界线肿瘤、生殖细胞肿瘤和基质肿瘤；(23) 食道癌，包括 (但不限于) 鳞状癌、腺癌、腺样囊性癌症、粘液表皮样癌、腺鳞癌瘤、肉瘤、黑素瘤、浆细胞瘤、疣状癌和燕麦细胞 (小细胞) 癌瘤；(24) 胃癌，包括 (但不限于) 腺癌、真菌样生长 (息肉状)、溃疡、表

面扩散、弥漫性扩散、恶性淋巴瘤、脂肪肉瘤、纤维肉瘤和癌肉瘤；(25) 结肠癌；(26) 直肠癌；(27) 肝癌，包括(但不限于)肝细胞癌和肝母细胞瘤；(28) 胆囊癌，包括(但不限于)腺癌；(29) 胆管癌，包括(但不限于)乳头状、节状和弥漫性；(30) 肺癌，包括(但不限于)非小细胞肺癌、鳞状细胞癌(表皮样癌瘤)、腺癌、大细胞癌瘤和小细胞肺癌；(31) 睾丸癌，包括(但不限于)生发肿瘤、精原细胞瘤、多形性、经典(典型)、精细胞性、非精原细胞瘤、胚胎癌瘤、畸胎瘤和绒膜癌(卵巢内胚层窦瘤)；(32) 前列腺癌，包括(但不限于)腺癌、平滑肌肉瘤和横纹肌肉瘤；(33) 阴茎癌；(34) 口腔癌，包括(但不限于)鳞状细胞癌；(35) 基底细胞癌；(36) 唾液腺癌，包括(但不限于)腺癌、粘表皮癌和腺样囊性癌；(37) 咽癌，包括(但不限于)鳞状细胞癌和疣状；(38) 皮肤癌，包括(但不限于)基底细胞癌、鳞状细胞癌和黑素瘤、表面扩散黑素瘤、节状黑素瘤、雀斑恶性黑色素瘤和肢端雀斑黑素瘤；(39) 肾癌，包括(但不限于)肾细胞癌、腺癌、肾上腺样瘤、纤维肉瘤和移行细胞癌(肾盂和/或子宫)；(40) 威尔姆斯氏肿瘤(Wilms' tumor)；(41) 膀胱癌，包括(但不限于)移行细胞癌瘤、鳞状细胞癌、腺癌和癌肉瘤；和其它癌症，包括(但不限于)粘液肉瘤、成骨性肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、间皮瘤、滑膜瘤、血管母细胞瘤、上皮癌瘤、囊腺癌、支气管癌、汗腺癌瘤、皮脂腺癌瘤、乳头状癌瘤和乳头状腺癌(参见费诗曼(Fishman)等人,1985,医学(Medicine),第2版,利平科特公司(J.B.Lippincott Co.);菲拉德尔法(Philadelphia)和穆菲(Murphy)等人,1997,知情决定:完整的癌症诊断,治疗和恢复书(Informed Decisions:The Complete Book of Cancer Diagnosis,Treatment,and Recovery),维京佩格维(Viking Penguin),美国企鹅图书公司(Penguin Books U.S.A.,Inc.,United States of America))。

[0360] 在某些实施例中,增生性疾病为膀胱癌、脑肿瘤、乳癌、口腔和咽喉的癌症、结肠直肠癌、肺癌或胰脏癌、前列腺癌、胃癌或子宫癌。

[0361] 在某些实施例中,增生性疾病为肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为抗药性肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为多重抗药性肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为复发性肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为复发性抗药性肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为复发性多重抗药性肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为非小细胞肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为抗药性非小细胞肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为多重抗药性非小细胞肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为复发性非小细胞肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为复发性抗药性非小细胞肺癌。在某些实施例中,增生性疾病为复发性多重抗药性非小细胞肺癌。

[0362] 视所治疗的病症、疾病或病状以及个体的状况而定,本文中提供的化合物或医药组合物可通过经口、非经肠(例如肌内、腹膜内、静脉内、ICV、脑池内注射或灌注、皮下注射或植入)、吸入、经鼻、经阴道、经直肠、舌下或局部(例如经皮或局部)投药途径投与且可独自或共同以适合的剂量单元与适用于每个投药途径的医药学上可接受的赋形剂、载剂、佐剂和媒剂一起调配。还提供本文中提供的化合物或医药组合物以储存调配物形式投药,其中活性成分在预定时段内释放。

[0363] 在治疗、预防或改善本文中所描述的病症、疾病和病况的一或多种症状中,适当剂量浓度通常在每天每千克个体体重约0.001到100毫克(毫克/千克/天)、约0.01到约75毫克/千克/天、约0.1到约50毫克/千克/天、约0.5到约25毫克/千克/天或约1到约20毫克/千克/天范围内,其可以单剂量或多剂量投与。在这一范围内,剂量可在约0.005到约0.05、约

0.05到约0.5、约0.5到约5.0、约1到约15、约1到约20或约1到约50毫克/千克/天范围内。

[0364] 对于口服投药,本文中提供的医药组合物可以含有约1.0到约1,000mg活性成分,在一个实施例中,约1、约5、约10、约15、约20、约25、约50、约75、约100、约150、约200、约250、约300、约400、约500、约600、约750、约800、约900和约1,000mg活性成分的片剂形式调配,以用于所治疗的患者的剂量的症状性调节。医药组合物可以每天1到4次的疗程投与,包括每天一次、两次、三次和四次。

[0365] 然而,应理解,对于任何特定患者而言,特定剂量水准和给药频率可变化且将取决于各种因素,包括所使用的具体化合物的活性、所述化合物的代谢稳定性和作用持续时间、年龄、体重、一般健康、性别、膳食、投药模式和时间、排泄速率、药物组合、具体病状的严重性和经历疗法的主体。

[0366] 在一个实施例中,本文中提供抑制细胞生长的方法,其包含使细胞与本文中提供的化合物接触,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变异体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0367] 在另一实施例中,本文中提供抑制个体的细胞生长的方法,其包含投与个体本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变异体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0368] 在某些实施例中,细胞为癌细胞。在某些实施例中,细胞含有ERBB变异体。

[0369] 在一个实施例中,本文中提供用于调节酪氨酸激酶,在一个实施例中,ERBB激酶的活性的方法,其包含使ERBB激酶与本文所披露的化合物接触,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变异体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0370] 在另一实施例中,本文中提供用于调节个体的酪氨酸激酶,在一个实施例中,ERBB激酶的活性的方法,其包含投与个体本文所披露的化合物,例如式I化合物,或其单一对映异构体、外消旋混合物、非对映异构体的混合物或同位素变异体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物或前药。

[0371] 在某些实施例中,ERBB为野生型ERBB。在某些实施例中,ERBB为ERBB变异体。在某些实施例中,ERBB为EGFR。在某些实施例中,ERBB为野生型EGFR。在某些实施例中,ERBB为EGFR变异体。在某些实施例中,ERBB为HER2。在某些实施例中,ERBB为野生型HER2。在某些实施例中,ERBB为HER2变异体。在某些实施例中,ERBB为HER3。在某些实施例中,ERBB为野生型HER3。在某些实施例中,ERBB为HER3变异体。在某些实施例中,ERBB为HER4。在某些实施例中,ERBB为野生型HER4。在某些实施例中,ERBB为HER4变异体。

[0372] 本文中提供的化合物,例如式I化合物,或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上非对映异构体的混合物或同位素变异体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药;还可与其它适用于治疗、预防或改善本文中提供的化合物适用的病状、病症或疾病的一或多种症状的药剂或疗法组合或组合使用。

[0373] 适合的其它治疗剂还可包括(但不限于)(1)  $\alpha$ -肾上腺素剂;(2) 抗心律失常剂;(3) 抗动脉粥样硬化剂,如ACAT抑制剂;(4) 抗生素,如蒽环霉素(anthracyclines)、博来霉素(bleomycins)、丝裂霉素(mitomycin)、放线菌素D和普卡霉素(plicamycin);(5) 抗癌剂和细胞毒素剂,例如烷基化剂,如氮芥、磺酸烷基酯、亚硝基脲、乙烯亚胺和三氮烯;(6) 抗凝

剂,如醋硝香豆醇、阿加曲班 (argatroban)、比伐卢定 (bivalirudin)、来匹卢定 (lepirudin)、方达珀鲁 (fondaparinux)、肝素、苯茛二酮、华法林 (warfarin) 和希美加群 (ximelagatran); (7) 抗糖尿病剂,如双胍 (例如二甲双胍)、葡萄糖苷酶抑制剂 (例如糖禄 (acarbose))、胰岛素、美格替耐 (meglitinides) (例如瑞格列奈 (repaglinide))、磺酰脲 (例如格列美脲 (glimepiride)、格列本脲 (glyburide) 和格列吡嗪 (glipizide))、噻唑啉二酮 (例如曲格列酮 (troglitazone)、罗格列酮 (rosiglitazone) 和吡格列酮 (pioglitazone)) 和 PPAR- $\gamma$  促进剂; (8) 抗真菌剂,如阿莫罗芬 (amorolfine)、两性霉素B、阿尼芬净 (anidulafungin)、联苯苄唑 (bifonazole)、布替萘芬 (butenafine)、布康唑 (butoconazole)、卡泊芬净 (caspofungin)、环吡酮 (ciclopirox)、克霉唑 (clotrimazole)、益康唑 (econazole)、芬替康唑 (fenticonazole)、非律平 (filipin)、氟康唑 (fluconazole)、异康唑 (isoconazole)、伊曲康唑 (itraconazole)、酮康唑 (ketoconazole)、米卡芬净 (micafungin)、咪康唑 (miconazole)、萘替芬 (naftifine)、游霉素 (natamycin)、耐丝他汀 (nystatin)、奥昔康唑 (oxyconazole)、拉夫康唑 (ravuconazole)、泊沙康唑 (posaconazole)、龟裂杀菌素 (rimocidin)、舍他康唑 (sertaconazole)、硫康唑 (sulconazole)、特比萘芬 (terbinafine)、特康唑 (terconazole)、噻康唑 (tioconazole) 和伏立康唑 (voriconazole); (9) 消炎药,例如非类固醇消炎剂,如乙氯芬酸 (aceclofenac)、阿西美辛 (acemetacin)、阿莫西林 (amoxiprin)、阿司匹林 (aspirin)、阿扎丙酮 (azapropazone)、贝诺酯 (benorilate)、溴芬酸 (bromfenac)、卡洛芬 (carprofen)、塞内昔布 (celecoxib)、胆碱柳酸镁、双氯芬酸、二氟尼柳 (diflunisal)、依托度酸 (etodolac)、依他昔布 (etoricoxib)、菲斯胺 (faislamine)、芬布芬 (fenbufen)、非诺洛芬 (fenoprofen)、氟比洛芬 (flurbiprofen)、布洛芬 (ibuprofen)、吲哚美辛 (indometacin)、酮基布洛芬 (ketoprofen)、酮咯酸 (ketorolac)、氯诺昔康 (lornoxicam)、洛索洛芬 (loxoprofen)、卢米罗可 (lumiracoxib)、甲氯芬那酸 (meclofenamic acid)、甲芬那酸 (mefenamic acid)、美洛昔康 (meloxicam)、安乃近 (metamizole)、甲基柳酸盐 (methyl salicylate)、柳酸镁、萘丁美酮 (nabumetone)、萘普生 (naproxen)、尼美舒利 (nimesulide)、羟布宗 (oxyphenbutazone)、帕瑞昔布 (parecoxib)、苯基丁氮酮 (phenylbutazone)、吡罗昔康 (piroxicam)、双水杨酸酯、舒林酸 (sulindac)、苯磺唑酮、舒洛芬 (suprofen)、替诺昔康 (tenoxicam)、噻洛芬酸 (tiaprofenic acid)、和托美丁 (tolmetin); (10) 抗代谢物,如叶酸拮抗剂、嘌呤类似物和嘧啶类似物; (11) 抗血小板剂,如 GPIIb/IIIa 阻断剂 (例如阿昔单抗 (abciximab)、埃替非巴肽 (eptifibatide) 和替罗非班 (tirofiban))、P2Y (AC) 拮抗剂 (例如克罗匹多 (clopidogrel)、噻氯匹定 (ticlopidine) 和 CS-747)、西洛他唑 (cilostazol)、双嘧达莫 (dipyridamole) 和阿司匹林; (12) 抗增生剂,如甲氨喋呤、FK506 (他克莫司 (tacrolimus)) 和霉酚酸吗啉乙酯; (13) 抗 TNF 抗体或可溶性 TNF 受体,如依那西普 (etanercept)、雷帕霉素 (rapamycin) 和来氟米特 (leflunimide); (14)  $\alpha$ 2 抑制剂; (15)  $\beta$ -肾上腺素剂,如卡维地洛 (carvedilol) 和美托洛尔 (metoprolol); (16) 胆酸螯合剂,如降胆敏 (questran); (17) 钙离子通道阻断剂,如苯磺酸氨氯地平 (amlodipine besylate); (18) 化学治疗剂; (19) 环加氧酶-2 (COX-2) 抑制剂,如塞内昔布 (celecoxib) 和罗非考昔 (rofecoxib); (20) 环孢菌素; (21) 细胞毒性药物,如硫唑嘌呤 (azathioprine) 和环磷酰胺; (22) 利尿剂,如氯噻嗪、氢氯噻嗪、氟甲噻嗪、氢氟噻嗪、苄氟

甲噻嗪、甲基氯噻嗪、三氯噻嗪、多噻嗪、苯并噻嗪、依他尼酸(ethacrynic acid)、替尼酸(ticrynafen)、氯噻酮、呋塞米(furosenide)、莫唑胺(muzolimine)、布美他尼(bumetanide)、氨苯喋啶(triamterene)、氨氯吡脞(amiloride)和螺内酯(spironolactone); (23) 内皮素转化酶(ECE)抑制剂,如磷酰二肽(phosphoramidon); (24) 酶,如L-天冬酰胺酶; (25) 因子VIIa抑制剂和因子Xa抑制剂; (26) 法呢基蛋白质转移抑制剂; (27) 纤维酸酯; (28) 生长因子抑制剂,如PDGF活性调节剂; (29) 生长激素促分泌物; (30) HMG CoA还原酶抑制剂,如普伐他汀(pravastatin)、洛伐他汀(lovastatin)、阿托伐他汀(atorvastatin)、辛伐他汀(simvastatin)、NK-104(还称为伊伐他汀(itavastatin)、尼伐他汀(nisvastatin)或尼贝伐他汀(nisbastatin))和ZD-4522(还称为罗素他汀(rosuvastatin)、阿伐他汀(atavastatin)或维沙他汀(visastatin)); 中性内肽酶(NEP)抑制剂; (31) 激素剂,如糖皮质激素(例如可的松(cortisone)、雌激素/抗雌激素、雄激素/抗雄激素、孕酮和促黄体荷尔蒙释放荷尔蒙拮抗剂,和乙酸奥曲肽(octreotide acetate); (32) 免疫抑制剂; (33) 盐皮质激素受体拮抗剂,如螺内酯和依普利酮(eplerenone); (34) 微管瓦解剂,如海鞘素(ecteinascidins); (35) 微管稳定剂,如紫杉醇(pacitaxel)、多西他赛(docetaxel)和埃博霉素A-F(epothilones A-F); (36) MTP抑制剂; (37) 烟酸; (38) 磷酸二酯酶抑制剂,如PDE III抑制剂(例如西洛他唑(cilostazol))和PDE V抑制剂(例如西地那非(sildenafil)、他达拉非(tadalafil)和伐地那非(vardenafil)); (39) 植物衍生产物,如长春花生物碱(vinca alkaloids)、表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)和紫杉烷(taxanes); (40) 血小板活化因子(PAF)拮抗剂; (41) 铂配位络合物,如顺铂(cisplatin)、赛特铂(satraplatin)和卡铂(carboplatin); (42) 钾离子通道开放剂; (43) 戊烯基-蛋白质转移抑制剂; (44) 蛋白质酪氨酸激酶抑制剂; (45) 肾素抑制剂; (46) 角鲨烯合成酶抑制剂; (47) 类固醇,如醛固酮(aldosterone)、倍氯米松(beclometasone)、倍他米松(betamethasone)、乙酸去氧皮质酮(deoxycorticosterone acetate)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氢化可的松(hydrocortisone)(皮质醇)、泼尼龙(prednisolone)、强的松(prednisone)、甲基泼尼龙、地塞米松(dexamethasone)和曲安西龙(triamcinolone); (48) TNF- $\alpha$ 抑制剂,如替尼达普(tenidap); (49) 凝血酶抑制剂,如水蛭素; (50) 溶栓剂,如阿尼普酶(anistreplase)、瑞替普酶(reteplase)、替奈普酶(tenecteplase)、组织纤维蛋白溶酶原活化因子(tPA)、重组型tPA、链激酶、尿激酶、尿激酶原和茴酰化纤维蛋白溶酶原链激酶活化剂复合物(APSAC); (51) 血栓素受体拮抗剂,如伊非曲班(ifetroban); (52) 拓扑异构酶抑制剂; (53) 血管肽酶抑制剂(双重NEP-ACE抑制剂),如奥马曲拉(omapatrilat)和吉莫曲拉(gemopatrilat); 和(54) 其它杂项药剂,如羟基尿素、丙卡巴肼(procarbazine)、米托坦(mitotane)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)和金化合物。

[0374] 在某些实施例中,可与本文中提供的化合物组合使用的其它疗法包括(但不限于)手术、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如干扰素、白细胞间介素和肿瘤坏死因子(TNF))、高温和超低温疗法,和用于缓解任何副作用的药剂(例如止吐药)。

[0375] 在某些实施例中,可与本文中提供的化合物组合使用的其它治疗剂包括(但不限于)烷化药物(双氯乙基甲胺、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、美法仑(melphalan)和异环磷酰胺)、抗代谢物(阿糖胞苷(cytarabine),还称为胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)或Ara-C)、HDAC(高剂量阿糖胞苷)和甲氨喋呤、嘌呤拮抗剂和嘧啶拮抗剂(6-巯基嘌呤、5-氟

尿嘧啶、阿糖胞苷 (cytarabine) 和吉西他滨 (gemcitabine)、纺锤体抑制剂 (长春碱 (vinblastine)、长春新碱 (vincristine) 和长春瑞宾 (vinorelbine))、足叶草毒素 (依托泊苷 (etoposide)、伊立替康 (irinotecan) 和拓朴替康 (topotecan))、抗生素 (道诺霉素 (daunorubicin)、多柔比星 (doxorubicin)、博莱霉素 (bleomycin) 和丝裂霉素)、亚硝基脲 (卡莫司汀 (carmustine) 和洛莫司汀 (lomustine))、酶 (天冬酰胺酶) 和激素 (他莫昔芬 (tamoxifen)、亮丙立德 (leuprolide)、氟他氨 (flutamide) 和甲地孕酮 (megestrol))、伊马替尼 (imatinib)、阿德力霉素 (adriamycin)、地塞米松 (dexamethasone) 和环磷酰胺。关于最新癌症疗法的更全面论述; 参见 <http://www.nci.nih.gov/>, <http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm> 上 FDA 批准的肿瘤学药物的清单, 和默克诊疗手册 (The Merck Manual), 第十七版 1999, 其全部内容以引用的方式并入本文中。

[0376] 在另一实施例中, 本文中提供的方法包含投与本文中提供的化合物, 例如式 I 化合物, 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上非对映异构体的混合物或同位素变体, 或其医药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药, 以及投与一或多种选自以下的化学治疗剂和/或疗法: 烷基化剂 (例如顺铂、卡铂); 抗代谢物 (例如甲氨喋呤和 5-FU); 抗肿瘤抗生素 (例如阿霉素 (adriamycin) 和博莱霉素); 抗肿瘤蔬菜生物碱 (例如紫杉醇和依托泊苷); 抗肿瘤激素 (例如地塞米松和他莫昔芬); 抗肿瘤免疫药剂 (例如干扰素  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$ ); 放射疗法; 和手术。在某些实施例中, 在投与本文中提供的化合物之前、期间或之后投与个体一或多种化学治疗剂和/或疗法。

[0377] 这类其它药剂或药物可通过其常用途径和量与本文中提供的化合物 (例如式 I 化合物), 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上非对映异构体的混合物或同位素变体; 或其医药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药同时或依序投与。当本文中提供的化合物与一或多种其它药物同时使用时, 可使用 (但非必需) 含有除本文中提供的化合物以外的这类其它药物的医药组合物。因此, 本文中提供的医药组合物包括除本文中提供的化合物以外还含有一或多种其它活性成分或治疗剂的组合物。

[0378] 本文中提供的化合物与第二活性成分的重量比可变化, 且将视每个成分的有效剂量而定。通常, 将使用每个成分的有效剂量。因此, 举例来说, 当本文中提供的化合物与 NSAID 组合时, 化合物与 NSAID 的重量比可在约 1,000:1 到约 1:1,000, 或约 200:1 到约 1:200 范围内。本文中提供的化合物与其它活性成分的组合通常还将在前述范围内, 但在各种情况下, 应使用每个活性成分的有效剂量。

[0379] 本文中提供的化合物还可使用所属领域的技术人员熟知的封装材料以制品形式提供。参见例如美国专利第 5,323,907 号; 第 5,052,558 号; 和第 5,033,252 号。医药封装材料的实例包括 (但不限于) 泡壳包装、瓶子、管、吸入器、泵、袋、小瓶、容器、注射器和适合于所选择的调配物和预期投药和治疗模式的任何封装材料。

[0380] 本文还提供当医学从业者使用时可简化向个体投与适量活性成分的套组。在某些实施例中, 本文中提供的套组包括本文中提供的化合物的容器和剂型, 例如式 I 化合物, 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上非对映异构体的混合物或同位素变体; 或其医药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药。

[0381] 在某些实施例中, 套组包括容器, 其包含本文中提供的化合物的剂型, 例如式 I 化合物, 或其对映异构体、对映异构体的混合物、两种或两种以上非对映异构体的混合物或同

位素变异体;或其医药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物或前药;容器中包含一或多种本文中所述的其它治疗剂。

[0382] 本文中提供的套组可进一步包括用于投与活性成分的装置。这类装置的实例包括(但不限于)注射器、无针注射器滴液袋、贴片和吸入器。本文中提供的套组还可包括用于投与活性成分的保险套。

[0383] 本文中提供的套组可进一步包括可用于投与一或多种活性成分的医药学上可接受的媒剂。举例来说,若活性成分以必须经复原以用于非经肠投药的固体形式提供,则套组可包含适合媒剂的密封容器,其中活性成分可溶解以形成适用于非经肠投药的不含微粒的无菌溶液。医药学上可接受的媒剂的实例包括(但不限于):水性媒剂,包括(但不限于)注射用水USP、氯化钠注射液、林格氏注射液、右旋糖注射液、右旋糖和氯化钠注射液,和乳酸林格氏注射液;水可混溶性媒剂,包括(但不限于)乙醇、聚乙二醇和聚丙二醇;和非水性媒剂,包括(但不限于)玉米油、棉籽油、花生油、芝麻油、油酸乙酯、十四烷酸异丙酯和苯甲酸苯甲酯。

[0384] 将由以下非限制性实例进一步理解本发明。

[0385] 实例

[0386] 如本文所使用,无论是否具体地定义特定缩写,这些方法、方案和实例中所使用的符号和惯例皆与当代科学文献(例如美国化学会志(Journal of the American Chemical Society)或生物化学杂志(Journal of Biological Chemistry))中所使用一致。具体来说但非限制性,实例和整个本说明书中可使用以下缩写:g(克);mg(毫克);mL(毫升); $\mu$ L(微升);L(升);mM(毫摩尔); $\mu$ M(微摩尔);Hz(赫兹);MHz(兆赫兹);mmol(毫摩尔);eq.(当量);hr或hrs(小时);min(分钟);MS(质谱);NMR(核磁共振);ESI(电喷雾电离);HPLC(高效液相色谱或高压液相色谱);ACN(乙腈);CDCl<sub>3</sub>(氘化氯仿);DCM(二氯甲烷);DMF(N,N-二甲基甲酰胺);DMSO(二甲基甲酰胺);DMSO-d<sub>6</sub>(氘化二甲基甲酰胺);EtOAc(乙酸乙酯);Et<sub>2</sub>O(乙醚);EtOH(乙醇);MeOH(甲醇);PE(石油醚);THF(四氢呋喃);DIPEA(N,N-二异丙基乙胺);TEA(三乙胺);TFA(三氟乙酸);BOP(六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基-参-(二甲氨基)-磷);HATU(六氟磷酸2-(7-氮杂-1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲脒);TBTU(四氟硼酸O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲脒);DIPC(1,3-二异丙基碳化二亚胺);Me(甲基);Et(乙基);iPr(异丙基);tBu(叔丁基);Boc(叔丁氧基羰基);Bn(苯甲基);Ph(苯基);和AcO(乙酸)。

[0387] 使用KINETEX™逆相管柱(5 $\mu$ M XB-C18-100 Å,50×4.6mm;菲罗门(Phenomenex),00B-4605-E0),用与作为质量检测器的Waters micromass ZQ 4000(MAA050型)和作为UV-可见光检测器的Waters 2487UV偶合的Waters HPLC 2790进行HPLC-MS分析。移动相为溶离剂A(水,0.05%TFA)和溶离剂B(CH<sub>3</sub>OH,0.05%TFA)。HPLC以1mL/min通过10%B到90%B的线性梯度进行8分钟,接着以90%B等度进行2分钟,总进行时间为10分钟。

[0388] 对于所有以下实例,可使用所属领域的技术人员已知的标准处理和纯化方法。除非另有指示,否则所有温度皆以℃(摄氏度)表示。除非另外说明,否则所有反应在室温下进行。本文中的合成方法意图经由特定实例的用途例示可适用的化学方法且不指示本发明的范围。

[0389] 实例1A

[0390] 细胞增殖分析法

[0391] 使用细胞增殖分析法测定测试化合物的生物活性。使用A431人类表皮样癌细胞(ATCC)和人类表皮角质细胞、新生或HEKn细胞(ATCC)测定针对野生型ERBB1的活性。使用HCC827人类NSCLC腺癌细胞(ATCC)(其在外显子19中具有E746-A759的缺失)测定针对突变型ERBB1的活性。使用H1975人类NSCLC腺癌细胞(ATCC)(其具有顺应L858R突变的T790M突变)测定针对抗药性突变型ERBB1的活性。

[0392] A431细胞在补充有10%FBS(龙沙公司(Lonza))、1%青霉素-链霉素和2mM谷氨酰胺(英威公司(Invitrogen))的DMEM(英威公司)中生长。HEKn细胞在补充有HKGS(英威公司)的EPILIFE<sup>®</sup>(英威公司)中生长。HCC827和H1975在补充有10%FBS(龙沙公司)、1%青霉素-链霉素和2mM谷氨酰胺(英威公司)的RPMI1640中培养。细胞在潮湿细胞培养箱中于37°C和5%CO<sub>2</sub>下保持和繁殖。保藏来自上一代的细胞的等分试样以用于液氮储存。细胞的冷冻小瓶在37°C水浴下解冻。将细胞旋转以移除冷冻培养基。新复活的冷冻细胞在培养物中适应10天,随后用于化合物测试。用于分析法的细胞不超过20次继代培养或在培养物中不超过3个月。

[0393] 测试化合物溶解于二甲基甲酰胺(DMSO)中且在测试之前在-20°C下储存。对于细胞增殖分析法,细胞在96孔板(克斯特公司(Costar),3917)中以不同数目接种:A431细胞以2,000个细胞/孔接种,HEKn、HCC827和H1975以1,000个细胞/孔接种。细胞置放于培养箱中过夜。第二天,向细胞添加含测试化合物的DMSO且重新置放于培养箱中保持72小时。同时,通过EnerCount<sup>®</sup>(Codex BioSolutions)测量化合物处理的时间0(T<sub>0</sub>)时的细胞数目。在化合物处理结束时,通过EnerCount再次测量细胞数目作为T<sub>72</sub>值。由0.1%DMSO处理来记录未经处理的对照物(Ctrl)的细胞数目。通过式: $(1 - (T_{72} - T_0) / (Ctrl - T_0)) \times 100$ 计算测试化合物的生长抑制百分比。使用GraphPad Prism,使用非线性S形曲线拟合由10点剂量反应生长抑制测定GI<sub>50</sub>,即抑制细胞生长达50%的化合物浓度。

[0394] 结果概述于表1和2中,其中A表示不超过500nM的值,B表示超过500nM但不超过1μM的值,C表示超过1μM但不超过5μM的值,且D表示超过5μM的值;且其中A'表示超过10的比率,B'表示不超过10但不小于5的比率,C'表示不超过5但不小于2的比率,且D'表示不超过2的比率。

[0395] 表1. 细胞增殖的抑制

化合物	GI <sub>50</sub>			
	HCC827	H1975	HEKn	A431
B1	A	A	D	C
C1	A	A	C	C
C2	A	A	C	C
埃罗替尼	7.0	4381	2200	
阿法替尼	1.0	120	21	1.4
CO-1686	32	109	2500	

[0397] 表2. 选择性



[0398]

化合物	比率(野生型 ERBB1/突变型 ERBB1)			
	HEKn/HCC827	A431/HCC827	HEKn/H1975	A431/H1975
埃罗替尼	A'		D'	
阿法替尼	A'	D'	D'	D'
CO-1686	A'		A'	

[0399] 实例1

[0400] 合成(R)-3-(2-氨基-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯5

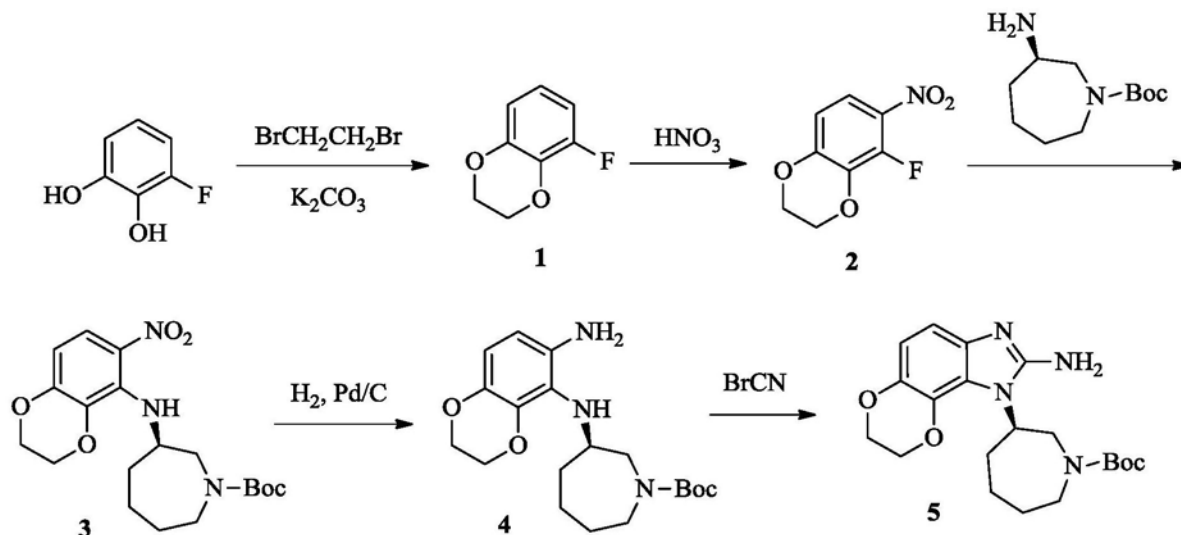
[0401] (R)-3-(2-氨基-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯5的合成展示于方案1中。

[0402] 5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯1。向3-氟苯-1,2-二醇(25.0g, 195mmol)和K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(81.0g, 585mmol)于DMF(150mL)中的混合物中添加1,2-二溴乙烷(33.6ml, 390mmol)。在110℃的温度下搅拌过夜之后,将反应混合物倒入水(500mL)中,用EtOAc(3×500mL)萃取。合并的萃取物用水、盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在减压下浓缩,且用PE/EtOAc(40:1)通过硅胶管柱色谱纯化,得到化合物1。

[0403] 5-氟-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯2。在0℃下向85% HNO<sub>3</sub>(100mL)的溶液中逐份添加5-氟-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯1(20.0g, 130mmol)。在0℃下搅拌30分钟之后,将反应混合物倒在冰水(800mL)上,用EtOAc(3×500mL)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在减压下蒸发,且用PE/DCM(4:1)通过硅胶管柱色谱纯化,得到化合物2(18.9%产率,4.88g)。

[0404] 方案1

[0405]



[0406] (R)-3-((6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯3。向5-氟-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯2(1.2g, 6.03mmol)于无水N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)(15mL)中的溶液中添加(R)-3-氨基氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯(1.35g, 6.33mmol)和DIPEA(1.5mL)。在120℃下搅拌过夜之后,反应混合物冷却到室温且添加水(200mL)。反应混合物用EtOAc(200mL×3)萃取。合并的有机萃取物用盐水洗涤,经

无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥,在减压下蒸发且用PE/EtOAc (5:1)通过硅胶管柱纯化,得到化合物3 (97%产率,2.3g)。

[0407] (R)-3-((6-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基)氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯4。在氮气氛围下向(R)-3-(6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯3 (2.3g, 5.85mmol)于MeOH (100mL)中的溶液中添加10% Pd/c (400mg)。在氢气氛围下,在室温下搅拌反应混合物过夜。经由硅藻土垫滤出催化剂且在真空中浓缩滤液,得到化合物4 (94.3%产率,2.0g),其未经进一步纯化即直接用于下一步骤中。

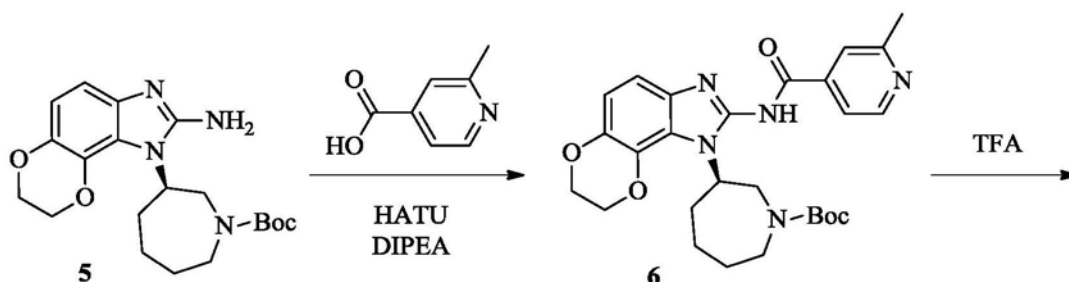
[0408] (R)-3-(2-氨基-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯5。向(R)-3-(6-氨基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-5-基氨基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯4 (2.1g, 5.78mmol)于50mL MeOH/ACN/H<sub>2</sub>O (3:1:1)中的溶液中添加BrCN (1.05g)。在50℃下搅拌过夜之后,反应混合物在真空中浓缩且用DCM/MeOH (45:1)通过硅胶管柱纯化残余物,得到化合物5 (93.5%产率,2.1g)。C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>的MS观测值(M+H<sup>+</sup>):389.30;HPLC滞留时间:3.59分钟。

[0409] 实例2

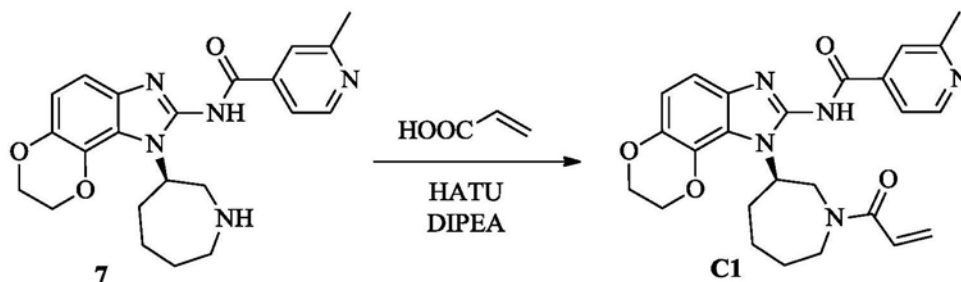
[0410] 合成(R)-N-(1-(1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟碱酰胺C1

[0411] (R)-N-(1-(1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟碱酰胺C1的合成展示于方案2中。

[0412] 方案2



[0413]



[0414] (R)-3-(2-(2-甲基异烟碱酰胺基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯6。2-甲基异烟碱酸 (0.050g, 0.036mmol)和HATU (0.150g, 0.040mmol)溶解于DMF混合物 (4mL)中,接着添加10摩尔百分比的4-二甲基氨基吡啶 (DMAP)和DIPEA (0.18mL, 1mmol)。搅拌反应混合物10分钟,随后添加到(R)-3-(2-氨基-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯5 (0.130g, 0.033mmol)于DMF (1mL)中的溶液中。在搅拌一小时之

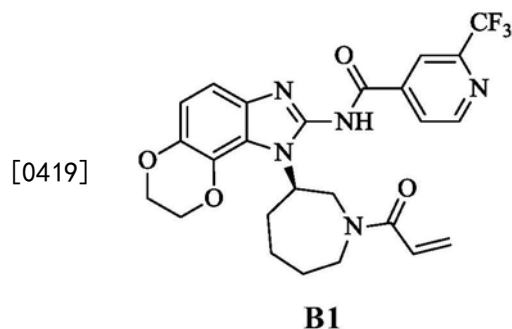
后,从反应物去除溶剂。残余物溶解于EtOAc (200mL) 中。有机溶液用饱和NaHCO<sub>3</sub> (10mL)、盐水 (40mL) 洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且在真空下浓缩。通过硅胶管柱(含0-2% 甲醇的DCM) 纯化所得残余物,得到(R)-3-(2-(2-甲基异烟碱酰胺基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯6 (83%产率,0.139g)。

[0415] (R)-N-(1-(氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟碱酰胺7。(R)-3-(2-(2-甲基异烟碱酰胺基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-1-基)氮杂环庚烷-1-甲酸叔丁酯6 (139mg,0.027mmol) 溶解于DCM (2mL) 中。添加三氟乙酸 (1.0mL) 且在室温下搅拌反应混合物1小时。去除溶剂。所得残余物溶解于50mL DCM中且用饱和NaHCO<sub>3</sub> (15mL)、盐水 (20mL) 洗涤,经无水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥且浓缩,得到(R)-N-(1-(氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟碱酰胺7 (91%产率,100mg)。

[0416] (R)-N-(1-(1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟碱酰胺C1。丙烯酸 (0.25mmol,24mg) 和HATU (94mg,0.25mmol) 在DMF (8mL) 中混合,接着添加DMAP (0.022mmol,4mg) 和DIPEA (0.6mmol,0.1mL)。在搅拌5分钟之后,将混合物添加到(R)-N-(1-(氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟碱酰胺7 (91mg,0.22mmol) 于DMF (1mL) 中的溶液中。反应混合物进一步搅拌过夜且接着用DCM (60mL) 稀释,用饱和碳酸氢钠溶液 (10mL) 和水 (10mL) 洗涤,经无水硫酸钠干燥且浓缩。用含1-10% MeOH的DCM通过硅胶管柱纯化所得残余物,得到(R)-N-(1-(1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲基异烟碱酰胺C1 (27%产率,25mg)。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的MS计算值:460.7 (M-H);HPLC滞留时间:2.34分钟。

[0417] 实例3

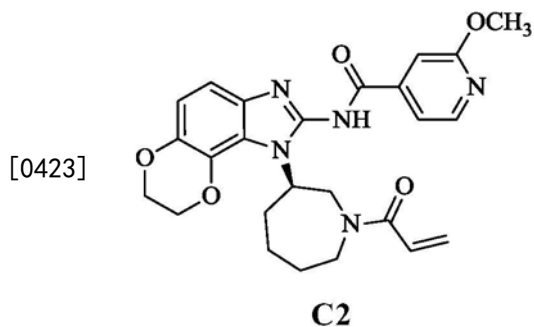
[0418] 合成(R)-N-(1-(1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)异烟碱酰胺B1



[0420] 根据如实例2中描述的程序合成(R)-N-(1-(1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)异烟碱酰胺B1。C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>的MS计算值:514.8 (M-H);HPLC滞留时间:2.55分钟。

[0421] 实例4

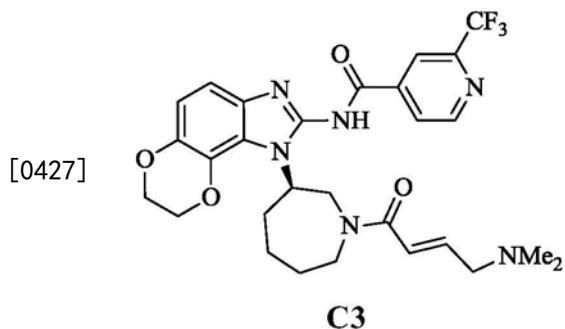
[0422] 合成(R)-N-(1-(1-丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲氧基异烟碱酰胺C2



[0424] 根据如实例2中描述的程序合成(R)-N-(1-(1-(丙烯酰基氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-甲氧基异烟碱酰胺C2。C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>的MS计算值:476.6 (M-H<sup>-</sup>);HPLC滞留时间:2.78分钟。

[0425] 实例5

[0426] 合成(R,E)-N-(1-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰基)氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)异烟碱酰胺C3



[0428] 根据如实例2中描述的程序合成(R,E)-N-(1-(4-(二甲氨基)丁-2-烯酰基)氮杂环庚烷-3-基)-7,8-二氢-1H-[1,4]二氧杂环己烯并[2',3':3,4]苯并[1,2-d]咪唑-2-基)-2-(三氟甲基)异烟碱酰胺C3。C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>的MS计算值:571.5 (M-H<sup>-</sup>);HPLC滞留时间:2.10分钟。

[0429] \*\*\*\*\*

[0430] 提供上文阐述的实例以向所属领域的技术人员提供程度制备和使用所主张的实施例的全部公开内容和说明,且不意图限制本文中所披露的范围。所属领域的技术人员可显而易见的变化意图属于以下权利要求书的范围内。本说明书中所引用的所有公开案、专利和专利申请案皆以引用的方式并入本文中,如同每个这类公开案、专利或专利申请案特定地且个别地指示以引用的方式并入一般。