



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105407894 A

(43) 申请公布日 2016. 03. 16

(21) 申请号 201480028551. 7

A61K 31/4738(2006. 01)

(22) 申请日 2014. 03. 13

A61K 31/47(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61P 35/00(2006. 01)

61/781, 988 2013. 03. 14 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 11. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2014/025289 2014. 03. 13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/159837 EN 2014. 10. 02

(71) 申请人 康威基内有限公司

地址 美国马里兰州

(72) 发明人 H·凡卡亚拉帕提 M·吉冈

J·W·斯特罗唯尔 J·K·帕迪亚

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

代理人 余颖 沈端

(51) Int. Cl.

A61K 31/5517(2006. 01)

权利要求书7页 说明书77页

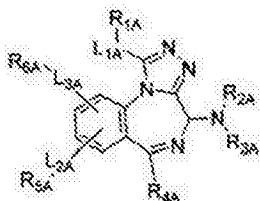
(54) 发明名称

用于抑制含布罗莫结构域的蛋白质的方法和
组合物

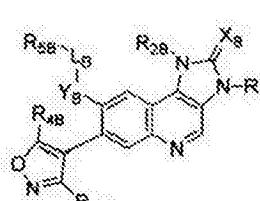
(57) 摘要

本发明涉及结合或另外调节含布罗莫结构域
的蛋白质的活性的化合物,涉及制备这些化合物
的方法,涉及含有这些化合物的药物组合物,并且
涉及使用这些化合物治疗多种疾病和病症的方
法。

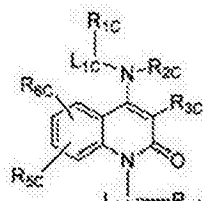
1. 式 1A、1B、1C 或 1D 的化合物, 包括其药学上可接受的盐和异构体



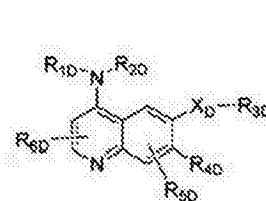
式1A



式1B



式1C



式1D

其中:

R_{1A} 选自烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 所述杂环烷基的杂原子包括氮、氧或硫, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7A}$ 、 $NC(O)OR_{7A}$ 、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}COR_{8A}$ 、 $NR_{7A}SO_2R_{8A}$ 、 $NR_{9A}CONR_{7A}R_{8A}$ 和 $NR_{7A}R_{8A}$, 其中 $NR_{7A}R_{8A}$ 任选地形成取代或未取代的具有1-4个选自N、O和S的杂原子的单环或双环, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素;

其中 R_{7A} 、 R_{8A} 和 R_{9A} 各自独立选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基、以及取代或未取代的杂环烷基, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素;或者

R_{7A} 和 R_{8A} 任选形成4、5、6或7-元环;

R_{2A} 是氢、烷基、 $C(O)OR_{7A}$ 、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}COR_{8A}$ 、 $NR_{7A}SO_2R_{8A}$ 或 $NR_{9A}CONR_{7A}R_{8A}$;

R_{3A} 是氢或烷基;

R_{4A} 是烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、或取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂环烷基包括氮、氧或硫作为杂原子, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7A}$ 、 $NC(O)OR_{7A}$ 、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}COR_{8A}$ 、 $NR_{7A}SO_2R_{8A}$ 和 $NR_{7A}CONR_{8A}R_{9A}$;并且其中 R_{7A} 、 R_{8A} 和 R_{9A} 如上定义;

R_{5A} 和 R_{6A} 独立地选自氢、烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂原子是氮、氧或硫, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7A}$ 、 $NC(O)OR_{7A}$ 、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}COR_{8A}$ 、 $NR_{7A}SO_2R_{8A}$ 、 $NR_{7A}CONR_{8A}R_{9A}$;并且其中 R_{7A} 、 R_{8A} 和 R_{9A} 如上定义;

L_{1A} 是 $-(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}-$, 其中 R_{10A} 和 R_{11A} 独立地选自氢和烷基, 并且 nA 是1、2或3;

L_{2A} 和 L_{3A} 独立地选自 $-(C-R_{10A}R_{11A})_n-$ 、 $-CON(R_{7A})-$ 、 $-SO_2N(R_{7A})-$ 、 $-R_{7A}CON(R_{8A})-$ 和 $-OCON(R_{7A})$;其中 n 是1、2或3;前提是当 $L_{1A}=0$ 并且 $L_{2A}=0$ 时, R_{1A} 是由至少一个甲基取代的苯环, 并且 R_{2A} 不能是氢。

R_{1B} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂环烷基包括氮、氧或硫作为杂原子, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7B}$ 、 $NC(O)OR_{7B}$ 、 $CONR_{7B}R_{8B}$ 、 $NR_{7B}R_{8B}$ 、 $NR_{7B}COR_{8B}$ 、 $NR_{7B}SO_2R_{8B}$ 和 $NR_{9B}CONR_{7B}R_{8B}$;

其中 R_{7B} 、 R_{8B} 和 R_{9B} 各自独立地选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基、以及取代或未取代的杂环烷基, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素;或者

基、和取代或未取代的杂环烷基；

其中 $\text{NR}_{7\text{B}}\text{R}_{8\text{B}}$ 任选形成取代或未取代的单环或双环，其包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；并且

其中 $\text{R}_{7\text{B}}$ 和 $\text{R}_{8\text{B}}$ 可形成 4、5、6 或 7- 元环；

其中，所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素；

$\text{R}_{2\text{B}}$ 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基，其中所述杂环烷基杂原子是氮、氧或硫；

其中，所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、 $\text{COOR}_{7\text{B}}$ 、 $\text{NC(O)OR}_{7\text{B}}$ 、 $\text{CONR}_{7\text{B}}\text{R}_{8\text{B}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{B}}\text{R}_{8\text{B}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{B}}\text{COR}_{8\text{B}}$ 和 $\text{NR}_{7\text{B}}\text{SO}_2\text{R}_{8\text{B}}$ ；

$\text{R}_{3\text{B}}$ 和 $\text{R}_{4\text{B}}$ 独立地选自氢和取代或未取代的烷基；

$\text{R}_{5\text{B}}$ 选自氢和取代或未取代的烷基；

L_{B} 是 $-(\text{C}-\text{R}_{10\text{B}}\text{R}_{11\text{B}})_{n\text{B}}-$ ，其中 $\text{R}_{10\text{B}}$ 和 $\text{R}_{11\text{B}}$ 独立地选自氢和烷基，并且 $n\text{B}$ 是 0、1、2 或 3；

X 选自 O、S 和 $\text{NR}_{12\text{B}}$ ，其中 $\text{R}_{12\text{B}}$ 选自氢或烷基；

Y 选自 $-(\text{C}-\text{R}_{10\text{B}}\text{R}_{11\text{B}})_{m\text{B}}-$ 、O、 $-\text{NR}_{7\text{B}}\text{R}_{8\text{B}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{7\text{B}})\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{7\text{B}})-$ 和 $-\text{NR}_{7\text{B}}\text{CON}(\text{R}_{8\text{B}})-$ ，前提是当 Y 是 O， $n\text{B} = 0$ ， $m\text{B} = 0$ 并且 $\text{R}_{5\text{B}}$ 是甲基时， $\text{R}_{3\text{B}}$ 和 $\text{R}_{4\text{B}}$ 不能是甲基；

$\text{R}_{1\text{C}}$ 选自烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基，其中所述杂芳基和杂环烷基包括氮、氧或硫作为杂原子，并且其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $\text{COOR}_{7\text{C}}$ 、 $\text{NC(O)OR}_{7\text{C}}$ 、 $\text{CONR}_{7\text{C}}\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{COR}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{SO}_2\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{9\text{C}}\text{CONR}_{7\text{C}}\text{R}_{8\text{C}}$ ；

其中 $\text{R}_{7\text{C}}$ 、 $\text{R}_{8\text{C}}$ 和 $\text{R}_{9\text{C}}$ 各自独立地选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基；

其中 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{R}_{8\text{C}}$ 任选形成取代或未取代的单环或双环，其具有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；并且

其中 $\text{R}_{7\text{C}}$ 和 $\text{R}_{8\text{C}}$ 可形成 4、5、6 或 7- 元环系；

其中，所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素；

$\text{R}_{2\text{C}}$ 选自氢和烷基；

$\text{R}_{3\text{C}}$ 是氢或烷基；

$\text{R}_{4\text{C}}$ 选自烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基，其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子；

其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $\text{COOR}_{7\text{C}}$ 、 $\text{NC(O)OR}_{7\text{C}}$ 、 $\text{CONR}_{7\text{C}}\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{COR}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{SO}_2\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{CONR}_{8\text{C}}\text{R}_{9\text{C}}$ ；并且

其中， $\text{R}_{7\text{C}}$ 、 $\text{R}_{8\text{C}}$ 和 $\text{R}_{9\text{C}}$ 如上文所定义；

$\text{R}_{5\text{C}}$ 和 $\text{R}_{6\text{C}}$ 独立地选自氢、烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基，其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子；

其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $\text{COOR}_{7\text{C}}$ 、 $\text{NC(O)OR}_{7\text{C}}$ 、 $\text{CONR}_{7\text{C}}\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{COR}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{SO}_2\text{R}_{8\text{C}}$ 、 $\text{NR}_{7\text{C}}\text{CONR}_{8\text{C}}\text{R}_{9\text{C}}$ ；并且

其中， $\text{R}_{7\text{C}}$ 、 $\text{R}_{8\text{C}}$ 和 $\text{R}_{9\text{C}}$ 如上文所定义；

L_{1c} 是 $-(C-R_{10c}R_{11c})_{n_c}-$, 其中 R_{10c} 和 R_{11c} 独立地选自氢和烷基, 并且 n_c 是 0、1、2 或 3;

L_{2c} 选自 $-(C-R_{10c}R_{11c})_n-$ 、 $-\text{CON}(R_{7c})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R_{7c})-$ 、 $-\text{NR}_{7c}\text{CON}(R_{8c})-$ 和 $-\text{OCON}(R_{7c})$;

R_{1c} 和 R_{2c} 连接形成取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂原子是氮、氧或硫;

其中, 所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 COOR_{7c} 、 $\text{NC}(\text{O})\text{OR}_{7c}$ 、 $\text{CONR}_{7c}R_{8c}$ 、 $\text{NR}_{7c}R_{8c}$ 、 $\text{NR}_{7c}\text{COR}_{8c}$ 、 $\text{NR}_{7c}\text{SO}_2R_{8c}$ 、 $\text{NR}_{7c}\text{CONR}_{8c}R_{9c}$; 前提是当 $L_{1c} = 0$ 并且 R_{1c} 是被氢和甲基取代的苯环, $L_{2c}-R_{4c}$ 是氢时, R_{2c} 不能是氢;

R_{1d} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子;

其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 COOR_{7d} 、 $\text{NC}(\text{O})\text{OR}_{7d}$ 、 $\text{CONR}_{7d}R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{COR}_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{SO}_2R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{9d}\text{CONR}_{7d}R_{8d}$;

其中 R_{7d} 、 R_{8d} 和 R_{9d} 各自独立地选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基;

其中 $\text{NR}_{7d}R_{8d}$ 任选形成取代或未取代的单环或双环, 其具有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子; 并且

其中 R_{7d} 和 R_{8d} 可形成 4、5、6 或 7-元环;

其中, 所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素;

R_{2d} 选自氢和取代或未取代的烷基、 COR_{7d} 、 $\text{CONR}_{7d}R_{8d}$ 、 SO_2R_{7d} ; 前提是当时 R_{1d} 是苯环时, R_{2d} 不能是氢;

R_{3d} 选自氢和烷基、杂烷基; 取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基,

其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 COOR_{7d} 、 $\text{NC}(\text{O})\text{OR}_{7d}$ 、 $\text{CONR}_{7d}R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{COR}_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{SO}_2R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{CONR}_{8d}R_{9d}$; 并且

式中, R_{7d} 、 R_{8d} 和 R_{9d} 如上文所定义;

R_{4d} 选自烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子;

其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 COOR_{7d} 、 $\text{NC}(\text{O})\text{OR}_{7d}$ 、 $\text{CONR}_{7d}R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{COR}_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{SO}_2R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{CONR}_{8d}R_{9d}$; 并且

其中, R_{7d} 、 R_{8d} 和 R_{9d} 如上文所定义;

R_{5d} 和 R_{6d} 选自氢、烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子;

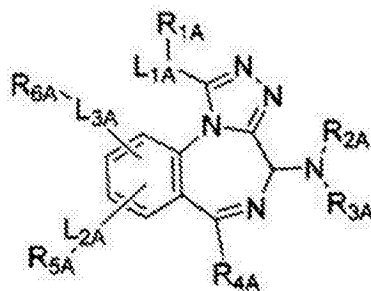
其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 COOR_{7d} 、 $\text{NC}(\text{O})\text{OR}_{7d}$ 、 $\text{CONR}_{7d}R_{8d}$ 、

$\text{NR}_{7d}R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{COR}_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{SO}_2R_{8d}$ 、 $\text{NR}_{7d}\text{CONR}_{8d}R_{9d}$; 并且

其中, R_{7d} 、 R_{8d} 和 R_{9d} 如上文所定义; 并且

X_d 选自 CH_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(R_{7d})-$ 、O、N- R_{7d} 和 S, 其中 R_{7d} 如上定义。

2. 如权利要求 1 所述的化合物, 其具有式 1A 的结构



式1A

其中 R_{1A} 、 R_{2A} 、 R_{3A} 、 R_{4A} 、 R_{5A} 、 R_{6A} 、 L_{1A} 、 L_{2A} 和 L_{3A} 如权利要求 1 所定义。

3. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R_{1A} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

4. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R_{2A} 是 $NC(O)OR_{7A}$ 。

5. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R_{3A} 是氢。

6. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R_{4A} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

7. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R_{5A} 和 R_{6A} 独立地选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

8. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 L_{1A} 是 $-(C-R_{10A}R_{11A})_n-$, 其中 R_{10A} 和 R_{11A} 独立地选自氢和甲基, 并且 n 是 1 或 2。

9. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 L_{2A} 选自烷基、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 和 $SO_2NR_{7A}R_{8A}$ 。

10. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 R_{3A} 是氢。

11. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 R_{4A} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

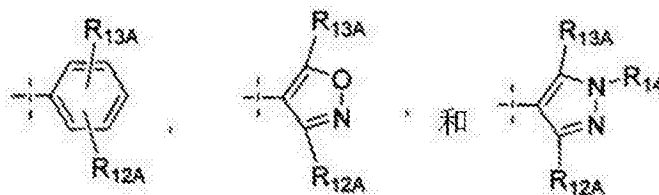
12. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 R_{6A} 和 R_{5A} 独立地选自氢、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

13. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 L_{1A} 是 $-(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}-$, 其中 R_{10A} 和 R_{11A} 独立地选自氢和甲基, 并且 nA 是 1 或 2。

14. 如权利要求 3 所述的化合物, 其中 L_{2A} 选自烷基、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 和 $SO_2NR_{7A}R_{8A}$ 。

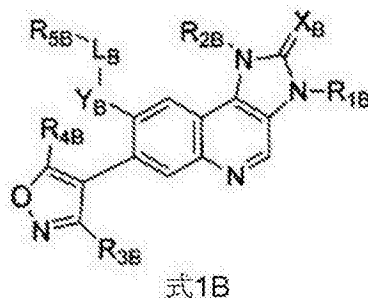
15. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R_{1A} 选自取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基; R_{2A} 是 $NC(O)OR_{7A}$; R_{3A} 是氢; R_{4A} 选自取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基; R_{6A} 和 R_{5A} 选自取代或未取代的芳基和取代或未取代的杂芳基; L_{1A} 是 $-(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}-$, 其中 R_{10A} 和 R_{11A} 独立地选自氢和甲基, 并且 nA 是 1 或 2; 并且 L_{2A} 选自烷基、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 和 $SO_2NR_{7A}R_{8A}$ 。

16. 如权利要求 2 所述的化合物, 其中 R_{6A} 和 R_{5A} 独立地选自氢、



其中, R_{12A} 和 R_{13A} 独立地选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素。

17. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有式 1B 的结构



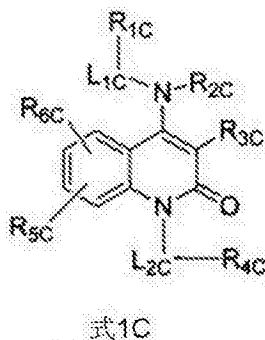
其中 R_{1B} 、 R_{2B} 、 R_{3B} 、 R_{4B} 、 R_{5B} 、 L_8 、 X_8 和 Y_B 如权利要求 1 所定义。

18. 如权利要求 17 所述的化合物,其中 R_{1B} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

19. 如权利要求 17 所述的化合物,其中 R_{2B} 选自氢、取代或未取代的烷基、和取代或未取代的杂环烷基,其中所述杂环烷基包括氮、氧或硫作为杂原子。

20. 如权利要求 17 所述的化合物,其中 R_{1B} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; R_{2B} 选自氢、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的杂环烷基,其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子。

21. 如权利要求 1 所述的化合物,其具有式 1C 的结构



其中 R_{1C} 、 R_{2C} 、 R_{3C} 、 R_{4C} 、 R_{5C} 、 R_{6C} 、 L_{1C} 和 L_{2C} 如权利要求 1 所定义。

22. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 R_{1C} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

23. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 R_{2C} 是氢。

24. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 R_{3C} 是氢。

25. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 R_{4C} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

26. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 R_{5C} 和 R_{6C} 独立地选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

27. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 L_{1C} 是 $-(C-R_{10C}R_{11C})_n-$, 其中 R_{10C} 和 R_{11C} 独立地选自氢和甲基,并且 n 是 1 或 2。

28. 如权利要求 21 所述的化合物,其中 L_{2C} 选自烷基、 $-\text{CONR}_{7C}R_{8C}$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_{7C}R_{8C}$ 。

29. 如权利要求 22 所述的化合物,其中 R_{3C} 是氢。

30. 如权利要求 22 所述的化合物,其中 R_{4C} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

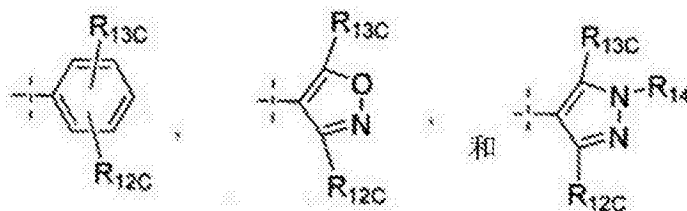
31. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 R_{6c} 和 R_{5c} 独立地选自氢、取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

32. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 L_{1c} 是 $-(C-R_{10c}R_{11c})_{nc}-$, 其中 R_{10c} 和 R_{11c} 独立地选自氢和甲基, 并且 nc 是 1 或 2。

33. 如权利要求 22 所述的化合物, 其中 L_{2c} 选自烷基、 $CONR_{7c}R_{8c}$ 和 $SO_2NR_{7c}R_{8c}$ 。

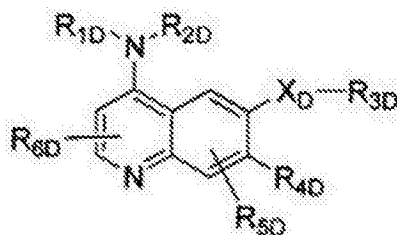
34. 如权利要求 21 所述的化合物, 其中 R_{1c} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; R_{2c} 和 R_{3c} 是氢; R_{4c} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; R_{6c} 和 R_{5c} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; L_{1c} 是 $-(C-R_{10c}R_{11c})_{nc}-$, 其中 R_{10c} 和 R_{11c} 独立地选自氢和甲基, 并且 nc 是 1 或 2; 并且 L_{2c} 选自烷基、 $-CONR_{7c}R_{8c}$ 和 $-SO_2NR_{7c}R_{8c}$ 。

35. 如权利要求 21 所述的化合物, 其中 R_{6c} 和 R_{5c} 独立地选自氢、



其中, R_{12c} 和 R_{13c} 独立地选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素。

36. 如权利要求 1 所述的化合物, 其具有式 1D 的结构



式1D

其中 R_{10} 、 R_{20} 、 R_{30} 、 R_{40} 、 R_{50} 、 R_{60} 、 X_0 如权利要求 1 所定义。

37. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 R_{10} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

38. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 R_{20} 选自 $-COR_{70}$ 、 $-CONR_{70}R_{80}$ 和 $-SO_2R_{70}$ 。

39. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 R_{30} 是取代或未取代的烷基、或取代或未取代的杂烷基。

40. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 R_{40} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基。

41. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 R_{50} 和 R_{60} 独立地选自氢和烷基。

42. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 X_0 选自 $-C(O)N(R_{70})-$ 、 $-O$ 和 $-N-R_{70}$ 。

43. 如权利要求 37 所述的化合物, 其中 R_{20} 是 $-COR_{70}$ 。

44. 如权利要求 37 所述的化合物, 其中 R_{30} 是取代或未取代的烷基。

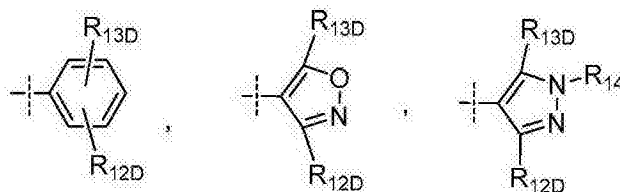
45. 如权利要求 37 所述的化合物, 其中 R_{40} 是取代或未取代的杂芳基。

46. 如权利要求 37 所述的化合物, 其中 R_{60} 和 R_{50} 是氢。

47. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 R_{10} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代

的杂芳基, R_{2D} 是 $-COR_{7D}$, R_{3D} 是取代或未取代的烷基, R_{4D} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基, R_{6D} 和 R_{5D} 是氢。

48. 如权利要求 36 所述的化合物, 其中 R_{4D} 选自



其中, R_{12D} 和 R_{13D} 独立地选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素。

49. 一种药物组合物, 其包含如权利要求 1 所述的化合物和药学上可接受的运载体。

50. 一种通过抑制含布罗莫结构域的蛋白质结合乙酰化蛋白质调节的治疗或预防疾病或病症的方法, 所述方法包括给予如权利要求 1 所述的化合物。

51. 如权利要求 1 所述的化合物在制备用于治疗或预防由抑制含布罗莫结构域的蛋白质与乙酰化蛋白质结合所介导疾病或病症的药物中的用途。

52. 用于治疗或预防由抑制含布罗莫结构域的蛋白质与乙酰化蛋白质结合所介导的疾病或病症的如权利要求 1 所述化合物。

53. 如权利要求 50-52 所述的方法、用途或化合物, 其中所述乙酰化蛋白质是参与基因表达调控的乙酰化组蛋白。

54. 如权利要求 50-52 所述的方法、用途或化合物, 所述疾病或病症选自人 NUT 中线瘤、多发性骨髓瘤、伯基特淋巴瘤、骨髓性白血病、T- 细胞淋巴瘤细胞性白血病、肝细胞癌、胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、肉瘤、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、胰腺癌、前列腺癌、骨关节炎、类风湿性关节炎、阿尔茨海默病、和 HIV 感染。

55. 一种治疗或预防由抑制含布罗莫结构域的蛋白质与乙酰化蛋白质结合所介导疾病或病症的方法, 所述方法包括给予选自下组的化合物及其盐:

N1, N3- 双 (4- 溴苯基) 丙二酰胺;

N1, N3- 双 (4-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基) 苯基) 丙二酰胺;

6-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-4- 羟基喹啉-2(1H)- 酮;

4- 氯-6-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基) 喹啉-2(1H)- 酮;

4-(苄基氨基)-6-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基) 喹啉-2(1H)- 酮;

4-(2- 氯苄基氨基)-6-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基) 喹啉-2(1H)- 酮;

6-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-4- 吗啉代喹啉-2(1H)- 酮;

6-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基)-4-(哌啶-1- 基) 喹啉-2(1H)- 酮;

4-(苄基氨基)-1-(苄基磺酰基)-6-(3,5- 二甲基异噁唑-4- 基) 喹啉-2(1H)- 酮。

用于抑制含布罗莫结构域的蛋白质的方法和组合物

发明领域

[0001] 本发明涉及抑制含布罗莫结构域的蛋白质结合乙酰化蛋白质的化合物,涉及制备这些化合物的方法,涉及含有这些化合物的药物组合物,并且涉及使用这些化合物治疗多种疾病和病症的方法。

背景技术

[0002] 表观染色质重建是基因表达调控的中心机制。表观变化的药物调节代表了一种新的对癌症和炎症的治疗性介入的模式。越来越多的证据表明,这种表观调节也可提供肥胖,以及代谢性疾病、心血管疾病、神经变性疾病、精神障碍疾病和感染性疾病的治疗手段。

[0003] 真核基因组组织成称为核小体的基本包装单元,其包含大约 147 个碱基对的缠绕在组蛋白八聚体上双链 DNA 螺旋,该八聚体由 H2A、H2B、H3 和 H4 蛋白质各一个的 2 个亚基组成。将核小体进一步包装成染色质结构,其可以常染色质的较疏松状态或紧密包装的异染色质结构存在。异染色质向常染色质的转化使得基因能够转录,虽然并非常染色体中的所有基因都被转录。从异染色质向常染色质的这种转化受到组蛋白蛋白质的翻译后修饰的控制,包括 H3/H4 蛋白质的赖氨酸残基的乙酰化。组蛋白乙酰化受到组蛋白乙酰转移酶 (HAT) 的催化,导致允许基因 (包括肿瘤抑制基因) 转录的开放常染色体结构。相反,组蛋白脱乙酰化引起这类基因的抑制并且这种活性受到组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 的催化。抑制组蛋白脱乙酰酶是癌症治疗的一种模式,并且伏立诺他 (Zolinza[®]),一种组蛋白脱乙酰酶已经显示为一种针对人皮肤 T- 细胞淋巴瘤的有效药物。

[0004] 也由含布罗莫结构域 (bromodomain) 的蛋白质监测组蛋白乙酰化。布罗莫结构域是大约 110 个氨基酸长度的进化保守的模块,其结合乙酰化蛋白质的乙酰基赖氨酸残基并且存在于大量染色质相关蛋白质中,包括 HAT。布罗莫结构域首先鉴定为其名称来源的果蝇 (*Drosophila Brahma*) 中的基序,但也在人和酵母的蛋白质中发现,其是单一拷贝或连续重复的结构域,并且被认为赋予针对称为组蛋白密码的复杂表观修饰图案的特异性 (Cell. 1992 年 2 月 7 日 ;68(3) :561-72 ;J Biomol Screen. 2011 年 12 月 ;16(10) :1170-85)。人类基因组编码大约 50 种含布罗莫结构域的蛋白质 (Bioinformatics. 2004 年 6 月 12 日 ;20(9) :1416-27),其中的一些可参与癌症、炎症、肥胖、代谢性、心血管、神经变性、精神障碍和感染性疾病的病因 (Med Chem Commun. 2012 年 1 月 4 日 3(2) :123-134 ;Curr Opin Drug Discov Devel. 2009 年 9 月 ;12(5) :659-65 ;Discov Med. 2010 年 12 月 ;10(55) :489-99 ;FEBS Lett. 2010 年 8 月 4 日 ;584(15) :3260-8 ;J Virol. 2006 年 9 月 ;80(18) :8909-19 ;J Virol. 2005 年 7 月 ;79(14) :8920-32 ;Curr Opin Pharmacol. 2008 年 2 月 ;8(1) :57-64)。抑制和 / 或调节含布罗莫结构域的蛋白质可能代表了一种对这类疾病的药物介入的新模式。例如,抑制布罗莫结构域和跨末端结构域 (BET) 蛋白质家族对于癌症治疗而言有特别令人感兴趣,其通过招募转录调节因子到特定基因组位置来控制细胞命运和细胞循环过程中起到关键作用 (Front Biosci. 2001 年 8 月 1 日 ;6 :D1008-18 ;J Biol Chem. 2007 年 5 月 4 日 ;282(18) :13141-5)。抑制 BET 蛋白质家族通过间接降低原癌

基因 MYC 的表达显示出在人 NUT 中线癌、多发性骨髓瘤、伯基特淋巴瘤、和急性髓细胞性白血病的啮齿动物模型中有效 (Nature. 2010 年 12 月 23 日 ;468(7327) :1067-73 ;Cell. 2011 年 9 月 16 日 ;146(6) :904-1 ;Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 年 10 月 4 日 ;108(40) :16669-74)。

[0005] 含布罗莫结构域的蛋白质结合蛋白质 (包括乙酰化的组蛋白以及乙酰化的非组蛋白蛋白质,如转录因子和 HIV-1Tat 蛋白) 的乙酰基赖氨酸残基。

[0006] 在由人基因组编码的大约 50 种含布罗莫结构域的蛋白质中,BET 蛋白质代表了小蛋白质家族,其包括 BRD2、BRD3、BRD4 和 BRDT 并且含有 2 种串联布罗莫结构域和跨末端结构域 (J Biol Chem. 2007 年 5 月 4 日 ;282(18) :13141-5)。BET 蛋白质结合乙酰化的核小体并被认为是通过打开染色质结构和 / 或通过促进转录起始来发挥功能 (Front Biosci. 2001 年 8 月 1 日 ;6 :D1008-18)。抑制 BET 蛋白质通过抑制 MYC 基因 (Nature. 2010 年 12 月 23 日 ;468(7327) :1067-73 ;Cell. 2011 年 9 月 16 日 ;146(6) :904-1 ;Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 年 10 月 4 日 ;108(40) :16669-74) 以及 MYCN 基因 (Cancer Discov. 2013Mar ;3(3)308-23) 的表达显示出在人 NUT 中线癌、多发性骨髓瘤、伯基特淋巴瘤、和急性髓细胞性白血病的啮齿动物模型中是有效的介入模式。MYC 和同源基因是在人类癌症中最常见的过表达基因 ;然而,迄今还没有一种直接拮抗由基因编码的蛋白质活性,部分是由于缺少有效的结合位点的药物。

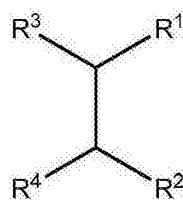
[0007] 因此,存在对通过抑制 BET 蛋白质的布罗莫结构域来间接抑制 MYC 和同源基因的表达的手段的需求,其提供了一种对各种疾病和病症,包括各种癌症的有效治疗模式。

发明内容

[0008] 本发明包括结合并另外调节与含布罗莫结构域的蛋白质结合的乙酰化蛋白质的化合物。本发明还涉及由这些化合物制备的药理学上可接受的盐。

[0009] 按照一个方面,本发明提供了式 I 表示的化合物 :

[0010]



式 I

[0011] 其中 :

[0012] R^1 和 R^2 独立地是 -H、任选由卤素或烷氧基取代的 C_1-C_6 烷基、或任选由卤素或烷氧基取代的 C_2-C_6 烯烃 ;或者

[0013] R^1 和 R^2 形成由卤素、烷基、烷氧基、芳基、 $-S(O)_2-R^6$ 、 $-NH-(R^5)-(R^6)$ 、 $S(O)_2-NR^5-R^6$ 、 $C(O)_2-NR^5-R^6$ 、杂环或杂芳环取代的六元芳基或杂芳基环,所述杂环或杂芳基具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子,

[0014] 其中,所述杂环和杂芳基任选被一个或多个羟基、烷基、烷氧基、酰氨基、磺酰胺基、卤素或 $-C(O)_2-$ 烷基取代,

[0015] 其中 R^5 是 $-C(O)-$ 或 $-S(O)_2-$, 并且

[0016] 其中 R^6 是一种或多种 $-H$ 、烷基、 C_2-C_6 烯烃、环烷基、芳基、杂环、或杂芳基环, 所述杂环或杂芳基具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 并且其中各 C_2-C_6 系统、环烷基、芳基、杂环或杂芳基任选地被羟基、巯基、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺取代;

[0017] R^3 和 R^4 独立地是

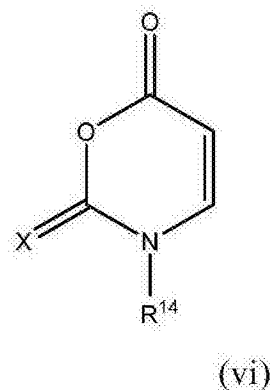
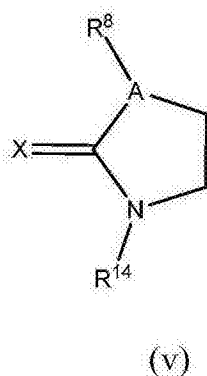
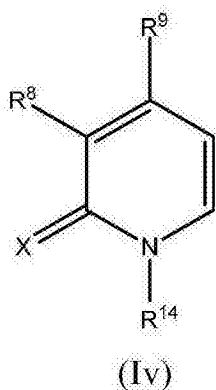
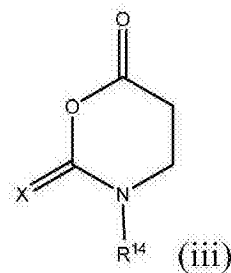
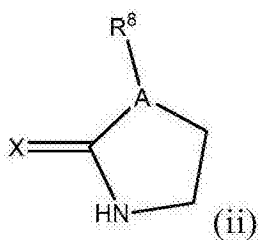
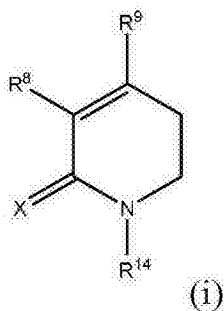
[0018] 任选被羟基、杂环或杂芳基取代的 C_1-C_7 烷基, 所述杂环或杂芳基具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中所述杂环或杂芳基任选地被选自羟基、巯基、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺的一个或多个取代基取代;

[0019] 任选被羟基、杂环或杂芳基取代的 C_2-C_7 烯烃, 所述杂环或杂芳基具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子, 其中所述杂环或杂芳基任选地被选自羟基、巯基、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺的一个或多个取代基取代;

[0020] $-NC(O)R^7$, 其中 R^7 是 C_1-C_7 烷基或 C_2-C_7 烯烃; 或者

[0021] R^3 和 R^4 形成环 (i)、(ii)、(iii)、(iv)、(v) 或 (vi)

[0022]



[0023] 其中,

[0024] A 是 N 或 CH;

[0025] X 是 O、S 或 NH;

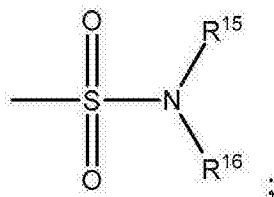
[0026] R^8 是

[0027] 卤素；

[0028] 任选被芳基、杂环或杂芳基取代的 C_1-C_6 烷基，所述杂环或杂芳基具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子，其中所述杂环或杂芳基任选地被选自羟基、巯基、CN、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺的一个或多个取代基取代；

[0029] 任选被芳基、杂环或杂芳基取代的 C_2-C_6 烯烃，所述杂环或杂芳基具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子，其中所述杂环或杂芳基任选地被选自羟基、巯基、CN、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺的一个或多个取代基取代；

[0030]



[0031] 其中 R^{15} 和 R^{16} 是烷基或环烷基或杂环，或者 R^{15} 和 R^{16} 可形成杂环；

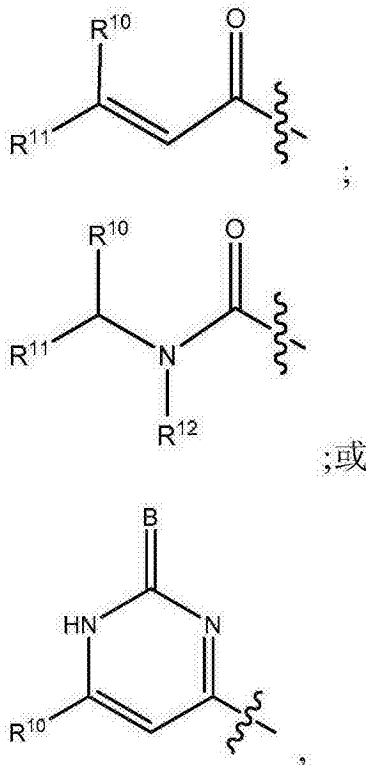
[0032] $-C(O)-R^{17}$ ，其中 R^{17} 是烷基、环烷基或杂环；

[0033] $-S-R^{18}$ ，其中 R^{18} 是烷基、芳基或环烷基；

[0034] $-S-C(O)-N(R^{15}R^{16})$ ；

[0035] 具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的五元杂环或杂芳基，其中所述五元杂环或杂芳基任选地被一个或多个卤素、烷基、烷氧基、硫、杂环或杂芳基环，或者一个或多个 R^1 、 R^2 、 R^3 或 R^4 基团取代；

[0036]



[0037] 其中 B 是 O、S 或 NH，

[0038] 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地是 -H、烷基、芳基、杂环、杂环基或杂芳基，所述杂环、杂环基或杂芳基具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子，其中所述芳基、杂环、杂环基和杂芳基任选地被一个或多个羟基、巯基、CN、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺取代；并且

[0039] 其中 R^{12} 是 -H 或烷基；

[0040] R^9 是 H、OH、芳基、杂环、杂芳基、 $-SO_2-NH-Z$ 、 $-NH-Z$ 或 $-O-SO_2-R^{13}$ ，

[0041] 其中所述杂环和杂芳基具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子，并且其中所述杂环和杂芳基任选地被一个或多个羟基、巯基、CN、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺取代，

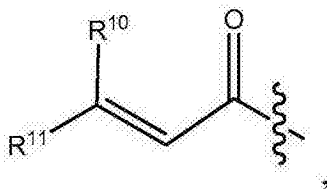
[0042] 其中 R^{13} 是杂环或杂芳基，所述杂环和杂芳基任选地被一个或多个羟基、巯基、CN、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺或 R^8 取代，并且

[0043] 其中 Z 是烷基、杂芳基或芳基，所述烷基、杂芳基或芳基任选地被一个或多个羟基、巯基、CN、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺取代；并且

[0044] R^{14} 是 -H 或任选被芳基取代的 C_1-C_6 烷基，其中所述芳基任选地被一个或多个羟基、巯基、CN、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺取代。

[0045] 按照一个实施方式，X 是 O。按照一个实施方式， R^8 是

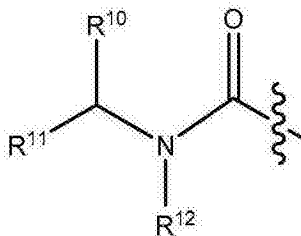
[0046]



[0047] 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地是 -H、烷基、芳基；或具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的五元或六元杂环、杂环基或杂芳基，其中所述芳基、五元或六元杂环、杂环基或芳基任选地被烷基、卤素、烷氧基或 $-N(CH_3)_2$ 取代。

[0048] 按照另一个实施方式， R^8 是

[0049]



[0050] 其中 R^{10} 和 R^{11} 独立地是 -H、烷基、芳基；或具有 1-3 个独立选自氧、氮和硫的杂原子的五元或六元杂环、杂环基或杂芳基，其中所述芳基、五元或六元杂环、杂环基或芳基任选地被烷基、卤素、烷氧基或 $-N(CH_3)_2$ 取代，并且其中 R^{12} 是 H 或烷基。

[0051] 按照另一个实施方式, R^1 和 R^2 形成六元芳基环, 所述六元芳基环被一个或多个羟基、巯基、CN、 CF_3 、 NO_2 、卤素、烷基、芳基、烷氧基、酰胺基、磺酰胺基、或单烷基取代的胺或双烷基取代的胺取代, 并且其中 R^3 和 R^4 形成环 (i)。按照这个实施方式, R^9 可以是 $-O-SO_2-R^{13}$ 。按照另一个这种实施方式, R^8 可以是 $-S-R^{18}$ 。按照另一个这种实施方式, R^8 可以是 $-S-C(O)-N(R^{15}R^{16})$ 。

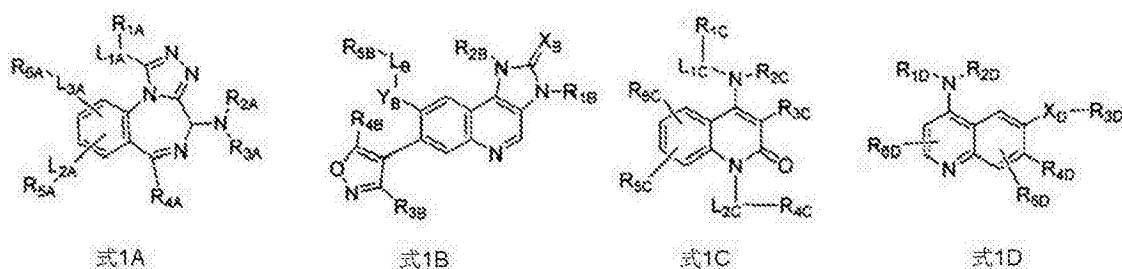
[0052] 按照一个实施方式, R^{11} 是任选被一个或多个烷基、卤素、 $-OCH_3$ 或 $-N(CH_3)_2$ 取代的苯基。

[0053] 按照一个实施方式, R^9 是 $-SO_2-NH-Z$ 、 $-NH-Z$ 或 $-O-SO_2-R^{13}$ 。

[0054] 按照一个实施方式, R^1 和 R^2 形成任选取代的六元芳基环。

[0055] 按照另一个方面, 提供了式 1A、1B、1C 和 1D 的化合物,

[0056]



[0057] 包括其药学上可接受的盐和异构体。按照一个这种实施方式, R_{1A} 选自烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 其包括氮、氧或硫作为所述杂环烷基的杂原子, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7A}$ 、 $NC(O)OR_{7A}$ 、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}COR_{8A}$ 、 $NR_{7A}SO_2R_{8A}$ 、 $NR_{9A}CONR_{7A}R_{8A}$ 和 $NR_{7A}R_{8A}$, 其中 $NR_{7A}R_{8A}$ 任选地形成取代或未取代的单环或双环, 所述单环或双环具有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素;

[0058] 其中 R_{7A} 、 R_{8A} 和 R_{9A} 各自独立选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基、以及取代或未取代的杂环烷基, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素; 或者

[0059] R_{7A} 和 R_{8A} 任选形成 4、5、6 或 7-元环;

[0060] R_{2A} 是氢、烷基、 $C(O)OR_{7A}$ 、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}COR_{8A}$ 、 $NR_{7A}SO_2R_{8A}$ 或 $NR_{9A}CONR_{7A}R_{8A}$;

[0061] R_{3A} 是氢或烷基;

[0062] R_{4A} 是烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、或取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂环烷基包括氮、氧或硫作为杂原子, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7A}$ 、 $NC(O)OR_{7A}$ 、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}R_{8A}$ 、 $NR_{7A}COR_{8A}$ 、 $NR_{7A}SO_2R_{8A}$ 和 $NR_{7A}CONR_{8A}R_{9A}$; 并且其中 R_{7A} 、 R_{8A} 和 R_{9A} 如上定义;

[0063] R_{5A} 和 R_{6A} 独立地选自氢、烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂原子是氮、氧或硫, 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7A}$ 、 $NC(O)OR_{7A}$ 、

$\text{CONR}_{7A}\text{R}_{8A}$ 、 $\text{NR}_{7A}\text{R}_{8A}$ 、 $\text{NR}_{7A}\text{COR}_{8A}$ 、 $\text{NR}_{7A}\text{SO}_2\text{R}_{8A}$ 、 $\text{NR}_{7A}\text{CONR}_{8A}\text{R}_{9A}$ ；并且其中 R_{7A} 、 R_{8A} 和 R_{9A} 如上定义；

[0064] L_{1A} 是 $-(\text{C}-\text{R}_{10A}\text{R}_{11A})_{nA}-$ ，其中 R_{10A} 和 R_{11A} 独立地选自氢和烷基，并且 nA 是 1、2 或 3；

[0065] L_{2A} 和 L_{3A} 独立地选自 $-(\text{C}-\text{R}_{10A}\text{R}_{11A})_n-$ 、 $-\text{CON}(\text{R}_{7A})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{7A})-$ 、 $-\text{R}_{7A}\text{CON}(\text{R}_{8A})-$ 和 $-\text{OCON}(\text{R}_{7A})$ ；其中 n 是 1、2 或 3；前提是当 $\text{L}_{1A} = 0$ 并且 $\text{L}_{2A} = 0$ 时， R_{1A} 是由至少一个甲基取代的苯环，并且 R_{2A} 不可以是氢。

[0066] R_{1B} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基，其中所述杂环烷基包括氮、氧或硫作为杂原子，其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 COOR_{7B} 、 $\text{NC}(\text{O})\text{OR}_{7B}$ 、 $\text{CONR}_{7B}\text{R}_{8B}$ 、 $\text{NR}_{7B}\text{R}_{8B}$ 、 $\text{NR}_{7B}\text{COR}_{8B}$ 、 $\text{NR}_{7B}\text{SO}_2\text{R}_{8B}$ 和 $\text{NR}_{9B}\text{CONR}_{7B}\text{R}_{8B}$ ；

[0067] 其中 R_{7B} 、 R_{8B} 和 R_{9B} 各自独立地选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基；

[0068] 其中 $\text{NR}_{7B}\text{R}_{8B}$ 任选形成取代或未取代的单环或双环，其包含 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；并且

[0069] 其中 R_{7B} 和 R_{8B} 可形成 4、5、6 或 7-元环；

[0070] 其中，所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素；

[0071] R_{2B} 选自氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基，其中所述杂环烷基杂原子是氮、氧或硫；

[0072] 其中，所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、 COOR_{7B} 、 $\text{CONR}_{7B}\text{R}_{8B}$ 、 $\text{NR}_{7B}\text{R}_{8B}$ 、 $\text{NR}_{7B}\text{COR}_{8B}$ 和 $\text{NR}_{7B}\text{SO}_2\text{R}_{8B}$ ；

[0073] R_{3B} 和 R_{4B} 独立地选自氢和取代或未取代的烷基；

[0074] R_{5B} 选自氢和取代或未取代的烷基；

[0075] L_B 是 $-(\text{C}-\text{R}_{10B}\text{R}_{11B})_{nB}-$ ，其中 R_{10B} 和 R_{11B} 独立地选自氢和烷基，并且 nB 是 0、1、2 或 3；

[0076] X 选自 O、S 和 NR_{12B} ，其中 R_{12B} 选自氢或烷基；

[0077] Y 选自 $-(\text{C}-\text{R}_{10B}\text{R}_{11B})_{mB}-$ 、O、 $-\text{NR}_{7B}\text{R}_{8B}$ 、 $-\text{N}(\text{R}_{7B})\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}_{7B})-$ 和 $-\text{NR}_{7B}\text{CON}(\text{R}_{8B})-$ ，前提是当 Y 是 O， $nB = 0$ ， $mB = 0$ 并且 R_{5B} 是甲基时， R_{3B} 和 R_{4B} 不能是甲基；

[0078] R_{1C} 选自烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基，其中所述杂芳基和杂环烷基包括氮、氧或硫作为杂原子，并且其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、 CN 、 CF_3 、 NO_2 、 COOR_{7C} 、 $\text{NC}(\text{O})\text{OR}_{7C}$ 、 $\text{CONR}_{7C}\text{R}_{8C}$ 、 $\text{NR}_{7C}\text{R}_{8C}$ 、 $\text{NR}_{7C}\text{COR}_{8C}$ 、 $\text{NR}_{7C}\text{SO}_2\text{R}_{8C}$ 、 $\text{NR}_{9C}\text{CONR}_{7C}\text{R}_{8C}$ ；

[0079] 其中 R_{7C} 、 R_{8C} 和 R_{9C} 各自独立地选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基；

[0080] 其中 $\text{NR}_{7C}\text{R}_{8C}$ 任选形成取代或未取代的单环或双环，其具有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子；并且

[0081] 其中 R_{7C} 和 R_{8C} 可形成 4、5、6 或 7-元环系；

[0082] 其中，所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素；

[0083] R_{2C} 选自氢和烷基；

[0084] R_{3C} 是氢或烷基；

[0085] R_{4c} 选自烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基,其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子;

[0086] 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7c}$ 、 $NC(O)OR_{7c}$ 、 $CONR_{7c}R_{8c}$ 、 $NR_{7c}R_{8c}$ 、 $NR_{7c}COR_{8c}$ 、 $NR_{7c}SO_2R_{8c}$ 、 $NR_{7c}CONR_{8c}R_{9c}$;并且

[0087] 其中, R_{7c} 、 R_{8c} 和 R_{9c} 如上文所定义;

[0088] R_{5c} 和 R_{6c} 独立地选自氢、烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基,其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子;

[0089] 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7c}$ 、 $NC(O)OR_{7c}$ 、 $CONR_{7c}R_{8c}$ 、 $NR_{7c}R_{8c}$ 、 $NR_{7c}COR_{8c}$ 、 $NR_{7c}SO_2R_{8c}$ 、 $NR_{7c}CONR_{8c}R_{9c}$;并且

[0090] 其中, R_{7c} 、 R_{8c} 和 R_{9c} 如上文所定义;

[0091] L_{1c} 是 $-(C-R_{10c}R_{11c})_{nc}-$, 其中 R_{10c} 和 R_{11c} 独立地选自氢和烷基, 并且 nC 是 0、1、2 或 3;

[0092] L_{2c} 选自 $-(C-R_{10c}R_{11c})_n-$ 、 $-\text{CON}(R_{7c})-$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(R_{7c})-$ 、 $-\text{NR}_{7c}\text{CON}(R_{8c})-$ 和 $-\text{OCON}(R_{7c})$;

[0093] R_{1c} 和 R_{2c} 连接形成取代或未取代的环烷基和取代或未取代的杂环烷基,其中所述杂原子是氮、氧或硫;

[0094] 其中,所述环取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_7$ 、 $NC(O)OR_7$ 、 $CONR_7R_8$ 、 NR_7R_8 、 NR_7COR_8 、 $NR_7SO_2R_8$ 、 $NR_7CONR_8R_9$;前提是当 $L_{1c}=0$ 并且 R_{1c} 是被氢和甲基取代的苯环, $L_{2c}-R_{4c}$ 是氢时, R_{2c} 不可以是氢;

[0095] R_{1d} 选自取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基,其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子;

[0096] 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7d}$ 、 $NC(O)OR_{7d}$ 、 $CONR_{7d}R_{8d}$ 、 $NR_{7d}R_{8d}$ 、 $NR_{7d}COR_{8d}$ 、 $NR_{7d}SO_2R_{8d}$ 、 $NR_{9d}CONR_{7d}R_{8d}$;

[0097] 其中 R_{7d} 、 R_{8d} 和 R_{9d} 各自独立地选自氢、烷基、杂烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的芳基烷基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的杂芳基烷基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基;

[0098] 其中 $NR_{7d}R_{8d}$ 任选形成取代或未取代的单环或双环,其具有 1-4 个选自 N、O 和 S 的杂原子;并且

[0099] 其中 R_{7d} 和 R_{8d} 可形成 4、5、6 或 7-元环;

[0100] 其中,所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素;

[0101] R_{2d} 选自氢和取代或未取代的烷基、 COR_{7d} 、 $CONR_{7d}R_{8d}$ 、 SO_2R_{7d} ;

[0102] R_{3d} 选自氢和烷基、杂烷基;取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基,

[0103] 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7d}$ 、 $NC(O)OR_{7d}$ 、 $CONR_{7d}R_{8d}$ 、 $NR_{7d}R_{8d}$ 、 $NR_{7d}COR_{8d}$ 、 $NR_{7d}SO_2R_{8d}$ 、 $NR_{7d}CONR_{8d}R_{9d}$;并且

[0104] 式中, R_{7d} 、 R_{8d} 和 R_{9d} 如上文所定义;

[0105] R_{4d} 选自烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基,其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子;

[0106] 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7d}$ 、 $NC(O)OR_{7d}$ 、 $CONR_{7d}R_{8d}$ 、 $NR_{7d}R_{8d}$ 、 $NR_{7d}COR_{8d}$ 、 $NR_{7d}SO_2R_{8d}$ 、 $NR_{7d}CONR_{8d}R_{9d}$;并且

[0107] 式中, R_{7D} 、 R_{8D} 和 R_{9D} 如上文所定义;

[0108] R_{5D} 和 R_{6D} 选自氢、烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的环烷基、和取代或未取代的杂环烷基,其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子;

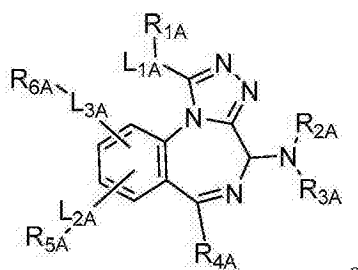
[0109] 其中所述取代选自氢、羟基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基、卤素、CN、 CF_3 、 NO_2 、 $COOR_{7D}$ 、 $NC(O)OR_{7D}$ 、 $CONR_{7D}R_{8D}$ 、 $NR_{7D}R_{8D}$ 、 $NR_{7D}COR_{8D}$ 、 $NR_{7D}SO_2R_{8D}$ 、 $NR_{7D}CONR_{8D}R_{9D}$;并且

[0110] 式中, R_{7D} 、 R_{8D} 和 R_{9D} 如上文所定义;并且

[0111] X_D 选自 CH_2 、 $C(O)N(R_{7D})-$ 、O、N- R_{7D} 和 S,其中 R_{7D} 如上定义。

[0112] 按照另一个方面,提供了式 1A 的化合物

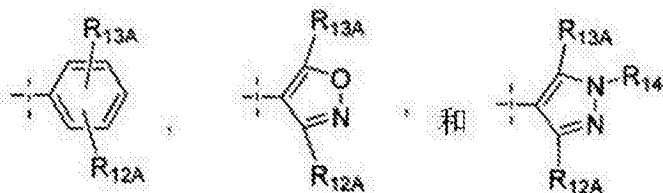
[0113]



式 1A

[0114] 按照一个实施方式, R_{1A} 选自取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基。按照这样的实施方式, R_{3A} 可以是氢。按照一个实施方式, R_{4A} 选自取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, R_{6A} 和 R_{5A} 独立地选自氢、取代或未取代的芳基,和取代或未取代的杂芳基。按照另一个实施方式, R_{10A} 和 R_{11A} 独立地选自氢和甲基,并且 n 是 1 或 2。按照一个实施方式, L_{2A} 选自烷基、 $-CONR_{7A}R_{8A}$ 和 $-SO_2NR_{7A}R_{8A}$ 。

[0115] 按照另一个实施方式, R_{2A} 是 $NC(O)OR_{7A}$ 。按照一个实施方式, R_{3A} 是氢。按照一个实施方式, R_{4A} 选自取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, R_{5A} 和 R_{6A} 独立地选自取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, L_{1A} 是 $-(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}-$,其中 R_{10A} 和 R_{11A} 独立地选自氢和甲基,并且 nA 是 1 或 2;按照一个实施方式, L_{2A} 选自烷基、 $CONR_{7A}R_{8A}$ 和 $SO_2NR_{7A}R_{8A}$ 。按照一个实施方式, R_{1A} 选自取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基; R_{2A} 和 R_{3A} 是氢; R_{4A} 选自取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基; R_{6A} 和 R_{5A} 选自取代或未取代的芳基以及取代或未取代的杂芳基; L_{1A} 是 $-(C-R_{10A}R_{11A})_{nA}-$,其中 R_{10A} 和 R_{11A} 独立地选自氢和甲基,并且 nA 是 1 或 2;并且 L_{2A} 选自烷基、 $-CONR_{7A}R_{8A}$ 和 $-SO_2NR_{7A}R_{8A}$ 。按照一个实施方式, R_{6A} 和 R_{5A} 独立地选自氢、

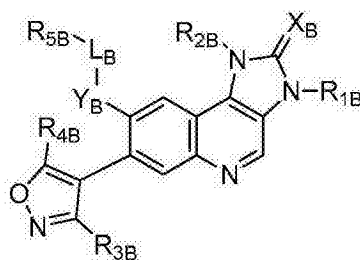


其中 R_{12A} 和 R_{13A} 独立地选自氢、羟基、巯

基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素。

[0116] 按照另一个方面,提供了式 1B 的化合物

[0117]

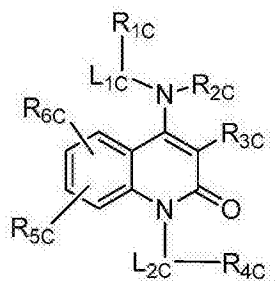


式 1B.

[0118] 按照一个实施方式, R_{1B} 选自取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, R_{2B} 选自氢、取代或未取代的烷基、和取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂环烷基包括氮、氧或硫作为杂原子。按照一个实施方式, R_{1B} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; R_{2B} 选自氢、取代或未取代的烷基、或取代或未取代的杂环烷基, 其中所述杂环烷基和杂芳基包括氮、氧或硫作为杂原子。

[0119] 按照另一个方面, 提供了式 1C 的化合物

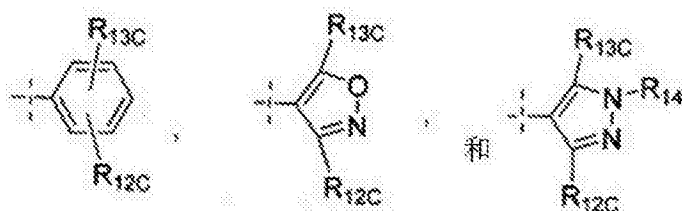
[0120]



式 1C

[0121] 按照一个实施方式, 其中 R_{1C} 选自取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的杂芳基。按照这样的一个实施方式, R_{3C} 是氢。按照一个实施方式, R_{4C} 选自取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, R_{6C} 和 R_{5C} 独立地选自氢、取代或未取代的芳基, 和取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, L_{1C} 是 $-(C-R_{10C}R_{11C})_{nC}-$, 其中 R_{10C} 和 R_{11C} 独立地选自氢和甲基, 并且 nC 是 1 或 2; 按照一个实施方式, L_{2C} 选自烷基、 $CONR_{7C}R_{8C}$ 和 $SO_2NR_{7C}R_{8C}$ 。

[0122] 按照另一个实施方式, R_{2C} 是氢。按照一个实施方式, R_{3C} 是氢。按照一个实施方式, R_{4C} 选自取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, R_{5C} 和 R_{6C} 独立地选自取代或未取代的芳基, 或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, L_{1C} 是 $-(C-R_{10C}R_{11C})_n-$, 其中 R_{10C} 和 R_{11C} 独立地选自氢和甲基, 并且 n 是 1 或 2; 按照一个实施方式, L_{2C} 选自烷基、 $CONR_{7C}R_{8C}$ 和 $SO_2NR_{7C}R_{8C}$ 。按照一个实施方式, R_{3C} 是氢。按照一个实施方式, R_{1C} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; R_{2C} 和 R_{3C} 是氢; R_{4C} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; R_{6C} 和 R_{5C} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基; L_{1C} 是 $-(C-R_{10C}R_{11C})_{nC}-$, 其中 R_{10C} 和 R_{11C} 独立地选自氢和甲基, 并且 nC 是 1 或 2; 并且 L_{2C} 选自烷基、 $CONR_{7C}R_{8C}$ 和 $SO_2NR_{7C}R_{8C}$ 。按照一个实施方式, R_{6C} 和 R_{5C} 独立地选自氢、

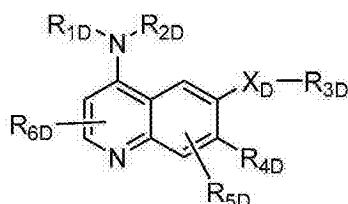


其中 R_{12C} 和 R_{13C} 独立地选自氢、羟基、巯

基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素。

[0123] 按照另一个方面,提供了式 1D 的化合物

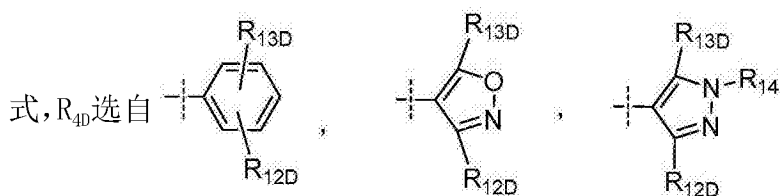
[0124]



式 1D

[0125] 按照一个实施方式, R_{1D} 选自取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, R_{2D} 是 $-\text{COR}_{7D}$ 。按照一个实施方式, R_{3D} 是取代或未取代的烷基。按照一个实施方式, R_{4D} 是取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, R_{6D} 和 R_{5D} 是氢。

[0126] 按照另一个实施方式, R_{2D} 选自 $-\text{COR}_{7D}$ 、 $-\text{CONR}_{7D}\text{R}_{8D}$ 和 $-\text{SO}_2\text{R}_{7D}$ 。按照一个实施方式, R_{3D} 选自取代或未取代的烷基,或取代或未取代的杂烷基。按照一个实施方式, R_{4D} 选自取代或未取代的芳基,或取代或未取代的杂芳基。按照一个实施方式, R_{5D} 和 R_{6D} 独立地选自氢和烷基。按照一个实施方式, X_D 选自 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_{7D})-$ 、 $-\text{O}$ 和 $-\text{N}-\text{R}_{7D}$ 。按照一个实施方式, R_{1D} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基, R_{2D} 是 $-\text{COR}_{7D}$, R_{3D} 是取代或未取代的烷基, R_{4D} 选自取代或未取代的芳基、或取代或未取代的杂芳基, R_{6D} 和 R_{5D} 是氢。按照一个实施方式,



式, R_{4D} 选自 其中 R_{12D} 和 R_{13D} 独立地选自氢、羟

基、巯基、烷氧基、硫代烷氧基、烷基和卤素。

[0127] 按照另一个方面,本发明包括含本发明化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。本发明的药物组合物可用于治疗或预防多种疾病或病症,尤其是由参与基因表达调控的乙酰化蛋白质介导的那些病症。

[0128] 按照另一个方面,本发明包括用于在需要这种治疗的哺乳动物中治疗、预防、延迟发生、延缓发展由参与基因表达调控的乙酰化蛋白质介导的疾病的方法。本发明包括给予对象治疗有效量的本文所述的化合物,包括其盐,或包含这类化合物的药物组合物。

[0129] 发明详述

[0130] 本发明的范围包括方面和实施方式的组合。

[0131] 以下定义是说明而非限制定义的术语。如果本文所用的术语没有具体定义,该术语不应被认为是不清楚的。相反,术语以他们被接受的含义使用。

[0132] 如本说明书中使用,优选数量的原子,如碳原子将表示为,例如“C_x C_y烷基”,其指代含有具体数量的碳原子的本文定义的烷基。类似的术语将应用于其它优选的术语和范围。因此,例如,C₁₋₆烷基表示含有 1-6 个碳原子的直链或支链烃。

[0133] 本文所用术语“烷基”是指直链或支链烃,其可被任选取代,允许多个取代度。本文所用的“烷基”是示例包括,但不限于、甲基、乙基、丙基、异丙基、异丁基、正丁基、叔丁基、异戊基和正戊基。

[0134] 本文所用的术语“烯烃”是指包含一个或多个碳-碳双键的不饱和烃。术语“低级烯烃”是指包含 5-20 个碳原子,如 2-10 个碳原子的烯烃,而术语“高级烯烃”是指包含超过 20 个碳原子,如 21-100 个碳原子的烯烃。术语“取代的烯烃”是指其氢原子中的一个或多个被一个或多个取代基如卤素取代的烯烃。

[0135] 本文所用的术语“炔烃”是指包含一个或多个碳-碳三键的不饱和烃。术语“低级炔烃”是指包含 5-20 个碳原子,如 2-10 个碳原子的炔烃,而术语“高级炔烃”是指包含超过 20 个碳原子,如 21-100 个碳原子的炔烃。术语“取代的炔烃”是指其氢原子中的一个或多个被一个或多个取代基如卤素取代的炔烃。

[0136] 本文所用术语“环烷基”是指完全饱和的任选取代的单环、双环或桥连烃环,允许多个取代度。优选地,环是 3-12 元环,或更优选地,5-6 元环。示例性的本文所述的“环烷基”包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基和环庚基。

[0137] 本文所用的术语“烷氧基”指 -OR^a基团,其中 R^a为本文所定义的“烷基”。

[0138] 本文所用术语“杂环烷基”或“杂环”或“杂环基”是指任选取代的单环或多环系统,任选含有一个或多个不饱和度,并且也含有一个或多个杂原子,其可被任选取代,允许多个取代度。示例性的杂原子包括氮、氧或硫原子,包括 N-氧化物、硫氧化物和二氧化物。优选地,环是 3-12 元环,优选 5-6 元环,并且是完全饱和的或具有一个或多个不饱和度。这类环可任选地与一个或多个其它杂环或环烷基环稠合。本文所用的“杂环基”的示例包括但不限于,四氢呋喃、吡喃、四氢吡喃、1,4-二噁烷、1,3-二噁烷、哌啶、吡咯烷、吗啉、四氢噻喃和四氢噻吩。

[0139] 本文所用术语“芳基”是指单个苯环或稠合的苯环系统,其可被任选取代,允许多种取代度。“芳基”的示例包括但不限于苯基、2-萘基、1-萘基、蒽和菲。优选的芳环具有 5-10 元。术语“芳基”也包括稠合的苯环系统,即在环烃或杂环(例如,环己烷或二噁烷环)或杂芳基(或吡啶)与芳族环(芳基,如苯环)稠合的情况下。

[0140] 本文所用的术语“杂芳基”是指单环 5-7 元芳族环、包含 2 个这种芳族环的稠合双环芳族环系统,其可被任选取代,允许多个取代度,或指稠合的双系统,即在环烷基或杂环基(例如,环己烷或二噁烷环)与杂芳环稠合的情况下。优选的杂芳环含有 5-10 元。这些杂芳环含有一个或多个氮、硫和 / 或氧原子。在某些实施方式中,杂芳环含有 1-3 个氮、1-3 个氧和 1-3 个硫原子。N-氧化物、硫氧化物和二氧化物是允许的杂原子取代。本文所用的“杂芳基”的示例包括,但不限于,呋喃、噻吩、吡咯、咪唑、吡唑、三唑、四唑、噻唑、噁唑、异噁唑、噁二唑、噻二唑、异噻唑、吡啶、哒嗪、吡嗪、嘧啶、喹啉、异喹啉、喹喔啉、苯并呋喃、苯并噁唑、苯并噻吩、吡啶、吡唑、苯并咪唑、咪唑并吡啶、吡唑并吡啶和吡唑并嘧啶。

[0141] 本文所用术语“卤素”是指氟、氯、溴或碘。

[0142] 本文所用术语“卤代烷基”是指本文定义的烷基,其被至少一个卤素取代。本文所

述的直链或支链“卤代烷基”的示例包括,但不限于,被一个或多个卤素(例如,氟、氯、溴和碘)取代的甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基和叔丁基。术语“卤代烷基”应包括这种取代,如全氟烷基,如 $-\text{CF}_3$ 。

[0143] 本文所述的术语“巯基”是指 $-\text{SH}$ 基团。

[0144] 本文所用术语“酰胺基”是指 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{W}$,其中 W 是氢或取代或未取代的烷基、烯炔、炔基、环烷基、芳基或杂环基。

[0145] 本文所用术语“胺”使其初始含义并且包括伯胺、仲胺和叔胺。

[0146] 本文所用术语“酰胺”是指式 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 的基团,其中 R^{15} 和 R^{16} 是烷基、环烷基或杂环,或者 R^{15} 和 R^{16} 可形成环烷基或杂环。本文所述的术语“磺酰氨基”是指 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ 基团。

[0147] 本文所用术语“药学上可接受的”是指运载体、稀释剂、赋形剂或本发明的化合物的盐形式,其与制剂的其它成份相同并且对药物组合物的接收无害。

[0148] 本文所用术语“药学组合物”是指任选与一种或多种药学上可接受的运载体、稀释剂或赋形剂混合的本发明的化合物。药物组合物优选显示出对环境条件的一定程度的稳定性,使得它们适于制造和商业化目的。

[0149] 本文所用术语“有效量”、“治疗量”和“有效剂量”是指足够引发所需药物或治疗效果,由此产生对疾病的有效治疗的化合物的量。通过延迟或预防疾病的发生或发展,以及与疾病相关的症状的发生或发展来证明疾病治疗。也可通过疾病或症状的消除、疾病发展的逆转以及任何其它对患者健康的益处来证明疾病治疗。有效剂量可根据因素变化,如患者状况、疾病症状严重程度,和给予药物组合物的方式。有效剂量可以单一剂量给予,或在24小时的时间内给予的一个或多个剂量。

[0150] 按照一个实施方式,化合物是选自本文所述的式1A、式1B、式1C或式1D的至少一种化合物,包括表1-6和10所示的那些化合物。

[0151] 按照一个实施方式,化合物是选自以下的至少一种化合物:

[0152] 6-氯-3-肉桂酰-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;

[0153] 6-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)丙烯酰)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;

[0154] 6-氯-3-(3-(2,4-二氯苯基)丙烯酰)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;

[0155] 6-氯-4-苯基-3-(3-邻甲苯基丙烯酰)喹啉-2(1H)-酮;

[0156] 6-氯-3-(3-(2-甲氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;

[0157] 6-氯-3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;

[0158] 6-氯-4-苯基-3-(3-(噻吩-2-基)丙烯酰)喹啉-2(1H)-酮;

[0159] 6-氯-3-(3-(4-(二甲基氨基)苯基)丙烯酰)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;

[0160] 6-溴-3-(3-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二噁唑-6-基)丙烯酰)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;

[0161] 6-溴-3-(3-(2,5-二甲氧基苯基)丙烯酰)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;

[0162] 6-氯-3-肉桂酰-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮;

[0163] 6-氯-4-(吡啶-3-基)-3-(3-邻甲苯基丙烯酰)喹啉-2(1H)-酮;

[0164] 6-氯-N-(2-甲基苄基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-甲酰胺;

[0165] 6-氯-3-肉桂酰-4-苯基-1,8-萘啶-2(1H)-酮;

- [0166] 6-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)丙烯酰)-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0167] 6-氯-3-(3-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)丙烯酰)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0168] 6-氯-3-肉桂酰-N-(3-甲氧基苯基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-磺酰胺；
- [0169] 6-氯-3-肉桂酰-2-氧代-N-(吡啶-3-基)-1,2-二氢喹啉-4-磺酰胺；
- [0170] 6-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)丁-2-烯酰基)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0171] 3-肉桂酰-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0172] 6-氯-3-(2-甲基噁唑-4-基)-4-(哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0173] 6-氯-3-(2-甲基噁唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0174] 6-氯-3-(2-甲基噁唑-4-基)-4-吗啉代喹啉-2(1H)-酮；
- [0175] 5-(2-氯乙基)-4-(4-乙基哌嗪-1-基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-6-乙烯基吡啶-2(1H)-酮；
- [0176] 6-氯-3-(2-甲基噁唑-4-基)-4-(1H-吡咯-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0177] 6-氯-3-(2-甲基噁唑-4-基)-4-(1H-吡唑-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0178] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(吡咯烷-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0179] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0180] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-吗啉代喹啉-2(1H)-酮；
- [0181] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0182] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0183] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0184] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(吡啶-2-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0185] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(1H-吡咯-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0186] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(呋喃-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0187] 6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0188] 6-氯-3-(异噁唑-4-基)-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0189] 6-氯-3-(1H-吡唑-4-基)-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0190] 6-氯-3-(呋喃-3-基)-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0191] 6-氯-4-(吡啶-4-基)-3-(噻吩-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0192] 6-氯-3-(1H-咪唑-4-基)-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0193] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(吗啉代磺酰基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0194] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0195] N-(3-肉桂酰-2-氧代-4-(吡啶-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺；
- [0196] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(吗啉代磺酰基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0197] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(4-甲基哌嗪-1-基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0198] 4-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-乙基-N-甲基苯甲酰胺；

- [0199] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-氟-5-(吗啉-4-羰基)苯基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0200] N-环戊基-3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)苯磺酰胺;
- [0201] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N,N-二甲基苯磺酰胺;
- [0202] 3-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-(1-甲基吡咯烷-3-基)苯磺酰胺;
- [0203] 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-羰基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0204] 5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(2-(吡啶-3-基)乙缩醛)吡啶-2-酮;
- [0205] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-1-(吡啶-3-基甲基)-1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮;
- [0206] 6-(3-氯异噁唑-5-基)-3-(吗啉代磺酰基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0207] 3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-6-(吗啉代磺酰基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0208] 6-(3-氯异噁唑-5-基)-3-肉桂酰-4-苯基喹啉-2(1H)-酮;
- [0209] (E)-5-(3-肉桂酰-2-氧代-4-(吡啶-3-基)-1,2-二氢喹啉-6-基)-2-甲基噁唑-4-羧酸甲酯;
- [0210] 6-(3-氯异噁唑-5-基)-3-肉桂酰-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0211] 3-肉桂酰-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(苯基氨基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0212] 3-肉桂酰-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(吡啶-3-基氨基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0213] N-(3-苯甲酰基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;
- [0214] N-(3-肉桂酰-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)吡啶-3-磺酰胺;
- [0215] N-(3-苯甲酰基-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)吡啶-3-磺酰胺;
- [0216] N-(3-肉桂酰-2-氧代-1,2-二氢喹啉-5-基)-2-甲氧基苯磺酰胺;
- [0217] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(吗啉-4-羰基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0218] 6-氯-3-(3-氯异噁唑-5-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0219] N-(6-氯-2-氧代-1,2-二氢喹啉-3-基)-5-甲基异噁唑-3-甲酰胺;
- [0220] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-(吗啉-4-羰基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0221] 6-氯-4-(4-(2-氟苯基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0222] 6-氯-4-(4-(3-氟苯基)哌嗪-1-基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0223] 6-氯-3-(2-甲基噁唑-4-基)-4-(4-(吡啶-2-基)哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0224] 6-氯-3-(2-甲基噁唑-4-基)-4-(4-苄基哌嗪-1-基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0225] 3-溴-6-氯-4-羟基-1-(4-甲氧基苄基)喹啉-2(1H)-酮;
- [0226] 6-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮;
- [0227] 1-苄基-6-氯-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮;

- [0228] 6-氯-1-(4-甲氧基苄基)-1H-苯并[d][1,3]噁嗪-2,4-二酮；
- [0229] 1-苄基-6-氯-3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基三氟甲磺酸；
- [0230] 3-乙酰基-6-溴-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0231] 6-溴-3-肉桂酰-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0232] 6-氯-4-羟基-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0233] 6-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基4-甲基苯磺酸；
- [0234] -氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基苯磺酸；
- [0235] 6-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基4-氟苯磺酸；
- [0236] 6-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基4-氯苯磺酸；
- [0237] 6-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基萘-2-磺酸；
- [0238] 6-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基喹啉-8-磺酸；
- [0239] 6-氯-1-(4-甲氧基苄基)-3-(2-甲基噁唑-4-基)-2-氧代-1,2-二氢喹啉-4-基二苯基-4-磺酸；
- [0240] N-(4-(2-氯乙烯基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-5-羟基己-1,5-二烯-3-基)-N-(庚-2,4,6-三烯)甲酰胺；
- [0241] N1,N3-双(4-溴苯基)丙二酰胺；
- [0242] N1,N3-双(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)丙二酰胺；
- [0243] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-羟基喹啉-2(1H)-酮；
- [0244] 4-氯-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0245] 4-(苄基氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0246] 4-(2-氯苄基氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0247] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-吗啉代喹啉-2(1H)-酮；
- [0248] 6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(哌啶-1-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0249] 4-(苄基氨基)-1-(苄基磺酰基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0250] 及其盐。
- [0251] 本发明的化合物可结晶成超过一种形式，一种称为多晶型的特性，并且这种多晶型形式（“多晶型物”）在本发明的范围内。多晶型一般可发生在对温度、压力或两者变化的相应。多晶型也可来自结晶过程中的变化。可由多种本领域已知的物理特性（如 x-射线衍射图案、溶解性和熔点）来区分多晶型物。
- [0252] 本文所述的某些化合物含有一个或多个手性中性，或者可另外能够以多种立体异构体存在。本发明的范围包括立体异构体的混合物以及纯化的对映异构体或对映体/非对

映体富集的混合物。本发明范围内还包括本发明的式所示化合物的个体异构体,以及其任何完全或部分平衡的混合物。本发明还包括以具有其异构体的混合物的上述式表示的化合物的个体异构体,其中反转一个或多个手性中心。

[0253] 本发明包括本文所述的化合物的盐或溶剂合物,包括其组合如盐的溶剂合物。本发明的化合物可以溶剂化的形式存在,例如水合的,以及非溶剂化形式,并且本发明包括所有这类形式。本发明的盐可以是药学上可接受的盐,其包括本文所述化合物的无毒性盐。

[0254] 合适的药学上可接受的盐的示例包括无机酸加成盐,如盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、磷酸盐和硝酸盐;有机酸加成盐,如乙酸盐、粘酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、乳酸盐、乙醇酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、马来酸盐、富马酸盐、甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐和抗坏血酸盐;含酸性氨基酸的盐,如天冬氨酸盐和谷氨酸盐;碱金属盐如钠盐和钾盐;碱土金属盐如镁盐和钙盐;铵盐;有机碱盐如三甲基胺盐、三乙基胺盐、吡啶盐、甲基吡啶盐、二环己基胺盐、和N,N'-二苄基亚乙基二胺盐;和含碱性氨基酸的盐如赖氨酸盐和精氨酸盐。在一些示例中,该盐可以是水合物或乙醇合物。

[0255] 虽然可能以活性化学物本体的形式给予本发明的化合物,优选以药物组合物或制剂的形式给予该化合物。因此,提供的药物组合物包含一种或多种式I的化合物和/或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的运载体、稀释剂或赋形剂。本发明的另一个方面提供了制备药物组合物的方法,包括给予一种或多种式I的化合物和/或其药学上可接受的盐与一种或多种药学上可接受的运载体、稀释剂或赋形剂。

[0256] 可给予本文所述的化合物的方式可变化。按照一个实施方式,可口服给予化合物。优选药物组合物可配制成片剂、胶囊、囊片、糖浆、溶液和悬浮液的形式用于口服给药。可以改进的释放剂型如时间释放片剂和胶囊剂型提供这类口服制剂。也可通过注射,即静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、动脉内、鞘内和侧脑室内给予药物组合物。静脉内给药是一种优选的注射方法。合适的注射运载体是本领域技术人员所熟知的并且包含5%右旋糖溶液、盐水和磷酸盐缓冲盐水。也可使用其它方式给予药物组合物,例如,直肠给药。可用于直肠给药的制剂,如栓剂是本领域技术人员熟知的。也可通过吸入给予化合物,例如,气溶胶的形式,局部,如乳液形式;透皮,如使用透皮贴剂(例如,通过使用购自诺华(Novartis)和阿尔扎(Alza)公司的技术);通过粉末注射;或通过口颊、舌下或鼻内吸收。可以单位剂型、或多剂型或亚单位剂型配制药物组合物。

[0257] 本文所述的药物组合物的给予可以是间歇的,或处于渐变、连续、恒定或受控的速率下。可向温血动物,例如哺乳动物如人给予药物组合物。另外,给予药物组合物的每天的时间和每天的次数可以变化。

[0258] 本文提供的化合物还可用于制备用于治疗或预防由抑制含布罗莫结构域的蛋白质结合乙酰化蛋白质介导的疾病或病症的药物。

[0259] 还提供了用于在需要这种治疗的哺乳动物中治疗、预防、延迟发生、延缓发展由参与基因表达调控的乙酰化蛋白质介导的疾病的方法。本发明包括给予对象治疗有效量的本文所述的化合物,包括其盐,或包含这类化合物的药物组合物。按照一个实施方式,该方法包括给予表1-6和10中提供的至少一种化合物。按照另一个实施方式,该方法包括给予以下化合物中的至少一种:

[0260] 6-溴-4-苯基-3-(6-苯基-2-硫代-1,2-二氢嘧啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮;

- [0261] 6-氯-4-苯基-3-(6-苯基-2-硫代-1,2-二氢嘧啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0262] 6-氯-3-(6-(吡啶-4-基)-2-硫代-1,2-二氢嘧啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0263] 6-氯-3-(6-苯基-2-硫代-1,2-二氢嘧啶-4-基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0264] 6-氯-3,4-二(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0265] 6-氯-3-(吡啶-3-基)-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0266] 6-氯-3-(吡啶-2-基)-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0267] 6-氯-3-(5-(4,4-二甲基-4,5-二氢噁唑-2-基)吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0268] 2,5-二甲氧基-N-((2-甲氧基萘-1-基)甲基)苯胺；
- [0269] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)丙酰胺；
- [0270] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)乙酰胺；
- [0271] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)苯甲酰胺；
- [0272] 3-(1H-苯并[d]咪唑-2-基硫代)-6-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0273] 3-(4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-6-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0274] 6-氯-4-苯基-3-(甲苯磺酰基甲基)喹啉-2(1H)-酮；
- [0275] 3-(4-烯丙基-5-(噻吩-2-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-6-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0276] 6-氯-3-(4-(4-甲氧基苯基)-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0277] 4-苯基-3-(吡啶-2-基硫代)喹啉-2(1H)-酮；
- [0278] 3-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基硫代)-6-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0279] 4-(2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)-2H-苯并[b][1,4]噁唑-3(4H)-酮；
- [0280] 3-(4-乙基-5-(吗啉代甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0281] 6-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0282] 6-溴-3-(5-(4-甲氧基苯基)-4,5-二氢异噁唑-3-基)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0283] 6-氯-3-(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0284] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)-2-氯苯甲酰胺；
- [0285] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)-3-氯苯甲酰胺；
- [0286] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)苯磺酰胺；
- [0287] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)-4-甲基苯磺酰胺；
- [0288] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)-3-甲氧基丙酰胺；
- [0289] 4-甲基-N-(6-甲基-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)苯磺酰胺；
- [0290] N-((6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)甲基)-4-甲基苯磺酰胺；
- [0291] 6-氯-3-(1-(甲基磺酰基)-5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-3-基)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0292] 6-氯-3-(6-氧代-4-丙基-1,6-二氢嘧啶-2-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0293] 6-氯-3-(5-甲氧基-1H-苯并[d]咪唑-2-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；
- [0294] 3-(5-苄基-6-甲基-4-氧代-4,5-二氢嘧啶-2-基硫代)-6-氯-4-苯基喹

啉-2(1H)-酮；

[0295] 2-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)乙酸乙酯；

[0296] 4-甲基-N-((6-甲基-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)甲基)苯磺酰胺；

[0297] 6-氯-4-苯基-3-(苯基磺酰基)喹啉-2(1H)-酮；

[0298] N-(6-溴-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)-2-(二乙基氨基)乙酰胺；

[0299] 2-(6-甲基-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)乙酸；

[0300] 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基吗啉-4-二硫代羧酸；

[0301] 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基二乙基二硫代氨基甲酰；

[0302] 6-氯-3-(1-甲基-1H-咪唑-2-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0303] 3-(苯并[d]噻唑-2-基硫代)-7-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0304] 3-(5-氨基-1,3,4-噻二唑-2-基硫代)-7-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0305] 7-氯-3-(3-(甲基硫代)-1,2,4-噻二唑-5-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0306] 1-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-(3-(二乙基氨基)丙基)哌啶-3-甲酰胺；

[0307] 3-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)-N-甲基-5-苯基-4,5-二氢-1H-吡唑-1-碳硫代酰胺；

[0308] 3-乙酰基-6-溴-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0309] 6-氯-3-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0310] 6-氯-4-苯基-3-(4-丙氧基嘧啶-2-基硫代)喹啉-2(1H)-酮；

[0311] 3-(4-氨基-5-对甲苯基-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-6-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0312] 3-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基硫代)-6-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0313] 6-氯-3-(1-甲基-1H-四唑-5-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0314] 1-(6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)喹啉-2(1H)-酮；

[0315] 3-(4-氨基-6-氧代-1,6-二氢嘧啶-2-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0316] 5-(2-甲氧基苄基)-5-甲基-3-(2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-基)咪唑啉-2,4-二酮；

[0317] 6-溴-4-苯基-3-(2,2,2-三氟乙酰基)喹啉-2(1H)-酮；

[0318] 4-苯基-3-(噻唑啉-4-基氧基)喹啉-2(1H)-酮；

[0319] 3-(4-甲基-5-(三氟甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基硫代)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0320] 3-(3-氟苯氧基)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0321] 3-(5-(4-氟苯基)-2H-四唑-2-基)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮；

[0322] 2-(6-(4-氯苯基)-8-甲氧基-1-甲基-4H-苯并[f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-4-基)-N-乙基乙酰胺；

[0323] 2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂-6-基)乙酸叔丁酯；

[0324] 2-甲氧基-N-(3-甲基-2-氧代-1,2,3,4-四氢喹啉-6-基)苯磺酰胺。

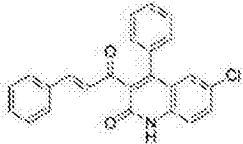
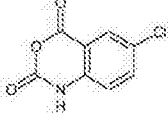
- [0325] N1, N3- 双 (4- 溴苯基) 丙二酰胺 ;
- [0326] N1, N3- 双 (4-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 苯基) 丙二酰胺 ;
- [0327] 6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) -4- 羟基喹啉 -2(1H)- 酮 ;
- [0328] 4- 氯 -6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮 ;
- [0329] 4-(苄基氨基) -6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮 ;
- [0330] 4-(2- 氯苄基氨基) -6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮 ;
- [0331] 6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) -4- 吗啉代喹啉 -2(1H)- 酮 ;
- [0332] 6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) -4-(哌啶 -1- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮 ;或
- [0333] 4-(苄基氨基) -1-(苄基磺酰基) -6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮. 本文提供的化合物可用于治疗队中疾病和病症, 并且因此, 可与多种其它合适的用于治疗或预防这些疾病或病症的治疗剂联用。因此, 本发明的一个实施方式包括给予本发明的化合物与其它治疗化合物。可一起或分开给予这种药物活性剂的组合, 当分开给予时, 给予可同时或先后以任何顺序发生。将选择给予的化合物或试剂的量和相对时间以实现所需的治疗效果。本发明的化合物与其它治疗剂的联合给予可以通过以下同时给予: (1) 包含两种化合物的整体药物组合物; 或 (2) 各自包含化合物中的一种的分开药物组合物。替代地, 可以顺序的方式分开给予组合, 其中首先给予一种治疗剂, 并且接着给予另一种治疗剂。这种顺序给药可在时间上接近或远离。
- [0334] 本发明的另一个方面包括联合疗法, 其包括给予对象治疗或预防有效量的本发明的化合物和一种或多种其它疗法, 包括化疗、放疗、基因疗法或免疫疗法。
- [0335] 本发明的化合物可用于预防或治疗由抑制含布罗莫结构域的蛋白质结合乙酰化蛋白质介导的预防或治疗各种疾病或病症。这些化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防各种类型的癌症、炎症、肥胖、代谢性、心血管、神经变性、精神和感染性疾病。按照一个实施方式, 该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防全身或组织炎症、对感染或缺氧的炎症反应、细胞活化和增殖、脂质代谢、纤维化和病毒感染。按照一个实施方式, 该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防多种慢性自身免疫和炎症疾病, 如类风湿性关节炎、骨关节炎、急性通风、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化、炎症肠病 (克罗恩病和溃疡性结肠炎)、哮喘、慢性阻塞性气道疾病、肺炎、心肌炎、心包炎、肌炎、湿疹、皮炎、斑秃、白癜风、大疱皮肤病、肾炎、血管炎、动脉粥样硬化、抑郁、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、肝炎、胰腺炎、原发性胆汁性肝硬化、硬化性胆管炎、阿狄森氏病、垂体炎、甲状腺炎、I 型糖尿病和移植器官的急性排异。按照一个实施方式, 该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防多种急性炎症, 如急性通风、巨细胞性动脉炎、肾炎包括狼疮肾炎、涉及器官的血管炎如肾小球肾炎、血管炎包括巨细胞性动脉炎、韦格纳肉芽肿病、结节性多动脉炎、白塞氏病、川崎氏病、高安氏动脉炎、涉及器官的血管炎和移植器官的急性排异。按照一个实施方式, 该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防疾病或病症, 其包括对细菌、病毒、真菌、寄生虫或其毒素感染的炎症反应, 如脓毒血症、脓毒血症综合征、感染性休克、内毒素血症、全身炎症反应综合征 (SIRS)、多器官功能障碍综合征、中毒性休克综合征、急性肺损伤、ARDS (成人呼吸窘迫综合征)、急性肾衰竭、爆发性肝炎、烧伤、急性胰腺炎、手术后综合征、结节病、类赫氏反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾和与病毒感染相关的 SIRS 如流感、带状疱疹、单纯疱疹和冠状病毒。按照一个实施方式, 该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防以下

疾病：与缺血－再灌注损伤相关的病症如心肌梗塞、脑血管缺血（中风）、急性冠状动脉综合征、肾性再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植、心肺旁路程序、肺、肾、肝、胃－肠或四肢栓塞。按照一个实施方式，该化合物及其药物组合物特别用于通过 APO-A1 调控治疗或预防脂质代谢的病症，如高胆固醇血症、动脉粥样硬化和阿尔茨海默病。按照一个实施方式，该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防纤维化病症，如特发性肺纤维化、肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕形成、硬皮病和心脏纤维化。按照一个实施方式，该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防病毒感染如疱疹病毒、人乳头瘤病毒、腺病毒和痘病毒以及其它 DNA 病毒。按照一个实施方式，该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防与全身炎症反应综合征相关的疾病，包括脓毒血症、烧伤、胰腺炎、较大创伤、出血和缺血。按照一个实施方式，该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防 SIRS、中风发生、多器官功能异常综合征，其包括急性肺损伤、ARDS、急性肾、肝、心和胃肠损伤和死亡的发生。按照一个实施方式，该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防脓毒血症、脓毒血症综合征、感染性休克和内毒素血症、急性或慢性胰腺炎、单纯疱疹感染和再激活、感冒疮、带状疱疹感染和再激活、水痘病、带状疱疹、人乳头瘤病毒、宫颈病变、腺病毒感染，包括急性呼吸道疾病、痘病毒感染如牛痘和天花、以及非洲猪瘟病毒，和用于治疗皮肤或宫颈上皮的人乳头瘤病毒感染。按照一个实施方式，该化合物及其药物组合物特别用于治疗或预防各种形式的癌症、白血病和淋巴瘤，包括急性骨髓性白血病、伯基特淋巴瘤、多发性骨髓瘤、T- 细胞淋巴细胞性白血病和其它涉及混合谱系白血病基因 (MLL) 的血液癌症；实体瘤如肝细胞癌、胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、NUT 中线癌、肉瘤、乳腺癌、结直肠癌、肺癌、胰腺癌和前列腺癌；骨关节炎和类风湿性关节炎；阿尔茨海默病；和 HIV 感染。

[0336] 本发明还提供了合成用作制备本发明的化合物的中间体的化合物的方法及其制备方法。可使用易于获得的起始材料和试剂按照以下所述方法制备化合物。在这些反应中，可采用变体，其本身是本领域普通技术人员已知的，但并未在本文中详述。有机合成领域的技术人员会理解存在多种生产本发明的化合物的方式。本文描述了示例性的合成方法，包括针对选自表 1、2、3、4、5 和 6 的具体选择化合物的那些。

[0337] 表 1

[0338]

化合物	结构	化合物	结构
1.		75.	

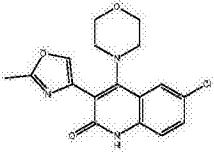
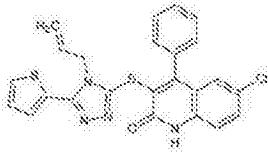
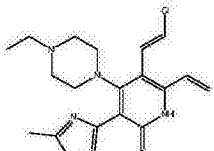
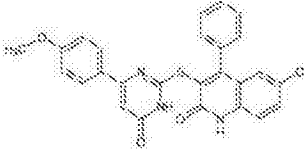
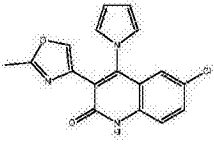
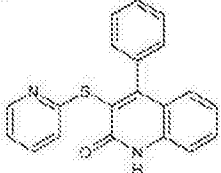
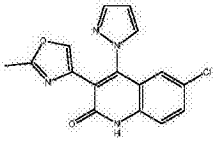
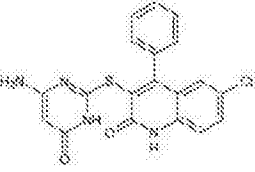
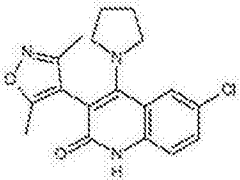
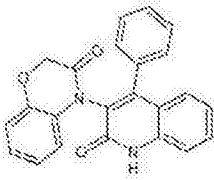
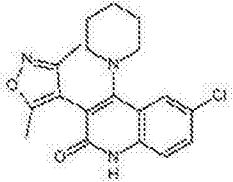
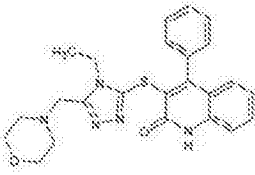
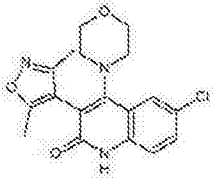
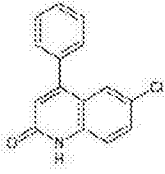
[0339]

化合物	结构	化合物	结构
2.		76.	
3.		77.	
4.		78.	
5.		79.	
6.		80.	
7.		81.	
8.		82.	

[0340]

化合物	结构	化合物	结构
15.		89.	
16.		90.	
17.		91.	
18.		92.	
19.		93.	
20.		94.	
21.		95.	
22.		96.	

[0342]

化合物	结构	化合物	结构
23.		97.	
24.		98.	
25.		99.	
26.		100.	
27.		101.	
28.		102.	
29.		103.	

[0343]

化合物	结构	化合物	结构
30.		104.	
31.		105.	
32.		106.	
33.		107.	
34.		108.	
35.		109.	
36.		110.	
37.		111.	

[0344]

化合物	结构	化合物	结构
38.		112.	
39.		113.	
40.		114.	
41.		115.	
42.		116.	
43.		117.	
44.		118.	
45.		119.	

[0345]

化合物	结构	化合物	结构
46.		120.	
47.		121.	
48.		122.	
49.		123.	
50.		124.	
51.		125.	
52.		126.	
53.		127.	
54.		128.	

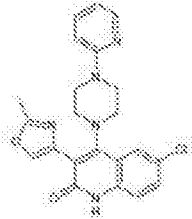
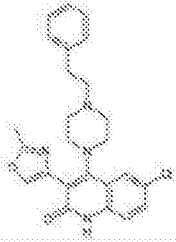
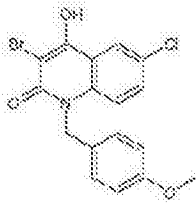
[0346]

化合物	结构	化合物	结构
55.		129.	
56.		130.	
57.		131.	
58.		132.	
59.		133.	
60.		134.	
61.		135.	
62.		136.	
63.		137.	

[0347]

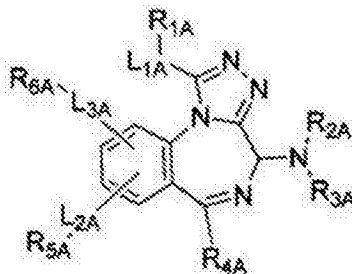
化合物	结构	化合物	结构
64.		138.	
65.		139.	
66.		140.	
67.		141.	
68.		142.	
69.		143.	
70.		144.	
71.		145.	

[0348]

化合物	结构	化合物	结构
72.			
73.			
74.			

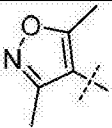
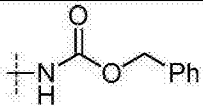
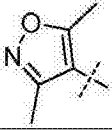
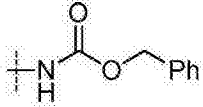
[0349] 表 2- 式 1A 的化合物

[0350]

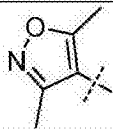
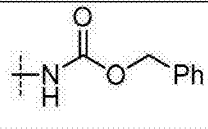
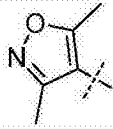
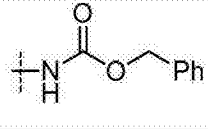
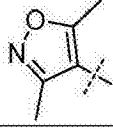
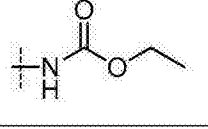
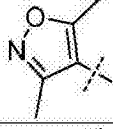
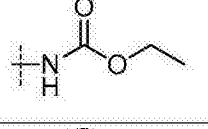
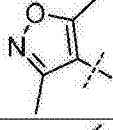
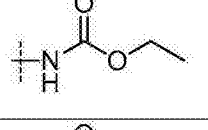
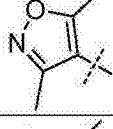
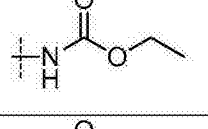
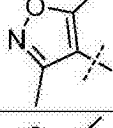
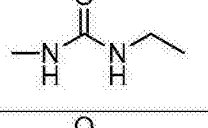
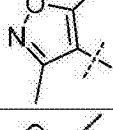
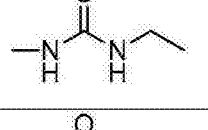
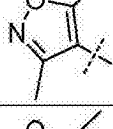
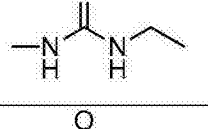
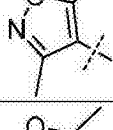
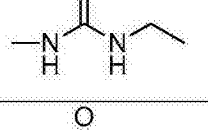
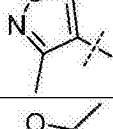
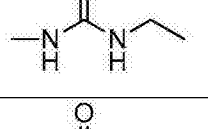
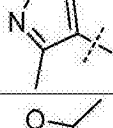
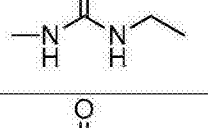
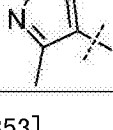
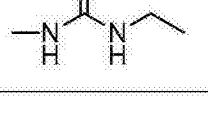


式1A

[0351]

R_{1A}	R_2 A	R_{3A}	R_4 A	R_{5A}	R_{6A}	L_{1A}	位置, L_{2A}	L_{3A}
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-

[0352]

	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-

[0353]

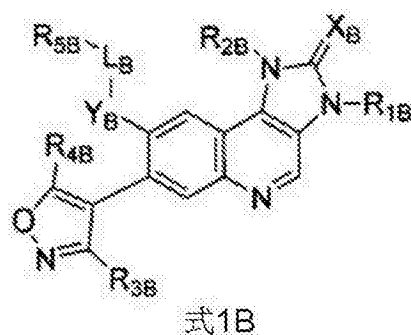
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OH	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-OMe	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	-
	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂

[0354]

	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
Ph	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
Ph	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
Ph	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂
Ph	H		Ph	-NHCO CH ₃	H	-CH ₂ C H ₂ -	3, -CH ₂ CH ₂ -	CH ₂

[0355] 表 3

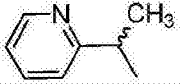
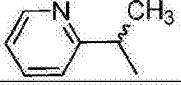
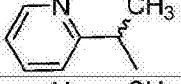
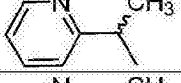
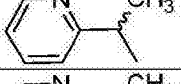
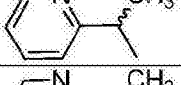
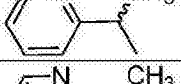
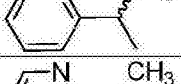
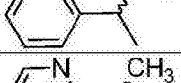
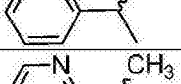
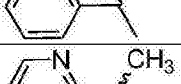
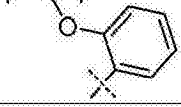
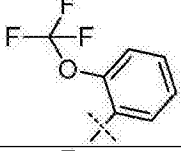
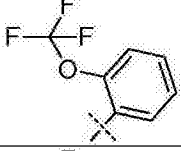
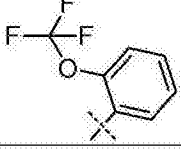
[0356]



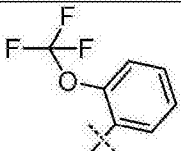
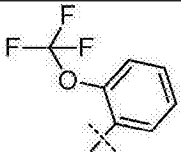
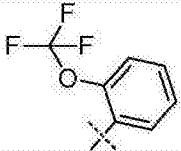
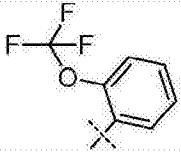
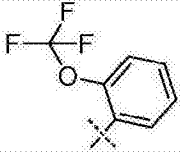
[0357]

R _{1B}	R _{2B}	R _{3B}	R _{4B}	R _{5B}	X _B	Y _B	L _B
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-O-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-O-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -

[0358]

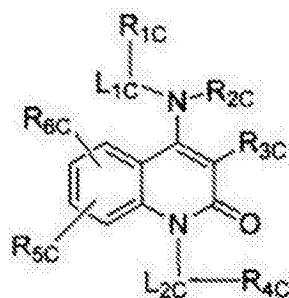
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CON(CH ₃) ₃ -	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OH		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-O-	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-O-	-CH ₂ -
-CH ₂ CONH ₂		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OH		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CONH ₂		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OH		-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ CH ₂ -
-CH ₂ CONH ₂		-CH ₃	-CH ₃	-CON(CH ₃) ₃ -	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-O-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-O-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃) ₃ -	-CH ₂ -

[0359]

H		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CONH ₂	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-OCH ₃	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ CH ₂ -
H		-CH ₃	-CH ₃	-CON(CH ₃) ₂	=O	-N(CH ₃)C O-	-CH ₂ -
-CH ₂ CH ₂ OH		-CH ₃	-CH ₃	-OH	=O	-O-	-CH ₂ CH ₂ -

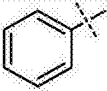
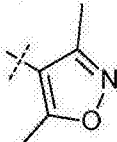
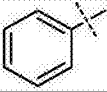
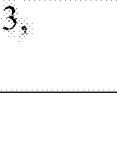
[0360] 表 4

[0361]

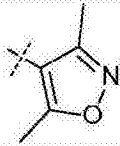
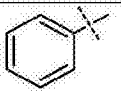
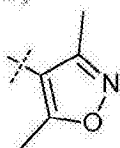
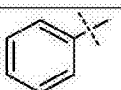
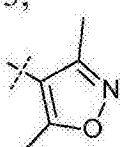
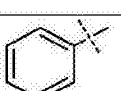
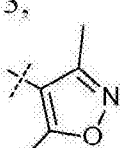
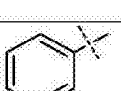
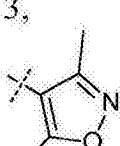
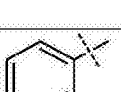
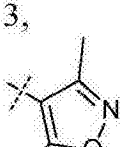
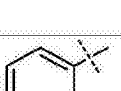
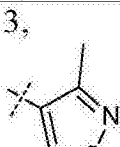
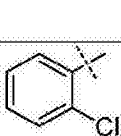
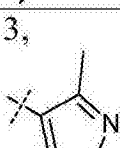
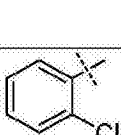
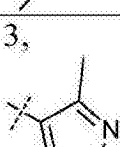
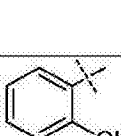
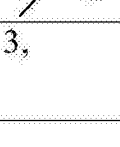


式1C

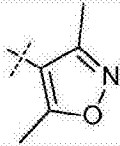
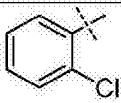
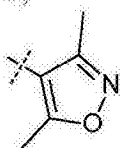
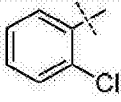
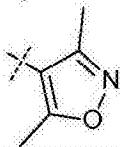
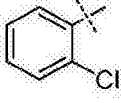
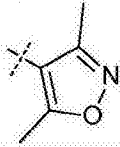
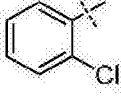
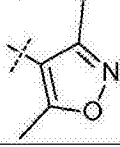
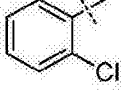
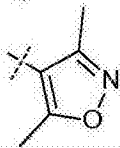
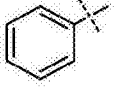
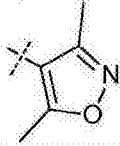
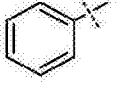
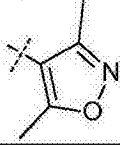
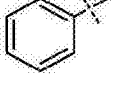
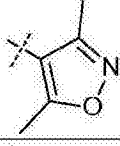
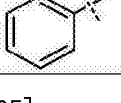
[0362]

R _{1C}	R _{2C}	R _{3C}	R _{4C}	位置, R _{5C}	位置, R _{6C}	L _{1C}	L _{2C}
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合

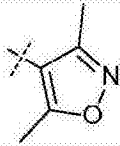
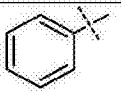
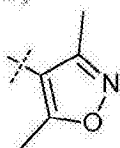
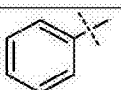
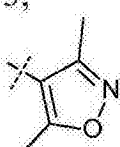
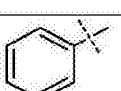
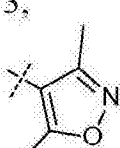
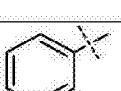
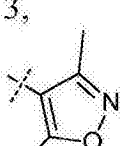
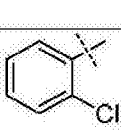
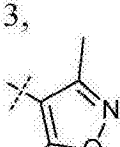
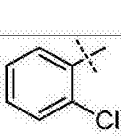
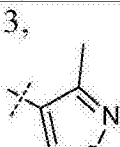
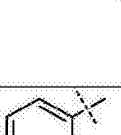
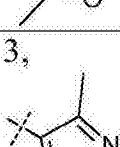
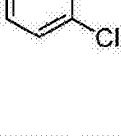
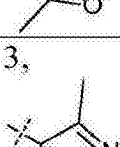
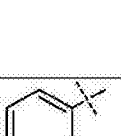
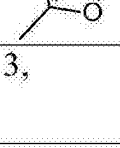
[0363]

							
	H	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	结合

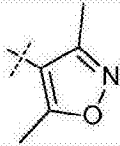
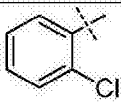
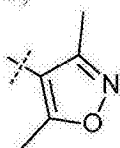
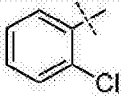
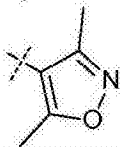
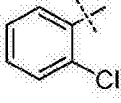
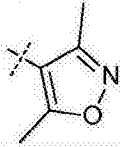
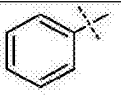
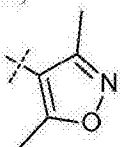
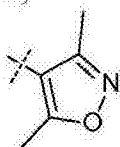
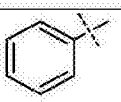
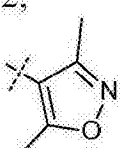
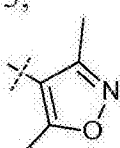
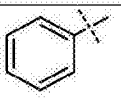
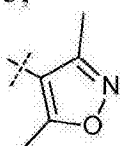
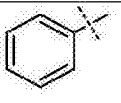
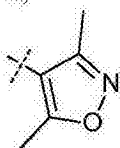
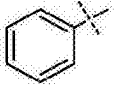
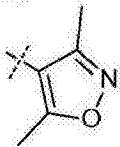
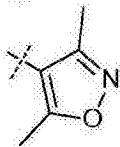
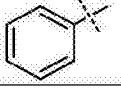
[0364]

							
	CH ₃	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	结合

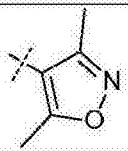
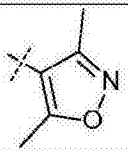
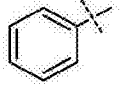
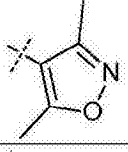
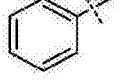
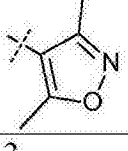
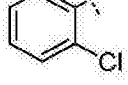
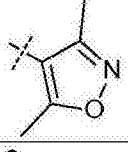
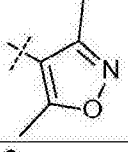
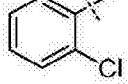
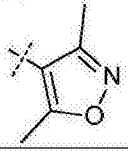
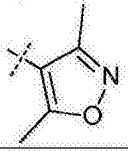
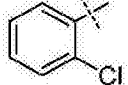
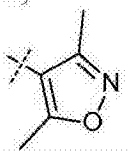
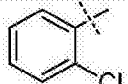
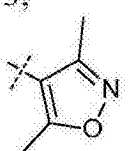
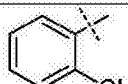
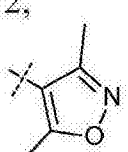
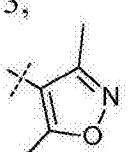
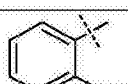
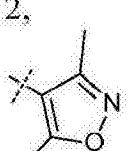
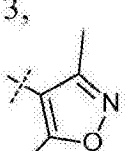
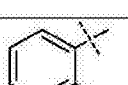
[0365]

							
	H	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

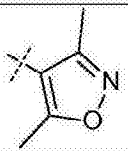
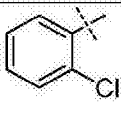
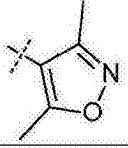
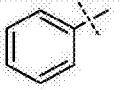
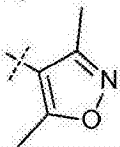
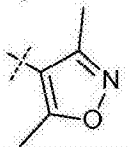
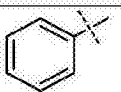
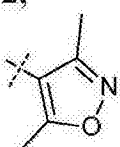
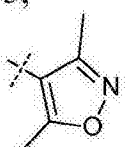
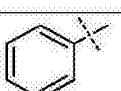
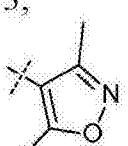
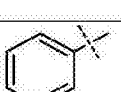
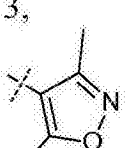
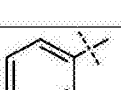
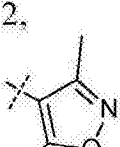
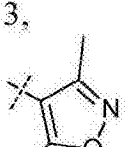
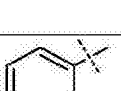
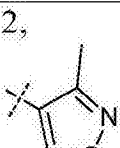
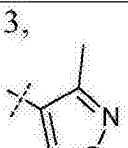
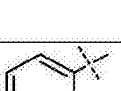
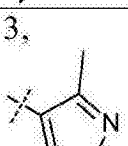
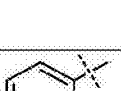
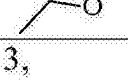
[0366]

							
	CH ₃	CH ₃	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2,	3,	-CH ₂ -	-CH ₂ -

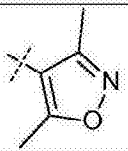
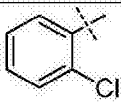
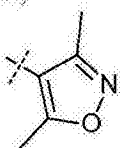
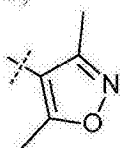
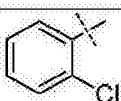
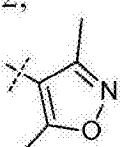
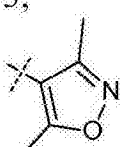
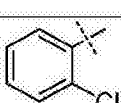
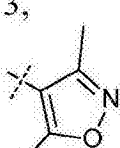
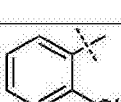
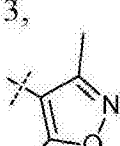
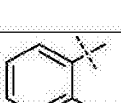
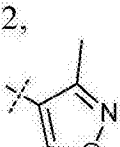
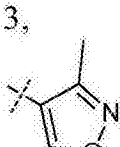
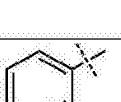
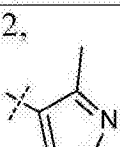
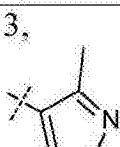
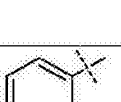
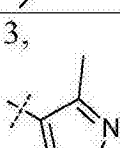
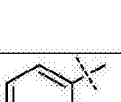
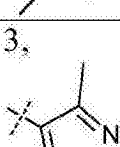
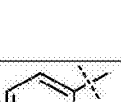
[0367]

							
	H	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, Ph	3,	-CH ₂ -	-CH ₂ -

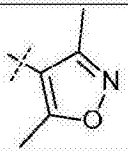
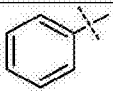
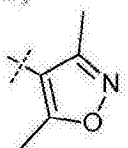
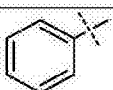
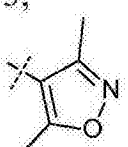
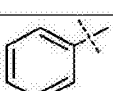
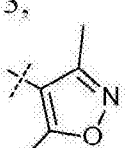
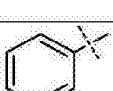
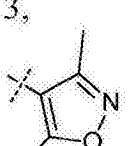
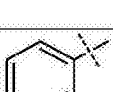
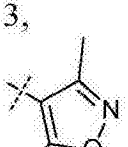
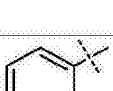
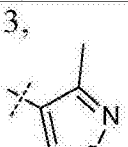
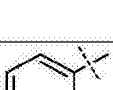
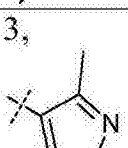
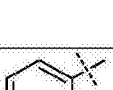
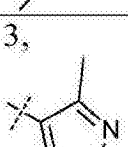
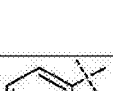
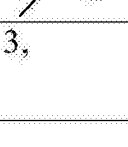
[0368]

							
	CH ₃	H	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

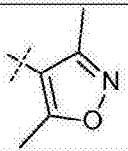
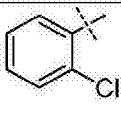
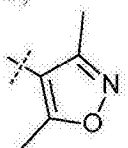
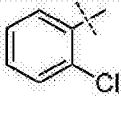
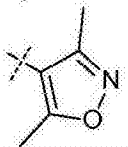
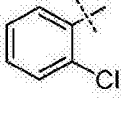
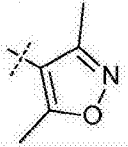
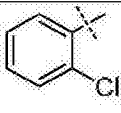
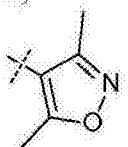
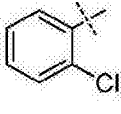
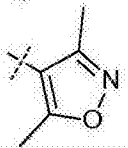
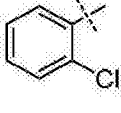
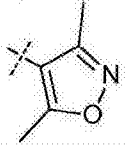
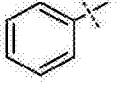
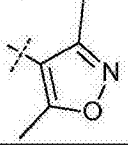
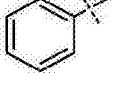
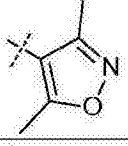
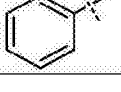
[0369]

							
	H	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	结合
	CH ₃	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, 	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	H	2, Ph	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3,	-CH ₂ -	-CH ₂ -

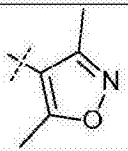
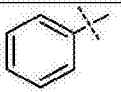
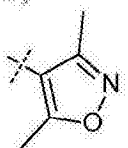
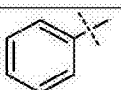
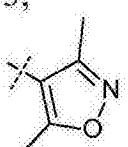
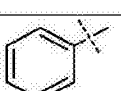
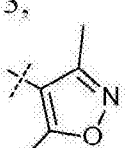
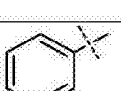
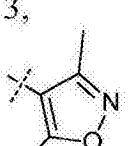
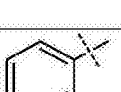
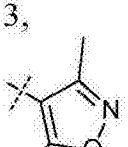
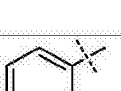
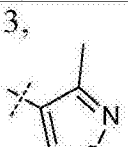
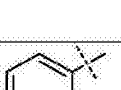
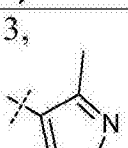
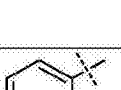
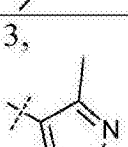
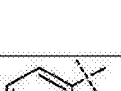
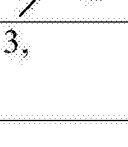
[0370]

							
	CH ₃	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

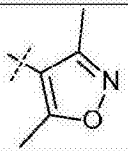
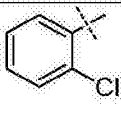
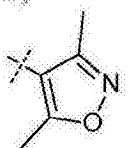
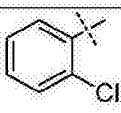
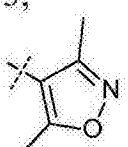
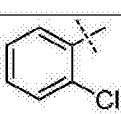
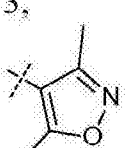
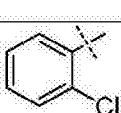
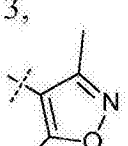
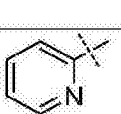
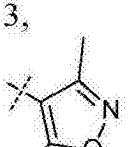
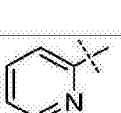
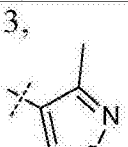
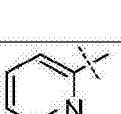
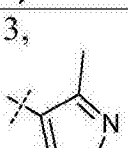
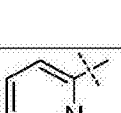
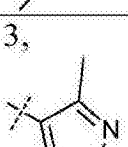
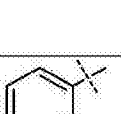
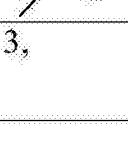
[0371]

							
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -

[0372]

							
	CH ₃	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ - -	-CH ₂ -

[0373]

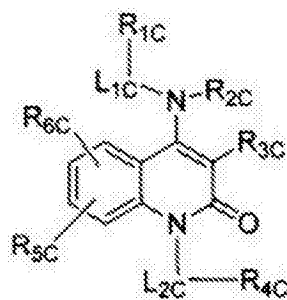
							
	H	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	CH ₃	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	Ph	2, CH ₃	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	CH ₃	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	-CH ₂ -
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合

[0374]

	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合
	H	H	H	H	3, 	-CH ₂ -	结合

[0375] 表 5

[0376]

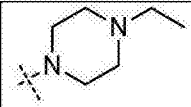
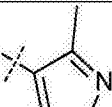


式1C

[0377]

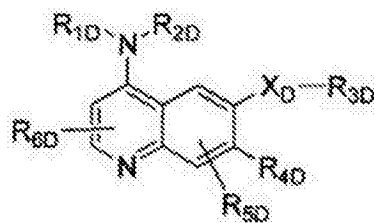
$R_{1C}-L_{1C}-N-R_2$ c	R_{3C}	$-L_{2C}-R_4$ c	位置, R_{5C}	位置, R_{6C}
	H	H	H	3,
	H	H	H	3,

[0378]

	H	H	H	3, 
---	---	---	---	--

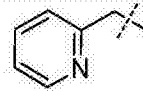
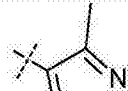
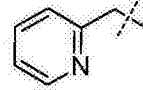
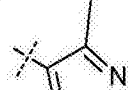
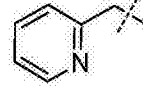
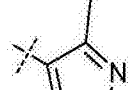
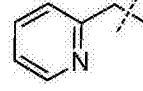
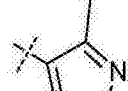
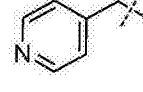
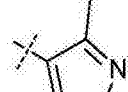
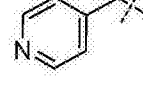
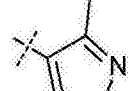
[0379] 表 6

[0380]

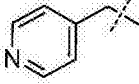
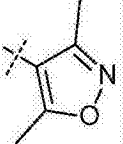
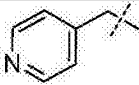
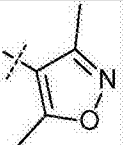
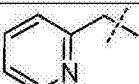
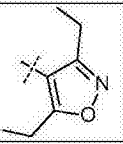
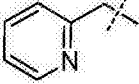
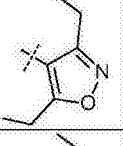
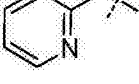
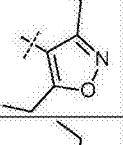
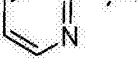
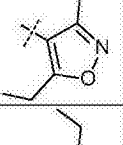
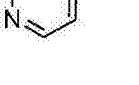
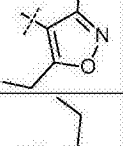
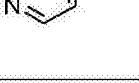
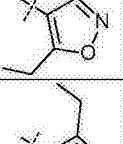
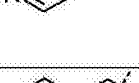
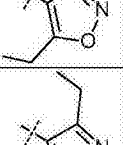
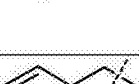
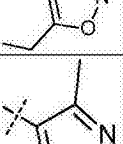
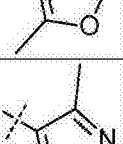
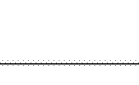
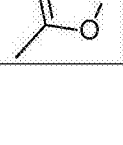


式1D

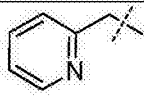
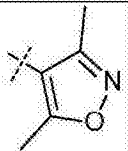
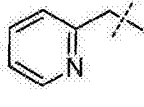
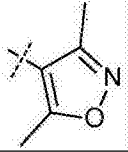
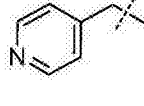
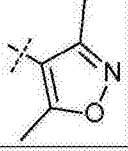
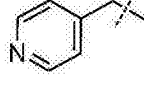
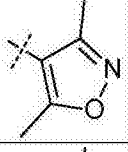
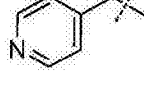
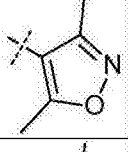
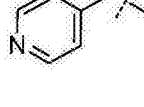
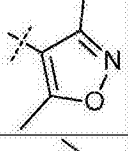
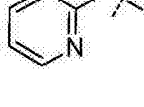
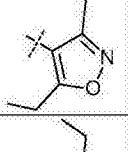
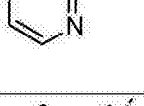
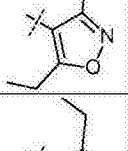
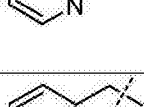
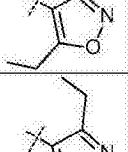
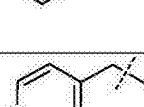
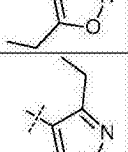
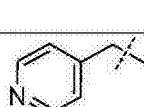
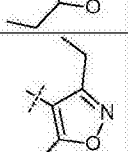
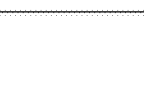
[0381]

R _{1D}	R _{2D}	R _{3D}	R _{4D}	R _{5D}	R _{6D}	X _D
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-

[0382]

	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-CH 2 ⁻
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-CH 2 ⁻

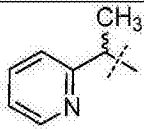
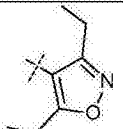
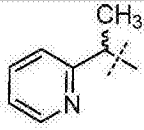
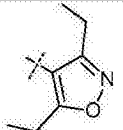
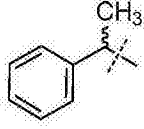
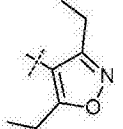
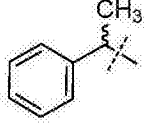
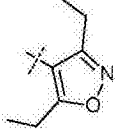
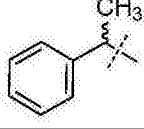
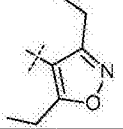
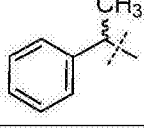
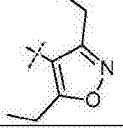
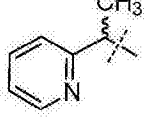
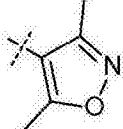
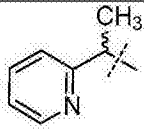
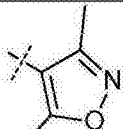
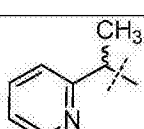
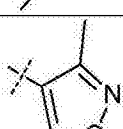
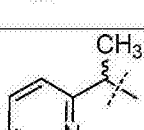
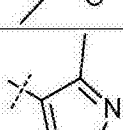
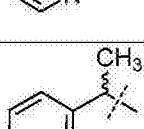
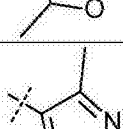
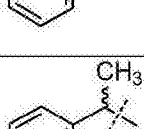
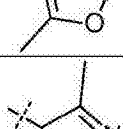
[0383]

	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-CH 2-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-CH 2-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-

[0384]

	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-

[0385]

	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-CH 2-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-CH 2-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-CH 2-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-CH 2-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-NH -

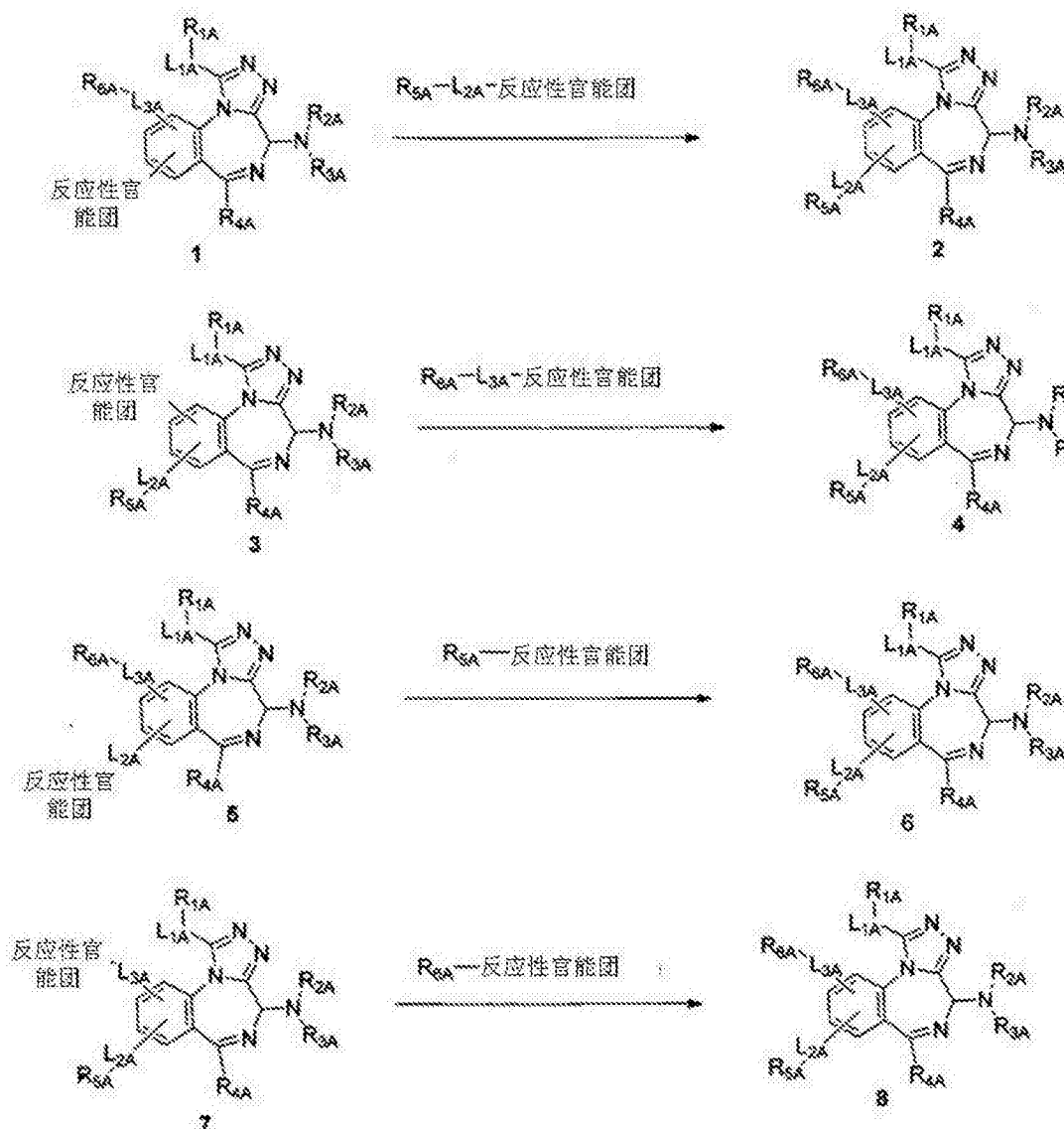
[0386]

	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-NH -
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OH		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CH ₂ OC H ₃		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-
	-COCH 3	-CH ₂ CONH ₂		H	H	-O-

[0387] 实施例 1 (表 1 的化合物 21-41)

[0388] 可按照以下所示的合成方案制备表 1 所示的化合物 21-41。有机合成领域的技术人员会认识到按照该方案可向三位 (例如, (-NH-R-R)) 和四位上引入其它取代基。

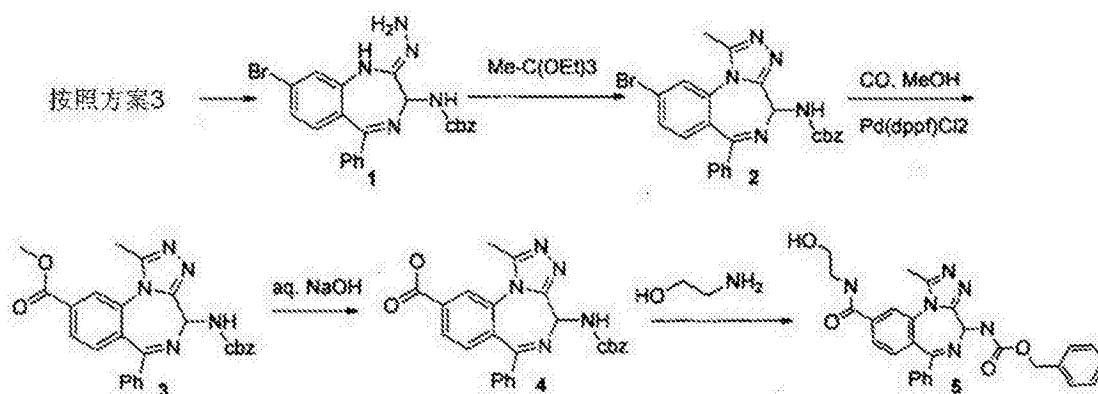
[0389]



[0397] 实施例 4- 合成方案

[0398] 可按照实施例 2 的方案制备化合物 1。用 1,1,1-三乙氧基乙烷处理化合物 1 将得到化合物 2,其使用钯催化剂与一氧化碳进一步反应以得到羧酸酯衍生物 3。化合物 4 与 2-氨基乙醇的偶联将提供式 1A 的所需化合物 5。

[0399]

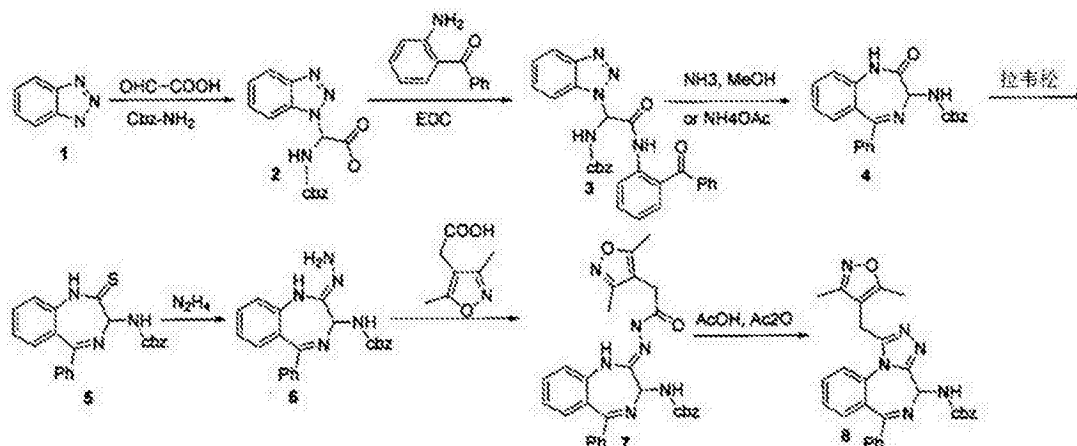


[0400] 实施例 5- 合成方案

[0401] 苯并三唑 1 可与 2-氧代乙酸和 $Cbz-NH_2$ 反应得到化合物 2,其可在偶联剂 1-乙

基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺存在的情况下与苯胺衍生物 3 偶联以得到化合物 4。可通过用甲醇中的氨或乙酸铵来处理化合物 4 以得到化合物 5。用拉韦松试剂处理化合物 4 可提供化合物 5 并且化合物 7 与肼的后续反应可提供肼衍生物 6, 其可与 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)乙酸反应得到化合物 7。化合物 7 在乙酸和乙酸酐的混合物存在下的环化将提供式 1A 的化合物 8。

[0402]

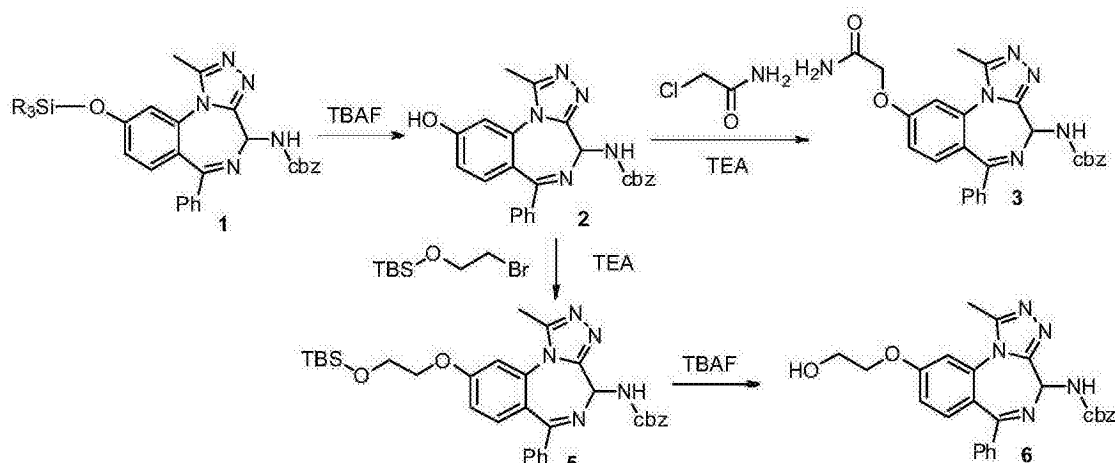


[0403] 实施例 6- 合成方案

[0404] 使用 TBAF 的甲硅烷基保护基团脱保护将提供游离的酚类衍生物, 其可在三乙胺存在下用 2-氯乙酰胺处理以提供式 1A 的化合物 3。

[0405] 另外, 也在三乙胺存在下可用 (2-溴乙氧基)(叔丁基)二甲基硅烷来处理化合物 2 以得到化合物 5。甲硅烷基保护基团的脱保护将提供式 1A 的所需化合物 6。

[0406]



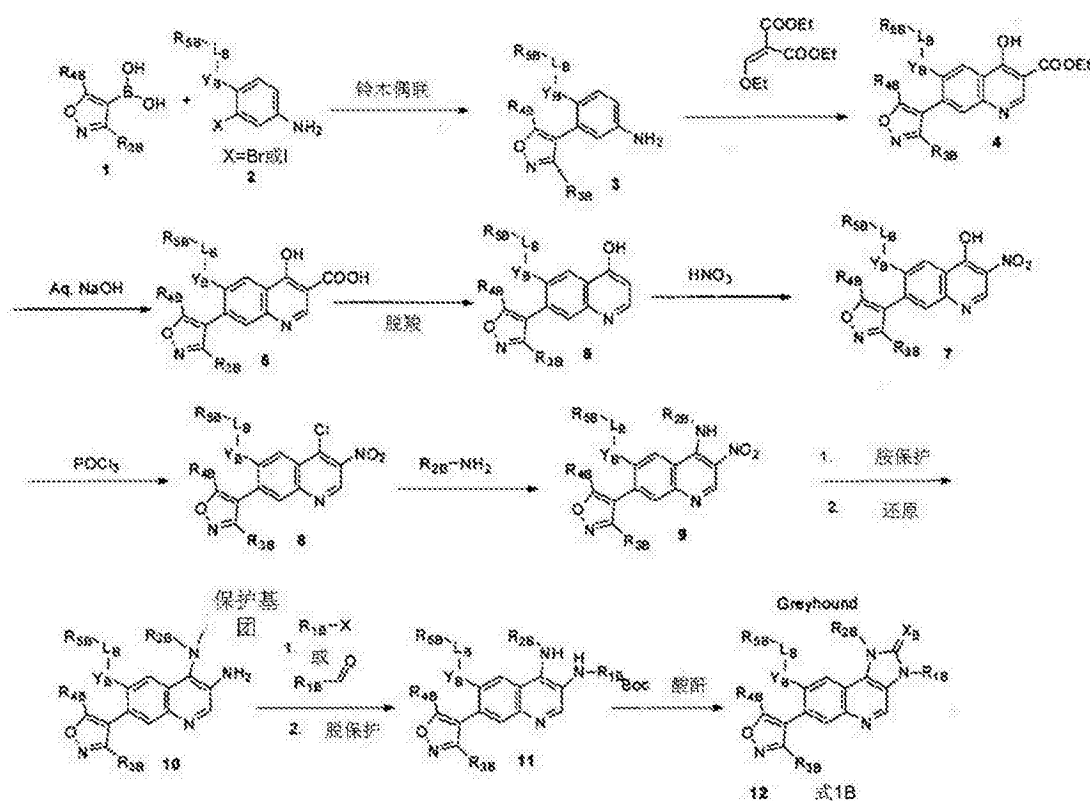
[0407] 实施例 7- 合成方案 - 式 1B

[0408] 可按照以下所示合成方案制备式 1B 的化合物。

[0409] 取代的异噁唑硼酸可采用铃木偶联反应条件与 3-碘或 3-溴苯胺衍生物 2 反应以得到相应的氨基化合物。化合物 2 可在通过加热条件的合适的温度下与乙氧基甲基马来酸二乙酯以得到化合物 4。化合物 4 的水解将提供化合物 5 并且后续脱羧反应将产生化合物 6。化合物 6 的硝化将提供相应的硝基衍生物 7, 其可与 POCl_3 反应以得到氯化化合物 8。然后可用合适的胺处理氯化化合物以产生化合物 9 并且后续的胺保护将提供化合物 10。用卤素对化合物 10 的烷基化或用醛的还原性烷基化将提供化合物 11。化合物 10 上保护基团的脱

保护和随后使用二碳酸二叔丁酯的环化将产生式 1B 的所需化合物。

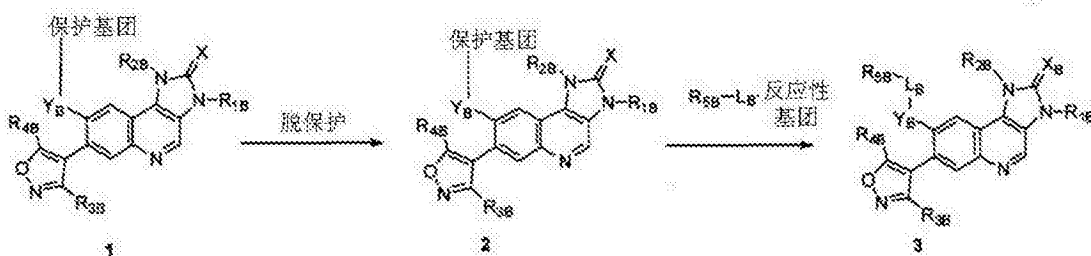
[0410]



[0411] 实施例 8- 合成方案

[0412] 化合物 1 的脱保护将提供化合物 2, 其然后可与合适的侧链反应以产生式 1B 的所需化合物 3。

[0413]

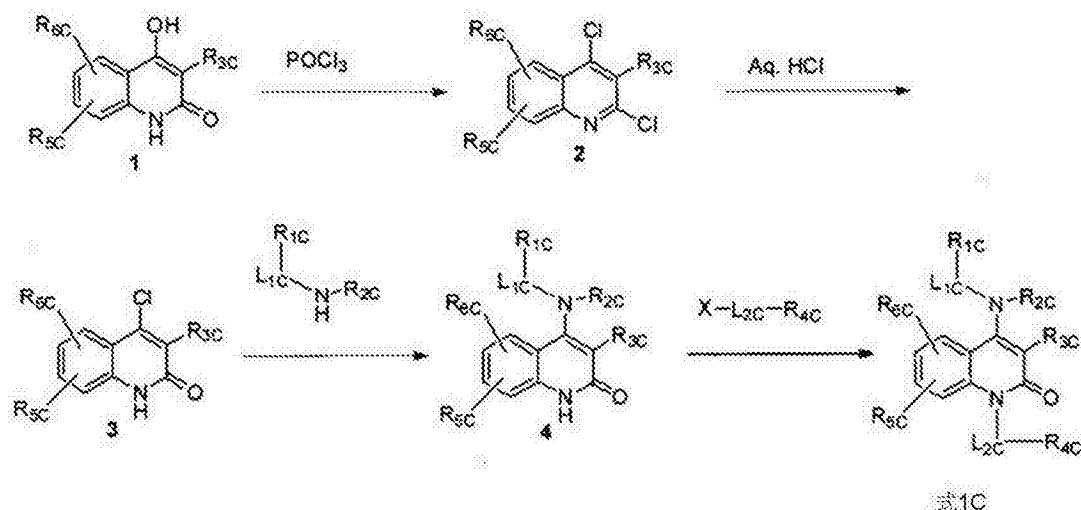


[0414] 实施例 9- 合成方案 - 式 1C

[0415] 可按照以下所示合成方案制备式 1C 的化合物。

[0416] 4-羟基喹啉-2(1H)-酮衍生物 1 与 POCl₃ 的反应将产生相应的二氯化物 2 并且随后用 HCL 水溶液处理化合物 2 生成化合物 3。用合适的胺对化合物 3 的烷基化将产生相应的氨基衍生物 4, 其可进一步衍生化以产生式 1C 的化合物。

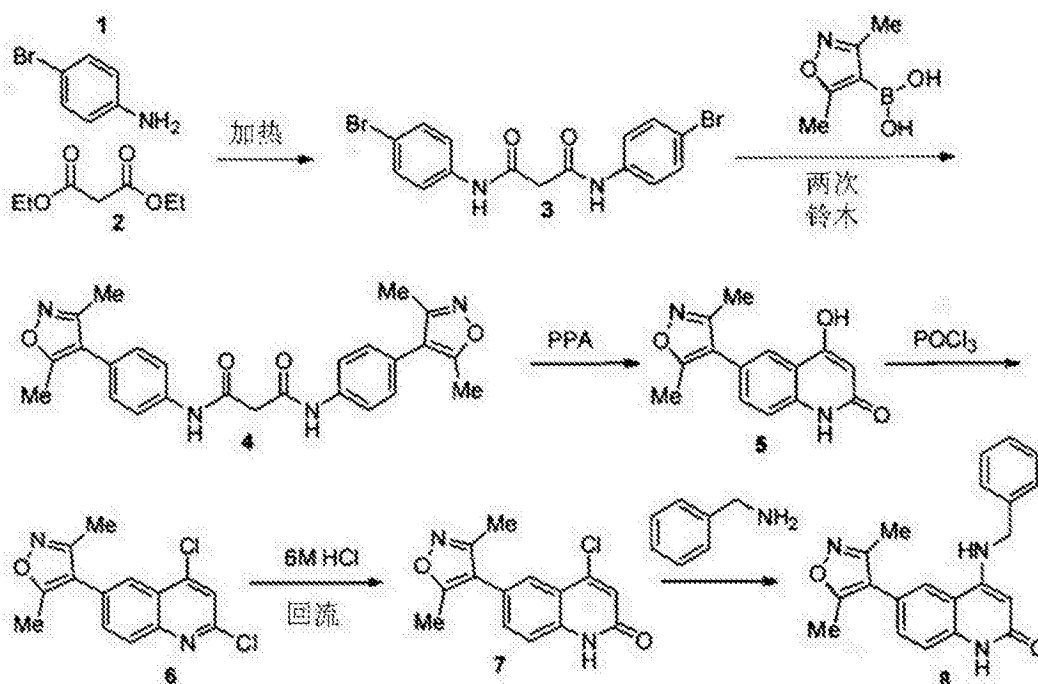
[0417]



[0418] 实施例 10- 合成方案

[0419] 在加热条件下, 4- 溴苯胺与马来酸二乙酯的反应将产生化合物 3, 其然后可在铃木反应条件下用 (3, 5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 硼酸处理以产生化合物 4。化合物 4 可环化以通过与聚磷酸加热产生 6-(3, 5- 二甲基异噁唑 -4- 基) -4- 羟基喹啉 -2(1H)- 酮。化合物 5 与 POCl_3 的进一步反应将产生二氯化合物 6 并且用 HCl 水溶液处理化合物 6 将得到化合物 7。用苄胺处理化合物 7 将提供式 1C 的所需化合物 8。

[0420]

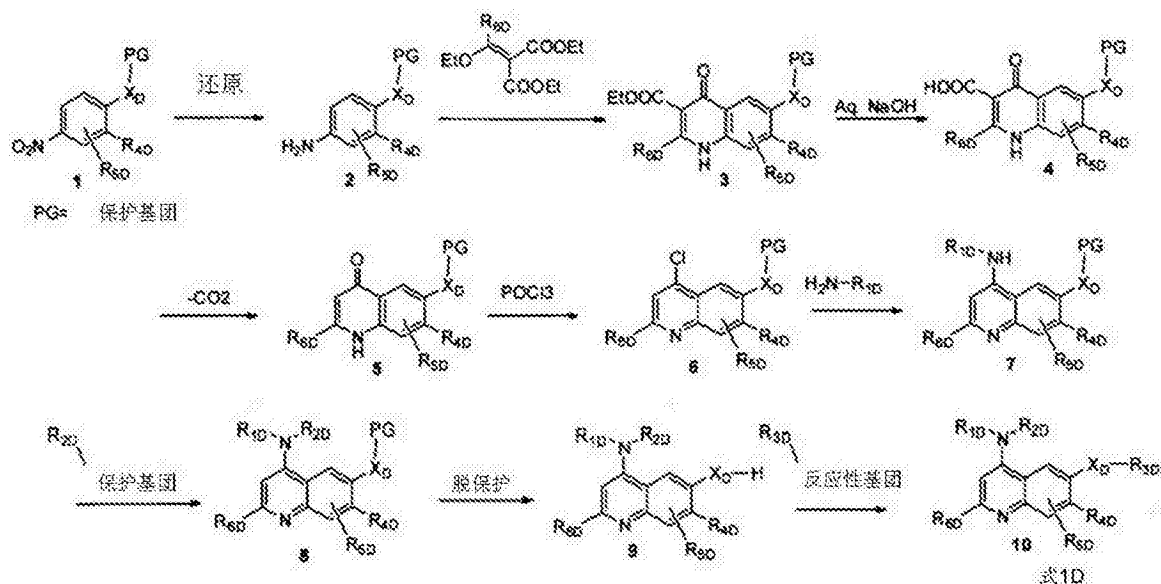


[0421] 实施例 11- 合成方案 - 式 1D

[0422] 可按照以下所示合成方案制备式 1D 的化合物。

[0423] 对取代的硝基苯衍生物的还原可得到相应的氨基化合物。化合物 2 然后可在通过加热条件的合适的温度下与乙氧基亚甲基马来酸二乙酯以得到化合物 3。化合物 3 的水解将提供化合物 4 并且后续脱羧反应将产生化合物 5。化合物 7 与 POCl_3 的反应可产生氯化化合物 6。然后可用合适的胺处理氯化化合物以产生化合物 7 并且化合物 7 的后续衍生化将产生化合物 8。化合物 8 的脱保护和之后的合适衍生化将提供式 1D 的化合物 10。

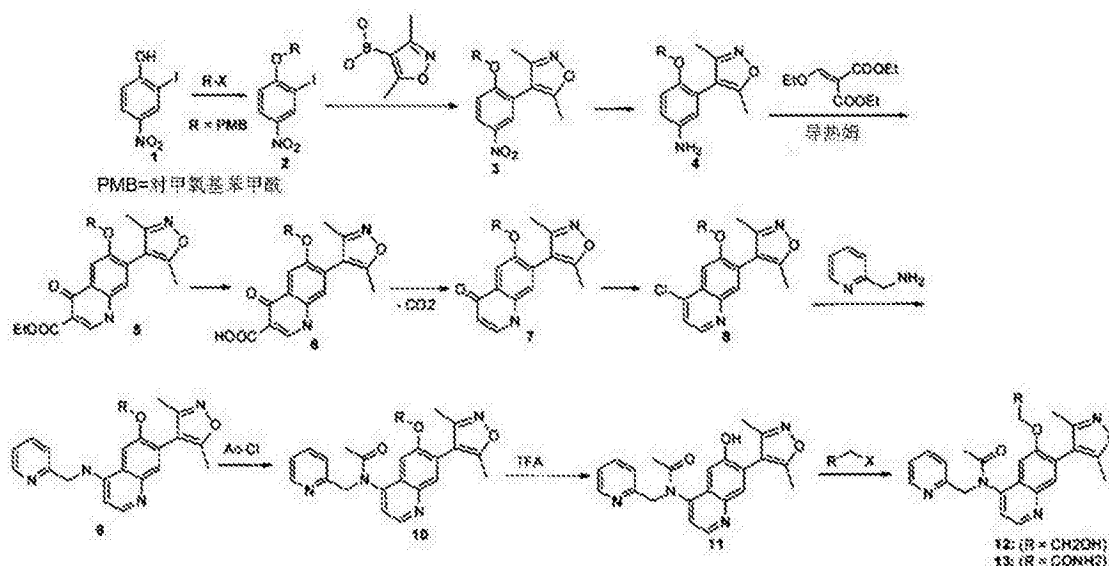
[0424]



[0425] 实施例 12- 合成方案

[0426] 2- 碘 -4- 硝基苯酚可与对甲氧基苯甲酰氯反应以产生 PMB 保护的衍生物 2, 其可在铃木反应条件下用 (3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 硼酸处理以产生化合物 3。在将硝基化合物 3 还原成氨基化合物 4 之后, 可在使用加热条件的合适温度下用乙氧基亚甲基马来酸二乙酯对其进行处理以得到化合物 5。酯衍生物 5 的水合将产生化合物 6 并且后续脱羧反应将产生化合物 7。可用 POCl_3 处理化合物 7 以得到氯化化合物 8。然后可用吡啶 -2- 基甲胺处理氯化化合物以产生化合物 9 并且后续用胺的乙酰氯进行乙酰化将提供化合物 10。化合物 10 的苯酚的保护基团的脱保护将提供酚类化合物 11, 其可使用合适的烷基卤衍生化以产生式 1D 的相应化合物 12 和 13。

[0427]



[0428] 实施例 13 :6- 氯 -3-(3-(2- 甲氧基苯基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (化合物 5- 表 1)

[0429] 在 180°C 下在密封管中用 EAA 处理 (2- 氨基 -5- 氯苯基) (苯基) 甲酮 (10g) 持续 5 小时以产生 3- 乙酰基 -6- 氯 -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (4.5g)。随后在室温下在水和

乙醇中用 2- 甲氧基苯甲醛和 NaOH(25 当量) 处理一部分的 3- 乙酰基 -6- 氯 -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (200mg) 持续 16 小时以产生 6- 氯 -3-(3-(2- 甲氧基苯基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (60mg) (LCMS(m/z) = 415. 10)。

[0430] 实施例 14 :6- 氯 -3-(3-(3,4- 二甲氧基苯基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (化合物 6- 表 1)

[0431] 随后在室温下在水和乙醇中用 3,4- 二甲氧基苯甲醛和 NaOH 处理 3- 乙酰基 -6- 氯 -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (200mg) (参见实施例 1) 持续 16 小时以产生 6- 氯 -3-(3-(3,4- 二甲氧基苯基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (55mg) (LCMS(m/z) = 445. 11)。

[0432] 实施例 15 :6- 氯 -4- 苯基 -3-(3-(噻吩 -2- 基) 丙烯酰) 喹啉 -2(1H)- 酮 (化合物 7- 表 1)

[0433] 随后在室温下在水和乙醇中用噻吩 -2- 甲醛和 NaOH 处理 3- 乙酰基 -6- 氯 -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (200mg) (参见实施例 1) 持续 16 小时以产生 6- 氯 -4- 苯基 -3-(3-(噻吩 -2- 基) 丙烯酰) 喹啉 -2(1H)- 酮 (55mg) (LCMS(m/z) = 391. 04)。

[0434] 实施例 16 :6- 氯 -3-(3-(4-(二甲基氨基) 苯基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (化合物 8- 表 1)

[0435] 随后在室温下在水和乙醇中用 4-(二甲基氨基) 苯甲醛和 NaOH 处理 3- 乙酰基 -6- 氯 -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (200mg) 持续 16 小时以产生 6- 氯 -3-(3-(4-(二甲基氨基) 苯基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (40mg) (LCMS(m/z) = 428. 13)。

[0436] 实施例 17 :6- 溴 -3-(3-(2,3- 二氢苯并 [b][1,4] 二噁唑 -6- 基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (化合物 9- 表 1)

[0437] 在 0℃ 下在 AcOH 中, (2- 氨基苯基) (苯基) 甲酮 (500mg) 与 KBr、钼酸铵 (ammonium molbdate) 和硼酸钠反应持续 16 小时以产生 (2- 氨基 -5- 溴苯基) (苯基) 甲酮 (80mg)。在 180℃ 下在密封管中用 EAA 处理一部分的 (2- 氨基 -5- 溴苯基) (苯基) 甲酮 (200mg) 持续 10 小时并随后洗涤以产生 3- 乙酰基 -6- 溴 -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (80mg)。随后在室温下在水和乙醇中用 2,3- 二氢苯并 [b][1,4] 二噁唑 -6- 甲醛和 NaOH 处理一部分的 3- 乙酰基 -6- 溴 -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (300mg) 持续 16 小时以产生 6- 溴 -3-(3-(2,3- 二氢苯并 [b][1,4] 二噁唑 -6- 基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (120mg)。

[0438] 实施例 18 :6- 溴 -3-(3-(2,5- 二甲氧基苯基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (化合物 10- 表 1)

[0439] 随后在室温下在水和乙醇中用 2,5- 二甲氧基苯甲醛和 NaOH 处理 3- 乙酰基 -6- 溴 -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (200mg) (参见实施例 5) 持续 16 小时以产生 6- 溴 -3-(3-(2,5- 二甲氧基苯基) 丙烯酰) -4- 苯基喹啉 -2(1H)- 酮 (55mg) (LCMS(m/z) = 489. 06)。

[0440] 实施例 19 :6- 氯 -3- 肉桂酰 -4-(吡啶 -4- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮 (化合物 11- 表 1)

[0441] 在 0℃ 至 45℃ 下, 于 DCM 中, 在 BCl_3 和 AlCl_3 存在下用 4- 氰基吡啶处理 4- 氯苯胺 (2g) 持续 16 小时来产生 (2- 氨基 -5- 氯苯基) (吡啶 -4- 基) 甲酮 (300mg)。在 180℃ 下在密封管中用 EAA 处理一部分的 (2- 氨基 -5- 氯苯基) (吡啶 -4- 基) 甲酮 (200mg) 持续 6 小

时以产生 3-乙酰基-6-氯-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮 (60mg)。随后在室温下在水和乙醇中用苯甲醛和 NaOH 处理一部分的 3-乙酰基-6-氯-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮 (200mg) 持续 16 小时以产生 6-氯-3-肉桂酰-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮 (55mg) (LCMS(m/z) = 386.08)。

[0442] 实施例 20 :6-氯-4-(吡啶-3-基)-3-(3-邻甲基苯基丙烯酰)喹啉-2(1H)-酮 (化合物 12-表 1)

[0443] 在室温下在水和乙醇中用 2-甲基苯甲醛和 NaOH 处理 3-乙酰基-6-氯-4-(吡啶-4-基)喹啉-2(1H)-酮 (200mg) (参见实施例 7) 持续 16 小时以产生 6-氯-4-(吡啶-3-基)-3-(3-邻甲基苯基丙烯酰)喹啉-2(1H)-酮 (100mg)。

[0444] 实施例 21 :6-氯-N-(2-甲基苄基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉 e-3-甲酰胺 (化合物 13-表 1)

[0445] 在 180℃ 下在密封管中用马来酸二乙酯和哌啶 e 处理 (2-氨基-5-氯苯基) (苯基) 甲酮 (1g) 持续 6 小时以产生 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸乙酯 (400mg)。在室温下用 NaOH 水溶液处理一部分所得的 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉 e-3-羧酸乙酯 (380mg) 持续 4 小时。然后将所得的混合物加热至 100℃ 持续 12 小时以产生 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉-3-羧酸 (200mg)。在 CCl₄ 回流中用 COCl₂ 处理所得 6-氯-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉 e-3-羧酸 (200mg) 持续 3 小时。在 0℃ 下, 反应混合物在丙酮中浓缩并溶解并加入到丙酮中的邻甲基苯胺和 TEA 溶液中, 然后在室温下搅拌 3 小时以产生 6-氯-N-(2-甲基苄基)-2-氧代-4-苯基-1,2-二氢喹啉 e-3-甲酰胺 (60mg) (LCMS(m/z) = 402.11)。

[0446] 实施例 22 :6-氯-3-肉桂酰-4-苯基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (化合物 14-表 1)

[0447] 在 0℃ 下在 DCM 中用三甲基乙酰氯 /TEA 处理 5-氯吡啶-2-胺 (20g) 持续 2 小时以产生 N-(5-氯吡啶-2-基) 棕榈酰胺 (15g)。在 -78℃ 下在 THF 中用叔丁基锂、N-甲氧基-N-甲基苯甲酰胺处理一部分所得的 N-(5-氯吡啶-2-基) 棕榈酰胺 (10g) 持续 3 小时。反应混合物升温至指纹, 搅拌 3 小时并结晶以产生 N-(3-苯甲酰基-5-氯吡啶-2-基) 棕榈酰胺 (4.5g)。在回流温度下, 在 1,4-二噁烷中, 所述的 N-(3-苯甲酰基-5-氯吡啶-2-基) 棕榈酰胺 (4.5g) 与 3N HCl 反应持续 5 小时以产生 (2-氨基-5-氯吡啶-3-基) (苯基) 甲酮 (2.5g)。在 170℃ 下用 EAA 过夜处理一部分的 (2-氨基-5-氯吡啶-3-基) (苯基) 甲酮 (2.0g) 以产生 3-乙酰基-6-氯-4-苯基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (400mg)。在室温下, 在乙醇中一部分所得的 3-乙酰基-6-氯-4-苯基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (350mg) 与苯甲醛和 NaOH 水溶液反应持续 8 小时以产生 6-氯-3-肉桂酰-4-苯基-1,8-萘啶-2(1H)-酮 (100mg)。

[0448] 实施例 23 :6-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基) 丙烯酰)-4-(吡啶-4-基) 喹啉-2(1H)-酮 (化合物 15-表 1)

[0449] 随后在室温下在水和乙醇中用 3,4-二甲氧基苯甲醛和 NaOH 处理 3-乙酰基-6-氯-4-(吡啶-4-基) 喹啉-2(1H)-酮 (200mg) (参见实施例 7) 持续 16 小时以产生 6-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基) 丙烯酰)-4-(吡啶-4-基) 喹啉-2(1H)-酮 (100mg) (LCMS(m/z) = 439.3)。

[0450] 实施例 24 :6-氯-3-(3-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基) 丙烯酰)-4-(吡啶-3-基)

喹啉-2(1H)-酮(化合物 16-表 1)

[0451] 在 -78℃ 下,用新鲜制备的 LDA 和甲酸甲酯处理 3-氟-5-甲基吡啶 e(1.6g) 持续 5 小时以产生 3-氟-5-甲基异烟醛(700mg)。在室温下在 NaOH 水溶液和乙醇中 3-乙酰基-6-氯-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮(250mg) 与 3-氟-5-甲基异烟醛(3 当量) 反应持续 14 小时以产生 6-氯-3-(3-(3-氟-5-甲基吡啶-4-基)丙烯酰)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮(50mg) (LCMS(m/z) = 420.1)。

[0452] 实施例 25:6-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)丁-2-烯酰基)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮(化合物 19-表 1)

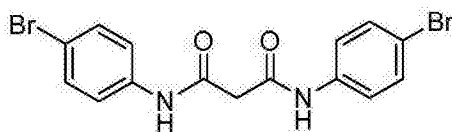
[0453] 将(2-氨基-5-氯苯基)(苯基)甲酮(2g) 转化成 3-乙酰基-6-氯-4-苯基喹啉-2(1H)-酮(800mg),其进而转化成 6-氯-3-(3-(2-氯-6-氟苯基)丁-2-烯酰基)-4-苯基喹啉-2(1H)-酮(225mg)。

[0454] 实施例 26:3-肉桂酰-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮(化合物 20-表 1)

[0455] 在 0℃ 至 45℃ 下,在 DCM 中,在 $\text{BCl}_3/\text{AlCl}_3$ 存在下用 4-氰基吡啶处理 4-溴苯胺(40mg) 持续 16 小时来产生(2-氨基-5-溴苯基)(吡啶-3-基)甲酮(7g)。在 180℃ 下在密封管中用 EAA 处理一部分所得的(2-氨基-5-溴苯基)(吡啶-3-基)甲酮(100mg) 持续 12 小时以产生 3-乙酰基-6-溴-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮(20mg)。重复前述反应以产生另外的 3-乙酰基-6-溴-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮。在室温下在乙醇中用苯甲醛和 NaOH(水溶液) 处理一部分所得的 3-乙酰基-6-溴-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮(400mg) 持续 16 小时以产生 6-溴-3-肉桂酰-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮(130mg)。在 70℃ 下在 THF 中 6-溴-3-肉桂酰-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮(940mg) 与 3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$ 、N-甲基二环己基胺、NaOH 反应持续 16 小时以产生 3-肉桂酰-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-(吡啶-3-基)喹啉-2(1H)-酮(6mg) (LCMS(m/z) = 448.04)。

[0456] 实施例 27:N1,N3-双(4-溴苯基)丙二酰胺

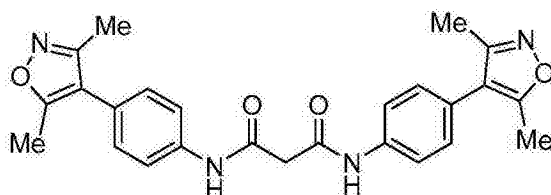
[0457]



[0458] 将 4-溴苯胺(20mmol) 和马来酸二乙酯(10mmol) 加热至 150℃ 持续 20 小时。将反应冷却并用乙醇稀释并过滤以得到灰色固体状的所需产品(1.10g)。 δ_{H} (DMSO- d_6 , 400MHz) 10.32(s, 2H, 2x NH_2), 7.58(d, 4H, J = 9.6, Ar), 7.51(d, 4H, J = 9.6, Ar), 3.48(s, 2H, CH_2); δ_{C} (DMSO- d_6 , 100MHz) 165.9, 138.7, 132.0, 121.4, 115.4, 46.4.

[0459] 实施例 28:N1,N3-双(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)丙二酰胺

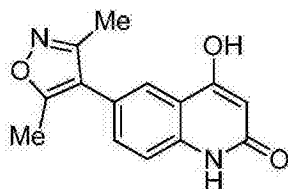
[0460]



[0461] N1,N3-双(4-溴苯基)丙二酰胺(0.50mmol)和异噁唑硼酸(1.08mmol)溶解在甲苯/EtOH(8mL/8:2)中。加入2M Na₂CO₃(735uL)和四-三苯膦钯(113mg)并加热至90℃持续5小时。反应冷却,并在EtOAc和H₂O之间分配。用H₂O、饱和NaCl洗涤有机部分并用Na₂SO₄干燥。柱色谱获得黄色固体状的所需产物(117mg)。δ_H(CDCl₃,400MHz)9.25(s,2H,2x NH₂),7.66(d,4H,J=8.6,Ar),7.23(d,4H,J=8.6,Ar),3.61(s,2H,CH₂),2.39(s,3H,Me),2.56(s,3H,Me)。

[0462] 实施例29:6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-羟基喹啉-2(1H)-酮

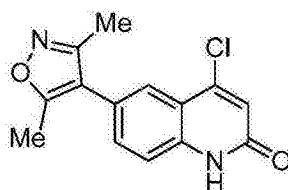
[0463]



[0464] 用多磷酸(5重量当量)处理N1,N3-双(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)丙二酰胺(117mg)并加热至140℃持续5小时。将反应冷却并用H₂O稀释并过滤以得到白色固体状的所需产品(65mg)。δ_H(DMSO-d₆,400MHz)11.43(br s,1H,OH),11.30(s,1H,NH),7.70(s,1H,Ar),7.51(dd,1H,J=8.4,1.6,Ar),7.35(d,1H,J=8.4,Ar),5.77(s,1H,CH),2.40(s,3H,Me),2.22(s,3H,Me)。

[0465] 实施例30:4-氯-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮

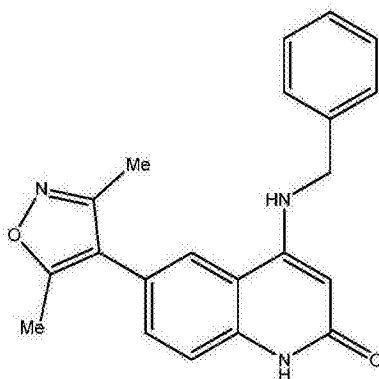
[0466]



[0467] 用NEt₃(65uL)、POCl₃(0.5mL)处理6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-4-羟基喹啉-2(1H)-酮(40mg)并加热至65℃持续3小时。反应冷却,并在EtOAc和H₂O之间分配。用H₂O、饱和NaCl洗涤有机部分并用Na₂SO₄干燥。柱色谱获得棕色固体状的所需中间体。将固体溶解在二噁烷(2mL)中并且加入6M HCl(2mL)并回流持续4小时。反应冷却,用H₂O稀释,用固体K₂CO₃中和至pH 9并过滤以得到乳膏状固体的所需产品(34mg)。δ_H(DMSO-d₆,400MHz)12.15(s,1H,NH),7.78(s,1H,Ar),7.67(d,1H,J=8.4,Ar),7.48(d,1H,J=8.4,Ar),6.89(s,1H,CH),2.42(s,3H,Me),2.24(s,3H,Me)。

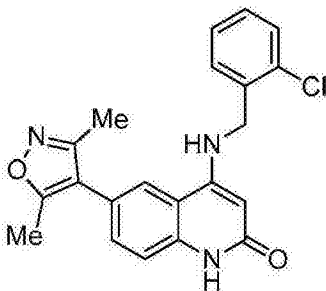
[0468] 实施例31:4-(苄基氨基)-6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)喹啉-2(1H)-酮

[0469]



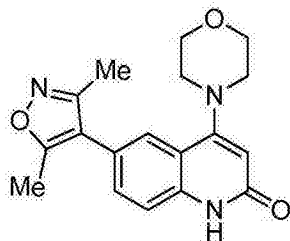
[0470] 在 DMSO 和 苕胺 的 1 : 1 混合物中将 4- 氯 -6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮加热至 120℃。反应冷却,并在 EtOAc 和 H₂O 之间分配。用 H₂O、饱和 NaCl 洗涤有机部分并用 Na₂SO₄ 干燥。冻干后,柱色谱获得乳膏状固体的所需产物 (10mg)。δ_H (DMSO-d₆, 400MHz) 10.86 (s, 1H, NH), 7.99 (s, 1H, Ar), 7.71 (t, 1H, J = 5.2, NH), 7.56 (d, 1H, J = 8.8, Ar), 7.40-7.21 (m, 6H, Ar), 5.16 (s, 1H, CH), 4.46 (d, 2H, J = 5.2, CH₂), 2.42 (s, 3H, Me), 2.26 (s, 3H, Me)。

[0471] 实施例 32 :4-(2- 氯苄基氨基)-6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮
[0472]



[0473] 用实施例 16 所示的类似过程得到乳膏状固体的所需产物 (15mg) δ_H (DMSO-d₆, 400MHz) 10.94 (s, 1H, NH), 8.01 (s, 1H, Ar), 7.18 (t, 1H, J = 5.6, NH), 7.53-7.47 (m, 2H, Ar), 7.39-7.30 (m, 4H, Ar), 5.06 (s, 1H, CH), 4.52 (d, 2H, J = 5.6, CH₂), 2.44 (s, 3H, Me), 2.28 (s, 3H, Me)。

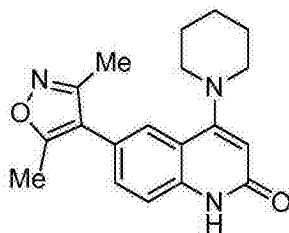
[0474] 实施例 33 :6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基)-4- 吗啉代喹啉 -2(1H)- 酮
[0475]



[0476] 实施例 16 所示的类似过程得到白色固体的所需产物 (12mg) δ_H (DMSO-d₆, 400MHz) 11.51 (s, 1H, NH), 7.60 (s, 1H, Ar), 7.54 (d, 1H, J = 8.8, Ar), 7.40 (d, 1H, J = 8.8, Ar), 5.94 (s, 1H, CH), 3.88-3.80 (m, 4H, Ar), 3.12-3.05 (m, 4H, Ar), 2.43 (s, 3H, Me), 2.25 (s, 3H, Me)。

[0477] 实施例 34 :6-(3,5- 二甲基异噁唑 -4- 基)-4-(哌啶 -1- 基) 喹啉 -2(1H)- 酮

[0478]



[0479] 实施例 16 所示的类似过程得到乳膏状固体的所需产物 (6mg)。 δ_{H} (DMSO- d_6 , 400MHz) δ_{H} (DMSO- d_6 , 400MHz) 11.43 (s, 1H, NH), 7.55–7.50 (m, 2H, Ar), 7.38 (d, 1H, J = 8.4, CH₂), 5.87 (s, 1H, CH), 3.20–3.01 (m, 4H, Ar), 2.44 (s, 3H, Me), 2.26 (s, 3H, Me), 1.79–1.70 (m, 4H, Ar), 1.67–1.58 (m, 2H, Ar).

[0480] 生物试验

[0481] 实施例 35 :体外细胞活力

[0482] 向含有补充 10% 胎牛血清 (FBS) 的 RPMI-1640 基质的 96-孔透明底部试验板中以约 30,000 细胞 / 孔加入 MV4-11 急性骨髓性白血病细胞 (弗吉尼亚州玛纳萨斯的美国典型培养物保藏中心 (American Type Culture Collection, Manassas, VA)) 并在 37°C 下用 5% CO₂ 和 95% 湿度孵育。包含不含细胞的对照孔以测量背景荧光信号。以 10–20 μ M 溶解测试氧化并在 DMSO 中稀释 2 倍以产生化合物溶液的工作储液。等份的工作储液在基本 RPMI-1640 基质中稀释 100 倍数, 其然后稀释 10 倍到含有细胞的测试板中以提供范围为 0.04 μ M–20 μ M 的 10 个测试浓度。在 72 小时的孵育时间之后, 通过 alamarBlue[®] 试验 (加利福尼亚卡尔斯巴德的生命技术公司 (Life Technologies, Carlsbad, CA)) 按照生产商的方案测定细胞活力。在生成剂量反应曲线之前, 数据用无细胞对照值 (平均值 $\pm$ 标准偏差) 进行背景扣除并且使用 GraphPad Prism 针对测试化合物的 Log₁₀ 浓度对荧光值作图。所得的 S 形曲线然后与图像拟合并且使用采用以下公式的 4 参数 (4PL) 算法来计算 IC₅₀ 值: 4(PL)F(x) = (A–D)/(1+(x/c)^B+D), 其中 A = 下渐近线 (基线反应), D = 上渐近线 (最大反应), C = 引发 A 和 D 之间一半处的应答的药物浓度, B = 曲线斜率。所选化合物的结果示于表 7 中。

[0483] 表 7

[0484]

化合物 (表 1)	体外细胞活力 (IC ₅₀)	
	MV4-11 细胞 (AML)	MM1.S 细胞 (多发性骨髓瘤)
1	0.11 μ M	
5	1.49 μ M	2.53 μ M
6	3.57 μ M	31.9 μ M
7	2.3 μ M	
8	10.31 μ M	
9	5.52 μ M	
10	1.75 μ M	3 μ M
11	0.97 μ M	4.21 μ M
12	1.04 μ M	2.44 μ M
13	4.73 μ M	3.1 μ M
14	0.71 μ M	14.1 μ M
15	1.18 μ M	
16	0.4 μ M	

[0485]

21	8.6 μ M	
22	1.8 μ M	
81	3 μ M	
127	5.45 μ M	
147	0.22 μ M	
148	0.25 μ M	

[0486] 实施例 36 :MYC 癌基因的基因表达变化

[0487] 在补充 10 % FBS 的 RPMI 中, 大约 1×10^6 MV4-11 暴露于作为载剂对照的 DMSO 或 10 μ M 的测试化合物持续 1 小时。使用 RNeasy[®] 微量试剂盒 (荷兰芬洛的凯杰公司 (Qiagen, Venlo, Netherlands) 从暴露的细胞中制备总 RNA 并且用 qScript[™] cDNA SuperMix (马里兰州盖瑟斯堡的量子生物学公司 (Quanta BioSciences, Gaithersburg, MD) 按照生产商的方案进行反转录以产生互补 DNA (cDNA)。在 MX3000 7500 实时 PCR 系统 (美国加利福尼亚州圣克拉拉的安捷伦技术公司 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA)) 上使用衍生自约 50ng 的总 DNA 的 cDNA 和 PerfeCTa[®] SYBR[®] Green FastMix[®] (量子生物

学公司) 进行定量聚合酶链反应, 加热模式由 95℃ 下持续 10 分钟的变性, 之后是 95℃ 下持续 10 秒和 60℃ 下持续 30 秒的退火 / 延伸的 40 次循环组成。使用正向引物 5' -CTG GTG CTC CAT GAG GAG A-3' 和反向引物 5' -CCT GCC TCT TTT CCA CAG AA-3' 来检测 MYC 基因的表达, 而使用 GAPDH **PerfeCTa**[®] 参比基因试验引物 (量子生物学公司) 测量 GAPDH 基因的表达。用 MX Pro 软件 (安捷伦技术公司) 获得临界阈值 (CT) 并且与载剂对照相比计算 MYC 和 GAPDH 基因的基因表达倍数变化, 假设 1 个 CT 值变化对应于基因表达的 2 倍差异。然后 MYC 基因表发倍数变化除以 GAPDH 基因的值以考虑到样品与样品之间的加载差异。所选化合物的结果示于表 8 中。

[0488] 表 8

[0489]

化合物（表 1）	MYC 癌基因的基因表达变化（体外）
	MV4-11 细胞 (AML) – 倍数变化
1	-1.4/-1.3
2	-1.4
3	-1.4
4	-1.4
5	-1.6
6	-1.7
7	-1.3
8	-1.3
10	-1.3
11	-3.0
12	-2.8
13	-1.3
14	-3.0
15	-2.3
21	-1.2
22	-1.1
23	-1.0
24	-1.2
70	-1.2
71	-1.1
72	-1.3
73	-1.5
74	-1.0
75	-1.5
76	-1.3
77	-1.2
78	-1.5

[0490]

79	-1.1
80	-1.3
81	-1.9
82	-1.2
90	-3.0
91	-1.3
92	-1.5
93	-1.6
94	-1.2
95	-1.4
96	-1.3
97	-1.5
98	-1.5
99	-1.4
100	-1.0
101	-1.5
102	-1.1
143	-1.2
144	-1.6/-1.7
145	-1.6/-1.6

[0491] 实施例 37 : 扩增发光接近均相测定法 (ALPHA)

[0492] 在室温下, 使用 AlphaScreen[®] 试验用带有 N- 末端 His 标签的人 BRD4 蛋白 (加利福尼亚州圣迭戈的 BPS 生物公司 (BPS Bioscience, San Diego, CA)) 测量测试化合物与同时含有布罗莫结构域 1 和布罗莫结构域 2 的 BRD4 蛋白的相互作用。含有 25nM BRD4 和各种浓度测试化合物的 9 μ l 的 BRD 试验缓冲液 (BPS 生物公司) 中的反应混合物孵育 30 分钟, 之后在 5% DMSO 存在下与 1 μ l 的 20 μ M 组蛋白 H4 肽 (残基 1-21) 另外孵育 30 分钟。处于筛选目的, 在 10 μ M 或 31.6 μ M 下测试测试化合物 (参见表 4), 而 IC₅₀ 测量使用 8 个不同的浓度 (10nM-10 μ M)。在孵育后, 加入 20 μ l 的含 10 μ g/ml 谷胱甘肽受体珠和 10 μ g/ml 链霉亲和素供体珠 (马萨诸塞州沃特汉姆市的帕金埃尔默公司 (PerkinElmer, Waltham, MA)) 的 BRD 检测缓冲液 (BPS 生物公司) 并将混合物在暗室中孵育 50 分钟。在各浓度下一式三份使用 EnSpire[®] Alpha 多模式酶标仪 2390 型 (帕金埃尔默公司) 进行结合测量。使用 Graphpad Prism (加利福尼亚州拉由拉市 (La Jolla, CA)) 分析 AlphaScreen 数据。在

没有化合物的情况下,各数据组中的 AlphaScreen 信号 (A_t) 被定义为 100% 活性。在没有组蛋白 H4 肽配体的情况下,各数据组中的 AlphaScreen 信号 (A_b) 被定义为 0% 活性。按照以下公式计算各化合物存在下的活性百分比: $\text{活性}\% = [(A - A_b) / (A_t - A_b)] \times 100$, 其中 A = 化合物存在下的 AlphaScreen 信号; A_b = 没有组蛋白肽配体的情况下的 AlphaScreen 信号; 而 A_t = 没有化合物的情况下的 AlphaScreen 信号。按照下式计算抑制百分比: $\text{抑制}\% = 100 - \text{活性}\%$ 。

[0493] 表 9 中显示了表 1 的选择化合物的抑制效果。

[0494] 表 9

[0495]

化合物 (表 1)	BRD4-BD1-BD2	
	IC ₅₀	抑制%
1	2.43 μM	87%
83	442 nM	99%
84	372 nM	98%
85	876 nM	99%
86	670 nM	99%
87	139 nM	99%
88	864 nM	98%
89	586 nM	99%
90	11.2 μM	62%
97	5.8 μM	59%
98	6.7 μM	64%
121	7.3 μM	68%

[0496]

122	26.8 μM	65%
124	17.3 μM	50%
126	23.6 μM	50%
128	16.3 μM	64%
132	3.7 μM	92%
143		99%
144	0.049 μM	>90%
145	1.44 μM	72%

[0497] 实施例 38 : 扩增发光接近均相测定法 (ALPHA)

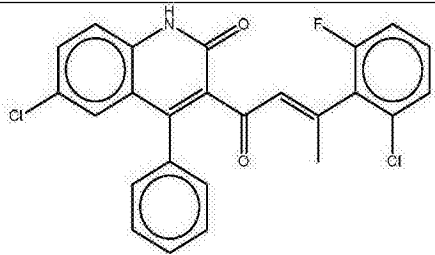
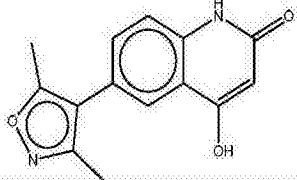
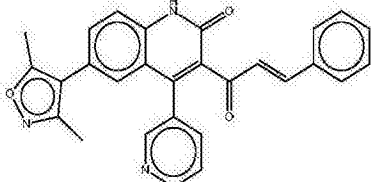
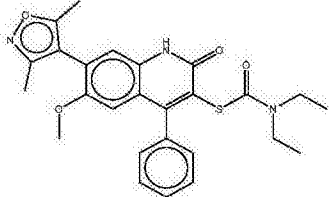
[0498] 使用重组 BRD4-BD1-BD2 和 BET 配体通过 AlphaScreening 技术进行试验。试验的 AlphaScreening 信号和与布罗莫结构域结合的 BET 配体的量相关联。化合物在 50% DMSO 中稀释并且向 10 μl 反应中加入 1 μl 稀释物使得在所有反应中 DMSO 的终浓度为 5%。所有反应都在室温下进行。9 μl 的 BRD 试验缓冲液中的反应混合物含有 2.5nM BRD4-BD1-BD2 和所量的抑制剂, 并且反应混合物孵育 30 分钟, 之后在加入 1 μl 的 BET 配体之后另外孵育 30 分钟 (表 2.3.1)。对于阴性对照 (空白), 加入 1 μl 的试验缓冲液代替 BET 配体。在用 BET 配体孵育 30 分钟之后, 加入 20 μl 的含 10 μg/ml 谷胱甘肽受体珠和 10 μg/ml 链霉亲和素供体珠的 BRD 检测缓冲液并且最终的 30 μl 混合物在暗室中孵育 50 分钟。

[0499] 使用 EnSpire Alpha 2390 多标签读数仪 (帕金埃尔默公司) 测量 AlphaScreening 信号。在各浓度下重复进行结合实验。使用计算机软件 Graphpad Prism 分析 AlphaScreening 数据。在没有化合物的情况下, 各数据组中的 AlphaScreening 信号 (A_t) 被定义为 100% 活性。在 BET 配体的情况下, 各数据组中的 AlphaScreening 信号 (A_b) 被定义为 0% 活性。按照以下公式计算各化合物存在下的活性百分比: 活性% = $[(A - A_b) / (A_t - A_b)] \times 100$, 其中 A = 化合物存在下的 AlphaScreening 信号; A_b = 没有 BET 配体的情况下的 AlphaScreening 信号; 而 A_t = 没有化合物的情况下的 AlphaScreening 信号。按照下式计算特定化合物的抑制百分比: 抑制% = 100 - 活性%。

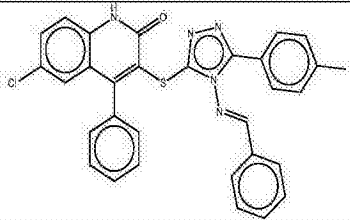
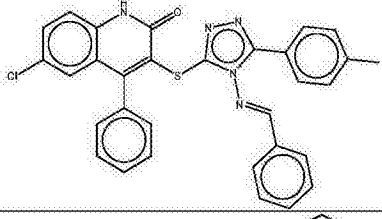
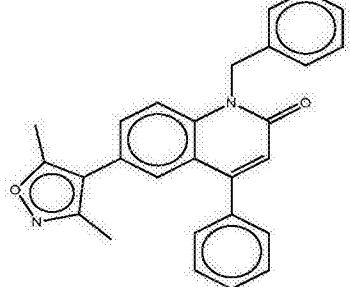
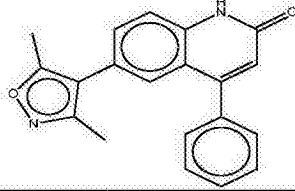
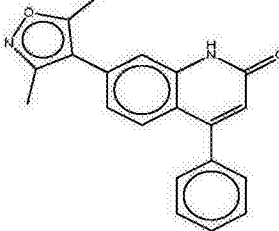
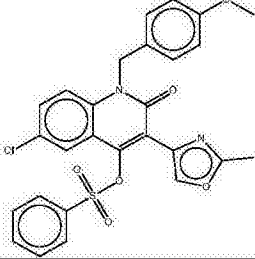
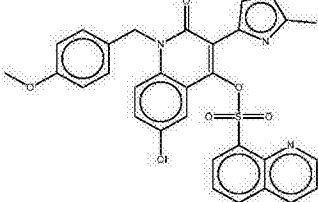
[0500] 表 10 中显示了选择化合物的抑制效果。

[0501] 表 10

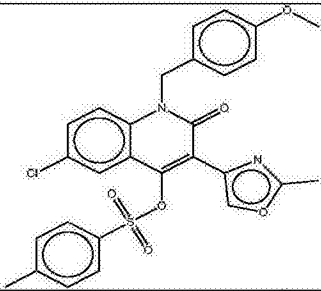
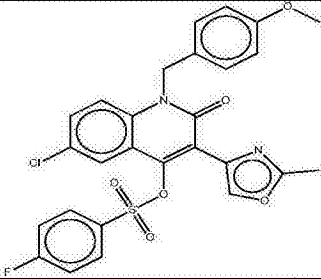
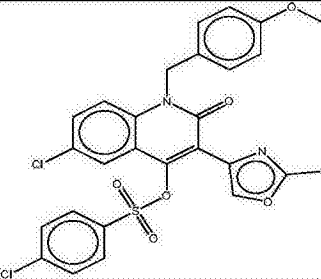
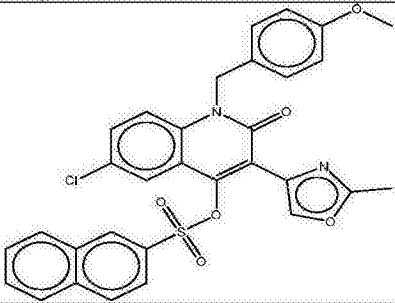
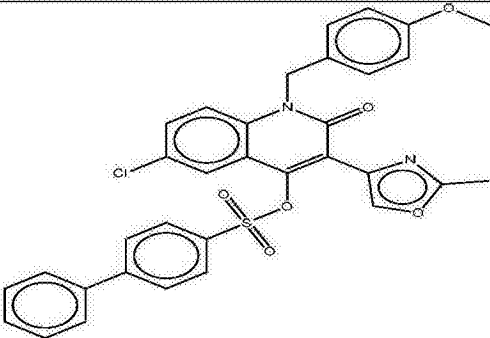
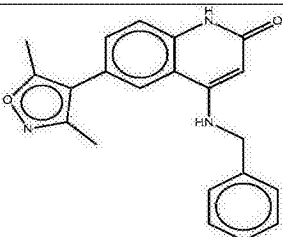
[0502]

化合物结构	10 μ M 下的抑制 %
	50
	51
	62
	65

[0503]

	70
	71
	74
	82
	85
	98
	98

[0504]

	99
	99
	99
	99
	99
	99

[0505] 观察到的具体药物反应可能按照或更具所选的特定活性化合物或是否存在药物运载体、以及制剂类型和采用的给药模式而变化,并且按照本发明的实践考虑到了结果中

的这些预期变化或差异。

[0506] 虽然本发明的具体实施方式在此详细显示和说明,本发明并不限于此。上述详细说明以本发明的示例提供,而不应认为构成对本发明的任何限制。修改对于本领域普通技术人员而言是显而易见的,并且不偏离本发明精神的所有修改包含在权利要求的范围内。