



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104513253 A

(43) 申请公布日 2015. 04. 15

(21) 申请号 201310714905. 0 *A61K 31/675*(2006. 01)
(22) 申请日 2013. 12. 20 *A61K 31/504*(2006. 01)
(30) 优先权数据 *A61K 31/529*(2006. 01)
61/885347 2013. 10. 01 US *A61K 31/53*(2006. 01)
(71) 申请人 南京波尔泰药业科技有限公司 *A61K 31/4995*(2006. 01)
地址 211135 中国江苏省南京市麒麟科技创 *A61P 35/00*(2006. 01)
新园(生态科技城)东麒路 277 号
(72) 发明人 宋运涛 A. J. 布里奇
(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公
司 72001
代理人 周齐宏 梁谋
(51) Int. Cl.
C07D 491/18(2006. 01)
C07D 497/18(2006. 01)
C07F 9/6571(2006. 01)
C07F 5/02(2006. 01)
C07D 515/18(2006. 01)
C07D 491/22(2006. 01)
C07D 513/22(2006. 01)
A61K 31/439(2006. 01)
A61K 31/69(2006. 01)

权利要求书131页 说明书86页

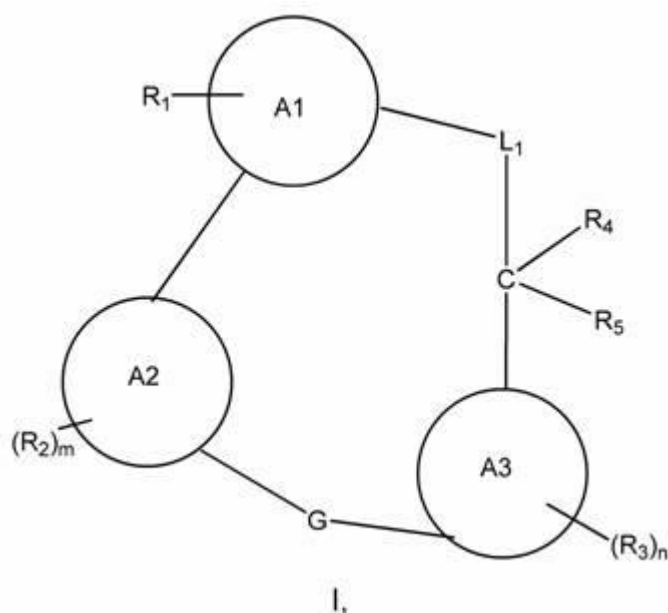
(54) 发明名称

用于治疗增殖性疾病的大环化合物

(57) 摘要

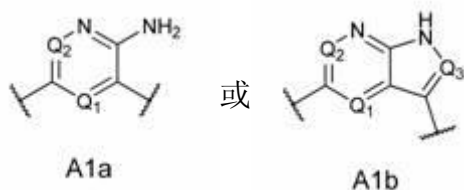
本发明的化合物和盐抑制激酶,尤其是间变性淋巴瘤激酶(ALK)和HGF受体酪氨酸激酶(RTK)c-Met,并可用于治疗或改善异常细胞增殖性疾病,如癌症。

1. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐, 其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

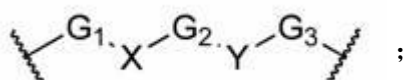
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基, 其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基, 其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键;

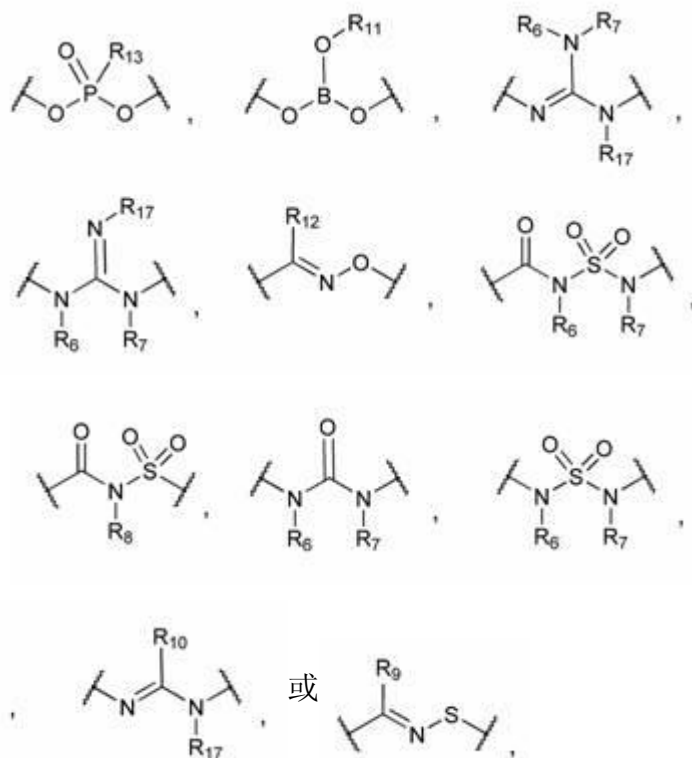
G 是



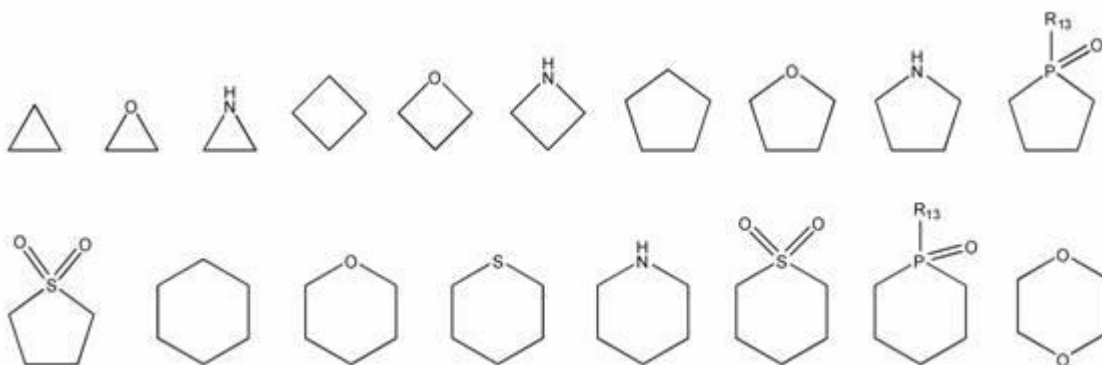
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C($

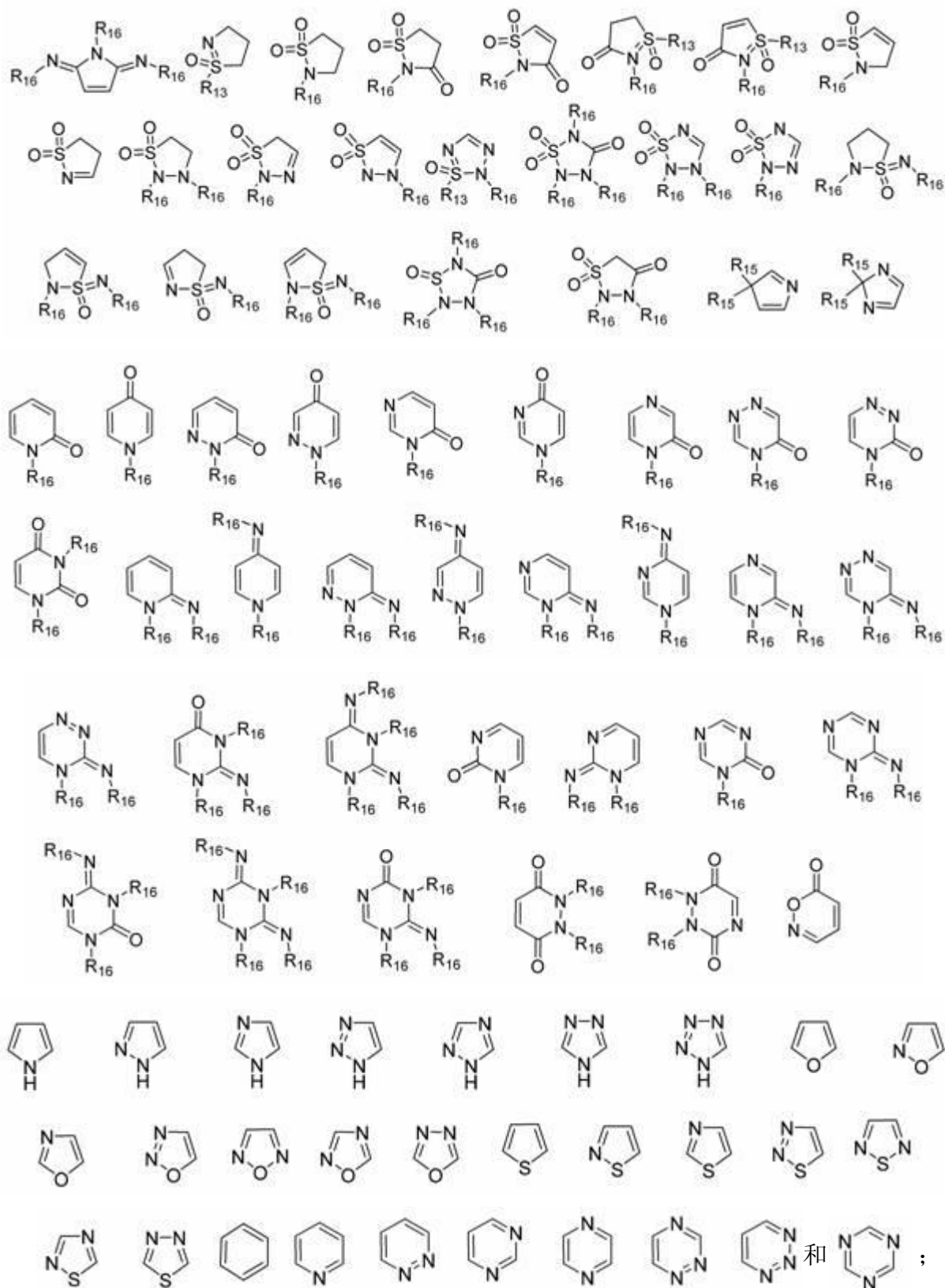
$=\text{NNR}_6\text{R}_7$)-、 $-\text{CF}_2$ -、 $-\text{CR}_9=\text{CR}_{10}\text{CR}_9\text{R}_{10}$ -、 $-\text{O}(\text{CR}_9\text{R}_{10})_o$ -、 $-\text{S}(\text{O})_x(\text{CR}_9\text{R}_{10})_o$ - 或 $-\text{NR}_8(\text{CR}_9\text{R}_{10})_o$ - 或键；

X 和 Y 各自独立地为键或 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_8-$ 、 $-(\text{N}(\text{OR}_{11})-$ 、 $-(\text{N}(\text{NR}_6\text{R}_7)-$ 、 $-\text{B}(\text{OR}_{11})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{P}(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{R}_{13})=\text{N}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{N}(\text{R}_6\text{R}_7))=\text{N}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_{13})\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $\text{B}(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{12})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_{17}\text{R}_{17})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}_{11})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{17})\text{N}(\text{R}_{17})-$ 、



或二价环系,其选自:





烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、肼基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ ；

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-S(O)_x(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ；

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基；

各 R_6 和 R_7 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_8 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基；

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基；

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂

环基和 5-12 元杂芳基,或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系,其中最多一个碳原子被 NR_8 、O、S(O)_x 或 S(O)(NR_8) 替代;

各 R_{15} 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、-NHOH、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、O(C_1 - C_6 烷基)、O(C_3 - C_6 烯基)、O(C_3 - C_6 炔基)、O(C_3 - C_6 环烷基)、O(C_3 - C_7 环烯基)、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、N(R_8) COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、S(O)_x R_{13} 、S(R_{13})(=O)= NR_8 、S(=O)(= NR_8) NR_6R_7 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 ONR_6R_7 、ON(R_8) COR_{12} 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、-N=S(=O)(R_{13}) R_{13} 、-N=S(=O)(NR_6R_7) R_{13} 、P(O)(R_{14})₂、P(O)(OR_{11}) R_{13} 、P(O)(OR_{11})₂、P(O)(NR_6R_7) OR_{11} 、P(O)(NR_6R_7) R_{13} 、P(O)(NR_6R_7)₂、OP(O)(R_{14})₂、OP(O)(OR_{11}) R_{13} 、OP(O)(OR_{11})₂、OP(O)(NR_6R_7) OR_{11} 、OP(O)(NR_6R_7) R_{13} 、OP(O)(NR_6R_7)₂、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、4-12 元杂环基、-(C_1 - C_6 亚烷基) OR_{11} 、-(C_1 - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、-O(C_1 - C_6 亚烷基) OR_{11} 、-O(C_1 - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、- $NR_8(C_1$ - C_6 亚烷基) OR_{11} 和 - $NR_8(C_1$ - C_6 亚烷基) NR_6R_7 ,或是与 A2、A3、X、Y、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{16} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、羟基、O(C_1 - C_6 烷基)、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、S(O)_x R_{13} 、S(R_{13})(=O)= NR_8 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6 - C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C_1 - C_6 亚烷基) OR_{11} 、-(C_1 - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、-O(C_1 - C_6 亚烷基) OR_{11} 、-O(C_1 - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、P(O)(R_{14})₂、P(O)(OR_{11}) R_{13} 、P(O)(OR_{11})₂、P(O)(NR_6R_7) OR_{11} 、P(O)(NR_6R_7) R_{13} 和 P(O)(NR_6R_7)₂,或是与 A2、A3、X、Y、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{17} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、S(O)_x R_{13} 、S(R_{13})(=O)= NR_8 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6 - C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C_1 - C_6 亚烷基) OR_{11} 、-(C_1 - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、P(O)(R_{14})₂、P(O)(OR_{11}) R_{13} 、P(O)(OR_{11})₂、P(O)(NR_6R_7) OR_{11} 、P(O)(NR_6R_7) R_{13} 或 P(O)(NR_6R_7)₂,或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

m 是 0-3;

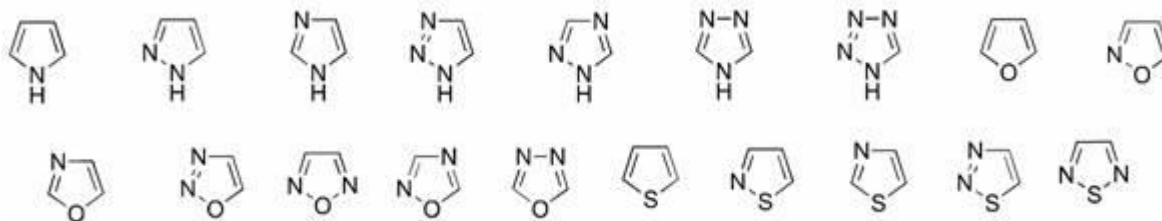
n 是 0-2;

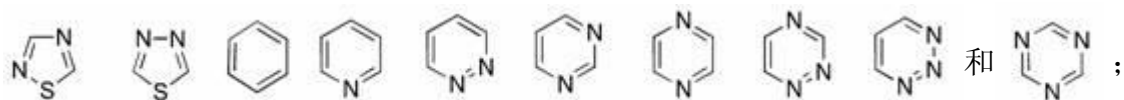
o 是 0-3;

p 是 0-2;且

x 是 0-2;

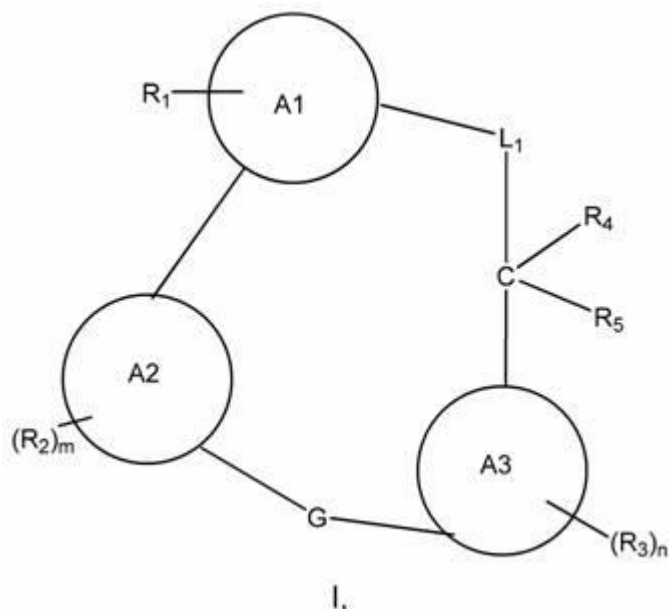
条件是当 A1 是 A1a,且仅存在 X 和 Y 中的一个,且 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有一个选自 N 和 O 的杂原子,且 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中不含碳-碳双键,且 R_3 是卤素或 C_{1-6} 烷基,且 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{15} 和 R_{16} 都不含有磷、硫-氮双键、键合到两个氮原子上的硫、键合到一个氧原子上的氮、碳酸酯、氨基甲酸酯或脒时;则 X 和 Y 都不选自:O、 NR_8 、 $CONR_8$ 、 NR_8CO 、





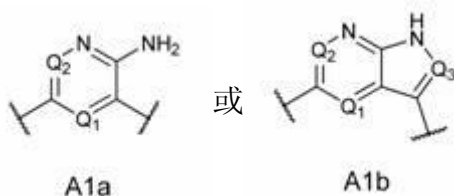
且如果在二价环系上 C=O、C=N 或 C=S 的相邻位置或与 C=O、C=N 或 C=S 插烯连接的位置处的互变异构化可导致所述二价环系的芳构化,那么任何键合到所述二价环系上这些位置处的 R_{15} 或 R_{16} 取代基不是 H。

2. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐,其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

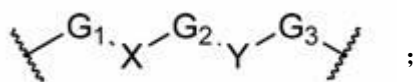
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

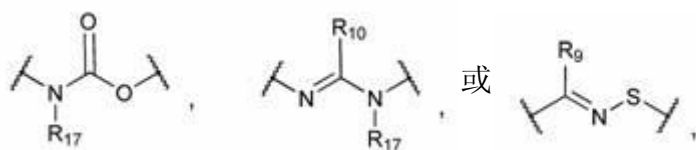
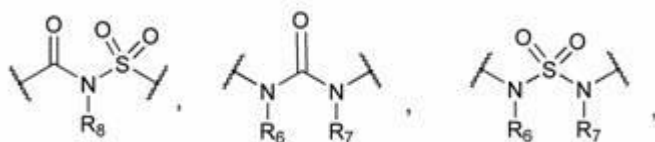
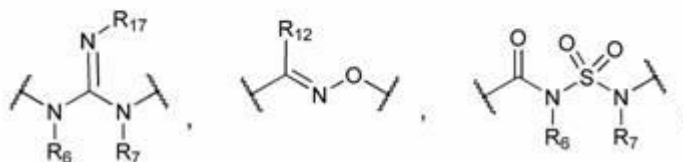
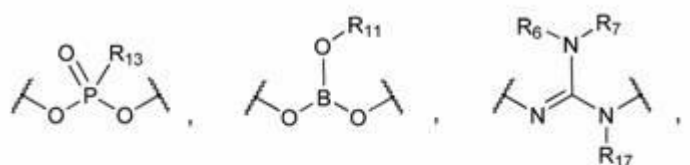
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键；

G 是

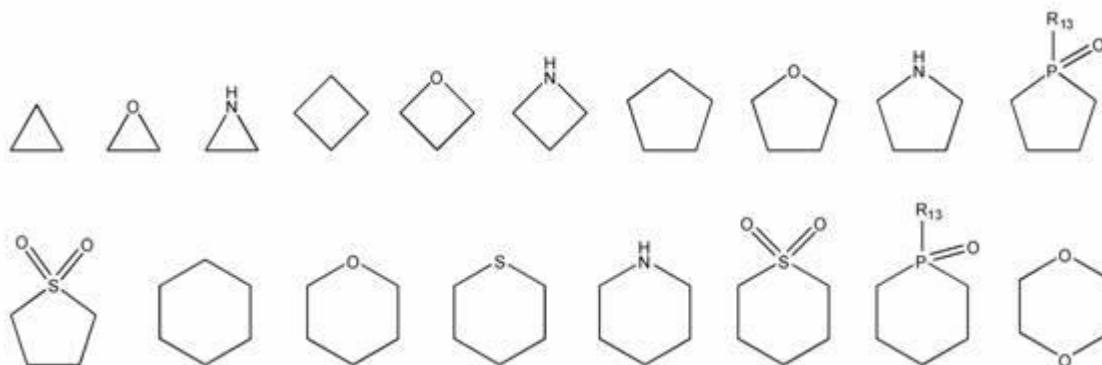


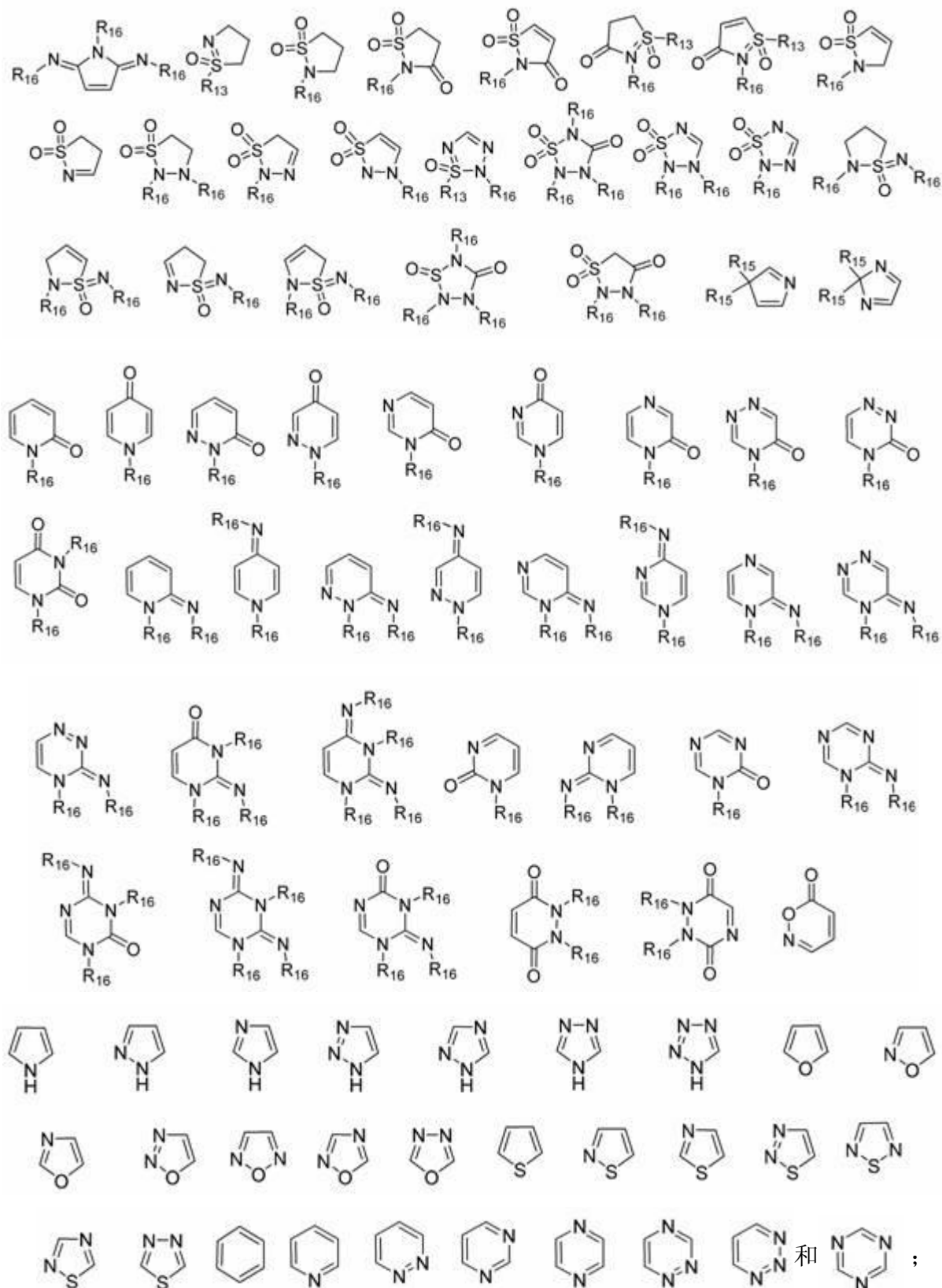
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或键；

X 和 Y 各自独立地为键或 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-$ 、 $-(N(NR_6R_7)-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ 、



或二价环系,其选自:





其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_6 环

烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、肼基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ ；

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-S(O)_x(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ；

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基；

各 R_6 和 R_7 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_8 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基；

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基；

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂

环基和 5-12 元杂芳基,或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系,其中最多一个碳原子被 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 或 $S(O)(NR_8)$ 替代;

各 R_{15} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 ONR_6R_7 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、4-12 元杂环基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$,或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{16} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、羟基、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $P(O)(NR_6R_7)_2$,或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{17} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 或 $P(O)(NR_6R_7)_2$,或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

m 是 0-3;

n 是 0-2;

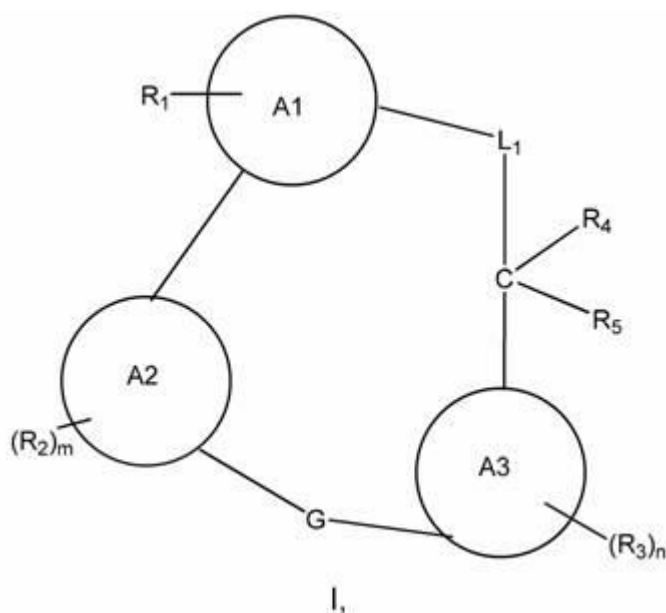
o 是 0-3;

p 是 0-2;且

x 是 0-2;

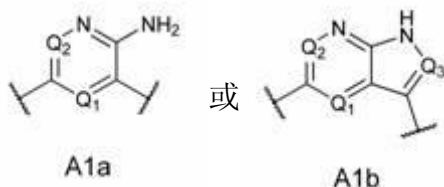
条件是当 A_1 是 A_{1a} 时,则 X 和 Y 都不是键。

3. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐,其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

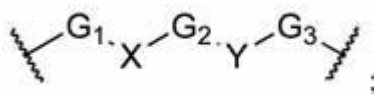
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

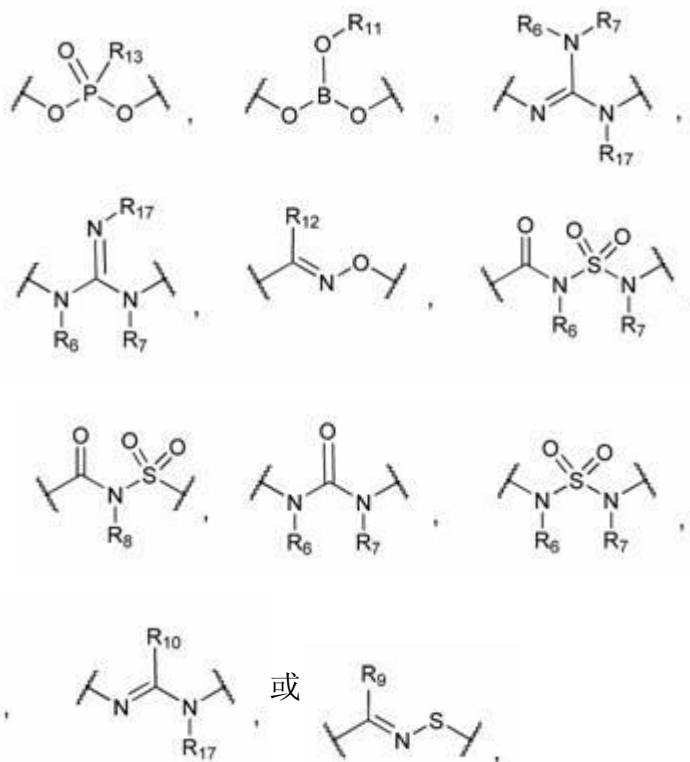
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键;

G 是

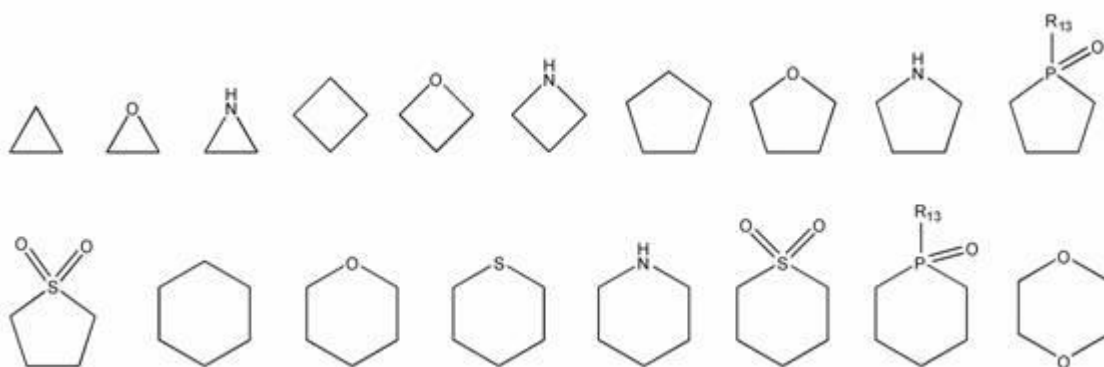


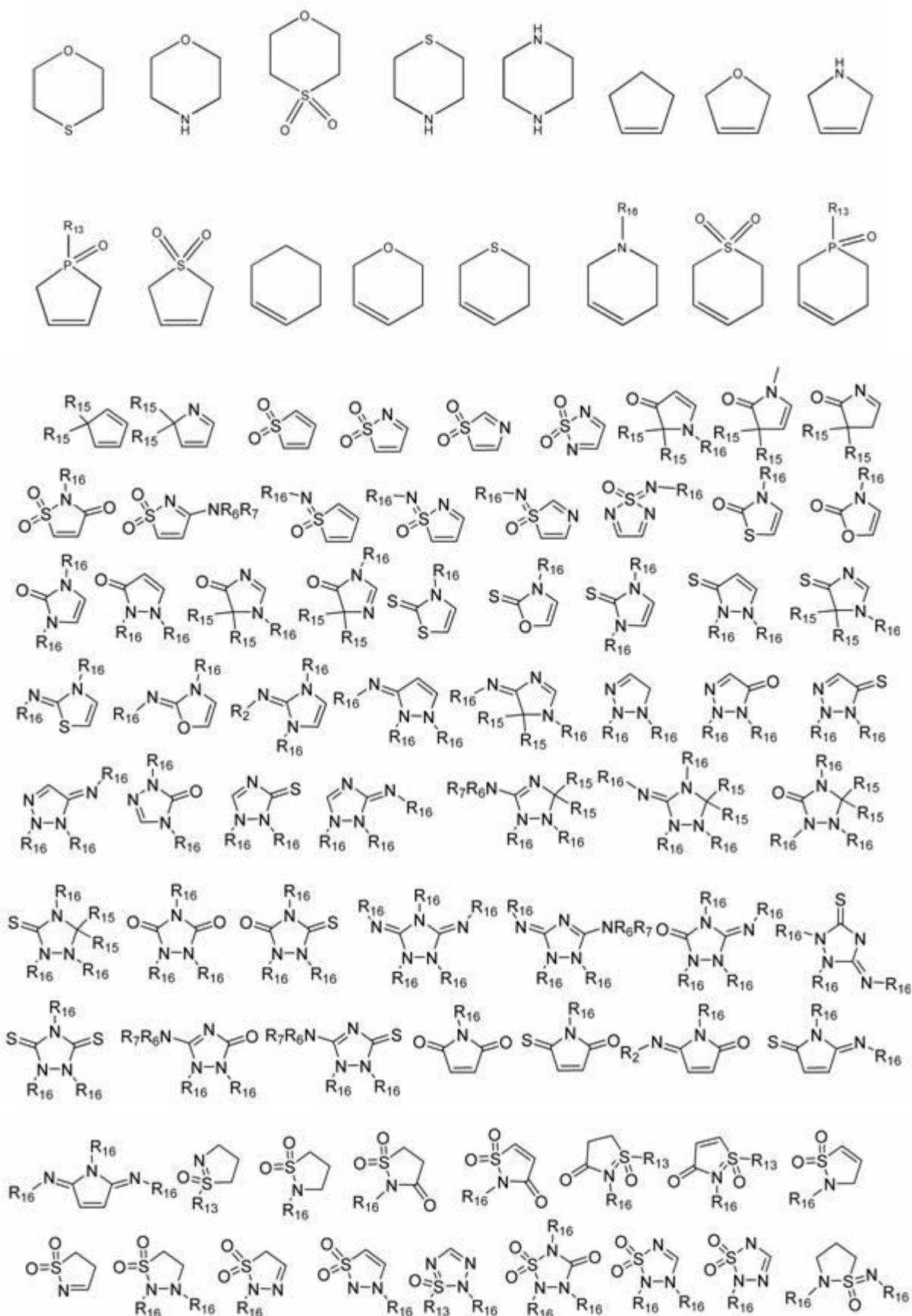
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或键;

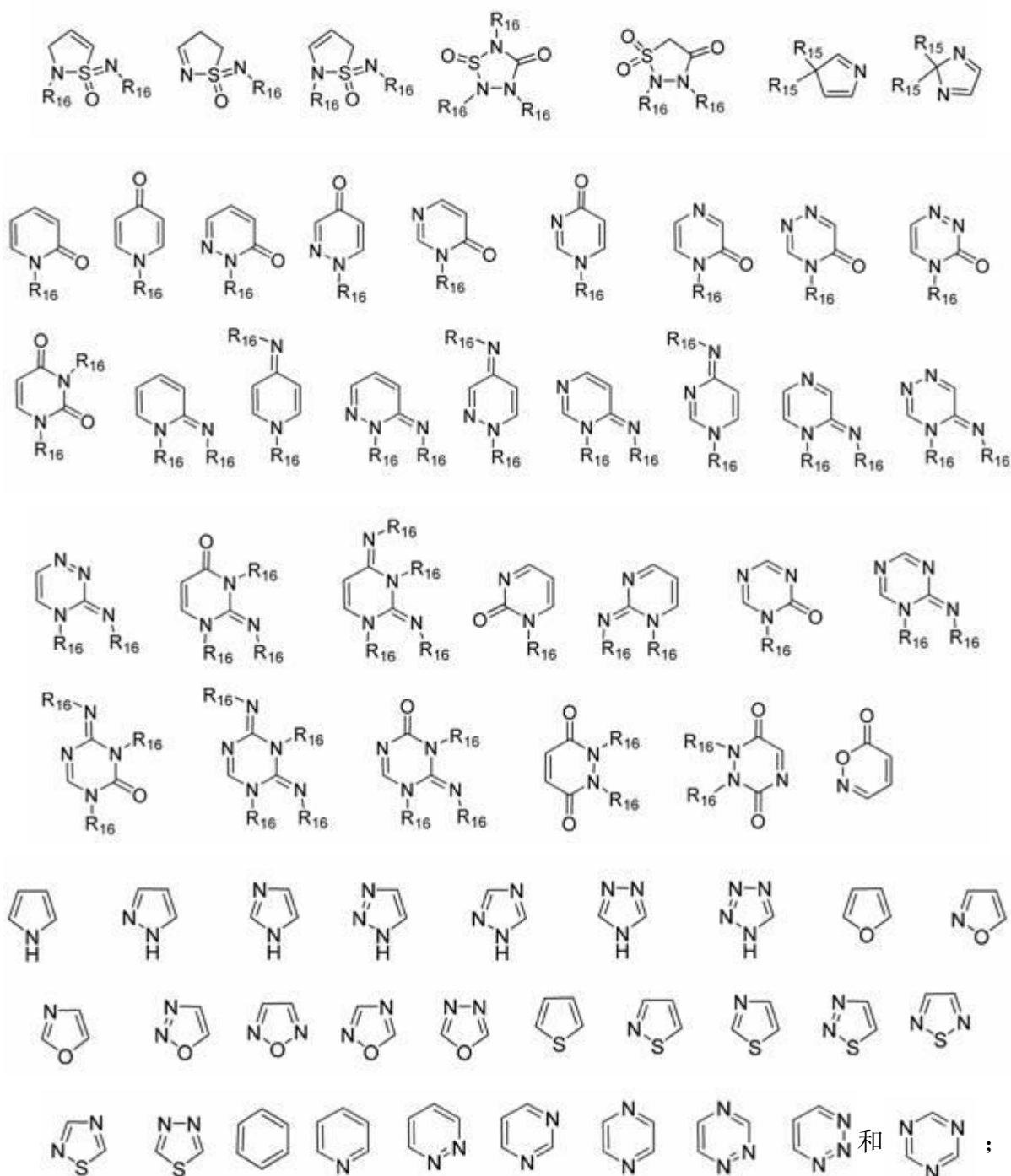
X 和 Y 各自独立地为键或 -O-、-NR₈-、-N(OR₁₁)-、-N(NR₆R₇)-、-B(OR₁₁)-、-S(O)_x-、-S(O)(=NR₈)-、-P(R₁₃)-、-P(O)(R₁₃)-、-P(O)(OR₁₁)-、-C(O)NR₈-、-SO₂NR₈-、-S(O)(R₁₃)=N-、-S(O)(=NR₆)N(R₇)-、-S(O)(N(R₆R₇))=N-、-P(O)(R₁₃)O-、-P(O)(OR₁₁)O-、B(OR₁₁)O-、-N(R₆)N(R₇)-、-N(R₁₇)N(R₇)-、-N=N-、-N(R₁₇)O-、-C(R₁₂)=N-、-C(NR₁₇R₁₇)=N-、-C(OR₁₁)=N-、-C(=NR₆)N(R₇)-、-C(=NR₁₇)N(R₁₇)-,



或二价环系,其选自:







其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_{12}$ 环烷基、 $\text{C}_4\text{-C}_6$ 环烯基、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基或 5-12 元杂芳基 ;

各 R_2 独立地选自 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-\text{NHOH}$ 、 $-\text{NR}_8\text{OR}_{11}$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{ 烯基})$ 、 $\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{ 炔基})$ 、 $\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_6\text{ 环烷基})$ 、 $\text{O}(\text{C}_3\text{-C}_7\text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 OCOR_{12} 、 $\text{N}(\text{R}_8)\text{COR}_{12}$ 、 $\text{ON}(\text{R}_8)\text{COR}_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 CONR_6R_7 、 $\text{NR}_8\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_8\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{ONR}_8\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{OCO}_2\text{R}_{12}$ 、 OCONR_6R_7 、 $\text{S}(\text{O})_x\text{R}_{13}$ 、 $\text{S}(\text{R}_{13})$ ($=\text{O}$)= NR_8 、

$S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基) OR_{11} 、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基) NR_6R_7 、 $-O(C_1-C_6$ 亚烷基) OR_{11} 、 $-O(C_1-C_6$ 亚烷基) NR_6R_7 、 $-NR_8(C_1-C_6$ 亚烷基) OR_{11} 和 $NR_8(C_1-C_6$ 亚烷基) NR_6R_7 ；

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6$ 烷基) 和 $-S(O)_x(C_1-C_6$ 烷基)；

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基；

各 R_6 和 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N、 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_8 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基；

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6$ 烷基)、 $O(C_3-C_6$ 烯基)、 $O(C_3-C_6$ 炔基)、 $O(C_3-C_6$ 环烷基)、 $O(C_3-C_7$ 环烯基)、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N、 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基；

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系，其中最多一个碳原子被 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 或 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{15} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 $O(C_1-C_6$ 烷基)、 $O(C_3-C_6$ 烯基)、 $O(C_3-C_6$ 炔基)、 $O(C_3-C_6$ 环烷基)、 $O(C_3-C_7$ 环烯基)、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、

CONR₆R₇、NR₈CONR₆R₇、NR₈CO₂R₁₁、OCO₂R₁₂、OCONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃)(=O)=NR₈、S(=O)(=NR₈)NR₆R₇、SO₂NR₆R₇、NR₈SO₂R₁₃、NR₈SO₂NR₆R₇、NR₈S(=O)(=NR₈)R₁₃、ONR₆R₇、ON(R₈)COR₁₂、ONR₈CONR₆R₇、ONR₈CO₂R₁₁、ONR₈SO₂R₁₃、ONR₈SO₂NR₆R₇、-N=S(=O)(R₁₃)R₁₃、-N=S(=O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(R₁₄)₂、P(O)(OR₁₁)R₁₃、P(O)(OR₁₁)₂、P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、P(O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(NR₆R₇)₂、OP(O)(R₁₄)₂、OP(O)(OR₁₁)R₁₃、OP(O)(OR₁₁)₂、OP(O)(NR₆R₇)OR₁₁、OP(O)(NR₆R₇)R₁₃、OP(O)(NR₆R₇)₂、NR₈P(O)(R₁₄)₂、NR₈P(O)(OR₁₁)R₁₃、NR₈P(O)(OR₁₁)₂、NR₈P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、NR₈P(O)(NR₆R₇)R₁₃、NR₈P(O)(NR₆R₇)₂、4-12 元杂环基、-(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、-O(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-O(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、-NR₈(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁ 和 -NR₈(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇，或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键；

各 R₁₆ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₇ 环烯基、CF₃、羟基、O(C₁-C₆ 烷基)、COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃)(=O)=NR₈、SO₂NR₆R₇、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、-O(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-O(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、P(O)(R₁₄)₂、P(O)(OR₁₁)R₁₃、P(O)(OR₁₁)₂、P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、P(O)(NR₆R₇)R₁₃ 和 P(O)(NR₆R₇)₂，或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键；

各 R₁₇ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₇ 环烯基、CF₃、COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃)(=O)=NR₈、SO₂NR₆R₇、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、P(O)(R₁₄)₂、P(O)(OR₁₁)R₁₃、P(O)(OR₁₁)₂、P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、P(O)(NR₆R₇)R₁₃ 或 P(O)(NR₆R₇)₂，或两个 R₁₇ 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基；

m 是 0-3；

n 是 0-2；

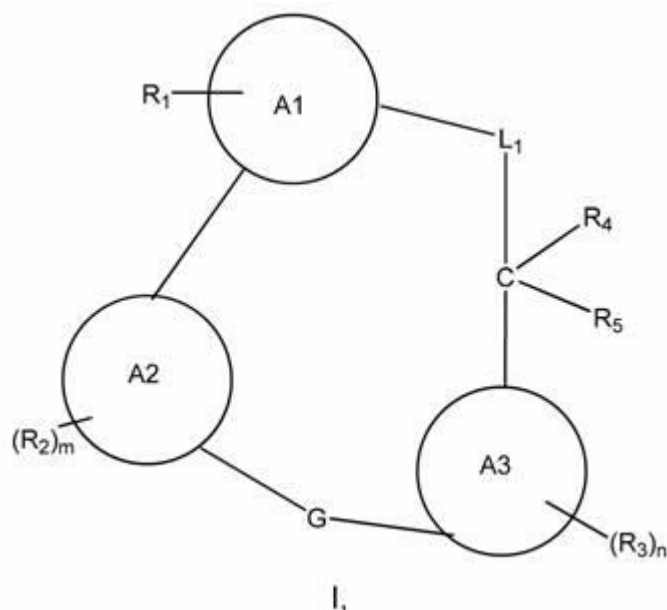
o 是 0-3；

p 是 0-2；且

x 是 0-2；

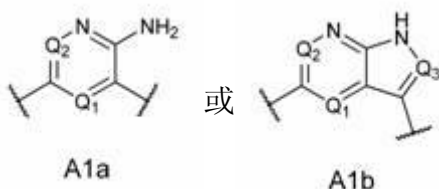
条件是当 A1 是 A1a 且 X 和 Y 中的至少一个是键时，则 X 和 Y 都不选自：-O-、-NR₈-、-C(O)NR₈-、-NR₈C(O)-、亚芳基和亚杂芳基。

4. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐,其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

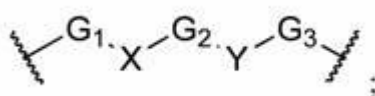
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

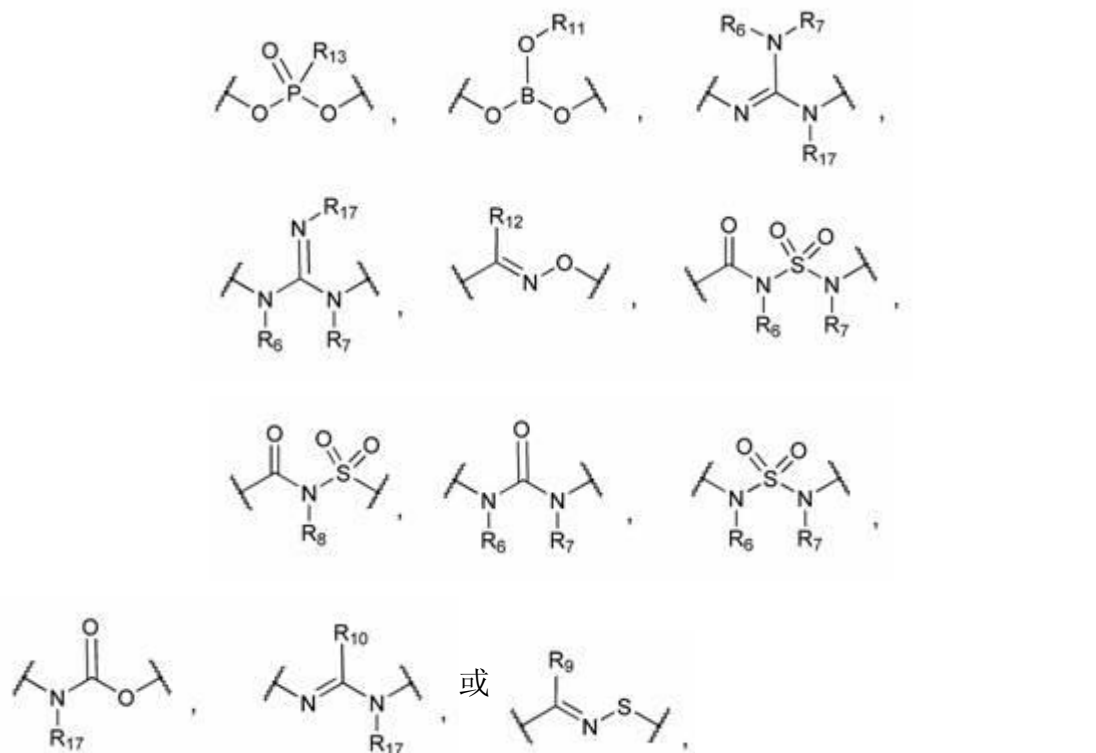
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键;

G 是

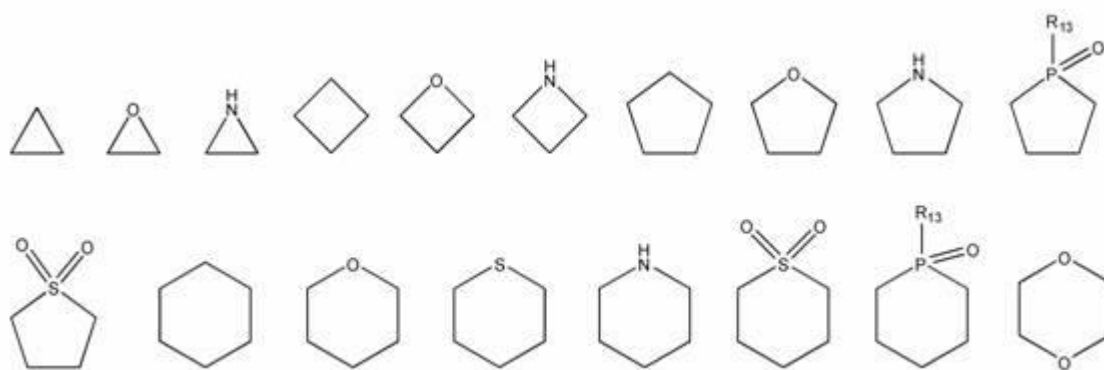


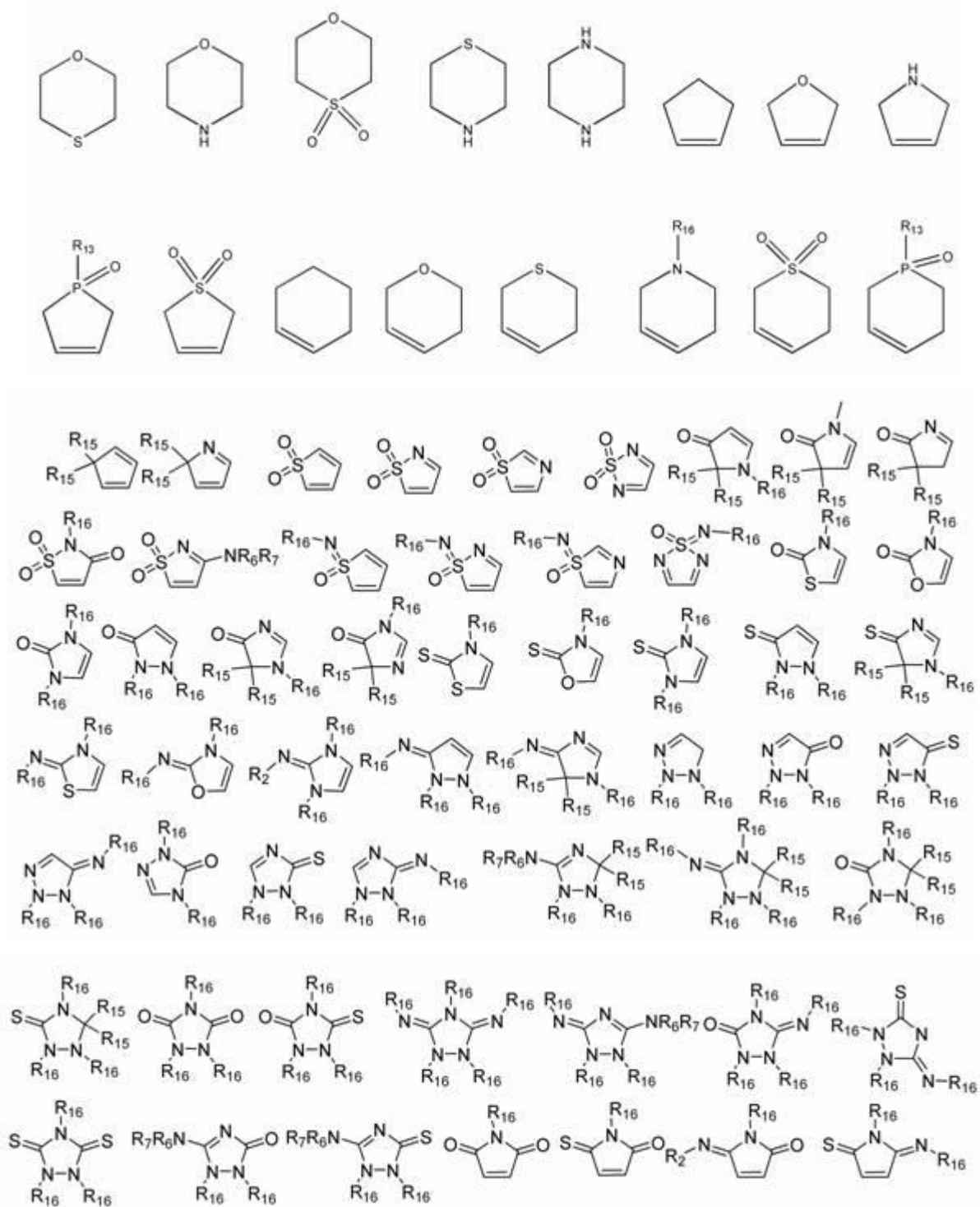
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或键;

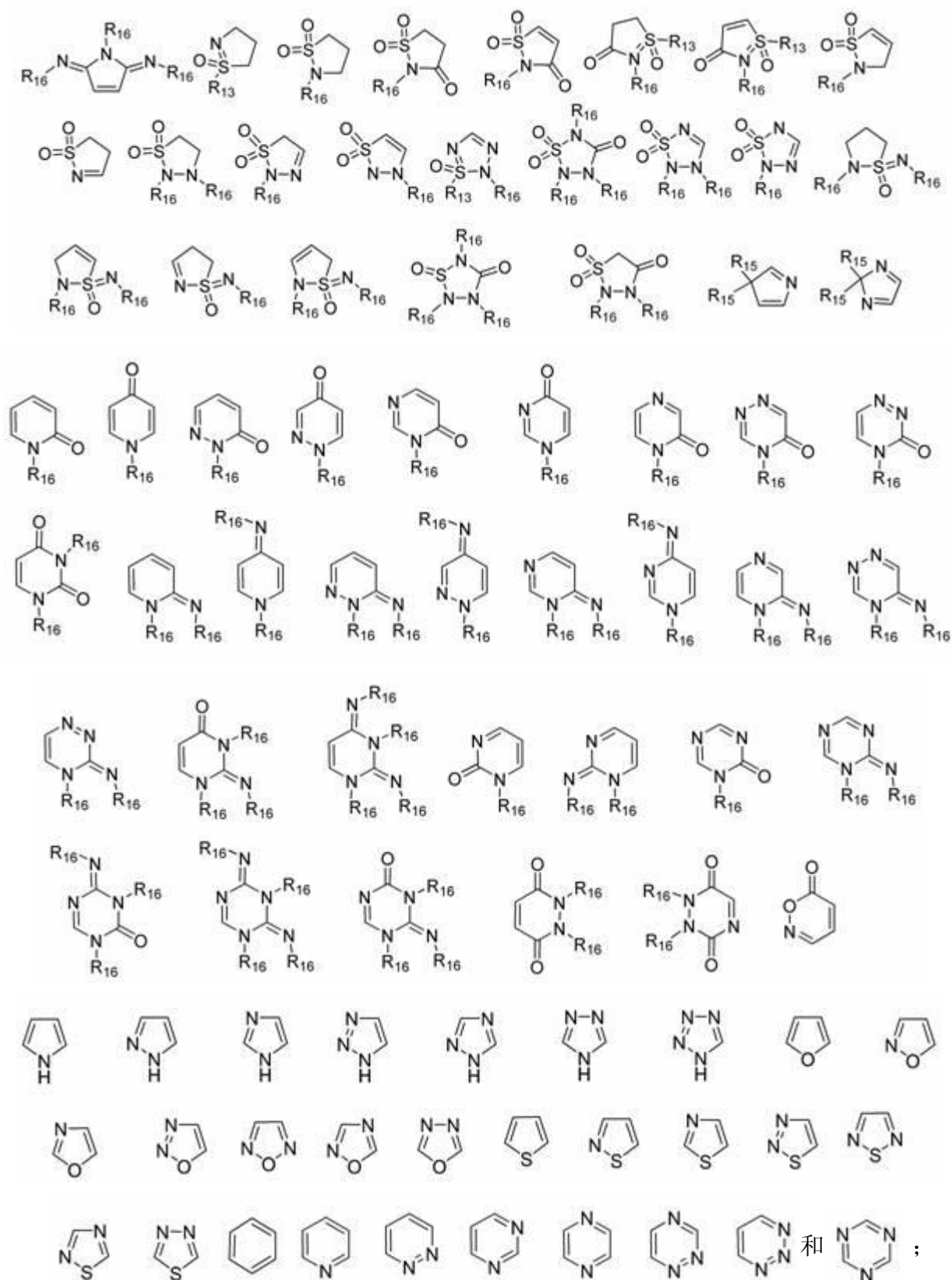
X 和 Y 各自独立地为键或 -O-、-NR₈-、-N(OR₁₁)-、-N(NR₆R₇)-、-B(OR₁₁)-、-S(O)_x-、-S(O)(=NR₈)-、-P(R₁₃)-、-P(O)(R₁₃)-、-P(O)(OR₁₁)-、-C(O)NR₈-、-SO₂NR₈-、-S(O)(R₁₃)=N-、-S(O)(=NR₆)N(R₇)-、-S(O)(N(R₆R₇))=N-、-P(O)(R₁₃)O-、-P(O)(OR₁₁)O-、B(OR₁₁)O-、-N(R₆)N(R₇)-、-N(R₁₇)N(R₇)-、-N=N-、-N(R₁₇)O-、-C(R₁₂)=N-、-C(NR₁₇R₁₇)=N-、-C(OR₁₁)=N-、-C(=NR₆)N(R₇)-、-C(=NR₁₇)N(R₁₇)-,



或二价环系,其选自:







烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、肼基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ ；

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-S(O)_x(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ；

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基；

各 R_6 和 R_7 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_8 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基；

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基；

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂

环基和 5-12 元杂芳基,或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系,其中最多一个碳原子被 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 或 $S(O)(NR_8)$ 替代;

各 R_{15} 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 ONR_6R_7 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、4-12 元杂环基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$,或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{16} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、羟基、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $P(O)(NR_6R_7)_2$,或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{17} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 或 $P(O)(NR_6R_7)_2$,或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

m 是 0-3;

n 是 0-2;

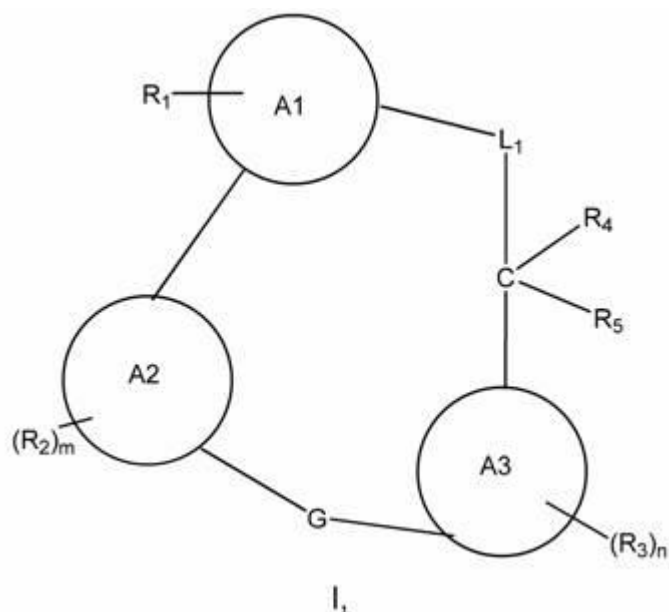
o 是 0-3;

p 是 0-2;且

x 是 0-2;

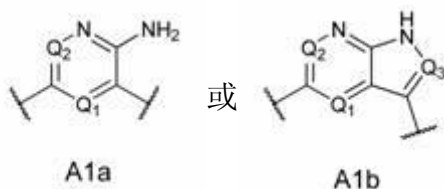
条件是当 A_1 是 A_{1a} 时,则 X 和 Y 各自独立地选自 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 和 $-NR_8C(O)-$ 。

5. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐,其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

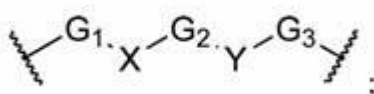
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

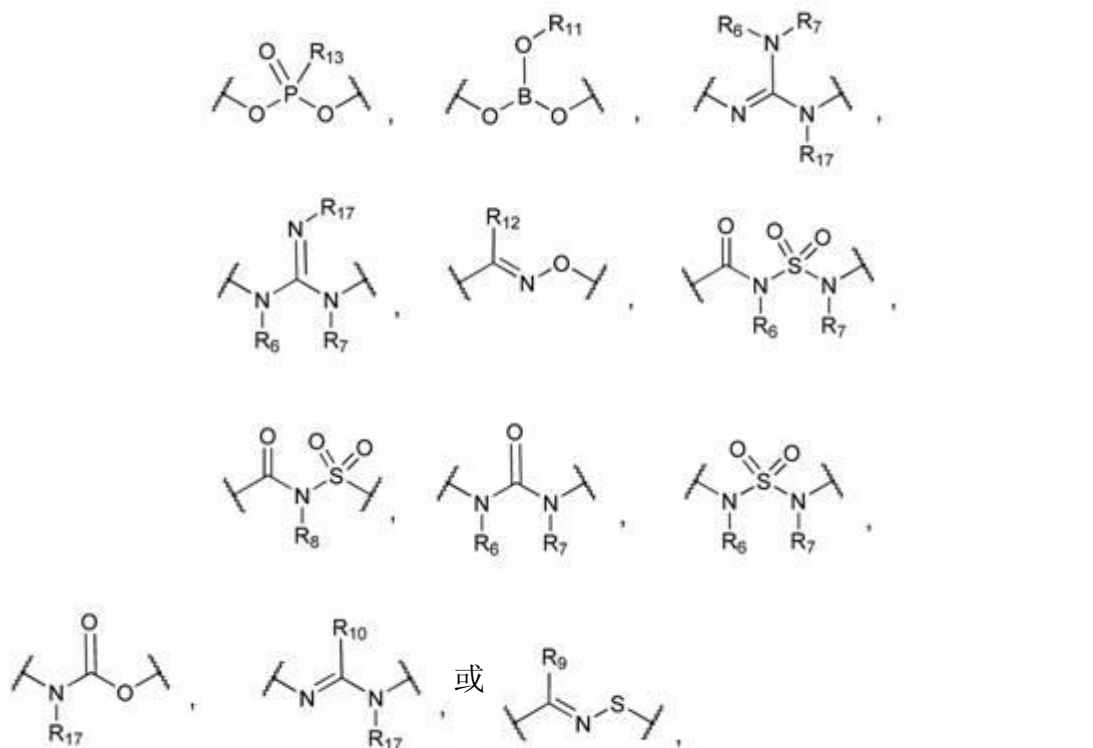
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键;

G 是

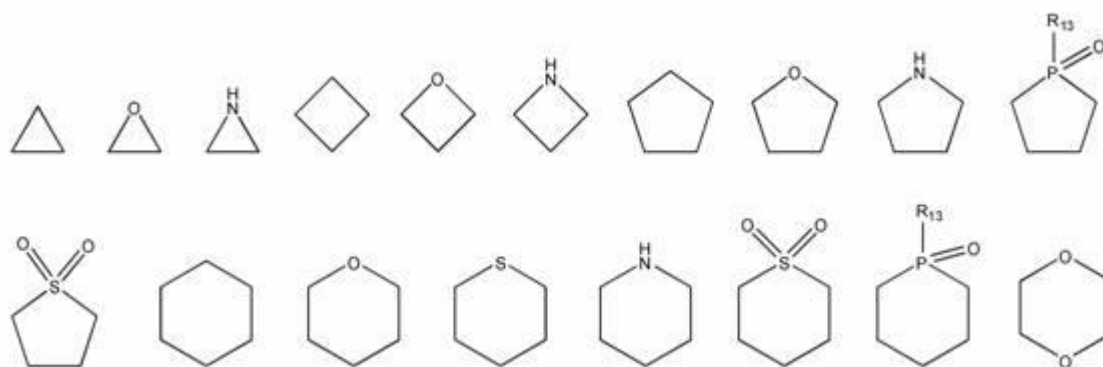


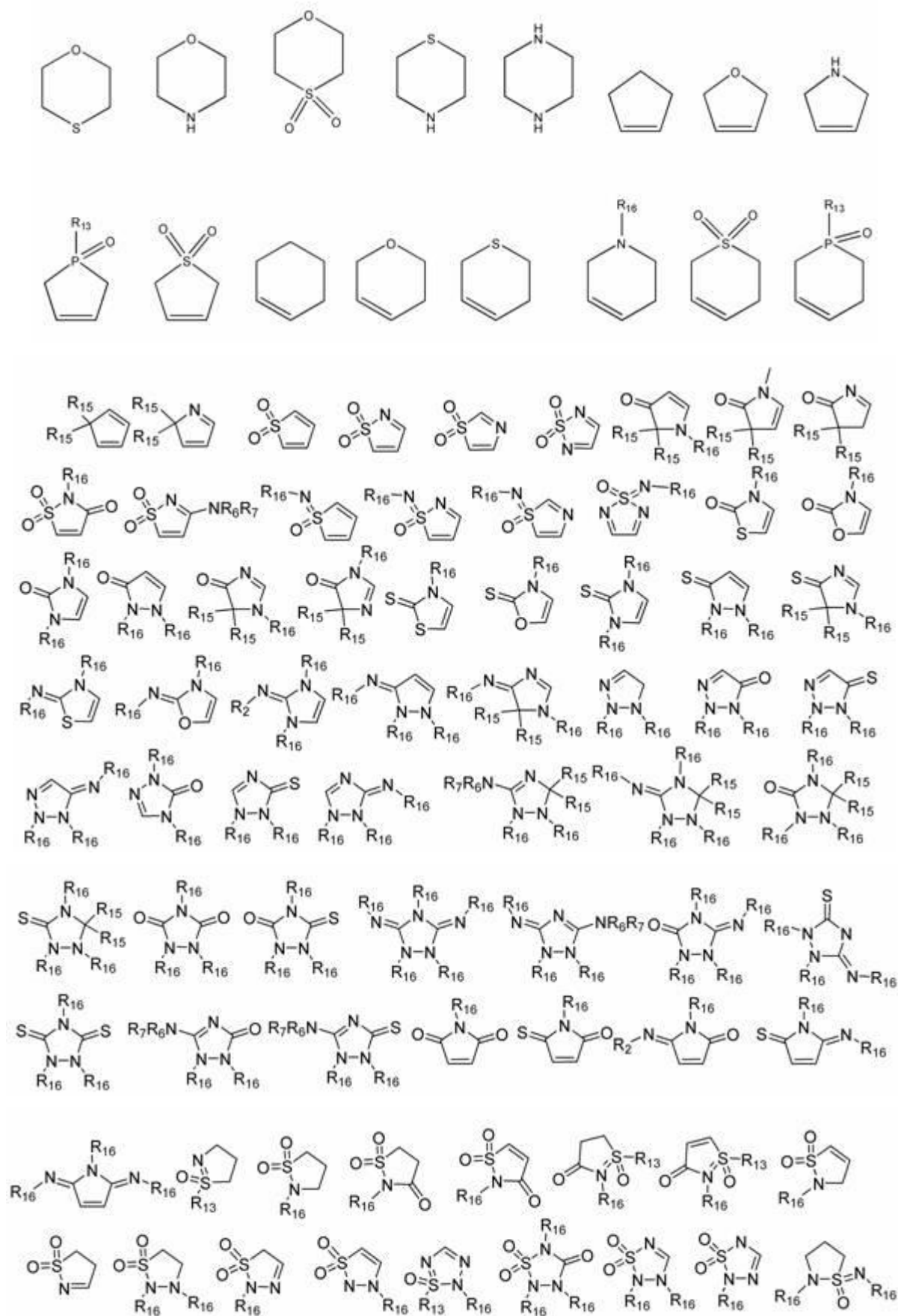
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或键;

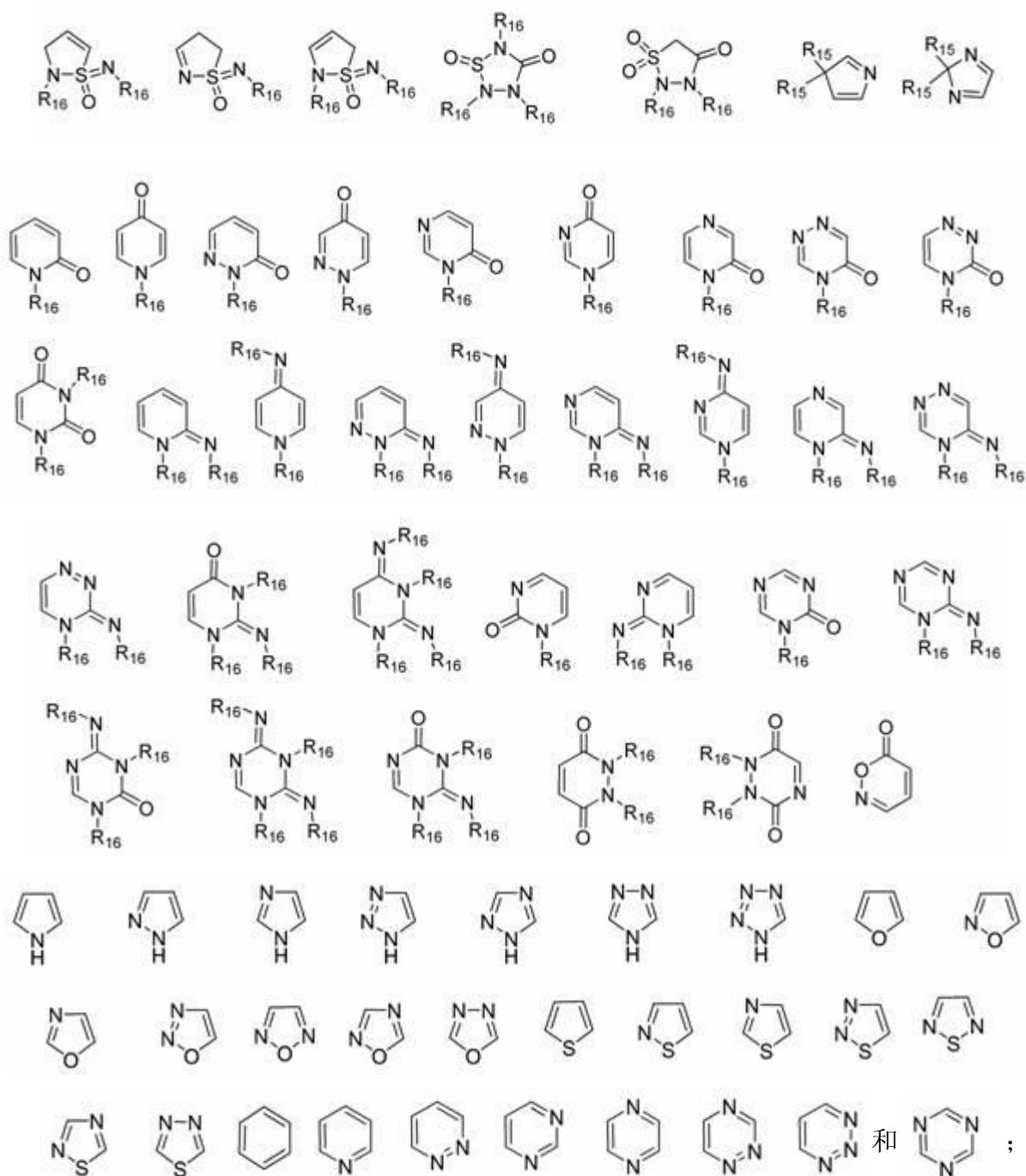
X 和 Y 各自独立地为键或 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-)$ 、 $-(N(NR_6R_7)-)$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$,



或二价环系,其选自:







其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_{12} 环烷基、 C_4 - C_6 环烯基、 C_6 - C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ;

各 R_2 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1$ - C_6 烷基)、 $O(C_3$ - C_6 烯基)、 $O(C_3$ - C_6 炔基)、 $O(C_3$ - C_6 环烷基)、 $O(C_3$ - C_7 环烯基)、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})$ ($=O$)= NR_8 、

$S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基) OR_{11} 、 $-(C_1-C_6$ 亚烷基) NR_6R_7 、 $-O(C_1-C_6$ 亚烷基) OR_{11} 、 $-O(C_1-C_6$ 亚烷基) NR_6R_7 、 $-NR_8(C_1-C_6$ 亚烷基) OR_{11} 和 $NR_8(C_1-C_6$ 亚烷基) NR_6R_7 ；

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6$ 烷基) 和 $-S(O)_x(C_1-C_6$ 烷基)；

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基；

各 R_6 和 R_7 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_8 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基；

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6$ 烷基)、 $O(C_3-C_6$ 烯基)、 $O(C_3-C_6$ 炔基)、 $O(C_3-C_6$ 环烷基)、 $O(C_3-C_7$ 环烯基)、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基；

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系，其中最多一个碳原子被 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 或 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{15} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 $O(C_1-C_6$ 烷基)、 $O(C_3-C_6$ 烯基)、 $O(C_3-C_6$ 炔基)、 $O(C_3-C_6$ 环烷基)、 $O(C_3-C_7$ 环烯基)、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、

CONR₆R₇、NR₈CONR₆R₇、NR₈CO₂R₁₁、OCO₂R₁₂、OCONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃) (=O)=NR₈、S (=O) (=NR₈) NR₆R₇、SO₂NR₆R₇、NR₈SO₂R₁₃、NR₈SO₂NR₆R₇、NR₈S (=O) (=NR₈) R₁₃、ONR₆R₇、ON(R₈) COR₁₂、ONR₈CONR₆R₇、ONR₈CO₂R₁₁、ONR₈SO₂R₁₃、ONR₈SO₂NR₆R₇、-N=S (=O) (R₁₃) R₁₃、-N=S (=O) (NR₆R₇) R₁₃、P(O) (R₁₄)₂、P(O) (OR₁₁) R₁₃、P(O) (OR₁₁)₂、P(O) (NR₆R₇) OR₁₁、P(O) (NR₆R₇) R₁₃、P(O) (NR₆R₇)₂、OP(O) (R₁₄)₂、OP(O) (OR₁₁) R₁₃、OP(O) (OR₁₁)₂、OP(O) (NR₆R₇) OR₁₁、OP(O) (NR₆R₇) R₁₃、OP(O) (NR₆R₇)₂、NR₈P(O) (R₁₄)₂、NR₈P(O) (OR₁₁) R₁₃、NR₈P(O) (OR₁₁)₂、NR₈P(O) (NR₆R₇) OR₁₁、NR₈P(O) (NR₆R₇) R₁₃、NR₈P(O) (NR₆R₇)₂、4-12 元杂环基、-(C₁-C₆ 亚烷基) OR₁₁、-(C₁-C₆ 亚烷基) NR₆R₇、-O(C₁-C₆ 亚烷基) OR₁₁、-O(C₁-C₆ 亚烷基) NR₆R₇、-NR₈(C₁-C₆ 亚烷基) OR₁₁ 和 -NR₈(C₁-C₆ 亚烷基) NR₆R₇，或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键；

各 R₁₆ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₇ 环烯基、CF₃、羟基、O(C₁-C₆ 烷基)、COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃) (=O)=NR₈、SO₂NR₆R₇、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C₁-C₆ 亚烷基) OR₁₁、-(C₁-C₆ 亚烷基) NR₆R₇、-O(C₁-C₆ 亚烷基) OR₁₁、-O(C₁-C₆ 亚烷基) NR₆R₇、P(O) (R₁₄)₂、P(O) (OR₁₁) R₁₃、P(O) (OR₁₁)₂、P(O) (NR₆R₇) OR₁₁、P(O) (NR₆R₇) R₁₃ 和 P(O) (NR₆R₇)₂，或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键；

各 R₁₇ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₇ 环烯基、CF₃、COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃) (=O)=NR₈、SO₂NR₆R₇、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C₁-C₆ 亚烷基) OR₁₁、-(C₁-C₆ 亚烷基) NR₆R₇、P(O) (R₁₄)₂、P(O) (OR₁₁) R₁₃、P(O) (OR₁₁)₂、P(O) (NR₆R₇) OR₁₁、P(O) (NR₆R₇) R₁₃ 或 P(O) (NR₆R₇)₂，或两个 R₁₇ 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基；

m 是 0-3；

n 是 0-2；

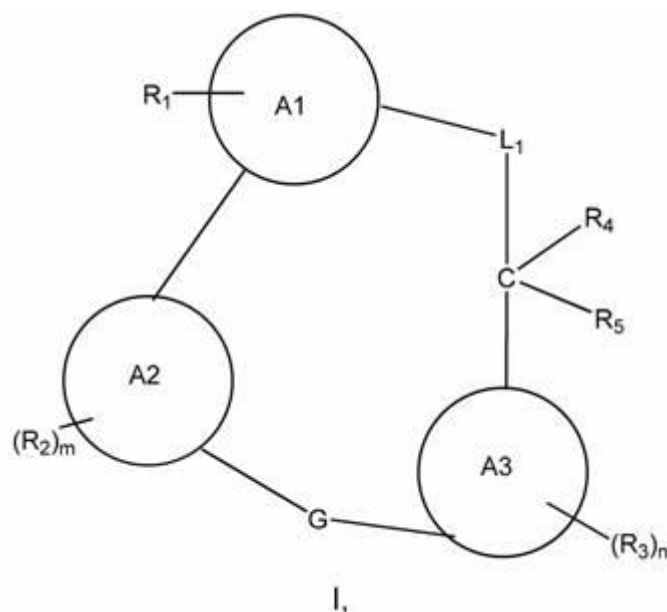
o 是 0-3；

p 是 0-2；且

x 是 0-2；

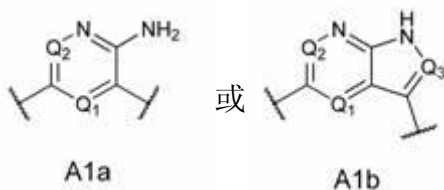
条件是当 A1 是 A1a 时，Y 是亚环烷基。

6. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐,其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

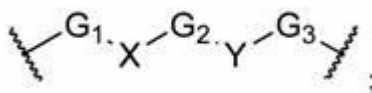
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

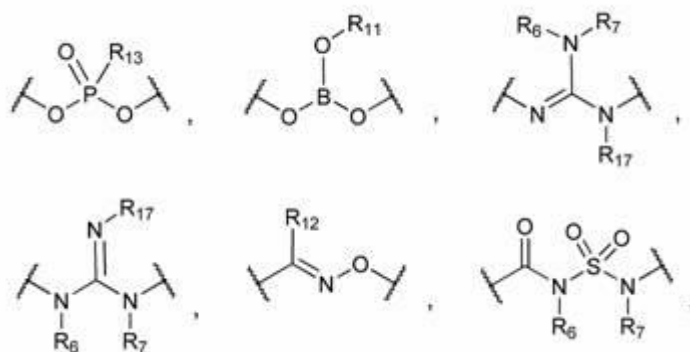
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键;

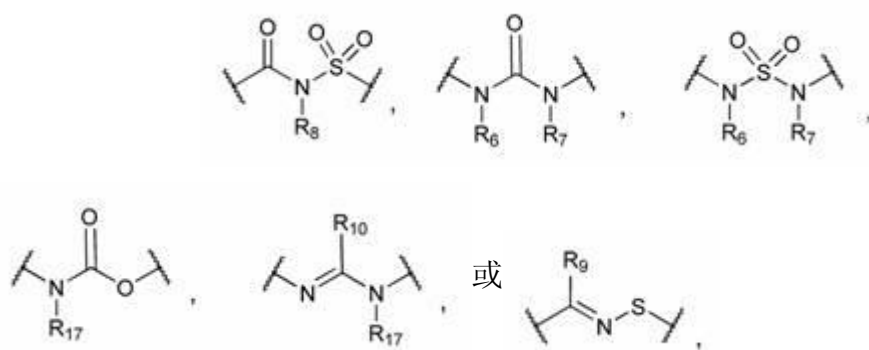
G 是



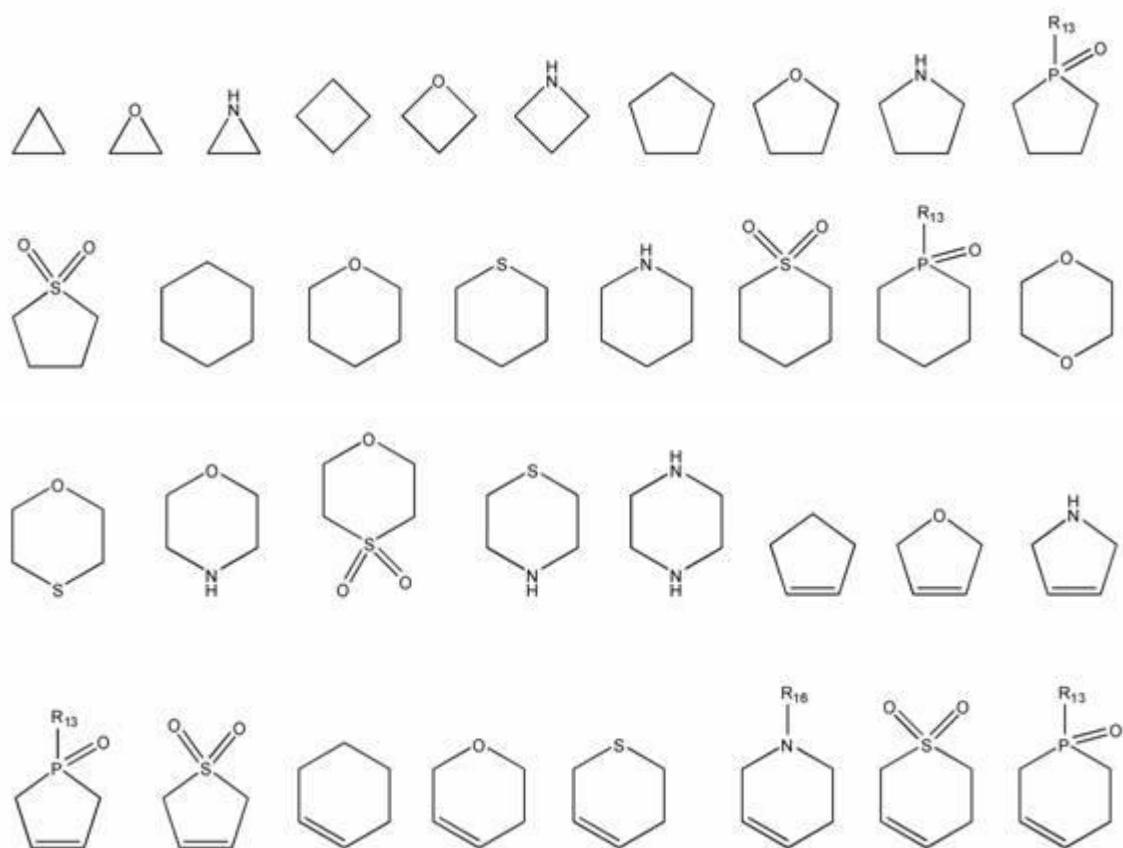
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或键;

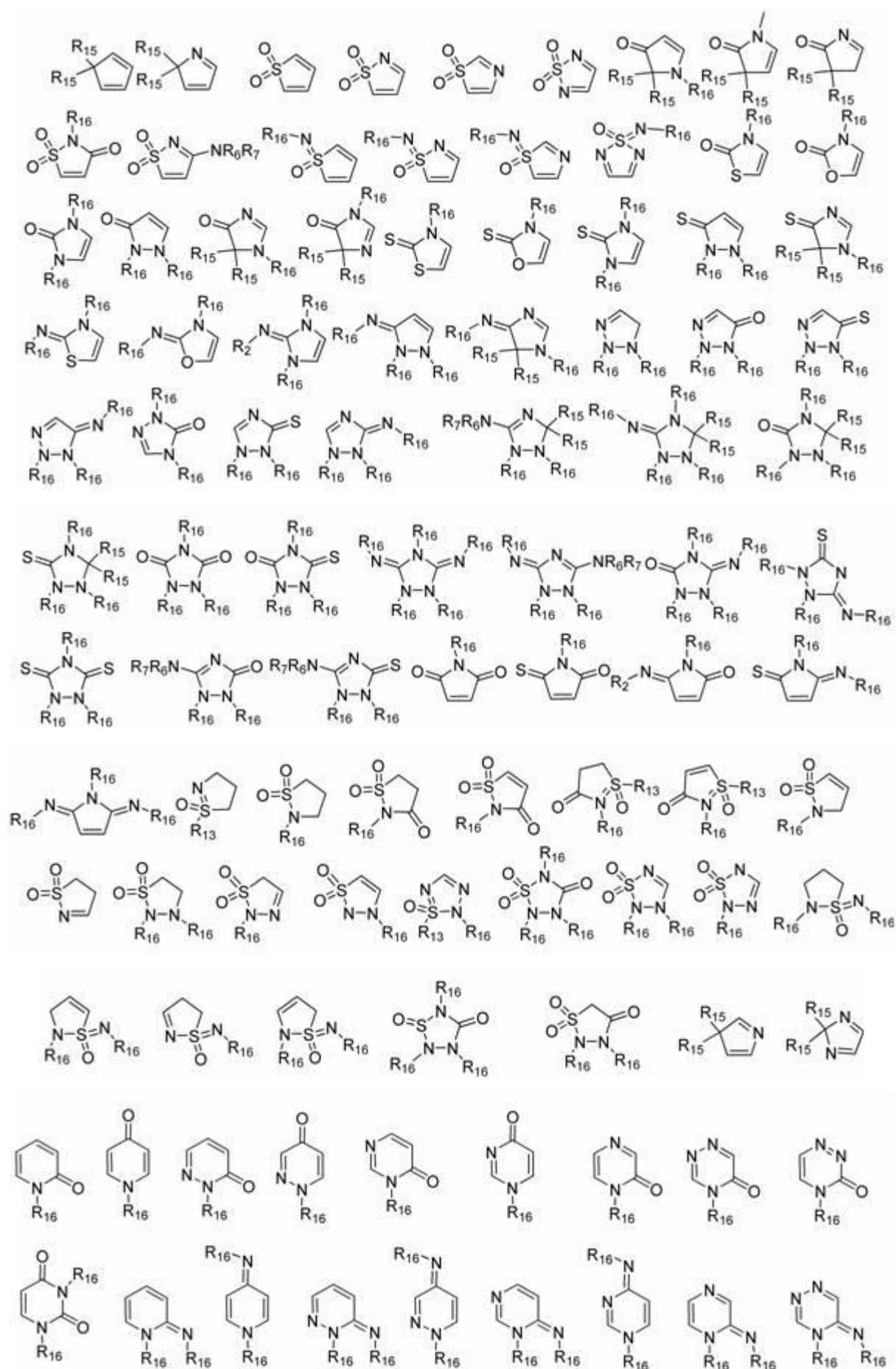
X 和 Y 各自独立地为 键或 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-$ 、 $-(N(NR_6R_7)-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$,

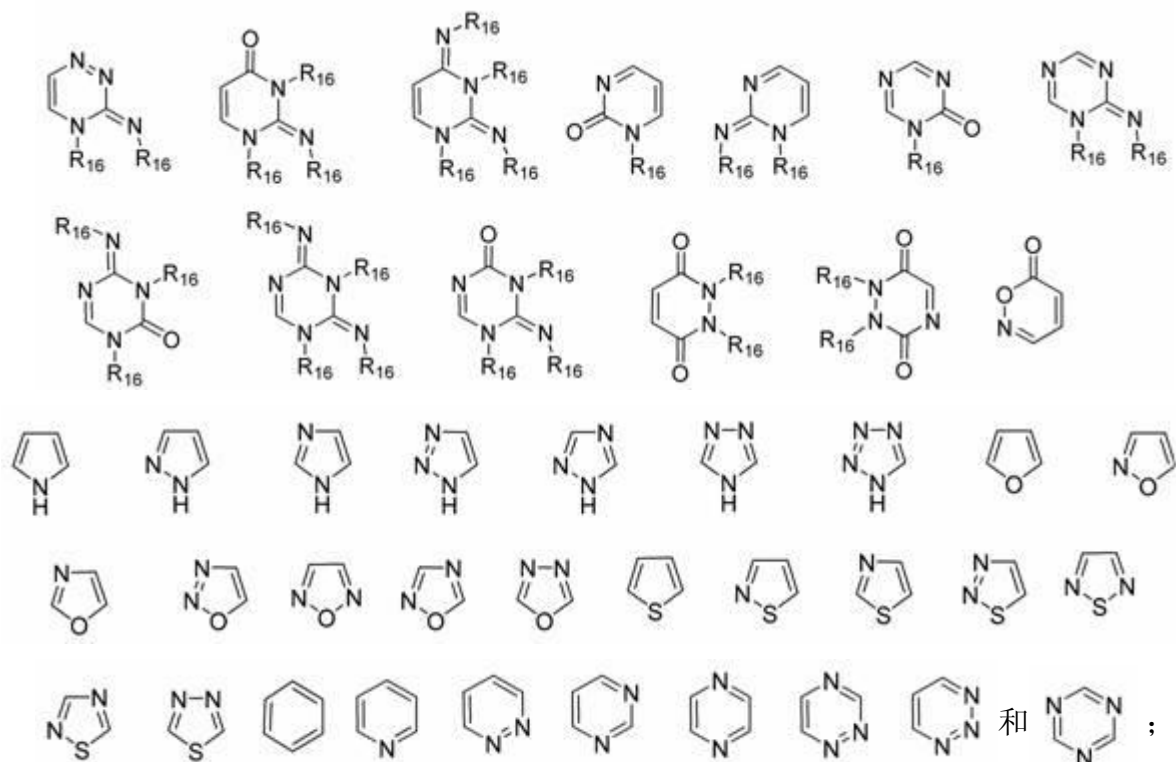




或二价环系,其选自:







其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_6 环烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ;

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$;

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-S(O)_x(C_1-C_6 \text{ 烷基})$;

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基 ;

各 R_6 和 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ; 或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12

元单环或双环环系,其中最多两个碳原子被 N、NR₈、O、S(O)_x 和 S(O)(NR₈) 替代;

各 R₈ 独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、C₃-C₆ 烯基、C₃-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₄-C₇ 环烯基 C₁-C₆ 酰基、4-12 元杂环基、C₆-C₁₂ 芳基和 5-12 元杂芳基;

各 R₉ 和 R₁₀ 独立地选自氢、卤素、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、OR₁₁、NR₆R₇、ONR₆R₇、O(C₁-C₆ 烷基)、O(C₃-C₆ 烯基)、O(C₃-C₆ 炔基)、O(C₃-C₆ 环烷基)、O(C₃-C₇ 环烯基)、COR₁₂、OCOR₁₂、N(R₈)COR₁₂、ON(R₈)COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、NR₈CONR₆R₇、ONR₈CONR₆R₇、NR₈CO₂R₁₁、ONR₈CO₂R₁₁、OCO₂R₁₂、OCONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃)(=O)=NR₈、S(=O)(=NR₈)NR₆R₇、SO₂NR₆R₇、NR₈SO₂R₁₃、NR₈SO₂NR₆R₇、ONR₈SO₂R₁₃、ONR₈SO₂NR₆R₇、NR₈S(=O)(=NR₈)R₁₃、-N=S(=O)(R₁₃)R₁₃、-N=S(=O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(R₁₄)₂、P(O)(OR₁₁)R₁₃、P(O)(OR₁₁)₂、P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、P(O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(NR₆R₇)₂、OP(O)(R₁₄)₂、OP(O)(OR₁₁)R₁₃、OP(O)(OR₁₁)₂、OP(O)(NR₆R₇)OR₁₁、OP(O)(NR₆R₇)R₁₃、OP(O)(NR₆R₇)₂、NR₈P(O)(R₁₄)₂、NR₈P(O)(OR₁₁)R₁₃、NR₈P(O)(OR₁₁)₂、NR₈P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、NR₈P(O)(NR₆R₇)R₁₃ 和 NR₈P(O)(NR₆R₇)₂,或相同碳原子上的 R₉ 和 R₁₀ 或相邻碳原子上的两个 R₉ 一起形成 4-12 元单环或双环环系,其中最多两个碳原子被 N、NR₈、O、S(O)_x 和 S(O)(NR₈) 替代;

各 R₁₁ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基,或两个 R₁₁ 和连接这两个 R₁₁ 基团的直接链形成 5-8 元杂环基;

各 R₁₂ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基;

各 R₁₃ 独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基;

各 R₁₄ 独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基,或两个 R₁₄ 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系,其中最多一个碳原子被 NR₈、O、S(O)_x 或 S(O)(NR₈) 替代;

各 R₁₅ 独立地选自 C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₇ 环烯基、CF₃、OCF₃、氢、卤素、羟基、-NHOH、胍基、氰基、硝基、叠氮基、NR₆R₇、O(C₁-C₆ 烷基)、O(C₃-C₆ 烯基)、O(C₃-C₆ 炔基)、O(C₃-C₆ 环烷基)、O(C₃-C₇ 环烯基)、COR₁₂、OCOR₁₂、N(R₈)COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、NR₈CONR₆R₇、NR₈CO₂R₁₁、OCO₂R₁₂、OCONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃)(=O)=NR₈、S(=O)(=NR₈)NR₆R₇、SO₂NR₆R₇、NR₈SO₂R₁₃、NR₈SO₂NR₆R₇、NR₈S(=O)(=NR₈)R₁₃、ONR₆R₇、ON(R₈)COR₁₂、ONR₈CONR₆R₇、ONR₈CO₂R₁₁、ONR₈SO₂R₁₃、ONR₈SO₂NR₆R₇、-N=S(=O)(R₁₃)R₁₃、-N=S(=O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(R₁₄)₂、P(O)(OR₁₁)R₁₃、P(O)(OR₁₁)₂、P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、P(O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(NR₆R₇)₂、OP(O)(R₁₄)₂、OP(O)(OR₁₁)R₁₃、OP(O)(OR₁₁)₂、OP(O)(NR₆R₇)OR₁₁、OP(O)(NR₆R₇)R₁₃、OP(O)(NR₆R₇)₂、NR₈P(O)(R₁₄)₂、NR₈P(O)(OR₁₁)R₁₃、NR₈P(O)(OR₁₁)₂、NR₈P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、NR₈P(O)(NR₆R₇)R₁₃、NR₈P(O)(NR₆R₇)₂、4-12 元杂环基、-(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、-O(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-O(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、-NR₈(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁ 和 -NR₈(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇,或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键;

各 R₁₆ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₇ 环烯基、CF₃、羟基、O(C₁-C₆ 烷基)、COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃)(=O)=NR₈、SO₂NR₆R₇、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、-O(C₁-C₆ 亚烷基)OR₁₁、-O(C₁-C₆ 亚烷基)NR₆R₇、P(O)(R₁₄)₂、P(O)(OR₁₁)R₁₃、P(O)(OR₁₁)₂、P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、P(O)

$(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{R}_{13}$ 和 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$, 或是与 A2、A3、X、Y、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{17} 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基、 CF_3 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 CONR_6R_7 、 $\text{S}(\text{O})_x\text{R}_{13}$ 、 $\text{S}(\text{R}_{13})(=\text{O})=\text{NR}_8$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}_{14})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{R}_{13}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{R}_{13}$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$, 或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

m 是 0-3;

n 是 0-2;

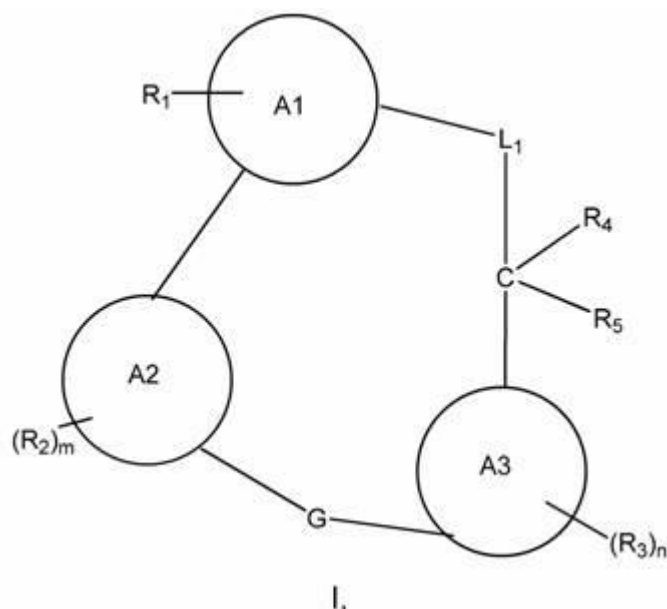
o 是 0-3;

p 是 0-2; 且

x 是 0-2;

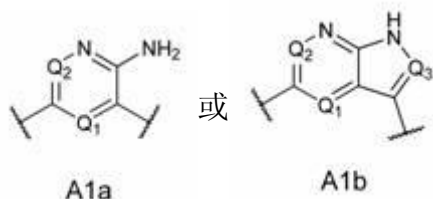
条件是当 A1 是 A1a 时, 则 Y 是亚杂环基。

7. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐, 其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J-R_1 ;

A2 是 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基, 其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

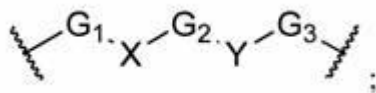
A3 是 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基, 其

中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上；

J 是 键、 $-\text{CR}_9\text{R}_{10}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{ON}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{SO}_x-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}_9\text{R}_{10})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{11})=\text{C}(\text{R}_{11})-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{CR}_9\text{R}_{10}-$ 、 $-\text{CR}_9\text{R}_{10}\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{R}_{11})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_8\text{C}(\text{R}_{11})_2-$ 、 $-\text{ONR}_8\text{C}(\text{R}_{11})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{11})_2\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{ON}(\text{R}_8)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_8)\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{R}_{11})=\text{N}-$ 或 $-\text{N}=\text{S}(\text{O})(\text{R}_{11})-$ ；

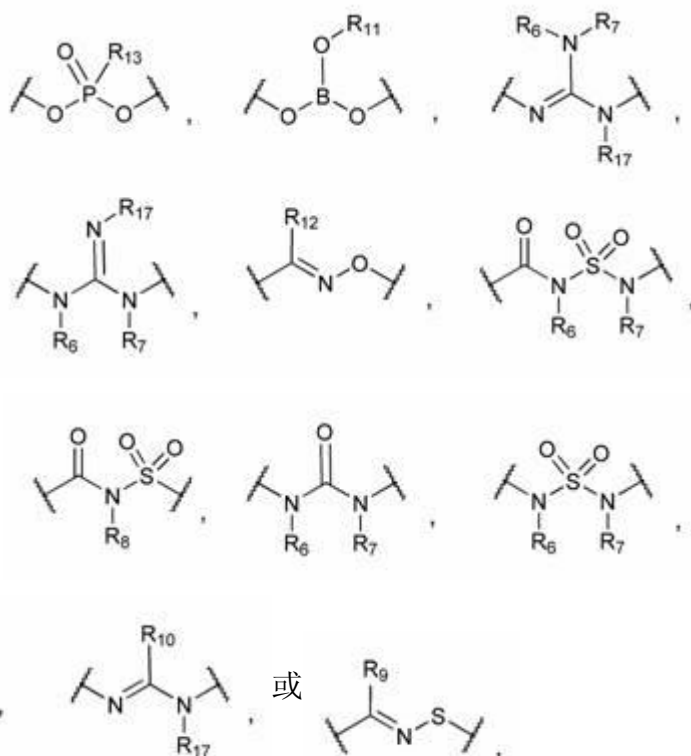
L_1 是 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_4)_2-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_4)-$ 或 $\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_4)-$ 或是键；

G 是



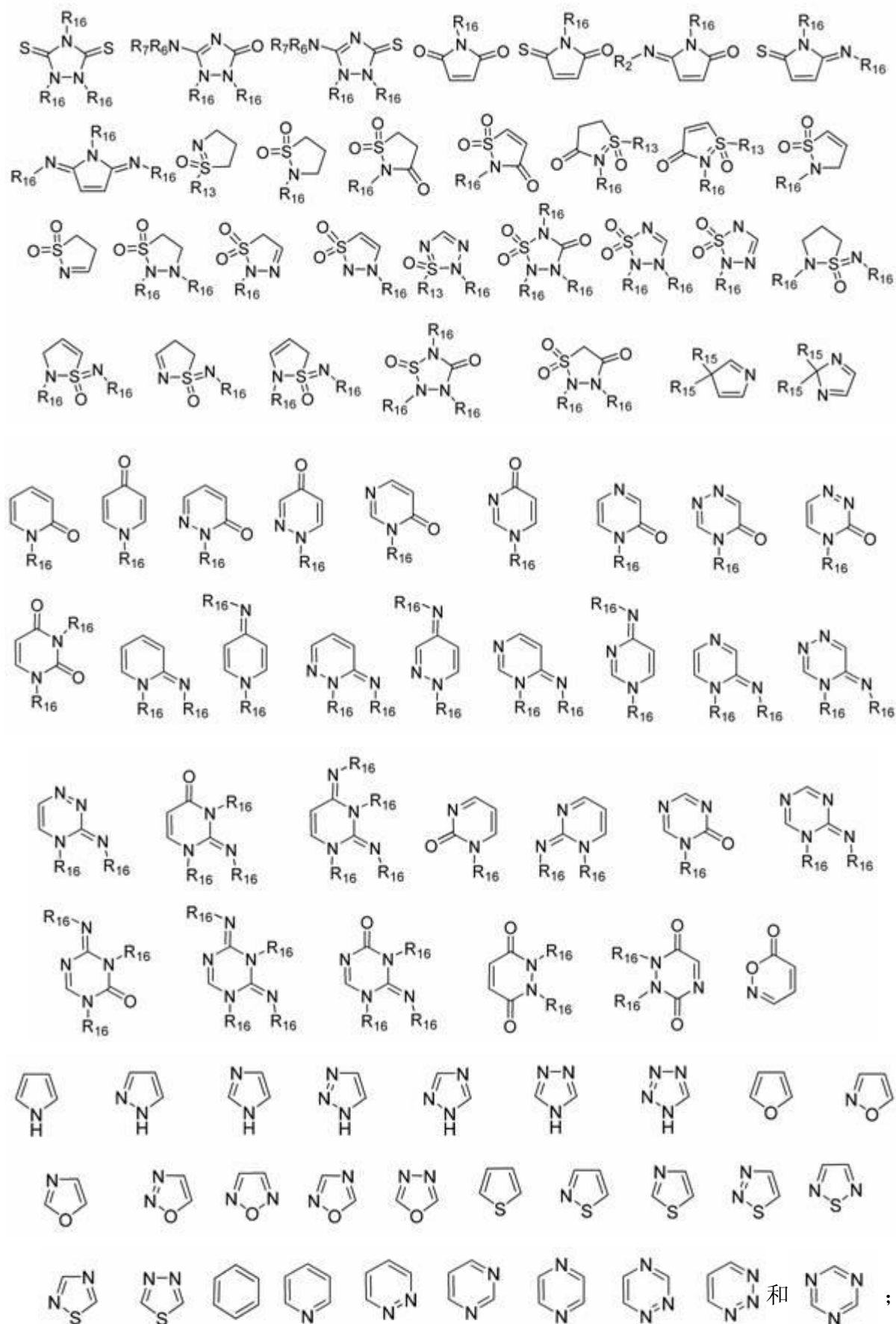
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(\text{CR}_9\text{R}_{10})_o-$ 、 $-\text{CR}_9=\text{CR}_{10}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}_{11})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NNR}_6\text{R}_7)-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{CR}_9=\text{CR}_{10}\text{CR}_9\text{R}_{10}-$ 或 $-\text{S}(\text{O})_x(\text{CR}_9\text{R}_{10})_o-$ 或键；

X 和 Y 各自独立地为 键或 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}_8-$ 、 $-(\text{N}(\text{OR}_{11})-$ 、 $-(\text{N}(\text{NR}_6\text{R}_7)-$ 、 $-\text{B}(\text{OR}_{11})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{P}(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{R}_{13})=\text{N}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{N}(\text{R}_6\text{R}_7))=\text{N}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_{13})\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $\text{B}(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{12})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_{17}\text{R}_{17})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}_{11})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{17})\text{N}(\text{R}_{17})-$ ，



或二价环系,其选自：





1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_6 环烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ;

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$;

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-S(O)_x(C_1-C_6 \text{ 烷基})$;

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基 ;

各 R_6 和 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ; 或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系, 其中最多两个碳原子被 N、 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代 ;

各 R_8 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基 ;

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$, 或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系, 其中最多两个碳原子被 N、 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代 ;

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基, 或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基 ;

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基 ;

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系，其中最多一个碳原子被 NR_8 、O、S(O)_x 或 S(O)(NR₈) 替代；

各 R_{15} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、-NHOH、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、O(C_1-C_6 烷基)、O(C_3-C_6 烯基)、O(C_3-C_6 炔基)、O(C_3-C_6 环烷基)、O(C_3-C_7 环烯基)、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、S(O)_x R_{13} 、S(R_{13})(=O)=NR₈、S(=O)(=NR₈) NR_6R_7 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 ONR_6R_7 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、P(O)(R_{14})₂、P(O)(OR_{11}) R_{13} 、P(O)(OR_{11})₂、P(O)(NR_6R_7) OR_{11} 、P(O)(NR_6R_7) R_{13} 、P(O)(NR_6R_7)₂、OP(O)(R_{14})₂、OP(O)(OR_{11}) R_{13} 、OP(O)(OR_{11})₂、OP(O)(NR_6R_7) OR_{11} 、OP(O)(NR_6R_7) R_{13} 、OP(O)(NR_6R_7)₂、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、4-12 元杂环基、-(C_1-C_6 亚烷基) OR_{11} 、-(C_1-C_6 亚烷基) NR_6R_7 、-O(C_1-C_6 亚烷基) OR_{11} 、-O(C_1-C_6 亚烷基) NR_6R_7 、- $NR_8(C_1-C_6$ 亚烷基) OR_{11} 和 - $NR_8(C_1-C_6$ 亚烷基) NR_6R_7 ，或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键；

各 R_{16} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、羟基、O(C_1-C_6 烷基)、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、S(O)_x R_{13} 、S(R_{13})(=O)=NR₈、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C_1-C_6 亚烷基) OR_{11} 、-(C_1-C_6 亚烷基) NR_6R_7 、-O(C_1-C_6 亚烷基) OR_{11} 、-O(C_1-C_6 亚烷基) NR_6R_7 、P(O)(R_{14})₂、P(O)(OR_{11}) R_{13} 、P(O)(OR_{11})₂、P(O)(NR_6R_7) OR_{11} 、P(O)(NR_6R_7) R_{13} 和 P(O)(NR_6R_7)₂，或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键；

各 R_{17} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、S(O)_x R_{13} 、S(R_{13})(=O)=NR₈、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、-(C_1-C_6 亚烷基) OR_{11} 、-(C_1-C_6 亚烷基) NR_6R_7 、P(O)(R_{14})₂、P(O)(OR_{11}) R_{13} 、P(O)(OR_{11})₂、P(O)(NR_6R_7) OR_{11} 、P(O)(NR_6R_7) R_{13} 或 P(O)(NR_6R_7)₂，或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基；

m 是 0-3；

n 是 0-2；

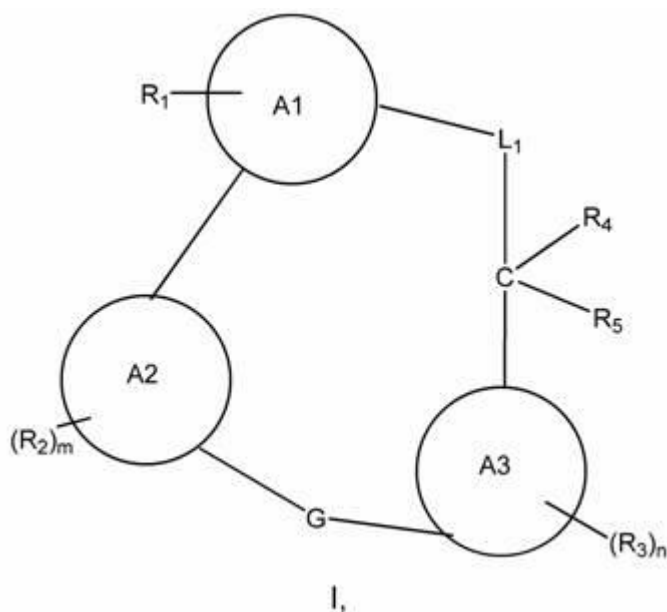
o 是 0-3；

p 是 0-2；且

x 是 0-2；

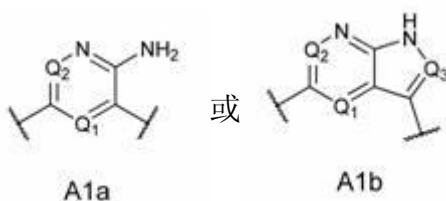
条件是当 A1 是 A1a 时，则 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有至少两个选自 O、N、S 和 P 的杂原子。

8. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐,其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

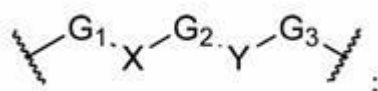
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

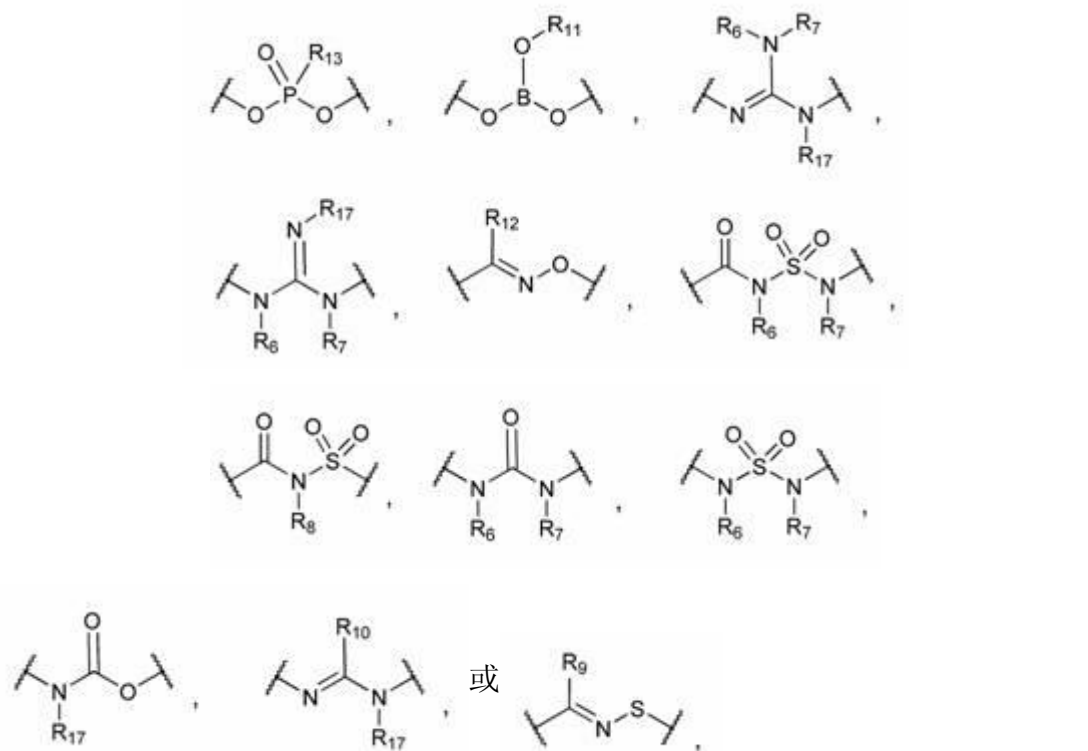
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键;

G 是

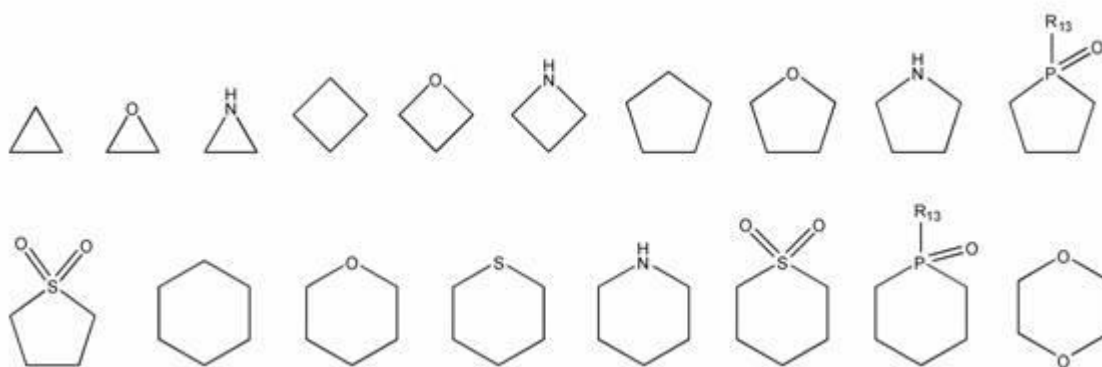


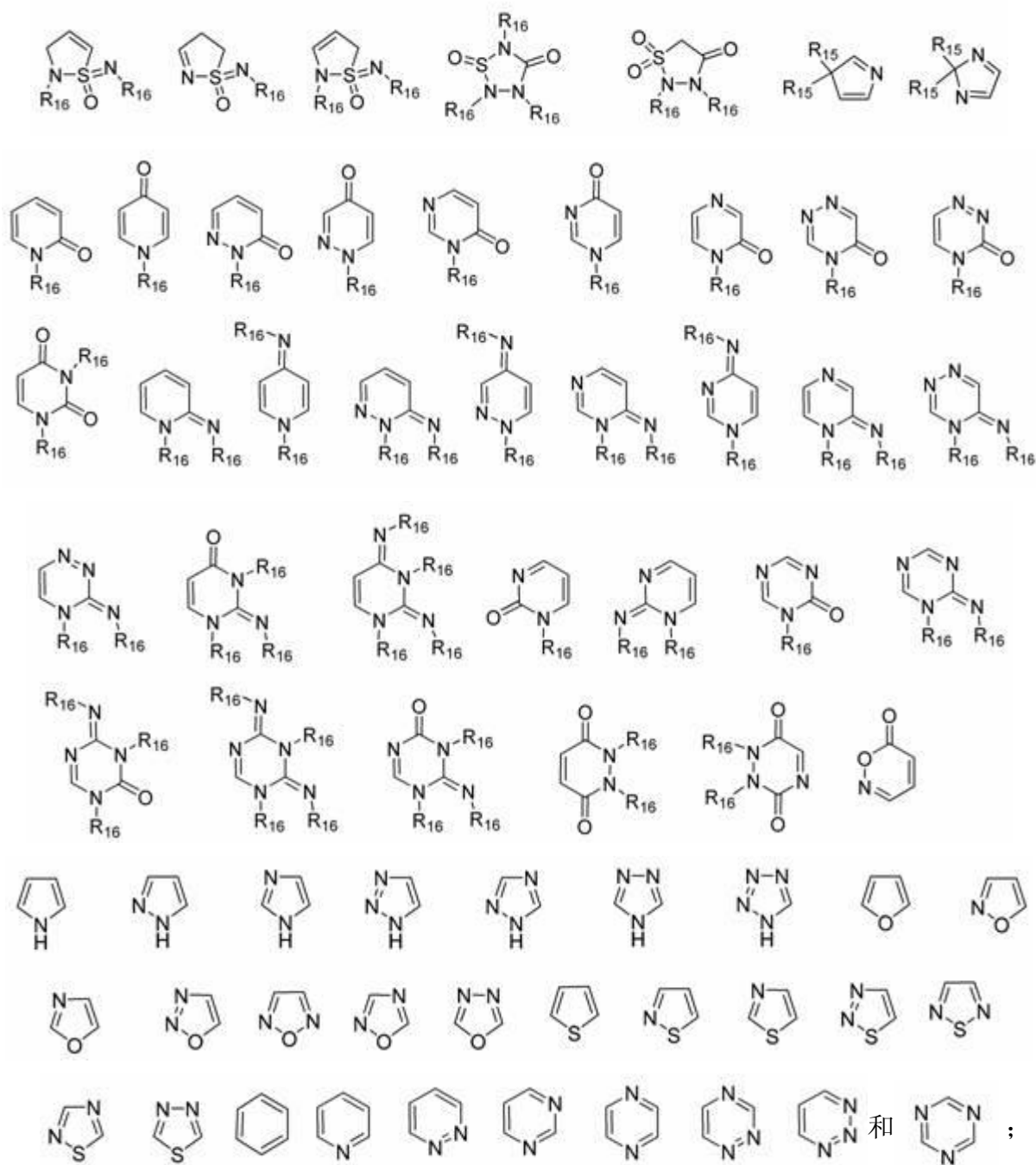
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或键;

X 和 Y 各自独立地为键或 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-)$ 、 $-(N(NR_6R_7)-)$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ 、



或二价环系,其选自:





其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_6 环烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ;

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_6OR_{11}$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13}) (=O)=NR_8$ 、 $S(=O) (=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O) (=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)$

(R₁₃)R₁₃、-N=S(=O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(R₁₄)₂、P(O)(OR₁₁)R₁₃、P(O)(OR₁₁)₂、P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、P(O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(NR₆R₇)₂、OP(O)(R₁₄)₂、OP(O)(OR₁₁)R₁₃、OP(O)(OR₁₁)₂、OP(O)(NR₆R₇)OR₁₁、OP(O)(NR₆R₇)R₁₃、OP(O)(NR₆R₇)₂、NR₈P(O)(R₁₄)₂、NR₈P(O)(OR₁₁)R₁₃、NR₈P(O)(OR₁₁)₂、NR₈P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、NR₈P(O)(NR₆R₇)R₁₃、NR₈P(O)(NR₆R₇)₂、C₆-C₁₂芳基、4-12元杂环基、5-12元杂芳基、-(C₁-C₆亚烷基)OR₁₁、-(C₁-C₆亚烷基)NR₆R₇、-O(C₁-C₆亚烷基)OR₁₁、-O(C₁-C₆亚烷基)NR₆R₇、-NR₈(C₁-C₆亚烷基)OR₁₁和NR₈(C₁-C₆亚烷基)NR₆R₇；

各R₃独立地选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、氰基、硝基、叠氮基、-CHO、CH₂F、CHF₂、CF₃、O(C₁-C₆烷基)和-S(O)_x(C₁-C₆烷基)；

各R₄和R₅独立地选自氢、CH₂F、CHF₂、CF₃、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基和C₃-C₆环烷基；

各R₆和R₇独立地为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₄-C₇环烯基、C₁-C₆酰基、4-12元杂环基、C₆-C₁₂芳基或5-12元杂芳基；或R₆和R₇与它们所连接的原子形成4-12元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被N、NR₈、O、S(O)_x和S(O)(NR₈)替代；

各R₈独立地为H、C₁-C₆烷基、C₃-C₆烯基、C₃-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₄-C₇环烯基、C₁-C₆酰基、4-12元杂环基、C₆-C₁₂芳基和5-12元杂芳基；

各R₉和R₁₀独立地选自氢、卤素、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基、4-12元杂环基、5-12元杂芳基、OR₁₁、NR₆R₇、ONR₆R₇、O(C₁-C₆烷基)、O(C₃-C₆烯基)、O(C₃-C₆炔基)、O(C₃-C₆环烷基)、O(C₃-C₇环烯基)、COR₁₂、OCOR₁₂、N(R₈)COR₁₂、ON(R₈)COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、NR₈CONR₆R₇、ONR₈CONR₆R₇、NR₈CO₂R₁₁、ONR₈CO₂R₁₁、OCO₂R₁₂、OCONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃) (=O)=NR₈、S(=O)(=NR₈)NR₆R₇、SO₂NR₆R₇、NR₈SO₂R₁₃、NR₈SO₂NR₆R₇、ONR₈SO₂R₁₃、ONR₈SO₂NR₆R₇、NR₈S(=O)(=NR₈)R₁₃、-N=S(=O)(R₁₃)R₁₃、-N=S(=O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(R₁₄)₂、P(O)(OR₁₁)R₁₃、P(O)(OR₁₁)₂、P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、P(O)(NR₆R₇)R₁₃、P(O)(NR₆R₇)₂、OP(O)(R₁₄)₂、OP(O)(OR₁₁)R₁₃、OP(O)(OR₁₁)₂、OP(O)(NR₆R₇)OR₁₁、OP(O)(NR₆R₇)R₁₃、OP(O)(NR₆R₇)₂、NR₈P(O)(R₁₄)₂、NR₈P(O)(OR₁₁)R₁₃、NR₈P(O)(OR₁₁)₂、NR₈P(O)(NR₆R₇)OR₁₁、NR₈P(O)(NR₆R₇)R₁₃和NR₈P(O)(NR₆R₇)₂，或相同碳原子上的R₉和R₁₀或相邻碳原子上的两个R₉一起形成4-12元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被N、NR₈、O、S(O)_x和S(O)(NR₈)替代；

各R₁₁独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基、4-12元杂环基和5-12元杂芳基，或两个R₁₁和连接这两个R₁₁基团的直接链形成5-8元杂环基；

各R₁₂独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基、4-12元杂环基和5-12元杂芳基；

各R₁₃独立地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基、4-12元杂环基和5-12元杂芳基；

各R₁₄独立地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₆-C₁₂芳基、4-12元杂环基和5-12元杂芳基，或两个R₁₄与它们所连接的原子形成5-8元单环或双环环系，其中最多一个碳原子被NR₈、O、S(O)_x或S(O)(NR₈)替代；

各R₁₅独立地选自C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₆环烷基、C₃-C₇环烯基、CF₃、OCF₃、氢、卤素、羟基、-NHOH、胂基、氰基、硝基、叠氮基、NR₆R₇、O(C₁-C₆烷基)、O(C₃-C₆烯基)、O(C₃-C₆炔基)、O(C₃-C₆环烷基)、O(C₃-C₇环烯基)、COR₁₂、OCOR₁₂、N(R₈)COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、NR₈CONR₆R₇、NR₈CO₂R₁₁、OCO₂R₁₂、OCONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃) (=O)=NR₈、S(=O)(=NR₈)

NR_6R_7 、 $\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{R}_{13}$ 、 $\text{NR}_8\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{NR}_8\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_8)\text{R}_{13}$ 、 ONR_6R_7 、 $\text{ON}(\text{R}_8)\text{COR}_{12}$ 、 $\text{ONR}_8\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{ONR}_8\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $\text{ONR}_8\text{SO}_2\text{R}_{13}$ 、 $\text{ONR}_8\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}_{13})\text{R}_{13}$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{R}_{13}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}_{14})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{R}_{13}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{R}_{13}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{R}_{14})_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{R}_{13}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{R}_{13}$ 、 $\text{OP}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ 、 $\text{NR}_8\text{P}(\text{O})(\text{R}_{14})_2$ 、 $\text{NR}_8\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{R}_{13}$ 、 $\text{NR}_8\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$ 、 $\text{NR}_8\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $\text{NR}_8\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{R}_{13}$ 、 $\text{NR}_8\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ 、4-12 元杂环基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_8(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 和 $-\text{NR}_8(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ ，或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键；

各 R₁₆ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₇ 环烯基、CF₃、羟基、O(C₁-C₆ 烷基)、COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃)(=O)=NR₈、SO₂NR₆R₇、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}_{14})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{R}_{13}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{R}_{13}$ 和 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ ，或是与 A2、A3、X、Y、G₁、G₂ 或 G₃ 的键；

各 R₁₇ 独立地选自氢、C₁-C₆ 烷基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₃-C₆ 环烷基、C₃-C₇ 环烯基、CF₃、COR₁₂、CO₂R₁₁、CONR₆R₇、S(O)_xR₁₃、S(R₁₃)(=O)=NR₈、SO₂NR₆R₇、C₆-C₁₂ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{R}_{14})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{R}_{13}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})_2$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{R}_{13}$ 或 $\text{P}(\text{O})(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ ，或两个 R₁₇ 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基；

m 是 0-3；

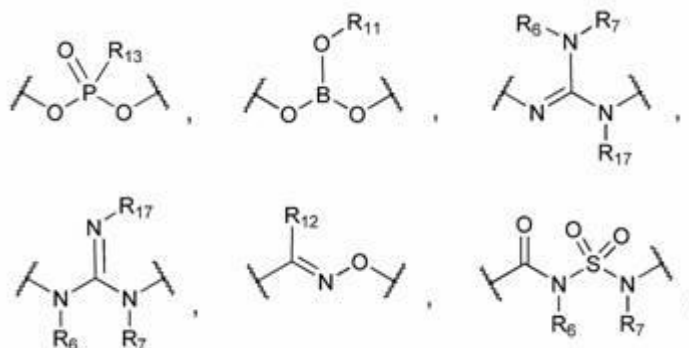
n 是 0-2；

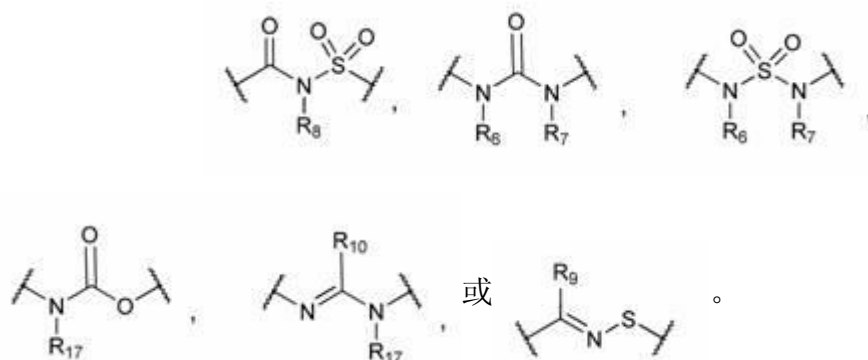
o 是 0-3；

p 是 0-2；且

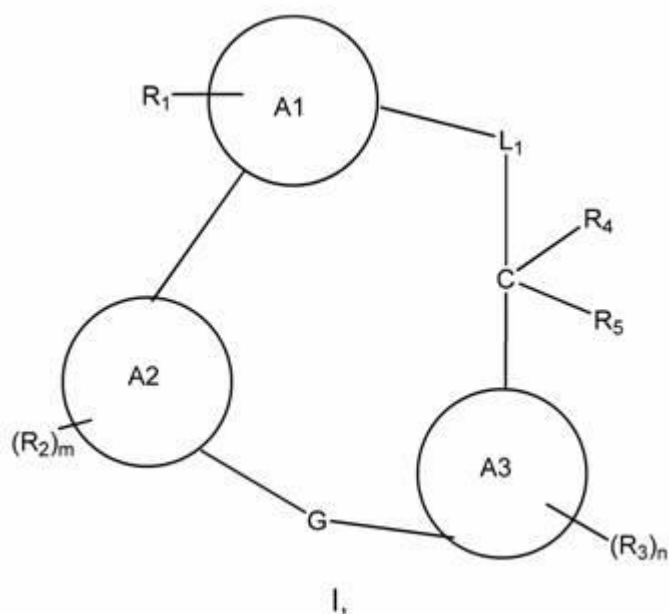
x 是 0-2；

条件是当 A1 是 A1a 时，则 Y 是 $-(\text{N}(\text{OR}_{11})-)$ 、 $-(\text{N}(\text{NR}_6\text{R}_7)-)$ 、 $-\text{B}(\text{OR}_{11})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{P}(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{R}_{13})=\text{N}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{N}(\text{R}_6\text{R}_7))=\text{N}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_{13})\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $\text{B}(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{12})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_{17}\text{R}_{17})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}_{11})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{17})\text{N}(\text{R}_{17})-$ ，



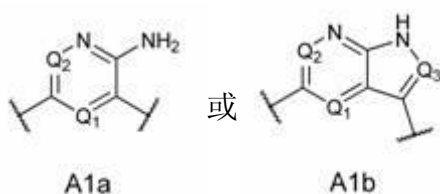


9. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐, 其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基, 其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

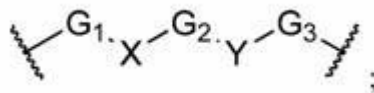
A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基, 其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C$

$(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$ ；

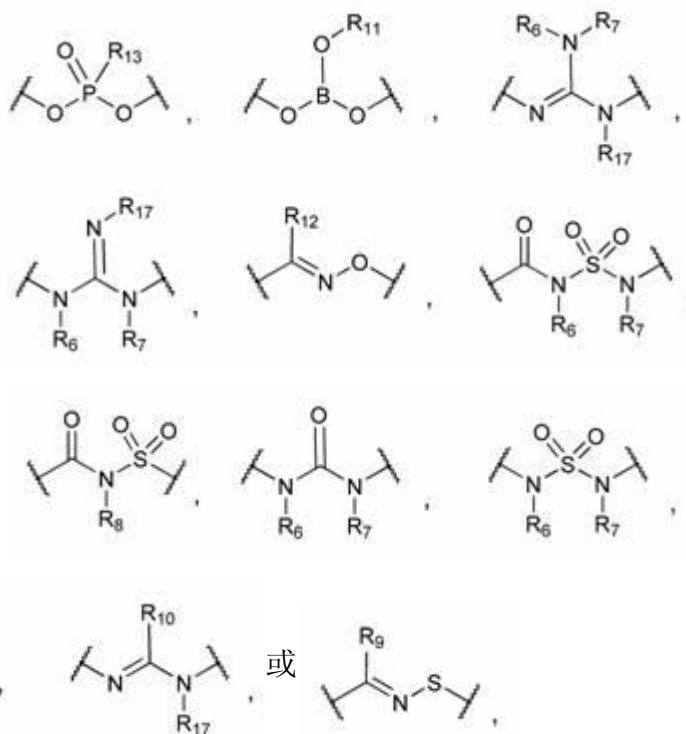
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键；

G 是

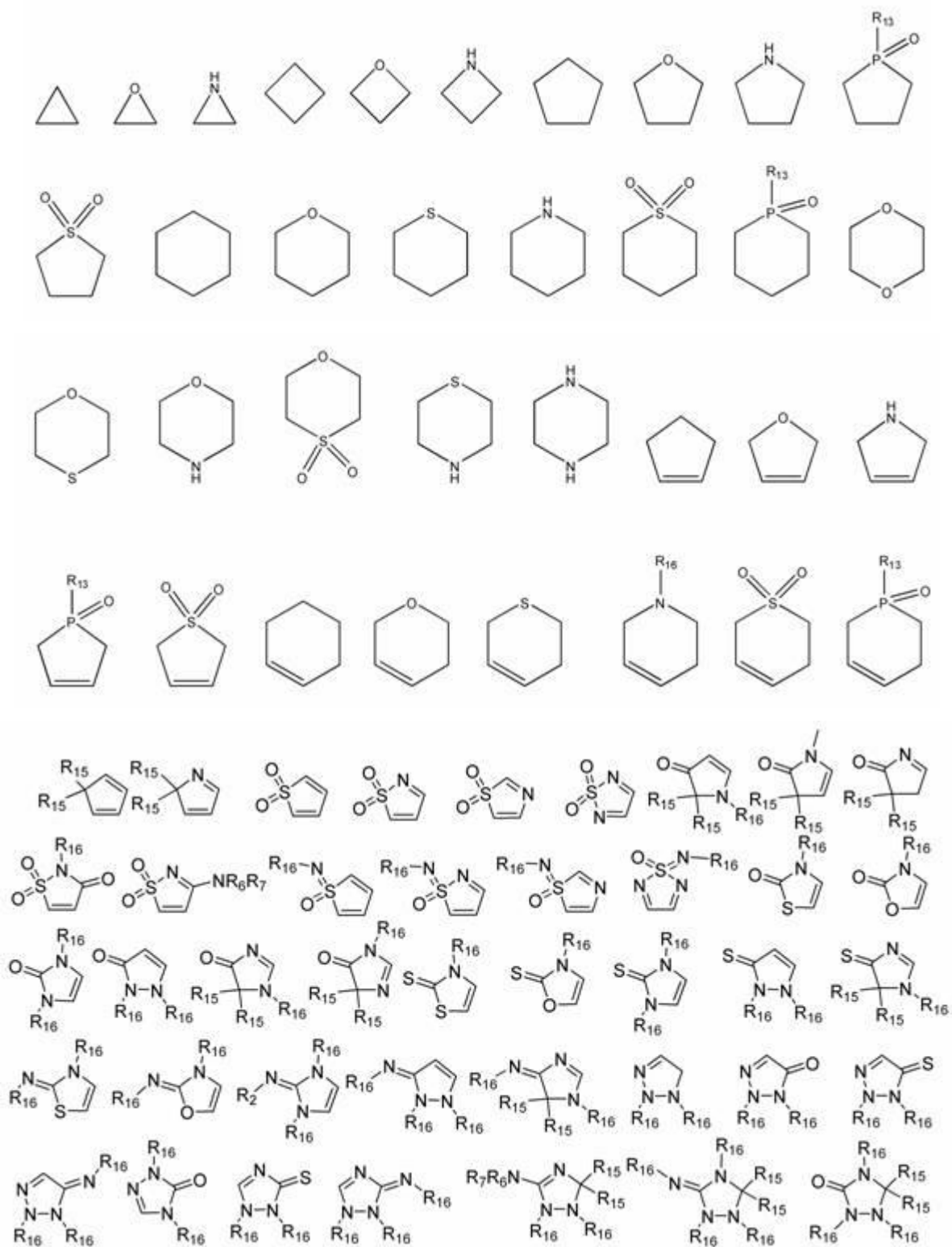


G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或键；

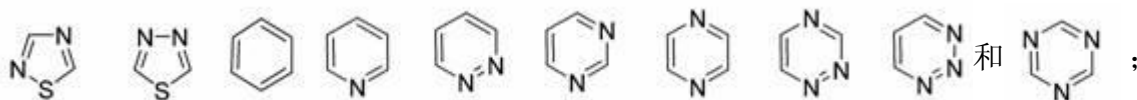
X 和 Y 各自独立地为键或 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-$ 、 $-(N(NR_6R_7)-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ ，



或二价环系，其选自：







其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_6 环烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ;

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$;

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-S(O)_x(C_1-C_6 \text{ 烷基})$;

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基 ;

各 R_6 和 R_7 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ; 或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系, 其中最多两个碳原子被 N、 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代 ;

各 R_8 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基 ;

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$, 或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系, 其中最多两个碳原子被 N、 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代 ;

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基,或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基;

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基;

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基;

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基,或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系,其中最多一个碳原子被 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 或 $S(O)(NR_8)$ 替代;

各 R_{15} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 ONR_6R_7 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、4-12 元杂环基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$,或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{16} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、羟基、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $P(O)(NR_6R_7)_2$,或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{17} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 或 $P(O)(NR_6R_7)_2$,或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

m 是 0-3;

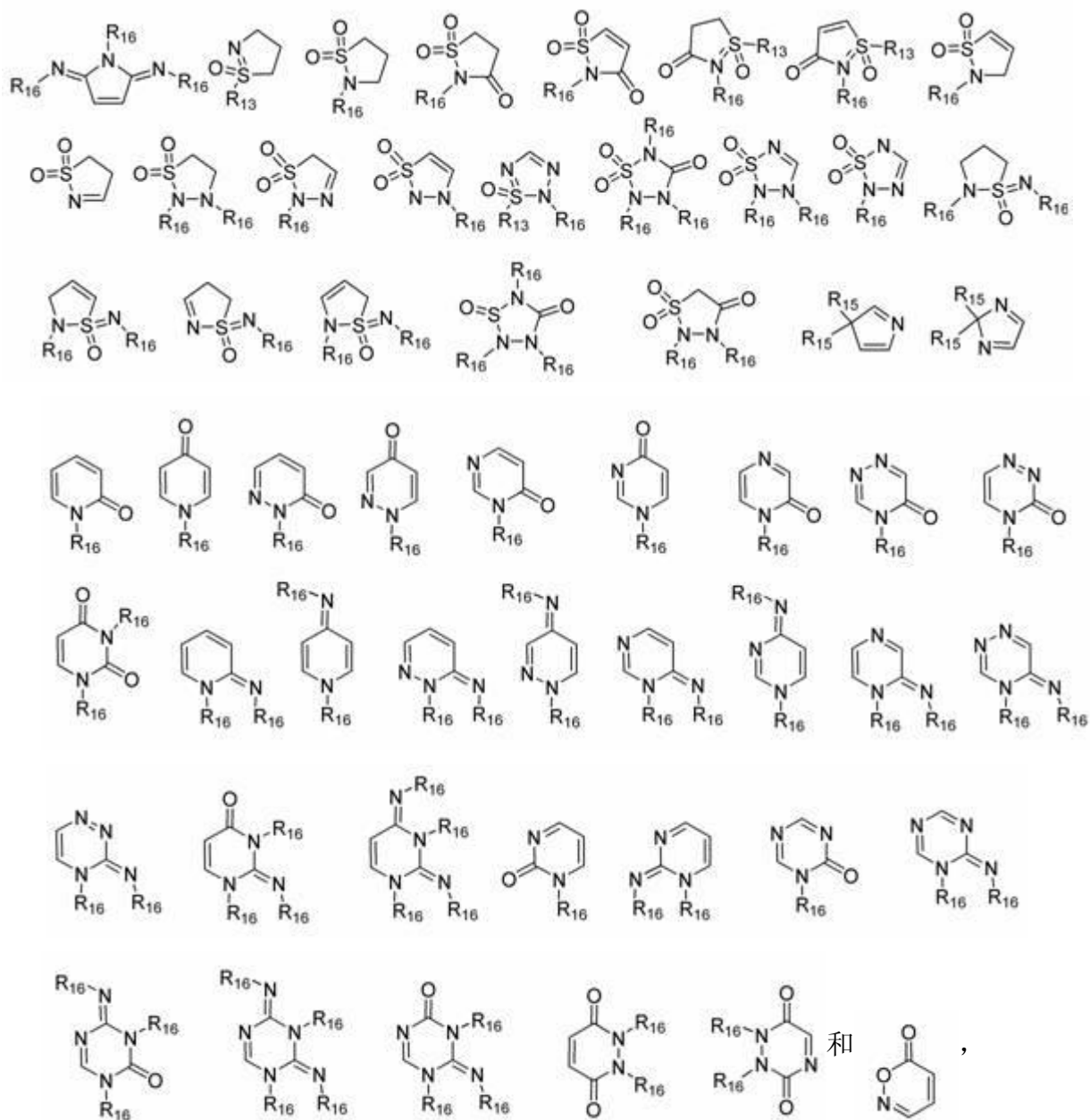
n 是 0-2;

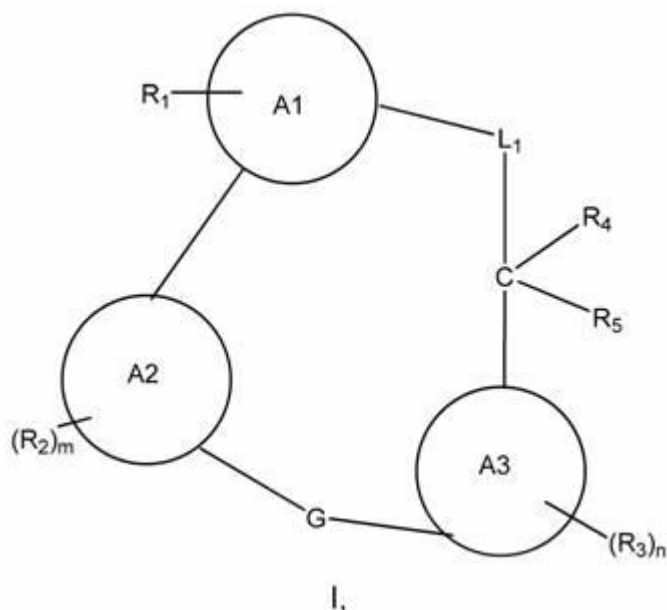
o 是 0-3;

p 是 0-2;且

x 是 0-2;

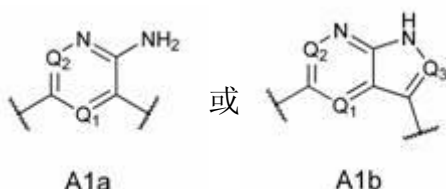
条件是当 A_1 是 A_{1a} 时,则 Y 是二价环系,其选自:





或其可药用盐,其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

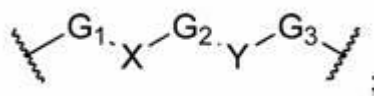
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C \equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

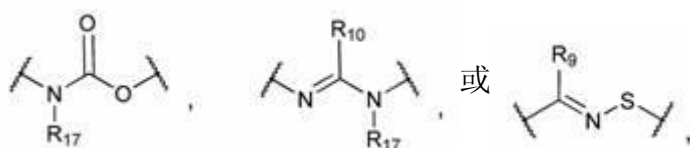
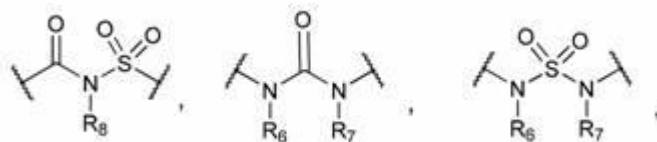
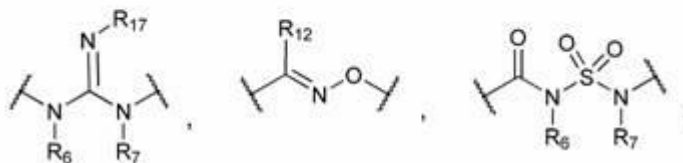
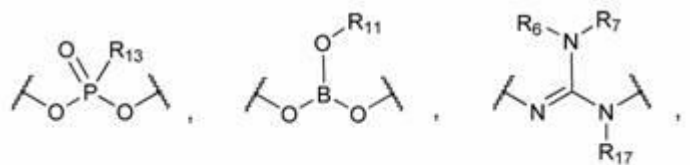
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键;

G 是

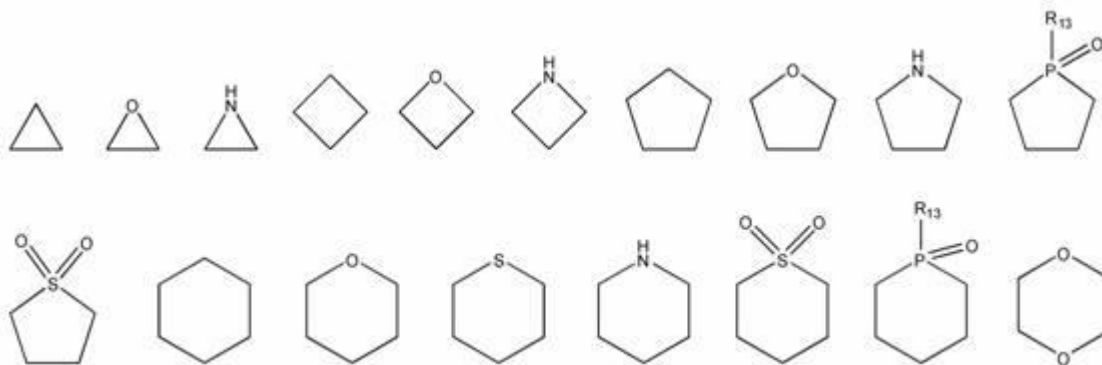


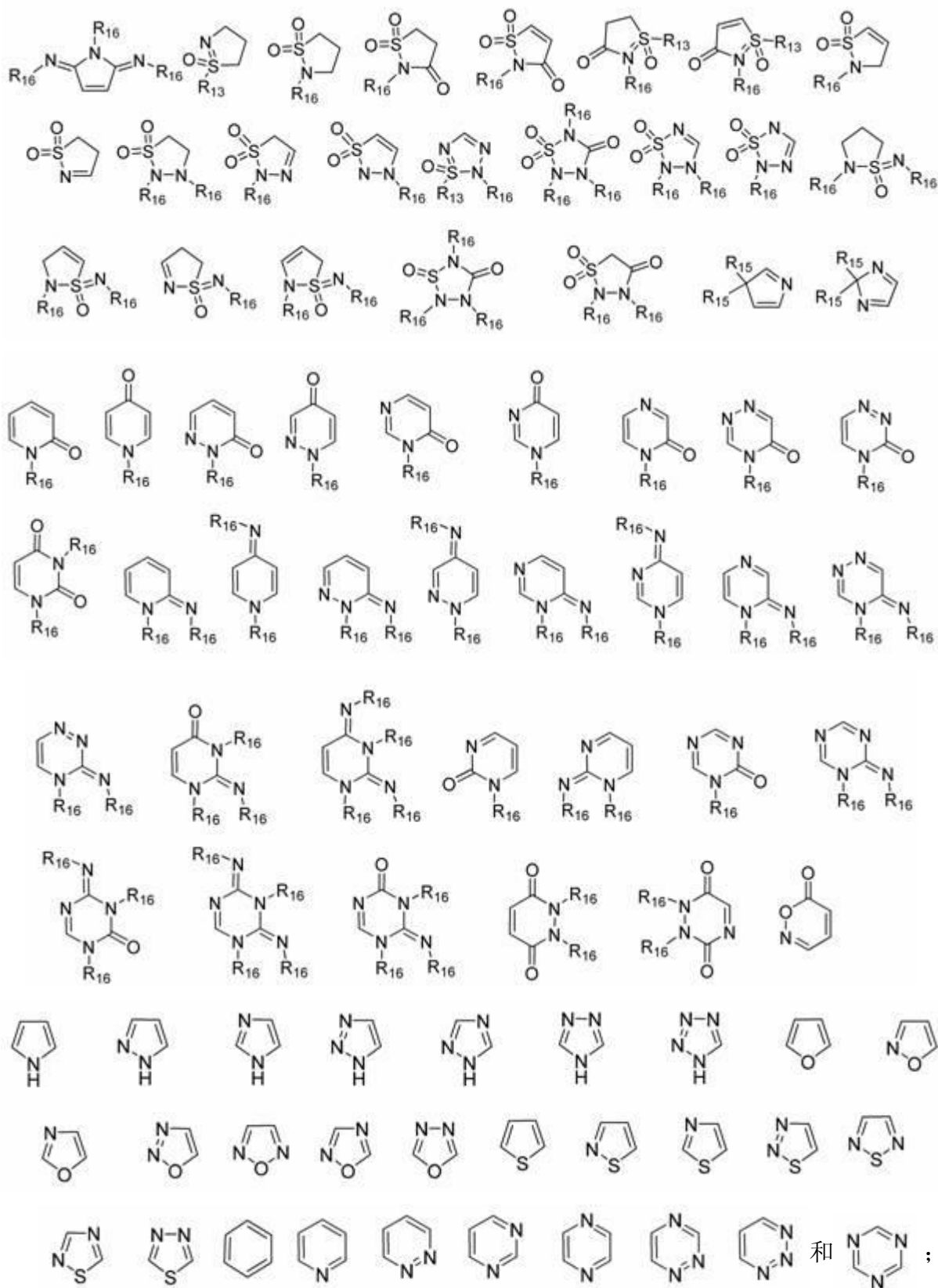
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或键;

X 和 Y 各自独立地为键或 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-)$ 、 $-(N(NR_6R_7)-)$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ 、



或二价环系,其选自:





其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_6 环

烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、肼基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ ；

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-S(O)_x(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ；

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基；

各 R_6 和 R_7 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_8 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基；

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基；

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂

环基和 5-12 元杂芳基,或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系,其中最多一个碳原子被 NR_8 、O、 $S(O)_x$ 或 $S(O)(NR_8)$ 替代;

各 R_{15} 独立地选自 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 $O(C_1$ - C_6 烷基)、 $O(C_3$ - C_6 烯基)、 $O(C_3$ - C_6 炔基)、 $O(C_3$ - C_6 环烷基)、 $O(C_3$ - C_7 环烯基)、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 ONR_6R_7 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、4-12 元杂环基、 $-(C_1$ - C_6 亚烷基) OR_{11} 、 $-(C_1$ - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、 $-O(C_1$ - C_6 亚烷基) OR_{11} 、 $-O(C_1$ - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、 $-NR_8(C_1$ - C_6 亚烷基) OR_{11} 和 $-NR_8(C_1$ - C_6 亚烷基) NR_6R_7 ,或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{16} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、羟基、 $O(C_1$ - C_6 烷基)、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6 - C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1$ - C_6 亚烷基) OR_{11} 、 $-(C_1$ - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、 $-O(C_1$ - C_6 亚烷基) OR_{11} 、 $-O(C_1$ - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $P(O)(NR_6R_7)_2$,或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键;

各 R_{17} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_6 环烷基、 C_3 - C_7 环烯基、 CF_3 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6 - C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1$ - C_6 亚烷基) OR_{11} 、 $-(C_1$ - C_6 亚烷基) NR_6R_7 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 或 $P(O)(NR_6R_7)_2$,或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基;

m 是 0-3;

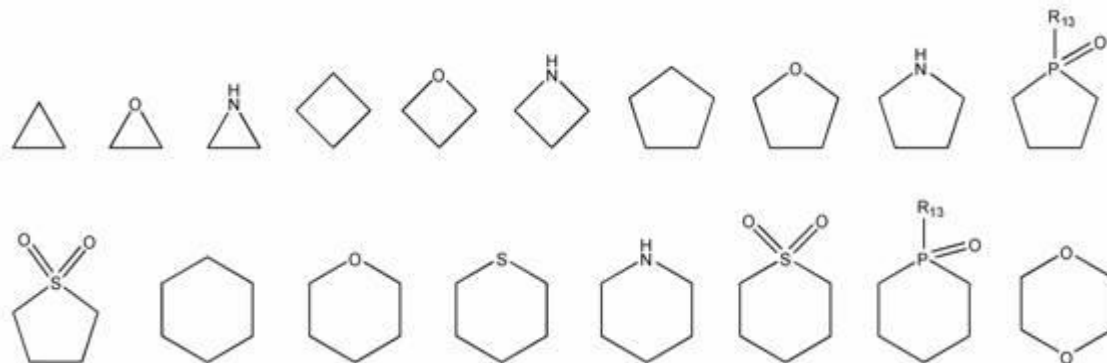
n 是 0-2;

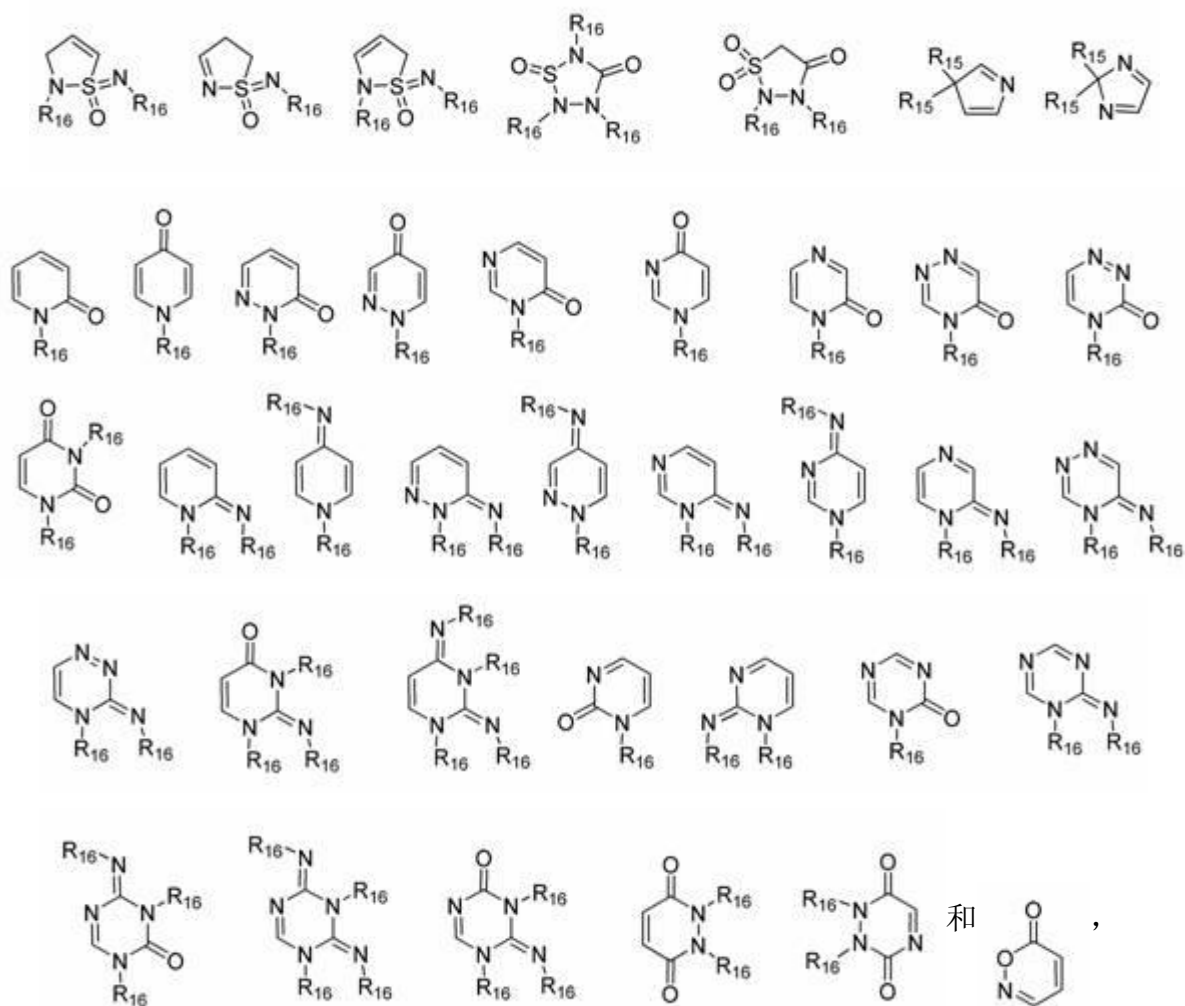
o 是 0-3;

p 是 0-2;且

x 是 0-2;

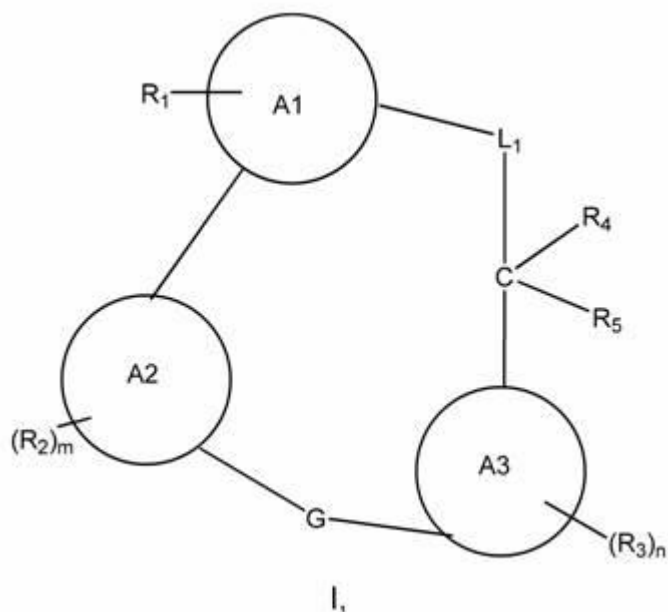
条件是当 A_1 是 A_{1a} 时,则 Y 是二价环系,其选自:





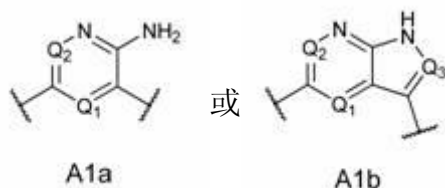
其中如果在二价环系上的 C=O、C=N 或 C=S 的相邻位置或与 C=O、C=N 或 C=S 插烯连接的位置处的互变异构化可导致所述二价环系的芳构化,那么任何键合到所述二价环系上这些位置处的 R₁₅ 或 R₁₆ 取代基不是 H。

11. 式 (I) 的化合物



或其可药用盐,其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH;

Q_2 是 N 或 CH;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

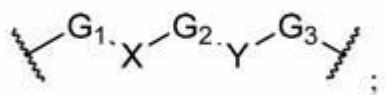
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

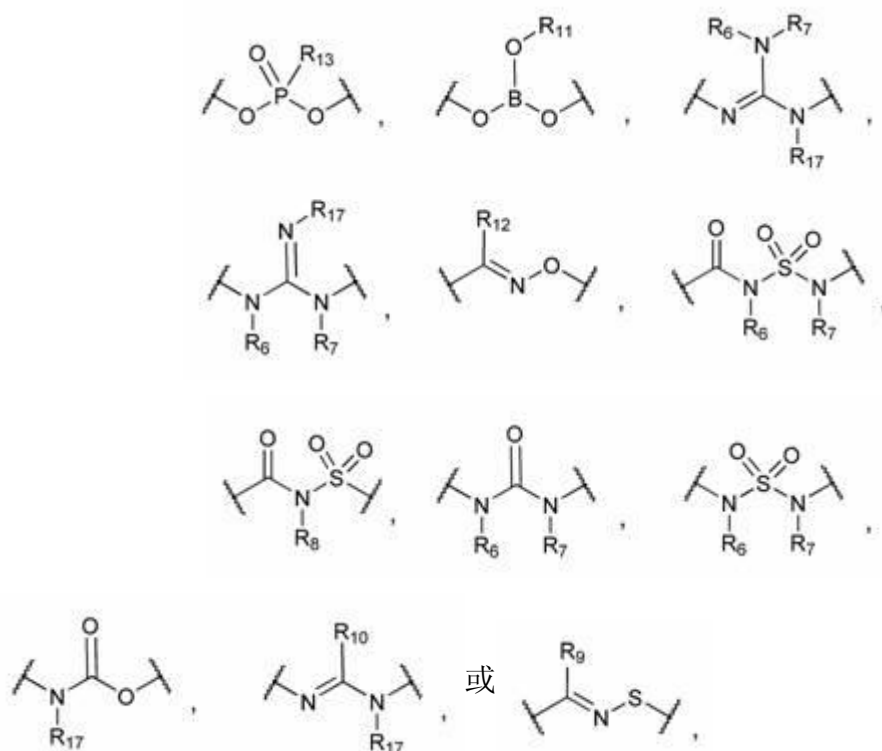
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键;

G 是



G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o-$ 或键;

X 和 Y 各自独立地为键或 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-$ 、 $-(N(NR_6R_7)-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$,



或 C_3-C_6 亚环烷基、含有最多 4 个选自 SO_x 、O、N 和 NR_8 的杂原子的 3-6 元亚杂环基、 C_6 亚芳基或含有最多 4 个选自 SO_x 、O、N 和 NR_8 的杂原子的 5-6 元亚杂芳基；其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚环烷基、亚杂环基、亚芳基或亚杂芳基上；其中所述亚环烷基、亚杂环基、亚芳基或亚杂芳基任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代；其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子；

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_6 环烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_6OR_{11}$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})$ ($=O$)= NR_8 、 $S(=O)$ ($=NR_8$) NR_6R_7 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)$ ($=NR_8$) R_{13} 、 $-N=S(=O)$ (R_{13}) R_{13} 、 $-N=S(=O)$ (NR_6R_7) R_{13} 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ ；

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-CHO$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 和 $-S(O)_x(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ ；

各 R_4 和 R_5 独立地选自氢、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基和 C_3-C_6 环烷基；

各 R_6 和 R_7 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基；或 R_6 和 R_7 与它们所连接的原子形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_8 独立地为 H 、 C_1-C_6 烷基、 C_3-C_6 烯基、 C_3-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_4-C_7 环烯基、 C_1-C_6 酰基、4-12 元杂环基、 C_6-C_{12} 芳基和 5-12 元杂芳基；

各 R_9 和 R_{10} 独立地选自氢、卤素、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 OR_{11} 、 NR_6R_7 、 ONR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或相同碳原子上的 R_9 和 R_{10} 或相邻碳原子上的两个 R_9 一起形成 4-12 元单环或双环环系，其中最多两个碳原子被 N 、 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 和 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{11} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{11} 和连接这两个 R_{11} 基团的直接链形成 5-8 元杂环基；

各 R_{12} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{13} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基；

各 R_{14} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基和 5-12 元杂芳基，或两个 R_{14} 与它们所连接的原子形成 5-8 元单环或双环环系，其中最多一个碳原子被 NR_8 、 O 、 $S(O)_x$ 或 $S(O)(NR_8)$ 替代；

各 R_{15} 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 OCF_3 、氢、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 COR_{12} 、 $OCOR_{12}$ 、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 ONR_6R_7 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、4-12 元杂环基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 和 $-NR_8(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ ，或是与 A_2 、 A_3 、 X 、 Y 、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键；

各 R_{16} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、羟基、 $O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、

4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 和 $P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或是与 A2、A3、X、Y、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键；

各 R_{17} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 CF_3 、 COR_{12} 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 或 $P(O)(NR_6R_7)_2$ ，或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基；

m 是 0-3；

n 是 0-2；

o 是 0-3；

p 是 0-2；且

x 是 0-2；

条件是当 A1 是 A1a，且仅存在 X 和 Y 中的一个，且 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有一个选自 N 和 O 的杂原子，且 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中不含碳-碳双键，且 R_3 是卤素或 C_{1-6} 烷基，且 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{15} 和 R_{16} 都不含有磷、硫-氮双键、键合到两个氮原子上的硫、键合到一个氧原子上的氮、碳酸酯、氨基甲酸酯或脲时；则 X 和 Y 都不选自 $:O$ 、 NR_8 、 $CONR_8$ 、 NR_8CO 、亚芳基和亚杂芳基。

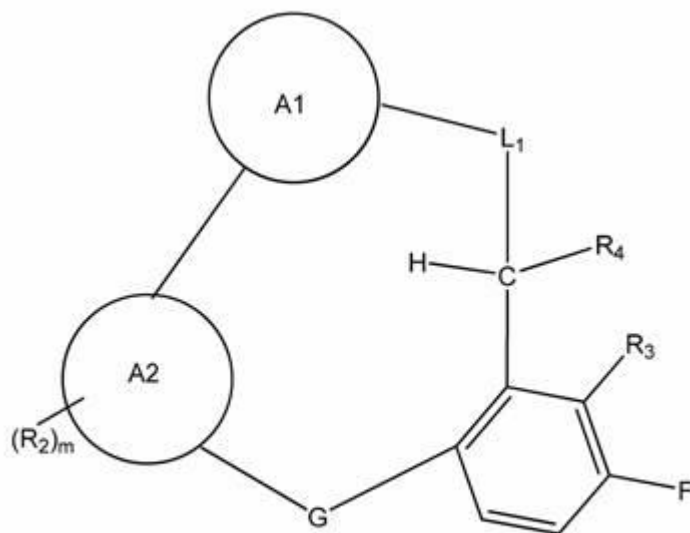
12. 权利要求 1-11 的化合物或其可药用盐，其中：

A1 是



L_1 是 $O-$ 、 $-CH_2-$ 或 $-NH-$ 或是键。

13. 权利要求 12 的化合物，具有式 (II)



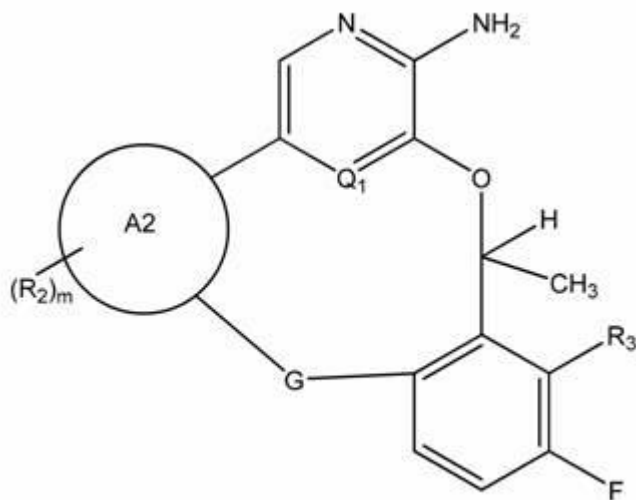
II

或其可药用盐,其中:

R_3 是氢、卤素、 CH_3 、 CH_2F 、 CF_3 或氰基;且

R_4 是 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 CHF_2 或 CF_3 。

14. 权利要求 1-11 的化合物,具有式 (III)



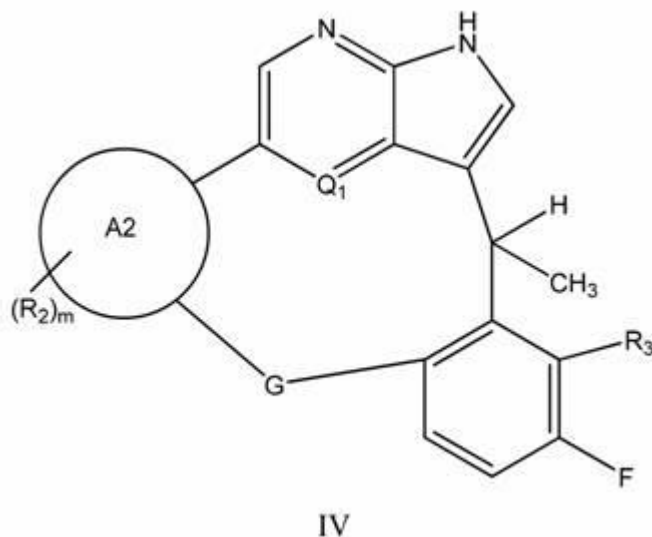
III

或其可药用盐,其中:

A2 是苯环或含有最多 3 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 6- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述苯环或亚杂芳基上;

各 R_3 独立地选自氢、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、氰基、硝基、叠氮基、 $-\text{CHO}$ 、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、 $\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 和 $-\text{S}(\text{O})_x(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ 烷基})$ 。

15. 权利要求 1-11 的化合物,具有式 (IV)



或其可药用盐,其中:

A2 是苯环或含有最多 3 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 6- 元亚杂芳基,其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述苯环或亚杂芳基上;

各 R₃ 独立地选自 H、F、Cl、CH₃、CH₂F、CF₃ 和氰基。

16. 权利要求 1-15 中任一项的化合物,或其可药用盐,其中:

G 是 -X-G₂-Y-;

G₂ 是 -(CR₉R₁₀)_o;

X 和 Y 各自独立地选自 -O-、-NR₈-、-B(OR₁₁)-、-S(O)_x-、-S(O)(=NR₈)-、-C(O)NR₈-、-C(R₁₂)=N-、-C(NR₁₇R₁₇)=N-、-C(OR₁₁)=N-、-C(=NR₆)N(R₇)- 和 -C(=NR₁₇)N(R₁₇)-; 且

o 是 1-3。

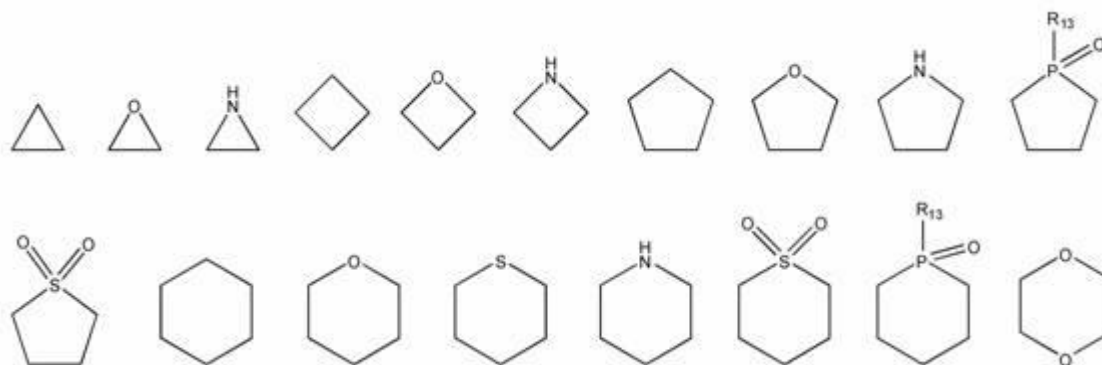
17. 权利要求 1-15 中任一项的化合物,或其可药用盐,其中:

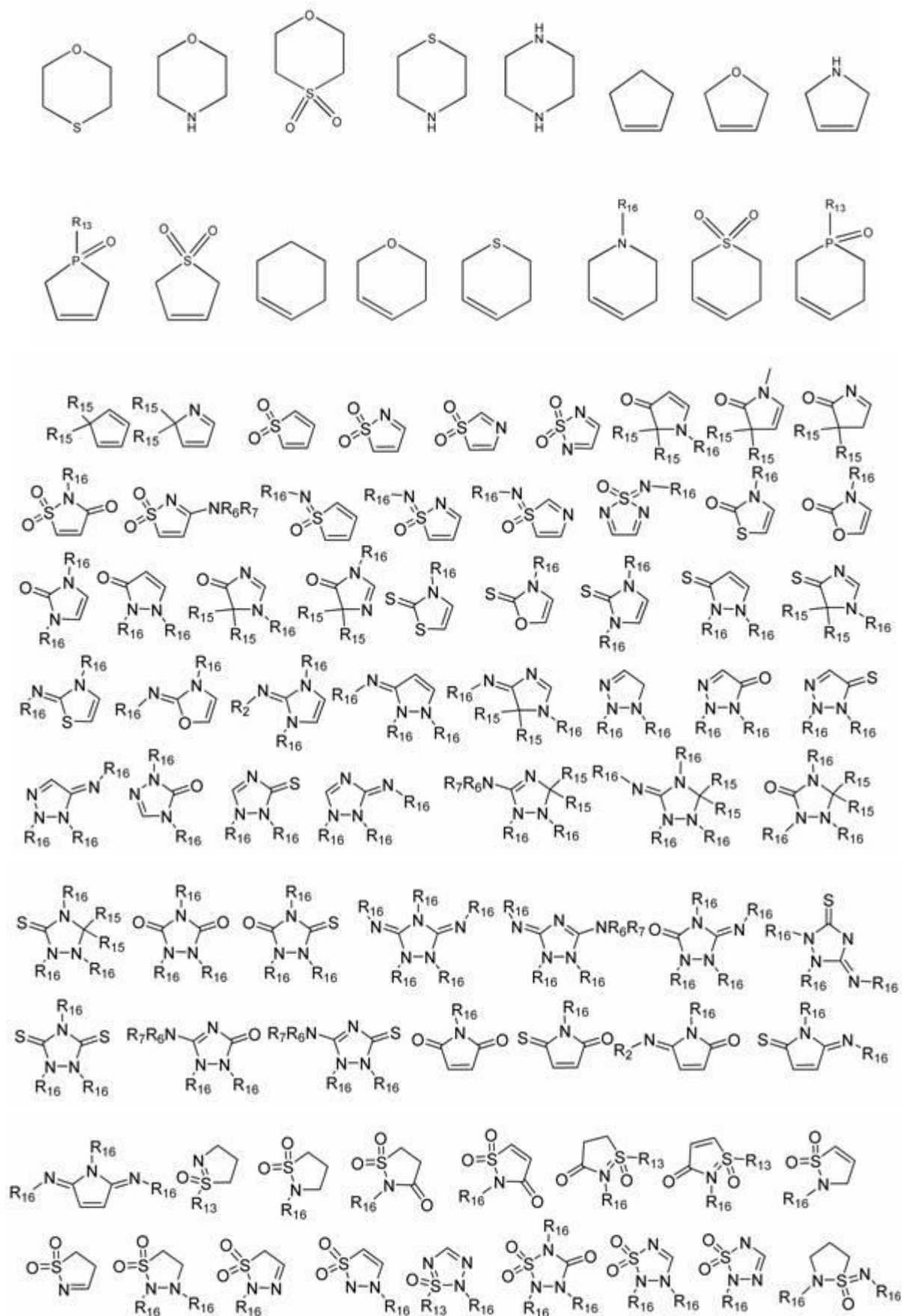
G 是 -X-G₂-Y-;

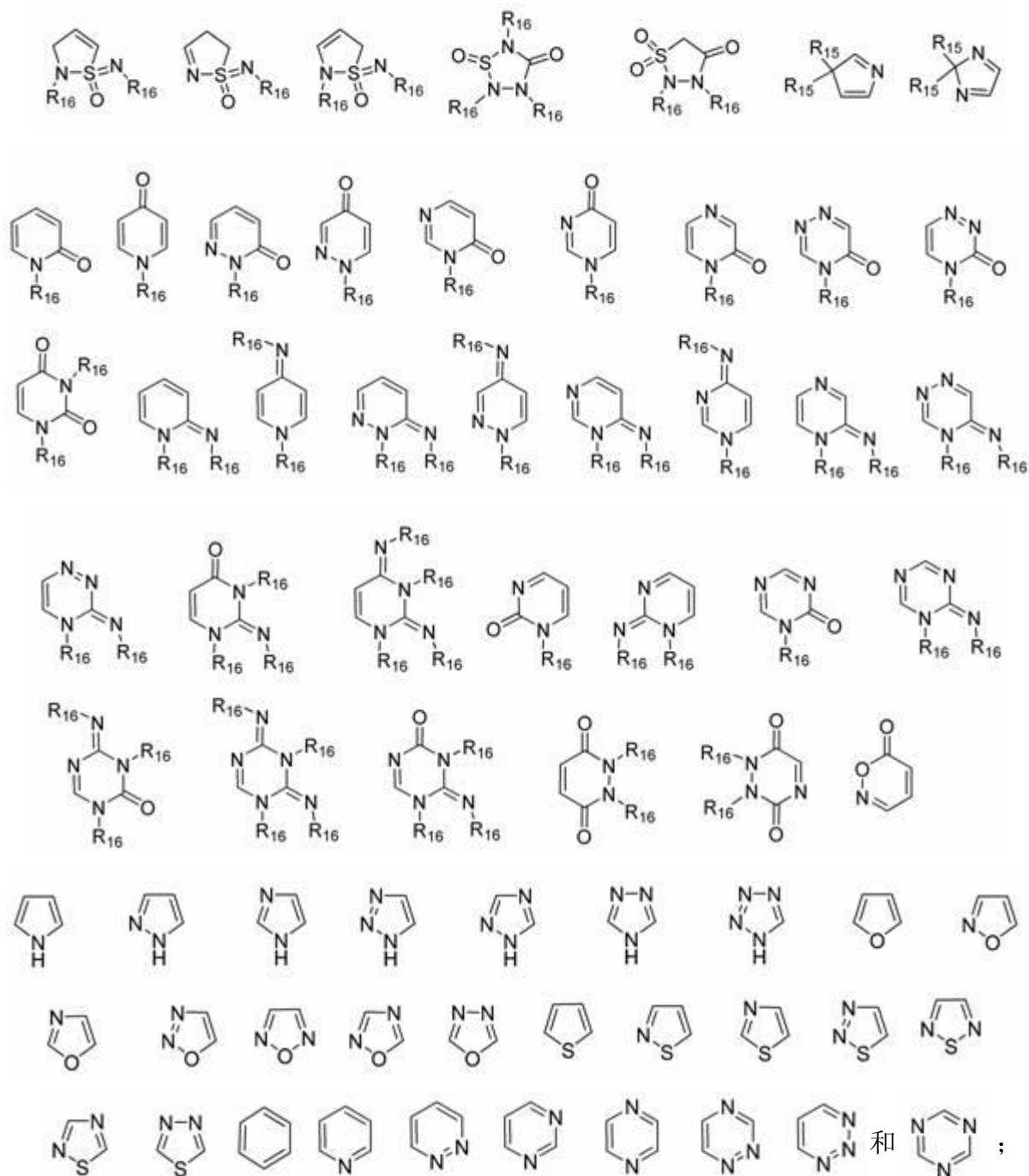
G₂ 是 -(CR₉R₁₀)_o;

X 和 Y 中的一个选自 -O-、-NR₈-、-S(O)_x- 和 -S(O)(=NR₈)-;

X 和 Y 中的一个为二价环系,其选自:







其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ;

o 是 1-3。

18. 权利要求 17 的化合物, 或其可药用盐, 其中相邻基团以 1, 2- 关系连接到 X 或 Y 的二价环系上 ; 且其中所述二价环系是亚杂芳基, 所述亚杂芳基选自亚吡咯基、亚噻吩基、亚呋喃基、亚咪唑基、亚吡唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚异噻唑基、亚异噁唑基、1, 2, 3- 亚三唑基、1, 2, 4- 亚三唑基、1, 2, 3- 亚噁二唑基、1, 3, 2- 亚噁二唑基、1, 2, 3- 亚噻二唑基、1, 3, 2- 亚噻二唑基和亚四唑基, 其中所述亚杂芳基任选被 1-3 个 R_{15} 或 R_{16} 基团取代。

19. 权利要求 17 的化合物, 或其可药用盐, 其中相邻基团以 1, 2- 关系连接到所述二价

环系上；且其中所述二价环系是亚杂芳基，所述亚杂芳基选自亚苯基、亚吡啶基、亚吡嗪基、亚嘧啶基、亚哒嗪基、1,2,4-亚三氮烯基、1,3,5-亚三氮烯基和1,2,3-亚三氮烯基，其中所述亚杂芳基任选被1-3个 R_{15} 或 R_{16} 基团取代。

20. 权利要求1-15中任一项的化合物，或其可药用盐，其中

G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或键；其中 G_1 、 G_2 和 G_3 中的至少一个不是键；且

X和Y各自是键。

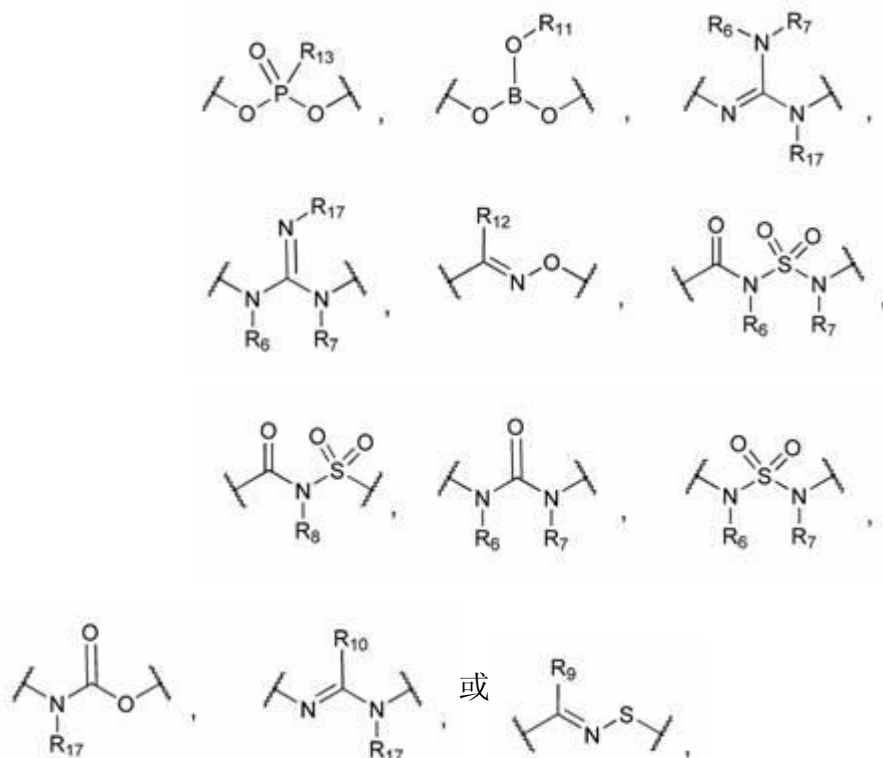
21. 权利要求1-15中任一项的化合物，或其可药用盐，其中：

G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 或 $CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或键；其中 G_1 、 G_2 和 G_3 中的至少一个不是键；

X和Y中的一个键；且

X和Y中的一个键是 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 或 $-P(O)(OR_{11})-$ 。

22. 权利要求1-15中任一项的化合物，或其可药用盐，其中 G_1 、 G_2 和 G_3 中的一个或两个是键；其中X和Y各自独立地为键、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7)=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ ，

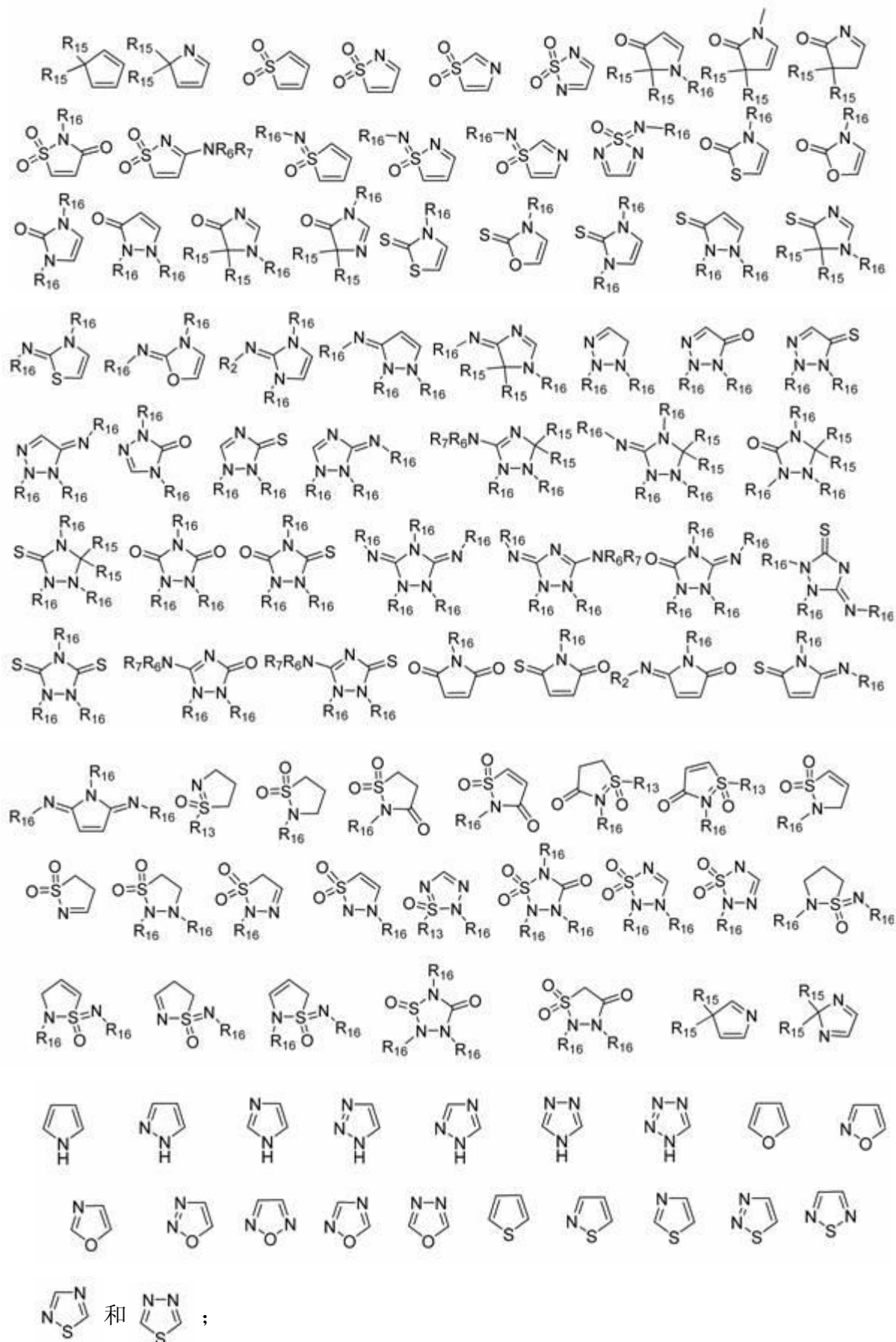


其中X和Y中的一个键。

23. 权利要求22的化合物，或其可药用盐，其中X和Y各自独立地为键或 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7)=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 或 $-P(O)(OR_{11})O-$ 。

24. 权利要求1-15中任一项的化合物，或其可药用盐，其中X和Y中的一个键是二价环

系,其选自:



其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团。

25. 权利要求 24 的化合物, 或其可药用盐, 其中 :

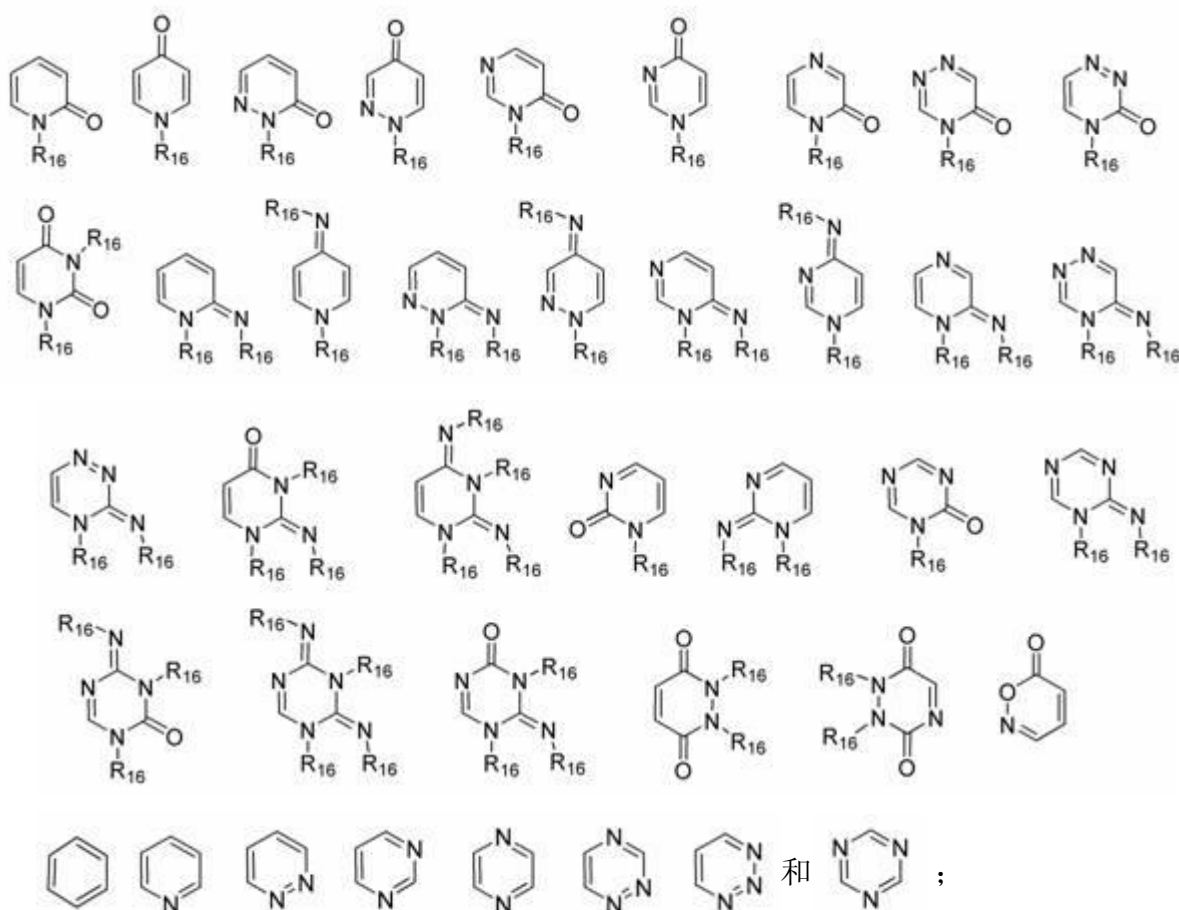
G_1 是 CR_9R_{10} 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o-$ 或键 ;

G_2 是键 ;

G_3 是 CR_9R_{10} 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o-$ 或键 ; 其中 G_1 和 G_3 不都是键 ; 且

X 和 Y 中的一个选自 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-S(O)_x-$ 和 $-S(O)(=NR_8)-$ 。

26. 权利要求 1-15 中任一项的化合物, 或其可药用盐, 其中 X 和 Y 中的一个是二价环系, 其选自 :



其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团。

27. 权利要求 26 的化合物, 或其可药用盐, 其中 :

G_1 是 CR_9R_{10} 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o-$ 或键 ;

G_2 是键 ;

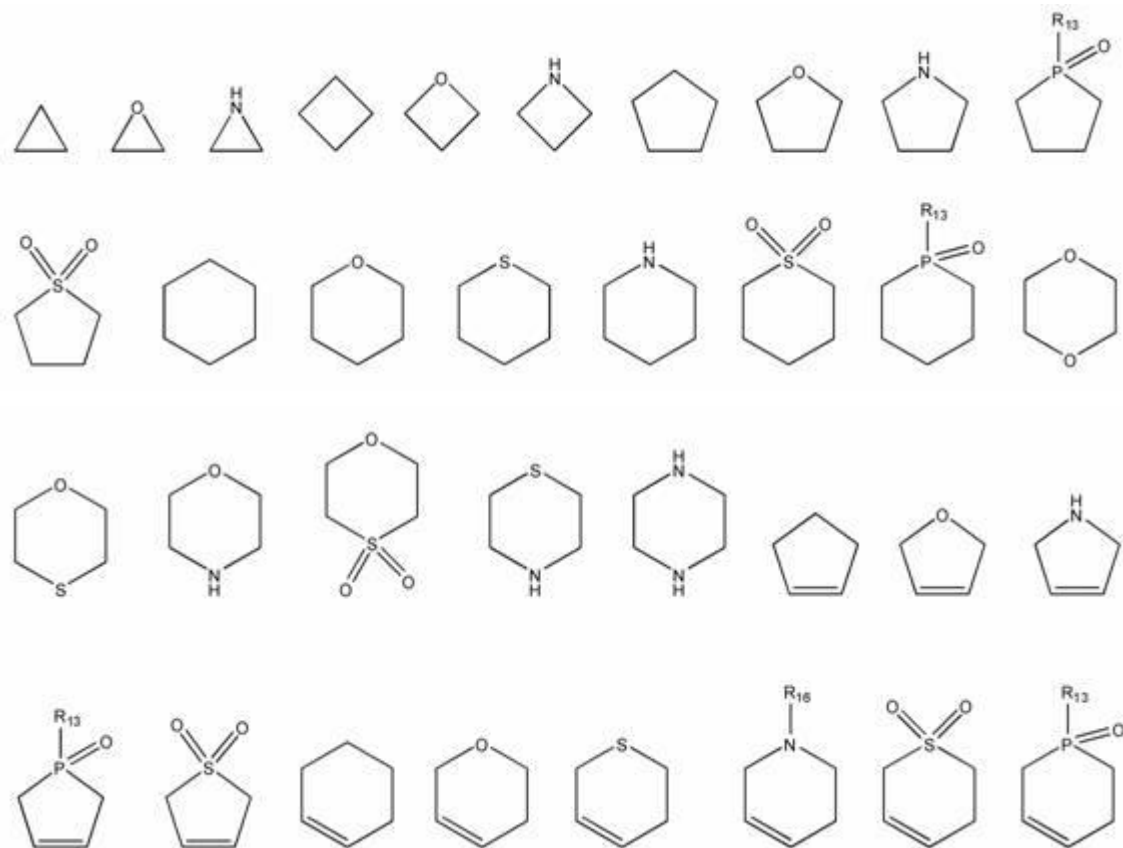
G_3 是 CR_9R_{10} 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o-$ 或键 ; 其中 G_1 和 G_3 不都是键 ; 且

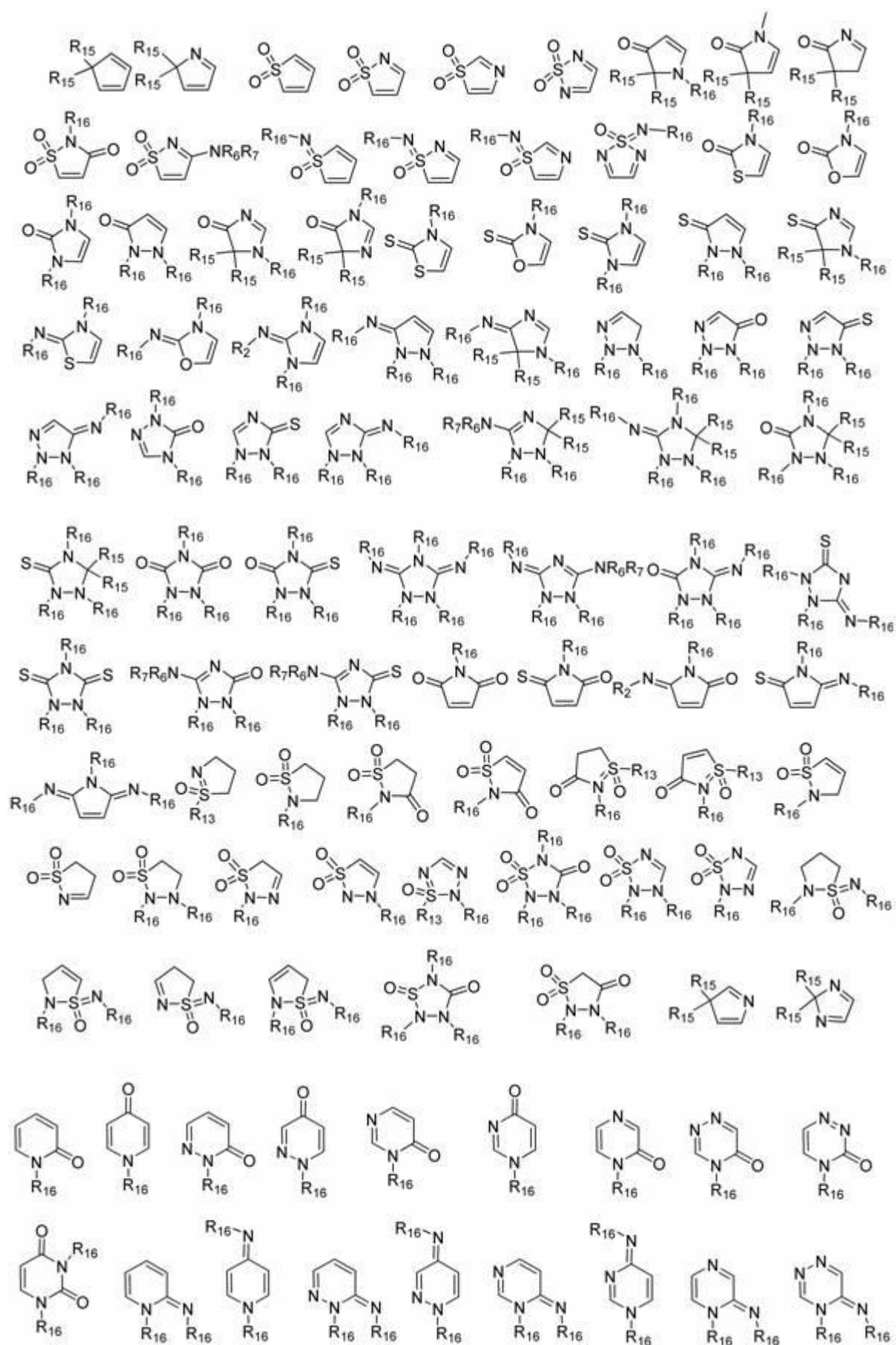
X 和 Y 中的一个选自 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-S(O)_x-$ 和 $-S(O)(=NR_8)-$ 。

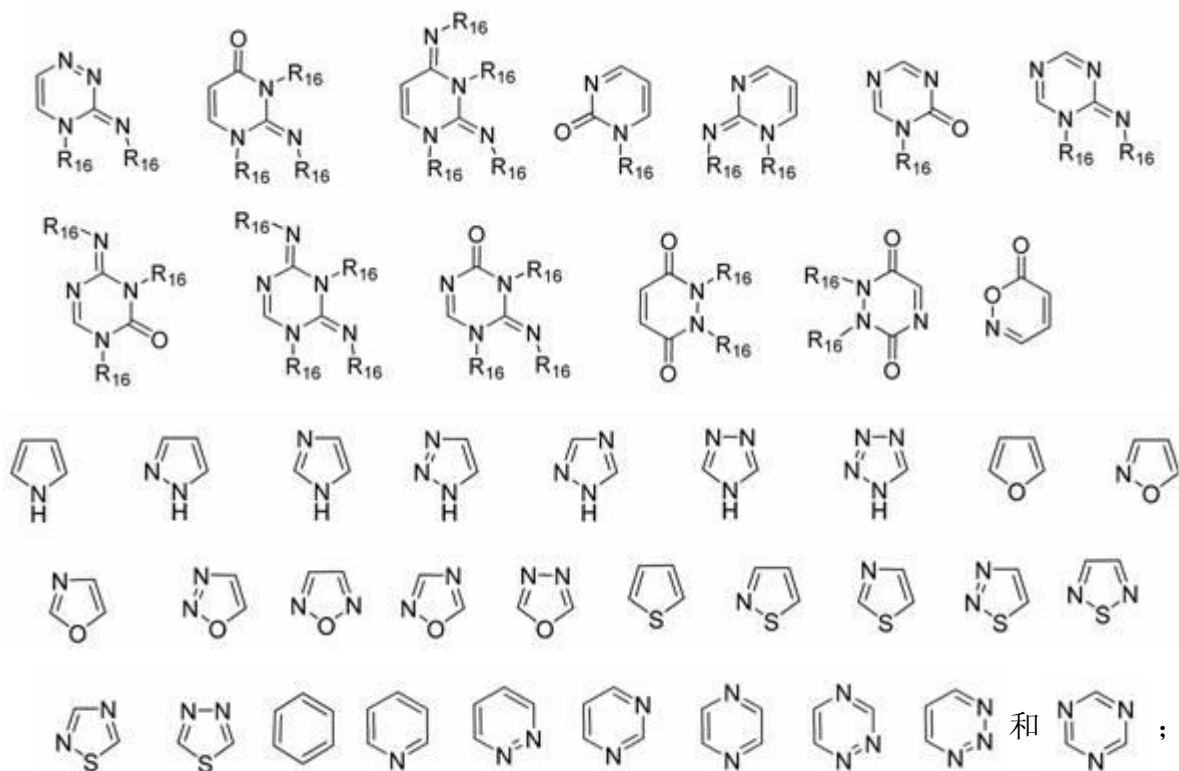
28. 权利要求 1-15 中任一项的化合物, 或其可药用盐, 其中 :

G_2 是 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o-$; 其中 G_1 和 G_3 中的至少一个是键 ;

X 和 Y 中的一个是二价环系, 其选自 :

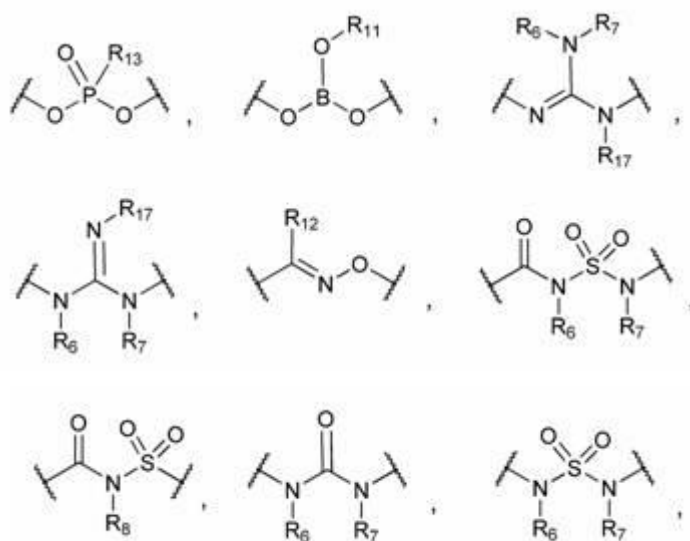


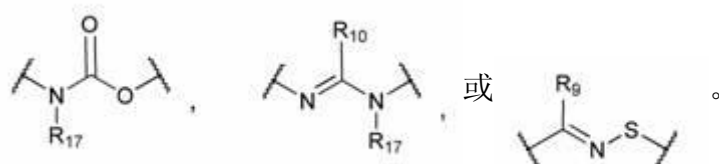




其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 且

X 和 Y 中的一个是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-$ 、 $-(N(NR_6R_7)-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7)=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $-B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ 、





29. 权利要求 28 的化合物,或其可药用盐,其中:

X和Y中的一个所述二价环系,其中相邻基团以1,2-关系连接到所述二价环系上,其中所述二价环系是亚杂芳基,所述亚杂芳基选自亚吡咯基、亚噻吩基、亚呋喃基、亚咪唑基、亚吡唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚异噻唑基、亚异噁唑基、1,2,3-亚三唑基、1,2,4-亚三唑基、1,2,3-亚噁二唑基、1,3,2-亚噁二唑基、1,2,3-亚噻二唑基、1,3,2-亚噻二唑基和亚四唑基,其中所述亚杂芳基任选被1-3个R₁₅或R₁₆基团取代;且

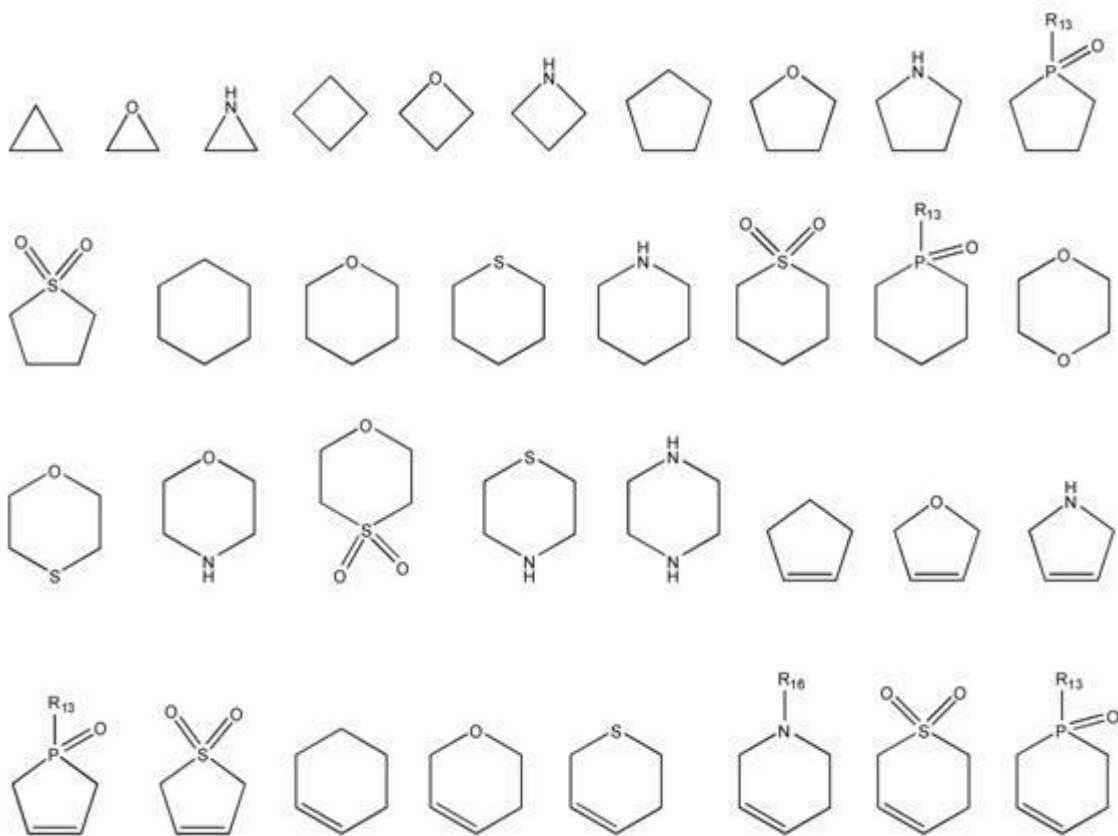
X 和 Y 中的一个是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 或 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ 。

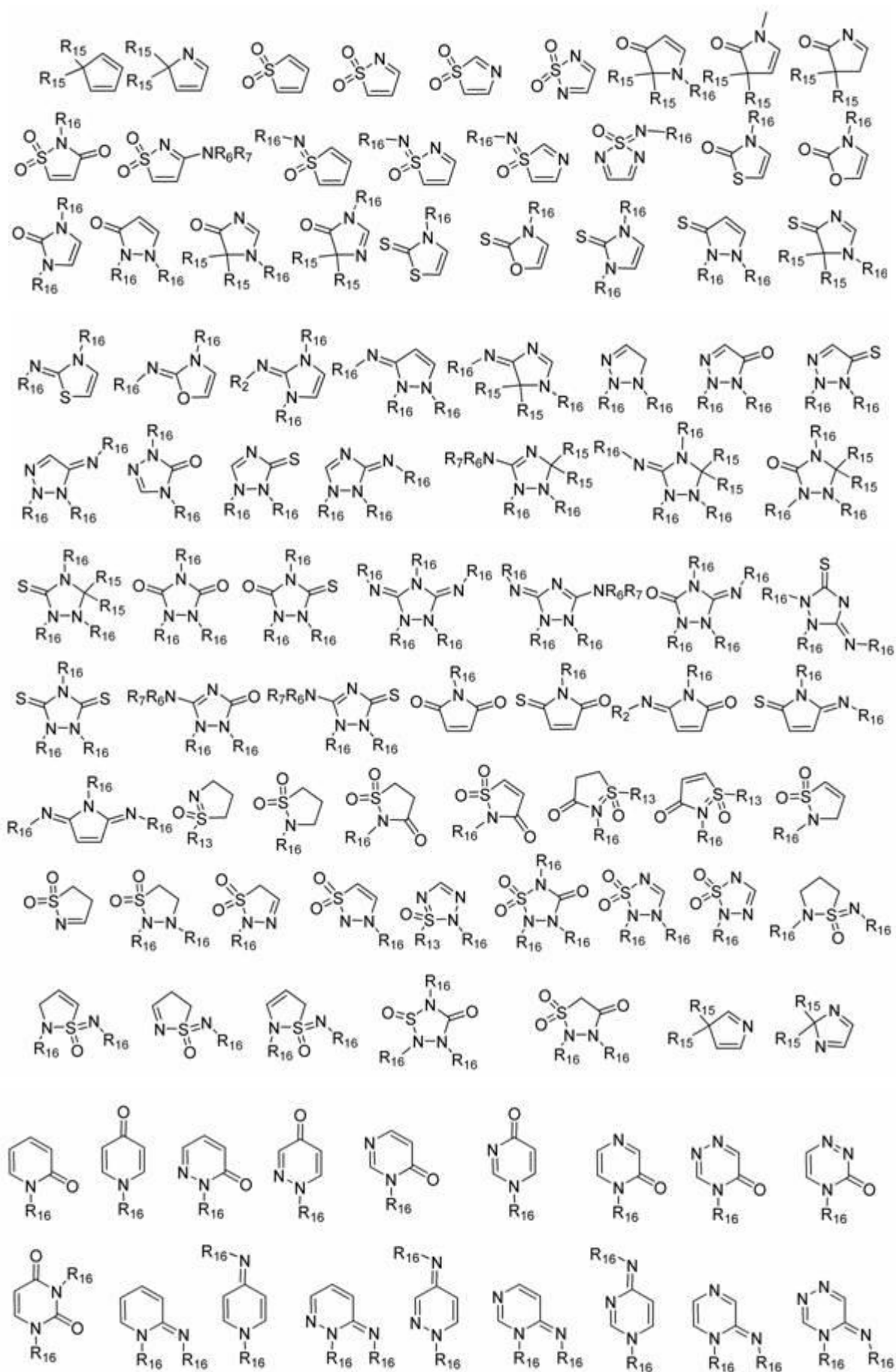
30. 权利要求 1-15 中任一项的化合物,或其可药用盐,其中:

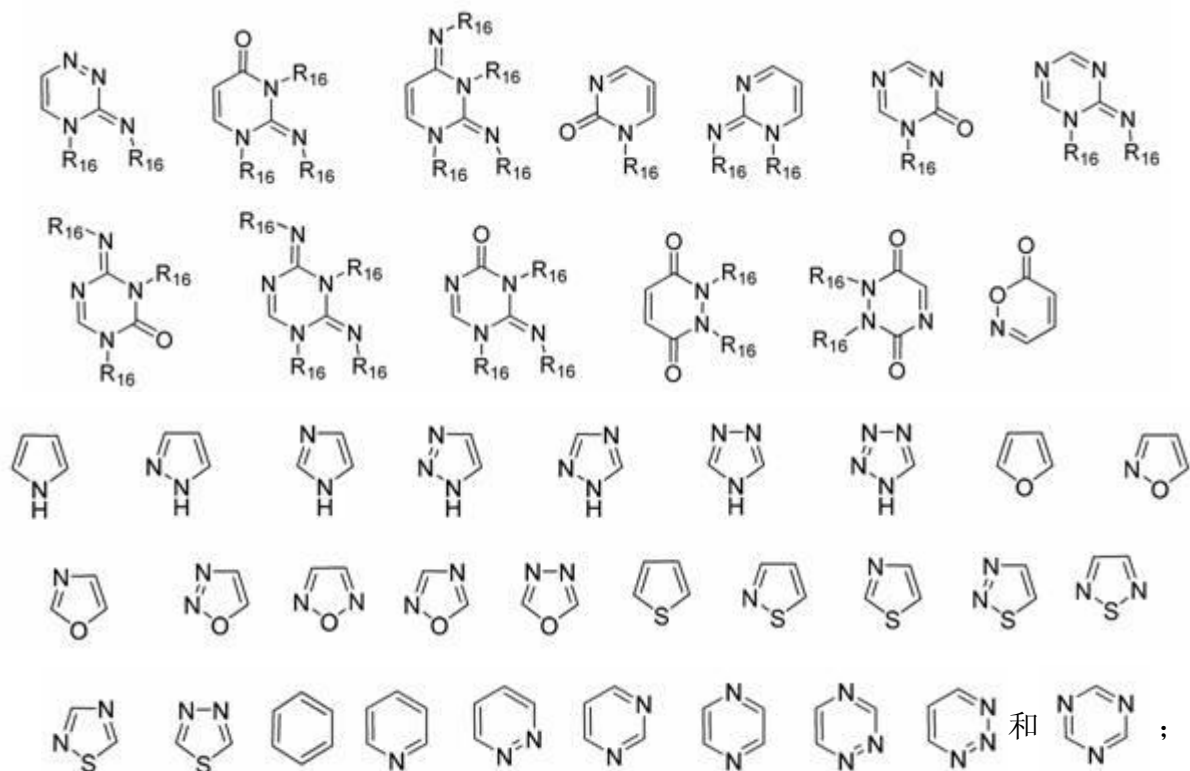
G_1 和 G_3 中的至少一个不是键；

G2 是键；

X 和 Y 中的一个为二价环系,其选自:

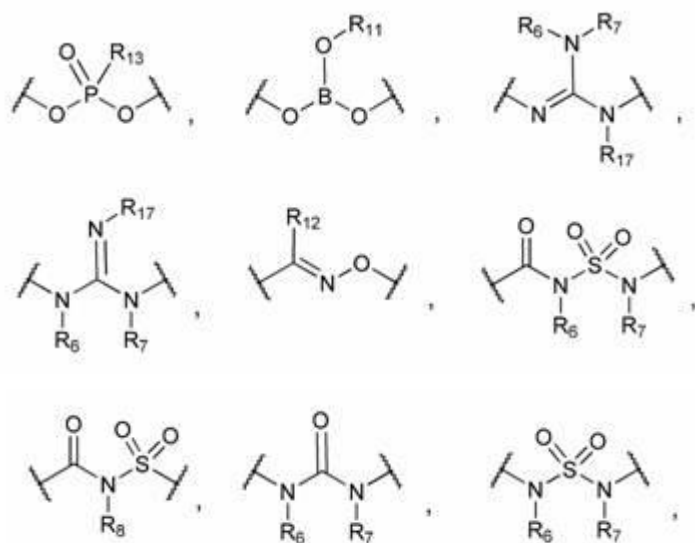


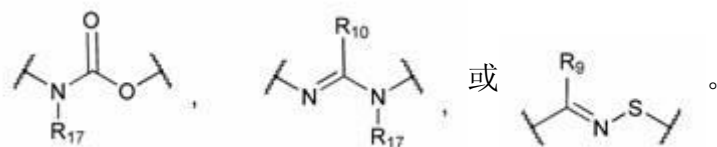




其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 且

X 和 Y 中的一个是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-$ 、 $-(N(NR_6R_7)-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7)=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $-B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ 、

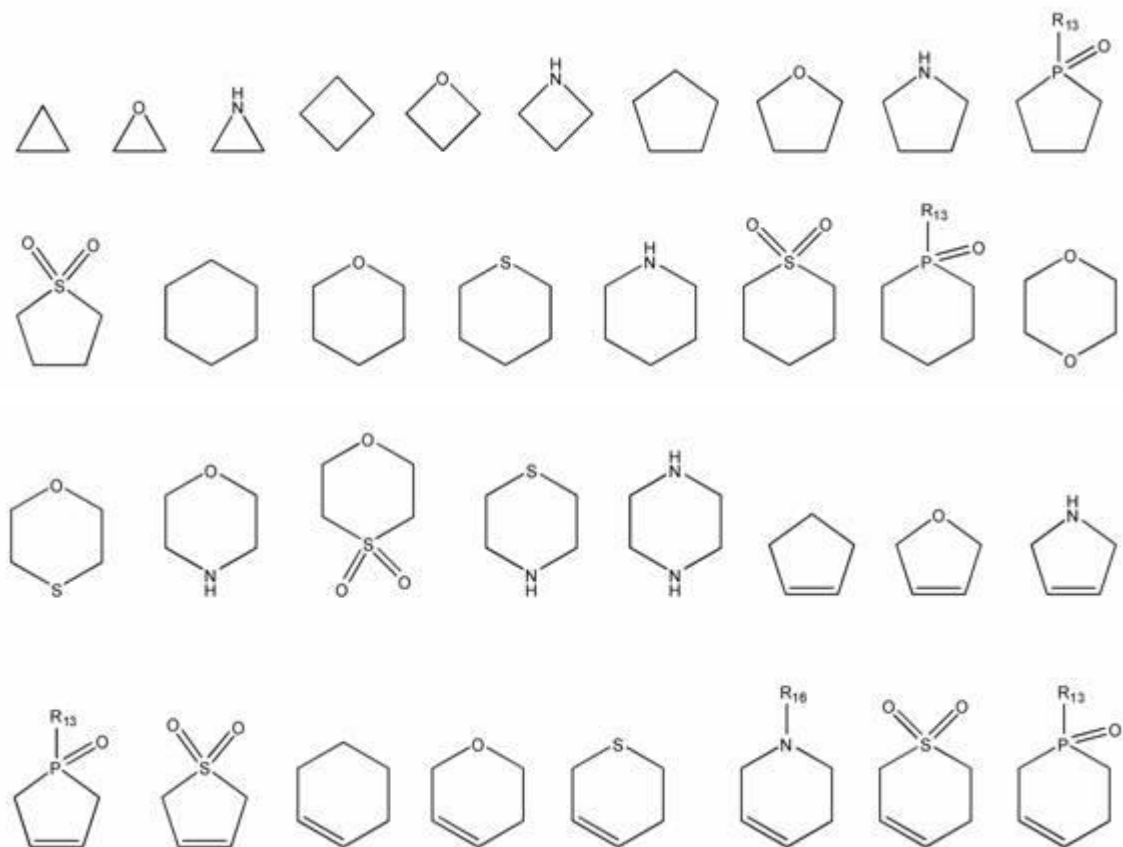


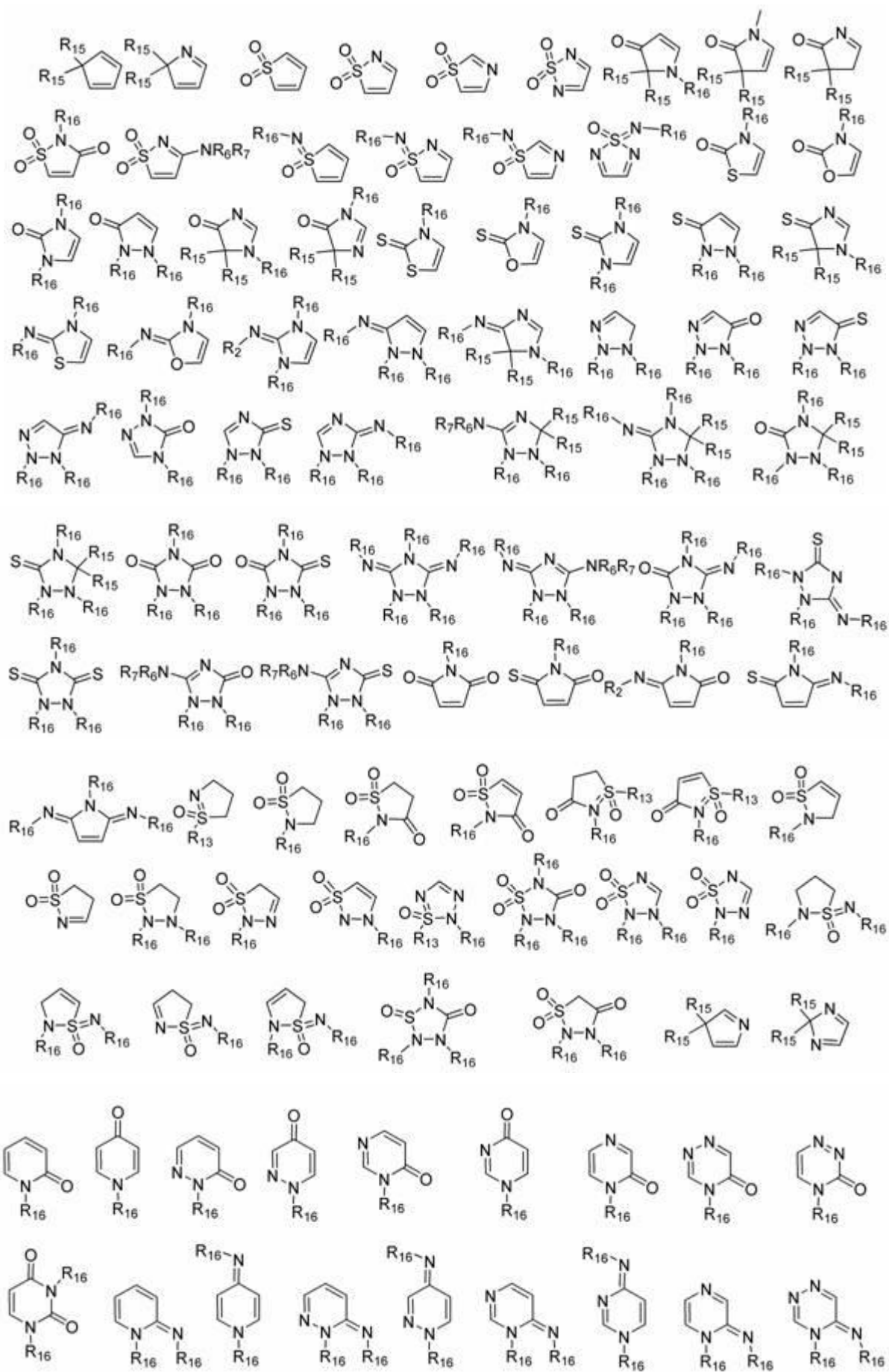


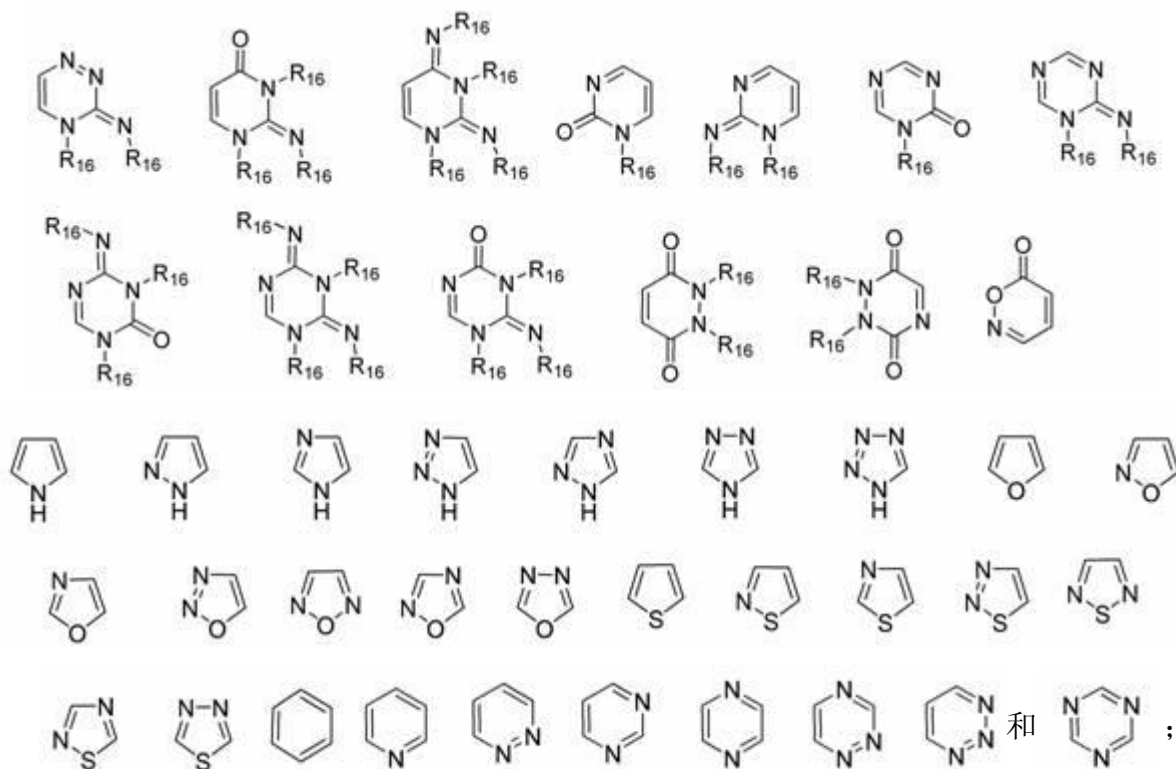
31. 权利要求 1-15 的化合物,或其可药用盐,其中:

G 是 -X-Y-;

X 和 Y 中的一个是二价环系,其选自:

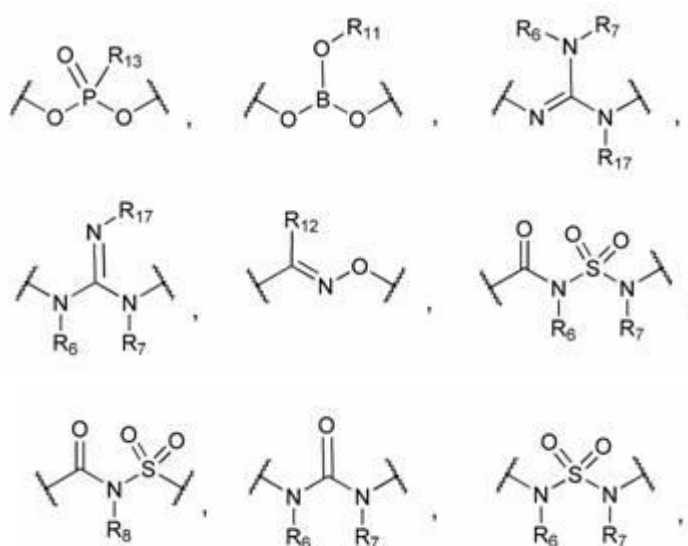


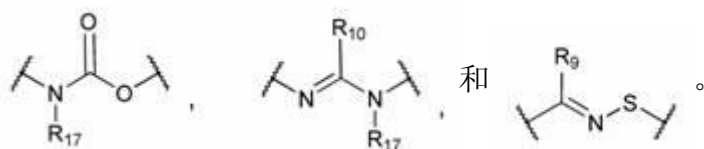




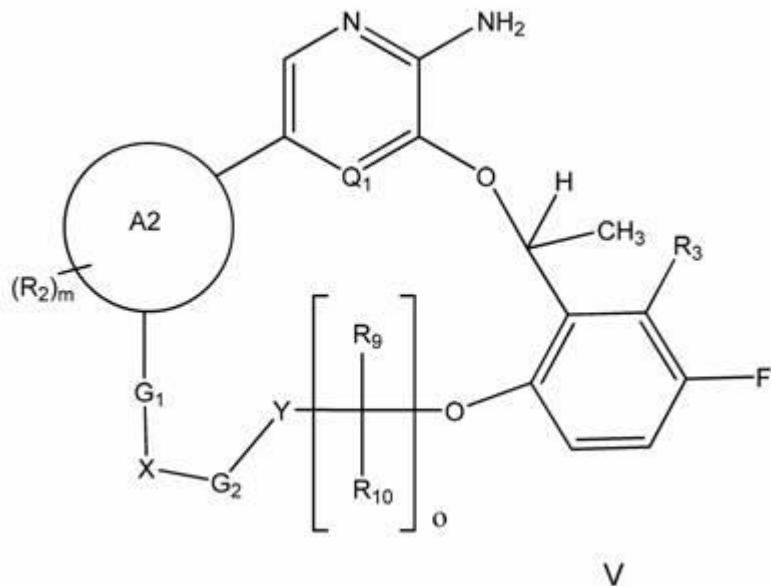
其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 且

X 和 Y 中的一个是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-$ 、 $-(N(NR_6R_7)-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7)=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $-B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ 、



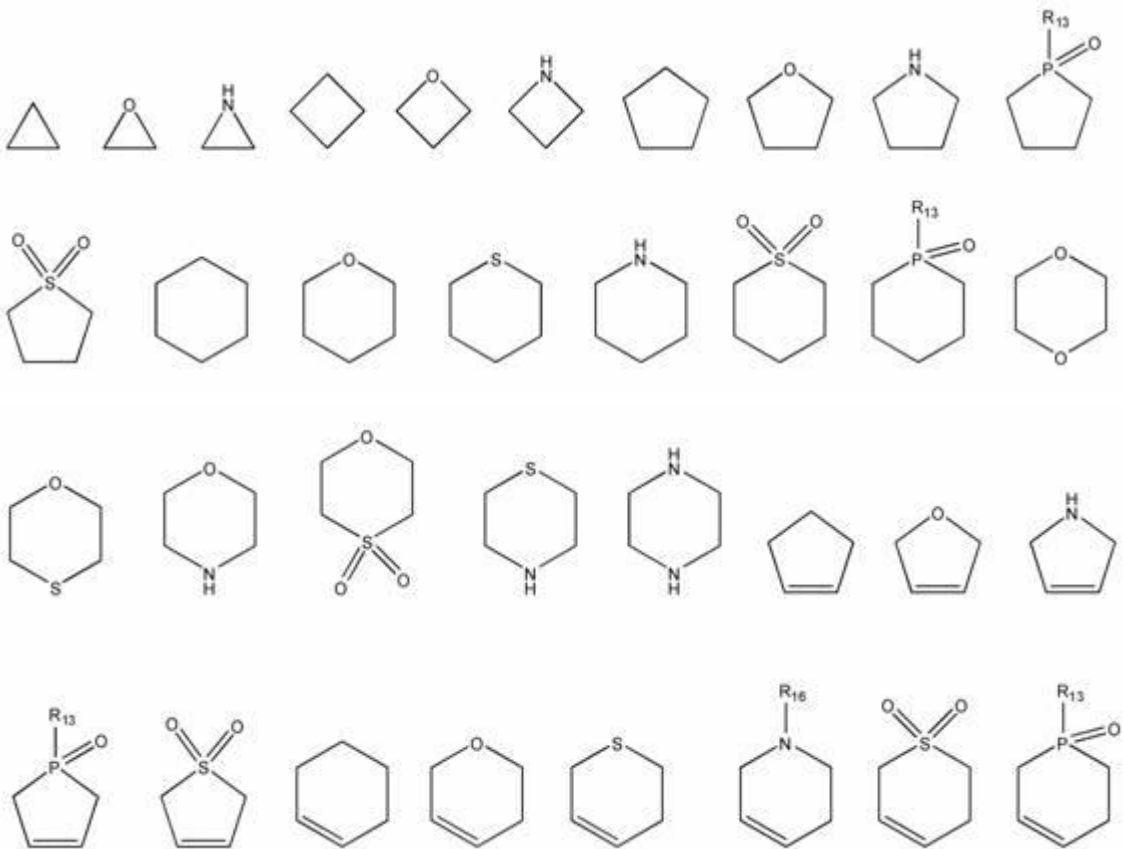


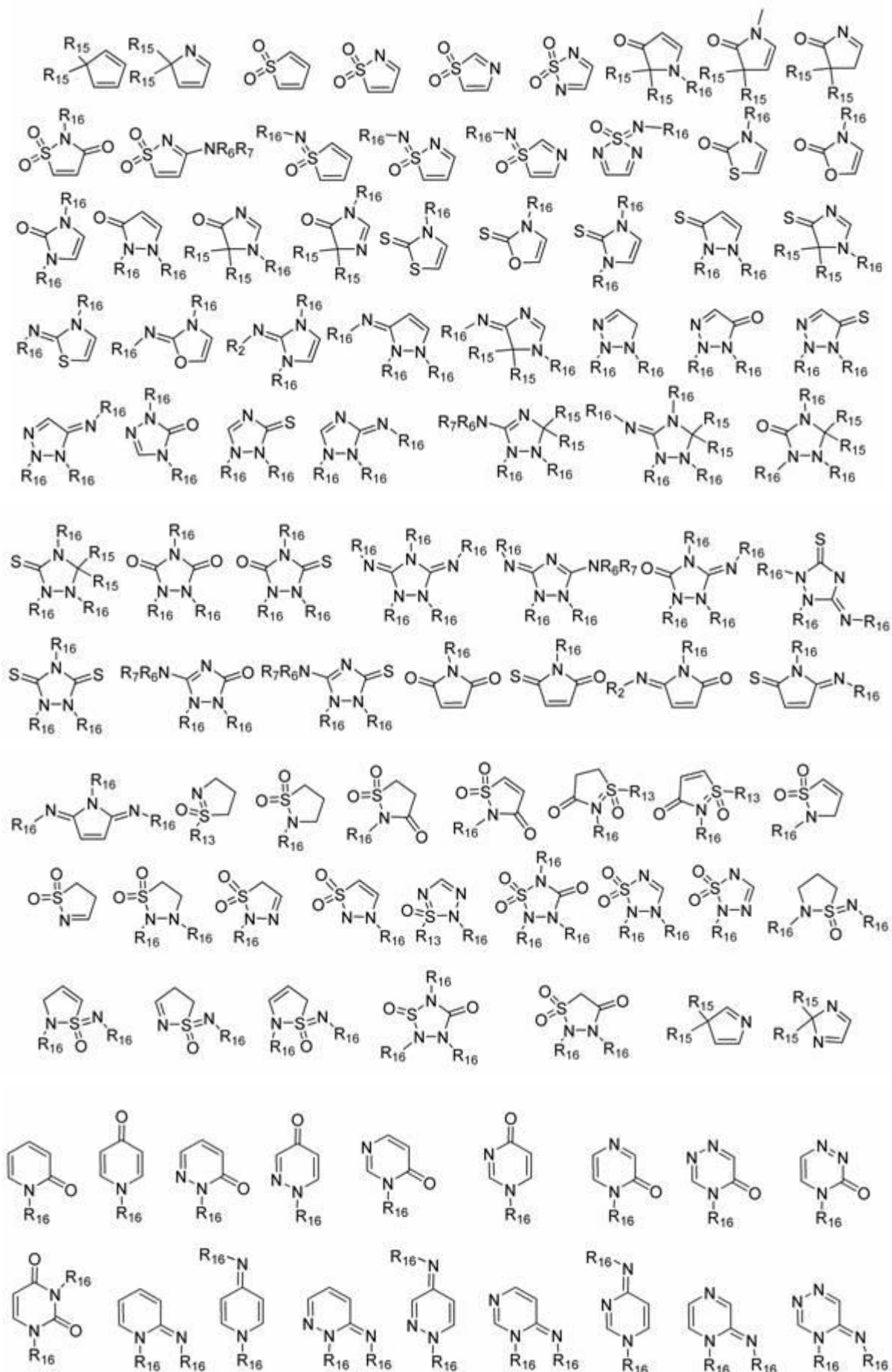
32. 权利要求 1-14 中任一项的化合物, 具有式 (V)

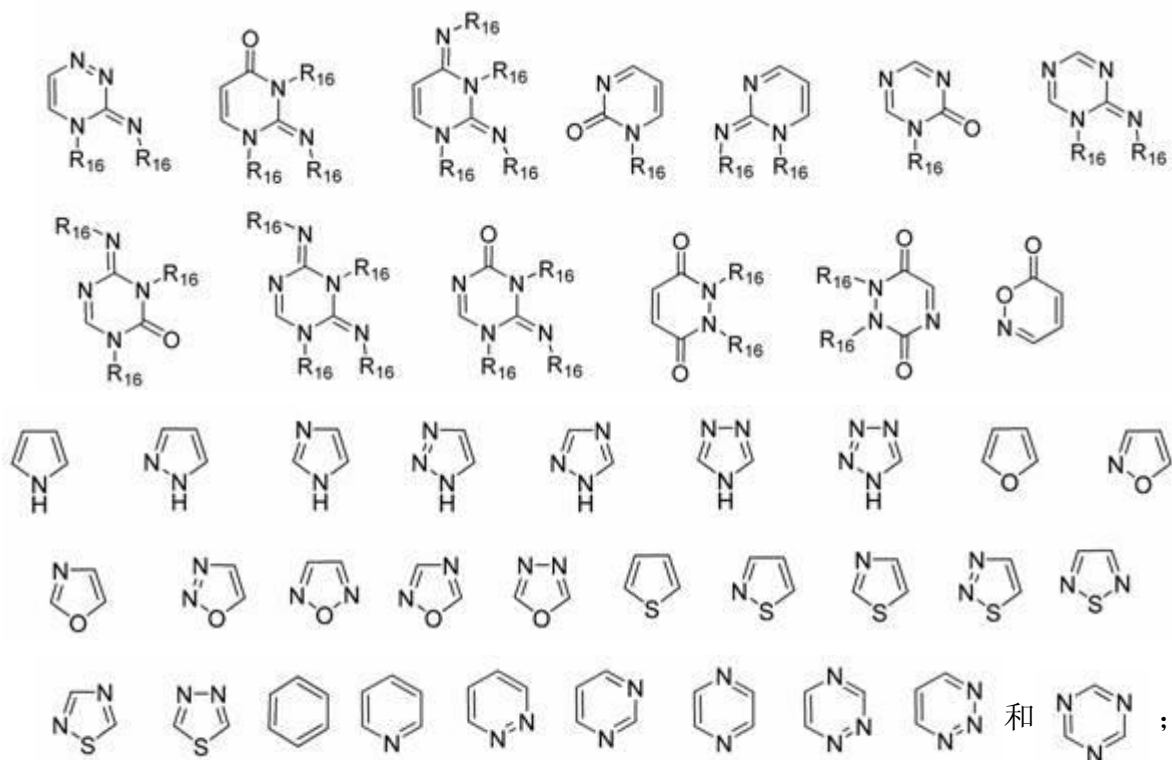


或其可药用盐,其中当 X 和 Y 都不是键时:

X 和 Y 中的一个为二价环系,其选自:

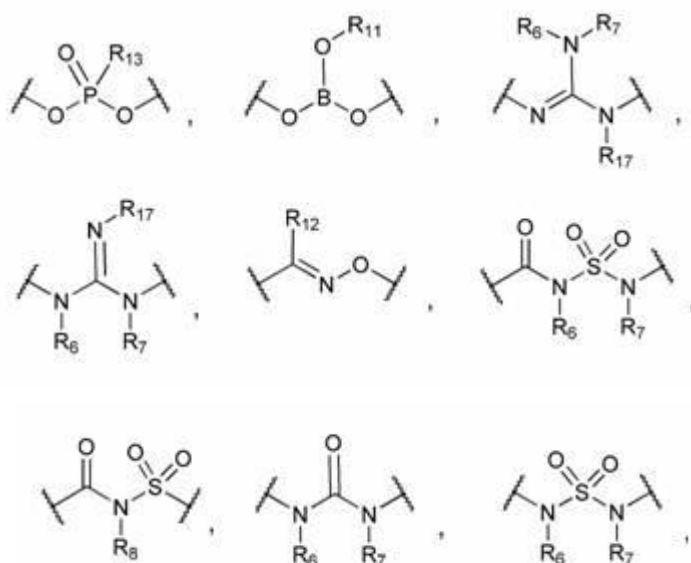


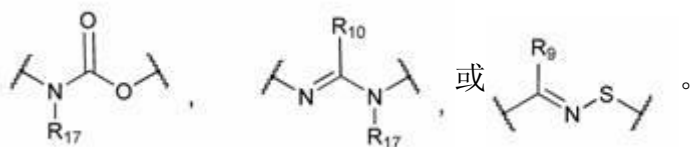




其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 且

X 和 Y 中的一个是一 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-)$ 、 $-(N(NR_6R_7)-)$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7)=N)-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $-B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$





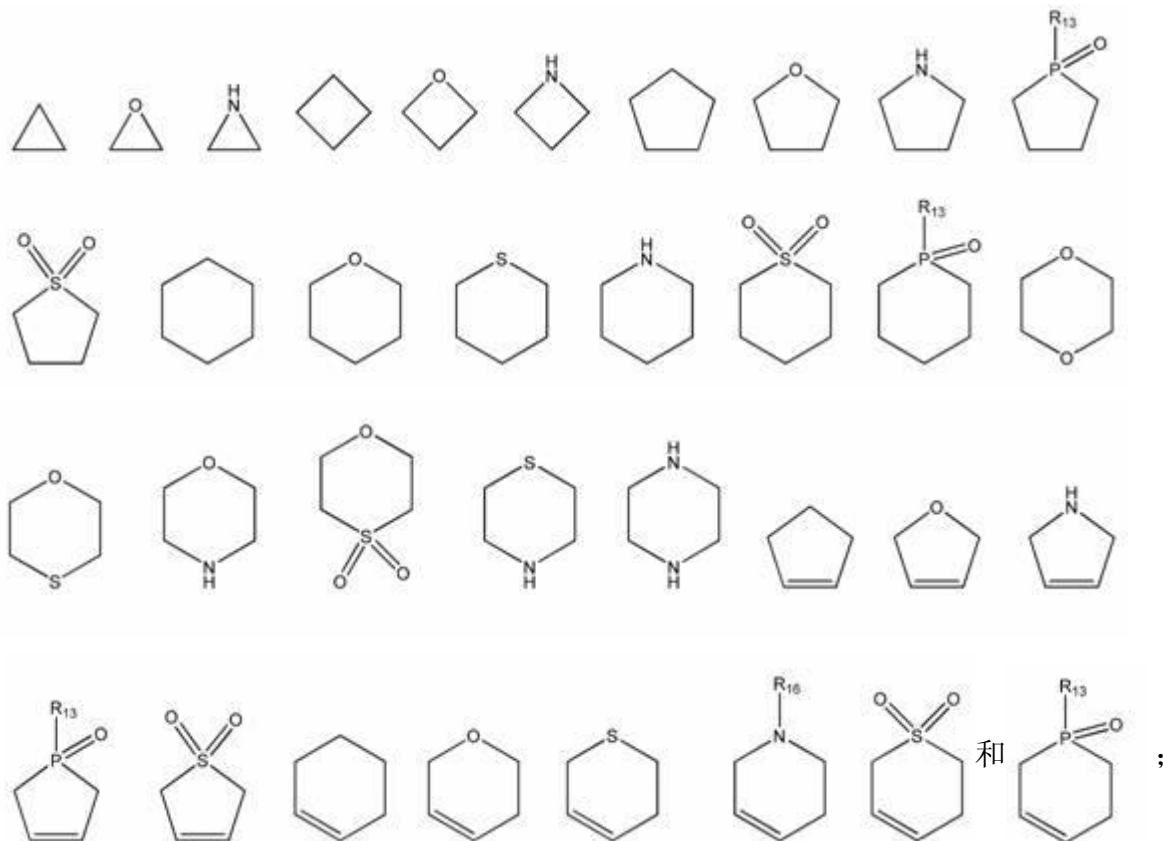
33. 权利要求 32 的化合物,或其可药用盐,其中:

G_1 是键;

X 是 O 或 NR_8 ;

G_2 是键或 $(CR_9R_{10})_o$;

Y 是二价环系,其选自:



其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上;其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代。

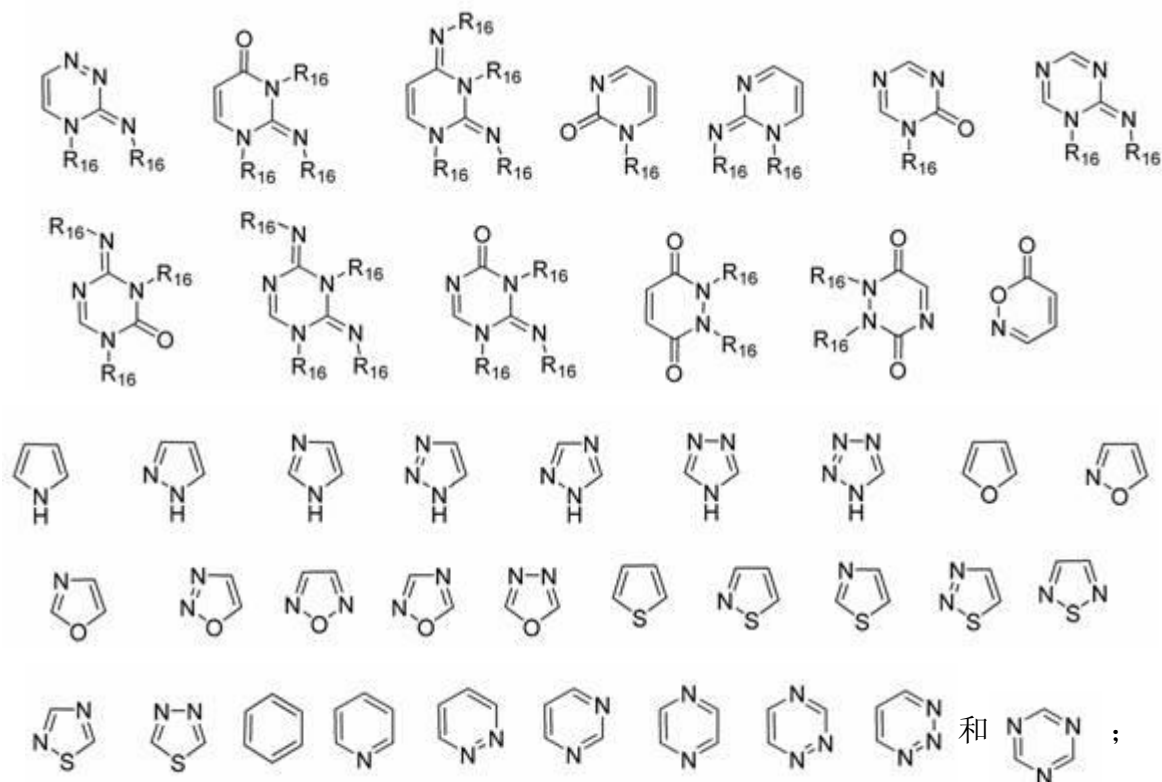
34. 权利要求 1-15 中任一项的化合物,或其可药用盐,其中:

G 是 $-X-G_3-$ 或 $-G_1-Y-$;

G_1 和 G_3 各自是 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o-$;且

X 和 Y 各自是二价环系,其选自:



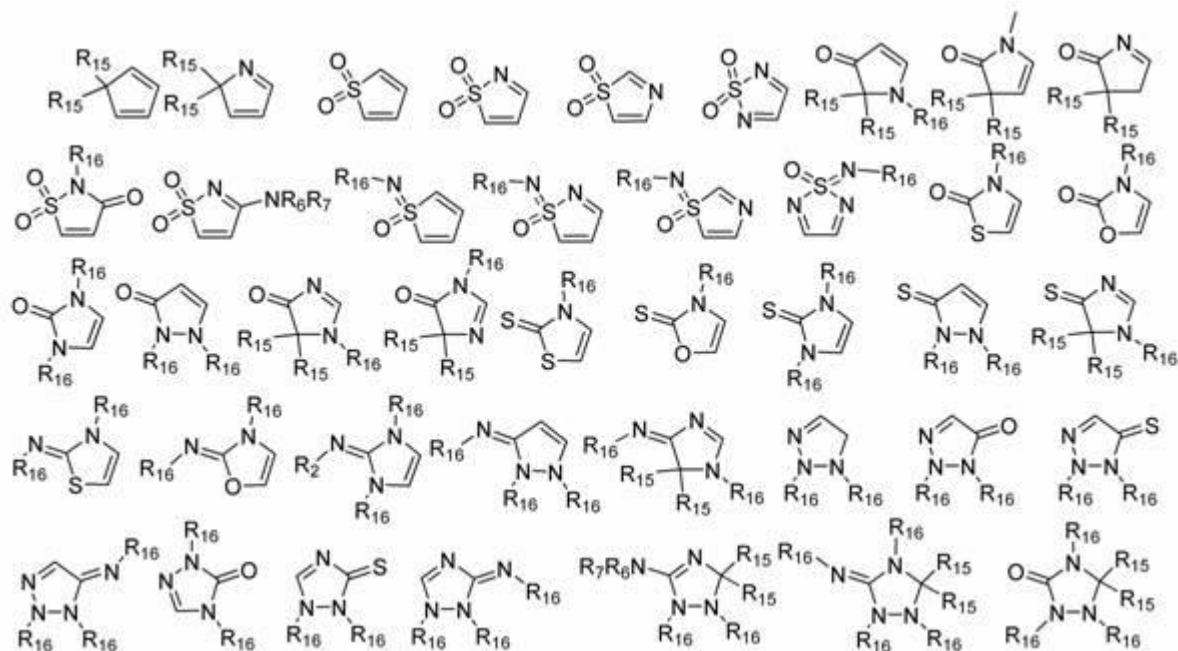


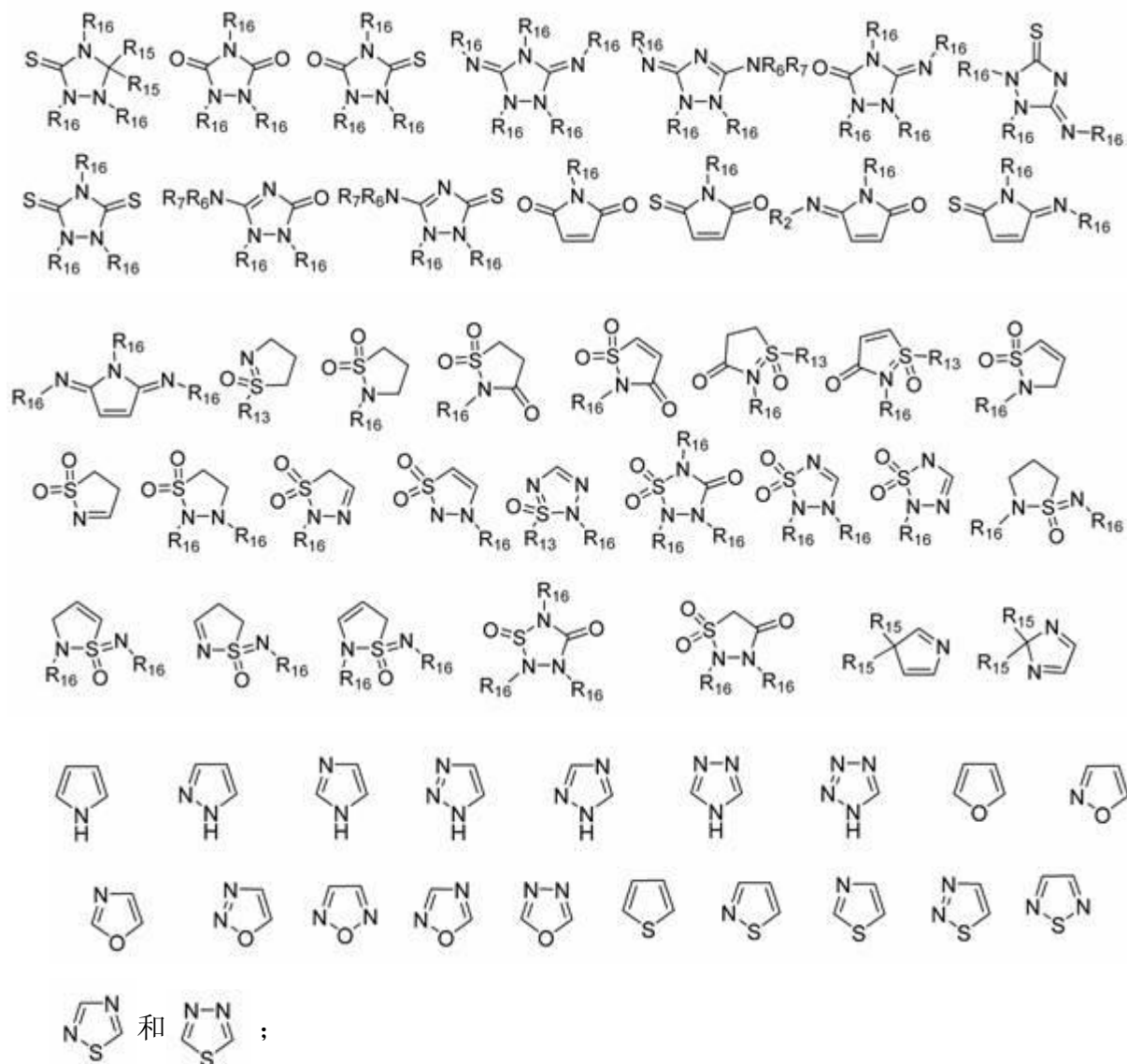
其中相邻基团以 1,2- 或 1,3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团。

35. 权利要求 34 的化合物, 或其可药用盐, 其中 :

G_1 和 G_3 各自是 $-\text{CR}_9\text{R}_{10}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}_{11})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NNR}_6\text{R}_7)-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_x-$ 或 $-\text{NR}_8-$; 且

X 和 Y 各自是二价环系, 其选自 :



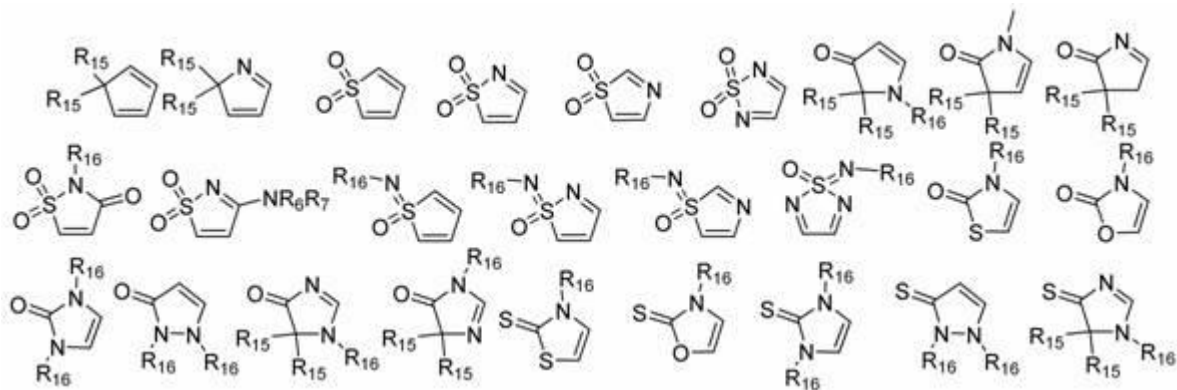


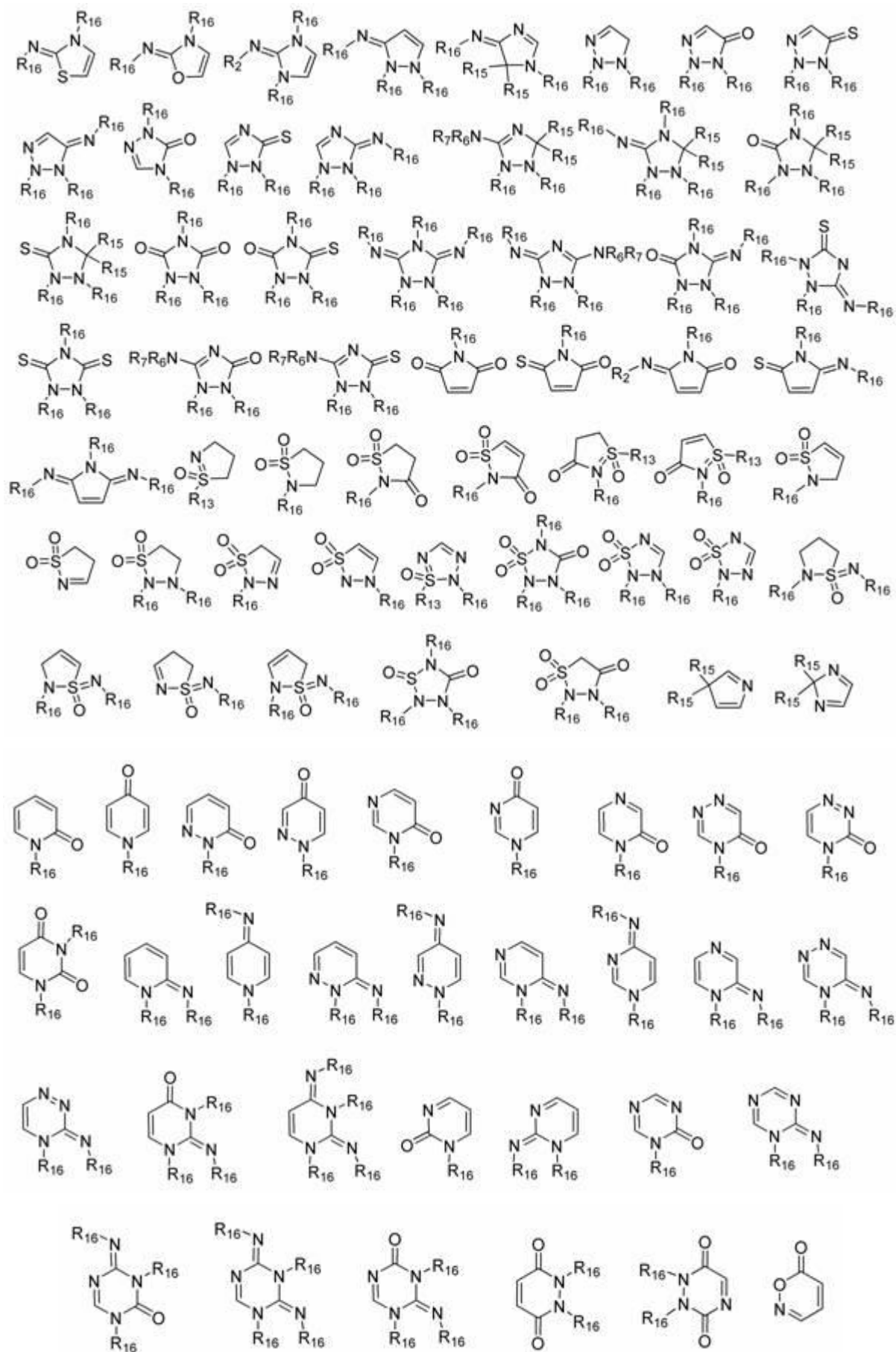
其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团。

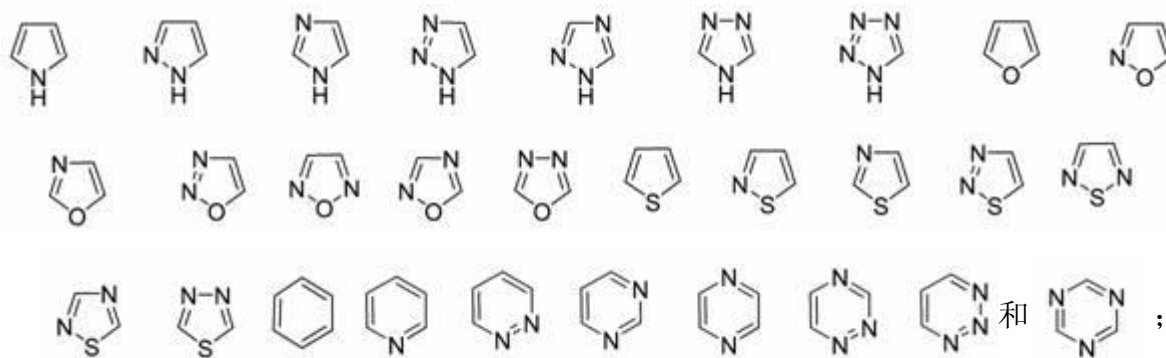
36. 权利要求 1-15 中任一项的化合物, 或其可药用盐, 其中 :

G 是 $-G_1-X-$ 或 $-X-G_3-$; 且

G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 个原子 ; 条件是 X 不是选自下列的二价环系 :





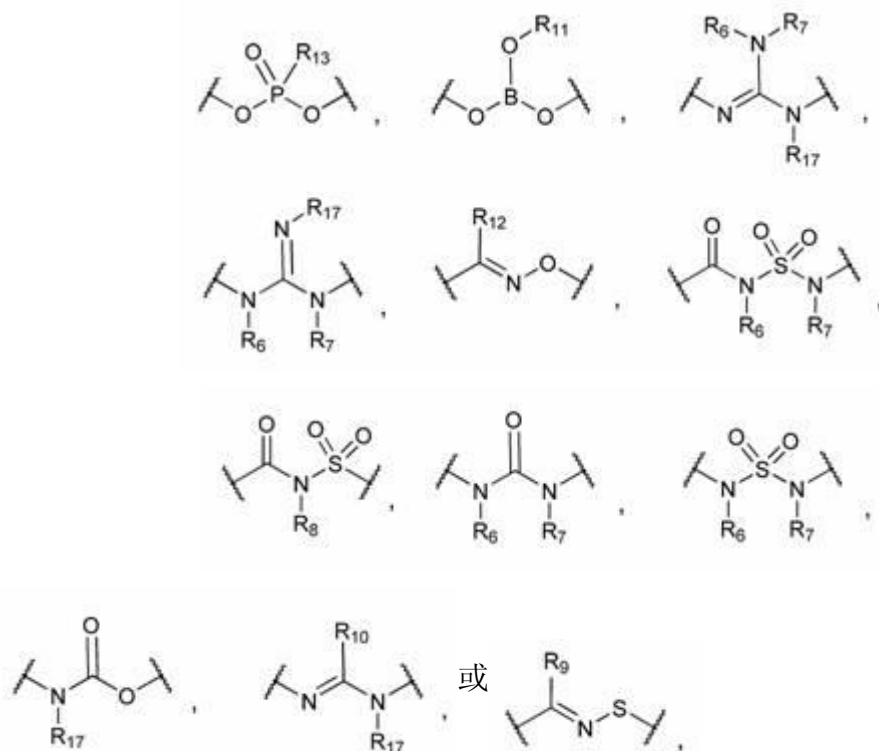


其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团。

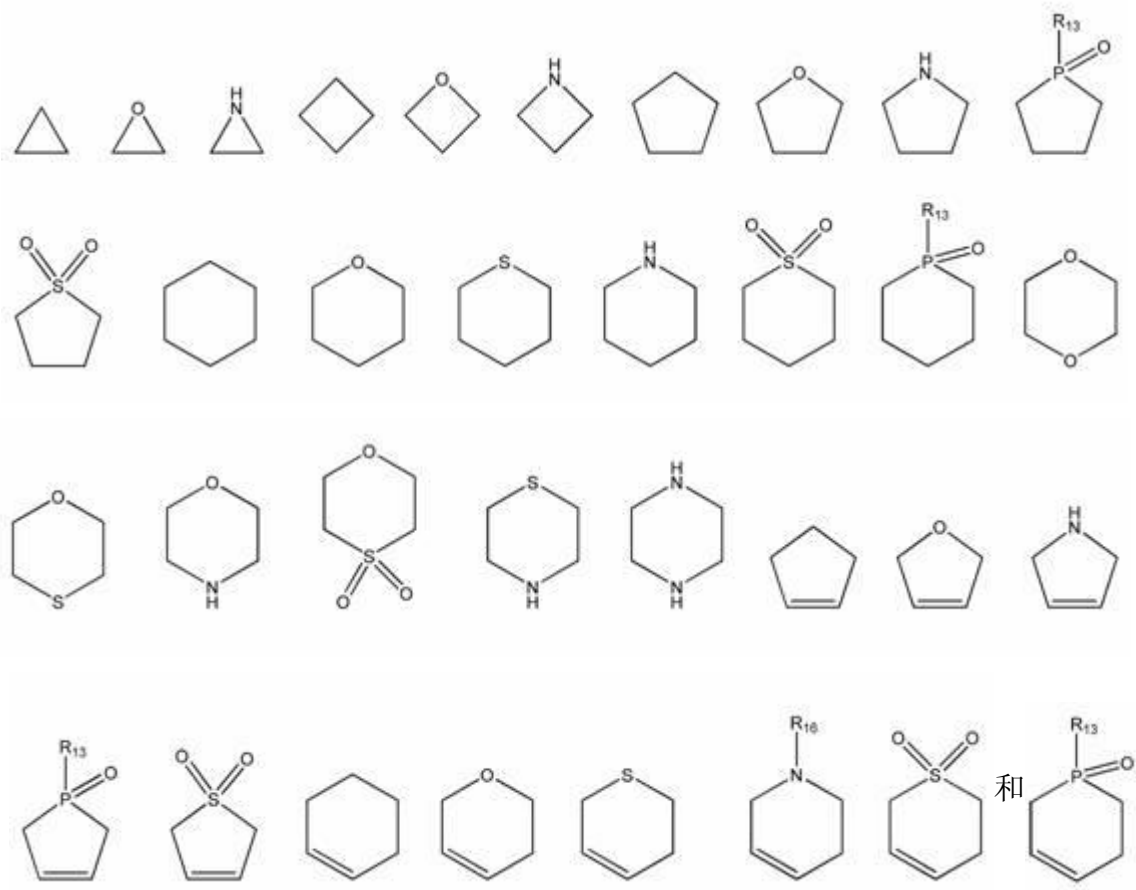
37. 权利要求 1-15 的化合物, 或其可药用盐, 其中 :

G 是 X ; 且

X 是 $-\text{SO}_2\text{NR}_8-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{R}_{13})=\text{N}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(=\text{NR}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{S}(\text{O})(\text{N}(\text{R}_6\text{R}_7))=\text{N}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{R}_{13})\text{O}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $\text{B}(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{17})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{R}_{12})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{NR}_{17}\text{R}_{17})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(\text{OR}_{11})=\text{N}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_6)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}_{17})\text{N}(\text{R}_{17})-$,



或二价环系, 其选自 :



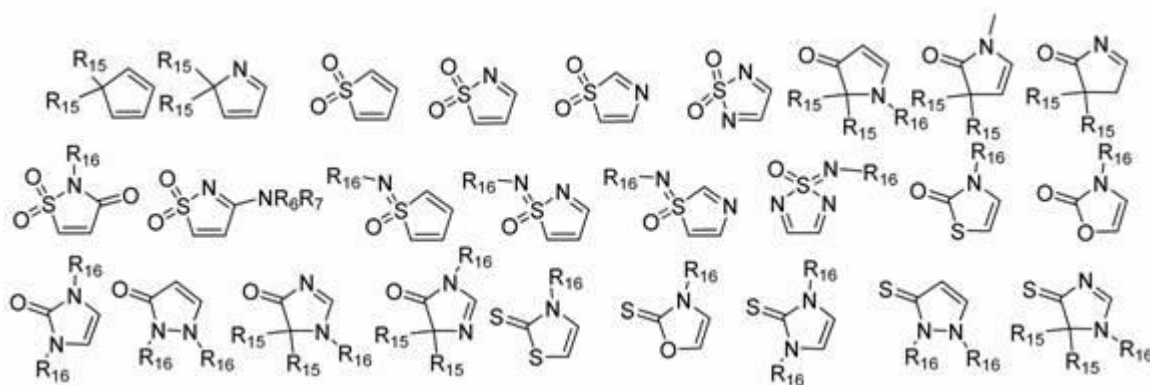
其中相邻基团以 1,2- 或 1,3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代。

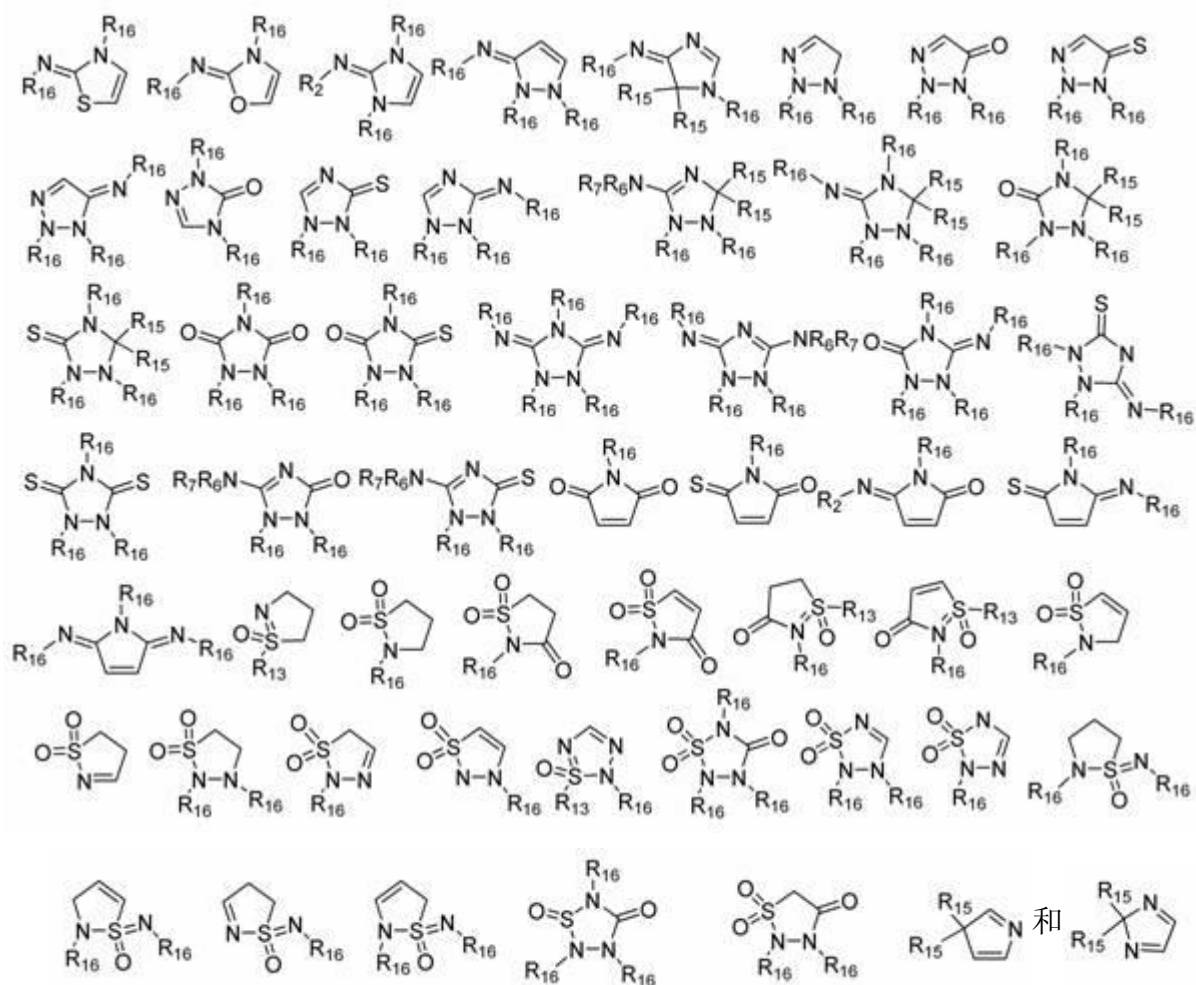
38. 权利要求 1-15 中任一项的化合物, 或其可药用盐, 其中 :

G 是 $-G_1-X-$;

G_1 是 $-\text{CH}_2-$; 且

X 是二价环系, 其选自 :





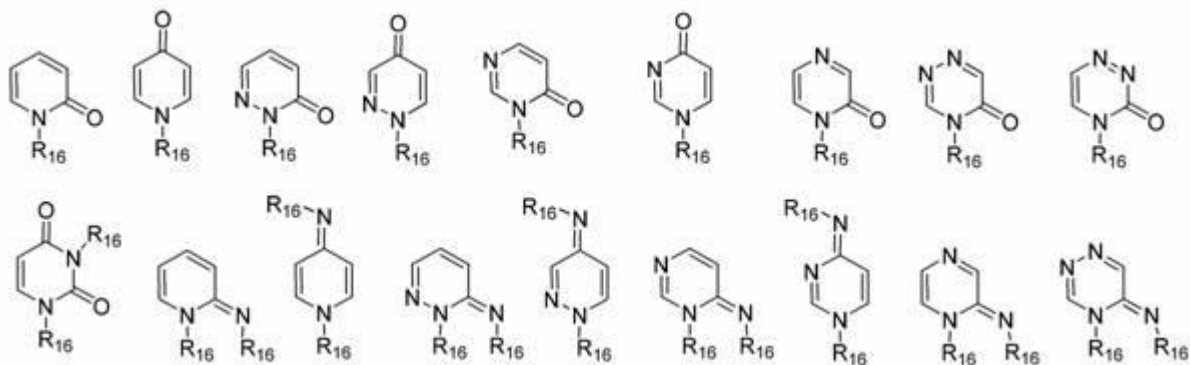
其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团。

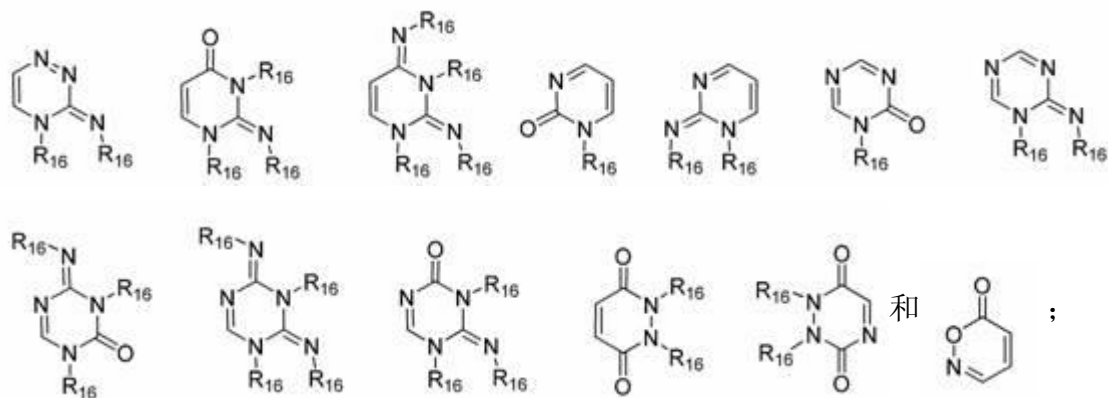
39. 权利要求 1-15 中任一项的化合物, 或其可药用盐, 其中 :

G 是 $-G_1-X-$;

G_1 是 $-\text{CH}_2-$; 且

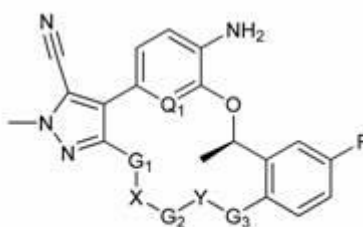
X 是二价环系, 其选自 :





其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团。

40. 式 (XI) 的化合物



XI

或其可药用盐, 其中 :

Q_1 是 CH 或 N ;

G_1 是 $-CR_9R_{10}-$ 或键 ;

X 是键 ;

G_2 是 $-(CR_9R_{10})_2-$ 或 $-CR_9=CR_{10}-$;

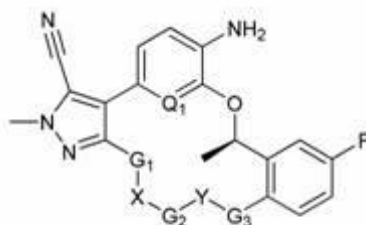
Y 是键 ;

G_3 是 $-CR_9R_{10}-$ 或键 ;

各 R_9 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基 ; 且

各 R_{10} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基。

41. 式 (XI) 的化合物



XI

或其可药用盐, 其中 :

Q_1 是 CH 或 N ;

G_1 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或键；

X 是键；

G_2 是键；

Y 是 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_6)\text{NR}_7-$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{NR}_8\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}_{13})\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O}_2)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)\text{C}(=\text{NR}_6)-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}_{17})_2)\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}_{17})_2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}_{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{SR}_{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{S}-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}_{13})\text{O}-$ 、 $-\text{B}(\text{OH})-$ 或 $-\text{B}(\text{R}_{13})\text{O}-$ ；

G_3 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或键；且

R_6 是 H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基；

R_7 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

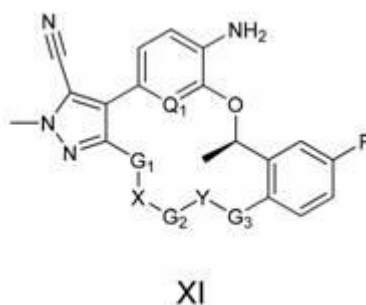
各 R_8 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ ；

R_{11} 是 H 或 C_1-C_6 烷基；

R_{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ；且

各 R_{17} 独立地为 C_1-C_6 烷基，或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元杂环基。

42. 式 (XI) 的化合物



或其可药用盐，其中：

Q_1 是 CH 或 N；

G_1 是键；

X 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}_8-$ ；

G_2 是 $-(\text{CR}_9\text{R}_{10})_2-$ 、 $-(\text{CR}_9\text{R}_{10})_3-$ 或 $-\text{CR}_9=\text{CR}_{10}-$ ；

Y 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}_8-$ ；

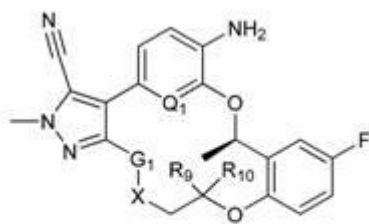
G_3 是键；

各 R_8 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基；

各 R_9 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基；且

各 R_{10} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基。

43. 式 (XII) 的化合物



XII

或其可药用盐,其中:

Q_1 是 CH 或 N;

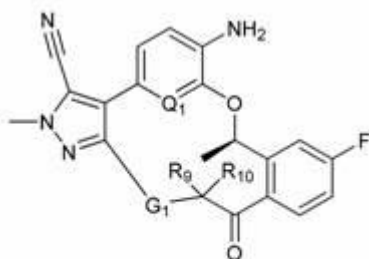
G_1 是 CH_2 或键;

X 是 O、 NR_8 或键;

R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基;且

R_9 和 R_{10} 与它们所连接的碳原子一起形成 3-5 元环烷基或杂环基。

44. 式 (XIII) 的化合物



XIII

或其可药用盐,其中:

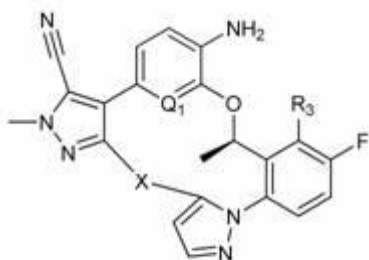
Q_1 是 CH 或 N;

G_1 是 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-CH_2O-$ 或 $-CH_2NR_8-$;

各 R_8 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基;且

R_9 和 R_{10} 各自独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 $-CH_2OH$ 或 $-CH_2N(R_8)$, 或 R_9 和 R_{10} 与它们所连接的碳原子一起形成 3-5 元环烷基或杂环基。

45. 式 (XIV) 的化合物



XIV

或其可药用盐,其中:

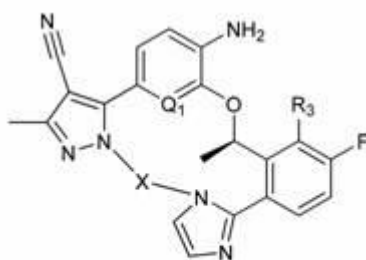
Q_1 是 CH 或 N;

R_3 是 H 或 Cl ;

X 是 O 或 NR_8 ;

R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基。

46. 式 (XV) 的化合物



XV

或其可药用盐, 其中 :

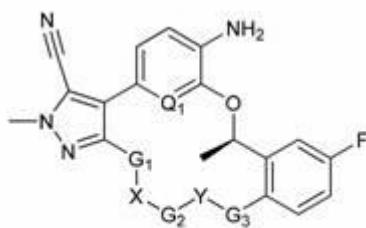
Q_1 是 CH 或 N ;

R_3 是 H 或 Cl ;

X 是 O、 NR_8 或 SO_2 ;

R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基。

47. 式 (XI) 的化合物



XI

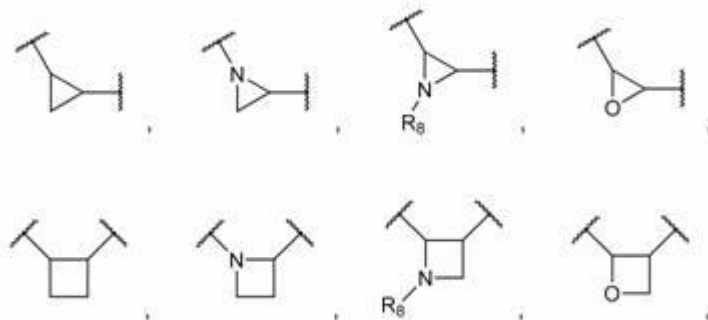
或其可药用盐, 其中 :

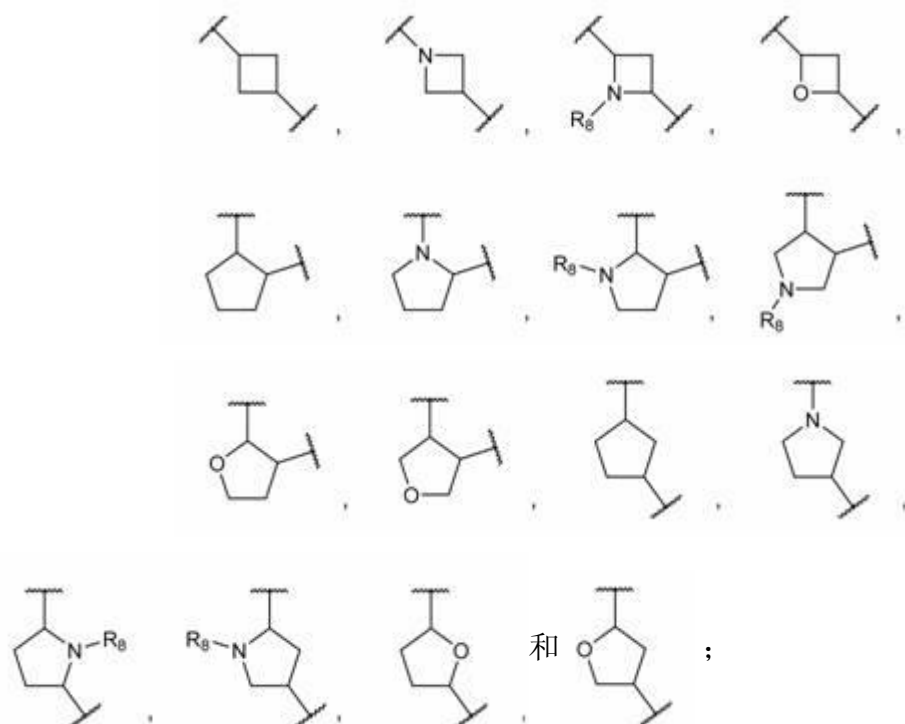
Q_1 是 CH 或 N ;

G_1 是 $-CH_2-$ 或键 ;

X 是 O、 NR_8 或键 ;

G_2 选自



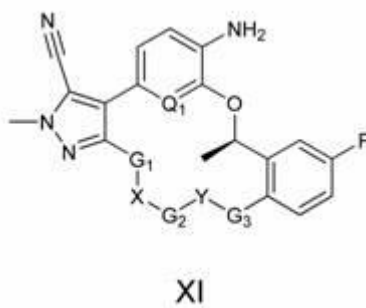


Y 是 O、NR₈ 或键；

G₃ 是 -CH₂- 或键；且

各 R₈ 独立地为 H 或 C₁-C₆ 烷基。

48. 式 (XI) 的化合物



或其可药用盐,其中:

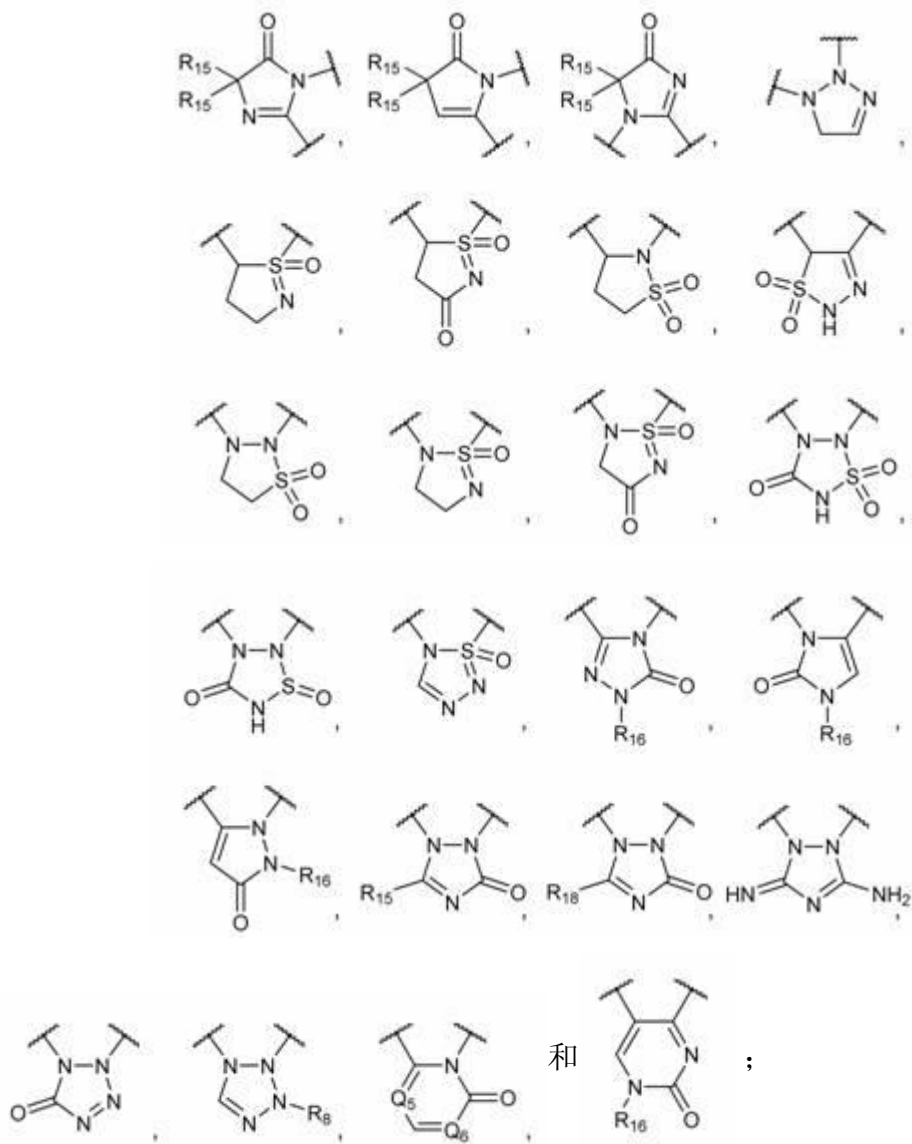
Q₁ 是 CH 或 N；

G₁ 是 -CH₂- 或 -CH₂CH₂-；

X 是键；

G₂ 是键；

Y 选自



G_3 是键 ; 且

Q_5 是 CH 或 N ;

Q_6 是 CH 或 N ;

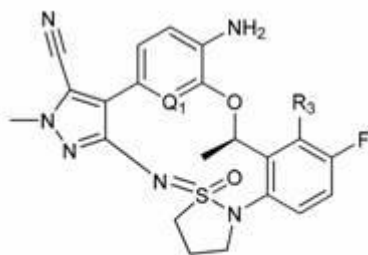
各 R_8 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基 ;

各 R_{15} 是 $-CH_3$ 或 $-CH_2OH$; 且

各 R_{16} 是 C_1-C_4 烷基 ; 且

各 R_{18} 是 $-OH$ 或 $-NH_2$ 。

49. 式 (XVI) 的化合物



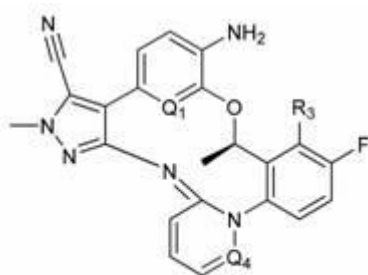
XVI

或其可药用盐,其中:

Q_1 是 CH 或 N;且

R_3 是 H 或 Cl。

50. 式 (XVII) 的化合物



XVII

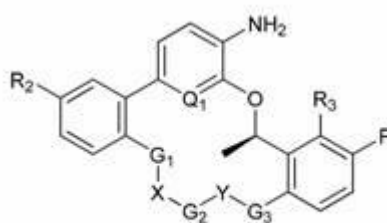
或其可药用盐,其中:

Q_1 是 CH 或 N;

Q_4 是 CH 或 N;且

R_3 是 H 或 Cl。

51. 式 (XVIII) 的化合物



XVIII,

或其可药用盐,其中:

Q_1 是 CH 或 N;

R_2 是 $-S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 或 $-N=S(=O)(R_{13})_2$;

R_3 是 H 或 Cl;

G_1 是 $-CH_2-$ 或键;

X 是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(=O)NR_8-$ 或键;

G_2 是 $-CH_2CH_2-$ 或键;

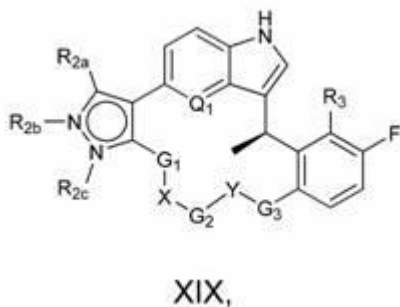
Y 是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、5-6 元亚杂芳基或键；

G_3 是 $-CH_2-$ 或键；其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、X 和 Y 中的至少两个但不多于三个是键；其中当 X 和 Y 都不是键时， G_2 是 $-CH_2CH_2-$ ；

R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基；且

R_{13} 是 C_1-C_6 烷基。

52. 式 (XIX) 的化合物



或其可药用盐，其中：

Q_1 是 CH 或 N；

R_{2a} 是 H、 C_1-C_6 烷基或 CN；

R_{2b} 是 H 或 C_1-C_6 烷基或不存在；

R_{2c} 是 H、 C_1-C_6 烷基或 $-CH_2CH_2OH$ 或不存在；其中 R_{2b} 和 R_{2c} 中的一个不存在；

R_3 是 H 或 Cl；

G_1 是 $-CH_2-$ 或键；

X 是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 或键；

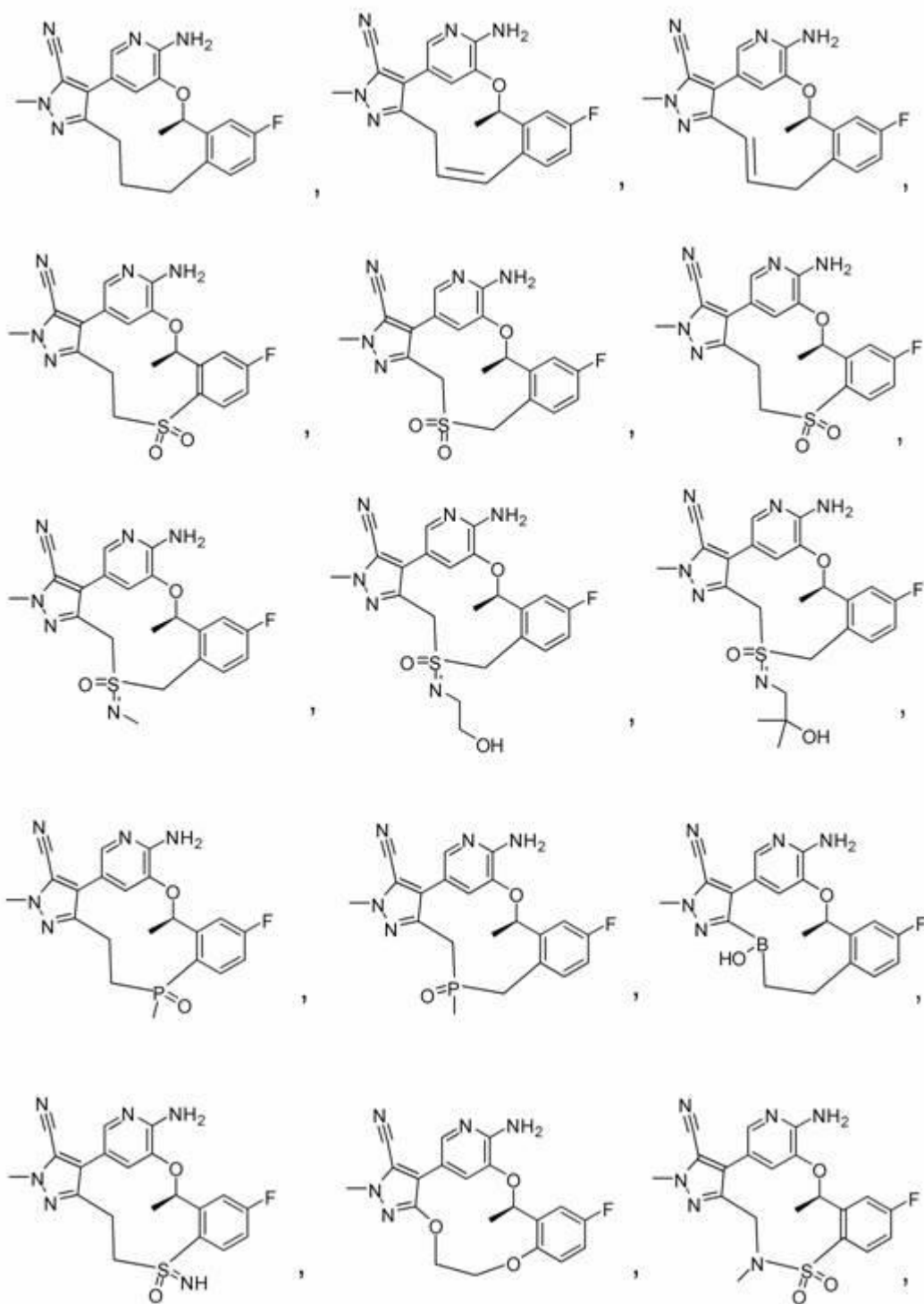
G_2 是 $-CH_2CH_2-$ 或键；

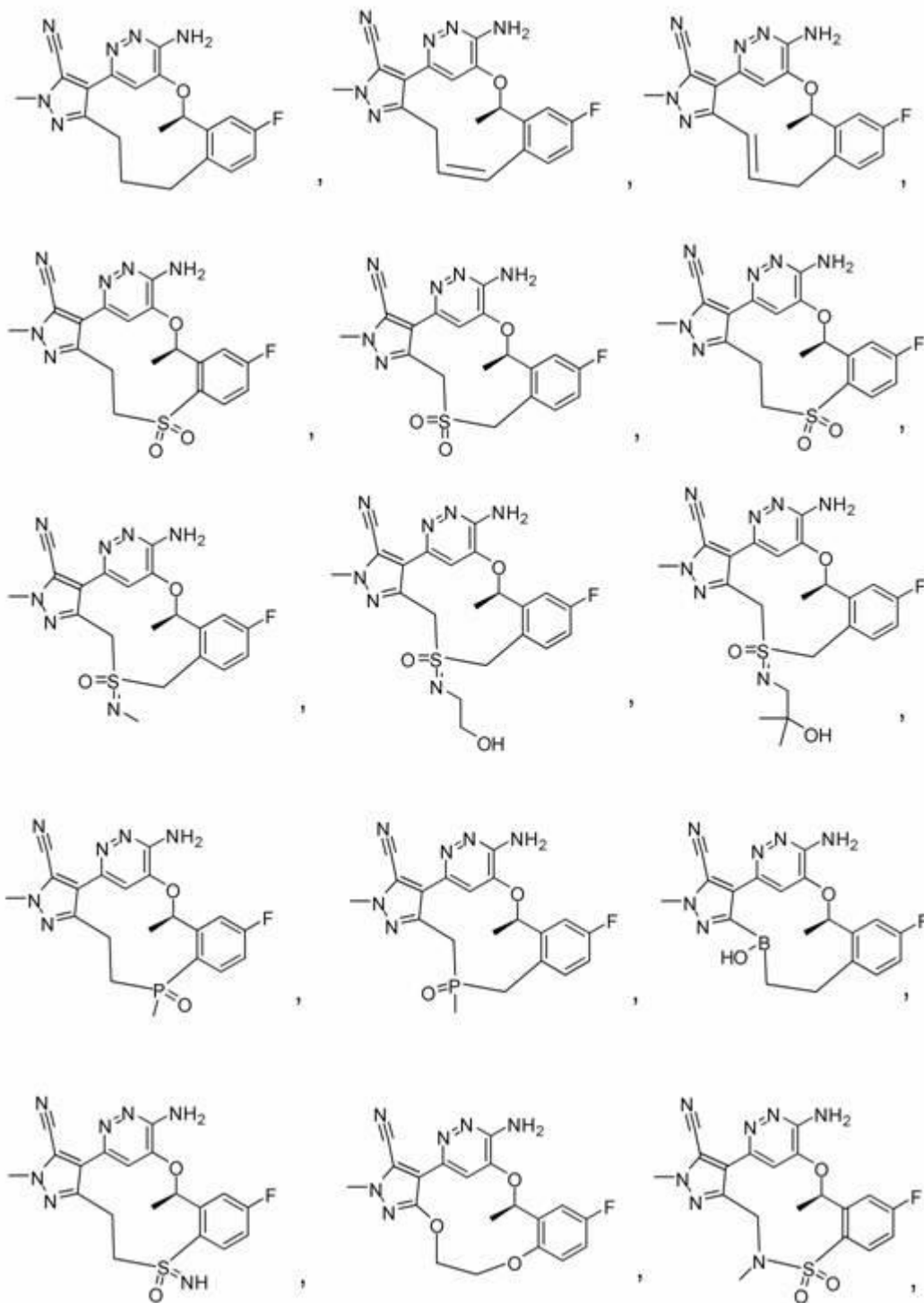
Y 是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、5-6 元亚杂芳基或键；

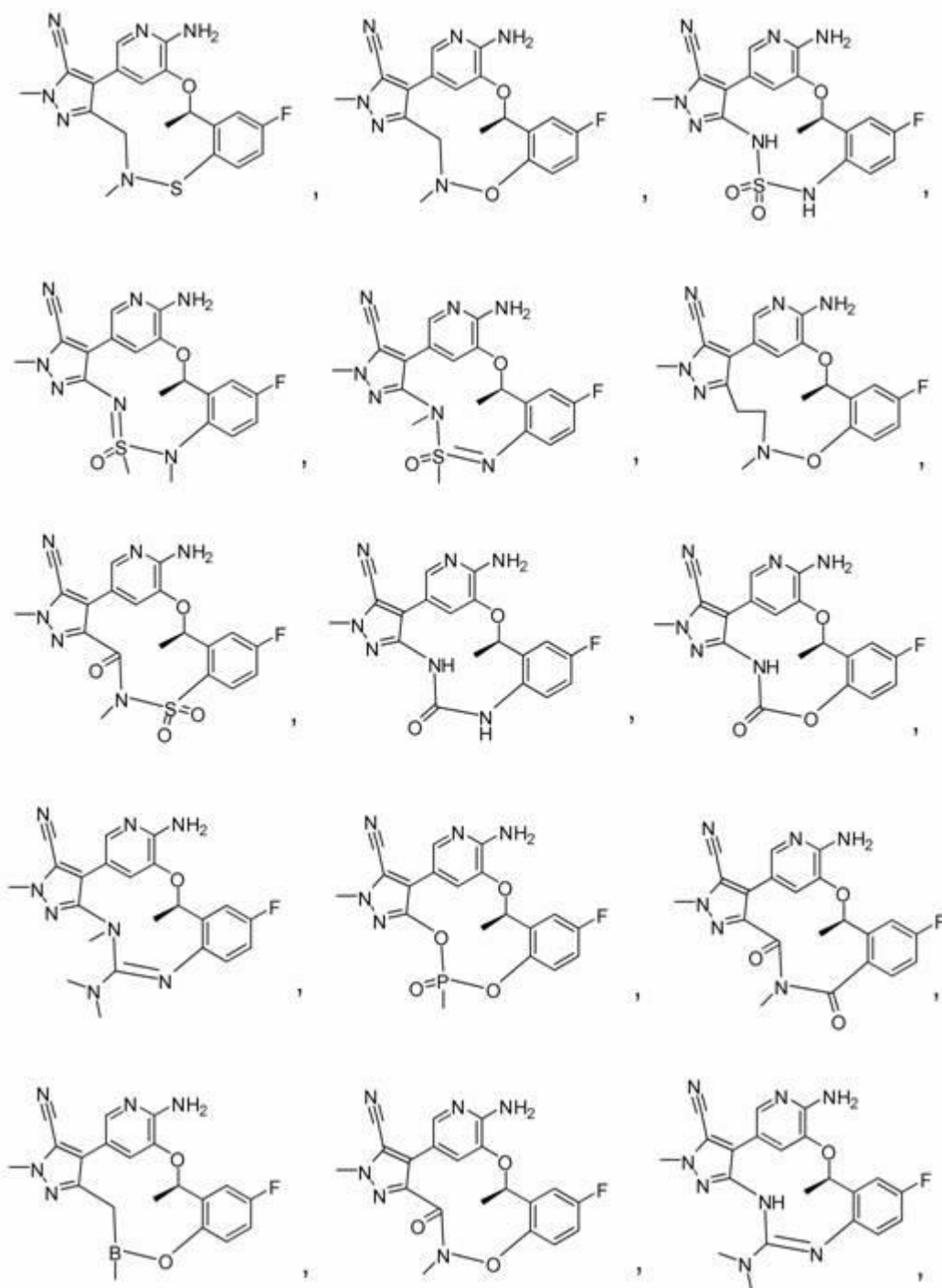
G_3 是 $-CH_2-$ 或键；其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、X 和 Y 中的至少两个但不多于三个是键；其中当 X 和 Y 都不是键时， G_2 是 $-CH_2CH_2-$ ；且

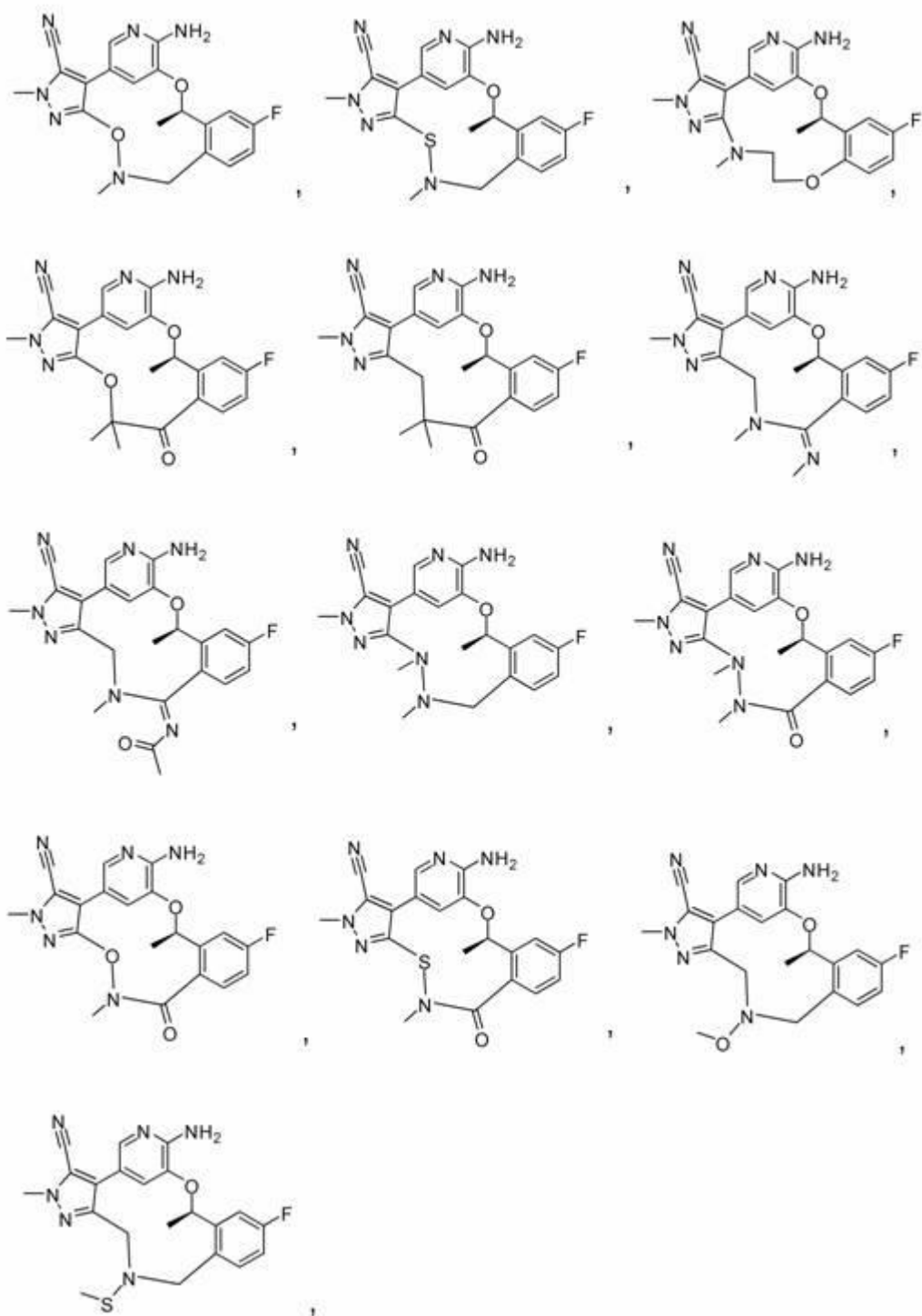
R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基。

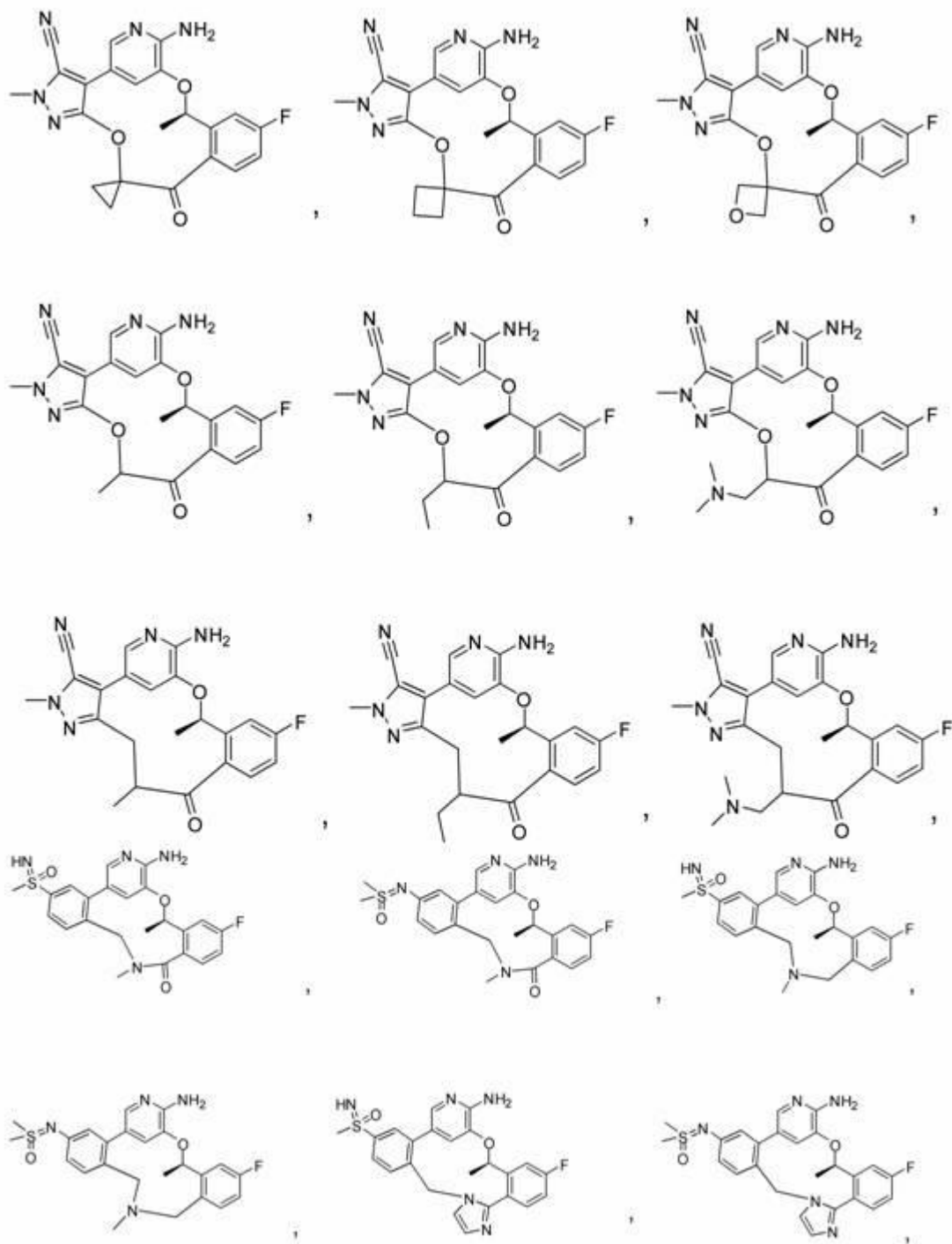
53. 化合物，其选自：

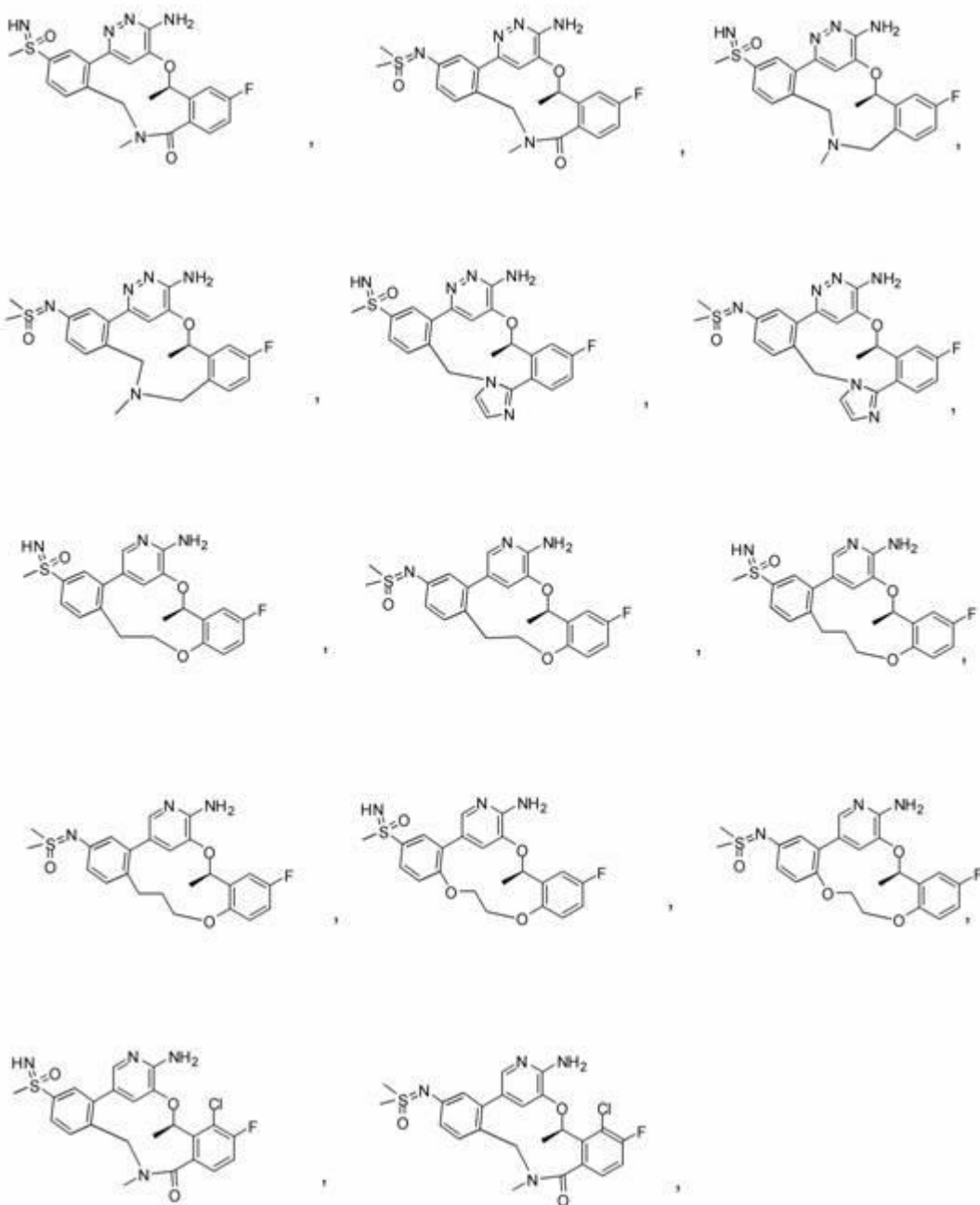


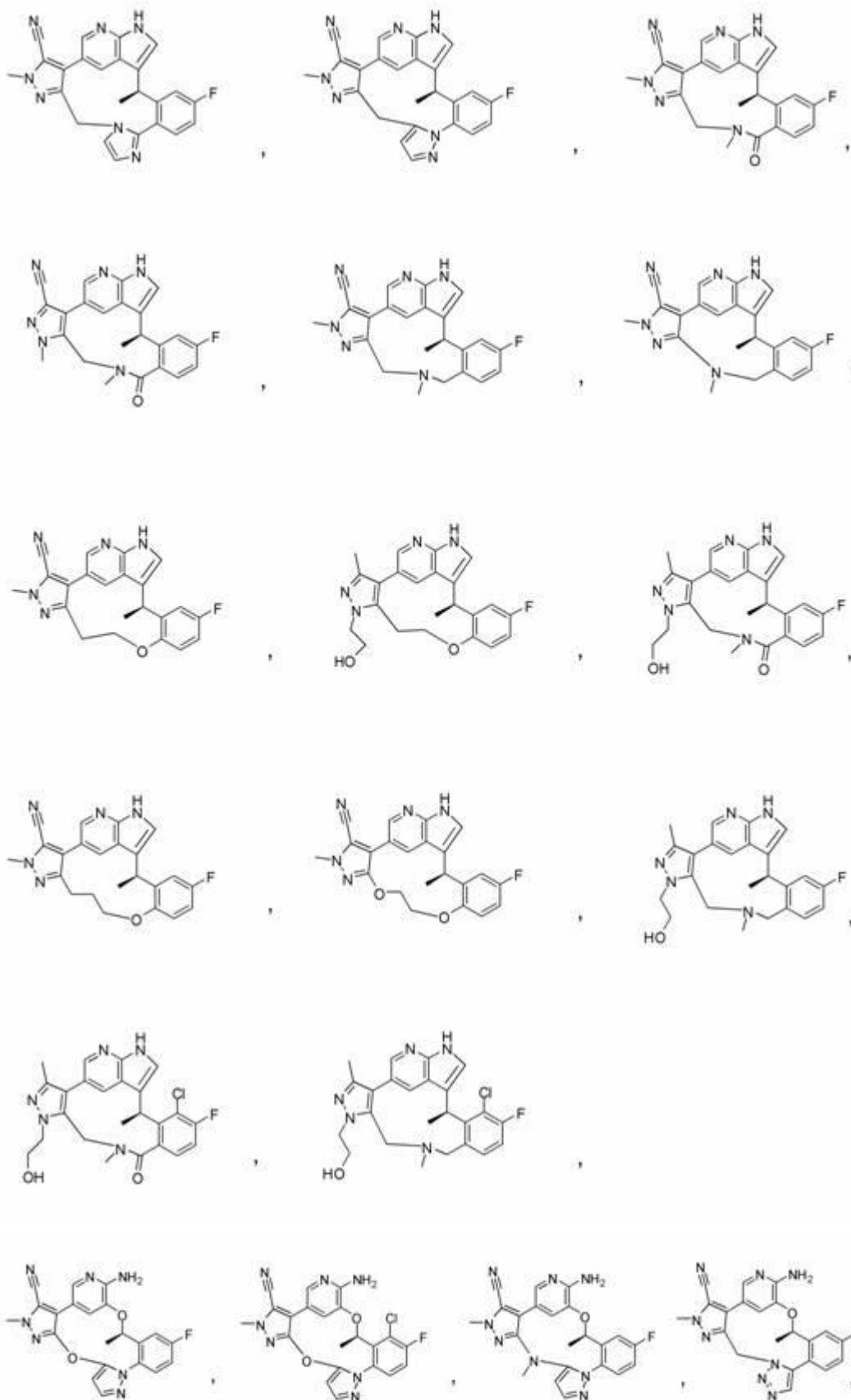


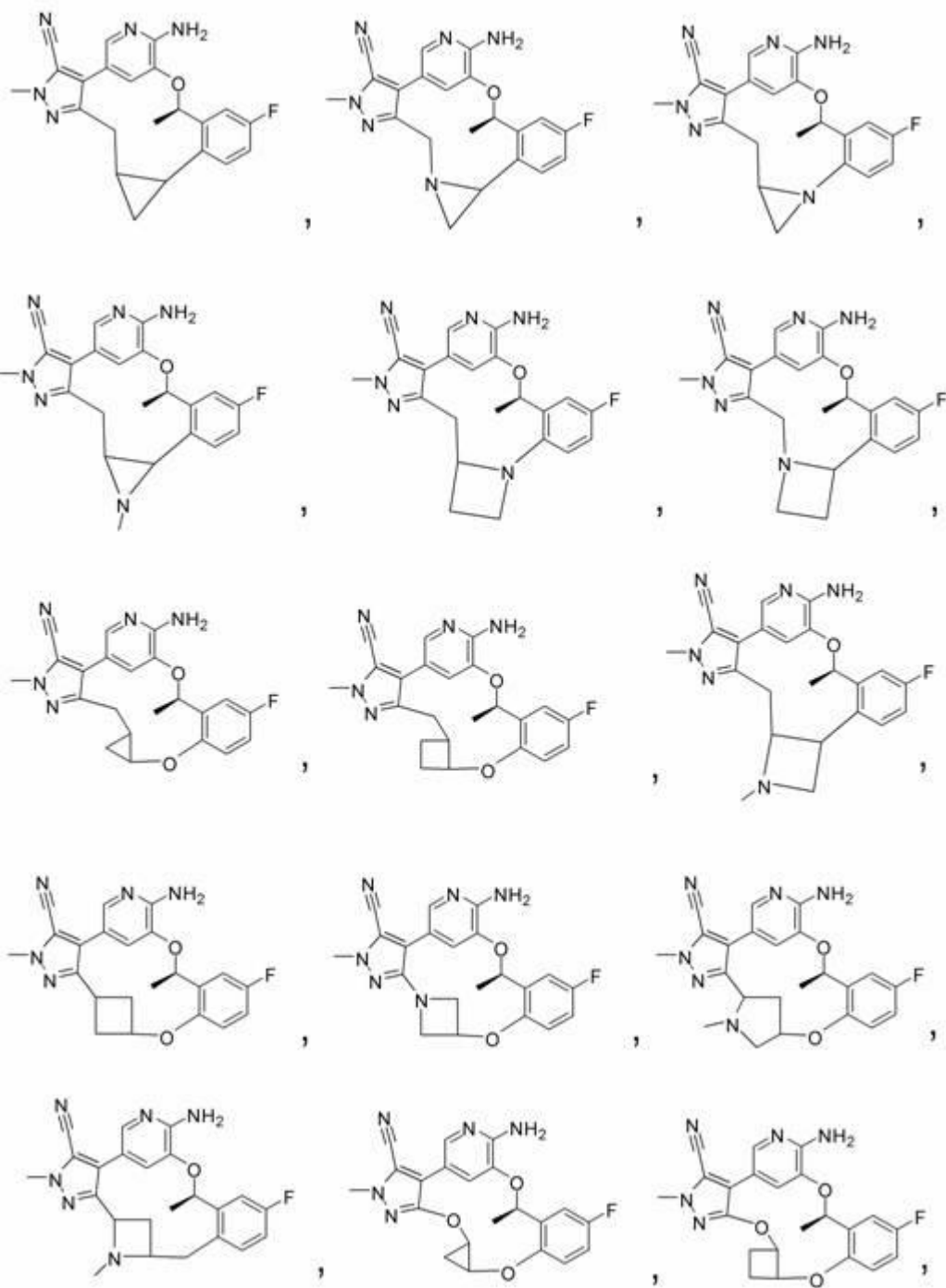


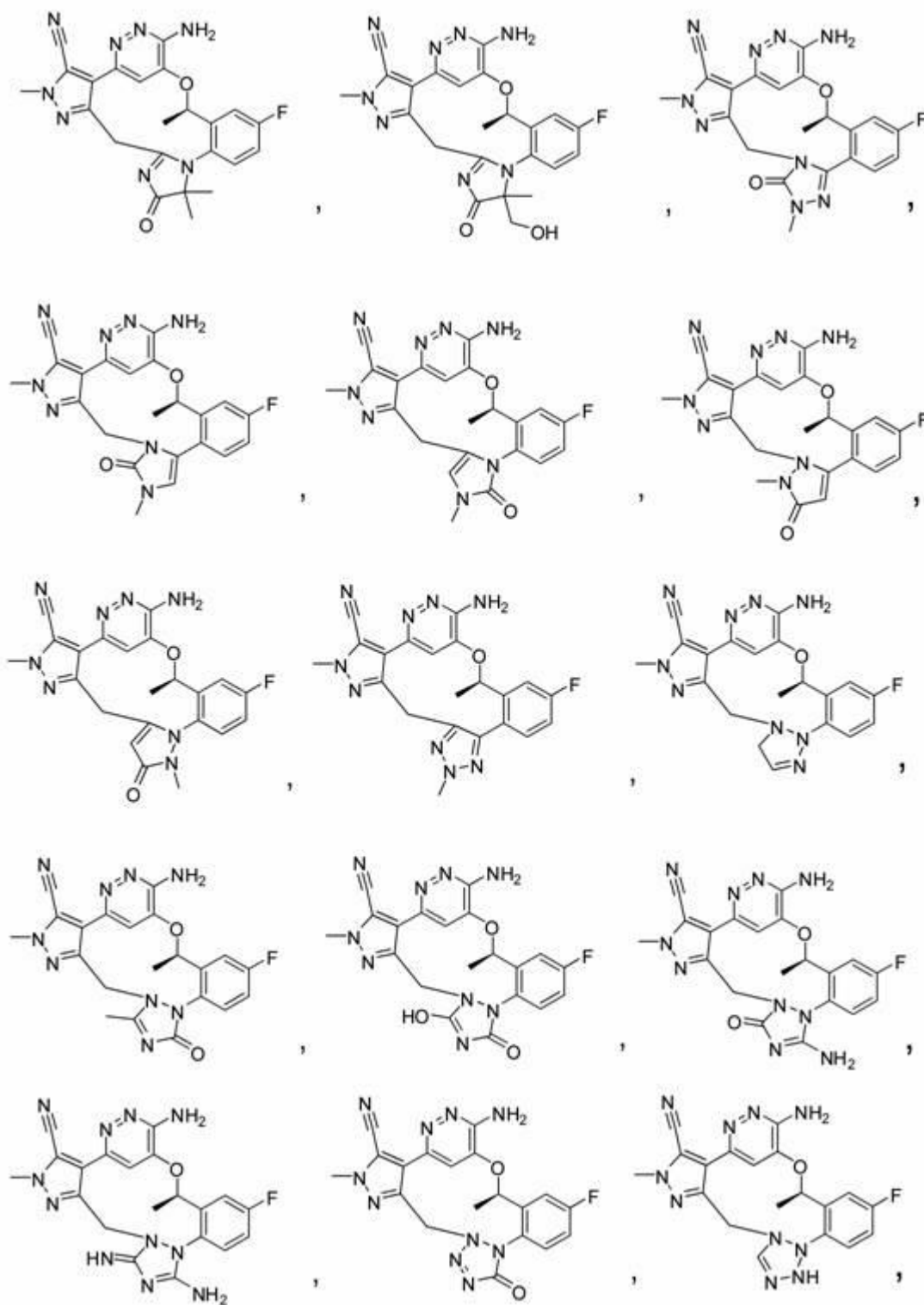


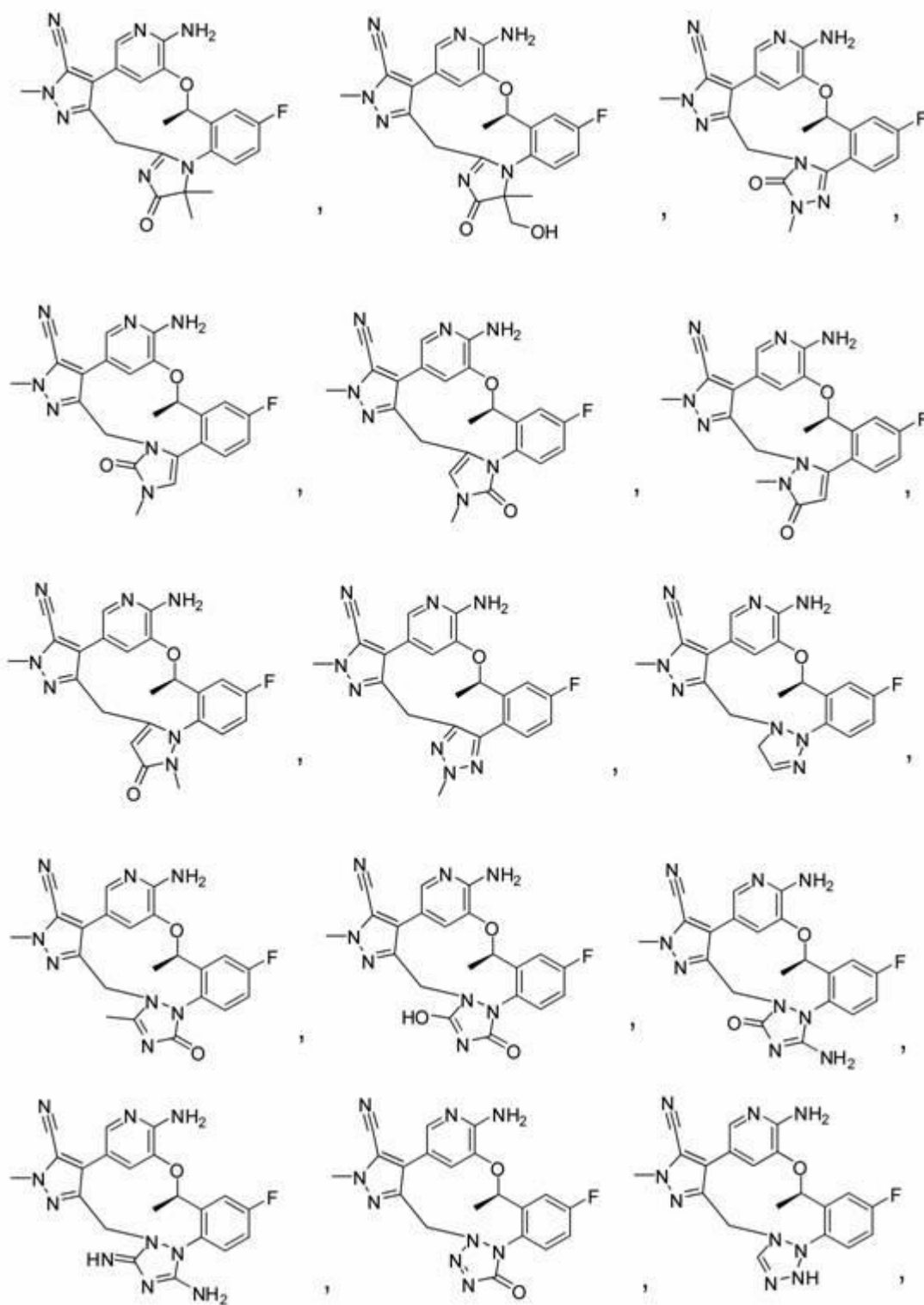


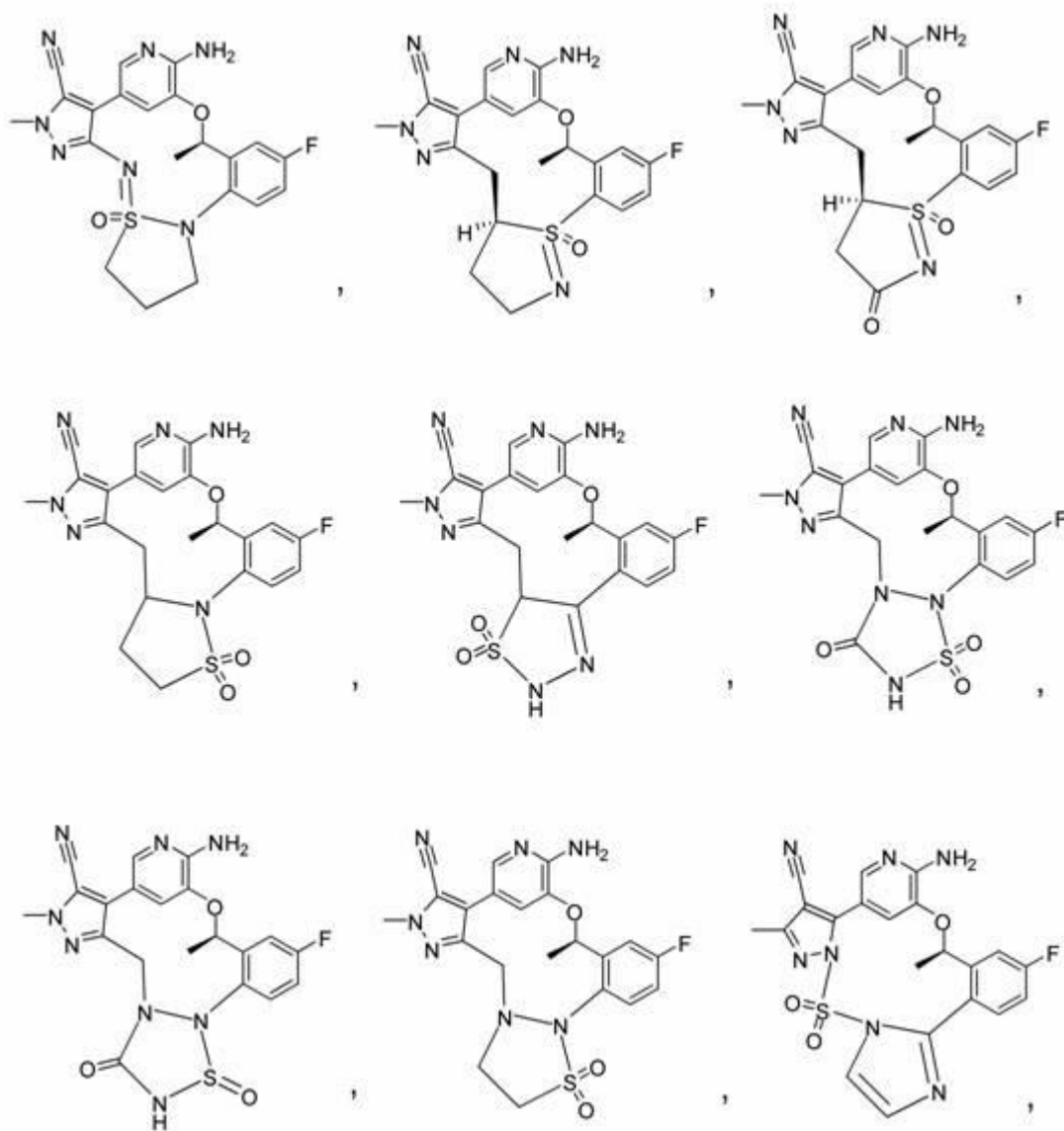


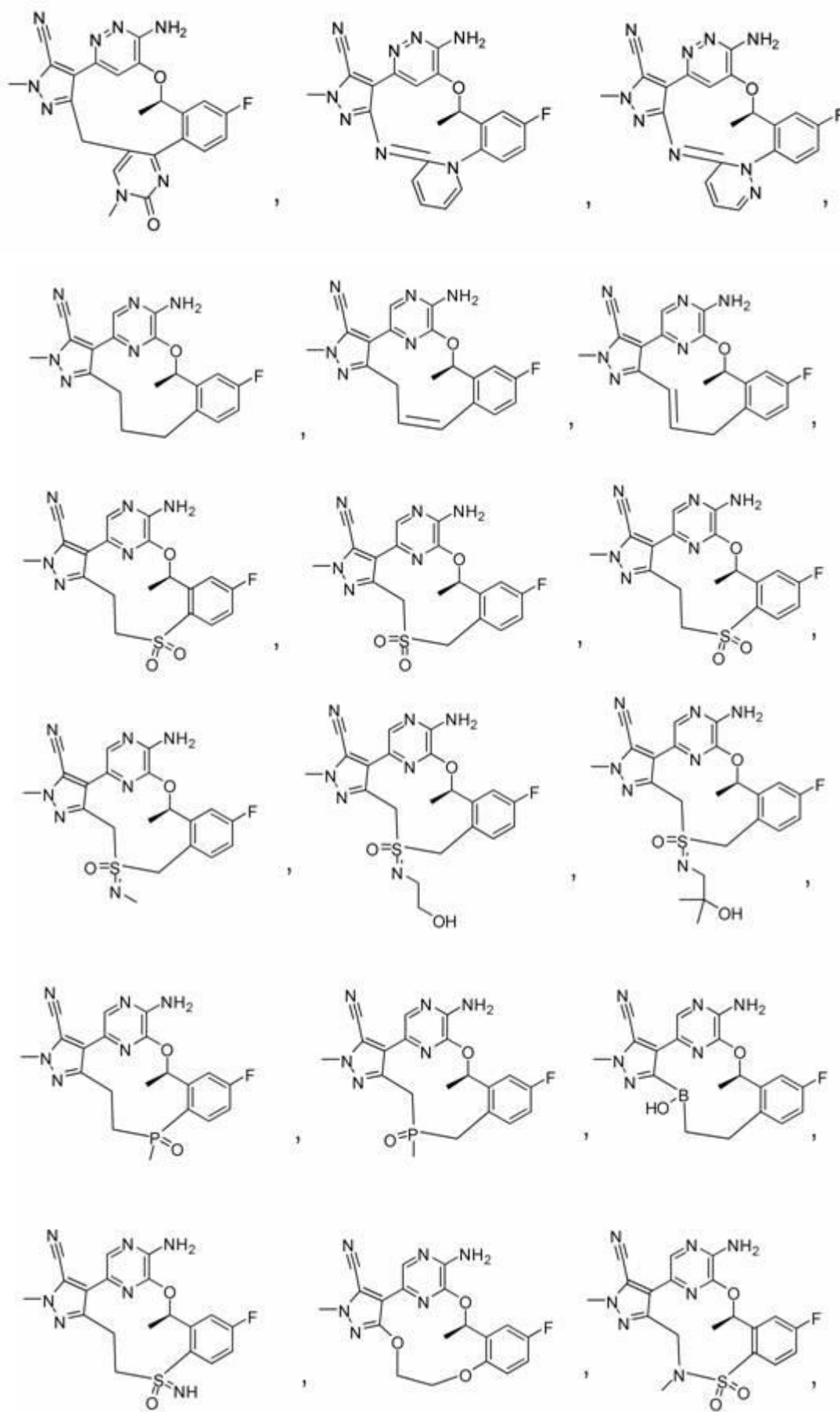




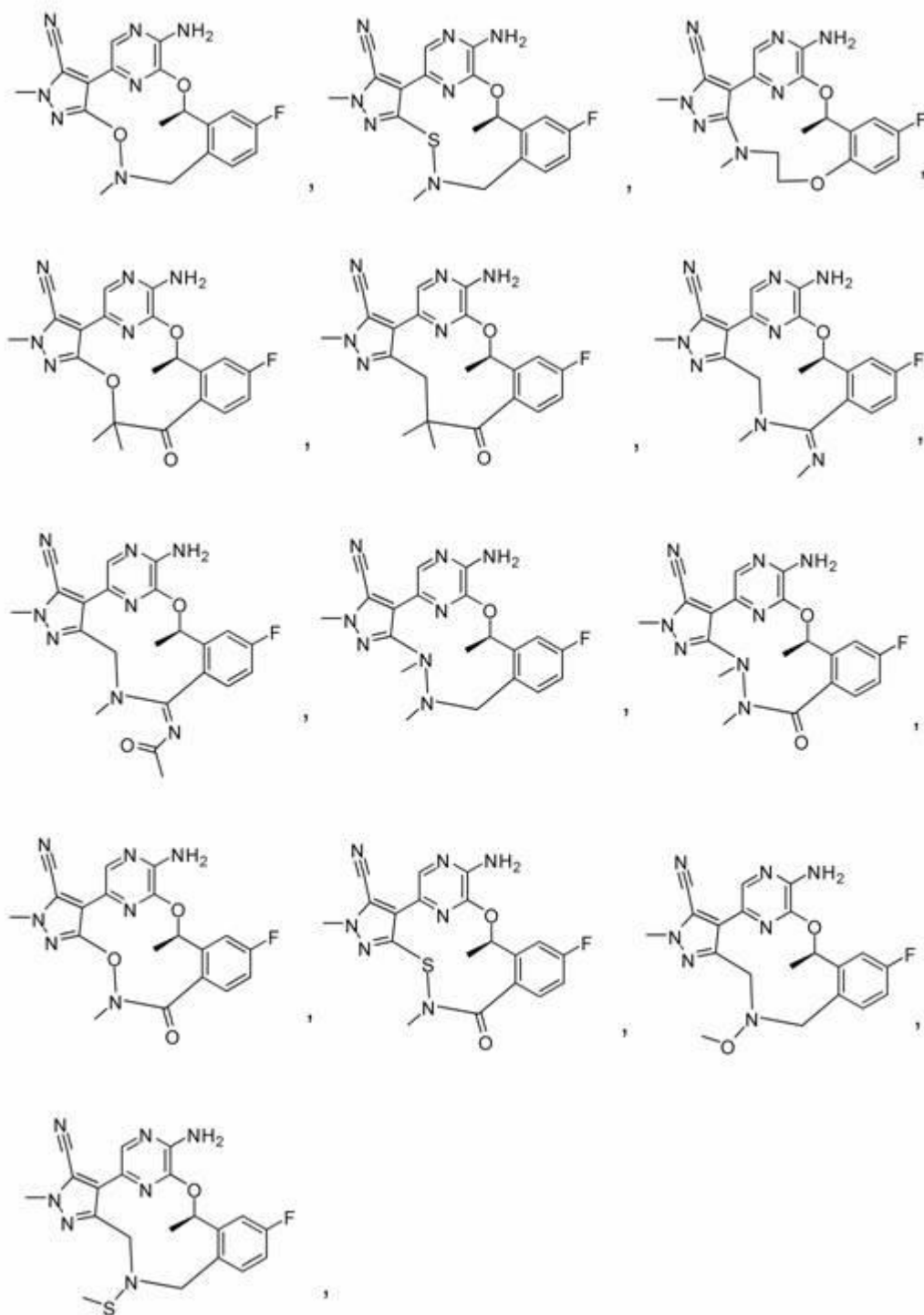


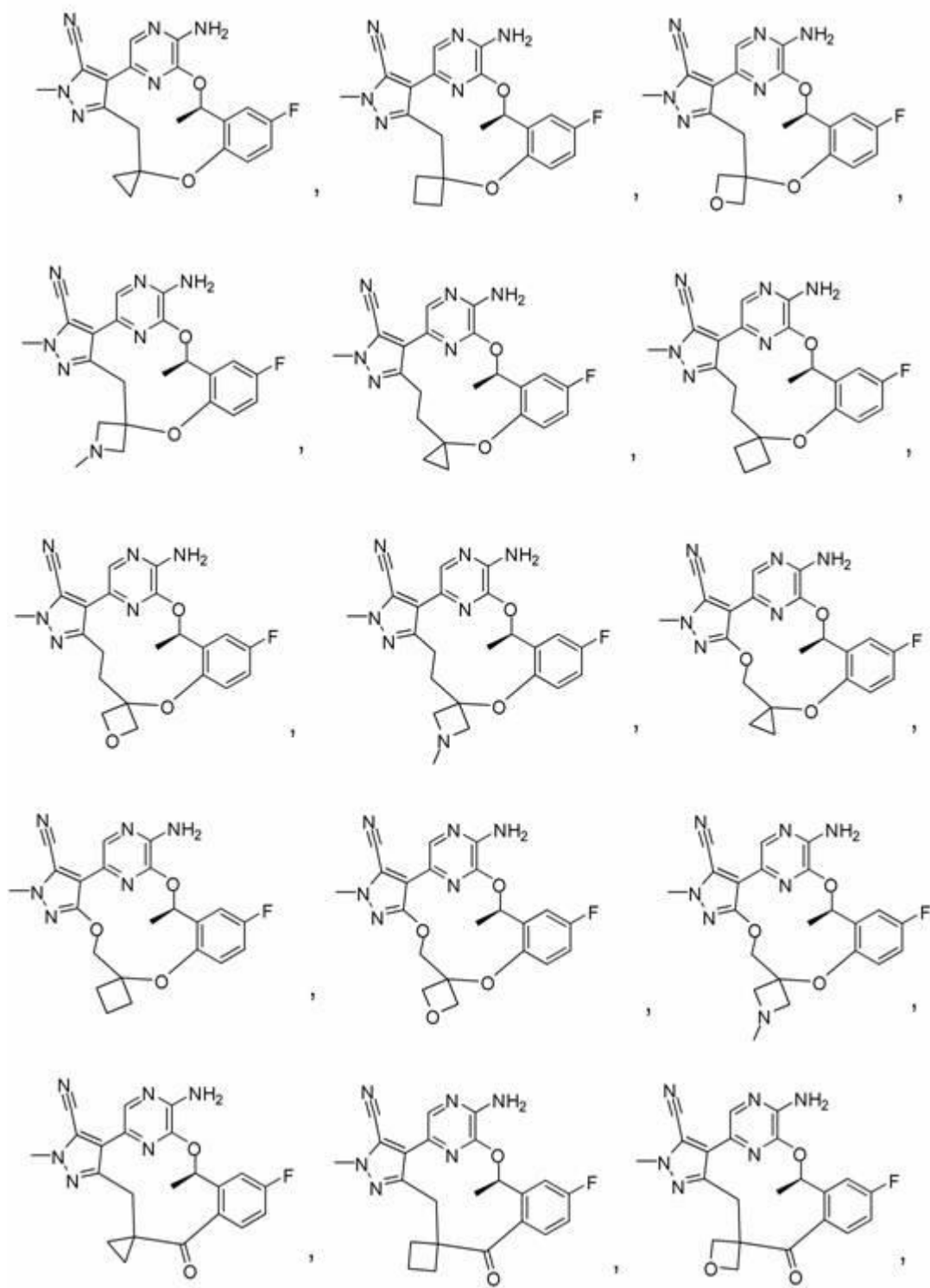


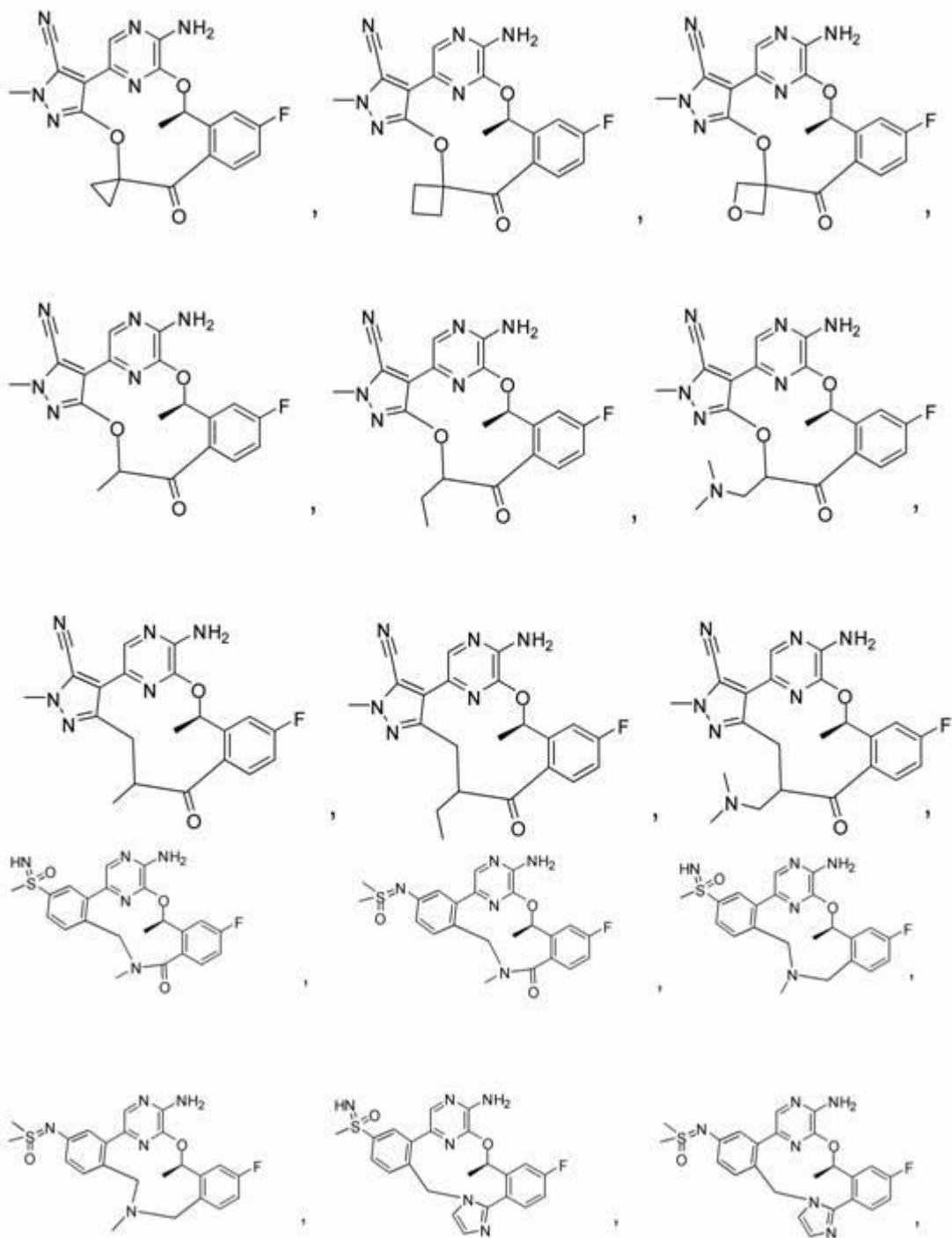


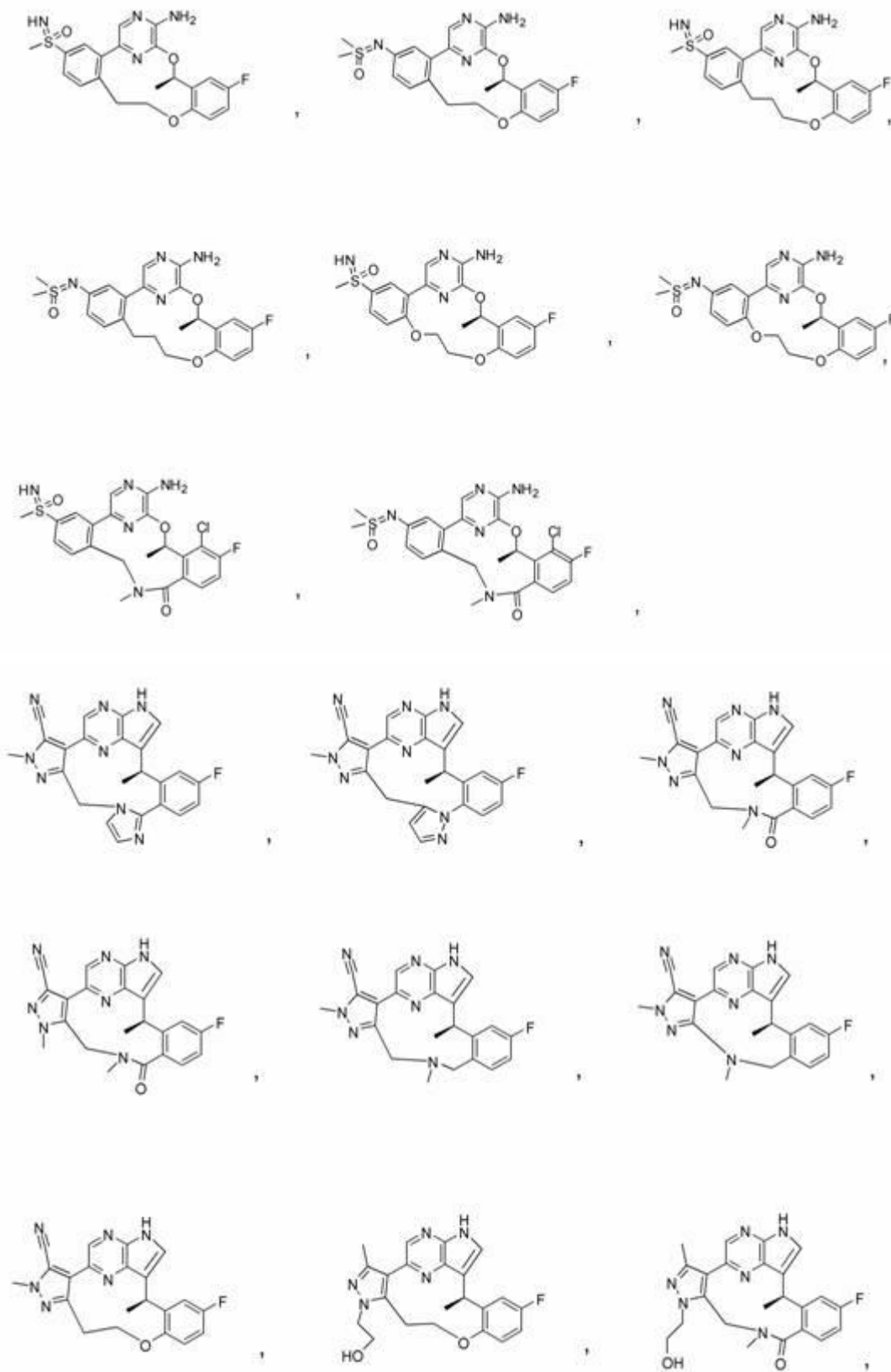


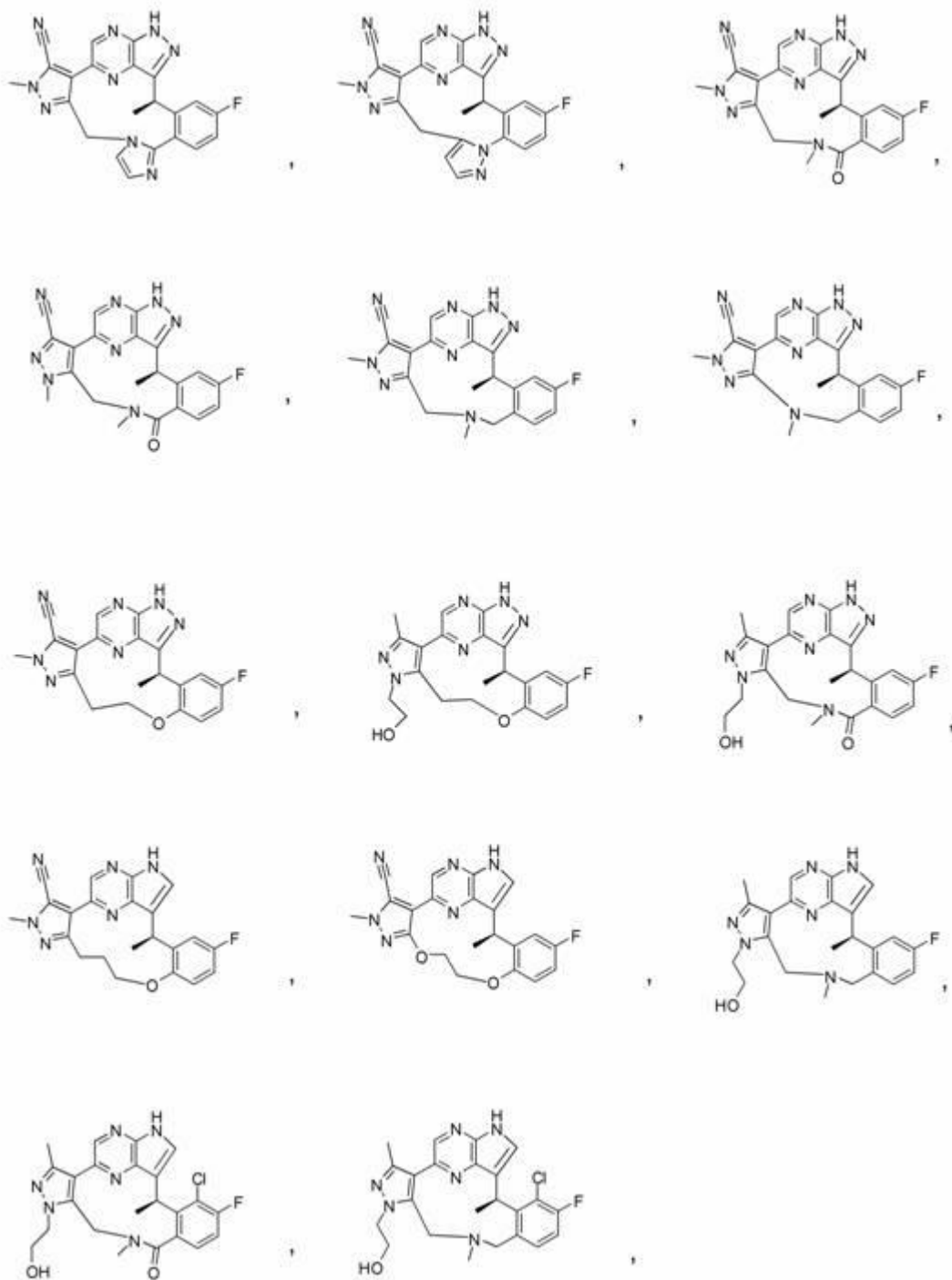


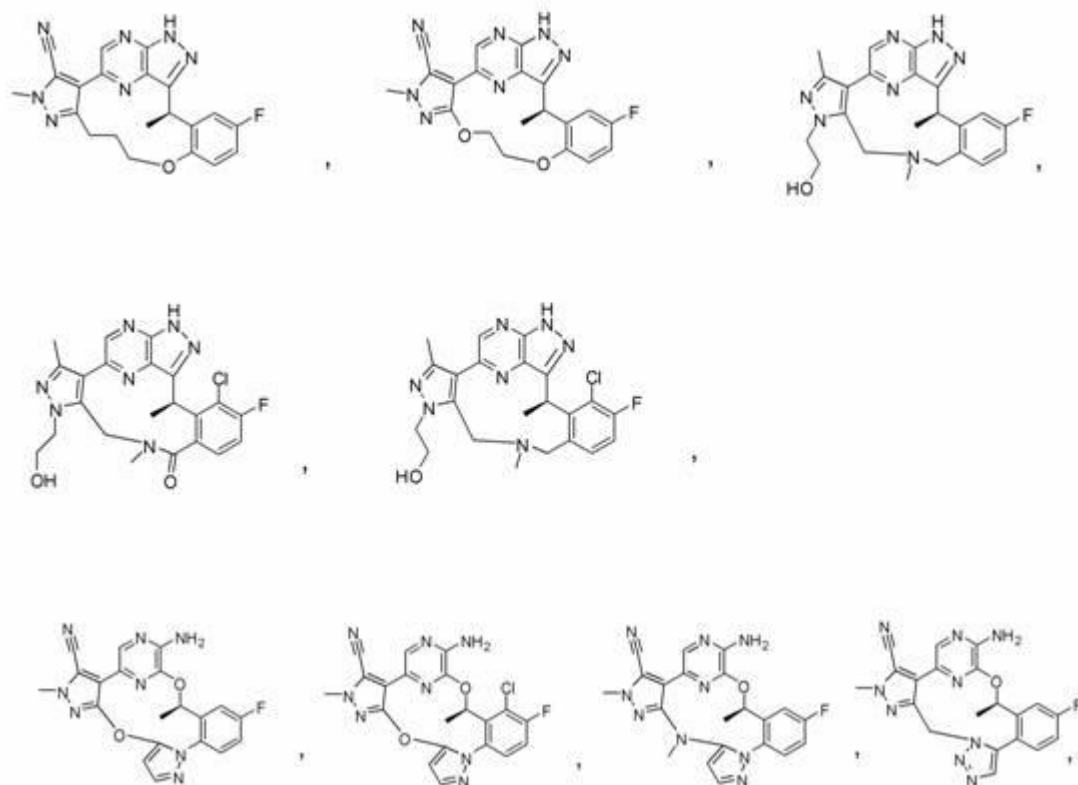


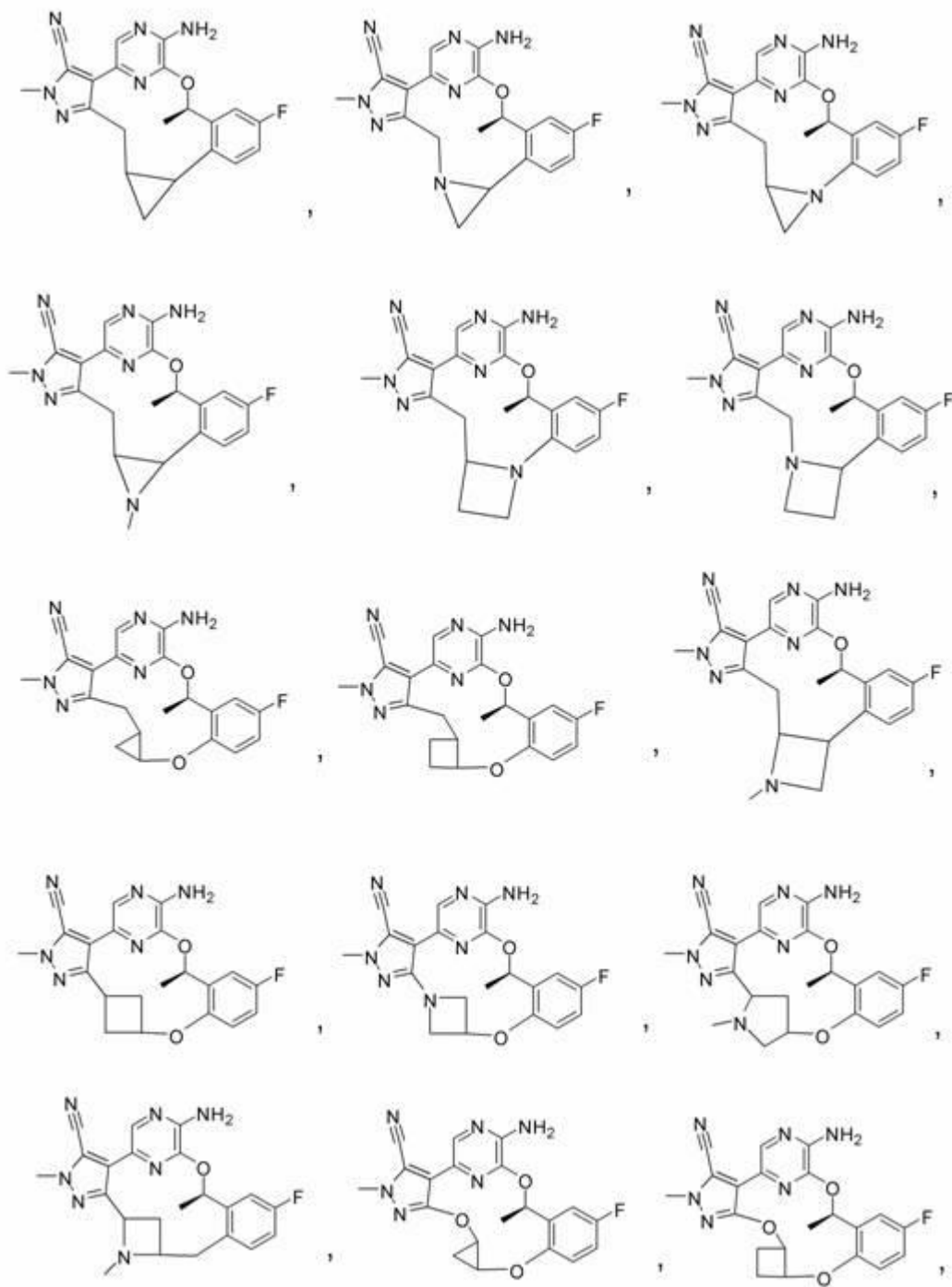


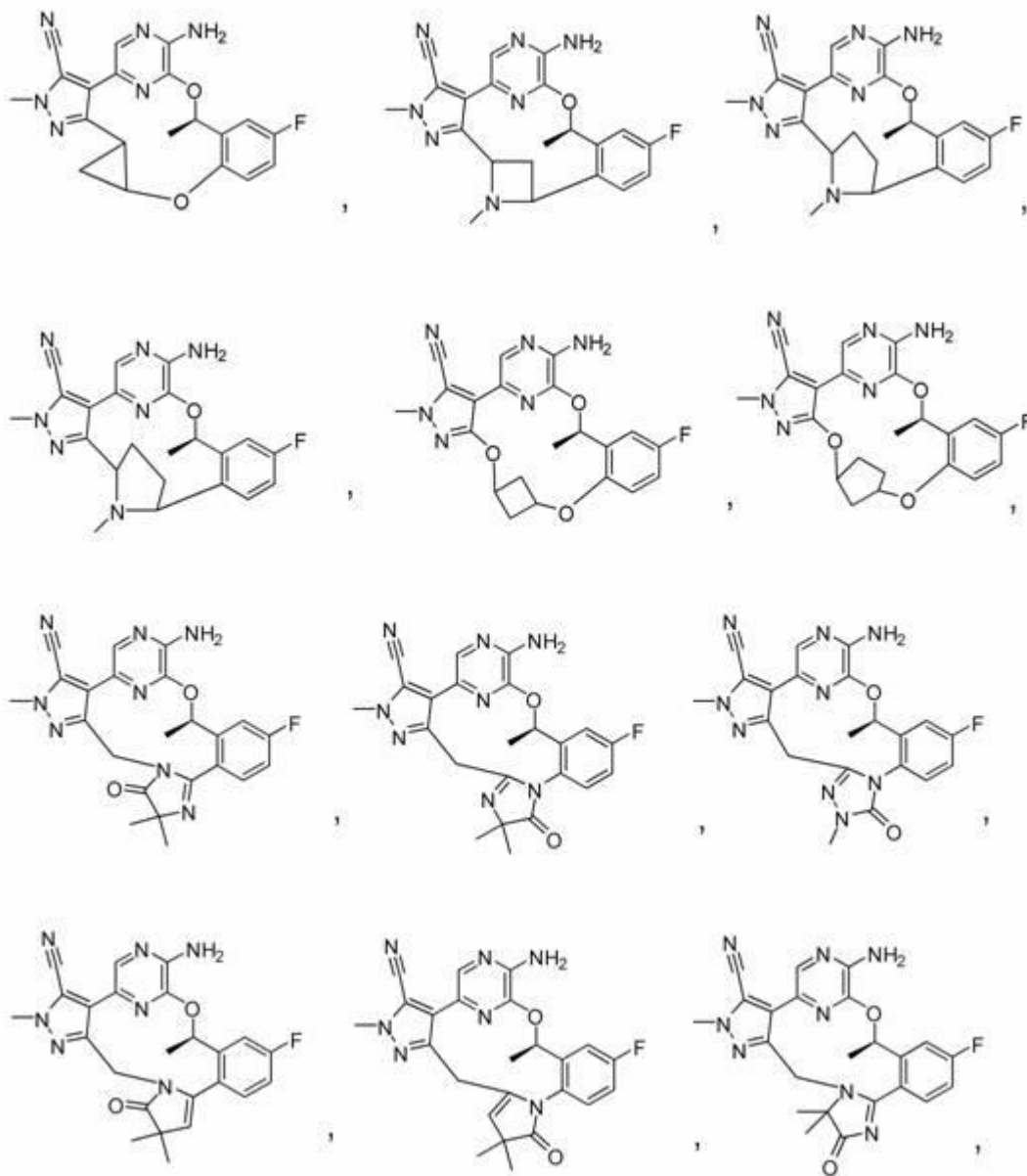


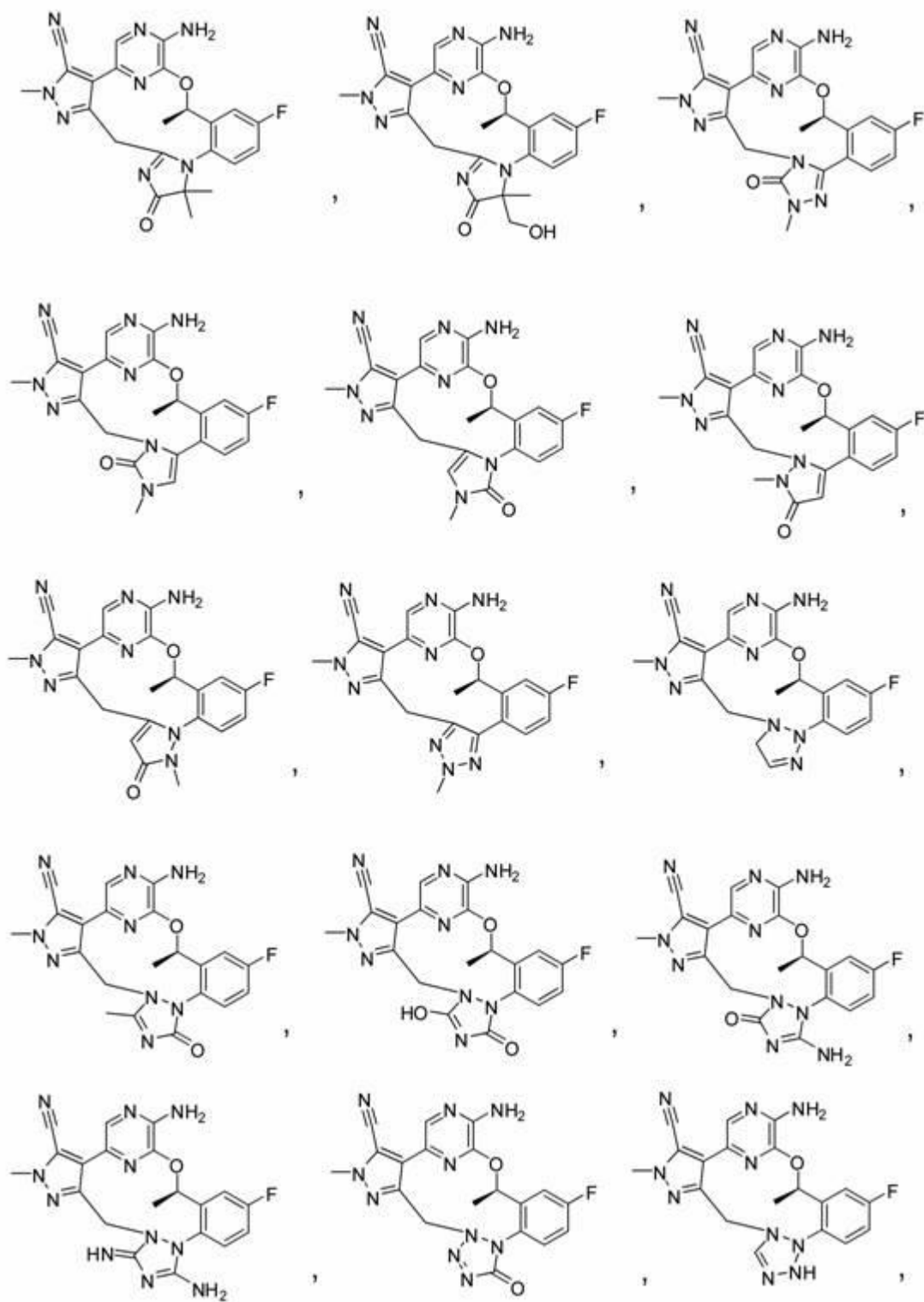


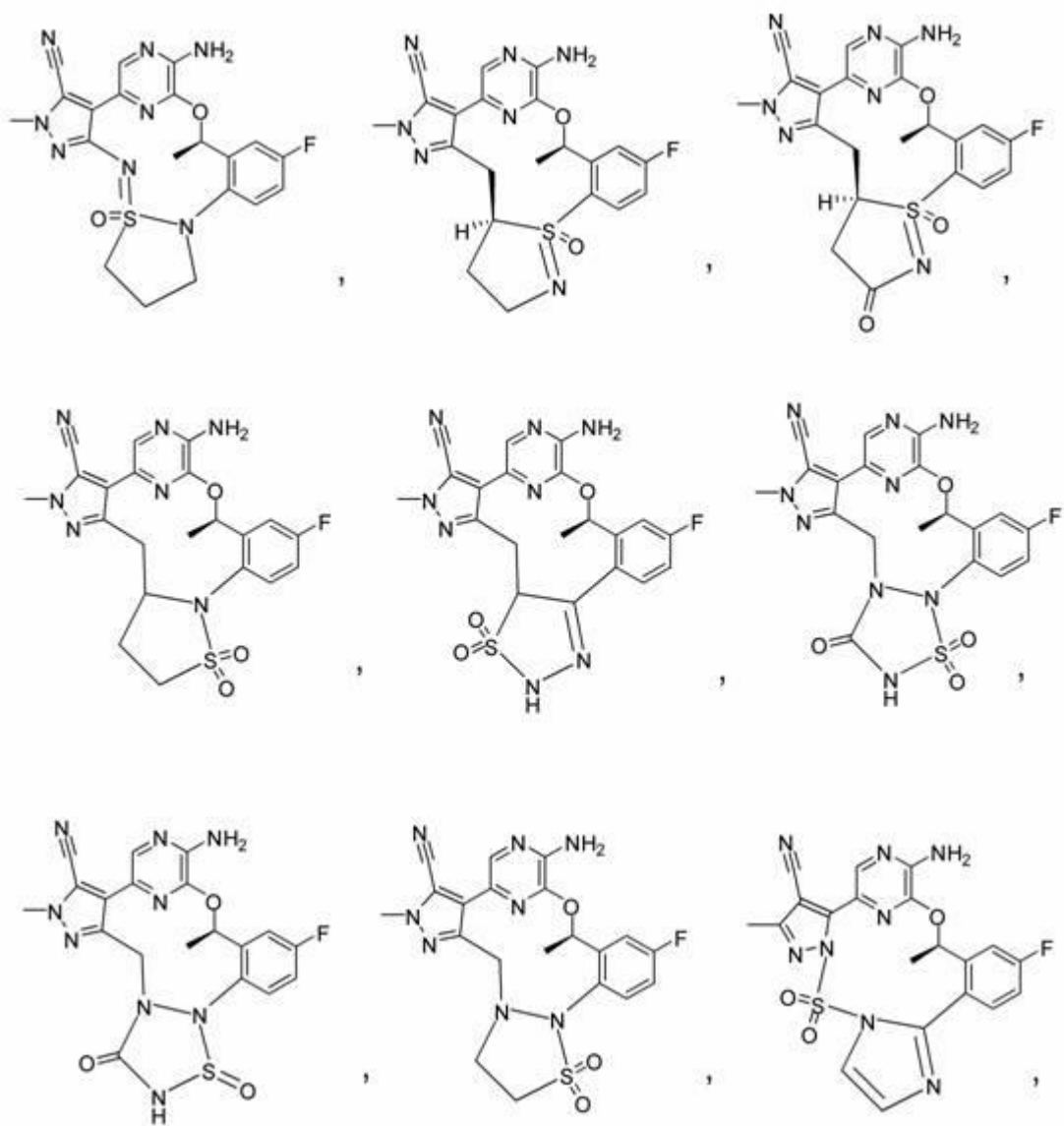


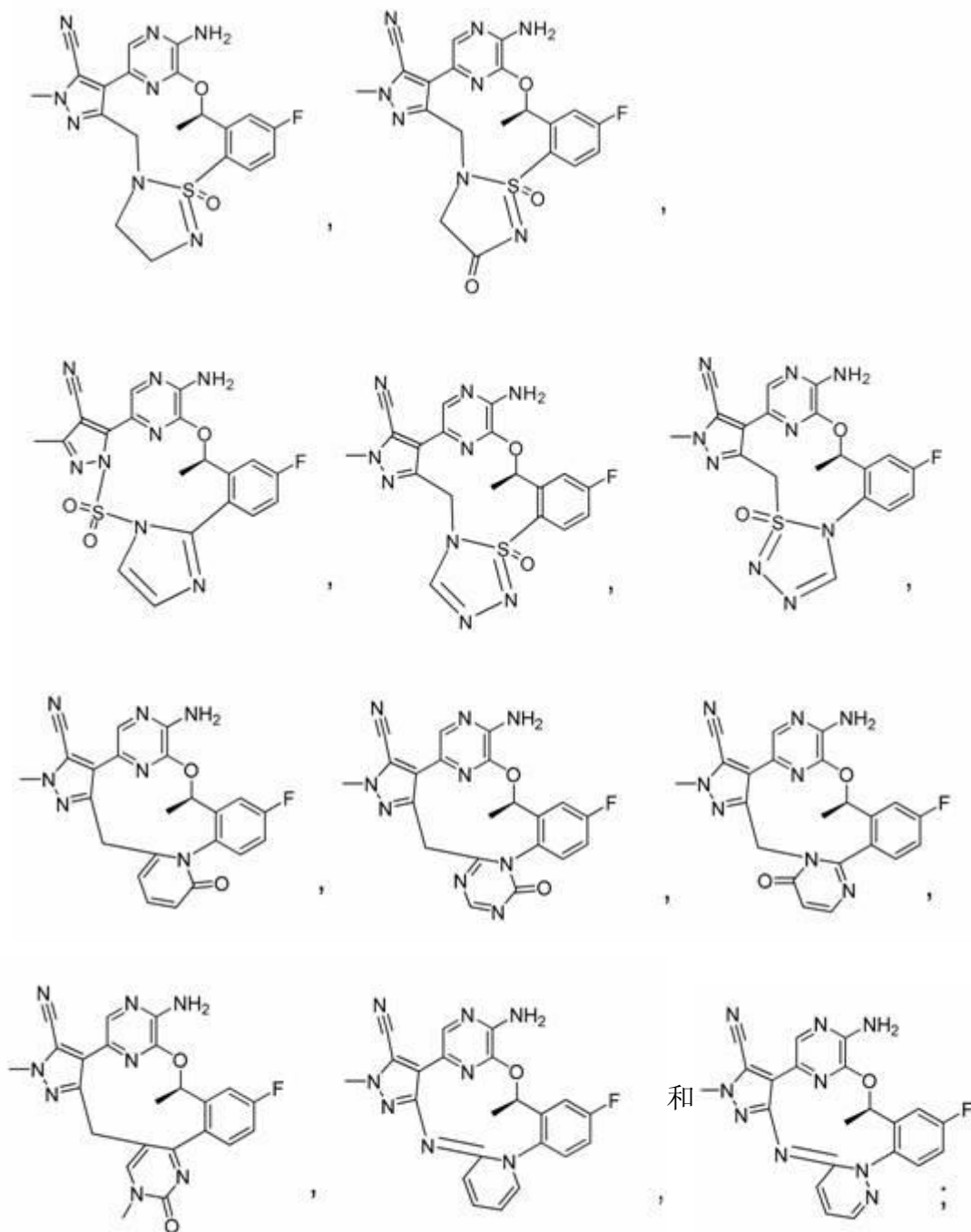












或其可药用盐。

54. 药物组合物, 包含权利要求 1-53 中任一项的化合物或其可药用盐和可药用载体或赋形剂。

55. 治疗或抑制哺乳动物的细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成的方法, 所述方法包括向需要其的哺乳动物给予权利要求 1-53 中任一项的化合物或其可药用盐。

用于治疗增殖性疾病的大环化合物

[0001] 发明背景

1. 发明领域

本发明涉及式 1 的化合物和它们的可药用盐,涉及包含此类化合物和盐的药物组合物,以及涉及其用途。本发明的化合物和盐抑制激酶,尤其是间变性淋巴瘤激酶(ALK)和 HGF 受体酪氨酸激酶(RTK) c-Met,并可用于治疗或改善异常细胞增殖性疾病,如癌症。

[0002] 2. 背景信息

蛋白质的过度磷酸化是癌细胞的标志之一,考察的几乎所有癌症通常在非常显著的程度表现出这种现象。蛋白质过度磷酸化通常主要由催化从 ATP 到蛋白质侧链中的羟基的磷酸转移的酶(蛋白激酶 PKs)的过度活性造成,尽管也会存在从蛋白质中裂解这些磷酸酯的酶(蛋白磷酸酶)的过度失活。蛋白质磷酸化通常是信号级联的最终产物,由此活化一种激酶,其又将其它激酶磷酸化,以使它们从无活性态变成活性态,它们又将其它蛋白质,包括迄今无活性的激酶磷酸化,总体上导致信号放大和许多蛋白质(不仅 PKs)的功能改变。

[0003] PKs 通常将磷酸基团转移至蛋白质上的丝氨酸或苏氨酸羟基,在这种情况下它们是丝氨酸 / 苏氨酸激酶(S/TKs)。下一最常见的激酶类型将磷酸转移到靶蛋白上的酪氨酸侧链的酚式羟基上并且是蛋白酪氨酸激酶(PTKs)。更少见的一类靶向与各种脂质如磷脂酰肌醇和鞘氨醇相关联的羟基并被称作脂质激酶。其中一些在结构上与某些 PKs 密切相关,由于此和由于脂质激酶在与 PKs 相同的途径中时常需要的活性,它们通常与 PKs 一起考虑。最少见的类别是可将丝氨酸 / 苏氨酸和酪氨酸羟基都磷酸化的双特异性激酶(DSKs)。一般而言,细胞中正常量的 PK 类别无一看起来可将其它种类的底物磷酸化,尽管在实验室条件下可诱发特异性的一定损失。

[0004] 在结构上,激酶相当充分地理解。存在激酶结构域,其可以是全蛋白或仅是大得多的模块化蛋白的一小部分,这种结构域具有大约 35 kD 的基本保守结构,由两个叶(lobe)构成,N 末端结构域主要由 β -折叠构成,较大的 C 末端结构域主要由 α -螺旋构成。在这两个叶之间存在结合 ATP 和底物的深裂隙。底物结合域相当大和相当可变,并用于区分不同的蛋白底物和保持磷酸化的特异性。这种特异性可能是非常可变的,一些酶如 MEK 只有一种已知底物,而另一些酶能将蛋白质中的数百种不同的羟基磷酸化。

[0005] 磷酸化可以改变蛋白质的构象,通常将酶从无活性形式转化成活性形式,或反之亦然,或使蛋白质与结合配偶体密切缔合,以造成细胞定位或功能多蛋白复合物的组装或分解中的变化。信号到细胞中和从细胞表面到核中的许多转导子是 PKs 或受 PKs 控制。因此,PKs 的激酶活性的抑制剂对细胞信号传导具有非常显著的影响,以衰减对外部信号的正常响应和通常由信号分子本身的突变造成的不适当过度响应。尽管这样的通路在体内分布非常广泛并以这样或那样的方式参与大多数身体功能和由它们的功能障碍造成的疾病,PKs 的抑制剂特别可用于治疗癌症和免疫失调,在这两种疾病种类中都已广泛证实了 PKs 的过度活性且它们通常在驱动疾病过程本身中起到关键作用。

[0006] 克唑替尼(crizotinib)是最初作为 c-Met 抑制剂开发并随后被批准用于抑制 ALK 的有力激酶抑制剂(TKI),其可用于治疗具有 EML4-ALK 融合蛋白的 NSCLC 患者(Kwak

等人, *New Eng. J. of Med.*, 2010, 363, 18, 1693-1703)。在 PCT 公开 No. WO 2006/021884 和美国专利 No. 7,858,643 中公开了克唑替尼。已经报道了对克唑替尼疗法的获得抗药性并归因于 EML4-ALK 融合蛋白中的 L1196M 和 C1156Y 突变(Choi Y.L. 等人, *N. Engl. J. Med.*, 2010, 363, 18, 1734-1739)。由于克唑替尼疗法更广泛用于存在 EML4ALK 基因融合事件的患者, L1196M 和 C1156Y 突变和可能的其它突变可能在克唑替尼疗法的获得抗药性中起到更普遍的作用。参见例如 Morris 等人, 美国专利公开号 2011/0256546, 其描述了在相关基因融合 NPM-ALK 的 ALK 激酶结构域中发生的其它 ALK 抑制剂耐药突变。因此, 需要例如在效力、选择性、药代动力学、穿过血脑屏障的能力和作用持续时间方面具有适当药理学特征的 ALK 抑制剂和 EML4-ALK 抑制剂。更具体地, 需要抑制具有 L1196M 和 / 或 C1156Y 突变的 EML4-ALK 融合蛋白的 ALK 抑制剂。在 W02013/132376 中报道了具有这种特征的抑制剂, 其中构成克唑替尼的三个多联芳环限定到一个大环环中。这种限定提供几个优点, 如使用该环限制围绕克唑替尼中的几个连接键的自由旋转和将该分子限定为与最佳的酶结合构象极为相似的构象。此类分子使用内能替代通常从结合自由能中扣除的组织焓和熵, 以得到更高的结合自由能和因此更高的结合效力。此外, 与未环化的同类物相比, 像这样限定到环中似乎促进吸收率并降低对许多正常分解代谢过程的敏感性, 导致对给定量的药物给药的更好的总体药物暴露。本发明涉及提供优异的结合和效力特征的新型大环 ALK 抑制剂, 以使它们适合治疗含初始 EML4-ALK 融合的 NSCLCs 和通过点突变具有对克唑替尼的获得抗药性的那些。

[0007] 与作为 ALK 抑制剂相比, 克唑替尼是更有效的 c-Met 抑制剂, 其也有效抑制许多其它激酶, 包括在微管组织和细胞运动中重要的 STE20- 类激酶 SLK、类似于 ALK 作为融合蛋白牵连在 NSCLC 中的 ROS1、牵连在胃和胰腺癌中的 RON、牵连在由常见点突变造成的白血病中的 LTK、在不同组织中可能具有转化和肿瘤抑制作用并可能参与血压调节的 EPHB6 和作为致病突变牵连在许多癌症中并可能是另一些中的治疗耐药性的重要引发剂的 AXL。其也是慢性粒细胞性白血病的 BCR-ABL 致癌基因的几种常见抗性突变体的有效抑制剂。克唑替尼对多种其它激酶具有中等程度但可能可发展的抑制效力, 所述其它激酶包括极光激酶 A 和 B、在自身免疫性炎性病症中具有潜在用途的 B 细胞激酶 BLK、在癌症免疫疗法中具有潜在用途的 HPK1、在自身免疫性炎性病症中也具有潜在用途的 IRAK1 & 3、Src- 族激酶 LCK、STK10、另一免疫相关激酶、活化 MEKKs 的几种免疫 MAPK 级联、TIE 1 & 2、血管生成激酶和三种神经元 TRK 受体酪氨酸激酶。如上一段中所述, 利用环化锁定构象可用于产生优先结合到一些激酶上(与较不受限的无环同类物会结合的另一一些激酶相比)的构象。尽管 W02013/132376 教导了具有现在优先结合到 ALK 而非 c-Met 上的构象的化合物的化合物, 但环化克唑替尼类药效团的其它方法会稳定该药效团的不同构象以致优先结合到非 ALK 的激酶上。因此, 尽管本发明的许多化合物是有效和选择性的 ALK 抑制剂, 但另一些化合物会表现出超过克唑替尼的对其它激酶的提高的效力和选择性, 上一段中提到的激酶是最可能以治疗有效方式抑制的那些。

[0008] 间变性淋巴瘤激酶(ALK)是受体酪氨酸激酶超家族(RTKs)的成员并在氨基酸序列水平下属于与 Ros-1、白细胞酪氨酸激酶、胰岛素受体、胰岛素样生长因子 1 受体 IGF1R 和 cMet(肝细胞生长因子受体)最密切相关的亚族(Kostich M 等人, *Genome Biology*, 2002, 3, 1-12)。与这一基因家族的所有成员一样, 其具有细胞外配体结合域、跨膜序列和细胞

内激酶催化区域 / 信号域。尚未阐明 ALK 的信号配体的身份并在文献中已提出不同机制 (Stoica G.E. 等人, *J. Biol. Chem.*, 2001, 276, 16772-16779; Stoica G.E. 等人, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277, 35990-35999; Mewng K. 等人, *PNAS*, 2000, 97, 2603-2608; Perez-Pinera P. 等人, *J. Biol. Chem.*, 2007, 282, 28683-28690)。ALK 的刺激导致该激酶活化, 和经由磷脂酶 C-PI3 激酶和 STAT3 (等信号蛋白) 的细胞内信号级联 (Turner S.D. 等人, *Cell Signal*, 2007, 19, 740-747)。

[0009] ALK 在发育中的神经系统中大量表达 (Iwahara T. 等人, *Oncogene*, 1997, 14, 439-449)。其相对丰度在成年动物中趋于下降, 尽管在大脑、脊髓和眼睛的某些区域中保持其表达 (Vernersson E. 等人, *Gene Expression Patterns*, 2006, 6, 448-461)。

[0010] ALK 在肿瘤学中具有重要作用 (Webb T.R. 等人, *Expert Reviews in Anticancer Therapy*, 2009, 9, 331-355)。造成酶活化的全长 ALK 酶中的点突变以及全长酶的表达的提髙都已表明造成成神经细胞瘤。此外, 由于染色体易位事件的 ALK 与其它蛋白质的融合也已表明造成与癌症相关联的激酶结构域的自发活化。在淋巴瘤中可见造成基因融合的许多这样的 ALK 易位, 最普遍的是在间变性大细胞淋巴瘤中可见的核磷蛋白 NPM-ALK 融合。ALK 与 EML4 的融合产生被认为造成 3-5% 的非小细胞肺腺癌 (NSCLC) 中的转化的嵌合蛋白 (EML4-ALK) (Soda M. 等人, *Nature*, 2007, 448, 561-567)。

[0011] 细胞 Met 蛋白是作为被蛋白水解裂解的单链 190 kd 前体合成的异质二聚体跨膜蛋白 [G.A. Rodrigues 等人, *Mol. Cell Biol.* 11: 2962-70 (1991)]。该胞内结构域含有近膜结构域、激酶结构域和 C-末端结构域, 其介导下游信号传导。c-Met 独特地被肝细胞生长因子 (HGF) (也称作离散因子 (scatter factor)) 及其剪接变体 (这是其唯一已知的生物活性配体) 活化 [L. Naldini 等人, *Oncogene* 6: 501-4 (1991)]。间充质细胞表达 HGF, HGF 与特别在上皮细胞中广泛表达的 c-Met 的结合在各种组织 (包括上皮、内皮、神经元和造血细胞) 中造成多效性。这些效应通常包括下列现象中的一种或全部: *i)* 刺激有丝分裂发生; *ii)* 刺激侵入和迁移; 和 *iii)* 刺激形态发生 (小管发生 (tubulogenesis))。此外, 来自转基因小鼠和来自细胞培养实验的证据表明, c-Met 充当生存受体并防止细胞凋亡 [N. Tomita 等人, *Circulation* 107: 1411-1417 (2003); S. Ding 等人, *Blood* 101: 4816-4822 (2003); Q. Zeng 等人, *J. Biol. Chem.* 277: 25203-25208 (2002); N. Horiguchi 等人, *Oncogene* 21: 1791-1799 (2002); A. Bardelli 等人, *Embo J* 15: 6205-6212 (1996); P. Longati 等人, *Cell Death Differ.* 3: 23-28 (1996); E.M. Rosen, *Symp. Soc. Exp. Biol.* 47: 227-234 (1993)]。通过 HGF 协调执行这些生物过程造成被称作“浸润性生长 (invasive growth)”的特定基因程序。在正常条件下, c-Met 和 HGF 对小鼠胚胎发育是必要的, 但相对没有充分理解 c-Met/HGF 在成年生物中的生理学作用, 但实验证据表明它们参与创伤愈合、组织再生、造血和组织体内平衡。

[0012] 癌蛋白 TPR-MET 的识别是 c-Met 在肿瘤发生中发挥作用的第一个线索。由许多不同的实验方法得出另一实质证据。在裸鼠中表达时, c-Met 或 HGF 在人和小鼠细胞系中的过度表达诱发致肿瘤性和转移表型。c-Met 或 HGF 的转基因过度表达在小鼠中诱发肿瘤发生。最有趣的是, 在散发性和遗传性乳头状肾癌 (HPRC) 中以及在其它癌症类型, 如肺癌、胃癌、肝癌、头颈癌、卵巢癌和脑癌中已识别 c-Met 的错义突变或激活该受体的突变。值得注意的是, HPRC 家族中的特异性 c-Met 突变将疾病分离 (segregate) 出来, 在 c-Met 活化与人

癌症之间形成因果联系 [L. Schmidt 等人, *Nat. Genet.* 16: 68-73 (1997); B. Zbar 等人, *Adv. Cancer Res.* 75: 163-201 (1998)]。具有最强转化活性的活化突变位于活化环(D1228N/H 和 Y1230H/D/C)中和相邻 P+1 环(M1250T)中。已在催化环路附近和在激酶结构域的 A 叶内发现另一些较弱的突变。此外,在肺肿瘤中已经观察到在 c-Met 的近膜结构域中的一些突变,它们没有直接活化激酶而是通过使其对泛素化和随后的降解产生抗性来稳定该蛋白质 [M. Kong-Beltran 等人, *Cancer Res.* 66: 283-9 (2006); T.E. Taher 等人, *J Immunol.* 169: 3793-800 (2002); P. Peschard 等人, *Mol. Cell* 8: 995-1004 (2001)]。所有这些证据使得 c-Met 受体的激酶活性的抑制非常优先作为抗癌靶。

[0013] *abl* 基因和 *bcr* 基因是分别位于染色体 9 和 22 上的正常基因。通过这两种基因之间的相互易位产生两种融合基因:位于染色体 22q- 上的 *bcr-abl* 基因和位于染色体 9q+ 上的 *abl-bcr* 基因。费城染色体上的 *bcr-abl* 基因编码 210 kD 的蛋白质(p210Bcr-Abl)。包含 Abl 酪氨酸激酶的 Bcr-Abl 蛋白质的 Abl 部分在原型 c-Abl 中严格调控但在 Bcr-Abl 融合蛋白中连续活化,这造成细胞生长失调。在 95% 的慢性粒细胞性白血病(CML)患者中和在 10-25% 的急性成淋巴细胞性白血病(ALL)患者中可以发现 Bcr-Abl 蛋白。伊马替尼(商标名为 Gleevec)是 Bcr-Abl 酪氨酸激酶抑制剂并且临床证实是用于治疗 CML 的有效制剂(Druker 等人 *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2408)。但是,尽管用伊马替尼连续治疗,最初响应性 CMLs 的一些患者对该药物变得耐受,如果在末期或急变期中开始治疗,这种现象更加常见。几乎所有这些情况中的耐药性的分子基础归因于在 Bcr-Abl 蛋白的激酶结构域中获得新突变,这降低伊马替尼与 ATP 在该酶的活性位点中的竞争能力。迄今,已报道了超过 22 种突变体,最常见的突变体是 M244V、G250E、Q252H、Y253H、E255K、E255V、F311L、T351I、F317L、F359V、V379I、L387M、H396P、H396R 等(Nardi, 等人 *Curr. Opin. Hematol.* 2004, 11, 35)。其它抑制剂,如达沙替尼,在给予伊马替尼无效患者时通常产生强治疗响应,表明这些进一步突变的 Bcr-Abl 激酶的抑制剂本身是有价值的潜在治疗剂,并已作出寻找此类抑制剂的大量努力。

[0014] Trk 是由被称作神经营养因子(NT)的一类可溶生长因子激活的高亲和受体酪氨酸激酶。Trk 受体家族具有三个成员--TrkA、TrkB 和 TrkC。神经营养因子包括(i) 激活 TrkA 的神经生长因子(NGF), (ii) 激活 TrkB 的脑源性神经营养因子(BDNF)和 NT-4/5, 和(iii) 激活 TrkC 的 NT3。Trk 在神经元组织中广泛表达并参与神经元细胞的维持、信号传导和存活(Patapoutian, A. 等人, *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280)。最近的文献也已表明,Trk 的过度表达、激活、扩增和/或突变与许多癌症,包括成神经细胞瘤(Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216)、卵巢癌(Davidson. B., 等人, *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259)、乳腺癌(Kruettgen 等人, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310)、前列腺癌(Dionne 等人, *Clin. Cancer Res.* 1998, 4(8): 1887-1898)、胰腺癌(Dang 等人, *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006, 21(5): 850-858)、多发性骨髓瘤(Hu 等人, *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007, 178: 1-10)、星形细胞瘤和髓母细胞瘤(Kruettgen 等人, *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310)、胶质瘤(Hansen 等人, *Journal of Neurochemistry* 2007, 103: 259-275)、黑素瘤(Truzzi 等人, *Journal of Investigative Dermatology*

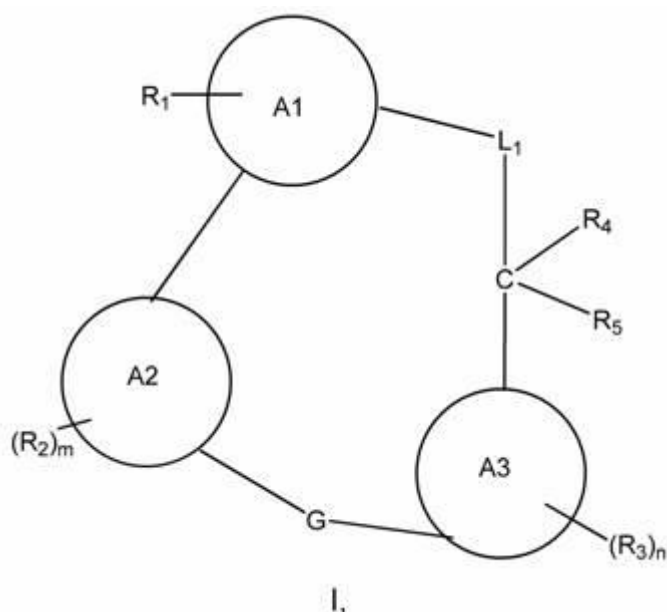
2008, 128(8): 2031-2040)、甲状腺癌(Brzezianska等人, Neuroendocrinology Letters 2007, 28(3), 221-229.)、肺腺癌(Perez-Pinera等人, Molecular and Cellular Biochemistry 2007, 295(1&2), 19-26)、大细胞神经内分泌肿瘤(Marchetti等人, Human Mutation 2008, 29(5), 609-616)和结肠直肠癌(Bardelli, A., Science 2003, 300, 949)相关联。在癌症的临床前模型中, Trk A、B和C和Trk/Fc嵌合体的非选择性小分子抑制剂在抑制肿瘤生长和阻止肿瘤转移中都有效(Nakagawara, A. (2001) Cancer Letters 169:107-114; Meyer, J.等人 (2007) Leukemia, 1-10; Pierottia, M. A. 和 Greco A., (2006) Cancer Letters 232:90-98; Eric Adriaenssens, E.等人 Cancer Res (2008) 68:(2) 346-351)(Truzzi等人, Journal of Investigative Dermatology 2008, 128(8): 2031-2040)。由于这些强的关联, Trk抑制剂已在临床中作为抗癌剂被审查, 并且有兴趣寻找新的更好的Trk抑制剂。

[0015] TIE1 & 2 RTKs 主要在血管上皮细胞上表达, 在此它们是血管生成素的受体并已表明是胚胎血管发育和肿瘤血管化所需的。在后一作用中, TIEs 的抑制剂(其通常也作用于多种多样的其它血管系统 RTKs, 如 PDGFR 和 VEGFR RTKs) 已表明具有强抗肿瘤性质。因此非常有兴趣寻找新颖和有效的 TIE 抑制剂, 尤其是表现出超过 VEGFR(其抑制与高血压倾向相关联)的一定选择性的那些。

[0016] 发明概述

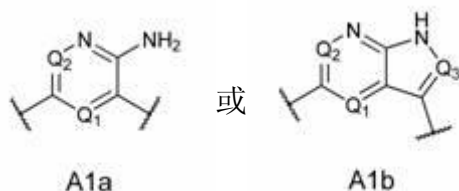
本发明部分提供可选择性调节许多蛋白激酶, 包括但不限于 ALK 和 / 或 EML4-ALK、AXL、Aur B & C、突变体 BCR-ABL、BLK、Eph6B、HPK、IRAK1 & 3、LCK、LTK、各种 MEKKs、RON、ROS1、SLK、STK10、TIE1 & 2 和 TRKs1-3 的酶活性的新型化合物及其可药用盐, 由此影响生物功能, 包括但不限于抑制细胞增殖和细胞侵袭, 抑制转移, 诱发凋亡或抑制血管生成。还提供了药物组合物和药剂, 所述药物组合物和药剂只包含本发明的化合物或盐或包含与其它治疗剂或缓和剂结合的本发明的化合物或盐。

[0017] 本发明涉及式 (I) 的化合物



或其可药用盐, 其中:

A1 是



Q_1 是 N 或 CH ;

Q_2 是 N 或 CH ;

Q_3 是 N 或 C-J- R_1 ;

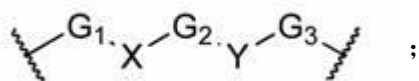
A2 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基, 其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上 ;

A3 是 C_6-C_{12} 亚芳基或含有最多 4 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 12- 元亚杂芳基, 其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述亚芳基或亚杂芳基上 ;

J 是 键、 $-CR_9R_{10}-$ 、 $-O-$ 、 $-N(R_8)-$ 、 $-ON(R_8)-$ 、 $-SO_x-$ 、 $-S(O)(NR_8)-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-C(R_{11})=C(R_{11})-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-C(=O)CR_9R_{10}-$ 、 $-CR_9R_{10}C(=O)-$ 、 $-OC(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2O-$ 、 $-NR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-ONR_8C(R_{11})_2-$ 、 $-C(R_{11})_2N(R_8)-$ 、 $-C(=O)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)C(=O)-$ 、 $-OC(=O)-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-SO_2N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)SO_2-$ 、 $-ON(R_8)SO_2-$ 、 $-S(O)(=NR_8)N(R_8)-$ 、 $-N(R_8)S(O)(=NR_8)-$ 、 $-S(O)(R_{11})=N-$ 或 $-N=S(O)(R_{11})-$;

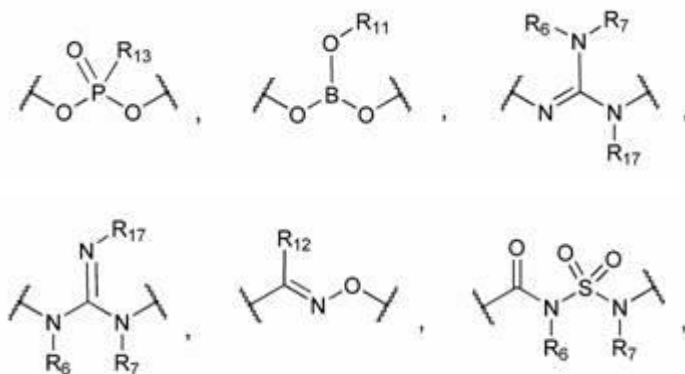
L_1 是 $-O-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-C(R_4)_2-$ 、 $-N(R_4)-$ 或 $S(O)(=NR_4)-$ 或是键 ;

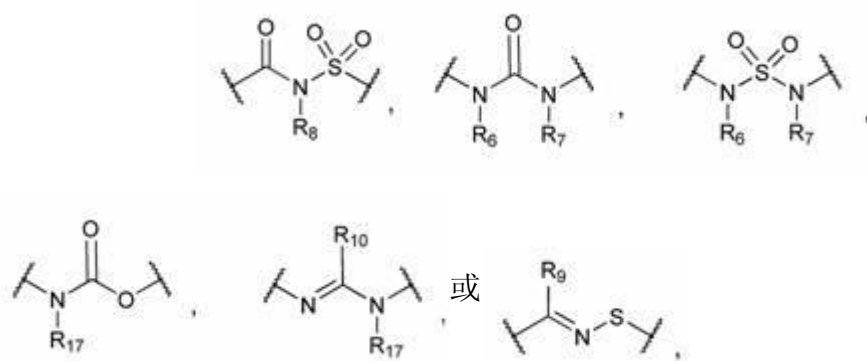
G 是



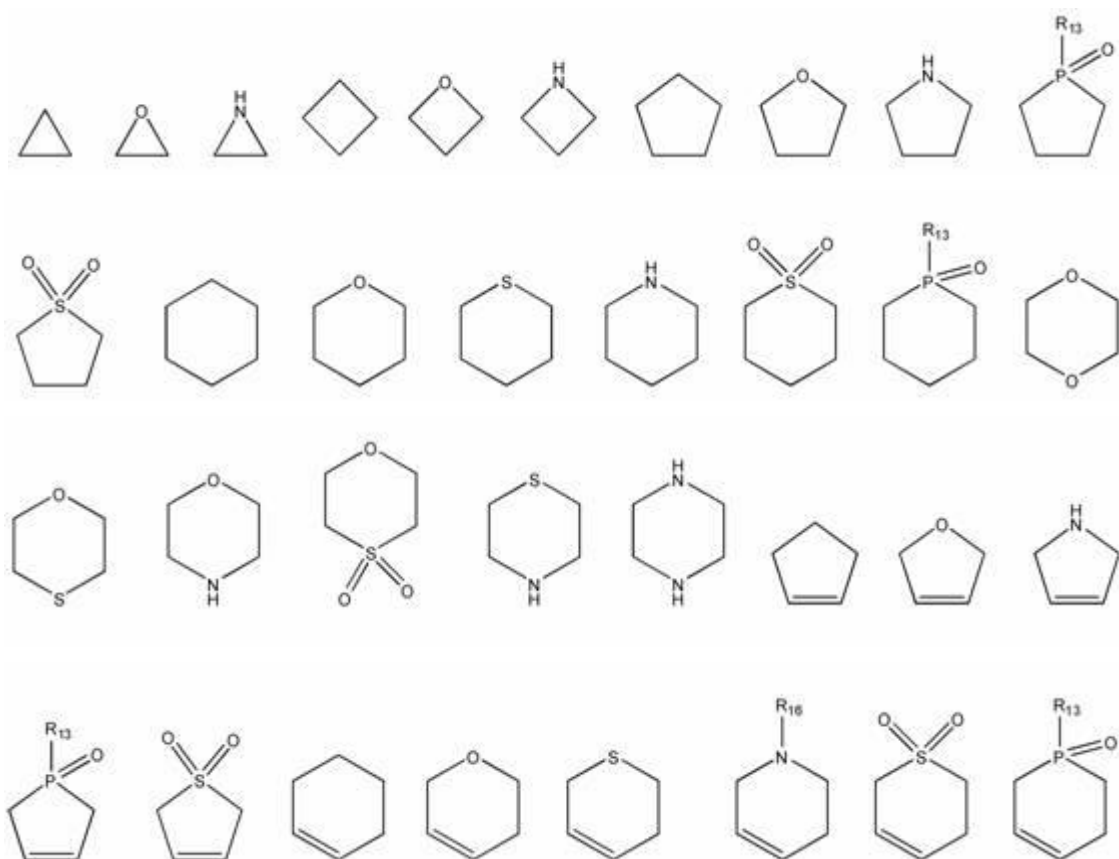
G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o-$ 或键 ;

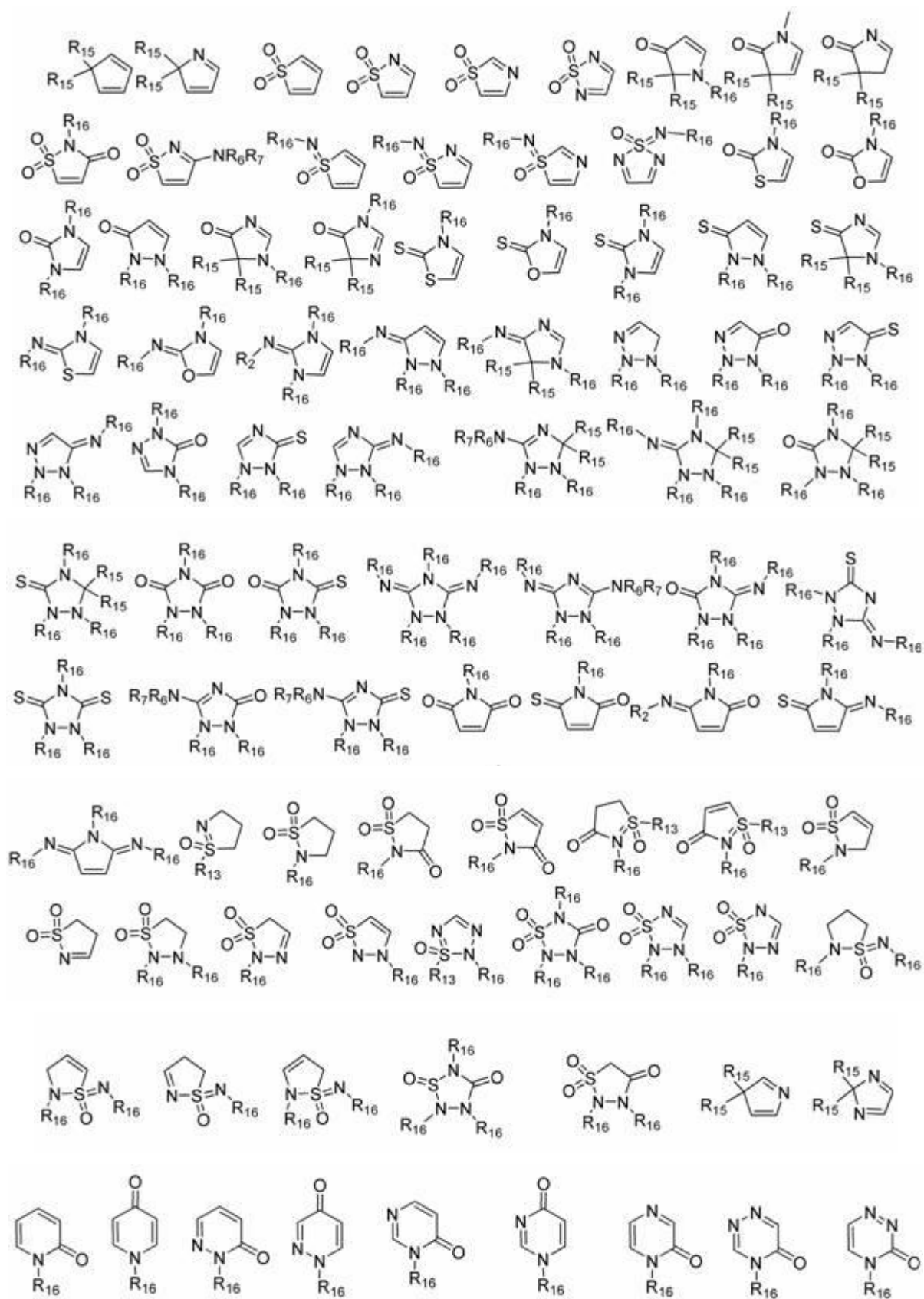
X 和 Y 各自独立地为 键 或 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-(N(OR_{11})-$ 、 $-(N(NR_6R_7)-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ 、

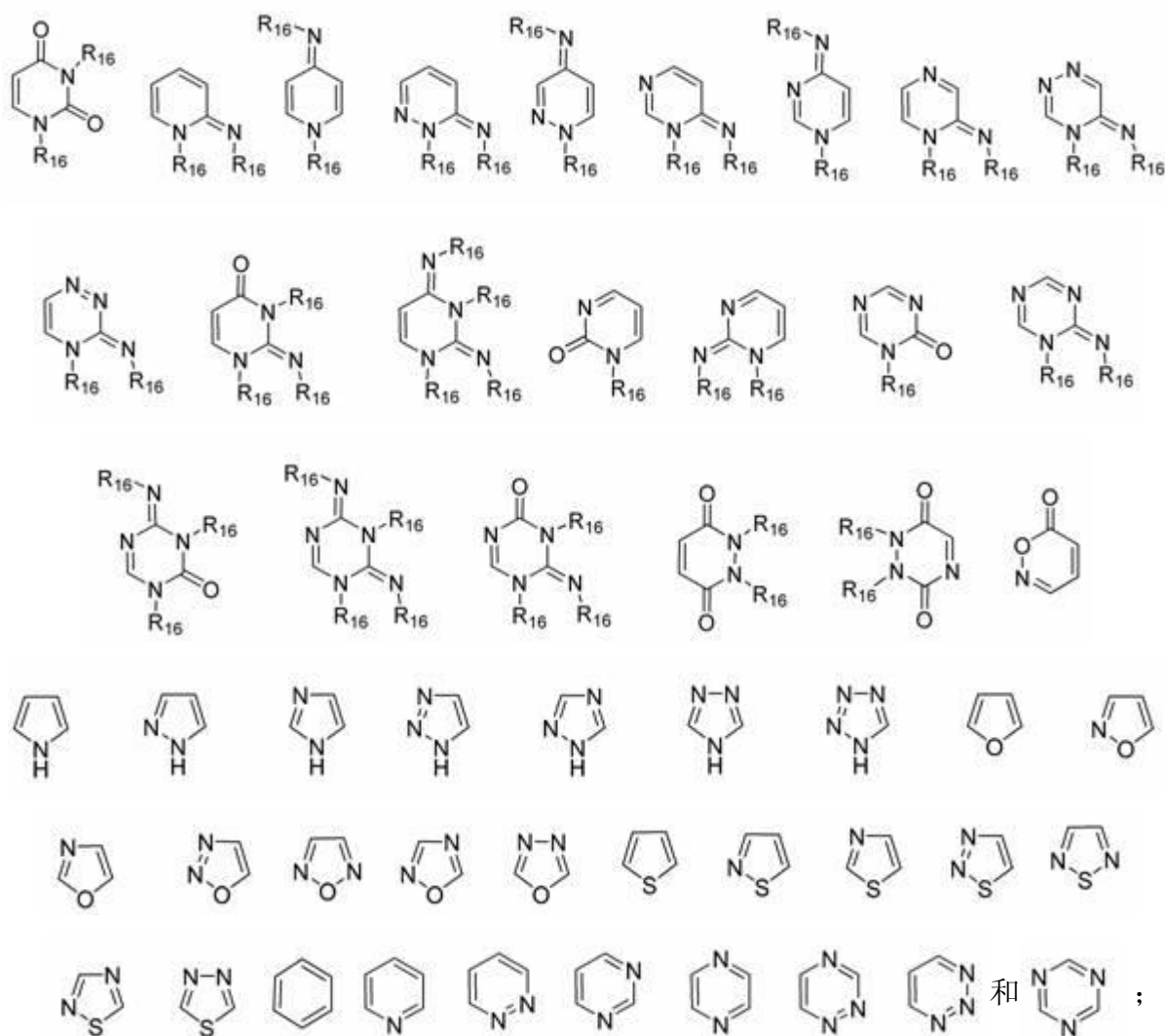




或二价环系,其选自:







其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系连接到所述二价环系上 ; 其中所述二价环系任选被 1-3 个 R_{15} 基团取代 ; 其中所述 1-3 个 R_{15} 基团包括但不限于所述二价环系的结构中所示的 R_{15} 基团 ; 其中 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有 2 至 8 个原子 ;

R_1 是氢、卤素、羟基、 NR_6R_7 、氰基、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_{12} 环烷基、 C_4-C_6 环烯基、 C_6-C_{12} 芳基或 5-12 元杂芳基 ;

各 R_2 独立地选自 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_6 环烷基、 C_3-C_7 环烯基、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、卤素、羟基、 $-NHOH$ 、 $-NR_8OR_{11}$ 、肼基、氰基、硝基、叠氮基、 $-NR_6R_7$ 、 $-ONR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 烷基})$ 、 $-O(C_3-C_6 \text{ 烯基})$ 、 $-O(C_3-C_6 \text{ 炔基})$ 、 $-O(C_3-C_6 \text{ 环烷基})$ 、 $-O(C_3-C_7 \text{ 环烯基})$ 、 $-COR_{12}$ 、 $-OCOR_{12}$ 、 $-N(R_8)COR_{12}$ 、 $-ON(R_8)COR_{12}$ 、 $-CO_2R_{11}$ 、 $-CONR_6R_7$ 、 $-NR_8CONR_6R_7$ 、 $-NR_8CO_2R_{11}$ 、 $-ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $-OCO_2R_{12}$ 、 $-OCONR_6R_7$ 、 $-S(O)_xR_{13}$ 、 $-S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $-S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $-SO_2NR_6R_7$ 、 $-NR_8SO_2R_{13}$ 、 $-ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $-NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $-NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $-P(O)(R_{14})_2$ 、 $-P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $-P(O)(OR_{11})_2$ 、 $-P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $-P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $-P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $-OP(O)(R_{14})_2$ 、 $-OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $-OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $-OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $-OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $-OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $-NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $-NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $-NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $-NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $-NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $-NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 C_6-C_{12} 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})NR_6R_7$ 、 $-O(C_1-C_6 \text{ 亚烷基})OR_{11}$ 、 $-O(C_1-C_6$

R_{13} 、 $-\text{OP}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{P}(O)(R_{14})_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{P}(O)(\text{OR}_{11})R_{13}$ 、 $-\text{NR}_8\text{P}(O)(\text{OR}_{11})_2$ 、 $-\text{NR}_8\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{NR}_8\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)R_{13}$ 、 $-\text{NR}_8\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ 、4-12 元杂环基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{NR}_8(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 和 $-\text{NR}_8(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ ，或是与 A2、A3、X、Y、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键；

各 R_{16} 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基、 CF_3 、羟基、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 烷基})$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(O)_x\text{R}_{13}$ 、 $-\text{S}(R_{13})(=O)=\text{NR}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(O)(R_{14})_2$ 、 $-\text{P}(O)(\text{OR}_{11})R_{13}$ 、 $-\text{P}(O)(\text{OR}_{11})_2$ 、 $-\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)R_{13}$ 和 $-\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ ，或是与 A2、A3、X、Y、 G_1 、 G_2 或 G_3 的键；

各 R_{17} 独立地选自氢、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基、 $\text{C}_3\text{-C}_7$ 环烯基、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{COR}_{12}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$ 、 $-\text{CONR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{S}(O)_x\text{R}_{13}$ 、 $-\text{S}(R_{13})(=O)=\text{NR}_8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $\text{C}_6\text{-C}_{12}$ 芳基、4-12 元杂环基、5-12 元杂芳基、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{OR}_{11}$ 、 $-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{ 亚烷基})\text{NR}_6\text{R}_7$ 、 $-\text{P}(O)(R_{14})_2$ 、 $-\text{P}(O)(\text{OR}_{11})R_{13}$ 、 $-\text{P}(O)(\text{OR}_{11})_2$ 、 $-\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)\text{OR}_{11}$ 、 $-\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)R_{13}$ 或 $-\text{P}(O)(\text{NR}_6\text{R}_7)_2$ ，或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 4-7 元杂环基；

m 是 0-3；

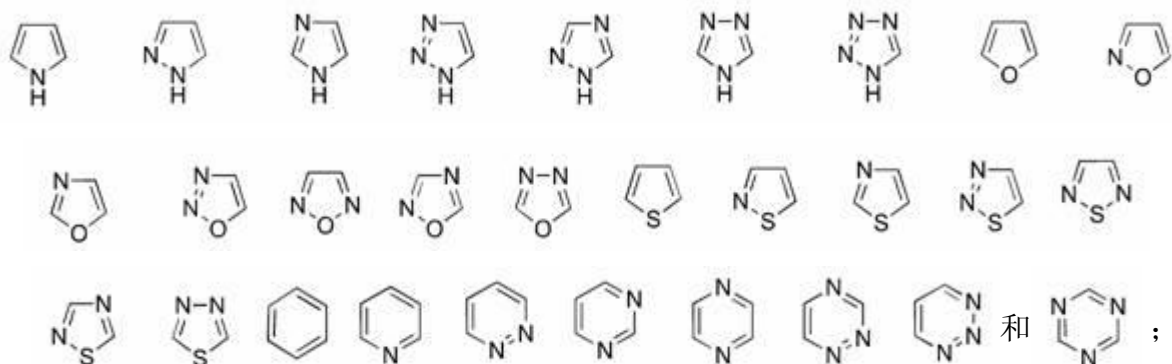
n 是 0-2；

o 是 0-3；

p 是 0-2；且

x 是 0-2；

条件是当 A1 是 A1a，且仅存在 X 和 Y 中的一个，且 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中含有一个选自 N 和 O 的杂原子，且 G 在连接 A2 和 A3 的直接链中不含碳-碳双键，且 R_3 是卤素或 C_{1-6} 烷基，且 R_2 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{15} 和 R_{16} 都不含有磷、硫-氮双键、键合到两个氮原子上的硫、键合到一个氧原子上的氮、碳酸酯、氨基甲酸酯或脲时；则 X 和 Y 都不选自： O 、 NR_8 、 CONR_8 、 NR_8CO 、



且如果在二价环系上 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 或 $\text{C}=\text{S}$ 的相邻位置或与 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 或 $\text{C}=\text{S}$ 插烯连接的位置处的互变异构化可导致所述二价环系的芳构化，那么任何键合到所述二价环系上这些位置处的 R_{15} 或 R_{16} 取代基不是 H。

[0018] 在一个实施方案中，本发明涉及药物组合物，所述药物组合物包含本文公开的结构式之一的化合物或其可药用盐和可药用载体或赋形剂。

[0019] 另一实施方案涉及治疗或抑制哺乳动物的细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成的方法。在另一些实施方案中，所述细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成由 ALK、EML-4 融合蛋白、AXL、Aur B & C、突变体 BCR-ABL、BLK、Eph6B、HPK、IRAK1 & 3、LCK、LTK、各

种 MEKKs、RON、ROS1、SLK、STK10、TIE1 & 2 和 TRKs1-3 介导。

[0020] 在另一些实施方案中,本发明的化合物可以与其它治疗剂或缓和剂结合。在这样的实施方案中,这两种或更多种药剂的总量有效治疗或抑制细胞增殖、细胞侵袭、转移等。所述治疗剂包括抗癌剂,如抗肿瘤剂、抗血管生成剂和抗增殖剂。

[0021] 对本公开而言,要理解的是,本文所述的本发明的化合物的各实施方案可以与描述该化合物的任何其它实施方案结合,只要这些实施方案不互相冲突。

[0022] 优选实施方案详述

本文所用的术语“卤素 (halogen)”或“卤代 (halo)”是指氟、氯、溴或碘(F、Cl、Br、I)。卤代优选是指氟或氯。

[0023] 术语“烷基”是指饱和一价脂族烃基,包括具有指定碳原子数的直链和支链基团。术语“ C_{1-6} 烷基”或“ C_1-C_6 烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基等。类似地,术语“ C_{1-4} 烷基”或“ C_1-C_4 烷基”是指含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷基,如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基等。

[0024] 在一些情况下,取代烷基可以具体参照取代基命名。例如,“卤代烷基”是指被一个或多个卤素取代基取代的具有指定碳原子数的烷基,并通常含有 1-6 个碳原子和 1、2 或 3 个卤素原子(即“ C_{1-6} 卤代烷基”)。因此, C_{1-6} 卤代烷基包括三氟甲基($-CF_3$)和二氟甲基($-CF_2H$)。

[0025] 类似地,“羟烷基”是指被一个或多个羟基取代基取代的具有指定碳原子数的烷基,并通常含有 1-6 个碳原子和 1、2 或 3 个羟基(即“ C_{1-6} 羟烷基”)。因此, C_{1-6} 羟烷基包括羟甲基($-CH_2OH$)和 2-羟乙基($-CH_2CH_2OH$)。

[0026] 术语“ C_{1-6} 烷氧基”、“ C_1-C_6 烷氧基”或“ OC_{1-6} 烷基”是指含有 1 至 6 个碳原子的直链或支链烷氧基,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、己氧基等。术语“ C_{1-4} 烷氧基”、“ C_1-C_4 烷氧基”、“ OC_{1-4} 烷基”是指含有 1 至 4 个碳原子的直链或支链烷氧基,如甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基等。

[0027] 术语“ C_{3-6} 环烷氧基”、“ C_3-C_6 环烷氧基”或“ OC_{3-6} 环烷基”是指含有 3 至 6 个碳原子的环状烷氧基,如环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基等。

[0028] “烷氧基烷基”是指被一个或多个烷氧基取代基取代的具有指定碳原子数的烷基。烷氧基烷基通常在烷基部分中含有 1-6 个碳原子并被 1、2 或 3 个 C_{1-4} 烷氧基取代基取代。这样的基团在本文中有时被描述为 C_{1-4} 烷氧基- C_{1-6} 烷基。“氨基烷基”是指被一个或多个取代或未取代的氨基取代的具有指定碳原子数的烷基,在本文中进一步定义了此类基团。

[0029] 氨基烷基通常在烷基部分中含有 1-6 个碳原子并被 1、2 或 3 个氨基取代基取代。因此, C_{1-6} 氨基烷基包括例如氨基甲基($-CH_2NH_2$)、N,N-二甲基氨基-乙基($-CH_2CH_2N(CH_3)_2$)、3-(N-环丙基氨基)丙基($-CH_2CH_2CH_2NH-CPr$)和 N-吡咯烷基乙基($-CH_2CH_2N$ -吡咯烷基)。

[0030] “烯基”是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键构成的如本文定义的烷基。烯基通常具有 2 至 20 个碳原子(“ C_2-C_{20} 烯基”),优选 2 至 12 个碳原子(“ C_2-C_{12} 烯基”),更优选 2 至 8 个碳原子(“ C_2-C_8 烯基”)或 2 至 6 个碳原子(“ C_2-C_6 烯基”)或 2 至 4 个碳原子

(“C₂-C₄ 烯基”)。代表性的实例包括乙烯基、1- 丙烯基、2- 丙烯基、1-、2- 或 3- 丁烯基等。“C₂-C₆ 烯基”是指含有 2 至 6 个碳原子和至少一个在两个 sp² 杂化碳原子之间的双键的直链或支链基团。如果它们带有取代基或作为其它基团的取代基出现,例如在 O-(C₂-C₆) 烯基中,上述定义也适用。合适的 C₂-C₆ 烯基的实例是正丙烯基、异丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、正戊烯基、仲戊烯基、正己烯基、仲己烯基等。烯基可以未被取代或被本文描述为适用于烷基的相同基团取代。

[0031] “炔基”是指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳三键构成的如本文定义的烷基。炔基具有 2 至 20 个碳原子(“C₂-C₂₀ 炔基”),优选 2 至 12 个碳原子(“C₂-C₁₂ 炔基”),更优选 2 至 8 个碳原子(“C₂-C₈ 炔基”)或 2 至 6 个碳原子(“C₂-C₆ 炔基”)或 2 至 4 个碳原子(“C₂-C₄ 炔基”)。代表性的实例包括,但不限于,乙炔基、1- 丙炔基、2- 丙炔基、1-, 2- 或 3- 丁炔基等。炔基可以未被取代或被本文描述为适用于烷基的相同基团取代。“C₂-C₆ 炔基”是指含有 2 至 6 个碳原子和至少一个在两个 sp 杂化碳原子之间的三键的直链或支链基团。如果它们带有取代基或作为其它基团的取代基出现,例如在 O-(C₂-C₆) 炔基中,上述定义也适用。合适的 C₂-C₆ 炔基的实例是丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。

[0032] 本文所用的“亚烷基”是指可以将两个其它基团连接在一起的具有指定碳原子数的二价烃基。其有时是指 -(CH₂)_n-, 其中 n 是 1-8, n 优选是 1-4。当指定时,亚烷基也可以被其它基团取代并可包括一个或多个不饱和度(即亚烯基或亚炔基部分)或环。亚烷基的开放价不需要在链的相反端。因此, -CH(Me)- 和 -C(Me)₂- 也包括在术语“亚烷基”的范围内,环状基团如环丙烷-1, 1- 二基和不饱和基团如亚乙烯基(-CH=CH-)或亚丙烯基(-CHrCH=CH-)同样包括在术语“亚烷基”的范围内。当亚烷基被描述为任选被取代时,取代基包括如本文所述的通常存在于烷基上的那些。

[0033] “亚杂烷基”是指其中亚烷基链的一个或多个不相邻碳原子被 -N-、-O-、-P- 或 -S- 替代的如上所述的亚烷基,体现为例如 -N(R)-、-P(=O)(R)-、-S(O)_x- 或 -S(=O)(=NR)-, 其中 R 是 H 或 C₁-C₄ 烷基且 x 是 0-2。例如,基团 -O-(CH₂)₁₋₄- 是 ‘C₂-C₅’- 亚杂烷基,其中相应亚烷基的碳原子之一被 O 替代。

[0034] “芳基”或“芳族”是指具有完全共轭的 π 电子体系并具有芳香性的全碳单环或稠环多环。术语“C₆-C₁₂ 芳基”和“C₆₋₁₂ 芳基”包括在这一术语内并包括具有 6 至 12 个碳原子和在环系内不含杂原子的芳族环系。芳基的实例是苯基和萘基。芳基可以被取代或未被取代。C₆-C₁₂ 芳基的相邻环碳原子上的取代基可以结合形成任选被一个或多个取代基,如氧代、C₁-C₆ 烷基、羟基、氨基和卤素取代的 5- 或 6- 元碳环环,或任选被一个或多个取代基,如氧代、C₁-C₆ 烷基、羟基、氨基和卤素取代的含有 1,2 或 3 个选自 N、O 和 S(O)_x (其中 x 是 0、1 或 2)的环杂原子的 5- 或 6- 元杂环环。芳基的实例包括苯基、联苯基(biphenyl)、萘基、蒽基、菲基、二氢化茚基、茚基和四氢萘基。芳基可以未被取代或如本文中进一步描述的那样被取代。

[0035] “杂芳基”或“杂芳族”是指含有指定环原子数并在芳环中包括至少一个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环成员的具有公知芳香性的单环或稠合双环或多环环系。杂原子的加入实现 5- 元环以及 6- 元环中的芳香性。通常,杂芳基含有 5 至 20 个环原子(“5-20 元杂芳基”),优选 5 至 14 个环原子(“5-14 元杂芳基”),更优选 5 至 12 个环原子(“5-12 元杂芳基”)或 5 至 6 个环原子(“5-6 元杂芳基”)。杂芳基环经由杂芳环的环原子连接到基础分子上,

以保持芳香性。因此,6-元杂芳基环可经由环C原子连接到基础分子上,而5-元杂芳基环可经由环C或N原子连接到基础分子上。杂芳基可以未被取代或如本文中进一步描述的那样被取代。如本文所用,“5-6元杂芳基”是指含有1、2或3个选自N、O和S的环杂原子的具有5或6个环原子的单环基团,但包括具有4个氮、其余环原子是C并且还具完全共轭的 π -电子体系的四唑基。5-或6-元杂芳基的相邻环原子上的取代基可以结合形成任选被一个或多个取代基,如氧代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基和卤素取代的稠合5-或6-元碳环环,或任选被一个或多个取代基,如氧代、 C_1-C_6 烷基、羟基、氨基和卤素取代的含有1、2或3个选自N、O和 $S(O)_x$ (其中x是0、1或2)的环杂原子的稠合5-或6-元杂环环。如果所述稠合环本身是芳族的,其被称作稠合(双环)杂芳族类,无论第二个环是否含有杂原子。可药用杂芳基是足够稳定以连接到本发明的化合物上,配制到药物组合物中并随后给药于需要其的患者的杂芳基。

[0036] 含有1、2或3个独立地选自O、N和S的杂原子的5-元杂芳基环的实例包括吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡唑基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、三唑基、四唑基、噁二唑基和噻二唑基。优选的6-元杂芳基环含有1或2个氮原子。6-元杂芳基的实例是吡啶基、哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。稠合杂芳基环的实例包括苯并呋喃、苯并噻吩、吲哚、苯并咪唑、吲唑、喹诺酮、异喹啉、嘌呤、吡咯并嘧啶、萘啶和呋唑。

[0037] 本文所用的“亚芳基”是指由芳烃通过从核的两个碳原子上各自除去氢原子而得到的二价基团。在常见的实施方案中,亚芳基环是1,2-二取代或1,3-二取代的亚芳基。亚芳基部分的芳基环可任选在开放价位置上被适合芳基环的基团取代至这种取代所标示的程度。亚芳基环优选是 C_6-C_{12} 亚芳基环,例如1,2-亚苯基或1,3-亚苯基部分。

[0038] 类似地,本文所用的“亚杂芳基”是指由杂芳环通过从核的两个碳原子或一个碳原子与一个氮原子上各自除去氢原子而得到的二价基团。在常见的实施方案中,亚杂芳基环是1,2-二取代或1,3-二取代的亚杂芳基。亚杂芳基部分的杂芳基环任选被适合杂芳基环的基团取代至这种取代所标示的程度。亚杂芳基环优选是5-12元、可能稠合的亚杂芳基环,更优选5-6元亚杂芳基环,它们各自可任选被取代。

[0039] 术语“杂脂环族”、“杂环基”或“杂环”在本文中可互换使用以表示含有指定环原子数、包括至少一个选自N、O和S的杂原子作为环成员的非芳族、饱和或部分不饱和的环系,其中该杂环环经由环原子(其可以是C或N)连接到基础分子上。杂脂环族环可稠合到一个或多个其它杂脂环族或碳环环上,该稠环可以是饱和的、部分不饱和的或芳族的。杂脂环族环优选含有1至4个选自N、O和S的杂原子作为环成员,更优选1至2个环杂原子,条件是此类杂脂环族环不含有两个相邻的氧原子。杂脂环基可以未被取代或被本文描述为适用于烷基、芳基或杂芳基的相同基团取代。

[0040] 优选的杂脂环基包括根据本文中的定义的3-12元杂脂环基、5-8元杂环基(或杂脂环基)、4-12元杂脂环族单环和6-12元杂脂环族双环。本文所用的“3-12元杂脂环族”是指具有3至12个环原子的单环或双环基团,其中1、2、3或4个环原子是选自N、O、 $P(O)$ 、 $S(O)_x$ (其中x是0、1、2)和 $S(=O)(=NR)$ 的杂原子,其余环原子是C。该环还可具有一个或多个双键。但是,该环没有完全共轭的 π 电子体系。两个环碳原子上的取代基可以结合形成含有1、2或3个选自N、O和 $S(O)_x$ (其中x是0、1或2)的环杂原子的碳环或杂脂环族的5-或6-元桥环。该杂脂环基任选被氧代、羟基、氨基、 C_1-C_6 烷基等取代。

[0041] 在常见的实施方案中,杂脂环基含有 3-12 个环成员,包括碳和非碳杂原子,优选 4-6 个环成员。在某些优选实施方案中,包含 3-12 元杂脂环基的取代基选自氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基和硫代吗啉基环,它们各自可任选在这样的取代有化学意义的程度上被取代。

[0042] 要理解的是,除了氧代或氮杂基团连接到 N、P 或 S 上以形成例如但不限于硝基、氧膦基 (phosphinyl)、膦酰胺基 (phosphinamido)、磺基肟基 (sulfoximino) 和磺酰基之类的基团以及在某些杂芳环,如三嗪、三唑、四唑、噁二唑、噻二唑等的情况中外,通常不多于两个 N、O 或 S 原子连续连接。

[0043] “环烷基”是指含有指定碳原子数的非芳族的、饱和或部分不饱和的碳环环系,其可以是经由环烷基环的碳原子连接到基础分子上的单环、桥连或稠合双环或多环环系。本发明的环烷基通常含有 3 至 12 个碳原子(“C₃-C₁₂ 环烷基”),优选 3 至 8 个碳原子(“C₃-C₈ 环烷基”)。其它环烷基包括具有 4 至 7 个碳的部分不饱和部分(“C₄-C₇ 环烯基”)。代表性的实例包括例如环丙烷、环丁烷、环戊烷、环戊烯、环己烷、环己烯、环己二烯、环庚烷、环庚三烯、金刚烷等。环烷基可以未被取代或被本文描述为适用于烷基的相同基团取代。本文所用的“C₃-C₆ 环烷基”是指具有 3 至 6 个碳原子的全碳单环或稠环多环基团。

[0044] “环烷基烷基”可用于描述经由亚烷基连接基(linker)(通常为 C₁-C₄ 亚烷基)连接到基础分子上的环烷基环(通常为 C₃-C₈ 环烷基)。环烷基烷基由碳环和连接基中的碳原子总数描述并通常含有 4-12 个碳原子(“C₄-C₁₂ 环烷基烷基”)。因此,环丙基甲基是 C₄-环烷基烷基,且环己基乙基是 C₈-环烷基烷基。环烷基烷基可以未被取代或在环烷基和 / 或亚烷基部分上被本文描述为适用于烷基的相同基团取代。

[0045] “芳基烷基”是指经由亚烷基或类似连接基连接到基础分子上的如本文所述的芳基。芳基烷基由该环和连接基中的碳原子总数描述。因此苺基是 C₇-芳基烷基,苯基乙基是 C₈-芳基烷基。芳基烷基通常含有 7-16 个碳原子(“C₇-C₁₆ 芳基烷基”),其中芳基部分含有 6-12 个碳原子,且亚烷基部分含有 1-4 个碳原子。此类基团也可以表示为 -C₁-C₄ 亚烷基 -C₆-C₁₂ 芳基。

[0046] “杂芳基烷基”是指经由亚烷基连接基连接到基础分子上的如上所述的杂芳基,与“芳基烷基”的区别在于芳族部分的至少一个环原子是选自 N、O 和 S 的杂原子。在本文中有时根据该环和结合的连接基中(不包括取代基)的非氢原子(即 C、N、S 和 O 原子)的总数描述杂芳基烷基。因此,例如,吡啶基甲基可以被称作“C₇”-杂芳基烷基。通常,未被取代的杂芳基烷基含有 6-20 个非氢原子(包括 C、N、S 和 O 原子),其中杂芳基部分通常含有 5-12 个原子,亚烷基部分通常含有 1-4 个碳原子。这样的基团也可以表示为 -C₁-C₄ 亚烷基 -5-12 元杂芳基。

[0047] 类似地,“芳基烷氧基”和“杂芳基烷氧基”是指经由亚杂烷基连接基(即 -O- 亚烷基-)连接到基础分子上的芳基和杂芳基,其中根据该环和结合的连接基中的非氢原子(即 C、N、S 和 O 原子)的总数描述这些基团。因此, -O-CH₂- 苯基和 -O-CH₂- 吡啶基分别被称作 C₈-芳基烷氧基和 C₈-杂芳基烷氧基。

[0048] 当芳基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷基或杂芳基烷氧基被描述为任选被取代时,取代基可以在二价连接基部分上或在该基团的芳基或杂芳基部分上。任选存在于亚烷基或亚杂烷基部分上的取代基与上文对烷基或烷氧基通常描述的那些相同,而任选存在于芳基或

杂芳基部分上的取代基与上文对芳基或杂芳基通常描述的那些相同。

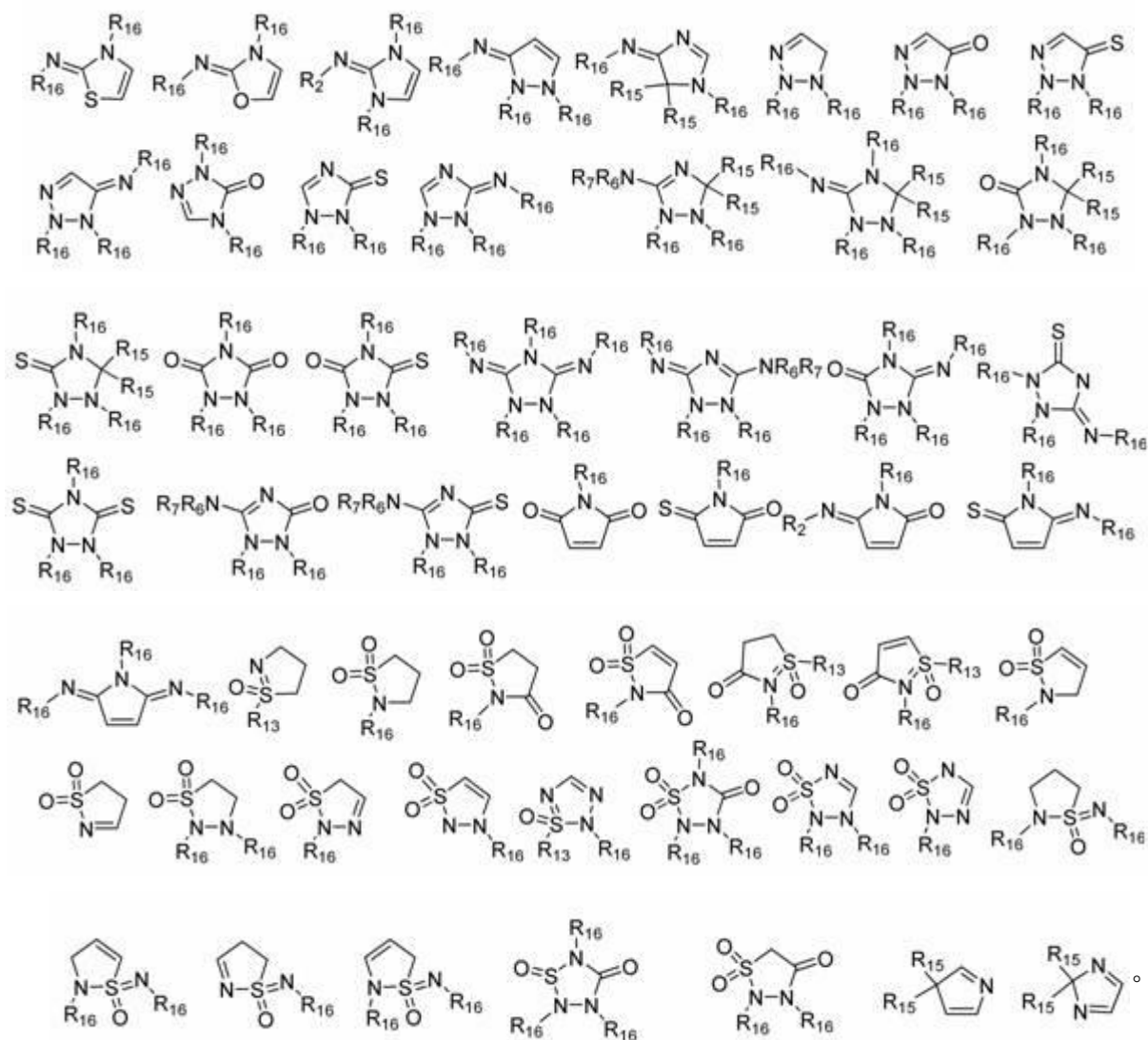
[0049] “羟基”是指 -OH 基团。

[0050] “酰基”是指一价基团 -C(O) 烷基, 其中烷基部分具有指定碳原子数(通常 C_1-C_8 , 优选 C_1-C_6 或 C_1-C_4) 并可以被适用于烷基的基团取代。因此, C_1-C_4 酰基包括 -C(O) C_1-C_4 烷基取代基, 例如 -C(O)CH₃。类似地, “酰氧基”是指一价基团 -OC(O) 烷基, 其中烷基部分具有指定碳原子数(通常 C_1-C_8 , 优选 C_1-C_6 或 C_1-C_4) 并可以被适用于烷基的基团取代。因此, C_1-C_4 酰氧基包括 -OC(O) C_1-C_4 烷基取代基, 例如 -OC(O)CH₃。

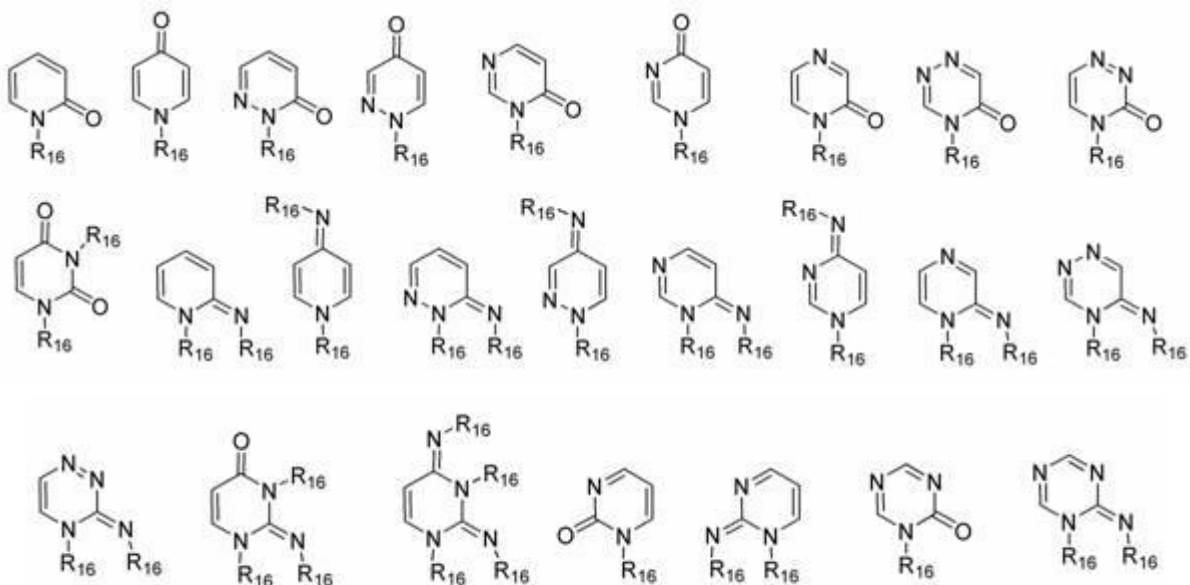
[0051] 术语“单环或双环环系”是指含有指定环原子数的芳族、饱和或部分不饱和的环系并可任选包括一个或多个选自 N、O 和 S 的杂原子作为环成员, 其中杂环环经由可以是 C 或 N 的环原子连接到基础分子上。在这一术语中包括术语“环烷基”、“芳基”、“杂环基”和“杂芳基”。本发明的单环或双环环系通常含有 4 至 12 个成员原子(“4-12 元单环或双环环系”)。双环体系可经由 1, 1- 稠合(螺)、1, 2- 稠合(稠合)或 1, >2- 稠合(桥头)连接。代表性的实例包括环戊烷、环戊烯、环己烷、降冰片基(norbornyl)、螺[2.3]己烷、苯基、联苯基、萘基、蒽基、菲基、吡咯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、氮杂环丁烷基、吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、苯并噻吩基、吡啶基等。

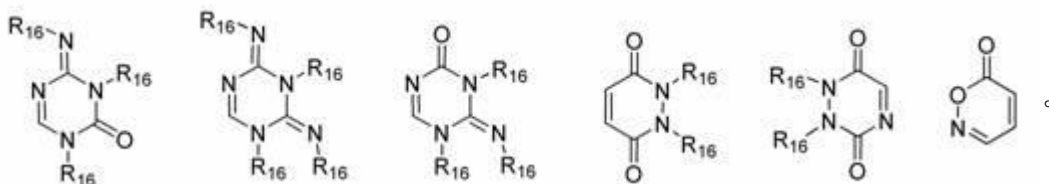
[0052] 所有烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、单环和双环杂环、芳基(单环和双环)、杂芳基(单环和双环)、环烷基烷基、芳基烷基、芳基烷氧基、杂芳基烷基或杂芳基烷氧基(包括任何 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-6} 环烯基、 C_{6-12} 双环烷基、4-12 个原子的饱和单环杂环或 6-12 个原子的饱和双环杂环、所有 C_{6-12} 芳基单环或双环和 6-12 个原子的杂芳基单环或双环)可任选被多个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、羟基、氧代、羟基氨基、胍基、胍基、亚胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 OC_{1-6} 烷基、 OC_{3-6} 烯基、 OC_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 OC_{3-6} 环烷基、 OC_{3-7} 环烯基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $-NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})_2$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $NR_8P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 ONR_6R_7 、 $ON(R_8)COR_{12}$ 、 $ONR_8CONR_6R_7$ 、 $ONR_8CO_2R_{11}$ 、 $ONR_8SO_2R_{13}$ 、 $ONR_8SO_2NR_6R_7$ 。

[0053] 在一个优选实施方案中, 所有烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、单环和双环杂环、芳基(单环和双环)和杂芳基(单环和双环)(包括任何 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{4-6} 环烯基、 C_{6-12} 双环烷基、4-12 个原子的饱和单环杂环或 6-12 个原子的饱和双环杂环、所有 C_{6-12} 芳基单环或双环和 6-12 个原子的杂芳基单环或双环)可任选被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、羟基、氧代、羟基氨基、胍基、胍基、亚胍基、氰基、硝基、叠氮基、 NR_6R_7 、 OC_{1-6} 烷基、 OC_{3-6} 烯基、 OC_{3-6} 炔基、 C_{1-6} 烷基、 OC_{3-6} 环烷基、 OC_{3-7} 环烯基、 C_{1-6} 酰基、 C_{1-6} 酰氧基、 $N(R_8)COR_{12}$ 、 CO_2R_{11} 、 $CONR_6R_7$ 、 $NR_8CONR_6R_7$ 、 $NR_8CO_2R_{11}$ 、 OCO_2R_{12} 、 $OCONR_6R_7$ 、 $S(O)_xR_{13}$ 、 $S(R_{13})(=O)=NR_8$ 、 $S(=O)(=NR_8)NR_6R_7$ 、 $SO_2NR_6R_7$ 、 $NR_8SO_2R_{13}$ 、 $NR_8SO_2NR_6R_7$ 、 $-NR_8S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(R_{13})R_{13}$ 、 $-N=S(=O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(R_{14})_2$ 、 $P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $P(O)(OR_{11})_2$ 、 $P(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $P(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $OP(O)(R_{14})_2$ 、 $OP(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $OP(O)(OR_{11})_2$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)OR_{11}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)R_{13}$ 、 $OP(O)(NR_6R_7)_2$ 、 $NR_8P(O)(R_{14})_2$ 、 $NR_8P(O)(OR_{11})R_{13}$ 、 $NR_8P(O)$

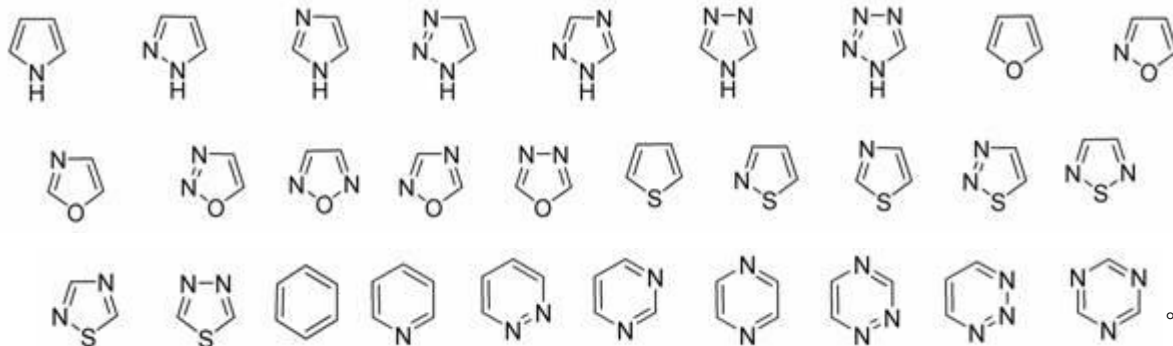


[0058] 列举 3:





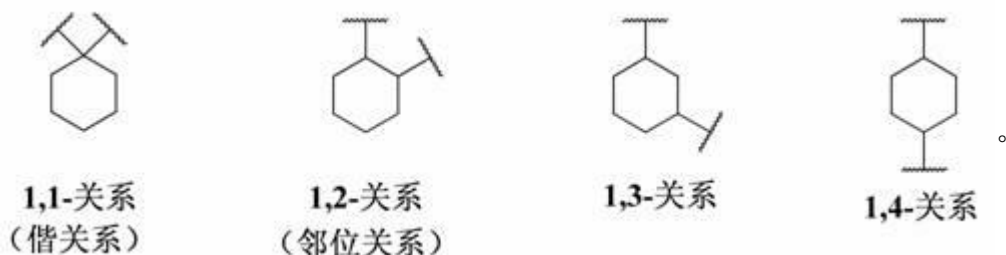
[0059] 列举 4:



[0060] 如列举 1-4 中所示, 一些二价环系具有一个或多个 R_{15} 和 / 或 R_{16} 取代基。这些取代基显示在列举 1-4 中的结构上以表明所列环系不能进行互变异构化成异构芳族结构。在一些情况下, R_{15} 或 R_{16} 取代基被定义为“与 A2、A3、X、Y、 G_1 、 G_2 或 G_3 连接的键”。这是指被 R_{15} 或 R_{16} 取代基占据的位置键合到 A2、A3、X、Y、 G_1 、 G_2 和 G_3 之一上。

[0061] 本文所用的术语“任选取代”是指独立地选自卤素、羟基、氰基、C₁-C₄烷基和 C₁-C₄烷氧基的 1 至 3 个, 优选 1 或 2 个基团的任选取代。也特别考虑这些取代基的任何组合或亚组。

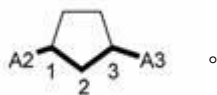
[0062] 术语“偕关系”、“1, 1- 关系”、“邻位关系”、“1, 2- 关系”、“1, 3- 关系”、“1, 4- 关系”等规定相邻基团连接到环或链上的间隔。普通技术人员会理解这些术语是指如下所示的间隔：



[0063] 除非另行规定,提到二价取代基或连接基应被理解为包括该二价基团的任一种取向。例如,提到连接基团“A”和“B”的“-C(=O)CR₉R₁₀-”基团应被理解为包括下列两种:



[0064] 术语连接两个基团的“直接链(direct chain)”是指连接这两个基团的最短原子链。例如,连接 A2 和 A3 的直接链在下列结构中含有 3 个原子:



[0065] 如本文所用,环位置应理解为“与 C=O、C=N 或 C=S 插烯连接”,其中由于一个或多个插入的双键,该环可以互变异构化以在形式上将质子从环位置转移到 C=O、C=N 或 C=S 的 O、N 或 S 上。例如,如下列互变异构化平衡所示,吡啶-4-酮中氮原子与 C=O 插烯连接:



[0066] 如制备和实施例中所用,下列术语具有所示含义:“ng”是指纳克;“μg”是指微克;“mg”是指毫克;“g”是指克;“kg”是指千克;“nmole”或“nmol”是指纳摩尔;“mmol”是指毫摩尔;“mol”是指摩尔;“M”是指摩尔,“mM”是指毫摩尔,“μM”是指微摩尔,“nM”是指纳摩尔,“L”是指升,“mL”是指毫升,“μL”是指微升。

[0067] 本发明的化合物的可药用盐包括其酸加成盐和碱盐(包括二盐)。

[0068] 合适的酸加成盐由形成无毒盐的酸形成。实例包括乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、硼酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、六氟磷酸盐、羟苯酰苯酸盐(hibenzate)、盐酸盐/氯化物、氢溴酸盐/溴化物、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、蔗糖酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

[0069] 合适的碱盐由形成无毒盐的碱形成。实例包括铝盐、精氨酸盐、苄星(benzathine)盐、钙盐、胆碱盐、二乙胺盐、二乙醇胺盐、甘氨酸盐、赖氨酸盐、镁盐、葡甲胺盐、乙醇胺盐、钾盐、钠盐、缓血酸胺盐和锌盐。

[0070] 关于合适的盐的综述,参见 Stahl 和 Wermuth 的“Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use”(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)。

[0071] 通过将该化合物的溶液视情况与所需酸或碱混合在一起,可容易地制备本发明的化合物的可药用盐。盐可以从溶液中沉淀并通过过滤收集或可以通过蒸发溶剂回收。该盐中的离子化程度可以从完全离子化到几乎未离子化而变化。

[0072] 含有一个或多个不对称碳原子的本发明的化合物可以以两种或更多种立体异构体的形式存在。如果本发明的化合物含有烯基或亚烯基,可能存在几何顺式/反式(或 Z/E)异构体。如果该化合物含有例如酮基或肟基或芳族部分,会发生互变异构现象(“互变现象”)。结果是单一化合物可能表现出多于一种的异构现象。

[0073] 本发明的要求保护的化合物的范围内包括本发明的化合物的所有立体异构体、几何异构体和互变异构形式,包括表现出多于一种的异构现象的化合物,及其一种或多种的混合物。还包括酸加成盐或碱盐,其中反离子是旋光性的,例如 D- 乳酸盐或 L- 赖氨酸盐,或反离子是外消旋的,例如 DL- 酒石酸盐或 DL- 精氨酸盐。

[0074] 顺式/反式异构体可通过本领域技术人员公知的传统技术,例如色谱法和分步结

晶法分离。

[0075] 本发明的化合物还可能表现出阻转异构现象,其中受限旋转(尤其是围绕连接联芳中的两个芳基环的键)造成不同的旋转异构体在正常环境温度下不可互相转化并且在整个分子保持热稳定的温度下也极有可能不可互相转化。在这种情况下,也要求保护由阻转异构现象产生的不同立体异构体。

[0076] 用于制备/分离单个对映异构体的传统技术包括由合适的光学纯前体手性合成或使用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋物(或盐或衍生物的外消旋物)。

[0077] 或者,外消旋物(或外消旋前体)可以与合适的旋光化合物,例如醇反应,或在式(I)的化合物含有酸性或碱性部分的情况下,与酸或碱,例如酒石酸或1-苯基乙胺反应。所得非对映异构混合物可通过色谱法和/或分步结晶法分离并通过技术人员公知的方法将一种或两种非对映异构体转化成相应的纯对映异构体。

[0078] 本发明的手性化合物(及其手性前体)可以利用色谱法(通常 HPLC)在不对称树脂上使用由烃构成的流动相以对映异构体富集形式获得,所述烃通常为庚烷或己烷,含有0至50%的异丙醇(通常2至20%)和0至5%的烷基胺(通常0.1%二乙胺)。洗脱物的浓缩提供富集混合物。

[0079] 立体异构体的混合物可以通过本领域技术人员已知的传统技术分离。[参见例如 E L Eliel 的“Stereochemistry of Organic Compounds”(Wiley, New York, 1994)]。

[0080] 本发明包括所有可药用的同位素标记的本发明的化合物,其中一个或多个原子被具有相同原子序数但原子质量或质量数不同于自然界中通常发现的原子质量或质量数的原子替代。

[0081] 适合包含在本发明的化合物中的同位素的实例包括氢的同位素,如 ^2H 和 ^3H ,碳的同位素,如 ^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C ,氯的同位素,如 ^{36}Cl ,氟的同位素,如 ^{18}F ,碘的同位素,如 ^{123}I 和 ^{125}I ,氮的同位素,如 ^{13}N 和 ^{15}N ,氧的同位素,如 ^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O ,磷的同位素,如 ^{32}P ,和硫的同位素,如 ^{35}S 。

[0082] 某些同位素标记的本发明的化合物,例如包含放射性同位素的那些,可用于药物和/或底物组织分布研究。考虑到它们的易并入性和现成的检测手段,放射性同位素氚(即 ^3H)和碳-14(即 ^{14}C)特别可用于此用途。

[0083] 用较重同位素,例如氘,即 ^2H 取代可提供由更高的代谢稳定性带来的某些治疗益处,例如增加的体内半衰期或降低的剂量要求,因此在某些情况下是优选的。

[0084] 用正电子发射同位素,例如 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 和 ^{13}N 取代可用于正电子发射断层扫描(PET)研究用于检测底物受体占有率。

[0085] 通常通过本领域技术人员已知的传统技术或通过与所附实施例和制备中描述的那些类似的方法、使用适当的同位素标记的试剂代替之前使用的未标记的试剂来制备同位素标记的本发明的化合物。

[0086] 本发明的化合物可以以前药的形式给药。因此,本身可能几乎或完全没有药理活性的本发明的化合物的某些衍生物在给药于身体内或身体上时可以例如通过水解裂解转化成具有所需活性的式1(或本文中公开的其它式)的化合物。这样的衍生物被称作“前药”。关于前药应用的进一步信息可见于`Pro-drugs as Novel Delivery Systems, 第14卷, ACS Symposium Series (T Higuchi 和 W Stella) 和`Bioreversible Carriers

in Drug Design`, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association)。

[0087] 可例如通过用例如 H. Bundgaard 的“Design of Prodrugs”(Elsevier, 1985) 中描述的本领域技术人员已知为“前体部分 (pro-moieties)”的某些部分替代本发明的化合物中存在的适当的官能团来制备前药。

[0088] 此类前药的一些实例包括：

当该化合物含有羧酸官能团($-\text{COOH}$)时,前药包括其酯,例如用 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基替代氢；

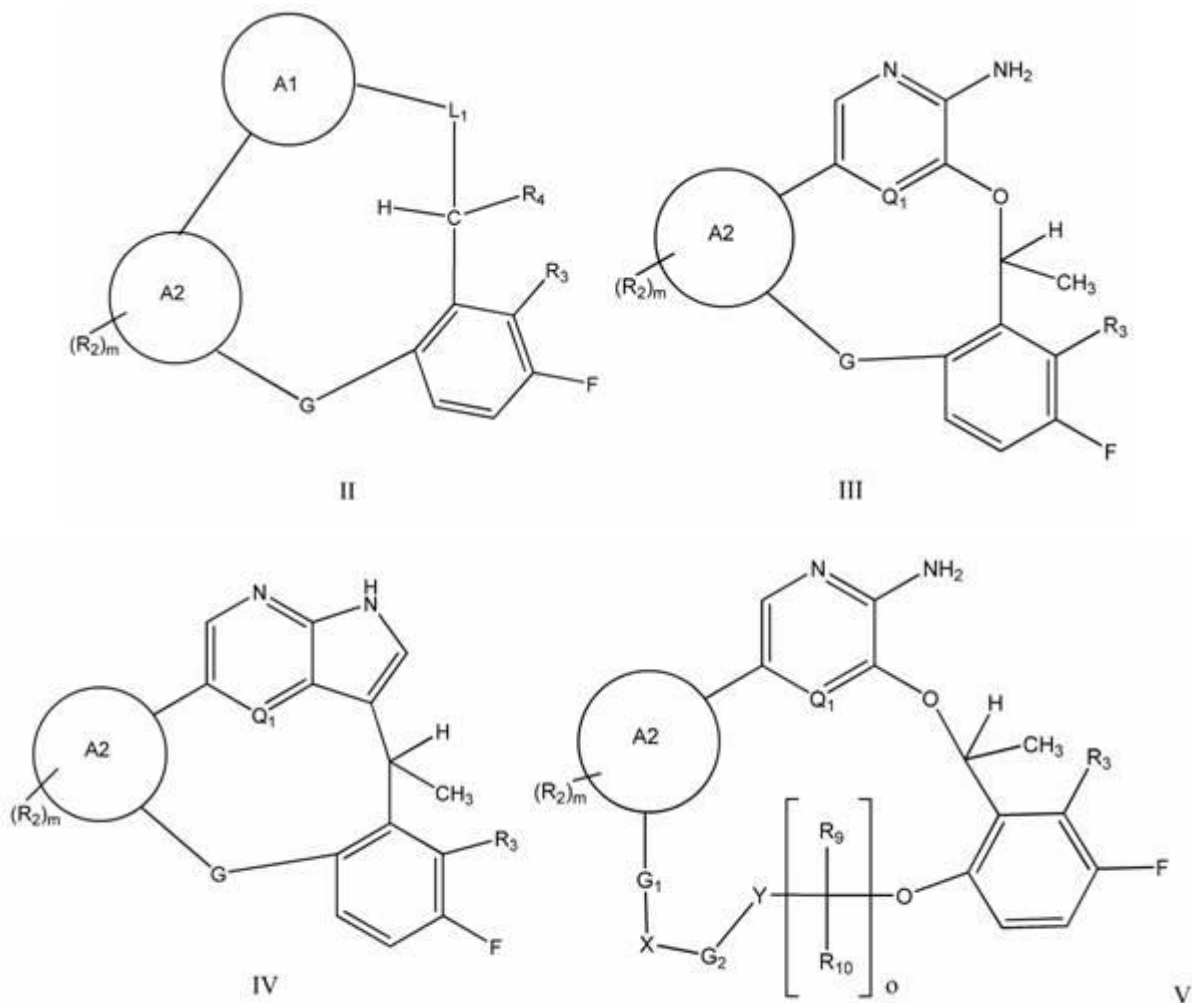
当该化合物含有醇官能团($-\text{OH}$)时,前药包括其醚,例如用 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷酰氧基甲基($-\text{C}_1\text{-C}_6$ 酰氧基甲基)替代氢；和

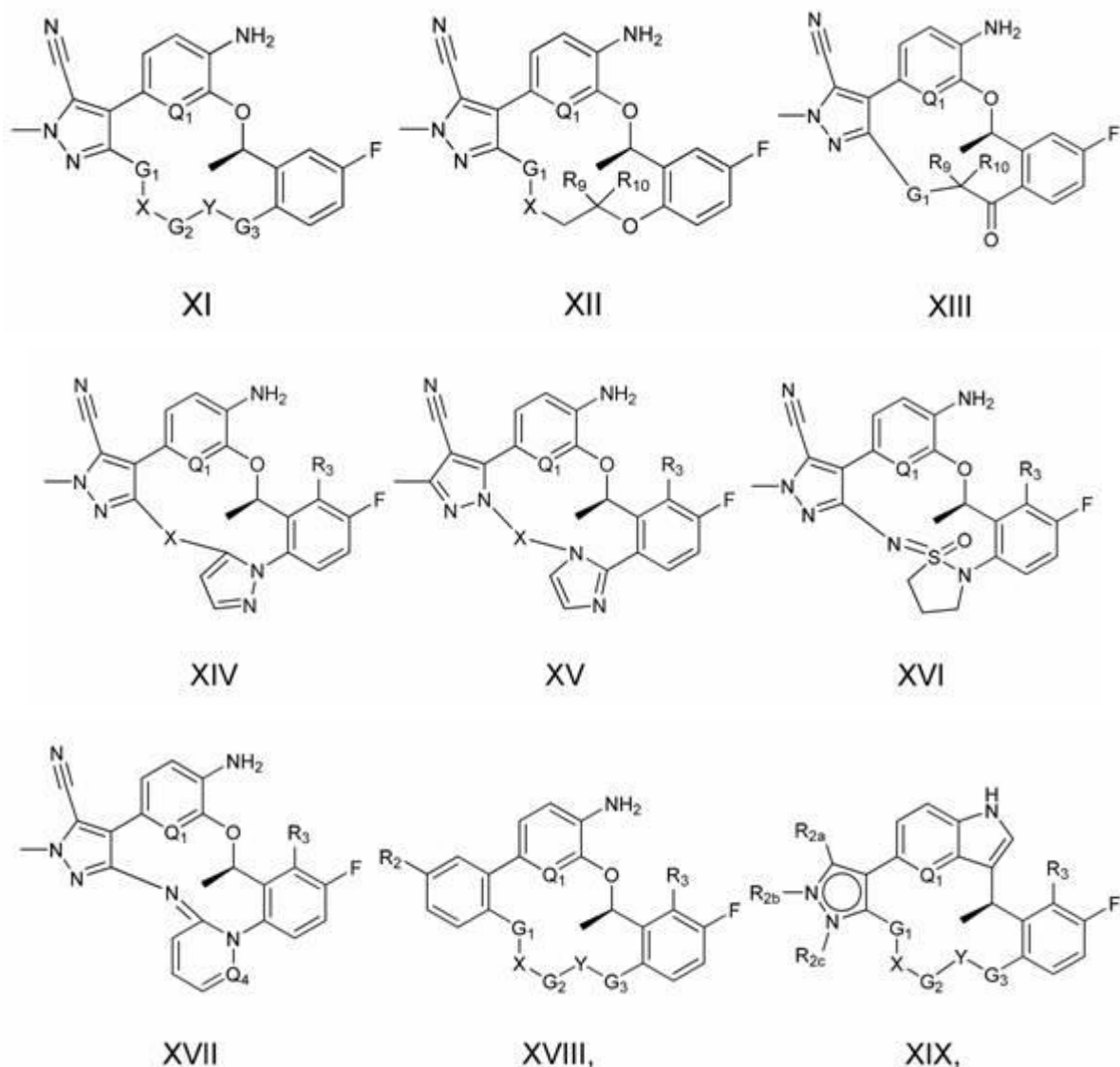
当该化合物含有伯氨基或仲氨基官能团($-\text{NH}_2$ 或 $-\text{NHR}$, 其中 R 不是 H)时,前药包括其酰胺,例如用 ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$) 烷酰基($-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ 酰基)替代一个或两个氢。

[0089] 根据前述实例和其它前药类型的实例的替代基团的进一步实例可见于上述参考文献。

[0090] 最后,式 (I) 的某些化合物本身可充当式 (I) 的其它化合物的前药。

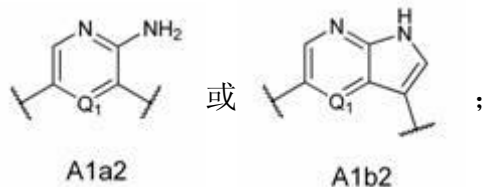
[0091] 在式 (II) 至 (V) 和 (XI) 至 (XIX) 中阐明本发明的另一些实施方案：





[0092] 下面给出本发明的化合物或其立体异构体或可药用盐的备选实施方案。下面阐述的各备选实施方案视情况适用于式 (I) 的化合物以及式 (II)–(V) 和 (XI)–(XIX) 的化合物：

(1) 化合物, 其中 A1 是



- 化合物, 其中 A1 是 A1a2 且 Q_1 是 CH ;
- 化合物, 其中 A1 是 A1a2 且 Q_1 是 N ;
- 化合物, 其中 A1 是 A1b2 且 Q_1 是 CH ;
- 化合物, 其中 A1 是 A1b2 且 Q_1 是 N。

[0093] (2) 化合物, 其中 A2 是苯环或含有最多 3 个选自 S、O 和 N 的杂原子的 5- 至 6- 元亚杂芳基, 其中相邻基团以 1, 2- 或 1, 3- 关系与所述苯环或亚杂芳基相连 ;

- a. 化合物, 其中 A2 是苯;
- b. 化合物, 其中 A2 是 5- 至 6- 元亚杂芳基。

[0094] (3) 化合物, 其中 A3 是任选取代的苯。

[0095] (4) 化合物, 其中 L1 是 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-NH-$ 或是键;

- a. 化合物, 其中 L1 是 $-O-$;
- b. 化合物, 其中 L1 是 $-CH_2-$;
- c. 化合物, 其中 L1 是 $-NH-$;
- d. 化合物, 其中 L1 是键。

[0096] (5) 化合物, 其中 G 是 $-G_1-X-G_2-Y-G_3-$;

a. X 和 Y 各自独立地选自 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 和 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$; 其中 x 是 0-2;

- b. X 和 Y 各自独立地选自 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-S(O)_x-$ 和 $-S(O)(=NR_8)-$;
- c. X 和 Y 中的一个选自列举 1、列举 2、列举 3 或列举 4 的二价环系;
- i. X 和 Y 中的一个选自列举 1 的二价环系;
- ii. X 和 Y 中的一个选自列举 2 的二价环系;
- iii. X 和 Y 中的一个选自列举 3 的二价环系;
- iv. X 和 Y 中的一个选自列举 4 的二价环系;

v. X 和 Y 中的一个亚杂芳基, 所述亚杂芳基选自亚吡咯基、亚噻吩基、亚呋喃基、亚咪唑基、亚吡唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚异噻唑基、亚异噁唑基、1, 2, 3- 亚三唑基、1, 2, 4- 亚三唑基、1, 2, 3- 亚噁二唑基、1, 3, 2- 亚噁二唑基、1, 2, 3- 亚噻二唑基、1, 3, 2- 亚噻二唑基和亚四唑基, 其中所述亚杂芳基任选被 1-3 个 R_{15} 或 R_{16} 基团取代;

vi. X 和 Y 中的一个亚杂芳基, 所述亚杂芳基选自亚苯基、亚吡啶基、亚吡嗪基、亚嘧啶基、亚哒嗪基、1, 2, 4- 亚三氮烯基、1, 3, 5- 亚三氮烯基和 1, 2, 3- 亚三氮烯基, 其中所述亚杂芳基任选被 1-3 个 R_{15} 或 R_{16} 基团取代;

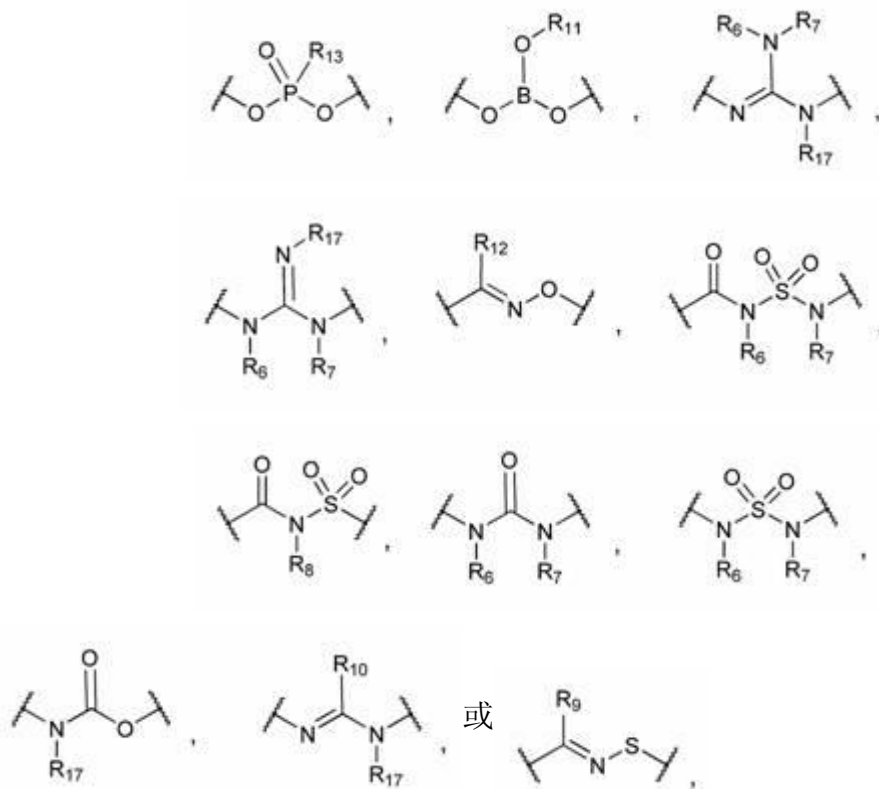
d. G_2 是 $-(CR_9R_{10})_o-$; 其中 o 是 1-3;

e. G_2 是 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 或 $CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或键; 其中 o 是 1-3;

f. G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或键; 其中 o 是 1-3 且其中 G_1 、 G_2 或 G_3 中的至少一个不是键; 且 X 和 Y 各自是键;

g. G_1 、 G_2 和 G_3 各自独立地为 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 或 $CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或键; 其中 o 是 1-3 且其中 G_1 、 G_2 或 G_3 中的至少一个不是键; 且 X 和 Y 各自独立地为 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 或 $-P(O)(OR_{11})-$ 或键; 其中 X 和 Y 中的至少一个不是键; 且其中 x 是 0-2;

h. G_1 、 G_2 和 G_3 中的一个或两个是键; 其中 X 和 Y 各自独立地为键、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7))=N-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 、 $-P(O)(OR_{11})O-$ 、 $B(OR_{11})O-$ 、 $-N(R_6)N(R_7)-$ 、 $-N(R_{17})N(R_7)-$ 、 $-N=N-$ 、 $-N(R_{17})O-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $C(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$,



其中 X 和 Y 中的一个为键；且其中 x 是 0-2；

i. X 和 Y 各自独立地为键或 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-P(R_{13})-$ 、 $-P(O)(R_{13})-$ 、 $-P(O)(OR_{11})-$ 、 $-SO_2NR_8-$ 、 $-S(O)(R_{13})=N-$ 、 $-S(O)(=NR_6)N(R_7)-$ 、 $-S(O)(N(R_6R_7)=N)-$ 、 $-P(O)(R_{13})O-$ 或 $-P(O)(OR_{11})O-$ ；

j. G_1 是 CR_9R_{10} 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O(CR_9R_{10})-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})-$ 或键； G_2 是键； G_3 是 CR_9R_{10} 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O(CR_9R_{10})-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})-$ 或键；其中 G_1 和 G_3 不都是键；且 X 和 Y 中的一个选自 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-S(O)_x-$ 和 $-S(O)(=NR_8)-$ 。

[0097] (6) 化合物，其中 G 是 $-X-G_2-Y-$ ；

a. X 和 Y 各自独立地选自 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-B(OR_{11})-$ 、 $-S(O)_x-$ 、 $-S(O)(=NR_8)-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、 $-C(R_{12})=N-$ 、 $-C(NR_{17}R_{17})=N-$ 、 $-C(OR_{11})=N-$ 、 $-C(=NR_6)N(R_7)-$ 和 $-C(=NR_{17})N(R_{17})-$ ；其中 x 是 0-2；

b. X 和 Y 各自独立地选自 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-S(O)_x-$ 和 $-S(O)(=NR_8)-$ ；

c. X 和 Y 中的一个选自列举 1、列举 2、列举 3 或列举 4 的二价环系；

i. X 和 Y 中的一个选自列举 1 的二价环系；

ii. X 和 Y 中的一个选自列举 2 的二价环系；

iii. X 和 Y 中的一个选自列举 3 的二价环系；

iv. X 和 Y 中的一个选自列举 4 的二价环系；

v. X 和 Y 中的一个为亚杂芳基，所述亚杂芳基选自亚吡咯基、亚噻吩基、亚呋喃基、亚咪唑基、亚吡唑基、亚噻唑基、亚噁唑基、亚异噻唑基、亚异噁唑基、1,2,3-亚三唑基、1,2,4-亚三唑基、1,2,3-亚噁二唑基、1,3,2-亚噁二唑基、1,2,3-亚噻二唑基、1,3,2-亚噻二唑基和亚四唑基，其中所述亚杂芳基任选被 1-3 个 R_{15} 或 R_{16} 基团取代；

vi. X 和 Y 中的一个为亚杂芳基，所述亚杂芳基选自亚苯基、亚吡啶基、亚吡嗪基、亚噻

啶基、亚哒嗪基、1, 2, 4- 亚三氮烯基、1, 3, 5- 亚三氮烯基和 1, 2, 3- 亚三氮烯基, 其中所述亚杂芳基任选被 1-3 个 R_{15} 或 R_{16} 基团取代;

d. G_2 是 $-(CR_9R_{10})_o$; 其中 o 是 1-3;

e. G_2 是 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-CR_9=CR_{10}-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 或 $CR_9=CR_{10}CR_9R_{10}-$ 或键; 其中 o 是 1-3。

[0098] (7) 化合物, 其中 G 是 $-X-G_3-$ 或 $-G_1-Y-$;

a. G_1 和 G_3 各自是 $-(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=NR_8)-$ 、 $-C(=NOR_{11})-$ 、 $-C(=NNR_6R_7)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O(CR_9R_{10})_o-$ 、 $-S(O)_x(CR_9R_{10})_o-$ 或 $-NR_8(CR_9R_{10})_o$;

b. X 和 Y 各自是选自列举 1 至 4 的二价环系;

c. X 和 Y 各自是选自列举 1 的二价环系;

d. X 和 Y 各自是选自列举 2 的二价环系;

e. X 和 Y 各自是选自列举 3 的二价环系;

f. X 和 Y 各自是选自列举 4 的二价环系。

[0099] 要理解的是, 可通过视情况需要式 (I) 至 (V) 和 / 或 (XI) 至 (XIX) 的化合物的一个或多个上述优选实施方案 (1) 至 (6) 或其立体异构体、可药用盐或前药或通过参考本文给出的实例来选择本发明的化合物的另一些实施方案。

[0100] 例如, 可通过组合 (1) 和 (2); (1) 和 (2) (a); (1) 和 (2) (b); (1) (a) 和 (2); (1) (b) 和 (2); (1) (c) 和 (2); (1) (d) 和 (2); (1) (a) 和 (2) (a); (1) (b) 和 (2) (a); (1) (a) 和 (2) (b); (1) 和 (3); (2) 和 (3); (2) (a) 和 (3); (2) (b) 和 (3); (1)、(2) 和 (3); (1)、(2) (a) 和 (3); (1)、(2) (b) 和 (3); (1) (a)、(2) 和 (3); (1) (b)、(2) 和 (3); (1) (c)、(2) 和 (3); (1) (d)、(2) 和 (3); (1) (a)、(2) (a) 和 (3); (1) (b)、(2) (a) 和 (3); (1) (a)、(2) (b) 和 (3); (1) (c)、(2) (a) 和 (3); (1) (c)、(2) (b) 和 (3); (1) (d)、(2) (b) 和 (3); (1) 和 (4); (2) 和 (4); (3) 和 (4); (1)、(2)、(3) 和 (4); (1) (a)、(2)、(3) 和 (4); (1) (b)、(2)、(3) 和 (4); (1) (c)、(2)、(3) 和 (4); (1) (d)、(2)、(3) 和 (4); (1) (a)、(2) (a)、(3) 和 (4); (1) (b)、(2) (a)、(3) 和 (4); (4) (a); (4) (b); (4) (c); (4) (d); (1)、(2) 和 (4) (a); (1)、(2)、(3) 和 (4) (c); (1)、(2)、(3) 和 (4) (d); (5); (5) (a); (5) (b); (5) (c)、(5) (d); (5) (e); (5) (f); (5) (g); (5) (h); (5) (i); (5) (j); (1) 和 (5) (a); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (a); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (b); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (c); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (d); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (e); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (f); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (g); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (h); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (i); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (j); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (c) (i); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (c) (ii); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (c) (iii); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (c) (iv); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (c) (v); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (5) (c) (vi); (6); (6) (a); (6) (b); (6) (c)、(6) (d); (6) (e); (1) 和 (6) (a); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (a); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (b); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (c); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (d); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (e); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (c) (i); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (c) (ii); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (c) (iii); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (c) (iv); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (c) (v); (1)、(2)、(3)、(4) 和 (6) (c) (vi) 等获得式 (I) 的化合物的另一些实施方案。

[0101] 本发明的另一些实施方案以根据 (a) 至 (e) 中任一组的式 (XI) 的化合物或其可

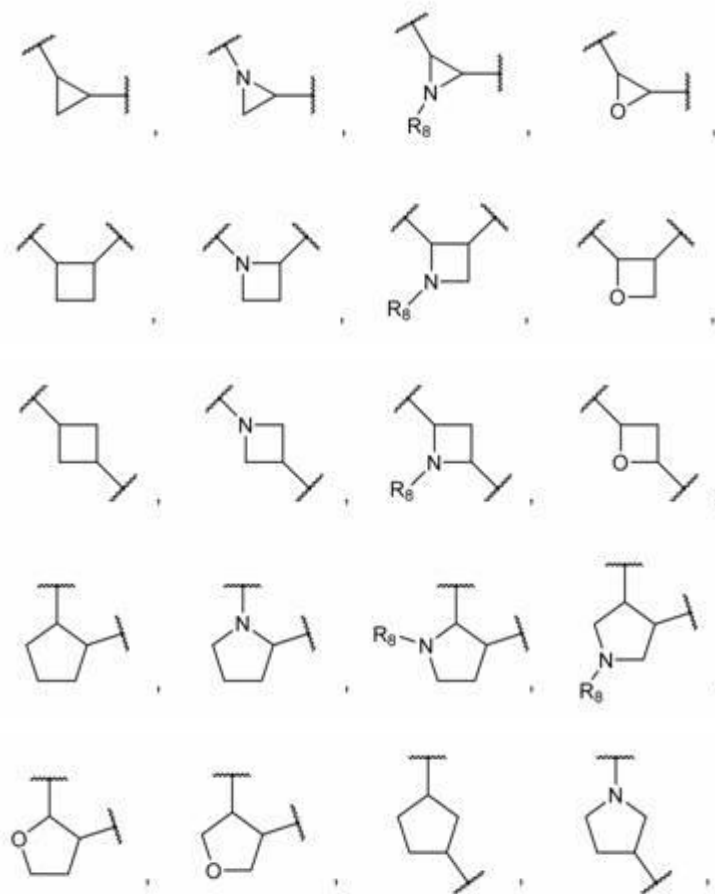
药用盐为代表：

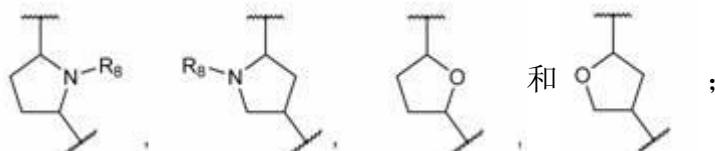
a. Q_1 是 CH 或 N ; G_1 是 $-CR_9R_{10}-$ 或键 ; X 是键 ; G_2 是 $-(CR_9R_{10})_2-$ 或 $-CR_9=CR_{10}-$; Y 是键 ; G_3 是 $-CR_9R_{10}-$ 或键 ; 各 R_9 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基 ; 且各 R_{10} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基 ;

b. Q_1 是 CH 或 N ; G_1 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或键 ; X 是键 ; G_2 是键 ; Y 是 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_8)-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}_8-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}_6)\text{NR}_7-$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{NR}_8\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}=\text{S}(=\text{O})(\text{R}_{13})\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}(=\text{O}_2)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_7)\text{C}(=\text{NR}_6)-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}_{17})_2)\text{N}(\text{R}_8)-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}_{17})_2)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{O}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}_8)\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{OR}_{11})-$ 、 $-\text{N}(\text{SR}_{11})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{N}(\text{R}_7)-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{O}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_8)\text{S}-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}_{13})-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_{11})\text{O}-$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}_{13})\text{O}-$ 、 $-\text{B}(\text{OH})-$ 或 $-\text{B}(\text{R}_{13})\text{O}-$; G_3 是 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 或键 ; R_6 是 H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 酰基 ; R_7 是 H 或 C_1-C_6 烷基 ; 各 R_8 独立地为 H、 C_1-C_6 烷基、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$; R_{11} 是 H 或 C_1-C_6 烷基 ; R_{13} 是 C_1-C_6 烷基或 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; 且各 R_{17} 独立地为 C_1-C_6 烷基, 或两个 R_{17} 基团与它们所连接的氮原子一起形成 5-6 元杂环基 ;

c. Q_1 是 CH 或 N ; G_1 是键 ; X 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}_8-$; G_2 是 $-(CR_9R_{10})_2-$ 、 $-(CR_9R_{10})_3-$ 或 $-CR_9=CR_{10}-$; Y 是 $-\text{O}-$ 或 $-\text{NR}_8-$; G_3 是键 ; 各 R_8 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基 ; 各 R_9 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基 ; 且各 R_{10} 独立地为 H 或 C_1-C_6 烷基 ;

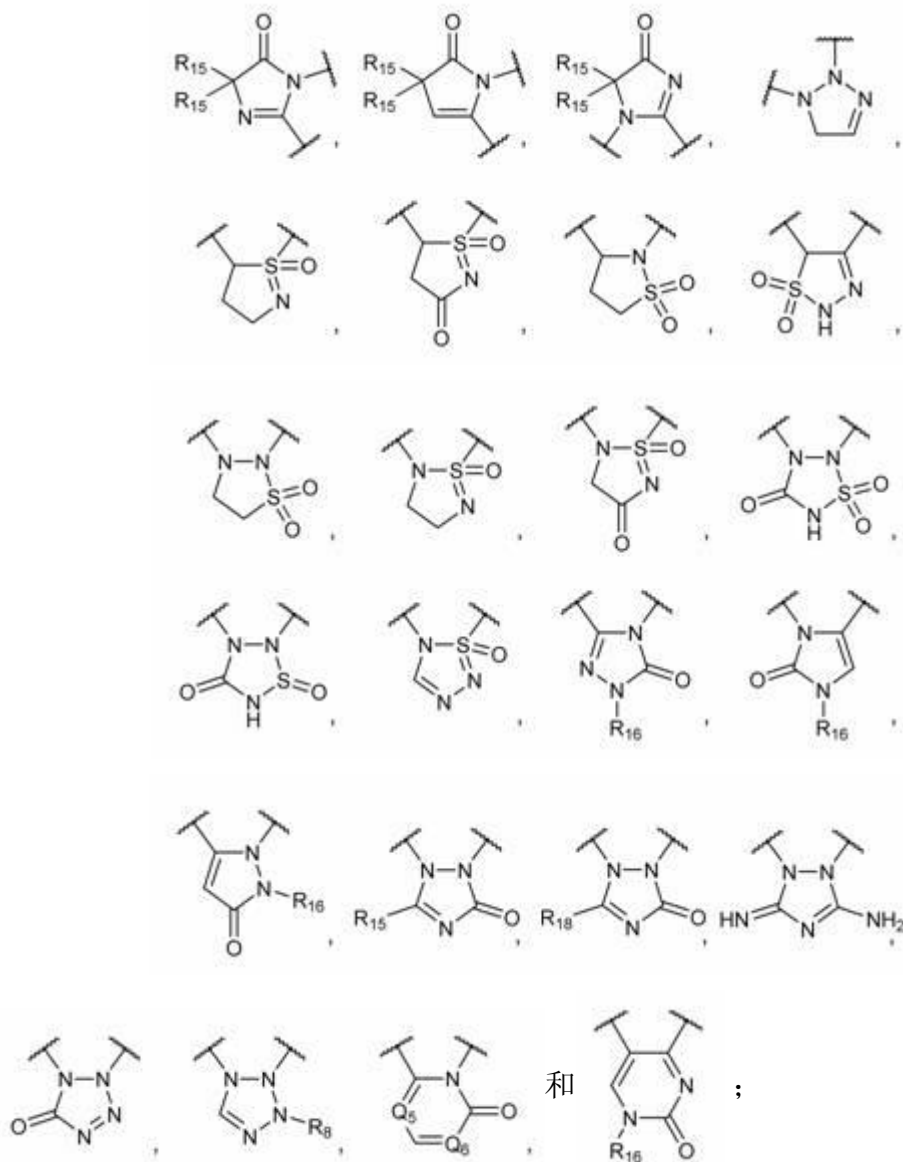
d. Q_1 是 CH 或 N ; G_1 是 $-\text{CH}_2-$ 或键 ; X 是 O、 NR_8 或键 ; G_2 选自





Y 是 O、NR₈ 或键 ;G₃ 是 -CH₂- 或键 ;且各 R₈ 独立地为 H 或 C₁-C₆ 烷基 ;

e. Q₁ 是 CH 或 N ;G₁ 是 -CH₂- 或 -CH₂CH₂- ;X 是键 ;G₂ 是键 ;Y 选自 :



G₃ 是键 ;Q₅ 是 CH 或 N ;Q₆ 是 CH 或 N ;各 R₈ 独立地为 H 或 C₁-C₆ 烷基 ;各 R₁₅ 是 -CH₃ 或 -CH₂OH ;各 R₁₆ 是 C₁-C₄ 烷基 ;且各 R₁₈ 是 -OH 或 -NH₂。

[0102] 本发明的另一实施方案以式 (XII) 的化合物或其可药用盐为代表,其中 Q₁ 是 CH 或 N ;G₁ 是 CH₂ 或键 ;X 是 O、NR₈ 或键 ;R₈ 是 H 或 C₁-C₆ 烷基 ;且 R₉ 和 R₁₀ 与它们所连接的碳原子一起形成 3-5 元环烷基或杂环基。

[0103] 另一实施方案以式 (XIII) 的化合物或其可药用盐为代表,其中 Q₁ 是 CH 或 N ;G₁ 是 -CH₂-, -O-, -NR₈-, -CH₂O- 或 -CH₂NR₈- ;各 R₈ 独立地为 H 或 C₁-C₆ 烷基 ;且 R₉ 和 R₁₀ 各自独立地为 H、C₁-C₆ 烷基、-CH₂OH 或 -CH₂N(R₈)-, 或 R₉ 和 R₁₀ 与它们所连接的碳原子一起形成 3-5 元环

烷基或杂环基。

[0104] 另一实施方案以式 (XIV) 的化合物或其可药用盐为代表, 其中 Q_1 是 CH 或 N; R_3 是 H 或 Cl; X 是 O 或 NR_8 ; 且 R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基。

[0105] 另一实施方案以式 (XV) 的化合物或其可药用盐为代表, 其中 Q_1 是 CH 或 N; R_3 是 H 或 Cl; X 是 O、 NR_8 或 SO_2 ; 且 R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基。

[0106] 另一实施方案以式 (XVI) 的化合物或其可药用盐为代表, 其中 Q_1 是 CH 或 N; 且 R_3 是 H 或 Cl。

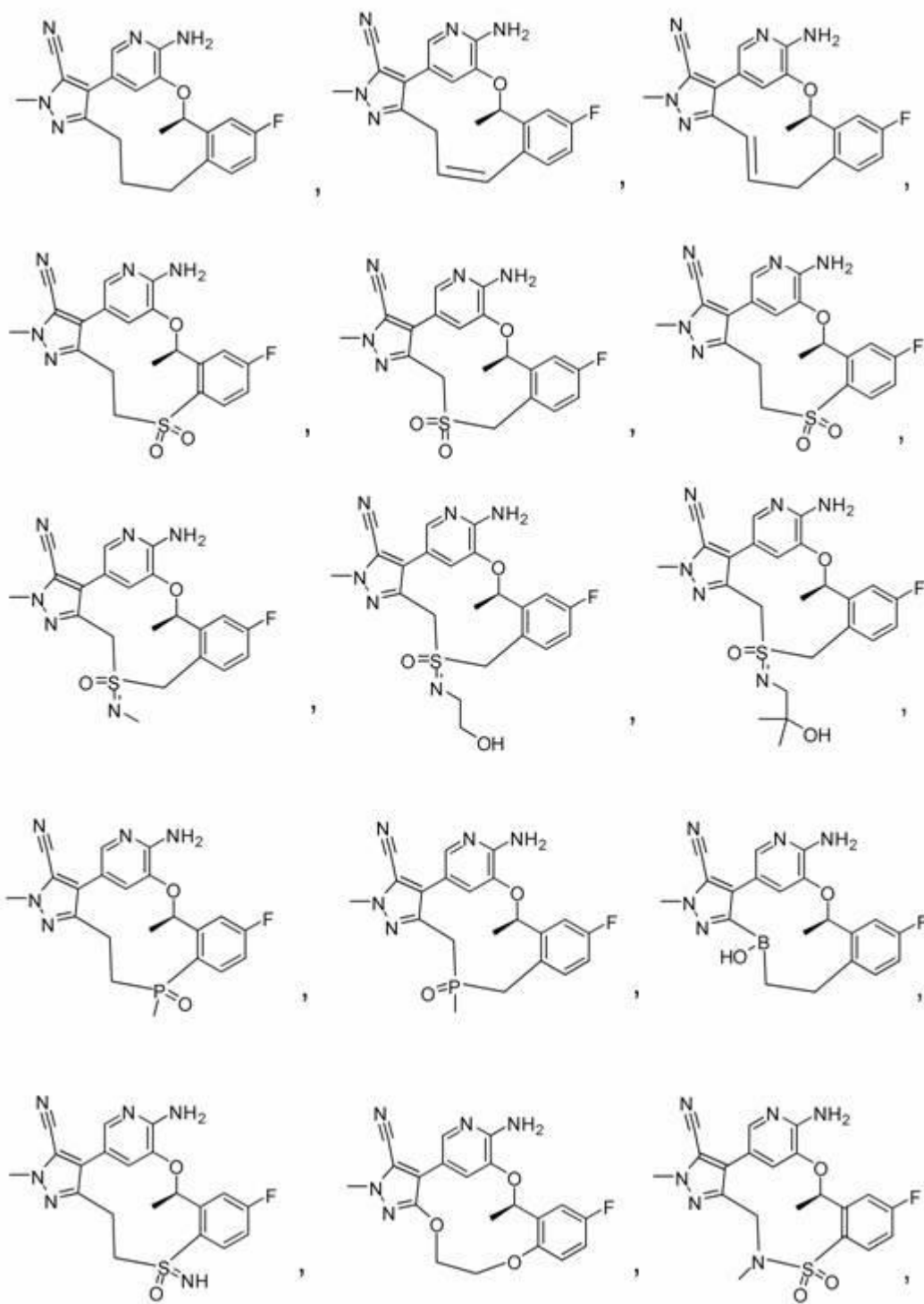
[0107] 另一实施方案以式 (XVII) 的化合物或其可药用盐为代表, 其中 Q_1 是 CH 或 N; Q_4 是 CH 或 N; 且 R_3 是 H 或 Cl。

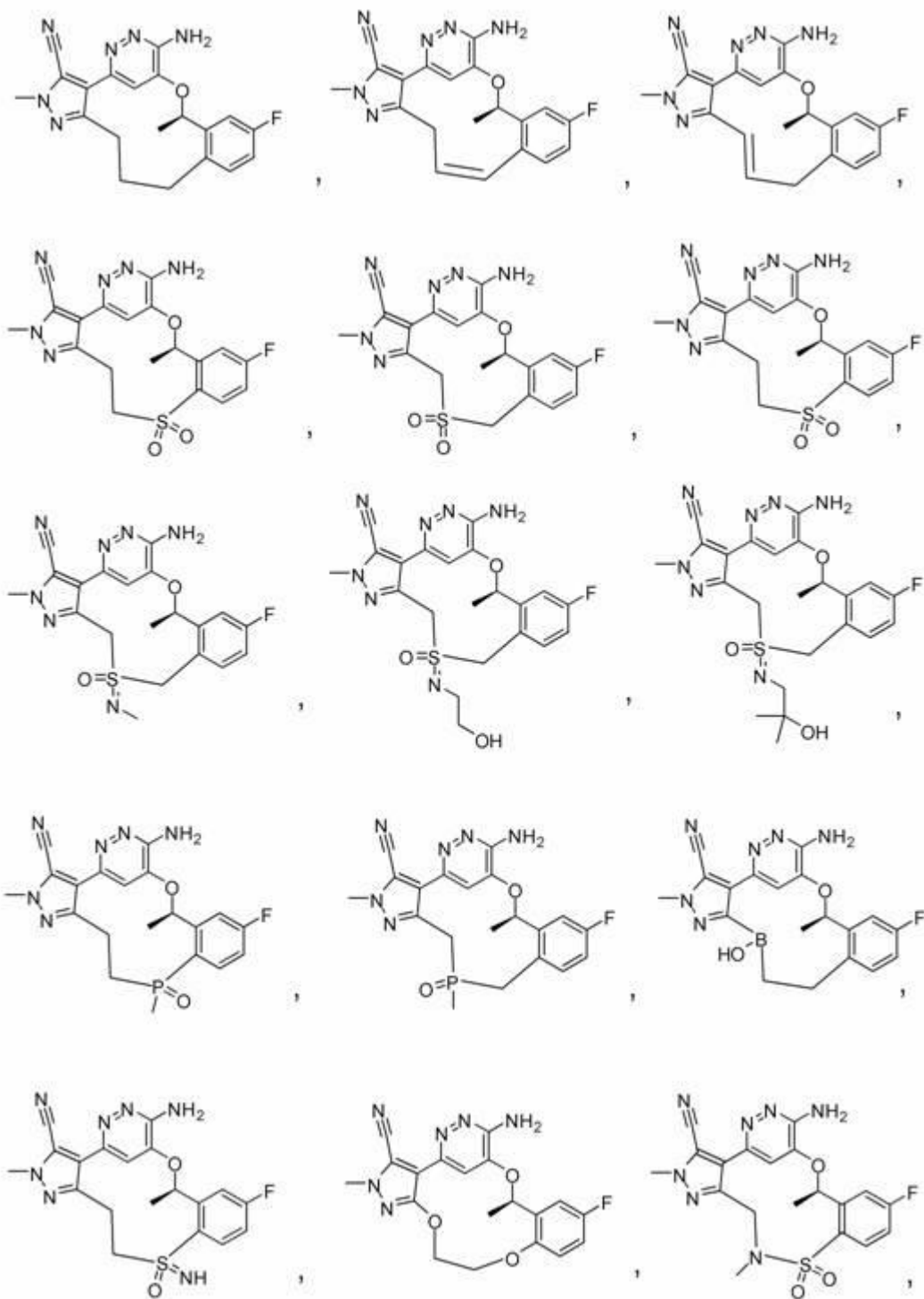
[0108] 另一实施方案以式 (XVIII) 的化合物或其可药用盐为代表, 其中 Q_1 是 CH 或 N; R_2 是 $-S(=O)(=NR_8)R_{13}$ 或 $-N=S(=O)(R_{13})_2$; R_3 是 H 或 Cl; G_1 是 $-CH_2-$ 或键; X 是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 或键; G_2 是 $-CH_2CH_2-$ 或键; Y 是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、5-6 元亚杂芳基或键; G_3 是 $-CH_2-$ 或键; 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 X 和 Y 中的至少两个但不多于三个是键; 其中当 X 和 Y 都不是键时, G_2 是 $-CH_2CH_2-$; R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基; 且 R_{13} 是 C_1-C_6 烷基。

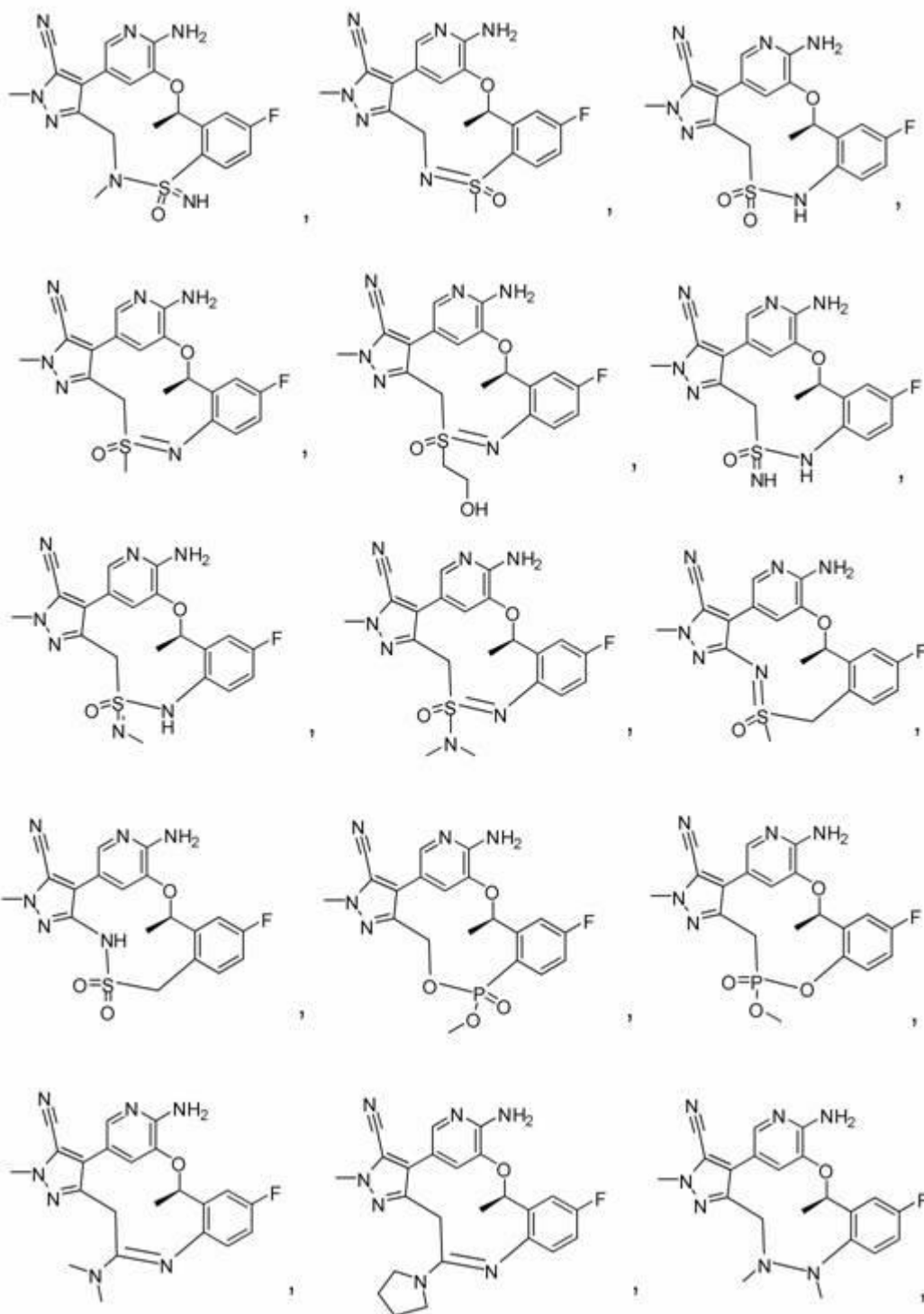
[0109] 另一实施方案以式 (XIX) 的化合物或其可药用盐为代表, 其中 Q_1 是 CH 或 N; R_{2a} 是 H、 C_1-C_6 烷基或 CN; R_{2b} 是 H 或 C_1-C_6 烷基或不存在; R_{2c} 是 H、 C_1-C_6 烷基或 $-CH_2CH_2OH$ 或不存在; 其中 R_{2b} 和 R_{2c} 中的一个不存在; R_3 是 H 或 Cl; G_1 是 $-CH_2-$ 或键; X 是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 或键; G_2 是 $-CH_2CH_2-$ 或键; Y 是 $-O-$ 、 $-NR_8-$ 、 $-C(O)NR_8-$ 、5-6 元亚杂芳基或键; G_3 是 $-CH_2-$ 或键; 其中 G_1 、 G_2 、 G_3 、 X 和 Y 中的至少两个但不多于三个是键; 其中当 X 和 Y 都不是键时, G_2 是 $-CH_2CH_2-$; 且 R_8 是 H 或 C_1-C_6 烷基。

[0110] 关于具有特殊效用的任一组结构相关化合物, 某些基团和构型对式 (I) 的化合物及其最终用途而言是优选的。

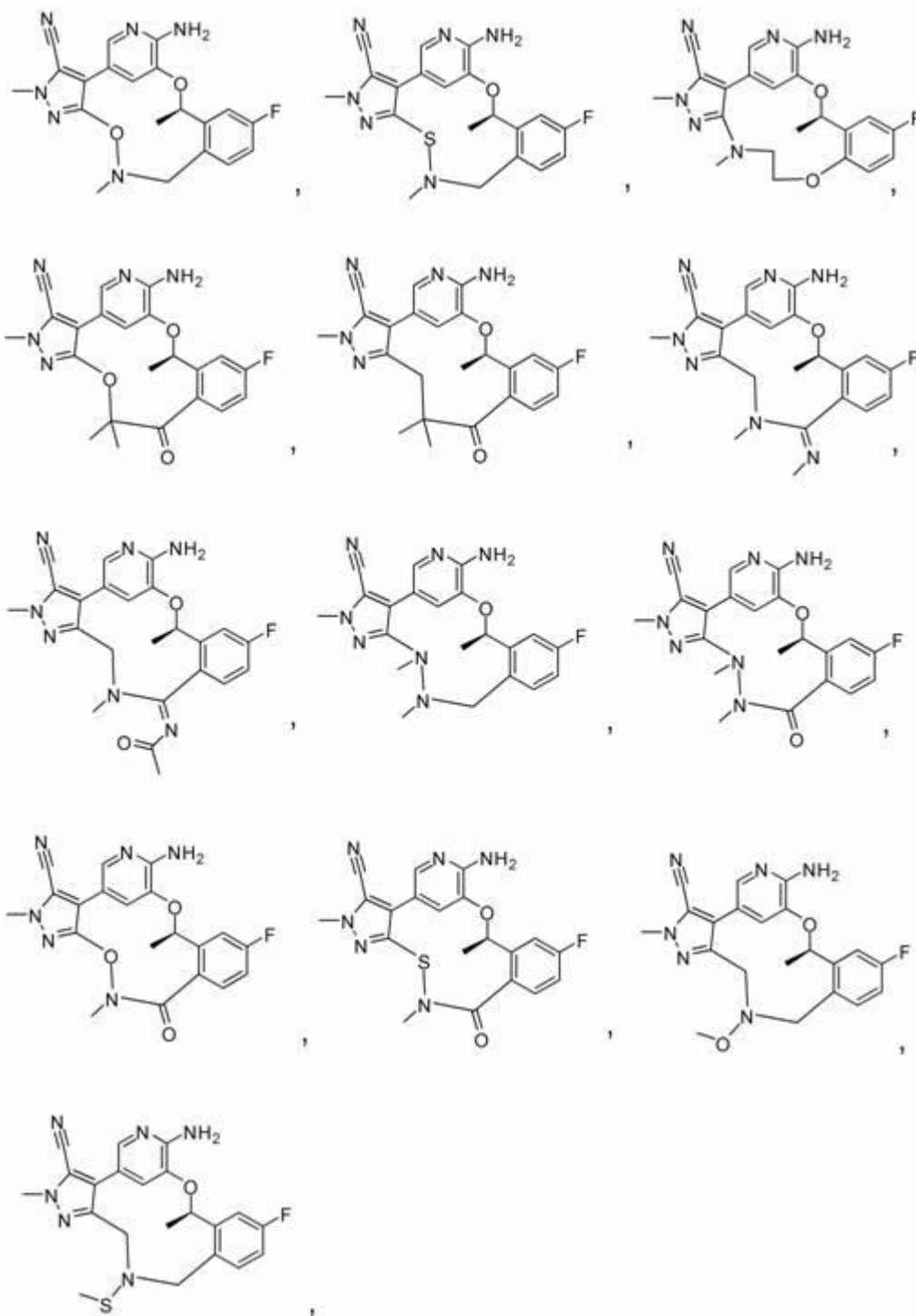
[0111] 本发明的化合物包括:

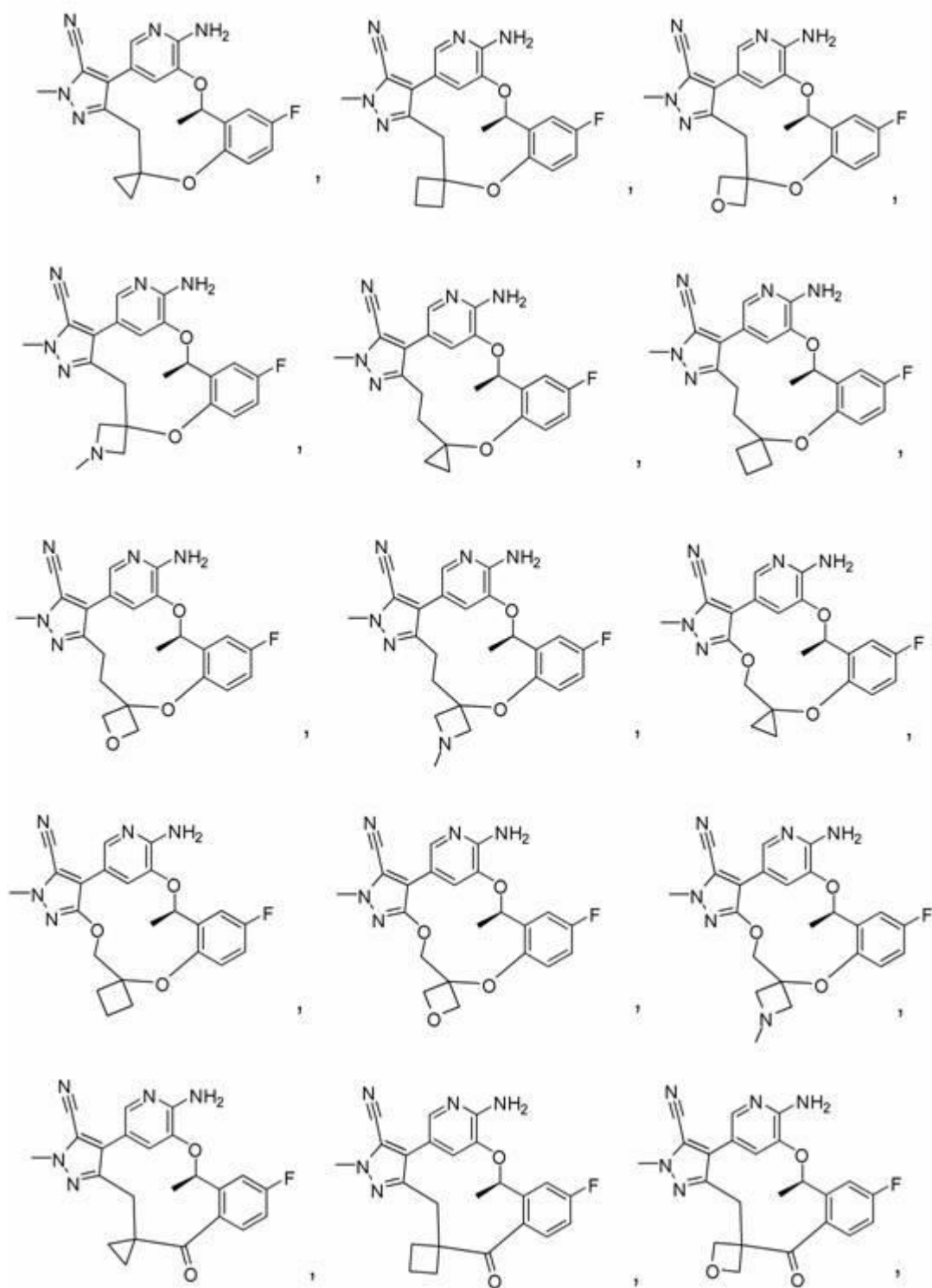


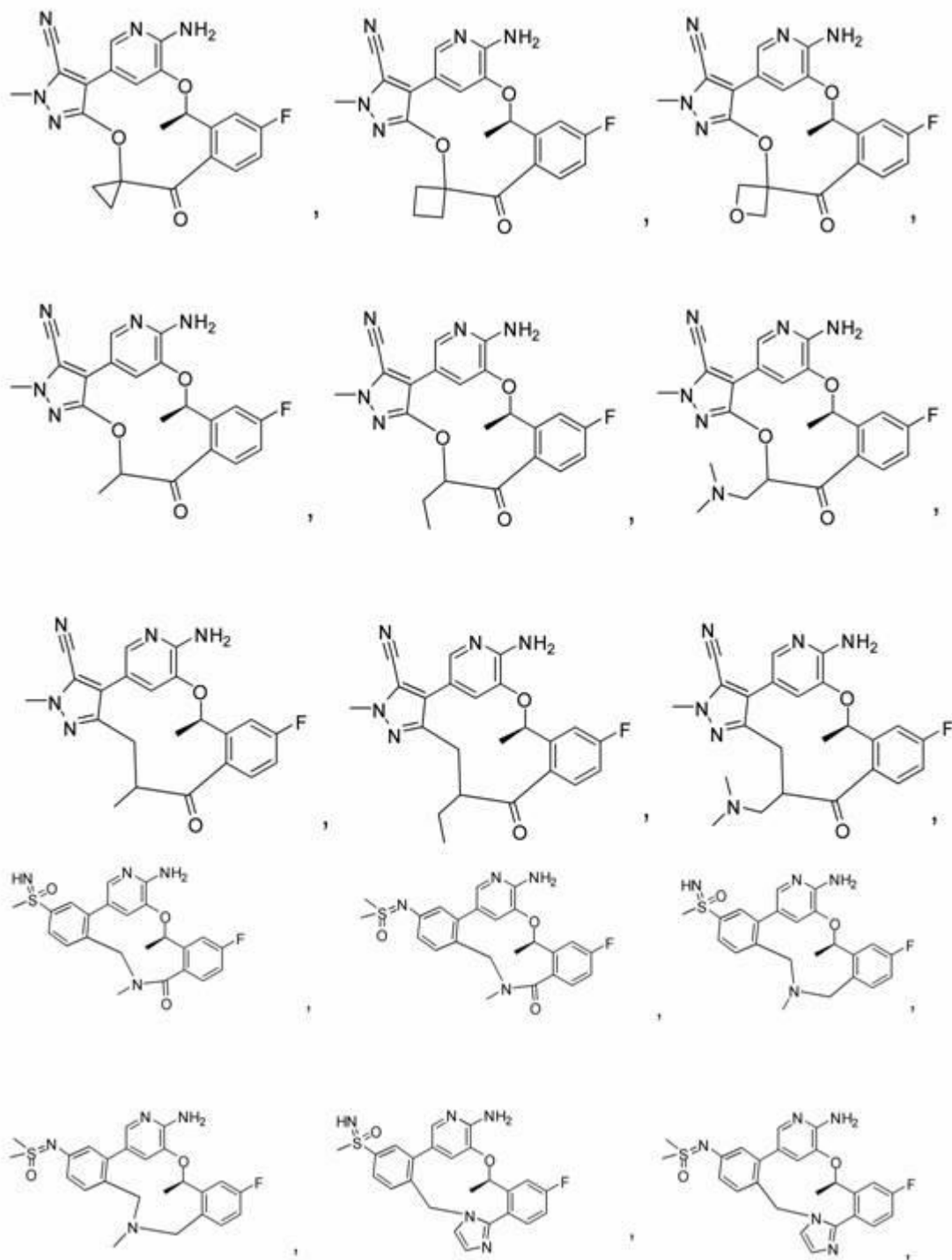


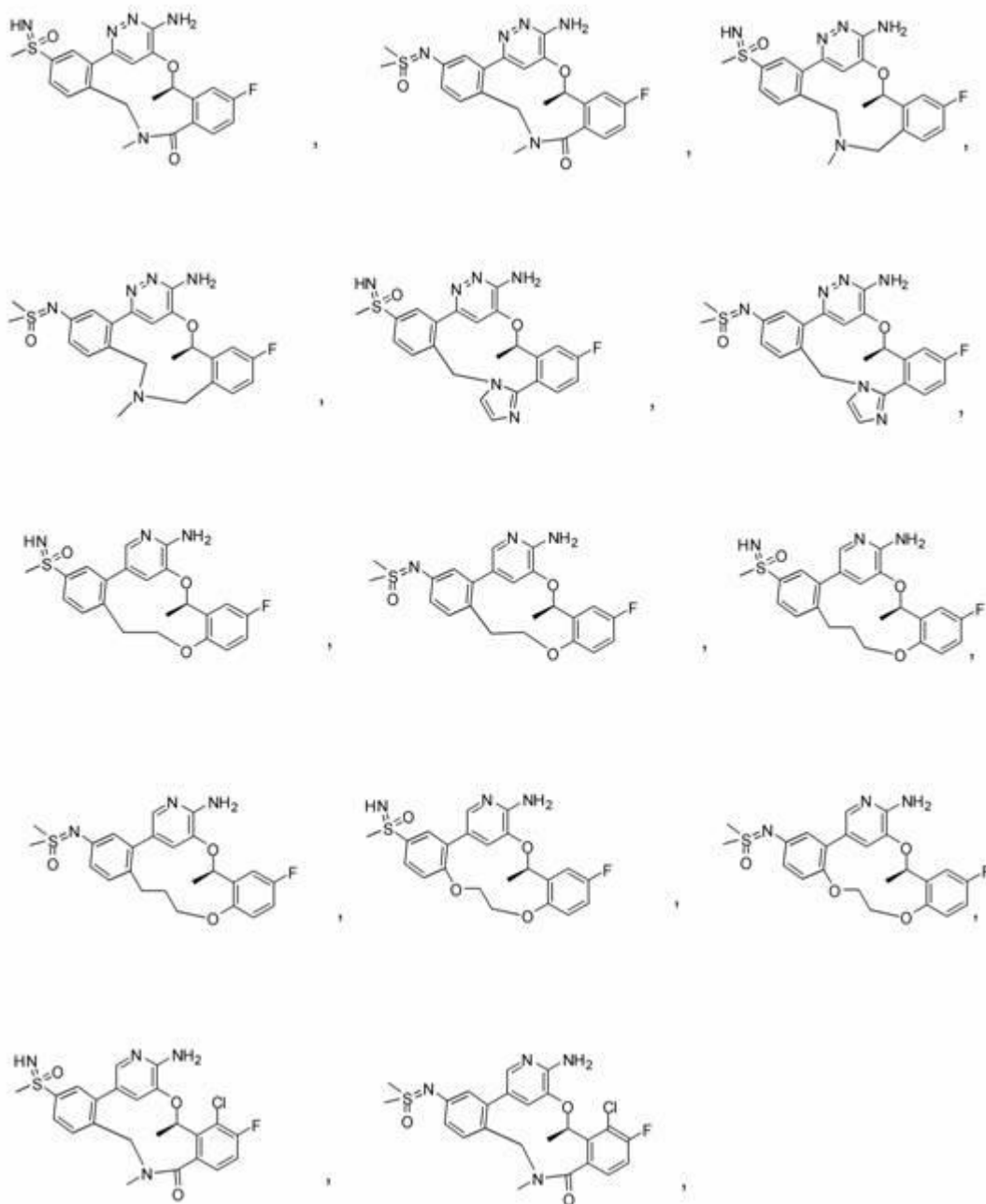


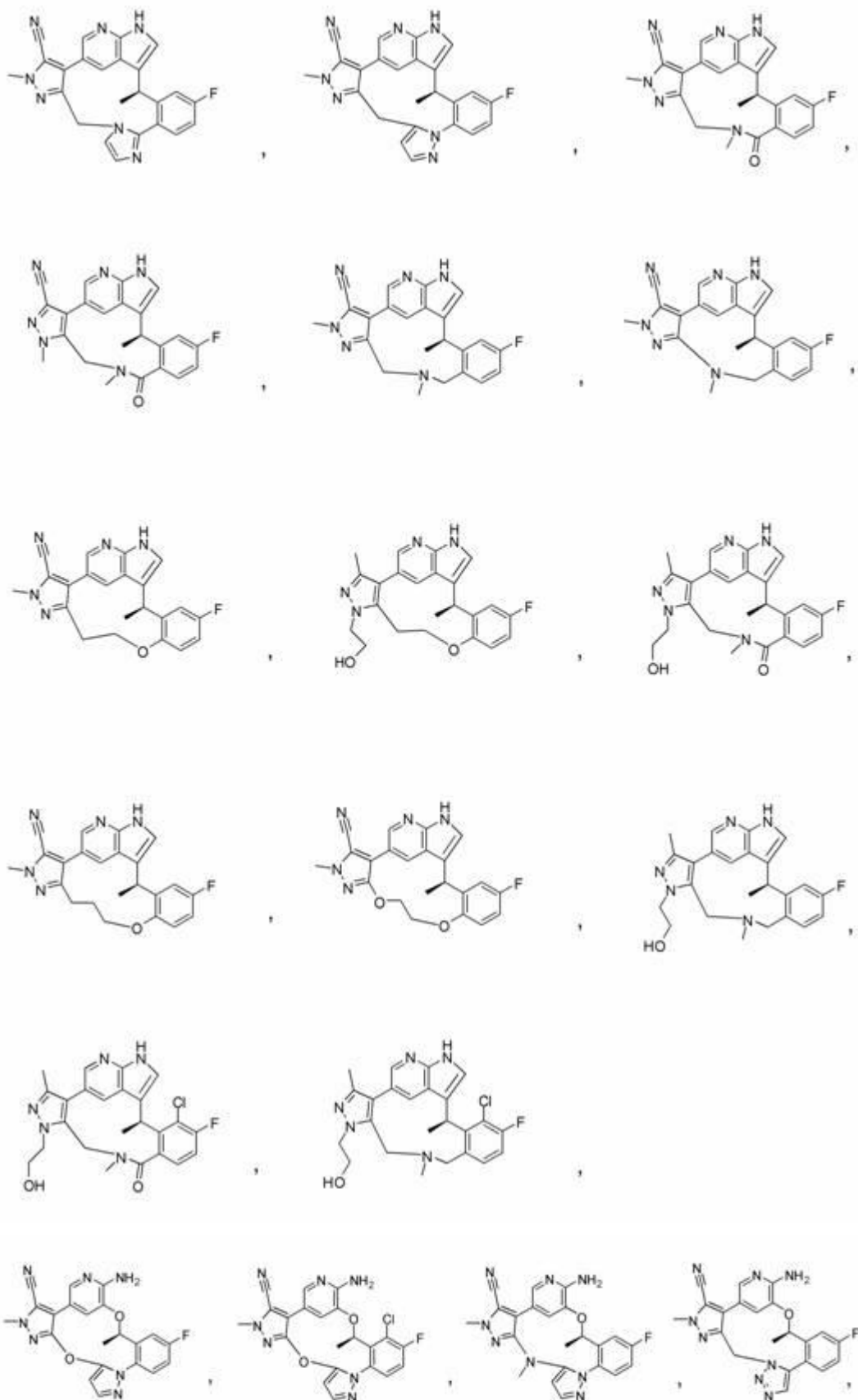


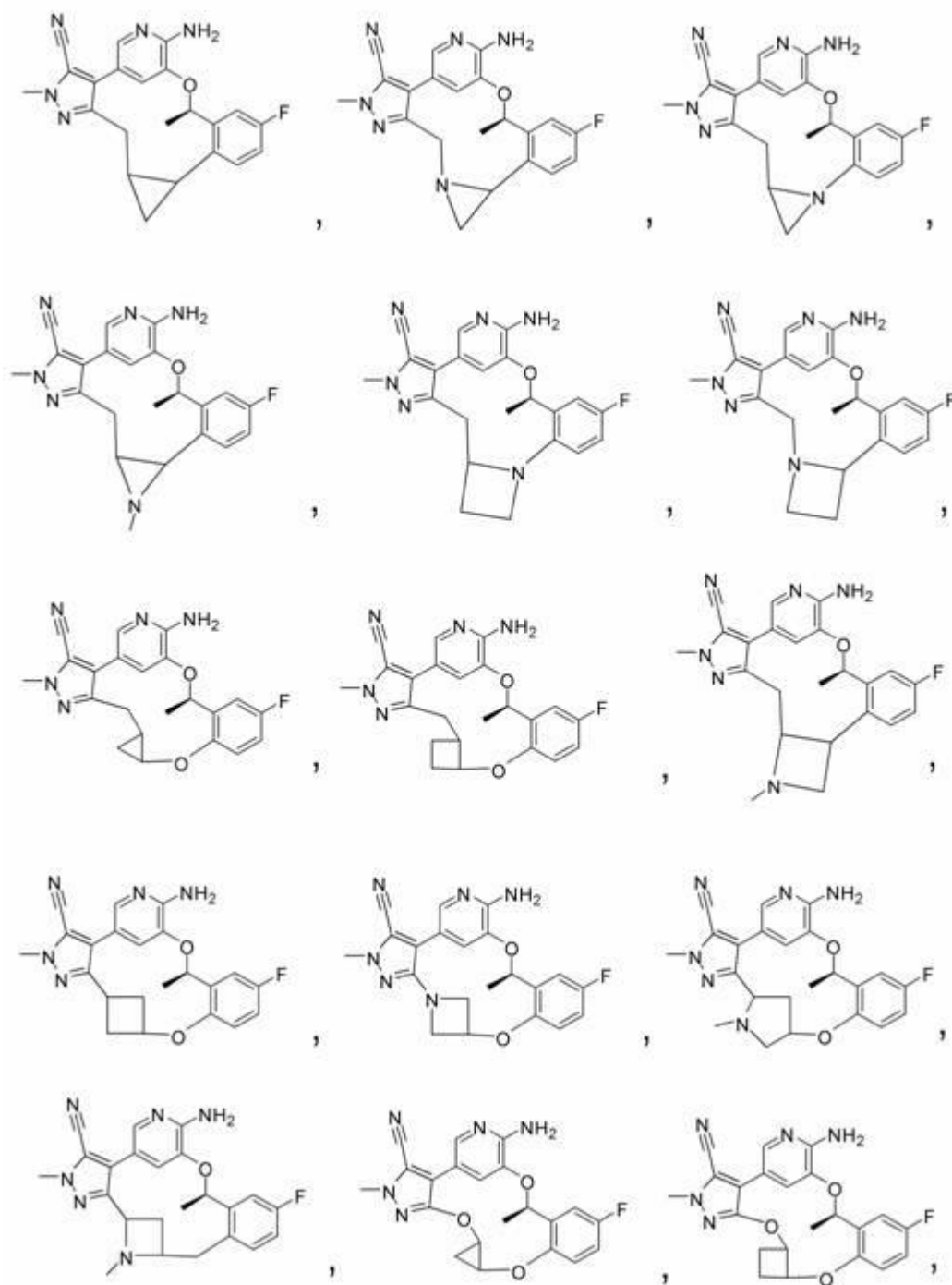


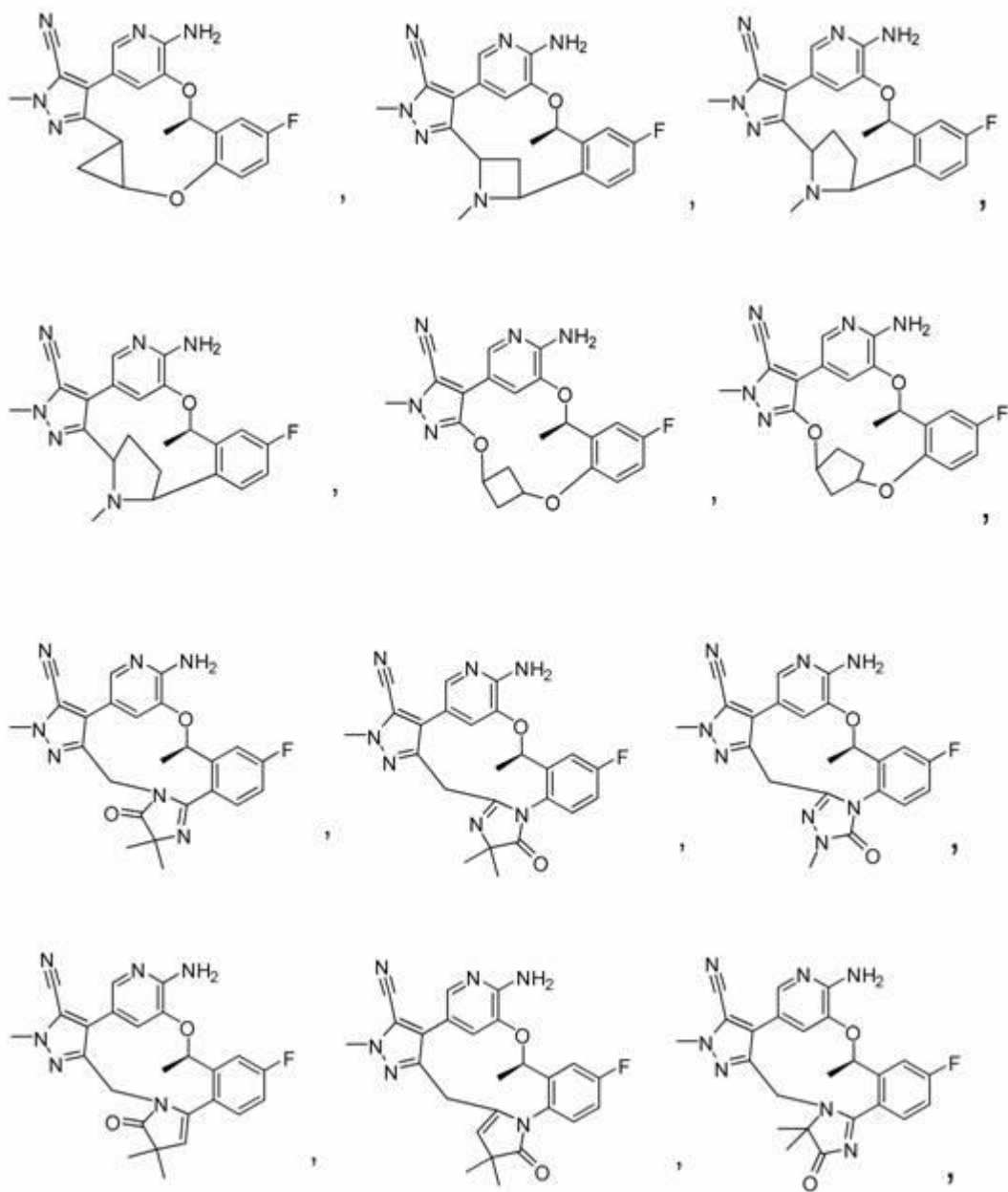


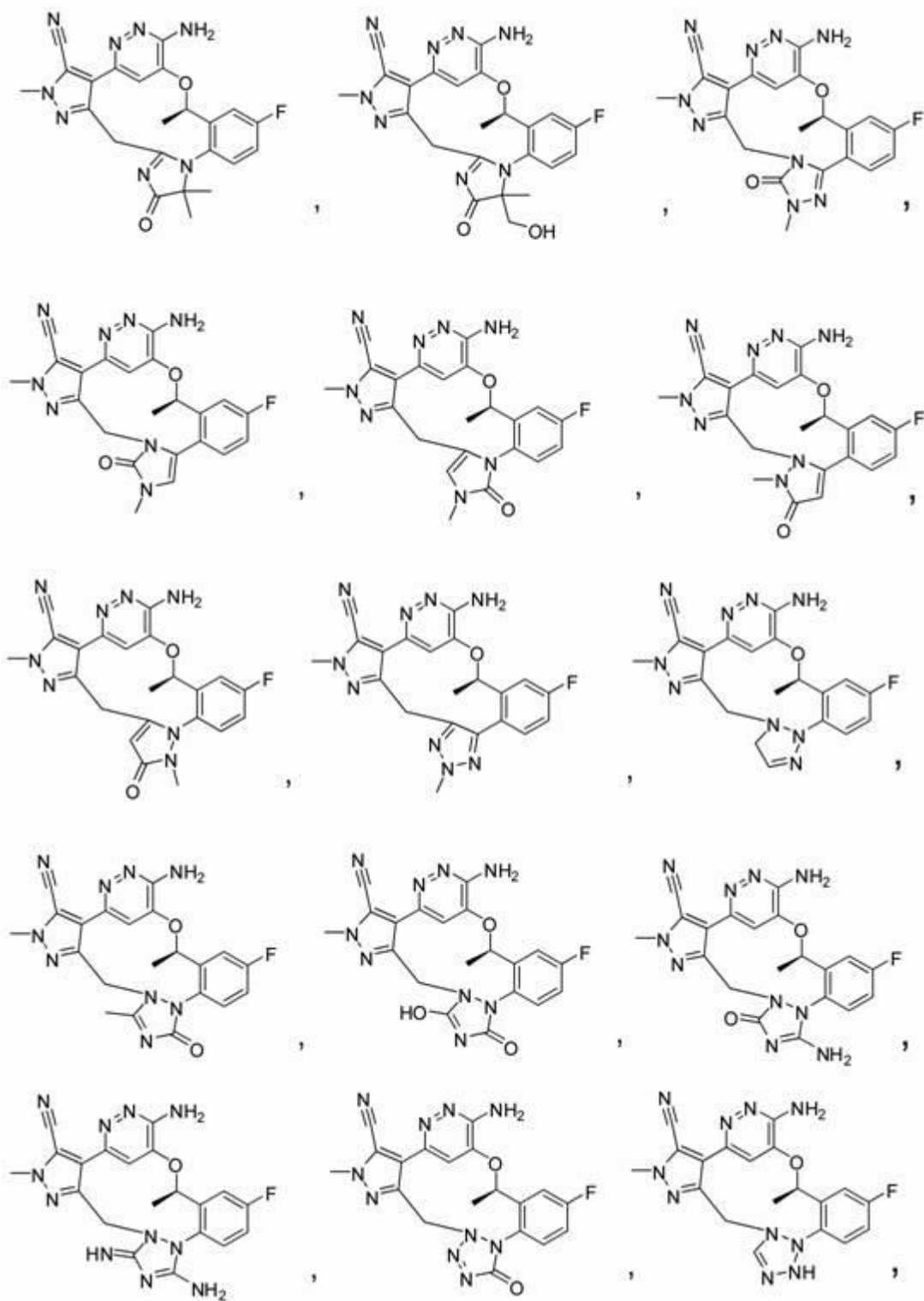


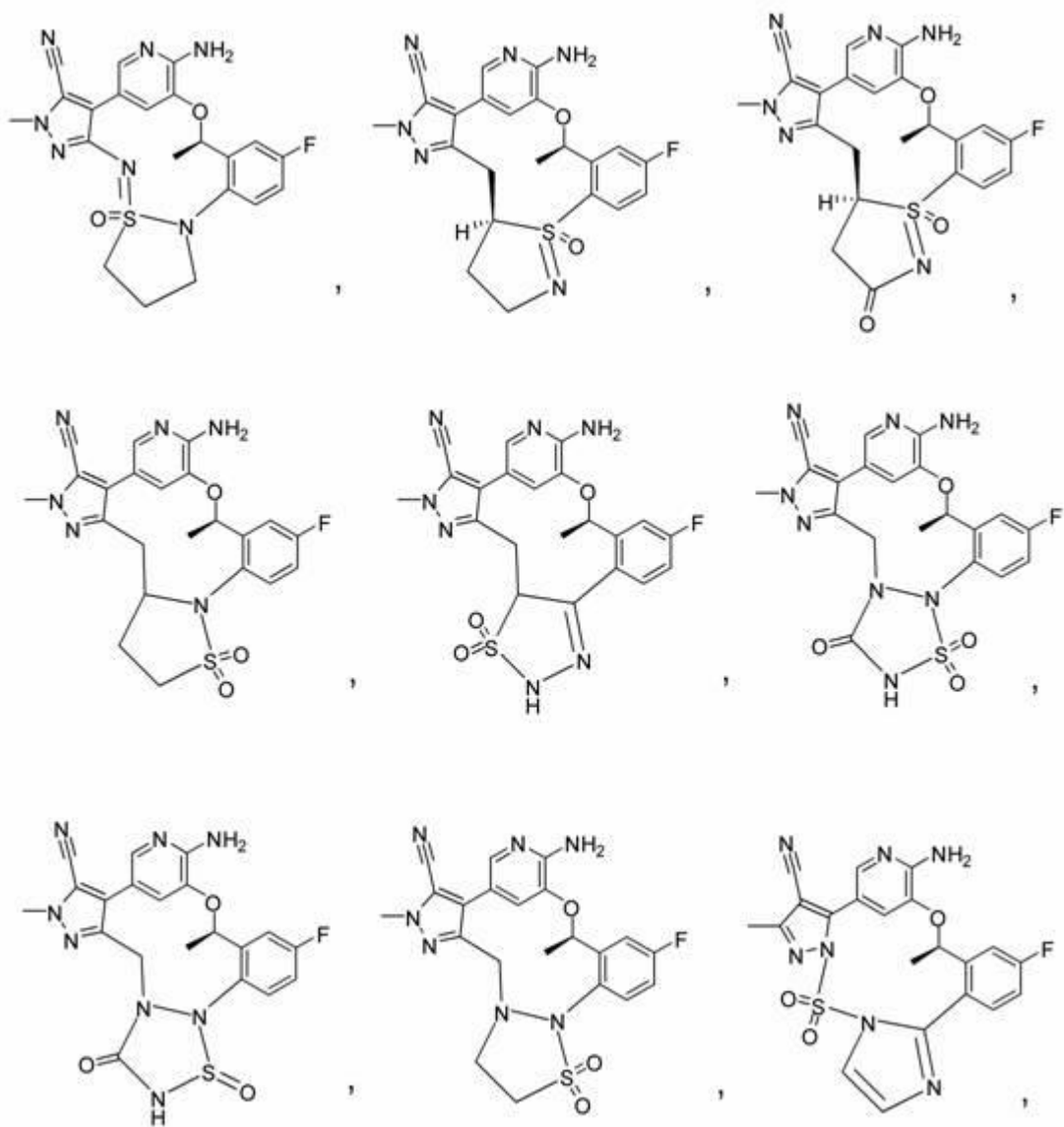


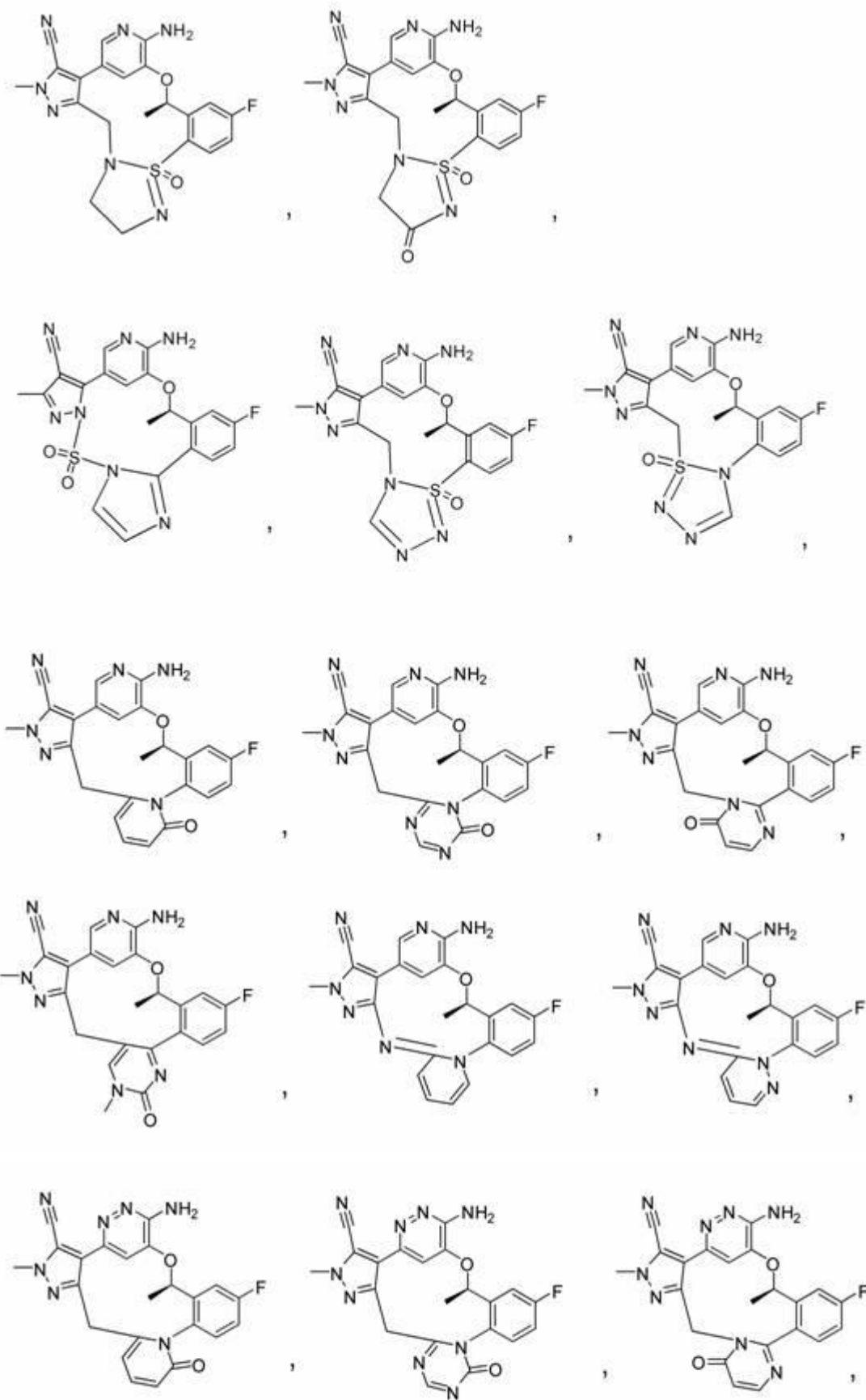


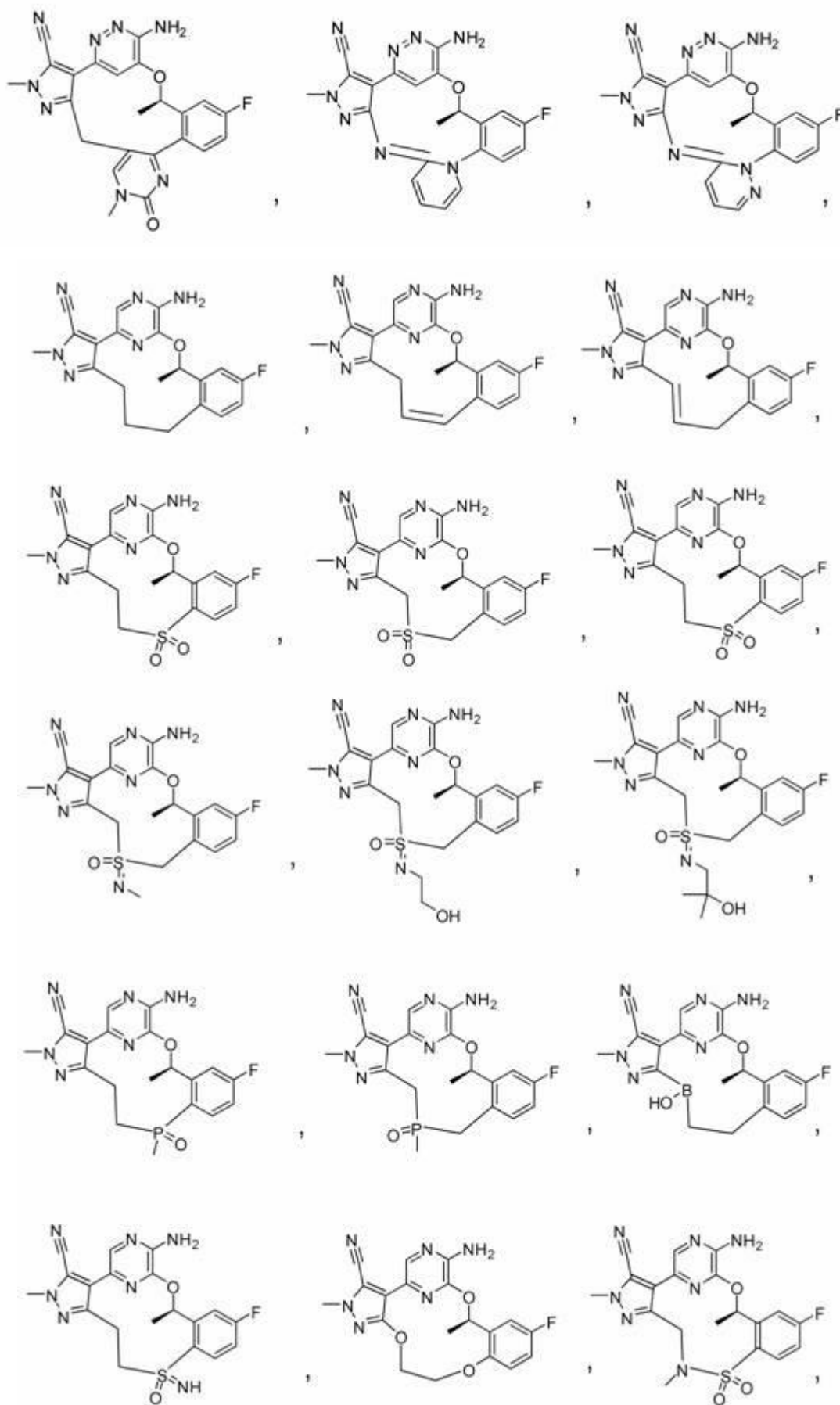


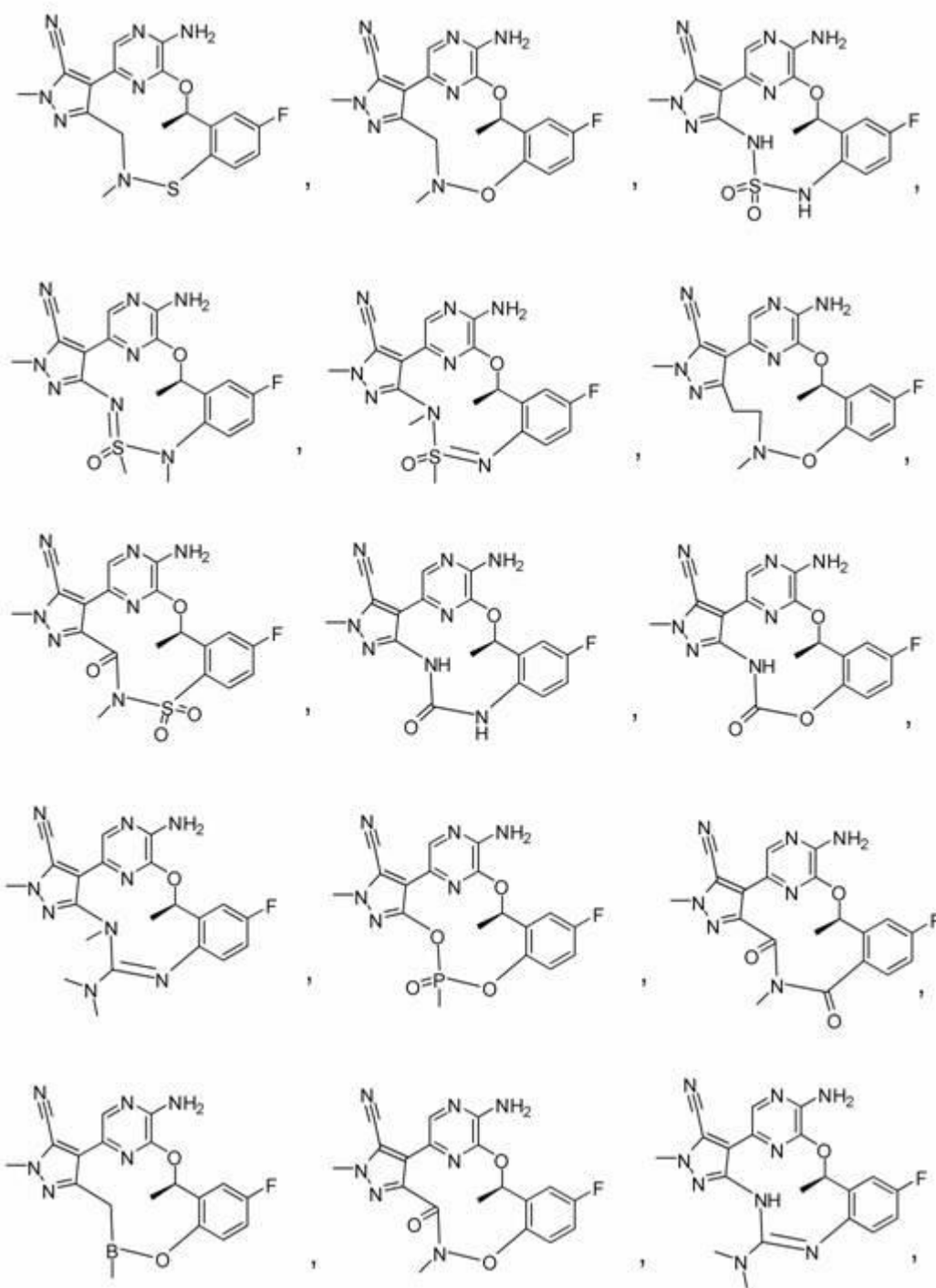


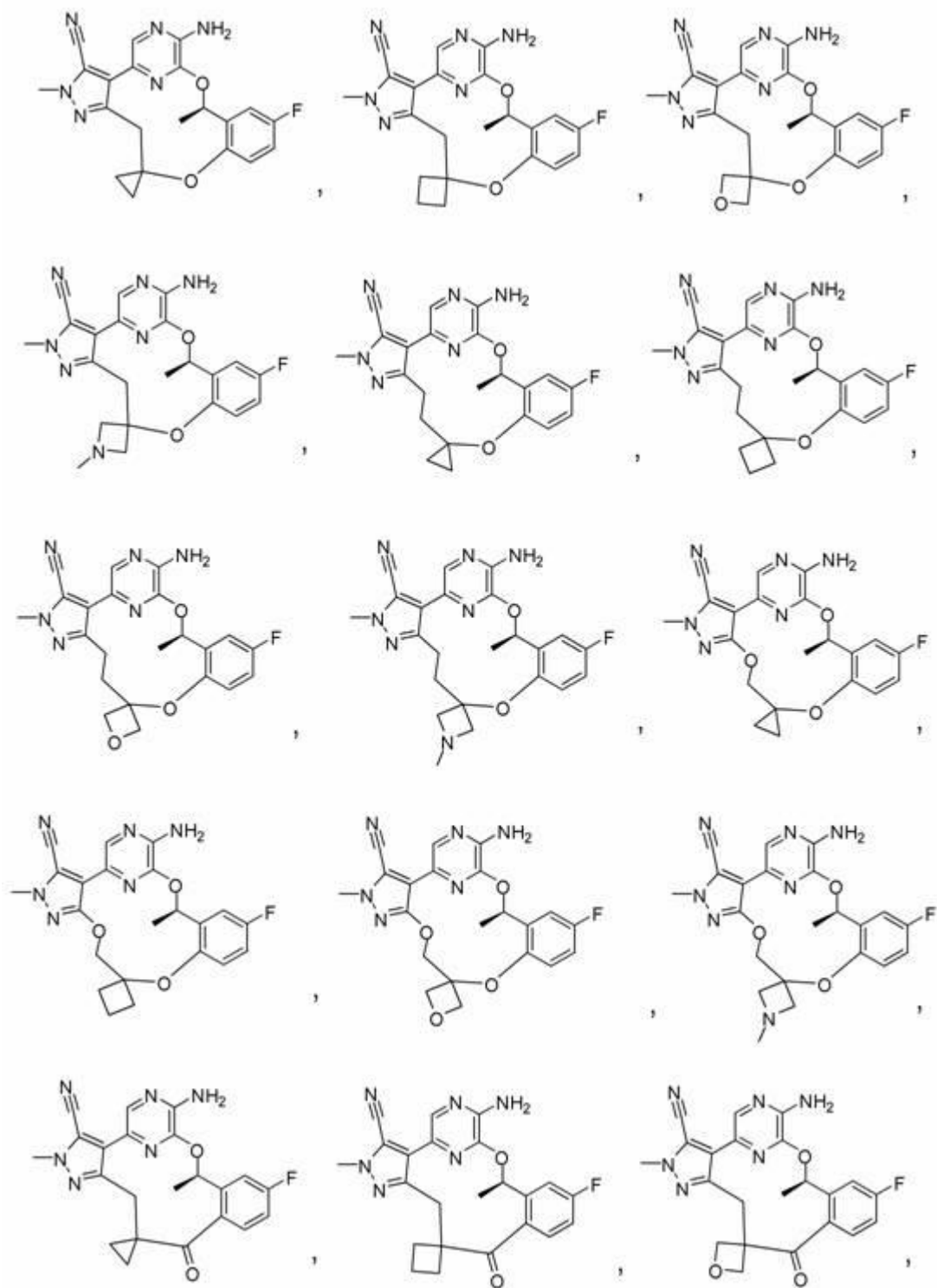


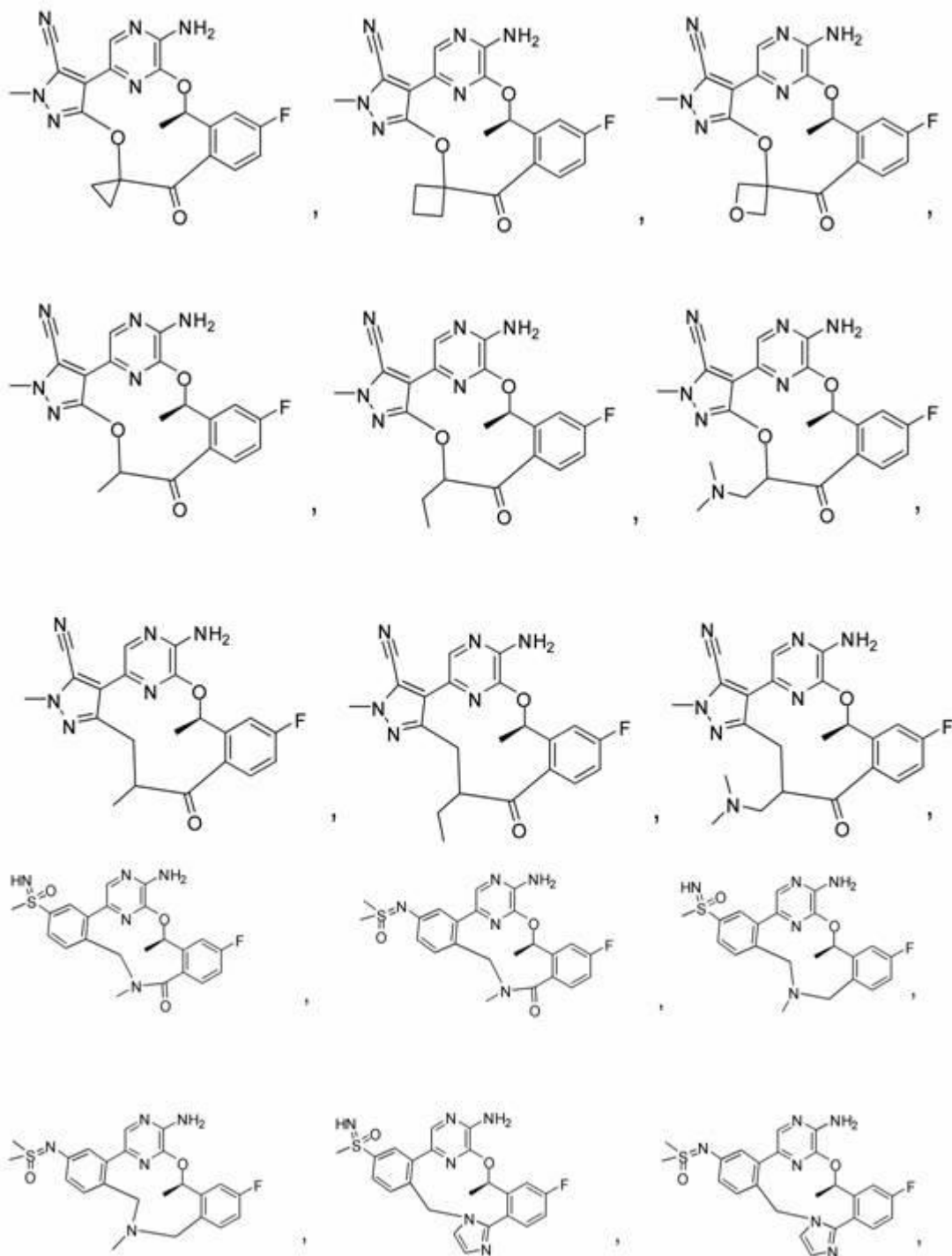


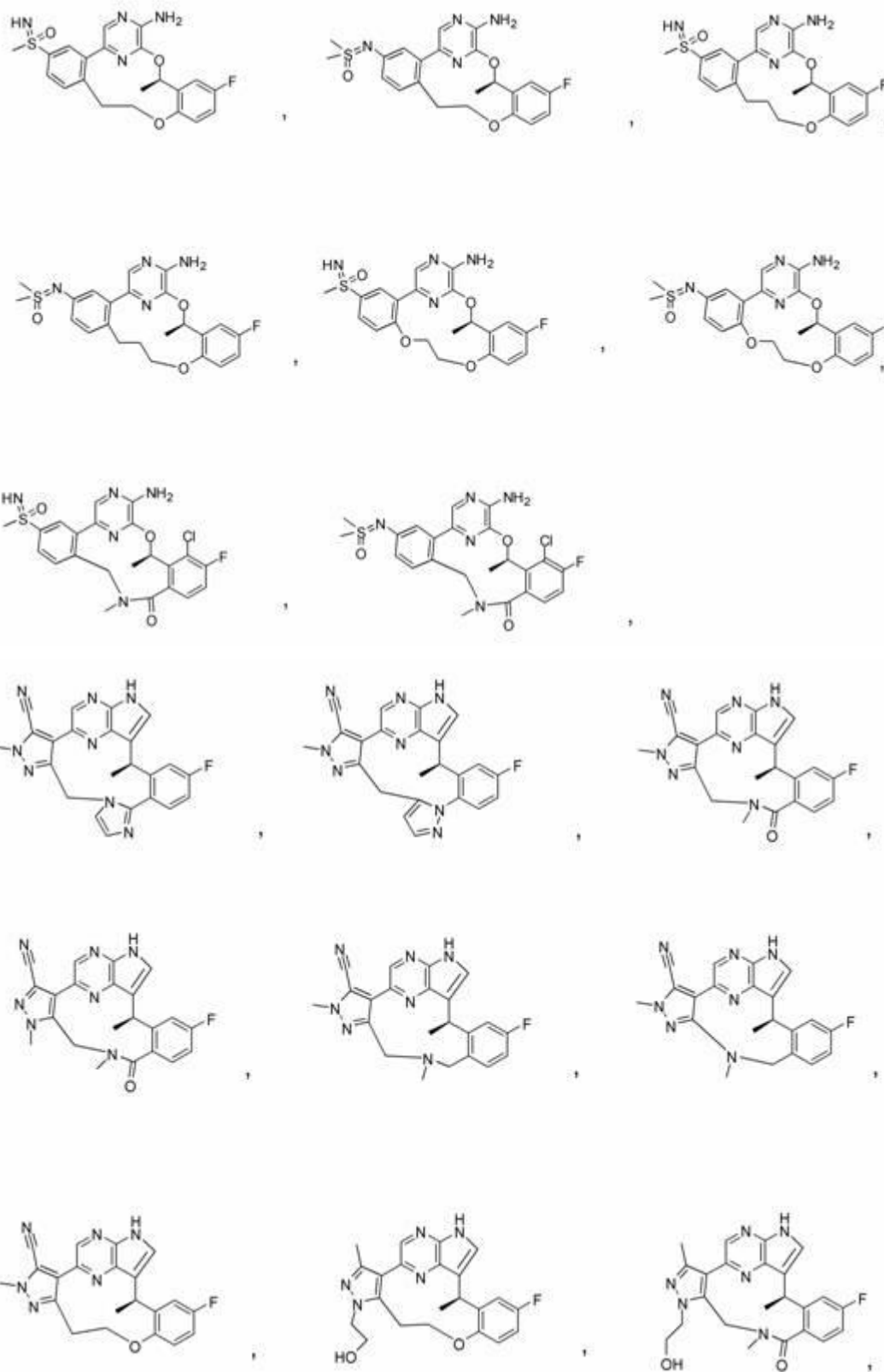


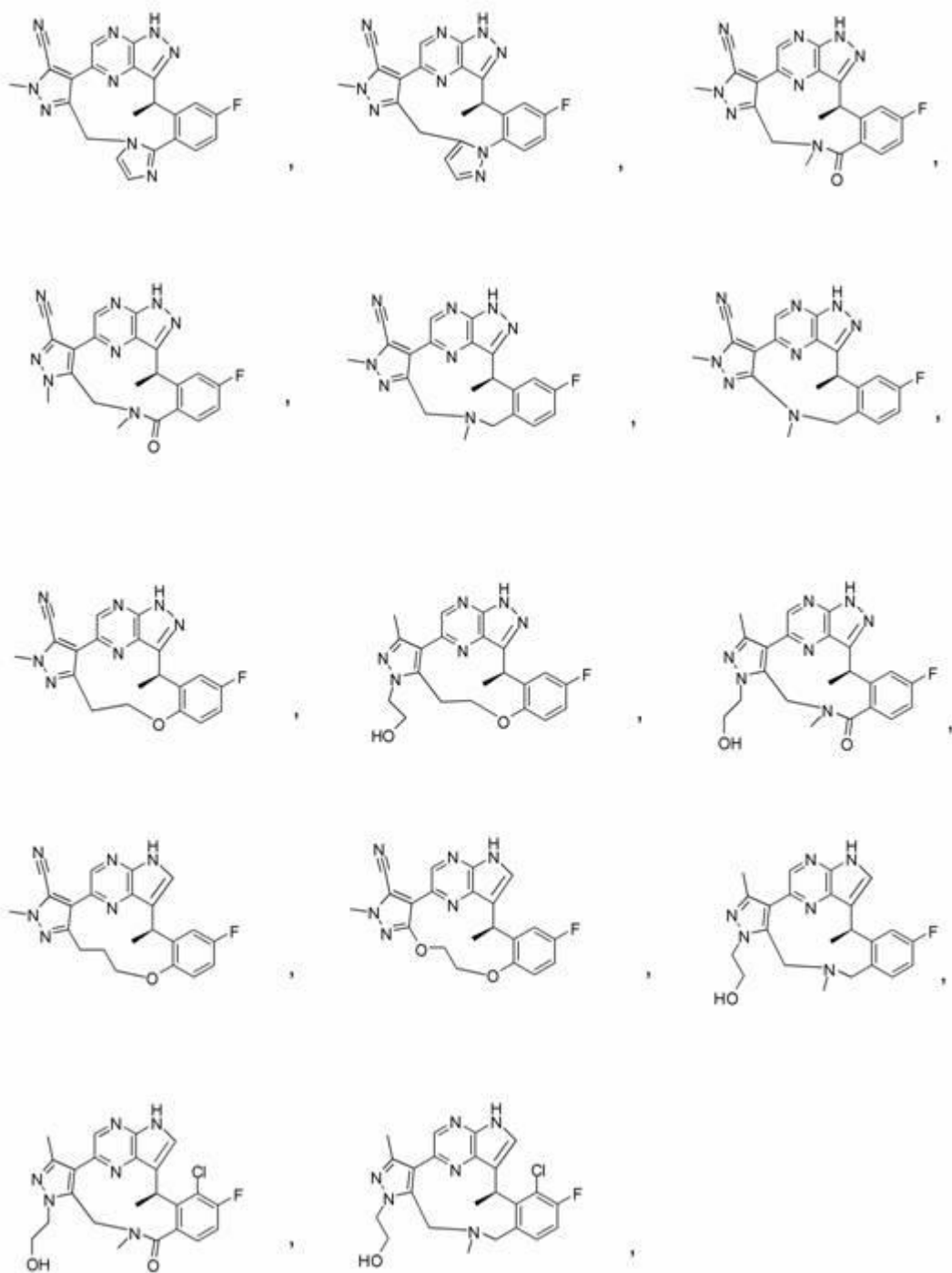


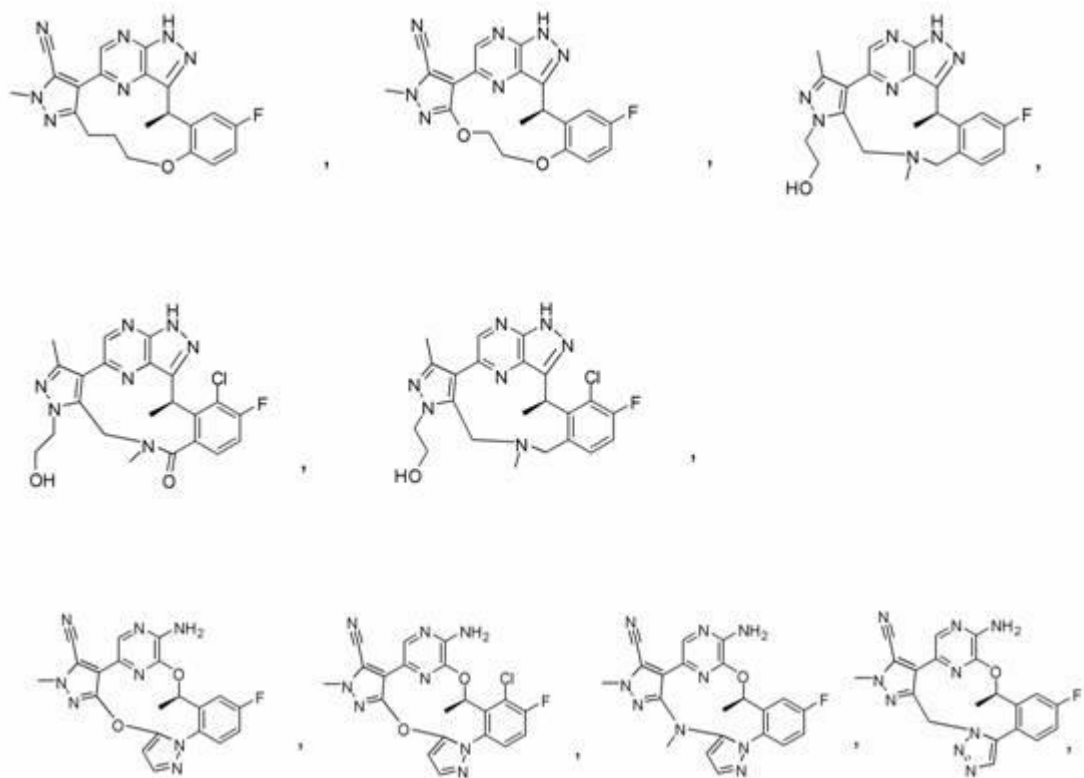


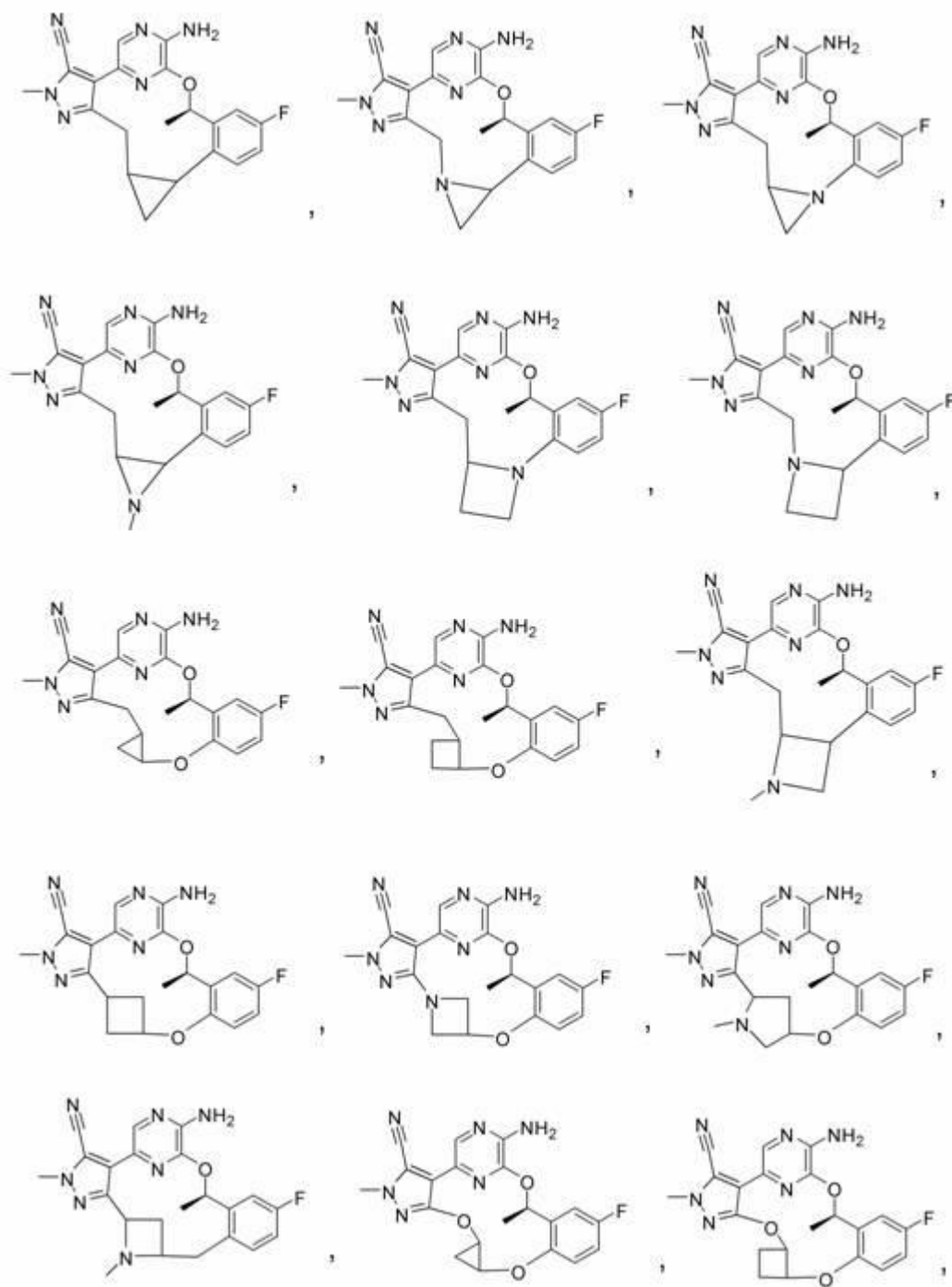


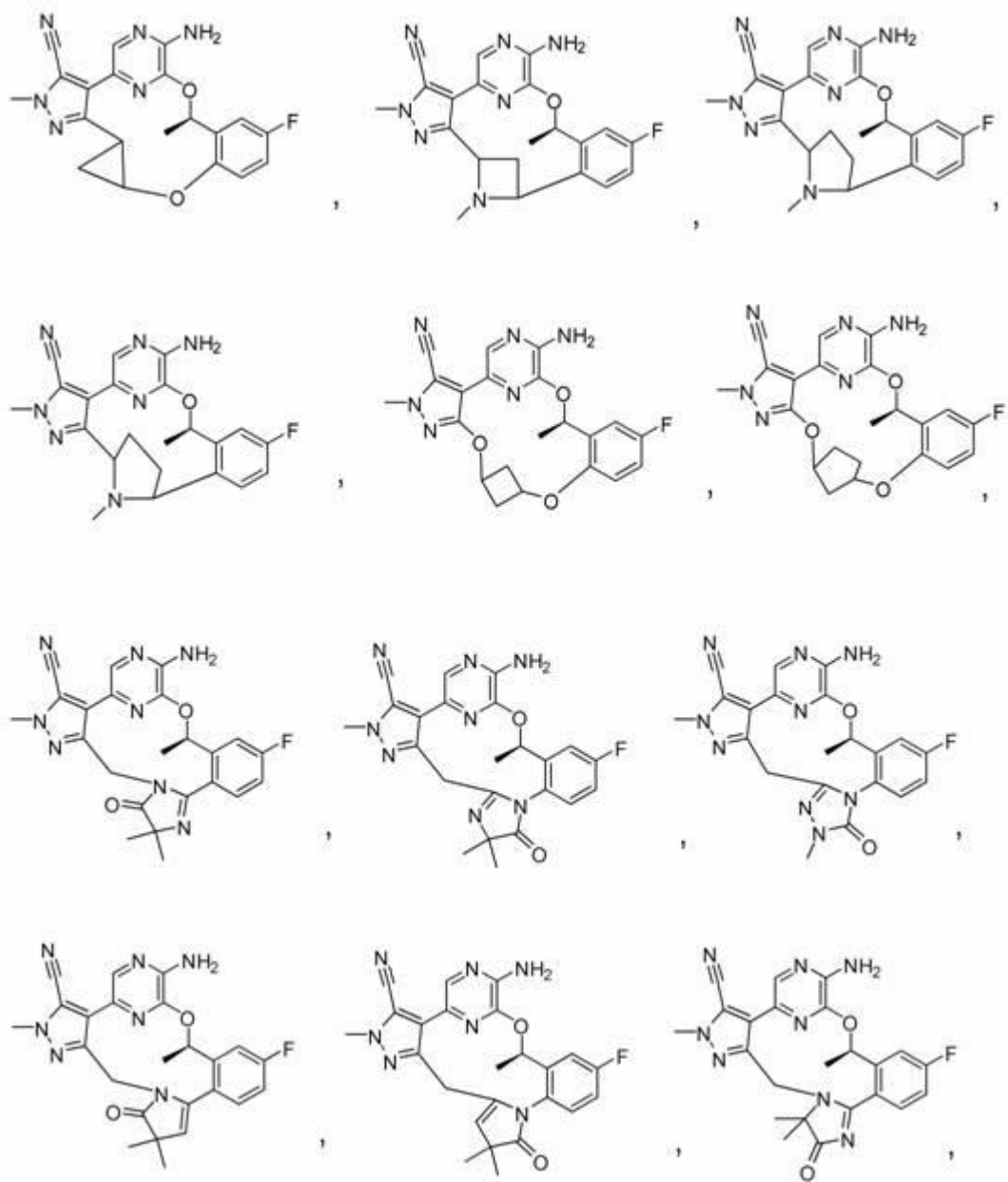


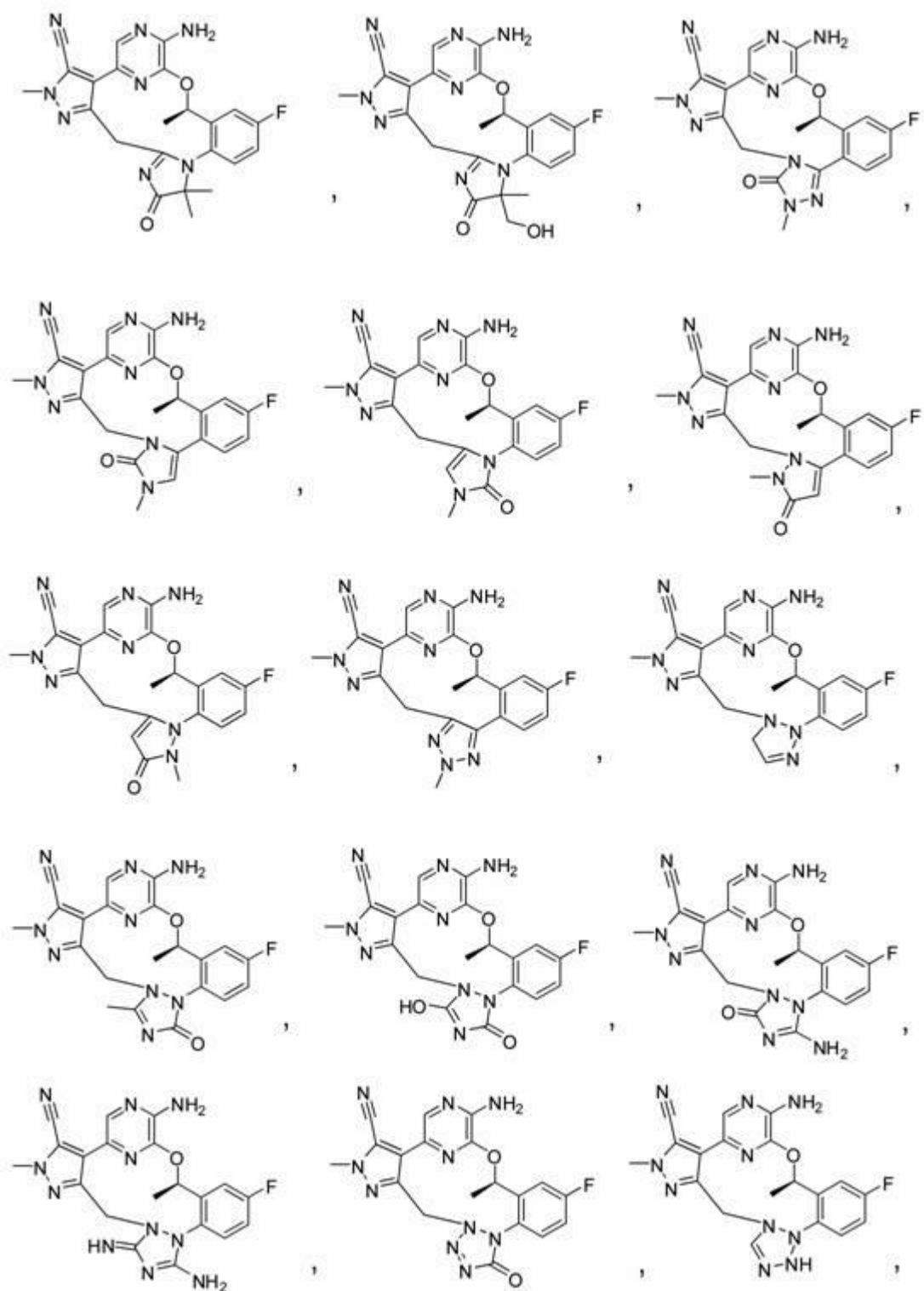


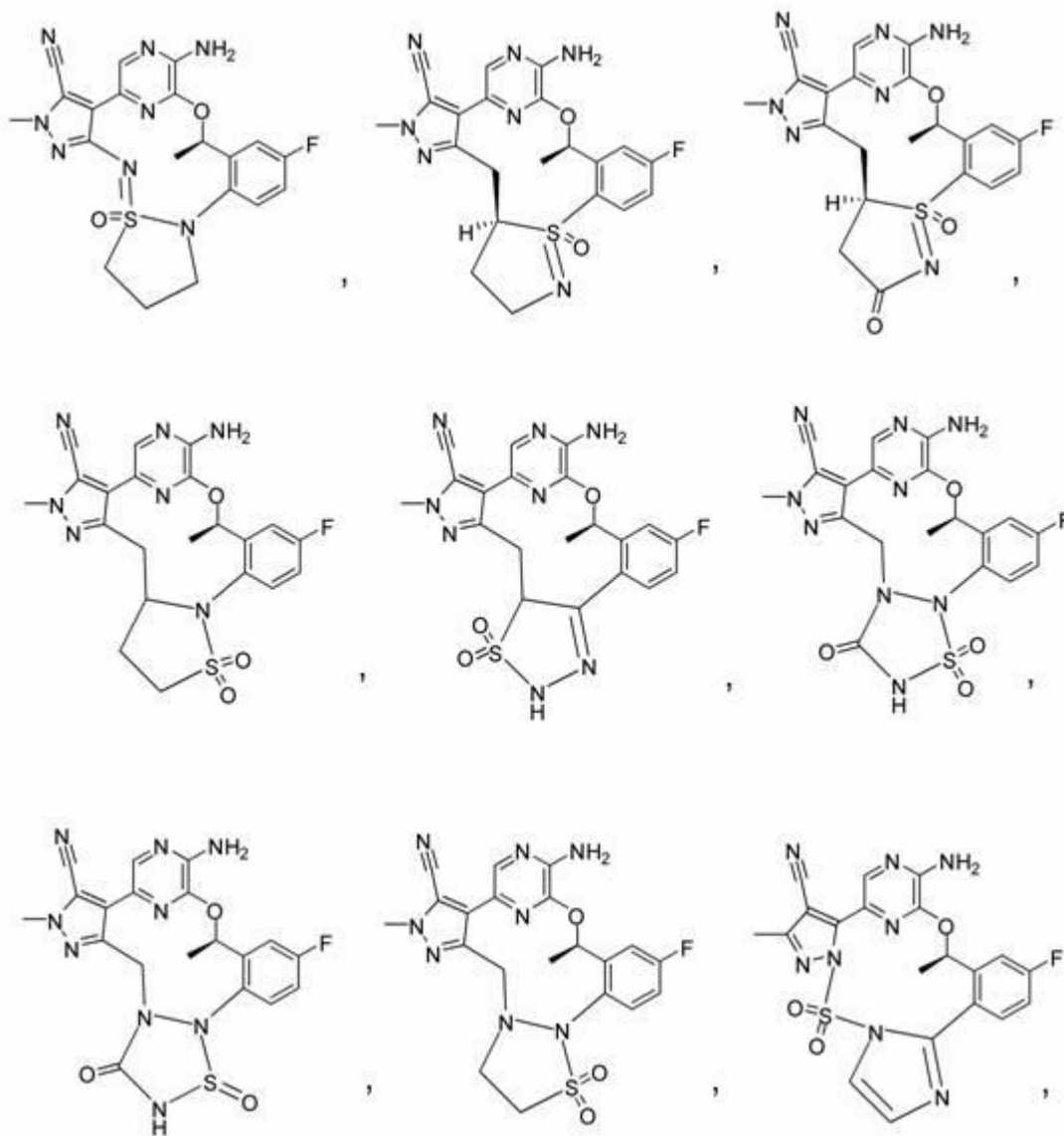


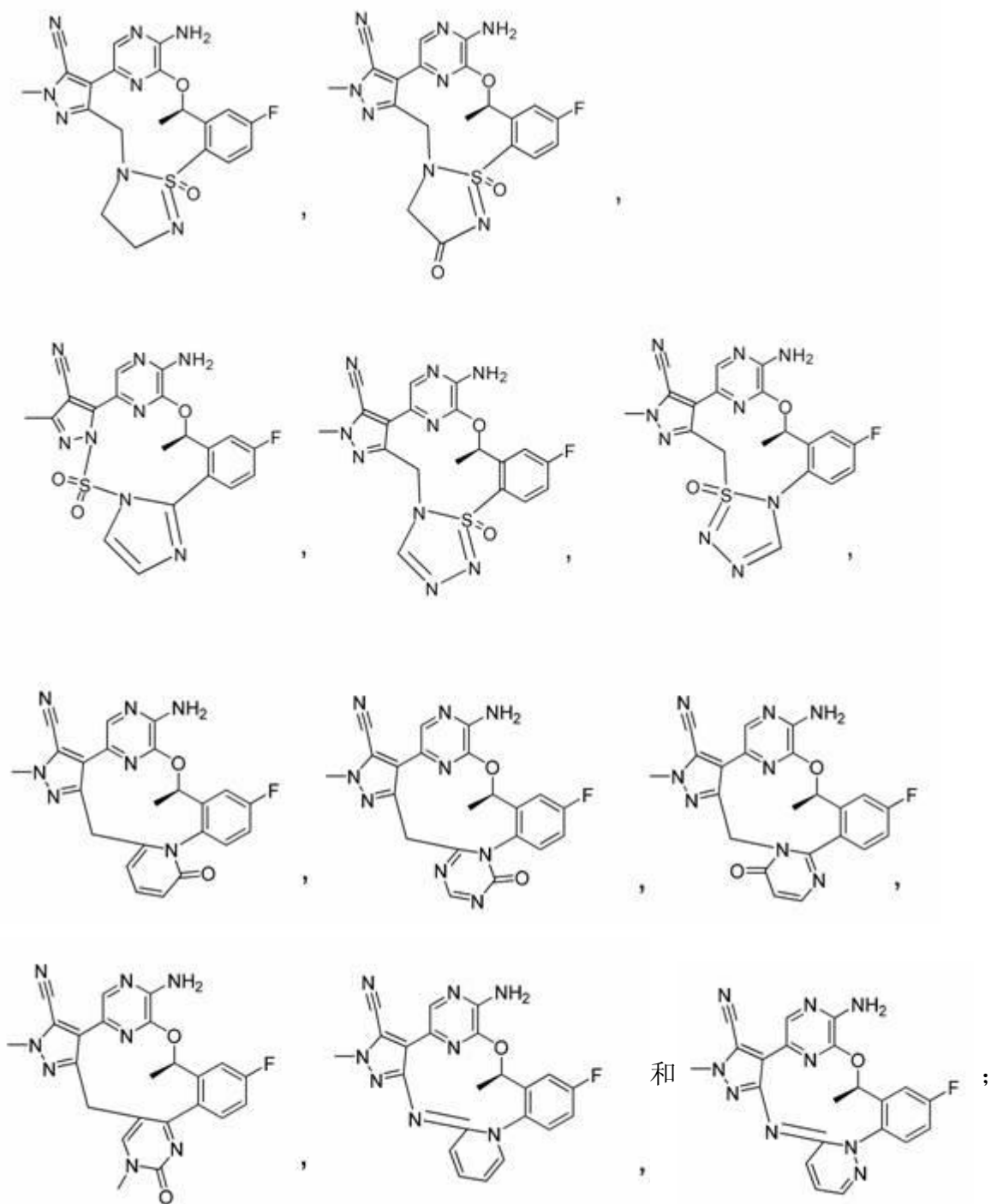












或其可药用盐。

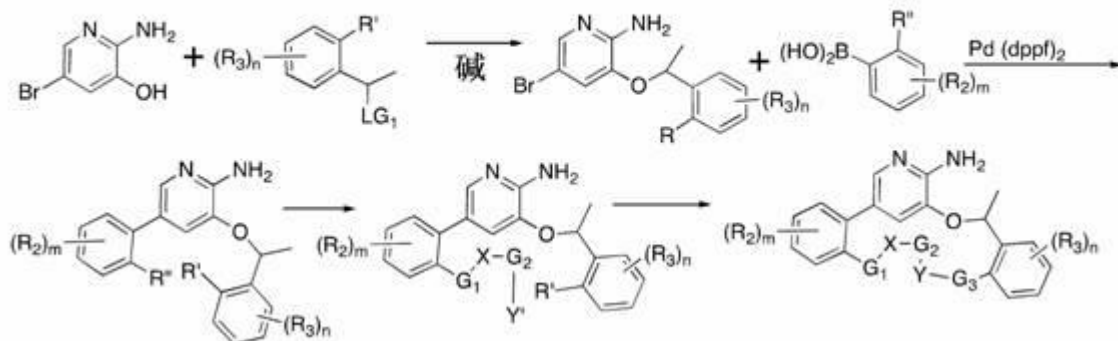
[0112] 合成方法

本发明的化合物及其中间体可以以有机合成领域的普通技术人员已知的许多方式制备。试剂和原材料是本领域普通技术人员容易获得的。

[0113] 可适用于制备本发明的化合物的合成方法的特别有用的参考资料可见于 Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, VCH: New York, 1989, 其经此引用并入本文。关于选择用于保护本发明所述的化合物中存在的反应性官能团的适当保护基的另一有用的参考资料是 Greene 和 Wuts, Protective Groups In Organic Synthesis, Wiley & Sons, 1991, 其也像充分阐述的那样经此引用并入本文。

[0114] 本发明的化合物可通过各种技术制备,下面阐述其中一些。本领域技术人员会理解,这些方法是代表性而非限制性的。在 WO 2013/132376 和 US 2013/0253197 中描述了可用于构建本发明的化合物的许多反应,这两者全文经此引用并入本文。

方法A.

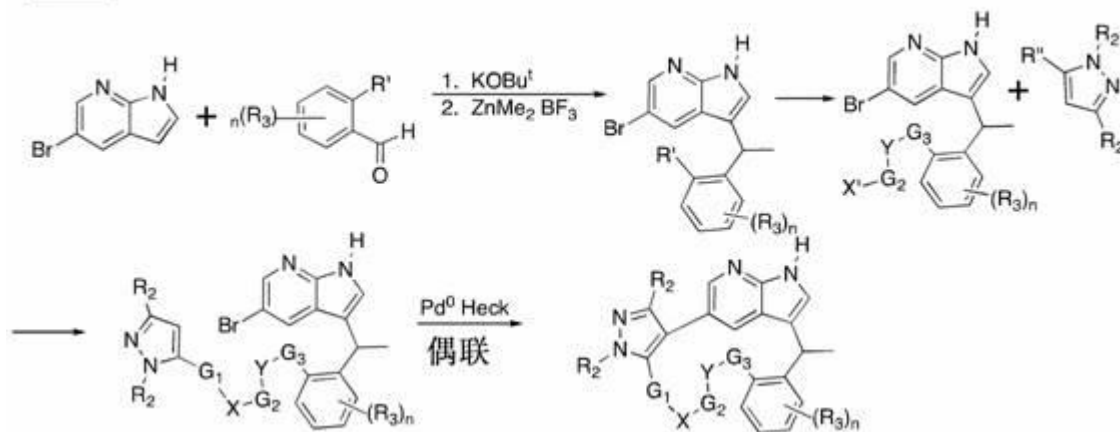


[0115] 方案 1. A2 和 A3 之间经由 G- 连接基的最终大环化

在上示方案 1 中, A- 环吡啶经由苄基离去基 LG_1 在 S_N2 条件下的亲核置换偶联到苄基位置上。 LG_1 最可能是卤化物, 优选氯化物或溴化物, 但其也可以是磺酸酯, 或在适当的过渡金属催化剂存在下, 是酰氧基、碳酸酯等。随后通过用于制备联芳的许多偶联法之一(在这种情况下以 Suzuki-Miyaura 偶联为例) 在吡啶上的 5- 溴和芳基硼酸酯上的硼酸残基之间引入第三芳基。这种化合物随后通过在 A2 和 A3 环上的 R' 和 R'' 基团之间构建 G- 连接基而环化。要理解的是, 尽管该连接基被绘制为含有所有五种可能组分 G_1 、X、 G_2 、Y 和 G_3 , 但如说明书中规定的这些的组分是非常可变的, 在任何特定化合物中可能存在少至这五种成分之一或多至所有五种。由于这导致极多种多样的可能的连接基末端, R' 和 R'' 的这种化学组成和由此的性质确实非常多变。 R' 和 R'' 可以是许多不同的官能团, 视最有效地将连接基连接到 A2 和 A3 上的需要而定。构建连接基的化学过程——无论其是一开始构建到 A2 和 A3 之一上还是主要预建然后在接近完成时连接到 A2 和 A3 上——在所用合成技术和许多步骤中都非常多变, 后者极其取决于连接基中存在的组分数。如上所示, 可以首先如下进行连接: 首先将 R'' 偶联到 X 或其合适的衍生物(其可包括例如 G_1 部分的全部或一部分) 上, 然后可将其构建到含有 Y' 的部分(其可以含有或不含 G_3 的一部分或全部) 上, 可将其偶联到 R' 上以完成该大环。或者, R' 与 Y' 的连接可以是第一步骤, 大环的最后完成是 R'' 偶联到 X' 上, 或无论该连接基的左侧末端是什么。或如果更方便, 大环化可以在 G- 连接基中的一些内部点进行。例如, R' 和 R'' 之一或两者可以是卤素, 其可以以极其多种多样的方式扩链, 涉及本领域技术人员熟悉的许多形式的偶联反应, 引入多种长度和氧化程度的碳片段、或氧、氮、硫或杂环, 使用完善的过渡金属催化剂体系。新引入的基团随后可直接环化或在环化前进一步转化并可以在环化后进一步改性。在一些表现中, R' 和 R'' 之一或两者可具有已构建到其中的连接基所需的所有元素——依赖于用于封闭该环的单化学转化, 可任选随后进一步改性环系。同样可通过形成与 A2 或 A3 的直接键或通过沿 G- 连接基的任何地方进行大环化来成环。例如, 可以通过使用 Grubbs' 催化剂环化 R' 和 R'' 上的末端双键而形成 G_2 烯基连接基, 或可以通过使用标准肽偶联技术将经由适当链连接到 A2 上的游离胺偶联到经由适当链连接到 A3 上的羧酸上而形成 X 肽连接基。或具有末端醇的 R'' 可以使用为芳基醚形成而优化的 Buchwald 催化剂来偶联到 A3 上的 R' 卤素上。

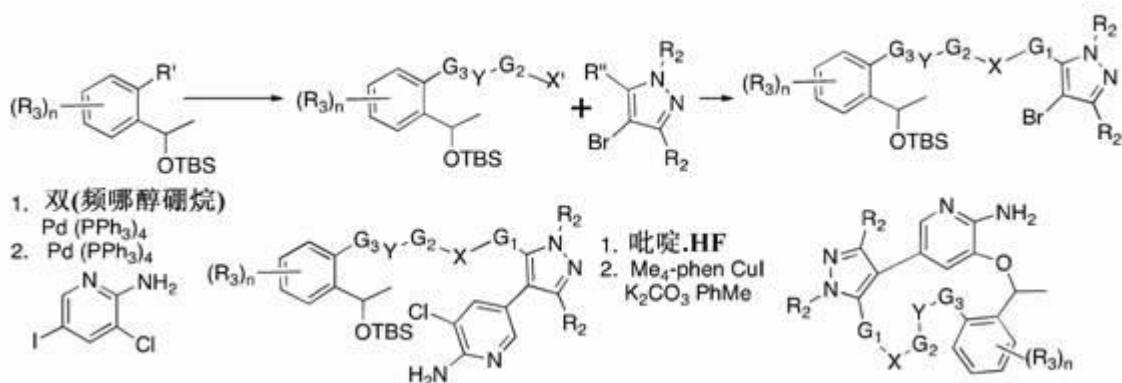
[0116] 构建 G- 连接基并将它们置于 A2 和 A3 上的所有这一化学过程可以分解成本领域普通技术人员公知的一系列简单步骤, 因为它是基本模块化的。例如, 以 X 和 Y 都存在的几种情况为例, 从 A3 到 A2 的 G- 连接基可以是 $-OCH_2CH_2N(Me)-$ 或 $CH_2SCH_2(2-吡咯基-1-连接)$ 到 A2 上。在第一种情况中, A3 组分可以是 3- 羟基-4- 溴吡啶, 其在 Suzuki 偶联到 A1 上之前或之后, 用 2-(N-Boc-N- 甲基氨基) 乙醇和 PPh_3 -DEAD 处理以制备芳基醚。在用 TFA 处理以除去 Boc 后可以在 Buchwald 胺化中用 2- 碘-5- 氟苯乙酮处理释放的胺以完成 G- 连接基并使该化合物准备好用于 A1-A2 连接反应。在第二种情况中, A3 环可以是苯基, 在这种情况下, 2- 溴甲苯可以用 NBS 溴化(在 Suzuki 偶联到 A1 上之前或之后)并通过用硫代乙酸和过量碱处理转变成苄基硫醇。这又可以通过 Mitsunobu 反应与吡咯-2- 甲醇反应以形成完整连接基, 其现在在吡咯上使用铜催化剂用 A3 环(其可以是其它实例中所用的相同的碘氟苯乙酮)N- 芳基化。如果在与 2- 乙烯基磺酰基-5- 氟苯乙酮的烯炔复分解反应中使用已知的 3- 乙烯基-1, 5- 二甲基吡啶, 会直接形成 $-CH=CHSO_2-$ 连接基, 并可以还原双键以产生 $CH_2CH_2SO_2-$ 连接基。

方法B



[0117] 方案 2. A1 和 A2 之间的最终大环化

在上示方案 2 中, 该方案中的第一步骤是 5- 溴吡咯并 [2, 3-b] 吡啶与适当取代的苯甲醛衍生物之间的碱催化的烯胺羟醛缩合(enaminoaldol condensation)以连接 A1 和 A3 环。所得二苯甲醇衍生物在路易斯酸如 BF_3 存在下使用软阳离子化甲基金属如二甲基锌苄型甲基化。然后将 G- 连接基构建到 R' 上, 其如上论述可能需要极其多种多样的不同化学方法, 取决于 G- 连接基组分的性质和存在。然后通过如上所示将 A2 环偶联到连接基上而添加 A2 环(在这种情况下为吡啶)。但是, 整个连接基可以同样好地在该连接基的 R'' 位置连接并经由 X 或 G_3 的前体偶联到 R' 上, 或 G- 连接基的部分经由 R' 连接到 A3 上, 另一些部分连接到 A2 的 R'' 位置上, 并通过内部偶联反应完成 G- 连接基。然后通过 A1 和 A2 之间形成联芳键(在这种情况下以形式 Heck 偶联为例)而完成大环化, 其中在文献中有几个使用铑、铜和钯催化剂的实例。但是, 许多其它技术可用于实现这种联芳偶联, 并且吡啶 A2 的 4- 质子可以同样好地被许多取代基之一替代, 以使用此类反应代替例举的那种。

方法C**[0118] 方案 3. A1 和 A3 之间的最终大环化**

在方案 3 所示的合成中,该合成以将连接基 G 制作到合适的 2-取代、硅保护的 1-苯基乙醇衍生物上开始。这种制作优选是 G-连接基的制成前体的偶联,但如果这不可能,可以如上文所示在许多连续步骤中构建连接基。一旦该连接基完全制成,其经由适当取代的 4-溴吡啶衍生物的 3-位上的 R' 基团偶联。或者,该连接基的一部分已偶联到 A2 环上,可以利用 G-连接基内部的偶联进行 A2 和 A3 环的连接。这一示例中的产物随后硼酸化,以便与氯碘吡啶衍生物 Suzuki 偶联,从而与 A1 氨基吡啶基形成联芳。在苄醇的脱保护后,接着通过铜催化的 Buchwald 醚化到吡啶基氯取代基上而进行大环化反应。

[0119] 在下示合成方案中,使用这些策略中的一些并包括能够构建许多可能的 G-连接基的代表性实例的化学方法的具体实例。能够类似构建本发明的其它化合物的许多其它化学方法是本领域技术人员显而易见的,由于上述方案基本代表了可用于构建大环的不同的时序,所论述的任何中间体和化学方法可适用于任何通用方案。

[0120] A1 的合成子

所有 3-和 5-卤代-2-氨基吡啶的商业可得性和它们与卤素或卤代琥珀酰亚胺的易反应性允许人们制备几乎任何 3,5-二卤代-2-氨基吡啶(Tetrahedron 51, 8649 (1995)、WO 2013/029548、WO 2011/022473、WO 2010/083246),能在最适合在其上运行偶联反应的各位置选择卤素。类似地,3-羟基-2-硝基吡啶可以用 N-卤代琥珀酰亚胺 5-卤素化以形成 2-硝基-3-羟基-5-卤代吡啶(WO 2004/041210),且四种市售 5-卤代-3-羟基吡啶的 2-硝化也允许获得这些化合物(WO 2012/116050)。2-硝基-3-羟基-5-卤代吡啶是本发明的化合物的非常通用的合成子,其又可以就这样用于制备 3-吡啶基醚,转化成磺酸酯,制备上述 2-氨基-3,5-二卤代吡啶的互补偶联配偶体,或可以将它们还原成相应的 2-氨基吡啶并如 WO 2013/132376 中教导的那样使用它们。

[0121] 以略有限的方式,由市售 2-氨基吡啶和 2-氨基-3-羟基吡啶容易获得多种多样的 2-氨基-3,5-二卤代吡啶和 2-氨基-3-羟基-5-卤代吡啶。用 N-卤代琥珀酰亚胺处理 2-氨基吡啶在温和条件下导致 5-卤素化(Chemistry, Eur J 16, 5645 (2010)),在更强力条件下产生 2-氨基-3,5-二卤代吡啶(Tetrahedron 68, 9713 (2012))。用 POBr₃ 处理 2-氨基-3-羟基吡啶产生 2-氨基-3-溴吡啶,其可以在 5-位二次卤化(J. Praktische Chemie 311 40 (1969))。如果需要更多种多样的卤素,在氯-和硝基吡啶上被 TBAF 置换有充足的先例可循(J Med Chem 54, 4735 (2011)),3,5-二碘吡啶的商业可得性允许被胺

或羟基单置换,接着进一步卤化或硝化以制备吡嗪的其它合成子。

[0122] 5-溴吡咯并[2,3-b]吡啶和5-溴吡咯并[2,3-b]吡嗪都是商购可得的,并在碱性条件下容易在3-位与亲电子试剂反应,或容易在5-位发生过渡金属催化的芳基化(尽管它们在一些偶联反应之前可能需要N1-保护)。

[0123] 因此该分子中的A1部分所需的所有合成子是本领域技术人员易得的,并且是使它们容易在公知有机方法中使用以并入最终大环中的形式。

[0124] A2的合成子

A2可选自苯/萘衍生物或选自许多杂芳烃(其可以是单环或双环的)之一,所有这些都是已知的。为了能够形成其所需的两条键——与A1的联芳键和与A3的高度可变的G-连接基,A2需要具有分离的1,2-或1,3-官能团,它们支持与A1合成子上的芳基卤,或是芳基卤会转化成的化合物例如硼酸酯或甲锡烷基衍生物的联芳偶联反应。这使得卤化物(Suzuki, Stille 反应)和氢(Heck-Mizoroki)是存在于这些位置的最佳基团。将要变成G-连接基的定位点的位置极其多变,取决于G-连接基的性质。这都不涉及本领域普通技术人员不熟悉的化学方法。例如,可以通过使用本领域普通技术人员熟悉的方法,尤其是过渡金属催化的方法,在该位置的卤化物上加工来制备几乎任何可想到的连接基,因为它们可以是C-C、C-N、C-O、C-P和C-S键的前体。许多这些化合物可以在连接基已部分构建到A2环中的状态下获得。例如,醚连接基可来自芳族羟基化合物(其可能是环最初合成的形式)。或可以将芳基硝基化合物还原成相应的氨基,其可以被相应的酰基氯酰基化、磷酸化或磺酸化。这适合不存在G₁的化合物。或者如果其是C-C键,可以使用简单甲基、醛(carbaldehyde)或羧酸衍生物作为构建G-连接基的基础,这适合存在G₁的情况。由于芳基卤,特别是芳基溴和芳基碘在多种多样的过渡金属催化的偶联中的反应性非常高,它们可以是具有经由碳或杂原子键合到环或X(无论X具有直接连接到A2上的杂原子还是羰基还是直接键合到A2上的芳族或部分饱和环)上的G₁的化合物的前体。或者也可以不存在X,在这种情况下碳或卤素形式的R'能够直接键合到G₂上,在也不存在G₂的情况下,OH、SH或NH形式的R'能够直接形成与Y的键。用于各种A2-G连接基前体的大量合适的化合物可商购获得,并且大多数这些可能方案都存在文献合成。

[0125] 经由4-位连接到A1上和经由3-位连接到G-连接基上的1-烷基-5-氰基吡啶是A2的非常优选的表现形式。分别通过3,4和4,5-位连接到大环上的其它吡啶,如1,3-和1,5-二烷基吡啶也是优选的。此类化合物容易获得,它们的主要获得途径是1,1-二烷基肼的加成、环化和随后N-脱烷基成乙炔二羧酸酯(Chem Ber 111, 780(1978), Angew Chem 87, 551 (1975))。这些化合物可容易地被亲电子试剂官能化,包括在4-位被卤素官能化(Chem Ber 109, 268 1976),并可以按需要将该羧酸酯转化成甲基或氰基。一旦这完成,可以将3-羟基转化成卤化物或磺酸离去基并用于连接到G-连接基上。在W0 2013/132376中公开了许多这样的操作。

[0126] A3的合成子

A3可选自苯/萘衍生物或选自许多杂芳烃(其可以是单环或双环的)之一,所有这些都是已知的。为了能够形成其所需的两条键——与A1的1-2原子连接基和与A2的高度可变的G-连接基,A3需要将两个连接基互相邻位地置于芳族体系中。该合成子需要含有C-C键,要在此构建与A1的连接基,并且在大多数情况下这可以通过按需要存在醛或羟基甲基

(其可以经由卤化物或磺酸酯转化成许多亚甲基-S、亚甲基-N或亚甲基-C)键来提供。该G-连接基的最佳前体是卤素,因为其如A2论述的那样容易使用本领域普通技术人员熟悉的方法形成C-C、C-N、C-O、C-P和C-S键。在这种情况下,许多优选化合物具有紧邻A3的多联的、直接键合的环,并且如果是芳族的,联芳偶联反应或Buchwald偶联最适合引入直接键合到A3上的Y。但是,如果Y是直接键合到A3上的非芳环,其它官能团,如硝基或羧酸衍生物可能是该合成的更好起点。无论A3直接键合到G₃、Y、G₂还是甚至X上,对A2部分论述的相同优选也适用于此, O、N或S形式的R' 优选用于合成不存在G3的化合物,含碳的R' 基团通常更适合含G3的连接基,R' = 卤素仍得出最大灵活性,以便形成烷基型连接基、(G3)杂原子型连接基(Y)或直接键合的环系(Y)。

[0127] 当A1是A1a时,优选的连接基与A3环的组合是被氟取代的苯基环,以致苄式醚键连接到A1上和酚式醚键连接到G-连接基上。这要求制备2-(1-羟基烷基)-4-氟酚或酚氧的合适前体。许多这样的前体可商购获得,如4-氟-2-酰基酚、4-氟-2-酰基苯胺、4-氟-2-酰基苯甲酸和5-氟-2-卤代酰基苯。对本领域技术人员而言,此类化合物可通过许多途径,包括能控制醇的手性(视情况而定)的种类来转化成所需的1-(3-氟苯基)1-羟基烷基衍生物。在WO 2013/132376中描述了许多这些合成子以适当的方式并入大环中。如果基团L₁是氧原子,可以直接在3-卤代吡啶衍生物上进行Buchwald醚化或有时亲核置换,或可以将醇转化成离去基,例如通过转化成卤化物或磺酸酯,或通过利用Mitsunobu反应和用3-羟基吡啶的羟基置换。在L₁连接基不是氧的情况下,该醇可以被合适的氮、硫或一种碳亲核试剂置换并随后通过过渡金属催化的偶联或亲核置换偶联到卤代吡啶上。

[0128] 当A1是A1b时,对A3环的相同取代模式还要求形成2-羟基(或合成前体)-5-氟酰基苯,尤其是苯甲醛。这些是与A1a是头基(head group)时基本相同的前体并可以以类似方式修饰。但是,它们并入最终产物中并与A1b偶联的方式基本不同于对A1a并入描述的情况。在此,必须在吡咯并吡啶/吡咯并吡嗪的C3与羰基碳之间形成C-C键,这可通过用碱处理该混合物进行,以制备吡咯阴离子,其随后跨羰基双键添加以产生双苄醇。这种醇可以例如用BF₃/三乙基甲硅烷直接还原或可以将其消除以形成1,1-二芳基乙烯,其随后可能手性还原成所需产物,或如果该苄醇是仲醇,其可以在合适的路易斯酸如BF₃存在下用软阳离子(Mg、Zn、Cd等)有机金属试剂置换。关于这种方法的许多实例,参见US 2013/0253197。

[0129] 连接A1和A2

无论在合成中何时连接A1和A2环——无论在早期步骤还是在最终大环化时,所用反应都非常充分有先例可循,具有从中进行选择的大量可能性。在许多情况中,两个芳族配偶体都必须官能化,这两个官能团都被新的碳-碳键替代,但现在主要强调只有一个分子被官能化,另一个用联芳的C-C键替代芳族C-H键,尽管在这种情况下区域化学控制更为困难。已广泛综述了这种化学方法,许多综述和它们涵盖的参考文献经此引用并入本文。“Gold-Catalyzed Direct Arylation” Science 337 1644 (2012), “Rhodium-catalyzed C-H bond arylation of arenes” Topics in Current Chemistry 292, 231 (2010). “Intramolecular oxidative cross-coupling of arenes” Chem Soc Rev 39 540 (2010). “Synthesis of Biaryls” Science of Synthesis 45b 547 (2010). “C(aryl)-O activation of aryl carboxylates in nickel-catalyzed biaryl syntheses” Angew Chem Int Edn 48, 3569 (2009). “Biaryl coupling reaction for natural product

synthesis” Heterocycles 75, 1305 (2008)。

[0130] 构建 G- 连接基

由于 G- 连接基非常多变,需要多种多样的化学方法制备它们,许多化学方法可以预构建到 A2 和 A3 中。例如当连接基涉及直接连接到 A2 或 A3 上的 C-C 键时,在 A2 或 A3 合成子上的连接点使用羧酸、醛或羟基甲基通常有利于形成连接基。如果该连接基是部分或完全不饱和环,在 A2 或 A3 上存在卤素并使用上一段中提到的类型的联芳型偶联可能更有效,或可以将 X/Y 环直接制作到碳定位点上,特别如果其是羧酸酯衍生物的话。

[0131] 由于它们的模块性质,可以利用简单反应,如亲核置换、酰化、磺化等由简单的公知片段大量连结更复杂的 G- 连接基,这些较大片段随后比如并入(初始)大环中。这可能涉及过渡金属偶联反应,其中初始 A2-G- 连接基或 A3-G- 连接基键之一在一个片段上以卤化物 / 磺酸酯为代表,在另一片段上以硼酸酯 / 甲锡烷为代表,或其可能涉及在其偶联到 A2 或 A3 上时形成的一部分 G- 连接基,例如 G- 连接基磷盐与 A2- 三聚乙醛(araldehyde)的 Wittig 反应,任选随后还原。

[0132] 许多 G- 连接基相当简单,如 - 氧基乙氧基 -, 在这样的情况中可以非常直接地制备,例如使 A2- 环和 A3- 环都是芳基醇,以便可以在 A2 片段上与 2- 溴乙醇进行比如 Mitsunobu 反应,然后用衍生自 A3 环羟基的醇盐置换卤化物。涉及简单胺或硫代衍生物(或它们的各种氧化硫高级同系物)的其它情况可以如下制备:提供苄基或高苄基(homobenzylic)醇或卤化物,其可以连续被氮或硫置换,然后使用本领域技术人员公知的反应适当改变它们的氧化还原或烷基化状态。也可以考虑利用 Wittig/Peterson 类型的烯化或使用 Grubbs 或 Hoveyda 催化剂的烯烃复分解反应连接 G_1 - G_3 的更大含碳片段,其中 n 是 2 或 3。可以制作其它连接基,已通过进行直接化学修饰连结整个 G- 连接基链。例如可容易通过多种多样的技术(包括 Heck 型羰基化、极性反转羰基阴离子烷基化和有机金属加成到羧酸衍生物上)引入 G- 连接基链中的羰基可以转化成肟、腙(hydraxzones)、二氟甲基、烯基、烷基、氨基和羟基(都在还原步骤后)等。

[0133] 可以逐段构建更复杂的连接基。例如可通过首先经由简单 C- 烷基化将磷酸二酯添加到已连接到 A3 上的 G3 上而并入磷酰胺酸酯(phosphonamidoate)。可以将酯水解,并用 PCl_5 将酸转化成磷酰二氯,然后用 1 当量胺处理,其可以连接到 A2 上以完成 G- 连接基原子,接着最终乙醇分解以制备 O- 乙基磷酰胺酸酯。类似地,可以如下将磺基肟添加到该链中:取已经完成的含硫醚的链、然后选择性氧化亚砷,其随后被次氯酸叔丁酯氧化,接着添加氨。

[0134] 上文显示了用于组合大环的一些通用方案,下面是用于制备本发明的代表性实例的合成途径的一些说明性实例。

[0135] 治疗方法

本发明还涉及治疗方法和用途,包括仅给予本发明的化合物或其可药用盐或与其它治疗剂或缓和剂结合给予本发明的化合物或其可药用盐。

[0136] 在一个实施方案中,本发明涉及治疗或抑制哺乳动物的细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成的方法,包括给予所述哺乳动物治疗有效量的本发明的化合物或其可药用盐。

[0137] 在另一实施方案中,本发明涉及治疗或抑制哺乳动物的细胞增殖、细胞侵袭、转

移、凋亡或血管生成的方法,包括与第二治疗剂结合给予所述哺乳动物治疗有效量的本发明的化合物或其可药用盐,其中本发明的化合物和所述第二治疗剂的总量有效治疗或抑制所述细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成。

[0138] 在一个实施方案中,所述第二治疗剂是选自有丝分裂抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、嵌入抗生素、生长因子抑制剂、辐射、细胞周期抑制剂、酶、拓扑异构酶抑制剂、生物响应改性剂、抗体、细胞毒素、抗激素药和抗雄激素药的抗肿瘤剂。

[0139] 在另一些实施方案中,所述细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成由 ALK、ALK-EML-4 融合蛋白、AXL、Aur B & C、突变体 BCR-ABL、BLK、Eph6B、HPK、IRAK1 & 3、LCK、LTK、各种 MEKKs、RON、ROS1、SLK、STK10、TIE1 & 2 和 TRKs1-3 介导。

[0140] 在另一实施方案中,所述细胞增殖、细胞侵袭、转移、凋亡或血管生成与选自基底细胞癌、髓母细胞瘤、肝癌、横纹肌肉瘤、肺癌、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内黑色素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、结肠癌、乳腺癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、尿道癌、阴茎癌、前列腺癌、慢性或急性白血病、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌、中枢神经系统(CNS)肿瘤、原发性 CNS 淋巴瘤、脊髓轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤的癌症或一种或多种上述癌症的组合相关联。

[0141] 本发明的另一实施方案涉及用作药剂,特别用于治疗其中 ALK 和 / 或 ALK 融合蛋白(例如 EML4-ALK)活性的抑制可引发益处的疾病(如癌症)的本发明的化合物。本发明的再一实施方案涉及本发明的化合物或其可药用盐用于制备治疗 ALK 介导的疾病和 / 或病症,特别是上列疾病和 / 或病症的具有 ALK 抑制活性的药物的用途。

[0142] 在另一实施方案中,本发明涉及哺乳动物的疼痛,包括急性疼痛;慢性疼痛;神经性疼痛;炎性疼痛(包括例如骨关节炎疼痛、类风湿关节炎疼痛);内脏痛;伤害性疼痛,包括术后疼痛;和涉及内脏、胃肠道、颅结构、肌肉骨骼系统、脊柱、泌尿生殖系统、心血管系统和 CNS 的混合疼痛类型,包括癌痛、背痛和口颌面疼痛的治疗方法,包括给予所述哺乳动物治疗有效量的本发明的化合物或其可药用盐。如本文所考虑的,术语“疼痛”包括急性疼痛、慢性疼痛、神经性疼痛、炎性疼痛、内脏痛、伤害性疼痛和涉及内脏、胃肠道、颅结构、肌肉骨骼系统、脊柱、泌尿生殖系统、心血管系统和中枢神经系统的混合疼痛类型,包括癌痛、背痛和口颌面疼痛。

[0143] 术语“治疗有效量”是指在一定程度上缓解治疗的失调症的一种或多种症状的化合物的给药量。关于癌症治疗,治疗有效量是指具有减小肿瘤尺寸、抑制(即减慢或停止)肿瘤转移、抑制(即减慢或停止)肿瘤生长或肿瘤侵袭和 / 或在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种病征或症状的作用的量。

[0144] 主治诊断医师(作为本领域技术人员)利用常规技术和通过观察在类似情况下获得的结果,可以容易地确定治疗有效量。在确定治疗有效量(剂量)时,主治诊断医师考虑许多因素,包括但不限于:哺乳动物的物种;其体型、年龄和一般健康状况;涉及的具体疾病;疾病的侵犯程度或严重性;个别患者的响应;给药的特定化合物;给药模式;给药制剂特有的生物利用度;所选给药方案;伴随用药;和其它相关情况。

[0145] 除非另行指明,本文所用的术语“治疗”是指逆转、减轻、抑制该术语适用的失调症或病症或此类失调症或病症的一个或多个症状的进程或预防它们。术语“治疗”也指如上

文刚刚定义的“治疗”的治疗行为。术语“治疗”还包括哺乳动物的辅助治疗。

[0146] 本文所用的“癌症”是指由异常细胞生长引起的任何恶性和 / 或侵袭性生长或肿瘤,包括以形成它们的细胞类型命名的实体瘤、血癌、骨髓癌或淋巴系统癌。实体瘤的实例包括但不限于肉瘤和癌。血癌的实例包括但不限于白血病、淋巴瘤和骨髓瘤。术语“癌症”包括但不限于源于体内特定部位的原发癌、已从其起始位置扩散到身体其它部位的转移癌、原始原发癌在缓解后的复发、和第二原发癌——之前有不同类型的癌症史的人的新发原发癌。

[0147] 在另一实施方案中,本发明提供抑制细胞增殖的方法,包括使细胞与有效抑制细胞增殖的量的本发明的化合物或其可药用盐接触。在另一实施方案中,本发明提供诱发细胞凋亡的方法,包括使细胞与有效诱发细胞凋亡的量的本文所述的化合物接触。

[0148] “接触”是将使本发明的化合物或可药用盐和表达 ALK 或在特定细胞类型中起到转化作用的其它靶激酶之一的细胞以这样的方式放在一起,使得该化合物可以直接或间接地影响 ALK 或其它激酶的活性。接触可以体外(即在人工环境中,例如但不限于在试管或培养基中)或体内(即在活体,例如但不限于小鼠、大鼠或兔子内)实现。

[0149] 在一些实施方案中,所述细胞在细胞系,如癌细胞系中。在另一些实施方案中,所述细胞在组织或肿瘤中,并且该组织或肿瘤可以在哺乳动物(包括人)体内。

[0150] 可以通过能将所述化合物递送至作用位点的任何方法实现本发明的化合物的给药。这些方法包括口服途径、十二指肠内途径、非肠道注射(包括静脉、皮下、肌内、血管内或输注)、局部和直肠给药。

[0151] 可以调节给药方案以提供最佳的所需响应。例如,可以给予单次推注(bolus),可以随时经过给予几个分剂量或可以如治疗情况的紧急状况所指示成比例降低或提高剂量。为了易于给药和剂量一致,以单位剂型配制非肠道组合物尤其有利。

[0152] 本文所用的单位剂型是指适合作为待治疗的哺乳动物用的单一剂量的物理分立单位;各单位含有与所需药物载体结合的、经计算产生所需治疗作用的预定量的活性化合物。本发明的单位剂型的规格取决并直接依赖于(a) 该化疗剂的独特特性和要实现的特定治疗或预防作用,和(b) 用于治疗个体敏感性的此类活性化合物的配混领域中的固有限制。

[0153] 适当的剂量随治疗的病症的类型和严重程度而变,并可以包括单剂或多剂。主治诊断医师理解对任何特定哺乳动物而言,应根据个体需要和执行或监督组合物给药的人员的专业判断而随时间调整具体的给药方案,本文所列的剂量范围仅是示例性的并且无意限制所要求保护的组合物的范围或实践。例如,可以根据药代动力学或药效学参数(可能包括临床效应,如毒效和 / 或实验室值)来调整剂量。因此,本发明包括如技术人员确定的患者内剂量递增。化疗剂的适当剂量和给药方案的确定是相关领域中公知的并被理解为在获悉本文公开的教导内容的技术人员的能力范围内。

[0154] 可以通过在动物模型中比较它们的体外活性和体内活性来确定本发明的化合物的有效剂量。需要用于治疗的化合物或其活性盐或衍生物的量不仅随所选的特定盐而变,还随给药途径、治疗的病症的性质以及患者的年龄和身体状况而变,最终由主治医师或临床医师裁量。

[0155] 本发明的化合物可以以每天大约 0.1 至大约 2,000 毫克的剂量水平给药于患者。

对体重大约 70 公斤的正常成年人而言,每天每公斤体重大约 0.01 至大约 10 毫克的剂量是优选的。但是,所用的具体剂量可以变化。例如,剂量可取决于许多因素,包括患者的要求、治疗的病症的严重程度和所用化合物的药理活性。对特定患者的最佳剂量的确定是本领域技术人员公知的。在一些情况中,低于上述范围下限的剂量水平可能绰绰有余,而在另一些情况中,可以使用更大剂量而不会造成有害副作用,前提条件是将这样的更大剂量先分成几个较小剂量以供全天给药。

[0156] 本发明的药物组合物可以以散装、单个单位剂量或多个单位剂量的形式制备、包装或出售。本文所用的“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的分立量。活性成分的量通常等于给予个体的活性成分的剂量或这种剂量的方便的分数,例如这种剂量的一半或 1/3。

[0157] 活性成分、可药用载体和任何附加成分在本发明的药物组合物中的相对量可以变化,取决于治疗的个体的身份、体型和身体状况并进一步取决于该组合物的给药途径。例如,该组合物可包含 0.1% 至 100% (w/w) 的活性成分。

[0158] 适用于递送本发明的化合物的药物组合物及其制备方法是本领域技术人员显而易见的。这样的组合物及其制备方法可见于例如 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 第 19 版 (Mack Publishing Company, 1995), 其公开内容全文经此引用并入本文。

[0159] 本发明的化合物可以口服给药。口服给药可能涉及吞服,以使该化合物进入胃肠道,或可以采用口腔或舌下给药,由此该化合物直接从口腔进入血流。适合口服给药的制剂包括固体制剂,如片剂、含颗粒、液体或粉末的胶囊、锭剂(包括液体填充的)、咀嚼剂、多-和纳米-微粒剂、凝胶剂、固溶体、脂质体、膜剂(包括粘膜贴片)、卵丸剂(ovules)、喷雾剂和液体制剂。

[0160] 液体制剂包括混悬液、溶液、糖浆和酏剂。此类制剂可用作软胶囊或硬胶囊剂的填料,并通常包括载体,例如水、乙醇、聚乙二醇、丙二醇、甲基纤维素或合适的油,以及一种或多种乳化剂和/或助悬剂。也可以通过固体的重构制备液体制剂。

[0161] 本发明的化合物也可用在速溶、速崩的剂型中,例如 Liang 和 Chen 的 Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11(6), 981986 (2001) 中描述的那些,其公开内容全文经此引用并入本文。

[0162] 对于片剂剂型,根据剂量,药物可构成剂型的 1 重量%至 80 重量%,更通常构成剂型的 5 重量%至 60 重量%。除药物外,片剂通常还含有崩解剂。崩解剂的实例包括淀粉羟乙酸钠、羧甲基纤维素钠、羧甲基纤维素钙、交联羧甲基纤维素钠、交联维酮、聚乙烯吡咯烷酮、甲基纤维素、微晶纤维素、低级烷基取代的羟丙基纤维素、淀粉、预胶凝淀粉和海藻酸钠。通常,崩解剂占剂型的 1 重量%至 25 重量%,优选 5 重量%至 20 重量%。

[0163] 通常使用粘合剂以赋予片剂制剂内聚性。合适的粘合剂包括微晶纤维素、明胶、糖、聚乙二醇、天然和合成树胶、聚乙烯吡咯烷酮、预胶凝淀粉、羟丙基纤维素和羟丙基甲基纤维素。片剂还可含有稀释剂,如乳糖(一水合物、喷雾干燥的一水合物、无水的等)、甘露醇、木糖醇、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、微晶纤维素、淀粉和二水合磷酸氢钙。

[0164] 片剂还可任选包含表面活性剂,如十二烷基硫酸钠和吐温 80,以及助流剂,例如二氧化硅和滑石。当存在时,表面活性剂可占片剂的 0.2 重量%至 5 重量%,助流剂可占片剂

的 0.2 重量 % 至 1 重量 %。

[0165] 片剂通常还含有润滑剂,如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、十八烷基富马酸钠以及硬脂酸镁与十二烷基硫酸钠的混合物。润滑剂通常占片剂的 0.25 重量 % 至 10 重量 wt%、优选占片剂的 0.5 重量 % 至 3 重量 %。

[0166] 其它可能的成分包括抗氧化剂、着色剂、调味剂、防腐剂和掩味剂。

[0167] 片剂混合物可以直接压制或用辊压制以形成片剂。或者,片剂混合物或混合物的一部分可在压片前湿法造粒、干法造粒或熔融造粒、熔体凝固或挤出。最终制剂可能包含一个或多个层,并可以是包衣或未包衣的;其甚至可以装入胶囊。

[0168] 在 H. Lieberman 和 L. Lachman 的 "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X) 中论述了片剂的配制。

[0169] 上文论述的各种给药类型的上述制剂可以配制成速释和 / 或调释(modified release)的。调释制剂包括延迟释放、持续释放、脉冲释放、受控释放、靶向释放和程序化释放。在美国专利 No. 6,106,864 中描述了用于本发明目的的合适的调释制剂。在 Verma 等人, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001) 中可见其它合适的释放技术的细节,例如高能分散体和渗透和包衣粒子。在 WO 00/35298 中描述了使用咀嚼胶(chewing gum)实现受控释放。

[0170] 本发明的化合物也可以直接给药到血流中,肌肉中或内脏器官中。合适的肠道外给药方式包括静脉内、动脉内、腹膜内、鞘内、心室内、尿道内、胸骨内、颅内、肌肉内和皮下。合适的肠道外给药装置包括针(包括微针)注射器、无针注射器和输注技术。

[0171] 肠道外制剂通常是水溶液,其可以含有赋形剂,如盐、碳水化合物和缓冲剂(优选到 3 至 9 的 pH 值),但是,对于一些用途,它们更适合配制成无菌非水溶液或要与合适的媒介物,如无菌无热原水结合使用的干燥形式。

[0172] 使用本领域技术人员公知的标准制药技术,可容易地实现肠道外制剂在无菌条件下的制备(例如通过冻干)。

[0173] 可以使用适当的配制技术,例如加入增溶剂来提高肠道外溶液制备中所用的式(I)的化合物的溶解度。

[0174] 肠道外给药制剂可以配制成速释和 / 或调释的。因此,本发明的化合物可以配制成固体、半固体或触变液以作为提供活性化合物的调释的植入式储库剂(depot)给药。此类制剂的实例包括涂有药物的支架和聚(乙交酯-dl-丙交酯)或 PGLA 微球。

[0175] 本发明的化合物可以与可溶大分子体,如环糊精及其合适的衍生物或含聚乙二醇的聚合物结合以改进它们以任何上述给药模式使用时的溶解度、溶出速率、掩味效果、生物利用度和 / 或稳定性。例如,药物-环糊精复合物据发现通常可用于大多数剂型和给药途径。可以使用包合和非包合复合物。作为与药物直接复合的替代方案,环糊精可以用作辅助添加剂,即作为载体、稀释剂或增溶剂。最常用于这些用途的是 α -、 β - 和 γ -环糊精,其实例可见于国际专利申请 WO 91/11172、WO 94/02518 和 WO 98/55148。

[0176] 术语“联合治疗”是指本发明的化合物与至少一种附加药物或药剂一起相继或同时给药。联合治疗包括在分开的剂型中或在相同药物制剂中使用本发明的化合物和其它治疗剂。本发明的化合物可以与一种或多种治疗剂联合使用(同时、相继或分别给药)。

[0177] 在本发明的一个实施方案中,与本发明的化合物和本文所述的药物组合物联合使用的抗癌剂是抗血管生成剂(例如阻止肿瘤形成新的血管的试剂)。抗血管生成剂的实例包括例如 VEGF 抑制剂、VEGFR 抑制剂、TIE-2 抑制剂、PDGFR 抑制剂、血管生成素抑制剂、PKC α 抑制剂、CQX-2 (环加氧酶 II) 抑制剂、整合素 (α -v/ β -3)、MMP-2 (基质金属蛋白酶 2) 抑制剂和 MMP-9 (基质金属蛋白酶 9) 抑制剂。优选的抗血管生成剂包括舒尼替尼 (SutentTM)、贝伐单抗 (AvastinTM) (AG 13736)。

[0178] 附加的抗血管生成剂包括瓦他拉尼 (CGP 79787)、索拉非尼 (NexavarTM) (NexavarTM), octasodium) (MacugenTM) (ZactimaTM) (PF-0337210 (Pfizer))、SU 14843 (Pfizer)、AZD 2171 (AstraZeneca)、雷珠单抗 (LucentisTM)、NeovastatTM (AE 941)、四硫钼酸盐 (tetrathiomolybdate) (CoproxaTM) (AMG 706 (Amgen))、VEGF Trap (AVE 0005)、CEP 7055 (Sanofi-Aventis)、XL 880 (Exelixis)、替拉替尼 (BAY 57-9352) 和 CP-868, 596 (Pfizer)。

[0179] 可以与本发明的化合物和本文所述的药物组合物联合使用的抗血管生成剂的其它实例包括塞来昔布 (CelebrexTM) (DynastatTM) (deracoxib) (SC 59046)、罗美昔布 (PreigeTM) (BextraTM) (VioxxTM) (CarerTM) (IP 751 (Invedus))、SC-58125 (Pharmacia) 和依托考昔 (ArcoxiaTM)。其它抗血管生成剂包括依昔舒林 (AptosynTM)、双水杨酸酯 (AmigesicTM)、二氟尼柳 (DolobidTM) (MotrinTM) (OrudisTM) (RelafenTM) (FeldeneTM)、萘普生 (AleveTM)、NaprosynTM)、双氯芬酸 (VoltarenTM)、消炎痛 (IndocinTM) (ClinorilTM) (ItoTM) (metin) (TolectinTM) (LodineTM) (ToradolTM) (DayproTM) (ABT 510 (Abbott))、阿雷司他 (ApratastatTM) (TMI 005)、AZD 8955 (AstraZeneca)、incyclinide (MetastatTM) (PCK 3145 (Procyon))。其它抗血管生成剂包括阿曲汀 (NeotigasonTM)、plitidepsin (aplidineTM)、cilengtide (EMD 121974)、康普瑞汀 (CA4P)、芬维 A 胺 (fenretinide) (4 HPR)、常山酮 (TemozolomideTM) (PanzemTM) (2- 甲氧雌二醇)、PF-03446962 (Pfizer)、瑞马司他 (BMS 275291)、卡妥索单抗 (RemovabTM) (RevlimidTM) (EVIZONTTM)、沙利度胺 (ThalomidTM) (UkrainTM) (NSC 631570)、VitaxinTM (MEDI 522) 和唑来膦酸 (ZometaTM)。

[0180] 在另一实施方案中,该抗癌剂是所谓的信号转导抑制剂(例如抑制控制细胞生长、分化和存活的基本过程的调节分子在细胞内交流的方式)。信号转导抑制剂包括小分子、抗体和反义分子。信号转导抑制剂包括例如激酶抑制剂(例如酪氨酸激酶抑制剂或丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂)和细胞周期抑制剂。信号转导抑制剂更具体包括例如法呢基蛋白转移酶抑制剂、EGF 抑制剂、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1 R 抑制剂、MEK、c-Kit 抑制剂、FLT-3 抑制剂、K-Ras 抑制剂、PI3 激酶抑制剂、JAK 抑制剂、STAT 抑制剂、Raf 激酶抑制剂、Akt 抑制剂、mTOR 抑制剂、P70S6 激酶抑制剂、WNT 通路抑制剂和所谓的多靶向激酶抑制剂。优选的信号转导抑制剂包括吉非替尼 (IressaTM) (ErbTM) (tuxTarcevaTM) (HerceptinTM) (SutentTM) (GleevecTM)

[0181] 可以与本发明的化合物和本文所述的药物组合物联合使用的信号转导抑制剂的另一些实例包括 BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb)、洛那法尼 (Sarasarpelitrexol (AG 2037))、马妥珠单抗 (EMO 7200)、尼妥珠单抗 (TheraCIMTM) (h-R3VectibixTM) (ZactimaTM) (SB 786034)、ALT 110 (Alteris Therapeutics)、BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) 和 CerveneTM (TP 38)。信号转导抑制剂的其它实例包括 PF-2341 066 (Pfizer)、PF-299804 (Pfizer)、卡奈替尼、帕妥珠单抗 (OmnitargTM) (TycerbTM) (EKB 569)、米替福新 (MiltefosinTM) (BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb))、Lapuleucel-T (NeuvenceTM) (NeuVaxTM) (E75 癌症疫苗)、OsideTM (TAK-165)、帕尼单抗

(VectibixTykerbEKB 569)和帕妥珠单抗(OmnitargARRY 142886 (Array Biopharm)、依维莫司(CerticanEndeavortemsirolimus)(ToriseIAP 23573 (ARIAO)。另外,其它信号转导抑制剂包括 XL 647 (Exelixis)、索拉非尼(NexavarLE-AON (Georgetown University)和 GI-4000 (Globelimmune)。其它信号转导抑制剂包括 ABT 751 (Abbott)、alvocidib(夫拉平度)、BMS 387032(Bristol Myers)、EM 1421(Erimos)、N-(3-氯-1H-吡啶-7-基)-1,4-苯二磺酰胺(indisulam)(E 7070)、seliciclib (CYC 200)、BIO 112 (Onc Bio)、BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb)、PO 0332991 (Pfizer)和 AG 024322 (Pfizer)。

[0182] 本发明考虑本发明的化合物与经典抗肿瘤剂一起使用。经典抗肿瘤剂包括激素调节剂如激素、抗激素、雄激素激动剂、雄激素拮抗剂和抗雌激素治疗剂、组蛋白去乙酰化酶(HOAC)抑制剂、基因沉默剂或基因活化剂、核糖核酸酶、proteosomics、拓扑异构酶 I 抑制剂、喜树碱衍生物、拓扑异构酶 II 抑制剂、烷基化剂、抗代谢物、聚(AOP-核糖)聚合酶-1(PARP-1)抑制剂、微管蛋白抑制剂、抗生素、植物来源的纺锤体抑制剂、铂配位化合物、基因治疗剂、反义寡核苷酸、血管靶向剂(VTAs)和他汀类。

[0183] 与本发明的化合物联合使用的抗肿瘤剂的实例包括 Velcade (硼替佐米)、9-氨基喜树碱、贝洛替康、喜树碱、二氟替康、edotecarin、依喜替康(Daiichi)、吉马替康、10-羟基喜树碱、伊立替康 HCl (Camptosar)、勒托替康、Orathecin (鲁比替康, Supergen)、拓扑替康、喜树碱、10-羟基喜树碱、9-氨基喜树碱、伊立替康、edotecarin、拓扑替康、阿柔比星、阿霉素、氨茶非特、氨柔比星、蒽环霉素(annamycin)、柔红霉素、多柔比星、依沙芦星、表柔比星、依托泊苷、伊达比星、加柔比星、羟基脲、奈莫柔比星、米托蒽醌(mitoxantrone)、吡柔比星、匹杉琼(pixantrone)、丙卡巴肼、蝴蝶霉素、索布佐生、他氟泊苷(tafluposide)、戊柔比星、Zinecard (右丙亚胺)、氮芥 N-氧化物、环磷酰胺、六甲蜜胺、AP-5280、apaziquone、brostallicin、苯达莫司汀、白消安、卡波醌、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、达卡巴嗪、雌莫司汀、福莫司汀、葡磷酰胺、异环磷酰胺、洛莫司汀、马磷酰胺、氮芥(mechlorethamine)、美法仑、二溴甘露醇、二溴卫矛醇、丝裂霉素 C、米托蒽醌、尼莫司汀、雷莫司汀、替莫唑胺、噻替哌和铂配位的烷基化化合物,如顺铂、Paraplatin (卡铂)、依铂、洛铂、奈达铂、Eloxatin (奥沙利铂, Sanofi)、链脲霉素、赛特铂(satrplatin)及其组合。

[0184] 本发明还考虑本发明的化合物与二氢叶酸还原酶抑制剂(如甲氨蝶呤和三甲曲沙葡萄糖醛酸盐)、嘌呤拮抗剂(如 6-巯基嘌呤核糖苷、巯嘌呤、6-巯鸟嘌呤、克拉屈滨、氯法拉滨(Clolar)、氟达拉滨、奈拉滨和雷替曲塞)、嘧啶拮抗剂(如 5-氟尿嘧啶)、Alimta (培美曲塞二钠(premetrexed disodium))、卡培他滨(Xeloda TM)、阿糖胞苷、Gemzarocfosfate)、磷酸盐硬脂酸盐、缓释和脂质体形式)、依诺他滨、5-阿扎胞苷(Vidaza)、地西他滨和乙炔基胞苷)和其它抗代谢物如依氟鸟氨酸、羟基脲、甲酰四氢叶酸、诺拉曲塞(Thymitaq)、3-氨基吡啶-2-甲醛-硫代半卡巴脲(triapine)、三甲曲沙和 N-(5-[N-(3,4-二氢-2-甲基-4-氧代喹啉-6-基甲基)-N-甲基氨基]-2-噻吩甲酰)-L-谷氨酸及其组合一起使用。

[0185] 在与本发明的化合物,任选与一种或多种其它药剂的联合疗法中使用的经典抗肿瘤细胞毒素剂的其它实例包括紫杉醇白蛋白结合颗粒注射悬液(Abraxane) (Abraxis BioScience, Inc.)、巴他布林(Batabulin) (Amgen)、长春氟宁(Bristol-Myers Squibb Company)、放线菌素 D、博来霉素、丝裂霉素 C、新制癌菌素(Zinostatin)、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨(Navelbine)、多西他赛(Taxotere)、奥他赛、紫杉醇(包

括 Taxoprexin, 一种 DHA/ 紫杉醇缀合物)、顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂(Eloxatin)、赛特铂、伊立替康(Camptosar)、卡培他滨(Xeloda)、奥沙利铂(Eloxatin)、多西他赛阿利维 A 酸(Taxotere alitretinoin)、Canfosfamide (TelcytaDMXAA (Antisoma)、伊班膦酸、L- 天冬酰胺酶、培门冬酶(OncasparEfaproxyn - 放射疗法)、贝沙罗汀(TargretinTheratopeBiomira)、维甲酸(VesanoidTrizaoneXcytrin CotaramAb) 和 NBI-3001 (Protox Therapeutics)、聚谷氨酸 - 紫杉醇(Xyotax

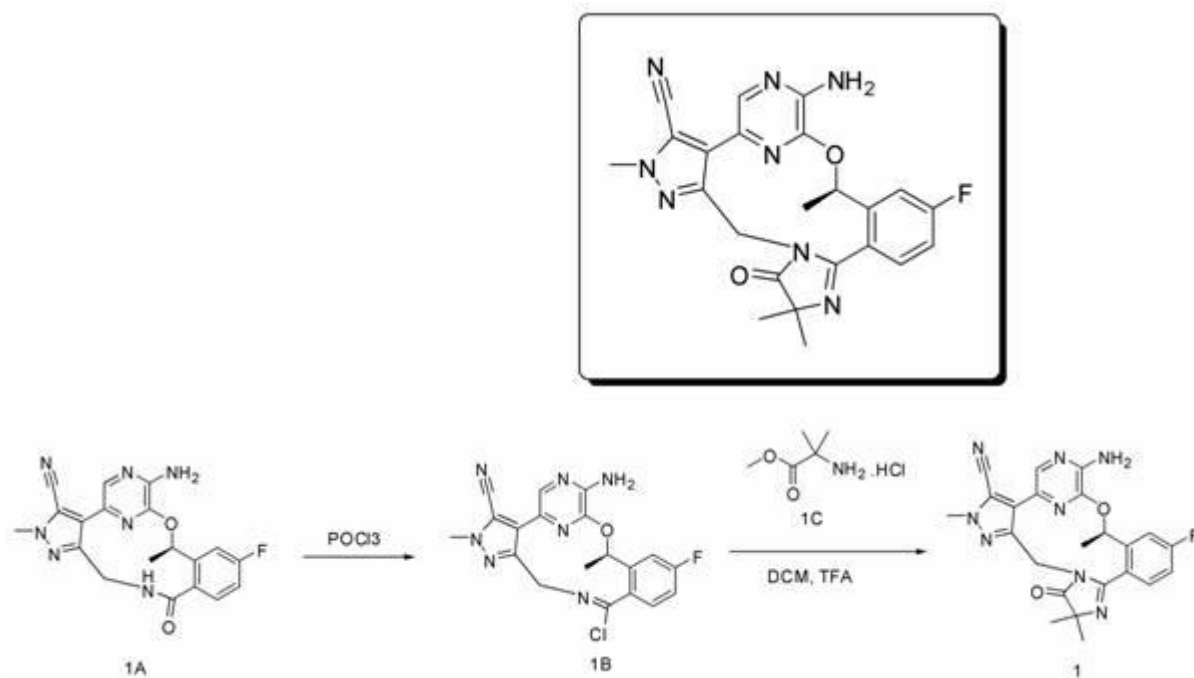
[0186] 实施例

缩写

DMSO	二甲亚砜
DTT	二硫苏糖醇
ATP	三磷酸腺苷
EDTA	乙二胺四乙酸
K_i	酶抑制常数
DMEM	Dulbecco 改良 Eagle 培养基
NCS	新生牛血清
PBS	磷酸盐缓冲盐水
PMSF	苯基甲磺酰氟
ELISA	酶联免疫吸附测定
IgG	免疫球蛋白 G
FBS	胎牛血清
BDNF	脑源性神经营养因子。

[0187] 本发明的化合物的合成

实施例 1. 化合物 1 的合成



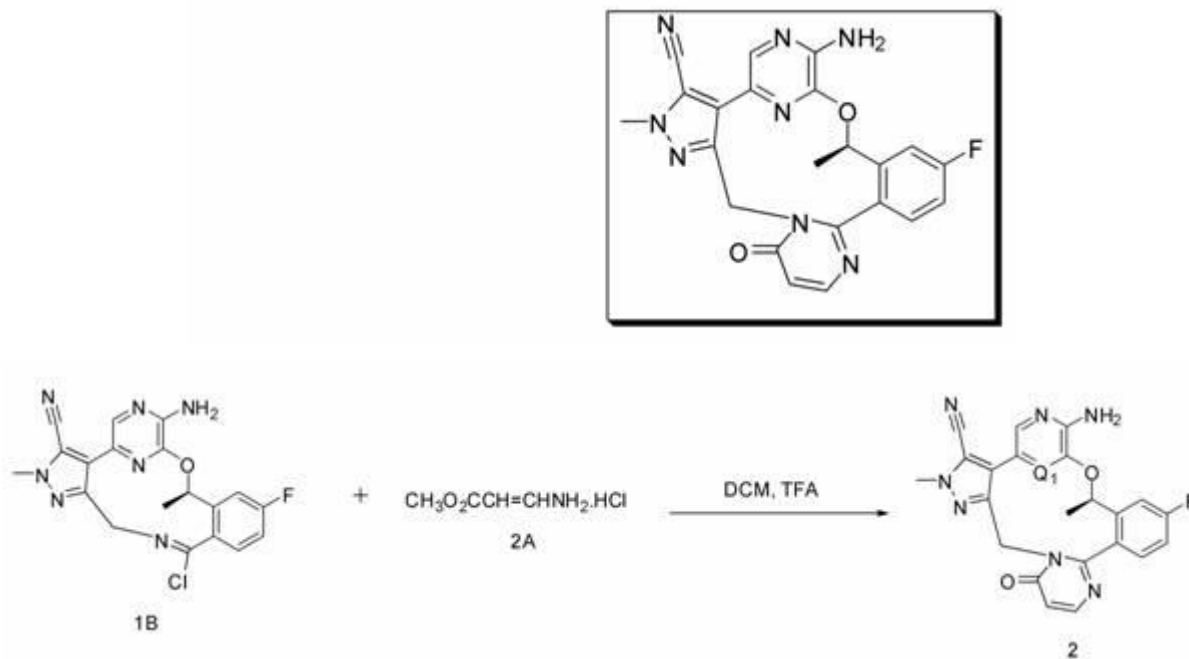
化合物 1A 是已知化合物并在 W02013132376A1, 第 395 页中作为实施例 104 描述了合

成。

[0188] 步骤 1. 将化合物 1A 与纯 POCl₃ 混合并在室温下搅拌 30 分钟,然后在真空中除去 POCl₃ 以产生亚氨基氯 (iminochloride) 1B。

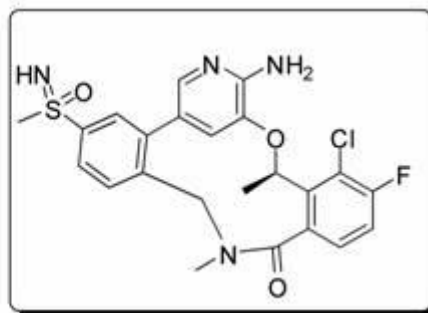
[0189] 步骤 2. 向 1B 在二氯甲烷中的溶液中加入 1C (1.1 摩尔当量),接着加入 TEA (1.2 当量)。所得混合物在室温下搅拌 8 小时。加入饱和 NH₄Cl 溶液,分离两层,水层用 DCM 萃取三次,合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并在真空中浓缩。残留物通过色谱法进一步提纯以产生目标产物 1。

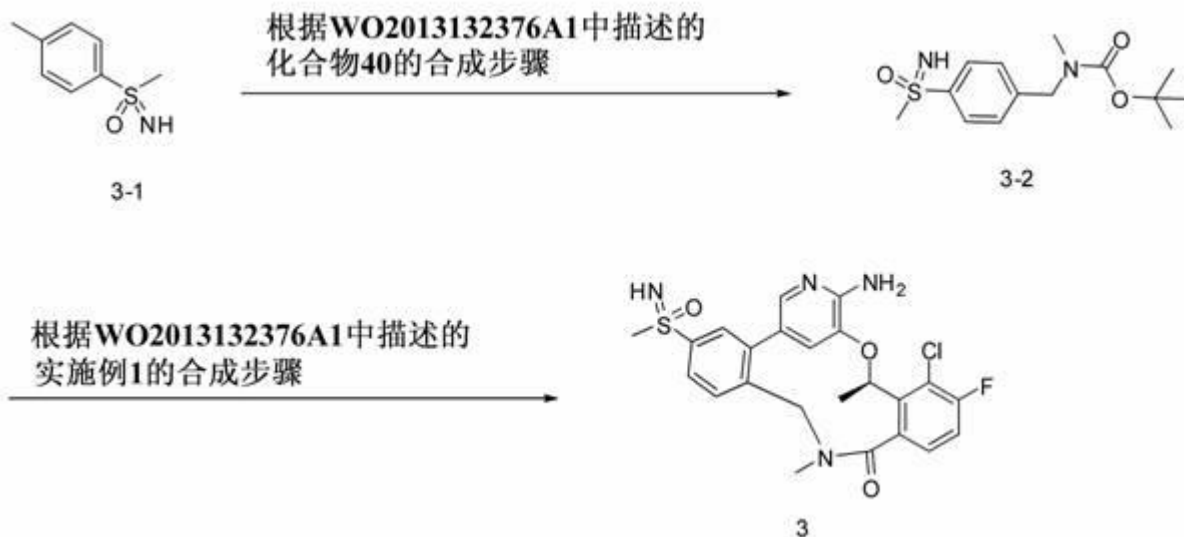
[0190] 实施例 2. 化合物 2 的合成



向 1B 在二氯甲烷中的溶液中加入 2A (1.1 摩尔当量),接着加入 TEA (1.2 当量)。所得混合物在室温下搅拌 8 小时。加入饱和 NH₄Cl 溶液,分离两层,水层用 DCM 萃取三次,合并的有机相经 Na₂SO₄ 干燥,过滤并在真空中浓缩。残留物通过色谱法进一步提纯以产生目标产物 2。

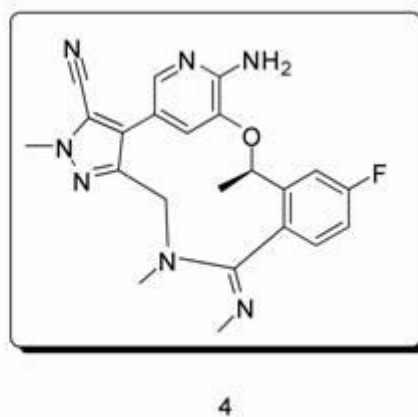
[0191] 实施例 3. 化合物 3 的合成

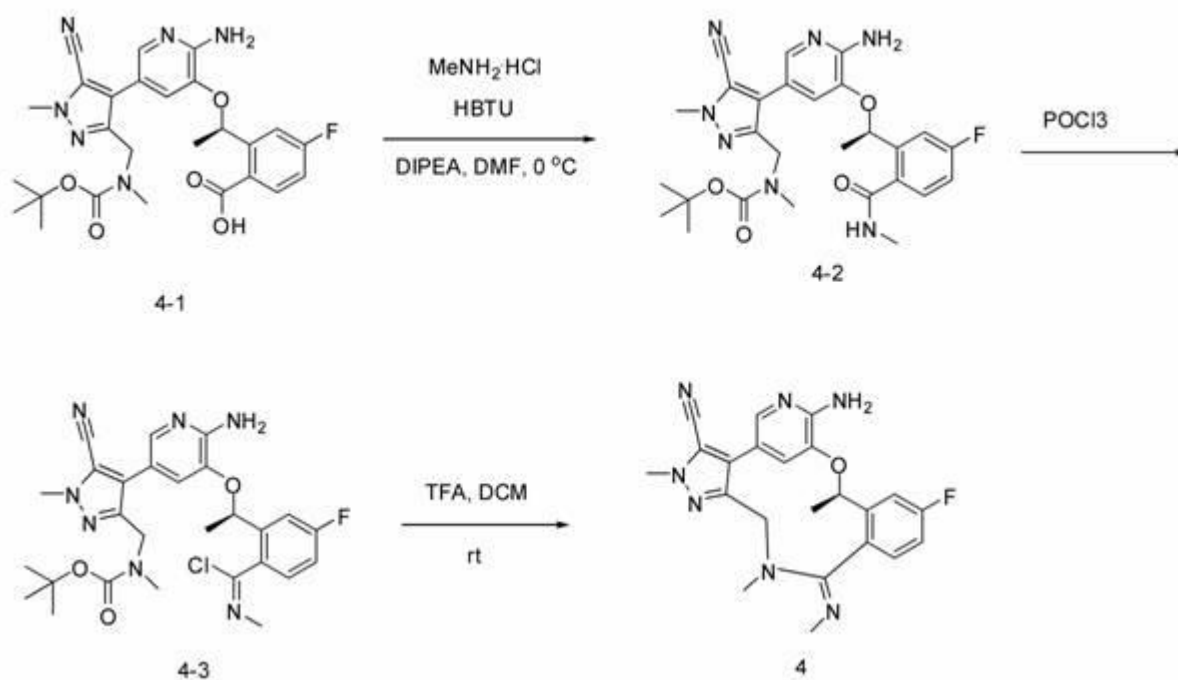




根据专利申请 W02013132376A1 中描述的用于合成化合物 40 的实验步骤将化合物 3-1 转化成 3-2。根据同一专利申请中所示用于合成实施例 1 的实验步骤将化合物 3-2 转化成目标产物 3。

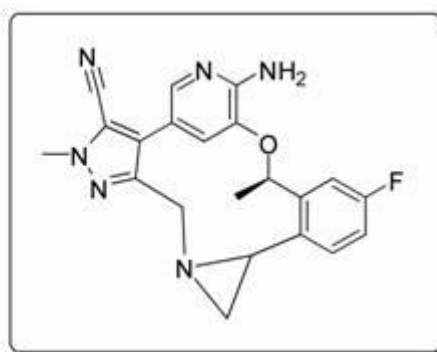
[0192] 实施例 4. 化合物 4

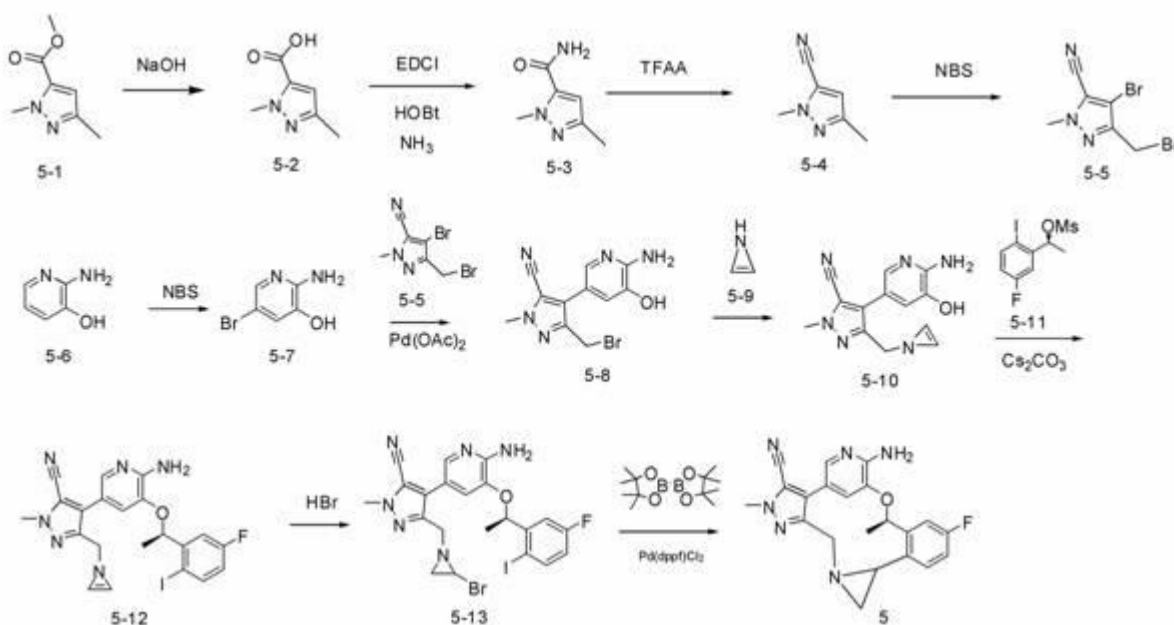




化合物 4-1 是已知化合物并在 W02013132376A1 中作为化合物 341 描述了合成。用偶联剂如 HBTU 处理化合物 4-1, 然后在碱如 DIPEA 存在下与甲胺盐酸盐原位反应以产生化合物 4-2。化合物 4-2 与 POCl₃ 反应产生化合物 4-3, 其用 TFA 处理以除去 BOC 保护基, 从而产生目标产物 4。

[0193] 实施例 5. 化合物 5

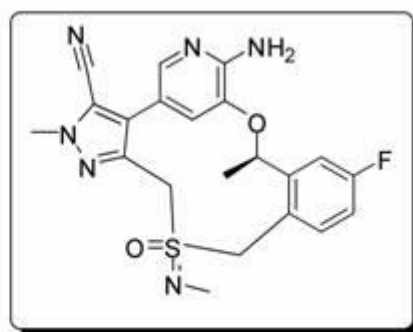




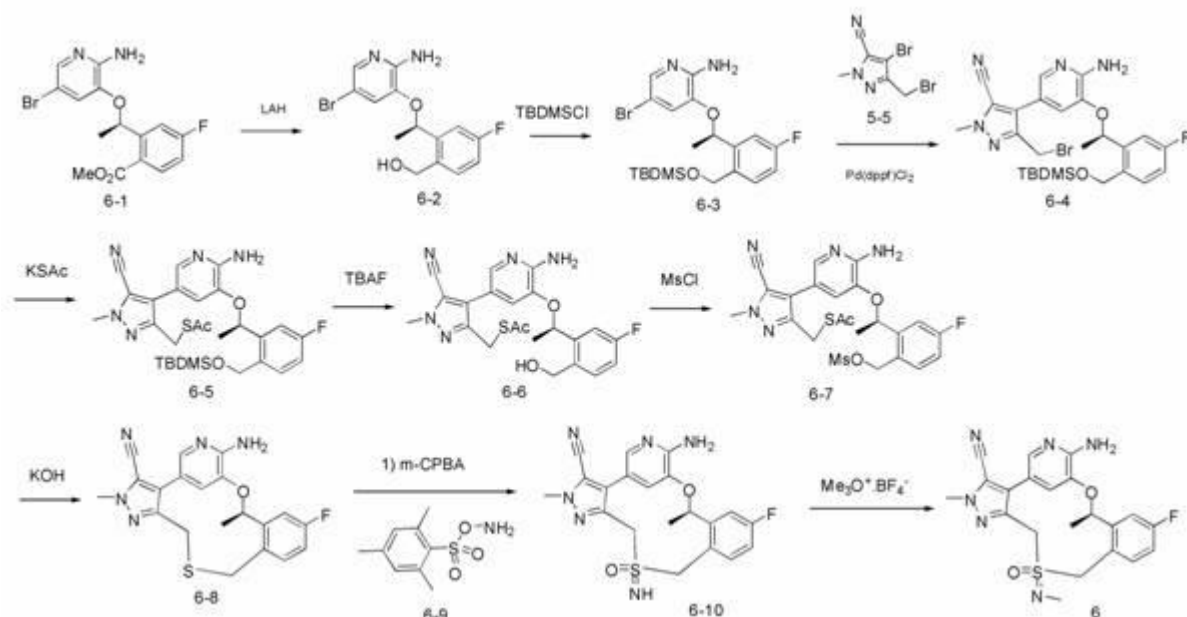
5-1 在标准水解条件下在 MeOH 中使用 NaOH 水解可产生酸 5-2, 其可以在标准酰胺形成条件下使用酸活化基团, 如 EDCI 和 HOBt 并与氨反应来转化成酰胺 5-3。使用 TFAA 作为脱水剂将伯酰胺 5-3 脱水产生腈 5-4。化合物 5-4 使用溴化剂如 NBS 的溴化可产生二溴化物 5-5。这种转化的详细步骤可见于专利申请 W02013132376A1 中的化合物 42 的合成。

[0194] 化合物 5-6 可通过与 NBS 反应溴化来产生化合物 5-7, 其可以使用 Pd(OAc)₂ 作为催化剂与 5-5 偶联产生化合物 5-8。5-8 和 5-9 的置换反应可产生 5-10, 其可以与化合物 5-11 进一步反应产生化合物 5-12, 类似的实验步骤可见于专利申请 W02013132376A1 中的这种转化。与 HBr 的溴化反应可提供化合物 5-13, 其可以转化成硼酸酯, 然后与碘代苯部分分子内偶联以产生目标产物 5。

[0195] 实施例 6. 化合物 6



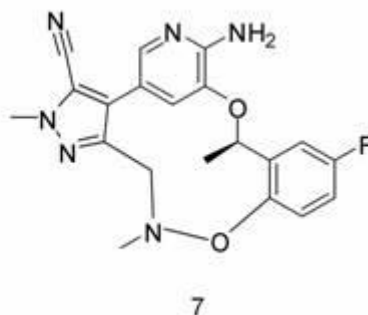
6

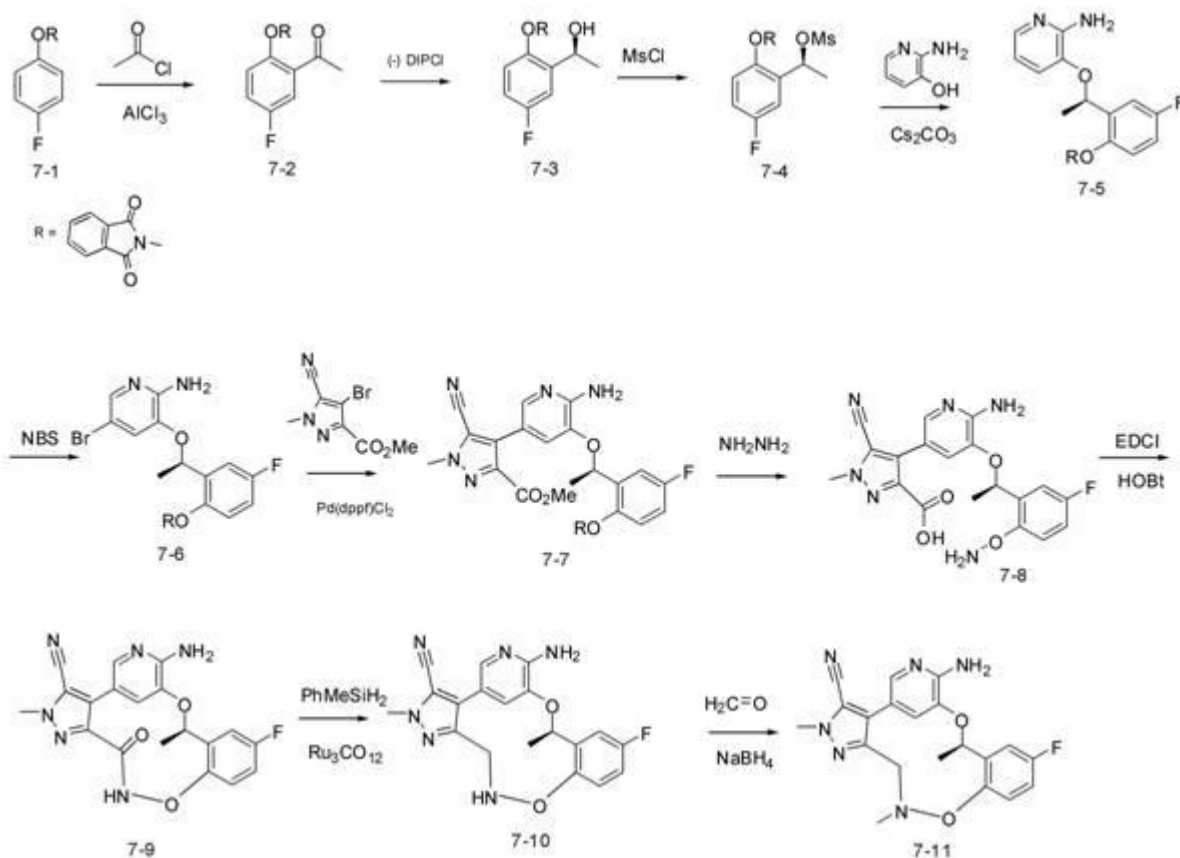


化合物 6-1 是已知化合物,其制备可见于 W02013132376A1 中化合物 35 的合成。

[0196] 可以将酯 6-1 还原成醇 6-2 并以甲硅烷基醚 6-3 的形式保护。化合物 6-3 和 5-5 (其制备显示在此专利申请的化合物 5 的制备中)的钯催化的偶联反应可提供化合物 6-4,其可以与 KSAc 反应产生化合物 6-5。甲硅烷基醚的脱保护产生醇 6-6,其可以转化成化合物 6-7,巯基的脱保护可产生游离巯基,其可以分子内置换甲磺酸酯基团以产生硫醚 6-8。氧化和后续的反应(用试剂 6-9)产生化合物 6-10。化合物 6-10 的甲基化生成最终目标化合物 6。

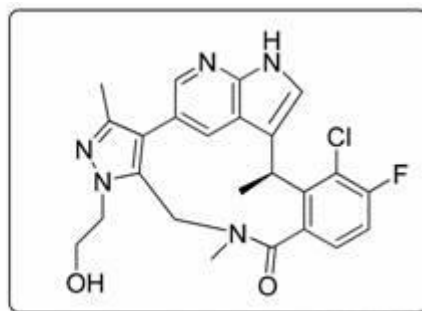
[0197] 实施例 7. 化合物 7

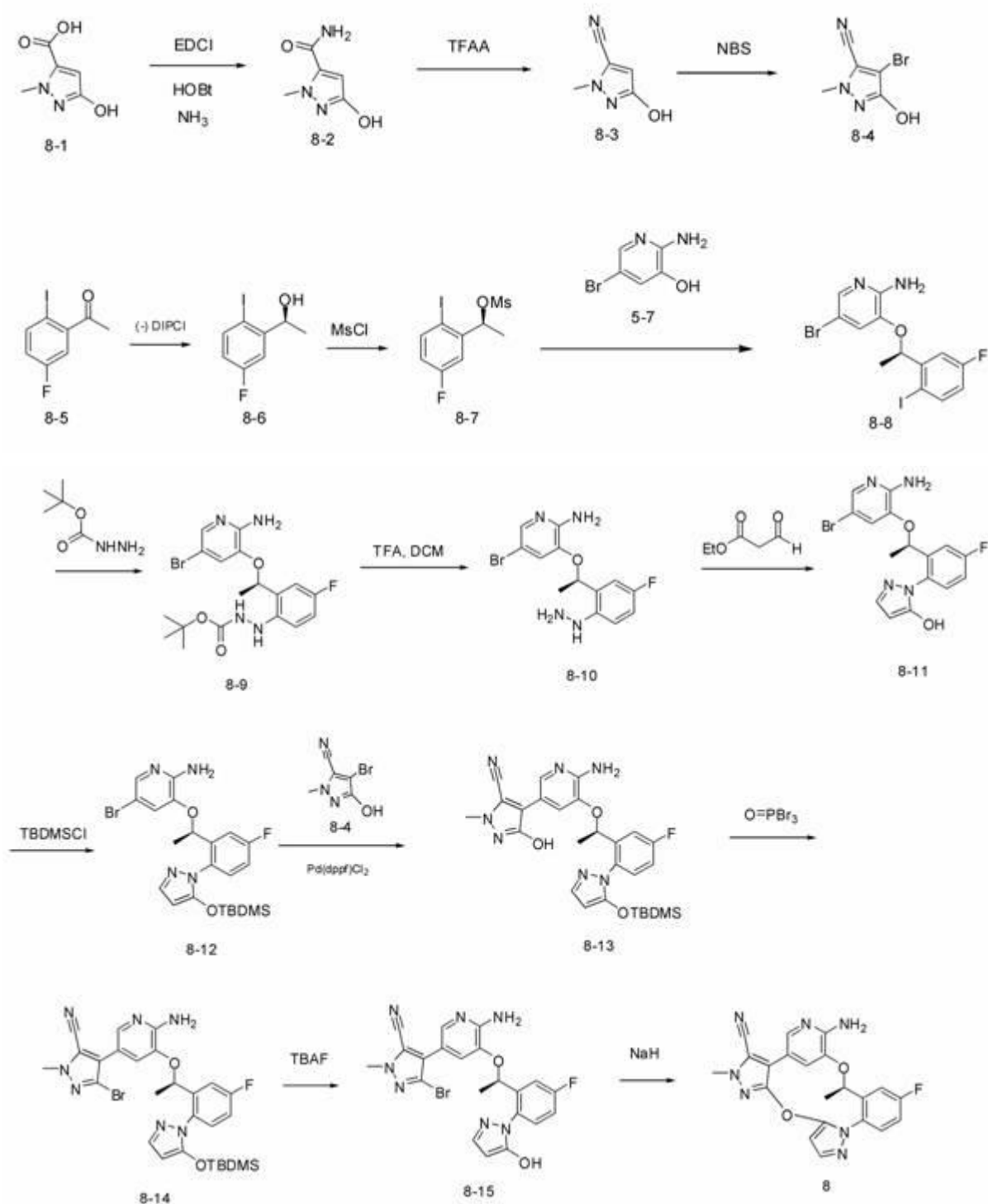




化合物 7-1 在标准条件下的酰化可产生化合物 7-2, 其对映异构还原成手性醇 7-3。化合物 7-3 的甲磺酰化产生 7-4, 其可以与 5-7 反应产生化合物 7-5。7-5 与相应溴吡啶的交叉偶联产生化合物 7-7, 其可以与肼反应以除去氮上的保护基, 从而产生化合物 7-8。使用偶联剂如 EDCI 的分子内偶联反应可产生化合物 7-9。可以将化合物 7-9 的羰基还原产生化合物 7-10。化合物 7-10 的仲胺基可以在还原胺化反应条件下甲基化以产生目标化合物 7。

[0198] 实施例 8. 化合物 8

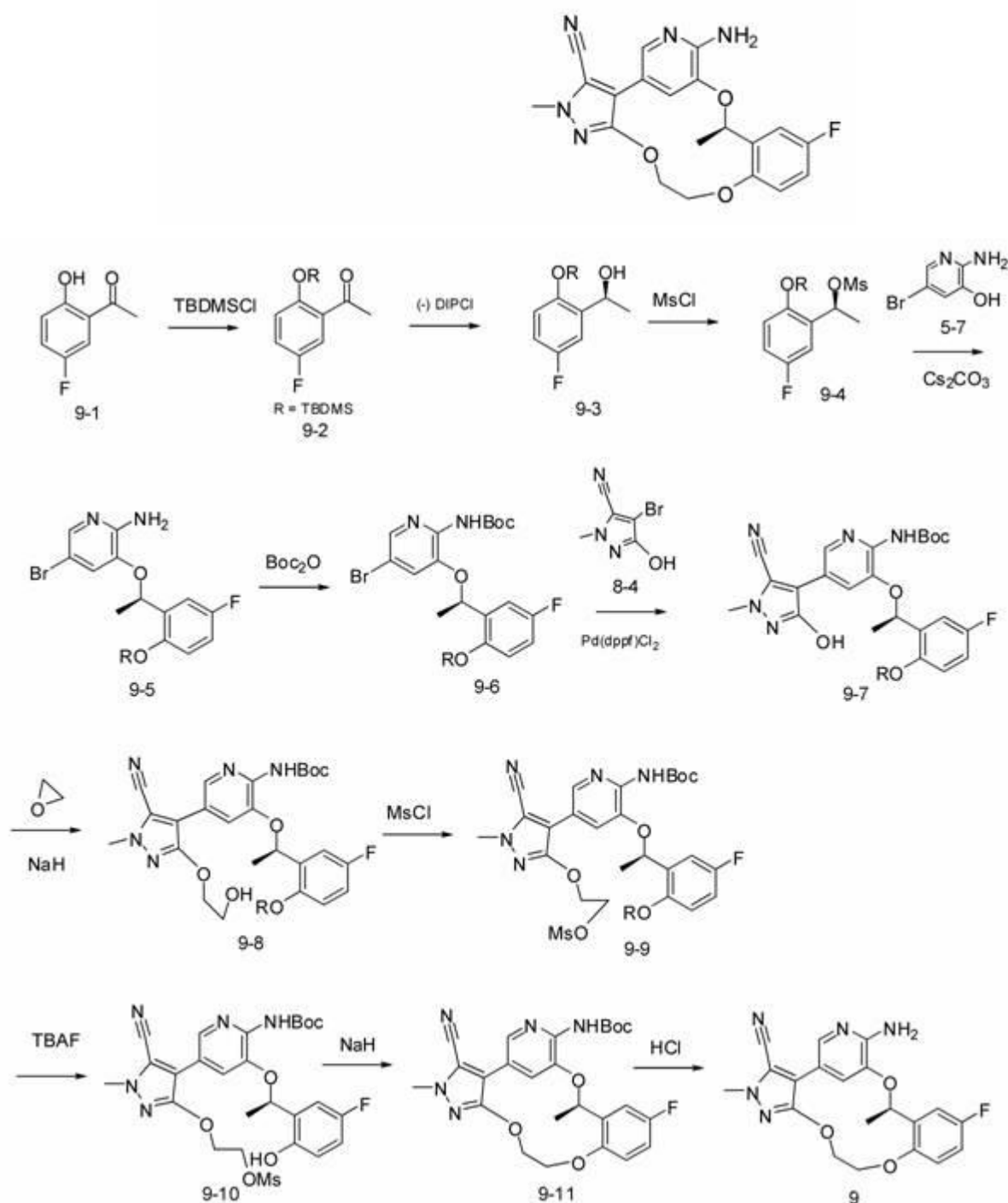




可以将酸 8-1 转化成酰胺 8-2,其可进一步脱水产生化合物 8-3。化合物 8-3 的溴化可产生化合物 8-4。

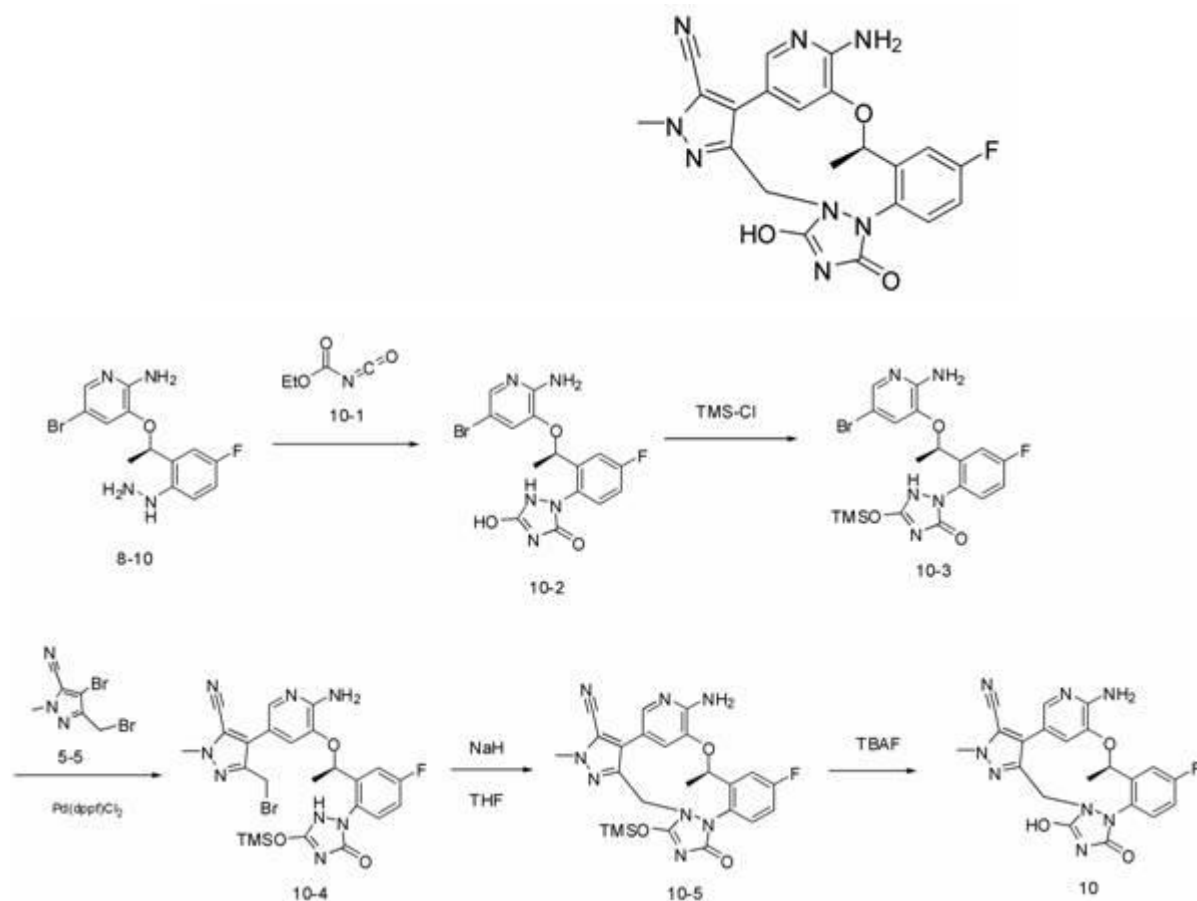
[0199] 化合物 8-5 可以对映异构还原成手性醇 8-6,其可甲磺酰化以产生化合物 8-7。化合物 8-7 可以与 5-7 反应产生化合物 8-8,其可以使用催化剂如 CuI 与 BOC 保护的肼反应以产生化合物 8-9。在酸条件下脱除 BOC 保护基可产生化合物 8-10,其可以转化成化合物 8-11。以甲硅烷基醚的形式保护 OH 基团可产生化合物 8-12,其可以与 8-4 偶联产生化合物 8-13。化合物 8-13 可以与 POBr_3 反应产生化合物 8-14,化合物 8-14 的羟基的脱保护可以产生 8-15,其可以用强碱如 NaH 处理以产生目标产物 8。

[0200] 实施例 9. 化合物 9



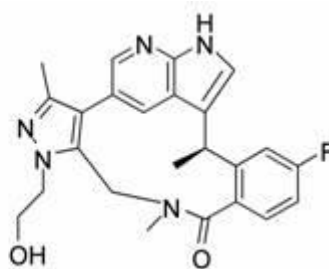
以甲硅烷基醚的形式保护化合物 9-1 的羟基可产生化合物 9-2,其可以对映异构还原成手性醇 9-3。可以将化合物 9-3 甲磺酰化以产生化合物 9-4。化合物 9-4 可以与 5-7 反应产生化合物 9-5。氨基的 BOC 保护可产生化合物 9-6,其可以与 8-4 偶联产生化合物 9-7。化合物 9-7 的羟基可以进一步烷基化以产生化合物 9-8,可以将其甲磺酰化以产生化合物 9-9。酚式氧上的保护基的脱除可产生化合物 9-10,其可以用强碱如 NaH 进一步处理以产生化合物 9-11。氮上的保护基的脱除可产生目标产物 9。

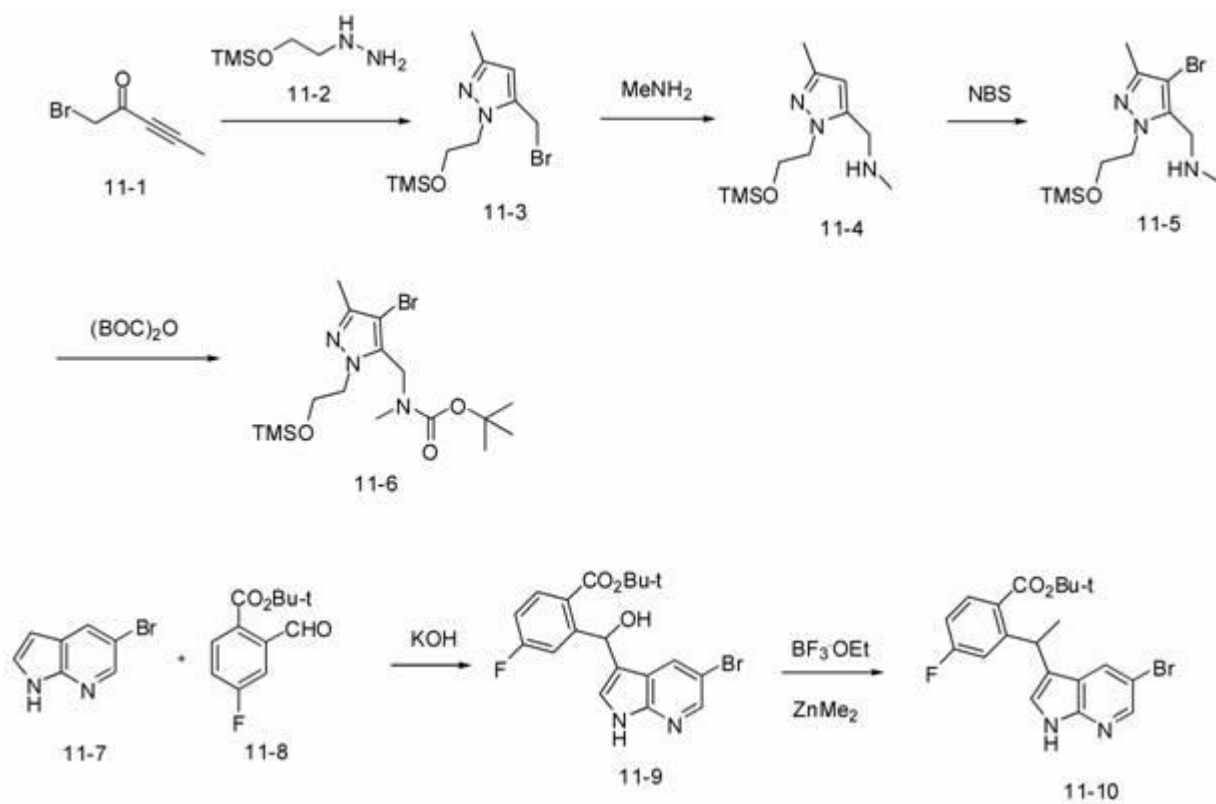
[0201] 实施例 10. 化合物 10

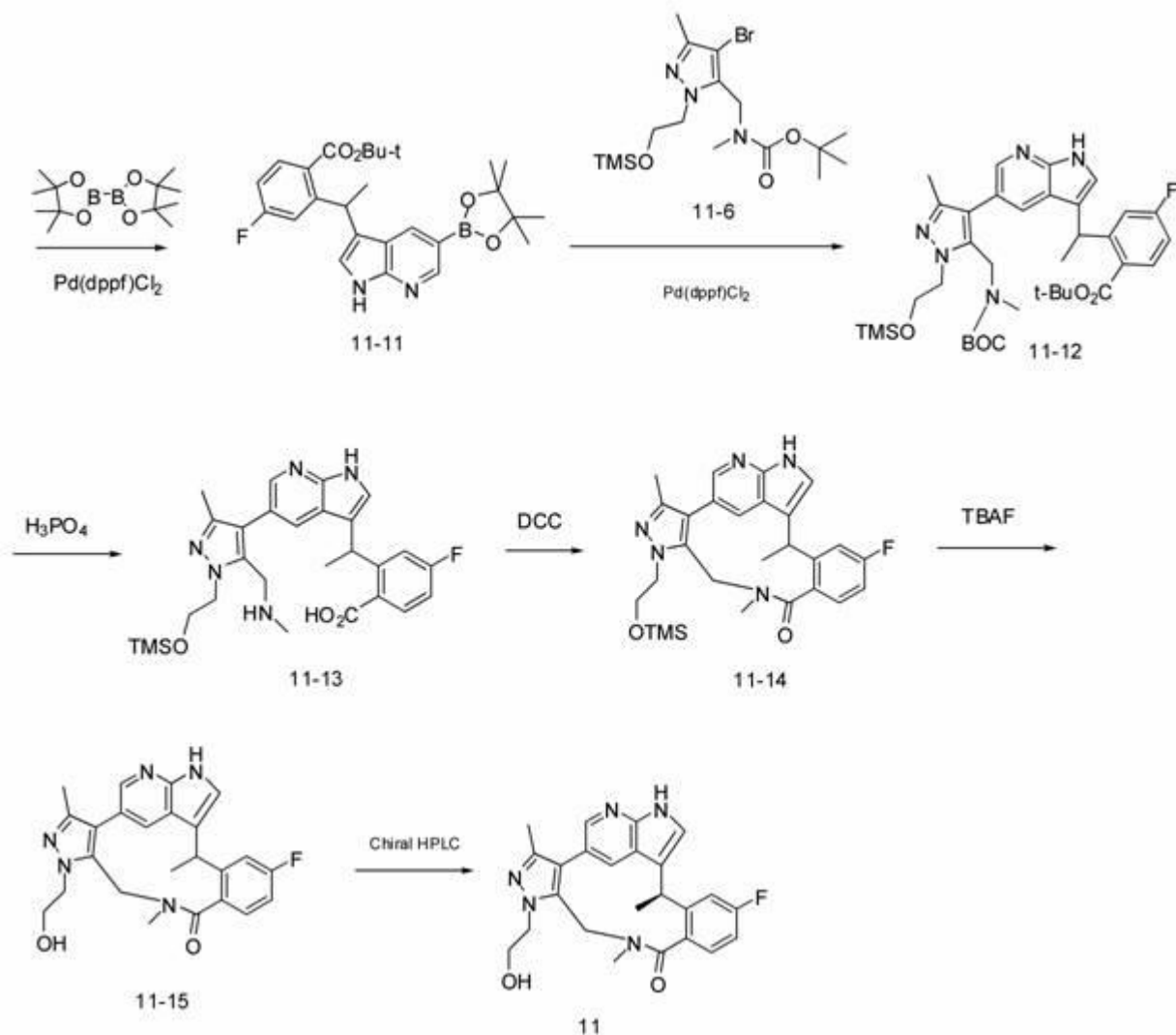


化合物 8-10 可以与化合物 10-1 反应产生化合物 10-2。化合物 10-2 的羟基的保护可产生化合物 10-3,其可以与化合物 5-5 偶联产生化合物 10-4。用强碱如 NaH 处理化合物 10-4 可产生化合物 10-5,其可以用 TBAF 处理以除去保护基,从而产生目标化合物 10。

[0202] 实施例 11. 化合物 11



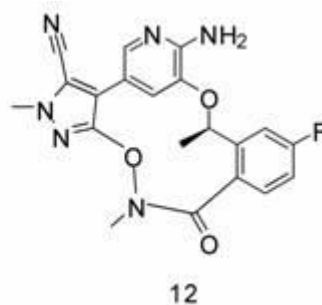


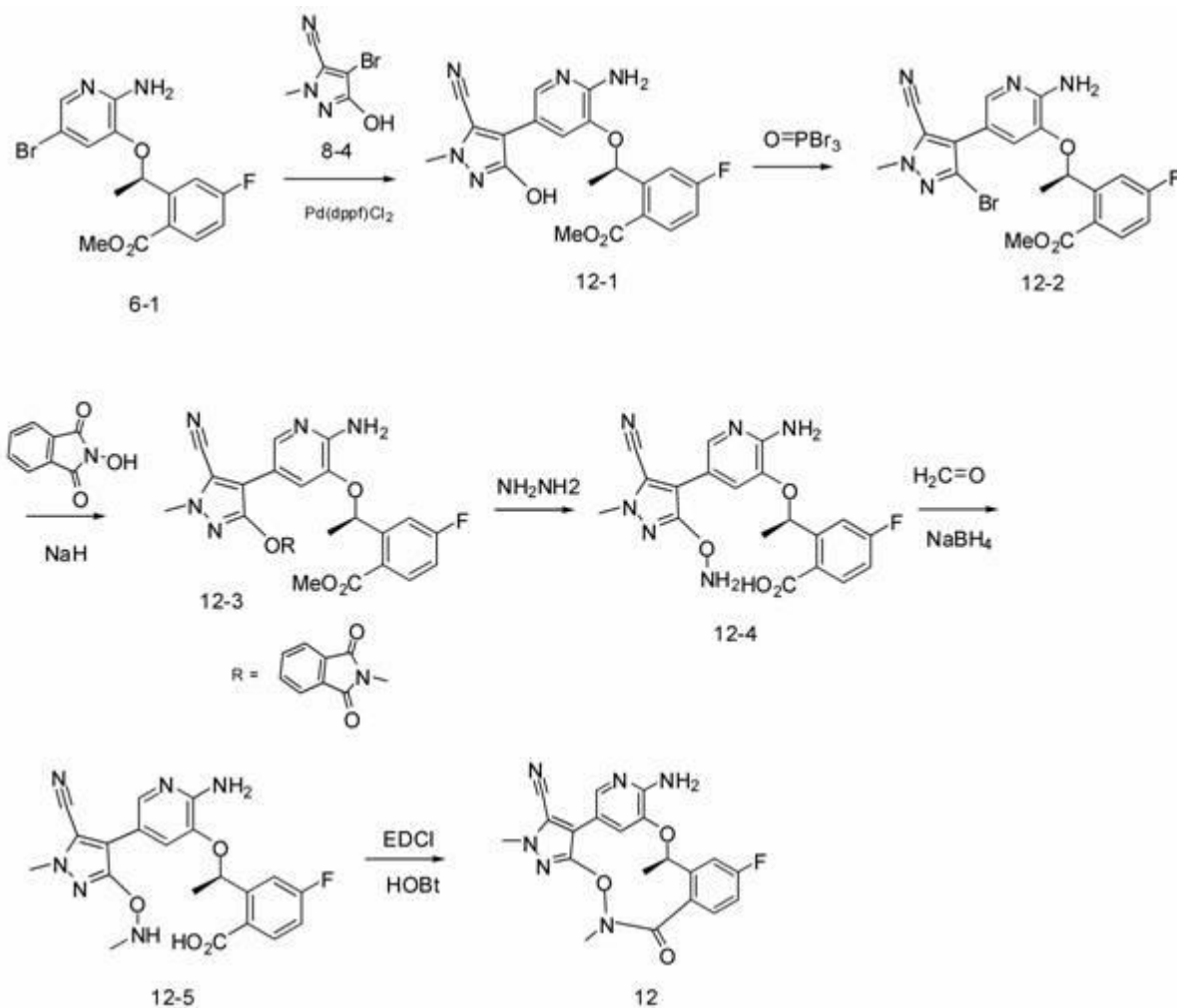


化合物 11-1 可以与化合物 11-2 反应产生化合物 11-3, 其可以转化成化合物 11-4。化合物 11-4 用 NBS 溴化产生化合物 11-5。化合物 11-5 的氮可以使用 BOC 保护基保护以产生化合物 11-6。

[0203] 化合物 11-7 可以在碱如 KOH 存在下与化合物 11-8 反应产生化合物 11-9。可以将化合物 11-9 的羟基转化成甲基以产生化合物 11-10, 其可以转化成硼酸酯化合物 11-11。化合物 11-11 与化合物 11-6 的偶联可产生化合物 11-12。用强酸如 H_3PO_4 处理化合物 11-12 可产生化合物 11-13, 其可以在标准酰胺键形成反应条件下转化成化合物 11-14。使用 TBAF 脱除保护基可产生化合物 11-15。通过手性 HPLC 分离可产生目标化合物 11。

[0204] 实施例 12. 化合物 12





化合物 6-1 可以与化合物 8-4 偶联产生 12-1,其可以用 POBr_3 处理产生化合物 12-2。可以将化合物 12-2 转化成化合物 12-3。化合物 12-3 的氮的脱保护可产生化合物 12-4,其可以在还原胺化反应条件下,如使用 NaBH_4 和甲醛甲基化,以产生化合物 12-5。化合物 12-5 在酰胺键形成反应条件下,如在 HOBt 存在下使用 EDCI 作为活化剂的分子内偶联反应产生目标产物 12。

[0205] 激酶抑制测定

利用本领域普通技术人员公知的市售检测试剂盒和服务测定式 (I) 的化合物的激酶抑制。这些试剂盒和服务用于测定各种激酶,包括但不限于 ALK、ABL、AXL、Aur B & C、BLK、HPK、IRAK1、RON、ROS1、SLK、STK10、TIE2、TRK、c-Met、Lck、Lyn、Src、Fyn、Syk、Zap-70、Itk、Tec、Btk、EGFR、ErbB2、Kdr、Flt-1、Flt-3、Tek、c-Met、InsR 和 Atk 的抑制。这些检测试剂盒和服务的商业供应商包括 Promega Corporation 和 Reaction Biology Corporation, EMD Millipore 和 CEREP。除市售检测试剂盒和服务外,通过下述测定法测定式 (I) 的化合物的激酶抑制活性。

[0206] 实施例 13. 野生型 ALK 和 L1196M 突变体 ALK 酶测定

利用微流体迁移率变动检测法(microfluidic mobility shift assay)测定野生型 ALK 和 L1196M 突变体 ALK 酶抑制。在 96 孔板中在 50 微升 DMSO 中进行反应。反应混合物在 25 mM HEPES, pH 7.1 中含有预活化的人重组野生型 (1.3 nM) 或 L1196M (0.5 nM) ALK 激酶结构域(氨基酸 1093-1411)、1.5 μM 磷酸受体肽、5' FAMKKS RGDYMTMQIG-CONH₂ (CPC

Scientific, Sunnyvale, CA)、受试化合物(11- 剂 3- 倍连续稀释,2% DMSO 最终)或仅 DMSO、1 mM DTT、0.002% Tween-20 和 5 mM $MgCl_2$,并在 20 分钟预培养后通过添加 ATP (60 μM 最终浓度, $\sim K_m$ 水平)引发。该反应在室温下培养 1 小时,通过添加 0.1 M EDTA, pH 8 终止,并在电泳分离荧光标记的肽底物和磷酸化产物后在 LabChip EZ Reader II (Caliper Life Sciences, Hopkinton, MA) 上测定反应程度(无抑制剂时, ~ 15 -20% 转化)。通过利用非线性回归法(GraphPad Prism, GraphPad Software, San Diego, CA)以及野生型和 L1196M 酶的实验测得的 ATP K_m 将 % 转化拟合至竞争抑制方程,计算 K_i 值。通过杆状病毒表达产生 ALK 酶,并通过 16 μM 非活化酶在 2 mM ATP、10 mM $MgCl_2$ 和 4 mM DTT 存在下在 20 mM Hepes, pH 7.5 中在室温下自磷酸化 1 小时而预活化。可通过 Q-TOF 质谱法验证 ALK 激酶结构域的完全磷酸化(-4 个磷酸 / 蛋白质分子)。

[0207] 实施例 14. EML4-ALK 的细胞 Phospho-ALK (Tyr1604) ELISA 测定

细胞系. NIH-3T3 MEF 细胞系用人 EML4-ALK wt 和 EML4-ALK L1196M cDNA 稳定转染,从而以有效的量表达蛋白质。细胞在 5% CO_2 培养器中在 37°C 下保存在 T-75 烧瓶中的补充有 1% L-谷氨酰胺,1% 青霉素和链霉素、1 $\mu g/ml$ 嘌呤霉素和 10% NCS 的 DMEM (Invitrogen, Carlsbad, CA) 培养基中。

[0208] 测定. 细胞用 PBS 洗涤并再悬浮在补充有 0.5% NCS 和 1% 青霉素 / 链霉素的 DMEM 培养基中,以 20,000 细胞 / 孔 / 100 微升的密度接种到 96 孔板中并在培养器中在 37°C 和 5% CO_2 下培养。在培养 20 小时后,将 100 微升含有指定浓度的受试化合物的测定培养基(DMEM)或 DMSO (对照物)添加到板中并在培养器中培养 1 小时。然后取出培养基,将含有磷酸酶抑制剂和 PMSF 的裂解缓冲液添加到孔中并在 4°C 下振摇 30 分钟以生成蛋白裂解液。

[0209] 随后,利用 PathScan phospho-ALK (Tyr1604) 化学发光夹心 ELISA 试剂盒 (Cell Signal Technology Inc., 目录号 7020) 如下评估 ALK 的磷酸化:将 phospho-ALK (Tyr1604) 兔抗体涂布到 96 孔微板上。将 50 微升细胞裂解液添加到抗体涂布的板中并在室温下培养 2 小时。在用 PBS 中的 0.1% Tween 20 充分洗涤以除去未结合的物质后,加入 ALK 小鼠 mAb 以检测捕获的 phospho-ALK (Tyr1604) 和 phospho-ALK 融合蛋白。抗小鼠 IgG,HRP 连接的抗体随后用于识别结合的检测抗体。最后,加入化学发光试剂并培养 10 分钟以使信号形成。在 Envision 读板仪中以发光模式读取检测板。通过使用四参数分析法的浓度 - 响应曲线拟合计算 IC_{50} 值。

[0210] 实施例 15. 使用 phospho-AXL 和 phospho-AKT Readout 的 GAS6-Ax1 细胞信号检测

将胰腺癌细胞 (PSN-1 细胞系) 在含有 10% FBS 的 1 毫升适当生长培养基中接种到 6 孔板 (8×10^5 细胞 / 孔) 中并在 37°C 和 5% CO_2 下培养过夜。第二天,将含血清的生长培养基换成无血清培养基并培养 4 小时,然后将受试化合物以所需浓度添加到细胞中并培养另外 2 小时。为了刺激 Ax1 信号,将 Gas6 添加到各孔中至 3 $\mu g/ml$ 的浓度并培养 10 分钟。立即将细胞裂解并根据生产商的说明书在多重 ELISA 试剂盒 (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, Maryland) 中使用该裂解液量化总 AKT 和 phospho-AKT (Ser473)。在 phospho-Ax1 ELISA (R&D Systems) 中利用由生产商随试剂盒提供的说明书分析相同的裂解液。利用 GraphPad Prism 5 软件测定 IC_{50} 值。数据以 X-Y 曲线图形式作为在药物的各浓度下的抑制百分比输入软件。将药物的浓度值对数转换并在 GraphPad 软件内使用“S 形

剂量 - 响应(可变斜率)”选项进行非线性回归以将数据建模并计算 IC_{50} 值。报道的 IC_{50} 值是达到 50% 抑制时的药物浓度。

[0211] 实施例 16. 其它激酶抑制检测

根据本领域普通技术人员已知的程序进行测定式 (I) 的化合物对其它激酶的抑制的检测法。这些检测法包括,但不限于,涉及下列激酶的抑制的检测法:

•野生型 c-Met 激酶. 如国际公开 No. WO 2011/069761 中所述测定野生型 c-Met 激酶的抑制,其整个内容经此引用并入本文。

[0212] • LCK 和 BLK 激酶. 如美国专利 No. 7,125,875 中所述测定 LCK 和 BLK 激酶的抑制,其整个内容经此引用并入本文。

[0213] •各种其它激酶. 如美国专利 No. 6,881,737 中所述测定各种其它激酶的抑制,包括但不限于 Lck、Lyn、Src、Fyn、Syk、Zap-70、Itk、Tec、Btk、EGFR、ErbB2、Kdr、Flt-1、Flt-3、Tek、c-Met、InsR 和 Atk,其整个内容经此引用并入本文。

[0214] 动物模型和肿瘤细胞测定

实施例 17. ALK 异种移植模型(Karpas 299 肿瘤细胞)

在侧腹中用 5×10^6 Karpas 299 肿瘤细胞的悬浮液皮下接种 RNU 裸鼠并使肿瘤生长至至少 300 mm³ 的平均尺寸。此时将动物随机分成 3 组,并通过口腔强喂在合适的媒介物,如 0.5% MC/0.5% Tween 80 中每天给药媒介物对照物和两种不同剂量的受试试剂,持续 14 天。每三天用卡尺测量肿瘤尺寸并通过适当公式确定体积,并以治疗的肿瘤尺寸除以对照肿瘤尺寸的形式报道结果。

[0215] 实施例 18. ALK 异种移植模型 (H2228 肿瘤细胞)

在侧腹中用 5×10^6 H2228 肿瘤细胞的悬浮液皮下接种 RNU 裸鼠并使肿瘤生长至至少 300 mm³ 的平均尺寸。此时将动物随机分成 3 组,并通过口腔强喂在合适的媒介物,如 0.5% MC/0.5% Tween 80 中每天给药媒介物对照物和两种不同剂量的受试试剂,持续 14 天。每三天用卡尺测量肿瘤尺寸并通过适当公式确定体积,并以治疗的肿瘤尺寸除以对照肿瘤尺寸的形式报道结果。

[0216] 实施例 19. c-Met 细胞检测

如 Cancer Research 70, 1524 (2010) (其整个内容经此引用并入本文)中所述,使用 ViaLight PLUS 试剂盒 (Cambrex) 测定肿瘤细胞的增殖和活力。细胞中的 c-Met 的磷酸化状态的分析:肿瘤细胞在补充有 10% 胎牛血清和 10 mmol/L HEPES 的 RPMI 1640 中用药物或媒介物处理 2 小时。当需要时,细胞在 2 小时培养的最后 10 分钟期间用 HGF 刺激。细胞用含有磷酸酶和蛋白酶抑制剂的变性或非变性缓冲液裂解并进行蛋白质印迹或免疫沉淀蛋白质印迹分析。

[0217] 实施例 20. c-Met 异种移植模型

如 Cancer Research 70, 1524 (2010) (其整个内容经此引用并入本文)中所述,将 GTL-16 细胞皮下接种到雌性 CD-1 nu/nu 小鼠的侧腹中。当平均肿瘤尺寸达到预定范围时,将小鼠随机分配并通过口周强喂每天一次或两次给予媒介物或受试制品。使用卡尺测定肿瘤体积。通过 $(\text{第 } n \text{ 天的肿瘤体积} - \text{第 } 0 \text{ 天的肿瘤体积}) / \text{第 } 0 \text{ 天的肿瘤体积} \times 100$ 计算第 n 天相对于第 0 天(开始给药受试化合物那天)的异种移植肿瘤体积的增加百分比。通过 $(1 - \text{药物治疗组中肿瘤体积的平均增加百分比} / \text{媒介物治疗组中肿瘤体积的平均增加百$

分比) $\times 100$ 计算相对于媒介物治疗组,各药物治疗组中的肿瘤生长抑制的平均百分比。

[0218] 实施例 21. 异种移植肿瘤中的 c-Met (Y1349) 磷酸化的测定

如 Cancer Research 70, 1524 (2010) (其整个内容经此引用并入本文)中所述,在口周给药后以适当时间间隔使带有 GTL-16 肿瘤的小鼠安乐死。切除肿瘤,速冻并利用 Qiagen Tissue-Lyser 分散在含有蛋白酶和磷酸酶抑制剂的非变性裂解缓冲液中。将该匀浆在 4°C 下裂解 1 小时,通过离心澄清,然后通过定量免疫印迹法分析 phospho-c-Met (Y1349) 和总 c-Met。各 c-Met 条带的 pMet (Y1349) 信号用其总 c-Met 信号标准化。为了合并或比较来自几种凝胶的数据,根据媒介物治疗的肿瘤样品在相同凝胶上的平均 pY1349/ 总 c-Met 比将各 c-Met 条带的 pY1349/ 总 Met 比进一步标准化。

[0219] 实施例 22. TrkB 细胞检测

SY5Y 细胞用 TrkB 转染以产生 SY5Y-TrkB 亚克隆,其在含有 10% 胎牛血清和 0.3 mg/mL G418 的 RPMI 1640 中生长并在 150 cm³ Costar 培养烧瓶中保存在 95% 空气和 5% CO₂ 的加湿气氛中。这些细胞在 10 cm³ 皿中在标准培养基中生长至 70% 至 80% 融合,并收取以供蛋白质提取。使用抗 -phospho-Trk 抗体(phospho-TrkA, Tyr⁴⁹⁰ 抗体;Cell Signaling Technologies)或抗 -pan-Trk 抗体(Santa Cruz Biotechnology)通过免疫印迹法分析 TrkB 表达。细胞在不存在或存在递增浓度的受试制品的情况下暴露在 BDNF 中 10 分钟以测定实现 50% 受体磷酸化抑制的浓度(IC₅₀)。

[0220] 实施例 23. TrkB 异种移植模型

4 至 8 周大的 nu/nu 小鼠在侧腹中皮下注射在 0.3 mL Matrigel (BD Biosciences) 中的 1×10^7 SY5Y-TrkB 细胞。每周两次在三个维度中测量肿瘤尺寸并如下计算体积:(d1 \times d2 \times d3) $\times \pi / 6$ 。每周两次获得体重并相应地调整化合物的剂量。在肿瘤接种后 ~10 天在平均 SY5Y-TrkB 肿瘤尺寸为 200 mm³ 时,开始用受试化合物治疗。

[0221] 实施例 24. RON 异种移植模型

在 6 至 8 周大的 CD1 nu/nu 小鼠的侧腹中皮下注射在 Matrigel 中的 HT-29 细胞 (2×10^6)。当肿瘤生长至 200 立方厘米的平均尺寸时,将动物随机分配并通过每天一次(qd)或每天两次(bid)口腔强喂适当剂量的媒介物或受试制品的悬浮液来治疗。使用卡尺每周两次在三个维度中测量肿瘤尺寸,并以第 n 天相对于第 0 天(开始给药受试化合物的那天)的异种移植肿瘤体积的增加百分比的形式报道结果,其通过(第 n 天的肿瘤体积 / 第 0 天的肿瘤体积) $\times 100$ 计算。通过(1 - 药物治疗组中肿瘤体积的平均增加百分比 / 媒介物治疗组中肿瘤体积的平均增加百分比) $\times 100$ 计算相对于媒介物治疗组,各药物治疗组中的肿瘤生长抑制的平均百分比。

[0222] 实施例 25. T351I 抵抗性 Bcr-Abl 异种移植模型

将具有 Abl T351I 突变体的 p210 Bcr-Abl 致癌基因转染到 Ba/F3 细胞中,并通过在不存在 IL-3 的情况下在正常培养基中生长来选择所需细胞。雌性 SCID 小鼠(6 至 8 周大)尾静脉注射 Ba/F3-p210T315I 细胞(10^6 个细胞在 100 微升无血清培养基中)。在注射后 3 天,小鼠静脉输注或口腔强喂媒介物或受试制品 7 天。在注射后 20 天,分离小鼠外周血液中的白细胞并通过流式细胞术(FACSCalibur)分析含 Bcr-Abl 的细胞。