



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117120448 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 24

(21) 申请号 202180081634.2

(22) 申请日 2021.12.03

(30) 优先权数据

20211730.5 2020.12.03 EP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.06.02

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/084089 2021.12.03

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/117782 EN 2022.06.09

(71) 申请人 艾斯巴赫生物有限公司

地址 德国马丁斯里德市

(72) 发明人 W·M·门泽尔 G·诺布洛赫

C·利莱格 A·肖姆堡

A·拉德纳 p·森亨

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07D 495/14 (2006.01)

权利要求书7页 说明书48页

序列表4页 附图57页

(54) 发明名称

ALC1抑制剂和与PARPi的协同作用

(57) 摘要

本发明涉及变构地抑制ALC1 (CHD1L) 并诱导将PARP1、PARP2和/或PARP3捕获在染色质上或DNA损伤位点处的小分子化合物。在几种增殖性疾病、尤其是BRCA缺陷型癌症中,通过这些药剂破坏ALC1的染色质重塑力实现了用于靶向PARP酶的DNA损伤功能的具高度选择性的疗法。经由对酶活性的抑制,所述化合物参与了BRCA1/2与ALC1之间的合成致死。通过捕获PARP酶,ALC1的抑制剂增强了PARP抑制剂的癌细胞杀伤特性,实现了在ALC1作为癌基因扩增的情况下的治疗方法,在治疗上使得克服PARP抑制剂耐药机制成为可能,并且实现了治疗包括由“BRCAness”或DNA修复网络的其他变化定义的肿瘤在内的种系或获得性BRCA1/BRCA2缺陷的替代方法。

1. 一种克罗莫结构域-解旋酶-DNA-结合蛋白1样蛋白 (ALC1) 的变构抑制剂, 其中所述抑制剂与由跨越SEQ ID NO:1的氨基酸残基101至219的氨基酸延伸段形成的变构结合口袋特异性结合。

2. 根据权利要求1所述的ALC1的变构抑制剂, 其中所述变构结合口袋包含SEQ ID NO:1的L101、Y153、C156、L157、A160、L163、K164、V173、D174、E175、A176、H177、R178、L179、S183、L186、H187、T189、L190、F193、L200、L201、T202、N208、S209、E212、L213、L216和F219或由其组成, 优选地包含SEQ ID NO:1的Y153、C156、L157、A160、L163、V173、E175、R178、L186、H187、L190、F193、L200和E212或由其组成。

3. 根据权利要求1或2所述的ALC1的变构抑制剂, 其中所述抑制剂与所述变构结合口袋的一个或多个氨基酸, 优选与氨基酸L157、A160、K164、V173、D174、H177、R178、L179、L186、N208和/或E212的主链和/或L101、Y153、C156、L157、A160、L163、E175、R178、L179、L186、H187、L190、F193、T202、N208、E212和/或L213的侧链中的一个或多个, 更优选与D174、H177和R178的主链以及Y153、E175、R178、H187、T202、N208和E212的侧链形成一个或多个非共价键, 优选地所述抑制剂与以下非共价结合:

(i) 与芳族碳环或杂环取代基环面对面或边对面 π - π 相互作用或者与极性、带电或碳-卤素取代基形成阳离子- π 、极性- π 或卤素- π 相互作用的Y153的侧链的芳族环;

(ii) 具有氢键供给基团的Y153的侧链的末端氧;

(iii) 具有碳卤素或氢键供给基团的H177的主链的羰基氧;

(iv) 具有碳卤素或氢键供给基团的D174的主链的羰基氧;

(v) 具有氢键供给或接受基团的E175的侧链;

(vi) 具有氢键供给或接受基团的R178的侧链;

(vii) 具有碳卤素或氢键供给基团的R178的主链羰基氧;

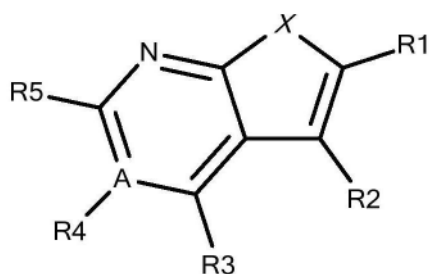
(viii) 与芳族碳环或杂环取代基环面对面或边对面 π - π 相互作用或者与极性、带电或碳-卤素取代基形成阳离子- π 、极性- π 或卤素- π 相互作用或者具有氢键供给或接受基团的H187的侧链

(ix) 具有氢键供给或接受基团的T202的侧链;

(x) 具有氢键供给或接受基团的N208的侧链; 以及

(xi) 具有氢键供给或接受基团的E212的侧链。

4. 根据权利要求3所述的ALC1的抑制剂, 其中所述变构抑制剂具有式(I)的结构:



其中

(i) R_5 包含与Y153的芳族环 π -堆积的芳族环; 和/或

(ii) N是Y153的末端OH的氢键接受基团; 和/或

(iii) R_1 包含作为到H177的主链羰基氧的氢键供给基团的基团; 和/或

(iv) R_3 包含与 D174 的主链的羰基氧结合的碳卤素或氢键供给基团; 和/或

(v) R_1 和 R_2 一起形成尤其在 R_1 位置处或附近包含氢键供给或接受基团的芳族或杂芳族单环, 所述氢键供给或接受基团能够充当到 E175 和/或 R178 的侧链的氢键供给或接受基团; 和/或

(vi) R_1 和 R_2 一起形成优选在 R_1 位置处或附近包含氢键供给或接受基团的经取代的碳单环或杂单环, 所述氢键供给或接受基团是到 R178 的侧链的氢键供给或接受基团; 和/或

(vii) R_3 包含芳族环, 所述芳族环与芳族环 H187 π -堆积, 或者是缺电子取代基, 尤其是在与 H187 的芳族环形成极性- π 或阳离子- π 相互作用处; 和/或

(viii) R_1 和 R_2 一起形成尤其在 R_2 位置处或附近包含氢键供给或接受基团的芳族或杂芳族单环, 所述氢键供给或接受基团能够充当到 T202 和/或 N208 的侧链的氢键供给或接受基团; 和/或

(ix) R_4 是 H 或 $-C_{1-3}$ -烷基, 优选 H; 和/或

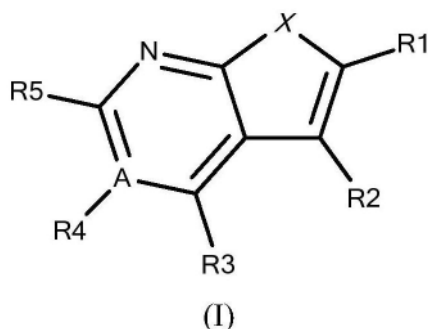
(x) R_5 是 $-(CH_2)_m-L$ 或 $-(CH_2)_m-(CH=CH)-L$, 其中 m 为 0、1 或 2, 优选 0 或 1, 并且 L 是任选地优选被 1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元碳环或杂环或金刚烷基: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO-OR_6$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-R_9$ 、 $-O-R_9$ 和 $=O$, 或者两个相邻的取代基形成 5、6 或 7 元碳环或杂环; 和/或

(xi) R_4 和 R_5 一起形成任选地优选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元碳环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-R_9$ 、 $-R_9$ 、 $=CH-R_A$, 优选地 R_4 和 R_5 一起形成 C_{5-7} -环烷基; 和/或

(xii) X 是 N 或 S; 和/或

(xiii) A 是 C 或 N。

5. 根据权利要求 1 至 4 中任一项所述的 ALC1 的变构抑制剂, 其中所述变构抑制剂具有式 (I) 的结构:



及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药, 其中:

X 是 N 或 S;

A 是 C 或 N;

R_1 是 $-CO-OR_6$ 、 $-CO-R_7$ 或 $-CO-NR_6R_A$, 优选地 R_1 是 $-CO-OR_6$;

R_2 是 $-R_7$ 、 $-NHR_8$ 、 $-O-R_7$ 、 $-C-O-R_7$ 、 $-Br$ 、 $-C_{3-8}$ -环烷基 (优选环丙基) 或 $-C_{4-8}$ -环烯基 (优选环己烯基);

或者

R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元碳环或杂环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基、 $=O$ 、 $[-O-CH_2-CH_2]-NH-CH(OH)-O-$

tBu;

R_3 是H、=O、-OH、-O- R_7 、- R_7 或-(CH₂)_m-L,其中m为0、1或2,并且L是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基、-羟基C₁₋₃-烷基和=O;

R_4 是H或-C₁₋₃-烷基,优选H;

R_5 是-(CH₂)_m-L或-(CH₂)_m-(CH=CH)-L,其中m为0、1或2,优选0或1,并且L是任选地优选被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环、金刚烷基、C₁₋₄-烷基或-N(CH₃)₂:-OH、-NO₂、-CN、-CO-OR₆、-Br、-Cl、-F、-I、-R₉、-O-R₉、=O和[-O-CH₂-CH₂]_q-NH-生物素,其中q为1、2、3或4,或者两个相邻的取代基形成5、6或7元碳环或杂环;

或者

R_4 和 R_5 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-R₉、-R₉、=CH-R_A和-CH₂-R_A,优选地 R_4 和 R_5 一起形成C₅₋₇-环烷基;

R_6 是H、任选经取代的-C₁₋₆-烷基、-C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基,优选地 R_6 是H;

R_7 是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的-C₁₋₃-烷基、-C₂₋₃-烯基、-C₂₋₃-炔基:-Br、-Cl、-F、-I、-CH₃、-OCH₃或-SCH₃;

R_8 是H或C₁₋₆-烷基,优选H,

R_9 是任选地被1、2或3个选自以下的取代基取代的-C₁₋₆-烷基、-C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-C₁₋₆-烷基-芳基或C₁₋₆-烷基-杂芳基(优选异噁唑、噻唑、四唑、1,2,4-噻二唑、1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑、吡啶、1,2,4-噁二唑、吡嗪或吡唑):-Br、-Cl、-F、-I、-NO₂、-CN、-CONH₂、-CONH-C₁₋₃-烷基(优选-CONH-CH₃)、-NH-CO-C₁₋₃-烷基(优选-NH-CO-CH₃)、-C₁₋₆-烷基(优选-CH₃、乙基、丙基、叔丁基或戊基)、-C₁₋₃-卤代烷基(优选-CF₃或-CHF₂)、-O-CHF₂、-O-CF₃、碳环(优选环丙基、环己基或苯基)、-O-碳环(优选苯氧基)、杂环(优选吡唑基)、-CO-杂环(优选-CO-(1-吡咯烷基))、-SO₂-CH₃、-SO₂-N(CH₃)₂、-O-C₁₋₄-烷基(优选-OCH₃)、-O-C₁₋₃-烷基-O-C₁₋₃-烷基(优选-O-CH₂-O-CH₃)、-SCH₃,或者当 R_9 是-C₁₋₆-烷基-芳基时,则所述芳基部分上的两个相邻取代基能够形成任选经取代的5、6或7元碳环或杂环;

R_A 是H、任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的碳环或杂环:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-R₉、-O-R₇、-O-(CH₂)_o-R₉、-SO₂NH₂和=O,其中o为0或1。

6.一种双官能化合物,所述双官能化合物包含根据权利要求1至5所述的ALC1的变构抑制剂以及将E3泛素连接酶募集到ALC1的化合物(E3募集剂),其中所述ALC1的变构抑制剂和所述E3募集剂任选地通过接头共价连接。

7.一种药物组合物,所述药物组合物包含根据权利要求1至5所述的ALC1的变构抑制剂或根据权利要求6所述的双官能化合物以及药学上可接受的赋形剂。

8.一种用于在治疗或改善患者的增殖性疾病的方法中使用的ALC1抑制剂(ALC1i),其中所述方法包括施用所述ALC1i以及任选地施用聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂(PARPi)。

9.一种用于在治疗或改善患者的增殖性疾病中使用的PARPi,其中所述方法包括施用所述PARPi以及施用ALC1i。

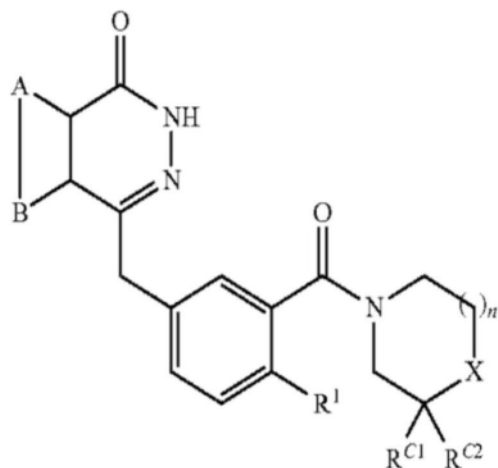
10.根据权利要求8所述的用于所述用途的ALC1i或根据权利要求9所述的用于所述用

途的PARPi,其中所述PARPi降低PARP活性和/或抑制染色质上的PARP1、PARP2和/或PARP3,优选PARP2,其中优选地

(i) 所述降低PARP活性的PARPi选自小干扰RNA,并且

(ii) 所述抑制PARP1的PARPi选自以下的化合物:

(a) 式 (II)



(II)

及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

A和B一起代表任选经取代的稠合芳族环;

X是NR^X或CR^XR^Y;

如果X=NR^X,则n为1或2,并且如果X=CR^XR^Y,则n为1;

R^X选自H、任选经取代的C₁₋₂₀烷基、C₅₋₂₀芳基、C₃₋₂₀杂环基、酰胺基、硫代酰胺基、酯、酰基和磺酰基;

R^Y选自H、羟基、氨基;

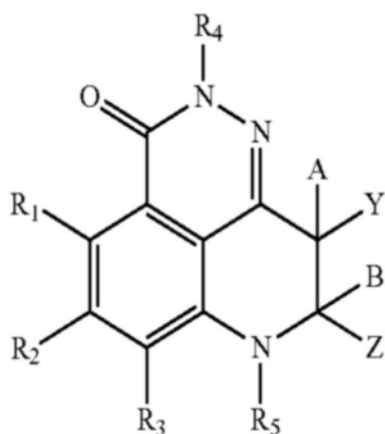
或者R^X和R^Y能够一起形成螺-C₃₋₇环烷基或杂环基;

R^{C1}和R^{C2}独立地选自氢和C₁₋₄烷基,或者当X是CR^XR^Y时,R^{C1}、R^{C2}、R^X和R^Y与它们所附接的碳原子一起能够形成任选经取代的稠合芳族环;并且

R¹选自H和卤代基;

以及

(b) 式 (III)



(III)

及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

Y和Z各自独立地选自:

1. 任选地被1、2或3个 R_6 取代的芳基;
2. 任选地被1、2或3个 R_6 取代的杂芳基;

3. 独立地选自以下的取代基: 氢、烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代基、杂环烷基、杂环烷基烷基、烷基羰基、芳基羰基、杂芳基羰基烷基磺酰基、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、 $(R_A R_B)$ 亚烷基、 $(NR_A R_B)$ 羰基、 $(NR_A R_B)$ 羰基亚烷基、 $(NR_A R_B)$ 磺酰基和 $(R_A R_B)$ 磺酰基亚烷基;

其中每个 R_6 选自OH、 NO_2 、CN、Br、Cl、F、I、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{2-8} -杂环烷基、 C_{2-6} -烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、 C_{2-6} -炔基、芳基、芳基烷基、 C_{3-8} -环烷基烷基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基亚烷基、氧代基、杂芳基、杂芳基烷氧基、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基、杂环烷氧基、 C_{2-8} -杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫代基、 $NR_A R_B$ 、 $(R_A R_B) C_{1-6}$ -亚烷基、 $(NR_A R_B)$ 羰基、 $(R_A R_B)$ 羰基亚烷基、 $(NR_A R_B)$ 磺酰基和 $(NR_A R_B)$ 磺酰基亚烷基;

R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自氢、卤素、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、环烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、羟基、羟基亚烷基、硝基、 $NR_A R_B$ 、 $NR_A R_B$ 亚烷基和 $(R_A R_B)$ 羰基;

A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、烷氧基、烷氧基烷基,其中 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选地被至少一个选自以下的取代基取代: OH、 NO_2 、CN、Br、Cl、F、I、 C_{1-6} -烷基和 C_{3-8} -环烷基,其中B不是OH;

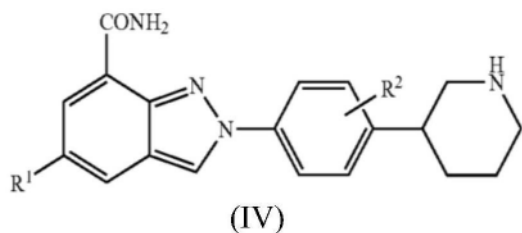
R_A 和 R_B 独立地选自氢、烷基、环烷基和烷基羰基;或者 RA 和 RB 与它们所附接的原子一起形成任选地具有一至三个选自以下的杂原子或杂官能团的3-10元杂环: -O-、-NH-、-N(C_{1-6} -烷基)-、-NCO(C_{1-6} -烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基- C_{1-6} -烷基)-、-N(经取代的-芳基- C_{1-6} -烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基- C_{1-6} -烷基)-、-N(经取代的-杂芳基- C_{1-6} -烷基)-和-S-或S(O) q -,其中 q 为1或2,并且所述3-10元杂环任选地被一个或多个取代基取代;

R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、烷基、环烷基、烷氧基烷基、卤代烷基、羟基亚烷基和 $(NR_A R_B)$ 亚烷基;

及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药;

(iii) 所述抑制PARP1和PARP2的PARPi选自以下的化合物:

(a) 式(IV)



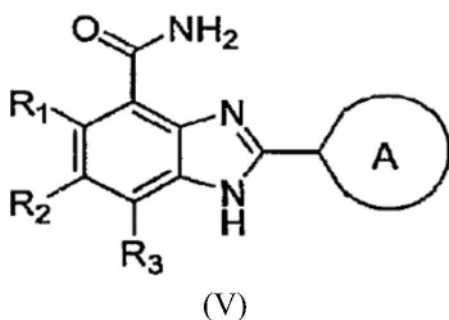
及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

R_1 是氢或氟;并且

R_2 是氢或氟;

以及

(b) 式 (V)



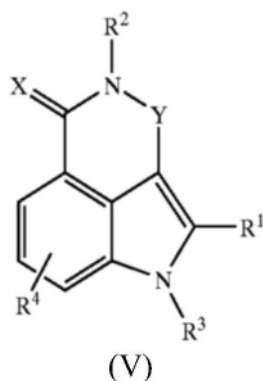
及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自氢、烯基、烷氧基、烷氧基羰基、烷基、炔基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、羟基、羟基烷基、硝基、 $NR_A R_B$ 和 $(NR_A R_B)$ 羰基;

A是含有1或2个氮原子以及任选的一个硫或氧原子的非芳族4、5、6、7或8元环,其中所述非芳族环任选地被1、2或3个选自以下的取代基取代:烯基、烷氧基、烷氧基烷基、烷氧基羰基、烷氧基羰基烷基、烷基、炔基、芳基、芳基烷基、环烷基、环烷基烷基、氰基、卤代烷氧基、卤代烷基、卤素、杂环、杂环烷基、杂芳基、杂芳基烷基、羟基、羟基烷基、硝基、 $NR_C R_D$ 、 $(NR_C R_D)$ 烷基、 $(NR_C R_D)$ 羰基、 $(NR_C R_D)$ 羰基烷基和 $(NR_C R_D)$ 磺酰基;并且

R_A 、 R_B 、 R_C 和 R_D 独立地选自氢、烷基和烷基羰基

(iii) 所述抑制PARP1、PARP2和PARP3的PARPi是式 (VI) 的化合物



及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

R_1 是:H;卤素;氰基;任选经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基和氨基,未经取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、硝基、羧基、和任选经取代的氨基和醚

基(如O-芳基)的取代基取代的烷氧基,烷基和芳基);或-C(O)-R₁₀,其中R₁₀是:H;任选经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基,氨基,以及未经取代的或被一个或多个选自卤代基、羟基、硝基和氨基的取代基取代的烷基和芳基);或者OR₁₀₀或NR₁₀₀R₁₁₀,其中R₁₀₀和R₁₁₀各自独立地是H或任选经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自未经取代的或被一个或多个取代基取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基和杂芳基,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基,氨基,以及未经取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、硝基和任选经取代的氨基的取代基取代的烷基和芳基);

R₂是H或烷基;

R₃是H或烷基;

R₄是H、卤素或烷基;

X是O或S;

Y是(CR₅R₆)(CR₇R₈)_n或N-C(R₅),其中:

n为0或1;

R₅和R₆各自独立地是H或任选经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基,氨基,以及未经取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、硝基和氨基的取代基取代的低级烷基、低级烷氧基或芳基);并且

R₇和R₈各自独立地是H或任选经取代的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基,氨基,以及未经取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、硝基和氨基的取代基取代的低级烷基、低级烷氧基和芳基);

其中当R₁、R₄、R₅、R₆和R₇各自是H时,R₈不是未经取代的苯基。

11. 根据权利要求8或10所述的用于所述用途的ALC1i或根据权利要求9或10所述的用于所述用途的PARPi,其中所述PARPi选自奥拉帕尼、他拉唑帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼和维利帕尼,特别选自维利帕尼、奥拉帕尼和他拉唑帕尼。

12. 根据权利要求8、10或11所述的用于所述用途的ALC1i或根据权利要求9至11所述的用于所述用途的PARPi,其中所述ALC1i是ALC1的ATP酶活性的直接抑制剂,或者是ALC1的变构抑制剂,其中优选地所述ALC1i是根据权利要求1至5中任一项所述的ALC1抑制剂或根据权利要求6所述的双官能化合物。

13. 根据权利要求8或10至12所述的用于所述用途的ALC1i或根据权利要求9至12所述的用于所述用途的PARPi,其中所述增殖性疾病选自BRCA-1和/或BRCA-2缺陷型肿瘤以及与非肿瘤细胞相比PARP-1、PARP-2、PARP-3和/或ALC1的表达增加的肿瘤,和/或其中所述增殖性疾病选自肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、结直肠癌。

14. 根据权利要求8或10至13所述的用于所述用途的ALC1i或根据权利要求9至13所述的用于所述用途的PARPi,其中将所述PARPi和所述ALC1i伴随或分开施用。

15. 一种试剂盒,所述试剂盒包含分开包装的PARPi和ALC1i或含有PARPi和ALC1i的组合物,优选地具有治疗或改善增殖性疾病的使用说明书。

ALC1抑制剂和与PARPi的协同作用

[0001] 本发明涉及变构地抑制ALC1 (CHD1L) 并诱导将PARP1、PARP2和/或PARP3捕获在染色质上或DNA损伤位点处的小分子化合物。在几种增殖性疾病、尤其是BRCA缺陷型癌症中, 通过这些药剂破坏ALC1的染色质重塑力实现了用于靶向PARP酶的DNA损伤功能的具高度选择性的疗法。经由对酶活性的抑制, 所述化合物参与了HRD途径中的突变之间, 包括BRCA1/2与ALC1之间的合成致死。通过捕获PARP酶, ALC1的抑制剂增强了PARP抑制剂的癌细胞杀伤特性, 实现了在ALC1作为癌基因扩增的情况下的治疗方法, 在治疗上使得克服PARP抑制剂耐药机制成为可能, 并且实现了治疗包括由“BRCAness”或DNA修复网络的其他变化定义的肿瘤在内的种系或获得性BRCA1/BRCA2缺陷的替代方法。

背景技术

[0002] 为了识别单链断裂和双链断裂 (SSB/DSB), 核聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 是DNA损伤反应 (DDR) 的早期关键因子。使用代谢物NAD⁺, PARP-1和PARP-2将聚ADP-核糖 (PAR) 链添加到染色质组分以及属于DDR的因子中, 并且PARP-3经由单ADP核糖基化靶向染色质组分。通过识别发生特定改变的DNA损伤诱导的结构, PARP被募集到DNA损害处, 这打开了它们的PAR化活性, 进而调节它们的活性以及其他DDR和染色质蛋白的活性, 从而促进DDR (Ray Chaudhuri和Nussenzweig, 2017)。

[0003] 这种催化活性可以被NAD⁺类似物抑制, 并且已经变得特别令人感兴趣并且在临床上可用于遗传确定的癌症中。值得注意的是, 通过在BRCA1或BRCA2缺陷的情况下靶向合成致死, 所谓的PARP抑制剂 (PARPi) 用于治疗同源修复 (HR) 缺陷型癌症和其他癌症。这被认为是通过降低PARP活性和/或通过将PARP-1/2/3生物化学地“捕获”在染色质上而发生的 (Murai等人, 2012, 2014)。虽然“捕获”在分子上仍然定义不清, 但所述术语定义了PARP-1/2/3酶在受损染色质上的增强的募集、缔合和/或保留, 通常通过用PARP抑制剂 (PARPi) 处理PARP-1酶或者PARP-1/2/3酶在其初始募集后释放的减少 (这导致延长的保留) 来诱导。这在生物化学上本身表现为PARP酶与受损基因组区域/基因座的增强的稳态缔合/保留/结合 (“捕获”)。

[0004] 由于PARPi的临床出现, PARP-1已经成为越来越多的癌症的强大靶标, 包括与免疫肿瘤学疗法组合 (如当前的Lynparza/Keytruda试验), 举许多例子中的一个。此外, 一线PARPi疗法和在种系BRCA-1/2突变之外的情况下的应用正在变得可能。

[0005] 重要的是, 临床PARPi化合物都通过阻断底物NAD⁺的结合而在活性位点的催化中心处结合基本上相同的位置, 从而阻止聚 (ADP-核糖) 合成, 这主要是由于它们与烟酰胺 (NAD⁺核苷酸的一部分) 的结构相似。

[0006] 然而, PARPi在临床上在肿瘤杀伤和患者结局方面展现出大不相同的临床功效。这些PARPi作用的一个根本差异是它们促进PARP-1/-2在染色质上的高度不同水平的捕获。目前普遍认为, 与临床上不太有用的PARPi相比, 最强大且在临床上最有效的PARPi将PARP-1更强烈地捕获在DNA断裂的位点处。在PARP捕获后, DNA损害变得更具细胞毒性, 尤其是在于DNA链断裂修复中具有遗传或表观遗传缺陷的突变肿瘤细胞 (如功能HR缺陷型BRCA-1/2突

变肿瘤细胞)中。此外,目前尚不清楚PARP-1酶相比于PARP-2酶相比于PARP-3酶所做出的相对或优势贡献是什么,因为所有酶都参与感测DNA链断裂并且募集到DNA损伤位点处,并且PARP-1和PARP-2两者都促进染色质因子的PAR化,并且所有现有的临床PARPi分子几乎都无法区分这两种相关的PAR聚合酶PARP-1和PARP-2。进而,认为PARP捕获会导致癌细胞中的DNA复制应激、基因组不稳定性和细胞死亡(Lord和Ashworth,2012)。例如,认为PARP1的增强的捕获会导致杀伤癌细胞(尤其是具有缺陷型DNA修复途径的癌症)的能力增加(Zandarashvili等人,2020)。图1示出了经由PARPi进行的PARP捕获的细胞毒性机制。

[0007] 因此,“PARP捕获”被描述为PARP-1或PARP-2或PARP-3与活细胞中的染色质的(增强的)缔合。使用PARPi,可以破坏有助于PARP-1与DNA结合的变构机制(Zandarashvili等人,2020),其中基于体外PARP-1、PARPi和DNA相互作用,一些PARPi有助于保留机制,而其他PARPi促进促释放机制(Zandarashvili等人,2020)。PARPi对PARP捕获的不同机制示于图3中。用他拉唑帕尼(talazoparib)处理的U2OS细胞显示出增强的GFP标记的PARP2在诱导的DNA损害处的保留,而用维利帕尼处理的细胞显示出总体较少的PARP2向DNA损害处的募集。

[0008] PARP-1或PARP-2对于将SSB修复蛋白充分募集到损伤位点处是必要的。经由PAR化,染色质重塑酶或组蛋白修饰酶在DNA损伤位点处被激活,这导致染色质压实的变化(Luijsterburg等人,2016;Mehrotra等人,2011;Sellou等人,2016;Smeenk等人,2013;Timinszky等人,2009)。

[0009] PARP-1酶和/或PARP-2酶的激活导致许多蛋白质(尤其是特定的染色质重塑酶,尤其包括含宏结构域的核小体重塑蛋白(remodeler)ALC1(CHD1L))的募集(Ahe1等人,2009;Gottschalk等人,2009;Lehmann等人,2017;Singh等人,2017)。宏结构域通常结合ADP-核糖、寡ADP-核糖和聚ADP-核糖(Karras等人,2005),因此含有宏结构域的蛋白质做出反应并募集到基因组上的PARP激活位点处,包括在DNA损伤期间以及与癌症相关时。重要的是,PAR或寡ADP-核糖与ALC1的宏结构域的结合稳健地打开了染色质重塑活性(Ahe1等人,2009;Gottschalk等人,2009;Lehmann等人,2017;Singh等人,2017),这揭示了ALC1作为变构调节的染色质重塑酶,是同类中的第一种,也是极少数催化活性直接受PAR调节的酶之一。此外,ALC1是经验证的癌基因,并且在BRCA1/2缺陷型卵巢癌和乳腺癌样品中通常与PARP1一起进行基因扩增(参见图2)。ALC1抑制剂(如抑制ALC1的ATP酶功能和或核小体重塑功能的小分子)可以增强PARPi的作用,导致增强的癌细胞杀伤和/或降低脱靶效应,从而减轻非癌细胞的细胞毒性。改变ALC1的表达水平(在这种情况下,通过基于CRISPR的敲除)会影响癌细胞对PARP抑制剂的敏感性的事实也为改变ALC1的活性水平可以克服PARP抑制剂耐药性提供了机会,因为去除ALC1将PARPi奥拉帕尼稳健地增强到可能足以规避PARPi耐药性的水平,诸如(但不限于)BRCA缺陷状态的逆转(例如,通过内部缺失或通过表观遗传BRCA1/2基因沉默的丧失)。由于癌细胞对PARP抑制剂的敏感性普遍被认为(也)源于PARPi将PARP1捕获在染色质上(并且可能还捕获PARP2酶-这在本领域中尚未正式确立)的能力,我们假设小分子ALC1抑制剂可能通过对PARP1和/或PARP2捕获的直接或间接影响而介导PARPi致敏作用,绕过PARPi耐药性和/或促进癌细胞杀伤。具体地,我们假设用小分子抑制ALC1会增强PARP1/2在DNA损伤位点处的捕获,从而间接促进DNA损伤和癌细胞杀伤。

[0010] 最近,已经报道了首批靶向ALC1(CHD1L)的小分子抑制剂(Abbott等人,2020)。所述出版物揭示了ALC1抑制剂由于其致癌功能在驱动恶性结直肠癌(CRC)方面(特别是通过

影响CRC中Wnt/TCF驱动的上皮细胞向间充质细胞转化(EMT))的作用。用一种特定的ALC1抑制剂进行的分析进一步显示了显著DNA损伤的证据,如通过DNA损伤标记物 γ H2AX所测量的。这使得作者假设ALC1可能增强结直肠癌标准护理DNA损伤性化学疗法(如依托泊苷,其与DNA和拓扑异构酶II形成三元复合物,阻止DNA链在DNA复制后重新连接,从而导致DNA链断裂和细胞死亡)的功效。重要的是,在此出版物中没有提出关于ALC1抑制剂对PARP-1/2/4捕获的影响的启示和实验证据。

[0011] 为了分析引起不同捕获效应的机制,假设染色质重塑蛋白ALC1(CHD1L)可调节PARP保留。含有PAR结合宏结构域的ALC1调节蛋白质向DNA损害处的募集。(Ahe1等人,2009;Gottschalk等人,2009;Lehmann等人,2017;Singh等人,2017)。如图5和图6所示,在U2OS细胞中经由ALC1抑制ALC1导致PARP-2在DNA损害处的特异性保留。

[0012] 由于ALC1在几种肿瘤中被上调并且是肝细胞癌中经验证的癌基因(Cheng等人,2013;Li等人,2019;Su等人,2014),经由导致PARP-2捕获的小分子抑制剂抑制ALC1可以驱动DNA损伤反应的稳健变化。

[0013] 诸位发明人假设经由小分子操纵ALC1活性可能足以绕过低水平或高水平的PARPi耐药性。因此,可以利用ALC1和PARP-2来完善肿瘤学中的PARP靶向疗法。

[0014] 此假设得到了本发明的一部分,即经由小分子抑制剂进行的ALC1操纵通过PARP-1、PARP-2和/或PARP-3捕获以及尚未描述的染色质/DNA损伤相关PARP家族成员的捕获来影响对DNA损伤的反应。这些化合物(旨在抑制ATP依赖性染色质重塑蛋白ALC1(CHD1L)的酶活性)将增强DNA损伤的积累,从而在体外介导对BRCA缺陷的合成致死,因为基于临床前和临床证据,PARP抑制已经被充分证明具有BRCA-1/2肿瘤抑制功能丧失的合成致死性,抑制PARPi耐药机制,开辟ALC1抑制作为具有完整HR途径的癌症的治疗方法,和/或允许经由促进PARP-1/2/3捕获通过破坏ALC1的癌基因功能(如HCC)来靶向ALC1扩增的肿瘤。此外,由于ALC1基因是在诱导的DNA损伤处进行PARP-染色质重排的关键介质(Sellou等人,2016),靶向ALC1活性的小分子可能在不影响PARP-1/2/3在细胞核内或细胞核外的其他作用或不影响非DNA损伤诱导的PARP酶的情况下影响PARP-1/2/3对染色质重排的核DNA损伤相关功能,这可能得到脱靶效应降低和/或副作用减少的“第二代PARPi”。

[0015] PARP-1和PARP-2以及PARP-3在DNA损伤位点处富集的动力学可以使用如本领域针对PARP-1建立的活细胞成像来可视化(Ahe1等人,2009;Gottschalk等人,2009)。野生型PARP-1和PARP-2迅速募集到由激光微束辐照诱导的DNA损害处。经由在永生化细胞系中瞬时转染GFP标记的PARP-1和PARP-2,我们测量了ALC1i对它们在DNA损伤位点处的募集和保留的影响。

[0016] 诸位发明人成功地鉴定到ALC1的ATP酶结构域内的变构结合口袋,并且使用此信息为ALC1活性的抑制剂建模。鉴于ALC1与各种增殖性疾病(特别是那些BRCA1/2缺陷型疾病)的上述相关性。因此,本发明提供了一类新型的化合物来治疗或改善肿瘤疾病,特别是特征在于ALC1例如由于表达增加而活性增加的肿瘤疾病。

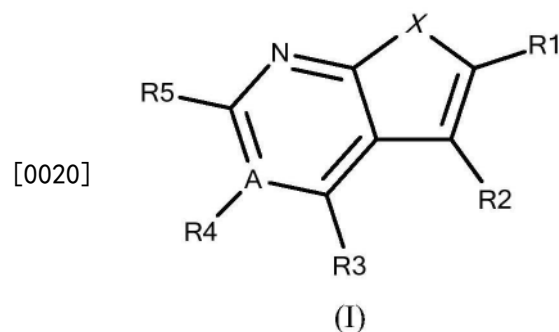
[0017] 此外,诸位发明人确定,通过使用PARPi和ALC1抑制剂(优选本发明的变构ALC1抑制剂)的组合,可以出乎意料地增强PARPi的效果。因此,本发明尤其提供了(i)对PARPi敏感的肿瘤的有效疗法,(ii)介导PARPi致敏作用,(iii)绕过PARPi耐药性,(iv)允许减少所施用的PARPi的量,和/或(v)通过对PARP-1、PARP-2和/或PARP-3捕获的直接或间接影响而促

进癌细胞杀伤。

发明内容

[0018] 在第一方面,本发明涉及一种克罗莫结构域-解旋酶-DNA-结合蛋白1样蛋白(ALC1)的变构抑制剂,其中所述抑制剂与由跨越SEQ ID NO:1的氨基酸残基101至219的氨基酸延伸段形成的变构结合口袋特异性结合。

[0019] 在进一步方面,本发明涉及一种式(I)的化合物:



[0021] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

[0022] X是N或S;

[0023] A是C或N;

[0024] R_1 是 $-CO-OR_6$ 、 $-CO-R_7$ 或 $-CO-NR_6R_A$,优选地 R_1 是 $-CO-OR_6$;

[0025] R_2 是 $-R_7$ 、 $-NHR_8$ 、 $-O-R_7$ 、 $-C(=O)-R_7$ 、 $-Br$ 、 $-C_{3-8}$ -环烷基(优选环丙基)或 $-C_{4-8}$ -环烯基(优选环己烯基);

[0026] 或者

[0027] R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基、 $=O$ 、 $[-O-CH_2-CH_2]-NH-CH(OH)-O-tBu$;

[0028] R_3 是 H 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-O-R_7$ 、 $-R_7$ 或 $-(CH_2)_m-L$,其中 m 为0、1或2,并且 L 是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基、 $-羟基C_{1-3}$ -烷基和 $=O$;

[0029] R_4 是 H 或 $-C_{1-3}$ -烷基,优选 H ;

[0030] R_5 是 $-(CH_2)_m-L$ 或 $-(CH_2)_m-(CH=CH)-L$,其中 m 为0、1或2,优选0或1,并且 L 是任选地优选被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环、金刚烷基、 C_{1-4} -烷基或 $-N(CH_3)_2$: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO-OR_6$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-R_9$ 、 $-O-R_9$ 、 $=O$ 和 $[-O-CH_2-CH_2]_q-NH$ -生物素,其中 q 为1、2、3或4,或者两个相邻的取代基形成5、6或7元碳环或杂环;

[0031] 或者

[0032] R_4 和 R_5 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-R_9$ 、 $-R_9$ 、 $=CH-R_A$ 和 $-CH_2-R_A$,优选地 R_4 和 R_5 一起形成 C_{5-7} -环烷基;

[0033] R_6 是 H 、任选经取代的 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{2-6}$ -烯基、 $-C_{2-6}$ -炔基,优选地 R_6 是 H ;

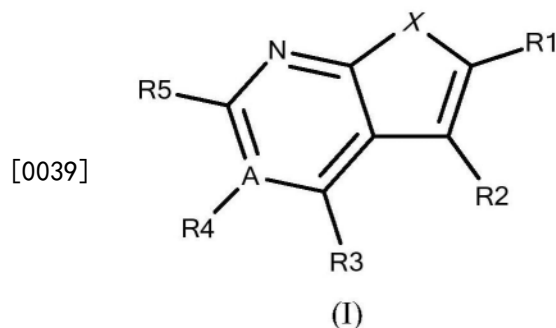
[0034] R_7 是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的 $-C_{1-3}$ -烷基、 $-C_{2-3}$ -烯基、 $-C_{2-3}$ -炔基: $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-SCH_3$;

[0035] R_8 是H或 C_{1-6} -烷基,优选H,

[0036] R_9 是任选地被1、2或3个选自以下的取代基取代的- C_{1-6} -烷基、- C_{2-6} -烯基、- C_{2-6} -炔基、- C_{1-6} -烷基-芳基或 C_{1-6} -烷基-杂芳基(优选异噁唑、噻唑、四唑、1,2,4-噻二唑、1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑、吡啶、1,2,4-噁二唑、吡嗪或吡唑): -Br、-Cl、-F、-I、-NO₂、-CN、-CONH₂、-CONH- C_{1-3} -烷基(优选-CONH-CH₃)、-NH-CO- C_{1-3} -烷基(优选-NH-CO-CH₃)、- C_{1-6} -烷基(优选-CH₃、乙基、丙基、叔丁基或戊基)、- C_{1-3} -卤代烷基(优选-CF₃或-CHF₂)、-O-CHF₂、-O-CF₃、碳环(优选环丙基、环己基或苯基)、-O-碳环(优选苯氧基)、杂环(优选吡唑基)、-CO-杂环(优选-CO-(1-吡咯烷基))、-SO₂-CH₃、-SO₂-N(CH₃)₂、-O- C_{1-4} -烷基(优选-OCH₃)、-O- C_{1-3} -烷基-O- C_{1-3} -烷基(优选-O-CH₂-O-CH₃)、-SCH₃,或者当 R_9 是- C_{1-6} -烷基-芳基时,则所述芳基部分上的两个相邻取代基能够形成任选经取代的5、6或7元碳环或杂环;

[0037] R_A 是H、任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的碳环或杂环:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-R₉、-O-R₇、-O-(CH₂)_o-R₉、-SO₂NH₂和=O,其中o为0或1。

[0038] 在又另一方面,本发明涉及一种式(I)的化合物:



[0040] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

[0041] X是N或S;

[0042] A是C或N;

[0043] R_1 是-CO-OR₆、-CO-R₇或-CO-NR₆R_A,优选地 R_1 是-CO-OR₆;

[0044] R_2 是-R₇、-NHR₈、-C-O-R₇;

[0045] 或者

[0046] R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和=O;

[0047] R_3 是H、=O、-OH、-O-R₇、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0、1或2,并且L是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基、-羟基 C_{1-3} -烷基和=O;

[0048] R_4 是H或- C_{1-3} -烷基,优选H;

[0049] R_5 是-(CH₂)_m-L或-(CH₂)_m-(CH=CH)-L,其中m为0、1或2,优选0或1,并且L是任选地优选被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环或金刚烷基:-OH、-NO₂、-CN、-CO-OR₆、-Br、-Cl、-F、-I、-R₉、-O-R₉和=O,或者两个相邻的取代基形成5、6或7元碳环或杂环;

[0050] 或者

[0051] R_4 和 R_5 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-R₉、-R₉、=CH-R_A,优选地 R_4 和 R_5 一起形成 C_{5-7} -环烷

基;

[0052] R_6 是H、任选经取代的 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{2-6}$ -烯基、 $-C_{2-6}$ -炔基,优选地 R_6 是H;

[0053] R_7 是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的 $-C_{1-3}$ -烷基、 $-C_{2-3}$ -烯基、 $-C_{2-3}$ -炔基: $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-SCH_3$;

[0054] R_8 是H或 C_{1-6} -烷基,优选H,

[0055] R_9 是任选地被1、2或3个选自以下的取代基取代的 $-C_{1-6}$ -烷基、 $-C_{2-6}$ -烯基、 $-C_{2-6}$ -炔基或 $-C_{1-6}$ -烷基-芳基: $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-SCH_3$

[0056] R_A 是H、任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的碳环或杂环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-R_9$ 、 $-O-R_7$ 、 $-O-(CH_2)_o-R_9$ 、 $-SO_2NH_2$ 和 $=O$,其中 o 为0或1。

[0057] 在第二方面,本发明涉及一种双官能化合物,所述双官能化合物包含本发明的第一或进一步方面的ALC1的变构抑制剂以及将E3泛素连接酶募集到ALC1的化合物(E3募集剂(recruiter)),其中所述ALC1的变构抑制剂和所述E3募集剂任选地通过接头共价连接。

[0058] 在第三方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含所述ALC1的变构抑制剂和药学上可接受的赋形剂。

[0059] 在第四方面,本发明涉及一种用于在治疗或改善患者的增殖性疾病中使用的ALC1抑制剂(ALC1i),其中所述方法包括施用所述ALC1i以及任选地施用聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂(PARPi)。

[0060] 在第五方面,本发明涉及一种用于在治疗或改善患者的增殖性疾病中使用的PARPi,其中所述方法包括施用所述PARPi以及施用所述ALC1i。

[0061] 在第六方面,本发明涉及一种试剂盒(kit of parts),所述试剂盒包含分开包装的PARPi和ALC1i或含有PARPi和ALC1i的组合物,优选地具有治疗或改善增殖性疾病的使用说明书。

附图说明

[0062] 在下文中,描述了本说明书中包括的附图的内容。在此上下文中,还请参考上文和/或下文的具体实施方式。

[0063] 图1:导致PARP捕获的PARPi对DNA修复途径的细胞毒性机制。上方途径显示经由DNA复制叉损伤干扰DNA的单链断裂(SSB)修复,导致经由同源重组(HR)机制进行修复。下方途径显示PARP1/2蛋白被捕获在受损DNA上,导致复制叉损伤,从而利用另外的修复途径(包括Fanconi途径(FA)、模板转换(TS)、ATM、FEN1(复制瓣状内切核酸酶)和DNA聚合酶 β) (Murai等人,2012,S.5591)。

[0064] 图2:在人卵巢癌和乳腺癌样品中染色质重塑子(remodeler)ALC1(CHD1L)经常与PARP1基因共扩增。在10792位乳腺癌、输卵管癌和卵巢癌患者的基因组中ALC1(CHD1L)、PARP1、PARP2、BRCA1、BRCA2和最密切相关的染色质重塑子CHD1的基因组改变(在2020年12月8日在cBioPortal进行OncoPrint分析-www.cbioportal.org)。百分比数字指示在已经对特定基因进行了分析的情况下,所有基因组的特定基因的改变百分比。突出显示基因扩增(黑色)、深度基因缺失(深灰色)。与CHD1相比,ALC1经常与PARP1一起扩增(ALC1-PARP1:比值比(OR)=1.581,q值=<0.001;CHD1-PARP1:OR=-0.125,q值=0.250)。当肿瘤在BRCA1或BRCA2肿瘤抑制基因中展现出深度缺失或突变时,ALC1和PARP1均不展现出深度缺失或频繁

突变 (ALC1-BRCA1/2:OR= $<-3/-2.178$, q值= <0.001 ; PARP1-BRCA1/2:OR= <-3 , q值= <0.001)。

[0065] 图3:在U2OS细胞中GFP-PARP2缔合在激光微束辐照位点处。将U2OS细胞用PARPi维利帕尼(10 μ M)和他拉唑帕尼(100nM)处理,并且用GFP-PARP2转染。灰色信号指示核中的PARP2。亮线显示PARP2向激光微束辐照的损伤位点的募集。在辐照后1分钟和15分钟拍摄图像。用他拉唑帕尼处理显示出增强的PARP2在诱导的损伤位点处的保留(“PARP捕获”),而用维利帕尼处理导致较少的PARP2向损伤位点的募集。

[0066] 图4:活细胞PARP捕获测定的示意图。通过355nm波长的激光对细胞核进行微束辐照以诱导DNA损伤(通过黑色条指示,左侧细胞)。然后在15分钟的时间段内对细胞进行成像。灰色条显示PARP1/2向诱导的DNA损伤位点的募集(中间细胞)。A) PARP2的信号随时间减少,这表明PARP1/2的保留减少,B) PARP2的保留延长,活细胞成像相关性显示PARP2被分子捕获在诱导的DNA损伤位点处。

[0067] 图5:在用ALCi-9处理后PARP2向DNA损伤位点的相对募集。将野生型U2OS细胞用GFP-PARP2稳定转染。在存在和不存在化合物ALCi-9的情况下,在30分钟内测量GFP-PARP2募集到DNA损害处以及从DNA损害处解离的动力学。与DMSO相比,用ALCi-9处理显示出增强的PARP2在DNA损伤位点处的保留。在1个生物重复中分析了9个核。数据显示为平均值+S.E.M.,相对于微束辐照位点处的损伤前的GFP强度归一化。

[0068] 图6:在用ALCi-9处理后PARP2向DNA损伤位点的相对募集。将野生型U2OS细胞用GFP-PARP2稳定转染。在存在和不存在化合物ALCi-9的情况下,在30分钟内测量GFP-PARP2募集到DNA损害处以及从DNA损害处解离的动力学。将上方核用DMSO处理,将下方核用ALCi-9(10 μ M)处理,持续1h。时间点0min显示微束辐照前的核,时间点1min和30min显示辐照后的核。与DMSO相比,用ALCi-9处理显示PARP2被捕获在DNA损伤位点处。

[0069] 图7:在用ALCi-9和PARPi维利帕尼共处理后的PARP2捕获。将野生型U2OS细胞用GFP-PARP2稳定转染。在存在和不存在维利帕尼、化合物ALCi-9或两者的组合的情况下,在30分钟内测量GFP-PARP2募集到DNA损害处以及从DNA损害处解离的动力学。在1个生物重复中分析了4-11个核。数据显示为平均值+S.E.M.,相对于微束辐照位点处的损伤前的GFP强度归一化。

[0070] 图8:用ALCi处理的BRCA阳性细胞和BRCA阴性细胞的集落形成测定。将MDA-MB-231细胞(BRCA1/2野生型)和SUM-149-PT细胞(BRCA1阴性)接种到96孔板中,并且用从50 μ M开始的不同ALCi滴定液处理。将细胞在37 $^{\circ}$ C、CO₂ 5%下培养11天,用10% TCA固定,并且用磺酰罗丹明染色进行染色以分析细胞存活。将数据相对于DMSO对照(指示100%存活)归一化。使用GraphPad Prism拟合具有可变斜率的抑制剂-反应曲线(四参数)。显示了两个技术重复的误差条。

[0071] 图9:BRCA阴性细胞的PARPi共处理集落形成测定。将SUM-149-PT细胞(BRCA1阴性)接种到96孔板中,并且用不同浓度的PARPi和从50 μ M开始的不同ALCi滴定液处理。将细胞在37 $^{\circ}$ C、CO₂ 5%下培养11天,用10% TCA固定,并且用磺酰罗丹明染色进行染色以分析细胞存活。图的上部分示出了SUM-149-PT细胞的存活曲线。黑色曲线指示ALCi-x与PARPi-y的共处理。与仅用维利帕尼或仅用ALCi处理相比,用ALCi-132和ALCi-74处理显示出增强的细胞杀伤。在条形图中显示了某些浓度的维利帕尼和ALCi-x的协同作用。在这里,在单独用维利

帕尼处理、单独用ALCi-x处理和共处理下的对照生长(%)用灰色说明。

[0072] 图10:ALC1抑制剂的结构和相关化合物代码。

[0073] 图11:核小体重塑抑制。在基于FRET的核小体重塑测定中ALC1抑制剂的 IC_{50} (μM)。 IC_{50} 值通过以下符号呈现:+++: $IC_{50} < 25 \mu M$; ++: $IC_{50} = 25 - 250 \mu M$; +: $IC_{50} > 250 \mu M$; 以及“-”:化合物无活性(用于SAR目的)。

[0074] 图12:细胞增殖抑制。在采用基于SRB的读数的5天细胞增殖测定中ALC1抑制剂的 EC_{50} (μM)。 EC_{50} 值通过以下符号呈现:+++: $EC_{50} < 10 \mu M$; ++: $EC_{50} = 10 - 50 \mu M$; +: $EC_{50} > 50 \mu M$; 以及“-”:化合物无活性。

[0075] 图13:ALC1解旋酶结构域的第一叶(lobe)在“前”(A)和“后”(B)方向上的表面剖面图,显示出新鉴定的变构结合口袋。ATP结合位点通过黑色圆形表示。

[0076] 图14:ALC1解旋酶结构域的第一叶在“前”(A)和“后”(B)方向上的表面剖面图,其中根据疏水性为区域着色。颜色越深,亲水性越强。

[0077] 图15:ALCi-22的ALC1解旋酶结构域表面的第一叶在“前”(A)和“后”(B)方向上的表面剖面图,其中根据疏水性为区域着色。颜色越深,亲水性越强。

[0078] 图16:ALC1解旋酶结构域的第一叶在“前”(A)和“后”(B)方向上的表面剖面图,其中配体ALCi-22的范德华表面以白色显示。

[0079] 图17:ALC1解旋酶结构域的第一叶在“前”(A)和“后”(B)方向上的表面剖面图,其中配体ALCi-22的球棍(stick)表示以白色显示。

[0080] 图18:与ALC1的解旋酶结构域的第一叶中的变构位点结合的ALCi-22的Ligplot图。

[0081] 图19:ALC1解旋酶结构域的第一叶在“前”方向上的表面剖面图,其中配体ALCi-22以白色显示,并且与ASN165和ARG135的特异性相互作用用黑色虚线显示。

[0082] 图20:ALC1的新型变构口袋的PDB文件。跨越根据SEQ ID NO:1的ALC1的氨基酸101至219的氨基酸延伸段内包含的人ALC1的变构结合口袋表面处的氨基酸的关键原子的结构坐标。本发明的变构ALC1抑制剂与这些关键原子中的一个或多个相互作用,以便与此口袋特异性结合。已经通过使用swissmodel的同源建模确定了人ALC1口袋的结构。所示出的残基是重现对接结果所需的最小氨基酸集,所述对接结果最初是在使用swissmodel生成的较大ALC1同源模型上预先形成的。具体地,在最初对接实验中使用了swissmodel模型。选择此口袋,这是因为它靠近ATP结合位点并且具有新颖性。需要这些氨基酸来形成口袋并允许对接,并且允许比使用整个蛋白质时更快地计算。

[0083] 图21:含有所使用的每种抑制剂的供应商的表格

[0084] 图22:根据式I的抑制剂的通用合成方案

[0085] 图23:含有在基于FRET的核小体滑动测定中在 $250 \mu M$ 的化合物浓度下每种抑制剂对ALC1的抑制百分比的表格。对于一些化合物,由于溶解度问题,必须降低 $250 \mu M$ 的浓度,如表底部的图例所指示的。

具体实施方式

[0086] 在下文详细描述本发明之前,应理解,本发明并不限于本文所述的特定方法、方案和试剂,因为这些可以改变。还应理解,本文所用的术语仅用于描述特定实施方案的目的,

并不旨在限制本发明的范围,本发明的范围将仅由随附权利要求限定。除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与本领域普通技术人员通常所理解的相同的含义。

[0087] 贯穿本说明书的正文引用了若干文献。将本文无论在上文还是在下文引用的每个文献(包括所有专利、专利申请、科学出版物、制造商说明书、指导等)都通过引用以其整体特此并入。本文的任何内容都不应解释为承认本发明因在先发明而有权早于这样的披露内容。本文引用的一些文件的特征在于“通过引用并入”。在此类并入的参考文献的定义或教导与本说明书中叙述的定义或教导之间发生冲突的情况下,本说明书的文本优先。

[0088] 在下文中,将描述本发明的要素。这些要素是用具体实施方案来列出,然而,应当理解,它们可以按任何方式和以任何数量组合以产生另外的实施方案。差异性描述的实施例和优选实施方案不应解释为将本发明限制于仅明确描述的实施方案。本说明书应当被理解为支持并且涵盖组合明确描述的实施方案与任何数量的所公开和/或优选要素的实施方案。此外,除非上下文另有指示,否则应当考虑本申请的说明书公开本申请中所有所描述要素的任何排列和组合。

[0089] 定义

[0090] 为了实施本发明,除非另有指示,否则采用在本领域的文献中有解释的化学、生物化学和重组DNA技术的常规方法(参见例如,Molecular Cloning:A Laboratory Manual,第2版,J.Sambrook等人编辑,Cold Spring Harbor Laboratory Press,Cold Spring Harbor 1989)。

[0091] 在下文中,提供了本说明书中经常使用的术语的一些定义。这些术语在其使用的每种情况下在本说明书的其余部分将具有分别定义的含义和优选的含义。

[0092] 除非上下文另有明确规定,否则如在本说明书和所附权利要求中所用,单数形式“一个/一种(a)”、“一个/一种(an)”和“所述”包括复数指示物。

[0093] 术语“克罗莫结构域-解旋酶-DNA-结合蛋白1样蛋白”(缩写CHD1L)是指也称为ALC1的蛋白质。人ALC1的氨基酸序列如SEQ ID NO:1所示。897个氨基酸残基长的蛋白质由跨越氨基酸残基40至513的N末端Snf2样DNA依赖性ATP酶结构域组成,所述结构域含有对于催化至关重要的保守解旋酶基序(Flaus等人,2006)。此结构域由两个RecA样叶(范围分别为氨基酸残基48至261和351至513)构成。已经通过同源建模确定了ATP酶结构域的截短的N末端叶的结构,以便鉴定推定的变构结合位点,以图20提供此模型的最小坐标文件,以允许熟练技术人员鉴定由诸位发明人首次定义的变构结合口袋内的模型化合物。变构结合口袋在空间上与参与结合ATP的ALC1部分分开。ATP酶结构域之后是范围为氨基酸残基514至703的接头区(其含有推定的卷曲螺旋区(氨基酸残基638至675))和C末端宏结构域(氨基酸残基704至897)。已经证明宏结构域可与ATP酶结构域直接相互作用,从而抑制其催化功能(Lehmann等人,2017;Singh等人,2017)。这种相互作用在聚(ADP-核糖)与宏结构域结合后释放,导致染色质重塑酶的激活。

[0094] 如在本发明的上下文中所用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链碳链。优选地,链包含1至10个(即,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)碳原子,例如甲基、乙基、丙基(正丙基或异丙基)、丁基(正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基)、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、癸基。烷基是任选经取代的。

[0095] 如在本发明的上下文中所用的术语“杂烷基”是指饱和的直链或支链碳链。优选

地,链包含1至9个(即,1、2、3、4、5、6、7、8或9个)碳原子,例如这样的甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基,其被相同或不同的杂原子打断一次或多次,例如1、2、3、4、5次。优选地,杂原子选自O、S和N,例如 $-(CH_2)_n-X-(CH_2)_mCH_3$,其中 $n=0、1、2、3、4、5、6、7、8$ 或9, $m=0、1、2、3、4、5、6、7、8$ 或9,并且 $X=S、O$ 或 NR' ,其中 $R'=H$ 或烃(例如, C_1 至 C_6 烷基)。特别地,“杂烷基”是指 $-O-CH_3$ 、 $-OC_2H_5$ 、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-O-C_2H_5$ 、 $-CH_2-O-C_3H_7$ 、 $-CH_2-O-C_4H_9$ 、 $-CH_2-O-C_5H_{11}$ 、 $-C_2H_4-O-CH_3$ 、 $-C_2H_4-O-C_2H_5$ 、 $-C_2H_4-O-C_3H_7$ 、 $-C_2H_4-O-C_4H_9$ 等。杂烷基是任选经取代的。

[0096] 术语“卤代烷基”是指这样的饱和的直链或支链碳链,其中一个或多个氢原子被卤素原子,例如被氟、氯、溴或碘替代。优选地,链包含1至10个(即,1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个)碳原子。特别地,“卤代烷基”是指 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-C_2H_4F$ 、 $-C_2H_3F_2$ 、 $-C_2H_2F_3$ 、 $-C_2HF_4$ 、 $-C_2F_5$ 、 $-C_3H_6F$ 、 $-C_3H_5F_2$ 、 $-C_3H_4F_3$ 、 $-C_3H_3F_4$ 、 $-C_3H_2F_5$ 、 $-C_3HF_6$ 、 $-C_3F_7$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CCl_3$ 、 $-C_2H_4Cl$ 、 $-C_2H_3Cl_2$ 、 $-C_2H_2Cl_3$ 、 $-C_2HCl_4$ 、 $-C_2Cl_5$ 、 $-C_3H_6Cl$ 、 $-C_3H_5Cl_2$ 、 $-C_3H_4Cl_3$ 、 $-C_3H_3Cl_4$ 、 $-C_3H_2Cl_5$ 、 $-C_3HCl_6$ 和 $-C_3Cl_7$ 。卤代烷基是任选经取代的。

[0097] 在本发明的上下文中使用术语“5、6或7元碳环”来指代这样的“环烷基”、“环烯基”或“芳基”,其中5、6或7个碳原子形成环。

[0098] 术语“环烷基”包括环戊基、环己基和环庚基。环烷基是任选经取代的。

[0099] 术语“环烯基”包括环戊烯基、环己烯基和环庚烯基。环烯基是任选经取代的。

[0100] 术语“芳基”是指苯基。芳基是任选经取代的,例如萘基。

[0101] 在本发明的上下文中使用术语“5、6或7元杂环”来指代这样的单环“5、6或7元杂环烷基”或单环“5、6或7元杂芳基”,其中5、6或7个原子形成环。

[0102] 术语“5、6或7元杂环烷基”是指这样的饱和单环,其中至少一个碳原子被1或2个(对于五元环)或者1、2或3个(对于六元环)或者1、2、3或4个(对于七元环)相同或不同的杂原子(优选地选自O、N和S)替代。杂环烷基的优选例子包括1-(1,2,5,6-四氢吡啶基)、1-哌啶基、2-哌啶基、3-哌啶基、4-吗啉基、3-吗啉基、四氢呋喃-2-基、四氢呋喃-3-基、四氢噻吩-2-基、四氢噻吩-3-基、1-哌嗪基或2-哌嗪基。杂环烷基是任选经取代的。

[0103] 如在本发明的上下文中所用的术语“杂芳基”是指这样的5、6或7元芳族单环,其中至少一个碳原子被1、2或3个(对于五元环)或者1、2、3或4个(对于六元环)相同或不同的杂原子(优选地选自O、N和S)替代。优选杂芳基的例子是呋喃基、噻吩基、噁唑基、异噁唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,3-噁二唑基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、噻唑基、异噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、1,2,3-三嗪基、1,2,4-三嗪基、1,3,5-三嗪基。杂芳基是任选经取代的。

[0104] 如果两个或更多个基团可以彼此独立地选择,则术语“独立地”意指基团可以是相同的,也可以是不同的。

[0105] 在每种情况下,如果未进一步指定,则术语“任选经取代的”是指卤素(特别是F、Cl、Br或I)、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR''$ 、 $-NR'R''$ 、 $-COOR''$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-NR'COR''$ 、 $-NR''COR''$ 、 $-NR'CONR'R''$ 、 $-NR'SO_2E$ 、 $-COR''$ 、 $-SO_2NR'R''$ 、 $-OOCR''$ 、 $-CR''R''$ 、 $-R''OH$ 、 $-R''OH$ 和 $-E$;

[0106] R' 和 R'' 各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、芳基、芳烷基和杂芳基,或者一起形成杂芳基或杂环烷基;

[0107] R'' 和 R''' 各自独立地选自氢、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环烷基、烷氧基、芳基、

芳烷基、杂芳基和-NR'R'';

[0108] E选自烷基、烯基、炔基、环烷基、烷氧基、烷氧基烷基、杂环烷基、脂族环系统、芳基和杂芳基;任选经取代的。

[0109] “药学上可接受的”意指由联邦政府或州政府的监管机构批准或在美国药典(美国药典-33/国家处方集-28重新发行,由马里兰州罗克维尔的United States Pharmacopeia Convention, Inc.出版,出版日期:2010年4月)或其他公认的药典中列出,用于动物,更特别地用于人类。

[0110] 术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐。本发明化合物的合适的药学上可接受的盐包括酸加成盐,所述酸加成盐可以例如通过将本文所述的化合物或其衍生物的溶液与药学上可接受的酸(如盐酸、硫酸、富马酸、马来酸、琥珀酸、乙酸、苯甲酸、柠檬酸、酒石酸、碳酸或磷酸)的溶液混合而形成。此外,在本发明的化合物带有酸性部分的情况下,其合适的药学上可接受的盐可以包括碱金属盐(例如,钠盐或钾盐);碱土金属盐(例如,钙盐或镁盐);以及合适的有机配体形成的盐(例如,使用抗衡阴离子(如卤根、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、烷基磺酸根和芳基磺酸根)形成的铵、季铵和胺阳离子)。药学上可接受的盐的说明性例子包括但不限于:乙酸盐、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、碳酸氢盐、硫酸氢盐、酒石酸氢盐、硼酸盐、溴化物、丁酸盐、依地酸钙、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐(camphorsulfonate)、右旋樟脑磺酸盐(camsylate)、碳酸盐、氯化物、柠檬酸盐、克拉维酸盐、环戊烷丙酸盐、双葡萄糖酸盐、二氢氯化物、十二烷基硫酸盐、依地酸盐、乙二磺酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、乙烷磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐(gluceptate)、葡庚糖酸盐(glucoheptonate)、葡萄糖酸盐、谷氨酸盐、甘油磷酸盐、羟乙酰基对氨基苯膦酸盐(glycolylarsanilate)、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、己基间苯二酚盐、哈胺盐(hydrabamine)、氢溴酸盐、盐酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙烷磺酸盐、羟基萘甲酸盐、碘化物、异硫代硫酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲烷磺酸盐、甲基硫酸盐、粘酸盐、2-萘磺酸盐(naphthalenesulfonate)、萘磺酸盐(napsylate)、烟酸盐、硝酸盐、N-甲基葡萄糖胺铵盐、油酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐(pamoate)(恩波酸盐(embonate))、棕榈酸盐、泛酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、磷酸盐/二磷酸盐、苦酸盐、新戊酸盐、聚半乳糖醛酸盐、丙酸盐、水杨酸盐、硬脂酸盐、硫酸盐、次乙酸盐、琥珀酸盐、丹宁酸盐、酒石酸盐、茶氯酸盐(teoclolate)、甲苯磺酸盐、三乙基碘化物(triethiodide)、十一酸盐、戊酸盐等(参见例如, Berge, S.M.等人, “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19)。本发明的某些特定化合物含有碱性和酸性两种官能团,所述官能团允许化合物转化为碱加成盐或酸加成盐。

[0111] 化合物的中性形式可以通过以下方式再生:使盐与碱或酸接触并且以常规方式分离母体化合物。化合物的母体形式在某些物理特性(如在极性溶剂中的溶解度)方面与各种盐形式不同,但是在其他方面出于本发明的目的,盐与化合物的母体形式等同。

[0112] 除盐形式之外,本发明还提供了呈前药形式的化合物。本文所述的化合物的前药是在生理条件下容易经历化学变化以提供式(I)至(IV)的化合物、尤其是图14所示的化合物的那些化合物。前药是有活性或无活性的化合物,在将前药施用至患者后,其通过体内生理作用(如水解、代谢等)被化学修饰为本发明的化合物。此外,前药可以在离体环境中通过

化学或生物化学方法转化为本发明的化合物。例如,当置于具有合适酶的透皮贴剂储库中时,前药可以缓慢地转化为本发明的化合物。制备和使用前药所涉及的适合性和技术是本领域技术人员所熟知的。关于涉及酯的前药的一般讨论,参见Svensson L.A.和Tunek A. (1988) *Drug Metabolism Reviews* 19 (2):165-194以及Bundgaard H. “Design of Prodrugs”, Elsevier Science Ltd. (1985)。受掩蔽的羧酸根阴离子的例子包括各种酯,如烷基(例如,甲基、乙基)、环烷基(例如,环己基)、芳烷基(例如,苄基、对甲氧基苄基)和烷基羰基氧基烷基(例如,新戊酰基氧基甲基)。胺已经被掩蔽为经芳基羰基氧基甲基取代的衍生物,所述衍生物在体内被酯酶裂解,释放游离药物和甲醛(Bundgaard H.等人(1989) *J. Med. Chem.* 32 (12):2503-2507)。此外,含有酸性NH基团(如咪唑、酰亚胺、吡啶等)的药物已经被N-酰基氧基甲基掩蔽(Bundgaard H. “Design of Prodrugs”, Elsevier Science Ltd. (1985))。羟基已经被掩蔽为酯和醚。EP 0 039 051 A2披露了曼尼希碱异羟肟酸前药、其制备和用途。

[0113] 本发明的化合物还可以在构成此类化合物的原子中的一个或多个处含有非天然比例的原子同位素。例如,可以用放射性同位素例如像氚(^3H)、碘-125(^{125}I)或碳-14(^{14}C)对化合物进行放射性标记。本发明化合物的所有同位素变体(无论是否具有放射性)都旨在包括在本发明的范围内。

[0114] 如本文所用,当涉及芳基的取代基时,“对位”意指取代基占用与芳基和化合物主链连接的位置相对的位置。

[0115] 如本文所用,“患者”意指可以受益于用本文所述的化合物治疗的任何哺乳动物或鸟类。优选地,“患者”选自实验动物、家畜或灵长类动物(包括黑猩猩和人)。特别优选的是,“患者”是人。

[0116] 如本文所用,疾病或障碍的“治疗(treat)”、“治疗(treating)”或“治疗(treatment)”意指完成以下一项或多项:(a)降低障碍的严重程度;(b)限制或预防所治疗的一种或多种障碍所特有的症状的发展;(c)抑制所治疗的一种或多种障碍所特有的症状的恶化;(d)限制或预防先前患有一种或多种障碍的患者的所述一种或多种障碍的复发;以及(e)限制或预防先前具有一种或多种障碍的症状的患者的症状的复发。

[0117] 如本文所用,疾病或障碍的“预防(prevent)”、“预防(preventing)”、“预防(prevention)”或“预防(prophylaxis)”意指在一定量的时间内预防在受试者中发生障碍。例如,如果以预防疾病或障碍为目的向受试者施用本文所述的化合物,则至少在施用当天并且优选地还在施用当天后一天或多天(例如,1至30天;或2至28天;或3至21天;或4至14天;或5至10天)预防发生所述疾病或障碍。

[0118] 根据本发明的“药物组合物”可以以组合物的形式存在,其中不同的活性成分和稀释剂和/或载体彼此混合;或者可以采取组合制剂的形式,其中活性成分以部分或完全不同的形式存在。这种组合或组合制剂的例子是试剂盒(kit-of-parts)。

[0119] “有效量”是治疗剂的足以达到预期目的的量。给定治疗剂的有效量将随着诸如药剂的性质、施用途径、接受治疗剂的动物的大小和物种以及施用目的的因素而变化。每种单独情况下的有效量可以由熟练技术人员根据本领域确立的方法凭经验确定。

[0120] 如本文所用,术语“载体”是指与治疗剂一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。此类药物载体可以是无菌液体,如水中的盐水溶液和油,所述油包括石油、动物、植物或

合成源的油,如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用药物组合物时,盐水溶液是优选的载体。盐水溶液以及水性右旋糖和甘油溶液也可以用作液体载体,特别是用于可注射溶液。合适的药物赋形剂包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、稻、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂乳、甘油、丙二醇、水、乙醇等。如果需要,组合物还可以含有少量的润湿剂或乳化剂或pH缓冲剂。这些组合物可以采取溶液剂、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊剂、散剂、缓释配制品等形式。可以用传统的粘合剂和载体(如甘油三酯)将组合物配制为栓剂。可以将本发明的化合物配制为中性形式或盐形式。药学上可接受的盐包括与游离氨基形成的盐,如源自盐酸、磷酸、乙酸、草酸、酒石酸等的盐;以及与游离羧基形成的盐,如源自氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化铵、氢氧化钙、氢氧化铁、异丙胺、三乙胺、2-乙基氨基乙醇、组氨酸、普鲁卡因等的盐。合适药物载体的例子由E.W.Martin描述于“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。此类组合物将含有治疗有效量的优选呈纯化形式的化合物连同合适量的载体,以便提供用于适当施用至患者的形式。配制品应当符合施用模式。

[0121] 本发明的实施方案

[0122] 诸位发明人已经在ALC1内鉴定并表征了似乎参与ALC1的ATP酶活性的变构调节的口袋。与此口袋特异性结合的化合物能够抑制ALC1的ATP酶活性。与ALC1的ATP酶位点结合并阻断ATP酶活性的化合物必须与ATP竞争与ATP酶位点结合。由于细胞ATP浓度在1至10mM的范围内(取决于细胞区室),需要在低纳摩尔范围内的非常高的结合亲和力才能成功地阻止ATP与ALC1的ATP酶位点结合。ALC1的变构抑制剂没有这种局限,因为它们不必须阻止ATP结合,而是通过不同的机制抑制ALC1的ATP酶活性。通过阻止。诸位发明人已经鉴定了能够与变构口袋特异性结合的化合物,并且确定了适合进入此口袋的化合物的空间和电子要求。因此,通过定义“锁”,诸位发明人能够定义“钥匙”,即适合进入此锁(即,变构结合口袋)并且能够形成非共价键或其他稳定相互作用以允许它们在口袋中特异性结合的化合物。使用这种合理的设计方法,诸位发明人鉴定了能够抑制ALC1在染色质上的运动并因此导致所谓的PARP捕获的化合物。还测试了这些化合物杀伤两种不同的肿瘤细胞系(其中一种是BRCA缺陷型的)的能力。

[0123] 配体-蛋白质相互作用的基于结构的计算机建模现在是现代药物发现的核心组成部分(Charifson和Kuntz,1997)。计算方法已经在越来越多的上市药物(包括HIV蛋白酶抑制剂(Charifson和Kuntz,1997;Greer等人,1994;Jorgensen,2004)和扎那米韦(抗病毒神经氨酸酶抑制剂)(von Itzstein等人,1993))的药物发现过程中以及在新药物候选物(如HIV整合酶抑制剂(Hazuda等人,2004;Schames等人,2004)、丙型肝炎蛋白酶抑制剂(Liverton等人,2008;Thomson和Perni,2006)和 β -分泌酶抑制剂(BACE-1)(Stauffer等人,2007))的开发中发挥关键作用。本领域有三类主要的物理计算机方法可用(从最快到最慢列出,从最少物理到最多物理列出):(1)非常快速的分子对接方法,包括DOCK、Glide、AutoDock、FlexX、ICN、PMF和GOLD;基于分子动力学的自由能方法(MD)(如MM/GBSA或MM/PBSA),其中溶剂、蛋白质和配体受到彼此施加的力和热波动的影响,并且作为对这些力的响应,以迭代步骤移动;以及(4)绝对结合自由能(ABFE)方法,包括炼金术模拟(alchemical simulation),这是在计算上最昂贵的方法,但是以目前实用的最严格的方式包括物理学。ABFE方法从未结合的配体以及可能的蛋白质的未结合的结构开始,试图预测目的复合物的

结构、亲和力和热特性。本领域已知的这些策略(特别是实验部分中描述的方法)可以用于通过与由诸位发明人首次鉴定的ALC1内的变构结合口袋结合来鉴定作为ALC1的变构抑制剂的化合物。

[0124] 因此,在第一方面,本发明提供了ALC1的变构抑制剂,其中所述抑制剂与由人ALC1的跨越SEQ ID NO:1的氨基酸残基101至219的氨基酸延伸段形成的变构结合口袋特异性结合。如此上下文中所用的术语“特异性结合”指示化合物与具有根据SEQ ID NO:1的氨基酸序列的全长人ALC1的 K_D 为200 μ M或更低,优选为100 μ M,更优选为50 μ M,更优选为10 μ M或更低,更优选为5 μ M或更低,甚至更优选为1 μ M并且甚至更优选为500nM或更低。熟练技术人员很清楚如何测量小分子与蛋白质的解离常数,其包括表面等离子体共振。优选地,本发明化合物的 K_D 是通过以下方式测量的:将全长人ALC1固定在芯片表面上,随后将所述化合物施加到固定的蛋白质上。优选地,这种测量是在37°C下进行的。

[0125] 在本发明的优选实施方案中,ALC1的变构抑制剂在基于FRET的核小体重塑测定中展现出500 μ M或更小、优选250 μ M或更小、更优选100 μ M或更小、更优选50 μ M或更小、更优选10 μ M或更小、更优选5 μ M或更小、或甚至更优选1 μ M或更小的ID₅₀值。

[0126] 在跨越SEQ ID NO:1的氨基酸残基101至219的氨基酸延伸段内并非每个氨基酸都形成可用于与本发明化合物结合的ALC1的变构口袋的表面。这是由于这样的事实,即一些氨基酸被埋在口袋中并且难以接近,而另一些甚至不是口袋的一部分,而是位于ALC1内或外表面上。因此,在优选的实施方案中,与本发明的ALC1的抑制剂特异性结合的变构结合口袋包含SEQ ID NO:1的氨基酸L101、Y153、C156、L157、A160、L163、K164、V173、D174、E175、A176、H177、R178、L179、S183、L186、H187、T189、L190、F193、L200、L201、T202、N208、S209、E212、L213、L216和F219或由其组成,更优选地所述结合口袋包含SEQ ID NO:1的Y153、C156、L157、A160、L163、V173、E175、R178、L186、H187、L190、F193、L200和E212或由其组成。迄今为止,还没有可用的ALC1的3D结构,但是已经在蛋白质数据库(Protein Data Bank, PDB)中存储了几种同源重塑蛋白(remodeller)的结构。因此,熟练技术人员可以基于与其他染色质重塑酶的同源性来为ALC1的变构结合口袋建模。在图13至图19中还描绘了在口袋中有和没有本发明化合物的此类模型。特别地,图16A和图16B所示的本发明的示例性化合物的体积模型描绘了熟练技术人员如何能够可视化给定化合物适合进入变构结合口袋的适合性。图18仅描绘了口袋中可用于与本发明的化合物相互作用的氨基酸,并且为满足口袋中的空间、疏水性和亲水性以及电荷要求的化合物的选择提供了进一步的指导。在图20中提供了参与与本发明的化合物结合的ALC1的氨基酸的最小结构坐标集。

[0127] 基于它们在口袋内的取向,在口袋表面可及的不同氨基酸可以形成不同的非共价键,特别是氢键、离子相互作用、范德华相互作用和疏水相互作用。因此,在优选的实施方案中,所述抑制剂与变构结合口袋的一个或多个氨基酸,优选与ALC1的氨基酸L157、A160、K164、V173、D174、H177、R178、L179、L186、N208和/或E212的主链和/或ALC1的L101、Y153、C156、L157、A160、L163、E175、R178、L179、L186、H187、L190、F193、T202、N208、E212或L213的侧链中的一个或多个,更优选与ALC1的D174、H177和R178的主链以及ALC1的Y153、E175、R178、H187、T202、N208和/或E212的侧链形成一个或多个非共价键。

[0128] 在优选的实施方案中,ALC1的抑制剂与以下非共价结合:

[0129] (i) 与芳族碳环或杂环取代基环面对面或边对面 π - π 相互作用或者与极性、带电或

碳-卤素取代基形成阳离子- π 、极性- π 或卤素- π 相互作用的ALC1的氨基酸Y153的侧链的芳族环；

[0130] (ii) 具有氢键供给基团的ALC1的氨基酸Y153的侧链的末端氧；

[0131] (iii) 具有碳卤素或氢键供给基团的H177的主链的羰基氧；

[0132] (iv) 具有碳卤素或氢键供给基团的D174的主链的羰基氧；

[0133] (v) 具有氢键供给或接受基团的E175的侧链；

[0134] (vi) 具有氢键供给或接受基团的R178的侧链；

[0135] (vii) 具有碳卤素或氢键供给基团的R178的主链羰基氧；

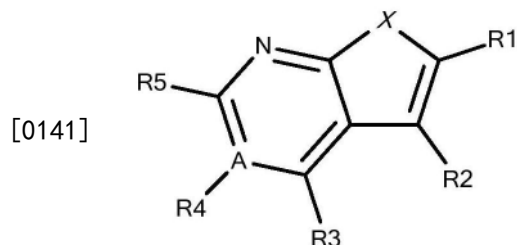
[0136] (viii) 与芳族碳环或杂环取代基环面对面或边对面 π - π 相互作用或者与极性、带电或碳-卤素取代基形成阳离子- π 、极性- π 或卤素- π 相互作用或者具有氢键供给或接受基团的H187的侧链

[0137] (ix) 具有氢键供给或接受基团的T202的侧链；

[0138] (x) 具有氢键供给或接受基团的N208的侧链；以及

[0139] (xi) 具有氢键供给或接受基团的E212的侧链。

[0140] 在本发明的第一方面的优选实施方案中,所述变构抑制剂具有式(I)的结构:



[0142] 其中

[0143] (i) R_5 包含与氨基酸Y153的芳族环 π -堆积的芳族环；和/或

[0144] (ii) N是氨基酸Y153的末端OH的氢键接受基团；和/或

[0145] (iii) R_1 包含作为到ALC1的氨基酸H177的主链羰基氧的氢键供给基团的基团；和/或

[0146] (iv) R_3 包含与ALC1的氨基酸D174的主链的羰基氧结合的碳卤素或氢键供给基团；和/或

[0147] (v) R_1 和 R_2 一起形成尤其在 R_1 位置处或附近包含氢键供给或接受基团的芳族或杂芳族单环,所述氢键供给或接受基团能够充当到ALC1的氨基酸E175和/或ALC1的氨基酸R178的侧链的氢键供给或接受基团；和/或

[0148] (vi) R_1 和 R_2 一起形成优选在 R_1 位置处或附近包含氢键供给或接受基团的经取代的碳单环或杂单环,所述氢键供给或接受基团是到ALC1的氨基酸R178的侧链的氢键供给或接受基团；和/或

[0149] (vii) R_3 包含芳族环,所述芳族环与ALC1的芳族环氨基酸H187 π -堆积,或者是缺电子取代基,尤其是在与ALC1的氨基酸H187的芳族环形成极性- π 或阳离子- π 相互作用处；和/或

[0150] (viii) R_1 和 R_2 一起形成尤其在 R_2 位置处或附近包含氢键供给或接受基团的芳族或杂芳族单环,所述氢键供给或接受基团能够充当到ALC1的氨基酸T202和/或氨基酸N208的侧链的氢键供给或接受基团；

[0151] (ix) R_4 是 H 或 $-C_{1-3}$ -烷基, 优选 H; 和/或

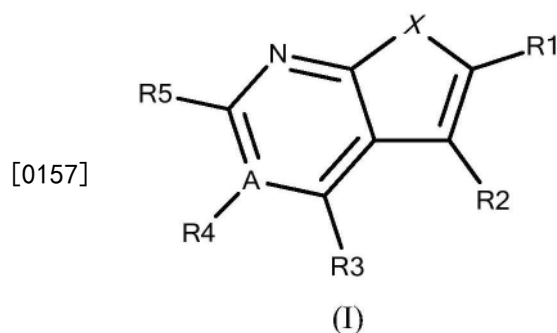
[0152] (x) R_5 是 $-(CH_2)_m-L$ 或 $-(CH_2)_m-(CH=CH)-L$, 其中 m 为 0、1 或 2, 优选 0 或 1, 并且 L 是任选地优选被 1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元碳环或杂环或金刚烷基: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO-OR_6$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-R_9$ 、 $-O-R_9$ 和 $=O$, 或者两个相邻的取代基形成 5、6 或 7 元碳环或杂环; 和/或

[0153] (xi) R_4 和 R_5 一起形成任选地优选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元碳环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-R_9$ 、 $-R_9$ 、 $=CH-R_A$, 优选地 R_4 和 R_5 一起形成 C_{5-7} -环烷基; 和/或

[0154] (xii) X 是 S 或 N;

[0155] (xiii) A 是 N 或 C。

[0156] 在本发明的进一步方面或第一方面的优选实施方案中, 本发明涉及具有式 (I) 的结构变构抑制剂:



[0158] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药, 其中:

[0159] X 是 N 或 S;

[0160] A 是 C 或 N;

[0161] R_1 是 $-CO-OR_6$ 、 $-CO-R_7$ 或 $-CO-NR_6R_A$, 优选地 R_1 是 $-CO-OR_6$;

[0162] R_2 是 $-R_7$ 、 $-NHR_8$ 、 $-O-R_7$ 、 $-C-O-R_7$ 、 $-Br$ 、 $-C_{3-8}$ -环烷基 (优选环丙基) 或 $-C_{4-8}$ -环烯基 (优选环己烯基);

[0163] 或者

[0164] R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元碳环或杂环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基、 $=O$ 、 $[-O-CH_2-CH_2]-NH-CH(OH)-O-tBu$;

[0165] R_3 是 H、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-O-R_7$ 、 $-R_7$ 或 $-(CH_2)_m-L$, 其中 m 为 0、1 或 2, 并且 L 是任选地优选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元碳环或杂环: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基、 $-羟基C_{1-3}$ -烷基和 $=O$;

[0166] R_4 是 H 或 $-C_{1-3}$ -烷基, 优选 H;

[0167] R_5 是 $-(CH_2)_m-L$ 或 $-(CH_2)_m-(CH=CH)-L$, 其中 m 为 0、1 或 2, 优选 0 或 1, 并且 L 是任选地优选被 1、2、3 或 4 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元碳环或杂环、金刚烷基、 C_{1-4} -烷基或 $-N(CH_3)_2$: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO-OR_6$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-R_9$ 、 $-O-R_9$ 、 $=O$ 和 $[-O-CH_2-CH_2]_q-NH$ -生物素, 其中 q 为 1、2、3 或 4, 或者两个相邻的取代基形成 5、6 或 7 元碳环或杂环;

[0168] 或者

[0169] R_4 和 R_5 一起形成任选地优选被 1、2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5、6 或 7 元

碳环：-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-R₉、-R₉、=CH-R_A和-CH₂-R_A，优选地R₄和R₅一起形成C₅₋₇-环烷基；

[0170] R₆是H、任选经取代的-C₁₋₆-烷基、-C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基，优选地R₆是H；

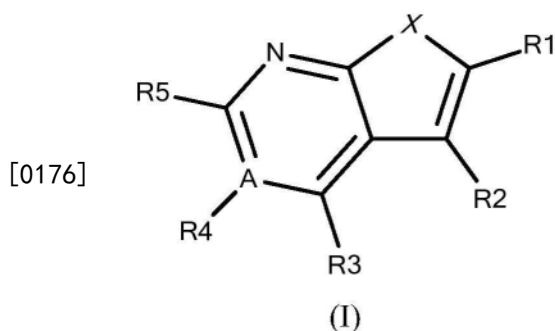
[0171] R₇是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的-C₁₋₃-烷基、-C₂₋₃-烯基、-C₂₋₃-炔基：-Br、-Cl、-F、-I、-CH₃、-OCH₃或-SCH₃；

[0172] R₈是H或C₁₋₆-烷基，优选H，

[0173] R₉是任选地被1、2或3个选自以下的取代基取代的-C₁₋₆-烷基、-C₂₋₆-烯基、-C₂₋₆-炔基、-C₁₋₆-烷基-芳基或C₁₋₆-烷基-杂芳基（优选异噁唑、噻唑、四唑、1,2,4-噻二唑、1,2,3-噻二唑、1,2,5-噻二唑、吡啶、1,2,4-噻二唑、吡嗪或吡唑）：-Br、-Cl、-F、-I、-NO₂、-CN、-CONH₂、-CONH-C₁₋₃-烷基（优选-CONH-CH₃）、-NH-CO-C₁₋₃-烷基（优选-NH-CO-CH₃）、-C₁₋₆-烷基（优选-CH₃、乙基、丙基、叔丁基或戊基）、-C₁₋₃-卤代烷基（优选-CF₃或-CHF₂）、-O-CHF₂、-O-CF₃、碳环（优选环丙基、环己基或苯基）、-O-碳环（优选苯氧基）、杂环（优选吡唑基）、-CO-杂环（优选-CO-（1-吡咯烷基））、-SO₂-CH₃、-SO₂-N(CH₃)₂、-O-C₁₋₄-烷基（优选-OCH₃）、-O-C₁₋₃-烷基-O-C₁₋₃-烷基（优选-O-CH₂-O-CH₃）、-SCH₃，或者当R₉是-C₁₋₆-烷基-芳基时，则所述芳基部分上的两个相邻取代基能够形成任选经取代的5、6或7元碳环或杂环；

[0174] R_A是H、任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的碳环或杂环：-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-R₉、-O-R₇、-O-(CH₂)_o-R₉、-SO₂NH₂和=O，其中o为0或1。

[0175] 在本发明的又另一方面或第一方面的更优选的实施方案中，本发明涉及具有式(I)的结构的变构抑制剂：



[0177] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药，其中：

[0178] X是N或S；

[0179] A是C或N；

[0180] R₁是-CO-OR₆、-CO-R₇或-CO-NR₆R_A，优选地R₁是-CO-OR₆；

[0181] R₂是-R₇、-NHR₈、-O-R₇、-C-O-R₇；

[0182] 或者

[0183] R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环：-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O；

[0184] R₃是H、=O、-OH、-O-R₇、-R₇或-(CH₂)_m-L，其中m为0、1或2，并且L是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环：-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基、-羟基C₁₋₃-烷基和=O；

[0185] R₄是H或-C₁₋₃-烷基，优选H；

[0186] R₅是-(CH₂)_m-L或-(CH₂)_m-(CH=CH)-L，其中m为0、1或2，优选0或1，并且L是任选地

优选被1、2、3或4个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环或杂环或金刚烷基：-OH、-NO₂、-CN、-CO-OR₆、-Br、-Cl、-F、-I、-R₉、-O-R₉和=O，或者两个相邻的取代基形成5、6或7元碳环或杂环；

[0187] 或者

[0188] R₄和R₅一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元碳环：-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-R₉、-R₉、=CH-R_A，优选地R₄和R₅一起形成C₅₋₇-环烷基；

[0189] R₆是H，任选经取代的-C₁₋₆-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、C₄-、C₅-，或C₆-烷基，-C₂₋₆-烯基即C₂-、C₃-、C₄-、C₅-或C₆-烯基，-C₂₋₆-炔基即C₂-、C₃-、C₄-、C₅-或C₆-炔基，优选地R₆是H；

[0190] R₇是任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基，-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基，-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-炔基：-Br、-Cl、-F、-I、-CH₃、-OCH₃或-SCH₃；

[0191] R₈是H或C₁₋₆-烷基，优选H，

[0192] R₉是任选地被1、2或3个选自以下的取代基取代的-C₁₋₆-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、C₄-、C₅-或C₆-烷基，-C₂₋₆-烯基即C₂-、C₃-、C₄-、C₅-或C₆-烯基，-C₂₋₆-炔基即C₂-、C₃-、C₄-、C₅-或C₆-炔基，或-C₁₋₆-烷基-芳基即C₁-、C₂-、C₃-、C₄-、C₅-或C₆-烷基-芳基：-Br、-Cl、-F、-I、-CH₃、-OCH₃或-SCH₃；

[0193] R_A是H、任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的碳环或杂环：-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-R₉、-O-R₇、-O-(CH₂)_o-R₉、-SO₂NH₂和=O，其中o为0或1。

[0194] 在本发明的第一方面或进一步方面的优选实施方案中，X是N。

[0195] 在本发明的第一方面或进一步方面的优选实施方案中，A是C。

[0196] 在本发明的第一方面的优选实施方案中，R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A，优选地R₆是H，-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基，-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基，-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的，优选地R₆是H；

[0197] 在本发明的第一方面或进一步方面的优选实施方案中，R₁是-CO-OH。

[0198] 在本发明的第一方面或进一步方面的优选实施方案中，X是N，并且R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A，优选地R₆是H，-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基，-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基，-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的，优选地R₆是H。

[0199] 在本发明的第一方面或进一步方面的优选实施方案中，A是C，并且R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A，优选地R₆是H，-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基，-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基，-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的，优选地R₆是H。

[0200] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中，X是N，A是C，并且R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A，优选地R₆是H，-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基，-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基，-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的，优选地R₆是H。

[0201] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中，X是N，A是C，并且R₁是-CO-OH或-CO-NH₂。

[0202] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中，R₂是-NHR₈，其中R₈是H或C₁₋₆-烷基，优选H。

[0203] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中，X是N，并且

R_2 是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0204] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,并且 R_2 是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0205] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且 R_2 是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0206] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 是-CO-OH,并且 R_2 是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0207] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,并且 R_1 是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且 R_2 是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0208] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,并且 R_1 是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且 R_2 是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0209] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,并且 R_1 是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且 R_2 是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0210] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,并且 R_1 是-CO-OH或-CO-NH₂,并且 R_2 是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0211] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O。

[0212] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,并且 R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O。

[0213] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,并且 R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O。

[0214] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,并且 R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O。

[0215] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶。

[0216] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N, R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶。

[0217] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,并且R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶。

[0218] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,并且R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶。

[0219] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0220] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₁是-CO-OH,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0221] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0222] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0223] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0224] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁是-CO-OH或-CO-NH₂并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0225] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0226] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯

基: -OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基, 并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基, 优选苯基: -OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0227] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0228] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 是 $-CO-OR_6$ 或 $-CO-NR_6R_A$, 优选地 R_6 是 H , $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基, $-C_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -、-烯基, $-C_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的, 优选地 R_6 是 H , 并且 R_2 是 $-NHR_8$, 其中 R_8 是 H 或 C_{1-6} -烷基, 优选 H , 并且 R_3 是 H 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-R_7$ 或 $-(CH_2)_m-L$, 其中 m 为 0 , 并且 L 是苯基或任选地优选被 1 、 2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5 、 6 或 7 元杂芳基, 优选苯基: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0229] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 是 $-CO-OH$, 并且 R_2 是 $-NHR_8$, 其中 R_8 是 H 或 C_{1-6} -烷基, 优选 H , 并且 R_3 是 H 、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-R_7$ 或 $-(CH_2)_m-L$, 其中 m 为 0 , 并且 L 是苯基或任选地优选被 1 、 2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5 、 6 或 7 元杂芳基, 优选苯基: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和 $-羟基C_{1-3}$ -烷基。

[0230] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A, 优选地R₆是H, -C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基, -C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基, -C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的, 优选地R₆是H, 并且R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基, 优选苯基: -OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0231] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0232] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, A是C, R₁是-CO-OR₆或-CO-NR_{6A}, 优选地R₆是H, -C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基, -C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基, -C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的, 优选地R₆是H, 并且R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基, 优选苯基: -OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0233] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁是-CO-OH或-CO-NH₂并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基

取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0234] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0235] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0236] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0237] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0238] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0239] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0240] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是

苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0241] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0242] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0243] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₁是-CO-OH,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0244] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0245] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0246] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0247] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁是-CO-OH或-CO-NH₂,R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0248] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0249] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₂是-

NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0250] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, A是C, R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0251] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A, 优选地R₆是H, -C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基, -C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基, -C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的, 优选地R₆是H, R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0252] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R₁是-CO-OH, R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0253] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A, 优选地R₆是H, -C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基, -C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基, -C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的, 优选地R₆是H, 并且R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0254] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, A是C, R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A, 优选地R₆是H, -C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基, -C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基, -C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的, 优选地R₆是H, 并且R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0255] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, A是C, R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A, 优选地R₆是H, -C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基, -C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基, -C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的, 优选地R₆是H, 并且R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0256] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, A是C, R₁是-CO-OH或-CO-NH₂, 并且R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟

基 C_{1-3} -烷基。

[0257] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分: -OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和=O, 优选-OH和=O, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0258] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N, R_1 、 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分: -OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和=O, 优选-OH和=O, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0259] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C, R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分: -OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和=O, 优选-OH和=O, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0260] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C, R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分: -OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和=O, 优选-OH和=O, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0261] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基, 并且 R_3 是- C_{1-3} -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O- C_{1-3} -烷基和-羟基

C_{1-3} -烷基。

[0262] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, 并且 R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶, 并且 R_3 是 $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或 $-(CH_2)_m$ -L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基, 并且 R_3 是 $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或 $-(CH_2)_m$ -L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0263] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, A是C, R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶, 并且 R_3 是 $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或 $-(CH_2)_m$ -L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基, 并且 R_3 是 $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或 $-(CH_2)_m$ -L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0264] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, A是C, R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶, 并且 R_3 是 $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或 $-(CH_2)_m$ -L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0265] 在本发明的第一方面或进一步方面的优选实施方案中, R_3 是H、 $=O$ 、 $-OH$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0266] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 是 $-CO-OH$, 并且 R_3 是H、 $=O$ 、 $-OH$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0267] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, R_1 是 $-CO-OR_6$ 或 $-CO-NR_6R_A$, 优选地 R_6 是H, $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基, $-C_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -烯基, $-C_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的, 优选地 R_6 是H, 并且 R_3 是H、 $=O$ 、 $-OH$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0268] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, A是C, R_1 是 $-CO-OR_6$ 或 $-CO-NR_6R_A$, 优选地 R_6 是H, $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基, $-C_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -烯基, $-C_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的, 优选地 R_6 是H, 并且 R_3 是H、 $=O$ 、 $-OH$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0269] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, A是C, R_1 是 $-CO-OR_6$ 或 $-CO-NR_6R_A$, 优选地 R_6 是H, $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基, $-C_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -、-烯基, $-C_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的, 优选地 R_6 是H, 并且 R_3 是H、 $=O$ 、 $-OH$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0270] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, A是C, R_1 是 $-CO-OH$ 或 $-CO-NH_2$, 并且 R_3 是H、 $=O$ 、 $-OH$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0271] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_2 是 $-NHR_8$, 其中 R_8 是H或 C_{1-6} -烷基, 优选H, 并且 R_3 是H、 $=O$ 、 $-OH$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或

CF₃。

[0272] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0273] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0274] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0275] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₁是-CO-OH,R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0276] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0277] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0278] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0279] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁是-CO-OH或-CO-NH₂,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0280] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0281] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0282] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-

OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0283] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0284] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0285] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0286] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是C,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0287] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是C,并且R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0288] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,并且R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H。

[0289] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,并且R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H。

[0290] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,并且R₁是-CO-OH或-CO-NH₂。

[0291] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0292] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,并且R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0293] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,并且R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0294] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,并且R₁是-CO-OH或-CO-NH₂,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H。

[0295] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,并且

R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和 $=\text{O}$ ，优选 $-\text{OH}$ 和 $=\text{O}$ 。

[0296] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， X 是 N ， A 是 N ，并且 R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和 $=\text{O}$ ，优选 $-\text{OH}$ 和 $=\text{O}$ 。

[0297] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， A 是 N ，并且 R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶。

[0298] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， X 是 N ， A 是 N ，并且 R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶。

[0299] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， A 是 N ， R_1 是 $-\text{CO}-\text{OR}_6$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_A$ ，优选地 R_6 是 H ， $-\text{C}_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基， $-\text{C}_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -烯基， $-\text{C}_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的，优选地 R_6 是 H ，并且 R_3 是 H 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}_7$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{L}$ ，其中 m 为0，并且 L 是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基，优选苯基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0300] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， X 是 N ， A 是 N ， R_1 是 $-\text{CO}-\text{OR}_6$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_A$ ，优选地 R_6 是 H ， $-\text{C}_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基， $-\text{C}_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -、-烯基， $-\text{C}_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的，优选地 R_6 是 H ，并且 R_3 是 H 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}_7$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{L}$ ，其中 m 为0，并且 L 是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基，优选苯基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0301] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， X 是 N ， A 是 N ， R_1 是 $-\text{CO}-\text{OH}$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ，并且 R_3 是 H 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}_7$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{L}$ ，其中 m 为0，并且 L 是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基，优选苯基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0302] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， A 是 N ， R_2 是 $-\text{NHR}_8$ ，其中 R_8 是 H 或 C_{1-6} -烷基，优选 H ，并且 R_3 是 H 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}_7$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{L}$ ，其中 m 为0，并且 L 是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基，优选苯基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0303] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， A 是 N ， R_1 是 $-\text{CO}-\text{OR}_6$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_A$ ，优选地 R_6 是 H ， $-\text{C}_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基， $-\text{C}_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -烯基， $-\text{C}_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的，优选地 R_6 是 H ，并且 R_2 是 $-\text{NHR}_8$ ，其中 R_8 是 H 或 C_{1-6} -烷基，优选 H ，并且 R_3 是 H 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}_7$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{L}$ ，其中 m 为0，并且 L 是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基，优选苯基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0304] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中， X 是 N ， A 是 N ， R_1 是 $-\text{CO}-\text{OR}_6$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_A$ ，优选地 R_6 是 H ， $-\text{C}_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基， $-\text{C}_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -、-烯基， $-\text{C}_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的，优选地 R_6 是 H ，并且 R_2 是 $-\text{NHR}_8$ ，其中 R_8 是 H 或 C_{1-6} -烷基，优选 H ，并且 R_3 是 H 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{R}_7$ 或 $-(\text{CH}_2)_m-\text{L}$ ，其中 m 为0，并且 L 是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基，优选苯基： $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、-

CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0305] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,R₁是-CO-OH或-CO-NH₂并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0306] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0307] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,R₁和R₂一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0308] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0309] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,R₁和R₂一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且R₃是H、=O、-OH、-R₇或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5、6或7元杂芳基,优选苯基:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0310] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0311] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0312] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,R₁是-CO-OH或-CO-NH₂,R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯

基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0313] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0314] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 是 $-CO-OR_6$ 或 $-CO-NR_6R_A$, 优选地 R_6 是 H , $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基, $-C_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -、-烯基, $-C_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的, 优选地 R_6 是 H , R_2 是 $-NHR_8$, 其中 R_8 是 H 或 C_{1-6} -烷基, 优选 H , 并且 R_3 是 $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或 $-(CH_2)_m-L$, 其中 m 为 0 , 并且 L 是苯基或任选地优选被 1 、 2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5 元杂芳基, 优选苯基: $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0315] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_1 是 $-CO-OH$, R_2 是 $-NHR_8$, 其中 R_8 是 H 或 C_{1-6} -烷基, 优选 H , 并且 R_3 是 $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或 $-(CH_2)_m-L$, 其中 m 为 0 , 并且 L 是苯基或任选地优选被 1 、 2 或 3 个独立地选自以下的取代基取代的 5 元杂芳基, 优选苯基: $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0316] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, X是N, R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A, 优选地R₆是H, -C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基, -C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基, -C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的, 优选地R₆是H, 并且R₂是-NHR₈, 其中R₈是H或C₁₋₆-烷基, 优选H, 并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L, 其中m为0, 并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基, 优选苯基: -NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0317] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N,R₁是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地R₆是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地R₆是H,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0318] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N, R_1 是 $-CO-OR_6$ 或 $-CO-NR_6R_A$,优选地 R_6 是H, $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基, $-C_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -、-烯基, $-C_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的,优选地 R_6 是H,并且 R_2 是 $-NHR_8$,其中 R_8 是H或 C_{1-6} -烷基,优选H,并且 R_3 是 $-C_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -烷基或 $-(CH_2)_m-L$,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基: $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-O-C_{1-3}$ -烷基和-羟基 C_{1-3} -烷基。

[0319] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,R₁是-CO-OH或-CO-NH₂,并且R₂是-NHR₈,其中R₈是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且R₃是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0320] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N, R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且 R_3 是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基,并且 R_3 是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0321] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N, R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分:-OH、-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和=O,优选-OH和=O,并且 R_3 是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基,并且 R_3 是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0322] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N, R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且 R_3 是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基,并且 R_3 是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0323] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N, R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且 R_3 是-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-烷基或-(CH₂)_m-L,其中m为0,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5元杂芳基,优选苯基:-NO₂、-CN、-Br、-Cl、-F、-I、-O-C₁₋₃-烷基和-羟基C₁₋₃-烷基。

[0324] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N, R_1 是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地 R_6 是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地 R_6 是H,并且 R_3 是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0325] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N, R_1 是-CO-OR₆或-CO-NR₆R_A,优选地 R_6 是H,-C₁₋₃-烷基即C₁-、C₂-、C₃-、-烷基,-C₂₋₃-烯基即C₂-、C₃-、-烯基,-C₂₋₃-炔基即C₂-、C₃-任选经取代的,优选地 R_6 是H,并且 R_3 是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0326] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N, R_1 是-CO-OH或-CO-NH₂,并且 R_3 是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、CF₂H或CF₃。

[0327] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N, R_2 是-NHR₈,其中 R_8 是H或C₁₋₆-烷基,优选H,并且 R_3 是H、=O、-OH、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、

CF_2H 或 CF_3 。

[0328] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N, R_1 是 $-\text{CO}-\text{OR}_6$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_A$,优选地 R_6 是H, $-\text{C}_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基, $-\text{C}_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -烯基, $-\text{C}_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的,优选地 R_6 是H,并且 R_2 是 $-\text{NHR}_8$,其中 R_8 是H或 C_{1-6} -烷基,优选H,并且 R_3 是H、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0329] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N, R_1 是 $-\text{CO}-\text{OR}_6$ 或 $-\text{CO}-\text{NR}_6\text{R}_A$,优选地 R_6 是H, $-\text{C}_{1-3}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、-烷基, $-\text{C}_{2-3}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -、-烯基, $-\text{C}_{2-3}$ -炔基即 C_2 -、 C_3 -任选经取代的,优选地 R_6 是H,并且 R_2 是 $-\text{NHR}_8$,其中 R_8 是H或 C_{1-6} -烷基,优选H,并且 R_3 是H、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0330] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N, R_1 是 $-\text{CO}-\text{OH}$ 或 $-\text{CO}-\text{NH}_2$,并且 R_2 是 $-\text{NHR}_8$,其中 R_8 是H或 C_{1-6} -烷基,优选H,并且 R_3 是H、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0331] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N, R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和 $=\text{O}$,优选 $-\text{OH}$ 和 $=\text{O}$,并且 R_3 是H、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0332] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N, R_1 和 R_2 一起形成任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的6元芳基或杂芳基部分: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ -烷基和 $=\text{O}$,优选 $-\text{OH}$ 和 $=\text{O}$,并且 R_3 是H、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0333] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,A是N, R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且 R_3 是H、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0334] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中,X是N,A是N,并且 R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶,并且 R_3 是H、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OH}$ 、苯硫基、苯基、3,4,5羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 。

[0335] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_5 是 $-(\text{CH}_2)_m-\text{L}$,其中m为0或1,或者 $-(\text{CH}_2)-(\text{CH}=\text{CH})-\text{L}$,并且L是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5或6元杂芳基或金刚烷基: $-\text{OH}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}-\text{OR}_6$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{R}_9$ 、 $-\text{O}-\text{R}_9$ 和 $=\text{O}$,或者两个相邻的取代基形成5、6或7元碳环或杂环。

[0336] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_4 和 R_5 一起形成5或6元未经取代的或单取代的杂环烷基,优选在 R_4 位置处被 $=\text{CH}-\text{R}_A$ 取代。

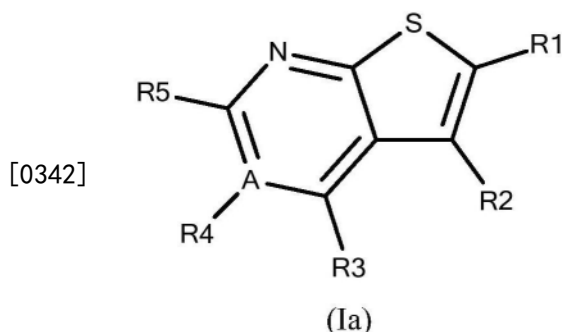
[0337] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_A 是具有1或2个独立地选自以下的取代基的经取代的碳环: $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_o-\text{R}_9$ 或 $-\text{SCH}_3$,其中o为0或1。

[0338] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_4 和 R_5 一起形成5或6元未经取代的或单取代的杂环烷基,优选在 R_4 位置处被 $=\text{CH}-\text{R}_A$ 取代,其中 R_A 是具有1或2个独立地选自以下的取代基的经取代的碳环: $-\text{Br}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_o-\text{R}_9$ 或 $-\text{SCH}_3$,其中o为0或1。

[0339] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_9 是任选地被1或2个选自 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-SCH_3$ 的取代基取代的 $-C_{1-4}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -或 C_4 -烷基, $-C_{2-4}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -或 C_4 -烯基, 或 $-C_{1-6}$ -烷基-芳基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -或 C_6 -烷基-芳基。

[0340] 在本发明的第一方面或进一步方面或又另一方面的优选实施方案中, R_5 是 $-(CH_2)_m-L$, 其中 m 为0或1, 或 $-(CH_2)-(CH=CH)-L$, 并且 L 是苯基或任选地优选被1、2或3个独立地选自以下的取代基取代的5或6元杂芳基或金刚烷基: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO-OR_6$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-I$ 、 $-R_9$ 、 $-O-R_9$ 和 $=O$, 或者两个相邻的取代基形成5、6或7元碳环或杂环, 其中 R_9 是任选地被1或2个选自 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-SCH_3$ 的取代基取代的 $-C_{1-4}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -或 C_4 -烷基, $-C_{2-4}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -或 C_4 -烯基, 或 $-C_{1-6}$ -烷基-芳基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -或 C_6 -烷基-芳基。

[0341] 在本发明的第一方面的特别优选的实施方案中, 所述变构抑制剂具有式 (Ia) 的结构:



[0343] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药, 其中:

[0344] A 是 C 或 N ;

[0345] R_1 是 $-COOH$

[0346] R_2 是 $-CH_3$ 或 $-NH_2$

[0347] 或者

[0348] R_1 和 R_2 一起形成尿嘧啶或3-去氮尿嘧啶;

[0349] R_3 是 H 、 $=O$ 、 $-OH$ 、苯硫基、苯基、3,4,5-羟甲基苯基、 CF_2H 或 CF_3 ;

[0350] R_4 是 H

[0351] R_5 是 $-L$ 或 $-CH_2-(CH=CH)-L$, 其中 L 是任选地被1或2个独立地选自以下的取代基取代的6元碳环或杂环或金刚烷基: $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 CH_3 、 $-O-R_9$ 和 $=O$, 或两个相邻的取代基形成5或6元杂环;

[0352] 或者

[0353] R_4 和 R_5 一起形成5或6元未经取代的或单取代的杂环烷基, 优选在 R_4 位置处被 $=CH-R_A$ 取代;

[0354] R_9 是任选地被1或2个选自 $-Cl$ 、 $-CH_3$ 、 $-OCH_3$ 或 $-SCH_3$ 的取代基取代的 $-C_{1-4}$ -烷基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -或 C_4 -烷基, $-C_{2-4}$ -烯基即 C_2 -、 C_3 -或 C_4 -烯基, 或 $-C_{1-6}$ -烷基-芳基即 C_1 -、 C_2 -、 C_3 -、 C_4 -、 C_5 -或 C_6 -烷基-芳基;

[0355] R_A 是具有1或2个独立地选自以下的取代基的经取代的碳环: $-Br$ 、 $-Cl$ 、 $-F$ 、 $-O-(CH_2)_o-R_9$ 或 $-SCH_3$, 其中 o 为0或1。

[0356] 在特别优选的实施方案中,本发明的第一方面和进一步方面的化合物具有如图10所描绘的特定结构。

[0357] 使用双官能化合物募集参与靶向蛋白质以被蛋白酶体降解的蛋白质已经成为降解参与疾病过程的蛋白质的潜在治疗策略。这种方法在癌症疗法中特别受关注(Khan S.等人,2020和Bushweller JH,2019)。此类双官能化合物通常被称为蛋白水解靶向嵌合体(PROTAC)。本发明的第一方面和进一步方面的ALC1的变构抑制剂与ALC1特异性结合,并且因此适合募集作为ALC1泛素化途径的一部分的蛋白质。

[0358] 因此,在第二方面,本发明涉及一种双官能化合物,所述双官能化合物包含本发明的第一或进一步方面的ALC1的变构抑制剂以及将作为泛素化途径的一部分的蛋白质募集到ALC1、优选将E3泛素连接酶募集到ALC1的化合物(E3募集剂),其中所述ALC1的变构抑制剂和所述E3募集剂任选地通过接头共价连接。在本发明的双官能化合物的上下文中,本发明的第一方面和进一步方面的ALC1的变构抑制剂与ALC1特异性结合的能力是特别重要的。因此,优选的是,ALC1的变构抑制剂与具有根据SEQ ID NO:1的氨基酸序列的全长人ALC1结合,其KD为50 μ M,更优选为10 μ M或更低,更优选为5 μ M或更低,甚至为更优选1 μ M,更优选为500nM,更优选为200nM,甚至更优选为100nM或更低。

[0359] 泛素化途径的蛋白质可以被与泛素化途径的蛋白质特异性结合的小分子或蛋白质配体(例如抗体或抗体样蛋白质)结合。此类蛋白质配体已经描述于例如US 7,223,556 B1中。与作为泛素化途径的一部分的蛋白质结合的小分子化合物是本领域熟知的,并且可以用于本发明的双官能化合物中。此类分子的例子描述于EP 3 131 588、WO 2017/024317、US 6,306,663、US 7,041,298、US 2016/0176916、US 2016/0235730、US 2016/0235731、US 2016/0243247、WO 2016/105518、WO 2016/077380、WO 2016/105518、WO 2016/077375、WO 2017/007612和WO 2017/024317中。

[0360] ALC1的变构抑制剂与这样的化合物共价连接,所述化合物募集作为ALC1的泛素化途径的一部分的蛋白质。优选地,这两种组分通过接头彼此共价连接。合适的接头具有不同的长度和功能。优选地,接头是碳链。在优选的实施方案中,碳链任选地包含一个、两个、三个或更多个选自N、O和S的杂原子。在优选的实施方案中,碳链仅包含饱和链碳原子。在优选的实施方案中,碳链任选地包含两个或更多个不饱和链碳原子(例如,C=C或C $\equiv$ EC)。在某些实施方案中,碳链中的一个或多个链碳原子任选地被一个或多个取代基,优选氧代基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₃烷氧基、OH、卤素、NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂、CN、C₃-C₇环烷基、杂环基、苯基和杂芳基取代。

[0361] 在某些实施方案中,接头包含至少5个链原子(例如,C、O、N和S)。在某些实施方案中,接头包含少于20个链原子(例如,C、O、N和S)。在某些实施方案中,接头包含5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18或19个链原子(例如,C、O、N和S)。在某些实施方案中,接头包含5、7、9、11、13、15、17或19个链原子(例如,C、O、N和S)。在某些实施方案中,接头包含5、7、9或11个链原子(例如,C、O、N和S)。

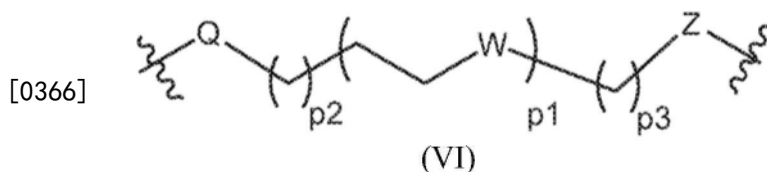
[0362] 在某些实施方案中,接头包含6、8、10、12、14、16或18个链原子(例如,C、O、N和S)。

[0363] 在某些实施方案中,接头包含6、8、10或12个链原子(例如,C、O、N和S)。

[0364] 在某些实施方案中,接头是任选地被非大体积取代基,优选氧代基、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₃烷氧基、OH、卤素、NH₂、-NH(C₁-C₃烷基)、-N(C₁-C₃烷基)₂、CN、C₃-C₇环

烷基和CN取代的碳链。

[0365] 在某些实施方案中,接头具有式L(VI):



[0367] 或其对映异构体、非对映异构体或立体异构体,其中

[0368] p1是选自0至12的整数;

[0369] p2是选自0至12是整数;

[0370] p3是选自1至6的整数;

[0371] 每个W独立地是不存在、 CH_2 、O、S、NH或 NR_5 ;

[0372] Z是不存在、 CH_2 、O、NH或 NR_5 ;

[0373] 每个 R_5 独立地是H或 C_1 - C_3 烷基,优选 C_1 - C_3 烷基;并且

[0374] Q是不存在或 $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$,

[0375] 其中接头与化合物(用紧接Q的键)和ALC1的变构抑制剂(用紧接Z的键)共价键合,该化合物募集作为泛素化途径的一部分的蛋白质,并且其中接头中链原子的总数小于20。

[0376] 在第三方面,本发明涉及一种药物组合物,所述药物组合物包含所述ALC1的变构抑制剂和药学上可接受的赋形剂。

[0377] 在第四方面,本发明涉及一种用于在治疗或改善患者的增殖性疾病中使用的ALC1抑制剂(ALC1i),优选本发明的第一方面的那些,所述方法包括施用所述ALC1i以及任选地施用聚(ADP-核糖)聚合酶抑制剂(PARPi)。诸位发明人已经发现,已知PARPi的PARP捕获活性可以通过ALC1i增强。由于这种出乎意料的协同作用,将PARPi和ALC1i组合用于治疗各种增殖性疾病是特别有利的。这种协同作用不限于本发明的变构抑制剂,在通过例如与ATP酶位点结合或通过降低其表达(例如,针对ALC1的siRNA)来抑制ALC1i的抑制剂的情况下也将观察到。

[0378] 可以将ALC1提供给将抗增殖疗法与PARPi分开或在试剂盒中施用的医生。因此,在将两者组合以获得协同作用的益处的实施方案中,ALC1可以提供有将其与PARPi组合的说明书,可替代地在第四方面中,PARPi可以提供有将其与ALC1组合的说明书。

[0379] 因此,在第五方面,本发明涉及一种用于在治疗或改善患者的增殖性疾病中使用的PARPi,其中所述方法包括施用所述PARPi以及施用ALC1i。

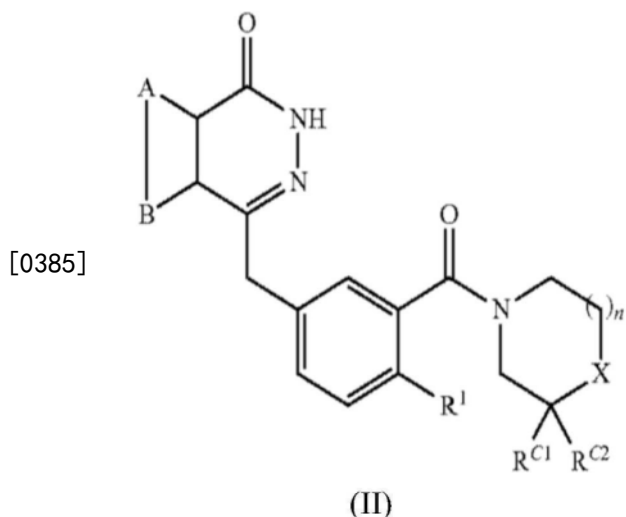
[0380] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,PARPi降低PARP活性和/或抑制染色质上的PARP1、PARP2和/或PARP3,优选PARP2。后一种现象也称为PARP捕获。因此,在优选的实施方案中,捕获PARP1、PARP2和/或PARP3,优选PARP2。

[0381] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,

[0382] (i) 所述降低PARP活性的PARPi选自小干扰RNA,并且

[0383] (ii) 所述抑制PARP1的PARPi选自以下的化合物:

[0384] (a) 式(II)



[0386] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

[0387] A和B一起代表任选经取代的稠合芳族环;

[0388] X是 NR^X 或 CR^XR^Y ;

[0389] 如果 $\text{X}=\text{NR}^X$,则n为1或2,并且如果 $\text{X}=\text{CR}^X\text{R}^Y$,则n为1;

[0390] R^X 选自H、任选经取代的 C_{1-20} 烷基、 C_{5-20} 芳基、 C_{3-20} 杂环基、酰胺基、硫代酰胺基、酯、酰基和磺酰基;

[0391] R^Y 选自H、羟基、氨基;

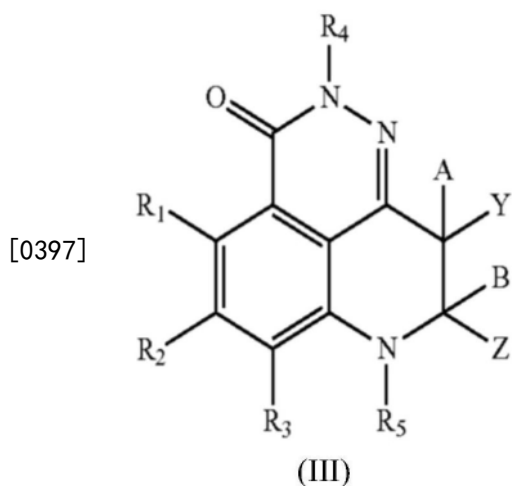
[0392] 或者 R^X 和 R^Y 能够一起形成螺- C_{3-7} 环烷基或杂环基;

[0393] $\text{R}^{\text{C}1}$ 和 $\text{R}^{\text{C}2}$ 独立地选自氢和 C_{1-4} 烷基,或者当X是 CR^XR^Y 时, $\text{R}^{\text{C}1}$ 、 $\text{R}^{\text{C}2}$ 、 R^X 和 R^Y 与它们所附接的碳原子一起能够形成任选经取代的稠合芳族环;并且

[0394] R^1 选自H和卤代基;

[0395] 以及

[0396] (b) 式 (III)



[0398] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

[0399] Y和Z各自独立地选自:

[0400] 1. 任选地被1、2或3个 R_6 取代的芳基;

[0401] 2. 任选地被1、2或3个 R_6 取代的杂芳基;

[0402] 3.独立地选自以下的取代基:氢、烯基(例如 C_{2-6} -烯基)、烷氧基(例如 C_{1-6} -烷氧基)、烷氧基烷基(例如 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基)、烷氧基羰基(例如 C_{1-6} -烷氧基-羰基)、烷氧基羰基烷基(例如 C_{1-6} -烷氧基-羰基- C_{1-6} -烷基)、烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、炔基(例如 C_{2-6} -炔基)、芳基烷基(例如芳基- C_{1-6} -烷基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)、环烷基烷基(例如 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基)、卤代烷基(例如 C_{1-6} -卤代烷基)、羟基亚烷基(例如羟基- C_{1-6} -亚烷基)、氧代基、杂环烷基(例如 C_{2-8} -杂环烷基)、杂环烷基烷基(例如 C_{2-8} -杂环烷基- C_{1-6} -烷基)、烷基羰基(例如 C_{1-6} -烷基-羰基)、芳基羰基、杂芳基羰基、烷基磺酰基(例如 C_{1-6} -烷基-磺酰基)、芳基磺酰基、杂芳基磺酰基、 $(R_A R_B)$ 亚烷基(例如 $(R_A R_B)$ - C_{1-6} -亚烷基)、 $(NR_A R_B)$ 羰基、 $(NR_A R_B)$ 羰基亚烷基(例如 $(NR_A R_B)$ 羰基- C_{1-6} -亚烷基)、 $(NR_A R_B)$ 磺酰基和 $(R_A R_B)$ 磺酰基亚烷基(例如 $(R_A R_B)$ 磺酰基- C_{1-6} -亚烷基);

[0403] 其中每个 R_6 选自OH、 NO_2 、CN、Br、Cl、F、I、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、 C_{2-8} -杂环烷基、 C_{2-6} -烯基、烷氧基(例如 C_{1-6} -烷氧基)、烷氧基烷基(例如 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基)、烷氧基羰基(例如 C_{1-6} -烷氧基-羰基)、烷氧基羰基烷基(例如 C_{1-6} -烷氧基-羰基- C_{1-6} -烷基)、 C_{2-6} -炔基、芳基、芳基烷基(例如芳基- C_{1-6} -烷基)、 C_{3-8} -环烷基烷基(例如 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基)、卤代烷氧基(例如 C_{1-6} -卤代烷氧基)、卤代烷基(例如 C_{1-6} -卤代烷基)、羟基亚烷基(例如羟基- C_{1-6} -亚烷基)、氧代基、杂芳基、杂芳基烷氧基(例如杂芳基- C_{1-6} -烷氧基)、杂芳氧基、杂芳硫基、杂芳基烷硫基(例如杂芳基- C_{1-6} -烷硫基)、杂环烷氧基(例如 C_{2-8} -杂环烷氧基)、 C_{2-8} -杂环烷硫基、杂环氧基、杂环硫代基、 $NR_A R_B$ 、 $(R_A R_B)$ C_{1-6} -亚烷基、 $(NR_A R_B)$ 羰基、 $(R_A R_B)$ 羰基亚烷基(例如 $(R_A R_B)$ 羰基- C_{1-6} -亚烷基)、 $(NR_A R_B)$ 磺酰基和 $(NR_A R_B)$ 磺酰基亚烷基(例如 $(NR_A R_B)$ 磺酰基- C_{1-6} -亚烷基);

[0404] R_1 、 R_2 和 R_3 各自独立地选自氢、卤素、烯基(例如 C_{2-6} -烯基)、烷氧基(例如 C_{1-6} -烷氧基)、烷氧基羰基(例如 C_{1-6} -烷氧基-羰基)、烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)、炔基(例如 C_{2-6} -炔基)、氰基、卤代烷氧基(例如 C_{1-6} -卤代烷氧基)、卤代烷基(例如 C_{1-6} -卤代烷基)、羟基、羟基亚烷基(例如羟基- C_{1-6} -亚烷基)、硝基、 $NR_A R_B$ 、 $NR_A R_B$ 亚烷基(例如 $NR_A R_B$ C_{1-6} -亚烷基)和 $(R_A R_B)$ 羰基;

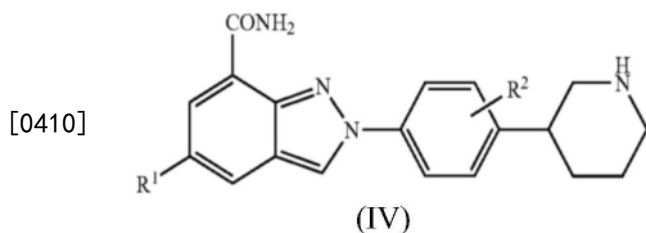
[0405] A和B各自独立地选自氢、Br、Cl、F、I、OH、 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、烷氧基(例如 C_{1-6} -烷氧基)、烷氧基烷基(例如 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基),其中 C_{1-6} -烷基、 C_{3-8} -环烷基、烷氧基、烷氧基烷基任选地被至少一个选自以下的取代基取代:OH、 NO_2 、CN、Br、Cl、F、I、 C_{1-6} -烷基和 C_{3-8} -环烷基,其中B不是OH;

[0406] R_A 和 R_B 独立地选自氢、烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)和烷基羰基(例如 C_{1-6} -烷基-羰基);或者 R_A 和 R_B 与它们所附接的原子一起形成任选地具有一至三个选自以下的杂原子或杂官能团的3-10元杂环:-O-、-NH-、-N(C_{1-6} -烷基)-、-NCO(C_{1-6} -烷基)-、-N(芳基)-、-N(芳基- C_{1-6} -烷基)-、-N(经取代的-芳基- C_{1-6} -烷基)-、-N(杂芳基)-、-N(杂芳基- C_1-C_6 -烷基)-、-N(经取代的-杂芳基- C_{1-6} -烷基)-和-S-或S(O) q -,其中 q 为1或2,并且所述3-10元杂环任选地被一个或多个取代基取代;

[0407] R_4 和 R_5 各自独立地选自氢、烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)、烷氧基烷基(例如 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基)、卤代烷基(例如 C_{1-6} -卤代烷基)、羟基亚烷基(例如羟基- C_{1-6} -亚烷基)和 $(NR_A R_B)$ 亚烷基(例如 $NR_A R_B$ C_{1-6} -亚烷基);

[0408] (iii)所述抑制PARP1和PARP2的PARPi选自以下的化合物:

[0409] (a) 式 (IV)



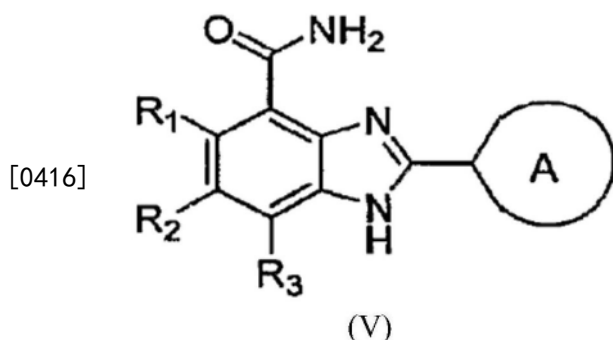
[0411] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

[0412] R_1 是氢或氟;并且

[0413] R_2 是氢或氟;

[0414] 以及

[0415] (b) 式 (V)



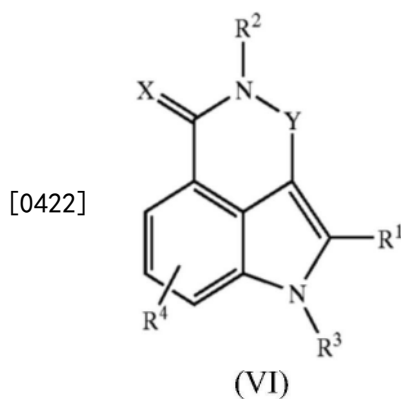
[0417] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

[0418] R_1 、 R_2 和 R_3 独立地选自氢、烯基 (例如 C_{1-6} -烯基)、烷氧基 (例如 C_{1-6} -烷氧基)、烷氧基羰基 (例如 C_{1-6} -烷氧基羰基)、烷基 (例如 C_{1-6} -烷基)、炔基 (例如 C_{1-6} -炔基)、氰基、卤代烷氧基 (例如 C_{1-6} -卤代烷氧基)、卤代烷基 (例如 C_{1-6} -卤代烷基)、卤素、羟基、羟基烷基 (例如 C_{1-6} -羟基烷基)、硝基、 $NR_A R_B$ 和 $(NR_A R_B)$ 羰基;

[0419] A 是含有 1 或 2 个氮原子以及任选的一个硫或氧原子的非芳族 4、5、6、7 或 8 元环,其中所述非芳族环任选地被 1、2 或 3 选自以下的取代基取代: 烯基 (例如 C_{1-6} -烯基)、烷氧基 (例如 C_{1-6} -烷氧基)、烷氧基烷基 (例如 C_{1-6} -烷氧基- C_{1-6} -烷基)、烷氧基羰基 (例如 C_{1-6} -烷氧基羰基)、烷氧基羰基烷基 (例如 C_{1-6} -烷氧基羰基- C_{1-6} -烷基)、烷基 (例如 C_{1-6} -烷基)、炔基 (例如 C_{1-6} -炔基)、芳基、芳基烷基 (例如芳基- C_{1-6} -烷基)、环烷基 (例如 C_{3-8} -环烷基)、环烷基烷基 (例如 C_{3-8} -环烷基- C_{1-6} -烷基)、氰基、卤代烷氧基 (例如 C_{1-6} -卤代烷氧基)、卤代烷基 (例如 C_{1-6} -卤代烷基)、卤素、杂环、杂环烷基 (例如杂环- C_{1-6} -烷基)、杂芳基、杂芳基烷基 (例如杂芳基- C_{1-6} -烷基)、羟基、羟基烷基 (例如 C_{1-6} -羟基烷基)、硝基、 $NR_C R_D$ 、 $(NR_C R_D)$ 烷基 (例如 $(NR_C R_D)$ - C_{1-6} -烷基)、 $(NR_C R_D)$ 羰基、 $(NR_C R_D)$ 羰基烷基 (例如 $(NR_C R_D)$ 羰基- C_{1-6} -烷基) 和 $(NR_C R_D)$ 磺酰基; 并且

[0420] R_A 、 R_B 、 R_C 和 R_D 独立地选自氢、烷基 (例如 C_{1-6} -烷基) 和烷基羰基 (例如 C_{1-6} -烷基羰基)。

[0421] (iv) 所述抑制 PARP1、PARP2 和 PARP3 的 PARPi 是式 (VI) 的化合物



[0423] 及其异构体、盐、溶剂化物、化学保护形式和前药,其中:

[0424] R_1 是:H;卤素;氰基;任选经取代的烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、烯基(例如 C_{2-6} -烯基)、炔基(例如 C_{2-6} -炔基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)、杂环烷基(例如 C_{2-8} -杂环烷基)、芳基、或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基和氨基,未经取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、硝基、羧基、和任选经取代的氨基和醚基(如O-芳基)的取代基取代的烷氧基(例如 C_{1-6} -烷氧基),烷基(例如 C_{1-6} -烷基)和芳基);或-C(O)- R_{10} ,其中 R_{10} 是:H;任选经取代的烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、烯基(例如 C_{1-6} -烯基)、炔基(例如 C_{1-6} -炔基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)、杂环烷基(例如 C_{2-8} -杂环烷基)、芳基、或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基,氨基,以及未经取代的或被一个或多个选自卤代基、羟基、硝基和氨基的取代基取代的烷基(例如 C_{1-6} -烷基)和芳基);或者 OR_{100} 或 $NR_{100}R_{110}$,其中 R_{100} 和 R_{110} 各自独立地是H或任选经取代的烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、烯基(例如 C_{2-6} -烯基)、炔基(例如 C_{2-6} -炔基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)、杂环烷基(例如 C_{2-8} -杂环烷基)、芳基、或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自未经取代的或被一个或多个取代基取代的烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、烯基(例如 C_{2-6} -烯基)、炔基(例如 C_{2-6} -炔基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)、杂环烷基(例如 C_{2-8} -杂环烷基)、芳基和杂芳基,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基,氨基,以及未经取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、硝基和任选经取代的氨基的取代基取代的烷基(例如 C_{1-6} -烷基)和芳基);

[0425] R_2 是H或烷基(例如 C_{1-6} -烷基);

[0426] R_3 是H或烷基(例如 C_{1-6} -烷基);

[0427] R_4 是H、卤素或烷基(例如 C_{1-6} -烷基);

[0428] X是O或S;

[0429] Y是 (CR_5R_6) 、 $(CR_7R_8)_n$ 或 $N-C(R_5)$,其中:

[0430] n为0或1;

[0431] R_5 和 R_6 各自独立地是H或任选经取代的烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、烯基(例如 C_{2-6} -烯基)、炔基(例如 C_{2-6} -炔基)、环烷基(例如 C_{3-8} -环烷基)、杂环烷基(例如 C_{2-8} -杂环烷基)、芳基、或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素,羟基,硝基,氨基,以及未经取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、硝基和氨基的取代基取代的低级烷基(例如 C_{1-4} -烷基)、低级烷氧基(例如 C_{1-4} -烷氧基)或芳基);并且

[0432] R_7 和 R_8 各自独立地是H或任选经取代的烷基(例如 C_{1-6} -烷基)、烯基(例如 C_{2-6} -烯基)

基)、炔基(例如C₂₋₆-炔基)、环烷基(例如C₃₋₈-环烷基)、杂环烷基(例如C₂₋₈-杂环烷基)、芳基、或杂芳基(例如,未经取代或被一个或多个取代基取代,所述一个或多个取代基选自卤素、羟基、硝基、氨基,以及未经取代的或被一个或多个选自卤素、羟基、硝基和氨基的取代基取代的低级烷基(例如C₁₋₄-烷基)、低级烷氧基(例如C₁₋₄-烷氧基)和芳基);

[0433] 其中当R₁、R₄、R₅、R₆和R₇各自是H时,R₈不是未经取代的苯基。

[0434] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,PARPi选自奥拉帕尼、他拉唑帕尼、尼拉帕尼、卢卡帕尼和维利帕尼,特别是维利帕尼、奥拉帕尼和他拉唑帕尼。

[0435] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,ALC1i是ALC1的ATP酶活性的直接抑制剂,或者是ALC1的变构抑制剂。

[0436] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,ALC1i是本发明第一方面或进一步方面中任一项的ALC1的抑制剂或第二方面的双官能化合物。

[0437] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,增殖性疾病选自BRCA1和/或2缺陷型肿瘤以及与非肿瘤细胞相比PARP1、PARP2、PARP3和/或ALC1的表达增加的肿瘤。

[0438] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,肿瘤疾病选自肝细胞癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌和结直肠癌。

[0439] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,(i) ALC1i增强PARPi的癌细胞杀伤功效,(ii) 施用减少量的PARPi,和/或(iii) 绕过PARPi耐药性。

[0440] 在本发明的第四方面的用于所述用途的ALC1i或本发明的第五方面的用于所述用途的PARPi的优选实施方案中,将PARPi和ALC1i伴随或分开施用。

[0441] 在第六方面,本发明涉及一种试剂盒,所述试剂盒包含分开包装的PARPi和ALC1i或含有PARPi和ALC1i的组合物,优选地具有治疗或改善增殖性疾病的使用说明书。

[0442] 实验部分

[0443] 所使用的细胞系

[0444] 在实施例的上下文中使用的优选细胞系是称为U20S的骨肉瘤细胞系。U20S细胞系是由J. Ponten和E. Saksela在1964年从15岁白人女性从中度分化的胫骨肉瘤建立的人类癌细胞系。(U-20S ATCC® HTB-96™智人(Homo sapiens)骨肉瘤,2016)。它可从多种来源(包括ATCC® HTB-96®)获得。

[0445] 作为BRCA野生型细胞系,使用MDA-MB-231细胞。这些细胞是从非整倍体人类女性中建立的。这些细胞是从转移部位的乳腺(乳房)中作为胸腔积液提取的。(MDA-MB-231(ATCC® HTB-26™智人上皮乳腺))。它可从多种来源(包括ATCC® HTB-26™)获得。

[0446] 作为BRCA阴性细胞系,使用SUM-149-PT细胞。该细胞系是三阴性乳腺癌(TNBC)细胞系,源自40岁女性的原发性人类浸润性导管癌转移性结节。它含有半合子BRCA1突变(p.Pro724Leufs*12),并且可从多种来源(包括bioIVT)获得。

[0447] PARP-2捕获:

[0448] 将U2OS细胞接种到正常DMEM中的4孔Nunc Lab-Tek室(Thermo Fisher Scientific)上。将细胞在37℃下培养过夜,并且使用Lipofectamine用GFP标记的PARP2质粒转染。在转染后24h,使用配备有sCMOS ORCA Flash 4.0相机(Hamamatsu)的Zeiss AxioObserver Z1旋转式(spinning-disk)共聚焦显微镜对细胞进行成像。用C-Apo 63×水浸物镜进行活细胞成像实验。在此期间,在没有CO₂的情况下,在37℃下将细胞维持在补充有10% FBS的Leibovitz's L-15培养基(Gibco)中。为了进行PARP-2捕获成像和分析,选择具有可比转基因表达水平的细胞。沿着一条88像素的线诱导DNA损伤,使该线暴露于通过单点扫描头(UGA-42firefly,Rapp OptoElectronics)操作的激光功率为20%的355nm激光持续400毫秒。活细胞PARP-2捕获测定的示意图示于图4中。

[0449] 追踪15-30分钟的激光微束辐照位点处荧光团标记的蛋白质的积累。在实验分析之前,将细胞用所指示浓度的抑制剂在37℃下处理1小时。作为对照,将细胞用相应浓度的DMSO处理。使用Fiji/ImageJ中的定制宏量化微束辐照位点处荧光团标记的蛋白质的积累。选择目的损伤区域,确定核的平均荧光强度,并且减去背景信号。经由以下公式计算募集:
(损伤区域(t)-背景信号(t))/(核强度(t)-背景(t))

[0450] 抑制剂-反应(细胞存活)测定

[0451] 为了验证小分子抑制剂,使用MDA-MB-231细胞作为BRCA野生型细胞系并且使用SUM-149-PT作为BRCA1缺陷型细胞系来解决BRCA和ALC1的合成致死。将细胞接种于96孔板(5000个细胞/孔)中,并且用从50μM开始的ALC1抑制剂滴定液处理。作为“无处理”的对照,将DMSO添加到细胞中。将细胞在37℃、CO₂ 5%下培养5天,直到将它们用10% TCA固定1h,并且用磺酰罗丹明染料染色30分钟。在将细胞用1%乙酸洗涤后,使用10mM Tris(pH 10.5)溶液来溶解染色的细胞。使用SUNRISE TECAN在492nm处测量吸光度,将数据相对于时间点0处的细胞数以及相对于100%存活(=DMSO对照)归一化,并且使用GraphPad Prism分析。使用“具有可变斜率的抑制剂-反应曲线(四参数)”拟合存活曲线。用ALC1抑制剂处理的IC₅₀值示于图8中。

[0452] 为了进一步验证化合物,应用集落形成测定。在这里,接种较少的细胞以用于测定(100个细胞/孔)。将细胞用ALC1抑制剂或用PARPi与ALC1抑制剂的组合处理11天。将细胞固定,并且如上所述分析数据。用ALC1抑制剂处理的结果示于图8和图9中。

[0453] 基于FRET的核小体滑动测定

[0454] 此测定利用中间定位的单核小体,从而允许使用FRET读数监测ALC1重塑酶的滑动活性。将每个核小体用两种FRET染料标记:将八聚体用Cy5标记(Cy5-马来酰亚胺与H2B偶联),并且将DNA末端之一用Cy3标记。DNA模板包括147bp 601DNA定位序列,每侧均侧接DNA突出端。也可以使用其他核小体定位序列(人工构建体和天然存在的序列两者),即使在定位核小体方面效率低于601序列。使用纯化的Cy5标记的组蛋白八聚体和纯化的Cy3标记的DNA模板通过盐梯度透析组装核小体,以产生FRET标记的中间定位的核小体。这些核小体将从低FRET开始,并且在用Cy3激发最大波长激发时将具有低Cy5荧光信号,因为这两个荧光团对于有效的FRET来说相距太远。随着ALC1重塑反应的进行并且重塑酶将八聚体滑向DNA末端,这两种FRET染料之间的距离减小,并且来自Cy5/FRET的信号增加。因此,FRET的增加可以直接用作滑动的读数。

[0455] 用于单核小体重构的DNA模板构建

[0456] 为了重构单核小体,将非天然Widom 601核小体定位序列用作组蛋白八聚体的高亲和力结合位点(参见Lowary,P.T.和Widom,J.New DNA sequence rules for high affinity binding to histone octamer and sequence-directed nucleosome positioning.J.Mol.Biol.276,19-42(1998))。可以使用包括PCR扩增、DNA质粒的限制性消化、随后是Klenow末端标记反应或其他标准分子生物学技术的方法构建含有这些601序列的Cy3标记的DNA。

[0457] ALC1和组蛋白八聚体的制备

[0458] 如先前所公开的(Singh,H.R.等人,2017),将全长人ALC1(1-897)或其截短形式从大肠杆菌(E.coli)表达并纯化为N末端6×His标记的融合蛋白。

[0459] 将人组蛋白在大肠杆菌中重组表达(使用经典IPTG诱导或使用自诱导培养基),并且从大肠杆菌包涵体中纯化。纯化方案包括使用盐酸胍从包涵体中提取/溶解组蛋白,随后进行反相色谱。将纯化的组蛋白冻干,产生纯化的组蛋白的TFA盐。

[0460] 核小体的制备

[0461] 为了组装核小体,将模板DNA(250μg/ml终浓度)与纯化的组蛋白八聚体在高盐缓冲液中以组蛋白八聚体与DNA的不同摩尔比混合。然后通过4℃下针对低盐缓冲液进行连续透析将此混合物的离子强度降低<600mM NaCl。最后,针对TEA-20(10mM三乙醇胺-Cl pH 7.5,20mM NaCl,0.1mM EDTA)对材料进行透析。选择最佳摩尔比,即使得DNA完全组装成核小体的比率,并且将其用于进一步组装。

[0462] 可替代地,可以通过其他方法(如使用聚谷氨酸或组蛋白伴侣将组蛋白八聚体沉积到DNA上,或者通过盐梯度稀释)组装核小体。

[0463] 测量ALC1介导的滑动的方法;ALC1核小体滑动测定

[0464] 在室温下在384孔板中的10mM Tris-HCl(pH 8.1),75mM KCl,1mM MgCl₂,1.0mM EGTA,10%甘油,0.5mM二硫苏糖醇(DTT),0.01% TritonX100,0.02% NP40和含有中间定位的核小体、三-ADP核糖或(ADP-核糖)_n和ALC1染色质重塑酶的反应混合物中进行滑动反应。通过添加ATP使滑动开始,随后将板以1450rpm振荡5秒,并且将它们用与荧光读取相容的箔密封。使用荧光计(BMG读取器PheraStar FSX,通道A:激发520nm,发射680nm;通道B:激发520nm,发射590nm)立即记录FRET信号,并且除非另有说明,否则重塑进行30min。

[0465] 将FRET信号计算为680nm处的信号(Cy5的发射)除以590nm处的信号(Cy3的发射)并乘以10,000。为了获得ALC1介导的核小体滑动的表观速率,绘制FRET随时间的变化的增加,并且通过线性曲线拟合对所得的动力学迹线进行拟合获得ALC1介导的核小体滑动的初始速度。

[0466] 调节ALC1介导的滑动的分子的高通量筛选(HTS)和IC₅₀测定

[0467] 为了进行调节ALC1的滑动活性的化合物的高通量筛选(HTS)和IC₅₀测定,在通过添加ATP使滑动开始之前,如上所述将核小体与ALC1和三ADP-核糖或(ADP-核糖)_n在存在推定的ALCi的情况下孵育30min。然后,如上所述测定滑动速率(初始速度),并且将其与在不存在推定的调节剂/化合物的情况下的滑动速率进行比较(抑制%)。为了测定IC₅₀,使用GraphPad Prism相对于化合物浓度(x轴)绘制观察到的抑制%(y轴),并且将其使用非线性回归模型(四参数)进行拟合。

[0468] ALC1抑制剂的计算机建模

[0469] 为了鉴定ALC1的小分子抑制剂的结合口袋,建立ALC1解旋酶结构域的同源模型,用于分子对接和分子动力学模拟。

[0470] 然后准备同源模型和所有配体用于分子对接,然后在Intel (R) Xeon (R) Platinum 8268CPU@2.90GHz cpu上将柔性对接预先形成到同源模型中。选择ALCi-22在MD模拟中运行,这是因为它在生物化学滑动测定中的IC₅₀较低和其对位姿,它位于ATP酶结构域内先前未鉴定的口袋中,而不是ATP结合位点本身。然后在NVIDIA Tesla V100-SXM2-32gb GPU上开始MD。在MD模拟完成后,从轨迹中取每第10帧(frame)。将这些帧与初始位姿比对,并且进行PCA。使用前两个主成分生成PCA图。手动鉴定了8个蛋白质构象簇。将每个簇中心附近的随机点提取为PDB文件。手动检查这些帧,并且由于配体与ALC1 ATP结合位点中的催化残基靠近以及其对先前未描述的结合口袋的占用,最终选择编号33449405的帧用于图中。此口袋由人ALC1的以下氨基酸构成:L101、Y153、C156、L157、A160、L163、K164、V173、D174、E175、A176、H177、R178、L179、S183、L186、H187、T189、L190、F193、L200、L201、T202、N208、S209、E212、L213、L216、F219。

[0471] ALC1抑制剂的SAR分析

[0472] 检查生物化学和细胞数据,出现了与配体的结构和活性相关的几个明显趋势。配体的“尾部”清楚地显示,与末端环戊烷(ALCi-123相比于ALCi-125)或不与末端环戊烷(ALCi-4相比于ALCi-2,相比于ALCi-1,相比于ALCi-22)的长的疏水性附接是优选的。此外,“尾部”区域中的亲水性取代基是非常有害的(ALCi-135)。这与显示分子的“尾部”位于结合口袋的高度疏水区域中的建模位姿一致(图14和图15)。考虑到吡啶环,似乎与N相对的CF₃取代相比于CF₂H取代更有益(ALCi-8相比于ALCi-4),但是噻吩环相比于CF₃更有利(ALCi-4相比于ALCi-56)。这再次通过建模位姿得到很好的解释,该建模位姿显示分子的此区域再次与结合口袋的高度疏水区域相互作用(图14和图15)。此外,在抑制剂的“头部”区域中,具有较多亲水性取代基的分子相比于具有较少亲水性取代基的分子更有利(ALCi-6相比于ALCi-72)。此外,当羧酸在“头部”区域中被取代时,似乎达到了最高的效力(ALCi-132),预测该区域与ARG135以及可能的ASN165直接相互作用(图19)。事实上,似乎与ARG165的相互作用对于抑制或结合可能是至关重要的,因为在头部区域缺乏相应亲水性基团的ALCi-31、ALCi-32、ALCi-33和ALCi-34都是无活性的(数据未示出)。综上所述,很明显,化合物的SAR通过计算机建模支持新型结合口袋中的结合位点预测。

[0473] 选定的ALC1抑制剂的合成

[0474] ALCi-72的合成开始于1-(4-溴苯基)乙-1-酮与2,2,2-三氟乙酸乙酯之间的醛醇缩合,采用LiHMDS作为碱,在THF中在-78℃至室温的温度下经过16小时,得到1-(4-溴苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮(参见图22,R=Br)。然后,此产物参与在回流下在乙酸和乙醇中与2-氰基乙烷硫代酰胺形成吡啶,得到6-(4-溴苯基)-2-亚硫烷基-4-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶-3-甲腈。在步骤3中,使6-(4-溴苯基)-2-亚硫烷基-4-(三氟甲基)-2,3-二氢吡啶-3-甲腈与2-氯乙酸乙酯经历环化为噻吩并吡啶,采用碳酸钠作为碱,在乙醇中在回流条件下经过12小时,这得到3-氨基-6-(4-溴苯基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。最后,在步骤5中,使3-氨基-6-(4-溴苯基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯经历脲形成并且环化为最终产物ALCi-72,分别借助在回流下在DCM和水中的

C1SO₂NC0,然后借助氢氧化钠在回流下持续6小时。

[0475] ALCi-117合成开始于1-(4-丁氧基苯基)乙-1-酮与2,2,2-三氟乙酸乙酯之间的醛醇缩合,采用NaH作为碱,在THF中在从0℃至室温下经过16小时,以产生1-(4-丁氧基苯基)-4,4,4-三氟丁烷-1,3-二酮。然后,此产物参与在乙酸和乙醇中与2-氰基乙烷硫代酰胺形成吡啶,得到6-(4-丁氧基苯基)-2-硫烷基-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲腈。在步骤3中,使6-(4-丁氧基苯基)-2-硫烷基-4-(三氟甲基)吡啶-3-甲腈与2-氯乙酸乙酯经历环化为噻吩并吡啶,采用碳酸钠作为碱,在乙醇中在回流条件下进行,这得到3-氨基-6-(4-丁氧基苯基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。步骤4是与3-氨基-6-(4-丁氧基苯基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯的桑德迈尔反应,得到3-溴-6-(4-丁氧基苯基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。随后,将3-溴-6-(4-丁氧基苯基)-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯与CH₃BF₃-K⁺、Cs₂CO₃、Pd(dppf)Cl₂、DCM和二噁烷一起在150℃下在铃木偶联反应中孵育30分钟,以得到6-(4-丁氧基苯基)-3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯。最后,步骤6是将6-(4-丁氧基苯基)-3-甲基-4-(三氟甲基)噻吩并[2,3-b]吡啶-2-甲酸乙酯用氢氧化钠水解,以得到产物ALCi-117。

[0476] ALCi-132合成开始于待在最终步骤中使用的中间体4-[(4-氯苯基)甲氧基]-3-甲氧基苯甲醛,经由1-(溴甲基)-4-氯苯,在4-羟基-3-甲氧基苯甲醛与1-(溴甲基)-4-氯苯之间用丙酮和碳酸钾在回流条件下进行。合成的步骤1是采用3-氧代丁酸乙酯、2-氰基乙酸乙酯和S8在乙醇和Et₃NH中的噻吩形成,以形成5-氨基-3-甲基噻吩-2,4-二甲酸2,4-二乙酯。然后,5-氨基-3-甲基噻吩-2,4-二甲酸2,4-二乙酯参与在室温下在醚、苯和二噁烷的混合物中与氧戊环-2,5-二酮形成酰胺,以形成3-[[3-氨基甲酰基-5-(乙氧基羰基)-4-甲基噻吩-2-基]氨基甲酰基]丙酸。在步骤3中,使3-[[3-氨基甲酰基-5-(乙氧基羰基)-4-甲基噻吩-2-基]氨基甲酰基]丙酸经历施特格利希(Steglich)酯化,以形成4-氨基甲酰基-5-(4-甲氧基-4-氧代丁酰胺基)-3-甲基噻吩-2-甲酸乙酯。然后,使4-氨基甲酰基-5-(4-甲氧基-4-氧代丁酰胺基)-3-甲基噻吩-2-甲酸乙酯经历Zn(BH₄)₂还原反应,以形成4-氨基甲酰基-5-(4-羟基丁酰胺基)-3-甲基噻吩-2-甲酸乙酯,然后将其使用氢氧化钠在回流条件下环化16小时,以形成2-(3-羟基丙基)-5-甲基-4-氧代-4H,4aH-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸。然后,将2-(3-羟基丙基)-5-甲基-4-氧代-4H,4aH-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸使用EtOH与H₂SO₄在回流下酯化16小时,得到2-(3-羟基丙基)-5-甲基-4-氧代-4H,4aH-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯。在室温下利用光延反应将2-(3-羟基丙基)-5-甲基-4-氧代-4H,4aH-噻吩并[2,3-d]嘧啶-6-甲酸乙酯转化为4-甲基-2-氧代-6-硫杂-1λ,8-二氮杂三环[7.3.0.0³,]十二-1(9),4,7-三烯-5-甲酸乙酯,使其最终与中间体4-[(4-氯苯基)甲氧基]-3-甲氧基苯甲醛在回流下采用Ac₂O经历醛醇缩合,以产生ALCi-132。

[0477] 参考文献列表

[0478] • Abbott, J.M., Zhou, Q., Esquer, H., Pike, L., Bruneske, T.P., Rinaldetti, S., Abraham, A.D., Ramirez, D.A., Lunghofer, P.J., Pitts, T.M., Regan, D.P., Tan, A.C., Gustafson, D.L., Messersmith, W.A. & LaBarbera, D.V. (2020). First-in-Class Inhibitors of Oncogenic CHD1L with Preclinical Activity against Colorectal Cancer. *Molecular Cancer Therapeutics*, 19(8), 1598-1612. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.mct-20-0106>.

- [0479] • Ahel,D.,Horejsi,Z.,Wiechens,N.,Polo,S.E.,Garcia-Wilson,E.,Ahel,I.,Flynn,H.,Skehel,M.,West,S.C.,Jackson,S.P.,et al. (2009) .Poly (ADP-ribose) -dependent regulation of DNA repair by the chromatin remodeling enzyme ALC1.Science.325,1240-1243.Cheng,W.,Su,Y.,and Xu,F. (2013) .CHD1L:a novel oncogene.Mol.Cancer 12,170.
- [0480] • Bushweller JH. (2019)Targeting transcription factors in cancer—from undruggable to reality,NatuRe Reviews,19:611-624.
- [0481] • Charifson,PS.;Kuntz,ID.Recent successes and continuing limitations in computer aided drug design.In:Charifson,PS.,editor.Practical Application of Computer Aided Drug Design.New York:Dekker;1997.
- [0482] • Flaus A.,Martin DMA,Barton GJ,Owen-Hughes T(2006) ,Identification of multiple distinct Snf2 subfamilies with conserved structural motifs Nucleic Acids Res.;34(10):2887-2905.
- [0483] • Greer J,Erickson JW,Baldwin JJ,Varney MD.Application of the three-dimensional structures of protein target molecules in structure-based drug design.J Med Chem 1994;37:1035-1047.
- [0484] • Gottschalk,A.J.,Timinszky,G.,Kong,S.E.,Jin,J.,Cai,Y.,Swanson,S.K.,Washburn,M.P.,Florens,L.,Ladurner,A.G.,Conaway,J.W.,et al. (2009) .Poly (ADP-ribosyl)ation directs recruitment and activation of an ATP-dependent chromatin remodeler.Proc.Natl.Acad.Sci.106,13770-13774.
- [0485] • Hazuda DJ,Anthony NJ,Gomez RP,Jolly SM,Wai JS,Zhuang L,Fisher TE,Embrey M,Guare JP Jr,Egbertson MS,et al.A nap-thyridine carboxamide provides evidence for discordant resistance between mechanistically identical inhibitors of HIV-1integrase.Proc Natl Acad Sci USA 2004;101:11233-11238
- [0486] • Jorgensen WL.The many roles of computation in drug discovery.Science 2004;303:1813-1818.
- [0487] • Khan S,Yonghan He X,Zhang X,Yuan Y,Pu S,Kong Q,Zheng G,and Zhou D (2020) PROteolysis TArgeting Chimeras (PROTACs) as emerging anticancer therapeutics Oncogene(2020) 39:4909-4924.
- [0488] • Lehmann,L.C.,Hewitt,G.,Aibara,S.,Leitner,A.,Marklund,E.,Maslen,S.L.,Maturi,V.,Chen,Y.,van der Spoel,D.,Skehel,J.M.,et al. (2017) .Mechanistic insights into autoinhibition of the oncogenic chromatin remodeler ALC1.Mol.Cell 68,847-859.
- [0489] • Li,Y.,He,L.R.,Gao,Y.,Zhou,N.N.,Liu,Y.,Zhou,X.K.,Liu,J.F.,Guan,X.Y.,Ma,N.F.,and Xie,D. (2019) .CHD1L contributes to cisplatin resistance by upregulating the ABCB1-NF- κ B axis in human non-small-cell lung cancer.Cell Death Dis.10,1-17.
- [0490] • Liverton NJ,Holloway MK,McCauley JA,Rudd MT,Butcher JW,Carroll SS,DiMuzio J,Fandozzi C,Gilbert KF,Mao SS,et al.Molecular modeling based

approach to potent P2-P4 macrocyclic inhibitors.

[0491] • Lord, C.J., and Ashworth, A. (2012). The DNA damage response and cancer therapy. *Nature* 481, 287-294.

[0492] • Luijsterburg, M.S., de Krijger, I., Wiegant, W.W., Shah, R.G., Smeenk, G., de Groot, A.J.L., Pines, A., Vertegaal, A.C.O., Jacobs, J.J.L., Shah, G.M., et al. (2016). PARP1 links CHD2-mediated chromatin expansion and H3.3 deposition to DNA repair by non-homologous endjoining. *Mol. Cell* 61, 547-562.

[0493] • Mehrotra, P.V., Ahel, D., Ryan, D.P., Weston, R., Wiechens, N., Kraehenbuehl, R., Owen-Hughes, T., and Ahel, I. (2011). DNA repair factor APLF is a histone chaperone. *Mol. Cell* 41, 46-55.

[0494] • Murai, J., Huang, S.-N., Das, B.B., Renaud, A., Zhang, Y., Doroshow, J.H., Ji, J., Takeda, S., & Pommier, Y. (2012). Trapping of PARP1 and PARP2 by Clinical PARP Inhibitors. *Cancer Research*, 72 (21), 5588-5599. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-2753>

[0495] • Murai, J., Huang, S.-Y.N., Renaud, A., Zhang, Y., Ji, J., Takeda, S., Morris, J., Teicher, B., Doroshow, J.H., and Pommier, Y. (2014). Stereospecific PARP trapping by BMN 673 and comparison with olaparib and rucaparib. *Mol. Cancer Ther.* 13, 433-443

[0496] • Ray Chaudhuri, A., and Nussenzweig, A. (2017). The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 18, 610-621.

[0497] • Sellou, H., Lebeaupin, T., Chapuis, C., Smith, R., Hegele, A., Singh, H.R., Kozlowski, M., Bultmann, S., Ladurner, A.G., Timinszky, G., et al. (2016). The poly (ADP-ribose)-dependent chromatin remodeler Alcl induces local chromatin relaxation upon DNA damage. *Mol. Biol. Cell* 27, 3791-3799.

[0498] • Singh, H.R., Nardoza, A.P., Möller, I.R., Knobloch, G., Kistemaker, H.A.V., Hassler, M., Harrer, N., Blessing, C., Eustermann, S., Kotthoff, C., et al. (2017a). A poly-ADP-ribose trigger releases the auto-inhibition of a chromatin remodeling oncogene. *Mol. Cell* 68, 860-871.

[0499] • Smeenk, G., Wiegant, W.W., Marteijs, J.A., Luijsterburg, M.S., Sroczynski, N., Costelloe, T., Romeijn, R.J., Pastink, A., Mailand, N., Vermeulen, W., et al. (2013). Poly (ADP-ribosyl)ation links the chromatin remodeler SMARCA5/SNF2H to RNF168-dependent DNA damage signaling. *J. Cell Sci.* 126, 889-903.

[0500] • Su, F.R., Ding, J.H., Bo, L., and Liu, X.G. (2014). Chromodomain helicase/ATPase DNA binding protein 1-like protein expression predicts poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma. *Exp. Ther. Med.* 8, 1745-1750.

[0501] • Timinszky, G., Till, S., Hassa, P.O., Hothorn, M., Kustatscher, G., Nijmeijer, B., Colombelli, J., Altmeyer, M., Stelzer, E.H.K., Scheffzek, K., et al. (2009). A macrodomain-containing histone rearranges chromatin upon sensing

PARP1 activation.Nat.Struct.Mol.Biol.16,923-929.

[0502] • U-2 OS ATCC ® HTB-96TM Homo sapiens bone osteosarcoma. (2016) .ATCC.https://www.lgcstandards-atcc.org/products/all/HTB-96.aspx?geo_country=de#characteristics

[0503] • Schames JR,Henchman RH,Siegel JS,Sotriffer CA,Ni H,McCammon JA.Discovery of a novel binding trench in HIV integrase.J Med Chem 2004;47:1879-1881.Salomon-Ferrer,R.,Case,D.A.and Walker,R.C. (2013) ‘An Overview of the Amber Biomolecular Simulation Package’ ,WIREs Comput.Mol.Sci.,3,pp.198-210.

[0504] • Zandarashvili,L.,Langelier,M.-F.,Velagapudi,U.K.,Hancock,M.A.,Steffen,J.D.,Billur,R.,Hannan,Z.M.,Wicks,A.J.,Krastev,D.B.,Pettitt,S.J.,Lord,C.J.,Talele,T.T.,Pascal,J.M.&Black,B.E. (2020) .Structural basis for allosteric PARP-1 retention on DNA breaks.Science,368 (6486) ,eaax6367.<https://doi.org/10.1126/science.aax6367>

[0505] • Karras,G.I.,Kustatscher,G.,Buhecha,H.R.,Allen,M.D.,Pugieux,C.,Sait,F.,Bycroft,M.&Ladurner,A.G. (2005) .The macro domain is an ADP-ribose binding module.The EMBO Journal,24 (11) ,1911-1920.<https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600664>

[0506] • Zimmermann,M.,Murina,O.,Reijns,M.A.M.,Agathangelou,A.,Challis,R.,Tarnauskaitė, Ž. ė.,Muir,M.,Fluteau,A.,Aregger,M.,McEwan,A.,Yuan,W.,Clarke,M.,Lambros,M.B.,Panesha,S.,Moss,P.,Chandrashekhara,M.,Angers,S.,Moffat,J.,Brunton,V.G.,...Durocher,D. (2018) .CRISPR screens identify genomic ribonucleotides as a source of PARP-trapping lesions.Nature,559 (7713) ,285-289.<https://doi.org/10.1038/s41586-018-0291-z>

[0507] • von Itzstein M,Wu WY,Kok GB,Pegg MS,Dyason JC,Jin B,Phan T,Smythe ML,White HF,Oliver SW,et al.Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication.Nature 1993;363:418-423.

序列表

<110> 艾斯巴赫生物有限公司
<120> ALC1抑制剂和与PARPi的协同作用
<130> 1051-5 PCT
<150> EP20211730.5
<151> 2020-12-03
<160> 1
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 897
<212> PRT
<213> 人类
<400> 1

Met	Glu	Arg	Ala	Gly	Ala	Thr	Ser	Arg	Gly	Gly	Gln	Ala	Pro	Gly	Phe
1				5					10					15	
Leu	Leu	Arg	Leu	His	Thr	Glu	Gly	Arg	Ala	Glu	Ala	Ala	Arg	Val	Gln
				20				25						30	
Glu	Gln	Asp	Leu	Arg	Gln	Trp	Gly	Leu	Thr	Gly	Ile	His	Leu	Arg	Ser
				35				40						45	
Tyr	Gln	Leu	Glu	Gly	Val	Asn	Trp	Leu	Ala	Gln	Arg	Phe	His	Cys	Gln
				50				55						60	
Asn	Gly	Cys	Ile	Leu	Gly	Asp	Glu	Met	Gly	Leu	Gly	Lys	Thr	Cys	Gln
65					70					75					80
Thr	Ile	Ala	Leu	Phe	Ile	Tyr	Leu	Ala	Gly	Arg	Leu	Asn	Asp	Glu	Gly
				85						90					95
Pro	Phe	Leu	Ile	Leu	Cys	Pro	Leu	Ser	Val	Leu	Ser	Asn	Trp	Lys	Glu
				100						105					110
Glu	Met	Gln	Arg	Phe	Ala	Pro	Gly	Leu	Ser	Cys	Val	Thr	Tyr	Ala	Gly
				115						120					125
Asp	Lys	Glu	Glu	Arg	Ala	Cys	Leu	Gln	Gln	Asp	Leu	Lys	Gln	Glu	Ser
				130						135					140
Arg	Phe	His	Val	Leu	Leu	Thr	Thr	Tyr	Glu	Ile	Cys	Leu	Lys	Asp	Ala
145					150						155				160
Ser	Phe	Leu	Lys	Ser	Phe	Pro	Trp	Ser	Val	Leu	Val	Val	Asp	Glu	Ala
				165							170				175
His	Arg	Leu	Lys	Asn	Gln	Ser	Ser	Leu	Leu	His	Lys	Thr	Leu	Ser	Glu
				180							185				190
Phe	Ser	Val	Val	Phe	Ser	Leu	Leu	Leu	Thr	Gly	Thr	Pro	Ile	Gln	Asn

195	200	205
Ser Leu Gln Glu Leu Tyr	Ser Leu Leu Ser Phe Val	Glu Pro Asp Leu
210	215	220
Phe Ser Lys Glu Glu Val	Gly Asp Phe Ile Gln Arg Tyr	Gln Asp Ile
225	230	235
Glu Lys Glu Ser Glu Ser	Ala Ser Glu Leu His Lys	Leu Leu Gln Pro
245	250	255
Phe Leu Leu Arg Arg Val	Lys Ala Glu Val Ala Thr	Glu Leu Pro Lys
260	265	270
Lys Thr Glu Val Val Ile	Tyr His Gly Met Ser Ala	Leu Gln Lys Lys
275	280	285
Tyr Tyr Lys Ala Ile Leu	Met Lys Asp Leu Asp Ala	Phe Glu Asn Glu
290	295	300
Thr Ala Lys Lys Val Lys	Leu Gln Asn Ile Leu Ser	Gln Leu Arg Lys
305	310	315
Cys Val Asp His Pro Tyr	Leu Phe Asp Gly Val Glu	Pro Glu Pro Phe
325	330	335
Glu Val Gly Asp His Leu	Thr Glu Ala Ser Gly Lys	Leu His Leu Leu
340	345	350
Asp Lys Leu Leu Ala Phe	Leu Tyr Ser Gly Gly His	Arg Val Leu Leu
355	360	365
Phe Ser Gln Met Thr Gln	Met Leu Asp Ile Leu Gln	Asp Tyr Met Asp
370	375	380
Tyr Arg Gly Tyr Ser Tyr	Glu Arg Val Asp Gly Ser	Val Arg Gly Glu
385	390	395
Glu Arg His Leu Ala Ile	Lys Asn Phe Gly Gln Gln	Pro Ile Phe Val
405	410	415
Phe Leu Leu Ser Thr Arg	Ala Gly Gly Val Gly Met	Asn Leu Thr Ala
420	425	430
Ala Asp Thr Val Ile Phe	Val Asp Ser Asp Phe Asn	Pro Gln Asn Asp
435	440	445
Leu Gln Ala Ala Ala Arg	Ala His Arg Ile Gly Gln	Asn Lys Ser Val
450	455	460
Lys Val Ile Arg Leu Ile	Gly Arg Asp Thr Val Glu	Glu Ile Val Tyr
465	470	475
Arg Lys Ala Ala Ser Lys	Leu Gln Leu Thr Asn Met	Ile Ile Glu Gly
485	490	495
Gly His Phe Thr Leu Gly	Ala Gln Lys Pro Ala Ala	Asp Ala Asp Leu
500	505	510

Gln Leu Ser Glu Ile Leu Lys Phe Gly Leu Asp Lys Leu Leu Ala Ser		
515	520	525
Glu Gly Ser Thr Met Asp Glu Ile Asp Leu Glu Ser Ile Leu Gly Glu		
530	535	540
Thr Lys Asp Gly Gln Trp Val Ser Asp Ala Leu Pro Ala Ala Glu Gly		
545	550	555
Gly Ser Arg Asp Gln Glu Glu Gly Lys Asn His Met Tyr Leu Phe Glu		
565	570	575
Gly Lys Asp Tyr Ser Lys Glu Pro Ser Lys Glu Asp Arg Lys Ser Phe		
580	585	590
Glu Gln Leu Val Asn Leu Gln Lys Thr Leu Leu Glu Lys Ala Ser Gln		
595	600	605
Glu Gly Arg Ser Leu Arg Asn Lys Gly Ser Val Leu Ile Pro Gly Leu		
610	615	620
Val Glu Gly Ser Thr Lys Arg Lys Arg Val Leu Ser Pro Glu Glu Leu		
625	630	635
Glu Asp Arg Gln Lys Lys Arg Gln Glu Ala Ala Ala Lys Arg Arg Arg		
645	650	655
Leu Ile Glu Glu Lys Lys Arg Gln Lys Glu Glu Ala Glu His Lys Lys		
660	665	670
Lys Met Ala Trp Trp Glu Ser Asn Asn Tyr Gln Ser Phe Cys Leu Pro		
675	680	685
Ser Glu Glu Ser Glu Pro Glu Asp Leu Glu Asn Gly Glu Glu Ser Ser		
690	695	700
Ala Glu Leu Asp Tyr Gln Asp Pro Asp Ala Thr Ser Leu Lys Tyr Val		
705	710	715
Ser Gly Asp Val Thr His Pro Gln Ala Gly Ala Glu Asp Ala Leu Ile		
725	730	735
Val His Cys Val Asp Asp Ser Gly His Trp Gly Arg Gly Gly Leu Phe		
740	745	750
Thr Ala Leu Glu Lys Arg Ser Ala Glu Pro Arg Lys Ile Tyr Glu Leu		
755	760	765
Ala Gly Lys Met Lys Asp Leu Ser Leu Gly Gly Val Leu Leu Phe Pro		
770	775	780
Val Asp Asp Lys Glu Ser Arg Asn Lys Gly Gln Asp Leu Leu Ala Leu		
785	790	795
Ile Val Ala Gln His Arg Asp Arg Ser Asn Val Leu Ser Gly Ile Lys		
805	810	815
Met Ala Ala Leu Glu Glu Gly Leu Lys Lys Ile Phe Leu Ala Ala Lys		

820						825						830							
Lys	Lys	Lys	Ala	Ser	Val	His	Leu	Pro	Arg	Ile	Gly	His	Ala	Thr	Lys				
835						840						845							
Gly	Phe	Asn	Trp	Tyr	Gly	Thr	Glu	Arg	Leu	Ile	Arg	Lys	His	Leu	Ala				
850						855						860							
Ala	Arg	Gly	Ile	Pro	Thr	Tyr	Ile	Tyr	Tyr	Phe	Pro	Arg	Ser	Lys	Ser				
865						870						875						880	
Ala	Val	Leu	His	Ser	Gln	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Ser	Arg	Gln	Leu	Val				
885						890						895							
Pro																			

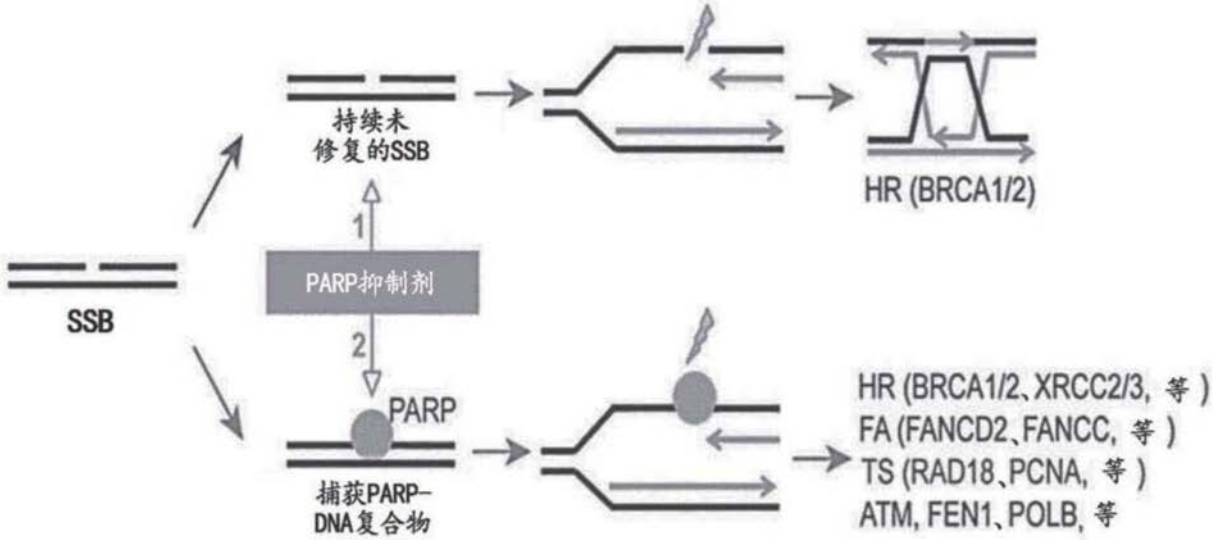


图1

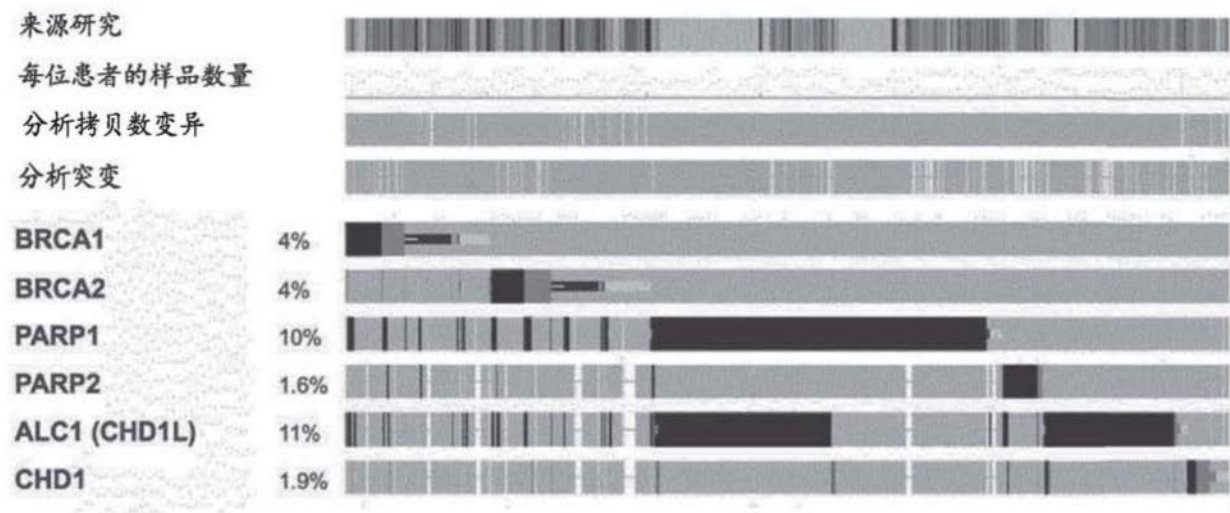


图2

GFP-PARP2向诱导的DNA损伤位点的募集

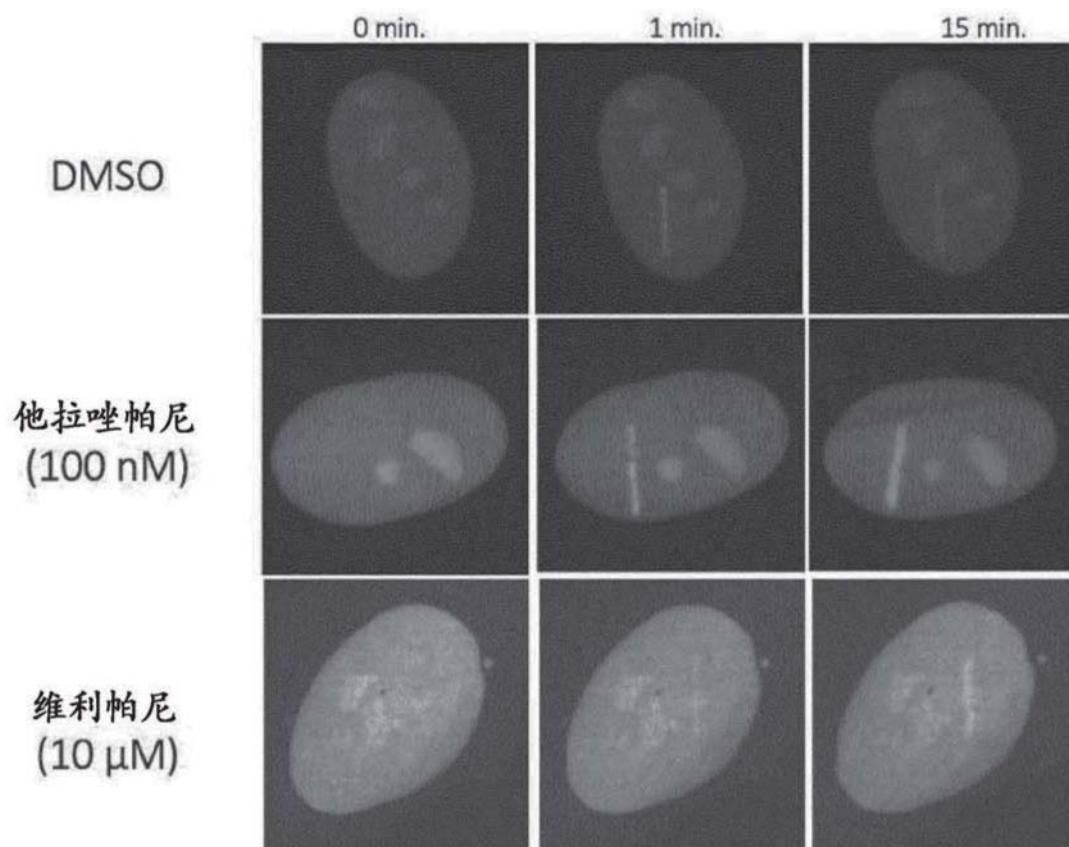


图3

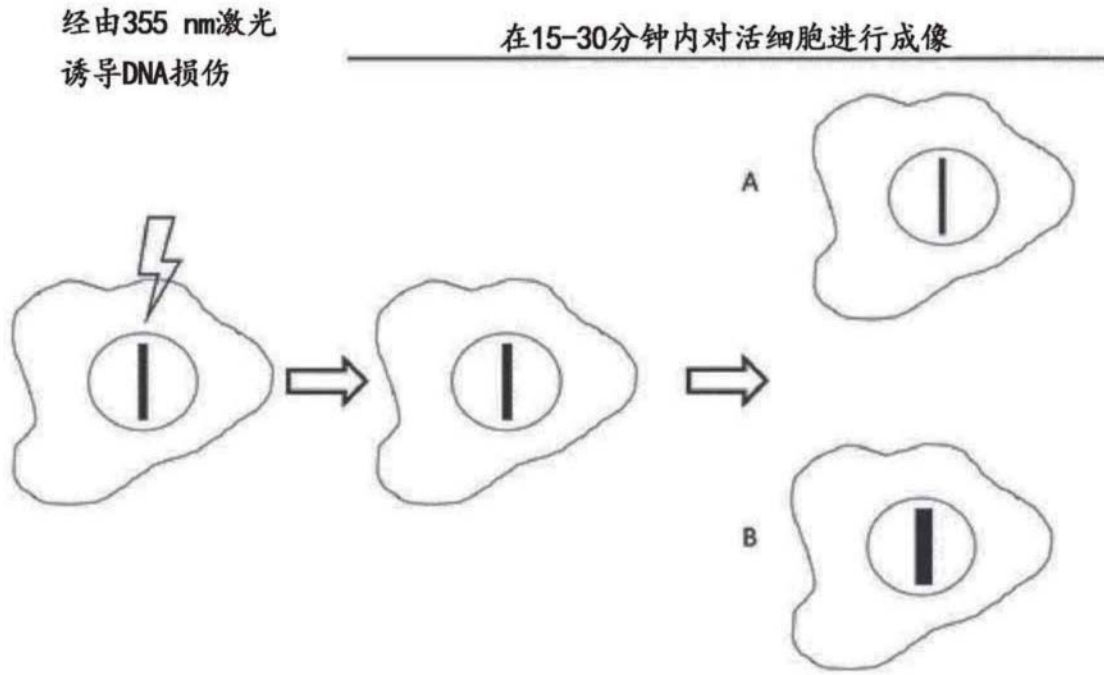


图4

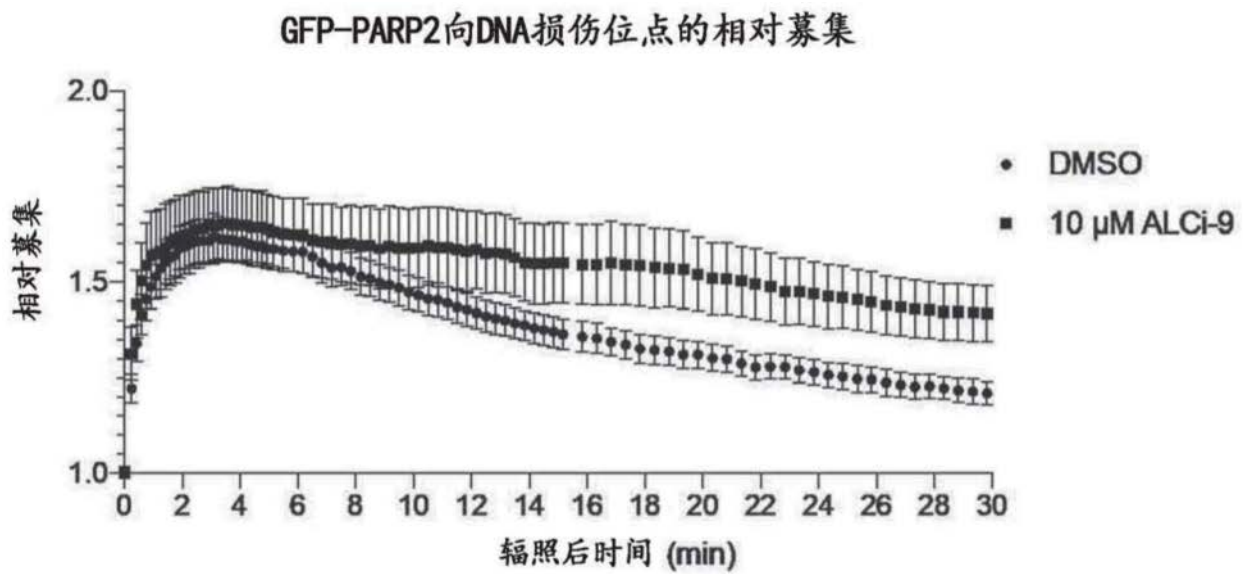


图5

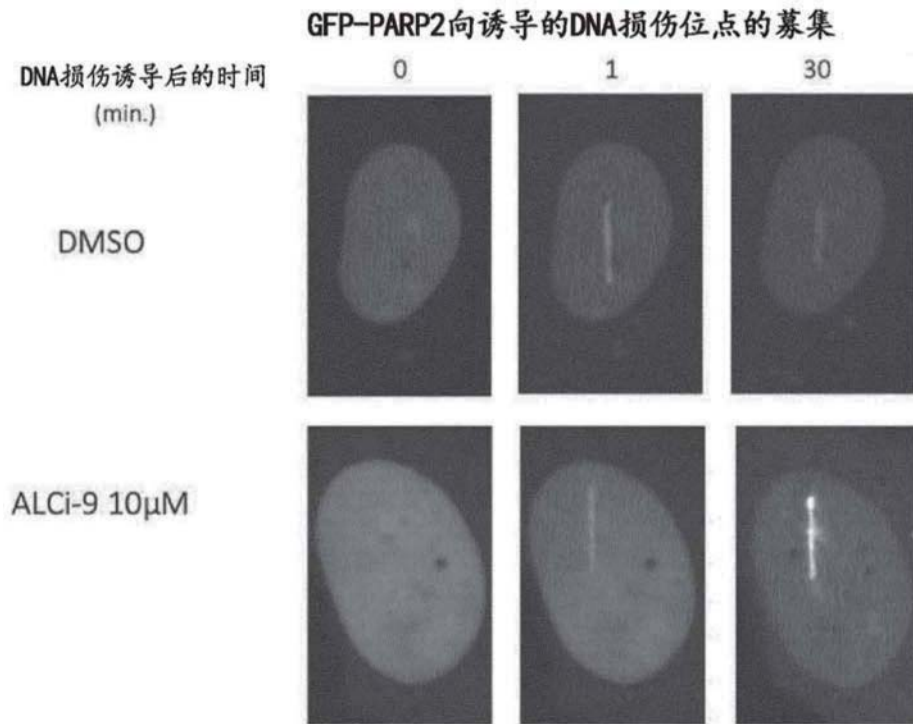


图6

在用PARPi与ALCi共处理后GFP-PARP2向DNA损伤位点的相对募集

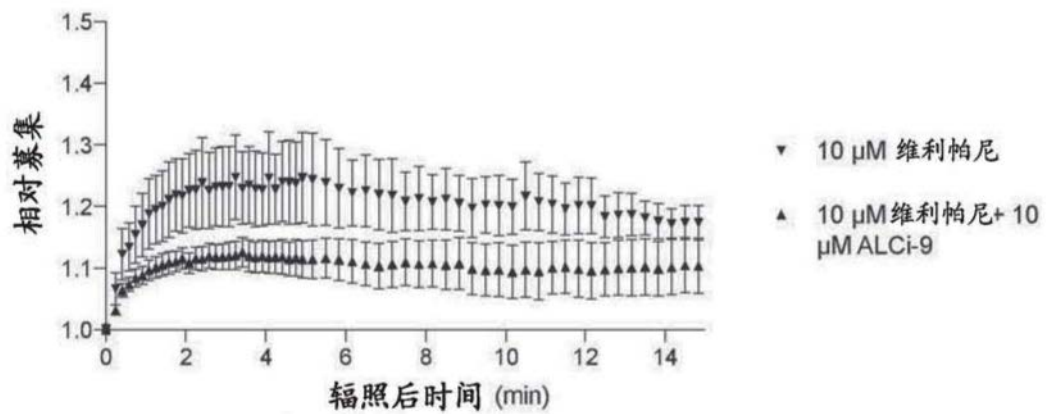


图7

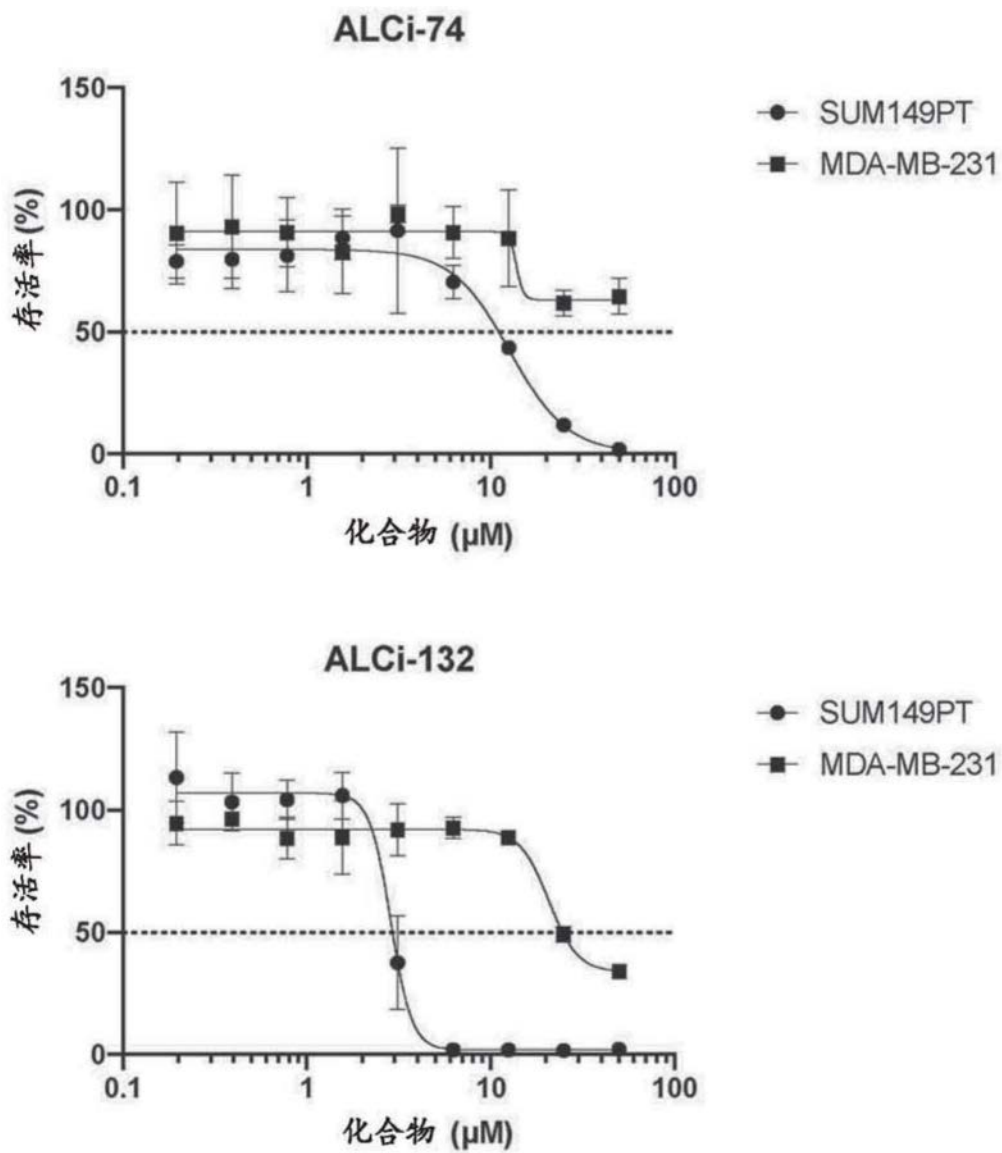


图8

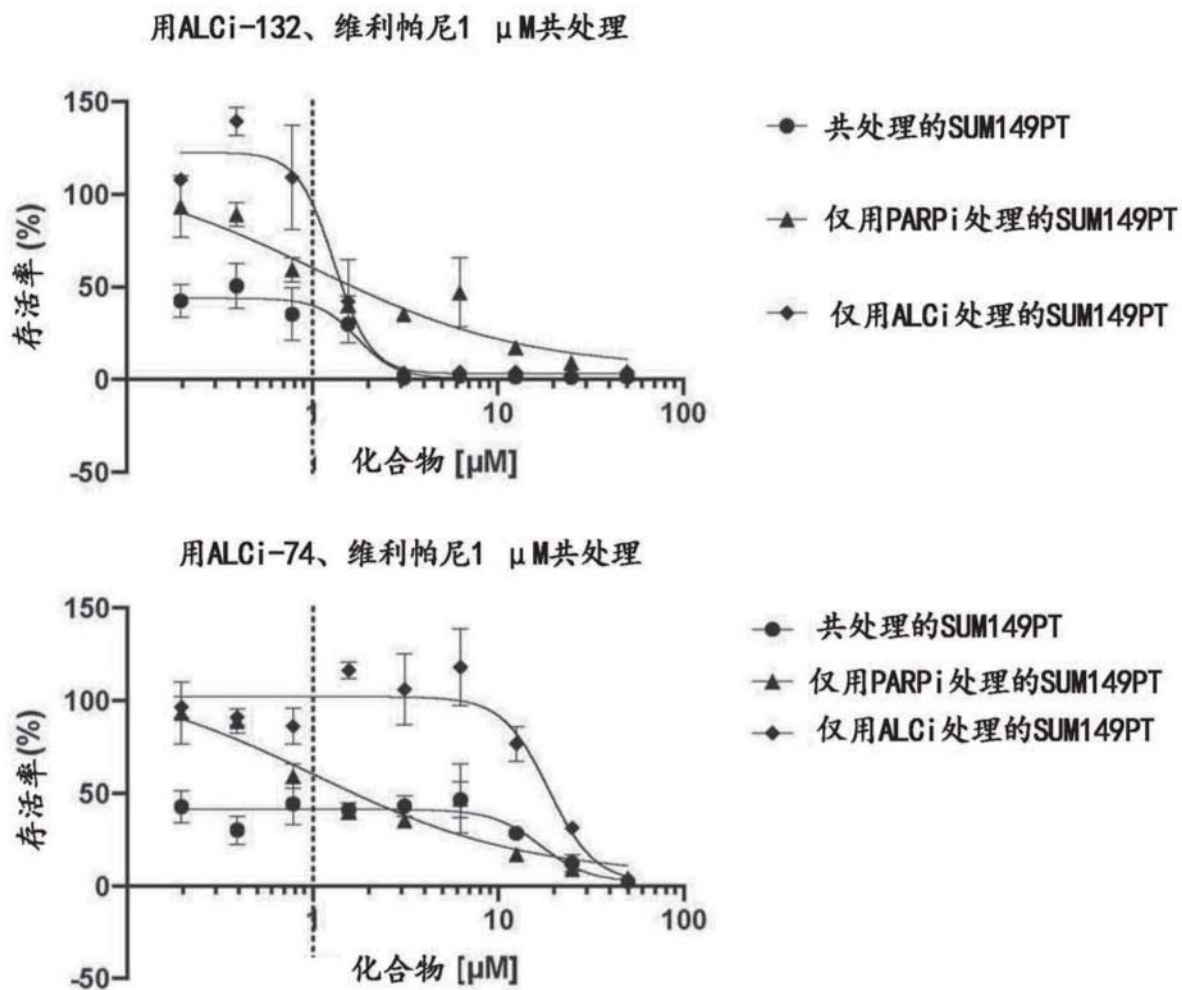


图9,第1部分

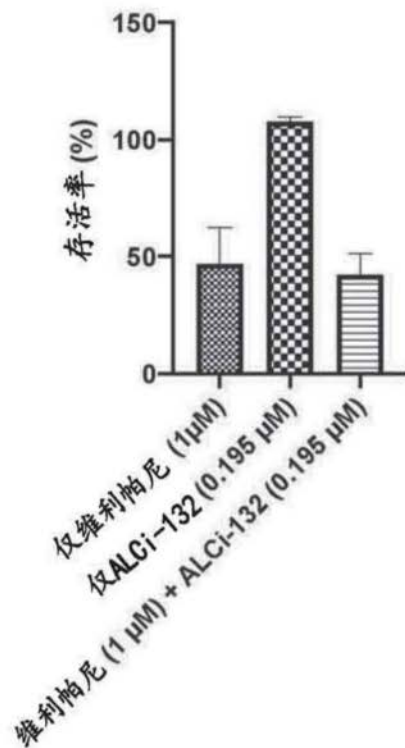
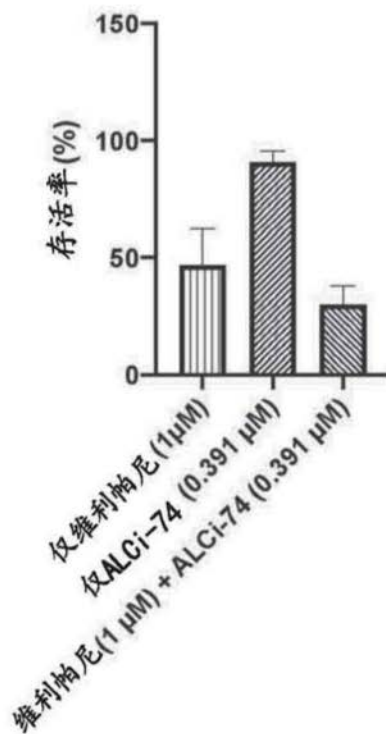
用维利帕尼 (1 μM) + ALCi-132 (0.195 μM) 共处理用维利帕尼 (1 μM) + ALCi-74 (0.391 μM) 共处理

图9,第2部分

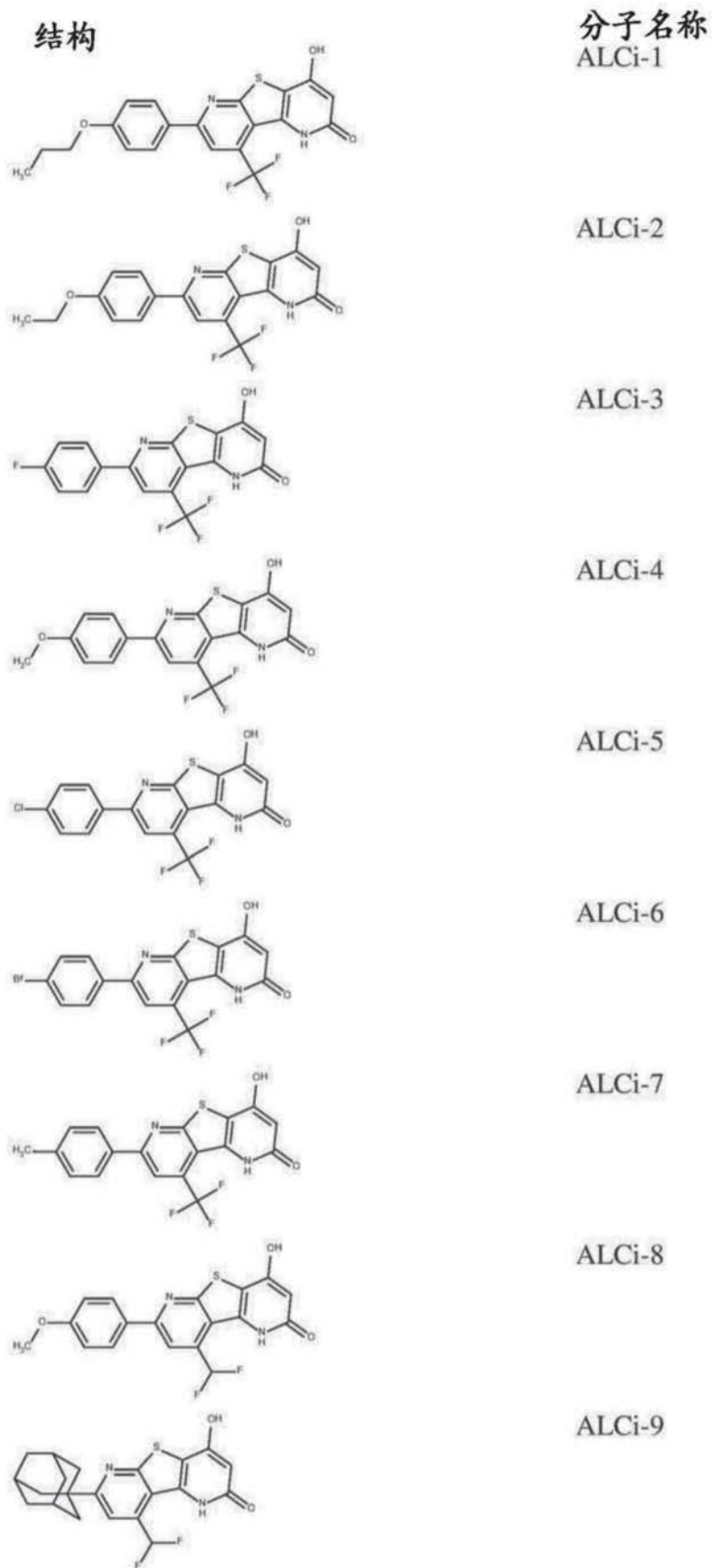


图10

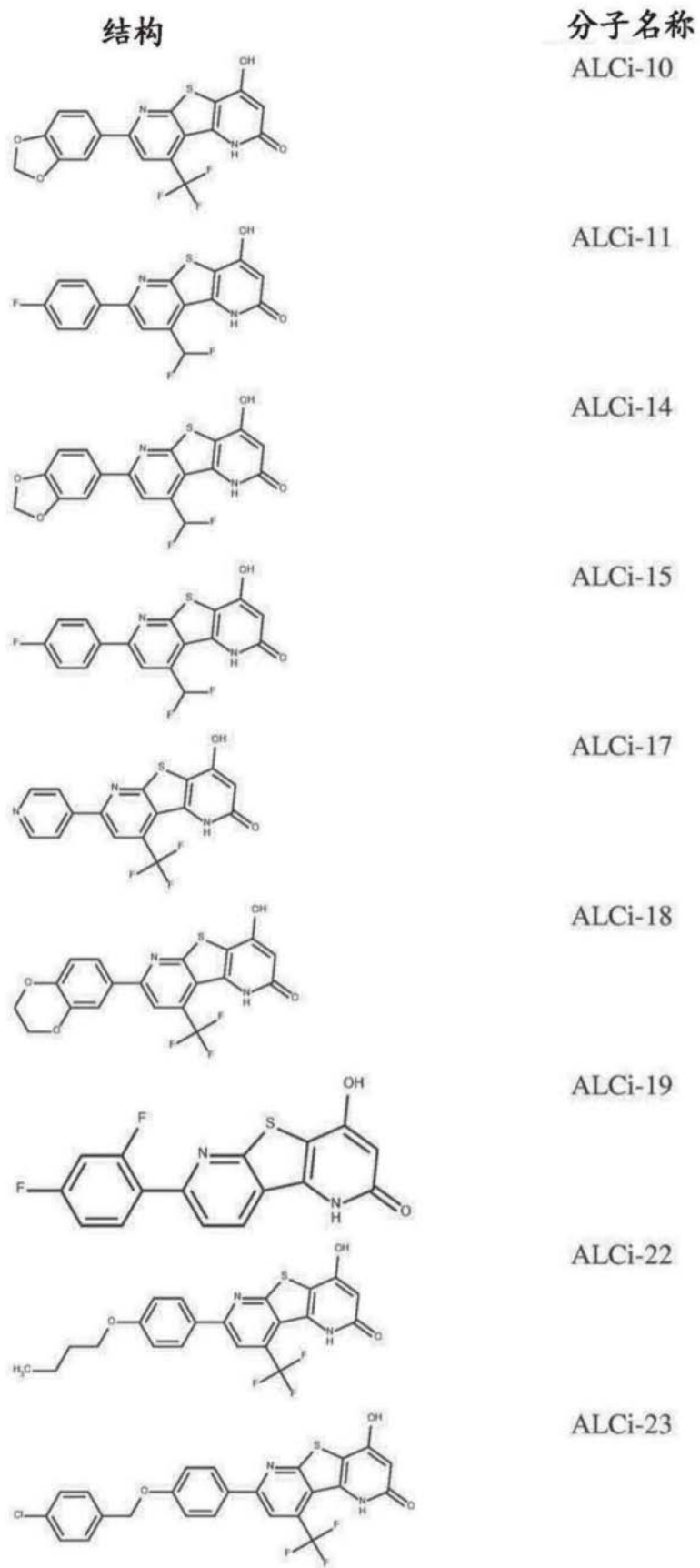


图10(续)

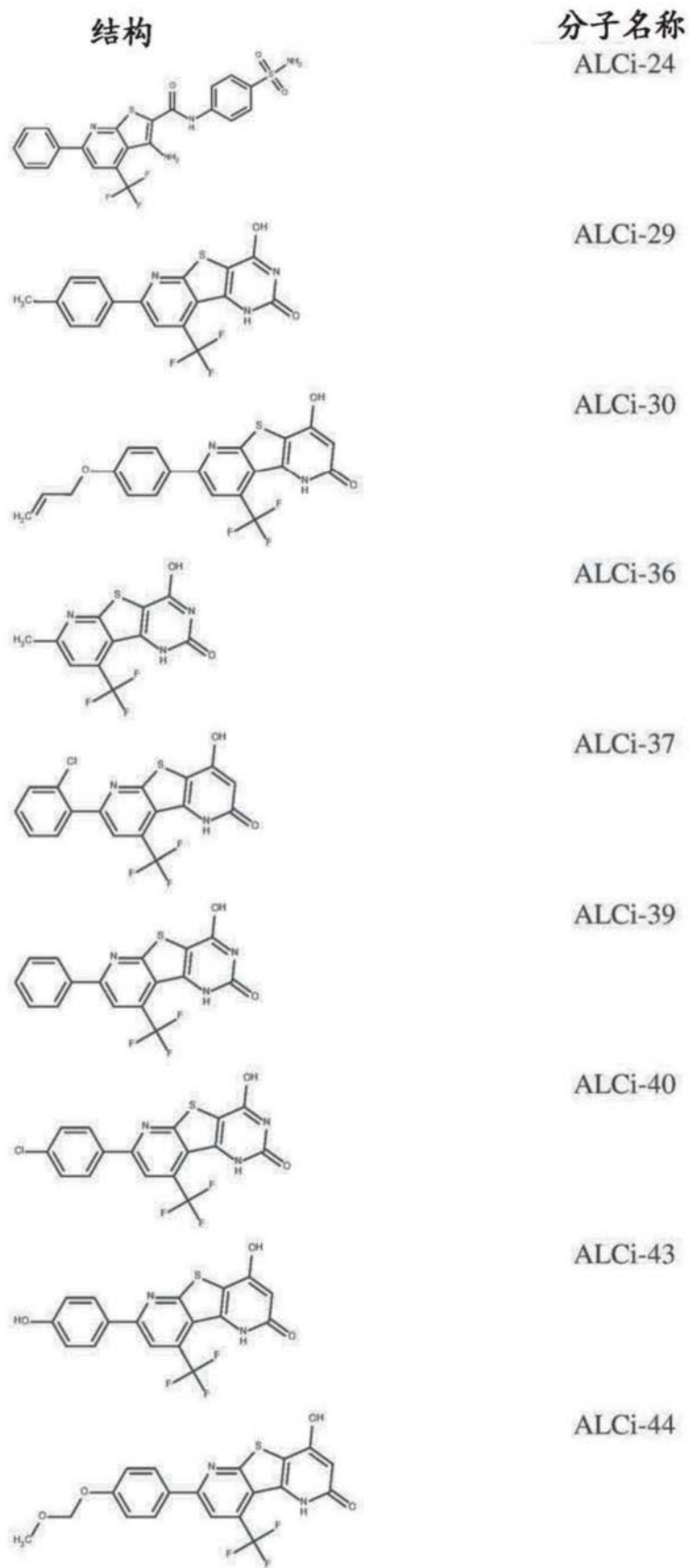


图10(续)

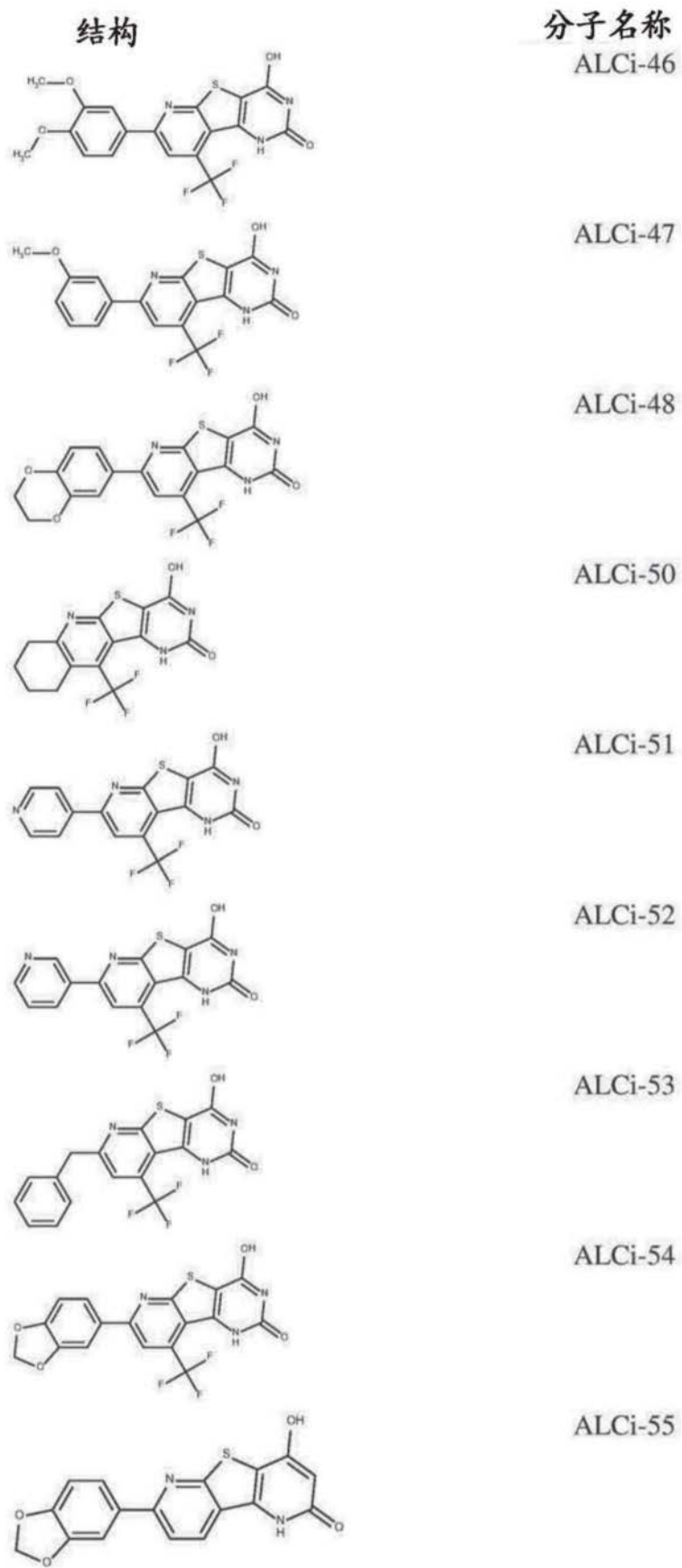


图10(续)

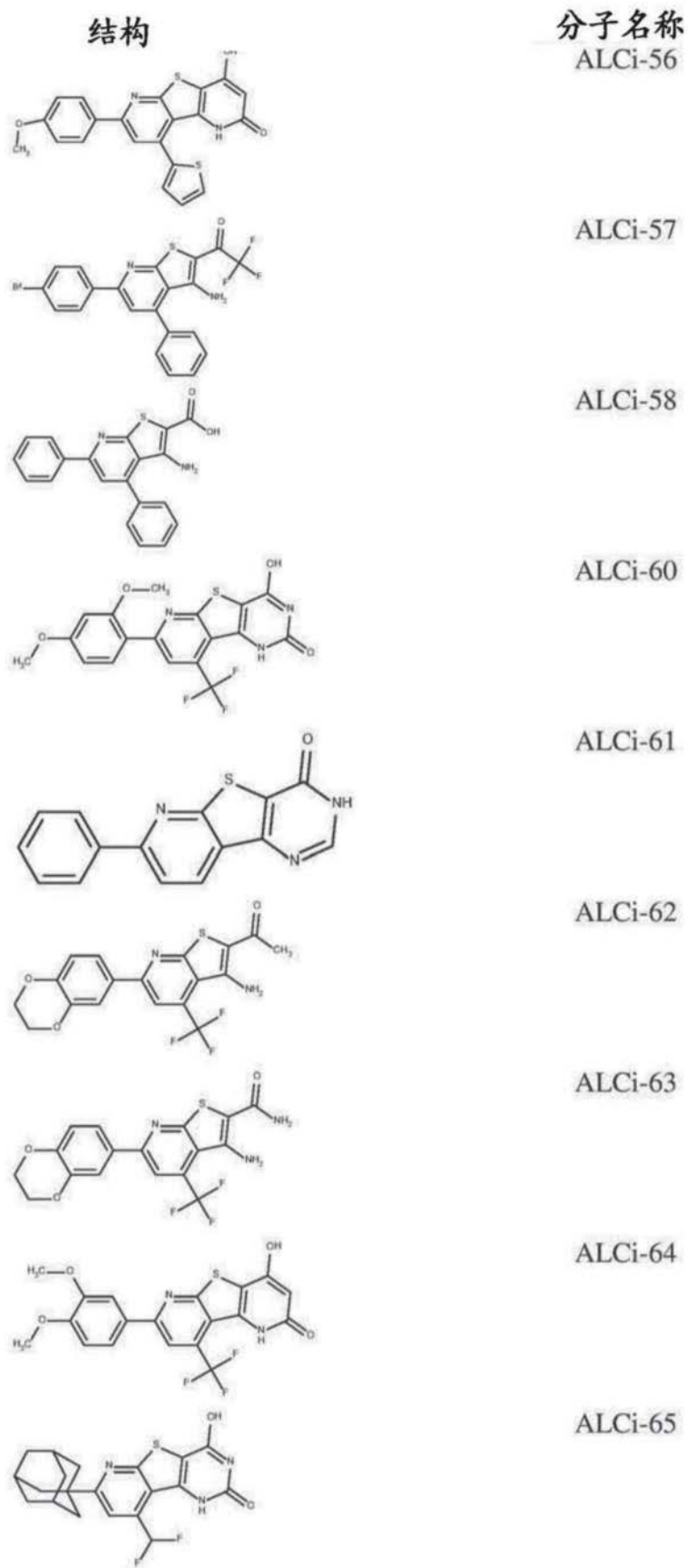


图10(续)

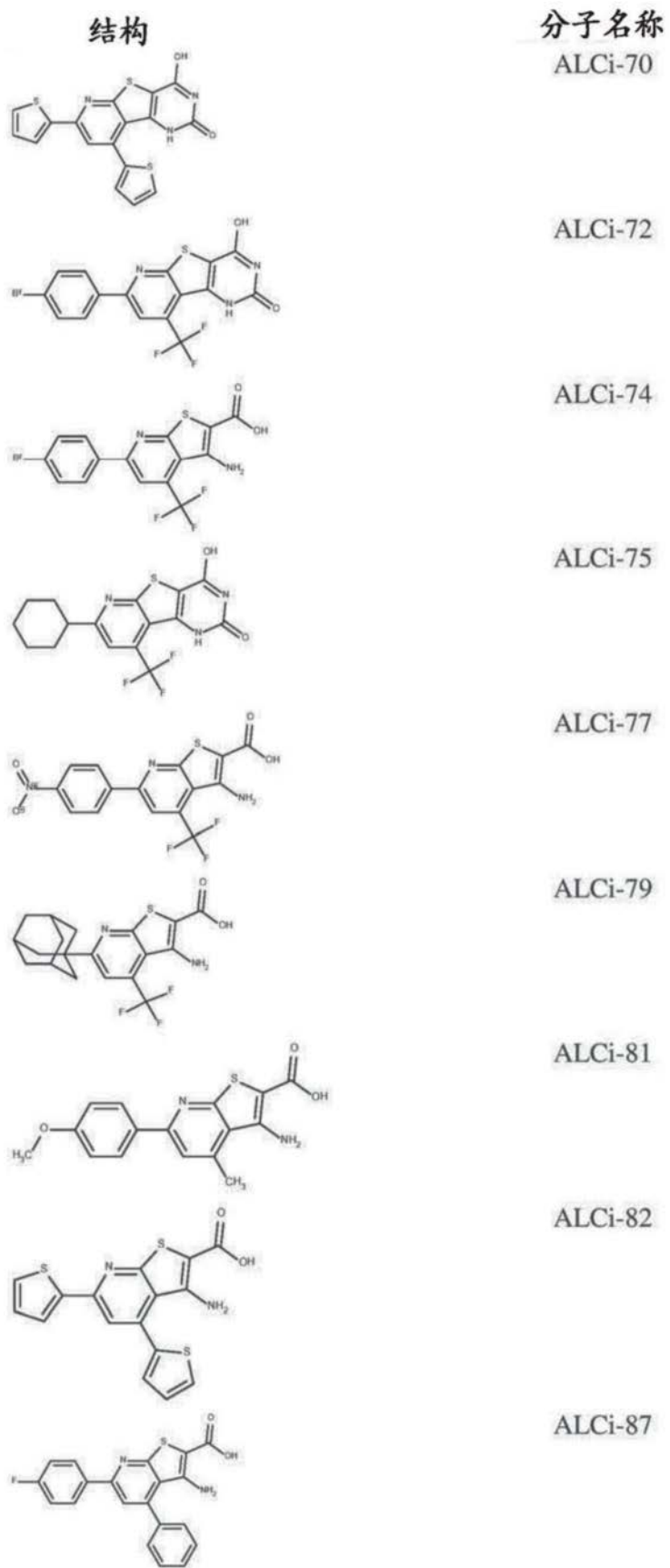


图10(续)

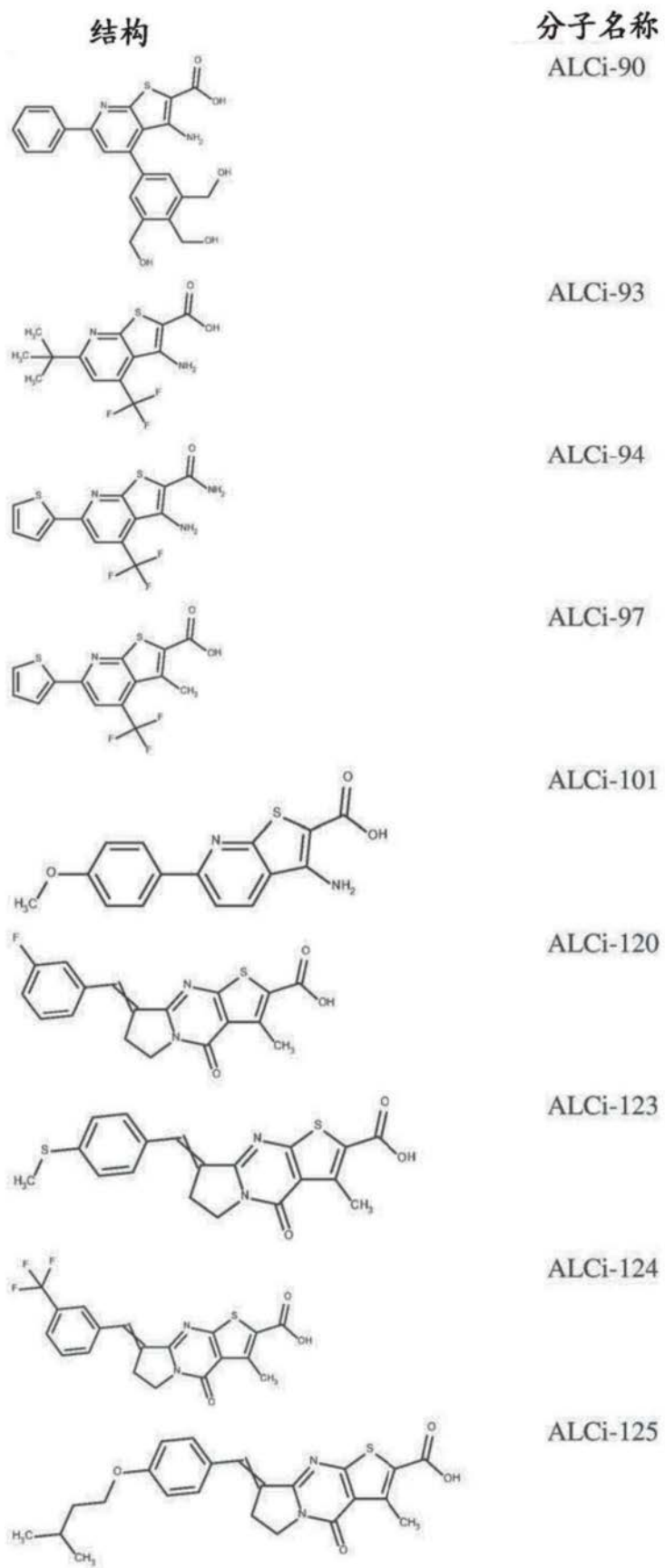


图10(续)

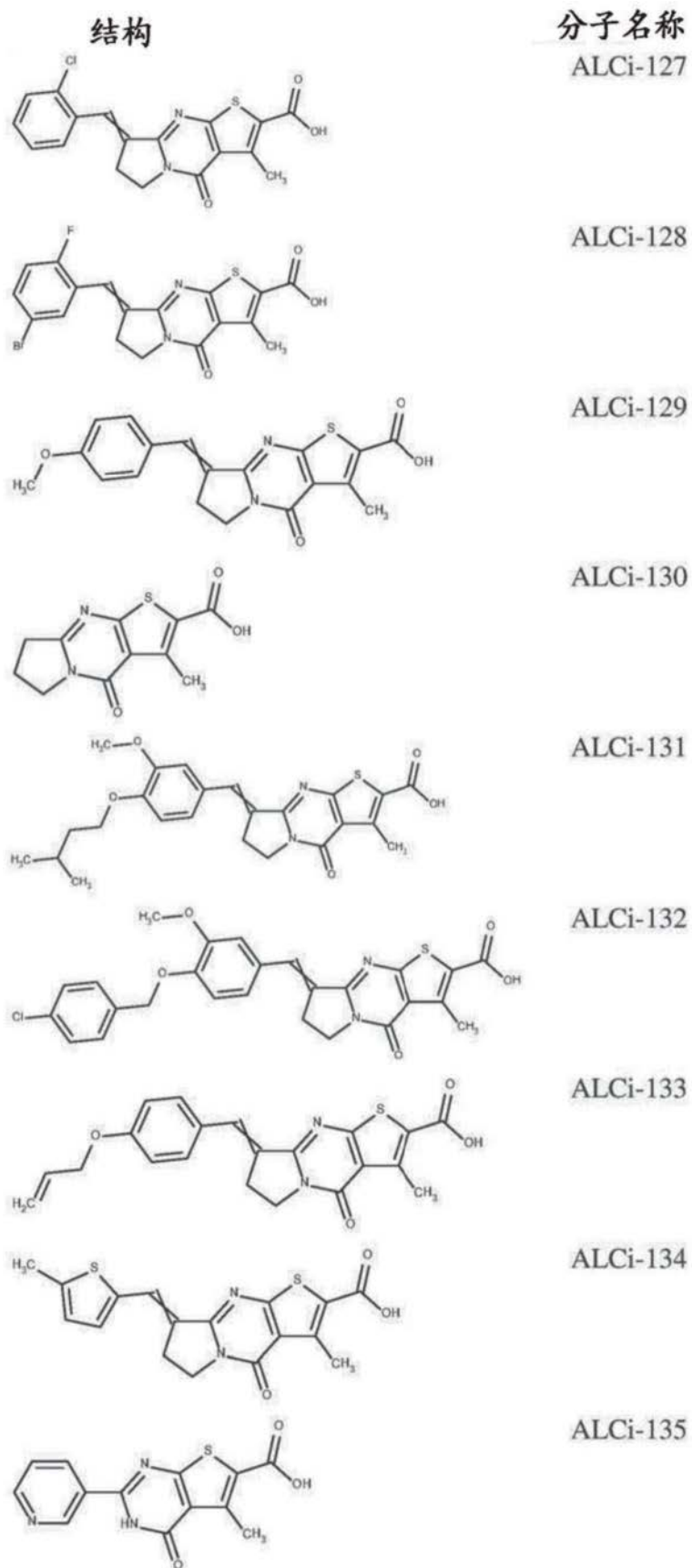


图10(续)

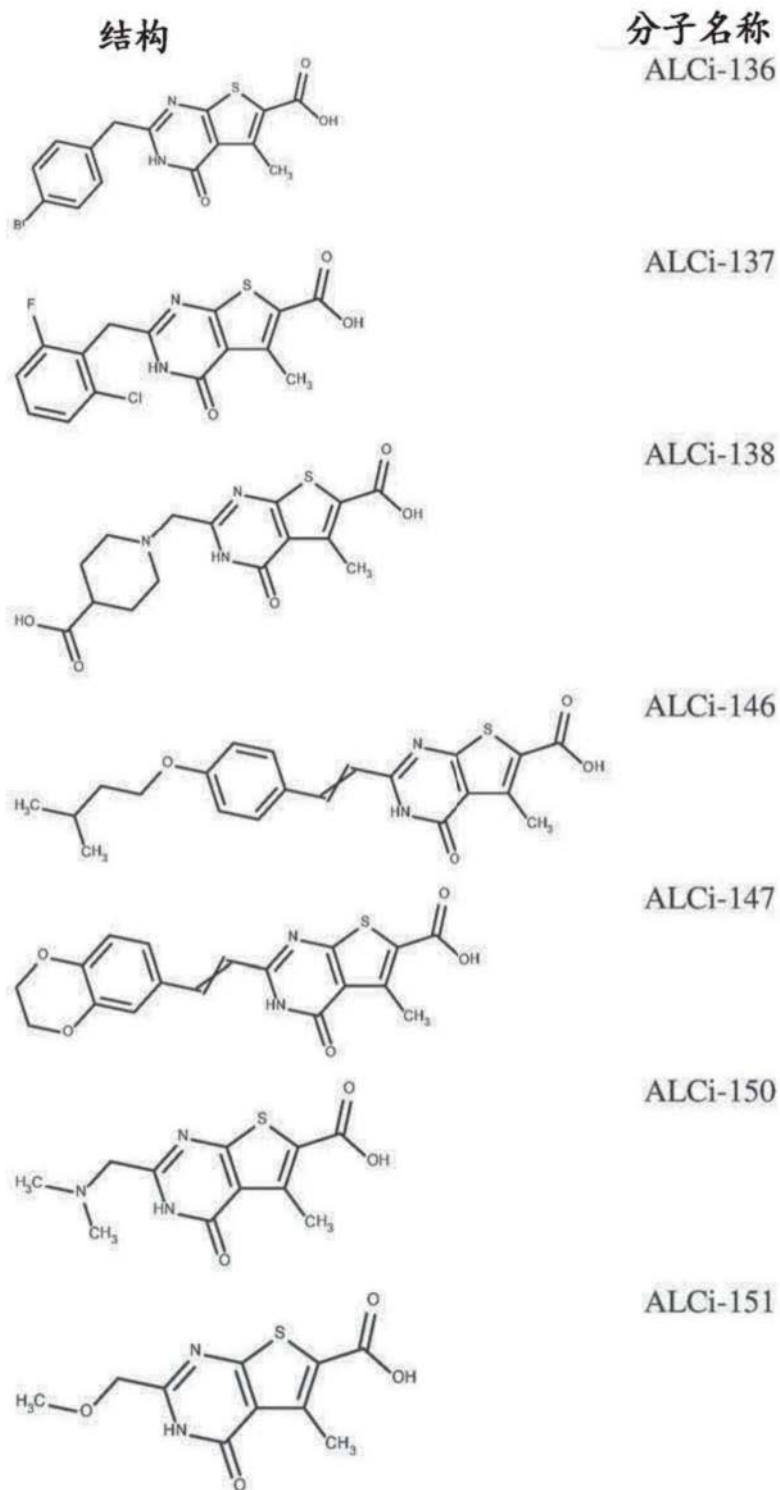


图10(续)

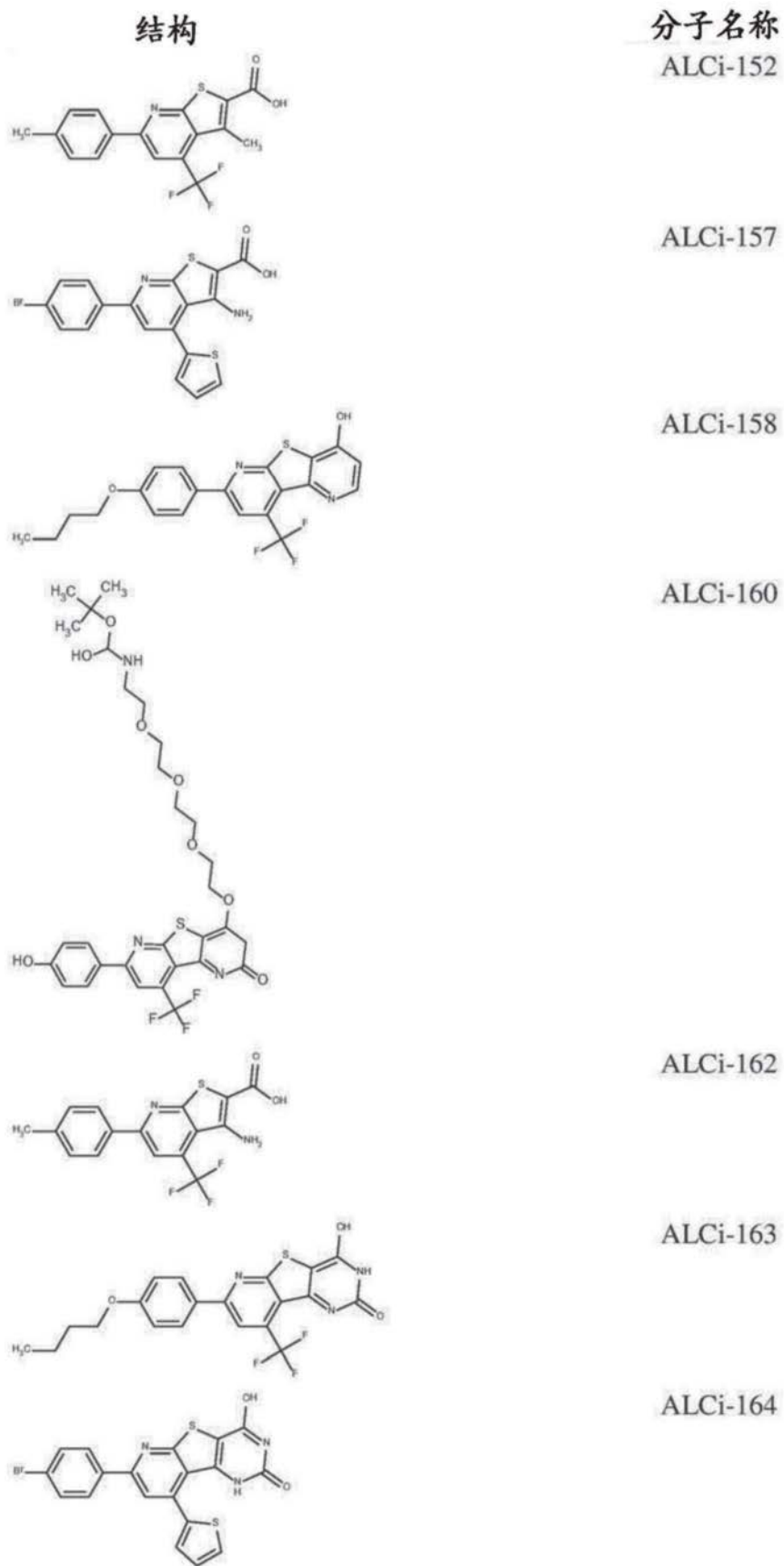


图10(续)

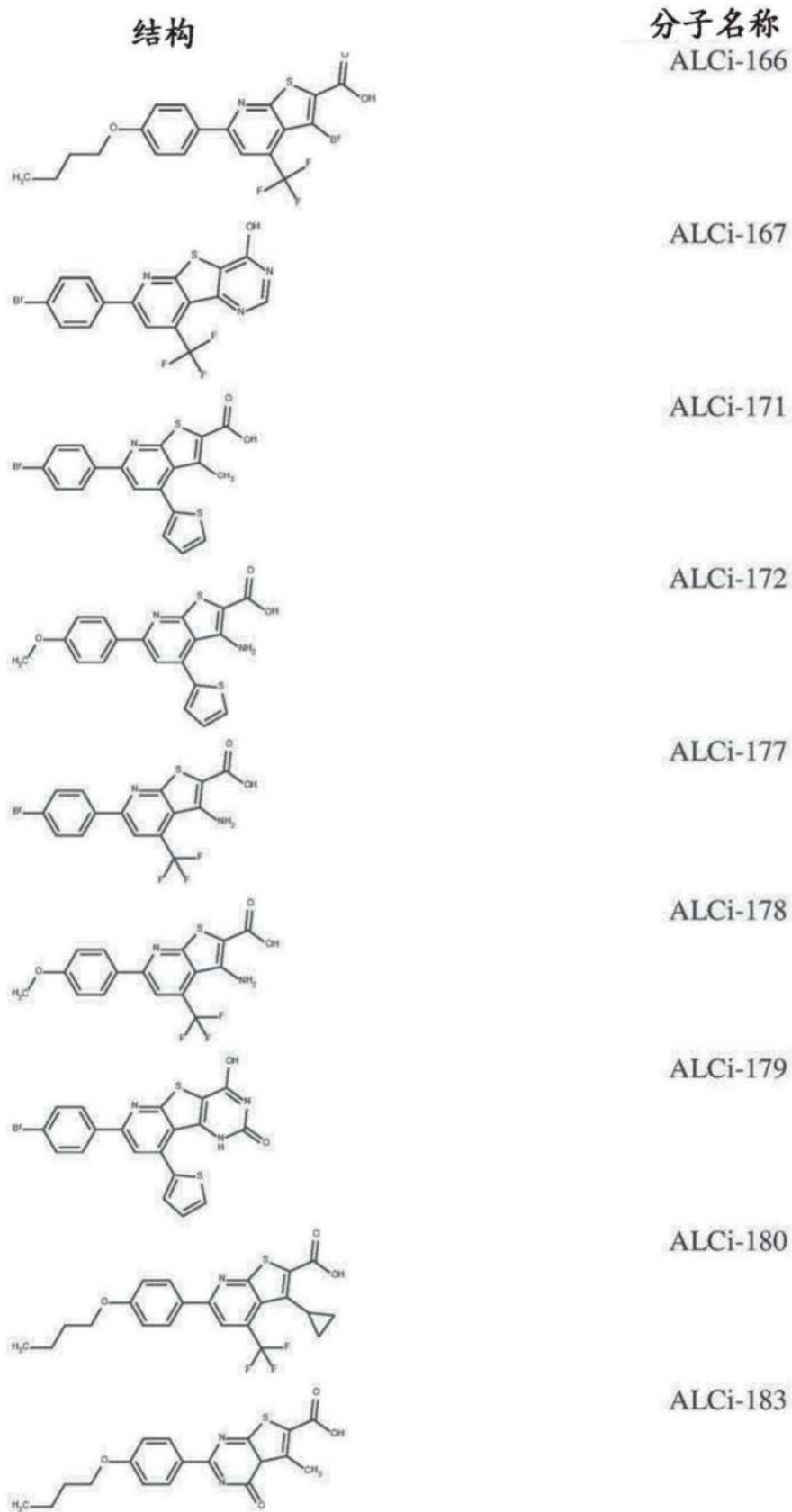


图10(续)

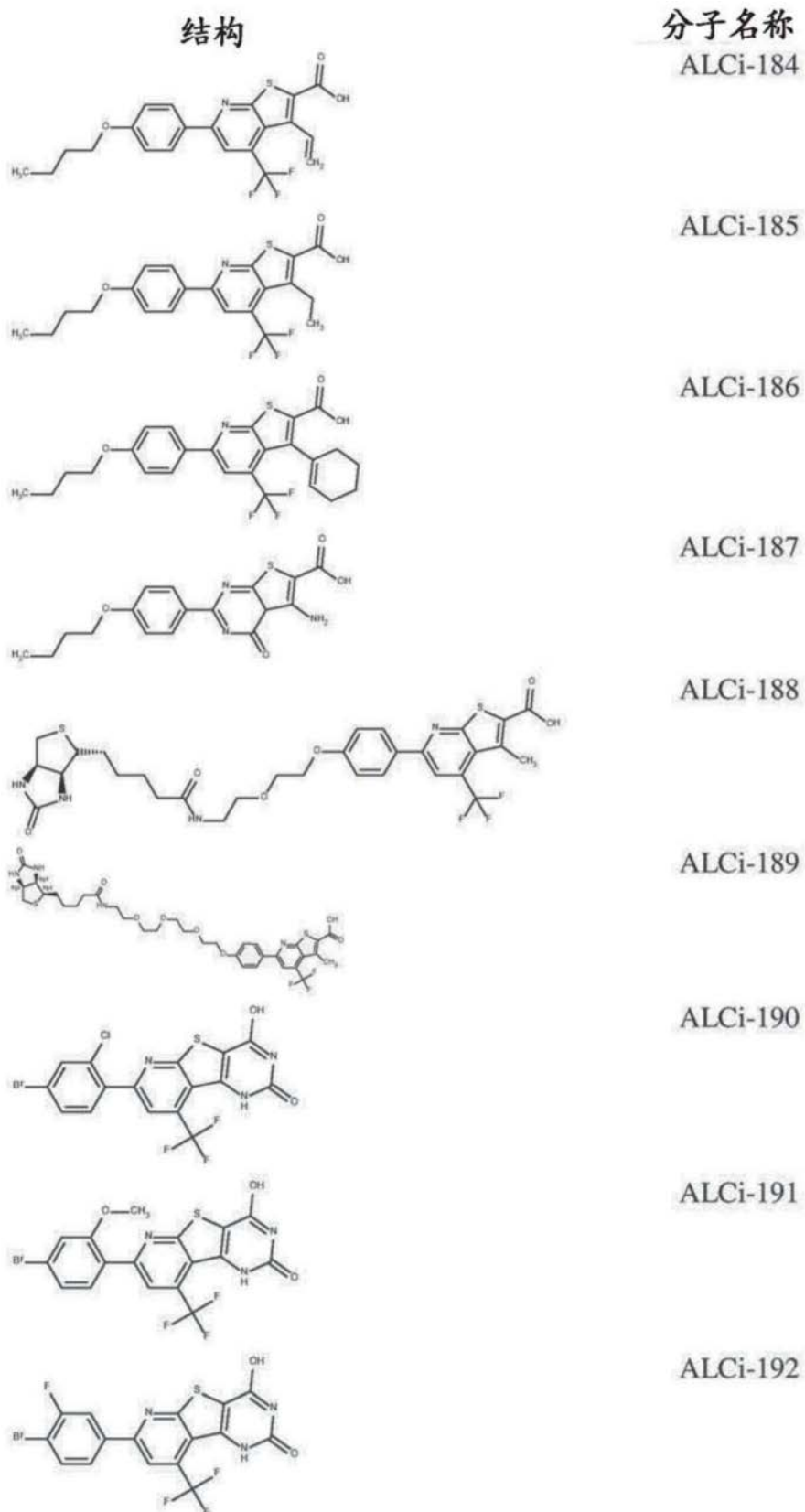


图10(续)

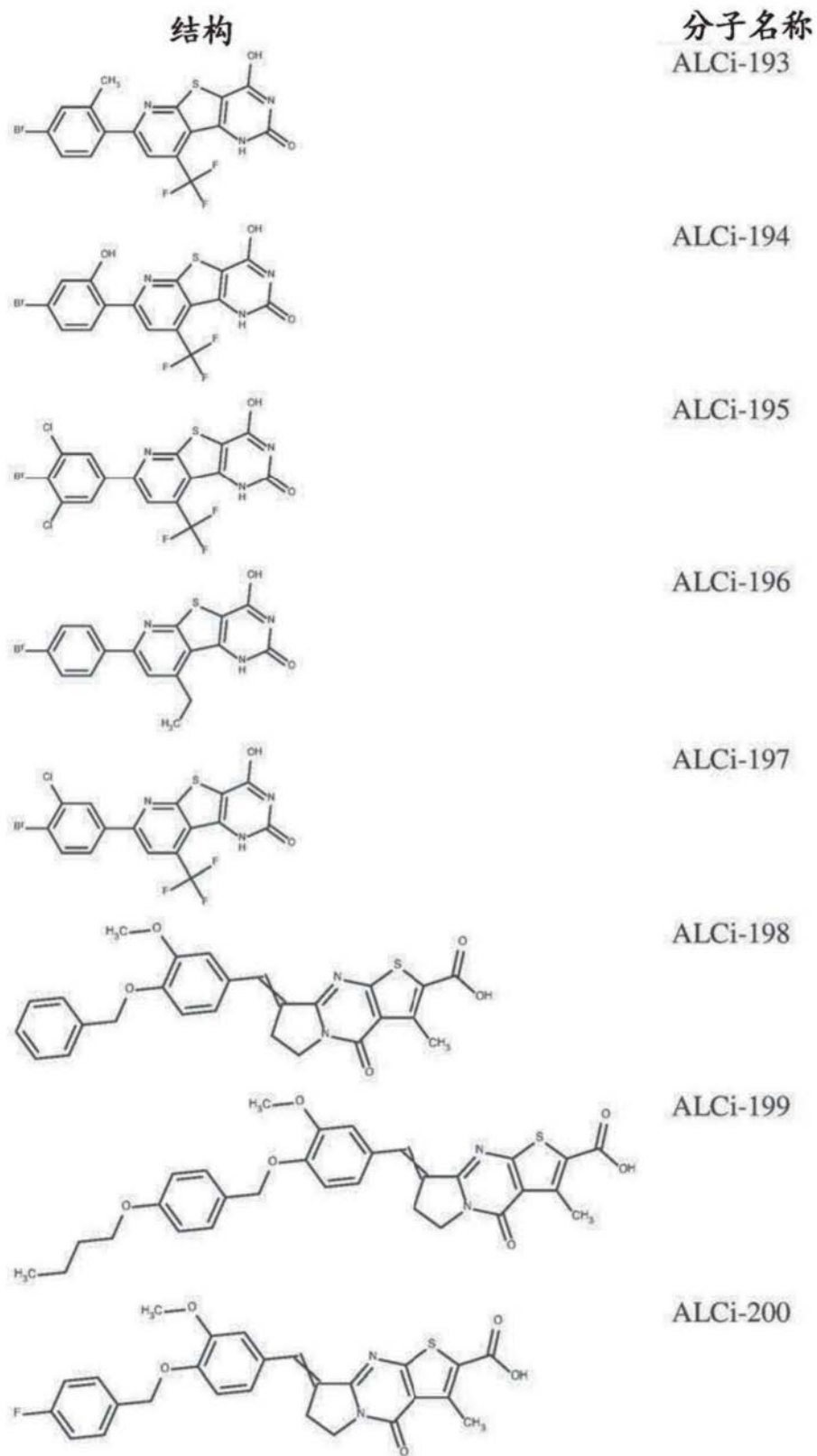


图10(续)

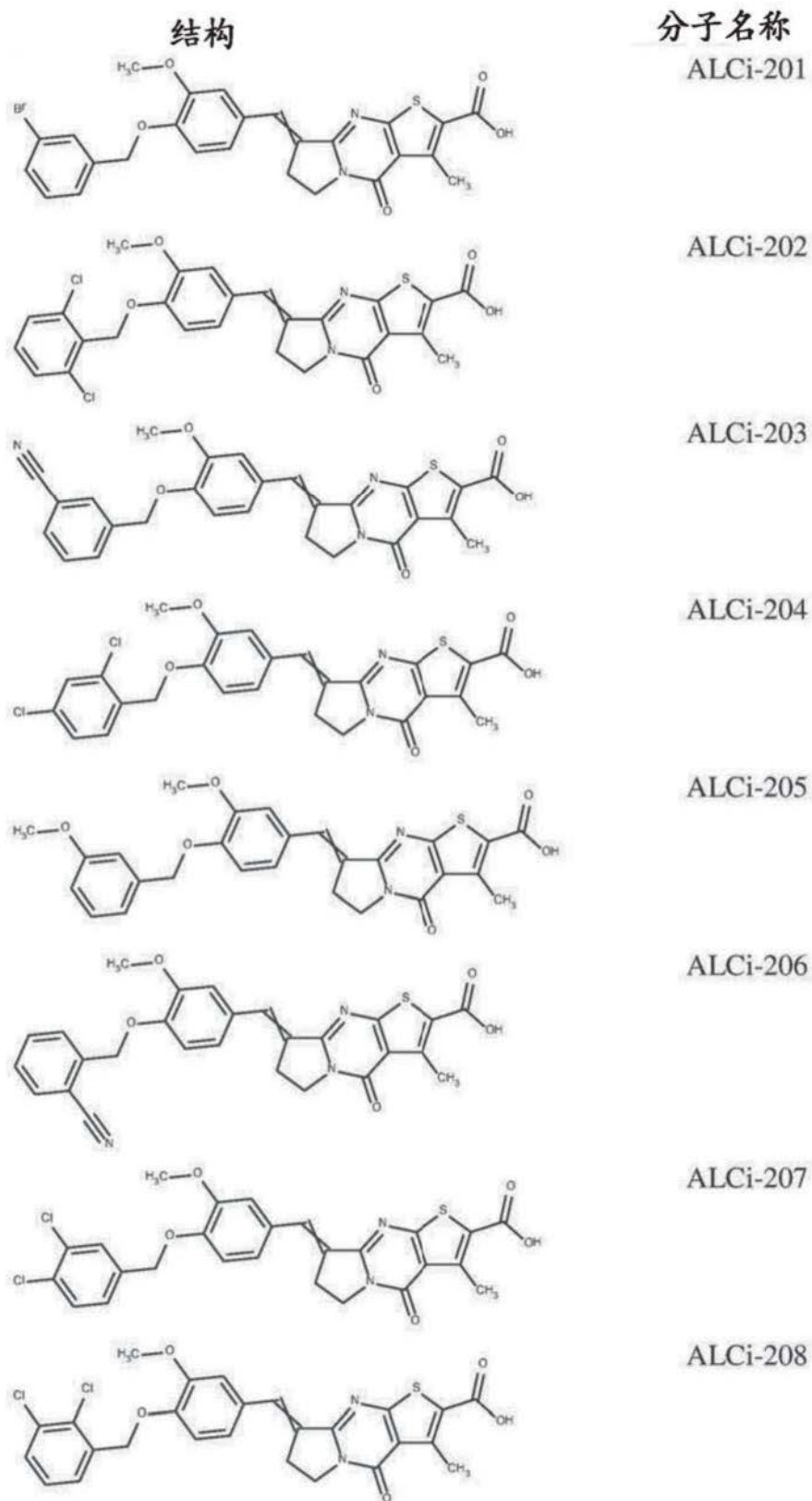


图10(续)

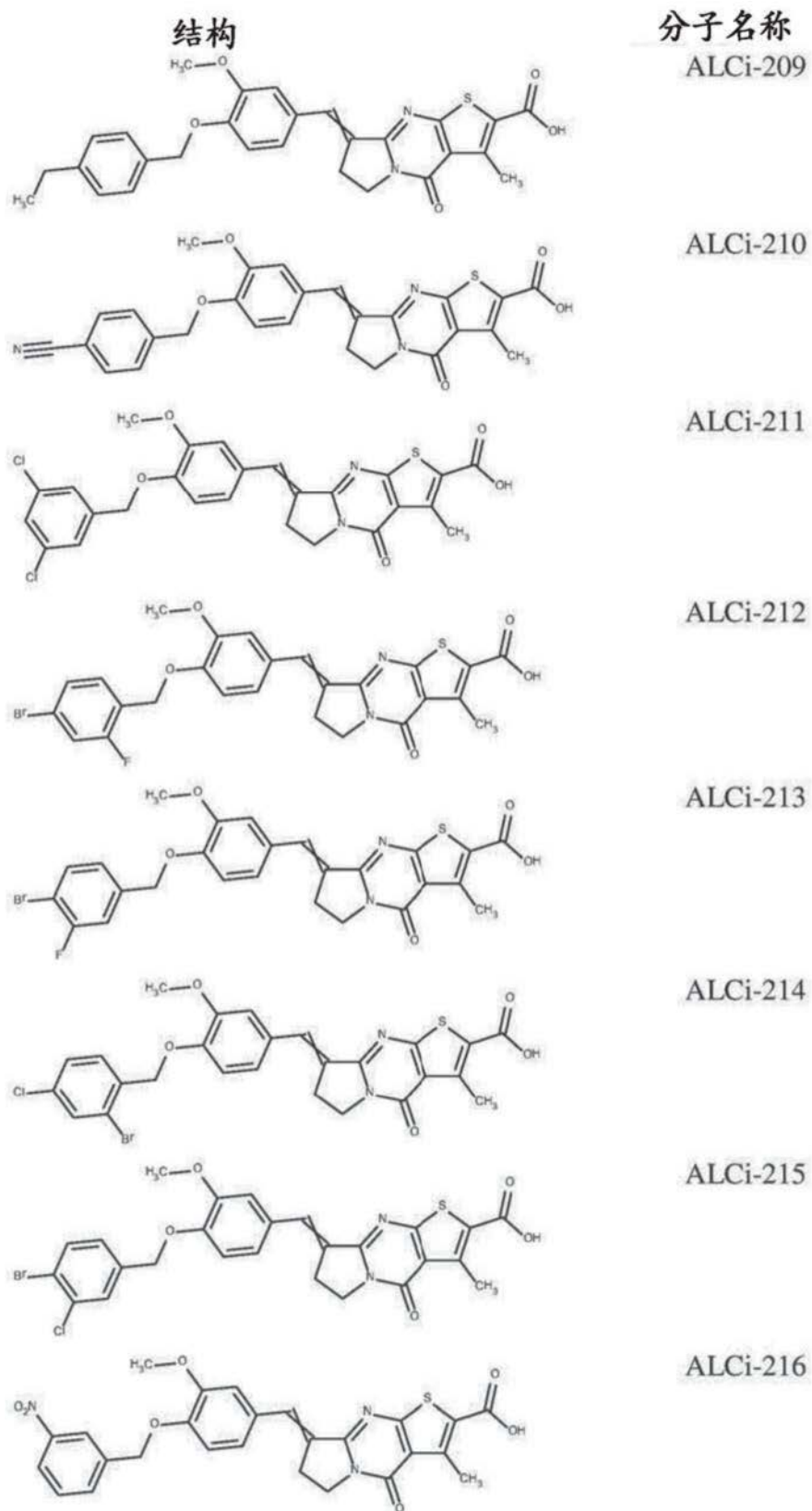


图10(续)

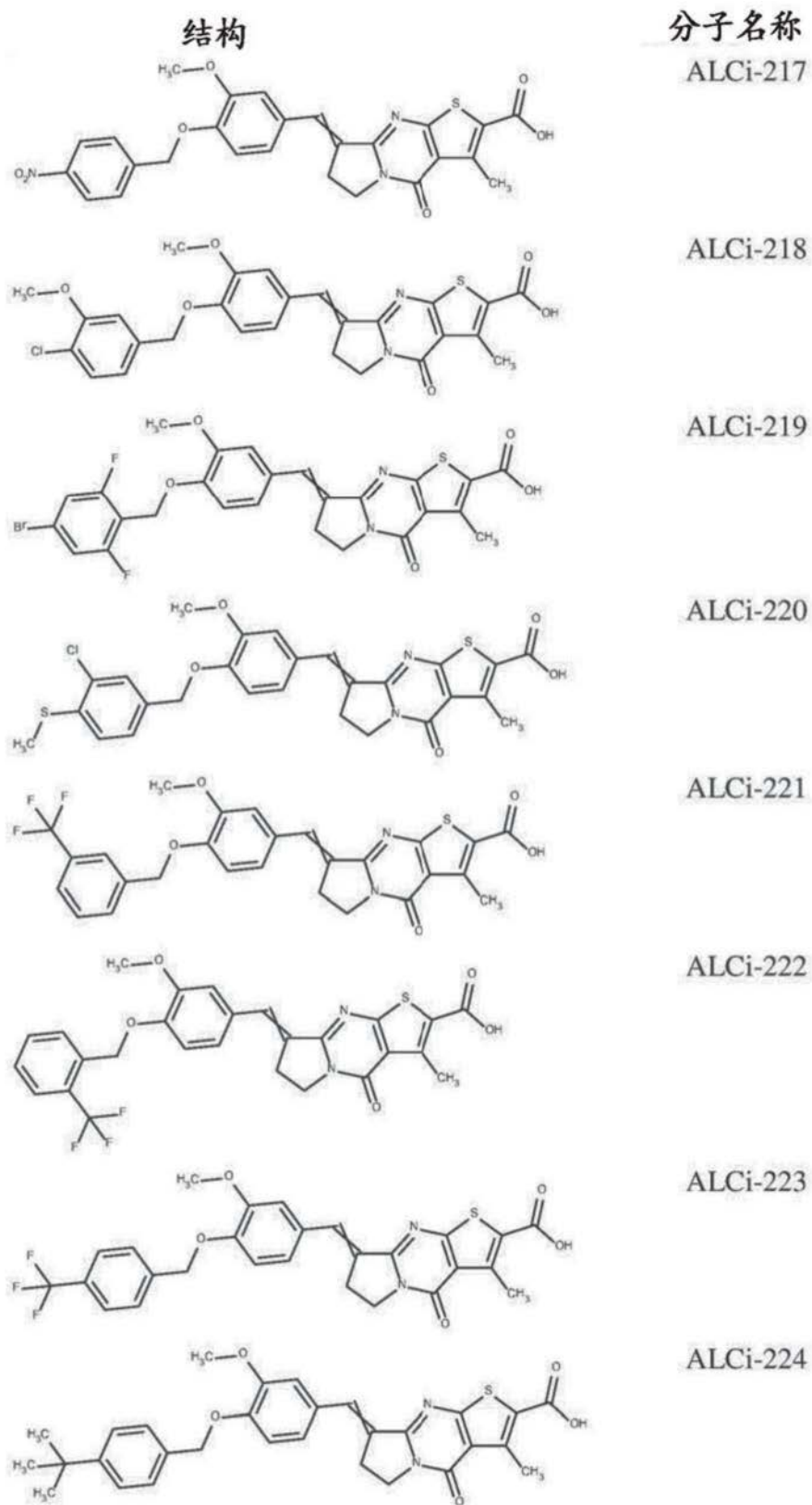


图10(续)

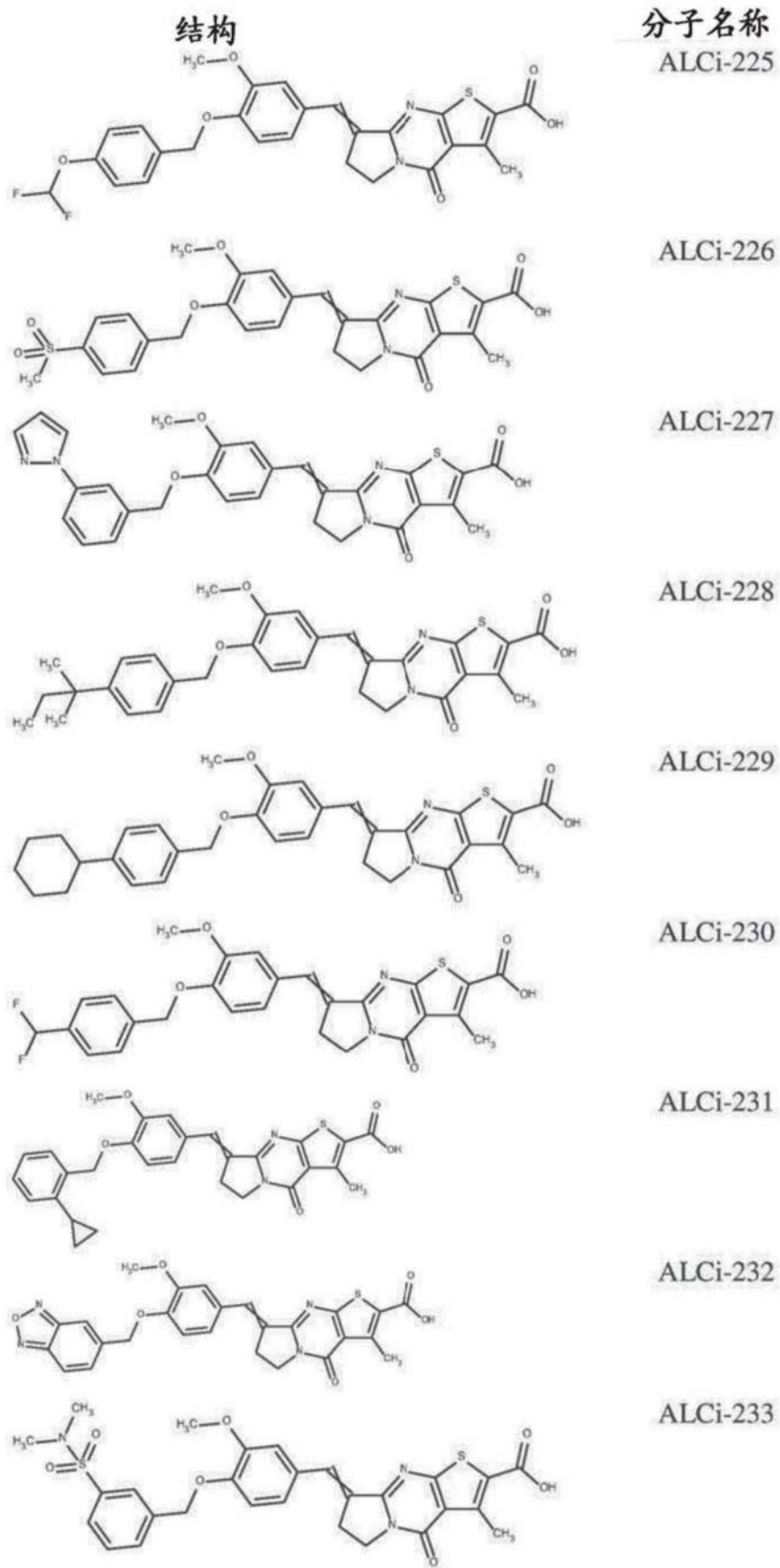


图10(续)

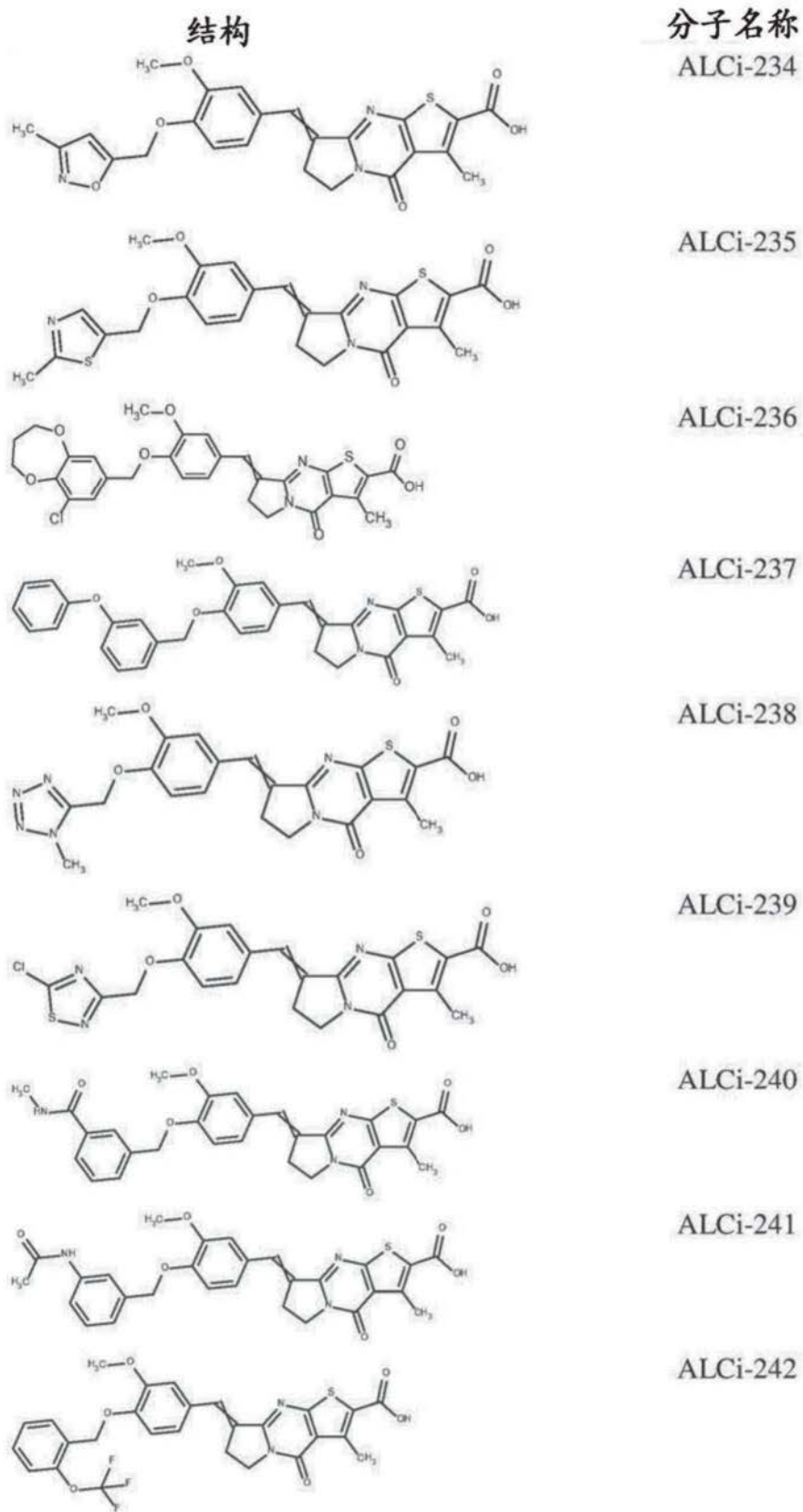


图10(续)

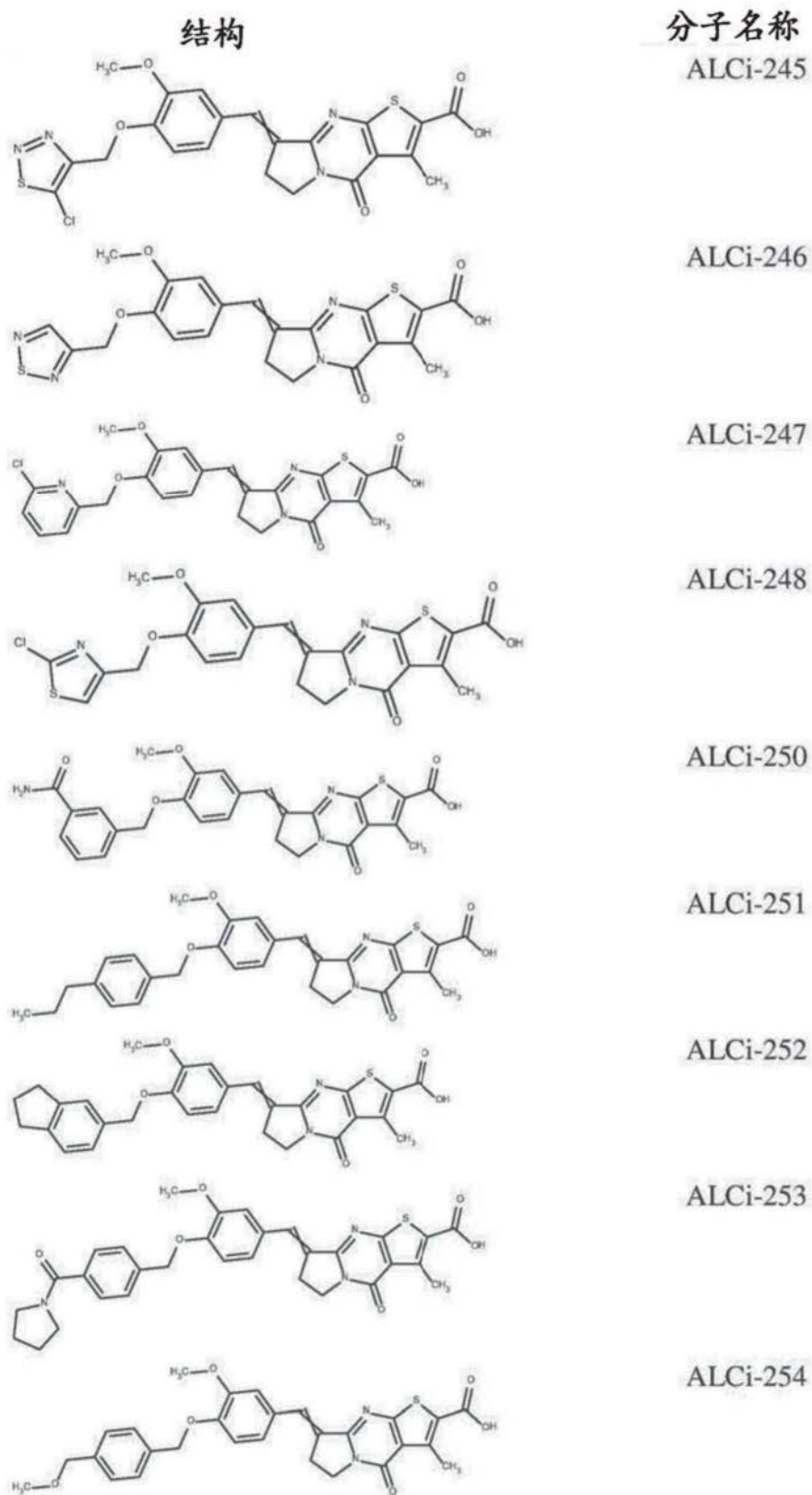


图10(续)

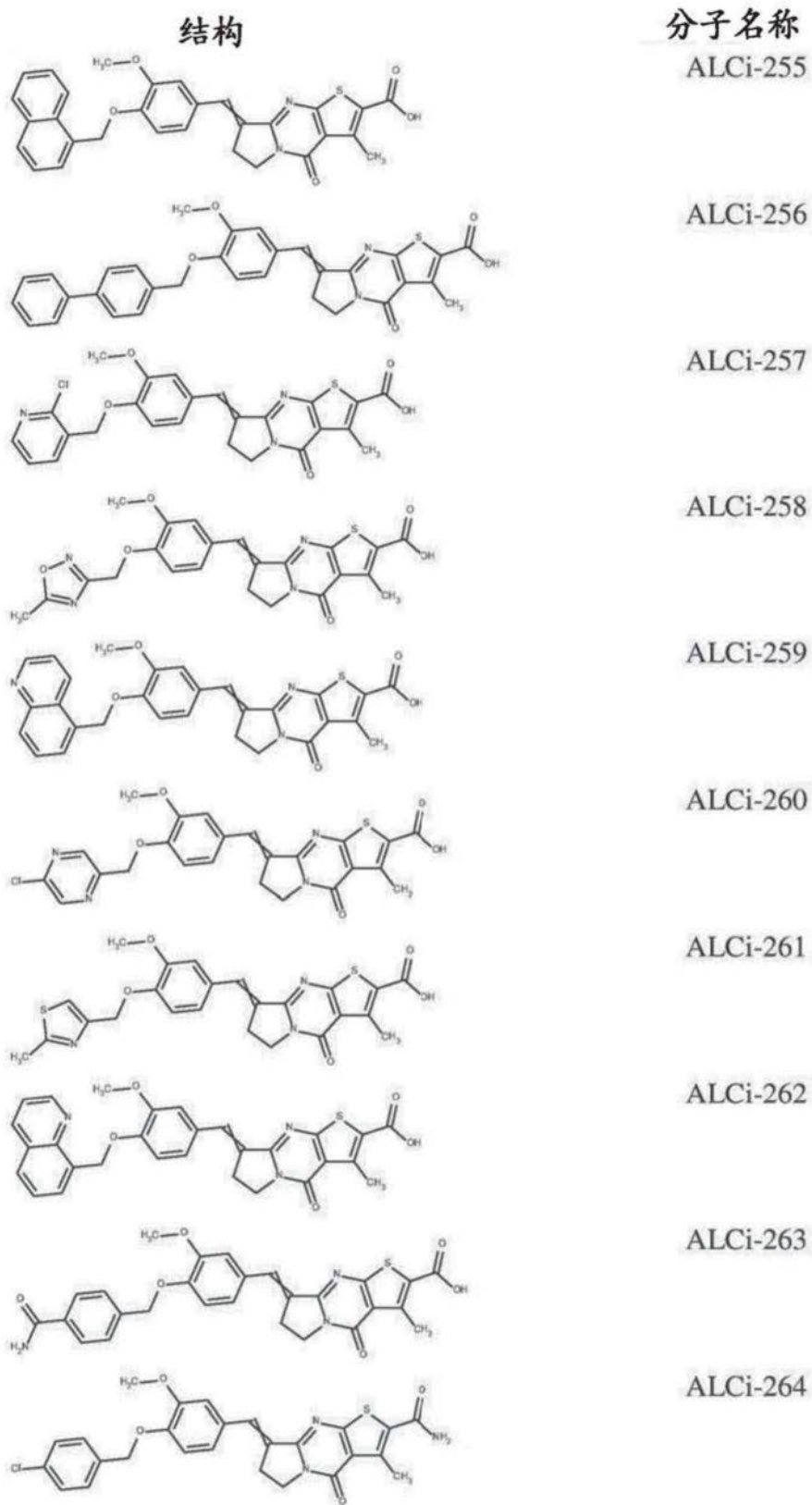


图10(续)

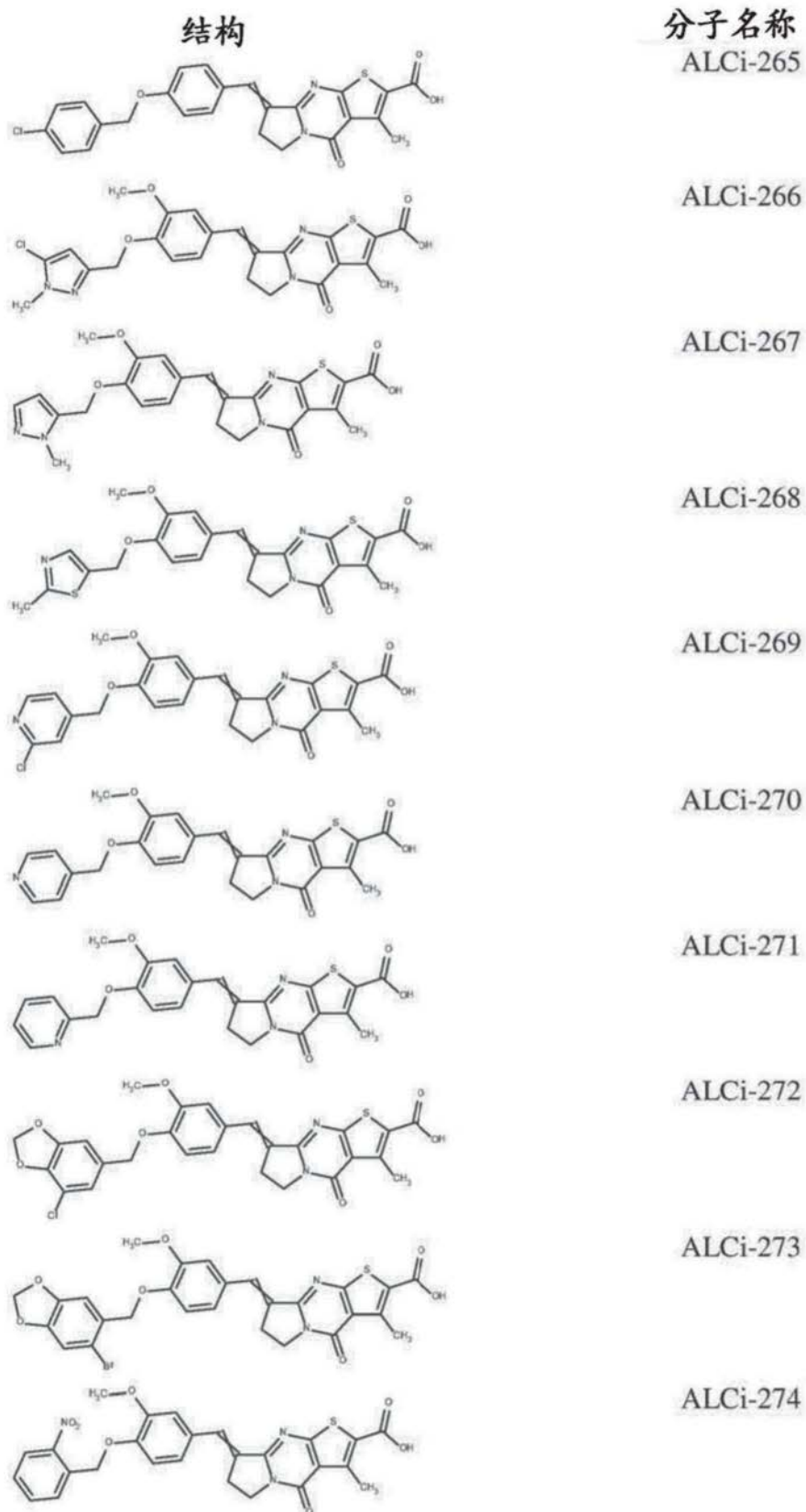


图10(续)

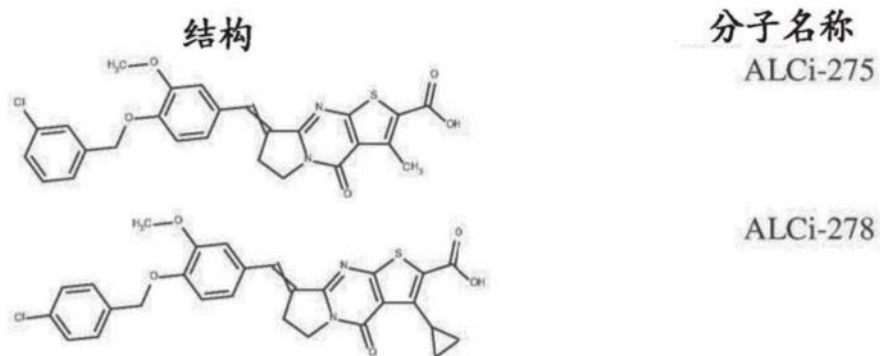


图10(续)

化合物代码	核小体重塑抑制IC ₅₀	化合物代码	核小体重塑抑制IC ₅₀
ALCi-1	+++	ALCi-65	++
ALCi-2	++	ALCi-70	+++
ALCi-3	++	ALCi-72	++
ALCi-4	++	ALCi-74	++
ALCi-5	++	ALCi-75	++
ALCi-6	+++	ALCi-77	+++
ALCi-7	++	ALCi-79	+++
ALCi-8	++	ALCi-81	++
ALCi-9	++	ALCi-82	++
ALCi-10	+++	ALCi-87	++
ALCi-11	++	ALCi-90	+
ALCi-14	++	ALCi-93	++
ALCi-15	++	ALCi-94	++
ALCi-17	++	ALCi-97	+
ALCi-18	++	ALCi-101	++
ALCi-19	+	ALCi-120	++
ALCi-22	+++	ALCi-123	+++
ALCi-23	+++	ALCi-124	++
ALCi-24	++	ALCi-125	+++
ALCi-29	+++	ALCi-127	++
ALCi-30	+++	ALCi-128	+++
ALCi-36	+	ALCi-129	+
ALCi-37	++	ALCi-130	+++
ALCi-39	+++	ALCi-131	++
ALCi-40	++	ALCi-132	+++
ALCi-43	++	ALCi-133	++
ALCi-44	++	ALCi-134	++
ALCi-46	+	ALCi-135	+
ALCi-47	++	ALCi-136	++
ALCi-48	+	ALCi-137	+
ALCi-50	+	ALCi-146	+++
ALCi-51	+	ALCi-147	++
ALCi-52	+	ALCi-149	+++
ALCi-53	+	ALCi-150	+++
ALCi-54	++	ALCi-151	+
ALCi-55	++	ALCi-152	++
ALCi-56	+++	ALCi-157	++
ALCi-57	++	ALCi-158	+++
ALCi-58	++	ALCi-160	++
ALCi-60	++	ALCi-162	+
ALCi-61	+	ALCi-163	+++
ALCi-62	++	ALCi-164	+++
ALCi-63	++	ALCi-166	+++
ALCi-64	++	ALCi-167	++

图11

化合物代码	核小体重塑抑制IC ₅₀	化合物代码	核小体重塑抑制IC ₅₀
ALCi-171	+++	ALCi-222	+++
ALCi-172	++	ALCi-223	+++
ALCi-177	++	ALCi-224	+++
ALCi-178	+	ALCi-225	+++
ALCi-179	++	ALCi-226	++
ALCi-180	+++	ALCi-227	+++
ALCi-183	++	ALCi-228	+++
ALCi-184	+++	ALCi-229	+++
ALCi-185	+++	ALCi-230	+++
ALCi-186	+++	ALCi-231	+++
ALCi-187	++	ALCi-232	+++
ALCi-188	++	ALCi-233	+++
ALCi-189	+	ALCi-234	++
ALCi-190	+++	ALCi-235	+++
ALCi-191	++	ALCi-236	+++
ALCi-192	+++	ALCi-237	+++
ALCi-193	++	ALCi-238	++
ALCi-194	+++	ALCi-239	+++
ALCi-195	+++	ALCi-240	++
ALCi-196	++	ALCi-241	+++
ALCi-197	+++	ALCi-242	+++
ALCi-198	+++	ALCi-245	++
ALCi-199	+++	ALCi-246	++
ALCi-200	+++	ALCi-247	+++
ALCi-201	+++	ALCi-248	++
ALCi-202	+++	ALCi-250	++
ALCi-203	+++	ALCi-251	+++
ALCi-204	+++	ALCi-252	+++
ALCi-205	+++	ALCi-253	++
ALCi-206	+++	ALCi-254	+++
ALCi-207	+++	ALCi-255	+++
ALCi-208	+++	ALCi-256	+++
ALCi-209	+++	ALCi-257	+++
ALCi-210	+++	ALCi-258	++
ALCi-211	+++	ALCi-259	+++
ALCi-212	+++	ALCi-260	+++
ALCi-213	+++	ALCi-261	+++
ALCi-214	+++	ALCi-262	+++
ALCi-215	+++	ALCi-263	+
ALCi-216	+++	ALCi-264	+++
ALCi-217	+++	ALCi-265	+++
ALCi-218	+++	ALCi-266	++
ALCi-219	+++	ALCi-267	++
ALCi-220	+++	ALCi-268	+++
ALCi-221	+++	ALCi-269	++

图11(续)

化合物代码	核小体重塑抑制IC50
ALCi-270	+++
ALCi-271	+
ALCi-272	+++
ALCi-273	+++
ALCi-274	+++
ALCi-275	+++
ALCi-278	+++

图11 (续)

化合物代码	MDA-MB-231 (WT)	SUM-149PT (-)	化合物代码	MDA-MB-231 (WT)	SUM-149PT (-)
ALCi-1	+	++	ALCi-131	-	+++
ALCi-3	-	+	ALCi-132	-	+++
ALCi-4	+	++	ALCi-133	-	+++
ALCi-5	+	++	ALCi-146	-	++
ALCi-6	+	++	ALCi-149	-	+++
ALCi-7	-	++	ALCi-151	n.d.	n.d.
ALCi-9	+	++	ALCi-152	-	++
ALCi-10	+	++	ALCi-157	-	+
ALCi-14	+	+++	ALCi-160	+	+
ALCi-15	+	++	ALCi-162	-	+
ALCi-18	+	++	ALCi-164	+	+
ALCi-22	+	++	ALCi-166	+	+++
ALCi-29	+	+	ALCi-167	++	+++
ALCi-39	+	+	ALCi-171	+	++
ALCi-40	-	++	ALCi-177	-	++
ALCi-43	-	+	ALCi-178	n.d.	n.d.
ALCi-44	-	+	ALCi-179	+	+
ALCi-46	-	+	ALCi-180	-	++
ALCi-48	++	+++	ALCi-184	-	++
ALCi-50	-	+	ALCi-185	-	++
ALCi-52	-	+	ALCi-186	-	+++
ALCi-54	+++	+++	ALCi-187	-	+
ALCi-56	-	++	ALCi-189	-	+
ALCi-58	-	++	ALCi-190	-	+
ALCi-65	-	++	ALCi-192	+	+++
ALCi-72	++	+++	ALCi-193	-	+
ALCi-74	-	++	ALCi-194	+++	+++
ALCi-75	-	++	ALCi-195	+	+++
ALCi-77	+	++	ALCi-196	-	+
ALCi-79	-	++	ALCi-197	n.d.	n.d.
ALCi-82	-	+	ALCi-198	-	++
ALCi-87	-	+	ALCi-199	+++	+++
ALCi-90	+	++	ALCi-200	++	+++
ALCi-97	-	+	ALCi-201	++	+++
ALCi-101	-	+	ALCi-202	-	+++
ALCi-120	-	++	ALCi-204	+	+++
ALCi-123	-	++	ALCi-205	-	+
ALCi-124	-	++	ALCi-206	+	+++
ALCi-125	+	++	ALCi-207	-	+++
ALCi-127	-	++	ALCi-208	-	+++
ALCi-128	-	+	ALCi-209	+	+++

图12

化合物代码	MDA-MB-231 (WT)	SUM-149PT (-)	化合物代码	MDA-MB-231 (WT)	SUM-149PT (-)
ALCi-210	+	++	ALCi-237	+++	+++
ALCi-211	-	+++	ALCi-239	+++	+++
ALCi-212	-	+++	ALCi-241	-	+
ALCi-213	-	++	ALCi-242	++	+++
ALCi-214	-	+++	ALCi-245	-	+
ALCi-215	-	+++	ALCi-246	-	++
ALCi-216	+++	+++	ALCi-247	-	+++
ALCi-217	-	+++	ALCi-248	+	++
ALCi-218	-	+++	ALCi-251	+	+++
ALCi-219	+	+++	ALCi-252	++	+++
ALCi-220	-	+++	ALCi-253	-	++
ALCi-221	+++	+++	ALCi-254	++	+++
ALCi-222	++	+++	ALCi-255	-	+++
ALCi-223	+++	+++	ALCi-256	+++	+++
ALCi-224	-	+++	ALCi-259	-	+++
ALCi-225	+	+++	ALCi-260	-	++
ALCi-227	-	+++	ALCi-261	-	++
ALCi-228	+	+++	ALCi-262	-	+++
ALCi-229	-	+++	ALCi-265	-	+++
ALCi-230	+	+++	ALCi-266	+	+
ALCi-231	+	+++	ALCi-272	-	+++
ALCi-233	-	++	ALCi-273	-	+++
ALCi-234	-	+	ALCi-274	-	+++
ALCi-235	-	+++	ALCi-275	-	+++
ALCi-236	+++	+++	ALCi-278	n.d.	n.d.

图12(续)

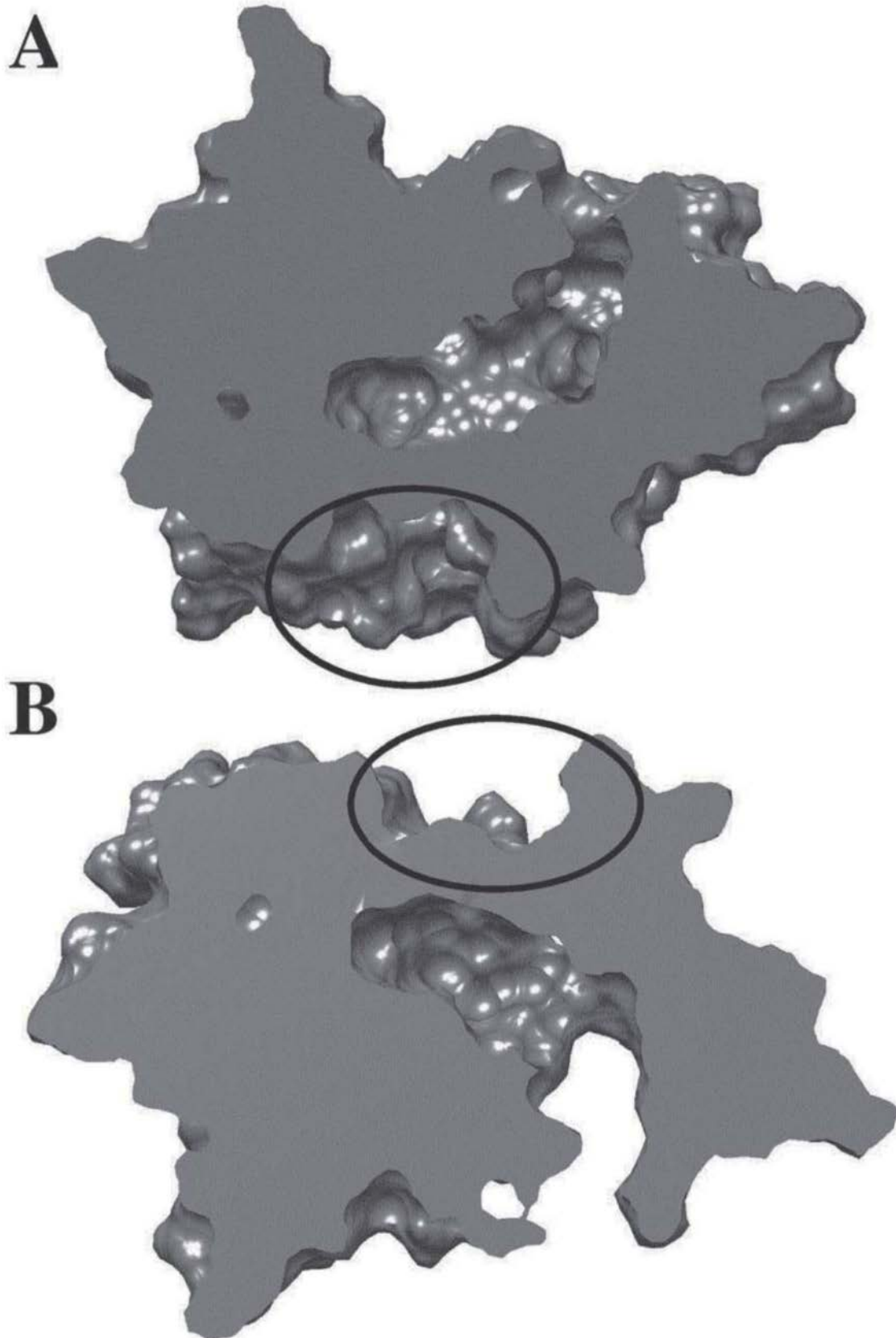


图13

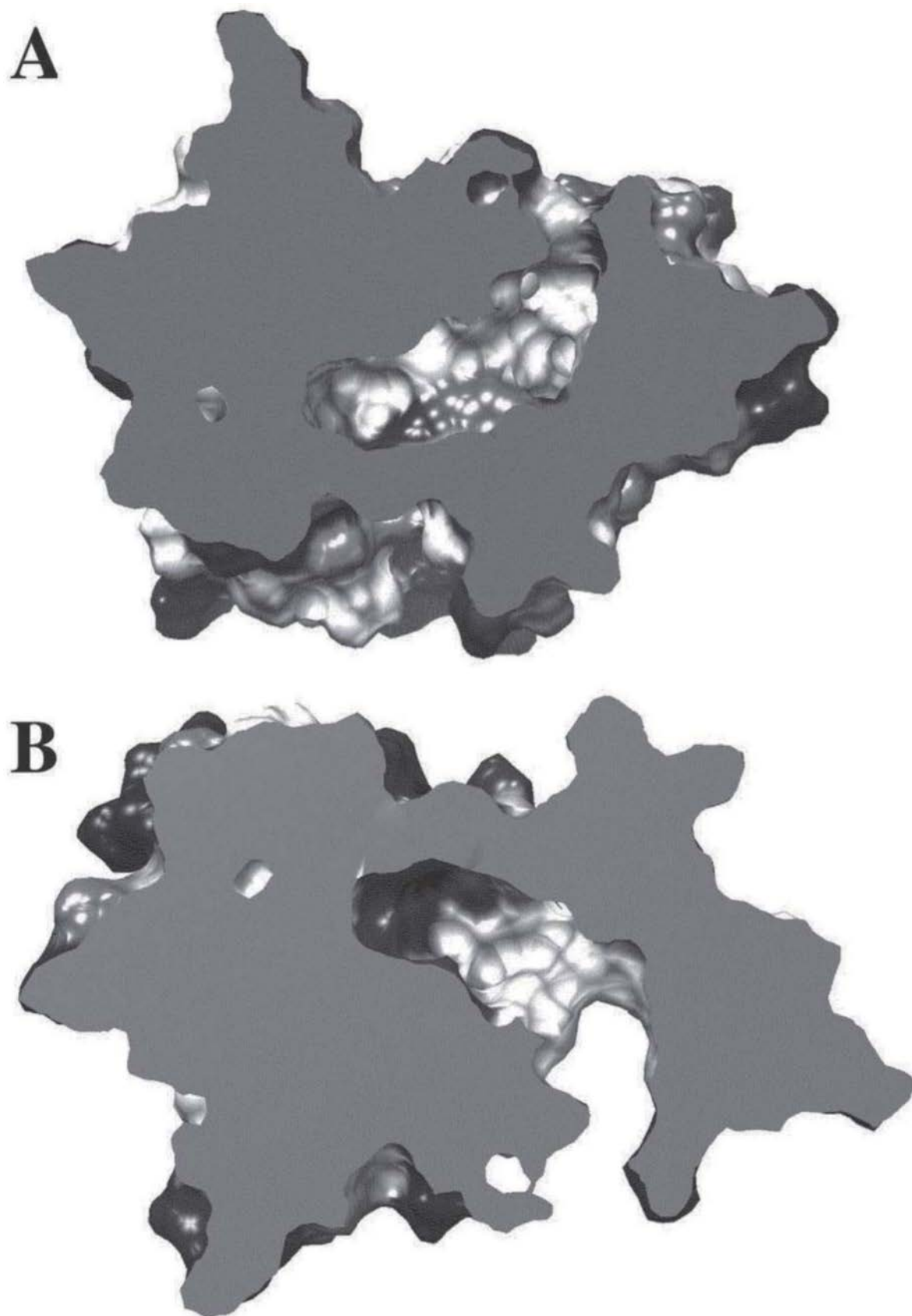


图14

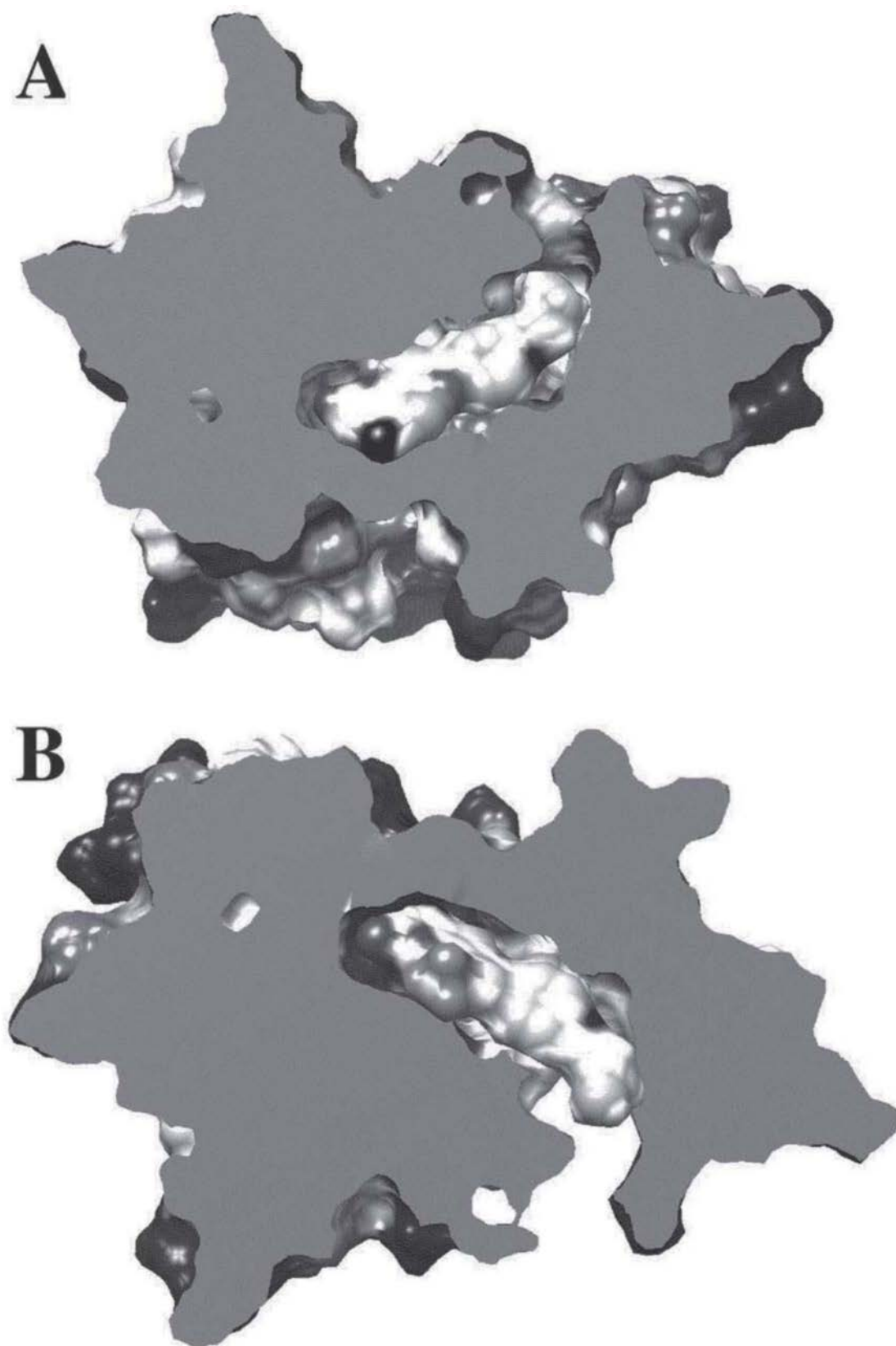


图15

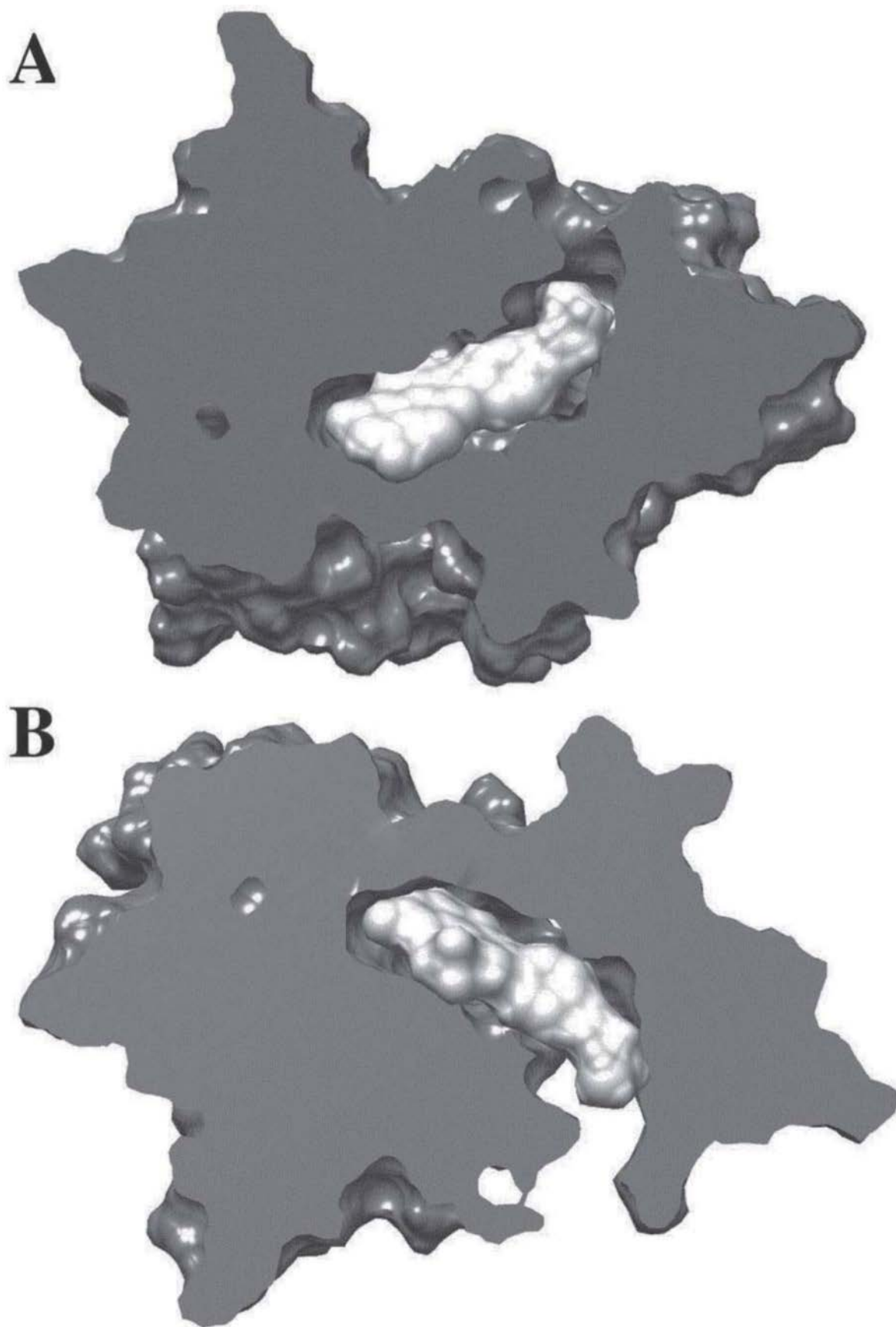


图16

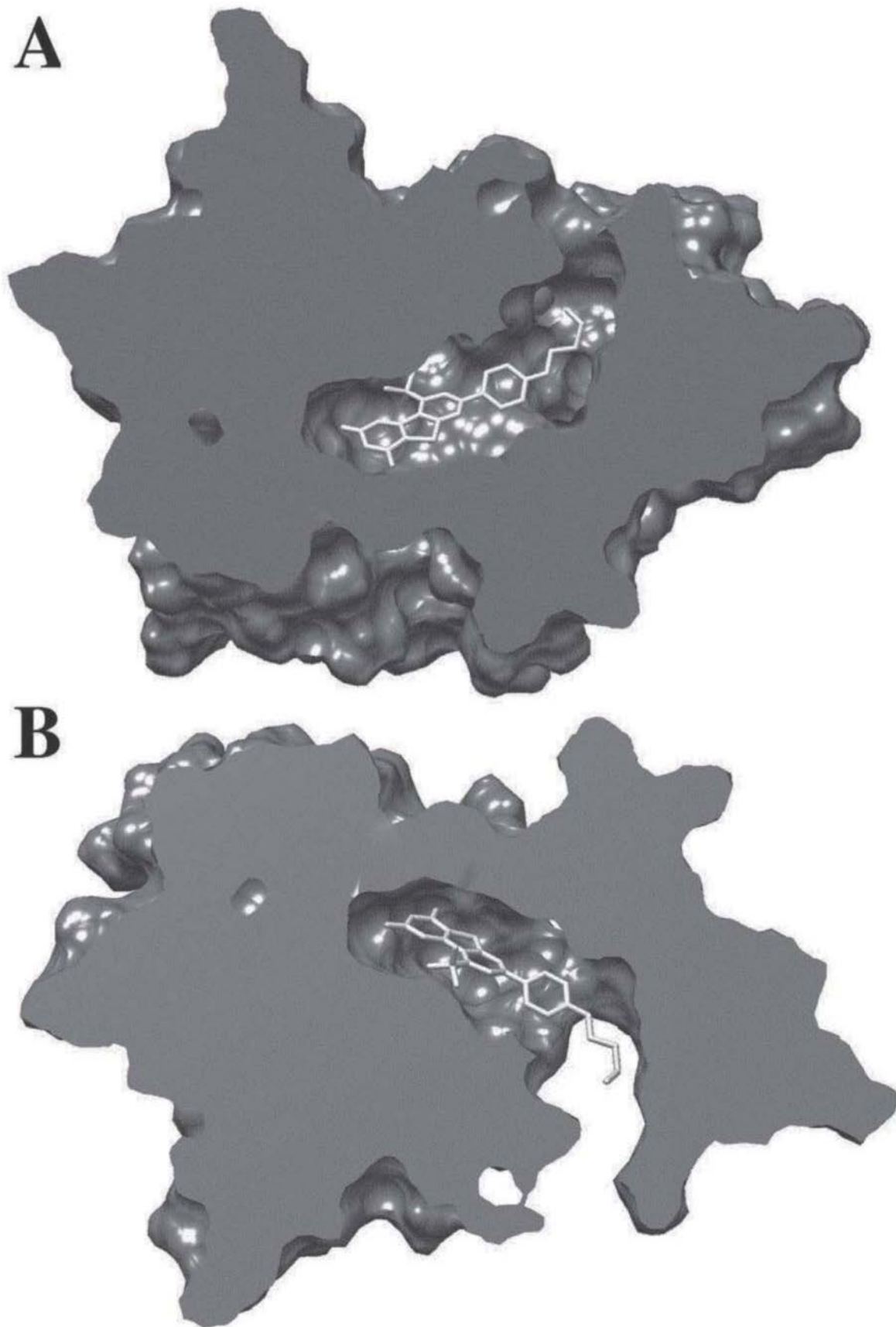


图17

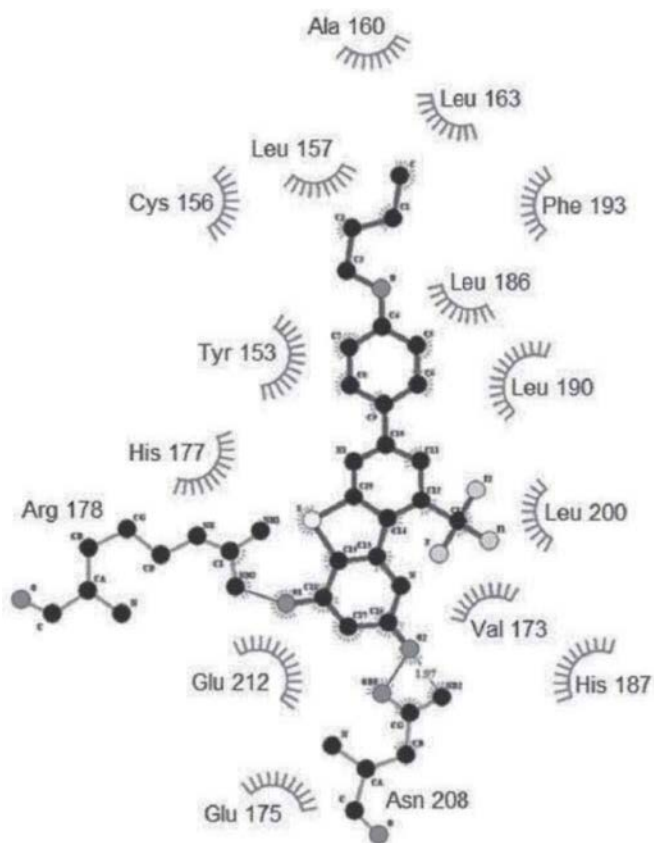


图18

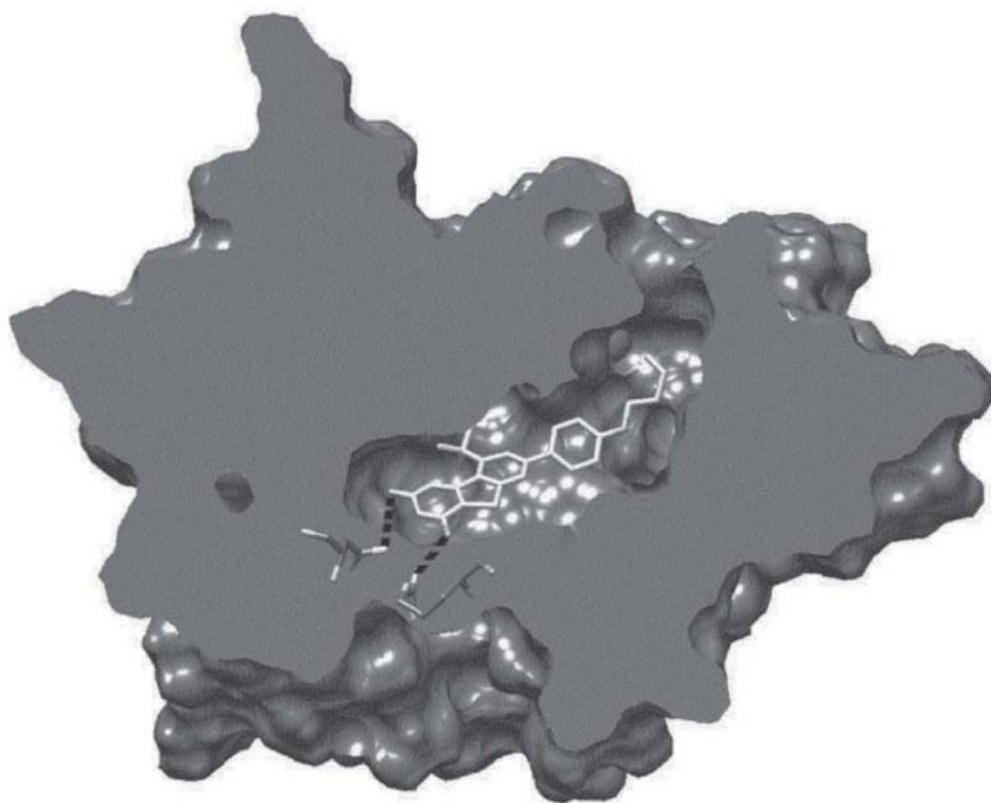


图19

原子	1	N	PHE A 98	169.877	143.882	29.856	1.00	0.00	N
原子	2	CA	PHE A 98	169.117	143.348	30.987	1.00	0.00	C
原子	3	CB	PHE A 98	168.906	144.429	32.063	1.00	0.00	C
原子	4	CG	PHE A 98	170.155	144.850	32.830	1.00	0.00	C
原子	5	CD1	PHE A 98	170.352	144.442	34.165	1.00	0.00	C
原子	6	CE1	PHE A 98	171.487	144.867	34.882	1.00	0.00	C
原子	7	CZ	PHE A 98	172.440	145.696	34.265	1.00	0.00	C
原子	8	CE2	PHE A 98	172.257	146.097	32.932	1.00	0.00	C
原子	9	CD2	PHE A 98	171.117	145.677	32.221	1.00	0.00	C
原子	10	C	PHE A 98	167.789	142.746	30.504	1.00	0.00	C
原子	11	O	PHE A 98	166.896	143.459	30.030	1.00	0.00	O
原子	12	N	LEU A 99	167.639	141.428	30.673	1.00	0.00	N
原子	13	CA	LEU A 99	166.407	140.700	30.356	1.00	0.00	C
原子	14	CB	LEU A 99	166.775	139.359	29.689	1.00	0.00	C
原子	15	CG	LEU A 99	165.646	138.655	28.908	1.00	0.00	C
原子	16	CD1	LEU A 99	166.229	137.483	28.114	1.00	0.00	C
原子	17	CD2	LEU A 99	164.533	138.105	29.798	1.00	0.00	C
原子	18	C	LEU A 99	165.520	140.595	31.600	1.00	0.00	C
原子	19	O	LEU A 99	165.929	140.038	32.617	1.00	0.00	O
原子	20	N	ILE A 100	164.341	141.216	31.536	1.00	0.00	N
原子	21	CA	ILE A 100	163.363	141.283	32.624	1.00	0.00	C
原子	22	CB	ILE A 100	162.714	142.682	32.673	1.00	0.00	C
原子	23	CG2	ILE A 100	161.541	142.747	33.670	1.00	0.00	C
原子	24	CG1	ILE A 100	163.749	143.768	33.047	1.00	0.00	C
原子	25	CD1	ILE A 100	163.388	145.107	32.409	1.00	0.00	C
原子	26	C	ILE A 100	162.326	140.174	32.459	1.00	0.00	C
原子	27	O	ILE A 100	161.547	140.170	31.501	1.00	0.00	O
原子	28	N	LEU A 101	162.267	139.301	33.462	1.00	0.00	N
原子	29	CA	LEU A 101	161.210	138.323	33.672	1.00	0.00	C
原子	30	CB	LEU A 101	161.825	137.030	34.240	1.00	0.00	C
原子	31	CG	LEU A 101	163.051	136.452	33.516	1.00	0.00	C
原子	32	CD1	LEU A 101	163.469	135.156	34.215	1.00	0.00	C
原子	33	CD2	LEU A 101	162.749	136.127	32.053	1.00	0.00	C
原子	34	C	LEU A 101	160.169	138.902	34.642	1.00	0.00	C
原子	35	O	LEU A 101	160.473	139.104	35.818	1.00	0.00	O
原子	36	N	CYS A 102	158.956	139.184	34.162	1.00	0.00	N
原子	37	CA	CYS A 102	157.863	139.705	34.992	1.00	0.00	C
原子	38	CB	CYS A 102	158.054	141.224	35.191	1.00	0.00	C
原子	39	SG	CYS A 102	157.910	142.170	33.649	1.00	0.00	S
原子	40	C	CYS A 102	156.473	139.320	34.436	1.00	0.00	C
原子	41	O	CYS A 102	156.358	138.944	33.261	1.00	0.00	O
原子	42	N	PRO A 103	155.418	139.289	35.276	1.00	0.00	N
原子	43	CD	PRO A 103	155.421	139.595	36.705	1.00	0.00	C
原子	44	CG	PRO A 103	153.960	139.586	37.151	1.00	0.00	C
原子	45	CB	PRO A 103	153.281	138.680	36.124	1.00	0.00	C
原子	46	CA	PRO A 103	154.064	138.958	34.837	1.00	0.00	C
原子	47	C	PRO A 103	153.455	140.104	34.016	1.00	0.00	C
原子	48	O	PRO A 103	153.757	141.278	34.240	1.00	0.00	O
末端	49		PRO A 103						
原子	50	N	HIS A 147	168.604	147.438	24.842	1.00	0.00	N
原子	51	CA	HIS A 147	169.154	147.494	26.207	1.00	0.00	C
原子	52	CB	HIS A 147	169.369	148.969	26.580	1.00	0.00	C
原子	53	CG	HIS A 147	170.308	149.721	25.673	1.00	0.00	C
原子	54	ND1	HIS A 147	170.153	151.058	25.293	1.00	0.00	N
原子	55	CE1	HIS A 147	171.259	151.356	24.586	1.00	0.00	C
原子	56	NE2	HIS A 147	172.078	150.293	24.501	1.00	0.00	N
原子	57	CD2	HIS A 147	171.496	149.253	25.187	1.00	0.00	C
原子	58	C	HIS A 147	168.270	146.826	27.267	1.00	0.00	C
原子	59	O	HIS A 147	168.774	146.395	28.304	1.00	0.00	O
末端	60		HIS A 147						
原子	61	N	THR A 152	157.279	138.380	29.184	1.00	0.00	N
原子	62	CA	THR A 152	156.210	137.778	30.000	1.00	0.00	C
原子	63	CB	THR A 152	154.946	137.556	29.149	1.00	0.00	C
原子	64	CG2	THR A 152	154.191	138.842	28.827	1.00	0.00	C
原子	65	OG1	THR A 152	155.298	136.934	27.931	1.00	0.00	O
原子	66	C	THR A 152	156.635	136.423	30.569	1.00	0.00	C
原子	67	O	THR A 152	156.889	135.496	29.789	1.00	0.00	O

原子	68	N	TYR A 153	156.419	136.219	31.871	1.00	0.00	N
原子	69	CA	TYR A 153	156.452	134.891	32.500	1.00	0.00	C
原子	70	CB	TYR A 153	156.105	135.029	33.999	1.00	0.00	C
原子	71	CG	TYR A 153	157.205	135.470	34.959	1.00	0.00	C
原子	72	CD1	TYR A 153	158.503	134.933	34.856	1.00	0.00	C
原子	73	CE1	TYR A 153	159.453	135.177	35.865	1.00	0.00	C
原子	74	CZ	TYR A 153	159.138	135.993	36.966	1.00	0.00	C
原子	75	OH	TYR A 153	160.071	136.157	37.938	1.00	0.00	O
原子	76	CE2	TYR A 153	157.853	136.566	37.059	1.00	0.00	C
原子	77	CD2	TYR A 153	156.885	136.282	36.069	1.00	0.00	C
原子	78	C	TYR A 153	155.469	133.901	31.837	1.00	0.00	C
原子	79	O	TYR A 153	155.785	132.723	31.659	1.00	0.00	O
原子	80	N	GLU A 154	154.325	134.393	31.361	1.00	0.00	N
原子	81	CA	GLU A 154	153.181	133.607	30.888	1.00	0.00	C
原子	82	CB	GLU A 154	152.018	134.557	30.549	1.00	0.00	C
原子	83	CG	GLU A 154	151.364	135.250	31.759	1.00	0.00	C
原子	84	CD	GLU A 154	152.094	136.488	32.315	1.00	0.00	C
原子	85	OE1	GLU A 154	153.182	136.851	31.814	1.00	0.00	O
原子	86	OE2	GLU A 154	151.511	137.150	33.199	1.00	0.00	O
原子	87	C	GLU A 154	153.467	132.730	29.659	1.00	0.00	C
原子	88	O	GLU A 154	152.942	131.618	29.573	1.00	0.00	O
原子	89	N	ILE A 155	154.285	133.196	28.705	1.00	0.00	N
原子	90	CA	ILE A 155	154.668	132.361	27.552	1.00	0.00	C
原子	91	CB	ILE A 155	155.156	133.216	26.353	1.00	0.00	C
原子	92	CG2	ILE A 155	156.536	133.859	26.585	1.00	0.00	C
原子	93	CG1	ILE A 155	155.249	132.410	25.035	1.00	0.00	C
原子	94	CD1	ILE A 155	153.901	131.884	24.526	1.00	0.00	C
原子	95	C	ILE A 155	155.686	131.287	27.962	1.00	0.00	C
原子	96	O	ILE A 155	155.610	130.153	27.495	1.00	0.00	O
原子	97	N	CYS A 156	156.579	131.604	28.901	1.00	0.00	N
原子	98	CA	CYS A 156	157.781	130.818	29.171	1.00	0.00	C
原子	99	CB	CYS A 156	158.913	131.806	29.471	1.00	0.00	C
原子	100	SG	CYS A 156	160.501	131.068	29.008	1.00	0.00	S
原子	101	C	CYS A 156	157.595	129.755	30.273	1.00	0.00	C
原子	102	O	CYS A 156	158.172	128.676	30.164	1.00	0.00	O
原子	103	N	LEU A 157	156.592	129.935	31.147	1.00	0.00	N
原子	104	CA	LEU A 157	155.997	128.880	31.991	1.00	0.00	C
原子	105	CB	LEU A 157	154.981	129.531	32.959	1.00	0.00	C
原子	106	CG	LEU A 157	155.606	130.365	34.095	1.00	0.00	C
原子	107	CD1	LEU A 157	154.527	131.215	34.769	1.00	0.00	C
原子	108	CD2	LEU A 157	156.243	129.475	35.166	1.00	0.00	C
原子	109	C	LEU A 157	155.298	127.767	31.179	1.00	0.00	C
原子	110	O	LEU A 157	154.934	126.730	31.733	1.00	0.00	O
原子	111	N	LYS A 158	155.054	128.003	29.883	1.00	0.00	N
原子	112	CA	LYS A 158	154.371	127.101	28.940	1.00	0.00	C
原子	113	CB	LYS A 158	153.148	127.873	28.415	1.00	0.00	C
原子	114	CG	LYS A 158	152.479	127.247	27.188	1.00	0.00	C
原子	115	CD	LYS A 158	151.228	128.053	26.832	1.00	0.00	C
原子	116	CE	LYS A 158	150.667	127.565	25.496	1.00	0.00	C
原子	117	NZ	LYS A 158	149.373	128.221	25.197	1.00	0.00	N
原子	118	C	LYS A 158	155.288	126.584	27.824	1.00	0.00	C
原子	119	O	LYS A 158	155.108	125.456	27.373	1.00	0.00	O
原子	120	N	ASP A 159	156.245	127.390	27.372	1.00	0.00	N
原子	121	CA	ASP A 159	157.195	127.085	26.310	1.00	0.00	C
原子	122	CB	ASP A 159	156.625	127.521	24.953	1.00	0.00	C
原子	123	CG	ASP A 159	157.645	127.388	23.819	1.00	0.00	C
原子	124	OD1	ASP A 159	157.582	128.234	22.894	1.00	0.00	O
原子	125	OD2	ASP A 159	158.594	126.577	23.941	1.00	0.00	O
原子	126	C	ASP A 159	158.552	127.753	26.587	1.00	0.00	C
原子	127	O	ASP A 159	158.806	128.905	26.229	1.00	0.00	O
原子	128	N	ALA A 160	159.425	127.014	27.265	1.00	0.00	N
原子	129	CA	ALA A 160	160.735	127.482	27.697	1.00	0.00	C
原子	130	CB	ALA A 160	161.141	126.627	28.911	1.00	0.00	C
原子	131	C	ALA A 160	161.819	127.497	26.594	1.00	0.00	C
原子	132	O	ALA A 160	162.973	127.774	26.919	1.00	0.00	O
原子	133	N	SER A 161	161.529	127.093	25.344	1.00	0.00	N
原子	134	CA	SER A 161	162.559	126.656	24.375	1.00	0.00	C
原子	135	CB	SER A 161	161.923	126.331	23.015	1.00	0.00	C
原子	136	OG	SER A 161	161.550	127.519	22.350	1.00	0.00	O

原子	137	C	SER A 161	163.703	127.660	24.170	1.00	0.00	C
原子	138	O	SER A 161	164.863	127.292	24.302	1.00	0.00	O
原子	139	N	PHE A 162	163.377	128.940	23.993	1.00	0.00	N
原子	140	CA	PHE A 162	164.311	130.010	23.641	1.00	0.00	C
原子	141	CB	PHE A 162	163.507	131.275	23.295	1.00	0.00	C
原子	142	CG	PHE A 162	162.727	131.923	24.430	1.00	0.00	C
原子	143	CD1	PHE A 162	163.130	133.176	24.931	1.00	0.00	C
原子	144	CE1	PHE A 162	162.417	133.789	25.976	1.00	0.00	C
原子	145	CZ	PHE A 162	161.279	133.162	26.508	1.00	0.00	C
原子	146	CE2	PHE A 162	160.854	131.926	25.988	1.00	0.00	C
原子	147	CD2	PHE A 162	161.589	131.296	24.974	1.00	0.00	C
原子	148	C	PHE A 162	165.390	130.249	24.711	1.00	0.00	C
原子	149	O	PHE A 162	166.563	129.982	24.455	1.00	0.00	O
原子	150	N	LEU A 163	165.004	130.563	25.953	1.00	0.00	N
原子	151	CA	LEU A 163	165.948	130.771	27.063	1.00	0.00	C
原子	152	CB	LEU A 163	165.242	131.635	28.130	1.00	0.00	C
原子	153	CG	LEU A 163	166.032	131.985	29.406	1.00	0.00	C
原子	154	CD1	LEU A 163	167.336	132.758	29.187	1.00	0.00	C
原子	155	CD2	LEU A 163	165.133	132.835	30.316	1.00	0.00	C
原子	156	C	LEU A 163	166.542	129.445	27.595	1.00	0.00	C
原子	157	O	LEU A 163	167.653	129.449	28.118	1.00	0.00	O
原子	158	N	LYS A 164	165.915	128.292	27.305	1.00	0.00	N
原子	159	CA	LYS A 164	166.480	126.939	27.507	1.00	0.00	C
原子	160	CB	LYS A 164	165.306	125.945	27.600	1.00	0.00	C
原子	161	CG	LYS A 164	165.685	124.519	28.020	1.00	0.00	C
原子	162	CD	LYS A 164	164.431	123.643	28.173	1.00	0.00	C
原子	163	CE	LYS A 164	164.755	122.262	28.761	1.00	0.00	C
原子	164	NZ	LYS A 164	165.775	121.537	27.961	1.00	0.00	N
原子	165	C	LYS A 164	167.515	126.523	26.445	1.00	0.00	C
原子	166	O	LYS A 164	168.297	125.611	26.705	1.00	0.00	O
原子	167	N	SER A 165	167.508	127.133	25.258	1.00	0.00	N
原子	168	CA	SER A 165	168.527	126.954	24.208	1.00	0.00	C
原子	169	CB	SER A 165	167.879	127.010	22.819	1.00	0.00	C
原子	170	OG	SER A 165	167.207	125.794	22.543	1.00	0.00	O
原子	171	C	SER A 165	169.641	128.000	24.284	1.00	0.00	C
原子	172	O	SER A 165	170.803	127.660	24.080	1.00	0.00	O
原子	173	N	PHE A 166	169.317	129.219	24.722	1.00	0.00	N
原子	174	CA	PHE A 166	170.266	130.308	24.957	1.00	0.00	C
原子	175	CB	PHE A 166	170.145	131.328	23.813	1.00	0.00	C
原子	176	CG	PHE A 166	170.741	130.874	22.494	1.00	0.00	C
原子	177	CD1	PHE A 166	169.925	130.289	21.507	1.00	0.00	C
原子	178	CE1	PHE A 166	170.483	129.888	20.280	1.00	0.00	C
原子	179	CZ	PHE A 166	171.855	130.076	20.035	1.00	0.00	C
原子	180	CE2	PHE A 166	172.670	130.667	21.015	1.00	0.00	C
原子	181	CD2	PHE A 166	172.113	131.065	22.243	1.00	0.00	C
原子	182	C	PHE A 166	170.050	130.928	26.355	1.00	0.00	C
原子	183	O	PHE A 166	169.438	131.997	26.463	1.00	0.00	O
原子	184	N	PRO A 167	170.622	130.309	27.413	1.00	0.00	N
原子	185	CD	PRO A 167	171.195	128.966	27.410	1.00	0.00	C
原子	186	CG	PRO A 167	171.166	128.501	28.862	1.00	0.00	C
原子	187	CB	PRO A 167	171.400	129.805	29.613	1.00	0.00	C
原子	188	CA	PRO A 167	170.643	130.843	28.780	1.00	0.00	C
原子	189	C	PRO A 167	171.297	132.229	28.872	1.00	0.00	C
原子	190	O	PRO A 167	172.137	132.569	28.033	1.00	0.00	O
原子	191	N	TRP A 168	170.896	133.057	29.839	1.00	0.00	N
原子	192	CA	TRP A 168	171.262	134.482	29.870	1.00	0.00	C
原子	193	CB	TRP A 168	170.039	135.337	30.235	1.00	0.00	C
原子	194	CG	TRP A 168	170.074	136.684	29.587	1.00	0.00	C
原子	195	CD1	TRP A 168	170.155	137.880	30.208	1.00	0.00	C
原子	196	NE1	TRP A 168	170.235	138.890	29.265	1.00	0.00	N
原子	197	CE2	TRP A 168	170.138	138.389	27.985	1.00	0.00	C
原子	198	CZ2	TRP A 168	170.132	138.982	26.718	1.00	0.00	C
原子	199	CH2	TRP A 168	169.999	138.173	25.578	1.00	0.00	C
原子	200	CZ3	TRP A 168	169.895	136.778	25.720	1.00	0.00	C
原子	201	CE3	TRP A 168	169.934	136.186	26.995	1.00	0.00	C
原子	202	CD2	TRP A 168	170.035	136.979	28.159	1.00	0.00	C
原子	203	C	TRP A 168	172.497	134.818	30.727	1.00	0.00	C
原子	204	O	TRP A 168	173.013	133.988	31.470	1.00	0.00	O
原子	205	N	SER A 169	173.038	136.025	30.545	1.00	0.00	N

原子	206	CA	SER A 169	174.154	136.558	31.341	1.00	0.00	C
原子	207	CB	SER A 169	175.145	137.278	30.416	1.00	0.00	C
原子	208	OG	SER A 169	174.481	138.251	29.629	1.00	0.00	O
原子	209	C	SER A 169	173.684	137.493	32.463	1.00	0.00	C
原子	210	O	SER A 169	174.107	137.319	33.605	1.00	0.00	O
原子	211	N	VAL A 170	172.810	138.457	32.143	1.00	0.00	N
原子	212	CA	VAL A 170	172.474	139.613	32.996	1.00	0.00	C
原子	213	CB	VAL A 170	173.142	140.889	32.430	1.00	0.00	C
原子	214	CG1	VAL A 170	172.799	142.127	33.260	1.00	0.00	C
原子	215	CG2	VAL A 170	174.674	140.771	32.412	1.00	0.00	C
原子	216	C	VAL A 170	170.951	139.760	33.141	1.00	0.00	C
原子	217	O	VAL A 170	170.265	140.260	32.247	1.00	0.00	O
原子	218	N	LEU A 171	170.400	139.142	34.187	1.00	0.00	N
原子	219	CA	LEU A 171	168.977	138.820	34.338	1.00	0.00	C
原子	220	CB	LEU A 171	168.894	137.300	34.598	1.00	0.00	C
原子	221	CG	LEU A 171	167.494	136.673	34.478	1.00	0.00	C
原子	222	CD1	LEU A 171	167.019	136.640	33.023	1.00	0.00	C
原子	223	CD2	LEU A 171	167.529	135.233	34.996	1.00	0.00	C
原子	224	C	LEU A 171	168.294	139.651	35.445	1.00	0.00	C
原子	225	O	LEU A 171	168.869	139.896	36.507	1.00	0.00	O
原子	226	N	VAL A 172	167.011	139.971	35.256	1.00	0.00	N
原子	227	CA	VAL A 172	166.122	140.595	36.253	1.00	0.00	C
原子	228	CB	VAL A 172	165.755	142.035	35.837	1.00	0.00	C
原子	229	CG1	VAL A 172	164.729	142.673	36.782	1.00	0.00	C
原子	230	CG2	VAL A 172	166.987	142.947	35.768	1.00	0.00	C
原子	231	C	VAL A 172	164.876	139.727	36.449	1.00	0.00	C
原子	232	O	VAL A 172	164.305	139.250	35.469	1.00	0.00	O
原子	233	N	VAL A 173	164.466	139.498	37.701	1.00	0.00	N
原子	234	CA	VAL A 173	163.497	138.452	38.069	1.00	0.00	C
原子	235	CB	VAL A 173	164.235	137.206	38.610	1.00	0.00	C
原子	236	CG1	VAL A 173	163.283	136.014	38.724	1.00	0.00	C
原子	237	CG2	VAL A 173	165.425	136.763	37.745	1.00	0.00	C
原子	238	C	VAL A 173	162.492	138.980	39.100	1.00	0.00	C
原子	239	O	VAL A 173	162.861	139.264	40.239	1.00	0.00	O
原子	240	N	ASP A 174	161.245	139.190	38.676	1.00	0.00	N
原子	241	CA	ASP A 174	160.155	139.754	39.488	1.00	0.00	C
原子	242	CB	ASP A 174	159.162	140.444	38.537	1.00	0.00	C
原子	243	CG	ASP A 174	158.191	141.433	39.196	1.00	0.00	C
原子	244	OD1	ASP A 174	158.449	141.842	40.355	1.00	0.00	O
原子	245	OD2	ASP A 174	157.351	141.963	38.438	1.00	0.00	O
原子	246	C	ASP A 174	159.448	138.718	40.393	1.00	0.00	C
原子	247	O	ASP A 174	159.493	137.509	40.143	1.00	0.00	O
原子	248	N	GLU A 175	158.632	139.204	41.331	1.00	0.00	N
原子	249	CA	GLU A 175	157.536	138.438	41.944	1.00	0.00	C
原子	250	CB	GLU A 175	156.877	139.310	43.038	1.00	0.00	C
原子	251	CG	GLU A 175	155.457	138.962	43.539	1.00	0.00	C
原子	252	CD	GLU A 175	155.296	137.612	44.261	1.00	0.00	C
原子	253	OE1	GLU A 175	156.184	136.735	44.166	1.00	0.00	O
原子	254	OE2	GLU A 175	154.313	137.440	45.018	1.00	0.00	O
原子	255	C	GLU A 175	156.533	137.939	40.884	1.00	0.00	C
原子	256	O	GLU A 175	156.358	138.539	39.823	1.00	0.00	O
原子	257	N	ALA A 176	155.837	136.839	41.185	1.00	0.00	N
原子	258	CA	ALA A 176	154.807	136.286	40.303	1.00	0.00	C
原子	259	CB	ALA A 176	155.399	135.120	39.492	1.00	0.00	C
原子	260	C	ALA A 176	153.509	135.967	41.060	1.00	0.00	C
原子	261	O	ALA A 176	152.617	136.809	41.157	1.00	0.00	O
原子	262	N	HIS A 177	153.360	134.730	41.537	1.00	0.00	N
原子	263	CA	HIS A 177	152.235	134.280	42.359	1.00	0.00	C
原子	264	CB	HIS A 177	150.979	134.091	41.488	1.00	0.00	C
原子	265	CG	HIS A 177	149.731	134.431	42.255	1.00	0.00	C
原子	266	ND1	HIS A 177	149.155	133.650	43.256	1.00	0.00	N
原子	267	CE1	HIS A 177	148.179	134.396	43.790	1.00	0.00	C
原子	268	NE2	HIS A 177	148.128	135.601	43.195	1.00	0.00	N
原子	269	CD2	HIS A 177	149.111	135.646	42.232	1.00	0.00	C
原子	270	C	HIS A 177	152.622	132.992	43.100	1.00	0.00	C
原子	271	O	HIS A 177	153.610	132.358	42.715	1.00	0.00	O
原子	272	N	ARG A 178	151.886	132.622	44.152	1.00	0.00	N
原子	273	CA	ARG A 178	152.169	131.476	45.040	1.00	0.00	C
原子	274	CB	ARG A 178	151.146	131.416	46.194	1.00	0.00	C

原子	275	CG	ARG A 178	150.945	132.705	47.016	1.00	0.00	C
原子	276	CD	ARG A 178	152.115	133.101	47.927	1.00	0.00	C
原子	277	NE	ARG A 178	153.314	133.558	47.214	1.00	0.00	N
原子	278	CZ	ARG A 178	153.536	134.718	46.630	1.00	0.00	C
原子	279	NH1	ARG A 178	152.673	135.675	46.484	1.00	0.00	N
原子	280	NH2	ARG A 178	154.690	134.929	46.099	1.00	0.00	N
原子	281	C	ARG A 178	152.220	130.145	44.267	1.00	0.00	C
原子	282	O	ARG A 178	151.201	129.496	44.032	1.00	0.00	O
原子	283	N	LEU A 179	153.423	129.735	43.874	1.00	0.00	N
原子	284	CA	LEU A 179	153.735	128.571	43.030	1.00	0.00	C
原子	285	CB	LEU A 179	154.247	129.049	41.652	1.00	0.00	C
原子	286	CG	LEU A 179	153.190	129.758	40.774	1.00	0.00	C
原子	287	CD1	LEU A 179	153.883	130.591	39.696	1.00	0.00	C
原子	288	CD2	LEU A 179	152.253	128.778	40.060	1.00	0.00	C
原子	289	C	LEU A 179	154.707	127.640	43.779	1.00	0.00	C
原子	290	O	LEU A 179	155.731	127.207	43.244	1.00	0.00	O
原子	291	N	LYS A 180	154.402	127.424	45.067	1.00	0.00	N
原子	292	CA	LYS A 180	155.267	126.871	46.120	1.00	0.00	C
原子	293	CB	LYS A 180	154.359	126.465	47.300	1.00	0.00	C
原子	294	CG	LYS A 180	155.143	125.843	48.460	1.00	0.00	C
原子	295	CD	LYS A 180	154.253	125.513	49.665	1.00	0.00	C
原子	296	CE	LYS A 180	155.069	124.951	50.839	1.00	0.00	C
原子	297	NZ	LYS A 180	155.693	123.644	50.542	1.00	0.00	N
原子	298	C	LYS A 180	156.186	125.740	45.653	1.00	0.00	C
原子	299	O	LYS A 180	157.402	125.917	45.624	1.00	0.00	O
原子	300	N	ASN A 181	155.610	124.652	45.144	1.00	0.00	N
原子	301	CA	ASN A 181	156.347	123.450	44.743	1.00	0.00	C
原子	302	CB	ASN A 181	155.341	122.331	44.407	1.00	0.00	C
原子	303	CG	ASN A 181	154.413	121.914	45.539	1.00	0.00	C
原子	304	OD1	ASN A 181	154.089	122.651	46.456	1.00	0.00	O
原子	305	ND2	ASN A 181	153.860	120.727	45.453	1.00	0.00	N
原子	306	C	ASN A 181	157.278	123.684	43.538	1.00	0.00	C
原子	307	O	ASN A 181	158.266	122.972	43.378	1.00	0.00	O
原子	308	N	GLN A 182	156.930	124.614	42.646	1.00	0.00	N
原子	309	CA	GLN A 182	157.714	124.928	41.451	1.00	0.00	C
原子	310	CB	GLN A 182	156.820	125.543	40.363	1.00	0.00	C
原子	311	CG	GLN A 182	155.638	124.646	39.960	1.00	0.00	C
原子	312	CD	GLN A 182	154.340	125.038	40.660	1.00	0.00	C
原子	313	OE1	GLN A 182	154.116	124.774	41.829	1.00	0.00	O
原子	314	NE2	GLN A 182	153.411	125.642	39.955	1.00	0.00	N
原子	315	C	GLN A 182	158.893	125.862	41.739	1.00	0.00	C
原子	316	O	GLN A 182	159.859	125.836	40.979	1.00	0.00	O
原子	317	N	SER A 183	158.849	126.643	42.826	1.00	0.00	N
原子	318	CA	SER A 183	159.892	127.624	43.171	1.00	0.00	C
原子	319	CB	SER A 183	159.534	128.339	44.481	1.00	0.00	C
原子	320	OG	SER A 183	159.544	127.460	45.588	1.00	0.00	O
原子	321	C	SER A 183	161.293	126.996	43.244	1.00	0.00	C
原子	322	O	SER A 183	162.130	127.315	42.404	1.00	0.00	O
原子	323	N	SER A 184	161.427	125.878	43.961	1.00	0.00	N
原子	324	CA	SER A 184	162.689	125.136	44.105	1.00	0.00	C
原子	325	CB	SER A 184	162.485	123.971	45.081	1.00	0.00	C
原子	326	OG	SER A 184	161.843	124.421	46.260	1.00	0.00	O
原子	327	C	SER A 184	163.257	124.598	42.787	1.00	0.00	C
原子	328	O	SER A 184	164.473	124.565	42.612	1.00	0.00	O
原子	329	N	LEU A 185	162.404	124.239	41.823	1.00	0.00	N
原子	330	CA	LEU A 185	162.853	123.835	40.488	1.00	0.00	C
原子	331	CB	LEU A 185	161.766	122.958	39.839	1.00	0.00	C
原子	332	CG	LEU A 185	162.078	122.513	38.397	1.00	0.00	C
原子	333	CD1	LEU A 185	163.390	121.731	38.286	1.00	0.00	C
原子	334	CD2	LEU A 185	160.950	121.609	37.897	1.00	0.00	C
原子	335	C	LEU A 185	163.235	125.043	39.620	1.00	0.00	C
原子	336	O	LEU A 185	164.313	125.061	39.033	1.00	0.00	O
原子	337	N	LEU A 186	162.393	126.078	39.587	1.00	0.00	N
原子	338	CA	LEU A 186	162.605	127.270	38.763	1.00	0.00	C
原子	339	CB	LEU A 186	161.329	128.134	38.795	1.00	0.00	C
原子	340	CG	LEU A 186	160.117	127.507	38.078	1.00	0.00	C
原子	341	CD1	LEU A 186	158.846	128.298	38.395	1.00	0.00	C
原子	342	CD2	LEU A 186	160.293	127.488	36.557	1.00	0.00	C
原子	343	C	LEU A 186	163.832	128.082	39.203	1.00	0.00	C

原子	344	O	LEU A 186	164.551	128.598	38.351	1.00	0.00	O
原子	345	N	HIS A 187	164.114	128.146	40.507	1.00	0.00	N
原子	346	CA	HIS A 187	165.266	128.874	41.062	1.00	0.00	C
原子	347	CB	HIS A 187	165.077	129.127	42.563	1.00	0.00	C
原子	348	CG	HIS A 187	163.851	129.897	43.001	1.00	0.00	C
原子	349	ND1	HIS A 187	163.633	130.295	44.308	1.00	0.00	N
原子	350	CE1	HIS A 187	162.419	130.848	44.346	1.00	0.00	C
原子	351	NE2	HIS A 187	161.858	130.814	43.133	1.00	0.00	N
原子	352	CD2	HIS A 187	162.746	130.241	42.257	1.00	0.00	C
原子	353	C	HIS A 187	166.574	128.115	40.817	1.00	0.00	C
原子	354	O	HIS A 187	167.526	128.699	40.298	1.00	0.00	O
原子	355	N	LYS A 188	166.540	126.779	40.938	1.00	0.00	N
原子	356	CA	LYS A 188	167.638	125.896	40.530	1.00	0.00	C
原子	357	CB	LYS A 188	167.288	124.451	40.911	1.00	0.00	C
原子	358	CG	LYS A 188	168.458	123.504	40.618	1.00	0.00	C
原子	359	CD	LYS A 188	168.122	122.067	41.018	1.00	0.00	C
原子	360	CE	LYS A 188	169.359	121.205	40.755	1.00	0.00	C
原子	361	NZ	LYS A 188	169.158	119.814	41.223	1.00	0.00	N
原子	362	C	LYS A 188	167.952	126.035	39.040	1.00	0.00	C
原子	363	O	LYS A 188	169.097	126.309	38.701	1.00	0.00	O
原子	364	N	THR A 189	166.934	126.010	38.177	1.00	0.00	N
原子	365	CA	THR A 189	167.105	126.194	36.728	1.00	0.00	C
原子	366	CB	THR A 189	165.796	125.878	35.987	1.00	0.00	C
原子	367	CG2	THR A 189	165.836	126.153	34.484	1.00	0.00	C
原子	368	OG1	THR A 189	165.514	124.502	36.110	1.00	0.00	O
原子	369	C	THR A 189	167.623	127.587	36.363	1.00	0.00	C
原子	370	O	THR A 189	168.496	127.686	35.510	1.00	0.00	O
原子	371	N	LEU A 190	167.182	128.664	37.022	1.00	0.00	N
原子	372	CA	LEU A 190	167.706	130.010	36.737	1.00	0.00	C
原子	373	CB	LEU A 190	166.717	131.085	37.213	1.00	0.00	C
原子	374	CG	LEU A 190	165.834	131.603	36.069	1.00	0.00	C
原子	375	CD1	LEU A 190	165.112	130.496	35.297	1.00	0.00	C
原子	376	CD2	LEU A 190	164.799	132.572	36.638	1.00	0.00	C
原子	377	C	LEU A 190	169.118	130.246	37.277	1.00	0.00	C
原子	378	O	LEU A 190	169.890	130.911	36.597	1.00	0.00	O
原子	379	N	SER A 191	169.507	129.598	38.374	1.00	0.00	N
原子	380	CA	SER A 191	170.900	129.571	38.835	1.00	0.00	C
原子	381	CB	SER A 191	170.925	128.979	40.243	1.00	0.00	C
原子	382	OG	SER A 191	172.243	128.931	40.737	1.00	0.00	O
原子	383	C	SER A 191	171.812	128.781	37.882	1.00	0.00	C
原子	384	O	SER A 191	172.781	129.323	37.358	1.00	0.00	O
原子	385	N	GLU A 192	171.337	127.620	37.421	1.00	0.00	N
原子	386	CA	GLU A 192	171.975	126.776	36.398	1.00	0.00	C
原子	387	CB	GLU A 192	171.180	125.452	36.381	1.00	0.00	C
原子	388	CG	GLU A 192	171.648	124.337	35.437	1.00	0.00	C
原子	389	CD	GLU A 192	170.725	123.104	35.561	1.00	0.00	C
原子	390	OE1	GLU A 192	170.701	122.476	36.649	1.00	0.00	O
原子	391	OE2	GLU A 192	169.950	122.851	34.606	1.00	0.00	O
原子	392	C	GLU A 192	172.067	127.456	35.012	1.00	0.00	C
原子	393	O	GLU A 192	172.923	127.101	34.202	1.00	0.00	O
原子	394	N	PHE A 193	171.222	128.461	34.737	1.00	0.00	N
原子	395	CA	PHE A 193	171.185	129.202	33.467	1.00	0.00	C
原子	396	CB	PHE A 193	169.719	129.427	33.048	1.00	0.00	C
原子	397	CG	PHE A 193	168.996	128.247	32.411	1.00	0.00	C
原子	398	CD1	PHE A 193	167.824	128.510	31.672	1.00	0.00	C
原子	399	CE1	PHE A 193	167.115	127.441	31.091	1.00	0.00	C
原子	400	CZ	PHE A 193	167.566	126.126	31.240	1.00	0.00	C
原子	401	CE2	PHE A 193	168.722	125.855	31.981	1.00	0.00	C
原子	402	CD2	PHE A 193	169.445	126.913	32.547	1.00	0.00	C
原子	403	C	PHE A 193	171.934	130.548	33.488	1.00	0.00	C
原子	404	O	PHE A 193	172.361	130.997	32.422	1.00	0.00	O
原子	405	N	SER A 194	171.913	131.284	34.603	1.00	0.00	N
原子	406	CA	SER A 194	172.258	132.714	34.650	1.00	0.00	C
原子	407	CB	SER A 194	171.282	133.444	35.571	1.00	0.00	C
原子	408	OG	SER A 194	171.459	134.840	35.457	1.00	0.00	O
原子	409	C	SER A 194	173.703	132.947	35.096	1.00	0.00	C
原子	410	O	SER A 194	174.030	132.781	36.269	1.00	0.00	O
原子	411	N	VAL A 195	174.600	133.278	34.160	1.00	0.00	N
原子	412	CA	VAL A 195	176.057	133.190	34.405	1.00	0.00	C

原子	413	CB VAL A 195	176.829	133.057	33.074	1.00	0.00	C
原子	414	CG1 VAL A 195	178.357	133.047	33.240	1.00	0.00	C
原子	415	CG2 VAL A 195	176.453	131.748	32.364	1.00	0.00	C
原子	416	C VAL A 195	176.633	134.322	35.271	1.00	0.00	C
原子	417	O VAL A 195	177.561	134.065	36.035	1.00	0.00	O
原子	418	N VAL A 196	176.202	135.578	35.083	1.00	0.00	N
原子	419	CA VAL A 196	176.874	136.755	35.684	1.00	0.00	C
原子	420	CB VAL A 196	177.300	137.776	34.601	1.00	0.00	C
原子	421	CG1 VAL A 196	177.916	139.057	35.181	1.00	0.00	C
原子	422	CG2 VAL A 196	178.336	137.162	33.649	1.00	0.00	C
原子	423	C VAL A 196	176.043	137.416	36.783	1.00	0.00	C
原子	424	O VAL A 196	176.601	137.817	37.804	1.00	0.00	O
原子	425	N PHE A 197	174.742	137.612	36.562	1.00	0.00	N
原子	426	CA PHE A 197	173.912	138.446	37.432	1.00	0.00	C
原子	427	CB PHE A 197	174.122	139.911	37.031	1.00	0.00	C
原子	428	CG PHE A 197	173.263	140.911	37.775	1.00	0.00	C
原子	429	CD1 PHE A 197	172.145	141.492	37.148	1.00	0.00	C
原子	430	CE1 PHE A 197	171.396	142.473	37.818	1.00	0.00	C
原子	431	CZ PHE A 197	171.759	142.870	39.117	1.00	0.00	C
原子	432	CE2 PHE A 197	172.850	142.260	39.760	1.00	0.00	C
原子	433	CD2 PHE A 197	173.598	141.275	39.091	1.00	0.00	C
原子	434	C PHE A 197	172.432	138.062	37.376	1.00	0.00	C
原子	435	O PHE A 197	171.867	137.937	36.291	1.00	0.00	O
原子	436	N SER A 198	171.778	138.066	38.539	1.00	0.00	N
原子	437	CA SER A 198	170.371	137.708	38.726	1.00	0.00	C
原子	438	CB SER A 198	170.253	136.222	39.105	1.00	0.00	C
原子	439	OG SER A 198	170.935	135.397	38.178	1.00	0.00	O
原子	440	C SER A 198	169.744	138.593	39.811	1.00	0.00	C
原子	441	O SER A 198	169.952	138.376	41.005	1.00	0.00	O
原子	442	N LEU A 199	169.020	139.640	39.409	1.00	0.00	N
原子	443	CA LEU A 199	168.344	140.566	40.328	1.00	0.00	C
原子	444	CB LEU A 199	168.187	141.922	39.617	1.00	0.00	C
原子	445	CG LEU A 199	167.589	143.056	40.466	1.00	0.00	C
原子	446	CD1 LEU A 199	168.500	143.472	41.620	1.00	0.00	C
原子	447	CD2 LEU A 199	167.387	144.289	39.583	1.00	0.00	C
原子	448	C LEU A 199	167.000	139.985	40.804	1.00	0.00	C
原子	449	O LEU A 199	166.014	140.044	40.071	1.00	0.00	O
原子	450	N LEU A 200	166.969	139.407	42.009	1.00	0.00	N
原子	451	CA LEU A 200	165.793	138.746	42.600	1.00	0.00	C
原子	452	CB LEU A 200	166.260	137.569	43.494	1.00	0.00	C
原子	453	CG LEU A 200	166.485	136.202	42.819	1.00	0.00	C
原子	454	CD1 LEU A 200	165.180	135.607	42.301	1.00	0.00	C
原子	455	CD2 LEU A 200	167.500	136.229	41.680	1.00	0.00	C
原子	456	C LEU A 200	164.919	139.757	43.371	1.00	0.00	C
原子	457	O LEU A 200	165.130	140.011	44.562	1.00	0.00	O
原子	458	N LEU A 201	163.921	140.332	42.697	1.00	0.00	N
原子	459	CA LEU A 201	163.032	141.394	43.193	1.00	0.00	C
原子	460	CB LEU A 201	162.482	142.182	41.983	1.00	0.00	C
原子	461	CG LEU A 201	163.534	142.877	41.102	1.00	0.00	C
原子	462	CD1 LEU A 201	162.853	143.547	39.910	1.00	0.00	C
原子	463	CD2 LEU A 201	164.291	143.956	41.879	1.00	0.00	C
原子	464	C LEU A 201	161.907	140.865	44.113	1.00	0.00	C
原子	465	O LEU A 201	160.721	141.029	43.833	1.00	0.00	O
原子	466	N THR A 202	162.280	140.254	45.242	1.00	0.00	N
原子	467	CA THR A 202	161.363	139.579	46.189	1.00	0.00	C
原子	468	CB THR A 202	162.118	139.156	47.459	1.00	0.00	C
原子	469	CG2 THR A 202	161.232	138.519	48.532	1.00	0.00	C
原子	470	OG1 THR A 202	163.086	138.191	47.122	1.00	0.00	O
原子	471	C THR A 202	160.146	140.443	46.559	1.00	0.00	C
原子	472	O THR A 202	160.300	141.584	46.998	1.00	0.00	O
原子	473	N GLY A 203	158.936	139.890	46.412	1.00	0.00	N
原子	474	CA GLY A 203	157.651	140.602	46.478	1.00	0.00	C
原子	475	C GLY A 203	157.389	141.323	47.804	1.00	0.00	C
原子	476	O GLY A 203	157.474	142.548	47.861	1.00	0.00	O
原子	477	N THR A 204	157.047	140.562	48.841	1.00	0.00	N
原子	478	CA THR A 204	157.019	140.951	50.260	1.00	0.00	C
原子	479	CB THR A 204	155.823	141.864	50.594	1.00	0.00	C
原子	480	CG2 THR A 204	154.438	141.288	50.288	1.00	0.00	C
原子	481	OG1 THR A 204	155.827	142.144	51.969	1.00	0.00	O

原子	482	C	THR A 204	156.993	139.667	51.110	1.00	0.00	C
原子	483	O	THR A 204	156.233	138.748	50.785	1.00	0.00	O
原子	484	N	PRO A 205	157.800	139.535	52.182	1.00	0.00	N
原子	485	CD	PRO A 205	158.711	140.534	52.726	1.00	0.00	C
原子	486	CG	PRO A 205	159.208	139.964	54.055	1.00	0.00	C
原子	487	CB	PRO A 205	159.154	138.455	53.823	1.00	0.00	C
原子	488	CA	PRO A 205	157.921	138.278	52.933	1.00	0.00	C
原子	489	C	PRO A 205	156.664	137.882	53.732	1.00	0.00	C
原子	490	O	PRO A 205	156.601	136.766	54.231	1.00	0.00	O
原子	491	N	ILE A 206	155.617	138.716	53.742	1.00	0.00	N
原子	492	CA	ILE A 206	154.264	138.371	54.221	1.00	0.00	C
原子	493	CB	ILE A 206	153.506	139.693	54.539	1.00	0.00	C
原子	494	CG2	ILE A 206	151.983	139.509	54.688	1.00	0.00	C
原子	495	CG1	ILE A 206	154.002	140.371	55.842	1.00	0.00	C
原子	496	CD1	ILE A 206	155.381	141.042	55.768	1.00	0.00	C
原子	497	C	ILE A 206	153.510	137.474	53.204	1.00	0.00	C
原子	498	O	ILE A 206	152.522	136.826	53.547	1.00	0.00	O
原子	499	N	GLN A 207	153.908	137.503	51.926	1.00	0.00	N
原子	500	CA	GLN A 207	153.336	136.698	50.837	1.00	0.00	C
原子	501	CB	GLN A 207	153.028	137.610	49.634	1.00	0.00	C
原子	502	CG	GLN A 207	151.600	138.176	49.660	1.00	0.00	C
原子	503	CD	GLN A 207	150.528	137.178	49.208	1.00	0.00	C
原子	504	OE1	GLN A 207	150.720	136.321	48.359	1.00	0.00	O
原子	505	NE2	GLN A 207	149.297	137.337	49.637	1.00	0.00	N
原子	506	C	GLN A 207	154.259	135.556	50.397	1.00	0.00	C
原子	507	O	GLN A 207	153.770	134.456	50.147	1.00	0.00	O
原子	508	N	ASN A 208	155.536	135.853	50.136	1.00	0.00	N
原子	509	CA	ASN A 208	156.504	134.882	49.619	1.00	0.00	C
原子	510	CB	ASN A 208	157.777	135.639	49.182	1.00	0.00	C
原子	511	CG	ASN A 208	157.535	136.670	48.088	1.00	0.00	C
原子	512	OD1	ASN A 208	157.540	137.867	48.303	1.00	0.00	O
原子	513	ND2	ASN A 208	157.359	136.248	46.863	1.00	0.00	N
原子	514	C	ASN A 208	156.788	133.801	50.683	1.00	0.00	C
原子	515	O	ASN A 208	157.390	134.099	51.711	1.00	0.00	O
原子	516	N	SER A 209	156.296	132.575	50.465	1.00	0.00	N
原子	517	CA	SER A 209	156.232	131.534	51.507	1.00	0.00	C
原子	518	CB	SER A 209	155.236	130.440	51.086	1.00	0.00	C
原子	519	OG	SER A 209	155.825	129.427	50.288	1.00	0.00	O
原子	520	C	SER A 209	157.611	130.962	51.890	1.00	0.00	C
原子	521	O	SER A 209	158.581	131.128	51.152	1.00	0.00	O
原子	522	N	LEU A 210	157.681	130.103	52.918	1.00	0.00	N
原子	523	CA	LEU A 210	158.946	129.538	53.427	1.00	0.00	C
原子	524	CB	LEU A 210	158.676	128.595	54.612	1.00	0.00	C
原子	525	CG	LEU A 210	158.030	129.253	55.843	1.00	0.00	C
原子	526	CD1	LEU A 210	157.639	128.148	56.817	1.00	0.00	C
原子	527	CD2	LEU A 210	158.961	130.237	56.551	1.00	0.00	C
原子	528	C	LEU A 210	159.768	128.801	52.356	1.00	0.00	C
原子	529	O	LEU A 210	160.897	129.204	52.091	1.00	0.00	O
原子	530	N	GLN A 211	159.156	127.869	51.613	1.00	0.00	N
原子	531	CA	GLN A 211	159.824	127.189	50.491	1.00	0.00	C
原子	532	CB	GLN A 211	158.912	126.082	49.924	1.00	0.00	C
原子	533	CG	GLN A 211	159.555	125.360	48.722	1.00	0.00	C
原子	534	CD	GLN A 211	158.842	124.083	48.288	1.00	0.00	C
原子	535	OE1	GLN A 211	157.705	123.799	48.638	1.00	0.00	O
原子	536	NE2	GLN A 211	159.450	123.298	47.431	1.00	0.00	N
原子	537	C	GLN A 211	160.231	128.163	49.372	1.00	0.00	C
原子	538	O	GLN A 211	161.294	128.000	48.772	1.00	0.00	O
原子	539	N	GLU A 212	159.385	129.153	49.076	1.00	0.00	N
原子	540	CA	GLU A 212	159.617	130.131	48.012	1.00	0.00	C
原子	541	CB	GLU A 212	158.332	130.941	47.745	1.00	0.00	C
原子	542	CG	GLU A 212	157.157	130.104	47.199	1.00	0.00	C
原子	543	CD	GLU A 212	155.810	130.851	47.064	1.00	0.00	C
原子	544	OE1	GLU A 212	155.669	132.011	47.531	1.00	0.00	O
原子	545	OE2	GLU A 212	154.925	130.291	46.372	1.00	0.00	O
原子	546	C	GLU A 212	160.797	131.063	48.335	1.00	0.00	C
原子	547	O	GLU A 212	161.623	131.303	47.462	1.00	0.00	O
原子	548	N	LEU A 213	160.991	131.439	49.602	1.00	0.00	N
原子	549	CA	LEU A 213	162.168	132.188	50.056	1.00	0.00	C
原子	550	CB	LEU A 213	161.819	132.925	51.358	1.00	0.00	C

原子	551	CG	LEU A 213	160.800	134.069	51.214	1.00	0.00	C
原子	552	CD1	LEU A 213	160.492	134.626	52.605	1.00	0.00	C
原子	553	CD2	LEU A 213	161.328	135.220	50.353	1.00	0.00	C
原子	554	C	LEU A 213	163.411	131.303	50.254	1.00	0.00	C
原子	555	O	LEU A 213	164.506	131.702	49.867	1.00	0.00	O
原子	556	N	TYR A 214	163.265	130.090	50.795	1.00	0.00	N
原子	557	CA	TYR A 214	164.374	129.147	51.012	1.00	0.00	C
原子	558	CB	TYR A 214	163.836	127.926	51.777	1.00	0.00	C
原子	559	CG	TYR A 214	164.816	126.780	51.975	1.00	0.00	C
原子	560	CD1	TYR A 214	164.433	125.464	51.643	1.00	0.00	C
原子	561	CE1	TYR A 214	165.331	124.396	51.833	1.00	0.00	C
原子	562	CZ	TYR A 214	166.617	124.640	52.351	1.00	0.00	C
原子	563	OH	TYR A 214	167.474	123.604	52.528	1.00	0.00	O
原子	564	CE2	TYR A 214	167.003	125.954	52.690	1.00	0.00	C
原子	565	CD2	TYR A 214	166.102	127.021	52.504	1.00	0.00	C
原子	566	C	TYR A 214	165.048	128.714	49.703	1.00	0.00	C
原子	567	O	TYR A 214	166.275	128.684	49.610	1.00	0.00	O
原子	568	N	SER A 215	164.256	128.579	48.639	1.00	0.00	N
原子	569	CA	SER A 215	164.742	128.242	47.299	1.00	0.00	C
原子	570	CB	SER A 215	163.552	127.949	46.386	1.00	0.00	C
原子	571	OG	SER A 215	162.790	126.868	46.899	1.00	0.00	O
原子	572	C	SER A 215	165.643	129.317	46.670	1.00	0.00	C
原子	573	O	SER A 215	166.533	128.958	45.902	1.00	0.00	O
原子	574	N	LEU A 216	165.606	130.570	47.154	1.00	0.00	N
原子	575	CA	LEU A 216	166.518	131.639	46.714	1.00	0.00	C
原子	576	CB	LEU A 216	166.117	132.987	47.345	1.00	0.00	C
原子	577	CG	LEU A 216	164.683	133.468	47.059	1.00	0.00	C
原子	578	CD1	LEU A 216	164.397	134.737	47.866	1.00	0.00	C
原子	579	CD2	LEU A 216	164.478	133.798	45.581	1.00	0.00	C
原子	580	C	LEU A 216	167.995	131.353	47.041	1.00	0.00	C
原子	581	O	LEU A 216	168.882	131.874	46.363	1.00	0.00	O
原子	582	N	LEU A 217	168.281	130.467	48.003	1.00	0.00	N
原子	583	CA	LEU A 217	169.650	130.035	48.296	1.00	0.00	C
原子	584	CB	LEU A 217	169.685	129.225	49.605	1.00	0.00	C
原子	585	CG	LEU A 217	169.211	129.983	50.862	1.00	0.00	C
原子	586	CD1	LEU A 217	169.323	129.063	52.078	1.00	0.00	C
原子	587	CD2	LEU A 217	170.037	131.241	51.150	1.00	0.00	C
原子	588	C	LEU A 217	170.297	129.252	47.139	1.00	0.00	C
原子	589	O	LEU A 217	171.520	129.279	47.022	1.00	0.00	O
原子	590	N	SER A 218	169.529	128.739	46.165	1.00	0.00	N
原子	591	CA	SER A 218	170.099	128.077	44.980	1.00	0.00	C
原子	592	CB	SER A 218	169.000	127.432	44.125	1.00	0.00	C
原子	593	OG	SER A 218	168.259	128.383	43.383	1.00	0.00	O
原子	594	C	SER A 218	170.948	129.004	44.102	1.00	0.00	C
原子	595	O	SER A 218	171.737	128.505	43.303	1.00	0.00	O
原子	596	N	PHE A 219	170.767	130.328	44.189	1.00	0.00	N
原子	597	CA	PHE A 219	171.553	131.325	43.448	1.00	0.00	C
原子	598	CB	PHE A 219	170.726	132.612	43.302	1.00	0.00	C
原子	599	CG	PHE A 219	169.491	132.480	42.434	1.00	0.00	C
原子	600	CD1	PHE A 219	169.626	132.536	41.036	1.00	0.00	C
原子	601	CE1	PHE A 219	168.491	132.457	40.215	1.00	0.00	C
原子	602	CZ	PHE A 219	167.213	132.308	40.785	1.00	0.00	C
原子	603	CE2	PHE A 219	167.074	132.251	42.184	1.00	0.00	C
原子	604	CD2	PHE A 219	168.212	132.344	43.005	1.00	0.00	C
原子	605	C	PHE A 219	172.927	131.644	44.070	1.00	0.00	C
原子	606	O	PHE A 219	173.669	132.432	43.487	1.00	0.00	O

结束

图20

化合物代码	供应商	化合物代码	供应商
ALCi-1	Enamine	ALCi-53	Vitas M
ALCi-2	Enamine	ALCi-54	timtec
ALCi-3	Enamine	ALCi-55	timtec
ALCi-4	Enamine	ALCi-56	timtec
ALCi-5	Enamine	ALCi-57	TimTec
ALCi-6	Chemdiv	ALCi-58	TimTec
ALCi-7	ChemBridge	ALCi-60	TimTec
ALCi-8	ChemBridge	ALCi-61	TimTec
ALCi-9	ChemBridge	ALCi-62	TimTec
ALCi-10	ChemBridge	ALCi-63	TimTec
ALCi-11	ChemBridge	ALCi-64	TimTec
ALCi-14	ChemBridge	ALCi-65	Mcule
ALCi-15	ChemBridge	ALCi-70	Mcule
ALCi-17	Key Organics	ALCi-72	Intonation Research Laboratories
ALCi-18	Key Organics	ALCi-74	Intonation Research Laboratories
ALCi-19	Vitas M	ALCi-75	Intonation Research Laboratories
ALCi-22	Vitas M	ALCi-77	Mcule
ALCi-23	Vitas M	ALCi-79	Mcule
ALCi-24	Alinda	ALCi-81	Mcule
ALCi-29	ChemBridge	ALCi-82	Mcule
ALCi-30	Enamine	ALCi-87	Mcule
ALCi-36	ChemDiv	ALCi-90	Mcule
ALCi-37	ChemDiv	ALCi-93	Mcule
ALCi-39	ChemDiv	ALCi-94	Mcule
ALCi-40	ChemDiv	ALCi-97	Mcule
ALCi-43	Bicoll	ALCi-101	Mcule
ALCi-44	Bicoll	ALCi-120	Otava
ALCi-46	Key Organics	ALCi-123	Enamine
ALCi-47	Vitas M	ALCi-124	Enamine
ALCi-48	Vitas M	ALCi-125	Enamine
ALCi-50	Vitas M	ALCi-127	Ukrorgsyntez
ALCi-51	Vitas M	ALCi-128	Chemdiv
ALCi-52	Vitas M	ALCi-129	Chemdiv

图21

化合物代码	供应商	化合物代码	供应商
ALCi-130	Chemdiv	ALCi-180	Intonation Research Laboratories
ALCi-131	Chemdiv	ALCi-183	Intonation Research Laboratories
ALCi-132	Chemdiv	ALCi-184	Intonation Research Laboratories
ALCi-133	Enamine	ALCi-185	Intonation Research Laboratories
ALCi-134	Enamine	ALCi-186	Intonation Research Laboratories
ALCi-135	Enamine	ALCi-187	Intonation Research Laboratories
ALCi-136	Enamine	ALCi-188	Intonation Research Laboratories
ALCi-137	Enamine	ALCi-189	Intonation Research Laboratories
ALCi-146	Mcule	ALCi-190	Intonation Research Laboratories
ALCi-147	Mcule	ALCi-191	Intonation Research Laboratories
ALCi-149	Mcule	ALCi-192	Intonation Research Laboratories
ALCi-150	Mcule	ALCi-193	Intonation Research Laboratories
ALCi-151	Mcule	ALCi-194	Intonation Research Laboratories
ALCi-152	Intonation Research Laboratories	ALCi-195	Intonation Research Laboratories
ALCi-157	Bicoll	ALCi-196	Intonation Research Laboratories
ALCi-158	Bicoll	ALCi-197	Intonation Research Laboratories
ALCi-160	Bicoll	ALCi-198	Intonation Research Laboratories
ALCi-162	Intonation Research Laboratories	ALCi-199	Intonation Research Laboratories
ALCi-163	Intonation Research Laboratories	ALCi-200	Intonation Research Laboratories
ALCi-164	Intonation Research Laboratories	ALCi-201	ChemSpace
ALCi-166	Intonation Research Laboratories	ALCi-202	ChemSpace
ALCi-167	Bicoll	ALCi-203	ChemSpace
ALCi-171	Bicoll	ALCi-204	ChemSpace
ALCi-172	Bicoll	ALCi-205	ChemSpace
ALCi-177	Bicoll	ALCi-206	ChemSpace
ALCi-178	Bicoll	ALCi-207	ChemSpace

图21 (续)

化合物代码	供应商	化合物代码	供应商
ALCi-208	ChemSpace	ALCi-241	ChemSpace
ALCi-209	ChemSpace	ALCi-242	ChemSpace
ALCi-210	ChemSpace	ALCi-245	ChemSpace
ALCi-211	ChemSpace	ALCi-246	ChemSpace
ALCi-212	ChemSpace	ALCi-247	ChemSpace
ALCi-213	ChemSpace	ALCi-248	ChemSpace
ALCi-214	ChemSpace	ALCi-250	ChemSpace
ALCi-215	ChemSpace	ALCi-251	ChemSpace
ALCi-216	ChemSpace	ALCi-252	ChemSpace
ALCi-217	ChemSpace	ALCi-253	ChemSpace
ALCi-218	ChemSpace	ALCi-254	ChemSpace
ALCi-219	ChemSpace	ALCi-255	ChemSpace
ALCi-220	ChemSpace	ALCi-256	ChemSpace
ALCi-221	ChemSpace	ALCi-257	ChemSpace
ALCi-222	ChemSpace	ALCi-258	ChemSpace
ALCi-223	ChemSpace	ALCi-259	ChemSpace
ALCi-224	ChemSpace	ALCi-260	ChemSpace
ALCi-225	ChemSpace	ALCi-261	ChemSpace
ALCi-226	ChemSpace	ALCi-262	ChemSpace
ALCi-227	ChemSpace	ALCi-263	ChemSpace
ALCi-228	ChemSpace	ALCi-264	Intonation Research Laboratories
ALCi-229	ChemSpace	ALCi-265	Intonation Research Laboratories
ALCi-230	ChemSpace	ALCi-266	ChemSpace
ALCi-231	ChemSpace	ALCi-267	ChemSpace
ALCi-232	ChemSpace	ALCi-268	ChemSpace
ALCi-233	ChemSpace	ALCi-269	ChemSpace
ALCi-234	ChemSpace	ALCi-270	ChemSpace
ALCi-235	ChemSpace	ALCi-271	ChemSpace
ALCi-236	ChemSpace	ALCi-272	ChemSpace
ALCi-237	ChemSpace	ALCi-273	ChemSpace
ALCi-238	ChemSpace	ALCi-274	ChemSpace
ALCi-239	ChemSpace	ALCi-275	ChemSpace
ALCi-240	ChemSpace	ALCi-278	Chemspace

图21 (续)

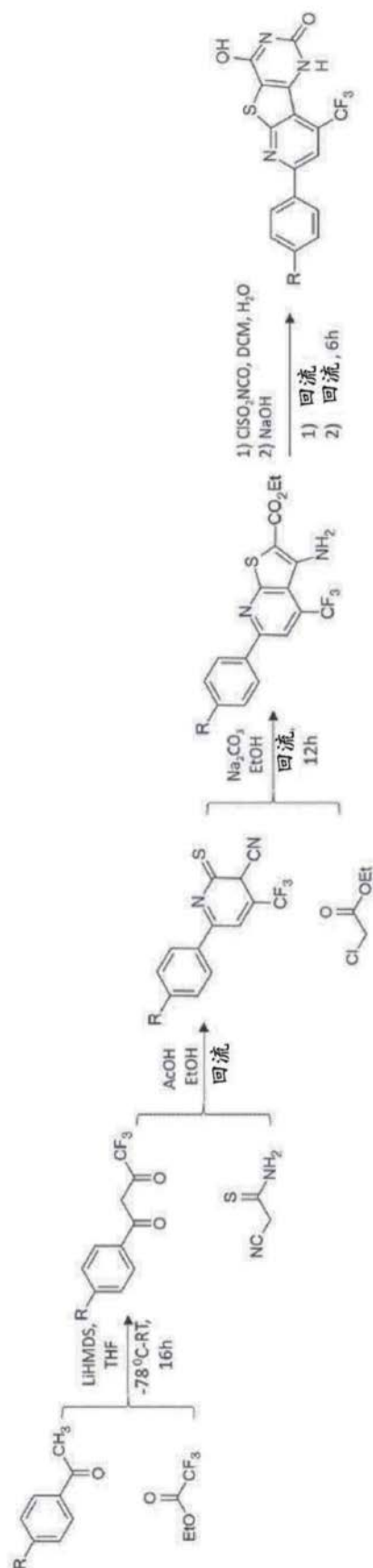


图22

化合物代码	在250 μ M下的抑制%	化合物代码	在250 μ M下的抑制%
ALCi-1	100	ALCi-70	82.52
ALCi-2	100	ALCi-72	96.29
ALCi-3	87.27	ALCi-74	93.22
ALCi-4	100	ALCi-75	100
ALCi-5	81.37 ^a	ALCi-77	100
ALCi-6	82.58	ALCi-79	100
ALCi-7	90.7	ALCi-81	100
ALCi-8	100	ALCi-82	100
ALCi-9	100	ALCi-87	94.15
ALCi-10	77.72	ALCi-90	83.33
ALCi-11	73.16	ALCi-93	79.8
ALCi-14	50.31 ^a	ALCi-94	100
ALCi-15	92.25	ALCi-97	71.88
ALCi-17	88.69	ALCi-101	100
ALCi-18	100	ALCi-120	98.88 ^a
ALCi-19	79.35	ALCi-123	100
ALCi-22	100	ALCi-124	89.81
ALCi-23	99.48	ALCi-125	99.34
ALCi-24	82.65	ALCi-127	100
ALCi-29	100	ALCi-128	94.04
ALCi-30	100	ALCi-129	58.38
ALCi-36	81.44	ALCi-130	100
ALCi-37	90	ALCi-131	100
ALCi-39	72.29	ALCi-132	86.96
ALCi-40	92.45	ALCi-133	90.06
ALCi-43	73.6	ALCi-134	100
ALCi-44	100	ALCi-135	100
ALCi-46	100	ALCi-136	56.65
ALCi-47	81.38	ALCi-137	56.77
ALCi-48	61.03	ALCi-146	100
ALCi-50	100	ALCi-147	100
ALCi-51	106.17 ^h	ALCi-149	96.52
ALCi-52	64.52	ALCi-150	100
ALCi-53	84.87 ^h	ALCi-151	56.26
ALCi-54	100	ALCi-152	100
ALCi-55	71.75	ALCi-157	100
ALCi-56	100	ALCi-158	96.18
ALCi-57	100	ALCi-160	100
ALCi-58	100	ALCi-162	100
ALCi-60	100	ALCi-163	100
ALCi-61	62.92	ALCi-164	95.26
ALCi-62	100	ALCi-166	100
ALCi-63	51.455	ALCi-167	91.75
ALCi-64	100	ALCi-171	100
ALCi-65	63.98	ALCi-172	100

图23

化合物代码	在250 μ M下的抑制%	化合物代码	在250 μ M下的抑制%
ALCi-177	100	ALCi-224	72.38
ALCi-178	67.55	ALCi-225	100
ALCi-179	70.15	ALCi-226	100
ALCi-180	100	ALCi-227	78.88
ALCi-183	95.40	ALCi-228	79.26
ALCi-184	92.95	ALCi-229	100
ALCi-185	98.49	ALCi-230	100
ALCi-186	86.49	ALCi-231	100
ALCi-187	100	ALCi-232	83.69
ALCi-188	100	ALCi-233	100
ALCi-189	63.27	ALCi-234	100
ALCi-190	100	ALCi-235	100
ALCi-191	95.11	ALCi-236	100
ALCi-192	100	ALCi-237	100
ALCi-193	100	ALCi-238	98.50
ALCi-194	85.20	ALCi-239	100
ALCi-195	81.41	ALCi-240	100
ALCi-196	100	ALCi-241	94.60
ALCi-197	100 ^e	ALCi-242	100
ALCi-198	100	ALCi-245	100
ALCi-199	77.49	ALCi-246	100
ALCi-200	100	ALCi-247	74.79
ALCi-201	100	ALCi-248	100
ALCi-202	100	ALCi-250	99.18
ALCi-203	100	ALCi-251	100
ALCi-204	93.12	ALCi-252	100
ALCi-205	100	ALCi-253	100
ALCi-206	100 ^a	ALCi-254	75.07 ^a
ALCi-207	100 ^e	ALCi-255	97.7 ^a
ALCi-208	98.86 ^h	ALCi-256	100 ^a
ALCi-209	100	ALCi-257	100 ^d
ALCi-210	100	ALCi-258	96.04 ^a
ALCi-211	100	ALCi-259	89.74 ^a
ALCi-212	100	ALCi-260	100 ^b
ALCi-213	78.01 ^a	ALCi-261	100 ^c
ALCi-214	100	ALCi-262	83.21 ^f
ALCi-215	77.13	ALCi-263	88.73 ^g
ALCi-216	100	ALCi-264	100 ^a
ALCi-217	100	ALCi-265	100
ALCi-218	81.16	ALCi-266	100
ALCi-219	76.69	ALCi-267	100
ALCi-220	100	ALCi-268	100
ALCi-221	100	ALCi-269	100
ALCi-222	100	ALCi-270	100
ALCi-223	100	ALCi-271	100

图23(续)

化合物代码	在250 μM 下的抑制%
ALCi-272	100
ALCi-273	100
ALCi-274	100
ALCi-275	100
ALCi-278	100

- a) 在250 μM 下有溶解问题, 在125 μM 下进行测量。
- b) 在250 μM 下有溶解问题, 在135.4 μM 下进行测量。
- c) 在250 μM 下有溶解问题, 在84.65 μM 下进行测量。
- d) 在250 μM 下有溶解问题, 在76.25 μM 下进行测量。
- e) 在250 μM 下有溶解问题, 在62.5 μM 下进行测量。
- f) 在250 μM 下有溶解问题, 在37.66 μM 下进行测量。
- g) 在250 μM 下有溶解问题, 在25 μM 下进行测量。
- h) 在一些实验中, 测定所产生的抑制百分比高于100%。> 100%的百分比已经被设置为刚好100% (呈粗体类型)。

图23 (续)