



## (12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110691782 A

(43)申请公布日 2020.01.14

(21)申请号 201780085399.X

(22)申请日 2017.12.01

(30)优先权数据

62/428,756 2016.12.01 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.08.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/CA2017/000258 2017.12.01

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/098561 EN 2018.06.07

(71)申请人 艾普托斯生物科学公司

地址 加拿大安大略省

(72)发明人 拉姆·尚卡尔·乌帕达亚雅

拉加瓦·科蒂里 萨钦·马登

桑托什·库马尔·科图里·拉贾亚

(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 凌翠 郑霞

(51)Int.Cl.

C07D 495/04(2006.01)

A61K 31/519(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

C07D 487/04(2006.01)

权利要求书12页 说明书252页

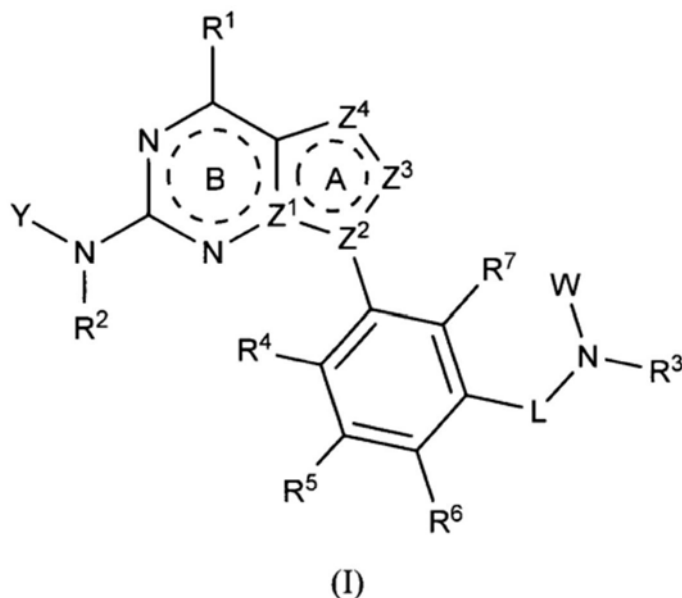
(54)发明名称

作为BRD4和JAK2双重抑制剂的稠合的嘧啶化合物及其使用方法

(57)摘要

本发明涉及稠合的嘧啶化合物,特别是吡咯并嘧啶和噻吩并嘧啶化合物及其衍生物、其药物组合物,以及抑制BRD4和/或JAK2的方法,以及用这样的化合物治疗各种疾病和状况诸如癌症和白血病的方法。包括布罗莫结构域结合和JAK活性。

1. 一种式 (I) 的化合物:



或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

其中:

$R^1$  是 H、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷基羟基、烷氧基、卤代烷氧基或  $-NR^aR^b$ ;

$R^2$  和  $R^3$  各自独立地是 H 或烷基;

$R^4$  和  $R^5$  各自独立地是 H、卤素、羟基或烷基;

$R^6$  和  $R^7$  各自独立地是 H、卤素、羟基或烷基; 或者

可选择地,  $R^6$  和  $R^3$  一起或者  $R^7$  和  $R^3$  一起形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的 5 元环或 6 元环;

环 A 和环 B 各自是芳香族的;

$Z^1$  是 C 或 N;

$Z^2$  是 C、 $CR^8$  或 N;

$Z^3$  和  $Z^4$  各自独立地是 C、 $CR^8$ 、N 或 S;

条件是  $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  和  $Z^4$  中的至少一个是 N 或 S, 并且  $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$  和  $Z^4$  中的至多两个是 N;

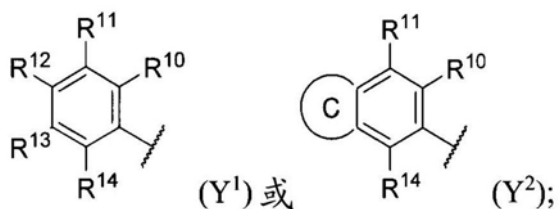
$R^8$  是 H、卤素或烷基;

L 是键或  $-CH_2-$ ;

W 是  $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$  或  $-P(=S)_2R^9$ ;

$R^9$  是烷基、环烷基或芳基, 其中环烷基和芳基任选地被一个或多个卤素或烷基取代;

Y 选自

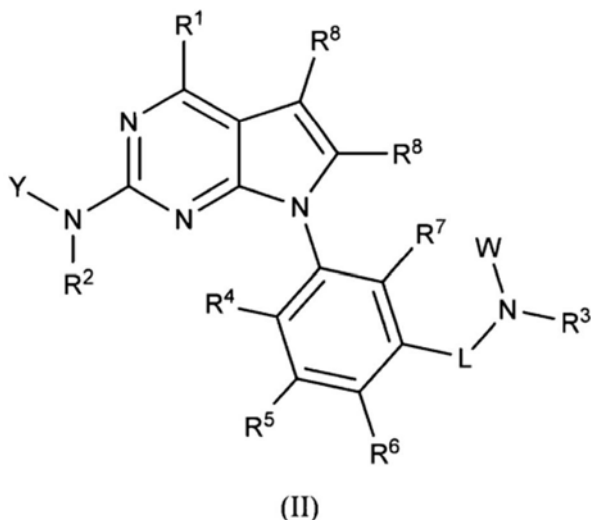


在  $Y^1$  和  $Y^2$  中,  $R^{10}$  和  $R^{14}$  各自独立地是 H、卤素、羟基、烷基或烷氧基;

在  $Y^1$  中,  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  各自独立地是 H、卤素、烷基、烷氧基、杂环基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、-



6. 如权利要求1所述的化合物, 具有式 (II)



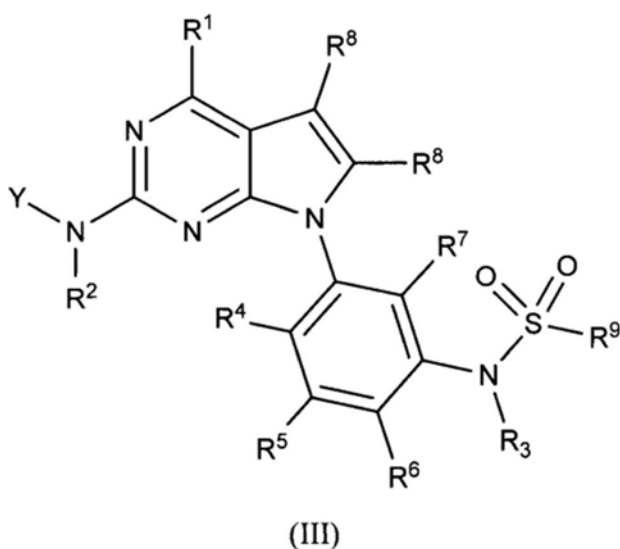
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

7. 如权利要求1-6中任一项所述的化合物, 其中W是-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>。

8. 如权利要求7所述的化合物, 其中R<sup>9</sup>是各自任选地被取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

9. 如权利要求1-7中任一项所述的化合物, 其中L是键。

10. 如权利要求1所述的化合物, 具有式 (III)



11. 如权利要求1-10中任一项所述的化合物, 其中R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自是H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

12. 如权利要求1-11中任一项所述的化合物, 其中R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自是H。

13. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地是H或卤素。

14. 如权利要求1-12中任一项所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>和R<sup>3</sup>一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的5元环或6元环。

15. 如权利要求14所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>和R<sup>3</sup>一起形成饱和的5元环。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的化合物, 其中R<sup>10</sup>和R<sup>14</sup>各自是H。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的化合物, 其中R<sup>11</sup>和R<sup>13</sup>中的至少一个是卤素。

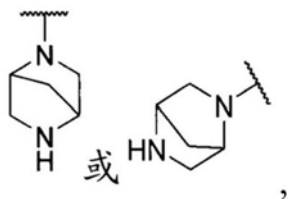
18. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物, 其中Y是Y<sup>1</sup>。

19. 如权利要求18所述的化合物,其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个任选地被取代的杂环基。

20. 如权利要求19所述的化合物,其中所述杂环基选自各自任选地被取代的哌啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物或硫代吗啉。

21. 如权利要求19所述的化合物,其中所述杂环基是双环。

22. 如权利要求19所述的化合物,其中所述杂环基选自



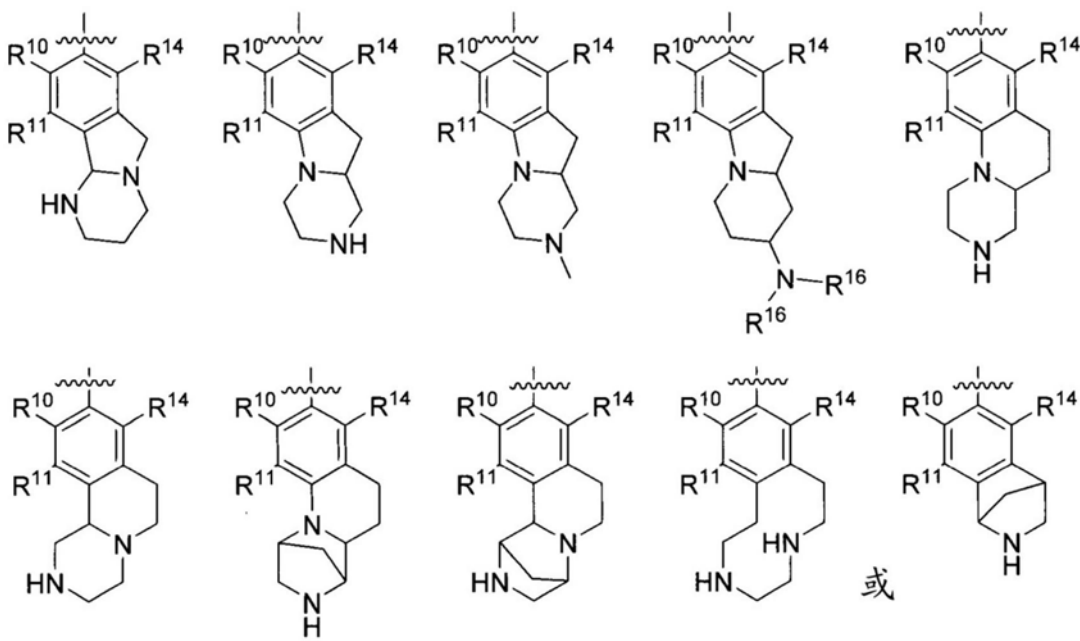
其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代。

23. 如权利要求18所述的化合物,其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 。

24. 如权利要求23所述的化合物,其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个 $-NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 。

25. 如权利要求1-17中任一项所述的化合物,其中Y是 $Y^2$ 。

26. 如权利要求25所述的化合物,其中 $Y^2$ 选自:

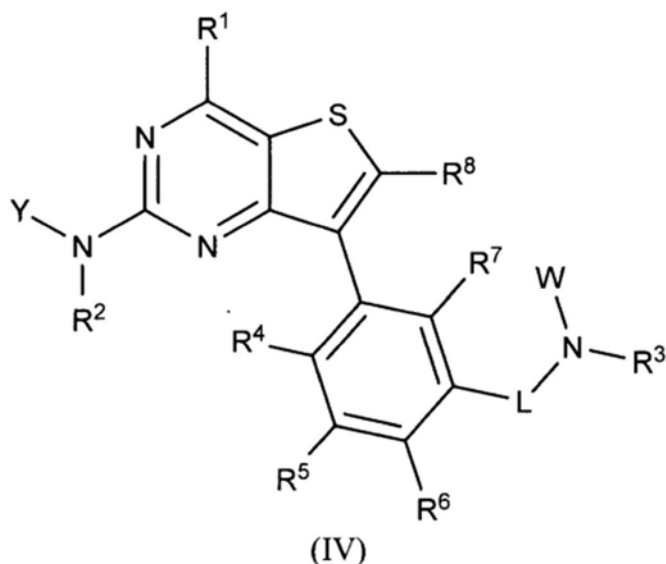


其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代;并且

$R^{16}$ 是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

27. 如权利要求10所述的化合物,其中 $R^9$ 是各自任选地被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 烷基。

28. 如权利要求1所述的化合物,具有式(IV)



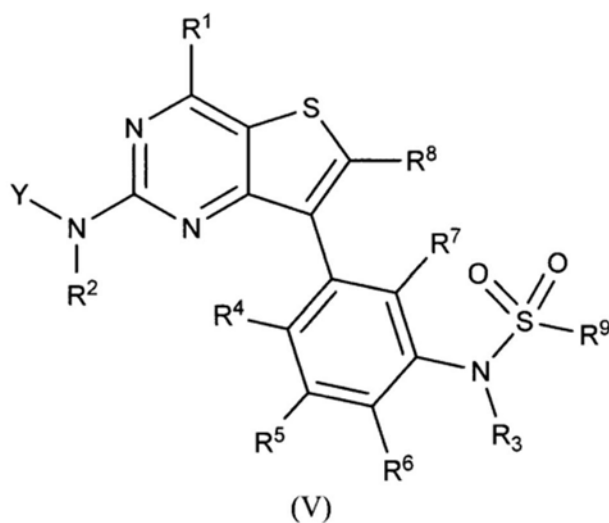
或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

29. 如权利要求28所述的化合物,其中W是 $-S(O)_2R^9$ 。

30. 如权利要求29所述的化合物,其中 $R^9$ 是各自任选地被取代的 $C_1-C_6$ 烷基或 $C_3-C_6$ 烷基。

31. 如权利要求29或30中任一项所述的化合物,其中L是键。

32. 如权利要求1所述的化合物,具有式(V)



或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

33. 如权利要求28-32中任一项所述的化合物,其中 $R^2$ 和 $R^3$ 各自是H或 $C_1-C_3$ 烷基。

34. 如权利要求28-33中任一项所述的化合物,其中 $R^4$ 和 $R^5$ 各自是H。

35. 如权利要求31-37中任一项所述的化合物,其中 $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H或卤素。

36. 如权利要求28-35中任一项所述的化合物,其中 $R^{10}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。

37. 如权利要求28-36中任一项所述的化合物,其中 $R^{11}$ 和 $R^{13}$ 中的至少一个是卤素。

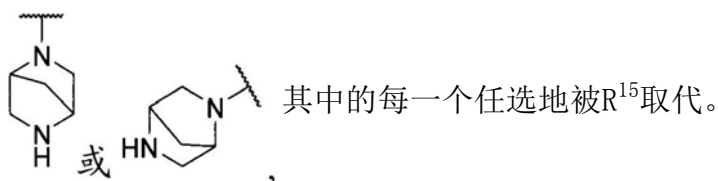
38. 如权利要求28-37中任一项所述的化合物,其中Y是 $Y^1$ 。

39. 如权利要求38所述的化合物,其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个任选地被取代的杂环基。

40. 如权利要求39所述的化合物,其中所述杂环基选自各自任选地被取代的哌啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物或硫代吗啉。

41. 如权利要求40所述的化合物,其中所述杂环基是双环。

42. 如权利要求41所述的化合物,其中所述杂环基选自

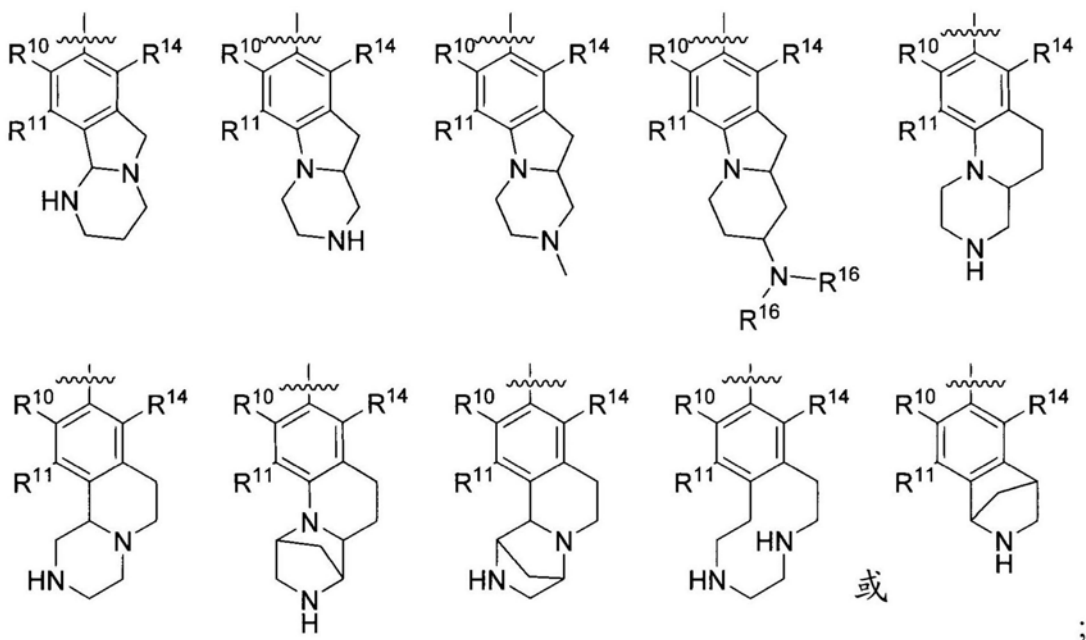


43. 如权利要求38所述的化合物,其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个是 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 。

44. 如权利要求43所述的化合物,其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个 $-NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 。

45. 如权利要求28-37中任一项所述的化合物,其中Y是 $Y^2$ 。

46. 如权利要求45所述的化合物,其中 $Y^2$ 选自:



其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代;并且

$R^{16}$ 是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

47. 如权利要求1-47中任一项所述的化合物,具有对应于 $10\mu M$ 或更小的 $IC_{50}$ 的BRD4-抑制活性。

48. 如权利要求1-46中任一项所述的化合物,具有对应于 $0.1\mu M$ 或更小的 $IC_{50}$ 的JAK2酪氨酸激酶抑制活性。

49. 如权利要求47所述的化合物,具有对应于 $.01\mu M$ 或更小的 $IC_{50}$ 的JAK2酪氨酸激酶抑制活性。

50. 药物组合物,包含如权利要求1-49中任一项所述的化合物,还包含一种另外的治疗活性剂。

51. 一种治疗响应于含布罗莫结构域的蛋白质的抑制的疾病或状况的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的权利要求1-50中任一项所述的化合物或其药学

上可接受的盐。

52. 如权利要求51所述的方法, 其中所述含布罗莫结构域的蛋白质是BRD4。

53. 如权利要求51或权利要求52所述的方法, 其中所述受试者是人类。

54. 如权利要求51-53中任一项所述的方法, 其中所述疾病或状况是癌症。

55. 如权利要求54所述的方法, 其中所述癌症选自由以下组成的组中的一种或更多种: 膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠直肠癌、白血病、宫颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。

56. 如权利要求51-53中任一项所述的方法, 其中所述疾病或状况是白血病。

57. 一种治疗响应于JAK2酪氨酸激酶的抑制的疾病或状况的方法, 所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的权利要求1-49中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

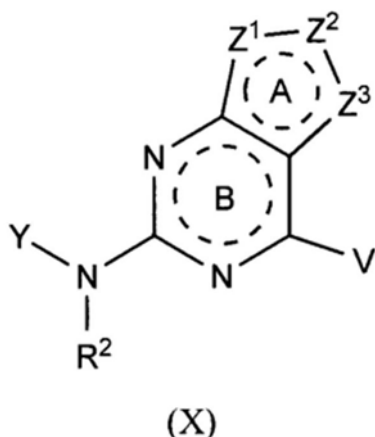
58. 如权利要求57所述的方法, 其中所述受试者是人类。

59. 如权利要求57或权利要求58所述的方法, 其中所述疾病或状况是癌症。

60. 如权利要求59所述的方法, 其中所述癌症选自由以下组成的组中的一种或更多种: 膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠直肠癌、白血病、宫颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。

61. 如权利要求57或权利要求58所述的方法, 其中所述疾病或状况是白血病。

62. 一种式(X)的化合物:



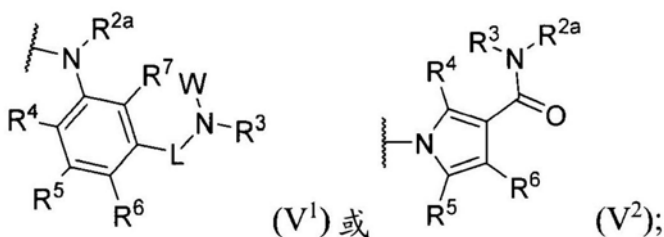
或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

其中:

$Z^1$ 、 $Z^2$ 和 $Z^3$ 各自是S、N或CR<sup>8</sup>, 条件是 $Z^1$ 、 $Z^2$ 或 $Z^3$ 中的至少一个是N或S, 并且 $Z^1$ 、 $Z^2$ 或 $Z^3$ 中的至多两个是N或S;

环A和环B各自是芳香族的;

V是



L是键或-CH<sub>2</sub>-;

W是-S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>、-P(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>或-P(=S)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

R<sup>2</sup>、R<sup>2a</sup>和R<sup>3</sup>各自独立地是H或烷基;

R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自独立地是H、卤素、羟基或烷基;

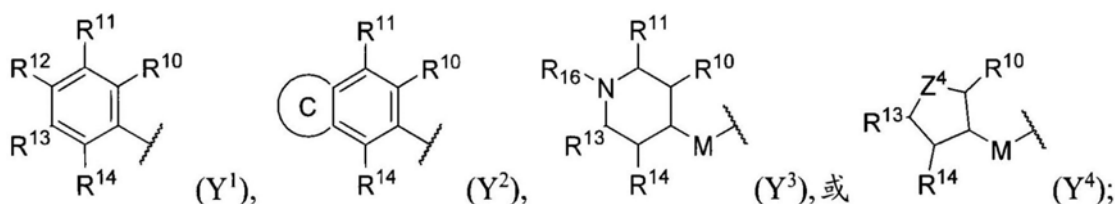
R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地是H、卤素、羟基或烷基;或者

可选择地,R<sup>6</sup>和R<sup>3</sup>一起或者R<sup>7</sup>和R<sup>3</sup>一起形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的5元环或6元环;

R<sup>8</sup>是H、卤素或烷基;

R<sup>9</sup>是烷基、环烷基或芳基,其中环烷基和芳基任选地被一个或更多个卤素或烷基取代;

Y选自



在Y<sup>1</sup>和Y<sup>2</sup>中,R<sup>10</sup>和R<sup>14</sup>各自独立地是H、卤素、羟基或烷基;

在Y<sup>1</sup>中,R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自独立地是H、卤素、烷基、烷氧基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;或者

在Y<sup>2</sup>中,R<sup>11</sup>是H、卤素、羟基或烷基;

在Y<sup>2</sup>中,环C是包含至少一个选自N、O或S的原子的单环的、双环的或三环的5元至12元杂环,其中环C任选地被R<sup>15</sup>取代;

在Y<sup>3</sup>中,R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>各自是H、卤素、羟基或烷基;

在Y<sup>3</sup>中,R<sup>16</sup>是H或烷基;

在Y<sup>4</sup>中,R<sup>10</sup>、R<sup>13</sup>和R<sup>14</sup>各自是H、卤素、羟基或烷基;

在Y<sup>4</sup>中,Z<sup>4</sup>是NR<sup>a</sup>或O;

在Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中,M是键或-CH<sub>2</sub>-;

R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地是H或烷基;

R<sup>c</sup>是H、烷基、-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或杂环基;

R<sup>d</sup>是烷基、-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或杂环基;

其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>中的杂环基各自独立地任选地被R<sup>15</sup>取代;

R<sup>15</sup>是卤素、羟基、烷基、烷基羟基、氧代、-C(O)-烷基、-C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)-烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-S(O)<sub>n</sub>-烷基,

n是0、1或2;并且

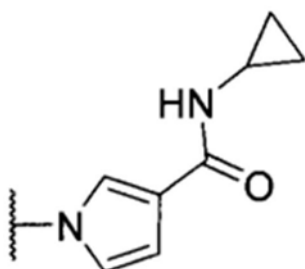
m是0、1或2。

63. 如权利要求62所述的化合物,其中Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>各自是S或CR<sup>8</sup>,其中Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>或Z<sup>3</sup>中恰好一个是S。

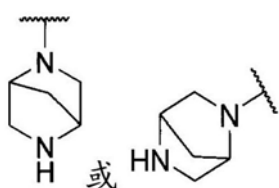
64. 如权利要求63所述的化合物,其中Z<sup>1</sup>是S。

65. 如权利要求63所述的化合物,其中Z<sup>3</sup>是S。

66. 如权利要求63所述的化合物, 其中V是V<sup>2</sup>。  
 67. 如权利要求66所述的化合物, 其中R<sup>2a</sup>是H, 并且R<sup>3</sup>是烷基。  
 68. 如权利要求67所述的化合物, 其中R<sup>2a</sup>是H, 并且R<sup>3</sup>是C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>环烷基。  
 69. 如权利要求63所述的化合物, 其中V是

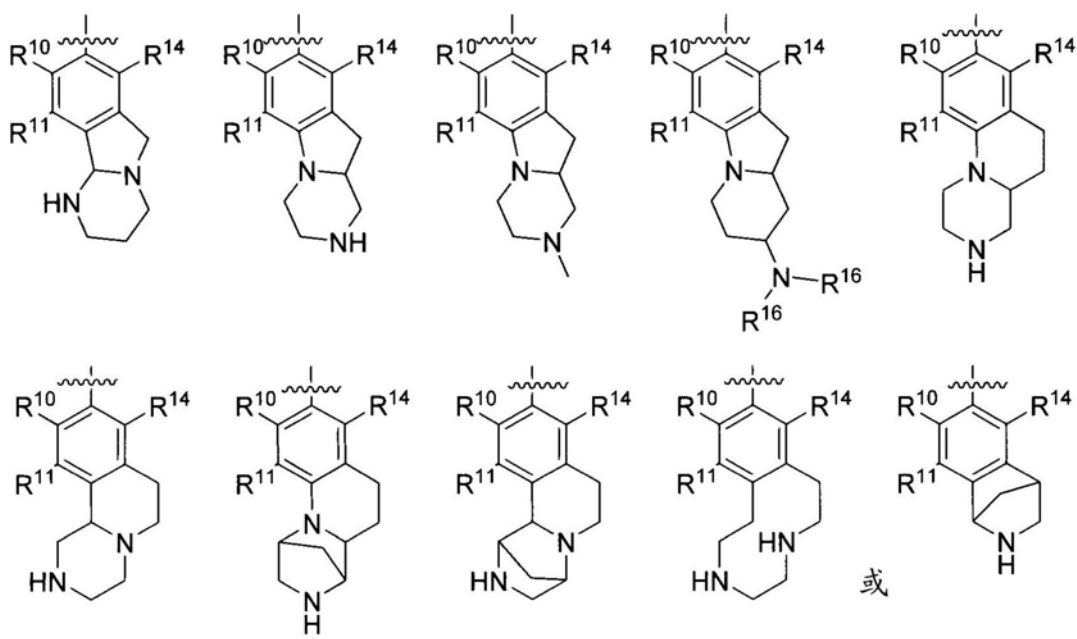


70. 如权利要求63所述的化合物, 其中V是V<sup>1</sup>。  
 71. 如权利要求70所述的化合物, 其中W是-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>。  
 72. 如权利要求71所述的化合物, 其中R<sup>9</sup>是各自任选地被取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基。  
 73. 如权利要求70-72中任一项所述的化合物, 其中L是键。  
 74. 如权利要求70-73中任一项所述的化合物, 其中R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自是H。  
 75. 如权利要求70-74中任一项所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地是H或卤素。  
 76. 如权利要求70-73中任一项所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>和R<sup>3</sup>一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的5元环或6元环。  
 77. 如权利要求76所述的化合物, 其中R<sup>6</sup>和R<sup>3</sup>一起形成饱和的5元环。  
 78. 如权利要求63-77中任一项所述的化合物, 其中Y是Y<sup>1</sup>。  
 79. 如权利要求78所述的化合物, 其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>中的一个为任选地被取代的杂环基。  
 80. 如权利要求79所述的化合物, 其中所述杂环基选自各自任选地被取代的哌啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物或硫代吗啉。  
 81. 如权利要求79所述的化合物, 其中所述杂环基是双环。  
 82. 如权利要求79所述的化合物, 其中所述杂环基选自



其中的每一个任选地被R<sup>15</sup>取代。

83. 如权利要求78所述的化合物, 其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>中的一个为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>。  
 84. 如权利要求83所述的化合物, 其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>中的一个为-NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>。  
 85. 如权利要求63-77中任一项所述的化合物, 其中Y是Y<sup>2</sup>。  
 86. 如权利要求85所述的化合物, 其中Y<sup>2</sup>选自:



其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代；并且

$R^{16}$ 是H或 $C_1-C_3$ 烷基。

87. 如权利要求63-77中任一项所述的化合物，其中Y是 $Y^3$ 。

88. 如权利要求87所述的化合物，其中 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。

89. 如权利要求87或88所述的化合物，其中 $R^{16}$ 是H或甲基。

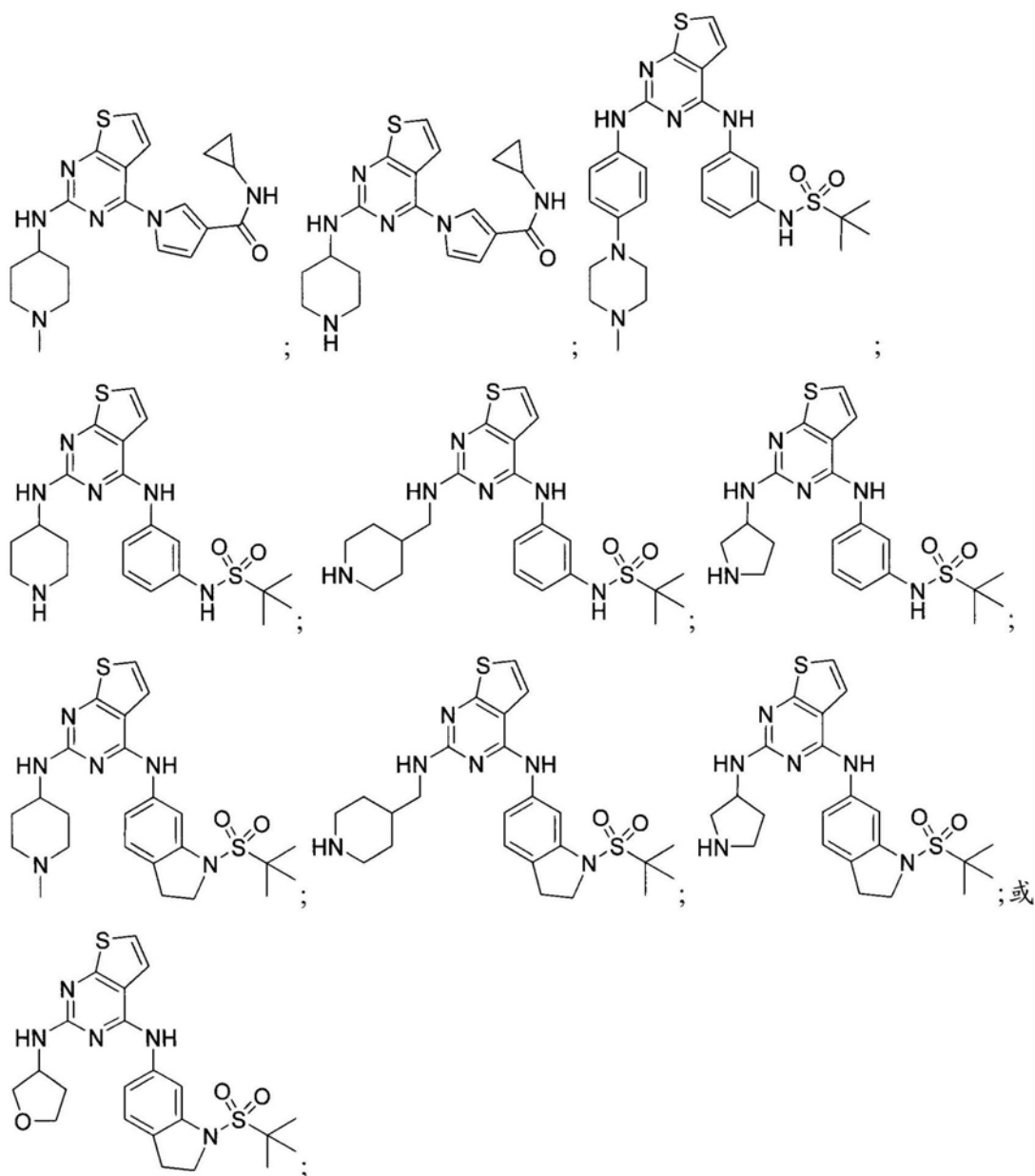
90. 如权利要求87-89中任一项所述的化合物，其中M是 $-CH_2-$ 。

91. 如权利要求63-77中任一项所述的化合物，其中Y是 $Y^4$ 。

92. 如权利要求91所述的化合物，其中 $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。

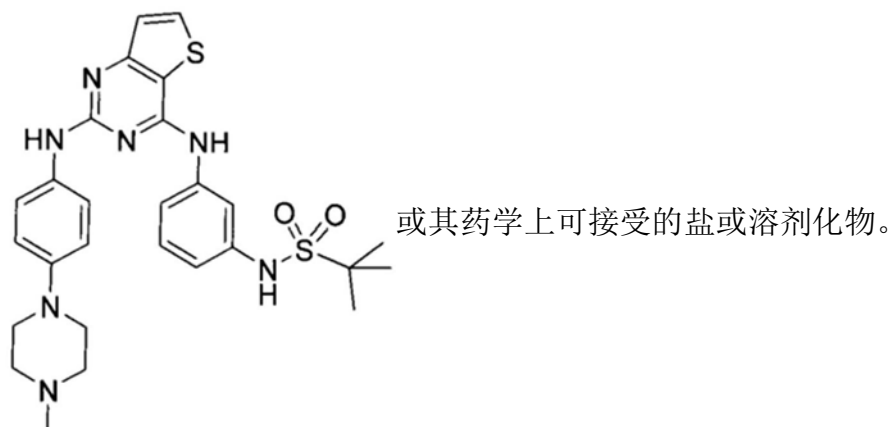
93. 如权利要求91或92所述的化合物，其中 $Z^4$ 是NH或 $NCH_3$ 。

94. 如权利要求62所述的化合物，所述化合物选自：



或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

95. 如权利要求62所述的化合物,其中所述化合物是



96. 如权利要求62-95中任一项所述的化合物,具有对应于 $10\mu\text{M}$ 或更小的 $\text{IC}_{50}$ 的BRD4-

抑制活性。

97. 如权利要求62-95中任一项所述的化合物, 具有对应于 $0.1\mu\text{M}$ 或更小的 $\text{IC}_{50}$ 的JAK2酪氨酸激酶抑制活性。

98. 如权利要求96所述的化合物, 具有对应于 $1.0\mu\text{M}$ 或更小的 $\text{IC}_{50}$ 的JAK2酪氨酸激酶抑制活性。

99. 药物组合物, 包含如权利要求62-98中任一项所述的化合物, 还包含一种另外的治疗活性剂。

100. 一种治疗响应于含布罗莫结构域的蛋白质的抑制的疾病或状况的方法, 所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的如权利要求62-98中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

101. 如权利要求100所述的方法, 其中所述含布罗莫结构域的蛋白质是BRD4。

102. 如权利要求100或权利要求101所述的方法, 其中所述受试者是人类。

103. 如权利要求100-102中任一项所述的方法, 其中所述疾病或状况是癌症。

104. 如权利要求103所述的方法, 其中所述癌症选自由以下组成的组中的一种或更多种: 膀胱癌、脑癌、乳腺癌、白血病、结肠直肠癌、宫颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。

105. 如权利要求100-102中任一项所述的方法, 其中所述疾病或状况是白血病。

106. 一种治疗响应于JAK2酪氨酸激酶的抑制的疾病或状况的方法, 所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的如权利要求62-95中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

107. 如权利要求106所述的方法, 其中所述受试者是人类。

108. 如权利要求106或权利要求107所述的方法, 其中所述疾病或状况是癌症。

109. 如权利要求108所述的方法, 其中所述癌症选自由以下组成的组中的一种或更多种: 膀胱癌、脑癌、乳腺癌、白血病、结肠直肠癌、宫颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。

## 作为BRD4和JAK2双重抑制剂的稠合的嘧啶化合物及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2016年12月1日提交的美国临时申请第62/428,756号的优先权,其公开内容为了所有目的通过引用以其整体特此并入。

### 发明领域

[0003] 本公开内容涉及稠合的嘧啶化合物,特别是吡咯并嘧啶化合物及其衍生物、其药物组合物,以及抑制BRD4和JAK2的方法,以及用这样的化合物治疗各种疾病和状况的方法。

[0004] 发明背景

[0005] 含布罗莫结构域(bromodomain) (BRD)的蛋白质在转录激活期间对于组蛋白的乙酰化的赖氨酸(KAc)残基的识别是至关重要的。BRD调节各种致癌基因的转录,诸如c-Myc和Bcl-2。因此,BRD已经作为许多以表观遗传细胞信号(epigenetic cell signature)的变化为特征的疾病途径的有前景的药物靶而出现。迄今为止,仅已经报道了几种结构上多样的BRD抑制剂,所有这些抑制剂都特异性地靶向蛋白质的布罗莫结构域和额外末端(BET)家族(BRD2、BRD3、BRD4和BRDT)的KAc识别位点,每种含有两个串联的BRD。BET抑制剂发挥广谱的合意的生物效应,诸如抗癌和抗炎性质。最近,发现BET的BRD与多种激酶抑制剂相互作用。

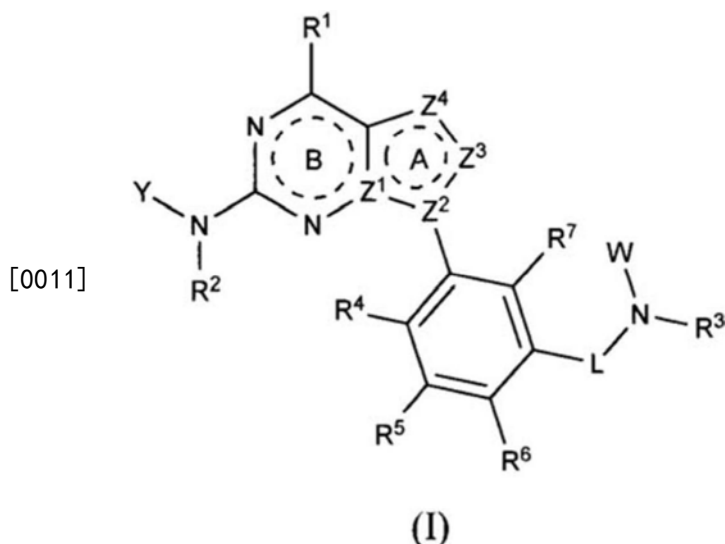
[0006] Janus激酶2(JAK2)是非受体酪氨酸激酶,其催化磷酸基团从核苷三磷酸供体诸如ATP转移至蛋白质中的酪氨酸残基。JAK2参与各种过程,诸如细胞生长、发育、分化或组蛋白修饰。因此,JAK2的功能获得性突变(gain-of-function mutation)已经牵涉在癌细胞生长和进展、转移瘤的形成和肿瘤新生血管形成中。

[0007] 布罗莫结构域和激酶,诸如BRD4和JAK2的双重靶向为治疗由布罗莫结构域活性和酪氨酸激酶活性介导的状况提供了有前景的新策略。

[0008] 发明概述

[0009] 本文公开了稠合的嘧啶化合物,特别是吡咯并嘧啶化合物及其衍生物,其抑制至少一种布罗莫结构域的活性、至少一种Janus激酶的活性或其组合。在特定的实施方案中,所述化合物抑制BRD4的活性、JAK2酪氨酸激酶的活性或其组合。因此,在特定的实施方案中,本公开内容提供了为双重BRD4和JAK2酪氨酸激酶抑制剂的化合物。

[0010] 在实施方案中,本公开内容提供了根据式(I)的化合物:



[0012] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

[0013] 其中：

[0014]  $R^1$ 是H、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷基羟基、烷氧基、卤代烷氧基或 $-NR^aR^b$ ；

[0015]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地是H或烷基；

[0016]  $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；

[0017]  $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；或者

[0018] 可选择地， $R^6$ 和 $R^3$ 一起或者 $R^7$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的5元环或6元环；

[0019] 环A和环B各自是芳香族的；

[0020]  $Z^1$ 是C或N；

[0021]  $Z^2$ 是C、 $CR^8$ 或N；

[0022]  $Z^3$ 和 $Z^4$ 各自独立地是C、 $CR^8$ 、N或S；

[0023] 条件是 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 和 $Z^4$ 中的至少一个是N或S，并且 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 和 $Z^4$ 中的至多两个是N；

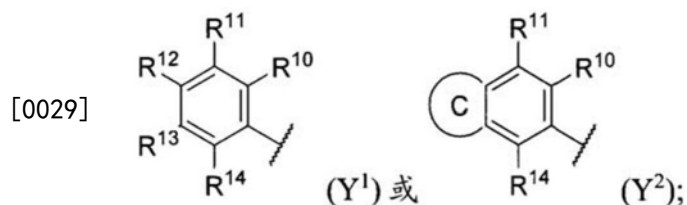
[0024]  $R^8$ 是H、卤素或烷基；

[0025] L是键或 $-CH_2-$ ；

[0026] W是 $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$ 或 $-P(=S)_2R^9$ ；

[0027]  $R^9$ 是烷基、环烷基或芳基，其中环烷基和芳基任选地被一个或更多个卤素或烷基取代；

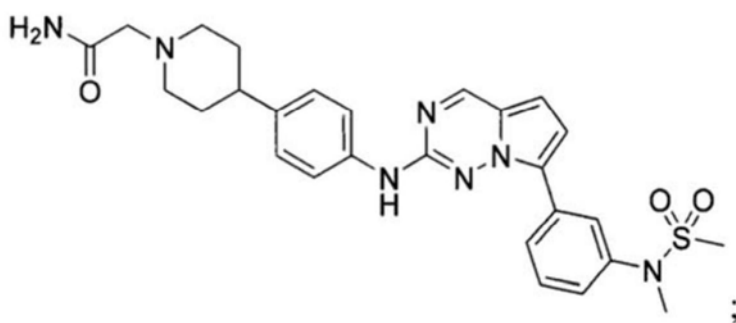
[0028] Y选自



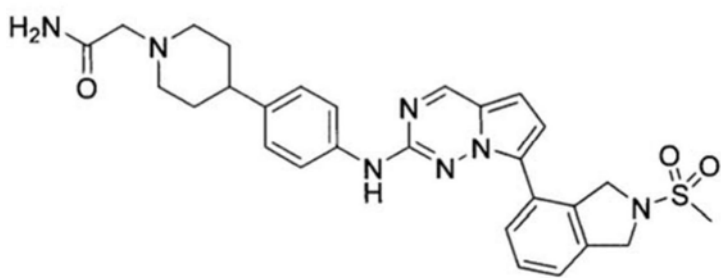
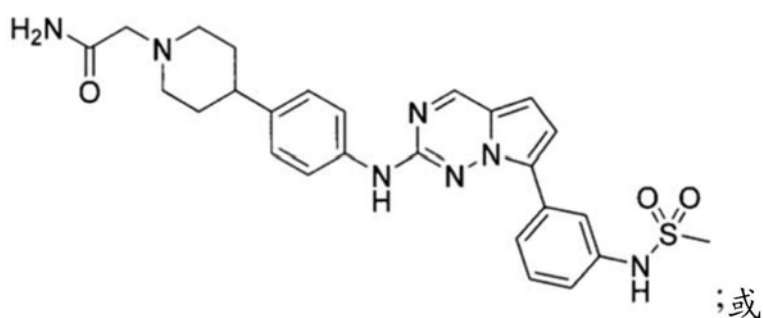
[0030] 在 $Y^1$ 和 $Y^2$ 中， $R^{10}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是H、卤素、羟基、烷基或烷氧基；

[0031] 在 $Y^1$ 中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地是H、卤素、烷基、烷氧基、杂环基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ ；或者

- [0032] 在Y<sup>2</sup>中,R<sup>11</sup>是H、卤素、羟基或烷基;
- [0033] 在Y<sup>2</sup>中,环C是包含至少一个选自N、O或S的原子的单环的、双环的或三环的5元至12元杂环,其中环C任选地被R<sup>15</sup>取代;
- [0034] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地是H或烷基;
- [0035] R<sup>c</sup>是H、烷基、-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或杂环基;
- [0036] R<sup>d</sup>是烷基、-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或杂环基;
- [0037] 其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>中的杂环基各自独立地任选地被R<sup>15</sup>取代;
- [0038] R<sup>15</sup>是卤素、羟基、烷基、烷基羟基、氧代、-C(O)-烷基、-C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)-烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-S(O)<sub>n</sub>-烷基,
- [0039] n是0、1或2;并且
- [0040] m是0、1或2;
- [0041] 其中所述化合物不是

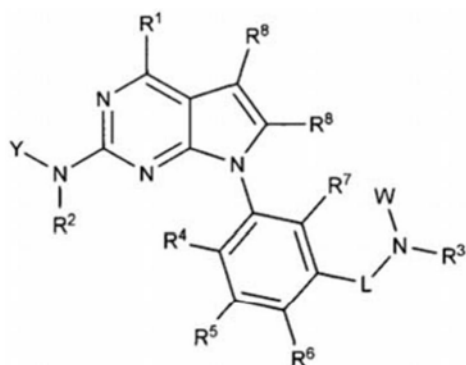


[0042]



- [0043] 在实施方案中,Z<sup>2</sup>是N,并且Z<sup>1</sup>、Z<sup>3</sup>和Z<sup>4</sup>各自独立地是C或CR<sup>8</sup>。
- [0044] 在实施方案中,Z<sup>1</sup>是N,并且Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>和Z<sup>4</sup>各自独立地是C或CR<sup>8</sup>。
- [0045] 在实施方案中,Z<sup>1</sup>和Z<sup>3</sup>各自是N,并且Z<sup>2</sup>和Z<sup>4</sup>各自独立地是C或CR<sup>8</sup>。
- [0046] 在实施方案中,Z<sup>1</sup>和Z<sup>4</sup>各自是N,并且Z<sup>3</sup>和Z<sup>4</sup>各自独立地是C或CR<sup>8</sup>。
- [0047] 在实施方案中,式(I)的化合物具有根据式(II)的结构

[0048]



(II)

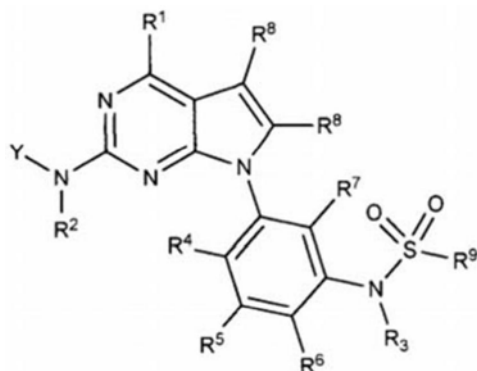
[0049] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0050] 在实施方案中, W是 $-S(O)_2R^9$ 。[0051] 在实施方案中,  $R^9$ 是各自任选地被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 烷基。

[0052] 在实施方案中, L是键。

[0053] 在实施方案中, 式 (I) 的化合物具有根据式 (III) 的结构

[0054]



(III)

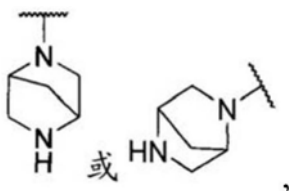
[0055] 在实施方案中,  $R^2$ 和 $R^3$ 各自是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。[0056] 在实施方案中,  $R^4$ 和 $R^5$ 各自是H。[0057] 在实施方案中,  $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H或卤素。[0058] 在实施方案中,  $R^6$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的5元环或6元环。[0059] 在实施方案中,  $R^6$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的5元环。[0060] 在实施方案中,  $R^{10}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。[0061] 在实施方案中,  $R^{11}$ 和 $R^{13}$ 中的至少一个是卤素。[0062] 在实施方案中, Y是 $Y^1$ 。[0063] 在实施方案中,  $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个任选地被取代的杂环基。

[0064] 在实施方案中, 杂环基选自各自任选地被取代的哌啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物(thiane)或硫代吗啉。

[0065] 在实施方案中, 杂环基是双环。

[0066] 在实施方案中, 杂环基选自

[0067]

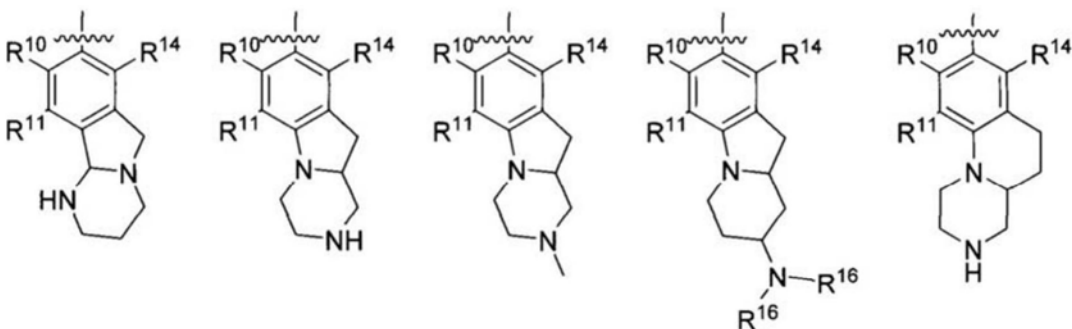
其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代。

[0068] 在实施方案中, $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个是 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 。

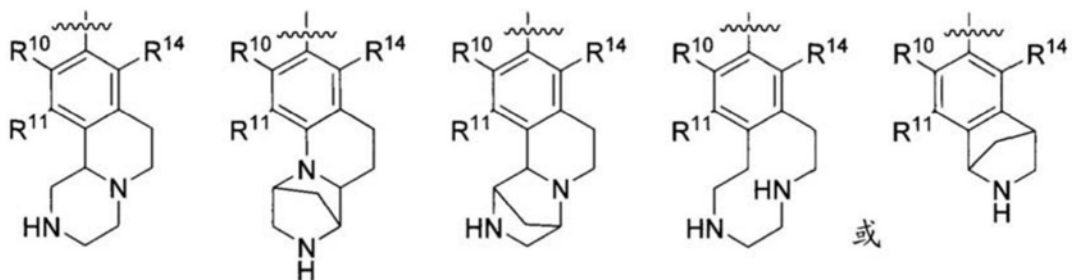
[0069] 在实施方案中, $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个是 $-NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $NR^aR^b$ 。

[0070] 在实施方案中,其中Y是 $Y^2$ 。

[0071] 在实施方案中, $Y^2$ 选自:



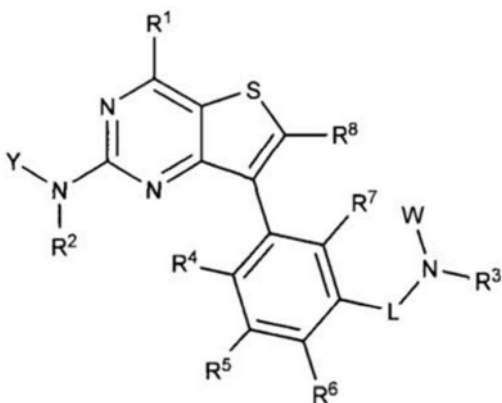
[0072]



[0073] 其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代;并且 $R^{16}$ 是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

[0074] 在实施方案中, $R^9$ 是各自任选地被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 烷基。

[0075] 在实施方案中,式(I)的化合物具有根据式(IV)的结构



[0076]

(IV)

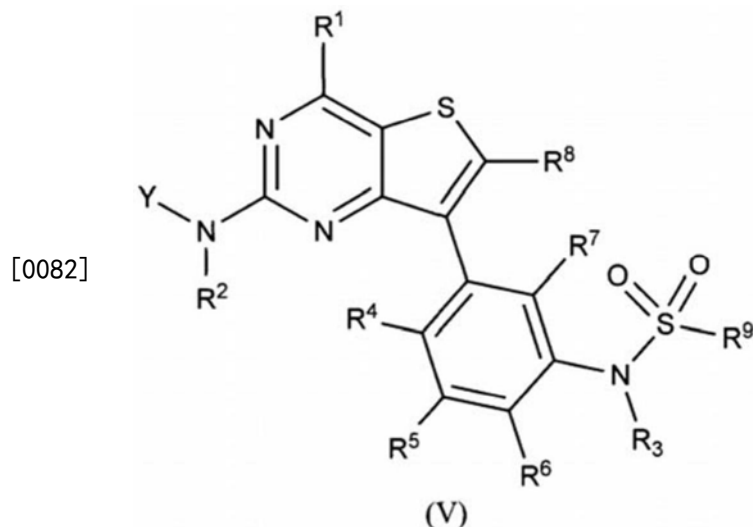
[0077] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0078] 在实施方案中, W是-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>。

[0079] 在实施方案中, R<sup>9</sup>是各自任选地被取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0080] 在实施方案中, L是键。

[0081] 在实施方案中, 式(I)的化合物具有根据式(V)的结构

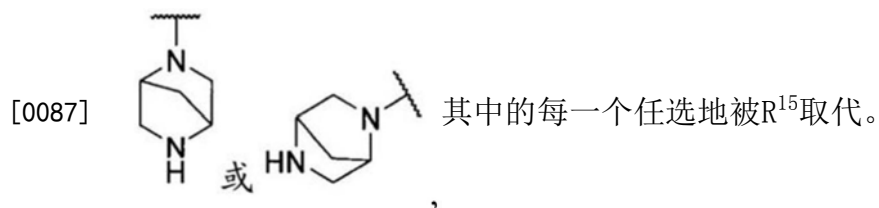


[0083] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0084] 在实施方案中, R<sup>2</sup>和R<sup>3</sup>各自是H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。在实施方案中, R<sup>4</sup>和R<sup>5</sup>各自是H。在实施方案中, R<sup>6</sup>和R<sup>7</sup>各自独立地是H或卤素。在实施方案中, R<sup>10</sup>和R<sup>14</sup>各自是H。

[0085] 在实施方案中, R<sup>11</sup>和R<sup>13</sup>中的至少一个是卤素。在实施方案中, Y是Y<sup>1</sup>。在实施方案中, R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>中的一个任选地被取代的杂环基。在实施方案中, 杂环基选自各自任选地被取代的哌啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物或硫代吗啉。在实施方案中, 杂环基是双环。

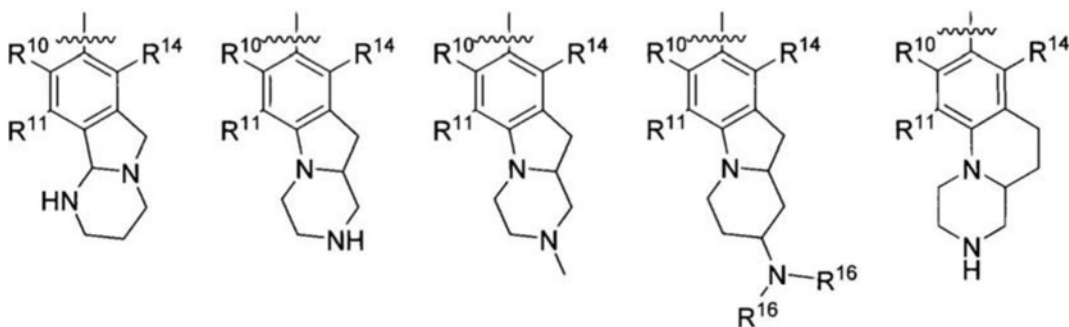
[0086] 在实施方案中, 杂环基选自



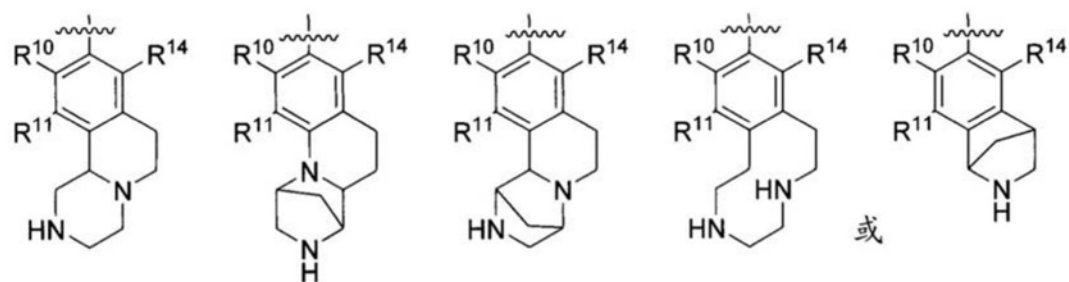
[0088] 在实施方案中, R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>中的一个为-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>。

[0089] 在实施方案中, R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>中的一个为-NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>。

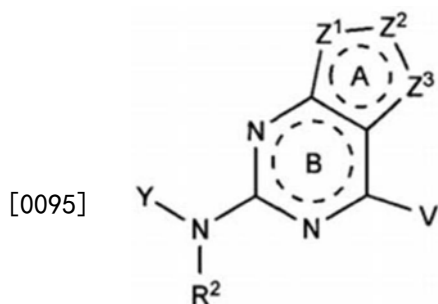
[0090] 在实施方案中, Y是Y<sup>2</sup>。在实施方案中, Y<sup>2</sup>选自:



[0091]

[0092] 其中的每一个任选地被R<sup>15</sup>取代;并且[0093] R<sup>16</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。

[0094] 在实施方案中,所述化合物具有根据式(X)的结构:



[0095]

(X)

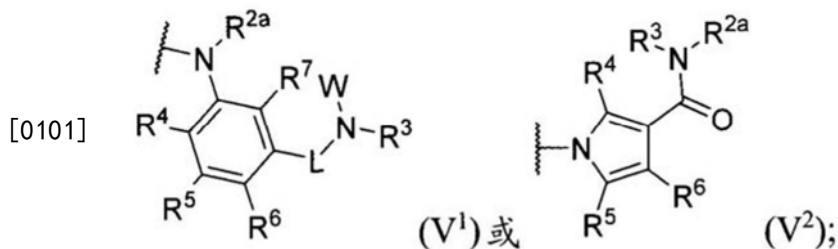
[0096] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

[0097] 其中:

[0098] Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>和Z<sup>3</sup>各自是S、N或CR<sup>8</sup>,条件是Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>或Z<sup>3</sup>中的至少一个是N或S,并且Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>或Z<sup>3</sup>中的至多两个是N或S;

[0099] 环A和环B各自是芳香族的;

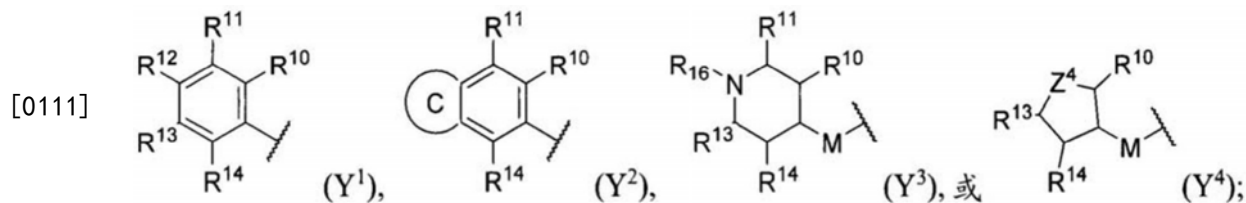
[0100] V是



[0101]

[0102] L是键或-CH<sub>2</sub>-;[0103] W是-S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>、-P(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>或-P(=S)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>;

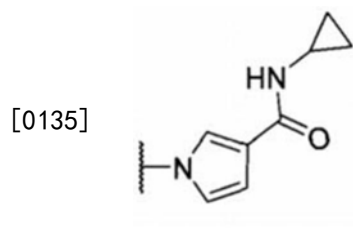
- [0104]  $R^2$ 、 $R^{2a}$ 和 $R^3$ 各自独立地是H或烷基；  
 [0105]  $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；  
 [0106]  $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；或者  
 [0107] 可选择地， $R^6$ 和 $R^3$ 一起或 $R^7$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的5元环或6元环；  
 [0108]  $R^8$ 是H、卤素或烷基；  
 [0109]  $R^9$ 是烷基、环烷基或芳基，其中环烷基和芳基任选地被一个或多个卤素或烷基取代；  
 [0110] Y选自



- [0112] 在Y<sup>1</sup>和Y<sup>2</sup>中， $R^{10}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；  
 [0113] 在Y<sup>1</sup>中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地是H、卤素、烷基、烷氧基、杂环基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ ；或者  
 [0114] 在Y<sup>2</sup>中， $R^{11}$ 是H、卤素、羟基或烷基；  
 [0115] 在Y<sup>2</sup>中，环C是包含至少一个选自N、O或S的原子的单环的、双环的或三环的5元至12元杂环，其中环C任选地被 $R^{15}$ 取代；  
 [0116] 在Y<sup>3</sup>中， $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H、卤素、羟基或烷基；  
 [0117] 在Y<sup>3</sup>中， $R^{16}$ 是H或烷基；  
 [0118] 在Y<sup>4</sup>中， $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H、卤素、羟基或烷基；  
 [0119] 在Y<sup>4</sup>中， $Z^4$ 是 $NR^a$ 或O；  
 [0120] 在Y<sup>3</sup>和Y<sup>4</sup>中，M是键或 $-CH_2-$ ；  
 [0121]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地是H或烷基；  
 [0122]  $R^c$ 是H、烷基、 $-烷基-NR^aR^b$ 或杂环基；  
 [0123]  $R^d$ 是烷基、 $-烷基-NR^aR^b$ 或杂环基；  
 [0124] 其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 中的杂环基各自独立地任选地被 $R^{15}$ 取代；  
 [0125]  $R^{15}$ 是卤素、羟基、烷基、烷基羟基、氧代、 $-C(O)-烷基$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)-烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 或 $-S(O)_n-烷基$ ，  
 [0126] n是0、1或2；并且  
 [0127] m是0、1或2。  
 [0128] 在实施方案中， $Z^1$ 、 $Z^2$ 和 $Z^3$ 各自是S或 $CR^8$ ，其中 $Z^1$ 、 $Z^2$ 或 $Z^3$ 中恰好一个是S。  
 [0129] 在实施方案中， $Z^1$ 是S。  
 [0130] 在实施方案中， $Z^3$ 是S。  
 [0131] 在实施方案中，V是 $V^2$ 。  
 [0132] 在实施方案中， $R^{2a}$ 是H，并且 $R^3$ 是烷基。

[0133] 在实施方案中,  $R^{2a}$  是H, 并且  $R^3$  是C3-C6环烷基。

[0134] 在实施方案中, V是



[0136] 在实施方案中, V是  $V^1$ 。

[0137] 在实施方案中, W是  $-S(O)_2R^9$ 。

[0138] 在实施方案中,  $R^9$  是各自任选地被取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0139] 在实施方案中, L是键。

[0140] 在实施方案中,  $R^4$  和  $R^5$  各自是H。

[0141] 在实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是H或卤素。

[0142] 在实施方案中,  $R^6$  和  $R^3$  一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的5元环或6元环。

[0143] 在实施方案中,  $R^6$  和  $R^3$  一起形成饱和的5元环。

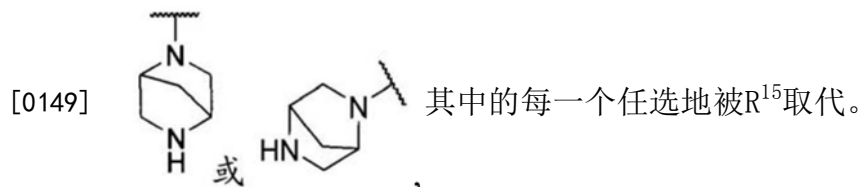
[0144] 在实施方案中, Y是  $Y^1$ 。

[0145] 在实施方案中,  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  中的一个为任选地被取代的杂环基。

[0146] 在实施方案中, 杂环基选自各自任选地被取代的哌啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物或硫代吗啉。

[0147] 在实施方案中, 杂环基是双环。

[0148] 在实施方案中, 杂环基选自

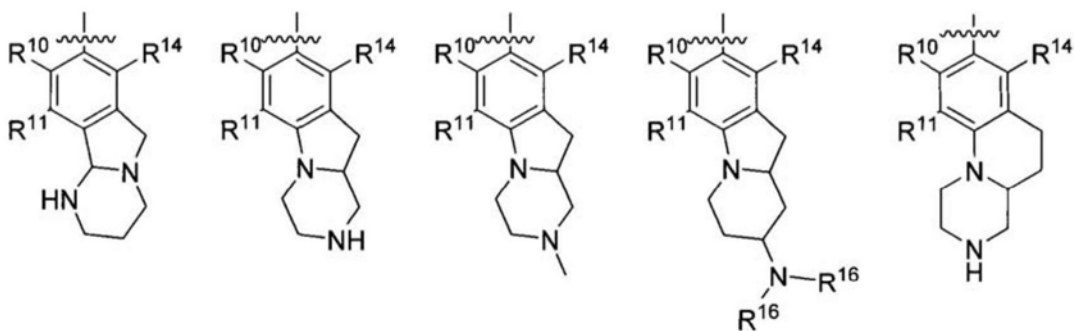


[0150] 在实施方案中,  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  中的一个为  $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$  或  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 。

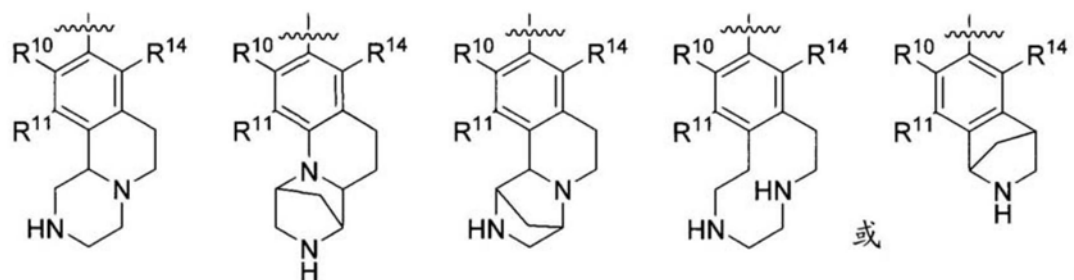
[0151] 在实施方案中,  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  中的一个为  $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$  或  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 。

[0152] 在实施方案中, Y是  $Y^2$ 。

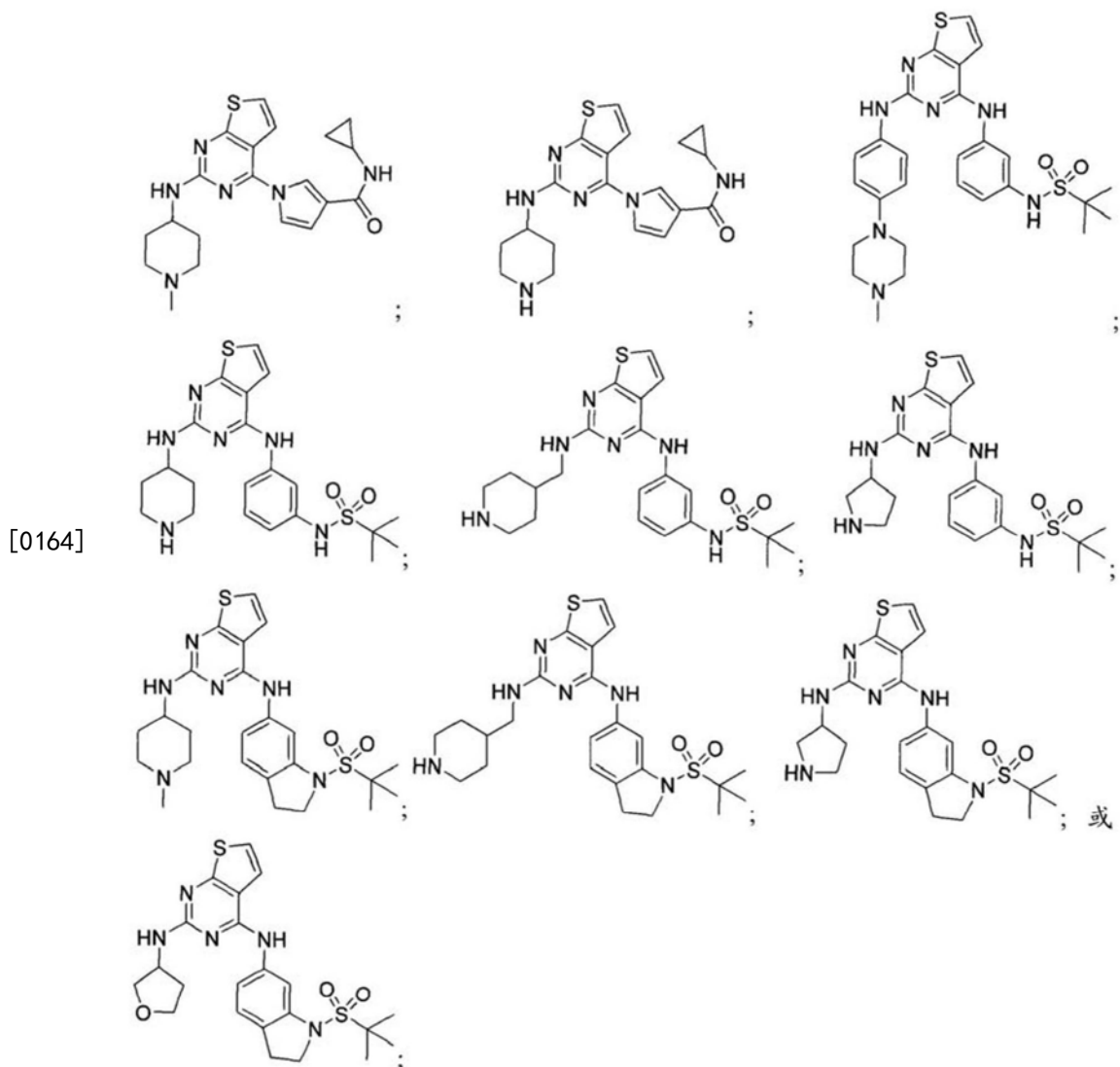
[0153] 在实施方案中,  $Y^2$  选自:



[0154]

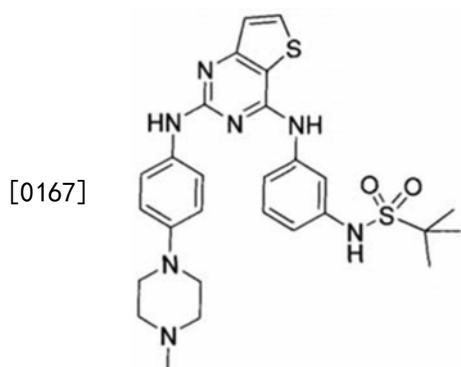
[0155] 其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代;并且 $R^{16}$ 是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。[0156] 在实施方案中,Y是 $Y^3$ 。[0157] 在实施方案中, $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。[0158] 在实施方案中, $R^{16}$ 是H或甲基。[0159] 在实施方案中,M是 $-CH_2-$ 。[0160] 在实施方案中,其中Y是 $Y^4$ 。[0161] 在实施方案中, $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。[0162] 在实施方案中, $Z^4$ 是NH或 $NCH_3$ 。

[0163] 在实施方案中,所述化合物选自:



[0165] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0166] 在实施方案中,所述化合物是



[0168] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0169] 在实施方案中,本文公开的一种或更多种化合物具有对应于 $10\mu\text{M}$ 或更小的 $\text{IC}_{50}$ 的BRD4抑制活性。在一些实施方案中,具有BRD4抑制活性的化合物不具有JAK2酪氨酸激酶抑制活性。

[0170] 在实施方案中,本文公开的一种或更多种化合物具有对应于 $1.0\mu\text{M}$ 或更小的 $\text{IC}_{50}$ 的

JAK2酪氨酸激酶抑制活性。在一些实施方案中,具有JAK2酪氨酸激酶抑制活性的化合物不具有BRD4抑制活性。

[0171] 在实施方案中,本文公开的一种或更多种化合物具有对应于10 $\mu$ M或更小的IC<sub>50</sub>的BRD4抑制活性和对应于1.0 $\mu$ M或更小的IC<sub>50</sub>的JAK2酪氨酸激酶抑制活性。

[0172] 在一个实施方案中,本公开内容提供了药物组合物,所述药物组合物包含药学上可接受的载体或药学上可接受的赋形剂和本文公开的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0173] 在其他实施方案中,本公开内容提供了治疗响应于含布罗莫结构域的蛋白质的抑制的疾病或状况的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,含布罗莫结构域的蛋白质是BRD4。在实施方案中,其中受试者是人类。在实施方案中,疾病或状况是癌症。在实施方案中,癌症选自自由以下组成的组中的一种或更多种:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠直肠癌、宫颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。在实施方案中,本公开内容提供了治疗响应于JAK2酪氨酸激酶的抑制的疾病或状况的方法,所述方法包括向需要其的受试者施用治疗有效量的本文公开的化合物或其药学上可接受的盐。在实施方案中,其中受试者是人类。在实施方案中,疾病或状况是癌症。在实施方案中,癌症选自自由以下组成的组中的一种或更多种:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠直肠癌、宫颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。

[0174] 详细描述

[0175] 虽然以下术语被认为是由本领域普通技术人员充分理解的,但是阐述以下定义以有助于解释目前公开的主题。

[0176] 在整个本说明书中,对于某些量提供数值范围。应理解,这些范围包括其中的所有子范围。因此,范围“从50至80”包括其中的所有可能的范围(例如,51-79、52-78、53-77、54-76、55-75、60-70等)。此外,在给定范围内的所有值可以是由此涵盖的范围的端点(例如,范围50-80包括具有端点的范围,诸如55-80、50-75等)。

[0177] 术语“一(a)”或“一(an)”指的是一个或更多个该实体;例如,“BRD4和JAK2双重抑制剂”指的是一种或更多种抑制剂或至少一种抑制剂。因此,术语“一(a)”(或“一(an)”)、“一个或更多个”和“至少一个”在本文中可互换地使用。此外,通过不定冠词“一(a)”或“一(an)”提及的“抑制剂”不排除存在多于一种抑制剂的可能性,除非上下文明确地要求存在一种且仅一种抑制剂。

[0178] 如本文所使用的,如在本描述中和在权利要求中使用的动词“包括”及其词形变化形式以其非限制性的意义被使用,以意指包括该单词后面的项目,但不排除未具体提及的项目。本发明可以合适地“包括”权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂、“由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”或者“基本上由权利要求中描述的步骤、要素和/或试剂组成”。

[0179] 还应注意,权利要求可以被撰写为排除任何任选的要素。因此,该陈述意图作为与权利要求要素的叙述关联地使用的诸如“仅仅(solely)”、“仅(only)”等的排他性术语或使用的“否定性”限制的在先基础。

[0180] 术语“药学上可接受的盐”包括通过使起碱的作用的活性化合物与无机酸或有机

酸反应以形成盐而获得的那些盐,例如盐酸、硫酸、磷酸、甲磺酸、樟脑磺酸、草酸、马来酸、琥珀酸、柠檬酸、甲酸、氢溴酸、苯甲酸、酒石酸、富马酸、水杨酸、扁桃酸、碳酸等的盐。本领域技术人员还将认识到,酸加成盐可以通过化合物与适当的无机酸或有机酸经由许多已知方法中的任一种的反应来制备。

[0181] 术语“治疗”意指缓解、减轻、延迟、减少、逆转、改进或管理受试者中的状况的至少一种症状中的一种或更多种。术语“治疗”还可以意指阻止、延迟发作(即在状况的临床表现之前的时间段)或降低发展状况或使状况恶化的风险中的一种或更多种。

[0182] “有效量”意指根据本发明的制剂当被施用至患者用于治疗状态、紊乱或状况时,足以实现这样的治疗的量。“有效量”将取决于活性成分、待治疗的状态、紊乱或状况及其严重程度以及待治疗的哺乳动物的年龄、体重、身体状况和响应性而变化。

[0183] 适用于剂量或量的术语“治疗有效”指的是在施用至需要其的患者后足以导致期望的临床益处的化合物或药物制剂的量。

[0184] 除非另外指示,否则本文提及的所有重量百分比(即“按重量计%”和“wt.%”和w/w)是相对于药物组合物的总重量测量的。

[0185] 如本文所使用的,“基本上(substantially)”或“基本上(substantial)”指的是行为、特性、性质、状态、结构、项目或结果的完全或几乎完全的程度(extent)或程度(degree)。例如,“基本上”封闭的对象将意指该对象被完全封闭或者几乎被完全封闭。在一些情况下,与绝对完全性的精确的可允许偏差程度可以取决于具体上下文。然而,一般来说,接近完全将具有与获得绝对和总体完全时相同的总体结果。“基本上”的使用在被用于否定性含义时同样适用,指的是完全或几乎完全缺乏行动、特性、性质、状态、结构、项目或结果。例如,“基本上不含其他活性剂”的组合物将完全缺乏其他活性剂,或如此几乎完全缺乏其他活性剂,以致效果将与完全缺乏其他活性剂相同。换句话说,“基本上不含成分或要素或另一种活性剂”的组合物仍然可以含有这样的项目,只要不存在其可测量的效果。

[0186] 如本文所使用的,“抑制”及其词形变化形式指的是靶例如BRD4或JAK2酪氨酸激酶的活性的降低。在一些实施方案中,“抑制”指的是基本上完全丧失功能或活性的降低(例如,降低约1%或更多)。因此,抑制可以包括活性在从1%至约100%的范围内的降低,包括其中的值和子范围。

[0187] 除非另外指示,否则如本文使用的以下术语具有以下含义:

[0188] “氨基”指的是-NH<sub>2</sub>基团。

[0189] “氰基”指的是-CN基团。

[0190] “卤素(halo)”或“卤素(halogen)”指的是溴基团、氯基团、氟基团或碘基团。

[0191] “羟基(Hydroxy)”或“羟基(hydroxyl)”指的是-OH基团。

[0192] “亚氨基”指的是=NH取代基。

[0193] “硝基”指的是-NO<sub>2</sub>基团。

[0194] “氧代”指的是=O取代基。

[0195] “硫代”指的是=S取代基。

[0196] “烷基”或“烷基基团”指的是具有从1个至12个碳原子的完全饱和的、直链或支链的烃链基团,并且其通过单键被附接至分子的剩余部分。包括含有从1个至12个的任何数目的碳原子的烷基。包含多达12个碳原子的烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基,包含多达10个碳原子的烷基是

C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基,包含多达6个碳原子的烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基,并且包含多达5个碳原子的烷基是C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基。C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基包括C<sub>5</sub>烷基、C<sub>4</sub>烷基、C<sub>3</sub>烷基、C<sub>2</sub>烷基和C<sub>1</sub>烷基(即甲基)。C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基包括上文关于C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基描述的所有部分,但还包括C<sub>6</sub>烷基。C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基包括上文关于C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>烷基和C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基描述的所有部分,但还包括C<sub>7</sub>烷基、C<sub>8</sub>烷基、C<sub>9</sub>烷基和C<sub>10</sub>烷基。类似地,C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基包括所有前述部分,但还包括C<sub>11</sub>烷基和C<sub>12</sub>烷基。C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>烷基的非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、叔戊基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、正十一烷基和正十二烷基。除非在说明书中另外具体地说明,否则烷基基团可以任选地被取代。

[0197] “亚烷基”或“亚烷基链”指的是完全饱和的、直链或支链的二价烃链基团,并且具有从1个至12个碳原子。C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>亚烷基的非限制性实例包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚正丁基、亚乙烯基、亚丙烯基、亚正丁烯基、亚丙炔基、亚正丁炔基等。亚烷基链通过单键被附接至分子的剩余部分并且通过单键被附接至基团(radical group)。亚烷基链与分子的剩余部分的附接点以及亚烷基链与基团(radical group)的附接点可以通过该链内的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另外具体地说明,否则亚烷基链可以任选地被取代。

[0198] “烯基”或“烯基基团”指的是具有从2个至12个碳原子并且具有一个或更多个碳-碳双键的直链或支链的烃链基团。每个烯基基团通过单键被附接至分子的剩余部分。包括含有从2个至12个的任何数目的碳原子的烯基基团。包含多达12个碳原子的烯基基团是C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基,包含多达10个碳原子的烯基是C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基,包含多达6个碳原子的烯基基团是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基,并且包含多达5个碳原子的烯基是C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基。C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基包括C<sub>5</sub>烯基、C<sub>4</sub>烯基、C<sub>3</sub>烯基和C<sub>2</sub>烯基。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基包括上文关于C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基描述的所有部分,但还包括C<sub>6</sub>烯基。C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>烯基包括上文关于C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>烯基和C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>烯基描述的所有部分,但还包括C<sub>7</sub>烯基、C<sub>8</sub>烯基、C<sub>9</sub>烯基和C<sub>10</sub>烯基。类似地,C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基包括所有前述部分,但还包括C<sub>11</sub>烯基和C<sub>12</sub>烯基。C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>烯基的非限制性实例包括乙烯基(ethenyl)(乙烯基(vinyl))、1-丙烯基、2-丙烯基(烯丙基)、异丙烯基、2-甲基-1-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、4-庚烯基、5-庚烯基、6-庚烯基、1-辛烯基、2-辛烯基、3-辛烯基、4-辛烯基、5-辛烯基、6-辛烯基、7-辛烯基、1-壬烯基、2-壬烯基、3-壬烯基、4-壬烯基、5-壬烯基、6-壬烯基、7-壬烯基、8-壬烯基、1-癸烯基、2-癸烯基、3-癸烯基、4-癸烯基、5-癸烯基、6-癸烯基、7-癸烯基、8-癸烯基、9-癸烯基、1-十一碳烯基、2-十一碳烯基、3-十一碳烯基、4-十一碳烯基、5-十一碳烯基、6-十一碳烯基、7-十一碳烯基、8-十一碳烯基、9-十一碳烯基、10-十一碳烯基、1-十二碳烯基、2-十二碳烯基、3-十二碳烯基、4-十二碳烯基、5-十二碳烯基、6-十二碳烯基、7-十二碳烯基、8-十二碳烯基、9-十二碳烯基、10-十二碳烯基和11-十二碳烯基。除非在说明书中另外具体地说明,否则烯基基团可以任选地被取代。

[0199] “亚烯基”或“亚烯基链”指的是具有从2个至12个碳原子并且具有一个或更多个碳-碳双键的直链或支链的二价烃链基团。C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>亚烯基的非限制性实例包括乙烯、丙烯、丁烯等。亚烯基链通过单键被附接至分子的剩余部分并且通过单键被附接至基团。亚烯基链与分子的剩余部分的附接点以及亚烯基链与基团的附接点可以通过该链内的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另外具体地说明,否则亚烯基链可以任选地被取代。

[0200] “炔基”或“炔基基团”指的是具有从2个至12个碳原子并且具有一个或更多个碳-

碳三键的直链或支链的炔链基团。每个炔基基团通过单键被附接至分子的剩余部分。包括含有从2个至12个的任何数目的碳原子的炔基基团。包含多达12个碳原子的炔基基团是C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基, 包含多达10个碳原子的炔基是C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基, 包含多达6个碳原子的炔基基团是C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基, 并且包含多达5个碳原子的炔基是C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>炔基。C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>炔基包括C<sub>5</sub>炔基、C<sub>4</sub>炔基、C<sub>3</sub>炔基和C<sub>2</sub>炔基。C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基包括上文关于C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>炔基描述的所有部分, 但还包括C<sub>6</sub>炔基。C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>炔基包括上文关于C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>炔基和C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>炔基描述的所有部分, 但还包括C<sub>7</sub>炔基、C<sub>8</sub>炔基、C<sub>9</sub>炔基和C<sub>10</sub>炔基。类似地, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基包括所有前述部分, 但还包括C<sub>11</sub>炔基和C<sub>12</sub>炔基。C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>炔基的非限制性实例包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基等。除非在说明书中另外具体地说明, 否则炔基基团可以任选地被取代。

[0201] “亚炔基”或“亚炔基链”指的是具有从2个至12个碳原子并且具有一个或更多个碳-碳三键的直链或支链的二价炔链基团。C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub>亚炔基的非限制性实例包括亚乙炔基、亚炔丙基(propargylene)等。亚炔基链通过单键被附接至分子的剩余部分并且通过单键被附接至基团。亚炔基链与分子的剩余部分的附接点以及亚炔基链与基团的附接点可以通过该链内的一个碳或任何两个碳。除非在说明书中另外具体地说明, 否则亚炔基链可以任选地被取代。

[0202] “烷氧基”指的是式-OR<sub>a</sub>的基团, 其中R<sub>a</sub>是如上文定义的含有1个至12个碳原子的烷基基团、烯基基团或炔基基团。除非在说明书中另外具体地说明, 否则烷氧基基团可以任选地被取代。

[0203] “烷基氨基”指的是式-NHR<sub>a</sub>或-NR<sub>a</sub>R<sub>a</sub>的基团, 其中每个R<sub>a</sub>独立地是如上文定义的含有1个至12个碳原子的烷基基团、烯基基团或炔基基团。除非在说明书中另外具体地说明, 否则烷基氨基基团可以任选地被取代。

[0204] “烷基羰基”指的是-C(=O)R<sub>a</sub>部分, 其中R<sub>a</sub>是如上文定义的烷基基团、烯基基团或炔基基团。烷基羰基的非限制性实例是甲基羰基(“缩醛”)部分。烷基羰基基团还可以被称为“C<sub>w</sub>-C<sub>z</sub>酰基”, 其中w和z描绘如上文定义的R<sub>a</sub>中的碳的数目的范围。例如, “C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>酰基”指的是如上文定义的烷基羰基基团, 其中R<sub>a</sub>是如上文定义的C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烷基基团、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>烯基基团或C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>炔基基团。除非在说明书中另外具体地说明, 否则烷基羰基基团可以任选地被取代。

[0205] “烷基羟基”指的是通过单键被连接至如上文描述的烷基的如上文定义的羟基。烷基羟基的非限制性实例包括1-羟基丙基、1-羟基丁基等。

[0206] “芳基”指的是包含氢、6个至18个碳原子和至少一个芳香族环的烃环体系基团。为了本发明的目的, 芳基基团可以是可以包括稠合的或桥接的环体系的单环环体系、双环环体系、三环环体系或四环环体系。芳基基团包括但不限于衍生自醋蒎烯、茚烯、醋菲烯、蒎、莫、苯、蒽、荧蒎、茛、不对称引达省(as-indacene)、对称引达省(s-indacene)、茛满、茛、萘、非那烯(phenalene)、菲、七曜烯(pleiadene)、芘和三亚苯的芳基基团。除非在说明书中另外具体地说明, 否则术语“芳基”意指包括任选地被取代的芳基基团。

[0207] “芳烷基”或“芳基烷基”指的是式-R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>的基团, 其中R<sub>b</sub>是如上文定义的亚烷基基团, 并且R<sub>c</sub>是一个或更多个如上文定义的芳基基团, 例如苄基、二苯基甲基等。除非在说明书中另外具体地说明, 否则芳烷基基团可以任选地被取代。

[0208] “芳烯基”或“芳基烯基”指的是式-R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>的基团, 其中R<sub>b</sub>是如上文定义的亚烯基基

团,并且R<sub>c</sub>是一个或更多个如上文定义的芳基基团。除非在说明书中另外具体地说明,否则芳烯基基团可以任选地被取代。

[0209] “芳炔基”或“芳基炔基”指的是式-R<sub>b</sub>-R<sub>c</sub>的基团,其中R<sub>b</sub>是如上文定义的亚炔基基团,并且R<sub>c</sub>是一个或更多个如上文定义的芳基基团。除非在说明书中另外具体地说明,否则芳炔基基团可以任选地被取代。

[0210] “环”指的是环结构。环状环可以在环中包含从3个至20个原子,其中形成环的原子可以包含至少一个碳和/或至少一个杂原子。环状环包括可以包括稠合的或桥接的环体系的单环环体系、双环环体系和三环环体系。除非在说明书中另外具体地说明,否则环状基团可以任选地被取代。

[0211] “碳环基”、“碳环(carbocyclic ring)”或“碳环(carbocycle)”指的是环结构,其中形成环的原子各自是碳。碳环在环中可以包含从3个至20个碳原子。碳环包括如本文定义的芳基和环烷基、环烯基和环炔基。除非在说明书中另外具体地说明,否则碳环基基团可以任选地被取代。

[0212] “环烷基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环的完全饱和的烃基团,其可以包括稠合的或桥接的环体系,具有从3个至20个碳原子,优选地具有从3个至10个碳原子,并且其通过单键被附接至分子的剩余部分。单环的环烷基基团包括例如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。多环的环烷基基团包括,例如金刚烷基、降冰片烷基、十氢萘基、7,7-二甲基-双环[2.2.1]庚基等。除非在说明书中另外具体地说明,否则环烷基基团可以任选地被取代。

[0213] “环烯基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环的烃基团,具有一个或更多个碳-碳双键,其可以包括稠合的或桥接的环体系,具有从3个至20个碳原子,优选地具有从3个至10个碳原子,并且其通过单键被附接至分子的剩余部分。单环的环烯基基团包括例如环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基等。多环的环烯基基团包括例如双环[2.2.1]庚-2-烯基等。除非在说明书中另外具体地说明,否则环烯基基团可以任选地被取代。

[0214] “环炔基”指的是仅由碳原子和氢原子组成的稳定的非芳香族单环或多环的烃基团,具有一个或更多个碳-碳三键,其可以包括稠合的或桥接的环体系,具有从3个至20个碳原子,优选地具有从3个至10个碳原子,并且其通过单键被附接至分子的剩余部分。单环的环炔基基团包括例如环庚炔基、环辛炔基等。除非在说明书中另外具体地说明,否则环炔基基团可以任选地被取代。

[0215] “环烷基烷基”指的是式-R<sub>b</sub>-R<sub>d</sub>的基团,其中R<sub>b</sub>是如上文定义的亚烷基基团、亚烯基基团或亚炔基基团,并且R<sub>d</sub>是如上文定义的环境基基团、环烯基基团、环炔基基团。除非在说明书中另外具体地说明,否则环烷基烷基基团可以任选地被取代。

[0216] “卤代烷基”指的是被如上文定义的一个或更多个卤素基团取代的如上文定义的烷基基团,例如三氟甲基、二氟甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、1,2-二氟乙基、3-溴-2-氟丙基、1,2-二溴乙基等。除非在说明书中另外具体地说明,否则卤代烷基基团可以任选地被取代。

[0217] “卤代烯基”指的是被如上文定义的一个或更多个卤素基团取代的如上文定义的烯基基团,例如1-氟丙烯基、1,1-二氟丁烯基等。除非在说明书中另外具体地说明,否则卤

代烯基基团可以任选地被取代。

[0218] “卤代炔基”指的是被如上文定义的一个或多个卤素基团取代的如上文定义的炔基基团,例如1-氟丙炔基、1-氟丁炔基等。除非在说明书中另外具体地说明,否则卤代炔基基团可以任选地被取代。

[0219] “卤代烷氧基”指的是被如上文定义的一个或多个卤素基团取代的如上文定义的烷氧基基团,例如1-氟丙氧基、1-氟丁氧基等。除非在说明书中另外具体地说明,否则卤代烷氧基基团可以任选地被取代。

[0220] “杂环基”、“杂环(heterocyclic ring)”或“杂环(heterocycle)”指的是由2个至12个碳原子和从1个至6个杂原子组成的稳定的3元至20元非芳香族环基团,所述杂原子选自氮、氧和硫组成的组。杂环基或杂环包括如下文定义的杂芳基。除非在说明书中另外具体地说明,否则杂环基基团可以是单环环体系、双环环体系、三环环体系或四环环体系,其可以包括稠合的或桥接的环体系;并且杂环基基团中的氮原子、碳原子或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化;并且杂环基基团可以是部分饱和的或完全饱和的。这样的杂环基基团的实例包括但不限于二氧戊环基、噻吩基[1,3]二噻烷基、十氢异喹啉基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、八氢吲哚基、八氢异吲哚基、2-氧代哌嗪基、2-氧代哌啶基、2-氧代吡咯烷基、噁唑烷基、哌啶基、哌嗪基、4-哌啶酮基、吡咯烷基、吡唑烷基、奎宁环基、噻唑烷基、四氢呋喃基、三噻烷基(trithianyl)、四氢吡喃基、硫代吗啉基(thiomorpholinyl)、硫杂吗啉基(thiamorpholinyl)、1-氧代-硫代吗啉基、以及1,1-二氧化-硫代吗啉基。除非在说明书中另外具体地说明,否则杂环基基团可以任选地被取代。

[0221] “杂环基烷基”指的是式 $-R_b-R_e$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上文定义的亚烷基基团,并且 $R_e$ 是如上文定义的杂环基基团。除非在说明书中另外具体地说明,否则杂环基烷基基团可以任选地被取代。

[0222] “杂环基烯基”指的是式 $-R_b-R_e$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上文定义的亚烯基基团,并且 $R_e$ 是如上文定义的杂环基基团。除非在说明书中另外具体地说明,否则杂环基烯基基团可以任选地被取代。

[0223] “杂环基炔基”指的是式 $-R_b-R_e$ 的基团,其中 $R_b$ 是如上文定义的亚炔基基团,并且 $R_e$ 是如上文定义的杂环基基团。除非在说明书中另外具体地说明,否则杂环基炔基基团可以任选地被取代。

[0224] “N-杂环基”指的是如上文定义的杂环基基团,所述杂环基基团包含至少一个氮并且其中杂环基基团与分子的剩余部分的附接点是通过杂环基基团中的氮原子。除非在说明书中另外具体地说明,否则N-杂环基基团可以任选地被取代。

[0225] “杂芳基”指的是包含氢原子、1个至13个碳原子、1个至6个选自氮、氧和硫组成的组的杂原子以及至少一个芳香族环的5元至20元环体系基团。为了本发明的目的,杂芳基基团可以是单环环体系、双环环体系、三环环体系或四环环体系,其可以包括稠合的或桥接的环体系;并且杂芳基基团中的氮原子、碳原子或硫原子可以任选地被氧化;氮原子可以任选地被季铵化。实例包括,但不限于,吡啶基、吡啶基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并吲哚基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并呋喃基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、苯并[b][1,4]二噁庚英基(benzo[b][1,4]dioxepinyl)、1,4-苯并二氧六环基、苯并蔡并呋喃基、苯

并噁唑基、苯并二氧杂环戊烯基、苯并二噁英基、苯并吡喃基、苯并吡喃酮基、苯并呋喃基、苯并呋喃酮基、苯并噻吩基 (benzothieryl) (苯并噻吩基 (benzothiophenyl))、苯并三唑基、苯并[4,6]咪唑并[1,2-a]吡啶基、咪唑基、噻吩基、二苯并呋喃基、二苯并噻吩基、呋喃基、呋喃酮基、异噻唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡啶基、异吡啶基、二氢吡啶基、异二氢吡啶基、异噻吩基、吡啶基、异噻唑基、萘啶基、噻二唑基、2-氧代吡啶基、噻唑基、环氧乙烷基、1-氧代吡啶基 (1-oxidopyridinyl)、1-氧代嘧啶基 (1-oxidopyrimidinyl)、1-氧代吡嗪基 (1-oxidopyrazinyl)、1-氧代哒嗪基 (1-oxidopyridazinyl)、1-苯基-1H-吡咯基、吩噻基、吩噻基、吩噻基、酞基、蝶啶基、嘌呤基、吡咯基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、噻吩基、噻吩基、噻吩基、奎宁环基、异噻吩基、四氢噻吩基、噻吩基、噻二唑基、三唑基、四唑基、三嗪基和噻吩基 (thiophenyl) (即噻吩基 (thienyl))。除非在说明书中另外具体地说明, 否则杂芳基基团可以任选地被取代。

[0226] “N-杂芳基”指的是如上文定义的杂芳基基团, 所述杂芳基基团包含至少一个氮并且其中杂芳基基团与分子的剩余部分的附接点是通过杂芳基基团中的氮原子。除非在说明书中另外具体地说明, 否则N-杂芳基基团可以任选地被取代。

[0227] “杂芳基烷基”指的是式 $-R_b-R_f$ 的基团, 其中 $R_b$ 是如上文定义的亚烷基链, 并且 $R_f$ 是如上文定义的杂芳基基团。除非在说明书中另外具体地说明, 否则杂芳基烷基基团可以任选地被取代。




[0228] “杂芳基烯基”指的是式 $-R_b-R_f$ 的基团, 其中 $R_b$ 是如上文定义的亚烯基链, 并且 $R_f$ 是如上文定义的杂芳基基团。除非在说明书中另外具体地说明, 否则杂芳基烯基基团可以任选地被取代。

[0229] “杂芳基炔基”指的是式 $-R_b-R_f$ 的基团, 其中 $R_b$ 是如上文定义的亚炔基链, 并且 $R_f$ 是如上文定义的杂芳基基团。除非在说明书中另外具体地说明, 否则杂芳基炔基基团可以任选地被取代。

[0230] “硫代烷基”指的是式 $-SR_a$ 的基团, 其中 $R_a$ 是如上文定义的含有1个至12个碳原子的烷基基团、烯基基团或炔基基团。除非在说明书中另外具体地说明, 否则硫代烷基基团可以任选地被取代。

[0231] 本文使用的术语“被取代的”意指上文的基团 (即烷基、亚烷基、烯基、亚烯基、烷基羟基、炔基、亚炔基、烷氧基、烷基氨基、烷基羰基、硫代烷基、芳基、芳烷基、碳环基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烷氧基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基) 中的任一个, 其中至少一个氢原子被结合至非氢原子的键替代, 所述非氢原子诸如但不限于: 卤素原子, 诸如F、Cl、Br和I; 诸如羟基基团、烷氧基基团和酯基团的基团中的氧原子; 诸如硫醇基团、硫代烷基基团、砷基团、磺酰基基团和亚砷基团的基团中的硫原子; 诸如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、N-氧化物、酰亚胺和烯胺的基团中的氮原子; 诸如三烷基甲硅烷基基团、二烷基芳基甲硅烷基基团、烷基二芳基甲硅烷基基团和三芳基甲硅烷基基团的基团中的硅原子; 以及各种其他基团中的其他杂原子。“被取代的”还意指上文的基团中的任一个, 其中一个或多个氢原子被结合至杂原子的高阶键 (例如双键或三键) 替代, 所述杂原子诸如氧代基团、羰基基团、羧基基团和酯基团中的氧; 以及诸如亚胺、肟、腈和腈的基团中的氮。例如, “被取代的”包括上文的基团中的任一个, 其中一个或多个氢原子被 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)$

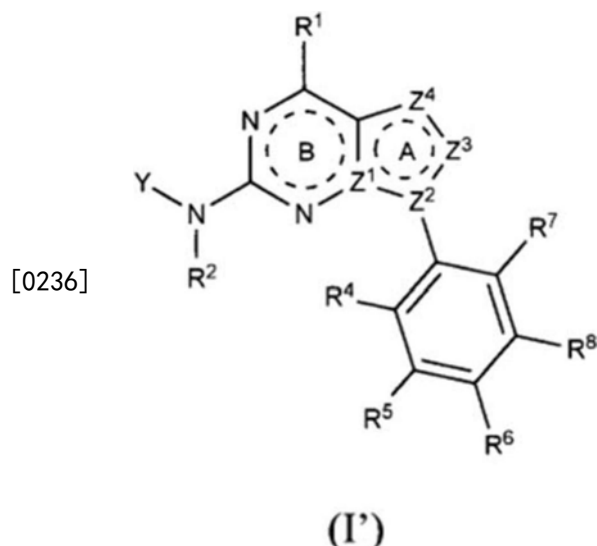
$\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 替代。“被取代的”还意指上文的基团中的任一个,其中一个或多个氢原子被 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 替代。在上文中, $\text{R}_g$ 和 $\text{R}_h$ 是相同的或不同的,并且独立地为氢、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“被取代的”还意指上文的基团中的任一个,其中一个或多个氢原子被结合至以下的键替代:氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代、硫代(thioxo)、卤素、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烯基、环炔基、环烷基烷基、卤代烷基、卤代烯基、卤代炔基、杂环基、N-杂环基、杂环基烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基基团。此外,前述取代基中的每一个还可以任选地被一个或多个上文的取代基取代。

[0232] 如本文所使用的,符号“” (在下文中可以被称为“附接点的键”)表示为两个化学实体之间的附接点的键,其中一个被描绘为附接至附接点的键,而另一个不被描绘为附接至附接点的键。例如,“”指示化学实体“XY”经由附接点的键与另一个化学实体结合。此外,可以通过推断来指定与未描绘的化学实体的特定附接点。例如,化合物 $\text{CH}_3-\text{R}^3$ ,其中 $\text{R}^3$ 是H或“”,推断当 $\text{R}^3$ 是“XY”时,附接点的键是与通过其 $\text{R}^3$ 被描绘为与 $\text{CH}_3$ 结合的键相同的键。

[0233] 以下描述包括在理解本发明中可以有用的信息。这并不承认本文提供的任何信息是现有技术或与目前要求保护的发明相关,或者任何具体地或隐含地参考的出版物是现有技术。

[0234] 本公开内容的化合物

[0235] 在实施方案中,本公开内容提供了式(I')的化合物:



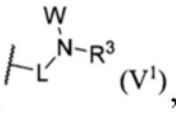
[0237] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

[0238] 其中:

[0239]  $\text{R}^1$ 是H、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷基羟基、烷氧基、卤代烷氧基或 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ ;

[0240]  $\text{R}^2$ 和 $\text{R}^3$ 各自独立地是H或烷基;

[0241]  $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；

[0242]  $R^6$ 、 $R^7$ 或 $R^8$ 中的一个并且剩余的 $R^6$ 、 $R^7$ 或 $R^8$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；

[0243] 当 $R^8$ 是 $V^1$ 时， $R^6$ 和 $R^3$ 一起或者 $R^7$ 和 $R^3$ 一起可以任选地形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的5元环或6元环；

[0244] 当 $R^6$ 是 $V^1$ 时， $R^8$ 和 $R^3$ 一起可以任选地形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的5元环或6元环；

[0245] 环A和环B各自是芳香族的；

[0246]  $Z^1$ 是C或N；

[0247]  $Z^2$ 是C、 $CR^8$ 或N；

[0248]  $Z^3$ 和 $Z^4$ 各自独立地是C、 $CR^8$ 、N或S；

[0249] 条件是 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 和 $Z^4$ 中的至少一个是N或S，并且 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 和 $Z^4$ 中的至多两个是N；

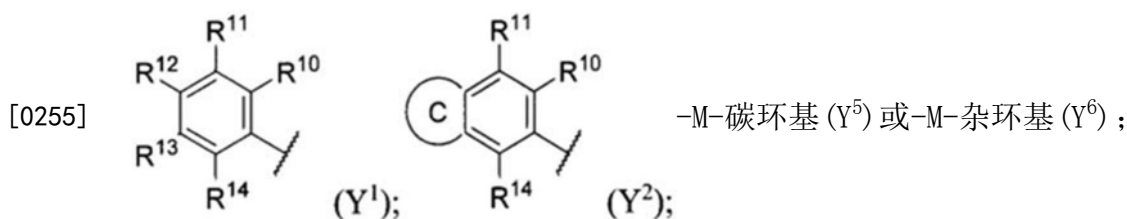
[0250]  $R^8$ 是H、卤素或烷基；

[0251] L是键或 $-CH_2-$ ；

[0252] W是 $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$ 或 $-P(=S)_2R^9$ ；

[0253]  $R^9$ 是烷基、环烷基或芳基，其中环烷基和芳基任选地被一个或多个卤素或烷基取代；

[0254] Y选自



[0256] 在 $Y^1$ 和 $Y^2$ 中， $R^{10}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是H、卤素、羟基、烷基、烷氧基、 $-NR^aR^a$ ；

[0257] 在 $Y^1$ 中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地是H、卤素、烷基、烷氧基、 $-(CH_2)_n-$ 杂环基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ ；或者

[0258] 在 $Y^2$ 中， $R^{11}$ 是H、卤素、羟基或烷基；

[0259] 在 $Y^2$ 中，环C是包含至少一个选自N、O或S的原子的单环的、双环的或三环的5元至12元杂环，其中环C任选地被 $R^{15}$ 取代；

[0260] 在 $Y^5$ 中，碳环是单环或双环，任选地被一个或多个 $R^{20}$ 取代；

[0261] 在 $Y^6$ 中，杂环是含有至少一个选自O、S或N的原子的单环或双环，任选地被一个或多个 $R^{20}$ 取代；

[0262]  $R^{20}$ 各自是H、卤素、羟基、烷基或氧代CN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基；

[0263] 在 $Y^5$ 和 $Y^6$ 中，M是键或 $-CH_2-$ ；

[0264]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地是H或烷基；

[0265]  $R^c$ 是H、烷基、 $-烷基-NR^aR^b$ 或杂环基；

[0266]  $R^d$ 是烷基、-烷基- $NR^aR^b$ 或杂环基；

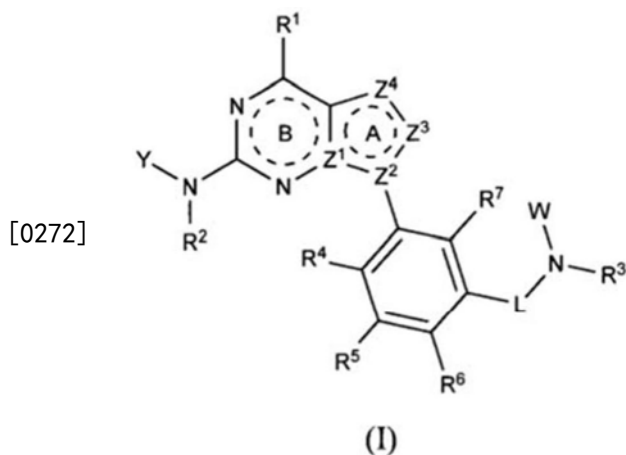
[0267] 其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 中的杂环基各自独立地任选地被 $R^{15}$ 取代；

[0268]  $R^{15}$ 是卤素、羟基、烷基、烷基羟基、氧代、-C(O)-烷基、-C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)-烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-S(O)<sub>n</sub>-烷基，

[0269] n是0、1或2；并且

[0270] m是0、1或2。

[0271] 在实施方案中，本公开内容提供了根据式(I)的化合物：



[0273] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

[0274] 其中：

[0275]  $R^1$ 是H、卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷基羟基、烷氧基、卤代烷氧基或- $NR^aR^b$ ；

[0276]  $R^2$ 和 $R^3$ 各自独立地是H或烷基；

[0277]  $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；

[0278]  $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；或者

[0279] 可选择地， $R^6$ 和 $R^3$ 一起或者 $R^7$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的5元环或6元环；

[0280] 环A和环B各自是芳香族的；

[0281]  $Z^1$ 是C或N；

[0282]  $Z^2$ 是C、CR<sup>8</sup>或N；

[0283]  $Z^3$ 和 $Z^4$ 各自独立地是C、CR<sup>8</sup>、N或S；

[0284] 条件是 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 和 $Z^4$ 中的至少一个是N或S，并且 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 和 $Z^4$ 中的至多两个是N；

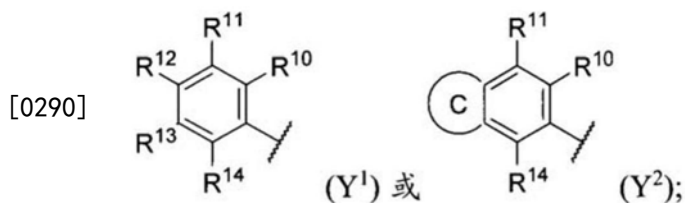
[0285]  $R^8$ 是H、卤素或烷基；

[0286] L是键或-CH<sub>2</sub>-；

[0287] W是-S(O)<sub>m</sub>R<sup>9</sup>、-P(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>或-P(=S)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>；

[0288]  $R^9$ 是烷基、环烷基或芳基，其中环烷基和芳基任选地被一个或多个卤素或烷基取代；

[0289] Y选自



[0291] 在Y<sup>1</sup>和Y<sup>2</sup>中,R<sup>10</sup>和R<sup>14</sup>各自独立地是H、卤素、羟基、烷基或烷氧基;

[0292] 在Y<sup>1</sup>中,R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>和R<sup>13</sup>各自独立地是H、卤素、烷基、烷氧基、杂环基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>c</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>a</sup>C(O)R<sup>d</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>-亚烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>;或者

[0293] 在Y<sup>2</sup>中,R<sup>11</sup>是H、卤素、羟基或烷基;

[0294] 在Y<sup>2</sup>中,环C是包含至少一个选自N、O或S的原子的单环的、双环的或三环的5元至12元杂环,其中环C任选地被R<sup>15</sup>取代;

[0295] R<sup>a</sup>和R<sup>b</sup>各自独立地是H或烷基;

[0296] R<sup>c</sup>是H、烷基、-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或杂环基;

[0297] R<sup>d</sup>是烷基、-烷基-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或杂环基;

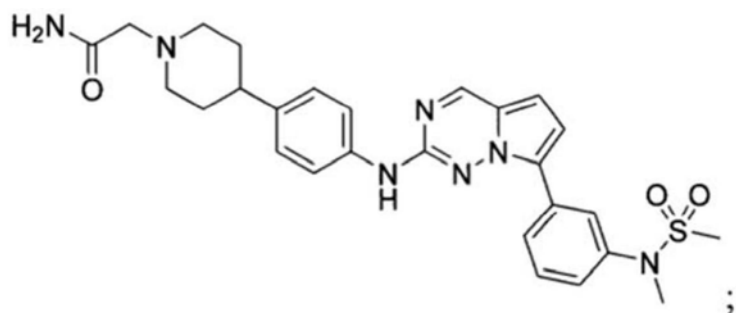
[0298] 其中R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、R<sup>c</sup>和R<sup>d</sup>中的杂环基各自独立地任选地被R<sup>15</sup>取代;

[0299] R<sup>15</sup>是卤素、羟基、烷基、烷基羟基、氧代、-C(O)-烷基、-C(O)OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>C(O)-烷基、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(O)NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>或-S(O)<sub>n</sub>-烷基,

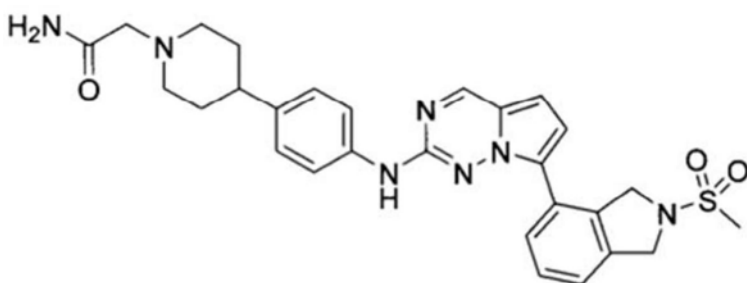
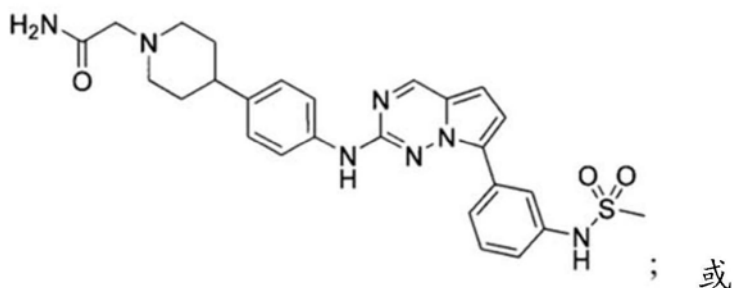
[0300] n是0、1或2;并且

[0301] m是0、1或2;

[0302] 其中所述化合物不是

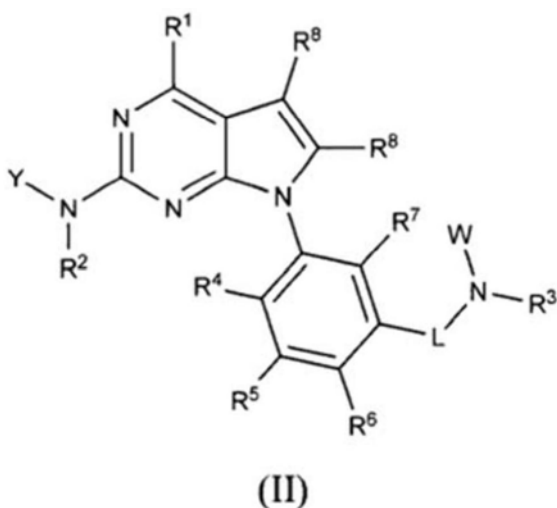


[0303]

[0304] 在实施方案中,  $Z^2$  是 N, 并且  $Z^1$ 、 $Z^3$  和  $Z^4$  各自独立地是 C 或  $CR^8$ 。[0305] 在实施方案中,  $Z^1$  是 N, 并且  $Z^2$ 、 $Z^3$  和  $Z^4$  各自独立地是 C 或  $CR^8$ 。[0306] 在实施方案中,  $Z^1$  和  $Z^3$  各自是 N, 并且  $Z^2$  和  $Z^4$  各自独立地是 C 或  $CR^8$ 。[0307] 在实施方案中,  $Z^1$  和  $Z^4$  各自是 N, 并且  $Z^3$  和  $Z^2$  各自独立地是 C 或  $CR^8$ 。

[0308] 在实施方案中, 式 (I) 的化合物具有根据式 (II) 的结构

[0309]

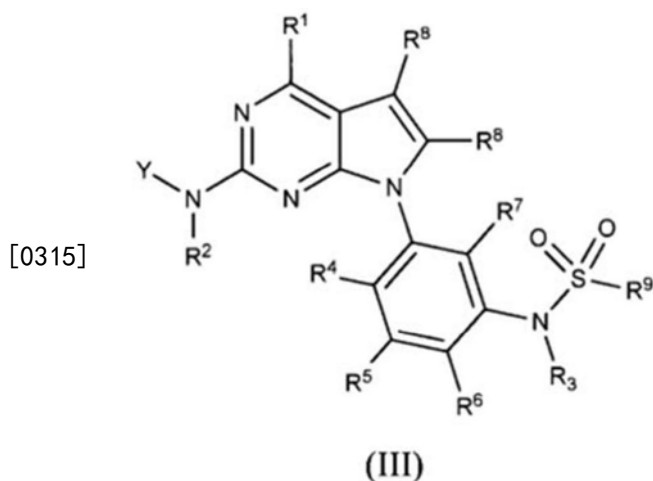


[0310] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0311] 在实施方案中, W 是  $-S(O)_2R^9$ 。[0312] 在实施方案中,  $R^9$  是各自任选地被取代的  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_6$  烷基。

[0313] 在实施方案中,L是键。

[0314] 在实施方案中,式(I)的化合物具有根据式(III)的结构



[0316] 在实施方案中, $R^2$ 和 $R^3$ 各自是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

[0317] 在实施方案中, $R^4$ 和 $R^5$ 各自是H。

[0318] 在实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H或卤素。

[0319] 在实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的5元环或6元环。

[0320] 在实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的5元环。

[0321] 在实施方案中, $R^{10}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。

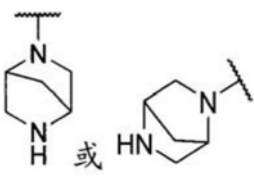
[0322] 在实施方案中, $R^{11}$ 和 $R^{13}$ 中的至少一个是卤素。

[0323] 在实施方案中,Y是 $Y^1$ 。

[0324] 在实施方案中, $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个任选地被取代的杂环基。

[0325] 在实施方案中,杂环基选自各自任选地被取代的哌啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物或硫代吗啉。

[0326] 在实施方案中,杂环基是双环。

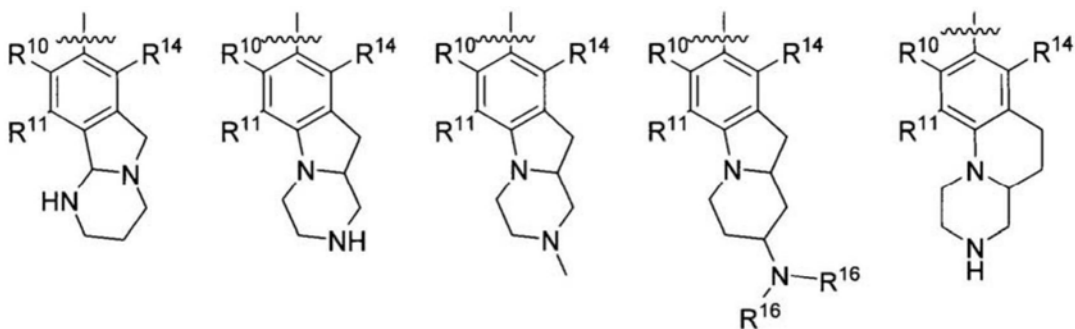
[0327] 在实施方案中,杂环基选自  其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代。

[0328] 在实施方案中, $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个是 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 。

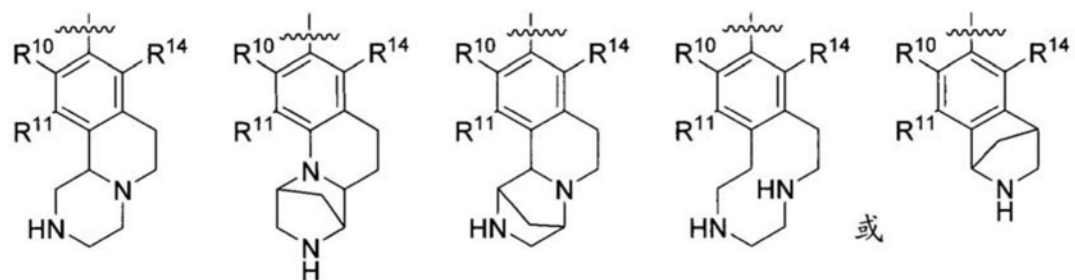
[0329] 在实施方案中, $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个是 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 。

[0330] 在实施方案中,其中Y是 $Y^2$ 。

[0331] 在实施方案中, $Y^2$ 选自:

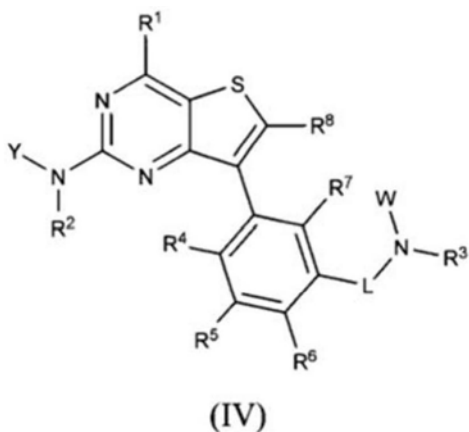


[0332]

[0333] 其中的每一个任选地被R<sup>15</sup>取代;并且R<sup>16</sup>是H或C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>烷基。[0334] 在实施方案中,R<sup>9</sup>是各自任选地被取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0335] 在实施方案中,式(I)的化合物具有根据式(IV)的结构

[0336]

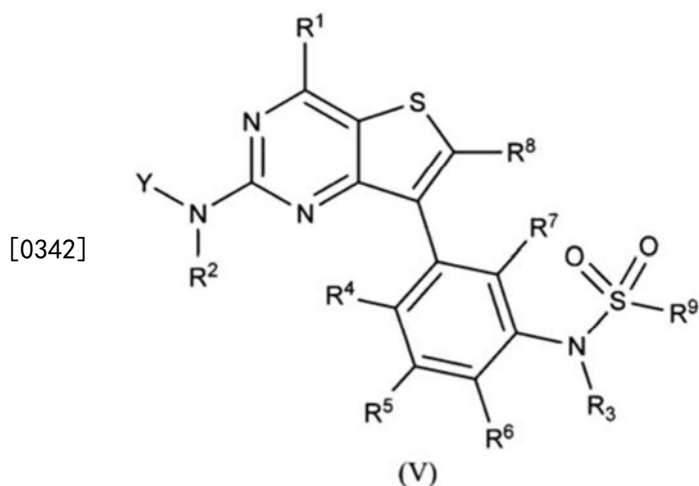


[0337] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0338] 在实施方案中,W是-S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>。[0339] 在实施方案中,R<sup>9</sup>是各自任选地被取代的C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>烷基或C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>烷基。

[0340] 在实施方案中,L是键。

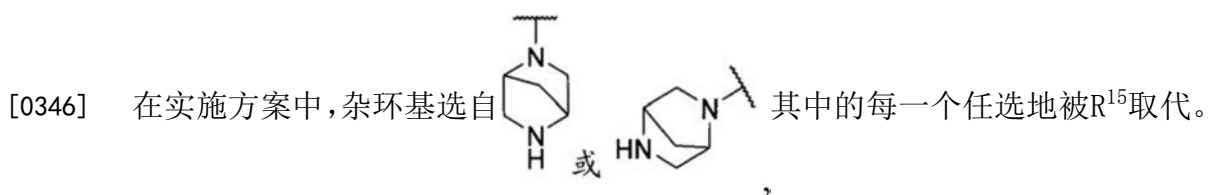
[0341] 在实施方案中,式(I)的化合物具有根据式(V)的结构



[0343] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0344] 在实施方案中,  $R^2$  和  $R^3$  各自是 H 或  $C_1-C_3$  烷基。在实施方案中,  $R^4$  和  $R^5$  各自是 H。在实施方案中,  $R^6$  和  $R^7$  各自独立地是 H 或卤素。在实施方案中,  $R^{10}$  和  $R^{14}$  各自是 H。

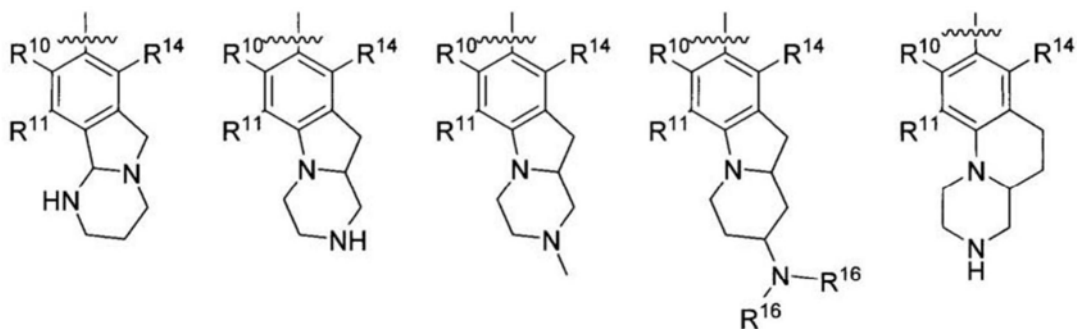
[0345] 在实施方案中,  $R^{11}$  和  $R^{13}$  中的至少一个是卤素。在实施方案中, Y 是  $Y^1$ 。在实施方案中,  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  中的一个任选地被取代的杂环基。在实施方案中, 杂环基选自各自任选地被取代的哌啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物或硫代吗啉。在实施方案中, 杂环基是双环。



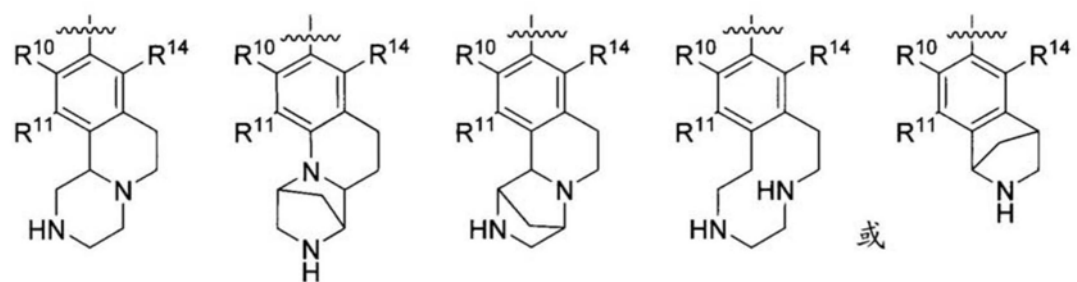
[0347] 在实施方案中,  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  中的一个为  $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$  或  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 。

[0348] 在实施方案中,  $R^{11}$ 、 $R^{12}$  和  $R^{13}$  中的一个为  $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$  或  $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 。

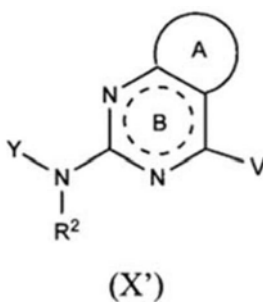
[0349] 在实施方案中, Y 是  $Y^2$ 。在实施方案中,  $Y^2$  选自:



[0350]

[0351] 其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代;并且[0352]  $R^{16}$ 是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

[0353] 在实施方案中,本公开内容提供了根据式(X')的化合物:



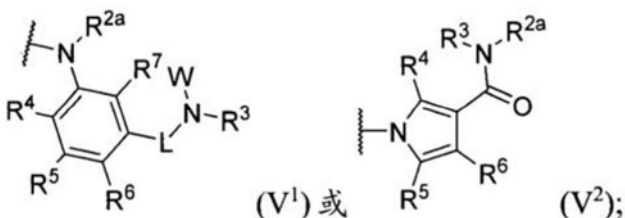
[0354]

[0355] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物;

[0356] 其中:

[0357] 环A是选自杂芳基、杂环基、芳基或碳环基的5元环或6元环;环A和环B各自是芳香族的;

[0358] V是



[0359]

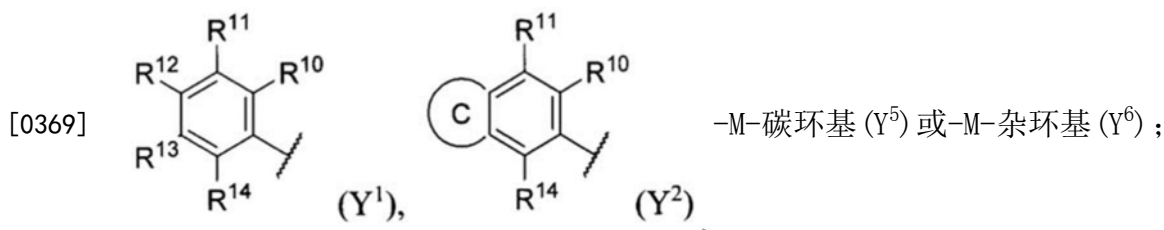
[0360] L是键或 $-CH_2-$ ;[0361] W是 $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$ 或 $-P(=S)_2R^9$ ;[0362]  $R^2$ 、 $R^{2a}$ 和 $R^3$ 各自独立地是H或烷基;[0363]  $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基;[0364]  $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基;或者[0365] 可选择地, $R^6$ 和 $R^3$ 一起或者 $R^7$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的5元环

或6元环；

[0366]  $R^8$ 是H、卤素或烷基；

[0367]  $R^9$ 是烷基、环烷基或芳基，其中环烷基和芳基任选地被一个或多个卤素或烷基取代；

[0368] Y选自



[0370] 在 $Y^1$ 和 $Y^2$ 中， $R^{10}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；

[0371] 在 $Y^1$ 中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地是H、卤素、烷基、烷氧基、杂环基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ ；或者

[0372] 在 $Y^2$ 中， $R^{11}$ 是H、卤素、羟基或烷基；

[0373] 在 $Y^2$ 中，环C是包含至少一个选自N、O或S的原子的单环的、双环的或三环的5元至12元杂环，其中环C任选地被 $R^{15}$ 取代；

[0374] 在 $Y^5$ 中，碳环是单环或双环，其任选地被一个或多个 $R^{20}$ 取代；

[0375] 在 $Y^6$ 中，杂环是含有至少一个选自O、S或N的原子的单环或双环，其任选地被一个或多个 $R^{20}$ 取代；

[0376]  $R^{20}$ 各自是H、卤素、羟基、烷基或氧代CN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、芳烷基、芳基、杂芳烷基、杂芳基；

[0377] 在 $Y^5$ 和 $Y^6$ 中，M是键或 $-CH_2-$ ；

[0378]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地是H或烷基；

[0379]  $R^c$ 是H、烷基、 $-烷基-NR^aR^b$ 或杂环基；

[0380]  $R^d$ 是烷基、 $-烷基-NR^aR^b$ 或杂环基；

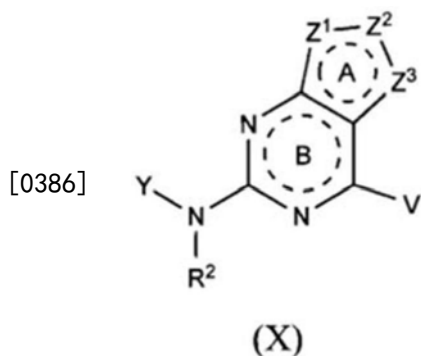
[0381] 其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 中的杂环基各自独立地任选地被 $R^{15}$ 取代；

[0382]  $R^{15}$ 是卤素、羟基、烷基、烷基羟基、氧代、 $-C(O)-烷基$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)-烷基$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 或 $-S(O)_n-烷基$ ，

[0383] n是0、1或2；并且

[0384] m是0、1或2。

[0385] 在实施方案中，所述化合物具有根据式(X)的结构：



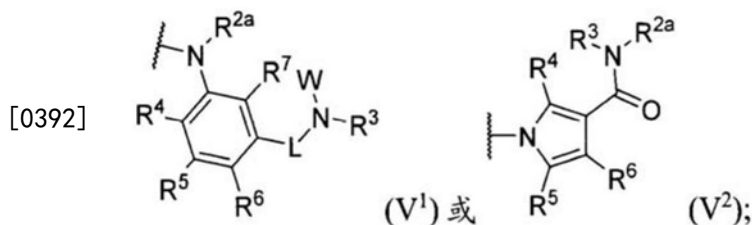
[0387] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物；

[0388] 其中：

[0389]  $Z^1$ 、 $Z^2$ 和 $Z^3$ 各自是S、N或 $CR^8$ ，条件是 $Z^1$ 、 $Z^2$ 或 $Z^3$ 中的至少一个是N或S，并且 $Z^1$ 、 $Z^2$ 或 $Z^3$ 中的至多两个是N或S；

[0390] 环A和环B各自是芳香族的；

[0391] V是



[0393] L是键或 $-CH_2-$ ；

[0394] W是 $-S(O)_mR^9$ 、 $-P(O)_2R^9$ 或 $-P(=S)_2R^9$ ；

[0395]  $R^2$ 、 $R^{2a}$ 和 $R^3$ 各自独立地是H或烷基；

[0396]  $R^4$ 和 $R^5$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；

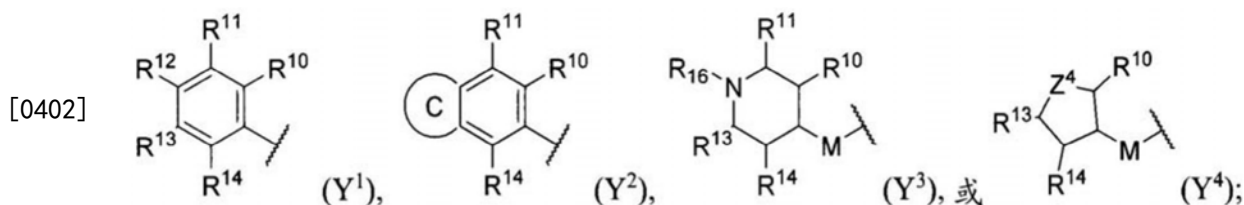
[0397]  $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；或者

[0398] 可选择地， $R^6$ 和 $R^3$ 一起或者 $R^7$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的、不饱和的、或部分饱和的5元环或6元环；

[0399]  $R^8$ 是H、卤素或烷基；

[0400]  $R^9$ 是烷基、环烷基或芳基，其中环烷基和芳基任选地被一个或多个卤素或烷基取代；

[0401] Y选自

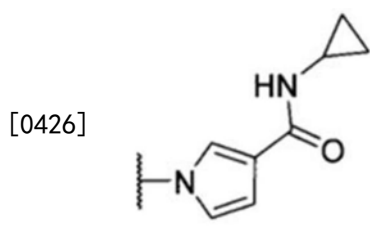


[0403] 在 $Y^1$ 和 $Y^2$ 中， $R^{10}$ 和 $R^{14}$ 各自独立地是H、卤素、羟基或烷基；

[0404] 在 $Y^1$ 中， $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地是H、卤素、烷基、烷氧基、杂环基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ ；或者

[0405] 在 $Y^2$ 中， $R^{11}$ 是H、卤素、羟基或烷基；

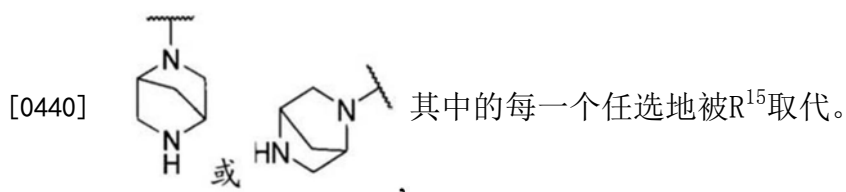
- [0406] 在 $Y^2$ 中,环C是包含至少一个选自N、O或S的原子的单环的、双环的或三环的5元至12元杂环,其中环C任选地被 $R^{15}$ 取代;
- [0407] 在 $Y^3$ 中, $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H、卤素、羟基或烷基;
- [0408] 在 $Y^3$ 中, $R^{16}$ 是H或烷基;
- [0409] 在 $Y^4$ 中, $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H、卤素、羟基或烷基;
- [0410] 在 $Y^4$ 中, $Z^4$ 是 $NR^a$ 或O;
- [0411] 在 $Y^3$ 和 $Y^4$ 中,M是键或 $-CH_2-$ ;
- [0412]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地是H或烷基;
- [0413]  $R^c$ 是H、烷基、-烷基- $NR^aR^b$ 或杂环基;
- [0414]  $R^d$ 是烷基、-烷基- $NR^aR^b$ 或杂环基;
- [0415] 其中 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 中的杂环基各自独立地任选地被 $R^{15}$ 取代;
- [0416]  $R^{15}$ 是卤素、羟基、烷基、烷基羟基、氧代、 $-C(O)-$ 烷基、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)-$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 或 $-S(O)_n-$ 烷基,
- [0417]  $n$ 是0、1或2;并且
- [0418]  $m$ 是0、1或2。
- [0419] 在实施方案中, $Z^1$ 、 $Z^2$ 和 $Z^3$ 各自是S或 $CR^8$ ,其中 $Z^1$ 、 $Z^2$ 或 $Z^3$ 中恰好一个是S。
- [0420] 在实施方案中, $Z^1$ 是S。
- [0421] 在实施方案中, $Z^3$ 是S。
- [0422] 在实施方案中, $V$ 是 $V^2$ 。
- [0423] 在实施方案中, $R^{2a}$ 是H,并且 $R^3$ 是烷基。
- [0424] 在实施方案中, $R^{2a}$ 是H,并且 $R^3$ 是 $C_3$ - $C_6$ 环烷基。
- [0425] 在实施方案中, $V$ 是



- [0427] 在实施方案中, $V$ 是 $V^1$ 。
- [0428] 在实施方案中, $W$ 是 $-S(O)_2R^9$ 。
- [0429] 在实施方案中, $R^9$ 是各自任选地被取代的 $C_1$ - $C_6$ 烷基或 $C_3$ - $C_6$ 烷基。
- [0430] 在实施方案中, $L$ 是键。
- [0431] 在实施方案中, $R^4$ 和 $R^5$ 各自是H。
- [0432] 在实施方案中, $R^6$ 和 $R^7$ 各自独立地是H或卤素。
- [0433] 在实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的、不饱和的或部分饱和的5元环或6元环。
- [0434] 在实施方案中, $R^6$ 和 $R^3$ 一起形成饱和的5元环。
- [0435] 在实施方案中, $Y$ 是 $Y^1$ 。
- [0436] 在实施方案中, $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个任选地被取代的杂环基。
- [0437] 在实施方案中,杂环基选自各自任选地被取代的吡啶、哌嗪、六氢嘧啶、吗啉、四氢吡喃、环戊烷硫化物或硫代吗啉。

[0438] 在实施方案中,杂环基是双环。

[0439] 在实施方案中,杂环基选自

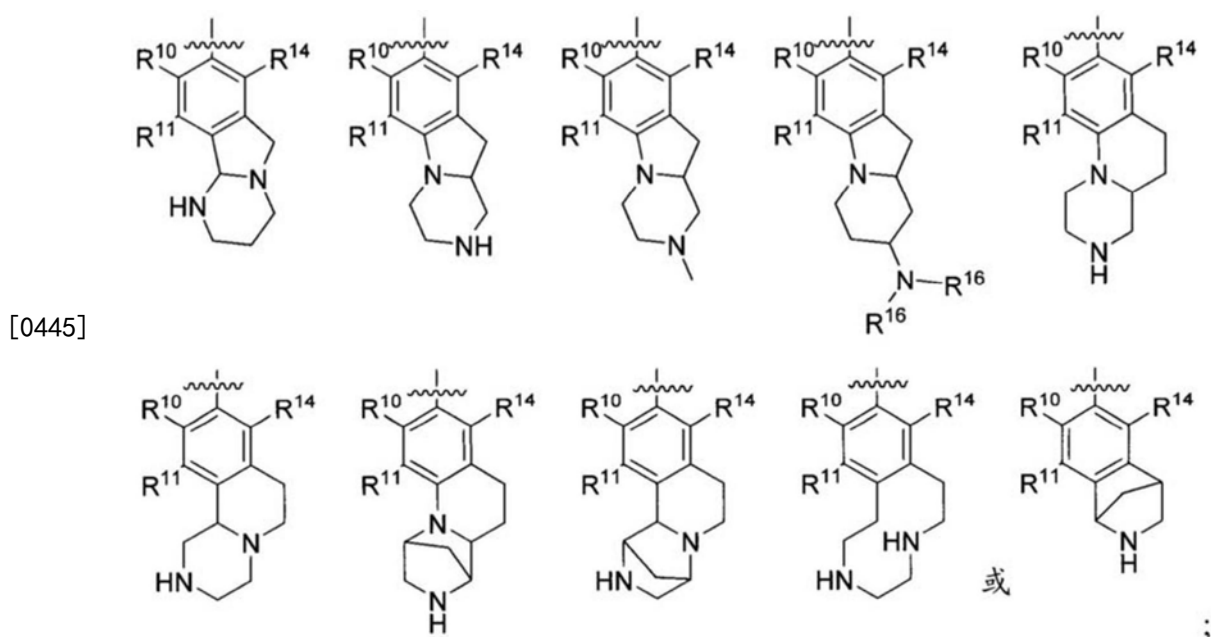


[0441] 在实施方案中, $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个是 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 。

[0442] 在实施方案中, $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 中的一个是 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 。

[0443] 在实施方案中,Y是 $Y^2$ 。

[0444] 在实施方案中, $Y^2$ 选自:



[0446] 其中的每一个任选地被 $R^{15}$ 取代;并且 $R^{16}$ 是H或 $C_1$ - $C_3$ 烷基。

[0447] 在实施方案中,Y是 $Y^3$ 。

[0448] 在实施方案中, $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。

[0449] 在实施方案中, $R^{16}$ 是H或甲基。

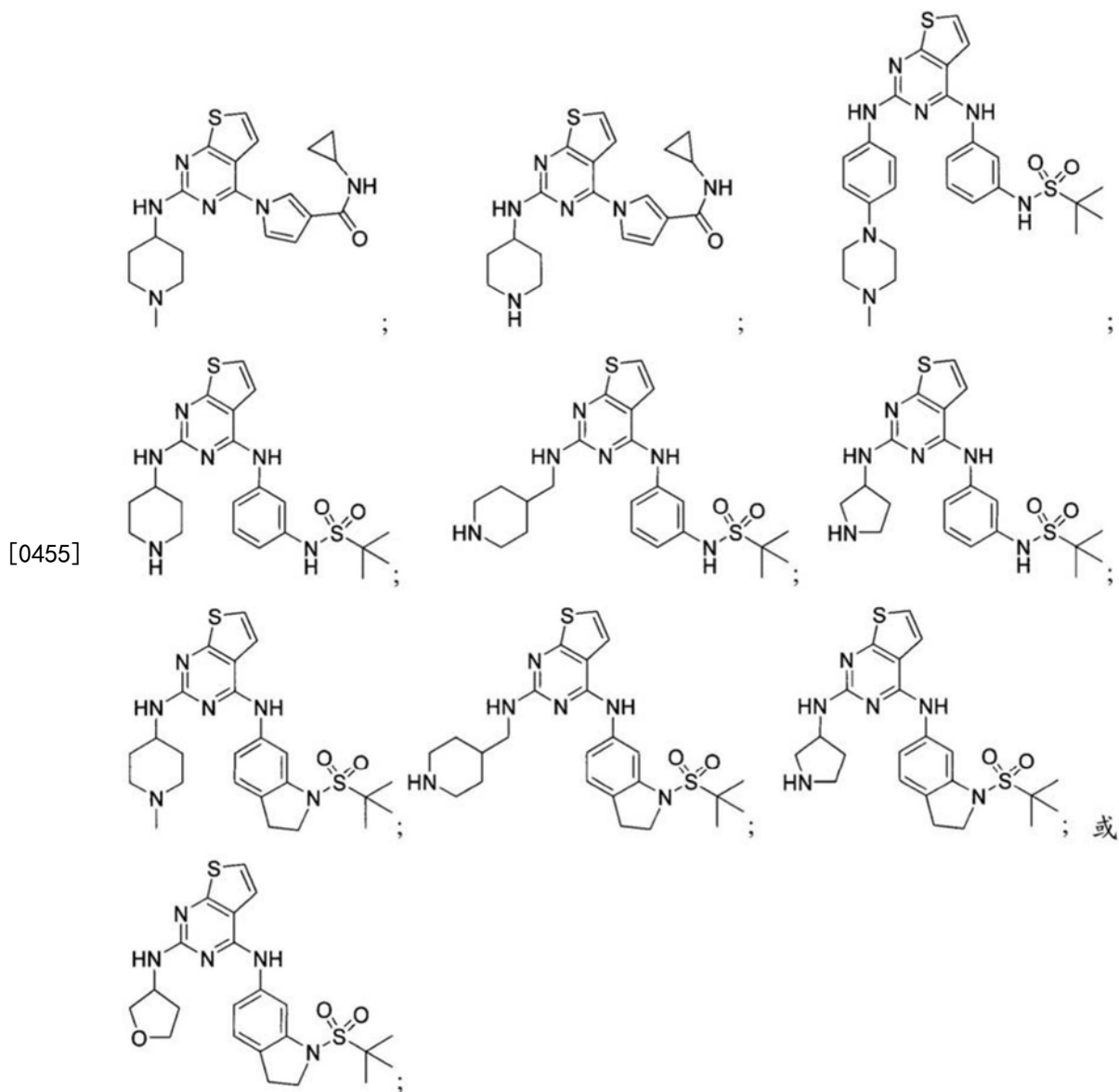
[0450] 在实施方案中,M是 $-CH_2-$ 。

[0451] 在实施方案中,其中Y是 $Y^4$ 。

[0452] 在实施方案中, $R^{10}$ 、 $R^{13}$ 和 $R^{14}$ 各自是H。

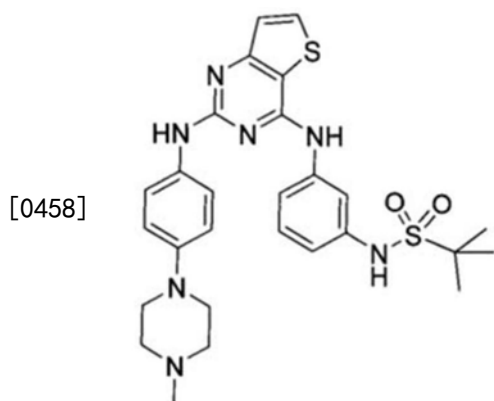
[0453] 在实施方案中, $Z^4$ 是NH或 $NCH_3$ 。

[0454] 在实施方案中,所述化合物选自:



[0456] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0457] 在实施方案中,所述化合物是



[0459] 或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

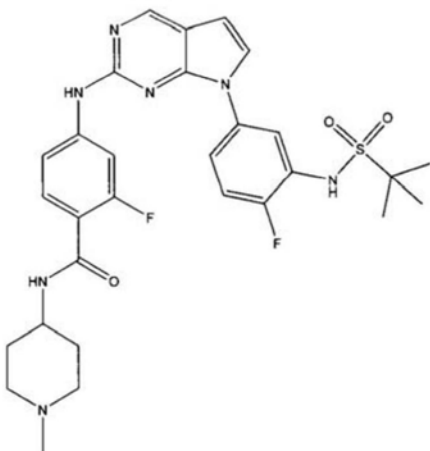
[0460] 在实施方案中,本文公开的化合物具有对应于约20 $\mu$ M或更小、10 $\mu$ M或更小、约5 $\mu$ M或更小、约1 $\mu$ M或更小或约0.1 $\mu$ M或更小的IC<sub>50</sub>的BRD4抑制活性。在一些实施方案中,具有对

应于约0.1 $\mu$ M或更小的IC<sub>50</sub>的BRD4抑制活性的化合物可以具有根据式(IV)的结构。

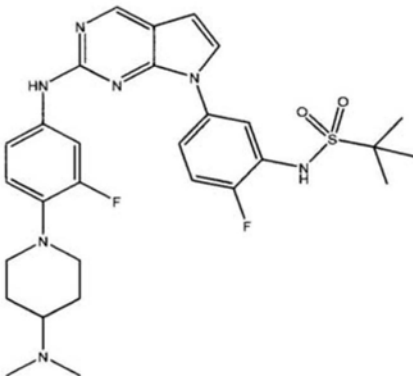
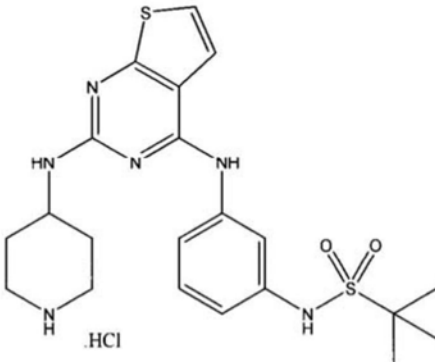
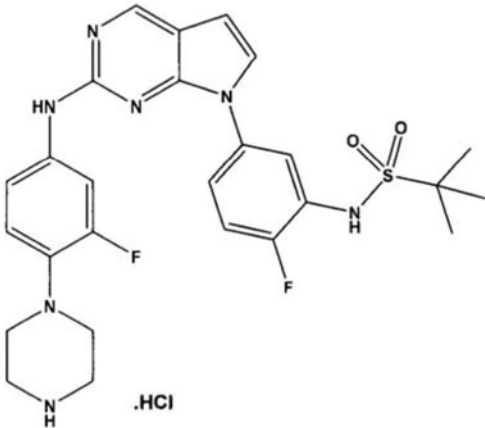
[0461] 在一些实施方案中,具有对应于约0.1 $\mu$ M或更小的IC<sub>50</sub>的BRD4抑制活性的化合物可以包括表1的化合物:

[0462] 表1

[0463]

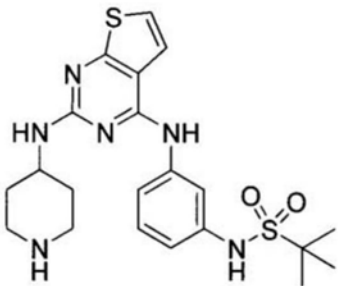
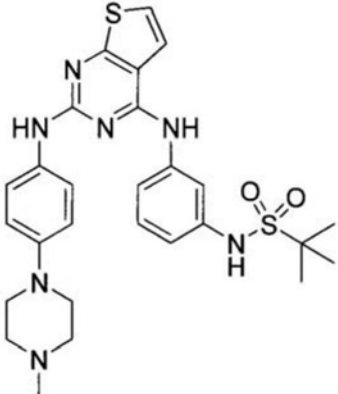
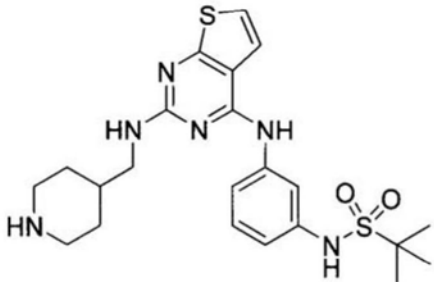
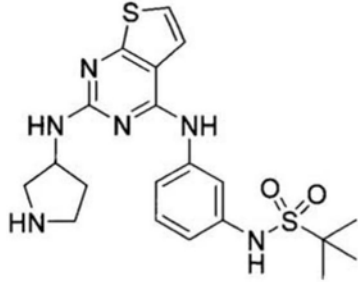
结构	BRD4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	0.094

[0464]

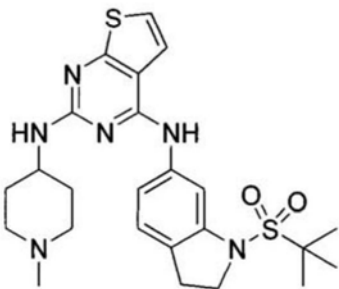
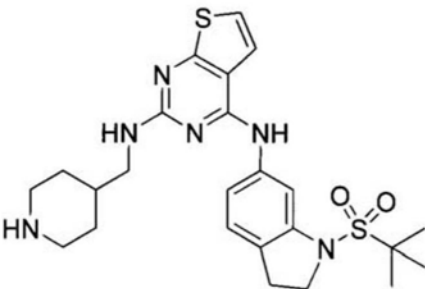
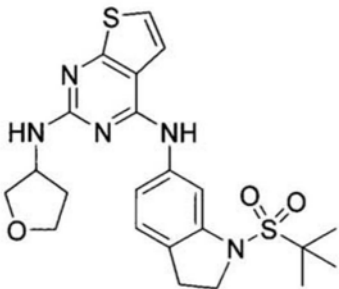
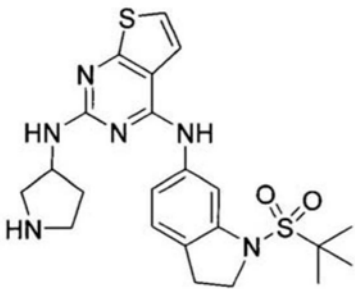
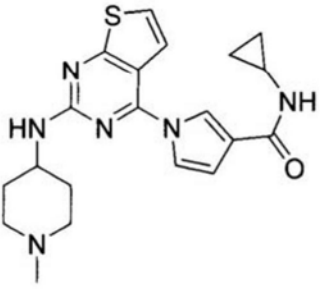
结构	BRD4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	0.063
	0.094
	0.006

[0465] 在一些实施方案中,本公开内容的化合物呈现出BRD4抑制活性,但对JAK2酪氨酸激酶无活性或示出对JAK2酪氨酸激酶可忽略的抑制作用。在这样的实施方案中,化合物可以包括表2的化合物。

[0466] 表2

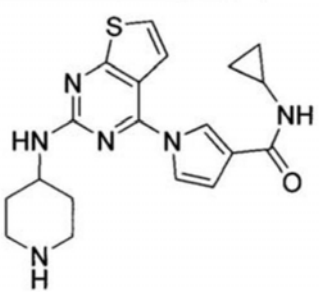
结构	BRD4 IC50 (μM)
	0.094
	0.388
	1.2
	1.7

[0467]

结构	BRD4 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.16
	1.0
	3.2
	2.6
	0.450

[0468]

[0469]

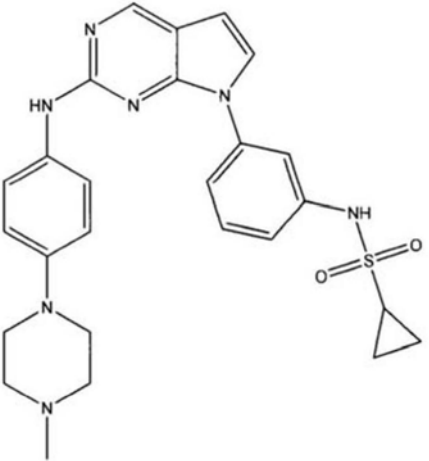
结构	BRD4 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.399

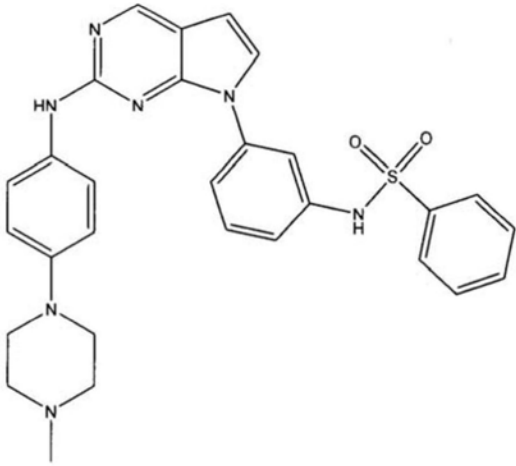
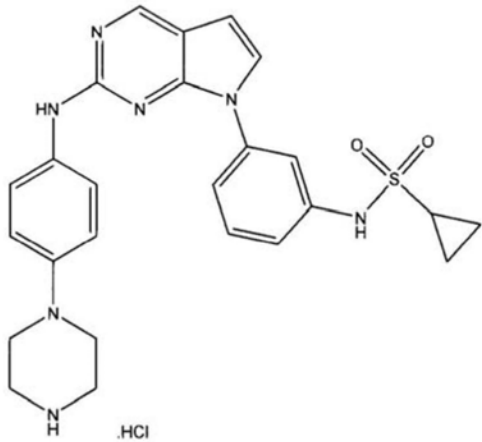
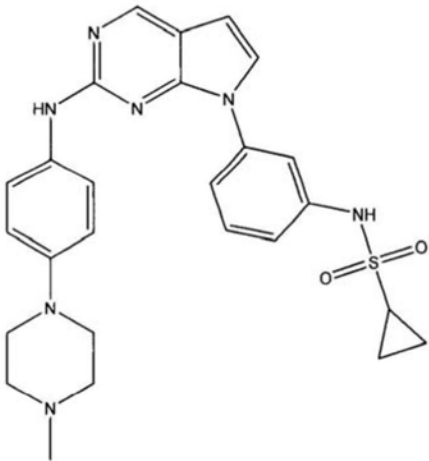
[0470] 在实施方案中,本文公开的化合物具有对应于约5μM或更小、约1.0μM或更小、约0.1μM或更小、约0.01μM或更小、约0.005μM或更小或约0.001μM或更小的IC<sub>50</sub>的JAK2酪氨酸激酶抑制活性。在一些实施方案中,具有对应于约0.005μM或更小的IC<sub>50</sub>的JAK2酪氨酸激酶抑制活性的化合物可以具有根据式(III)的结构。

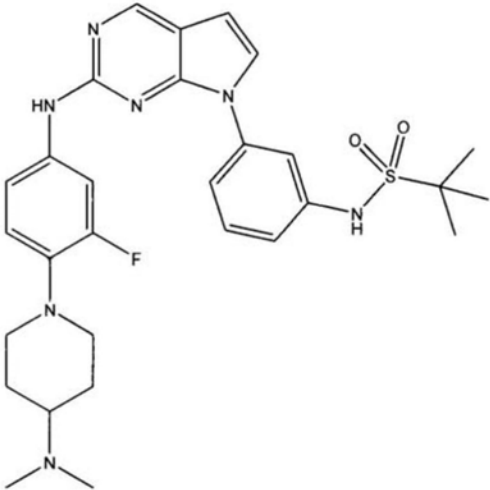
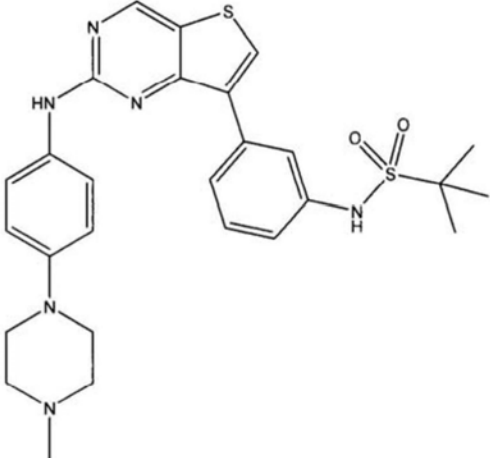
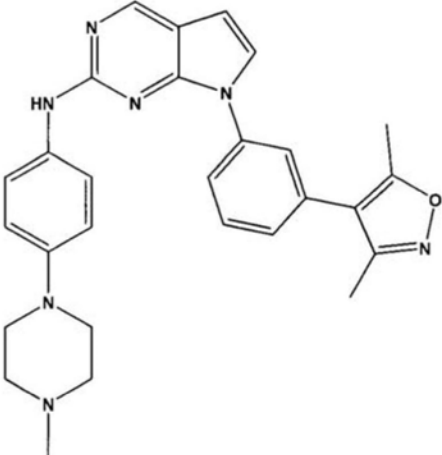
[0471] 在特定的实施方案中,具有对应于约0.005μM或更小的IC<sub>50</sub>的JAK2酪氨酸激酶抑制活性的化合物可以包括以下表3的化合物中的至少一种:

[0472] 表3

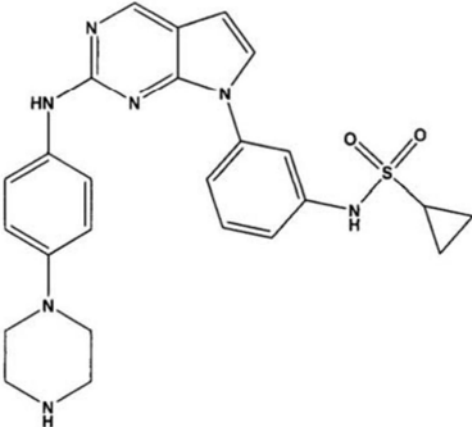
[0473]

结构	JAK2 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.0025

结构	JAK2 IC <sub>50</sub> (μM)
	0.003
<p>[0474]</p>  <p>.HCl</p>	0.002
	0.0043

结构	JAK2 IC50 (μM)
	0.0044
<p>[0475]</p> 	0.0048
	0.003

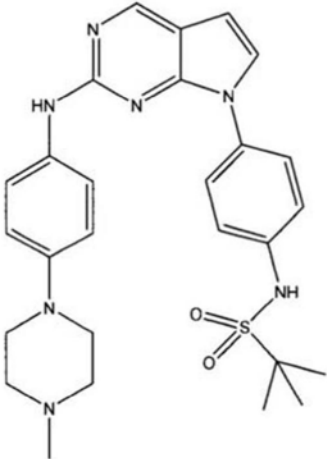
[0476]

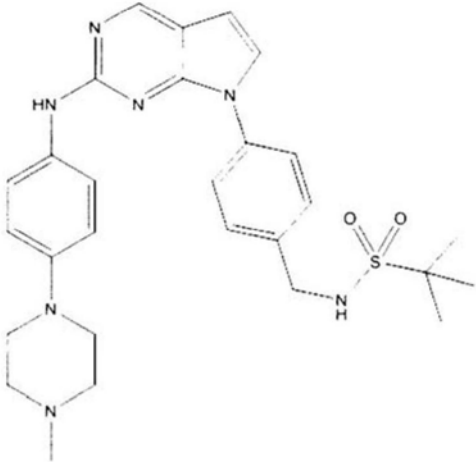
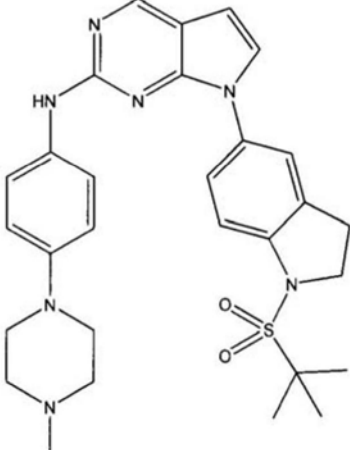
结构	JAK2 IC50 (μM)
	0.005

[0477] 在其他特定的实施方案中,具有对应于约0.001μM或更小的IC50的JAK2酪氨酸激酶抑制活性的化合物可以包括表4的化合物。

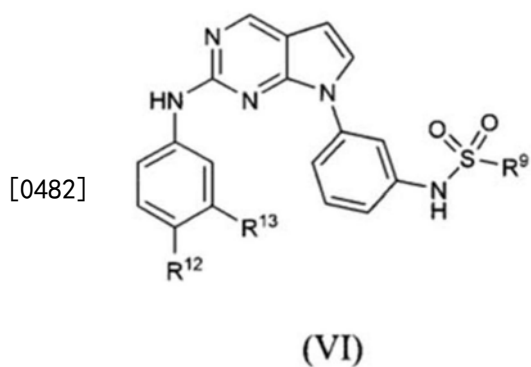
[0478] 表4

[0479]

结构	JAK2 IC50 (μM)
	0.0007 μM

结构	JAK2 IC <sub>50</sub> (μM)
<div data-bbox="169 689 256 723" data-label="Text">[0480]</div> 	0.00018 μM
	0.0006 μM

[0481] 在实施方案中,本文公开的化合物具有对应于约10μM或更小的IC<sub>50</sub>的BRD4抑制活性和对应于约1.0μM或更小的IC<sub>50</sub>的JAK2酪氨酸激酶抑制活性,或对应于约5μM或更小的IC<sub>50</sub>的BRD4抑制活性和对应于约0.1μM或更小的IC<sub>50</sub>的JAK2酪氨酸激酶抑制活性,或对应于约1μM或更小的IC<sub>50</sub>的BRD4抑制活性和对应于约0.01μM或更小的IC<sub>50</sub>的JAK2酪氨酸激酶抑制活性。在一些实施方案中,具有对应于约1.0μM或更小的IC<sub>50</sub>的BRD4抑制活性和对应于约0.005μM或更小的IC<sub>50</sub>的JAK2酪氨酸激酶抑制活性的化合物可以具有根据式(VI)的结构:



[0483] 其中:

[0484] R<sup>9</sup>是烷基、环烷基或芳基,其中环烷基和芳基任选地被一个或更多个卤素或烷基

取代;并且

[0485]  $R^{12}$ 和 $R^{13}$ 各自独立地是H、卤素、烷基、杂环基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^c$ 、 $-(CH_2)_n-NR^aC(O)R^d$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)(CH_2)_n-$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ 或 $-(CH_2)_n-C(O)NR^a$ -亚烷基- $-NR^aR^b$ ;

[0486]  $R^a$ 和 $R^b$ 各自独立地是H或烷基;

[0487]  $R^c$ 是H、烷基、烷基- $-NR^aR^b$ 或杂环基;

[0488]  $R^d$ 是烷基、烷基- $-NR^aR^b$ 或杂环基;并且

[0489] 其中:

[0490]  $R^{12}$ 、 $R^c$ 和 $R^d$ 中的杂环基各自独立地任选地被 $R^{15}$ 取代;

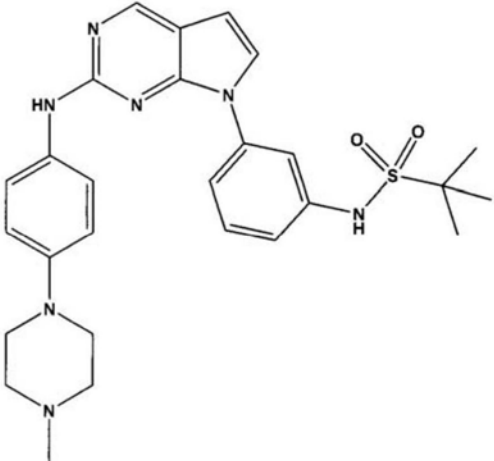
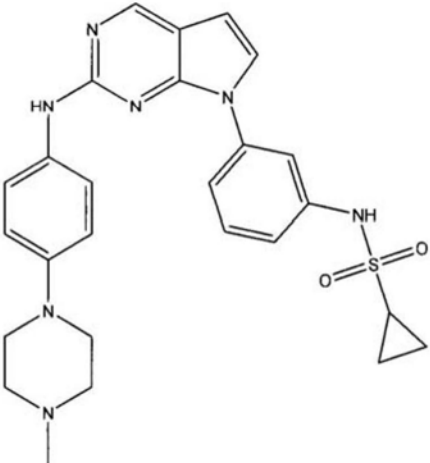
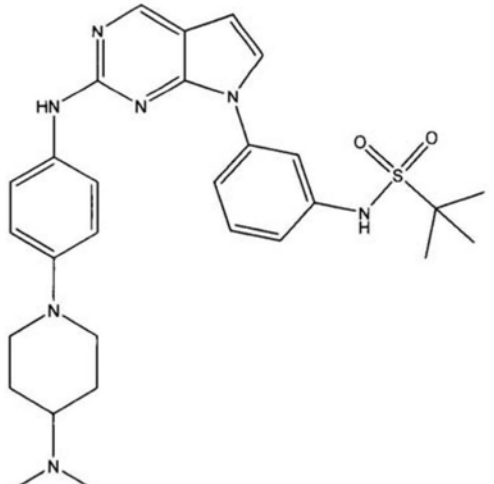
[0491]  $R^{15}$ 是卤素、羟基、烷基、烷基羟基、氧代、 $-C(O)-$ 烷基、 $-C(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)-$ 烷基、 $-(CH_2)_n-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aR^b$ 或 $-S(O)_n-$ 烷基,

[0492]  $n$ 是0、1或2;并且

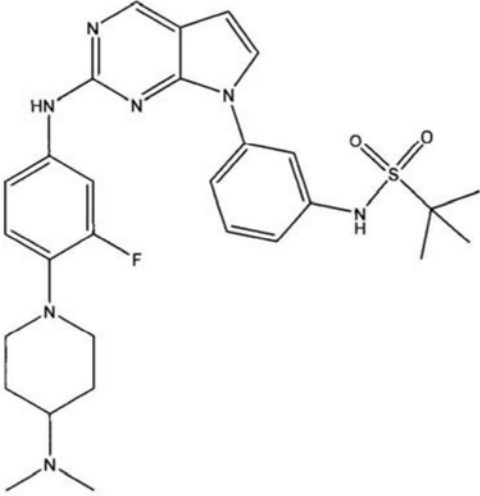
[0493]  $m$ 是0、1或2。

[0494] 在特定的实施方案中,具有对应于 $1.0\mu M$ 或更小的 $IC_{50}$ 的BRD4抑制活性和对应于 $0.005\mu M$ 或更小的 $IC_{50}$ 的JAK2酪氨酸激酶抑制活性的化合物可以包括表5的化合物。

[0495] 表5

结构	BRD4 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)	JAK2 IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
	0.22	0.0074
	0.355	0.0025
	0.173	0.0073

[0496]

	结构	BRD4 IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)
[0497]		0.131	0.003

[0498] 在实施方案中,本公开内容的化合物可以选自一种或更多种来自本文所附的表6的化合物。

[0499] 药物组合物和制剂

[0500] 在实施方案中,本公开内容提供了抑制至少一种布罗莫结构域的活性的药物组合物,所述布罗莫结构域诸如BRDT、BRD2、BRD3或BRD4上的布罗莫结构域。在实施方案中,本公开内容提供了抑制至少一种Janus激酶的活性的药物组合物,所述Janus激酶诸如JAK1、JAK2或JAK3。在实施方案中,本公开内容提供了抑制至少一种布罗莫结构域的活性和至少一种Janus激酶的活性的药物组合物。在特定的实施方案中,本公开内容的药物组合物抑制BRD4的活性和JAK2酪氨酸激酶的活性。

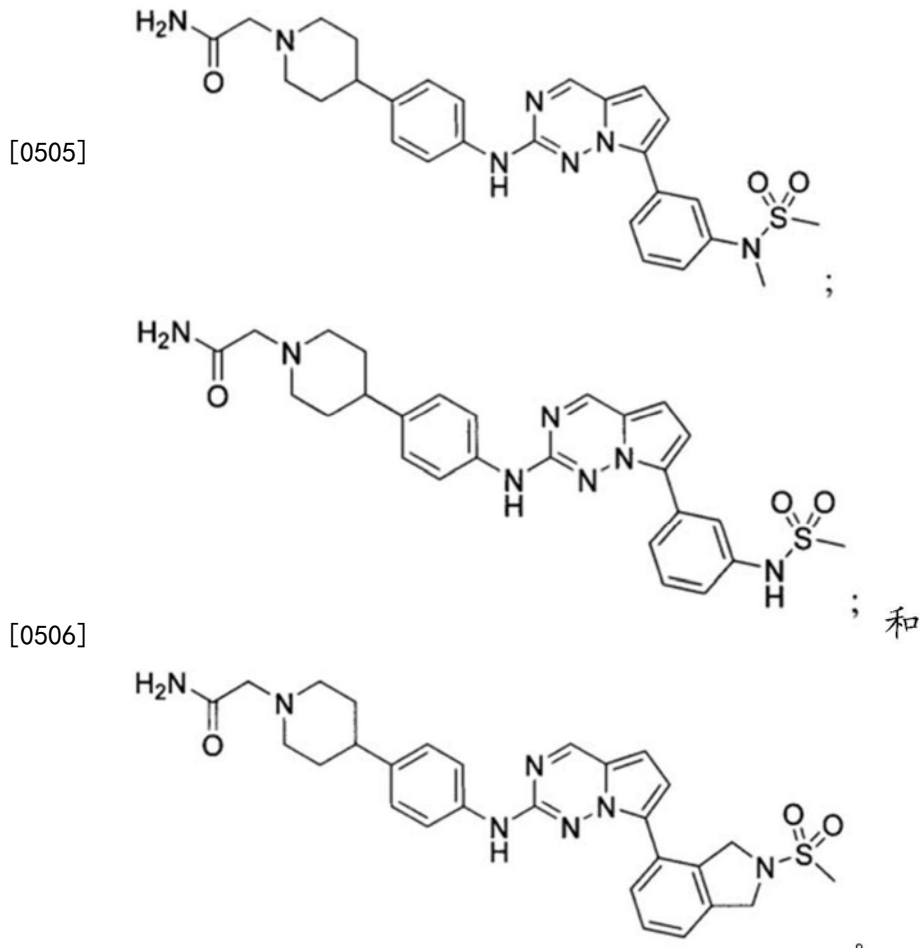
[0501] 在一个实施方案中,药物组合物包含一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物抑制至少一种布罗莫结构域的活性,所述布罗莫结构域诸如BRDT、BRD2、BRD3或BRD4上的布罗莫结构域。在其他实施方案中,一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物抑制至少一种Janus酪氨酸激酶的活性。在另一个实施方案中,一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物是BRD4活性和JAK2酪氨酸激酶活性的双重抑制剂。

[0502] 在本公开内容的一个实施方案中,药物组合物包含治疗有效量的一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0503] 在特定的实施方案中,如本文描述的药物组合物包含一种或更多种选自表1的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个特定的实施方案中,如本文描述的药物组合物包含一种或更多种选自表2的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在又一个特定的实施方案中,如本文描述的药物组合物包含一种或更多种选自表3的化合物,或其

药学上可接受的盐或溶剂化物。在仍另一个特定的实施方案中,如本文描述的药物组合物包含一种或更多种选自表4的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在仍另一个特定的实施方案中,如本文描述的药物组合物包含一种或更多种选自表5的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在另一个特定的实施方案中,如本文描述的药物组合物包含一种或更多种选自表6的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0504] 在一个实施方案中,本文描述的药物组合物不包含:



[0507] 在一个实施方案中,如本文描述的药物组合物包含一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物,还包含一种或更多种另外的治疗活性剂。在一个实施方案中,一种或更多种另外的治疗活性剂选自可用于治疗癌症的治疗剂。

[0508] 在本公开内容的另外的实施方案中,提供了药物组合物,其包含一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及药学上可接受的赋形剂或佐剂。将药学上可接受的赋形剂和佐剂添加到组合物或制剂中用于多种目的。在另一个实施方案中,包含一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物的药物组合物还包含药学上可接受的载体。在一个实施方案中,药学上可接受的载体包括药学上可接受的赋形剂、粘合剂和/或稀释剂。在一个实施方案中,合适的药学上可接受的赋形剂包括但不限于水、盐溶液、醇、聚乙二醇、明胶、乳糖、淀粉酶、硬脂酸镁、滑石、硅酸、粘稠的石蜡、羟甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。

[0509] 在某些实施方案中,本公开内容的药物组合物可以另外地包含以其现有技术确定的使用水平的常规存在于药物组合物中的其他附加组分。因此,例如,药物组合物可以包含另外的、相容的药学上活性的材料,诸如例如止痒剂、收敛剂、局部麻醉剂或抗炎剂,或者可以包含在物理地配制本发明的组合物的多种剂型中有用的另外的材料,诸如染料、调味剂、防腐剂、抗氧化剂、遮光剂、增稠剂和稳定剂。然而,当添加时,这样的材料不应当过度地干扰本发明的组合物的组分的生物活性。制剂可以被灭菌并且如果期望的话,可以与助剂混合,所述助剂例如润滑剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、用于影响渗透压的盐、缓冲剂、着色剂、调味物质和/或芳香物质以及类似助剂,其不与制剂的寡核苷酸有害地相互作用。

[0510] 为了本公开内容的目的,本公开内容的化合物可以被配制在包含药学上可接受的载体、佐剂和媒介物的制剂中用于通过多种方式施用,包括口服、肠胃外、通过吸入喷雾、局部或直肠。如本文使用的术语肠胃外包括用多种输注技术的皮下注射、静脉内注射、肌肉内注射和动脉内注射。如本文使用的动脉内注射和静脉内注射包括通过导管施用。

[0511] 本文公开的化合物可以根据适用于期望的施用途径的常规程序来配制。因此,本文公开的化合物可以采取在油性载体或水性载体中的诸如悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以包含配制剂(formulatory agent),诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。本文公开的化合物也可以被配制为用于植入或注射的制品(preparation)。因此,例如,化合物可以用合适的聚合材料或疏水材料(例如,作为可接受的油中的乳液)或离子交换树脂来配制,或被配制为微溶的衍生物(例如,作为微溶的盐)。可选择地,活性成分可以呈粉末形式,用于在使用之前用合适的媒介物诸如无菌无热原水构成。用于这些施用方法中的每一种的合适的制剂可以在例如Remington:The Science and Practice of Pharmacy,A.Gennaro,编著,第20版,Lippincott,Williams & Wilkins,Philadelphia,PA.中找到。

[0512] 在某些实施方案中,本公开内容的药物组合物使用已知的技术来制备,所述已知的技术包括但不限于混合、溶解、制粒、糖衣丸制备、磨细、乳化、包封、包埋或压片工艺。

[0513] 在一个实施方案中,本公开内容提供了药物组合物,其包含与药学上可接受的载体组合的如本文公开的式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物,或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一个实施方案中,合适的药学上可接受的载体包括但不限于惰性固体填充剂或稀释剂以及无菌水溶液或无菌有机溶液。药学上可接受的载体是本领域技术人员熟知的,并且包括但不限于从约0.01M至约0.1M,并且优选地0.05M磷酸盐缓冲液或0.8%盐水。这样的药学上可接受的载体可以是水性的或非水性的溶液、悬浮液和乳液。适合用于本申请的非水性溶剂的实例包括但不限于丙二醇、聚乙二醇、植物油诸如橄榄油、以及可注射的有机酯诸如油酸乙酯。

[0514] 适合用于本申请的水性载体包括但不限于水、乙醇、醇/水溶液、甘油、乳液或悬浮液,包括盐水和缓冲介质。口服载体可以是酞剂、糖浆、胶囊、片剂以及类似载体。

[0515] 适合用于本申请的液体载体可以用于制备溶液、悬浮液、乳液、糖浆、酞剂和加压化合物。活性成分可以溶解或悬浮在药学上可接受的液体载体中,诸如水、有机溶剂、两者的混合物或药学上可接受的油或脂肪。液体载体可以包含其他合适的药物添加剂,诸如增溶剂、乳化剂、缓冲剂、防腐剂、甜味剂、调味剂、悬浮剂、增稠剂、着色剂、粘度调节剂、稳定剂或渗透压调节剂。

[0516] 适合用于本申请的液体载体包括但不限于水(部分地含有如上文的添加剂,例如

纤维素衍生物,优选地羧甲基纤维素钠溶液)、醇(包括一元醇和多元醇,例如二醇)及其衍生物,以及油(例如分馏的椰子油和花生油)。对于肠胃外施用,载体还可以包括油性酯,诸如油酸乙酯和肉豆蔻酸异丙酯。无菌液体载体可用于无菌液体形式,包括用于肠胃外施用的化合物。本文公开的用于加压化合物的液体载体可以是卤代烃或其他药学上可接受的推进剂。

[0517] 适合用于本申请的固体载体包括但不限于惰性物质,诸如乳糖、淀粉、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、甘露醇等。固体载体还可以包括一种或更多种充当调味剂、润滑剂、增溶剂、悬浮剂、填充剂、助流剂、压缩助剂、粘合剂或片剂崩解剂的物质;它还可以是包封材料。在粉末中,载体可以是与细分的活性化合物混合的细分的固体。在片剂中,活性化合物与具有必需的压缩性质的载体以合适的比例混合并且被压实为期望的形状和尺寸。粉末和片剂优选地包含多达99%的活性化合物。合适的固体载体包括例如磷酸钙、硬脂酸镁、滑石、糖、乳糖、糊精、淀粉、明胶、纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、低熔点蜡和离子交换树脂。片剂可以通过任选地与一种或更多种辅助成分一起压制或模制来制备。压制的片剂可以通过在合适的机器中压制呈自由流动形式的活性成分来制备,所述活性成分诸如粉末或颗粒,其任选地与粘合剂(例如,聚维酮、明胶、羟丙基甲基纤维素)、润滑剂、惰性稀释剂、防腐剂、崩解剂(例如羟乙酸淀粉钠、交联的聚维酮、交联的羧甲基纤维素钠)、表面活性剂或分散剂混合。模制的片剂可以通过在合适的机器中模制用惰性液体稀释剂润湿的粉末状化合物的混合物来制备。片剂可以任选地被包覆或刻痕(scored),并且可以被配制以便提供其中的活性成分的缓慢释放或控制释放,使用例如不同比例的羟丙基甲基纤维素以提供期望的释放概况。片剂可以任选地设置有肠溶包衣,以提供在除了胃以外的肠的部分中的释放。

[0518] 适合用于本申请的肠胃外载体包括但不限于氯化钠溶液、林格氏右旋糖(Ringer's dextrose)、右旋糖和氯化钠、乳酸林格氏液(lactated Ringer's)和固定油。静脉内载体包括流体和营养补充物、电解质补充物,诸如基于林格氏右旋糖的那些等。还可以存在防腐剂和/或其他添加剂,诸如例如,抗微生物剂、抗氧化剂、螯合剂、惰性气体等。

[0519] 适合用于本申请的载体可以根据需要使用本领域已知的常规技术与崩解剂、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂等混合。载体还可以使用不与化合物有害地反应的方法来灭菌,如在本领域通常已知的。

[0520] 稀释剂可以被添加到本发明的制剂中。稀释剂增加了固体药物组合物和/或组合的体积,并且可以使包含该组合物和/或组合的药物剂型更易于患者和护理人员处理。用于固体组合物和/或组合的稀释剂包括例如微晶纤维素(例如AVICEL)、微细纤维素、乳糖、淀粉、预胶化淀粉、碳酸钙、硫酸钙、糖、葡萄糖结合剂、糊精、右旋糖、磷酸氢钙二水合物(dibasic calcium phosphate dihydrate)、磷酸三钙(tribasic calcium phosphate)、高岭土、碳酸镁、氧化镁、麦芽糖糊精、甘露醇、聚甲基丙烯酸酯(例如EUDRAGIT(r))、氯化钾、粉状纤维素、氯化钠、山梨醇和滑石。

[0521] 另外的实施方案涉及药物制剂,其中制剂选自固体、粉末、液体和凝胶组成的组。在某些实施方案中,本发明的药物组合物是固体(例如,粉末、片剂、胶囊、颗粒和/或聚集物)。在某些这样的实施方案中,包含一种或更多种本领域已知的成分的固体药物组合物包括但不限于淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

[0522] 压实成剂型诸如片剂的固体药物组合物可以包括赋形剂,赋形剂的功能包括在压制后帮助将活性成分和其他赋形剂结合在一起。用于固体药物组合物和/或组合的粘合剂包括阿拉伯胶、海藻酸、卡波姆(carbomer)(例如卡波姆(carbopol))、羧甲基纤维素钠、糊精、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、黄蓍胶、氢化植物油、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素(例如KLUCEL)、羟丙基甲基纤维素(例如METHOCEL)、液态葡萄糖、硅酸镁铝、麦芽糖糊精、甲基纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚维酮(例如KOLLIDON、PLASDONE)、预胶化淀粉、海藻酸钠和淀粉。

[0523] 通过向组合物和/或组合中添加崩解剂,可以提高压实的固体药物组合物在患者的胃中的溶解速率。崩解剂包括海藻酸、羧甲基纤维素钙、羧甲基纤维素钠(例如,AC-DI-SOL和PRIMELLOSE)、胶体二氧化硅、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮(例如KOLLIDON和POLYPLASDONE)、瓜尔胶、硅酸镁铝、甲基纤维素、微晶纤维素、波拉克林钾(polacrillin potassium)、粉状纤维素、预胶化淀粉、海藻酸钠、羟乙酸淀粉钠(例如EXPLOTAB)、马铃薯淀粉和淀粉。

[0524] 可以添加助流剂以改进非压实的固体组合物和/或组合的流动性,并且改进剂量的准确性。可以起助流剂作用的赋形剂包括胶体二氧化硅、三硅酸镁、粉状纤维素、淀粉、滑石和磷酸三钙。

[0525] 当剂型诸如片剂通过压实粉状组合物来制备时,组合物经受来自冲击机和染料的压力。一些赋形剂和活性成分具有粘附至冲击机和染料的表面的趋势,这可以导致产品具有凹陷和其他表面不规则性。可以将润滑剂添加到组合物和/或组合中,以降低粘附并易于产品从染料中释放。润滑剂包括硬脂酸镁、硬脂酸钙、单硬脂酸甘油酯、棕榈酸硬脂酸甘油酯、氢化蓖麻油、氢化植物油、矿物油、聚乙二醇、苯甲酸钠、月桂基硫酸钠、硬脂酰富马酸钠、硬脂酸、滑石和硬脂酸锌。

[0526] 调味剂和增味剂使剂型对患者更可口。可以包含在本发明的组合物和/或组合中的用于药物产品的常见调味剂和增味剂包括麦芽酚、香草醛、乙基香草醛、薄荷醇、柠檬酸、富马酸、乙基麦芽酚和酒石酸。

[0527] 固体和液体组合物也可以使用任何药学上可接受的着色剂来染色,以改进它们的外观和/或便于患者识别产品和单位剂量水平。

[0528] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物是液体(例如悬浮液、酏剂和/或溶液)。在某些这样的实施方案中,液体药物组合物使用本领域已知的成分来制备,所述本领域已知的成分包括但不限于水、二醇、油、醇、调味剂、防腐剂和着色剂。

[0529] 液体药物组合物可以使用式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及任何其他固体赋形剂来制备,其中将组分溶解或悬浮在液体载体诸如水、植物油、醇、聚乙二醇、丙二醇或甘油中。

[0530] 例如,用于肠胃外施用的制剂可以含有作为常用的赋形剂的无菌水或盐水、聚亚烷基二醇诸如聚乙二醇、植物来源的油、氢化萘等。特别地,生物相容的、可生物降解的丙交酯聚合物、丙交酯/乙交酯共聚物或聚氧乙烯-聚氧丙烯共聚物可以是控制活性化合物的释放的有用的赋形剂。其他潜在有用的肠胃外递送系统包括乙烯-乙酸乙烯酯共聚物颗粒、渗透泵、可植入输注系统和脂质体。用于吸入施用的制剂包含作为赋形剂的例如乳糖,或者可以是包含例如聚氧乙烯-9-月桂基醚、甘氨酸胆酸盐和脱氧胆酸盐的水溶液,或是用于以滴鼻剂形式施用的油性溶液,或者作为用于鼻内施加的凝胶。用于肠胃外施用的制剂还可以包

括用于含服施用的甘氨酸胆酸盐、用于直肠施用的甲氧基水杨酸盐或用于阴道施用的柠檬酸。

[0531] 液体药物组合物可以含有乳化剂,以将活性成分或不溶于液体载体的其他赋形剂均匀地分散在整个组合物和/或组合中。可以用于本发明的液体组合物和/或组合的乳化剂包括例如明胶、蛋黄、酪蛋白、胆固醇、阿拉伯胶、黄蓍胶、角叉菜、果胶、甲基纤维素、卡波姆、鲸蜡硬脂醇(cetostearyl alcohol)和鲸蜡醇。

[0532] 液体药物组合物还可以含有粘度增强剂,以改进产品的口感和/或包覆胃肠道的内衬。这样的剂包括阿拉伯胶、海藻酸膨润土、卡波姆、羧甲基纤维素钙或羧甲基纤维素钠、鲸蜡硬脂醇、甲基纤维素、乙基纤维素、明胶、瓜尔胶、羟乙基纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、麦芽糖糊精、聚乙烯醇、聚维酮、碳酸亚丙酯、海藻酸丙二醇酯、海藻酸钠、羟乙酸淀粉钠、淀粉、黄蓍胶和黄原胶。

[0533] 可以添加甜味剂,诸如阿斯巴甜、乳糖、山梨醇、糖精、糖精钠、蔗糖、阿斯巴甜、果糖、甘露醇和转化糖以改进味道。

[0534] 防腐剂和螯合剂,诸如醇、苯甲酸钠、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基茴香醚和乙二胺四乙酸,可以以安全摄入的水平添加,以改进储存稳定性。

[0535] 液体组合物还可以含有缓冲剂,诸如葡糖酸、乳酸、柠檬酸或乙酸、葡糖酸钠、乳酸钠、柠檬酸钠或乙酸钠。赋形剂的选择和使用的量可以由制剂科学家基于经验和对该领域的标准程序和参考工作的考虑来容易地确定。

[0536] 在一个实施方案中,药物组合物被制备成用于通过注射(例如静脉内、皮下、肌肉内等)施用。在某些这样的实施方案中,药物组合物包含载体并且被配制在水溶液中,诸如水或生理学上兼容的缓冲液诸如汉克氏溶液、林格氏溶液或生理盐水缓冲液。在某些实施方案中,包含其他成分(例如,有助于溶解或用作防腐剂的成分)。在某些实施方案中,可注射悬浮液使用适当的液体载体、悬浮剂等来制备。某些用于注射的药物组合物以单位剂型存在,例如存在于安瓿中或多剂量容器中。用于注射的某些药物组合物是在油性媒介物或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液,并且可以包含配制剂,诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂。适合在用于注射的药物组合物中使用的某些溶剂包括但不限于亲脂性溶剂和脂肪油诸如芝麻油,合成脂肪酸酯诸如油酸乙酯或甘油三酯,以及脂质体。水性注射悬浮液可以包含增加悬浮液的粘度的物质,诸如羧甲基纤维素钠、山梨醇、或右旋糖酐。任选地,这样的悬浮液还可以包含合适的稳定剂或增加药物剂的溶解度以允许制备高度浓缩的溶液的剂。

[0537] 无菌可注射制品还可以是在无毒性肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液,诸如在1,3-丁二醇中的溶液或被制备为冻干粉末。在可以被采用的可接受的媒介物和溶剂中是水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。此外,无菌的固定油可以被常规地用作溶剂或悬浮介质。为了此目的,可以采用任何柔和的固定油,包括合成的甘油单酯或甘油二酯。此外,脂肪酸诸如油酸可以类似地用于可注射剂的制备中。用于静脉内施用的制剂可以包含无菌等渗水性缓冲液中的溶液。在必要时,制剂还可以包括增溶剂和局部麻醉剂,以缓解注射部位的疼痛。通常,成分被单独地供应或以单位剂型混合在一起供应,例如作为在指示活性剂的量的气密密封的容器诸如安瓿或小药囊中的干燥的冻干粉末或无水浓缩物。在组合物将要通过输注施用的情况下,它可以用含有无菌的药物级水、盐水或右旋糖/水的输注瓶分配在制剂中。在化合物通过注射施用的情况下,可以提供无菌注射用水

或盐水的安瓿,使得可以在施用之前混合各成分。

[0538] 合适的制剂还包括水性的和非水性的无菌注射溶液,所述无菌注射溶液可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂、杀菌抗生素以及溶质,所述溶质致使制剂与意图的接受者的血液等渗;以及水性的和非水性的无菌悬浮液,所述无菌悬浮液可以包含悬浮剂和增稠剂。

[0539] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物被配制为储库制品。某些这样的储库制品典型地比非储库制品作用更长。在某些实施方案中,这样的制品通过植入(例如皮下或肌肉内)或通过肌肉内注射来施用。在某些实施方案中,储库制品使用合适的聚合材料或疏水材料(例如,可接受的油中的乳液)或离子交换树脂来制备,或者将其制备为微溶的衍生物,例如制备为微溶的盐。

[0540] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含递送系统。递送系统的实例包括,但不限于,脂质体和乳液。某些递送系统可用于制备某些药物组合物,包括包含疏水性化合物的那些药物组合物。在某些实施方案中,使用某些有机溶剂,诸如二甲基亚砜。

[0541] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含共溶剂系统(co-solvent system)。某些这样的共溶剂系统包括例如苯甲醇、非极性表面活性剂、水混溶的有机聚合物和水相。在某些实施方案中,这样的共溶剂系统用于疏水性化合物。这样的共溶剂系统的非限制性实例是VPD共溶剂系统,所述VPD共溶剂系统是包含3%w/v苯甲醇、8%w/v的非极性表面活性剂聚山梨酯80和65%w/v聚乙二醇300的绝对乙醇的溶液。这样的共溶剂系统的比例可以很大地变化,而不会显著地改变它们的溶解度和毒性特征。此外,共溶剂组分的特性可以变化:例如,可以使用其他表面活性剂代替聚山梨酯80;聚乙二醇的分数大小(fraction size)可以变化;其他生物相容性聚合物可以替代聚乙二醇,例如聚乙烯吡咯烷酮;并且其他糖或多糖可以替代右旋糖。

[0542] 在某些实施方案中,本发明的药物组合物包含持续释放系统。这样的持续释放系统的非限制性实例是固体疏水聚合物的半透性基质。在某些实施方案中,持续释放系统可以取决于其化学性质在数小时、数天、数周或数月的时间段内释放药剂。

[0543] 本公开内容的适当的药物组合物可以根据该组合物向受试者的任何临床上可接受的施用途径来确定。其中施用组合物的方式部分地取决于原因和/或位置。本领域技术人员将认识到某些施用途径的优点。方法包括施用有效量的剂或化合物(或包含剂或化合物的组合物)以实现期望的生物响应,例如,有效量的剂或化合物以全部或部分地减轻、改善或预防待治疗的状况的症状,例如肿瘤学紊乱和神经病学紊乱。在各个方面中,施用的途径是全身性的,例如口服或通过注射。剂或化合物或其药学上可接受的盐或衍生物被口服、经鼻、透皮、肺、吸入、含服、舌下、腹膜内(intraperitoneally)、皮下、肌肉内、静脉内、直肠、胸膜内(intrapleurally)、鞘内、门静脉内和胃肠外施用。可选择地或另外地,施用的途径是局部的,例如局部的、肿瘤内的和肿瘤周围的。在一些实施方案中,化合物被口服施用。

[0544] 在某些实施方案中,本公开内容的药物组合物被制备成用于口服施用。在某些这样的实施方案中,药物组合物通过将一种或更多种剂和药学上可接受的载体组合来配制。某些这样的载体使得能够将药物组合物配制为片剂、丸剂、糖衣丸、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆液、悬浮液等,用于由受试者口服摄入。合适的赋形剂包括但不限于填充剂,诸如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露醇或山梨醇;纤维素制品,诸如例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷

酮(PVP)。在某些实施方案中,任选地研磨这样的混合物,并且任选地添加助剂。在某些实施方案中,形成药物组合物以获得片剂或糖衣丸芯。在某些实施方案中,可以添加崩解剂(例如,交联的聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐诸如海藻酸钠)。

[0545] 在某些实施方案中,糖衣丸芯设置有包衣。在某些这样的实施方案中,可以使用浓缩的糖溶液,其可以任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛,漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。染料或颜料可以被添加到片剂或糖衣丸包衣中。

[0546] 在某些实施方案中,用于口服施用的药物组合物是由明胶制成的推入配合胶囊(push-fit capsule)。某些这样的推入配合胶囊包含与一种或更多种填充剂诸如乳糖,粘合剂诸如淀粉和/或润滑剂诸如滑石或硬脂酸镁和任选地稳定剂混合的本发明的一种或更多种药剂。在某些实施方案中,用于口服施用的药物组合物是由明胶和增塑剂诸如甘油或山梨醇制成的软的密封胶囊。在某些软胶囊中,本发明的一种或更多种药剂被溶解或悬浮在合适的液体中,所述合适的液体诸如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可以添加稳定剂。

[0547] 在某些实施方案中,药物组合物被制备成用于含服施用。某些这样的药物组合物是以常规方式配制的片剂或锭剂。

[0548] 在某些实施方案中,药物组合物被制备成用于经粘膜施用。在某些这样的实施方案中,适于待被渗透的屏障的渗透剂用于制剂中。这样的渗透剂通常是本领域已知的。

[0549] 在某些实施方案中,药物组合物被制备成用于通过吸入施用。用于吸入的某些这样的药物组合物在加压包装或喷雾器中以气雾剂喷雾的形式制备。某些这样的药物组合物包含推进剂,例如二氯二氟甲烷(dichlorodifluoromethane)、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他合适的气体。在使用加压的气雾剂的某些实施方案中,剂量单位可以用递送计量的量的阀来确定。在某些实施方案中,可以配制用于在吸入器或吹入器中使用的胶囊和药筒。某些这样的制剂包含本发明的药剂和合适的粉末基质诸如乳糖或淀粉的粉末混合物。

[0550] 在其他实施方案中,本公开内容的化合物通过静脉内途径施用。在另外的实施方案中,肠胃外施用可以以团注(bolus)或通过输注来提供。

[0551] 在某些实施方案中,药物组合物被制备成用于直肠施用,诸如栓剂或保留灌肠剂。某些这样的药物组合物包含已知成分,诸如可可脂和/或其他甘油酯。

[0552] 在某些实施方案中,药物组合物被制备成用于局部施用。某些这样的药物组合物包含柔和的保湿基质,诸如软膏或霜剂。示例性的合适的软膏基质包括但不限于凡士林、凡士林加挥发性有机硅、以及羊毛脂和油包水乳液。示例性的合适的霜剂基质包括但不限于冷霜剂和亲水性软膏。

[0553] 在某些实施方案中,治疗有效量足以预防、减轻或改善疾病的症状或延长所治疗的受试者的存活。治疗有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内。

[0554] 在某些实施方案中,一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物被配制为前药。在某些实施方案中,在体内施用后,前药被化学上转化为生物上、药学上或治疗上更有活性的形式。在某些实施方案中,前药是有用的,因为它们比相应的活性形式更容易施用。例如,在某些情况下,前药可以

比相应的活性形式更具生物可利用性(例如,通过口服施用)。在某些情况下,与相应的活性形式相比,前药可以具有改进的溶解度。在某些实施方案中,前药比相应的活性形式是更少水溶性的。在某些情况下,这样的前药具有优异的跨细胞膜传递性,其中水溶性对流动性是有害的。在某些实施方案中,前药是酯。在某些这样的实施方案中,酯在施用后被代谢水解成羧酸。在某些情况下,含羧酸的化合物是相应的活性形式。在某些实施方案中,前药包含结合至酸基团的短肽(聚氨基酸)。在某些这样的实施方案中,肽在施用后被裂解以形成相应的活性形式。

[0555] 在某些实施方案中,前药通过修饰药物活性化合物使得该活性化合物在体内施用后将被再生来产生。前药可以被设计成改变药物的代谢稳定性或转运特性,掩盖副作用或毒性,改进药物的风味或改变药物的其他特性或性质。借助于药代动力学过程和体内药物代谢的知识,本领域技术人员一旦已知药物活性化合物,就可以设计该化合物的前药(参见,例如Nogrody (1985) *Medicinal Chemistry A Biochemical Approach*, Oxford University Press, New York, 第388-392页)。

[0556] 在各个方面中,式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')和/或(X)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,或表1、表2、表3、表4、表5和/或表6中公开的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的量可以以约0.001mg/kg至约100mg/kg体重(例如,约0.01mg/kg至约10mg/kg或约0.1mg/kg至约5mg/kg)来施用。

[0557] 所公开的化合物在药学上可接受的混合物中的浓度将取决于若干因素而变化,所述因素包括待施用的化合物的剂量、所使用的化合物的药代动力学特性和施用的途径。剂可以以单剂量或以重复剂量施用。利用本发明的化合物的剂量方案根据多种因素来选择,所述因素包括患者的类型、种类、年龄、体重、性别和医疗状况;待治疗的状况的严重程度;施用的途径;患者的肾功能和肝功能;和所使用的特定化合物或其盐。取决于许多因素,可以每天或更频繁地施用治疗,所述因素包括患者的总体健康状况,以及所选化合物的制剂和施用的途径。普通技术医师或兽医可以容易地确定和开出预防、对抗或阻止状况的进展所需的药物的有效量。

[0558] 本公开内容的化合物或药物组合物可以以单个单位剂量形式或多个单位剂量形式被制造和/或施用。

[0559] 方法

[0560] 本公开内容涉及本文公开的一种或更多种化合物或其药学上可接受的盐的用途,其可以抑制至少一种布罗莫结构域的活性,所述布罗莫结构域例如BRDT、BRD2、BRD3或BRD4上的布罗莫结构域。本公开内容还涉及本文公开的一种或更多种化合物或其药学上可接受的盐的用途,其可以抑制至少一种Janus激酶(例如JAK1、JAK2或JAK3)的酪氨酸激酶活性。此外,本公开内容涉及本文公开的一种或更多种化合物或其药学上可接受的盐的用途,其可以抑制至少一种布罗莫结构域(例如,诸如BRDT、BRD2、BRD3或BRD4上的布罗莫结构域)的活性和至少一种Janus激酶(例如JAK1、JAK2或JAK3)的酪氨酸激酶活性。

[0561] 更具体地,本公开内容涉及一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的用途,其可以抑制BRD4活性、JAK2酪氨酸激酶活性或其组合。在一个实施方案中,一种或更多种式(I')、(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(X')或(X)的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物,其可以抑

制BRD4活性和JAK2酪氨酸激酶活性两者。

[0562] 在一个实施方案中,本文描述的化合物可以用于治疗选自以下组成的组中的一种或更多种的癌症:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、结肠直肠癌、宫颈癌、胃肠道癌、泌尿生殖系统癌、头颈癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、肾癌、皮肤癌和睾丸癌。

[0563] 在另一个实施方案中,癌症可以选自以下组成的组中的一种或更多种:急性成淋巴细胞白血病、急性骨髓性白血病、肾上腺皮质癌、AIDS相关癌症、卡波西肉瘤、淋巴瘤、肛门癌、阑尾癌、星形细胞瘤、儿童非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤、基底细胞癌、皮肤癌(非黑素瘤)、儿童胆管癌、肝外膀胱癌、骨癌、尤文氏肉瘤家族肿瘤(Ewing's Sarcoma Family of Tumors)、骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤、脑干胶质瘤、脑肿瘤、胚胎瘤、生殖细胞肿瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、支气管肿瘤、伯基特淋巴瘤(非霍奇金淋巴瘤)、类癌瘤、未知原发性胃肠道癌、心脏(心脏)肿瘤、淋巴瘤、原发性宫颈癌、儿童癌症、脊索瘤、慢性成淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、慢性骨髓增生性瘤、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤T细胞淋巴瘤、原位导管癌、子宫内膜癌、室管膜瘤、食管癌、鼻腔神经胶质瘤(Esthesioneuroblastoma)、尤文肉瘤、颅外生殖细胞肿瘤、性腺外生殖细胞肿瘤、肝外胆管癌、眼癌、眼内黑素瘤、视网膜母细胞瘤、骨纤维组织细胞瘤、恶性肿瘤和骨肉瘤、胆囊癌、胃(胃)癌、胃肠道类癌肿瘤(gastrointestinal Carcinoid Tumor)、胃肠道间质瘤、性腺外癌、卵巢癌、睾丸癌、妊娠性滋养细胞疾病、胶质瘤、脑干癌、毛细胞白血病、头颈癌、心脏癌、肝细胞(肝)癌、组织细胞增多症、朗格汉斯细胞癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤、胰腺神经内分泌肿瘤、卡波西肉瘤、肾癌、肾细胞癌、肾母细胞瘤和其他儿童肾脏肿瘤、朗格汉斯细胞组织细胞增多症、喉癌、白血病、慢性淋巴细胞癌、慢性骨髓性癌、毛细胞癌、唇和口腔癌、肝癌(原发性)、原位小叶癌(LCIS)、肺癌、非小细胞癌、小细胞癌、淋巴瘤、皮肤T细胞(蕈样肉芽肿和塞扎里综合征)、霍奇金癌、非霍奇金癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、男性乳腺癌、骨和骨肉瘤的恶性纤维组织细胞瘤、黑素瘤、眼内(眼)癌、默克尔细胞癌、间皮瘤、具有隐匿原发性的恶性转移性鳞状颈癌、涉及NUT基因的中线道癌、口腔癌、多发性内分泌瘤综合征、多发性骨髓瘤/浆细胞瘤、蕈样肉芽肿、骨髓增生异常综合征、骨髓增生异常/骨髓增生性肿瘤、髓细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性多发性骨髓瘤、慢性骨髓增生性瘤、鼻腔和副鼻窦癌、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、口腔癌、唇和口咽癌、骨肉瘤和骨恶性纤维组织细胞瘤、上皮癌、低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、胰腺神经内分泌肿瘤(胰岛细胞瘤)、乳头瘤病、副神经节瘤、甲状旁腺癌、阴茎癌、咽癌、嗜铬细胞瘤、垂体肿瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发性中枢神经系统淋巴瘤、直肠癌、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、尤文癌、卡波西癌、骨肉瘤(骨癌)、软组织癌、子宫癌、塞扎里综合征、皮肤癌、儿童黑素瘤、默克尔细胞癌、非黑素瘤、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、皮肤癌(非黑素瘤)、具有隐匿原发性的儿童鳞状颈癌、转移性癌、胃(胃)癌、T细胞淋巴瘤、皮肤癌、睾丸癌、喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、肾盂和输尿管移行细胞癌、儿童未知原发性癌、儿童异常癌症、尿道癌、子宫癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、肾母细胞瘤和女性癌症。

[0564] 在特定的实施方案中,癌症是白血病。

[0565] 现在已经总体上描述了本发明,通过参考以下实施例将更容易地理解本发明,实施例通过例证的方式来提供并且不意图限制本发明。

[0566] 所有出版物、专利和专利申请,包括其中的任何附图和附录出于所有目的通过引用以其整体被并入,其程度如同每个单独的出版物、专利或专利申请、附图或附录出于所有目的被具体地和单独地指出通过引用以其整体并入一样。

## 实施例

[0567] 实施例1:布罗莫结构域结合和IC<sub>50</sub>计算

[0568] AlphaLisa测定用于观察布罗莫结构域结合并且测量本文公开的化合物的IC<sub>50</sub>。AlphaLisa测定是基于珠的测定,其用于检测布罗莫结构域和聚乙酰化组蛋白肽之间的相互作用。通过该蛋白质-蛋白质相互作用使结合至靶和配体的供体珠和受体珠接近。供体珠的激发引发单线态氧的释放,其在受体珠中引发一连串的能量转移反应,导致在615nm处的光发射的尖锐峰。

[0569] 所需的设备

[0570] 1.来自Perkin elmer(目录#6007299)的384孔Optiplat

[0571] 2.板离心机

[0572] 3.板振荡器

[0573] 4.来自Coming(目录#3363)的96孔v-形底板

[0574] 5.单通道和多通道移液器

[0575] 6.微板读取器(Pherastar)

[0576] 储备液和最终测定浓度(FAC)

[0577] 1.所有参照和测试化合物以DMSO中的10mM的浓度进行。

[0578] 将化合物连续地稀释在DMSO中,并且获得从10μM到10.3倍(10point 3 fold)连续稀释液的FAC。DMSO的FAC为1%。

[0579] 2.酶储备液和FAC

酶	以μM计的储备液浓度	以nM计的FAC
BRD4-BD1	123.6	5
BRD4-BD2	91.1	20
BRD2-BD1	34.0	15
BRD3-BD1	23.8	8
BRDT-BD1	76.2	15

[0580] BRD4-BD1 GST 加标签的: BPS bioscience 目录: 31040

BRD4-BD2 GST 加标签的: BPS bioscience 目录: 31041

BRD2-BD1 GST 加标签的: BPS bioscience 目录: 31021

BRD3-BD1 GST 加标签的: BPS bioscience 目录: 31032

BRDT-BD1 GST 加标签的: BPS bioscience 目录: 31108

[0581] 3.生物素化的底物(乙酰化组蛋白H4,生物素化的底物-目录号AS64989-025, Anaspec)储备液和FAC

酶	以μM计的予储备液浓度	以nM计的FAC
BRD4-BD1	36.65	25
BRD4-BD2	36.65	50
BRD2-BD1	36.65	50
BRD3-BD1	36.65	35
BRDT-BD1	36.65	50

[0582]

## [0583] 4.受体珠和供体珠储备液和FAC

	<u>珠</u>	<u>以mg/ml计的储备液浓度</u>	<u>以μg/ml计的工作储备液</u>
	谷胱甘肽受体	5	25
[0584]	链霉亲和素供体	5	50
	谷胱甘肽受体珠: Perkin Elmer 目录: AL109M		
	链霉亲和素供体珠: Perkin Elmer 目录: 6760002		

## [0585] 5.缓冲液

[0586] 对于酶和底物稀释,使用以下缓冲液(对于50ml)

[0587] HEPES:50mM 2.5ml

[0588] NaCl:25mM 1.25ml

[0589] DTT:10mM 0.05ml

[0590] BSA:0.1%0.05g

[0591] MilliQ水:45.7ml

[0592] 为了稀释受体珠和供体珠,以IX浓度使用AlphaLISA 5X epigenetics Buffer Perkin Elmer(目录:AL008C)。

## [0593] 程序

[0594] 1.将20μl的稀释的化合物添加到384孔optiplate的每个孔中

[0595] 2.轻轻地敲击板

[0596] 3.将10μl的酶添加到optiplate的每个孔中

[0597] 4.用板密封剂覆盖

[0598] 5.在板离心机中短暂地旋转板(640rpm持续30秒)

[0599] 6.在室温将板孵育持续10分钟

[0600] 7.添加10μl的底物

[0601] 8.用板密封剂覆盖

[0602] 9.在板离心机中短暂地旋转板(640rpm持续30秒)

[0603] 10.用板密封剂覆盖,并且在室温孵育持续1小时

[0604] 11.在孵育后,将10μl的反应混合物转移至384孔板的新鲜孔中

[0605] 12.添加10μl的来自工作储备液的受体珠

[0606] 13.用板密封剂覆盖

[0607] 14.在板离心机中短暂地旋转板(640rpm持续30秒)。

[0608] 15.用板密封剂覆盖,并且在室温孵育持续30分钟

[0609] 16.添加10μl的来自工作储备液(处于黑暗中)的供体珠。

[0610] 17.用板密封剂覆盖

[0611] 18.在板离心机中短暂地旋转板(640rpm持续30秒)

[0612] 19.用板密封剂覆盖,并且在室温孵育持续15分钟-30分钟

[0613] 20.读取pherastar中的板(alpha screen协议(alpha screen protocol))

## [0614] 计算

[0615] 抑制百分比在excel分析模板中计算,并且IC<sub>50</sub>值随后使用GraphPad Prism® 5软件使用S型剂量-响应曲线(可变斜率)来确定。

[0616] 实施例2: JAK活性和IC<sub>50</sub>计算

[0617] 用HTRF的激酶测定被用于观察JAK活性并且计算本文公开的化合物的IC<sub>50</sub>。HTRF是一种酶测定,其用于确定磷酸化肽的量。FRET(荧光共振能量转移)基于两个荧光团(供体和受体)之间在非常接近时的能量转移。生物分子之间的分子相互作用可以通过将每个配偶体与荧光标记物偶联并且通过检测能量转移的水平来评估。磷酸化肽的量可以使用Eu<sup>3+</sup>+Cryptate标记的抗磷残基抗体、SA-XL665和生物素化的底物的组合来检测。信号与磷残基的浓度成比例。

[0618] 所需的设备

[0619] 1. 来自Coming(目录#3575)的384孔黑色板

[0620] 2. 板离心机

[0621] 3. 板振荡器

[0622] 4. 来自Corning(目录#3363)的96孔v-形底板

[0623] 5. 单通道和多通道移液器

[0624] 6. 微板读取器(Pherastar)

[0625] 储备液和最终测定浓度(FAC)

[0626] 1. 所有参照和测试化合物以DMSO中的10mM的浓度进行。

[0627] 将化合物连续地稀释在DMSO中,并且获得从10μM到10.3倍连续稀释液的FAC。对于Ruxolitinib,起始FAC为1μM。DMSO的FAC为1%。

[0628] 2. 酶储备液和FAC

	<u>酶</u>	<u>以μM计的储备液浓度</u>	<u>以nM计的FAC</u>
	JAK1	3.12	10
	JAK2	6	0.5
	JAK3	5.34	1
[0629]	JAK-1: Invitrogen 目录: PR8767C		
	JAK-2: Invitrogen 目录: PR7820B		
	JAK-3: Invitrogen 目录: PR7507B		

[0630] 3. 底物(来自Biopeptide的合成肽-生物素化的-N-末端标签-EQEDEPEGDYFEWLE)储备液和FAC

	<u>酶</u>	<u>以mM计的储备液浓度</u>	<u>以nM计的FAC</u>
[0631]	JAK1	1	500
	JAK2	1	250
	JAK3	1	500

[0632] 4. ATP储备液和FAC

	<u>酶</u>	<u>以mM计的储备液浓度</u>	<u>以nM计的FAC</u>
	JAK1	10	25000
[0633]	JAK2	10	500
	JAK3	10	500
	腺苷5'-三磷酸二钠盐合物: Sigma目录: A26209		

[0634] 5. HTRF试剂储备液和FAC

[0635] 链霉亲和素-XL665(Cisbio目录: 610SAXAC): 1mg/mL, 链霉亲和素浓度为16.6μM,

在测定中的浓度:12nM(基于链霉亲和素浓度)

[0636] 钨-W1024-PT-66抗磷酸氨基酸Ab(Perkin Elmer目录:AD0068):在测定中的浓度:0.1nM[100µg/ml储备液(3.125µM)]。

[0637] HTRF混合物:

[0638] HTRF缓冲液:25mL

[0639] SA-XL665:18µL

[0640] Eu-PT66Ab:1µl

[0641] 6.缓冲液

[0642] 基础缓冲液(对于50ml)

[0643] HEPES 60mM 3ml

[0644] NaCl 50mM 2.5ml

[0645] MgCl<sub>2</sub> 20mM 1mL

[0646] MnCl<sub>2</sub> 5mM 250µL

[0647] DTT 1M 100µL

[0648] BSA(5%) 500µL

[0649] 原钒酸钠0.1M 50µL

[0650] Milli Q水pH7.4 42.6ml

[0651] HTRF缓冲液:

[0652] 50mM Tris-HCl,pH-7.5

[0653] 100mM NaCl

[0654] 0.1%BSA

[0655] 0.05%吐温20

[0656] 0.5mM EDTA

[0657] 程序

[0658] 向384孔黑板中:

[0659] 1.将17µL的缓冲液添加到384孔黑板的每个孔中

[0660] 2.将8µL的稀释的化合物添加到384孔板的每个孔中

[0661] 3.将5µl的酶添加到板的每个孔中

[0662] 4.将10µl的底物和ATP混合物添加到所有孔中

[0663] 5.用板密封剂覆盖

[0664] 6.在板离心机中短暂地旋转板(640rpm持续30秒)。

[0665] 7.在振荡器上在室温孵育持续1小时

[0666] 8.在孵育后,将5µl的反应混合物转移至384孔板的新鲜孔中。将37.5µL的HTRF混合物添加到这些孔中。

[0667] 9.在振荡器上在室温将板孵育持续45分钟

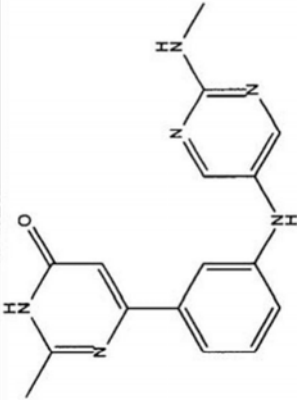
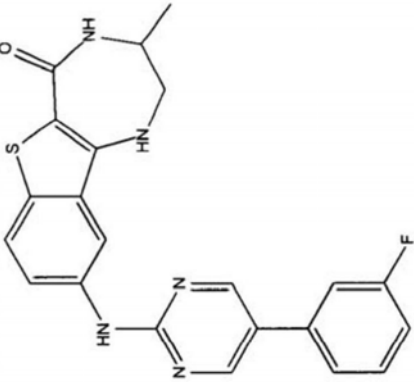
[0668] 10.以HTRF模式(ext 337nm,em 665&620nm),获取Pherastar中的读数

[0669] 计算

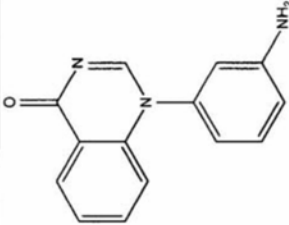
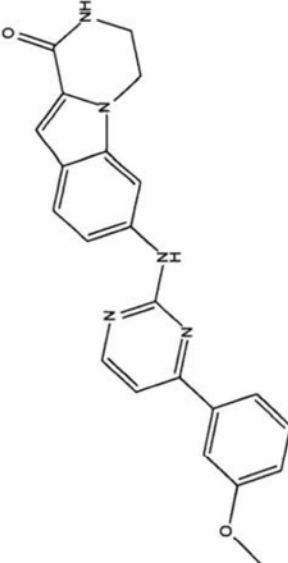
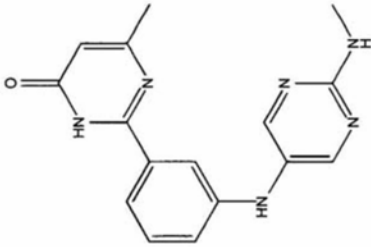
[0670] 抑制百分比在excel分析模板中计算,并且IC<sub>50</sub>值随后使用GraphPad **Prism®** 5软件使用S型剂量-响应曲线(可变斜率)来确定。

[0671]

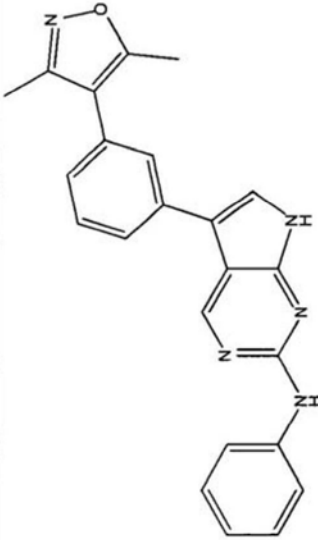
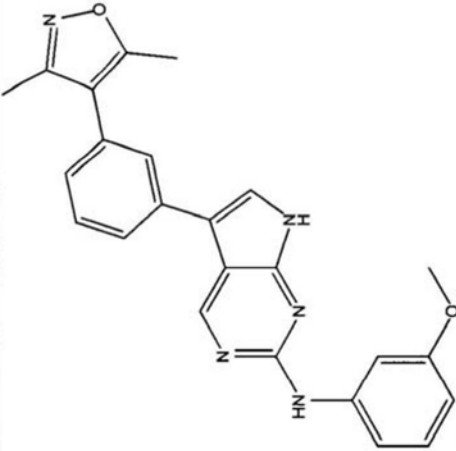
表6

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

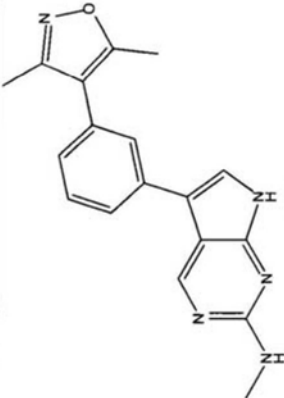
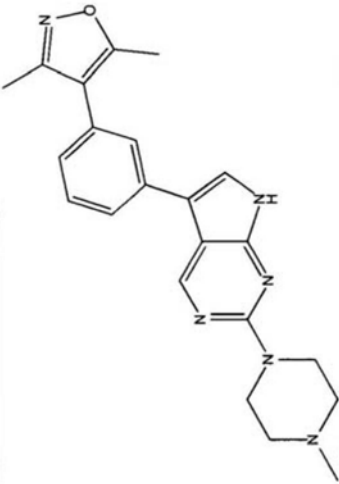
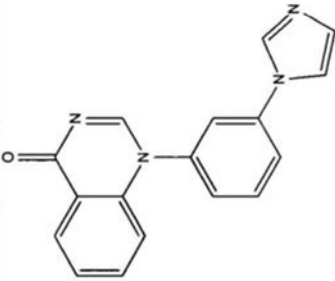
[0672]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

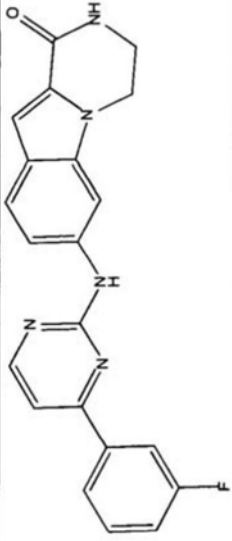
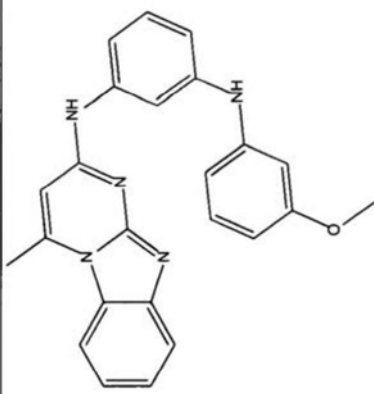
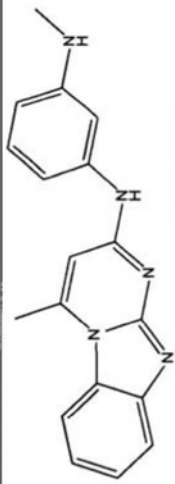
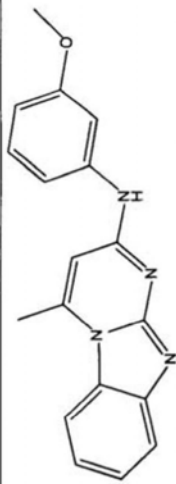
[0673]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

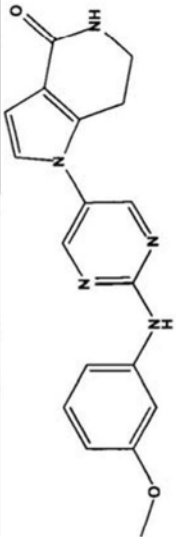
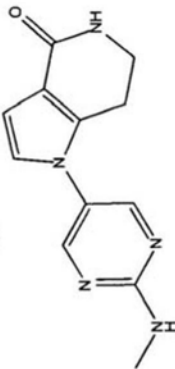
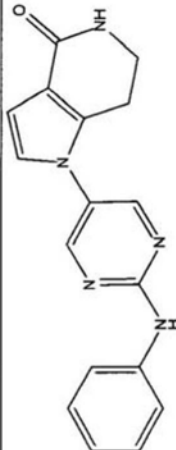
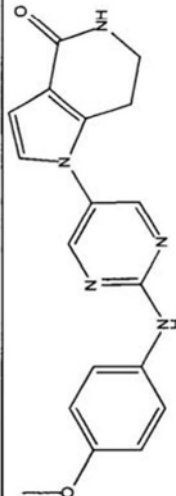
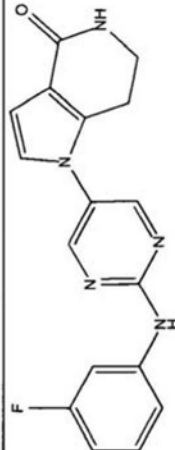
[0674]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	10.00	NA						
	7.19	NA						
	NA	NA						

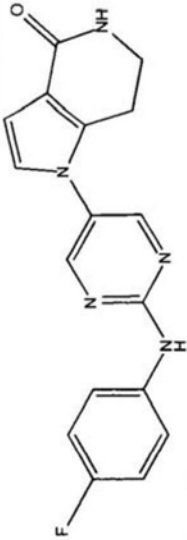
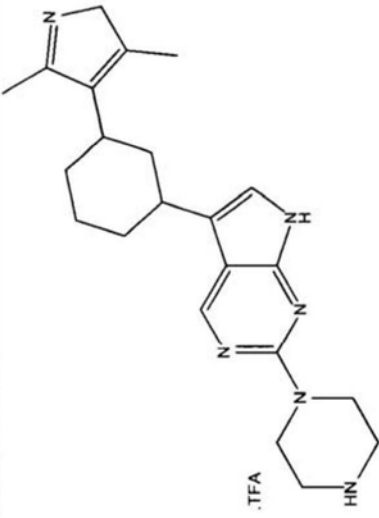
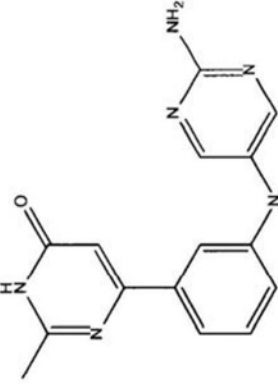
[0675]

JAK3 IC50 (μM)				
JAK1 IC50 (μM)				
BRD1(1) IC50 (μM)				
BRD3(1) IC50 (μM)				
BRD2(1) IC50 (μM)				
BRD4(2) IC50 (μM)				
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	NA	NA	NA
结构				

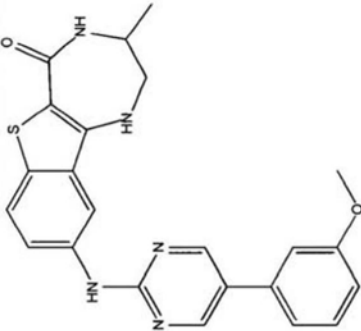
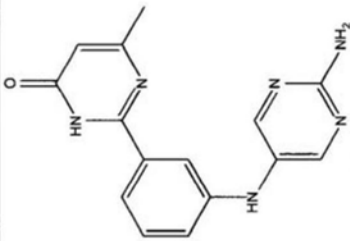
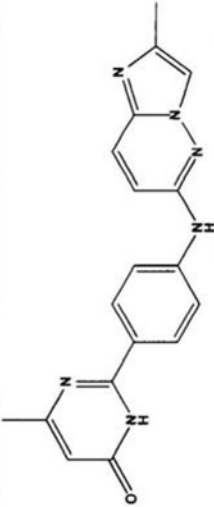
[0676]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	1.78	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	9.74	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

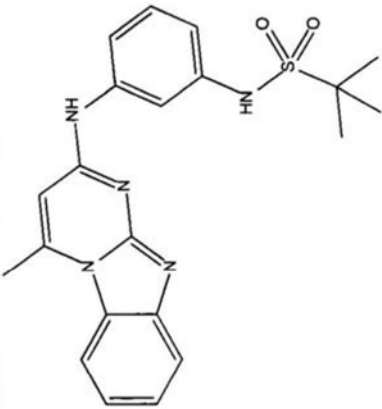
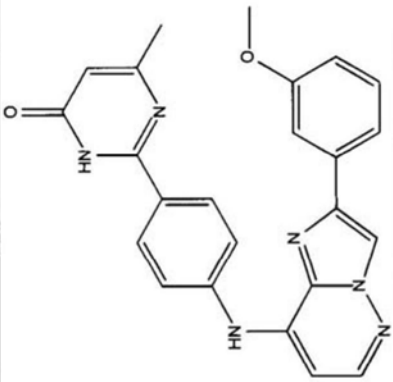
[0677]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	11.18	NA						
	4.06	NA						
	NA	NA						

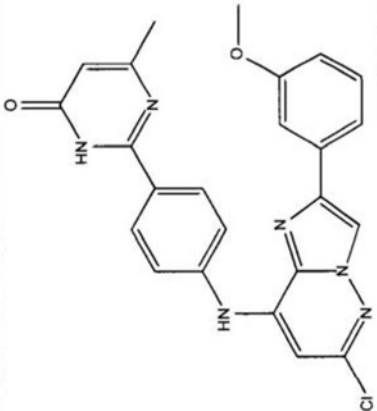
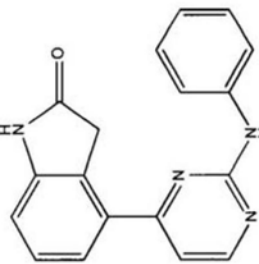
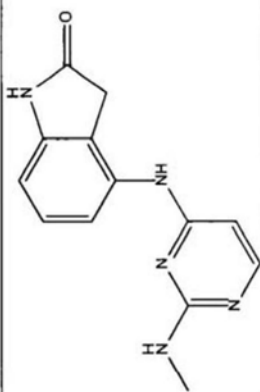
[0678]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

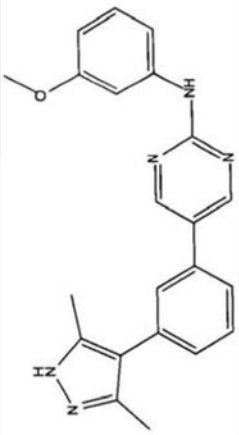
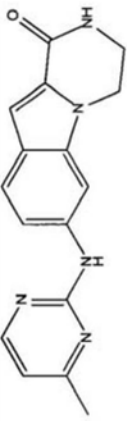
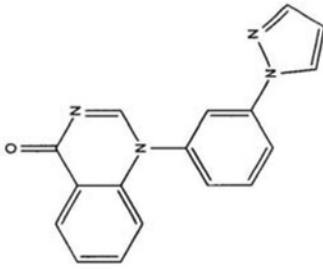
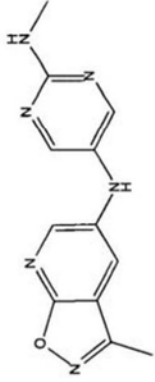
[0679]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

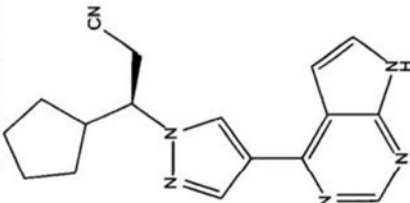
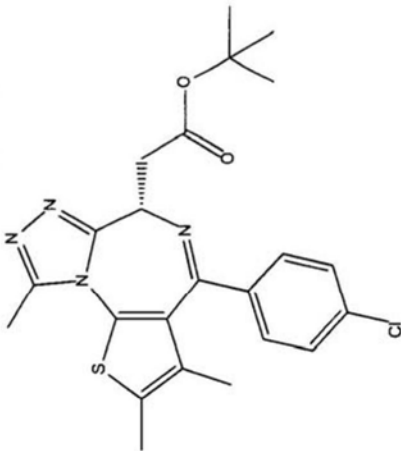
[0680]

JAK3 IC50 (μM)			
JAK1 IC50 (μM)			
BRDT(1) IC50 (μM)			
BRD3(1) IC50 (μM)			
BRD2(1) IC50 (μM)			
BRD4(2) IC50 (μM)			
JAK2 IC50 (μM)	NA	6.78	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	NA	NA	NA
结构			

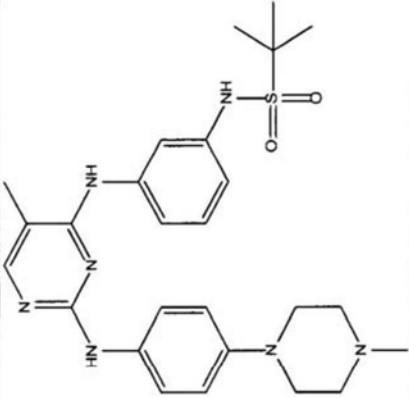
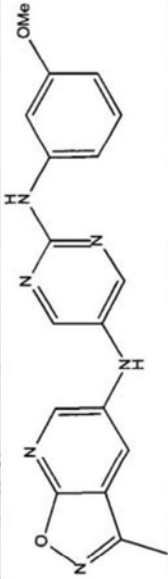
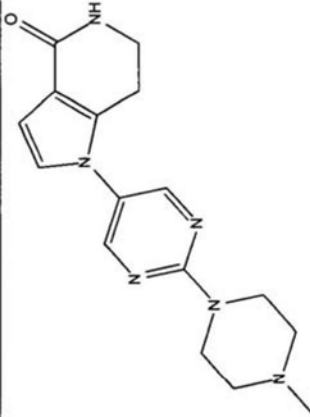
[0681]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD1(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

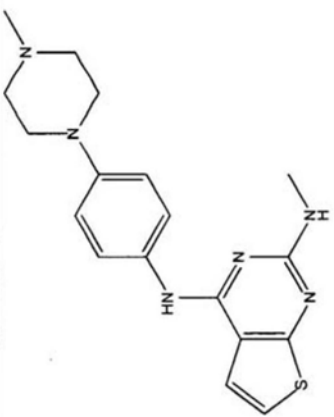
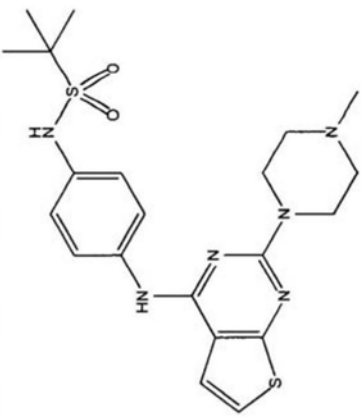
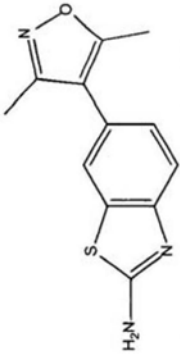
[0682]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	0.0038						
	0.224	NA						

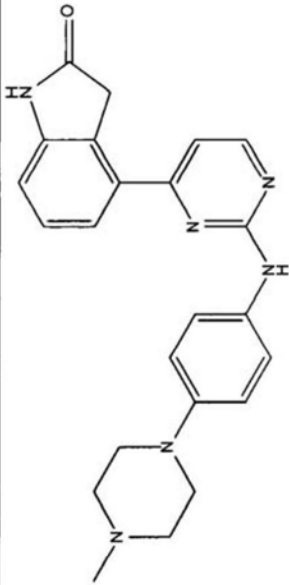
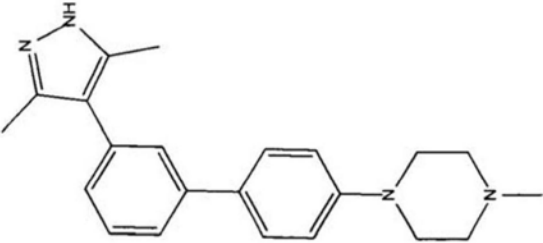
[0683]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.211	0.012						
	NA	NA						
	NA	NA						

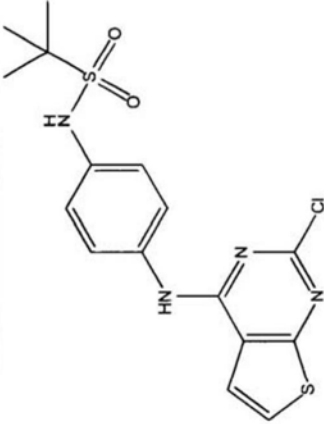
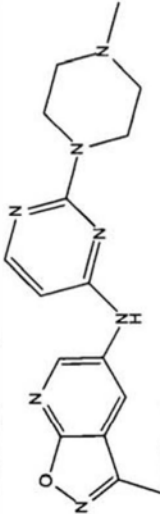
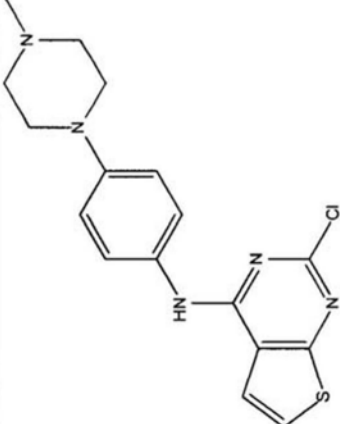
[0684]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
	4.89	NA						

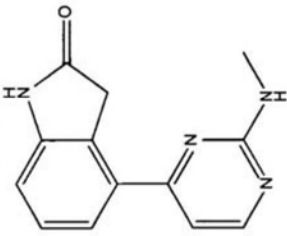
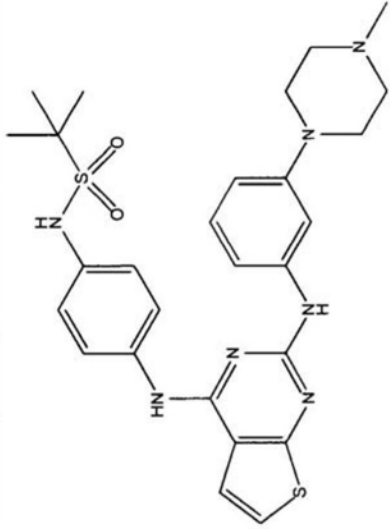
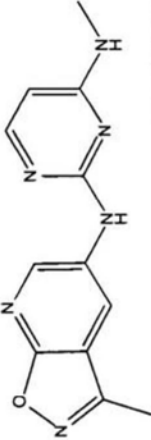
[0685]

BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
NA	0.546						
NA	NA						
结构							
							

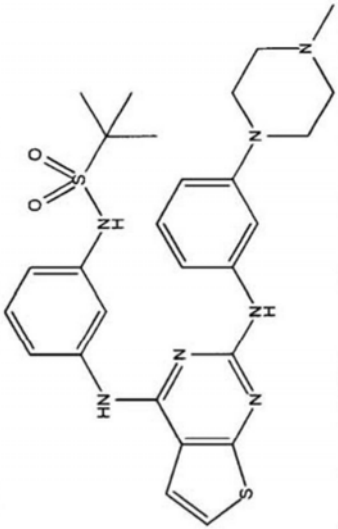
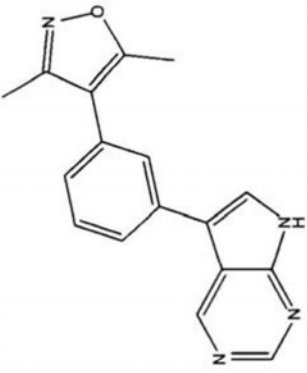
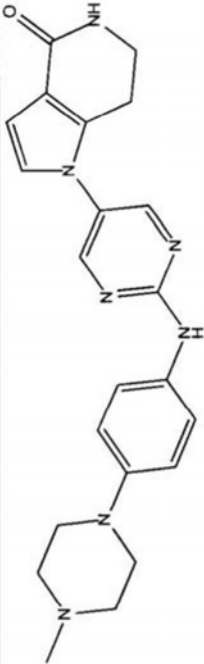
[0686]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

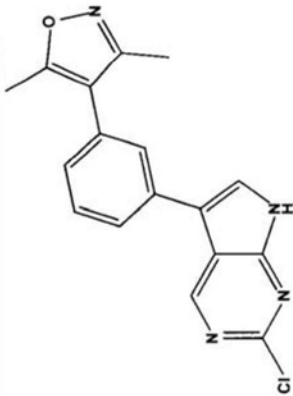
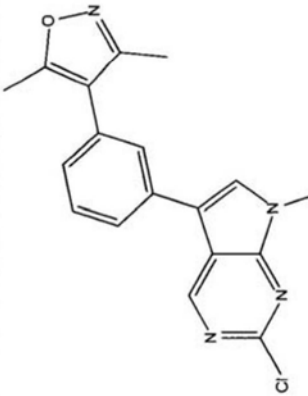
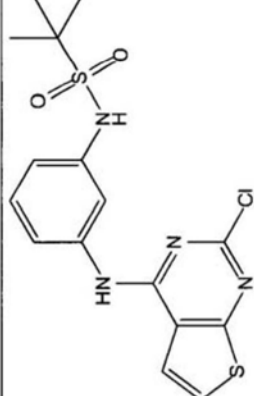
[0687]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

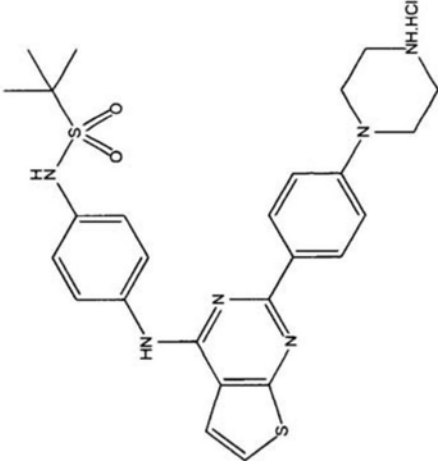
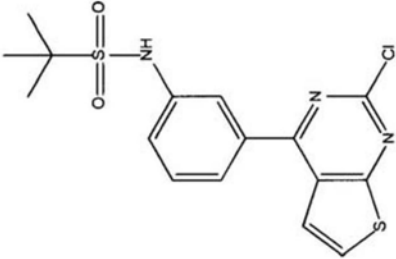
[0688]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	5.02	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

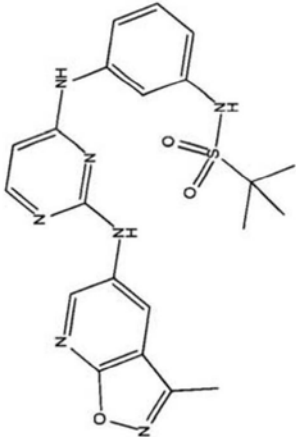
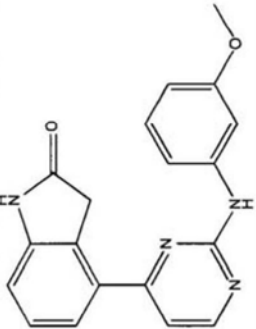
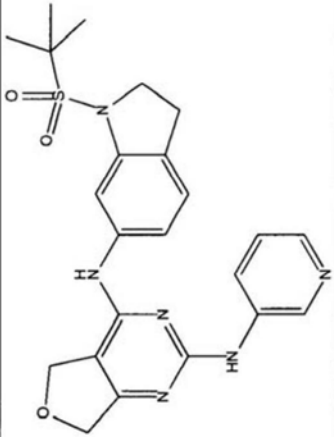
[0689]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

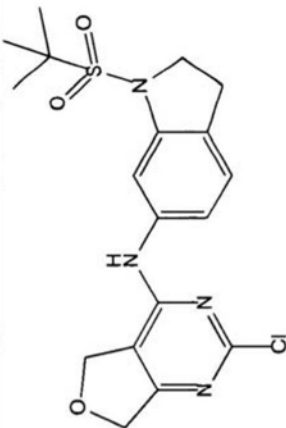
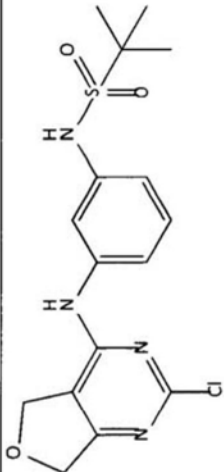
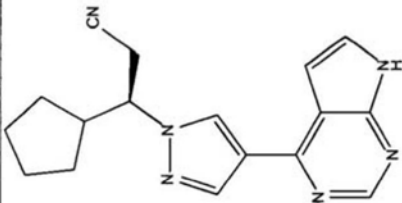
[0690]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

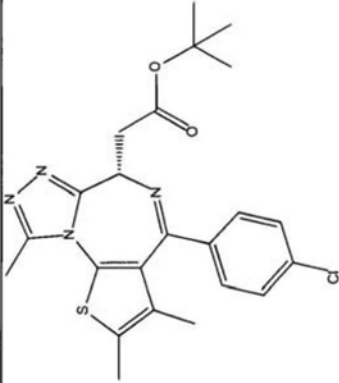
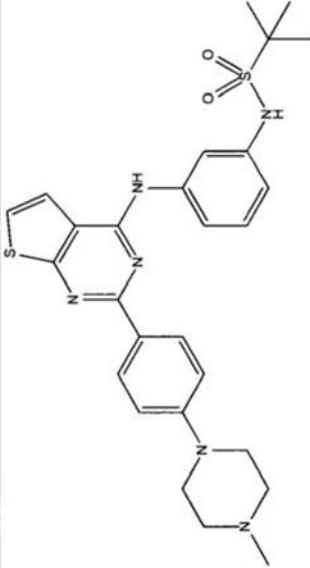
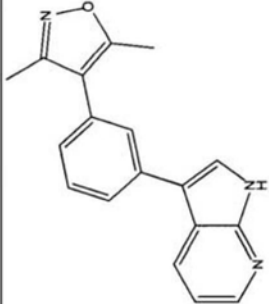
[0691]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	2.25						
	3.61	NA						

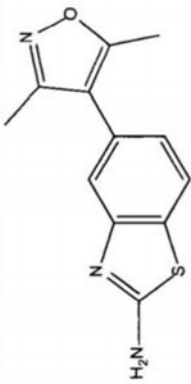
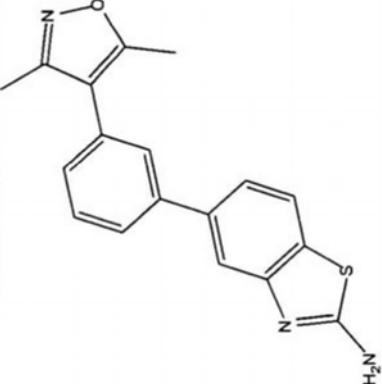
[0692]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	#REF!						

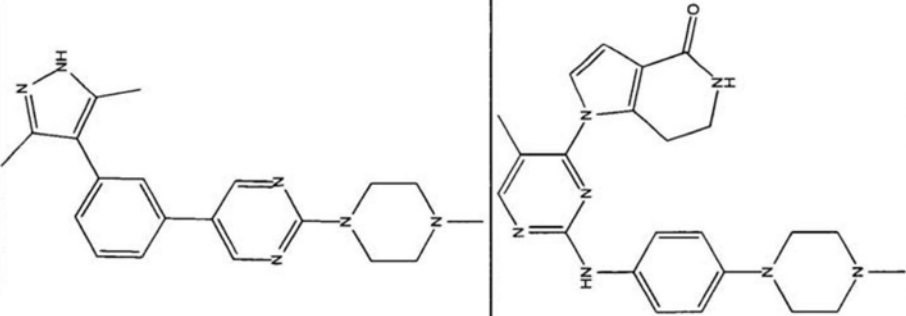
[0693]

JAK3 IC50 (μM)			
JAK1 IC50 (μM)			
BRD1(1) IC50 (μM)			
BRD3(1) IC50 (μM)			
BRD2(1) IC50 (μM)			
BRD4(2) IC50 (μM)			
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	0.103	NA	NA
结构			

[0694]

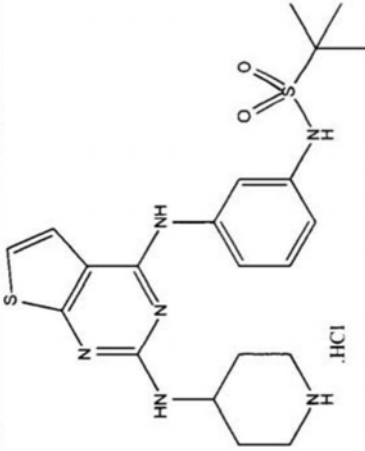
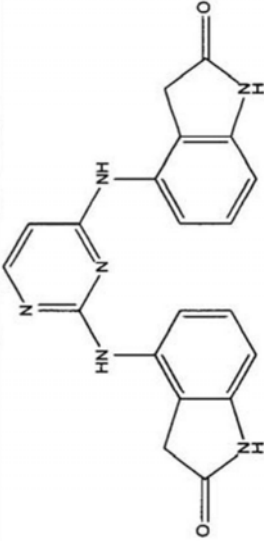
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

[0695]

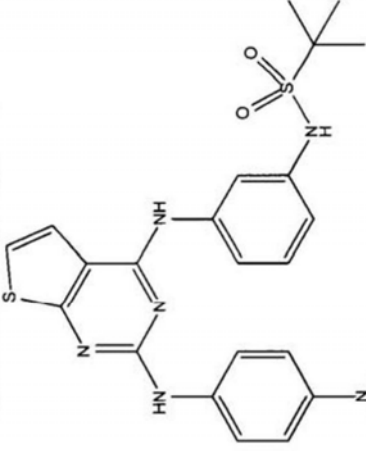
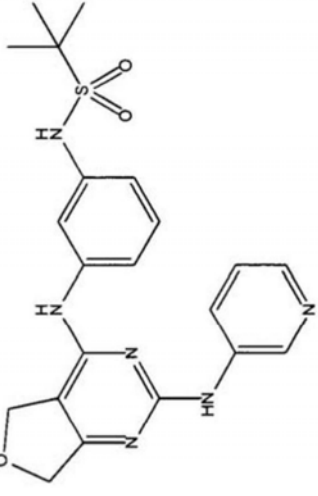
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	5.72	5.92						



[0697]

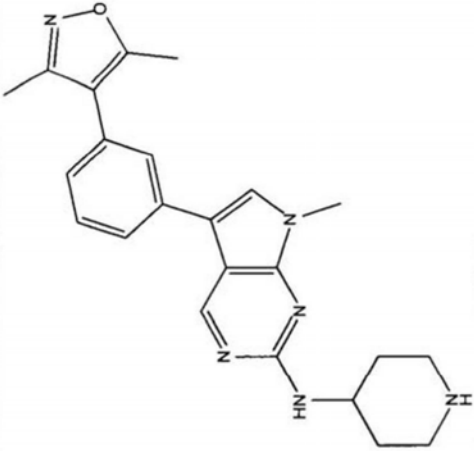
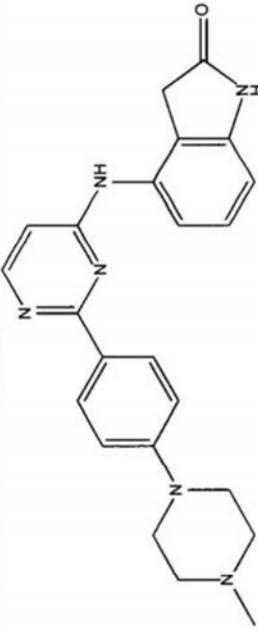
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.094	NA						
	NA	NA						

[0698]

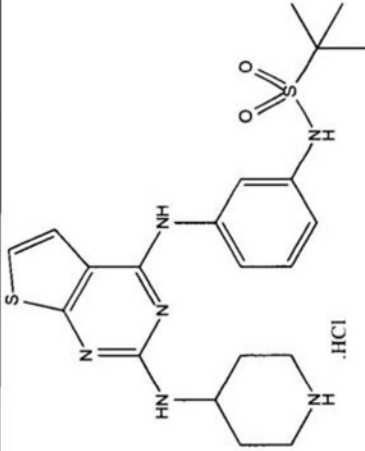
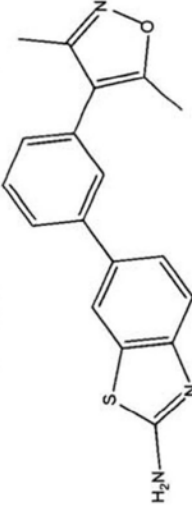
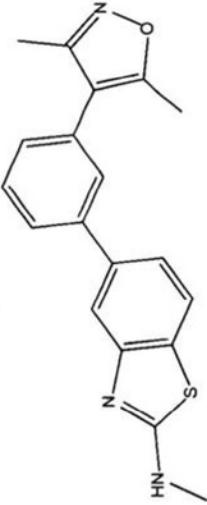
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.609	NA						
	NA	NA						



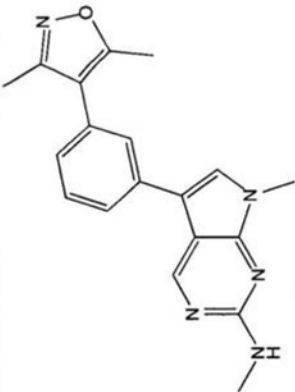
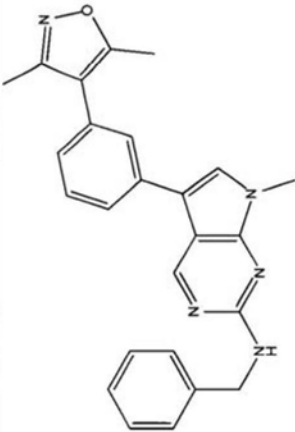
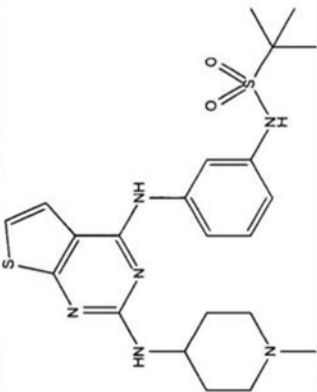
[0700]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	4.40	NA						
	NA	NA						

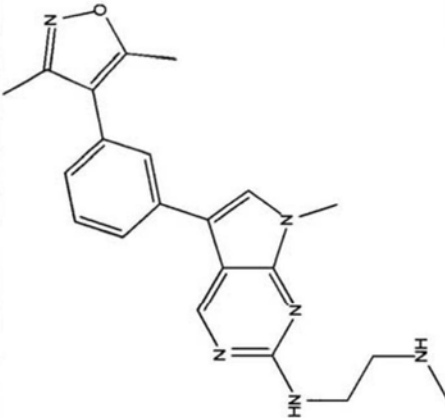
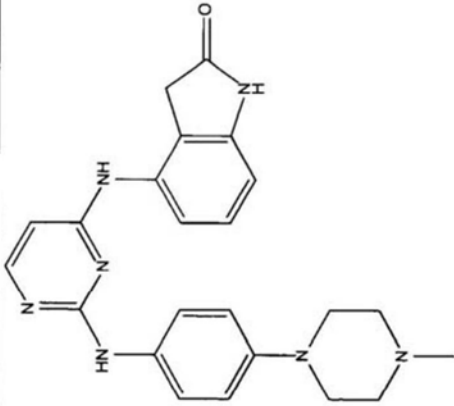
[0701]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.344	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

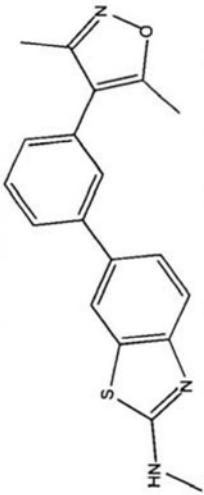
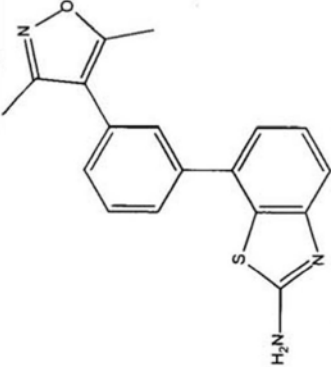
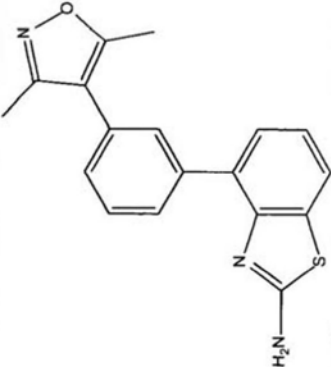
[0702]

BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA					
	NA	NA					
	0.376	NA					

[0703]

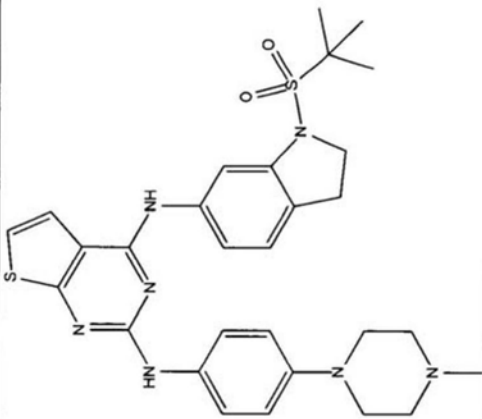
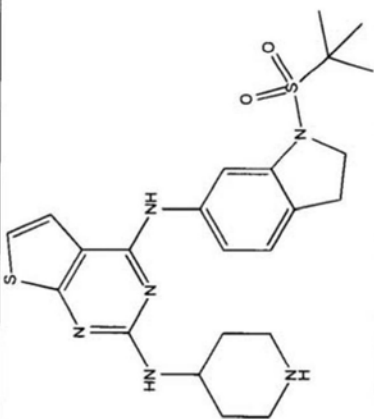
结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	7.50	NA						
	NA	0.387						

[0704]

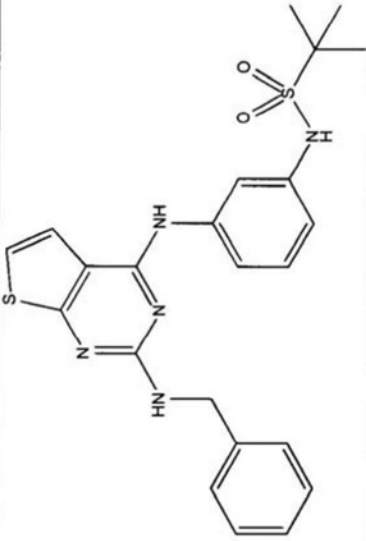
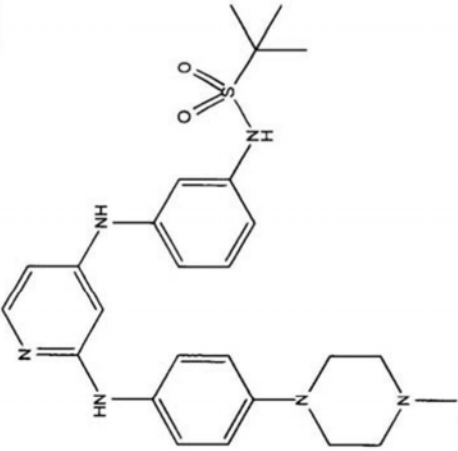
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						



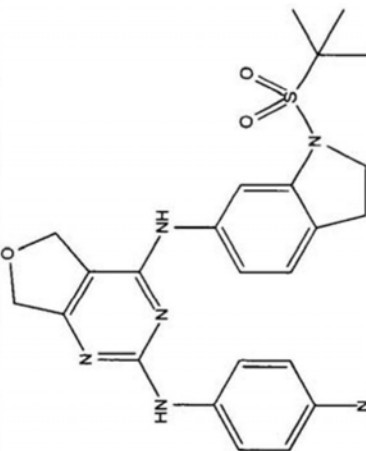
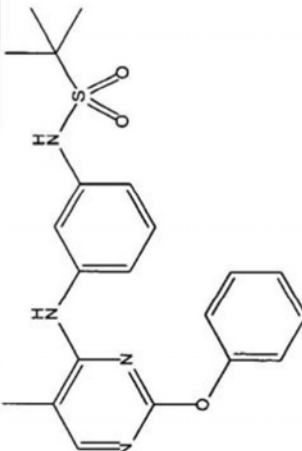
[0706]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	4.56	NA						
	0.64	NA						

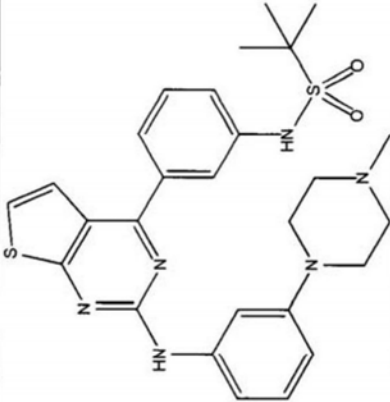
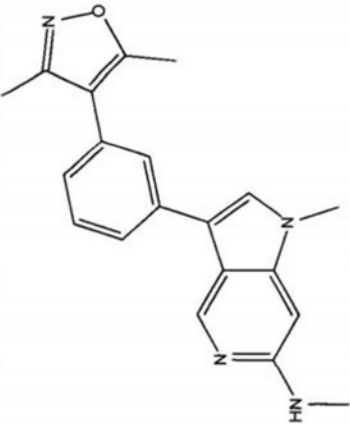
[0707]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

[0708]

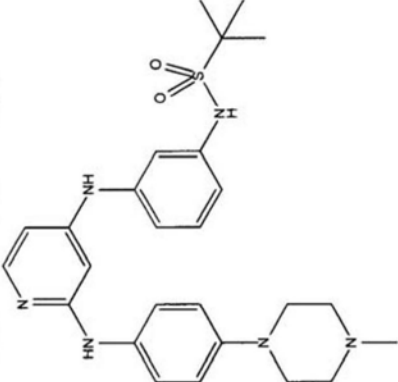
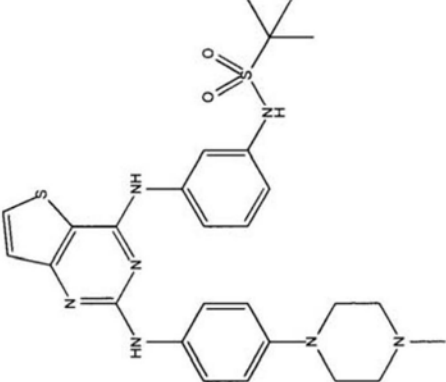
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.39	NA						
	NA	NA						

[0709]

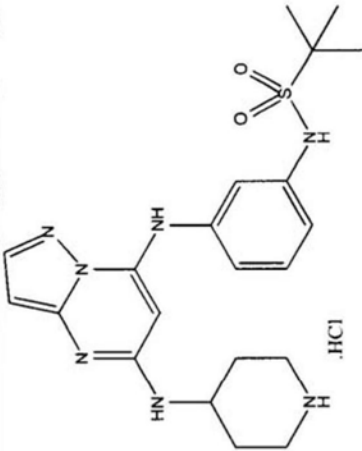
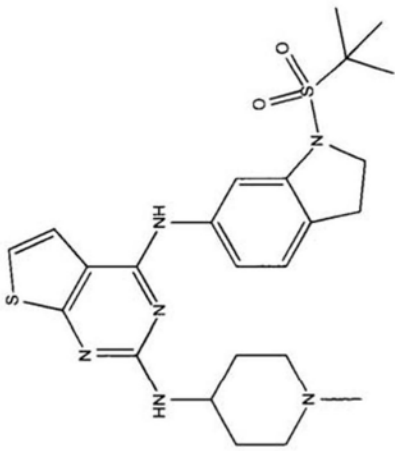
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						



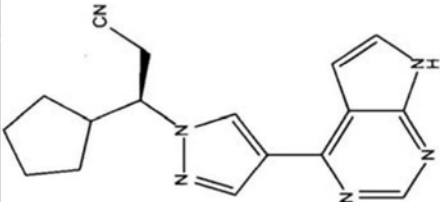
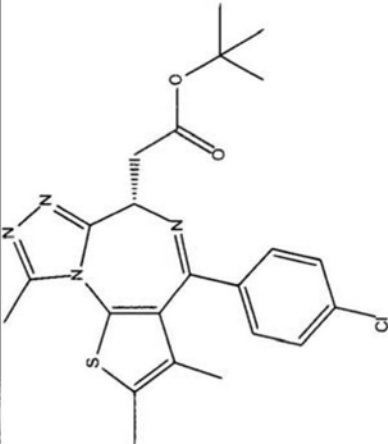
[0711]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	2.86	4.65						

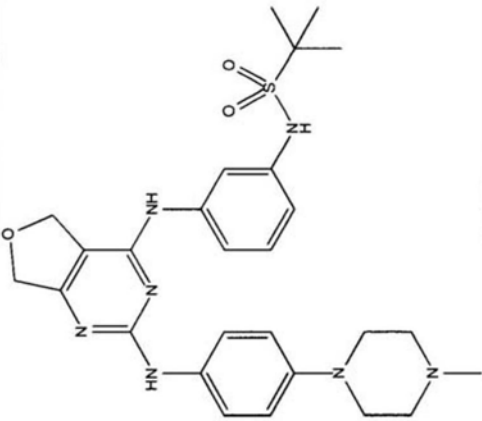
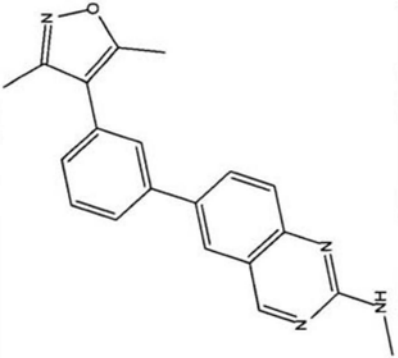
[0712]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	0.22	NA						

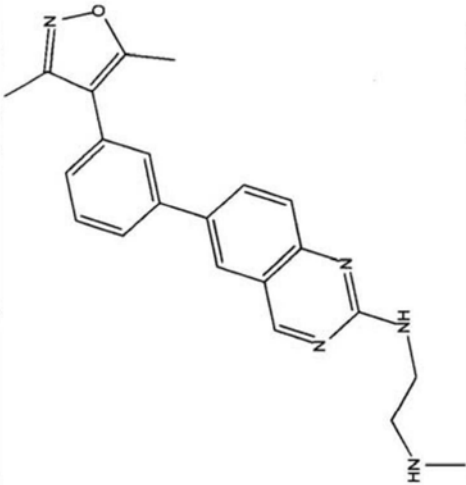
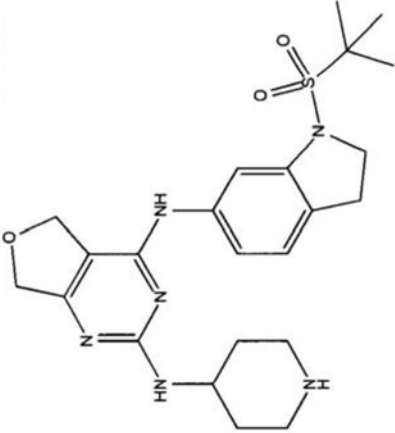
[0713]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	0.0013						
	0.089	NA						

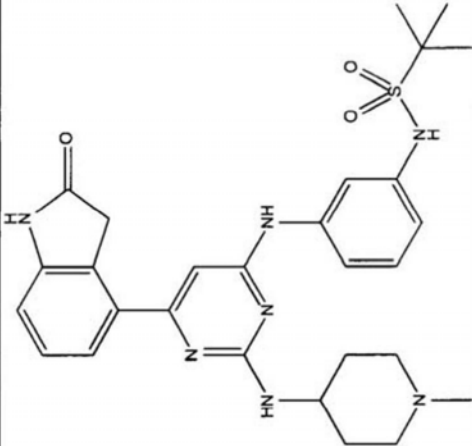
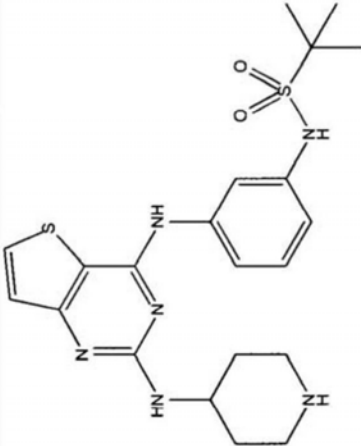
[0714]

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	0.526	NA
结构		

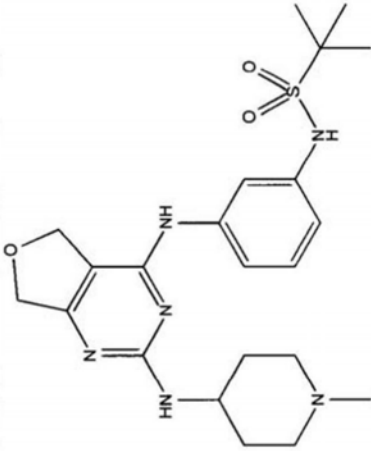
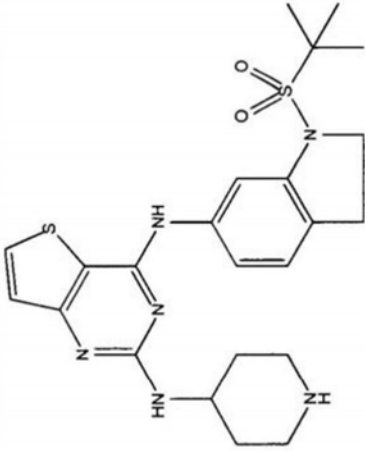
[0715]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.098	NA						
	1.58	NA						

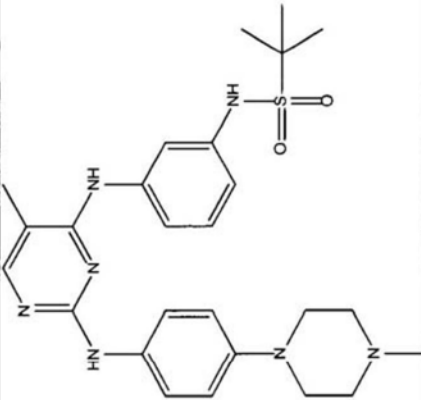
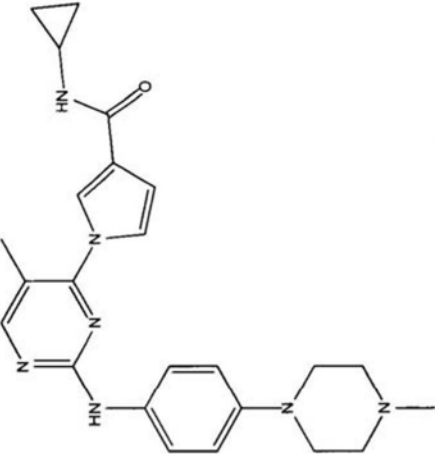
[0716]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	0.608	NA						

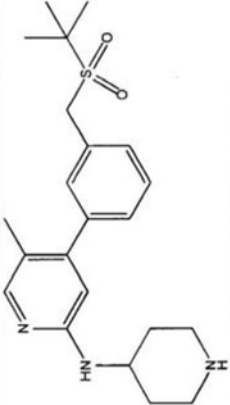
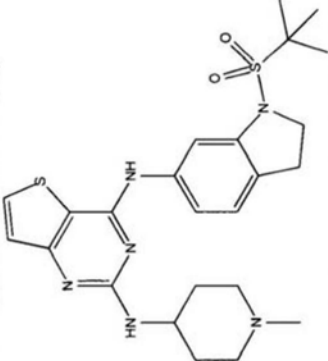
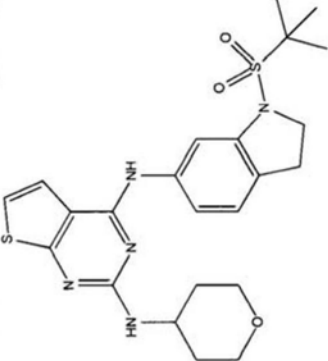
[0717]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.32	NA						
	NA	NA						

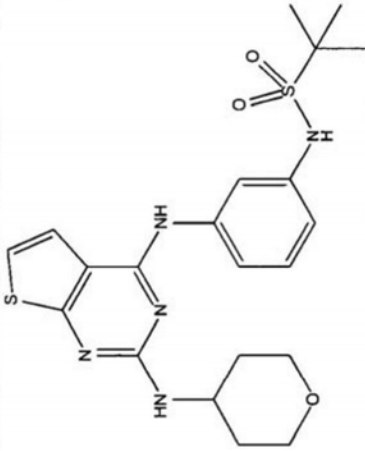
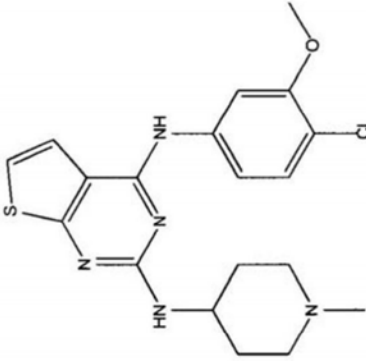
[0718]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.18	0.01						
	NA	0.030						

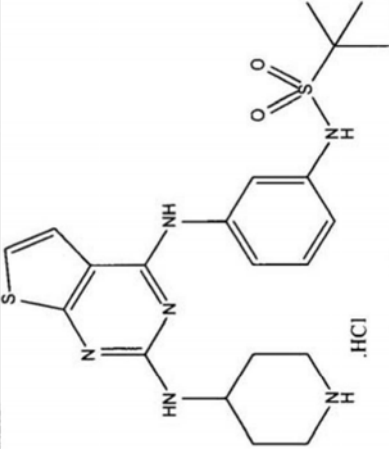
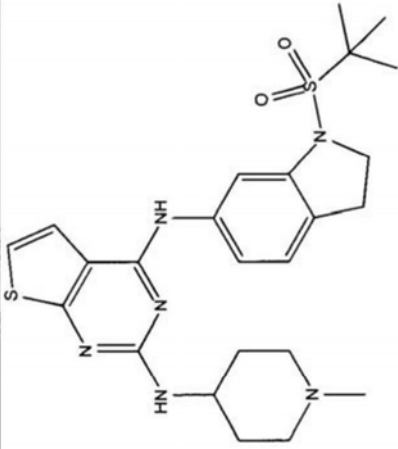
[0719]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	2.114	NA						
	NA	NA						

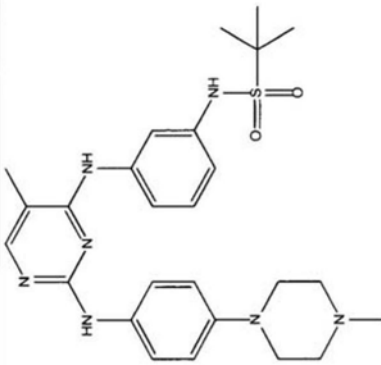
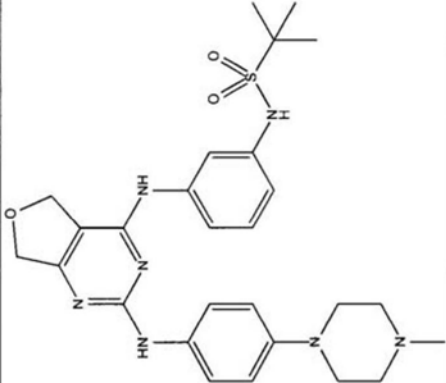
[0720]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

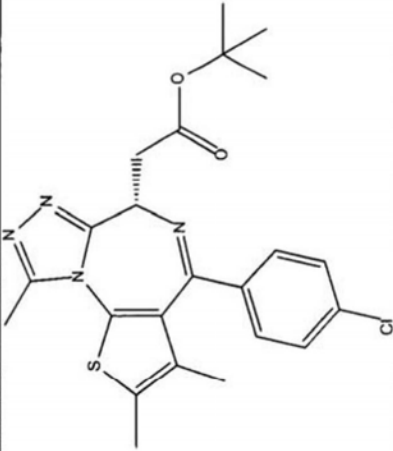
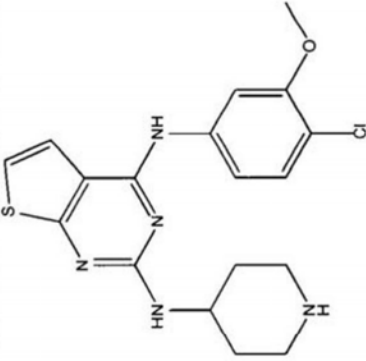
[0721]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.094	NA	0.309	0.458	0.248	Data aw		
	0.16	NA	0.293	0.776	0.331	Data aw		

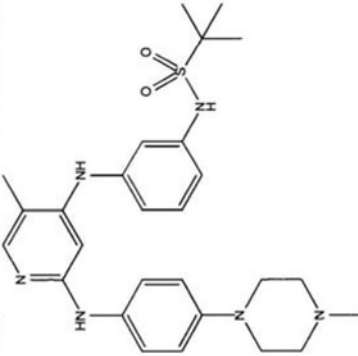
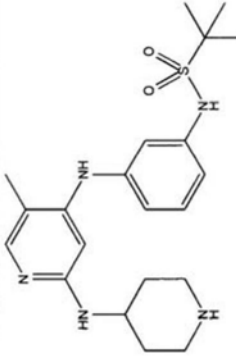
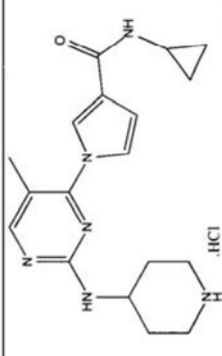
[0722]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRD1(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.21	0.01	0.013	0.373	0.213	Data aw		
			1.005	1.77	2.47	Data aw		

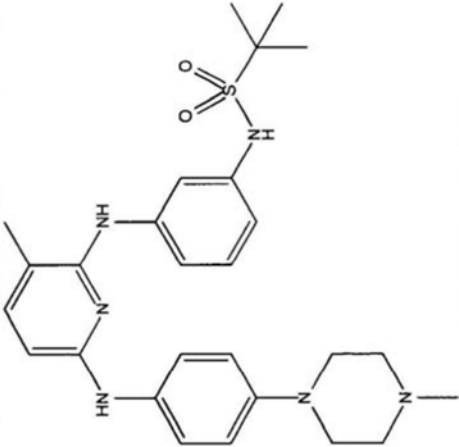
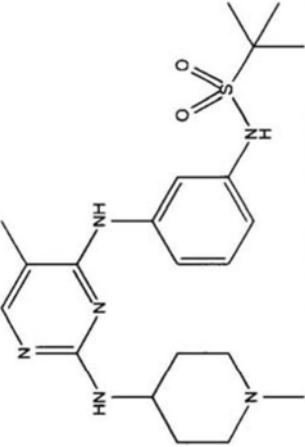
[0723]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
			0.021	0.063	0.08	Data aw		
	NA	NA						

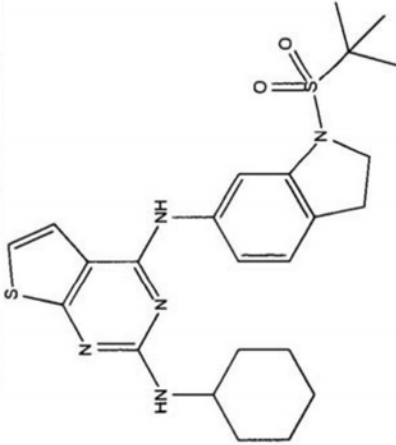
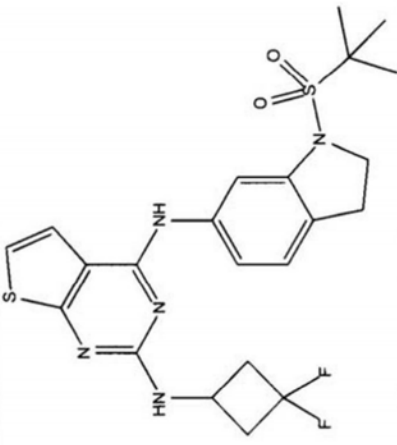
[0724]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	6.31	NA						
	NA	NA						
	NA	NA						

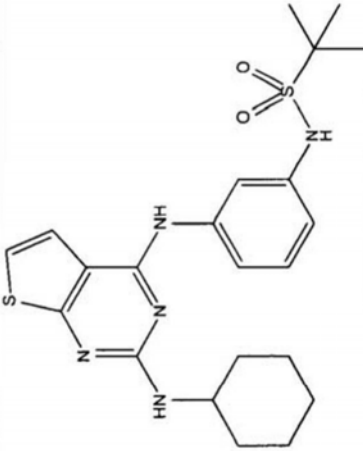
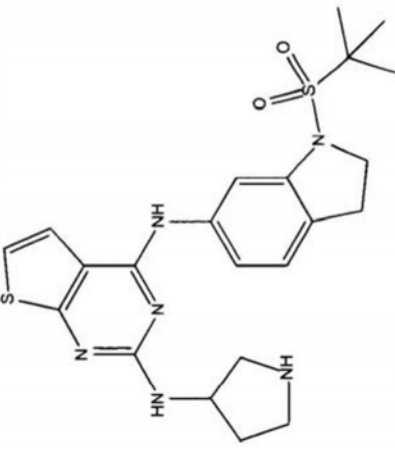
[0725]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	1.34	NA						

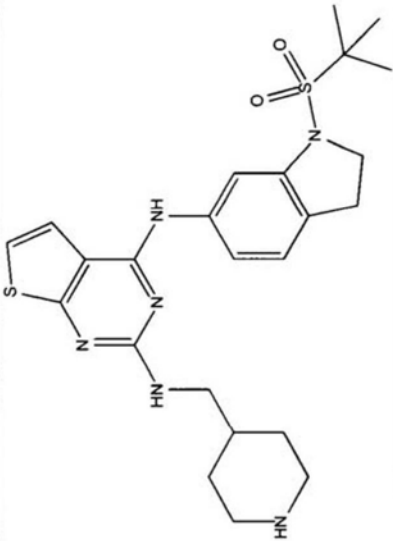
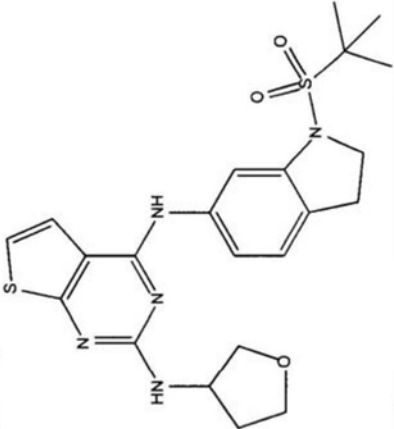
[0726]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	NA	NA						

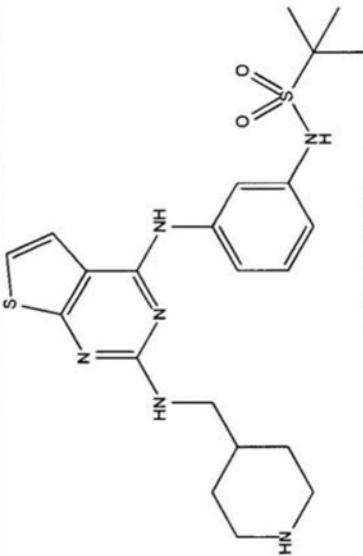
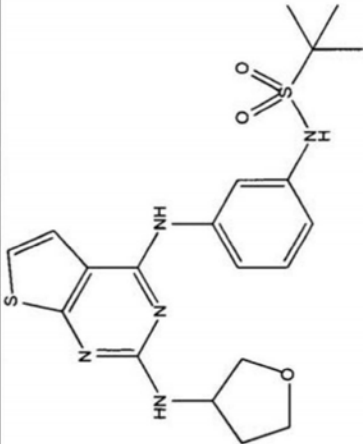
[0727]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	2.75	NA						

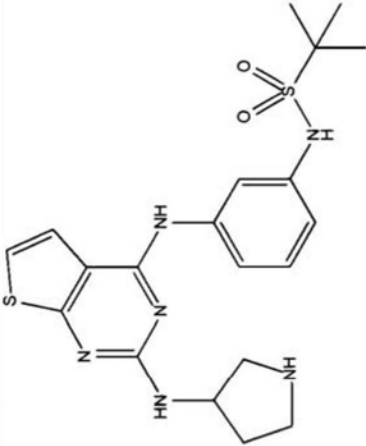
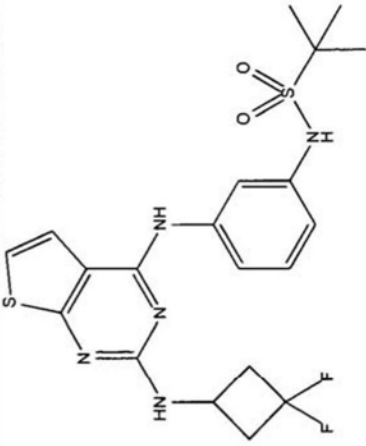
[0728]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.17	NA						
	NA	NA						

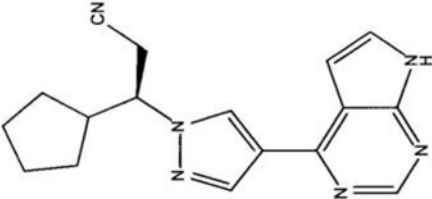
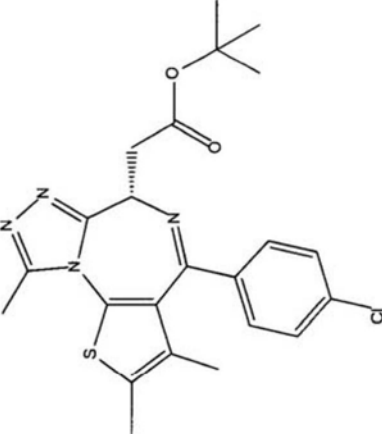
[0729]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.67	NA						
	NA	NA						

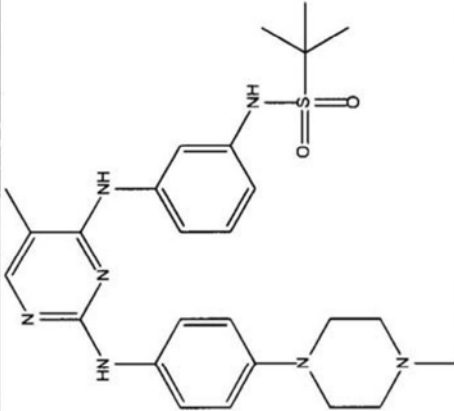
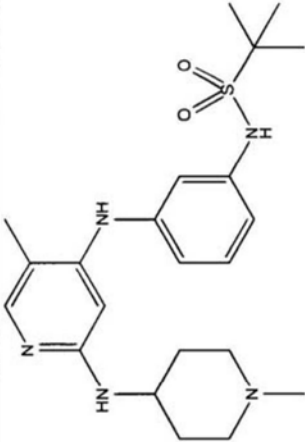
[0730]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.38	NA						
	NA	NA						

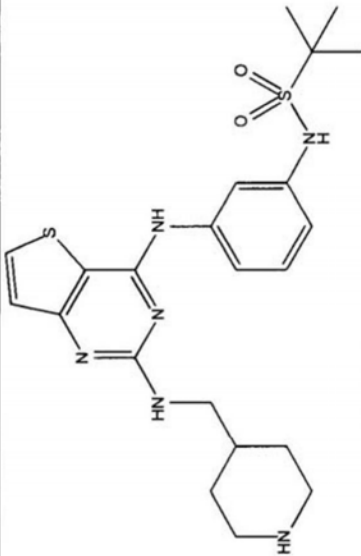
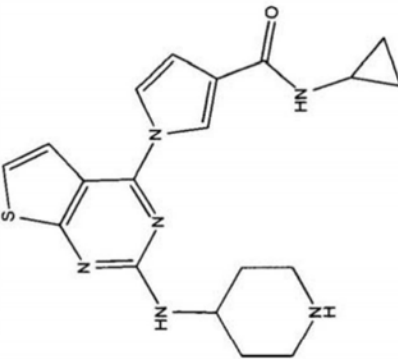
[0731]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	0.0031						
	0.019	NA						

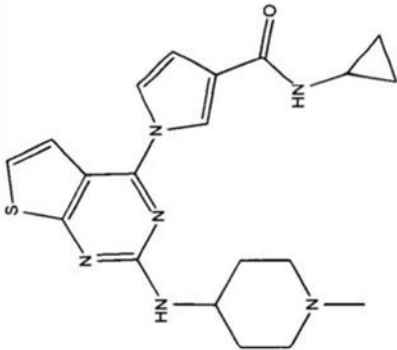
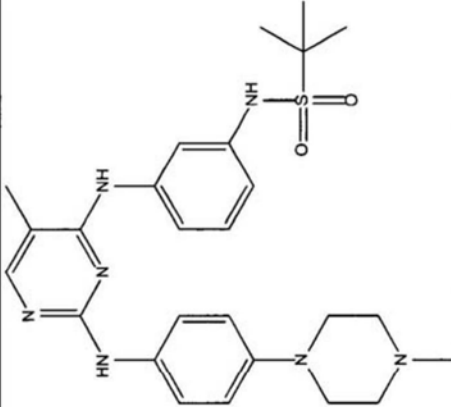
[0732]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.221	0.007						
	NA	NA						

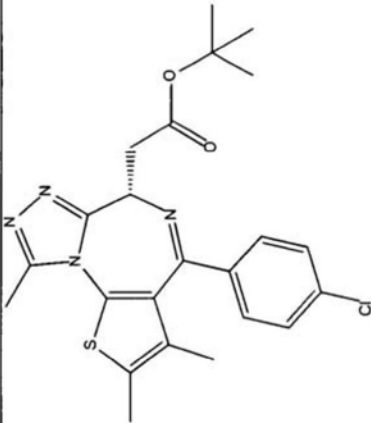
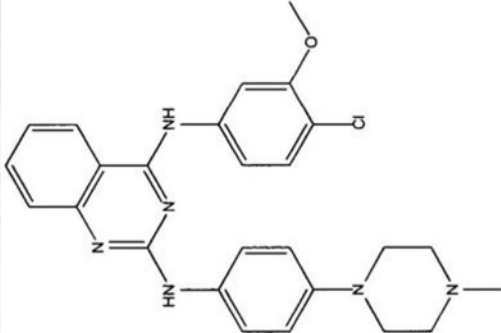
[0733]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	NA	NA						
	1.83	NA						

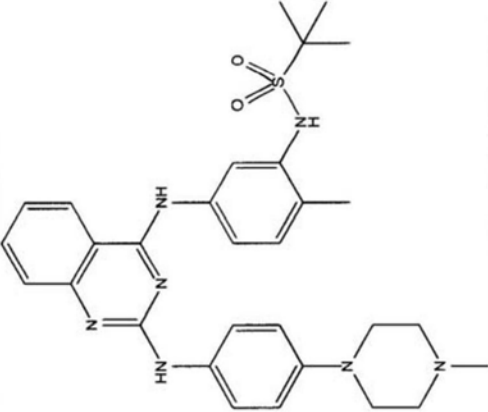
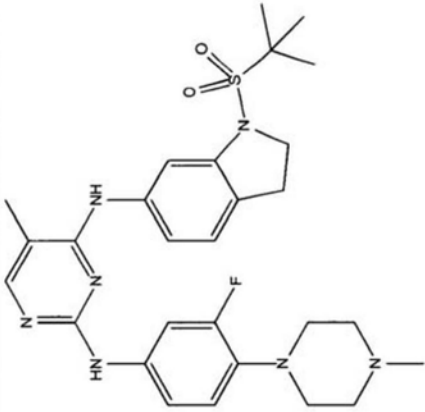
[0734]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.20	NA						
	0.133	0.008						

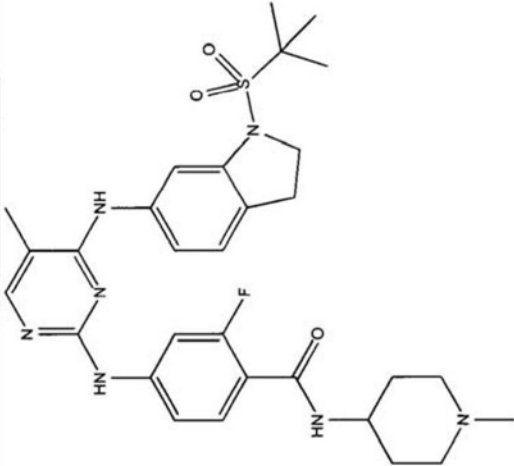
[0735]

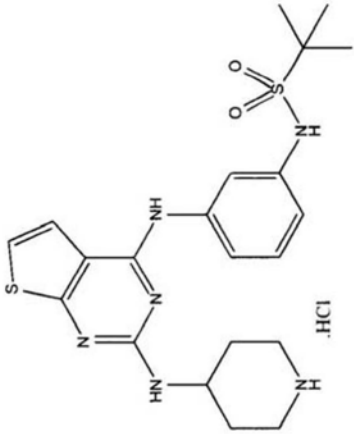
JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRDT(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	NA	NA
BRD4(1) IC50 (μM)	0.096	NA
结构		

[0736]

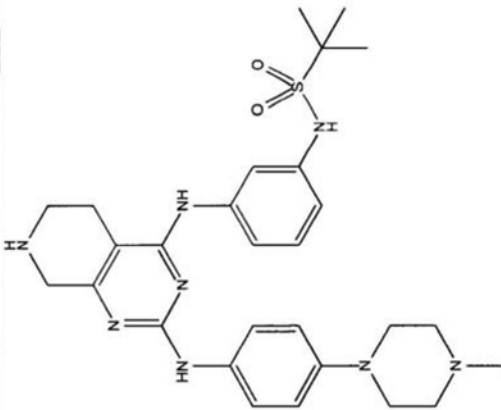
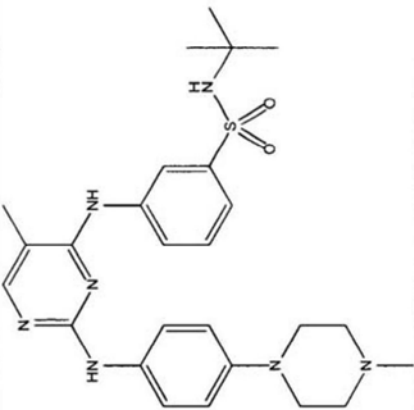
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.47	NA	1.13	0.636	3.2	1.8		NA
	0.155	0.012						

[0737]

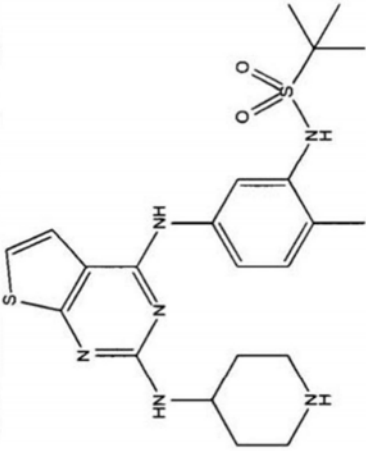
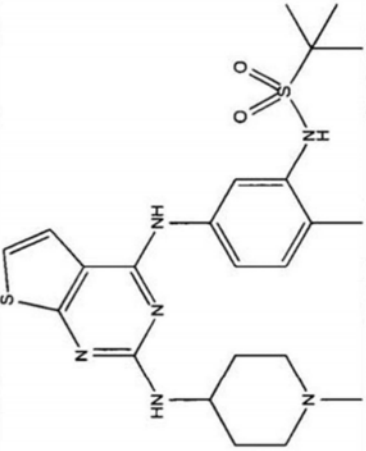
结构		BRD4(1) IC50 (μM)	0.087	NA	0.194
		JAK2 IC50 (μM)	0.024	0.030	0.157
		BRD4(2) IC50 (μM)	0.030	0.157	0.092
		BRD2(1) IC50 (μM)	0.157	0.092	0.131
		BRD3(1) IC50 (μM)	0.092	0.131	0.01
		JAK1 IC50 (μM)	0.01	0.131	0.01
		JAK3 IC50 (μM)	0.01	0.131	0.01



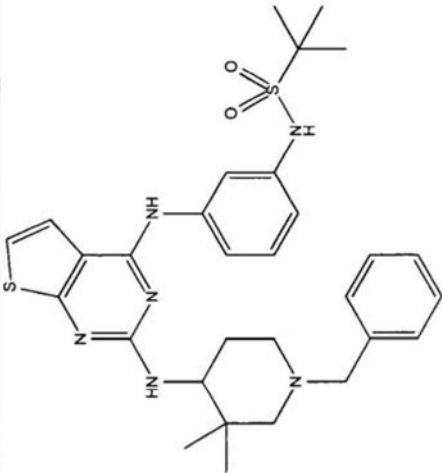
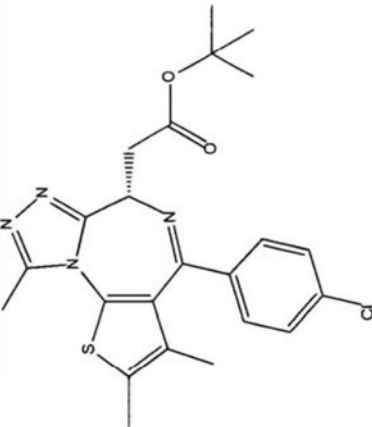
[0738]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	3.20	NA						
	0.581	0.0018						

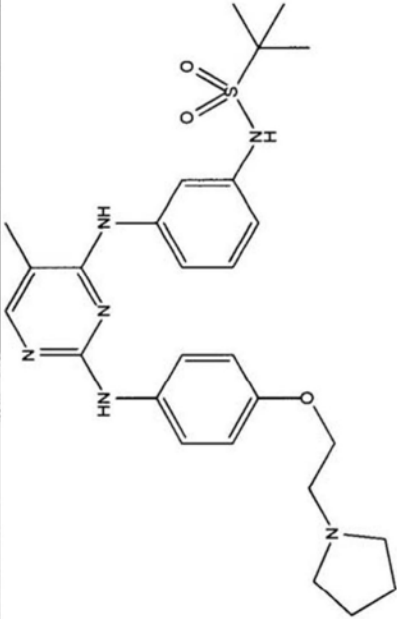
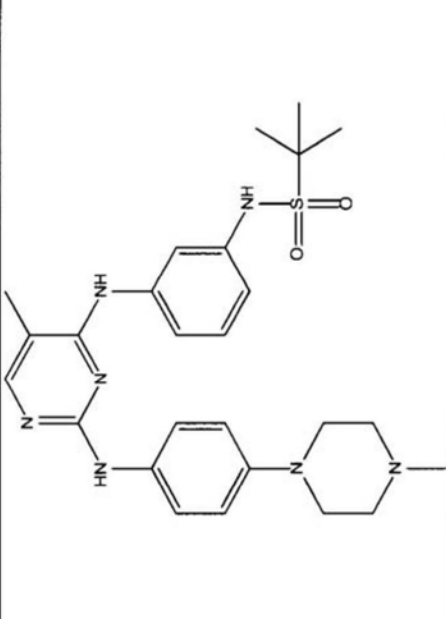
[0739]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.318	NA						
	0.206	NA						

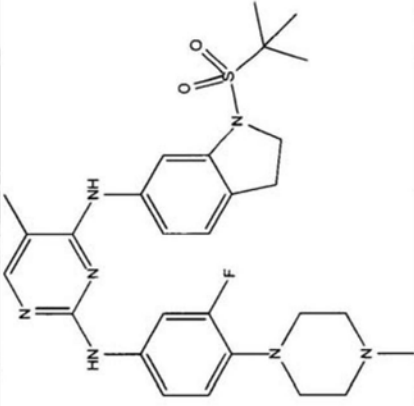
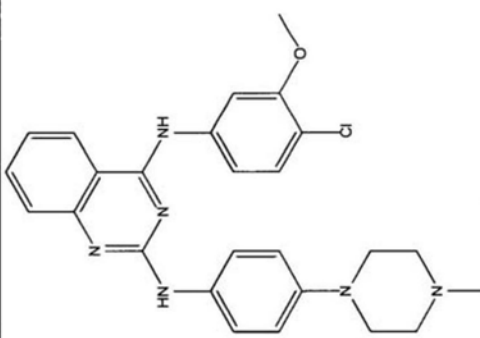
[0740]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	7.50	NA						
	0.066	NA						

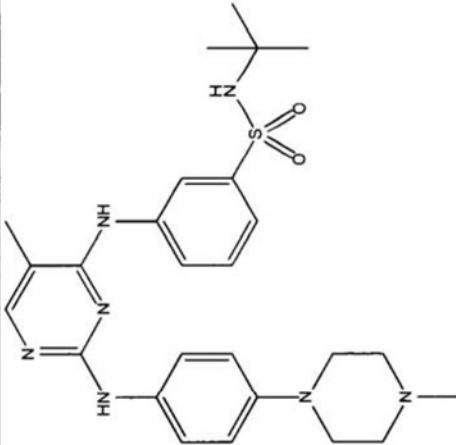
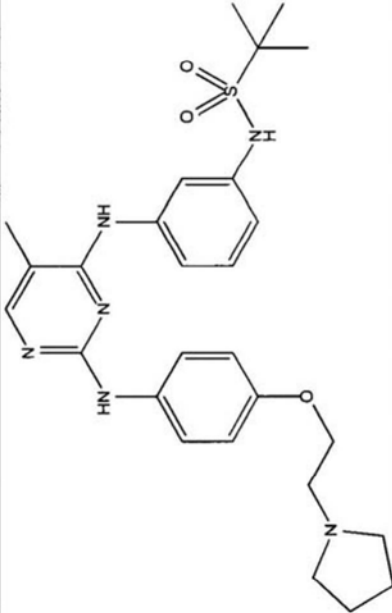
[0741]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.42	0.0023	0.451	0.682	0.853	0.638		0.185
	0.118	0.004	0.073	0.448	0.366	0.23		

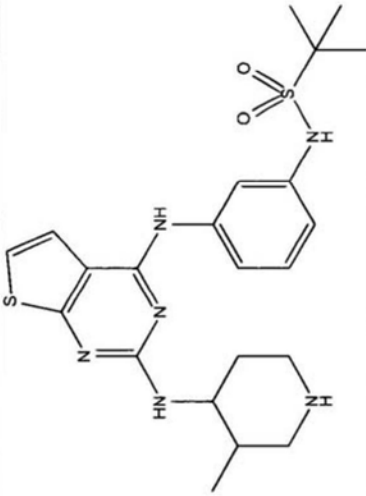
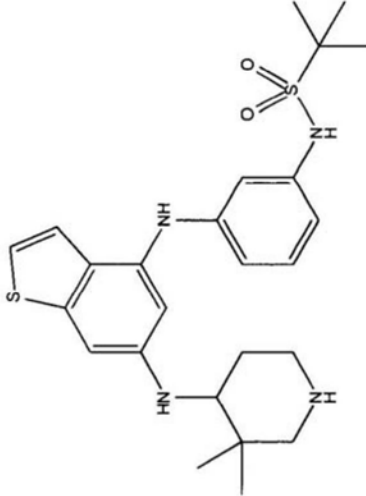
[0742]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.0934	0.0118	0.112	0.254	0.183	0.228		0.313
	6.30	NA	5.3	0.79	8.4	NA		NA

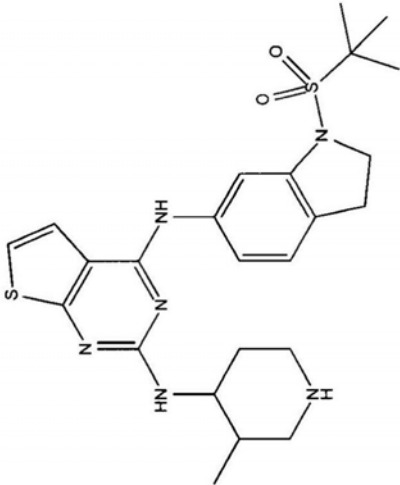
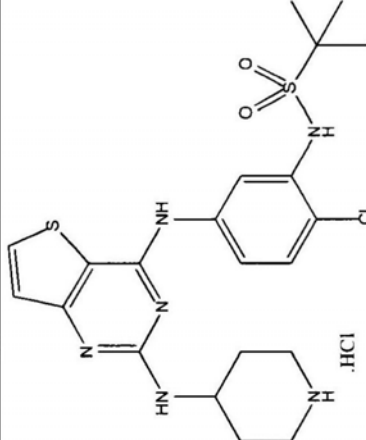
[0743]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.79	0.0014	0.736	0.678	1.4	1.4		0.220
	0.42	0.0023						

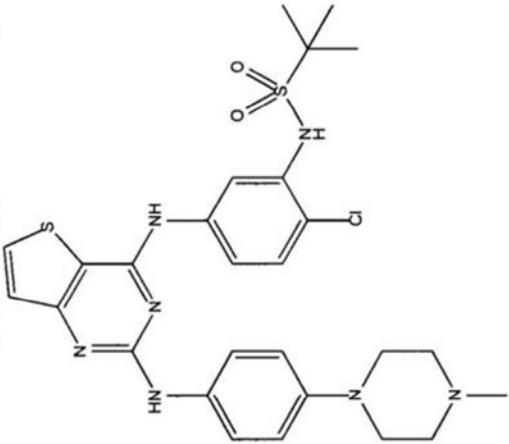
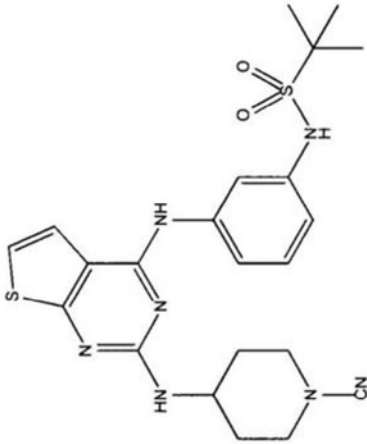
[0744]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.98	10						
	2.83	10						

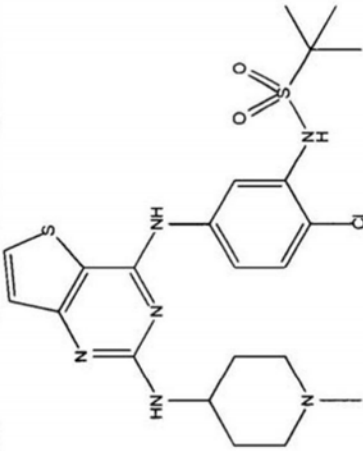
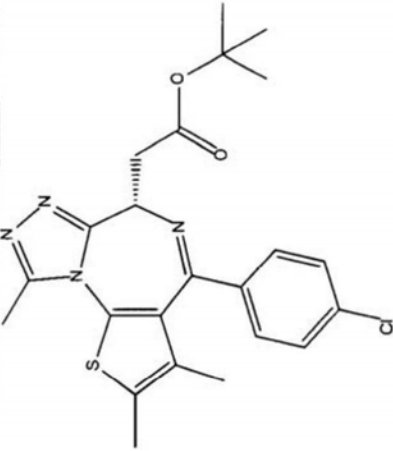
[0745]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	5.80	10						
	3.27	10						

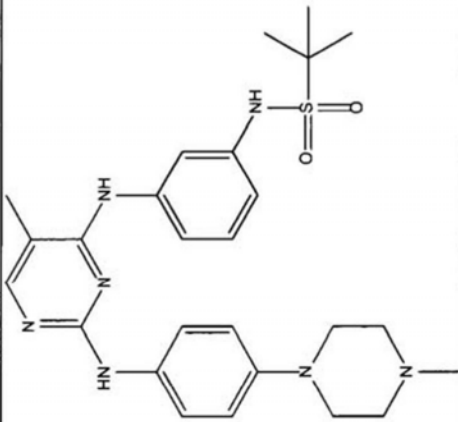
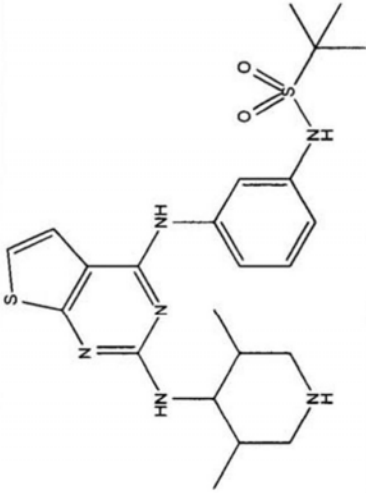
[0746]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.68	10						
	10	10						

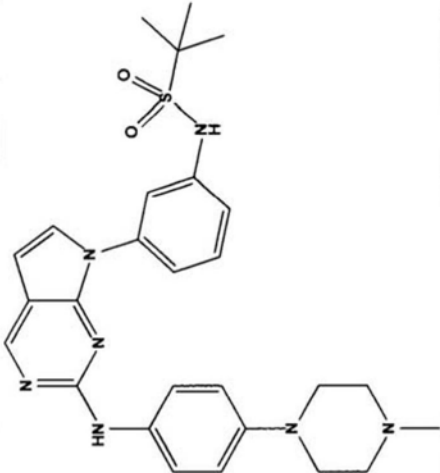
[0747]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.90	10						
	0.17	10						

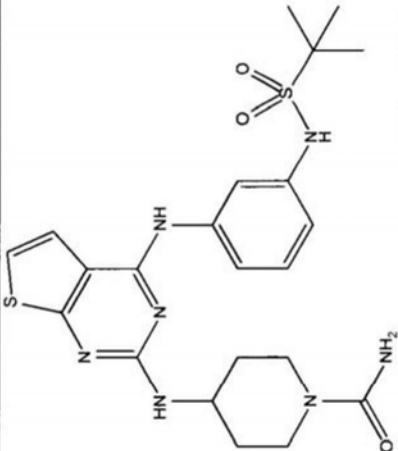
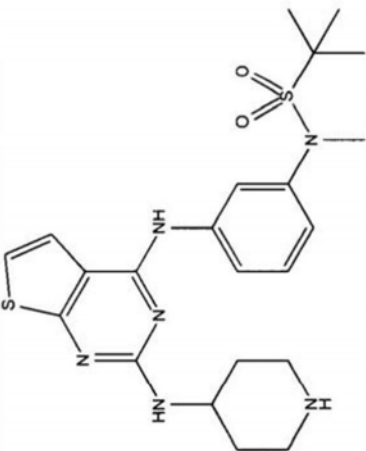
[0748]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.255	0.01						
	10	10						

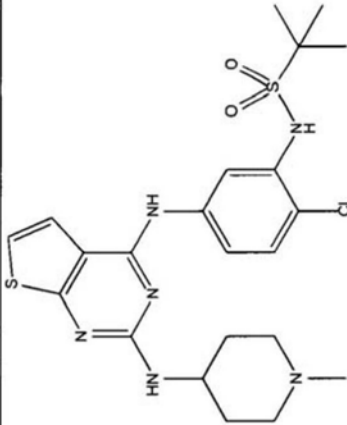
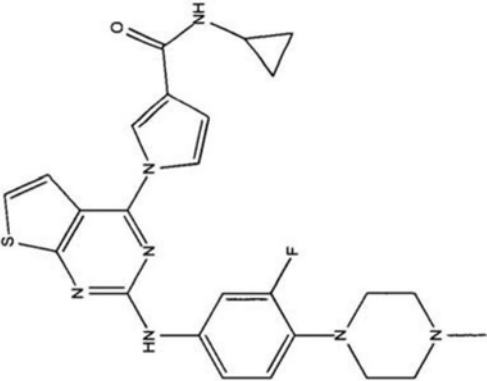
[0749]

结构		BRD4(1) IC50 (μM)	0.22	10
		JAK2 IC50 (μM)	0.0074	10
		BRD4(2) IC50 (μM)	0.175	
		BRD2(1) IC50 (μM)	0.70	
		BRD3(1) IC50 (μM)	0.27	
		BRDT(1) IC50 (μM)	0.696	
		JAK1 IC50 (μM)	0.243	
		JAK3 IC50 (μM)	0.127	

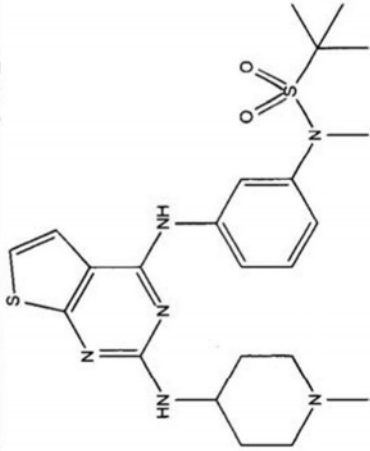
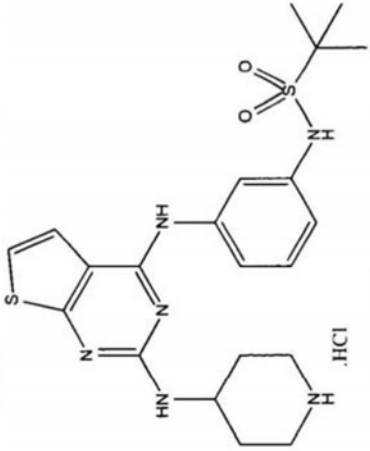
[0750]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	3.03	10						
	0.87	10						

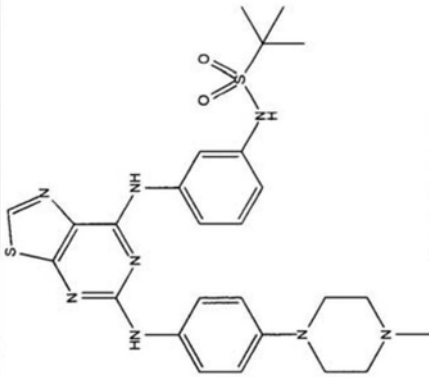
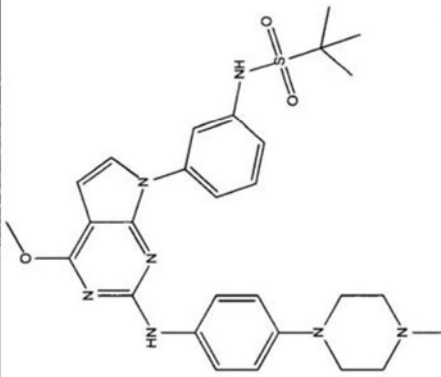
[0751]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.18	8.93						
	10	10						

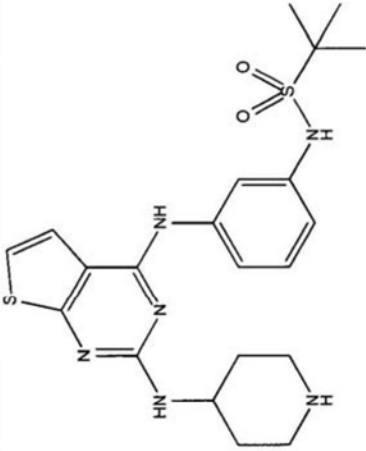
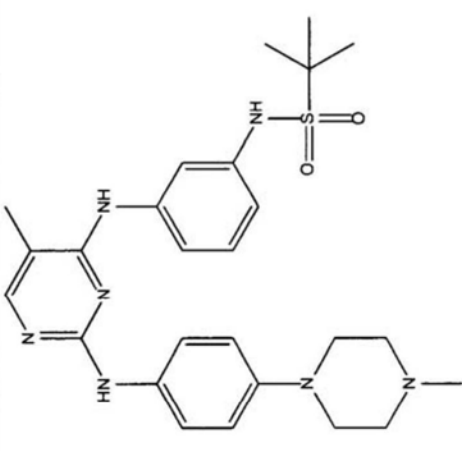
[0752]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.94	10						
	0.59	10						

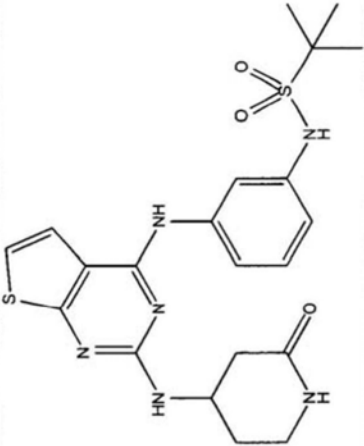
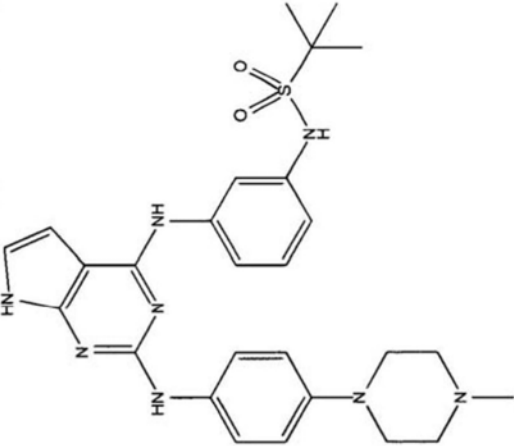
[0753]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.542	10						
	5.156	10						

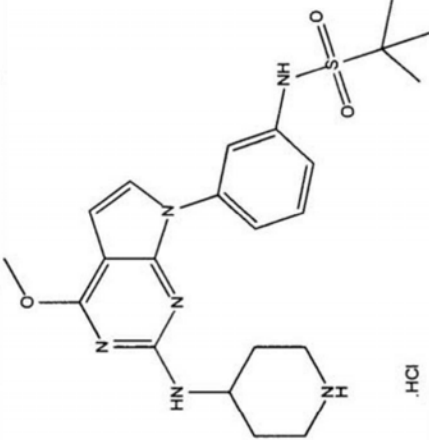
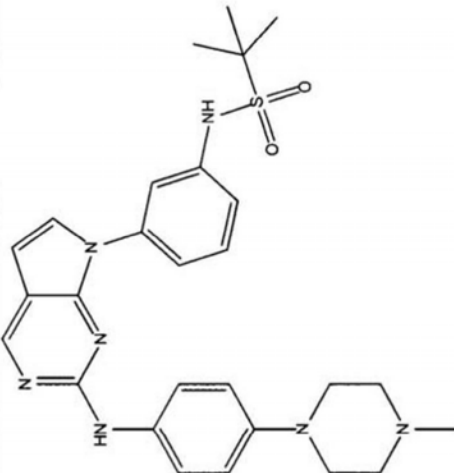
[0754]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.257	10						
	0.22	0.007	0.073	0.448	0.366	0.23		NA

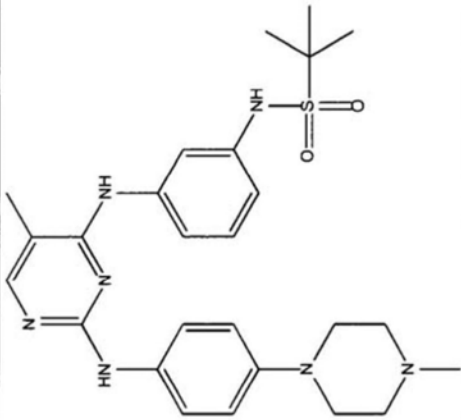
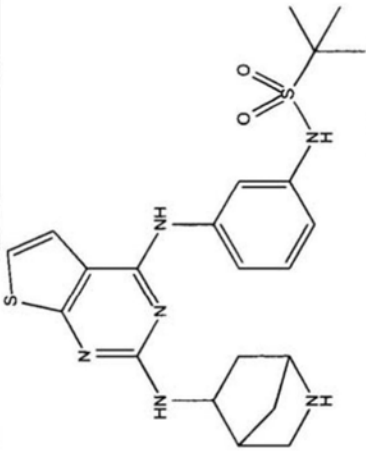
[0755]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.21	10						
	1.68	0.032						

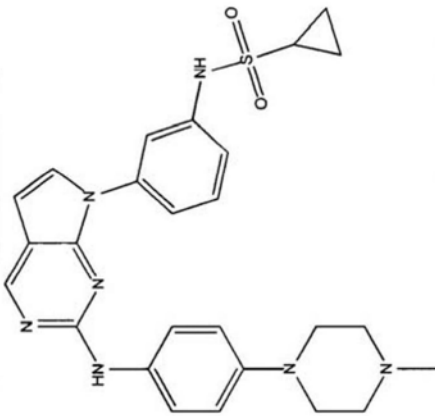
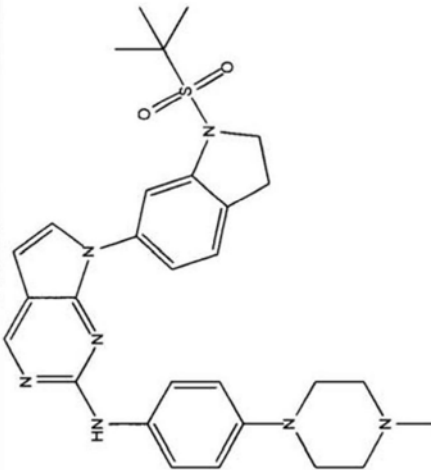
[0756]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.122	3.01						
	0.242	0.0058						

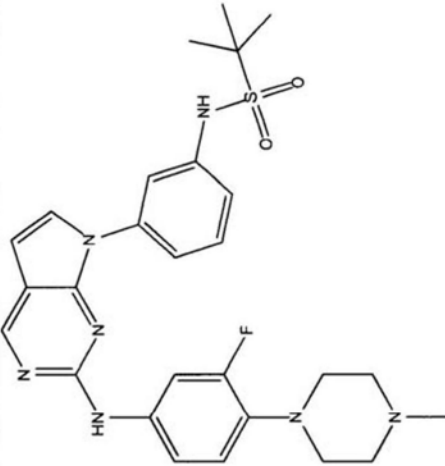
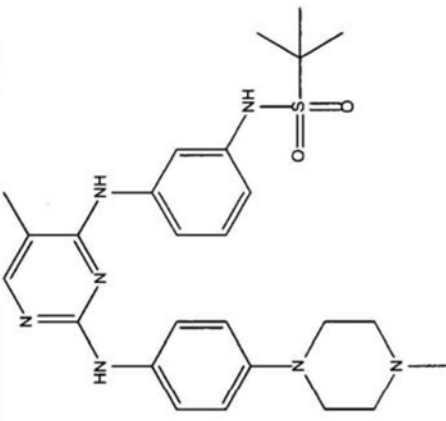
[0757]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.164	0.008						
	0.26	4.17						

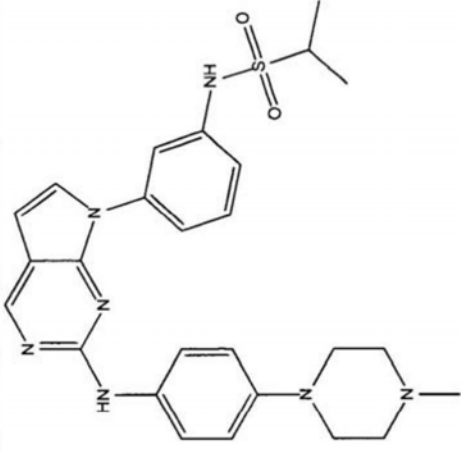
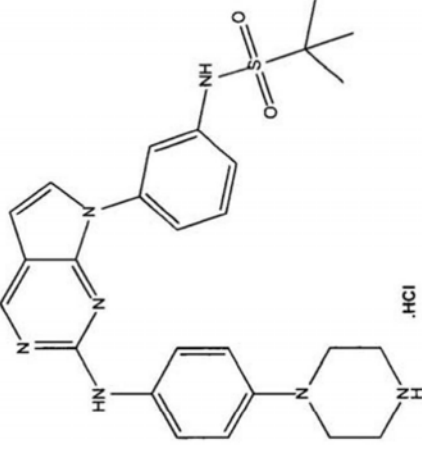
[0758]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.355	0.0025	0.729	1.9	0.825	2.5	0.244	0.069
	1.41	0.032						

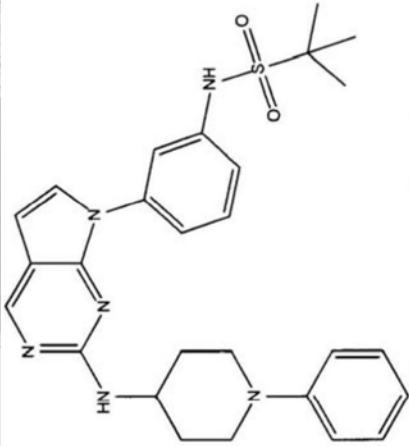
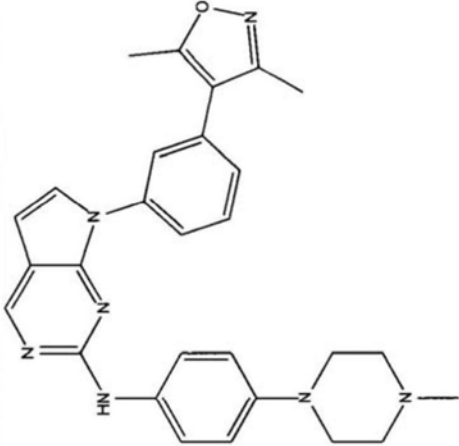
[0759]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.434	0.018	0.487	2.86	0.652	1.11	0.424	0.125
	0.228	0.010						

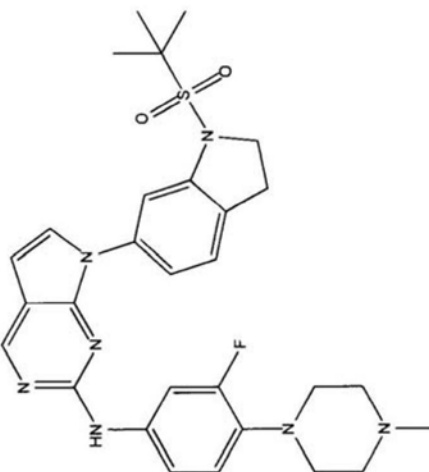
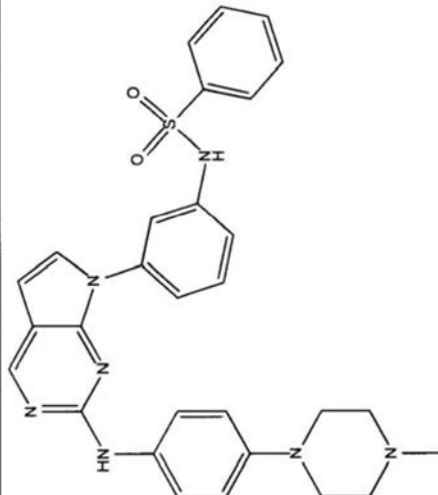
[0760]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.02	0.0082						
	0.152	0.012	0.254	1.58	0.5	0.632	0.418	0.067

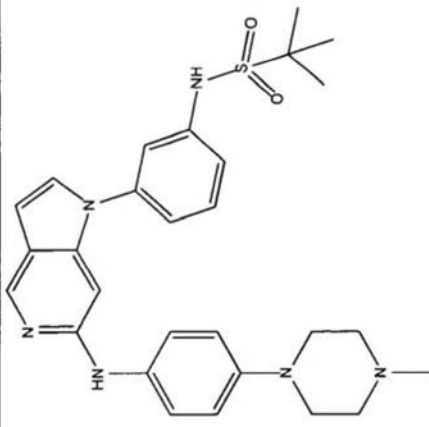
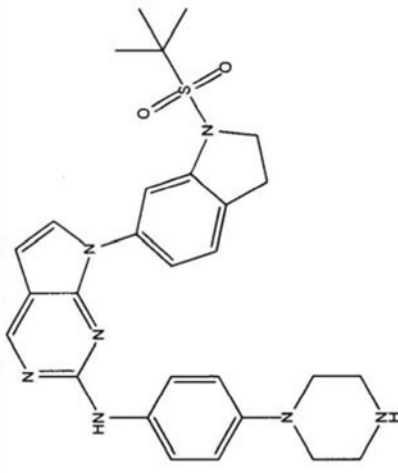
[0761]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	10	10						
	2.33	0.003						

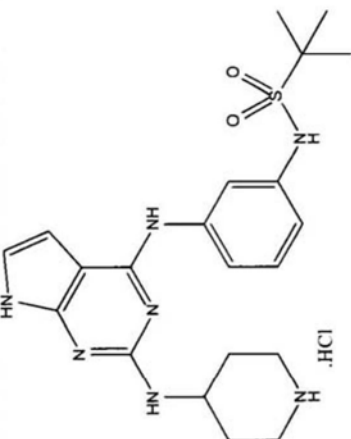
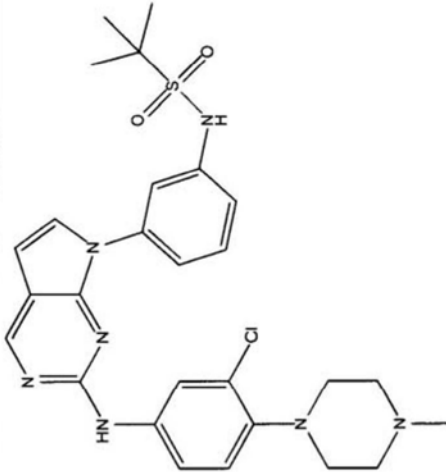
[0762]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.30	0.038						
	10	0.003						

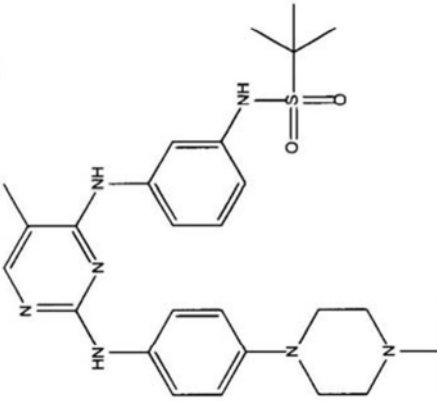
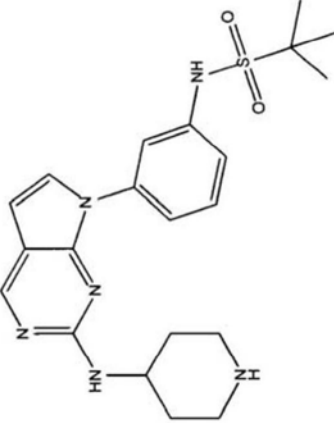
[0763]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	5.01	1.66						
	1.94	0.04						

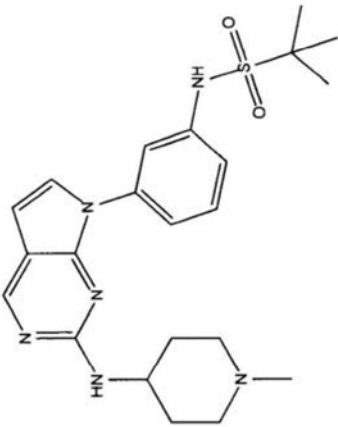
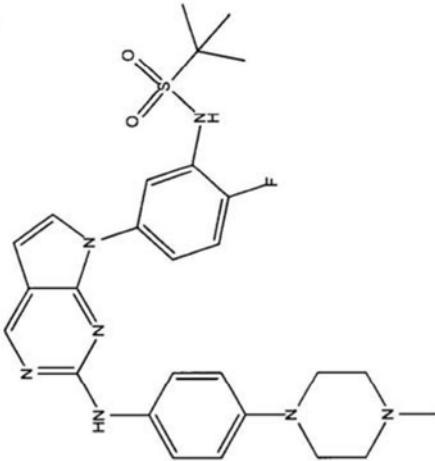
[0764]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	10	10						
	1.13	0.008						

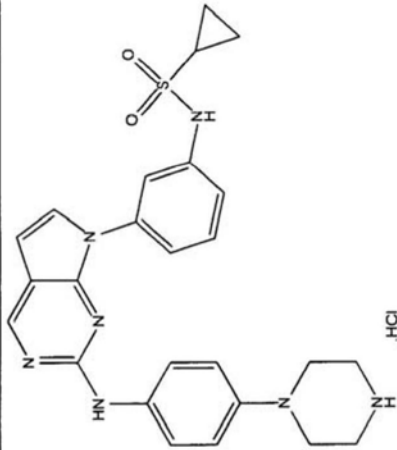
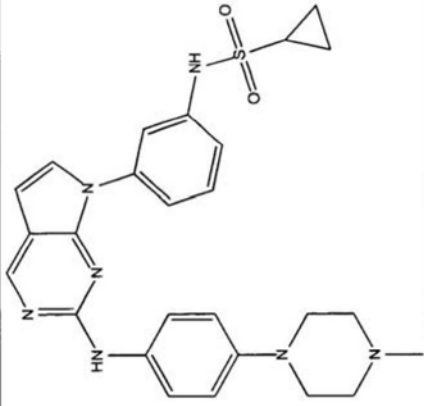
[0765]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.28	0.009						
	10	10						

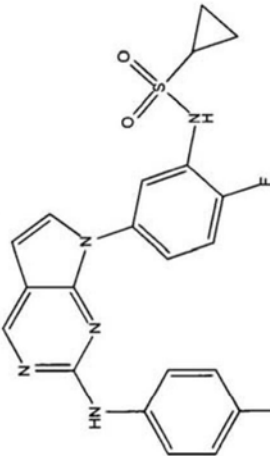
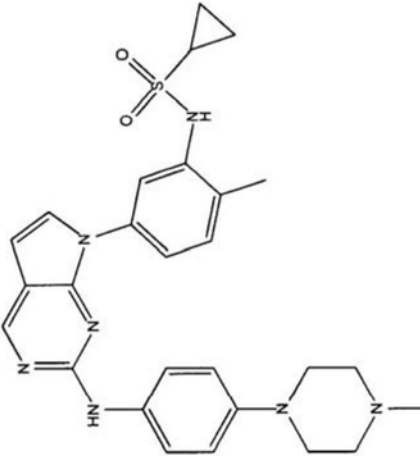
[0766]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.284	1000						
	0.128	0.035	0.0675	0.49	0.109	0.182	0.972	0.105

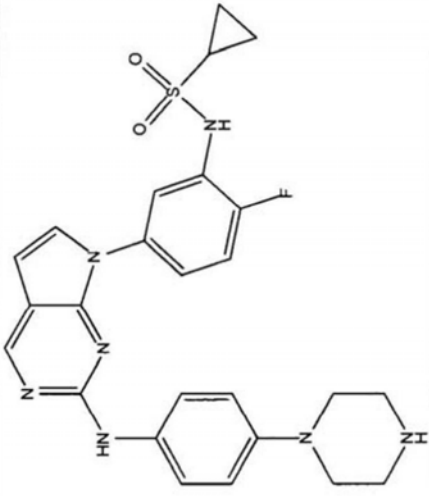
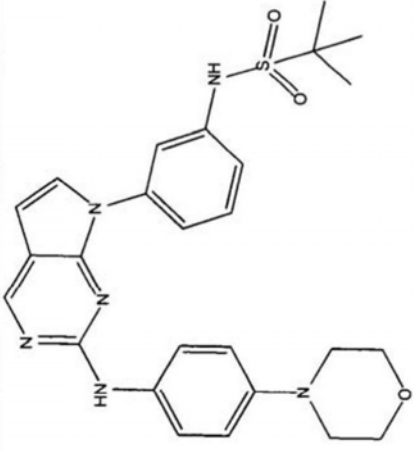
[0767]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.677	0.002	0.574	2.961	0.914	1.21	0.188	0.015
	1.46	0.0043	1.349	6.207	1.735	2.633		0.031

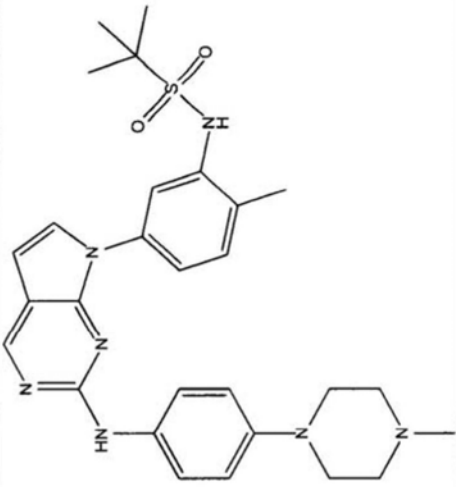
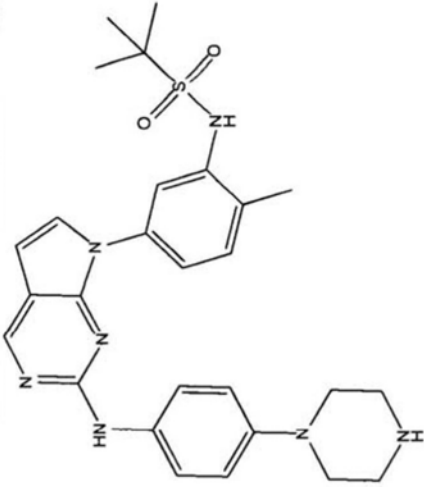
[0768]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.49	0.0153						
	3.055	0.0197						

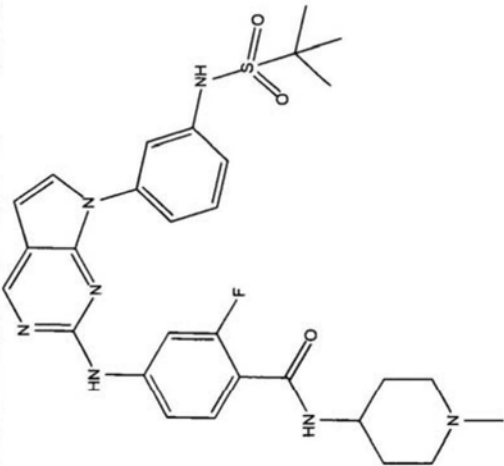
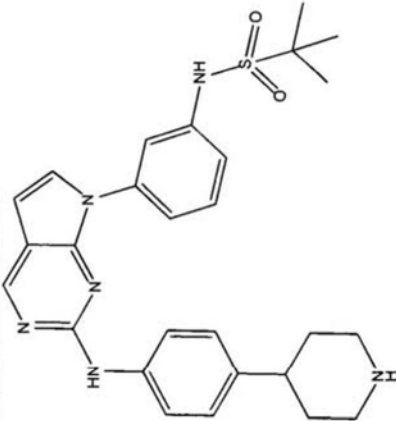
[0769]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.043	0.0143						
	5.529	0.0244						

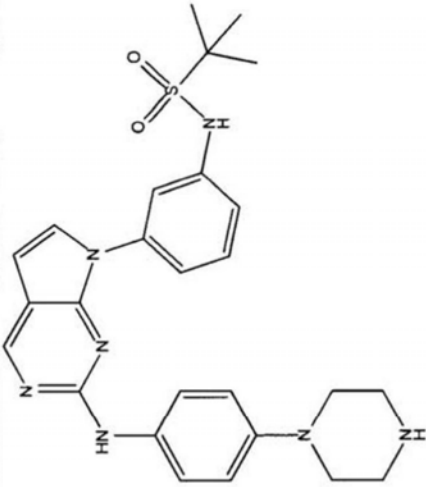
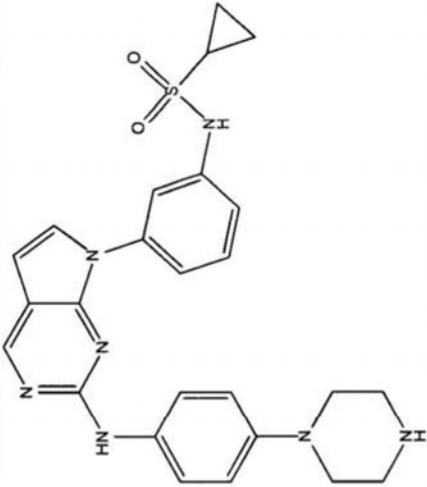
[0770]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.68	0.23						
	0.641	0.176						

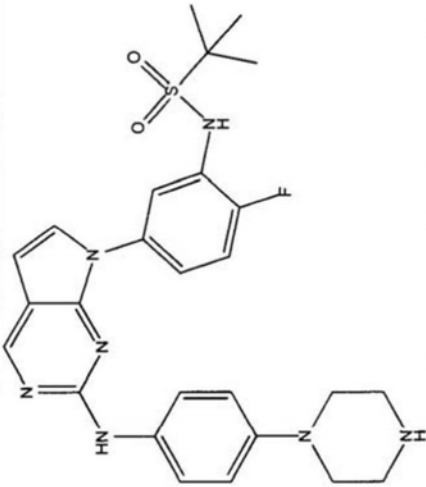
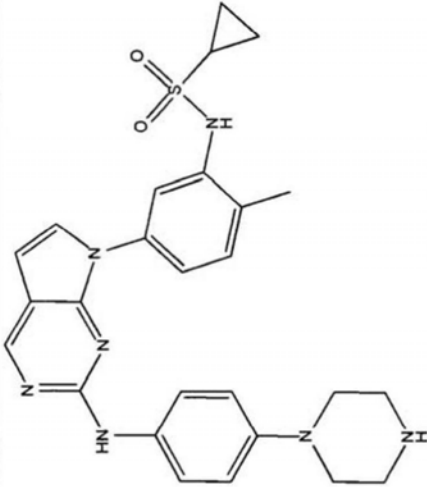
[0771]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.24	0.0115	0.156	0.314	0.089	0.23	0.057	0.103
	0.676	0.0204	0.325	1.4	0.57	0.322	0.473	0.1

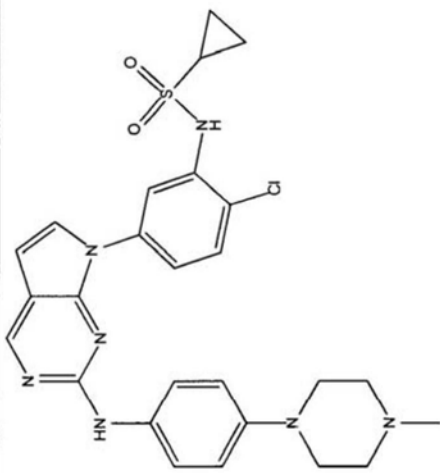
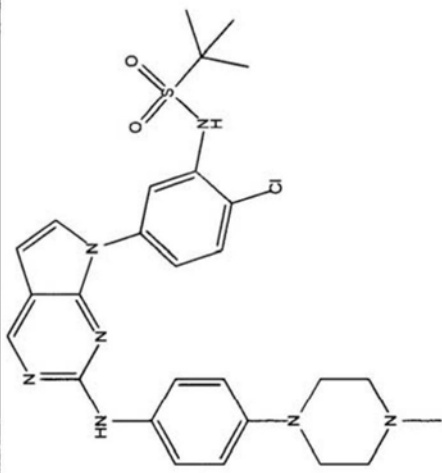
[0772]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.394	0.01						
	1.353	0.005						

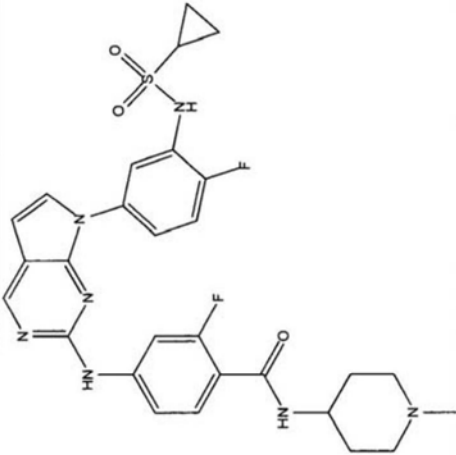
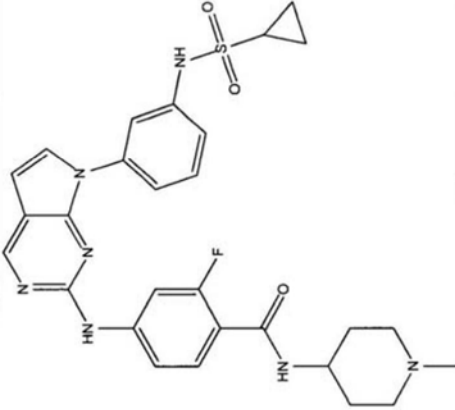
[0773]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.208	0.101						
	2.2	0.031						

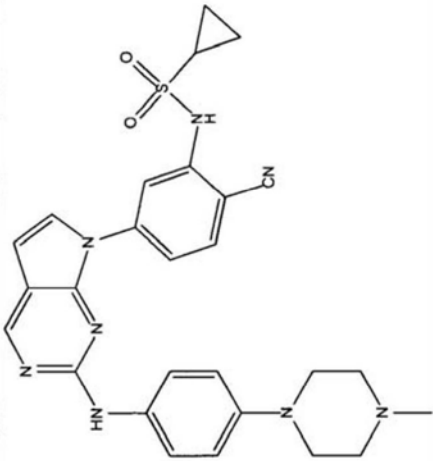
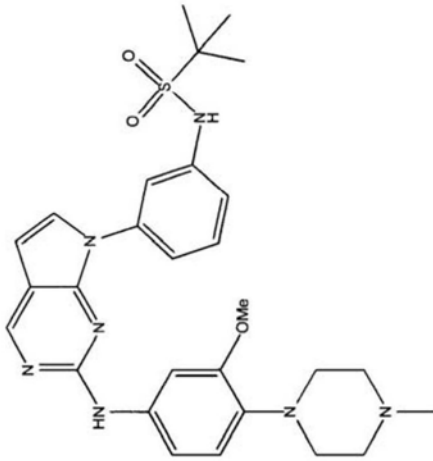
[0774]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.70	0.043						
	0.481	0.165						

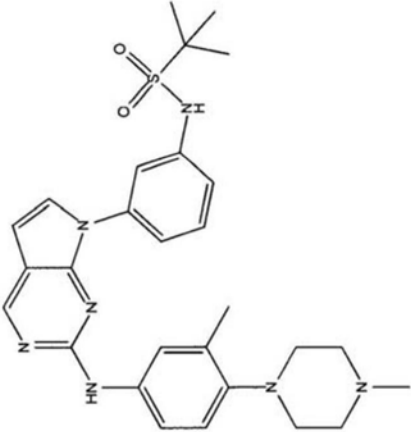
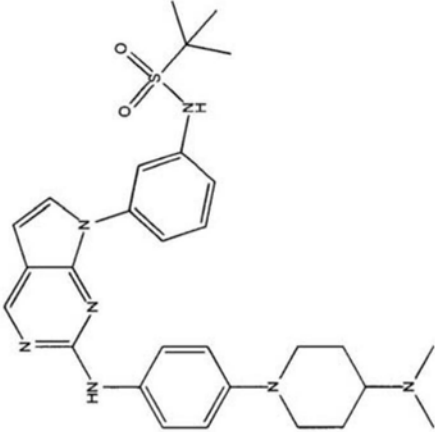
[0775]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.776	0.035						
	0.856	0.013						

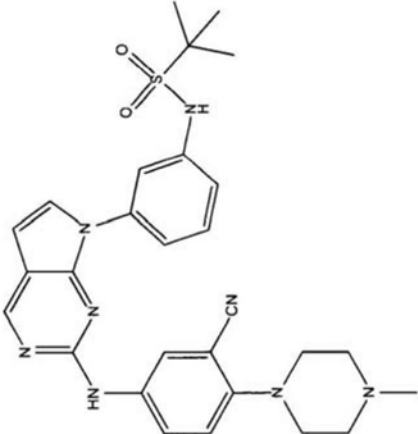
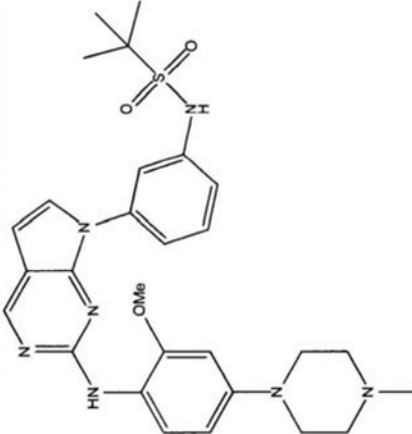
[0776]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.8	0.078						
	0.431	0.0052	0.13	0.743	0.161	0.363	0.293	0.082

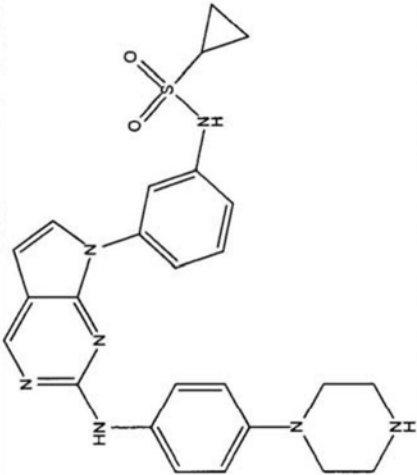
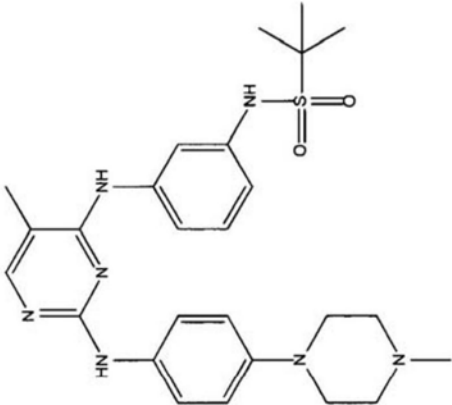
[0777]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.722	0.011						
	0.173	0.0073	0.062	0.632	0.164	0.406	0.4	0.081

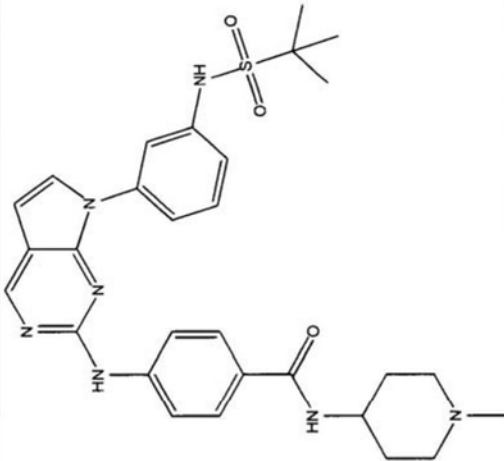
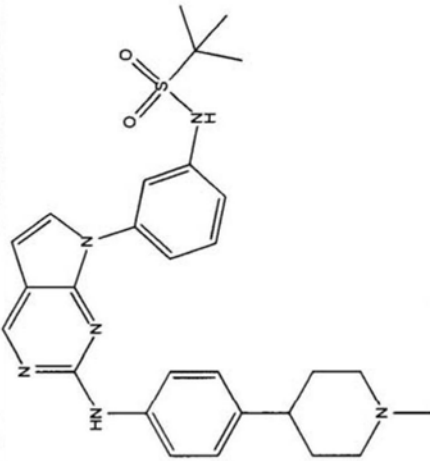
[0778]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.378	0.0189	0.491	1.15	0.248	1	1.1	0.338
	1.6	2.8						

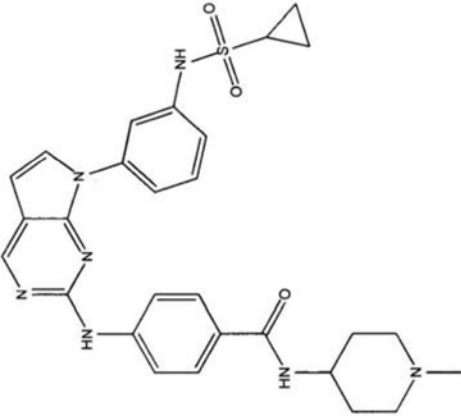
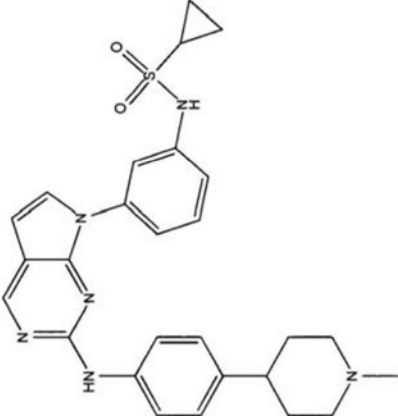
[0779]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.451	0.006						
	0.166	0.013						

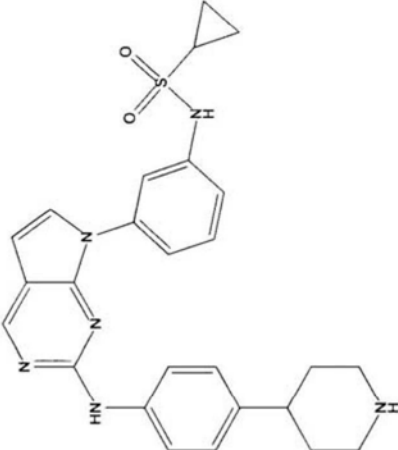
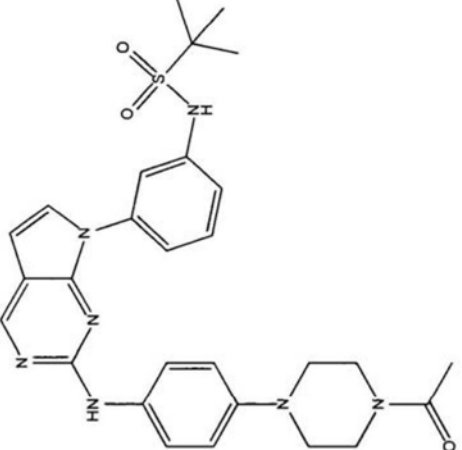
[0780]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.407	0.026						
	0.581	0.074						

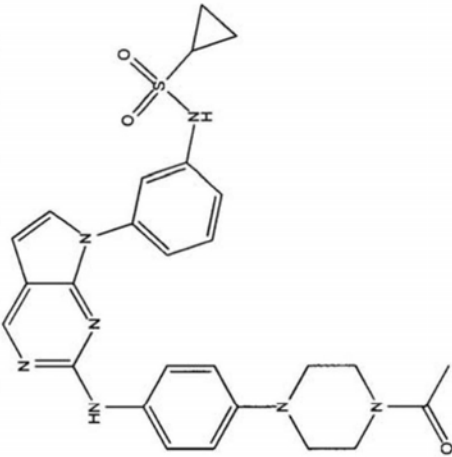
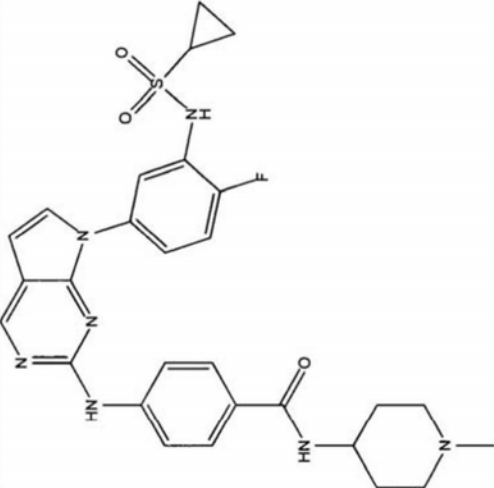
[0781]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.72	0.051						
	1.9	0.044						
								
								

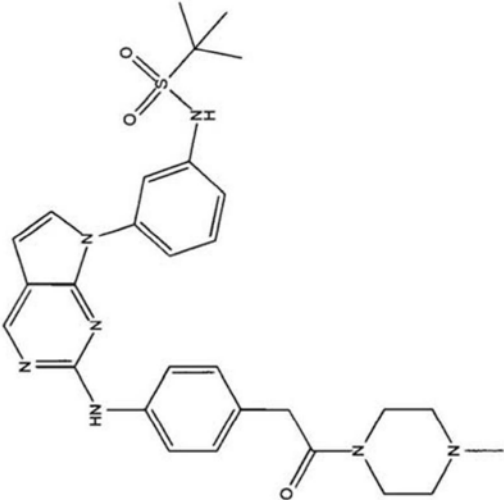
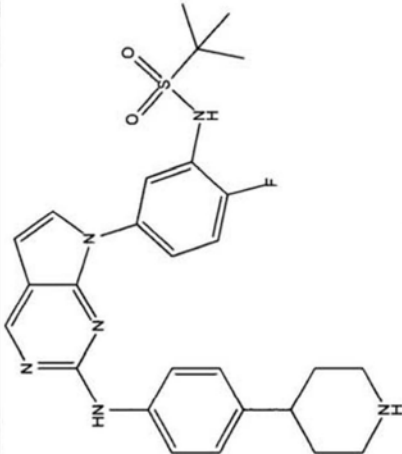
[0782]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	3.21	0.071						
	2..5	0.045						

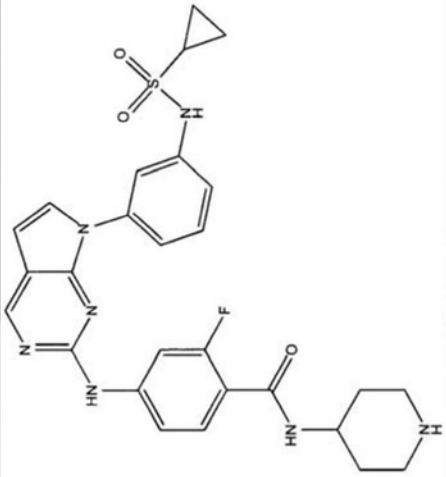
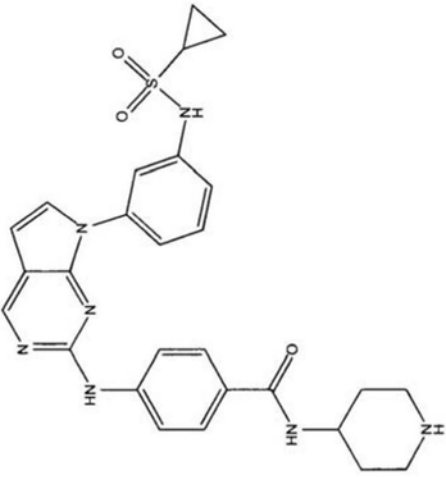
[0783]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	5.73	24.94						
	1.13	0.152						

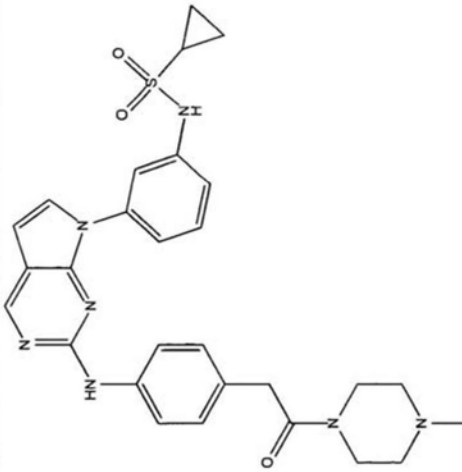
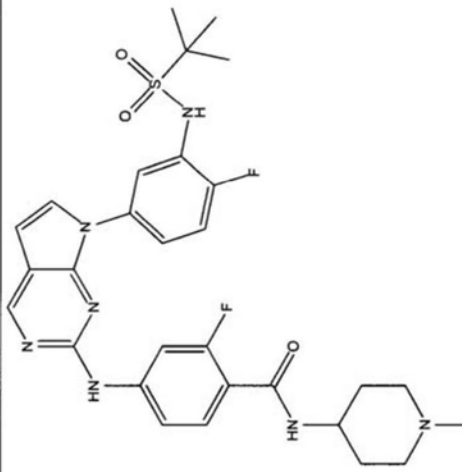
[0784]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.916	0.176						
	0.475	1.601						

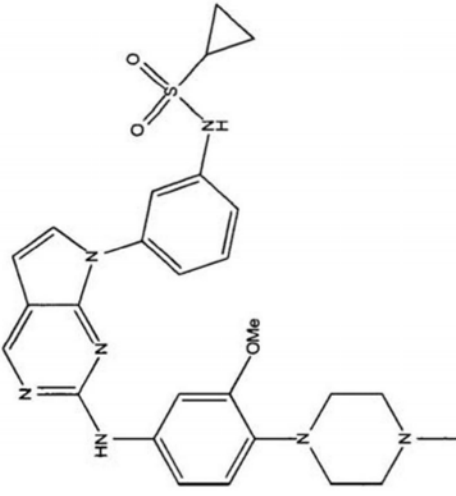
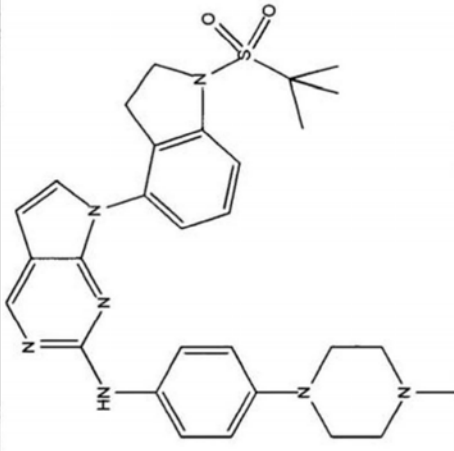
[0785]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.59	0.069						
	2.1	0.04						

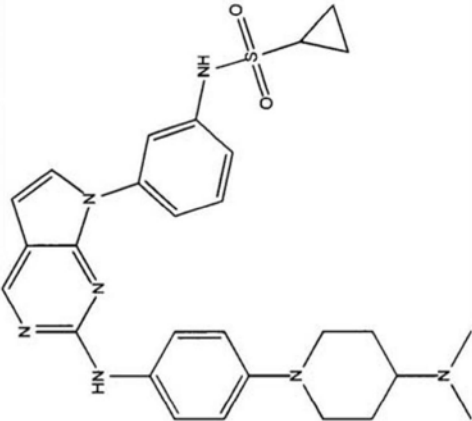
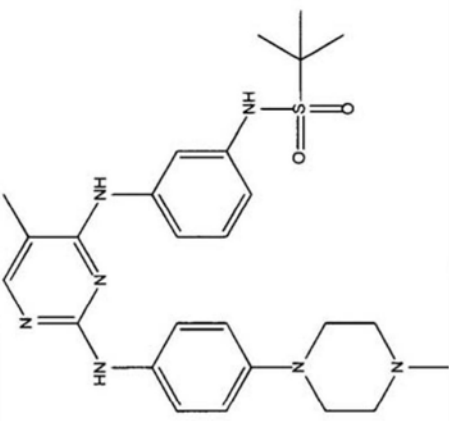
[0786]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	4.01	0.182						
	0.094	359.7						

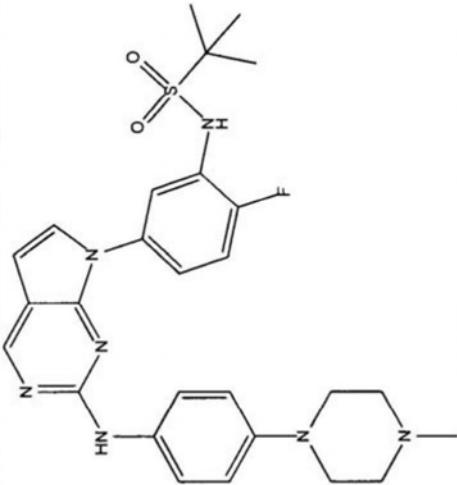
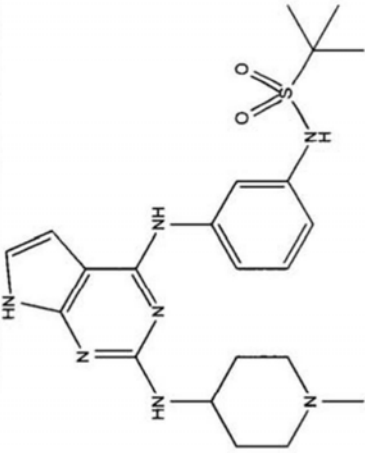
[0787]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.81	0.015						
	10	0.008						

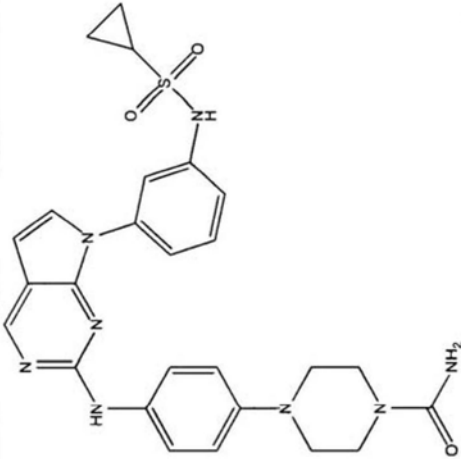
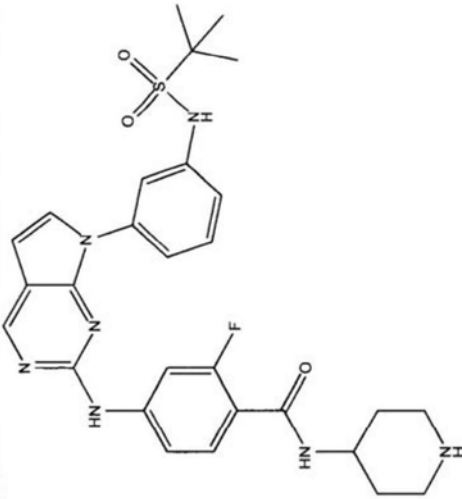
[0788]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.866	0.014						
	0.235	0.043						

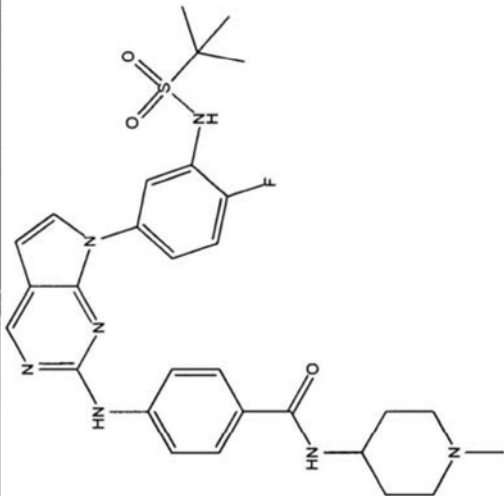
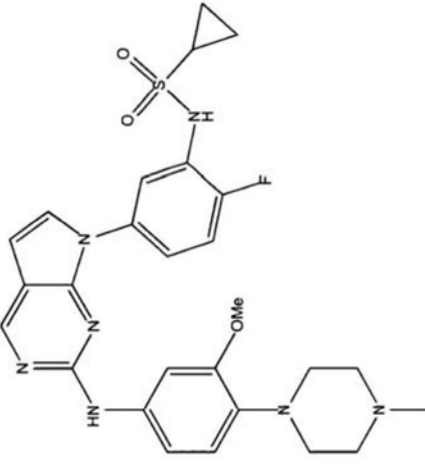
[0789]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.228	0.188						
	7.075	10						

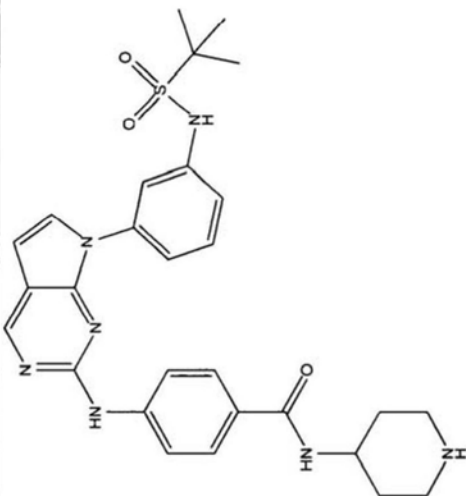
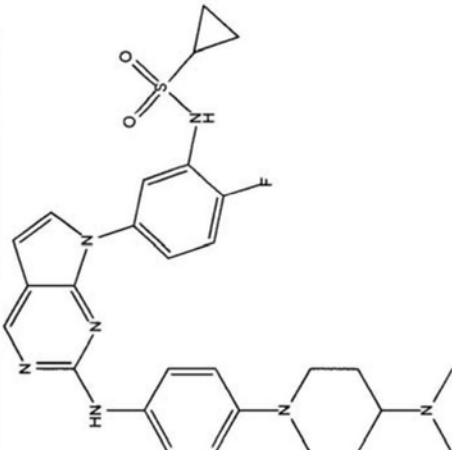
[0790]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	10	0.011						
	0.398	0.018	0.099	0.467	0.078	0.312	0.206	0.242

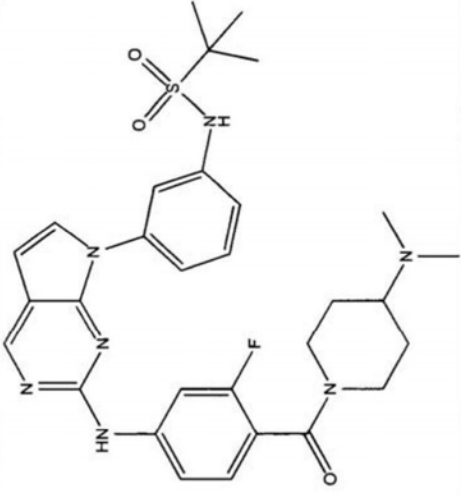
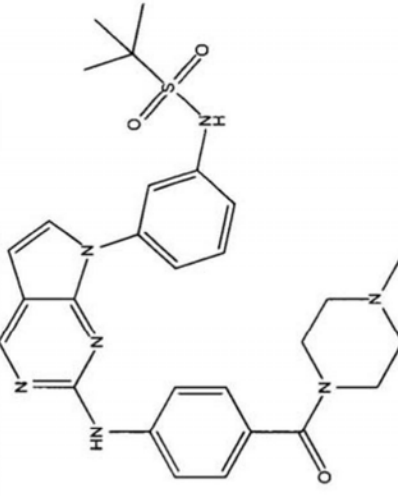
[0791]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.372	0.177						
	0.989	0.029						

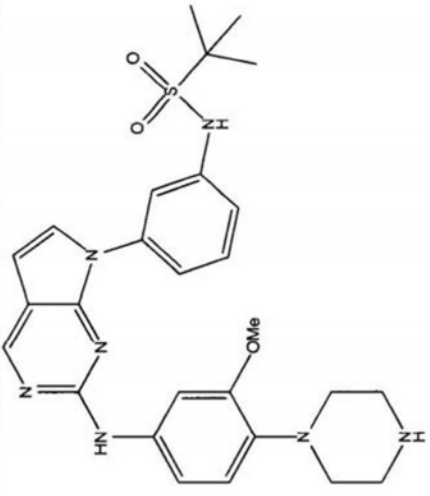
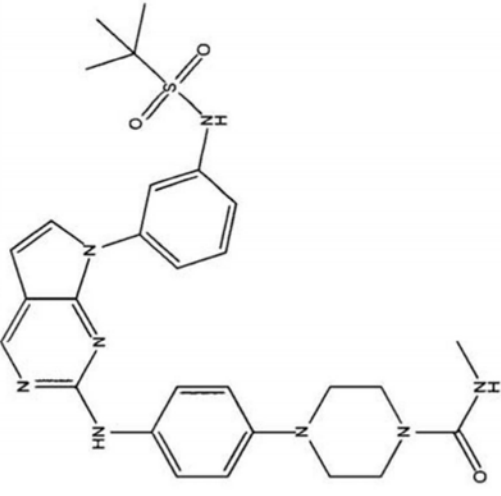
[0792]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.649	0.024						
	1.01	0.01						

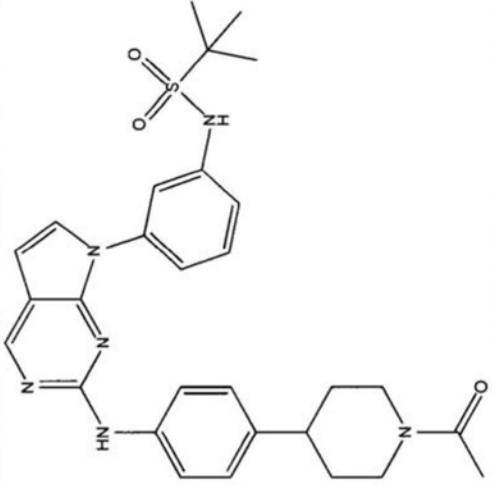
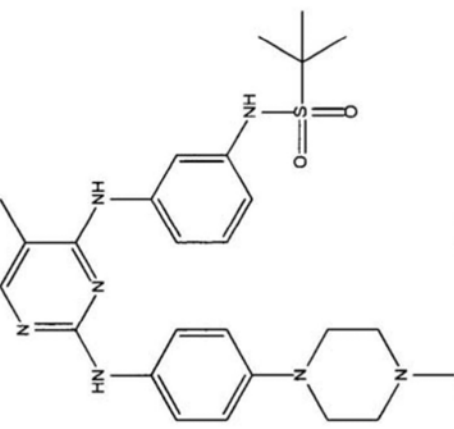
[0793]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.246	0.02	0.029	0.318	0.117	0.189	1.1	0.292
	0.771	0.028						

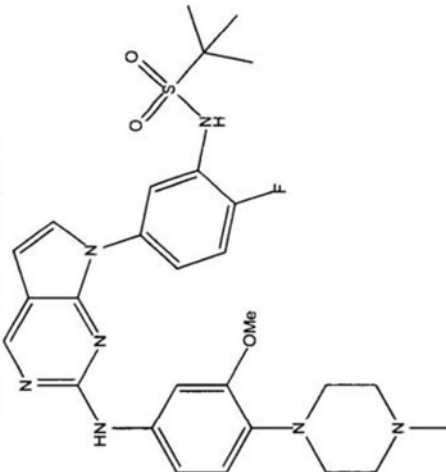
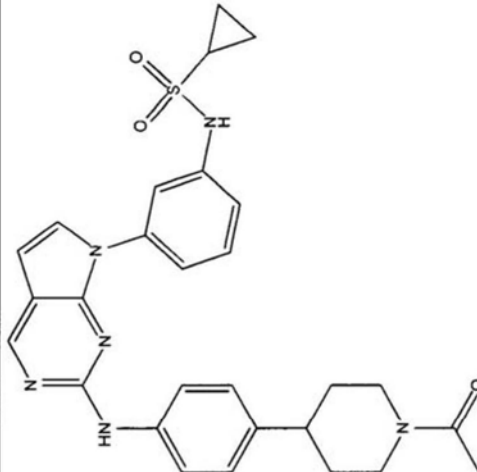
[0794]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.402	0.0028	0.128	0.548	0.142	0.32	0.275	0.112
	3.2	0.019						

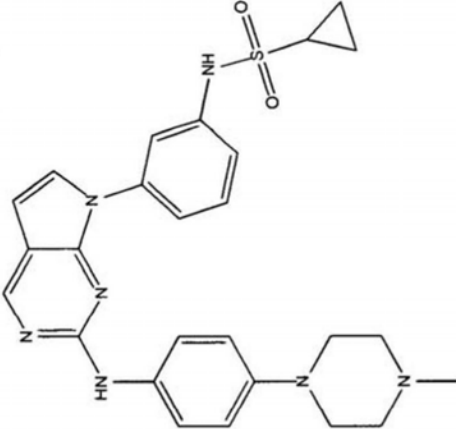
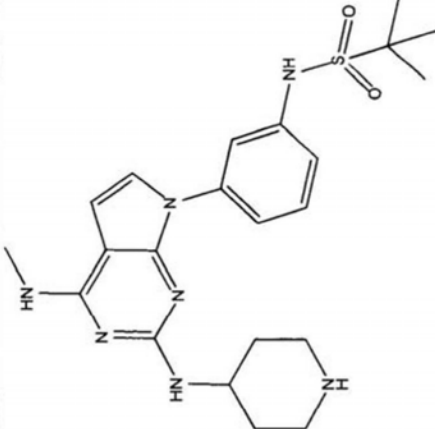
[0795]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	10	0.456						
	0.278	0.0066						

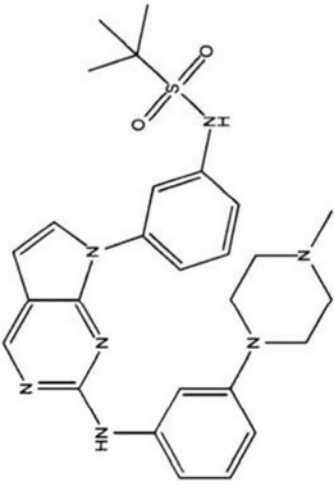
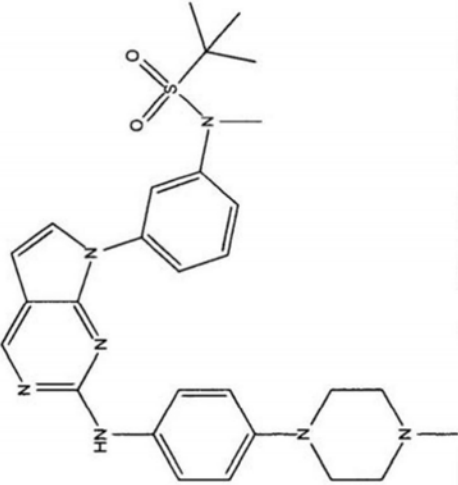
[0796]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.272	0.09						
	10	0.14						

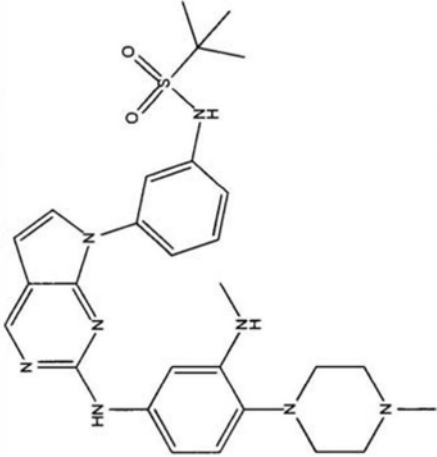
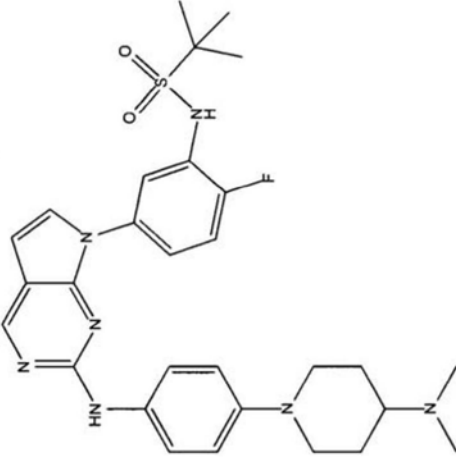
[0797]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.8	0.008						
	0.774	10						

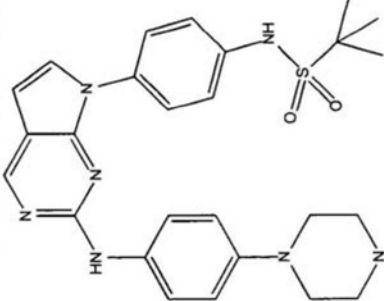
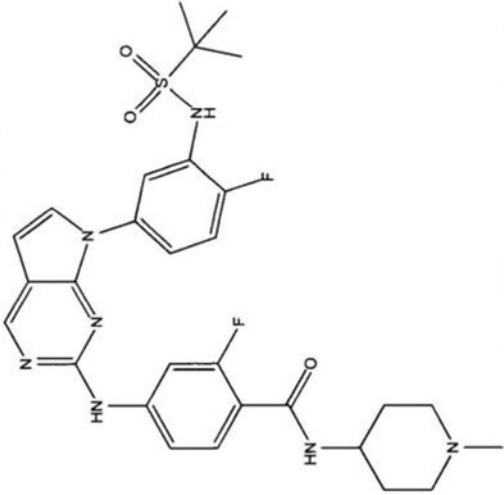
[0798]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.7	0.074						
	1.1	0.009						

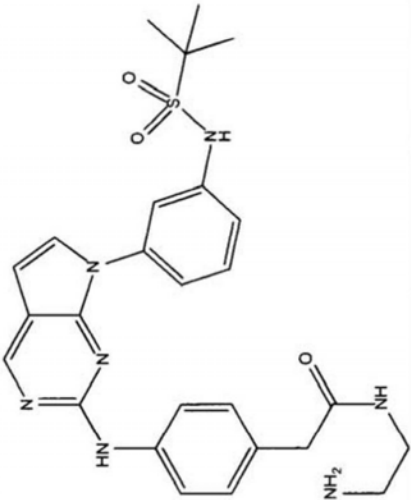
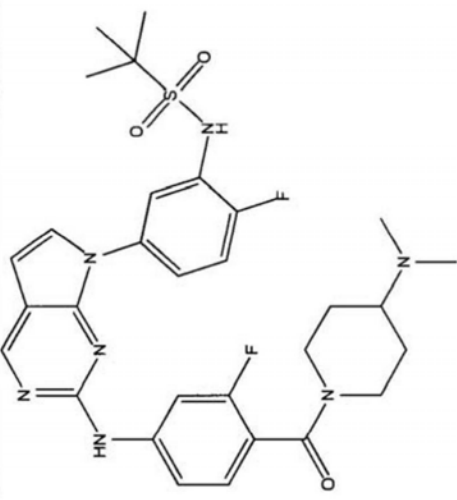
[0799]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.561	0.022						
	0.258	0.082						
								
								

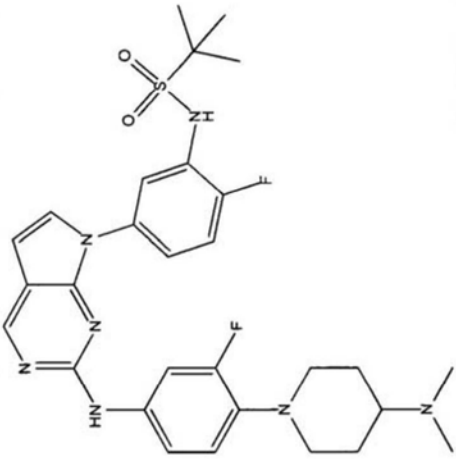
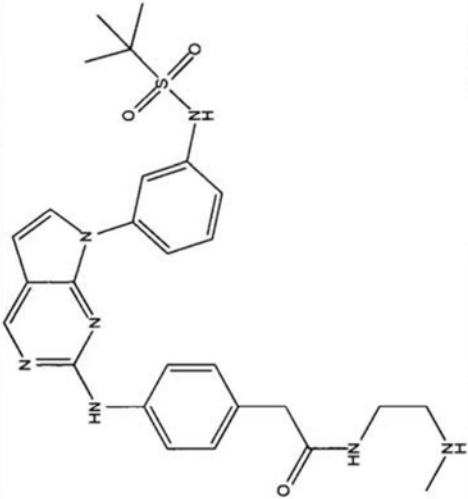
[0800]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	10	0.0007						
	0.134	0.13						

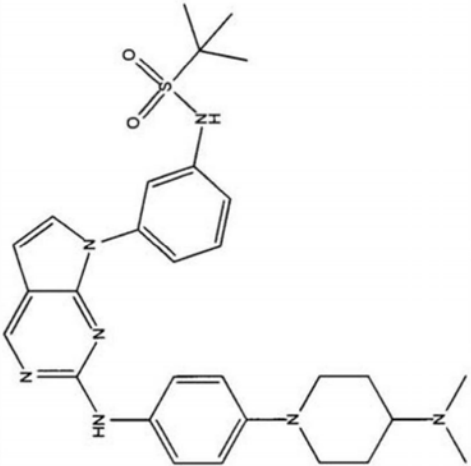
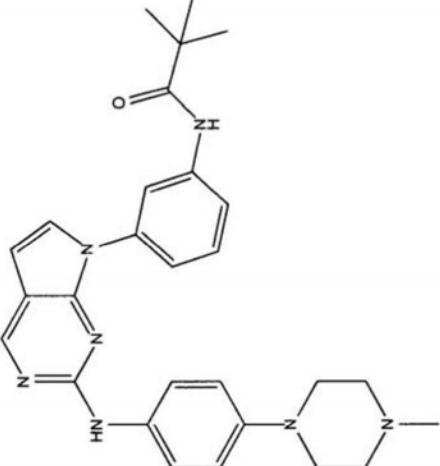
[0801]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.406	0.064						
	0.123	0.17						

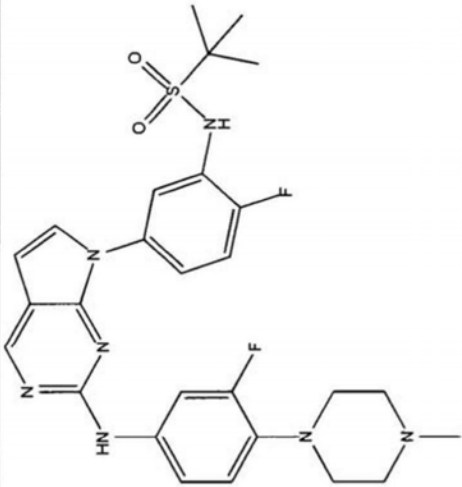
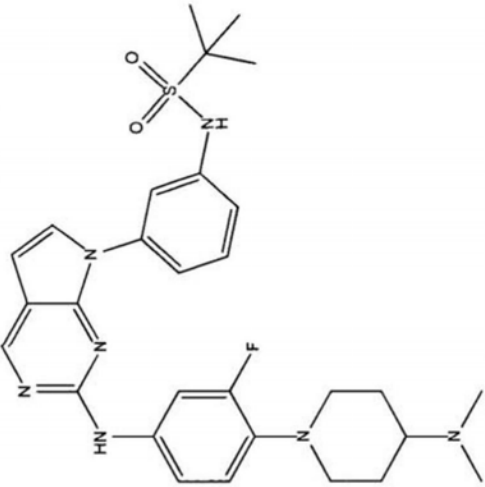
[0802]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.063	0.027	0.088	0.231	0.049	0.14	2.1	0.193
	0.205	0.05	0.067	0.576	0.117	0.268	0.178	0.253

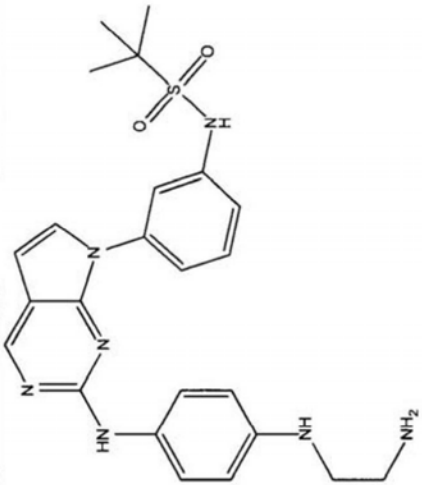
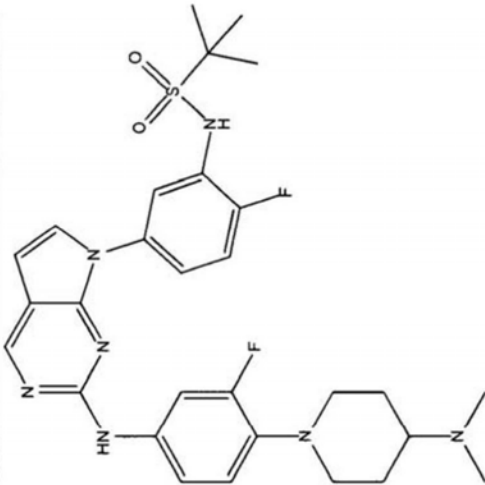
[0803]

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)	0.005	0.054
BRD4(1) IC50 (μM)	0.19	10
结构		

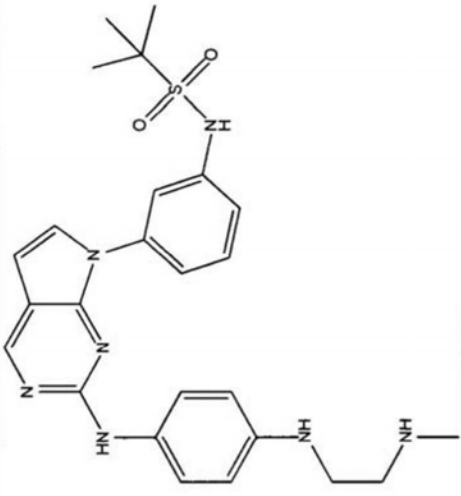
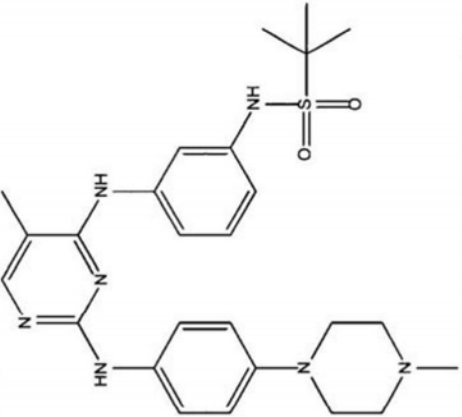
[0804]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.149	0.062						
	0.131	0.003						

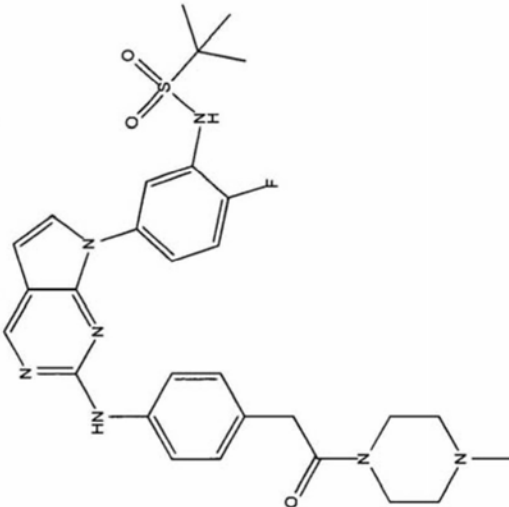
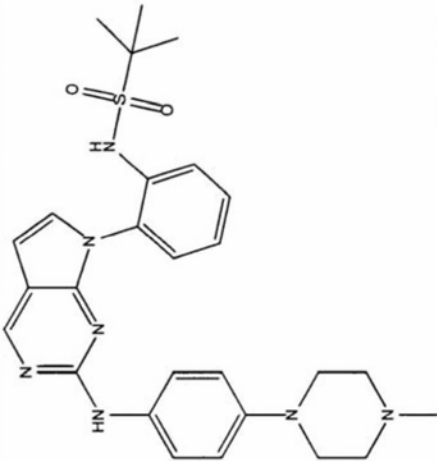
[0805]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.682	0.02						
	0.153	0.027						

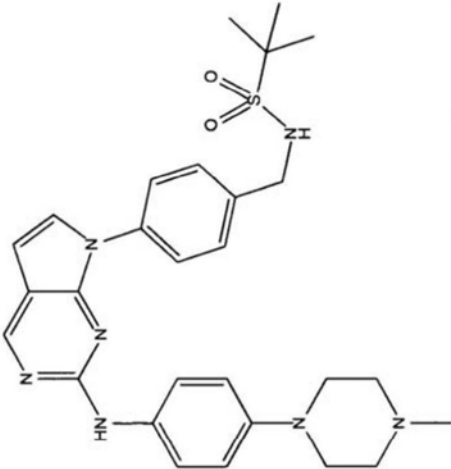
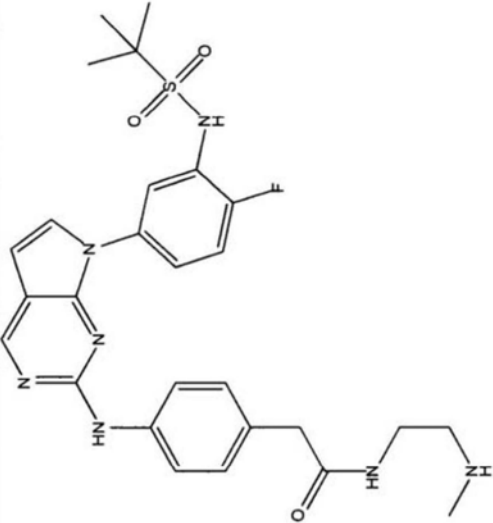
[0806]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.407	0.024						
	0.316	0.0093						

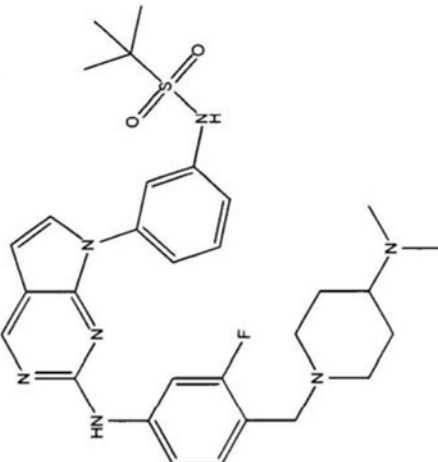
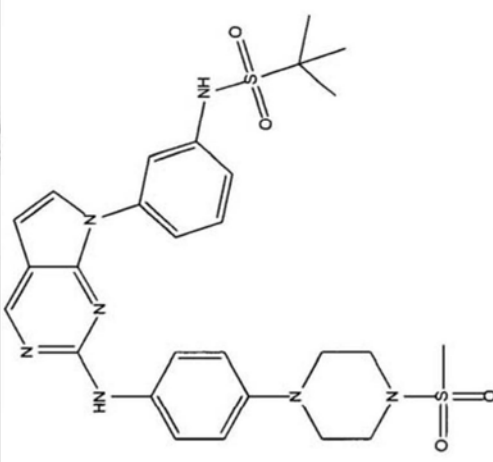
[0807]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.643	0.239						
	10	2.4						

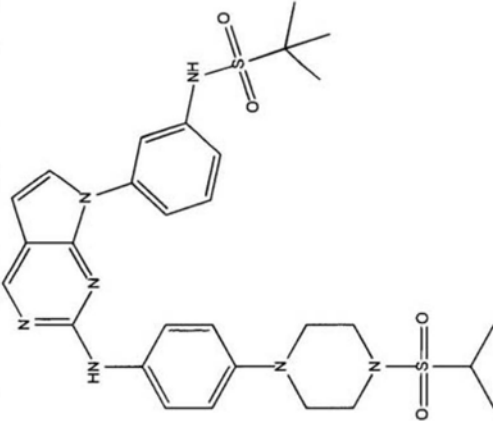
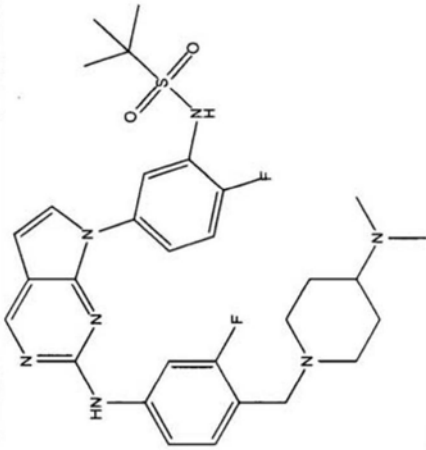
[0808]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	10	0.00018						
	0.193	0.359						

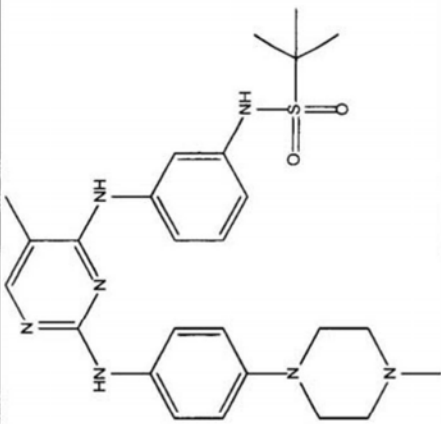
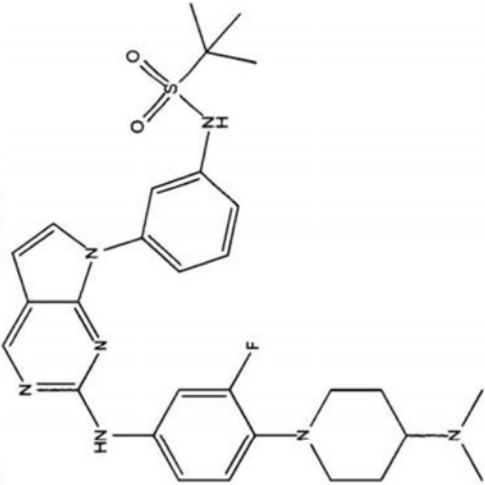
[0809]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.145	0.051						
	4.6	0.04						

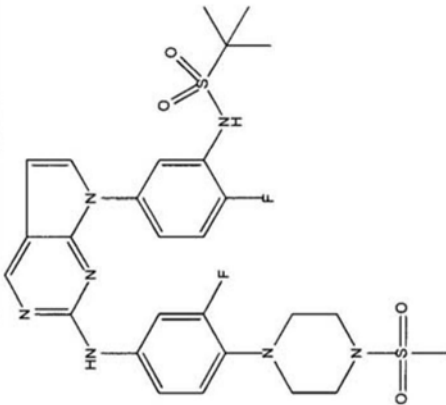
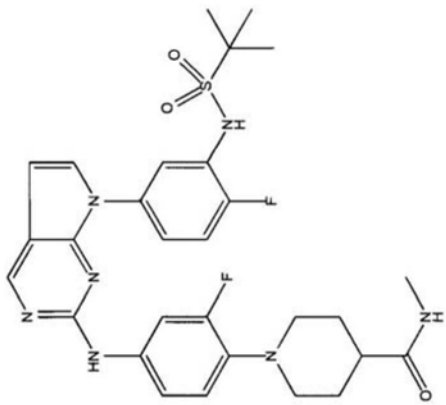
[0810]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	8.3	0.12						
	0.105	0.265						

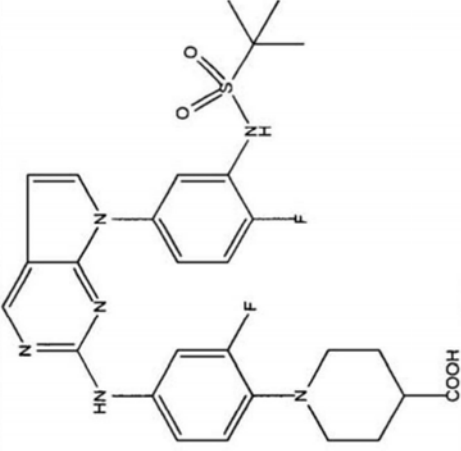
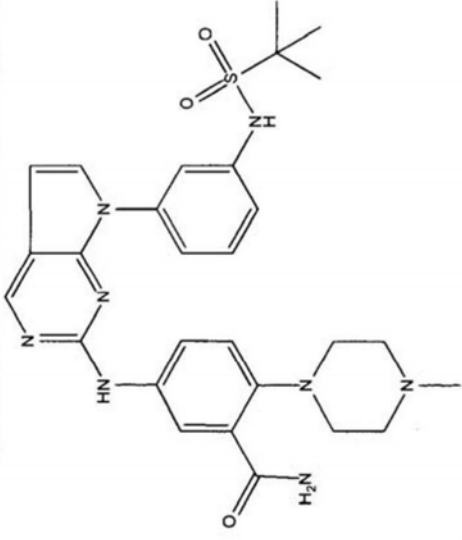
[0811]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.138	0.01						
	0.131	0.003						

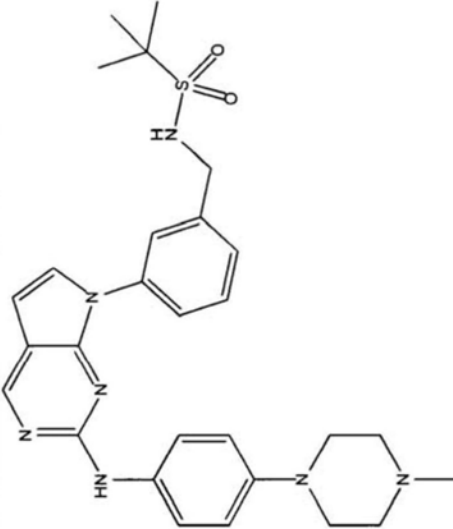
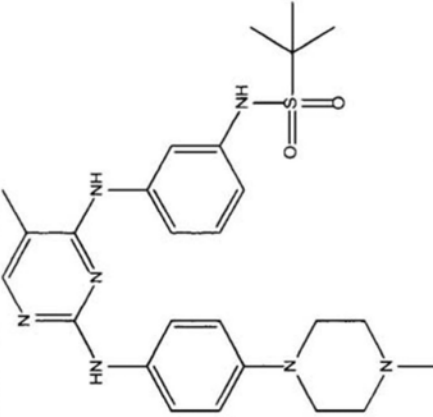
[0812]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.4	0.4						
	0.735	0.123						

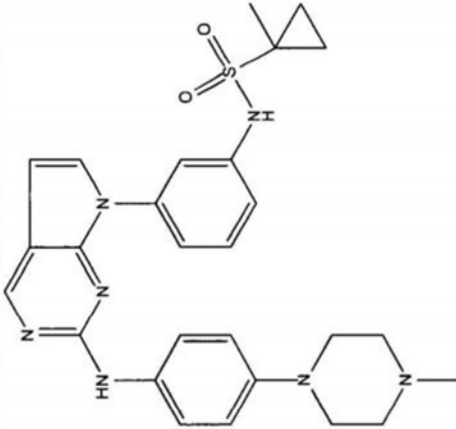
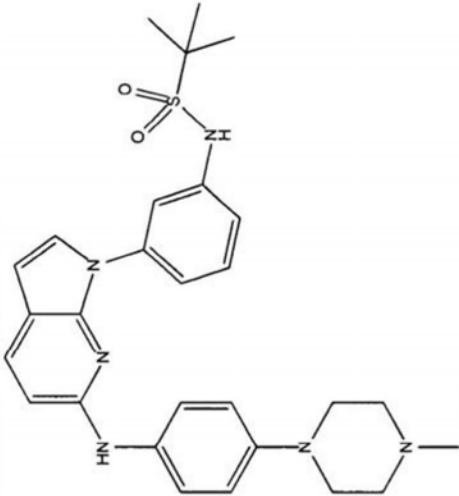
[0813]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	1.1	0.12						
	0.577	0.072						

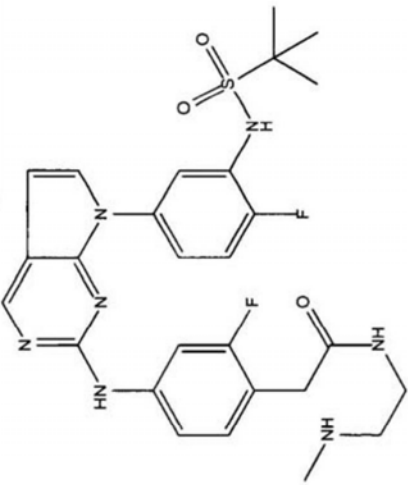
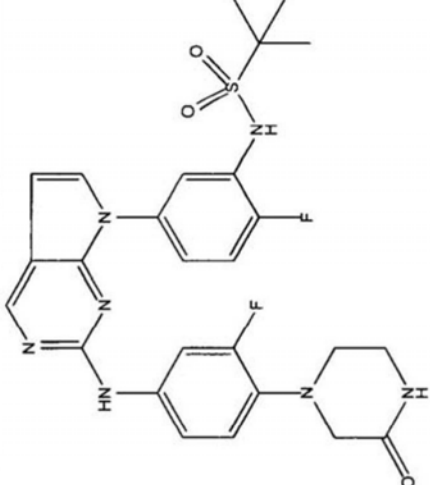
[0814]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	8.3	0.003						
	0.141	0.006						

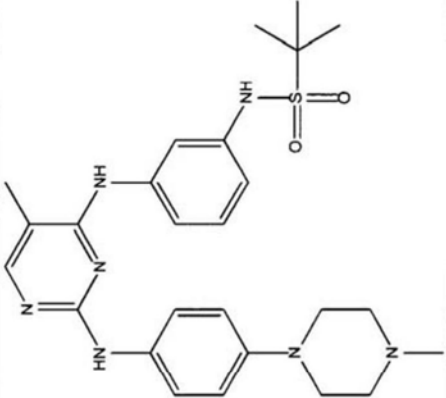
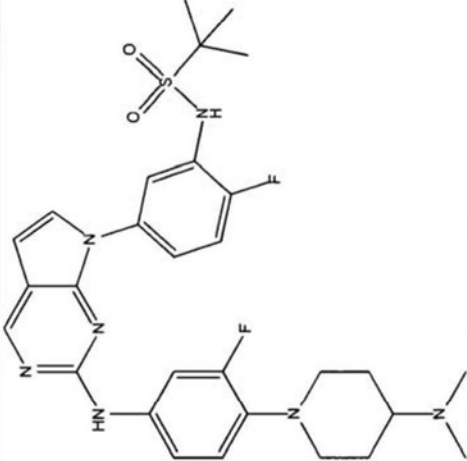
[0815]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.93	0.012						
	10	10						

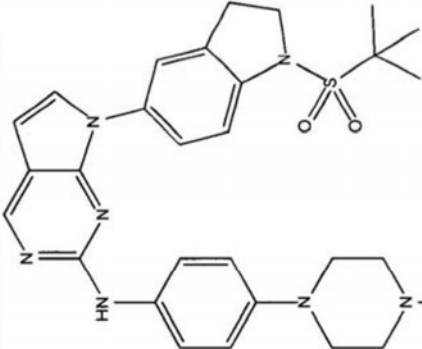
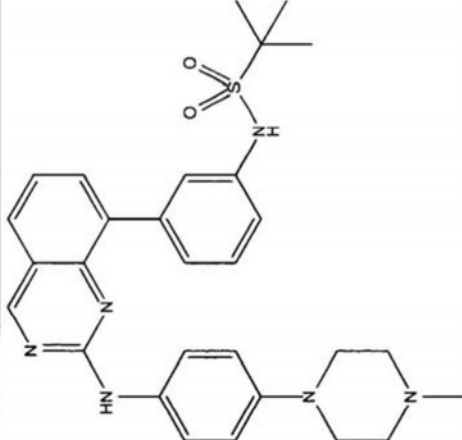
[0816]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.142	0.251						
	0.295	0.142						

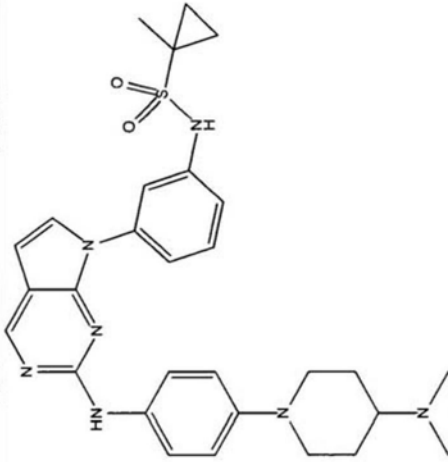
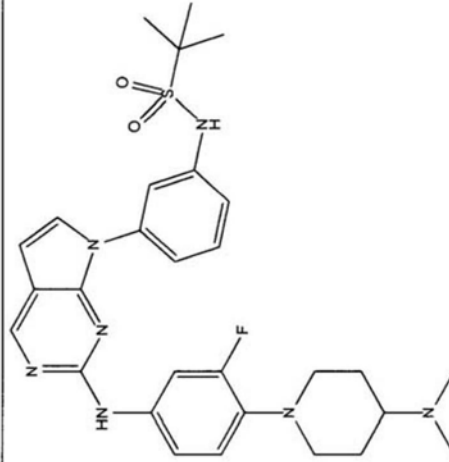
[0817]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.155	0.007						
	0.063	0.027						

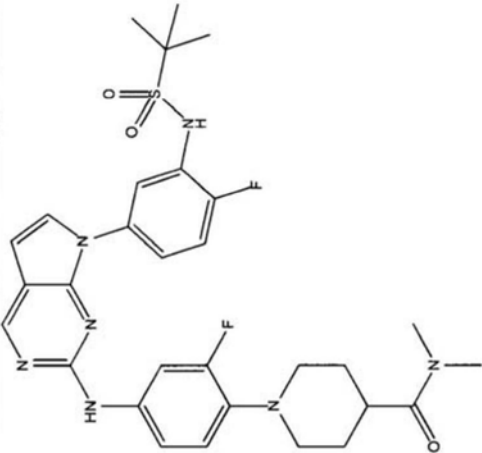
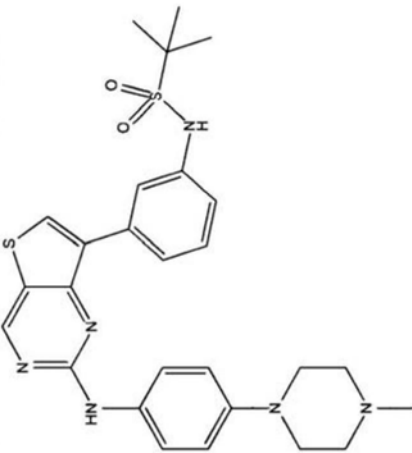
[0818]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	10	0.0006						
	3.8	0.01						

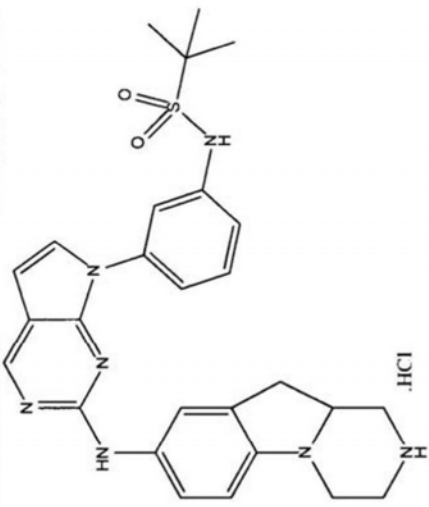
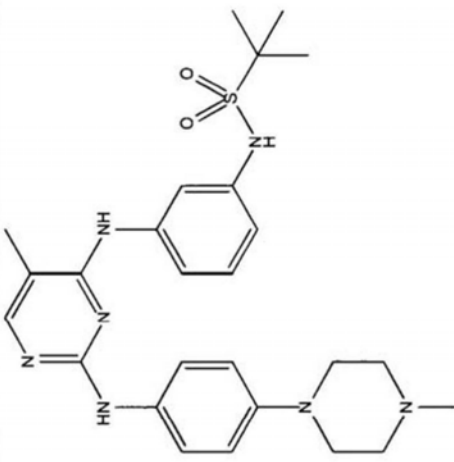
[0819]

JAK3 IC50 ( $\mu$ M)		
JAK1 IC50 ( $\mu$ M)		
BRD1(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)		
BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)		
JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	0.006	0.0044
BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	0.636	0.377
结构		

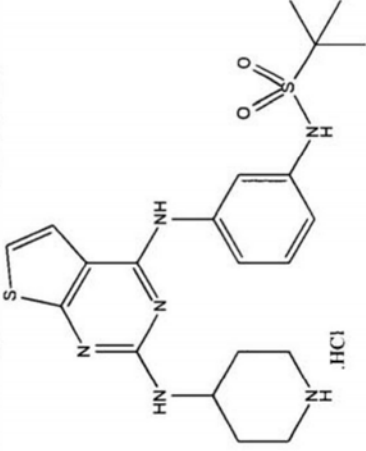
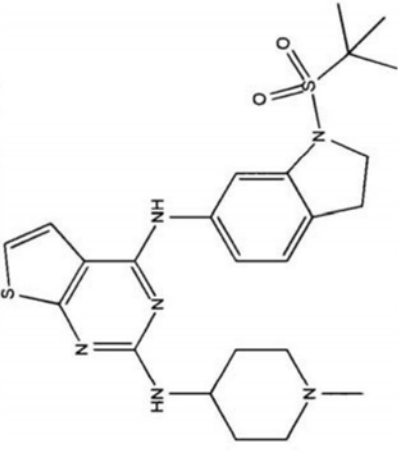
[0820]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK2 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD4(2) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD2(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRD3(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	BRDT(1) IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK1 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	JAK3 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
	0.491	0.129						
	0.375	0.0048						

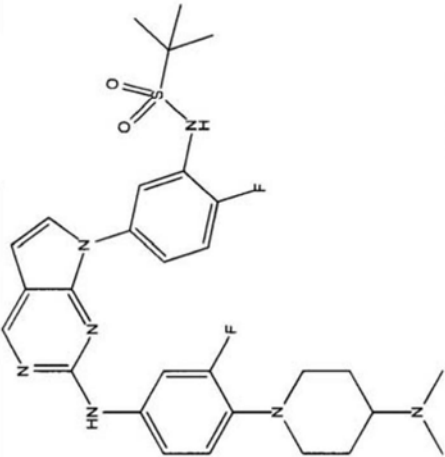
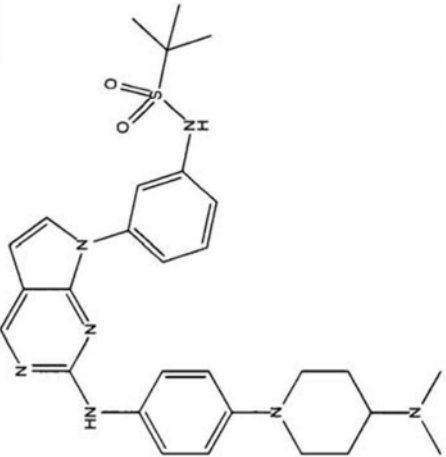
[0821]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.393	0.018						
	0.208	0.014						

[0822]

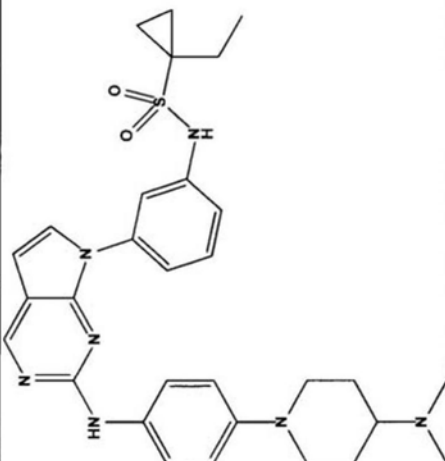
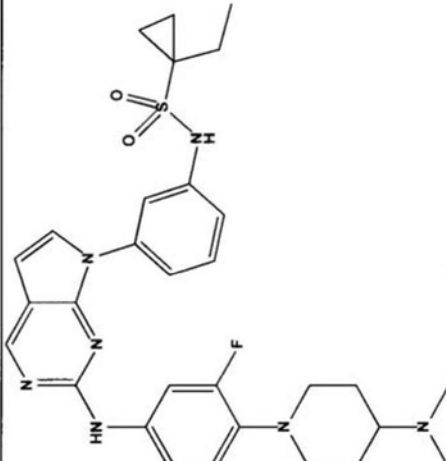
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.2	10						
	0.315	10						

[0823]

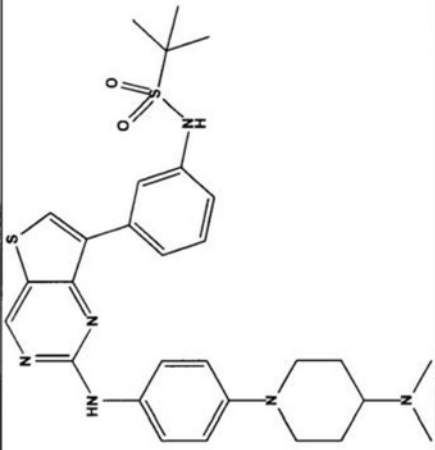
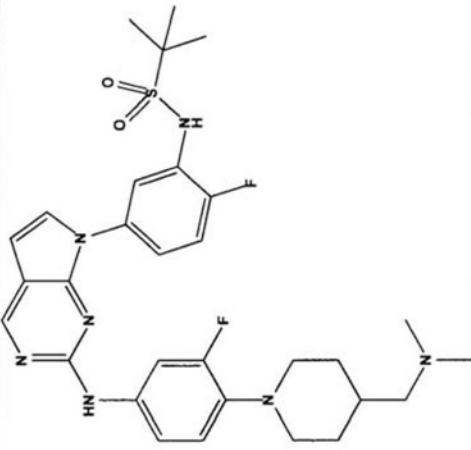
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.063	0.043						
	0.229	0.0065						



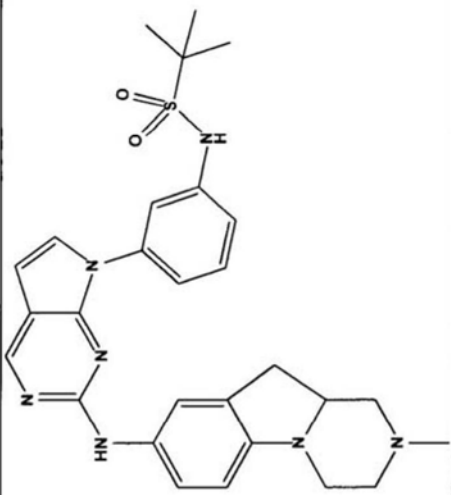
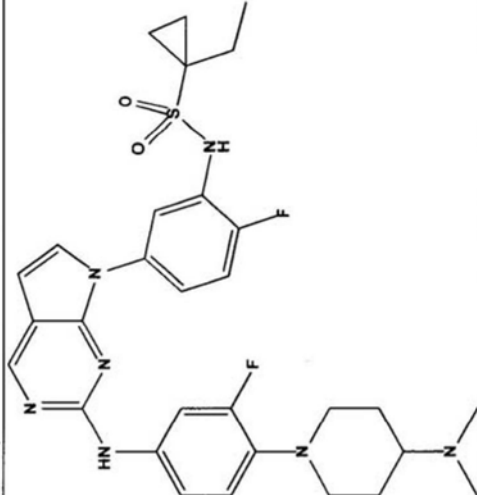
[0825]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.4	0.0047						
	1.5	0.005						

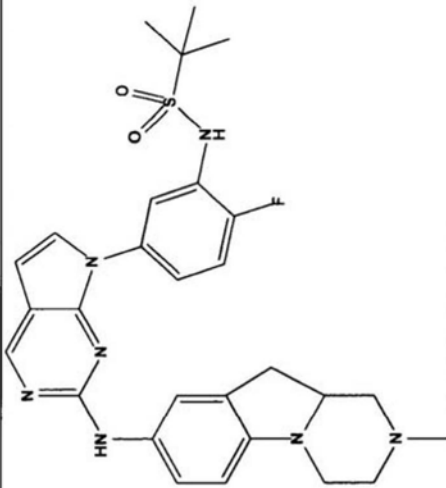
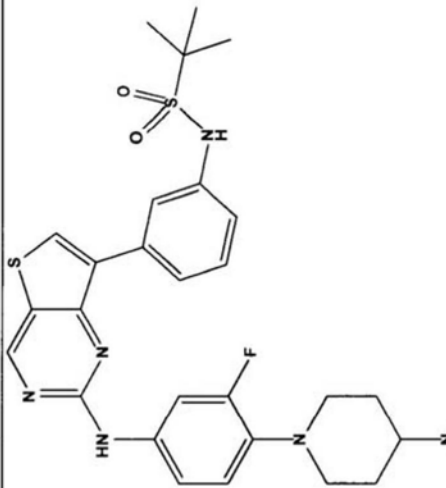
[0826]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.368	0.003						
	0.143	0.083						

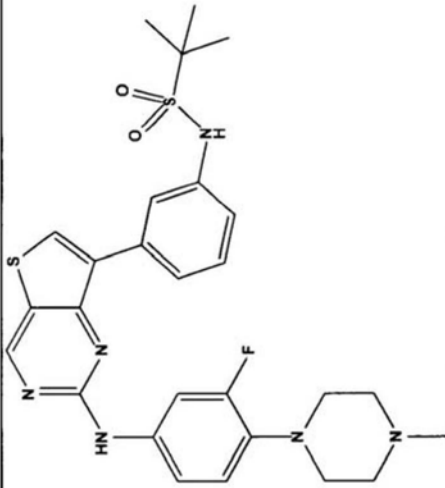
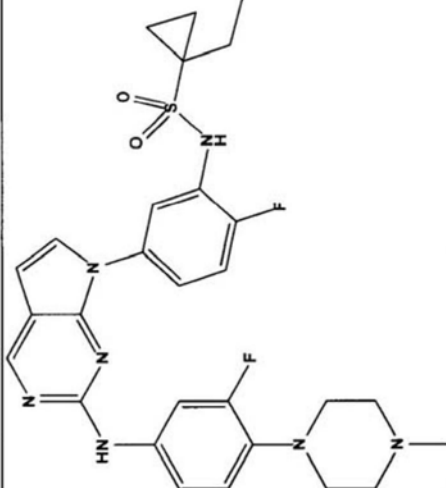
[0827]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.366	0.014						
	0.963	0.024						

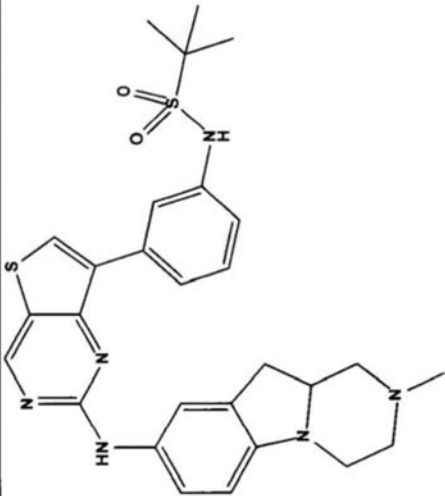
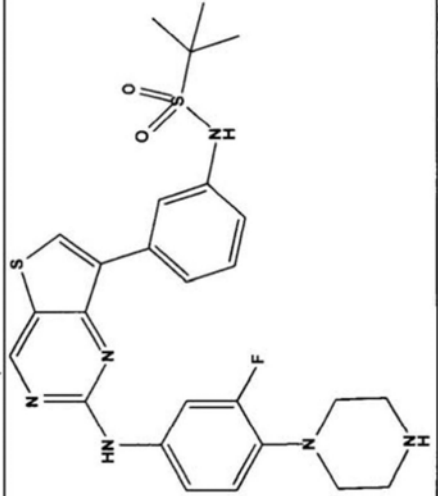
[0828]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.321	0.137						
	0.297	0.004						

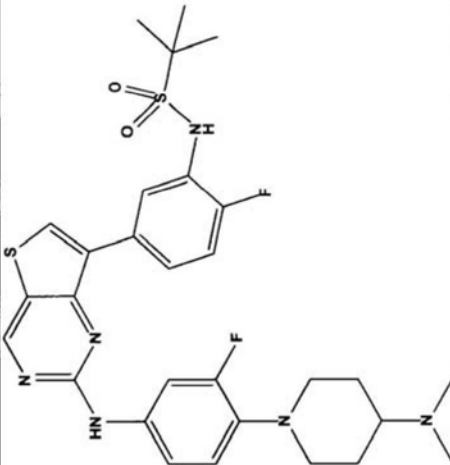
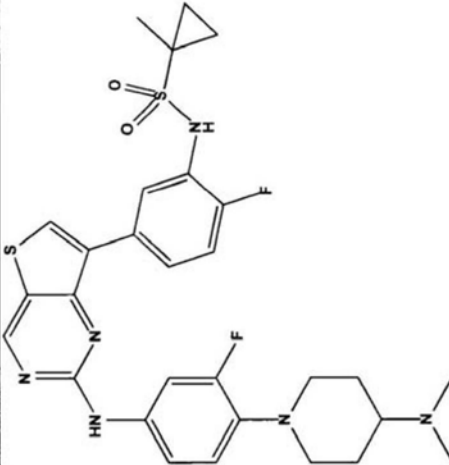
[0829]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.393	0.018						
	1.5	0.103						

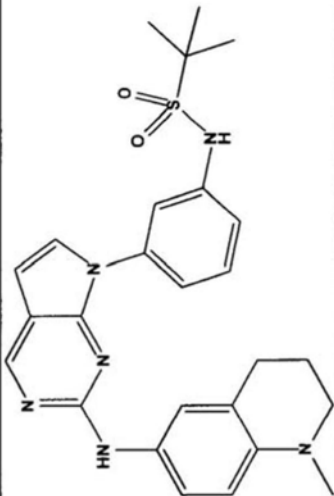
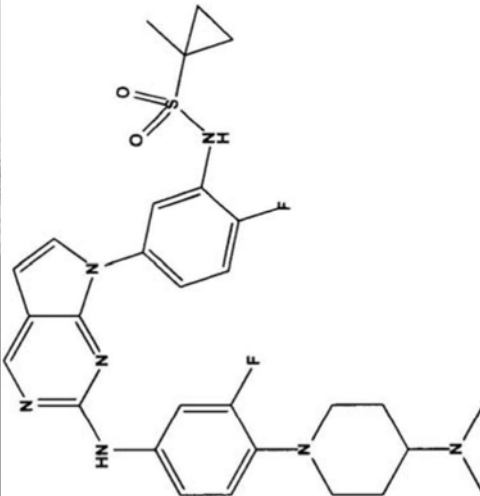
[0830]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.607	0.002						
	0.295	0.002	0.193	0.506	0.181	0.308	0.169	0.061

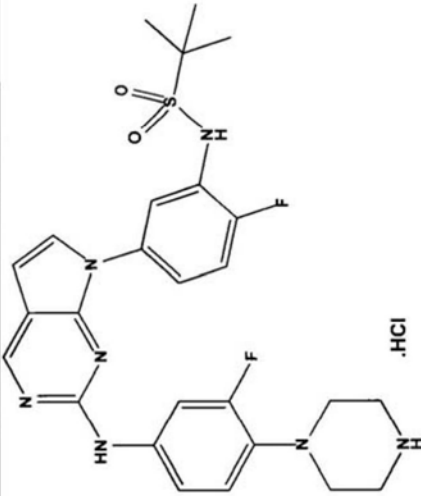
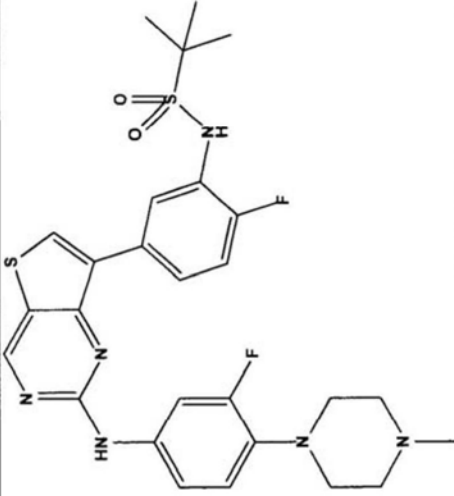
[0831]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.108	0.008	0.091	0.292	0.11	0.177	0.927	0.097
	0.233	0.011	0.203	0.605	0.196	0.329	0.734	0.06

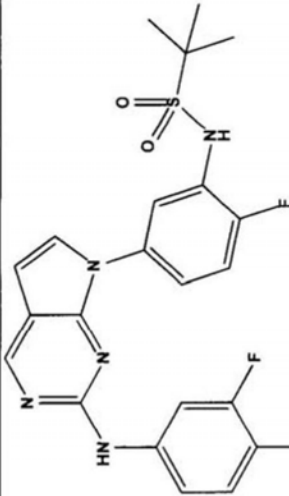
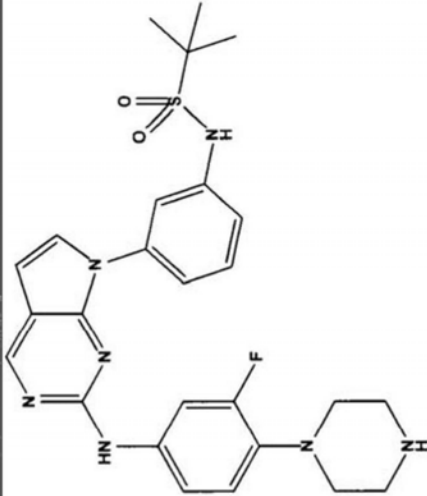
[0832]

结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
	0.8	0.07						
	0.248	0.02						

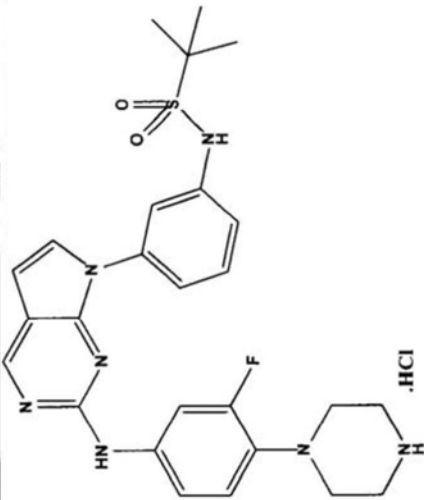
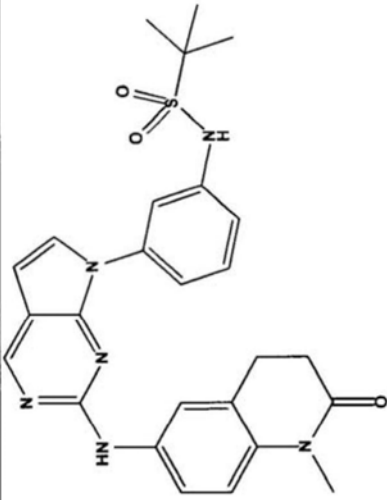
[0833]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.06	0.033	0.064	0.216	0.059	0.118	2.1	0.272
	0.228	0.036						

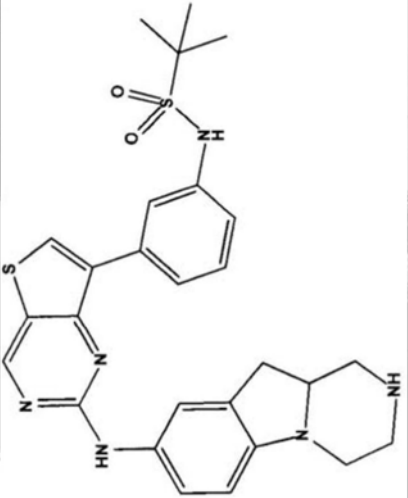
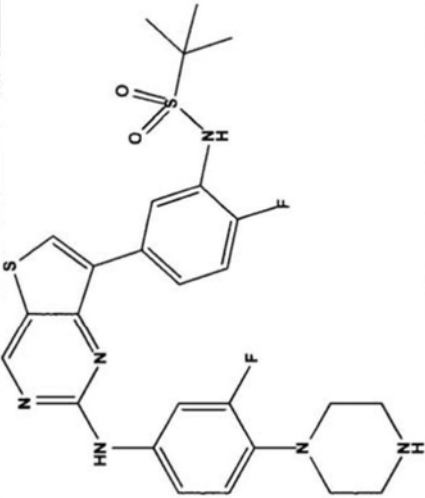
[0834]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.125	0.076						
	0.248	0.0096						

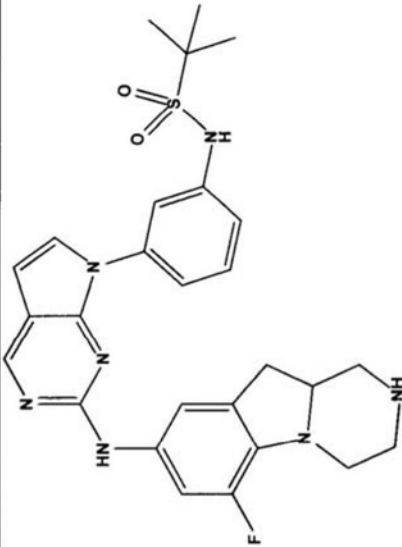
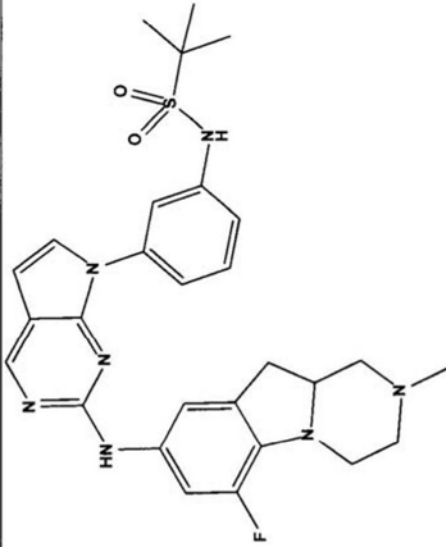
[0835]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.174	0.008						
	3.2	0.035						

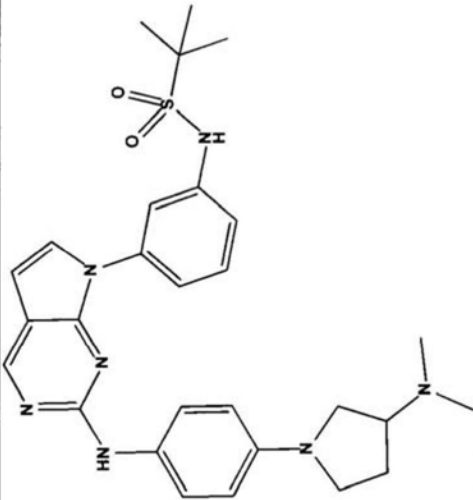
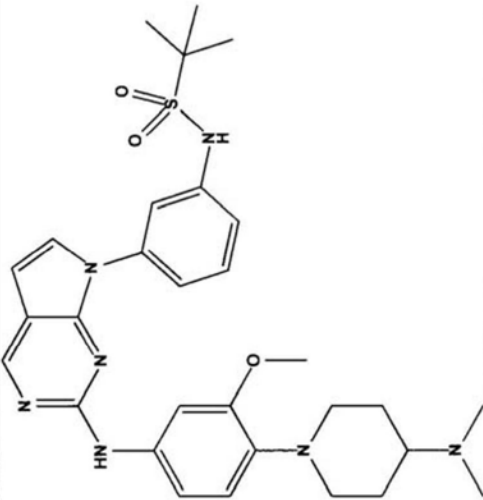
[0836]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.318	0.005						
	0.162	0.051						

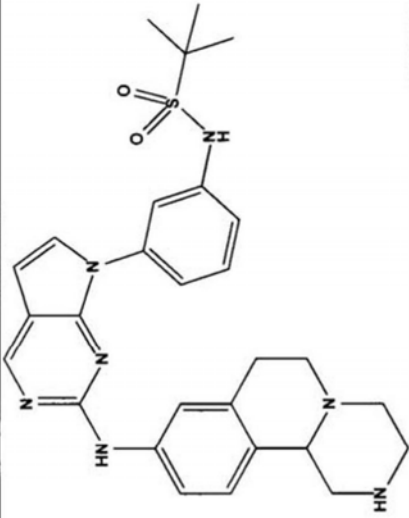
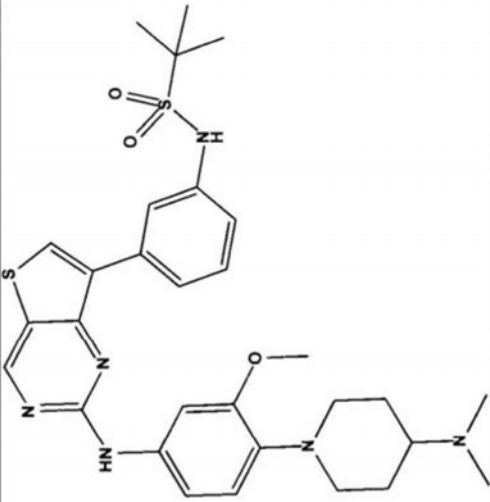
[0837]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.3	0.006						
	0.571	0.014						

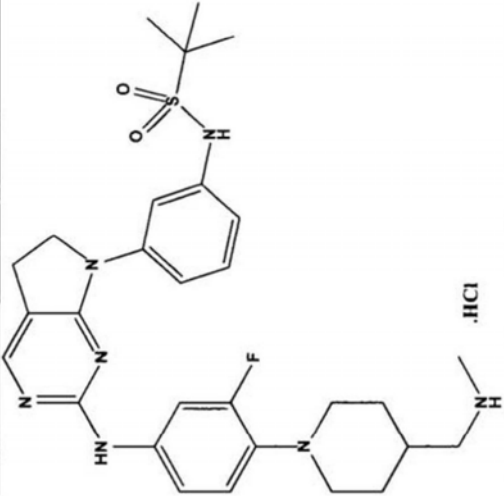
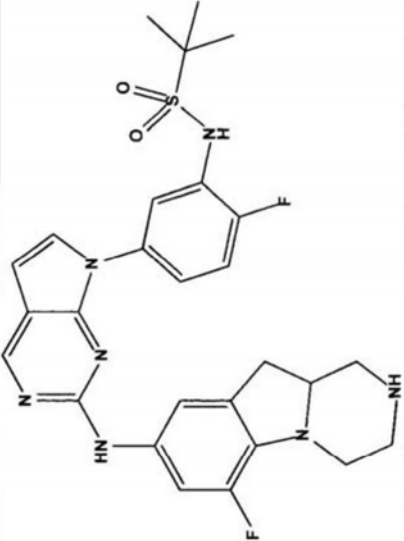
[0838]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.854	0.037						
	0.421	0.002						

[0839]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.75	0.037						
	0.56	0.001						

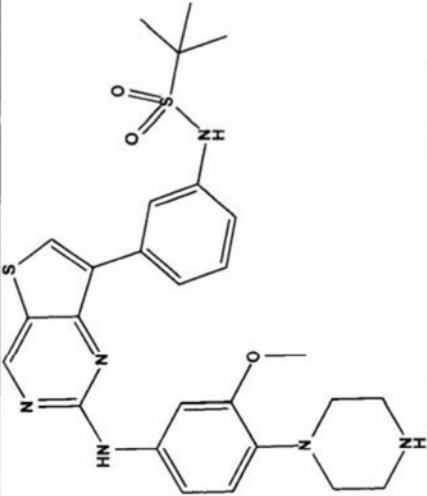
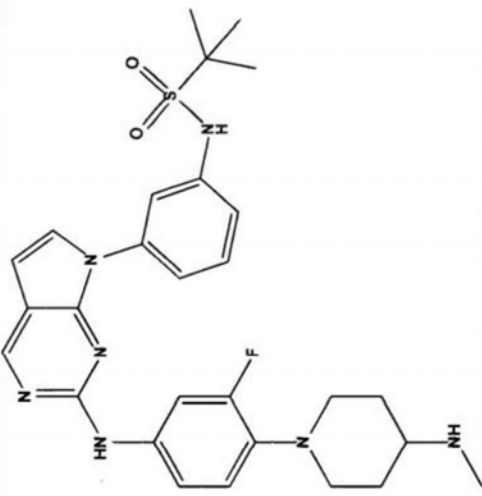
[0840]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.58	0.009						
	0.079	0.04	0.085	0.235	0.081	0.185	3.7	0.206

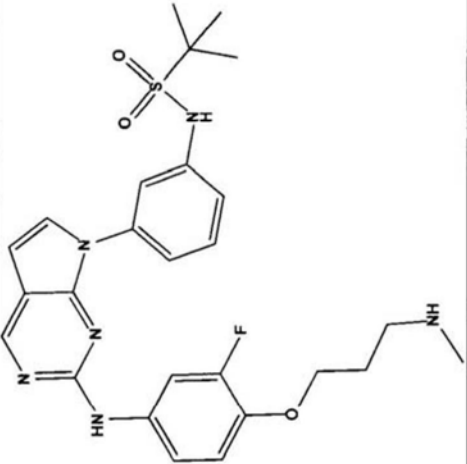
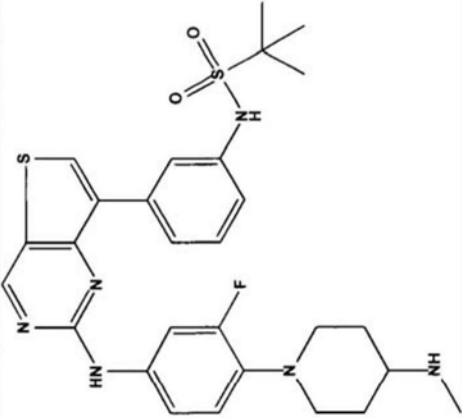
[0841]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.268	0.008						
	0.105	0.012						

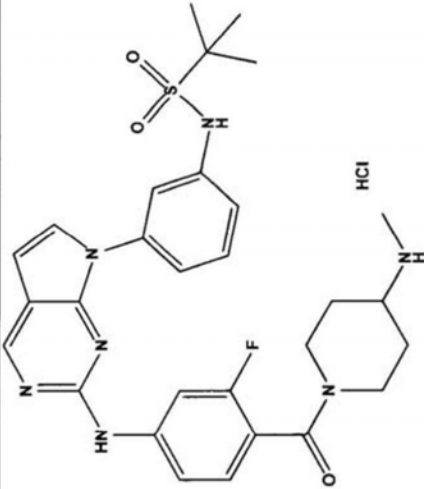
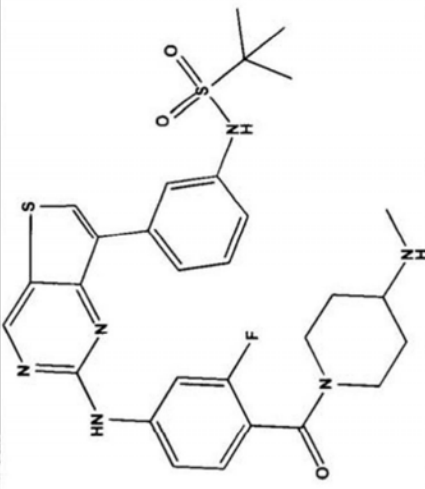
[0842]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.356	0.004						
	0.357	0.006						

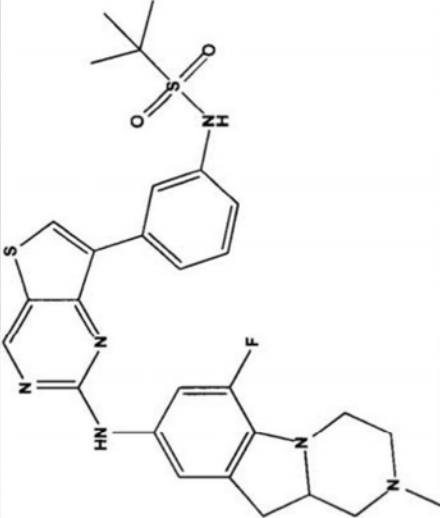
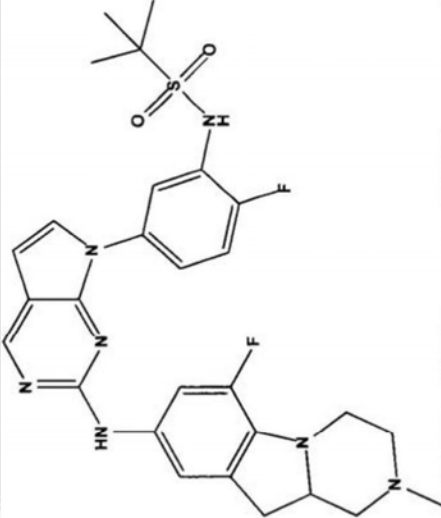
[0843]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.337	0.022						
	0.431	0.002						

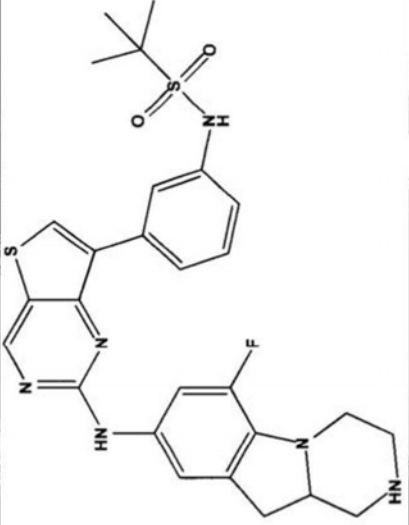
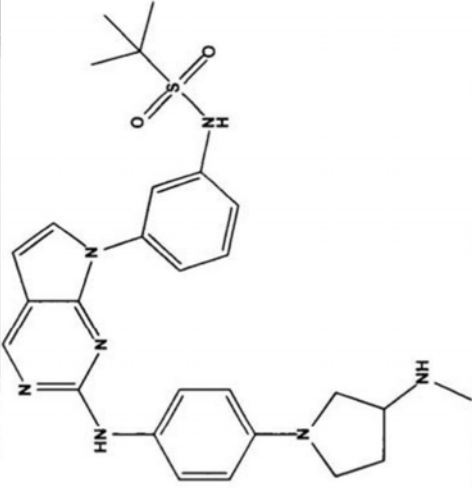
[0844]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.234	0.029						
	0.298	0.012						

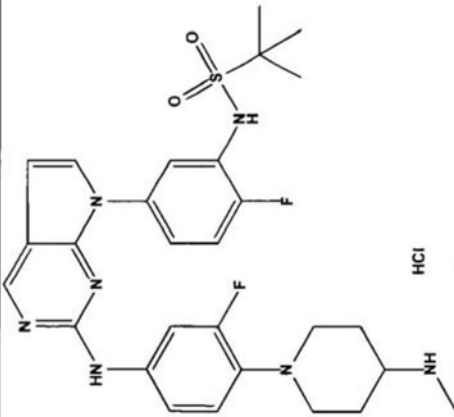
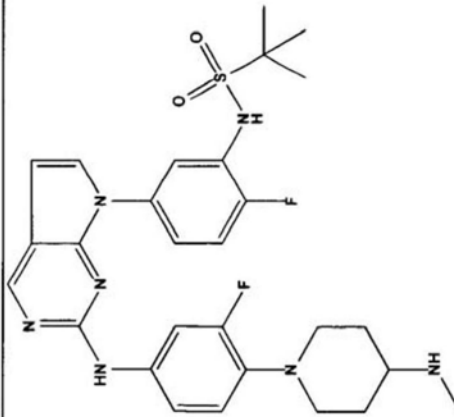
[0845]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	1.8	0.007						
	0.383	0.056						

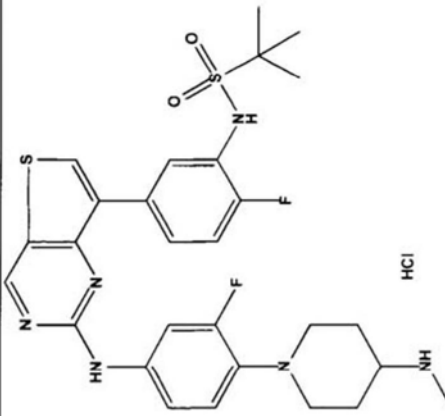
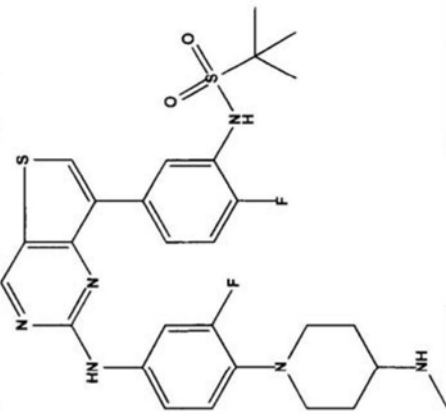
[0846]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.766	0.005						
	0.538	0.017						

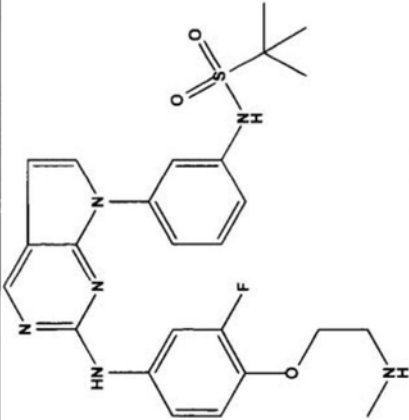
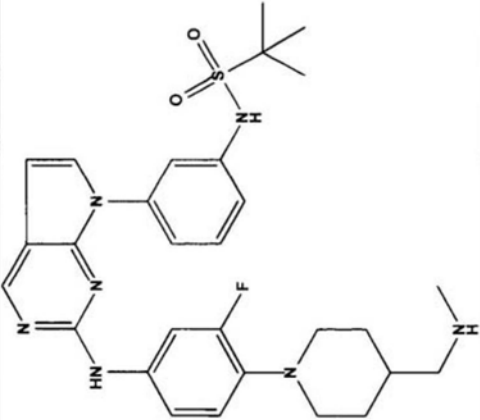
[0847]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.123	0.039	0.086	0.36	0.097	0.185	1.5	0.173
	0.15	0.052	0.088	0.42		0.302	9.9	0.608

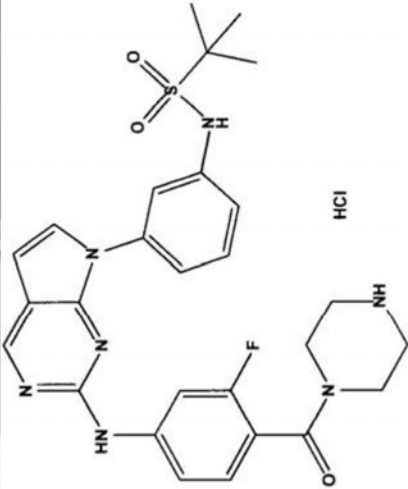
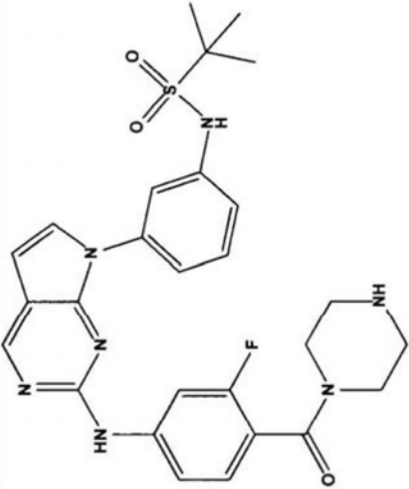
[0848]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.192	0.01	0.092	0.67	0.154	0.223	1.2	0.082
	0.308	0.021						

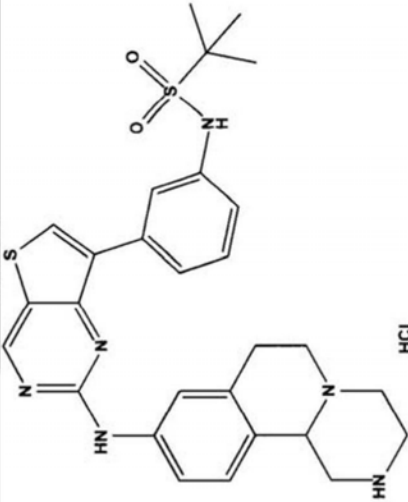
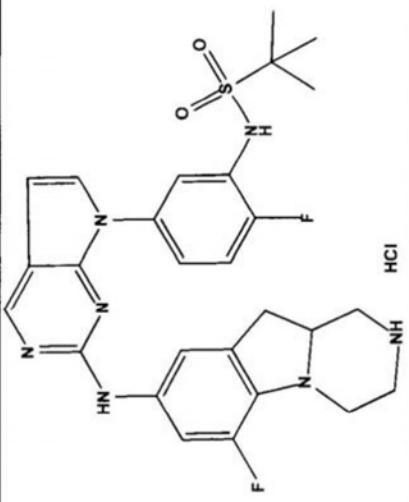
[0849]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	2.3	0.05						
	0.22	0.007						

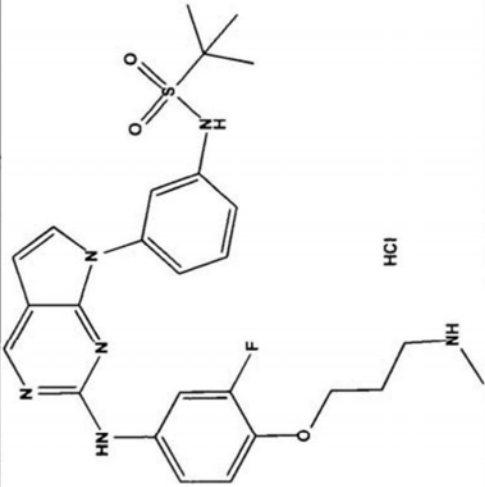
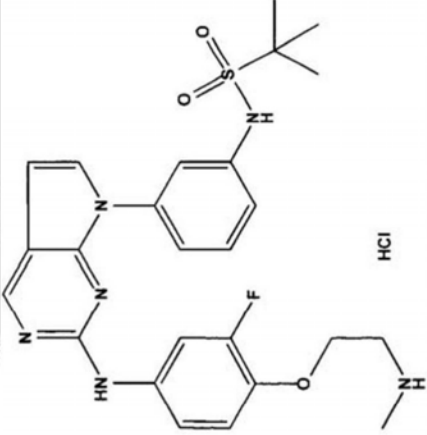
[0850]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.125	0.052	0.054	0.473	0.158	0.268	0.992	0.403
	0.082	0.028	0.054	0.369	0.123	0.194	0.587	0.334

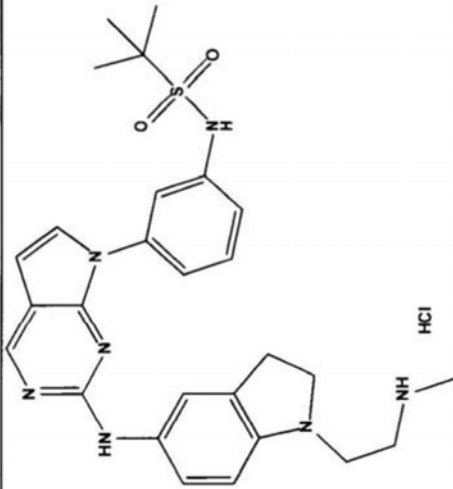
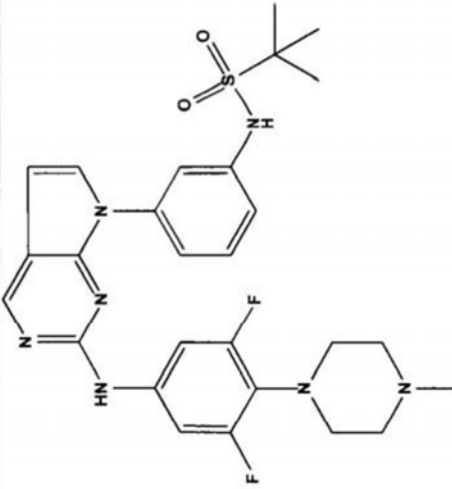
[0851]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.109	0.002	0.131	0.489	0.1	0.281	0.044	0.018
	0.115	0.061	0.12	0.353	0.083	0.292	10	0.285

[0852]

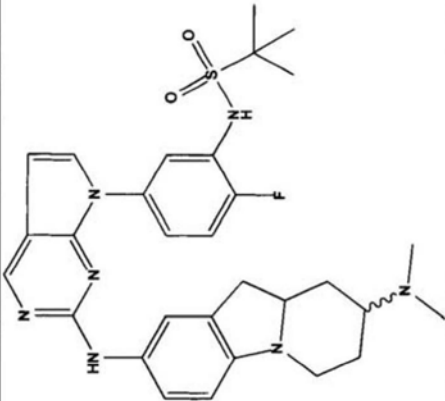
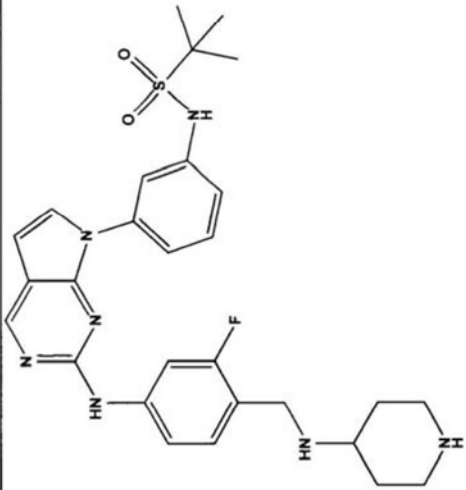
结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
	0.2	0.027						
	1.3	0.079						

[0853]

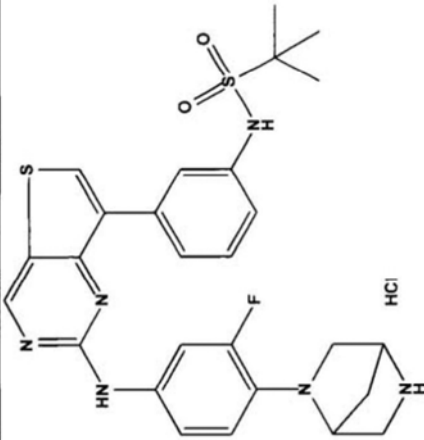
结构	BRD4(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK2 IC50 ( $\mu$ M)	BRD4(2) IC50 ( $\mu$ M)	BRD2(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRD3(1) IC50 ( $\mu$ M)	BRDT(1) IC50 ( $\mu$ M)	JAK1 IC50 ( $\mu$ M)	JAK3 IC50 ( $\mu$ M)
								
								



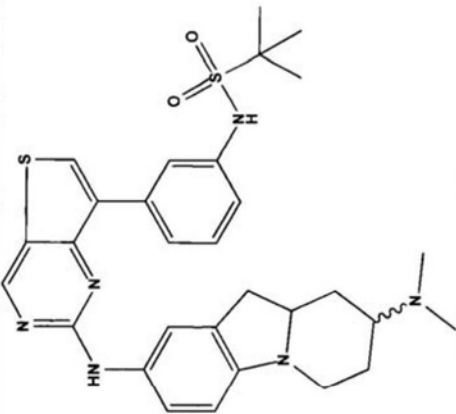
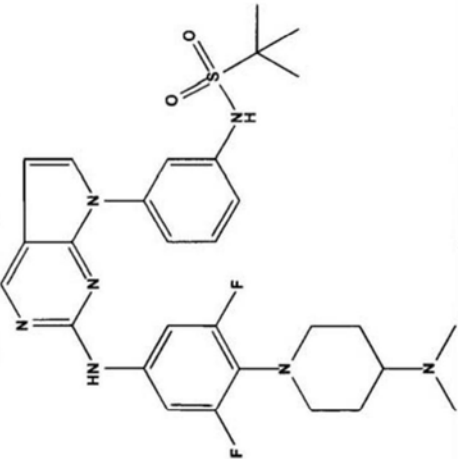
[0855]

JAK3 IC50 (μM)		
JAK1 IC50 (μM)		
BRD1(1) IC50 (μM)		
BRD3(1) IC50 (μM)		
BRD2(1) IC50 (μM)		
BRD4(2) IC50 (μM)		
JAK2 IC50 (μM)		
BRD4(1) IC50 (μM)		
结构		

[0856]

BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
<div>结构</div> <div></div>							

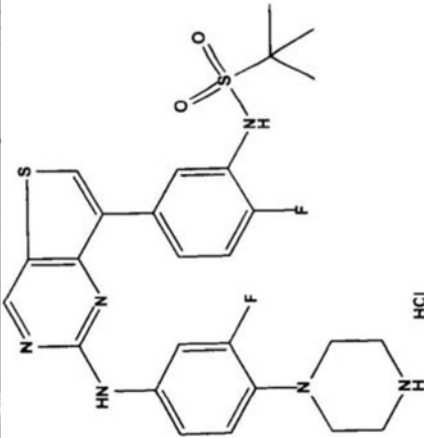
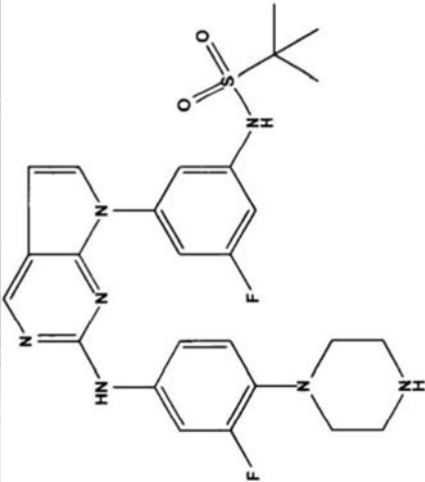
[0857]

BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
结构							

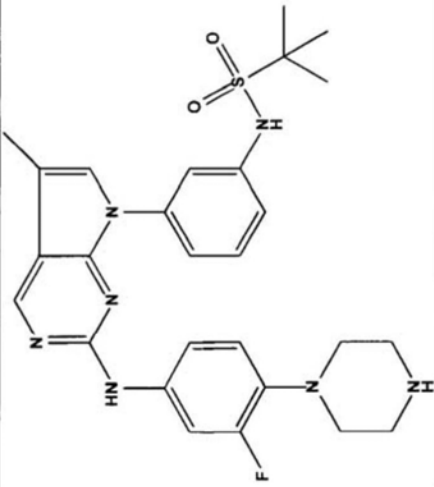
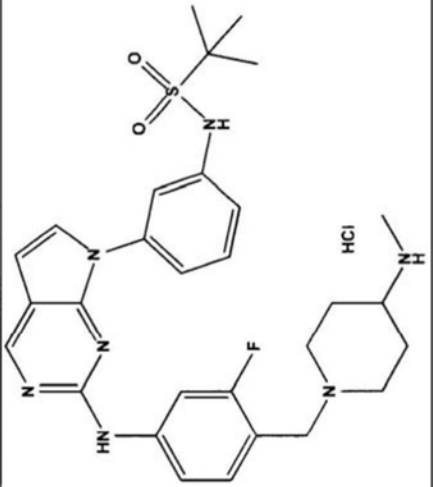
[0858]

BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
结构							

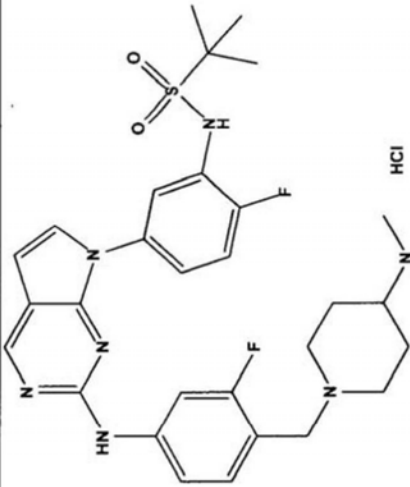
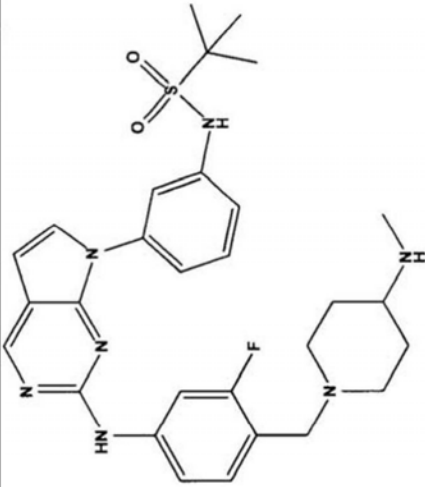
[0859]

结构		BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
									

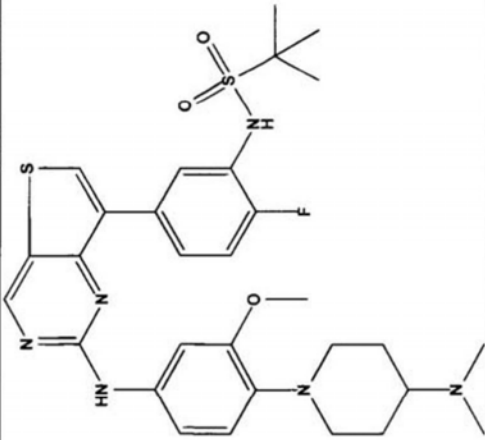
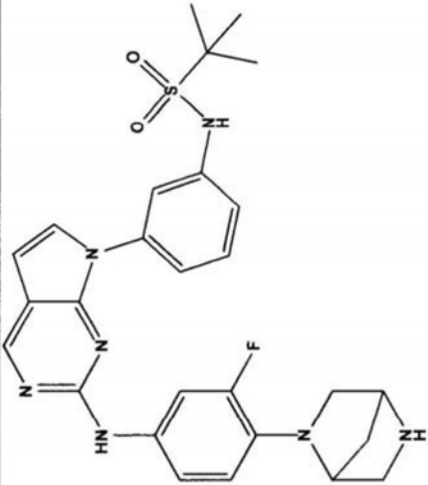
[0860]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
								
								

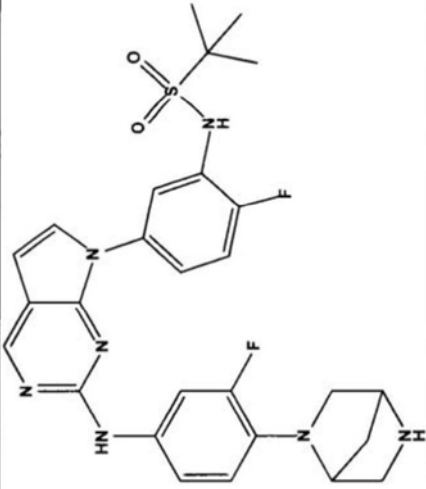
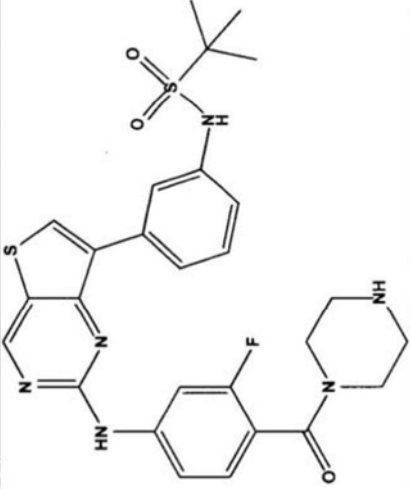
[0861]

BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
<div>结构</div> <div></div>	<div></div>						

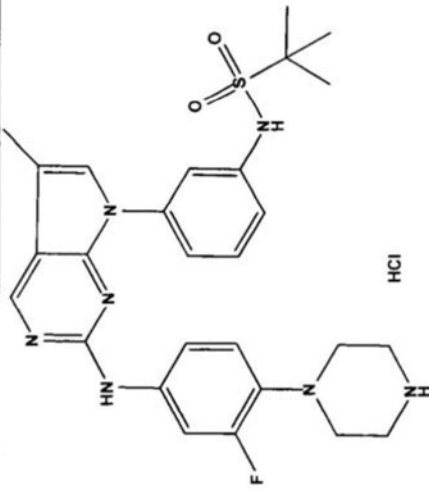
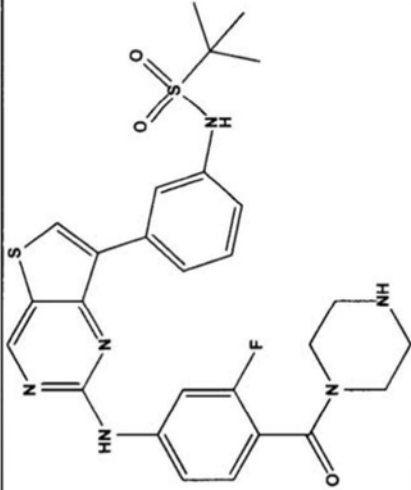
[0862]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
								
								

[0863]

结构	BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
								
								

[0864]

BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
结构							
							

[0865]

BRD4(1) IC50 (μM)	JAK2 IC50 (μM)	BRD4(2) IC50 (μM)	BRD2(1) IC50 (μM)	BRD3(1) IC50 (μM)	BRDT(1) IC50 (μM)	JAK1 IC50 (μM)	JAK3 IC50 (μM)
<div>结构</div>	