



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 108472295 B

(45) 授权公告日 2022.04.15

(21) 申请号 201680069075.2

(22) 申请日 2016.11.23

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108472295 A

(43) 申请公布日 2018.08.31

(30) 优先权数据

62/259,797 2015.11.25 US

62/261,703 2015.12.01 US

62/338,968 2016.05.19 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2018.05.25(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/063502 2016.11.23(87) PCT国际申请的公布数据
W02017/091673 EN 2017.06.01(73) 专利权人 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 祁军 田中实 J.M. 罗伯茨
J.E. 布拉德纳(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 刘香宜 曹立莉

(51) Int.Cl.

A61K 31/5025 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

(56) 对比文件

W0 2015085925 A1, 2015.06.18

审查员 卢立明

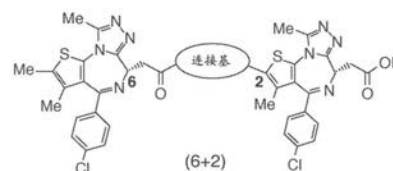
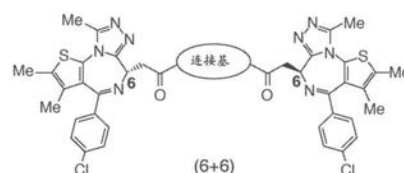
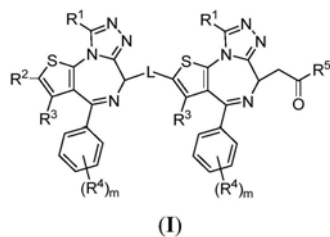
权利要求书10页 说明书152页 附图51页

(54) 发明名称

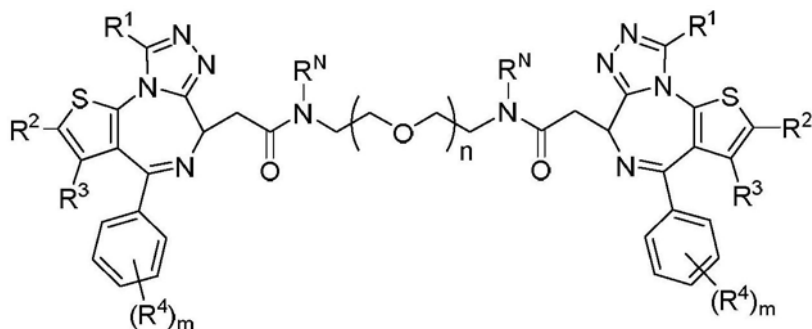
二价溴结构域抑制剂及其用途

(57) 摘要

本发明提供BET溴结构域的二价抑制剂,如式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)的化合物。一些含溴结构域的蛋白质(例如,BRD4)具有包含多于一个溴结构域结合位点的串联溴结构域一级结构(例如,BRD4包含BD1和BD2)。本文提供的BET溴结构域的二价抑制剂通过有利的多价相互作用可以靶向溴结构域,因此可以用于治疗与含溴结构域蛋白相关的疾病或病症。本发明还提供了包含本发明化合物的药物组合物和试剂盒,以及使用本发明化合物的方法。



1. 式 (II-c) 的化合物:



(II-c),

或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中:

n 为 0、1、3、4、5、6、7、8、9 或 10;

各个 R^N 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、或氮保护基;

R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每种情况独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、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、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、或 $-\text{SR}^c$;

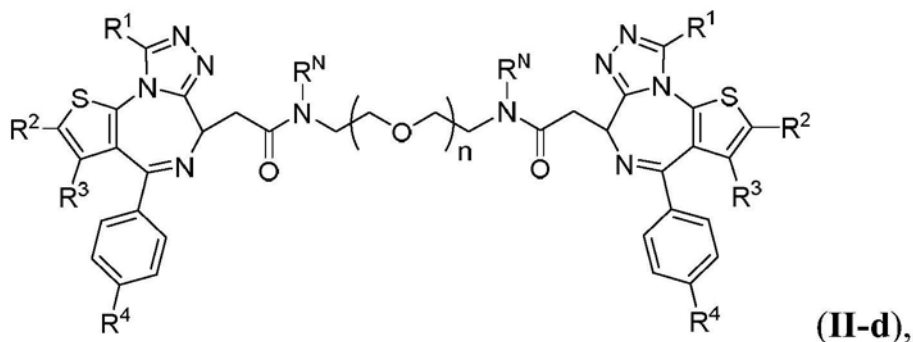
R^a 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、或氧保护基;

R^b 的每种情况独立地为氢、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、或氮保护基;或任选两个 R^b 与介于中间的碳原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;

R^c 的每种情况独立地为氢、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、或硫保护基;且

m 的每种情况独立地为 0、1、2、3、4 或 5。

2. 权利要求 1 所述的化合物,其中所述化合物为式 (II-d):



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或2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R¹的至少一种情况独立地为任选取代的烷基。

4. 权利要求3所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R¹的至少一种情况独立地为任选取代的C₁₋₃烷基。

5. 权利要求3所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R¹的至少一种情况独立地为未取代的C₁₋₃烷基。

6. 权利要求3所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R¹的至少一种情况为甲基。

7. 权利要求1-6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,其中R²的至少一种情况独立地为任选取代的烷基。

8. 权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R²的至少一种情况独立地为任选取代的C₁₋₃烷基。

9. 权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R²的至少一种情况独立地为未取代的C₁₋₃烷基。

10. 权利要求7所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R²的至少一种情况为甲基。

11. 权利要求1-10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,其中R³的至少一种情况独立地为任选取代的烷基。

12. 权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R³的至少一种情况独立地为任选取代的C₁₋₃烷基。

13. 权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R³的至少一种情况独立地为未取代的C₁₋₃烷基。

14. 权利要求11所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R³的至少一种情况为甲基。

15. 权利要求1-14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,其中R⁴的至少一种情况为卤素。

16. 权利要求15所述的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中R⁴的至少一种情况为-Cl。

17. 权利要求1-16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,其中R⁴的至少一种情况为-CN。

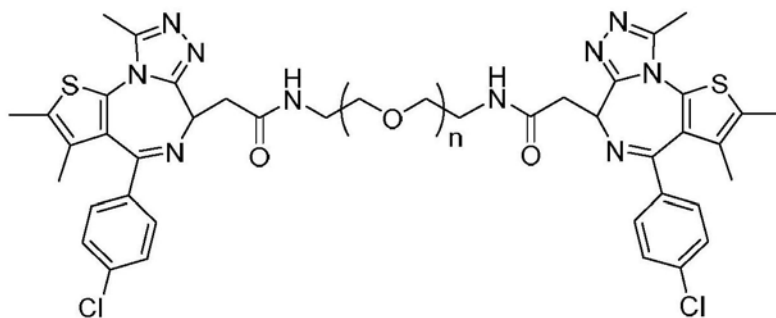
18. 权利要求1-17任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中m的至少一种情况为1。

19. 权利要求1或3-18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,其中m的至少一种情况为1;且R⁴的至少一种情况为在1,4-二氮杂环庚三烯环与苯型环的连接点的对位。

20. 权利要求1-19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,其中R^N的至少一种情况为氢。

21. 权利要求1-19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,其中各个R^N为氢。

22. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为式(II-h):



(II-h),

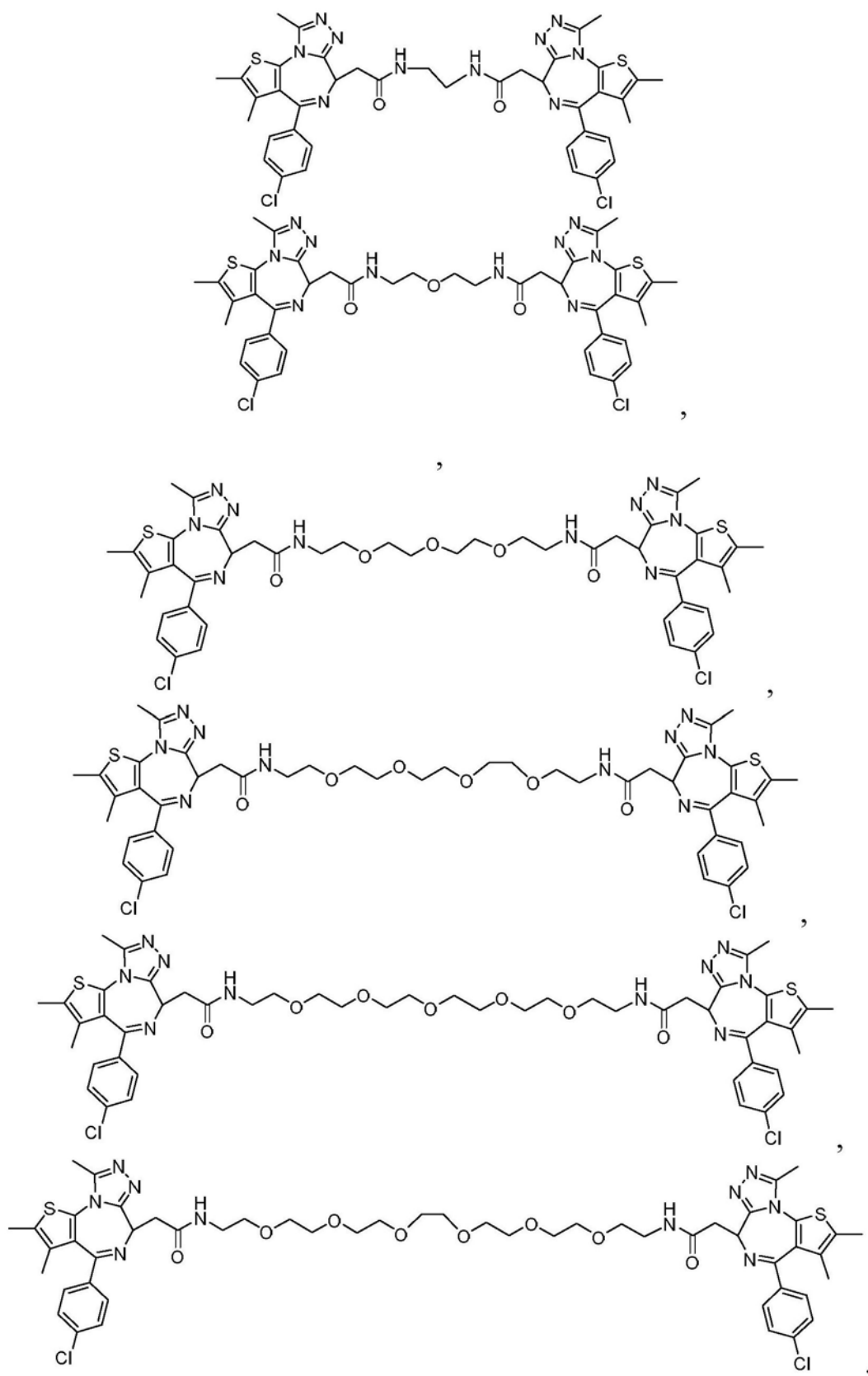
或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

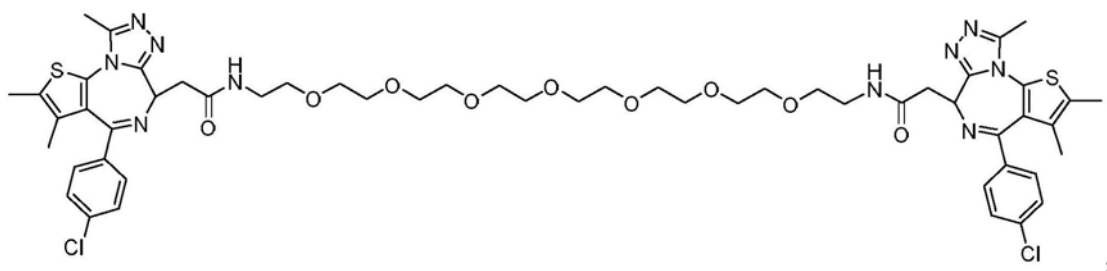
23. 权利要求1-22任一项的化合物,或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体,其中n为1。

24. 权利要求1-22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,其中n为6、7或8。

25. 权利要求1-22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,其中n为7。

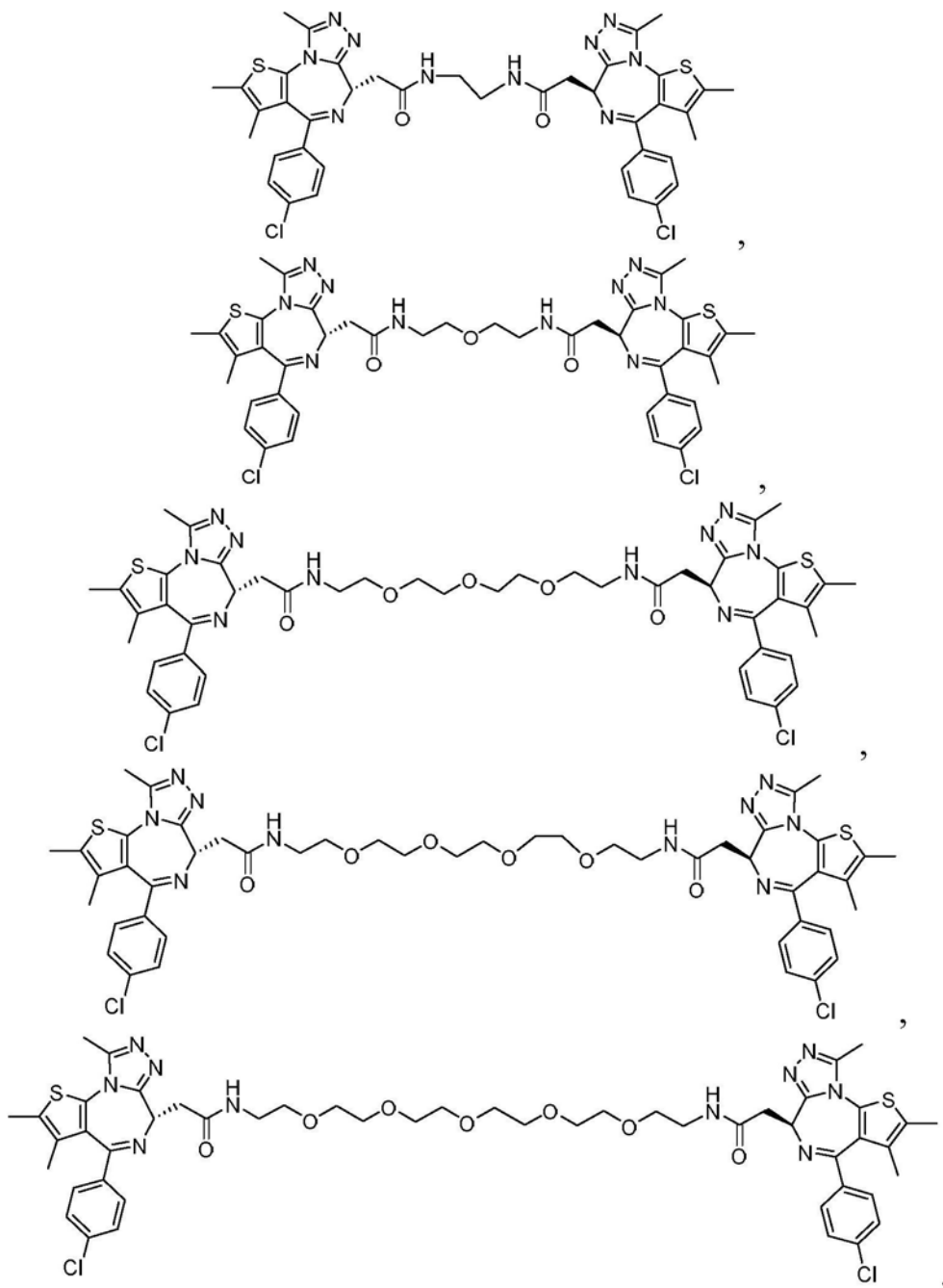
26. 权利要求1所述的化合物,其中所述化合物为下式之一:

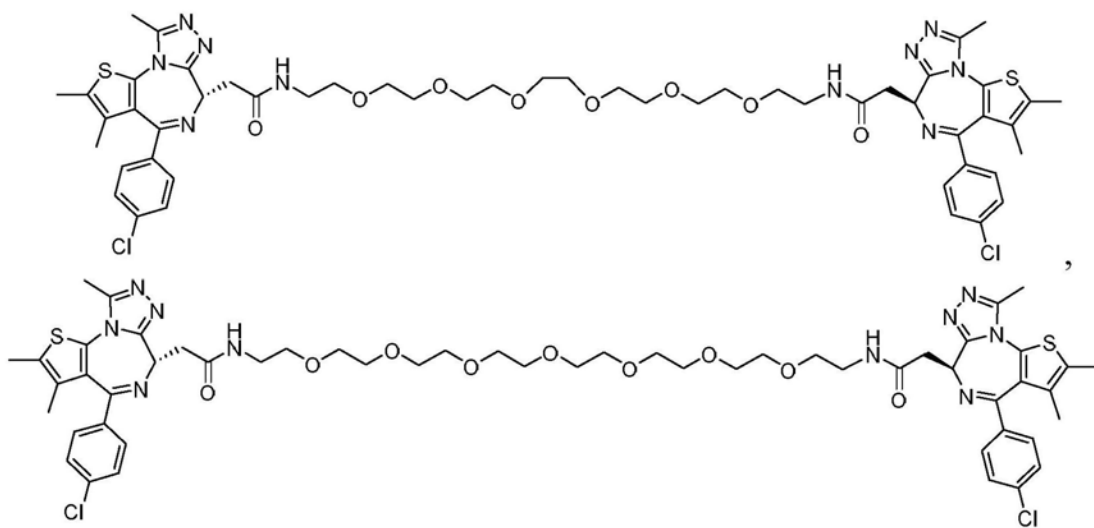




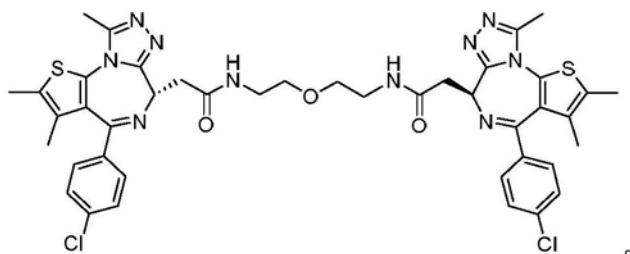
或其药学上可接受的盐、立体异构体或互变异构体。

27. 权利要求26所述的化合物, 及其药学上可接受的盐、互变异构体, 其中所述化合物选自:

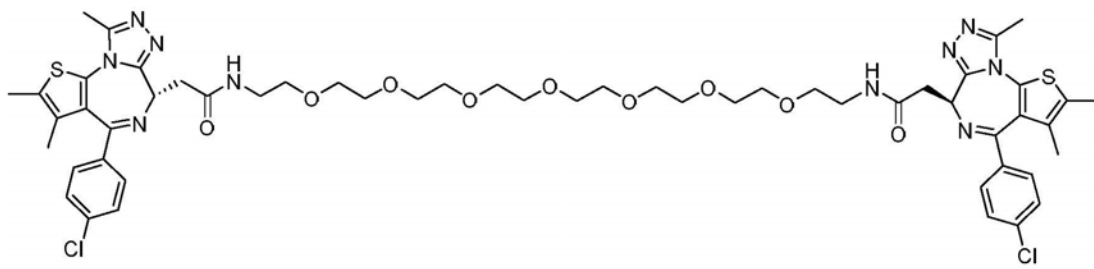




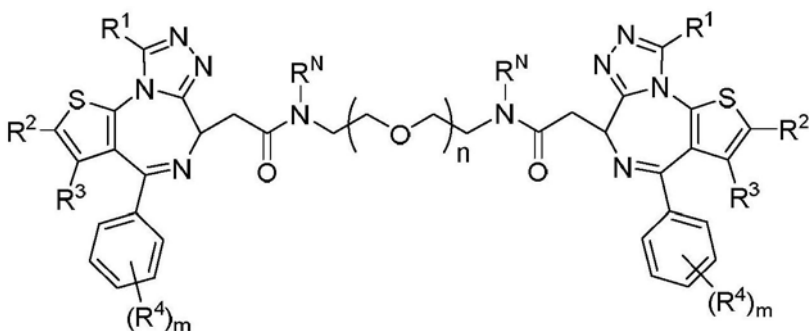
28. 权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体,其中所述化合物为:



29. 权利要求27的化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体,其中所述化合物为:



30. 权利要求1的化合物,其中所述化合物是式 (II-c) 化合物:



(II-c),

或其药学上可接受的盐。

31. 药物组合物,其包含权利要求1-30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。

32. 试剂盒,其包含容器、权利要求1-30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31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。

33. 权利要求1-30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31的药物组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗与含溴结构域蛋白相关的疾病的药物中的用途。

34. 权利要求1-30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31的药物组合物在制备用于在有需要的受试者中治疗与溴结构域相关的疾病的药物中的用途。

35. 权利要求1-30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31的药物组合物在制备用于在有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药物中的用途。

36. 权利要求1-30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31的药物组合物在制备用于在有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药物中的用途。

37. 权利要求35或36所述的用途,其中所述异常活性为增加的活性。

38. 权利要求1-30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31的药物组合物在制备用于男性避孕的药物中的用途。

39. 权利要求1-30任一项所述的化合物,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31的药物组合物在制备用于在受试者中抑制含溴结构域蛋白的活性的药物中的用途。

40. 在生物样品中抑制含溴结构域蛋白的活性的体外方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-30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31的药物组合物接触。

41. 权利要求1-30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31的药物组合物在制备用于在受试者中抑制溴结构域活性的药物中的用途。

42. 在生物样品中抑制溴结构域的活性的体外方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-30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31的药物组合物接触。

43. 权利要求1-30任一项所述的化合物,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31的药物组合物在制备用于在受试者中抑制含溴结构域蛋白与第二蛋白的乙酰基-赖氨酸残基结合的药物中的用途。

44. 在生物样品中抑制含溴结构域蛋白与第二蛋白的乙酰基-赖氨酸残基结合的体外方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-30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31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。

45. 权利要求44所述的方法,其中所述第二蛋白为组蛋白。

46. 权利要求43所述的用途,其中所述第二蛋白为组蛋白。

47. 权利要求1-30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31的药物组合物在制备用于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药物中的用途。

48. 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体外方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-30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31的药物组合物接触。

49. 权利要求1-30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31的药物组合物在制备用于诱导受试者细胞凋亡的药物中的用途。

50. 诱导生物样品的细胞凋亡的体外方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-30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31的药物组合物接触。

51. 权利要求1-30任一项所述的化合物,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31的药物组合物在制备用于在受试者的细胞中诱导G1期阻滞的药物中的用途。

52. 在生物样品的细胞中诱导G1期阻滞的体外方法,该方法包括将该生物样品与有效量的权利要求1-30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31的药物组合物接触。

53. 权利要求40、44、45或48任一项的方法,其中所述含溴结构域蛋白为溴和超末端(BET)蛋白质。

54. 权利要求40、44、45或48任一项的方法,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)、含溴结构域蛋白4 (BRD4) 或溴结构域睾丸特异性蛋白质 (BRDT)。

55. 权利要求54所述的方法,其中所述含溴结构域蛋白为BRD4。

56. 权利要求40、44、45或48任一项的方法,其中所述含溴结构域蛋白为TBP (TATA框结合蛋白) - 相关的因子蛋白 (TAF)。

57. 权利要求40、44、45或48任一项的方法,其中所述含溴结构域蛋白为TAF1或TAF1L。

58. 权利要求40、44、45或48任一项的方法,其中所述含溴结构域蛋白为CREB-结合蛋白 (CBP)。

59. 权利要求40、44、45或48任一项的方法,其中所述含溴结构域蛋白为E1A结合蛋白 p300 (EP300)。

60. 权利要求33、35、37、39、43、46或47任一项的用途,其中所述含溴结构域蛋白是溴和超末端 (BET) 蛋白质。

61. 权利要求33、35、37、39、43、46或47任一项的用途,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)、含溴结构域蛋白4 (BRD4) 或溴结构域睾丸特异性蛋白质。

62. 权利要求33、35、37、39、43、46或47任一项的用途,其中所述含溴结构域蛋白为BRD4。

63. 权利要求33、35、37、39、43、46或47任一项的用途,其中所述含溴结构域蛋白为TBP (TATA框结合蛋白) - 相关的因子蛋白 (TAF)。

64. 权利要求33、35、37、39、43、46或47任一项的用途,其中所述含溴结构域蛋白为TAF1

或TAF1L。

65. 权利要求33、35、37、39、43、46或47任一项的用途，其中所述含溴结构域蛋白为CREB-结合蛋白(CBP)。

66. 权利要求33、35、37、39、43、46或47任一项的用途，其中所述含溴结构域蛋白为E1A结合蛋白p300(EP300)。

67. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为增殖性疾病。

68. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为癌症。

69. 权利要求33-37任一项的用途，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)。

70. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为白血病、淋巴瘤或多发性骨髓瘤。

71. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为良性赘生物。

72. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病与病理性血管发生相关。

73. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为炎性疾病。

74. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为心血管疾病。

75. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为自身免疫性疾病。

76. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为病毒感染。

77. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为纤维变性疾病。

78. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为神经病。

79. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为代谢疾病。

80. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为内分泌病。

81. 权利要求33-37任一项的用途，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。

82. 权利要求33-37任一项的用途，其中所述疾病为II型糖尿病或妊娠糖尿病。

83. 权利要求40、42、44、45、50或52-59任一项所述的方法，其中所述化合物同时结合含溴结构域蛋白的两种不同溴结构域。

84. 权利要求83所述的方法，其中所述化合物同时结合含溴结构域蛋白的溴结构域1(BD1)和溴结构域2(BD2)。

85. 权利要求83所述的方法，其中所述化合物同时结合含溴结构域蛋白4(BRD4)的溴结构域1(BD1)和溴结构域2(BD2)。

86. 权利要求33-37、41、43、45、49、51或60-82任一项的用途，其中所述化合物同时结合含溴结构域蛋白的两种不同溴结构域。

87. 权利要求86所述的用途，其中所述化合物同时结合含溴结构域蛋白的溴结构域1(BD1)和溴结构域2(BD2)。

88. 权利要求86所述的用途，其中所述化合物同时结合含溴结构域蛋白4(BRD4)的溴结构域1(BD1)和溴结构域2(BD2)。

89. 权利要求1-30中任一项的化合物,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31的药物组合物在制备用于治疗疾病或病症的药物中的用途。

二价溴结构域抑制剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C. §119(e) 要求2015年11月25日提交的美国临时专利申请U.S.S.N.62/259,797、2016年12月1日提交的U.S.S.N.62/261,703和2016年5月19日提交的U.S.S.N.62/338,968的优先权,将其各自在此引入作为参考。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明是在国立卫生研究院授予的授予号U01 HD076508的政府支持下完成的。政府对本发明享有一定的权利。

背景技术

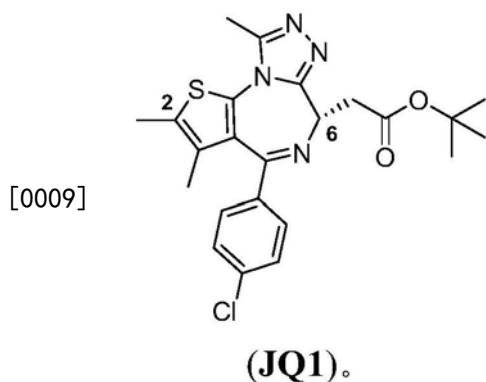
[0005] 细胞-细胞相互作用和信号转导通常取决于受体与其相应配体之间的多价相互作用(参见例如Mammen等人*Angewandte Chemie International Edition* 1998,37,2754-2794)。因为通常情况下碳水化合物(例如糖蛋白、糖脂、多糖或蛋白聚糖)与具有几个结合位点的凝集素结合,通过多价相互作用可将单个弱相互作用增强超过1,000倍,这种现象称为亲合力作用(参见,例如,Monsigny等,*Carbohydrate letters* 2000,4,35-52)。具有同源或异源结合基序的多价配体通过几种机制显示亲合力,例如与寡聚受体的相互作用、单体受体的寡聚化或增加结合配体的有效摩尔浓度(参见,例如,Kiessling等人*Current opinion in chemical biology* 2000,4,696-703)。此外,多价配体可表现出延长的停留时间(参见,例如,Ilendula等人*Science* 2015,347,779-784)。来自自然界的这些历史观察确立了多价配体发现的强有力的基本原理(参见例如Profit等,*Journal of the American Chemical Society* 1999,121,280-283)。

[0006] 转录或表观遗传复合物对染色质的分子识别通常由具有单一或多个“读取”结构域的蛋白介导,其在特定的翻译后修饰状态下结合组蛋白、DNA或转录因子。在转录激活的情况下,组蛋白乙酰转移酶的募集导致组蛋白和转录因子上赖氨酸残基的N-乙酰化(Kac)。局部超乙酰化导致随后招募具有乙酰基-赖氨酸识别结构域或溴结构域的共激活蛋白。溴结构域是 α 螺旋的反平行束,其通过具有相邻的保守天冬酰胺残基的疏水口袋识别单或二乙酰化肽(参见例如Filippakopoulos,P.&Knapp,S.*Nature reviews.Drug discovery* 2014,13,337-356)。人类溴结构域的BET(溴结构域和超末端结构域)家族是参与细胞周期进展、转录活化和延伸的转录共激活剂(参见,例如,Zeng,L.&Zhou,M.M.*FEBS letters* 2002,513,124-128;Smith,S.G.&Zhou,M.M.*ACS Chem Biol* 2015,doi:10.1021/acschembio.5b00831)。BET溴结构域(BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)是从主要调节转录因子到RNA聚合酶II的染色质依赖性信号转导的关键介质。特别是,BRD4已经作为癌症的治疗靶标出现,作为普遍的癌蛋白MYC的共激活蛋白(参见,例如,Zuber,J.等人*Nature* 2011,478,524-528;Delmore,J.E.等人*Cell* 2011,146,904-917)。此外,BRD4通过募集或激活正转录延伸因子(P-TEFb)和负调节子(HEXIM1和7SK snRNA)的置换来促进转录延伸(参见,例如,Yang,Z.等人*Molecular Cell* 2005,19,535-545;Krueger等人*PloS one* 2010,5,e12335)。

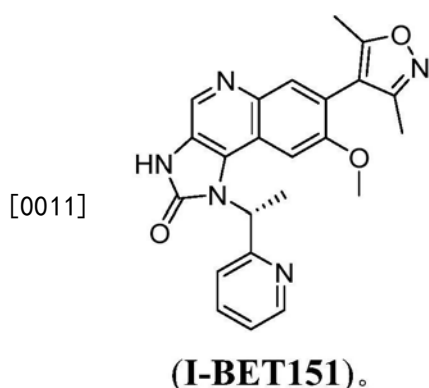
[0007] 近来,已经报道了化合物是溴结构域结合剂,例如国际PCT公开WO 2015/013635、

WO 2015/117083、WO 2015/117055、WO 2015/117053、WO 2015/117087、WO 2014/159392、WO 2014/195951、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,其每一个通过引用并入本文。此外,通过引用结合于此的日本专利申请公开JP 2008/156311公开了苯并咪唑衍生物,其是BRD2溴结构域结合剂并且已经发现可用于治疗病毒感染和抑制病毒复制。通过引用结合于此的国际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,其抑制可用作抗癌剂的乙酰化组蛋白和含溴结构域蛋白之间的结合。国际PCT公开WO 2011/054843(通过引用并入本文)建议抑制溴结构域与其同源乙酰化蛋白结合的化合物可用于治疗自身免疫疾病和炎症疾病。

[0008] 2010年报道了第一种直接作用的溴结构域拮抗剂JQ1(图1a)(参见例如Filippakopoulos等,Nature 2010,468,1067-1073;WO2011/143669)。JQ1是一种有效的BET选择性噻吩并-1,4-二氮杂环庚三烯,它通过甲基-三唑并部分与关键的天冬酰胺结合。JQ1已被证明是一种有价值的化学探针,用于机理和转化研究,在实体瘤和血液疾病的预测模型中提供药理靶标验证。JQ1的结构如下:



[0010] 最近,报道了异噻唑BET抑制剂I-BET151(参见,例如,Dawson,M.A.等人Nature 2011,478,529-533)。在生物化学和细胞分析中I-BET151表现出与JQ1相当的性能(参见例如图6)。I-BET151的结构如下:



[0012] 已经有超过八种BRD4拮抗剂作为癌症疗法进入人类临床研究(参见例如Tanaka,M.等,Pharmaceutical patent analyst 2015,4,261-284)。迄今为止,所有经过验证的BRD4拮抗剂都是以选择性或非选择性方式与溴结构域1(BD1)或溴结构域2(BD2)相互作用的单价抑制剂。串联BET溴结构域的重要性在机理上未得到解决(参见例如Schroder等,The Journal of biological chemistry 2012,287,1090-1099)。染色质结合主要受BD1的影响

(参见例如Baud, M.G.等Science 2014, 346, 638-641), 但是基因和化学基因组学研究鉴定了两个结构域在转录激活中的作用(参见, 例如, Picaud等人Proc Natl Acad Sci USA 2013, 110, 19754-19759, doi:10.1073/pnas.1310658110)。尽管在这方面取得了进展, 但仍需要另外有效和安全的溴结构域结合剂。鉴于含溴结构域蛋白包含多于一个感兴趣的配体结合位点, 因此靶向含溴结构域蛋白的多价配体具有极大治疗价值的潜力。

发明内容

[0013] 基因调控基本上由大分子的可逆非共价组装来控制。RNA聚合酶的信号转导需要更高度有序的蛋白质复合物, 其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调节。表观遗传识别物是结构上不同的蛋白质, 并且每个表观遗传识别物具有一个或多个进化保守的效应模块, 其识别蛋白质(例如组蛋白)或DNA的共价修饰。组蛋白尾部赖氨酸残基(Kac)的 ϵ -N-乙酰化与开放染色质结构和转录激活相关。乙酰基-赖氨酸的特定场景分子识别主要由溴结构域介导。

[0014] 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)的组分以及表观遗传记忆的决定子, 含溴结构域蛋白有重要的生物学意义。有含有总共57种不同的溴结构域的41种人类蛋白质。尽管大量序列不同, 但所有的溴结构域共享一个保守的折叠, 该折叠包括由确定底物特异性的不同环区(ZA与BC环)连接的四个 α 螺旋(α Z、 α A、 α B、 α C)的一种左旋束。具有肽底物的共晶体结构表明乙酰基-赖氨酸被中心疏水腔识别并且通过与存在于大多数溴结构域中的天冬酰胺残基连接的氢键得以锚定。溴结构域和超末端(BET)家族(例如BRD2、BRD3、BRD4以及BRDT)共享一种共同结构域构造以及一种更趋异的C端募集结构域, 该共同结构域构造包括表现高度的序列保守性的两个N端溴结构域。

[0015] 最近的研究建立了在癌中靶向BRD4的令人信服的理论。BRD4功能是推进细胞周期前进并且在培养的癌细胞系中其敲低促进了G1期阻滞。BRD4是转录延伸的重要介导子, 功能是招募正的转录延伸因子复合体(P-TEFb)。细胞周期蛋白依赖性激酶-9(P-TEFb的核心组分)是在慢性淋巴细胞白血病中经确证的靶点, 并且最近被联系到c-Myc依赖性转录。存在于BRD4中的溴结构域招募P-TEFb到有丝分裂染色体, 导致生长促进基因的表达增加。BRD4保持结合到在M/G1期间表达的基因的转录起始位点, 但是在细胞周期稍后表达的起始位点没有被发现。增殖细胞中BRD4的敲低已被证明是通过降低对于有丝分裂进展和存活而言重要的基因的表达水平导致G1期阻滞和凋亡。

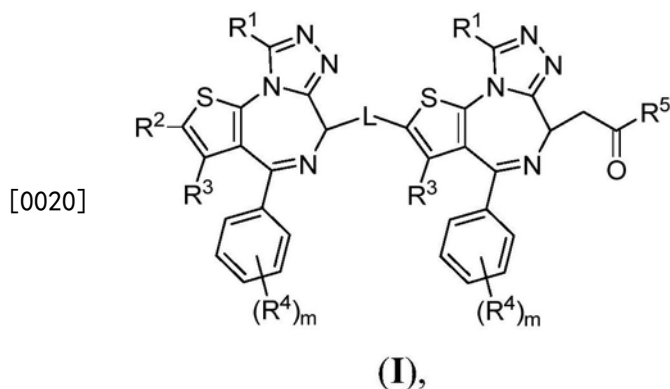
[0016] 重要的是, BRD4最近已经被鉴别为侵袭形式的人类鳞状细胞癌中再发t(15;19)染色体易位的一种组分。这样的易位表达BRD4的串联N端溴结构域为与睾丸中的核蛋白(NUT)蛋白的框内嵌合体, 遗传上地定义NUT中线癌(NMC)。在患者衍生的NMC细胞株中的功能性研究已经确认了BRD4-NUT癌蛋白在维持这种恶性肿瘤的特征性增殖优势以及分化区组上的必须作用。值得注意的是, BRD4-NUT基因表达的RNA沉默阻滞了增殖并且引起了细胞角蛋白表达明显增加的鳞状分化。溴结构域也可下调Myc和其它转录因子, 如白介素7受体(IL7R)。这些观察强调了含溴结构域蛋白的结合剂或抑制剂的实用性以及治疗潜力。

[0017] 一些含溴结构域的蛋白质(例如, BRD4)具有包含多于一个溴结构域的串联的溴结构域一级结构(例如, BRD4包含BD1和BD2)。本发明部分涉及BET溴结构域的二价抑制剂, 其

通过多价相互作用靶向含溴结构域蛋白。本文提供的二价抑制剂为特别有效的BET溴结构域的抑制剂,因此可用于治疗与含溴结构域蛋白相关的疾病或病症。

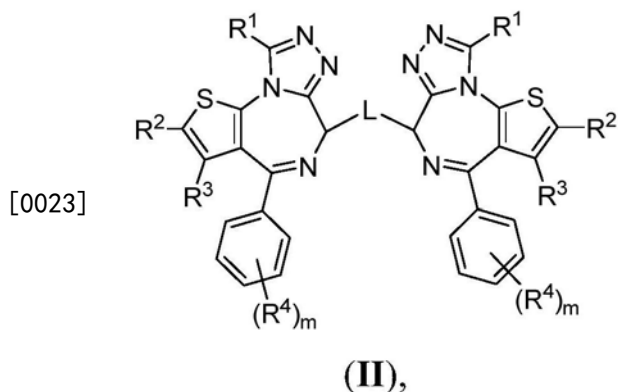
[0018] 在一方面,本发明提供式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)的化合物。本文所述的化合物为转录因子如含溴结构域蛋白(例如,BET蛋白)的结合剂。本发明化合物可用于男性避孕和治疗和/或预防宽范围疾病(例如,与溴结构域有关的疾病、与溴结构域的活性(例如,异常活性)有关的疾病、与含溴结构域蛋白有关的疾病和与含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性)有关的疾病)。可以通过本发明方法治疗和/或预防的疾病包括,但不限于,增殖性疾病(例如,癌症、良性肿瘤、病理性血管发生、炎性疾病和自身免疫性疾病)、心血管疾病、病毒感染、纤维化疾病、神经性疾病、代谢疾病、内分泌疾病和辐射中毒。本发明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。

[0019] 在一方面,本发明提供包含两种单体的同二聚体,其中所述两种单体独立地为JQ-1或其类似物(参见,例如,Filippakopoulos等人Nature 2010,468,1067-1073;WO 2011/143669)。在一些实施方案中,所述单体(即,JQ-1或其类似物)通过所述单体的2-和6-位连接(在本文称为(2+6)同二聚体)。例如,在一方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0021] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,其中L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵和m如本文所述。

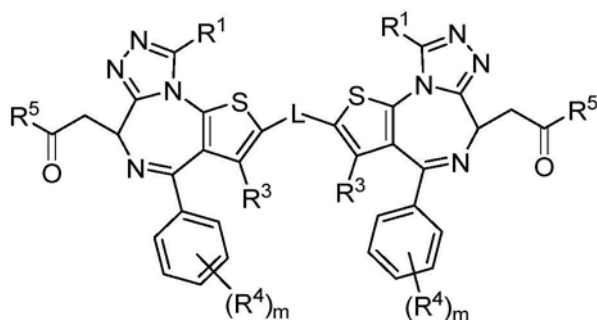
[0022] 在一些实施方案中,该JQ-1或JQ-1-样单体通过单体的6-位连接(在本文称为(6+6)同二聚体)。例如,在另一方面,本发明提供式(II)的化合物:



[0024] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,其中L、R¹、R²、R³、R⁴、和m如本文所述。

[0025] 在一些实施方案中,该JQ-1或JQ-1-样单体通过单体的2-位连接(在本文称为(2+2)同二聚体)。例如,在一些实施方案中,本发明提供式(III)的化合物:

[0026]

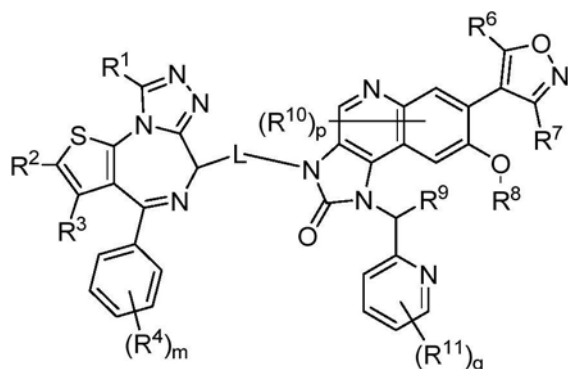


(III),

[0027] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药、其中L、R¹、R³、R⁴、R⁵、和m如本文所述。

[0028] 在另一方面，本发明提供包含两种单体的异质二聚体，其中一种单体为JQ-1或其类似物，且另一种单体为I-BET151 (参见，例如，Dawson, M.A. 等人 Nature 2011, 478, 529-533) 或其类似物。在一些实施方案中，所述单体通过JQ-1或JQ-1-样单体的6-位连接。例如，在一些实施方案中，本发明提供式 (IV) 的化合物：

[0029]

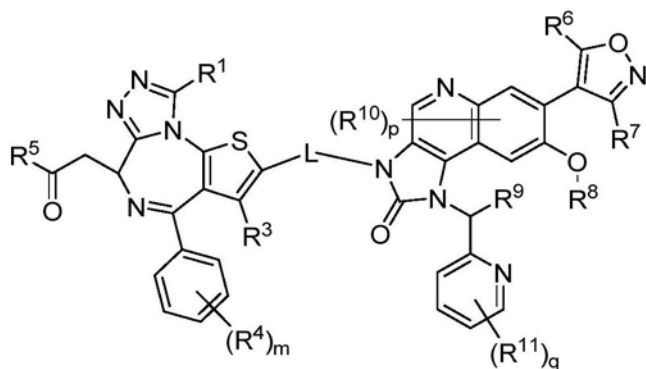


(IV),

[0030] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药，其中L、R¹、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、m、p和q如本文所述。

[0031] 在一些实施方案中，本发明的异质二聚体包含通过JQ-1或JQ-1-样单体的2-位连接的单体。因此，在另一方面，本发明提供式 (V) 的化合物：

[0032]



(V),

[0040] 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。

[0041] 本发明另一方面涉及在需要的受试者中治疗本文所述的疾病的方法。在一些实施方案中,在需要的受试者中治疗疾病的方法包括向受试者给药本文提供的化合物,或其盐、或其药物组合物。

[0042] 在另一方面,本发明提供在需要的受试者中预防本文所述的疾病的方法。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文提供的化合物,或其盐、或其药物组合物。

[0043] 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。所述疾病可为本文所述的任何疾病。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文提供的化合物,或其盐、或其药物组合物。

[0044] 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,其通过向受试者给药本文所述的化合物,或通过将感染病毒的细胞与本文所述的化合物接触。

[0045] 本发明的其他方面涉及一种在受试者或生物样品中杀死病毒(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,其通过向受试者给药本文所述的化合物,或将生物样品与本文所述的化合物接触。

[0046] 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)。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括将细胞与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0047] 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)。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括将生物样品与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0048] 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。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括将生物样品与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0049] 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。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文所述的化

合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括将生物样品与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0050] 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,该方法包括向受试者给药本文提供的化合物、或其盐、或其药物组合物,或将所述生物样品与本文提供的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0051] 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,该方法包括向受试者给药本文提供的化合物、或其盐、或其药物组合物,或将所述生物样品与本文提供的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0052] 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,该方法包括向受试者给药本文提供的化合物、或其盐、或其药物组合物,或将所述生物样品与本文提供的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0053] 本发明的方法可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。本发明的方法还可包括将生物样品(例如,细胞)与有效量的本发明化合物或药物组合物接触。本发明的方法也可包括将感染病毒的细胞与有效量的本发明化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中,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,所述其它药剂和本发明化合物或药物组合物的组合是协同的。

[0054] 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。

[0055] 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容器。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。

[0056] 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。

[0057] 本发明还提供本文提供的化合物和药物组合物在制备用于本文讨论的疾病的药物中的用途。

[0058] 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。

[0059] 定义

[0060] 化学定义

[0061] 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。

[0062] 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 Wilen, S.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。

[0063] 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。

[0064] 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。

[0065] 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。

[0066] 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。

[0067] 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 C_{1-10} 烷基(例如未取代的 C_{1-6} 烷基, 例如, $-\text{CH}_3$ (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

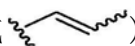
取代的异丁基(i-Bu))。在一些实施方案中,所述烷基基团为取代的 C_{1-10} 烷基(例如取代的 C_{1-6} 烷基,例如,- CF_3 、Bn)。

[0068] 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(“ C_{1-8} 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(“ C_{1-6} 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(“ C_{1-4} 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(“ C_{1-3} 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(“ C_{1-2} 卤代烷基”)。卤代烷基的实例包括- CF_3 、- CF_2CF_3 、

[0069] - $CF_2CF_2CF_3$ 、- CCl_3 、- $CFC1_2$ 、- CF_2Cl 等。

[0070] 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、4、5、6、7、8、9、或10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 C_{1-10} 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 C_{1-9} 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 C_{1-8} 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 C_{1-7} 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 C_{1-6} 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 C_{1-5} 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 C_{1-4} 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 C_{1-3} 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 C_{1-2} 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 C_1 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 C_{2-6} 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 C_{1-10} 烷基。在一些实施方案中,杂烷基为取代的杂 C_{1-10} 烷基。

[0071] 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(“ C_{2-9} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“ C_{2-8} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“ C_{2-7} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“ C_{2-6} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“ C_{2-5} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“ C_{2-4} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“ C_{2-3} 烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“ C_2 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)。 C_{2-4} 烯基的实例包括乙烯基(C_2)、1-丙烯基(C_3)、2-丙烯基(C_3)、1-丁烯基(C_4)、2-丁烯基(C_4)、丁二烯基(C_4)等。 C_{2-6} 烯基的实例包括上述 C_{2-4} 烯基以及戊烯基(C_5)、戊二烯基(C_5)、己烯基(C_6)等。烯基的其它实例包括庚烯基(C_7)、辛烯基(C_8)、辛三烯基(C_8)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 C_{2-10} 烯基。在

一些实施方案中,烯基为取代的 C_{2-10} 烯基。在烯基中,立体化学未指定的 $C=C$ 双键(例如, $-CH=CHCH_3$ 或)可为(E)-或(Z)-双键。

[0072] 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 C_{2-10} 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 C_{2-9} 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 C_{2-8} 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 C_{2-7} 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 C_{2-6} 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 C_{2-5} 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 C_{2-4} 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 C_{2-3} 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 C_{2-6} 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 C_{2-10} 烯基。在一些实施方案中,杂烯基为取代的杂 C_{2-10} 烯基。

[0073] 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个叁键)(“ C_{2-10} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-9个碳原子(“ C_{2-9} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-8个碳原子(“ C_{2-8} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-7个碳原子(“ C_{2-7} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-6个碳原子(“ C_{2-6} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-5个碳原子(“ C_{2-5} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-4个碳原子(“ C_{2-4} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2-3个碳原子(“ C_{2-3} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2个碳原子(“ C_2 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)。 C_{2-4} 炔基的实例包括,但不限于,乙炔基(C_2)、1-丙炔基(C_3)、2-丙炔基(C_3)、1-丁炔基(C_4)、2-丁炔基(C_4)等。 C_{2-6} 炔基的实例包括上述 C_{2-4} 炔基以及戊炔基(C_5)、己炔基(C_6)等。炔基的其他实例包括庚炔基(C_7)、辛炔基(C_8)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 C_{2-10} 炔基。在一些实施方案中,所述炔基是取代的 C_{2-10} 炔基。

[0074] 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 C_{2-10} 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 C_{2-9} 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 C_{2-8} 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 C_{2-7} 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 C_{2-6} 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 C_{2-5} 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 C_{2-4} 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 C_{2-3} 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 C_{2-6} 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 C_{2-10} 炔基。在一些实施方案中,杂炔基为取代的杂 C_{2-10} 炔基。

[0075] 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(“ C_{3-14} 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(“ C_{3-10} 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-8个环碳原子(“ C_{3-8} 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-7个环碳原子(“ C_{3-7} 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有3-6个环碳原子(“ C_{3-6} 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有4-6个环碳原子(“ C_{4-6} 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-6个环碳原子(“ C_{5-6} 碳环基”)。在一些实施方案中,碳环基具有5-10个环碳原子(“ C_{5-10} 碳环基”)。示例性的 C_{3-6} 碳环基包括,但不限于,环丙基(C_3)、环丙烯基(C_3)、环丁基(C_4)、环丁烯基(C_4)、环戊基(C_5)、环戊烯基(C_5)、环己基(C_6)、环己烯基(C_6)、环己二烯基(C_6)等。示例性的 C_{3-8} 碳环基包括,但不限于,上述 C_{3-6} 碳环基以及环庚基(C_7)、环庚烯基(C_7)、环庚二烯基(C_7)、环庚三烯基(C_7)、环辛基(C_8)、环辛烯基(C_8)、二环[2.2.1]庚基(C_7)、二环[2.2.2]辛基(C_8)等。示例性的 C_{3-10} 碳环基包括,但不限于,上述 C_{3-8} 碳环基以及环壬基(C_9)、环壬烯基(C_9)、环癸基(C_{10})、环癸烯基(C_{10})、八氢-1H-茚基(C_9)、十氢萘基(C_{10})、螺[4.5]癸基(C_{10})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-碳双键或叁键。“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 C_{3-14} 碳环基。在一些实施方案中,所述碳环基是取代的 C_{3-14} 碳环基。

[0076] 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(“ C_{3-14} 环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至10个环碳原子(“ C_{3-10} 环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至8个环碳原子(“ C_{3-8} 环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有3至6个环碳原子(“ C_{3-6} 环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有4至6个环碳原子(“ C_{4-6} 环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至6个环碳原子(“ C_{5-6} 环烷基”)。在一些实施方案中,环烷基具有5至10个环碳原子(“ C_{5-10} 环烷基”)。 C_{5-6} 环烷基的实例包括环戊基(C_5)和环己基(C_6)。 C_{3-6} 环烷基的实例包括上述 C_{5-6} 环烷基以及环丙基(C_3)和环丁基(C_4)。 C_{3-8} 环烷基的实例包括上述 C_{3-6} 环烷基以及环庚基(C_7)和环辛基(C_8)。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 C_{3-14} 环烷基。在一些实施方案中,所述环烷基为取代的 C_{3-14} 环烷基。

[0077] 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-碳双键或叁键。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。

[0078] 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。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2个杂原子的示例性的6元杂环基包括,但不限于,三嗪基(triazinanyl)。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、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、二氢吲哚基、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、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。

[0079] 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。

[0080] 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、咪唑基等),所述连接点可在任一环上,即,在含杂原子的环上(例如,2-咪唑基)或在不含杂原子的环上(例如,5-咪唑基)。

[0081] 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。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,吡啶基、异吡啶基、吡唑基、苯并三唑基、苯并噻吩基、异苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并异呋喃基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、苯并噁二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、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、呋唑基、吡啶基、吩噻嗪基、吩噁嗪基和吩嗪基。

[0082] “芳烷基”是指“烷基”的子集且是指被芳基基团取代的烷基,其中所述连接点在烷基部分上(即,-烷基-芳基)。在一些实施方案中,芳烷基为-C₁₋₁₀烷基-芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-C₁₋₆烷基-芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-C₁₋₃烷基-芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-CH₂CH₂-芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-CH₂-芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-烷基-C₆₋₁₄芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-烷基-C₆芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-C₁₋₁₀烷基-C₆芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-C₁₋₆烷基-C₆芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-C₁₋₃烷基-C₆芳基。例如,在一些实施方案中,芳烷基为-CH₂CH₂-C₆芳基。在一些实施方案中,芳烷基为-CH₂-C₆芳基(例如,-CH₂-苯基)。

[0083] “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(即,-烷基-杂芳基)。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-C₁₋₁₀烷基-杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-C₁₋₆烷基-杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-C₁₋₃烷基-杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-CH₂-杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-烷基-杂芳基,其中杂芳基基团为5-至14-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-烷基-杂芳基,其中杂芳基基团为5-至6-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-烷基-杂芳基,其中杂芳基基团为5-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-C₁₋₁₀烷基-杂芳基,其中杂芳基基团为5-至6-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-C₁₋₆烷基-杂芳基,其中杂芳基基团为5-至6-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-C₁₋₃烷基-杂芳基,其中杂芳基基团为5-至6-元杂芳基。在一些实施方案中,杂芳基烷基为-CH₂-杂芳基,其中杂芳基基团为5-至6-元杂芳基。

[0084] “碳环基烷基”为“烷基”的子集且是指被碳环基基团取代的烷基,其中所述连接点在烷基部分上(即,-烷基-碳环基)。在一些实施方案中,碳环基烷基为-C₁₋₁₀烷基-碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-C₁₋₆烷基-碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-C₁₋₃烷基-碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-CH₂-碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-烷基-C₃₋₁₄碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-烷基-C₃₋₆碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-C₁₋₁₀烷基-C₃₋₆碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-C₁₋₆烷基-C₃₋₆碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-C₁₋₃烷基-C₃₋₆碳环基。在一些实施方案中,碳环基烷基为-CH₂-C₃₋₆碳环基。

[0085] “杂环基烷基”为“烷基”的子集且是指被碳环基基团取代的烷基,其中所述连接点在烷基部分上(即,-烷基-杂环基)。在一些实施方案中,杂环基烷基为-C₁₋₁₀烷基-杂环基。

在一些实施方案中,杂环基烷基为-C₁₋₆烷基-杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-C₁₋₃烷基-杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-CH₂CH₂-杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-CH₂-杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-烷基-杂环基,其中所述杂环基为3-至14-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-烷基-杂环基,其中所述杂环基为3-至6-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-烷基-杂环基,其中所述杂环基为5-至10-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-烷基-杂环基,其中所述杂环基为5-至6-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-烷基-杂环基,其中所述杂环基为5-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-C₁₋₁₀烷基-杂环基,其中所述杂环基为3-至6-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-C₁₋₆烷基-杂环基,其中所述杂环基为3-至6-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-C₁₋₃烷基-杂环基,其中所述杂环基为3-至6-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-CH₂CH₂CH₂-杂环基,其中所述杂环基为3-至6-元杂环基。在一些实施方案中,杂环基烷基为-CH₂-杂环基,其中所述杂环基为3-至6-元杂环基。

[0086] 术语“不饱和键”是指双键或叁键。

[0087] 术语“不饱和”或“部分不饱和”是指包含至少一个双键或叁键的部分。

[0088] 术语“饱和的”是指不包含双键或叁键的部分,即,该部分仅包含单键。

[0089] 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。

[0090] 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。

[0091] 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})₃X⁻、-P(OR^{cc})₃X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃X⁻、-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取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团；其中X⁻为抗衡离子；

[0092] 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}；

[0093] 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取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团；

[0094] 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取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团；其中X⁻为抗衡离子；

[0095] 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取代有0、1、2、3、4或5个R^{dd}基团；

[0096] 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})₃X⁻、-N(OR^{ee})R^{ff}、-SH、-SR^{ee}、-SSR^{ee}、-C(=O)R^{ee}、-CO₂H、-CO₂R^{ee}、-OC(=O)R^{ee}、-OCO₂R^{ee}、-C(=O)N(R^{ff})₂、-OC(=O)N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=O)R^{ee}、-NR^{ff}CO₂R^{ee}、-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂、-C(=NR^{ff})OR^{ee}、-OC(=NR^{ff})R^{ee}、-OC(=NR^{ff})OR^{ee}、-C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂、-NR^{ff}SO₂R^{ee}、-SO₂N(R^{ff})₂、-SO₂R^{ee}、-SO₂OR^{ee}、-OSO₂R^{ee}、-S(=O)R^{ee}、-Si(R^{ee})₃、-OSi(R^{ee})₃、-C(=S)N(R^{ff})₂、-C(=O)SR^{ee}、-C(=S)SR^{ee}、-SC(=S)SR^{ee}、-P(=O)(OR^{ee})₂、-P(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(R^{ee})₂、-OP(=O)(OR^{ee})₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆全卤代烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基、杂C₁₋₆烷基、杂C₂₋₆烯基、杂C₂₋₆炔基、C₃₋₁₀碳环基、3-10元杂环基、C₆₋₁₀芳基、5-10元杂芳基，其中各个烷基、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^{gg} 基团,或两个孪位 R^{dd} 取代基可连接以形成=O或=S;其中X⁻为抗衡离子;

[0097] 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取代有0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团;

[0098] 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取代有0、1、2、3、4或5个 R^{gg} 基团;

[0099] R^{gg} 在每种情况下独立地为卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、

[0100] -SO₃H、-OH、-OC(C_{1-6} 烷基)、-ON(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)₂、-N(C_{1-6} 烷基)₃⁺X⁻、-NH(C_{1-6} 烷基)₂⁺X⁻、-NH₂(C_{1-6} 烷基)⁺X⁻、-NH₃⁺X⁻、-N(OC(C_{1-6} 烷基)(C_{1-6} 烷基)、-N(OH)(C_{1-6} 烷基)、-NH(OH)、-SH、-SC(C_{1-6} 烷基)、-SS(C_{1-6} 烷基)、-C(=O)(C_{1-6} 烷基)、-CO₂H、-CO₂(C_{1-6} 烷基)、-OC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-OCO₂(C_{1-6} 烷基)、-C(=O)NH₂、-C(=O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-OC(=O)NH(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)(C_{1-6} 烷基)、-N(C_{1-6} 烷基)C(=O)(C_{1-6} 烷基)、-NHCO₂(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC(=O)NH(C_{1-6} 烷基)、-NHC(=O)NH₂、-C(=NH)O(C_{1-6} 烷基)、-OC(=NH)(C_{1-6} 烷基)、-OC(=NH)OC(C_{1-6} 烷基)、-C(=NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-C(=NH)NH(C_{1-6} 烷基)、-C(=NH)NH₂、-OC(=NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-OC(NH)NH(C_{1-6} 烷基)、-OC(NH)NH₂、-NHC(NH)N(C_{1-6} 烷基)₂、-NHC(=NH)NH₂、-NHSO₂(C_{1-6} 烷基)、-SO₂N(C_{1-6} 烷基)₂、-SO₂NH(C_{1-6} 烷基)、-SO₂NH₂、-SO₂ C_{1-6} 烷基、-SO₂OC(C_{1-6} 烷基)、-OSO₂ C_{1-6} 烷基、-SOC(C_{1-6} 烷基)、-Si(C_{1-6} 烷基)₃、-OSi(C_{1-6} 烷基)₃、-C(=S)N(C_{1-6} 烷基)₂、C(=S)NH(C_{1-6} 烷基)、C(=S)NH₂、-C(=O)S(C_{1-6} 烷基)、-C(=S)SC(C_{1-6} 烷基)、-SC(=S)SC(C_{1-6} 烷基)、-P(=O)(OC(C_{1-6} 烷基)₂、-P(=O)(C_{1-6} 烷基)₂、-OP(=O)(C_{1-6} 烷基)₂、-OP(=O)(OC(C_{1-6} 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=O或=S;其中X⁻为抗衡离子。

[0101] 术语“卤”或“卤素”是指氟(fluoro、-F)、氯(chloro、-Cl)、溴(bromo、-Br)或碘(iodo、-I)。

[0102] 术语“羟基”或“羟”是指基团-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:-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-OC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{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}、-OSO₂R^{aa}、-OSi(R^{aa})₃、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂和-OP(=O)(N(R^{bb}))₂,其中X⁻、R^{aa}、R^{bb}和R^{cc}如本文所定义。

[0103] 术语“氨基”是指基团-NH₂。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。

[0104] 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。

[0105] 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。

[0106] 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。

[0107] 术语“磺酰基”是指选自 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 和 $-\text{SO}_2\text{OR}^{\text{aa}}$ 的基团,其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文所定义。

[0108] 术语“亚磺酰基”是指基团 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$,其中 R^{aa} 如本文定义。

[0109] 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(thiooxy)、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)。

[0110] 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。

[0111] 术语“氧代”是指基团 $=\text{O}$,且术语“硫代”是指基团 $=\text{S}$ 。

[0112] 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、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}$

$(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)N(R^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 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。

[0113] 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, $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} 烷基(例如,芳烷基、杂芳烷基)、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、杂 C_{1-10} 烷基、杂 C_{2-10} 烯基、杂 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 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。

[0114] 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。

[0115] 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-苄

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-苯并异噻唑基甲基酯、氨基甲酸2-(三氟甲基)-6-色酮基甲基酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄基酯、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、氨基甲酸苄基(邻硝基苄基)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-呋喃基甲基酯、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(对甲氧基苯偶氮基)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-(3,5-二甲氧基苄基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(对苯偶氮基苄基)乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-苄基乙基酯、氨基甲酸1-甲基-1-(4-吡啶基)乙基酯、氨基甲酸苄基酯、氨基甲酸对(苯偶氮基)苄基酯、氨基甲酸2,4,6-三-叔丁基苄基酯、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。

[0116] 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)、苄磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苄磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苄磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苄磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苄磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苄磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苄磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苄磺酰胺(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)苄磺酰胺(DNMBS)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺、和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0117] 其它氮保护基包括,但不限于,吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、N'-对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、N'-苄基氨基硫代酰基衍生物、N-苯甲酰基苄基丙氨酰基衍生物、N-乙酰基蛋氨酸衍生物、4,5-二苯基-3-噁唑啉-2-酮、N-邻苯二甲酰亚胺、N-二硫代琥珀酰亚胺(Dts)、N-2,3-二苯基马来酰亚胺、N-2,5-二甲基吡咯、N-1,1,4,4-四甲基二甲硅烷基氮杂环戊烷加合物(STABASE)、5-取代的1,3-二甲基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、5-取代的1,3-二苄基-1,3,5-三氮杂环己-2-酮、1-取代的3,5-二硝基-4-吡啶酮、N-甲基胺、N-烯丙基胺、N-[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲基胺(SEM)、N-3-乙酰氧基丙基胺、N-(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯烷-3-基)胺、季铵盐、N-苄基胺、N-二(4-甲氧基苄基)甲基胺、N-5-二苯并环庚基胺、N-三苯基甲基胺(Tr)、N-[(4-甲氧基苄基)二苯基甲基]胺(MMTr)、N-9-苄基苄基胺(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-二苄基亚甲基胺、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-羟基苄基)苄基亚甲

基胺、N-亚环己基胺、N-(5,5-二甲基-3-氧代-1-环己烯基)胺、N-硼烷衍生物、N-二苯基硼酸衍生物、N-[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)。

[0118] 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。

[0119] 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(tetrahydrothiofuranlyl)、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、对氯苯基、对甲氧基苯基、2,4-二硝基苯基、苄基(Bn)、对甲氧基苄基、3,4-二甲氧基苄基、邻硝基苄基、对硝基苄基、对卤代苄基、2,6-二氯苄基、对氰基苄基、对苯基苄基、2-吡啶甲基、4-吡啶甲基、3-甲基-2-吡啶甲基N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基二苯甲基、5-二苯环庚基(dibenzosuberonyl)、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

苯基甲氧基乙酸酯、苯氧基乙酸酯、对氯苯氧基乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-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-芴基甲基碳酸酯(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)。

[0120] 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。

[0121] “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 $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$)。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。

[0122] 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,Mar^ch 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, $-\text{OC}(=\text{O})\text{SR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 和 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文所定义)。

[0123] 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)。

[0124] “非氢基团”是指针对不为氢的特定变量定义的任何基团。

[0125] “非氢原子”是指不为氢的任何原子。

[0126] 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。

[0127] 其它定义

[0128] 以下定义为在本申请使用的更通常的术语。

[0129] 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。

[0130] 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 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4^-$ 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。

[0131] 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。

[0132] 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($R \cdot 6H_2O$))。

[0133] 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。

[0134] 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”。

[0135] 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”。

[0136] 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。

[0137] 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,例如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 C_1 - C_8 烷基、 C_2 - C_8 烯基、 C_2 - C_8 炔基、芳基、 C_7 - C_{12} 取代的芳基和 C_7 - C_{12} 芳基烷基酯可为优选的。

[0138] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0139] 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。

[0140] 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)。

[0141] 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)。

[0142] 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)。

[0143] “激酶”为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、Slub、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SRC、SRM、SRPK1、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STK33ps、STLK3、STLK5、STLK6、STLK6ps1、STLK6-rs、SuRTK106、SYK、TAK1、TA01、TA02、TA03、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。

[0144] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0145] 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。

[0146] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”在此可互换使用。

[0147] 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。

[0148] 术语“施用”、“给予”或“给药”是指植入、吸收、摄入、注射、吸入、或以其他方式向受试者引入本申请所述的化合物,或其组合物。

[0149] 术语“病症”、“疾病”和“障碍”可互换使用。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 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。

[0153] 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。

[0154] 术语“协同”或“协同作用”是当两个或更多不同的药剂共同作用时与任何一个药剂单独作用的效果相比产生增强的结果的现象。例如，与在不存在另一种化合物的情况下施用的每种化合物所观察到的生物效应相比，当两种化合物的共施用导致生物效应增强时，实现了“协同效应”。

[0155] 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。

[0156] 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）。

[0157] 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。

[0158] “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。

[0159] 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。

[0160] 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”。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。

[0161] 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，蕁样肉芽肿病、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)。

[0162] 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性病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、宿主抗移植物排斥反应、阑尾炎、动脉炎、眼睑炎、细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮肌炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、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。

[0163] “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、皮肌炎/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。

[0164] 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

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;巴滕病;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;遗传病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;闭锁综合症;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;小头畸型;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。

[0165] 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。

[0166] 附图简述

[0167] 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。

[0168] 图1a-1d.二价BET家族溴结构域抑制剂的合理设计。图1a显示了原型BET家族溴结构域抑制剂JQ1的结构和活性。图1b显示了具有JQ1(pdb

[0169] 3MXF)的BRD4(1)的晶体结构。JQ1通过其乙酰基-赖氨酸模拟的三唑部分与BRD4(1)结合并且在噻吩的2位和二氮杂环庚三烯的6位具有溶剂暴露的区域,其可以进行化学修饰(箭头所示)。图1c显示了人BRD4的一级结构。域结构说明了通过C6和C2位置连接的二聚体JQ1类似物以分子内和/或分子间方式桥接两个溴结构域的可能性。图1d显示了二聚体JQ1分子的一般化学结构和设计。标明了二氮杂环庚三烯6位和噻吩2位的连接位点。

[0170] 图2a-2b.同二聚体二价抑制剂。图2a显示(6+6)同二聚体不增加生化或细胞活性。图2b显示(2+2)同二聚体对BRD4(1)显示出20倍改善的抑制活性,但是这不转化为细胞活性。AlphaScreen™和细胞数据点分别代表至少2或4次重复±SD。

[0171] 图3a-3e.异二聚体二价抑制剂和活性优化。图3a和3b显示异二聚体二价抑制剂的

一般化学结构,其中(a)连接基长度和(b)立体化学均发生变化。图3c显示与原型BRD4抑制剂JQ1或I-BET151(粗体)相比,生化(BRD4(1)FP, BRD4(1)AlphaScreenTM, BRDT(1)AlphaScreenTM)和细胞(MV4;11, NMC797)测定中二聚体化合物活性的热图(IC₅₀)。所有生化和细胞数据分别代表至少2或4次重复。图3d显示说明不同(6+2)-PEG1非对映异构体之间效力差异的IC₅₀曲线。图3e显示异二聚体化合物的效力由Bromoscan证实并且显示对溴结构域1、2、串联溴结构域构建体和全长BRD4的活性增加。生化和细胞数据点分别代表至少2或4次重复±SD。

[0172] 图4a-4d. 二价抑制剂的生物化学和物理化学性质。图4a显示尺寸排阻色谱显示异二聚体化合物(6S+2S)-PEG1以1:2比率添加时将BRD4(1)完全转变为二聚体状态,而过量的(6R+2R)-PEG1或JQ1未能转移单体峰。图4b显示了等温滴定量热法数据,其显示以1:2比率结合至BRD4(1)的(6S+2S)-PEG1,指示了二聚化,而JQ1以1:1比例结合。图4c显示用指定浓度的(6S+2S)-PEG1或JQ1处理MV4;11细胞2小时后BRD4、MYC和肌动蛋白的免疫印迹。图4d显示了在指定的时间点用10nM的(6S+2S)-PEG1处理MV4;11细胞后BRD4、MYC、HEXIM1和肌动蛋白的免疫印迹。

[0173] 图5a-5g. 双-BET溴结构域抑制的动力学和抗肿瘤优势。图5a显示了MT1的化学结构。图5b显示MT1的BRD4(1)生化和MV4;11和NMC797细胞活性。生化和细胞数据点分别代表至少2或4个重复±SD。图5c显示通过AlphaScreenTM MT1诱导重组BRD4(1)的二聚化;三次的平均值±SD;标准化为二甲基亚砜载体。图5d显示了与两种BRD4(2)单体结合的MT1的共晶结构。图5e显示了说明其中在两种溴结构域单体之间MT1结合的疏水口袋的共晶体结构。图5f显示在指定时间来自用100nM MT1处理的MV4;11细胞的BRD4、PARP-裂解、裂解的半胱天冬酶3、MYC、HEXIM1的肌动蛋白的免疫印迹。图5g显示通过膜联蛋白-V和碘化丙啶染色和流式细胞术分析分析,用MT1、JQ1或DMSO处理24小时后的早期和晚期凋亡和健康MV4;11细胞的百分比。误差条代表三个生物学重复的SD。

[0174] 图6a-6b. (S)-和(R)-JQ1和I-BET151的活性。图6a显示JQ1和I-BET151的S和R对映异构体的化学表示。图6b显示了JQ1和I-BET151的S和R对映异构体的生物化学和细胞活性。生物化学和细胞数据点分别代表至少2或4次重复±SD。

[0175] 图7a-7b. (6+2)-PEG类似物的SAR。图7a显示具有不同连接基长度(n)的(6+2)-PEG类似物的化学表示。图7b显示(6+2)-PEG类似物的SAR性质,包括分子量(MW)、分配系数的对数(cLogP)、总极性表面积(tPSA)以及生物化学和细胞效力。

[0176] 图8a-8f. I-BET151和JQ1的异二聚体和同二聚体的SAR。图8a、8c和8e显示具有不同连接基长度(n)的I-BET151和JQ1的异二聚体和同二聚体的化学表示。图8b、8d和8f显示I-BET151和JQ1的异二聚体和同二聚体的SAR性质,包括分子量(MW)、分配系数的对数(cLogP)、总极性表面积(tPSA)以及生物化学和细胞效力。

[0177] 图9a-9b. 二价抑制剂的盒式(Cassette)PK特性。图9a和9b显示小鼠5-合-1盒PK的PK参数。对CD1小鼠静脉内施用5种化合物(1mg/kg)(n=3)。

[0178] 图10a-10b. 二价抑制剂的单独PK特性。图10a显示了小鼠单个PK的PK参数。(6S+2S)-PEG0(50mg/kg)腹膜内给药于CD1小鼠(n=3)。图10b显示了小鼠单个PK的PK参数。(6S+6S)-PEG7(50mg/kg)腹膜内给药于CD1小鼠(n=3)。

[0179] 图11显示了通过流式细胞术MT1相对于JQ1的细胞凋亡优势。通过膜联蛋白-V和碘

化丙啶染色和流式细胞分析,用MT1、JQ1或DMSO处理24小时后的早期和晚期凋亡和健康MV4;11细胞的百分比,并显示为原始等高线图。显示了这里和在图5g中使用的门控。百分比显示为三个生物学重复的平均值 $\pm$ SD。

[0180] 图12显示对BET家族溴结构域而言异二聚化化合物的增加的效力。

[0181] 图13a-13e. 双-BET溴结构域体内抑制的功效。图13a显示在散播性异种移植模型中在初始白血病细胞注射MV4;11细胞后第7天至第21天用44.2 μ mol/kg (n=8)、22.1 μ mol/kg (n=9)的MT1,44.2 μ mol/kg (n=8)的JQ1或载体 (n=8) 处理的小鼠的腔辐射 (luminal radiance) (平均值 $\pm$ SEM)。图13b显示了来自 (图13a) 中小鼠的冲洗的骨髓中mCherry+白血病细胞的百分比 (平均值 $\pm$ SEM)。图13c显示了在治疗之前 (第11天) 和之后 (第45天) 三个代表性笼子的腔辐射的图像。在散播性异种移植模型中在初始白血病细胞注射MV4;11细胞后第17-28天和第31-35天每天一次以44.2 μ mol/kg施用MT1 (n=11)、JQ1 (n=11) 或载体 (n=11)。图13d显示来自 (图13c) 的MT1、JQ1或载体处理的小鼠的腔辐射 (平均值 $\pm$ SEM)。图13e显示来自 (图13c) 的MT1、JQ1和载体处理的小鼠的Kaplan-Meier存活概要图。ns=不显著,*P=0.01至0.05,**P=0.001至0.01,***P=0.0001至0.001,****P<0.0001。(Kaplan-Meier:Mantel-Cox检验。所有其他比较:未配对的双尾Welch's t检验,多重比较没有校正)。

[0182] 图14显示异二聚体二价抑制剂(6S+2S)-PEG1-醚的生物学数据。

[0183] 图15显示MT1对一组人类重组配体和离子受体表现出有限的活性。使用已建立并广泛使用的商业测试 (ExpresSProfile; CEREP, 巴黎, 法国) 针对55个配体受体、离子通道和转运蛋白的组来筛选MT1 (1 μ M)。描述了MT1与所示受体、离子通道和转运蛋白的激动剂 (灰色条) 和拮抗剂 (黑色条) 的竞争性结合。地西洋与中心苯并二氮杂环庚三烯受体的竞争性结合由标签“苯并二氮杂环庚三烯 (中心)”指示。误差条代表源自平均值的两个独立测量值的范围。图20提供了完整的数据。

[0184] 图16显示BRD4 (1) 二聚化 α 。将差异标记的 (His和GST) BRD4 (1) 构建体在药物存在下培养,然后将谷胱甘肽供体和镍受体AlphaScreenTM珠粒添加到溶液中并监测发光以确定化合物介导的二聚化。数据点一式三份,且代表均值 $\pm$ SD。

[0185] 图17a-17c. MT1与BRD4 (2) 的共晶结构。图17a显示了MT1周围的无偏电子密度图。图17b和17c显示JQ1/BRD4 (1) (PDB:3MXF, 灰色) 的单结合模式与在两个BRD4 (2) (黄色) 结晶单元的每个结合口袋中的MT1的双结合模式之间的叠加。

[0186] 图18显示JQ1和MT1的CETSA。用JQ1、MT1或DMSO处理细胞,然后进行热休克以使蛋白质变性和聚集。将细胞裂解,通过离心澄清,并通过SDS-PAGE和免疫印迹,以技术一式三份来分析上清液中的稳定化蛋白质。

[0187] 图19显示MT1的耐受性和毒性。在播散性白血病的异种移植模型 (MV4;11) 中,用载体 (n=11)、JQ1 (n=11) 或MT1 (n=11) 以44 μ mol/kg处理小鼠所示天数。在指定的时间点称量小鼠。数据点代表平均值 $\pm$ SD。

[0188] 图20显示了纯化的蛋白质凝胶。在该研究中使用的2 μ g的每种重组蛋白在SDS-PAGE凝胶上运行,然后用考马斯蓝染色进行染色。箭头表示主要期望的蛋白质带。

[0189] 图21显示针对一组人类重组配体和离子受体 (ExpresSProfile; CEREP, 法国巴黎) 进行的MT1结合研究的总结。

[0190] 图22显示数据采集和细化统计(分子置换)。

[0191] 图23显示了用于制备MT1的示例性合成方案。

[0192] 一些实施方案的详述

[0193] 本发明提供式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)的化合物,其结合溴结构域和/或含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本文所述的化合物为JQ-1或JQ-1类似物的同二聚体(例如,式(I)、(II)和(III)的化合物。在一些实施方案中,所述化合物为I-BET151或其类似物的同二聚体(例如,式(VI)的化合物。在其它实施方案中,本文所述的化合物为包含JQ-1或JQ-1-样单体和I-BET151或I-BET151-样单体的异质二聚体(例如,式(IV)和(V)的化合物。在一些实施方案中,本文所述的化合物结合溴结构域(例如,含溴结构域蛋白的溴结构域)。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和第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰化赖氨酸残基之间的相互作用。在一些实施方案中,本文所述的化合物同时结合单一蛋白质的两个不同位点。例如,本文所述的化合物可同时结合BRD4的BD1和BD2。在一些实施方案中,本文提供的化合物同时结合BRD2的BD1和BD2。在一些实施方案中,本文提供的化合物同时结合BRD3的BD1和BD2。在一些实施方案中,本文提供的化合物同时结合BRDT的BD1和BD2。

[0194] 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。

[0195] 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。

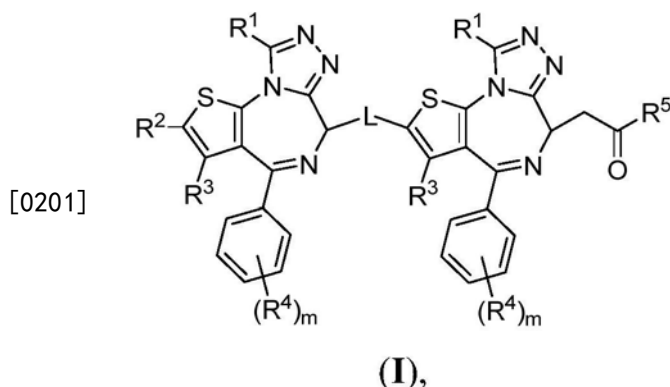
[0196] 所述化合物、药物组合物、方法、用途和试剂盒还可以用于男性避孕和用于抑制和/或治疗病毒感染(例如,通过抑制病毒的复制、通过杀死病毒)。

[0197] 化合物

[0198] 在一方面,本发明提供可用作溴结构域抑制剂的新的化合物。在一些实施方案中,本文提供的化合物为JQ-1或其类似物的同二聚体(例如,式(I)、(II)和(III)的化合物)。在一些实施方案中,所述化合物为I-BET151或其类似物的同二聚体(例如,式(VI)的化合物)。在其它实施方案中,本文所述的化合物为包含JQ-1或JQ-1-样单体和I-BET151或I-BET151-样单体的异质二聚体(例如,式(IV)和(V)的化合物)。对于本文提供的任何化合物,连接所述两种单体的连接基可为任何包含1-40个碳原子的连接基。所述连接基可为取代或未取代的、支链的或无支链的。在一些实施方案中,所述连接基为亚烷基连接基。在一些实施方案中,所述连接基为亚杂烷基连接基(例如,聚醚连接基,如聚乙二醇连接基)。在一些实施方案中,所述连接基包括任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合。

[0199] 式(I)的化合物

[0200] 如本文一般描述,式(I)的化合物为包含两种单体的同二聚体,所述两种单体为JQ-1或其类似物。式(I)的化合物的单体通过该单体的2-和6-位连接在一起(在本文称为(2+6)同二聚体)。在一方面,本发明提供式(I)的化合物:



[0202] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中:

[0203] L为包含1-40个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合;

[0204] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c;

[0205] R^a的每种情况独立地为氢、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、或氧保护基;

[0206] R^b的每种情况独立地为氢、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、或氮保护基;或任选两个R^{3b}与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;

[0207] R^c的每种情况独立地为氢、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、或硫保护基;

[0208] R⁵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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、-OR^{5a}、或-N(R^{5b})₂;

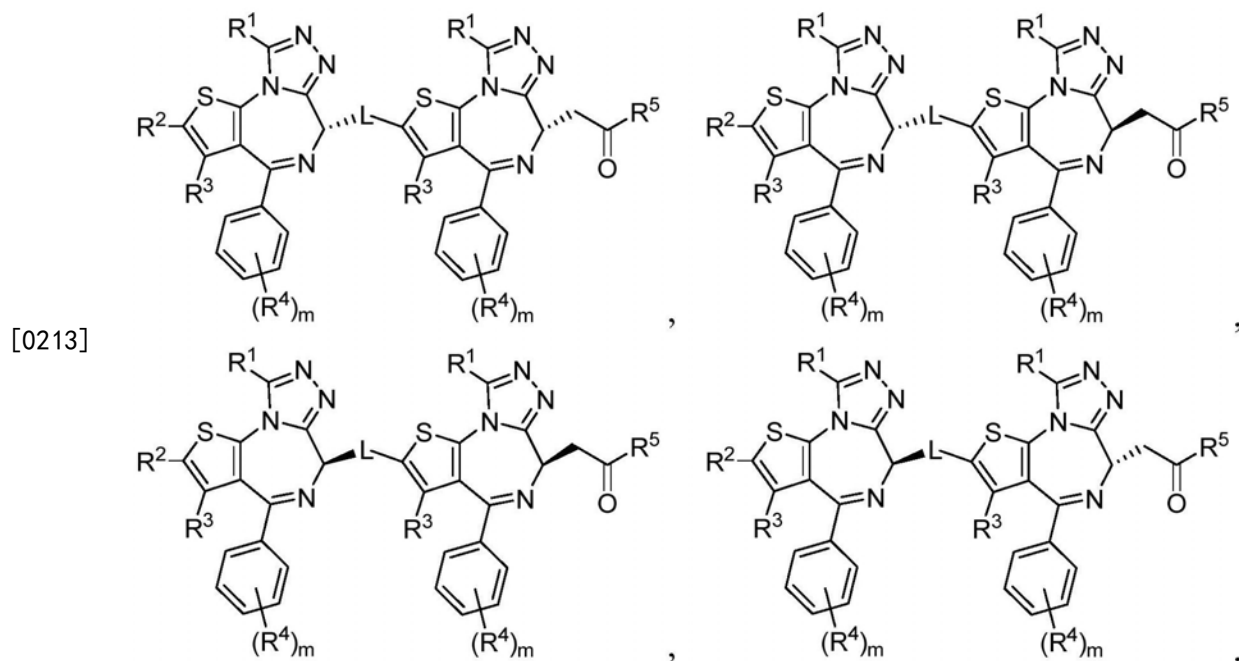
[0209] R^{5a}的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氧保护基;

[0210] R^{5b}的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氮保护基；或任选两个 R^{5b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；且

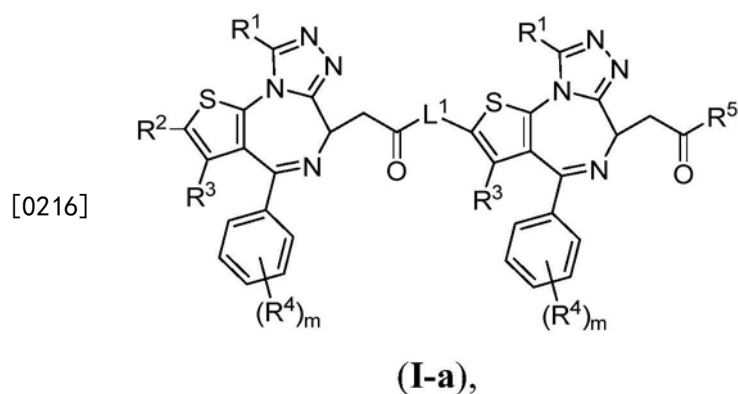
[0211] m 的每种情况独立地为0、1、2、3、4或5。

[0212] 在一些实施方案中，式(I)的化合物为下式之一：



[0214] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0215] 在一些实施方案中，式(I)的化合物为式(I-a)：

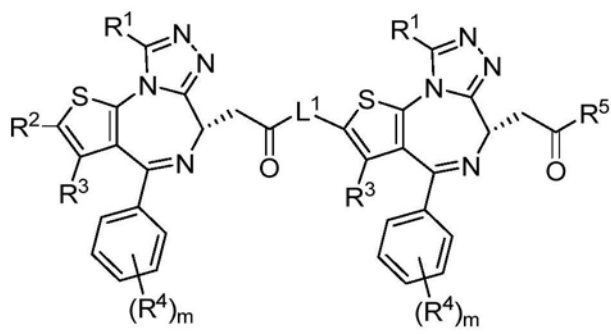


[0217] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药，其中：

[0218] L^1 为包含1-36个碳原子的连接基，其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基，或其任意组合。

[0219] 在一些实施方案中，式(I-a)的化合物为下式：

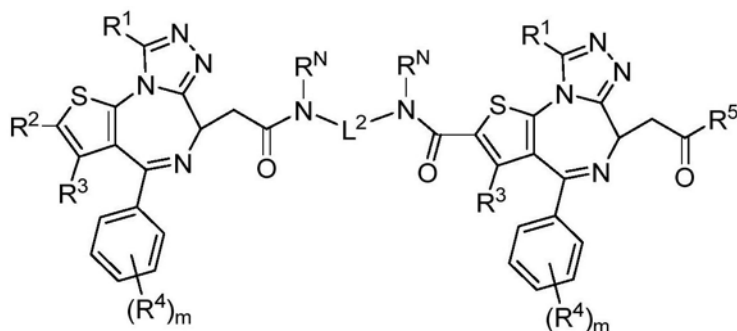
[0220]



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

[0222] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为式(I-b):

[0223]



(I-b),

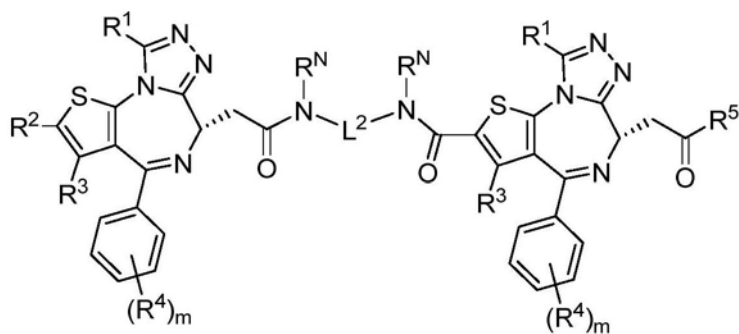
[0224] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0225] L^2 为包含1-34个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合;且

[0226] 各个 R^N 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、或氮保护基。

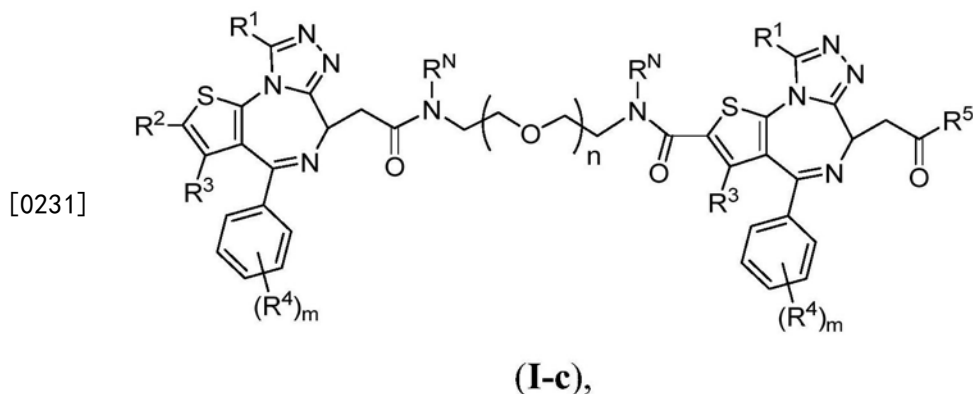
[0227] 在一些实施方案中,式(I-b)的化合物为下式:

[0228]



[0229] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

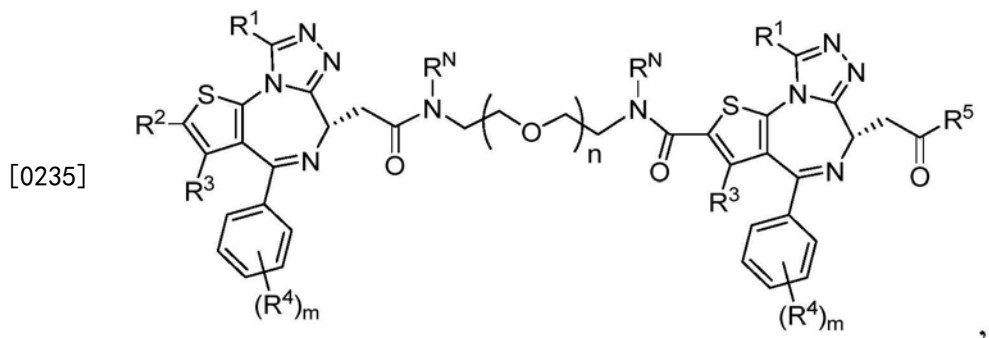
[0230] 在一些实施方案中,式(I-b)的化合物为式(I-c):



[0232] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

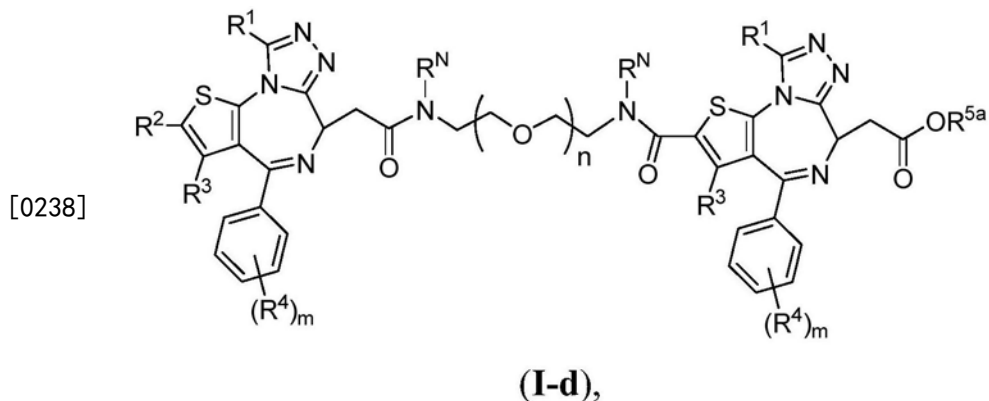
[0233] n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0234] 在一些实施方案中,式(I-c)的化合物为下式:



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

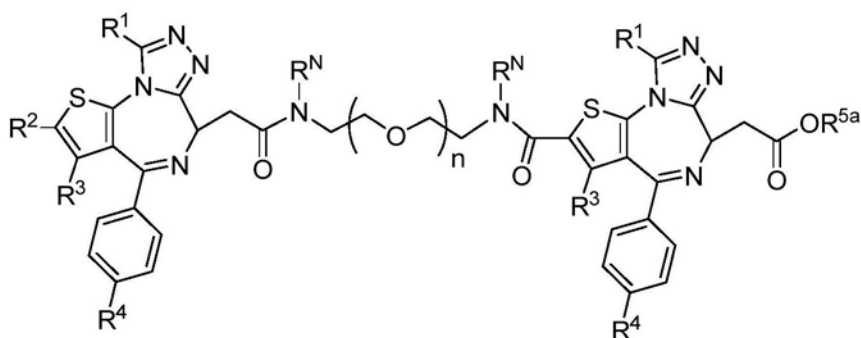
[0237] 在一些实施方案中,式(I-c)的化合物为式(I-d):



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

[0240] 在一些实施方案中,式(I-c)的化合物为式(I-e):

[0241]

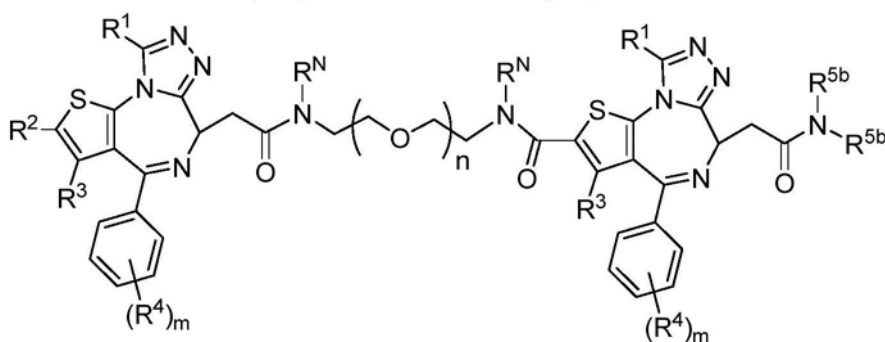


(I-e),

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

[0243] 在一些实施方案中,式 (I-b) 的化合物为式 (I-f) :

[0244]

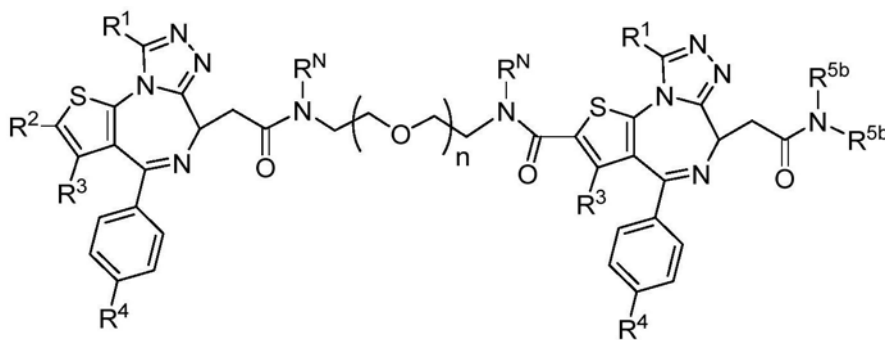


(I-f),

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

[0246] 在一些实施方案中,式 (I-f) 的化合物为式 (I-g) :

[0247]

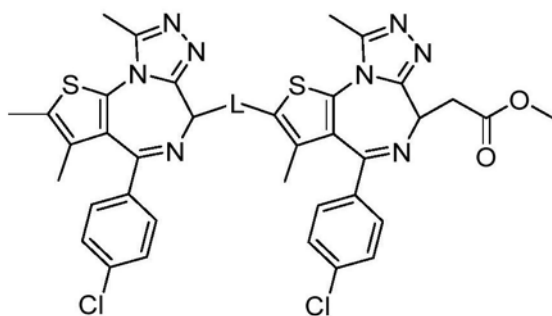


(I-g),

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

[0249] 在一些实施方案中,式 (I) 的化合物为式 (I-h) :

[0250]

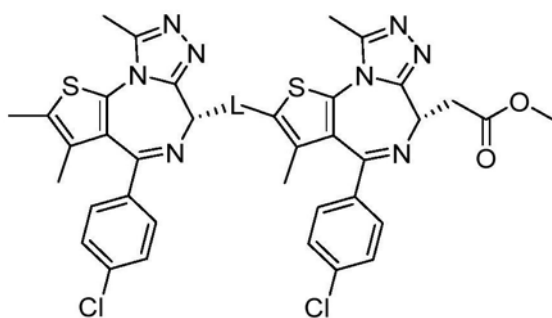


(I-h),

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

[0252] 在一些实施方案中,式(I-h)的化合物为下式:

[0253]

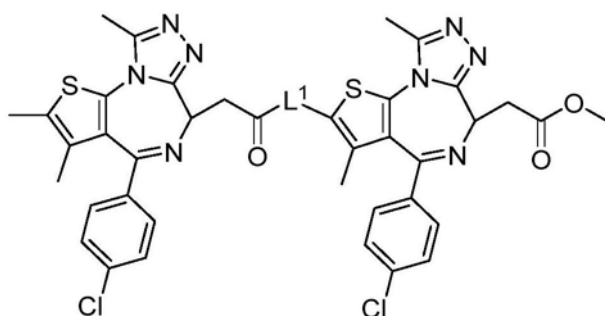


,

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

[0255] 在一些实施方案中,式(I-a)的化合物为式(I-i):

[0256]

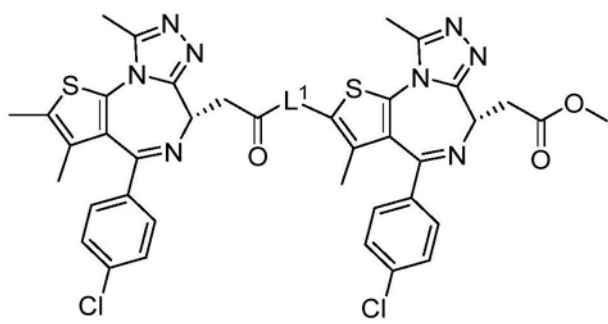


(I-i),

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

[0258] 在一些实施方案中,式(I-i)的化合物为下式:

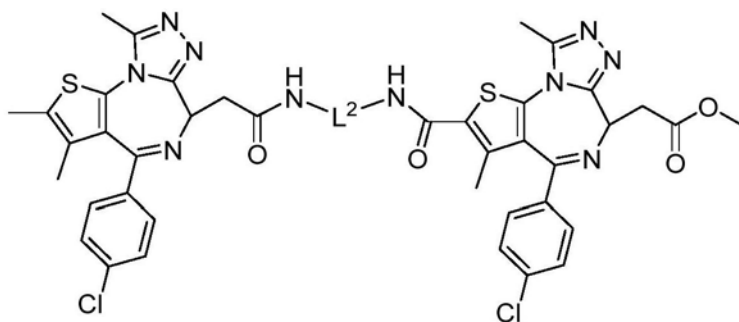
[0259]



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

[0261] 在一些实施方案中,式(I-b)的化合物为式(I-j):

[0262]

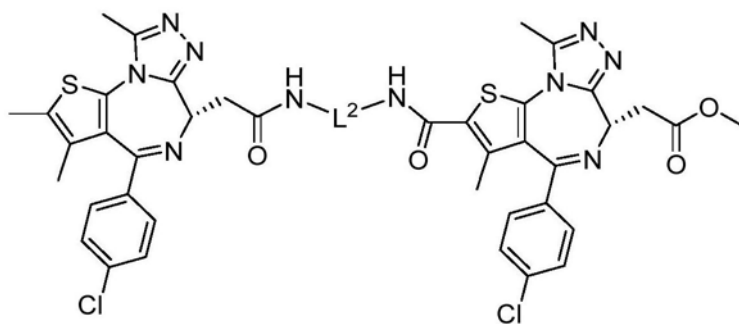


(I-j),

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

[0264] 在一些实施方案中,式(I-j)的化合物为下式:

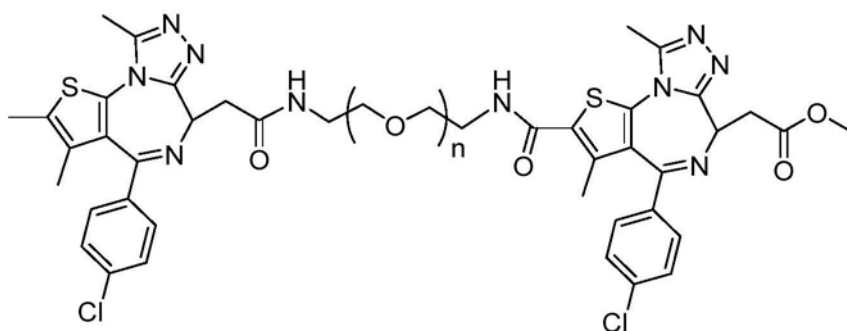
[0265]



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

[0267] 在一些实施方案中,式(I-c)的化合物为式(I-k):

[0268]

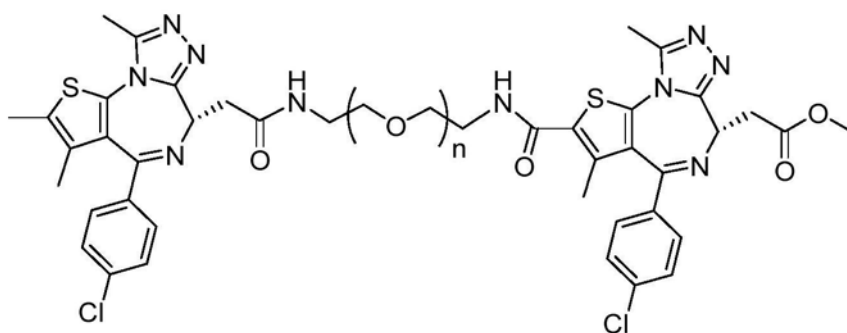


(I-k),

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

[0270] 在一些实施方案中,式(I-k)的化合物为下式:

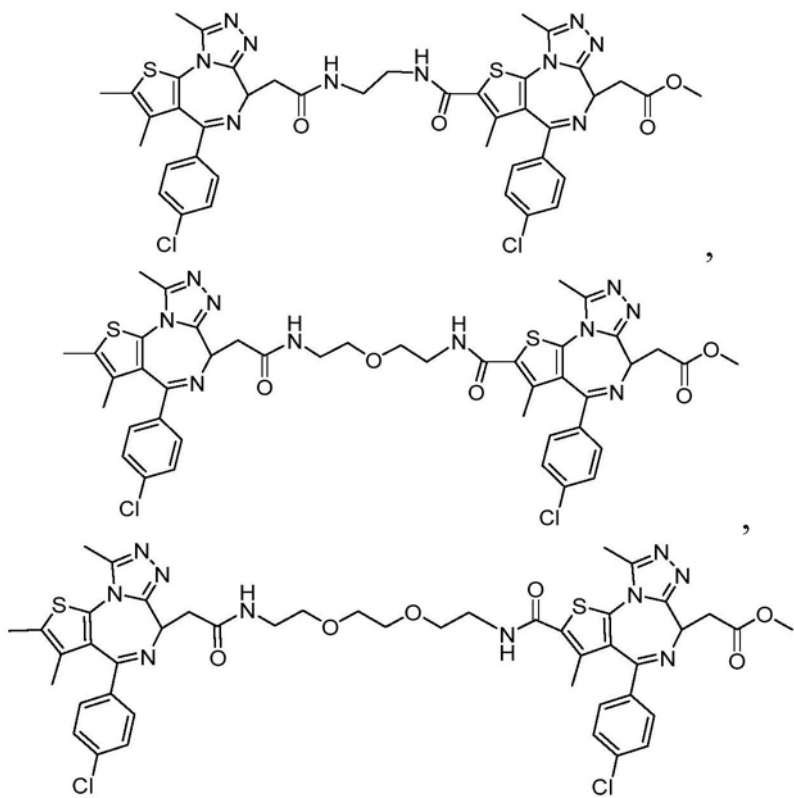
[0271]

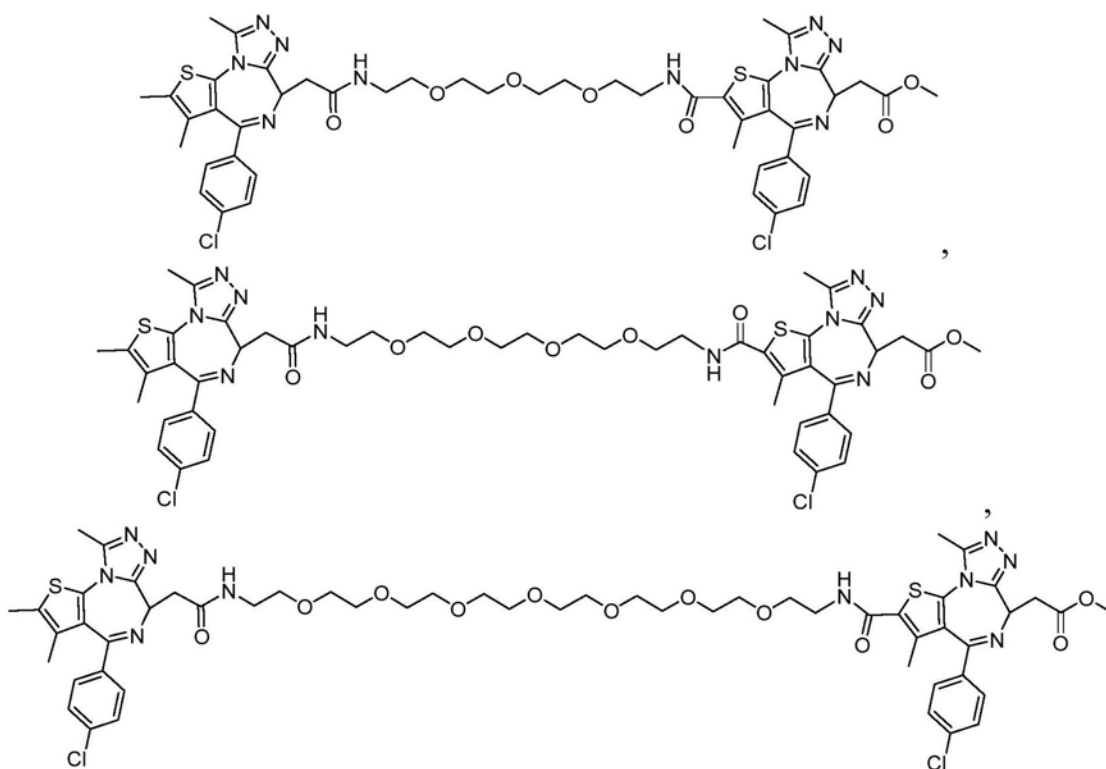


[0272] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

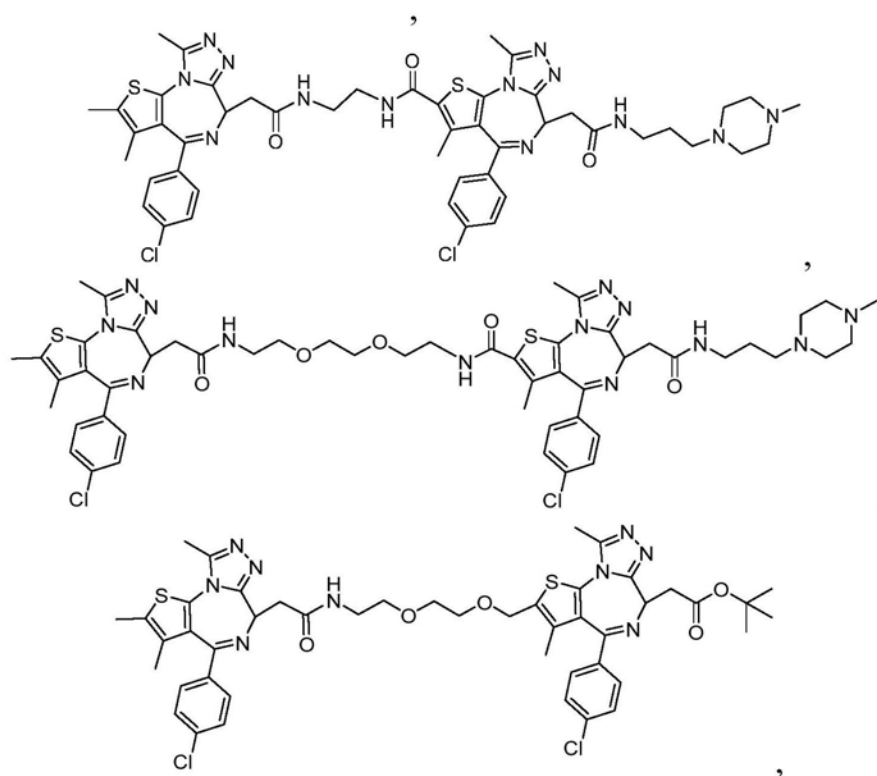
[0273] 在一些实施方案中,式(I)的化合物为下式之一:

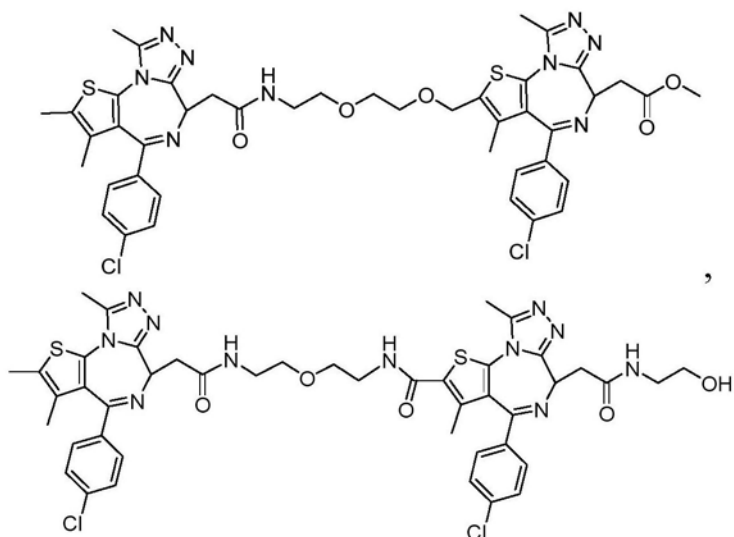
[0274]



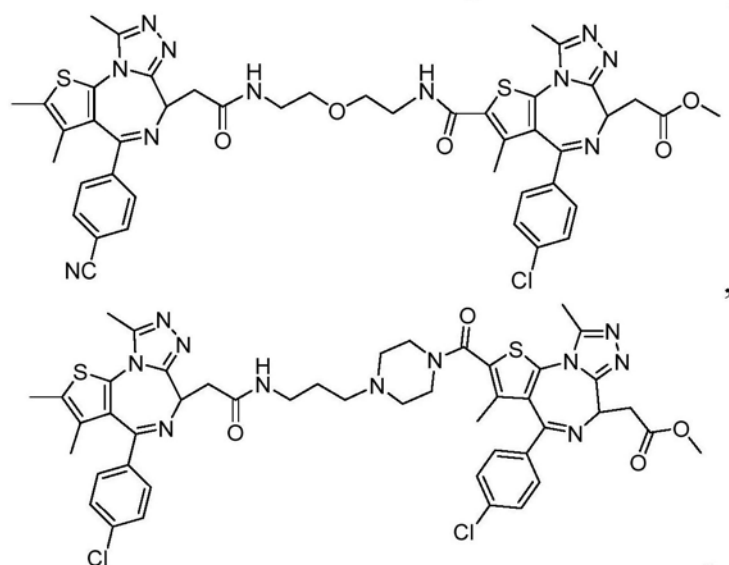


[0275]



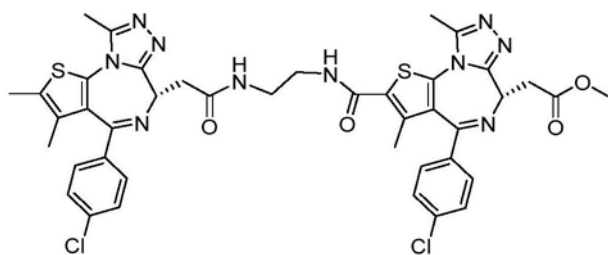


[0276]



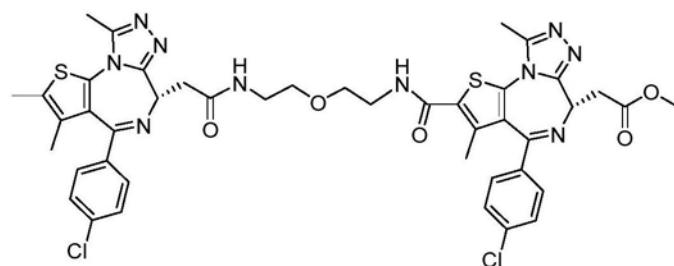
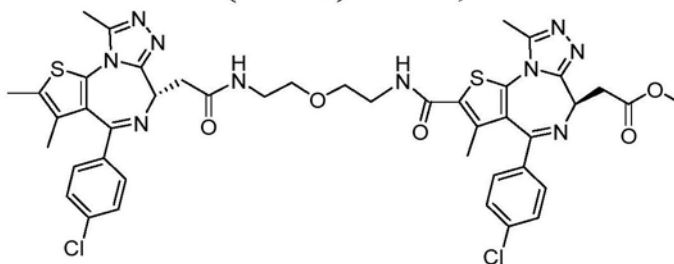
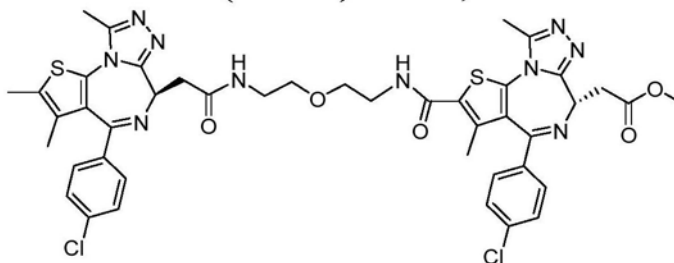
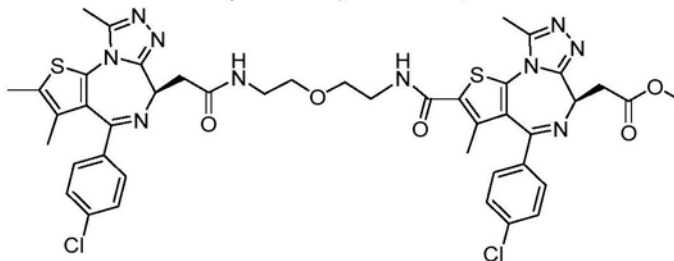
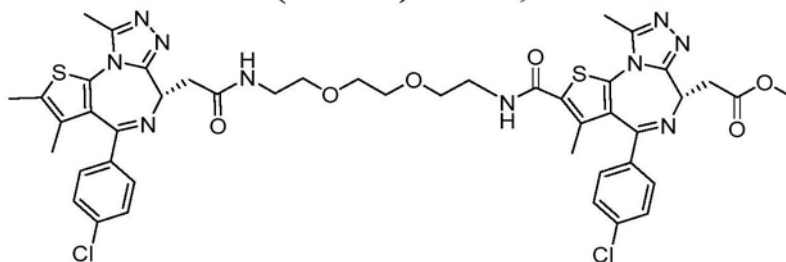
[0277] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0278] 式(I)的化合物的实例包括,但不限于,以下:

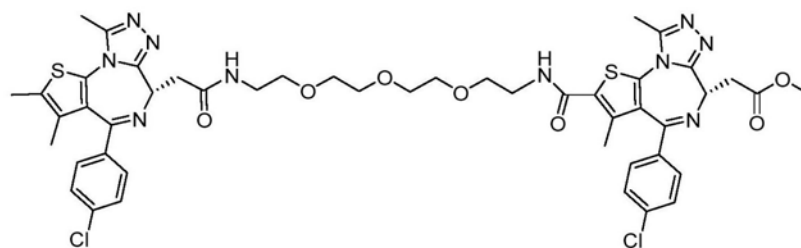
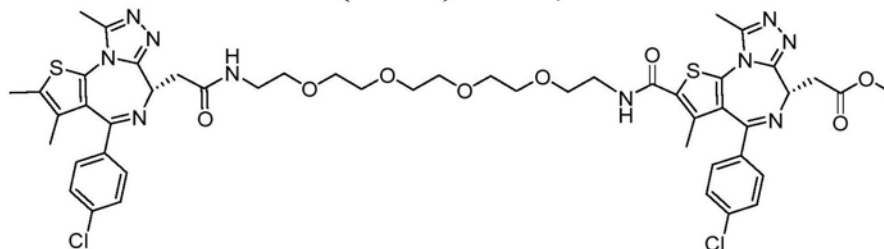
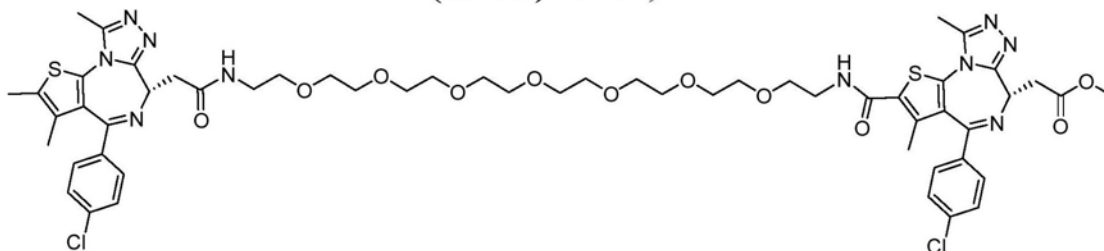


[0279]

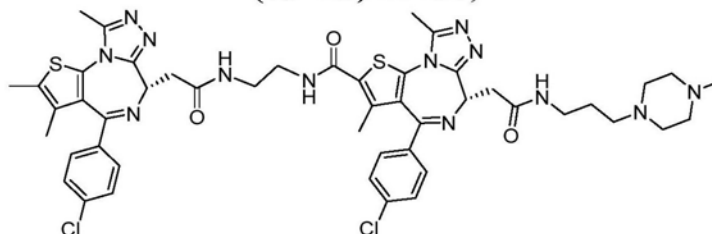
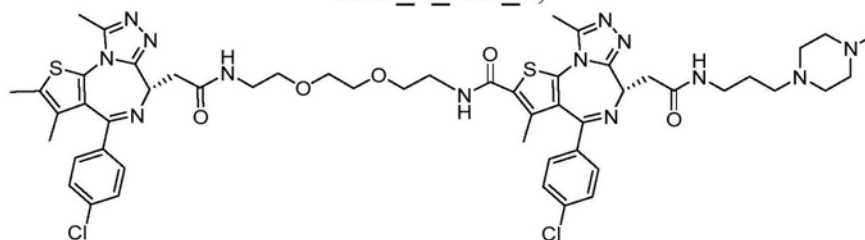
(6S+2S)-PEG0,

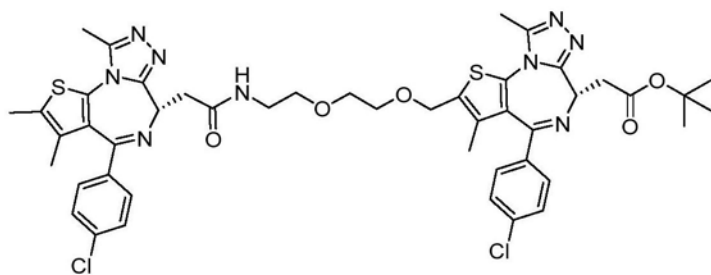
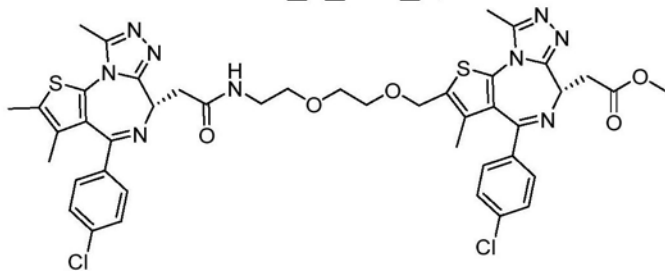
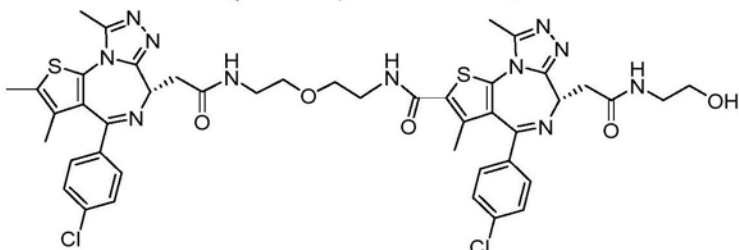
**(6S+2S)-PEG1,****(6S+2R)-PEG1,****(6R+2S)-PEG1,****(6R+2R)-PEG1,****(6S+2S)-PEG2,**

[0280]

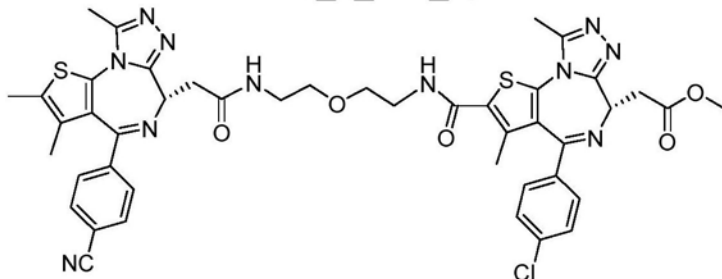
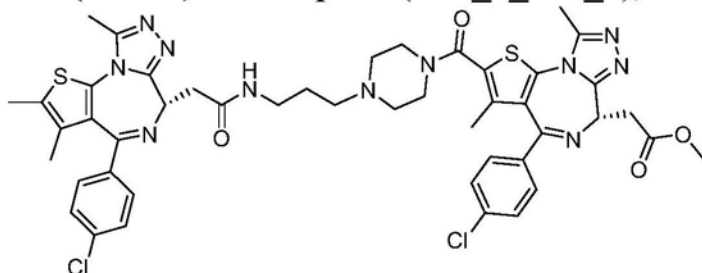
**(6S+2S)-PEG3,****(6S+2S)-PEG4,**

[0281]

(6S+2S)-PEG7,**MT_4_188_1,****MT_5_155_1,**

**MT_3_236_1,****(6S+2S)-PEG1-醚,**

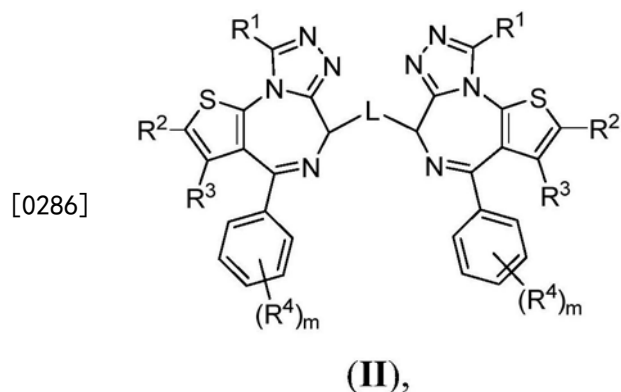
[0282]

MT_5_180_1,**(6S+2S)-PEG1-pCN (MT_5_212_1),****MT_5_168_1,**

[0283] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0284] 式(II)的化合物

[0285] 如本文一般描述,式(II)的化合物为包含两种单体的同二聚体,其中所述单体为JQ-1或其类似物。式(II)的化合物的单体通过单体的6-位连接在一起(在本文称为(6+6)同二聚体)。本文提供式(II)的化合物:



[0287] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药,其中:

[0288] L为包含1-40个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合;

[0289] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c;

[0290] R^a的每种情况独立地为氢、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、或氧保护基;

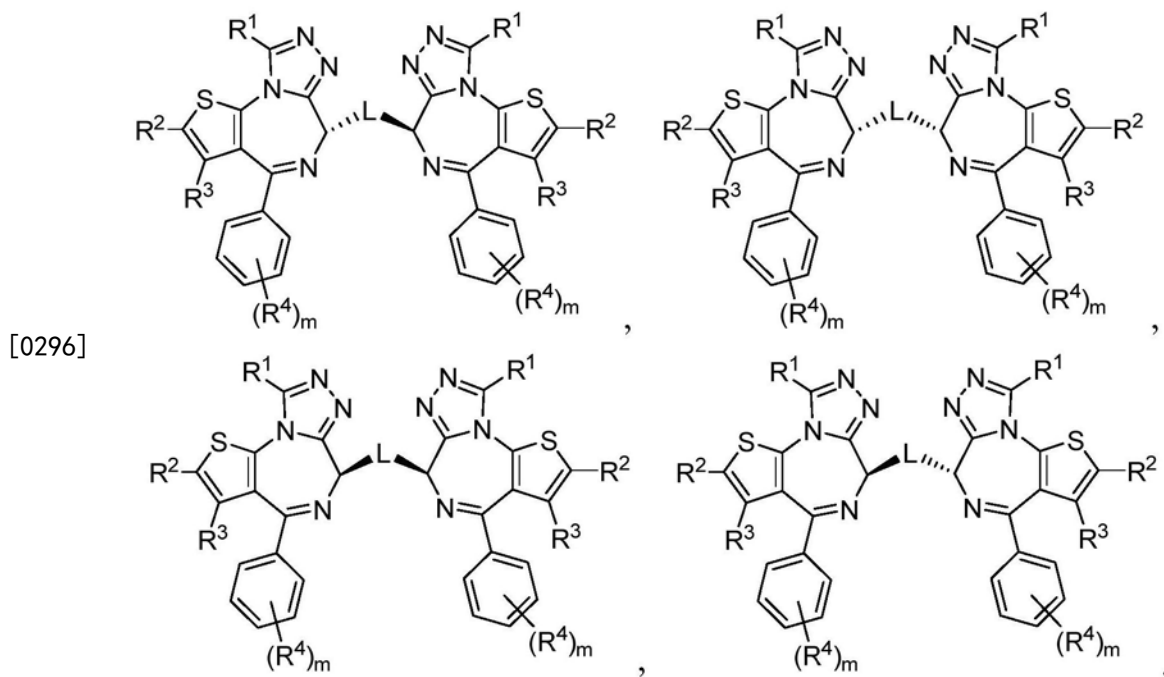
[0291] R^b的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、或氮保护基;或任选两个R^{3b}与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基;

[0292] R^c的每种情况独立地为氢、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、或硫保护基;

[0293] R⁵为氢、任选取代的烷基、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、或氧保护基;且

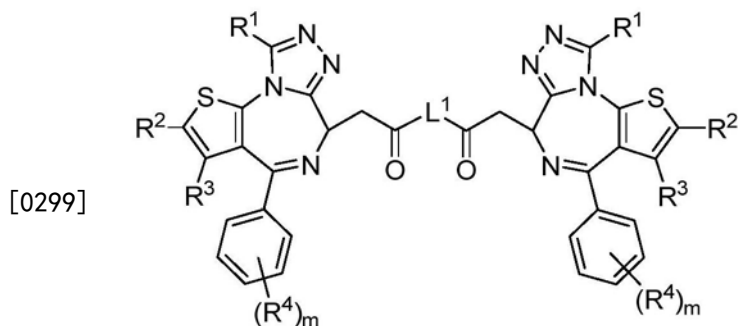
[0294] m的每种情况独立地为0、1、2、3、4或5。

[0295] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为下式之一:



[0297] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0298] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为式(II-a):

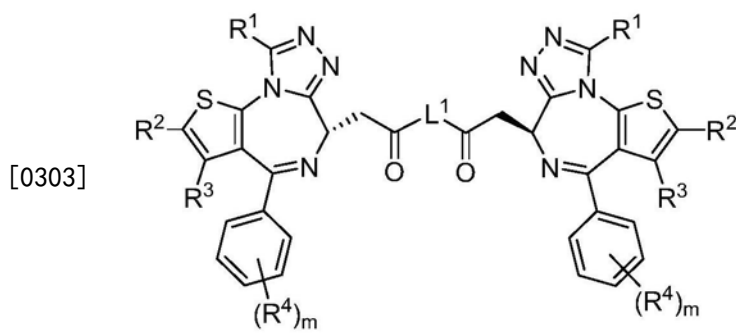


(II-a),

[0300] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

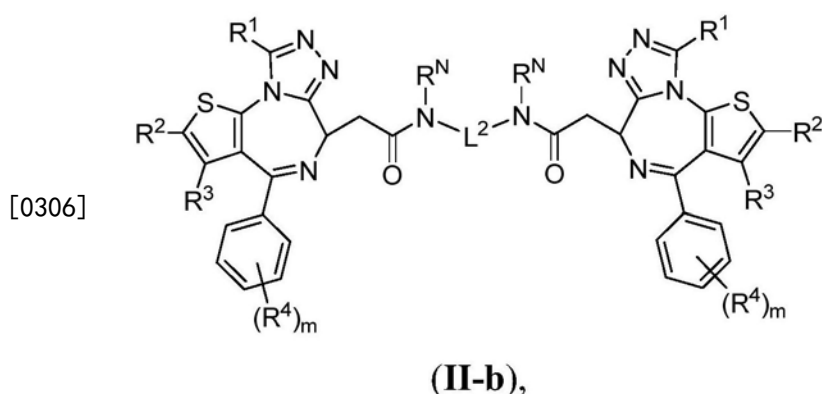
[0301] L^1 为包含1-36个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合。

[0302] 在一些实施方案中,式(II-a)的化合物为下式:



[0304] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0305] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为式(II-b):

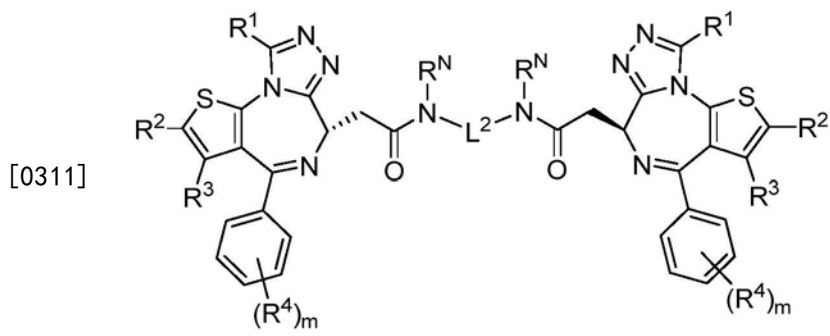


[0307] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0308] L^2 为包含1-34个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合;且

[0309] 各个 R^N 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、或氮保护基。

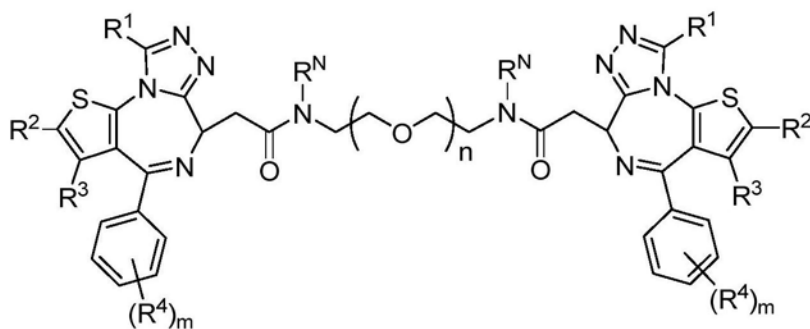
[0310] 在一些实施方案中,式(II-b)的化合物为下式:



[0312] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0313] 在一些实施方案中,式(II-b)的化合物为式(II-c):

[0314]



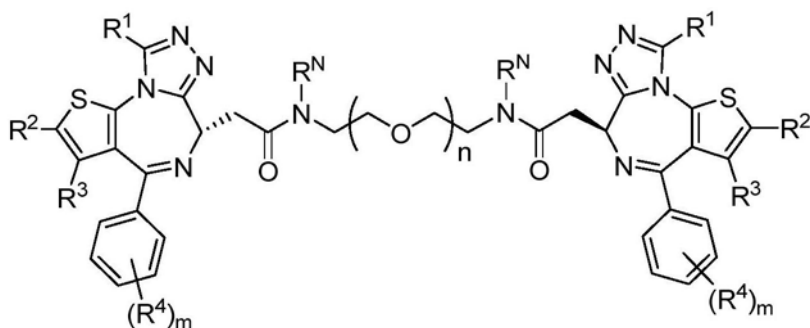
(II-c),

[0315] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0316] n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0317] 在一些实施方案中,式(II-c)的化合物为下式:

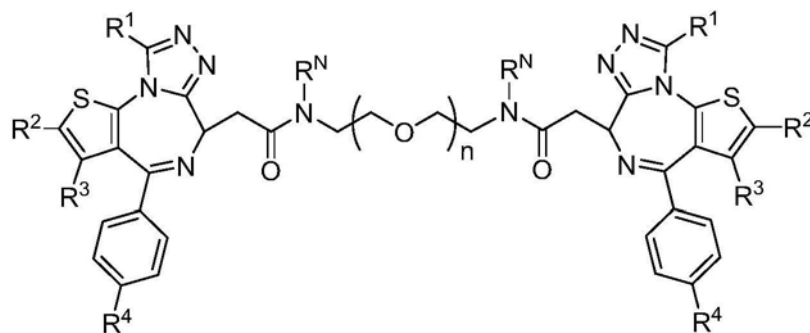
[0318]



[0319] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0320] 在一些实施方案中,式(II-b)的化合物为式(II-d):

[0321]

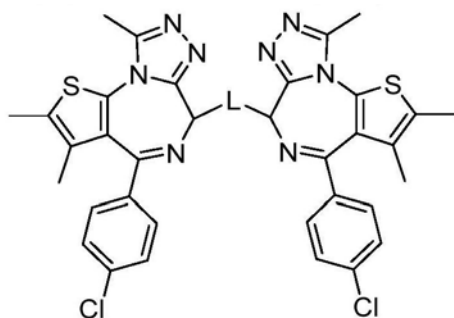


(II-d),

[0322] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0323] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为式(II-e):

[0324]

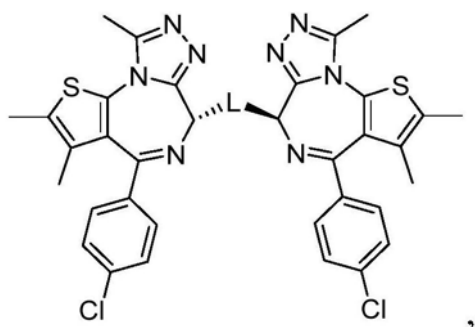


(II-e),

[0325] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0326] 在一些实施方案中,式 (II-e) 的化合物为下式:

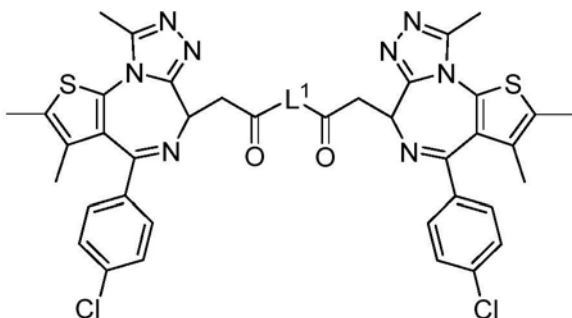
[0327]



[0328] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0329] 在一些实施方案中,式 (II-a) 的化合物为式 (II-f) :

[0330]

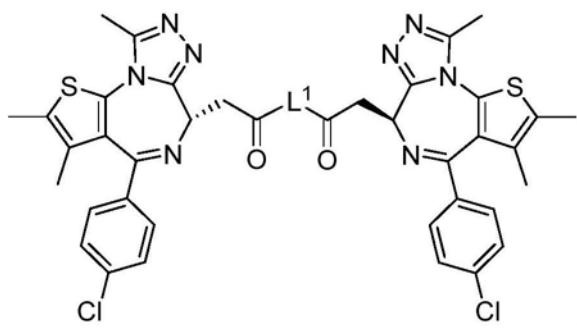


(II-f),

[0331] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0332] 在一些实施方案中,式 (II-f) 的化合物为下式:

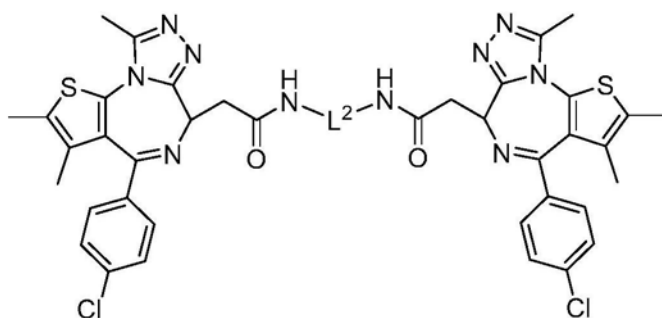
[0333]



[0334] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0335] 在一些实施方案中,式 (II-b) 的化合物为式 (II-g) :

[0336]

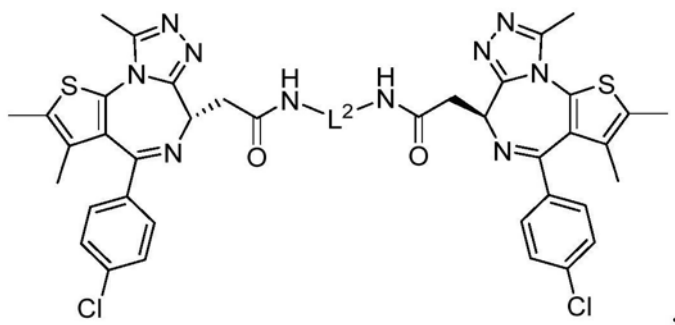


(II-g),

[0337] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0338] 在一些实施方案中,式 (II-g) 的化合物为下式:

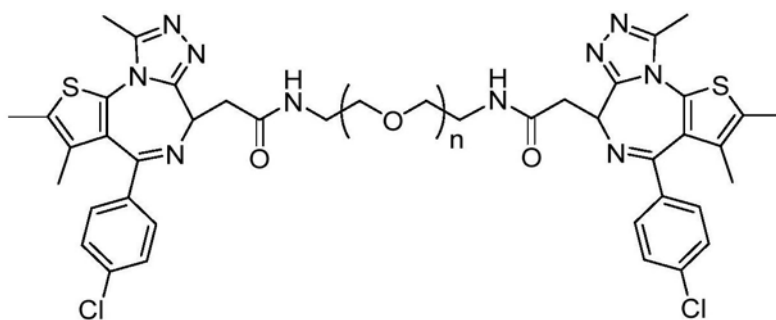
[0339]



[0340] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0341] 在一些实施方案中,式 (II-c) 的化合物为式 (II-h) :

[0342]

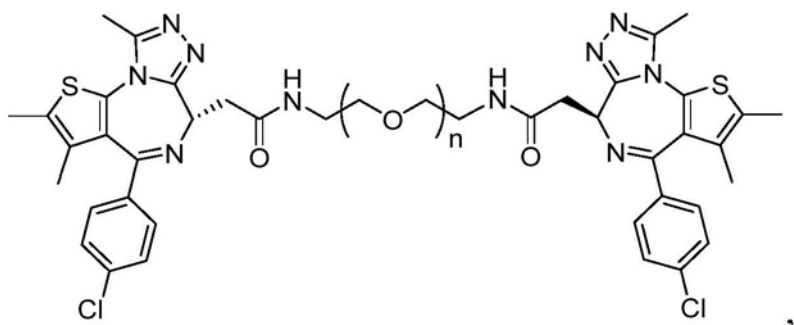


(II-h),

[0343] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0344] 在一些实施方案中,式(II-h)的化合物为下式:

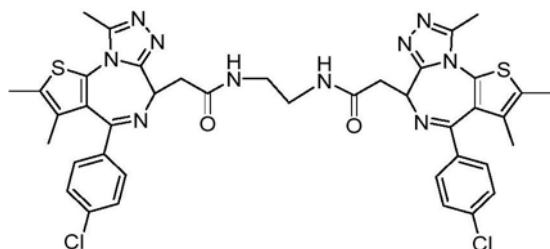
[0345]



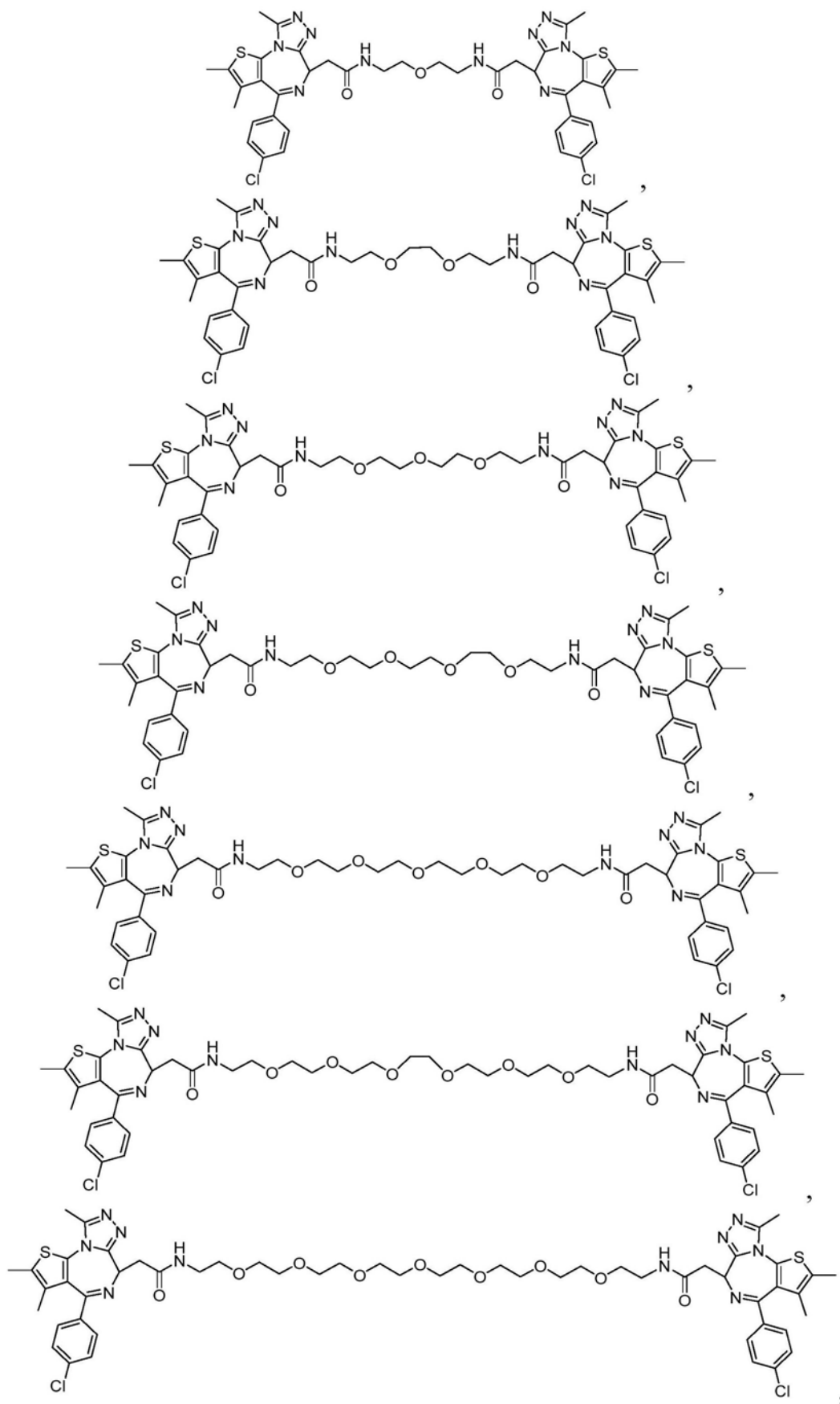
[0346] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0347] 在一些实施方案中,式(II)的化合物为下式之一:

[0348]

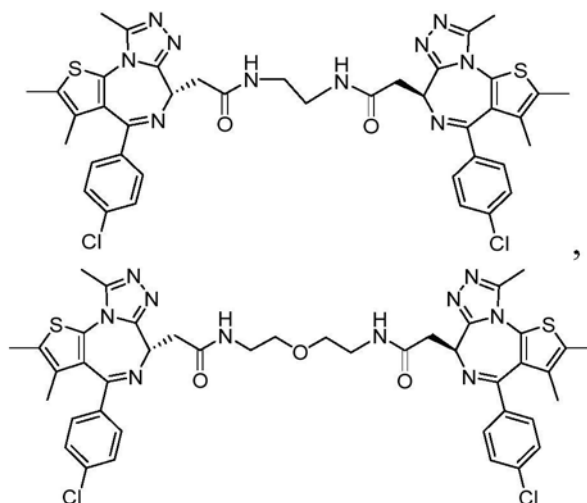


[0349]



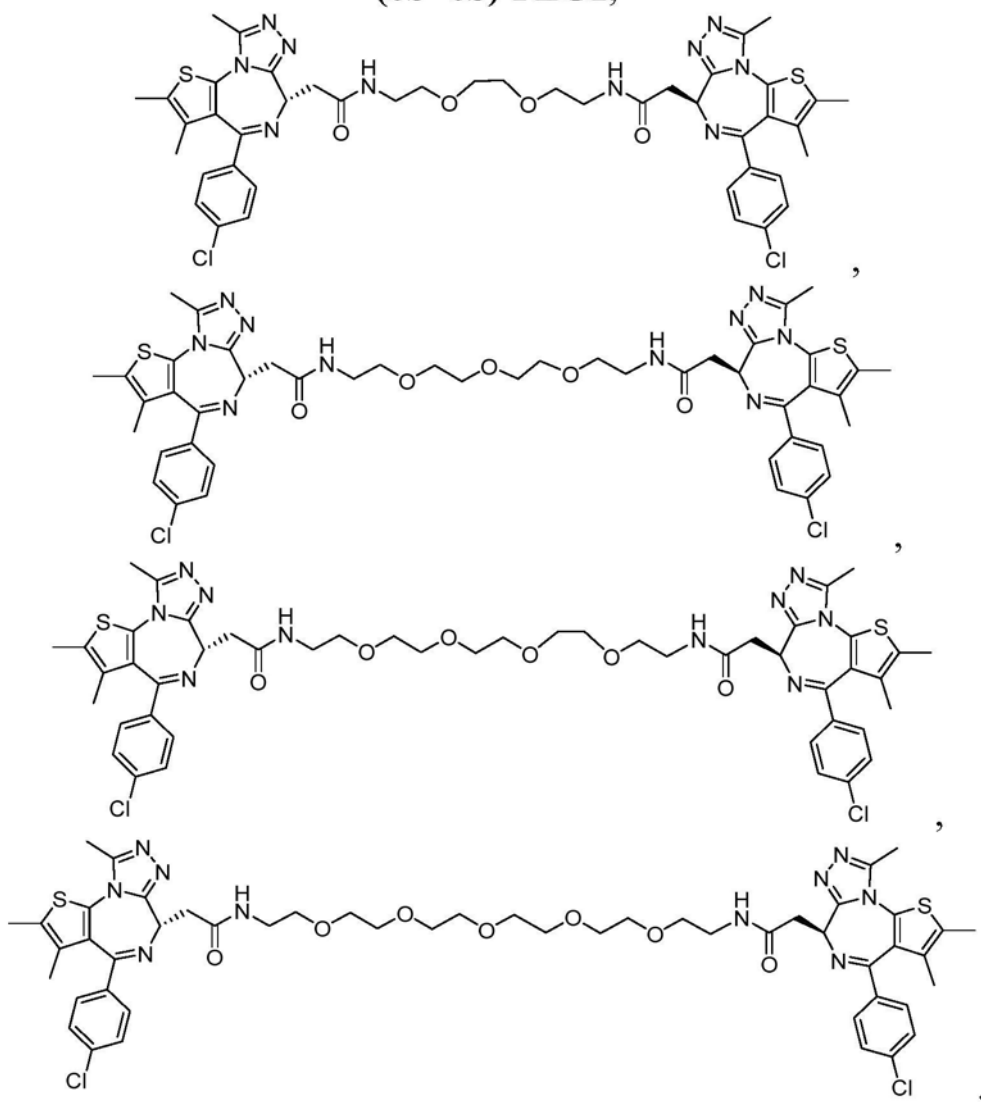
[0350] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

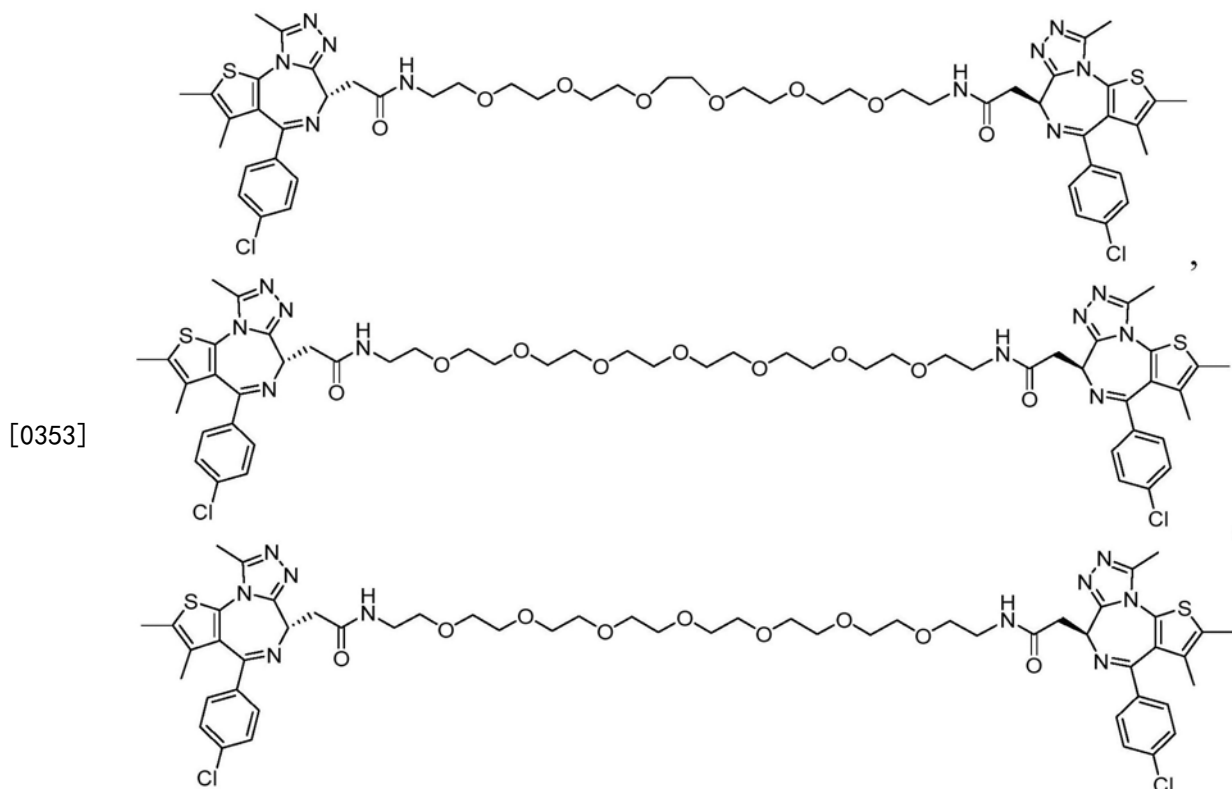
[0351] 式(II)的化合物的实例包括,但不限于,以下:



(6S+6S)-PEG1,

[0352]



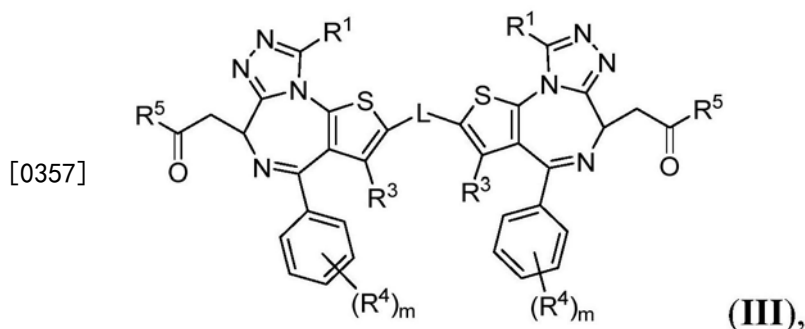


(6S+6S)-PEG7 (MT1),

[0354] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0355] 式 (III) 的化合物

[0356] 如本文一般描述, 式 (III) 的化合物为包含两种单体的同二聚体, 其中所述单体为 JQ-1 或其类似物。式 (III) 的化合物的单体通过单体的 2-位连接在一起 (在本文称为 (2+2) 同二聚体)。本文提供式 (III) 的化合物:



[0358] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物和前药, 其中:

[0359] L 为包含 1-40 个碳原子的连接基, 其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基, 或其任意组合;

[0360] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每种情况独立地为 R^4 的每种情况独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、

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、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、或 $-\text{SR}^c$ ；

[0361] R^a 的每种情况独立地为氢、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、或氧保护基；

[0362] R^b 的每种情况独立地为氢、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、或氮保护基；或任选两个 R^{3b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

[0363] R^c 的每种情况独立地为氢、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、或硫保护基；

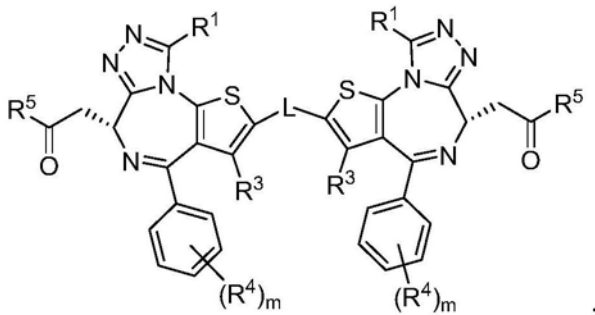
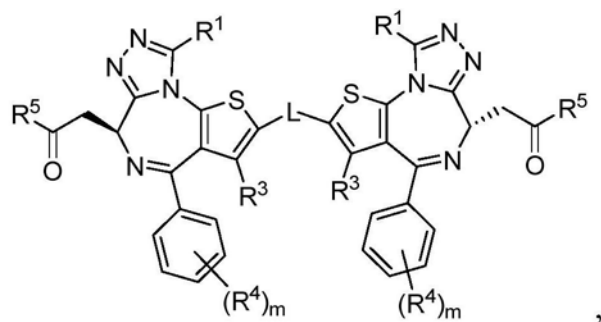
[0364] R^5 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、 $-\text{OR}^{5a}$ 、或 $-\text{N}(\text{R}^{5b})_2$ ；

[0365] R^{5a} 的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氧保护基；

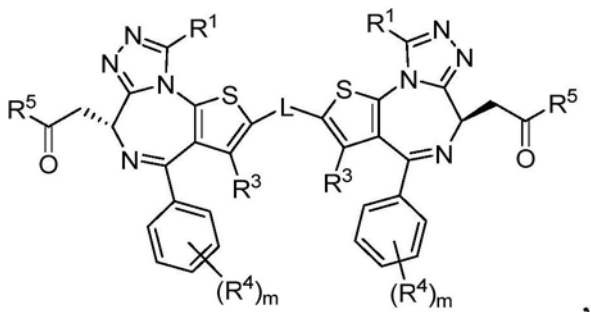
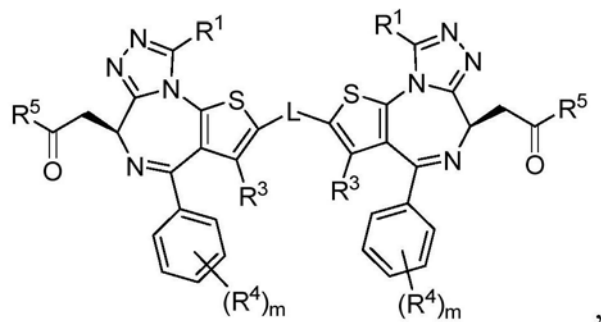
[0366] R^{5b} 的每种情况独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氮保护基；或任选两个 R^{3b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；且

[0367] m 的每种情况独立地为0、1、2、3、4或5。

[0368] 在一些实施方案中，式(III)的化合物为下式之一：

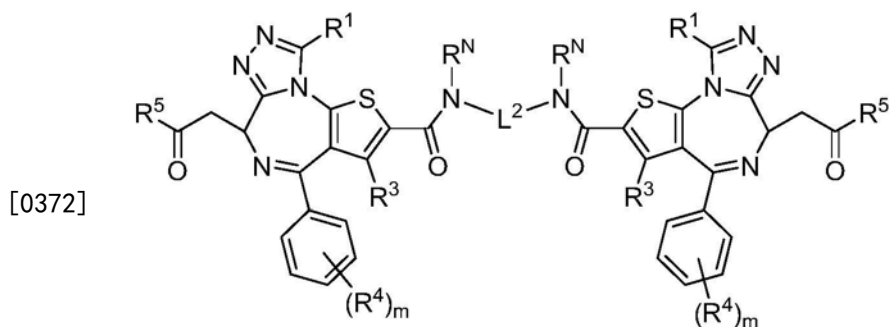


[0369]



[0370] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0371] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为式(III-a):



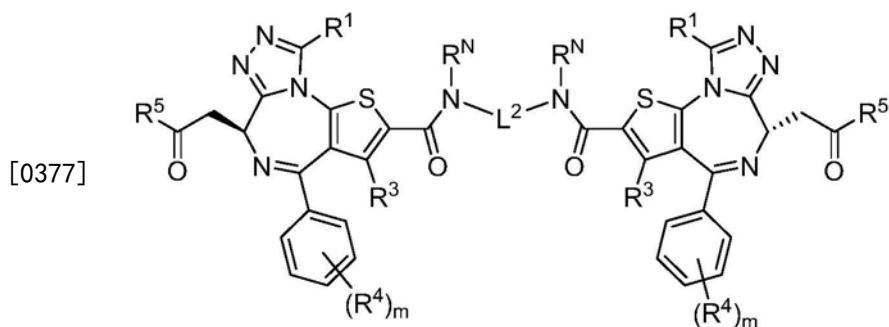
(III-a),

[0373] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

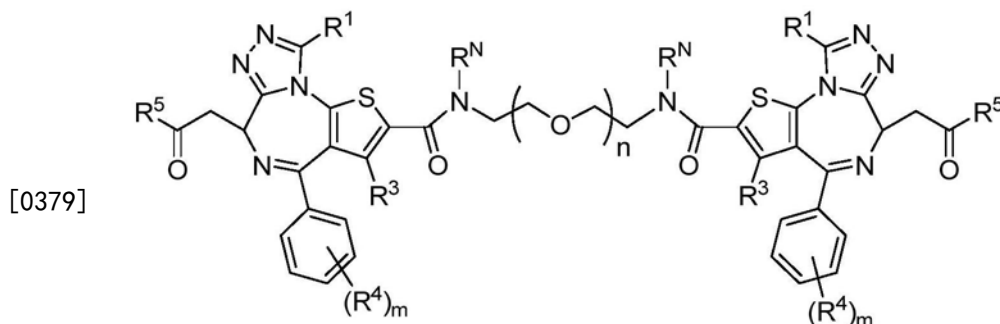
[0374] L^2 为包含1-34个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合;且

[0375] 各个 R^N 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、或氮保护基。

[0376] 在一些实施方案中,式(III-a)的化合物为下式:



[0378] 在一些实施方案中,式(III-a)的化合物为式(III-a-1):

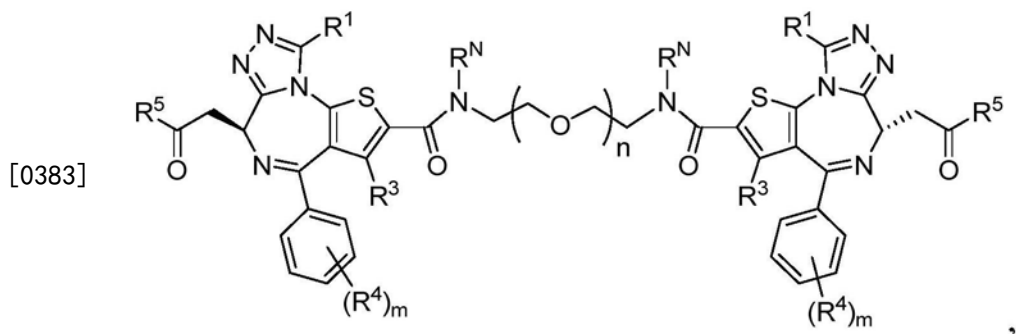


(III-a-1),

[0380] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

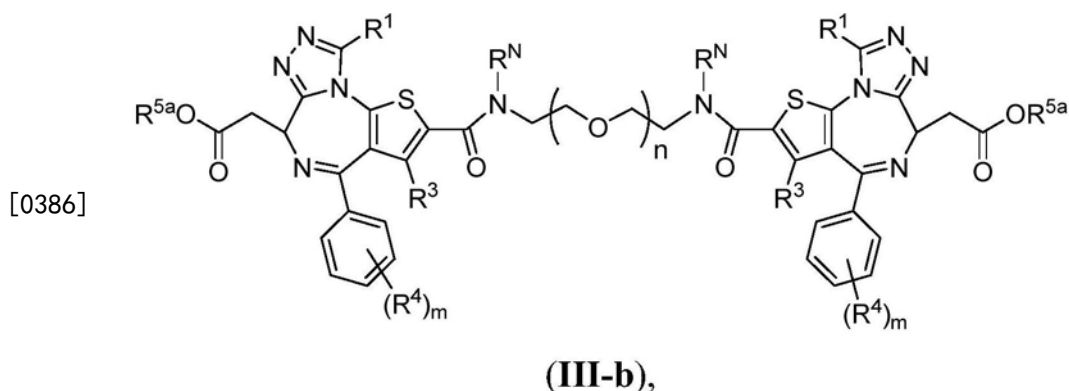
[0381] n 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0382] 在一些实施方案中,式(III-a-1)的化合物为下式:



[0384] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

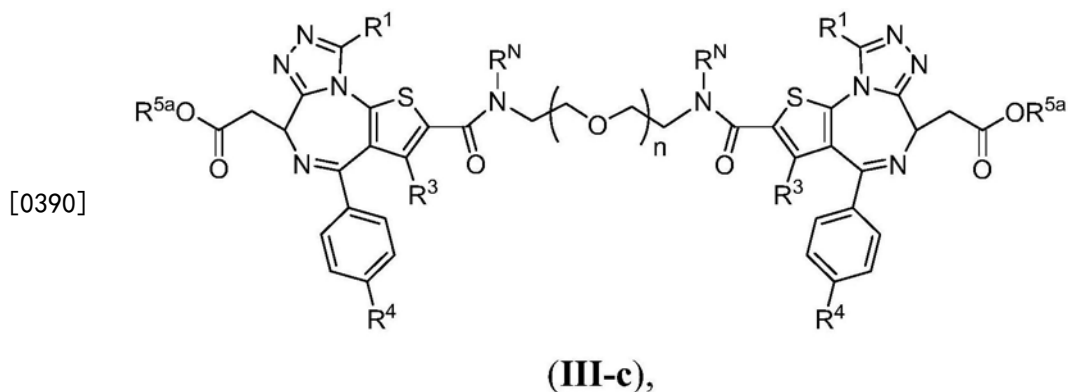
[0385] 在一些实施方案中,式(III-a)的化合物为式(III-b):



[0387] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0388] n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

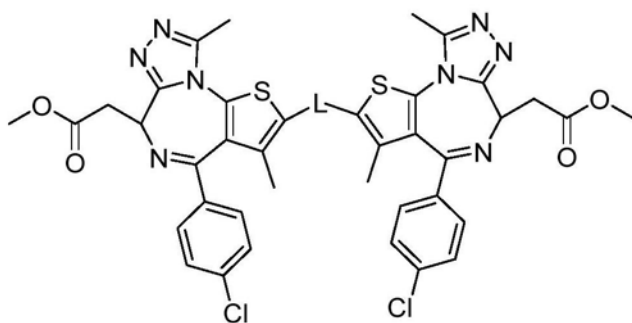
[0389] 在一些实施方案中,式(III-b)的化合物为式(III-c):



[0391] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0392] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为式(III-d):

[0393]

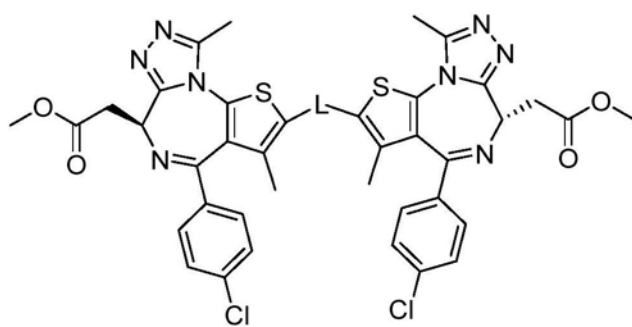


(III-d),

[0394] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0395] 在一些实施方案中,式(III-d)的化合物为下式:

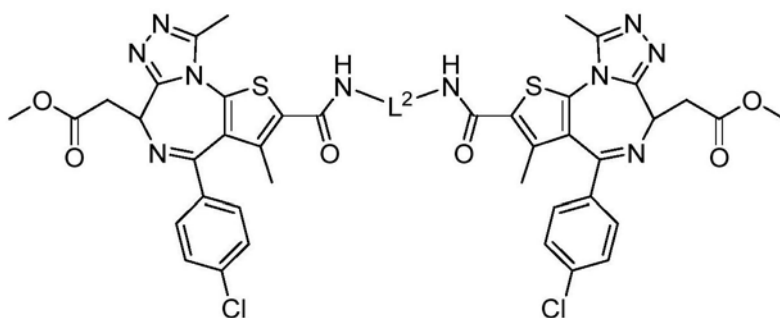
[0396]



[0397] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0398] 在一些实施方案中,式(III-a)的化合物为式(III-e):

[0399]

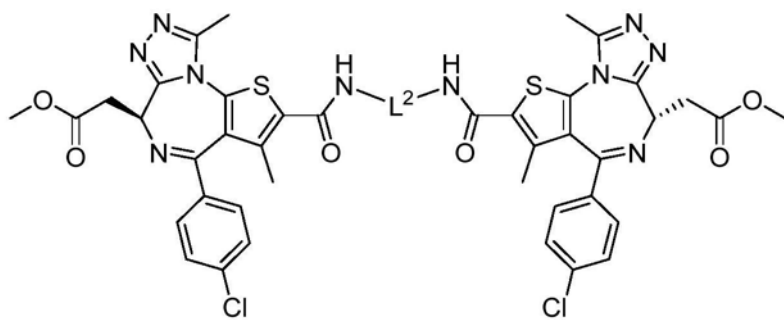


(III-e),

[0400] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0401] 在一些实施方案中,式(III-e)的化合物为下式:

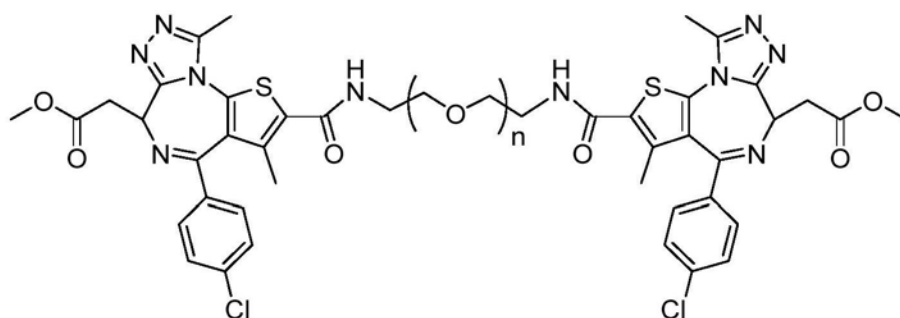
[0402]



[0403] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0404] 在一些实施方案中,式(III-b)的化合物为式(III-f):

[0405]

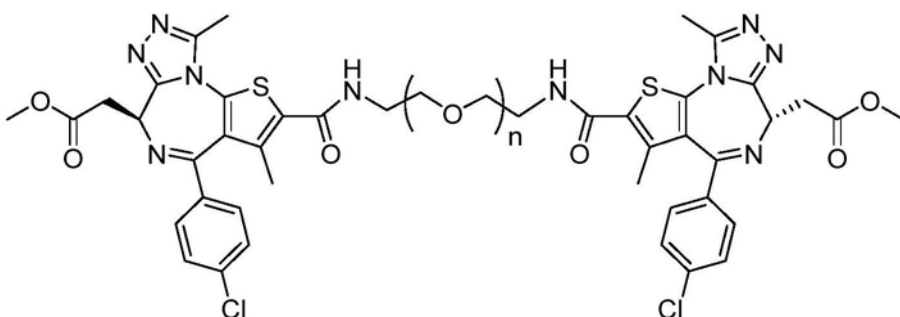


(III-f),

[0406] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0407] 在一些实施方案中,式(III-f)的化合物为下式:

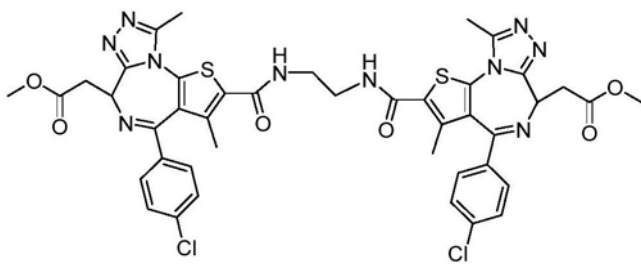
[0408]



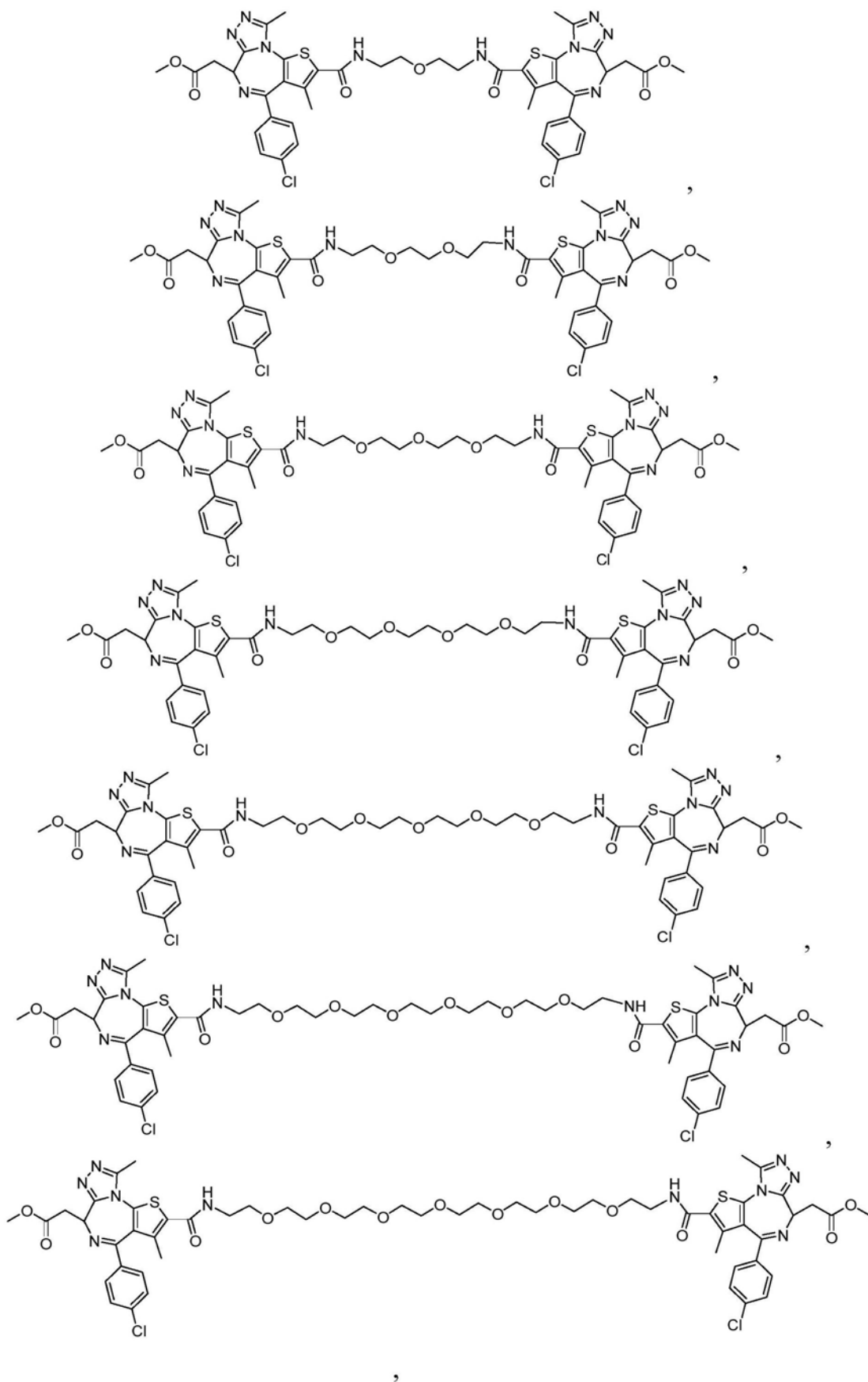
[0409] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0410] 在一些实施方案中,式(III)的化合物为下式之一:

[0411]

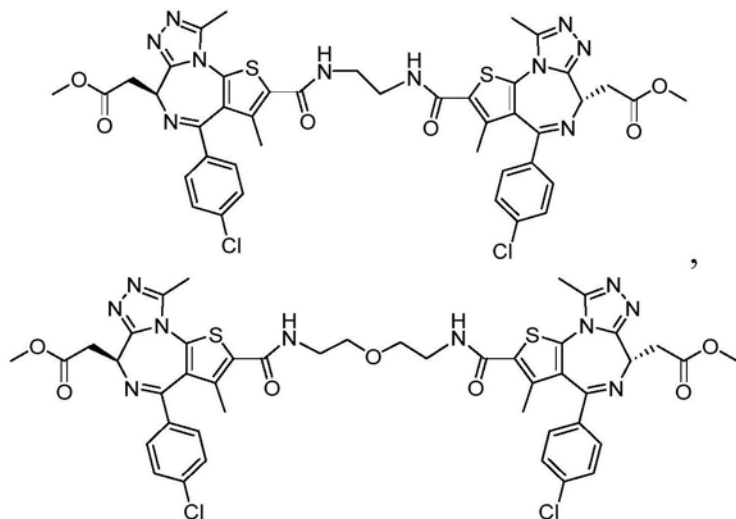


[0412]

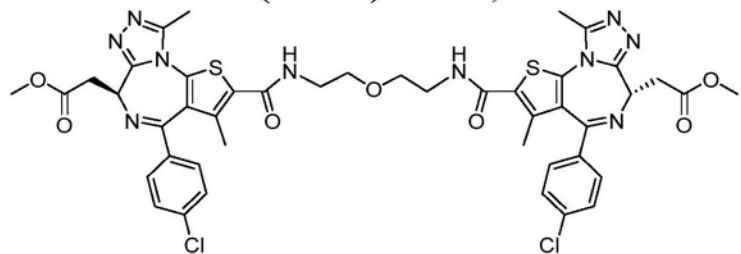


[0413] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

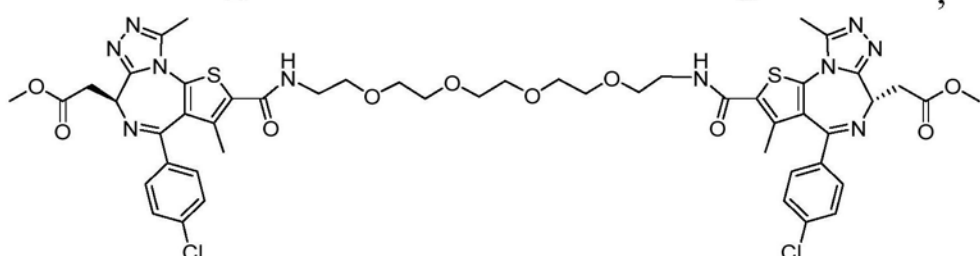
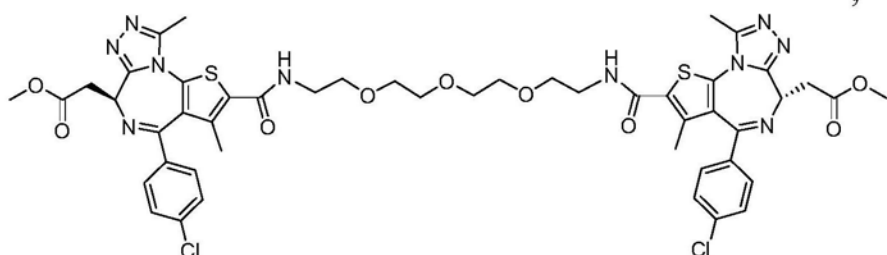
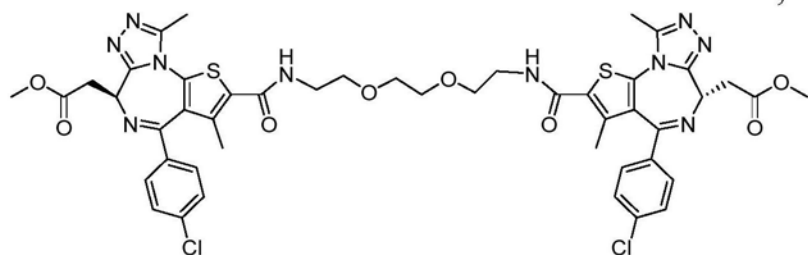
[0414] 在一些实施方案中,式(III)的化合物选自:



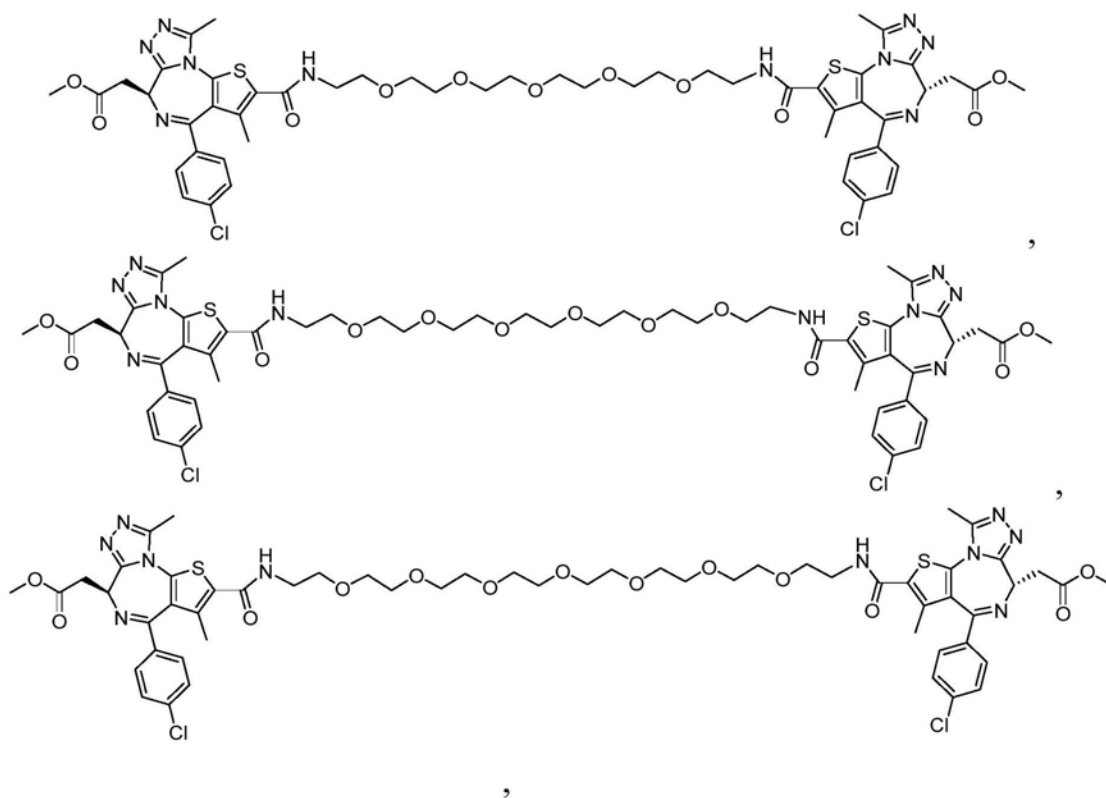
(2S+2S')-PEG1,



[0415]



[0416]

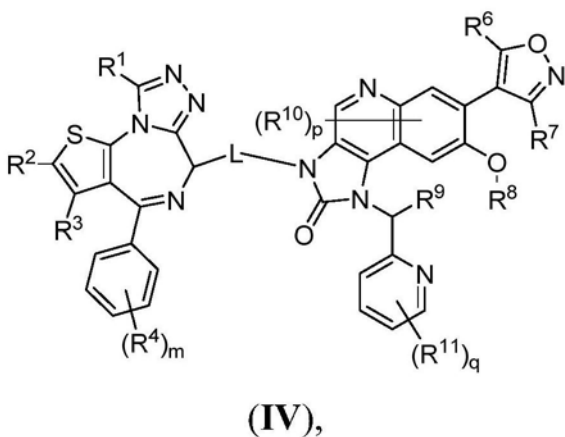


[0417] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0418] 式 (IV) 的化合物

[0419] 如本文一般描述, 式 (IV) 的化合物为包含两种单体的异质二聚体, 其中一种单体为 JQ-1 或其类似物, 且另一种单体为 I-BET151 或其类似物。式 (IV) 的化合物的单体通过 JQ-1 或 JQ-1-样单体的 6-位连接。本文提供式 (IV) 的化合物:

[0420]



[0421] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药, 其中:

[0422] L 为包含 1-40 个碳原子的连接基, 其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基, 或其任意组合;

[0423] R^1 、 R^2 、 R^3 和 R^4 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c；

[0424] R^a的每种情况独立地为氢、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、或氧保护基；

[0425] R^b的每种情况独立地为氢、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、或氮保护基；或任选两个R^{3b}与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

[0426] R^c的每种情况独立地为氢、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、或硫保护基；

[0427] m的每种情况独立地为0、1、2、3、4或5；

[0428] R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c；

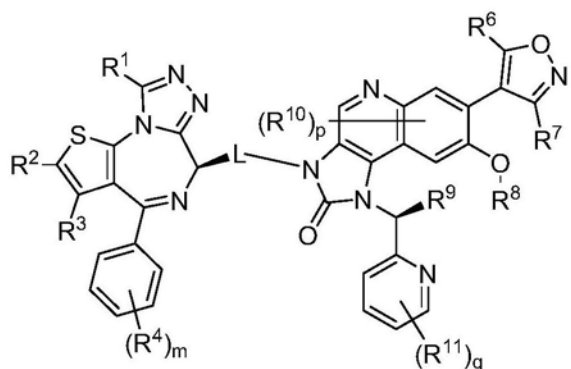
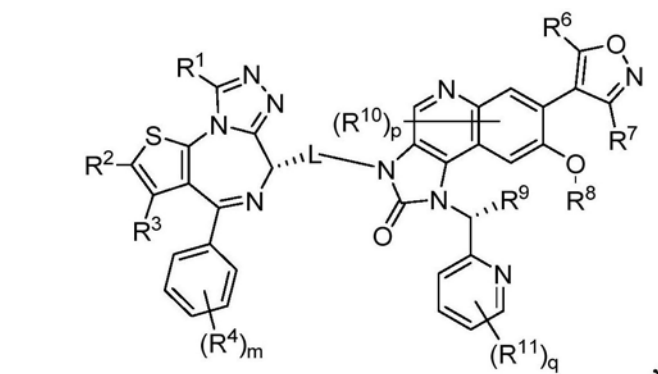
[0429] R⁹为氢、卤素、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、-OR^a、-N(R^b)₂、或-SR^c；

[0430] R⁸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、或氧保护基；

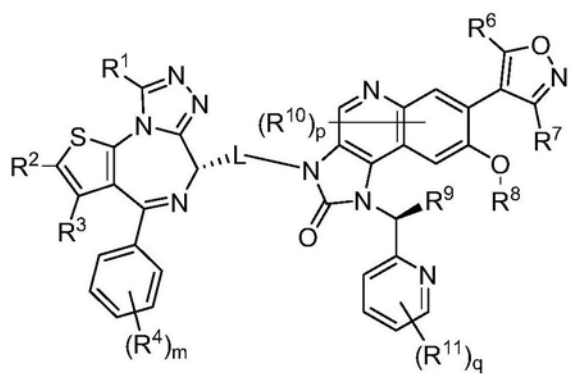
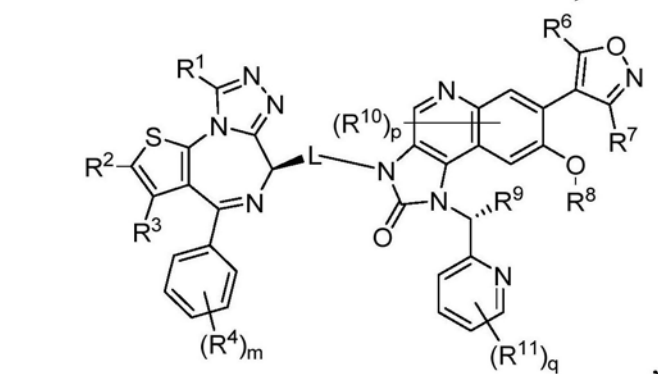
[0431] p为0、1、2或3；且

[0432] q为0、1、2、3或4。

[0433] 在一些实施方案中，式(IV)的化合物为下式之一：

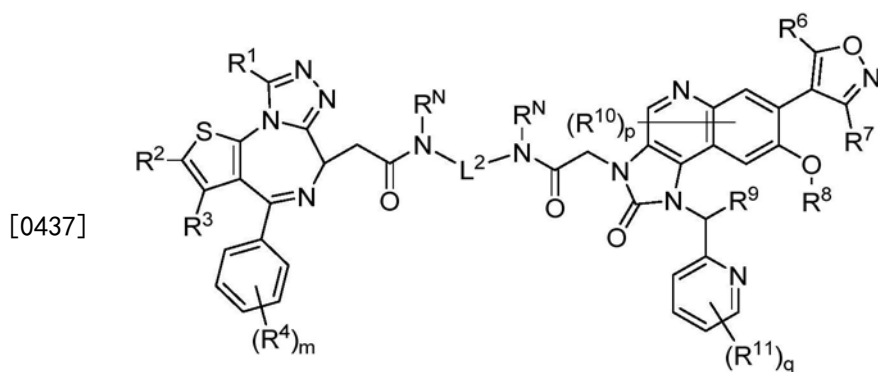


[0434]



[0435] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0436] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物为式(IV-a):



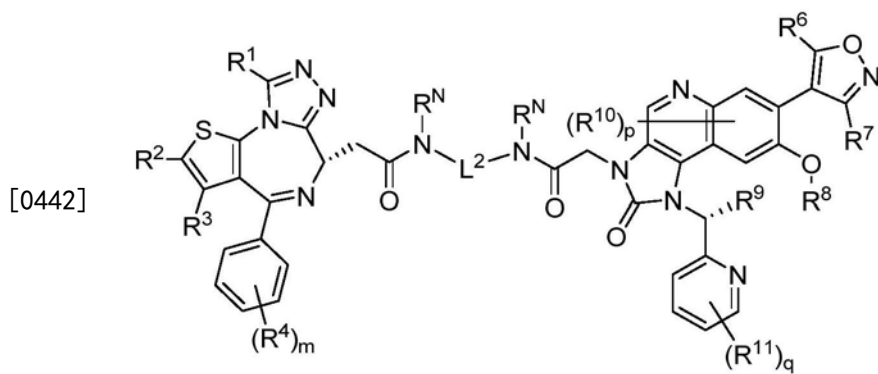
(IV-a),

[0438] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0439] L^2 为包含1-34个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基、或任选取代的亚杂芳基,或其任意组合;且

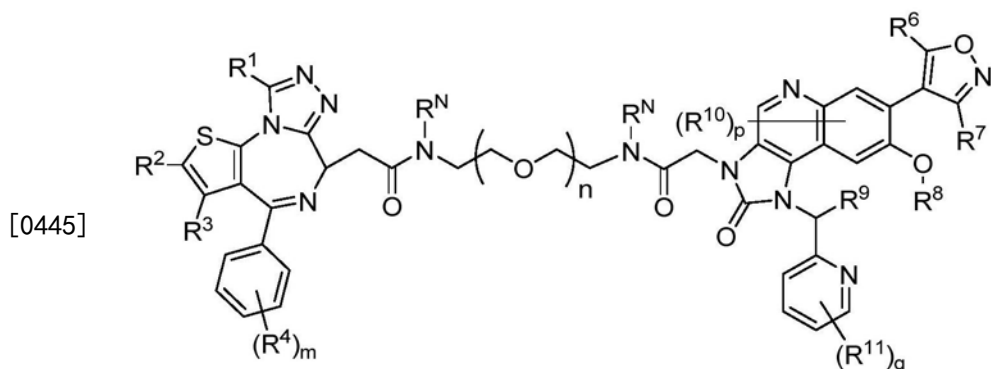
[0440] 各个 R^N 独立地为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、或氮保护基。

[0441] 在一些实施方案中,式(IV-a)的化合物为下式:



[0443] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0444] 在一些实施方案中,式(IV-a)的化合物为式(IV-b):

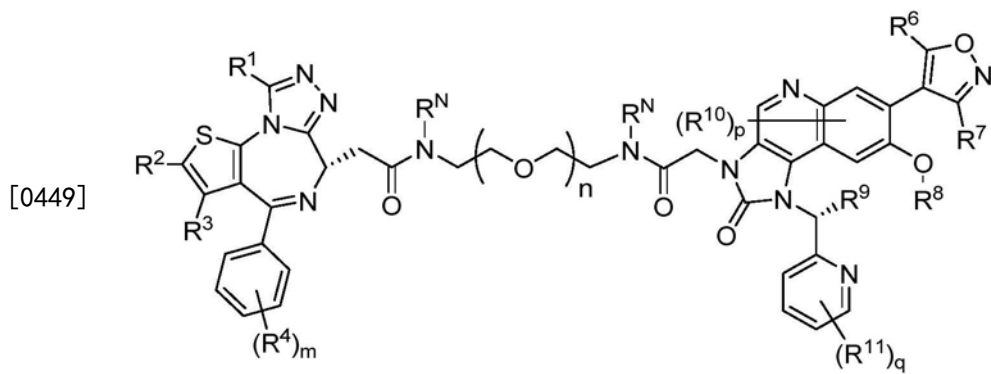


(IV-b),

[0446] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

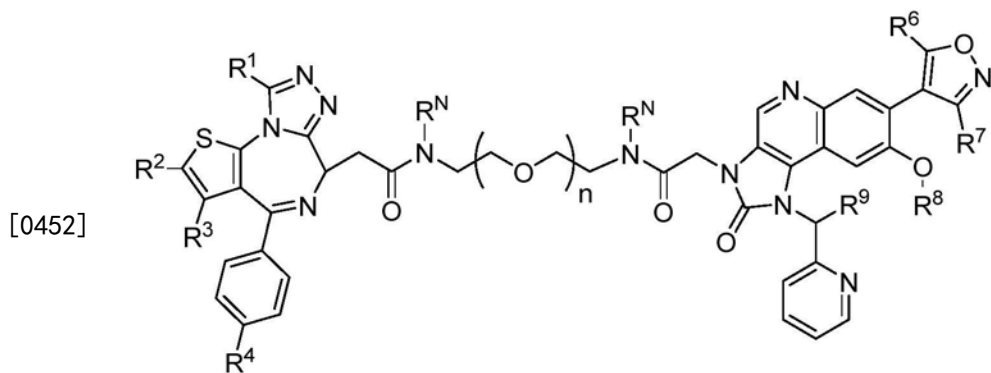
[0447] n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0448] 在一些实施方案中,式(IV-b)的化合物为下式:



[0450] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0451] 在一些实施方案中,式(IV-b)的化合物为式(IV-c):

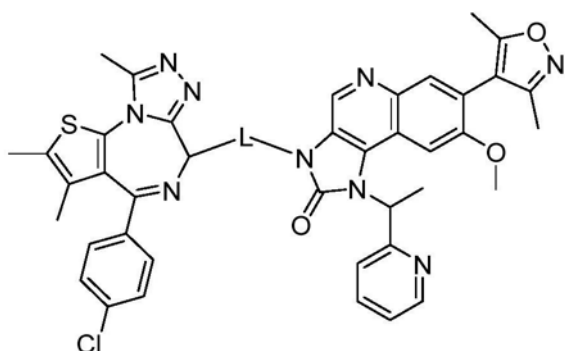


(IV-c),

[0453] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0454] 在一些实施方案中,式(IV)的化合物为式(IV-d):

[0455]

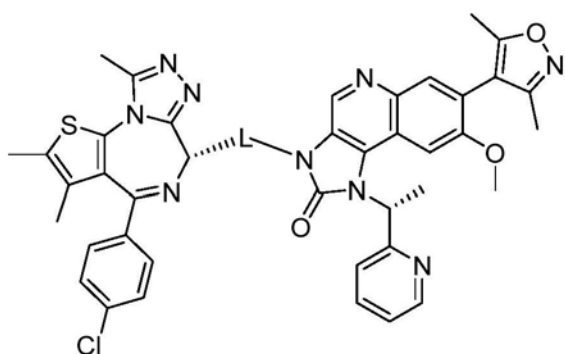


(IV-d),

[0456] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0457] 在一些实施方案中,式 (IV-d) 的化合物为下式:

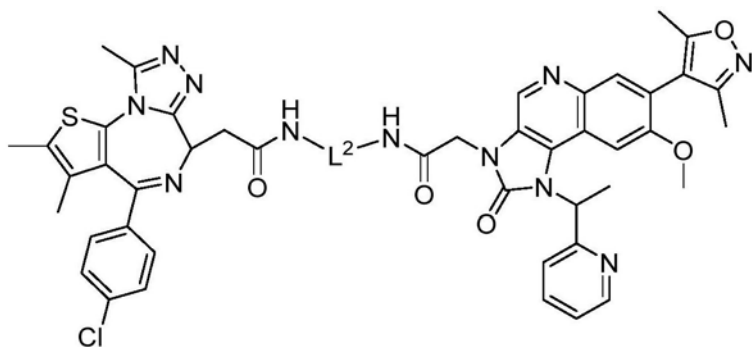
[0458]



[0459] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0460] 在一些实施方案中,式 (IV-a) 的化合物为式 (IV-e) :

[0461]

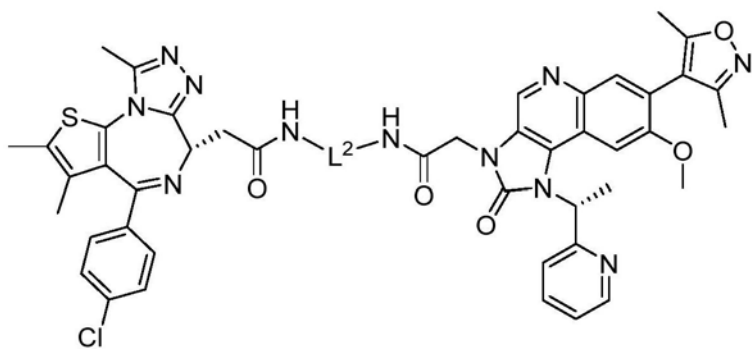


(IV-e),

[0462] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0463] 在一些实施方案中,式 (IV-e) 的化合物为下式:

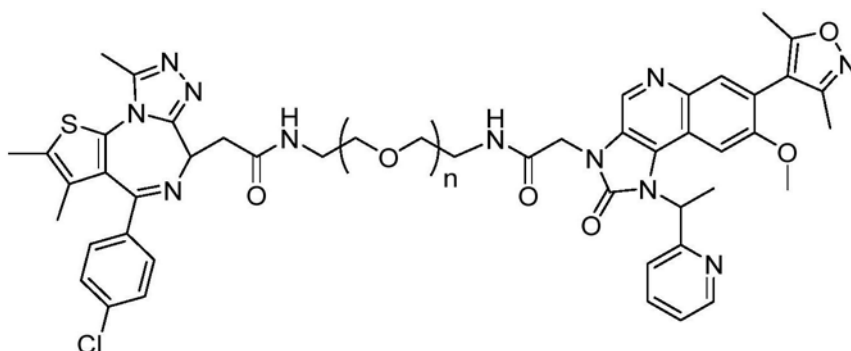
[0464]



[0465] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0466] 在一些实施方案中,式 (IV-b) 的化合物为式 (IV-f) :

[0467]

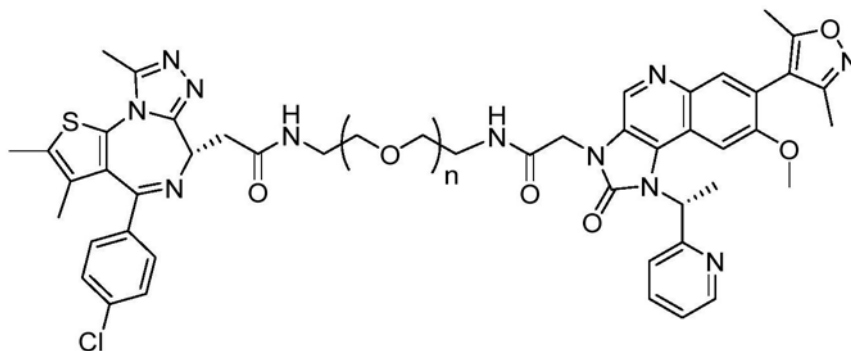


(IV-f),

[0468] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

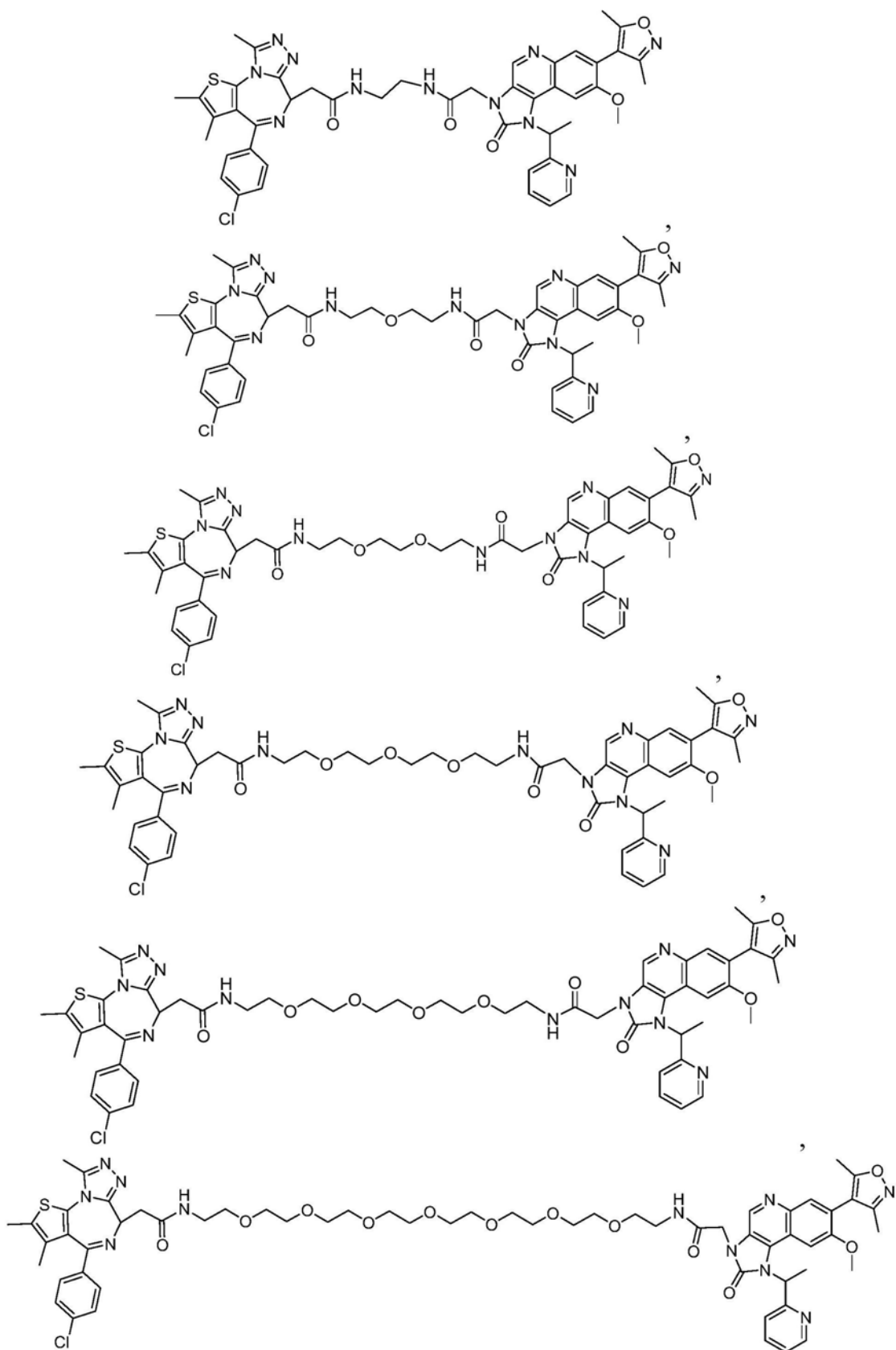
[0469] 在一些实施方案中,式 (IV-f) 的化合物为下式:

[0470]



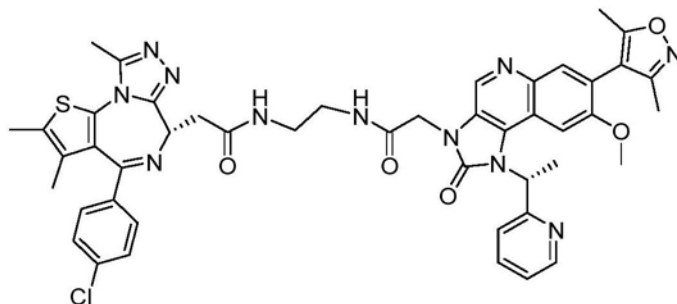
[0471] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0472] 在一些实施方案中,式 (IV) 的化合物为下式之一:

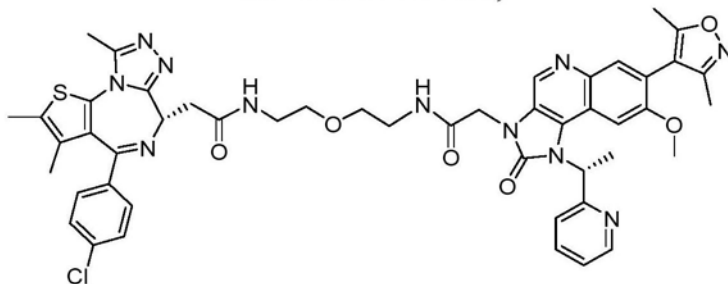


[0474] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0475] 式 (IV) 的化合物的实例包括,但不限于,以下:

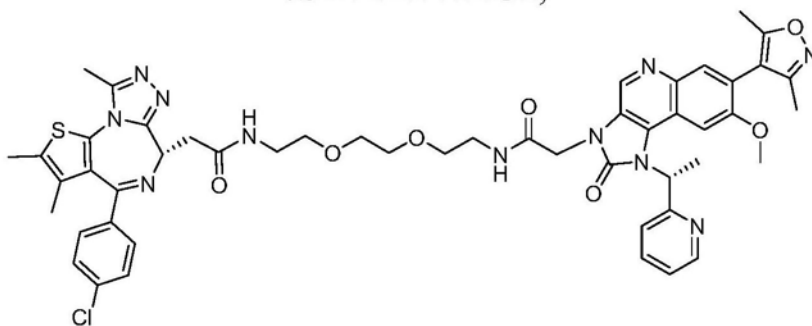


6S+IBET-PEG0,

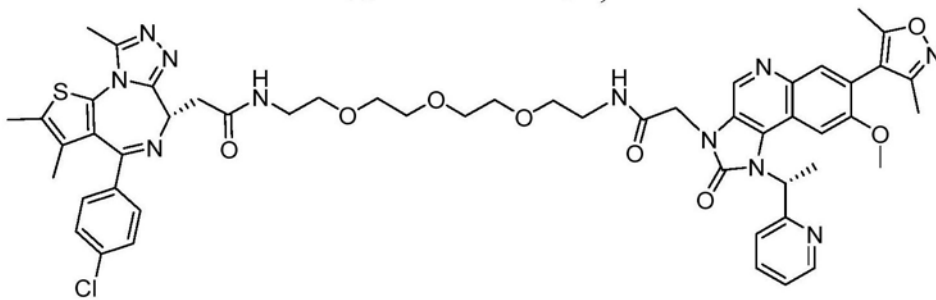


6S+IBET-PEG1,

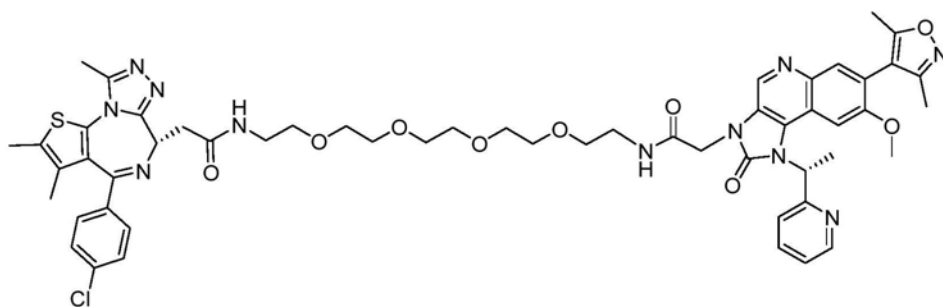
[0476]



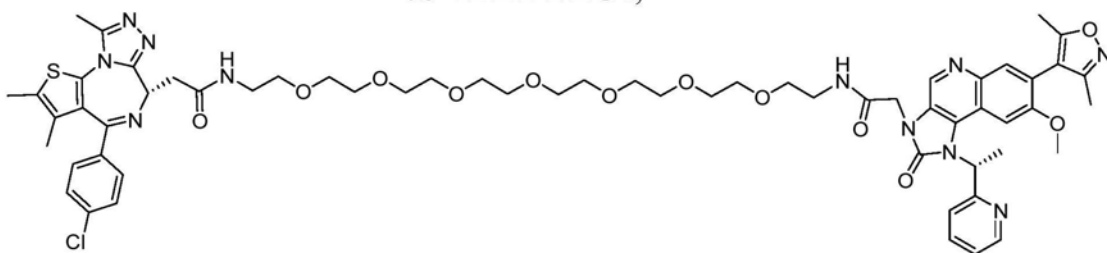
6S+IBET-PEG2,



6S+IBET-PEG3,



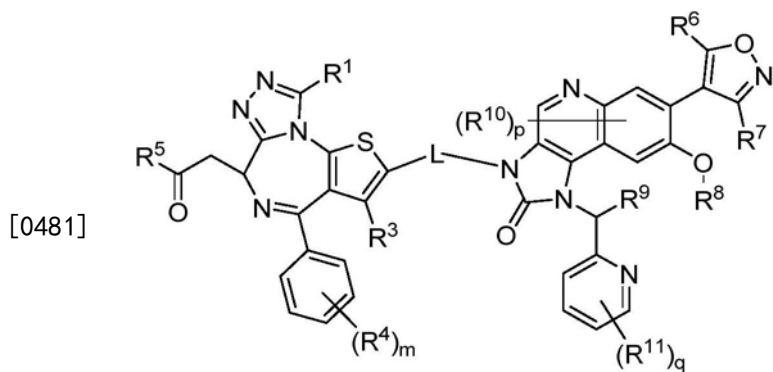
[0477]

6S+IBET-PEG4,**6S+IBET-PEG7,**

[0478] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0479] 式 (V) 的化合物

[0480] 如本文一般描述, 式 (V) 的化合物为包含两种单体的异质二聚体, 其中一种单体为 JQ-1 或其类似物, 且另一种单体为 I-BET151 或其类似物。式 (V) 的化合物的单体通过 JQ-1 或 JQ-1-样单体的 2-位连接。本文提供式 (V) 的化合物:



[0481]

(V),

[0482] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药, 其中:

[0483] L 为包含 1-40 个碳原子的连接基, 其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基, 或其任意组合;

[0484] R^1 、 R^3 和 R^4 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或 -SR^c;

[0485] R^a 的每种情况独立地为氢、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、或氧保护基；

[0486] R^b 的每种情况独立地为氢、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、或氮保护基；或任选两个 R^{3b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

[0487] R^c 的每种情况独立地为氢、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、或硫保护基；

[0488] R^5 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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、 $-OR^{5a}$ 、或 $-N(R^{5b})_2$ ；

[0489] R^{5a} 的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氧保护基；

[0490] R^{5b} 的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氮保护基；或任选两个 R^{3b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基；

[0491] m 的每种情况独立地为0、1、2、3、4或5；

[0492] R^6 、 R^7 、 R^{10} 和 R^{11} 的每种情况独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、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、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、或 $-SR^c$ ；

[0493] R^9 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、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、或 $-SR^c$ ；

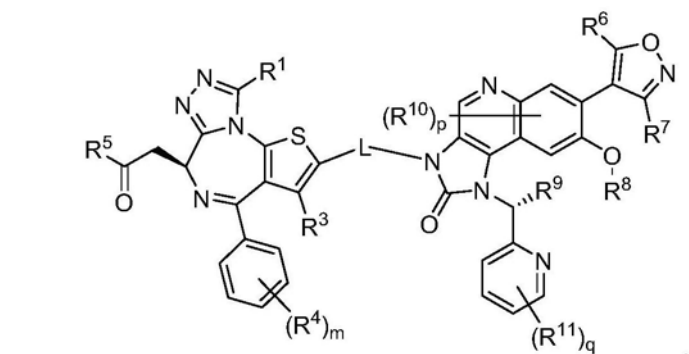
[0494] R^8 为氢、任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的碳环基、任选取代的杂环基、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基、任选取代的酰基、或氧保护基；

[0495] p 为0、1、2或3；且

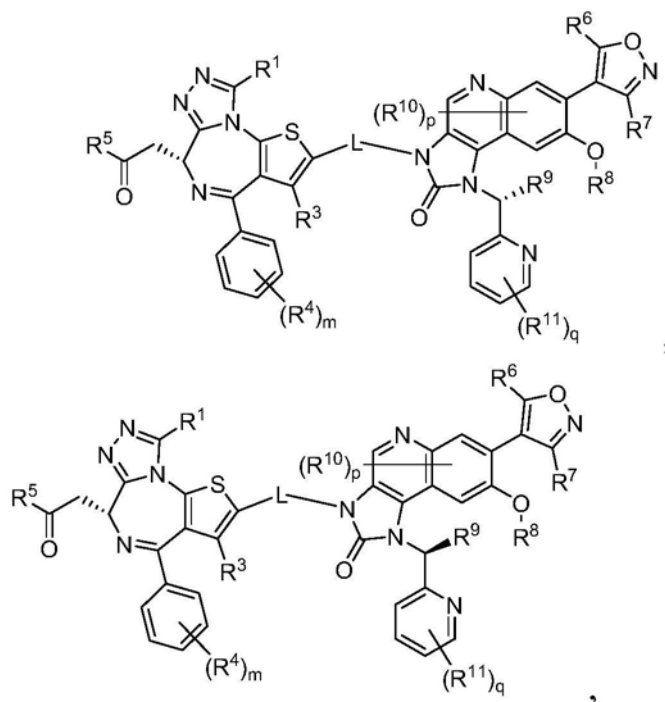
[0496] q 为0、1、2、3或4。

[0497] 在一些实施方案中，式(V)的化合物为下式之一：

[0498]



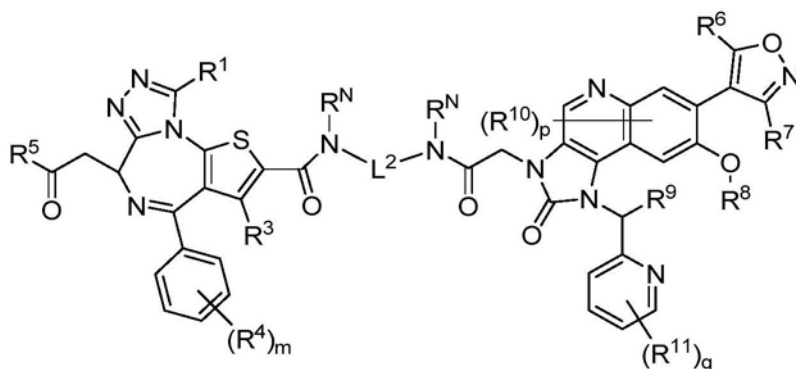
[0499]



[0500] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0501] 在一些实施方案中,式(V)的化合物为式(V-a):

[0502]



(V-a),

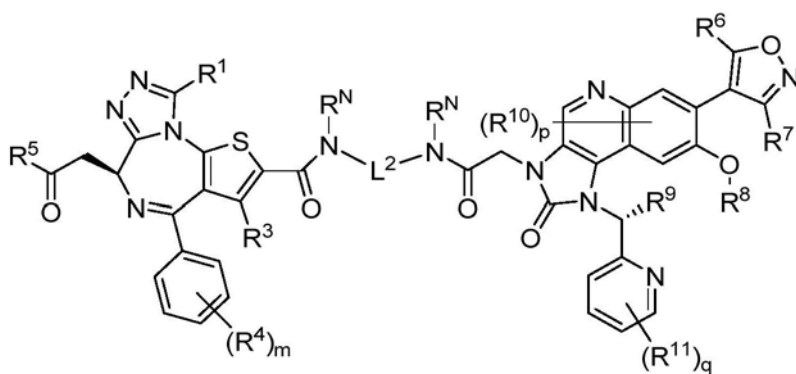
[0503] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0504] L^2 为包含1-34个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合;且

[0505] 各个 R^N 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、或氮保护基。

[0506] 在一些实施方案中,式(V-a)的化合物为下式:

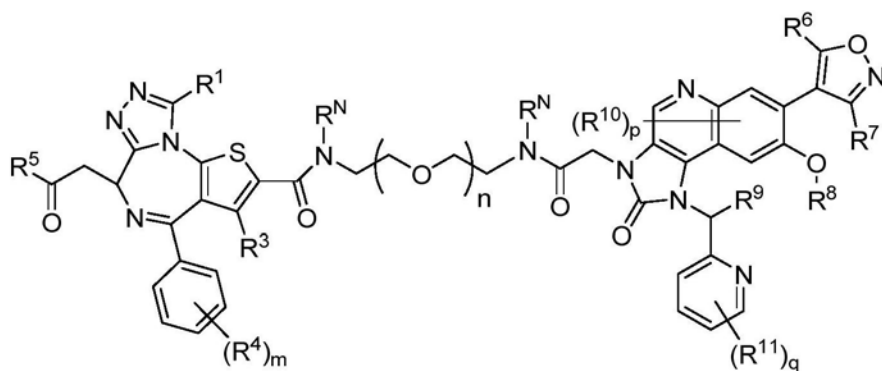
[0507]



[0508] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0509] 在一些实施方案中,式(V-a)的化合物为式(V-b):

[0510]



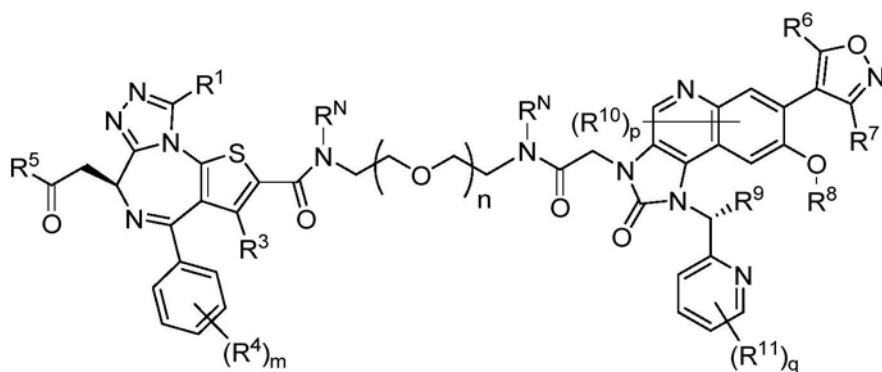
(V-b),

[0511] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0512] n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0513] 在一些实施方案中,式(V-b)的化合物为下式:

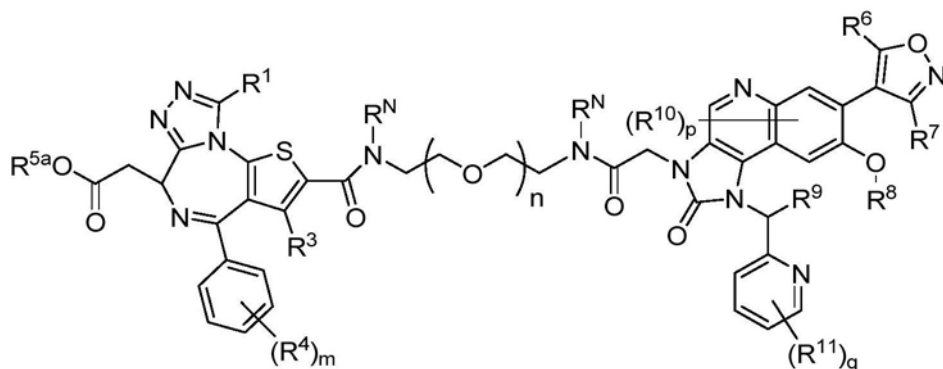
[0514]



[0515] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0516] 在一些实施方案中,式(V-b)的化合物为式(V-c):

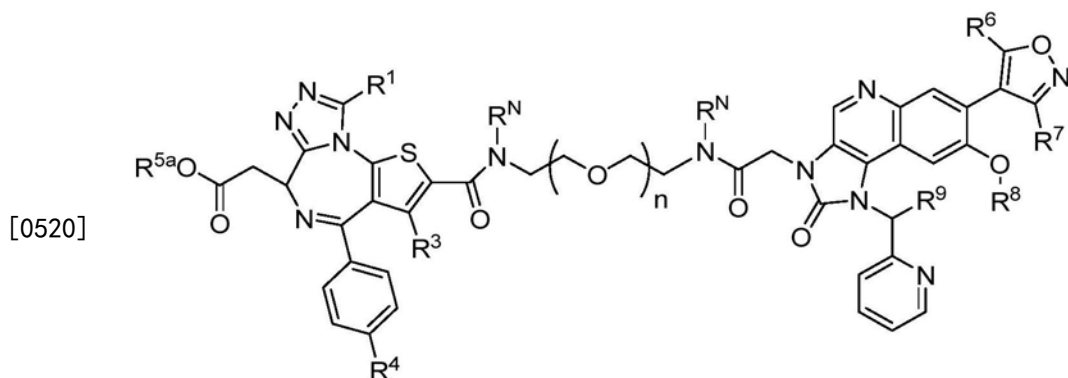
[0517]



(V-c),

[0518] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

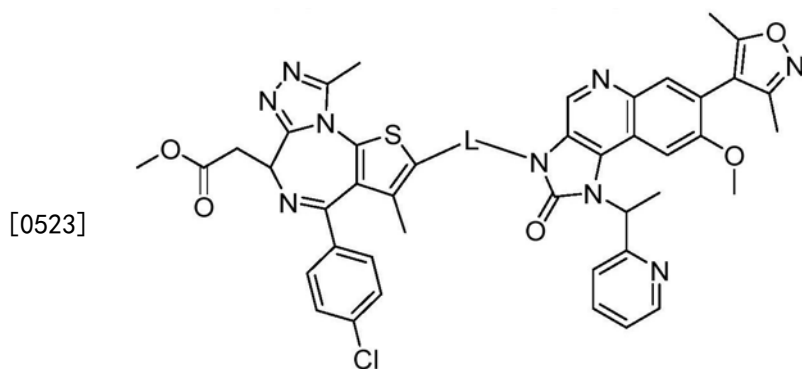
[0519] 在一些实施方案中,式(V-b)的化合物为式(V-d):



(V-d),

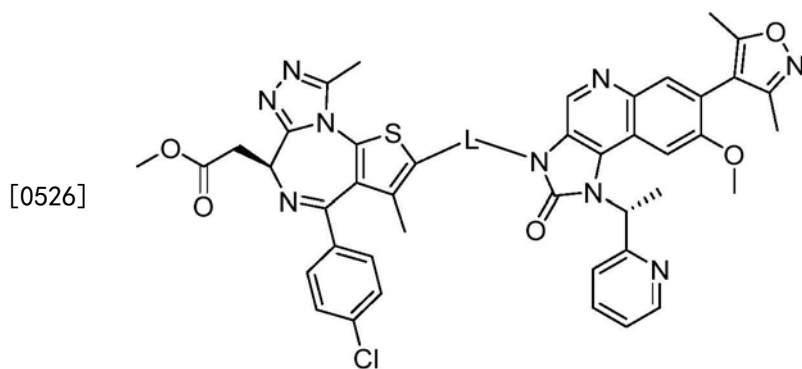
[0521] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0522] 在一些实施方案中,式(V)的化合物为式(V-e):

 $(\mathbf{V}-\mathbf{e})_i$

[0524] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

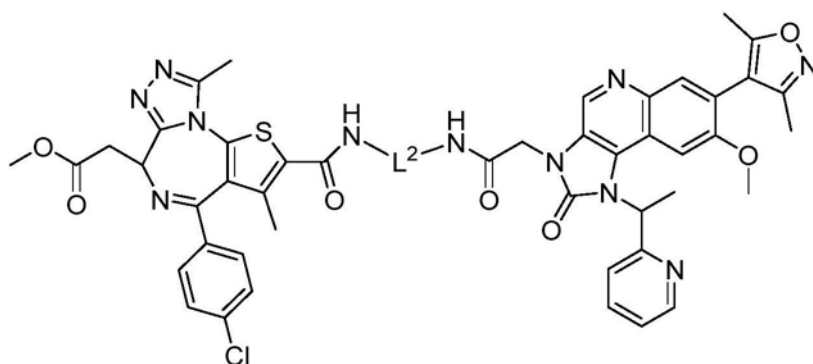
[0525] 在一些实施方案中,式(V-e)的化合物为下式:



[0527] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0528] 在一些实施方案中,式(V-a)的化合物为式(V-f):

[0529]

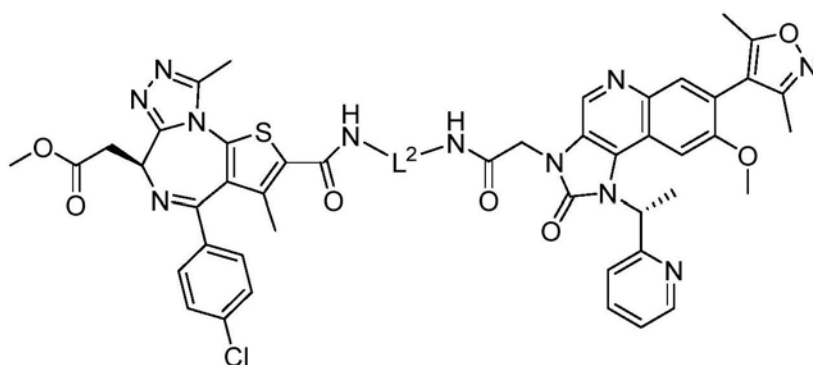


(V-f),

[0530] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0531] 在一些实施方案中,式 (V-f) 的化合物为下式:

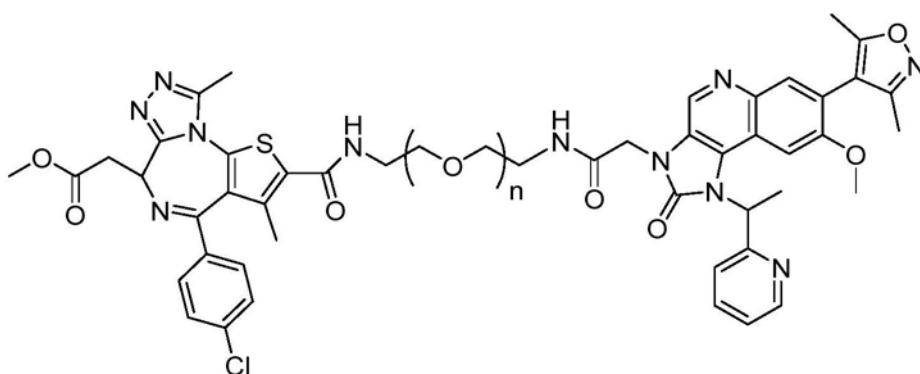
[0532]



[0533] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0534] 在一些实施方案中,式 (V-b) 的化合物为式 (V-g) :

[0535]

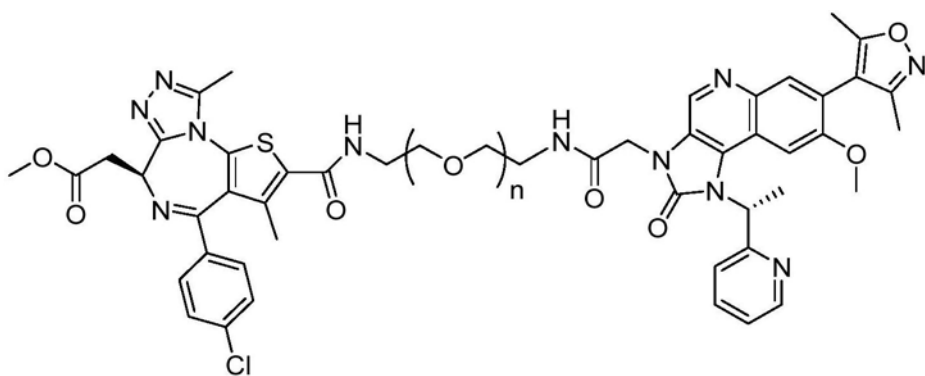


(V-g),

[0536] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

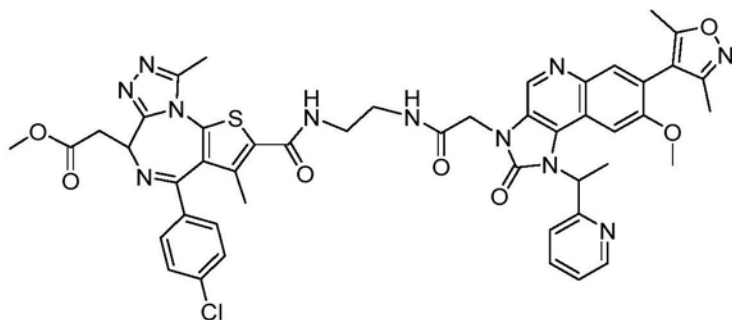
[0537] 在一些实施方案中,式 (V-g) 的化合物为下式:

[0538]

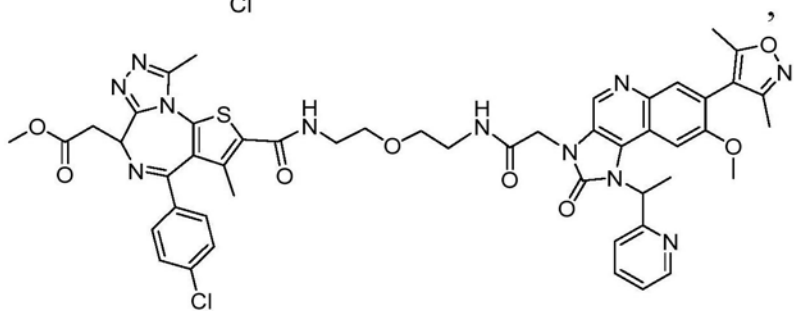


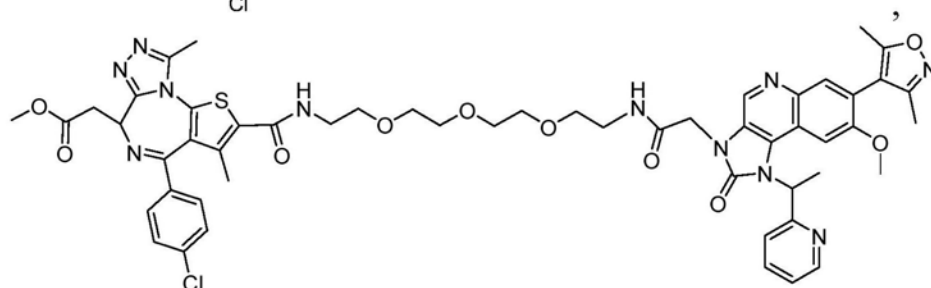
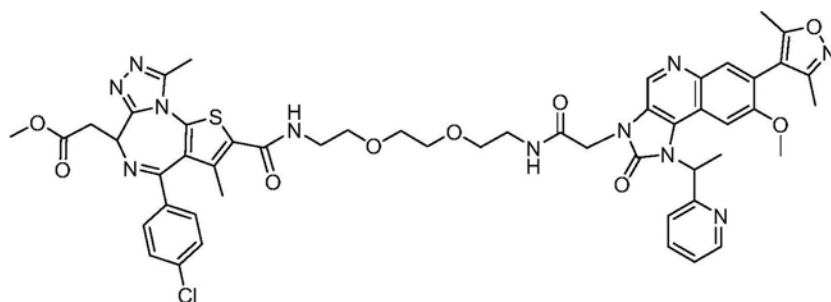
[0539] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0540] 在一些实施方案中,式(V)的化合物为下式之一:

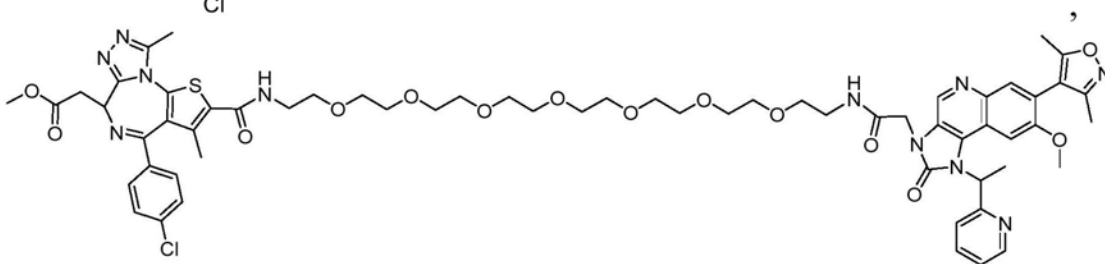
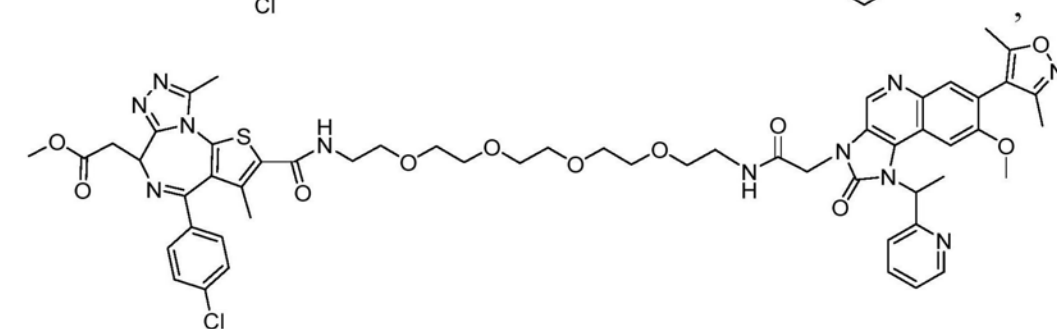


[0541]



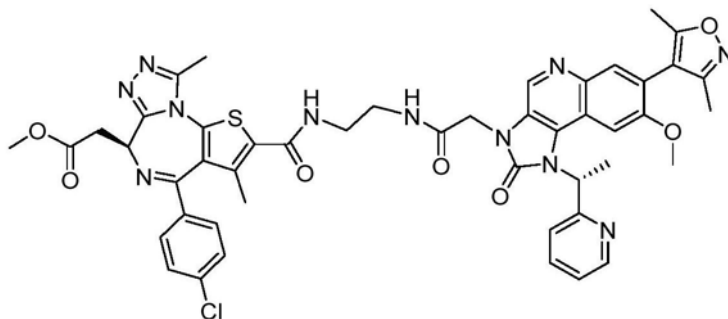


[0542]



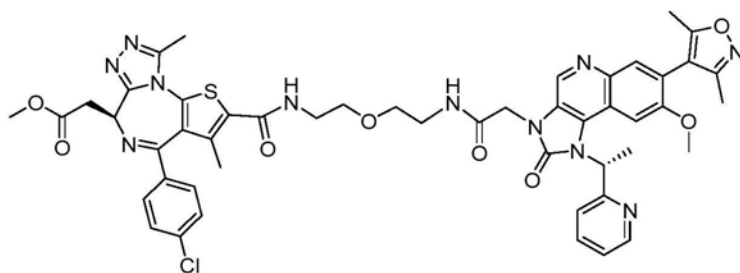
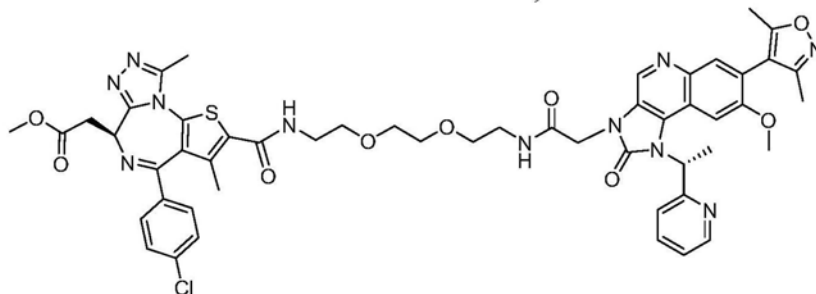
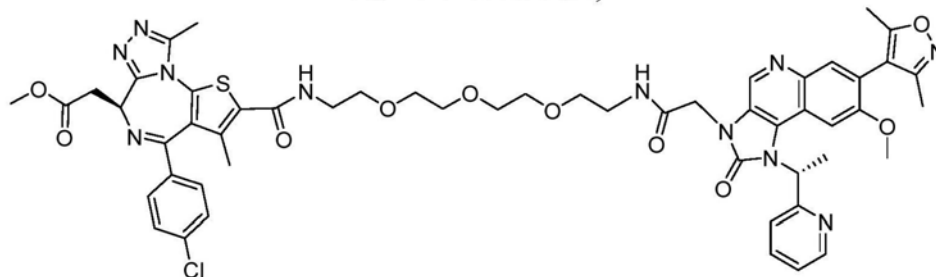
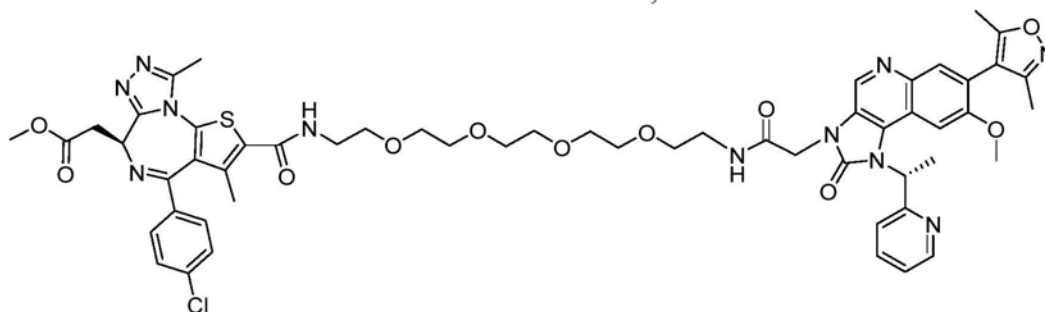
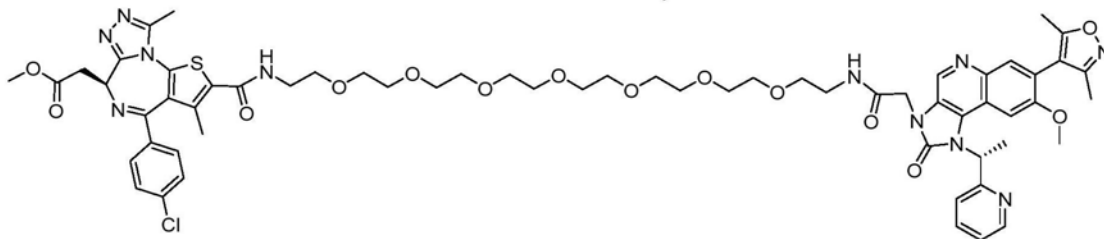
[0543] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0544] 式 (IV) 的化合物的实例包括,但不限于,以下:



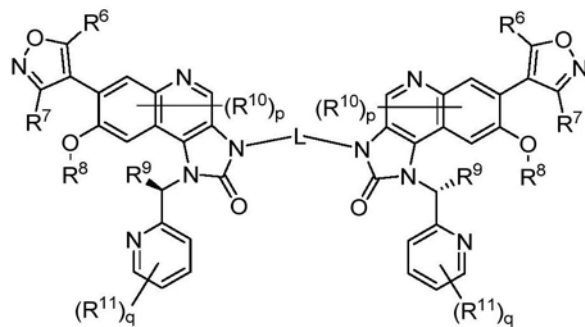
[0545]

2S+IBET-PEG0,

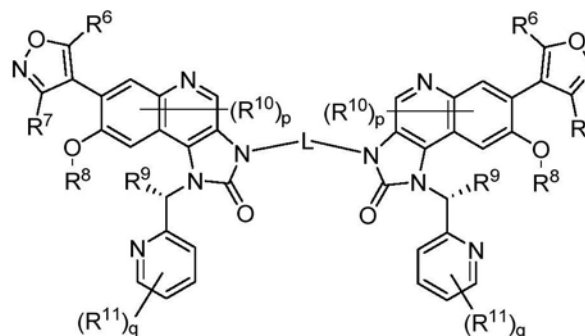
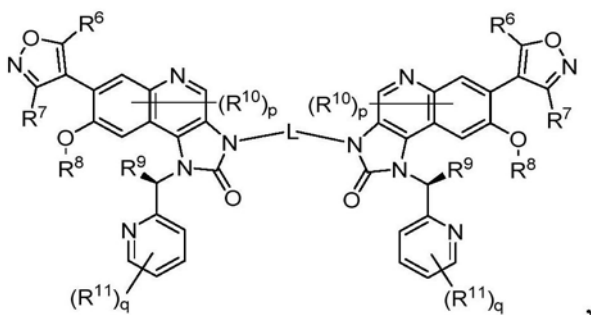
**2S+IBET-PEG1,****2S+IBET-PEG2,****2S+IBET-PEG3,****2S+IBET-PEG4,****2S+IBET-PEG7,**

[0547] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

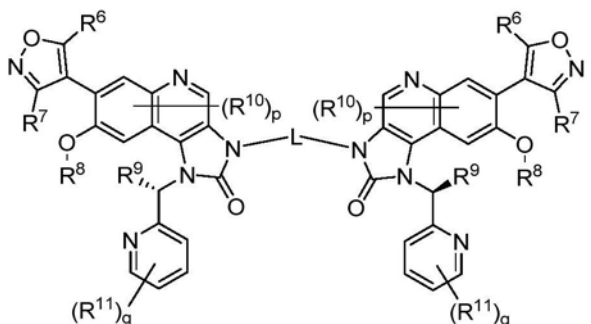
[0561] 在一些实施方案中,式(VI)的化合物为下式之一:



[0562]

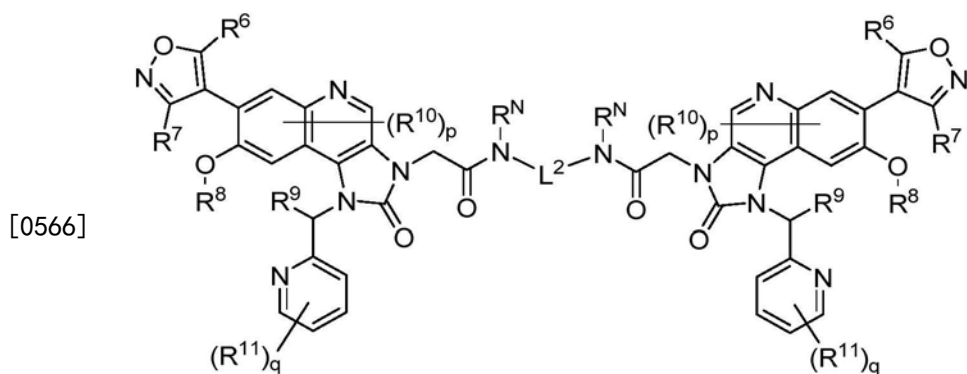


[0563]



[0564] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0565] 在一些实施方案中,式(VI)的化合物为式(VI-a):



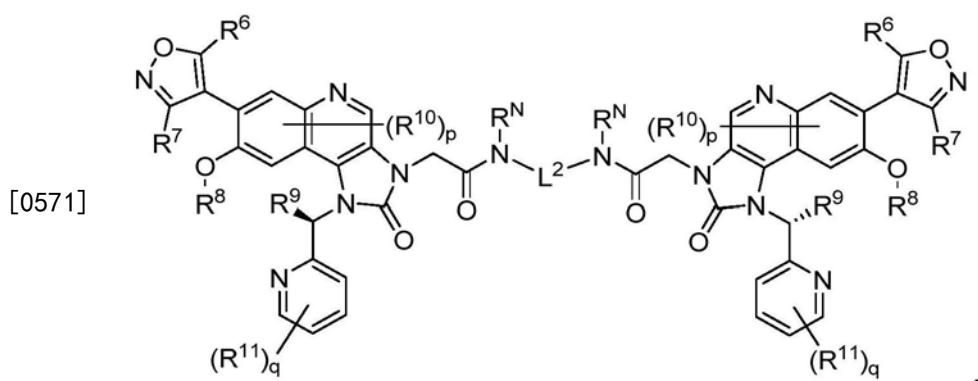
(VI-a),

[0567] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0568] L^2 为包含1-34个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合;且

[0569] 各个 R^N 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、或氮保护基。

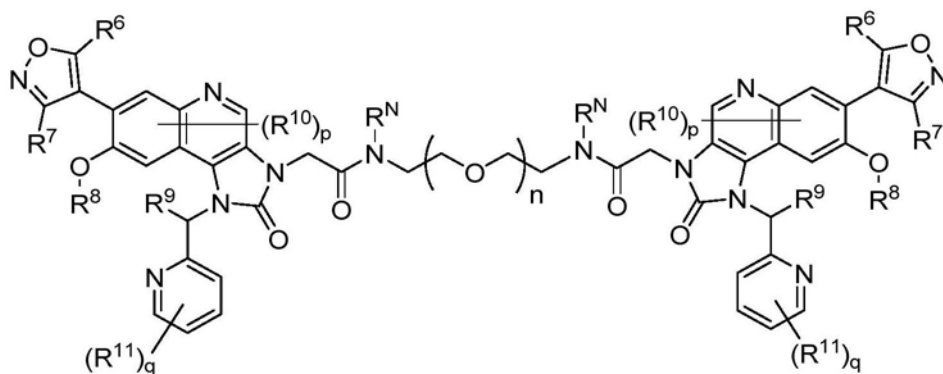
[0570] 在一些实施方案中,式(VI-a)的化合物为下式:



[0572] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0573] 在一些实施方案中,式(VI-a)的化合物为式(VI-b)的化合物:

[0574]



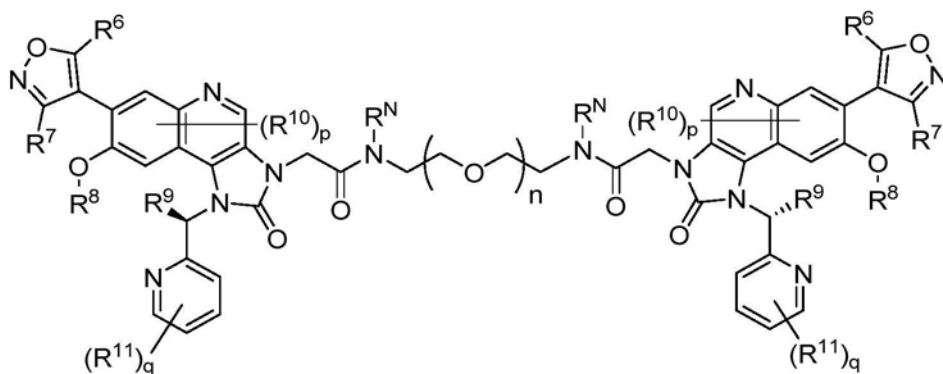
(VI-b),

[0575] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药,其中:

[0576] n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。

[0577] 在一些实施方案中,式(VI-b)的化合物为下式:

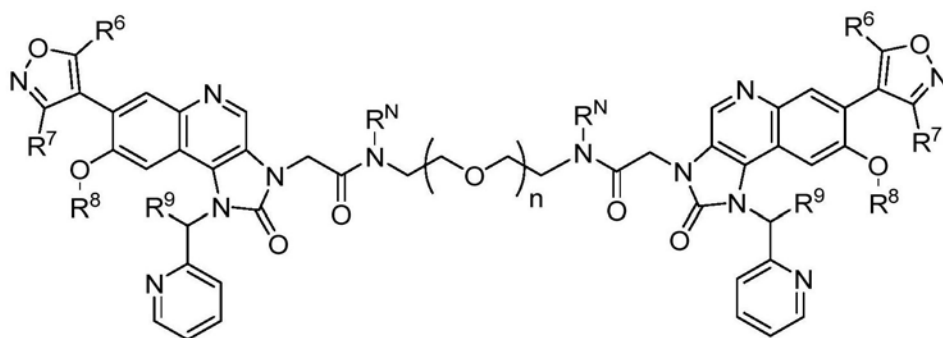
[0578]



[0579] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0580] 在一些实施方案中,式(VI-b)的化合物为式(VI-c)的化合物:

[0581]

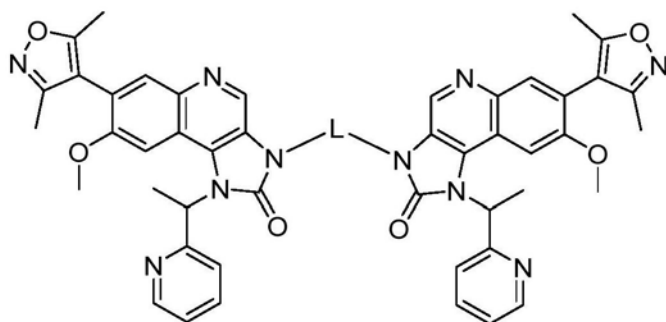


(VI-c),

[0582] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0583] 在一些实施方案中,式(VI)的化合物为式(VI-d):

[0584]

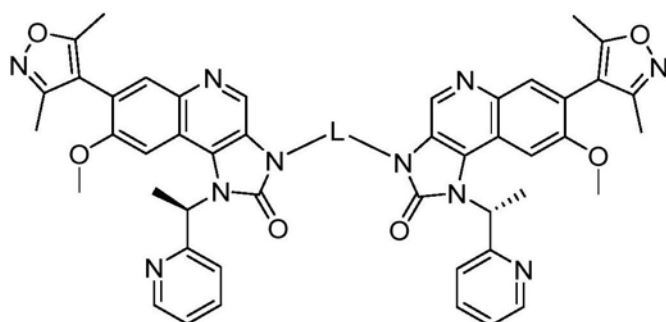


(VI-d),

[0585] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0586] 在一些实施方案中,式 (VI-d) 的化合物为下式:

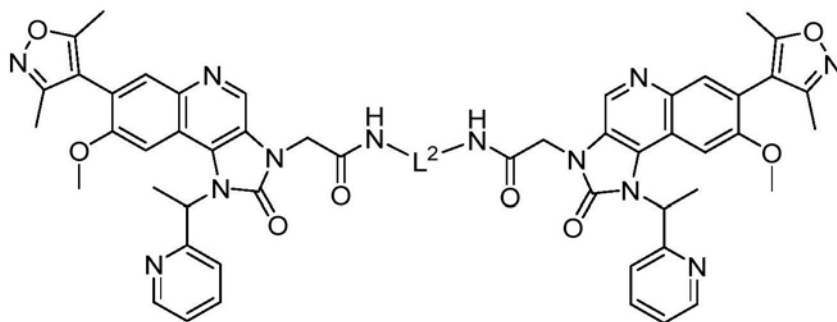
[0587]



[0588] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0589] 在一些实施方案中,式 (VI-a) 的化合物为式 (VI-e) :

[0590]

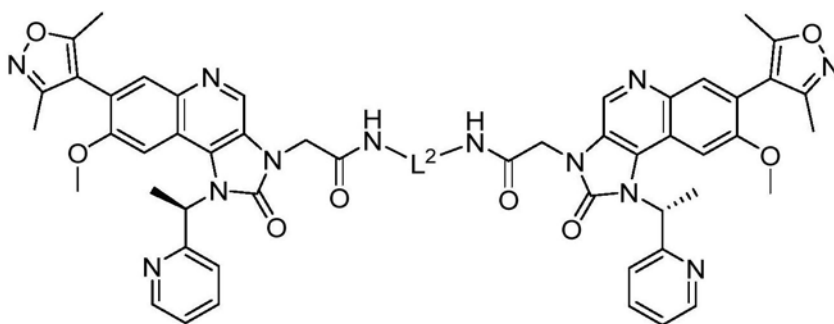


(VI-e),

[0591] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0592] 在一些实施方案中,式 (VI-e) 的化合物为下式:

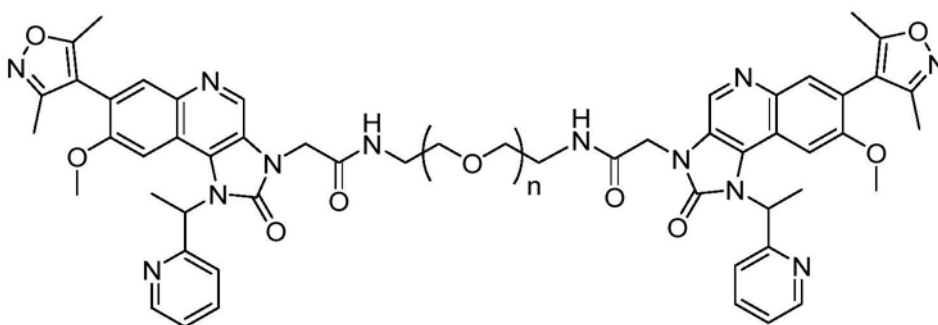
[0593]



[0594] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0595] 在一些实施方案中,式 (VI-b) 的化合物为式 (VI-f) 的化合物:

[0596]

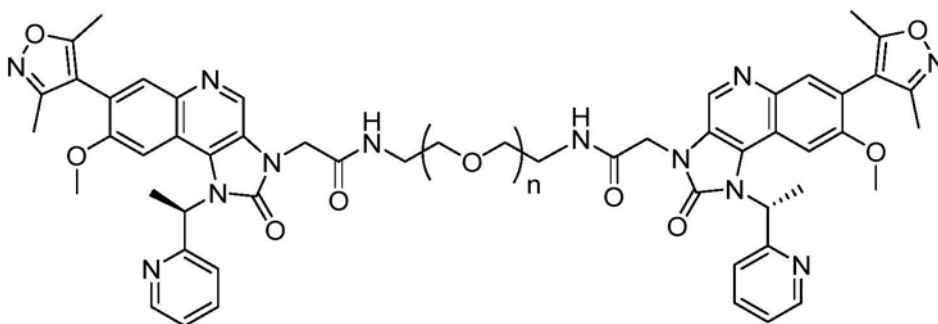


(VI-f),

[0597] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

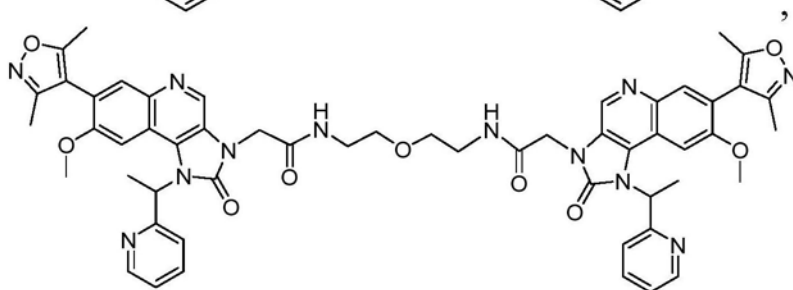
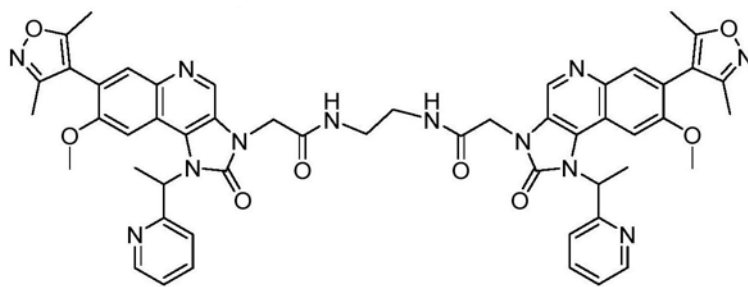
[0598] 在一些实施方案中,式 (VI-f) 的化合物为下式:

[0599]

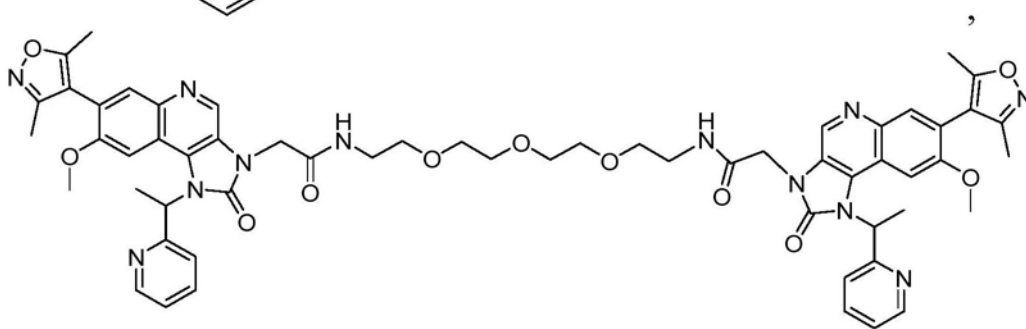
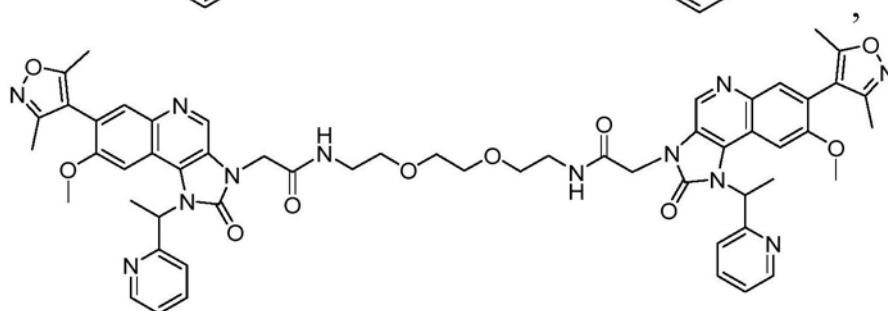


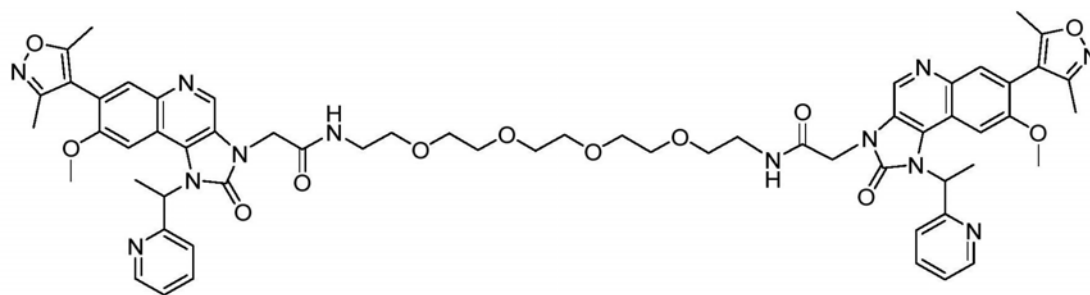
[0600] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物、或前药。

[0601] 在一些实施方案中,式 (VI) 的化合物为下式之一:

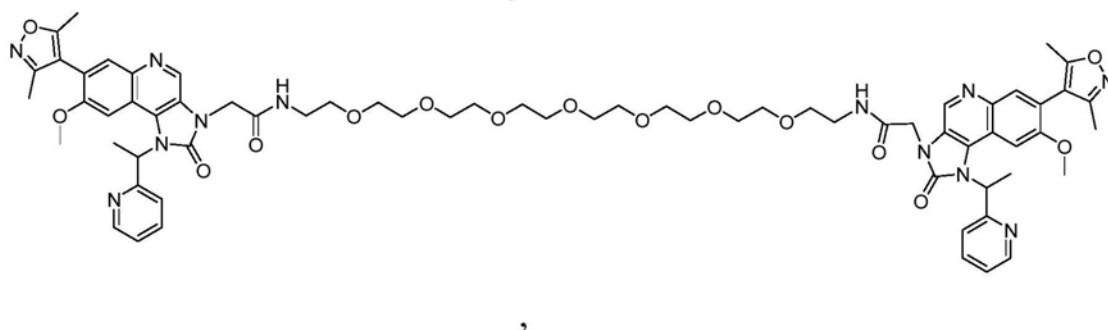


[0602]



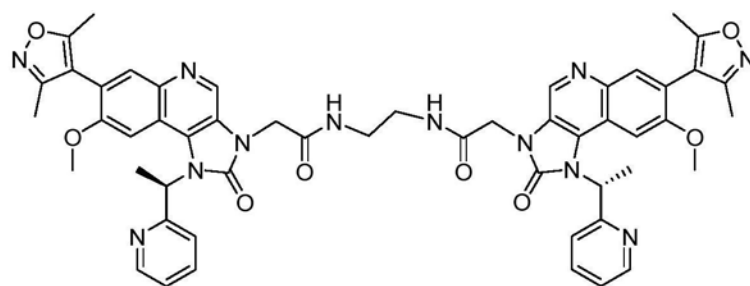
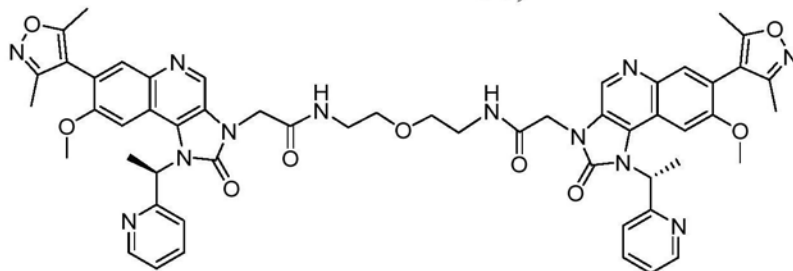


[0603]

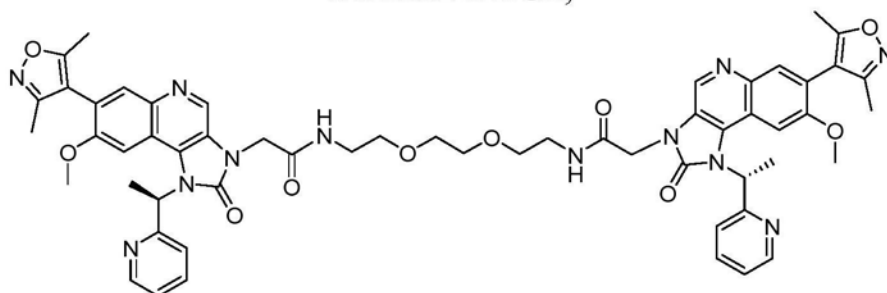


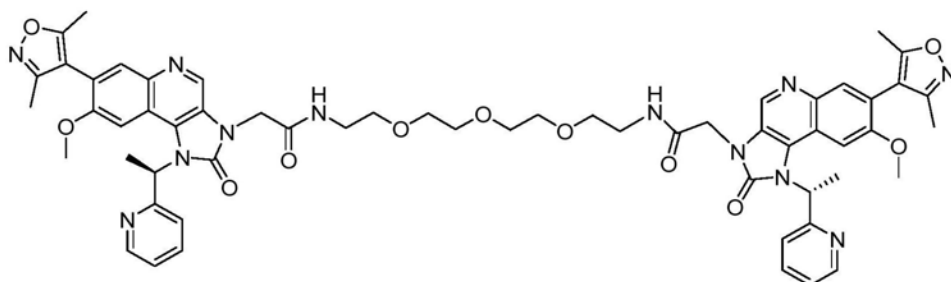
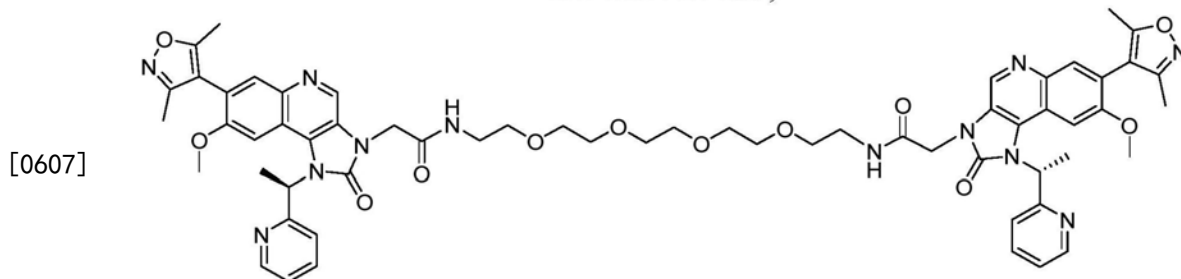
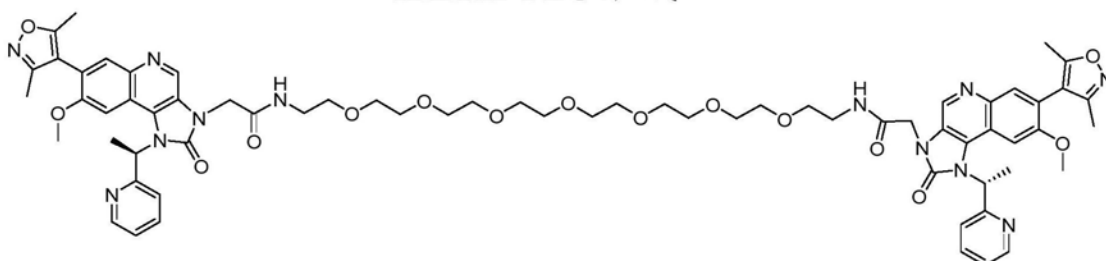
[0604] 或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0605] 式(VI)的化合物的实例包括,但不限于,以下:

**IBETx2-PEG0,**

[0606]

IBETx2-PEG1,**IBETx2-PEG2,**

**IBETx2-PEG3,****IBETx2-PEG4, 或****IBETx2-PEG7,**

[0608] 及其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

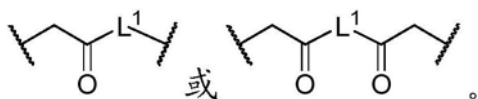
[0609] 连接基L、L¹和L²

[0610] 式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)的化合物包含L、L¹和L²表示的连接基。如本文一般定义,L为包含1-40个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基,或其任意组合。在一些实施方案中,L包含1-10个碳原子。在一些实施方案中,L包含1-20个碳原子。在一些实施方案中,L包含1-30个碳原子。在一些实施方案中,L包含10-40个碳原子。在一些实施方案中,L包含20-40个碳原子。在一些实施方案中,L包含30-40个碳原子。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚烷基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚杂烷基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚烯基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚杂烯基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚炔基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚杂炔基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚碳环基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚杂环基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚芳基。在一些实施方案中,L包括任选取代的亚杂芳基。

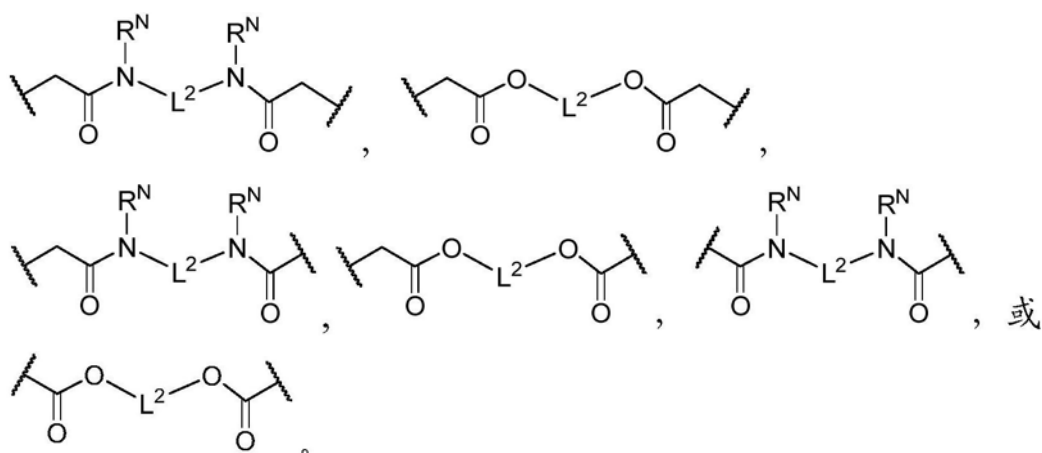
[0611] 在一些实施方案中,L为任选取代的亚烷基。在一些实施方案中,L为未取代的亚烷

基。在一些实施方案中, L为下式: $\text{---}(\text{---})_s\text{---}$, 其中s为1-40的整数, 包括端点。

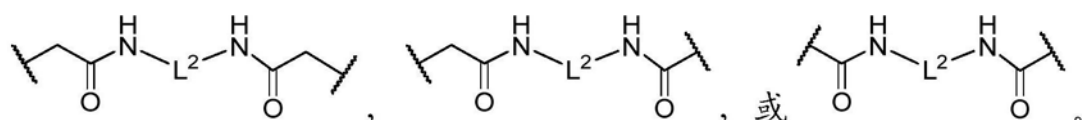
[0612] 在一些实施方案中, L为任选取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为未取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为下式之一:



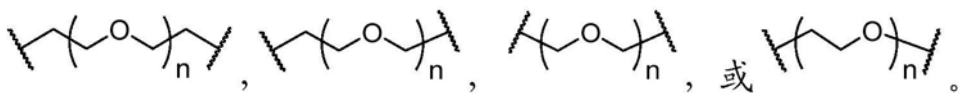
在一些实施方案中, L为任选取代的包含一个或多个氮原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为任选取代的包含一个或多个氧原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为任选取代的包含一个或多个氮原子和一个或多个氧原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为取代的包含一个或多个酯(例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 或 $-\text{OC}(=\text{O})-$) 的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为取代的包含一个或多个酰胺(例如, $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^N)-$ 或 $-\text{N}(\text{R}^N)\text{C}(=\text{O})-$) 的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为下式之一:



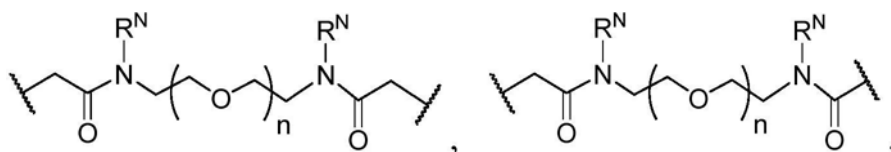
在一些实施方案中, L为下式之一:

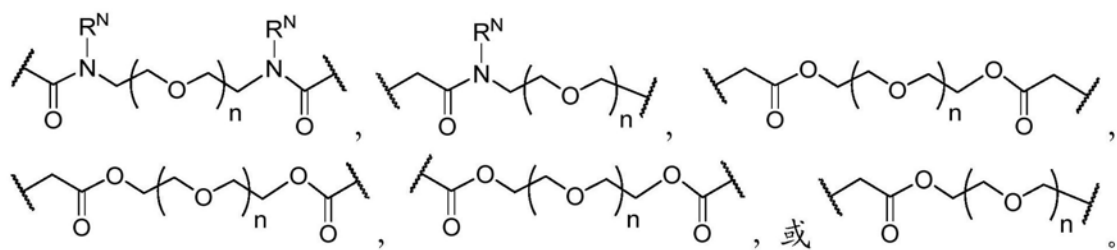


[0613] 在一些实施方案中, L为任选取代的包含一个或多个醚(例如, $-\text{O}-$) 的亚杂烷基。在一些实施方案中, L包含聚醚链。在一些实施方案中, L包含聚乙二醇(PEG链)。在一些实施方案中, L为下式之一:

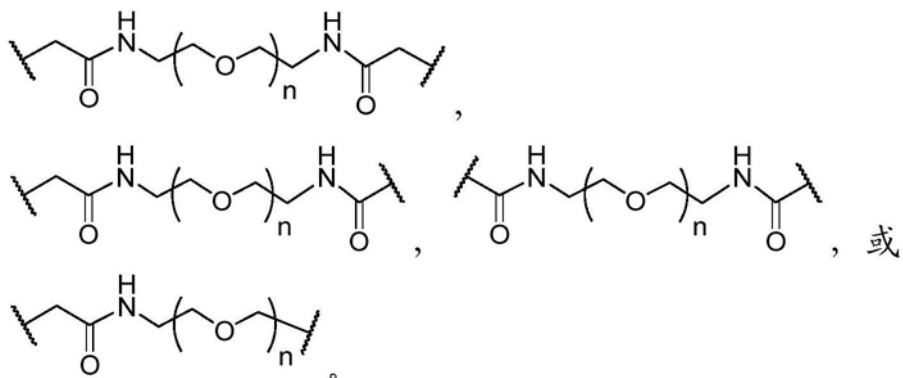


[0614] 在一些实施方案中, L为取代的包含一个或多个酰胺和一个或多个醚的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为取代的包含一个或多个酯和一个或多个醚的亚杂烷基。在一些实施方案中, L为下式之一:

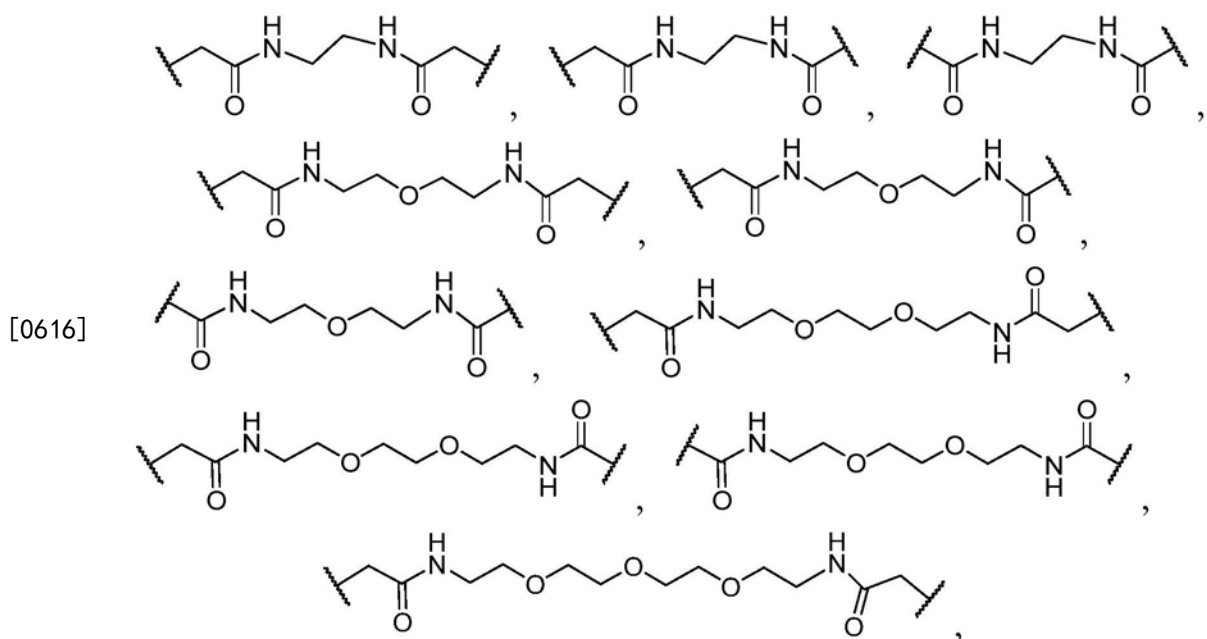




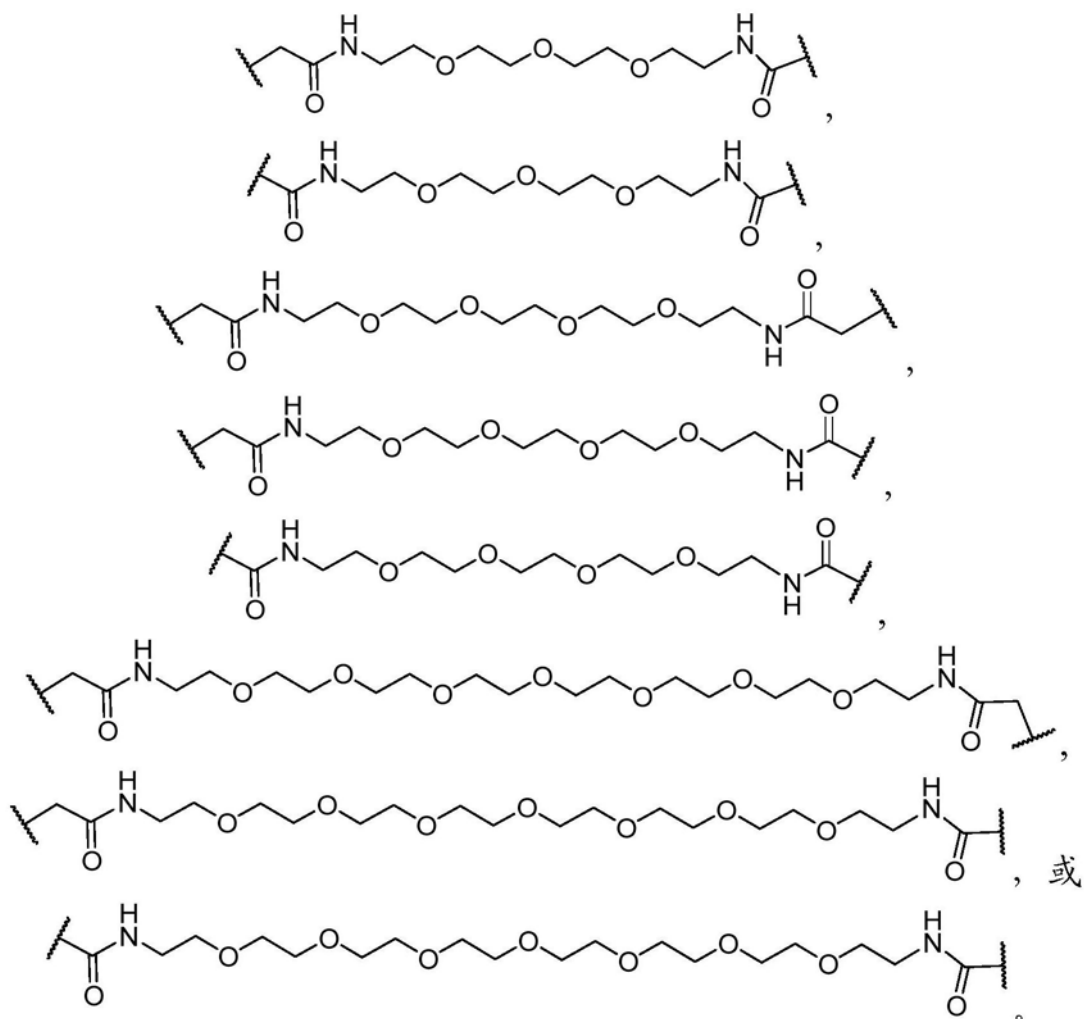
在一些实施方案中,L为下式之一:



[0615] 在一些实施方案中,L为下式之一:

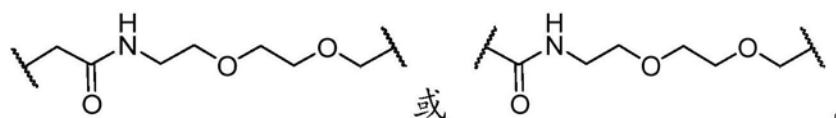


[0617]



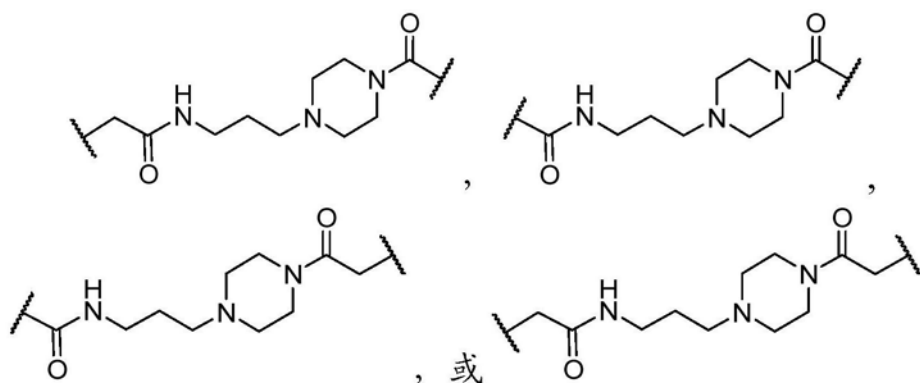
[0618] 在一些实施方案中,L为下式之一:

[0619]



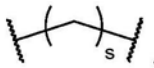
[0620] 在一些实施方案中,L包含任选取代的亚烷基和任选取代的亚杂环基的组合。例如,在一些实施方案中,L为下式之一:

[0621]

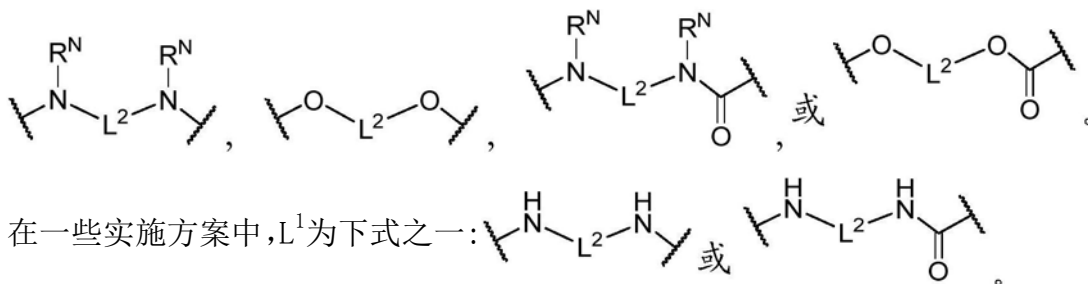


[0622] 如本文一般定义, L^1 为包含1-36个碳原子的连接基,其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代

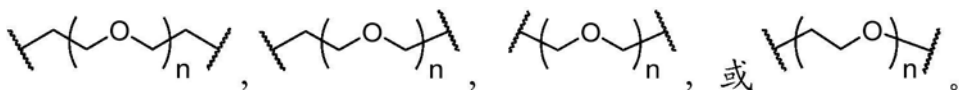
的亚杂芳基,或其任意组合。在一些实施方案中, L^1 包含1-10个碳原子。在一些实施方案中, L^1 包含1-20个碳原子。在一些实施方案中, L^1 包含1-30个碳原子。在一些实施方案中, L^1 包含10-36个碳原子。在一些实施方案中, L^1 包含20-36个碳原子。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚烯基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚杂烯基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚炔基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚杂炔基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚碳环基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚杂环基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚芳基。在一些实施方案中, L^1 包括任选取代的亚杂芳基。

[0623] 在一些实施方案中, L^1 为任选取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为未取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^1 为下式: , 其中s为1-36的整数,包括端点。

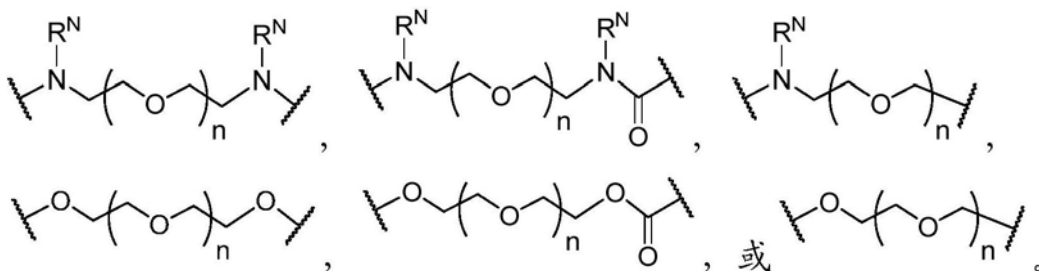
[0624] 在一些实施方案中, L^1 为任选取代的包含一个或多个氮原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的包含一个或多个氧原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 为任选取代的包含一个或多个氮原子和一个或多个氧原子的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 为取代的包含一个或多个酯(例如, $-C(=O)O-$ 或 $-OC(=O)-$) 的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 为取代的包含一个或多个酰胺(例如, $-C(=O)N(R^N)-$ 或 $-N(R^N)C(=O)-$) 的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 为下式之一:



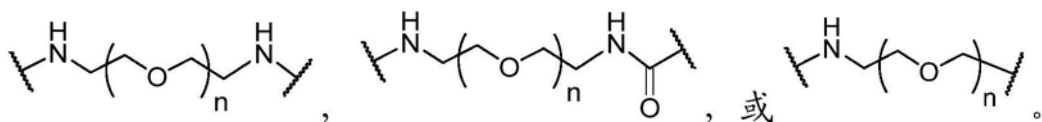
[0625] 在一些实施方案中, L^1 为任选取代的包含一个或多个醚(例如, $-O-$) 的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 包含聚醚链。在一些实施方案中, L^1 包含聚乙二醇(PEG链)。在一些实施方案中, L^1 为下式之一:



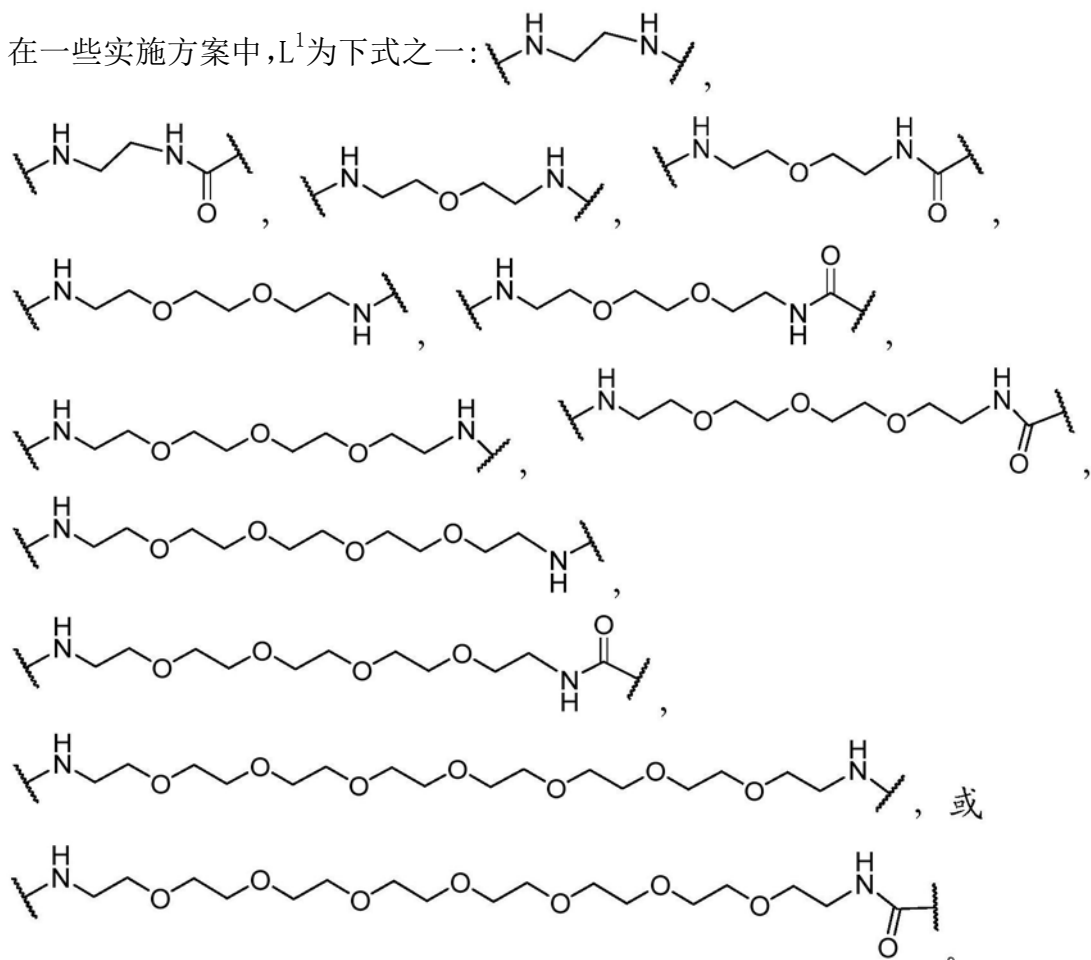
[0626] 在一些实施方案中, L^1 为取代的包含一个或多个酰胺和一个或多个醚的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 为包含一个或多个酯和一个或多个醚的取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 为取代的包含一个或多个酰胺和一个或多个醚的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^1 为下式之一:



在一些实施方案中, L^1 为下式之一:



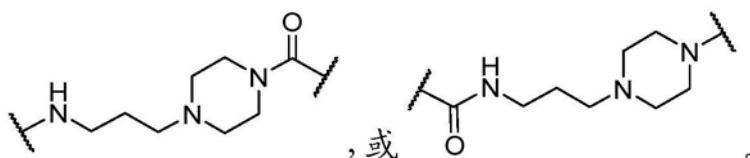
在一些实施方案中, L^1 为下式之一:



在一些实施方案中, L^1 为下式之一:

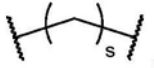


[0627] 在一些实施方案中, L^1 包含任选取代的亚杂烷基和任选取代的亚杂环基的组合。例如, 在一些实施方案中, L^1 为下式之一:

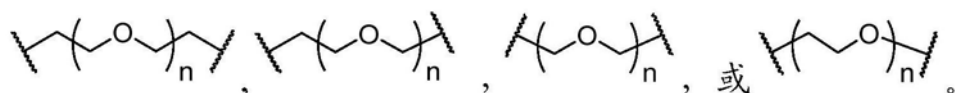


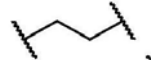
[0628] 如本文一般定义, L^2 为包含1-34个碳原子的连接基, 其选自任选取代的亚烷基、任选取代的亚杂烷基、任选取代的亚烯基、任选取代的亚杂烯基、任选取代的亚炔基、任选取代的亚杂炔基、任选取代的亚碳环基、任选取代的亚杂环基、任选取代的亚芳基和任选取代的亚杂芳基, 或其任意组合。在一些实施方案中, L^2 包含1-10个碳原子。在一些实施方案中, L^2 包含1-20个碳原子。在一些实施方案中, L^2 包含1-34个碳原子。在一些实施方案中, L^2 包含10-34个碳原子。在一些实施方案中, L^2 包含30-

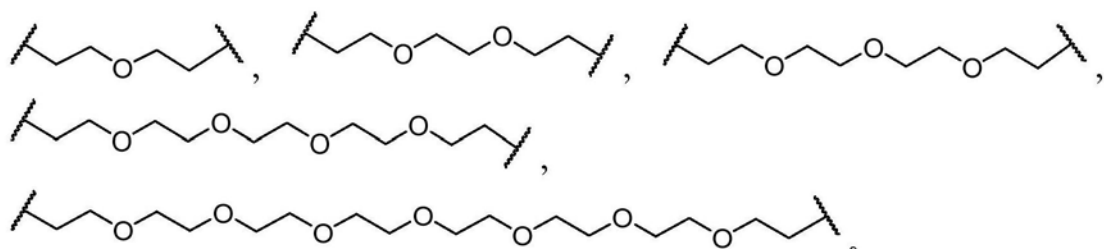
34个碳原子。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚烯基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚杂烯基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚炔基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚杂炔基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚碳环基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚杂环基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚芳基。在一些实施方案中, L^2 包括任选取代的亚杂芳基。

[0629] 在一些实施方案中, L^2 为任选取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^2 为未取代的亚烷基。在一些实施方案中, L^2 为下式: , 其中s为1-34的整数, 包括端点。

[0630] 在一些实施方案中, L^2 为取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^2 为未取代的亚杂烷基。在一些实施方案中, L^2 为包含一个或多个氧原子的任选取代的亚杂烷基连接基。在一些实施方案中, L^2 为包含一个或多个氧原子的未取代的亚杂烷基连接基。在一些实施方案中, L^2 为包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氧原子的任选取代的亚杂烷基连接基。在一些实施方案中, L^2 为包含1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个氧原子的未取代的亚杂烷基连接基。在一些实施方案中, L^2 为任选取代的聚醚连接基。在一些实施方案中, L^2 为未取代的聚醚连接基。在一些实施方案中, L^2 为任选取代的聚乙二醇 (PEG) 连接基。在一些实施方案中, L^2 为未取代的聚乙二醇 (PEG) 连接基。在一些实施方案中, L^2 为下式之一:



在一些实施方案中, L^2 为下式之一: ,



[0631] 如本文一般定义, n为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或10。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5。在一些实施方案中, n为6。在一些实施方案中, n为7。在一些实施方案中, n为8。在一些实施方案中, n为9。在一些实施方案中, n为10。

[0632] 基团 R^1

[0633] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)包含基团 R^1 。如本文一般定义, R^1 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c; 其中R^a、R^b和R^c如本文所定义。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为-CN。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为-NO₂。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为-N₃。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^1 的

至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为 $-OR^a$ 。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为 $-N(R^b)_2$ 。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为 $-SR^c$ 。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中, R^1 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中, R^1 为甲基。在一些实施方案中当式子包含两个 R^1 基团,该两个 R^1 基团可相同或不同。

[0634] 基团 R^2

[0635] 式(I)、(II)和(IV)包含基团 R^2 。如本文一般定义, R^2 的每种情况独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、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、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、或 $-SR^c$;其中 R^a 、 R^b 和 R^c 如本文所定义。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为 $-CN$ 。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为 $-NO_2$ 。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为 $-N_3$ 。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为 $-OR^a$ 。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为 $-N(R^b)_2$ 。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为 $-SR^c$ 。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中, R^2 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中, R^2 为甲基。在一些实施方案中当式子包含两个 R^2 基团,所述基团可相同或不同。

[0636] 基团 R^3

[0637] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)包含基团 R^3 。如本文一般定义, R^3 的每种情况独立地为氢、卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、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、 $-OR^a$ 、 $-N(R^b)_2$ 、或 $-SR^c$;其中 R^a 、 R^b 和 R^c 如本文所定义。在一些实施方案中, R^3 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^3 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中, R^3 的至少一种情况为-

CN。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为 $-\text{N}_3$ 。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为 $-\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为 $-\text{SR}^c$ 。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中， R^3 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中， R^3 为甲基。在一些实施方案中当式子包含两个 R^3 基团，所述基团可相同或不同。

[0638] 基团 R^4 和 m

[0639] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)包含基团 R^4 。如本文一般定义， R^4 的每种情况独立地为氢、卤素、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、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、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 、或 $-\text{SR}^c$ ；其中 R^a 、 R^b 和 R^c 如本文所定义。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{NO}_2$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{N}_3$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{OR}^a$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{N}(\text{R}^b)_2$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{SR}^c$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、或 $-\text{I}$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{Cl}$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{Br}$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{F}$ 。在一些实施方案中， R^4 的至少一种情况为 $-\text{I}$ 。

[0640] 在一些实施方案中， m 为1；且 R^4 在二氮杂环庚三烯环与苯型环的连接点的对位。在一些实施方案中， m 为1；且 R^4 为卤素（例如， $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、或 $-\text{I}$ ）。在一些实施方案中， m 为1； R^4 为卤素（例如， $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{F}$ 、或 $-\text{I}$ ）；且 R^4 在二氮杂环庚三烯环与苯型环的连接点的对位。在一些实施方案中， m 为1，且 R^4 为 $-\text{Cl}$ 。在一些实施方案中， m 为1， R^4 为 $-\text{Cl}$ ；且 R^4 在二氮杂环庚三烯环与苯型环的连接点的对位。在一些实施方案中， m 为1；且 R^4 为 $-\text{CN}$ 。在一些实施方案中， m 为1； R^4 为 $-\text{CN}$ ；且 R^4 在二氮杂~~草~~环与苯型环的连接点的对位。

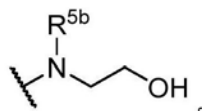
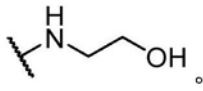
[0641] 如本文一般定义, m 的每种情况独立地为0、1、2、3、4或5。在一些实施方案中, m 为0。在一些实施方案中, m 为1。在一些实施方案中, m 为2。在一些实施方案中, m 为3。在一些实施方案中, m 为4。在一些实施方案中, m 为5。

[0642] 基团 R^5

[0643] 式(I)、(III)和(V)包含基团 R^5 。如本文一般定义, R^5 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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、 $-OR^{5a}$ 、或 $-N(R^{5b})_2$ 。在一些实施方案中, R^5 为氢。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的芳烷基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的杂环基烷基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的碳环基烷基。在一些实施方案中, R^5 为任选取代的酰基。

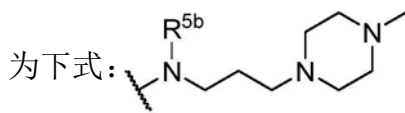
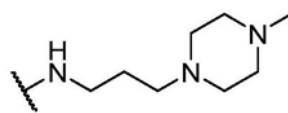
[0644] 在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 为未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和仲丁基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OR^{5a}$; 且 R^{5a} 为甲基。在一些实施方案中, R^5 为 $-OCH_3$ 。

[0645] 在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$ 。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为取代有一个-OH的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为 $-CH_2CH_2OH$ 。在一些实施方案中,

R^5 为式:  在一些实施方案中, R^5 为式:  在一些实施方案中,

在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的杂环基烷基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的 $-C_{1-6}$ 烷基-杂环基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的 $-C_{1-6}$ 烷基-哌嗪基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的 $-C_{1-3}$ 烷基-杂环基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的 $-C_{1-3}$ 烷基-哌嗪基。在一些实施方案中,

中, R^{5b} 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的 $-CH_2CH_2CH_2$ -哌嗪基。在一些实施方案中, R^5 为 $-N(R^{5b})_2$; 且 R^{5b} 的至少一种情况为取代的 $-CH_2CH_2CH_2$ -哌嗪基。在一些实施方案中, R^5

为下式:  在一些实施方案中, R^5 为下式: .

[0646] 如本文一般定义, R^{5a} 的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氧保护基。在一些实施方案中, R^{5a} 为氢。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的芳烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的杂环基烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的碳环基烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^{5a} 为氧保护基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 为未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^{5a} 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中, R^{5a} 选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基和仲丁基。在一些实施方案中, R^{5a} 选自甲基、乙基、正丙基和异丙基。在一些实施方案中, R^{5a} 为甲基。在一些实施方案中, R^{5a} 不为叔丁基。在一些实施方案中, R^{5a} 不为叔丁基、异丁基或仲丁基。

[0647] 如本文一般定义, R^{5b} 的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氮保护基; 或任选两个 R^{5b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的芳烷基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的杂环基烷基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的碳环基烷基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^{5b} 的至少一种情况为氮保护基。在一些实施方案中, 两个 R^{5b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基。在一些实施方案中, 两个 R^{5b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, 连接至相同氮原子的两个 R^{5b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基。在一些实施方案中, 连接至相

同氮原子的两个 R^{5b} 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂芳基。

[0648] 在一些实施方案中当式子包含两个 R^5 基团,该两个 R^5 基团可相同或不同。

[0649] 基团 R^6

[0650] 式(V)和(VI)包含基团 R^6 。如本文一般定义, R^6 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c;其中R^a、R^b和R^c如本文所定义。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为-CN。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为-NO₂。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为-N₃。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为-OR^a。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为-N(R^b)₂。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为-SR^c。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为任选取代的C₁₋₃烷基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为未取代的C₁₋₃烷基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中, R^6 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中, R^6 为甲基。在一些实施方案中当式子包含两个 R^6 基团,所述基团可相同或不同。

[0651] 基团 R^7

[0652] 式(V)和(VI)包含基团 R^7 。如本文一般定义, R^7 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c;其中R^a、R^b和R^c如本文所定义。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为-CN。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为-NO₂。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为-N₃。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为-OR^a。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为-N(R^b)₂。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为-SR^c。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为任选取代的C₁₋₃烷基。在一些实施方案中, R^7 的至少一种情况为未取代的C₁₋₃烷基。

烷基。在一些实施方案中， R^7 的至少一种情况选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中， R^7 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中， R^7 为甲基。在一些实施方案中当式子包含两个 R^7 基团，所述基团可相同或不同。

[0653] 基团 R^8

[0654] 式(V)和(VI)包含基团 R^8 。如本文一般定义， R^8 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c；其中R^a、R^b和R^c如本文所定义。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为-CN。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为-NO₂。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为-N₃。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为-OR^a。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为-N(R^b)₂。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为-SR^c。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为任选取代的C₁₋₃烷基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为未取代的C₁₋₃烷基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中， R^8 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中， R^8 为甲基。在一些实施方案中当式子包含两个 R^8 基团，所述基团可相同或不同。

[0655] 基团 R^9

[0656] 式(V)和(VI)包含基团 R^9 。如本文一般定义， R^9 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c；其中R^a、R^b和R^c如本文所定义。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为-CN。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为-NO₂。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为-N₃。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为-OR^a。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为-N(R^b)₂。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为-SR^c。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为任选取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中， R^9 的至少一种情况为未取代的C₁₋₆烷基。在一些实施方案中， R^9 的至

少一种情况为任选取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^9 的至少一种情况为未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^9 的至少一种情况选自甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、和叔丁基。在一些实施方案中, R^9 的至少一种情况为甲基。在一些实施方案中, R^9 为甲基。在一些实施方案中当式子包含两个 R^9 基团,所述基团可相同或不同。

[0657] 基团 R^{10} 和 p

[0658] 式(V)和(VI)包含基团 R^{10} 。如本文一般定义, R^{10} 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c;其中R^a、R^b和R^c如本文所定义。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为-CN。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为-NO₂。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为-N₃。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为-OR^a。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为-N(R^b)₂。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为-SR^c。在一些实施方案中, R^{10} 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^{10} 为氢。

[0659] 如本文一般定义, p 为0、1、2或3。在一些实施方案中, p 为0。在一些实施方案中, p 为1。在一些实施方案中, p 为2。在一些实施方案中, p 为3。

[0660] 基团 R^{11} 和 q

[0661] 式(V)和(VI)包含基团 R^{11} 。如本文一般定义, R^{11} 的每种情况独立地为氢、卤素、-CN、-NO₂、-N₃、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^a、-N(R^b)₂、或-SR^c;其中R^a、R^b和R^c如本文所定义。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为卤素。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为-CN。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为-NO₂。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为-N₃。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为-OR^a。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为-N(R^b)₂。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为-SR^c。在一些实施方案中, R^{11} 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^{11} 为氢。

[0662] 如本文一般定义, q 为0、1、2、3或4。在一些实施方案中, q 为0。在一些实施方案中, q 为1。在一些实施方案中, q 为2。在一些实施方案中, q 为3。在一些实施方案中, q 为4。

[0663] 基团R^a、R^b和R^c

[0664] 如本文一般定义, R^a 的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氧保护基。在一些实施方案中, R^a 为氢。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的芳烷基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的杂环基烷基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的碳环基烷基。在一些实施方案中, R^a 为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^a 为氧保护基。

[0665] 如本文一般定义, R^b 的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或氮保护基; 或任选两个 R^b 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基或任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为氢。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的芳烷基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的杂环基烷基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的碳环基烷基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^b 的至少一种情况为氮保护基。在一些实施方案中, 两个 R^b 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基。在一些实施方案中, 两个 R^b 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, 连接至相同氮原子的两个 R^b 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂环基。在一些实施方案中, 连接至相同氮原子的两个 R^b 与介于中间的原子一起连接形成任选取代的杂芳基。

[0666] 如本文一般定义, R^c 的每种情况独立地为氢、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、任选取代的芳烷基、任选取代的杂芳基烷基、任选取代的杂环基烷基、任选取代的碳环基烷基、任选取代的酰基、或硫保护基。在一些实施方案中, R^c 为氢。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的烷基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的烯基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的炔基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的碳环基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的杂环基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的芳基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的杂芳基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的芳烷基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的杂芳基烷基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的杂环基烷基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的碳环基烷基。在一些实施方案中, R^c 为任选取代的酰基。在一些实施方案中, R^c 为硫保护

基。

[0667] 药物组合物、试剂盒和给药

[0668] 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)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)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)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)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)、(II)、(III)、(IV)、(V)或(VI)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。

[0669] 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,例如升高的或不期望的活性)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,例如升高的或不期望的活性)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期阻滞的量。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。

[0670] 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期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。

[0671] 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。

[0672] 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。

[0673] 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。

[0674] 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。

[0675] 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。

[0676] 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。

[0677] 示例性的造粒剂和/或分散剂包括土豆淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、淀粉羟乙酸钠、

粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘浆、琼脂、膨润土、纤维素和木制品、天然海绵、阳离子交换树脂、碳酸钙、硅酸盐、碳酸钠、交联聚(乙烯基-吡咯烷酮)(交联维酮)、羧甲基淀粉钠(淀粉羟乙酸钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(交联羧甲纤维素)、甲基纤维素、预胶化淀粉(淀粉1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、月桂基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0678] 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。

[0679] 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。

[0680] 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。

[0681] 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。

[0682] 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、苜蓿氯铵、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。

[0683] 示例性的抗真菌防腐剂包括对羟基苯甲酸丁酯、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。

[0684] 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。

[0685] 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。

[0686] 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®**、对羟基苯甲酸甲酯、**Germall® 115**、**Germaben® II**、**Neolone®**、**Kathon®**和**Euxyl®**。

[0687] 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。

[0688] 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。

[0689] 示例性的天然油包括杏仁(almond)、苦杏仁(apricot ke^Nel)、鳄梨、巴西棕榈树(babassu)、佛手柑、黑加仑种子、琉璃苣、杜松、甘菊、芸苔、香菜、腊棕榈、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱼肝油、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻子、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、夏威夷核油(kukui nut)、杂交薰衣草(lavandin)、薰衣草(lavender)、柠檬、草澄茄、夏威夷果(macademia nut)、锦葵、芒果核、白芒花籽(meadowfoam seed)、貂、肉豆蔻、橄榄、橙、罗非鱼(orange roughy)、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟子、南瓜子、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香、山茶花(sasquana)、香薄荷、沙棘、芝麻、牛油树脂、有机硅、大豆、向日葵、茶树、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。

[0690] 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、糖浆剂和酞剂。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。

[0691] 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。

[0692] 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。

[0693] 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。

[0694] 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。

[0695] 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。

[0696] 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合物物质和蜡。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。

[0697] 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合物物质和蜡。

[0698] 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。

[0699] 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。

[0700] 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。

[0701] 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。

[0702] 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)。

[0703] 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。

[0704] 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。

[0705] 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。

[0706] 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內。

[0707] 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。

[0708] 本文提供的化合物通常配制成为易于给药且剂量均一的剂量单位形式。但是,将理解,本发明组合物的总的每日剂量将由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。

[0709] 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。

[0710] 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。

[0711] 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。

[0712] 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。

[0713] 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。

[0714] 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期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。

[0715] 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。

[0716] 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)、ONCASPARGEN(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)、TARA-BINE 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)、ELLENCE(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)、INTRON A(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。

[0717] 在一些实施方案中,所述额外的药剂为免疫调节剂(例如,检查点抑制剂)。在一些实施方案中,所述免疫调节剂激活刺激性免疫分子的表达或活性。在一些实施方案中,所述刺激性免疫分子选自4-1BB(CD137)、CD137L、OX40、OX40L、ICOS、CD40、CD40L、CD70、CD27、CD28、CD80、CD86、B7RP1和HVEM。在一些实施方案中,所述免疫调节剂抑制抑制性免疫分子(例如,免疫检查点分子)的表达或活性。在一些实施方案中,所述免疫调节剂为免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂为选自以下的免疫检查点蛋白质的抑制剂:CTLA-4、PD-1、PDL-1、PDL-2、TIM3、LAG3、B7-H3、B7-H4、BTLA、GAL9和A2aR。在一些实施方案中,所述免疫调节剂为肽、抗体、干扰RNA或小分子。在一些实施方案中,所述免疫调节剂为单克隆抗体或Ig融合蛋白。在一些实施方案中,所述免疫调节剂为针对刺激性免疫分子(例如,4-1BB(CD137)、CD137L、OX40、OX40L、ICOS、CD40、CD40L、CD70、CD27、CD28、CD80、CD86、B7RP1、或HVEM)的激动性抗体。在一些实施方案中,所述免疫调节剂为免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂为肽、抗体、干扰RNA或小分子。在一些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂为单克隆抗体,或Ig融合蛋白。在一些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂为选自以下的免疫检查点蛋白质的抑制剂:CTLA-4、PD-1、PDL-1、PDL-2、TIM3、LAG3、B7-H3、B7-H4、BTLA、GAL9和A2aR。

[0718] 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。

[0719] 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期阻滞。

[0720] 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。

[0721] 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期阻滞。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。

[0722] 治疗方法和用途

[0723] 已发现本文所述的化合物(例如,式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)和(VI)的化合物)结合含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本文所述的化合物结合至含溴结构域蛋白。不希望被任何具体理论所束缚,认为本文所述的化合物在含溴结构域蛋白的溴结构域的口袋中结合。在一些实施方案中,认为本文所述的化合物同时在含溴结构域蛋白的两种不同溴结构域的口袋中结合。在一些实施方案中,本文所述的化合物通过模拟第二蛋白(例如,组蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基而在溴结构域的结合口袋中结合。

[0724] 在一些实施方案中,本文所述的化合物非共价结合至含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本文所述的化合物可逆结合至含溴结构域蛋白。在一些实施方案中,本文所述的化合物抑制含溴结构域蛋白的活性(例如,异常活性、增加的活性)。在一些实施方案中,本文所述的化合物抑制溴结构域的活性(例如,异常活性、增加的活性)。在一些实施方案中,

溴结构域的活性为溴结构域结合乙酰化赖氨酸残基(例如,组蛋白的N-末端尾上的乙酰化赖氨酸残基)的能力,该残基可为另一蛋白质或肽(例如,组蛋白)的一部分。在一些实施方案中,本文所述的化合物特异结合至含溴结构域蛋白(例如,相比与不同的含溴结构域蛋白和/或不与含溴结构域蛋白的蛋白的结合,以更高的结合亲和力结合至含溴结构域蛋白)。在一些实施方案中,本文所述的化合物特异结合至含溴结构域蛋白的溴结构域(例如,相比与含溴结构域蛋白的非溴结构域的结合,以更高的结合亲和力结合至含溴结构域蛋白的溴结构域)。在一些实施方案中,本文所述的化合物非特异结合至含溴结构域蛋白(例如,结合至含溴结构域蛋白的溴结构域)。在一些实施方案中,本文所述的化合物减少转录延伸。在一些实施方案中,本文所述的化合物扰乱含溴结构域蛋白的亚细胞定位。在一些实施方案中,本文所述的化合物减少染色质结合。在一些实施方案中,本文所述的化合物通过减少蛋白质(例如,组蛋白)与DNA的结合抑制染色质的形成。在一些实施方案中,本文所述的化合物抑制组蛋白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,本文所述的化合物在含溴结构域蛋白的溴结构域中与进化上保守的天冬酰胺形成一个或多个氢键。在一些实施方案中,所述天冬酰胺为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;且该天冬酰胺为BRD4(1)中的Asn140和BRD2(2)中的Asn429。在一些实施方案中,本文所述的化合物与染色质竞争性结合至细胞环境中的溴结构域。因此预期本文所述的化合物可用于治疗与含溴结构域蛋白的活性相关的疾病(例如,增殖性疾病)。

[0725] 如本文所述,本发明的化合物为二价的且因此能同时结合单一蛋白质上的两个不同位点。在一些实施方案中,本文所述的化合物同时结合含溴结构域蛋白的两个不同位点。在一些实施方案中,本发明的化合物同时结合含溴结构域蛋白的溴结构域1(BD1)和溴结构域2(BD2)。在一些实施方案中,本文提供的化合物同时结合含溴结构域蛋白4(BRD4)的两种不同溴结构域。在一些实施方案中,本文提供的化合物同时结合BRD4的BD1和BD2。

[0726] 本文所述的化合物可结合含溴结构域蛋白且可抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,该含溴结构域蛋白为溴和超末端(BET)蛋白质。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD2。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD2(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD2(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD3。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD3(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD3(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD4。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD4(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRD4(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRDT。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRDT(1)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为BRDT(2)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为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为TAF1。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为TAF1L。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为CREB-结合蛋白(CBP)。在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白为E1A结合蛋白p300(EP300)。

[0727] 本文所述的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(K_d)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,所述加合物的 K_d 值为至多约100 μ M,至多约30 μ M,至多约10 μ M,至多约3 μ M,至多约1 μ M,至多约300nM,至多约100nM,至多约30nM,至多约10nM,至多约3nM,或至多约1nM。在一些实施方案中,所述加合物的 K_d 值为至少约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。其它范围也是可能的。

[0728] 在一些实施方案中,所述含溴结构域蛋白的活性被本文所述的化合物抑制。当本文所述的化合物或其药物组合物与含溴结构域蛋白接触时,含溴结构域蛋白的活性被本文所述的化合物的抑制可通过本文所述的化合物的半数最大抑制浓度(IC_{50})值测量。在一些实施方案中, IC_{50} 值通过竞争结合测试获得。在一些实施方案中, IC_{50} 值通过本文所述的方法获得。在一些实施方案中,本文所述的化合物的 IC_{50} 值为至多约1mM,至多约300 μ M,至多约100 μ M,至多约30 μ M,至多约10 μ M,至多约3 μ M,至多约1 μ M,至多约300nM,至多约100nM,至多约30nM,至多约10nM,至多约3nM,或至多约1nM。在一些实施方案中,本文所述的化合物的 IC_{50} 值为至少约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,至多约300 μ M和至少约1 μ M)在本发明的范围内。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,本文所述的化合物的 IC_{50} 值为至多约300 μ M。在一些实施方案中,本文所述的化合物的 IC_{50} 值为至多约30 μ M。在一些实施方案中,本文所述的化合物的 IC_{50} 值为至多约10 μ M。

[0729] 本文所述的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,相比于不同的含溴结构域蛋白,本文所述的化合物选择性抑制一些含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,本文所述的化合物相对不为含溴结构域蛋白的蛋白质选择性抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,本文所述的化合物选择性抑制BET蛋白质。在一些实施方案中,本文所述的化合物选择性抑制BRD2。在一些实施方案中,本文所述的化合物选择性抑制BRD3。在一些实施方案中,本文所述的化合物选择性抑制BRD4。在一些实施方案中,本文所述的化合物选择性抑制BRDT。在一些实施方案中,本文所述的化合物选择性抑制TAF蛋白质(例如,TAF1或TAF1L)、CBP和/或EP300。在一些实施方案中,本文所述的化合物为两种或更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,本文所述的化合物为含溴结构域蛋白和不为含溴结构域蛋白的蛋白质的非选择性抑制剂。

[0730] 在一些实施方案中,本文所述的化合物相比于激酶(例如,本文所述的激酶)选择性抑制含溴结构域蛋白的活性。在一些实施方案中,相比于MPS1 (TTK)、ERK5 (BMK1、MAPK7)、polo激酶(例如,polo激酶1、polo激酶2、polo激酶3、polo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-Abl、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,本文所述的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,相比于MAP激酶,本文所述的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,相比于有丝分裂纺锤体激酶,本文所述的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,相比于polo激酶,本文所述的化合物选择性抑制含溴结构域蛋白的活性。

[0731] 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,所述选择性为至少约1-倍,至少约2-倍,至少约3-倍,至少约5-倍,至少约10-倍,至少约30-倍,至少约100-倍,至少约300-倍,至少约1,000-倍,至少约3,000-倍,至少约10,000-倍,至少约30,000-倍,或至少约100,000-倍。在一些实施方案中,所述选择性为至多约100,000-倍,至多约10,000-倍,至多约1,000-倍,至多约100-倍,至多约10-倍,或至多约1-倍。上述范围的组合(例如,至少约2-倍且至多约10,000-倍)在本发明的范围内。其它范围也是可能的。在一些实施方案中,所述选择性为至少约3-倍。在一些实施方案中,所述选择性为至少约10-倍。在一些实施方案中,所述选择性为至少约50-倍。在一些实施方案中,所述选择性为至少约100-倍。在一些实施方案中所述选择性为至少约1,000-倍。

[0732] 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。在另一方面,本发明提供了在生物样品(例如,细胞、组织样品)中抑制所述含溴结构域蛋白的活性方法。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在本发明方法中抑制。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在本发明方法中抑制至少约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在本发明方法中抑制最多约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在本发明方法中选择性地抑制。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在本发明方法中选择性地抑制。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在本发明方法中非选择性地抑制。在一些实施方案中,细胞因子水平和/或组胺释放在本发明方法中降低。

[0733] 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活性。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升高的活性。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不期望的活性。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。在一些实施方案中,含溴结构域蛋白的活性在本发明的方法中减少。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。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(例如,组

蛋白)的乙酰基-赖氨酸残基结合的方法。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-赖氨酸残基的结合在本发明方法中抑制。

[0734] 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,且CBP涉及混合谱系白血病(MLL)。因此,预期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。

[0735] 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,例如升高的活性或不期望的活性)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、诱导凋亡的方法和诱导G1阻滞的方法。

[0736] 本文提供在需要的受试者中治疗疾病的方法。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。

[0737] 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、不期望的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。

[0738] 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。

[0739] 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。

[0740] 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)。

[0741] 在一些实施方案中,所述疾病为炎性疾病(例如,本发明所述的炎性疾病)。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。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)。

[0742] 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。

[0743] 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、急性冠状动脉综合症、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。

[0744] 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(+) ssRNA病毒引起的感染。在一些实施方案中,所述疾病为(-) 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(peR^cavirus)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。

[0745] 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。

[0746] 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。

[0747] 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)。

[0748] 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。

[0749] 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。

[0750] 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。

[0751] 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。本发明还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。

[0752] 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。

[0753] 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。

[0754] 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。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。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。

[0755] 在一些实施方案中,本文提供的治疗和/或预防方法包括向需要的受试者给药式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V),或(VI)的化合物,或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂合物、多晶型物、共晶体、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,治疗有效量的本文所述的化合物给药于受试者。在一些实施方案中,预防有效量的本文所述的化合物给药于受试者。

[0756] 在一些实施方案中,所述受试者为动物。所述动物可以是任何一种性别,也可以处于发育任何阶段。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,本文所述的受试者为人。在一些实施方案中,本文所述的受试者为男性。在一些实施方案中,本文所述的受试者为女性。在一些实施方案中,所述受试者为诊断为具有本文所述的疾病的人。在一些实施方案中,所述受试者为诊断为发生本文所述的疾病风险高于正常者的人。在一些实施方案中,所述受试者为怀疑患有本文所述的疾病的人。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,所述受试者为驯养动物,如狗,猫,牛,猪,马,羊,或山羊。在一些实施方案中,所述受试者为宠物动物,如狗或猫。在一些实施方案中,所述受试者为家畜动物如牛,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。在另一实施方案中,所述受试者为研究动物如啮齿类(例如,小鼠,大鼠),狗,猪,或非人灵长类。在一些实施方案中,所述动物为基因工程动物。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)。

[0757] 在一些实施方案中,本文所述的细胞为体外的。在一些实施方案中,细胞是离体的。在一些实施方案中,细胞为体内的。

[0758] 在另一方面,本发明提供调节(例如,抑制)转录延伸的方法。在一些实施方案中,转录延伸在所述方法中调节(例如,抑制)。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括将细胞或生物样品与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0759] 在另一方面,本发明提供在受试者中调节通过含溴结构域蛋白调节的基因的表达(例如,转录)的方法。在另一方面,本发明提供在生物样品(例如,细胞,组织)中调节通过含溴结构域蛋白调节的基因的表达(例如,转录)的方法。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括将细胞或生物样品与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0760] 在一些实施方案中,本发明提供在受试者中或生物样品(例如,细胞,组织)中下调或抑制通过含溴结构域蛋白调节的基因的表达(例如,转录)的方法。不希望被任何具体理论所束缚,本文所述的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)在本发明方法中调节。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)在本发明方法中下调或抑制。在一些实施方案中,由含溴结构域蛋白调控的基因是致癌基因。

[0761] 本发明另一方面涉及在受试者中抑制在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。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。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括将生物样品与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0762] 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。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。在一些实施方案中,在受试者中诱导凋亡的方法包括向受试者给药本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,在生物样品(例如,细胞)中诱导凋亡的方法包括将生物样品与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0763] 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。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。在一些实施方案中,该方法包括向受试者给药本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物。在一些实施方案中,该方法包括将细胞或生物样品与本文所述的化合物、或其盐、或其药物组合物接触。

[0764] 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。

[0765] 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。

[0766] 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。

[0767] 在另一方面,本发明提供所述化合物或其药物组合物在制备用于治疗本文讨论的疾病的药物中的用途。

实施例

[0768] 在考虑以下实施例时将进一步了解本发明的这些和其他方面,这些实施例旨在说明本发明的一些特定实施方案,但并非旨在限制其如权利要求所定义的范围。

[0769] BET家族溴结构域的有效和选择性的二价抑制剂

[0770] 设计、制备和评价BRD4的二价抑制剂。与BD1和BD2结合的JQ1的先前高分辨力结构(参见,例如,Filippakopoulos,P.等人Nature 2010,468,1067-1073)和内部结构-活性关系(SAR)指导支持二氮杂环庚三烯环上C6处的庞大叔丁基酯官能团的化学取代和噻吩环上C2处甲基部分的取代,因为二者都定位到溶剂(图1b)。由于BD1和BD2溴结构域被280个残基

连接区域分开(图1c),并且由于结合可以是分子内或分子间的,所以单体配体之间的化学间隔物被认为是用于集中库合成的变量。在有限的生化数据可用于全长BRD4的情况下,由于活性蛋白质制备中的挑战,在索引文库设计中进一步考虑了与单体配体的连接基连接方式。首先制备三个系列的二聚体分子,其通过将可变间隔的聚乙二醇(PEG)连接基与C6或C2位置缀合而限定,以下称为(6+6)、(2+2)和(6+2)(图1d)。

[0771] 首先合成具有最小PEG间隔基的(6+6)和(2+2)同二聚体(图2a和2b)。在直接BRD4抑制的生物化学和基于细胞的测定中将这些化合物与对照配体进行比较。为了评估JQ1与BET溴结构域的竞争性结合,针对BRD4(1)采用发光均匀的基于纳米材料的邻近测定(AlphaScreen™)作为主要筛选方法(参见,例如,McKeown,M.R.等人JouRNaI of Medicinal Chemistry 2014,57,9019-9027;Roberts,J.M.&BRadner,J.E.Current protocols in chemical biology 2015,7,263-278)。对于(2+2)同二聚体的合成,采用JQ1的甲酯类似物(MS417,图1a)作为替代支架。在该测定系统中,JQ1的活性(S)-对映异构体显示 IC_{50} 为21nM(图6)。相反,无活性(R)-对映异构体的 $IC_{50}>5\mu M$ 。使用BRD4重排癌细胞(所谓的NUT中线癌;NMC797)和急性髓性白血病(AML)细胞系(MV4;11)评估BRD4抑制的生长效应。(S)-JQ1减弱每种细胞系的增殖, IC_{50} 值分别为69和72nM。MS417在AlphaScreen™和细胞中显示出相似的抑制水平(图1a)。

[0772] 具有PEG1连接基的(6+6)同二聚体(以下称为(6+6)-PEG1)在生化或细胞测定中未显示出改善的活性(图2a)。有趣的是,(2+2)同二聚体(2+2)-PEG1的生物化学效能增加了20倍($IC_{50}=1.17nM$)(图2b)。然而,这种效应在细胞活性中没有得到适当的反映,可能是由于两个附加酯部分引起的渗透性降低。为了克服这些挑战,重点转向具有各种PEG连接基长度的(6+2)异二聚体。这些分子具有单个C6位酯(图3a)。值得注意的是,我们合成的所有(6+2)异二聚体在生物化学测定中显示出效力的显著提高(单位数到亚纳摩尔 IC_{50} 值)(图7)。另一个BET家族蛋白BRDT(1)获得了类似的结果(图3c)。重要的是,增加的生化效能可在细胞分析中得以维持($IC_{50}=0.22-2.6nM$)。为了排除来自化合物的非特异性测定干扰(例如聚集),合成了所有(6+2)-PEG1非对映异构体(图3b-3d)(参见,例如,Dahlin,J.L.等人JouRNaI of medicinal chemistry 2015,58,2091-2113)。只有JQ1的活性(S)-对映异构体的均质组合((6S+2S)-PEG1)在生化和细胞测定中保持单位数到亚纳摩尔活性,而无活性(R)-JQ1的同二聚体((6R+2R)-PEG1)显示出弱得多的活性(AlphaScreen™的 $IC_{50}=5,956nM$)。在生化检测中,(S)-和(R)-JQ1的异质组合((6S+2R)-PEG1和(6R+2S)-PEG1)保留了几几乎与JQ1相同的活性水平(分别地, $IC_{50}=59$ 和 $103nM$),表明在C2或C6位置处连接基缀合的能力。总之,这些数据支持在生物化学和细胞测定中二价抑制剂对BRD4结合的显著增强。

[0773] 为了进一步描绘二价抑制剂,使用荧光偏振(FP)和基于噬菌体的多重溴结构域置换测定(BROMOscan™,DiscoverX)。所有类似物在FP测定中显示出类似的趋势(图3c),其中,与AlphaScreen™相比,BROMOscan™测定对JQ1的灵敏度有所增加(BROMOscan™, $K_d=8.0nM$;AlphaScreen™,对BRD4(1)的 $IC_{50}=20.9nM$)。这种趋势对于(6S+2S)-PEG1更为明显(图3d)。该化合物表现出表达BRD4(1)、BRD4(2)、串联溴结构域构建体(BRD4(1,2))和全长蛋白质(BRD4(全))的噬菌体的皮摩尔置换。使用一组32种噬菌体展示的溴结构域证实这些活性的显著增加对于BET家族是有选择性的(表S1)。(6S+2S)-PEG1化合物在较高浓度下未显示与非-BET家族溴结构域的显著结合(对于CBP $K_d=2.5\mu M$,对于EP300为 $5.0\mu M$,对于WDR9(2)为

9.9 μ M,对于其它的>10 μ M)。JQ1支架的相对选择性反映在该JQ1二聚体中。

[0774] 为了验证使用正交化学支架的二价BET抑制,将最近报道的异噻唑BET抑制剂IBET-151应用于同二聚体策略(参见,例如,Dawson,M.A.等人Nature 2011,478,529-533)。IBET-151在生化和细胞测试中表现出与JQ1相当的性能(图6)。在所报道的IBET-151与BRD4(1)(PDB:3ZYU)结合的共晶体结构的指导下,异噻唑环与保守的天冬酰胺结合,而环脲中的氨基部分面向溶剂暴露的区域。使用一系列PEG连接基再次合成I-BET151和JQ1的异二聚体和同二聚体的组合(图8)。令人印象深刻的是,对于一些组合观察到生化抑制增加5倍。

[0775] 二价抑制剂结合至BET家族溴结构域的两个Kac结合位点

[0776] 为了确定观察到的效力增加是否通过与两个离散的溴结构域的二价相互作用介导,采用尺寸排阻色谱法(SEC)和等温滴定量热法(ITC)。SEC表明,当以1:2的比率添加到蛋白质中时,活性(6S+2S)-PEG1分子将BRD4(1)单体峰完全转移到更缓慢迁移的二聚体峰,而过量的JQ1和无活性的(6R+2R)-PEG1分子未能移动单体峰(图4a)。实验中,没有观察到明显的蛋白质聚集迹象。正如预期的那样,ITC实验显示JQ1和(6S+2S)-PEG1以相似范围的 K_d 值(分别为40和17nM)与分离的BRD4(1)结合。然而,结合的化学计量是不同的。JQ1以1:1的比例结合BRD4(1),而(6S+2S)-PEG1以1:2的比例结合BRD4(1)(图4b)。总之,这些发现支持了亲合力效应的可能性,其通过单个BET溴结构域的二聚化。

[0777] 二价抑制剂诱导与MYC下调和HEXIM1上调有关的AML细胞中的生长停滞

[0778] 接下来评估二价BET抑制剂在一系列癌细胞测定中的细胞结果,所述系列的癌细胞测定先前证明适合使用JQ1的BRD4特异性生物学。为了评估(2S+6S)-PEG1的细胞生长抑制是否通过如JQ1观察到的MYC转录下调来介导,通过免疫印迹测量化合物处理后MYC和HEXIM1的表达水平。在用(2S+6S)-PEG1处理MV4;11细胞的2小时内,在浓度低至10nM时,MYC以浓度依赖性方式下调(图4c)。这种效应是时间依赖性和可逆性的(图4d),在2小时达到最大效果。与对转录延伸的抑制作用一致,在较晚的时间点(4-24小时)观察到补偿性负延伸因子HEXIM1的上调。总之,这些数据支持细胞中的靶向BRD4活性(参见,例如,Chaidos,A.等人Blood 2014,123,697-705;Bartholomeeusen,K等人The Journal of biological chemistry 2012,287,36609-36616)。最近报道的是通过E3连接酶-募集邻苯二甲酰亚胺的化学缀合能够降解BET溴结构域蛋白的高度有效的化合物。为了排除通过BET降解提高的效力,进行化合物处理后的免疫印迹(参见,例如,Winter,G.E.等人Science (New York,N.Y.) 2015,348,1376-1381,doi:10.1126/science.aab1433)。未观察到对蛋白质稳定性的影响,表明这种效应不可能归因于BRD4在细胞中的寡聚化和随后的降解。这些发现支持(2S+6S)-PEG1抑制细胞生长与特定BRD4参与有关。

[0779] MT1:BET溴结构域的二价化学探针

[0780] 虽然JQ1对于动物研究具有可接受的药代动力学(PK)性质,但异二聚体(2S+6S)的体内血浆半衰期很短,这可能表明新引入的连接基部分的广泛代谢(图9a和图9b)(参见例如Matzuk,M.M.等Cell 2012,150,673-684)。因此,寻求一种生物稳定衍生物来支持在体内用作化学探针。在连接基优化过程中,显然具有长PEG7连接基(以下称为MT1)的同二聚体(6S+6S)衍生物具有与前面探讨的异二聚体分子相当的活性(BRD4(1)的 IC_{50} =3.09nM),但具有改进的PK性质(图5a和图10a)。MT1不具有易于代谢的酯部分。还要注意具有短“PEG0”(乙二胺)连接基的异二聚体(6S+2S)具有与MT1相当的PK特性(图10b)。MT1的生物化学活性

在细胞活性中得到了很好的翻译(图5e),这激励我们进一步分析这种分子。在测试的超过50种中,MT1对细胞受体和离子通道显示出很少的脱靶效应。与母体支架JQ1一样,仅观察到[Nleu-10]-NKA放射性配体激动剂对神经激肽NK2受体结合的部分抑制(图15和图21)(参见,例如,Filippakopoulos,P.等人Nature 2010,468,1067-1073)。这些数据导致进一步分析MT1。

[0781] 为了评估MT1是否使单体BET溴结构域二聚化,使用AlphaScreen™测定法来评估两个差异标记的BRD4 (1) 构建体的配体诱导的接近度。当GST-BRD4 (1) 和His-BRD4 (1) 构建体与MT1一起引入时,在GSH-供体珠粒和镍受体珠粒之间观察到发光转移。在亚微摩尔范围内观察到信号超过基线水平的增加(图5b)。发光信号在较高浓度下恶化,这是用多价抑制剂观察到的Hook效应的特征(参见,例如,Dutta Roy,R.&Stefan,M.I.bioRxiv 2015)。

[0782] 为了建立MT1的结合模式,解析了与纯化的重组BRD4 (1) 和BRD4 (2) 复合的配体的共晶体结构。当添加过量的MT1时,成功获得了BRD4 (2) 的共晶体结构(图5c、图5d和图17)。对于数据收集和细化统计参见图22。类似高浓度的MT1与BRD4 (1) 结晶不相容。确定的高分辨力结构清楚地显示了一个MT1分子同时识别BRD4 (2) 的两个溴结构域(图5c)。MT1结合在两个溴结构域单体之间建立了新形成的疏水口袋(图5d)。总体而言,每个弹头(warhead)的结合模式非常接近BRD4 (1) 中JQ1的结合模式(参见例如例如,Filippakopoulos,P.等人Nature 2010,468,1067-1073)。每个三唑环与进化上保守的天冬酰胺形成氢键,并且与Kac结合位点展现出巨大的形状互补性,占据整个结合口袋。再一次,这些发现支持对于MT1功效基于溴结构域二聚化的的亲合力效应。

[0783] 为了解决MT1是以分子内还是以分子间方式与BRD4结合,再次使用SEC,这次使用串联溴结构域构建体,其为野生型或在每个溴结构域结合口袋中的一个关键保守天冬酰胺残基处具有点突变(BRD4 (1) 中的N140A和BRD4 (2) 中的N433A),使它们无法结合JQ1。当加入MT1的一半等价物时,观察到第二溴结构域突变体(BRD4 (1,2^{MUT}))的完全二聚化,相比之下,当使用野生型BRD4 (1,2) 蛋白时不存在二聚化。同样,对于BRD4 (1^{MUT},2) 构建体观察到部分二聚化(图5h)。这些结果支持MT1以分子内方式与串联溴结构域结合并且BRD4 (1) 和BRD4 (2) 直接参与该结合事件的模型。

[0784] 为了建立MT1在细胞背景中的目标参与,我们进行了细胞热转移测定(CETSA)(参见,例如,Martinez Molina,D.等人Science 2013,341,84-87,doi:10.1126/science.1233606)。在CETSA测定中,用载体或药物处理细胞,加热以变性并沉淀蛋白质,并裂解。通过离心将细胞碎片和聚集体与可溶性蛋白质部分分离。未结合的蛋白在升高的温度下变性和沉淀,而配体结合的蛋白保留在溶液中。通过定量免疫印迹测量上清液中的稳定蛋白。尽管MT1能够在较低浓度下结合并稳定BET蛋白,但JQ1和MT1都以浓度依赖性方式稳定BRD2、3和4(图5i和图18)。这些结果有效地证明了BET家族蛋白的MT1细胞靶标参与。

[0785] 最后,评估MT1对癌细胞活力的影响。在用MT1处理后,通过半胱天冬酶-3和PARP裂解观察到显著的细胞凋亡(图5f)。在HEXIM1上调和MYC下调后发生这些细胞事件。用膜联蛋白-V和碘化丙啶染色评估早期和晚期凋亡以比较MT1和JQ1之间的凋亡诱导(图5g和图11)。重要的是,MT1以JQ1的10分之一的浓度诱导更程度的细胞凋亡。

[0786] MT1具有化学探针和/或治疗剂的所有期望品质,例如均质和细胞测定中的高靶标效能,良好表征的选择性概况和合成可及性(对于MT1的合成方案参见图23)(参见,例如,

Arrowsmith, C.H. 等人 *Nature chemical biology* 2015, 11, 536-541, doi:10.1038/nchembio.1867)。

[0787] MT1在白血病异种移植模型中的抗肿瘤功效

[0788] 为了确定MT1是否可以作为单一药物在体内减弱BRD4依赖性白血病的生长,选择侵袭性播散性白血病模型(mCherry+, 萤光素酶+, MV4;11), 并使用等摩尔(44.2 μ mol/kg)和等摩尔一半(22.1 μ mol/kg)的MT1(相比于JQ1)处理具有确定疾病的动物14天。在研究期间,通过非侵入性生物发光成像监测白血病负荷。与载体或JQ1相比,即使是等摩尔一半的MT1也能显著降低研究过程中的白血病负担(图13a)。通过FACS进行的骨髓白血病负荷的死后分析也揭示了以22.1 μ g/kg施用MT1时mCherry+疾病显著减少(图13b)。

[0789] 我们进行了第二项研究以评估MT1相对JQ1或载体具有的存活优势,其使用类似的异种移植模型,其中小鼠用等摩尔浓度的JQ1和MT1处理12天(44.2 μ mol/kg)。经过两天的休药期后,我们再继续治疗5天。在这种高剂量的药物中,MT1组中的两只小鼠(11只中的)因药物毒性消瘦而需要被处死。此后停止药物施用,监测剩余小鼠的存活。值得注意的是,那些在MT1使用中体重减轻的小鼠在戒断药物后恢复了体重(图19)。如前所述,与JQ1相比,MT1处理显著降低生物发光监测的疾病(图13c, 图13d)。重要的是与载体或JQ1处理的小鼠相比,MT1显著增加总体存活(图13e)。

[0790] 需要开发合格的转录和表观基因组蛋白质的探针。这些引人注目的目标是表观遗传读取蛋白质,其通过与翻译后修饰的染色质和转录因子的蛋白质-蛋白质相互作用而起作用。单个蛋白质-蛋白质相互作用的抑制剂在历史上很难实现,但表观遗传读取蛋白质通常具有多价识别模块。

[0791] 测试了关于通过二价有机配体对BET家族溴结构域蛋白进行多价识别的结构假设。异二聚体衍生物在生物化学上和细胞中显示出极大改进的活性,且对连接基长度依赖性很小。异二聚体化合物的活性提高可能是由于它们能够将溴结构域二聚化,如SEC、ITC和基于纳米材料的邻近测定所证明。这些二价抑制剂在培养的人类癌细胞中具有显著的功效率和MYC快速的动力学下调,为药物样衍生物推进到人类临床研究奠定了基础。实际上,与JQ1相比,最佳优化的二价抑制剂MT1在AML中的活性显示出400倍的改善,并且在体内的暴露高度延长。值得注意的是,尽管MT1作为典型的小分子抑制剂(分子量1134Da)相当大,但通过改变连接基长度和连接点能实现代谢稳定性和PK特性的改善。这种化学修饰已经导致了一种选择性和高效力的化学探针,其在体内白血病模型中优于JQ1。

[0792] 一般方法

[0793] 细胞培养

[0794] MV4;11细胞购自ATCC,而NMC 797细胞是Christopher French博士(Brigham and Women's Hospital)友情赠予的礼物,如前所述(参见,例如,French, C.A. 等人 *J Clin Oncol* 2004, 22, 4135-4139, doi:10.1200/JCO.2004.02.107)。细胞在补充有10%FBS(Sigma)、100U/mL青霉素、100 μ g/mL链霉素和2mM谷氨酰胺(Gibco)的DMEM(NMC797)或RPMI1640(MV4;11)中,在37 $^{\circ}$ C下用5%CO₂培养。使用MycoAlertTM试剂盒(Lonza)检测细胞为支原体阴性。所用的细胞系都不属于ICLAC列出的通常识别错误的细胞系。

[0795] BRD4(1)和BRDT(1) AlphaScreenTM

[0796] 测试使用来自制造商的方案(PerkinElmer, USA)的最小修改进行。将所有试剂在

AlphaScreen™缓冲液 (50mM HEPES, 150mM NaCl, 0.1%w/v BSA, 0.01%w/v吐温20, pH 7.5) 中稀释并且允许平衡至室温, 然后加入平板。在将α珠添加至主溶液后, 所有后续步骤均在低光照条件下进行。终浓度 (参见蛋白质表达部分) 为40nM的His-BRD4 (1) 或His-BRDT (1)、10μg/ml的Ni-涂覆的受体珠和20nM生物素化-JQ1的2x组分溶液以10μL添加至384-孔板 (A Plate-384, PerkinElmer) (参见, 例如, Anders, L. 等人 Nature biology 2014, 32, 92-96)。以150xg离心平板, 使用Janus工作站 (PerkinElmer) 通过针转移添加源自储物板 (stock plate) 的100nL化合物的DMSO溶液。如前所述, 以2x, 10μL体积加入链霉亲和素包被的供体珠 (最终10μg/ml)。在此添加之后, 将板用箔密封以防止光暴露和蒸发。平板以150xg再次离心。将平板在室温下培养1小时, 然后使用制造商的方案在Envision 2104 (PerkinElmer) 上读取。

[0797] BRD4 (1) 二聚化AlphaScreen™

[0798] 测试使用来自制造商的方案 (PerkinElmer, USA) 的最小修改进行。将所有试剂在AlphaScreen™缓冲液 (50mM HEPES, 150mM NaCl, 0.1%w/v BSA, 0.01%w/v吐温20, pH 7.5) 中稀释并且允许平衡至室温, 然后加入平板。在将α珠添加至主溶液后, 所有后续步骤均在低光照条件下进行。His-BRD4 (1) (参见蛋白质表达) 和GST-BRD4 (1) (BPS Biosciences) 的终浓度在40nM的2x组分溶液以10μL添加至384-孔板 (A Plate-384, PerkinElmer)。以150xg离心平板, 使用Janus工作站 (PerkinElmer) 通过针转移添加源自储物板 (stock plate) 的100nL化合物的DMSO溶液。允许平板培养30分钟, 然后像之前一样加入Ni包被的受体和GSH包被的供体珠, 以2x, 10μL体积。在此添加之后, 将板用箔密封以防止光暴露和蒸发。平板以150xg再次离心。将平板在室温下培养30分钟, 然后使用制造商的方案在Envision 2104 (PerkinElmer) 上读取。使用GraphPad PRISM v6分析数据, 使用“log (抑制剂) 相对标准化响应-可变斜率”分析模块确定IC₅₀值。

[0799] BRD4 (1) 荧光偏振测试

[0800] 在384孔黑色平板 (Nunc) 中, 将250nM His-BRD4 (1) (参见蛋白质表达部分) 和20nM JQ1-FITC在含有竞争剂化合物或DMSO的20μL测定缓冲液 (50mM HEPES, 150mM NaCl, 0.01%w/v吐温20, pH 7.5) 中稀释。在室温培养30分钟后, 使用Envision 2104多标记读数器 (FP FITC双光学组件; 激发: 480nm, 发射: 535nm, 用于S-和P-通道) 测量荧光偏振 (mP)。通过将平均背景 (无酶孔) 设置为0%, 将平均DMSO孔设置为100%活性来计算标准化mP值。从每个化合物浓度的四次重复测量确定标准偏差。使用GraphPad PRISM v6分析数据并绘图, 使用“log (抑制剂) 相对标准化响应-可变斜率”分析模块确定IC₅₀值。

[0801] 通过ATPLite分析细胞活力

[0802] 将细胞以1000细胞/孔以50μL/孔的培养基接种在384孔白色培养板 (Thermo) 中。允许NMC797细胞粘附过夜, 然后使用Janus工作站针工具

[0803] (PerkinElmer, USA) 从化合物储备板中加入100μL化合物在DMSO中的溶液。加入化合物后, 平板在37℃培养72小时。使用ATPLite试剂盒 (PerkinElmer) 读出细胞活力。在加入试剂之前使板达到室温。将冻干的粉末重新悬浮于裂解缓冲液中并用去离子水以1:2稀释。向每个孔中加入20μL该溶液, 并在Envision 2104板读数器 (Perkin Elmer) 上读取信号之前, 将平板在室温下培养15分钟。

[0804] 细胞热转移分析 (CETSA)

[0805] 化合物或DMSO与 4×10^6 MV411细胞在37℃培养1小时。将细胞放在冰上并用PBS洗涤并转移到PCR管中。将上清液吸出,每管中留 $\sim 5 \mu\text{l}$,然后在热循环仪中于48.5℃下热冲击细胞3分钟以使蛋白质变性。然后使细胞在室温下冷却3分钟,然后重悬于35 μl 裂解缓冲液(50mM Tris-HCl pH 7.5,5%甘油,100mM NaCl,1.5mM MgCl₂,0.2%NP-40+蛋白酶抑制剂混合物(Halt))中并用液氮冻融3次以裂解细胞。然后以20,000xg离心20分钟以澄清裂解液并使聚集的蛋白质成团。将上清液与LDS一起煮沸并分成三个样品用于免疫印迹。使用Image Studio™软件对带进行量化,并使用GraphPad PRISM v6绘图,作为一式三份的均值 $\pm$ SEM。

[0806] 异种移植实验

[0807] 将MV4;11人白血病细胞(mCherry+和萤光素酶+)尾静脉注射入购自The Jackson Laboratory (005557)的免疫缺陷型(NOD.Cg-Prkdc^{scid} IL²rg^{tm1Wjl}/SzJ,NSG)8周龄雌性小鼠(2×10^6 个细胞/动物)。在Charles River实验室(小鼠综合小组)中,细胞测试为支原体和啮齿类感染试剂阴性。发光被用来监测植入(在注射7天后明显),此时小鼠被随机分配到接受44.2 $\mu\text{mol/kg}$ 的MT1(n=8)、22.1 $\mu\text{mol/kg}$ 的MT1(n=9)、44.2 $\mu\text{mol/kg}$ 的JQ1(n=8)或载体(n=8)(配制在10%captisol、10%DMSO的水溶液中)的四个组中。未能植入的小鼠被排除在研究之外。每组每天一次给药达14天(第7-21天),并在注射后7、14和21天每周监测生物发光。在第21天,处死小鼠,从每只小鼠的两个股骨提取骨髓,并通过用LSRFortessa X-20流式细胞仪测量% mcherry^+ 细胞来测定白血病负荷(图6b)。

[0808] 使用注射后17天明显移植的12周龄小鼠如上所述进行第二次实验,此时将小鼠随机分为三组,其接受MT1(n=11),JQ1(n=11)或载体(n=11)治疗,每日一次,连续12天。给予休药期2天(第29-30天),治疗恢复5天以上(31-35),然后结束。对小鼠进行监测并当后肢瘫痪明显或体重下降15%时处死。两种药物以44.2 $\mu\text{mol/kg}$ 的等摩尔浓度给药(对于MT1和JQ1分别为50mg/kg和20.2mg/kg)。

[0809] 流式细胞术

[0810] 为了分析凋亡细胞,用膜联蛋白V结合缓冲液(140mM NaCl,10mM HEPES,2.5mM CaCl₂,pH 7.4)洗涤细胞,然后用250ng/mL FITC-膜联蛋白V和500ng/mL碘化丙锭在膜联蛋白V结合缓冲液中的溶液染色。所有离心步骤在4℃以400xg进行5分钟。流式细胞术分析在LSRFortessa X-20流式细胞仪(BD Biosciences)上进行,所有数据用FlowJo软件(v10, Tree Star)分析。

[0811] 免疫印迹

[0812] 细胞用补充有蛋白酶抑制剂混合物(Roche)和0.1%benzonase(Novagen)的RIPA缓冲液在冰上裂解20分钟。将裂解物在4℃以20,000xg离心15分钟,并通过BCA测定法(Pierce)测定蛋白质浓度。在该研究中使用以下抗体:BRD4(Bethyl labs),c-MYC和肌动蛋白(均为Santa Cruz),HEXIM1,PARP,切割的半胱天冬酶3(全部为Cell Signaling Technology)。使用OdysseyCLxImager(LI-COR)上的荧光标记的二抗(LI-COR)使印迹成像。

[0813] 蛋白质表达和纯化

[0814] 在pNIC28Bsa4载体(Addgene)中覆盖残基44-168(His-BRD4(1))或333-460(His-BRD4(2))的人BRD4的构建体在50mg/ml卡那霉素的存在下在LB介质中的大肠杆菌BL21(DE3)中过表达。使细胞在37℃下生长至OD为0.8,冷却至17℃,用500 μM 异丙基- β -D-半乳糖吡喃糖苷诱导,在17℃下培养过夜,通过离心收集,并在-80℃下储存。对于His-BRD4

(1),将细胞沉淀在缓冲液A(50mM HEPES pH 7.4,400nM NaCl,1mM BME,10mM咪唑)中进行超声处理,并且对于His-BRD4(2),将细胞沉淀在缓冲液B(50mM HEPES pH 7.5,300mM NaCl,10%甘油,10mM咪唑,3mM BME)中超声处理,并将得到的裂解物以30,000xg离心30分钟。将Ni-NTA珠粒(Qiagen)与裂解物上清液混合30分钟并用缓冲液A或B洗涤。将珠粒转移至FPLC-兼容的柱子,并将结合的蛋白质用15%缓冲液C(50mM hepes pH 7.4,400nM NaCl,1mM BME,500mM咪唑)或缓冲液D(50mM HEPES pH 7.5,300mM NaCl,10%甘油,300mM咪唑,和3mM BME)洗涤并用100%缓冲液C或D洗脱。将His-BRD4(1)针对20mM HEPES pH 7.5,150mM NaCl,1mM BME透析并在-80℃下冷冻以用于AlphaSceenTM和FP测定。对于BRD4(2)的晶体学研究,将TEV加入到洗脱的蛋白质中并在4℃下培养过夜。然后使样品穿过用不含咪唑的缓冲液B预平衡的脱盐柱(26/10柱),并将洗脱的蛋白质进行第二Ni-NTA步骤以除去His-标签和TEV位点。将洗脱液浓缩并通过Superdex 200 10/300柱(GE healthcare),其缓冲液含有20mM HEPES 7.5,150mM NaCl和1mM DTT。合并级分,浓缩至14mg/ml(BD1)或48mg/ml(BD2),并在-80℃冷冻。

[0815] 对于BRD4(1)二聚化AlphaSceenTM测定,在关口(gateway)相容的pgex-6p-1载体(Amersham)中覆盖残基2-170(GST-BRD4(1))的人BRD4的构建体在50mg/ml羧苄西林的存在下在LB介质中的大肠杆菌BL21(DE3)中过表达。使细胞在37℃下生长至OD为0.6,用500μM异丙基-1-硫代-D-半乳糖吡喃糖苷(IPTG)诱导,在37℃下温育4小时,通过离心收集并储存于-80℃。将细胞沉淀物重新悬浮于缓冲液E(50mM HEPES pH 8.0,300mM NaCl,10%甘油)中,然后加入溶菌酶至0.33mg/mL的浓度,并将沉淀物在室温下温育30分钟,然后超声处理。将得到的溶胞产物以30,000xg离心30分钟。将上清液加入到2mL填充的谷胱甘肽Sepharose[®]4B(GE Healthcare,17-0756-01)珠中并在4℃培养过夜,然后用缓冲液E+16mM谷胱甘肽以间歇方式纯化。合并批料,然后用缓冲液E透析以除去污染的谷胱甘肽,并在-80℃下以3.23mg/ml的浓度冷冻。

[0816] 如先前所述获得His-BRDT(1)(参见例如Filippakopoulos,P.等,Selective inhibition of BET bromodomains.Nature 2010,468,1067-1073)。显示每种重组蛋白纯度的SDS page凝胶可以在图20中找到。

[0817] 结晶、数据收集和结构测定

[0818] 半当量的MT1(DMSO中10mM)与500μM蛋白质混合,并通过在20℃下在下列结晶缓冲液中进行沉滴蒸汽扩散结晶:2M NH₄SO₄和0.1M BisTris pH 5.5。在液氮中快速冷冻之前,将晶体短暂转移至含有25%甘油的结晶缓冲液中。在Advanced Photon Source(Argonne国家实验室)的NE-CAT光束线24ID-E处收集来自复杂晶体的衍射数据。使用XDS整合和缩放数据集(参见,例如,Kabsch,W.Acta crystallographica.Section D,Biological crystallography 2010,66,133-144)。通过使用程序Phaser的分子置换来解析结构(参见,例如,McCoy,A.J.等人Phaser crystallographic software.J Appl Crystallogr 2007,40,658-674,doi:10.1107/S0021889807021206)。使用Buster和RhoFit对该配体进行定位和初步改进(参见,例如,Smart,O.S.等人Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2012,68,368-380,doi:10.1107/S0907444911056058)。使用Phenix和Coot的迭代手动模型构建和改进导致具有优良统计学的模型(参见,例如,Adams,P.D.等人Acta Crystallogr D Biol Crystallogr 2010,66,213-221,doi:10.1107/S0907444909052925;Emsley,P.&

Cowan, K. *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr* 2004, 60, 2126-2132, doi:10.1107/S0907444904019158)。已解析的结构已作为5JWM提交给PDB。

[0819] 尺寸排阻色谱法

[0820] BRD4 (1) 在溶液中的寡聚状态通过在含有20mM Hepes pH 7.5, 150mM NaCl的缓冲液中使用Superdex 200 10/300GL柱 (GE Healthcare) 进行凝胶过滤来分析, 所述柱用已知分子量的球状蛋白 (GE Healthcare, 28-4038-41/42) 校准。将蛋白质 (50μM) 和配体 (6S+2S)-PEG1 (25μM)、(6R+2R)-PEG1 (100μM)、JQ1 (100μM) 或DMSO混合并在20℃培养20分钟, 然后注射。使用280nm处的紫外吸光度监测洗脱峰。BRD4 (1, 2) 和结构域突变体BRD4 (1^{MUT}, 2) 和BRD4 (1, 2^{MUT}) (分别对应于N140A和N433A突变体) 使用相同的方法分析, 但42μM蛋白质伴随半当量的MT1使用。

[0821] 等温滴定量热法

[0822] 实验在Auto-ITC200滴定微量热计 (Malvern Instruments) 上进行。在ITC缓冲液 (50mM HEPES pH 7.4, 25℃, 150mM NaCl) 中以1000rpm搅拌的同时, 在25℃下进行所有实验。微量注射器装载有配体样品的溶液。所有滴定使用0.4μl的初始注射进行, 随后进行19次相同的2.0μl注射, 持续时间为4秒 (每次注射), 注射之间的间隔为120秒。通过独立滴定 (配体进入缓冲液) 确定稀释热, 并从实验数据中减去。收集的数据在与该仪器一起提供的MicroCal™ Origin软件中进行分析, 以产生Wiseman及其同事先前描述的结合焓 (ΔH) 和结合常数 (KB) (参见例如Wiseman等, *Analytical biochemistry* 1989, 179, 131-137)。计算热力学参数 (ΔG = ΔH - TΔS = -RTlnKB, 其中ΔG、ΔH和ΔS分别是自由能、结合焓和结合熵的变化)。在所有情况下, 都采用单一的结合位点模型。

[0823] 受体分析研究

[0824] 使用制造商的方案, 通过CEREP (Eurofins, Paris, France), 在MT1上以1μM针对55个配体受体、离子通道和转运蛋白进行选择分析 (ExpresSProfile)。

[0825] 统计和动物模型说明

[0826] 对于所有实验, 在相应的图例中描述了重复次数 (n)、中心值, 误差条和p值截止值。在重复的情况下显示所有数据点的误差条, 作为每个数据组内变化的度量。所有进行的t检验都是Welch的t检验, 其允许假设遵循Student's t分布的不等方差和分布。这些假设与数据并不矛盾。所有的t检验都是双侧的。没有统计方法用于预先确定样本量。实验不是随机的, 研究人员在实验和结果评估期间对配置并不盲目。按照Dana-Farber癌症研究所动物护理和使用委员会批准的方案13-053进行动物实验, 并遵守DFCI机构标准。

[0827] 合成方法

[0828] 合成 (6S+2S)-PEG衍生物的一般步骤

[0829] 将(S)-2-(4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸 (CAS#202592-23-2) (40mg, 0.1mmol)、相应的单-Boc-氨基-PEG-胺 (1.5当量)、HATU (1.5当量) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) 添加至DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用1N NaOH和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到单-酰胺 (49至99%)。将单-酰胺溶于二氯甲烷 (0.5M)。将三氟乙酸 (0.5M) 添加至溶液。将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用二氯甲烷稀释, 用1N NaOH洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。游离的

胺用于下一步而不用纯化。将游离的胺、(S)-4-(4-氯苯基)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-2-甲酸(CAS# 916493-82-8)(1.1当量)、HATU(1.5当量)和N,N-二异丙基乙基胺(1.5当量)添加至DMF(0.1M)。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用乙酸乙酯稀释,用1N NaOH和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到标题化合物(50至81%,经2步)。

[0830] (6S+2S)-PEG0

[0831] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((2-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0832] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 1.54(s,3H) 1.97(s,3H) 2.32(s,3H) 2.55(s,6H) 3.24-3.61(m,8H) 3.68(s,3H) 4.54(ddd,J=9.68,7.92,6.26Hz,2H) 7.15-7.25(m,4H) 7.28-7.33(m,4H) 7.73(br.s.,1H) 7.86(br.s.,1H)。¹³C NMR(100MHz,氯仿-d) δppm 11.71,11.78,13.03,14.30,16.55,36.55,38.88,39.18,41.61,51.81,53.72,54.17,128.69,129.65,129.72,130.28,130.32,130.78,130.82,131.23,131.89,136.18,136.22,136.64,136.94,137.20,149.81,150.02,155.10,155.44,161.68,163.16,164.14,171.62,172.06。MS(ESI) m/z:869(M+H)⁺。HRMS(ESI) m/z:C₄₁H₃₈Cl₂N₁₀O₄S₂规定值m/z 868.1896,实测值m/z 869.1957(M+H)⁺。

[0833] (6S+2S)-PEG1

[0834] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((2-(2-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0835] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 1.59(s,3H) 2.03(s,3H) 2.34(s,3H) 2.50(s,3H) 2.57(s,3H) 3.15(dd,J=13.69,4.30Hz,1H) 3.27-3.65(m,11H) 3.67(s,3H) 4.41-4.56(m,2H) 7.13-7.25(m,4H) 7.19-7.24(m,4H) 7.52-7.67(m,2H)。¹³C NMR(100MHz,氯仿-d) δppm 11.71,13.06,14.30,16.61,36.54,39.34,39.61,40.27,51.86,53.74,54.63,69.20,69.43,128.73,128.76,129.65,129.73,129.90,130.57,130.80,130.91,131.17,131.68,136.07,136.22,136.53,136.96,137.01,137.37,149.81,149.91,154.65,155.17,155.61,161.84。MS(ESI) m/z:913(M+H)⁺。HRMS(ESI) m/z:C₄₃H₄₂Cl₂N₁₀O₅S₂规定值m/z 912.2158,实测值m/z 913.2219(M+H)⁺。

[0836] (6S+2S)-PEG2

[0837] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((2-(2-(2-(2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0838] ¹H NMR(400MHz,氯仿-d) δppm 1.68(m,3H) 2.07(s,3H) 2.41(s,3H) 2.56(s,3H) 2.61(s,3H) 3.29-3.74(m,16H) 3.76(s,3H) 4.65(ddd,J=18.00,8.22,5.87Hz,2H) 7.18

(br.s., 2H) 7.28-7.36 (m, 4H) 7.38-7.48 (m, 4H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 11.68, 13.13, 14.39, 15.26, 16.52, 36.58, 39.32, 40.12, 53.79, 54.31, 69.65, 69.80, 70.28, 128.83, 129.75, 130.05, 130.20, 130.95, 131.14, 136.29, 137.07, 137.21, 150.08, 155.15, 163.34, 170.00. MS (ESI) m/z: 957 (M+H)⁺.

[0839] (6S+2S) -PEG3

[0840] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((1-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0841] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.60 (s, 3H) 1.98 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.55 (s, 3H) 2.57-2.61 (m, 3H) 3.23-3.65 (m, 20H) 3.68-3.75 (m, 3H) 4.47-4.65 (m, 2H) 6.94-7.19 (m, 2H) 7.20-7.28 (m, 4H) 7.28-7.40 (m, 4H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 11.70, 13.03, 14.13, 14.33, 16.44, 36.53, 38.89, 39.31, 39.95, 51.88, 53.78, 54.25, 69.34, 69.65, 70.10, 70.39, 128.62, 128.76, 129.67, 129.77, 130.49, 130.89, 131.92, 136.29, 136.48, 136.64, 136.74, 136.98, 149.76, 149.98, 155.13, 155.66, 161.66, 163.18, 163.86, 170.39, 171.73. MS (ESI) m/z: 1001 (M+H)⁺.

[0842] (6S+2S) -PEG4

[0843] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((1-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0844] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.60 (br.s., 3H) 1.98 (br.s., 3H) 2.32 (br.s., 3H) 2.49-2.57 (m, 3H) 2.59 (br.s., 3H) 3.22-3.63 (m, 24H) 3.69 (br.s., 3H) 4.48-4.66 (m, 2H) 5.22 (br.s., 2H) 7.23-7.25 (m, 5H) 7.32-7.34 (m, 4H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 11.69, 11.75, 12.99, 14.30, 16.42, 36.51, 38.78, 39.27, 39.80, 51.82, 53.74, 54.20, 69.37, 69.80, 69.97, 70.11, 70.31, 70.39, 128.56, 128.73, 129.63, 129.75, 130.44, 130.55, 130.78, 130.81, 131.93, 136.26, 136.50, 136.55, 136.62, 136.68, 136.92, 149.66, 149.95, 155.10, 155.64, 161.52, 163.14, 163.66, 170.41, 171.66. MS (ESI) m/z: 1045 (M+H)⁺.

[0845] (6S+2S) -PEG7

[0846] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((1-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21,24-七氧杂-3-氮杂二十六烷-26-基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0847] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.60 (s, 3H) 1.99 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.58 (s, 3H) 2.63 (s, 3H) 3.26-3.64 (m, 28H) 3.70 (s, 3H) 4.50-4.66 (m, 2H) 6.61-6.72 (m, 1H) 6.86 (t, J=5.09Hz, 1H) 7.20-7.30 (m, 4H) 7.31-7.40 (m, 4H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 11.80, 12.97, 14.29, 16.41, 36.48, 38.96, 39.33, 39.92, 51.82, 53.77, 54.24, 69.24, 69.69, 70.13, 70.27, 70.41, 128.55, 128.77, 129.61, 129.75, 130.34, 130.69, 130.78, 130.90, 132.05, 136.22, 136.56, 136.59, 136.89, 137.00, 149.69, 149.96, 155.10, 155.55, 161.32,

163.05, 170.41, 171.66. MS (ESI) m/z : 1177 (M+H)⁺.

[0848] 合成 (2S+2S) -PEG 衍生物的一般步骤

[0849] 将 (S) -4- (4-氯苯基) -6- (2-甲氧基-2-氧代乙基) -3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-2-甲酸 (CAS#916493-82-8) (44mg, 0.1mmol)、单-Boc-氨基-PEG-胺 (1.5当量)、HATU (1.5当量) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) 添加至 DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌 4 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1N NaOH 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到单-酰胺 (93%)。将单-酰胺溶于二氯甲烷 (0.5M)。将三氟乙酸 (0.5M) 添加至溶液。将混合物在室温搅拌 1 小时。将混合物用二氯甲烷稀释, 用 1N NaOH 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。游离的胺用于下一步而不用纯化。游离的胺、(S) -4- (4-氯苯基) -6- (2-甲氧基-2-氧代乙基) -3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-2-甲酸 (CAS#916493-82-8) (1.1当量)、HATU (1.5当量) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) were 添加至 DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌 4 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1N NaOH 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到标题化合物 (55%, 经 2 步)。

[0850] (2S+2S) -PEG1

[0851] 2,2' - ((6S,6'S) - (((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氮烷二基))双(羰基))双(4- (4-氯苯基) -3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-2,6-二基))二乙酸二甲酯

[0852] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.98 (s, 6H) 2.59 (s, 6H) 3.44-3.64 (m, 12H) 3.68 (s, 6H) 4.53 (t, J=6.85Hz, 2H) 6.54 (br. s., 2H) 7.17-7.27 (m, 4H) 7.29-7.40 (m, 4H)。 ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 11.78, 16.49, 36.44, 39.94, 51.88, 53.77, 69.43, 128.82, 129.58, 130.20, 131.03, 136.71, 136.83, 137.15, 149.93, 155.16, 161.53, 163.00, 171.67. MS (ESI) m/z : 957 (M+H)⁺.

[0853] 合成 (6S+6S) -PEG 衍生物的一般步骤

[0854] 将 (S) -2- (4- (4-氯苯基) -2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基) 乙酸 (CAS#202592-23-2) (40mg, 0.1mmol)、单-Boc-氨基-PEG-胺 (1.5当量)、HATU (1.5当量) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) 添加至 DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌 4 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1N NaOH 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到单-酰胺 (78-99%)。将单-酰胺溶于二氯甲烷 (0.5M)。将三氟乙酸 (0.5M) 添加至溶液。将混合物在室温搅拌 1 小时。将混合物用二氯甲烷稀释, 用 1N NaOH 洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。游离的胺用于下一步而不用纯化。将游离的胺、(S) -2- (4- (4-氯苯基) -2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基) 乙酸 (CAS#202592-23-2) (1.1当量)、HATU (1.5当量) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) 添加至 DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌 4 小时。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用 1N NaOH 和盐水洗涤, 用 Na₂SO₄ 干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到标题化合物 (69-72%, 经 2 步)。

[0855] (6S+6S) -PEG1

[0856] 2- ((S) -4- (4-氯苯基) -2- ((2- (2- ((S) -4- (4-氯苯基) -2,3,9-三甲基-6H-噻吩并

[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0857] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.66 (br.s., 6H) 2.38 (br.s., 6H) 2.65 (br.s., 6H) 3.25 (d, J=10.96Hz, 2H) 3.49 (br.s., 2H) 3.59 (br.s., 2H) 3.79 (br.s., 2H) 3.87-4.01 (m, 2H) 4.10 (d, J=7.04Hz, 2H) 4.77 (d, J=7.04Hz, 2H) 7.26 (d, J=7.04Hz, 5H) 7.37 (d, J=7.43Hz, 4H) 8.49-8.95 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.73, 13.00, 14.28, 38.86, 39.58, 54.68, 68.85, 128.53, 129.86, 130.57, 130.79, 131.99, 136.49, 136.60, 149.73, 155.75, 163.72, 170.71. MS (ESI) m/z: 869 (M+H)⁺.

[0858] (6S+6S)-PEG7

[0859] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酰氨基)乙基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0860] ^1H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.61 (s, 6H) 2.40 (s, 6H) 2.58 (s, 6H) 3.15-3.30 (m, 10H) 3.43-3.68 (m, 28H) 4.41-4.57 (m, 2H) 7.42 (s, 4H) 7.45-7.56 (m, 4H) 8.18-8.42 (m, 2H)。 ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.31, 12.71, 14.08, 37.52, 38.65, 53.86, 69.22, 69.63, 69.78, 128.48, 129.59, 129.86, 130.18, 130.74, 132.29, 135.24, 136.77, 149.83, 155.14, 163.03, 169.72. MS (ESI) m/z: 1133 (M+H)⁺. HRMS (ESI) m/z: C₅₄H₆₆Cl₂N₁₀O₉S₂ 规定值 m/z 1132.3833, 实测值 m/z 1133.3923 (M+H)⁺.

[0861] 合成6S+IBET衍生物的一般步骤

[0862] 将I-BET151 (CAS#1300031-49-5) (42mg, 0.1mmol) 溶于DMF (0.5M)。将氢化钠 (1.2当量) 添加至溶液。将混合物在室温搅拌30分钟。将溴乙酸甲酯 (1.3当量) 添加至混合物。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。该甲基酯用于下一步而不用纯化。将该甲基酯溶于THF (0.5M) 和甲醇 (0.5M) 中。将1N NaOH (4当量) 添加至混合物。将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用EtOAc稀释, 用1N HCl和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。该羧酸用于下一步而不用纯化。将羧酸、相应的单-酰胺 (1.5当量)、HATU (1.5当量) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) 添加至DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用1N NaOH和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到标题化合物 (17至52%, 经3步)。

[0863] 6S+IBET-PEG0

[0864] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-N-(2-(2-(7-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰氨基)乙基)乙酰胺

[0865] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.68 (s, 3H) 2.09-2.16 (m, 5H) 2.24-2.33 (m, 3H) 2.38-2.46 (m, 3H) 2.61-2.69 (m, 3H) 3.17-3.38 (m, 4H) 3.41-3.71 (m, 6H) 4.64 (dd, J=9.39, 5.48Hz, 1H) 4.83-5.01 (m, 2H) 6.41 (d, J=7.04Hz, 1H) 7.12-7.21 (m, 1H) 7.29-7.35 (m, 2H)

7.36-7.44 (m, 2H) 7.48-7.63 (m, 2H) 7.84 (s, 1H) 7.92 (br. s., 1H) 8.61 (d, J=4.70Hz, 1H) 8.78 (s, 1H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.7, 11.7, 11.8, 13.1, 14.4, 38.8, 39.1, 39.6, 54.5, 55.7, 76.7, 77.0, 77.3, 112.3, 115.8, 121.6, 122.7, 123.7, 128.8, 129.8, 130.4, 130.9, 131.1, 132.1, 136.4, 137.0, 137.3, 149.3, 150.0, 155.5, 155.9, 159.6, 164.2, 166.4, 166.8, 171.4. MS (ESI) m/z: 898 (M+H)⁺.

[0866] 6S+IBET-PEG1

[0867] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-N-(2-(2-(2-(7-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-(R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)乙酰胺

[0868] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.66 (s, 3H) 2.05 (s, 3H) 2.16 (s, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.42 (s, 3H) 2.72 (s, 3H) 3.11-3.28 (m, 4H) 3.43-3.60 (m, 6H) 3.61-3.71 (m, 2H) 3.74-3.84 (m, 1H) 3.86-3.97 (m, 1H) 4.69 (dd, J=11.35, 3.91Hz, 1H) 4.96 (s, 2H) 6.42 (d, J=7.43Hz, 1H) 6.62-6.94 (m, 1H) 7.21 (dd, J=7.24, 4.89Hz, 1H) 7.28-7.42 (m, 4H) 7.59 (td, J=7.63, 1.57Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 8.55 (br. s., 1H) 8.63 (d, J=4.30Hz, 1H) 8.86 (br. s., 1H) 9.19 (s, 1H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.8, 11.7, 11.9, 13.1, 14.3, 39.2, 39.6, 39.9, 44.9, 54.9, 55.8, 55.8, 69.1, 69.2, 112.4, 115.9, 121.7, 122.6, 128.8, 129.8, 130.5, 131.0, 131.1, 131.9, 136.6, 136.8, 137.3, 149.2, 149.8, 155.7, 159.6, 164.2, 166.3, 167.0, 170.7. MS (ESI) m/z: 942 (M+H)⁺.

[0869] 6S+IBET-PEG2

[0870] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-N-(2-(2-(2-(2-(7-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-(R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)乙酰胺

[0871] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.18 (br. s., 2H) 1.59 (br. s., 3H) 1.97 (br. s., 1H) 2.01-2.15 (m, 4H) 2.22 (br. s., 3H) 2.33 (br. s., 3H) 2.61 (br. s., 3H) 3.16-3.74 (m, 10H) 3.96-4.13 (m, 1H) 4.64 (br. s., 1H) 4.70-4.87 (m, 2H) 6.36 (br. s., 1H) 6.76 (br. s., 1H) 7.08-7.41 (m, 5H) 7.52 (br. s., 1H) 7.67-7.86 (m, 2H) 8.20 (br. s., 1H) 8.48-8.65 (m, 1H) 8.76 (br. s., 1H)。MS (ESI) m/z: 986 (M+H)⁺.

[0872] 6S+IBET-PEG3

[0873] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-N-(1-(7-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-(R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)乙酰胺

[0874] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.66 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 2.14 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.41 (s, 3H) 2.61-2.73 (m, 3H) 3.28-3.47 (m, 4H) 3.48-3.57 (m, 3H) 3.59-3.72 (m, 11H) 3.74-3.83 (m, 2H) 4.66-4.84 (m, 3H) 6.40 (br. s., 1H) 6.79 (br. s., 1H) 7.13-7.24 (m, 2H) 7.29-7.45 (m, 3H) 7.53-7.65 (m, 1H) 7.78 (s, 1H) 8.08 (br. s., 1H) 8.37-8.49 (m, 1H) 8.54 (br. s., 1H) 8.64 (d, J=4.30Hz, 1H), ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.73, 11.65, 11.83, 13.08, 14.37,

29.67, 38.68, 39.27, 39.33, 54.44, 55.7, 69.69, 69.88, 70.05, 70.19, 112.5, 115.9, 121.63, 122.6, 128.53, 129.76, 130.73, 130.95, 131.0, 131.3, 131.85, 133.07, 136.23, 136.69, 137.33, 149.15, 150.04, 154.58, 155.28, 156.12, 159.68, 163.97, 166.27, 166.73, 170.74. 精确质量: 1029.3723. MS (ESI) m/z : 1030 (M+H)⁺.

[0875] 6S+IBET-PEG4 (MT_5_112_1)

[0876] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-N-(1-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-(R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)乙酰胺

[0877] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.55 (s, 3H) 1.93 (s, 3H) 1.99-2.07 (m, 3H) 2.12-2.21 (m, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.35-2.49 (m, 2H) 2.52-2.60 (m, 3H) 3.30-3.45 (m, 8H) 3.46-3.64 (m, 15H) 4.60 (t, $J=6.85$ Hz, 1H) 4.74 (s, 2H) 6.32 (d, $J=6.65$ Hz, 1H) 7.05-7.13 (m, 1H) 7.14-7.24 (m, 2H) 7.29 (d, $J=8.61$ Hz, 2H) 7.48 (t, $J=7.04$ Hz, 1H) 7.57 (br. s., 1H) 7.69 (s, 1H) 7.80 (br. s., 1H) 8.52 (d, $J=4.30$ Hz, 1H) 8.58 (s, 1H). ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 14.38, 121.61, 130.62, 136.58, 136.65, 166.57, 170.56, 223.24, 223.78. MS (ESI) m/z : 1074 (M+H)⁺.

[0878] 6S+IBET-PEG7 (MT_5_102_1)

[0879] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2,3,9-三甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)-N-(1-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-(R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)乙酰胺

[0880] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.56 (s, 3H) 2.00-2.09 (m, 5H) 2.18 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.55 (s, 3H) 3.28 (dd, $J=14.67, 7.24$ Hz, 1H) 3.35-3.45 (m, 5H) 3.47-3.63 (m, 32H) 4.56 (t, $J=7.04$ Hz, 1H) 4.67-4.83 (m, 2H) 6.33 (d, $J=7.43$ Hz, 1H) 7.12 (dd, $J=7.24, 4.89$ Hz, 1H) 7.15-7.26 (m, 3H) 7.30 (d, $J=8.61$ Hz, 2H) 7.51 (t, $J=7.04$ Hz, 1H) 7.70 (s, 2H) 8.54 (d, $J=4.70$ Hz, 1H) 8.58 (s, 1H). ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.64, 10.71, 11.55, 11.64, 11.69, 11.79, 12.96, 13.05, 14.32, 38.88, 39.30, 39.47, 54.25, 54.34, 70.15, 70.21, 70.36, 112.40, 115.84, 121.63, 122.65, 123.67, 128.15, 128.59, 129.77, 129.83, 130.41, 130.73, 130.82, 131.31, 131.37, 132.06, 133.09, 133.20, 136.59, 136.64, 140.93, 149.18, 149.24, 149.74, 154.55, 155.30, 155.65, 159.60, 163.70, 166.23, 166.48, 170.54. MS (ESI) m/z :

[0881] 1206 (M+H)⁺.

[0882] 合成6S+IBET衍生物的一般步骤

[0883] 将I-BET151 (CAS#1300031-49-5) (42mg, 0.1mmol) 溶于DMF (0.5M)。将氢化钠 (1.2当量) 添加至溶液。将混合物在室温搅拌30分钟。将溴乙酸甲酯 (1.3当量) 添加至混合物。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。该甲基酯用于下一步而不用纯化。将该甲基酯溶于THF (0.5M) 和甲醇 (0.5M) 中。将1N NaOH (4当量) 添加至混合物。将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用EtOAc稀释, 用1N HCl和盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥, 过滤且在减压下浓缩。该羧酸用于下一步而不用纯化。将该羧酸、相应的单-Boc-氨基-PEG-胺 (1.5当量)、HATU (1.5当量) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) 添加至DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用1N

NaOH和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到单-酰胺(54至88%,经3步)。将单-酰胺溶于二氯甲烷(0.5M)。将三氟乙酸(0.5M)添加至溶液。将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用二氯甲烷稀释,用1N NaOH洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。所述胺用于下一步而不用纯化。将所述胺、(S)-4-(4-氯苯基)-6-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-2-甲酸(CAS#916493-82-8)(1.1当量)、HATU(1.5当量)和N,N-二异丙基乙基胺(1.5当量)添加至DMF(0.1M)。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释,用1N NaOH和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥,过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到标题化合物(38至64%,经2步)。

[0884] 2S+IBET-PEG0

[0885] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((2-(2-(7-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰氨基)乙基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0886] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 1.90(s,3H) 1.94(s,3H) 2.07-2.14(m,5H) 2.61(s,3H) 3.08(s,3H) 3.27(dt,J=3.23,1.71Hz,2H) 3.44-3.46(m,2H) 3.69(s,3H) 3.72(s,1H) 4.60(t,J=7.24Hz,1H) 4.77-4.82(m,3H) 4.86(d,J=4.70Hz,2H) 6.33(d,J=7.43Hz,1H) 6.73(br.s.,1H) 7.12-7.18(m,2H) 7.20-7.26(m,2H) 7.29(dd,J=7.43,5.09Hz,1H) 7.34-7.40(m,1H) 7.43(s,2H) 7.45-7.49(m,1H) 7.72(td,J=7.83,1.57Hz,1H) 8.53(d,J=4.30Hz,1H) 8.59(s,1H)。¹³C NMR(100MHz,甲醇-d₄) δppm 10.76,11.63,11.76,11.87,15.79,16.92,18.52,37.33,40.56,41.45,45.14,52.58,54.99,56.7,113.61,117.38,122.78,123.2,124.46,125.48,129.81,129.96,130.06,130.3,131.29,131.44,131.62,132.42,132.58,133.47,135.5,137.66,138.11,138.59,139.35,141.84,150.73,152.62,156.18,156.81,156.95,160.91,164.29,165.34,168.09,169.91,173.1,173.21。MS(ESI) m/z:942(M+H)⁺。

[0887] 2S+IBET-PEG1

[0888] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((2-(2-(2-(7-(3,5-二甲基异噻唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰氨基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0889] ¹H NMR(400MHz,甲醇-d₄) δppm 1.94(s,3H) 2.00(s,3H) 2.04-2.08(m,3H) 2.18(s,3H) 2.61(s,3H) 3.04(s,2H) 3.24(dt,J=3.13,1.57Hz,2H) 3.35-3.62(m,6H) 3.63(s,3H) 3.69(s,1H) 3.96-4.06(m,1H) 4.76-4.78(m,5H) 6.30(q,J=7.30Hz,1H) 6.75(br.s.,1H) 7.21-7.30(m,3H) 7.31-7.37(m,3H) 7.38-7.47(m,2H) 7.63-7.66(m,1H) 7.70(td,J=7.73,1.76Hz,1H) 8.50(d,J=4.30Hz,1H) 8.59(s,1H)。¹³C NMR(100MHz,甲醇-d₄) δppm 10.77,11.65,11.74,11.83,14.61,15.78,16.81,18.36,37.27,40.85,41.26,52.54,52.56,55.04,56.73,70.41,70.49,113.74,122.76,123.41,124.46,125.50,129.96,130.07,131.38,131.44,132.54,132.59,133.49,135.53,137.93,138.25,138.28,138.35,138.37,139.35,141.75,150.75,152.61,156.93,157.06,161.00,164.09,165.62,165.75,168.20,

169.36, 173.14. MS (ESI) m/z : 986 (M+H)⁺.

[0890] 2S+IBET-PEG2

[0891] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((2-(2-(2-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰氨基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0892] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.94 (d, J=8.22Hz, 3H) 2.01 (s, 3H) 2.09 (m, 2H) 2.117 (s, 3H) 2.55 (s, 3H) 3.25-3.55 (m, 18H) 3.64 (s, 3H) 4.53 (dd, J=7.83, 6.26Hz, 1H) 4.58-4.73 (m, 2H) 6.29 (q, J=6.78Hz, 1H) 6.53-6.77 (m, 1H) 6.85 (br. s., 1H) 6.93 (br. s., 1H) 7.09-7.16 (m, 2H) 7.17-7.22 (m, 2H) 7.23-7.32 (m, 2H) 7.54 (td, J=7.63, 1.57Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 8.49 (d, J=4.70Hz, 1H) 8.56 (s, 1H). ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.68, 10.76, 11.60, 11.77, 16.49, 36.53, 45.04, 52.02, 53.90, 69.45, 70.09, 112.28, 115.83, 122.16, 123.26, 128.80, 128.91, 129.64, 131.03, 133.09, 133.20, 136.25, 136.71, 136.94, 137.11, 141.07, 149.41, 150.03, 154.44, 155.21, 155.56, 159.54, 161.64, 163.13, 166.34, 168.45, 171.88. MS (ESI) m/z : 1030 (M+H)⁺.

[0893] 2S+IBET-PEG3

[0894] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((1-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-2-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0895] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.98 (d, J=8.22Hz, 3H) 2.02-2.11 (m, 5H) 2.21 (s, 3H) 2.38 (br. s., 2H) 2.55-2.66 (m, 3H) 3.04 (s, 2H) 3.32-3.65 (m, 16H) 3.66-3.76 (m, 3H) 4.49-4.63 (m, 1H) 4.65-4.82 (m, 2H) 6.32 (d, J=7.04Hz, 1H) 6.71 (br. s., 1H) 7.04 (br. s., 1H) 7.12-7.40 (m, 6H) 7.56 (t, J=7.43Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 8.55 (d, J=4.30Hz, 1H) 8.61 (s, 1H). ¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.64, 10.72, 11.65, 11.82, 14.10, 15.62, 16.53, 36.50, 39.43, 40.04, 44.69, 51.84, 51.98, 53.74, 53.83, 69.52, 69.93, 70.04, 70.20, 70.31, 112.29, 115.83, 121.96, 122.70, 122.80, 123.43, 128.79, 129.68, 130.46, 130.94, 131.13, 131.21, 133.09, 133.20, 136.21, 136.72, 136.84, 137.03, 140.98, 149.32, 149.38, 150.01, 152.18, 155.17, 155.46, 159.53, 161.58, 163.11, 166.35, 171.81. MS (ESI) m/z : 1074 (M+H)⁺.

[0896] 2S+IBET-PEG4

[0897] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((1-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-2-氧代-6,9,12,15-四氧杂-3-氮杂十七烷-17-基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0898] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 1.93 (s, 3H) 1.96 (s, 3H) 2.00-2.06 (m, 3H) 2.17 (s, 3H) 2.21-2.35 (m, 2H) 2.56 (s, 3H) 3.26-3.61 (m, 23H) 3.62-3.69 (m, 3H) 4.47-4.56 (m, 1H) 4.64-4.83 (m, 2H) 6.28 (d, J=7.04Hz, 1H) 6.69 (br. s., 1H) 7.04-7.24 (m, 5H) 7.29 (d, J=8.22Hz, 2H) 7.51 (t, J=7.04Hz, 2H) 7.64-7.75 (m, 1H) 8.51 (d, J=4.30Hz, 1H) 8.55 (s, 1H).

^{13}C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 16.51, 16.58, 36.54, 53.77, 53.84, 70.13, 70.28, 112.34, 115.87, 121.91, 123.57, 128.81, 129.73, 130.37, 130.96, 136.24, 136.76, 136.99, 137.06, 140.97, 149.30, 149.37, 150.07, 153.90, 155.21, 155.45, 159.57, 161.70, 163.18, 166.30, 166.51, 171.81. MS (ESI) m/z : 1118 (M+H) $^{+}$.

[0899] 2S+IBET-PEG7

[0900] 2-((S)-4-(4-氯苯基)-2-((1-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-(R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)-2-氧代-6,9,12,15,18,21,24-七氧杂-3-氮杂二十六烷-26-基)氨基甲酰基)-3,9-二甲基-6H-噻吩并[3,2-f][1,2,4]三唑并[4,3-a][1,4]二氮杂环庚三烯-6-基)乙酸甲酯

[0901] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 1.93 (s, 3H) 1.95 (s, 3H) 2.04 (d, $J=7.43\text{Hz}$, 2H) 2.17 (s, 3H) 2.49 (br. s., 2H) 2.58 (s, 3H) 3.31-3.60 (m, 36H) 3.62-3.71 (m, 3H) 4.52 (dd, $J=7.83, 6.26\text{Hz}$, 1H) 4.66-4.82 (m, 2H) 6.32 (d, $J=7.04\text{Hz}$, 1H) 6.49-6.85 (m, 2H) 7.04 (br. s., 1H) 7.12 (dd, $J=7.04, 5.09\text{Hz}$, 1H) 7.16-7.25 (m, 2H) 7.26-7.33 (m, 2H) 7.46-7.60 (m, 2H) 7.68 (s, 1H) 8.53 (d, $J=4.70\text{Hz}$, 1H) 8.57 (s, 1H). ^{13}C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 36.52, 39.53, 39.99, 44.46, 53.84, 55.60, 59.38, 70.26, 112.36, 115.83, 121.77, 123.65, 128.76, 129.69, 130.63, 130.92, 136.25, 136.64, 136.84, 137.01, 140.91, 155.16, 155.36, 159.56, 161.48, 163.14, 166.26, 166.42. MS (ESI) m/z : 1250 (M+H) $^{+}$.

[0902] 合成IBETx2衍生物的一般步骤

[0903] 将I-BET151 (CAS#1300031-49-5) (42mg, 0.1mmol) 溶于DMF (0.5M)。将氢化钠 (1.2当量) 添加至溶液。将混合物在室温搅拌30分钟。将溴乙酸甲酯 (1.3当量) 添加至混合物。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩。该甲基酯用于下一步而不用纯化。将该甲基酯溶于THF (0.5M) 和甲醇 (0.5M) 中。将1N NaOH (4当量) 添加至混合物。将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用EtOAc稀释, 用1N HCl和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩。该羧酸用于下一步而不用纯化。将该羧酸、相应的单-Boc-氨基-PEG-胺 (1.5当量)、HATU (1.5当量) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) 添加至DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用1N NaOH和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到单-酰胺 (54-88%, 经3步)。将单-酰胺溶于二氯甲烷 (0.5M)。将三氟乙酸 (0.5M) 添加至溶液。将混合物在室温搅拌1小时。将混合物用二氯甲烷稀释, 用1N NaOH洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩。所述胺用于下一步而不用纯化。将所述胺、羧酸 (1.1当量)、HATU (1.5当量) 和N,N-二异丙基乙基胺 (1.5当量) 添加至DMF (0.1M)。将混合物在室温搅拌4小时。将混合物用EtOAc稀释, 用1N NaOH和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 过滤且在减压下浓缩。残余物通过快速色谱法纯化以得到标题化合物 (26至45%, 经2步)。

[0904] IBETx2-PEG0

[0905] N,N'-(乙烷-1,2-二基)双(2-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-(R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰胺

[0906] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ_{ppm} 2.07-2.19 (m, 12H) 2.24-2.29 (m, 6H) 3.48 (d, $J=17.22\text{Hz}$, 10H) 4.62-4.86 (m, 4H) 6.42 (q, $J=6.65\text{Hz}$, 2H) 6.66-6.92 (m, 2H) 7.22 (dd, $J=7.24, 4.89\text{Hz}$, 2H) 7.35-7.50 (m, 4H) 7.63 (td, $J=7.73, 1.76\text{Hz}$, 2H) 7.78-7.83 (m, 2H) 8.57-

8.62 (m, 2H) 8.68 (s, 2H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 112.30, 115.87, 122.14, 137.38, 141.13, 149.32, 153.82, 155.58, 159.57, 166.34, 167.65, 223.24. 精确质量: 970.3875. MS (ESI) m/z: 971 (M+H)⁺.

[0907] IBETx2-PEG1

[0908] N,N'-(氧基双(乙烷-2,1-二基))双(2-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰胺)

[0909] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 2.07-2.19 (m, 12H) 2.30 (s, 6H) 3.44-3.65 (m, 14H) 4.79 (q, J=16.04Hz, 4H) 6.42 (d, J=7.04Hz, 2H) 6.63-6.98 (m, 2H) 7.23 (dd, J=7.43, 4.70Hz, 2H) 7.35 (br.s., 2H) 7.62 (td, J=7.83, 1.57Hz, 2H) 7.78-7.88 (m, 2H) 8.04 (t, J=5.28Hz, 2H) 8.62 (d, J=4.70Hz, 2H) 8.77 (s, 2H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 10.69, 10.76, 11.62, 11.71, 17.74, 39.71, 45.04, 55.71, 55.78, 69.21, 112.27, 115.92, 121.26, 122.27, 122.77, 123.43, 128.48, 131.07, 131.15, 132.93, 133.05, 137.30, 137.40, 140.90, 149.36, 149.42, 154.35, 154.46, 155.62, 159.55, 166.35, 166.74, 223.78. 精确质量: 1014.4137. MS (ESI) m/z: 1015 (M+H)⁺.

[0910] IBETx2-PEG2

[0911] N,N'-((乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(2-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰胺)

[0912] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 1.97 (s, 6H) 2.21 (br.s., 10H) 2.47 (br.s., 4H) 3.41 (d, J=17.22Hz, 10H) 3.48-3.58 (m, 6H) 4.62-4.85 (m, 4H) 6.36 (d, J=7.04Hz, 2H) 6.52-6.89 (m, 2H) 7.09-7.18 (m, 2H) 7.31 (br.s., 2H) 7.44-7.64 (m, 4H) 7.74 (s, 2H) 8.53 (d, J=4.70Hz, 2H) 8.62 (s, 2H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 10.67, 10.75, 11.59, 11.69, 39.54, 55.75, 69.49, 70.11, 101.03, 112.32, 115.86, 121.27, 121.35, 122.04, 122.74, 122.85, 123.43, 128.32, 131.16, 131.24, 133.09, 133.21, 137.38, 137.49, 141.04, 149.29, 154.51, 155.51, 159.38, 159.57, 166.33, 166.62. 精确质量: 1058.4399. MS (ESI) m/z: 1059 (M+H)⁺.

[0913] IBETx2-PEG3

[0914] N,N'-(((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))双(乙烷-2,1-二基))双(2-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰胺)

[0915] ¹H NMR (400MHz, 氯仿-d) δppm 2.09-2.21 (m, 12H) 2.28 (s, 6H) 2.58 (br.s., 4H) 3.36-3.56 (m, 8H) 3.58-3.73 (m, 10H) 4.69-4.96 (m, 4H) 6.41 (d, J=7.04Hz, 2H) 6.62-6.96 (m, 2H) 7.21 (dd, J=7.43, 5.09Hz, 2H) 7.35 (br.s., 2H) 7.51-7.71 (m, 4H) 7.80 (s, 2H) 8.61 (d, J=4.30Hz, 2H) 8.68 (s, 2H)。¹³C NMR (100MHz, 氯仿-d) δppm 10.66, 10.73, 11.57, 11.66, 14.12, 39.58, 44.58, 55.71, 60.33, 69.61, 69.96, 70.17, 101.05, 112.34, 115.85, 121.28, 121.38, 121.86, 122.64, 122.74, 123.56, 128.23, 131.24, 131.31, 133.13, 133.22, 137.29, 137.39, 140.99, 149.25, 149.32, 154.52, 155.43, 159.57, 166.28, 166.50. 精确质量: 1102.4661. MS (ESI) m/z: 1103 (M+H)⁺.

[0916] IBETx2-PEG4

[0917] N,N'-(3,6,9,12-四氧杂十四烷-1,14-二基)双(2-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-

基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰胺)

[0918] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.08-2.20 (m, 6H) 2.28 (s, 6H) 2.53 (br. s., 4H) 3.52 (d, $J=3.52\text{Hz}$, 4H) 3.63 (t, $J=4.89\text{Hz}$, 4H) 3.66-3.75 (m, 10H) 4.74-4.99 (m, 4H) 6.43 (d, $J=7.04\text{Hz}$, 2H) 6.63-7.02 (m, 2H) 7.15-7.25 (m, 2H) 7.34 (br. s., 2H) 7.60 (t, $J=7.24\text{Hz}$, 2H) 7.72-7.87 (m, 4H) 8.62 (d, $J=4.70\text{Hz}$, 2H) 8.68 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.66, 10.73, 11.58, 11.66, 14.13, 17.66, 39.62, 44.41, 55.61, 55.70, 69.76, 70.14, 70.35, 101.12, 112.38, 115.89, 121.47, 121.79, 122.61, 122.71, 123.67, 128.24, 131.28, 131.36, 133.11, 133.23, 137.29, 137.38, 140.98, 149.25, 154.64, 155.40, 159.60, 166.28, 166.56. 精确质量: 1146.4923. MS (ESI) m/z : 1147 (M+H) $^+$.

[0919] IBETx2-PEG7

[0920] N,N'-(3,6,9,12,15,18,21-七氧杂二十三烷-1,23-二基)双(2-(7-(3,5-二甲基异噁唑-4-基)-8-甲氧基-2-氧代-1-((R)-1-(吡啶-2-基)乙基)-1,2-二氢-3H-咪唑并[4,5-c]喹啉-3-基)乙酰胺)

[0921] ^1H NMR (400MHz, 氯仿-d) δ ppm 2.08-2.20 (m, 12H) 2.27 (s, 6H) 3.40-3.73 (m, 34H) 4.74-4.94 (m, 4H) 6.43 (d, $J=6.65\text{Hz}$, 2H) 6.62-6.99 (m, 2H) 7.21 (dd, $J=7.04, 5.09\text{Hz}$, 2H) 7.32 (br. s., 2H) 7.54-7.65 (m, 4H) 7.79 (s, 2H) 8.63 (d, $J=4.69\text{Hz}$, 2H) 8.66 (s, 2H)。 ^{13}C NMR (100MHz, 氯仿-d) δ ppm 10.64, 10.72, 11.55, 11.66, 39.57, 44.43, 55.60, 55.71, 69.61, 70.26, 70.36, 101.12, 112.38, 115.84, 121.37, 121.47, 121.73, 122.57, 122.69, 123.63, 128.19, 131.27, 131.35, 133.09, 133.20, 137.22, 137.32, 140.95, 149.20, 149.28, 154.55, 155.36, 159.59, 166.25, 166.48. 精确质量: 1278.5710. MS (ESI) m/z : 1279 (M+H) $^+$.

[0922] 等效物和范围

[0923] 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。

[0924] 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,除非上下文另有明确说明。

[0925] 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。

[0926] 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。

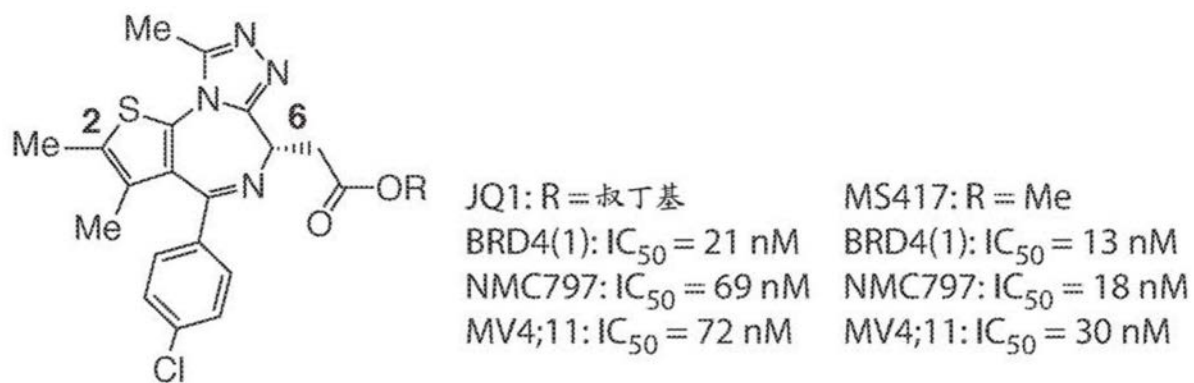


图1a

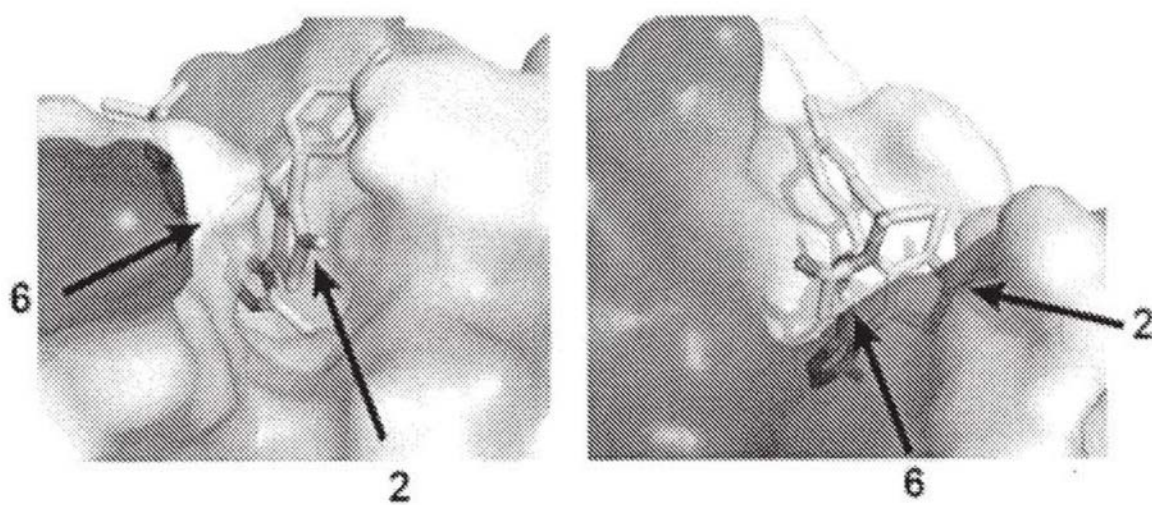


图1b

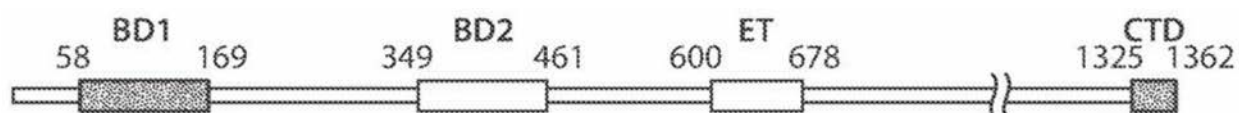


图1c

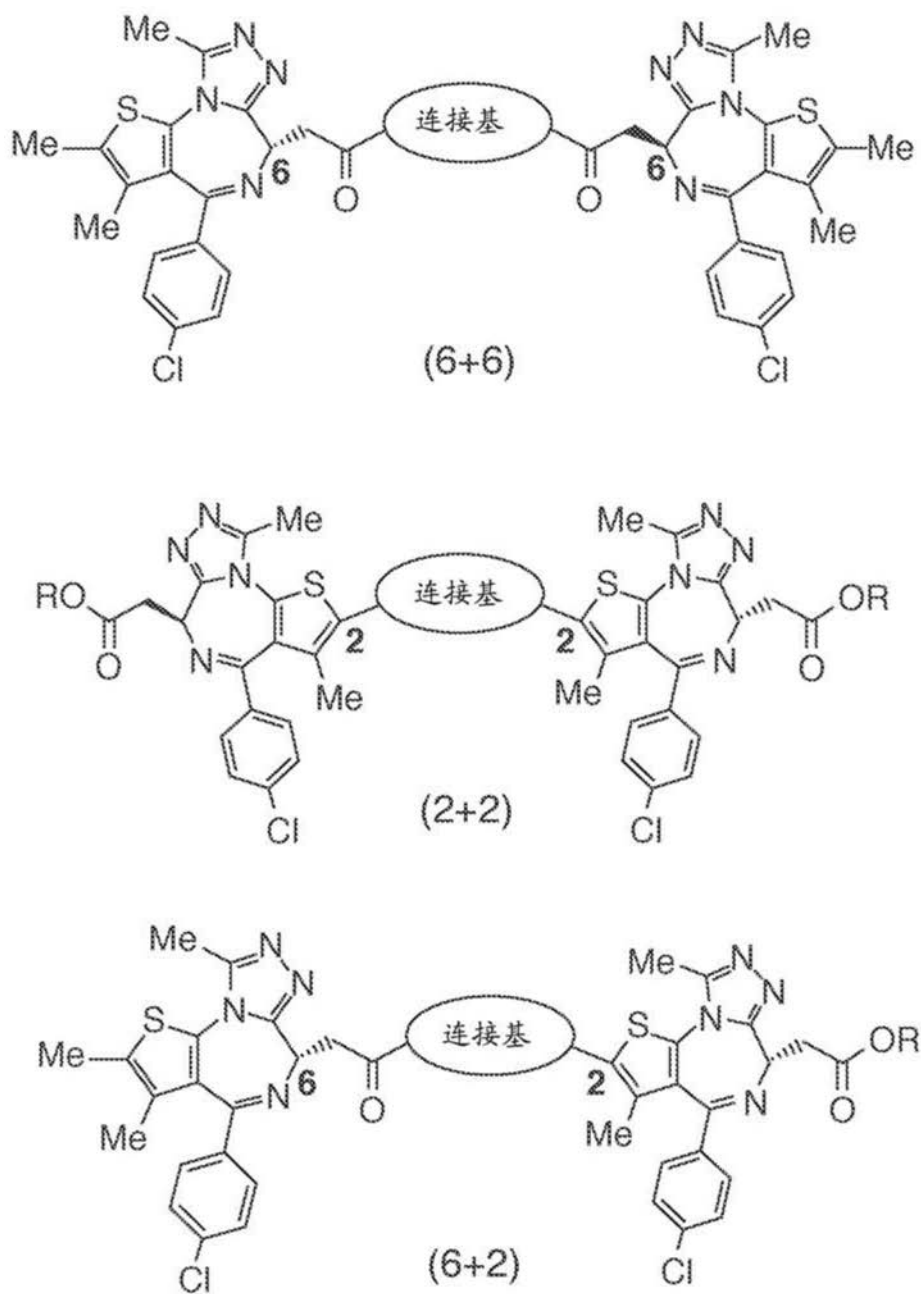


图1d

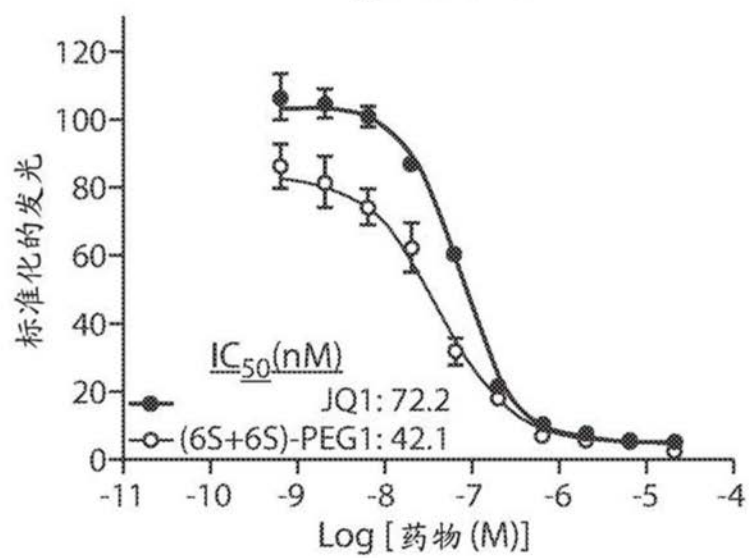
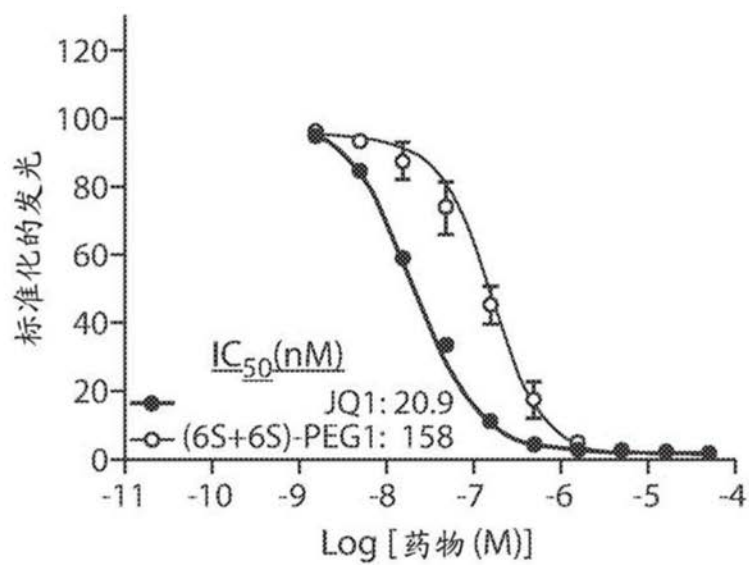
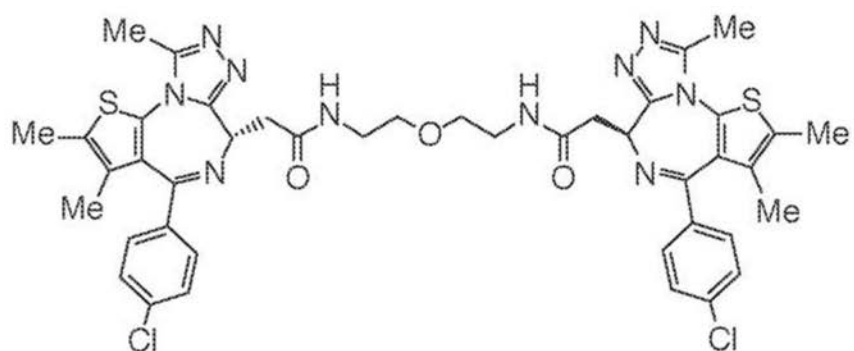


图2a

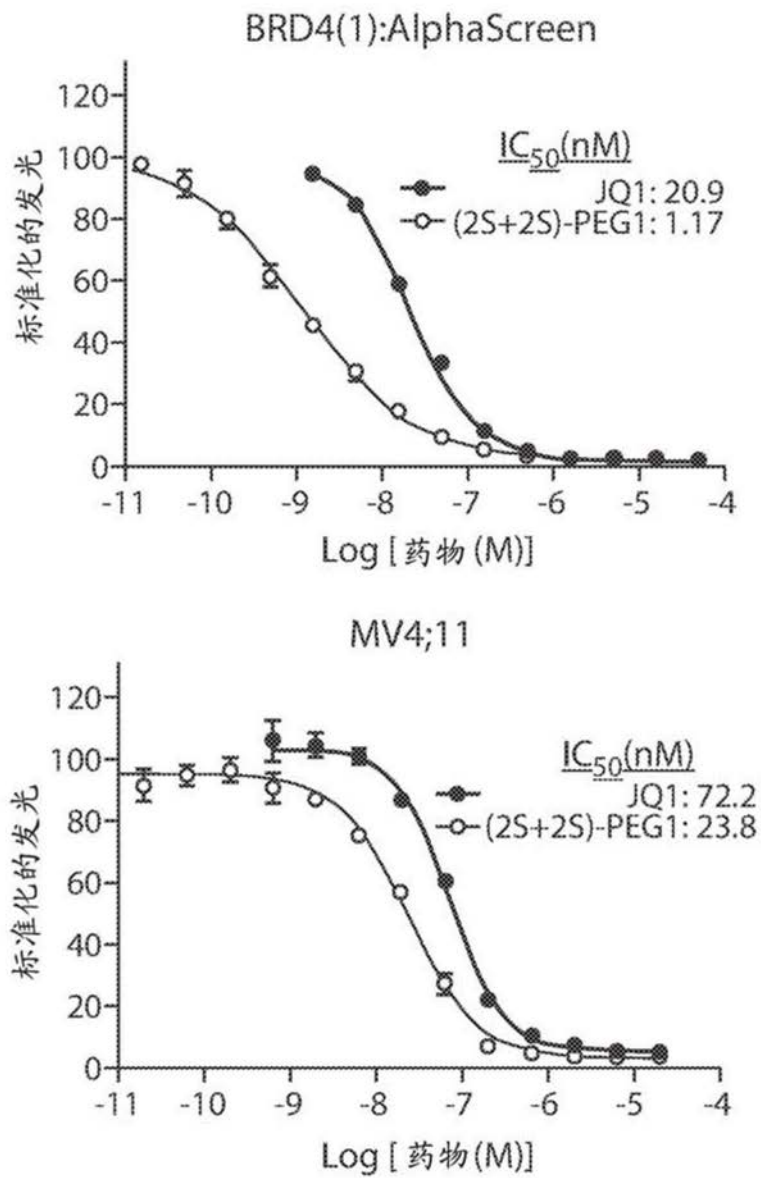
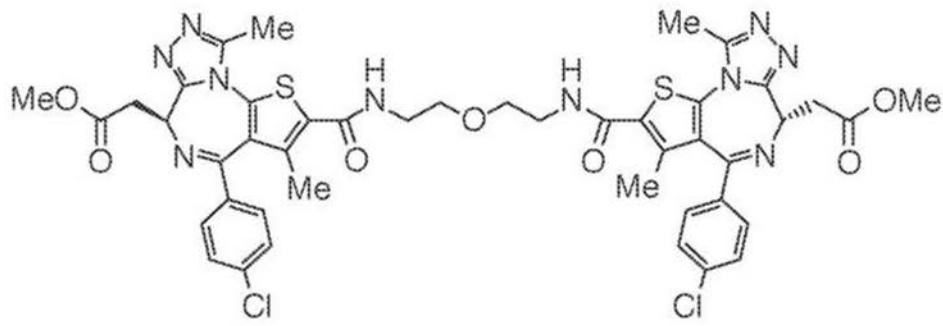


图2b

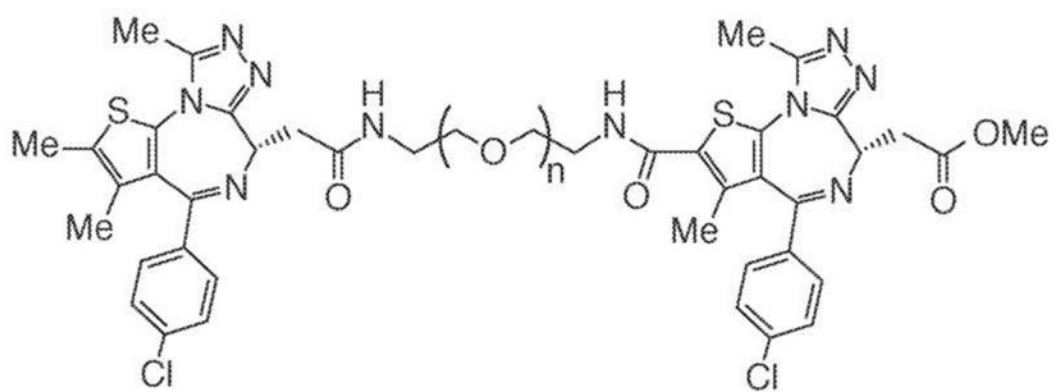


图3a

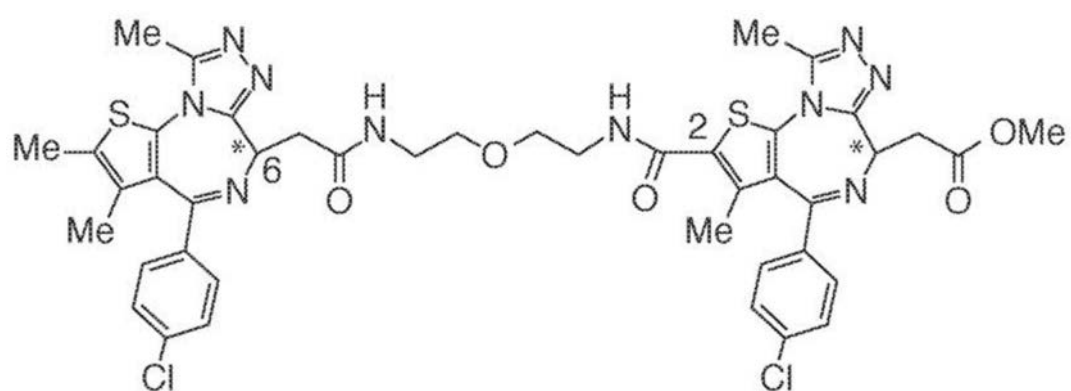


图3b

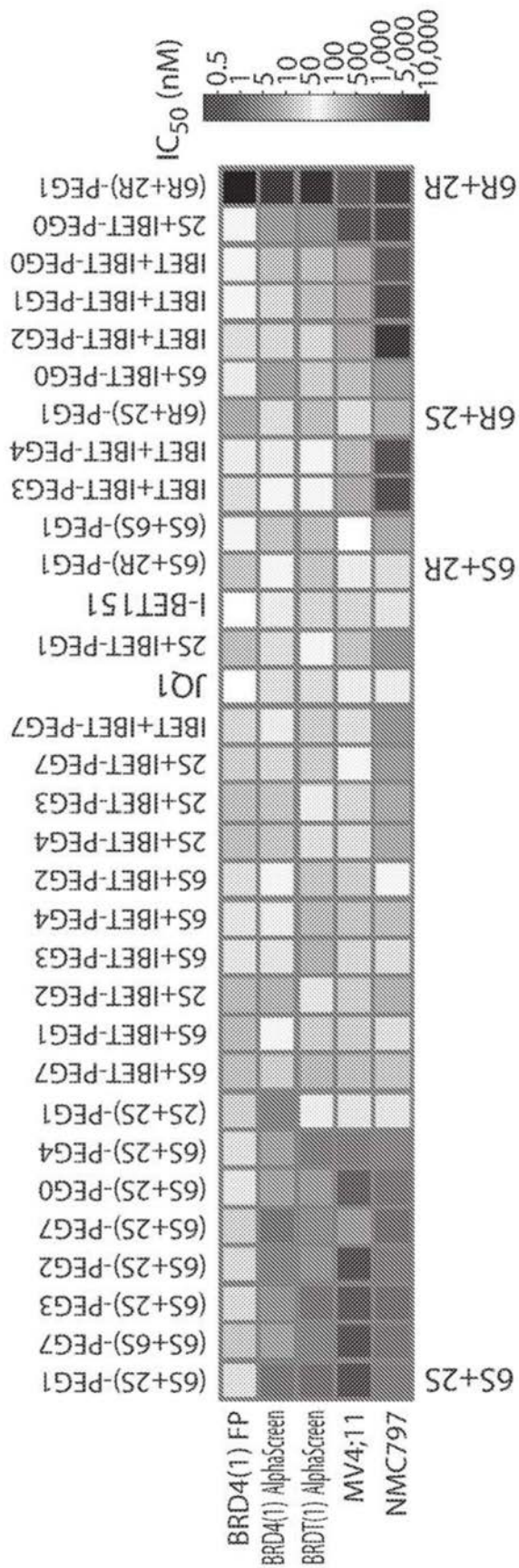


图3c

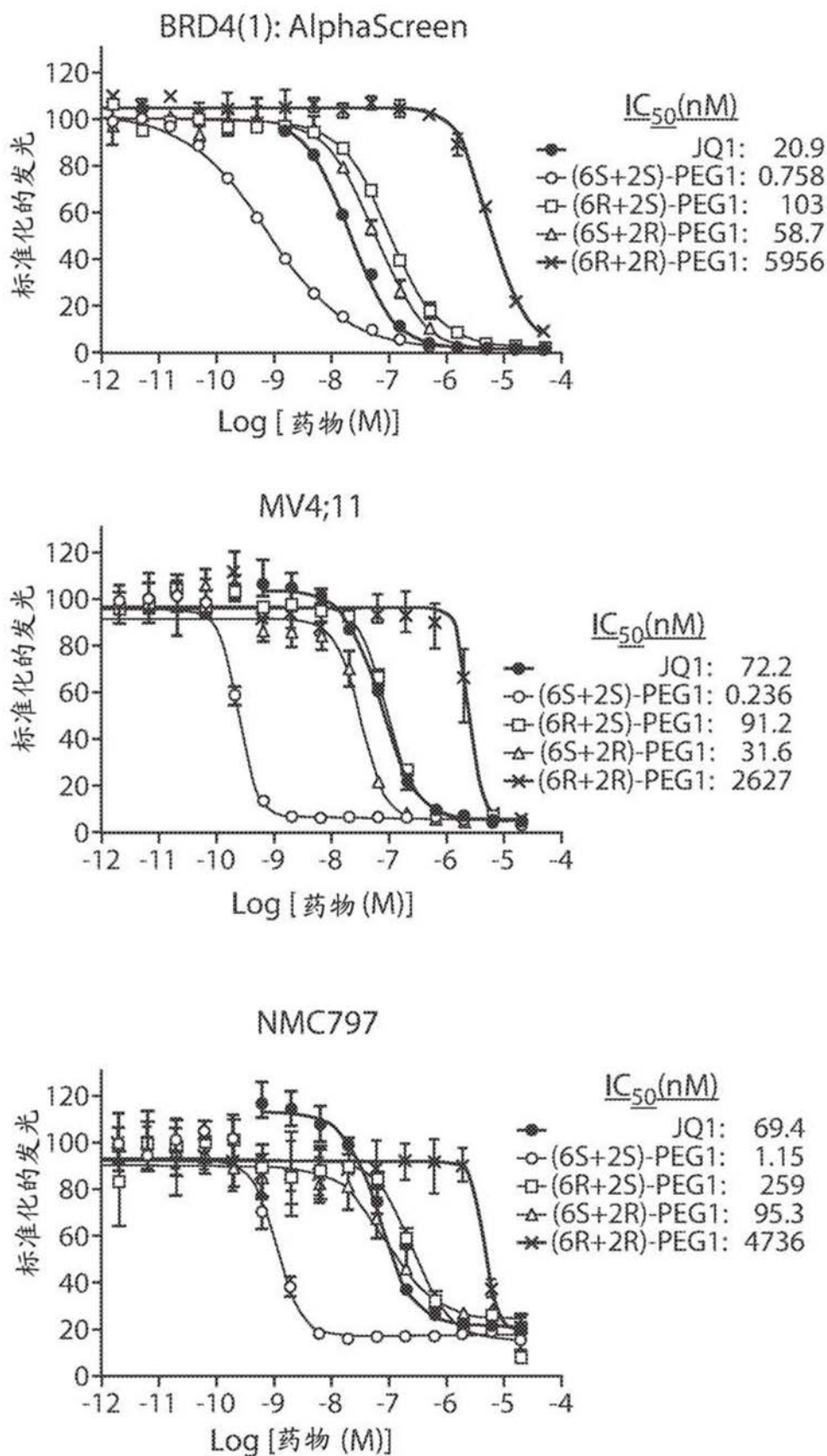


图3d

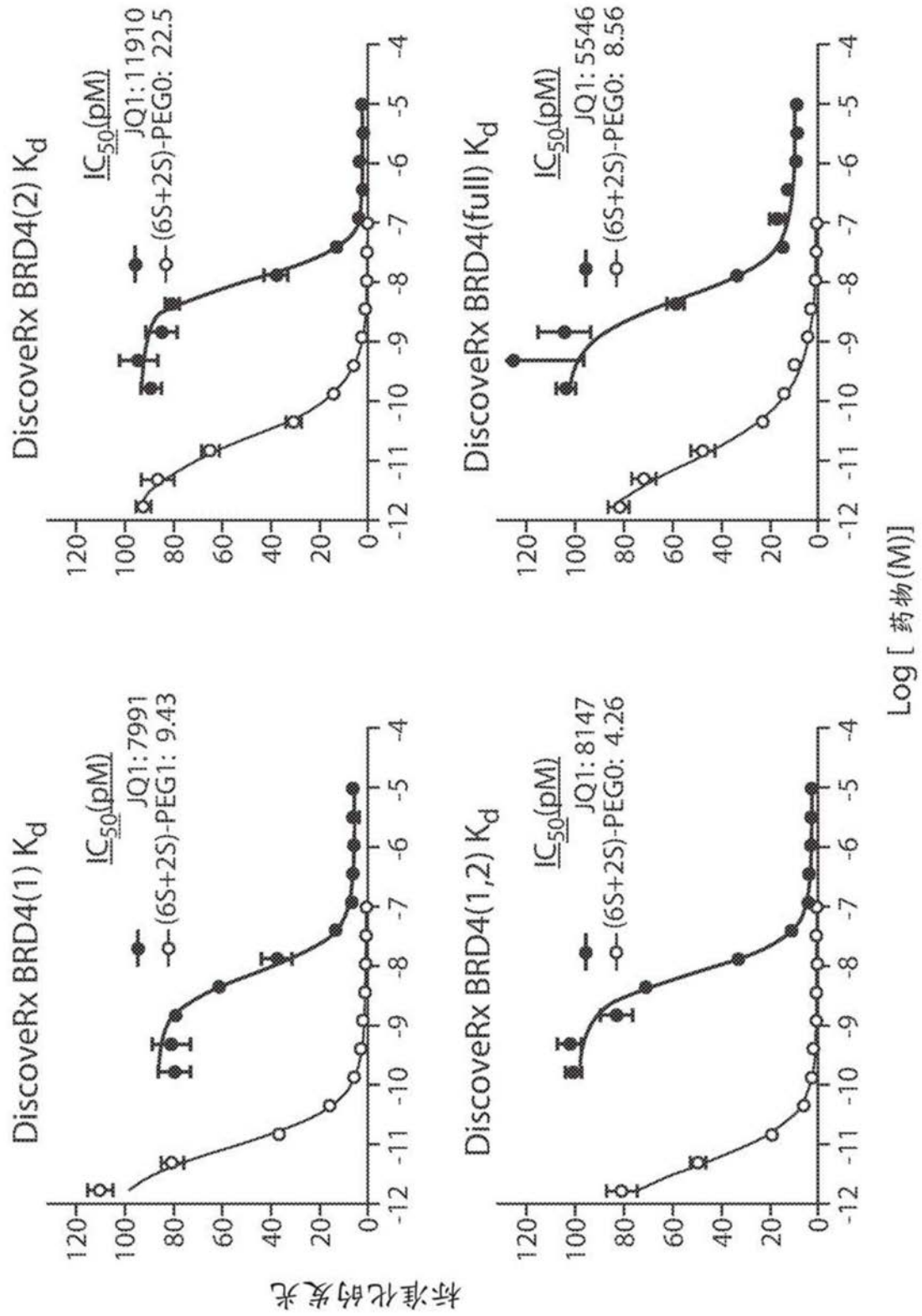


图3e

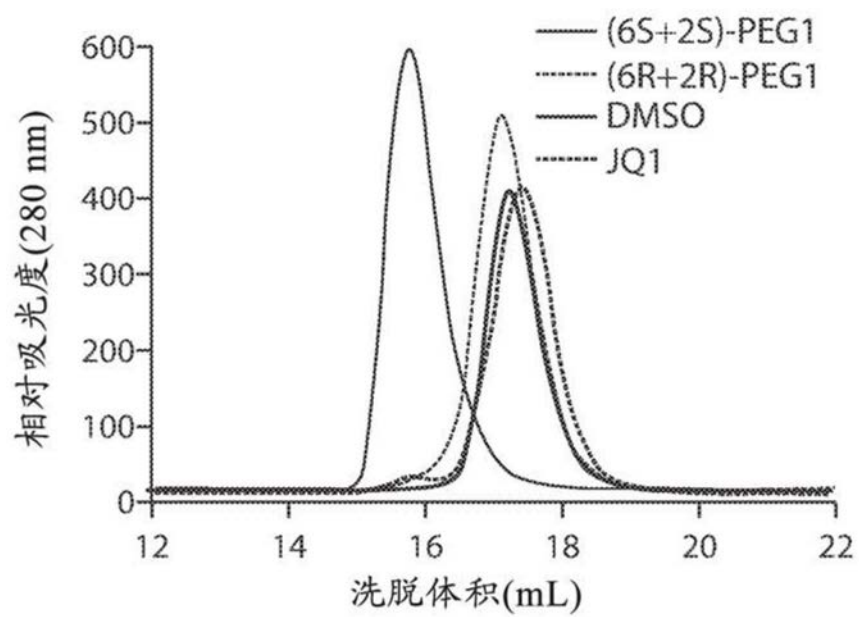


图4a

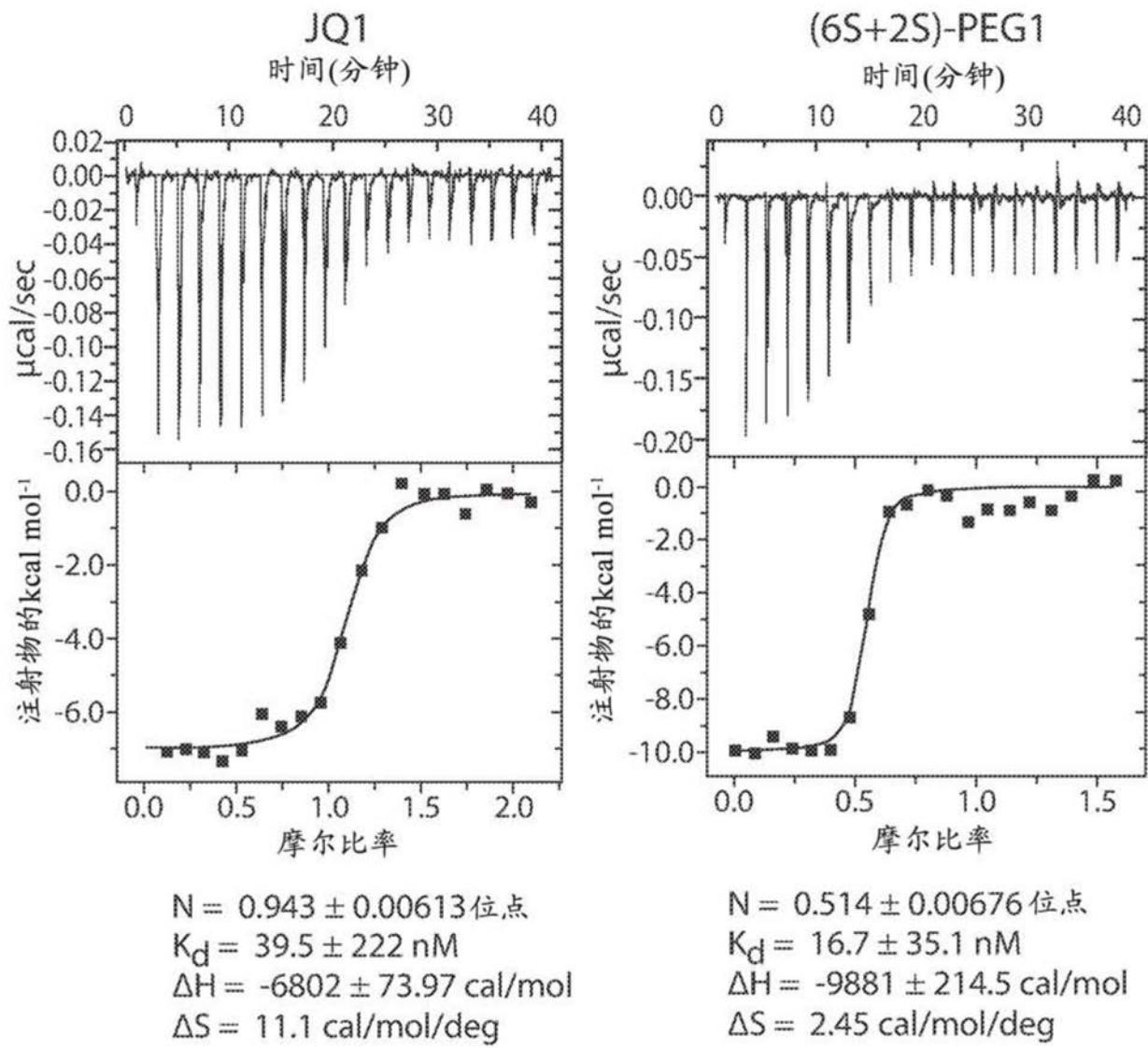


图4b

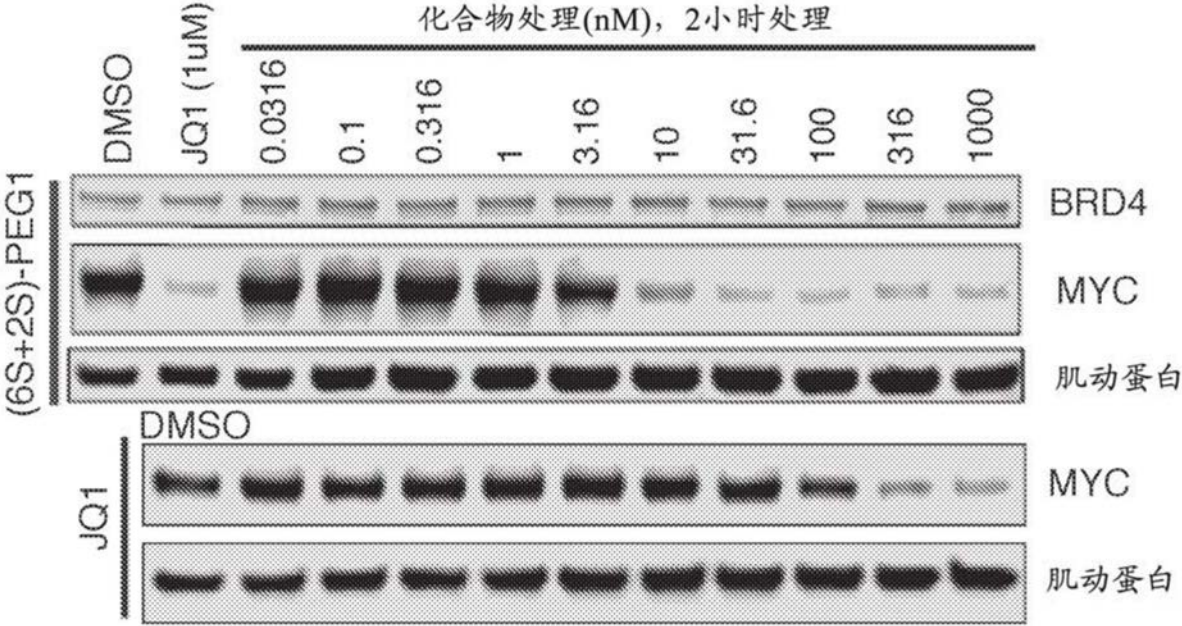


图4c

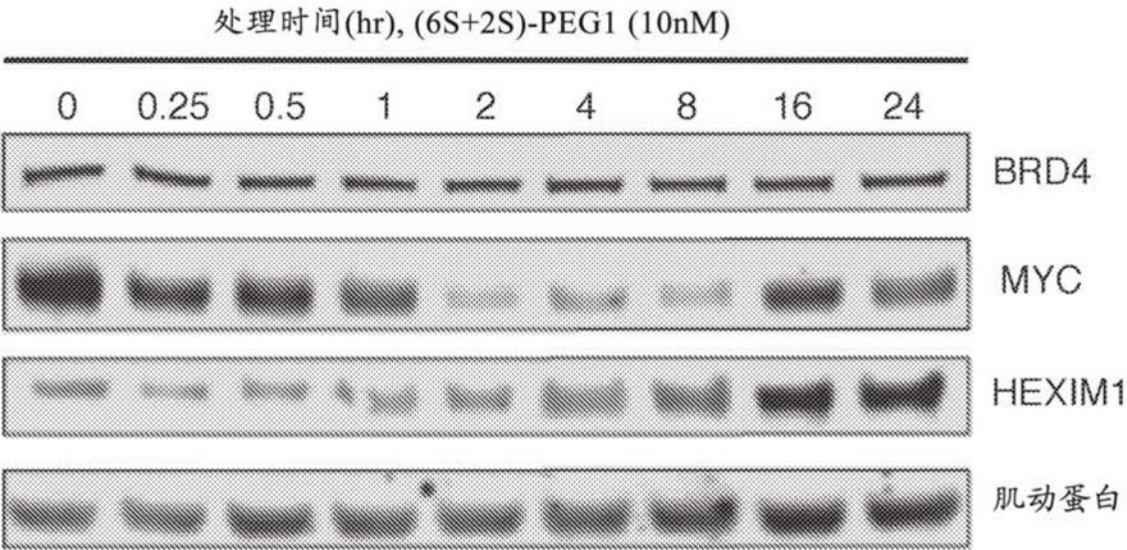


图4d

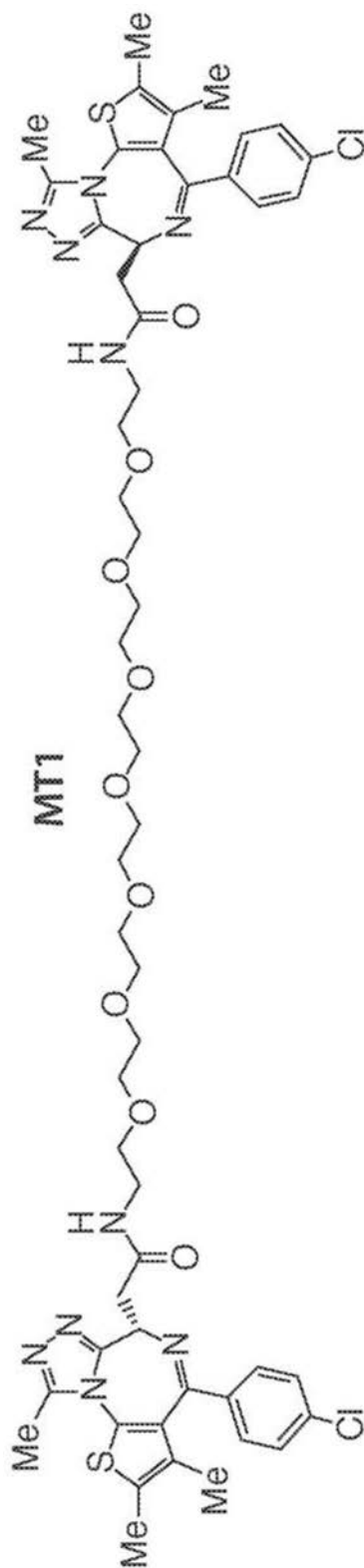


图5a

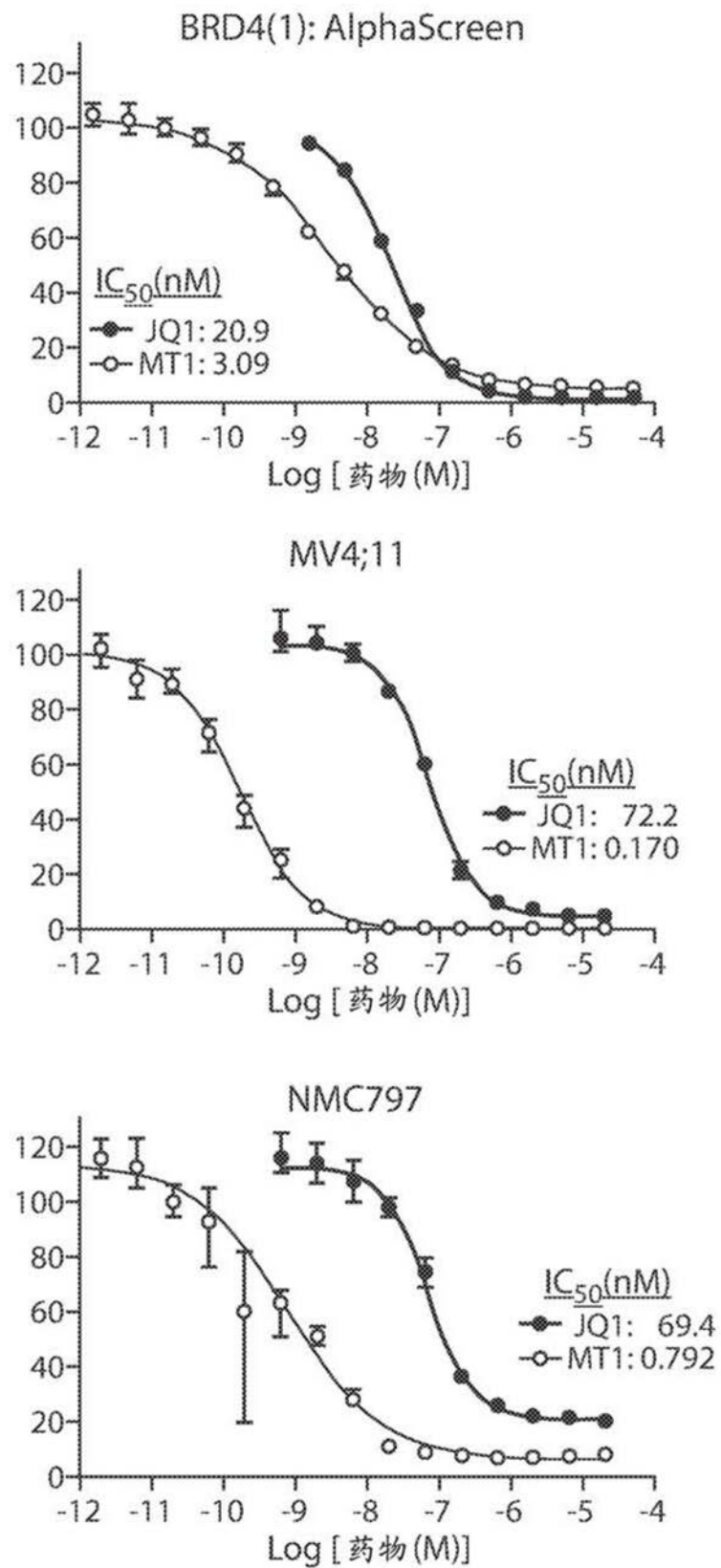


图5b

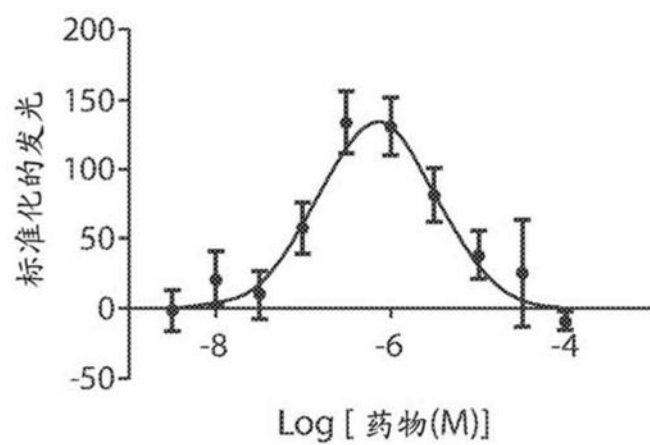


图5c

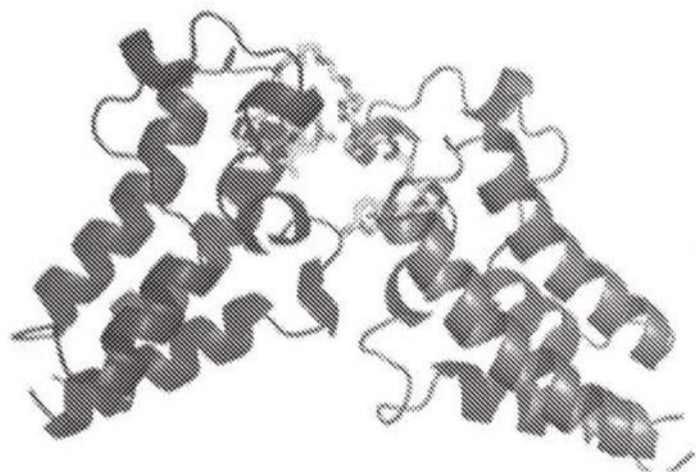


图5d

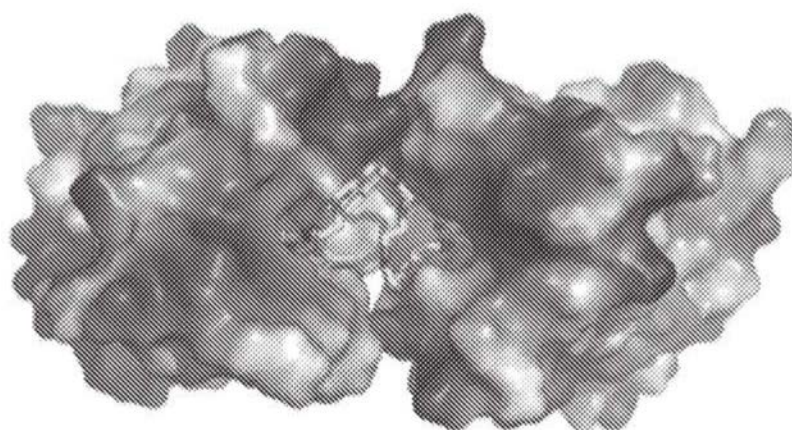


图5e

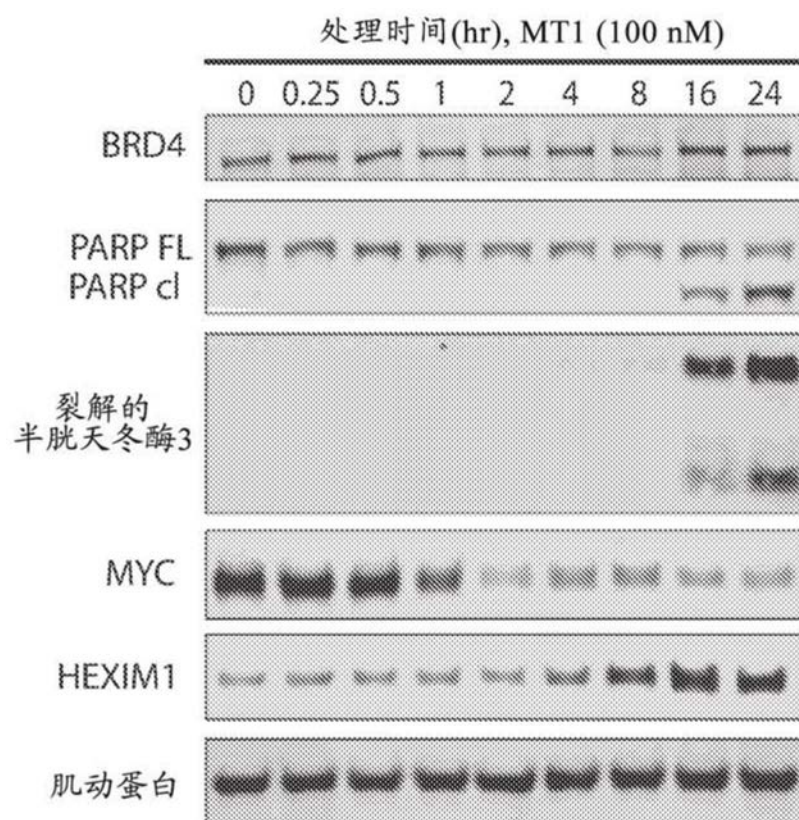


图5f

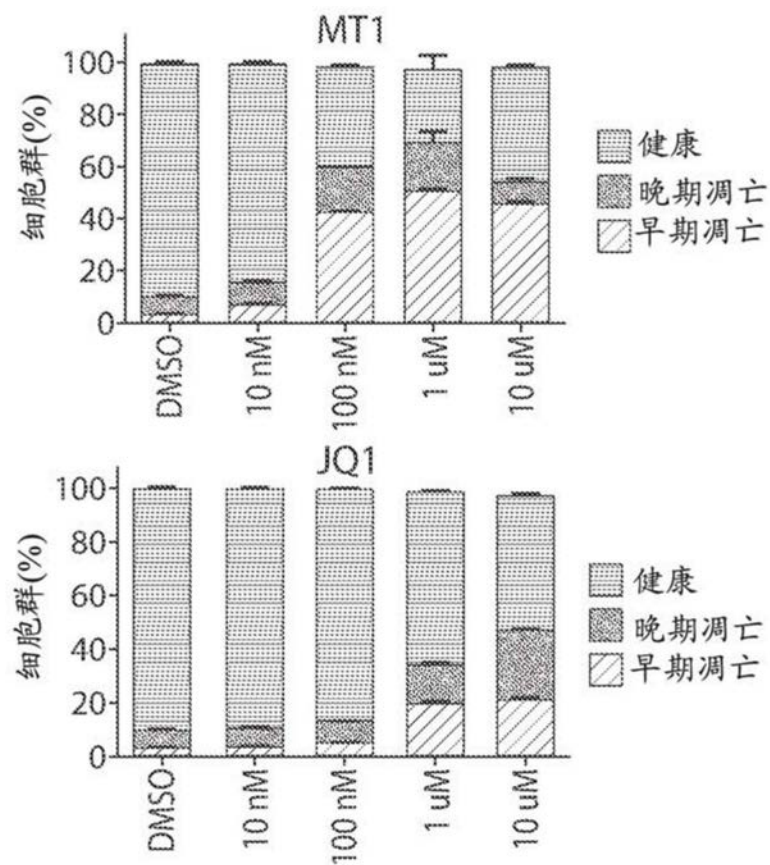


图5g

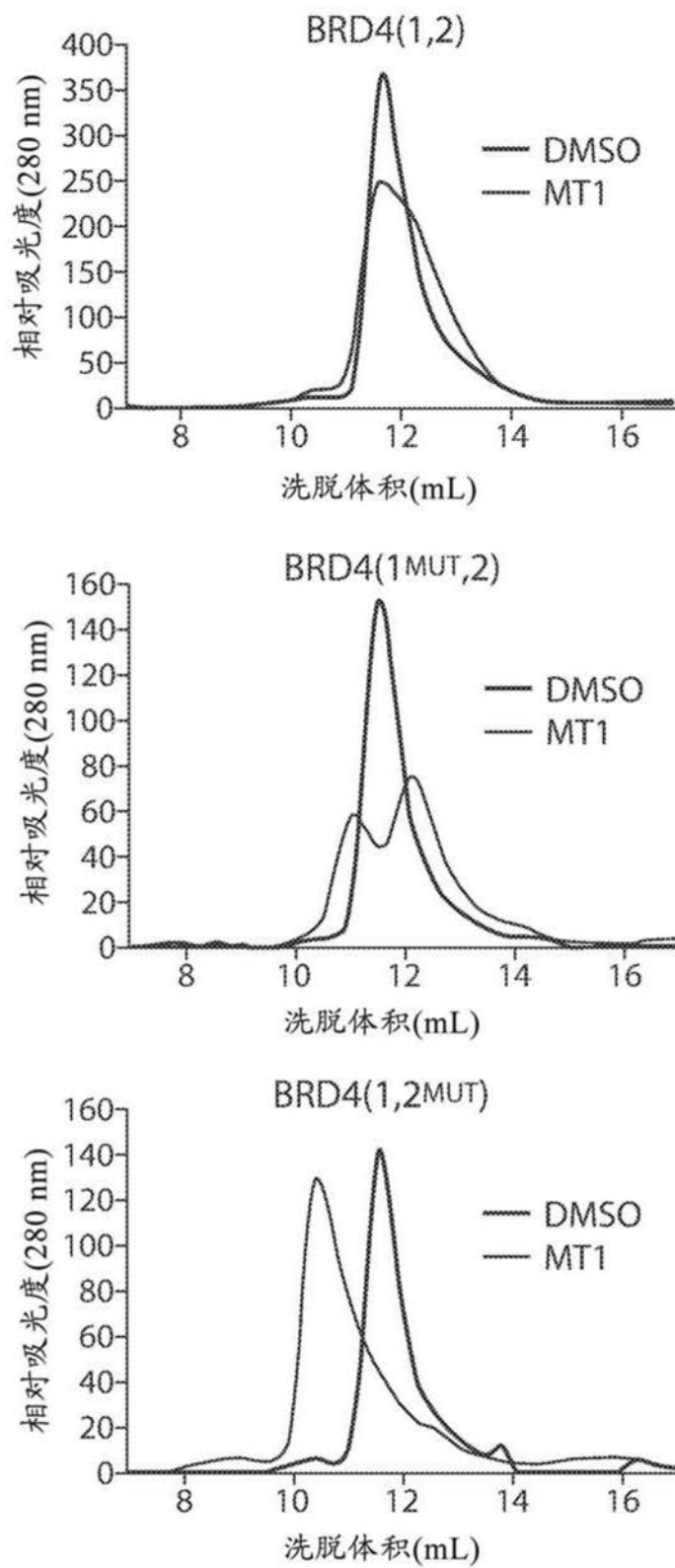


图5h

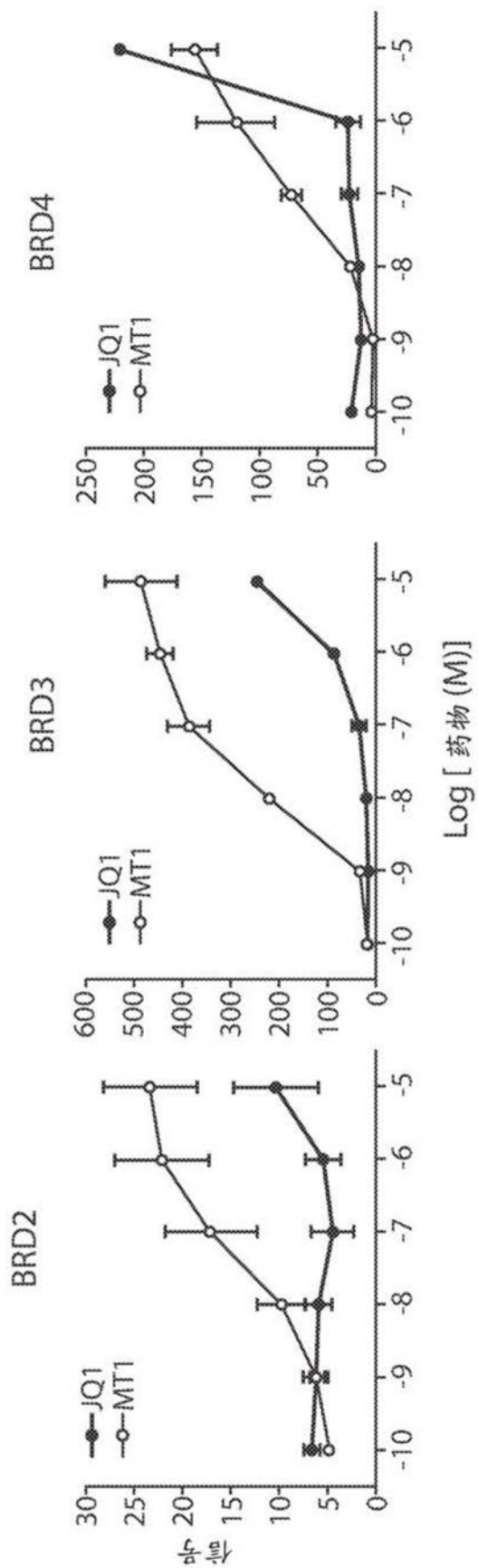


图5i

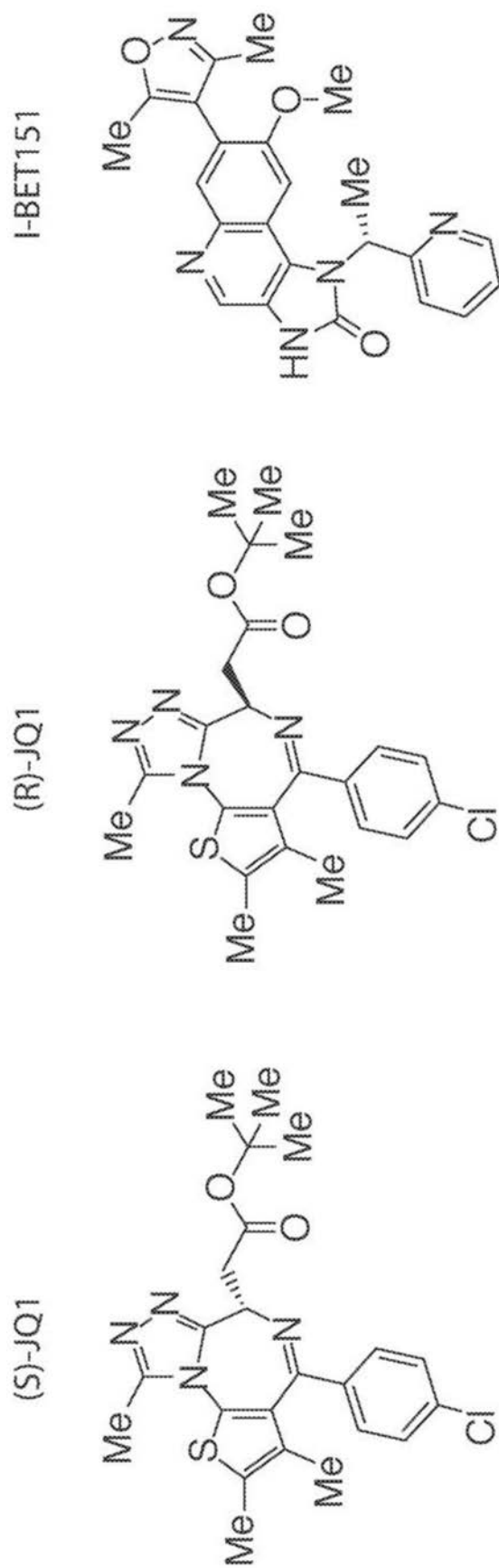


图6a

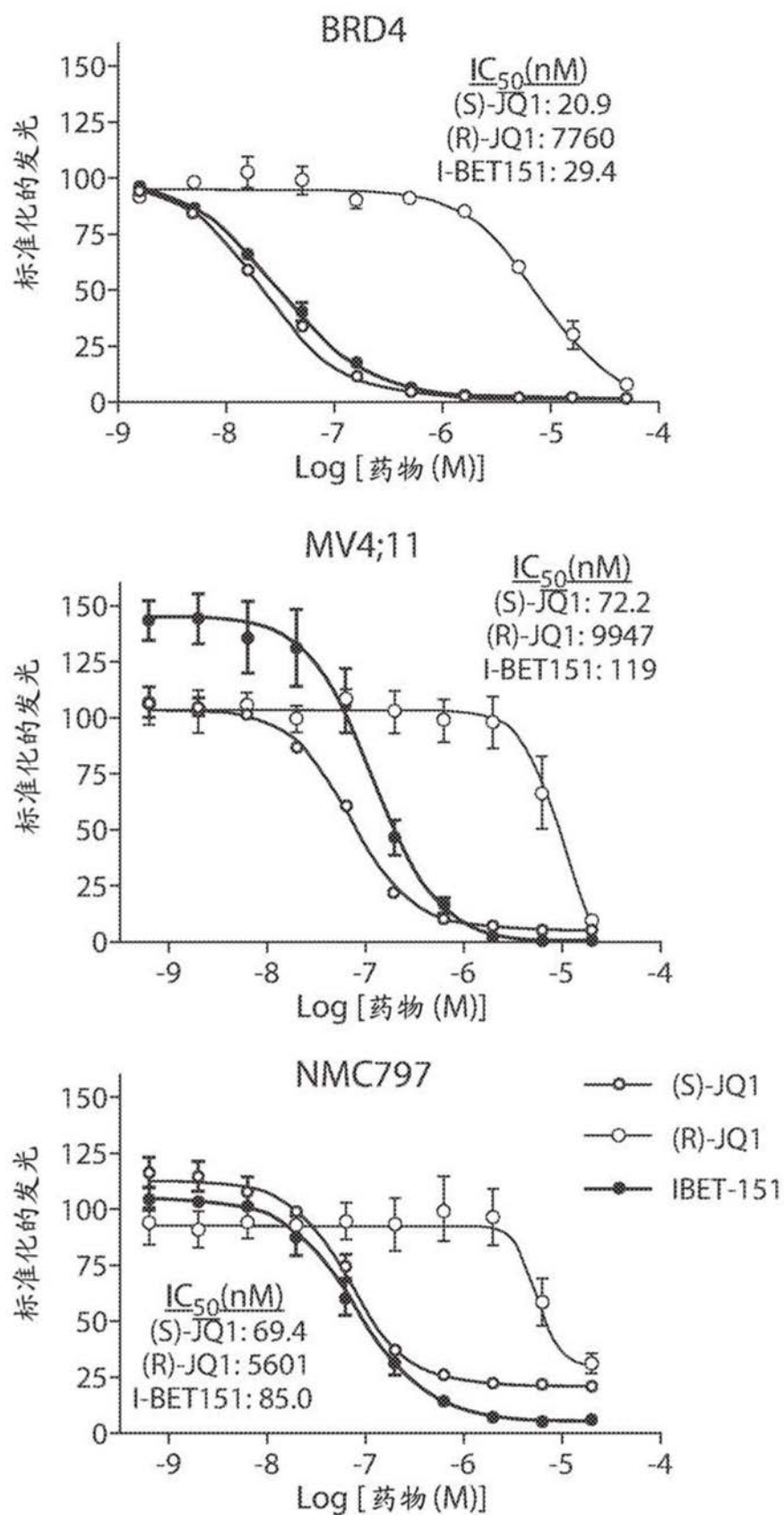


图6b

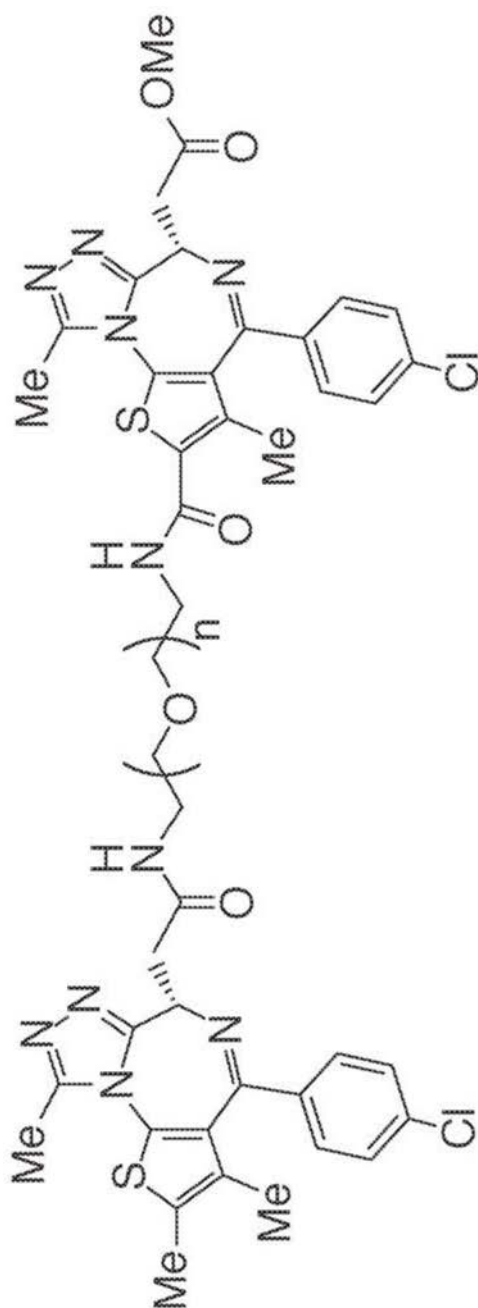


图7a

ID	n	性质			Alpha; IC ₅₀ (nM)		BROMOscan; K _d (nM)		细胞; IC ₅₀ (nM)	
		MW	cLogP	tPSA	BRD4(1)	BRDT(1)	BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRDT(1,2)
(6S+2S)-PEG0	0	870	4.9	165	3.58	2.36	0.034	NT	0.047	NT
(6S+2S)-PEG1	1	914	5.0	174	0.758	0.574	0.01	0.024	0.0047	0.039
(6S+2S)-PEG2	2	958	4.8	184	1.28	1.84	0.014	NT	0.0091	NT
(6S+2S)-PEG3	3	1002	4.6	193	2.25	0.878	0.029	NT	0.0075	NT
(6S+2S)-PEG4	4	1046	4.4	202	2.95	1.09	0.023	NT	0.0066	NT
(6S+2S)-PEG7	7	1178	3.9	230	0.789	1.59	0.026	NT	0.0059	NT

图7b

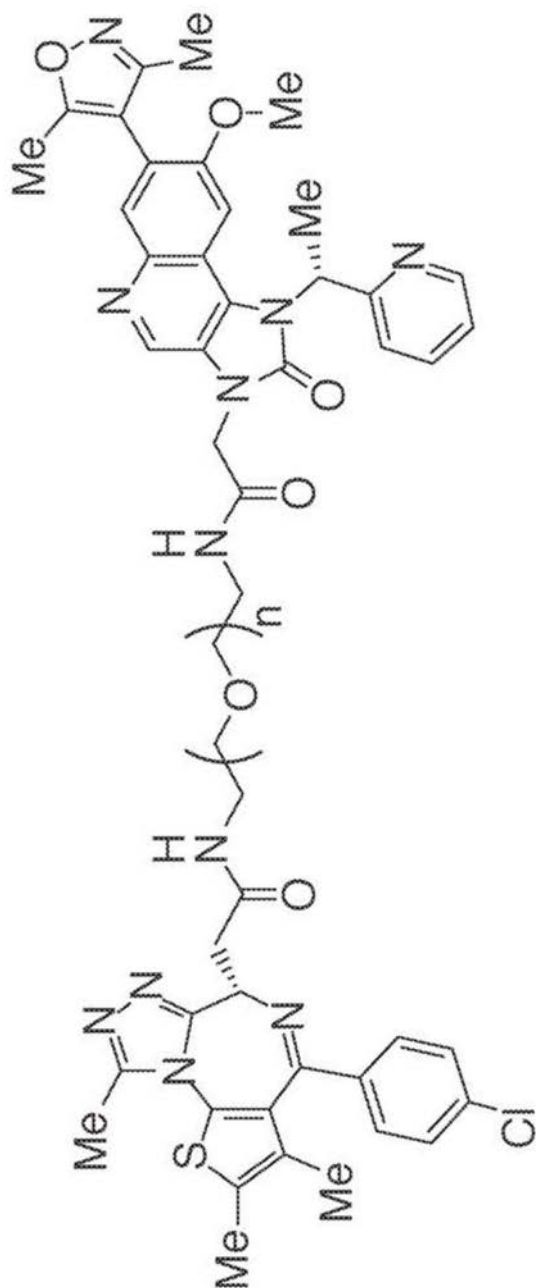


图8a

ID	n	MW	cLogP	tPSA	Alpha; IC ₅₀ (nM)			BROMOscan; K _d (nM)			细胞; IC ₅₀ (nM)		
					BRD4(1)	BRDT(1)	BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRDT(1,2)	BRDT(1,2)	NMC797	MV411
6S+IBET-PEG0	0	898	5.0	178	404	148	NT	NT	NT	NT	NT	465	201
6S+IBET-PEG1	1	942	5.1	187	54	12.1	NT	NT	NT	NT	NT	22	12
6S+IBET-PEG2	2	987	4.9	196	58.6	10	0.062	NT	NT	NT	NT	61	14
6S+IBET-PEG3	3	1031	4.7	205	27.4	5.78	NT	NT	NT	NT	NT	96	16
6S+IBET-PEG4	4	1075	4.6	215	29.5	6.2	NT	NT	NT	NT	NT	196	10
6S+IBET-PEG7	7	1207	4.0	242	11.5	6.1	NT	NT	NT	NT	NT	150	8.5

图8b

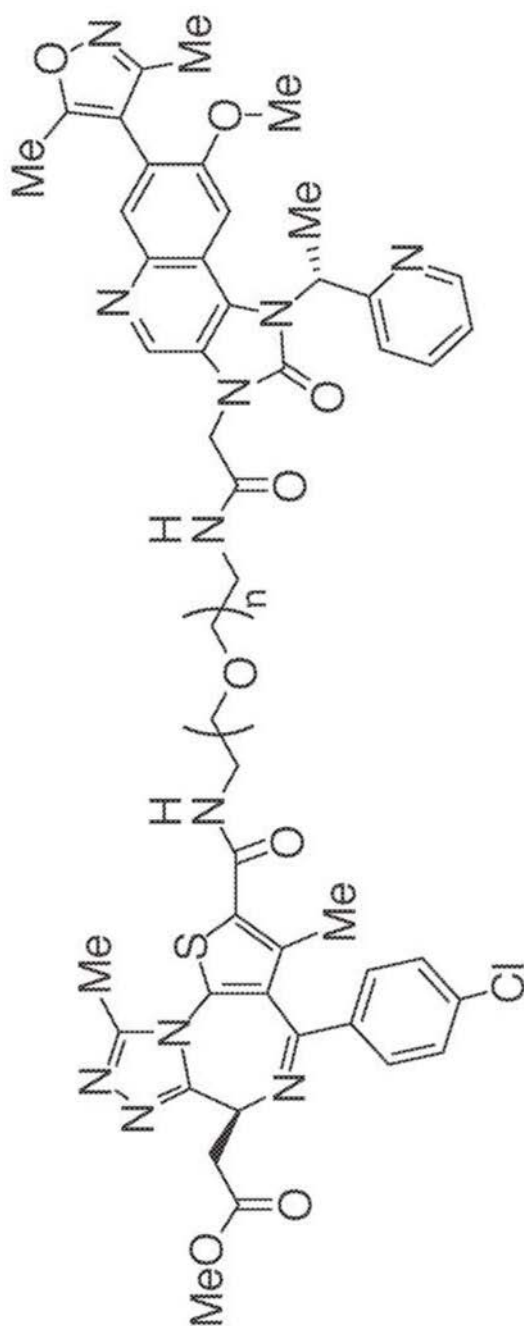


图8c

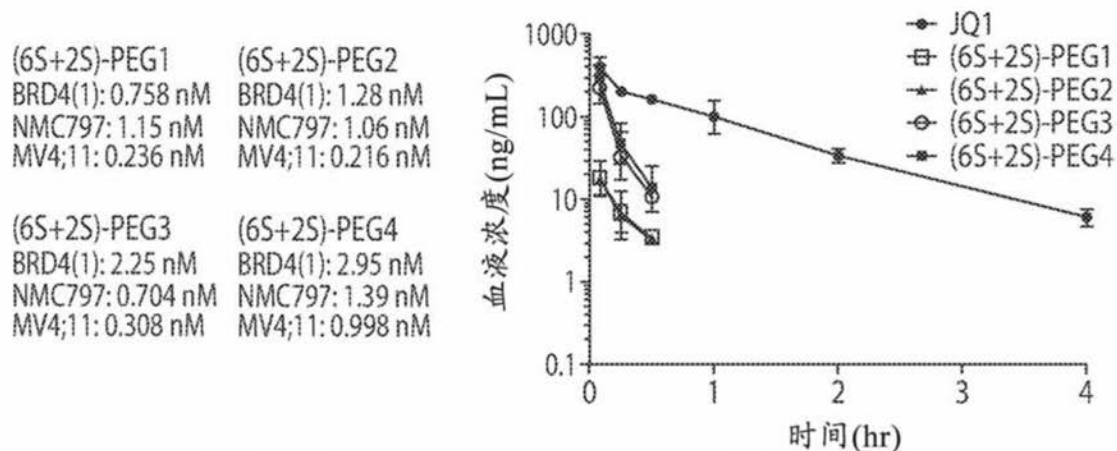
ID	n	性质				Alpha; IC ₅₀ (nM)				BROMOscan; K _d (nM)				细胞; IC ₅₀ (nM)			
		MW	cLogP	tPSA	BRD4(1)	BRD4(1)	BRDT(1)	BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRD4(full)	BRDT(1,2)	NMC797	MV411			
2S+IBET-PEG0	0	942	4.0	204	439	596	NT	NT	NT	NT	NT	NT	4,206	3,053			
2S+IBET-PEG1	1	987	4.1	213	18.1	40.3	NT	NT	NT	NT	NT	NT	555	167			
2S+IBET-PEG2	2	1031	3.9	222	5.8	23.2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	291	13			
2S+IBET-PEG3	3	1075	3.7	232	11.3	31.7	NT	NT	NT	NT	NT	NT	352	17			
2S+IBET-PEG4	4	1119	3.5	241	10.3	21.7	NT	NT	NT	NT	NT	NT	302	19			
2S+IBET-PEG7	7	1251	3.0	269	17.4	13.2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	457	33			

图8d

ID	n	MW	cLogP	tPSA	性质		Alpha; IC ₅₀ (nM)			BROMOScan; K _d (nM)				细胞; IC ₅₀ (nM)	
					BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRD4(1)	BRD4(2)	BRD4(1,2)	BRDT(1,2)	BRDT(1,2)	BRDT(1,2)	BRDT(1,2)	NMC797
IBETx2-PEG0	0	971	3.2	217	209	203	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	2,549	345
IBETx2-PEG1	1	1015	3.3	226	108	203	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	3,393	315
IBETx2-PEG2	2	1059	3.1	235	117	123	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	6,146	330
IBETx2-PEG3	3	1103	2.9	244	53.4	64.6	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	3,313	348
IBETx2-PEG4	4	1147	2.7	253	73.7	60.2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	3,026	249
IBETx2-PEG7	7	1279	2.2	281	30.5	13.6	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	542	92

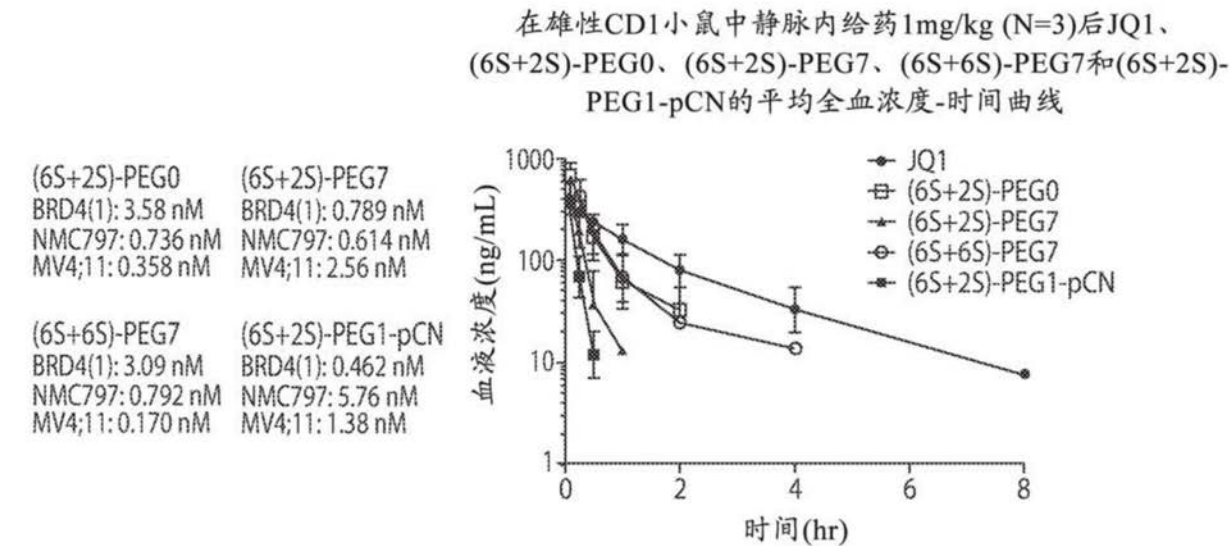
图8f

在雄性CD1小鼠中静脉内给药1mg/kg (N=3)后JQ1、(6S+2S)-PEG1、(6S+2S)-PEG2、(6S+2S)-PEG3和(6S+2S)-PEG4的平均全血浓度-时间曲线



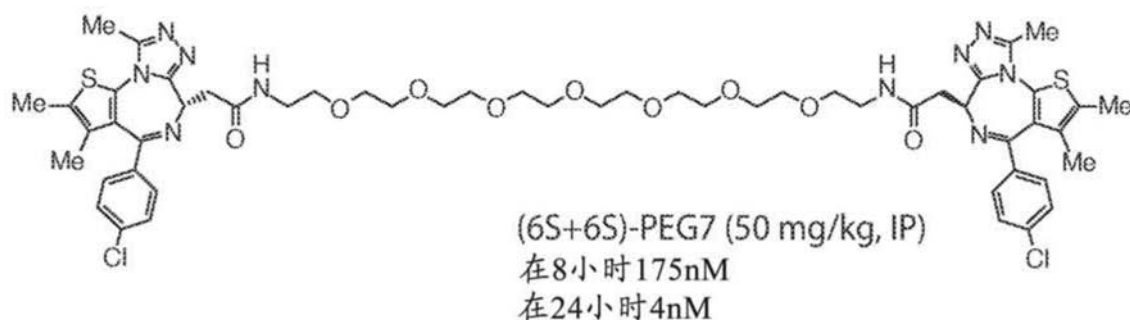
在雄性CD1小鼠中静脉内给药1mg/kg后JQ1、(6S+2S)-PEG1、(6S+2S)-PEG2、(6S+2S)-PEG3和(6S+2S)-PEG4的药代动力学参数							
剂量 (mg/kg)	给药途径	PK 参数(单位)	JQ1	(6S+2S)-PEG1	(6S+2S)-PEG2	(6S+2S)-PEG3	(6S+2S)-PEG4
1	IV N=3	CL (L/hr/kg)	3.34	112	115	10.5	10.9
		V _{ss} (L/kg)	3.01	20.7	22.1	0.974	0.877
		AUC _{last} (hr*ng/mL)	307	4.98	4.90	59.7	78.7
		AUC _{INF} (hr*ng/mL)	313	8.93	8.68	95.4	97.0
		末端 t _{1/2} (hr)	0.788	0.137	0.141	0.0835	0.0857
		MRT _{INF} (hr)	0.897	0.185	0.192	0.0930	0.0850

图9a



在雄性CD1小鼠中静脉内给药1mg/kg后JQ1、(6S+2S)-PEG0、(6S+2S)-PEG7、(6S+6S)-PEG7和(6S+2S)-PEG1-pCN的药代动力学参数							
剂量 (mg/kg)	给药途径	PK参数(单位)	JQ1	(6S+2S)-PEG0	(6S+2S)-PEG7	(6S+6S)-PEG7	(6S+2S)-PEG1-pCN
1	IV N=3	CL (L/hr/kg)	1.93	3.55	7.59	3.20	11.4
		V _{ss} (L/kg)	3.02	1.23	1.11	1.45	1.19
		AUC _{last} (hr*ng/mL)	520	296	142	359	95.0
		AUC _{INF} (hr*ng/mL)	557	312	145	369	95.6
		末端 t _{1/2} (hr)	1.33	0.332	0.114	0.594	0.0834
		MRT _{INF} (hr)	1.67	0.386	0.156	0.532	0.104

图9b



在雄性CD1小鼠中腹膜内给药50mg/kg后(6S+6S)-PEG7的单独和平均的稀释血液浓度-时间数据								
剂量 (mg/kg)	给药 途径	取样 时间 (hr)	浓度 (ng/mL)			平均值 (ng/mL)	SD	CV(%)
			小鼠#1	小鼠#2	小鼠#3			
50	IP	0	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
		0.083	697	2043	1141	1294	686	53.0
		0.25	3698	6032	3778	4503	1325	29.4
		0.5	5543	6956	5715	6071	771	12.7
		1	5295	6856	6009	6053	781	12.9
		2	3745	4390	3682	3939	392	9.95
		4	2097	905	358	1120	889	79.4
		8	29.9	461	104	198	231	116
		24	4.65	6.90	3.49	5.01	1.73	34.6
PK参数		单位	小鼠#1	小鼠#2	小鼠#3	平均值	SD	CV(%)
T _{max}		hr	0.500	0.500	1.00	0.667	0.289	43.3
C _{max}		ng/ml	5543	6956	6009	6169	720	11.7
末端 t _{1/2}		hr	2.26	2.78	3.07	2.70	0.411	15.2
AUC _{last}		hr*ng/ml	19153	23231	15243	19209	3994	20.8
AUC _{INF}		hr*ng/ml	19168	23259	15259	19228	4000	20.8

在雄性CD1小鼠中腹膜内给药50mg/kg(N=3/时间点)后(6S+6S)-PEG7的平均稀释血液浓度-时间曲线

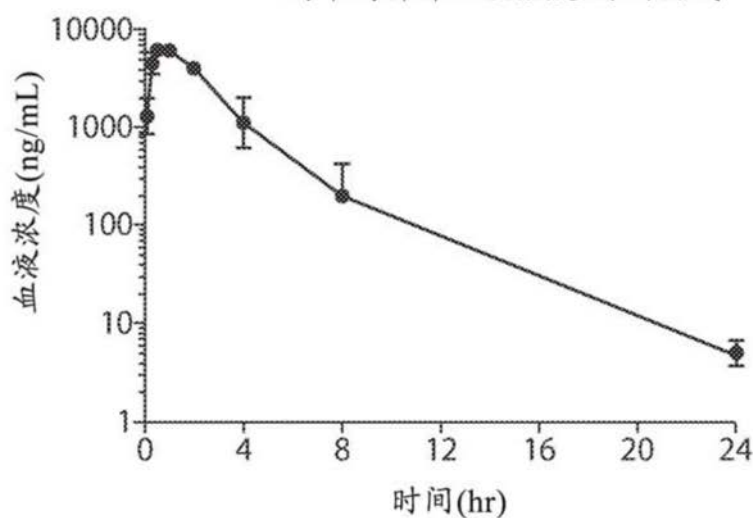
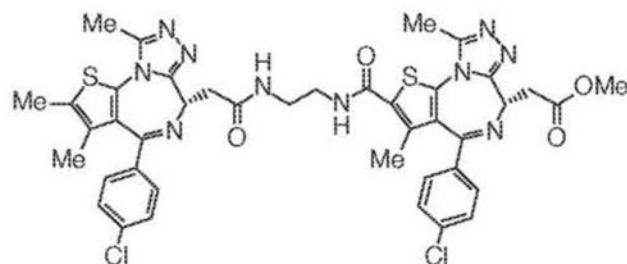


图10a



(6S+2S)-PEG0 (50 mg/kg, IP)

在8小时576 nM

在24小时6 nM

在雄性CD1小鼠中腹膜内给药50mg/kg后(6S+2S)-PEG0的单独和平均的稀释血液浓度-时间数据								
剂量 (mg/kg)	给药 途径	取样 时间 (hr)	浓度 (ng/mL)			平均值 (ng/mL)	SD	CV(%)
			小鼠#1	小鼠#2	小鼠#3			
50	IP	0	BQL	BQL	BQL	BQL	NA	NA
		0.083	615	1282	1243	1047	374	35.8
		0.25	4072	3371	7055	4833	1956	40.5
		0.5	5570	4692	5455	5239	477	9.11
		1	4790	3216	4643	4216	869	20.6
		2	3183	2799	4653	3545	979	27.6
		4	3343	1733	2759	2612	815	31.2
		8	593	281	630	501	192	38.3
		24	6.28	5.10	4.26	5.21	1.02	19.5
PK参数		单位	小鼠#1	小鼠#2	小鼠#3	平均值	SD	CV(%)
Tmax		hr	0.500	0.500	0.250	0.417	0.144	34.6
Cmax		ng/ml	5570	4692	7055	5772	1194	20.7
末端 t1/2		hr	2.37	2.43	2.17	2.32	0.137	5.92
AUClast		hr*ng/ml	27391	17279	28747	24472	6266	25.6
AUCINF		hr*ng/ml	27412	17297	28760	24490	6266	25.6

在雄性CD1小鼠中腹膜内给药50mg/kg(N=3/时间点)后(6S+2S)-PEG0的平均稀释血液浓度-时间曲线

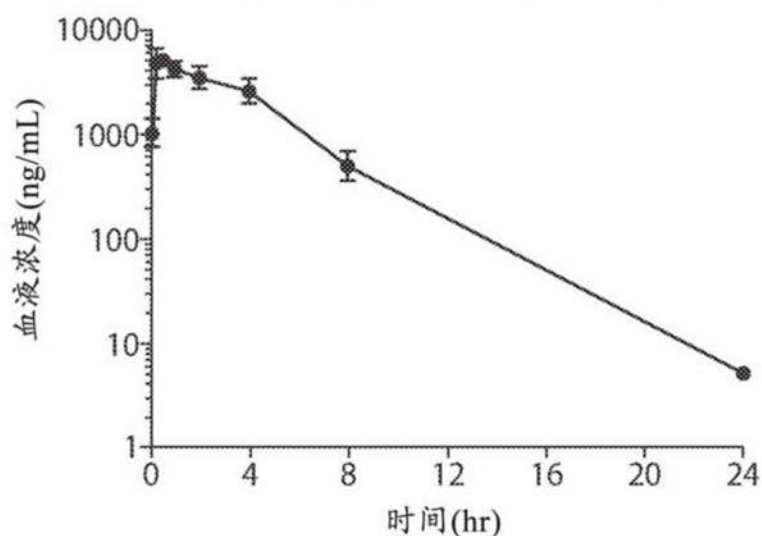


图10b

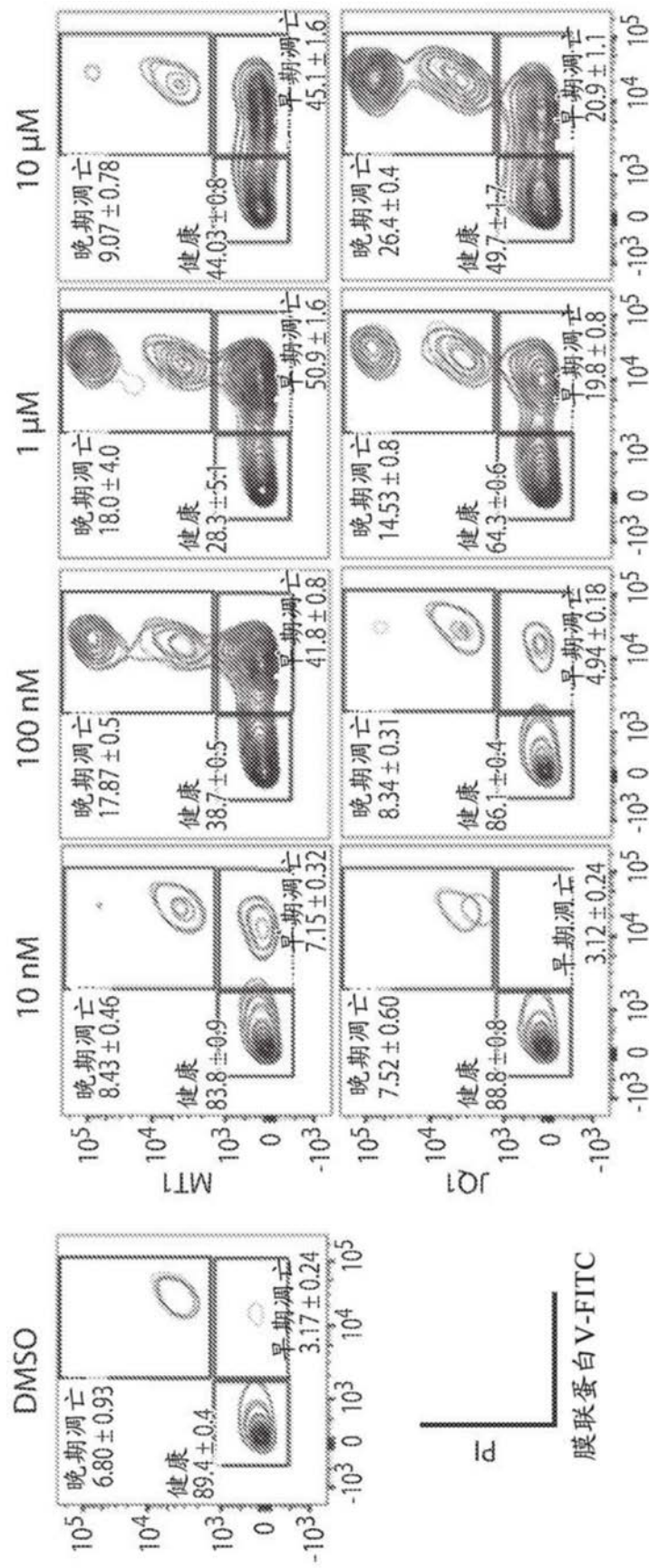


图11

DiscoverX 基因符号	Kd (nM)		比率
	(+)-JQ1	(6S+2S)-PEG1	
BRD2(1)	27	0.014	1929
BRD2(2)	18	0.0069	2609
BRD2(1,2)	5.6	0.01	560
BRD3(1)	14	0.13	108
BRD3(2)	19	0.0027	7037
BRD3(1,2)	14	0.11	127
BRD4(1)	14	0.18	78
BRD4(2)	8.2	0.0043	1907
BRD4(1,2)	7.3	0.012	608
BRD4 (全长, 短-iso)	11	0.0078	1410
BRDT(1)	47	0.29	162
BRDT(2)	35	0.066	530
BRDT(1,2)	46	0.42	110
所有其它	≥24,000	≥2,500	-

图12

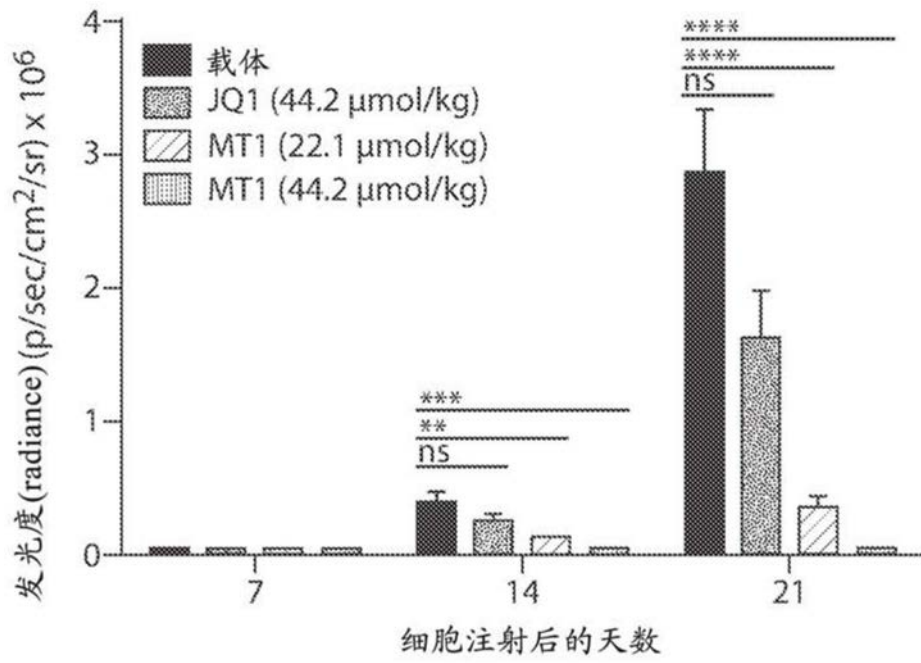


图13a

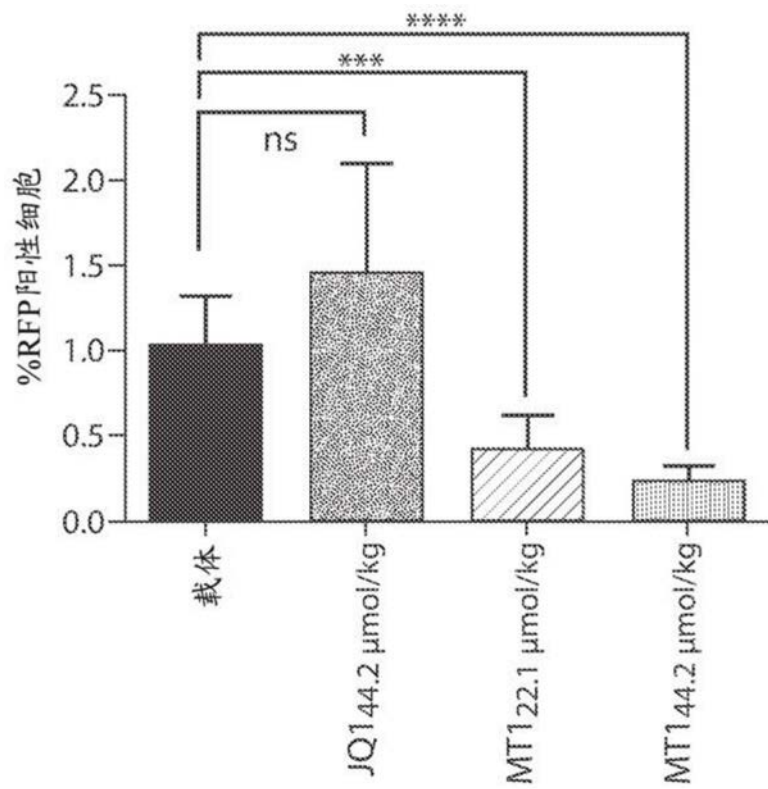


图13b

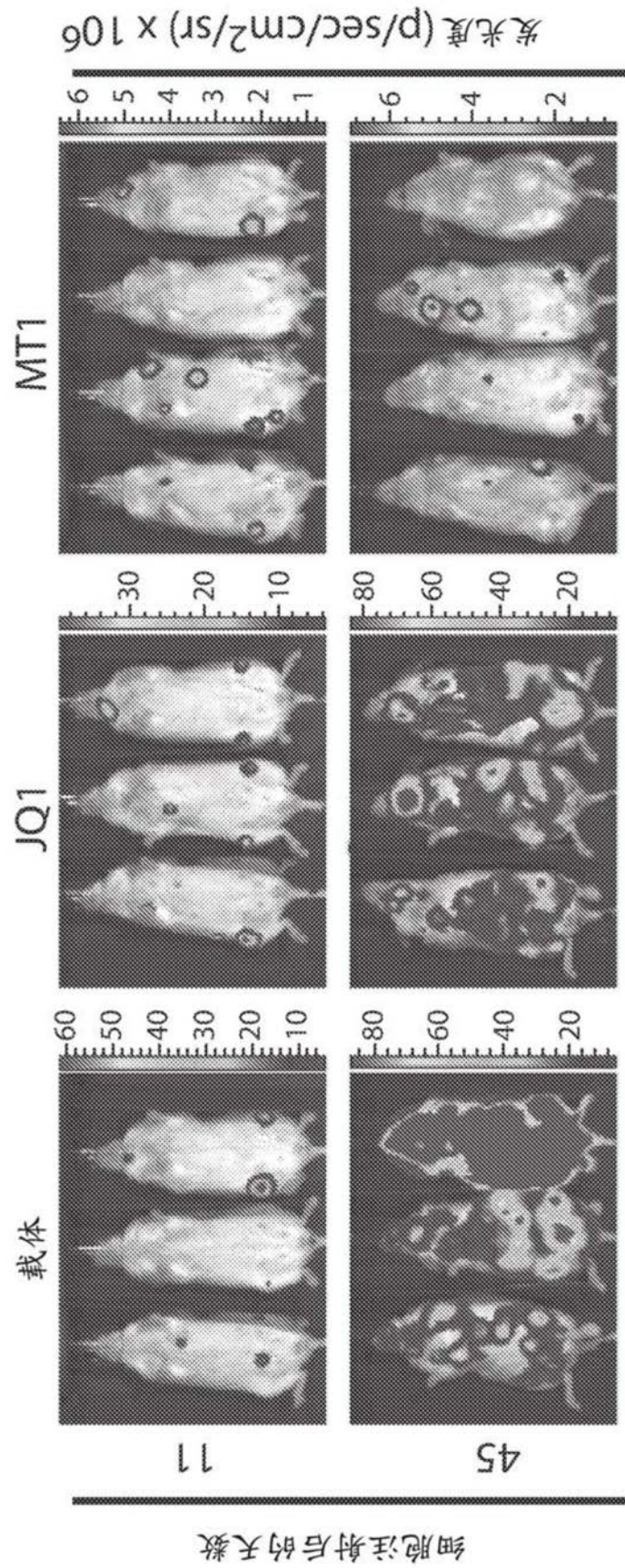


图13c

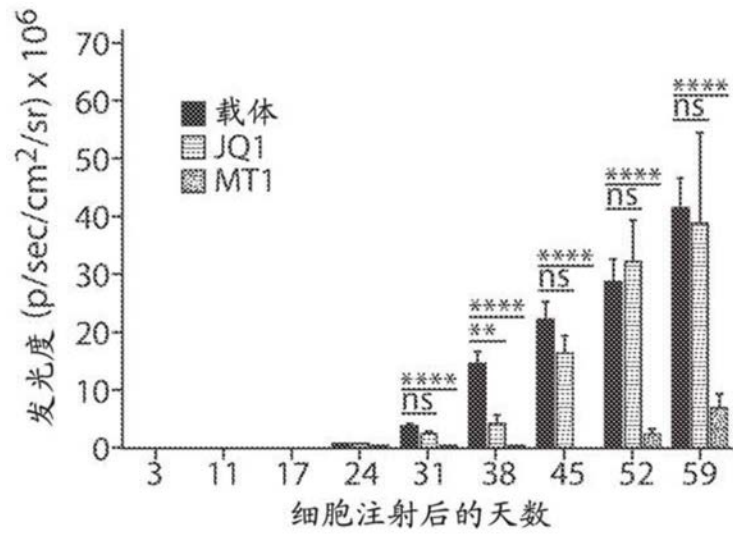


图13d

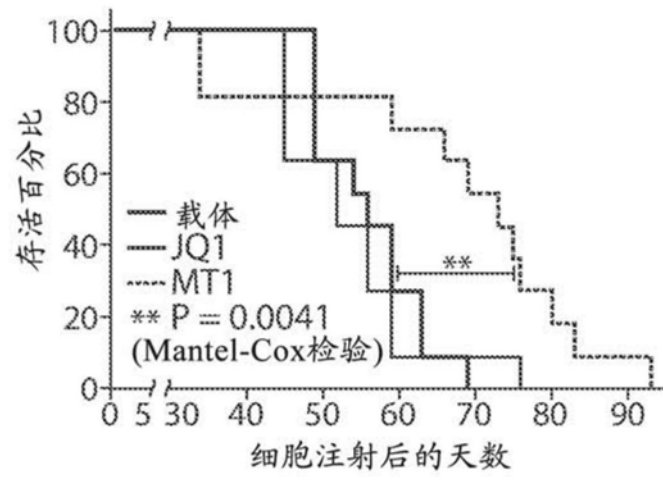
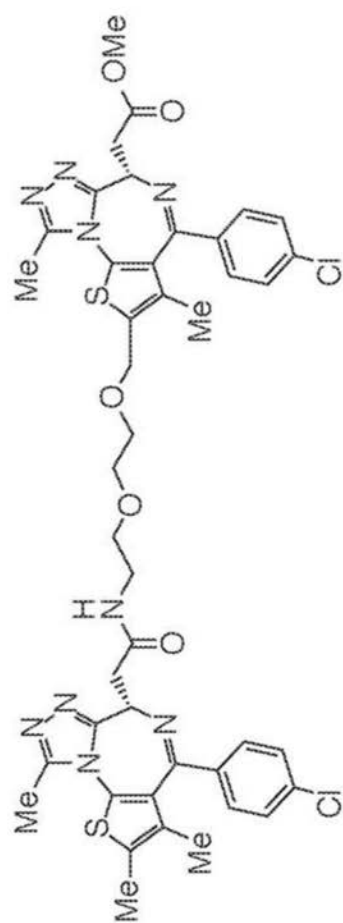
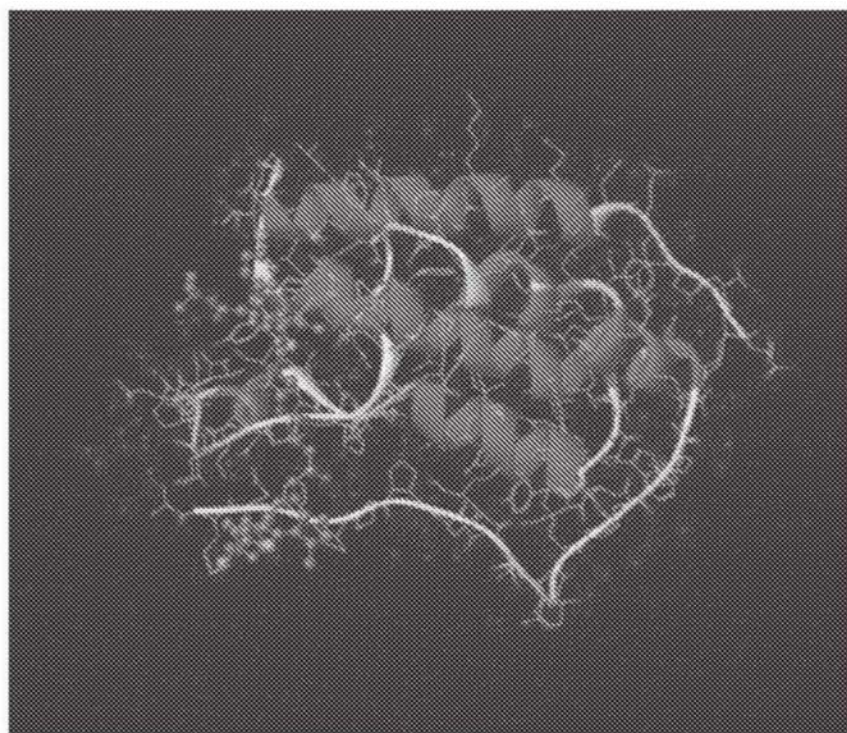


图13e



(6S+2S)-PEG1-醚

BRD4(1): IC₅₀ = 89 nM

NMC797: IC₅₀ = 0.581 nM

MV4;11: IC₅₀ = 0.139 nM

BRD4(1): K_d = 0.23 nM

BRD4(2): K_d = 0.068 nM

BRD4(1,2): K_d = 0.017 nM

BRD4(full): K_d = 0.13 nM

图14

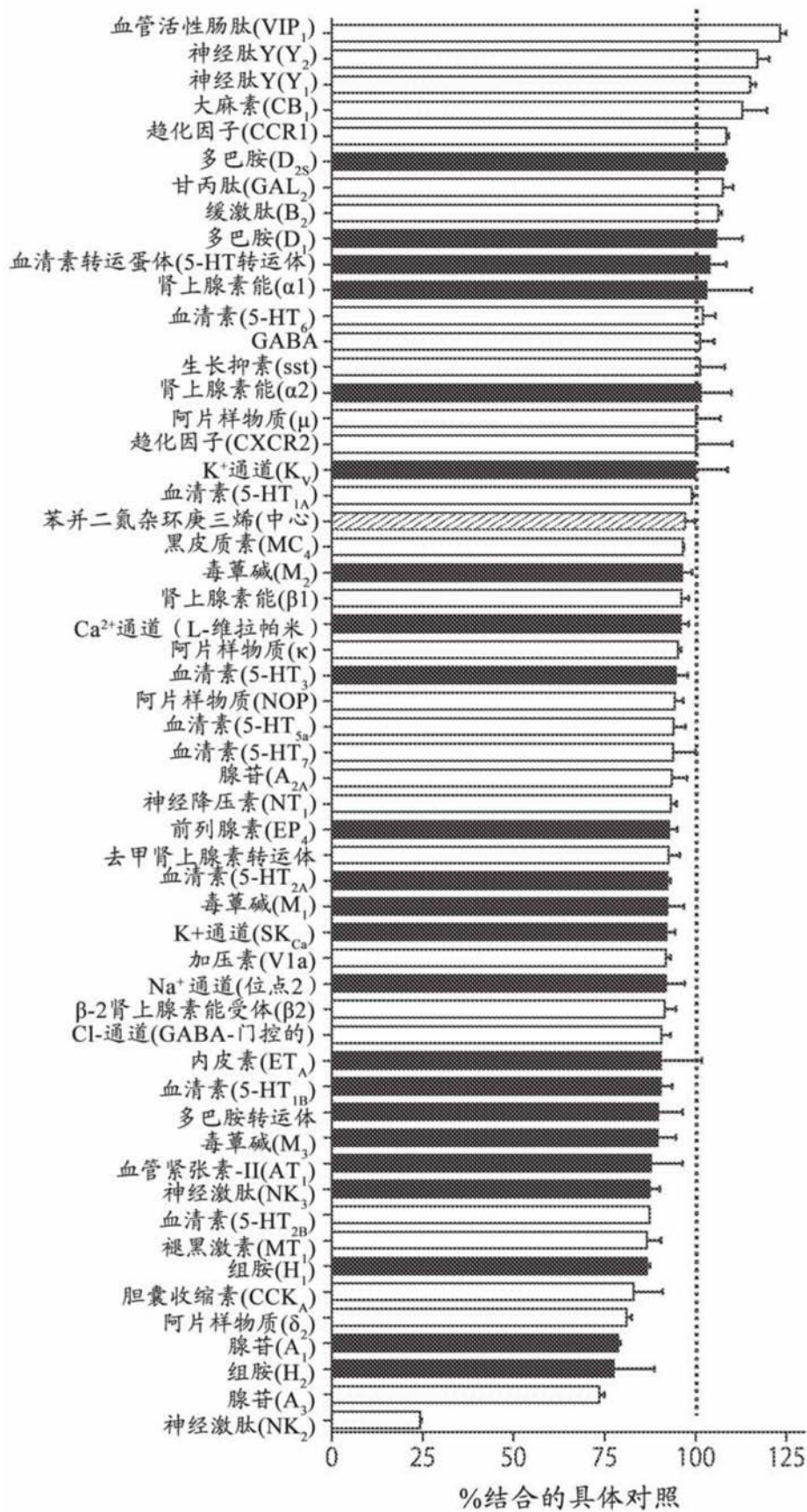


图15

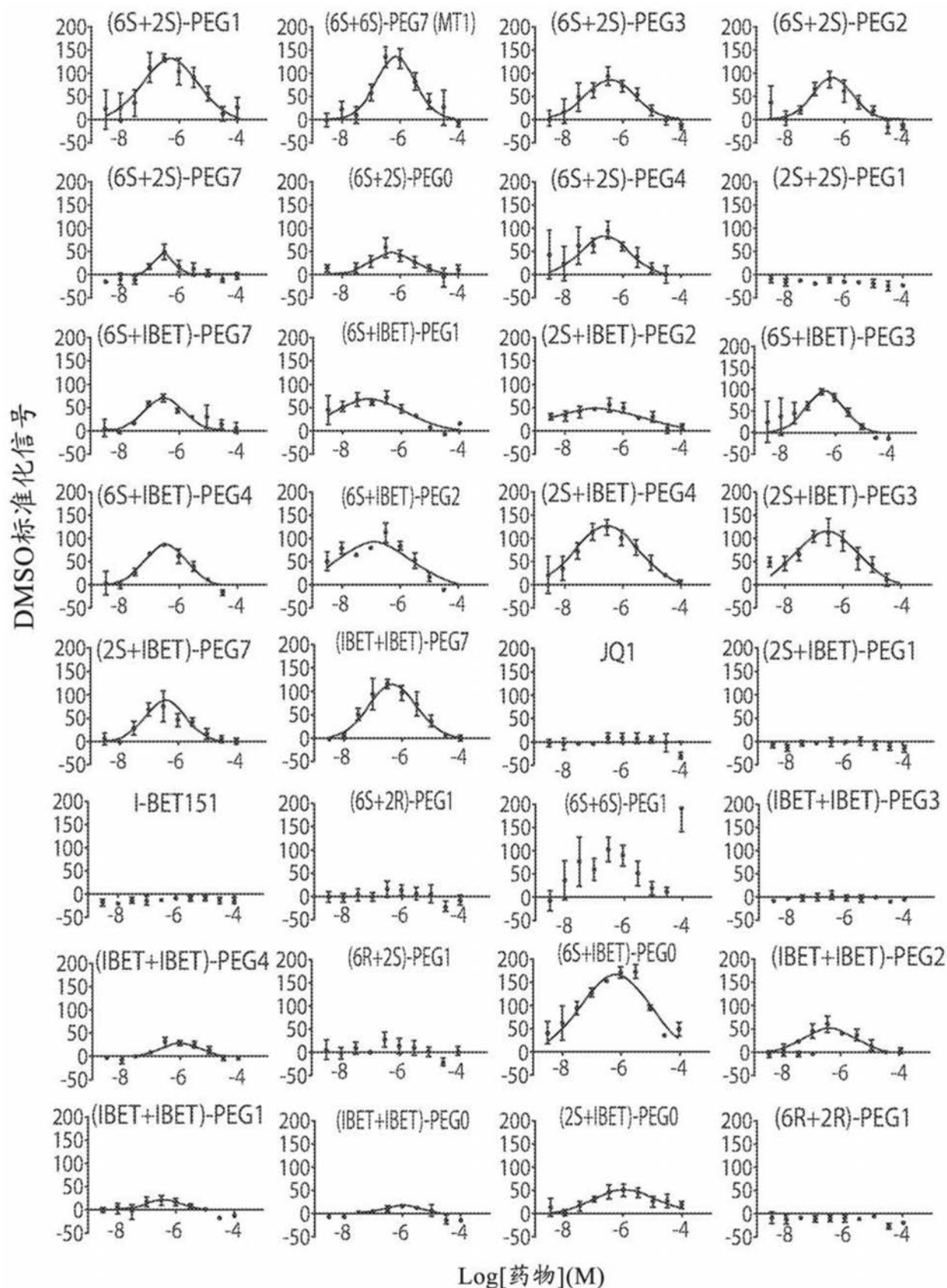


图16

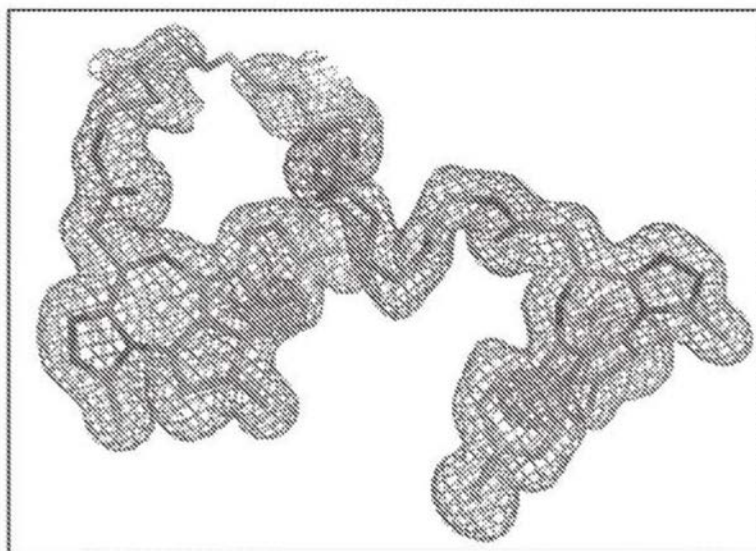


图17a

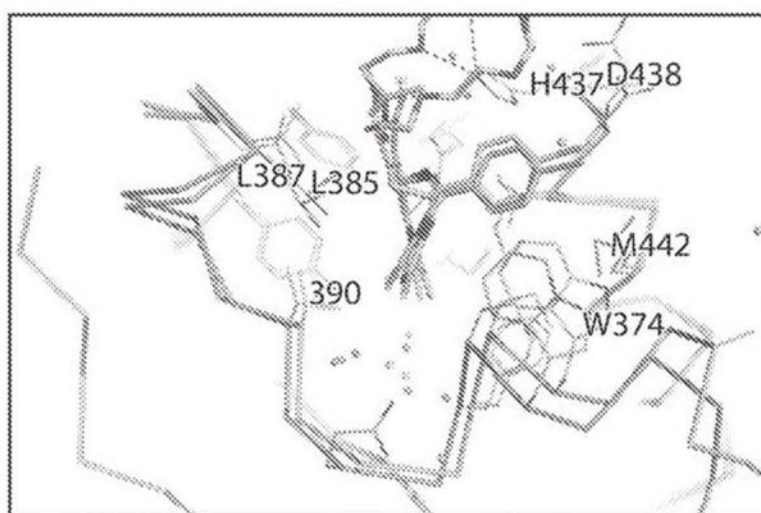


图17b

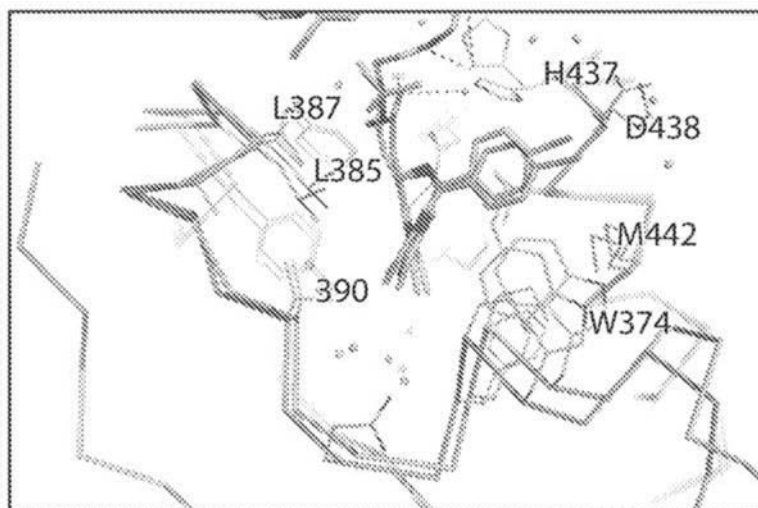


图17c

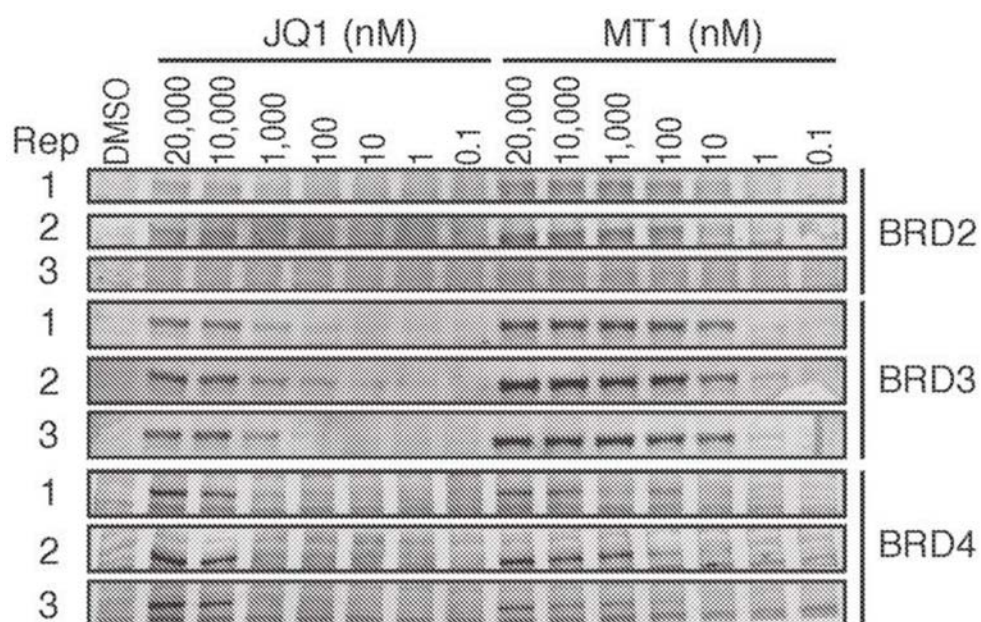


图18

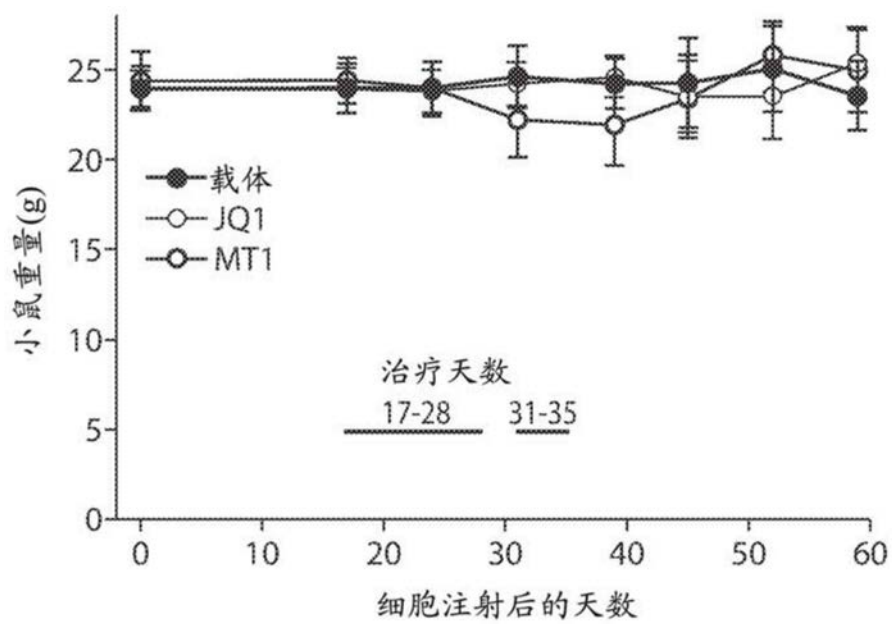


图19

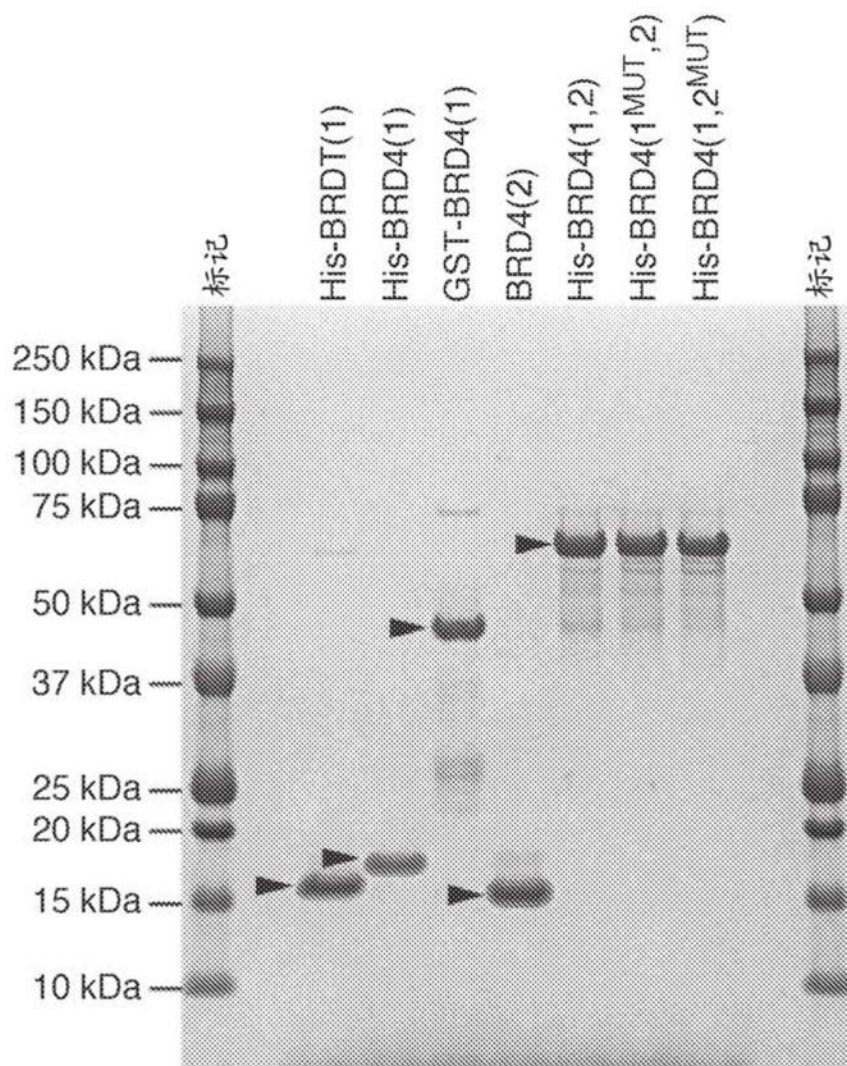


图20

测试	%具体对照结合				平均范围				参照化合物IC50 Ref. (M) Ki Ref. (M) 希尔系数Ref.			
	Rep1	Rep2										
VPAC ₁ (VIP ₁) (h)(激动剂放射性配体)	121.7	124.9	123.3	3.2	VIP	1.70E-10	9.70E-11	1.0				
Y ₂ (h)(激动剂放射性配体)	113.8	120.3	117.1	6.5	NPY	6.70E-11	2.70E-11	0.5				
Y ₁ (h)(激动剂放射性配体)	113.4	116.6	115.0	3.2	NPY	1.80E-10	1.20E-10	1.1				
CB ₁ (h)(激动剂放射性配体)	106.1	119.8	113.0	13.7	CP 55940	1.10E-09	9.90E-10	0.8				
CCRI (h)(激动剂放射性配体)	108.1	109.2	108.7	1.1	MIP-1a	1.50E-11	9.70E-12	2.2				
D _{2S} (h)(拮抗剂放射性配体)	107.6	108.7	108.2	1.1	(+)-butadamol	3.60E-09	1.20E-09	1.1				
GAL ₂ (h)(激动剂放射性配体)	105.3	110.3	107.8	5.0	甘丙肽	8.50E-10	7.80E-10	1.1				
B ₂ (h)(激动剂放射性配体)	105.8	107.3	106.6	1.5	NPC 567	1.50E-08	7.60E-09	0.8				
D ₁ (h)(拮抗剂放射性配体)	99.0	112.9	106.0	13.9	SCH 23390	2.00E-10	7.90E-11	3.3				
5-HT转运体(h)(拮抗剂放射性配体)	108.6	99.8	104.2	8.8	米帕明	2.70E-09	1.20E-09	0.8				
α ₁ (非选择性)(拮抗剂放射性配体)	115.5	90.4	103.0	25.1	哌唑嗪	4.00E-10	1.10E-10	1.1				

图21

5-HT ₆ (h) (激动剂放射性配体)	98.5	105.6	102.1	7.1	血清素	2.40E-07	1.10E-07	1.3
GABA (非选择性) (激动剂放射性配体)	98.0	105.3	101.7	7.3	GABA	2.10E-08	1.20E-08	0.9
sst (非选择性) (激动剂放射性配体)	108.2	94.7	101.5	13.5	生长抑素-14	2.60E-10	1.60E-10	0.7
α 2 (非选择性) (拮抗剂放射性配体)	109.9	92.8	101.4	17.1	育亨宾	9.20E-08	4.00E-08	1.0
μ (MOP) (h) (激动剂放射性配体)	94.1	106.9	100.5	12.8	DAMGO	5.90E-10	2.40E-10	0.8
CXCR2 (IL-8B) (激动剂放射性配体)	90.7	110.0	100.4	19.3	IL-8	3.10E-10	1.50E-10	1.3
K _v 通道 (拮抗剂放射性配体)	108.9	91.3	100.1	17.6	α -树突毒素	1.80E-10	1.40E-10	1.1
5-HT _{1A} (h) (激动剂放射性配体)	99.6	98.4	99.0	1.2	8-OH-DPAT	4.20E-10	2.60E-10	0.7
BZD (中心) (激动剂放射性配体)	94.7	99.9	97.3	5.2	地西洋	7.60E-09	6.40E-09	0.8
MC ₄ (h) (激动剂放射性配体)	96.8	96.6	96.7	0.2	NDP-a-MSH	3.20E-10	2.90E-10	0.8
M ₂ (h) (拮抗剂放射性配体)	99.1	93.7	96.4	5.4	美索曲明	4.20E-08	2.90E-08	1.0

图21 (续)

$\beta 1$ (h) (激动剂放射性配体)	98.2	94.3	96.3	3.9	阿替洛尔	4.30-07	2.40E-07	1.0
Ca2+通道(L.维拉帕米位点)(苯烷基胺)	98.2	93.8	96.0	4.4	D 600	2.00E-08	1.00E-08	0.8
κ (KOP) (激动剂放射性配体)	95.9	94.9	95.4	1.0	U 50488	1.20E-09	8.10E-10	0.9
5-HT ₃ (h) (拮抗剂放射性配体)	97.8	91.5	94.7	6.3	MDL 72222	8.00E-09	5.60E-09	1.1
NOP(ORL1) (h) (激动剂放射性配体)	96.7	92.0	94.4	4.7	痛敏肽	9.50E-10	1.20E-10	1.3
5-HT _{5a} (h) (激动剂放射性配体)	91.0	97.4	94.2	6.4	血清素	2.00E-07	1.00E-07	0.7
5-HT ₇ (h) (激动剂放射性配体)	97.8	89.8	93.8	8.0	血清素	3.80E-10	1.40E-10	0.9
A _{2A} (h) (激动剂放射性配体)	100.1	87.5	93.8	12.6	NECA	2.00E-08	1.60E-08	0.9
NTS ₁ (NT ₁) (h) (激动剂放射性配体)	95.1	91.7	93.4	3.4	神经降压素	2.80E-10	2.20E-10	0.6
EP ₄ (h) (激动剂放射性配体)	95.7	90.1	92.9	5.6	PGE2	5.00E-10	1.90E-10	0.9
去甲肾上腺素转运体(h)	90.7	95.1	92.9	4.4	普罗替林	4.40E-09	3.20E-09	1.0

图21 (续)

5-HT _{2A} (h) (拮抗剂放射性配体)	93.1	92.0	92.6	1.1	酮色林	1.20E-09	6.70E-10	1.1
M ₁ (h) (拮抗剂放射性配体)	96.8	87.7	92.3	9.1	哌仑西平	3.30E-08	2.90E-08	1.3
SKCa 通道 (拮抗剂放射性配体)	94.4	89.8	92.1	4.6	蜂毒明肽	1.20E-11	5.80E-12	1.3
V1a (h) (激动剂放射性配体)	93.2	90.9	92.1	2.3	[d(CH2)51,Tyr(Me)2]-AVP	1.60E-09	9.70E-10	1.4
Na ⁺ 通道 (位点2) (拮抗剂放射性配体)	86.5	97.2	91.9	10.7	蔡芦定	1.20E-05	1.10E-05	1.1
β ₂ (h) (激动剂放射性配体)	94.7	88.6	91.7	6.1	ICI 118551	2.10E-09	7.00E-10	1.3
Cl ⁻ 通道 (GABA-门控的) (拮抗剂放射性配体)	79.2	101.8	90.5	22.6	苦毒宁	1.40E-07	1.20E-07	0.3
ET _A (h) (激动剂放射性配体)	93.3	87.7	90.5	5.6	内皮素-1	8.00E-11	4.00E-11	0.9
5-HT _{1B} (h) (拮抗剂放射性配体)	87.2	93.7	90.5	6.5	血清素	1.30E-08	8.30E-09	1.0
多巴胺转运体(h) (拮抗剂放射性配体)	83.1	96.6	89.9	13.5	BTCP	1.10E-08	5.80E-09	1.2
M ₃ (h) (拮抗剂放射性配体)	94.7	84.6	89.7	10.1	4-DAMP	7.60E-10	5.50E-10	0.6

图21 (续)

AT ₁ (h) (拮抗剂放射性配体)	96.4	79.6	88.0	16.8	沙拉新	8.60E-10	4.30E-10	1.0
NK3 (h) (拮抗剂放射性配体)	90.3	84.9	87.6	5.4	SB 222200	1.40E-08	7.70E-09	3.8
5-HT _{2B} (h) (激动剂放射性配体)	87.4	87.5	87.5	0.1	(±)DOI	4.00E-09	2.00E-09	0.8
MT ₁ (ML _{1A}) (h) (激动剂放射性配体)	83.1	90.5	86.8	7.4	褪黑激素	5.60E-10	4.50E-10	1.0
H ₁ (h) (拮抗剂放射性配体)	85.8	87.4	86.6	1.6	美吡拉敏	2.60E-09	1.70E-09	1.1
CCK ₁ (CCK _A) (h) (激动剂放射性配体)	91.1	74.8	83.0	16.3	CCK-8s	1.50E-10	1.10E-10	1.0
δ ₂ DOP (h) (激动剂放射性配体)	82.6	79.5	81.1	3.1	DPDPE	1.20E-09	7.00E-10	0.9
A ₁ (h) (拮抗剂放射性配体)	79.6	78.5	79.1	1.1	DPCPX	1.30E-09	8.50E-10	1.6
H ₂ (h) (拮抗剂放射性配体)	66.3	88.8	77.6	22.5	西咪替丁	4.60E-07	4.50E-07	0.7
A ₃ (h) (激动剂放射性配体)	74.9	72.5	73.7	2.4	IB-MECA	3.10E-10	1.90E-10	0.7
NK ₂ (h) (激动剂放射性配体)	24.5	24.0	24.3	0.5	[Nleu10]-NKA (4-10)	3.10E-09	1.70E-09	0.8

图21 (续)

BRD4(2)/MT1 (5JWM)	
数据采集	
空间群	C 2 2 21
晶胞尺寸	
a, b, c (Å)	75.67, 107.14, 74.84
α, β, γ (°)	90.0, 90.0, 90.0
分辨率(Å)	43.56 - 1.71 (1.771 - 1.71)*
R合并	0.0459 (0.662)
$I / \sigma I$	16.8 (2.3)
完全(%)	99.2 (99.5)
冗余	3.6 (3.7)
细化	
分辨率(Å)	43.56 - 1.71 (1.771 - 1.71)
反射数	32877 (3274)
R工作/R自由	0.1498 / 0.1759
原子数	
蛋白质	1761
配体/离子	77
水	204
B-因子	
蛋白质	30.3
配体/离子	36.2
水	40.2
R.m.s.偏差	
键长(Å)	0.005
键角(°)	0.78

在导致这种结构的单晶上收集数据。

*括号内的数值适用于最高分辨率的壳。

图22

