



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108472299 A

(43)申请公布日 2018.08.31

(21)申请号 201680062105.7

(22)申请日 2016.09.09

(30)优先权数据

62/217,544 2015.09.11 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.04.23

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/051017 2016.09.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/044792 EN 2017.03.16

(71)申请人 达纳-法伯癌症研究所股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 J.E.布拉德纳 J.齐 田中实

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 曹立莉

(51)Int.Cl.

A61K 31/55(2006.01)

A61K 31/395(2006.01)

A61K 31/551(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

C07D 495/04(2006.01)

C07D 495/14(2006.01)

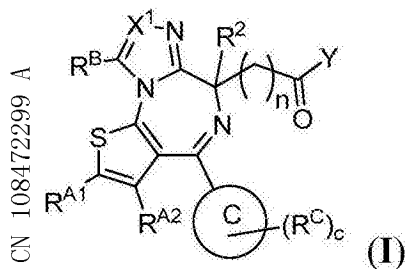
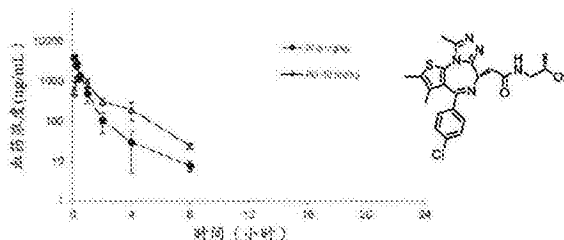
权利要求书11页 说明书92页 附图2页

(54)发明名称

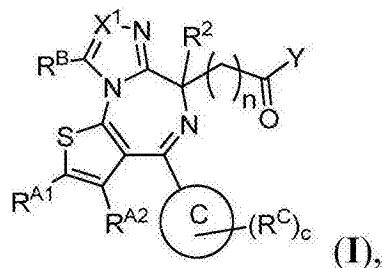
乙酰胺噻吩并三唑并二氮杂环庚三烯及其用途

(57)摘要

本发明提供式(I)的化合物,及其药物组合物。式(I)的化合物为溴结构域和/或含溴结构域蛋白(例如,溴和超末端(BET)蛋白)的结合剂。还提供使用化合物和药物组合物抑制溴结构域和/或含溴结构域蛋白的活性(例如,增加的活性)和治疗和/或预防受试者中与溴结构域或含溴结构域蛋白相关的疾病(例如,增殖性疾病、心血管疾病、病毒感染、纤维变性疾病、代谢疾病、内分泌病和辐射中毒)的方法、用途和试剂盒。所述化合物、药物组合物和试剂盒也可用于男性避孕。

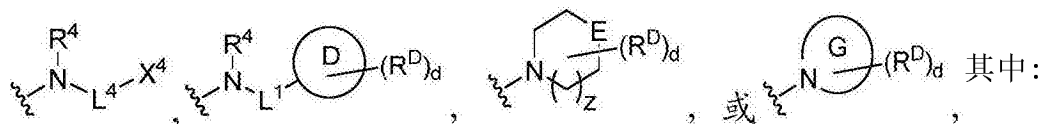


1. 式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体, 其中:

Y 具有下式:



R^3 为氢、任选取代的烷基、任选取代的酰基、或氮保护基;

L^1 为任选取代的亚烷基;

L^4 为未取代的支链的亚烷基或取代的亚烷基;

X^4 为卤素、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、或 $-N(R^f)_2$;

环 D 为碳环或杂环, 其中所述杂环包含一个杂原子, 且所述杂原子为 N;

环 G 为双环杂环或双环杂芳基环, 其中所述环恰好共享两个原子;

E 为 O、S、 NR^E 或 CHR^E , 其中 R^E 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

R^D 的每次出现独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$, 或连接至相邻原子的两个 R^D 连接以形成任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基环;

z 为 0、1 或 2; 且

d 为 0、1、2、3 或 4;

R^{A1} 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$;

R^{A2} 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$;

X^1 为 N 或 CR^5 , 其中 R^5 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$;

R^B 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$;

环 C 为芳基或杂芳基;

R^c 的每次出现独立地为卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、任选取代的磺酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$ ；

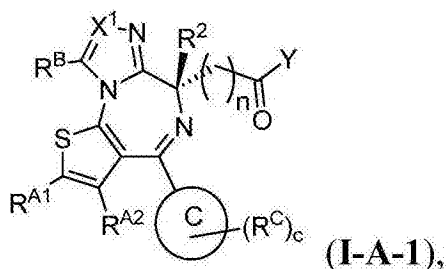
c 为0、1、2、3或4；

n 为0、1、2、3或4；

R^2 为氢、卤素或任选取代的烷基；且

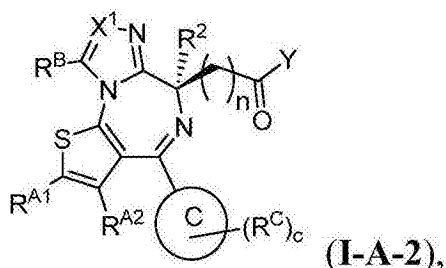
R^f 的每次出现独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、任选取代的磺酰基、氧保护基、或氮保护基，或两个 R^f 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。

2. 权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式(I-A-1)：



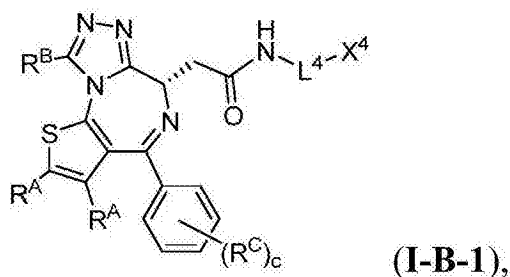
或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

3. 权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式(I-A-2)：



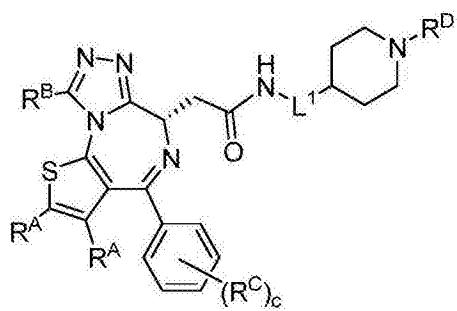
或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

4. 权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式(I-B-1)：



或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

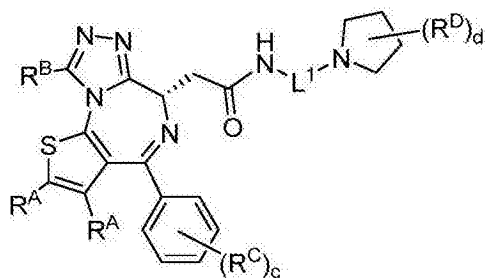
5. 权利要求1所述的化合物，其中所述化合物具有式(I-C-1)：



(I-C-1),

或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

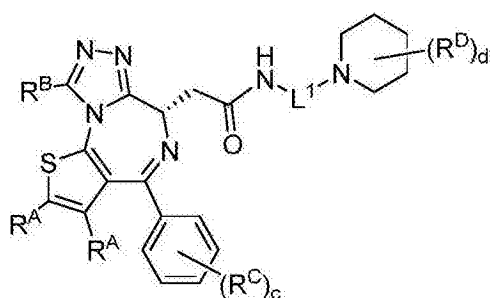
6. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-C-3) :



(I-C-3),

或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

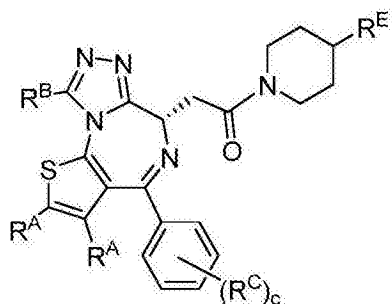
7. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-C-5) :



(I-C-5),

或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

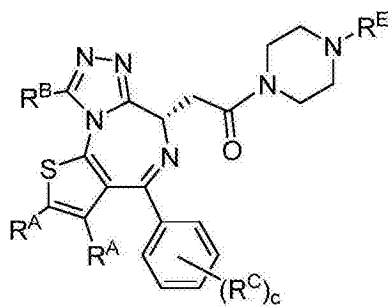
8. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-D-1) :



(I-D-1),

或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

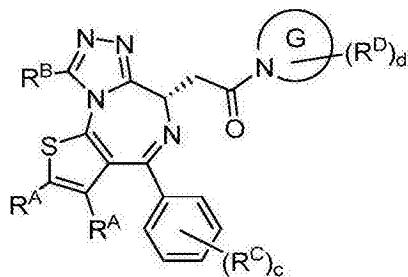
9. 权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物具有式 (I-D-3) :



(I-D-3),

或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

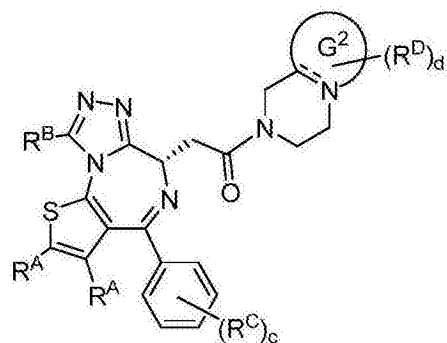
10. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-E-1):



(I-E-1),

或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

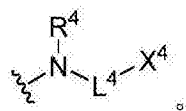
11. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式(I-E-3):



(I-E-3),

或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中环G²为杂环基或杂芳基,且==为单键或双键。

12. 权利要求1-3任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:



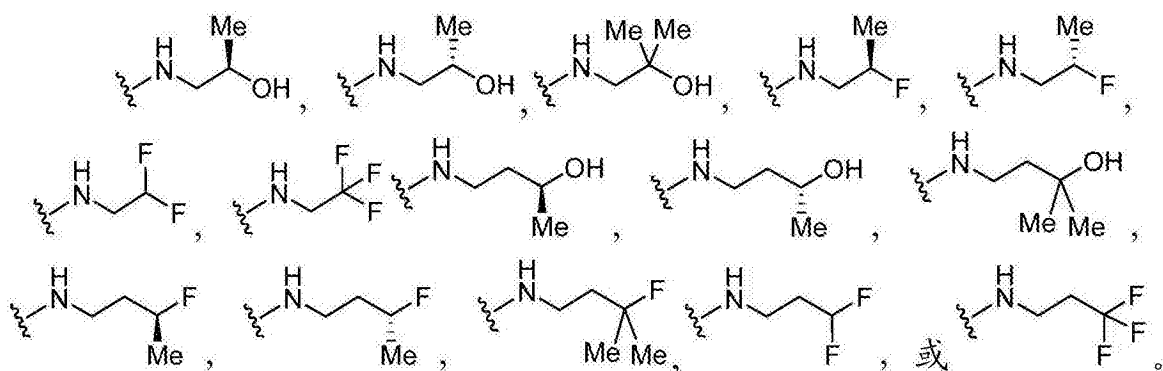
13. 权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L⁴为未取代的支链的C₁₋₆烷基。

14. 权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中L⁴为取代有卤素的C₁₋₆烷基。

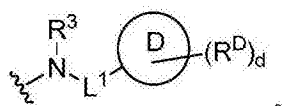
15. 权利要求12-14任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X⁴为-OH。

16. 权利要求12-14任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X⁴为-F。

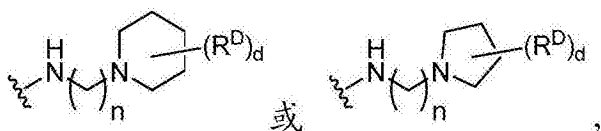
17. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:



18. 权利要求1-3任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:

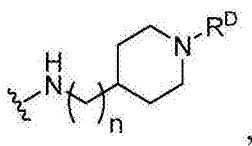


19. 权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:



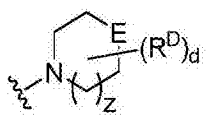
其中n为1、2、3、4、5或6。

20. 权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:

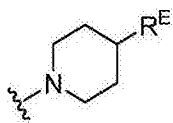


其中n为1、2、3、4、5或6。

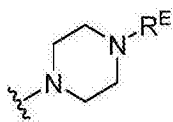
21. 权利要求1-3任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:



22. 权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:



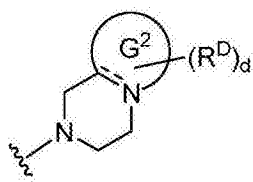
23. 权利要求21所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:



24. 权利要求1-3任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:

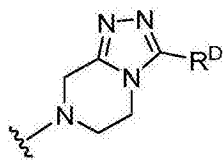


25. 权利要求24所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:

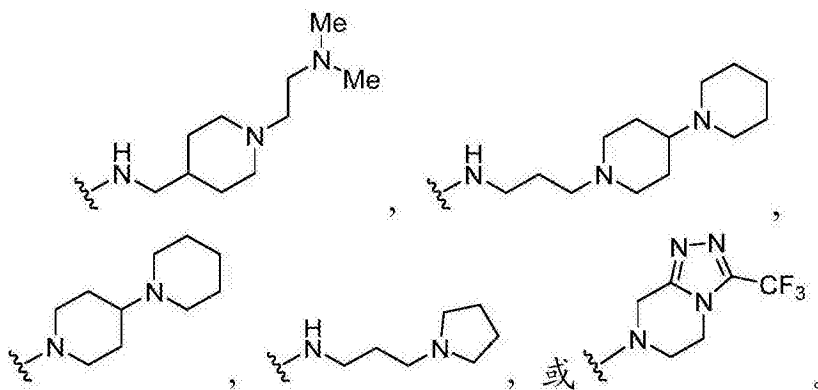


其中环 G^2 为杂环基或杂芳基,且 $\equiv$ 为单键或双键。

26. 权利要求24所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:



27. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中Y具有下式:

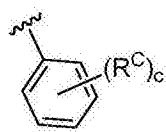


28. 权利要求1-27任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 都为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

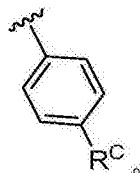
29. 权利要求28所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 都为未取代的 C_{1-6} 烷基。

30. 权利要求29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 都为甲基。

31. 权利要求1-30任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环C具有下式:



32. 权利要求31所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中环C具有下式:



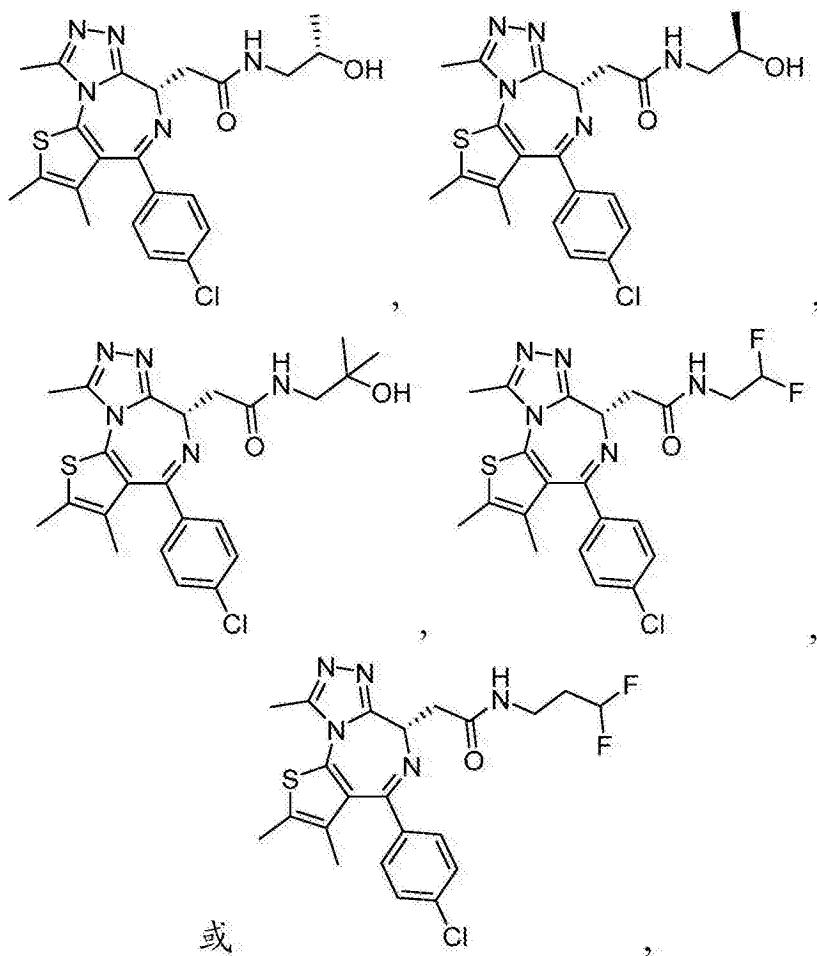
33. 权利要求1-32任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 X^1 为N。

34. 权利要求1-33任一项的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 都为氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基。

35. 权利要求34所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 都为未取代的 C_{1-6} 烷基。

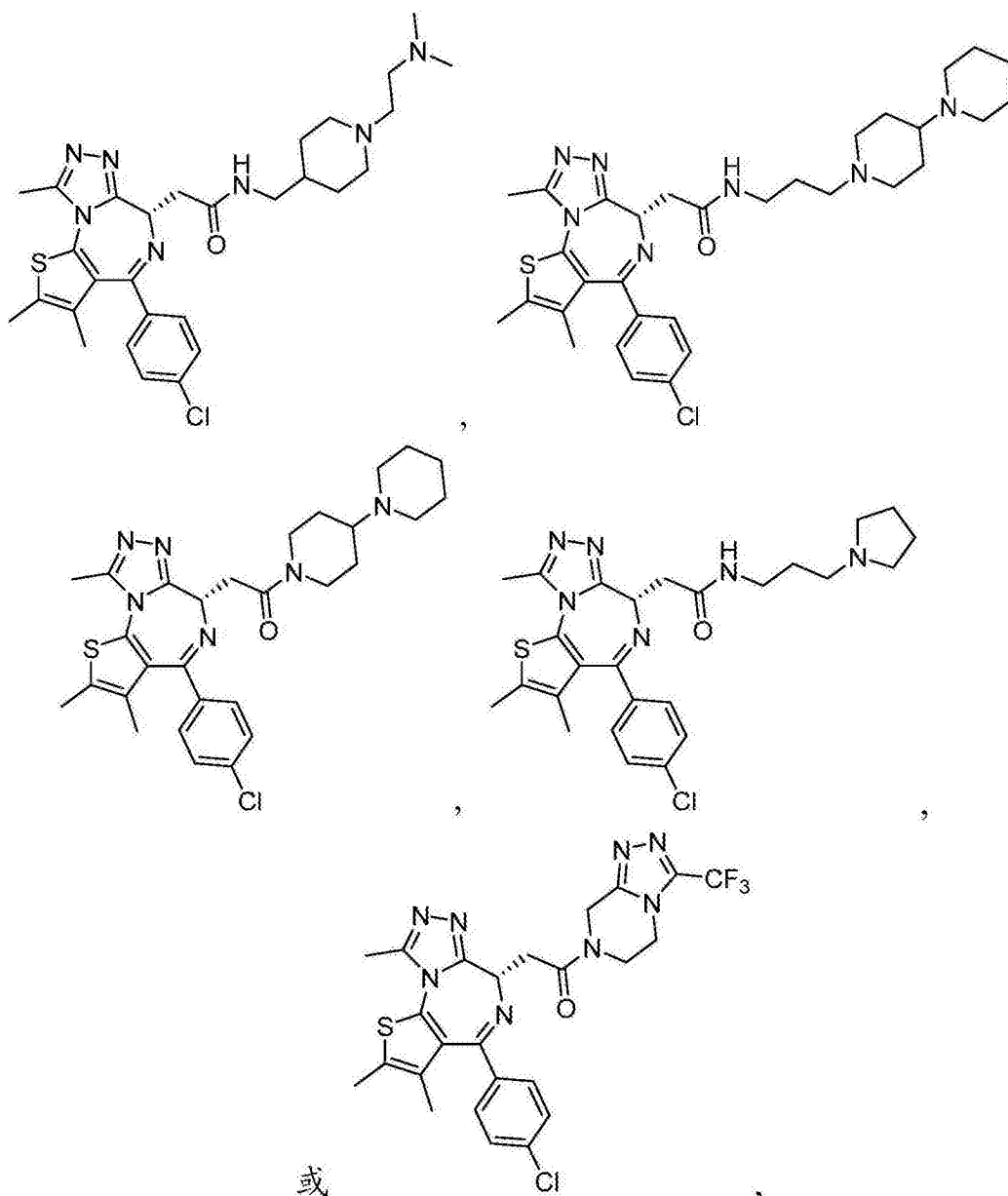
36. 权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^{A1} 和 R^{A2} 都为甲基。

37. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式:



或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

38. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有式:



或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

39. 药物组合物,其包含权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,和药学上可接受的赋形剂。

40. 试剂盒,其包含容器、权利要求1-38任一项的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物,和用于将所述化合物或组合物给药于受试者的说明书。

41. 在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白相关的疾病的方法,该方法包括向该受试者给药治疗有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

42. 在有此需要的受试者中治疗与溴结构域相关的疾病的方法,该方法包括向该受试者给药治疗有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

43. 在有此需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白的异常活性相关的疾病的方法,该

方法包括向该受试者给药治疗有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

44. 在有此需要的受试者中治疗与溴结构域的异常活性相关的疾病的方法,该方法包括向该受试者给药治疗有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

45. 权利要求43或44所述的方法,其中所述异常活性为增加的活性。

46. 男性避孕的方法,该方法包括向需要的男性受试者给药有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

47. 在受试者中抑制含溴结构域蛋白的活性的方法,该方法包括向受试者给药有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

48. 在生物样品中抑制含溴结构域蛋白的活性的方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物接触。

49. 在受试者中抑制溴结构域的活性的方法,该方法包括向受试者给药有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

50. 在生物样品中抑制溴结构域的活性的方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物接触。

51. 在受试者中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与第二蛋白的乙酰基-赖氨酸残基结合的方法,该方法包括向受试者给药有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物,其中所述第二蛋白为具有乙酰基-赖氨酸残基的蛋白质。

52. 在生物样品中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与第二蛋白的乙酰基-赖氨酸残基结合的方法,该方法包括将生物样品与有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物接触,其中所述第二蛋白为具有乙酰基-赖氨酸残基的蛋白质。

53. 权利要求51或52所述的方法,其中所述第二蛋白为组蛋白。

54. 在受试者中抑制通过含溴结构域蛋白调节的基因的表达的方法,该方法包括向受试者给药有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

55. 在生物样品中抑制通过含溴结构域蛋白调节的基因的表达的方法,该方法包括将生物样品与有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物接触。

56. 在受试者中诱导细胞凋亡的方法,该方法包括向受试者给药有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

57. 在生物样品中诱导细胞凋亡的方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物接触。

58. 在受试者中诱导细胞的G1期阻滞的方法,该方法包括向受试者给药有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物。

59. 在生物样品中诱导细胞的G1期阻滞的方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-38任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,或权利要求39的药物组合物接触。

60. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述含溴结构域蛋白为溴和超末端 (BET) 蛋白。

61. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述含溴结构域蛋白为含溴结构域蛋白2 (BRD2)、含溴结构域蛋白3 (BRD3) 或含溴结构域蛋白4 (BRD4)。

62. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述含溴结构域蛋白为TBP (TATA盒结合蛋白)-相关因子蛋白 (TAF)。

63. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述含溴结构域蛋白为TAF1或TAF1L。

64. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述含溴结构域蛋白为CREB-结合蛋白 (CBP)。

65. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述含溴结构域蛋白为E1A结合蛋白p300 (EP300)。

66. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述疾病为增殖性疾病。

67. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述疾病为癌症。

68. 权利要求41-59任一项所述的方法,其中所述疾病为肺癌、多发性骨髓瘤、成神经细胞瘤、结肠癌、睾丸癌、卵巢癌、NUT中线癌、混合谱系白血病 (MLL)、前列腺癌、成神经管细胞瘤、或急性非淋巴细胞性白血病 (ANLL)。

69. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为良性赘生物。

70. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病与病理性血管发生相关。

71. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为炎性疾病。

72. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为心血管疾病。

73. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为自身免疫性疾病。

74. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为病毒感染。

75. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为纤维变性疾病。

76. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为神经病。

77. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为代谢疾病。

78. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为内分泌病。

79. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为类风湿性关节炎、脓毒病、动脉粥样化形成、动脉粥样硬化、人免疫缺陷病毒 (HIV) 引起的感染、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS)、人乳头状瘤病毒 (HPV) 引起的感染、丙肝病毒 (HCV) 引起的感染、单纯疱疹病毒 (HSV) 引起的感染、埃博拉病毒引起的感染、严重急性呼吸综合征 (SARS)、流感、辐射中毒、

硬皮病、特发性肺纤维化、移植物抗宿主疾病 (GVHD)、糖尿病、或肥胖症。

80. 权利要求41-68任一项所述的方法,其中所述疾病为II型糖尿病或妊娠糖尿病。

乙酰胺噻吩并三唑并二氮杂环庚三烯及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e)要求于2015年9月11日提交的美国临时申请U.S.S.N.62/217,544的优先权,将其引入本文作为参考。

背景技术

[0003] 含溴结构域蛋白具有重要的生物学意义,其为转录因子复合物的成分和表观遗传记忆的决定子。例如,溴和额外末端(BET)蛋白家族(例如,含溴结构域蛋白2(BRD2)、含溴结构域蛋白3(BRD3)、含溴结构域蛋白4(BRD4)和溴结构域睾丸特异性蛋白(BRDT))共享共同区域结构,其特征在于呈现高水平序列保守性的两个氨基末端溴结构域和一个更发散的羧基末端募集结构域(Filippakopoulos等人,Nature 2010,468,1067-1073)。据报道,BRD2和BRD3沿积极转录的基因与组蛋白结合并可参与促进转录延伸(transcriptional elongation)(Leroy等人,Mol.Cell.2008,30,51-60)。还报道,BRD4或BRD3可在高度恶性型上皮肿瘤形成中与睾丸核蛋白(NUT)融合,形成新的融合癌基因BRD4-NUT或BRD3-NUT(French等人,Cancer Res.,2003,63,304-307;French等人,J.Clin.Oncol.2004,22,4135-4139)。数据显示,BRD-NUT融合蛋白促使癌变(French等人,Oncogene 2008,27,2237-2242)。BRDT在睾丸和卵巢中特异性表达。已报道,所有的BET家族成员在细胞周期的控制或执行方面具有一定的作用,并已被证明在细胞分裂过程中保持与染色体复合,显示了其在维持表观遗传记忆中的作用。此外,一些病毒利用BET蛋白将它们的基因组束缚于宿主细胞染色质,作为病毒复制过程的一部分(You等人,Cell 2004,117,349-360)。BRD4看起来参与募集pTEF-b复合物到诱导基因,导致RNA聚合酶的磷酸化和增加的转录输出(Hargreaves等人,Cell 2009,138,129-145)。在人中,BRD2、BRD3、BRD4和BRDT表现出相似的基因排列、区域结构和一些功能性质(Wu等人,J.Biol.Chem.2007,282,13141-13145)。

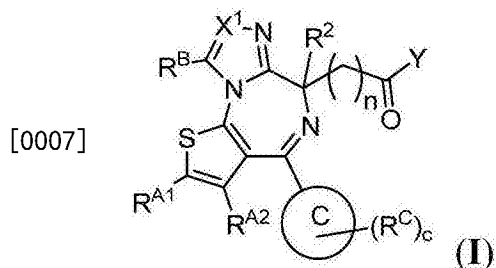
发明内容

[0004] 最近,报告了作为溴结构域结合剂的化合物,例如,国际PCT公开WO 2012/075383、WO 2011/054553、WO 2011/054841、WO 2011/054844、WO 2011/054845、WO 2011/054846、WO 2011/054848、WO 2011/143669和WO 2011/161031。而且,日本专利申请公开JP 2008/156311公开了苯并咪唑衍生物,其为BRD2溴结构域结合剂且发现可用于治疗病毒感染和抑制病毒复制。国际PCT公开WO 2009/084693公开了一系列噻吩并三唑并二氮杂环庚三烯衍生物,其抑制乙酰化组蛋白和含溴结构域蛋白之间的结合,可用作抗癌剂。国际PCT公开WO 2011/054843表明抑制溴结构域与其同源乙酰化蛋白质结合的化合物可用于治疗自身免疫和炎症疾病。然而,仍然需要另外有效和安全的溴结构域结合剂。

[0005] 本发明提供式(I)的化合物。在一些实施方案中,式(I)的化合物为包含乙酰胺基团的噻吩并三唑并二氮杂环庚三烯。本发明化合物可为转录因子(例如含溴结构域蛋白(例如,BET蛋白))的结合剂并可用于男性避孕和治疗和/或预防宽范围疾病(例如,与溴结构域有关的疾病、与溴结构域的活性(例如,异常活性)有关的疾病、与含溴结构域蛋白有关的疾

病和与含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性)有关的疾病)。可以通过本发明方法治疗和/或预防的疾病包括,但不限于,增殖性疾病(例如,癌症、良性肿瘤、病理性血管发生、炎症性疾病和自身免疫性疾病)、心血管疾病、病毒感染、纤维化疾病、神经性疾病、代谢疾病、内分泌疾病和辐射中毒。本发明还提供了包括或使用本发明化合物的药物组合物、试剂盒、方法和用途。

[0006] 在一方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0008] 及其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药。

[0009] 在另一方面,本发明提供药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物),和任选地药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含治疗或预防有效量的本文所述的化合物。该药物组合物可用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防疾病。所述药物组合物还可用于在受试者或细胞中抑制病毒的复制、杀死病毒、抑制含溴结构域蛋白的活性、抑制溴结构域的活性、抑制含溴结构域蛋白的溴结构域结合组蛋白或其他蛋白的乙酰基化的赖氨酸残基、调节(例如,抑制)转录延伸、调节(例如,下调或抑制)由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)、诱导细胞凋亡,和/或诱导G1期阻滞。

[0010] 在一些实施方案中,本文所述疾病与含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性,升高的活性)有关。在一些实施方案中,所述疾病与含溴结构域蛋白的功能(例如,功能障碍)有关。在一些实施方案中,所述疾病与溴结构域的活性(例如,异常活性,升高的活性)有关。在一些实施方案中,所述疾病与溴结构域的功能(例如,功能障碍)有关。

[0011] 在一些实施方案中,所述疾病为增殖性疾病(例如,癌症、良性肿瘤、病理性血管发生、炎症性疾病或自身免疫性疾病)、心血管疾病、病毒感染、纤维化疾病、神经性疾病、代谢疾病、内分泌疾病或辐射中毒。

[0012] 本发明另一方面涉及在有此需要的受试者中治疗疾病的方法。

[0013] 在另一方面,本发明提供在有此需要的受试者中预防疾病的方法。

[0014] 本发明的其他方面涉及一种在有此需要的受试者中降低出现疾病的风险的方法。

[0015] 本发明的其他方面涉及一种抑制病毒(例如,人类免疫缺陷病毒(HIV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、丙型肝炎病毒(HCV)、单纯疱疹病毒(HSV)、埃波拉病毒和流感病毒)复制的方法。

[0016] 本发明的其他方面涉及一种杀死病毒(例如,人类免疫缺陷病毒(HIV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、丙型肝炎病毒(HCV)、单纯疱疹病毒(HSV)、埃波拉病毒和流感病毒)的方法。

[0017] 在另一方面,本发明提供了一种在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性的方法。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白的活性为含溴结构域蛋白的异常或不希望

的活性(例如,升高的活性)。在一些实施方案中,含溴结构域蛋白的活性被所述方法选择性地抑制(例如,当与不同于含溴结构域蛋白的激酶的活性相比时)。

[0018] 在其他方面,本发明提供了一种在受试者或生物样品中抑制溴结构域的活性的方法。在一些实施方案中,所述被抑制的溴结构域的活性为所述溴结构域的异常或不希望的活性(例如,升高的活性)。

[0019] 在其他方面,本发明提供了一种在受试者或生物样品中抑制溴结构域结合第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基化的赖氨酸残基的方法。在一些实施方案中,所述第二蛋白为包含至少一个乙酰基化的赖氨酸残基的蛋白。

[0020] 在另一方面,本发明提供了一种在受试者或生物样品中调节由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)的方法。在一些实施方案中,调节基因表达(例如,转录)的方法为下调或抑制所述基因的表达(例如,转录)的方法。所述方法可以导致细胞中基因产物(例如,RNA、蛋白)的水平降低。

[0021] 在另一方面,本发明提供了在受试者或生物样品的细胞中调节(例如,抑制)转录延伸的方法。

[0022] 本发明的另一方面涉及在受试者或生物样品的细胞中诱导细胞凋亡(例如,癌细胞的凋亡)的方法。

[0023] 本发明的另一方面涉及在受试者或生物样品的细胞中诱导G1期阻滞的方法。

[0024] 本发明的方法包括向所述受试者给药有效量的本发明化合物或药物组合物。本发明的方法包括将生物样品(例如,细胞)与有效量的本发明化合物或药物组合物接触。本发明的方法包括将病毒与有效量的本发明化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,所述有效量是治疗有效量。在一些实施方案中,所述有效量是预防有效量。在一些实施方案中,本发明的方法还包括向所述受试者给药与本发明化合物或药物组合物组合的其他药剂。在一些实施方案中,本发明的方法还包括将生物样品(例如,细胞)接触与本发明化合物或药物组合物组合的其他药剂。在一些实施方案中,本发明的方法还包括将病毒接触与本发明化合物或药物组合物组合的其他药剂。在一些实施方案中,所述药剂和本发明化合物或药物组合物的组合是协同的。

[0025] 本发明的其他方面涉及筛选化合物库的方法以鉴定可用于本发明方法的化合物。

[0026] 本发明的其他方面涉及试剂盒,其包括含有本发明化合物或药物组合物的试剂盒。本发明的试剂盒可以包括单剂量或多剂量的本发明化合物或药物组合物。所提供的试剂盒可以用于本发明的方法。在一些实施方案中,所述试剂盒还包括使用所述试剂盒的说明书。

[0027] 在其他方面,本发明提供了本发明化合物和药物组合物,用于本发明的方法。

[0028] 本申请涉及各种授权专利、公布的专利申请、期刊文章和其他出版物,其全部引入本文作为参考。本发明的一个或多个实施方案的细节在本文中阐述。本发明的其他特征、目的和优势将通过发明详述、附图、实施例和权利要求变得明显。

[0029] 定义

[0030] 化学术语

[0031] 具体官能团和化学术语的定义在下文中进行更详细地描述。所述化学元素根据元素周期表,CAS版,Handbook of Chemistry and Physics,第75版,内封面确定,且具体官能

团通常按本文所述进行定义。此外,有机化学的一般原理以及具体官能部分和反应性描述于Organic Chemistry,Thomas Sorrell,University Science Books,Sausalito,1999;Smith和March,March's Advanced Organic Chemistry,第5版,John Wiley&Sons,Inc.,New York,2001;Larock,Comprehensive Organic Transformations,VCH Publishers,Inc.,New York,1989;和Carruthers,Some Modern Methods of Organic Synthesis,第3版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。

[0032] 本文所述化合物可包含一个或多个不对称中心,并因此可以各种立体异构形式存在,例如,对映异构体和/或非对映异构体。例如,本文所述化合物可为单一对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或可为立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富集一种或多种立体异构体的混合物。异构体可通过本领域技术人员已知的方法(包括手性高压液相色谱(HPLC)和形成并结晶手性盐)从混合物中分离;或优选的异构体可通过不对称合成制备。参见,例如,Jacques等人,Enantiomers,Racemates and Resolutions (Wiley Interscience,New York,1981);Wilen等人,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,E.L.Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill,NY,1962);和Wilens,H.Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions第268页(E.L.Eliel,编辑,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 1972)。本发明还包括作为基本上不含其他异构体的单一异构体的化合物,且或者,作为各种异构体的混合物的化合物。

[0033] 在式中, $\sim$ 为单键,其中直接与其连接的部分的立体化学未指定,---为不存在或单键,且 $\equiv$ 或 $\equiv$ 为单键或双键。

[0034] 除非另有所述,本文所描绘的结构还意欲包括不同之处仅在于存在一个或多个同位素富集的原子的化合物。例如,除了用氘或氚代替氢,用 ^{18}F 代替 ^{19}F 或用 ^{13}C 或 ^{14}C 代替 ^{12}C 以外,具有本文结构的化合物都在本公开的范围。这样的化合物是有用的,例如,作为生物测试中的分析工具或探针。

[0035] 当列出一系列值时,其意图涵盖该范围内的每个值和子范围。例如“ C_{1-6} 烷基”旨在涵盖 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、 C_6 、 C_{1-6} 、 C_{1-5} 、 C_{1-4} 、 C_{1-3} 、 C_{1-2} 、 C_{2-6} 、 C_{2-5} 、 C_{2-4} 、 C_{2-3} 、 C_{3-6} 、 C_{3-5} 、 C_{3-4} 、 C_{4-6} 、 C_{4-5} 和 C_{5-6} 烷基。

[0036] 术语“脂族”是指烷基、烯基、炔基和碳环基团。同样,术语“杂脂族”是指杂烷基、杂烯基、杂炔基和杂环基。

[0037] 术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链的饱和烃基团(“ C_{1-10} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至9个碳原子(“ C_{1-9} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至8个碳原子(“ C_{1-8} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至7个碳原子(“ C_{1-7} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至6个碳原子(“ C_{1-6} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至5个碳原子(“ C_{1-5} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至4个碳原子(“ C_{1-4} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至3个碳原子(“ C_{1-3} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1至2个碳原子(“ C_{1-2} 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有1个碳原子(“ C_1 烷基”)。在一些实施方案中,烷基基团具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 烷基”)。 C_{1-6} 烷基基团的实例包括甲基(C_1)、乙基(C_2)、丙基(C_3) (例如,正丙基、异丙基)、丁基(C_4) (例如,正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基)、戊基(C_5) (例如,正戊基、戊-3-基、戊基、新戊基、3-甲基-丁-2-基、叔戊基)和己基(C_6) (例如,正己基)。烷基基团的其他实例包括正庚基(C_7)、正辛基(C_8)

等。除非另外指出,否则烷基基团在每种情况下独立地未取代(“未取代的烷基”)或被一个或多个取代基(例如,卤素,例如F)取代(“取代的烷基”)。在一些实施方案中,所述烷基基团为未取代的C₁₋₁₀烷基(例如未取代的C₁₋₆烷基,例如,-CH₃(Me)、未取代的乙基(Et)、未取代的丙基(Pr,例如,未取代的正丙基(n-Pr)、未取代的异丙基(i-Pr))、未取代的丁基(Bu,例如,未取代的正丁基(n-Bu)、未取代的叔丁基(tert-Bu或t-Bu)、未取代的仲丁基(sec-Bu)、未取代的异丁基(i-Bu))。在一些实施方案中,所述烷基基团为取代的C₁₋₁₀烷基(例如取代的C₁₋₆烷基,例如,-CF₃、Bn)。

[0038] 术语“卤代烷基”为取代的烷基,其中一个或多个氢原子独立地被卤素,例如,氟、溴、氯或碘代替。在一些实施方案中,卤代烷基部分具有1至8个碳原子(“C₁₋₈卤代烷基”)。在一些实施方案中,卤代烷基部分具有1至6个碳原子(“C₁₋₆卤代烷基”)。在一些实施方案中,卤代烷基部分具有1至4个碳原子(“C₁₋₄卤代烷基”)。在一些实施方案中,卤代烷基部分具有1至3个碳原子(“C₁₋₃卤代烷基”)。在一些实施方案中,卤代烷基部分具有1至2个碳原子(“C₁₋₂卤代烷基”)。卤代烷基的实例包括-CHF₂、-CH₂F、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-CF₂CF₂CF₃、-CCl₃、-CFCl₂、-CF₂Cl等。

[0039] 术语“杂烷基”是指以下烷基,其进一步在母链中包含至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)(即,插入在相邻的碳原子之间)和/或该杂原子置于母链的一个或多个末端位置。在一些实施方案中,杂烷基是指在母链中具有1至10个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有1至9个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有1至8个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有1至7个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有1至6个碳原子和1个或多个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有1至5个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有1至4个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有1至3个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有1至2个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为具有1个碳原子和1个杂原子的饱和基团(“杂C₁烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为在母链中具有2至6个碳原子和1或2个杂原子的饱和基团(“杂C₂₋₆烷基”)。除非另有所述,杂烷基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的杂烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烷基”)。在一些实施方案中,杂烷基为未取代的杂C₁₋₁₀烷基。在一些实施方案中,杂烷基为取代的杂C₁₋₁₀烷基。

[0040] 术语“烯基”是指直链或支链的烃基基团,其具有2至10个碳原子和一个或多个碳-碳双键(例如,1、2、3或4个双键)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。所述一个或多个碳-碳双键可在内部(如在2-丁烯基

中)或末端(如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括上述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的其它实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另有所述,烯基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的烯基”)。在一些实施方案中,烯基为未取代的C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,烯基为取代的C₂₋₁₀烯基。在烯基中,立体化学未指定的C=C双键(例如, -CH=CHCH₃或)可为(E)-或(Z)-双键。

[0041] 术语“杂烯基”是指以下烯基,其进一步在母链中包含至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)(即,插入在相邻的碳原子之间)和/或该杂原子置于母链的一个或多个末端位置。在一些实施方案中,杂烯基是指以下基团,其在母链中具有2至10个碳原子,至少一个双键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链中具有2至9个碳原子、至少一个双键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链中具有2至8个碳原子,至少一个双键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链中具有2至7个碳原子,至少一个双键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链中具有2至6个碳原子,至少一个双键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链中具有2至5个碳原子,至少一个双键,和1或2个杂原子(“杂C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链中具有2至4个碳原子,至少一个双键,和1或2个杂原子(“杂C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链中具有2至3个碳原子,至少一个双键,和1个杂原子(“杂C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基在母链中具有2至6个碳原子,至少一个双键,和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆烯基”)。除非另有所述,杂烯基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的杂烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂烯基”)。在一些实施方案中,杂烯基为未取代的杂C₂₋₁₀烯基。在一些实施方案中,杂烯基为取代的杂C₂₋₁₀烯基。

[0042] 术语“炔基”是指具有2-10个碳原子和一个或多个碳-碳叁键的直链或支链烃基的基团(例如,1、2、3或4个三键)(“C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-9个碳原子(“C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-8个碳原子(“C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-7个碳原子(“C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-6个碳原子(“C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-5个碳原子(“C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子(“C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-3个碳原子(“C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“C₂炔基”)。所述一个或多个碳-碳叁键可为内部的(例如在2-丁炔基中)或末端的(例如在1-丁炔基中)。C₂₋₄炔基的实例包括,但不限于,乙炔基(C₂)、1-丙炔基(C₃)、2-丙炔基(C₃)、1-丁炔基(C₄)、2-丁炔基(C₄)等。C₂₋₆炔基的实例包括上述C₂₋₄炔基以及戊炔基(C₅)、己炔基(C₆)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C₇)、辛炔基(C₈)等。除非另外规定,炔基在每种情况下独立地为未取代(“未取代的炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的炔基”)。在一些实施方案中,所述炔基是未取代的C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,所述炔基是取代的C₂₋₁₀炔基。

[0043] 术语“杂炔基”是指以下炔基,其进一步在母链中包含至少一个选自氧、氮或硫的杂原子(例如,1、2、3或4个杂原子)(即,插入在相邻的碳原子之间)和/或该杂原子置于母链的一个或多个末端位置。在一些实施方案中,杂炔基是指以下基团,其在母链中具有2至10

个碳原子,至少一个叁键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₁₀炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链中具有2至9个碳原子,至少一个叁键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₉炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链中具有2至8个碳原子,至少一个叁键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₈炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链中具有2至7个碳原子,至少一个叁键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₇炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链中具有2至6个碳原子,至少一个叁键,和1个或多个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链中具有2至5个碳原子,至少一个叁键,和1或2个杂原子(“杂C₂₋₅炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链中具有2至4个碳原子,至少一个叁键,和1个或2个杂原子(“杂C₂₋₄炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链中具有2至3个碳原子,至少一个叁键,和1个杂原子(“杂C₂₋₃炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基在母链中具有2至6个碳原子,至少一个叁键,和1或2个杂原子(“杂C₂₋₆炔基”)。除非另有所述,杂炔基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的杂炔基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂炔基”)。在一些实施方案中,杂炔基为未取代的杂C₂₋₁₀炔基。在一些实施方案中,杂炔基为取代的杂C₂₋₁₀炔基。

[0044] 术语“碳环基”或“碳环的”是指具有3-14个环碳原子的非芳香环烃基的基团(“C₃₋₁₄碳环基”)且在该非芳香环系统中没有杂原子。在一些实施方案中,碳环基具有3-10个环碳原子(“C₃₋₁₀碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-8个环碳原子(“C₃₋₈碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-7个环碳原子(“C₃₋₇碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“C₃₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有4-6个环碳原子(“C₄₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-6个环碳原子(“C₅₋₆碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-10个环碳原子(“C₅₋₁₀碳环基”)。示例性的C₃₋₆碳环基包括,但不限于,环丙基(C₃)、环丙烯基(C₃)、环丁基(C₄)、环丁烯基(C₄)、环戊基(C₅)、环戊烯基(C₅)、环己基(C₆)、环己烯基(C₆)、环己二烯基(C₆)等。示例性的C₃₋₈碳环基包括,但不限于,上述C₃₋₆碳环基以及环庚基(C₇)、环庚烯基(C₇)、环庚二烯基(C₇)、环庚三烯基(C₇)、环辛基(C₈)、环辛烯基(C₈)、二环[2.2.1]庚基(C₇)、二环[2.2.2]辛基(C₈)等。示例性的C₃₋₁₀碳环基包括,但不限于,上述C₃₋₈碳环基以及环壬基(C₉)、环壬烯基(C₉)、环癸基(C₁₀)、环癸烯基(C₁₀)、八氢-1H-茚基(C₉)、十氢萘基(C₁₀)、螺[4.5]癸基(C₁₀)等。如上述实例所说明,在一些实施方案中,所述碳环基是单环的(“单环碳环基”)或多环的(例如含有稠合、桥接或螺环系统,例如二环系统(“二环碳环基”)或三环系统(“三环碳环基”))且可为饱和的或可包含一个或多个碳-碳双键或三键。“碳环基”还可包括环系统,其中如上文定义的所述碳环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中所述连接点在该碳环上,且在这种情况下,碳数仍指的是在该碳环环系统中的碳的个数。除非另外规定,碳环基在每种情况下为未取代(“未取代的碳环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的碳环基”)。在一些实施方案中,所述碳环基是未取代的C₃₋₁₄碳环基。在一些实施方案中,所述碳环基是取代的C₃₋₁₄碳环基。

[0045] 在一些实施方案中,“碳环基”为具有3至14个环碳原子的单环、饱和碳环基(“C₃₋₁₄环烷基”)。在一些实施方案中,“碳环基”为具有3至10个环碳原子的单环、饱和碳环基(“C₃₋₁₀环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“C₃₋₈环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“C₃₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,“碳环基”为具有4至6个环碳原子的单环、饱和碳环基(“C₄₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“C₅₋₆环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“C₅₋₁₀环

烷基”)。C₅₋₆环烷基的实例包括环戊基(C₅)和环己基(C₆)。C₃₋₆环烷基的实例包括上述C₅₋₆环烷基以及环丙基(C₃)和环丁基(C₄)。C₃₋₈环烷基的实例包括上述C₃₋₆环烷基以及环庚基(C₇)和环辛基(C₈)。除非另有所述,环烷基的每种情况独立地为未取代的(“未取代的环烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的环烷基”)。在一些实施方案中,所述环烷基为未取代的C₃₋₁₄环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基为取代的C₃₋₁₄环烷基。

[0046] 术语“杂环基”或“杂环的”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-至14-元非芳香环系统的基团,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“3-14元杂环基”)。在包含一个或多个氮原子的杂环基中,所述连接点可为碳或氮原子,只要化合价允许。杂环基可为单环的(“单环杂环基”)或多环的(例如稠合、桥接或螺环系统,例如二环系统(“二环杂环基”)或三环系统(“三环杂环基”),且可为饱和的或可包含一个或多个碳-碳双键或三键。杂环基多环系统可在一个或者两个环中包含一个或多个杂原子。“杂环基”还包括环系统,其中如上文所定义的杂环与一个或多个碳环基稠合,其中所述连接点在该碳环或杂环上,或包括环系统,其中如上文所定义的杂环基环与一个或多个芳基或杂芳基基团稠合,其中所述连接点在该杂环上,且在这种情况下,环原子数仍指的是在该杂环系统中的环原子个数。除非另外规定,杂环基在每种情况下为未取代的(“未取代杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的杂环基”)。在一些实施方案中,所述杂环基是未取代的3-14元杂环基。在一些实施方案中,所述杂环基是取代的3-14元杂环基。

[0047] 在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-10元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-6元非芳香环系统,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂环基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-3个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有1-2个环杂原子,其选自氮、氧和硫。在一些实施方案中,所述5-6元杂环基具有一个环杂原子,其选自氮、氧和硫。

[0048] 含有一个杂原子的示例性的3元杂环基包括,但不限于,氮杂环丙烷基、氧杂环丙烷基和硫杂环丙烷基。含有一个杂原子的示例性的4元杂环基包括,但不限于,氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基和硫杂环丁烷基。含有一个杂原子的示例性的5元杂环基包括,但不限于,四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、二氢噻吩基、吡咯烷基、二氢吡咯基和吡咯基-2,5-二酮。含有两个杂原子的示例性的5元杂环基包括,但不限于,二氧杂环戊烷基、氧硫杂环戊烷基和二硫杂环戊烷基。含有三个杂原子的示例性的5元杂环基包括,但不限于,三唑啉基、噁二唑啉基和噻二唑啉基。含有一个杂原子的示例性的6元杂环基包括,但不限于,哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基和硫杂环己基(thianyl)。含有两个杂原子的示例性的6元杂环基包括,但不限于,哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基(dithianyl)和二氧杂环己基(dioxanyl)。含有三个杂原子的示例性的6元杂环基包括,但不限于,三嗪基。含有一个杂原子的示例性的7元杂环基包括,但不限于,氮杂环庚烷基(azepanyl)、氧杂环庚烷基(oxepanyl)和硫杂环庚烷基(thiepanyl)。含有一个杂原子的示例性的8元杂环基包括,但不限于,氮杂环辛烷基(azocanyl)、氧杂环辛烷基(oxecanyl)和硫杂环辛烷基(thiocanyl)。示例性的双环杂环基包括,但不限于,二氢吲哚基、异二氢吲哚基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、四氢苯

并噻吩基、四氢苯并呋喃基、四氢吡啶基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢色烯基、八氢异色烯基、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、二氢吡啶基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、苯并二氢吡喃基、色烯基、1H-苯并[e][1,4]二氮杂蒽基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、6,7-二氢-5H-呋喃并[3,2-b]吡喃基、5,7-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡喃基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基等。

[0049] 术语“芳基”是指单环或多环(例如,二环或三环) $4n+2$ 芳香环系统(例如,具有6、10或14个在环阵列中共享的 π 电子)的基团,其在该芳香环系统中具有6-14个环碳原子且无杂原子(“ C_{6-14} 芳基”)。在一些实施方案中,芳基具有6个环碳原子(“ C_6 芳基”;例如,苯基)。在一些实施方案中,芳基具有10个环碳原子(“ C_{10} 芳基”;例如,萘基,例如1-萘基和2-萘基)。在一些实施方案中,芳基具有14个环碳原子(“ C_{14} 芳基”;例如,蒽基)。“芳基”还包括环系统,其中如上所定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中所述基团或连接点在该芳基环上,且在这种情况下,碳原子数仍指的是在该芳基环系统中的碳原子的个数。除非另外规定,芳基在每种情况下为未取代的(“未取代的芳基”)或被一个或多个取代基取代(“取代的芳基”)。在一些实施方案中,所述芳基是未取代的 C_{6-14} 芳基。在一些实施方案中,所述芳基是取代的 C_{6-14} 芳基。

[0050] “芳烷基”为“烷基”的子集且是指被芳基取代的烷基,其中所述连接点在烷基部分上。

[0051] 术语“杂芳基”是指5-14元单环或多环(例如,双环,三环)的 $4n+2$ 芳香环系统的基团(例如,具有6、10或14个在环阵列中共享的 π 电子),其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-14元杂芳基”)。在含有一个或多个氮原子的杂芳基中,所述连接点可为碳或氮原子,只要化合价允许。杂芳基多环系统可在一个,或两个环中包含一个或多个杂原子。“杂芳基”包括环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合,其中所述连接点在该杂芳基环上,且在这种情况下,环原子数仍指的是在该杂芳基环系统中的环原子的个数。“杂芳基”还包括环系统,其中如上文所定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合,其中所述连接点在该芳基或杂芳基环上,且在这种情况下,环原子数指的是在该稠合的多环(芳基/杂芳基)环系统中的环原子数。在其中一个环不包含杂原子的多环杂芳基中(例如,吡啶基、喹啉基、呋喃基等),所述连接点可在任一环上,即,在含杂原子的环上(例如,2-吡啶基)或在不含杂原子的环上(例如,5-吡啶基)。

[0052] 在一些实施方案中,杂芳基是5-10元芳香环系统,其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-10元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是5-8元芳香环系统,其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-8元杂芳基”)。在一些实施方案中,杂芳基是5-6元芳香环系统,其在该芳香环系统中具有环碳原子和1-4个环杂原子,其中各杂原子独立地选自氮、氧和硫(“5-6元杂芳基”)。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-3个环杂原子。在一些实施方案中,所述5-6元杂芳基具有选自氮、氧和硫的1-2个

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

[0053] 示例性的包含一个杂原子的5-元杂芳基包括,但不限于,吡咯基、呋喃基和噻吩基。示例性的包含两个杂原子的5-元杂芳基包括,但不限于,咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。示例性的包含三个杂原子的5-元杂芳基包括,但不限于,三唑基、噁二唑基和噻二唑基。示例性的包含四个杂原子的5-元杂芳基包括,但不限于,四唑基。示例性的包含一个杂原子的6-元杂芳基包括,但不限于,吡啶基。示例性的包含两个杂原子的6-元杂芳基包括,但不限于,哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性包含三个或四个杂原子的6-元杂芳基分别包括,但不限于,三嗪基和四嗪基。示例性包含一个杂原子的7-元杂芳基包括,但不限于,氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基、和硫杂环庚三烯基。示例性5,6-双环杂芳基包括,但不限于,吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、中氮茛基和嘌呤基。示例性6,6-双环杂芳基包括,但不限于,萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基和喹唑啉基。示例性三环杂芳基包括,但不限于,菲啶基、二苯并呋喃基、卟啉基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和吩嗪基。

[0054] “杂芳烷基”为“烷基”的子集且是指被杂芳基基团取代的烷基,其中所述连接点在烷基部分上。

[0055] 将前缀“亚-”加在基团之前表示该基团为二价部分,例如,亚烷基是烷基的二价部分,亚烯基是烯基的二价部分,亚炔基是炔基的二价部分,亚杂烷基是杂烷基的二价部分,亚杂烯基是杂烯基的二价部分,亚杂炔基是杂炔基的二价部分,亚碳环基是碳环基的二价部分,亚杂环基是杂环基的二价部分,亚芳基是芳基的二价部分,且亚杂芳基是杂芳基的二价部分。

[0056] 除非另有说明,基团任选被取代。术语“任选取代的”是指取代的或未取代的。在一些实施方案中,烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基任选被取代。“任选取代的”是指基团可为取代或未取代的(例如,“取代的”或“未取代的”烷基、“取代的”或“未取代的”烯基、“取代的”或“未取代的”炔基、“取代的”或“未取代的”杂烷基、“取代的”或“未取代的”杂烯基、“取代的”或“未取代的”杂炔基、“取代的”或“未取代的”碳环基、“取代的”或“未取代的”杂环基、“取代的”或“未取代的”芳基或“取代的”或“未取代的”杂芳基)。通常,术语“取代的”表示存在于基团上的至少一个氢原子被可允许的取代基(例如,经取代形成稳定化合物的取代基,所述化合物不会自发进行转化,如重排、环化、消除或其他反应)取代。除非另外提及,“取代的”基团在该基团的一个或多个可取代位置具有取代基,且当在任意给定结构中有超过一个位置被取代,则该取代基在各位置相同或不同。术语“取代的”旨在包括用有机化合物所有可允许的取代基进行的取代,其包括导致形成稳定化合物的本文所述的任意取代基。本发明包括任意和全部这种组合以得到稳定的化合物。出于本发明的目的,杂原子(例如氮)可具有氢取代基和/或本文所述的任意适当的取代基,其满足该杂原子的化合价并形成稳定的基团。本发明不意欲以任何方式被本文所述的

示例性取代基限制。

[0057] 示例性碳原子取代基包括,但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地为取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团;其中X⁻为抗衡离子;

[0058] 或碳原子上两个孪位的氢被以下基团替代: =O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}、或=NOR^{cc};

[0059] R^{aa}在每种情况下独立地选自C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{aa}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地为取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团;

[0060] R^{bb}在每种情况下独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{bb}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地为取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团;其中X⁻为抗衡离子;

[0061] R^{cc}在每种情况下独立地选自氢、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或两个R^{cc}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地为取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团;

[0062] R^{dd}在每种情况下独立地选自卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{ee}、-ON(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₂、-N(R^{ff})₃⁺X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=

$\text{NR}^{\text{ff}}\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{ff}})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{ff}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{ee}})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{ff}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SR}^{\text{ee}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{ee}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{ee}})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地为取代有0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团,或两个孪位 R^{dd} 取代基可连接以形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;其中 X^- 为抗衡离子;

[0063] R^{ee} 在每种情况下独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地为取代有0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团;

[0064] R^{ff} 在每种情况下独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,或两个 R^{ff} 基团连接以形成3-10元杂环基或5-10元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地为取代有0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团;和

[0065] R^{gg} 在每种情况下独立地为卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{SO}_2\text{H}$ 、 $-\text{SO}_3\text{H}$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ 烷基、 $-\text{ON}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})^+\text{X}^-$ 、 $-\text{NH}_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{N}(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{OH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NH}(\text{OH})$ 、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SS}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OCO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{OC}(\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{NH})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHSO}_2(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{C}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SOC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{Si}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{OSi}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_3$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $\text{C}(=\text{S})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{烷基})$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{SC}(=\text{S})\text{SC}_{1-6}\text{烷基}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{C}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OC}_{1-6}\text{烷基})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、杂 C_{1-6} 烷基、杂 C_{2-6} 烯基、杂 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基、5-10元杂芳基;或两个孪位 R^{gg} 取代基可连接以形成 $=\text{O}$ 或 $=\text{S}$;其中 X^- 为抗衡离子。

[0066] 术语“卤”或“卤素”是指氟(fluoro、 $-\text{F}$)、氯(chloro、 $-\text{Cl}$)、溴(bromo、 $-\text{Br}$)或碘(iodo、 $-\text{I}$)。

[0067] 术语“羟基”或“羟”是指基团 $-\text{OH}$ 。术语“取代的羟基”或“取代的羟基”扩展开来,是指其中直接连接至母体分子的氧原子被除氢以外的基团取代的羟基,且包括选自以下的基团: $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{ON}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSi}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OR}^{\text{cc}})_3^+\text{X}^-$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 和 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}}))_2$,其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。

[0068] 术语“氨基”是指基团 $-\text{NH}_2$ 。术语“取代的氨基”扩展开来,是指单取代的氨基、二取代的氨基或三取代的氨基。在一些实施方案中,“取代的氨基”为单取代的氨基或二取代的氨基。

[0069] 术语“单取代的氨基”是指其中直接连接至母体分子的氮原子取代有一个氢和一个非氢基团的氨基,且包括选自以下的基团: $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NHC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 和 $-\text{NHP}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义,且其中基团 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ 的 R^{bb} 不为氢。

[0070] 术语“二取代的氨基”是指其中直接连接至母体分子的氮原子取代有两个非氢基团的氨基,且包括选自以下的基团: $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 和 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义,条件是直接连接至母体分子的氮原子没有被氢取代。

[0071] 术语“三取代的氨基”是指其中直接连接至母体分子的氮原子取代有三个基团的氨基,且包括选自以下的基团: $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3$ 和 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$,其中 R^{bb} 和 X^- 如本文所定义。

[0072] 术语“磺酰基”是指选自以下的基团: $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 和 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$,其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文所定义。

[0073] 术语“酰基”是指具有以下通式的基团: $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{X1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{X1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{X1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{R}^{\text{X1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{S}(\text{R}^{\text{X1}})$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{R}^{\text{X1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{OR}^{\text{X1}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{SR}^{\text{X1}}$ 和 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{X1}})\text{N}(\text{R}^{\text{X1}})_2$,其中 R^{X1} 为氢;卤素;取代或未取代的羟基;取代或未取代的巯基;取代或未取代的氨基;取代或未取代的酰基、环状或非环状、取代或未取代的、支链的或非支链的脂族;环状或非环状、取代或未取代的、支链的或非支链的杂脂族;环状或非环状、取代或未取代的、支链的或非支链的烷基;环状或非环状、取代或未取代的、支链的或非支链的烯基;取代或未取代的炔基;取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、脂族基团氧基(aliphaticoxy)、杂脂族基团氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂族基团硫氧基(aliphaticthioxy)、杂脂族基团硫氧基、烷基硫氧基、杂烷基硫氧基、芳基硫氧基、杂芳基硫氧基、单-或二-脂族基团氨基、单-或二-杂脂族基团氨基、单-或二-烷基氨基、单-或二-杂烷基氨基、单-或二-芳基氨基、或单-或二-杂芳基氨基;或两个 R^{X1} 基团一起形成5-至6-元杂环。示例性酰基包括醛($-\text{CHO}$)、羧酸($-\text{CO}_2\text{H}$)、酮、酰卤、酯、酰胺、亚胺、碳酸酯、氨基甲酸酯和脲。酰基取代基包括,但不限于,本文所述的任一取代基,其导致形成稳定的部分(例如,脂族基团、烷基、烯基、炔基、杂脂族基团、杂环基团、芳基、杂芳基、酰基、氧代、亚氨基、硫代(thiooxo)、氰基、异氰基、氨基、叠氮基、硝基、羟基、巯基、卤素、脂族基团氨基、杂脂族基团氨基、烷基氨基、杂烷基氨基、芳基氨基、杂芳基氨基、烷基芳基、芳基烷基、脂族基团氧基、杂脂族基团氧基、烷基氧基、杂烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、脂族基团硫氧基、杂脂族基团硫氧基、烷基硫氧基、杂烷基硫氧基、芳基硫氧基、杂芳基硫氧基、酰基氧基等,其中每一个可以或可以不被进一步取代)。

[0074] 术语“羰基”是指以下基团,其中直接连接至母体分子的碳是 sp^2 杂化的,且取代有氧、氮或硫原子,例如,选自以下的基团:酮($-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$)、羧酸($-\text{CO}_2\text{H}$)、醛($-\text{CHO}$)、酯($-\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{SR}^{\text{aa}}$)、酰胺($-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$)和亚胺($-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$),其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文所定义。

[0075] 术语“oxo”是指基团=O,且术语“硫代”是指基团=S。

[0076] 氮原子可为取代的或未取代的,只要原子价允许,且包括伯、仲、叔和季氮原子。示例性氮原子取代基包括,但不限于,氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁₋₁₀烷基、C₁₋₁₀全卤代烷基、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,或连接至N原子的两个R^{cc}基团连接以形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如上定义。

[0077] 在一些实施方案中,存在于氮原子上的取代基为氮保护基(在此也称为“氨基保护基”)。氮保护基包括,但不限于,-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、C₁₋₁₀烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、C₂₋₁₀烯基、C₂₋₁₀炔基、杂C₁₋₁₀烷基、杂C₂₋₁₀烯基、杂C₂₋₁₀炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-14元杂环基、C₆₋₁₄芳基和5-14元杂芳基,其中各个烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团,且其中R^{aa}、R^{bb}、R^{cc}和R^{dd}如本文所定义。氮保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 第三版, John Wiley & Sons, 1999中的那些,将其引入本文作为参考。

[0078] 例如,氮保护基如酰胺基团(例如,-C(=O)R^{aa})包括,但不限于,甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯基乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶基甲酰胺、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯基乙酰胺、邻硝基苯氧基乙酰胺、乙酰乙酰胺、(N'-二硫代苄基氧基酰基氨基)乙酰胺、3-(对羟基苯基)丙酰胺、3-(邻硝基苯基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻硝基苯氧基)丙酰胺、2-甲基-2-(邻苯偶氮基苯氧基)丙酰胺、4-氯丁酰胺、3-甲基-3-硝基丁酰胺、邻硝基肉桂酰胺、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺、和邻(苯甲酰基氧基甲基)苯甲酰胺。

[0079] 氮保护基如氨基甲酸酯基团(例如,-C(=O)OR^{aa})包括,但不限于,氨基甲酸甲基酯、氨基甲酸乙基酯、氨基甲酸9-苄基甲基酯(Fmoc)、氨基甲酸9-(2-磺基)苄基甲基酯、氨基甲酸9-(2,7-二溴)苄基甲基酯、氨基甲酸2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢噻吨基)]甲基酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲基酯(Phenoc)、氨基甲酸2,2,2-三氯乙基酯(Troc)、氨基甲酸2-三甲基甲硅烷基乙基酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙基酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙基酯(Adpoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-卤代乙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2-二溴乙基酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙基酯(TCBOC)、氨基甲酸1-甲基-1-(4-联苯基)乙基酯(Bpoc)、氨基甲酸1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙基酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸2-(2'-和4'-吡啶基)乙基酯(Pyoc)、氨基甲酸2-(N,N-二环己基甲酰氨基)乙基酯、氨基甲酸叔丁基酯(BOC或Boc)、氨基甲酸1-金刚烷基酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯基酯(Voc)、氨基甲酸烯丙基酯(Alloc)、氨基甲酸1-异丙基烯丙基酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂基酯(Coc)、氨基甲酸4-硝基肉桂基酯(Noc)、氨基甲酸8-

喹啉基酯、氨基甲酸N-羟基哌啶基酯、二硫代氨基甲酸烷基酯、氨基甲酸苄基酯 (Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄基酯 (Moz)、氨基甲酸对硝基苄基酯、氨基甲酸对溴苄基酯、氨基甲酸对氯苄基酯、氨基甲酸2,4-二氯苄基酯、氨基甲酸4-甲基亚硫酸基苄基酯 (MsZ)、氨基甲酸9-蒎基甲基酯、氨基甲酸二苯基甲基酯、氨基甲酸2-甲基硫基乙基酯、氨基甲酸2-甲基磺酰基乙基酯、氨基甲酸2-(对甲苯磺酰基)乙基酯、氨基甲酸[2-(1,3-二噻烷基)]甲基酯 (Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩基酯 (Mtpc)、氨基甲酸2,4-二甲基噻吩基酯 (Bmpc)、氨基甲酸2-磷基乙基酯 (Peoc)、氨基甲酸2-三苯基磷基异丙基酯 (Ppoc)、氨基甲酸1,1-二甲基-2-氰基乙基酯、氨基甲酸间氯-对酰基氧基苄基酯、氨基甲酸对(二羟基硼基)苄基酯、氨基甲酸5-苯并异噁唑基甲基酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基酯 (Tcroc)、氨基甲酸间硝基苯基酯、氨基甲酸3,5-二甲氧基苄基酯、氨基甲酸邻硝基苄基酯、氨基甲酸3,4-二甲氧基-6-硝基苄基酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲基酯、氨基甲酸叔戊基酯、硫代氨基甲酸S-苄基酯、氨基甲酸对氰基苄基酯、氨基甲酸环丁基酯、氨基甲酸环己基酯、氨基甲酸环戊基酯、氨基甲酸环丙基甲基酯、氨基甲酸对癸基氧基苄基酯、氨基甲酸2,2-二甲氧基酰基乙烯基酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰氨基)苄基酯、氨基甲酸1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰氨基)丙基酯、氨基甲酸1,1-二甲基丙炔基酯、氨基甲酸二(2-吡啶基)甲基酯、氨基甲酸2-咪喃基甲基酯、氨基甲酸2-碘代乙基酯、氨基甲酸异冰片基酯、氨基甲酸异丁基酯、氨基甲酸异烟酰基酯、氨基甲酸对(p'-甲氧基苯偶氮基)苄基酯、氨基甲酸1-甲基环丁基酯、氨基甲酸1-甲基环己基酯、氨基甲酸1-甲基-1-环丙基甲基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯偶氮基苯基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-苯基乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基酯、氨基甲酸苯基酯、氨基甲酸对(苯偶氮基)苄基酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苯基酯、氨基甲酸4-(三甲基铵)苄基酯、和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄基酯。

[0080] 氮保护基如磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$)包括,但不限于,对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-蒎磺酰胺、4-(4',8'-二甲氧基萘基甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺、和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0081] 其它氮保护基包括,但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苯基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苯基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯烷-3-基)胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苯基)甲基胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苯基苄基胺(PhF)、N-2,7-二氯-9-苄基亚甲基胺、N-二茂铁基甲基氨基(Fcm)、N-2-吡啶甲基氨基N'-氧

化物、N-1,1-二甲基硫基亚甲基胺、N-亚苄基胺、N-对甲氧基亚苄基胺、N-二苯基亚甲基胺、N-[(2-吡啶基) 均三甲苯基] 亚甲基胺、N-(N',N'-二甲基氨基亚甲基) 胺、N,N'-异亚丙基二胺、N-对硝基亚苄基胺、N-亚水杨基胺、N-5-氯亚水杨基胺、N-(5-氯-2-羟基苯基) 苯基亚甲基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基) 胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[苯基(五酰基铬-或钨) 酰基] 胺、N-铜螯合物、N-锌螯合物、N-硝基胺、N-亚硝胺、胺N-氧化物、二苯基膦酰胺(Dpp)、二甲基硫代膦酰胺(Mpt)、二苯基硫代膦酰胺(Ppt)、二烷基氨基磷酸酯、二苄基氨基磷酸酯、二苯基氨基磷酸酯、苯亚磺酰胺、邻硝基苯亚磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苯亚磺酰胺、五氯苯亚磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苯亚磺酰胺、三苯基甲基亚磺酰胺和3-硝基吡啶亚磺酰胺(Npys)。在一些实施方案中,本文所述的氮保护基为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、或Ts。

[0082] 在一些实施方案中,存在于氧原子上的取代基是氧保护基(也称为羟基保护基)。氧保护基包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 X^- 、 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。氧保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第三版,John Wiley&Sons,1999中的那些,将其引入本文作为参考。

[0083] 示例性氧保护基包括,但不限于,甲基、甲氧基甲基(MOM)、甲基硫基甲基(MTM)、叔丁基硫基甲基、(苯基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄基氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄基氧基甲基(PMBM)、(4-甲氧基苯氧基)甲基(p-AOM)、愈创木酚甲基(GUM)、叔丁氧基甲基、4-戊烯基氧基甲基(POM)、甲硅烷氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、二(2-氯乙氧基)甲基、2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基(SEMOR)、四氢吡喃基(THP)、3-溴代四氢吡喃基、四氢噻喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢噻喃基、4-甲氧基四氢噻喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二噁烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基(tetrahydrothiofuranyl)、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-亚甲基苯并呋喃(methanobenzofuran)-2-基、1-乙氧基乙基、1-(2-氯乙氧基)乙基、1-甲基-1-甲氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基乙基、1-甲基-1-苄基氧基-2-氟乙基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲硅烷基乙基、2-(苯基氢硒基)乙基、叔丁基、烯丙基、对氯苄基、对甲氧基苄基、2,4-二硝基苄基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯环庚基(dibenzosuberyl)、三苯基甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴代苯乙酰基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯苯二酰氨基苯基)甲基、4,4',4''-三(菊芋糖基(levulinoyl)氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰基氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)二(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-二(4-甲氧基苯基)-1'-萘基甲基、9-蒽基、9-(9-苯基)咕吨基、9-(9-苯基-10-氧代)蒽基、1,3-苯并二硫杂环戊烷-2-基、苯并异噻唑基S,S-二氧化物、三甲基甲硅烷基(TMS)、三乙基甲硅烷基(TES)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、二甲基异丙基甲硅烷基(IPDMS)、二乙基异丙基甲硅烷基(DEIPS)、二

甲基己基甲硅烷基(dimethylhexylsilyl)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基(tri-p-xylylsilyl)、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPs)、甲酸酯、苯甲酰基甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧基乙酸酯、三苄基甲氧基乙酸酯、苄氧基乙酸酯、对氯苄氧基乙酸酯、3-苄基丙酸酯、4-氧戊酸酯(乙酰丙酸酯(levulinate))、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯/盐(菊芋糖基二硫代缩醛(levulinoyldithioacetal))、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯(米酮酸酯)、甲基碳酸酯、9-苄基甲基碳酸酯(Fmoc)、乙基碳酸酯、2,2,2-三氯乙基碳酸酯(Troc)、2-(三甲基甲硅烷基)乙基碳酸酯(TMSEC)、2-(苯基磺酰基)乙基碳酸酯(Psec)、2-(三苯基磷基)碳酸乙酯(2-(triphenylphosphonio)ethylcarbonate)(Peoc)、异丁基碳酸酯、乙烯基碳酸酯、烯丙基碳酸酯、叔丁基碳酸酯(BOC或Boc)、对硝基苯基碳酸酯、苄基碳酸酯、对甲氧基苄基碳酸酯、3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、邻硝基苄基碳酸酯、对硝基苄基碳酸酯、S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、甲基二硫代碳酸酯、2-碘代苯甲酸酯、4-叠氮基丁酸酯、4-硝基-4-甲基戊酸酯、邻-(二溴甲基)苯甲酸酯、2-甲酰基苯磺酸酯、2-(甲基硫基甲氧基)乙基、4-(甲基硫基甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫基甲氧基甲基)苯甲酸酯、2,6-二氯-4-甲基苯氧基乙酸酯、2,6-二氯-4-(1,1,3,3-四甲基丁基)苯氧基乙酸酯、2,4-二(1,1-二甲基丙基)苯氧基乙酸酯、氯二苯基乙酸酯、异丁酸酯、单琥珀酸酯、(E)-2-甲基-2-丁烯酸酯、邻(甲氧基酰基)苯甲酸酯、 α -萘甲酸酯、硝酸酯、烷基N,N,N',N'-四甲基磷酰二胺酯(phosphorodiamidate)、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基膦基亚硫酰基、烷基2,4-二硝基苯基次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯(甲磺酸酯)、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。在一些实施方案中,本文所述的氧保护基为甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基、或苯甲酰基。

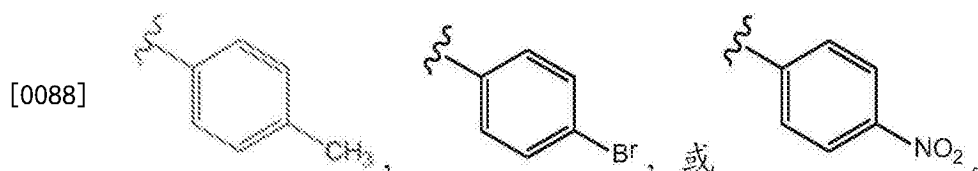
[0084] 在一些实施方案中,存在于硫原子上的取代基为硫保护基(也称为“巯基保护基”)。硫保护基包括,但不限于, $-R^{aa}$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 和 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义。硫保护基是本领域众所周知的且包括详细描述于Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,第三版,John Wiley&Sons,1999中的那些,将其引入本文作为参考。在一些实施方案中,本文所述的硫保护基为乙酰氨基甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚磺酰基(sulfonyl)、2-吡啶-亚磺酰基、或三苯基甲基。

[0085] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与带正电荷的基团缔合的带负电荷的基团,以保持电中性。阴离子抗衡离子可为一价的(即,包含一个形式负电荷)。阴离子抗衡离子也可为多价的(即,包含多于一个形式负电荷),如二价或三价的。示例性抗衡离子包括卤离子(例如, F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^-)、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HCO_3^- 、 HSO_4^- 、磺酸根离子(例如,甲磺酸根、三氟甲磺酸根、对甲苯磺酸根、苯磺酸根、10-樟脑磺酸根、萘-2-磺酸根、萘-1-磺酸-5-磺酸根、乙-1-磺酸-2-磺酸根等)、羧酸根离子(例如,乙酸根、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、羟乙酸根、葡萄糖酸根等)、 BF_4^- 、 PF_4^- 、 PF_6^- 、 AsF_6^- 、 SbF_6^- 、 $B[3,5-(CF_3)_2C_6H_3$

$]_4]^-$ 、 $B(C_6F_5)_4^-$ 、 BPh_4^- 、 $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ 和卡硼烷阴离子 (例如, $CB_{11}H_{12}^-$ 或 $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$)。

[0086] 可为多价的示例性的平衡离子包括 CO_3^{2-} 、 HPO_4^{2-} 、 PO_4^{3-} 、 $B_4O_7^{2-}$ 、 SO_4^{2-} 、 $S_2O_3^{2-}$ 、羧酸根阴离子 (例如, 酒石酸根、柠檬酸根、富马酸根、马来酸根、苹果酸根、丙二酸根、葡糖酸根、琥珀酸根、戊二酸根、己二酸根、庚二酸根、辛二酸根、壬二酸根、癸二酸根、水杨酸根、邻苯二甲酸根、天冬氨酸根、谷氨酸根等) 和卡硼烷。

[0087] 如本文所述, “离去基团” (LG) 为本领域理解的术语, 指的是以一对电子异裂分离的分子片段, 其中所述分子片段是阴离子或中性分子。如本文所述, 离去基团可以是原子或能够被亲核物质所取代的基团。参见, 例如, Smith, March Advanced Organic Chemistry 6th ed. (501-502)。示例性离去基团包括, 但不限于, 卤素 (例如, 氯, 溴, 碘) 和活化取代的羟基 (例如, $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-OP(=O)_2R^{aa}$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, 其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义)。合适的离去基团的实例包括, 但不限于, 卤素 (如氯、溴或碘化物)、烷氧基羰基氧基、芳基氧基羰基氧基、链烷烃磺酰基氧基、芳烃磺酰基氧基、烷基-羰基氧基 (例如, 乙酰氧基)、芳基羰基氧基、芳基氧基、甲氧基、N, O-二甲基羟基氨基、9-苯基咕吨-9-基 (pixyl)、卤代甲酸酯基 (haloformates)、 $-NO_2$ 、三烷基铵和芳基碘鎓盐。在一些实施方案中, 所述离去基团为磺酸酯。在一些实施方案中, 所述磺酸酯包括式 $-OSO_2R^{LG1}$, 其中 R^{LG1} 选自任选被取代的烷基、任选被取代的烯基、任选被取代的杂烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基烷基、和任选被取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R^{LG1} 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基。在一些实施方案中, R^{LG1} 为甲基。在一些实施方案中, R^{LG1} 为 $-CF_3$ 。在一些实施方案中, R^{LG1} 为取代或未取代的芳基。在一些实施方案中, R^{LG1} 为取代或未取代的苯基。在一些实施方案中 R^{LG1} 为:



[0089] 如本文所述, 使用短语“至少一种情况”是指1、2、3、4或更多的情况, 但也包括范围, 例如, 1至4、1至3、1至2、2至4、2至3、或3至4种情况 (包括端点)。

[0090] “非氢基团”是指针对不为氢的特定变量定义的任何基团。

[0091] 这些和其它示例性取代基更详细描述于发明详述、实施例和权利要求中。本发明预期不以任何方式被上述示例性取代基列表限制。

[0092] 其它定义

[0093] 如本文所述, 术语“盐”是指任何和所有盐, 且包括药学上可接受的盐。

[0094] 术语“药学上可接受的盐”是指那些盐, 其在合理的医学判断范围内适用于与人和低等动物的组织接触而没有过分毒性、刺激性、过敏反应等且与合理的利益/风险比相称。药学上可接受的盐是本领域熟知的。例如, Berge等人在J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中详细描述的药理学上可接受的盐, 将其引入本文作为参考。本发明化合物的药学上可接受的盐包括衍生自适当的无机和有机酸和无机和有机碱的那些。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是氨基与无机酸 (例如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸) 或与有机

酸(例如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的盐或使用本领域已知的其他方法(例如离子交换)形成的盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐、海藻酸盐、抗坏血酸盐、天冬氨酸盐、苯磺酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、环戊丙酸盐、二葡萄糖酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、甘油磷酸盐、葡萄糖酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、氢碘酸盐、2-羟基-乙磺酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、月桂酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、甲磺酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、戊酸盐等。衍生自适当的碱的盐包括碱金属盐、碱土金属盐、铵盐和 $N^+(C_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 盐。代表性的碱金属或碱土金属盐包括钠盐、锂盐、钾盐、钙盐、镁盐等。其他药学上可接受的盐包括,当合适时,使用抗衡离子形成的无毒铵、季铵和胺阳离子的盐,所述抗衡离子例如卤化物、氢氧根、羧酸根、硫酸根、磷酸根、硝酸根、低级烷基磺酸根和芳基磺酸根。

[0095] 术语“溶剂合物”是指通常由溶剂分解反应形成的与溶剂缔合的化合物或其盐的形式。这种物理缔合可包括氢键键合。常规溶剂包括水、甲醇、乙醇、乙酸、DMSO、THF、乙醚等。本文所述的化合物可制备成,例如,结晶形式,且可被溶剂化。合适的溶剂合物包括药学上可接受的溶剂合物且进一步包括化学计量的溶剂合物和非化学计量的溶剂合物。在一些情况下,所述溶剂合物将能够分离,例如,当一或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时。“溶剂合物”包括溶液状态的溶剂合物和可分离的溶剂合物。代表性的溶剂合物包括水合物、乙醇合物和甲醇合物。

[0096] 术语“水合物”是指与水结合的化合物。通常,包含在化合物的水合物中的水分子数与该水合物中该化合物分子数的比率是确定的。因此,化合物的水合物可用例如通式 $R \cdot x H_2O$ 代表,其中R是该化合物,和x是大于0的数。给定化合物可形成超过一种水合物类型,包括,例如,单水合物(x为1)、低级水合物(x是大于0且小于1的数,例如,半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x为大于1的数,例如,二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0097] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由至少一种氢原子的形式迁移和至少一种化合价变化(例如,单键到双键,叁键到单键,或反之亦然)引起的两种或多种可互相转化的化合物。互变异构体的确切比率取决于多种因素,包括温度、溶剂和pH。互变异构化(即,提供互变异构对的反应)可用酸或碱催化。示例性的互变异构化包括酮-烯醇、酰胺-酰亚胺、内酰胺-内酰亚胺、烯胺-亚胺和烯胺-(不同烯胺)的互变异构化。

[0098] 还应理解,具有相同分子式但性质或它们原子的键合顺序或它们的原子的空间排列不同的化合物被称为“异构体”。原子的空间排列不同的异构体被称为“立体异构体”。

[0099] 彼此间不是镜像关系的立体异构体被称为“非对映异构体”而彼此间是非重叠镜像关系的那些被称为“对映异构体”。当化合物具有不对称中心时,例如,当它与四个不同的基团键合时,可能有一对对映异构体。对映异构体可通过其不对称中心的绝对构型表征且可用Cahn和Prelog的R-和S-次序规则进行描述,或通过以下方式进行描述,其中该分子在偏振光平面旋转并指定为右旋或左旋(即,分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以单一对映异构体或其混合物存在。含有等比例对映异构体的混合物被称为“外消旋混合物”。

[0100] 术语“多晶型物”是指化合物的(或其盐、水合物或溶剂合物)结晶形式。所有的多

晶型物具有相同的元素组成。不同的结晶形式通常具有不同的X射线衍射图、红外光谱、熔点、密度、硬度、晶体形状、光电性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、贮存温度和其他因素可导致一种结晶形式占优。化合物的各种多晶型物可在不同的条件下通过结晶制备。

[0101] 术语“共晶”是指由至少两种组分组成的晶体结构。在一些实施方案中，共晶体含有本发明的化合物和一种或多种其它组分，包括但不限于原子、离子、分子或溶剂分子。在一些实施方案中，共晶体含有本发明化合物和一种或多种溶剂分子。在一些实施方案中，共晶体含有本发明的化合物和一种或多种酸或碱。在一些实施方案中，共晶体可以含有本发明的化合物和与所述化合物有关的一种或多种组分，包括但不限于异构体、互变异构体、盐、溶剂合物、水合物、合成前体、合成衍生物、所述化合物的片段或杂质。

[0102] 术语“前药”是指化合物，其具有可断裂基团且通过溶剂分解或在生理条件下成为本文所述化合物，其在体内是药学上活性的。这种实例包括，但不限于，胆碱酯衍生物等、N-烷基吗啉酯等。本发明化合物的其他衍生物在其酸或酸衍生物形式下均具有活性，但在酸敏感形式下通常在溶解度、组织相容性或哺乳动物生物体延迟释放方面提供优势（参见，Bundgard, H., *Design of Prodrugs*, 第7-9, 21-24页, Elsevier, Amsterdam 1985）。前药包括本领域从业者熟知的酸衍生物，例如，通过母体酸与合适的醇的反应制备的酯，或通过母体酸化合物与取代或未取代的胺的反应制备的酰胺，或酸酐，或混合酐类。衍生自本发明化合物上的酸性基团的简单的脂肪族或芳族酯、酰胺和酐是具体的前药。在一些情况下，需要制备双酯型前药，例如（酰氧基）烷基酯或（（烷氧基羰基）氧基）烷基酯。本文所述化合物的C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、C₇-C₁₂取代的芳基和C₇-C₁₂芳基烷基酯可为优选的。

[0103] 术语“小分子”具有相对低的分子量的分子，无论是天然存在的还是人工创造的（例如，通过化学合成）。通常，小分子是有机化合物（即，它含有碳）。所述小分子可含有多个碳-碳键、立体中心和其他官能团（例如，胺、羟基、羰基和杂环等）。在一些实施方案中，小分子的分子量最多约1,000g/mol、最多约900g/mol、最多约800g/mol、最多约700g/mol、最多约600g/mol、最多约500g/mol、最多约400g/mol、最多约300g/mol、最多约200g/mol或最多约100g/mol。在一些实施方案中，小分子的分子量至少约100g/mol、至少约200g/mol、至少约300g/mol、至少约400g/mol、至少约500g/mol、至少约600g/mol、至少约700g/mol、至少约800g/mol或至少约900g/mol或至少约1,000g/mol。上述范围的组合（例如，至少约200g/mol和最多约500g/mol）也是可能的。在一些实施方案中，所述小分子是治疗活性剂，例如药物（例如，由美国食品与药物管理局批准，提供在美国联邦法规汇编（C.F.R.）中的分子）。所述小分子也可与一或多个原子和/或金属离子络合。在这种情况下，小分子也称为“小有机金属分子”。优选的小分子是生物活性的，其在动物，优选哺乳动物，更优选人中产生生物效应。小分子包括，但不限于，放射性核素和显像剂。在一些实施方案中，所述小分子是药物。优选地，但不是一定，该药物是已被合适的政府机构或监管机构认定为安全且有效地用于人或动物的药物。例如，批准用于人的药物由FDA在21C.F.R. §§330.5, 331至361和440至460中列出，将其并入本文作为参考；兽医用途的药物由FDA在21C.F.R. §§500至589中列出，将其并入本文作为参考。所有列出的药物被认为是可以接受地用于本发明。

[0104] “蛋白”、“肽”或“多肽”包括通过肽键连接在一起的氨基酸残基的聚合物并涉及任何大小、结构或功能的蛋白、多肽和肽。通常，蛋白将至少为3个氨基酸长度。蛋白可以是指

单独的蛋白或蛋白的集合。本申请所述的蛋白优选仅含有天然氨基酸,但也可替代地采用非天然氨基酸(即,天然不存在但可掺入多肽链中的化合物)和/或本领域已知的氨基酸类似物。此外,蛋白中的一个或多个氨基酸可被修饰,例如,通过加入化学实体,例如碳水化合物基团、羟基、磷酸基、法呢基、异法呢基、脂肪酸基团、用于缀合或官能化的连接基,或其他修饰。蛋白可为单分子或可为多分子复合物。蛋白可为天然存在蛋白或肽的片段。蛋白可为天然存在的、重组的、合成的或这些的任意组合。

[0105] 术语“基因”是指核酸片段,其表达特定蛋白,包括编码序列前的调节序列(5'非编码序列)和编码序列后的调节序列(3'非编码序列)。“天然基因”是指在自然界中以其自身调节序列被发现的基因。“嵌合基因”或“嵌合构建体”是指任意基因或构建体(非天然基因),其包含在自然界中未一同存在的调节序列和编码序列。因此,嵌合基因或嵌合构建体可包含衍生自不同来源的调节序列和编码序列,或衍生自相同来源但与自然界中发现的排列方式不同的调节序列和编码序列。“内源基因”是指天然位于生物体基因组中的天然基因。“外源”基因是指通常不存在于宿主生物体中但通过基因转移引入宿主生物体中的基因。外源基因可包括插入非天然生物体的天然基因,或嵌合基因。“转基因”是通过转化方法已经导入基因组中的基因。

[0106] 术语“组蛋白”是指在真核细胞核中发现的强碱性蛋白,其包装和排列DNA至称为核小体的结构单元。它们是染色质的主要蛋白成分,作为DNA所围绕的线轴并发挥基因调控的作用。在一些实施方案中,所述组蛋白为组蛋白H1(例如,组蛋白H1F、组蛋白H1H1)。在一些实施方案中,所述组蛋白为组蛋白H2A(例如,组蛋白H2AF、组蛋白H2A1、组蛋白H2A2)。在一些实施方案中,所述组蛋白为组蛋白H2B(例如,组蛋白H2BF、组蛋白H2B1、组蛋白H2B2)。在一些实施方案中,所述组蛋白为组蛋白H3(例如,组蛋白H3A1、组蛋白H3A2、组蛋白H3A3)。在一些实施方案中,所述组蛋白为组蛋白H4(例如,组蛋白H41、组蛋白H44)。

[0107] 术语“溴结构域”是指识别乙酰化赖氨酸残基(例如在组蛋白N末端尾部的那些残基)的蛋白结构域。在一些实施方案中,BET蛋白的溴结构域包含大约110个氨基酸并共享一个保守的折叠,其包括由与染色质相互作用的不同环区域连接的4 α 螺旋的左侧束(left-handed bundle)。在一些实施方案中,所述溴结构域为ASH1L(GenBank ID:gi|8922081)、ATAD2(GenBank ID:gi|24497618)、BAZ2B(GenBank ID:gi|7304923)、BRD1(GenBank ID:gi|11321642)、BRD2(1)(GenBank ID:gi|4826806)、BRD2(2)(GenBank ID:gi|4826806)、BRD3(1)(GenBank ID:gi|11067749)、BRD3(2)(GenBank ID:gi|11067749)、BRD4(1)(GenBank ID:gi|19718731)、BRD4(2)(GenBank ID:gi|19718731)、BRD9(GenBank ID:gi|57770383)、BRDT(1)(GenBank ID:gi|46399198)、BRPF1(GenBank ID:gi|51173720)、CECR2(GenBank ID:gi|148612882)、CREBBP(GenBank ID:gi|4758056)、EP300(GenBank ID:gi|50345997)、FALZ(GenBank ID:gi|38788274)、GCN5L2(GenBank ID:gi|10835101)、KIAA1240(GenBank ID:gi|51460532)、LOC93349(GenBank ID:gi|134133279)、PB1(1)(GenBank ID:gi|30794372)、PB1(2)(GenBank ID:gi|30794372)、PB1(3)(GenBank ID:gi|30794372)、PB1(5)(GenBank ID:gi|30794372)、PB1(6)(GenBank ID:gi|30794372)、PCAF(GenBank ID:gi|40805843)、PHIP(2)(GenBank ID:gi|34996489)、SMARCA2(GenBank ID:gi|48255900)、SMARCA4(GenBank ID:gi|21071056)、SP140(GenBank ID:gi|52487219)、TAF1(1)(GenBank ID:gi|20357585)、TAF1(2)(GenBank ID:gi|20357585)、TAF1L(1)(GenBank ID:gi|

24429572)、TAF1L (2) (GenBank ID:gi|24429572)、TIF1 (GenBank ID:gi|14971415)、TRIM28 (GenBank ID:gi|5032179)或WDR9 (2) (GenBank ID:gi|16445436)。

[0108] 术语“含溴结构域蛋白”或“溴结构域蛋白”是指一种蛋白或其变体,无论是野生型或突变型,天然或合成的,截短的或完整的,其具有足以使功能性溴结构域能够调节在第二蛋白(例如,组蛋白)上(例如在组蛋白尾部)的乙酰化赖氨酸残基的乙酰基-赖氨酸的分子识别的最小氨基酸序列。含溴结构域蛋白包括,例如,包含溴结构域的融合蛋白和具有所需功能的额外的部分(例如,报道基因部分)。

[0109] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0110] 预期实施给药的“受试者”是指人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿科受试者(例如,婴儿、儿童、青少年)或成人受试者(例如,年轻成人、中年成人或老年成人))和/或其他非人动物。在一些实施方案中,所述非人动物是哺乳动物(例如,灵长类(例如,食蟹猴、恒河猴)、市售相关的哺乳动物(例如牛、猪、马、绵羊、山羊、猫或狗)或鸟(例如,市售相关的鸟,例如鸡、鸭、鹅或火鸡)。在一些实施方案中,所述非人动物是鱼、爬行动物或两栖动物。该非人动物可为任意发育阶段的雄性或雌性。该非人动物可为转基因动物或基因工程动物。

[0111] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”在此可互换使用。

[0112] 术语“生物样品”指的是任何样品,包括组织样品(如组织切片和组织的穿刺活检);细胞样品(例如细胞学涂片(如巴氏涂片(Pap)或血涂片)或通过显微解剖所获得的细胞的样品);整个生物体的样品(如酵母或细菌的样品);或细胞级分、片段或细胞器(如通过使细胞裂解并且通过离心或以其它方式分离其组分所获得)。生物样品的其它实例包括血液、血清、尿液、精液、粪便物、脑脊髓液、间质液、粘液、泪液、汗液、脓液、活检组织(例如通过手术活检或穿刺活检所获得)、乳头抽吸液、乳汁、阴道液、唾液、拭子(如口腔拭子)、或含有源自于另一生物样品的生物分子的任何物质。

[0113] 术语“施用”、“给予”或“给药”是指植入、吸收、摄入、注射、吸入、或以其他的方式向受试者引入本申请所述的化合物,或其组合物。

[0114] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0115] 术语“治疗”和“处理”是指逆转、减轻本文所述疾病,延迟其发作或抑制本文所述疾病的进展。在一些实施方案中,治疗可在该疾病已出现或已观察到一或多种迹象或症状后施用。在其他实施方案中,治疗可在没有该疾病的迹象或症状的情况下施用。例如,治疗可在症状发作前施用至易感受试者(例如,根据症状史和/或根据对病原体的暴露)。治疗也可在症状消失后继续,例如,以延迟或预防复发。

[0116] 本文所述化合物的“有效量”是指足以引起所需生物学响应(即,治疗该病症)的量。如本领域技术人员将理解的,本文所述化合物的有效量可根据以下因素而变化:预期生物学终点、化合物的药代动力学、所治疗的病症、给药方式和受试者的年龄和健康状况。有效量包括治疗性和预防性治疗。

[0117] 本文所述化合物的“治疗有效量”是足以提供在治疗病症中的治疗益处或延迟或最小化与该病症有关的一种或多种症状的量。化合物的治疗有效量是指单独或与其他疗法组合来提供治疗该病症的治疗益处的治疗剂的量。术语“治疗有效量”可包括改善整个治疗、减轻或消除该病症的症状、迹象或病因、和/或提高另一治疗剂的疗效的量。在一些实施

方案中,治疗有效量对抑制含溴结构域蛋白的活性有效。在一些实施方案中,治疗有效量对治疗本文所述的疾病有效。在一些实施方案中,治疗有效量对抑制含溴结构域蛋白的活性和治疗本文所述的疾病有效。

[0118] 本文所述化合物的“预防有效量”是足以预防病症或与该病症相关的一种或多种症状,或预防其复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其他药物组合来提供在预防该病症的预防性益处的治疗剂的量。术语“预防有效量”可包括提高整体预防或提高另一预防剂的预防效果的量。在一些实施方案中,预防性有效量对抑制含溴结构域蛋白的活性有效。在一些实施方案中,预防性有效量对预防本文所述的疾病有效。在一些实施方案中,预防性有效量对抑制含溴结构域蛋白的活性和预防本文所述的疾病有效。

[0119] 术语“抑制”或“抑制剂”是指相对于媒介物,化合物降低、减缓、停止或阻止细胞中具体生物过程的活性(例如,溴结构域和/或含溴结构域蛋白的活性)的能力。在一些实施方案中,该术语是指将酶活性水平,例如,(溴结构域、含溴结构域蛋白活性),减少至统计学显著的低于初始水平的水平,该初始水平可例如为酶活性的基线水平。在一些实施方案中,该术语是指将酶活性,例如,(溴结构域、含溴结构域蛋白活性)活性的水平,减少至小于初始水平的75%,小于其50%,小于其40%,小于其30%,小于其25%,小于其20%,小于其10%,小于其9%,小于其8%,小于其7%,小于其6%,小于其5%,小于其4%,小于其3%,小于其2%,小于其1%,小于其0.5%,小于其0.1%,小于其0.01%,小于其0.001%,或小于其0.0001%,该初始水平可例如为酶活性的基线水平。

[0120] 当化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒被称为“选择性地”、“特异地”或“竞争性地”结合第一蛋白或第一染色质时,所述化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒以比结合第二蛋白或第二染色质更高的结合亲和力(例如,不小于约2倍、不小于约5倍、不小于约10倍、不小于约30倍、不小于约100倍、不小于约1,000倍或不小于约10,000倍)结合第一蛋白或第一染色质,所述第二蛋白或第二染色质与第一蛋白和第一染色质不同。当化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒被称为“选择性地”、“特异地”或“竞争性地”调控(例如,增加或抑制)所述含溴结构域蛋白的活性时,所述化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒相比于调节至少一种不同于所述含溴结构域蛋白的蛋白的活性,将在更大程度上调节含溴结构域蛋白的活性(例如,不小于约2倍,不小于约5倍,不小于约10倍,不小于约30倍,不小于约100倍,不小于约1,000倍或不小于约10,000倍)。

[0121] 术语“异常活性”是指偏离正常活性的活性。术语“升高的活性”是指高于正常活性的活性。

[0122] “增殖性疾病”是指由于细胞增生造成的异常生长或扩张所造成的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press; Cambridge, UK, 1990)。增殖性疾病可与以下有关:1) 正常静止期细胞的病理增生;2) 细胞从它们的正常位置的病理迁移(例如,肿瘤细胞的转移);3) 蛋白水解酶(例如基质金属蛋白酶(例如,胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶))的病理表达;或4) 在增殖性视网膜病和肿瘤转移中的病理性血管发生。示例性的增殖性疾病包括癌症(即,“恶性肿瘤”)、良性肿瘤、与血管发生相关的疾病、炎性疾病和自身免疫性疾病。

[0123] 术语“血管发生(angiogenesis)”是指从早已存在的血管形成新的血管的生理过程。血管发生不同于血管新生(vasculogenesis),其是从中胚层细胞前体从头形成内皮细

胞。在通过血管新生形成发育胚胎的第一血管之后,血管发生在正常或异常发育过程中主要负责绝大多数的血管生长。血管发生在生长和发育,以及伤口愈合和肉芽组织的形成中是重要过程。但是,血管发生也是肿瘤从良性状态转变到恶性状态的基础步骤,从而导致在治疗癌症过程中使用血管发生抑制剂。血管发生可通过血管发生蛋白(例如生长因子(例如,VEGF))进行化学刺激。“病理性的血管发生”是指异常的(例如,过度或不足的)血管发生,其发展成疾病和/或与疾病有关。

[0124] 术语“瘤”和“肿瘤(tumor)”在本文可互换使用并指的是组织的异常肿块,其中该肿块的生长超过正常组织的生长且不像正常组织的生长那样协调。瘤或肿瘤可为“良性的”或“恶性的”,其取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速度、局部侵害和转移。“良性肿瘤”通常是充分分化的、比恶性肿瘤具有显著慢的生长、并仍局限于起源位置。此外,良性肿瘤不具有渗透、侵入或转移到远距离位置的能力。示例性的良性肿瘤包括,但不限于,脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年性血管瘤、脂溢性角化病、雀斑痣和皮脂腺增生。在一些情况下,一些“良性”肿瘤可能在以后发展成恶性肿瘤,其可能是由于该肿瘤的肿瘤细胞亚群额外的基因变化所导致的,且这些肿瘤被称为“癌前肿瘤(pre-malignant neoplasm)”。示例性的癌前肿瘤是畸胎瘤。相反,“恶性肿瘤”通常为低分化的(间变(anaplasia))并具有显著地快速生长,伴有进行性渗透、侵入和破坏周围组织。此外,恶性肿瘤通常具有转移到远距离位置的能力。术语“转移”、“转移的”或“迁移”是指癌细胞从原发性或原始肿瘤扩散或转移至另一器官或组织且其通常通过以下进行确定:在继发性(转移性)肿瘤所在的器官或组织中,存在原发性或原始肿瘤的组织类型并且不是所在器官或组织的组织类型的“继发性肿瘤”或“继发性细胞肿块”。例如,已经转移到骨的前列腺癌被称为转移性前列腺癌并包括在骨组织中生长的癌性前列腺癌细胞。

[0125] 术语“癌症”是指恶性肿瘤(Stedman's Medical Dictionary,第25版;Hensyl编辑;Williams&Wilkins:Philadelphia,1990)。示例性的癌症包括,但不限于,听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(angiosarcoma)(例如,淋巴血管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、血管肉瘤(hemangiosarcoma));阑尾癌;良性单克隆丙球蛋白病;胆道癌(例如,胆管上皮癌);膀胱癌;乳腺癌(例如,乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳癌、乳腺髓样癌);脑癌(例如,脑膜瘤、胶质母细胞瘤、神经胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突神经胶质瘤)、髓母细胞瘤);支气管癌症;类癌;宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结肠直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结肠直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,卡波西肉瘤、多发性特发性出血性肉瘤);子宫内膜癌(例如,子宫癌、子宫肉瘤);食道癌(例如,食道腺癌、巴雷特腺癌);尤文肉瘤;眼癌(例如,眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤);家族性嗜伊红细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠道间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头和颈癌(例如,头和颈鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、喉癌(例如,喉头癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));造血癌症(例如,白血病,例如急性淋巴细胞性白血病(ALL)(例如,B细胞ALL、T细胞ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)(例如,B细胞AML、T细胞AML)、慢性髓细胞性白血病(CML)(例如,B细胞CML、T细胞CML)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)(例如,B细胞CLL、T细胞CLL));淋巴瘤,例如霍奇金淋巴瘤(HL)(例如,B细胞HL、T细胞HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,B细胞NHL,例如弥漫性大细胞淋巴瘤(DLCL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤)、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病/小淋巴细胞性淋巴瘤(CLL/SLL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区B细

胞淋巴瘤(例如,黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤、淋巴结边缘区B细胞淋巴瘤、脾边缘区B细胞淋巴瘤)、原发性纵隔B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、淋巴质浆细胞淋巴瘤(即,瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症)、毛细胞性白血病(HCL)、免疫母细胞性大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞性淋巴瘤和原发性中枢神经系统(CNS)淋巴瘤;和T细胞NHL,例如前体T淋巴母细胞性淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤(PTCL)(例如,皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL)(例如,蕈样肉芽肿病、塞扎里综合征)、血管免疫母细胞T细胞淋巴瘤、结节外天然杀伤T细胞淋巴瘤、肠病型T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤);一种或多种上述白血病/淋巴瘤的混合状态;和多发性骨髓瘤(MM)、重链病(例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎性肌纤维母细胞肿瘤;免疫细胞淀粉样变性;肾癌(例如,肾母细胞瘤,也称为维尔姆斯肿瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝细胞瘤);肺癌(例如,支气管原癌、小细胞肺癌(SCLC)、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌);平滑肌肉瘤(LMS);肥大细胞增多症(例如,系统性肥大细胞增多症);肌癌;骨髓增生异常综合征(MDS);间皮瘤;骨髓增生性障碍(MPD)(例如,真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症(ET)、原因不明性髓样化生(AMM),也称为骨髓纤维化(MF)、慢性特发性骨髓纤维化、慢性髓细胞性白血病(CML)、慢性中性粒细胞性白血病(CNL)、嗜酸细胞增多综合征(HES));神经母细胞瘤;神经纤维瘤(例如,神经纤维瘤病(NF)1型或2型、施万瘤病(schwannomatosis));神经内分泌肿瘤(例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)、类癌瘤);骨肉瘤(例如,骨癌);卵巢癌(例如,囊腺癌、卵巢胚胎癌、卵巢腺癌);乳头状腺癌;胰腺癌(例如,胰腺腺癌(pancreatic adenocarcinoma)、导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMN)、胰岛细胞癌);阴茎癌(例如,阴茎和阴囊的佩吉特病);松果体瘤;原始性神经外胚层肿瘤(PNT);浆细胞瘤;副肿瘤综合征(paraneoplastic syndromes);上皮内肿瘤;前列腺癌(例如,前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;涎腺癌;皮肤癌(例如,鳞状细胞癌(SCC)、角化棘皮瘤(KA)、黑色素瘤、基底细胞癌(BCC));小肠癌(例如,阑尾癌);软组织肉瘤(例如,恶性纤维组织细胞瘤(MFH)、脂肪肉瘤、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、粘液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌(例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎性癌);甲状腺癌(例如,甲状腺的乳头状癌、乳头状甲状腺癌(PTC)、髓样甲状腺癌);尿道癌;阴道癌;和外阴癌(例如,外阴的佩吉特病)。

[0126] 术语“炎性疾病”是指由炎症导致、引起或造成炎症的疾病。术语“炎性疾病”也可指失调的炎症反应,其导致由巨噬细胞、粒细胞和/或T-淋巴细胞引起的夸大反应,造成异常组织损伤和/或细胞死亡。炎性疾病可为急性或慢性炎症病症且可由感染或非感染性原因导致。炎性疾病包括,但不限于,动脉粥样硬化、动脉硬化、自身免疫障碍、多发性硬化、系统性红斑狼疮、风湿性多肌痛(PMR)、痛风性关节炎、退行性关节炎、肌腱炎、滑囊炎、银屑病、囊性纤维化、骨关节炎、类风湿性关节炎、炎性关节炎、干燥综合征、巨细胞动脉炎、进行性系统性硬化(硬皮病)、强直性脊柱炎、多肌炎、皮肌炎、天疱疮、类天疱疮、糖尿病(例如,I型)、重症肌无力、桥本氏甲状腺炎、格雷夫斯病、古德帕斯彻病、混合结缔组织病、硬化性胆管炎、炎性肠病、克罗恩病、溃疡性结肠炎、恶性贫血、炎性皮肤病、常见间质性肺炎(UIP)、石棉沉着症、矽肺、支气管扩张症、铍中毒、滑石病、肺尘症、类肉状瘤病、脱屑性间质性肺炎、淋巴样间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、韦格纳肉芽肿病和脉管炎的相关形式(颞动脉炎和结节性多发性动脉炎)、炎性皮肤病、迟发型超敏反应(例如,毒葛皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、速发型超敏

反应、哮喘、花粉症、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、同种异体移植排斥、宿主抗移植排斥反应、阑尾炎、动脉炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上颌炎、附睾炎、筋膜炎、纤维组织炎、胃炎、胃肠炎、牙龈炎、回肠炎、虹膜炎、喉炎、脊髓炎、心肌炎、肾炎、脐炎、卵巢炎、睾丸炎(orchitis)、骨炎、耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、直肠炎、前列腺炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、睾丸炎(testitis)、扁桃腺炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、外阴阴道炎、脉管炎、慢性支气管炎、骨髓炎、视神经炎、颞动脉炎、横贯性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。眼炎性疾病包括,但不限于,手术后的炎症。

[0127] “自身免疫性疾病”是指由于受试者机体对通常存在于所述机体中的物质和组织的不恰当的免疫应答所造成的疾病。换句话说,免疫系统错把该机体的一部分当做病原体并攻击其自身的细胞。这可以被限制为特定的器官(例如,在自身免疫性甲状腺炎中)或涉及不同位置的特定组织(例如,古德帕斯彻病,其可能影响肺和肾的基底膜)。自身免疫性疾病的治疗通常是用免疫抑制,例如,降低免疫应答的药物。示例性的自身免疫性疾病包括,但不限于,肾小球肾炎、古德帕斯彻综合征、坏死性血管炎、淋巴结炎、结节性动脉周围炎、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、牛皮癣关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎、系统性硬化症、皮炎/多肌炎、抗磷脂抗体综合征、硬皮病、寻常型天疱疮、ANCA相关的血管炎(例如,韦格纳肉芽肿病、显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis))、葡萄膜炎、干燥综合征、克罗恩病、赖特综合征、强直性脊柱炎、莱姆病、格林-巴利综合征、桥本甲状腺炎和心肌病。

[0128] 术语“神经性疾病”是指神经系统的任何疾病,包括涉及中枢神经系统(脑、脑干和小脑)、周围神经系统(包括颅神经)和自主神经系统(其部分位于中枢和周围神经系统)的疾病。神经变性疾病是指以神经细胞损失为特征的一种神经性疾病,包括,但不限于,阿尔茨海默氏病、帕金森病、肌萎缩侧索硬化、Tau病变(包括额颞痴呆)和亨廷顿舞蹈病。神经性疾病的实例包括,但不限于,头痛、麻木和昏迷、痴呆、癫痫、睡眠障碍、创伤、感染、肿瘤、神经眼科、运动障碍、脱髓鞘疾病、脊髓疾病和外周神经、肌肉和神经肌肉接头的疾病。成瘾和精神疾病,包括,但不限于,双相性精神障碍和精神分裂症,也包括在神经性疾病的定义中。神经性疾病的其他实例包括获得型癫痫样失语症;急性播散性脑脊髓炎;肾上腺脑白质营养不良;胼胝体发育不全;失认症;艾卡迪综合征;亚历山大病;阿尔珀斯病;交叉性肢体瘫痪;阿尔茨海默氏病;肌萎缩侧索硬化;无脑畸形;Angelman综合征;血管瘤病;缺氧症;失语症;失用症;蛛网膜囊肿;蛛网膜炎;Arnold-Chiari畸形;动静脉畸形;阿斯佩格综合征;运动失调性毛细血管扩张症;注意力缺陷伴多动障碍;自闭症;自主功能障碍;背痛;巴藤病;贝赫切特病;贝尔麻痹;良性自发性睑痉挛;良性病灶;肌肉萎缩;良性颅内高压;Binswanger病;眼睑痉挛;Bloch-Sulzberger综合征;臂丛神经损伤;脑脓肿;脑损伤;脑肿瘤(包括多形性成胶质细胞瘤);脊髓肿瘤;Brown-Sequard综合征;卡纳万病;腕管综合征(CTS);灼性神经痛;中枢性疼痛;中心性脑桥髓鞘溶解;头部障碍;脑动脉瘤;脑动脉硬化;大脑萎缩;大脑性巨人症;大脑性麻痹;夏-马-图三氏病;化学疗法诱导的神经病和神经性疼痛;Chiari畸形;舞蹈症;慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病(CIDP);慢性疼痛;慢性区域

性疼痛综合征;科-勒二氏综合征;昏迷,包括持续性植物人状态;先天性面瘫;皮质基底节变性(corticobasal degeneration);颅动脉炎;颅缝早闭;克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease);累积创伤障碍;库欣综合征;嗜酸性巨细胞包涵体疾病(CIBD);巨细胞病毒感染;舞眼舞脚综合征(dancing eyes-dancing feet综合征);丹-沃二氏综合征;道森病;德摩西埃综合征;Dejerine-Klumpke麻痹;痴呆;皮炎;糖尿病神经病变;弥漫性硬化;自主神经机能异常;书写困难;诵读困难;张力失调;早期幼儿癫痫性脑病;空蝶鞍综合征;脑炎;脑疝;脑三叉神经血管瘤病;癫痫;欧勃麻痹(Erb's palsy);特发性震颤;法布里病;法尔氏综合征(Fahr's syndrome);昏厥;家族性痉挛性瘫痪;发热性惊厥;菲希尔综合征;弗里德赖希共济失调;额颞痴呆和其他“Tau病变”;戈谢病;格斯特曼综合征;巨细胞动脉炎;巨细胞包涵体病;球样细胞脑白质营养不良;格-巴二氏综合征;HTLV-1相关性脊髓病;哈-斯二氏病(Hallervorden-Spatz disease);头部损伤;头痛;半面痉挛;遗传性痉挛性截瘫;遗传性多神经炎样共济失调(heredopathia atactica polyneuritiformi);耳部带状疱疹;带状疱疹;平山综合征(Hirayama综合征);HIV-相关性痴呆和神经病(也参见AIDS的神经性表现);前脑无裂畸形;亨廷顿舞蹈病和其他多聚谷氨酰胺病;积水性无脑畸形;脑积水;皮质醇增多症;缺氧;免疫介导的脑脊髓炎;包涵体肌炎;色素失调症;婴儿植酸贮积病;婴儿雷弗苏姆病;婴儿痉挛症;炎症性肌病;颅内囊肿;颅内高压;朱伯综合征;卡恩斯-塞尔综合征;肯尼迪病;舞蹈眼综合征;克-费二氏综合征;克拉伯病;库-韦病(Kugelberg-Welander disease);库鲁病;拉福拉病;朗-爱二氏肌无力综合征;Landau-Kleffner综合征;外侧髓质(Wallenberg)综合征;学习失能;利氏病;Lennox-Gastaut综合征;莱-蔡二氏综合征;脑白质营养不良症;路易体痴呆;无脑回;闭锁综合征;Lou Gehrig氏病(也称为运动神经元疾病或肌萎缩侧索硬化);椎间盘病变;莱姆病-神经系统后遗症;马查多-约瑟夫病;脑肥大;巨脑;迈-罗二氏综合征;梅尼埃病;脑膜炎;门克斯病;异染性脑白质营养不良症;小头畸形;偏头痛;米勒菲希尔综合征;小中风;线粒体肌病(mitochondrial myopathie);墨比乌斯综合征;单肢肌肉萎缩;运动神经元疾病;烟雾病;粘多糖病;多发梗塞性痴呆;多灶性运动神经病;多发性硬化和其他脱髓鞘疾病;多系统萎缩伴体位性低血压;肌营养不良;重症肌无力;脱髓鞘弥漫性硬化(myelinoclastic diffuse sclerosis);婴儿肌阵挛性脑病;肌阵挛;肌病;先天性肌强直;发作性睡病;神经纤维瘤病;神经阻滞剂恶性综合征;艾滋病神经性表现;狼疮的神经后遗症;神经性肌强直;神经元蜡样脂褐质沉积症;神经元移行障碍;尼曼-皮克二氏病;O'Sullivan-McLeod综合征;枕神经痛;隐性脊柱神经管闭合不全序列征;大田原综合征;橄榄体脑桥小脑萎缩;斜视性眼阵挛-肌阵挛;视神经炎(optic neuriti);体位性低血压;过度使用综合征;感觉异常;帕金森病;先天性副肌强直;副肿瘤病;阵发性发作;帕-罗二氏综合征;佩-梅二氏病;周期性瘫痪;周围神经病;疼痛性神经病和神经性疼痛;持续性植物人状态;综合性精神发育障碍;感光性喷嚏反射;植烷酸贮积病;皮克病;神经挟捏;垂体瘤;多肌炎;脑穿通畸形;小儿麻痹症后期综合征;带状疱疹后神经痛(PHN);感染后脑脊髓炎;体位性低血压;帕-魏二氏综合征;原发性侧索硬化;朊病毒病;进行性单侧面萎缩;进行性多灶性脑白质病;进行性硬化性灰质萎缩;进行性核上麻痹;假脑瘤;拉姆齐·亨特综合征(I型和II型);Rasmussen脑炎;反射性交感神经营养不良综合征;雷夫叙姆病;重复性运动障碍;重复性应激损伤;不宁腿综合征;逆转录病毒相关性脊髓病;Rett综合征;Reye综合征;舞蹈病;桑德霍夫病;谢尔德病;脑裂;透明隔-视神经发育不

良;惊吓婴儿综合征;带状疱疹;夏伊-德雷格综合征;干燥综合征;睡眠呼吸暂停;索托综合征;痉挛状态;脊柱裂;脊髓损伤;脊髓肿瘤;脊髓性肌萎缩;僵人综合征;中风;斯特奇-韦伯二氏综合征;亚急性硬化性全脑炎;蛛网膜下腔出血;皮层下动脉硬化性脑病;西德纳姆舞蹈病;晕厥(syncope);脊髓空洞症;迟发性运动障碍;泰-萨克斯病;颞动脉炎;脊髓栓系综合征;汤姆森病;胸廓出口综合征;三叉神经痛;Todd瘫痪;Tourette综合征;短暂性脑缺血发作;传染性海绵状脑病;横贯性脊髓炎(transverse myelitis);创伤性脑损伤;震颤;三叉神经痛;脊髓栓系综合征;结节性硬化;血管性痴呆(多梗塞性痴呆);血管炎,包括颞动脉炎;希-林二氏病(VHL);瓦伦贝格综合征;Werdnig-Hoffman病;West综合征;急性颈部扭伤;威廉斯综合征;Wilson病;和Zellweger综合征。

[0129] 术语“代谢病”是指涉及碳水化合物、脂质、蛋白、核酸或其组合的正常代谢的改变的任何病症。代谢病与代谢途径中的缺乏或过量有关,导致核酸、蛋白、脂质和/或碳水化合物的代谢失衡。影响代谢的因素包括和不限于,内分泌(激素)控制系统(例如,胰岛素途径、肠内分泌激素,包括GLP-1、PYY等)、神经控制系统(例如,脑中的GLP-1)等。代谢病的实例包括,但不限于,糖尿病(例如,I型糖尿病、II型糖尿病、妊娠糖尿病)、高血糖症、超高胰岛素血症、胰岛素抗性和肥胖症。

[0130] “激酶”一类从高能供体分子(例如ATP)转移磷酸酯基团至特异性底物(称为磷酸化)的酶。激酶是磷酸转移酶大家族的一部分。最大的激酶组之一为蛋白激酶,其作用于和修饰特异性蛋白的活性。激酶在细胞中广泛用于传递信号和控制复杂过程。多种其他激酶作用于小分子,例如脂质、碳水化合物、氨基酸和核苷酸,既用于信号传导又将它们引向代谢途径。激酶常常以它们的底物来命名。在人中已经鉴定了超过500种不同的蛋白激酶。这些示例性人蛋白激酶包括,但不限于,AAK1、ABL、ACK、ACTR2、ACTR2B、AKT1、AKT2、AKT3、ALK、ALK1、ALK2、ALK4、ALK7、AMPKa1、AMPKa2、ANKRD3、ANPa、ANPb、ARAF、ARAFps、ARG、AurA、AurAps1、AurAps2、AurB、AurBps1、AurC、AXL、BARK1、BARK2、BIKE、BLK、BMPR1A、BMPR1Aps1、BMPR1Aps2、BMPR1B、BMPR2、BMX、BRAF、BRAFps、BRK、BRSK1、BRSK2、BTK、BUB1、BUBR1、CaMK1a、CaMK1b、CaMK1d、CaMK1g、CaMK2a、CaMK2b、CaMK2d、CaMK2g、CaMK4、CaMKK1、CaMKK2、caMLCK、CASK、CCK4、CCRK、CDC2、CDC7、CDK10、CDK11、CDK2、CDK3、CDK4、CDK4ps、CDK5、CDK5ps、CDK6、CDK7、CDK7ps、CDK8、CDK8ps、CDK9、CDKL1、CDKL2、CDKL3、CDKL4、CDKL5、CGDps、CHED、CHK1、CHK2、CHK2ps1、CHK2ps2、CK1a、CK1a2、CK1aps1、CK1aps2、CK1aps3、CK1d、CK1e、CK1g1、CK1g2、CK1g2ps、CK1g3、CK2a1、CK2a1-rs、CK2a2、CLIK1、CLIK1L、CLK1、CLK2、CLK2ps、CLK3、CLK3ps、CLK4、COT、CRIK、CRK7、CSK、CTK、CYGD、CYGF、DAPK1、DAPK2、DAPK3、DCAMKL1、DCAMKL2、DCAMKL3、DDR1、DDR2、DLK、DMPK1、DMPK2、DRAK1、DRAK2、DYRK1A、DYRK1B、DYRK2、DYRK3、DYRK4、EGFR、EphA1、EphA10、EphA2、EphA3、EphA4、EphA5、EphA6、EphA7、EphA8、EphB1、EphB2、EphB3、EphB4、EphB6、Erk1、Erk2、Erk3、Erk3ps1、Erk3ps2、Erk3ps3、Erk3ps4、Erk4、Erk5、Erk7、FAK、FER、FERps、FES、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGR、FLT1、FLT1ps、FLT3、FLT4、FMS、FRK、Fused、FYN、GAK、GCK、GCN2、GCN22、GPRK4、GPRK5、GPRK6、GPRK6ps、GPRK7、GSK3A、GSK3B、Haspin、HCK、HER2/ErbB2、HER3/ErbB3、HER4/ErbB4、HH498、HIPK1、HIPK2、HIPK3、HIPK4、HPK1、HRI、HRIps、HSER、HUNK、ICK、IGF1R、IKKa、IKKb、IKKe、ILK、INSR、IRAK1、IRAK2、IRAK3、IRAK4、IRE1、IRE2、IRR、ITK、JAK1、JAK12、JAK2、JAK22、JAK3、JAK32、JNK1、JNK2、JNK3、KDR、KHS1、KHS2、KIS、KIT、KSGCps、KSR1、KSR2、LATS1、LATS2、LCK、LIMK1、

LIMK2、LIMK2ps、LKB1、LMR1、LMR2、LMR3、LOK、LRRK1、LRRK2、LTK、LYN、LZK、MAK、MAP2K1、MAP2K1ps、MAP2K2、MAP2K2ps、MAP2K3、MAP2K4、MAP2K5、MAP2K6、MAP2K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、MAP3K6、MAP3K7、MAP3K8、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MAPKAPKps1、MARK1、MARK2、MARK3、MARK4、MARKps01、MARKps02、MARKps03、MARKps04、MARKps05、MARKps07、MARKps08、MARKps09、MARKps10、MARKps11、MARKps12、MARKps13、MARKps15、MARKps16、MARKps17、MARKps18、MARKps19、MARKps20、MARKps21、MARKps22、MARKps23、MARKps24、MARKps25、MARKps26、MARKps27、MARKps28、MARKps29、MARKps30、MAST1、MAST2、MAST3、MAST4、MASTL、MELK、MER、MET、MISR2、MLK1、MLK2、MLK3、MLK4、MLKL、MNK1、MNK1ps、MNK2、MOK、MOS、MPSK1、MPSK1ps、MRCKa、MRCKb、MRCKps、MSK1、MSK12、MSK2、MSK22、MSSK1、MST1、MST2、MST3、MST3ps、MST4、MUSK、MYO3A、MYO3B、MYT1、NDR1、NDR2、NEK1、NEK10、NEK11、NEK2、NEK2ps1、NEK2ps2、NEK2ps3、NEK3、NEK4、NEK4ps、NEK5、NEK6、NEK7、NEK8、NEK9、NIK、NIM1、NLK、NRBP1、NRBP2、NuaK1、NuaK2、Obscn、Obscn2、OSR1、p38a、p38b、p38d、p38g、p70S6K、p70S6Kb、p70S6Kps1、p70S6Kps2、PAK1、PAK2、PAK2ps、PAK3、PAK4、PAK5、PAK6、PASK、PBK、PCTAIRE1、PCTAIRE2、PCTAIRE3、PDGFRa、PDGFRb、PDK1、PEK、PFTAIRE1、PFTAIRE2、PHKg1、PHKg1ps1、PHKg1ps2、PHKg1ps3、PHKg2、PIK3R4、PIM1、PIM2、PIM3、PINK1、PITSLRE、PKACa、PKACb、PKACg、PKCa、PKCb、PKCd、PKCe、PKCg、PKCh、PKCi、PKCips、PKCt、PKCz、PKD1、PKD2、PKD3、PKG1、PKG2、PKN1、PKN2、PKN3、PKR、PLK1、PLK1ps1、PLK1ps2、PLK2、PLK3、PLK4、PRKX、PRKXps、PRKY、PRP4、PRP4ps、PRPK、PSKH1、PSKH1ps、PSKH2、PYK2、QIK、QSK、RAF1、RAF1ps、RET、RHOK、RIPK1、RIPK2、RIPK3、RNAseL、ROCK1、ROCK2、RON、ROR1、ROR2、ROS、RSK1、RSK12、RSK2、RSK22、RSK3、RSK32、RSK4、RSK42、RSKL1、RSKL2、RYK、RYKps、SAKps、SBK、SCYL1、SCYL2、SCYL2ps、SCYL3、SGK、SgK050ps、SgK069、SgK071、SgK085、SgK110、SgK196、SGK2、SgK223、SgK269、SgK288、SGK3、SgK307、SgK384ps、SgK396、SgK424、SgK493、SgK494、SgK495、SgK496、SIK、skMLCK、SLK、SlOb、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SRC、SRM、SRPK1、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STK33ps、STLK3、STLK5、STLK6、STLK6ps1、STLK6-rs、SuRTK106、SYK、TAK1、TAO1、TAO2、TAO3、TBCK、TBK1、TEC、TESK1、TESK2、TGFbR1、TGFbR2、TIE1、TIE2、TLK1、TLK1ps、TLK2、TLK2ps1、TLK2ps2、TNK1、Trad、Trb1、Trb2、Trb3、Trio、TRKA、TRKB、TRKC、TSSK1、TSSK2、TSSK3、TSSK4、TSSKps1、TSSKps2、TTBK1、TTBK2、TTK、TTN、TXK、TYK2、TYK22、TYR03、TYR03ps、ULK1、ULK2、ULK3、ULK4、VACAMKL、VRK1、VRK2、VRK3、VRK3ps、Wee1、Wee1B、Wee1Bps、Wee1ps1、Wee1ps2、Wnk1、Wnk2、Wnk3、Wnk4、YANK1、YANK2、YANK3、YES、YESps、YSK1、ZAK、ZAP70、ZC1/HGK、ZC2/TNIK、ZC3/MINK、ZC4/NRK。

[0131] 附图简述

[0132] 构成本说明书的一部分的附图示出了几个本发明的实施方案并且与说明书一起用于解释本发明的原理。

[0133] 图1A和1B. 在雄性CD1小鼠中静脉内给药5mg/kg或口服给药10mg/kg (N=3) 后, 化合物501 (图1A) 和502 (图1B) 的平均全血药浓度-时间曲线。

[0134] 图2A和2B. 在雄性CD1小鼠中静脉内给药1mg/kg (图2A) 或口服给药5mg/kg (图2B) 后, 化合物601、602、603、604和605的平均全血药浓度-时间曲线。

[0135] 一些实施方案的详述

[0136] 本发明提供了式(I) 化合物, 其为溴结构域和/或含溴结构域蛋白的结合剂。本发

明化合物可以结合在溴结构域(例如,含溴结构域蛋白的溴结构域)的口袋。在一些实施方案中,本文所述的化合物可结合在溴结构域的口袋中且破坏溴结构域结合口袋和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰化赖氨酸残基之间的接相互作用。在一些实施方案中,本发明化合物结合在溴结构域的口袋。本发明化合物还可以调节(例如,抑制)溴结构域和/或含溴结构域蛋白的活性。本发明还提供了可用于调节(例如,抑制)含溴结构域蛋白(例如,转录因子)的活性的药物组合物、方法、用途和试剂盒。所述化合物、药物组合物、方法、用途和试剂盒可用于治疗和/或预防与溴结构域有关的疾病、与含溴结构域蛋白有关的疾病、与溴结构域的活性(例如,异常活性)有关的疾病,以及与含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性)有关的疾病。可用本发明化合物预防和/或治疗的示例性疾病包括增殖性疾病(例如,癌症、良性肿瘤、病理性血管发生、炎症疾病和自身免疫性疾病)、自身免疫性疾病、心血管疾病、病毒感染、纤维化疾病、神经性疾病、代谢疾病、内分泌疾病和辐射中毒。所述化合物、药物组合物、方法、用途和试剂盒还可以用于男性避孕和用于抑制和/或治疗病毒感染(例如,通过抑制病毒的复制、通过杀死病毒)。

[0137] 已发现本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物)结合含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物结合含溴结构域蛋白。不期望受任何具体理论的限制,认为本发明化合物结合至含溴结构域蛋白的溴结构域的口袋中。在一些实施方案中,本发明化合物通过模拟第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基和溴结构域的结合口袋之间的接触结合至所述溴结构域的结合口袋中。在一些实施方案中,本发明化合物结合至溴结构域的结合口袋中。在一些实施方案中,本发明化合物共价结合含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物非-共价结合含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物可逆地结合含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物非-可逆地结合含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物抑制含溴结构域蛋白的活性(例如异常的活性、增强的活性)。在一些实施方案中,本发明化合物抑制溴结构域的活性(例如异常的活性、增强的活性)。在一些实施方案中,所述溴结构域的活性为溴结构域结合乙酰基化的赖氨酸残基(例如,组蛋白N-末端尾部上的乙酰基化的赖氨酸残基)的能力,所述残基可为另一蛋白或肽的一部分。在一些实施方案中,本发明化合物特异性结合含溴结构域蛋白(例如,以比不同的含溴结构域蛋白和/或不是含溴结构域蛋白的蛋白更强的结合亲和性结合含溴结构域蛋白)。在一些实施方案中,本发明化合物特异性结合含溴结构域蛋白的溴结构域(例如,以比含溴结构域蛋白的非溴结构域更强的结合亲和性结合含溴结构域蛋白的溴结构域)。在一些实施方案中,本发明化合物非-特异性结合含溴结构域蛋白(例如,结合含溴结构域蛋白的溴结构域)。在一些实施方案中,本发明化合物减少转录延伸。在一些实施方案中,本发明化合物破坏含溴结构域蛋白的亚细胞定位。在一些实施方案中,本发明化合物减少染色质结合。在一些实施方案中,本发明化合物通过减少蛋白(例如,组蛋白)结合至DNA来抑制染色质的形成。在一些实施方案中,本发明化合物抑制组蛋白H4Kac肽与含溴结构域蛋白的溴结构域的结合。在一些实施方案中,本发明化合物与含溴结构域蛋白的溴结构域中的进化保守的天冬酰胺形成一个或多个氢键。在一些实施方案中,所述天冬酰胺为BRD4(1)中的Asn140和BRD2(2)中的Asn429。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD4或BRD2且所述天冬酰胺为BRD4(1)中的Asn140和BRD2(2)中的Asn429。在一些实施方案中,本发明化合物在细胞环境中竞争性结合染色质。因此预期本发明化合物可以用于治疗与含溴结构域蛋

白的活性有关的疾病(例如,增殖性疾病)。

[0138] 本文所述化合物可结合含溴结构域蛋白且可抑制所述含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是溴和额外末端(BET)蛋白。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD2。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD2(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD2(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD3。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD3(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD3(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD4。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD4(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRD4(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRDT。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRDT(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是BRDT(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是TBP(TATA框结合蛋白)相关的因子蛋白(TAF)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是TAF1。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是TAF1L。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是CREB-结合蛋白(CBP)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是E1A结合蛋白p300(EP300)。

[0139] 本发明化合物与含溴结构域蛋白的结合亲和力可如下测定:使用本领域已知的方法(例如,等温滴定量热法(ITC))确定本发明化合物和含溴结构域蛋白的加合物的解离常数(Kd)值。在一些实施方案中,该加合物包含本发明化合物和含溴结构域蛋白,其彼此结合(例如,共价或非共价结合)。在一些实施方案中,该加合物的Kd值最多约100 μ M、最多约30 μ M、最多约10 μ M、最多约3 μ M、最多约1 μ M、最多约300nM、最多约100nM、最多约30nM、最多约10nM、最多约3nM或最多约1nM。在一些实施方案中,该加合物的Kd值至少约1nM、至少约10nM、至少约100nM、至少约1 μ M、至少约10 μ M或至少约100 μ M。上述范围的组合(例如,最多约10 μ M且至少约1nM)也在本发明的范围内。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,该加合物的Kd值最多约10 μ M。在一些实施方案中,该加合物的Kd值最多约300nM。在一些实施方案中,该加合物的Kd值最多约100nM。

[0140] 在一些实施方案中,本文所述含溴结构域蛋白的活性被本发明化合物抑制。含溴结构域蛋白的活性被本发明化合物的抑制可通过当本发明化合物或其药物组合物与含溴结构域蛋白接触时的本发明化合物的半数最大抑制浓度(IC₅₀)值进行测定。在一些实施方案中,IC₅₀值通过竞争性结合测试获得。在一些实施方案中,IC₅₀值通过本发明所述的方法获得。在一些实施方案中,本发明化合物的IC₅₀值最多约1mM、最多约300 μ M、最多约100 μ M、最多约30 μ M、最多约10 μ M、最多约3 μ M、最多约1 μ M、最多约300nM、最多约100nM、最多约30nM、最多约10nM、最多约3nM或最多约1nM。在一些实施方案中,本发明化合物的IC₅₀值至少约1nM、至少约3nM、至少约10nM、至少约30nM、至少约100nM、至少约300nM、至少约1 μ M、至少约3 μ M、至少约10 μ M、至少约30 μ M、至少约100 μ M、至少约300 μ M或至少1mM。上述范围的组合(例如,最多约300 μ M且至少约1 μ M)也在本发明的范围内。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,本发明化合物的IC₅₀值最多约300 μ M。在一些实施方案中,本发明化合物的IC₅₀值最多约30 μ M。在一些实施方案中,本发明化合物的IC₅₀值最多约10 μ M。

[0141] 本发明化合物可选择性抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,与不同的含溴结构域蛋白相比,本发明化合物选择性抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,与不是含溴结构域蛋白的蛋白相比,本文所述化合物选择性抑制含溴结构域蛋白的

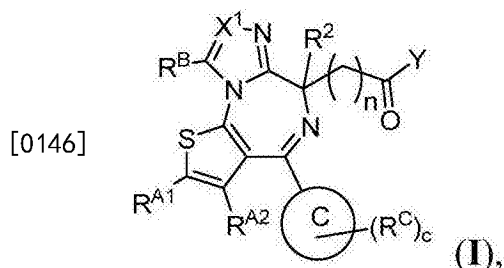
活性。在一些实施方案中,与激酶(例如,本文所述的激酶)相比,本文所述化合物选择性地抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,与以下激酶相比,本发明化合物选择性抑制含溴结构域蛋白的活性:MPS1 (TTK)、ERK5 (BMK1、MAPK7)、polo样激酶(例如,polo样激酶1、polo样激酶2、polo样激酶3、polo样激酶4)、Ack1、Ack2、AbI、DCAMKL1、ABL1、AbI突变体、DCAMKL2、ARK5、BRK、MKNK2、FGFR4、TNK1、PLK1、ULK2、PLK4、PRKD1、PRKD2、PRKD3、ROS 1、RPS6KA6、TAOK1、TAOK3、TNK2、Bcr-AbI、GAK、cSrc、TPR-Met、Tie2、MET、FGFR3、Aurora、AxI、Bmx、BTK、c-kit、CHK2、Flt3、MST2、p70S6K、PDGFR、PKB、PKC、Raf、ROCK-H、Rsk1、SGK、TrkA、TrkB和/或TrkC。在一些实施方案中,与MAP激酶相比,本文所述化合物选择性抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,与有丝分裂纺锤体激酶相比,本发明化合物选择性抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,与polo样激酶相比,本发明化合物选择性抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,本发明化合物选择性抑制BET蛋白。在一些实施方案中,本发明化合物选择性抑制BRD2。在一些实施方案中,本发明化合物选择性抑制BRD3。在一些实施方案中,本发明化合物选择性抑制BRD4。在一些实施方案中,本发明化合物选择性抑制BRDT。在一些实施方案中,本发明化合物选择性抑制TAF蛋白(例如,TAF1或TAF1L)、CBP和/或EP300。在一些实施方案中,本发明化合物为两种或多种含溴结构域蛋白的非-选择性抑制剂。在一些实施方案中,本发明化合物为含溴结构域蛋白和不是含溴结构域蛋白的蛋白的非-选择性抑制剂。

[0142] 本发明化合物抑制含溴结构域蛋白的活性超越不同于含溴结构域蛋白的第二蛋白(例如,激酶)的选择性可以通过用本发明化合物抑制第二蛋白的活性的 IC_{50} 值与本发明化合物抑制含溴结构域蛋白的活性的 IC_{50} 值的商值来测量。本发明化合物对于含溴结构域蛋白超越第二蛋白的选择性还可以通过用本发明化合物和第二蛋白的加合物的 K_d 值与本发明化合物和含溴结构域蛋白的加合物的 K_d 值的商值来测量。在一些实施方案中,所述选择性为至少大约1倍、至少大约3倍、至少大约5倍、至少大约10倍、至少大约30倍、至少大约100倍、至少大约300倍、至少大约1,000倍、至少大约3,000倍、至少大约10,000倍、至少大约30,000倍或至少大约100,000倍。在一些实施方案中,所述选择性为最多大约100,000倍、最多大约10,000倍、最多大约1,000倍、最多大约100倍、最多大约10倍或最多大约1倍。上述范围的组合(例如,至少大约2倍至最多大约10,000倍)也在本发明的范围内。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,所述选择性为至少大约3倍。在一些实施方案中,所述选择性为至少大约10倍。在一些实施方案中,所述选择性为至少大约50倍。在一些实施方案中,所述选择性为至少大约100倍。在一些实施方案中,所述选择性为至少大约1,000倍。

[0143] 本领域已知含溴结构域蛋白涉及宽范围的疾病。例如,BRD3和BRD4分别涉及BRD3NUT中线癌和BRD4NUT中线癌,BRDT涉及精子形成,和CBP涉及混合性白血病(MLL)。因此,本发明化合物可用于治疗和/或预防与含溴结构域蛋白有关的疾病或作为男性避孕药。

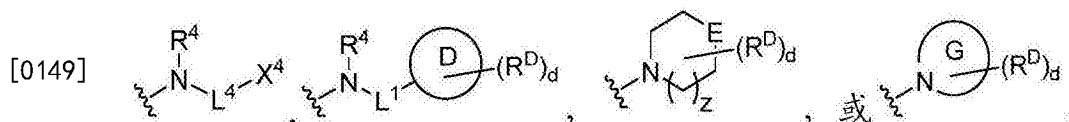
[0144] 式(I)的化合物

[0145] 在一方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0147] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药,其中:

[0148] Y具有下式:



[0150] 其中:

[0151] R^4 为氢、任选取代的烷基、任选取代的酰基、或氮保护基;

[0152] L^1 为任选取代的亚烷基;

[0153] L^4 为未取代的支链的亚烷基或取代的亚烷基;

[0154] X^4 为卤素、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、或 $-N(R^f)_2$;

[0155] 环D为碳环或杂环,其中所述杂环包含一个杂原子,且所述杂原子为N;

[0156] 环G为双环杂环或双环杂芳基环,其中所述环恰好共享两个原子;

[0157] E为 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^E)-$ 、或 $-CH(R^E)-$,其中 R^E 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基;

[0158] R^D 的每次出现独立地为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的杂烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$,或连接至相邻原子的两个 R^D 连接以形成任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基环;

[0159] z 为0、1或2;且

[0160] d 为0、1、2、3或4;

[0161] R^{A1} 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$;

[0162] R^{A2} 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$;

[0163] X^1 为N或 CR^5 ,其中 R^5 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$;

[0164] R^B 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、

SR^f 、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、或 $-\text{CN}$;

[0165] 环C为芳基或杂芳基;

[0166] R^c 的每次出现独立地为卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、任选取代的磺酰基、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{SR}^f$ 、 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、或 $-\text{CN}$;

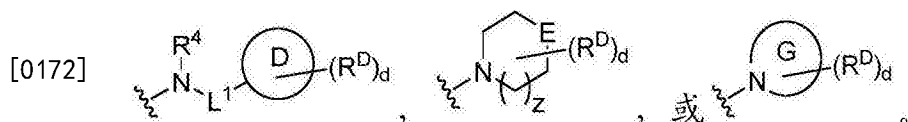
[0167] c为0、1、2、3或4;

[0168] n为0、1、2、3或4;

[0169] R^2 为氢、卤素或任选取代的烷基;且

[0170] R^f 的每次出现独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、任选取代的磺酰基、氧保护基、或氮保护基,或两个 R^f 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。

[0171] 在一些实施方案中,Y具有下式:

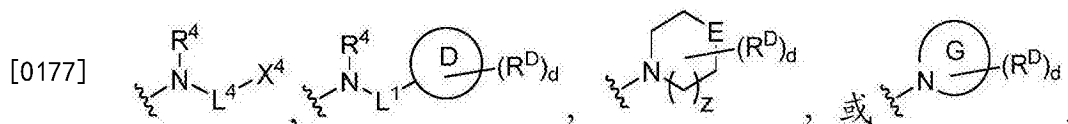


[0173] 在一些实施方案中,式(I)的化合物不包括以下任一个中公开的化合物:美国专利号5,712,274,美国专利号8,044,042,美国专利号8,476,260,美国专利号8,981,083,WIPO申请号PCT/US2014/023386,2014年3月11日提交,WIPO申请号PCT/US2011/036647,2011年5月16日提交,WIPO申请号PCT/US2011/036667,2011年5月16日提交,WIPO申请号PCT/US2011/036672,2011年5月16日提交,WIPO申请号PCT/US2011/036701,2011年5月16日提交,WIPO申请号PCT/JP2008/073864,2008年12月26日提交,WIPO申请号PCT/JP1992/001198,1992年9月18日提交,WIPO申请号PCT/JP1993/001329,1993年9月16日提交,和WIPO申请号PCT/JP2006/310709,2006年5月30日提交。

[0174] 如本文一般定义,n为0、1、2、3或4。在一些实施方案中,n为0。在一些实施方案中,n为1。在一些实施方案中,n为2。在一些实施方案中,n为3。在一些实施方案中,n为4。在一些实施方案中,n为0、1、2或3。在一些实施方案中,n为0、1或2。在一些实施方案中,n为0或1。在一些实施方案中,n为1、2、3或4。在一些实施方案中,n为2、3或4。在一些实施方案中,n为3或4。在一些实施方案中,n为0、2、3或4。

[0175] 基团Y

[0176] 如本文一般定义,Y具有下式:



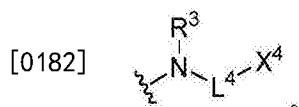
[0178] 如本文一般定义, R^4 为氢、任选取代的烷基、任选取代的酰基、或氮保护基。在一些实施方案中, R^4 为氢。

[0179] 在一些实施方案中, R^4 为任选取代的烷基,例如,任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^4 为未取代的烷基,例如,未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-2} 烷基、

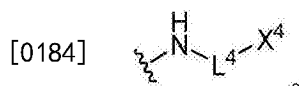
未取代的C₂₋₃烷基、未取代的C₃₋₄烷基、未取代的C₄₋₅烷基、或未取代的C₅₋₆烷基。在一些实施方案中，R⁴为甲基。在一些实施方案中，R⁴为乙基、丙基、或丁基。在一些实施方案中，R⁴为卤代烷基，例如，-CHF₂、-CHCl₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CHCl₂。在一些实施方案中，R⁴为全卤代烷基，例如，-CF₃、-CF₂CF₃、-CCl₃。在一些实施方案中，R⁴为羟基烷基，例如，-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OR^f、-CH₂CH₂OR^f。在一些实施方案中，R⁴为氨基烷基，例如，-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂NMe₂、-CH₂CH₂NMe₂、-CH₂N(R^f)₂、-CH₂CH₂N(R^f)₂。

[0180] 在一些实施方案中，R⁴为任选取代的酰基，例如，-CHO、-CO₂H或-C(=O)NH₂。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)R^f、-C(=O)OR^f、-C(=O)NH(R^f)、或-C(=O)N(R^f)₂。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)R^f，且R^f为任选取代的烷基，例如，-C(=O)Me。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)R^f，且R^f为任选取代的烯基。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)R^f，且R^f为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)OR^f，且R^f为任选取代的烷基。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)OR^f，且R^f为任选取代的烯基。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)OR^f，且R^f为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)N(R^f)₂，且至少一个R^f为任选取代的烷基。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)NHR^f，且R^f为任选取代的烷基。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)NHR^f，且R^f为任选取代的烯基。在一些实施方案中，R⁴为-C(=O)NHR^f，且R^f为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中，R⁴为氮保护基。在一些实施方案中，R⁴为Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts。

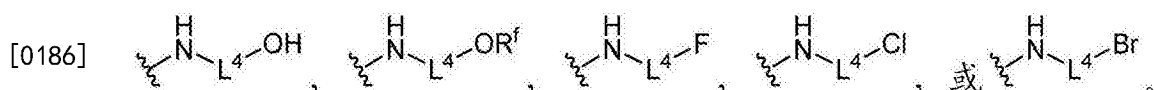
[0181] 在一些实施方案中，Y具有下式：



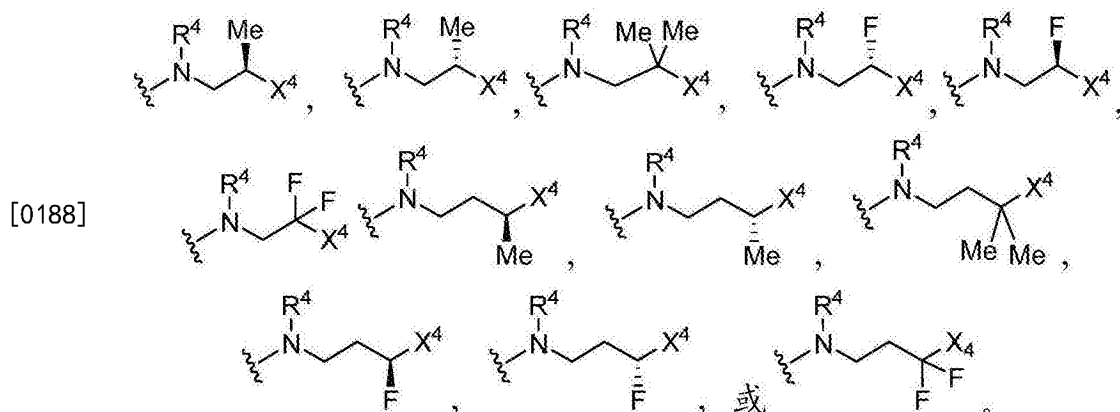
[0183] 在一些实施方案中，Y具有下式：



[0185] 在一些实施方案中，Y具有下式：

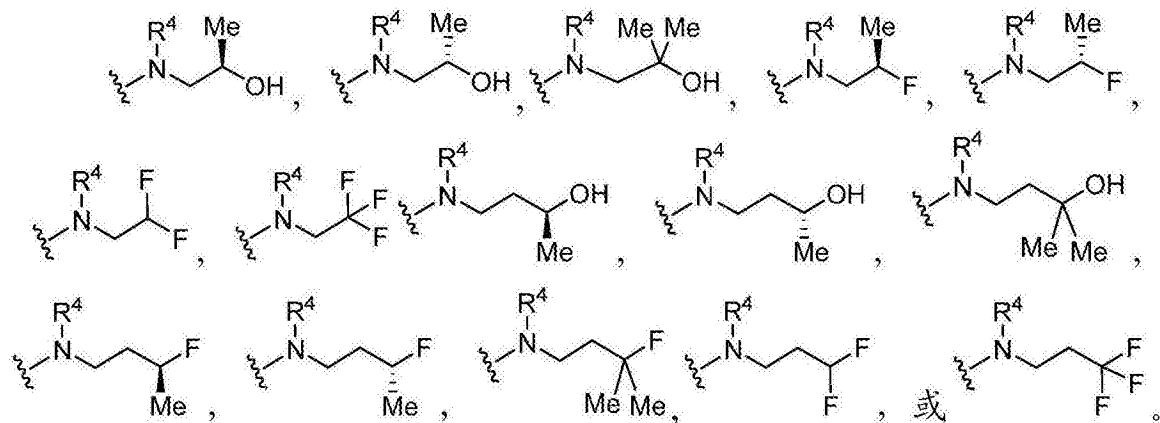


[0187] 在一些实施方案中，Y具有下式：



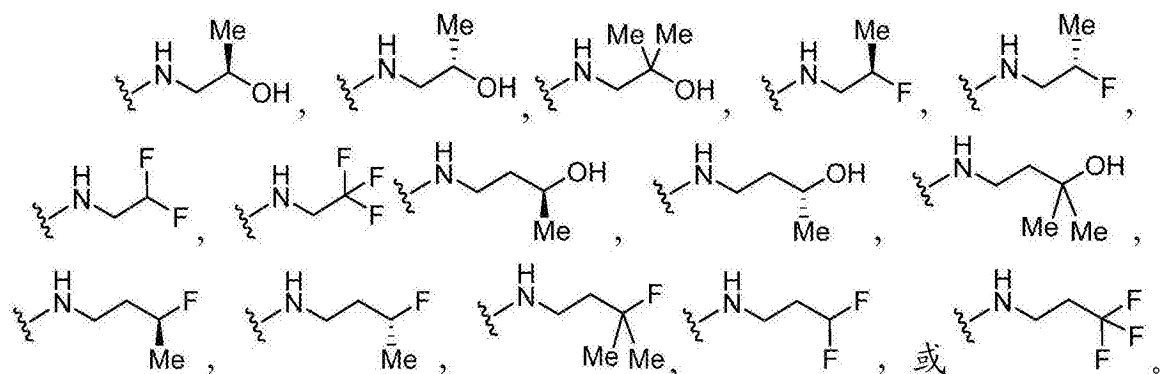
[0189] 在一些实施方案中，Y具有下式：

[0190]



[0191] 在一些实施方案中,Y具有下式:

[0192]



[0193] 如本文一般定义, L^4 为未取代的支链的亚烷基或取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{1-12} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{1-8} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{2-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{3-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{4-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{5-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{1-5} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{2-5} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{3-5} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{4-5} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{1-4} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{2-4} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{3-4} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{1-3} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{2-3} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_{1-2} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_1 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_2 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_3 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_4 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_5 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为未取代的支链的 C_6 亚烷基。

[0194] 在一些实施方案中, L^4 为取代的亚烷基。取代的亚烷基包括支链和无支链的取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为取代的 C_{1-12} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为取代的 C_{1-8} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为取代的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为取代的 C_{2-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为取代的 C_{3-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^4 为取代的亚烷基, 其中

所述取代基选自烷基、卤素、-OH、-OR^f、-NH₂、-NHR^f和-N(R^f)₂。在一些实施方案中，L⁴为取代的亚烷基，其中所述取代基选自卤素、-OH、或-OR^f。在一些实施方案中，L⁴为取代的亚烷基，其中所述取代基或取代基为卤素(例如，-F、-Cl、-Br)。

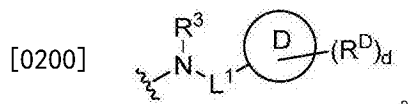
[0195] 如本文一般定义，X⁴为卤素、-OR^f、-SR^f、或-N(R^f)₂。在一些实施方案中，X⁴为卤素或-OH。在一些实施方案中，X⁴为-F或-OH。在一些实施方案中，X⁴为卤素。在一些实施方案中，X⁴为-F。在一些实施方案中，X⁴为-Cl、-Br或-I。

[0196] 在一些实施方案中，X⁴为-OR^f，例如，-OH。在一些实施方案中，X⁴为-OR^f，且R^f为任选取代的烷基。在一些实施方案中，X⁴为-OR^f，且R^f为未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中，X⁴为-OR^f，且R^f为任选取代的烯基。在一些实施方案中，X⁴为-OR^f，且R^f为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，X⁴为-OR^f，且R^f为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中，X⁴为-OR^f，且R^f为任选取代的酰基，例如，X⁴为-OC(=O)R^f、-OC(=O)OR^f、或-OC(=O)N(R^f)₂。在一些实施方案中，X⁴为-OR^f，且R^f为氧保护基。

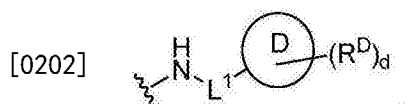
[0197] 在一些实施方案中，X⁴为-SR^f，例如，-SH。在一些实施方案中，X⁴为-SR^f，且R^f为任选取代的烷基。在一些实施方案中，X⁴为-SR^f，且R^f为未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中，X⁴为-SR^f，且R^f为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，X⁴为-SR^f，且R^f为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中，X⁴为-SR^f，且R^f为硫保护基。

[0198] 在一些实施方案中，X⁴为-N(R^f)₂，例如，-NH₂、-NHR^f。在一些实施方案中，X⁴为-NH(R^f)，且R^f为任选取代的烷基。在一些实施方案中，X⁴为-N(R^f)₂，且至少一个R^f为任选取代的烷基。在一些实施方案中，X⁴为-NH(R^f)，且R^f为未取代的烷基。在一些实施方案中，X⁴为-N(R^f)₂，且至少一个R^f为未取代的烷基。在一些实施方案中，X⁴为-NHR^f，且R^f为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中，X⁴为-NHR^f，且R^f为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在一些实施方案中，X⁴为-NHR^f，且R^f为任选取代的酰基，例如，X⁴为-NHC(=O)R^f、-NHC(=O)OR^f或-NHC(=O)NHR^f。在一些实施方案中，X⁴为-N(R^f)₂，且至少一个R^f为氮保护基。在一些实施方案中，X⁴为-N(R^f)₂，且两个R^f连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中，X⁴为-N(R^f)₂，且两个R^f连接以形成未取代的杂环或未取代的杂芳基环。

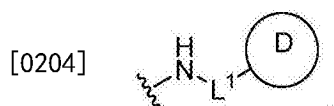
[0199] 在一些实施方案中，Y具有下式：



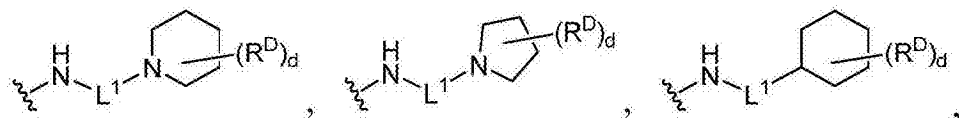
[0201] 在一些实施方案中，Y具有下式：



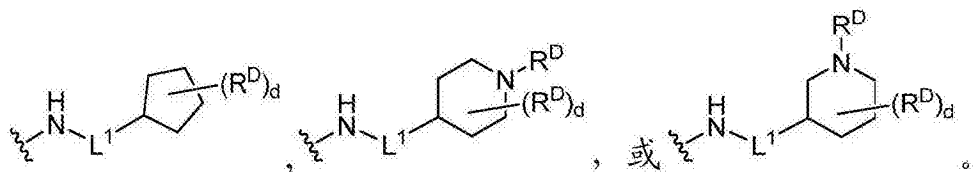
[0203] 在一些实施方案中，Y具有下式：



[0205] 在一些实施方案中, Y具有下式:

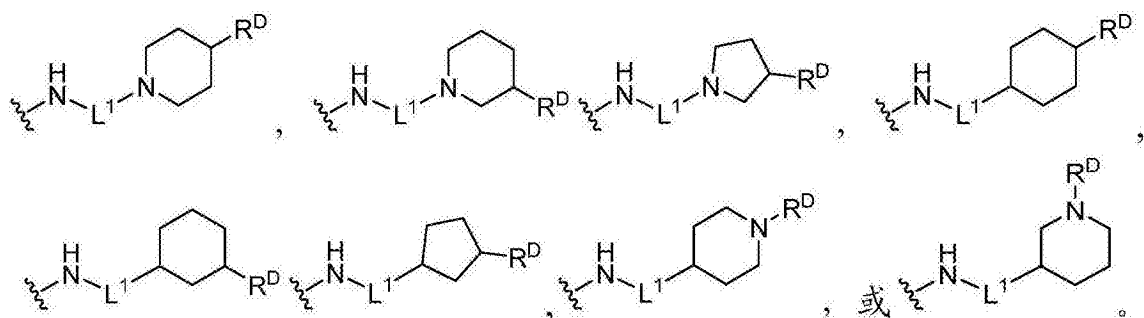


[0206]

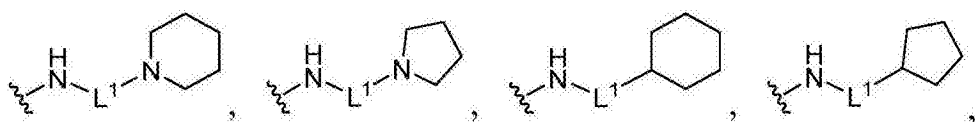


[0207] 在一些实施方案中, Y具有下式:

[0208]



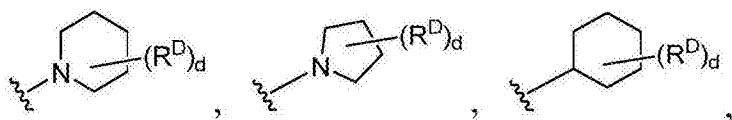
[0209] 在一些实施方案中, Y具有下式:



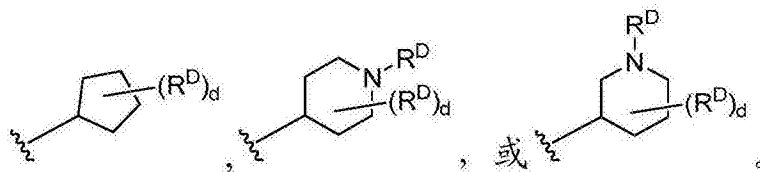
[0210]



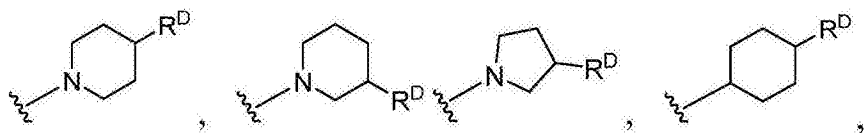
[0211] 在一些实施方案中, 环D具有下式:



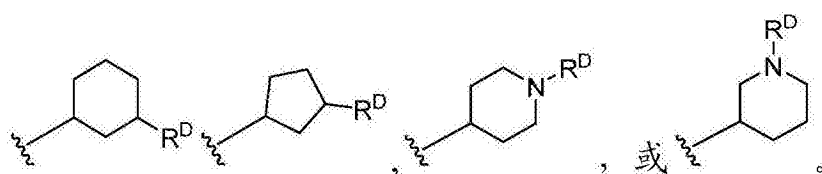
[0212]



[0213] 在一些实施方案中, 环D具有下式:



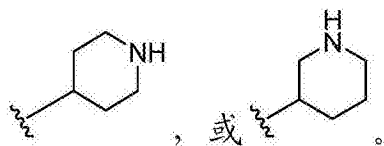
[0214]



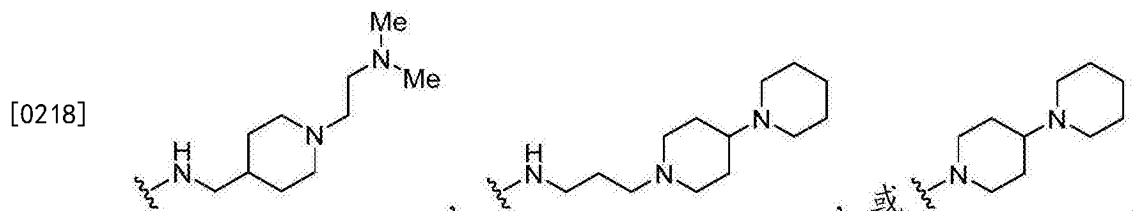
[0215] 在一些实施方案中,环D具有下式:



[0216]



[0217] 在一些实施方案中,Y具有下式:



[0219] 如本文一般定义, L^1 为任选取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的 C_{1-12} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的 C_{1-8} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的 C_{2-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的 C_{3-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的 C_{1-12} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的 C_{1-8} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的 C_{2-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的 C_{3-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的 C_{1-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的 C_{2-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的 C_{3-6} 亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为取代的亚烷基,其中所述取代基选自烷基、卤素、 $-OH$ 、 $-OR^f$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ 和 $-N(R^f)_2$ 。在一些实施方案中, L^1 为 $-(CH_2)_q-$,其中q为1、2、3、4、5或6。

[0220] 如本文一般定义环D为碳环或杂环,其中所述杂环包含一个杂原子,且所述杂原子为N。环D可取代有0、1、2、3或4个 R^D 。在一些实施方案中,两个 R^D 邻位连接。

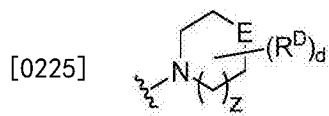
[0221] 如本文一般定义,d为0、1、2、3或4。在一些实施方案中,d为0。在一些实施方案中,d为1。在一些实施方案中,d为2。在一些实施方案中,d为3。在一些实施方案中,d为4。在一些实施方案中,d为0、1、2或3。在一些实施方案中,d为0、1或2。在一些实施方案中,d为0或1。在一些实施方案中,d为1、2、3或4。在一些实施方案中,d为2、3或4。在一些实施方案中,d为3或4。

[0222] 在一些实施方案中,环D为碳环基。例如,任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基、或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中,环D为未取代的碳环基,例如,未取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中,环D为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。

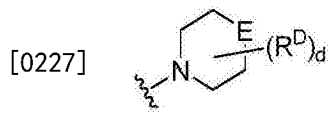
[0223] 在一些实施方案中,环D为具有一个杂原子的杂环基,且所述杂原子为氮。环D为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基、或任选取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中,环D为未取代的杂环基,例如,未取代的3-6元杂环基、未取代的3-4元杂环基、未取代的4-5元杂环基、或未取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中,环D为哌啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基。

基、氮杂环辛烷基 (azocanyl) 或氮杂环丙烷基 (aziridiny1)。在一些实施方案中, 环D为哌啶基或吡咯烷基。

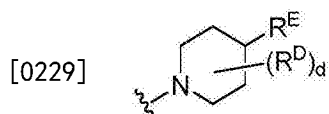
[0224] 在一些实施方案中, Y具有下式:



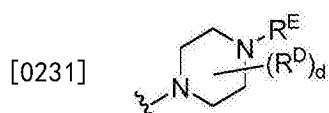
[0226] 在一些实施方案中, Y具有下式:



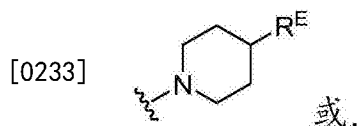
[0228] 在一些实施方案中, Y具有下式:



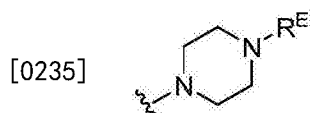
[0230] 在一些实施方案中, Y具有下式:



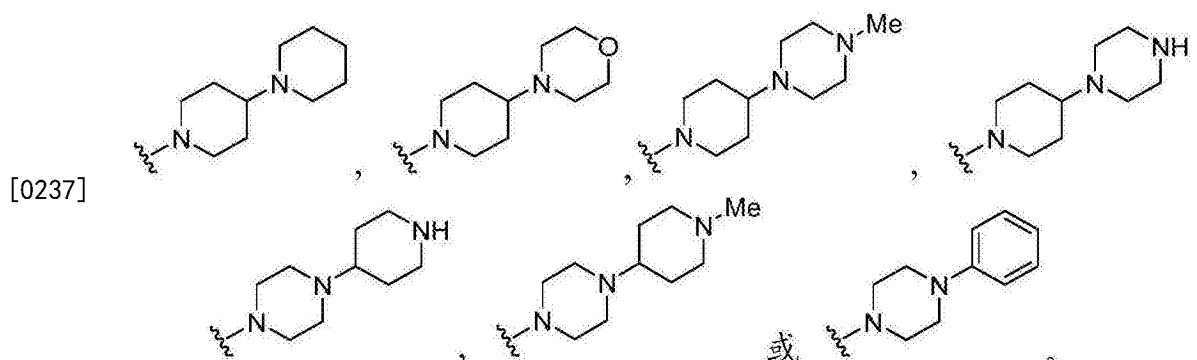
[0232] 在一些实施方案中, Y具有下式:



[0234] 在一些实施方案中, Y具有下式:



[0236] 在一些实施方案中, Y具有下式:



[0238] 如本文一般定义, z 为 0、1 或 2。当 z 为 0 时, 包含 E 的环为 5-元环。当 z 为 1 时, 包含 E 的环为 6-元环。当 z 为 2 时, 包含 z 的环为 7-元环。包含 E 的环可取代有 0、1、2、3 或 4 个 R^D 。在一些实施方案中, 两个 R^D 邻位连接。

[0239] 如本文一般定义, E 为 -O-、-S-、-N(R^E)- 或 -CH(R^E)-。在一些实施方案中, E 为 -N(R^E)- 或 -CH(R^E)-。在一些实施方案中, E 为 -O-。在一些实施方案中, E 为 -S-。在一些实施方案

中,E为-N(R^E)-。在一些实施方案中,E为-CH(R^E)-。

[0240] 如本文一般定义,R^E为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。

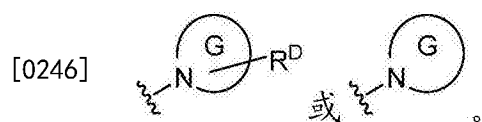
[0241] 在一些实施方案中,R^E为任选取代的碳环基,例如,任选取代的C₃₋₆碳环基、任选取代的C₃₋₄碳环基、任选取代的C₄₋₅碳环基、或任选取代的C₅₋₆碳环基。在一些实施方案中,R^E为未取代的碳环基,例如,未取代的C₃₋₆碳环基。在一些实施方案中,R^E为任选取代的环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,R^E为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基、或任选取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中,R^E为未取代的杂环基,例如,未取代的3-6元杂环基、未取代的3-4元杂环基、未取代的4-5元杂环基或未取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中,R^E为任选取代的哌啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环辛烷基或氮杂环丙烷基。在一些实施方案中,R^E为任选取代的哌啶基、吡咯烷基或吗啉基。

[0242] 在一些实施方案中,R^E为任选取代的芳基,例如,任选取代的苯基。在一些实施方案中,R^E为未取代的芳基,例如,未取代的苯基。在一些实施方案中,R^E为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中,R^E为未取代的杂芳基,例如,未取代的5-6元杂芳基、或未取代的9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中,R^E为咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。在一些实施方案中,R^E为三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。在一些实施方案中,R^E为6-元杂芳基。在一些实施方案中,R^E为吡啶基。在一些实施方案中,R^E为哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

[0243] 在一些实施方案中,Y具有下式:



[0245] 在一些实施方案中,Y具有下式:

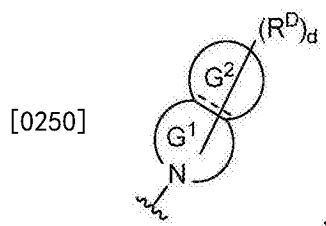


[0247] 如一般定义,环G为双环杂环或双环杂芳基环,其中所述环恰好共享两个原子。环G为共享两个原子的耦合的双环(例如,喹啉、十氢喹啉),与共享多于2个原子的桥接的双环(例如,7-氮杂双环[2.2.1]庚烷),或共享1个原子的螺双环(例如,3-氮杂螺[5.5]十一烷)相对照。

[0248] 在一些实施方案中,环G为双环杂环,其中所述环恰好共享两个原子。在一些实施方案中,环G为双环杂芳基环,其中所述环恰好共享两个原子。在一些实施方案中,环G为9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中,环G包含两个耦合的6-元环。在一些实施方案中,环G包含两个耦合的5-元环。在一些实施方案中,环G包含6-元环耦合至5-元环。在一些实施方案中,环G为二氢吲哚基、异二氢吲哚基、四氢吲哚基、四氢喹啉基、四氢异喹啉基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、十氢萘啶基、十氢-1,8-萘啶基、八氢吡咯并[3,2-b]吡咯、二氢吲哚基、邻苯二甲酰亚胺基、萘二甲酰亚胺基、1H-苯并[e][1,4]二氮杂环庚三烯基、1,4,5,7-四氢吡喃并[3,4-b]吡咯基、5,6-二氢-4H-呋喃并[3,2-b]吡咯基、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、2,3-二氢呋喃并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,7-四氢-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基、4,5,6,

7-四氢呋喃并[3,2-c]吡啶基、4,5,6,7-四氢噻吩并[3,2-b]吡啶基、或1,2,3,4-四氢-1,6-萘啶基。

[0249] 在一些实施方案中,环G包含环G¹和环G²,且Y具有下式:



[0251] 其中环G¹为单环杂环基或杂芳基,环G²为碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;且==为单键或双键。在一些实施方案中,==为单键。在一些实施方案中,==为双键。环G¹和环G²可一起取代有0、1、2、3或4个R^D。

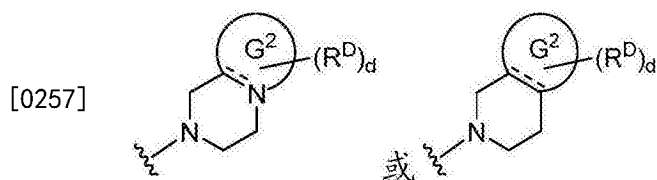
[0252] 在一些实施方案中,环G¹为杂环基,例如,3-6元杂环基、3-4元杂环基、4-5元杂环基或5-6元杂环基。在一些实施方案中,环G¹为未取代的杂环基,例如,未取代的3-6元杂环基、未取代的3-4元杂环基、未取代的4-5元杂环基、或未取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中,环G¹为哌啶基、二氢吡啶基、吡咯烷基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮杂环辛烷基或氮杂环丙烷基。在一些实施方案中,环G¹为哌啶基或吡咯烷基。在一些实施方案中,环G¹为哌嗪基,或吗啉基。

[0253] 在一些实施方案中,环G¹为杂芳基。在一些实施方案中,环G¹为单环杂芳基。在一些实施方案中,环G¹为5-元杂芳基。在一些实施方案中,环G¹为吡咯基、呋喃基或噻吩基。在一些实施方案中,环G¹为咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。在一些实施方案中,环G¹为三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。在一些实施方案中,环G¹为6-元杂芳基。在一些实施方案中,环G¹为吡啶基。在一些实施方案中,环G¹为哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。

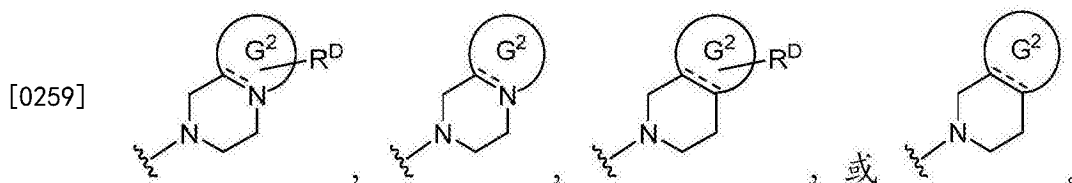
[0254] 在一些实施方案中,环G²为碳环基,例如,C₃₋₆碳环基、C₃₋₄碳环基、C₄₋₅碳环基、或C₅₋₆碳环基。在一些实施方案中,环G²为未取代的碳环基,例如,未取代的C₃₋₆碳环基。在一些实施方案中,环G²为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,环G²为杂环基,例如,3-6元杂环基、3-4元杂环基、4-5元杂环基或5-6元杂环基。在一些实施方案中,环G²为未取代的杂环基,例如,未取代的3-6元杂环基、未取代的3-4元杂环基、未取代的4-5元杂环基、或未取代的5-6元杂环基。

[0255] 在一些实施方案中,环G²为芳基,例如,苯基。在一些实施方案中,环G²为未取代的芳基,例如,未取代的苯基。在一些实施方案中,环G²为杂芳基,例如,5-6元杂芳基。在一些实施方案中,环G²为未取代的杂芳基,例如,未取代的5-6元杂芳基。

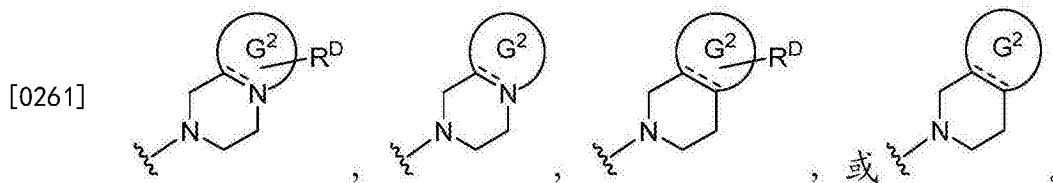
[0256] 在一些实施方案中,Y具有下式:



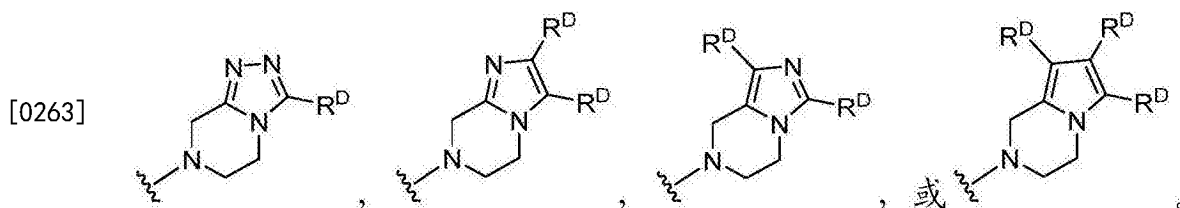
[0258] 在一些实施方案中,Y具有下式:



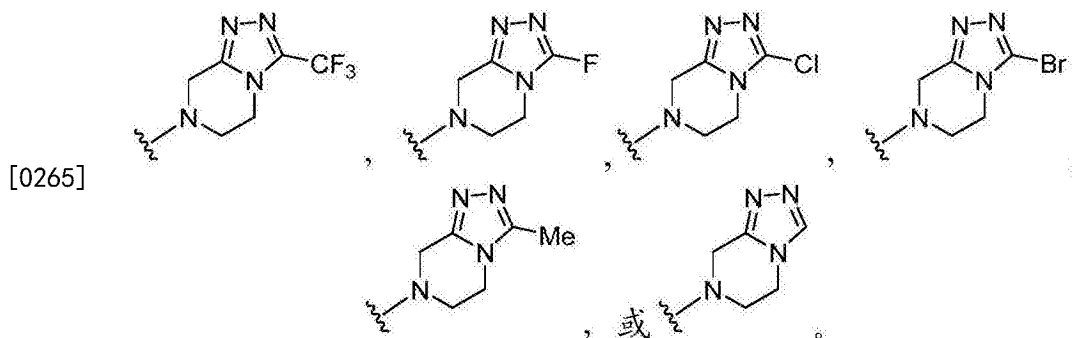
[0260] 在一些实施方案中,Y具有下式:



[0262] 在一些实施方案中,Y具有下式:



[0264] 在一些实施方案中,Y具有下式:



[0266] R^2

[0267] 如本文一般定义, R^2 为氢、卤素或任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^2 连接的碳为(S)-构型。在一些实施方案中, R^2 连接的碳为(R)-构型。在一些实施方案中, R^2 为氢,且 R^2 连接的碳为(S)-构型。在一些实施方案中, R^2 为氢,且 R^2 连接的碳为(R)-构型。在一些实施方案中, R^2 为氢。在一些实施方案中, R^2 为非氢基团。在一些实施方案中, R^2 为卤素。在一些实施方案中, R^2 为-F。在一些实施方案中, R^2 为-Cl、-Br或-I。

[0268] 在一些实施方案中, R^2 为任选取代的烷基,例如,任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^2 为未取代的烷基,例如,未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-2} 烷基、未取代的 C_{2-3} 烷基、未取代的 C_{3-4} 烷基、未取代的 C_{4-5} 烷基、或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^2 为甲基。在一些实施方案中, R^2 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, R^2 为卤代烷基,例如,-CHF₂、-CHCl₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CHCl₂。在一些实施方案中, R^2 为全卤代烷基,例如,-CF₃、-CF₂CF₃、-CCl₃。在一些实施方案中, R^2 为羟基烷基,例如,-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OR^f、-CH₂CH₂OR^f。在一些实施方案中, R^2 为氨基烷基、例如,-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂NMe₂、-CH₂CH₂NMe₂、-CH₂N(R^f)₂、-CH₂CH₂N(R^f)₂。

[0269] R^{A1} 和 R^{A2}

[0270] 式(I)的化合物包含基团 R^{A1} 和 R^{A2} 。如本文一般定义, R^{A1} 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-CH_2R^M$,其中 R^M 为 $-CN$ 、 $-N(R^f)_2$ 、或 $-CH_2N(R^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-CH_2R^M$,其中 R^M 为 $-CN$ 、 $-N(R^f)_2$ 、或 $-CH_2N(R^f)_2$ 。

[0271] 在一些实施方案中, R^{A1} 为氢。在一些实施方案中, R^{A1} 为非氢基团。在一些实施方案中, R^{A1} 为卤素。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-F$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-CN$ 。

[0272] 在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的烷基,例如,任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的烷基,例如,未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-2} 烷基、未取代的 C_{2-3} 烷基、未取代的 C_{3-4} 烷基、未取代的 C_{4-5} 烷基、或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为甲基。在一些实施方案中, R^{A1} 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, R^{A1} 为卤代烷基,例如, $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为全卤代烷基,例如, $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为羟基烷基,例如, $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为氨基烷基,例如, $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ 。

[0273] 在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的烯基,例如,任选取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的烯基,例如,未取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的炔基,例如,任选取代的 C_{2-6} 炔基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的炔基,例如,未取代的 C_{2-6} 炔基。

[0274] 在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的碳环基,例如,任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基、或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的碳环基,例如,未取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^{A1} 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基、或任选取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的杂环基,例如,未取代的3-6元杂环基、未取代的3-4元杂环基、未取代的4-5元杂环基、或未取代的5-6元杂环基。

[0275] 在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的芳基,例如,任选取代的苯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的芳基,例如,未取代的苯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的杂芳基,例如,未取代的5-6元杂芳基、或未取代的9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的芳烷基,例如,任选取代的苄基。在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的杂芳烷基,例如,取代有任选取代的5-6元杂芳基环的甲基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的芳烷基,例如,未取代的苄基。在一些实施方案中, R^{A1} 为未取代的杂芳烷基,例如,取代有未取代的5-6元杂芳基环的甲基。

[0276] 在一些实施方案中, R^{A1} 为任选取代的酰基,例如, $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 或 $-C(=O)NH_2$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NH(R^f)$ 或 $-C(=O)N(R^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)R^f$,且 R^f 为任选取代的烷基,例如, $-C(=O)Me$ 。在一些实施方案中, R^{A1}

为 $-C(=O)R^f$,且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)R^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)OR^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)OR^f$,且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)OR^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)N(R^f)_2$,且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)NHR^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)NHR^f$,且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-C(=O)NHR^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0277] 在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-OR^f$,例如, $-OH$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-OR^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-OR^f$,且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-OR^f$,且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-OR^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-OR^f$,且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-OR^f$,且 R^f 为任选取代的酰基,例如, R^{A1} 为 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 、或 $-OC(=O)N(R^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-OR^f$,且 R^f 为氧保护基。

[0278] 在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-SR^f$,例如, $-SH$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-SR^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-SR^f$,且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-SR^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-SR^f$,且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-SR^f$,且 R^f 为硫保护基。

[0279] 在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-N(R^f)_2$,例如, $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-NH(R^f)$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-N(R^f)_2$,且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-NH(R^f)$,且 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-N(R^f)_2$,且至少一个 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-NHR^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-NHR^f$,且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-NHR^f$,且 R^f 为任选取代的酰基,例如, R^{A1} 为 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 、或 $-NHC(=O)NHR^f$ 。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-N(R^f)_2$,且至少一个 R^f 为氮保护基。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-N(R^f)_2$,且两个 R^f 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中, R^{A1} 为 $-N(R^f)_2$,且两个 R^f 连接以形成未取代的杂环或未取代的杂芳基环。

[0280] 如本文一般定义, R^{A2} 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 、或 $-CN$ 。

[0281] 在一些实施方案中, R^{A2} 为氢。在一些实施方案中, R^{A2} 为非氢基团。在一些实施方案中, R^{A2} 为卤素。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-F$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-CN$ 。

[0282] 在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的烷基,例如,任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的烷基,例如,未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-2} 烷基、未取代的 C_{2-3} 烷基、未取代的 C_{3-4} 烷基、未取代的 C_{4-5} 烷基、或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施

方案中, R^{A2} 为甲基。在一些实施方案中, R^{A2} 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, R^{A2} 为卤代烷基, 例如, $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CHCl}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCl}_2$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为全卤代烷基, 例如, $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为羟基烷基, 例如, $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OR}^f$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^f$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为氨基烷基, 例如, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{N}(R^f)_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(R^f)_2$ 。

[0283] 在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的烯基, 例如, 未取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的炔基, 例如, 未取代的 C_{2-6} 炔基。

[0284] 在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基、或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的碳环基, 例如, 未取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^{A2} 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 3-4 元杂环基、任选取代的 4-5 元杂环基、或任选取代的 5-6 元杂环基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的杂环基, 例如, 未取代的 3-6 元杂环基、未取代的 3-4 元杂环基、未取代的 4-5 元杂环基、或未取代的 5-6 元杂环基。

[0285] 在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的芳基, 例如, 未取代的苯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5-6 元杂芳基、或任选取代的 9-10 元双环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的杂芳基, 例如, 未取代的 5-6 元杂芳基、或未取代的 9-10 元双环杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的芳烷基, 例如, 任选取代的苄基。在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的杂芳烷基, 例如, 取代有任选取代的 5-6 元杂芳基环的甲基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的芳烷基, 例如, 未取代的苄基。在一些实施方案中, R^{A2} 为未取代的杂芳烷基, 例如, 取代有未取代的 5-6 元杂芳基环的甲基。

[0286] 在一些实施方案中, R^{A2} 为任选取代的酰基, 例如, $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(R^f)$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基, 例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(R^f)_2$, 且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0287] 在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{OR}^f$, 例如, $-\text{OH}$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施

方案中, R^{A2} 为 $-OR^f$, 且 R^f 为任选取代的酰基, 例如, R^{A2} 为 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 或 $-OC(=O)N(R^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-OR^f$, 且 R^f 为硫保护基。

[0288] 在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-SR^f$, 例如, $-SH$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-SR^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-SR^f$, 且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-SR^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-SR^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-SR^f$, 且 R^f 为氧保护基。

[0289] 在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-N(R^f)_2$, 例如, $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-NH(R^f)$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-N(R^f)_2$, 且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-NH(R^f)$, 且 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-N(R^f)_2$, 且至少一个 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-NHR^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-NHR^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-NHR^f$, 且 R^f 为任选取代的酰基, 例如, R^{A2} 为 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 或 $-NHC(=O)NHR^f$ 。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-N(R^f)_2$, 且至少一个 R^f 为氮保护基。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-N(R^f)_2$, 且两个 R^f 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中, R^{A2} 为 $-N(R^f)_2$, 且两个 R^f 连接以形成未取代的杂环或未取代的杂芳基环。

[0290] 在一些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 相同。在一些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 不同。在一些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 都为氢。在一些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 都为任选取代的卤素。在一些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 都为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 都为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 都为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{A1} 和 R^{A2} 都为甲基。

[0291] R^B 和 X^1

[0292] 如本文一般定义, R^B 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-CH_2R^M$, 其中 R^M 为 $-CN$ 、 $-N(R^f)_2$ 或 $-CH_2N(R^f)_2$ 。

[0293] 在一些实施方案中, R^B 为氢。在一些实施方案中, R^B 为非氢基团。在一些实施方案中, R^B 为卤素。在一些实施方案中, R^B 为 $-F$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-CN$ 。

[0294] 在一些实施方案中, R^B 为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的烷基, 例如, 未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-2} 烷基、未取代的 C_{2-3} 烷基、未取代的 C_{3-4} 烷基、未取代的 C_{4-5} 烷基、或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^B 为甲基。在一些实施方案中, R^B 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, R^B 为卤代烷基, 例如, $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 。在一些实施方案中, R^B 为全卤代烷基, 例如, $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 。在一些实施方案中, R^B 为羟基烷基, 例如, $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ 。在一些实施方案中, R^B 为氨基烷基, 例如, $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ 。

[0295] 在一些实施方案中, R^B 为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施

方案中, R^B 为未取代的烯基, 例如, 未取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^B 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在一些实施方案中, R^B 为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的炔基, 例如, 未取代的 C_{2-6} 炔基。

[0296] 在一些实施方案中, R^B 为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基、或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的碳环基, 例如, 未取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^B 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^B 为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 3-4 元杂环基、任选取代的 4-5 元杂环基、或任选取代的 5-6 元杂环基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的杂环基, 例如, 未取代的 3-6 元杂环基、未取代的 3-4 元杂环基、未取代的 4-5 元杂环基、或未取代的 5-6 元杂环基。

[0297] 在一些实施方案中, R^B 为任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的芳基, 例如, 未取代的苯基。在一些实施方案中, R^B 为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5-6 元杂芳基、或任选取代的 9-10 元双环杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的杂芳基, 例如, 未取代的 5-6 元杂芳基、或未取代的 9-10 元双环杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为任选取代的芳烷基, 例如, 任选取代的苄基。在一些实施方案中, R^B 为任选取代的杂芳烷基, 例如, 取代有任选取代的 5-6 元杂芳基环的甲基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的芳烷基, 例如, 未取代的苄基。在一些实施方案中, R^B 为未取代的杂芳烷基, 例如, 取代有未取代的 5-6 元杂芳基环的甲基。

[0298] 在一些实施方案中, R^B 为任选取代的酰基, 例如, $-CHO$ 、 $-CO_2H$ 或 $-C(=O)NH_2$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)R^f$ 、 $-C(=O)OR^f$ 、 $-C(=O)NH(R^f)$ 或 $-C(=O)N(R^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)R^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基, 例如, $-C(=O)Me$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)R^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)R^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)OR^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)OR^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)OR^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)N(R^f)_2$, 且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)NHR^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)NHR^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^B 为 $-C(=O)NHR^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0299] 在一些实施方案中, R^B 为 $-OR^f$, 例如, $-OH$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-OR^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-OR^f$, 且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-OR^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^B 为 $-OR^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为 $-OR^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为 $-OR^f$, 且 R^f 为任选取代的酰基, 例如, R^B 为 $-OC(=O)R^f$ 、 $-OC(=O)OR^f$ 或 $-OC(=O)N(R^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-OR^f$, 且 R^f 为氧保护基。

[0300] 在一些实施方案中, R^B 为 $-SR^f$, 例如, $-SH$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-SR^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-SR^f$, 且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-SR^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为 $-SR^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、

未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为 $-SR^f$, 且 R^f 为硫保护基。

[0301] 在一些实施方案中, R^B 为 $-N(R^f)_2$, 例如, $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-NH(R^f)$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-N(R^f)_2$, 且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-NH(R^f)$, 且 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-N(R^f)_2$, 且至少一个 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^B 为 $-NHR^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为 $-NHR^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^B 为 $-NHR^f$, 且 R^f 为任选取代的酰基, 例如, R^B 为 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 或 $-NHC(=O)NHR^f$ 。在一些实施方案中, R^B 为 $-N(R^f)_2$, 且至少一个 R^f 为氮保护基。在一些实施方案中, R^B 为 $-N(R^f)_2$, 且两个 R^f 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中, R^B 为 $-N(R^f)_2$, 且两个 R^f 连接以形成未取代的杂环或未取代的杂芳基环。

[0302] 如本文一般定义, X^1 为 N 或 CR^5 , 其中 R^5 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

[0303] 在一些实施方案中, X^1 为 N。在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 。在一些实施方案中, X^1 为 CMe。

[0304] 如本文一般定义, R^5 为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-CH_2R^M$, 其中 R^M 为 $-CN$ 、 $-N(R^f)_2$ 或 $-CH_2N(R^f)_2$ 。

[0305] 在一些实施方案中, R^5 为氢。在一些实施方案中, R^5 为非氢基团。在一些实施方案中, R^5 为卤素。在一些实施方案中, R^5 为 $-F$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-CN$ 。

[0306] 在一些实施方案中, R^5 为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为未取代的烷基, 例如, 未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-2} 烷基、未取代的 C_{2-3} 烷基、未取代的 C_{3-4} 烷基、未取代的 C_{4-5} 烷基、或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为甲基。在一些实施方案中, R^5 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, R^5 为卤代烷基, 例如, $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 。在一些实施方案中, R^5 为全卤代烷基, 例如, $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 。在一些实施方案中, R^5 为羟基烷基, 例如, $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ 。在一些实施方案中, R^5 为氨基烷基, 例如, $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ 。

[0307] 在一些实施方案中, R^5 为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^5 为未取代的烯基, 例如, 未取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^5 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基。在一些实施方案中, R^5 为未取代的炔基, 例如, 未取代的 C_{2-6} 炔基。

[0308] 在一些实施方案中, R^5 为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基、或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^5 为未取代的碳环基, 例如, 未取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^5 为环丙基、环丁基、环戊

基或环己基。在一些实施方案中， R^5 为任选取代的杂环基，例如，任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基、或任选取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中， R^5 为未取代的杂环基，例如，未取代的3-6元杂环基、未取代的3-4元杂环基、未取代的4-5元杂环基、或未取代的5-6元杂环基。

[0309] 在一些实施方案中， R^5 为任选取代的芳基，例如，任选取代的苯基。在一些实施方案中， R^5 为未取代的芳基，例如，未取代的苯基。在一些实施方案中， R^5 为任选取代的杂芳基，例如，任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中， R^5 为未取代的杂芳基，例如，未取代的5-6元杂芳基、或未取代的9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中， R^5 为任选取代的芳烷基，例如，任选取代的苄基。在一些实施方案中， R^5 为任选取代的杂芳烷基，例如，取代有任选取代的5-6元杂芳基环的甲基。在一些实施方案中， R^5 为未取代的芳烷基，例如，未取代的苄基。在一些实施方案中， R^5 为未取代的杂芳烷基，例如，取代有未取代的5-6元杂芳基环的甲基。

[0310] 在一些实施方案中， R^5 为任选取代的酰基，例如， $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^f)$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ 。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烷基，例如， $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ ，且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ ，且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0311] 在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{OR}^f$ ，例如， $-\text{OH}$ 。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{OR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{OR}^f$ ，且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{OR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{OR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{OR}^f$ ，且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{OR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的酰基，例如， R^5 为 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^f$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ 。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{OR}^f$ ，且 R^f 为氧保护基。

[0312] 在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{SR}^f$ ，例如， $-\text{SH}$ 。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{SR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{SR}^f$ ，且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{SR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{SR}^f$ ，且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{SR}^f$ ，且 R^f 为硫保护基。

[0313] 在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ ，例如， $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^f$ 。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{NH}(\text{R}^f)$ ，且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ ，且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{NH}(\text{R}^f)$ ，且 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$ ，且至少一个 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中， R^5 为 $-\text{NHR}^f$ ，且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^5

为 -NHR^f ,且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^5 为 -NHR^f ,且 R^f 为任选取代的酰基,例如, R^5 为 -NHC(=O)R^f 、 -NHC(=O)OR^f 或 -NHC(=O)NHR^f 。在一些实施方案中, R^5 为 $\text{-N(R}^f)_2$,且至少一个 R^f 为氮保护基。在一些实施方案中, R^5 为 $\text{-N(R}^f)_2$,且两个 R^f 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中, R^5 为 $\text{-N(R}^f)_2$,且两个 R^f 连接以形成未取代的杂环或未取代的杂芳基环。

[0314] 在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 ,且 R^B 和 R^5 相同。在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 ,且 R^B 和 R^5 不同。在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 ,且 R^B 和 R^5 都为氢。在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 ,且 R^B 和 R^5 都为任选取代的卤素。在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 ,且 R^B 和 R^5 都为任选取代的烷基。在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 ,且 R^B 和 R^5 都为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 ,且 R^B 和 R^5 都为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, X^1 为 CR^5 ,且 R^B 和 R^5 都为甲基。

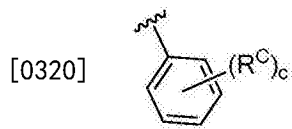
[0315] 环C和 R^C

[0316] 如本文一般定义,环C为芳基或杂芳基。环C可取代有1、2、3或4个 R^C 。如本文一般定义,c为0、1、2、3或4。在一些实施方案中,c为0。在一些实施方案中,c为1。在一些实施方案中,c为2。在一些实施方案中,c为3。在一些实施方案中,c为4。在一些实施方案中,c为0、1、2或3。在一些实施方案中,c为0、1或2。在一些实施方案中,c为0或1。在一些实施方案中,c为1、2、3或4。在一些实施方案中,c为2、3或4。在一些实施方案中,c为3或4。

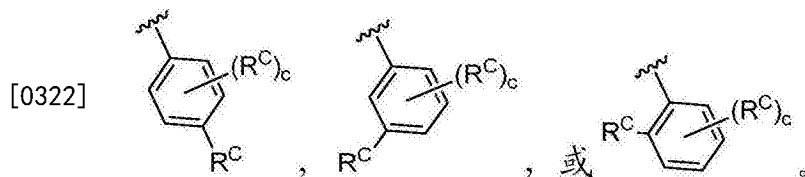
[0317] 在一些实施方案中,环C为芳基。在一些实施方案中,环C为单环芳基。在一些实施方案中,环C为苯基。在一些实施方案中,环C为双环芳基。在一些实施方案中,环C为萘基。

[0318] 在一些实施方案中,环C为杂芳基。在一些实施方案中,环C为单环杂芳基。在一些实施方案中,环C为5-元杂芳基。在一些实施方案中,环C为吡咯基、呋喃基或噻吩基。在一些实施方案中,环C为咪唑基、吡唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基和异噻唑基。在一些实施方案中,环C为三唑基、噁二唑基、噻二唑基或四唑基。在一些实施方案中,环C为6-元杂芳基。在一些实施方案中,环C为吡啶基。在一些实施方案中,环C为哒嗪基、嘧啶基和吡嗪基。在一些实施方案中,环C为双环杂芳基。在一些实施方案中,环C为9-至10-元双环杂芳基。在一些实施方案中,环C为吲哚基、异吲哚基、吲唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、中氮茛基、或嘌呤基。在一些实施方案中,环C为萘啶基、蝶啶基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、喹喔啉基、酞嗪基、或喹唑啉基。

[0319] 在一些实施方案中,环C具有下式:

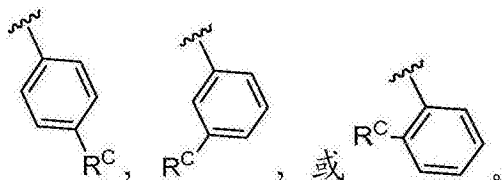


[0321] 在一些实施方案中,环C具有下式:



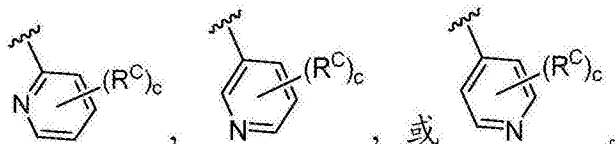
[0323] 在一些实施方案中,环C具有下式:

[0324]



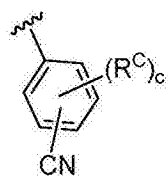
[0325] 在一些实施方案中,环C具有下式:

[0326]



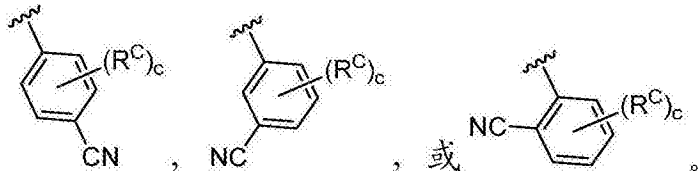
[0327] 在一些实施方案中,环C具有下式:

[0328]



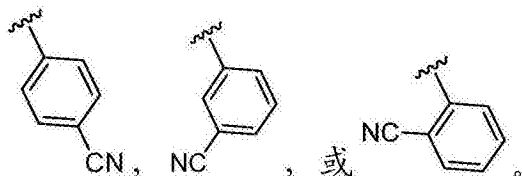
[0329] 在一些实施方案中,环C具有下式:

[0330]



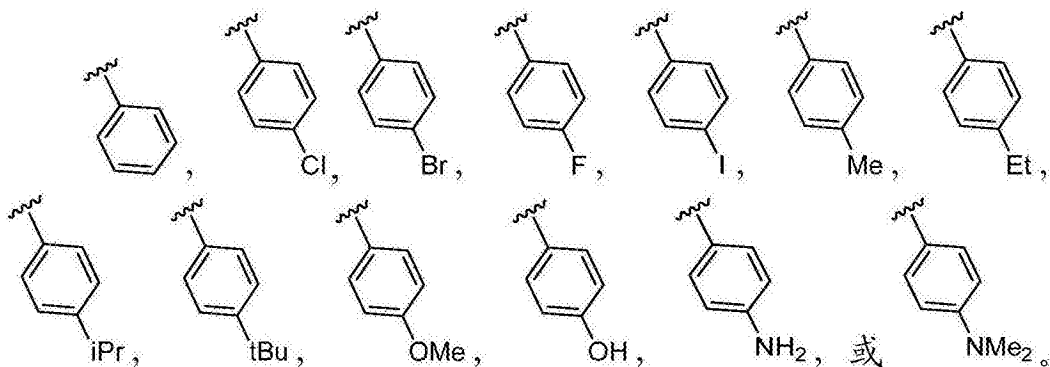
[0331] 在一些实施方案中,环C具有下式:

[0332]



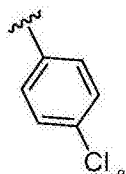
[0333] 在一些实施方案中,环C具有下式:

[0334]



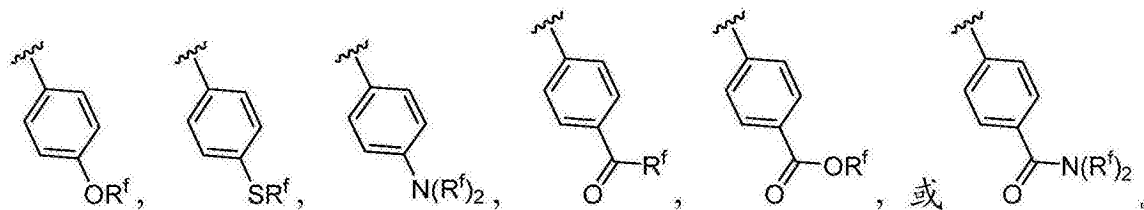
[0335] 在一些实施方案中,环C具有下式:

[0336]



[0337] 在一些实施方案中,环C具有下式:

[0338]



[0339] 如本文一般定义, R^C 为卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、任选取代的磺酰基、 $-OR^f$ 、 $-SR^f$ 、 $-N(R^f)_2$ 、 $-NO_2$ 或 $-CN$ 。

[0340] 在一些实施方案中, R^C 为卤素。在一些实施方案中, R^C 为 $-F$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-Cl$ 、 $-Br$ 或 $-I$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-CN$ 。

[0341] 在一些实施方案中, R^C 为任选取代的烷基, 例如, 任选取代的 C_{1-6} 烷基、任选取代的 C_{1-2} 烷基、任选取代的 C_{2-3} 烷基、任选取代的 C_{3-4} 烷基、任选取代的 C_{4-5} 烷基、或任选取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的烷基, 例如, 未取代的 C_{1-6} 烷基、未取代的 C_{1-2} 烷基、未取代的 C_{2-3} 烷基、未取代的 C_{3-4} 烷基、未取代的 C_{4-5} 烷基、或未取代的 C_{5-6} 烷基。在一些实施方案中, R^C 为甲基。在一些实施方案中, R^C 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中, R^C 为卤代烷基, 例如, $-CHF_2$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CH_2CHCl_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为全卤代烷基, 例如, $-CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CCl_3$ 。在一些实施方案中, R^C 为羟基烷基, 例如, $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2OR^f$ 、 $-CH_2CH_2OR^f$ 。在一些实施方案中, R^C 为氨基烷基, 例如, $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ 、 $-CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2CH_2NMe_2$ 、 $-CH_2N(R^f)_2$ 、 $-CH_2CH_2N(R^f)_2$ 。

[0342] 在一些实施方案中, R^C 为任选取代的烯基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的烯基, 例如, 未取代的 C_{2-6} 烯基。在一些实施方案中, R^C 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在一些实施方案中, R^C 为任选取代的炔基, 例如, 任选取代的 C_{2-6} 炔基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的炔基, 例如, 未取代的 C_{2-6} 炔基。

[0343] 在一些实施方案中, R^C 为任选取代的碳环基, 例如, 任选取代的 C_{3-6} 碳环基、任选取代的 C_{3-4} 碳环基、任选取代的 C_{4-5} 碳环基、或任选取代的 C_{5-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的碳环基, 例如, 未取代的 C_{3-6} 碳环基。在一些实施方案中, R^C 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中, R^C 为任选取代的杂环基, 例如, 任选取代的 3-6 元杂环基、任选取代的 3-4 元杂环基、任选取代的 4-5 元杂环基、或任选取代的 5-6 元杂环基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的杂环基, 例如, 未取代的 3-6 元杂环基、未取代的 3-4 元杂环基、未取代的 4-5 元杂环基、或未取代的 5-6 元杂环基。

[0344] 在一些实施方案中, R^C 为任选取代的芳基, 例如, 任选取代的苯基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的芳基, 例如, 未取代的苯基。在一些实施方案中, R^C 为任选取代的杂芳基, 例如, 任选取代的 5-6 元杂芳基、或任选取代的 9-10 元双环杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的杂芳基, 例如, 未取代的 5-6 元杂芳基、或未取代的 9-10 元双环杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为任选取代的芳烷基, 例如, 任选取代的苄基。在一些实施方案中, R^C 为任选取代的杂芳烷基, 例如, 取代有任选取代的 5-6 元杂芳基环的甲基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的芳烷基, 例如, 未取代的苄基。在一些实施方案中, R^C 为未取代的杂芳烷基, 例如, 取代有未取代的 5-6 元杂芳基环的甲基。

[0345] 在一些实施方案中, R^C 为任选取代的酰基, 例如, $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^f)$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基, 例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$, 且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0346] 在一些实施方案中, R^C 为任选取代的磺酰基, 例如, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^f$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{R}^f)$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基, 例如, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Me}$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^f)_2$, 且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0347] 在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{OR}^f$, 例如, $-\text{OH}$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为任选取代的酰基, 例如, R^C 为 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^f$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{OR}^f$, 且 R^f 为氧保护基。

[0348] 在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{SR}^f$, 例如, $-\text{SH}$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{SR}^f$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{SR}^f$, 且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{SR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{SR}^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{SR}^f$, 且 R^f 为硫保护基。

[0349] 在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$, 例如, $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHR}^f$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{NH}(\text{R}^f)$, 且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$, 且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{NH}(\text{R}^f)$, 且 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$, 且至少一个 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{NHR}^f$, 且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{NHR}^f$, 且 R^f 为任选取代的酰基, 例如, R^C 为 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{OR}^f$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^f$ 。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$, 且至少一个 R^f 为氮保护基。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$, 且两个 R^f 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中, R^C 为 $-\text{N}(\text{R}^f)_2$, 且两个 R^f 连接以形成未取代的杂环或未取代的杂芳基环。

[0350] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为卤素。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为-F。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为-Cl、-Br或-I。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为-NO₂。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为-CN。

[0351] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的烷基,例如,任选取代的C₁₋₆烷基、任选取代的C₁₋₂烷基、任选取代的C₂₋₃烷基、任选取代的C₃₋₄烷基、任选取代的C₄₋₅烷基、或任选取代的C₅₋₆烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的烷基,例如,未取代的C₁₋₆烷基、未取代的C₁₋₂烷基、未取代的C₂₋₃烷基、未取代的C₃₋₄烷基、未取代的C₄₋₅烷基、或未取代的C₅₋₆烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为甲基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为乙基、丙基或丁基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为卤代烷基,例如,-CHF₂、-CHCl₂、-CH₂CHF₂、-CH₂CHCl₂。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为全卤代烷基,例如,-CF₃、-CF₂CF₃、-CCl₃。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为羟基烷基,例如,-CH₂OH、-CH₂CH₂OH、-CH₂OR^f、-CH₂CH₂OR^f。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为氨基烷基,例如,-CH₂NH₂、-CH₂CH₂NH₂、-CH₂NMe₂、-CH₂CH₂NMe₂、-CH₂N(R^f)₂、-CH₂CH₂N(R^f)₂。

[0352] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的烯基,例如,任选取代的C₂₋₆烯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的烯基,例如,未取代的C₂₋₆烯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为乙烯基、烯丙基或异戊二烯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的炔基,例如,任选取代的C₂₋₆炔基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的炔基,例如,未取代的C₂₋₆炔基。

[0353] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的碳环基,例如,任选取代的C₃₋₆碳环基、任选取代的C₃₋₄碳环基、任选取代的C₄₋₅碳环基、或任选取代的C₅₋₆碳环基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的碳环基,例如,未取代的C₃₋₆碳环基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为环丙基、环丁基、环戊基或环己基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的杂环基,例如,任选取代的3-6元杂环基、任选取代的3-4元杂环基、任选取代的4-5元杂环基、或任选取代的5-6元杂环基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的杂环基,例如,未取代的3-6元杂环基、未取代的3-4元杂环基、未取代的4-5元杂环基、或未取代的5-6元杂环基。

[0354] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的芳基,例如,任选取代的苯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的芳基,例如,未取代的苯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的杂芳基,例如,任选取代的5-6元杂芳基、或任选取代的9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的杂芳基,例如,未取代的5-6元杂芳基、或未取代的9-10元双环杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的芳烷基,例如,任选取代的苄基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的杂芳烷基,例如,取代有任选取代的5-6元杂芳基环的甲基。在一些实施方案中,

与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的芳烷基,例如,未取代的苄基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为未取代的杂芳烷基,例如,取代有未取代的5-6元杂芳基环的甲基。

[0355] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的酰基,例如, $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{R}^f)$ 或 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$,且 R^f 为任选取代的烷基,例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$,且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$,且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$,且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHR}^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0356] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OR}^f$,例如, $-\text{OH}$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OR}^f$,且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的烯基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OR}^f$,且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的酰基,例如,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^f$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^f)_2$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{OR}^f$,且 R^f 为氧保护基。

[0357] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为任选取代的磺酰基,例如, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OH}$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^f$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^f$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NH}(\text{R}^f)$ 或 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^f)_2$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^f$,且 R^f 为任选取代的烷基,例如, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{Me}$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^f$,且 R^f 为任选取代的芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^f)_2$,且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NHR}^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、杂环基、芳基或杂芳基。

[0358] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{SR}^f$,例如, $-\text{SH}$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-\text{SR}^f$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方

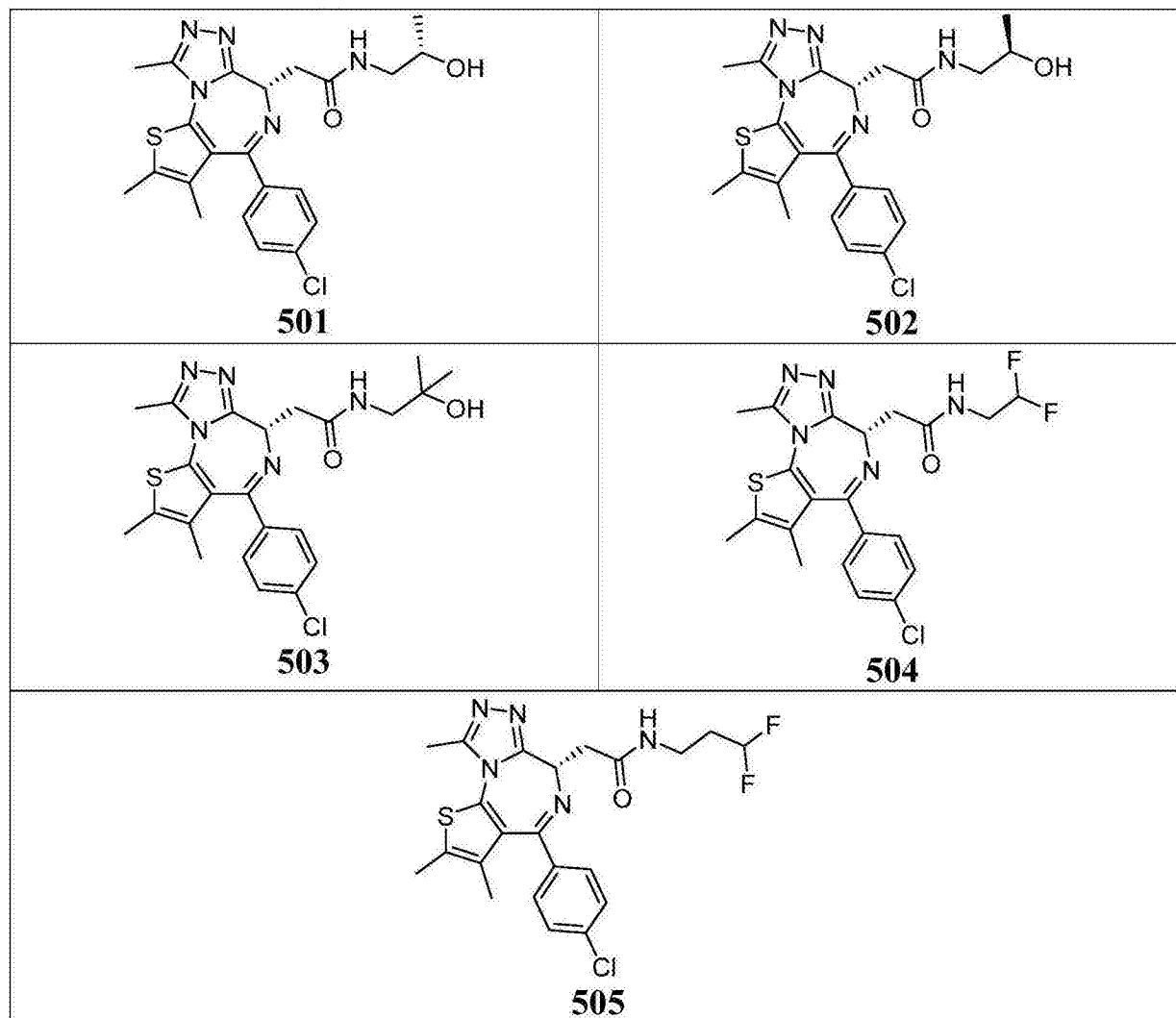
案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-SR^f$,且 R^f 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-SR^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-SR^f$,且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、未取代的杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-SR^f$,且 R^f 为硫保护基。

[0359] 在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-N(R^f)_2$,例如, $-NH_2$ 、 $-NHR^f$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-NH(R^f)$,且 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-N(R^f)_2$,且至少一个 R^f 为任选取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-NH(R^f)$,且 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-N(R^f)_2$,且至少一个 R^f 为未取代的烷基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-NHR^f$,且 R^f 为任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-NHR^f$,且 R^f 为未取代的碳环基、未取代的杂环基、未取代的芳基、或未取代的杂芳基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-NHR^f$,且 R^f 为任选取代的酰基,例如,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-NHC(=O)R^f$ 、 $-NHC(=O)OR^f$ 或 $-NHC(=O)NHR^f$ 。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-N(R^f)_2$,且至少一个 R^f 为氮保护基。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-N(R^f)_2$,且两个 R^f 连接以形成任选取代的杂环或任选取代的杂芳基环。在一些实施方案中,与二氮杂环庚三烯对位连接的 R^C 为 $-N(R^f)_2$,且两个 R^f 连接以形成未取代的杂环或未取代的杂芳基环。

[0360] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为表1所列的化合物。

[0361] 表1. 示例性式(I)的化合物

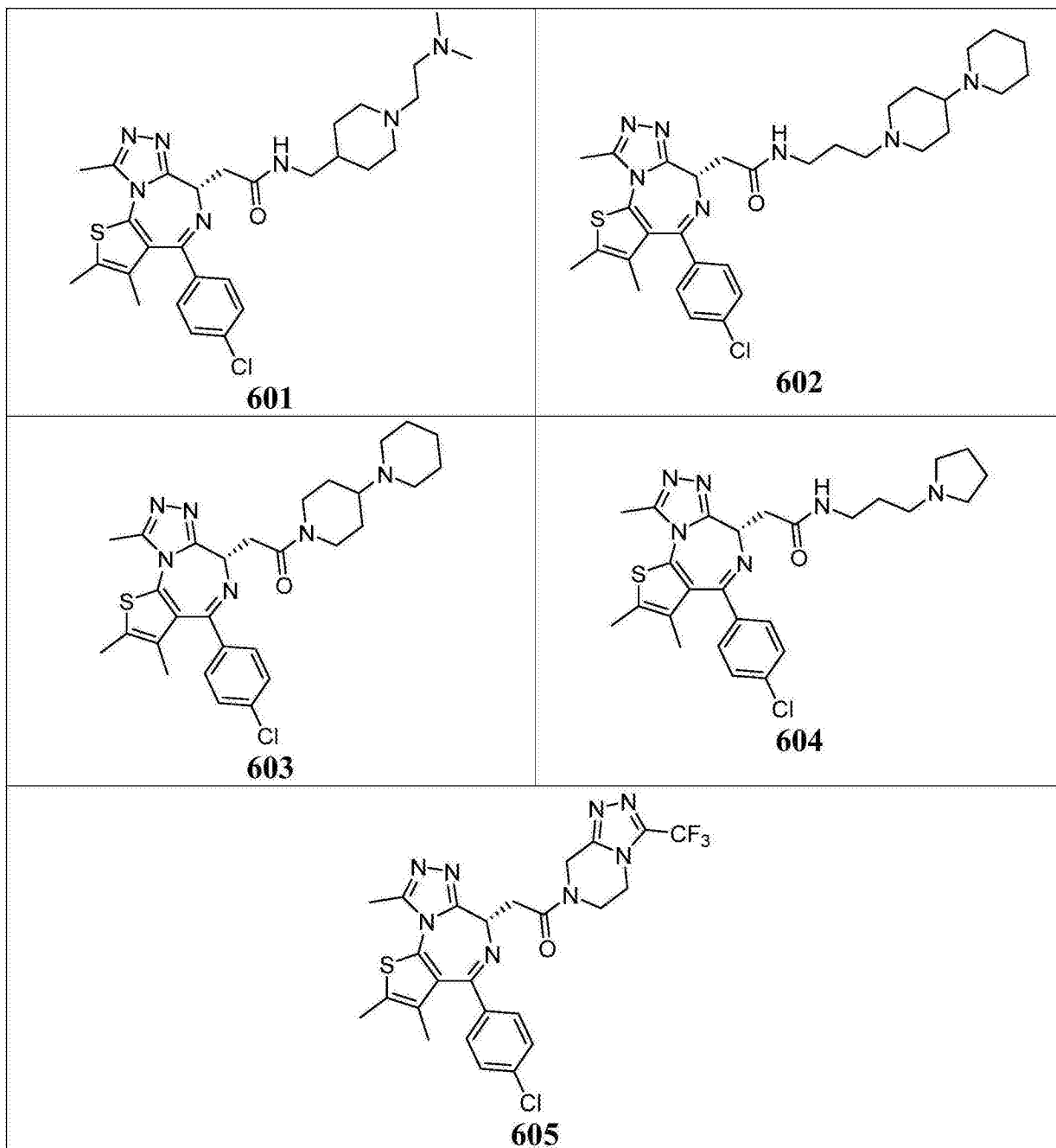
[0362]



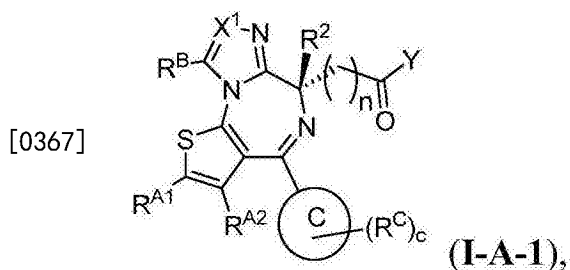
[0363] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为表2所列的化合物。

[0364] 表2. 示例性式(I)的化合物

[0365]



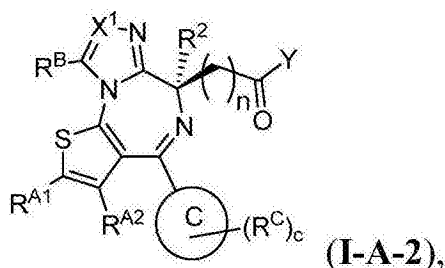
[0366] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-A-1)的化合物:



[0368] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0369] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-A-2)的化合物:

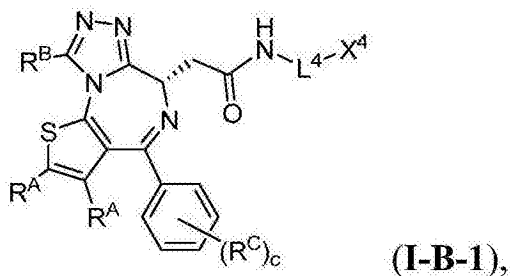
[0370]



[0371] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0372] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-B-1)的化合物:

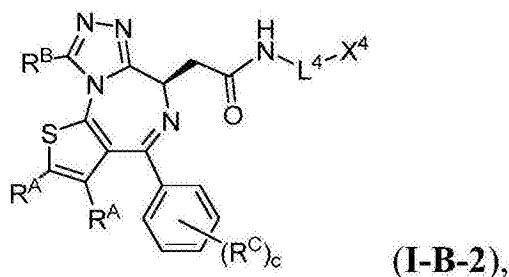
[0373]



[0374] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0375] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-B-2)的化合物:

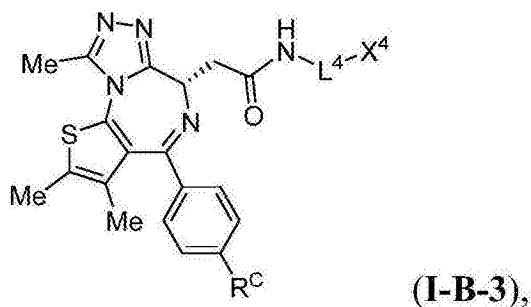
[0376]



[0377] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0378] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-B-3)的化合物:

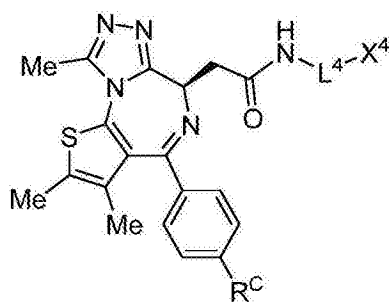
[0379]



[0380] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0381] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-B-4)的化合物:

[0382]

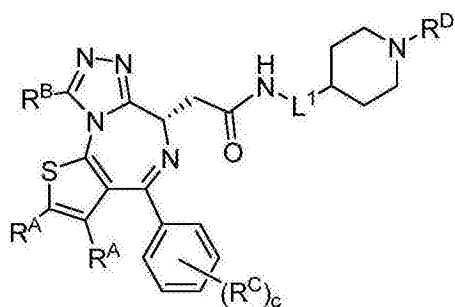


(I-B-4),

[0383] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0384] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-1)的化合物:

[0385]

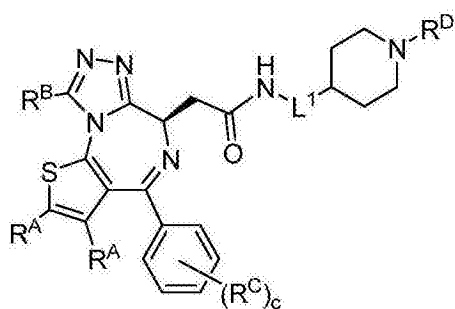


(I-C-1),

[0386] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0387] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-2)的化合物:

[0388]

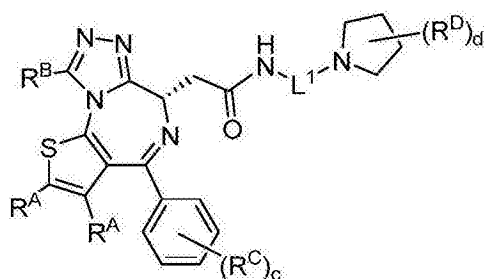


(I-C-2),

[0389] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0390] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-3)的化合物:

[0391]

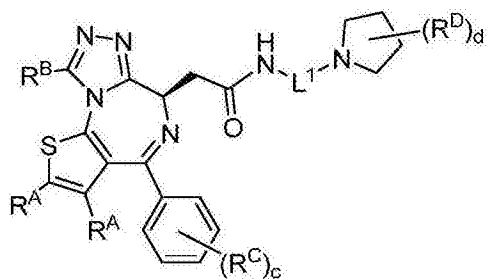


(I-C-3),

[0392] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0393] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-4)的化合物:

[0394]

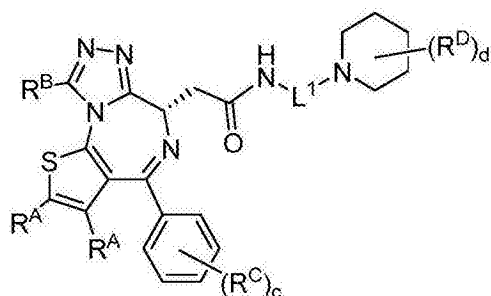


(I-C-4),

[0395] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0396] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-5)的化合物:

[0397]

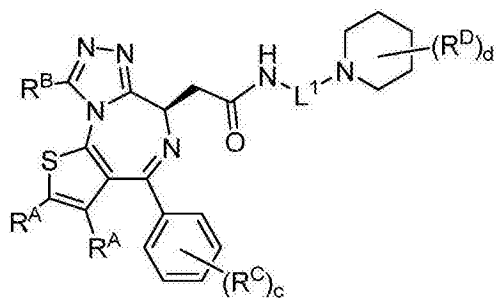


(I-C-5),

[0398] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0399] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-6)的化合物:

[0400]

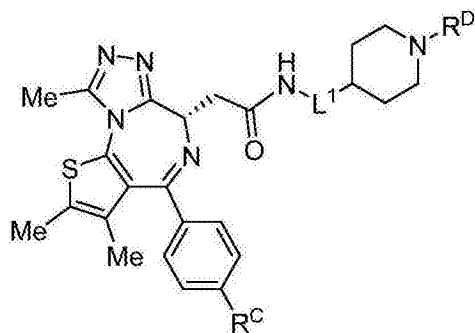


(I-C-6),

[0401] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0402] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-7)的化合物:

[0403]

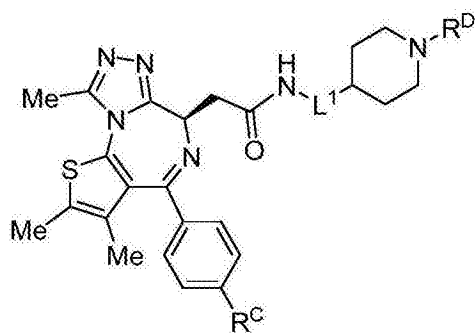


(I-C-7),

[0404] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0405] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-8)的化合物:

[0406]

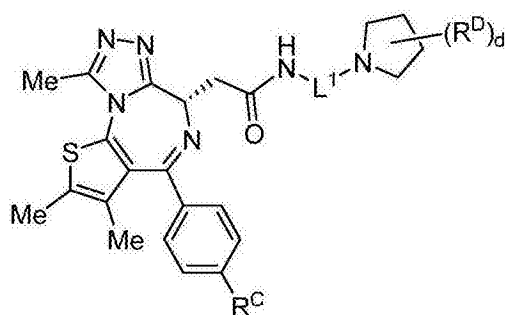


(I-C-8),

[0407] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0408] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-9)的化合物:

[0409]

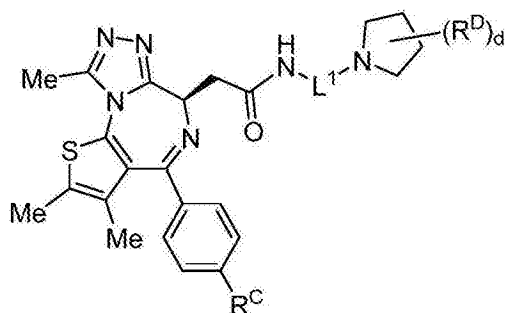


(I-C-9),

[0410] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0411] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-10)的化合物:

[0412]

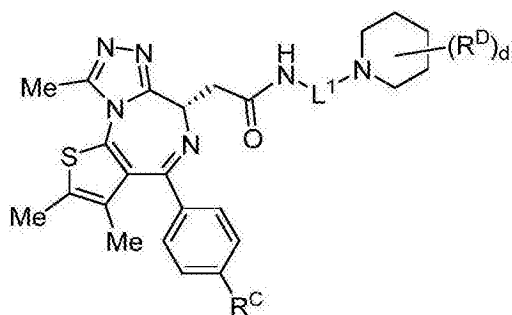


(I-C-10),

[0413] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0414] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-11)的化合物:

[0415]

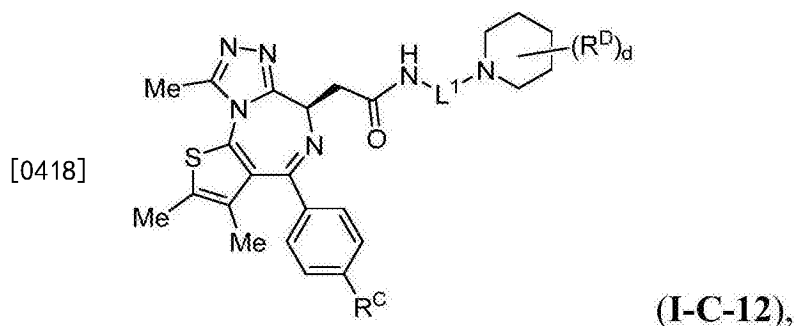


(I-C-11),

[0416] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、

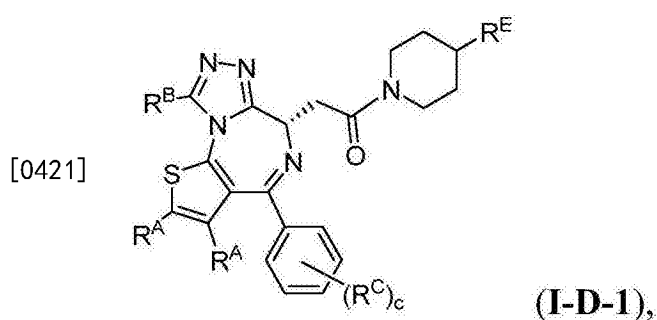
共晶或前药。

[0417] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-C-12)的化合物:



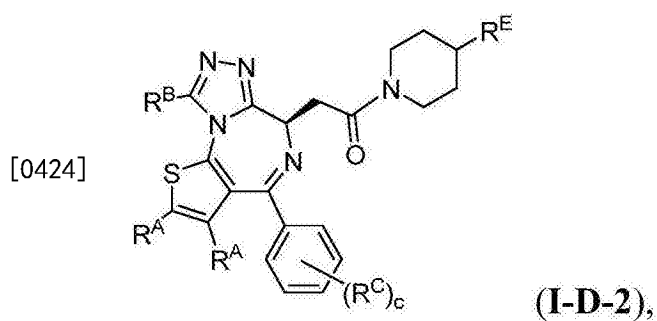
[0419] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0420] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-D-1)的化合物:



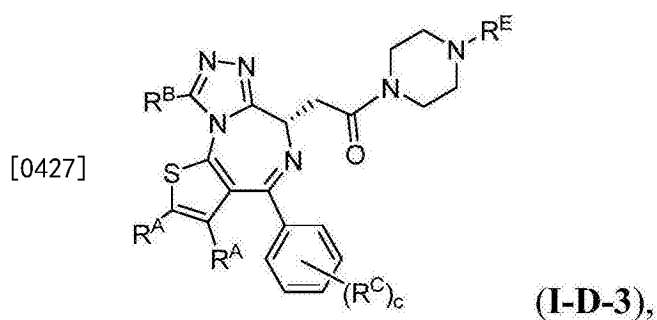
[0422] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0423] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-D-2)的化合物:



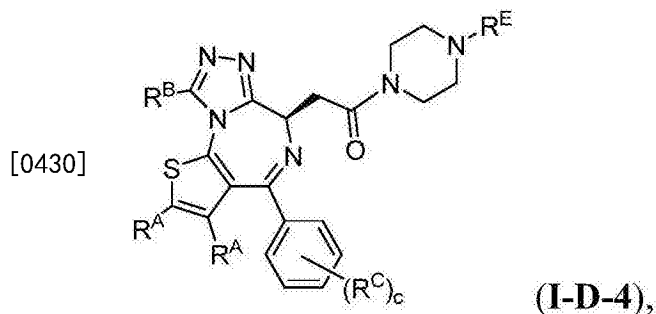
[0425] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0426] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-D-3)的化合物:



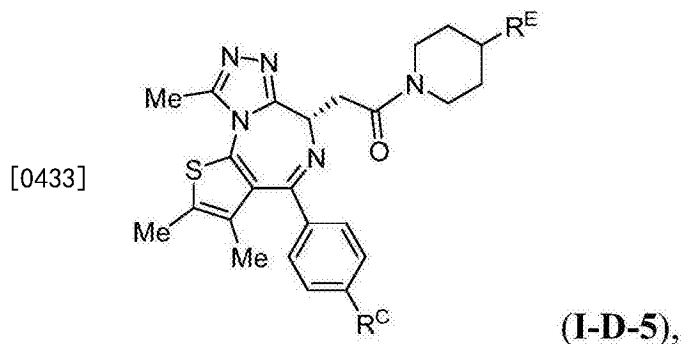
[0428] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0429] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-D-4)的化合物:



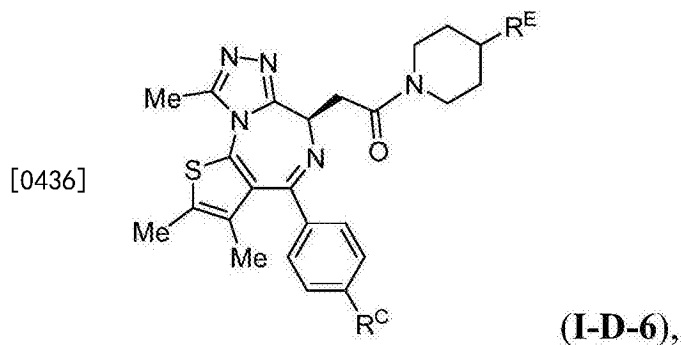
[0431] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0432] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-D-5)的化合物:



[0434] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

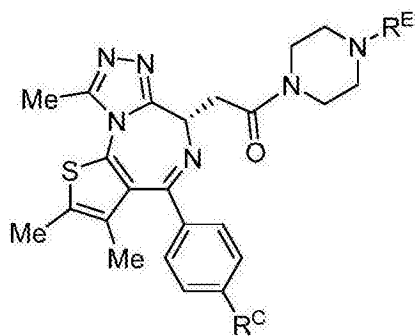
[0435] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-D-6)的化合物:



[0437] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0438] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-D-7)的化合物:

[0439]

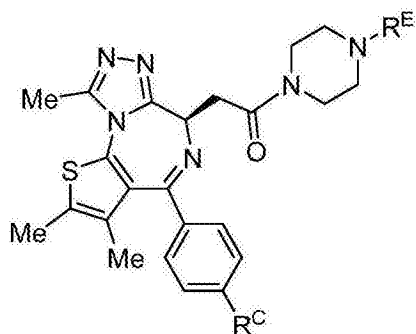


(I-D-7),

[0440] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0441] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-D-8)的化合物:

[0442]

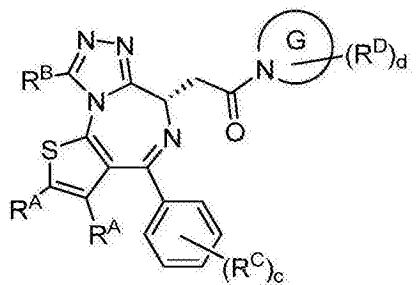


(I-D-8),

[0443] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0444] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-E-1)的化合物:

[0445]

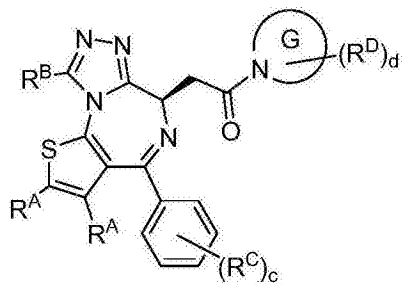


(I-E-1),

[0446] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0447] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-E-2)的化合物:

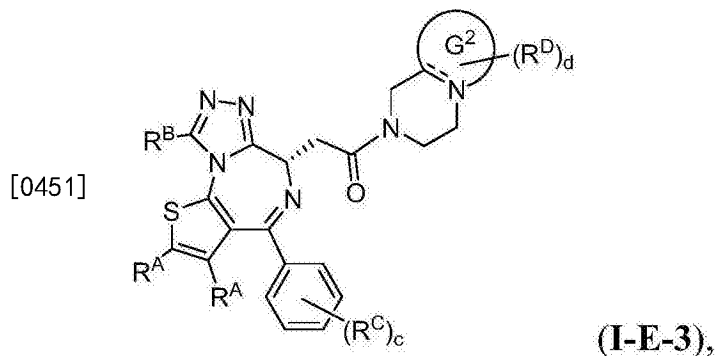
[0448]



(I-E-2),

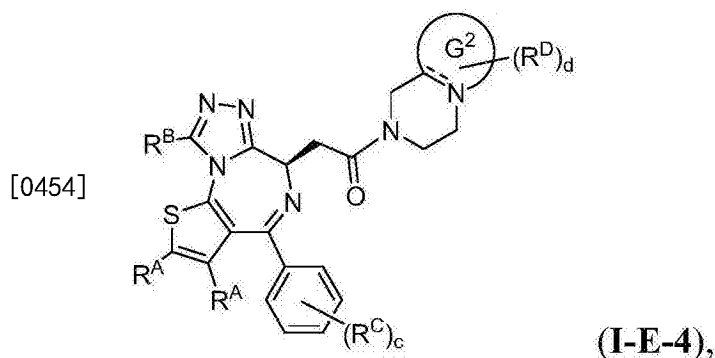
[0449] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0450] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-E-3)的化合物:



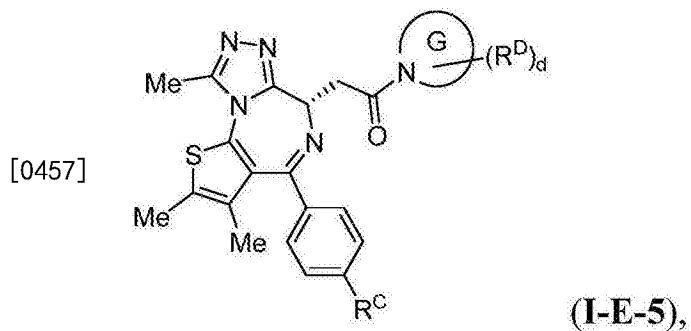
[0452] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0453] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-E-4)的化合物:



[0455] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0456] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-E-5)的化合物:



[0458] 或其药学上可接受的盐、立体异构体、互变异构体、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶或前药。

[0459] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-E-6)的化合物:

$t_{1/2}$)。在一些实施方案中,该化合物具有更低的半衰期(例如,末端 $t_{1/2}$)。在一些实施方案中,该化合物具有浓度-时间曲线下更高的积分面积(例如, AUC_{last} , $AUC_{0-\infty}$)。在一些实施方案中,该化合物具有浓度-时间曲线下更低的积分面积(例如, AUC_{last} , $AUC_{0-\infty}$)。在一些实施方案中,该化合物具有更高的到达最大浓度的时间。在一些实施方案中,该化合物具有更低的到达最大浓度的时间。在一些实施方案中,该化合物具有更高的最大浓度(例如,最大血浆浓度)。在一些实施方案中,该化合物具有更低的最大浓度(例如,最大血浆浓度)。在一些实施方案中,该化合物具有更高的生物利用度。在一些实施方案中,该化合物具有更低的生物利用度。

[0469] 药物组合物和给药

[0470] 本发明提供药物组合物,其包含本文所述的化合物(例如,式(I)的化合物),或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共晶、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药),和任选药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,和任选药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,本文所述的药物组合物包含式(I)的化合物,或其药学上可接受的盐,和药学上可接受的赋形剂。

[0471] 在一些实施方案中,本发明化合物以有效量提供于药物组合物中。在一些实施方案中,所述有效量为治疗有效量。在一些实施方案中,所述有效量为预防有效量。在一些实施方案中,所述有效量为在有此需要的受试者中有效治疗和/或预防疾病(例如,本发明所述的疾病)的量。在一些实施方案中,所述有效量为在有此需要的受试者中有效治疗疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在有此需要的受试者中有效预防疾病的量。在一些实施方案中,所述有效量为在有此需要的受试者中有效降低出现疾病的风险的量。在一些实施方案中,所述有效量为在有此需要的受试者中有效用于男性避孕(例如,有效抑制精子形成)的量。在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制病毒复制的量。在一些实施方案中,所述有效量为有效杀死病毒的量。在一些实施方案中,所述有效量为在受试者或细胞中有效抑制含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性,例如升高的活性)的量。在一些实施方案中,所述有效量为在受试者或细胞中有效抑制溴结构域的活性(例如,异常活性,例如升高的活性)的量。在一些实施方案中,所述有效量为在受试者或细胞中有效抑制含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基结合的量。在一些实施方案中,所述有效量为在受试者或细胞中有效调节(例如,抑制)转录延伸的量。在一些实施方案中,所述有效量为在受试者或细胞中有效调节(例如,下调或抑制)由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)的量。在一些实施方案中,所述有效量为有效诱导细胞凋亡的量。在一些实施方案中,所述有效量为在受试者中有效诱导细胞凋亡的量。在一些实施方案中,所述有效量为在受试者或细胞中有效诱导G1阻滞的量。化合物的有效量可在以下范围内变化:约0.001mg/kg至约1000mg/kg,每天或每若干天给药一次或多次剂量(根据给药方式)。在一些实施方案中,每剂量的有效量的变化范围是约0.001mg/kg至约1000mg/kg、约0.01mg/kg至约750mg/kg、约0.1mg/kg至约500mg/kg、约1.0mg/kg至约250mg/kg,和约10.0mg/kg至约150mg/kg。

[0472] 在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制含溴结构域蛋白的活性、抑制溴结构域的活性、抑制含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残

基的结合、抑制转录延伸和/或抑制由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)、诱导或增加细胞凋亡或诱导或增强G1阻滞达以下程度的量:至少大约10%、至少大约20%、至少大约30%、至少大约40%、至少大约50%、至少大约60%、至少大约70%、至少大约80%、至少大约90%、至少大约95%或至少大约98%。在一些实施方案中,所述有效量为有效抑制含溴结构域蛋白的活性、抑制含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合和/或抑制由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)达以下程度的量:最多大约90%、最多大约80%、最多大约70%、最多大约60%、最多大约50%、最多大约40%、最多大约30%、最多大约20%或最多大约10%。本发明所述的范围的组合(例如,至少大约20%至最多大约50%)也在本发明的范围内。在一些实施方案中,含溴结构域蛋白的活性、含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合和/或由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)被有效量的本发明化合物抑制达本发明所述的百分比或百分比范围。

[0473] 在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是受溴和额外末端蛋白(BET)调节的基因。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD2。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD2(1)。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD2(2)。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD3。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD3(1)。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD3(2)。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD4。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD4(1)。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRD4(2)。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRDT。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRDT(1)。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是BRDT(2)。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是受TBP(TATA框结合蛋白)-相关因子蛋白(TAF)调节的基因。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是TAF1。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是TAF1L。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是受CREB-结合蛋白(CBP)调节的基因。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是受E1A结合蛋白p300(EP300)调节的基因。

[0474] 本文所述药物组合物可通过药理学领域任何已知的方法制备。通常,这种制备方法包括以下步骤:将本文所述化合物(即,所述“活性成分”)与载体或赋形剂,和/或一种或多种其他助剂组合,然后,如果必须和/或需要,将该产物成型和/或包装成所需的单-或多剂量单位。

[0475] 药物组合物可以单一单位剂量和/或多个单一单位剂量进行制备、包装和/或散装出售。“单位剂量”是包含预定量活性成分的药物组合物的离散量(discrete amount)。所述活性成分的量通常等于将给药至受试者的活性成分的剂量和/或该剂量的简单分数,例如,该剂量的二分之一或三分之一。

[0476] 在本发明药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任意额外的成分的相对量将根据所治疗的受试者的特性、体型和/或病症而变化且进一步地根据该组合物的给药途径而变化。该组合物可包含0.1%至100%(w/w)的活性成分。

[0477] 在制备所提供的药物组合物中所用的药学上可接受的赋形剂包括惰性稀释剂、分散剂和/或造粒剂、表面活性剂和/或乳化剂、崩解剂、结合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或

油。赋形剂(例如可可脂和栓剂蜡)、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和芳香剂也可存在于该组合物中。

[0478] 示例性的稀释剂包括碳酸钙、碳酸钠、磷酸钙、磷酸二钙、硫酸钙、磷酸氢钙、磷酸钠、乳糖、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露糖醇、山梨糖醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0479] 示例性的造粒剂和/或分散剂包括土豆淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉羟乙酸钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘浆、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基-吡咯烷酮)(交联维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉羟乙酸钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲基纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0480] 示例性的表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,阿拉伯胶、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄蓍胶、chondrux、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂、胆固醇、蜡和卵磷脂)、皂土(例如,膨润土(硅酸铝)和Veegum(硅酸镁铝))、长链氨基酸衍生物、高分子量醇(例如,硬脂醇、鲸蜡醇、油醇、三醋精单硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸、单硬脂酸甘油酯和丙二醇单硬脂酸酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如,羧基聚亚甲基(carboxy polymethylene)、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙烯基聚合物)、角叉菜胶、纤维素衍生物(例如,羧甲基纤维素钠、粉状纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、甲基纤维素)、脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯脱水山梨糖醇单月桂酸酯(Tween® 20)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇(Tween® 60)、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单油酸酯(Tween® 80)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(Span® 40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(Span® 60)、脱水山梨糖醇三硬脂酸酯(Span® 65)、单油酸甘油酯、脱水山梨糖醇单油酸酯(Span® 80)、聚氧乙烯酯(例如,聚氧乙烯单硬脂酸酯(Myrij® 45)、聚氧乙烯氢化蓖麻油、聚乙氧基化蓖麻油、聚甲醛硬脂酸酯和Solutol®)、蔗糖脂肪酸酯、聚乙二醇脂肪酸酯(例如,Cremophor®)、聚氧乙烯醚(例如,聚氧乙烯月桂基醚(Brij® 30))、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、二乙二醇单月桂酸、三乙醇胺油酸酯、油酸钠、油酸钾、油酸乙酯、油酸、月桂酸乙酯,月桂基硫酸钠、Pluronic® F-68、泊洛沙姆P-188、西曲溴铵、西吡氯铵、苯扎氯铵、多库酯钠和/或其混合物。

[0481] 示例性的结合剂包括淀粉(例如,玉米淀粉和淀粉糊)、明胶、糖(例如,蔗糖、葡萄糖、右旋糖、糊精、糖蜜、乳糖、乳糖醇、甘露糖醇等)、天然和合成树胶(例如,阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰藓提取物、潘瓦尔胶(panwar gum)、茄替胶(ghatti gum)、车前子壳粘胶(mucilage of isabgol husk)、羧甲基纤维素、甲基纤维素、乙基纤维素、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、微晶纤维素、乙酸纤维素、聚(乙烯基-吡咯烷酮)、硅酸镁铝(Veegum®)和落叶松阿拉伯半乳聚糖(larch arabogalactan))、海藻酸盐、聚氧化乙烯、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、乙醇和/或其混合物。

[0482] 示例性的防腐剂包括抗氧化剂、螯合剂、抗微生物防腐剂、抗真菌防腐剂、抗原生动物防腐剂、乙醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。在一些实施方案中,所述防腐剂是抗

氧化剂。在其他实施方案中,所述防腐剂是螯合剂。

[0483] 示例性的抗氧化剂包括 α 生育酚、抗坏血酸、抗坏血酸棕榈酸酯、丁羟苯甲醚、丁羟甲苯、硫代甘油、焦亚硫酸钾、丙酸、没食子酸丙酯、抗坏血酸钠、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠和亚硫酸钠。

[0484] 示例性的螯合剂包括乙二胺四乙酸(EDTA)及其盐和水合物(例如,乙二胺四乙酸钠、乙二胺四乙酸二钠、乙二胺四乙酸三钠、乙二胺四乙酸二钠钙、乙二胺四乙酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如,柠檬酸单水合物)、富马酸及其盐和水合物、苹果酸及其盐和水合物、磷酸及其盐和水合物、和酒石酸及其盐和水合物。示例性的抗微生物防腐剂包括苯扎氯铵、苜索氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、三氯叔丁醇、氯甲酚、氯二甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、硝酸苯汞、丙二醇和硫柳汞。

[0485] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟苯甲酸丁酯、对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸乙酯、对羟基苯甲酸丙酯、苯甲酸、羟基苯甲酸、苯甲酸钾、山梨酸钾、苯甲酸钠、丙酸钠和山梨酸。

[0486] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚化合物、双酚、三氯叔丁醇、羟基苯甲酸酯和苯基乙醇。

[0487] 示例性的酸性防腐剂包括维生素A、维生素C、维生素E、 β 胡萝卜素、柠檬酸、乙酸、脱氢乙酸、抗坏血酸、山梨酸和植酸。

[0488] 其他防腐剂包括生育酚、生育酚乙酸酯、甲磺酸去铁胺、西曲溴铵、丁羟茴香醚(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺、月桂基硫酸钠(SLS)、月桂基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、**Glydant® Plus**、**Phenonip®**、对羟苯甲酸甲酯、**Germall® 115**、**Germaben® II**、**Neolone®**、**Kathon®**和**Euxyl®**。

[0489] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲溶液、乙酸盐缓冲溶液、磷酸盐缓冲溶液、氯化铵、碳酸钙、氯化钙、柠檬酸钙、葡乳醛酸钙、葡庚糖酸钙、葡糖酸钙、D-葡糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸钙、磷酸氢氧化钙、乙酸钾、氯化钾、葡糖酸钾、钾混合物、磷酸氢二钾、磷酸二氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、磷酸钠混合物、氨丁三醇、氢氧化镁、氢氧化铝、海藻酸、无热原水、等渗盐水、林格氏溶液、乙醇及其混合物。

[0490] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、甘油山嵛酸酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、月桂基硫酸镁、月桂基硫酸钠及其混合物。

[0491] 示例性的天然油包括杏仁(almond)、苦杏仁(apricot kernel)、鳄梨、巴西棕榈树(babassu)、佛手柑、黑加仑种子、琉璃苣、杜松、甘菊、芸苔、香菜、腊棕榈、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱼肝油、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻子、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷核油(kukui nut)、杂交薰衣草(lavandin)、薰衣草(lavender)、柠檬、莼澄茄、夏威夷果(macademia nut)、锦葵、芒果核、白芒花籽(meadowfoam seed)、貂、肉豆蔻、橄榄、橙、罗非鱼(orange roughy)、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟子、南瓜子、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、山茶花(sasquana)、香薄荷、沙棘、芝麻、牛油树脂、有机硅、大豆、向日葵、茶树、蓟、椿(tsubaki)、岩石草、胡桃和麦

芽油。示例性的合成油包括,但不限于,硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲基硅油、癸二酸二乙酯、二甲硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二烷醇、油醇、硅油及其混合物。

[0492] 用于口服和胃肠外给药的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆剂和酏剂。除了活性成分,所述液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂,例如,水或其他溶剂、增溶剂和乳化剂(例如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油(例如,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油)、甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨糖醇脂肪酸酯及其混合物)。除了惰性稀释剂,该口服组合物可包含佐剂,例如湿润剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、调味剂和芳香剂。在胃肠外给药的一些实施方案中,将本发明的缀合物与增溶剂混合,所述增溶剂例如 **Cremophor®**、醇、油、改性油、二醇、聚山梨醇酯、环糊精、聚合物及其混合物。

[0493] 可注射制剂,例如,无菌注射水性或油性混悬液可根据本领域已知的方法,使用适当的分散剂或湿润剂和悬浮剂进行配制。所述无菌注射制剂可为在无毒胃肠外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液、混悬液或乳液,例如,在1,3-丁二醇中的溶液。可使用的可接受媒介物和溶剂是水、U.S.P. 林格氏溶液、和等渗氯化钠溶液。此外,无菌不挥发油通常用作溶剂或悬浮介质。为了这一目的,任意刺激性小的不挥发油均可被采用,包括合成的单-或二-甘油酯。此外,脂肪油(例如油酸)可用于制备注射剂。

[0494] 所述可注射制剂可通过以下进行灭菌,例如,通过细菌截留过滤器(bacterial-retaining filter)过滤或通过加入无菌固体组合物形式的灭菌剂,其在使用前可被溶解或分散于无菌水或其他无菌可注射介质中。

[0495] 为了延长药物疗效,通常期望减慢皮下或肌肉注射药物的吸收。这可通过使用水溶性差的结晶或无定形物的液体悬浮液来实现。该药物的吸收速率取决于其溶解速率,而溶解速率本身可能取决于晶体大小和结晶形式。或者,胃肠外施用的药物形式的延迟吸收可通过将该药物溶解或悬浮于油性媒介物中而实现。

[0496] 直肠或阴道给药的组合物通常为栓剂,其可通过将本发明的缀合物与合适的无刺激性的赋形剂或载体(例如可可脂、聚乙二醇或栓剂用蜡,其在常温为固体,但在体温为液体,并因此在直肠或阴道腔中融化并释放活性成分)混合进行制备。

[0497] 用于口服给药的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉剂和颗粒剂。在该固体剂型中,将该活性成分与至少一种惰性的药学上可接受的赋形剂或载体(例如柠檬酸钠或磷酸二钙)和/或(a)填充剂或增充剂,例如淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露糖醇和硅酸,(b)结合剂,例如,羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶,(c)湿润剂,例如甘油,(d)崩解剂,例如琼脂、碳酸钙、土豆或木薯淀粉、海藻酸、一些硅酸盐和碳酸钠,(e)溶液阻滞剂,例如石蜡,(f)吸收促进剂,例如季铵化合物,(g)湿润剂,例如,鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯,(h)吸收剂,例如高岭土和膨润土,和(i)润滑剂,例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物进行混合。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可包含缓冲剂。

[0498] 相似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用例如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的赋形剂。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可用包衣和壳(例如肠溶衣和药理学领域熟知的其他包衣)进行制备。它们可任选地包含遮光

剂且可为这样的组合物,其任选地以延迟的方式,仅在或优选地在肠道的特定部分释放活性成分。可使用的包封组合物的实例包括聚物质和蜡。相似类型的固体组合物可用作软和硬填充明胶胶囊中的填充剂,使用例如乳糖或奶糖以及高分子量的聚乙二醇等的赋形剂。

[0499] 所述活性成分可与一种或多种上述赋形剂形成微胶囊形式。片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的所述固体剂型可用包衣和壳(例如肠溶包衣、控释包衣和在药物制剂领域熟知的其他包衣)进行制备。在该固体剂型中,可将所述活性成分与至少一种惰性稀释剂(例如蔗糖、乳糖或淀粉)混合。这种剂型可包含,如一般实践,除惰性稀释剂之外的其他物质,例如,压片润滑剂和其他压片助剂,例如硬脂酸镁和微晶纤维素。在胶囊、片剂和丸剂的情况下,该剂型可包含缓冲剂。它们可任选地包含遮光剂且可为这样的组合物,其任选地以延迟的方式,仅在或优选地在肠道的特定部分释放活性成分。可使用的包胶剂的实例包括聚物质和蜡。

[0500] 用于局部和/或透皮施用本发明化合物的剂型可包括软膏剂、糊剂、乳膏剂、洗剂、凝胶剂、粉剂、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常,将该活性成分在无菌条件下与药学上可接受的载体或赋形剂和/或任意所需防腐剂和/或需要的缓冲剂混合。此外,本发明可以使用透皮贴剂,其通常具有将活性成分可控地递送至机体的附加优势。这种剂型可例如通过将该活性成分溶解和/或分散于适当的介质中进行制备。或者或此外,所述速率可通过提供速率控制膜和/或将活性成分分散于聚合物基质和/或凝胶中进行控制。

[0501] 皮内组合物可用限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置进行给药。或者或此外,常规注射器可用于皮内给药的经典mantoux法。通过液体喷射注射器和/或通过刺穿角质层并产生到达真皮的射流的针将液体制剂递送至真皮的快速注射装置是合适的。使用压缩气体以加速粉末形式的化合物穿过皮肤外层到真皮的发射性粉末(Ballistic powder)/颗粒递送装置是合适的。

[0502] 适用于局部给药的制剂包括,但不限于,液体和/或半液体制剂,例如搽剂、洗剂、水包油和/或油包水乳剂例如乳膏剂、软膏剂和/或糊剂,和/或溶液和/或混悬液。局部给药的制剂可,例如,包含约1%至约10%(w/w)的活性成分,但该活性成分的浓度可高达该活性成分在该溶剂中的溶解度极限。用于局部给药的制剂还可包含一种或多种本文所述的额外的成分。

[0503] 可将本发明药物组合物以适用于通过口腔进行肺部给药的制剂进行制备、包装和和/或出售。这种制剂可包括干颗粒,其包含活性成分且其具有约0.5至约7纳米或约1至约6纳米范围的直径。这种组合物以干粉剂的形式方便地进行给药,其使用包括干粉贮存器的装置,将推进剂流引导至所述干粉贮存器中以分散该粉末,和/或使用自推进溶剂/粉末分配容器,例如包含在密闭容器中溶于和/或悬浮于低沸点推进剂中的活性成分的装置。这种粉剂包括颗粒,其中按重量计至少98%的颗粒具有大于0.5纳米的直径且按数量计至少95%的颗粒具有小于7纳米的直径。或者,按重量计至少95%的颗粒具有大于1纳米的直径和按数量计至少90%的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可包括固体细粉稀释剂(例如糖)且以单位剂量形式方便地提供。

[0504] 低沸点推进剂通常包括在大气压下具有低于65°F沸点的液体推进剂。通常,该推进剂可构成50-99.9%(w/w)的所述组合物,且所述活性成分可构成0.1至20%(w/w)的所述

组合物。该推进剂可进一步包含额外的成分,例如液体非离子型和/或固体阴离子型表面活性剂和/或固体稀释剂(其可与包含活性成分的颗粒具有同量级的颗粒大小)。

[0505] 用于肺部递送的本发明药物组合物可提供溶液和/或混悬液液滴形式的活性成分。这种制剂可作为水性和/或稀醇溶液和/或混悬液进行制备、包装和/或出售,任选地无菌,其包含活性成分,且可使用任意喷雾和/或雾化装置方便地进行施用。这种制剂还可包含一种或多种额外的成分,包括,但不限于,调味剂,例如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂,例如羟基苯甲酸甲酯。通过这一给药途径提供的液滴可具有约0.1至约200纳米范围的平均直径。

[0506] 将本文所述用于肺部递送的制剂用于鼻内递送本申请所述的药物组合物。另一适用于鼻内给药的制剂是粗粉,其包含活性成分并具有约0.2至500微米的平均粒径。这种制剂是通过从保持在鼻孔附近的粉末容器中快速吸入鼻道内进行给药的。

[0507] 经鼻给药的制剂可,例如,包含约至少0.1% (w/w) 至至多100% (w/w) 的活性成分,并可包含一种或多种本文所述的额外的成分。本申请所述的药物组合物可以口腔给药制剂进行制备、包装和/或出售。这种制剂可,例如,为使用常规方法制备的片剂和/或锭剂形式,且可包含,例如,0.1至20% (w/w) 的活性成分、包含口服溶解和/或降解的组合物的余量和任选地一种或多种本文所述的额外的成分。或者,口腔给药的制剂可包括含有活性成分的粉末和/或气溶胶化和/或雾化溶液和/或混悬液。当这种粉末状、气溶胶化和/或气溶胶化制剂分散时,其可具有约0.1至约200纳米范围的平均颗粒和/或液滴尺寸,且可进一步包含一种或多种本文所述的额外的成分。

[0508] 本申请所述的药物组合物可以眼部给药制剂进行制备、包装和/或出售。这种制剂可,例如,为滴眼剂的形式,其包含,例如,0.1-0.1/1.0% (w/w) 活性成分在水性或油性液体载体或赋形剂中的溶液和/或混悬液。这种滴剂还可包含缓冲剂、盐和/或一种或多种本文所述的其他额外的成分。其他有用的眼部施用制剂包括包含微晶形式和/或脂质体制剂形式的活性成分的那些。滴耳剂和/或滴眼剂也旨在涵盖在本发明公开的范围。

[0509] 尽管对本文所提供的药物组合物的描述主要涉及适用于给药至人的药物组合物,但本领域技术人员将理解,这种组合物通常适用于给药至各种动物。修改适用于给药至人的药物组合物以使得该组合物适用于给药至各种动物是熟知的,且本领域普通兽医可设计和/或用普通的试验实施这种修改。

[0510] 本文提供的化合物通常配制成易于给药且剂量均一的剂量单位形式。但是,将理解,本发明组合物的总的每日剂量将由医生在合理的医学判断范围内来决定。对任意具体受试者或生物体而言的具体治疗有效量水平将取决于各种因素,包括所治疗的疾病和该疾病的严重性;所采用的具体活性成分的活性;所采用的具体组合物;该受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;给药时间、给药途径和所采用的具体活性成分的排泄速率;治疗的持续时间;与所采用的具体活性成分组合使用或同时使用的药物;和医学领域中熟知的类似的因素。

[0511] 本文提供的化合物和组合物可通过任意途径进行给药,包括肠内(例如,口服)、胃肠外、静脉内、肌内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、透皮、皮内、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉剂、软膏剂、乳膏剂和/或滴剂)、经粘膜、经鼻、口腔、舌下;通过气管内滴注、支气管滴注和/或吸入;和/或作为口腔喷雾、鼻喷雾和/或气雾剂。特别考虑的途径是口服给

药、静脉内给药(例如,全身性静脉内注射)、通过血液和/或淋巴供给的区域性给药、和/或直接给药至受影响部位。通常,最合适的给药途径将取决于各种因素,包括药剂的性质(例如,在胃肠道环境中的稳定性),和/或受试者的病症(例如,所述受试者是否能忍受口服给药)。在一些实施方案中,所述本申请所述的化合物或药物组合物适合局部给药至受试者的眼睛。

[0512] 需要达到有效量的化合物的确切量因受试者而异,取决于,例如,受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或障碍的严重性、具体化合物的特性、给药方式等。所需剂量可以每天三次、每天两次、每天一次、每隔一天、每隔两天、每周、每两周、每三周、或每四周递送。在一些实施方案中,所需剂量可使用多次给药递送(例如,二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四或更多次给药)。有效量可以包括在单剂量(例如,单一口服剂量)或多剂量(例如,多个口服剂量)中。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,所述多剂量的任意两个剂量包括不同量或实质相同量的本申请所述的化合物。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天三剂、一天两剂、一天一剂、隔天一剂、每三天一剂、每周一剂、每两周一剂、每三周一剂或每四周一剂。在一些实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天一剂。在一些实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天两剂。在一些实施方案中,给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞的频率为一天三剂。在一些实施方案中,当给药多剂量至受试者或应用多剂量至组织或细胞时,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为一天、两天、四天、一周、两周、三周、一个月、两个月、三个月、四个月、六个月、九个月、一年、两年、三年、四年、五年、七年、十年、十五年、二十年或受试者、组织或细胞的终身。在一些实施方案中,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为三个月、六个月或一年。在一些实施方案中,多剂量的第一剂和最后一剂之间的时间跨度为受试者、组织或细胞的终身。在一些实施方案中,本发明所述的剂量(例如,单剂量或多剂量的任意剂量)独立地包括0.1 μ g和1 μ g之间、0.001mg和0.01mg之间、0.01mg和0.1mg之间、0.1mg和1mg之间、1mg和3mg之间、3mg和10mg之间、10mg和30mg之间、30mg和100mg之间、100mg和300mg之间、300mg和1,000mg之间或1g和10g之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。在一些实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括1mg和3mg之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。在一些实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括3mg和10mg之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。在一些实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括10mg和30mg之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。在一些实施方案中,本发明所述的剂量独立地包括30mg和100mg之间的本申请所述的化合物,包括端点在内。

[0513] 在一些实施方案中,用于每天一次或多次给药于70kg成人的化合物的有效量可包括每单位剂型约0.0001mg至约3000mg,约0.0001mg至约2000mg,约0.0001mg至约1000mg,约0.001mg至约1000mg,约0.01mg至约1000mg,约0.1mg至约1000mg,约1mg至约1000mg,约1mg至约100mg,约10mg至约1000mg,或约100mg至约1000mg的化合物。

[0514] 在一些实施方案中,本文所述的化合物的剂量水平可为足以每天递送约0.001mg/kg至约100mg/kg,约0.01mg/kg至约50mg/kg,优选约0.1mg/kg至约40mg/kg,优选约0.5mg/kg至约30mg/kg,约0.01mg/kg至约10mg/kg,约0.1mg/kg至约10mg/kg,且更优选约1mg/kg至

约25mg/kg受试者体重,每天一次或多次,以得到所需治疗和/或预防作用。

[0515] 将理解,本文所述的剂量范围为将所提供的药物组合物给药至成人提供指导。给药至例如儿童或青少年的量可由医生或本领域技术人员确定且可比施用至成人的量稍低或相同。

[0516] 还应理解,本发明化合物或组合物可以与一种或多种其他药物(例如,治疗和/或预防性活性药物)组合给药。与其他药物组合给药所述化合物或组合物可以提高它们在以下方面中的活性(例如,活性(例如,效力和/或有效性):治疗有此需要的受试者中的疾病、预防有此需要的受试者中的疾病、降低有此需要的受试者发展疾病的风险、抑制病毒复制、杀死病毒、抑制受试者或细胞中的含溴结构域蛋白的活性、抑制受试者或细胞中的溴结构域的活性、抑制受试者或细胞中的含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基结合、调节(例如,抑制)转录延伸、调节(例如,抑制)受试者或细胞中的由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)、诱导细胞凋亡、诱导在受试者或细胞中的G1阻滞或可以提高生物利用度和/或安全性,降低药物耐药性,降低和/或改进它们的代谢,抑制它们的排泄和/或改善它们在受试者体内的分布。还应当理解,应用的治疗可以对相同病症取得所需效果,和/或可以取得不同的效果。在一些实施方案中,与包含本发明化合物或其他药物而非二者的药物组合物相比,包含本发明化合物和其他药物的本发明药物组合物显示协同作用。

[0517] 可将化合物或组合物与一种或多种额外的药剂同时给药、在所述一种或多种额外的药剂之前或之后给药,其可用作,例如,组合疗法。药剂包括治疗活性剂。药剂还包括预防活性剂。药剂包括小的有机分子,例如药物化合物(例如,由美国食品与药物管理局批准,提供在美国联邦法规汇编(CFR)中的人或兽用化合物)、肽类、蛋白、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白、连接蛋白的小分子、糖蛋白、甾类、核酸、DNA、RNA、核苷酸、核苷、寡核苷酸、反义寡核苷酸、脂质、激素、维生素和细胞。在一些实施方案中,所述额外的药剂是用于治疗 and/或预防本文所述疾病的药剂。各额外的药剂可以该药剂确定的剂量和/或时间表进行给药。所述额外的药剂也可彼此一起和/或与本申请所述的化合物或组合物一起,以单一剂量进行给药或以不同剂量分别进行给药。在该方案中所采用的具体组合将考虑本申请所述的化合物与额外的药剂的相容性和/或将实现的所需的治疗和/或预防效果。通常,预期所述额外的药剂在组合使用时所采用的水平是以不超过它们单独使用时的水平。在一些实施方案中,组合使用的水平将低于它们单独使用时的水平。

[0518] 所述额外的药剂包括,但不限于,抗增殖剂、抗癌剂、抗血管生成剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗菌剂、抗病毒剂、心血管药物、降脂药、抗糖尿病药、抗过敏剂、避孕药和疼痛缓解剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为抗增殖剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为抗癌剂。在一些实施方案中,所述额外的药物为抗白血病药物。在一些实施方案中,所述额外的药物为ABITREXATE(甲氨蝶呤)、ADE、阿霉素RDF(盐酸多柔比星)、Ambochlorin(苯丁酸氮芥)、ARRANON(奈拉滨)、ARZERRA(奥伐木单抗)、BOSULIF(博舒替尼)、BUSULFEX(白消安)、CAMPATH(阿仑单抗)、CERUBIDINE(盐酸柔红霉素)、CLAFEN(环磷酰胺)、CLOFAREX(氯法拉滨)、CLOLAR(氯法拉滨)、CVP、CYTOSAR-U(阿糖胞苷)、CYTOXAN(环磷酰胺)、ERWINAZE(门冬酰胺酶菊欧文氏菌(*Asparaginase Erwinia Chrysanthemi*))、FLUDARA(磷酸氟达拉滨)、FOLEX(甲氨蝶呤)、FOLEX PFS(甲氨蝶呤)、GAZYVA(奥妥珠单抗)、GLEEVEC(甲磺酸伊马替

尼)、Hyper-CVAD、ICLUSIG (帕纳替尼盐酸盐)、IMBRUVICA (依鲁替尼)、LEUKERAN (苯丁酸氮芥)、LINFOLIZIN (苯丁酸氮芥)、MARQIBO (硫酸长春新碱脂质体)、METHOTREXATE LPF (甲氨蝶呤)、MEXATE (甲氨蝶呤)、MEXATE-AQ (甲氨蝶呤)、盐酸米托蒽醌、MUSTARGEN (氮芥盐酸盐)、MYLERAN (白消安)、NEOSAR (环磷酰胺)、ONCASPARG (培门冬酶)、PURINETHOL (巯基嘌呤)、PURIXAN (巯基嘌呤)、Rubidomycin (盐酸柔红霉素)、SPRYCEL (达沙替尼)、SYNRIBO (高三尖杉酯碱)、TARABINE PFS (阿糖胞苷)、TASIGNA (尼洛替尼)、TREANDA (苯达莫司汀盐酸盐)、TRISENOX (三氧化二砷)、VINCASAR PFS (硫酸长春新碱)、ZYDELIG (艾代拉里斯)、或其组合。在一些实施方案中,所述额外的药物为抗淋巴瘤药物。在一些实施方案中,所述额外的药物为ABITREXATE (甲氨蝶呤)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、ADCETRIS (brentuximab vedotin)、ADRIAMYCIN PFS (盐酸多柔比星)、ADRIAMYCIN RDF (盐酸多柔比星)、AMBOCHLORIN (苯丁酸氮芥)、AMBOCLORIN (苯丁酸氮芥)、ARRANON (奈拉滨)、BEACOPP、BECENUM (卡莫司汀)、BELEODAQ (贝利司他)、BEXXAR (托西莫单抗和碘I 131托西莫单抗)、BICNU (卡莫司汀)、BLENOXANE (博来霉素)、CARMUBRIS (卡莫司汀)、CHOP、CLAFEN (环磷酰胺)、COPP、COPP-ABV、CVP、CYTOXAN (环磷酰胺)、DEPOCYT (脂质体阿糖胞苷)、DTIC-DOME (达卡巴嗪)、EPOCH、FOLEX (甲氨蝶呤)、FOLEX PFS (甲氨蝶呤)、FOLOTYN (普拉曲沙)、HYPER-CVAD、ICE、IMBRUVICA (依鲁替尼)、INTRON A (重组干扰素 α -2b)、ISTODAX (罗米地辛)、LEUKERAN (苯丁酸氮芥)、LINFOLIZIN (苯丁酸氮芥)、洛莫司汀、MATULANE (盐酸丙卡巴肼)、ETHOTREXATE LPF (甲氨蝶呤)、MEXATE (甲氨蝶呤)、MEXATE-AQ (甲氨蝶呤)、MOPP、MOZOBIL (普乐沙福)、MUSTARGEN (盐酸氮芥)、NEOSAR (环磷酰胺)、OEPA、ONTAK (地尼白介素)、OPPA、R-CHOP、REVLIMID (来那度胺)、RITUXAN (利妥昔单抗)、STANFORD V、TREANDA (苯达莫司汀盐酸盐)、VAMP、VELBAN (硫酸长春碱)、VELCADE (硼替佐米)、VELSAR (硫酸长春碱)、VINCASAR PFS (硫酸长春新碱)、ZEVALIN (替伊莫单抗)、ZOLINZA (伏立诺他)、ZYDELIG (艾代拉里斯)、或其组合。在一些实施方案中,所述额外的药物为REVLIMID (来那度胺)、DACOGEN (地西他滨)、VIDAZA (阿扎胞苷)、CYTOSAR-U (阿糖胞苷)、IDAMYCIN (伊达比星)、CERUBIDINE (柔红霉素)、LEUKERAN (苯丁酸氮芥)、NEOSAR (环磷酰胺)、FLUDARA (氟达拉滨)、LEUSTATIN (克拉屈滨)、或其组合。在一些实施方案中,所述额外的药物为ABITREXATE (甲氨蝶呤)、ABRAXANE (紫杉醇白蛋白-稳定的纳米颗粒制剂)、AC、AC-T、ADE、ADRIAMYCIN PFS (盐酸多柔比星)、ADRUCIL (氟尿嘧啶)、AFINITOR (依维莫司)、AFINITOR DISPERZ (依维莫司)、ALDARA (咪喹莫特)、ALIMTA (培美曲塞二钠)、AREDIA (帕米膦酸盐二钠)、ARIMIDEX (阿那曲唑)、AROMASIN (依西美坦)、阿瓦斯丁 (贝伐单抗)、BECENUM (卡莫司汀)、BEP、BICNU (卡莫司汀)、BLENOXANE (博来霉素)、CAF、CAMPTOSAR (盐酸伊立替康)、CAPOX、CAPRELSA (凡德他尼)、卡铂-紫杉醇、CARMUBRIS (卡莫司汀)、CASODEX (比卡鲁胺)、CEENU (洛莫司汀)、CERUBIDINE (盐酸柔红霉素)、CERVARIX (重组HPV二价疫苗)、CLAFEN (环磷酰胺)、CMF、COMETRIQ (卡博替尼-s-苹果酸盐)、COSMEGEN (放线菌素D)、CYFOS (异环磷酰胺)、CYRAMZA (雷莫芦单抗)、CYTOSAR-U (阿糖胞苷)、CYTOXAN (环磷酰胺)、DACOGEN (地西他滨)、地加瑞克、DOXIL (盐酸多柔比星脂质体)、盐酸多柔比星、DOX-SL (盐酸多柔比星脂质体)、DTIC-DOME (达卡巴嗪)、EFUDEX (氟尿嘧啶)、ELLENC (盐酸表柔比星)、ELOXATIN (奥沙利铂)、ERBITUX (西妥昔单抗)、ERIVEDGE (维莫德吉)、ETOPOPHOS (磷酸依托泊苷)、EVACET (盐酸多柔比星脂质体)、FARESTON (托瑞米芬)、FASLODEX (氟维司群)、FEC、FEMARA (来曲唑)、FLUOROPLEX (氟尿嘧啶)、FOLEX (甲氨蝶呤)、FOLEX PFS (甲氨蝶呤)、

FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FU-LV、GARDASIL(重组人乳头状瘤病毒(HPV)四价疫苗)、GEMCITABINE-CISPLATIN、GEMCITABINE-OXALIPLATIN、GEMZAR(吉西他滨盐酸盐)、GILOTRIF(阿法替尼马来酸氢盐)、GLEEVEC(甲磺酸伊马替尼)、GLIADEL(卡莫司汀植入物)、GLIADEL WAFER(卡莫司汀植入物)、HERCEPTIN(曲妥单抗)、HYCAMTIN(盐酸拓扑替康)、IFEX(异环磷酰胺)、IFOSFAMIDUM(异环磷酰胺)、INLYTA(阿西替尼)、INTRONA(重组干扰素 α -2b)、IRESSA(吉非替尼)、IXEMPRA(伊沙匹隆)、JAKAFI(磷酸卢索替尼)、JEVTANA(卡巴他赛)、KADCYLA(ado-trastuzumab emtansine)、KEYTRUDA(派姆单抗)、KYPROLIS(卡非佐米)、LIPODOX(盐酸多柔比星脂质体)、LUPRON(醋酸亮丙瑞林)、LUPRON DEPOT(醋酸亮丙瑞林)、LUPRON DEPOT-3MONTH(醋酸亮丙瑞林)、LUPRON DEPOT-4MONTH(醋酸亮丙瑞林)、LUPRON DEPOT-PED(醋酸亮丙瑞林)、MEGACE(乙酸甲地孕酮)、MEKINIST(曲美替尼)、METHAZOLASTONE(替莫唑胺)、METHOTREXATE LPF(甲氨蝶呤)、MEXATE(甲氨蝶呤)、MEXATE-AQ(甲氨蝶呤)、MITOXANTRONE HYDROCHLORIDE、MITOZYTREX(丝裂霉素c)、MOZOBIL(普乐沙福)、MUSTARGEN(氮芥盐酸盐)、MUTAMYCIN(丝裂霉素c)、MYLOSAR(阿扎胞苷)、NAVELBINE(酒石酸长春瑞滨)、NEOSAR(环磷酰胺)、NEXAVAR(索拉非尼甲苯磺酸盐)、NOLVADEX(柠檬酸他莫昔芬)、NOVALDEX(柠檬酸他莫昔芬)、OFF、PAD、PARAPLAT(卡铂)、PARAPLATIN(卡铂)、PEG-INTRON(聚乙二醇干扰素 α -2b)、PEMETREXED DISODIUM、PERJETA(帕妥珠单抗)、PLATINOL(顺铂)、PLATINOL-AQ(顺铂)、POMALYST(泊马度胺)、泼尼松、PROLEUKIN(阿地白介素)、PROLIA(狄诺塞麦)、PROVENGE(西普鲁塞-t)、REVLIMID(来那度胺)、RUBIDOMYCIN(盐酸柔红霉素)、SPRYCEL(达沙替尼)、STIVARGA(瑞戈非尼)、SUTENT(舒尼替尼苹果酸盐)、SYLATRON(聚乙二醇干扰素 α -2b)、SYLVANT(司妥昔单抗)、SYNOVIR(沙利度胺)、TAC、TAFINLAR(达拉菲尼)、TARABINE PFS(阿糖胞苷)、TARCEVA(埃罗替尼盐酸盐)、TASIGNA(尼洛替尼)、TAXOL(紫杉醇)、TAXOTERE(多西紫杉醇)、TEMODAR(替莫唑胺)、THALOMID(沙利度胺)、TOPOSAR(依托泊苷)、TORISEL(西罗莫司脂化物)、TPF、TRISENOX(三氧化二砷)、TYKERB(拉帕替尼二甲苯磺酸盐)、VECTIBIX(帕尼单抗)、VEIP、VELBAN(硫酸长春碱)、VELCADE(硼替佐米)、VELSAR(硫酸长春碱)、VEPESID(依托泊苷)、VIADUR(醋酸亮丙瑞林)、VIDAZA(阿扎胞苷)、VINCASAR PFS(硫酸长春新碱)、VOTRIENT(帕唑帕尼盐酸盐)、WELLCOVORIN(亚叶酸钙)、XALKORI(克唑替尼)、XELODA(卡培他滨)、XELOX、XGEVA(狄诺塞麦)、XOFIGO(镭223二氯化物)、XTANDI(恩杂鲁胺)、YERVOY(易普利单抗)、ZALTRAP(ziv-阿柏西普)、ZELBORAF(威罗菲尼)、ZOLADEX(乙酸戈舍瑞林)、ZOMETA(唑来膦酸)、ZYKADIA(色瑞替尼)、ZYTIGA(乙酸阿比特龙)、或其组合。在一些实施方案中,所述额外的药剂为抗病毒剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为含溴结构域蛋白的结合剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为溴结构域的结合剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为含溴结构域蛋白的结合剂或抑制剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为溴结构域的结合剂或抑制剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂选自表观遗传或转录调节剂(例如,DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药物(例如,紫杉烷和长春花生物碱)、激素受体调节剂(例如,雌激素受体调节剂和雄激素受体调节剂)、细胞信号传递途径抑制剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂)、蛋白质稳定性调节剂(例如,蛋白酶体抑制剂)、Hsp90抑制剂、糖皮质激素、全反式视黄酸、和促进分化的其它药剂。在一些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物可与抗癌治疗组合施用,包括,但不限

于,外科手术、放射治疗、移植(例如,干细胞移植、骨髓移植)、免疫治疗)、病毒剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为含溴结构域蛋白的结合剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为溴结构域的结合剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为含溴结构域蛋白的结合剂或抑制剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂为溴结构域的结合剂或抑制剂。在一些实施方案中,所述额外的药剂选自表观遗传或转录调节剂(例如,DNA甲基转移酶抑制剂、组蛋白脱乙酰基酶抑制剂(HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药物(例如,紫杉烷和长春花生物碱)、激素受体调节剂(例如,雌激素受体调节剂和雄激素受体调节剂)、细胞信号传递途径抑制剂(例如,酪氨酸激酶抑制剂)、蛋白质稳定性调节剂(例如,蛋白酶体抑制剂)、Hsp90抑制剂、糖皮质激素、全反式视黄酸、和促进分化的其它药剂。在一些实施方案中,本文所述的化合物或药物组合物可与抗癌治疗组合施用,包括,但不限于,外科手术、放射治疗和化疗。

[0519] 本发明还包括试剂盒(例如,药物包装)。提供的试剂盒可包括本申请所述的药物组合物或化合物,以及容器(例如,小瓶、安瓿、瓶、注射器和/或分配包装,或其他合适的容器)。在一些实施方案中,提供的试剂盒还可任选包括第二容器,其包括药物赋形剂,用于稀释或悬浮本申请所述的药物组合物或化合物。在一些实施方案中,本申请所述的药物组合物或化合物提供在第一容器中,且组合第二容器以形成单位剂型。

[0520] 因此,一方面,提供了试剂盒,其包括第一容器,其包含本申请所述的化合物或其药学上可接受的盐、溶剂合物、水合物、多晶型物、共结晶物、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,或其药物组合物。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防本发明所述的疾病。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在有此需要的受试者中治疗本发明所述的疾病。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在有此需要的受试者中预防本发明所述的疾病。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在有此需要的受试者中降低出现本发明所述的疾病的风险。在一些实施方案中,所述试剂盒用于男性避孕。在一些实施方案中,所述试剂盒用于抑制精子形成。在一些实施方案中,所述试剂盒用于抑制病毒复制。在一些实施方案中,所述试剂盒用于杀伤病毒。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性,例如升高的活性)。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中抑制溴结构域的活性(例如,异常活性,例如升高的活性)。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中调节(例如,抑制)转录延伸。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中调节(例如,下调或抑制)由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)。在一些实施方案中,所述试剂盒用于诱导细胞凋亡。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者中诱导细胞凋亡。在一些实施方案中,所述试剂盒用于在受试者或细胞中诱导G1阻滞。

[0521] 在一些实施方案中,所述试剂盒用于筛选化合物库,以鉴定可用于本发明的方法的化合物。

[0522] 在一些实施方案中,本发明所述的试剂盒还包括使用所述试剂盒的说明书,例如在本发明的方法中使用所述试剂盒的说明书(例如,给药本申请所述的化合物或药物组合物至受试者的说明书)。本发明所述的试剂盒还可包括管理机构(例如美国食品和药品管理

局(FDA))所需的信息。在一些实施方案中,包括在试剂盒中的所述信息为处方信息。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在有此需要的受试者中治疗和/或预防本发明所述的疾病。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在有此需要的受试者中治疗本发明所述的疾病。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在有此需要的受试者中预防本发明所述的疾病。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在有此需要的受试者中降低出现本发明所述的疾病的风险。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于避孕男性避孕。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于抑制病毒复制。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于杀死病毒。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性,例如升高的活性)。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在受试者或细胞中抑制溴结构域的活性(例如,异常活性,例如升高的活性)。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在受试者或细胞中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于调节(例如,抑制)转录延伸。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在受试者或细胞中调节(例如,下调或抑制)由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于诱导体外细胞凋亡。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在受试者中诱导细胞凋亡。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于在受试者或细胞中诱导G1阻滞。在一些实施方案中,提供所述试剂盒和说明书用于筛选化合物库,以鉴定可用于本发明的方法的化合物。本发明所述的试剂盒可包括一种或多种本发明所述的额外的药剂作为单独的组合物。

[0523] 治疗方法和用途

[0524] 本发明提供了治疗宽范围疾病的方法,例如与溴结构域有关的疾病、与溴结构域的活性(例如,异常活性)有关的疾病、与含溴结构域蛋白有关的疾病和与含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性)有关的疾病。示例性疾病包括,但不限于,增殖性疾病、心血管疾病、病毒感染、纤维化疾病、神经性疾病、代谢疾病、内分泌疾病和辐射中毒。本发明还提供了男性避孕方法。本发明还提供了抑制精子形成的方法。本发明还提供了抑制溴结构域或含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性,例如升高的活性)的方法、抑制含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合的方法、调节(例如,抑制)转录延伸的方法、调节(例如,下调或抑制)由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)的方法和诱导G1阻滞的方法。

[0525] 基因调控根本上受控于大分子的可逆、非共价装配。RNA聚合酶的信号转导需要高度有序的蛋白复合物,由能够解释染色质的翻译后修饰状态的装配因子在空间上进行调节。表观遗传读取器是结构多样的蛋白,且各表观遗传读取器具有一个或多个进化上保守的效应器模块,其识别蛋白(例如组蛋白)或DNA的共价修饰。在组蛋白尾部的赖氨酸残基(Kac)的 ϵ -N-乙酰化与开放的染色质结构和转录激活有关。乙酰基-赖氨酸的上下文特定的分子识别主要由溴结构域介导。

[0526] 含溴结构域蛋白作为转录因子复合物(例如,TBP(TATA框结合蛋白)-相关的因子1(TAF1)、CREB-结合蛋白(CBP或CREBBP)、P300/CBP-相关的因子(PCAF)和Gcn5)和表观遗传记忆的决定子的成分具有重要的生物意义。存在41种人蛋白,其含有总共57种不同的溴结

构域。尽管存在大的序列差异,但是所有的溴结构域共享一个保守折叠,其包括由确定底物特异性的不同环区域(ZA和BC环)连接的4 α 螺旋(α_Z 、 α_A 、 α_B 和 α_C)的左侧束。与肽底物的共结晶物结构显示该乙酰基-赖氨酸由中央疏水腔识别并用存在于大多数含溴结构域中的天冬酰胺残基的氢键进行锚定。溴和额外末端蛋白(BET)家族(例如,BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)共享公共域结构,其包括两个显示出高度序列保守性的N-端溴结构域和差异性更大的C-端募集区域。

[0527] 最近的研究已经建立了一个令人信服的靶向癌症中BRD4的理论。BRD4的功能是促进细胞周期进展,其在培养的癌细胞系中的敲除推动G1期阻滞。BRD4是转录延伸的重要介质,其用于募集正性转录延伸因子复合物(P-TEFb)。细胞周期蛋白依赖性激酶-9(P-TEFb的核心成分)是慢性淋巴细胞白血病中的有效靶点,且最近已被连接至c-Myc依赖性转录。存在于BRD4中的溴结构域募集P-TEFb至有丝分裂染色体,从而增加生长促进基因的表达。BRD4仍结合至在M/G1期表达的基因的转录起始位点,但其并未被发现出现在细胞周期中之后表达的基因的起始位点处。在增殖细胞中敲除BRD4已被证明导致G1期阻滞并通过降低对有丝分裂进展和存活重要的基因的表达水平进行凋亡。

[0528] 重要的是,BRD4最近已被确定为在人鳞状细胞癌的侵袭性形式中的复发t(15;19)染色体易位的成分。这种易位将BRD4的串联N端溴结构域表达为与睾丸核蛋白(NUT)的框内嵌合体,从而在遗传上限定该NUT中线癌(NMC)。在患者来源的NMC细胞系中的功能性研究已经证实了BRD4-NUT癌蛋白在维持这一恶性肿瘤的特征繁殖优势和分化阻断中的重要作用。值得注意的是,BRD4-NUT基因表达的RNA沉默阻止增殖并促使伴有显著细胞角蛋白表达增加的鳞状分化。溴结构域也可下调Myc和其他转录因子,例如白介素7受体(IL7R)。这种观察结果强调的是含溴结构域蛋白结合剂或抑制剂的效用和治疗潜力。

[0529] 在另一方面,本发明提供了在受试者中抑制所述含溴结构域蛋白的活性的方法。

[0530] 在另一方面,本发明提供了在生物样品(例如,细胞)中抑制所述含溴结构域蛋白的活性方法。

[0531] 在另一个方面,本发明提供了在受试者或生物样品(例如,细胞)中抑制含溴结构域蛋白活性的方法。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白是本文所述的含溴结构域蛋白(例如,BET蛋白,例如BRD2、BRD3、BRD4或BRDT)。在一些实施方案中,在受试者或生物样品(例如,细胞)中的含溴结构域蛋白的活性用本发明方法抑制。在一些实施方案中,在受试者或生物样品(例如,细胞)中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法抑制至少约1%、至少约3%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%、至少约95%或至少约98%。在一些实施方案中,在受试者或生物样品(例如,细胞)中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法抑制最多约90%、最多约80%、最多约70%、最多约60%、最多约50%、最多约40%、最多约30%、最多约20%、最多约10%、最多约3%或最多约1%。上述范围的组合(例如,至少约10%且最多约50%)也在本发明的范围内。其他范围也是可能的。在一些实施方案中,在受试者或生物样品(例如,细胞)中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法选择性地抑制。在一些实施方案中,与激酶(例如,MAP激酶、有丝分裂纺锤体激酶、polo样激酶)的活性相比,在受试者或生物样品(例如,细胞)中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法选择性地抑制。在其他实施方案中,在受试者或生物样品(例如,细胞)中的含溴结构域蛋白的活性被本发明方法非选择性地抑制。在

一些实施方案中,所述细胞因子水平和/或组胺释放经本发明方法降低。

[0532] 在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白的活性为异常的含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白的活性为升高的含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白的活性被本发明的方法降低。

[0533] 在一些实施方案中,所述受试者为动物。所述动物可为任一性别和可在任意发育阶段。在一些实施方案中,所述受试者为雄性。在一些实施方案中,所述受试者为雌性。在一些实施方案中,本发明所述的受试者为人。在一些实施方案中,本发明所述的受试者为男人。在一些实施方案中,本发明所述的受试者为女人。在一些实施方案中,所述受试者为经诊断具有本发明所述的疾病的人。在一些实施方案中,所述受试者为经诊断以高于正常风险发展本发明所述的疾病的人。在一些实施方案中,所述受试者为疑似具有本发明所述的疾病的人。在一些实施方案中,所述受试者为非人动物。在一些实施方案中,所述受试者为鱼。在一些实施方案中,所述受试者为哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为非人哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为人或非人哺乳动物。在一些实施方案中,所述受试者为家养动物,例如狗、猫、牛、猪、马、羊或山羊。在一些实施方案中,所述受试者为伴侣动物,例如狗或猫。在一些实施方案中,所述受试者为家畜动物,例如牛、猪、马、羊或山羊。在一些实施方案中,所述受试者为动物园动物。在其他实施方案中,所述受试者为研究动物,例如啮齿类动物(例如,小鼠、大鼠)、狗、猪或非人灵长类动物。在一些实施方案中,所述动物为基因工程动物。在一些实施方案中,所述动物为转基因动物(例如,转基因小鼠和转基因猪)。

[0534] 在一些实施方案中,本发明所述的细胞在体外。在一些实施方案中,所述细胞为离体的。在一些实施方案中,细胞在体内。

[0535] 在另一方面,本发明提供了在受试者中抑制溴结构域的活性的方法。

[0536] 在另一方面,本发明提供在生物样品(例如,细胞)中抑制溴结构域的活性的方法。

[0537] 在另一方面,本发明提供了在细胞中抑制溴结构域的活性的方法。

[0538] 在一些实施方案中,所述溴结构域的活性为异常的溴结构域的活性。在一些实施方案中,所述溴结构域的活性为升高的溴结构域的活性。在一些实施方案中,所述溴结构域的活性被本发明的方法降低。

[0539] 本发明的其他方面涉及在受试者中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合的方法。

[0540] 本发明另一方面涉及在生物样品(例如,细胞)中抑制含溴结构域蛋白的溴结构域与第二蛋白的乙酰基-赖氨酸残基结合(例如,组蛋白)的方法。

[0541] 在一些实施方案中,所述第二蛋白为具有乙酰基-赖氨酸残基的蛋白。在一些实施方案中,所述第二蛋白不为含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,所述第二蛋白为组蛋白。在一些实施方案中,所述组蛋白选自H1、H2A、H2B、H3、H4和H5。在一些实施方案中,含溴结构域蛋白的溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合被本发明方法抑制。

[0542] 在另一方面,本发明提供了调节(例如,抑制)转录延伸的方法。在一些实施方案中,所述转录延伸被本发明方法调节(例如,抑制)。

[0543] 在另一方面,本发明提供了在受试者中调节由含溴结构域蛋白调控的基因的表达

(例如,转录)的方法。

[0544] 在另一方面,本发明提供了在生物样品(例如,细胞)中调节由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)的方法。

[0545] 在一些实施方案中,本发明提供了在受试者或生物样品(例如,细胞)中下调或抑制由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)的方法。不期望受任何具体理论的限制,本发明化合物和药物组合物能够干扰含溴结构域蛋白和基因的转录起始位点的结合。在一些实施方案中,本发明化合物和药物组合物通过溴结构域或含溴结构域蛋白干扰基因表达(例如,转录)过程中的乙酰基-赖氨酸的识别。在一些实施方案中,本发明化合物和药物组合物干扰基因表达(例如,转录)过程中的含溴结构域蛋白对乙酰化染色质的锚定(例如,含溴结构域蛋白的溴结构域对乙酰化染色质的乙酰基-赖氨酸的锚定)。在一些实施方案中,受试者或生物样品(例如,细胞)中的由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)被本发明方法调节。在一些实施方案中,受试者或生物样品(例如,细胞)中的由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)被本发明方法下调或抑制。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是癌基因。

[0546] 本发明另一方面涉及在有此需要的受试者中治疗疾病的方法。

[0547] 在一些实施方案中,所述疾病与含溴结构域蛋白有关。在一些实施方案中,所述疾病与所述含溴结构域蛋白的活性有关。在一些实施方案中,所述疾病与含溴结构域蛋白异常活性或升高的活性有关。

[0548] 在一些实施方案中,所述疾病与溴结构域(例如,含溴结构域蛋白的溴结构域)有关。在一些实施方案中,所述疾病与溴结构域的活性有关。在一些实施方案中,所述疾病与溴结构域的异常活性或升高的活性有关。在一些实施方案中,所述疾病与溴结构域的功能(例如,功能障碍)有关。

[0549] 在一些实施方案中,本文所述疾病被转录活化剂驱动。在一些实施方案中,所述转录活化剂为Myc。在一些实施方案中,所述疾病与NUT重排有关。在一些实施方案中,所述疾病与异常Myc功能有关。在一些实施方案中,所述疾病与白介素7受体(IL7R)有关。

[0550] 在一些实施方案中,所述疾病为增殖性疾病(例如,增殖性本文所述的疾病)。在一些实施方案中,所述疾病为癌症(例如,本文所述的癌症)。在一些实施方案中,所述疾病为肺癌。在一些实施方案中,所述疾病为多发性骨髓瘤。在一些实施方案中,所述疾病为成神经细胞瘤。在一些实施方案中,所述疾病为结肠癌。在一些实施方案中,所述疾病为睾丸癌。在一些实施方案中,所述疾病为卵巢癌。在一些实施方案中,所述疾病为肺癌(例如,小细胞肺癌或非小细胞肺癌)。在一些实施方案中,所述疾病为NUT中线癌(例如,BRD3NUT中线癌或BRD4NUT中线癌)。在一些实施方案中,所述疾病为白血病。在一些实施方案中,所述疾病为混合谱系白血病(MLL)。在一些实施方案中,所述疾病为急性髓细胞性白血病(AML)、双表型B粒单核细胞白血病、或红白血病。在一些实施方案中,所述疾病选自伯基特淋巴瘤、乳腺癌、结肠癌、成神经细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、慢性淋巴细胞性白血病和鳞状上皮细胞癌。

[0551] 在一些实施方案中,所述疾病为良性赘生物(例如,本文所述的良性赘生物)。

[0552] 在一些实施方案中,所述疾病为炎症性疾病(例如,本发明所述的炎症性疾病)。在一些实施方案中,所述疾病为涉及对细菌、病毒、真菌、寄生虫和/或原虫感染的炎症应答的疾病。

病。在一些实施方案中,所述疾病选自骨关节炎、急性痛风、多发性硬化、炎性肠疾病(例如,克罗恩病和溃疡性结肠炎)、神经炎症、哮喘、慢性气道阻塞性疾病、肺炎、肌炎、湿疹、皮炎、痤疮、蜂窝织炎、闭塞性疾病、血栓形成、脱发、肾炎、血管炎、视网膜炎、葡萄膜炎、巩膜炎、硬化性胆管炎、垂体炎、甲状腺炎、感染性休克、全身性炎症反应综合征(SIRS)、中毒性休克综合征、急性肺损伤、ARDS(成人呼吸窘迫综合征)、急性肾衰竭、烧伤、胰腺炎(例如,急性胰腺炎)、手术后综合征、结节病、赫克斯海默反应、脑炎、脊髓炎、髓膜炎和疟疾。在一些实施方案中,所述疾病为急性或慢性胰腺炎。在一些实施方案中,所述疾病为烧伤。在一些实施方案中,所述疾病为炎性肠疾病。在一些实施方案中,所述疾病为神经炎症。在一些实施方案中,所述疾病为败血症或败血症综合征。在一些实施方案中,所述疾病为移植物抗宿主病(GVHD)。

[0553] 在一些实施方案中,所述疾病为自身免疫性疾病(例如,本发明所述的自身免疫性疾病)。在一些实施方案中,所述疾病为类风湿性关节炎。在一些实施方案中,所述疾病为牛皮癣、系统性红斑狼疮、白癫风、大疱性皮肤病。

[0554] 在一些实施方案中,所述疾病为心血管疾病。在一些实施方案中,所述疾病为动脉粥样硬化形成或动脉粥样硬化。在一些实施方案中,所述疾病为动脉支架阻塞、心力衰竭(例如,充血性心力衰竭)、冠状动脉疾病、心肌炎、心包炎、心脏瓣膜疾病、狭窄、再狭窄、支架内狭窄、心绞痛、心肌梗塞、急性冠状动脉综合征、冠状动脉旁路搭桥术、心肺转流术、内毒素血症、缺血-再灌注损伤、脑血管缺血(中风)、肾脏再灌注损伤、栓塞(例如,肺栓塞、肾栓塞、肝栓塞、胃肠道栓塞或外周肢体栓塞)或心肌缺血。

[0555] 在一些实施方案中,所述疾病为病毒感染。在一些实施方案中,所述疾病为DNA病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为dsDNA病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为ssDNA病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为RNA病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为dsRNA病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为a(+) ssRNA病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为a(-) ssRNA病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为逆转录(RT)病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为ssRNA-RT病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为dsDNA-RT病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为人类免疫缺陷病毒(HIV)引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为获得性免疫缺陷综合征(AIDS)引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为人乳头状瘤病毒(HPV)引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为丙型肝炎病毒(HCV)引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为疱疹病毒(例如,单纯疱疹病毒(HSV))引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为埃波拉病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为重症急性呼吸综合征(SARS)引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为流感病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为流感病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为甲型流感病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为人流感(例如,H1N1、H2N2、H3N2、H5N1、H7N7、H1N2、H9N2、H7N2、H7N3或H10N7病毒引起的人流感)。在一些实施方案中,所述疾病为禽流感(例如,H5N1或H7N9病毒引起的禽流感)。在一些实施方案中,所述疾病为猪流感(例如,H1N1、H1N2、H2N1、H3N1、H3N2、H2N3或丙型流感病毒引起的猪流感)。在一些实施方案中,所述疾病为马流感(例如,H7N7或H3N8病毒引起的马流感)。在一些实施方案中,所述疾病为犬流感(例如,H3N8病毒引起的犬流感)。在一些实施方案中,所述疾病为乙型流感病毒引起

的感染。在一些实施方案中,所述疾病为丙型流感病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为登革热、登革出血热(DHF)、登革热休克综合征(DSS)、甲型肝炎、乙型肝炎、丁型肝炎、戊型肝炎、己型肝炎、柯萨奇A病毒引起的感染、柯萨奇B病毒引起的感染、暴发性病毒性肝炎、病毒性心肌炎、副流感病毒引起的感染、RS病毒(RSV)引起的感染(例如,RSV细支气管炎、RSV肺炎,尤其是RSV引起的婴儿和儿童感染和在具有心肺障碍患者中的RSV肺炎)、麻疹病毒引起的感染、水疱性口炎病毒引起的感染、狂犬病毒引起的感染、日本脑炎、胡宁病毒引起的感染、人巨细胞病毒引起的感染、水痘病毒引起的感染、巨细胞病毒引起的感染、鼠巨细胞病毒引起的感染、长鼻动物病毒引起的感染(proboscivirus infection)、玫瑰疹病毒引起的感染、淋巴隐病毒引起的感染、玛卡病毒引起的感染(macavirus infection)、马疱疹病毒(percavirus)引起的感染、棒状病毒(rhadinovirus)引起的感染、脊髓灰质炎病毒引起的感染、马尔堡病毒引起的感染、拉沙热病毒引起的感染、委内瑞拉马脑炎、立谷热病毒引起的感染、朝鲜出血热病毒引起的感染、克里米亚-刚果出血热病毒引起的感染、脑炎、圣路易脑炎(Saint Louise encephalitis)、基亚萨努森林病、墨累山谷脑炎、蜱传脑炎、西尼罗河脑炎、黄热病、腺病毒引起的感染、痘病毒引起的感染或免疫障碍患者中的病毒感染。

[0556] 在一些实施方案中,所述疾病为纤维化病症。在一些实施方案中,所述疾病选自肾纤维化、手术后狭窄、瘢痕疙瘩形成、肝硬化、胆汁性肝硬化和心纤维化。在一些实施方案中,所述疾病为硬皮病。在一些实施方案中,所述疾病为特发性肺纤维化。

[0557] 在一些实施方案中,所述疾病为内分泌疾病。在一些实施方案中,所述疾病为艾迪生病。

[0558] 在一些实施方案中,所述疾病为神经性疾病(例如,阿尔茨海默氏病)。

[0559] 在一些实施方案中,所述疾病为代谢疾病。在一些实施方案中,所述疾病为糖尿病。在一些实施方案中,所述疾病为I型糖尿病。在一些实施方案中,所述疾病为II型糖尿病或妊娠糖尿病。在一些实施方案中,所述疾病为肥胖症。在一些实施方案中,所述疾病为脂肪肝(NASH或其他)、恶病质、高胆固醇血症或经载脂蛋白A1(APOA1)调节的脂质代谢的障碍。

[0560] 在一些实施方案中,所述疾病为辐射中毒。在一些实施方案中,所述疾病为放射性损伤。

[0561] 在一些实施方案中,所述疾病为移植器官的急性排斥或多器官功能障碍综合征。

[0562] 在另一方面,本发明提供了在有此需要的受试者中预防本发明所述的疾病的方法。

[0563] 在其他方面,本发明提供了在有此需要的受试者中降低罹患本发明所述的疾病的风险的方法。

[0564] 在其他方面,本发明提供了在有此需要的男性受试者中男性避孕的方法。

[0565] 在其他方面,本发明提供了在有此需要的受试者中抑制精子形成的方法。

[0566] 本发明的其他方面涉及一种抑制病毒复制的方法。在一些实施方案中,所述病毒的复制被本发明方法制剂。

[0567] 在一些实施方案中,本文所述病毒是体外的。在一些实施方案中,本文所述病毒是离体存在的。在一些实施方案中,所述病毒是体内的。

[0568] 本发明的其他方面涉及一种杀死病毒的方法。在一些实施方案中,所述病毒被本发明方法杀死。

[0569] 本发明的另一方面涉及在生物样品(例如,细胞)中抑制含溴结构域蛋白和免疫球蛋白(Ig)调控元件之间相互作用的方法。

[0570] 本发明的另一方面涉及在受试者细胞中诱导凋亡(例如癌细胞的凋亡)的方法。

[0571] 本发明的另一方面涉及诱导生物样品(例如,体外细胞、癌细胞)的细胞凋亡的方法。

[0572] 本发明的另一方面涉及诱导受试者细胞的G1期阻滞的方法。

[0573] 本发明的另一方面涉及诱导生物样品细胞的G1期阻滞的方法。

[0574] 在一些实施方案中,本发明方法包括给药有此需要的受试者有效量的本申请所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本发明方法包括给药有此需要的受试者治疗有效量的本申请所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本发明方法包括给药有此需要的受试者预防有效量的本申请所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本发明方法包括使生物样品(例如,细胞)接触有效量的本申请所述的化合物或药物组合物。在一些实施方案中,本发明方法包括使病毒接触有效量的本申请所述的化合物或药物组合物。

[0575] 在另一方面,本发明提供本文所述的化合物,其用于本公开的方法,或用于制备用于本文所述的方法或治疗中的药物。

[0576] 在另一方面,本发明提供本文所述的药物组合物,其用于本公开的方法,或用于制备用于本文所述的方法或治疗中的药物。

[0577] 筛选化合物库的方法

[0578] 本发明的其他方面涉及筛选化合物及其药学上可接受的盐的库的方法,以鉴定可用于本发明方法的化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述筛选库的方法包括获得至少两个不同的本申请所述的化合物;并使用所述不同的本申请所述的化合物进行至少一个测试。在一些实施方案中,至少至少一个测试可用于鉴定可用于本发明方法的化合物。

[0579] 通常,所述筛选化合物库的方法包括至少一个测试。在一些实施方案中,进行所述测试以检测一个或多个以下特征:与治疗 and/或预防本发明所述的疾病有关的特征、与抑制含溴结构域蛋白的活性有关的特征、与抑制溴结构域的活性有关的特征、与抑制溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合有关的特征、与调节(例如,抑制)转录延伸有关的特征、或与调节(例如,抑制)由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)有关的特征、与诱导细胞凋亡有关的特征,和/或与诱导G1阻滞有关的特征。所述特征可为所需特征(例如,疾病已被治疗、疾病已被预防、出现疾病的风险已被降低、病毒复制已被抑制、病毒已被杀死、含溴结构域蛋白的活性已被抑制、溴结构域的活性已被抑制、溴结构域和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合已被抑制、转录延伸已被调节(例如,已被抑制)、由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)已被调节(例如,已被抑制)、细胞凋亡已被诱导、或G1阻滞已被诱导)。所述特征可为不期望的特征(例如,疾病尚未被治疗、疾病尚未被预防、出现疾病的风险尚未降低、病毒复制尚未被抑制、病毒尚未被杀死、含溴结构域蛋白的活性尚未被抑制、溴结构域的活性尚未被抑制、溴结构域和第二蛋

白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基的结合尚未被抑制、转录延伸尚未被调节(例如,尚未被抑制)、由含溴结构域蛋白调控的基因的表达(例如,转录)尚未被调节(例如,尚未被抑制)、细胞凋亡尚未被诱导、或G1阻滞尚未被诱导)。所述测试可为免疫测试,例如双抗体夹心测试、竞争结合测试、一步直接测试、两步测试或蛋白印迹测试。进行至少一个测试的步骤可以自动或手动进行。在一些实施方案中,所述测试包括(a)使化合物库与含溴结构域蛋白接触;和(b)检测化合物库和含溴结构域蛋白的结合。在一些实施方案中,所述测试包括检测化合物库和含溴结构域蛋白的特异性结合。在一些实施方案中,所述测试包括检测化合物库和含溴结构域蛋白的溴结构域的特异性结合。在一些实施方案中,所检测的化合物库和所述含溴结构域蛋白的特异性结合可用于鉴定可用于本发明方法的化合物。在一些实施方案中,检测结合的步骤包括使用差示扫描荧光测定法(DSF)、等温滴定量热法(ITC)和/或光激化学发光免疫分析(amplified luminescence proximity homogeneous assay, ALPHA)。进行至少一个测试的步骤可以在细胞中(例如,癌症细胞中)在体外、离体或体内进行。在一些实施方案中,进行至少一个测试的步骤在细胞中(例如,癌症细胞中)在体外进行。在一些实施方案中,所述测试包括(a)使化合物库接触细胞;和(b)检测细胞增殖的降低、细胞死亡的增加和/或细胞分化的增加。在一些实施方案中,所述细胞死亡为凋亡性细胞死亡。在一些实施方案中,所述细胞分化通过检测细胞角蛋白表达的增加来鉴定。在一些实施方案中,进行至少一个测试的步骤还包括检测转录延伸的减少。

实施例

[0580] 为了更充分地理解本文所述的本发明,阐述了以下实施例。在本申请中所述的合成和生物实施例是为了举例说明本文提供的化合物、药物组合物和方法,而不应被解释为以任何方式限制它们的范围。

[0581] 通过对BRD4和BRDT蛋白的ALPHASCREENING测定来确定化合物的IC₅₀值。NMC797细胞系是BRD4依赖性的NUT中线癌细胞系。NMC797表现出对BRD4抑制的高度依赖性,并且通过ATPLITE测定来确定IC₅₀。

[0582] 乙酰基-组蛋白结合测试.如前所述进行测定,并根据制造商的方案(PerkinElmer,USA)进行小的修改。将所有试剂在补充有0.05%CHAPS的50mM HEPES、100mM NaCl、0.1%BSA、pH 7.4中稀释,并使其平衡至室温,然后加入平板。制备配体的24点1:2系列稀释液,浓度范围为150-0 μ M,且4 μ l转移到低容量384孔板(PROXIPLATETM-384Plus, PerkinElmer,USA)中,随后加入4 μ l HIS-标记的蛋白质(BRD4/1,250nM,BRD4/2和CREBBP,2000nM)。密封平板并在室温下孵育30分钟,然后将4 μ l等摩尔浓度的生物素化肽添加至蛋白质[BRD4(1)&BRD4(2)、和BRDT的肽:H4K5acK8acK12acK16ac,H-SGRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHRK(生物素)-OH;CREBBP的肽:H3K36ac,生物素-KSAPATGGVK(Ac)KPHRYRPGT-OH(Cambridge Research Biochemicals,UK)]。在低光照条件下加入4 μ l链霉亲和素包被的供体珠粒(25 μ g/ml)和4 μ l镍螯合物受体珠粒(25 μ g/ml)之前,密封平板并温育另外30分钟。将板用箔密封以防光,在室温下温育60分钟,并使用ALPHASCREEN 680激发/570发射滤光片组在PHERASTAR FS读板机(BMG Labtech,德国)上读取。在针对相应的DMSO对照标准化后,在Prism 5(GRAPHPAD Software,USA)中计算IC₅₀值,并以20 μ l反应体积中化合物的最终浓度给出。

[0583] 细胞增殖测试. 将细胞以每孔500个细胞接种在白色384孔微量滴定板(Nunc)中, 总体积为50 μ L培养基。797、TT和TE10细胞在含有1%青霉素/链霉素和10%FBS的DMEM中生长。Per403细胞在含有1%青霉素/链霉素和20%FBS的DMEM中生长。化合物通过自动针转移(配备有V&P Scientific 100nL针工具的PerkinElmer JANUS)递送至微量滴定测定板。在37℃孵育48小时后, 裂解细胞并使用商业增殖测定法(Cell TITERGL0; Promega)评估孔的总ATP含量。对重复的测量值针对剂量进行分析, 并通过逻辑回归(GRAPHPAD PRISM)计算IC₅₀的估计值。

[0584] 表E1. 示例性化合物对BRDT(1)、BRD4(1)和NMC797的IC₅₀。

[0585]

化合物	IC ₅₀ BRDT(1) (nM)	IC ₅₀ BRD4(1) (nM)	IC ₅₀ NMC797 (nM)
JQ1	77	29	21
501	82	36	30
502	61	28	29
503	89	44	42
504	69	27	54
505	75	29	93
601	--	--	--
602	--	--	--
603	--	--	--
604	--	--	--

[0586]

605	--	--	--
------------	----	----	----

[0587] 药代动力学参数通过向雄性CD1小鼠施用候选溴结构域抑制剂来确定。静脉内剂量以5mg/kg递送, 口服剂量为10mg/kg (N=3)。本文所述的一些化合物和已知的抑制剂JQ1的结果列于表E2和表E3中。在以5mg/kg i IV注射至雄性CD1小鼠 (n=3) (用于IV注射) 和10mg/kg口服之后, 小鼠中的化合物半衰期通过对平均全血药浓度随时间的药代动力学分析而揭示。在24小时内对小鼠血液中的化合物浓度进行监测, 通过一系列出血检测5分钟、30分钟、1小时、2小时、6小时、12小时和24小时血液中的化合物浓度。

[0588] 表E2. 示例性化合物的平均药代动力学参数 (IV给药)。

[0589]

化合物	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	末端 t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr·ng/mL)	AUC _{INF} (hr·ng/mL)	MRT _{INF} (hr)
JQ1	2.35	2.02	0.897	2130	2130	0.861
501	2.20	1.54	1.51	2377	2394	0.718
502	1.77	1.48	1.06	2942	2961	0.882
601^a	--	--	11.7	--	--	--
602^a	--	--	21	--	--	--
603^a	--	--	1	--	--	--
604^a	--	--	2	--	--	--
605^a	--	--	0.5	--	--	--

[0590] ^a化合物601-605以1mg/kg给药。

[0591] 表E3. 示例性化合物的平均药代动力学参数(口服给药)。

[0592]

化合物	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	末端 t _{1/2} (hr)	AUC _{last} (hr·ng/mL)	AUC _{INF} (hr·ng/mL)	F (%)
JQ1	0.250	1180	1.39	2040	2090	49.1
501	0.417	1260	1.54	2518	2571	53.7
502	0.500	1427	1.37	3098	3162	53.4
601^a	--	--	--	--	--	4
602^a	--	--	--	--	--	2
603^a	--	--	--	--	--	20
604^a	--	--	--	--	--	7
605^a	--	--	--	--	--	6

[0593] ^a化合物601-605以5mg/kg给药。

[0594] 化合物的表征

[0595] 表F1. 化合物的表征

[0596]

化合物	NMR 和 LC-MS 表征
601	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, 25 °C) δ 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.63 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.57 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz 1H), 3.35 (dd, J = 15.2, 8.8 Hz 1H), 3.25 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.47 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.94 (2H, m), 1.6 (2H, m), 1.5 (1H, m), 1.2 (2H, m). LC-MS C ₂₉ H ₃₈ ClN ₇ O ₂ S [M+H] ⁺ : 568.2 m/z.
602	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD, 25 °C) δ 7.49 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 3.40-3.25 (m, 3H), 3.20-3.01 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.33 (s, 4H), 2.46-2.34 (m, 5H), 2.00-1.4 (m, 16H). LC-MS C ₃₂ H ₄₂ ClN ₇ OS [M+H] ⁺ : 608.3 m/z.

[0597] 等效物和范围

[0598] 在权利要求中,例如“一个”、“该”和“所述”可能是指一个或一个以上,除非上下文中有相反的指示或其他明确指示。对于在一或多个组成员之间包含“或”的权利要求或说明书,如果所述组的一个、一个以上或全部成员均存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关,则被认为是令人满意的,除非上下文中有相反的指示或其他明确指示。本发明包括实施方案,其中该组中仅有一个成员存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关。本发明包括实施方案,其中该组中一个以上或全部成员存在、采用或与给定产物或过程在其他方面相关。

[0599] 此外,本发明包括所有的变化、组合和排列,其中一个或多个所列权利要求中的一个或多个限制、要素、字句和描述性术语被引入到另一权利要求中。例如,从属于另一权利要求的任意权利要求可被修改以包括从属于同一基础权利要求的任意其他权利要求中可见的一种或多种限定。当要素以列表呈现,例如,以马库什组形式,该要素的各子集也均被公开,且任意要素可从该组中除去。应理解,在一般情况下,当本发明或本申请所述的各方面被指定包括具体要素和/或特征时,本申请所述的一些实施方案或本申请所述的各方面

由这种要素和/或特征组成,或基本上由这种要素和/或特征组成。出于简明的目的,那些实施方案在本文中并没有用文字具体提及。还应注意,术语“包括”和“包含”旨在是开放性的且允许包括其他要素或步骤。当给出范围时,包括端点。此外,除非另外提及或在上下文和本领域技术人员的理解中有其他明确指示,用范围表达的值可采用在本申请所述的不同实施方案中所陈述的范围内的任意具体值或子范围,至该范围的下限单位的十分之一,除非上下文中另有明确说明。

[0600] 本申请是指各种出版的专利、公开的专利申请、期刊和其他出版物,将其全部引入本文作为参考。如果在所引用的任意参考文献和本申请之间存在冲突,应以本说明书为准。此外,落入现有技术中的本发明的任意具体实施方案可从任一项或多项权利要求中明确排除。因为这种实施方案被认为是本领域技术人员已知的,即使该排除在本文中未明确提及,它们也可被排除。本申请所述的任意具体实施方案可出于任意原因从任意权利要求中排除,无论是否涉及现有技术存在。

[0601] 本领域技术人员将理解或能够通过使用不超出常规的实验确定出许多与本文所述具体实施方案相当的内容。本文所述的具体实施方案的范围不旨在被上述说明书所限定,而是在所附权利要求中提及。那些本领域技术人员将理解,在不背离本发明的精神或范围内可对本说明书进行各种变化和修饰,如权利要求所限定的那样。

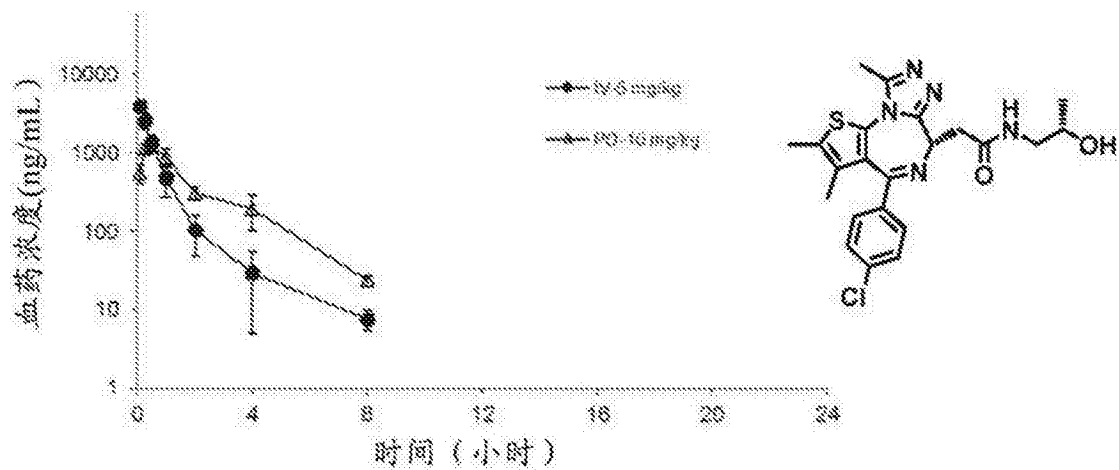


图1A

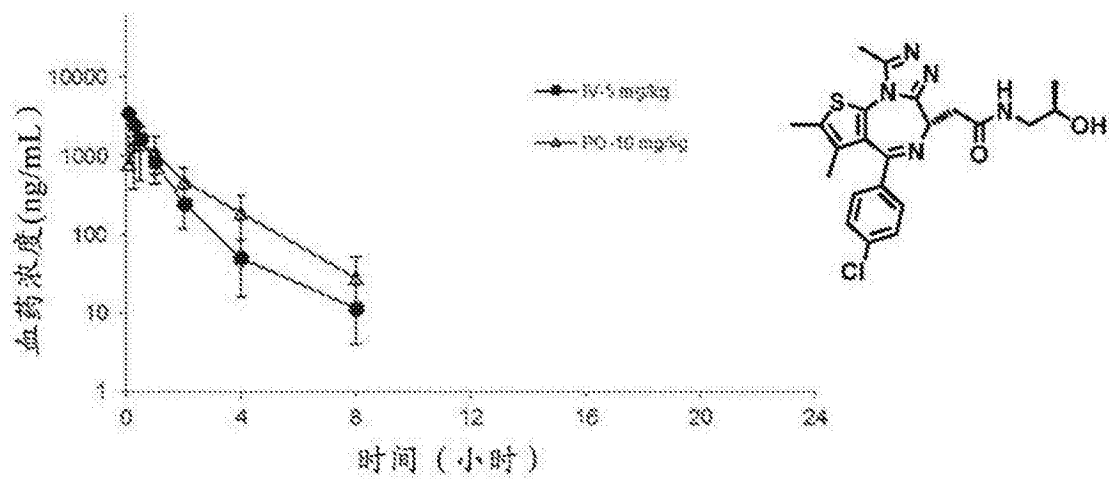


图1B

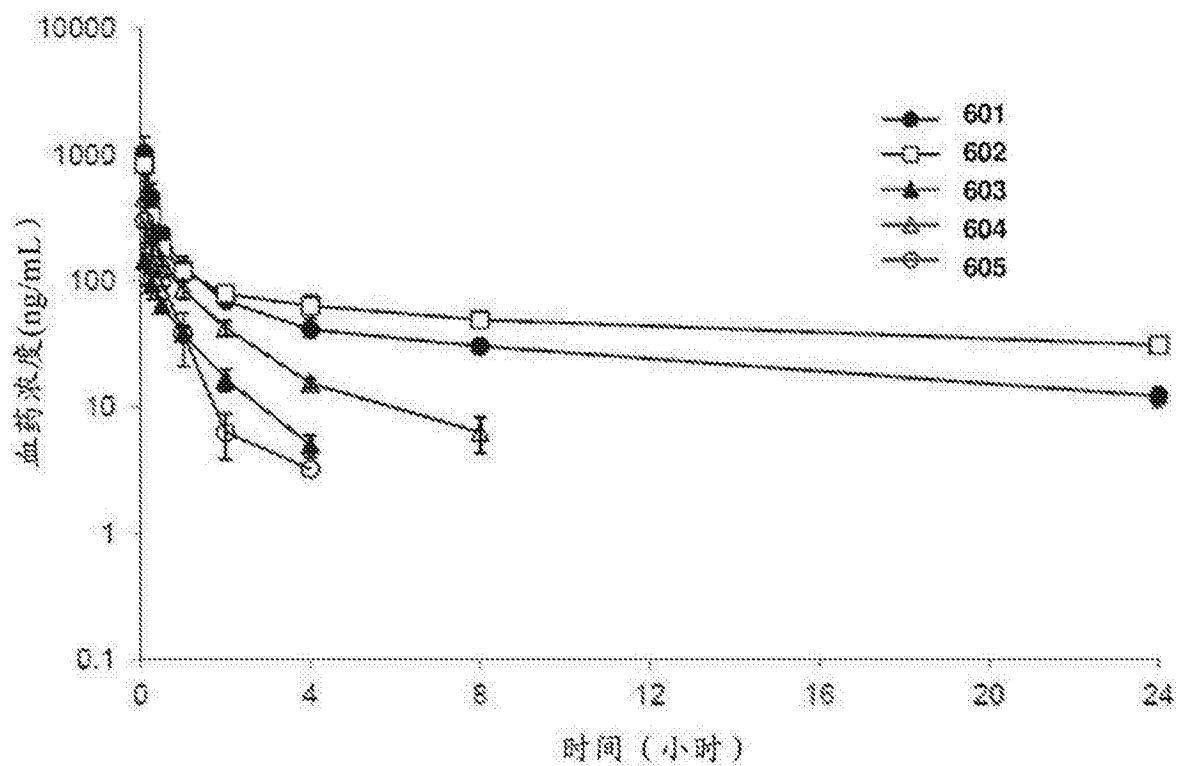


图2A

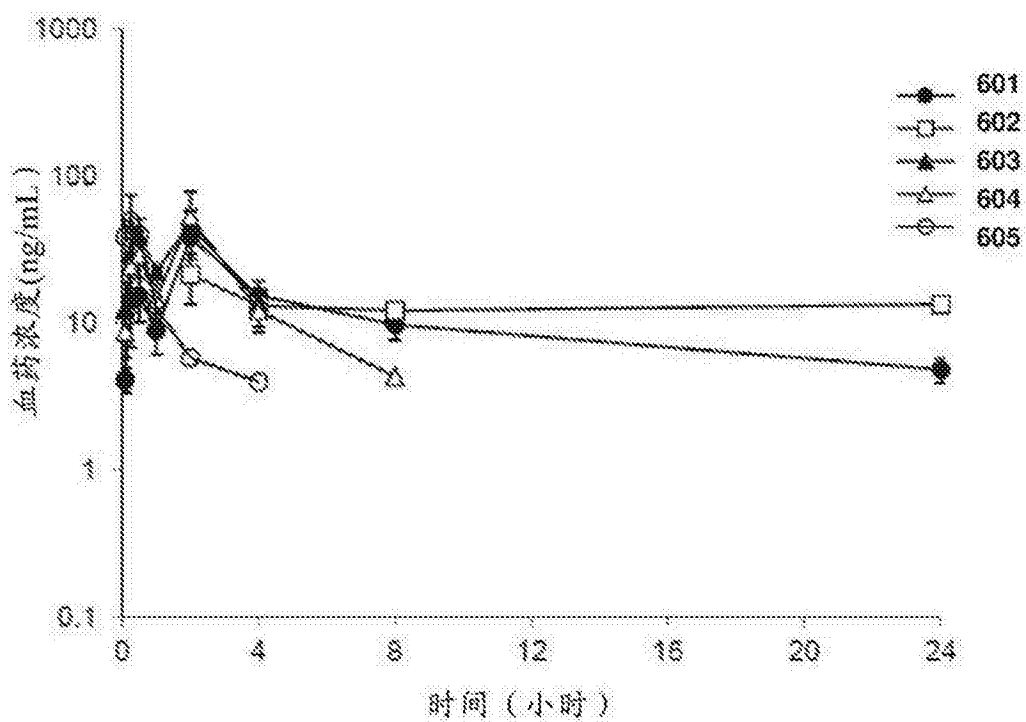


图2B