



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 105611835 A

(43) 申请公布日 2016. 05. 25

(21) 申请号 201480052916. X

W. 张 J. 齐 M. R. 麦基翁 H. H. 付

(22) 申请日 2014. 07. 25

S. 刘

(30) 优先权数据

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

61/858, 521 2013. 07. 25 US

11105

代理人 曹立莉 牟科

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int. Cl.

2016. 03. 25

A01N 43/02(2006. 01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A01N 43/54(2006. 01)

PCT/US2014/048230 2014. 07. 25

A01N 43/40(2006. 01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 401/00(2006. 01)

W02015/013635 EN 2015. 01. 29

(71) 申请人 达纳 - 法伯癌症研究所股份有限公

司

地址 美国马萨诸塞州

申请人 马萨诸塞大学

(72) 发明人 J. J. 马里尼奥 J. E. 布拉德纳

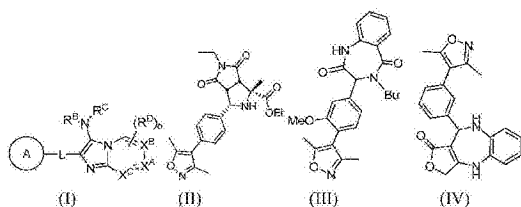
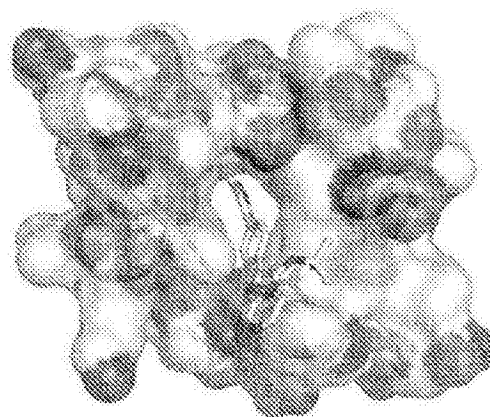
权利要求书17页 说明书107页 附图13页

(54) 发明名称

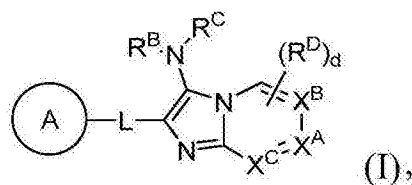
转录因子抑制剂及其用途

(57) 摘要

本发明提供了新的式 (I) 至 (IV) 中任一个的化合物及其药物组合物。认为式 (I) 至 (IV) 中任一个的化合物是含溴结构域蛋白 (例如, 溴和额外末端蛋白 (BET)) 的抑制剂。还提供了使用本发明化合物和药物组合物以在有此需要的受试者中抑制含溴结构域蛋白的活性并治疗和 / 或预防与含溴结构域蛋白相关的疾病 (例如增殖性疾病) 的方法、用途和试剂盒。



1. 式(I)化合物:



或其药学上可接受的盐;

其中:

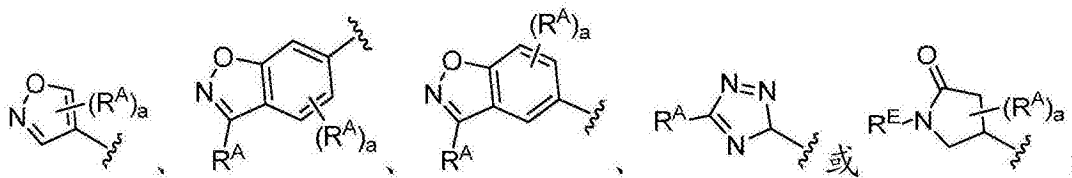
X^A 为C(R^D)或N;

X^B 为C(R^D)或N;

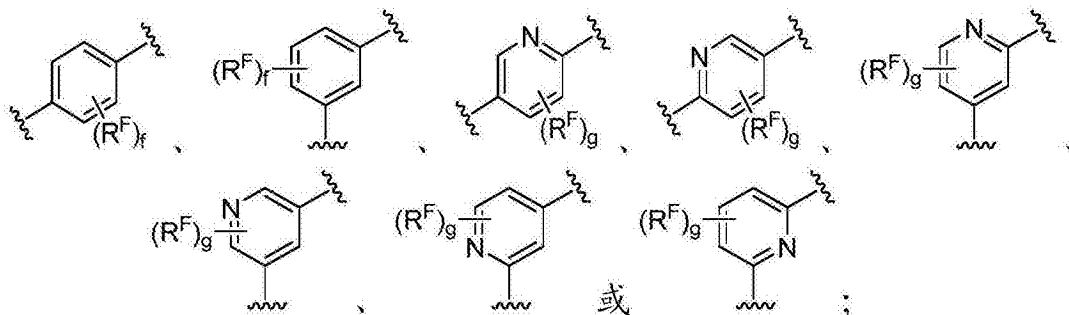
X^C 为C(R^D)或N;

其中 X^A 、 X^B 和 X^C 中不超过2个可为N;

环A为下式:



L为键或下式:



R^A 在每种情况下独立地为氢、卤素、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A1})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 或 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 或两个 R^A 一起形成取代或未取代的碳环、取代或未取代的杂环、取代或未取代的芳环或取代或未取代的杂芳环;

R^{A1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基、连接至氧原子的氧保护基或连接至硫原子的硫保护基,或两个 R^{A1} 一起形成取代或未取代的杂环;

R^B 为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 、 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 或氮保护基,或 R^B 和 R^C 一起形成

取代或未取代的杂环；

R^{B1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基或连接至氧原子的氧保护基，或两个 R^{B1} 一起形成取代或未取代的杂环；

R^C 为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 、 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 或氮保护基，或 R^C 和 R^B 一起形成取代或未取代的杂环；

R^{C1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基或连接至氧原子的氧保护基，或两个 R^{C1} 一起形成取代或未取代的杂环；

R^D 在每种情况下独立地为氢、卤素、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^{D1}$ 、 $-N(R^{D1})_2$ 、 $-SR^{D1}$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^{D1})R^{D1}$ 、 $-C(=NR^{D1})OR^{D1}$ 、 $-C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$ 、 $-C(=O)R^{D1}$ 、 $-C(=O)OR^{D1}$ 、 $-C(=O)N(R^{D1})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ 、 $-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$ 、 $-NR^{D1}C(=O)N(R^{D1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-OC(=O)OR^{D1}$ 或 $-OC(=O)N(R^{D1})_2$ ，或两个 R^D 一起形成取代或未取代的碳环、取代或未取代的杂环、取代或未取代的芳环或取代或未取代的杂芳环；

R^{D1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基、连接至氧原子的氧保护基或连接至硫原子的硫保护基，或两个 R^{D1} 一起形成取代或未取代的杂环；

R^E 为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-C(=O)R^{E1}$ 、 $-C(=O)OR^{E1}$ 、 $-C(=O)N(R^{E1})_2$ 或氮保护基；

R^{E1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基或连接至氧原子的氧保护基，或两个 R^{E1} 一起形成取代或未取代的杂环；

R^F 在每种情况下独立地为氢、卤素、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^{F1}$ 、 $-N(R^{F1})_2$ 、 $-SR^{F1}$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^{F1})R^{F1}$ 、 $-C(=NR^{F1})OR^{F1}$ 、 $-C(=NR^{F1})N(R^{F1})_2$ 、 $-C(=O)R^{F1}$ 、 $-C(=O)OR^{F1}$ 、 $-C(=O)N(R^{F1})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{F1}C(=O)R^{F1}$ 、 $-NR^{F1}C(=O)OR^{F1}$ 、 $-NR^{F1}C(=O)N(R^{F1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{F1}$ 、 $-OC(=O)OR^{F1}$ 或 $-OC(=O)N(R^{F1})_2$ ，或两个 R^F 一起形成取代或未取代的碳环、取代或未取代的杂环、取代或未取代的芳环或取代或未取代的杂芳环；

R^{F1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取

代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基、连接至氧原子的氧保护基或连接至硫原子的硫保护基,或两个 R^{F1} 一起形成取代或未取代的杂环;

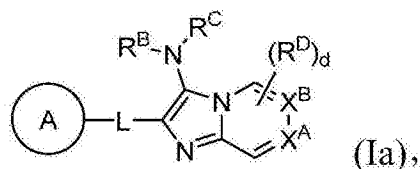
a为0、1、2、3、4或5;

d为0、1或2;

f为0、1、2、3或4;和

g为0、1、2或3。

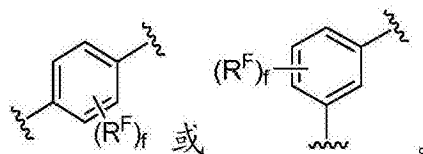
2. 权利要求1的化合物, 其为式(Ia):



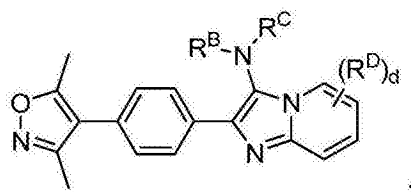
或其药学上可接受的盐;

其中:

L为键或下式:

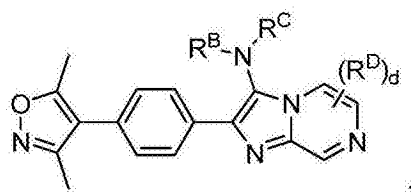


3. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



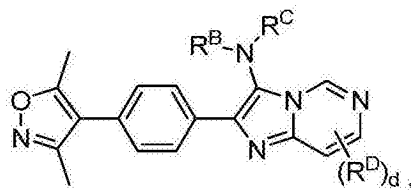
或其药学上可接受的盐。

4. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



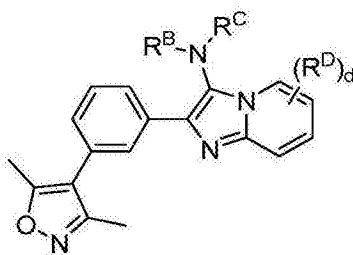
或其药学上可接受的盐。

5. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



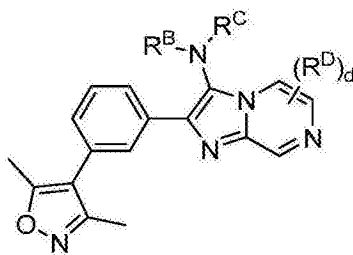
或其药学上可接受的盐。

6. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



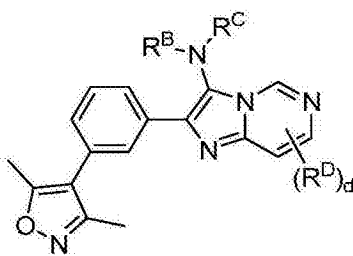
或其药学上可接受的盐。

7. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



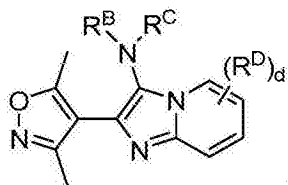
或其药学上可接受的盐。

8. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



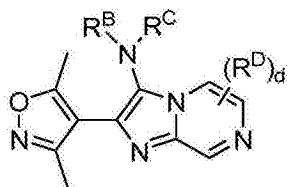
或其药学上可接受的盐。

9. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



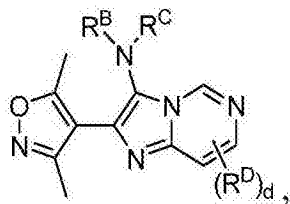
或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



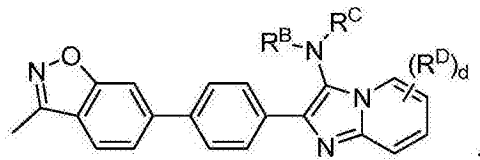
或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



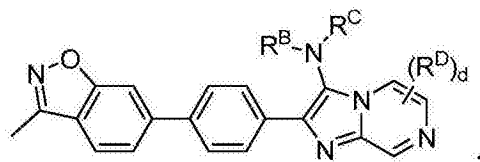
或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



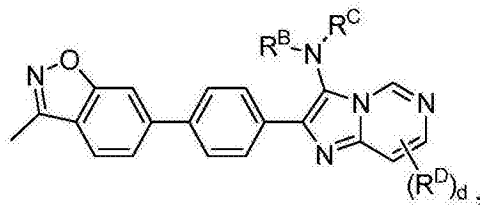
或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



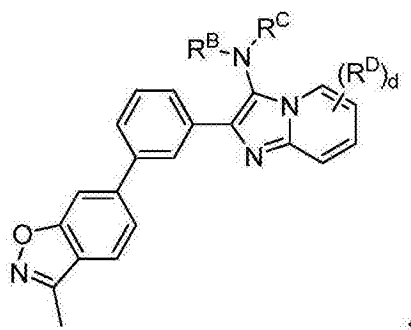
或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



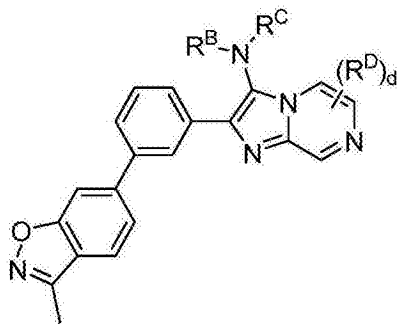
或其药学上可接受的盐。

15. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



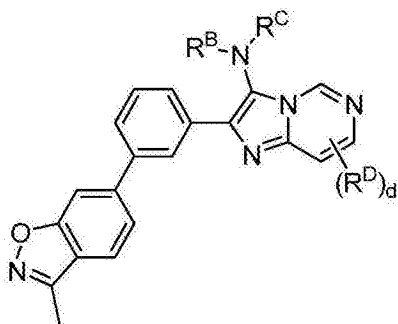
或其药学上可接受的盐。

16. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



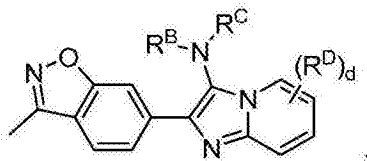
或其药学上可接受的盐。

17. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



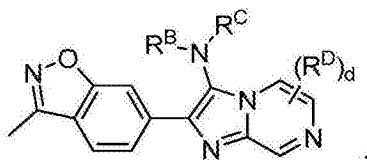
或其药学上可接受的盐。

18. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



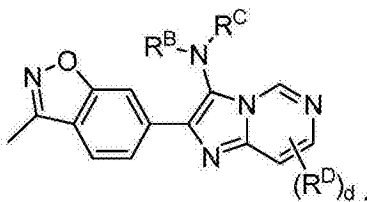
或其药学上可接受的盐。

19. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



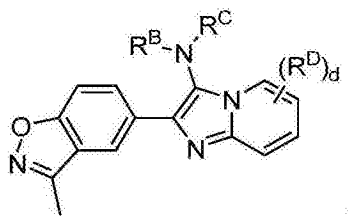
或其药学上可接受的盐。

20. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



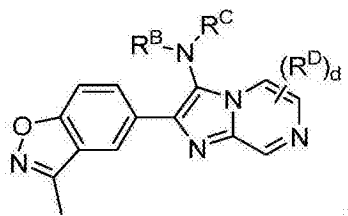
或其药学上可接受的盐。

21. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



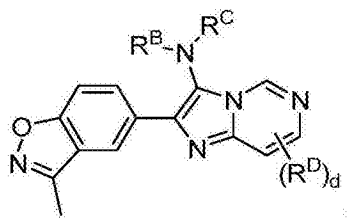
或其药学上可接受的盐。

22. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



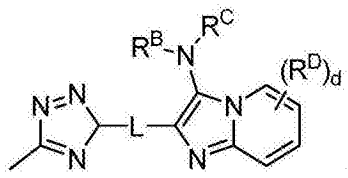
或其药学上可接受的盐。

23. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



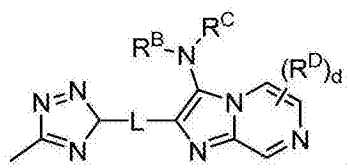
或其药学上可接受的盐。

24. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



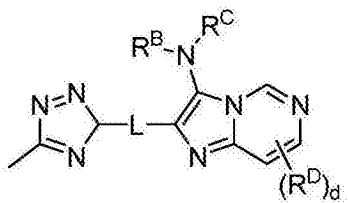
或其药学上可接受的盐。

25. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



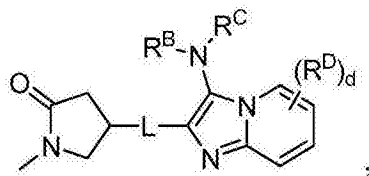
或其药学上可接受的盐。

26. 权利要求1或2的化合物,其中所述化合物是下式:



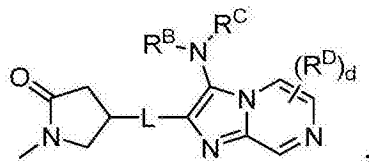
或其药学上可接受的盐。

27. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



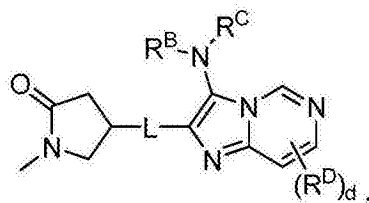
或其药学上可接受的盐。

28. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



或其药学上可接受的盐。

29. 权利要求1或2的化合物, 其中所述化合物是下式:



或其药学上可接受的盐。

30. 权利要求1或2的化合物, 其中X^A为C(R^D)。

31. 权利要求1或2的化合物, 其中X^A为CH。

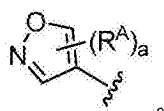
32. 权利要求1或2的化合物, 其中X^A为N。

33. 权利要求1、2和30-32中任一项的化合物, 其中X^B为C(R^D)。

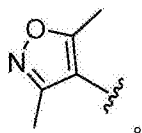
34. 权利要求1、2和30-32中任一项的化合物, 其中X^B为CH。

35. 权利要求1、2和30-32中任一项的化合物, 其中X^B为N。

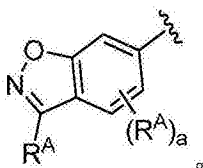
36. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物, 其中环A为下式:



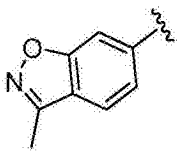
37. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物, 其中环A为下式:



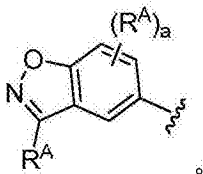
38. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物, 其中环A为下式:



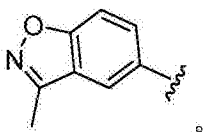
39. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物, 其中环A为下式:



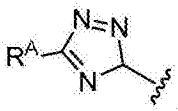
40. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物,其中环A为下式:



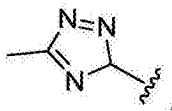
41. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物,其中环A为下式:



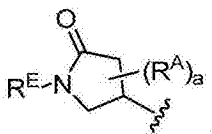
42. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物,其中环A为下式:



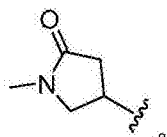
43. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物,其中环A为下式:



44. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物,其中环A为下式:



45. 权利要求1、2和30-35中任一项的化合物,其中环A为下式:



46. 权利要求1、2、30-36、38、40、42和44中任一项的化合物,其中 R^A 的至少一个为取代或未取代的烷基或卤素。

47. 权利要求1、2、30-36、38、40、42和44中任一项的化合物,其中 R^A 的至少一个为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

48. 权利要求1、2、30-36、38、40、42和44中任一项的化合物,其中 R^A 的至少一个为甲基。

49. 权利要求1、2、30-36、38、40、44和46-48中任一项的化合物,其中a为0。

50. 权利要求1、2、30-36、38、40、44和46-48中任一项的化合物,其中a为1。

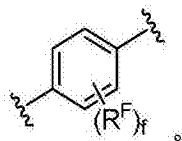
51. 权利要求1、2、30-36、38、40、44和46-48中任一项的化合物,其中a为2。

52. 权利要求1、2和30-51中任一项的化合物,其中 R^E 的至少一个为取代或未取代的烷基。

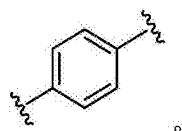
53. 权利要求1、2和30-51中任一项的化合物,其中 R^F 的至少一个为甲基。

54. 权利要求1、2和24-53中任一项的化合物,其中L为键。

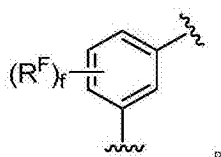
55. 权利要求1、2和24-53中任一项的化合物,其中L是下式:



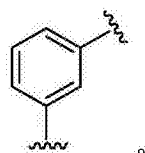
56. 权利要求1、2和24-53中任一项的化合物,其中L是下式:



57. 权利要求1、2和24-53中任一项的化合物,其中L是下式:



58. 权利要求1、2和24-53中任一项的化合物,其中L是下式:



59. 权利要求1、2、24-55和57中任一项的化合物,其中 R^F 的至少一个为卤素、取代或未取代的烷基或 $-OR^{F1}$ 。

60. 权利要求1、2、24-55和57中任一项的化合物,其中f为0。

61. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 或 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 。

62. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

63. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为t-Bu。

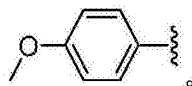
64. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为苄基。

65. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为取代或未取代的3-至7元单环碳环基。

66. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为环己基。

67. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为取代或未取代的苯基。

68. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为式:

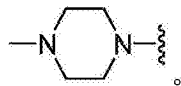


69. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 为 $-C(=O)R^{B1}$ 。

70. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 和 R^C 一起形成取代或未取代的杂环。

71. 权利要求1-60中任一项的化合物,其中 R^B 和 R^C 一起形成取代或未取代的3-至7元单环杂环,其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。

72. 权利要求1-60中任一项的化合物, 其中 R^B 和 R^C 一起形成下式的杂环:



73. 权利要求1-72中任一项的化合物, 其中 R^C 为氢。

74. 权利要求1-72中任一项的化合物, 其中 R^C 为取代或未取代的烷基。

75. 权利要求1-72中任一项的化合物, 其中 R^C 为甲基。

76. 权利要求1-75中任一项的化合物, 其中 R^D 的至少一个为卤素, 取代或未取代的烷基或 $-OR^{D1}$ 。

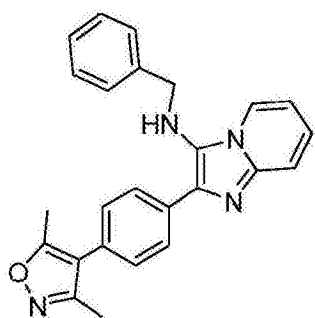
77. 权利要求1-75中任一项的化合物, 其中 R^D 的至少一个为Cl或 $-OMe$ 。

78. 权利要求1-75中任一项的化合物, 其中 R^D 全部为氢。

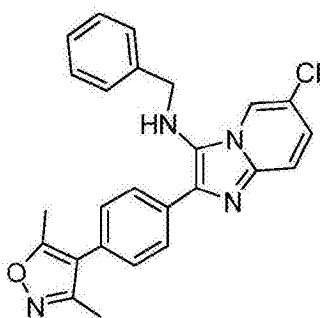
79. 权利要求1-78中任一项的化合物, 其中d为0。

80. 权利要求1-78中任一项的化合物, 其中d为1。

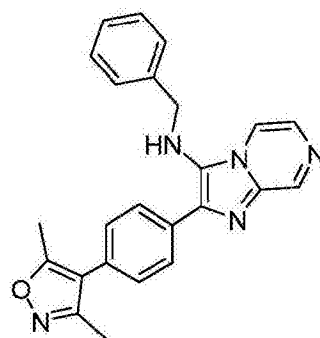
81. 权利要求1的化合物, 其中所述化合物是下式:



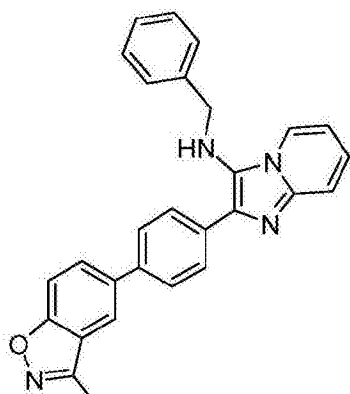
(UMB11)



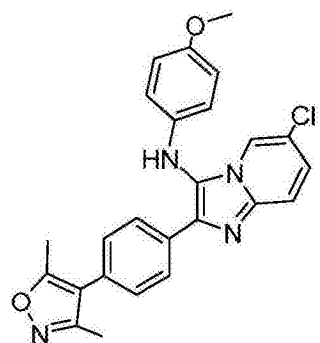
(UMB20)



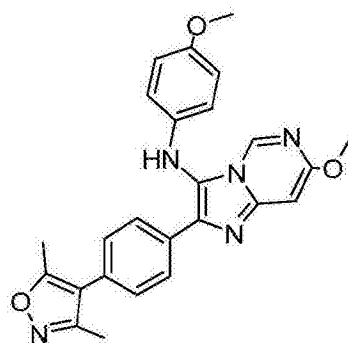
(UMB21)



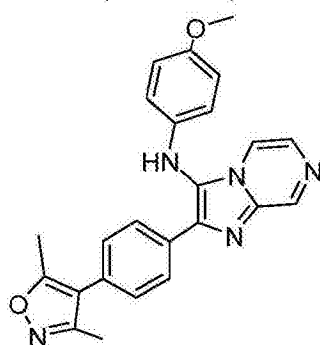
(UMB22)



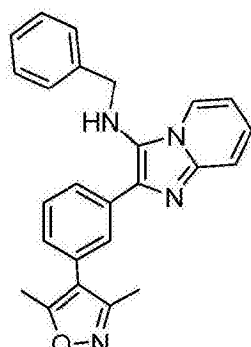
(UMB23)



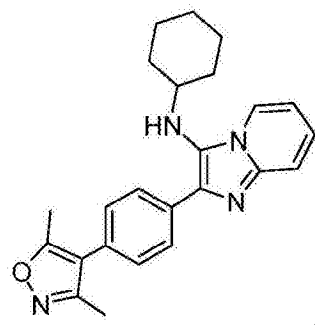
(UMB24)



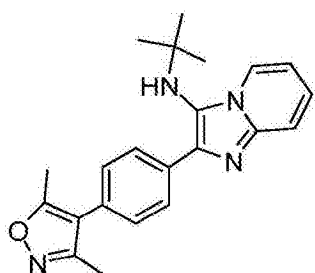
(UMB25)



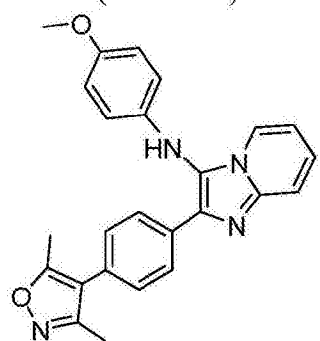
(UMB26)



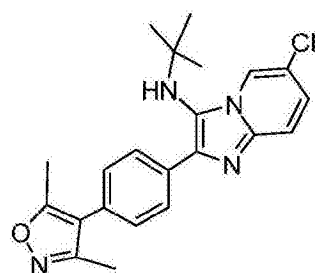
(UMB28)



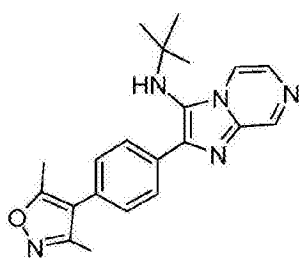
(UMB29)



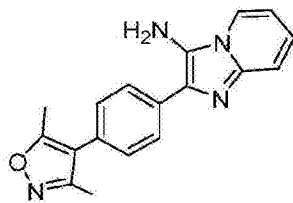
(UMB30)



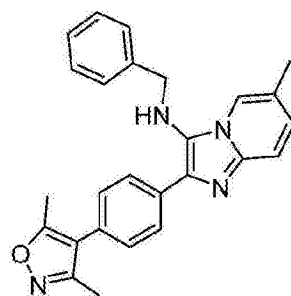
(UMB31)



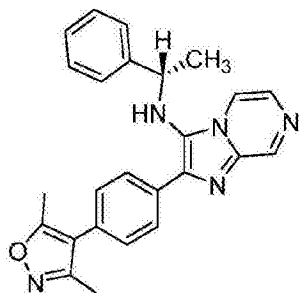
(UMB32)



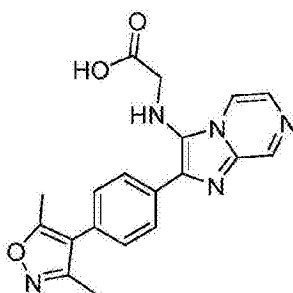
(12a)



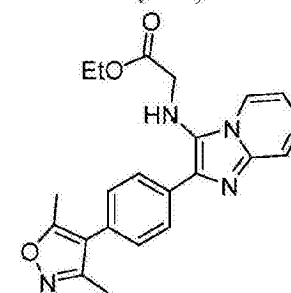
(13a)



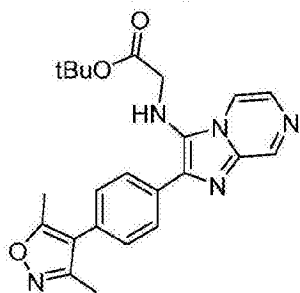
(21a)



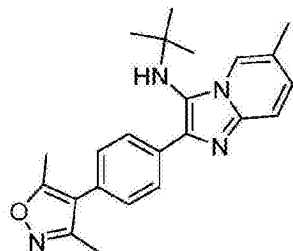
(22a)



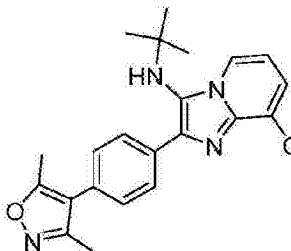
(23a)



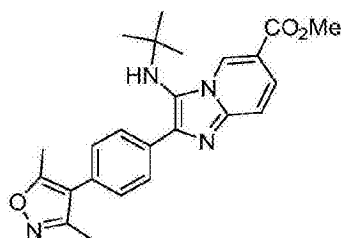
(24a)



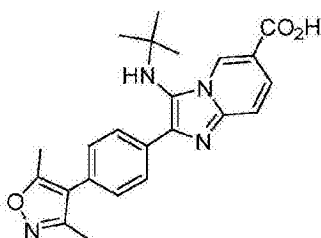
(27a)



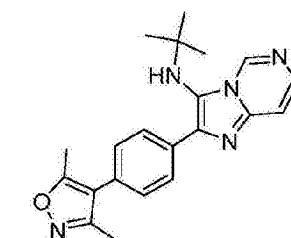
(28a)



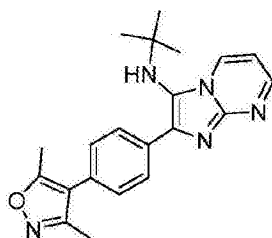
(29a)



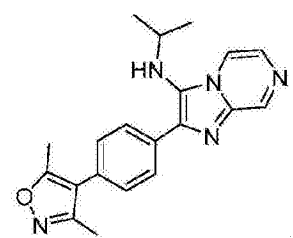
(30a)



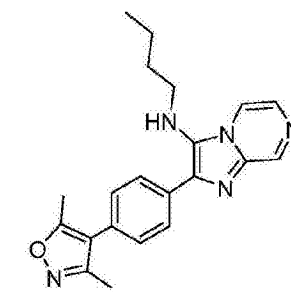
(UMB56)



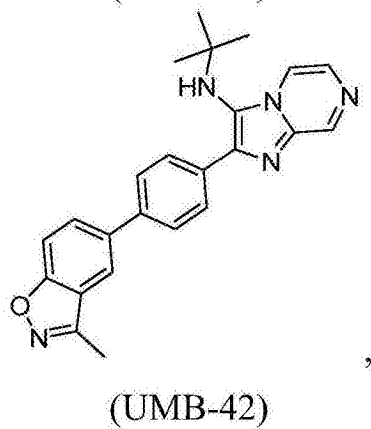
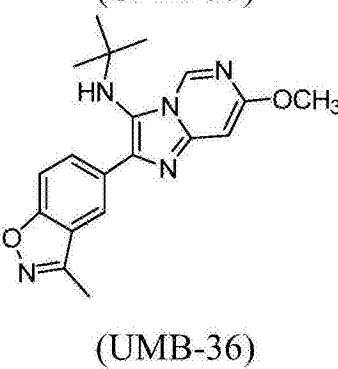
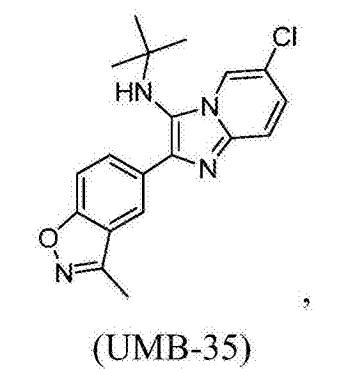
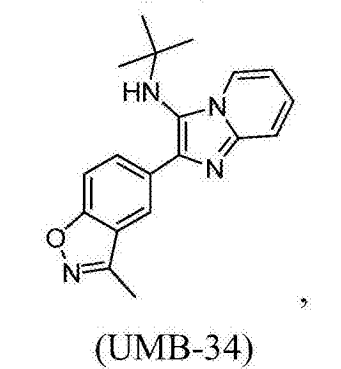
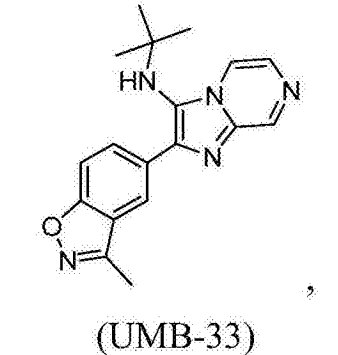
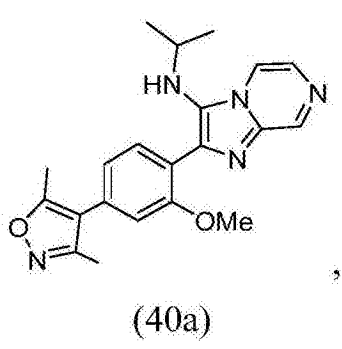
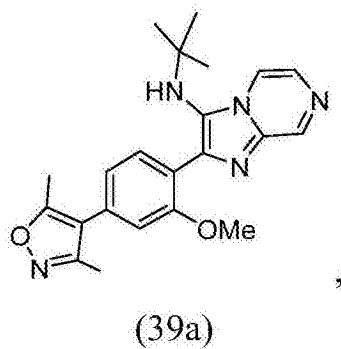
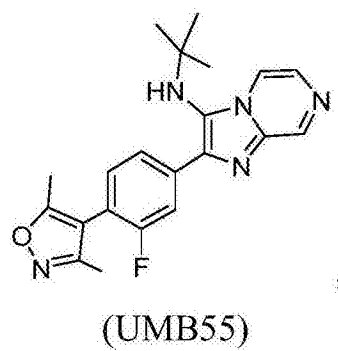
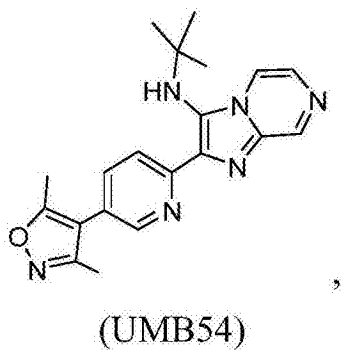
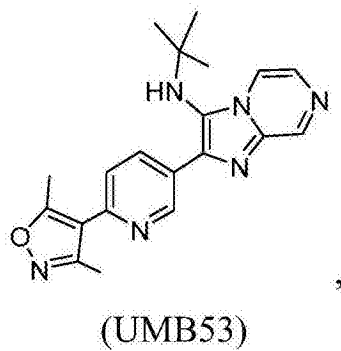
(33a)



(UMB57)

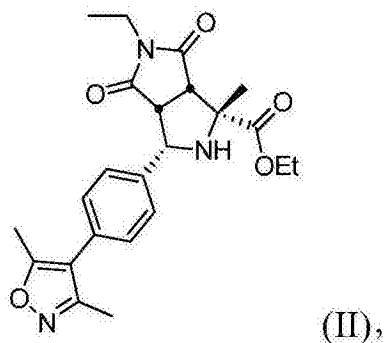


(35a)



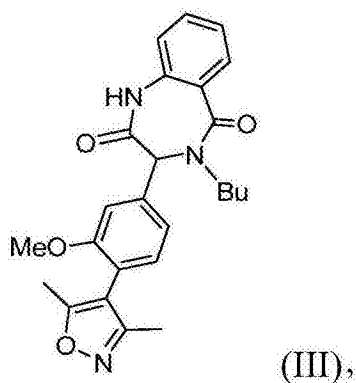
或其药学上可接受的盐。

82. 式(II)化合物:



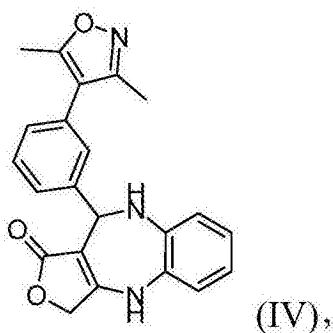
或其药学上可接受的盐。

83. 式(III)化合物:



或其药学上可接受的盐。

84. 式(IV)化合物:



或其药学上可接受的盐。

85. 药物组合物, 其包含权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐和任选地药学上可接受的赋形剂。

86. 权利要求85的药物组合物, 其中所述药物组合物用于在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病且包含治疗有效量的化合物或药学上可接受的盐。

87. 在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病的方法, 所述方法包括:

向该受试者给药治疗有效量的权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物。

88. 在有此需要的受试者中降低患有与含溴结构域蛋白有关的疾病的风险的方法, 该方法包括:

向该受试者给药治疗有效量的权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物。

89. 筛选化合物库及其药学上可接受的盐以确定在受试者中可用于治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病的化合物或其药学上可接受的盐的方法, 所述方法包括:

提供至少两种不同的权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐; 和
使用所述不同的化合物或其药学上可接受的盐进行至少一种测试。

90. 在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性的方法, 该方法包括:

向该受试者给药权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物, 或将该细胞与权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物接触。

91. 在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合的方法, 所述方法包括:

向该受试者给药权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物, 或将该细胞与权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物接触。

92. 在受试者或细胞中调控由含溴结构域蛋白调节的基因的转录的方法, 所述方法包括:

向该受试者给药权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物, 或将该细胞与权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物接触。

93. 试剂盒, 其包含:

权利要求1-84中任一项的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求85-86中任一项的药物组合物; 和

使用该试剂盒的说明书。

94. 权利要求93的试剂盒, 其中所述试剂盒用于在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白相关的疾病, 且包含治疗有效量的化合物、药学上可接受的盐, 或药物组合物。

95. 权利要求86的药物组合物、权利要求87-92中任一项的方法或权利要求94的试剂盒, 其中所述含溴结构域蛋白是溴和额外末端蛋白(BET)。

96. 权利要求86的药物组合物、权利要求87-92中任一项的方法或权利要求94的试剂盒, 其中所述含溴结构域蛋白是含溴结构域蛋白2(BRD2)、含溴结构域蛋白3(BRD3)或含溴结构域蛋白4(BRD4)。

97. 权利要求86的药物组合物、权利要求87-92中任一项的方法或权利要求94的试剂盒, 其中所述含溴结构域蛋白是TBP(TATA框结合蛋白)-相关的因子蛋白(TAF)。

98. 权利要求86的药物组合物、权利要求87-92中任一项的方法或权利要求94的试剂盒, 其中所述含溴结构域蛋白是TAF1或TAF1L。

99. 权利要求86的药物组合物、权利要求87-92中任一项的方法或权利要求94的试剂盒, 其中所述含溴结构域蛋白是CREB-结合蛋白(CBP)。

100. 权利要求86的药物组合物、权利要求87-92中任一项的方法或权利要求94的试剂盒, 其中所述含溴结构域蛋白是E1A结合蛋白p300(EP300)。

101. 权利要求86和95-100中任一项的药物组合物、权利要求87-89和95-100中任一项的方法或权利要求94-100中任一项的试剂盒, 其中所述与含溴结构域蛋白相关的疾病是增

殖性疾病。

102. 权利要求86和95-100中任一项的药物组合物、权利要求87-89和95-100中任一项的方法或权利要求94-100中任一项的试剂盒,其中所述与含溴结构域蛋白相关的疾病是癌症。

103. 权利要求86和95-100中任一项的药物组合物、权利要求87-89和95-100中任一项的方法或权利要求94-100中任一项的试剂盒,其中所述与含溴结构域蛋白相关的疾病是肺癌、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、结肠癌或卵巢癌。

104. 权利要求86和95-100中任一项的药物组合物、权利要求87-89和95-100中任一项的方法或权利要求94-100中任一项的试剂盒,其中所述与含溴结构域蛋白相关的疾病是良性肿瘤。

105. 权利要求86和95-100中任一项的药物组合物、权利要求87-89和95-100中任一项的方法或权利要求94-100中任一项的试剂盒,其中所述与含溴结构域蛋白相关的疾病是病理性血管发生。

106. 权利要求86和95-100中任一项的药物组合物、权利要求87-89和95-100中任一项的方法或权利要求94-100中任一项的试剂盒,其中所述与含溴结构域蛋白相关的疾病是炎性疾病。

107. 权利要求86和95-100中任一项的药物组合物、权利要求87-89和95-100中任一项的方法或权利要求94-100中任一项的试剂盒,其中所述与含溴结构域蛋白相关的疾病是自身免疫性疾病。

108. 权利要求86和95-104中任一项的药物组合物、权利要求87-92和95-104中任一项的方法或权利要求94-104中任一项的试剂盒,其中所述受试者是人。

转录因子抑制剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本发明依据35U.S.C.§119(e)要求于2013年7月25日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.61/858,521的优先权,将其并入本文作为参考。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明是在美国政府的支持下完成的,由国立卫生研究所授予CA156732和HD076508基金。美国政府对本发明享有一定权利。

背景技术

[0005] 含溴结构域蛋白(Bromodomain-containing protein)具有重要的生物学意义,其为转录因子复合物的成分和表观遗传记忆的决定子。例如,溴和额外末端蛋白(BET)家族(例如,含溴结构域蛋白2(BRD2)、含溴结构域蛋白3(BRD3)、含溴结构域蛋白4(BRD4)和溴结构域睾丸特异性蛋白(BRDT))共享共同区域结构,其特征呈现高序列保守性的两个氨基末端溴结构域和一个更发散的羧基末端募集结构域(Filippakopoulos等人,Nature 2010,468,1067-1073)。据报道,BRD2和BRD3与沿积极转录的基因的组蛋白结合并可参与促进转录延伸(transcriptional elongation)(Leroy等人,Mol.Cell.2008,30,51-60)。还报道,BRD4或BRD3可在高度恶性型上皮肿瘤形成中与睾丸核蛋白(NUT)融合,形成新的融合癌基因BRD4-NUT或BRD3-NUT(French等人,Cancer Res.,2003,63,304-307;French等人,J.Clin.Oncol.2004,22,4135-4139)。数据显示,BRD-NUT融合蛋白促使癌变(French等人,Oncogene 2008,27,2237-2242)。BRDT在睾丸和卵巢中特异性表达。已报道,所有的BET家族成员在细胞周期的控制或执行方面具有一定的作用,并已被证明在细胞分裂过程中保持与染色体复合,显示了其在维持表观遗传记忆中的作用。此外,一些病毒利用BET蛋白将它们的基因组束缚于宿主细胞染色质,作为病毒复制过程的一部分(You等人,Cell 2004,117,349-360)。BRD4看起来参与募集pTEF-b复合物到诱导基因,导致RNA聚合酶的磷酸化和增加的转录输出(Hargreaves等人,Cell 2009,138,129-145)。在人中,BRD2、BRD3、BRD4和BRDT表现出相似的基因排列、区域结构和一些功能性质(Wu等人,J.Biol.Chem.2007,282,13141-13145)。

[0006] 近来,一些化合物已被报道为溴结构域结合剂,例如,WO 2012/075383、WO 2011/054553、WO 2011/054841、WO 2011/054844、WO 2011/054845、WO 2011/054846、WO 2011/054848、WO 2011/143669和WO 2011/161031。此外,日本专利申请公开JP 2008/156311公开了苯并咪唑衍生物,据说其为对病毒感染和/或增殖有效的BRD2溴结构域结合剂。国际PCT公开W02009/084693公开了一系列噻吩并三唑并二氮杂环庚三烯衍生物,据说其抑制乙酰化组蛋白和含溴结构域蛋白之间的结合,据说其可作用抗癌剂。国际PCT公开W0 2011/054843提出,抑制溴结构域与其同源乙酰化蛋白的结合的化合物可在治疗一系列自身免疫和炎症疾病或病症中有效。

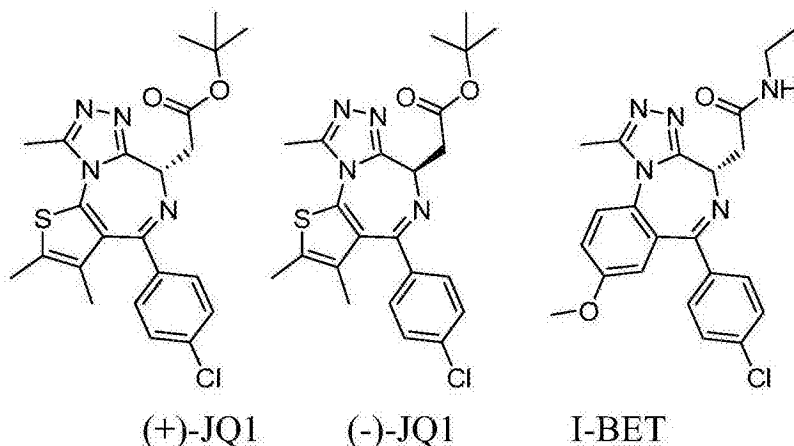
[0007] 但是,BET蛋白仅是所述含溴结构域蛋白家族的一个分支。存在许多未成药的含溴结构域,且针对这些靶点的新探针分子将是改善生物学研究的宝贵工具和药物研发的潜在

先导物。转录起始因子TFIID亚基1(TAF1)和TAF1L是两种这样的蛋白。作为含有TRRAP、GCN5、TFIID、CBP/P300、介质(Liu等人, *Molecular Cell Biology* 2008, 28, 108)和Sp1 (Schroder等人, *J. Biol. Chem.* 2012, 287, 1090)的STAGA复合物的一部分, TAF1易于被MYC致癌活化。此外, TAF1已显示阻断p53活性(Li等人, *Molecular Cell* 2004, 13, 867), 和TAF1的失活触发DNA损伤响应(Buchmann等人, *Molecular Cell Biology* 2004, 24, 5332)。此外, 所述TFIID复合物(其中TAF1是一个重要的成员)对于干细胞重编程是至关重要的(Pijnappel等人, *Nature* 2013, 495, 516)。TAF1抑制剂可有助于进一步阐明其生物学作用, 并可能是癌细胞生长的抑制剂。对于涉及针对表观基因组成药的这种有前景的研究, 最重要的是研发能够到达这些靶点的新的化学作用。

发明内容

[0008] 化合物JQ1(例如, (+)-JQ1、(-)-JQ1, 或其混合物; 如下所示)和涉及JQ1的一些化合物已被报道为含溴结构域蛋白(例如, BET蛋白)的抑制剂。参见, 例如, 国际PCT专利申请公开, WO 2011/143669。已经证明, JQ1可结合至含溴结构域蛋白(例如, BRD4)的乙酰基-赖氨酸结合腔。JQ1与BRD4的串联溴结构域的结合已被证明是乙酰基-赖氨酸竞争性的且能够从人细胞的染色质中置换BRD4。预期JQ1可用于治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病, 例如癌症(例如, 人鳞状细胞癌)。化合物I-BET(如下所示)(另一溴结构域抑制剂)的类似的性质也被报道(Nicodeme等人, *Nature* 2010, 468, 1119-1123)。

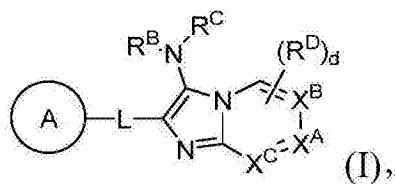
[0009]



[0010] 本发明提供了新的式(I)-(IV)化合物。认为本发明化合物是转录因子(例如含溴结构域蛋白(例如, BET蛋白))抑制剂, 并可用于治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病, 例如增殖性疾病(例如, 癌症、良性肿瘤、血管发生、炎症疾病和自身免疫性疾病)。本发明还提供了涉及本发明化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。

[0011] 在一个方面, 本发明提供了式(I)化合物:

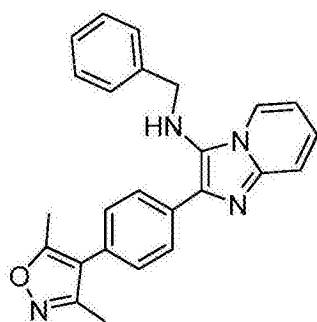
[0012]



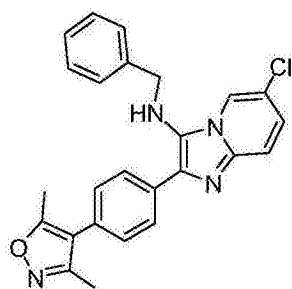
[0013] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药, 其中 X^A 、 X^B 、 X^C 、环A、L、 R^B 、 R^C 、 R^D 和d如本文所述。

[0014] 示例性式(I)化合物包括,但不限于:

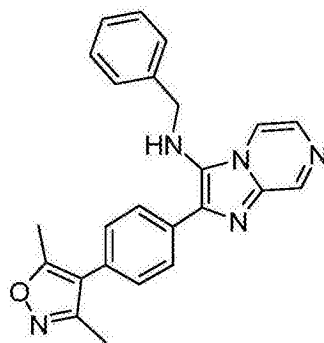
[0015]



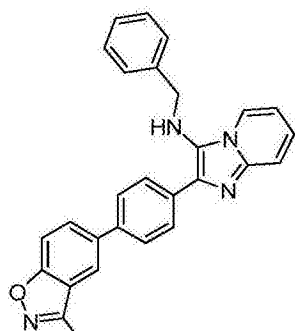
(UMB11)



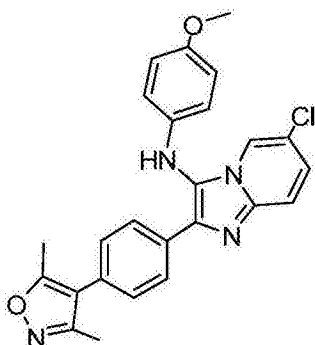
(UMB20)



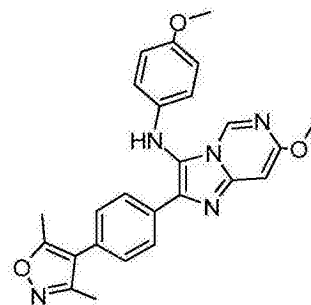
(UMB21)



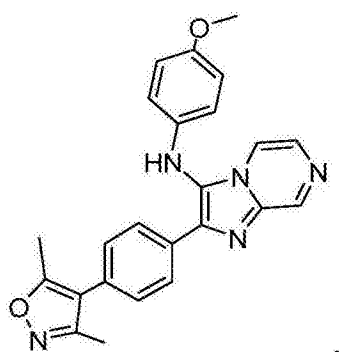
(UMB22)



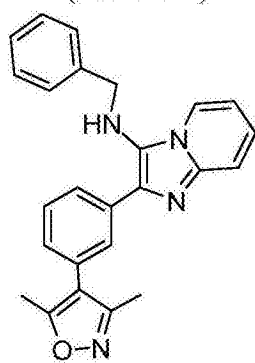
(UMB23)



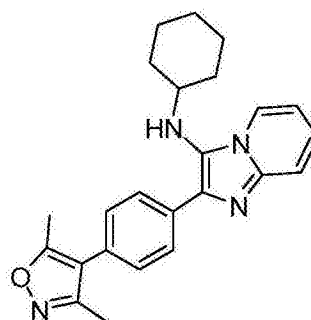
(UMB24)



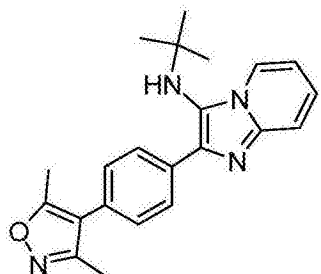
(UMB25)



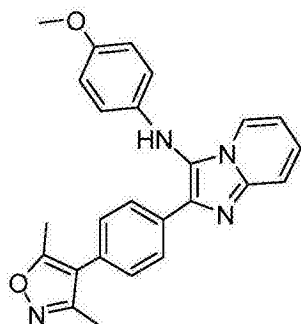
(UMB26)



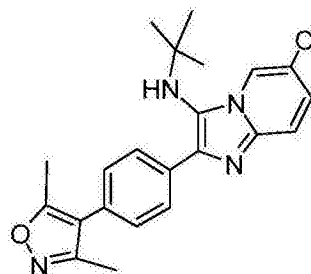
(UMB28)



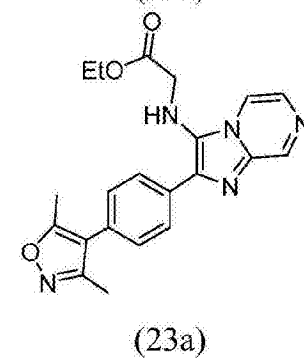
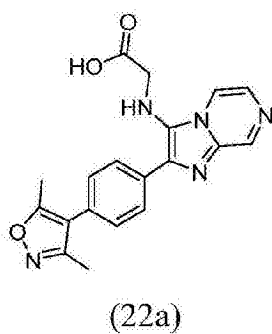
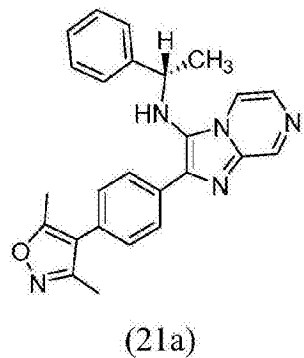
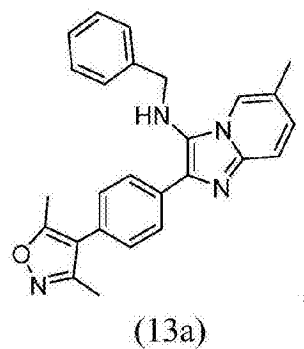
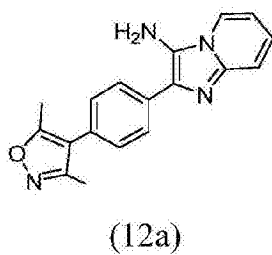
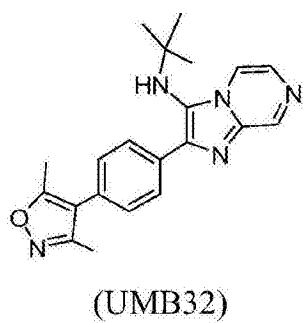
(UMB29)



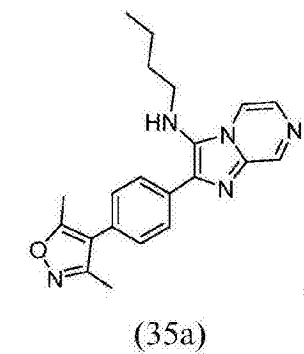
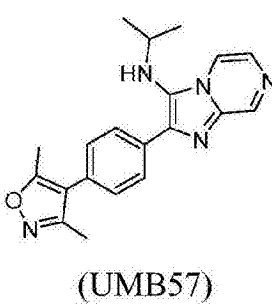
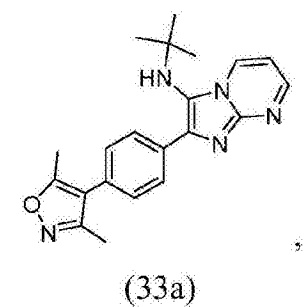
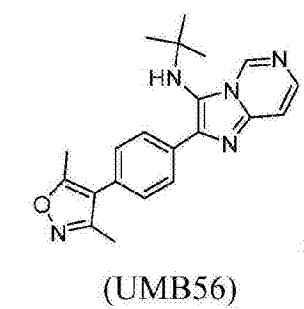
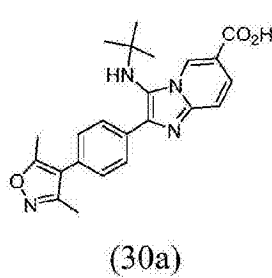
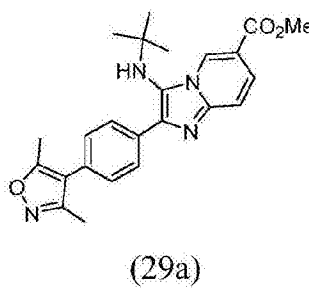
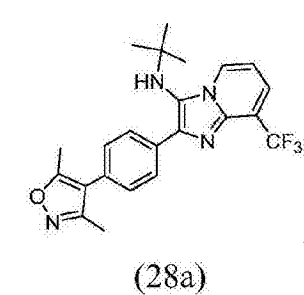
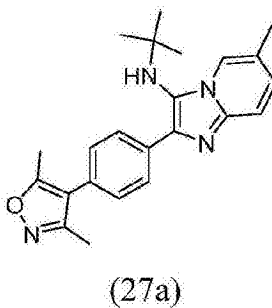
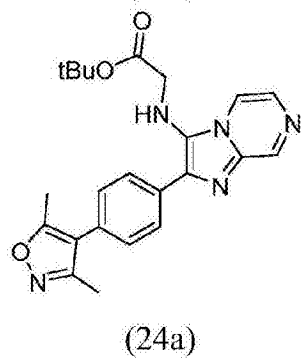
(UMB30)



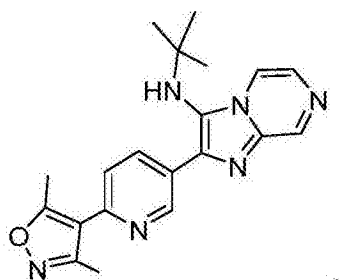
(UMB31)



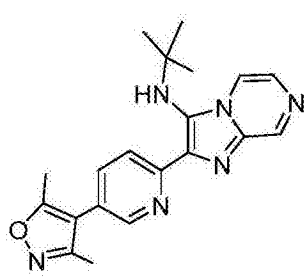
[0016]



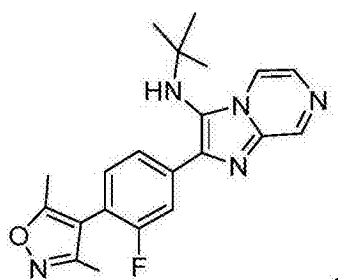
[0017]



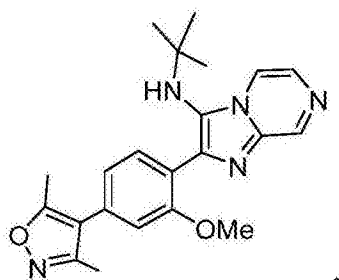
(UMB53)



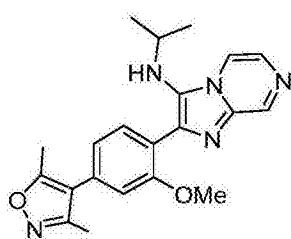
(UMB54)



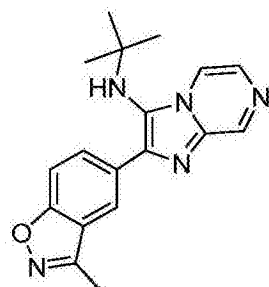
(UMB55)



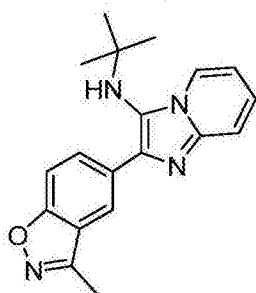
(39a)



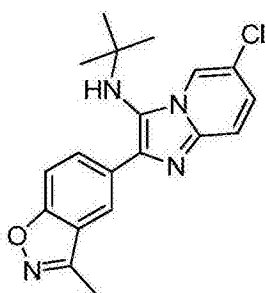
(40a)



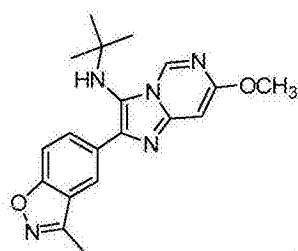
(UMB-33)



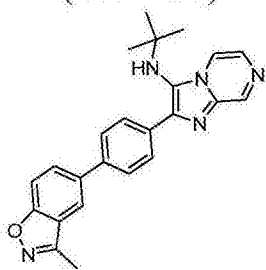
(UMB-34)



(UMB-35)



(UMB-36)



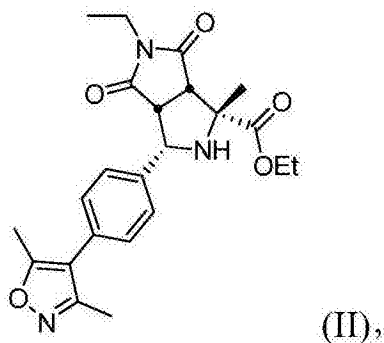
(UMB-42)

[0018] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0019] 认为本发明化合物能够结合含溴结构域蛋白。在一些实施方案中，本发明化合物结合所述含溴结构域蛋白的溴结构域。本发明化合物可抑制所述含溴结构域蛋白的活性。本发明化合物还可抑制所述含溴结构域蛋白的溴结构域的功能。

[0020] 在另一方面，本发明提供了式(II)化合物：

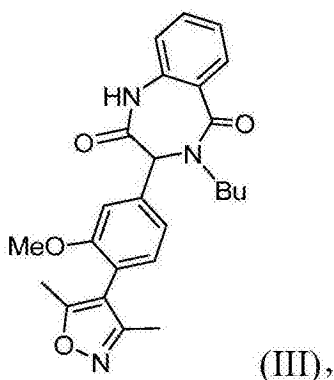
[0021]



[0022] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。所述式(II)化合物也被称为化合物UMB17。

[0023] 还在另一方面,本发明提供了式(III)化合物:

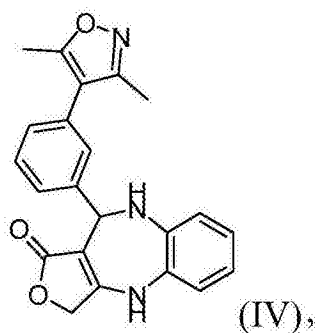
[0024]



[0025] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。所述式(III)化合物也被称为化合物UMB18。

[0026] 还在另一方面,本发明提供了式(IV)化合物:

[0027]



[0028] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。所述式(IV)化合物也被称为化合物UMB27。

[0029] 还在另一方面,本发明提供了药物组合物,其包含本发明化合物,和任选地药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文所述药物组合物包含治疗或预防有效量的本发明化合物。所述药物组合物可用于治疗和/或预防有此需要的受试者中的与含溴结构域蛋白有关的疾病。所述药物组合物还可用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性、抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合、和/或调控(例如,下调)由含溴结构域蛋白调节的基因的转录。

[0030] 在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是与含溴结构域蛋白的活性相关的疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是与所述含溴结构

域蛋白的溴结构域的功能相关的疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是增殖性疾病(例如,癌症、良性肿瘤、血管发生、炎症性疾病或自身免疫性疾病)。

[0031] 在一些实施方案中,所述受试者是人。在一些实施方案中,所述受试者是非人哺乳动物。在一些实施方案中,所述细胞是体外细胞。

[0032] 本发明的另一方面涉及在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病的方法。在另一方面,本发明提供了在有此需要的受试者中预防与含溴结构域蛋白有关的疾病的方法。

[0033] 本发明的另一方面涉及在有此需要的受试者中降低患有与含溴结构域蛋白有关的疾病的风险的方法。

[0034] 在另一方面,本发明提供了抑制受试者或细胞中含溴结构域蛋白的活性的方法。

[0035] 还在另一方面,本发明提供了抑制受试者或细胞中含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合的方法。

[0036] 还在另一方面,本发明提供了在受试者或细胞中调控由含溴结构域蛋白所调节的基因的转录的方法。在一些实施方案中,所述调控基因转录的方法是下调基因转录的方法。

[0037] 本发明的方法包括向所述受试者给药有效量的本发明化合物或药物组合物。在一些实施方案中,所述有效量是治疗有效量。在一些实施方案中,所述有效量是预防有效量。

[0038] 本发明的另一方面涉及筛选化合物库以确定用于本发明方法(例如,用于抑制含溴结构域蛋白的活性)的化合物的方法。

[0039] 本发明的另一方面涉及试剂盒,其包含含本发明化合物或药物组合物的容器。本发明试剂盒可包含单一剂量或多剂量的本发明化合物,或其药物组合物。所提供的试剂盒可用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防与含溴结构域蛋白有关的疾病。所述试剂盒还可用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性、抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合和/或调控(例如,下调)由含溴结构域蛋白调节的基因的转录。在一些实施方案中,所述试剂盒还包括用于向受试者给药所述化合物或药物组合物的说明书。

[0040] 还在另一方面,本发明提供了本发明化合物和药物组合物,其用于在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病。

[0041] 还在另一方面,本发明提供了本发明化合物和药物组合物,其用于在有此需要的受试者中预防与含溴结构域蛋白有关的疾病。

[0042] 还在另一方面,本发明提供了本发明化合物和药物组合物,其用于在有此需要的受试者中降低患有与含溴结构域蛋白有关的疾病的风险。

[0043] 本申请涉及各种授权专利、公布的专利申请、期刊文章和其他出版物,其全部引入本文作为参考。本发明的一个或多个实施方案的细节在本文中阐述。本发明的其他特征、目的和优势将通过发明详述、发明附图、实施例和权利要求得以显而易见。

[0044] 定义

[0045] 具体官能团和化学术语的定义在下文中进行更详细地描述。所述化学元素根据元素周期表确定,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面,且具体官能团通常按本文所述进行定义。此外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;

Smith和March, March's Advanced Organic Chemistry, 第5版, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; 和Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 第3版, Cambridge University Press, Cambridge, 1987。

[0046] 本文所述化合物可包含一个或多个不对称中心, 并因此可以各种异构体形式存在, 例如, 对映异构体和/或非对映异构体。例如, 本文所述化合物可为单一对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式, 或可为立体异构体的混合物的形式, 包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法(包括手性高压液相色谱(HPLC)和形成并结晶手性盐)从混合物中分离; 或优选的异构体可通过不对称合成制备。参见, 例如, Jacques等人, Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen等人, Tetrahedron 33:2725(1977); Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); 和Wilen, Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions 第268页(E.L. Eliel, 编辑, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)。本发明还包括作为基本上不含其他异构体的单一异构体的本发明化合物, 且或者, 作为各种异构体的混合物的本发明化合物。

[0047] 当列出数值范围时, 旨在涵盖该范围内的各数值和子范围。例如“C₁₋₆”旨在涵盖C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆。

[0048] 术语“脂肪族”包括饱和和不饱和, 直链(即, 非支链)、支链、非环状、环状或多环脂肪烃, 其可任选地被一个或多个官能团取代。如本领域技术人员将理解地, “脂肪族”在本文中旨在包括, 但不限于, 烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。因此, 术语“烷基”包括直链、支链和环状烷基。类似的规则适用于其他通用术语, 例如“烯基”、“炔基”等。此外, 术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等涵盖取代和未取代基团。在一些实施方案中, “低级烷基”用于表示具有1-6个碳原子的那些烷基(环状、非环状、取代、未取代、支链或非支链)。

[0049] 在一些实施方案中, 本发明中所使用的烷基、烯基和炔基包含1-20个脂肪族碳原子。在一些其他实施方案中, 本发明中所使用的烷基、烯基和炔基包含1-10个脂肪族碳原子。还在其他实施方案中, 本发明所使用的烷基、烯基和炔基包含1-8个脂肪族碳原子。还在其他实施方案中, 本发明所使用的烷基、烯基和炔基包含1-6个脂肪族碳原子。还在其他实施方案中, 本发明所使用的烷基、烯基和炔基包含1-4个碳原子。因此, 示例性的脂肪族基团包括, 但不限于, 例如, 甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、-CH₂-环丙基、乙烯基、烯丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、-CH₂-环丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、环戊基、-CH₂-环戊基、正己基、仲己基、环己基、-CH₂-环己基部分等, 其同样地可带有一个或多个取代基。烯基包括, 但不限于, 例如, 乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。代表性的炔基包括, 但不限于, 乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

[0050] “烯基”是指具有2-20个碳原子、一或多个碳-碳双键且无叁键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中, 烯基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中, 烯基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中, 烯基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中, 烯基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中, 烯基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中, 烯基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中, 烯基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中, 烯基具

有2-3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可为内部的(例如在2-丁烯基中)或末端的(例如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括上述C₂₋₄烯基,以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的额外的实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另外规定,烯基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代(“未取代烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”)。在一些实施方案中,所述烯基是未取代的C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,所述烯基是取代的C₂₋₁₀烯基。

[0051] “炔基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳叁键和任选地一个或多个双键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-10个碳原子(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可为内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括,但不限于,乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另外规定,炔基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代的(“未取代炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”)。在一些实施方案中,所述炔基是未取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,所述炔基是取代的C₂₋₁₀炔基。

[0052] “碳环基”或“碳环的”是指具有3-10个环碳原子的非芳香环烃基的基团(“C₃₋₁₀碳环基”)且在该非芳香环系统中没有杂原子。在一些实施方案中,碳环基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括,但不限于,环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基包括,但不限于,上述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括,但不限于,上述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如上述实例所说明,在一些实施方案中,所述碳环基是单环的(“单环碳环基”)或含有稠合、桥接或螺环系统,例如二环系统(“二环碳环基”)且可为饱和或部分不饱和的。“碳环基”还可包括环系统,其中如上文定义的所述碳环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中所述连接点在该碳环上,且在这种情况下,碳数仍指的是在该碳环系统中的碳的个数。除非另外规定,碳环基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代的(“未取代碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,所述碳环基是未取代的C₃₋₁₀碳环基。在一些实施方案中,所述碳环基是取代的C₃₋₁₀碳环基。

[0053] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3-10个环碳原子的单环,饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5-6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀环烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括上述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括上述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另外规定,环烷基在每种情况下独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在一些实施方案中,所述环烷基是未取代的C₃₋₁₀环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基是取代的C₃₋₁₀环烷基。

[0054] “杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-至10-元非芳香环系统的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基中,所述连接点可为碳或氮原子,只要化合价允许。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或稠合、桥接或螺环系统,例如二环系统(“二环杂环基”),且可为饱和的或可为部分不饱和的。杂环基二环系统可在一个或者两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统,其中如上文所定义的杂环与一个或多个碳环基稠合,其中所述连接点在该碳环或杂环上,或包括环系统,其中如上文所定义的杂环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中所述连接点在该杂环上,且在这种情况下,环原子数仍指的是在该杂环系统中的环原子个数。除非另外规定,杂环基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代的(“未取代杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,所述杂环基是未取代的3-10元杂环基。在一些实施方案中,所述杂环基是取代的3-10元杂环基。

[0055] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-3个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-2个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有一个环杂原子,其选自氮、氧和硫。

[0056] 含有一个杂原子的示例性的3元杂环基包括,但不限于,氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基、硫杂环丙烷基。含有一个杂原子的示例性的4元杂环基包括,但不限于,氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性的5元杂环基包括,但不限于,四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性的5元杂环基包括,但不限于,二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基(oxasulfuranyl)、二硫杂环戊烷基(disulfuranyl)和噁唑烷-2-酮。含有三个杂原子的示例性的5元杂环基包括,但不限于,三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性的6元杂环基包括,但不限于,哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基(thianyl)。含有两个杂原子的示例性的6元杂环基包括,但不限于,哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基(dithianyl)、二氧杂环己基(dioxanyl)。含有三个杂原子的示例性的6元杂环基包

括,但不限于,三嗪基。含有一个杂原子的示例性的7元杂环基包括,但不限于,氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)和硫杂环庚烷基(thiepanyl)。含有一个杂原子的示例性的8元杂环基包括,但不限于,氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。与C₆芳基环耦合的示例性的5元杂环基(在本文也称为5,6-二环杂环)包括,但不限于,二氢吡啶基、异二氢吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基(benzoxazolinonyl)等。与芳基环耦合的示例性的6元杂环基(在本文中也称为6,6-二环杂环)包括,但不限于,四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0057] “芳基”是指单环或多环(例如,二环或三环) $4n+2$ 芳香环系统(例如,具有6、10或14个环阵列共享的 π 电子)的基团,其在该芳香环系统中具有6-14个环碳原子且无杂原子(“C₆₋₁₄芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“C₆芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“C₁₀芳基”;例如,萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“C₁₄芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基耦合,其中所述基团或连接点在该芳基环上,且在这种情况下,碳原子数仍指的是在该芳基环系统中的碳原子的个数。除非另外规定,芳基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中,所述芳基是未取代的C₆₋₁₄芳基。在一些实施方案中,所述芳基是取代的C₆₋₁₄芳基。

[0058] “芳烷基”是烷基和芳基的子集且是指被任选取代的芳基取代的任选取代的烷基。在一些实施方案中,所述芳烷基是任选取代的苕基。在一些实施方案中,所述芳烷基是苕基。在一些实施方案中,所述芳烷基是任选取代的苯乙基。在一些实施方案中,所述芳烷基是苯乙基。

[0059] “杂芳基”是指5-10元单环或二环 $4n+2$ 芳香环系统的基团(例如,具有6或10个环阵列共享的 π 电子),其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,所述连接点可为碳或氮原子,只要化合价允许。杂芳基二环环系统可在一个,或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基耦合,其中所述连接点在该杂芳基环上,且在这种情况下,环原子数仍指的是在该杂芳基环系统中的环原子的个数。“杂芳基”还包括环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基耦合,其中所述连接点在该芳基或杂芳基环上,且在这种情况下,环原子数指的是在该耦合的(芳基/杂芳基)环系统中的环原子数。在其中一个环不包含杂原子的二环杂芳基中(例如,吡啶基、喹啉基、呋唑基等),所述连接点可在任一环上,即,在含杂原子的环上(例如,2-吡啶基)或在不含杂原子的环上(例如,5-吡啶基)。

[0060] 在一些实施方案中,杂芳基是5-10元芳香环系统,其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是5-8元芳香环系统,其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是5-6元芳香环系统,其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个

环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1个环杂原子。除非另外规定,杂芳基在每种情况下任选独立地被取代,即,未取代(“未取代的杂芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂芳基”)。在一些实施方案中,所述杂芳基是未取代的5-14元杂芳基。在一些实施方案中,所述杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0061] 含有一个杂原子的示例性的5元杂芳基包括,但不限于,吡咯基、呋喃基和噻吩基。含有两个杂原子的示例性的5元杂芳基包括,但不限于,咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。含有三个杂原子的示例性的5元杂芳基包括,但不限于,三唑基、噁二唑基和噻二唑基。含有四个杂原子的示例性的5元杂芳基包括,但不限于,四唑基。含有一个杂原子的示例性的6元杂芳基包括,但不限于,吡啶基。含有两个杂原子的示例性的6元杂芳基包括,但不限于,哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。含有三个或四个杂原子的示例性的6元杂芳基分别包括,但不限于,三嗪基和四嗪基。含有一个杂原子的示例性的7元杂芳基包括,但不限于,氮杂环庚三烯基(azepinyl)、氧杂环庚三烯基(oxepinyl)和硫杂环庚三烯基(thiepinyl)。示例性的5,6-二环杂芳基包括,但不限于,吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡嗪基和嘌呤基。示例性的6,6-二环杂芳基包括,但不限于,二氮杂萘基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基(cinnolinyl)、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。

[0062] “杂芳烷基”是烷基和杂芳基的子集且是指被任选取代的杂芳基取代的任选取代的烷基。

[0063] “不饱和”或“部分不饱和”是指包含至少一个双键或叁键的基团。“部分不饱和”环系统进一步旨在涵盖具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括本文所定义的芳香基团(例如,芳基或杂芳基)。同样地,“饱和”是指不含有双键或叁键的基团,即,只含单键。

[0064] 烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基,其为二价桥接基团,使用前缀亚时,进一步表示,例如,亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基和亚杂芳基。

[0065] 除非另外明确规定,否则本文所述的原子、部分或基团可为未取代的或取代的,只要化合价允许。术语“任选取代的”是指取代的或未取代的。

[0066] 烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被取代(例如,“取代”或“未取代的”的烷基、“取代”或“未取代的”的烯基、“取代”或“未取代的”的炔基、“取代”或“未取代的”的碳环基、“取代”或“未取代的”的杂环基、“取代”或“未取代的”的芳基或“取代”或“未取代的”的杂芳基)。通常,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,表示存在于基团(例如,碳或氮原子)上的至少一个氢原子被可允许的取代基(例如,经取代形成稳定化合物的取代基,所述化合物,例如不会自发进行转化,如重排、环化、消除或其他反应)取代。除非另外提及,“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置具有取代基,且当在任意给定结构中有超过一个位置被取代,则该取代基在各位置相同或不同。术语“取代的”旨在包括用有机化合物所有可允许的取代基(导致形成稳定化合物的本文所述的任意取代基)进行的取代。本发明包括任意和全部这种组合以得到稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可具有氢取代基和/或本文所述的任意适当的取代基,其满足该杂原子的化合价并形成稳定的基团。在一些实施方案中,所述取代基是碳原子取代基。在一些实施方案中,所述取代基是氮原子取代基。在一些实施方案中,所述取代基是氧原子取代基。在一些

实施方案中,所述取代基是硫原子取代基。

[0067] 示例性的碳原子取代基包括,但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)₂N(R^{bb})₂、-OP(=O)₂N(R^{bb})₂、-P(=O)(NR^{bb})₂、-OP(=O)(NR^{bb})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂、-P(R^{cc})₂、-P(R^{cc})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;或碳原子上的两个偕位氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}取代;

[0068] R^{aa}在每种情况下独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团一起形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0069] R^{bb}在每种情况下独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)₂N(R^{cc})₂、-P(=O)(NR^{cc})₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团一起形成3-14元杂环基环或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0070] R^{cc}在每种情况下独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团一起形成3-14元杂环基环或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代;

[0071] R^{dd}在每种情况下独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)₂R^{ee}、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、

碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代,或两个偕位 R^{dd} 取代基可一起形成 $=O$ 或 $=S$;

[0072] R^{ee} 在每种情况下独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;

[0073] R^{ff} 在每种情况下独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,或两个 R^{ff} 基团一起形成3-14元杂环基环或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团取代;和

[0074] R^{gg} 在每种情况下独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-ON(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}烷基)^+X^-$ 、 $-NH_3^+$ 、 X^- 、 $-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}烷基$ 、 $-SS(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHCOC_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}烷基$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2OC_{1-6}烷基$ 、 $-OSO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SOC_{1-6}烷基$ 、 $-Si(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $C(=S)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-P(=O)_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个偕位 R^{gg} 取代基可一起形成 $=O$ 或 $=S$;其中 X^- 是平衡离子。

[0075] “平衡离子”或“阴离子平衡离子”是与阳离子季氨基团结合的负电基团,以保持电中性。示例性的平衡离子包括卤离子(例如, F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、磺酸盐离子(例如,甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐、对甲苯磺酸盐、苯磺酸盐、10-樟脑磺酸盐、萘-2-磺酸盐、萘-1-磺酸-5-磺酸盐、乙-1-磺酸-2-磺酸盐等)和羧酸盐离子(例如,乙酸盐、醋酸盐、丙酸盐、苯甲酸盐、甘油酸盐、乳酸盐、酒石酸盐、羟乙酸盐等)。

[0076] “卤”或“卤素”是指氟(fluoro、 $-F$)、氯(chloro、 $-Cl$)、溴(bromo、 $-Br$)或碘(iodo、 $-I$)。

[0077] “酰基”是指选自 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 或 $-C(=S)SR^{aa}$ 的基团,其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文所定义。

[0078] 氮原子可为取代的或未取代的,只要原子价允许,且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括,但不限于,氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、

C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或连接至氮原子的两个R^{cc}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上定义。

[0079] 在一些实施方案中,氮原子上存在的取代基为氮保护基(也称为氨基保护基)。氮保护基包括,但不限于,-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团取代,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文定义。氮保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第三版, John Wiley & Sons, 1999中的那些,其在此引入作为参考。

[0080] 例如,氮保护基如酰胺基团(例如,-C(=O)R^{aa}),包括,但不限于,甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、2-吡啶酰胺(picolinamide)、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N'-二硫代苄基氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0081] 氮保护基如氨基甲酸酯基(例如,-C(=O)OR^{aa}),包括,但不限于,甲基氨基甲酸酯、乙基氨基甲酸酯、9-苄基甲基氨基甲酸酯(Fmoc)、9-(2-磺基)苄基甲基氨基甲酸酯、9-(2,7-二溴)苄基甲基氨基甲酸酯、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧化-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、4-甲氧基苯甲酰甲基氨基甲酸酯(Phenoc)、2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(Troc)、2-三甲基甲硅烷基乙基氨基甲酸酯(Teoc)、2-苯基乙基氨基甲酸酯(hZ)、1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(Adpoc)、1,1-二甲基-2-卤代乙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-2,2-二溴乙基氨基甲酸酯(DB-t-BOC)、1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基氨基甲酸酯(TCBOC)、1-甲基-1-(4-联苯基)乙基氨基甲酸酯(Bpoc)、1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基氨基甲酸酯(t-Bumeoc)、2-(2'-和4'-吡啶基)乙基氨基甲酸酯(Pyoc)、2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙基氨基甲酸酯、叔丁基氨基甲酸酯(BOC)、1-金刚烷基氨基甲酸酯(Adoc)、乙烯基氨基甲酸酯(Voc)、烯丙基氨基甲酸酯(Alloc)、1-异丙基烯丙基氨基甲酸酯(Ipaoc)、肉桂基氨基甲酸酯(Coc)、4-硝基肉桂基氨基甲酸酯(Noc)、8-喹啉基氨基甲酸酯、N-羟基吡啶基氨基甲酸酯、烷基二硫基氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯(Cbz)、对甲氧基苄基氨基甲酸酯(Moz)、对硝基苄基氨基甲酸酯、对溴苄基氨基甲酸酯、对氯苄基氨基甲酸酯、2,4-二氯苄基氨基甲酸酯、4-甲基亚磺酰基苄基氨基甲酸酯(Msz)、9-蒎基甲基氨基甲酸酯、二苯基甲基氨基甲酸酯、2-甲基硫基乙基氨基甲酸酯、2-甲基磺酰基乙基氨基甲酸酯、2-(对甲苯磺酰基)乙基氨基甲酸酯、[2-(1,3-二噻烷基)]甲基氨基甲酸酯(Dmoc)、4-甲基噻吩基氨基甲酸酯(Mtpc)、2,4-二甲基噻吩基氨基甲酸酯(Bmpc)、2-磷鎓基乙基氨基甲酸

酯(Peoc)、2-三苯基磷~~鎓~~基异丙基氨基甲酸酯(Ppoc)、1,1-二甲基-2-氰基乙基氨基甲酸酯、间氯-对酰基氧基苄基氨基甲酸酯、对(二羟基硼基)苄基氨基甲酸酯、5-苯并异噁唑基甲基氨基甲酸酯、2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基氨基甲酸酯(Tcroc)、间硝基苄基氨基甲酸酯、3,5-二甲氧基苄基氨基甲酸酯、邻硝基苄基氨基甲酸酯、3,4-二甲氧基-6-硝基苄基氨基甲酸酯、苄基(邻硝基苄基)甲基氨基甲酸酯、叔戊基氨基甲酸酯、S-苄基硫代氨基甲酸酯、对氰基苄基氨基甲酸酯、环丁基氨基甲酸酯、环己基氨基甲酸酯、环戊基氨基甲酸酯、环丙基甲基氨基甲酸酯、对癸基氧基苄基氨基甲酸酯、2,2-二甲氧基酰基乙基氨基甲酸酯、邻(N,N-二甲基甲酰胺基)苄基氨基甲酸酯、1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙基氨基甲酸酯、1,1-二甲基丙炔基氨基甲酸酯、二(2-吡啶基)甲基氨基甲酸酯、2-咪唑基甲基氨基甲酸酯、2-碘乙基氨基甲酸酯、异冰片基氨基甲酸酯、异丁基氨基甲酸酯、异烟酰基氨基甲酸酯、p-(p'-甲氧基苯偶氮基)苄基氨基甲酸酯、1-甲基环丁基氨基甲酸酯、1-甲基环己基氨基甲酸酯、1-甲基-1-环丙基甲基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苄基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(对苯偶氮基苄基)乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-苄基乙基氨基甲酸酯、1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基氨基甲酸酯、苄基氨基甲酸酯、对(苯偶氮基)苄基氨基甲酸酯、2,4,6-三-叔丁基苄基氨基甲酸酯、4-(三甲基铵)苄基氨基甲酸酯和2,4,6-三甲基苄基氨基甲酸酯。

[0082] 氮保护基如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$), 包括, 但不限于, 对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0083] 其它氮保护基包括, 但不限于, 吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苄基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯烷-3-基)胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苄基)甲基胺、N-5-二苯并环庚三烯基胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苄基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧化物、N-1,1-二甲基硫基亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基)羰基]亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基)胺、N,N'-亚异丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苄基)苄基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苄基(五酰基铬-或钨)酰基]胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝

胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。

[0084] 示例性的氧原子取代基包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。在一些实施方案中,存在于氧原子上的氧原子取代基是氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第三版, John Wiley&Sons, 1999中的那些,其在此引入作为参考。示例性氧保护基包括,但不限于,甲基、叔丁氧羰基(BOC或Boc)、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄基氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(对-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴代四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-甲桥苯并呋喃(methanobenzofuran)-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯并环庚三烯基、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴代苯甲酰基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰亚氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-苊基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)噻吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫杂噻吩(disulfuran)-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二甲基己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-戊酮酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫基)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸

酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(米酮酸酯)、烷基甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、烷基乙基碳酸酯、烷基2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷鎓基)乙基碳酸酯(Peoc)、烷基异丁基碳酸酯、烷基乙烯基碳酸酯、烷基烯丙基碳酸酯、烷基对硝基苯基碳酸酯、烷基苄基碳酸酯、烷基对甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、o-(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N',N'-四甲基磷酰二胺酯(phosphorodiamidate)、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基膦基亚硫酰基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0085] 示例性的硫原子取代基包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。在一些实施方案中,存在于硫原子的硫原子取代基是硫保护基团(也称为巯基保护基)。硫保护基是本领域熟知的且包括Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene和P.G.M.Wuts,第3版,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,将其并入本文作为参考。

[0086] 本发明并不旨在以任何方式用上述示例性的取代基进行限定。

[0087] 其他定义

[0088] 以下定义在整个申请中使用的是更通用的术语。

[0089] 术语“药学上可接受的盐”是指那些盐,其在合理的医学判断范围内适用于与人 and 低等动物的组织接触而没有过分毒性、刺激性、过敏反应等且与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如,Berge等人,在J.Pharmaceutical Sciences,1977,66,1-19中详细描述的药理学上可接受的盐,将其引入本文作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适当的无机和有机酸和无机和有机碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸(例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐或使用本领域已知的其他方法(例如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、双葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自适当的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属

盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其他药学上可接受的盐包括,当合适时,使用平衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子的盐,例如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0090] 术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂相结合的化合物形式。这个物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成,例如,结晶形式,且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下,所述溶剂合物将能够分离,例如,当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0091] 术语“水合物”是指与水相结合的化合物。通常,包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率确定。因此,化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot xH_2O$ 代表,其中R是该化合物,和x是大于0的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型,包括,例如,单水合物(x为1)、低级水合物(x是大于0且小于1的数,例如,半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x为大于1的数,例如,二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0092] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由至少一种氢原子的正式迁移和至少一种化合价变化(例如,单键到双键,叁键到单键,或反之亦然)引起的两种或多种可互相转化的化合物。互变异构体的确切比率取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构作用(即,提供互变异构对的反应)可用酸或碱催化。示例性的互变异构作用包括酮-与-烯醇、酰胺-与-酰亚胺、内酰胺-与-内酰亚胺、烯胺-与-亚胺和烯胺-与-(不同烯胺)的互变异构作用。

[0093] 还应理解,具有相同分子式但性质或它们原子的键合顺序或它们的原子的空间排列不同的化合物被称为“异构体”。它们的原子的空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0094] 彼此间不是镜像关系的立体异构体被称为“非对映异构体”而彼此间是非重叠镜像关系的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,当它与四个不同的基团键合时,可能有一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征且可用Cahn和Prelog的R-和S-次序规则进行描述,或通过以下方式进行描述,其中该分子在偏振光平面旋转并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单一对映异构体或其混合物存在。含有等比对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0095] 术语“多晶型物”是指特定晶体堆积排列的化合物的结晶形式(或其盐、水合物或溶剂合物)。所有的多晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

[0096] 术语“前药”是指化合物,包括本文所述化合物的衍生物,其具有可裂解基团且通过溶剂分解或在生理条件下成为本文所述化合物,其在体内是药学上活性的。这种实例包括,但不限于,胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明化合物的其他衍生物在其酸或酸

衍生物形式下均具有活性,但在酸敏感形式下通常在溶解度、组织相容性或哺乳动物生物体延迟释放方面提供优势(参见,Bundgard,H.,Design of Prodrugs,第7-9,21-24页,Elsevier,Amsterdam 1985)。前药包括本领域从业者熟知的酸衍生物,例如,通过母体酸与合适的醇的反应制备的酯,或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺的反应制备的酰胺,或酸酐,或混合酐类。衍生自本发明化合物上的酸性基团的简单的脂肪族或芳族酯、酰胺和酐是特殊的前药。在一些情况下,需要制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧基羰基)氧基)烷基酯。本文所述化合物的C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、C₇-C₁₂取代的芳基和C₇-C₁₂芳基烷基酯可为优选的。

[0097] 术语“亲脂性”或“疏水性”是指化合物的溶解能力,或化合物的基团帮助该化合物溶于脂肪、油、脂质和/或非极性溶剂(例如,己烷或甲苯)中的能力。亲脂性基团包括,但不限于,具有1至50个碳原子的取代或未取代的,支链或非支链烷基。在一些实施方案中,亲脂性基团是包含至少1、至少6、至少12、至少18、至少24、至少36或至少50个碳原子的烷基。在一些实施方案中,所述亲脂性基团是包含最多50、最多36、最多24、最多18、最多12或最多6个碳原子的烷基。上述参考范围的组合(例如,至少约1个且最多约24个碳原子)也在本发明的范围内。在一些实施方案中,所述亲脂性基团是未取代的烷基。在一些实施方案中,所述亲脂性基团是未取代的和非支链烷基。在一些实施方案中,所述亲脂性基团是未取代的和非支链C₁₋₂₄烷基。在一些实施方案中,所述亲脂性基团是未取代的和非支链C₆₋₂₄烷基。在一些实施方案中,所述亲脂性基团是未取代的和非支链C₁₂₋₂₄烷基。

[0098] 术语“小分子”具有相对低的分子量的分子,无论是天然存在的还是人工创造的(例如,通过化学合成)。通常,小分子是有机化合物(即,它含有碳)。所述小分子可含有多个碳-碳键、立体中心和其他官能团(例如,胺、羟基、羰基和杂环等)。在一些实施方案中,小分子的分子量最多约1,000g/mol、最多约900g/mol、最多约800g/mol、最多约700g/mol、最多约600g/mol、最多约500g/mol、最多约400g/mol、最多约300g/mol、最多约200g/mol或最多约100g/mol。在一些实施方案中,小分子的分子量至少约100g/mol、至少约200g/mol、至少约300g/mol、至少约400g/mol、至少约500g/mol、至少约600g/mol、至少约700g/mol、至少约800g/mol或至少约900g/mol或至少约1,000g/mol。上述范围的组合(例如,至少约200g/mol和最多约500g/mol)也是可能的。在一些实施方案中,所述小分子是治疗活性剂,例如药物(例如,由美国食品与药物管理局批准,提供在美国联邦法规汇编(C.F.R.)中的分子)。所述小分子也可与一或多个原子和/或金属离子络合。在这种情况下,该小分子也被称为“小的有机金属分子”。优选的小分子是生物活性的,其在动物,优选哺乳动物,更优选人中产生生物效应。小分子包括,但不限于,放射性核素和显像剂。在一些实施方案中,所述小分子是药物。优选地,但不是一定,该药物是已被合适的政府机构或监管机构认定为安全且有效地用于人或动物的药物。例如,批准用于人的药物由FDA在21C.F.R. §§330.5,331至361和440至460中列出,将其并入本文作为参考;兽医用途的药物由FDA在21C.F.R. §§500至589中列出,将其并入本文作为参考。所有列出的药物被认为是可以接受地用于本发明。

[0099] “蛋白”、“肽”或“多肽”包括通过肽键连接在一起的氨基酸残基的聚合物并涉及任何大小、结构或功能的蛋白、多肽和肽。通常,蛋白将至少为3个氨基酸长度。蛋白可以是指单独的蛋白或蛋白的集合。本发明蛋白优选仅含有天然氨基酸,但也可替代地采用非天然氨基酸(即,天然不存在但可掺入多肽链中的化合物)和/或本领域已知的氨基酸类似物。此

外,蛋白中的一个或多个氨基酸可被修饰,例如,通过加入化学实体,例如碳水化合物基团、羟基、磷酸基、法呢基、异法呢基、脂肪酸基团、用于共轭或官能化的连接基,或其他修饰。蛋白可为单分子或可为多分子复合物。蛋白可为天然存在蛋白或肽的片段。蛋白可为天然存在的、重组的、合成的或这些的任意组合。

[0100] 术语“基因”是指核酸片段,其表达特定蛋白,包括编码序列前的调节序列(5'非编码序列)和编码序列后的调节序列(3'非编码序列)。“天然基因”是指在自然界中以其自身调节序列被发现的基因。“嵌合基因”或“嵌合构建体”是指任意基因或构建体(非天然基因),其包含在自然界中未一同存在的调节序列和编码序列。因此,嵌合基因或嵌合构建体可包含衍生自不同来源的调节序列和编码序列,或衍生自相同来源但与自然界中发现的排列方式不同的调节序列和编码序列。“内源基因”是指天然位于生物体基因组中的天然基因。“外源”基因是指通常不存在于宿主生物体中但通过基因转移引入宿主生物体中的基因。外源基因可包括插入非天然生物体的天然基因,或嵌合基因。“转基因”是通过转化方法已经导入基因组中的基因。

[0101] 术语“组蛋白”是指在真核细胞核中发现的强碱性蛋白,其包装和排列DNA至称为核小体的结构单元。它们是染色质的主要蛋白成分,作为DNA所围绕的线轴并发挥基因调控的作用。

[0102] 术语“溴结构域”是指识别乙酰化赖氨酸残基(例如在组蛋白N末端尾部的那些残基)的蛋白结构域。在一些实施方案中,BET蛋白的溴结构域包含大约110个氨基酸并共享一个保守的折叠,其包括由与染色质相互作用的不同环区域连接的4 α 螺旋的左侧束(left-handed bundle)。

[0103] 术语“含溴结构域蛋白”或“溴结构域蛋白”是指一种蛋白或其变体,无论是野生型或突变型,天然或合成的,截短的或完整的,其具有足以使功能性溴结构域能够调节在组蛋白尾部的乙酰化赖氨酸残基的乙酰基-赖氨酸的分子识别的最小氨基酸序列。含溴结构域蛋白包括,例如,包含溴结构域的融合蛋白和具有所需功能的额外的部分(例如,报道基因部分)。

[0104] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0105] 预期实施给药的“受试者”包括,但不限于,人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻成人、中年成人或老年成人))和/或其他非人动物,例如,哺乳动物(例如,灵长类(例如,食蟹猴、恒河猴);市售相关的哺乳动物,例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫,和/或狗)和鸟(例如,市售相关的鸟,例如鸡、鸭、鹅和/或火鸡)。在一些实施方案中,所述动物是哺乳动物。该动物可为任意发育阶段的雄性或雌性。该动物可为转基因动物或基因工程动物。在一些实施方案中,所述受试者是非人动物。在一些实施方案中,所述动物是鱼。“患者”是指需要治疗疾病的人受试者。所述受试者也可可为植物。在一些实施方案中,所述植物为陆生植物。在一些实施方案中,所述植物为非维管陆生植物。在一些实施方案中,所述植物为维管陆生植物。在一些实施方案中,所述植物为种子植物。在一些实施方案中,所述植物为栽培植物。在一些实施方案中,所述植物为双子叶植物。在一些实施方案中,所述植物为单子叶植物。在一些实施方案中,所述植物为有花植物。在一些实施方案中,所述植物为谷类植物,例如,玉米(maize)、玉米(corn)、小麦、大米、燕麦、大麦、黑麦或小米。在一些实施方案中,所述植物是豆科植物,例如,豆植

物,例如,大豆植物。在一些实施方案中,所述植物是树或灌木。

[0106] 术语“施用”、“给予”或“给药”是指植入、吸收、摄入、注射、吸入、或以其他方式向受试者引入本发明化合物,或其组合物。

[0107] 术语“治疗”和“处理”是指逆转、减轻、延迟发作或抑制本文所述疾病的进展。在一些实施方案中,治疗可在该疾病已出现或已观察到一或多种迹象或症状后施用。在其他实施方案中,治疗可在没有该疾病的迹象或症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作前施用至易感受试者(例如,根据症状史和/或根据对病原体的暴露)。治疗也可在症状消失后继续,例如,以延迟或预防复发。

[0108] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0109] 本文所述化合物的“有效量”是指足以引起所需生物学响应(即,治疗该病症)的量。如本领域技术人员将理解的,本文所述化合物的有效量可根据以下因素而变化:预期生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的病症、给药方式和受试者的年龄和健康状况。有效量包括治疗性和预防性治疗。

[0110] 本文所述化合物的“治疗有效量”是足以提供在治疗病症中的治疗益处或延迟或最小化与该病症有关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合来提供治疗该病症的治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可包括改善整个治疗、减轻或消除该病症的症状、迹象或病因、和/或提高另一治疗剂的疗效的量。

[0111] 本文所述化合物的“预防有效量”是足以预防病症或与该病症相关的一种或多种症状,或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其他药物组合来提供在预防该病症的预防性益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可包括提高整体预防或提高另一预防剂的预防效果的量。

[0112] “增殖性疾病”是指由于细胞增生造成的异常生长或扩张而造成的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增殖性疾病可与以下有关:1)正常静止期细胞的病理增生;2)细胞从它们的正常位置的病理迁移(例如,肿瘤细胞的转移);3)蛋白水解酶(例如基质金属蛋白酶(例如,胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶))的病理表达;或4)在增殖性视网膜病和肿瘤转移中的病理性血管发生。示例性的增殖性疾病包括癌症(即,“恶性肿瘤”)、良性肿瘤、血管发生、炎性疾病和自身免疫性疾病。

[0113] 术语“血管发生(angiogenesis)”是指从早已存在的血管形成新的血管的生理过程。血管发生不同于血管新生(vasculogenesis),其是从中胚层细胞前体从头形成内皮细胞。在通过血管新生形成发育胚胎的第一血管之后,血管发生在正常或异常发育过程中主要负责绝大多数的血管生长。血管发生在生长和发育,以及伤口愈合和肉芽组织的形成中是重要过程。但是,血管发生也是肿瘤从良性状态转变到恶性状态的基础步骤,从而导致在治疗癌症过程中使用血管发生抑制剂。血管发生可通过血管发生蛋白(例如生长因子(例如,VEGF))进行化学刺激。“病理性的血管发生”是指异常的(例如,过度或不足的)血管发生,其发展成疾病和/或与疾病有关。

[0114] 术语“新生物(neoplasm)”和“肿瘤(tumor)”可互换使用并指的是组织的异常肿块,其中该肿块的生长超过正常组织的生长且与正常组织的生长不协调。新生物或肿瘤可为“良性的”或“恶性的”,其取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速度、

局部侵害和转移。“良性肿瘤”通常是充分分化的、比恶性肿瘤具有显著慢的生长、并仍局限于起源位置。此外，良性肿瘤不具有渗透、侵入或转移到远距离位置的能力。示例性的良性肿瘤包括，但不限于，脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑痣和皮脂腺增生。在一些情况下，一些“良性”肿瘤可能在以后引起恶性肿瘤，其可能是由于该肿瘤的肿瘤细胞亚群额外的基因变化所导致的，且这些肿瘤被称为“癌前肿瘤(pre-malignant neoplasm)”。示例性的癌前肿瘤是畸胎瘤。相反，“恶性肿瘤”通常为低分化的(间变(anaplasia))并具有显著地快速生长，伴有进行性渗透、侵入和破坏周围组织。此外，恶性肿瘤通常具有转移到远距离位置的能力。术语“转移”、“转移的”或“迁移”是指癌细胞从原发性或原始肿瘤扩散或转移至另一器官或组织且其通常通过以下进行确定：在继发性(转移性)肿瘤所在的器官或组织中，存在原发性或原始肿瘤的组织类型并且不是所在器官或组织的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞肿块”。例如，已经转移到骨的前列腺癌被称为转移性前列腺癌并包括在组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0115] 术语“癌症”是指恶性肿瘤(Stedman's Medical Dictionary, 第25版; Hensyl编辑; Williams&Wilkins: Philadelphia, 1990)。示例性的癌症包括，但不限于，听神经瘤；腺癌；肾上腺癌；肛门癌；血管肉瘤(angiosarcoma)(例如，淋巴血管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤(hemangiosarcoma))；阑尾癌；良性单克隆丙球蛋白病；胆道癌(例如，胆管上皮癌)；膀胱癌；乳腺癌(例如，乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳癌、乳腺髓样癌)；脑癌(例如，脑膜瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤(例如，星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、髓母细胞瘤)；支气管癌症；类癌；宫颈癌(例如，宫颈腺癌)；绒毛膜癌；脊索瘤；颅咽管瘤；结肠直肠癌(例如，结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌)；结缔组织癌；上皮癌；室管膜瘤；内皮肉瘤(例如，卡波西肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤)；子宫内膜癌(例如，子宫癌、子宫肉瘤)；食道癌(例如，食道腺癌、巴雷特腺癌)；尤因肉瘤；眼癌(例如，眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤)；家族性嗜伊红细胞增多症；胆囊癌；胃癌(例如，胃腺癌)；胃肠道间质瘤(GIST)；生殖细胞癌；头和颈癌(例如，头和颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如，口腔鳞状细胞癌)、喉癌(例如，喉头癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌))；造血癌症(例如，白血病，例如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如，B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如，B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如，B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如，B细胞CLL、T细胞CLL))；淋巴瘤，例如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如，B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如，B细胞NHL，例如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如，弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细胞淋巴瘤(例如，黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴质浆细胞淋巴瘤(即，瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、毛细胞性白血病(HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤；和T细胞NHL，例如前体T淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如，皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如，蕈样肉芽肿病、塞扎里综合征)、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、结节外天然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤)；一种或多种上述白血病/淋巴瘤的混合状态；和多发性骨髓瘤(MM)、重链病(例如， α 链病、 γ 链病、 μ 链病)；血管母细胞瘤；下咽癌；炎性肌纤维母细胞肿瘤；免疫细胞淀粉样变性；肾癌(例如，肾母细胞瘤，也称

为维尔姆斯肿瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤);肺癌(例如,支气管原癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,系统性肥大细胞增多症);肌癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增生性障碍(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原因不明性髓样化生(AMM),也称为骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性中性粒细胞性白血病(CNL)、嗜酸细胞增多综合征(HES));神经母细胞瘤;神经纤维瘤(例如,神经纤维瘤病(NF)1型或2型、施万瘤病(schwannomatosis));神经内分泌肿瘤(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤);骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰腺癌(例如,胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma)、导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)、胰岛细胞癌);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特病);松果体瘤;原始性神经外胚层肿瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合征(paraneoplastic syndromes);上皮内肿瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;涎腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌);甲状腺癌(例如,甲状腺的乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、髓样甲状腺癌);尿道癌;阴道癌;和外阴癌(例如,外阴的佩吉特病)。

[0116] 术语“炎性疾病”是指由炎症导致、引起或造成炎症的疾病。术语“炎性疾病”也可指失调的炎症反应,其导致由巨噬细胞、粒细胞和/或T-淋巴细胞引起的夸大反应,造成异常组织损伤和/或细胞死亡。炎性疾病可为急性或慢性炎症病症且可由感染或非感染性原因导致。炎性疾病包括,但不限于,动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫障碍、多发性硬化、系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊性纤维化、关节骨炎、类风湿性关节炎、炎性关节炎、干燥综合征、巨细胞动脉炎、进行性系统性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮肌炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型)、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、古德帕斯彻病、混合结缔组织病、硬化性胆管炎、炎性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎性皮肤病、常见间质性肺炎(UIP)、石棉沉滞症、矽肺、支气管扩张症、铍中毒、滑石病、肺尘症、类肉状瘤病、脱屑性间质性肺炎、淋巴样间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、韦格纳肉芽肿病和脉管炎的相关形式(颞动脉炎和结节性多发性动脉炎)、炎性皮肤病、肝炎、迟发型超敏反应(例如,毒葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、速发型超敏反应、哮喘、花粉症、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、同种异体移植排斥、宿主抗移植排斥反应、阑尾炎、动脉炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮肌炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎(orchitis)、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、睾丸炎(testitis)、扁桃腺炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。眼炎性疾病包

括,但不限于,手术后的炎症。

[0117] “自身免疫性疾病”是指由于受试者机体对通常存在于所述机体中的物质和组织的不恰当的免疫应答所造成的疾病。换句话说,免疫系统错把该机体的一部分当做病原体并攻击其自身的细胞。这可以被限制为特定的器官(例如,在自身免疫性甲状腺炎中)或涉及不同位置的特定组织(例如,古德帕斯彻病,其可能影响肺和肾的基底膜)。自身免疫性疾病的治疗通常是用免疫抑制,例如,降低免疫应答的药物。示例性的自身免疫性疾病包括,但不限于,肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征、坏死性血管炎、淋巴结炎、结节性动脉周围炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎、系统性硬化症、皮炎/多肌炎、抗磷脂抗体综合征、硬皮病、寻常型天疱疮、ANCA相关的血管炎(例如,韦格纳肉芽肿病、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis))、葡萄膜炎(urveitis)、干燥综合征、克罗恩氏病、赖特综合征、强直性脊柱炎、莱姆病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎和心肌病。

附图说明

[0118] 图1显示的是示例性的式(I)或(IV)化合物对抑制BRD4(1)的剂量响应曲线。该响应应用相对发光单位(RLU)测量并相对DMSO进行标准化。

[0119] 图2显示的是示例性的式(I)或(IV)化合物对抑制睾丸核蛋白(NUT)中线癌的癌细胞系797的生长的剂量响应曲线。该响应应用相对发光单位(RLU)测量并相对DMSO进行标准化。

[0120] 图3A-3B显示的是示例性的式(I)化合物(例如,化合物UMB11和UMB32)对不同的含溴结构域蛋白的选择性。

[0121] 图4显示的是现有的BET溴结构域抑制剂,用虚线圈突出显示了它们的偏好部分(biasing moieties)。

[0122] 图5显示的是小片段二甲基异噻唑抑制剂1a-5a的抑制曲线和有效值。

[0123] 图6A显示的是化合物5a与BRD4晶体结构的对接(PDB:3MXF)。图6B显示的是化合物5a和BRD4的配体间相互作用图。

[0124] 图7显示的是化合物UMB11、UMB21和UMB32的代表性的生化抑制曲线(顶部)和797存活率(底部)。

[0125] 图8显示的是化合物UMB32对一组溴结构域的选择性的评估。

[0126] 图9显示的是在BRD4中UMB32的晶体结构。阴影区是氧和氮原子。

[0127] 图10显示的是在BRD4晶体中UMB32的配体间相互作用图。

[0128] 图11显示的是叠加在JQ1(顶部)和旋转90°(底部)的UMB32的晶体结构。

[0129] 图12显示的是UMB-32和BRD4蛋白的等温滴定量热法。

[0130] 图13显示的是示例性的式(I)或(IV)化合物对抑制BRD4(1)的剂量响应曲线。该响应应用相对发光单位(RLU)测量并相对DMSO进行标准化。

[0131] 图14显示的是示例性的式(I)或(IV)化合物对抑制睾丸核蛋白(NUT)中线癌的癌细胞系797的生长的剂量响应曲线。该响应应用相对发光单位(RLU)测定并相对DMSO进行标准化。

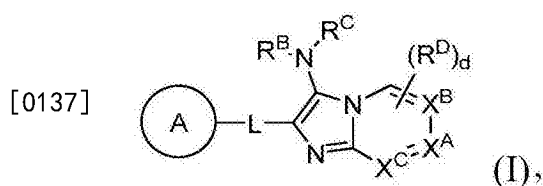
[0132] 本发明一些实施方案的详述

[0133] 含溴结构域蛋白(例如,BET蛋白)的抑制剂(例如,JQ1和I-BET)用于治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病(例如癌症(例如,人鳞状细胞癌))。

[0134] 本发明提供了式(I)-(IV)化合物,其为含溴结构域蛋白的新的抑制剂。本发明化合物能够结合至含溴结构域蛋白的溴结构域的结合口袋中。在一些实施方案中,本发明化合物通过模拟组蛋白乙酰基-赖氨酸残基与结合口袋之间的接触来结合至所述溴结构域的结合口袋。在一些实施方案中,本发明化合物结合至所述溴结构域的apo结合口袋。本发明还提供了用于抑制转录因子(例如,含溴结构域蛋白)的活性的药物组合物和试剂盒。本发明的化合物、药物组合物和试剂盒可用于治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病,例如增殖性疾病(例如,癌症、良性肿瘤、血管发生、炎症疾病和自身免疫性疾病)。

[0135] 化合物

[0136] 本发明提供了式(I)化合物:



[0138] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药;

[0139] 其中:

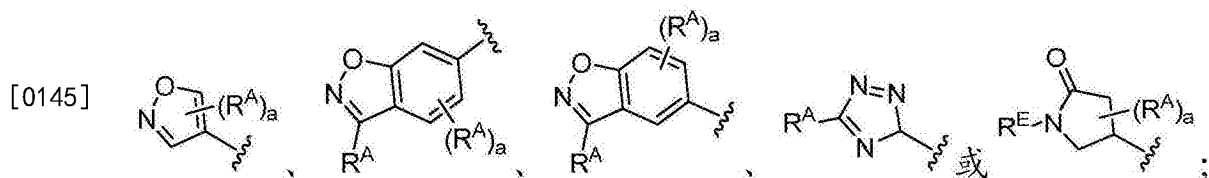
[0140] X^A 为C(R^D)或N;

[0141] X^B 为C(R^D)或N;

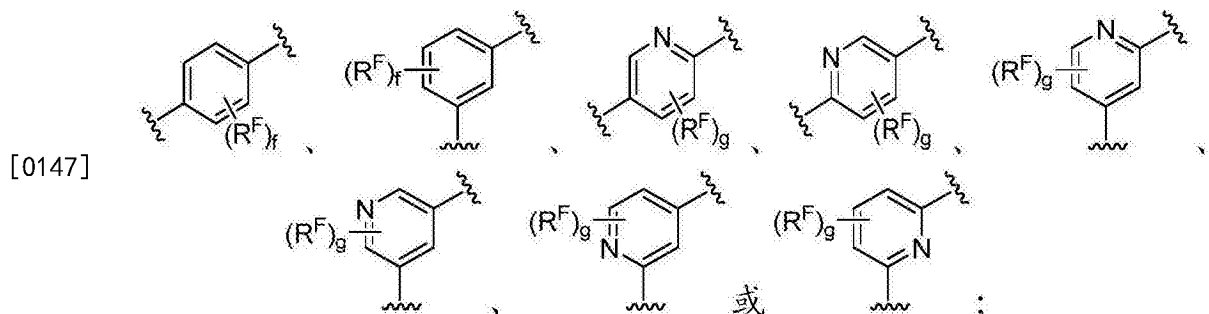
[0142] X^C 为C(R^D)或N;

[0143] 其中 X^A 、 X^B 和 X^C 中的不超过两个可为N;

[0144] 环A为下式:



[0146] L为键或下式:



[0148] R^A 在每种情况下独立地为氢、卤素、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^{A1}$ 、 $-N(R^{A1})_2$ 、 $-SR^{A1}$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A1})OR^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 、 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 、 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 、

NO_2 、 $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{A1}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{A1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{A1}}$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{A1}})_2$,或两个 R^{A} 一起形成取代或未取代的碳环、取代或未取代的杂环、取代或未取代的芳环或取代或未取代的杂芳环;

[0149] R^{A1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基、连接至氧原子的氧保护基或连接至硫原子的硫保护基,或两个 R^{A1} 一起形成取代或未取代的杂环;

[0150] R^{B} 为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{B1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{B1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{B1}})_2$ 或氮保护基,或 R^{B} 和 R^{C} 一起形成取代或未取代的杂环;

[0151] R^{B1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基或连接至氧原子的氧保护基,或两个 R^{B1} 一起形成取代或未取代的杂环;

[0152] R^{C} 为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{C1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{C1}})_2$ 或氮保护基,或 R^{C} 和 R^{B} 一起形成取代或未取代的杂环;

[0153] R^{C1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基或连接至氧原子的氧保护基,或两个 R^{C1} 一起形成取代或未取代的杂环;

[0154] R^{D} 在每种情况下独立地为氢、卤素、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-\text{OR}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{D1}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{D1}})\text{R}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{D1}})\text{OR}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{D1}})\text{N}(\text{R}^{\text{D1}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D1}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{D1}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{D1}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{D1}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D1}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{D1}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{\text{D1}}$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{D1}})_2$,或两个 R^{D} 一起形成取代或未取代的碳环、取代或未取代的杂环、取代或未取代的芳环或取代或未取代的杂芳环;

[0155] R^{D1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基、连接至氧原子的氧保护基或连接至硫原子的硫保护基,或两个 R^{D1} 一起形成取代或未取代的杂环;

[0156] R^{E} 为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{E1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{E1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{E1}})_2$ 或氮保护基;

[0157] R^{E1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取

代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基或连接至氧原子的氧保护基,或两个 R^{E1} 一起形成取代或未取代的杂环;

[0158] R^F 在每种情况下独立地为氢、卤素、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^{F1}$ 、 $-N(R^{F1})_2$ 、 $-SR^{F1}$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^{F1})R^{F1}$ 、 $-C(=NR^{F1})OR^{F1}$ 、 $-C(=NR^{F1})N(R^{F1})_2$ 、 $-C(=O)R^{F1}$ 、 $-C(=O)OR^{F1}$ 、 $-C(=O)N(R^{F1})_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{F1}C(=O)R^{F1}$ 、 $-NR^{F1}C(=O)OR^{F1}$ 、 $-NR^{F1}C(=O)N(R^{F1})_2$ 、 $-OC(=O)R^{F1}$ 、 $-OC(=O)OR^{F1}$ 或 $-OC(=O)N(R^{F1})_2$,或两个 R^F 一起形成取代或未取代的碳环、取代或未取代的杂环、取代或未取代的芳环或取代或未取代的杂芳环;

[0159] R^{F1} 在每种情况下独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、连接至氮原子的氮保护基、连接至氧原子的氧保护基或连接至硫原子的硫保护基,或两个 R^{F1} 一起形成取代或未取代的杂环;

[0160] a为0、1、2、3、4或5;

[0161] d为0、1或2;

[0162] f为0、1、2、3或4;和

[0163] g为0、1、2或3。

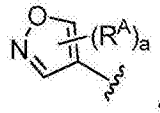
[0164] 在一些实施方案中,本发明提供了式(I)化合物及其药学上可接受的盐。

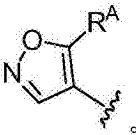
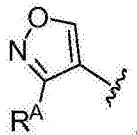
[0165] 式(I)化合物包含基团 X^A 。在一些实施方案中, X^A 为 $C(R^D)$ 。在一些实施方案中, X^A 为 $=C(R^D)-$ 或 $-C(R^D)=$ 。在一些实施方案中, X^A 为CH。在一些实施方案中, X^A 为 $=CH-$ 或 $-CH=$ 。在一些实施方案中, X^A 为N。在一些实施方案中, X^A 为 $=N-$ 或 $-N=$ 。

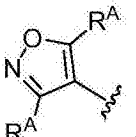
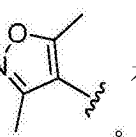
[0166] 式(I)化合物包含基团 X^B 。在一些实施方案中, X^B 为 $C(R^D)$ 。在一些实施方案中, X^B 为 $=C(R^D)-$ 或 $-C(R^D)=$ 。在一些实施方案中, X^B 为CH。在一些实施方案中, X^B 为 $=CH-$ 或 $-CH=$ 。在一些实施方案中, X^B 为N。在一些实施方案中, X^B 为 $=N-$ 或 $-N=$ 。

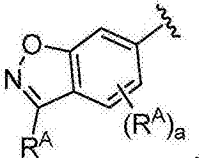
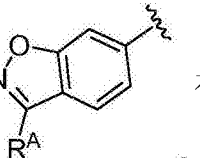
[0167] 式(I)化合物包含基团 X^C 。在一些实施方案中, X^C 为 $C(R^D)$ 。在一些实施方案中, X^C 为 $=C(R^D)-$ 或 $-C(R^D)=$ 。在一些实施方案中, X^C 为CH。在一些实施方案中, X^C 为 $=CH-$ 或 $-CH=$ 。在一些实施方案中, X^C 为N。在一些实施方案中, X^C 为 $=N-$ 或 $-N=$ 。

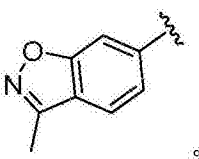
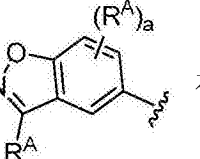
[0168] 在一些实施方案中,每个 X^A 、 X^B 和 X^C 独立地为 $C(R^D)$ 。在一些实施方案中,每个 X^A 、 X^B 和 X^C 为CH。在一些实施方案中, X^A 和 X^C 为 $C(R^D)$;和 X^B 为N。在一些实施方案中, X^A 和 X^C 为CH;和 X^B 为N。在一些实施方案中, X^A 和 X^B 为 $C(R^D)$;和 X^C 为N。在一些实施方案中, X^A 和 X^B 为CH;和 X^C 为N。在一些实施方案中, X^B 和 X^C 为 $C(R^D)$;和 X^A 为N。在一些实施方案中, X^B 和 X^C 为CH;和 X^A 为N。在一些实施方案中, X^A 和 X^C 为N;和 X^B 为 $C(R^D)$ 。在一些实施方案中, X^A 和 X^C 为N;和 X^B 为CH。在一些实施方案中, X^A 和 X^B 为N;和 X^C 为 $C(R^D)$ 。在一些实施方案中, X^A 和 X^B 为N;和 X^C 为CH。在一些实施方案中, X^B 和 X^C 为N;和 X^A 为 $C(R^D)$ 。在一些实施方案中, X^B 和 X^C 为N;和 X^A 为CH。在一些实施方案中, X^A 、 X^B 和 X^C 中的不超过两个为N。在一些实施方案中, X^A 、 X^B 和 X^C 中的不超过一个为N。在一些实施方案中,没有一个 X^A 、 X^B 和 X^C 为N。

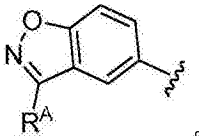
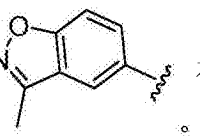
[0169] 式(I)化合物包含环A。在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案

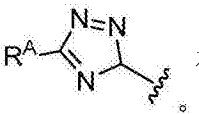
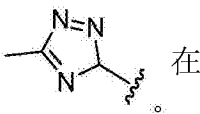
中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为

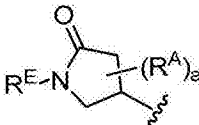
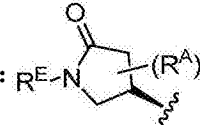
式:  在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为式:

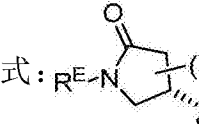
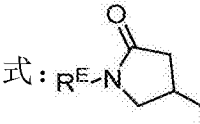
 在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为式:

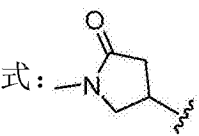
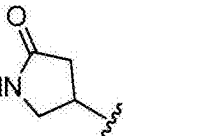
 在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为式:

 在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为式:

 在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为式:

 在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为

式:  在一些实施方案中,环A为式:  在一些实施方案中,环A为

式:  在一些实施方案中,环A为式: 

[0170] 式(I)的环A可包含一个或多个取代基 R^A 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为H。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为卤素。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为F。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为Cl。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为Br。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为I(碘)。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为未取代的甲基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为取代的甲基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为-

CH₂F。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-CHF₂。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-CF₃。在一些实施方案中，R^A的至少一个为Bn。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的乙基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的乙基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-(CH₂)₂Ph。在一些实施方案中，R^A的至少一个为丙基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为丁基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为戊基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为己基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的烯基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为碳环基，其在该碳环上含有1、2或3个双键。在一些实施方案中，R^A的至少一个为单环碳环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为3-至7-元单环碳环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为环丙基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为环丁基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为环戊基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为环己基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为环庚基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为二环碳环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为5-至13-元二环碳环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为杂环基，其在该杂环上含有1、2或3个双键。在一些实施方案中，R^A的至少一个为杂环基，其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中，R^A的至少一个为单环杂环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为3-至7-元单环杂环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为二环杂环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为6-至14-元芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为6-至10-元芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的苯基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的苯基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的萘基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的萘基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为取代的杂芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为未取代的杂芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为杂芳基，其中在该杂芳基环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中，R^A的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为5-元单环杂芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为6-元单环杂芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为二环杂芳基，其中所述连接点可在该二环杂芳基环系统的任意原子上，只要化合价允许。在一些实施方案中，R^A的至少一个为9元二环杂芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为10元二环杂芳基。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-OR^{A1}。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-OMe。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-OEt。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-OPr。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-OBu。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-O(戊基)。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-O(己基)。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-OPh。在一些实施方案中，R^A的至少一个为-OBn。在一些实施方案中，R^A

的至少一个为 $-O(CH_2)_2Ph$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-OH$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-SR^{A1}$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-SMe$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-SH$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-NMe_2$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-NH_2$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-SCN$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-C(=NR^{A1})R^{A1}$ 、 $-C(=NR^{A1})OR^{A1}$ 或 $-C(=NR^{A1})N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-C(=O)R^{A1}$ 、 $-C(=O)OR^{A1}$ 或 $-C(=O)N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-NR^{A1}C(=O)R^{A1}$ 、 $-NR^{A1}C(=O)OR^{A1}$ 或 $-NR^{A1}C(=O)N(R^{A1})_2$ 。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为 $-OC(=O)R^{A1}$ 、 $-OC(=O)OR^{A1}$ 或 $-OC(=O)N(R^{A1})_2$ 。

[0171] 在式(I)化合物中,两个 R^A 基团可一起形成取代或未取代的碳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成饱和或不饱和的碳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成碳环,其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成3-至7-元单环碳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成3元碳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成4元碳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成5元碳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成6元碳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成7元碳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成5-至13元二环碳环。

[0172] 在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成杂环,在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成杂环,其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成5-至13-元二环杂环。

[0173] 在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成取代或未取代的芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成6-至14-元芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成6-至10-元芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成单环芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成苯基。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成二环芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成萘基。

[0174] 在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成取代或未取代的杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成单环杂芳环,其中在该杂芳环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成5元单环杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成6元单环杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成吡啶基。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成二环杂芳环,其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成9元二环杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^A 一起形成10元二环杂芳环。

[0175] 在一些实施方案中, R^A 的至少一个为卤素或取代或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为卤素或取代或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。

[0176] 在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为H。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为乙酰基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案

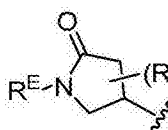
中, R^{A1} 的至少一个为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为甲基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为乙基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为丙基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为丁基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为戊基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为己基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为未取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为碳环基, 其在该碳环上包含 1、2 或 3 个双键。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 3-至 7 元单环碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为环丙基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为环丁基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为环戊基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为环己基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为环庚基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 5-至 13 元二环碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为杂环基, 其在该杂环上包含 1、2 或 3 个双键。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为杂环基, 其中在该杂环上的 1、2 或 3 个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 3-至 7 元单环杂环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 5-至 13-元二环杂环基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为取代或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 6-至 14-元芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 6-至 10-元芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为单环芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为苯基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为二环芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为萘基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为杂芳基, 其中在该杂芳环上的 1、2、3 或 4 个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 5 元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 6 元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为二环杂芳基, 其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上, 只要化合价允许。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 9 元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为 10 元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 的至少一个为连接至氮原子的氮保护基。在一些实施方案中, 当连接至氮原子时, R^{A1} 的至少一个为 Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或 Ts。在一些实施方案中, R^{A1} 为连接至氧原子的氧保护基。在一些实施方案中, 当连接至氧原子时, R^{A1} 为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中, R^{A1} 为连接至硫原子的硫保护基。在一些实施方案中, 当连接至硫原子时, R^{A1} 为乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶硫基、2-吡啶-硫基或三苯基甲基。

[0177] 在一些实施方案中, 两个 R^{A1} 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中, 两个 R^{A1} 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中, 两个 R^{A1} 一起形成杂环, 其在该杂环上包含 1、2 或 3 个双键。在一些实施方案中, 两个 R^{A1} 一起形成杂环, 其中在该杂环上的 1、2 或 3

个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^{A1} 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中,两个 R^{A1} 一起形成5-至13-元二环杂环。

[0178] 在一些实施方案中,a为0。在一些实施方案中,a为1。在一些实施方案中,a为2。在一些实施方案中,a为3。在一些实施方案中,a为4。在一些实施方案中,a为5。

[0179] 在一些实施方案中, R^A 的至少一个为卤素或取代或未取代的烷基;和a为1或2。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为卤素或未取代的烷基;和a为1或2。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为卤素或未取代的 C_{1-6} 烷基;和a为1或2。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为卤素或甲基;和a为1或2。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为取代或未取代的烷基;和a为1或2。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为未取代的烷基;和a为1或2。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为未取代的 C_{1-6} 烷基;和a为1或2。在一些实施方案中, R^A 的至少一个为甲基;和a为1或2。

[0180] 当环A为式:时,式(I)化合物包含取代基 R^E 。在一些实施方案中, R^E

为H。在一些实施方案中, R^E 为取代的酰基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^E 为取代的烷基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^E 为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^E 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的甲基。在一些实施方案中, R^E 为取代的甲基。在一些实施方案中, R^E 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^E 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^E 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^E 为Bn。在一些实施方案中, R^E 为未取代的乙基。在一些实施方案中, R^E 为取代的乙基。在一些实施方案中, R^E 为 $-(CH_2)_2Ph$ 。在一些实施方案中, R^E 为丙基。在一些实施方案中, R^E 为丁基。在一些实施方案中, R^E 为戊基。在一些实施方案中, R^E 为己基。在一些实施方案中, R^E 为取代的烯基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的烯基。在一些实施方案中, R^E 为乙烯基。在一些实施方案中, R^E 为取代的炔基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的炔基。在一些实施方案中, R^E 为乙炔基。在一些实施方案中, R^E 为取代的碳环基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^E 为饱和碳环基。在一些实施方案中, R^E 为不饱和碳环基。在一些实施方案中, R^E 为碳环基,其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^E 为单环碳环基。在一些实施方案中, R^E 为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中, R^E 为环丙基。在一些实施方案中, R^E 为环丁基。在一些实施方案中, R^E 为环戊基。在一些实施方案中, R^E 为环己基。在一些实施方案中, R^E 为环庚基。在一些实施方案中, R^E 为二环碳环基。在一些实施方案中, R^E 为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中, R^E 为取代的杂环基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的杂环基。在一些实施方案中, R^E 为饱和杂环基。在一些实施方案中, R^E 为不饱和杂环基。在一些实施方案中, R^E 为杂环基,其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^E 为杂环基,其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^E 为单环杂环基。在一些实施方案中, R^E 为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中, R^E 为二环杂环基。在一些实施方案中, R^E 为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中, R^E 为取代的芳基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的芳基。在一些实施方案中, R^E 为6-至14-元芳基。在一些实施方案中, R^E 为6-至10-元芳基。在一些实施方案中, R^E 为取代的苯基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的苯基。在一些实施方案中, R^E 为取代的萘基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的萘基。在一些实施方案中, R^E

为取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^E 为未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^E 为杂芳基, 其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^E 为单环杂芳基。在一些实施方案中, R^E 为5元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^E 为6元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^E 为吡啶基。在一些实施方案中, R^E 为二环杂芳基, 其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上, 只要化合价允许。在一些实施方案中, R^E 为9元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^E 为10元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^E 为 $-C(=O)R^{E1}$ 。在一些实施方案中, R^E 为 $-C(=O)OR^{E1}$ 。在一些实施方案中, R^E 为 $-C(=O)N(R^{E1})_2$ 。在一些实施方案中, R^E 为氮保护基。在一些实施方案中, R^E 为 Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或 Ts。

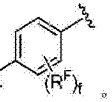
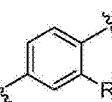
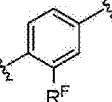
[0181] 在一些实施方案中, R^E 为氢或取代或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^E 为氢或未取代的烷基。在一些实施方案中, R^E 为氢或未取代的 C_{1-6} 烷基。

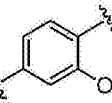
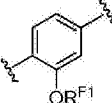
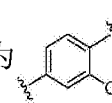
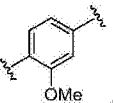
[0182] 在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为 H。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为乙酰基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为甲基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为乙基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为丙基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为丁基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为戊基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为己基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为未取代的烯基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为碳环基, 其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为环丙基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为环丁基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为环戊基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为环己基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为环庚基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为杂环基, 其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为杂环基, 其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为取代或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为6-至14-元芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为6-至10-元芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为单环芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为苯基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为二环芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为萘基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至

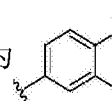
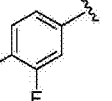
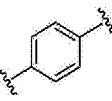
少一个为杂芳基,其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为5元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为6元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为二环杂芳基,其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上,只要化合价允许。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为9元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为10元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{E1} 的至少一个为连接至氮原子的氮保护基。在一些实施方案中,当连接至氮原子时, R^{E1} 的至少一个为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在一些实施方案中, R^{E1} 为连接至氧原子的氧保护基。在一些实施方案中,当连接至氧原子时, R^{E1} 为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基或苯甲酰基。

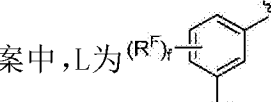
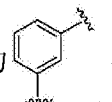
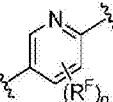
[0183] 在一些实施方案中,两个 R^{E1} 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中,两个 R^{E1} 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中,两个 R^{E1} 一起形成杂环,其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中,两个 R^{E1} 一起形成杂环,其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^{E1} 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中,两个 R^{E1} 一起形成5-至13-元二环杂环。

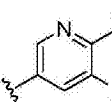
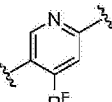
[0184] 式(I)化合物包含连接基团L。在一些实施方案中,L为键。在一些实施方案中,L为

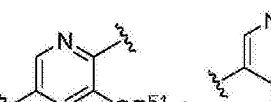
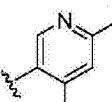
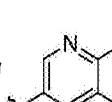
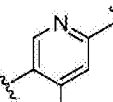
单键。在一些实施方案中,L为  在一些实施方案中,L为  或  在一

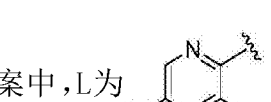
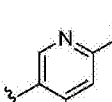
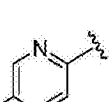
些实施方案中,L为  或  在一些实施方案中,L为  或  在

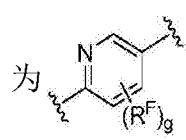
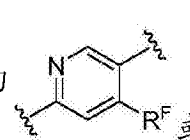
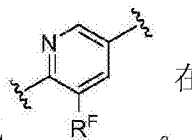
一些实施方案中,L为  或  在一些实施方案中,L为  在一些实施方

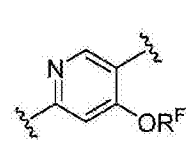
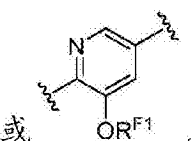
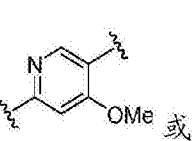
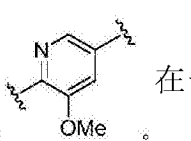
案中,L为  在一些实施方案中,L为  在一些实施方案中,L为  在

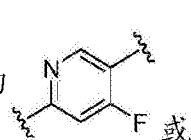
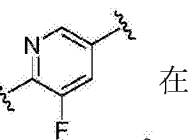
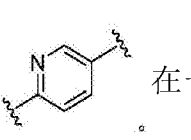
一些实施方案中,L为  或  在一些实施方案中,L为

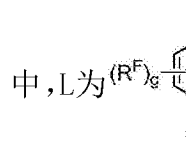
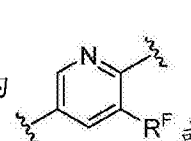
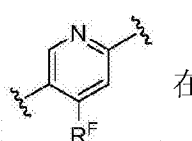
 或  在一些实施方案中,L为  或  在一些实施方

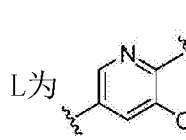
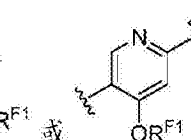
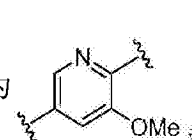
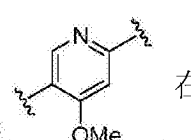
案中,L为  或  在一些实施方案中,L为  在一些实施方案中,L

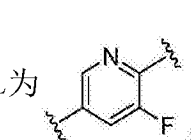
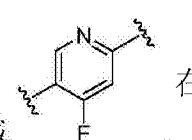
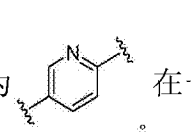
为  在一些实施方案中, L为  或  在一些实施方案中, L为

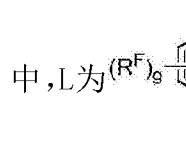
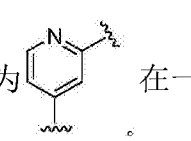
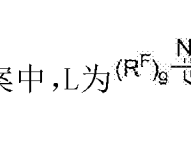
 或  在一些实施方案中, L为  或  在一些实施

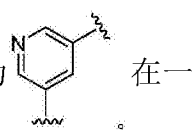
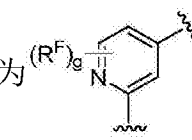
方案中, L为  或  在一些实施方案中, L为  在一些实施方案

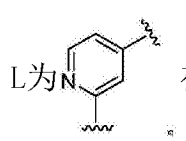
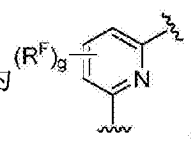
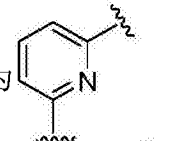
中, L为  在一些实施方案中, L为  或  在一些实施方案中,

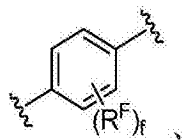
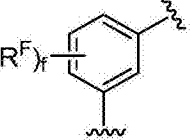
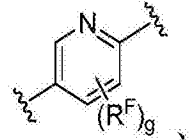
L为  或  在一些实施方案中, L为  或  在一些实

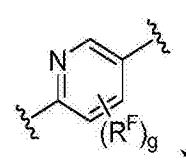
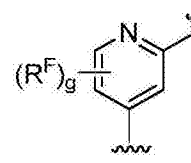
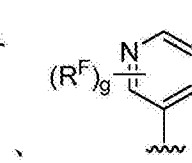
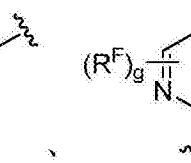
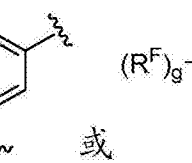
施方案中, L为  或  在一些实施方案中, L为  在一些实施方案

中, L为  在一些实施方案中, L为  在一些实施方案中, L为  在一些实施方案中,

在一些实施方案中, L为  在一些实施方案中, L为  在一些实施方案中,

L为  在一些实施方案中, L为  在一些实施方案中, L为  在一些实施方案中,

[0185] 当式(I)化合物的连接基团L为式:   

    或  时, L可

包含一或多个取代基 R^F 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为H。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为卤素。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为F。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为

C1. 在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 Br。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 I (碘)。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的甲基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的甲基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 Bn。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的乙基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的乙基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-(CH_2)_2Ph$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为丙基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为丁基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为戊基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为己基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的烯基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为碳环基, 其在该碳环上包含 1、2 或 3 个双键。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为单环碳环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 3-至 7 元单环碳环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为环丙基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为环丁基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为环戊基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为环己基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为环庚基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为二环碳环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 5-至 13 元二环碳环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为杂环基, 其在该杂环上包含 1、2 或 3 个双键。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为杂环基, 其中在该杂环上的 1、2 或 3 个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为单环杂环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 3-至 7 元单环杂环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为二环杂环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 5-至 13-元二环杂环基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 6-至 14-元芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 6-至 10-元芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的苯基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的苯基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的萘基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的萘基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为杂芳基, 其中在该杂芳环上的 1、2、3 或 4 个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 5 元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 6 元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为二环杂芳基, 其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上, 只要化合价允许。在一些实施方案中,

R^F 的至少一个为9元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为10元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OR^{F1}$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OMe$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OEt$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OPr$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OBu$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-O(戊基)$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-O(己基)$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OPh$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OBn$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-O(CH_2)_2Ph$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OH$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-SR^{F1}$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-SMe$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-SH$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-N(R^{F1})_2$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-NMe_2$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-NH_2$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-SCN$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-C(=NR^{F1})R^{F1}$, $-C(=NR^{F1})OR^{F1}$ 或 $-C(=NR^{F1})N(R^{F1})_2$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-C(=O)R^{F1}$, $-C(=O)OR^{F1}$ 或 $-C(=O)N(R^{F1})_2$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-NR^{F1}C(=O)R^{F1}$, $-NR^{F1}C(=O)OR^{F1}$ 或 $-NR^{F1}C(=O)N(R^{F1})_2$ 。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为 $-OC(=O)R^{F1}$, $-OC(=O)OR^{F1}$ 或 $-OC(=O)N(R^{F1})_2$ 。

[0186] 在式(I)化合物中,两个 R^F 基团可一起形成取代或未取代的碳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成饱和或不饱和的碳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成碳环,其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成3-至7-元单环碳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成3元碳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成4元碳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成5元碳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成6元碳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成7元碳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成5-至13元二环碳环。

[0187] 在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成杂环,其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成杂环,其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成5-至13-元二环杂环。

[0188] 在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成取代或未取代的芳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成6-至14-元芳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成6-至10-元芳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成单环芳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成苯基。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成二环芳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成萘基。

[0189] 在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成取代或未取代的杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成单环杂芳环,其中在该杂芳环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成5元单环杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成6元单环杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成吡啶基。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成二环杂芳基环系统,其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成9元二环杂芳基环系统。在一些实施方案中,两个 R^F 一起形成10元二环杂芳基环系统。

[0190] 在一些实施方案中, R^F 的至少一个为卤素、取代或未取代的烷基或 $-OR^{F1}$ 。在一些实

实施方案中, R^F 的至少一个为卤素、未取代的烷基或-O-(未取代的烷基)。在一些实施方案中, R^F 的至少一个为卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基或-O-(未取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0191] 在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为H。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为乙酰基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为甲基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为乙基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为丙基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为丁基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为戊基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为己基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为未取代的烯基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为碳环基, 其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为环丙基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为环丁基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为环戊基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为环己基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为环庚基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为杂环基, 其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为杂环基, 其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为取代或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为6-至14-元芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为6-至10-元芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为单环芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为苯基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为二环芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为萘基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为杂芳基, 其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为5元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为6元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为二环杂芳基, 其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上, 只要化合价允许。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为9元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为10元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{F1} 的至少一个为连接至氮原子的氮保护基。在一些实施方案中, 当连接至氮原子时, R^{F1} 的至少一个为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在一些实施方案中, R^{F1} 为连接至氧原子的氧保护基。在一些实施方案中, 当连接至氧原子时, R^{F1} 为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、

TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中， R^{F1} 为连接至硫原子的硫保护基。在一些实施方案中，当连接至硫原子时， R^{F1} 为乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶硫基、2-吡啶-硫基或三苯基甲基。

[0192] 在一些实施方案中，两个 R^{F1} 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中，两个 R^{F1} 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中，两个 R^{F1} 一起形成杂环，其在该杂环上含有1、2或3个双键。在一些实施方案中，两个 R^{F1} 一起形成杂环，其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中，两个 R^{F1} 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中，两个 R^{F1} 一起形成5-至13元二环杂环。

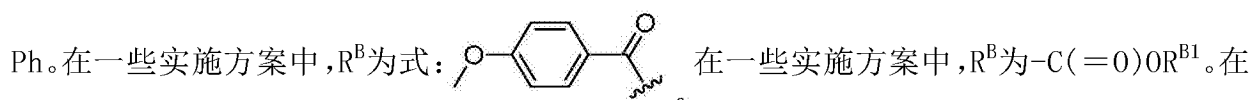
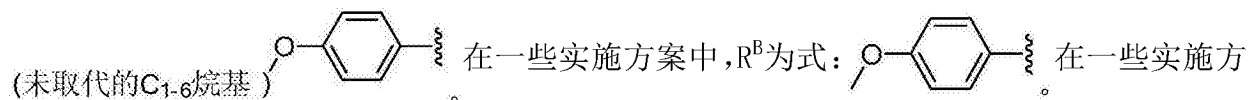
[0193] 在一些实施方案中，f为0。在一些实施方案中，f为1。在一些实施方案中，f为2。在一些实施方案中，f为3。在一些实施方案中，f为4。

[0194] 在一些实施方案中，g为0。在一些实施方案中，g为1。在一些实施方案中，g为2。在一些实施方案中，g为3。

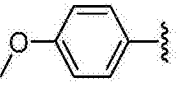
[0195] 在一些实施方案中， R^F 为卤素、取代或未取代的烷基或 $-OR^{F1}$ ；和f或g为1。在一些实施方案中， R^F 为卤素、未取代的烷基或 $-O-$ （未取代的烷基）；和f或g为1。在一些实施方案中， R^F 为卤素、未取代的 C_{1-6} 烷基或 $-O-$ （未取代的 C_{1-6} 烷基）；和f或g为1。在一些实施方案中， R^F 为 $-OR^{F1}$ ；和f或g为1。在一些实施方案中， R^F 为 $-O-$ （未取代的烷基）；和f或g为1。在一些实施方案中， R^F 为 $-O-$ （未取代的 C_{1-6} 烷基）；和f或g为1。在一些实施方案中， R^F 为 $-OMe$ ；和f或g为1。

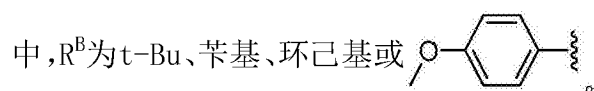
[0196] 式(I)化合物在氨基部分包含取代基 R^B 。在一些实施方案中， R^B 为H。在一些实施方案中， R^B 为取代的酰基。在一些实施方案中， R^B 为未取代的酰基。在一些实施方案中， R^B 为取代的烷基。在一些实施方案中， R^B 为未取代的烷基。在一些实施方案中， R^B 为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中， R^B 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^B 为未取代的甲基。在一些实施方案中， R^B 为取代的甲基。在一些实施方案中， R^B 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中， R^B 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中， R^B 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中， R^B 为Bn。在一些实施方案中， R^B 为未取代的乙基。在一些实施方案中， R^B 为取代的乙基。在一些实施方案中， R^B 为 $-(CH_2)_2Ph$ 。在一些实施方案中， R^B 为丙基。在一些实施方案中， R^B 为正丙基。在一些实施方案中， R^B 为异丙基。在一些实施方案中， R^B 为丁基。在一些实施方案中， R^B 为正丁基。在一些实施方案中， R^B 为异丁基。在一些实施方案中， R^B 为叔丁基。在一些实施方案中， R^B 为戊基。在一些实施方案中， R^B 为己基。在一些实施方案中， R^B 为取代的烯基。在一些实施方案中， R^B 为未取代的烯基。在一些实施方案中， R^B 为乙烯基。在一些实施方案中， R^B 为取代的炔基。在一些实施方案中， R^B 为未取代的炔基。在一些实施方案中， R^B 为乙炔基。在一些实施方案中， R^B 为取代的碳环基。在一些实施方案中， R^B 为未取代的碳环基。在一些实施方案中， R^B 为饱和碳环基。在一些实施方案中， R^B 为不饱和碳环基。在一些实施方案中， R^B 为碳环基，其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中， R^B 为单环碳环基。在一些实施方案中， R^B 为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中， R^B 为环丙基。在一些实施方案中， R^B 为环丁基。在一些实施方案中， R^B 为环戊基。在一些实施方案中， R^B 为环己基。在一些实施方案中， R^B 为环庚基。在一些实施方案中， R^B 为二环碳环基。在一些实施方案中， R^B 为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中， R^B 为取代的杂环基。在一些实施方案中， R^B 为未取代的杂环基。在一些实施方案中， R^B 为饱和杂环基。在一些实施方案中， R^B 为不饱和杂环基。在一些实施方案中， R^B 为杂环基，其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中， R^B 为杂环基，其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。

在一些实施方案中, R^B 为单环杂环基。在一些实施方案中, R^B 为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中, R^B 为二环杂环基。在一些实施方案中, R^B 为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中, R^B 为取代的芳基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的芳基。在一些实施方案中, R^B 为6-至14-元芳基。在一些实施方案中, R^B 为6-至10-元芳基。在一些实施方案中, R^B 为取代的苯基。在一些实施方案中, R^B 为对位取代的苯基。在一些实施方案中, R^B 为式:

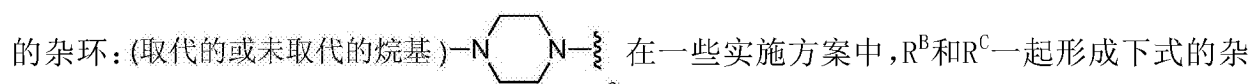


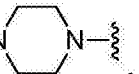
一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 。在一些实施方案中, R^B 为氮保护基。在一些实施方案中, R^B 为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。

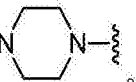
[0197] 在一些实施方案中, R^B 为取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 或 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 。在一些实施方案中, R^B 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的3-至7元单环碳环基、取代或未取代的苯基、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 或 $-C(=O)N(R^{B1})_2$ 。在一些实施方案中, R^B 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的3-至7元单环碳环基、取代或未取代的苯基或 $-C(=O)R^{B1}$ 。在一些实施方案中, R^B 为 *t*-Bu、苄基、环己基、 $-C(=O)(t-Bu)$ 或 $-C(=O)Ph$ 。在一些实施方案中, R^B 为 *t*-Bu、苄基、环己基或

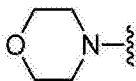


[0198] 在一些实施方案中, R^B 和 R^C 一起形成取代的杂环。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 一起形成未取代的杂环。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 一起形成杂环, 其在该杂环上含有1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 一起形成杂环, 其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 一起形成5-或6元单环杂环, 其中在该杂环上的1或2个原子独立地选自氮或氧。在一些实施方案中, R^B 和 R^C 一起形成下式的杂环:



环：(未取代的C₁₋₆烷基)-NN。在一些实施方案中，R^B和R^C一起形成下式的杂环：

-NN。在一些实施方案中，R^B和R^C一起形成下式的杂环：HNN。在一些实施方案

中，R^B和R^C一起形成下式的杂环：ON。在一些实施方案中，R^B和R^C一起形成5-至13-元二环杂环的环系统。

[0199] 在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为H。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为乙酰基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为C₁₋₁₂烷基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为C₁₋₆烷基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为甲基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为乙基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为丙基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为丁基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为戊基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为己基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为未取代的烯基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中，的至少一个R^{B1}为碳环基，其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为环丙基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为环丁基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为环戊基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为环己基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为环庚基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为杂环基，其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为杂环基，其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为取代或未取代的芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为6-至14-元芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为6-至10-元芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为单环芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为苯基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为二环芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为萘基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为杂芳基，其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为5元单环杂芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为6元单环杂芳基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中，R^{B1}的至少一个为二环杂芳基，其中该连接点可在该二环杂

芳环系统的任意原子上,只要化合价允许。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一个为9元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一个为10元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{B1} 的至少一个为连接至氮原子的氮保护基。在一些实施方案中,当连接至氮原子时, R^{B1} 的至少一个为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在一些实施方案中, R^{B1} 为连接至氧原子的氧保护基。在一些实施方案中,当连接至氧原子时, R^{B1} 为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基或苯甲酰基。

[0200] 在一些实施方案中,两个 R^{B1} 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中,两个 R^{B1} 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中,两个 R^{B1} 一起形成杂环,其在该杂环上含有1、2或3个双键。在一些实施方案中,两个 R^{B1} 一起形成杂环,其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^{B1} 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中,两个 R^{B1} 一起形成5-至13-元二环杂环。

[0201] 式(I)化合物在氨基部分包含取代基 R^C 。在一些实施方案中, R^C 为H。在一些实施方案中, R^C 为取代的酰基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^C 为取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^C 为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的甲基。在一些实施方案中, R^C 为取代的甲基。在一些实施方案中, R^C 为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^C 为Bn。在一些实施方案中, R^C 为未取代的乙基。在一些实施方案中, R^C 为取代的乙基。在一些实施方案中, R^C 为 $-(CH_2)_2Ph$ 。在一些实施方案中, R^C 为丙基。在一些实施方案中, R^C 为丁基。在一些实施方案中, R^C 为叔丁基。在一些实施方案中, R^C 为戊基。在一些实施方案中, R^C 为己基。在一些实施方案中, R^C 为取代的烯基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的烯基。在一些实施方案中, R^C 为乙烯基。在一些实施方案中, R^C 为取代的炔基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的炔基。在一些实施方案中, R^C 为乙炔基。在一些实施方案中, R^C 为取代的碳环基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^C 为饱和碳环基。在一些实施方案中, R^C 为不饱和碳环基。在一些实施方案中, R^C 为碳环基,其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^C 为单环碳环基。在一些实施方案中, R^C 为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中, R^C 为环丙基。在一些实施方案中, R^C 为环丁基。在一些实施方案中, R^C 为环戊基。在一些实施方案中, R^C 为环己基。在一些实施方案中, R^C 为环庚基。在一些实施方案中, R^C 为二环碳环基。在一些实施方案中, R^C 为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中, R^C 为取代的杂环基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的杂环基。在一些实施方案中, R^C 为饱和杂环基。在一些实施方案中, R^C 为不饱和杂环基。在一些实施方案中, R^C 为杂环基,其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^C 为杂环基,其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^C 为单环杂环基。在一些实施方案中, R^C 为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中, R^C 为二环杂环基。在一些实施方案中, R^C 为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中, R^C 为取代的芳基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的芳基。在一些实施方案中, R^C 为6-至14-元芳基。在一些实施方案中, R^C 为6-至10-元芳基。在一些实施方案中, R^C 为取代的苯基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的苯基。在一些实施方案中, R^C 为取代的萘基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的萘基。在一些实施方案中, R^C 为取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为杂芳基,其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施

方案中, R^C 为单环杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为5元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为6元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为吡啶基。在一些实施方案中, R^C 为二环杂芳基, 其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上, 只要化合价允许。在一些实施方案中, R^C 为9元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为10元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-C(=O)R^{C1}$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-C(=O)OR^{C1}$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为氮保护基。在一些实施方案中, R^C 为 Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或 Ts。

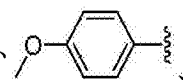
[0202] 在一些实施方案中, R^C 为取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)R^{C1}$ 、 $-C(=O)OR^{C1}$ 或 $-C(=O)N(R^{C1})_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的芳基或 $-C(=O)R^{C1}$ 。在一些实施方案中, R^C 为未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的3-至7-元单环碳环基、取代或未取代的苯基或 $-C(=O)R^{C1}$ 。

[0203] 在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为 H。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为乙酰基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为甲基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为乙基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为丙基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为丁基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为戊基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为己基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为未取代的烯基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为碳环基, 其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为环丙基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为环丁基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为环戊基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为环己基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为环庚基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为杂环基, 其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为杂环基, 其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为取代或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为6-至14-元芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为6-至10-元芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为单环芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为苯基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为二环芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为萘基。

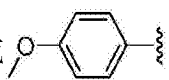
在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为杂芳基, 其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为5元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为6元单环杂芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为二环杂芳基, 其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上, 只要化合价允许。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为9元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为10元二环杂芳基。在一些实施方案中, R^{C1} 的至少一个为连接至氮原子的氮保护基。在一些实施方案中, 当连接至氮原子时, R^{C1} 的至少一个为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在一些实施方案中, R^{C1} 为连接至氧原子的氧保护基。在一些实施方案中, 当连接至氧原子时, R^{C1} 为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基或苯甲酰基。

[0204] 在一些实施方案中, 两个 R^{C1} 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中, 两个 R^{C1} 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中, 两个 R^{C1} 一起形成杂环, 其在该杂环上含有1、2或3个双键。在一些实施方案中, 两个 R^{C1} 一起形成杂环, 其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中, 两个 R^{C1} 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中, 两个 R^{C1} 一起形成5-至13-元二环杂环。

[0205] 在一些实施方案中, R^B 为取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的芳基、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 或 $-C(=O)N(R^{B1})_2$; 和 R^C 为氢。在一些实施方案中, R^B 为取代或未取代的烷基、取代或未取代的3-至7元单环碳环基、取代或未取代的苯基、 $-C(=O)R^{B1}$ 、 $-C(=O)OR^{B1}$ 或 $-C(=O)N(R^{B1})_2$; 和 R^C 为氢。在一些实施方案中, R^B 为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的3-至7元单环碳环基、取代或未取代的苯基或 $-C(=O)R^{B1}$; 和 R^C 为氢。在一些实施方案中, R^B 为 t-Bu、苄基、环己基、



$-C(=O)(t-Bu)$ 或



$-C(=O)Ph$; 和 R^C 为氢。在一些实施方案中, R^B 为 t-Bu、苄基、环己基或

[0206] 式(I)化合物可包含一或多个取代基 R^D 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为H。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为卤素。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为F。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为Cl。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为Br。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为I(碘)。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为未取代的甲基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为取代的甲基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 $-CH_2F$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 $-CHF_2$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为Bn。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为未取代的乙基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为取代的乙基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 $-(CH_2)_2Ph$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为丙基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为丁基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为戊基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为己基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为未取代

的烯基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为碳环基，其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为单环碳环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为环丙基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为环丁基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为环戊基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为环己基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为环庚基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为二环碳环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为杂环基，其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为杂环基，其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为单环杂环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为二环杂环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为取代的芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为未取代的芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为6-至14-元芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为6-至10-元芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为取代的苯基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为未取代的苯基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为取代的萘基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为未取代的萘基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为未取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为杂芳基，其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为5元单环杂芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为6元单环杂芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为二环杂芳基，其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上，只要化合价允许。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为9元二环杂芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为10元二环杂芳基。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-OR^{D1}$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-O-$ (取代或未取代的烷基)。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-O-$ (未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-OMe$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-OEt$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-OPr$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-OBu$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-O$ (戊基)。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-O$ (己基)。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-OPh$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-OBn$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-O(CH_2)_2Ph$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-OH$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-SR^{D1}$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-SMe$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-SH$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-N(R^{D1})_2$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-NMe_2$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-NH_2$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-CN$ 。在一些实施方案中， R^D 的至少一个为 $-SCN$ 。在一些实施方案中，

R^D 的至少一个为 $-C(=NR^{D1})R^{D1}$ 、 $-C(=NR^{D1})OR^{D1}$ 或 $-C(=NR^{D1})N(R^{D1})_2$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 $-C(=O)R^{D1}$ 、 $-C(=O)OR^{D1}$ 或 $-C(=O)N(R^{D1})_2$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 $-NR^{D1}C(=O)R^{D1}$ 、 $-NR^{D1}C(=O)OR^{D1}$ 或 $-NR^{D1}C(=O)N(R^{D1})_2$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 $-OC(=O)R^{D1}$ 、 $-OC(=O)OR^{D1}$ 或 $-OC(=O)N(R^{D1})_2$ 。

[0207] 在式(I)化合物中,两个 R^D 基团可一起形成取代或未取代的碳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成饱和或不饱和的碳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成,其在该碳环中含有1、2或3个双键。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成3-至7-元单环碳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成3元碳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成4元碳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成5元碳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成6元碳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成7元碳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成5-至13-元二环碳环的环系统。

[0208] 在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成杂环,其在该杂环上含有1、2或3个双键。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成杂环,其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成3-至7-元单环杂环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成5-至13-元二环杂环的环系统。

[0209] 在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成取代或未取代的芳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成6-至14-元芳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成6-至10-元芳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成单环芳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成苯基。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成二环芳基环系统。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成萘基。

[0210] 在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成取代或未取代的杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成单环杂芳环,其中在该杂芳环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成5元单环杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成6元单环杂芳环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成吡啶环。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成二环杂芳基环系统,其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成9元二环杂芳基环系统。在一些实施方案中,两个 R^D 一起形成10元二环杂芳基环系统。

[0211] 在一些实施方案中, R^D 的至少一个为卤素,取代或未取代的烷基或 $-OR^{D1}$ 。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为卤素,未取代的烷基或 $-O-$ (未取代的烷基)。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为卤素,未取代的 C_{1-6} 烷基或 $-O-$ (未取代的 C_{1-6} 烷基)。在一些实施方案中, R^D 的至少一个为 Cl 或 $-OMe$ 。在一些实施方案中, R^D 全部为氢。

[0212] 在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为 H 。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为取代的酰基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为未取代的酰基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为乙酰基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为取代的烷基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为 C_{1-12} 烷基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为甲基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为乙基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为丙基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为丁基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为戊基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为己基。在一些实施方案中, R^{D1} 的至少一个为取代的烯基。在一些实施方案中, R^{D1}

的至少一个为未取代的烯基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为乙烯基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为取代的炔基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为未取代的炔基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为乙炔基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为取代的碳环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为未取代的碳环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为饱和碳环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为不饱和碳环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为碳环基，其在该碳环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为3-至7元单环碳环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为环丙基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为环丁基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为环戊基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为环己基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为环庚基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为5-至13元二环碳环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为取代的杂环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为未取代的杂环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为饱和杂环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为不饱和杂环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为杂环基，其在该杂环上包含1、2或3个双键。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为杂环基，其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为3-至7元单环杂环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为5-至13-元二环杂环基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为取代或未取代的芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为6-至14-元芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为6-至10-元芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为单环芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为苯基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为二环芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为萘基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为取代或未取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为杂芳基，其中在该杂芳环上的1、2、3或4个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为单环杂芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为5元单环杂芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为6元单环杂芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为吡啶基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为二环杂芳基，其中该连接点可在该二环杂芳环系统的任意原子上，只要化合价允许。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为9元二环杂芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为10元二环杂芳基。在一些实施方案中， R^{D1} 的至少一个为连接至氮原子的氮保护基。在一些实施方案中，当连接至氮原子时， R^{D1} 的至少一个为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。在一些实施方案中， R^{D1} 为连接至氧原子的氧保护基。在一些实施方案中，当连接至氧原子时， R^{D1} 为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、特戊酰基或苯甲酰基。在一些实施方案中， R^{D1} 为连接至硫原子的硫保护基。在一些实施方案中，当连接至硫原子时， R^{D1} 为乙酰胺基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶硫基、2-吡啶-硫基或三苯基甲基。

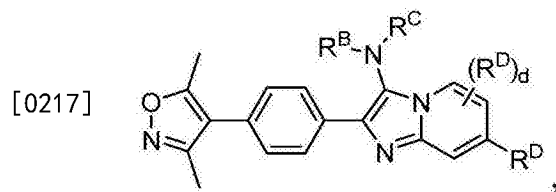
[0213] 在一些实施方案中，两个 R^{D1} 一起形成取代或未取代的杂环。在一些实施方案中，两个 R^{D1} 一起形成饱和或不饱和杂环。在一些实施方案中，两个 R^{D1} 一起形成杂环，其在该杂环上含有1、2或3个双键。在一些实施方案中，两个 R^{D1} 一起形成杂环，其中在该杂环上的1、2或3个原子独立地选自氮、氧和硫。在一些实施方案中，两个 R^{D1} 一起形成3-至7元单环杂环。在一些实施方案中，两个 R^{D1} 一起形成5-至13-元二环杂环的环系统。

[0214] 在一些实施方案中，d为0。在一些实施方案中，d为1。在一些实施方案中，d为2。

[0215] 在一些实施方案中， R^D 为卤素、取代或未取代的烷基或 $-OR^{D1}$ ；和d为1。在一些实施

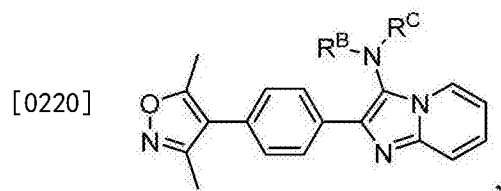
方案中, R^D 为卤素, 未取代的烷基或 -O-(未取代的烷基); 和 d 为 1。在一些实施方案中, R^D 为卤素, 未取代的 C_{1-6} 烷基或 -O-(未取代的 C_{1-6} 烷基); 和 d 为 1。在一些实施方案中, R^D 为卤素; 和 d 为 1。在一些实施方案中, R^D 为 Cl; 和 d 为 1。在一些实施方案中, R^D 为 $-OR^{D1}$; 和 d 为 1。在一些实施方案中, R^D 为 -OMe; 和 d 为 1。

[0216] 在一些实施方案中, 式(I)化合物为下式:



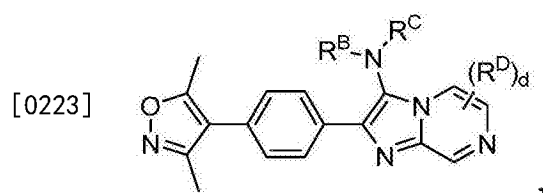
[0218] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0219] 在一些实施方案中, 式(I)化合物是下式:



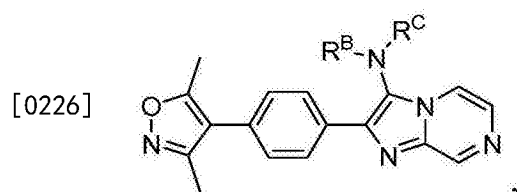
[0221] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0222] 在一些实施方案中, 式(I)化合物是下式:



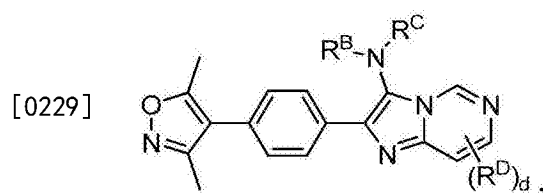
[0224] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0225] 在一些实施方案中, 式(I)化合物是下式:



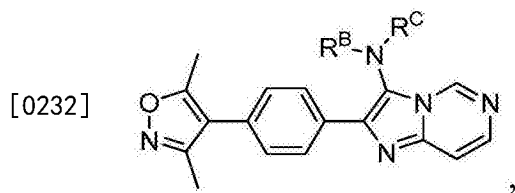
[0227] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0228] 在一些实施方案中, 式(I)化合物是下式:



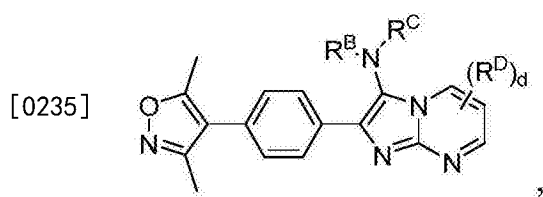
[0230] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0231] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



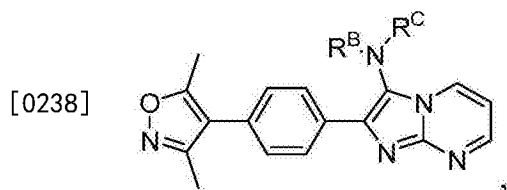
[0233] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0234] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



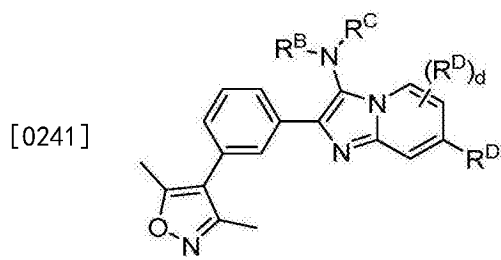
[0236] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0237] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



[0239] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

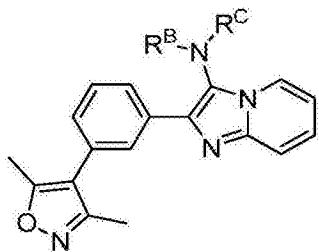
[0240] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



[0242] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0243] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

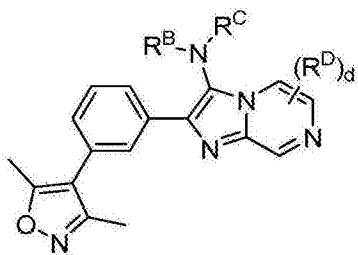
[0244]



[0245] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0246] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

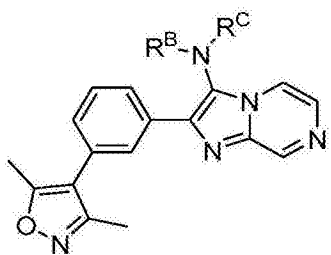
[0247]



[0248] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0249] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

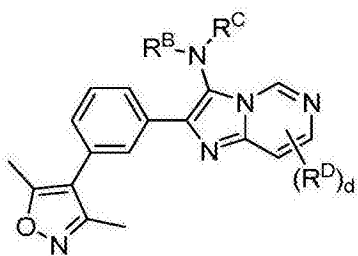
[0250]



[0251] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0252] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

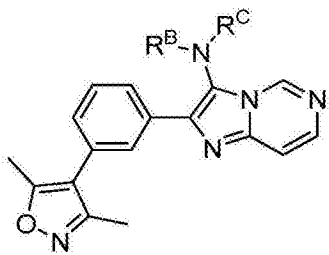
[0253]



[0254] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0255] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

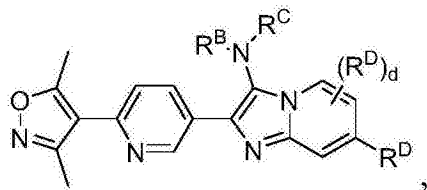
[0256]



[0257] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0258] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

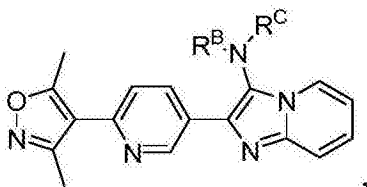
[0259]



[0260] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0261] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

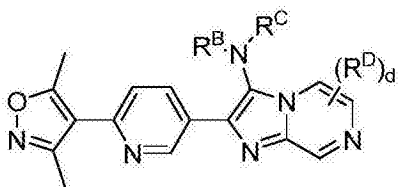
[0262]



[0263] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0264] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

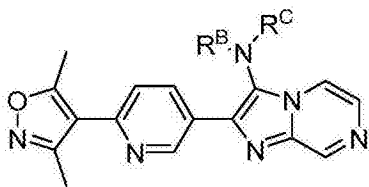
[0265]



[0266] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

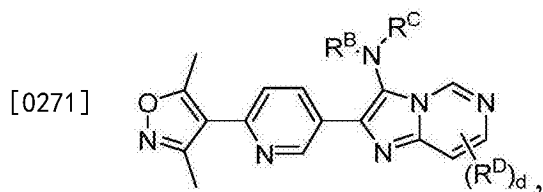
[0267] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

[0268]



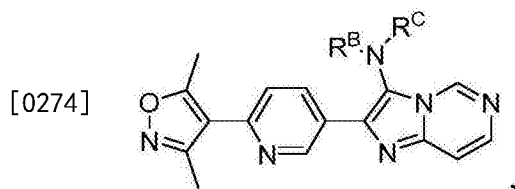
[0269] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0270] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



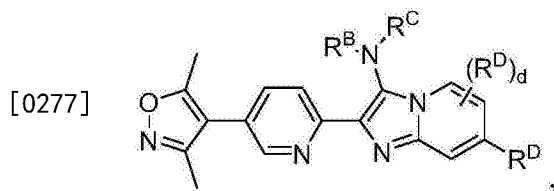
[0272] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0273] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



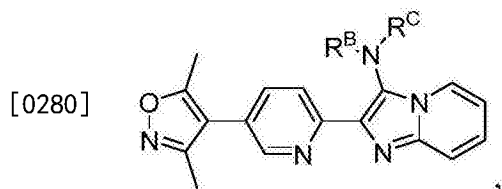
[0275] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0276] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



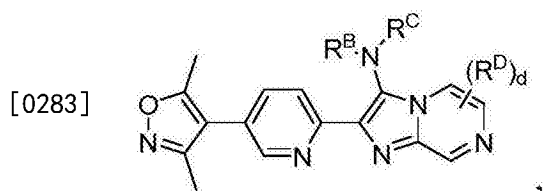
[0278] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0279] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



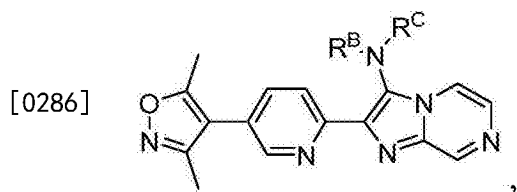
[0281] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0282] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



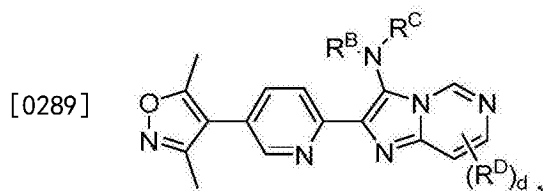
[0284] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0285] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



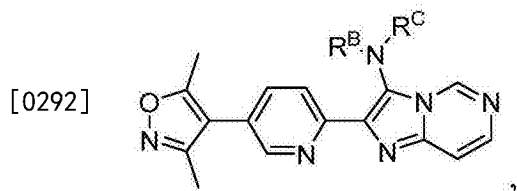
[0287] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0288] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



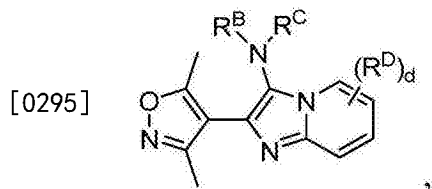
[0290] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0291] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



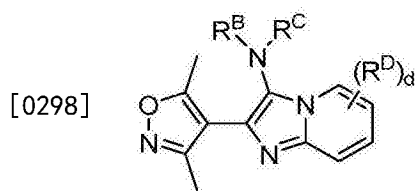
[0293] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0294] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



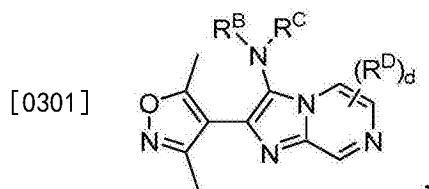
[0296] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0297] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



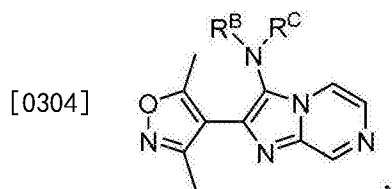
[0299] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0300] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



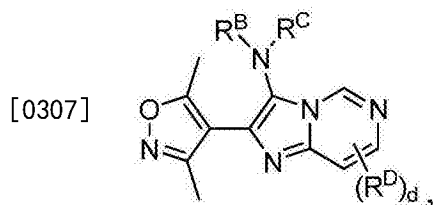
[0302] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0303] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



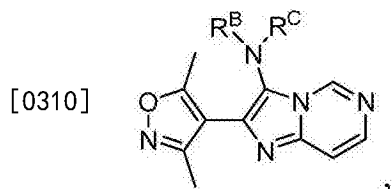
[0305] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0306] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



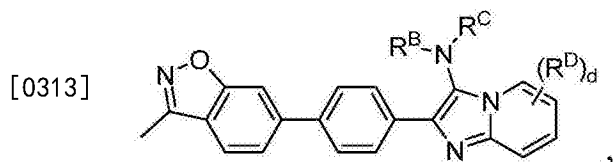
[0308] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0309] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



[0311] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

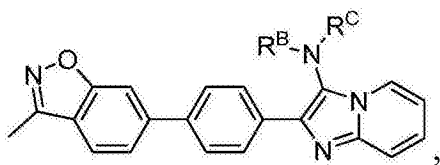
[0312] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



[0314] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0315] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

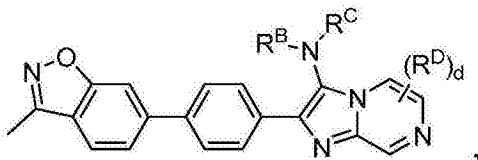
[0316]



[0317] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0318] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

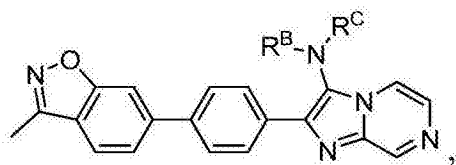
[0319]



[0320] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0321] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

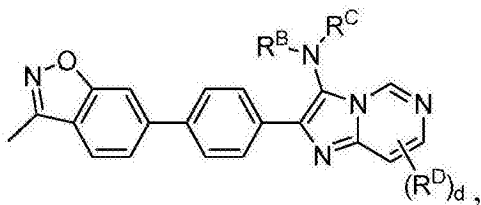
[0322]



[0323] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0324] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

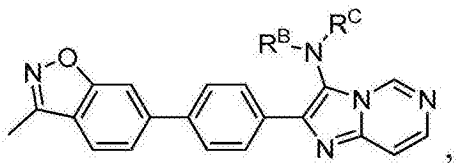
[0325]



[0326] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0327] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

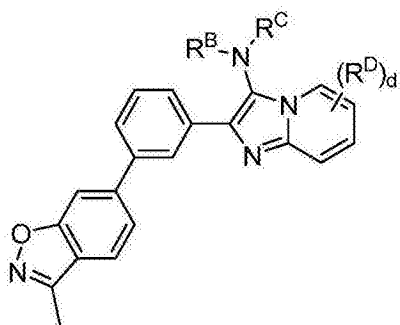
[0328]



[0329] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0330] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

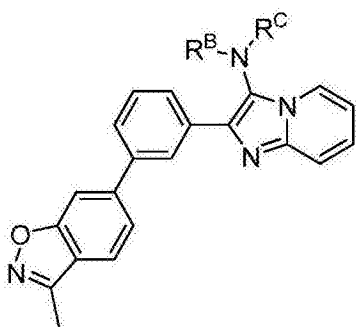
[0331]



[0332] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0333] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

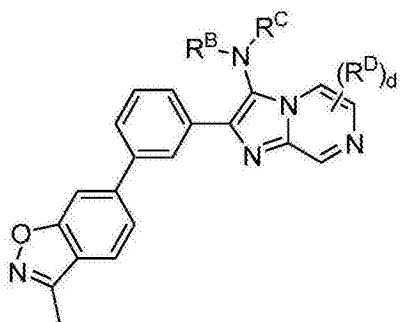
[0334]



[0335] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0336] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

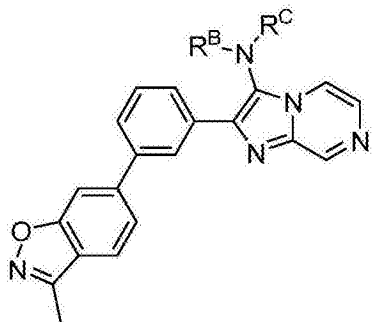
[0337]



[0338] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0339] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

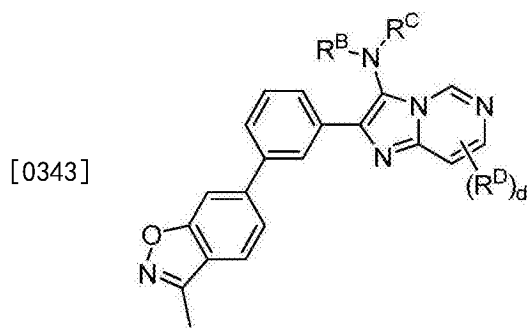
[0340]



[0341] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立

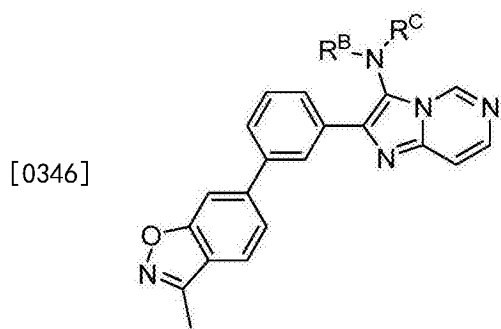
体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0342] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



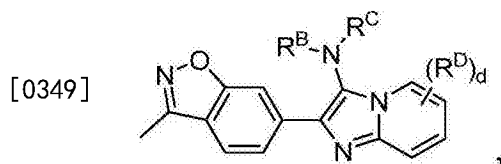
[0344] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0345] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



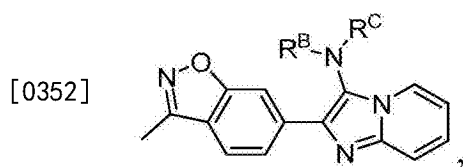
[0347] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0348] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



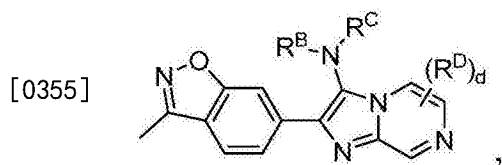
[0350] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0351] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



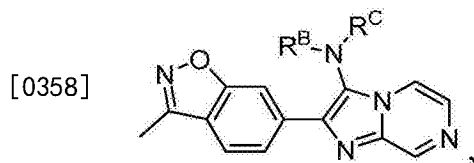
[0353] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0354] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



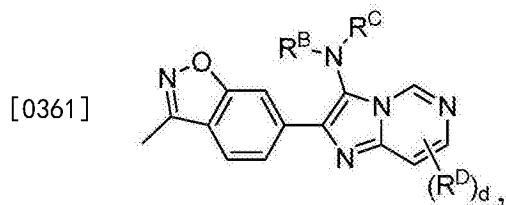
[0356] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0357] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



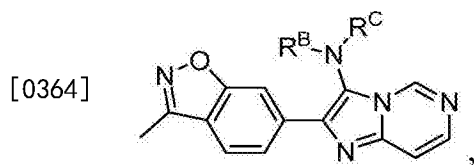
[0359] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0360] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



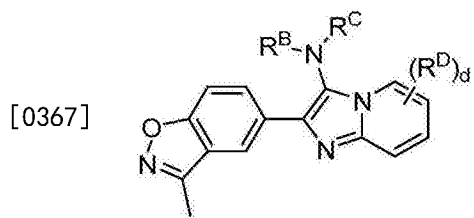
[0362] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0363] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



[0365] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

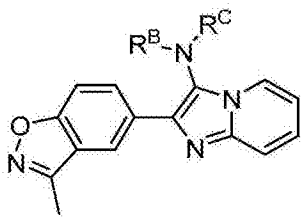
[0366] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



[0368] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0369] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

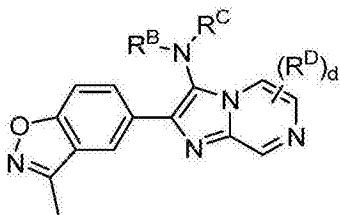
[0370]



[0371] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0372] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

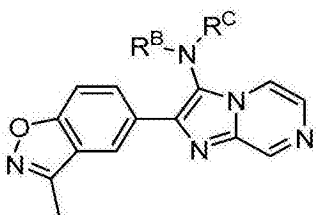
[0373]



[0374] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0375] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

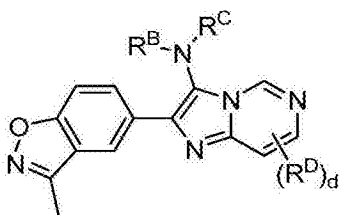
[0376]



[0377] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0378] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

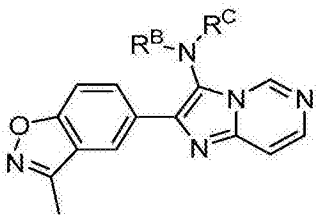
[0379]



[0380] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

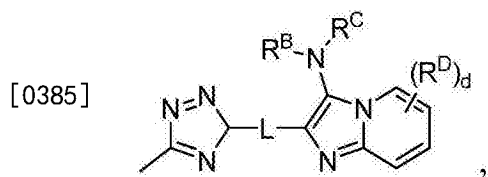
[0381] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

[0382]



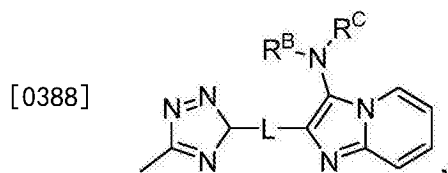
[0383] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0384] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



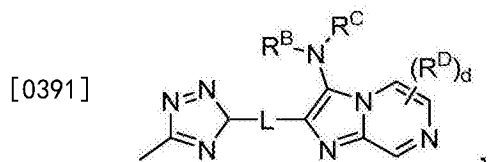
[0386] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0387] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



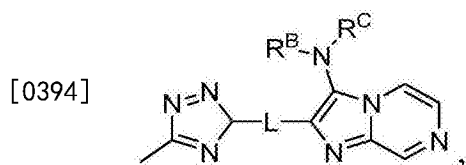
[0389] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0390] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



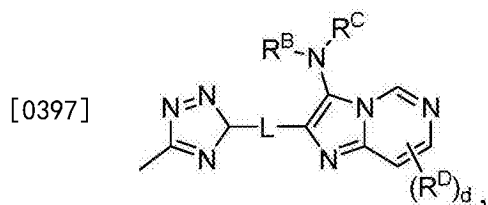
[0392] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0393] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



[0395] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

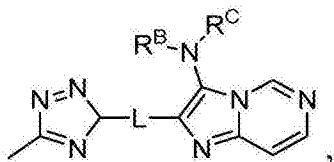
[0396] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



[0398] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0399] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

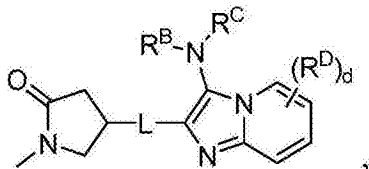
[0400]



[0401] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0402] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

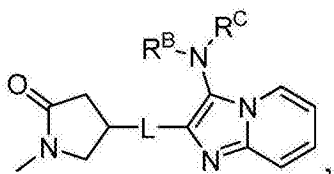
[0403]



[0404] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0405] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

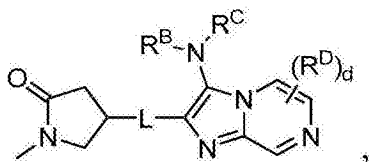
[0406]



[0407] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0408] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

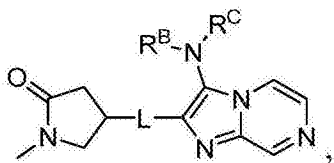
[0409]



[0410] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0411] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

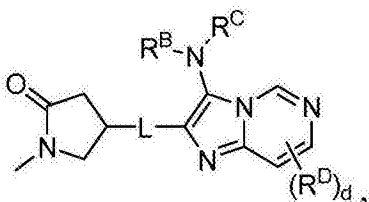
[0412]



[0413] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

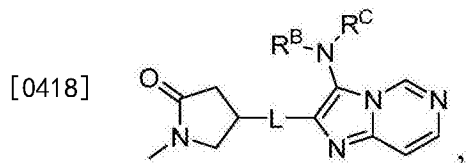
[0414] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

[0415]



[0416] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

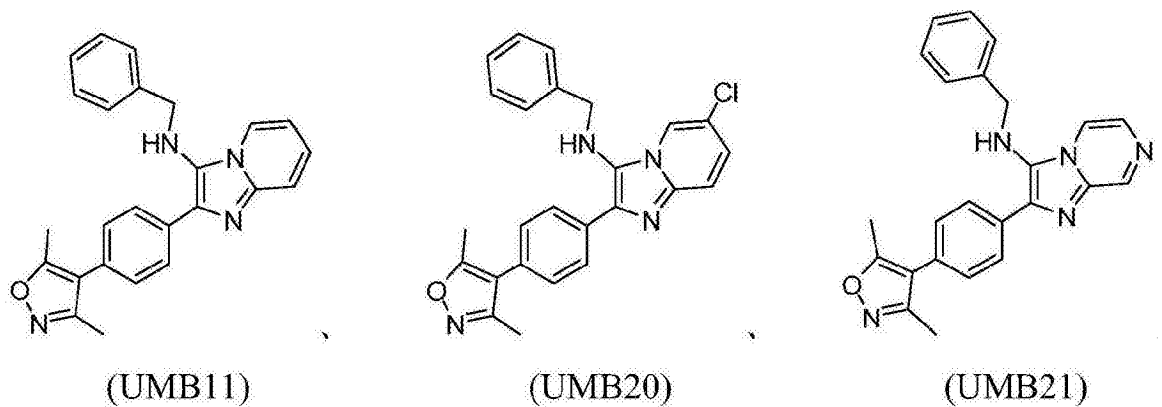
[0417] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:



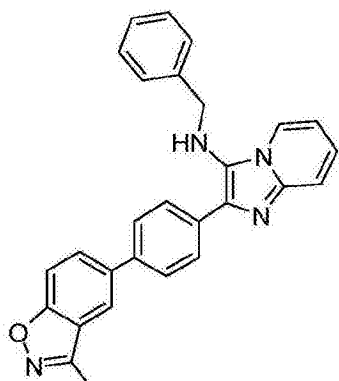
[0419] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0420] 在一些实施方案中,式(I)化合物是下式:

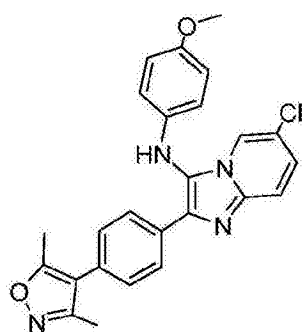
[0421]



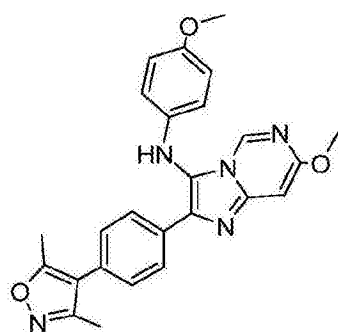
[0422]



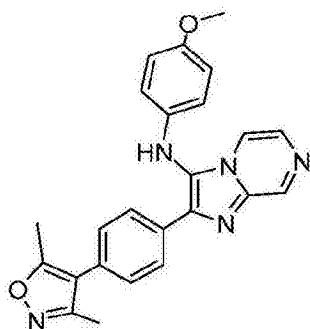
(UMB22)



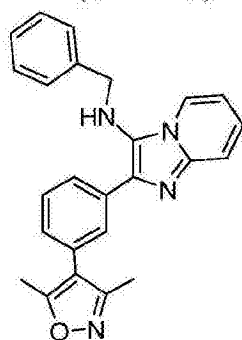
(UMB23)



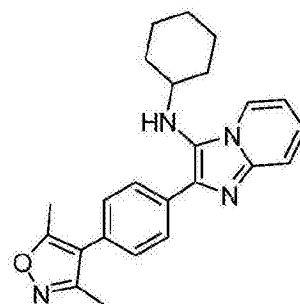
(UMB24)



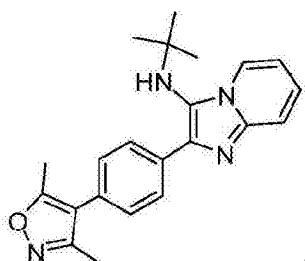
(UMB25)



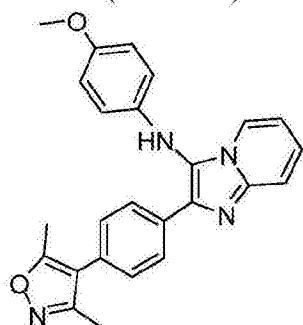
(UMB26)



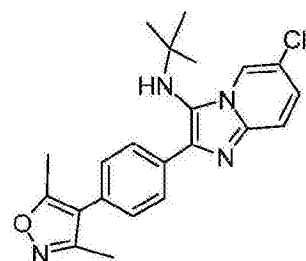
(UMB28)



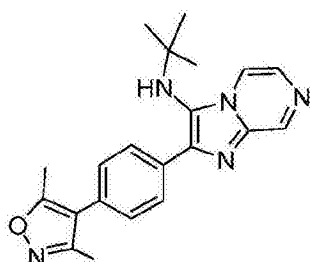
(UMB29)



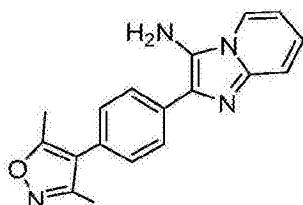
(UMB30)



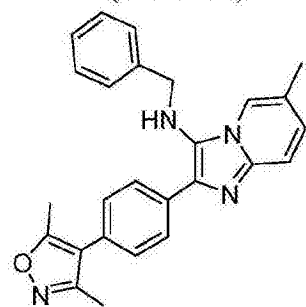
(UMB31)



(UMB32)

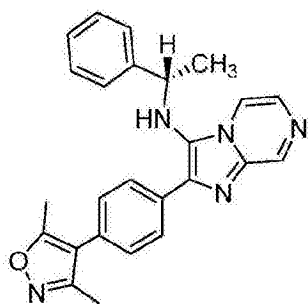


(12a)

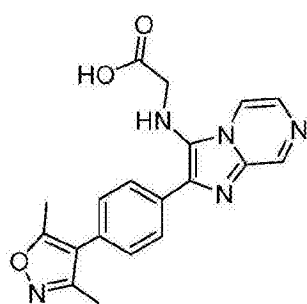


(13a)

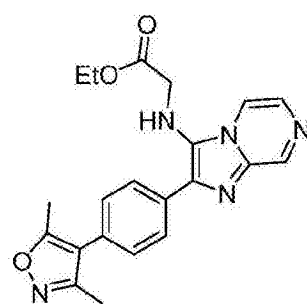
[0423]



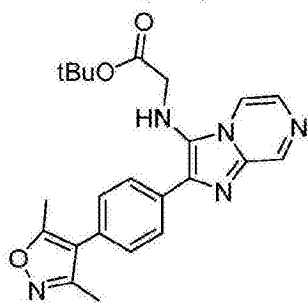
(21a)



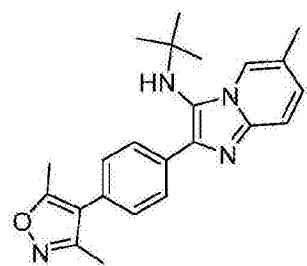
(22a)



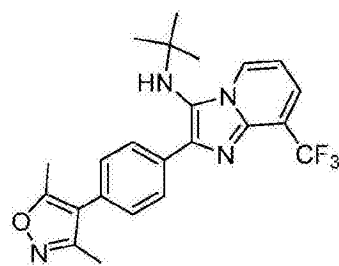
(23a)



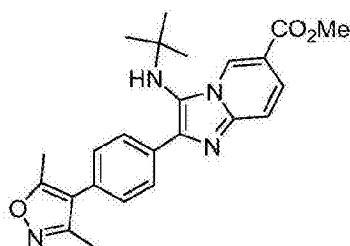
(24a)



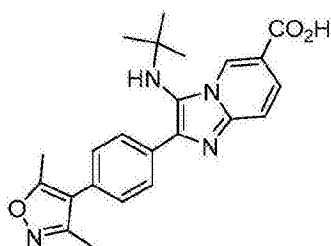
(27a)



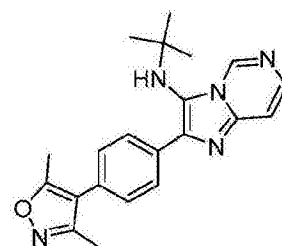
(28a)



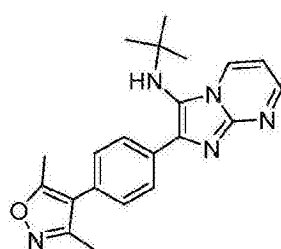
(29a)



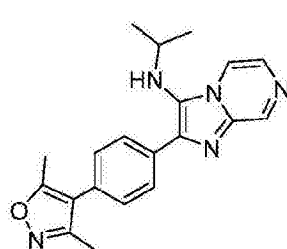
(30a)



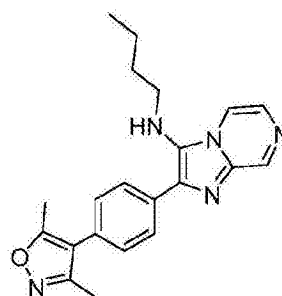
(UMB56)



(33a)

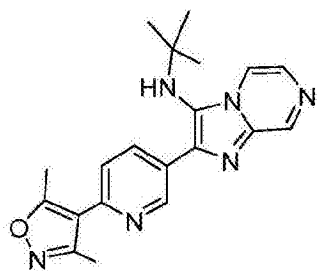


(UMB57)

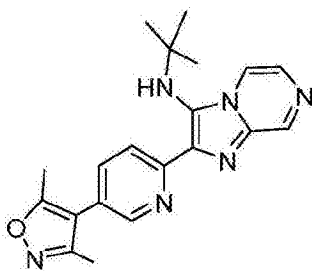


(35a)

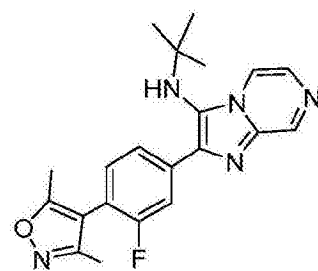
[0424]



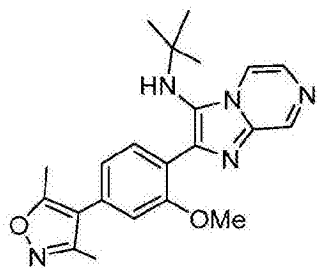
(UMB53)



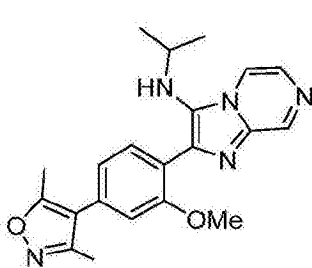
(UMB54)



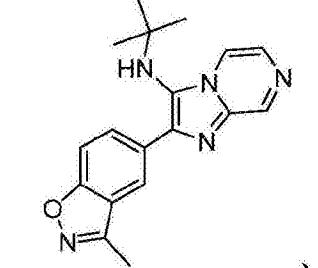
(UMB55)



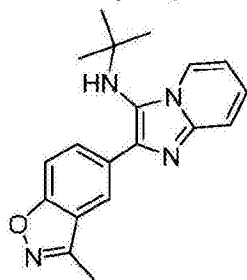
(39a)



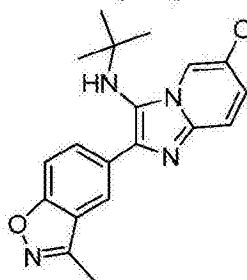
(40a)



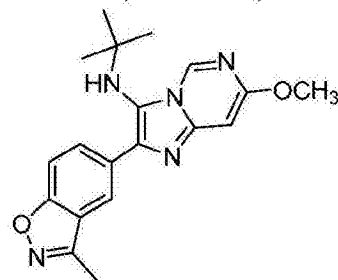
(UMB-33)



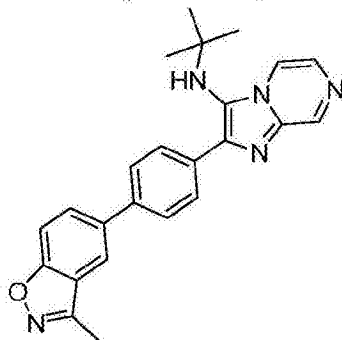
(UMB-34)



(UMB-35)



(UMB-36)

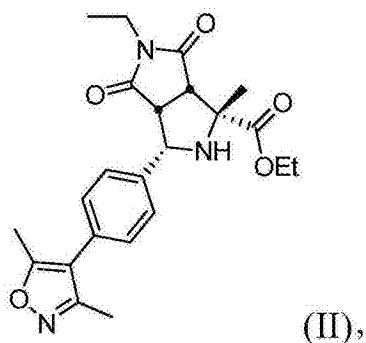


(UMB-42)

[0425] 或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药。

[0426] 本发明还提供了式(II)化合物：

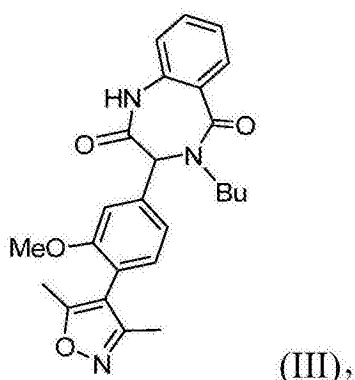
[0427]



[0428] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。在一些实施方案中,本发明提供了式(II)化合物及其药学上可接受的盐。

[0429] 本发明还提供式(III)化合物:

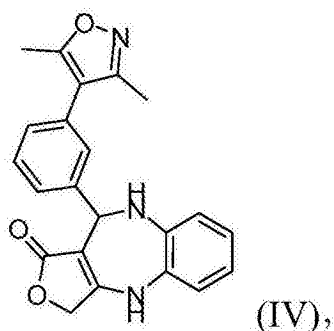
[0430]



[0431] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。在一些实施方案中,本发明提供了式(III)化合物及其药学上可接受的盐。

[0432] 本发明还提供了式(IV)化合物:

[0433]



[0434] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。在一些实施方案中,本发明提供了式(IV)化合物及其药学上可接受的盐。

[0435] 在一些实施方案中,本发明化合物是本文所述化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。在一些实施方案中,本发明化合物是本文所述化合物及其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本发明化合物是式(I)至(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。在

一些实施方案中,本发明化合物是式(I)至(IV)中任一个的化合物及其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,本发明化合物是式(I)化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。在一些实施方案中,本发明化合物是式(I)化合物及其药学上可接受的盐。

[0436] 本发明化合物是含溴结构域蛋白的抑制剂。在一些实施方案中,本发明化合物结合至含溴结构域蛋白。不希望受到任何特定理论的束缚,认为本发明化合物结合至含溴结构域蛋白的溴结构域的结合口袋中。在一些实施方案中,本发明化合物通过模仿组蛋白乙酰基-赖氨酸残基与溴结构域的结合口袋之间的相互作用而结合至该溴结构域的结合口袋。在一些实施方案中,本发明化合物结合至溴结构域的apo结合口袋。在一些实施方案中,本发明化合物共价结合至所述含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物非共价地结合至所述含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物可逆地结合至所述含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物非可逆地结合至所述含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,本发明化合物由于与含溴结构域蛋白结合而抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,本发明化合物由于结合至含溴结构域蛋白的溴结构域而抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,本发明化合物特异性地结合至含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物特异性地结合至含溴结构域蛋白的溴结构域。在一些实施方案中,特异性地结合至含溴结构域蛋白的本发明化合物显示出相比于一种或多种其他蛋白或一种或多种其他含溴结构域蛋白,对含溴结构域蛋白更强的结合亲和力。在一些实施方案中,本发明化合物非特异性地结合至含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物非特异性地结合至含溴结构域蛋白的溴结构域。在一些实施方案中,本发明化合物降低转录延伸。在一些实施方案中,本发明化合物干扰含溴结构域蛋白的亚细胞定位。在一些实施方案中,本发明化合物减少染色质结合。在一些实施方案中,本发明化合物抑制组蛋白H4Kac肽与含溴结构域蛋白的溴结构域的结合。在一些实施方案中,本发明化合物与在含溴结构域蛋白的溴结构域上的进化上保守的天冬酰胺形成一个或多个氢键。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD4或BRD2;和所述天冬酰胺是在BRD4(1)上的Asn140和在BRD2(2)上的Asn429。在一些实施方案中,本发明化合物竞争性结合细胞环境中的染色质。因此,预期本发明化合物可用于治疗与含溴结构域蛋白活性有关的疾病(例如,增殖性疾病)。

[0437] 可与本发明化合物结合且其活性可被本发明化合物抑制的含溴结构域蛋白包括,但不限于,本文所述的含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是溴和额外末端蛋白(BET)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD2。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD2(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD2(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD3。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD3(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD3(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD4。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD4(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD4(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRDT。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRDT(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRDT(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是TBP(TATA框结合蛋白)相关的因子蛋白(TAF)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是TAF1。在一些实施方案中,所述含溴结

构域蛋白是TAF1L。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是CREB-结合蛋白(CBP)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是E1A结合蛋白p300(EP300)。

[0438] 本发明化合物与含溴结构域蛋白的结合亲和力可使用本领域已知的方法(例如,等温滴定量热法(ITC))确定本发明化合物和含溴结构域蛋白的加合物的解离常数(K_d)值进行测定。在一些实施方案中,该加合物包含本发明化合物和含溴结构域蛋白,其彼此结合(例如,共价或非共价结合)。在一些实施方案中,该加合物的 K_d 值最多约100 μ M、最多约30 μ M、最多约10 μ M、最多约3 μ M、最多约1 μ M、最多约300nM、最多约100nM、最多约30nM、最多约10nM、最多约3nM或最多约1nM。在一些实施方案中,该加合物的 K_d 值至少约1nM、至少约10nM、至少约100nM、至少约1 μ M、至少约10 μ M或至少约100 μ M。上述范围的组合(例如,最多约10 μ M且至少约1nM)也在本发明的范围内。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,该加合物的 K_d 值最多约10 μ M。在一些实施方案中,该加合物的 K_d 值最多约300nM。在一些实施方案中,该加合物的 K_d 值最多约100nM。

[0439] 在一些实施方案中,本文所述含溴结构域蛋白的活性被本发明化合物抑制。含溴结构域蛋白的活性被本发明化合物的抑制可通过当本发明化合物或其药物组合物与含溴结构域蛋白直接或间接接触时的本发明化合物的半数最大抑制浓度(IC_{50})值进行测定。可使用本领域已知的方法获得该 IC_{50} 值,例如,在 α 测试中将PEG-生物素化JQ1从BRD蛋白上竞争掉。在一些实施方案中,本发明化合物的 IC_{50} 值最多约1mM、最多约300 μ M、最多约100 μ M、最多约30 μ M、最多约10 μ M、最多约3 μ M、最多约1 μ M、最多约300nM、最多约100nM、最多约30nM、最多约10nM、最多约3nM或最多约1nM。在一些实施方案中,本发明化合物的 IC_{50} 值至少约1nM、至少约3nM、至少约10nM、至少约30nM、至少约100nM、至少约300nM、至少约1 μ M、至少约3 μ M、至少约10 μ M、至少约30 μ M、至少约100 μ M、至少约300 μ M或至少1mM。上述范围的组合(例如,最多约300 μ M且至少约1 μ M)也在本发明的范围内。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,本发明化合物的 IC_{50} 值最多约300 μ M。在一些实施方案中,本发明化合物的 IC_{50} 值最多约30 μ M。在一些实施方案中,本发明化合物的 IC_{50} 值最多约10 μ M。

[0440] 本发明化合物可选择性地抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,选择性抑制含溴结构域蛋白的活性的本发明化合物显示出相比于一种或多种其他蛋白或一种或多种其他含溴结构域蛋白,对含溴结构域蛋白更强的抑制活性。

[0441] 本发明化合物对含溴结构域蛋白和另一蛋白(例如,另一含溴结构域蛋白)的选择性可通过以下测定:本发明化合物抑制所述另一蛋白的活性的 IC_{50} 值与本发明化合物抑制所述含溴结构域蛋白的活性的 IC_{50} 值的商。本发明化合物对含溴结构域蛋白和另一蛋白(例如,另一含溴结构域蛋白)的选择性也可通过以下测定:本发明化合物和所述另一蛋白的加合物的 K_d 值与本发明化合物和所述含溴结构域蛋白的加合物的 K_d 值的商。在一些实施方案中,所述选择性至少约1倍、至少约2倍、至少约5倍、至少约10倍、至少约30倍、至少约100倍、至少约300倍、至少约1,000倍、至少约3,000倍、至少约10,000倍、至少约30,000倍或至少约100,000倍。在一些实施方案中,所述选择性最多约100,000倍、最多约10,000倍、最多约1,000倍、最多约100倍、最多约10倍或最多约1倍。上述范围的组合(例如,至少约2倍且最多约10,000倍)也在本发明的范围内。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,所述选择性至少约2倍。在一些实施方案中,所述选择性至少约10倍。在一些实施方案中,所述选择性至少约100倍。在一些实施方案中,本发明化合物选择性地抑制本文所述的含溴结构域蛋白。在

一些实施方案中,本发明化合物选择性地抑制BET蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物选择性地抑制BRD2。在一些实施方案中,本发明化合物选择性地抑制BRD3。在一些实施方案中,本发明化合物选择性地抑制BRD4。在一些实施方案中,本发明化合物选择性地抑制BRDT。在一些实施方案中,本发明化合物选择性地抑制TAF蛋白(例如,TAF1或TAF1L)、CBP和/或EP300。在一些实施方案中,所述本发明化合物是两种或多种含溴结构域蛋白的非选择性抑制剂。

[0442] 本领域已知的是,含溴结构域蛋白涉及较宽范围的疾病。例如,BRD3和BRD4分别针对BRD3NUT中线癌和BRD4NUT中线癌,BRDT针对的是精子形成,而CBP针对的是混合谱系白血病(MLL)。因此,本发明化合物预期用于治疗 and/或预防与含溴结构域蛋白相关的疾病或作为男性避孕药。

[0443] 药物组合物、试剂盒和给药

[0444] 本发明提供了药物组合物,其包含本发明化合物(例如,式(I)-(IV)中任一个的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药),和任选地药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和任选地药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含式(II)化合物或其药学上可接受的盐,和任选地药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含式(II)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含式(III)化合物或其药学上可接受的盐,和任选地药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含式(III)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含式(IV)化合物或其药学上可接受的盐,和任选地药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本发明药物组合物包含式(IV)化合物或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0445] 在一些实施方案中,本发明化合物在该药物组合物中以有效量提供。在一些实施方案中,所述有效量是治疗有效量。在一些实施方案中,所述有效量是预防有效量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防疾病(例如,本文所述疾病)的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防与含溴结构域蛋白有关的疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防与含溴结构域蛋白有关的疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防增殖性疾病(例如,本文所述增殖性疾病)的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗增殖性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防癌症(例如,本文所述癌症)的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗癌症的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防肺癌(例如,小细胞肺癌或非小细胞肺癌)的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗肺癌的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防良性肿瘤(例如,本文所述良性肿瘤)的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗良性肿瘤的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防与血管发生有关的疾病或过程的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗与血管发生有关的疾病或过程的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防炎性疾病(例如,本文所述炎

性疾病)的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗炎性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防自身免疫性疾病(例如,本文所述自身免疫性疾病)的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗自身免疫性疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效治疗和/或预防糖尿病(例如,1型糖尿病、2型糖尿病和妊娠糖尿病)、肥胖症、脂肪肝(NASH或其他)、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、髓母细胞瘤(medullo)、动脉粥样硬化、动脉支架闭塞、心力衰竭、恶病质、移植物抗宿主病、与含溴结构域蛋白有关的传染病、寄生虫引起的传染病、疟疾、锥虫、炎性疾病或雄性能育性的量。

[0446] 化合物的有效量可在以下范围内变化:约0.001mg/kg至约1000mg/kg,每天或每若干天给药一次或多次剂量(根据给药方式)。在一些实施方案中,每剂量的有效量的变化范围是约0.001mg/kg至约1000mg/kg、约0.01mg/kg至约750mg/kg、约0.1mg/kg至约500mg/kg、约1.0mg/kg至约250mg/kg,和约10.0mg/kg至约150mg/kg。

[0447] 本发明化合物的有效量可为在受试者或细胞中有效抑制含溴结构域蛋白活性的量。本发明化合物的有效量也可为在受试者或细胞中有效抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合的量。本发明化合物的有效量还可为在受试者或细胞中有效调节(例如,下调)受含溴结构域蛋白调节的基因的表达(例如,转录)的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效抑制含溴结构域蛋白的活性、有效抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合,和/或有效抑制受含溴结构域蛋白调节的基因的转录至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%的量。在一些实施方案中,所述有效量是有效抑制含溴结构域蛋白的活性、有效抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合,和/或有效抑制受含溴结构域蛋白调节的基因的转录最多约90%、最多约80%、最多约70%、最多约60%、最多约50%、最多约40%、最多约30%、最多约20%或最多约10%的量。上述范围的组合(例如,至少约20%和最多约50%)也在本发明的范围内。在一些实施方案中,含溴结构域蛋白的活性、含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合,和/或受含溴结构域蛋白调节的基因的转录被有效量的本发明化合物抑制上述百分比或百分比范围。

[0448] 在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是受溴和额外末端蛋白(BET)调节的基因。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD2。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD2(1)。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD2(2)。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD3。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD3(1)。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD3(2)。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD4。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD4(1)。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRD4(2)。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRDT。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRDT(1)。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是BRDT(2)。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是受TBP(TATA框结合蛋白)-相关因子蛋白(TAF)调节的基因。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是TAF1。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是TAF1L。在一些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是受CREB-结合蛋白(CBP)调节的基因。在一

些实施方案中,受含溴结构域蛋白调节的基因是受E1A结合蛋白p300(EP300)调节的基因。

[0449] 本文所述药物组合物可通过药理学领域任何已知的方法制备。通常,这种制备方法包括以下步骤:将本文所述化合物(即,所述“活性成分”)与载体或赋形剂,和/或一种或多种其他助剂组合,然后,如果必须和/或需要,将该产物成型和/或包装成所需的单-或多剂量单位。

[0450] 药物组合物可以单一单位剂量和/或多个单一单位剂量进行制备、包装和/或散装出售。“单位剂量”是包含预定量活性成分的药物组合物的离散量(discrete amount)。所述活性成分的量通常等于将给药至受试者的活性成分的剂量和/或该剂量的简单分数,例如,该剂量的二分之一或三分之一。

[0451] 在本发明药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任意额外的成分的相对量将根据所治疗的受试者的特性、大小和/或病症而变化且进一步地根据该组合物的给药途径而变化。该组合物可包含0.1%至100%(w/w)的活性成分。

[0452] 在制备所提供的药物组合物中所用的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、结合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂(例如可可脂和栓剂蜡)、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可存在于该组合物中。

[0453] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0454] 示例性的造粒剂和/或分散剂包括土豆淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉羟乙酸钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘浆、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基-吡咯烷酮)(交联维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉羟乙酸钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0455] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、皂土(例如,膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如,硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三醋精单硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸、单硬脂酸甘油酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如,羧基聚亚甲基(carboxy polymethylene)、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如,羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Tween[®] 20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(Tween[®] 60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(Tween[®] 80)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span[®] 40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span[®] 60)、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span[®] 65)、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯(Span[®] 80)、聚氧乙烯酯(例如,聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij[®] 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛

硬脂酸酯和Solutol[®])、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如,Cremophor[®])、聚氧乙烯醚(例如,聚氧乙烯月桂基醚(Brij[®] 30))、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯,月桂基硫酸钠、Pluronic[®] F-68、泊洛沙姆P-188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠和/或其混合物。

[0456] 示例性的结合剂包括淀粉(例如,玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如,蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然和合成树胶(例如,阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰藓提取物、panwar胶、印度胶(ghatti gum)、芒麻胶(mucilage of isapol husks)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum[®])和落叶松阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan))、海藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、乙醇和/或其混合物。

[0457] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原生动物防腐剂、乙醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。在一些实施方案中,所述防腐剂是抗氧化剂。在其他实施方案中,所述防腐剂是螯合剂。

[0458] 示例性的抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟苯甲醚、丁羟甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0459] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如,乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如,柠檬酸单水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、和酒石酸及其盐和水合物。示例性的抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苄索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0460] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0461] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚化合物、双酚、三氯叔丁醇、羟基苯甲酸酯和苯基乙醇。

[0462] 示例性的酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β -胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0463] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁胺、西曲溴铵、丁羟茴香醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant[®] Plus、Phenonip[®]、对羟苯甲酸甲酯、Germall[®] 115、Germaben[®] II、Neolone[®]、Kathon[®]和Euxyl[®]。

[0464] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、

乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸钙、磷酸氢化钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇及其混合物。

[0465] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、甘油山萘酸酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及其混合物。

[0466] 示例性的天然油包括杏仁(almond)、苦杏仁(apricot kernel)、鳄梨、巴西棕榈树(babassu)、佛手柑、黑加仑种子、琉璃苣、杜松、甘菊、芸苔、香菜、腊棕榈、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱼肝油、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻子、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷核油(kukui nut)、杂交薰衣草(lavandin)、薰衣草(lavender)、柠檬、草澄茄、夏威夷果(macademia nut)、锦葵、芒果核、白芒花籽(meadowfoam seed)、貂、肉豆蔻、橄榄、橙、罗非鱼(orange roughy)、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟子、南瓜子、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、山茶花(sasquana)、香薄荷、沙棘、芝麻、牛油树脂、有机硅、大豆、向日葵、茶树、薊、椿(tsubaki)、岩石草、胡桃和麦芽油。示例性的合成油包括,但不限于,硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲基硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油及其混合物。

[0467] 用于口服和胃肠外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性成分,所述液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂(例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物)。除了惰性稀释剂,该口服组合物可包含佐剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在胃肠外给药的一些实施方案中,将本发明的缀合物与增溶剂混合,所述增溶剂例如Cremophor[®]、醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其混合物。

[0468] 可注射制剂,例如,无菌注射水性或油性混悬液可根据本领域已知的方法,使用适当的分散剂或湿润剂和悬浮剂进行配制。所述无菌注射制剂可为在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或乳液,例如,在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受载剂和溶剂是水、U.S.P. 林格氏溶液、和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为了这一目的,任意刺激性小的不挥发油均可被采用,包括合成的单-或二-甘油酯。此外,脂肪油(例如油酸)可用于制备注射剂。

[0469] 所述可注射制剂可通过以下进行灭菌,例如,通过细菌截留过滤器(bacterial-retaining filter)过滤或通过加入无菌固体组合物形式的灭菌剂,其在使用前可被溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0470] 为了延长药物疗效,通常期望减慢皮下或肌肉注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形物的液体悬浮液来实现。该药物的吸收速率取决于其溶解速率,这又可能取决于晶体大小和结晶形式。或者,胃肠外施用的药物形式的延迟吸收可通过将该药物溶解或悬浮于油性载剂中而实现。

[0471] 直肠或阴道给药的组合物通常为栓剂,其可通过将本发明的缀合物与合适的无刺激性的赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡,其在常温为固体,但在体温为液体,并因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性成分)混合进行制备。

[0472] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在该固体剂型中,将该活性成分与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或(a)填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(b)粘合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)湿润剂,例如甘油,(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、土豆或木薯淀粉、海藻酸、一些硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂,例如石蜡,(f)吸收促进剂,例如季铵化合物,(g)湿润剂,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸收剂,例如高岭土和膨润土,和(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物进行混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可包含缓冲剂。

[0473] 相似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用例如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的赋形剂。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳(例如肠溶衣和药理学领域熟知的其他包衣)进行制备。它们可任选地包含遮光剂且可为这样的组合物,其任选地以延迟的方式,仅在或优选地在肠道的特定部分释放活性成分。可使用的包封组合物的实例包括聚物质和蜡。相似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用例如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的赋形剂。

[0474] 所述活性成分可与一种或多种上述赋形剂形成微胶囊形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的所述固体剂型可用包衣和壳(例如肠溶包衣、控释包衣和在药物制剂领域熟知的其他包衣)进行制备。在该固体剂型中,可将所述活性成分与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。这种剂型可包含,如一般实践,除惰性稀释剂之外的其他物质,例如,压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可包含缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂且可为这样的组合物,其任选地以延迟的方式,仅在或优选地在肠道的特定部分释放活性成分。可使用的包胶剂的实例包括聚物质和蜡。

[0475] 用于局部和/或透皮施用本发明化合物的剂型可包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,将该活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体或赋形剂和/或任意所需防腐剂和/或需要的缓冲剂混合。此外,本发明预期使用透皮贴剂,其通常具有将活性成分可控地递送至机体的附加优势。这种剂型可例如通过将活性成分溶解和/或分散于适当的介质中进行制备。或者或此外,所述速率可通过提供速率控制膜和/或将活性成分分散于聚合物基质和/或凝胶中进行控制。

[0476] 用于递送本文所述皮内药物组合物的合适的装置包括短针装置,例如在美国专利4,886,499;5,190,521;5,328,483;5,527,288;4,270,537;5,015,235;5,141,496;和5,417,662中描述的那些。皮内组合物可用限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置进行给药,例如在PCT公开W0 99/34850中描述的那些及其功能等同物。或者或此外,常规注射器可用于皮内给药的经典曼托法。通过液体喷射注射器和/或通过刺穿角质层并产生到达真皮的射流的针将液体疫苗递送至真皮的快速注射装置是合适的。快速注射装置描述于,例如,美

国专利5,480,381;5,599,302;5,334,144;5,993,412;5,649,912;5,569,189;5,704,911;5,383,851;5,893,397;5,466,220;5,339,163;5,312,335;5,503,627;5,064,413;5,520,639;4,596,556;4,790,824;4,941,880;4,940,460;和PCT公开WO 97/37705和WO 97/13537。使用压缩气体以加速粉末形式的化合物穿过皮肤外层进行真皮的弹道粉末/颗粒递送装置是合适的。

[0477] 适用于局部给药的制剂包括,但不限于,液体和/或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、水包油和/或油包水乳剂,例如乳膏剂、软膏剂和/或糊剂,和/或溶液和/或混悬液。局部给药的制剂可,例如,包含约1%至约10%(w/w)的活性成分,但该活性成分的浓度可高达该活性成分在该溶剂中的溶解度极限。用于局部给药的制剂还可包含一种或多种本文所述的额外的成分。

[0478] 可将本发明药物组合物以适用于通过口腔进行肺部给药的制剂进行制备、包装和和/或出售。这种制剂可包括干颗粒,其包含活性成分且其具有约0.5至约7纳米或约1至约6纳米范围的直径。这种组合物以干粉剂的形式方便地进行给药,其使用包括干粉贮存器的装置,将推进剂流引导至所述干粉贮存器中以分散该粉末,和/或使用自推进溶剂/粉末分配容器,例如包含在密闭容器中溶于和/或悬浮于低沸点推进剂中的活性成分的装置。这种干粉剂包括颗粒,其中按重量计至少98%的颗粒具有大于0.5纳米的直径且按数量计至少95%的颗粒具有小于7纳米的直径。或者,按重量计至少95%的颗粒具有大于1纳米的直径和按数量计至少90%的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可包括固体细粉稀释剂(例如糖)且以单位剂量形式方便地提供。

[0479] 低沸点推进剂通常包括在大气压下具有低于65°F沸点的液体推进剂。通常,该推进剂可构成50-99.9%(w/w)的所述组合物,且所述活性成分可构成0.1至20%(w/w)的所述组合物。该推进剂可进一步包含额外的成分,例如液体非离子型和/或固体阴离子型表面活性剂和/或固体稀释剂(其可与包含活性成分的颗粒具有同量级的颗粒大小)。

[0480] 用于肺部递送的本发明药物组合物可提供溶液和/或混悬液液滴形式的活性成分。这种制剂可作为水性和/或稀醇溶液和/或混悬液进行制备、包装和/或出售,任选地无菌,其包含活性成分,且可使用任意喷雾和/或雾化装置方便地进行施用。这种制剂还可包含一种或多种额外的成分,包括,但不限于,调味剂,例如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯。通过这一给药途径提供的液滴可具有约0.1至约200纳米范围的平均直径。

[0481] 将本文所述用于肺部递送的制剂用于鼻内递送本发明药物组合物。另一适用于鼻内给药的制剂是粗粉,其包含活性成分并具有约0.2至500微米的平均粒径。这种制剂是通过从保持在鼻孔附近的粉末容器中快速吸入鼻道内进行给药的。

[0482] 经鼻给药的制剂可,例如,包含约至少0.1%(w/w)至至多100%(w/w)的活性成分,并可包含一种或多种本文所述的额外的成分。本发明药物组合物可以口腔给药制剂进行制备、包装和/或出售。这种制剂可,例如,为使用常规方法制备的片剂和/或锭剂形式,且可包含,例如,0.1至20%(w/w)的活性成分、包含口服溶解和/或降解的组合物的余量和任选地一种或多种本文所述的额外的成分。或者,口腔给药的制剂可包括含有活性成分的粉末和/或气溶胶化和/或雾化溶液和/或混悬液。当这种粉末状、气溶胶化和/或气溶胶化制剂分散时,其可具有约0.1至约200纳米范围的平均颗粒和/或液滴尺寸,且可进一步包含一种或多

种本文所述的额外的成分。

[0483] 本发明药物组合物可以眼部给药制剂进行制备、包装和/或出售。这种制剂可,例如,为滴眼剂的形式,其包含,例如,0.1/1.0%(w/w)活性成分在水性或油性液体载体或赋形剂中的溶液和/或混悬液。这种滴剂还可包含缓冲剂、盐和/或一种或多种本文所述的其他额外的成分。其他有用的眼部施用制剂包括包含微晶形式和/或脂质体制剂形式的活性成分的那些。滴耳剂和/或滴眼剂也旨在涵盖在本发明的范围内。

[0484] 尽管对本文所提供的药物组合物的描述主要涉及适用于给药至人的药物组合物,但本领域技术人员将理解,这种组合物通常适用于给药至各种动物。修改适用于给药至人的药物组合物以使得该组合物适用于给药至各种动物是熟知的,且本领域普通兽医可设计和/或用普通的试验实施这种修改。

[0485] 本文提供的化合物通常配制成为易于给药且剂量均一的剂量单位形式。但是,将理解,本发明组合物的总的每日剂量将由主治医生在合理的医学判断范围内来决定。对任意具体受试者或生物体而言的具体治疗有效量水平将取决于各种因素,包括所治疗的疾病和该疾病的严重性;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;该受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所采用的具体活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体活性成分组合使用或同时使用的药物;和医学领域中熟知的类似的因素。

[0486] 本文提供的化合物和组合物可通过任意途径进行给药,包括肠内(例如,口服)、胃肠外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、皮内、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)、经粘膜、经鼻、口腔、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾、鼻喷雾和/或气雾剂。特别考虑的途径是口服给药、静脉内给药(例如,全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供给的区域性给药、和/或直接给药至受影响部位。通常,最合适的给药途径将取决于各种因素,包括药剂的性质(例如,在胃肠道环境中的稳定性),和/或受试者的病症(例如,所述受试者是否能忍受口服给药)。在一些实施方案中,所述本发明化合物或药物组合物适合局部给药至受试者的眼睛。

[0487] 需要达到有效量的化合物的确切量因受试者而异,取决于,例如,受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或障碍的严重性、具体化合物的特性、给药方式等。所需剂量可以每日三次、每日两次、每日一次、每两天一次、每三天一次、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次进行递送。在一些实施方案中,所需剂量可使用多次给药进行递送(例如,两次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、十次、十一次、十二次、十三次、十四次或更多次给药)。

[0488] 在一些实施方案中,每日一次或多次给药至70kg成人的化合物的有效量可包括每单位剂型约0.0001mg至约3000mg、约0.0001mg至约2000mg、约0.0001mg至约1000mg、约0.001mg至约1000mg、约0.01mg至约1000mg、约0.1mg至约1000mg、约1mg至约1000mg、约1mg至约100mg、约10mg至约1000mg或约100mg至约1000mg的化合物。

[0489] 在一些实施方案中,本文所述化合物可在足以每日递送约0.001mg/kg至约100mg/kg、约0.01mg/kg至约50mg/kg、优选约0.1mg/kg至约40mg/kg、优选约0.5mg/kg至约30mg/kg、约0.01mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg,和更优选约1mg/kg至约25mg/kg受试者体重,每日一次或多次,以获得所需治疗和/或预防效果的剂量水平。

[0490] 将理解,本文所述的剂量范围为将所提供的药物组合物给药至成人提供指导。给药至例如儿童或青少年的量可由医生或本领域技术人员确定且可比施用至成人的量稍低或相同。

[0491] 还将理解,本文所述化合物或组合物可与一种或多种额外的药剂(例如,治疗和/或预防活性剂)组合进行给药。所述化合物或组合物可与额外的药物组合进行给药,所述额外的药剂提高它们的活性(例如,在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病、在有此需要的受试者中预防与含溴结构域蛋白有关的疾病、在有此需要的受试者中降低患有与含溴结构域蛋白有关的疾病的风险、在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性、在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合、在受试者或细胞中调控由含溴结构域蛋白所调节的基因的转录的活性(例如,效力和/或疗效))、生物利用度和/或安全性、降低耐药性、降低和/或改变它们的代谢、抑制它们的排泄和/或修改它们在受试者机体中的分布。还将理解,所用的疗法可实现对同一障碍所需的疗效,和/或其可实现不同的疗效。在一些实施方案中,包含本发明化合物和额外的药剂的本发明药物组合物显示出协同效果,该协同效果在包含所述化合物和额外的药剂中的一种(而非这两种)的药物组合物中是不存在的。

[0492] 可将化合物或组合物与一种或多种额外的药剂同时给药、在所述一种或多种额外的药剂之前或之后给药,其可用作,例如,组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。药剂包括小的有机分子,例如药物化合物(例如,由美国食品与药物管理局批准,提供在美国联邦法规汇编(CFR)中的人或兽用化合物)、肽类、蛋白、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、连接蛋白的小分子、糖蛋白、甾类、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在一些实施方案中,所述额外的药剂是用于治疗 and/或预防本文所述疾病的药剂。各额外的药剂可以该药剂确定的剂量和/或时间表进行给药。所述额外的药剂也可彼此一起和/或与本文所述化合物或组合物一起,以单一剂量进行给药或以不同剂量分别进行给药。在该方案中所采用的具体组合将考虑本发明化合物与额外的药剂的相容性和/或将实现的所需的治疗和/或预防效果。通常,预期所述额外的药剂在组合使用时所采用的水平是以不超过它们单独使用时的水平。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于它们单独使用时的水平。

[0493] 所述额外的药剂包括,但不限于,抗增殖剂、抗癌剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗菌剂、抗病毒剂、抗糖尿病药、抗过敏剂和止痛剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂是含溴结构域蛋白的抑制剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂选自(+)-JQ1、(-)-JQ1、I-BET和PFI-1。参见,例如,国际PCT专利申请公开,WO 2011/143669。在一些实施方案中,所述额外的药剂选自表观遗传或转录调节剂(例如,DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药(例如,紫杉烷类和长春花生物碱类)、激素受体调节剂(例如,雌激素受体调节剂和雄激素受体调节剂)、细胞信号转导通路抑制剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂)、蛋白稳定性的调节剂(例如,蛋白酶体抑制剂)、Hsp90抑制剂、糖皮质激素、全-反式视黄酸和其他促进分化的药剂。在一些实施方案中,本发明化合物或药物组合物可与抗癌疗法组合施用,所述抗癌疗法包括,但不限于,手术、放射治疗和化疗。

[0494] 本发明还包括的是试剂盒(例如,药物包)。所提供的试剂盒可包含本发明药物组

合物或化合物和容器(例如,小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分装包或其他适合的容器)。在一些实施方案中,所提供的试剂盒还可任选地包括第二容器,其包含用于稀释或混悬本发明药物组合物或化合物的药物赋形剂。在一些实施方案中,将在第一容器和第二容器中提供的本发明药物组合物或化合物组合以形成一个单位剂型。

[0495] 因此,在一个方面,提供的是包括第一容器的试剂盒,所述第一容器包含本文所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前药或其药物组合物。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防本文所述疾病(例如,与含溴结构域蛋白有关的疾病,例如增殖性疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在有此需要的受试者中治疗本文所述疾病(例如,与含溴结构域蛋白相关的疾病,例如增殖性疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在有此需要的受试者中预防本文所述疾病(例如,与含溴结构域蛋白相关的疾病,例如增殖性疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在有此需要的受试者中降低患本文所述疾病(例如,与含溴结构域蛋白相关的疾病,例如增殖性疾病)的风险。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中调节(例如,下调)基因的转录,所述基因受含溴结构域蛋白的调控。在一些实施方案中,所述试剂盒用于筛选化合物库以确定可用于本发明方法的化合物(例如,用于抑制含溴结构域蛋白的活性)。在一些实施方案中,所述试剂盒还包括使用本发明化合物或药物组合物的说明书。所述试剂盒也可包括管理机构(例如美国食品和药物管理局(FDA))要求的信息。在一些实施方案中,在该试剂盒中包括的信息是处方信息。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书提供了在有此需要的受试者中治疗和/或预防本文所述疾病(例如,与含溴结构域蛋白相关的疾病,例如增殖性疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书提供了在有此需要的受试者中治疗本文所述疾病(例如,与含溴结构域蛋白相关的疾病,例如增殖性疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书提供了在有此需要的受试者中预防本文所述的疾病(例如,与含溴结构域蛋白相关的疾病,例如增殖性疾病)。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书提供了在有此需要的受试者中降低患本文所述疾病(例如,与含溴结构域蛋白相关的疾病,例如增殖性疾病)的风险。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书提供了在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书提供了在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书提供了在受试者或细胞中调节(例如,下调)基因的转录,所述基因受含溴结构域蛋白的调控。在一些实施方案中,所述试剂盒和说明书提供了筛选化合物库以确定可用于本发明方法的化合物(例如,用于抑制含溴结构域蛋白的活性)。本发明的试剂盒可包含一种或多种本文所述的药剂作为分别的组合物。

[0496] 治疗方法和用途

[0497] 本发明提供了用于治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病(例如增殖性疾病)的方法。本发明还提供了抑制含溴结构域蛋白活性的方法、抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基结合的方法、和调节受含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)的方法。

[0498] 据报道,化合物JQ1是细胞渗透性的、有效的、小分子溴结构域抑制剂,其对含溴结构域蛋白的BET家族具有生物化学选择性,且涉及JQ1的化合物能够调节含溴结构域蛋白。参见,例如,国际PCT专利申请公开,W02011/143669。赖氨酸乙酰化已成为与细胞和疾病生物学广泛相关的信号传导修饰。靶向可逆地调节侧链乙酰化的酶在很多年间一直是药物研发的有效领域。到目前为止,已经成功的努力限定为在核染色质背景中提出的共价修饰的“撰写者”(乙酰基转移酶)和“擦除者”(组蛋白脱乙酰基酶)。对乙酰基-赖氨酸识别模块或溴结构域的抑制剂的研究较少。JQ1-BRD4的共结晶物结构的现有表征揭示了JQ1与BRD4的乙酰基-赖氨酸结合腔完美的形状互补性。JQ1与BRD4的串联溴结构域的结合是乙酰基-赖氨酸竞争性的并从人细胞的染色质中取代BRD4。BRD4的复发易位已在难治的遗传定义的人鳞状细胞癌亚型中观察到。JQ1与BRD4融合癌蛋白的竞争性结合引起在患者来源的细胞系和BRD-4依赖的癌的小鼠模型中的即时鳞状分化和特异性抗增殖作用。化合物I-BET(另一个溴结构域抑制剂)的类似性质也已被报道(Nicodeme等人,Nature 2010,468,1119-1123)。这些数据已建立了靶向表观遗传“读取器”的蛋白-蛋白相互作用的可行性并已提出了用于研发更广泛地遍布溴结构域蛋白家族的化学探针的通用化学平台。

[0499] 基因调控根本上受控于大分子的可逆、非共价装配。RNA聚合酶的信号转导需要高度有序的蛋白复合物,由能够解释染色质的翻译后修饰状态的装配因子在空间上进行调节。表观遗传读取器是结构多样的蛋白,且各表观遗传读取器具有一个或多个进化上保守的效应器模块,其识别组蛋白蛋白或DNA的共价修饰。在组蛋白尾部的赖氨酸残基(Kac)的 ϵ -N-乙酰化与开放的染色质结构和转录激活有关。乙酰基-赖氨酸的上下文特定的分子识别主要由溴结构域介导。

[0500] 含溴结构域蛋白作为转录因子复合物(例如,TBP(TATA框结合蛋白)-相关的因子1(TAF1)、CREB-结合蛋白(CBP或CREBBP)、P300/CBP-相关的因子(PCAF)和Gcn5)和表观遗传记忆的决定子的成分具有重要的生物意义。存在41种人蛋白,其含有总共57种不同的溴结构域。尽管存在大的序列差异,但是所有的溴结构域共享一个保守折叠,其包括由确定底物特异性的不同环区域(ZA和BC环)连接的4 α 螺旋(α_Z 、 α_A 、 α_B 和 α_C)的左侧束。与肽底物的共结晶物结构显示该乙酰基-赖氨酸由中央疏水腔识别并用存在于大多数含溴结构域中的天冬酰胺残基的氢键进行锚定。溴和额外末端蛋白(BET)家族(例如,BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)共享公共域结构,其包括两个显示出高水平序列保守性的N-端溴结构域和差异性更大的C-端募集区域。

[0501] 最近的研究已经建立了一个令人信服的靶向癌症中BRD4的理论。BRD4的功能是促进细胞周期进展,其在培养的癌细胞系中的敲除推动G1期阻滞。BRD4是转录延伸的重要介质,其用于募集正性转录延伸因子复合物(P-TEFb)。细胞周期蛋白依赖性激酶-9(P-TEFb的核心成分)是慢性淋巴细胞白血病中的有效靶点,且最近已被连接至c-Myc依赖性转录。存在于BRD4中的溴结构域募集P-TEFb至有丝分裂染色体,从而增加生长促进基因的表达。BRD4仍结合至在M/G1期表达的基因的转录起始位点,但其并未被发现出现在细胞周期中之后表达的基因的起始位点处。在增殖细胞中敲除BRD4已被证明导致G1期阻滞并通过降低对有丝分裂进展和存活重要的基因的表达水平进行凋亡。

[0502] 重要的是,BRD4最近已被确定为在人鳞状细胞癌的侵袭性形式中的复发t(15;19)染色体易位的成分。这种易位将BRD4的串联N端溴结构域表达为与睾丸核蛋白(NUT)的框内

嵌合体,从而在遗传上限定该NUT中线癌(NMC)。在患者来源的NMC细胞系中的功能性研究已经证实了BRD4-NUT癌蛋白在维持这一恶性肿瘤的特征繁殖优势和分化阻断中的重要作用。值得注意的是,BRD4-NUT基因表达的RNA沉默阻止增殖并促使伴有显著细胞角蛋白表达增加的鳞状分化。溴结构域也可下调Myc和其他转录因子,例如白介素7受体(IL7R)。这种观察结果强调的是含溴结构域蛋白抑制剂的效用和治疗潜力。

[0503] 在一个方面,本发明提供了在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白活性的方法。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是本文所述的含溴结构域蛋白(例如,BET蛋白,例如BRD2、BRD3、BRD4或BRDT)。在一些实施方案中,在受试者或细胞中的含溴结构域蛋白的活性用本发明方法抑制。在一些实施方案中,在受试者或细胞中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法抑制至少约1%、至少约3%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%。在一些实施方案中,在受试者或细胞中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法抑制最多约90%、最多约80%、最多约70%、最多约60%、最多约50%、最多约40%、最多约30%、最多约20%、最多约10%、最多约3%或最多约1%。上述范围的组合(例如,至少约10%且最多约50%)也在本发明的范围内。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,在受试者或细胞中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法选择性地抑制。在其他实施方案中,在受试者或细胞中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法非选择性地抑制。在一些实施方案中,所述细胞因子水平和/或组胺释放经本发明方法降低。

[0504] 在一些实施方案中,本文所述受试者是人。在一些实施方案中,所述受试者是经诊断患有与含溴结构域蛋白有关的疾病的人。在一些实施方案中,所述受试者是经诊断高于正常风险患有与含溴结构域蛋白有关的疾病的人。在一些实施方案中,所述受试者是疑似患有与含溴结构域蛋白有关的疾病的人。在一些实施方案中,所述受试者是动物。所述动物可为任一性别且可在发育的任意阶段。在一些实施方案中,所述受试者是鱼。在一些实施方案中,所述受试者是哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者是非人哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者是人或非人哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者是家养动物,例如狗、猫、牛、猪、马、绵羊或山羊。在一些实施方案中,所述受试者是伴侣动物,例如狗或猫。在一些实施方案中,所述受试者是家畜动物,例如牛、猪、马、绵羊或山羊。在一些实施方案中,所述受试者是动物园动物。在另一实施方案中,所述受试者是试验动物,例如啮齿动物(例如,小鼠、大鼠)、狗、猪或非人灵长类。在一些实施方案中,所述动物是基因工程动物。在一些实施方案中,所述动物是转基因动物。

[0505] 在一些实施方案中,所述细胞是体外的。在一些实施方案中,所述细胞是离体的。在一些实施方案中,所述细胞是体内的。

[0506] 在一些实施方案中,本发明方法包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本发明方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的本发明化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本发明方法包括向有此需要的受试者给药有效量的本发明药物组合物。在一些实施方案中,本发明方法包括向有此需要的受试者给药治疗有效量的本发明药物组合物。在一些实施方案中,本发明方法包括将细胞与有效量的本发明化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,本发明方法包括将细胞与有效量的本发明药物组合物接触。

[0507] 在一些实施方案中,本发明方法是体外方法。在一些实施方案中,本发明方法是离体方法。在一些实施方案中,本发明方法是体内方法。

[0508] 本发明的另一方面涉及在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合的方法。在一些实施方案中,所述组蛋白选自H1、H2A、H2B、H3、H4和H5。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合通过本发明方法抑制。

[0509] 在另一方面,本发明提供了在受试者或细胞中调控基因(例如,本文所述的基因)转录的方法,所述基因经含溴结构域蛋白调控。在一些实施方案中,本发明提供了在受试者或细胞中下调基因的转录的方法,所述基因经含溴结构域蛋白调控。不希望受任何具体理论的限制,本发明化合物和药物组合物可能干扰含溴结构域蛋白与该基因的转录起始位点的结合。在一些实施方案中,本发明化合物和药物组合物在该基因转录过程中干扰乙酰基-赖氨酸的识别。在一些实施方案中,本发明化合物和药物组合物在该基因转录过程中干扰乙酰基-赖氨酸的锚定。在一些实施方案中,在受试者或细胞中的基因转录是用本发明方法调控的,所述基因经含溴结构域蛋白调控。在一些实施方案中,在受试者或细胞中的基因转录是用本发明方法下调的,所述基因经含溴结构域蛋白调控。在一些实施方案中,含溴结构域蛋白调控的基因是癌基因。

[0510] 本发明的另一方面涉及在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病的方法。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病通过本发明方法进行治疗。

[0511] 在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是与含溴结构域蛋白的活性有关的疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是与含溴结构域蛋白的溴结构域的功能有关的疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是与含溴结构域蛋白的溴结构域有关的疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病经转录激活剂驱动。在一些实施方案中,所述转录激活剂是Myc。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病与NUT重排有关。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是增殖性疾病(例如,本文所述增殖性疾病)。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是癌症(例如,本文所述癌症)。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是肺癌、多发性骨髓瘤、神经母细胞瘤、结肠癌或卵巢癌。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是肺癌(例如,小细胞肺癌或非小细胞肺癌)。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病选自伯基特淋巴瘤、乳腺癌、结肠癌、神经母细胞瘤、胶质母细胞瘤多形性、MLL驱动的血病、慢性淋巴细胞白血病、NUT中线瘤和鳞状细胞癌。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是良性肿瘤(例如,本文所述良性肿瘤)。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是炎性疾病(例如,本文所述炎性疾病)。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫和/或原虫感染的炎症响应的疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病选自骨关节炎、急性痛风、多发性硬化、炎性肠病(例如,克罗恩氏病和溃疡性结肠炎)、神经炎症、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、痤疮、蜂窝织炎、闭塞性疾病、心脏瓣膜病、狭窄、再狭窄、支架内狭窄、冠状动脉病、充血性心脏衰竭、心绞痛、心肌缺血、血栓形成、脱发、肾炎、血管炎、动脉粥样硬化、

视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、垂体炎、甲状腺炎、败血病、败血病综合征、感染性休克、系统性炎症反应综合征(SIRS)、中毒性休克综合征、急性肺损伤、ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、急性肾功能衰竭、肝炎(例如,暴发性肝炎)、烧伤、胰腺炎(例如,急性胰腺炎)、手术后综合征、类肉状瘤病、赫克斯海默反应、脑炎、脊髓炎、脑膜炎、疟疾和与病毒感染相关的SIRS(例如流感、带状疱疹、单纯疱疹和冠状病毒)。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是急性或慢性胰腺炎。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是烧伤。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是炎性肠病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是神经炎症。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是自身免疫性疾病(例如,本文所述自身免疫性疾病)。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是类风湿关节炎。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病选自银屑病、系统性红斑狼疮、白癜风、大疱性皮肤病、肝硬化、胆汁性肝硬化、阿狄森氏病、移植器官的急性排斥、内毒素血症和多器官功能障碍综合征。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是与缺血-再灌注损伤有关的疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病选自心肌梗塞、脑血管缺血(中风)、急性冠脉综合征、肾再灌注损伤、器官移植、冠状动脉旁路移植术、心肺转流术的操作或肺、肾、肝、胃肠道或四肢末梢栓塞。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是经载脂蛋白A1(APOA1)的调节的脂质代谢紊乱。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病选自高胆固醇血症、动脉粥样硬化和阿尔茨海默氏病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是病毒感染。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病选自疱疹病毒、人乳头瘤病毒、腺病毒和/或痘病毒导致的传染病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是纤维变性疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病选自特发性肺纤维化、肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕疙瘩、硬皮病和心脏纤维化。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病选自糖尿病(例如,1型糖尿病、2型糖尿病和妊娠糖尿病)、肥胖症、脂肪肝(NASH或其他)、动脉粥样硬化、动脉支架闭塞、心力衰竭、恶病质、移植抗宿主病、与含溴结构域蛋白有关的传染病、寄生虫引起的传染病、疟疾、锥虫、炎性疾病和雄性能育性。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是与异常的Myc功能相关的疾病。在一些实施方案中,所述与含溴结构域蛋白有关的疾病是与白介素7受体(IL7R)相关的疾病。

[0512] 还在另一方面,本发明提供了在有此需要的受试者中降低患有与含溴结构域蛋白有关的疾病风险的方法。在一些实施方案中,患所述与含溴结构域蛋白有关的疾病的风险通过本发明方法降低。

[0513] 本发明的另一方面涉及在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白与免疫球蛋白(Ig)调控元件间的相互作用的方法。

[0514] 本发明的另一方面涉及筛选化合物库及其药学上可接受的盐以确定可用于本发明方法的化合物或其药学上可接受的盐的方法。在一些实施方案中,被确定的化合物用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防与含溴结构域蛋白有关的疾病。在一些实施方案中,被确定的化合物用于在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白有关的疾病。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在有此需要的受试者中治疗增殖性疾病。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在有此需要的受试者中治疗癌症。在一些实施方案中,所确定的化

合物用于在有此需要的受试者中治疗良性肿瘤。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在有此需要的受试者中治疗病理性的血管发生。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在有此需要的受试者中治疗炎性疾病。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在有此需要的受试者中治疗自身免疫性疾病。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在有此需要的受试者中降低患有与含溴结构域蛋白有关的疾病的风险。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合。在一些实施方案中,所确定的化合物用于在受试者或细胞中调控由含溴结构域蛋白所调节的基因的转录。在一些实施方案中,所述化合物库是本发明化合物库。在一些实施方案中,筛选库的方法包括获得至少两种不同的本发明化合物;和使用该不同的本发明化合物进行至少一种测试。在一些实施方案中,至少一种测试用于确定用于本发明方法的化合物。

[0515] 通常,筛选化合物库的方法涉及至少一种测试。在一些实施方案中,进行该测试以检测与治疗 and/或预防本文所述疾病相关、与抑制含溴结构域蛋白的活性相关、与抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合相关,和/或与调控受含溴结构域蛋白调节的基因的转录相关的一种或多种特征。这种特征可为所期望的特征(例如,被治疗的疾病、被预防的疾病、被降低的患病风险、被抑制的含溴结构域蛋白活性、被抑制的含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合或被调控的受含溴结构域蛋白的调节的基因的转录)。这种特征可为不希望的特征(例如,未被治疗的疾病、未被预防的疾病、未被降低的患病风险、未被抑制的含溴结构域蛋白活性、未被抑制的含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合或未被调控的受含溴结构域蛋白的调节的基因的转录)。该测试可为免疫测定,例如夹心型测定、竞争性结合测定、一步法直接测定、两步测定或印迹分析测定。进行至少一种测试的步骤可用机器执行或手动进行。在一些实施方案中,所述测试包括(a)将化合物库与含溴结构域蛋白接触;和(b)检测化合物库与所述含溴结构域蛋白的结合。在一些实施方案中,所述测试包括检测所述化合物库与所述含溴结构域蛋白的特异性结合。在一些实施方案中,所述测试包括检测所述化合物库与含溴结构域蛋白的溴结构域的特异性结合。在一些实施方案中,化合物库与所述含溴结构域蛋白检测到的结合用于确定用于本发明方法的化合物。在一些实施方案中,检测该结合的步骤包括使用差示扫描荧光测定(DSF)、等温滴定量热法(ITC)和/或放大的发光邻近均质测定(amplified luminescence proximity homogeneous assay, ALPHA)。进行至少一种测试的步骤可在体外、离体或体内的细胞(例如,癌症细胞)中进行。在一些实施方案中,进行至少一种测试的步骤在体外的细胞(例如,癌症细胞)中进行。在一些实施方案中,所述测试包括(a)将化合物库与细胞接触;和(b)检测细胞增殖的降低、细胞死亡的增加,和/或细胞分化的增加。在一些实施方案中,所述细胞死亡是凋亡性细胞死亡。在一些实施方案中,所述细胞分化是通过检测细胞角蛋白表达的增加确定的。在一些实施方案中,进行至少一种测试的步骤还可包括检测转录延伸的减少。

[0516] 在另一方面,本发明提供了本发明化合物和药物组合物在有此需要的受试者中治疗和/或预防本文所述疾病的用途。在一些实施方案中,本发明提供了本发明化合物和药物组合物在有此需要的受试者中治疗本文所述疾病的用途。

[0517] 本发明的另一方面涉及本发明化合物和药物组合物在有此需要的受试者中降低患本文所述疾病的风险的用途。

[0518] 还在另一方面,本发明提供了本发明化合物和药物组合物在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性的用途。

[0519] 本发明的另一方面涉及本发明化合物和药物组合物在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与组蛋白的乙酰基-赖氨酸残基的结合的用途。

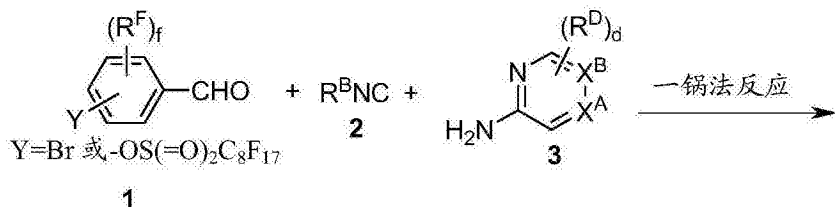
[0520] 还在另一方面,本发明提供了本发明化合物和药物组合物在受试者或细胞中调控由含溴结构域蛋白所调节的基因的转录的用途。

实施例

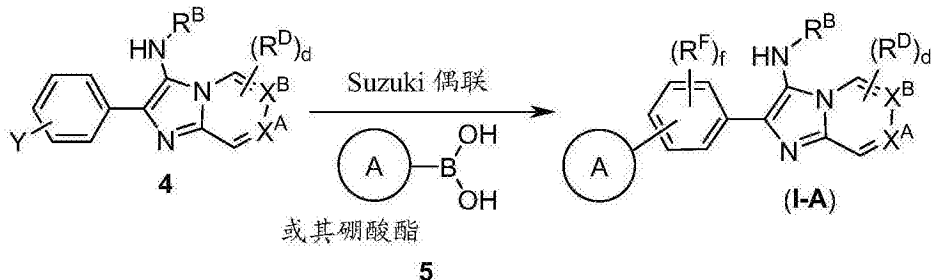
[0521] 为了更充分地理解本发明,阐述了以下实施例。在本申请中所述的合成和生物实施例是为了举例说明本文提供的化合物、药物组合物和方法而不应被解释为以任何方式限制它们的范围。

[0522] 实施例1.化合物的制备

[0523] 式(I)化合物(例如,式(I-A)化合物)及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,可以与Lu等人, QSAR Comb. Sci. 2004, 23, 827-835中所报道的类似方法进行制备,例如在下文反应式1中所列的合成顺序,其中 X^A 、 X^B 、环A、 R^B 、 R^D 、 R^F 、d和f如本文所定义。所述式(I)化合物(例如,式(I-B)化合物)及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,也可根据反应式2中所示的方法进行合成。或者,式(I)化合物及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药可根据本文所述的或本领域已知的其他方法进行制备。

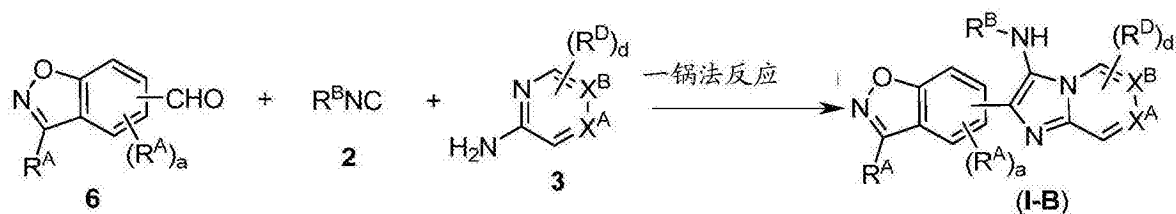


[0524]



[0525] 反应式1.式(I)化合物的示例性合成

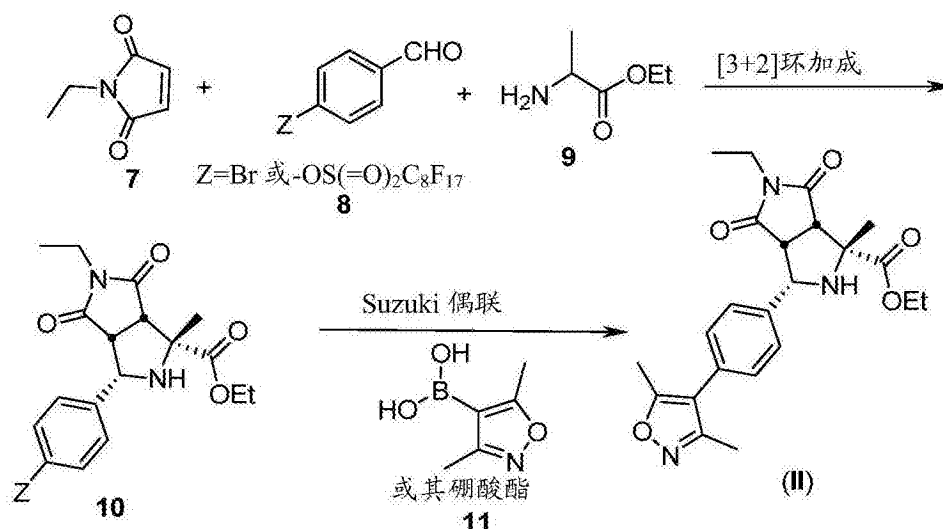
[0526]



[0527] 反应式2. 式(I)化合物的示例性合成

[0528] 式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药可通过Zhang等人, Tetrahedron Lett. 2005, 46, 1807-1810中类似的方法进行制备, 例如下文反应式3中所列的合成顺序。或者, 式(II)化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药可通过本文所述或本领域已知的其他方法进行制备。

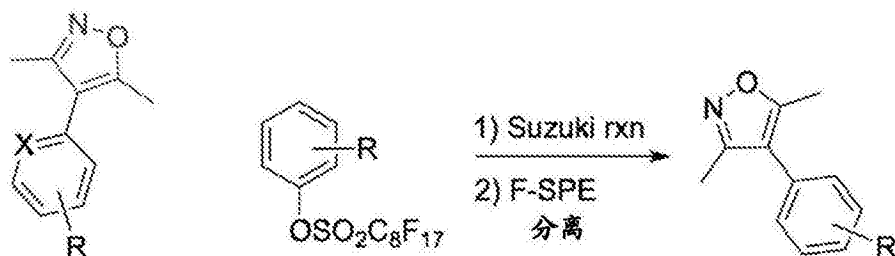
[0529]



[0530] 反应式3. 式(II)化合物的示例性合成

[0531] 异噁唑探针化合物通过以下制备: 使用Suzuki型偶联反应, 然后使用氟-固相萃取(F-SPE)来纯化反应中间体。在这种情况下, 将全氟辛基磺酸芳基酯($ArOSO_2(CF_2)_7CF_3$)与3, 5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯反应, 生成低分子量的化学系列。将所得化合物使用F-SPE纯化。初始化合物包括围绕苯基环系统的羰基官能团的位置异构体。

[0532]



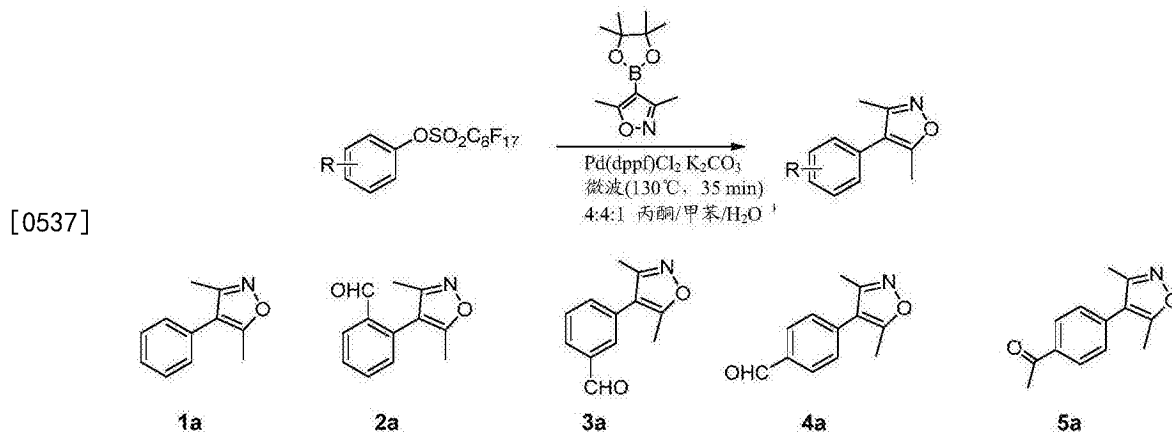
[0533] 反应式4. 异噁唑探针化合物的示例性合成

[0534] 一般方法

[0535] 所有的化学试剂(包括溶剂)购自商业供应商并原样使用。 ^1H NMR(300MHz)和 ^{13}C NMR(75MHz)波谱在Varian NMR波谱仪上记录。LC-MS在具有 C_{18} LC柱($5.0\mu m, 6.0 \times 50mm$)的

Agilent 2100系统上进行。流动相是MeOH(含0.05%三氟乙酸)和水(含0.05%三氟乙酸)的混合物。线性梯度始于75:25MeOH-H₂O,经5.0min至100%MeOH,以0.7mL/min的流速。所述色谱图在UV 210nm、254nm和365nm处记录。低分辨率质谱(LRMS)在APCI(大气压化学电离)上记录。快速色谱分离在用Agela硅胶(12g或20g,230-400 μ m)筒的YAMAZEN AI-580系统上进行。微波反应在Biotage Initiator 8系统上进行。

[0536] 化合物1a-5a的合成步骤。



[0538] 这些化合物是通过含氟芳基磺酸酯与硼酸酯的直接Suzuki偶联制备的。所述Suzuki偶联反应是通过下文所述的一般操作进行的。

[0539] 3,5-二甲基-4-苯基异噁唑(1a)。黄色油状化合物,58%产率,¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 7.15-7.62(m,5H),2.41(s,3H),2.25(s,3H);MS(APCI)m/z 174.1(M⁺+1)。

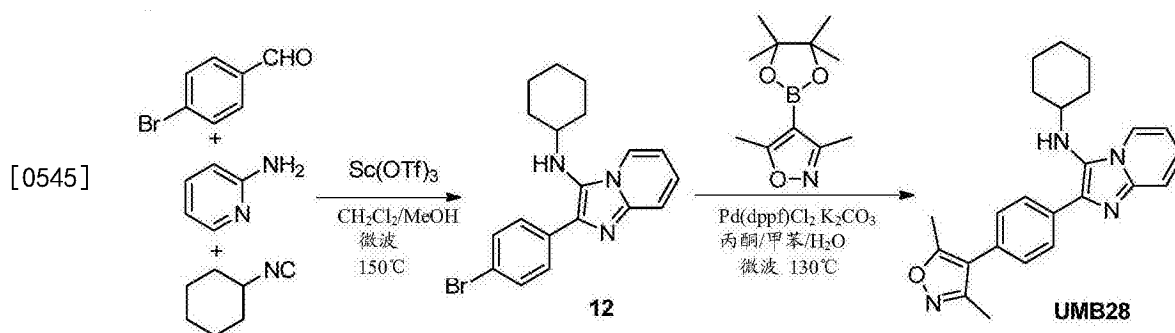
[0540] 2-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲醛(2a)。黄色油状化合物,17%产率,¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 9.92(s,1H),8.06(d,J=7.2Hz,1H),7.69(m,1H),7.54(m,2H),2.28(s,3H),2.16(s,3H);MS(APCI)m/z 202.1(M⁺+1)。

[0541] 3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲醛(3a)。黄色油状化合物,63%产率,¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 10.3(s,1H),7.91(d,1H),7.78(s,1H),7.71(d,1H),7.64(t,1H),2.42(s,3H),2.27(s,3H)。MS(APCI)m/z 202.2(M⁺+1)。

[0542] 4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯甲醛(4a)。黄色油状化合物,35%产率;¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 10.07(s,1H),7.99(m,2H),7.46(d,J=6.6Hz,2H),2.47(s,3H),2.31(s,3H);MS(APCI)m/z 202.1(M⁺+1)。

[0543] 1-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)乙酮(5a)。黄色油状化合物,60%产率,¹H NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.05(d,J=8.7Hz,2H),7.38(d,J=8.7Hz,2H),2.64(s,3H),2.44(s,3H),2.30(s,3H)。MS(APCI)m/z 216.2(M⁺+1)。

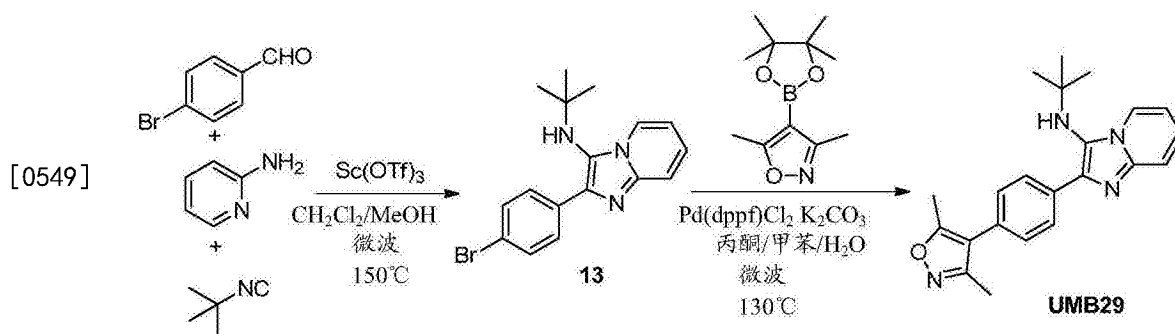
[0544] N-环己基-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB28)



[0546] 将4-溴苯甲醛(37mg, 0.4mmol)、2-氨基吡啶(24mg, 0.5mmol)、环己基异腈(32 μL , 0.5mmol)和催化剂 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10mg, 0.04mmol)在2mL 3:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ 中的混合物在 150°C 微波下加热60min。参见, 例如, Lu等人, QSAR Comb.Sci. 2004, 23, 827-835。将该反应混合物过滤, 并将残余物用乙酸乙酯洗涤。将浓缩的滤液用快速色谱(7:3己烷:EtOAc)纯化, 得到中间体**12**(88mg, 60%产率)。MS(APCI) m/z : 371.1($\text{M}+1$)⁺。

[0547] 将中间体**12**(37mg, 0.1mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯(33.6mg, 0.15mmol)、催化剂 $\text{Pd}(\text{pddf})\text{Cl}_2$ (8.2mg, 0.01mmol)和碱 K_2CO_3 (27.6mg, 0.2mmol)在2mL 4:4:1丙酮:甲苯: H_2O 溶剂中的混合物在 130°C 微波下加热60min。参见, 例如, Lu等人, QSAR Comb.Sci. 2004, 23, 827-835。将该反应混合物过滤, 并将该残余物用乙酸乙酯洗涤。将浓缩的滤液用快速色谱(5:5己烷:EtOAc)纯化, 得到化合物**UMB28**(25mg, 65%产率)。¹H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 8.18(m, 4H), 7.58(d, $J=6.0\text{Hz}$, 1H), 7.38(m, 2H), 7.16(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.36(s, 3H), 1.6(m, 6H), 1.2(m, 5H)ppm。¹³C NMR (75MHz, CDCl_3) δ 195.2, 165.1, 152.8, 129.2, 128.4, 124.0, 122.8, 116.6, 112.0, 57.6, 34.0, 25.2, 7.4ppm。MS(APCI) m/z : 387.2($\text{M}+1$)⁺。

[0548] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(**UMB29**)



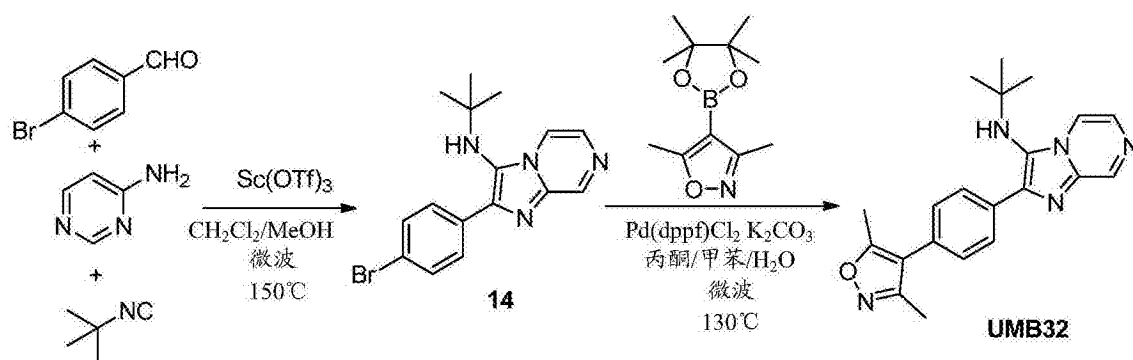
[0550] 将4-溴苯甲醛(37mg, 0.4mmol)、2-氨基吡啶(45.2mg, 0.48mmol)、叔丁基异氰酸酯(54.3 μL , 0.48mmol)和催化剂 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10mg, 0.04mmol)在2mL 3:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{H}_2\text{O}$ 中的混合物在 150°C 微波下加热60min。将该反应混合物过滤, 并将残余物用乙酸乙酯洗涤。将浓缩的滤液用快速色谱(7:3己烷:EtOAc)纯化, 得到中间体**13**(110mg, 79%产率)。MS(APCI) m/z : 345.1($\text{M}+1$)⁺。

[0551] 将中间体**13**(30mg, 0.09mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯(30mg, 0.135mmol)、催化剂 $\text{Pd}(\text{pddf})\text{Cl}_2$ (5.7mg, 0.007mmol)和碱 K_2CO_3 (25mg, 0.18mmol)在2mL的4:4:1丙酮:甲苯: H_2O 中的混合物在 130°C 微波下加热60min。将该反应混合物过滤, 并将残余

物用乙酸乙酯洗涤。将浓缩的滤液用快速色谱(7:3己烷:EtOAc)纯化,得到化合物UMB29(18.2mg,56%产率)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.18(m,1H),7.96(m,2H),7.47(m,1H),7.26(m,2H),7.12(m,1H),6.75(m,1H),2.39(s,3H),2.25(s,3H),1.00(s,9H)ppm。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ 215.9,201.1,200.7,177.8,128.9,128.4,123.4,118.2,30.4,24.5,11.7,7.7ppm。MS(APCI)m/z:361.2(M+1)⁺。

[0552] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(UMB32)

[0553]

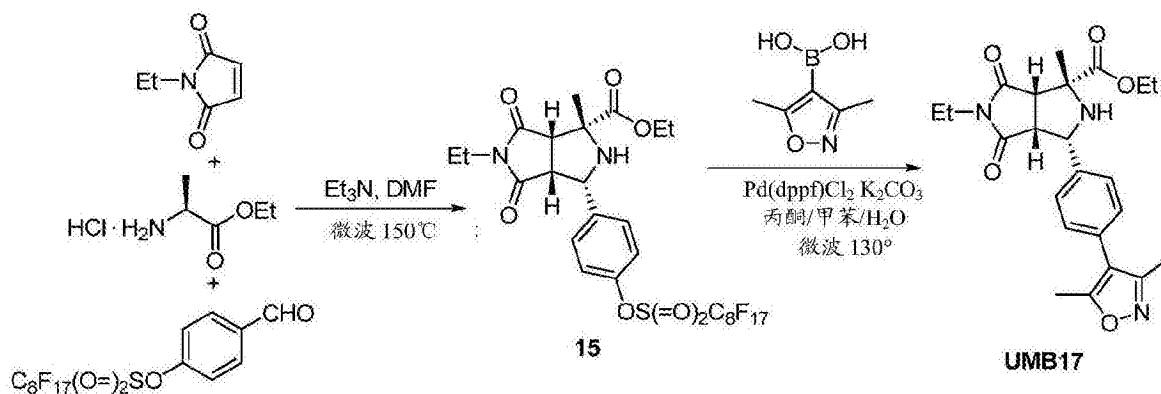


[0554] 将4-溴苯甲醛(37mg,0.4mmol)、4-氨基嘧啶(45.6mg,0.48mmol)、叔丁基异氰酸酯(54.3 μ L,0.48mmol)和催化剂Sc(OTf)₃(10mg,0.04mmol)在2mL的3:1CH₂Cl₂:H₂O中的混合物在150℃微波下加热60min。将该反应混合物过滤,并将残余物用乙酸乙酯洗涤。将浓缩的滤液用快速色谱(7:3己烷:EtOAc)纯化,得到中间体14(96mg,72%产率)。MS(APCI)m/z:346.1(M+1)⁺。

[0555] 将中间体14(30mg,0.09mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯(30mg,0.135mmol)、催化剂Pd(pddf)Cl₂(5.7mg,0.007mmol)和碱K₂CO₃(25mg,0.18mmol)在2mL的4:4:1丙酮:甲苯:H₂O中的混合物在130℃微波下加热60min。将该反应混合物过滤,并将残余物用乙酸乙酯洗涤。将浓缩的滤液用快速色谱(7:3己烷:EtOAc)纯化,得到化合物UMB32(16.3mg,50%产率)。¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.93(s,1H),8.10(d,J=6.0Hz,1H),7.95-8.08(m,2H),7.80(d,J=6.6Hz,1H),7.28(d,J=6.6Hz,2H),2.38(s,3H),2.24(s,3H),1.00(s,9H)ppm。¹³C NMR(75MHz,CDCl₃) δ 216.1,201.2,164.1,129.2,128.7,118.2,116.5,30.6,11.10,7.81ppm。MS(APCI)m/z:362.2(M+1)⁺。

[0556] (1R,3S,3aR,6aS)-3-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-5-乙基-1-甲基-4,6-二氧代八氢吡咯并[3,4-c]吡咯-1-甲酸乙酯(UMB17)

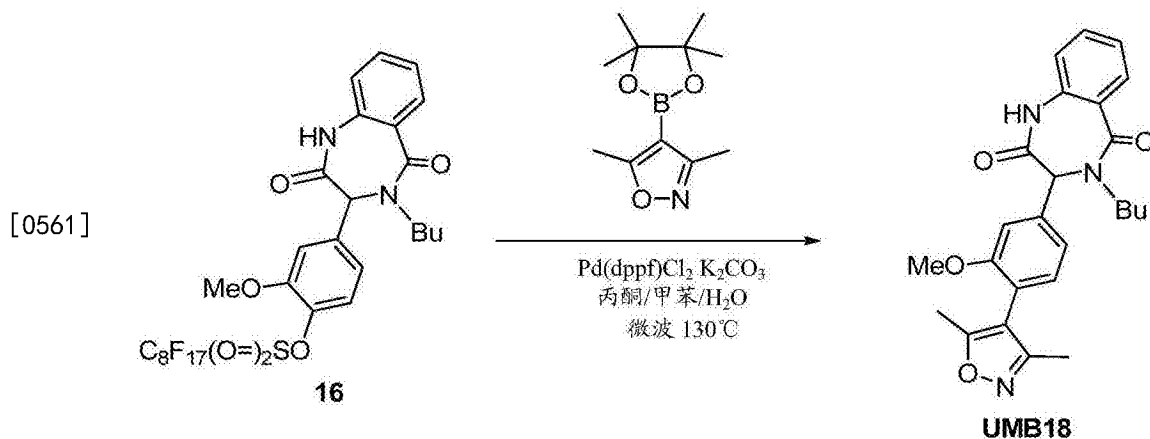
[0557]



[0558] 将N-乙基马来酰亚胺(37.5mg,0.3mmol)、L-丙氨酸乙酯盐酸盐(37mg,0.24mmol)、含氟苯甲醛(120.5mg,0.2mmol)和三乙胺(69 μL ,0.48mmol)在2mL DMF中的混合物在 150°C 微波下加热15min。水溶液处理后,将该浓缩的粗产物用快速色谱(8:2己烷:EtOAc)纯化,得到全氟辛基硫酸酯中间体15(124.3mg,75%产率)。

[0559] 将在2mL的4:4:1丙酮:甲苯: H_2O 中的所述全氟辛基硫酸酯中间体15(82.8mg,0.1mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸(21.1mg,0.15mmol)、 $\text{Pd}(\text{pddf})\text{Cl}_2$ (催化剂,65.1mg,0.08mmol)和 K_2CO_3 (碱,27.6mg,0.2mmol)在 130°C 微波下加热30min。将该反应混合物过滤,并将残余物用乙酸乙酯洗涤。将该滤液浓缩,并将所得残余物用快速色谱(7:3己烷:EtOAc)纯化,看得到化合物UMB17。 $\text{MS}(\text{APCI})m/z:426.5(\text{M}+1)^+$ 。

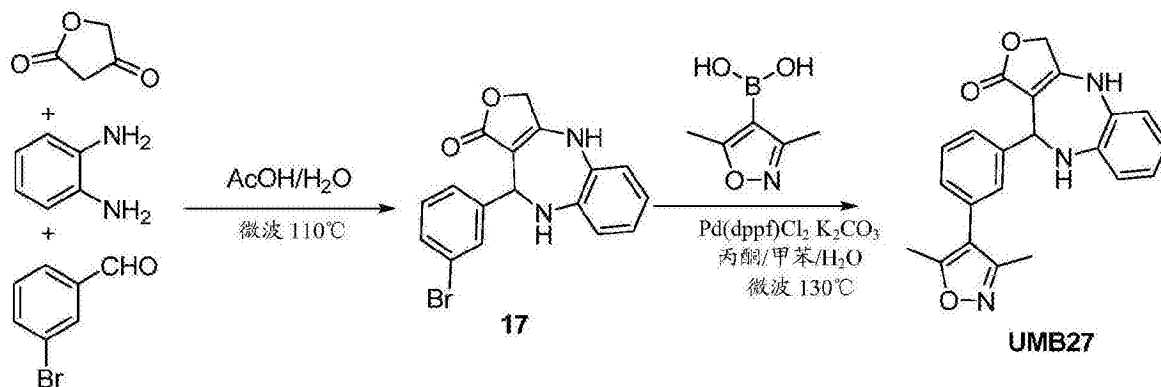
[0560] 2-丁基-3-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-甲氧基苯基)-2,3-二氢-1H-苯并[e][1,4]二氮杂环庚三烯-1,4(5H)-二酮(UMB18)



[0562] 该含氟磺酸酯起始原料16按Zhou等人,J.Comb.Chem.2010,12,206-214中报道的操作合成。将含氟磺酸酯16(167.3mg,0.2mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-硼酸频哪醇酯(67.2mg,0.3mmol)、 $\text{Pd}(\text{pddf})\text{Cl}_2$ (催化剂,16.4mg,0.02mmol)和 K_2CO_3 (碱,55.2mg,0.4mmol)在2mL的4:4:1丙酮:甲苯: H_2O 中的混合物在 130°C 微波下加热60min。将该反应混合物过滤,并将残余物用乙酸乙酯洗涤。将该滤液浓缩,并将所得残余物用快速色谱(7:3己烷:EtOAc)纯化,得到化合物UMB18。 $\text{MS}(\text{APCI})m/z:434.2(\text{M}+1)^+$ 。

[0563] 10-(3-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-3,4,9,10-四氢-1H-苯并[b]呋喃并[3,4-e][1,4]二氮杂环庚三烯-1-酮(UMB27)

[0564]

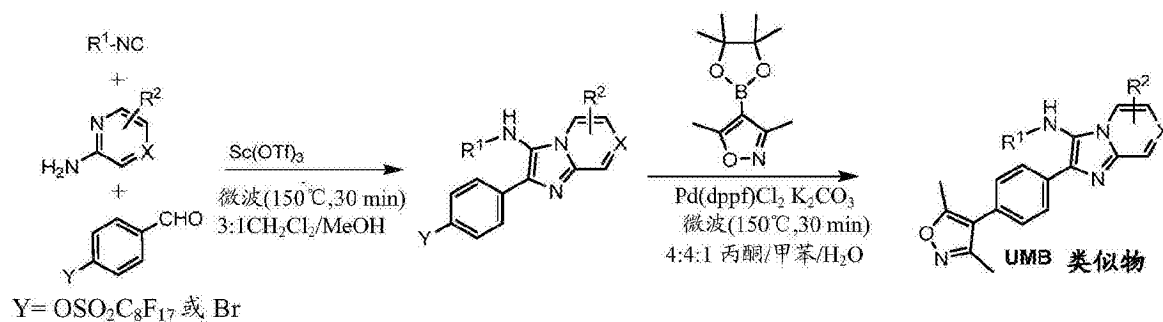


[0565] 将苯-1,2-二胺(54mg, 0.5mmol)、特窗酸(53.5mg, 0.5mmol)和乙酸(3μL, 0.05mmol)在1mL H₂O中的混合物在室温搅拌30min。然后加入3-溴苯甲醛(92.5mg, 0.5mmol)。将该反应混合物在110℃微波下加热10min。参见,例如,Wang等人,Tetrahedron 2011, 25, 4485-4493。将该反应混合物过滤,并将残余物用1mL的50%乙醇洗涤。将得到的固体用快速色谱(6:4EtOAc:己烷)纯化,得到中间体17(87mg, 49%产率)。MS(APCI)m/z: 357.2 (M+1)⁺。

[0566] 将中间体17(32mg, 0.09mmol)、3,5-二甲基异噁唑-4-基硼酸(19mg, 0.135mmol)、Pd(pddf)Cl₂(催化剂, 5.7mg, 0.007mmol)和K₂CO₃(碱, 25mg, 0.18mmol)在2mL 4:4:1丙酮:甲苯:H₂O中的混合物在130℃微波下加热30min。将该反应混合物过滤,并将残余物用乙酸乙酯洗涤。将该滤液浓缩,并将所得残余物用快速色谱(6:4EtOAc:己烷)纯化,得到化合物UMB27(18mg, 54%产率)。MS(APCI)m/z: 374.1 (M+1)⁺。

[0567] 其他UMB类似物的合成和表征

[0568]



	产物	X	R ¹	R ²
	UMB11	CH ₄	PhCH ₂	H
	12a	CH	H	H
	13a	CH	PhCH ₂	Me
	UMB20	CH	PhCH ₂	Cl
	UMB21	7-N	PhCH ₂	H
	UMB28	CH ₄	<i>c</i> -C ₆ H ₁₁	H
	UMB30	CH	<i>p</i> -EtC ₆ H ₄	H
	UMB23	CH	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	Cl
	UMB24	6-N	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	7-OMe
	UMB25	7-N	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H
[0569]	21a	7-N	(S)-1-PhEt	H
	24a	7-N	-CH ₂ CO ₂ tBu	H
	UMB29	CH	<i>t</i> -Bu	H
	UMB31	CH	<i>t</i> -Bu	Cl
	27a	CH	<i>t</i> -Bu	6-Me
	28a	CH	<i>t</i> -Bu	8-CF ₃
	29a	CH	<i>t</i> -Bu	6-CO ₂ CH ₂
	30a	CH	<i>t</i> -Bu	6-COOH
	UMB56	6-N	<i>t</i> -Bu	H
	UMB32	7-N	<i>t</i> -Bu	H
	33a	8-N	<i>t</i> -Bu	H
	UMB57	7-N	<i>i</i> -Pr	H
	35a	7-N	<i>n</i> -Bu	H

[0570] N-苄基-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB11)。黄棕色固体,52%产率,¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.24(d,1H),7.72(d,2H),7.66(d,1H),7.58(d,2H),7.53(t,1H),7.42(t,1H),7.22(m,5H),4.21(s,2H),3.15(s,1H),2.42(s,3H),2.37(s,3H);MS(APCI)m/z 395.2(M⁺+1)。

[0571] 2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(12a)。36%产率,¹H-NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.06(m,3H),7.55(m,2H),7.36(d,J=6.3Hz,2H),7.15(m,1H),6.83(m,1H),3.45(2,2H),2.44(s,3H),2.31(s,3H)。MS(APCI)m/z 305.1(M⁺+1)。

[0572] N-苄基-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(13a)。黄色固体,45%产率,¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 7.99(d,1H),7.96(d,1H),7.62(s,1H),7.39(d,2H),7.27(m,5H),6.97(d,2H),4.14(s,2H),3.42(s,1H),2.44(s,3H),2.36(s,3H),2.28(s,3H)。MS(APCI)m/z 409.2(M⁺+1)。

[0573] N-苄基-6-氯-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB20)。15%产率,¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.85(s,1H),8.12(d,2H),8.05(d,1H),8.02(d,1H),7.96(d,2H),7.34(m,5H),4.22(s,2H),3.51(s,1H),2.42(s,3H),2.37(s,3H);MS(APCI)m/z 429.1(M⁺+1)。

[0574] N-苄基-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]-吡嗪-3-胺(UMB21)。16%产率,¹H NMR(300MHz,CDCl₃) δ 8.11(d,1H),8.05(d,1H),8.01(s,1H),7.92(d,

2H), 7.52(d, 2H), 7.42(t, 1H), 7.28(m, 5H), 4.22(s, 2H), 3.51(s, 1H), 2.43(s, 3H), 2.37(s, 3H); MS(APCI)m/z 396.2(M⁺+1)。

[0575] N-环己基-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB28)。19%产率, ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ8.11(d, 1H), 8.05(d, 2H), 7.57(d, 1H), 7.35(d, 2H), 7.08(t, 1H), 6.81(t, 1H), 3.01(s, 1H), 2.42(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.12(m, 11H); MS(APCI)m/z 387.2(M⁺+1)。

[0576] 2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-N-(4-甲氧基苯基)咪唑并-[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB30)。20%产率, ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ8.03(d, J=8.4Hz, 2H), 7.80(d, J=6.6Hz, 1H), 7.59(d, J=9Hz, 1H), 7.21(d, J=8.4Hz, 2H), 7.17(t, 1H), 6.75(d, J=6.6Hz, 2H), 6.73(t, 1H), 6.50(d, J=6.6Hz, 2H), 5.43(s, 1H), 3.68(s, 3H), 2.33(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.01(s, 9H); MS(APCI)m/z 411.2(M⁺+1)。

[0577] 6-氯-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-N-(4-甲氧基-苯基)咪唑并-[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB23)。15%产率, ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ8.07(s, 1H), 8.02(d, 1H), 7.62(d, 1H), 7.40(d, 2H), 7.38(d, 2H), 7.30(d, 2H), 7.23(d, 2H), 3.77(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.28(s, 3H); MS(APCI)m/z 445.9(M⁺+1)。

[0578] 2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-7-甲氧基-N-(4-甲氧基-苯基)咪唑并[1,2-c]噻啶-3-胺(UMB24)。11%产率, ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ8.51(s, 1H), 8.09(d, J=8.4Hz, 2H), 7.31(d, J=8.4Hz, 2H), 6.85(d, J=8.7Hz, 2H), 6.78(s, 1H), 6.65(d, J=8.7Hz, 2H), 5.38(s, 1H), 3.97(s, 3H), 3.76(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.29(s, 3H); MS(APCI)m/z 442.4(M⁺+1)。

[0579] 2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-N-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB25)。42%产率, ¹H NMR(400MHz, CD₃OD)δ9.07(s, 1H), 8.14(m, 2H), 8.09(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.42(m, 2H), 6.80(m, 6.80), 6.57(m, 2H), 3.70(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.26(s, 3H); MS(APCI)m/z 412.2(M⁺+1)。

[0580] (S)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-N-(1-苯基乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(21a)。24%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ8.96(s, 1H), 8.05(m, 2H), 7.78(d, J=9.6Hz, 2H), 7.36(d, J=2.1Hz, 2H), 7.27(m, 5H), 4.38(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.35(s, 3H), 1.51(s, 3H)。MS(APCI)m/z 410.2(M⁺+1)。

[0581] (2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)甘氨酸叔丁酯(24a)。19%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ9.01(s, 1H), 8.19(m, 3H), 7.89(d, J=4.5Hz, 1H), 7.38(d, J=7.2Hz, 2H), 3.77(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.47(s, 9H)。MS(APCI)m/z 420.2(M⁺+1)。

[0582] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB29)。20%产率, ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ8.15(d, 1H), 7.99(d, 2H), 7.45(d, 1H), 7.22(d, 2H), 7.03(t, 1H), 6.71(t, 1H), 3.01(s, 1H), 2.40(s, 3H), 2.25(s, 3H), 1.01(s, 9H); MS(APCI)m/z 361.2(M⁺+1)。

[0583] N-(叔丁基)-6-氯-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-咪唑并-[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB31)。18%产率, ¹H NMR(300MHz, CDCl₃)δ8.19(s, 1H), 7.93(d, J=6.6Hz, 2H), 7.44(d, J=9.6Hz, 1H), 7.27(d, J=6.6Hz, 2H), 7.07(d, J=9.6Hz, 1H), 3.03(s, 1H), 2.35(s,

3H), 2.25(s, 3H), 1.01(s, 9H); MS(APCI)m/z 395.2(M⁺+1)。

[0584] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-6-甲基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(27a)。33%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ8.06(m, 3H), 7.55(m, 2H), 7.36(d, J=6.3Hz, 2H), 7.15(m, 1H), 6.83(m, 1H), 3.45(2, 2H), 2.44(s, 3H), 2.31(s, 3H)。MS(APCI)m/z 305.1(M⁺+1)。

[0585] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-8-(三氟甲基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(28a)。32%产率, ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD)δ8.67(d, 1H), 8.12(m, 2H), 7.67(d, 1H), 7.45(d, 2H), 7.03(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.04(s, 9H)。MS(APCI)m/z 429.2(M⁺+1)。

[0586] 3-(叔丁基氨基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(29a)。35%产率, ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆)δ9.08(s, 1H), 8.35(d, 2H), 7.59(m, 2H), 7.45(d, 2H), 4.96(s, 1H), 3.92(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.27(s, 3H), 1.06(s, 9H)。MS(APCI)m/z 419.2(M⁺+1)。

[0587] 3-(叔丁基氨基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸(30a)。30%产率, ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD)δ9.03(s, 1H), 8.13(d, 2H), 7.82(m, 1H), 7.42(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.07(s, 9H)。MS(APCI)m/z 405.1(M⁺+1)。

[0588] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-c]嘧啶-3-胺(UMB56)。18%产率, ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD)δ9.05(s, 1H), 7.87(d, 1H), 7.71(m, 2H), 7.59(m, 2H), 7.40(d, 1H), 2.48(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.45(s, 9H)。MS(APCI)m/z 361.9(M⁺+1)。

[0589] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]嘧啶-3-胺(33a)。15%产率, ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD)δ8.83(d, 1H), 8.53(d, 1H), 8.18(m, 2H), 7.43(m, 3H), 7.06(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.30(s, 3H), 1.07(s, 9H)。MS(APCI)m/z 361.4(M⁺+1)。

[0590] 2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)-N-异丙基咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(UMB57)。19%产率, ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD)δ8.88(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.25(m, 2H), 7.88(d, 1H), 7.49(m, 2H), 3.42(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.13, (d, 6H)。MS(APCI)m/z 347.9(M⁺+1)。

[0591] N-丁基-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-胺(35a)。27%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃)δ9.02(s, 1H), 8.07(d, J=8.4Hz, 2H), 7.98(d, J=4.2Hz, 1H), 7.89(d, J=7.8Hz, 1H), 7.39(d, J=8.1Hz, 2H), 3.15(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.64(m, 2H), 1.48(m, 2H), 0.95(t, 3H)。MS(APCI)m/z 362.2(M⁺+1)。

[0592] 2-((2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)氨基)乙酸(22a)

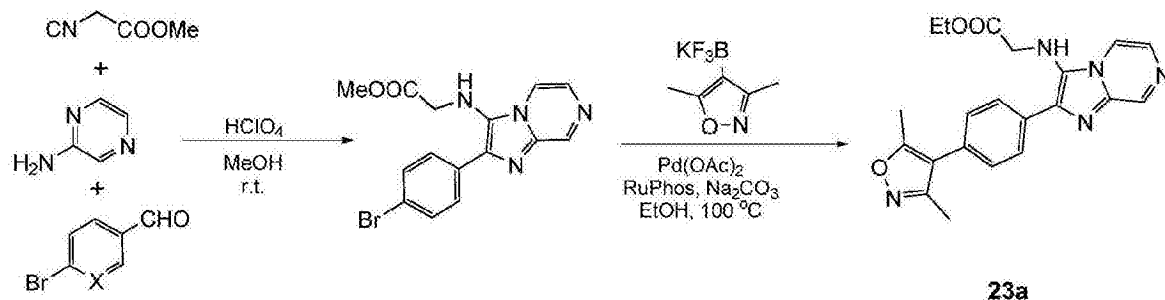
[0593] 将化合物24a(0.284g, 0.677mmol, 1当量)溶于DCM(2.7mL)和TFA(2.7mL)中并在室温搅拌。12小时后, 将该混合物浓缩, 并用制备型HPLC(含0.1%TFA的5-95%MeCN/水)纯化并冷冻干燥, 得到产物, 其为橙色粉末(187mg, 0.515mmol, 76%)。

[0594] ¹H NMR(400MHz, MeOD)δ9.08(s, 1H), 8.69(d, J=5.3Hz, 1H), 8.16(d, J=8.2Hz, 2H), 7.94(d, J=5.1Hz, 1H), 7.66-7.46(m, 2H), 3.99(s, 2H), 2.48(s, 3H), 2.32(s, 3H)。MS(ESI)364.76(M+H)。

[0595] 2-((2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)氨基)乙酸

乙酯(23a)

[0596]



[0597] 2-((2-(4-溴苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)氨基)乙酸甲酯

[0598] 将氨基吡嗪(95.2mg, 1.00mmol, 1当量)、4-溴苯甲醛(278mg, 1.50mmol, 1.5当量)和异腈基乙酸甲酯(0.105mL, 1.15mmol, 1.15当量)溶于甲醇(2mL)。加入高氯酸在甲醇(0.20mL, 0.10当量)中的1M溶液并将该溶液在室温搅拌12小时。然后将该混合物用EtOAc稀释并用饱和碳酸氢钠、水和盐水洗涤。将该粗制材料用自动柱色谱纯化(50至100%的EtOAc/己烷), 得到奶油色固体(0.21g, 0.581mmol, 58%)。

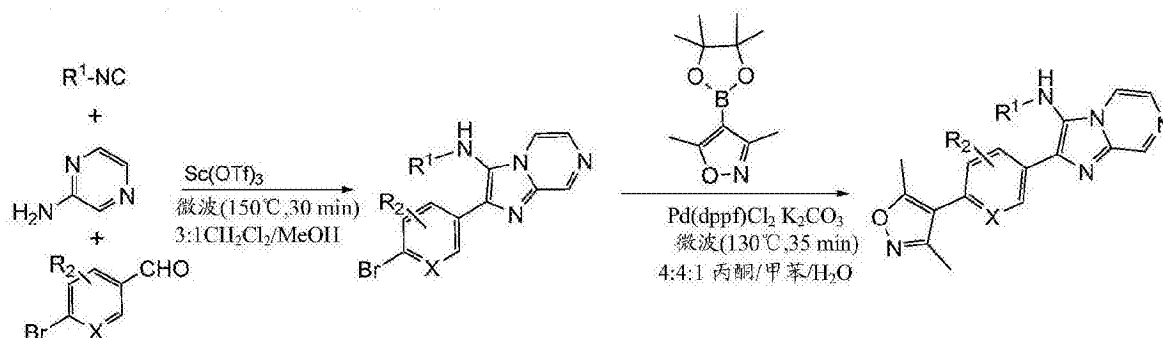
[0599] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.99(d, $J=1.5\text{Hz}$, 1H), 8.18(dd, $J=4.6, 1.5\text{Hz}$, 1H), 8.02-7.93(m, 2H), 7.90(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.68-7.51(m, 2H), 3.83(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 3.74(s, 3H)。MS(ESI)361.69(M+H)。

[0600] 2-((2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)氨基)乙酸乙酯(23a)

[0601] 将2-((2-(4-溴苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-基)氨基)乙酸甲酯(147mg, 0.408mmol, 1当量)、3,5-二甲基异噁唑-4-三氟硼酸钾(108mg, 0.530mmol, 1.3当量)、乙酸钪(II)(4.5mg, 0.020mmol, 5mol%)、RuPhos(19.1mg, 0.041mmol, 10mol%)和碳酸钠(86.5mg, 0.816mmol, 2当量)溶于乙醇(2.1mL)并用氮气粗略脱气1分钟。将该混合物置于100℃的加热板中。16小时后, 将该混合物通过硅胶填料过滤并浓缩。将该粗制混合物用自动化柱色谱(30-100%EtOAc/己烷)纯化, 得到该乙酯(作为交叉耦合过程中酯交换的结果), 其为棕色固体(88.9mg, 0.227mmol, 56%)。

[0602] ^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.96(d, $J=1.3\text{Hz}$, 1H), 8.21(dd, $J=4.6, 1.4\text{Hz}$, 1H), 8.18-8.10(m, 2H), 7.85(d, $J=4.6\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.31(m, 2H), 4.18(q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 4.05(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 3.86(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 2.43(s, 3H), 2.29(s, 3H), 1.22(t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H)。MS(ESI)392.90(M+H)。

[0603]



化合物	R ¹	R ²	X
UMB53	t-Bu	H	2-N
UMB54	t-Bu	H	3-N
UMB55	t-Bu	2-F	CH
39a	t-Bu	3-OMe	CH
40a	i-Pr	3-OMe	CH

[0604] N-(叔丁基)-2-(6-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶-3-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(UMB53)。25%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ8.92(s, 1H), 8.84(d, J=2.1Hz, 1H), 7.87(m, 1H), 7.52(d, J=8.1Hz, 1H), 7.35(d, J=4.8Hz, 1H), 2.65(s, 3H), 2.50(s, 3H), 1.46(s, 9H); MS(APCI)m/z 363.1(M⁺+1)。

[0605] N-(叔丁基)-2-(5-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)吡啶-2-基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(UMB54)。31%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.54(s, 1H), 8.55(s, 1H), 7.93(d, J=6.3Hz, 1H), 7.65(m, 2H), 7.35(d, J=4.5Hz, 1H), 2.48(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.25(s, 9H); MS(APCI)m/z 363.1(M⁺+1)。

[0606] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-3-氟苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(UMB55)。20%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.04(s, 1H), 7.88(d, J=5.4Hz, 1H), 7.36(m, 4H), 2.43(s, 3H), 2.31(s, 3H), 1.51(s, 9H); MS(APCI)m/z 380.1(M⁺+1)。

[0607] N-(叔丁基)-2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(39a)。21%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.00(s, 1H), 8.22(d, J=4.5Hz, 1H), 7.88(m, 2H), 7.05(d, J=7.8Hz, 1H), 6.89(s, 1H), 3.94(s, 3H), 3.82(s, 1H), 2.47(s, 3H), 2.33(s, 3H), 1.01(s, 9H); MS(APCI)m/z 392.2(M⁺+1)。

[0608] 2-(4-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-2-甲氧基苯基)-N-异丙基咪唑并[1,2-a]吡嗪-3-胺(40a)。19%产率, ¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ9.00(s, 1H), 8.05(m, 1H), 7.89(m, 2H), 7.05(d, J=6.6Hz, 1H), 6.91(s, 1H), 7.05(d, J=7.8Hz, 1H), 3.94(s, 3H), 3.15(m, 1H), 2.48(s, 3H), 2.34(s, 3H), 1.03(d, 6H); MS(APCI)m/z 378.1(M⁺+1)。

[0609] 实施例2. 化合物的生物化学和细胞测试

[0610] 体外AlphaScreen[®]蛋白结合测试

[0611] 根据生产商的方案(PerkinElmer, USA)以及细微改动进行测试。将所有的试剂稀释于50mM HEPES、150mM NaCl、0.1%w/v BSA和0.01%w/v Tween[®] 20, pH 7.5中, 并在加至板之前使其平衡至室温。在将Alpha株加至母液后, 所有后续步骤在弱光条件下进行。将

10 μ L 2x成分溶液加至384孔板(AlphaPlate-384,PerkinElmer,USA)中,所述溶液具有最终浓度为40nM的BRD蛋白(例如,BRD4)、25 μ g/ml的Ni包被的受体株和20nM生物素化JQ1。生物素化JQ1按本文所述或本领域已知的方法进行合成。以1000-rpm旋转沉降1分钟后,使用Janus Workstation(PerkinElmer,USA)通过针转移加入母板中的100nL本发明化合物在DMSO中的溶液。向之前的2x,10 μ L体积的溶液中加入链亲和素包被的供体株(25 μ g/ml最终)。加入这个之后,将该板用箔密封以阻止曝光并防止蒸发。将该板再次以1000rpm旋转沉降1分钟。接下来,将该板在室温与读板器一起培养1小时(为了温度平衡),然后读取该测试。在加入供体株后,信号稳定长达3小时。**AlphaScreen[®]** 测量在Envision 2104(PerkinElmer,USA)上进行,采用制造商的方案。

[0612] 乙酰基-组蛋白结合测试

[0613] 根据生产商的方案(PerkinElmer,USA)以及细微改动进行测试。将所有的试剂稀释于50mM HEPES、150mM NaCl、0.1%w/v BSA和0.01%w/v **Tween[®] 20**,pH 7.5中,并在加至板之前使其平衡至室温。在将Alpha株加至母液后,所有后续步骤在弱光条件下进行。将10 μ L 2x成分溶液加至384孔板(AlphaPlate-384,PerkinElmer,USA)中,所述溶液具有最终浓度为80nM的BRD4.1、25 μ g/ml的Ni包被的受体株和80nM生物素化H4-四乙酰基。BRD4.1的生物素化肽是在CEM库9008005微波肽合成器(H4-四乙酰基,生物素-PEG2-SGRGKacGGKacGLGKacGGAKacRHRK-COOH)上内部合成的。用多通道移液器(用于优化实验)或Biotek EL406液体处理器进行对各孔的添加。在以1000-rpm旋转沉降1分钟后,使用Janus Workstation(PerkinElmer,USA)通过针转移加入母板中的100nL本发明溶液。向之前的2x,10 μ L体积的溶液中加入链亲和素包被的供体株(25 μ g/ml最终)。加入这个之后,将该板用箔密封以阻止曝光并防止蒸发。将该板再次以1000rpm旋转沉降1分钟。接下来,将该板在室温与读板器一起培养1.5小时(为了温度平衡),然后读取该测试。**AlphaScreen[®]** 测量在Envision 2104(PerkinElmer,USA)上进行,采用制造商的方案。

[0614] 细胞测试

[0615] 可将本发明化合物在BRD4依赖性细胞系中评估细胞活性,以产生细胞IC₅₀值。

[0616] 对细胞(例如,BRD4依赖性细胞)进行计数并调整至60,000个细胞/mL。使用Biotek EL406,将在培养基中的50 μ L细胞分布于Thermo的384孔白色板上。接种后立即将在DMSO中的本发明化合物分布至该板。对于大量板集合(large plate set),在不用时将细胞送回到37℃的培养箱中。使用Janus Workstation上的384孔针转移将100nL该化合物加至该板。在384孔Greiner化合物板中的DMSO母液中以10点四倍稀释剂量响应排列母液。加入该化合物后,将板在37℃培养箱中培养三天。使用Perkin Elmer的ATPlite读取细胞生存率。将板从该培养箱中移出并在使用前恢复至室温。将冷冻干燥粉末再混悬于裂解缓冲液中并用去离子水以1:2稀释。使用Biotek液体处理器将25 μ L的这个溶液加至各孔。将板用铝密封胶带密封,然后涡旋并以1000g旋转沉降1分钟。将板在室温培养15分钟,然后在Envision Plate读取器上读出信号。

[0617] 生物和生化化合物评估试剂

[0618] 内源BRD4-NUT-表达的中线癌细胞系797如上文所述(Toretzky等人,Am.J.Clin.Oncol.2003,26,300)。用于组织培养的培养基、胰蛋白酶和抗生素购自

MediatechCloning。编码人BRD2、BRD3、BRD4、BRDT、CREBBP和WDR9(NCBI登录号NP_005095、NP_031397.1、NP_055114.1、NP_001717.2、NP_004371.1、NP_061836.2)的cDNA获自不同的来源(BRD2:Synthetic, BRD3:Origene, BRD4:FivePrime, BRDT:IMAGE collection, CREBBP:Synthetic, WDR9:Synthetic), 并用作模板以在Platinum® Pfx DNA聚合酶(Invitrogen™, UK)的存在下使用聚合酶链反应(PCR)来扩增上述蛋白的溴结构域区域。将PCR产物进行纯化(QIAquick PCR纯化试剂盒, Qiagen Ltd. UK)并使用不需要连接酶克隆(Stols等人, Protein Expr. Purif. 2002, 25, 8)将其进一步亚克隆至pET28衍生的表达载体(pNIC28-Bsa4)上。将该构建体转染至有活性的Mach1™细胞(Invitrogen™, UK)以得到最终质粒DNA。该载体包含用于不需要连接酶克隆的位点和可裂解烟草蚀纹病毒(TEV)的N末端His6-标记(扩增MHHHHHHSSGVDLG TENLYFQ*SM-)。用TEV蛋白酶消化后, 该蛋白保留N末端的其他丝氨酸和甲硫氨酸。

[0619] 蛋白表达和纯化

[0620] 将Brd4的第一溴结构域(Brd4-BD1, 残基42-168)亚克隆至经后面接有烟草蚀纹病毒切割位点的N末端His6标记修饰的pET-15b(+)载体。将所编码的蛋白表达于大肠杆菌BL21(DE3)菌株。用该载体转染的大肠杆菌细胞在37℃的1升含氨苄西林(0.1mg/ml)的LB培养基中生长4小时, 至OD₆₀₀为1.0。在20℃的0.1mM IPTG诱导后, 将细胞培养过夜, 并在4,000g离心收集。将沉淀物混悬于40ml的裂解缓冲液, 其含50mM HEPES, pH 7.4, 500mM NaCl, 5mMβ-巯基乙醇和1mM PMSF。将细胞通过超声处理在冰上裂解并将该细胞碎片通过以15,000g离心30分钟进行沉淀。将Brd4-BD1用Ni-NTA琼脂糖柱(Qiagen)的亲色谱纯化, 使用50mM HEPES, pH 7.4, 500mM NaCl, 5mMβ-巯基乙醇和50mM咪唑的洗脱缓冲液。His6-标记经TEV裂解过夜后, 将该裂解的标记捕获于亲和树脂上, 然后将Brd4-BD1通过凝胶过滤纯化至均一, 然后在储存缓冲液(20mM HEPES, pH 7.4, 和150mM NaCl)中浓缩至大约12mg/ml。将等温量热法样品在4℃的D-Tube™Dialyser Midi, MWCO 3.5kDa中透析过夜至50mM HEPES, pH 7.4(在25℃), 150mM NaCl的最终缓冲液。在全部上述步骤中的蛋白处理在冰上或冷室中进行。

[0621] 等温滴定量热法(ITC)

[0622] 实验是在MicroCal™, LLC(Northampton, MA)的VP-ITC滴定微量热计上进行的。所有实验均在15℃、以295rpm搅拌, 在ITC缓冲液(50mM HEPES pH 7.4, 25℃, 150mM NaCl)中实施。向微量进样器(250μL)中装入蛋白样品溶液(对于BET是300μM蛋白, 对于CREBBP是950μM蛋白和对于WDR9(2)是600μM, 在ITC缓冲液中)。所有滴定按如下进行: 使用2μl的初始控制进样, 然后进行34次相同的8μl进样, 持续时间为16秒(每次注射)和250秒的进样间隔。通过独立滴定(蛋白进入缓冲液)确定稀释热并将其从该试验数据中扣除。将所收集的数据代入到该仪器带有的MicroCal™ Origin软件中以得到结合焓(ΔH)和结合常数(K_B), 如上文Wiseman及其同事所述(Wiseman等人, Anal. Biochem. 1989, 179, 131)。计算热力学参数(ΔG = ΔH - TΔS = -RTlnK_B, 其中ΔG、ΔH和ΔS分别为结合自由能、焓和熵的变化)。在所有情况下, 采用单一结合位点模型。

[0623] 结果

[0624] 表1中所示的是通过AlphaScreen®得到的示例性的式(I)或(IV)化合物在抑制

BRD4的活性的体外IC₅₀值。表1中所有化合物均抑制BRD4的活性。

[0625] 表1. 示例性的式(I)或(IV)化合物抑制BRD4的活性的体外IC₅₀值。

[0626]	化合物	IC ₅₀ (M)	化合物	IC ₅₀ (M)
	UMB11	1.10E-05	UMB26	5.10E-06
	UMB20	1.18E-05	UMB27	2.05E-06
	UMB21	1.88E-05	UMB28	9.04E-07
	UMB22	6.83E-05	UMB29	4.79E-07
	UMB23	3.15E-05	UMB30	2.76E-06
	UMB24	2.89E-06	UMB31	1.17E-06
	UMB25	7.86E-06	UMB32	2.56E-07

[0627] 表2显示的是通过AlphaScreen[®]得到的示例性的式(I)或(II)化合物抑制BRD和CBP的体外IC₅₀值以及化合物在肺癌细胞系H2171中的细胞IC₅₀值。化合物UMB11显示出相比于CBP,对BRD4良好的选择性。化合物UMB11和UMB17显示出在H2171中的细胞活性。

[0628] 表2. 示例性的式(I)或(II)化合物在抑制BRD和CBP的体外IC₅₀值,以及该化合物在肺癌细胞系H2171中的细胞IC₅₀值。

[0629]	化合物	BRD4 IC ₅₀ (μM)	CBP IC ₅₀ (μM)	H2171 IC ₅₀ (μM)
	UMB11	0.51	11	0.76
	UMB17	122	30	55

[0630] 表3显示的是通过AlphaScreen[®]得到的示例性的式(I)化合物抑制BRD4的活性的体外IC₅₀值。表3还显示了细胞测试中得到的该化合物的细胞EC₅₀值,其中将BRD4依赖性细胞系用所述化合物处理。化合物UMB32在体外抑制BRD4的活性中是有活性的并且在BRD4依赖性细胞系中也显示出细胞活性。

[0631] 表3. 示例性的式(I)化合物抑制BRD4的活性的体外IC₅₀值,和该化合物在BRD4依赖性细胞系中的细胞EC₅₀值。

[0632]	化合物	BRD4 IC ₅₀ (μM)	BRD4 EC ₅₀ (μM)
	UMB32	0.26	1.1

[0633] 表4显示的是获自细胞测试的细胞EC₅₀值,其中BRD4(位点1)依赖性细胞系用示例性的式(I)或(IV)化合物处理。所测试的所有化合物在该BRD4依赖性细胞系中显示出细胞活性。

[0634] 表4. 示例性式(I)或(IV)化合物在BRD4依赖性细胞系中的细胞EC₅₀值。

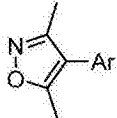
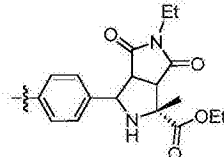
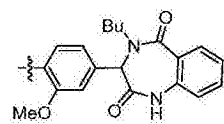
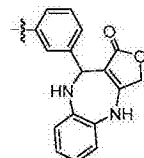
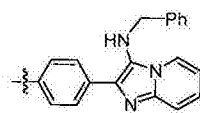
[0635]

化合物	EC ₅₀ (M)	化合物	EC ₅₀ (M)
UMB11	1.41E-05	UMB26	2.02E-05
UMB20	1.84E-05	UMB27	2.07E-04
UMB21	4.91E-05	UMB28	5.07E-06
UMB22	1.24E-05	UMB29	2.04E-06
UMB23	2.07E-05	UMB30	7.36E-06
UMB24	1.18E-05	UMB31	2.19E-06
UMB25	3.28E-05	UMB32	1.13E-06

[0636] 使用先前研发的围绕氟标记的多组分反应合成多组分子。这些反应通过改变各碎片成分的取代基而产生结构多样性,从而使得产生围绕在偏好元素(biasing element)周围的多样化小分子库。可通过Suzuki偶联用选择的连接基取代全氟烷基标记。合成的化合物包括叔胺、嘧啶和稠合的杂环系统,以探索实施蛋白抑制剂的轮廓相互作用(contour interaction)的最佳形状。除了生化IC₅₀,在BRD4依赖性细胞存活研究中选择性地评估这些化合物(参见表5)。通过使用针对BRD4依赖性Nut-中线瘤系797的PerkinElmer ATPlite试剂盒评估生存力来进行收集EC₅₀。使用氟标记的Groebke-Blackburn-Bienayme多组分反应用于研发对咪唑并[1,2-a]吡啶骨架(UMB11),发现其分别具有11.0μM和14.1μM的生化抑制值和细胞抑制值。此外,所述UMB11骨架存在多个可进行多样化的位置,从而提高效力和有助于理解SAR。

[0637] 表5. 化合物骨架区域的研究。

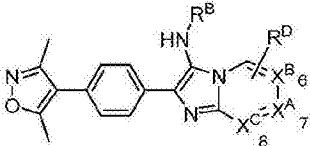
[0638]

			
化合物	Ar	BRD4--IC ₅₀ (μM)	797--EC ₅₀ (μM)
II		>100	9.42
III		13.0	9.91
IV		2.05	>100
UMB11		11.0	14.1

[0639] 合成其他类似物用以研究所述耦合二环骨架的立体化学和电性对抑制剂功能的功能性作用(参见表6)。R^B从苄基变为体积大的非芳香基团(例如环己烷和叔丁基)提高了效力。在7和8位的环氮导致极小的生化效力的改变。但是,7-N的取代适度地改善细胞效力。

[0640] 表6. 化合物骨架区域的研究。

[0641]

					
化合物	R ^B	R ^D	X	BRD4--IC ₅₀ (μM)	797--EC ₅₀ (μM)
12a	H	H	CH	3.89	
13a	Bn	6-Me	CH	>100	
UMB20	Bn	6-Cl	CH	11.8	18.4
UMB21	Bn	H	7-N	18.8	49.1
UMB28	环己烷	H	CH	0.904	5.07
UMB30	4-(OMe)Ph	H	CH	2.76	7.36
UMB23	4-(OMe)Ph	6-Cl	CH	31.5	20.7
UMB24	4-(OMe)Ph	7-OMe	6-N	2.89	11.8
UMB25	4-(OMe)Ph	H	7-N	7.86	32.8
21a	(S)-1-PhEt	H	7-N	2.86	
22a	-CH ₂ CO ₂ H	H	7-N	>100	
23a	-CH ₂ CO ₂ Et	H	7-N	4.53	
24a	-CH ₂ CO ₂ <i>t</i> Bu	H	7-N	4.96	
UMB29	<i>t</i> -Bu	H	CH	0.479	2.04
UMB31	<i>t</i> -Bu	6-Cl	CH	1.17	2.19
27a	<i>t</i> -Bu	6-Me	CH	3.17	
28a	<i>t</i> -Bu	8-CF ₃	CH	11.9	
29a	<i>t</i> -Bu	6-CO ₂ CH ₂	CH	1.62	
30a	<i>t</i> -Bu	6-COOH	CH	0.968	
UMB56	<i>t</i> -Bu	H	6-N	20.7	2.06
UMB32	<i>t</i> -Bu	H	7-N	0.637	0.724
33a	<i>t</i> -Bu	H	8-N	0.860	
UMB57	<i>i</i> -Pr	H	7-N	0.807	0.494
35a	<i>n</i> -Bu	H	7-N	1.66	

[0642] 围绕连接苯环的有限结构研究如下所示(参见表7)。供电子甲氧基取代基表现出对生化研究稍有利。针对该分子的这个连接区域的其他工作将是后续的药物化学的重点。

[0643] 表7.UMB-32连接基的变化。

[0649]

EP300	51000	71000	4500	5800
FALZ	40000	40000	40000	40000
PBRM1(2)	40000	40000	40000	40000
TAF1(2)	40000	40000	560	9700
TAF1L(2)	40000	40000	1300	40000
TRIM24(PHD Bromo.)	40000	40000	40000	40000
TRIM33(PHD Bromo.)	40000	40000	40000	40000
WDR9(2)	40000	40000	40000	40000

[0650] 表9. 化合物UMB11和UMB32的BromoScan选择性(K_d, nM)。

[0651]

	化合物UMB11	化合物UMB32
ATAD2A	40000	40000
ATAD2B	40000	40000
BAZ2A	40000	40000
BAZ2B	40000	40000
BRD1	40000	40000
BRD2(1)	2400	94
BRD2(2)	5800	95
BRD3(1)	1300	35
BRD3(2)	1800	38
BRD4(1)	2500	80
BRD4(2)	3500	31
BRD9	40000	40000
BRDT(1)	6000	110
BRDT(2)	40000	75
BRPF1	40000	40000
BRDF3	40000	40000
CREBBP	6800	4500
EP300	5800	4500
FALZ	40000	40000
PBRM1(2)	40000	40000
TAF1(2)	9700	560
TAF1L(2)	40000	1300
TRIM24(PHD, Bromo.)	40000	40000
TRIM33(PHD, Bromo.)	40000	40000
WDR9(2)	40000	40000

[0652] 实施例4. 计算方法

[0653] 计算方法

[0654] 所有的计算工作均在Schrodinger Suite(Schrodinger, LLC)上进行。先导化合物

的构象分析使用薛定谔构象研究函数进行。通过Ligprep准备可能的形态用于对接。在这两个情况下,使用了默认设定(OPLS2005力场,水溶剂)。使用Glide进行对接。使用BRD4和JQ1的共结晶物(PDB:3MXF)来定义该配体受体网格。排除结合口袋之外的水分子,且在对接之前优化氢键键合相互作用。

[0655] 结果

[0656] 进行计算建模是为了更好的理解结合方式并进一步了解药物化学。使用之前公布的JQ1和iBET151的晶体结构,将片段对接到该结构中。正如iBET151的情况,认为化合物5a通过环氧原子经保守氢键与N-140结合,而环氮原子通过与Y-97的羟基相互作用的结构水配位。基于这种相互作用,在苯环4位上构建其他类似物,以通过优化BC环区域附近的蛋白表面相互作用改善其效力。

[0657] 实施例5.X射线晶体学

[0658] 结晶和衍射数据收集

[0659] 使用坐滴式蒸气扩散法(sitting drop vapor diffusion method),在22℃进行结晶。使用等体积的12mg/ml的BD1和含有100mM硝酸钠、5%乙二醇和18%(w/v)PEG3350的沉淀剂溶液作为沉淀剂,在液滴中首先获得无抑制剂的BRD4-BD1的晶体。棒型晶体通常在10天内长到0.05x0.05x0.4mm³的最大尺寸。然后,将原晶体转移并浸渍在相同结晶缓冲液中的1mM UMB32中,持续7天。对于数据收集,将单晶用含有20%(v/v)甘油的沉淀剂溶液快速冷冻。使用在NE-CAT,Argonne National Laboratory的24ID-E光束线,从在100°K快速冷却的晶体收集BD1-UMB32复合物的衍射数据,处理、积分并用HKL2000一起测量(Otwinowski等人,Methods Enzymol 1997,276,307)。

[0660] 结构确定和精修

[0661] 使用之前的BD1-JQ1结构(PDB 3MXF)作为研究模型,通过在Phenix⁵中采用分子置换(MR)解析BD1-UMB32复合物的结构。使用共轭梯度能量最小法、限制扭转的分子动力学模拟重结晶法(torsion-constrained molecular dynamics simulated annealing)、成组B因子精修(group B factor refinement)和单个B因子精修(individual B factor refinement)方案,在Phenix⁵中进行结构精修,其中忽略5%的反射用于无R因子计算。将不同傅立叶图中高于3 σ 高度的电子密度峰指定为之后精修阶段中的水分子,只要在之后的精修中所述水分子作为氢键供体或受体而言具有合理的几何形状且它们的B-因子不超过50 Å²。在Coot⁶中进行建模,由 σ_A -加权的2Fo-Fc和Fo-Fc图和复合省略图(composite omit map)指导。

[0662] 数据收集和精修统计

[0663]	光束线	X19
	波长 (Å)	0.9792
	分辨率范围 (Å)	35.45 - 1.56 (1.616 - 1.56)
	空间群	P212121
	晶胞	43.562 49.21 60.991 90 90 90
	单一反射	19177 (1862)
	冗余	3.9(3.9)
	完整性(%)	99.58 (100)
	平均I/σ(I)	9.88 (1.8)
	有R	0.1697 (0.2587)
	无R	0.201 (0.2661)
	非氢原子数	1248
	大分子	1047
	配体	47
	水	154
	蛋白残基	127
	RMS(键)	0.007
	RMS(角)	1.32
	偏好的拉氏图(Ramachandran) (%)	99
	允许的拉氏图 (%)	1
	异常的拉氏图 (%)	0
	碰撞评分(Clashscore)	0.92
	平均B-因子	19.6
	大分子	17.5
	配体	22.5
	溶剂	32.9

[0664] 同等物和范围

[0665] 本领域技术人员将理解或能够仅使用常规实验确定许多本文所述的具体实施方案的等同物。本发明的范围并不旨在受限于上述说明书,而是在所附权利要求中所限定。

[0666] 本领域技术人员将理解并能够仅使用常规实验确定根据本文所述的发明的具体实施方案的等同物。本发明的范围并不旨在受限于上述说明书,而是在所附权利要求中所限定。

[0667] 在权利要求中,除非有相反的指示或从上下文中明显能确定,例如“一”、“一个”和“该”的冠词可表示一或一个以上。除非有相反的指示或从上下文中明显能确定,在权利要求书和说明书中,当在同组的一个或多个成员之间使用“或”时,认为一个、超过一个或所有组成员存在、应用于给定产品或过程,或与给定产品或过程相关。本发明包括其中正好该组的一个成员存在、应用于给定产品或过程,或与给定产品或过程相关的实施方案。本发明包括其中超过一个或所有组成员存在、应用于给定产品或过程,或与给定产品或过程相关的

实施方案。此外,应理解,本发明涵盖所有的变化、组合和置换,其中可将一或多个所列权利要求中的一个或多个限定、要素、条款、描述性术语等引入另一权利要求中。例如,可修改从属于另一权利要求的任意权利要求,以包含在从属于同一基础权利要求的任何其他权利要求中出现的一或多个限定。此外,当权利要求提及组合物时,应理解其包含了出于任何本文公开的目的使用该组合物的方法,和根据本文所公开的制备方法或本领域已知的其他方法制备该组合物的方法,除非另外提及或除非对本领域技术人员而言有明确的矛盾或不一致。

[0668] 如果要素以列表给出,例如在Markush形式中,应理解也公开了各要素的子集,并且任意要素可从该集合中除去。应理解,通常,当指定本发明或本发明的方面包含特定的要素、特征等时,本发明或本发明的方面的具体实施方案由该要素、特征等组成或基本上由该要素、特征等组成。为了简洁,这些实施方案并未以文字的方式在本文中具体提及。还应理解,术语“包含”是开放式的且允许涵盖额外的要素或步骤。

[0669] 如果范围已给出,则包括端点。此外,应理解,除非另外提及或从上下文以及从本领域技术人员的理解中能确定,否则可认为以范围表示的值在本发明不同实施方案中所提及的范围内的任意具体值或子范围,囊括该范围下限的十分之一,除非上下文中另外明确说明。

[0670] 此外,应理解,落入现有技术范围内的本发明的任意具体实施方案可被任一或多个权利要求明确排除。因为这种实施方案对于本领域技术人员而言是已知的,因此它们可被排除,尽管该排除在本文中并未明确提及。本发明组合物的任意具体实施方案(例如,任何超荷电蛋白;任何核酸;任何生产方法;任何使用方法;等)可以任意原因从任一或多个权利要求中排除,无论是否涉及存在现有技术。

[0671] 所有引用的来源,例如,文献、出版物、数据库、基本数据和本文所引用的现有技术,均引入本申请作为参考,即使并未明确说明。在所引用的来源和本申请存在矛盾陈述的情况下,以本申请为准。

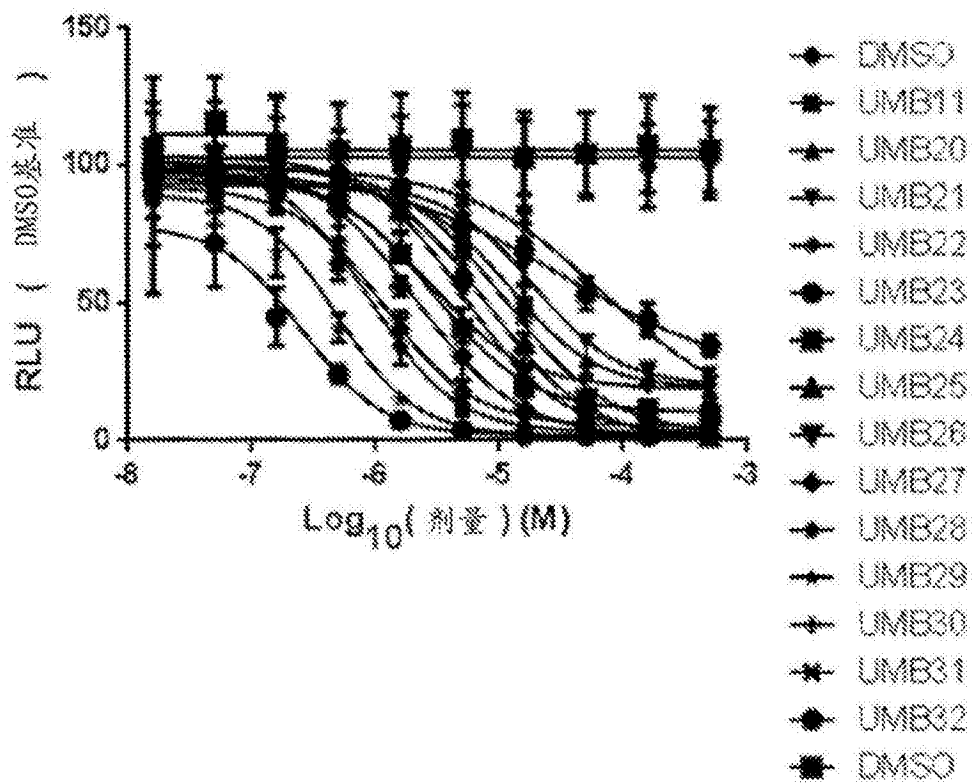


图1

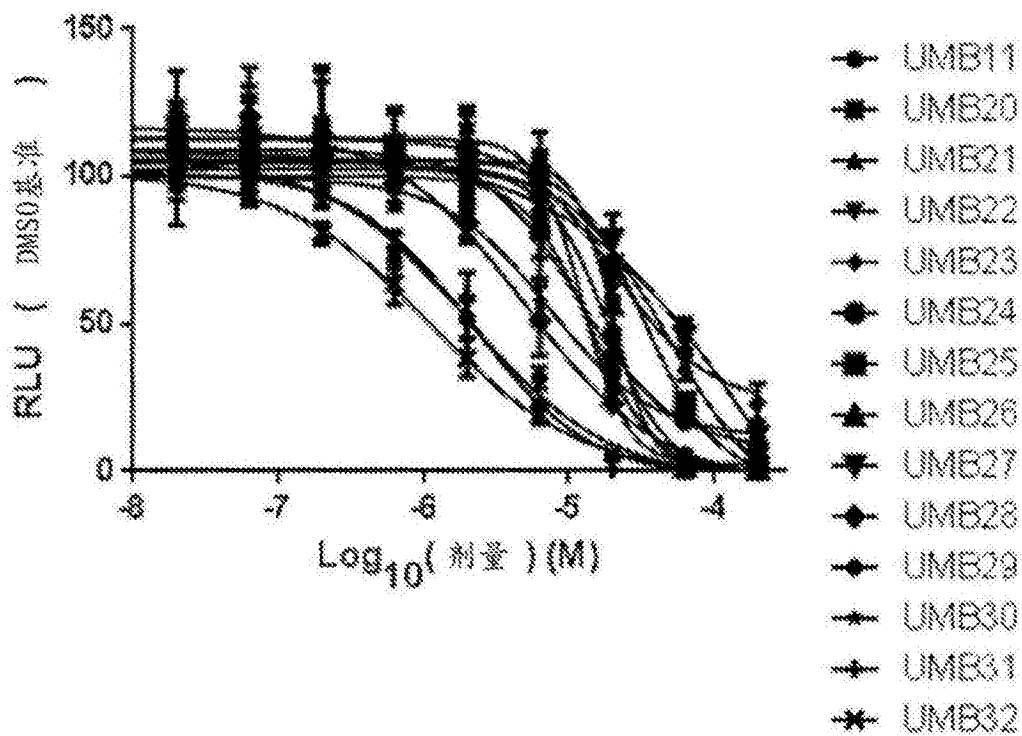


图2

UMB32

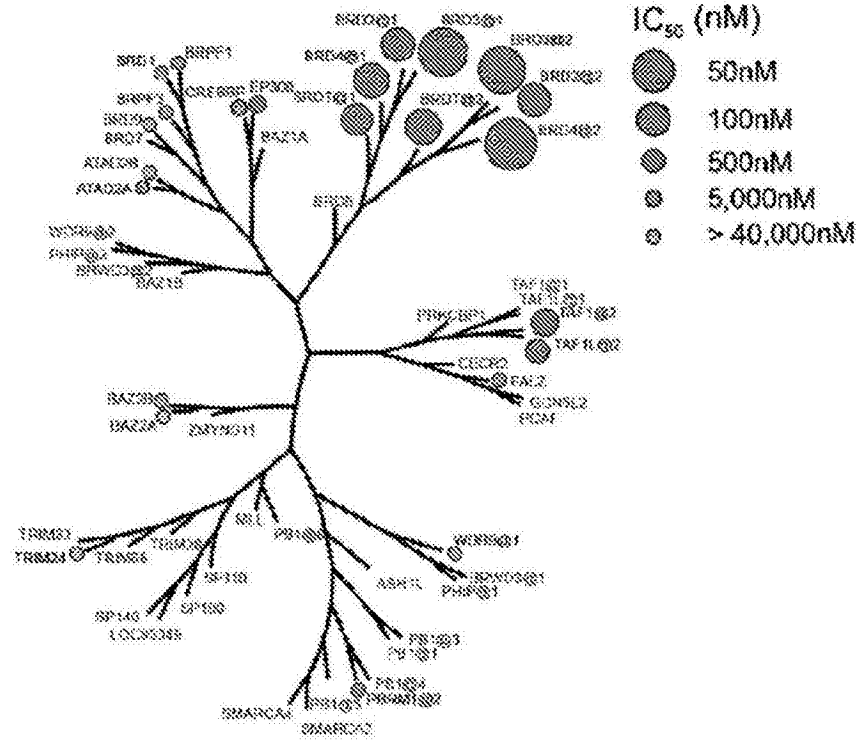


图3A

UMB11

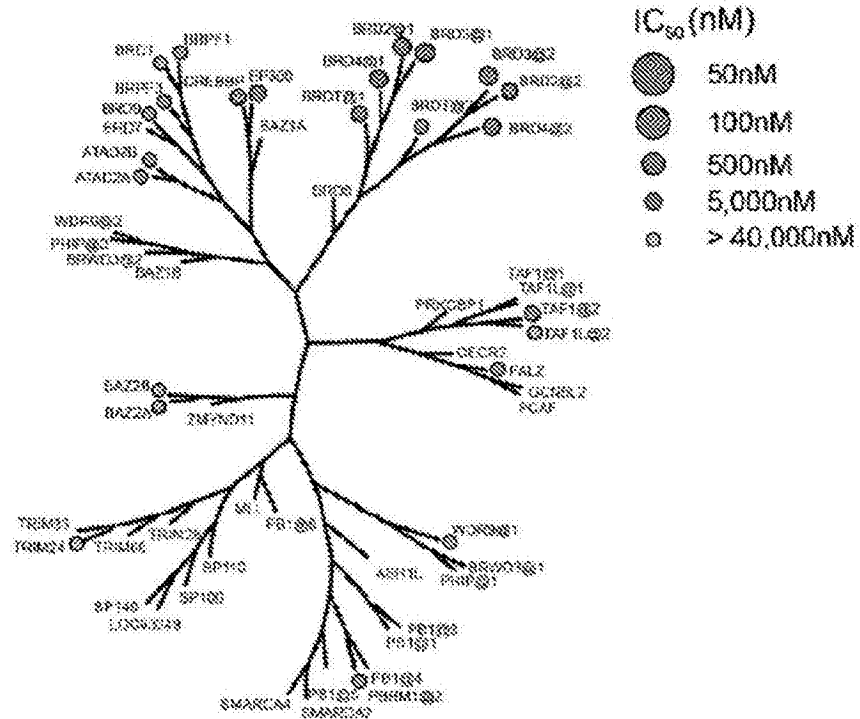


图3B

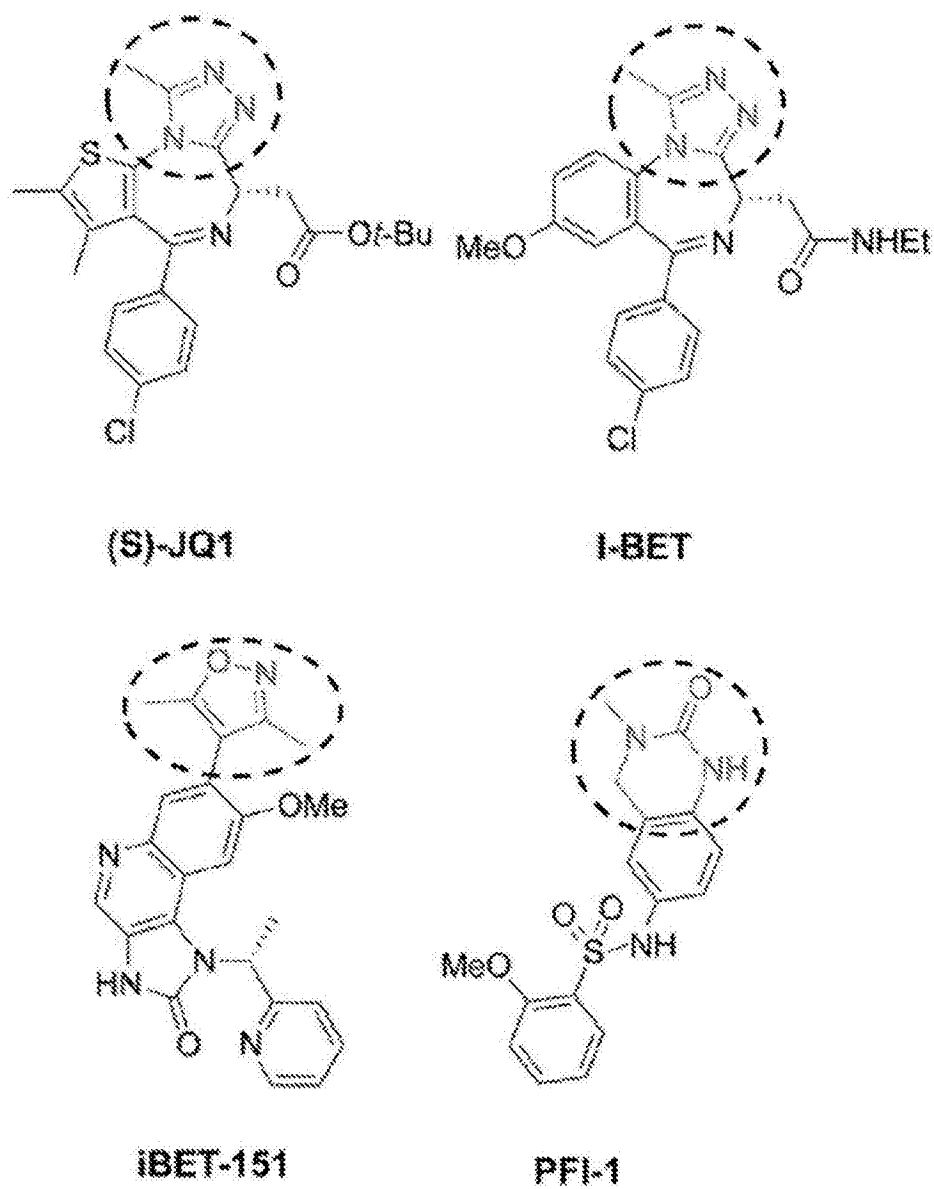
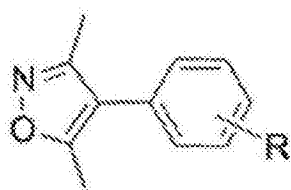
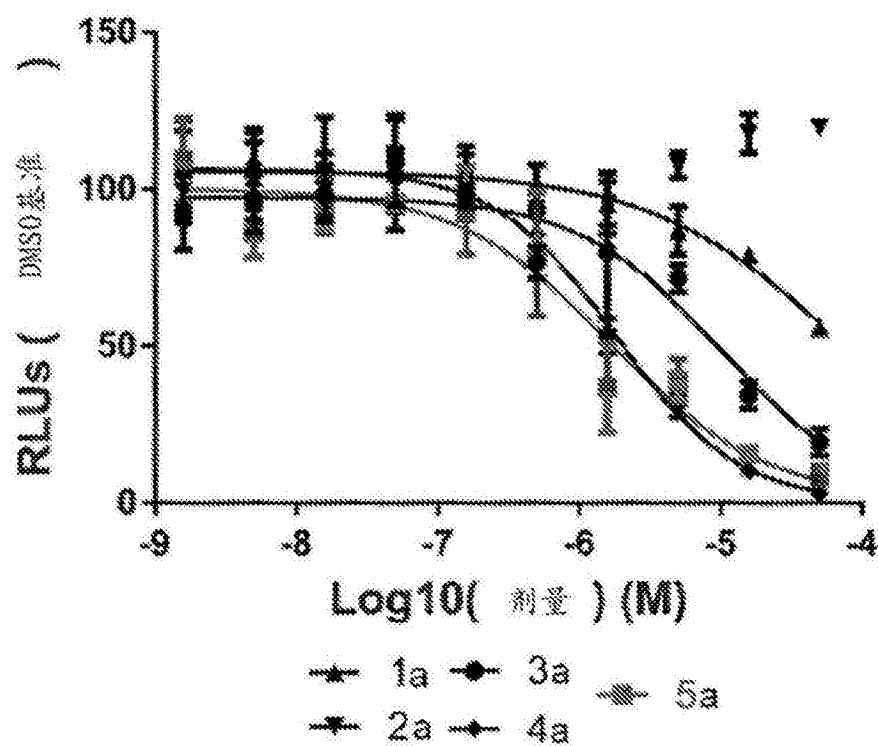


图4



化合物	R	BRD4-IC ₅₀ (μM)
1a	H	>100
2a	2-CHO	>100
3a	3-CHO	79.4
4a	4-CHO	1.89
5a	4-Ac	16.1

图5

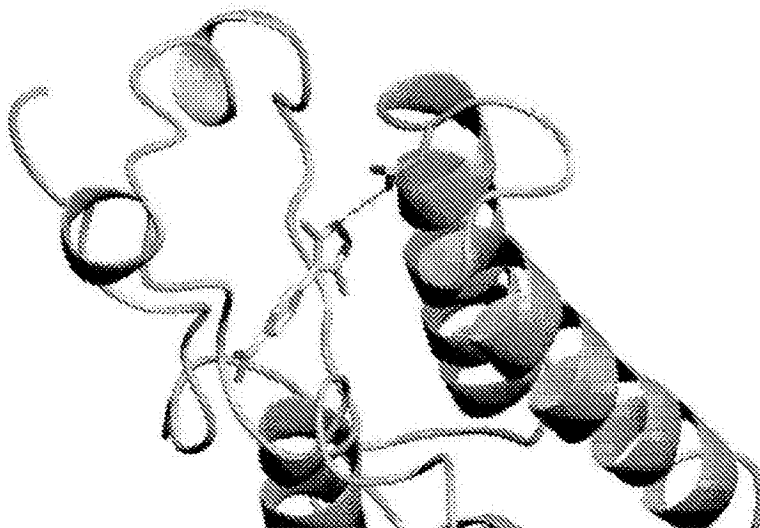


图6A

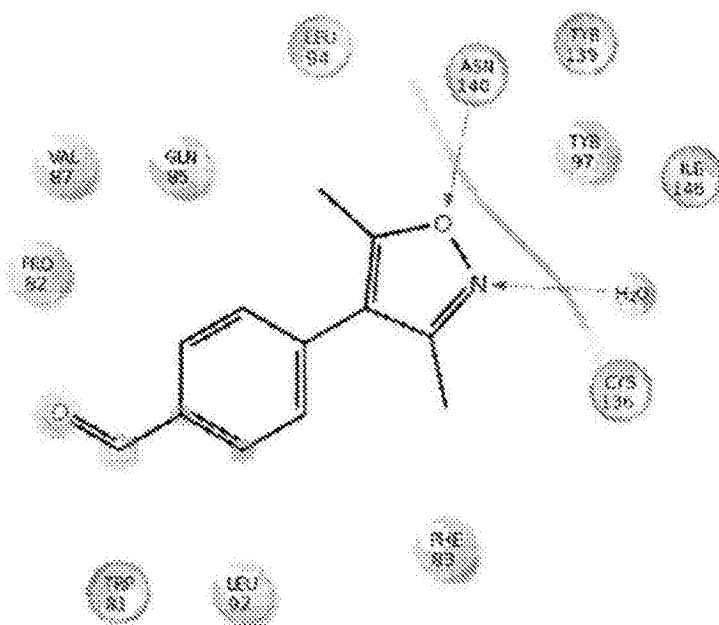


图6B

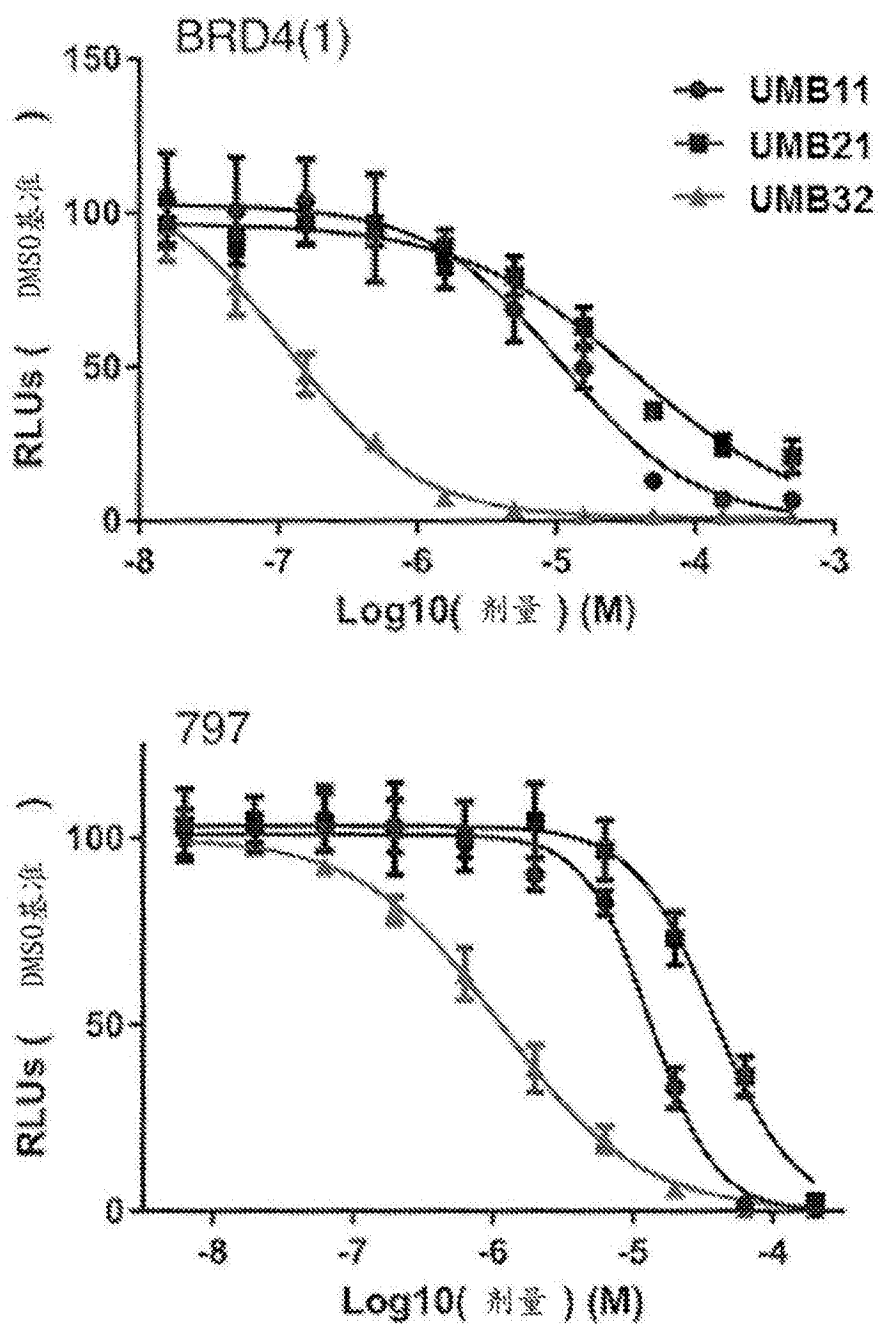


图7

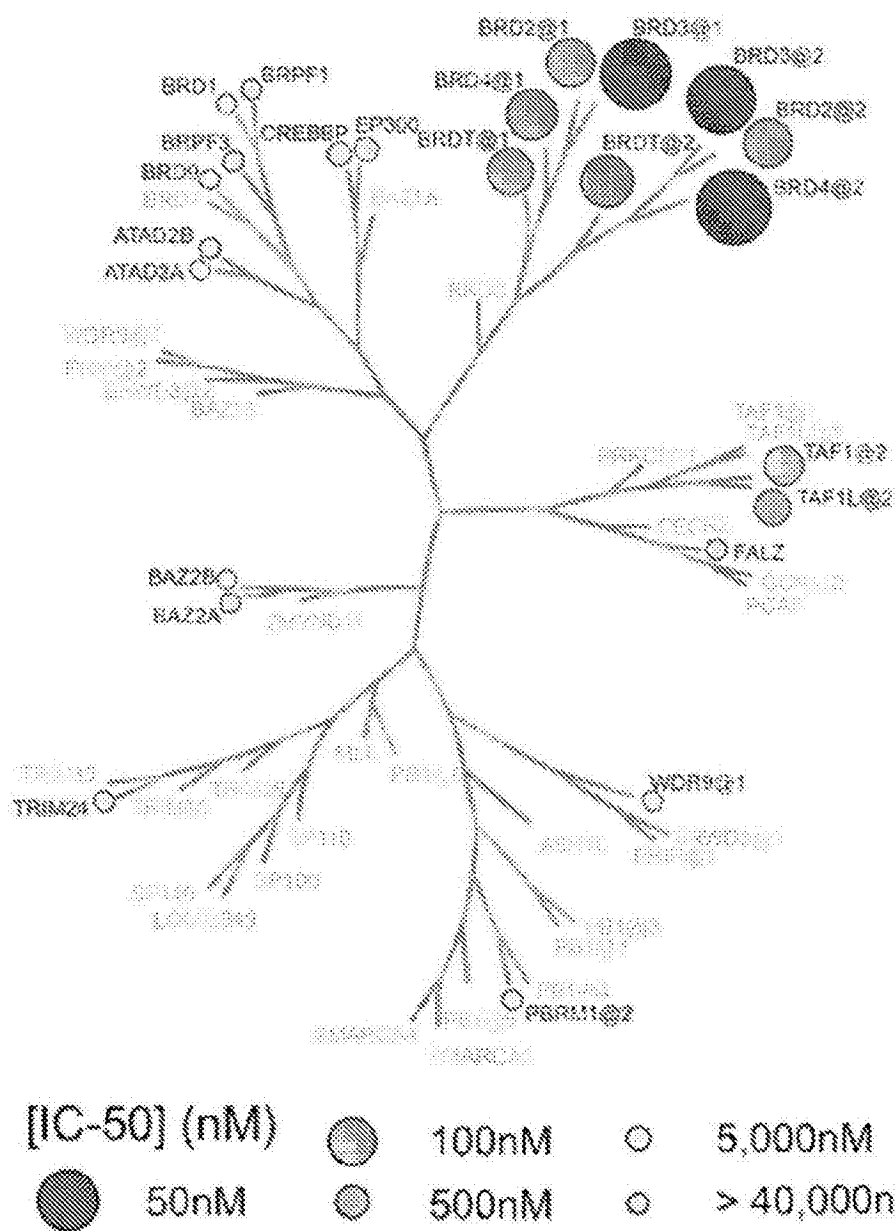


图8

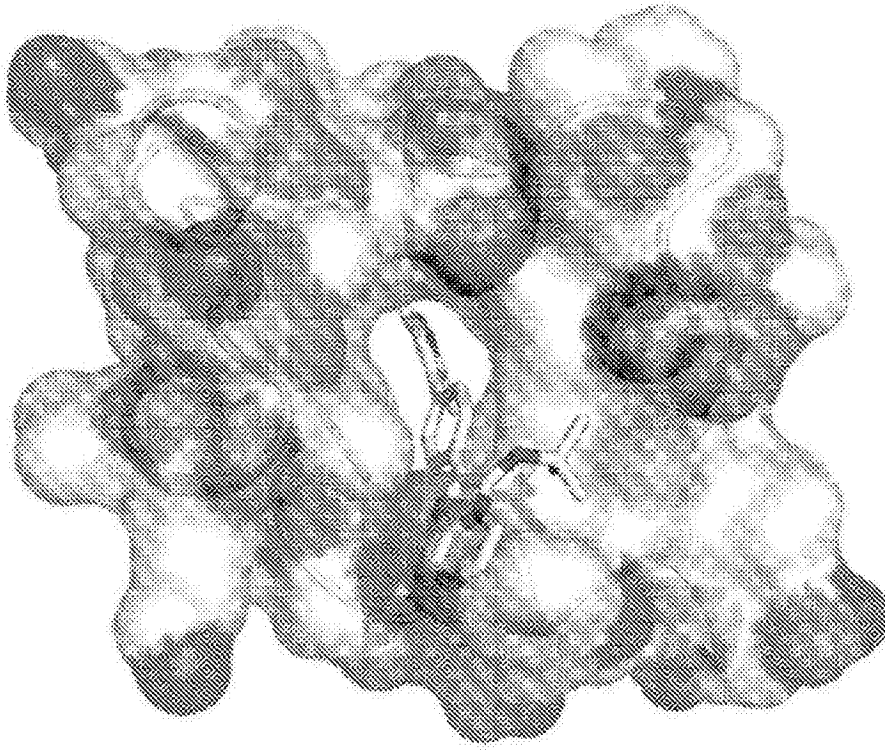


图9

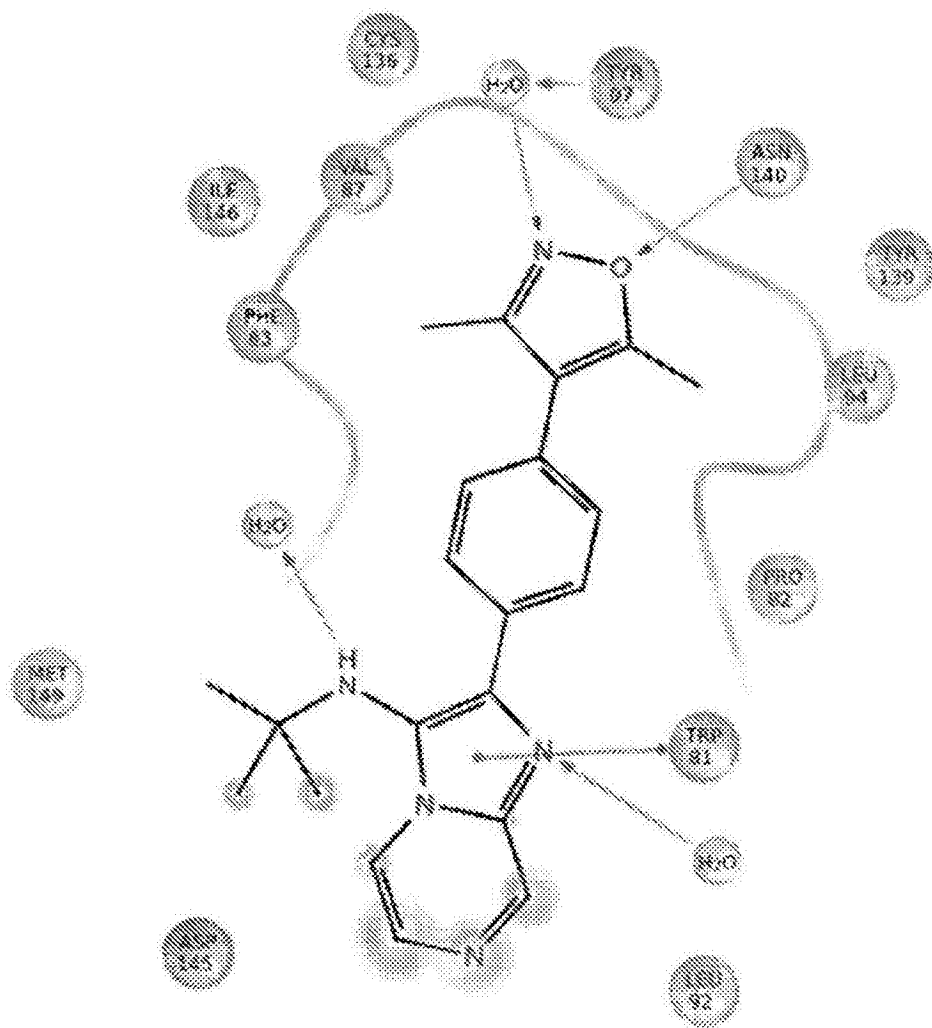


图10

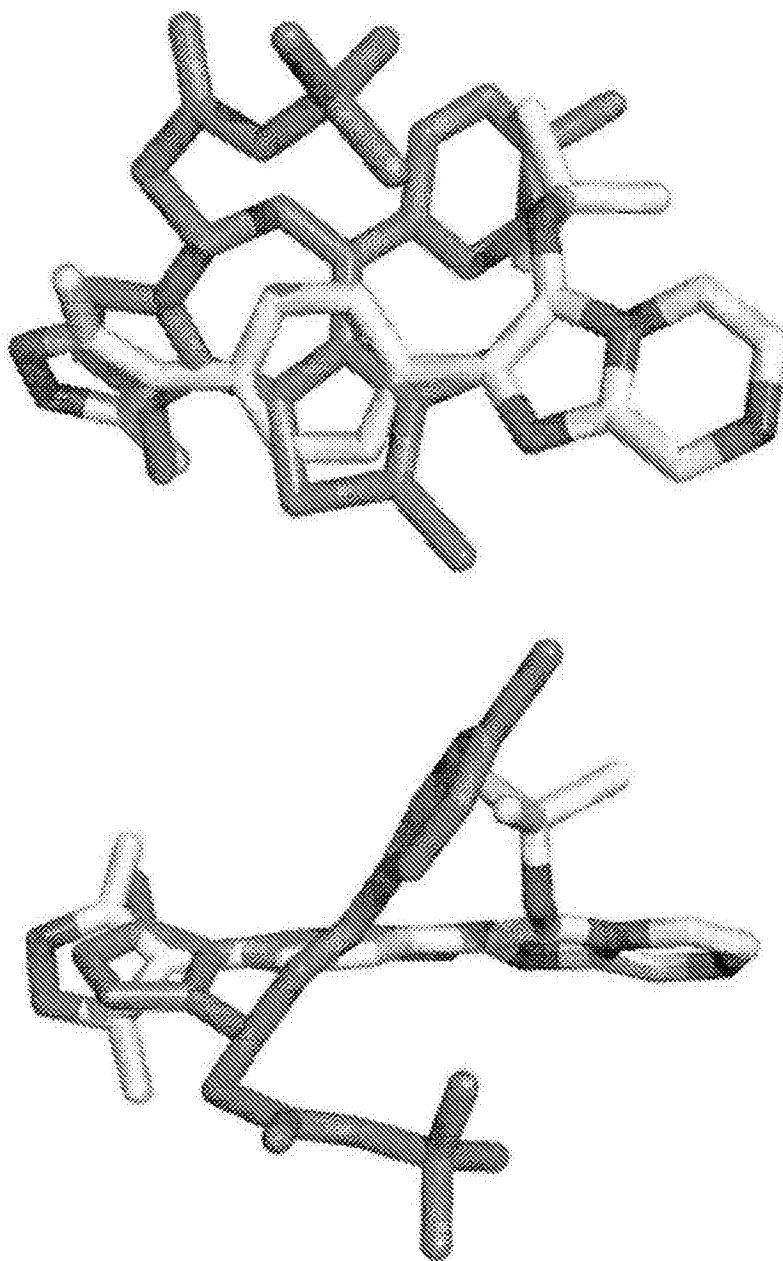


图11

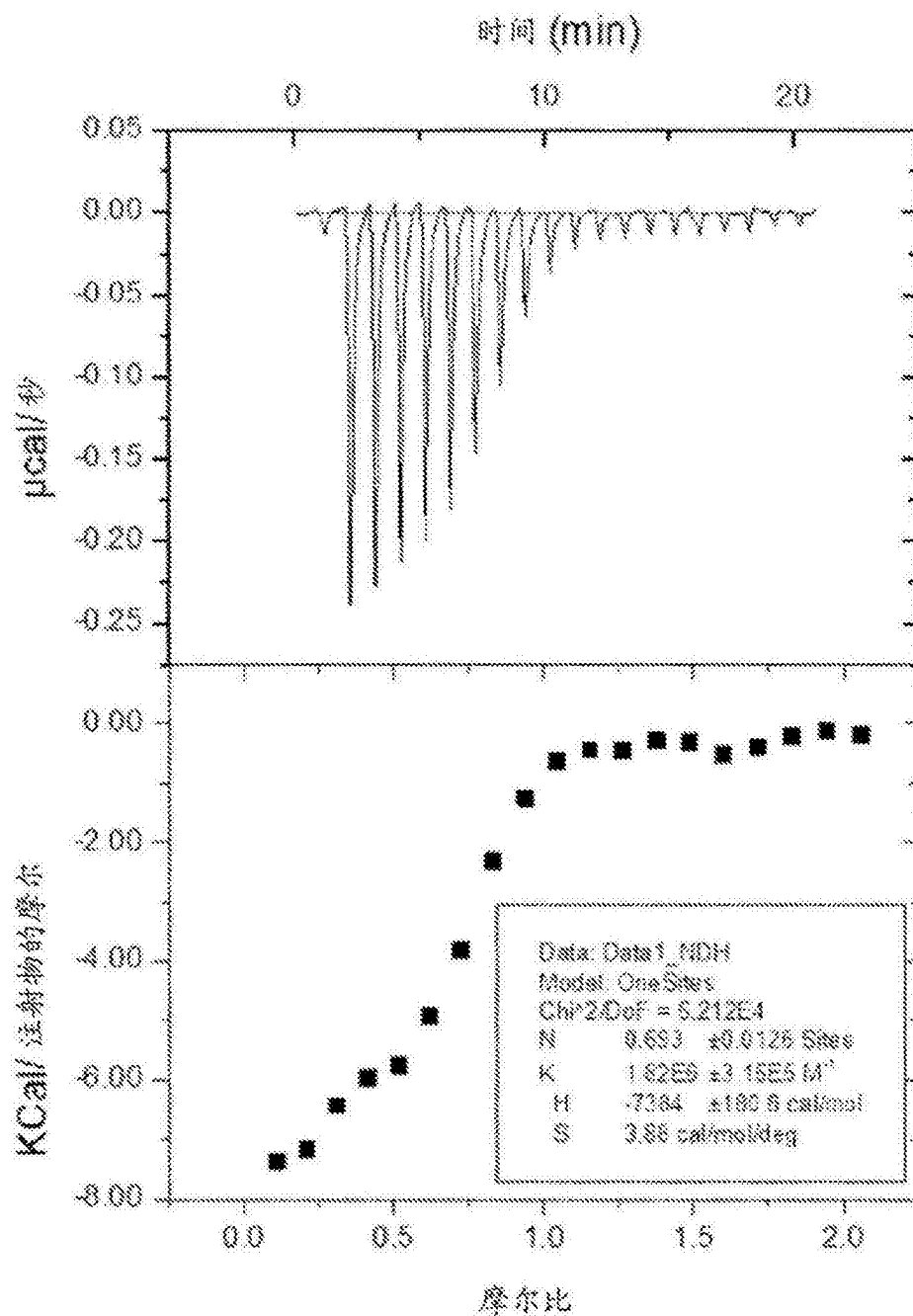


图12

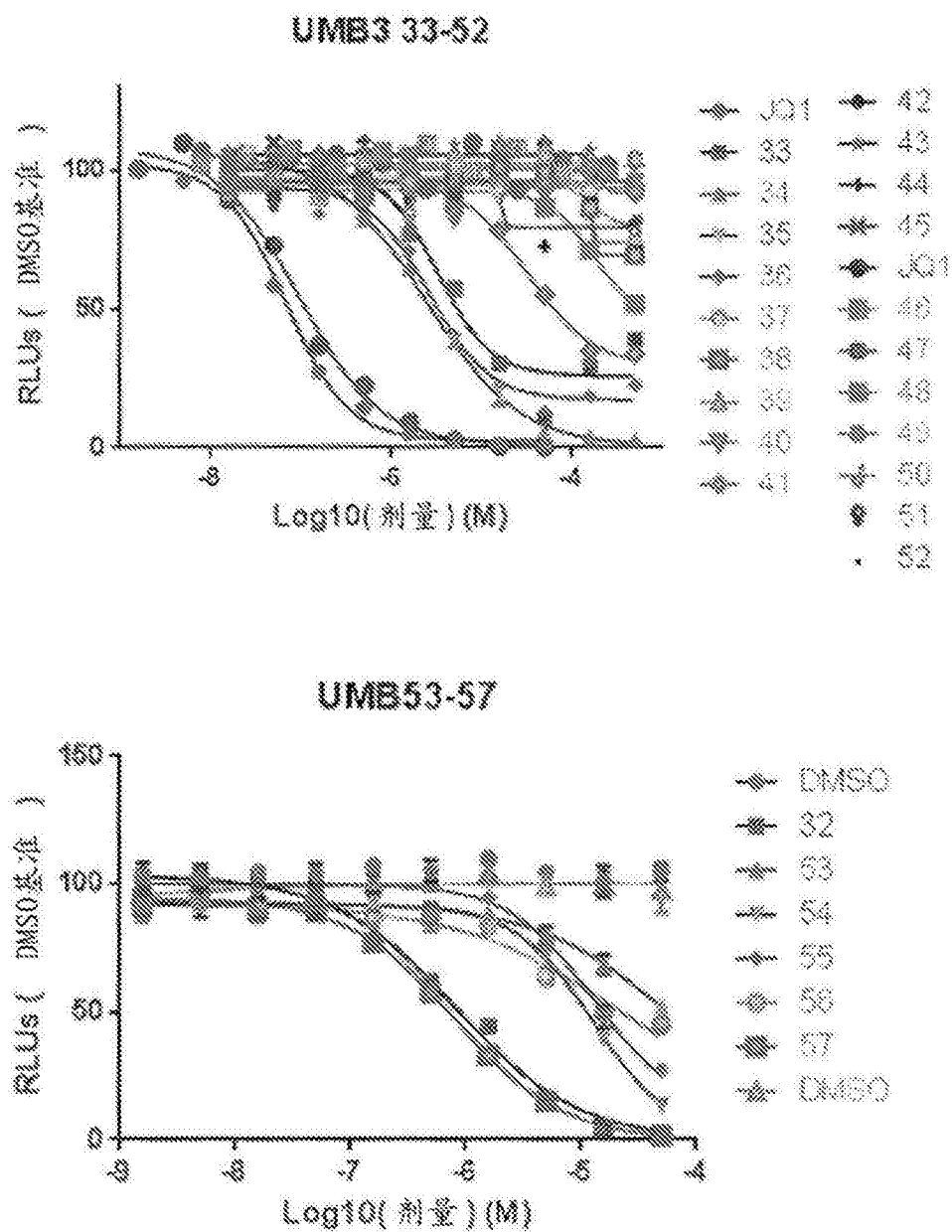


图13

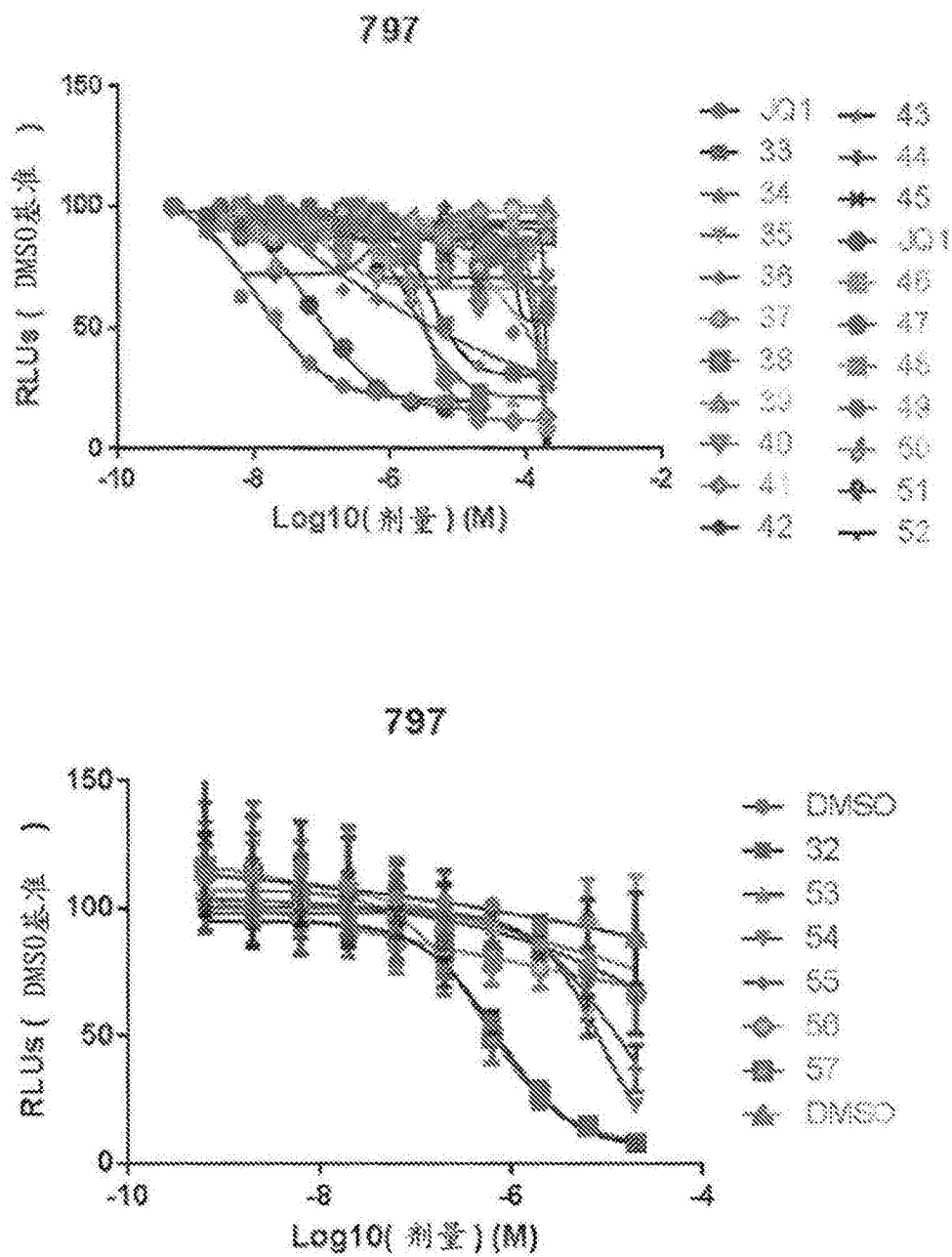


图14