



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114401719 A

(43) 申请公布日 2022.04.26

(21) 申请号 202080052924.X

(22) 申请日 2020.07.22

(30) 优先权数据

62/877,788 2019.07.23 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.01.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/043132 2020.07.22

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/016388 EN 2021.01.28

(71) 申请人 达纳-法伯癌症研究所股份有限公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 T.张 N.P.克维亚特科夫斯基
N.S.格雷 Z.何 Y.梁

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所
11105

代理人 张文辉

(51) Int.Cl.

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/4162 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 209/00 (2006.01)

C07D 231/00 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

权利要求书27页 说明书99页

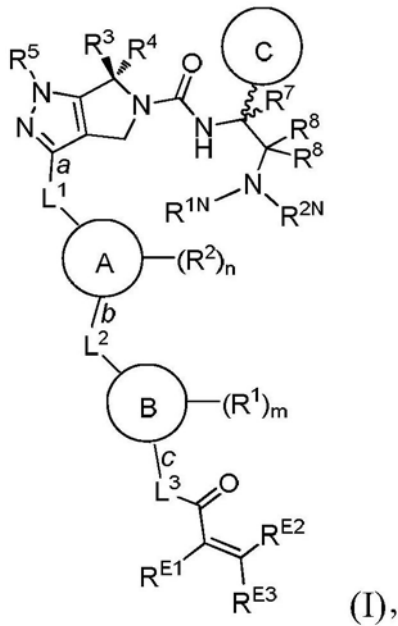
(54) 发明名称

细胞周期蛋白依赖性激酶7的抑制剂及其用途

(57) 摘要

本公开提供式(I)、(II-1)、(II-2)、(II-3)或(II-4)的化合物。本公开的化合物可以是激酶(例如,细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)(例如,CDK7))的抑制剂。在一些实施方案中,本文公开的化合物相对于某些其他激酶(例如,CDK2、CDK9、CDK12)选择性地抑制激酶(例如,CDK7)的活性。在某些实施方案中,化合物不结合或抑制5-羟色胺(5-HT)受体。还提供了涉及本文公开的化合物的药物组合物、试剂盒、使用方法和用途。在一些实施方案中,化合物用于抑制激酶的活性、抑制细胞的生长、诱导细胞的凋亡、治疗疾病和/或预防疾病(例如,增殖性疾病、囊性纤维化)。

1. 式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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:

R^3 和 R^4 中的每一个独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的苯基,或者 R^3 和 R^4 连接形成取代或未取代的单环3至6元碳环基;

R^5 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的碳环基;

\underline{a} L^1 -为 $-NR^{L1}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L1}-C(=O)-C(R^{L4})_2-$ 、 $-C(=O)-NR^{L1}-C(R^{L4})_2-$ 、 $-C(R^{L4})_2-NR^{L1}-C(=O)-$ 、 $-C(R^{L4})_2-C(=O)-NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-C(=O)-NR^{L1}-$ 或不存在,其中 R^{L1} 的每个情况独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基,或氮保护基团,且 R^{L4} 的每个情况独立地为氢、卤素,或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基,或者 R^{L4} 的两个情况连接以形成取代或未取代的单环3至6元碳环基;

环A是碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;

R^2 的每个情况独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^a)_2$;

R^a 的每个情况独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、与氮原子附接时的氮保护基团、与氧原子附接时的氧保护基团或与硫原子附接时的硫保护基团,或者 R^a 的两个情况连接以形成取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基;

n 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11,只要价态允许;

\underline{b} L^2 -为不存在、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{L2}-$ 、 $-C(=O)NR^{L2}-$ 、 $-NR^{L2}C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$,其中 R^{L2} 是氢、取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基或氮保护基团;

环B为不存在、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,条件是当环B不存在时, L^2 不存在;

R^1 的每个情况独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^a)_2$;

m 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11,只要价态允许;

L^3 为不存在或 $-NR^{L3a}$,其中 R^{L3a} 是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基团;

R^{E1} 为氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{E2} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 或 $-CH_2SR^{EE}$;

R^{E3} 为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 或 $-CH_2SR^{EE}$;

R^{EE} 的每次发生独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基,或者两个 R^{EE} 基团连接以形成取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基;

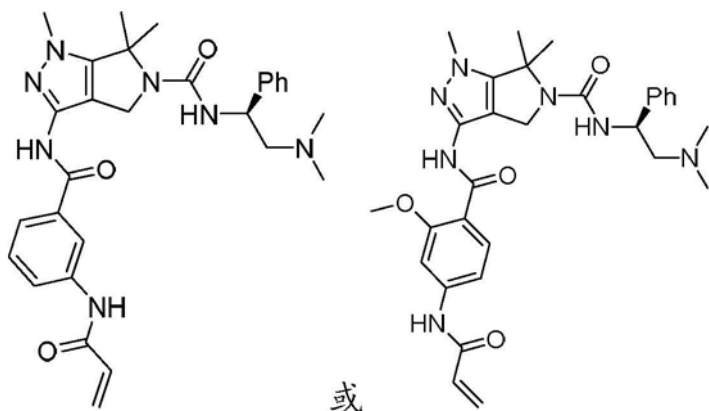
环C为取代或未取代的苯基或取代或未取代的单环5或6元杂芳基;

R^7 为氢、卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

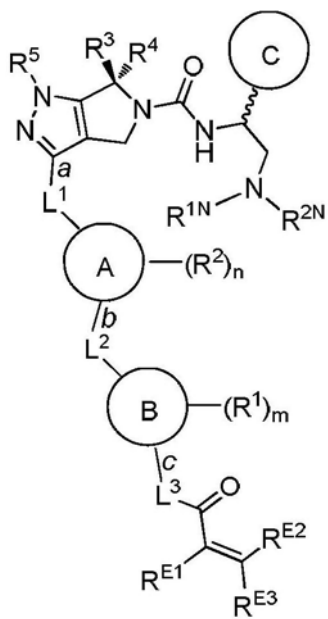
R^8 的每个情况独立地为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基,或者 R^8 的两个情况连接以形成取代或未取代的单环3至6元碳环基;且

R^{1N} 和 R^{2N} 中的每一个独立地为氢、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或氮保护基团,或者 R^{1N} 和 R^{2N} 连接以形成取代或未取代的单环的杂环基或杂芳基;

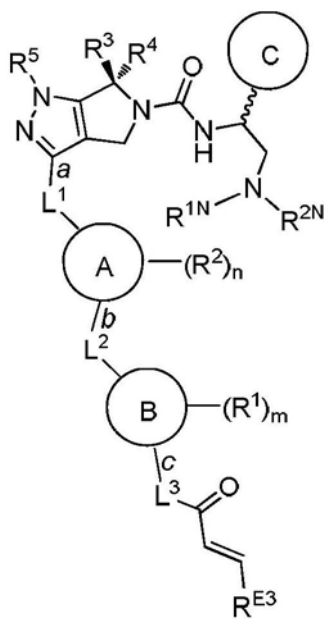
条件是所述化合物不具有下式:



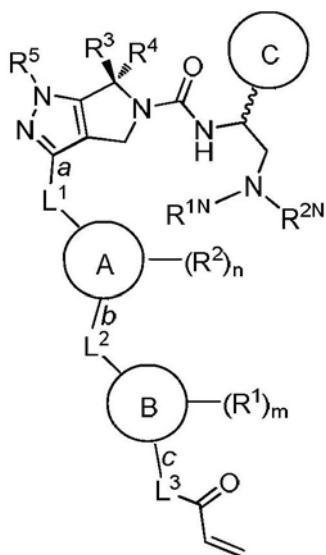
2. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



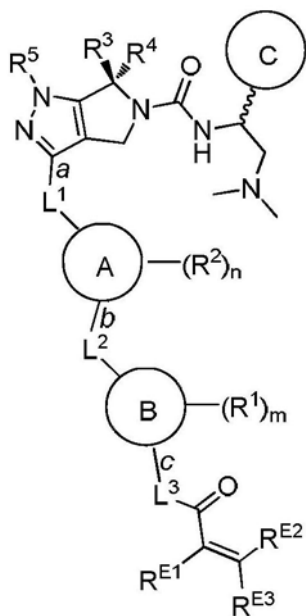
3. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



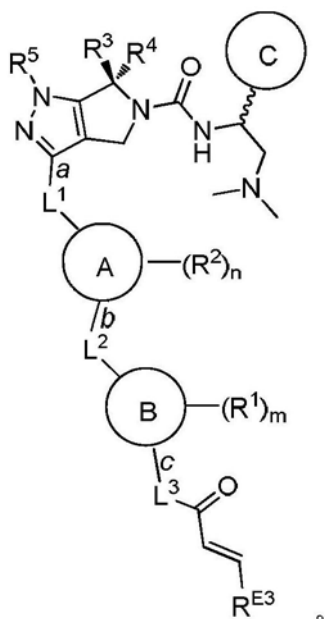
4. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



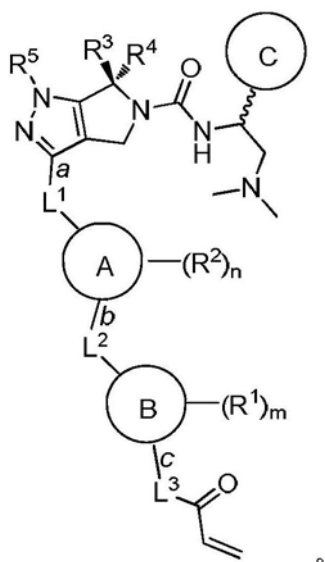
5. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



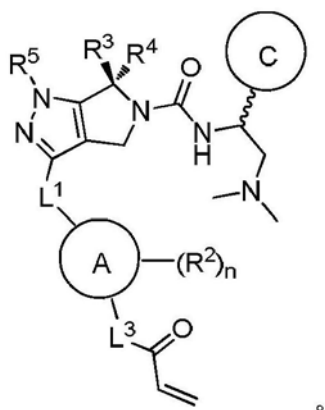
6. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



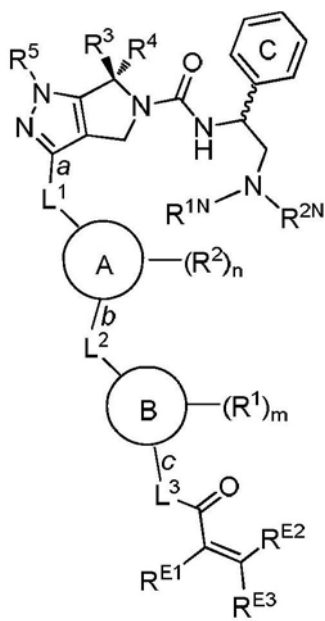
7. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



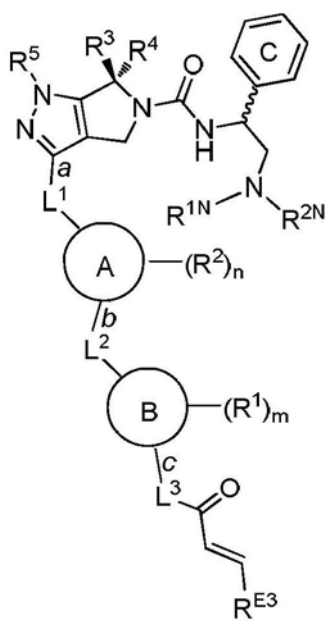
8. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



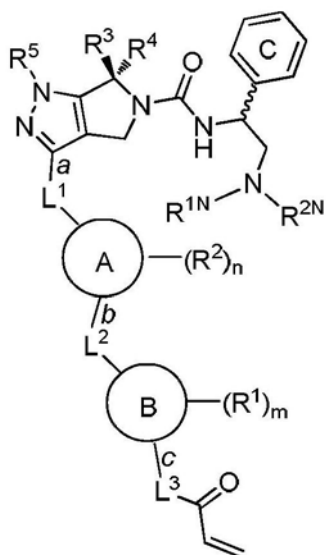
9. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



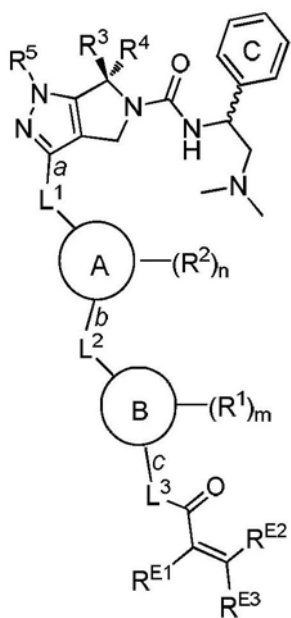
10. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



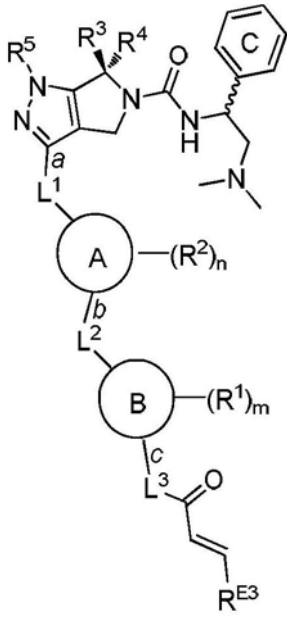
11. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



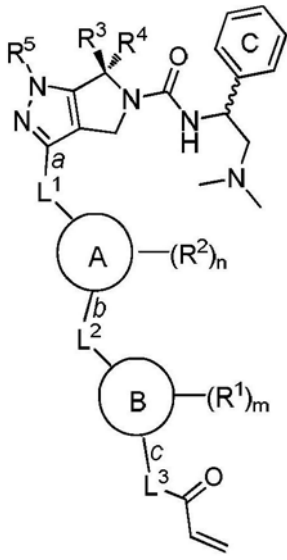
12. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



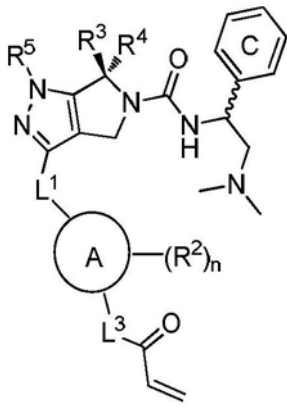
13. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



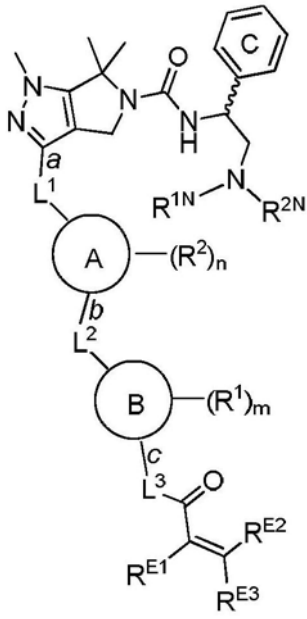
14. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



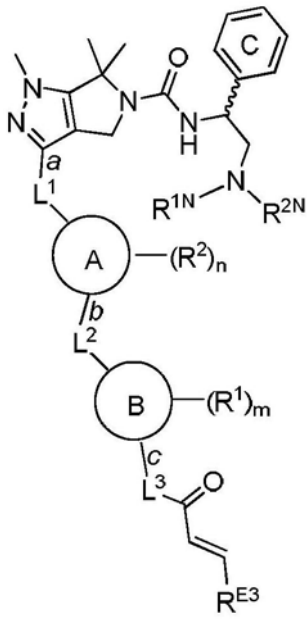
15. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



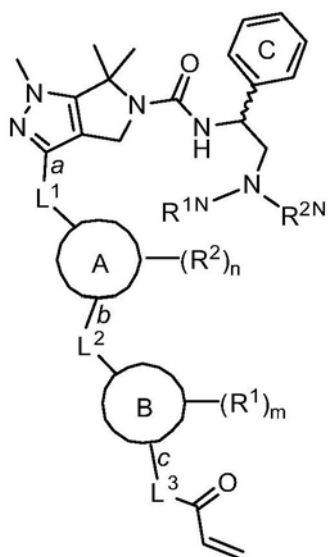
16. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



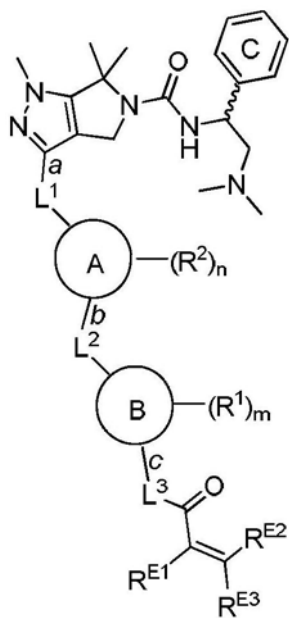
17. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



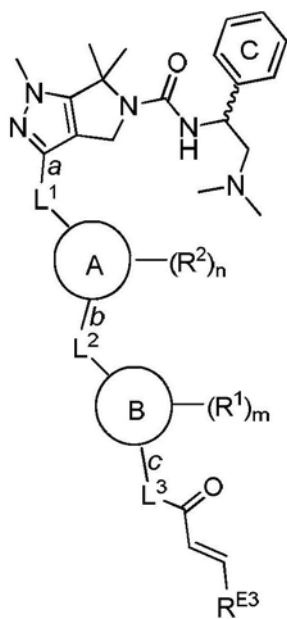
18. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



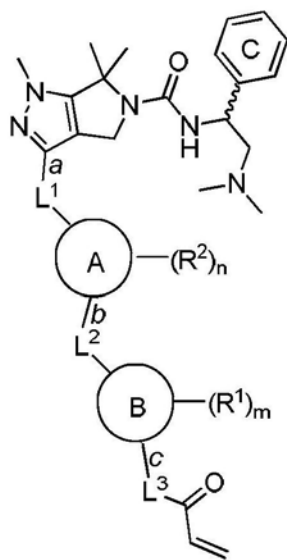
19. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



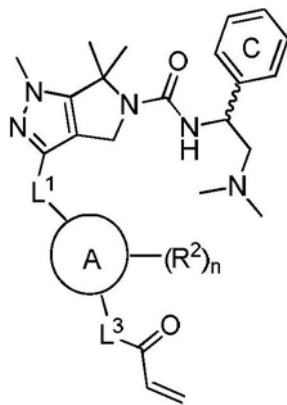
20. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



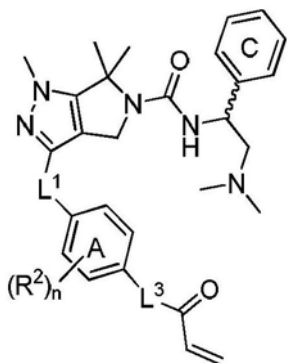
21. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



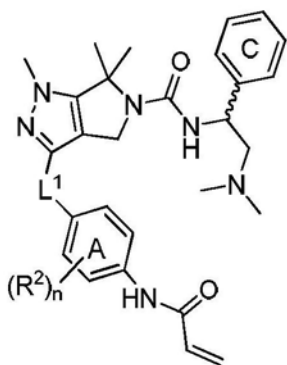
22. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



23. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中所述化合物具有下式:



24. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中所述化合物具有下式:



25. 权利要求1-15中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R³为-CH₃。

26. 权利要求1-15或25中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R⁴为-CH₃。

27. 权利要求1-15中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R³和R⁴的每一个为-CH₃。

28. 权利要求1-15或25-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R⁵为经卤素的一个或多个情况取代或未经取代的C₁₋₃烷基。

29. 权利要求28所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R⁵为-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃或-C₂H₅。

30. 权利要求28所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R⁵为-CH₃。

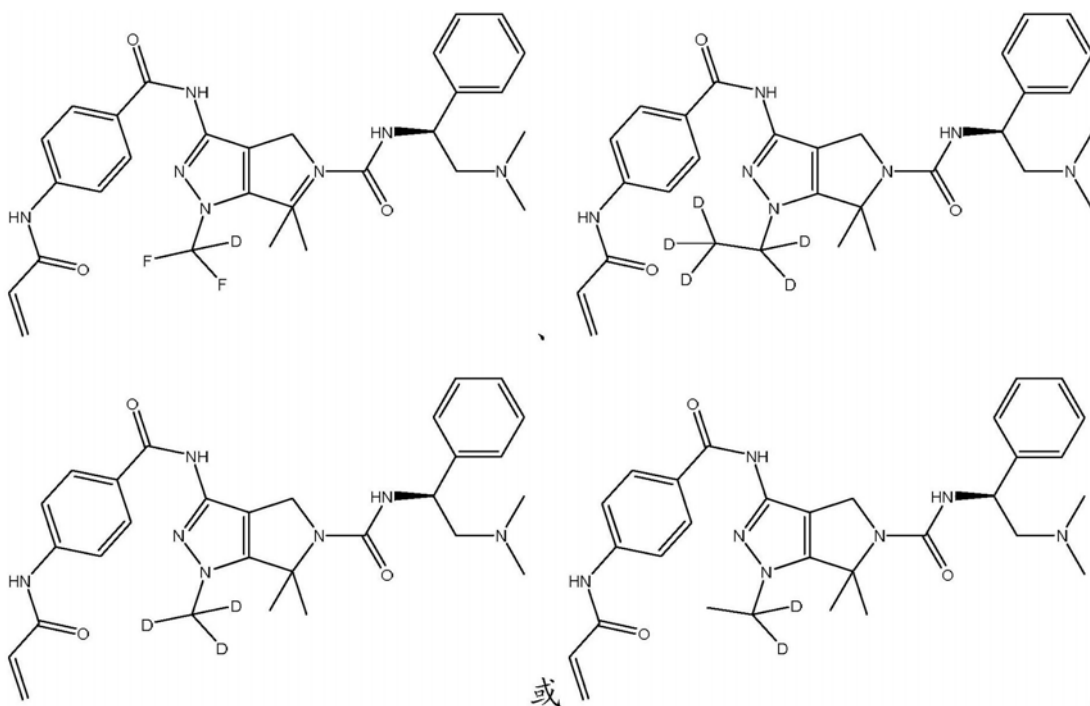
31. 权利要求28或29所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中R⁵为-CHF₂。

32. 权利要求1-15或25-28中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、

水合物、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R⁵富集至少一种同位素。

33. 权利要求32所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中所述至少一种同位素包含氘。

34. 权利要求1-15、25-28或32-33中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中所述化合物具有下式:



35. 权利要求1-15或25-27中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R⁵为未取代的环丙基。

36. 权利要求1-35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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 $\underline{a}L^1-$ 为 $-NR^{L1}C(=O)-$ 。

37. 权利要求36所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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 $\underline{a}L^1-$ 为 $-NHC(=O)-$ 。

38. 权利要求1-35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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 $\underline{a}L^1-$ 为 $-NR^{L1}-$ 或 $-NR^{L1}-C(=O)-C(R^{L4})_2-$ 。

39. 权利要求1-35中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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L¹不存在。

40. 权利要求1-36或38中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水

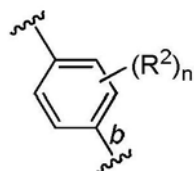
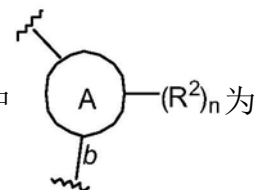
合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中R^{L1}的每个情况为氢。

41. 权利要求1-35、38或40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R^{L4}的每个情况独立地为氢或卤素。

42. 权利要求1-35、38或40中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R^{L4}的两个情况连接以形成取代或未取代的单环3至6元碳环基。

43. 权利要求1-22或25-42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环A是苯基。

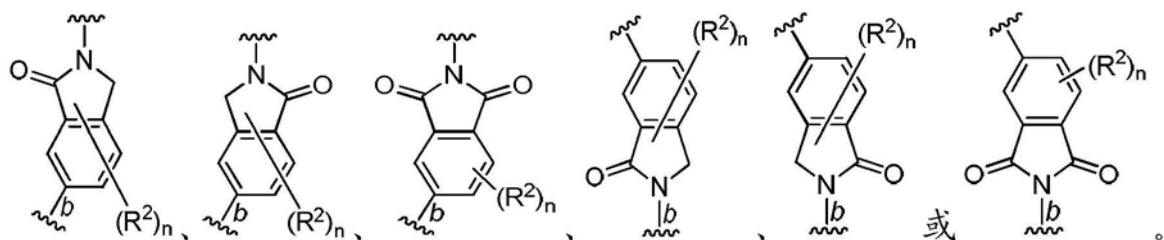
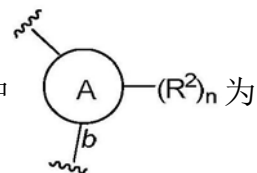
44. 权利要求43所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中



45. 权利要求1-22或25-42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环A是与单环4至7元环稠合的苯基。

46. 权利要求45所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环A是与单环5或6元杂环基稠合的苯基。

47. 权利要求45所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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

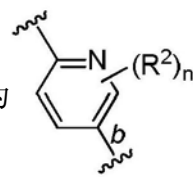


48. 权利要求1-22或25-42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中环A

为单环或二环杂芳基。

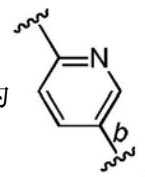
49. 权利要求48所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中环A为吡啶基。

50. 权利要求49所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环A为



51. 权利要求50所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环A为



52. 权利要求1-22或25-42中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环A为单环杂环基。

53. 权利要求1-52中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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 R^2 的至少一个情况为卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或-O(取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。

54. 权利要求1-53中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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n为0或1。

55. 权利要求1-7、9-14、16-21或25-54中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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 L^2 不存在。

56. 权利要求1-7、9-14、16-21或25-54中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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 L^2 为-C(=O)-或-NR^{L2}-。

57. 权利要求1-7、9-14、16-21、25-54或56中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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 R^{L2} 为氢。

58. 权利要求1-7、9-14、16-21或25-54中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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 L^2 和环B的每一个不存在。

59. 权利要求1-7、9-14、16-21或25-57中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环B为单环杂环基。

60. 权利要求1-7、9-14、16-21或25-57中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环B为苯基。

61. 权利要求1-7、9-14、16-21或25-60中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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m为0。

62. 权利要求1-23或25-61中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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L³不存在。

63. 权利要求1-23或25-61中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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L³为-NH-。

64. 权利要求1、2、5、9、12、16、19或25-63中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R^{E1}为氢。

65. 权利要求1、2、5、9、12、16、19或25-64中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R^{E2}为氢。

66. 权利要求1-3、5、6、9、10、12、13、16、17、19、20或25-65中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R^{E3}为氢。

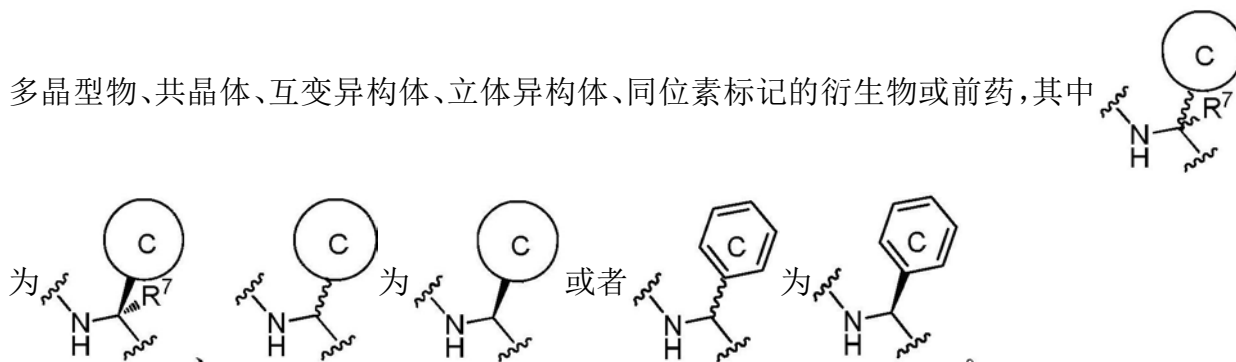
67. 权利要求1-3、5、6、9、10、12、13、16、17、19、20或25-65中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中R^{E3}为-CH₂N(R^{EE})₂。

68. 权利要求1-8或25-67中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环C为取代或未取代的苯基。

69. 权利要求68所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中环C为未取代的苯基。

70. 权利要求1-69中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、

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



71. 权利要求1或25-70中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R⁷为氢。

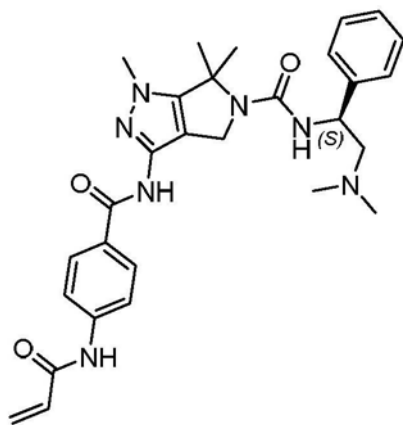
72. 权利要求1或25-71中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水

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R⁸的每个情况为氢。

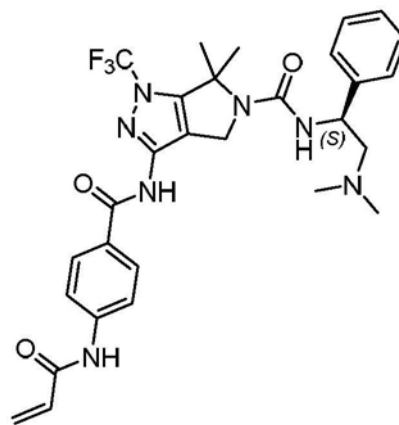
73. 权利要求1-4、9-11、16-18或25-72中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中R^{1N}和R^{2N}的每一个为取代或未取代的C₁-C₆烷基。

74. 权利要求73所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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R^{1N}和R^{2N}的每一个为-CH₃。

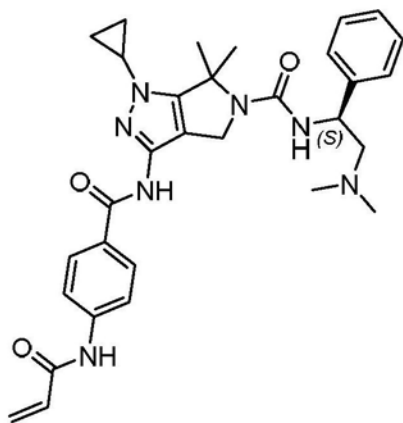
75. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药,其中所述化合物具有下式:



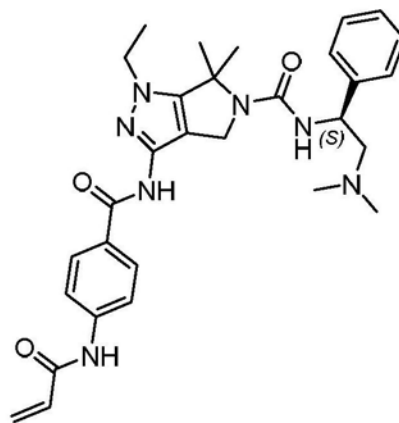
(I-1)、



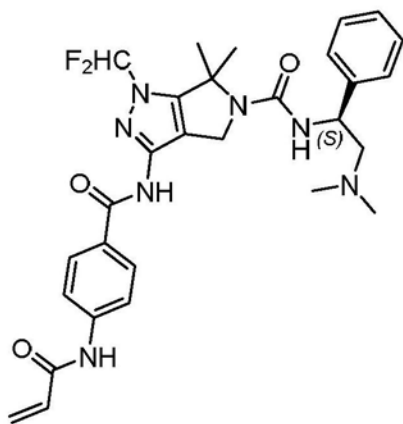
(I-2)、



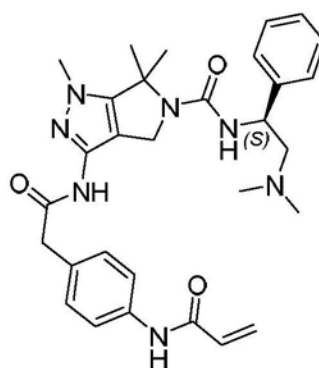
(I-3)、



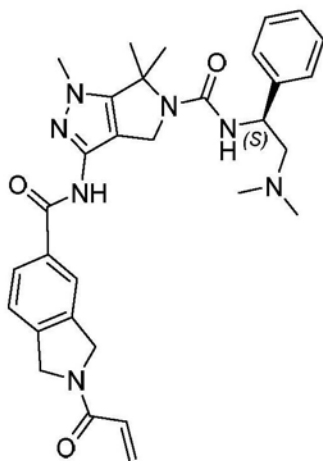
(I-4)、



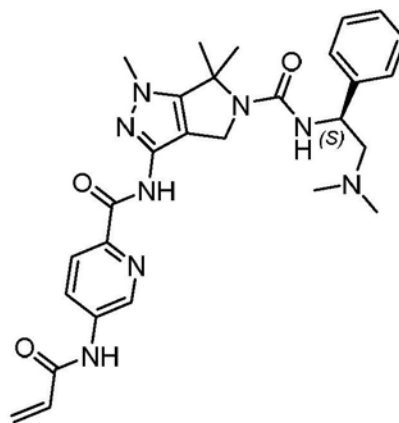
(I-5)、



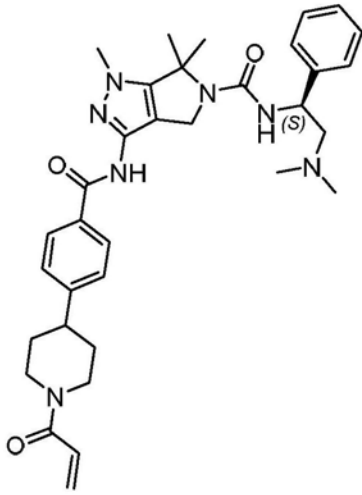
(I-6)、



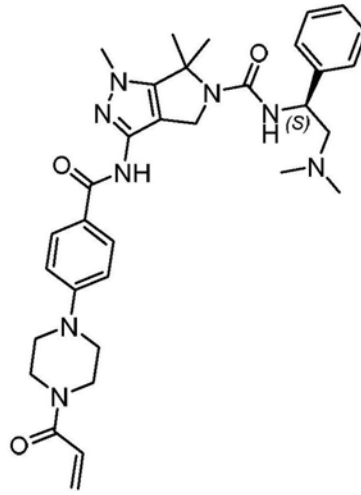
(I-7)、



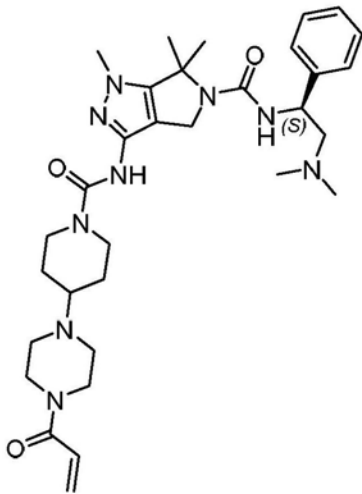
(I-8)、



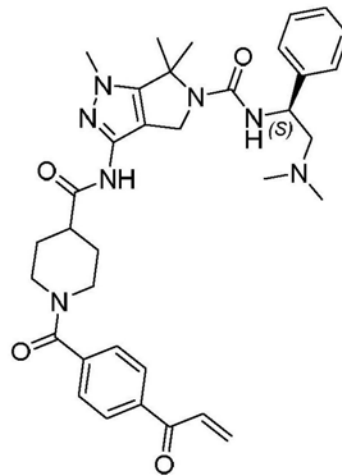
(I-9),



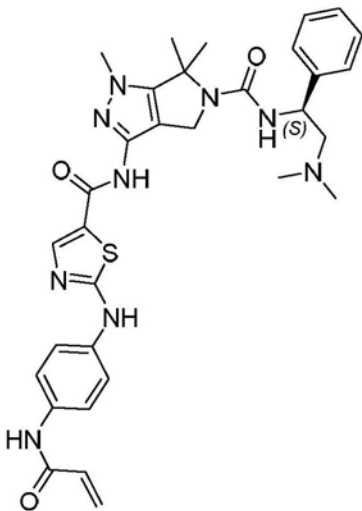
(I-10),



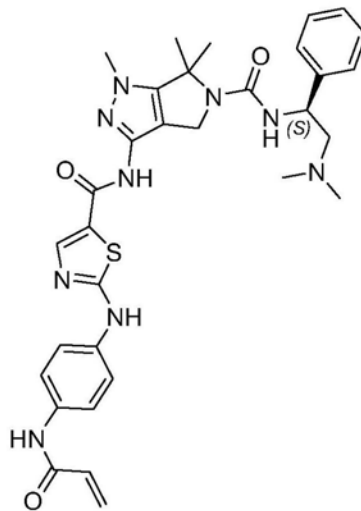
(I-11),



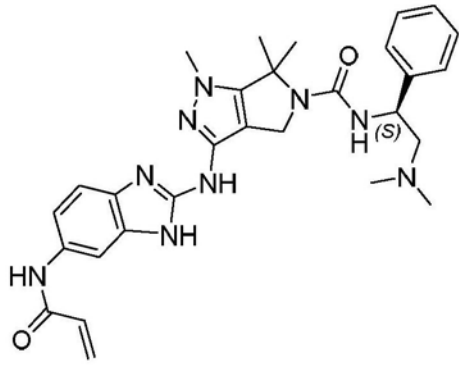
(I-12),



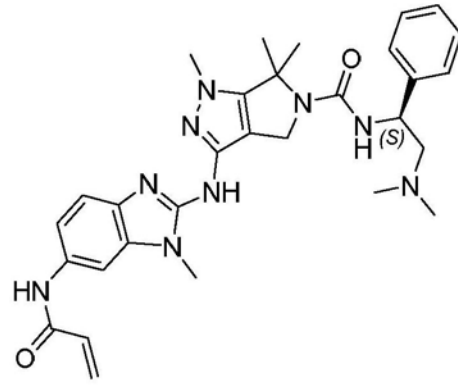
(I-13),



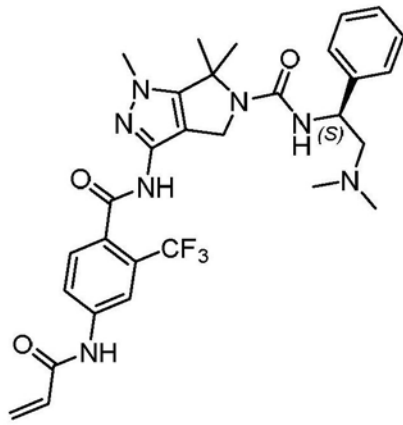
(I-14),



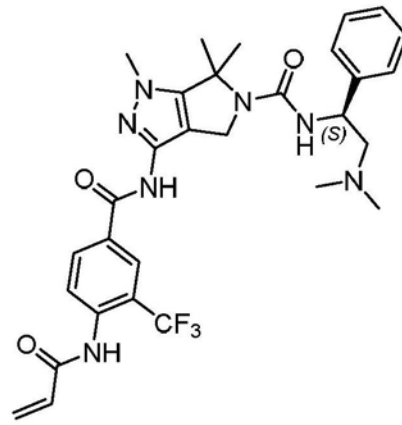
(I-15)、



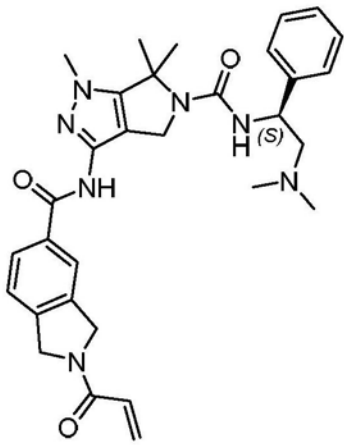
(I-16)、



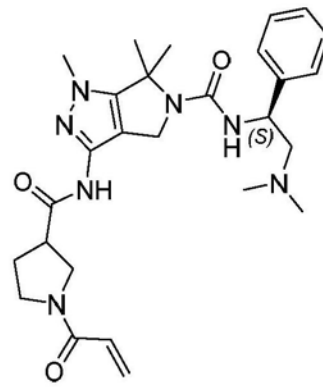
(I-17)、



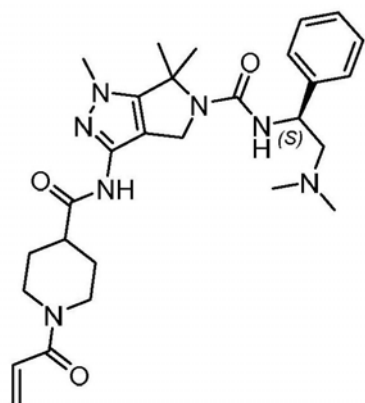
(I-18)、



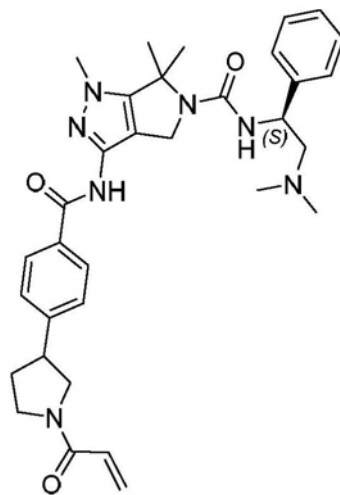
(I-19)、



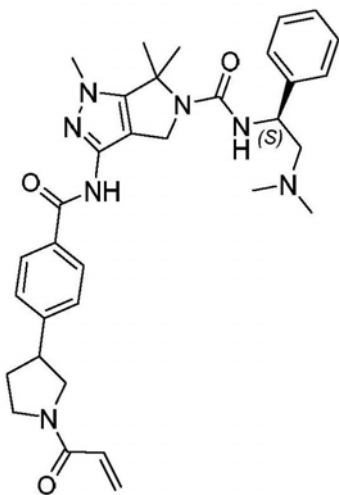
(I-20)、



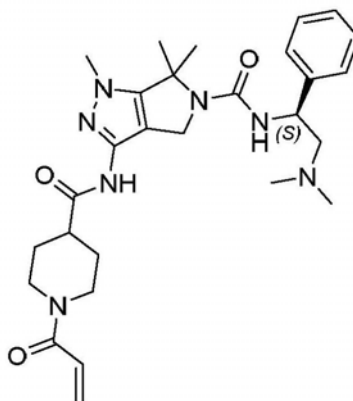
(I-21)、



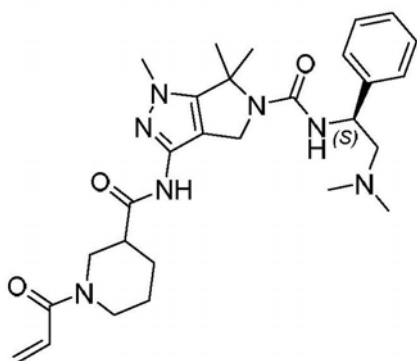
(I-22)、



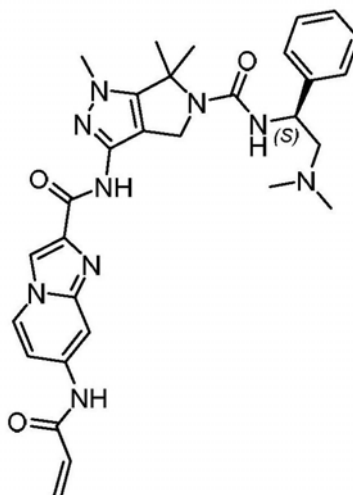
(I-23)、



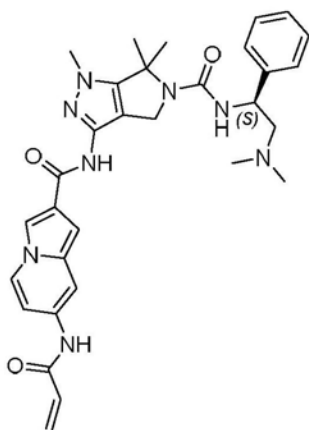
(I-24)、



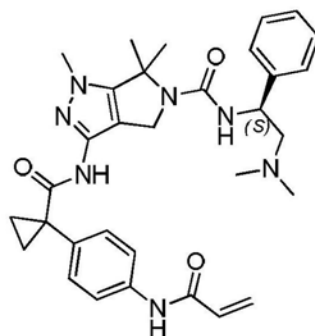
(I-25)、



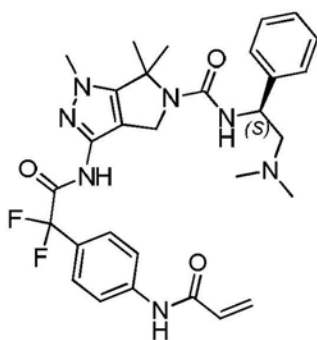
(I-26)、



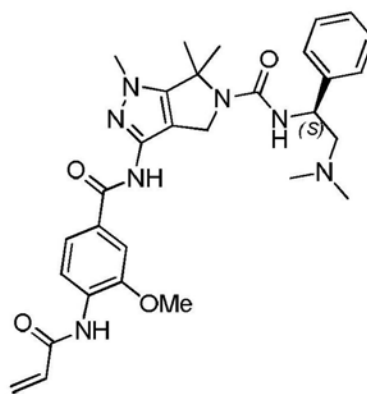
(I-27)、



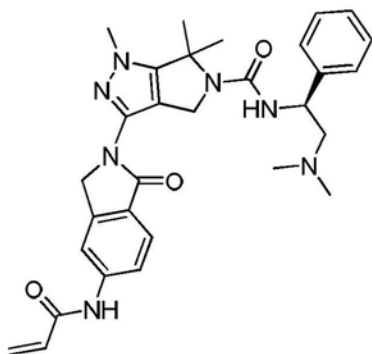
(I-28)、



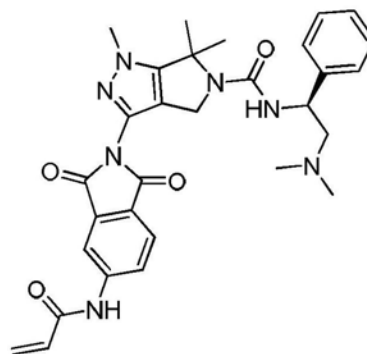
(I-29)、



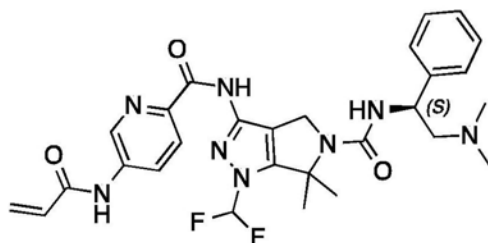
(I-30)、



(I-31)、

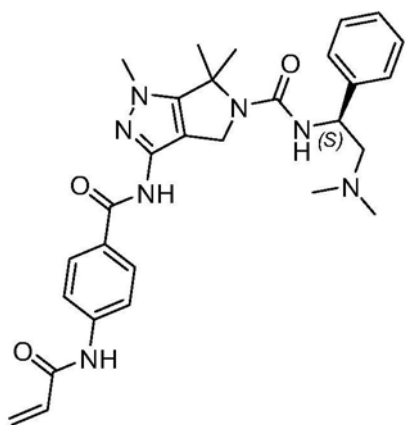


(I-32)或



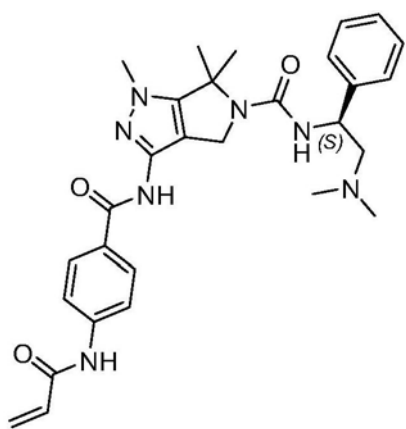
(I-33)。

76. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,其中所述化合物具有下式:



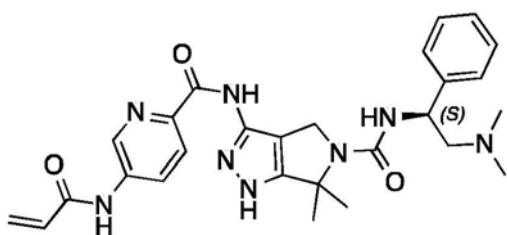
(I-1)。

77. 权利要求1所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有下式:

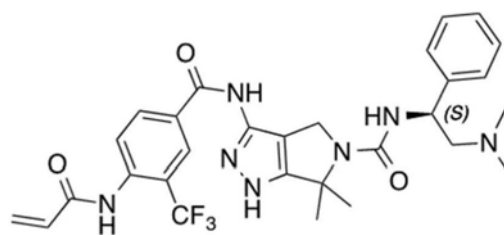


(I-1)。

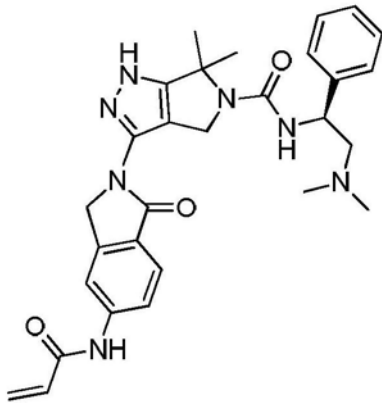
78. 下式的化合物:



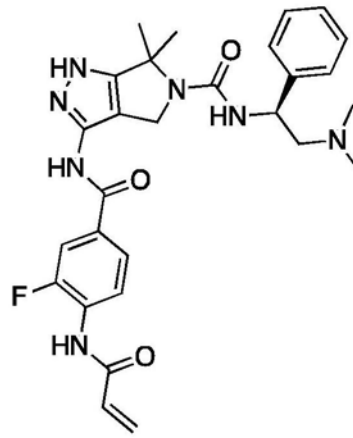
(II-1)、



(II-2)、



(II-3)、



或

(II-4)、

或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。

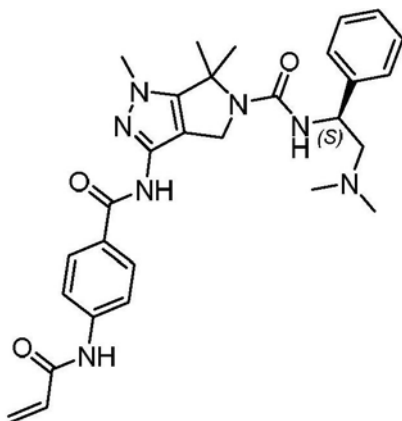
79. 权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐。

80. 药物组合物,其包含:

权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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;和药学上可接受的赋形剂。

81. 权利要求80所述的药物组合物,其包含:

下式的化合物:



(I-1)、

或其药学上可接受的盐;和药学上可接受的赋形剂。

82. 权利要求80所述的药物组合物,其包含:

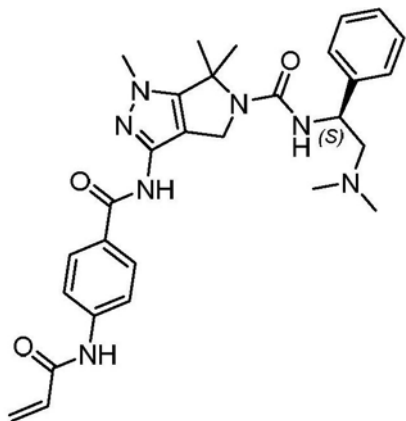
有效量的权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药;和药学上可接受的赋形剂。

83. 权利要求82所述的药物组合物,其中所述有效量对治疗疾病有效。

84. 权利要求80-83中任一项所述的药物组合物,其进一步包含额外的药剂。

85. 治疗有此需要的受试者中的疾病的方法,所述方法包括向所述有此需要的受试者施用有效量的权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,或权利要求80-84中任一项所述的药物组合物。

86. 权利要求85所述的方法,其包括向所述有此需要的受试者施用有效量的下式的化合物:



(I-1),

或其药学上可接受的盐。

87. 权利要求85或86所述的方法,其进一步包括向所述有此需要的受试者施用额外的疗法。

88. 权利要求87所述的方法,其中所述额外的疗法是芳香化酶抑制剂、HDAC抑制剂、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶 (PI3K) 抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶标 (mTOR) 抑制剂、布罗莫结构域抑制剂、聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂、受体酪氨酸激酶 (RTK) 抑制剂、Ras抑制剂、促分裂原活化的蛋白激酶激酶 (MEK) 抑制剂、5-氟尿嘧啶、内分泌疗法、细胞毒性化疗、表观遗传修饰剂、糖皮质激素、免疫疗法或放射疗法。

89. 权利要求87所述的方法,其中所述额外的疗法是含布罗莫结构域蛋白4 (BRD4) 抑制剂。

90. 权利要求87所述的方法,其中所述额外的疗法是表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 抑制剂。

91. 权利要求87所述的方法,其中所述额外的疗法是基于铂的细胞毒性化疗。

92. 权利要求83-91中任一项所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是与激酶的过表达或异常活性相关的疾病。

93. 权利要求83-92中任一项所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是增殖性疾病。

94. 权利要求93所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是癌症。

95. 权利要求93所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是腺癌、胚细胞瘤、癌、血液系统恶性肿瘤、骨髓瘤、肉瘤或恶性前病况。

96. 权利要求93所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是肾上腺皮质癌、骨癌、乳腺癌、脑癌、结直肠癌、食道癌、尤因肉瘤、胃癌、肝癌、肺癌、黑色素瘤、成神经细胞瘤、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌或睾丸癌。

97. 权利要求93所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是白血病或淋巴瘤。

98. 权利要求93所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是多发性骨髓瘤。

99. 权利要求83-92中任一项所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是良性赘生物、炎性疾病、自身免疫性疾病或病理性血管新生。

100. 权利要求99所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是类风湿性关节炎。

101. 权利要求83-92中任一项所述的药物组合物或方法,其中所述疾病是囊性纤维化。

102. 权利要求82-101中任一项所述的药物组合物或方法,其中所述有效量进一步对抑制激酶的活性有效。

103. 抑制受试者、生物样品、组织或细胞中激酶的活性的方法,所述方法包括向所述受试者施用或使所述生物样品、组织或细胞接触有效量的权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,或权利要求80-84中任一项所述的药物组合物。

104. 下调受试者、生物样品、组织或细胞中MYC或MCL-1的转录的方法,所述方法包括向所述受试者施用或使所述生物样品、组织或细胞接触有效量的权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,或权利要求80-84中任一项所述的药物组合物。

105. 权利要求85-104中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

106. 抑制细胞的生长的方法,所述方法包括使所述细胞接触有效量的权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,或权利要求80-84中任一项所述的药物组合物。

107. 诱导细胞的凋亡的方法,所述方法包括使所述细胞接触有效量的权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,或权利要求80-84中任一项所述的药物组合物。

108. 权利要求103-107中任一项所述的方法,其中所述细胞是在体外的。

109. 权利要求103-108中任一项所述的方法,其中所述细胞是异常增殖的细胞。

110. 权利要求92-109中任一项所述的方法,其中所述激酶是细胞周期蛋白依赖性激酶。

111. 权利要求110所述的方法,其中所述激酶是细胞周期蛋白依赖性激酶7。

112. 权利要求92-111中任一项所述的方法,其中所述激酶是野生型激酶或突变体激酶。

113. 权利要求82-112中任一项所述的药物组合物或方法,其中所述有效量对抑制5-羟色胺(5-HT)受体无效。

114. 权利要求113所述的药物组合物或方法,其中所述有效量对抑制细胞周期蛋白依赖性激酶7的活性进一步有效,并且对抑制5-羟色胺(5-HT)受体无效。

115. 试剂盒,其包含:

权利要求1-78中任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,或权利要求80-84

任一项所述的药物组合物;和

使用所述化合物或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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,或所述药物组合物的说明书。

细胞周期蛋白依赖性激酶7的抑制剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请根据35U.S.C.§119(e),要求2019年7月23日提交的美国临时专利申请号62/877,788的优先权,其在此通过引用整体并入。

[0003] 政府支持

[0004] 本发明是在政府的支持下完成的,由美国国立卫生研究院授予的授权号为R01 CA179483以及由国防部授予的授权号为W81XWH-16-1-0252。政府对本发明享有一定的权利。

[0005] 发明背景

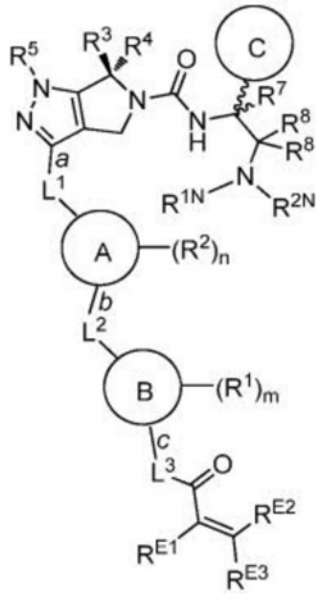
[0006] 细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)家族的成员在细胞增殖中起着关键的调节作用。已知有20种哺乳动物CDK。CDK7至CDK13与转录相关。CDK1、2、4和6显示与细胞周期相关。在哺乳动物CDK中独一无二的是,CDK7具有合并的激酶活性,能够调节细胞周期和转录两者。在胞质中,CDK7以异源三聚体复合物的形式存在,并据信起激活CDK1/2的激酶(CAK)的作用,由此通过CDK7磷酸化CDK1/2中的保守残基是完全催化CDK活性和细胞周期进程所必需的(Desai et al.,“Effects of phosphorylation by CAK on cyclin binding by CDC2 and CDK2.”Mol.Cell Biol.15,345-350(1995);Kaldis et al.,“Analysis of CAK activities from human cells.”Eur.J.Biochem.267,4213-4221(2000);Larochelle et al.,“Requirements for CDK7 in the assembly of CDK1/cyclin B and activation of CDK2 revealed by chemical genetics in human cells.”Mol.Cell,25,839-850(2007))。在细胞核中,CDK7形成RNA聚合酶(RNAP)II通用转录因子复合物的激酶核心,并负责磷酸化RNAP II的C末端结构域(CTD),这是基因转录起始的必要步骤(Serizawa.et al.,“Association of CDK-activating kinase subunits with transcription factor TFIIH.”Nature,374,280-282(1995);Shiekhattar et al.,“CDK-activating kinase complex is a component of human transcription factor TFIIH.”Nature,374,283-287(1995);Drapkin et al.,“Human cyclin-dependent kinase-activating kinase exists in three distinct complexes.”Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,93,6488-6493(1996);Liu.et al.,“Two cyclin-dependent kinases promote RNA polymerase II transcription and formation of the scaffold complex.”Mol.Cell Biol.,24,1721-1735(2004);Akhtar et al.,“TFIIH kinase places bivalent marks on the carboxy-terminal domain of RNA polymerase II.”Mol.Cell,34,387-393(2009);Glover-Cutter et al.,“TFIIH-associated CDK7 kinase functions in phosphorylation of C-terminal domain Ser7 residues,promoter-proximal pausing,and termination by RNA polymerase II.”Mol.Cell Biol.,29,5455-5464(2009))。总之,CDK7的两个功能,即CAK和CTD的磷酸化,可支持细胞增殖、细胞循环和转录的关键方面。

[0007] RNAP II的CTD磷酸化的破坏已被证明优先影响具有较短半衰期的蛋白质,包括抗凋亡的BCL-2家族的蛋白质(Konig et al.,“The novel cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol downregulates Bcl-2and induces growth arrest and

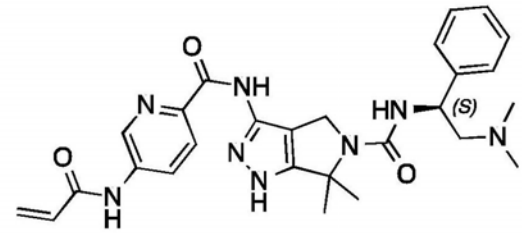
apoptosis in chronic B-cell leukemia lines.”Blood,1,4307-4312(1997);Gojo et al.,“The cyclin-dependent kinase inhibitor flavopiridol induces apoptosis in multiple myeloma cells through transcriptional repression and down-regulation of Mcl-1.”Clin.Cancer Res.,8,3527-3538(2002)。癌细胞已证实具有通过上调BCL-2家族成员规避发出祖细胞死亡信号的能力(Llambi et al.,“Apoptosis and oncogenesis: give and take in the BCL-2family.”Curr.Opin.Genet.Dev.,21,12-20(2011))。因此,抑制人CDK7激酶活性可能导致抗增殖活性,且药理学抑制被认为可用于治疗增殖性病症,包括癌症。夫拉平度(Flavopiridol),是一种靶向CTD激酶的非选择性pan-CDK抑制剂,其已证明对治疗慢性淋巴细胞白血病(CLL)有效,但具有较差的毒性属性(Lin et al.,“Phase II study of flavopiridol in relapsed chronic lymphocytic leukemia demonstrating high response rates in genetically high-risk disease.”J.Clin.Oncol.,27,6012-6018(2009);Christian et al.,“Flavopiridol in chronic lymphocytic leukemia:a concise review.”Clin.Lymphoma Myeloma,9Suppl.3,S179-S185(2009))。仍然需要用CDK抑制剂治疗CLL和其它癌症。

[0008] 发明概述

[0009] 在一方面,本公开提供了式(I)、(II-1)、(II-2)、(II-3)或(II-4)的化合物:

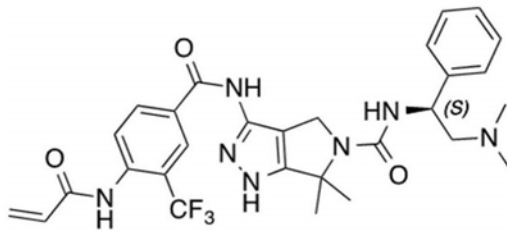


(I),

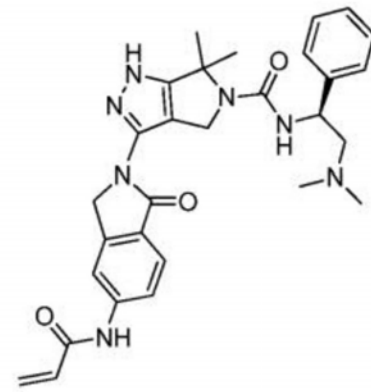


(II-1),

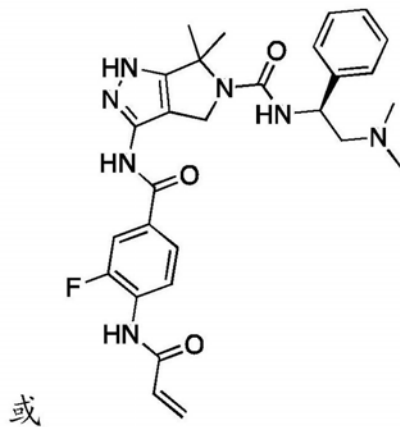
[0010]



(II-2),



(II-3),



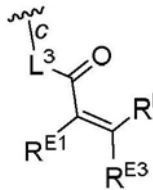
或

(II-4),

[0011] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。本公开的化合物可以抑制激酶的活性。在某些实施方案中,所述激酶是细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)(例如CDK7)。在一些实施方案中,本公

开的化合物用于抑制激酶活性、抑制细胞生长和/或诱导细胞凋亡。在某些实施方案中,细胞(例如,受所述化合物影响或与所述化合物接触的细胞)是恶性细胞或恶性前细胞。在某些实施方案中,所述细胞是在体内或体外的。激酶与受试者的一系列疾病(例如,增殖性疾病、囊性纤维化)有关。本公开的化合物也可用于治疗 and/或预防有此需要的受试者的疾病。

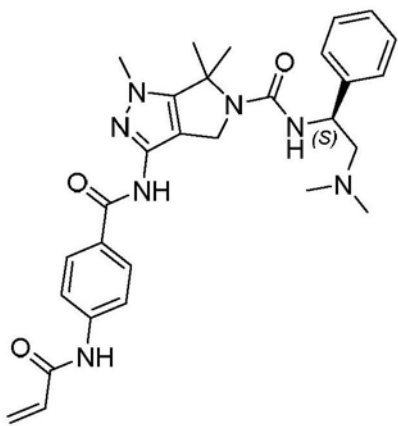
[0012] 在一些实施方案中,本公开的化合物相对于其它激酶(例如不同于CDK的激酶、不同于CDK7的激酶)选择性地抑制CDK(例如CDK7)的活性。在某些实施方案中,本公开的化合物相对于CDK2、CDK9和/或CDK12,可选择性地抑制CDK7的活性。在一些实施方案中,本公开的化合物相对于非选择性或较少选择性的激酶抑制剂,在治疗和/或预防有此需要的受试者的疾病方面更有优势。在一些实施方案中,本公开的化合物相比其它化合物(例如非选择性激酶抑制剂,较少选择性的激酶抑制剂)更能相对于其它激酶(例如不同于CDK的激酶、不同于CDK7的激酶)选择地抑制CDK(例如CDK7)的活性。与其它化合物相比,本公开的化合物当用于治疗 and/或预防对其有此需要的受试者的疾病时可能还要更有力、更高效和/或毒性更低,和/或可以降低副作用的频率,降低副作用的严重性,增加受试者的依从性,和/或降低耐药性。此外,在一些实施方案中,与其它化合物相比,本公开的化合物更易溶解、更易渗透、更微稳定和/或更易生物利用,和/或显示出改善的药代动力学性质。在一些实施方案中,本公开的化合物能够共价修饰CDK7的半胱氨酸残基(例如,Cys312)。与其它CDK和某些其它激酶相比,CDK7的Cys312是独一无二的。在一些实施方案中,本公开的化合物的部分



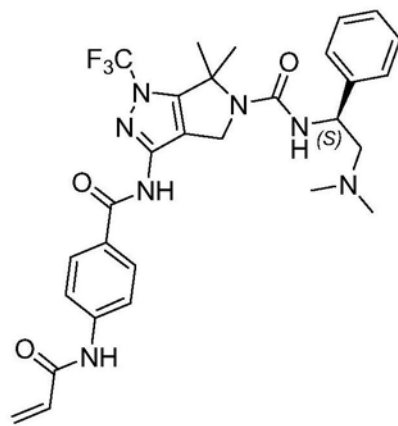
与半胱氨酸残基反应。不希望受任何特定理论的束缚,发明人假定某些化合物共价修饰CDK7的Cys312的能力有助于这些化合物相比于某些其它化合物具有一个或多个上述优点。

[0013] 在某些实施方案中,化合物不结合或抑制5-羟色胺(5-HT)受体。5-HT受体可能是不想要的脱靶。

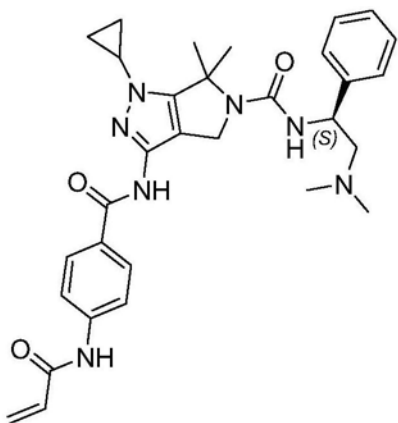
[0014] 本公开的示例性化合物包括:



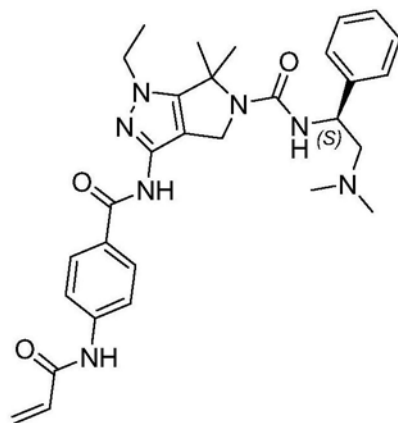
(I-1),



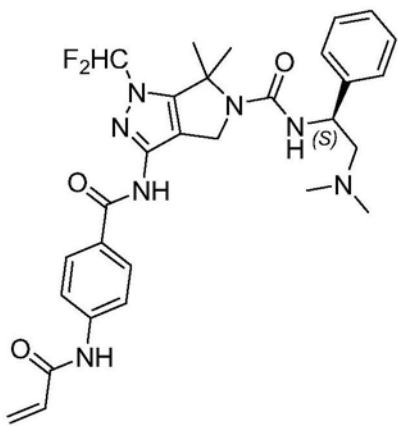
(I-2),



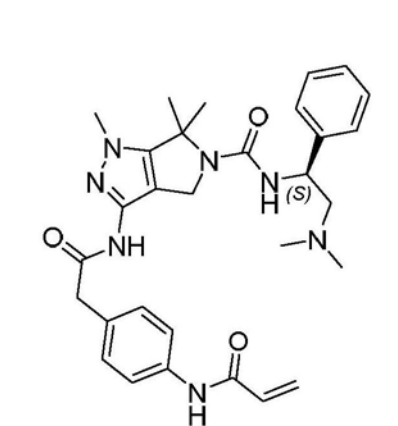
(I-3),



(I-4),

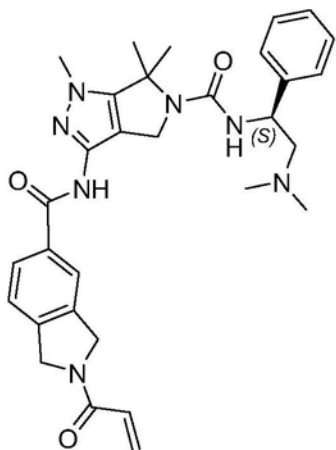


(I-5),

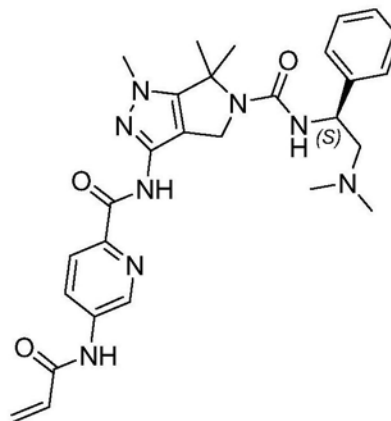


(I-6),

[0015]

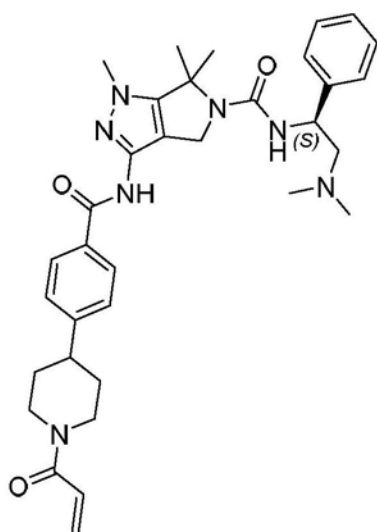


(I-7),

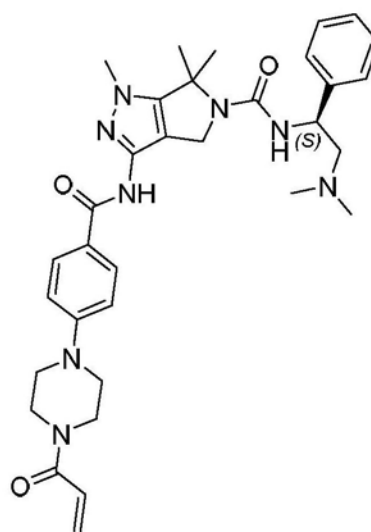


(I-8),

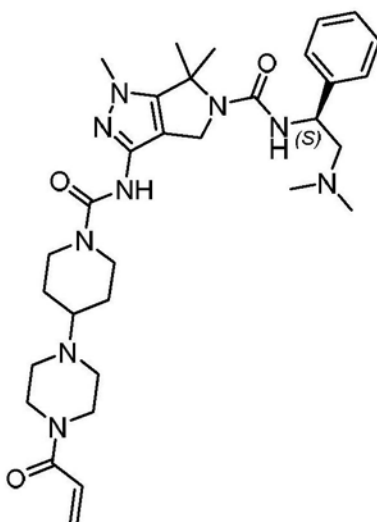
[0016]



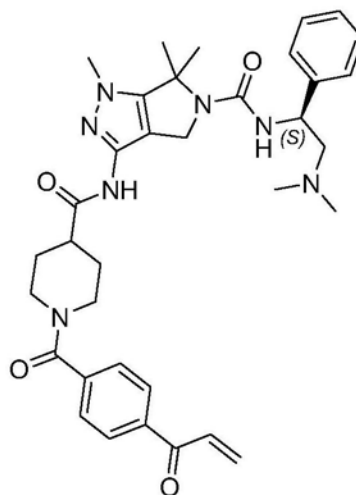
(I-9),



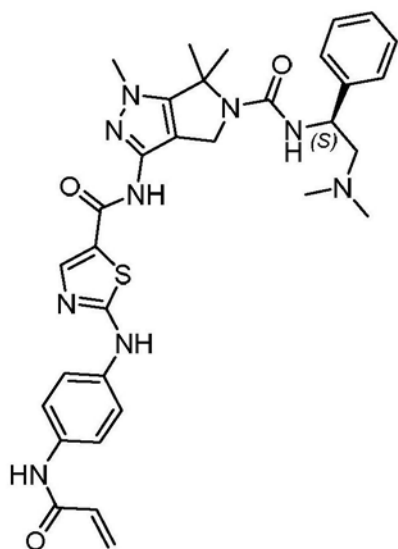
(I-10),



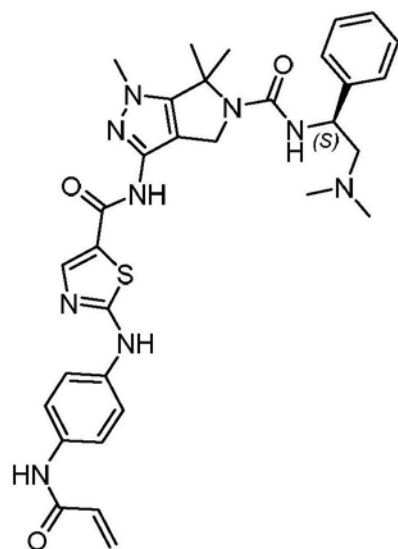
(I-11),



(I-12),

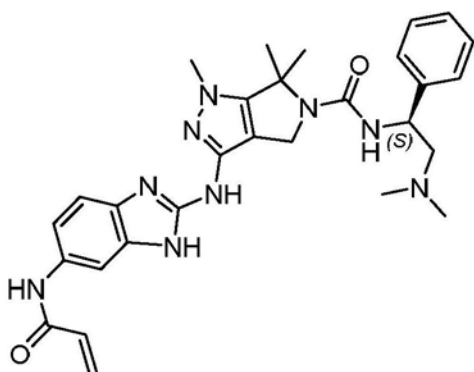


(I-13),

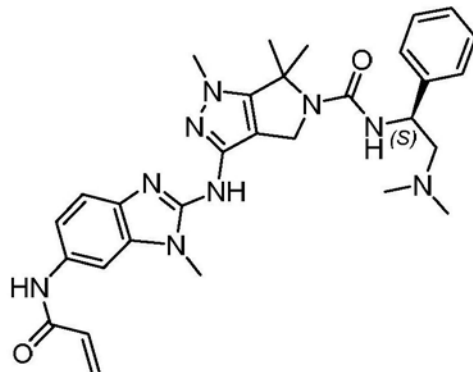


(I-14),

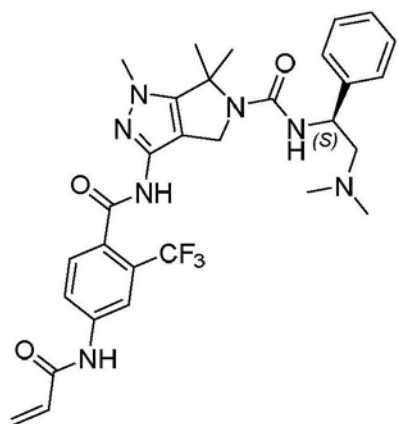
[0017]



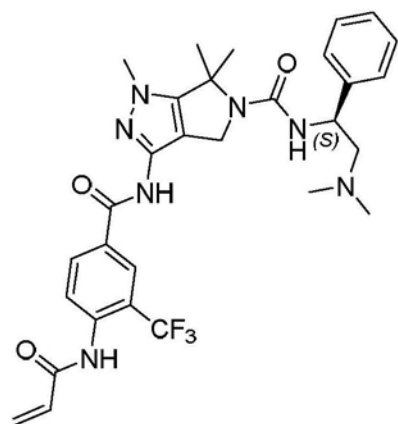
(I-15),



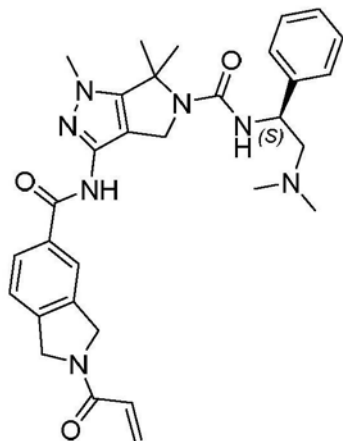
(I-16),



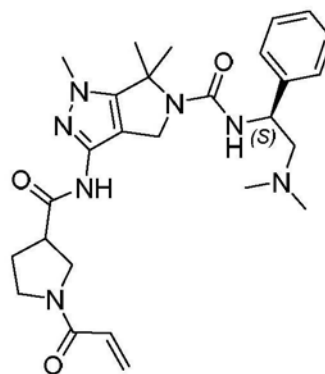
(I-17),



(I-18),

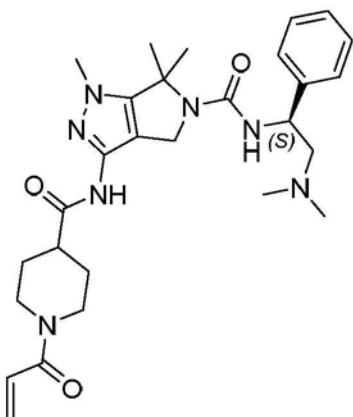


(I-19),

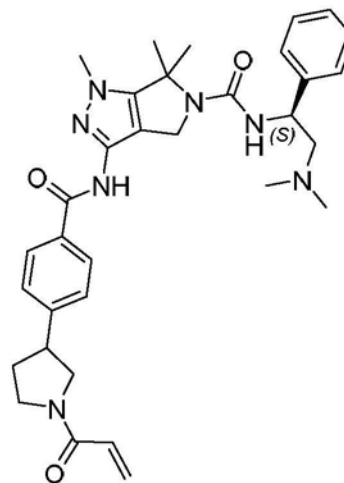


(I-20),

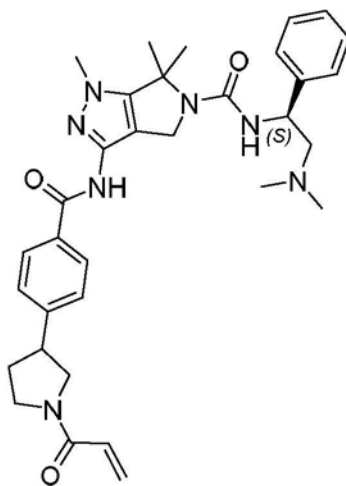
[0018]



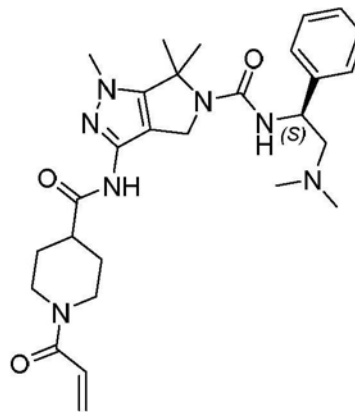
(I-21),



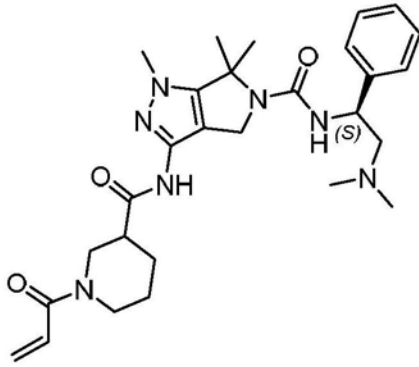
(I-22),



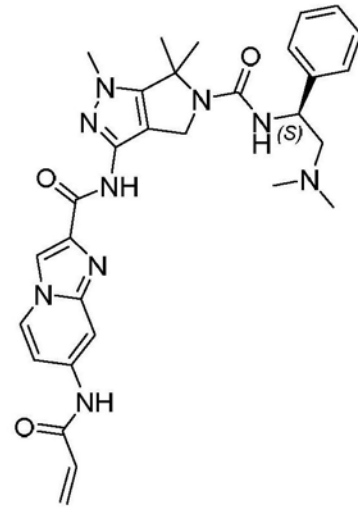
(I-23),



(I-24),

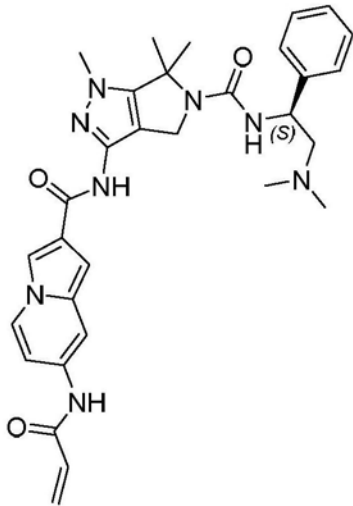


(I-25),

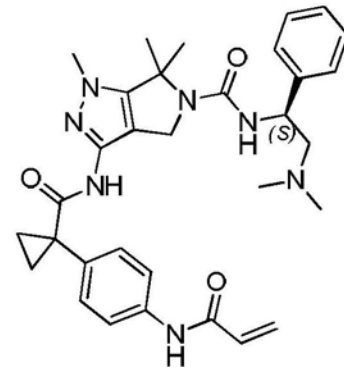


(I-26),

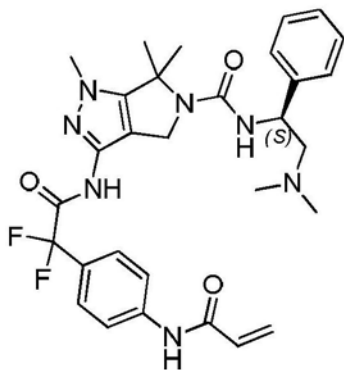
[0019]



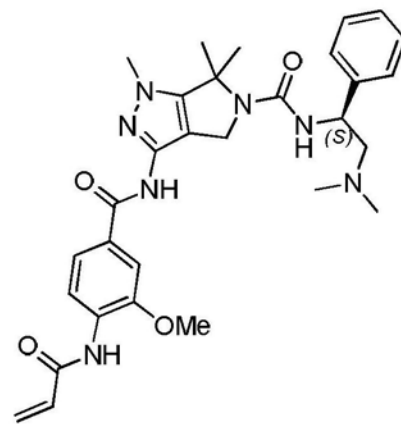
(I-27),



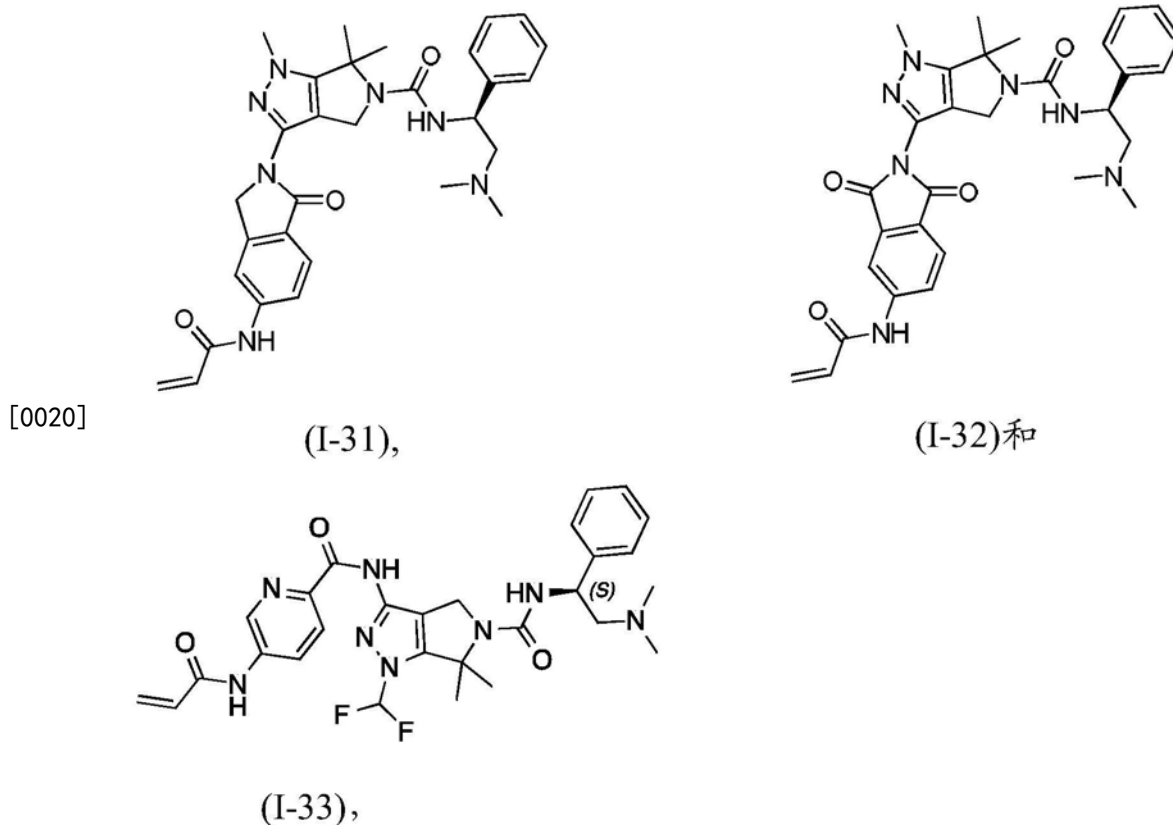
(I-28),



(I-29),



(I-30),



[0021] 以及其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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及其前药。

[0022] 在另一方面,本公开提供了药物组合物,其包含本公开的化合物和任选的药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,所述药物组合物包含有效量的化合物。在某些实施方案中,所述药物组合物包含额外的药剂。

[0023] 另一方面,本公开提供了包含本公开的化合物或药物组合物的试剂盒;和所述化合物或药物组合物的使用说明书。在某些实施方案中,所述说明书包括处方信息。

[0024] 另一方面,本公开提供了在有此需要的受试者中治疗疾病的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0025] 另一方面,本公开提供了在有此需要的受试者中预防疾病的方法,所述方法包括给有此需要的受试者施用有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0026] 在某些实施方案中,所述疾病(例如,通过本公开的方法治疗和/或预防的疾病)是增殖性疾病(例如,癌症、良性赘生物、与血管新生相关的疾病、炎性疾病、自身炎症性疾病、自身免疫性疾病)。

[0027] 另一方面,本公开提供了抑制受试者、生物样品、组织或细胞中激酶活性的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本公开的化合物或药物组合物,或使生物样品、组织或细胞接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。在某些实施方案中,激酶(例如,其活性被所述化合物和药物组合物抑制的激酶)是CDK(例如CDK7)。

[0028] 另一方面,本公开提供了抑制细胞生长的方法,所述方法包括使细胞接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0029] 另一方面,本公开提供了诱导细胞凋亡的方法,所述方法包括使细胞接触有效量

的本公开的化合物或药物组合物。

[0030] 另一方面,本公开提供了下调受试者、生物样品、组织或细胞中MYC或MCL-1转录的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的本公开的化合物或药物组合物,或使所述生物样品、组织或细胞接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0031] 在某些实施方案中,所述细胞是异常增殖的细胞(例如,恶性细胞或恶性前细胞)。

[0032] 另一方面,本公开提供了本公开的化合物和药物组合物的用途(例如,在本公开的方法中的用途)。

[0033] 本文阐述了本公开的一个或多个实施方案的细节。本公开的其它特征、目的和优点将从详述、实施例和权利要求显而易见。

[0034] 定义

[0035] 具体官能团和化学术语的定义将在下面更详细地描述。化学元素是根据CAS版本的《化学和物理手册(Handbook of Chemistry and Physics)》第75版的封面内页的元素周期表识别的,且具体的官能团通常如其中所述定义。此外,有机化学的一般原理,以及具体的官能部分和反应性描述于下列中:Thomas Sorrell,Organic Chemistry,University Science Books,Sausalito,1999;Smith and 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,第三版,Cambridge University Press,Cambridge,1987。本公开无意以任何方式受限于本文中描述的示例性列出的取代基。

[0036] 本公开的化合物可以包含一个或多个不对称中心,且因此可以以各种异构形式存在,例如为对映异构体和/或非对映异构体。例如,在一些实施方案中,本公开的化合物是单一的对映异构体、非对映异构体或几何异构体的形式,或者是立体异构体的混合物的形式,包括外消旋混合物和富含一种或多种立体异构体的混合物。异构体可以通过本领域技术人员已知的方法从混合物中分离出来,包括手性高效液相色谱法(HPLC)和手性盐的形成和结晶化;或者优选的异构体可以通过不对称合成来制备。例如,参见Jacques et al.,Enantiomers,Racemates and Resolutions(Wiley Interscience,New York,1981);Wilens et al.,Tetrahedron 33:2725(1977);Eliel,Stereochemistry of Carbon Compounds(McGraw-Hill,NY,196;和Wilens,Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p.268(E.L.Eliel,Ed.,Univ.of Notre Dame Press,Notre Dame,IN 197。本公开还包括基本上不含其它异构体的单一异构体形式或者各种异构体的混合物形式的本公开的化合物。

[0037] 当列出值的范围时,它旨在包含该范围内的每个值和子范围。例如,“C₁₋₆”旨在包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁₋₆、C₁₋₅、C₁₋₄、C₁₋₃、C₁₋₂、C₂₋₆、C₂₋₅、C₂₋₄、C₂₋₃、C₃₋₆、C₃₋₅、C₃₋₄、C₄₋₆、C₄₋₅和C₅₋₆。

[0038] 术语“脂族”包括饱和与不饱和的直链(即无支链)、支链、无环、环状或多环脂肪族烃,它们被一个或多个官能团取代或未经取代。如本领域普通技术人员所理解的那样,“脂族”在本文中旨在包括烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基和环炔基部分。因此,术语“烷基”包括直链、支链和环状烷基。类似的惯例适用于其它通用术语,如“烯基”、“炔基”等。此外,术语“烷基”、“烯基”、“炔基”等包括取代和未取代的基团两者。

[0039] 在某些实施方案中,本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-20个脂族碳原子。在某些实施方案中,本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-10个脂族碳原子。在某些实施方案中,本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-8个脂族碳原子。在某些实施方案中,本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-6个脂族碳原子。在某些实施方案中,本公开中使用的烷基、烯基和炔基含有1-4个脂族碳原子。因此,示例性的脂族基团包括例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、环丙基、-CH₂-环丙基、乙烯基、烯丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、环丁基、-CH₂-环丁基、正戊基、仲戊基、异戊基、叔戊基、环戊基、-CH₂-环戊基、正己基、仲己基、环己基、-CH₂-环己基部分等,它们可以再带有一个或多个取代基。烯基包括例如乙烯基、丙烯基、丁烯基、1-甲基-2-丁烯-1-基等。代表性的炔基包括乙炔基、2-丙炔基(炔丙基)、1-丙炔基等。

[0040] 术语“烷基”是指具有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃基的基团(“C₁₋₁₀烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至9个碳原子(“C₁₋₉烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至8个碳原子(“C₁₋₈烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至7个碳原子(“C₁₋₇烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至6个碳原子(“C₁₋₆烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至5个碳原子(“C₁₋₅烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至4个碳原子(“C₁₋₄烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至3个碳原子(“C₁₋₃烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1至2个碳原子(“C₁₋₂烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有1个碳原子(“C₁烷基”)。在一些实施方案中,烷基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烷基”)。C₁₋₆烷基的实例包括甲基(C₁)、乙基(C₂)、丙基(C₃) (例如,正丙基,异丙基),丁基(C₄) (例如,正丁基、叔丁基、仲丁基、异丁基)、戊基(C₅) (例如,正戊基、3-戊基、戊基、新戊基、3-甲基-2-丁基、叔戊基)和己基(C₆) (例如,正己基)。烷基的其它实例包括正庚基(C₇)、正辛基(C₈)等。除非另有规定,烷基的每一情况是独立未经取代的(“未取代烷基”)或被一个或多个取代基取代(“取代烷基”) (例如,卤素,如F)。在某些实施方案中,烷基是未取代的C₁₋₁₀烷基(如未取代C₁₋₆烷基,例如-CH₃)。在某些实施方案中,烷基是未取代的C₁₋₁₀烷基(如未取代C₁₋₆烷基,例如-CF₃)。“Me”是指未取代的甲基。“Et”是指未取代的乙基。“Pr”是指未取代的丙基。“Bu”是指未取代的丁基。“Bn”是指未取代的苄基。

[0041] “烯基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳双键且无三键的直链或支链烃基的基团(“C₂₋₂₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至10个碳原子(“C₂₋₁₀烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至9个碳原子(“C₂₋₉烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至8个碳原子(“C₂₋₈烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至7个碳原子(“C₂₋₇烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至6个碳原子(“C₂₋₆烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至5个碳原子(“C₂₋₅烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至4个碳原子(“C₂₋₄烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2至3个碳原子(“C₂₋₃烯基”)。在一些实施方案中,烯基具有2个碳原子(“C₂烯基”)。在一些实施方案中,一个或多个碳-碳双键位于中间(如在2-丁烯基中)或在端部(如在1-丁烯基中)。C₂₋₄烯基的实例包括乙烯基(C₂)、1-丙烯基(C₃)、2-丙烯基(C₃)、1-丁烯基(C₄)、2-丁烯基(C₄)、丁二烯基(C₄)等。C₂₋₆烯基的实例包括前述C₂₋₄烯基以及戊烯基(C₅)、戊二烯基(C₅)、己烯基(C₆)等。烯基的其它实例包括庚烯基(C₇)、辛烯基(C₈)、辛三烯基(C₈)等。除非另有规定,烯基的每一情况是独立取代或未取代的,即,未经取代的(“未取代烯基”)或被一个或多个取代基取代(“取代烯基”)。在某些实施方案中,烯基是未取代的C₂₋₁₀烯基。在某些实施方案中,烯基是取代的C₂₋₁₀烯基。在烯基中,其立体化学未具体说明的C=C双键

(例如, $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$ 或 ) 可以是 (E) - 或 (Z) - 双键。

[0042] “炔基”是指具有2-20个碳原子、一个或多个碳-碳三键以及任选的一个或多个双键的直链或支链烃基的基团 (“ C_{2-20} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至10个碳原子 (“ C_{2-10} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至9个碳原子 (“ C_{2-9} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至8个碳原子 (“ C_{2-8} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至7个碳原子 (“ C_{2-7} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至6个碳原子 (“ C_{2-6} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至5个碳原子 (“ C_{2-5} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至4个碳原子 (“ C_{2-4} 炔基”)。在一些实施方案中,炔基具有2至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”)。在一些实施方案中,一个或多个碳碳三键位于中间 (如在2-丁炔基中) 或在端部 (如在1-丁炔基中)。 C_{2-4} 炔基的实例包括乙炔基 (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} 炔基的实例包括前述 C_{2-4} 炔基以及戊炔基 (C_5)、己炔基 (C_6) 等。炔基的其它实例包括庚炔基 (C_7)、辛炔基 (C_8) 等。除非另有规定,炔基的每一情况是独立地经取代或未经取代的,即,未经取代的 (“未取代炔基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代炔基”)。在某些实施方案中,炔基是未取代的 C_{2-10} 炔基。在某些实施方案中,炔基是取代的 C_{2-10} 炔基。

[0043] “碳环基”或“碳环”是指非芳族环状烃基的基团,其具有3-10个环碳原子的 (“ C_{3-10} 碳环”) 且在所述非芳族环体系中无杂原子。在一些实施方案中,碳环基具有3至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至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3至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5至10个环碳原子 (“ C_{5-10} 碳环基”)。示例性 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 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)、双环[2.2.1]庚烷基 (C_7)、双环[2.2.2]辛烷基 (C_8) 等。示例性 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-茛基 (C_9)、十氢萘基 (C_{10})、螺[4.5]癸基 (C_{10}) 等。如前述实例所示,在某些实施方案中,碳环基要么是单环 (“单环碳环基”), 要么包含稠合、桥接或螺环体系,例如双环体系 (“双环碳环基”), 并且是饱和的或者是部分不饱和的。“碳环基”还包括环体系,其中如上定义的碳环与一个或多个芳基或杂芳基稠合,其中连接点在碳环上,并且在这种情况下,碳的数目继续表示碳环体系中的碳的数目。除非另有规定,碳环基的每一情况是独立地经取代或未经取代的,即,未经取代的 (“未取代碳环基”) 或被一个或多个取代基取代 (“取代碳环基”)。在某些实施方案中,碳环基是未取代的 C_{3-10} 碳环基。在某些实施方案中,碳环基是取代的 C_{3-10} 碳环基。

[0044] 在一些实施方案中,“碳环基”是具有3至10个环碳原子的单环饱和碳环基 (“ 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} 环烷基的情况包括环戊基 (C_5) 和环己基 (C_6)。 C_{3-6} 环烷基的实例包括前述 C_{5-6} 环烷基以及环丙基 (C_3)、环丁基 (C_4) 等。 C_{3-8} 环烷基的实例包括前述 C_{3-6} 环烷基以及环庚基 (C_7)、环辛基 (C_8) 等。除非另有规定,环烷基的每一情况是独立未经取代的 (“未取代环烷基”) 或

被一个或多个取代基取代(“取代环烷基”)。在某些实施方案中,环烷基是未取代的 C_{3-10} 环烷基。在某些实施方案中,环烷基是取代的 C_{3-10} 环烷基。

[0045] “杂环基”或“杂环”是指具有环碳原子和1-4个环杂原子的3-10元非芳族环体系的基团,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“3-10元杂环基”)。在一些实施方案中,在含有一个或多个氮原子的杂环基中,连接点可以是碳原子或氮原子,只要价态允许。在一些实施方案中,杂环基是单环(“单环碳环基”)或是稠合、桥接或螺环体系,例如双环体系(“双环杂环基”),且是饱和的或者是部分不饱和的。杂环基双环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂环基”还包括其中如上定义的杂环与一个或多个碳环基稠合的环体系,其中连接点在碳环基或杂环上,或其中如上定义的杂环与一个或多个芳基或杂芳基稠合的环体系,其中连接点在杂环上,并且在这种情况下,环成员的数目继续表示杂环环体系中环成员的数目。除非另有规定,杂环基的每一情况是独立地经取代或未经取代的,即,未经取代的(“未取代杂环基”)或被一个或多个取代基取代(“取代杂环基”)。在某些实施方案中,杂环基是未取代的3-10元杂环基。在某些实施方案中,杂环基是取代的3-10元杂环基。

[0046] 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元非芳族环体系,其中每个杂原子独立地选自氮、氧、硫、硼、磷和硅(“5-10元杂环基”)。在一些实施方案中,杂环基是具有环碳原子和1-4个环杂原子的5-8元非芳族环体系,其中每个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元非芳族环体系,其中每个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,5-6元杂环基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中,5-6元杂环基具有一个选自氮、氧和硫的环杂原子。

[0047] 示例性的含有一个杂原子的3元杂环基包括但不限于氮杂环丙基、氧杂环丙基、硫杂环丙基。示例性的含有一个杂原子的4元杂环基包括但不限于氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫杂环丁基。示例性的含有一个杂原子的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。示例性的含有两个杂原子的5元杂环基包括但不限于二氧杂环戊基、氧硫杂环戊基、二硫杂环戊基和氧氮杂环戊-2-酮。示例性的含有三个杂原子的5元杂环基包括但不限于三氮杂环戊基、氧二氮杂环戊烯基、硫二氮杂环戊烯基。示例性的含有一个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、二氢吡啶基、硫杂环己基。示例性的含有两个杂原子的6元杂环基包括但不限于哌嗪基、吗啉基、二硫杂环己基和二氧杂环己基。示例性的含有两个杂原子的6元杂环基包括但不限于三嗪基。示例性的含有一个杂原子的7元杂环基包括但不限于氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基。示例性的含有一个杂原子的8元杂环基包括但不限于氮杂环辛基、氧杂环辛基、硫杂环辛基。与 C_6 芳环稠合的示例性5元杂环基(本文也称为5,6-双环杂环)包括但不限于吡啶基、异吡啶基、二氢苯并呋喃基、二氢苯并噻吩基、苯并噁唑啉酮基等。与芳环稠合的示例性6元杂环基(本文也称为6,6-双环杂环)包括但不限于四氢喹啉基、四氢异喹啉基等。

[0048] “芳基”是指单环或多环(例如,双环或三环) $4n+2$ 芳环体系(例如,具有在环状阵列中共享的6、10或14个 π 电子),其具有提供在芳环体系中的6-14个环碳原子和零个杂原子

（“C₆₋₁₄芳基”）。在一些实施方案中，芳基具有六个环碳原子（“C₆芳基”；例如苯基）。在一些实施方案中，芳基具有十个环碳原子（“C₁₀芳基”；例如萘基，如1-萘基和2-萘基）。在一些实施方案中，芳基具有十四个环碳原子（“C₁₄芳基”；例如蒽基）。“芳基”还包括其中如上定义的芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系，其中所述基团或连接点在芳环上，并且在这种情况下，碳原子的数目继续表示芳环体系中的碳原子的数目。除非另有规定，芳基的每一情况是独立地经取代或未经取代的，即，未经取代的（“未取代芳基”）或被一个或多个取代基取代（“取代芳基”）。在某些实施方案中，芳基是未取代的C₆₋₁₄芳基。在某些实施方案中，芳基是取代的C₆₋₁₄芳基。“Ph”是指未取代的苯基。

[0049] “芳烷基”是指被取代或未取代的芳基取代的取代或未取代的烷基。在某些实施方案中，芳烷基是取代或未取代的苄基。在某些实施方案中，芳烷基是苄基。在某些实施方案中，芳烷基是取代或未取代的苯乙基。在某些实施方案中，芳烷基是苯乙基。

[0050] “杂芳基”是指5-10元单环或双环4n+2芳环体系的基团（例如，具有在环状阵列中共享的6个或10个π电子），其具有在芳环体系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子，其中每个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，在含有一个或多个氮原子的杂芳基中，连接点是碳原子或氮原子，只要价态允许。杂芳基双环体系可包括在一个或两个环中的一个或多个杂原子。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个碳环基或杂环基稠合的环体系，其中所述连接点在杂芳基上，并且在这种情况下，环原子的数目继续表示杂芳环体系中的环原子的数目。“杂芳基”还包括其中如上定义的杂芳基环与一个或多个芳基稠合的环体系，其中所述连接点在芳基或杂芳基上，并且在这种情况下，环原子的数目指在该稠合的（芳基/杂芳基）环体系中的环原子的数目。在一些实施方案中，其中一个环不含杂原子的双环杂芳基（例如，吡啶基、喹啉基、咪唑基等）的连接点在任一环上，即或者在携带杂原子的环（例如，2-吡啶基）上或在不含杂原子的环（例如，5-吡啶基）上。

[0051] 在一些实施方案中，杂芳基是5-10元芳族环体系，其具有在所述芳族环体系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子，其中每个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元芳族环体系，其具有在所述芳族环体系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子，其中每个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元芳族环体系，其具有在所述芳族环体系中提供的环碳原子和1-4个环杂原子，其中每个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，5-6元杂芳基具有1-3个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1-2个选自氮、氧和硫的环杂原子。在一些实施方案中，5-6元杂芳基具有1个选自氮、氧和硫的环杂原子。除非另有规定，杂芳基的每一情况是独立地经取代或未经取代的，即，未经取代的（“未取代杂芳基”）或被一个或多个取代基取代（“取代杂芳基”）。在某些实施方案中，杂芳基是未取代的5-14元杂芳基。在某些实施方案中，杂芳基是取代的5-14元杂芳基。

[0052] 示例性的含有一个杂原子的5元杂芳基包括但不限于吡咯基、咪唑基和噻吩基。示例性的含有两个杂原子的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。示例性的含有三个杂原子的5元杂芳基包括但不限于三唑基、噁二唑基、噻二唑基。示例性的含有四个杂原子的5元杂芳基包括但不限于四唑基。示例性的含有一个杂原子的6元杂芳基包括但不限于吡啶基。示例性的含有两个杂原子的6元杂芳基包括但不限

于吡嗪基、嘧啶基和吡嗪基。示例性的含有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。示例性的含有一个杂原子的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、硫杂环庚三烯基。示例性的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、苯并噁吩基、异苯并噁吩基、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、苯并恶二唑基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、苯并噻二唑基、吡啶嗪基和嘌呤基。示例性的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。

[0053] “杂芳烷基”是烷基和杂芳基的子集,且是指被取代或未取代的杂芳基取代的取代或未取代的烷基。

[0054] “不饱和”或“部分不饱和”是指包含至少一个双键或三键的基团。“部分不饱和”环体系进一步旨在包括具有多个不饱和位点的环,但不旨在包括芳族基团(例如,芳基或杂芳基)。同样,“饱和”是指不含双键或三键的基团,即,包含全部单键。

[0055] 作为二价连接基团的烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基进一步使用前缀“亚”表示,例如,亚烷基、亚烯基、亚炔基、亚碳环基、亚杂环基、亚芳基和亚杂芳基。

[0056] 除非另有明确规定,本文所述的原子、部分或基团可以是未取代的或取代的,只要价态允许。

[0057] 基团是经取代或未经取代的,除非另有明确规定。术语“取代或未经取代的”是指经取代或未经取代的。在某些实施方案中,烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基是经取代或未经取代的(例如,“取代”或“未取代”烷基、“取代”或“未取代”烯基、“取代”或“未取代”炔基、“取代”或“未取代”碳环基、“取代”或“未取代”杂环基、“取代”或“未取代”芳基,或“取代”或“未取代”杂芳基)。一般而言,术语“取代的”,无论前面是否有术语“任选地”,都是指基团(例如,碳或氮原子)上存在的至少一个氢被允许的取代基取代,例如取代后产生稳定化合物的取代基,所述化合物例如不自发进行转化(例如进行重排、环化、消去或其它反应)的化合物。除非另有说明,“取代”基团在该基团的一个或多个可取代位置上具有取代基,并且当任何指定结构中的一个以上位置被取代时,取代基在每个位置上可以是相同或是不同的。术语“取代的”预期包括用有机化合物的所有允许的取代基、本文描述的导致形成稳定化合物的任何取代基取代。本公开考虑了任何和所有这样的组合,以获得稳定的化合物。为了本公开的目的,诸如氮的杂原子可以具有氢取代基和/或满足杂原子的化合价并导致稳定部分形成的本文所述的任何合适的取代基。在某些实施方案中,取代基是碳原子取代基。在某些实施方案中,取代基是氮原子取代基。在某些实施方案中,取代基是氧原子取代基。在某些实施方案中,取代基是硫原子取代基。

[0058] 示例性碳原子取代基包括卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)₂R^{aa}、-OP(=O)₂R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)

$(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-OP(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 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,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;或一个碳原子上的两个偕氢被基团 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 或 $=NOR^{cc}$ 取代;

[0059] R^{aa} 的每个情况独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 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,或两个 R^{aa} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0060] R^{bb} 的每个情况独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基,或两个 R^{bb} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0061] R^{cc} 的每个情况独立地选自 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 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,或两个 R^{cc} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代;

[0062] R^{dd} 的每个情况独立地选自卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)_2R^{ee}$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基和5-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{sg} 基团取代,或两个偕 R^{dd} 取代基连接形成 $=O$ 或 $=S$;

[0063] R^{ee} 的每个情况独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基和3-10元杂芳基,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{sg} 基团取代;

[0064] R^{ff} 的每个情况独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-10元杂环基、 C_{6-10} 芳基、5-10元杂芳基,或两个 R^{ff} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环,其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{sg} 基团取代;以及

[0065] R^{sg} 的每个情况独立地为卤素、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ 烷基、 $-ON(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)_3^+X^-$ 、 $-NH(C_{1-6}烷基)_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_{1-6}烷基)^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_{1-6}烷基)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(OH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_{1-6}烷基$ 、 $-SS(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-N(C_{1-6}烷基)C(=O)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHCO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(=NH)OC_{1-6}烷基$ 、 $-C(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NHSO_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-SO_2NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SO_2OC_{1-6}烷基$ 、 $-OSO_2C_{1-6}烷基$ 、 $-SOC_{1-6}烷基$ 、 $-Si(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-OSi(C_{1-6}烷基)_3$ 、 $-C(=S)N(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-C(=S)NH(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_{1-6}烷基)$ 、 $-C(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-SC(=S)SC_{1-6}烷基$ 、 $-P(=O)_2(C_{1-6}烷基)$ 、 $-P(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(C_{1-6}烷基)_2$ 、 $-OP(=O)(OC_{1-6}烷基)_2$ 、 $C_{1-6}烷基$ 、 C_{1-6} 全卤代烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、 C_{6-10} 芳基、3-10元杂环基或5-10元杂芳基；或两个偕 R^{sg} 取代基连接形成 $=O$ 或 $=S$ ；其中 X^- 是抗衡离子。

[0066] “抗衡离子”或“阴离子抗衡离子”是与阳离子季氨基相连的带负电基团，以保持电中性。示例性的抗衡离子包括卤离子（例如， F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- ）、 NO_3^- 、 ClO_4^- 、 OH^- 、 $H_2PO_4^-$ 、 HSO_4^- 、磺酸根离子（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、乙烷-1-磺酸-2-磺酸根等）和羧酸根离子（例如，乙酸根（醋酸根）、丙酸根、苯甲酸根、甘油酸根、乳酸根、酒石酸根、乙醇酸根等）。

[0067] “卤”或“卤素”是指氟（氟代， $-F$ ）、氯（氯代， $-Cl$ ）、溴（溴代， $-Br$ ）或碘（碘代， $-I$ ）。

[0068] “酰基”是指选自以下的部分： $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CHO$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 或 $-C(=S)SR^{aa}$ ，其中 R^{aa} 和 R^{bb} 如本文所定义。

[0069] 氮原子可以是取代或未取代的，只要价态允许，并且包括伯、仲、叔和季氮原子。在一些实施方案中，每个氮原子独立地选自氢、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(NR^{cc})_2$ 、 C_{1-10} 烷基、 C_{1-10} 全卤代烷基、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基、和5-14元杂芳基，或两个 R^{cc} 基团连接形成3-14元杂环基或5-14元杂芳基环，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代，且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如上文所定义。

[0070] 在某些实施方案中，存在于氮原子上的取代基是氮保护基团（也称为氨基保护基团）。在一些实施方案中，每个氮保护基团独立地选自 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 C_{1-10} 烷基（例如，芳烷基、杂芳烷基）、 C_{2-10} 烯基、 C_{2-10} 炔基、 C_{3-10} 碳环基、3-14元杂环基、 C_{6-14} 芳基和5-14元杂芳基，其中每个烷基、烯基、炔基、碳环基、杂环基、芳烷基、芳基和杂芳基独立地被0、1、2、3、4或5个 R^{dd} 基团取代，且其中 R^{aa} 、 R^{bb} 、 R^{cc} 和 R^{dd} 如本文中所定义。氮保护基团在本领域中是

公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis,T.W.Greene and P.G.M.Wuts,3rd edition,John Wiley&Sons,1999中详细描述的那些,其通过引用方式并入本文中。

[0071] 例如,在一些实施方案中,至少一个氮保护基团为酰胺基团(例如-C(=O)R^{aa}),其独立地选自甲酰胺、乙酰胺、氯乙酰胺、三氯乙酰胺、三氟乙酰胺、苯乙酰胺、3-苯基丙酰胺、吡啶酰胺、3-吡啶甲酰胺、N-苯甲酰基苯丙氨酰衍生物、苯甲酰胺、对苯基苯甲酰胺、邻硝基苯乙酰胺、邻硝基苯氧乙酰胺、乙酰基乙酰胺、(N'-二硫代苄氧基酰氨基)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-(邻苯基偶氮苯氧基)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-乙酰基甲硫氨酸衍生物、邻硝基苯甲酰胺和邻(苯甲酰氧基甲基)苯甲酰胺。

[0072] 在一些实施方案中,至少一个氮保护基团为氨基甲酸酯基团(例如,-C(=O)OR^{aa}),其独立地选自氨基甲酸甲酯、氨基甲酸乙酯、氨基甲酸9-苄基甲酯(Fmoc)、氨基甲酸-9-(2-磺基)苄基甲酯、氨基甲酸-9-(2,7-二溴)苄基甲酯、2,7-二-叔丁基-[9-(10,10-二氧代-10,10,10,10-四氢硫氧杂蒽基)]甲醇氨基甲酸酯(DBD-Tmoc)、氨基甲酸4-甲氧基苯甲酰甲酯(Phenoc)、氨基甲酸-2,2,2-三氯乙酯(Troc)、氨基甲酸-2-三甲基甲硅烷基乙酯(Teoc)、氨基甲酸2-苯基乙酯(hZ)、氨基甲酸1-(1-金刚烷基)-1-甲基乙酯(Adpoc)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2-卤代乙酯、氨基甲酸-1,1-二甲基-2,2-二溴乙酯(DB-t-BOC)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2,2,2-三氯乙酯(TCBOC)、氨基甲酸-1-甲基-1-(4-联苯基)乙酯(Bpoc)、氨基甲酸-1-(3,5-二-叔丁基苯基)-1-甲基乙酯(t-Bumeoc)、氨基甲酸-2-(2'-和4'-吡啶基)乙酯(Pyoc)、氨基甲酸-2-(N,N-二环己基甲酰胺基)乙酯、氨基甲酸叔丁酯(BOC或Boc)、氨基甲酸-1-金刚烷酯(Adoc)、氨基甲酸乙烯酯(Voc)、氨基甲酸烯丙酯(Alloc)、氨基甲酸-1-异丙基烯丙酯(Ipaoc)、氨基甲酸肉桂酯(Coc)、氨基甲酸-4-硝基肉桂酯(Noc)、氨基甲酸8-喹啉酯、哌啶基氨基甲酸-N-羟基哌啶酯、氨基甲酸烷基二硫代酯、氨基甲酸苄酯(Cbz)、氨基甲酸对甲氧基苄酯(Moz)、氨基甲酸对硝基苄酯、氨基甲酸对溴苄酯、氨基甲酸对氯苄酯、氨基甲酸-2,4-二氯苄酯、氨基甲酸-4-甲亚磺酰基苄酯(Msz)、氨基甲酸-9-苄基甲酯、氨基甲酸二苯基甲酯、氨基甲酸2-甲硫基乙酯、氨基甲酸-2-甲磺酰基乙酯、氨基甲酸-2-(对甲苯磺酰基)乙酯、氨基甲酸[2-(1,3-二硫基)]甲酯(Dmoc)、氨基甲酸4-甲基噻吩酯(Mtpc)、氨基甲酸-2,4-二甲基噻吩酯(Bmpc)、氨基甲酸-2-膦基乙酯(Peoc)、氨基甲酸-2-三苯基膦基异丙酯(Ppoc)、氨基甲酸-1,1-二甲基-2-氰基乙酯、氨基甲酸间氯-对酰氧基苄酯、氨基甲酸对(二羟基硼基)苄酯、氨基甲酸-5-苯并异噁唑基甲酯、氨基甲酸-2-(三氟甲基)-6-色酮基甲酯(Tcroc)、氨基甲酸间硝基苄酯、氨基甲酸-3,5-二甲氧基苄酯、氨基酸邻硝基苄酯、氨基甲酸-3,4-二甲氧基-6-硝基苄酯、氨基甲酸苯基(邻硝基苯基)甲酯、氨基甲酸叔戊酯、硫代氨基甲酸-S-苄酯、氨基甲酸对氰基苄酯、氨基甲酸环丁酯、氨基甲酸环己酯、氨基甲酸环戊酯、氨基甲酸环丙基甲酯、氨基甲酸对癸氧基苄酯、氨基甲酸-2,2-二甲氧基酰基乙烯酯、氨基甲酸邻(N,N-二甲基甲酰胺基)苄酯、氨基甲酸-1,1-二甲基-3-(N,N-二甲基甲酰胺基)丙酯、氨基甲酸-1,1-二甲基丙炔酯、氨基甲酸-二(2-吡啶基)甲酯、氨基甲酸-2-咪喃基甲酯、氨基甲酸-2-碘乙酯、氨基甲酸异硼炔酯、氨基甲酸异丁酯、氨基甲酸异烟酰酯、氨基甲酸-p-(p'-甲氧基苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸1-甲基环丁酯、氨基甲酸1-甲基环己酯、氨基甲酸-1-甲基-1-环丙基甲酯、氨基甲酸-1-甲基-1-(3,5-二甲氧基苯基)乙酯、氨基甲酸-1-甲

基-1-(对苯基偶氮苯基)乙酯、氨基甲酸-1-甲基-1-苯基乙酯、氨基甲酸-1-甲基-1-(4-吡啶基)乙酯、氨基甲酸苯酯、氨基甲酸对(苯基偶氮)苄酯、氨基甲酸-2,4,6-三-叔丁基苯酯、氨基甲酸-4-(三甲基铵)苄酯和氨基甲酸2,4,6-三甲基苄酯。

[0073] 在一些实施方案中,至少一个氮保护基团为磺酰胺基团(例如, $-S(=O)_2R^{aa}$),其独立地选自对甲苯磺酰胺(Ts)、苯磺酰胺、2,3,6-三甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mtr)、2,4,6-三甲氧基苯磺酰胺(Mtb)、2,6-二甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Pme)、2,3,5,6-四甲基-4-甲氧基苯磺酰胺(Mte)、4-甲氧基苯磺酰胺(Mbs)、2,4,6-三甲基苯磺酰胺(Mts)、2,6-二甲氧基-4-甲基苯磺酰胺(iMds)、2,2,5,7,8-五甲基色满-6-磺酰胺(Pmc)、甲烷磺酰胺(Ms)、 β -三甲基甲硅烷基乙烷磺酰胺(SES)、9-葱磺酰胺、4-(4,8-二甲氧基萘甲基)苯磺酰胺(DNMBs)、苄基磺酰胺、三氟甲基磺酰胺和苯甲酰甲基磺酰胺。

[0074] 在一些实施方案中,至少一个氮保护基团独立地选自吩噻嗪基-(10)-酰基衍生物、 N' -对甲苯磺酰基氨基酰基衍生物、 N' -苄氨基硫代酰基衍生物、 N -苄甲酰基苯丙氨酰基衍生物、 N -乙酰甲硫氨酸衍生物、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 -甲胺、 N -烯丙胺、 N -[2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基]甲胺(SEM)、 N -3-乙酰氧基丙胺、 N -(1-异丙基-4-硝基-2-氧代-3-吡咯啉-3-基)胺、季铵盐、 N -苄胺、 N -二(4-甲氧基苯基)甲胺、 N -5-二苯并环庚基胺、 N -三苯基甲胺(Tr)、 N -[(4-甲氧基苯基)二苯基甲基]胺(MMTr)、 N -9-苄基苄胺(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-甲基吡啶氨基 N' -氧化物、 N -1,1-二甲基硫代亚甲基胺、 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]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 -亚水杨胺、 N -5-氯亚水杨胺、 N -(5-氯-2-羟基苯基)苯基亚甲基胺、 N -亚环己胺、 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/钨)酰基]胺、 N -铜螯合物、 N -锌螯合物、 N -硝基胺、 N -亚硝基胺、 N -氧化胺、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、苄次磺酰胺、邻硝基苄次磺酰胺(Nps)、2,4-二硝基苄次磺酰胺、五氯苄次磺酰胺、2-硝基-4-甲氧基苄次磺酰胺、三苯基甲基次磺酰胺和3-硝基吡啶次磺酰胺(Npys)。

[0075] 在一些实施方案中,每个氧原子取代基独立地选自 $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3$ 、 $-P(=O)_2R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$ 和 $-P(=O)(NR^{bb})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义。在某些实施方案中,氧原子上存在的氧原子取代基是氧保护基团(也称为羟基保护基团)。氧保护基团在本领域中是公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley & Sons, 1999中详细描述的那些,其通过引用方式并入本文中。在一些实施方案中,至少一个氧保护基团独立地选自甲基、叔丁基氧羰基(BOC或Boc)、甲氧基甲基(MOM)、甲硫基甲基(MTM)、叔丁基硫甲基、(苄基二甲基甲硅烷基)甲氧基甲基(SMOM)、苄氧基甲基(BOM)、对甲氧基苄氧基甲基(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-戊烯氧基甲基(POM)、硅氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基(MEM)、2,2,2-三氯乙氧基甲基、双(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-溴四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、1-甲氧基环己基、4-甲氧基四氢吡喃基(MTHP)、4-甲氧基四氢硫代吡喃基、4-甲氧基四氢硫代吡喃基S,S-二氧化物、1-[(2-氯-4-甲基)苯基]-4-甲氧基哌啶-4-基(CTMP)、1,4-二恶烷-2-基、四氢呋喃基、四氢硫代呋喃基、2,3,3a,4,5,6,7,7a-八氢-7,8,8-三甲基-4,7-桥亚甲基苯并呋喃-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-苄氧基乙基、1-甲基-1-苄氧基-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-甲基吡啶、4-甲基吡啶、3-甲基-2-甲基吡啶N-氧化物、二苯基甲基、p,p'-二硝基苯甲基、5-二苯并环庚基、三苯甲基、 α -萘基二苯基甲基、对甲氧基苯基二苯基甲基、二(对甲氧基苯基)苯基甲基、三(对甲氧基苯基)甲基、4-(4'-溴代苯甲酰甲基氧基苯基)二苯基甲基、4,4',4''-三(4,5-二氯邻苯二甲酰亚胺基苯基)甲基、4,4',4''-三(乙酰丙酰基氧基苯基)甲基、4,4',4''-三(苯甲酰氧基苯基)甲基、3-(咪唑-1-基)双(4',4''-二甲氧基苯基)甲基、1,1-双(4-甲氧基苯基)-1'-吡喃基甲基、9-蒎基、9-(9-苯基)氧杂蒎基、9-(9-苯基-10-氧代)蒎基、1,3-苯并二硫呋喃-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)、二甲基叔己基甲硅烷基、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDMS)、叔丁基二苯基甲硅烷基(TBDPS)、三苄基甲硅烷基、三-对二甲苯基甲硅烷基、三苯基甲硅烷基、二苯基甲基甲硅烷基(DPMS)、叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基(TBMPS)、甲酸酯、苯甲酰甲酸酯、乙酸酯、氯乙酸酯、二氯乙酸酯、三氯乙酸酯、三氟乙酸酯、甲氧乙酸酯、三苯基甲氧乙酸酯、苯氧乙酸酯、对氯苯氧乙酸酯、3-苯基丙酸酯、4-氧代戊酸酯(乙酰丙酸酯)、4,4-(亚乙基二硫代)戊酸酯(乙酰丙酰基二硫乙缩醛)、新戊酸酯、金刚酸酯、巴豆酸酯、4-甲氧基巴豆酸酯、苯甲酸酯、对苯基苯甲酸酯、2,4,6-三甲基苯甲酸酯、碳酸烷甲酯、碳酸-9-苄基甲酯(Fmoc)、碳酸烷乙酯、碳酸烷-2,2,2-三氯乙酯(Troc)、碳酸-2-(三甲基甲硅烷基)乙酯(TMSEC)、碳酸-2-(苯基磺酰基)乙酯(Psec)、碳酸-2-(三苯基膦基)乙酯(Peoc)、碳酸烷异丁酯、碳酸烷乙烯酯、碳酸烷烯丙基酯、烷基对硝基苯基碳酸酯、碳酸烷苄酯、烷基对甲氧基苄基碳酸酯、烷基3,4-二甲氧基苄基碳酸酯、烷基邻硝基苄基碳酸酯、烷基对硝基苄基碳酸酯、烷基S-苄基硫代碳酸酯、4-乙氧基-1-萘基碳酸酯、二硫代碳酸甲酯、2-碘苯甲酸酯、4-叠氮丁酸酯、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-(甲基硫代甲氧基)乙基、4-(甲基硫代甲氧基)丁酸酯、2-(甲基硫代甲氧基甲基)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-双(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(alkyl N,N,N',N'-tetramethylphosphorodiamidate)、烷基N-苯基氨基甲酸酯、硼酸酯、二甲基膦硫基(dimethylphosphinothioyl)、烷基2,4-二硝基苯次磺酸酯、硫酸酯、甲磺酸酯、苄基磺酸酯和甲苯磺酸酯(Ts)。

[0076] 在一些实施方案中,至少一个硫原子取代基选自 $-R^{aa}$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、-

$\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{OR}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{\text{aa}})_3$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(\text{R}^{\text{cc}})_3$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{R}^{\text{aa}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 和 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{\text{bb}})_2$,其中 R^{aa} 、 R^{bb} 和 R^{cc} 如本文中所定义。在某些实施方案中,存在于硫原子上的硫原子取代基是硫保护基团(也称为硫醇保护基团)。硫保护基团在本领域中是公知的,并且包括在Protecting Groups in Organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, 3rd edition, John Wiley&Sons, 1999中详细描述的那些,其通过引用方式并入本文中。在某些实施方案中,硫保护基团是乙酰胺甲基、t-Bu、3-硝基-2-吡啶亚磺酰基、2-吡啶-亚磺酰基或三苯甲基。

[0077] 术语“离去基团”在合成有机化学中被赋予其通常的含义,是指能够被亲核试剂置换的原子或基团。在一些实施方案中,至少一个离去基团独立地选自卤素(例如F、Cl、Br或I(碘))、烷氧基羰氧基、芳氧基羰氧基、烷磺酰氧基、芳炔磺酰氧基、烷基-羰氧基(例如乙酰氧基)、芳基羰氧基、芳氧基、甲氧基、N,O-二甲基羟氨基、pivalyl和卤代甲酸酯。在一些实施方案中,至少一个离去基团独立地选自磺酸酯,例如甲苯磺酸酯(-OTs)、甲磺酸酯(-OMs)、对溴苯磺酰氧基(对溴苯磺酸酯,-OBs)、 $-\text{OS}(=\text{O})_2(\text{CF}_3\text{CF}_3)$ (全氟丁基磺酸酯,-ONf)或三氟甲磺酸酯(-OTf)。在一些实施方案中,至少一个离去基团独立地选自对溴苯磺酸酯,如对溴苯磺酰氧基。在一些实施方案中,至少一个离去基团独立地选自硝基苯磺酸酯,如2-硝基苯磺酰氧基。在一些实施方案中,至少一个离去基团独立地选自氧化膦(例如,在Mitsunobu反应期间形成)或内部离去基团,如环氧化物或环硫酸酯。在一些实施方案中,至少一个离去基团独立地选自水、氨、醇、醚部分、硫醚部分、卤化锌、镁部分、重氮盐和铜部分。

[0078] 术语“药学上可接受的盐”是指在健全的医疗判断范围内,适合于与人和低等动物的组织接触使用而无不当毒性、刺激性、过敏反应等,并且与合理的效益/风险相匹配的那些盐。药学上可接受的盐在本领域中是公知的。例如, Berge et al. describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中详细描述了药学上可接受的盐,其通过引用方式并入本文中。本文所述化合物的药学上可接受的盐包括衍生自合适的无机酸和有机酸和碱的盐。药学上可接受的无毒酸加成盐的实例是与无机酸(如盐酸、氢溴酸、磷酸、硫酸和高氯酸)或与有机酸(如乙酸、草酸、马来酸、酒石酸、柠檬酸、琥珀酸或丙二酸)形成的氨基的盐,或通过使用本领域已知的其它方法(如离子交换)形成的氨基的盐。其它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、环戊烷丙酸盐、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、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基并酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、三甲基乙酸盐、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。衍生自适合的碱的盐包括碱金属、碱土金属、铵和 $\text{N}^+(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_4$ 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。其它药学上可接受的盐包括(适合时)使用抗衡离子形成的无毒的铵、季铵和胺阳离子,如卤化物、氢氧化物、羧酸盐、硫酸盐、磷酸盐、硝酸盐、低级烷基磺酸盐和芳基磺酸盐。

[0079] 术语“溶剂化物”是指通常通过溶剂分解反应与溶剂结合的化合物形式。这种物理结合可能包括氢键。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以制备为如晶体形式，且可以溶剂化。合适的溶剂化物包括药学上可接受的溶剂化物，且还包括化学计量的溶剂化物和化学计量的溶剂化物。在某些情况下，例如，当一个或多个溶剂分子掺入结晶固体的晶格中时，溶剂化物能够分离。“溶剂化物”包括溶液相和可分离溶剂化物两者。代表性的溶剂化物包括水合物、乙醇化物和甲醇化物。

[0080] 术语“水合物”是指与水结合的化合物。通常，化合物的水合物中所含的水分子的数目与水合物中化合物分子的数目成定比。因此，化合物的水合物可以例如由化学式 $R \cdot x H_2O$ 表示，其中R为化合物，x为大于0的数。给定化合物可形成一种以上类型的水合物，例如，一水合物(x是1)，低级水合物(x是大于0小于1的数字，例如半水合物($R \cdot 0.5H_2O$))和多水合物(x是大于1的数，例如二水合物($R \cdot 2H_2O$)和六水合物($R \cdot 6H_2O$))。

[0081] 术语“互变异构体”或“互变异构的”是指由氢原子的至少一次形式迁移和至少一次价态变化(例如，单键到双键，三键到单键，或反之亦然)得到的两种或更多种可互換化合物。互变异构体的确切比例取决于几个因素，包括温度、溶剂和pH值。互变异构化(即，提供互变异构对的反应)可以用酸或碱催化。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-亚胺和一种烯胺-另一种烯胺的互变异构化。

[0082] 还应理解的是，具有相同分子式但其原子的成键性质或顺序或其原子在空间上的排列不同的化合物称为“异构体”。在空间中原子排列不同的异构体称为“立体异构体”。

[0083] 彼此不互为镜像的立体异构体称为“非对映体”，而彼此镜像不可重叠的立体异构体称为“对映体”。当一个化合物有一个不对称的中心时，例如，它与四个不同的基团连接时，可能存在一对对映体。对映体可以通过其不对称中心的绝对构型来表征，并通过Cahn和Prelog的R-和S-次序规则来描述，或者通过分子使偏振光平面旋转的方式来描述并命名为右旋或左旋(即，分别为(+)或(-)-异构体)。手性化合物可以作为单一对映体或其混合物存在。含有等比例对映体的混合物称为“外消旋混合物”。

[0084] 术语“多晶型物”是指化合物(或其盐、水合物或溶剂化物)在特定晶体堆积排列中的晶体形式。所有多晶型物都具有相同的元素组成。不同的晶体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、光学和电学性质、稳定性和溶解度。重结晶溶剂、结晶速率、储存温度和其它因素可能导致一种晶型占主导地位。化合物在不同的条件下通过结晶可以制备出各种多晶型物。

[0085] 术语“共晶体”是指由至少两种组分组成的晶体结构。在某些实施方案中，共晶体可包含本公开的化合物和一种或多种其它组分，包括原子、离子、分子或溶剂分子。在某些实施方案中，共晶体可包含本公开的化合物和与所述化合物相关的一种或多种组分，包括所述化合物的异构体、互变异构体、盐、溶剂化物、水合物、合成前体、合成衍生物、片段或杂质。

[0086] 术语“同位素标记的衍生物”或“同位素标记的”是指其中化合物(或盐、水合物或溶剂化物的相关离子或分子)中的一个或多个原子已被相同元素的同位素取代的化合物。对于分子中指定的元素或位置，相对于未标记的变体，在样品中该分子中所述元素的所有原子或在所述位置处的所有原子都将是同位素富集的或同位素以较高百分比存在。在某些实施方案中，富集的同位素将是稳定同位素。在某些实施方案中，富集的同位素将是不稳定

或放射性同位素(例如,放射性核素)。在某些实施方案中,富集的同位素可以通过测量技术来检测,所述测量技术包括核磁共振、质谱法、红外光谱法或测量放射性衰变的技术。同位素标记的衍生物可以是同位素标记的化合物。同位素的实例包括氘和¹³C。

[0087] 术语“前药”是指具有可裂解基团并通过溶剂分解或在生理条件下成为本文所述化合物的化合物,其具有体内药理学活性。这样的例子包括胆碱酯衍生物及类似物,N-烷基吗啉酯及类似物。本文所述化合物的其它衍生物在其酸和酸衍生物形式中都具有活性,但在酸敏感形式中通常提供溶解性、组织相容性或在哺乳动物有机体中延迟释放的优势(参见, Bundgard, H., Design of Prodrugs, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985)。前药包括本领域从业者熟知的酸衍生物,例如,由母体酸与合适的醇反应制备的酯,或由母体酸化合物与取代或未取代的胺反应制备的酰胺,或酸酐,或混合酸酐。由本文所述化合物上带的酸性基团衍生的简单脂族或芳香族酯、酰胺和酸酐是特定的前药。在某些情况下,希望制备双酯型前药,例如(酰氧基)烷基酯或((烷氧羰基)氧基)烷基酯。本文所述化合物的C₁-C₈烷基、C₂-C₈烯基、C₂-C₈炔基、芳基、C₆-C₁₂取代芳基和C₇-C₁₂芳基烷基酯是优选的。

[0088] 术语“抑制”或“抑制剂”是指相对于媒介物,化合物在细胞中降低、减缓、停止或阻止特定生物过程(例如,细胞周期蛋白依赖性激酶的活性)的能力。

[0089] 当将化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒称为“选择性地”、“特异地”或“竞争性”结合第一蛋白质或第一染色质时,与不同于所述第一蛋白质和所述第一染色质的第二蛋白质或第二染色质结合相比,所述化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒以更高的结合亲和力(例如,不低于约2倍、不低于约5倍、不低于约10倍、不低于约30倍、不低于约100倍、不低于约1000倍、或不低于约10000倍)与第一蛋白质或第一染色质结合。当将化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒称为“选择性地”、“特异地”或“竞争性”调节(例如,增加或抑制)细胞周期蛋白依赖性激酶的活性时,与不同于所述细胞周期蛋白依赖性激酶的至少一种蛋白质的活性相比,所述化合物、药物组合物、方法、用途或试剂盒以更大的程度调节(例如,不低于约2倍、不低于约5倍、不低于约10倍、不低于约30倍、不低于约100倍、不低于约1000倍、或不低于约10000倍)所述细胞周期蛋白依赖性激酶的活性。

[0090] 术语“异常活性”是指偏离正常活性的活性,即反常活性。术语“增加的活性”是指高于正常活性的活性。

[0091] 术语“组合物”和“制剂”可互换使用。

[0092] 预期向其施用的“受试者”是指人(即,任何年龄组的男性或女性,例如,儿童受试者(例如,婴儿、儿童或青少年)或成人受试者(例如,青年、中年或老年))或非人动物。在某些实施方案中,非人动物是哺乳动物(例如,灵长类动物(例如食蟹猴或恒河猴),商业相关的哺乳动物(例如,牛、猪、马、绵羊、山羊、猫或狗)或鸟(例如,商业上相关的鸟类,如鸡、鸭、鹅或火鸡))。在某些实施方案中,非人类动物是鱼、爬行动物或两栖动物。非人动物可以是处于任何发育阶段的雄性或雌性。所述非人动物可以是转基因动物或基因工程动物。“患者”是指需要治疗疾病的人受试者。受试者也可能是植物。在某些实施方案中,所述植物是陆地植物。在某些实施方案中,所述植物是非维管陆地植物。在某些实施方案中,所述植物是维管陆地植物。在某些实施方案中,所述植物是种子植物。在某些实施方案中,所述植物是培育植物。在某些实施方案中,所述植物是双子叶植物。在某些实施方案中,所述植物是单子叶植物。在某些实施方案中,所述植物是显花植物。在一些实施方案中,植物是谷类植

物,例如,玉米、小麦、大米、燕麦、大麦、黑麦或小米。在一些实施方案中,所述植物是豆科植物,例如豆类植物,如大豆植株。在一些实施方案中,所述植物是树或灌木。

[0093] 术语“生物样品”是指包括组织样品(如组织切片和某一组织的穿刺活检)在内的任何样品;细胞样品(例如,细胞涂片(如巴氏涂片(Pap)或血涂片)或通过显微解剖获得的细胞样品);整个生物体的样品(如酵母菌或细菌的样品);或细胞级分、片段或细胞器(如通过裂解细胞并通过离心或其它方法分离其组分所获得)。生物样品的其它实例包括血液、血清、尿液、精液、粪便、脑脊液、间质液、粘液、眼泪、汗液、脓液、活检组织(例如,通过外科活检或穿刺活检获得)、乳头抽吸物、乳汁、阴道液、唾液、拭子(如口腔拭子)或含有衍生自另一生物样品的生物分子的任何材料。

[0094] 术语“施用”、“施用”或“给予”是指将本文所述化合物或其组合物植入、吸收、摄取、注射、吸入或以其它方式引入受试者体内或身上。

[0095] 术语“治疗”、“处理”和“救治”是指逆转、减轻、延缓发作或抑制本文所述疾病的进展。在一些实施方案中,可以在疾病的一个或多个体征或症状已经发展或已经观察到之后给予治疗。在其它实施方案中,可以在没有疾病的体征或症状的情况下给予治疗。例如,可以在症状出现之前对易感受试者进行治疗(例如,根据症状史和/或鉴于暴露于病原体)。也可以在症状消失后继续治疗,例如以延迟或防止复发。

[0096] 术语“病况”、“疾病”和“病症”可互换使用。

[0097] 本文所述化合物的“有效量”是指足以引起所需生物应答(即治疗该病症)的量。如本领域普通技术人员所理解的,本文所述化合物的有效量可以根据诸如所需的生物端点、化合物的药代动力学、所治疗的病症、施用方式以及受试者的年龄和健康等因素而变化。在某些实施方案中,有效量是治疗有效量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量。在某些实施方案中,有效量是本文所述化合物的单剂量的量。在某些实施方案中,有效量是本文所述化合物的多剂量形式的组合量。

[0098] 本文所述化合物的“治疗有效量”是足以在治疗病症中提供治疗益处或延迟或最小化与所述病症相关的一个或多个症状的量。化合物的治疗有效量是指单独或与其它治疗结合的治疗剂的量,所述其它治疗在治疗该病症时提供治疗益处。术语“治疗有效量”可以包括改善整体治疗、减少或避免症状、体征或病症的原因和/或增强另一种治疗剂的治疗功效的量。

[0099] 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防止其复发的量。化合物的预防有效量是指单独或与其它治疗结合的治疗剂的量,所述其它治疗在预防该病症时提供预防益处。术语“预防有效量”可以包括改善整体预防或增强另一种预防剂的预防功效的量。

[0100] “增殖性疾病”是指由于细胞增殖引起的异常生长或扩增而发生的疾病(Walker, Cambridge Dictionary of Biology; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 1990)。增殖性疾病可能与下述相关:1) 正常静止细胞的病理性增殖;2) 细胞从其正常位置病理性迁移(例如,赘生性细胞的转移);3) 蛋白水解酶如基质金属蛋白酶的病理表达(例如,胶原酶、明胶酶和弹性蛋白酶);或4) 增殖性视网膜病变和肿瘤转移中的病理性血管新生。示例性增殖性疾病包括癌症(即,“恶性赘生物”)、良性赘生物、与血管新生相关的疾病、炎症性疾病和自身免疫疾病。

[0101] 术语“血管新生(angiogenesis)”是指由先前存在的血管形成新血管的生理过程。血管新生不同于血管生成(vasculogenesis),血管生成是从中胚层细胞前体从头形成内皮细胞。胚胎发育过程中的第一批血管是通过血管生成形成,之后血管新生是正常或异常发育过程中血管生长的主要原因。血管新生是生长发育、创伤愈合和肉芽组织形成中的重要过程。然而,血管新生也是肿瘤从良性状态转变为恶性状态的一个基本步骤,从而导致要在癌症治疗中施用血管新生抑制剂。血管新生可通过血管新生蛋白如生长因子(例如VEGF)化学刺激。“病理性血管新生”是指相当于疾病和/或与疾病相关的异常(例如,过度或不足)的血管新生。

[0102] 术语“赘生物”和“肿瘤”在本文中可互换使用,并且指的是异常的组织块,其中块的生长超过正常组织的生长并且不像正常组织的生长那样协调。赘生物或肿瘤可能是“良性的”或“恶性的”,这取决于以下特征:细胞分化程度(包括形态和功能)、生长速度、局部侵犯和转移。“良性赘生物”通常分化良好,其特征在于生长速度比恶性赘生物慢,并且仍局限于原发部位。此外,良性赘生物不具有浸润、侵犯或转移到远处部位的能力。典型的良性赘生物包括脂肪瘤、软骨瘤、腺瘤、软垂疣、老年血管瘤、脂溢性角化病、雀斑和皮脂腺增生。在某些情况下,某些“良性”肿瘤后来可能会发展成恶性赘生物,这可能是由于肿瘤的赘生性细胞的亚群的额外遗传改变所致,这些肿瘤被称为“恶性前赘生物”。示例性的恶性前赘生物是畸胎瘤。相比之下,“恶性赘生物”通常分化不良(间变性),且其特征在于快速生长的同时伴随着周围组织的逐渐浸润、侵犯和破坏。此外,恶性赘生物通常具有向远处部位转移的能力。术语“转移”是指癌细胞从初始或原发肿瘤向另一器官或组织的扩散或迁移,并且通常可通过初始或原发肿瘤的组织类型而不是继发(转移的)肿瘤所在的器官或组织的组织类型的“继发肿瘤”或“继发细胞块”的存在而识别出。例如,已经迁移到骨的前列腺癌被称为转移性前列腺癌,且包括生长在骨组织中的癌性前列腺癌细胞。

[0103] 术语“癌症”是指以不受控地增殖的异常细胞发展为特征的一类疾病,且具有浸润和破坏正常身体组织的能力。参见,例如,Stedman's Medical Dictionary,第25版;Hensyl编辑;Williams&Wilkins:Philadelphia,1990。示例性的癌症包括血液系统恶性肿瘤。另外的示例性癌症包括听神经瘤;腺癌;肾上腺癌;肛门癌;血管肉瘤(例如,淋巴管肉瘤,淋巴管内皮肉瘤,血管肉瘤);阑尾癌;良性单克隆丙种球蛋白病;胆道癌(例如,胆管癌);膀胱癌;乳癌(例如,乳腺腺癌、乳腺乳头状癌、乳腺癌、乳腺髓样癌、三阴性乳腺癌(TNBC));脑癌(例如,脑膜瘤、胶质母细胞瘤、胶质瘤(例如,星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、髓母细胞瘤);支气管癌;类癌;子宫颈癌(例如,宫颈腺癌);绒毛膜癌;脊索瘤;颅咽管瘤;结直肠癌(例如,结肠癌、直肠癌、结直肠腺癌);结缔组织癌;上皮癌;室管膜瘤;内皮肉瘤(例如,Kaposi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,食管腺癌,Barrett腺癌);尤因肉瘤;眼癌(例如,眼内黑色素瘤,视网膜母细胞瘤);常见嗜伊红细胞增多症;胆囊癌;胃癌(例如,胃腺癌);胃肠间质瘤(GIST);生殖细胞癌;头颈癌(例如,头颈部鳞状细胞癌、口腔癌(例如,口腔鳞状细胞癌)、喉癌(例如,喉癌、咽癌、鼻咽癌、口咽癌));重链病(例如, α 链病、 γ 链病、 μ 链病);血管母细胞瘤;下咽癌;炎性肌纤维母细胞瘤;免疫细胞淀粉样变;肾癌(例如,肾母细胞瘤也称为Wilms肿瘤、肾细胞癌);肝癌(例如,肝细胞癌(HCC)、恶性肝癌);肺癌(例如,支气管肺癌、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);肌肉癌;骨髓

增生异常综合征 (MDS) ;间皮瘤;骨髓增生障碍 (MPD) (例如,真性红细胞增多症 (PV)、原发性血小板增多症 (ET)、特发性髓样化生 (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)、慢性中性粒细胞白血病 (CNL)、嗜酸性粒细胞增多综合征 (HES)) ;成神经细胞瘤;神经纤维瘤 (例如,神经纤维瘤病 (NF) 1型或2型,神经鞘瘤病 (schwannomatosis));神经内分泌癌 (例如,胃肠胰神经内分泌肿瘤 (GEP-NET)、类癌);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,胰腺癌、导管内乳头状黏液性肿瘤 (IPMN)、胰岛细胞肿瘤);阴茎癌 (例如,阴茎及阴囊Paget病);松果体瘤;原始神经外胚层肿瘤;浆细胞瘤;副肿瘤综合征;上皮内肿瘤;前列腺癌 (例如前列腺腺癌);直肠癌;横纹肌肉瘤;唾液腺癌;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、恶性周围神经鞘瘤 (MPNST)、软骨肉瘤、纤维肉瘤、黏液肉瘤);皮脂腺癌;小肠癌;汗腺癌;滑膜瘤;睾丸癌 (例如,精原细胞瘤、睾丸胚胎癌);甲状腺癌 (例如,甲状腺乳头状癌、乳头状甲状腺癌 (PTC)、髓样甲状腺癌)、尿道癌、阴道癌及外阴癌 (例如,外阴Paget病)。

[0104] 术语“血液系统恶性肿瘤”是指影响血液、骨髓和/或淋巴结的肿瘤。示例性血液系统恶性肿瘤包括白血病,例如急性淋巴细胞白血病 (ALL) (例如,B细胞ALL、T细胞ALL),急性粒细胞白血病 (AML) (例如,B细胞AML、T细胞AML),慢性粒细胞白血病 (CML) (例如,B细胞型CML、T细胞型CML)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL) (例如,B细胞CLL、T细胞CLL);淋巴瘤,如Hodgkin淋巴瘤 (HL) (例如,B细胞性HL、T细胞性HL) 和非Hodgkin淋巴瘤 (NHL) (例如,B细胞NHL,如弥漫性大细胞淋巴瘤 (DLCL) (例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL),例如,活化B细胞 (ABC) DLBCL (ABC-DLBCL)), 滤泡性淋巴瘤,慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤 (CLL/SLL),套细胞淋巴瘤 (MCL),边缘区B细胞淋巴瘤 (例如,粘膜相关淋巴组织 (MALT) 淋巴瘤、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、Burkitt淋巴瘤、**Waldenström**巨球蛋白血症 (WM,淋巴浆细胞淋巴瘤)、毛细胞白血病 (HCL)、免疫母细胞大细胞淋巴瘤、前体B淋巴母细胞淋巴瘤、中枢神经系统 (CNS) 淋巴瘤 (例如,原发性CNS淋巴瘤和继发性CNS淋巴瘤);以及T细胞NHL,例如前体T淋巴细胞淋巴瘤/白血病、外周T细胞淋巴瘤 (PTCL) (例如,皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL) (例如,蕈样肉芽肿症、Sezary综合征、血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤、淋巴结外自然杀伤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);免疫特权部位 (immune privileged site) 的淋巴瘤 (例如,脑淋巴瘤、眼淋巴瘤、胎盘淋巴瘤、胎儿淋巴瘤、睾丸淋巴瘤);如上所述的一种或多种白血病/淋巴瘤的混合物;骨髓发育不良;和多发性骨髓瘤 (MM)。

[0105] 术语“炎性疾病”是指由炎症引起、源自炎症或导致炎症的疾病。术语“炎性疾病”也可指引起巨噬细胞、粒细胞和/或T淋巴细胞过度反应从而导致异常组织损伤和/或细胞死亡的失调的炎症反应。炎症性疾病可以是急性或慢性炎症病症,可以由感染或非感染性原因引起。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、牛皮癣、囊性纤维化、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、进行性系统性硬化症 (硬皮病)、强直性脊柱炎、多发性肌炎、皮炎、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、Graves病、Goodpasture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、寻常性间质性肺炎(UIP)、石棉肺病、矽肺病、支气管扩张病、铍中毒、滑石病、尘肺病、结节病、脱屑性间质性肺炎、淋巴间质性肺炎、巨细胞间质性肺炎、细胞间质性肺炎、外源性过敏性肺泡炎、韦格纳肉芽肿病和相关形式的脉管炎(颞动脉炎和结节性多动脉炎)、炎性皮肤病、肝炎、迟发性超敏反应(例如,毒常春藤皮炎)、肺炎、呼吸道炎症、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、脑炎、即刻超敏反应、哮喘、花粉热、过敏、急性过敏反应、风湿热、肾小球肾炎、肾盂肾炎、蜂窝组织炎、膀胱炎、慢性胆囊炎、缺血(缺血性损伤)、再灌注损伤、异体移植排斥反应、宿主对移植物排斥反应、阑尾炎、动脉炎、睑缘炎、毛细支气管炎、支气管炎、宫颈炎、胆管炎、绒毛膜羊膜炎、结膜炎、泪腺炎、皮炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、小肠结肠炎、上髌炎、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)、扁桃体炎、尿道炎、膀胱炎、葡萄膜炎、阴道炎、脉管炎、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、横断性脊髓炎、坏死性筋膜炎和坏死性小肠结肠炎。

[0106] “自身免疫性疾病”是指受试者机体对体内正常存在的物质和组织产生异常免疫反应而引起的疾病。换句话说,免疫系统错误地把身体的某个部位当成病原体并攻击其自己的细胞。这可能局限于某些器官(例如,在自身免疫性甲状腺炎中)或涉及不同部位的特定组织(例如,Goodpasture疾病,其可能影响肺和肾的基底膜)。自身免疫性疾病通常采用免疫抑制的治疗,例如,降低免疫应答的药物。示例性自身免疫性疾病包括肾小球肾炎、Goodpasture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、银屑病关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病、溃疡性结肠炎、系统性硬化症、皮炎/多发性肌炎、抗磷脂抗体综合征、硬皮病、寻常天疱疮、ANCA相关性血管炎(例如,Wegener肉芽肿病、显微镜下多血管炎)、葡萄膜炎、干燥综合征、克罗恩病、Reiter综合征、强直性脊柱炎、Lyme病、Guillain-Barré综合征、桥本氏甲状腺炎和心肌病。

[0107] 术语“激酶”是一种将磷酸基团从高能供体分子(如ATP)转移到特定底物上的酶,这一过程称为磷酸化。激酶是磷酸转移酶大家族的一部分。最大一类的激酶是蛋白激酶,它作用于并修饰特定蛋白质的活性。激酶在细胞中广泛用于传递信号和控制复杂的过程。各种其它激酶作用于小分子,如脂类、碳水化合物、氨基酸和核苷酸,或用于信号传递,或激活它们的代谢途径。激酶通常以其底物命名。已在人类中鉴定出500多种不同的蛋白激酶。示例性人蛋白激酶包括: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、JAK2、JAK3、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 (例如, SIK1)、SIK、skMLCK、SLK、Slob、smMLCK、SNRK、SPEG、SPEG2、SRC、SRM、SRPK1、SRPK2、SRPK2ps、SSTK、STK33、STK33ps、STLK3、STLK5、STLK6、STLK6ps1、STLK6-rs、SuRTK106、SYK、TAK1、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、TYRO3、TYRO3ps、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和ZC4/NRK。

[0108] 术语“CDK”是指细胞周期蛋白依赖性激酶。CDK结合细胞周期蛋白(例如,细胞周期蛋白H),其是一种调节蛋白。CDK使其底物在丝氨酸和苏氨酸处磷酸化。CDK底物的氨基酸序列中磷酸化位点的共有序列是[S/T*]PX[K/R](SEQ ID NO:1),其中S/T*是磷酸化的丝氨酸或苏氨酸,P是脯氨酸,X是任何氨基酸,K是赖氨酸,R是精氨酸。CDK包括CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18、CDK19和CDK20。

[0109] “CDK7”或“细胞周期蛋白依赖性激酶7”是一种CDK,其中底物是Cyclin H、MAT1(例如,MNAT1),或细胞周期蛋白H和MAT1。CDK7可替换地称为CAK1、HCAK、M015、STK1、CDKN7和p39M015。人CDK7的核苷酸和蛋白质序列的非限制性实例在GenBank登录号NP_001790中进行了描述,其通过引用并入本文中。这种CDK7的氨基酸序列如下:

[0110] MALDVKSRAKRYEKLDLDFLGEGQFATVYKARDKNTNQIVAIKKIKLGHRSKADGINRTALREIKLLQELSHPNIIIGLLDAFGHKSNI SLVDFMETDLEVI IKDNSLVLT PSHIKAYMLMTLQGLEYLHQHWILHRDLKPNLLLDENGVLKLADFLGAKSFGSPNRAYTHQVVTRWYRAPELLFGARMYGVGVDMWAVGCILAELLRVPFLPGDSDLQLTRIFETLGTPTEEQWPMCSLPDYVTFKSFPGLPHHIFSAAGDLDLIQGLFLFNPCARITATQALKMKYFSNRPGPTPGCQLPRPNCPVETLKEQSNPALAIKRKRTEALEQGGLPKKLIF(SEQ ID NO:2)。

[0111] 具体实施方案详述

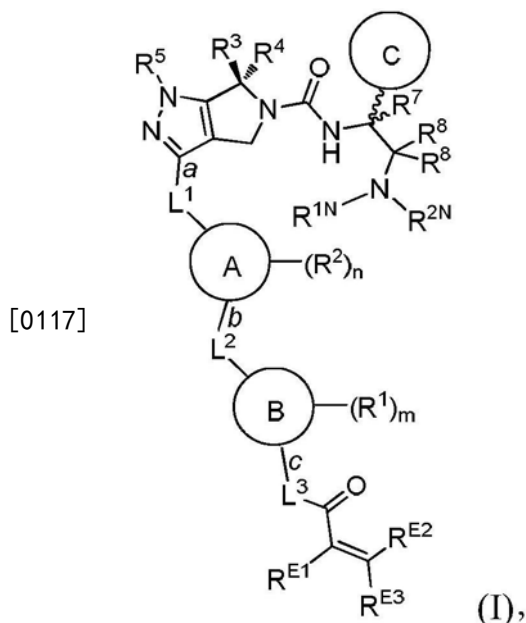
[0112] 激酶与一系列疾病有关。具体而言,CDK是细胞周期的关键调节因子。它们的相继激活和灭活驱动着循环前进。CDK的活性受多种机制的调节,如正负磷酸化,与如细胞周期蛋白这样的调节蛋白的结合,以及CDK抑制剂。CDK7在RNA聚合酶II介导的编码蛋白质基因的转录的调控中起重要作用。CDK7信号传递的破坏可能导致转录缺陷。CDK7选择性抑制剂的缺乏阻碍了正常和病理条件下急性抑制和长期抑制CDK7活性的转录和功能后果的研究。

[0113] 本公开在一个方面提供式(I)、(II-1)、(II-2)、(II-3)或(II-4)的化合物及其药理学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。本公开的化合物可以抑制激酶的活性。在某些实施方案中,所述激酶是CDK。在某些实施方案中,所述激酶是CDK7。在某些实施方案中,所述激酶是CDK2、CDK9或CDK12。本公开的化合物相对于其它激酶(例如,CDK2、CDK9、CDK12)可选择性地抑制某一激酶(例如CDK7)的活性。还提供了涉及本公开化合物的药物组合物、试剂盒、使用方法和用途。本公开的化合物、药物组合物、试剂盒、使用方法和用途可用于抑制激酶活性、抑制细胞生长和/或诱导细胞凋亡。本公开的化合物、药物组合物、试剂盒、使用方法和用途还可用于治疗疾病和/或预防疾病。在某些实施方案中,所述疾病是增殖性疾病(例如,癌症、良性赘生物、病理性血管新生、炎性疾病、自身炎症性疾病、自身免疫疾病)或囊性纤维化。

[0114] 5-羟色胺(5-HT)受体调控许多神经递质的释放并影响各种生物和神经过程。激酶抑制剂不抑制5-HT受体可能是有利的。本文所述的化合物可能也具有这一优点。

[0115] 化合物

[0116] 一方面,本公开提供了式(I)的化合物:



[0118] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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:

[0119] R^3 和 R^4 的每一个独立地为氢、卤素、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的苯基,或 R^3 和 R^4 连接形成取代或未取代的单环3至6元碳环基;

[0120] R^5 为取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基或取代或未取代的碳环基;

[0121] $\underline{a}L^1$ -为 $-NR^{L1}C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-NR^{L1}-C(=O)-C(R^{L4})_2-$ 、 $-C(=O)-NR^{L1}-C(R^{L4})_2-$ 、 $-C(R^{L4})_2-NR^{L1}-C(=O)-$ 、 $-C(R^{L4})_2-C(=O)-NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-C(=O)-O-$ 、 $-O-C(=O)-NR^{L1}-$ 、 $-NR^{L1}-C(=O)-NR^{L1}-$ 或不存在,其中 R^{L1} 的每个情况独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基,或氮保护基团,且 R^{L4} 的每个情况独立地为氢、卤素,或取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^{L4} 的两个情况连接形成取代或未取代的单环3至6元碳环基;

[0122] 环A是碳环基、杂环基、芳基或杂芳基;

[0123] R^2 的每个情况独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^a)_2$;

[0124] R^a 的每个情况独立地为氢、取代或未取代的酰基、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、与氮原子连接时的氮保护基团、与氧原子连接时的氧保护基团或与硫原子连接时的硫保护基团,或 R^a 的两个情况连接形成取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基;

[0125] n 为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11,只要价态允许;

[0126] $\underline{b}L^2$ -为不存在、 $-C(=O)-$ 、 $-NR^{L2}-$ 、 $-C(=O)NR^{L2}-$ 、 $-NR^{L2}C(=O)-$ 、 $-O-$ 或 $-S-$,其中 R^{L2} 是氢、取代的或未取代的 C_1 - C_6 烷基或氮保护基团;

[0127] 环B为不存在、碳环基、杂环基、芳基或杂芳基,条件是当环B不存在时, L^2 不存在;

[0128] R^1 的每个情况独立地为卤素、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或

未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^a)_2$;

[0129] m为0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10或11,只要价态允许;

[0130] L^3 为不存在或 $-NR^{L3a}$,其中 R^{L3a} 是氢、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或氮保护基团;

[0131] R^{E1} 为氢或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0132] R^{E2} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 或 $-CH_2SR^{EE}$;

[0133] R^{E3} 是氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、 $-CN$ 、 $-CH_2OR^{EE}$ 、 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 或 $-CH_2SR^{EE}$;

[0134] R^{EE} 的每次发生独立地为氢、取代或未取代的烷基、取代或未取代的烯基、取代或未取代的炔基、取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基,或两个 R^{EE} 基团连接形成取代或未取代的杂环基或取代或未取代的杂芳基;

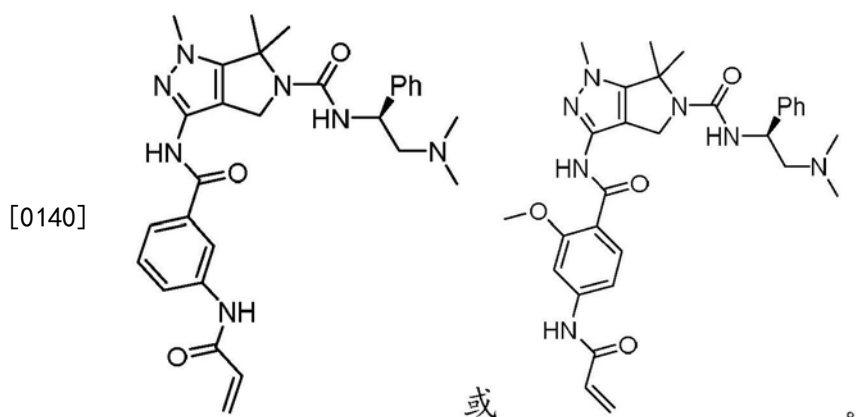
[0135] 环C是取代或未取代的苯基或取代或未取代的单环5或6元杂芳基;

[0136] R^7 为氢、卤素或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

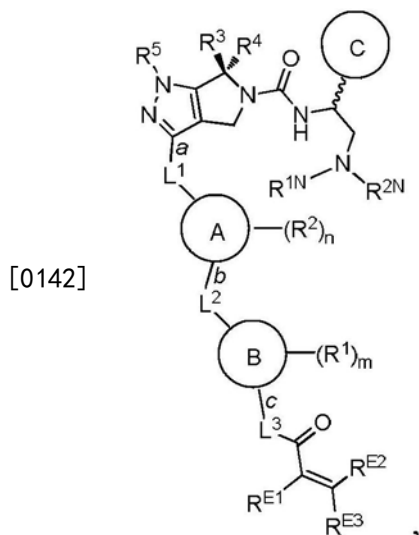
[0137] R^8 的每个情况独立地为氢、卤素、或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基,或 R^8 的两个情况连接形成取代或未取代的单环3至6元碳环基;和

[0138] R^{1N} 和 R^{2N} 中的每一个独立地为氢、取代或未取代的 C_1-C_6 烷基或氮保护基团,或 R^{1N} 和 R^{2N} 连接形成取代或未取代的单环的杂环基或杂芳基;

[0139] 条件是化合物不具有下式:

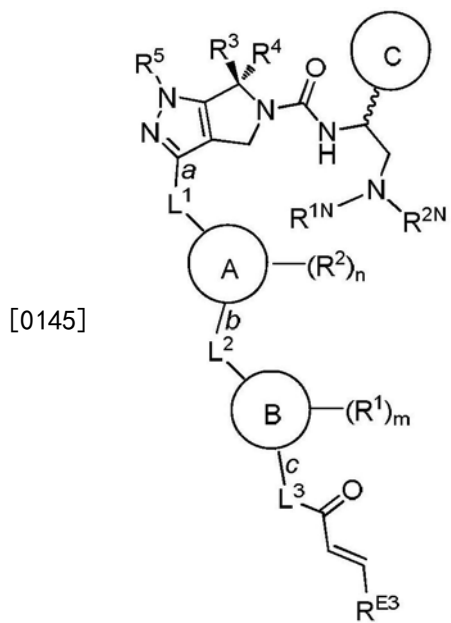


[0141] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



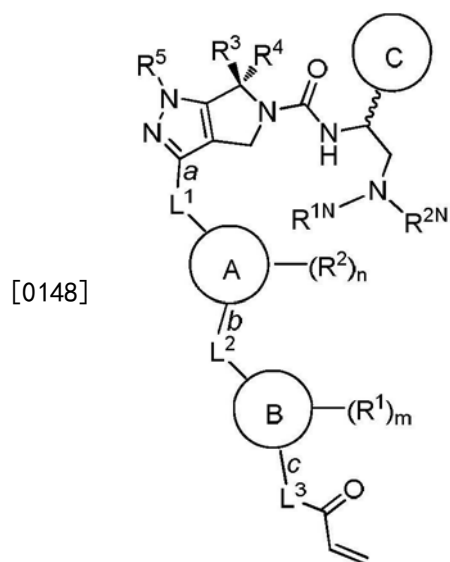
[0143] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0144] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



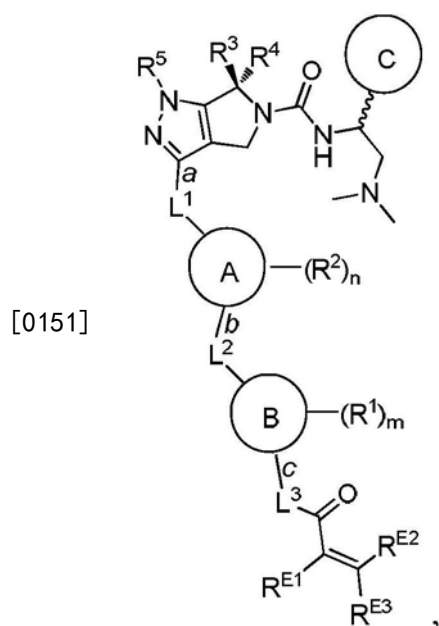
[0146] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0147] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



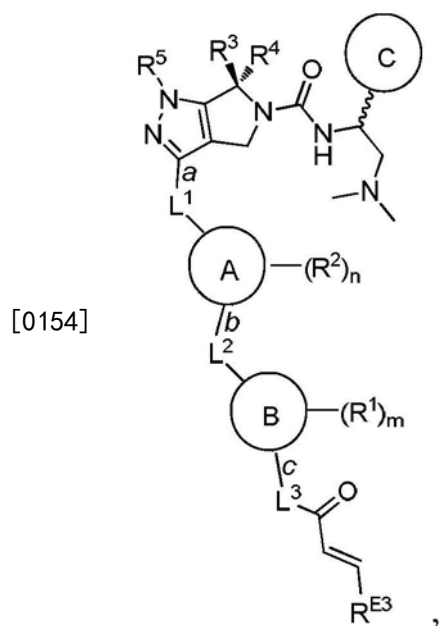
[0149] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0150] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



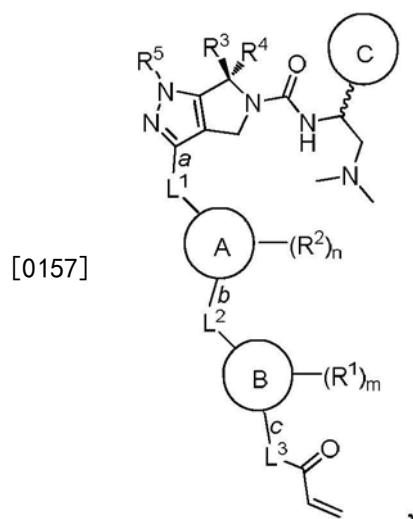
[0152] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0153] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



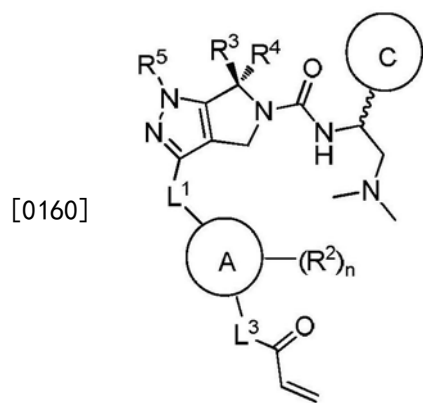
[0155] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0156] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



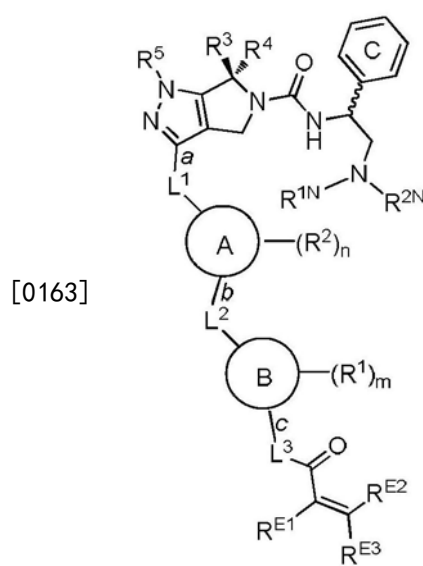
[0158] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0159] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



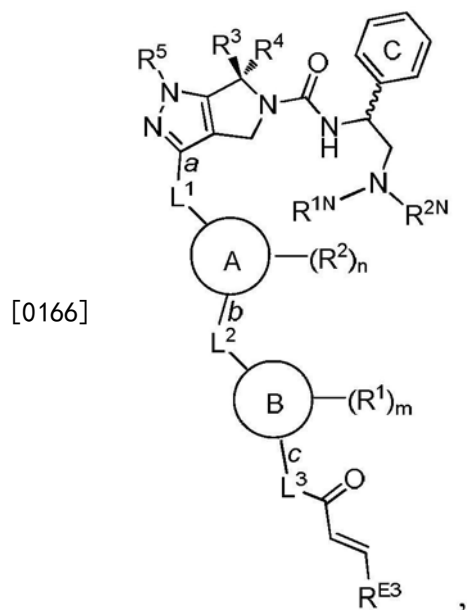
[0161] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0162] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



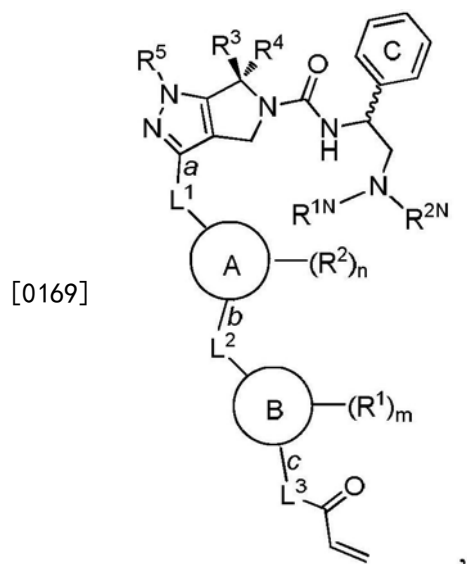
[0164] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0165] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



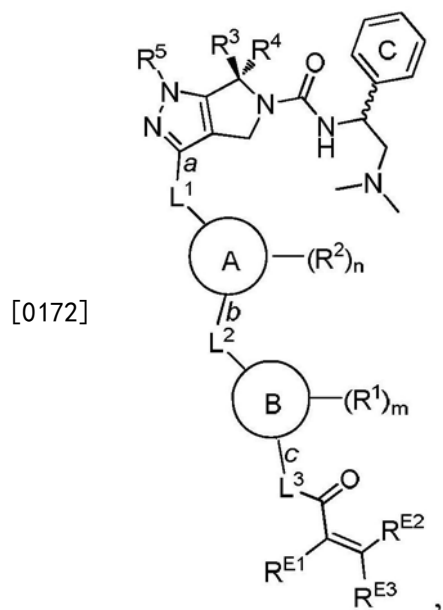
[0167] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0168] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



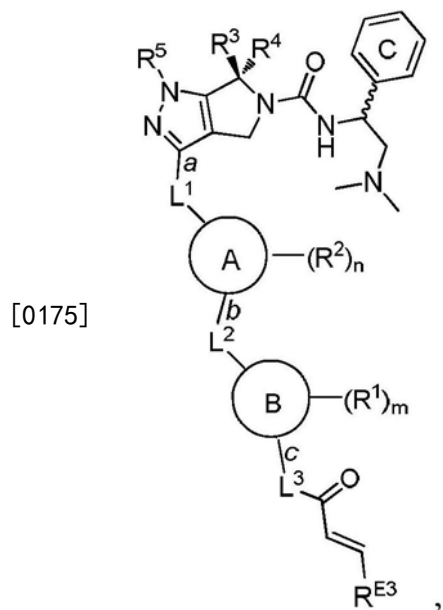
[0170] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0171] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



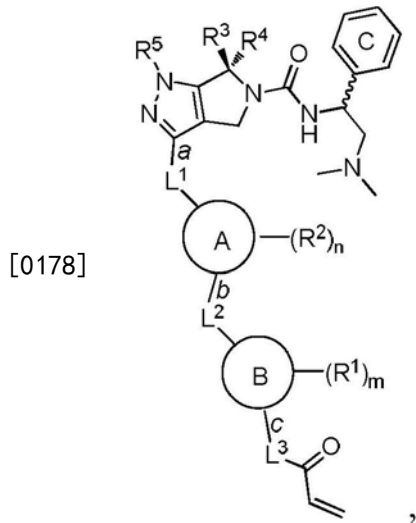
[0173] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0174] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



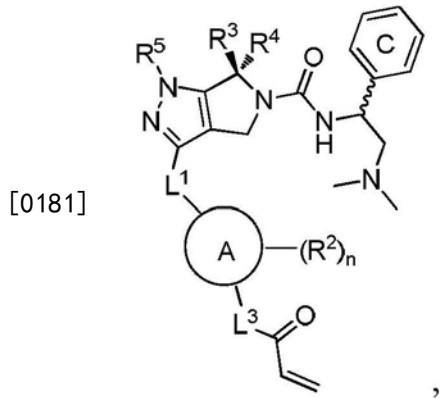
[0176] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0177] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



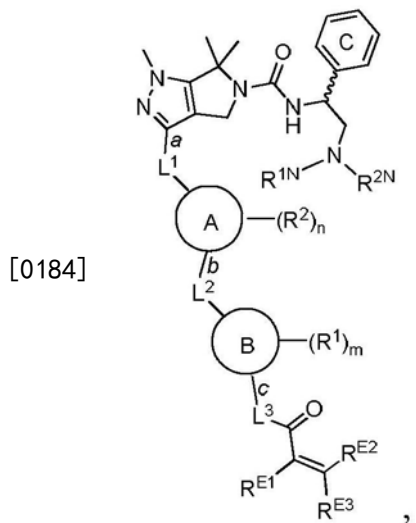
[0179] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0180] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



[0182] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。

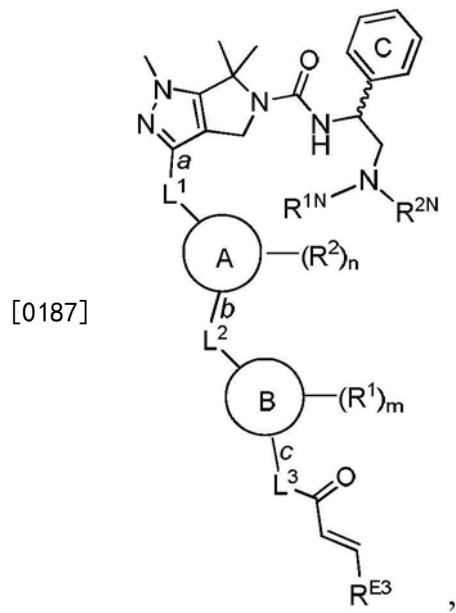
[0183] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



[0185] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体

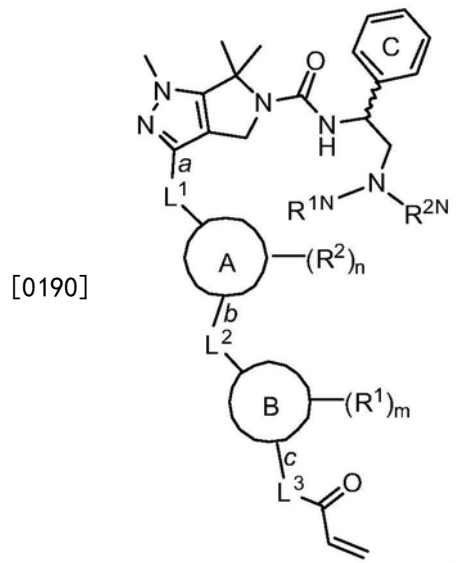
异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0186] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



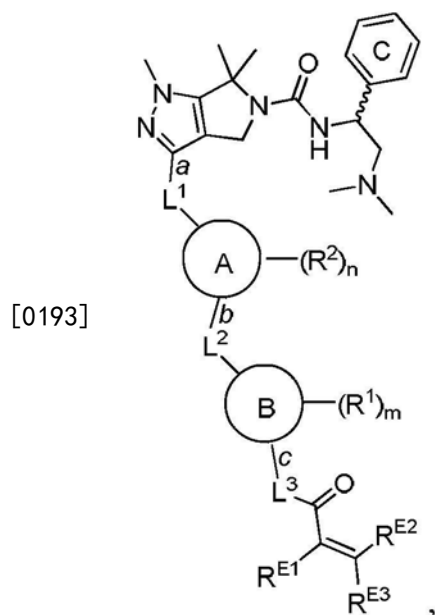
[0188] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0189] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



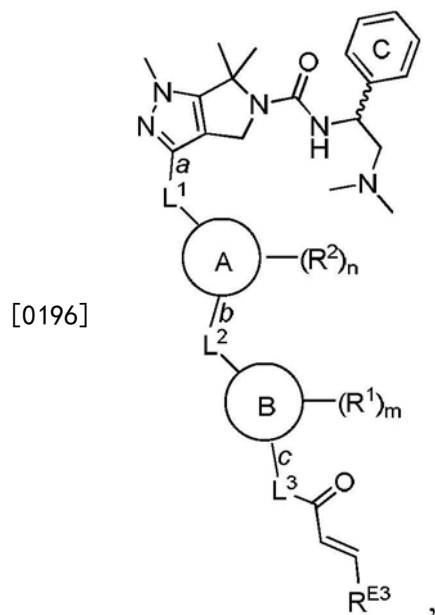
[0191] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0192] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



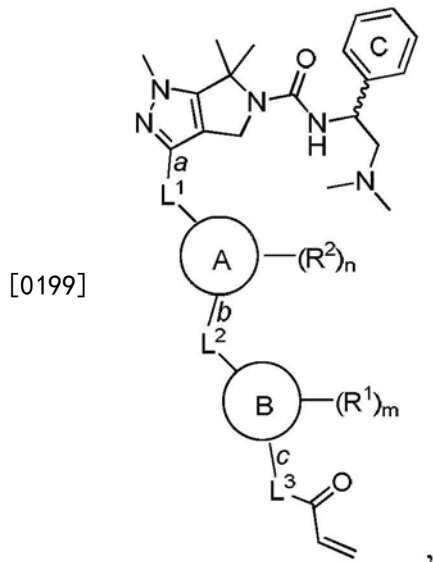
[0194] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0195] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



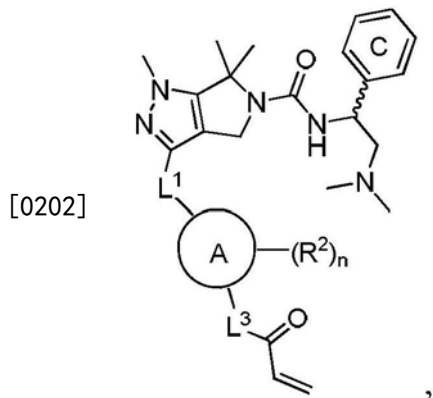
[0197] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0198] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



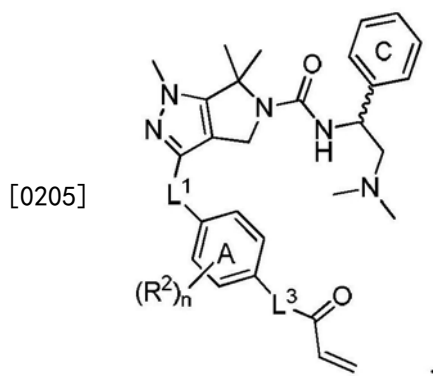
[0200] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0201] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



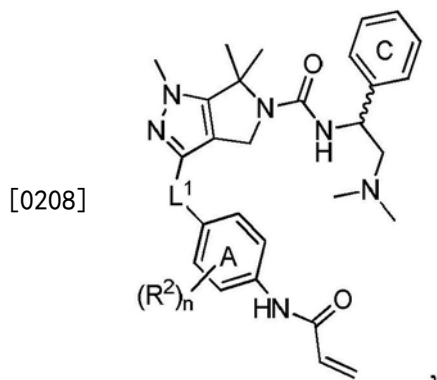
[0203] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或前药。

[0204] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



[0206] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。

[0207] 在某些实施方案中,化合物具有下式:



[0209] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。

[0210] 在某些实施方案中，R³为氢。在某些实施方案中，R³是取代或未取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R³是Me。在某些实施方案中，R³是取代的甲基（例如，经一至三个卤素取代的甲基）。在某些实施方案中，R³是-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。在某些实施方案中，R³是Et。在某些实施方案中，R³是取代的乙基（例如，经一个或多个卤素取代的乙基）。在某些实施方案中，R³是Pr或Bu。在某些实施方案中，R³是取代的丙基（例如，经一个或多个卤素取代的丙基）或取代的丁基（例如，经一个或多个卤素取代的丁基）。在某些实施方案中，R³是Ph。在某些实施方案中，R³是取代的苯基。在某些实施方案中，R³是经独立地选自下组的一至五个（例如，一个）取代基所取代的苯基：卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基（例如，Me、-CF₃、Et）、-OH、-O（取代或未取代的C₁₋₆烷基）（例如，-OMe、-OCF₃、-OEt）或-CN。

[0211] 在某些实施方案中，R⁴为氢。在某些实施方案中，R⁴是取代或未取代的C₁₋₆烷基。在某些实施方案中，R⁴是Me。在某些实施方案中，R⁴是取代的甲基（例如，经一至三个卤素取代的甲基）。在某些实施方案中，R⁴是-CH₂F、-CHF₂或-CF₃。在某些实施方案中，R⁴是Et。在某些实施方案中，R⁴是取代的乙基（例如，经一个或多个卤素取代的乙基）。在某些实施方案中，R⁴是Pr或Bu。在某些实施方案中，R⁴是取代的丙基（例如，经一个或多个卤素取代的丙基）或取代的丁基（例如，经一个或多个卤素取代的丁基）。在某些实施方案中，R⁴是Ph。在某些实施方案中，R⁴是取代的苯基。在某些实施方案中，R⁴是经独立地选自下组的一至五个（例如，一个）取代基所取代的苯基：卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基（例如，Me、-CF₃、Et）、-OH、-O（取代或未取代的C₁₋₆烷基）（例如，-OMe、-OCF₃、-OEt）或-CN。

[0212] 在某些实施方案中，R³和R⁴中的每一个是-CH₃。

[0213] 在某些实施方案中，R³和R⁴连接形成取代或未取代的（例如，经独立地选自由卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基（例如，Me、-CF₃、Et）、-OH、-O（取代或未取代的C₁₋₆烷基）（例如，-OMe、-OCF₃、-OEt）或-CN组成的组的一个或多个（例如，一个或两个）取代基取代或未经取代的）单环3至6元碳环基。在某些实施方案中，R³和R⁴连接形成未取代的单环3至6元碳环基。在某些实施方案中，R³和R⁴连接形成取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基或取代或未取代的环己基。在某些实施方案中，R³和R⁴连接形成取代或未取代的环丙基。在某些实施方案中，R³和R⁴连接形成未取代的环丙基。

[0214] 在某些实施方案中，R⁵是未取代的C₁-C₆烷基。在某些实施方案中，R⁵是取代的C₁-C₆烷基。在某些实施方案中，R⁵是经卤素的一个或多个情况（例如，一个或多个氟代基团）取代或未经取代的C₁₋₃烷基。在某些实施方案中，R⁵是-CH₃、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃或-C₂H₅。在某些实

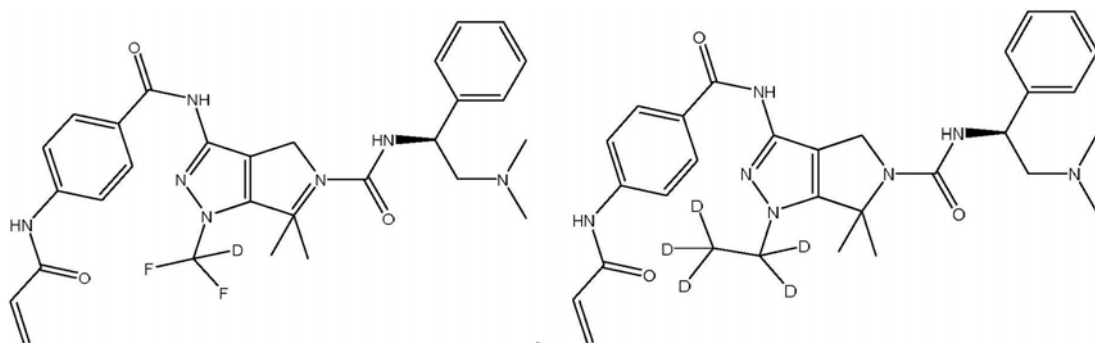
实施方案中, R^5 是 $-CH_3$ 。在某些实施方案中, R^5 是取代的甲基 (例如, 经一至三个卤素取代的甲基)。在某些实施方案中, R^5 是 $-CH_2F$ 。在某些实施方案中, R^5 是 $-CHF_2$ 。在某些实施方案中, R^5 是 $-CF_3$ 。在某些实施方案中, R^5 是 Et。在某些实施方案中, R^5 是取代的乙基 (例如, 经一个或多个卤素取代的乙基)。在某些实施方案中, R^5 是 Pr 或 Bu。在某些实施方案中, R^5 是取代的丙基 (例如, 经一个或多个卤素取代的丙基) 或取代的丁基 (例如, 经一个或多个卤素取代的丁基)。在某些实施方案中, R^5 是未取代的戊基或未取代的己基。在某些实施方案中, R^5 是取代的戊基 (例如, 经一个或多个卤素取代的戊基) 或取代的己基 (例如, 经一个或多个卤素取代的己基)。

[0215] 在某些实施方案中, R^5 是取代或未取代的 (例如, 经独立地选自由卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基 (例如, Me、 $-CF_3$ 、Et)、 $-OH$ 、 $-O$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OEt$) 或 $-CN$ 组成的组的一个或多个 (例如, 一个或两个) 取代基取代或未经取代的) 碳环基。在某些实施方案中, R^5 是未取代的单环 3 至 6 元碳环基。在某些实施方案中, R^5 是取代的单环 3 至 6 元碳环基。在某些实施方案中, R^5 是取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基或取代或未取代的环己基。在某些实施方案中, R^5 是取代或未取代的环丙基。在某些实施方案中, R^5 是未取代的环丙基。

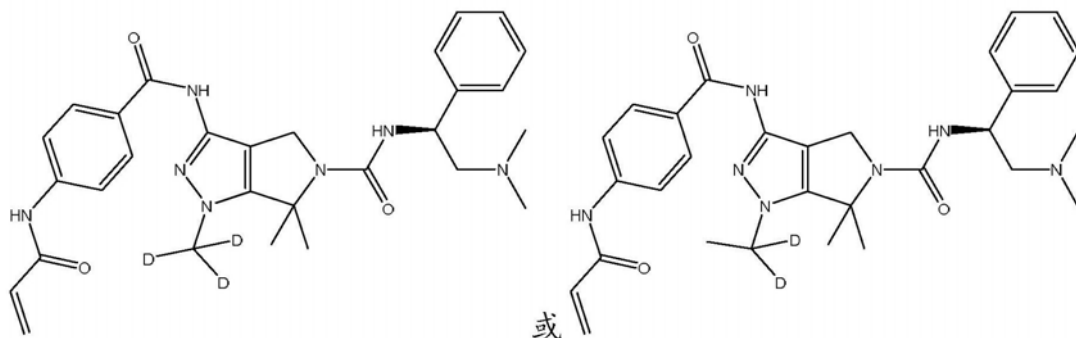
[0216] 在某些实施方案中, R^3 、 R^4 和 R^5 中的每一个是 Me。

[0217] 在一些实施方案中, 本文公开的化合物在 R^5 位置处经同位素标记。例如, 在一些实施方案中, R^5 富集至少一种同位素。在某些实施方案中, 该至少一种同位素包含氘。

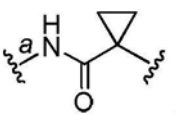
[0218] 在一些实施方案中, 化合物具有下式:

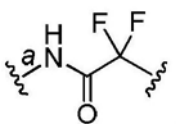


[0219]



[0220] 在某些实施方案中, \underline{aL}^1 - 是 $-NR^{L1}C(=O)-$ 。在某些实施方案中, \underline{aL}^1 - 是 $-NHC(=O)-$ 。在某些实施方案中, \underline{aL}^1 - 是 $-NR^{L1}-$ 或 $-NR^{L1}-C(=O)-C(R^{L4})_2-$ 。在某些实施方案中, \underline{aL}^1 - 是 $-NR^{L1}-$ (例如, $-NH-$)。在某些实施方案中, \underline{aL}^1 - 是 $-NR^{L1}-C(=O)-C(R^{L4})_2-$ 。在某些实施方案中,

\underline{aL}^1 -是-NH-C(=O)-CH₂-。在某些实施方案中， \underline{aL}^1 -是。在某些实施方案中， \underline{aL}^1 -

是。在某些实施方案中， \underline{aL}^1 -是-C(=O)NR^{L1}- (例如，-C(=O)NH-)。在某些实施

方案中， \underline{aL}^1 -是-O-或-S-。在某些实施方案中， \underline{aL}^1 -是-C(=O)-NR^{L1}-C(R^{L4})₂- (例如，-C(=O)-NH-CH₂-)、-C(R^{L4})₂-NR^{L1}-C(=O)- (例如，-CH₂-NH-C(=O)-)、-C(R^{L4})₂-C(=O)-NR^{L1}- (例如，-CH₂-C(=O)-NH-)、-NR^{L1}-C(=O)-O- (例如，-NH-C(=O)-O-)、-O-C(=O)-NR^{L1}- (例如，-O-C(=O)-NH-)或-NR^{L1}-C(=O)-NR^{L1}- (例如，-NH-C(=O)-NH-)。在某些实施方案中，L¹不存在。

[0221] 当本文描述的化学式包括部分的两个或更多个情况时，除非另有说明，否则该部分的任何两个情况可能相同或彼此不同。

[0222] 在某些实施方案中，R^{L1}的每个情况为氢。在某些实施方案中，R^{L1}的至少一个情况为氢。在某些实施方案中，无R^{L1}的情况为氢。在某些实施方案中，R^{L1}的至少一个情况是取代或未取代的C₁-C₆烷基。在某些实施方案中，R^{L1}的至少一个情况是未取代的C₁-C₆烷基 (例如，Me、Et)。在某些实施方案中，R^{L1}的至少一个情况是Me。在某些实施方案中，R^{L1}的至少一个情况是氮保护基团 (例如，Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、Ts)。

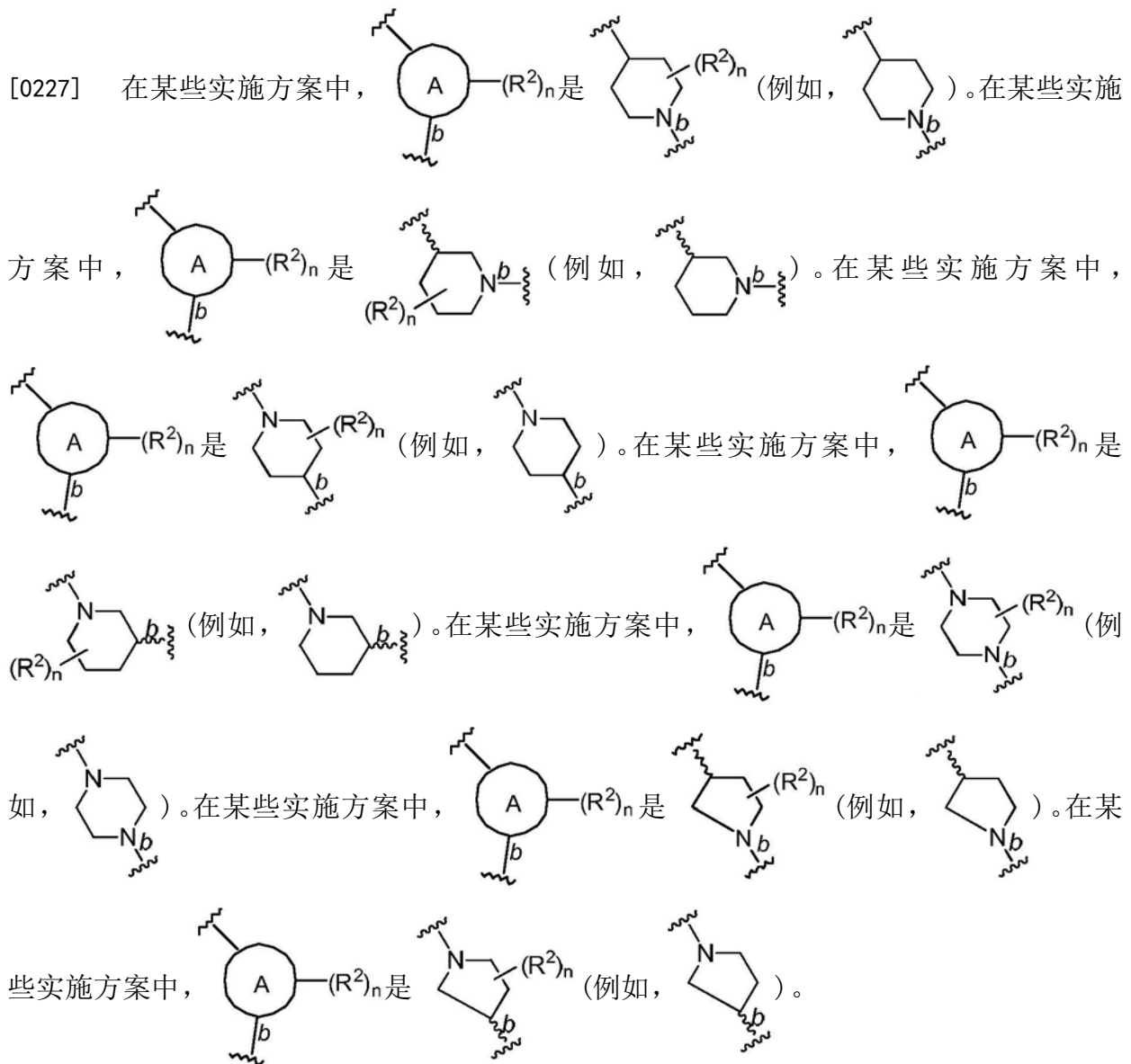
[0223] 在某些实施方案中，R^{L4}的每个情况为氢。在某些实施方案中，R^{L4}的至少一个情况为氢。在某些实施方案中，无R^{L4}的情况为氢。在某些实施方案中，R^{L4}的至少一个情况是卤素 (例如，F、Cl、Br)。在某些实施方案中，R^{L4}的至少一个情况是F。在某些实施方案中，R^{L4}的每个情况为F。在某些实施方案中，R^{L4}的至少一个情况是取代或未取代的C₁-C₆烷基。在某些实施方案中，R^{L4}的至少一个情况是未取代的C₁-C₆烷基 (例如，Me、Et)。在某些实施方案中，R^{L4}的至少一个情况是Me。在某些实施方案中，R^{L4}的至少一个情况是氮保护基团 (例如，Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、Ts)。在某些实施方案中，R^{L4}的每个情况独立地为氢或卤素。

[0224] 在某些实施方案中，R^{L4}的两个情况连接形成取代或未取代的 (例如，经独立地选自由卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基 (例如，Me、-CF₃、Et)、-OH、-O (取代或未取代的C₁₋₆烷基) (例如，-OMe、-OCF₃、-OEt) 或-CN组成的组的一个或多个 (例如，一个或两个) 取代基取代或未经取代的) 单环3至6元碳环基。在某些实施方案中，R^{L4}的两个情况连接形成未取代的单环3至6元碳环基。在某些实施方案中，R^{L4}的两个情况连接形成取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基或取代或未取代的环己基。在某些实施方案中，R^{L4}的两个情况连接形成取代或未取代的环丙基。在某些实施方案中，R^{L4}的两个情况连接形成未取代的环丙基。

[0225] 在某些实施方案中，环A是碳环基。在某些实施方案中，环A是在碳环环体系中包含0、1或2个双键的单环3至7元碳环基，只要价态允许。在某些实施方案中，环A是在碳环环体系中包含0、1、2或3个双键的双环5至13元碳环基，只要价态允许。在某些实施方案中，环A是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

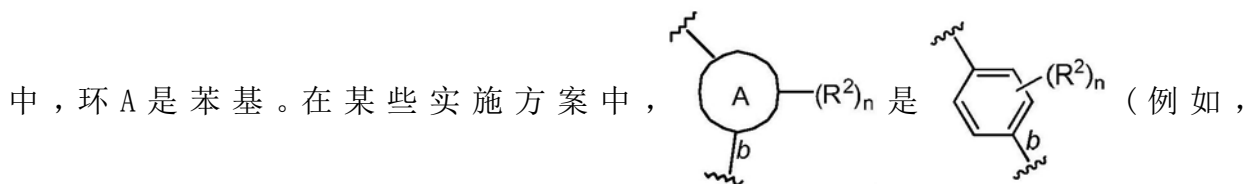
[0226] 在某些实施方案中，环A是杂环基。在某些实施方案中，环A是单环杂环基。在某些

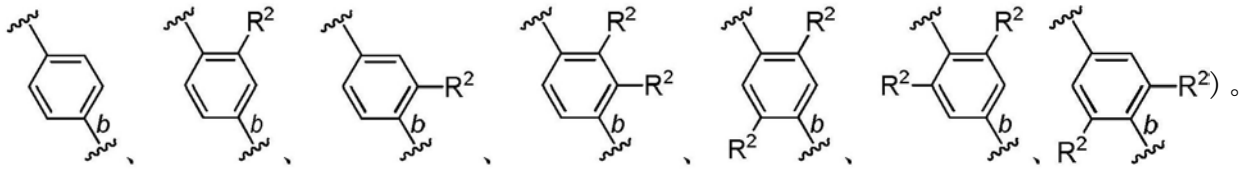
实施方案中,环A是3至7元单环杂环基。在某些实施方案中,环A是氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基。

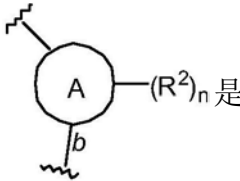
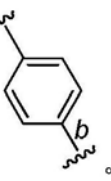
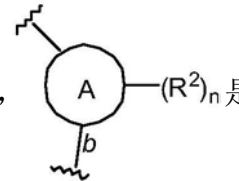


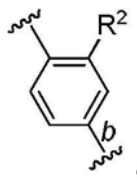
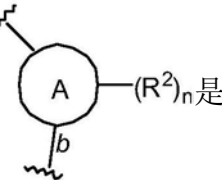
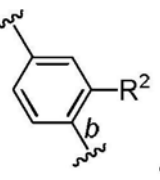
[0228] 在某些实施方案中,环A是5至13元双环杂环基。在某些实施方案中,环A是杂环基,其中杂环环体系中的杂原子是氧和/或氮。在某些实施方案中,环A是杂环基,其中杂环环体系中的杂原子是氧。在某些实施方案中,环A是杂环基,其中杂环环体系中的杂原子是氮。

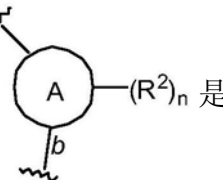
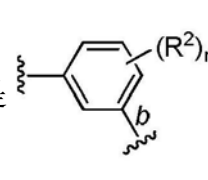
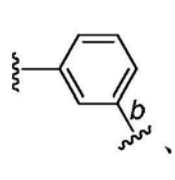
[0229] 在某些实施方案中,环A是芳基。在某些实施方案中,环A是苯基。在某些实施方案

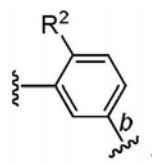
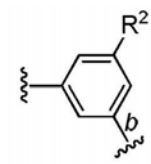
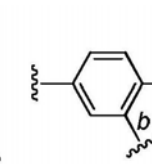
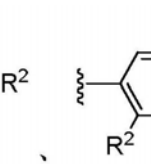
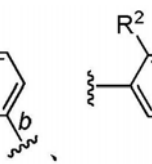
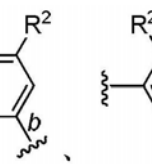
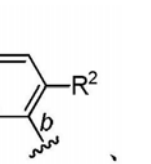
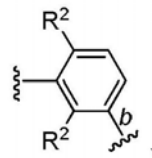
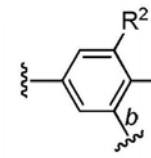
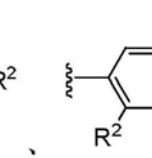
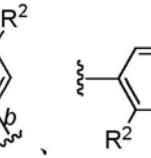
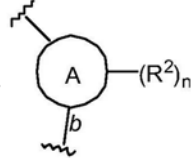


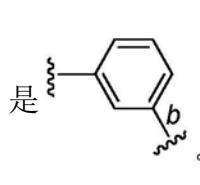
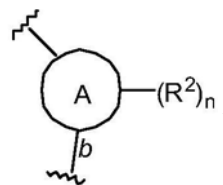
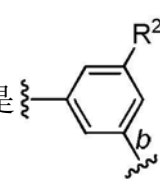


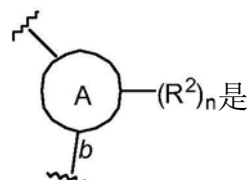
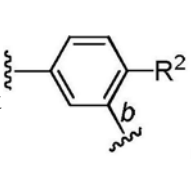
在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是  在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是

 在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是 。

[0230] 在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是  (例如，)

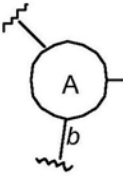
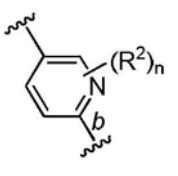
           $(R^2)_n$ 是  在某些实施方案中，

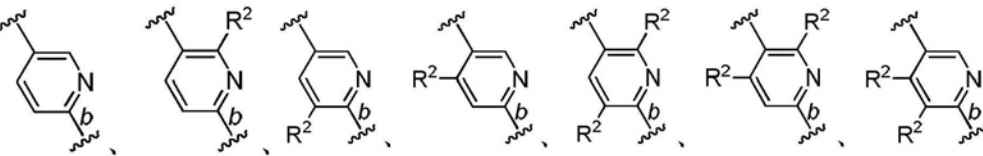
是  在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是  在某些实施方案中，

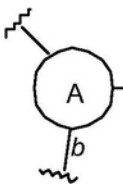
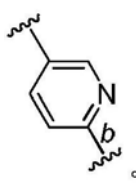
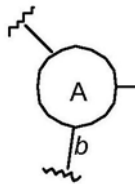
 $(R^2)_n$ 是 。

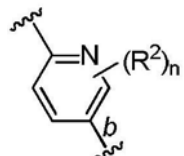
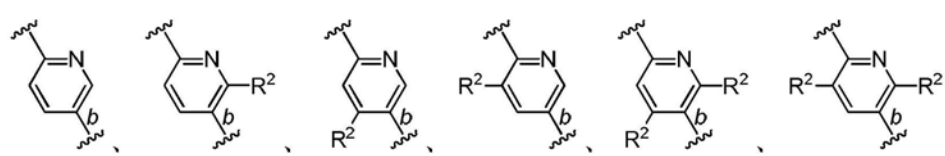
[0231] 在某些实施方案中，环A是杂芳基。在某些实施方案中，环A是单环或双环杂芳基。在某些实施方案中，环A是单环5或6元杂芳基。在某些实施方案中，环A是咪唑基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基或异噻唑基。在某些实施方案中，环A是吡啶基。在某些实施方案中，环A是嘧啶基。在某些实施方案中，环A是吡嗪基或哒嗪基。在某些实施方案中，环A是双环9或10元(例如，5,6-稠合的、6,5-稠合的或6,6-稠合的)杂芳基。在某些实施方案中，环A是苯并咪唑基、氮杂-苯并咪唑基、二氮杂-苯并咪唑基、苯并噻吩基、氮杂-苯

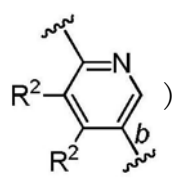
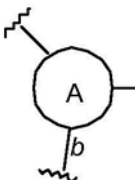
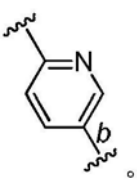
并噻吩基、二氮杂-苯并噻吩基、吡啶基、氮杂-吡啶基、二氮杂-吡啶基、异吡啶基、氮杂-异吡啶基、二氮杂-异吡啶基、苯并噻唑基、氮杂-苯并噻唑基、二氮杂-苯并噻唑基、苯并噻唑基、氮杂-苯并噻唑基、二氮杂-苯并噻唑基、苯并咪唑基、氮杂-苯并咪唑基或二氮杂-苯并咪唑基。在某些实施方案中，环A是噻吩并[2,3-d]嘧啶基或噻吩并[3,2-d]嘧啶基。在某些实施方案中，环A是异喹啉基。在某些实施方案中，环A是氮杂-异喹啉基、二氮杂-异喹啉基、

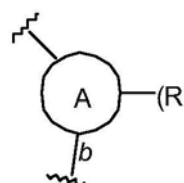
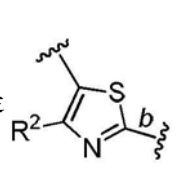
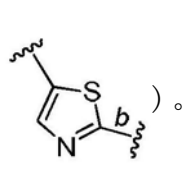
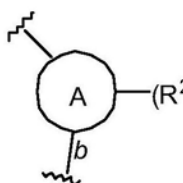
喹啉基、氮杂-喹啉基或二氮杂-喹啉基。在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是 

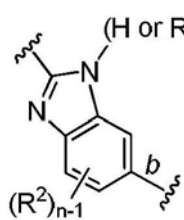
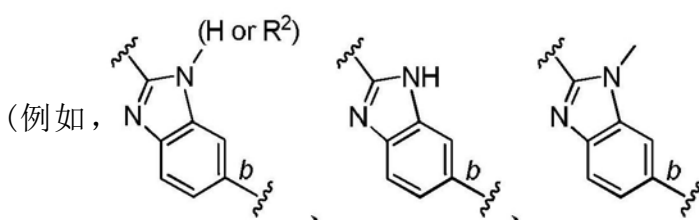
(例如，)。在某些

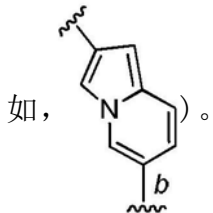
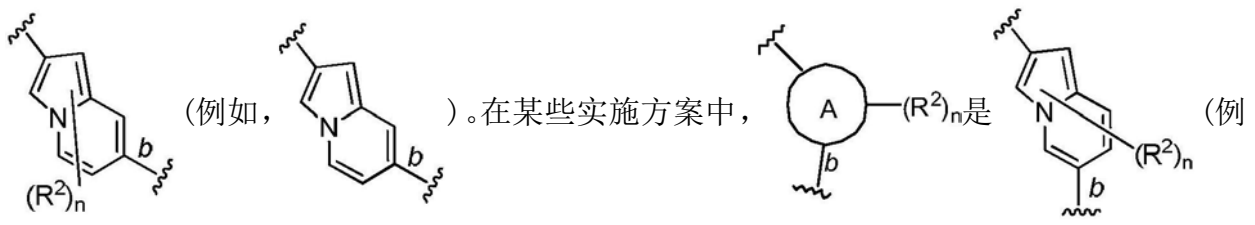
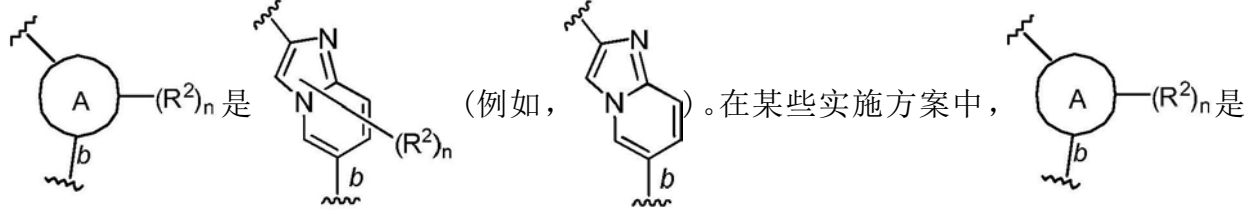
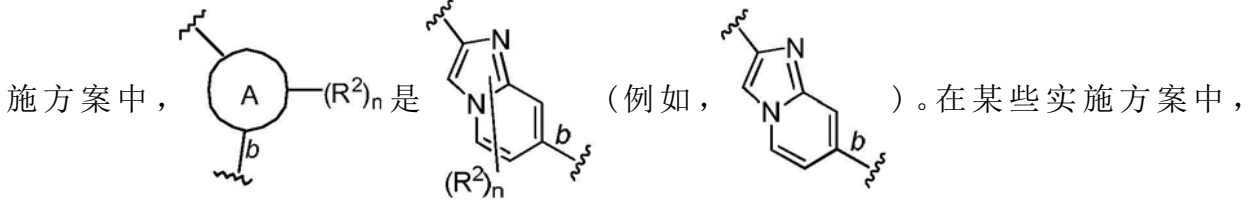
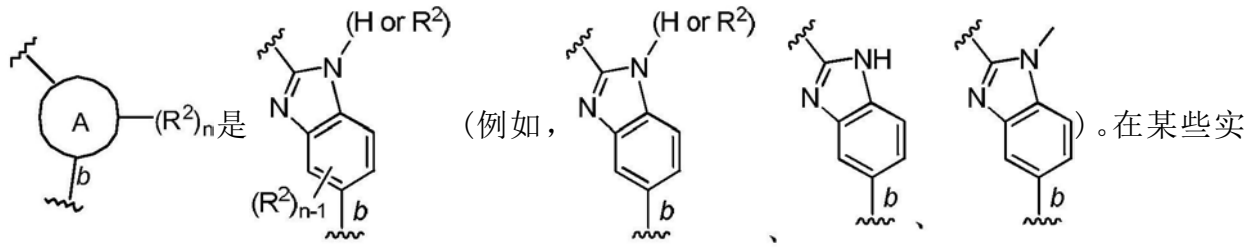
实施方案中， $(R^2)_n$ 是  在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是

 (例如，、

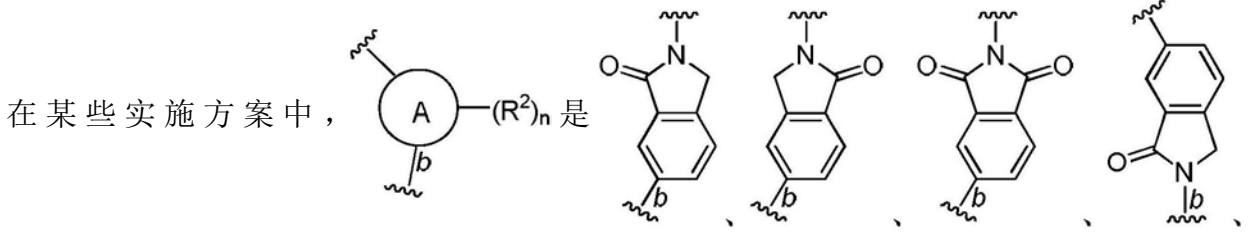
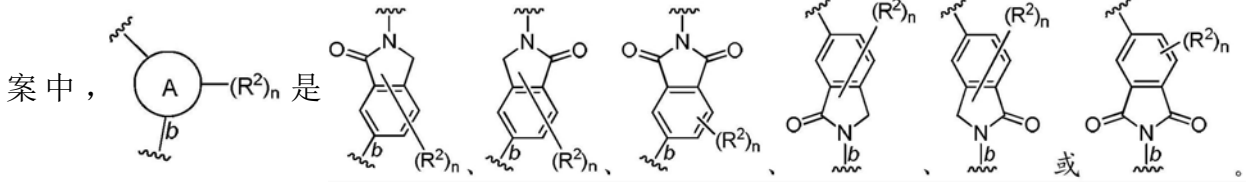
)。在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是  在某些实施方案中，

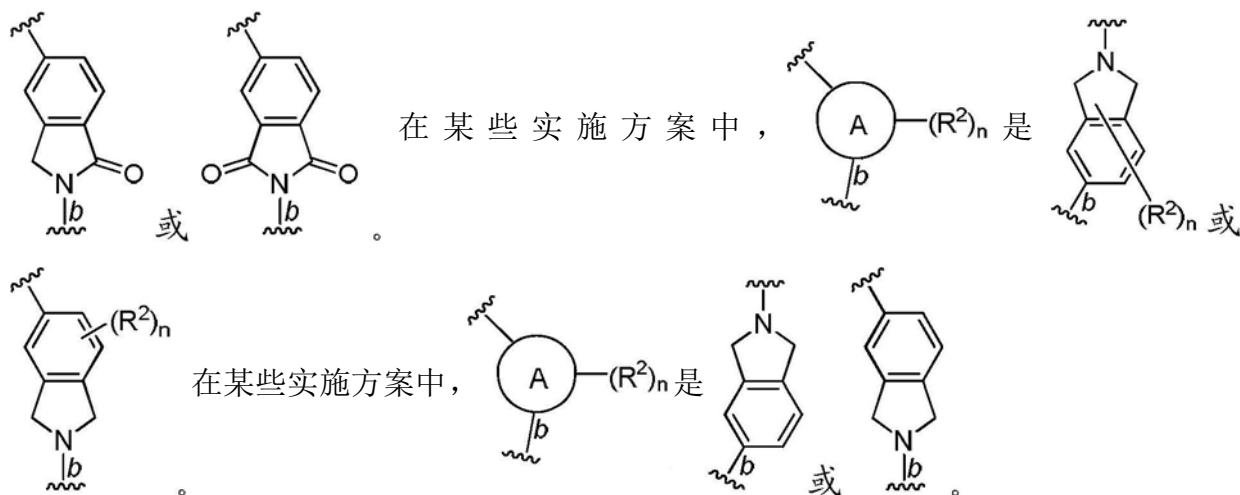
 $(R^2)_n$ 是  (例如，)。在某些实施方案中， $(R^2)_n$ 是

 (H or R^2) (例如，)。在某些实施方案中，



[0232] 在某些实施方案中,环A是与单环4至7元环稠合的苯基。在某些实施方案中,环A是与单环4至7元(例如,单环5元)碳环基稠合的苯基。在某些实施方案中,环A是与单环5或6元杂环基稠合的苯基。在某些实施方案中,环A是与单环5元杂环基稠合的苯基。在某些实施方案中,





[0233] 在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是卤素（例如，F、Cl、Br、I）。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是F。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代烷基（例如，被一个或多个卤素情况（例如F）取代的烷基）。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是未取代的烷基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是Me。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是Et、Pr或Bu。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代的甲基（例如， $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ ）。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代的 $-CF_3$ 。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代的乙基、取代的丙基或取代的丁基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的烯基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的 C_{2-6} 烯基（例如，取代或未取代的乙烯基，或取代或未取代的烯丙基）。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的炔基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的 C_{2-6} 炔基（取代或未取代的乙炔基）。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的碳环基（例如，取代或未取代的3-7元单环碳环基，在所述碳环体系中包含0、1或2个双键，只要价态允许）。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基、取代或未取代的环己基或取代或未取代的环庚基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的杂环基（例如，取代或未取代的3-7元单环杂环基）。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的氧杂环丁基、取代或未取代的四氢呋喃基、取代或未取代的四氢吡喃基、取代或未取代的氮杂环丁基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吗啉基或取代或未取代的哌嗪基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的芳基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的苯基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的萘基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的杂芳基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的5至6元单环杂芳基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噻唑基或取代或未取代的异噻唑基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基或取代或未取代的哒嗪基。在某些实施方案中， R^2 的至少一个情况是取代或未

取代的9-10元双环杂芳基。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-OR^a$ (例如, $-OH$ 、 $-O$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OEt$ 、 $-OPr$ 、 $-OBu$ 或 $-OBn$) 或 $-O$ (取代或未取代的苯基) (例如, $-OPh$))。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-OMe$ 。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-SR^a$ (例如, $-SH$ 、 $-S$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-SMe$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 、 $-SBu$ 或 $-SBn$) 或 $-S$ (取代或未取代的苯基) (例如, $-SPh$))。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-N(R^a)_2$ (例如, $-NH_2$ 、 $-NH$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-NHMe$) 或 $-N$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) - (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-NMe_2$))。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-CN$ 或 $-SCN$ 。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-NO_2$ 。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 或 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-C(=O)R^a$ (例如, $-C(=O)$ (取代或未取代的烷基) (例如, $-C(=O)Me$) 或 $-C(=O)$ (取代或未取代的苯基))。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-C(=O)OR^a$ (例如, $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ (取代或未取代的烷基) (例如, $-C(=O)OMe$) 或 $-C(=O)O$ (取代或未取代的苯基))。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-C(=O)N(R^a)_2$ (例如, $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (取代或未取代的烷基) (例如, $-C(=O)NHMe$)、 $-C(=O)NH$ (取代或未取代的苯基)、 $-C(=O)N$ (取代或未取代的烷基) - (取代或未取代的烷基) 或 $-C(=O)N$ (取代或未取代的苯基) - (取代或未取代的烷基))。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-NR^aC(=O)R^a$ (例如, $-NHC(=O)$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-NHC(=O)Me$) 或 $-NHC(=O)$ (取代或未取代的苯基))。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-NR^aC(=O)OR^a$ 。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ (例如, $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-NHC(=O)NHMe$))。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是 $-OC(=O)R^a$ (例如, $-OC(=O)$ (取代或未取代的烷基) 或 $-OC(=O)$ (取代或未取代的苯基))、 $-OC(=O)OR^a$ (例如, $-OC(=O)O$ (取代或未取代的烷基) 或 $-OC(=O)O$ (取代或未取代的苯基))、或 $-OC(=O)N(R^a)_2$ (例如, $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NH$ (取代或未取代的烷基)、 $-OC(=O)NH$ (取代或未取代的苯基)、 $-OC(=O)N$ (取代或未取代的烷基) - (取代或未取代的烷基) 或 $-OC(=O)N$ (取代或未取代的苯基) - (取代或未取代的烷基))。

[0234] 在某些实施方案中, n 为0或1。在某些实施方案中, n 为0。在某些实施方案中, n 为1。在某些实施方案中, n 为2。在某些实施方案中, n 为3、4或5。在某些实施方案中, n 为5。在某些实施方案中, n 为6、7、8、9、10或11。

[0235] 在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是卤素、取代或未取代的烷基、 $-OR^a$ 、 $-N(R^a)_2$ 、 $-SR^a$ 、 $-CN$ 、 $-SCN$ 、 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 、 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 、 $-C(=O)R^a$ 、 $-C(=O)OR^a$ 、 $-C(=O)N(R^a)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^aC(=O)R^a$ 、 $-NR^aC(=O)OR^a$ 、 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ 、 $-OC(=O)R^a$ 、 $-OC(=O)OR^a$ 或 $-OC(=O)N(R^a)_2$; 并且 n 为1或2, 只要价态允许。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或 $-O$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^2 的至少一个情况是卤素、经一个或多个卤素取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基或 $-O$ (经一个或多个卤素取代或未经取代的 C_{1-6} 烷基)。

[0236] 在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是氢。在某些实施方案中, R^a 的每个情况都为氢。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况不为氢。在某些实施方案中, R^a 的情况都不为氢。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代烷基 (例如, 被一个或多个卤素情况 (例如, F) 取代的烷基)。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是未取代的烷基。在某些实施方

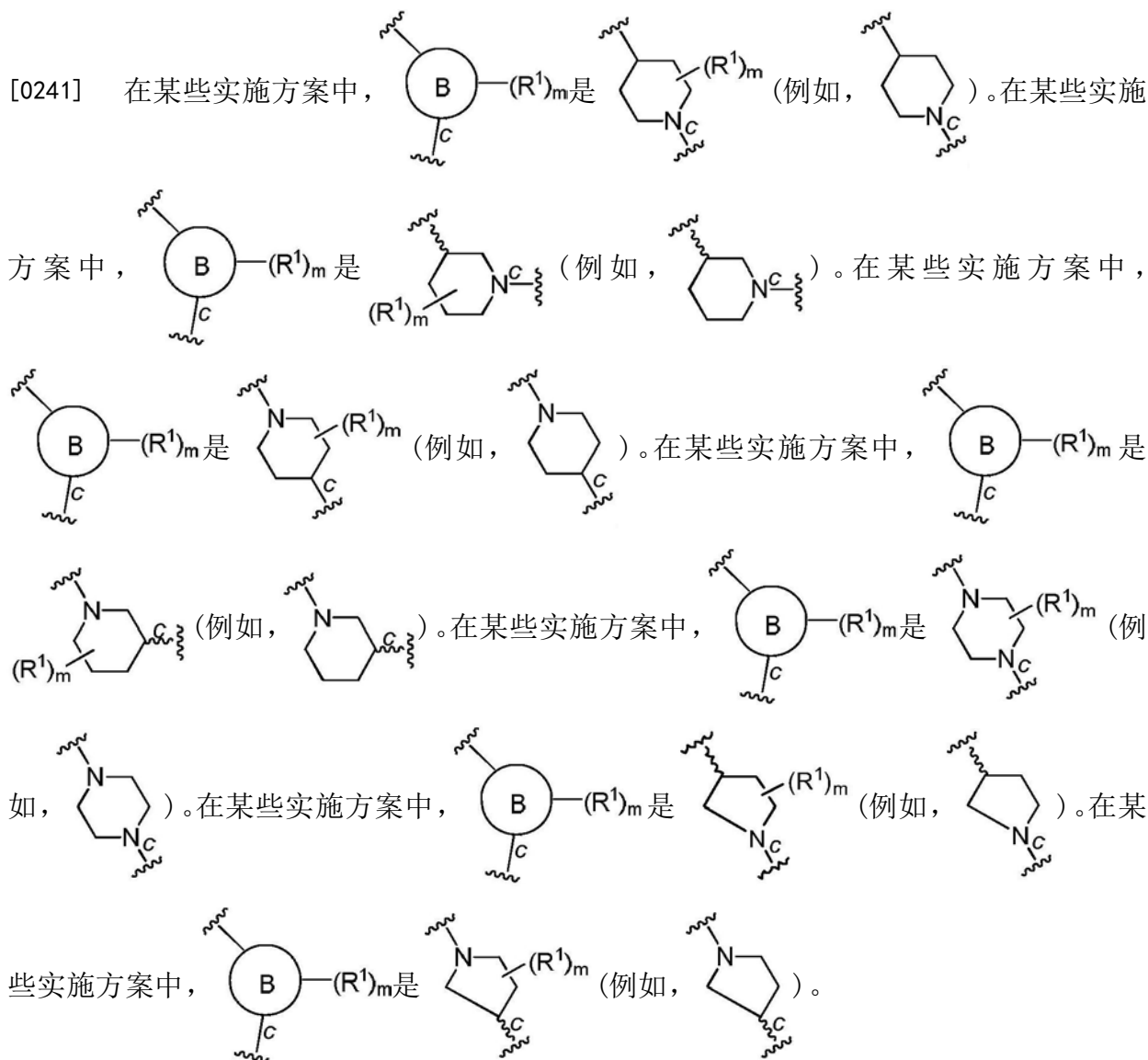
案中, R^a 的至少一个情况是未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是Me。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是Et、Pr或Bu。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代的甲基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代的乙基、取代的丙基或取代的丁基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的烯基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的 C_{2-6} 烯基(例如, 取代或未取代的乙烯基, 或取代或未取代的烯丙基)。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的炔基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的 C_{2-6} 炔基(取代或未取代的乙炔基)。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的碳环基(例如, 取代或未取代的3至7元单环碳环基, 在所述碳环体系中包含0、1或2个双键, 只要价态允许)。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基、取代或未取代的环己基或取代或未取代的环庚基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的杂环基(例如, 取代或未取代的3至7元单环杂环基)。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的氧杂环丁基、取代或未取代的四氢呋喃基、取代或未取代的四氢吡喃基、取代或未取代的氮杂环丁基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吗啉基或取代或未取代的哌嗪基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的芳基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的苯基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的萘基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的5至6元单环杂芳基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噻唑基或取代或未取代的异噻唑基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基或取代或未取代的哒嗪基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是取代或未取代的9至10元双环杂芳基。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是与氮原子连接时的氮保护基团(例如, Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基或Ts)。在某些实施方案中, R^a 的至少一个情况是与氧原子连接时的氧保护基团(例如, 甲硅烷基、TBDPS、TBDMS、TIPS、TES、TMS、MOM、THP、t-Bu、Bn、烯丙基、乙酰基、新戊酰基或苯甲酰基)。在某些实施方案中, R^a 的两个情况连接形成取代或未取代的杂环基(例如, 取代或未取代的3至7元单环杂环基)。在某些实施方案中, R^a 的两个情况连接形成取代或未取代的杂芳基(例如, 取代或未取代的5至6元单环杂芳基)。

[0237] 在某些实施方案中, L^2 不存在。在某些实施方案中, L^2 是 $-C(=O)-$ 或 $-NR^{L2}-$ 。在某些实施方案中, L^2 是 $-C(=O)-$ 。在某些实施方案中, L^2 是 $-NR^{L2}-$ (例如, $-NH-$)。在某些实施方案中, bL^2 是 $-C(=O)NR^{L2}-$ (例如, $-C(=O)NH-$)或 $-NR^{L2}C(=O)-$ (例如, $-NHC(=O)-$)。在某些实施方案中, L^2 是 $-O-$ 或 $-S-$ 。

[0238] 在某些实施方案中, R^{L2} 是氢。在某些实施方案中, R^{L2} 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{L2} 是Me。在某些实施方案中, R^{L2} 是Et、Pr、Bu、取代的甲基、取代的乙基、取代的丙基或取代的丁基。在某些实施方案中, R^{L2} 是氮保护基团(例如, Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、Ts)。

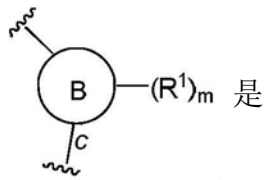
[0239] 在某些实施方案中, L^2 和B中的每一个均不存在。在某些实施方案中, 环B是碳环基。在某些实施方案中, 环B是在碳环环体系中包含0、1或2个双键的单环3至7元碳环基, 只要价态允许。在某些实施方案中, 环B是在碳环环体系中包含0、1、2或3个双键的双环5至13元碳环基, 只要价态允许。在某些实施方案中, 环B是环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。

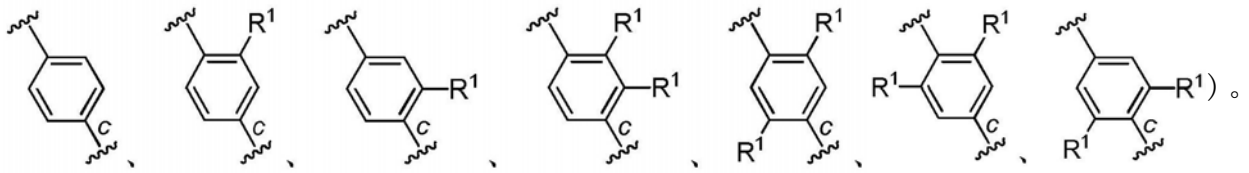
[0240] 在某些实施方案中, 环B是杂环基。在某些实施方案中, 环B是单环杂环基。在某些实施方案中, 环B是3至7元单环杂环基。在某些实施方案中, 环B是氧杂环丁基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、吗啉基或哌嗪基。

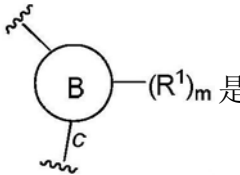
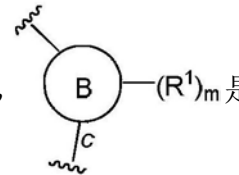


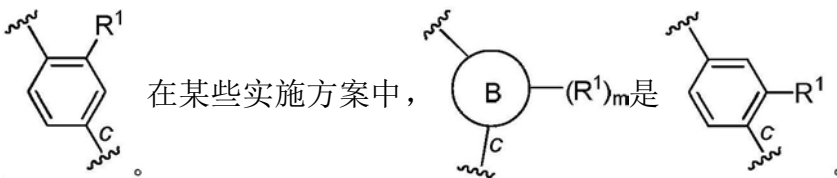
[0242] 在某些实施方案中, 环B是5至13元双环杂环基。在某些实施方案中, 环B是杂环基, 其中杂环环体系中的杂原子是氧和/或氮。在某些实施方案中, 环B是杂环基, 其中杂环环体系中的杂原子是氧。在某些实施方案中, 环B是杂环基, 其中杂环环体系中的杂原子是氮。

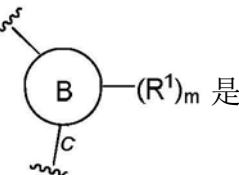
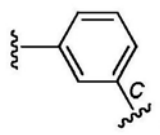
[0243] 在某些实施方案中, 环B是芳基。在某些实施方案中, 环B是苯基。在某些实施方案

中，环B是苯基。在某些实施方案中， (例如，

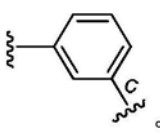
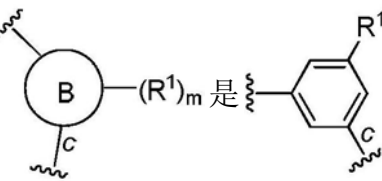


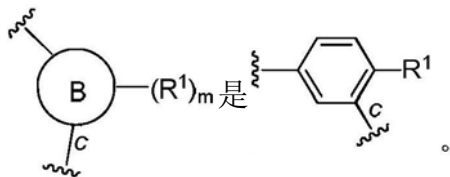
在某些实施方案中， 在某些实施方案中， 是



[0244] 在某些实施方案中， (例如，，

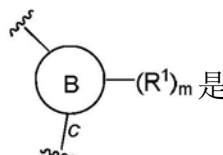
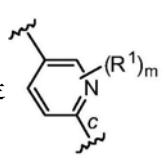


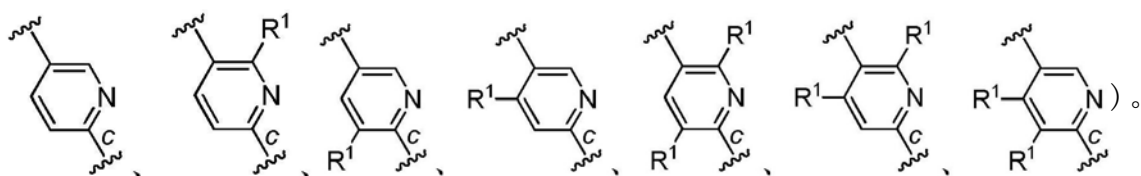
是 在某些实施方案中， 在某些实施方案中，

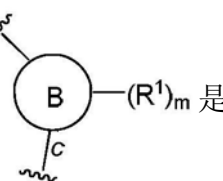
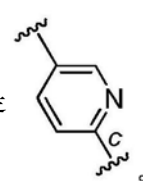
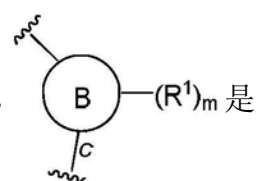


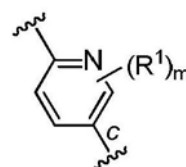
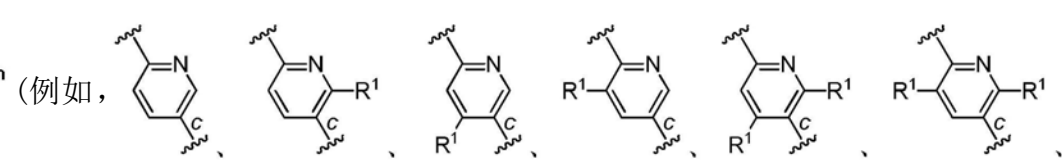
[0245] 在某些实施方案中，环B是杂芳基。在某些实施方案中，环B是单环或双环杂芳基。在某些实施方案中，环B是单环5或6元杂芳基。在某些实施方案中，环B是咪唑基、噻吩基、吡

咯基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基或异噻唑基。在某些实施方案中，环B是吡啶基。在某些实施方案中，环B是嘧啶基。在某些实施方案中，环B是吡嗪基或哒嗪基。在某些实施方案中，环B是双环9或10元（例如，5,6-稠合的、6,5-稠合的或6,6-稠合的）杂芳基。在某些实施方案中，环B是苯并呋喃基、氮杂-苯并呋喃基、二氮杂-苯并呋喃基、苯并噻吩基、氮杂-苯并噻吩基、二氮杂-苯并噻吩基、吡啶基、氮杂-吡啶基、二氮杂-吡啶基、异吡啶基、氮杂-异吡啶基、二氮杂-异吡啶基、苯并噁唑基、氮杂-苯并噁唑基、二氮杂-苯并噁唑基、苯并噻唑基、氮杂-苯并噻唑基、二氮杂-苯并噻唑基、苯并咪唑基、氮杂-苯并咪唑基或二氮杂-苯并咪唑基。在某些实施方案中，环B是噻吩并[2,3-d]嘧啶基或噻吩并[3,2-d]嘧啶基。在某些实施方案中，环B是异喹啉基。在某些实施方案中，环B是氮杂-异喹啉基、二氮杂-异喹啉基、

喹啉基、氮杂-喹啉基或二氮杂-喹啉基。在某些实施方案中， 是 

(例如，)。

在某些实施方案中， 是  在某些实施方案中， 是

 (例如，)。

在某些实施方案中， 是  。

[0246] 在某些实施方案中，环B是与单环4至7元环稠合的苯基。在某些实施方案中，环B是与单环4至7元（例如，单环5元）碳环基稠合的苯基。在某些实施方案中，环B是与单环5或6元杂环基稠合的苯基。在某些实施方案中，环B是与单环5元杂环基稠合的苯基。

[0247] 在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是卤素（例如，F、Cl、Br、I）。在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是取代烷基（例如，被一个或多个卤素情况（例如F）取代的烷基）。在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是未取代的烷基。在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是Me。在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是Et、Pr或Bu。在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是取代的甲基（例如， $-CF_3$ 、 $-CF_2H$ 、 $-CFH_2$ ）。在某些实施方案中， R^1 的至少一个情况是取代的乙基、取代的丙基或取代的丁基。在某些实施方案

中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的烯基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的 C_{2-6} 烯基 (例如, 取代或未取代的乙烯基, 或取代或未取代的烯丙基)。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的炔基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的 C_{2-6} 炔基 (取代或未取代的乙炔基)。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的碳环基 (例如, 取代或未取代的 3-7 元单环碳环基, 在所述碳环体系中包含 0、1 或 2 个双键, 只要价态允许)。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环戊基、取代或未取代的环己基或取代或未取代的环庚基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的杂环基 (例如, 取代或未取代的 3-7 元单环杂环基)。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的氧杂环丁基、取代或未取代的四氢呋喃基、取代或未取代的四氢吡喃基、取代或未取代的氮杂环丁基、取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吗啉基或取代或未取代的哌嗪基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的芳基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的苯基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的萘基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的 5-6 元单环杂芳基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噻唑基或取代或未取代的异噻唑基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡嗪基、取代或未取代的嘧啶基或取代或未取代的哒嗪基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是取代或未取代的 9-10 元双环杂芳基。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-OR^a$ (例如, $-OH$ 、 $-O$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-OMe$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OEt$ 、 $-OPr$ 、 $-OBu$ 或 $-OBn$) 或 $-O$ (取代或未取代的苯基) (例如, $-OPh$))。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-OMe$ 。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-SR^a$ (例如, $-SH$ 、 $-S$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-SMe$ 、 $-SCF_3$ 、 $-SEt$ 、 $-SPr$ 、 $-SBu$ 或 $-SBn$) 或 $-S$ (取代或未取代的苯基) (例如, $-SPh$))。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-N(R^a)_2$ (例如, $-NH_2$ 、 $-NH$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-NHMe$) 或 $-N$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) - (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-NMe_2$))。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-CN$ 或 $-SCN$ 。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-NO_2$ 。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-C(=NR^a)R^a$ 、 $-C(=NR^a)OR^a$ 或 $-C(=NR^a)N(R^a)_2$ 。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-C(=O)R^a$ (例如, $-C(=O)$ (取代或未取代的烷基) (例如, $-C(=O)Me$) 或 $-C(=O)$ (取代或未取代的苯基))。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-C(=O)OR^a$ (例如, $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)O$ (取代或未取代的烷基) (例如, $-C(=O)OMe$) 或 $-C(=O)O$ (取代或未取代的苯基))。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-C(=O)N(R^a)_2$ (例如, $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH$ (取代或未取代的烷基) (例如, $-C(=O)NHMe$)、 $-C(=O)NH$ (取代或未取代的苯基)、 $-C(=O)N$ (取代或未取代的烷基) - (取代或未取代的烷基) 或 $-C(=O)N$ (取代或未取代的苯基) - (取代或未取代的烷基))。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-NR^aC(=O)R^a$ (例如, $-NHC(=O)$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基) (例如, $-NHC(=O)Me$) 或 $-NHC(=O)$ (取代或未取代的苯基))。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-NR^aC(=O)OR^a$ 。在某些实施方案中, R^1 的至少一个情况是 $-NR^aC(=O)N(R^a)_2$ (例如, $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-NHC(=O)NH$ (取代或未取

代的C₁₋₆烷基) (例如, -NHC(=O)NHMe)。在某些实施方案中, R¹的至少一个情况是-OC(=O)R^a (例如, -OC(=O) (取代或未取代的烷基) 或-OC(=O) (取代或未取代的苯基)), -OC(=O)OR^a (例如, -OC(=O)O (取代或未取代的烷基) 或-OC(=O)O (取代或未取代的苯基)), 或-OC(=O)N(R^a)₂ (例如, -OC(=O)NH₂、-OC(=O)NH (取代或未取代的烷基)、-OC(=O)NH (取代或未取代的苯基)、-OC(=O)N (取代或未取代的烷基) - (取代或未取代的烷基) 或-OC(=O)N (取代或未取代的苯基) - (取代或未取代的烷基))。

[0248] 在某些实施方案中, m为0或1。在某些实施方案中, m为0。在某些实施方案中, m为1。在某些实施方案中, m为2。在某些实施方案中, m为3、4或5。在某些实施方案中, m为5。在某些实施方案中, m为6、7、8、9、10或11。

[0249] 在某些实施方案中, R¹的至少一个情况是卤素、取代或未取代的烷基、-OR^a、-N(R^a)₂、-SR^a、-CN、-SCN、-C(=NR^a)R^a、-C(=NR^a)OR^a、-C(=NR^a)N(R^a)₂、-C(=O)R^a、-C(=O)OR^a、-C(=O)N(R^a)₂、-NO₂、-NR^aC(=O)R^a、-NR^aC(=O)OR^a、-NR^aC(=O)N(R^a)₂、-OC(=O)R^a、-OC(=O)OR^a或-OC(=O)N(R^a)₂; 并且m为1或2, 只要价态允许。在某些实施方案中, R¹的至少一个情况是卤素、取代或未取代的C₁₋₆烷基或-O (取代或未取代的C₁₋₆烷基)。在某些实施方案中, R¹的至少一个情况是卤素、经一个或多个卤素取代或未经取代的C₁₋₆烷基或-O (经一个或多个卤素取代或未经取代的C₁₋₆烷基)。

[0250] 在某些实施方案中, L³不存在。在某些实施方案中, L³为-NR^{L3a}-。在某些实施方案中, L³为-NH-。在某些实施方案中, L³是-NMe-。

[0251] 在某些实施方案中, R^{L3a}是氢。在某些实施方案中, R^{L3a}是取代或未取代的C₁-C₆烷基。在某些实施方案中, R^{L3a}是未取代的C₁-C₆烷基 (例如Me、Et)。在某些实施方案中, R^{L3a}是Me。在某些实施方案中, R^{L3a}是氮保护基团 (例如Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、Ts)。

[0252] 在某些实施方案中, R^{E1}是氢。在某些实施方案中, R^{E1}是取代或未取代的C₁-C₆烷基。在某些实施方案中, R^{E1}是未取代的C₁-C₆烷基 (例如Me、Et)。在某些实施方案中, R^{E1}是Me。

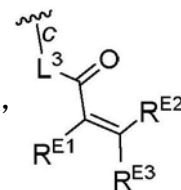
[0253] 在某些实施方案中, R^{E2}是氢。在某些实施方案中, R^{E2}是取代或未取代的烷基 (例如, 取代或未取代的C₁₋₆烷基)。在某些实施方案中, R^{E2}是取代或未取代的烯基 (例如, 取代或未取代的C₂₋₆烯基)。在某些实施方案中, R^{E2}是取代或未取代的炔基 (例如, 取代或未取代的C₂₋₆炔基)。在某些实施方案中, R^{E2}是取代或未取代的碳环 (例如, 在碳环环体系统中包含0、1或2个双键的单环3至7元碳环基, 只要价态允许)。在某些实施方案中, R^{E2}是取代或未取代的杂环 (例如, 取代或未取代的3至7元单环杂环基)。在某些实施方案中, R^{E2}是取代或未取代芳基 (例如取代或未取代的苯基)。在某些实施方案中, R^{E2}是取代或未取代的杂芳基 (例如, 取代或未取代的5至6元单环杂芳基, 或取代或未取代的9至10元双环杂芳基)。在某些实施方案中, R^{E2}为-CN。在某些实施方案中, R^{E2}为-CH₂OR^{EE} (例如, -CH₂O (取代或未取代的C₁₋₆烷基)) 或-CH₂SR^{EE} (例如, -CH₂S (取代或未取代的C₁₋₆烷基))。在某些实施方案中, R^{E2}为-CH₂N(R^{EE})₂。在某些实施方案中, R^{E2}为-CH₂N (取代或未取代的C₁₋₆烷基)₂。在某些实施方案中, R^{E2}为-CH₂N (未取代的C₁₋₃烷基)₂。在某些实施方案中, R^{E2}为-CH₂N(CH₃)₂。

[0254] 在某些实施方案中, R^{E3}是氢。在某些实施方案中, R^{E3}是取代或未取代的烷基 (例如, 取代或未取代的C₁₋₆烷基)。在某些实施方案中, R^{E3}是取代或未取代的烯基 (例如, 取代或未取代的C₂₋₆烯基)。在某些实施方案中, R^{E3}是取代或未取代的炔基 (例如, 取代或未取代的

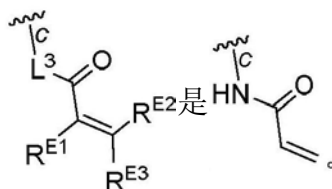
C_{2-6} 炔基)。在某些实施方案中, R^{E3} 是取代或未取代的碳环(例如, 在碳环环体系中包含0、1或2个双键的单环3至7元碳环基, 只要价态允许)。在某些实施方案中, R^{E3} 是取代或未取代的杂环(例如, 取代或未取代的3至7元单环杂环基)。在某些实施方案中, R^{E3} 是取代或未取代芳基(例如取代或未取代的苯基)。在某些实施方案中, R^{E3} 是取代或未取代的杂芳基(例如, 取代或未取代的5至6元单环杂芳基, 或取代或未取代的9至10元双环杂芳基)。在某些实施方案中, R^{E3} 为-CN。在某些实施方案中, R^{E3} 为 $-CH_2OR^{EE}$ (例如, $-CH_2O$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)) 或 $-CH_2SR^{EE}$ (例如, $-CH_2S$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基))。在某些实施方案中, R^{E3} 为 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 。在某些实施方案中, R^{E3} 为 $-CH_2N$ (取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)₂。在某些实施方案中, R^{E3} 为 $-CH_2N$ (未取代的 C_{1-3} 烷基)₂。在某些实施方案中, R^{E3} 为 $-CH_2N(CH_3)_2$ 。

[0255] 在某些实施方案中, R^{E1} 、 R^{E2} 和 R^{E3} 中的每一个为氢。在某些实施方案中, R^{E1} 是氢, R^{E2} 和 R^{E3} 中的一个为氢, 以及 R^{E2} 和 R^{E3} 中的另一个是 $-CH_2N(R^{EE})_2$ 。在某些实施方案中, R^{E1} 是氢, R^{E2}

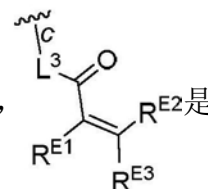
和 R^{E3} 中的一个为氢, 以及 R^{E2} 和 R^{E3} 中的另一个是 $-CH_2NMe_2$ 。在某些实施方案中,



是 在某些实施方案中,

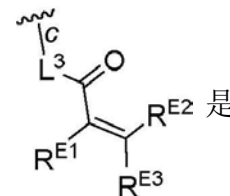


在某些实施方案中,



(未取代的 C_{1-3} 烷基)
(未取代的 C_{1-3} 烷基)

(例如,)。在某些实施方案中,



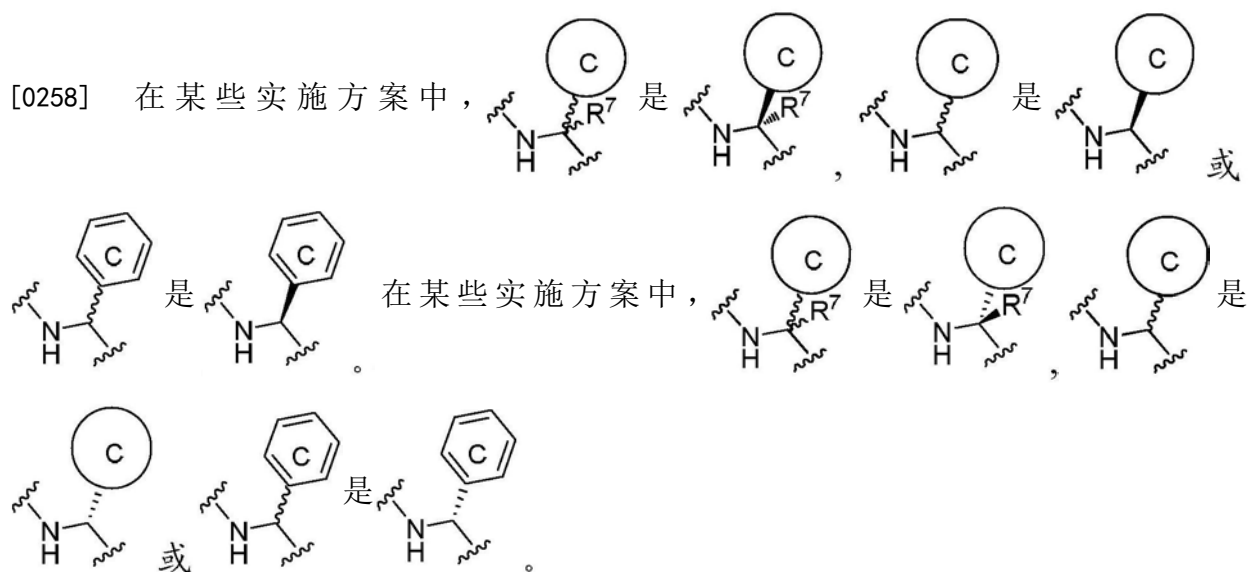
(未取代的 C_{1-3} 烷基)
(未取代的 C_{1-3} 烷基)

(例如,)。

[0256] 在某些实施方案中, R^{EE} 的至少一个情况为氢。在某些实施方案中, R^{EE} 的每个情况为氢。在某些实施方案中, R^{EE} 的每个情况不为氢。在某些实施方案中, R^{EE} 的至少一个情况是取代或未取代的烷基(例如, 取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)。在某些实施方案中, R^{EE} 的至少一个情况是未取代的 C_{1-3} 烷基(例如, Me)。在某些实施方案中, R^{EE} 的每个情况是取代或未取代的烷基。在某些实施方案中, R^{EE} 的每个情况是未取代的 C_{1-3} 烷基(例如, Me)。在某些实施方案中, R^{EE} 的至少一个情况是取代或未取代的烯基取代或未取代的炔基。在某些实施方案中, R^{EE} 的至少一个情况是取代或未取代的碳环基、取代或未取代的杂环基、取代或未取代的芳基或取代或未取代的杂芳基。在某些实施方案中, R^{EE} 的两个情况连接形成取代或未取代的

杂环基(例如,取代或未取代的3至7元单环杂环基)。在某些实施方案中, R^{EE} 的两个情况连接形成取代或未取代的杂芳基(例如,取代或未取代的吡咯基)。

[0257] 在某些实施方案中,环C是取代或未取代的苯基。在某些实施方案中,环C是取代的(例如,单基取代的)苯基。在某些实施方案中,环C是未取代的苯基。在某些实施方案中,环C是取代或未取代的单环5或6元杂芳基。在某些实施方案中,环C是取代的(例如,单基取代的)单环5或6元杂芳基。在某些实施方案中,环C是未取代的单环5或6元杂芳基。在某些实施方案中,环C是取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的咪唑基、取代或未取代的噁唑基、取代或未取代的异噁唑基、取代或未取代的噻唑基或取代或未取代的异噻唑基。在某些实施方案中,环C是取代或未取代的吡咯基。在某些实施方案中,环C是取代或未取代的咪唑基。在某些实施方案中,环C是取代或未取代的吡啶基。在某些实施方案中,环C是取代或未取代的嘧啶基。在某些实施方案中,环C是取代或未取代的吡嗪基。在某些实施方案中,环C是取代或未取代的哒嗪基。



[0259] 在某些实施方案中, R^7 是氢。在某些实施方案中, R^7 是卤素(例如,F、Cl)。在某些实施方案中, R^7 为F。在某些实施方案中, R^7 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^7 是经一个或多个卤素(例如,一个或多个F)取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^7 是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如Me、Et)。在某些实施方案中, R^7 是Me。

[0260] 在某些实施方案中, R^8 的至少一个情况是氢。在某些实施方案中, R^8 的每个情况是氢。在某些实施方案中, R^8 的至少一个情况是卤素(例如,F、Cl)。在某些实施方案中, R^8 的至少一个情况为F。在某些实施方案中, R^8 的至少一个情况为取代或未取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^8 的至少一个情况是经一个或多个卤素(例如,一个或多个F)取代的 C_{1-6} 烷基。在某些实施方案中, R^8 的至少一个情况是未取代的 C_{1-6} 烷基(例如Me、Et)。在某些实施方案中, R^8 的至少一个情况是Me。

[0261] 在某些实施方案中, R^8 的两个情况连接形成取代或未取代(例如,经独立地选自由卤素、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基(例如Me、 $-CF_3$ 、Et)、-OH、-O(取代或未取代的 C_{1-6} 烷基)(例如-OMe、 $-OCF_3$ 、-OEt)或-CN组成的组的取代基取代或未经取代的)单环3至6元碳环基。在某些实施方案中, R^8 的两个情况连接形成未取代的单环3至6元碳环基。在某些实施方案中, R^8 的两个情况连接形成取代或未取代的环丙基、取代或未取代的环丁基、取代或未取代的环

戊基或取代或未取代的环己基。在某些实施方案中， R^8 的两个情况连接形成取代或未取代的环丙基。在某些实施方案中， R^8 的两个情况连接形成未取代的环丙基。

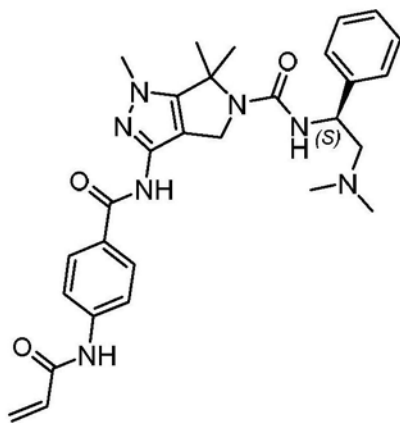
[0262] 在某些实施方案中， R^{1N} 是氢。在某些实施方案中， R^{1N} 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中， R^{1N} 是未取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中， R^{1N} 为Me。在某些实施方案中， R^{1N} 为Et。在某些实施方案中， R^{1N} 为Pr。在某些实施方案中， R^{1N} 为Bu。在某些实施方案中， R^{1N} 是取代的 C_1-C_6 烷基(例如，经一个或多个卤素(例如，一个或多个F)取代的 C_1-C_6 烷基)。在某些实施方案中， R^{1N} 是氮保护基团(例如，Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、Ts)。

[0263] 在某些实施方案中， R^{2N} 是氢。在某些实施方案中， R^{2N} 是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中， R^{2N} 是未取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中， R^{2N} 为Me。在某些实施方案中， R^{2N} 为Et。在某些实施方案中， R^{2N} 为Pr。在某些实施方案中， R^{2N} 为Bu。在某些实施方案中， R^{2N} 是取代的 C_1-C_6 烷基(例如，经一个或多个卤素(例如，一个或多个F)取代的 C_1-C_6 烷基)。在某些实施方案中， R^{2N} 是氮保护基团(例如，Bn、Boc、Cbz、Fmoc、三氟乙酰基、三苯基甲基、乙酰基、Ts)。

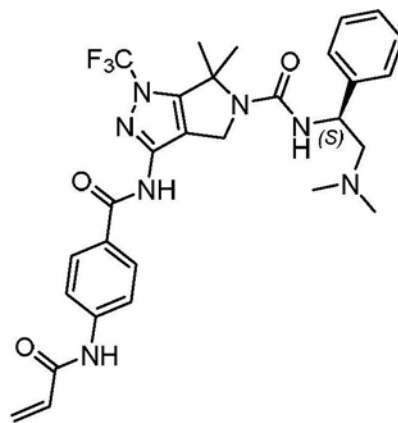
[0264] 在某些实施方案中， R^{1N} 和 R^{2N} 中的每一个是取代或未取代的 C_1-C_6 烷基。在某些实施方案中， R^{1N} 和 R^{2N} 中的每一个是未取代的 C_1-C_3 烷基。在某些实施方案中， R^{1N} 和 R^{2N} 中的每一个是 $-CH_3$ 。在某些实施方案中， R^{1N} 和 R^{2N} 连接形成取代或未取代的单环杂环基。在某些实施方案中， R^{EB} 的两个情况连接形成取代或未取代的吡咯烷基、取代或未取代的哌啶基、取代或未取代的吗啉基或取代或未取代的哌嗪基。在某些实施方案中， R^{1N} 和 R^{2N} 连接形成取代或未取代的单环杂芳基(例如取代或未取代的吡咯基)。

[0265] 在某些实施方案中，该化合物包含不超过4个氢键供体。在某些实施方案中，该化合物包含不超过5个氢键供体。在某些实施方案中，该化合物包含不超过6个氢键供体。在某些实施方案中，该化合物包含不超过4个氢键受体。在某些实施方案中，该化合物包含不超过5个氢键受体。在某些实施方案中，该化合物包含不超过6个氢键受体。

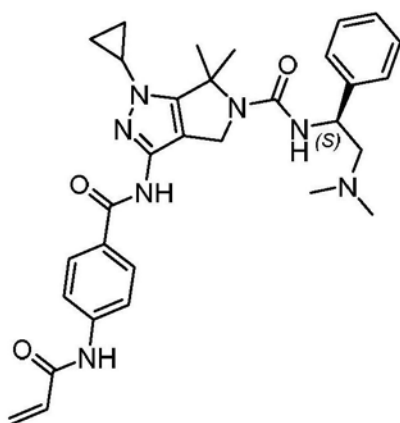
[0266] 在某些实施方案中，化合物具有下式：



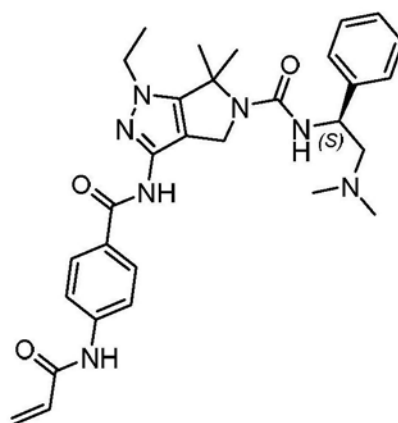
(I-1),



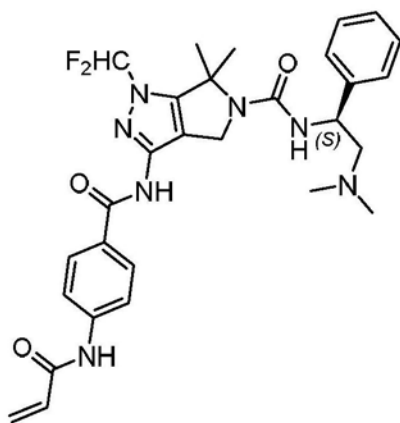
(I-2),



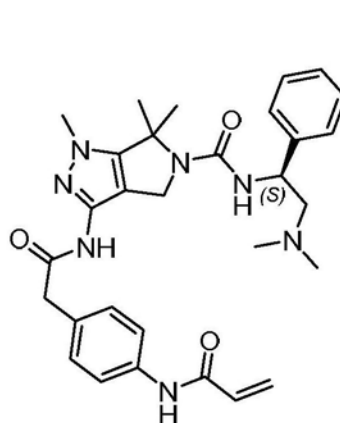
(I-3),



(I-4),

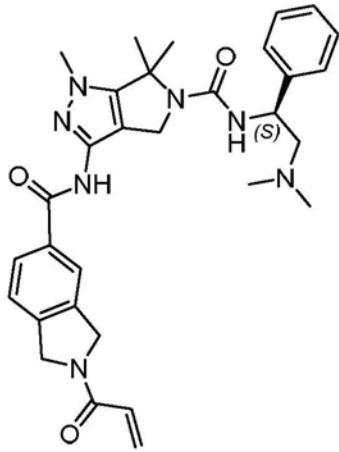


(I-5),

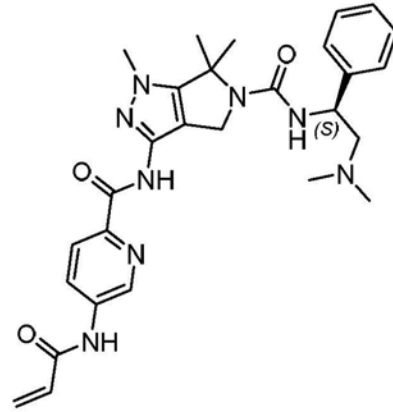


(I-6),

[0267]

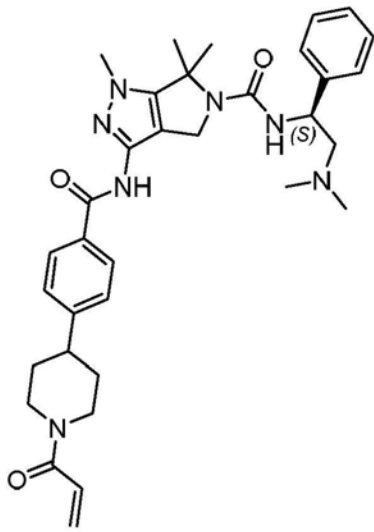


(I-7),

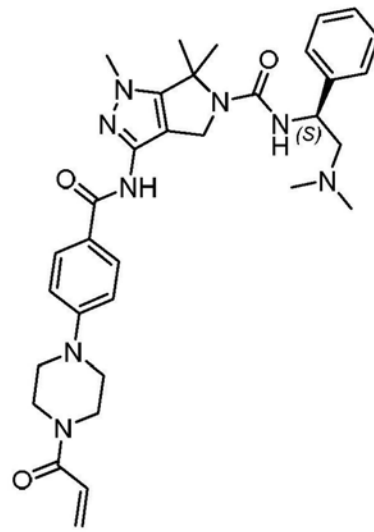


(I-8),

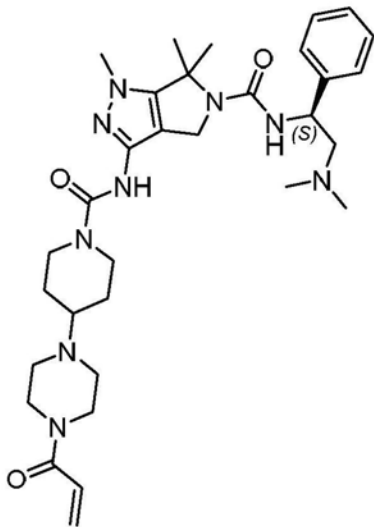
[0268]



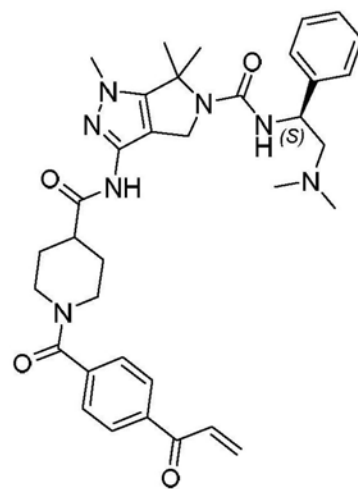
(I-9),



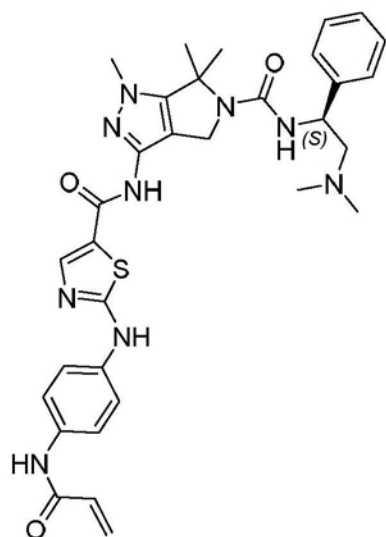
(I-10),



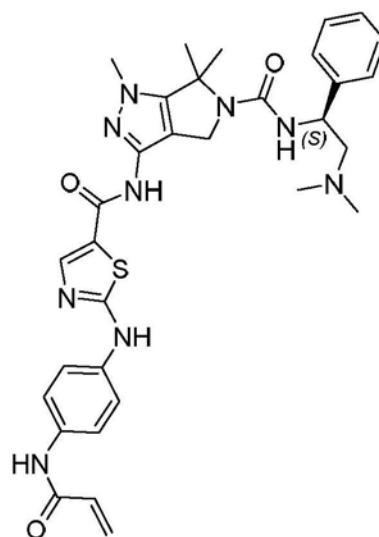
(I-11),



(I-12),

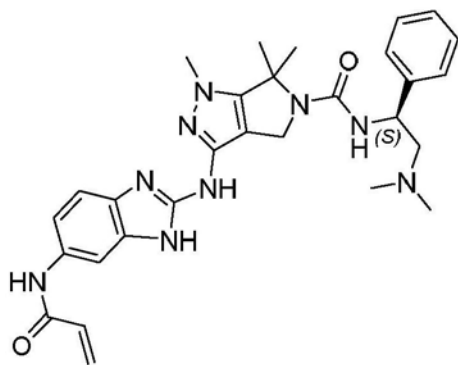


(I-13),

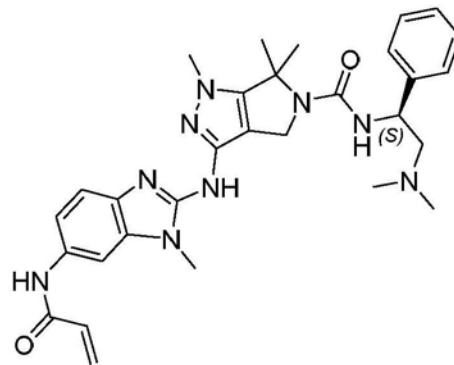


(I-14),

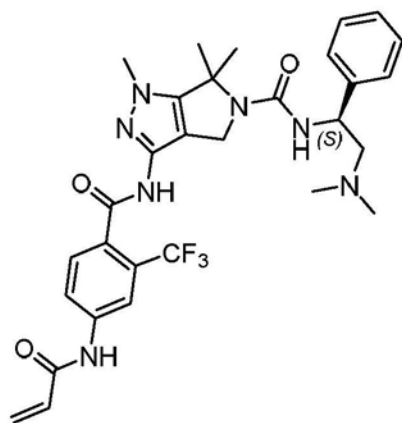
[0269]



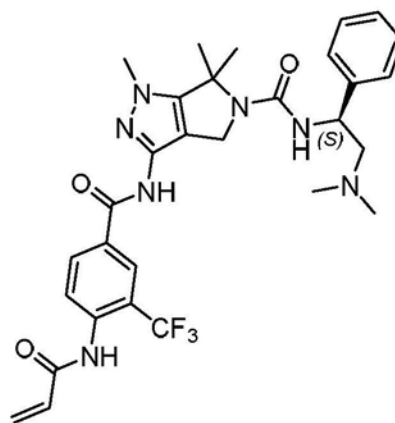
(I-15),



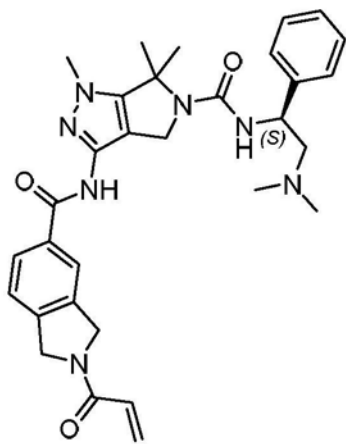
(I-16),



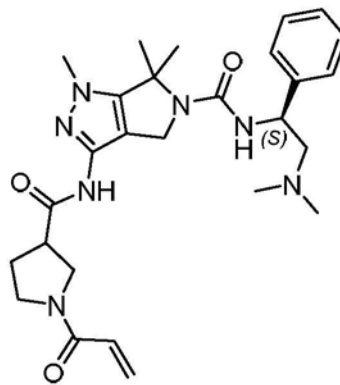
(I-17),



(I-18),

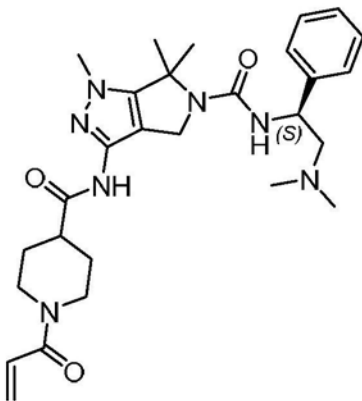


(I-19),

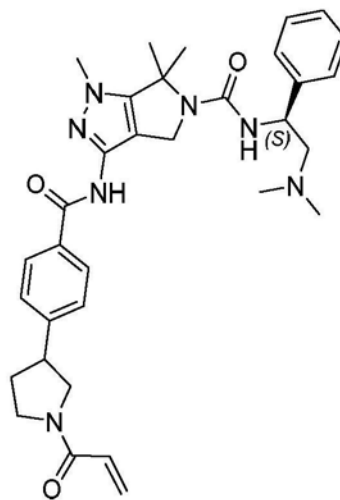


(I-20),

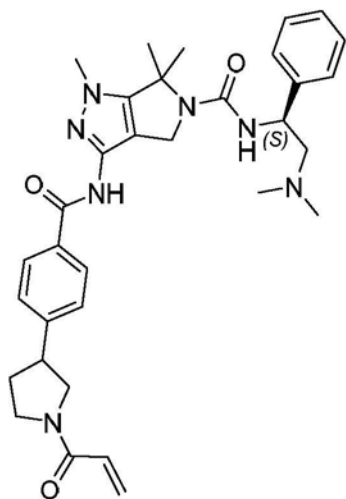
[0270]



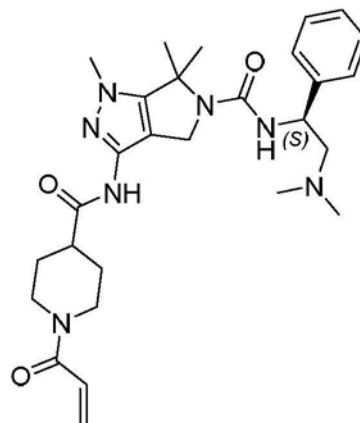
(I-21),



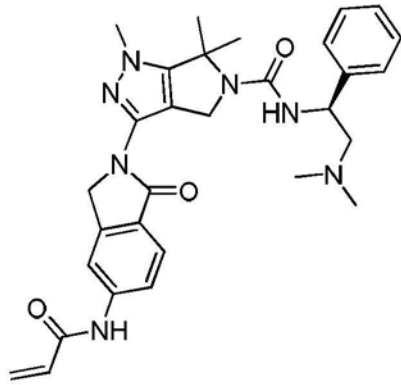
(I-22),



(I-23),

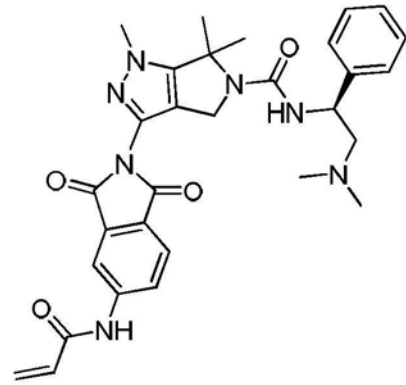


(I-24),

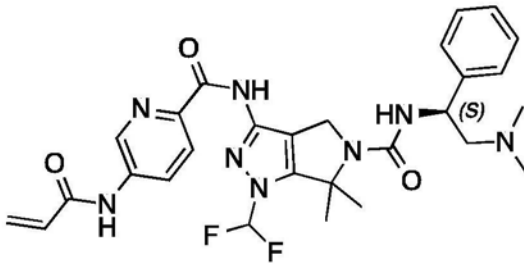


[0272]

(I-31),



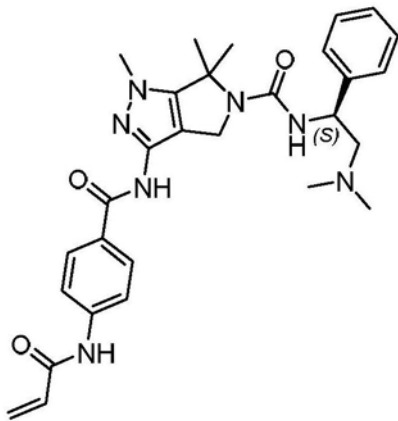
(I-32), or



(I-33),

[0273] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。在某些实施方案中，化合物为式 (I-1) 至 (I-33) 的任何一种，或其药学上可接受的盐。

[0274] 在某些实施方案中，化合物具有下式：

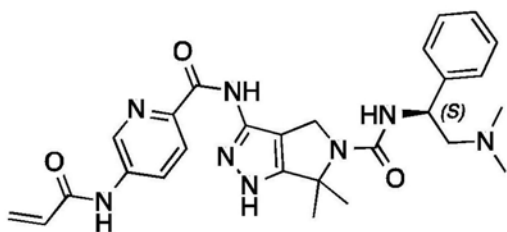


[0275]

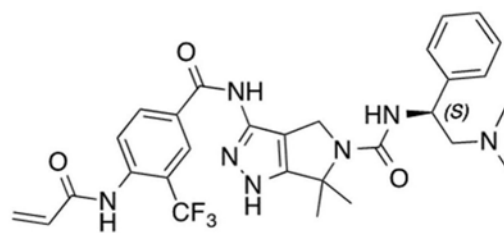
(I-1),

[0276] 或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。在某些实施方案中，化合物为式 (I-1) 或其药学上可接受的盐。

[0277] 在另一方面，本公开提供了下式的化合物：

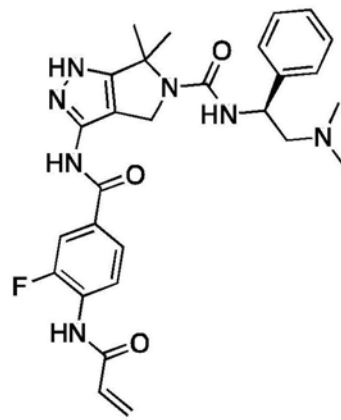


(II-1),



(II-2),

[0278]



(II-3),

或

(II-4),

[0279] 或药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、多晶型、共晶体、互变异构体、立体异构体、同位素标记的衍生物或其前体药物。在某些实施方案中，化合物为式 (II-1) 至 (II-4) 中的任何一种，或其药学上可接受的盐。

[0280] 在某些实施方案中，所提供的化合物(本文所述的化合物，本公开的化合物)是式 (I)、(II-1)、(II-2)、(II-3) 或 (II-4)、(II-1)、(II-2)、(II-3) 或 (II-4) 的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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。在某些实施方案中，所提供的化合物是式 (I)、(II-1)、(II-2)、(II-3) 的化合物，或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、互变异构体或立体异构体。在某些实施方案中，所提供的化合物是式 (I)、(II-1)、(II-2)、(II-3) 的化合物，或其药学上可接受的盐、互变异构体或立体异构体。在某些实施方案中，所提供的化合物是式 (I)、(II-1)、(II-2)、(II-3) 的化合物，或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，所提供的化合物是互变异构体的混合物。在某些实施方案中，所提供的化合物是对映异构体和/或非对映异构体的混合物(例如，外消旋混合物)。

[0281] 在某些实施方案中，所提供的非盐、溶剂化物、水合物、共晶体或前药形式的化合物的分子量低于2,000g/mol、低于1,500g/mol、低于1,200g/mol、低于1000g/mol、低于800g/mol、低于700g/mol或低于600g/mol。在某些实施方案中，所提供的非盐、溶剂化物、水合物、共晶体或前药形式的化合物的分子量低于1000g/mol。在某些实施方案中，所提供的非盐、溶剂化物、水合物、共晶体或前药形式的化合物的分子量低于600g/mol。

[0282] 在某些实施方案中，提供的化合物抑制激酶的活性(例如，异常活性(例如，比正常活性高，活性增加))。在某些实施方案中，所述激酶是CDK(例如，野生型或突变CDK)。在某些实施方案中，所述激酶是CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、

CDK11、CDK12、CDK13、CDK14、CDK15、CDK16、CDK17、CDK18、CDK19或CDK20。在某些实施方案中,所述激酶是CDK7(例如,野生型或突变CDK7)。在某些实施方案中,所述激酶是CDK2。在某些实施方案中,所述激酶是CDK9。在某些实施方案中,所述激酶是CDK12。在某些实施方案中,所述激酶是人激酶。在某些实施方案中,所述激酶是非人哺乳动物激酶。在某些实施方案中,所述激酶是野生型激酶。在某些实施方案中,所述激酶是突变激酶。在某些实施方案中,如本文中所述或本领域已知的试验所测量,所提供的化合物抑制激酶的活性。在某些实施方案中,所提供的化合物抑制激酶活性,IC₅₀小于或等于30μM,小于或等于10μM,小于或等于3μM,小于或等于1μM,小于或等于0.3μM,或小于或等于0.1μM。

[0283] 据报道,某些CDK7抑制剂也抑制CDK12和/或CDK13的活性(Kwiatowski et al., Nature, 511, 616-620 (2014))。本公开的化合物相对于第二激酶可选择性地抑制第一激酶的活性,其中第一和第二激酶彼此不同。在某些实施方案中,第一激酶是CDK。在某些实施方案中,第一激酶是CDK7。在某些实施方案中,第二激酶是不是CDK的激酶(例如,不是CDK7的激酶)。在某些实施方案中,第二激酶是CDK2、CDK9或CDK12。本公开的化合物或药物组合物相对于第二激酶抑制第一激酶活性的选择性可以通过所述化合物或药物组合物抑制第二激酶活性的IC₅₀值与所述化合物或药物组合物抑制第一激酶活性的IC₅₀值的商测量。本公开的化合物或药物组合物相对于第二激酶抑制第一激酶活性的选择性也可以通过所述化合物或药物组合物与第二激酶的加成物的K_d值与所述化合物或药物组合物与第一激酶的加成物的K_d值的商测量。在某些实施方案中,所提供的化合物选择性抑制第一激酶活性比第二激酶活性高至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少7倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少300倍或至少1000倍(例如,在体外测定法或本文所述的测定法中)。在某些实施方案中,所提供的化合物选择性抑制第一激酶活性比第二激酶活性高至多3倍、至多4倍、至多5倍、至多7倍、至多10倍、至多20倍、至多50倍、至多100倍、至多300倍或至多1000倍(例如,在体外测定法或本文所述的测定法中)。本公开的化合物相对于非选择性或较少选择性的激酶抑制剂在治疗和/或预防有需要的受试者的疾病方面更有优势。本公开的化合物相比其它化合物(例如,非选择性激酶抑制剂,选择性较低的激酶抑制剂)更能相对于其它激酶(例如,除CDK以外的激酶、除CDK7以外的激酶,除CDK7以外的CDK)选择性地抑制CDK(例如,CDK7)的活性。在某些实施方案中,所提供的化合物相比于CDK2更选择性地抑制CDK7的活性(例如,至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少7倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少300倍或至少1000倍)。在某些实施方案中,所提供的化合物相比于CDK9更选择性地抑制CDK7的活性(例如,至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少7倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少300倍或至少1000倍)。在某些实施方案中,所提供的化合物相比于CDK12更选择性地抑制CDK7的活性(例如,至少2倍、至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少7倍、至少10倍、至少20倍、至少50倍、至少100倍、至少300倍或至少1000倍)。在某些实施方案中,所提供的化合物可逆地(例如,非共价)与激酶结合。在某些实施方案中,所提供的化合物不可逆地(例如,共价地)与激酶结合。本公开的某些化合物可以共价修饰位于CDK7的典型的激酶结构域外部的半胱氨酸残基(例如,Cys312)。Cys312仅存在于CDK7中。不希望受任何特定理论的约束,这里公开的某些化合物共价修饰CDK7的Cys312的能力可有助于相比于某些其它化合物,所述这些化合物的上述优点中的一个或多个(例如,相对于某些其它激酶(例如,CDK7以外的CDK),选择性地抑制CDK7的活性)。本公开的某些化

合物与CDK7的不可逆结合可导致某些恶性细胞和/或恶性前细胞转录长时间中断并诱导凋亡。抑制剂治疗后的全基因组转录物分析表明CDK7应答基因在维持恶性或恶性前细胞状态中非常重要,特别是MYC和MCL-1基因。选择性抑制CDK7可能有助于治疗或预防增殖性疾病。

[0284] 与其它化合物相比,当用于治疗和/或预防有需要的受试者中的疾病时,本公开的化合物可能还要更强力、更有效和/或更低毒性。与其它化合物相比,当用于治疗和/或预防有此需要的受试者的疾病时,本公开的化合物还可以降低副作用的频率,降低副作用的严重性,增加受试者的依从性,和/或降低耐药性。此外,与其它化合物相比,本公开的化合物可更易溶解、更易渗透、更微稳定和/或更易生物利用,和/或可显示出改善的药代动力学性质。

[0285] 在某些实施方案中,本文所述的化合物不抑制5-羟色胺(5-HT)受体(的活性)。5-HT受体调控许多神经递质的释放,包括谷氨酸、GABA、多巴胺、肾上腺素/去甲肾上腺素和乙酰胆碱,以及许多激素,包括催产素、催乳素、加压素、皮质醇、促肾上腺皮质激素和P物质等。5-HT受体影响各种生物学和神经学过程,诸如攻击性、焦虑、食欲、认知、学习、记忆、情绪、恶心、睡眠和体温调节。5-HT受体是多种药物和娱乐性药物,包括许多抗抑郁药、抗精神病药、厌食药、止吐药、胃促动力药剂、抗偏头痛药剂、致幻剂和内生性药物的靶点。5-HT受体可能是本文所述化合物的不需要的脱靶。

[0286] 在某些实施方案中,5-HT受体是5-HT₁受体。在某些实施方案中,5-HT受体是5-HT₂受体。在某些实施方案中,5-HT受体是5-HT₃受体。在某些实施方案中,5-HT受体是5-HT₄受体。在某些实施方案中,5-HT受体是5-HT₅受体。在某些实施方案中,5-HT受体是5-HT₆受体。在某些实施方案中,5-HT受体是5-HT₇受体。在某些实施方案中,本文所述化合物不与5-HT受体结合。在某些实施方案中,所提供的化合物在IC₅₀低于3 μ M、低于10 μ M、低于30 μ M、低于100 μ M、低于300 μ M或低于1mM时不抑制5-HT受体。在某些实施方案中,所提供的化合物在1 μ M的化合物下不抑制5-HT受体至少1%、至少3%、至少10%或至少30%。在某些实施方案中,所提供的化合物在10 μ M的化合物下不抑制5-HT受体至少10%、至少20%、至少30%、至少40%或至少50%。

[0287] 另一方面,本公开提供制备本文所述化合物的方法。在某些实施方案中,制备方法是本文中所述的方法。

[0288] 药物组合物、试剂盒和施用

[0289] 在另一方面,本公开提供了药物组合物,其包含本公开的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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和任选地药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,本公开的药物组合物包含有效量(例如,其中有效量对治疗疾病有效)的本公开的化合物,或其药学上可接受的盐、溶剂化物、水合物、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和任选地药学上可接受的赋形剂。在某些实施方案中,药物组合物包含式(I-1)的化合物,或其药学上可接受的盐;和任选地药学上可接受的赋形剂。

[0290] 本公开的药物组合物可用于治疗和/或预防有需要的受试者的疾病(例如,增殖性疾病(例如,癌症、良性赘生物、炎性疾病、自身免疫性疾病、病理性血管新生)囊性纤维化)。本公开的组合物还可用于抑制受试者、生物样品、组织或细胞中的激酶(例如,CDK)的活性。本公开的组合物可用于治疗和/或预防与激酶(例如,细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK))的过

表达或异常活性相关的疾病。本公开的组合物还可用于诱导细胞(例如,恶性细胞或恶性前细胞)凋亡。

[0291] 在某些实施方案中,有效量是治疗有效量(例如,有效治疗有需要的受试者的疾病的量)。在某些实施方案中,有效量是有效抑制有需要的受试者中激酶(例如,CDK(例如,CDK7))活性的量。在某些实施方案中,有效量是有效抑制受试者、生物样品、组织或细胞中激酶(例如,CDK(例如,CDK7))活性的量。在某些实施方案中,有效量是对诱导细胞凋亡有效的量。在某些实施方案中,有效量是预防有效量(例如,对预防有需要的受试者的疾病和/或对保持有需要的受试者缓解疾病有效的量)。

[0292] 在某些实施方案中,有效量是有效抑制激酶(例如,CDK(例如,CDK7))活性至少约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%的量。在某些实施方案中,有效量是有效抑制激酶(例如,CDK(例如,CDK7))活性不超过10%、不超过20%、不超过30%、不超过40%、不超过50%、不超过60%、不超过70%、不超过80%、不超过90%、不超过95%,或者不超过98%的量。在某些实施方案中,有效量是有效抑制激酶(例如,CDK(例如,CDK7))的活性在本段所述的百分比与本段所述的另一百分比之间的范围内(包括两个端点值)的量。

[0293] 在某些实施方案中,有效量是对抑制5-羟色胺(5-HT)受体无效的量。在某些实施方案中,有效量是对抑制5-HT受体至少1%、至少3%、至少10%、至少20%、至少约30%或至少50%无效的量。

[0294] 在某些实施方案中,有效量对治疗疾病(例如癌症)和抑制激酶(例如CDK(例如CDK7))的活性有效,但对抑制5-HT受体无效。在某些实施方案中,有效量对治疗疾病(例如癌症)有效,但对抑制5-HT受体无效。在某些实施方案中,有效量对抑制激酶(例如,CDK(例如,CDK7))的活性有效,但对抑制5-HT受体无效。

[0295] 在某些实施方案中,受试者是动物。这种动物可能是任何性别的,且可能处于任何发育阶段。在某些实施方案中,本文描述的受试者是人。在某些实施方案中,受试者是非人动物。在某些实施方案中,受试者是哺乳动物。在某些实施方案中,受试者是非人哺乳动物。在某些实施方案中,受试者是驯养的动物,例如狗、猫、牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是狗。在某些实施方案中,受试者是伴侣动物,例如狗或猫。在某些实施方案中,受试者是家畜动物,例如奶牛、猪、马、绵羊或山羊。在某些实施方案中,受试者是动物园动物。在另一个实施方案中,受试者是研究动物,例如啮齿动物(例如,小鼠、大鼠)、狗、猪或非人灵长类动物。在某些实施方案中,所述动物是基因工程动物。在某些实施方案中,所述动物是转基因动物(例如,转基因小鼠,转基因猪)。在某些实施方案中,受试者是鱼或爬行动物。

[0296] 在某些实施方案中,生物样品、组织或细胞(例如,与本文所述的化合物或药物组合物接触的生物样品、组织或细胞)在体外。在某些实施方案中,生物样品、组织或细胞在体内或离体。在某些实施方案中,所述细胞是恶性细胞或恶性前细胞。在某些实施方案中,生物样品是来自肿瘤的组织(例如,恶性或良性肿瘤)。

[0297] 本文所述的药物组合物可以通过药理学领域中已知的任何方法制备。通常,这种制备方法包括将本文所述化合物(即,“活性成分”)与载体或赋形剂和/或一种或多种其它辅助成分结合,然后如果需要和/或期望的话,将产品成形和/或包装成期望的单剂量或多

剂量单位。

[0298] 药物组合物可以作为单个单位剂量和/或作为多个单个单位剂量制备、包装和/或散装销售。“单位剂量”是包含预定量的活性成分的药物组合物的离散量。所述活性成分的量通常等于将施用于受试者的所述活性成分的剂量和/或这种剂量的便利的部分，例如这种剂量的二分之一或三分之一。

[0299] 本文所述药物组合物中的活性成分、药学上可接受的赋形剂和/或任何额外的成分的相对量将视所治疗受试者的特性、体型和/或病症而变化，并进一步视组合物的施用途径而变化。组合物可包含0.1%至100% (w/w) 的活性成分。

[0300] 用于制备所提供的药物组合物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、粘合剂、防腐剂、缓冲剂、润滑剂和/或油。赋形剂如可可脂和栓剂蜡、着色剂、包衣剂、甜味剂、调味剂和香料也可以存在于组合物中。

[0301] 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、乳糖磷酸钠、蔗糖、纤维素、微晶纤维素、高岭土、甘露醇、山梨醇、肌醇、氯化钠、干淀粉、玉米淀粉、糖粉及其混合物。

[0302] 示例性造粒剂和/或分散剂包括马铃薯淀粉、玉米淀粉、木薯淀粉、羟基乙酸淀粉钠、粘土、海藻酸、瓜尔胶、柑橘果肉、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(乙烷基吡咯烷酮) (crospovidone)、羧甲基淀粉钠(羟基乙酸淀粉钠)、羧甲基纤维素、交联羧甲基纤维素钠(croscarmellose)、甲基纤维素、预糊化淀粉(starch1500)、微晶淀粉、水不溶性淀粉、羧甲基纤维素钙、硅酸镁铝(Veegum)、十二烷基硫酸钠、季铵化合物及其混合物。

[0303] 示例性表面活性剂和/或乳化剂包括天然乳化剂(例如,金合欢、琼脂、海藻酸、海藻酸钠、黄桂胶、软骨(chondrux)、胆固醇、黄原胶、果胶、明胶、蛋黄、酪蛋白、羊毛脂肪、胆固醇、蜡和卵磷脂)、胶体粘土(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、十六醇、油醇、三醋精单硬脂酸酯、乙二醇二硬脂酸酯、单硬脂酸甘油酯、单硬脂酸丙二醇酯、聚乙烯醇)、卡波姆(例如,羧基聚亚甲基、聚丙烯酸、丙烯酸聚合物和羧基乙基聚合物)、卡拉胶、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)、山梨糖醇酐脂肪酸酯(例如,聚氧乙烯山梨糖醇酐单月桂酸酯(Tween[®] 20)、聚氧乙烯山梨糖醇酐(Tween[®] 60)、聚氧乙烯山梨糖醇酐单油酸酯(Tween[®] 80)、山梨糖醇酐单棕榈酸酯(Span[®] 40)、山梨糖醇酐单硬脂酸酯(Span[®] 60)、山梨糖醇酐三硬脂酸酯(Span[®] 65)、单油酸甘油酯、山梨糖醇酐单油酸酯(Span[®] 80)、聚氧乙烯酯(例如,单硬脂酸聚氧乙烯酯(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(乙基-吡咯烷酮)、二甘醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺、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。

[0304] 示例性的粘合剂包括淀粉(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、甘露醇等)、天然及合成树胶(例如,阿拉伯胶、海藻酸钠、爱尔兰苔藓提取物、panwar胶、ghatti胶、isapol壳粘液、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、醋酸纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、硅酸镁铝(Veegum[®])和落叶松阿拉伯半乳聚糖)、海藻酸盐、聚环氧乙烷、聚乙二醇、无机钙盐、硅酸、聚甲基丙烯酸酯、蜡、水、醇和/或其混合物。

[0305] 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、醇防腐剂、酸性防腐剂和其他防腐剂。在某些实施方案中,防腐剂是抗氧化剂。在其它实施方案中,防腐剂是螯合剂。

[0306] 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、丁基化羟基茴香醚、丁基化羟基甲苯、单硫代甘油、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。

[0307] 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,依地酸(edetate)钠、依地酸二钠、依地酸三钠、依地酸二钠钙、依地酸二钾等)、柠檬酸及其盐和水合物(例如,柠檬酸一水合物)、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,以及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、苜蓿素氯铵、苯甲醇、溴硝丙二醇、西曲溴铵、西吡氯铵、氯己定、氯丁醇、氯甲酚、氯氧甲酚、甲酚、乙醇、甘油、海克替啶、伊咪脲、苯酚、苯氧乙醇、苯乙醇、苯基硝酸汞、丙二醇和硫柳汞。

[0308] 示例性的抗真菌防腐剂包括尼泊金(paraben)丁酯、尼泊金甲酯、尼泊金乙酯、尼泊金丙酯、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。

[0309] 示例性的醇防腐剂包括乙醇、聚乙二醇、苯酚、酚类化合物、双酚、氯丁醇、羟基苯甲酸酯和苯乙醇。

[0310] 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。

[0311] 其它防腐剂包括生育酚、醋酸生育酚、甲磺酸洗脱肟、西曲米特、丁基羟基茴香醇(BHA)、丁羟甲苯(BHT)、乙二胺、十二烷基硫酸钠(SLS)、十二烷基醚硫酸钠(SLES)、亚硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钾、焦亚硫酸钾、Glydant[®] Plus、Phenonip[®]、尼泊金甲酯、Germall[®] 115、Germaben[®] II、Neolone[®]、Kathon[®], 和 Euxyl[®]。

[0312] 示例性的缓冲剂包括柠檬酸盐缓冲液,醋酸盐缓冲溶液、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、D-葡萄糖酸、甘油磷酸钙、乳酸钙、丙酸、戊酮酸钙、戊酸、磷酸氢钙、磷酸、磷酸三钙、磷酸氢钙、乙酸钾、氯化钾、葡萄糖酸钾、钾混合物、磷酸二氢钾、磷酸一氢钾、磷酸钾混合物、乙酸钠、碳酸氢钠、氯化钠、柠檬酸钠、乳酸钠、磷酸二氢钠、磷酸一氢钠、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、林格氏液、乙醇,及其混合物。

[0313] 示例性的润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、二氧化硅、滑石、麦芽、甘油山萘酸酯、氢化植物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠、亮氨酸、十二烷基硫酸镁、十二烷基硫酸钠,及其混合物。

[0314] 示例性的天然油包括扁桃仁、杏仁、牛油果、巴巴苏、佛手柑、黑加仑籽、琉璃苣、杜

松、甘菊、菜籽油、香菜、巴西棕榈、蓖麻、肉桂、可可脂、椰子、鱼肝、咖啡、玉米、棉籽、鹌鹑、桉树、月见草、鱼、亚麻籽、香叶醇、葫芦、葡萄籽、榛子、牛膝草、肉豆蔻酸异丙酯、荷荷巴油、石栗油、杂花薰衣草、薰衣草、柠檬、山苍子、夏威夷果仁、锦葵、芒果籽、白芒花籽、水貂、肉豆蔻、橄榄、橙子、橘棘鲷、棕榈、棕榈仁、桃仁、花生、罂粟籽、南瓜籽、油菜籽、米糠、迷迭香、红花、檀香木、sasquana、香薄荷、沙棘、芝麻、乳木果、硅酮、大豆、向日葵、茶树、蓟、椿本、香根草、胡桃，和麦胚油。示例性的合成油包括硬脂酸丁酯、辛酸甘油三酯、癸酸甘油三酯、环甲基硅油、癸二酸二乙酯、二甲基硅油360、肉豆蔻酸异丙酯、矿物油、辛基十二醇、油醇、硅油，及其混合物。

[0315] 口服和肠胃外施用的液体剂型包括药学上可接受的乳剂、微乳剂、溶液、混悬液、糖浆和酞剂。除活性成分外，液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂、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、聚乙二醇和山梨糖醇的脂肪酸酯，及其混合物。除了惰性稀释剂外，所述口服组合物可包括佐剂，如润湿剂、乳化剂、悬浮剂、甜味剂、调味剂和香料。在肠胃外施用的某些实施方案中，本文所述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。

[0316] 在一些实施方案中，根据已知技术使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制可注射制剂，例如无菌可注射水性或油质混悬液。在一些实施方案中，无菌可注射制剂是无毒肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液、混悬液或乳剂，例如1,3-丁二醇中的溶液。在一些实施方案中，根据本公开在可注射制剂中采用的媒介物和溶剂独立地选自水、U.S.P. 林格氏溶液、等渗氯化钠溶液和其混合物。此外，按照惯例使用无菌的不挥发油作为溶剂或悬浮介质。为此目的，可以使用任何温和的不挥发油，包括合成的单或双甘油酯。在一些实施方案中，诸如油酸的脂肪酸用于制备本文所公开的可注射制剂。

[0317] 在一些实施方案中，可注射制剂例如通过滤菌器过滤或通过加入无菌固体组合物形式的灭菌剂进行灭菌，所述无菌固体组合物可在使用前溶解或分散在无菌水或其它无菌可注射介质中。

[0318] 为了延长药效，通常希望减缓药物从皮下或肌肉注射中的吸收。这可以通过使用水溶性差的晶体或无定形材料的液体混悬液来实现。那么药物的吸收速率就取决于其溶解速率，而溶解速率又取决于晶体大小和晶体形态。或者，可通过将药物溶解或悬浮在油性媒介物中来实现胃肠外施用形式的延迟吸收。

[0319] 用于直肠或阴道施用的组合物通常是栓剂，其可通过将本文所述的缀合物与合适的无刺激性赋形剂或载体（如可可脂、聚乙二醇或栓剂蜡）混合而制备，所述赋形剂或载体在环境温度为固体，但在体温为液体，因此在直肠或阴道腔中熔化并释放活性成分。

[0320] 口服固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这种固体剂型中，所述活性成分与至少一种惰性的药学上可接受赋形剂或载体（如柠檬酸钠或磷酸二钙）和/或以下物质混合：(a) 填料或增量剂，例如淀粉，乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸，(b) 粘合剂，例如羧甲基纤维素、海藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯树胶，(c) 保湿剂，例如甘油，(d) 崩解剂，例如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、海藻酸、特定硅酸盐和碳酸钠，(e) 溶液阻滞剂，例如石蜡，(f) 吸收促进剂，例如季铵化合物，(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和甘油单硬

脂酸酯, (h) 吸收剂, 例如高岭土和膨润土粘土, 和 (i) 润滑剂, 例如滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠, 及其混合物。在为胶囊、片剂和丸剂的情况下, 剂型可以包含缓冲剂。

[0321] 类似类型的固体组合物可用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂, 所述胶囊使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和包壳来制备, 例如肠溶包衣和药理学领域中熟知的其它包衣。它们可以任选地包含乳浊剂, 并且可以是这样的组合物, 即它们仅或优选地在肠道的特定部分任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包封组合物的例子包括聚合物物质和蜡。类似类型的固体组合物可用作软填充和硬填充明胶胶囊中的填充剂, 所述胶囊使用诸如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等的赋形剂。

[0322] 在一些实施方案中, 以具有一种或多种如上所述的赋形剂的微胶囊形式提供活性成分。片剂、糖衣丸、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可以用包衣和包壳来制备, 例如肠溶包衣、控制释放包衣和药理学领域中熟知的其它包衣。在这种固体剂型中, 活性成分可以与至少一种惰性稀释剂如蔗糖、乳糖或淀粉混合。如常规做法那样, 除惰性稀释剂之外, 这种剂型还可以包括额外的物质, 例如, 压片润滑剂和其它压片助剂, 如硬脂酸镁和微晶纤维素。在为胶囊、片剂和丸剂的情况下, 剂型可以包含缓冲剂。它们可以任选地包含乳浊剂, 并且可以是这样一种组合物, 即它们仅或优选地在肠道的特定部分任选地以延迟的方式释放活性成分。可以使用的包封剂的例子包括聚合物物质和蜡。

[0323] 用于局部和/或透皮施用本文所述化合物的剂型可包括软膏、糊剂、乳膏、洗剂、凝胶、粉末、溶液、喷雾剂、吸入剂和/或贴剂。通常, 在无菌条件下将活性成分与药学上可接受的载体或赋形剂和/或任何所需的防腐剂和/或缓冲剂混合。此外, 本公开考虑了透皮贴剂的使用, 其通常具有提供向身体受控递送活性成分的附加优势。这样的剂型可以例如通过在适当的介质中溶解和/或分散活性成分来制备。替代地或附加地, 可以通过提供速率控制膜和/或通过活性成分分散在聚合物基质和/或凝胶中来控制速率。

[0324] 用于递送本文所述皮内药物组合物的合适装置包括短针装置。皮内组合物可以通过限制针进入皮肤的有效穿透长度的装置施用。替代地或附加地, 传统注射器可用于皮内施用的经典mantoux法。经由液体喷射注射器和/或经由针向真皮输送液体制剂的喷射注射装置是适合的, 所述针刺穿角质层并产生到达真皮层的射流。使用压缩气体加速粉末形式的化合物通过皮肤外层到达真皮层的弹道粉末 (Ballistic powder)/颗粒递送装置是合适的。

[0325] 适用于局部施用的制剂包括液体和/或半液体制剂, 例如搽剂、洗剂、水包油和/或油包水乳液, 例如乳膏、软膏和/或糊剂, 和/或溶液和/或混悬液。局部施用的制剂可包含例如约1%至约10% (w/w) 的活性成分, 尽管活性成分的浓度可高达活性成分在溶剂中的溶解度极限。局部施用的制剂可进一步包含本文所述的一种或多种额外的成分。

[0326] 本文所述药物组合物可以以适合于经由口腔的肺部施用的制剂形式制备、包装和/或销售。这种制剂可包含干颗粒, 其包含活性成分, 且其直径为约0.5至约7纳米, 或约1至约6纳米。这样的组合物很方便地为干粉的形式, 以便于使用包括干粉贮存器的装置 (推进剂流可被引导到所述干粉贮存器中以分散粉末) 和/或使用自推进溶剂/粉末分配容器 (例如包括溶解和/或悬浮在密封容器中的低沸点推进剂中的活性成分的装置) 施用。这种

粉末包括其中至少98%重量的颗粒具有大于0.5纳米的直径和至少95%数量的颗粒具有小于7纳米的直径的颗粒。或者,至少95%重量的颗粒具有大于1纳米的直径且至少90%数量的颗粒具有小于6纳米的直径。干粉组合物可以包括固体细粉稀释剂,例如糖,并且可以方便地以单位剂量形式提供。

[0327] 低沸点推进剂一般包括在大气压下沸点低于65°F的液体推进剂。通常,推进剂可占组合物的50-99.9% (w/w),活性成分可占组合物的0.1-20% (w/w)。推进剂可进一步包含额外的成分,例如液体非离子和/或固体阴离子表面活性剂和/或固体稀释剂(其可具有与包含活性成分的颗粒相同量级的粒度)。

[0328] 本文所述配制用于肺部递送的药物组合物可以提供溶液和/或混悬液的液滴形式的活性成分。这种制剂可以作为任选为无菌的包含活性成分的水性和/或稀醇溶液和/或混悬液制备、包装和/或销售,并且可以方便地使用任何喷雾和/或雾化装置施用。这种制剂还可包含一种或多种额外的成分,包括调味剂如糖精钠、挥发油、缓冲剂、表面活性剂和/或防腐剂如羟基苯甲酸甲酯。由这种施用途径提供的液滴的平均直径可在约0.1至约200纳米的范围内。

[0329] 本文所述的可用于肺部递送的制剂可用于经鼻递送本文所述的药物组合物。另一种适用于经鼻施用的制剂是包含活性成分并具有约0.2至500微米的平均颗粒的粗粉末。这样的制剂从靠近鼻孔的粉末容器通过鼻道快速吸入施用。

[0330] 经鼻施用的制剂可包含例如约少至0.1% (w/w) 至多至100% (w/w) 的活性成分,并且可包含本文所述的一种或多种额外的成分。本文所述的药物组合物可以口腔施用的制剂的形式制备、包装和/或销售。这种制剂可以是(例如)使用常规方法制备的片剂和/或含片的形式,并且可以含有例如0.1至20% (w/w) 的活性成分,余量包含可口服溶解和/或可降解的组合物和任选的本文所述的一种或多种额外的成分。或者,用于口腔施用的制剂可以包括粉末和/或包含活性成分的雾化和/或雾化溶液和/或混悬液。当分散时,这种粉末化、雾化和/或雾化制剂的平均颗粒和/或液滴尺寸可在约0.1至约200纳米的范围内,并且可进一步包含本文所述的一种或多种额外的成分。

[0331] 本文所述的药物组合物可以眼部施用的制剂的形式制备、包装和/或销售。这种制剂例如可以是滴眼液的形式,包括例如在水性或油性液体载体或赋形剂中的0.1-1.0% (w/w) 活性成分的溶液和/或混悬液。这种滴液可以进一步包含缓冲剂、盐和/或本文所述的一种或多种其它额外的成分。其它可用的眼部施用的制剂包括包含微晶形式和/或脂质体制剂中的活性成分的制剂。滴耳液和/或滴眼液也预期在本公开的范围內。

[0332] 尽管本文提供的药物组合物的描述主要针对适合施用于人的药物组合物,但本领域技术人员将理解,这种组合物通常适合施用给各种动物。对适合施用于人的药物组合物修改以使组合物适合施用于各种动物是很好理解的,普通的兽医药理学家可以用普通的实验设计和/或进行这种修改。

[0333] 本文提供的化合物通常以剂量单位形式配制,以便于施用和剂量均匀性。然而,应当理解,本文所述组合物的每日总使用量将由医师在合理的医学判断范围内决定。任何具体受试者或有机体的具体治疗有效剂量水平将取决于多种因素,包括正在治疗的疾病和该疾病的严重程度;所使用的具体活性成分的活性;所采用的具体组成;受试者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食;使用的具体活性成分的施用时间、施用途径和排泄率;治疗的

持续时间；与所使用的特定活性成分组合或一致使用的药物；以及医学领域中众所周知的因素。

[0334] 本文提供的化合物和组合物可以通过任何途径施用,包括肠内施用(例如,口服)、肠胃外、静脉内、肌肉内、动脉内、髓内、鞘内、皮下、心室内、经皮、真皮间、直肠、阴道内、腹膜内、局部(如通过粉末、软膏、乳膏和/或滴剂)、粘膜、鼻、口腔、舌下;通过气管内灌注、支气管灌注和/或吸入;和/或作为口服喷雾剂、鼻喷雾剂和/或气雾剂。特别考虑的途径是口服施用、静脉施用(例如,全身静脉注射),经由血液和/或淋巴供应区域施用,和/或直接施用到受影响部位。一般而言,最适当的施用途径将取决于多种因素,包括药剂的性质(例如,其在胃肠道环境中的稳定性),和/或受试者的病症(例如,受试者是否能够耐受口服)。在某些实施方案中,本文描述的化合物或药物组合物适合于对受试者的眼睛局部施用。

[0335] 达到有效量所需的化合物的确切量因受试者而异,例如取决于受试者的物种、年龄和一般状况、副作用或障碍的严重程度、特定化合物的特性、施用方式等。有效量可包括在单次剂量(例如,单次口服剂量)或多次剂量(例如,多次口服剂量)中。在某些实施方案中,当对受试者施用多剂量或对生物样品、组织或细胞施用多剂量时,所述多剂量的任何两个剂量包括不同或基本上相同量的本文所述的化合物。在某些实施方案中,当向受试者施用多剂量或向生物样品、组织或细胞施加多剂量时,向所述受试者施用多剂量或向所述生物样品、组织或细胞施用多剂量的频率为每天三剂、每天两剂、每天一剂、每隔一天一剂、每第三天一剂、每周一剂、每两周一剂、每三周一剂或每四周一剂。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或向生物样品、组织或细胞施用多剂量的频率是每天一剂。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或向生物样品、组织或细胞施用多剂量的频率是每天两剂。在某些实施方案中,向受试者施用多剂量或向生物样品、组织或细胞施用多剂量的频率是每天三剂。在某些实施方案中,当对受试者施用多剂量或对生物样品、组织或细胞施加多剂量时,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的存续期间为一天、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、二十年或受试者或细胞的寿命。在某些实施方案中,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的存续期间为三个月、六个月或一年。在某些实施方案中,多剂量的第一剂量和最后剂量之间的存续期间为受试者或细胞的寿命。在某些实施方案中,剂量(例如,单剂量,或多剂量的任何一剂),独立地包括0.1 μ g至1 μ g,0.001mg至0.01mg,0.01mg至0.1mg,0.1mg至1mg,1mg至3mg,3mg至10mg,10mg至30mg,30mg至100mg,100mg至300mg,300mg至1000mg,或1g至10g(包括端点在内)的本文所述的化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括1mg至3mg(包括端点在内)的本文所述化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括3mg至10mg(包括端点在内)的本文所述化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括10mg至30mg(包括端点值在内)的本文所述化合物。在某些实施方案中,本文所述的剂量独立地包括30mg至100mg(包括端点值在内)的本文所述化合物。

[0336] 本文所述的剂量范围为向成人施用所提供的药物组合物提供了指导。给例如儿童或青少年施用的量可以由医生或本领域技术人员确定,并且可以低于给成人施用的量或与给成人施用的量相同。在某些实施方案中,本文所述的剂量是针对体重约为70kg的成人的剂量。

[0337] 本文所述的化合物或组合物可以与一种或多种不同于本公开的化合物的额外的

药剂组合施用。在某些实施方案中,额外的药剂是额外的治疗活性剂、额外的预防活性剂或其组合。所述化合物或组合物可与额外的药剂组合施用,所述额外的药剂改进所述化合物或组合物的活性(例如,改进其在治疗有需要的受试者中的疾病方面、在预防有需要的受试者中的疾病方面以及在抑制受试者、生物样品、组织或细胞中的激酶(例如CDK)活性方面的活性(例如,效能和/或功效)),改善生物利用度,改善安全性,降低耐药性,减少和/或改变代谢,抑制排泄,和/或改变在受试者、生物样品、组织或细胞中的分布。还应理解,所采用的疗法可对相同的病症实现期望的效果,和/或可实现不同的效果。在某些实施方案中,包含本文所述化合物和额外药剂的本文所述药物组合物显示出协同效应,当所述药物组合物中包含所述化合物和额外的药剂中之一但不是两者时,这一协同效应并不存在。

[0338] 所述化合物或组合物可与一种或多种用作联合疗法的额外药剂同时、在其之前或之后施用。药剂包括治疗活性剂。药剂也包括预防活性剂。药剂包括小的有机分子,例如药物化合物(例如,美国联邦法规(CFR)中规定的由美国食品和药物管理局批准用于人类或兽医用途的化合物)、肽、蛋白质、碳水化合物、单糖、寡糖、多糖、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、连接到蛋白质的小分子、糖蛋白、类固醇、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。在某些实施方案中,所述额外的药剂是可用于治疗和/或预防疾病(例如,增殖性疾病、癌症、炎性疾病、自身免疫疾病、遗传病、血液病、神经疾病、疼痛症状、精神障碍或代谢障碍)或恶性前病症的药剂。每种额外的药剂可以按为该药剂确定的剂量和/或时间安排施用。另外的药剂也可以彼此一起和/或与本文所述的化合物或组合物一起单剂量施用,或者以不同剂量分别施用。在方案中采用的特定组合将考虑本文所述化合物与额外药剂的相容性和/或要实现的所需的治疗和/或预防效果。通常,预期组合中额外药剂的使用的水平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单独使用时的水平。

[0339] 额外药剂包括细胞毒性化疗剂、表观遗传修饰剂、糖皮质激素、免疫治疗剂、抗增殖剂、抗癌剂、细胞毒性剂、抗血管新生剂、抗炎剂、免疫抑制剂、抗菌剂、抗病毒剂、心血管剂、降胆固醇剂、抗糖尿病剂、抗过敏剂、避孕剂、止痛剂及其组合。在某些实施方案中,额外药剂是抗增殖剂(例如,抗癌剂)。在某些实施方案中,额外的药剂是乙酸阿比特龙酯(例如,ZYTIGA)、ABVD、ABVE、ABVE-PC、AC、AC-T、ADE、ado曲妥珠单抗(ado-trastuzumab emtansine)(例如,KADCYLA)、马来酸阿法替尼(例如,GILOTRIF)、阿地白介素(例如PROLEUKIN)、阿仑单抗(例如,CAMPATH)、阿那曲唑(例如,ARIMIDEX)、三氧化二砷(例如,TRISENOX)、菊欧文氏菌天冬酰胺酶(例如,ERWINAZE)、阿昔替尼(例如,INLYTA)、阿扎胞苷(例如MYLOSAR、VIDAZA)、BEACOPP、贝利司他(例如,BELEODAQ)、盐酸苯达莫司汀(例如,TREANDA)、BEP、贝伐单抗(例如,AVASTIN)、比卡鲁胺(例如,CASODEX)、博来霉素(例如,BLENOXANE)、博纳吐单抗(例如,BLINCYTO)、硼替佐米(例如,VELCADE)、博舒替尼(例如BOSULIF)、本妥昔单抗(例如,ADCETRIS)、白消安(例如,BUSULFEX、MYLERAN)、卡巴他赛(例如,JEVTANA)、苹果酸卡博替尼(例如,COMETRIQ)、CAF、卡培他滨(例如,XELODA)、CAPOX、卡铂(例如,PARAPLAT、PARAPLATIN)、卡铂-紫杉醇、卡非佐米(例如,KYPROLIS)、卡莫司汀(例如,BECENUM、BICNU、CARMUBRIS)、卡莫司汀植入物(例如,GLIADEL WAFER、GLIADEL)、色瑞替尼(例如,ZYKADIA)、西妥昔单抗(例如,ERBITUX)、苯丁酸氮芥(例如,AMBOCHLORIN、AMBOCLORIN、LEUKERAN、LINFOLIZIN)、苯丁酸氮芥-泼尼松、CHOP、顺铂(例如PLATINOL、

PLATINOL-AQ)、氯法拉滨(例如,CLOFAREX、CLOLAR)、CMF、COPP、COPP-ABV、克里唑蒂尼(例如,XALKORI)、CVP、环磷酰胺(例如,CLAFEN、CYTOXAN、NEOSAR)、阿糖胞苷(例如,CYTOSAR-U、TARABINE PFS)、达拉非尼(例如,TAFINLAR)、达卡巴嗪(例如,DTIC-DOME)、更生霉素(例如,COSMEGEN)、达沙替尼(例如,SPRYCEL)、盐酸柔红霉素(例如,CERUBIDINE)、地西他滨(例如,DACOGEN)、地加瑞克、地尼白介素(denileukin diftitox,例如ONTAK)、狄诺塞麦(例如,PROLIA、XGEVA)、Dinutuximab(例如,UNITUXIN)、多西他赛(例如,TAXOTERE)、盐酸阿霉素(例如,ADRIAMYCIN PFS、ADRIAMYCIN RDF)、盐酸阿霉素脂质体(例如,DOXIL、DOX-SL、EVACET、LIPODOX)、恩杂鲁胺(例如,XTANDI)、盐酸表阿霉素(例如,ELLECE)、EPOCH、盐酸厄洛替尼(例如,TARCEVA)、依托泊苷(例如,TOPOSAR、VEPESID)、磷酸依托泊苷(例如,ETOPOPHOS)、依维莫司(例如,AFINITOR DISPERZ、AFINITOR)、依西美坦(例如,AROMASIN)、FEC、磷酸氟达拉滨(例如,FLUDARA)、氟尿嘧啶(例如,ADRUCIL、EFUDEX、FLUOROPLEX)、FOLFIRI、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFIRINOX、FOLFOX、FU-LV、氟维司群(例如,FASLODEX)、吉非替尼(例如,IRESSA)、盐酸吉西他滨(例如,GEMZAR)、吉西他滨-顺铂、吉西他滨-奥沙利铂、醋酸戈舍瑞林(例如,ZOLADEX)、Hyper-CVAD、替伊莫单抗(例如,ZEVALIN)、依鲁替尼(例如,IMBRUVICA)、ICE、艾代拉里斯(例如,ZYDELIG)、异环磷酰胺(例如,CYFOS、IFEX、IFOSFAMIDUM)、甲磺酸伊马替尼(例如,GLEEVEC)、咪喹莫特(例如,ALDARA)、易普利姆玛(例如,YERVOY)、盐酸伊立替康(例如,CAMPTOSAR)、伊沙匹隆(例如,IXEMAPR)、醋酸兰瑞肽(例如,SOMATULINE DEPOT)、二甲苯磺酸拉帕替尼(例如,TYKERB)、来那度胺(例如,REVLIMID)、乐伐替尼(例如,LENVIMA)、来曲唑(例如,FEMARA)、亚叶酸钙(例如,WELLCOVORIN)、醋酸亮丙瑞林(例如,LUPRON DEPOT、LUPRON DEPOT-3MONTH、LUPRON DEPOT-4MONTH、LUPRON DEPOT-PED、LUPRON、VIADUR)、阿糖胞苷脂质体(例如,DEPOCYT)、洛莫司汀(例如,CEENU)、盐酸甲氯乙胺(例如,MUSTARGEN)、醋酸甲地孕酮(例如,MEGACE)、疏嘌呤(例如,PURINETHOL、PURIXAN)、甲氨蝶呤(例如,ABITREXATE、FOLEX PFS、FOLEX、METHOTREXATE LPF、MEXATE、MEXATE-AQ)、丝裂霉素c(例如,MITOZYTREX、MUTAMYCIN)、盐酸米托蒽醌、MOPP、奈拉滨(例如,ARRANON)、尼洛替尼(例如,TASIGNA)、纳武单抗(例如,OPDIVO)、奥必珠单抗(obinutuzumab,例如,GAZYVA)、OEPA、奥法木单抗(例如,ARZERRA)、OFF、奥拉帕尼(例如,LYNPARZA)、高三尖杉酯碱(例如,SYNRIBO)、OPPA、奥沙利铂(例如,ELOXATIN)、紫杉醇(例如,TAXOL)、使紫杉醇白蛋白稳定化的纳米颗粒制剂(例如,ABRAXANE)、PAD、帕博西尼(例如,IBRANCE)、帕米膦酸二钠(例如,ARELIA)、帕尼单抗(例如,VECTIBIX)、帕比司他(例如,FARYDAK)、盐酸帕唑帕尼(例如,VOTRIENT)、培门冬酶(例如,ONCASPAR)、聚乙二醇干扰素 α -2b(例如,PEG-INTRON)、聚乙二醇干扰素 α -2b(例如,SYLATRON)、派姆单抗(例如,KEYTRUDA)、培美曲塞二钠(例如,ALIMTA)、帕妥珠单抗(例如,PERJETA)、普乐沙福(例如,MOZOBIL)、泊马度胺(例如,POMALYST)、盐酸普纳替尼(例如,ICLUSIG)、普拉曲沙(例如,FOLOTYN)、泼尼松、盐酸丙卡巴肼(例如,MATULANE)、二氯化镭223(例如,XOFIGO)、盐酸雷洛昔芬(例如,EVISTA、KEOXIFENE)、雷莫芦单抗(例如,CYRAMZA)、R-CHOP、重组HPV二价疫苗(例如CERVARIX)、重组人乳头瘤病毒(例如HPV)九价疫苗(例如GARDASIL 9)、重组人乳头瘤病毒(例如HPV)四价疫苗(例如,GARDASIL)、重组干扰素 α -2b(例如,INTRON A)、瑞格拉非尼(例如,STIVARGA)、利妥昔单抗(例如,RITUXAN)、罗米地辛(例如,ISTODAX)、磷酸鲁索替尼(例如,JAKAFI)、西妥昔单抗(例如,SYLVANT)、

sipuleucel-t (例如, PROVENGE)、甲苯磺酸索拉非尼 (例如, NEXAVAR)、STANFORD V、苹果酸舒尼替尼 (例如, SUTENT)、TAC、柠檬酸他莫昔芬 (例如, NOLVADEX、NOVALDEX)、替莫唑胺 (例如, METHAZOLASTONE、TEMODAR)、替西罗莫司 (例如, TORISEL)、沙利度胺 (例如, SYNOVIR、THALOMID)、噻替派、盐酸拓扑替康 (例如, Hycamtin)、托瑞米芬 (例如, FARESTON)、托西莫单抗和碘I 131托西莫单抗 (例如, BEXXAR)、TPF、曲美替尼 (例如, MEKINIST)、曲妥珠单抗 (例如, 赫赛汀)、VAMP、凡德他尼 (例如, CAPRELSA)、VEIP (例如, ZELBORAF)、硫酸长春碱 (例如, VELBAN、VELSAR)、硫酸长春新碱 (例如, VINCASAR PFS)、硫酸长春新碱脂质体 (例如, MARQIBO)、酒石酸长春瑞滨 (例如, NAVELBINE)、维莫德吉 (例如, ERIVEDGE)、伏立诺他 (例如, ZOLINZA)、XELIRI、XELOX、阿柏西普 (例如, ZALTRAP) 或唑来膦酸 (例如, ZOMETA)。在某些实施方案中, 额外的药剂是ENMD-2076、PCI-32765、AC220、乳酸多维替尼 (例如, TKI258、CHIR-258)、BIBW 2992 (例如, TOVOK™)、SGX523、PF-04217903、PF-02341066、PF-299804、BMS-777607、ABT-869、MP470、BIBF 1120 (例如, **VARGATEF®**)、AP24534、JNJ-26483327、MGCD265、DCC-2036、BMS-690154、CEP-11981、tivozanib (例如, AV-951)、OSI-930、MM-121、XL-184、XL-647和/或XL228、蛋白酶体抑制剂 (例如, 硼替佐米 (例如, Velcade))、mTOR抑制剂 (例如, 雷帕霉素、替西罗莫司 (例如, CCI-779)、依维莫司 (例如, RAD-001)、地磷莫司、AP23573 (例如, Ariad)、AZD8055、BEZ235、BGT226、XL765、PF-4691502、GDC0980、SF1126和OSI-027、oblimersen、吉西他滨、洋红霉素、亚叶酸、培美曲塞、环磷酰胺、达卡巴嗪、丙卡巴肼、泼尼松龙、地塞米松、喜树碱、普卡霉素、天冬酰胺酶、氨蝶呤、甲蝶呤、甲基丝裂霉素、美法仑、异长春碱、环氧长春碱、苯丁酸氮芥、他比特定、甲苄肼、圆皮海绵内酯、洋红霉素、氨蝶呤、六甲基三聚氰胺, 或其组合。在某些实施方案中, 额外的药剂是细胞毒性化疗法 (例如, 细胞毒性化疗剂 (例如, 吉西他滨、阿糖胞苷、道诺霉素、阿霉素、长春新碱、L-天冬酰胺酶、环磷酰胺或依托泊苷))。在某些实施方案中, 所述额外的药剂是表观遗传修饰剂, 例如阿扎胞苷或罗米地辛。在某些实施方案中, 额外的药剂是鲁索利替尼、BBT594、CHZ868、CYT387或BMS911543。在某些实施方案中, 额外的药剂是酪氨酸激酶的抑制剂。在一些实施方案中, 额外的药剂是拓扑异构酶抑制剂、MCL1抑制剂、BCL-2抑制剂、BCL-xL抑制剂、BRD4抑制剂、BRCA1抑制剂、BRCA2抑制剂、HER1抑制剂、HER2抑制剂、CDK9抑制剂、Jumonji组蛋白去甲基化酶抑制剂或DNA损伤诱导剂。在一些实施方案中, 额外的药剂是依托泊苷、obatoclax、navitoclax、JQ1、4-(((5'-氯-2'-(((1R,4R)-4-(((R)-1-甲氧基丙-2-基)氨基)环己基)氨基)-[2,4'-联吡啶]-6-基)氨基)甲基)四氢-2H-吡喃-4-甲腈、JIB04或顺铂。在某些实施方案中, 额外的药剂是激酶 (例如, CDK) 的结合剂或抑制剂。在某些实施方案中, 额外的药剂是抗体或其片段 (例如, 单克隆抗体)。在某些实施方案中, 额外的药剂是酪氨酸激酶抑制剂。在某些实施方案中, 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、组蛋白去乙酰化酶抑制剂 (HDAC抑制剂)、赖氨酸甲基转移酶抑制剂)、抗有丝分裂药物 (例如, 紫杉烷类和长春花生物碱)、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)、细胞信号通路抑制剂 (例如, 酪氨酸蛋白激酶抑制剂)、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, 所有反式维甲酸和其它促进分化的药剂。在某些实施方案中, 额外的药剂是糖皮质激素 (例如, 皮质醇、可的松、强的松、甲基强的松龙、地塞米松、倍他米松、曲安奈德、醋酸氟可的松或醋酸脱氧皮质酮)。在某些实施方案中, 额外的疗法是免疫疗法 (例如, 免疫治疗单克隆抗体)。在某些实施方案

中,额外药剂是免疫调节剂。在某些实施方案中,额外的药剂是免疫检查点抑制剂。在某些实施方案中,额外的药剂是程序性细胞死亡1蛋白(PD-1)抑制剂。在某些实施方案中,额外的药剂是程序性细胞死亡1蛋白配体1(PD-L1)抑制剂。在某些实施方案中,额外的药剂是细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抑制剂。在某些实施方案中,额外的药剂是T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3(TIM3)抑制剂、淋巴细胞活化基因-3(LAG3)抑制剂、含V-set结构域的T细胞活化抑制剂1(VTCN1或B7-H4)抑制剂、分化簇276(CD276或B7-H3)抑制剂、B和T淋巴细胞弱化子(BTLA)抑制剂、半乳凝素-9(GAL9)抑制剂、检查点激酶1(Chk1)抑制剂、腺苷A2A受体(A2AR)抑制剂、吡哆胺2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、杀伤细胞免疫球蛋白样受体(KIR)抑制剂或T细胞活化V结构域Ig抑制剂(VISTA)抑制剂。在某些实施方案中,PD-1抑制剂是纳武单抗(nivolumab)、匹地利珠单抗(pidilizumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、MEDI-0680、REGN2810或AMP-224。在某些实施方案中,PD-L1抑制剂是阿特朱单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、BMS-936559、阿维鲁单抗(avelumab)或CA-170。在某些实施方案中,CTLA-4抑制剂是伊匹单抗(ipilimumab)或曲美木单抗(tremilimumab)。在某些实施方案中,额外的药剂是芳香化酶抑制剂。在某些实施方案中,额外的药剂是PI3K抑制剂。在某些实施方案中,额外的药剂是TOR抑制剂。在某些实施方案中,额外的药剂是内分泌疗法。在某些实施方案中,化合物或药物组合物与手术、放射治疗和/或移植(例如,干细胞移植、骨髓移植)联合施用。在某些实施方案中,本文公开的化合物或药物组合物与放射治疗联合施用。

[0340] 本公开还包括试剂盒(例如,医药包装)。在某些实施方案中,所述试剂盒包含本文所述的化合物或药物组合物,以及使用所述化合物或药物组合物的说明书。在某些实施方案中,所述试剂盒包括第一容器,其中所述第一容器包括所述化合物或药物组合物。在某些实施方案中,所述试剂盒还包括第二容器。在某些实施方案中,所述第二容器包括赋形剂(例如,用于稀释或悬浮所述化合物或药物组合物的赋形剂)。在某些实施方案中,第二容器包括额外的药剂。在某些实施方案中,试剂盒还包括第三容器。在某些实施方案中,所述第三容器包括额外的药剂。在一些实施方案中,包括在第一容器中的化合物或药物组合物和包括在第二容器中的赋形剂或额外药剂组合形成一个单位剂型。在一些实施方案中,包括在第一容器中的化合物或药物组合物、包括在第二容器中的赋形剂和包括在第三容器中的额外药剂组合形成一个单位剂型。在某些实施方案中,第一、第二和第三容器中的每一个独立地是小瓶、安瓿、瓶、注射器、分配器包装、管或吸入器。

[0341] 在某些实施方案中,说明书用于指导向受试者(需要治疗或预防本文所述疾病的受试者)施用化合物或药物组合物。在某些实施方案中,说明书用于指导使生物样品、组织或细胞与化合物或药物组合物接触。在某些实施方案中,说明书包括监管机构所要求的信息,所述监管机构例如是美国食品和药物管理局(FDA)或欧洲药品评价机构(EMA)。在某些实施方案中,说明书包括处方信息。

[0342] 使用方法和用途

[0343] 本公开还提供了使用本公开的化合物和药物组合物的方法。另一方面,本公开提供了抑制受试者中激酶活性的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0344] 另一方面,本公开提供了抑制生物样品或组织中激酶活性的方法,所述方法包括

向所述生物样品或组织施用有效量的本公开的化合物或药物组合物,或使所述生物样品或组织接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0345] 另一方面,本公开提供了抑制细胞中激酶活性的方法,所述方法包括使细胞接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0346] 另一方面,本公开提供了下调受试者中MYC或MCL-1转录的方法,所述方法包括向受试者施用有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0347] 另一方面,本公开提供了下调生物样品或组织中MYC或MCL-1转录的方法,所述方法包括向所述生物样品或组织施用有效量的本公开的化合物或药物组合物,或使所述生物样品或组织接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0348] 另一方面,本公开提供了下调细胞中MYC或MCL-1转录的方法,所述方法包括使细胞接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0349] 激酶与一系列疾病有关。在某些实施方案中,所述激酶是CDK(例如,CDK7)。真核细胞的分裂过程大致可分为G1、S、G2和M的一系列连续的阶段。细胞周期各阶段的正确进展已显示出主要依赖于称为CDK的蛋白家族和称为细胞周期蛋白的各种同源蛋白伴侣的时空调控。CDK是CDC2(也称为CDK1)同源的丝氨酸-苏氨酸激酶蛋白,其能够利用ATP作为底物在依赖于序列的背景下磷酸化不同多肽。细胞周期蛋白是一个特征为含有约100个氨基酸的同源区的蛋白质家族,称为“细胞周期盒”,其用于结合特定的CDK伴侣蛋白并确定对其的选择性。

[0350] 在整个细胞周期中调节各种CDK和细胞周期蛋白的表达水平、降解速率、蛋白水平和活性水平导致一系列CDK/细胞周期蛋白复合物的周期性形成,在所述复合物中,CDK具有酶活性。这些复合物的形成控制通过离散的细胞周期检查点通道,从而使细胞分裂过程得以继续。在给定的细胞周期检查点不能满足先决的生化标准,即,不能形成所需的CDK/细胞周期蛋白复合物,会导致细胞周期阻滞和/或细胞凋亡。细胞异常增殖通常可归因于失去正确的细胞周期控制。因此,抑制CDK酶活性提供了一种方法,通过这种方法可以阻止异常分裂的细胞的分裂和/或杀死常分裂的细胞。CDK的多样性和CDK复合物及其在细胞周期调控中的重要作用提供了广谱的根据限定的生化原理选择的潜在治疗靶点。

[0351] CDK7是CDK家族的一员,其最初是作为CDK活化激酶(CAK)三聚体复合物的催化亚基分离出来的。由CDK7、细胞周期蛋白H和MAT1组成的复合物负责体外激活有丝分裂促进因子。CDK7也是基础转录修复因子TFIIH(TFIIH)的一个组成部分,这一发现暗示了CDK7作为TFIIH的一部分在转录中和作为三聚体CAK复合物在细胞周期控制中的双重作用。TFIIH是多亚基蛋白复合物,其被认定为是RNA聚合酶II(RNAP II)催化转录所需的因子,后来发现这种复合物在核苷酸切除修复中起关键作用。CDK7是至少三种复合物的组成部分,三种复合物即CAK三聚体复合物、与XPD(或ERCC2,参与与转录偶联的核苷酸切除修复中的蛋白质)的四元复合物以及九亚基TFIIH复合物。总之,CDK7在CAK和CTD磷酸化中的两个功能可支持细胞增殖、细胞循环和转录的关键方面。CDK7的过表达可抑制细胞凋亡,促进转录和细胞增殖,和/或破坏DNA修复,从而导致增殖性疾病。

[0352] 本文描述的疾病可能与激酶(例如,CDK(例如CDK7))的异常活性有关。激酶的异常活性可以是增高的和/或异常的活性。细胞周期进程的调控异常(Deregulation)是增殖性疾病的一个特征。某些增殖性疾病激酶活性出现异常,其中一些是通过升高和/或异常的激

酶激活。抑制CDK的催化活性可以通过阻断细胞周期CDK的磷酸化来抑制细胞周期的进程，并且还可以抑制细胞分裂效应物的转录。在某些实施方案中，激酶没有过表达，且激酶的活性升高和/或异常。在某些实施方案中，激酶过表达，且激酶的活性升高和/或异常。本公开的化合物和药物组合物可抑制CDK7的活性，并可用于治疗 and/或预防增殖性疾病。

[0353] 本文描述的疾病也可与受试者中细胞凋亡的抑制相关。细胞凋亡是程序性细胞死亡的过程。抑制细胞凋亡可能导致细胞增殖失控，因此可能引起增殖性疾病。细胞周期CDK（例如，CDK1、2、4和6）被CDK7/细胞周期蛋白H（也称为CAK）通过磷酸化激活。因此，抑制CDK7可能导致细胞周期中多个点的细胞周期阻滞，这是由于未能激活细胞周期CDK所致。CDK7通过使RNAP II的CTD磷酸化来激活转录。抑制CTD磷酸化已被证明可以抑制短命蛋白的转录和减少短命蛋白（包括那些参与凋亡调节的蛋白）的表达。本领域中应明白，RNA聚合酶的停滞可激活p53（也称为蛋白53或肿瘤蛋白53，一种由TP53基因在人中编码的肿瘤抑制蛋白），导致凋亡。因此，抑制CDK7的活性有望通过诱导细胞凋亡而引起细胞毒性。本公开的化合物和药物组合物可诱导细胞凋亡，因此可用于治疗和/或预防疾病（例如，增殖性疾病、囊性纤维化）。

[0354] 另一方面，本公开提供了在有需要的受试者中治疗疾病的方法，所述方法包括给有需要的受试者施用有效量的本公开的化合物或药物组合物。在某些实施方案中，有效量对治疗疾病是有效的。在某些实施方案中，有效量在治疗疾病和抑制激酶活性方面是有效的。在某些实施方案中，有效量在治疗疾病和下调MYC或MCL-1的转录方面是有效的。在某些实施方案中，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的式(I-1)的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0355] 另一方面，本公开提供了在有需要的受试者中预防疾病的方法，所述方法包括给有需要的受试者施用有效量的本公开的化合物或药物组合物。在某些实施方案中，有效量对预防疾病是有效的。在某些实施方案中，有效量在预防疾病和抑制激酶活性方面是有效的。在某些实施方案中，有效量在预防疾病和下调MYC或MCL-1的转录方面是有效的。

[0356] 另一方面，本公开提供了抑制细胞生长的方法，所述方法包括使细胞接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0357] 另一方面，本公开提供了诱导细胞凋亡的方法，所述方法包括使细胞接触有效量的本公开的化合物或药物组合物。

[0358] 在某些实施方案中，受试者是哺乳动物。在某些实施方案中，受试者是人。在某些实施方案中，受试者是非人哺乳动物。

[0359] 在某些实施方案中，生物样品或组织是骨髓、淋巴结、脾脏或血液。在某些实施方案中，生物样品或组织在体外。在某些实施方案中，生物样品或组织是离体的。

[0360] 在某些实施方案中，所述细胞在体外。在某些实施方案中，所述细胞是离体的。在某些实施方案中，所述细胞在体内。在某些实施方案中，所述细胞在受试者体内。在某些实施方案中，所述细胞在生物样品或组织中。在某些实施方案中，所述细胞是恶性细胞。在某些实施方案中，所述细胞是恶性前细胞。

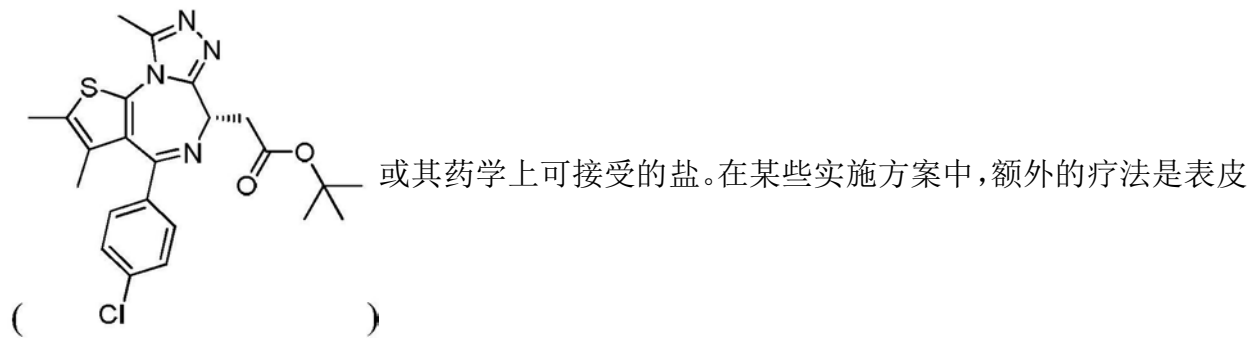
[0361] 在某些实施方案中，所述疾病（例如，使用本公开的化合物或药物组合物治疗或预防的疾病）是癌症。在某些实施方案中，疾病与激酶的异常活性（例如，增加的活性、不期望的活性）相关。在某些实施方案中，疾病与CDK（例如，CDK7）的异常活性相关。在某些实施方

案中,疾病与激酶的异常活性(例如,过表达)相关。在某些实施方案中,疾病与CDK(例如,CDK7)的过表达相关。在某些实施方案中,所述疾病是增殖性疾病。在某些实施方案中,所述疾病是癌症。在某些实施方案中,所述疾病是腺癌、胚细胞瘤、癌、血液恶性肿瘤、骨髓瘤或肉瘤。在某些实施方案中,所述疾病是恶性前病症。在某些实施方案中,所述疾病是血液恶性肿瘤。在某些实施方案中,所述疾病是血液恶性肿瘤。在某些实施方案中,所述疾病是白血病。在某些实施方案中,所述疾病是慢性淋巴细胞白血病(CLL)。在某些实施方案中,所述疾病是急性淋巴细胞白血病(ALL)。在某些实施方案中,所述疾病是T细胞急性淋巴细胞白血病(T-ALL)。在某些实施方案中,所述疾病是慢性粒细胞白血病(CLL)。在某些实施方案中,所述疾病是急性粒细胞白血病(AML)。在某些实施方案中,所述疾病是急性单核细胞白血病(AMoL)。在某些实施方案中,所述疾病是淋巴瘤。在某些实施方案中,所述疾病是Burkitt淋巴瘤。在某些实施方案中,所述疾病是Hodgkin淋巴瘤。在某些实施方案中,所述疾病是非Hodgkin淋巴瘤。在某些实施方案中,所述疾病是多发性骨髓瘤。在某些实施方案中,所述疾病是黑素瘤。在某些实施方案中,所述疾病是肾上腺皮质癌。在某些实施方案中,所述疾病是结直肠癌。在某些实施方案中,所述疾病是乳腺癌。在某些实施方案中,所述疾病是三阴性乳腺癌(TNBC)。在某些实施方案中,所述疾病是食道癌。在某些实施方案中,所述疾病是胃癌。在某些实施方案中,所述疾病是肝癌。在某些实施方案中,所述疾病是卵巢癌。在某些实施方案中,所述疾病是胰腺癌。在某些实施方案中,所述疾病是前列腺癌。在某些实施方案中,所述疾病是睾丸癌。在某些实施方案中,所述疾病是骨癌。在某些实施方案中,所述疾病是骨肉瘤。在某些实施方案中,所述疾病是尤因肉瘤。在某些实施方案中,所述疾病是脑癌。在一些实施方案中,所述疾病是成神经细胞瘤。在一些实施方案中,所述疾病是肺癌。在一些实施方案中,所述疾病是小细胞肺癌(SCLC)。在一些实施方案中,所述疾病是非小细胞肺癌。在一些实施方案中,所述疾病是良性赘生物。在一些实施方案中,所述疾病是病理性血管新生。在某些实施方案中,所述疾病是炎症性疾病。在某些实施方案中,所述疾病是类风湿性关节炎。在某些实施方案中,所述疾病是自身炎症性疾病。在某些实施方案中,所述疾病是自身免疫性疾病。在某些实施方案中,所述疾病是囊性纤维化。

[0362] 在某些实施方案中,所述方法还包括向受试者施用额外的疗法。在某些实施方案中,所述额外的疗法是额外的药剂。在某些实施方案中,所述额外的疗法是芳香化酶抑制剂、HDAC抑制剂、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)抑制剂、布罗莫结构域抑制剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂、受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂、Ras抑制剂、促分裂原活化的蛋白激酶(MEK)抑制剂、核苷类似物(例如5-氟尿嘧啶)、内分泌疗法、细胞毒性化疗、表观遗传修饰剂、糖皮质激素、免疫疗法或放射疗法。在某些实施方案中,所述额外的疗法是芳香化酶抑制剂、HDAC抑制剂、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶(PI3K)抑制剂、哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)抑制剂、内分泌疗法、细胞毒性化疗、表观遗传修饰剂、糖皮质激素、免疫疗法或放射疗法。在某些实施方案中,所述额外的疗法是细胞毒性化疗。在某些实施方案中,所述额外的疗法是免疫疗法。在某些实施方案中,所述额外的疗法是放射疗法。

[0363] 在某些实施方案中,额外的疗法是含布罗莫结构域的蛋白抑制剂(例如,含布罗莫结构域的蛋白2(BRD2)抑制剂、含布罗莫结构域的蛋白3(BRD3)抑制剂、含布罗莫结构域的蛋白4(BRD4)抑制剂、TBP(TATA盒结合蛋白)相关因子蛋白(TAF)抑制剂、CREB结合蛋白

(CBP) 抑制剂或E1A结合蛋白p300 (EP300) 抑制剂)。在某些实施方案中,额外的疗法是含布罗莫结构域的蛋白4 (BRD4) 抑制剂。在某些实施方案中,额外的疗法是JQ1



生长因子受体 (EGFR) 抑制剂、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 抑制剂或血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) 抑制剂。

[0364] 在某些实施方案中,额外的疗法是EGFR抑制剂。在某些实施方案中,额外的疗法是厄洛替尼、拉帕替尼、AZD8931、WZ4002或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外的疗法是帕尼单抗、凡德他尼、埃克替尼、阿法替尼、布加替尼、CO-1688、AZD-4769、波齐替尼 (Pozotinib)、CUDC-101、S-222611、AC-480、伊马曲单抗 (imgatuzumab)、沙普替尼 (sapitinib)、TAS-2913、theiatinib、XGFR-2421、HM-61713B、依吡替尼 (epitinib)、NRC-2694、MLBS-42、JRP-890、西妥昔单抗 (cetuximab)、AL-6802、TAK-285、BGB-102、AEE788、吉非替尼、DMS-3008、TX-2036、KI-6783、KI-6896或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外的疗法是来那替尼或其药学上可接受的盐。

[0365] 在某些实施方案中,额外的疗法是FGFR抑制剂。在某些实施方案中,额外的疗法是PD173074、帕唑帕尼、马沙替尼、多韦替尼、帕纳替尼、瑞戈非尼、吡非尼酮、尼达尼布、布立尼布、乐伐替尼、西地尼布、AZD4547、SU6668、BGJ398、ENMD2076、苦鬼白毒素 (picropodophyllin)、RG1507、达妥珠单抗 (dalotuzumab)、菲妥木单抗 (figitumumab)、西妥木单抗 (cixutumumab)、BIIB022、AMG479、FP1039、IMCA1、PR0001、R3Mab、MK-2461、SSR128129E、酪氨酸磷酸化抑制剂AG 1296、CH5183284、LY2874455、JNJ-42756493、德立替尼 (lucitanib)、orantinib、达那色替 (danusertib) 或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外的疗法是BGJ398或其药学上可接受的盐。

[0366] 在某些实施方案中,额外的疗法是PDGFR抑制剂(例如,伊马替尼或其药学上可接受的盐)。

[0367] 在某些实施方案中,额外的疗法是PI3K抑制剂。在某些实施方案中,额外的疗法是GDC0941、陶扎色替 (tozasertib)、GSK1059615、PX866、LY294002、SF1126、XL147、XL765、BGT226、BYL719、BAY80946、BAY841236、GDC-0941、GDC-0032、GDC-0980、GDC-0941、PX-866、GSK2126458、CAL-101、INK1117、ZSTK474、PWT33597、AEZS-136、PKI-587、PF-4691502、PF-05212384、渥曼青霉素 (wortmannin)、去甲氧基吡啶、pictilisib、idelalisib、IPI-145或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中,额外的疗法是BKM120、BEZ235或其药学上可接受的盐。

[0368] 在某些实施方案中,额外的疗法是mTOR抑制剂。在某些实施方案中,额外的疗法是GDC-0980、OSI-027、AZD8055、INK-128、西罗莫司、替西罗莫司、依维莫司、地磷莫司、AP23573、雷帕霉素、simapimod、AZD8055、PF04691502、雷帕霉素 (deforolimus)、细胞间蛋

白FKBP38、渥曼青霉素、SF1126或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，额外的疗法是Torin2，或其药学上可接受的盐。

[0369] 在某些实施方案中，额外的疗法是MEK抑制剂。在某些实施方案中，额外治疗是司美替尼 (selumetinib)、MEK162、PD325901、PD98059、XL518、CI-1040、安卓奎诺尔 (antroquinonol)、AS-1940477、AS-703988、BI-847325、E-6201、GDC-0623、GDC-0973、RG422、R04987655、R05126766、SL327、WX-554、U0126、BAY869766、威罗菲尼 (vemurafenib)、TAK-733、派吗色替 (pimasertib)、比美替尼 (binimetinib)、YopJ多肽或其药学上可接受的盐。在某些实施方案中，额外的疗法是曲美替尼 (trametinib) 或威罗菲尼，或其药学上可接受的盐。

[0370] 在某些实施方案中，额外的疗法是细胞毒性化疗。在某些实施方案中，额外的疗法是铂类细胞毒性化疗。

[0371] 本公开的化合物或药物组合物和额外的疗法可以在本公开的方法和用途中显示协同作用。

[0372] 在另一方面，本文提供了本公开的化合物或药物组合物在制备用于本公开的方法 (例如，在需要的受试者中治疗疾病的方法；在需要的受试者中预防疾病的方法；抑制受试者、生物样品、组织或细胞中激酶的活性的方法；抑制细胞生长的方法；诱导细胞凋亡的方法；下调受试者、生物样品、组织或细胞中MYC或MCL-1转录的方法) 中的药剂中的用途。

[0373] 在另一方面，本文提供了本公开的化合物或药物组合物在本公开的方法 (例如，在需要的受试者中治疗疾病的方法；在需要的受试者中预防疾病的方法；抑制受试者、生物样品、组织或细胞中激酶的活性的方法；抑制细胞生长的方法；诱导细胞凋亡的方法；下调受试者、生物样品、组织或细胞中MYC或MCL-1转录的方法) 中的用途。

[0374] 在另一方面，本文提供了用于本公开的方法 (例如，在需要的受试者中治疗疾病的方法；在需要的受试者中预防疾病的方法；抑制受试者、生物样品、组织或细胞中激酶的活性的方法；抑制细胞生长的方法；诱导细胞凋亡的方法；下调受试者、生物样品、组织或细胞中MYC或MCL-1转录的方法) 中的本公开的化合物或药物组合物。

实施例

[0375] 为了可以更充分地理解本文所述的公开内容，阐述了以下实施例。提供本申请中描述的合成和生物学实施例是为了说明本文提供的化合物、药物组合物和方法，并且不以任何方式解释为限制它们的范围。

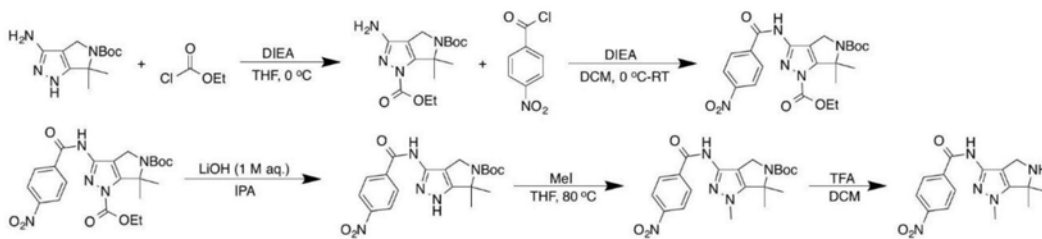
[0376] 实施例1. 化合物的合成

[0377] 本文提供的化合物可以使用本领域已知的方法 (例如，在美国专利申请公开US 2019/0055248中描述的方法，通过引用并入本文) 由容易获得的起始原料制备。

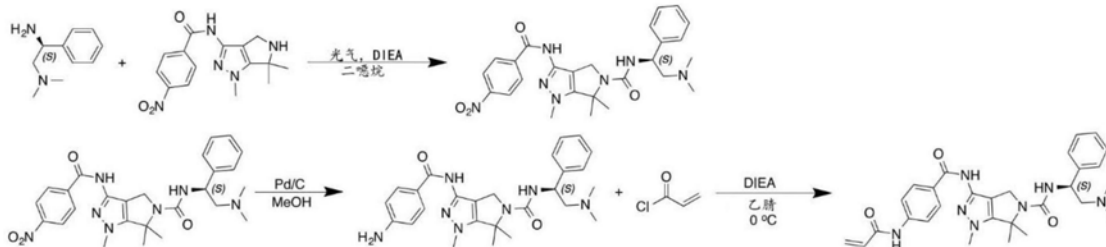
[0378] 实施例1.1. (S)-3-(4-丙烯酰胺基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1,6,6-三甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺 (化合物I-1) 的合成

[0379] 根据方案1中所示的方法合成化合物I-1。

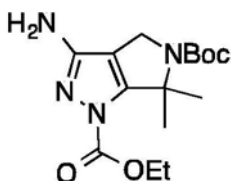
[0380] 方案1. 化合物I-1的示例性合成。



[0381]



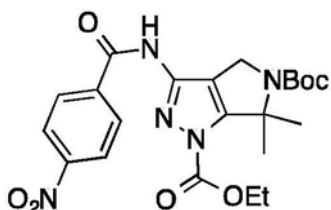
[0382] 3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二甲酸5-(叔丁基)1-乙酯



[0383]

[0384] 在0°C下向3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酸叔丁酯(4g, 16mmol)和DIEA(5.2mL, 32mmol)在THF(160mL)中的溶液逐滴添加氯甲酸乙酯(1.5mL, 16mmol, 溶解于40mL THF中)持续30min,然后在室温下搅动混合物1h.结束后,然后浓缩反应混合物,并添加水.然后用乙酸乙酯(EA)提取所得混合物.收集EA层,减压浓缩,然后在硅胶上通过柱层析法(EA/己烷,40%)纯化,得到期望化合物(1.6g, 33%),为白色固体.LCMS: 325[M+H]⁺.

[0385] 6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二甲酸5-(叔丁基)1-乙酯

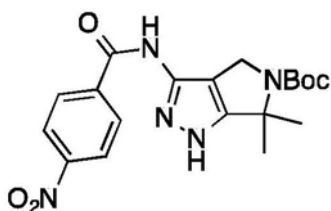


[0386]

[0387] 在0°C下向3-氨基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二甲酸5-(叔丁基)1-乙酯(972mg, 3mmol)和DIEA(1.5mL, 9mmol)在DCM(30mL)中的溶液添加4-硝基苯甲酰氯(666mg, 3.6mmol).然后在室温下搅动混合物过夜.结束后,减压浓缩反应混合物,然后在硅胶上通过柱层析法(EA/己烷,30%)纯化残留物,得到期望化合物(1.1g, 78%).LCMS: 474[M+H]⁺.

[0388] 6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酸叔丁酯

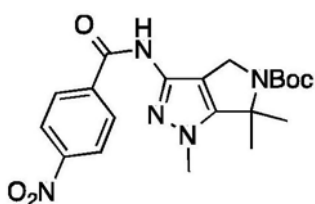
[0389]



[0390] 向6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-1,5-二甲酸5-(叔丁基)1-乙酯(1.1g, 2.34mmol)在异丙醇(3mL)中的溶液添加LiOH(1M aq., 3mL)。在室温下搅动所得混合物30min,并添加水。然后用异丙醇/氯仿(v/v=1/3)提取所得混合物3次。收集有机层,并减压浓缩。然后在硅胶上通过柱层析法(MeOH/DCM, 6%)纯化残留物,得到期望化合物(715mg, 76%)。LCMS: 402[M+H]⁺。

[0391] 1,6,6-三甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酸叔丁酯

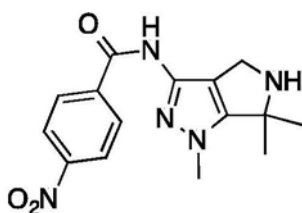
[0392]



[0393] 向6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酸叔丁酯(715mg, 1.78mmol)在THF(10mL)中的溶液添加碘甲烷(406mL, 4.27mmol)。然后在80℃下搅动混合物过夜。结束后,接下来减压浓缩混合物,然后在硅胶上通过柱层析法(EA/己烷, 45%-70%)纯化残留物,得到期望化合物(230mg, 31%)。¹H NMR(500MHz, 氯仿-d) δ 10.05(d, J=16.1Hz, 1H), 8.30-8.14(m, 2H), 8.04(dd, J=13.1, 8.7Hz, 2H), 4.62(d, J=4.3Hz, 2H), 3.50(d, J=19.6Hz, 3H), 1.69(d, J=31.9Hz, 6H), 1.49(d, J=17.7Hz, 9H)。LCMS: 416[M+H]⁺。

[0394] 4-硝基-N-(1,6,6-三甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基)苯甲酰胺

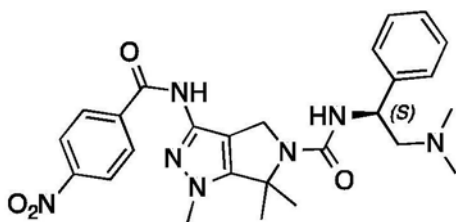
[0395]



[0396] 向1,6,6-三甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酸叔丁酯(230mg, 0.55mmol)在DCM(3mL)中的溶液添加TFA(1mL)。在室温下搅动混合物1h并然后减压浓缩,得到作为TFA盐的期望化合物(225mg, 95%),其直接用于下一步骤。¹H NMR(500MHz, 甲醇-d₄) δ 8.35(d, J=8.8Hz, 2H), 8.13(d, J=8.8Hz, 2H), 4.65(s, 2H), 3.82(s, 3H), 1.86(s, 6H)。LCMS: 316[M+H]⁺。

[0397] (S)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1,6,6-三甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酰胺

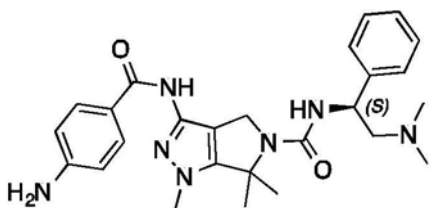
[0398]



[0399] 向 (S)- N^1,N^1 -二甲基-2-苯基乙烷-1,2-二胺 (86mg, 0.52mmol) 和 DIEA (430 μ L, 2.6mmol) 在二噁烷 (4mL) 中的溶液添加光气 (420 μ L, 15% w.t. 于甲苯, 0.62mmol)。搅动 0.5h 后, 添加来自上一步的 4-硝基-N-(1,6,6-三甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡啶-3-基) 苯甲酰胺, 然后再次搅动混合物直到反应结束。然后浓缩混合物, 在硅胶上通过柱层析法 (MeOH/DCM=10%) 纯化, 得到期望化合物 (96mg, 37%)。LCMS: 506 [M+H]⁺。

[0400] (S)-3-(4-氨基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1,6,6-三甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酰胺

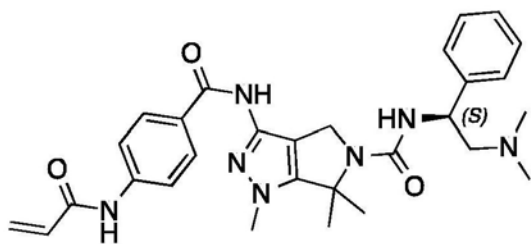
[0401]



[0402] 向 (S)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1,6,6-三甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酰胺 (96mg, 0.19mmol) 在 MeOH (10mL) 中的溶液添加 Pd/C (加载 10%, 10mg)。然后在 H₂ 气氛下搅动混合物 3h 直到反应结束。然后过滤混合物, 并且接下来减压浓缩滤液, 得到期望化合物 (76mg, 85%), 其用于下一步而不需纯化。LCMS: 476 [M+H]⁺。

[0403] (S)-3-(4-丙烯酰胺基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1,6,6-三甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酰胺 (化合物 I-1)

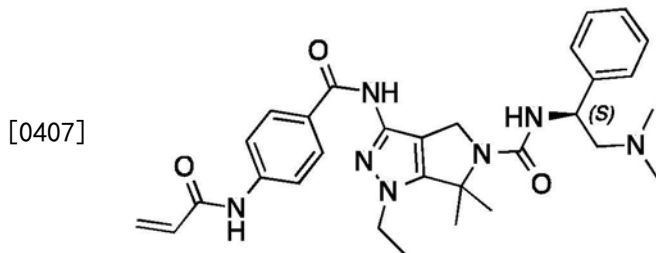
[0404]



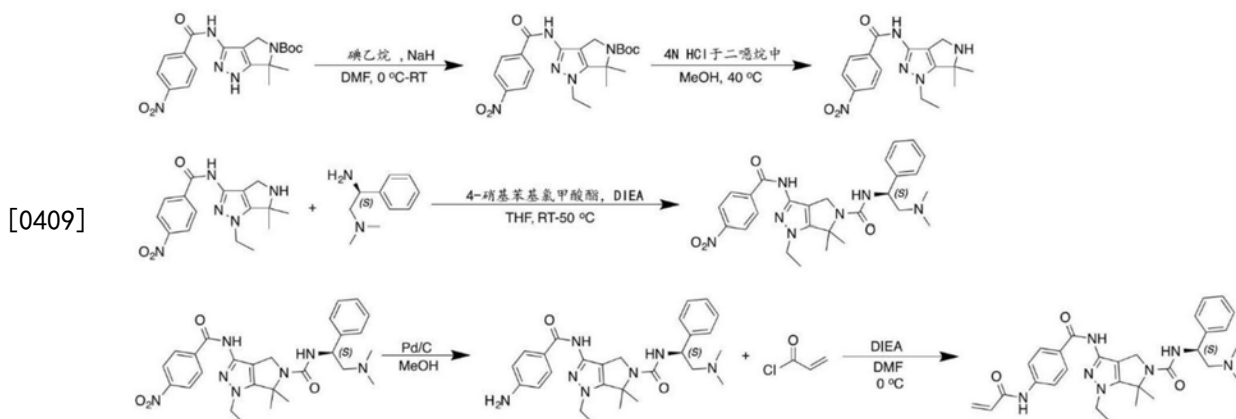
[0405] 在 0°C 下向 (S)-3-(4-氨基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1,6,6-三甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酰胺 (76mg, 0.16mmol) 和 DIEA (53 μ L, 0.32mmol) 在干燥的乙腈 (2mL) 中的溶液添加丙烯酰氯 (17mg, 0.19mmol, 溶解于 1mL 乙腈中)。结束后, 用异丙醇/氯仿 (v/v=1/3) 稀释混合物并用 sat. NaHCO₃ 和 卤水清洗。在 Na₂SO₄ 上干燥有机层并然后减压浓缩。在硅胶通过柱层析法 (1.75N NH₃ 在 MeOH/DCM 中, 10%) 纯化残留物, 得到期望化合物 (50mg, 60%), 为白色固体。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10.77 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.45-7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, J=8.4, 6.9Hz, 2H), 7.23-7.15 (m, 1H), 6.47 (dd, J=16.9, 10.1Hz, 1H), 6.35-6.23 (m, 2H), 5.82 (dd, J=10.1, 1.9Hz, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.57-4.45 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.67 (t, J=10.9Hz, 1H), 2.39 (dd, J=12.3, 6.3Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 1.71 (s, 3H), 1.64 (s, 3H)

.LCMS: 530 [M+H]⁺。

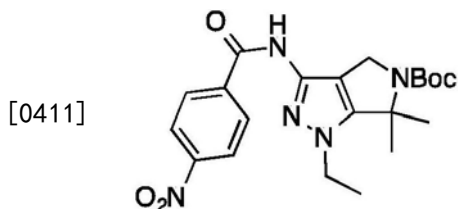
[0406] 实施例1.2. (S)-3-(4-丙烯酰胺基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1-乙基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺(化合物I-4)的合成



[0408] 方案2. 化合物I-4的合成。

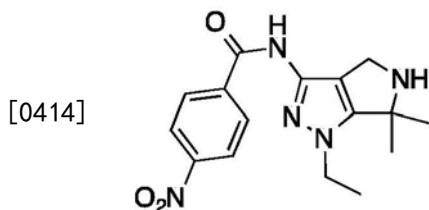


[0410] 1-乙基-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸叔丁酯



[0412] 在冰浴中向6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(109mg, 0.27mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加氢化钠(22mg, 加载60%, 0.54mmol)。搅动10min后, 然后添加碘乙烷(43uL, 0.54mmol), 并然后在室温下搅动混合物1h直到反应完成。通过HPLC纯化混合物以获得作为TFA盐的期望化合物(94mg, 64%)。LCMS: 430 [M+H]⁺。

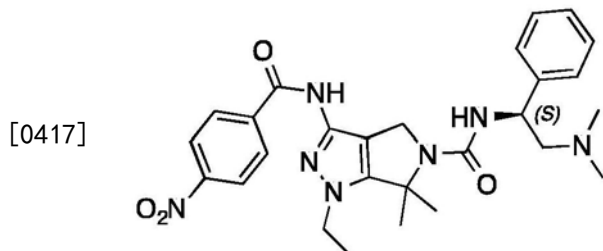
[0413] N-(1-乙基-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-硝基苯甲酰胺



[0415] 向来自上一步的1-乙基-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并

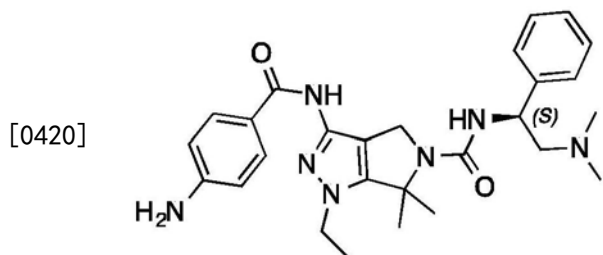
[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(94mg,0.17mmol)在MeOH(2mL)中的溶液添加HCl(4N在二噁烷中,1mL),然后在40°C下搅动混合物0.5h。结束后,浓缩混合物然后在硅胶上通过柱层析法(1.75N NH₃在MeOH/DCM中,10%)纯化,得到作为HCl盐的期望化合物(48mg,77%)。LCMS:330[M+H]⁺。

[0416] (S)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1-乙基-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺



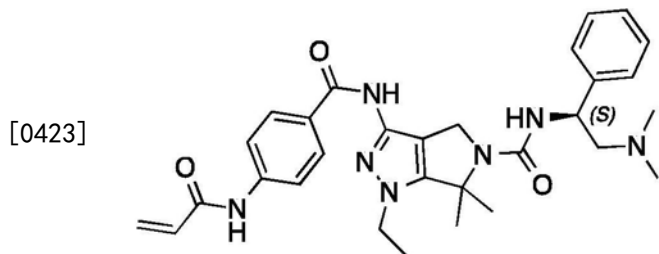
[0418] 向(S)-N¹,N¹-二甲基-2-苯基乙烷-1,2-二胺(32mg,0.2mmol)和DIEA(85uL,0.52mmol)在THF(2mL)中的溶液添加4-硝基苯基氯甲酸酯(47mg,0.23mmol)。在室温下搅动混合物1h然后添加来自上一步的N-(1-乙基-6,6-二甲基-1,4,5,6-四氢吡咯并[3,4-c]吡唑-3-基)-4-硝基苯甲酰胺(48mg,0.13mmol),然后在50°C下搅动所得混合物4h。冷却后,浓缩混合物然后在硅胶上通过柱层析法(MeOH/DCM,6%)纯化,得到期望化合物(38mg,57%),为黄色固体。LCMS:520[M+H]⁺。

[0419] (S)-3-(4-氨基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1-乙基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺



[0421] 将来自上一步的化合物(38mg,0.073mmol)在MeOH(10mL)中溶解,然后添加Pd/C(4mg,加载10%),然后在H₂气氛下搅动混合物1h。结束后,过滤混合液,然后减压浓缩滤液得到期望化合物,其用于下一步骤而不需纯化。LCMS:490[M+H]⁺。

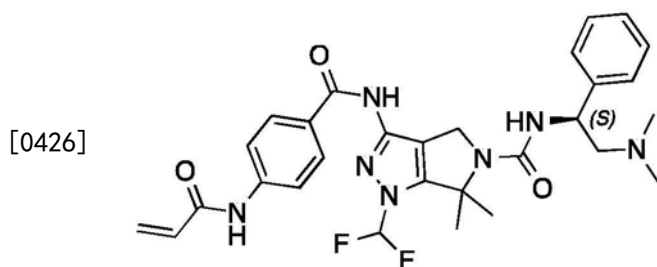
[0422] (S)-3-(4-丙烯酰胺基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1-乙基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺



[0424] 在0°C下向来自上一步的(S)-3-(4-氨基苯甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1-乙基-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺(0.073mmol)和DIEA(24uL,0.15mmol)在DMF(1mL)中的溶液小心地添加丙烯酰氯(0.5M在DMF中)直到反应

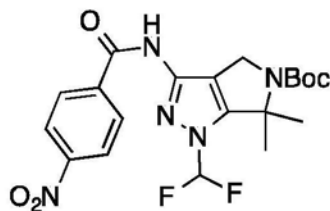
完成。然后通过HPLC纯化混合物,得到作为TFA盐的期望化合物(20.7mg,43%,2步)。¹H NMR (500MHz,DMSO-d₆) δ10.85(s,1H),10.42(s,1H),8.02(d,J=8.9Hz,2H),7.78(d,J=8.9Hz,2H),7.48-7.35(m,4H),7.34-7.25(m,1H),6.78(d,J=9.1Hz,1H),6.47(dd,J=17.0,10.2Hz,1H),6.30(dd,J=17.0,1.9Hz,1H),5.81(dd,J=10.1,1.9Hz,1H),5.35(m,1H),4.74(d,J=11.9Hz,1H),4.53(d,J=11.8Hz,1H),4.03(q,J=7.1Hz,2H),3.55(td,J=12.5,2.7Hz,1H),3.35(ddd,J=13.0,8.9,4.0Hz,1H),2.88(d,J=4.8Hz,3H),2.84(d,J=4.8Hz,3H),1.75(s,3H),1.67(s,3H),1.36(t,J=7.1Hz,3H)。LCMS:544[M+H]⁺。

[0425] 实施例1.3. (S)-3-(4-丙烯酰胺基苯甲酰胺基)-1-(二氟甲基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺(化合物I-5)的合成



[0427] 根据第一步骤中化合物I-4与三氟甲磺酸二氟甲酯的合成途径获得化合物I-5。

[0428] 1-(二氟甲基)-6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸叔丁酯



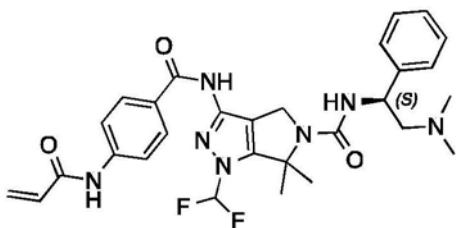
[0429]



[0430] 在0°C下向6,6-二甲基-3-(4-硝基苯甲酰胺基)-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酸叔丁酯(80mg,0.2mmol)在DMF(2mL)中的溶液添加氢化钠(16mg,加载60%)。10min后,添加三氟甲磺酸二氟甲酯(60mg,0.3mmol),然后在室温下搅动混合物3h。完成后,用水清洗混合物,用EA提取,浓缩,在硅胶上通过柱层析法(EA/己烷,20%)纯化,得到期望化合物(20mg,22%)。LCMS:452[M+H]⁺。

[0431] (S)-3-(4-丙烯酰胺基苯甲酰胺基)-1-(二氟甲基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡唑-5(1H)-甲酰胺(化合物I-5)

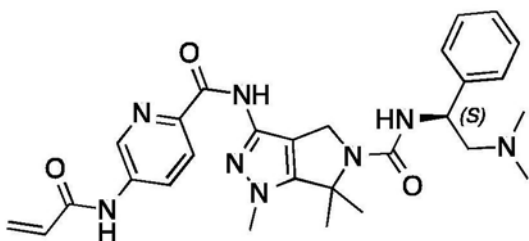
[0432]



[0433] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 11.22 (s, 1H), 10.46 (s, 1H), 8.03 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.92-7.65 (m, 3H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.39 (dd, $J=8.5, 6.8\text{Hz}$, 2H), 7.34-7.25 (m, 1H), 6.86 (d, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.47 (dd, $J=17.0, 10.1\text{Hz}$, 1H), 6.31 (dd, $J=17.0, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.82 (dd, $J=10.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 5.35 (m, 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 4.65-4.52 (m, 1H), 3.60-3.30 (m, 2H), 2.88 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 3H), 2.84 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). LCMS: 566 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0434] 实施例1.4. (S)-3-(5-丙烯酰胺基吡啶甲酰胺基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-1,6,6-三甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酰胺(化合物I-8)的合成

[0435]

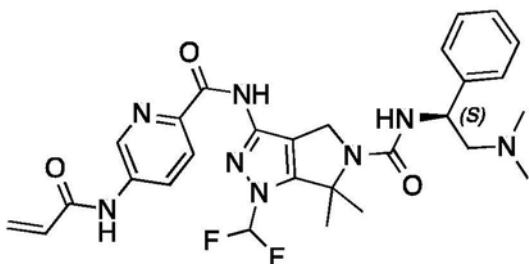


[0436] 根据化合物I-1与5-硝基吡啶甲酸的合成途径获得化合物I-8 (6.6mg, 15%)。

[0437] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (s, 1H), 10.34 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.93 (dd, $J=2.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.38 (dd, $J=8.5, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.17-7.96 (m, 1H), 7.42 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 2H), 7.35 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.49 (dd, $J=17.0, 10.1\text{Hz}$, 1H), 6.35 (dd, $J=17.0, 1.8\text{Hz}$, 1H), 5.88 (dd, $J=10.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.57 (d, $J=11.9\text{Hz}$, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.32 (s, 6H), 2.63 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). LCMS: 531 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

[0438] 实施例1.5. (S)-3-(5-丙烯酰胺基吡啶甲酰胺基)-1-(二氟甲基)-N-(2-(二甲基氨基)-1-苯乙基)-6,6-二甲基-4,6-二氢吡咯并[3,4-c]吡啶-5(1H)-甲酰胺(化合物I-33)的合成

[0439]



[0440] 根据化合物I-1和I-5与三氟甲磺酸二氟甲酯和5-硝基吡啶甲酸的合成途径获得化合物I-33 (9.3mg, 35%)。

[0441] ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 10.76 (d, $J=11.1\text{Hz}$, 2H), 8.95 (dd, $J=2.5, 0.7\text{Hz}$, 1H), 8.38 (dd, $J=8.6, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.21-8.10 (m, 1H), 7.76 (t, $J=58.3\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.30 (dd, $J=8.4, 6.9\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.07 (m, 1H), 6.51-6.45 (m, 1H), 6.45-6.30 (m, 2H), 5.88 (dd, $J=10.1, 1.8\text{Hz}$, 1H), 4.92-4.85 (m, 1H), 4.67-4.58 (m, 2H), 2.67 (dd, $J=12.3,$

9.1Hz, 1H), 2.40 (dd, J=12.3, 6.2Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 1.77 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). LCMS: 567 [M+H]⁺.

[0442] 实施例2. 化合物的生物测定

[0443] 使用Invitrogen CDK7测定法针对多种激酶测定了化合物。示例性结果表示为表1中本公开的化合物和表2中比较物 (comparator) 化合物的IC₅₀值。在表1和表2中, “A”代表小于100nM的IC₅₀值, “B”代表大于或等于100nM且小于1μM的IC₅₀值, 且“C”代表大于或等于1μM的IC₅₀值。测定中用于每种激酶的辅因子如下: CDK7: 细胞周期蛋白H和MNAT1; CDK2: 细胞周期蛋白A; CDK9: 细胞周期蛋白T1。

[0444] 根据Cerep SET人血清素转运蛋白结合 (拮抗剂放射性配体) 测定法进行5-HT抑制测定, 诸如描述于www.eurofindiscoveryservices.com/catalogmanagement/viewitem//439, 2019年7月22日访问中的测定。在一些实验中, 测定信息如下所示:

[0445] 配体: [3H] 丙咪嗪;

[0446] 配体K_d (nM): 1.7;

[0447] 配体浓度: 2nM;

[0448] 非特异性: 丙咪嗪 (10μM);

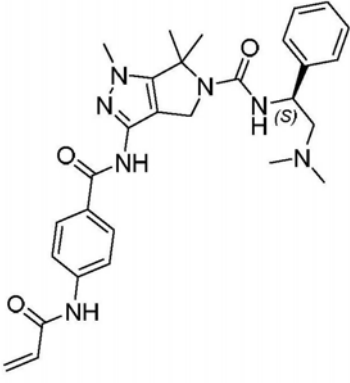
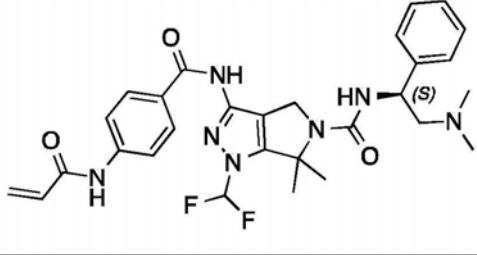
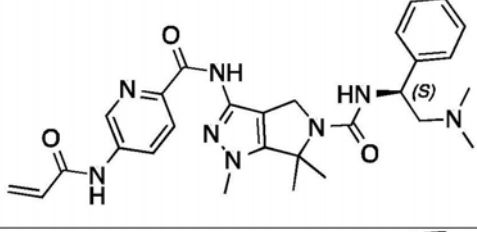
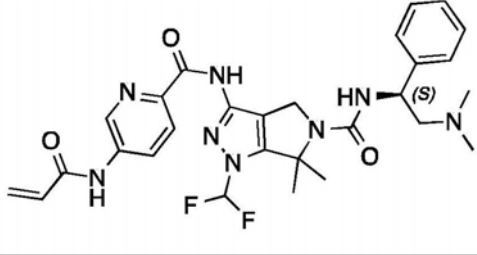
[0449] 温育: 室温下60min;

[0450] 对照抑制剂: 丙咪嗪; 和

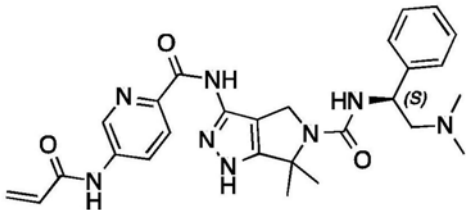
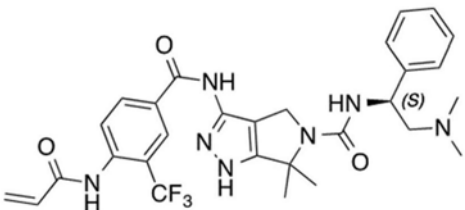
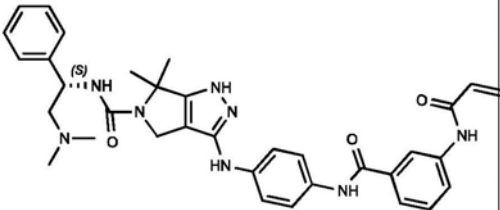
[0451] 测试化合物浓度: 10μM。

[0452] 示例性结果表示为表1中本公开的化合物和表2中比较物化合物在10μM的化合物下的5-HT%抑制。结果证明本公开的化合物 (见表1) 对CDK7是更有选择性的, 因为它们具有有更低的5-HT%抑制, 同时维持CDK7抑制。

[0453] 表1. 针对CDK7的IC₅₀值和5-HT%抑制

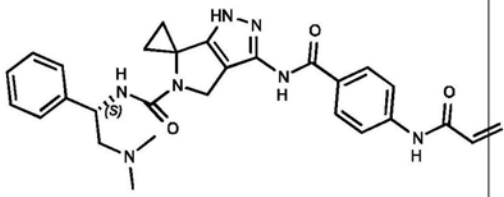
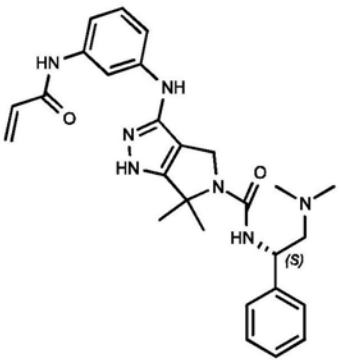
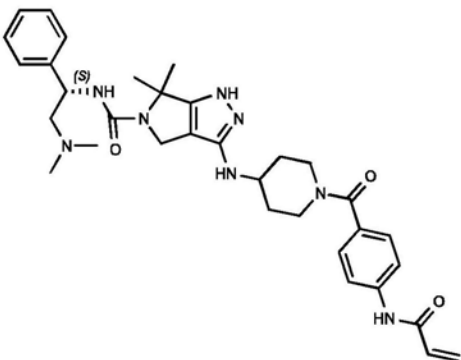
化合物编号	化合物式	针对 CDK7 的 IC ₅₀ (nM)	在 10 μM 的化合物下的 5-HT %抑制
I-1		A	26.8%
I-5		A	81.4%
I-8		B	50.6%
I-33		A	88.8%

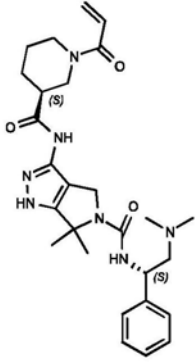
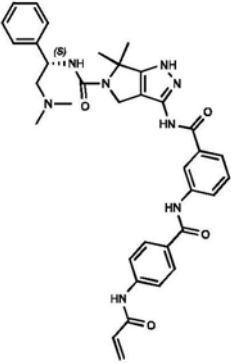
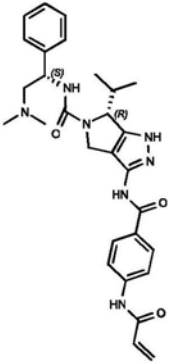
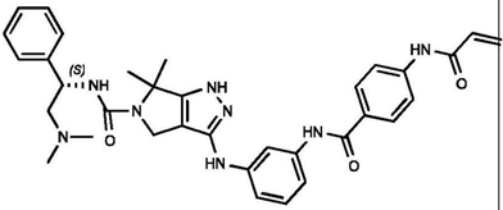
[0455] 表2. 对比较物化合物针对CDK7的IC₅₀值和5-HT%抑制

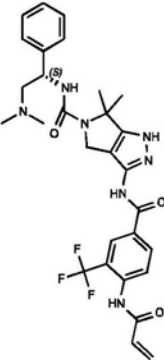
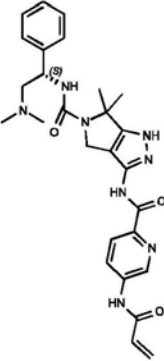
化合物编号	化合物式	针对 CDK7 的 IC ₅₀ (nM)	在 10 μM 的化合物下的 5-HT %抑制
II-1		A	98.3%
II-2		A	98.1%
C-1		A	98.3%

[0456]

[0457]

C-2		A	95.3%
C-3		A	98.2%
C-4		A	96.4%

C-5	 <p>Chemical structure of compound C-5, featuring a piperidine ring substituted with a vinyl group and a carbonyl group, linked to a pyrazole ring system, which is further substituted with a benzyl group and a methyl group.</p>	A	94.3%
C-6	 <p>Chemical structure of compound C-6, featuring a pyrazole ring system substituted with a benzyl group, a methyl group, and a vinyl group, linked to a benzamide group.</p>	A	99.6%
[0458] C-7	 <p>Chemical structure of compound C-7, featuring a pyrazole ring system substituted with a benzyl group, a methyl group, and a vinyl group, linked to a benzamide group.</p>	A	74.5%
C-8	 <p>Chemical structure of compound C-8, featuring a pyrazole ring system substituted with a benzyl group, a methyl group, and a vinyl group, linked to a benzamide group.</p>	A	98%

C-9		A	98.1%
C-10		A	98.3%

[0460] 等同物和范围

[0461] 在权利要求书中,诸如“一”、“一个”和“所述”的冠词可以表示一个或多个,除非有相反的指示或从上下文中明显可见。如果一个、多于一个或所有的组成员存在于给定的产品或过程中,或在给定的产品或过程中使用,或以其他方式与给定的产品或过程相关,则包括所述组的一个或多个成员之间的“或”的权利要求或描述被认为是满足的,除非有相反的指示或从上下文中明显可见。本公开包括其中所述组中恰好有一个成员存在于给定的产品或过程中、被使用于给定的产品或过程中或者与给定的产品或过程相关的实施方案。本公开包括其中所述组中超过一个或全部的成员存在于给定的产品或过程中、被使用于给定的产品或过程中或者与给定的产品或过程相关的实施方案。

[0462] 此外,本公开包括所有变型、组合和交换,其中来自所列权利要求中的一个或多个的一个或多个限制、元素、条款和描述性术语被引入到另一个权利要求中。例如,可以修改从属于另一权利要求的任何权利要求,以包括在从属于相同基础权利要求的任何其它权利要求中发现的一个或多个限制。当元素以列表形式呈现时,例如,以Markush组的格式,则还公开了元素的每个子组,并且可以从该组中移除任何元素。应当理解,通常,在本公开或本公开的方面被称为包括特定元素和/或特征的情况下,本公开或本公开的方面的某些实施方案由这些元素和/或特征组成或基本上由这些元素和/或特征组成。为了简单起见,本文中未具体阐述这些实施方案。还应指出,术语“包含”、“包括”和“含有”是开放式的,并允许包括额外的元素或步骤。在给定范围时,端点包括在内。此外,除非另有指示或从上下文和本领域普通技术人员的理解中明显可见,否则在本公开的不同实施方案中,表示为范围的值可以假定在所述范围内的任何具体值或子范围,直至范围的下限的单位的十分之一,除非上下文另有明确规定。

[0463] 本申请涉及各种已公布的专利、已发表的专利申请、期刊文章和其它出版物,所有

这些通过引用的方式并入本文中。如果所并入的任何参考文献与本说明书有冲突,则以本说明书为准。此外,落入现有技术之本公开的任何特定实施方案可明确地从任何一个或多个权利要求中排除。因为这些实施方案被认为是本领域普通技术人员已知的,所以即使本文中未明确阐述予以排除,也可以排除它们。本公开的任何特定实施方案可以出于任何原因从任何权利要求中排除,无论是否与现有技术的存在相关。

[0464] 本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定与本文描述的具体实施方案的许多等同物。本文描述的本实施例的范围并不限于以上描述,而是如所附权利要求书中所阐述的那样。本领域普通技术人员将理解,在不脱离本公开的精神或范围的情况下,可以对本说明书进行各种改变和修改,如在所附权利要求书中定义的那样。