



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109069512 B

(45) 授权公告日 2022.06.14

(21) 申请号 201780021651.0

希瑟·雷蒙 施弢

(22) 申请日 2017.03.31

塔姆·M·特朗 达俊哉

(65) 同一申请的已公布的文献号

莉莉·L·王 徐水蟾 丹·朱

申请公布号 CN 109069512 A

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

(43) 申请公布日 2018.12.21

专利代理人 贺淑东

(30) 优先权数据

(51) Int.CI.

62/317,412 2016.04.01 US

A61K 31/52 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61K 31/505 (2006.01)

2018.09.29

A61K 31/519 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

C07D 473/02 (2006.01)

PCT/US2017/025252 2017.03.31

C07D 473/26 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

C07D 473/32 (2006.01)

W02017/173206 EN 2017.10.05

(56) 对比文件

(73) 专利权人 西格诺药品有限公司

CN 103087066 A, 2013.05.08

地址 美国加利福尼亚州

CN 107001372 A, 2017.08.01

(72) 发明人 约翰·F·博伊兰 戈登·L·布雷

WO 2007030438 A2, 2007.03.15

埃伦·菲尔瓦罗夫

WO 2012061057 A1, 2012.05.10

罗伯特·哈伯德 大卫·米科伦

审查员 周陈林

(54) 发明名称

权利要求书9页 说明书125页 附图44页

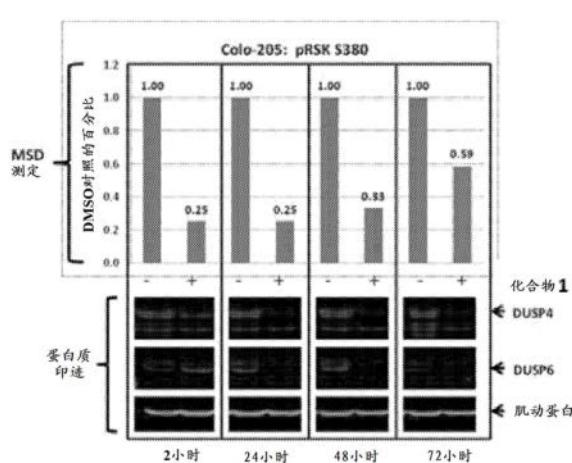
取代的氨基嘌呤化合物、其组合物以及相关

(57) 摘要

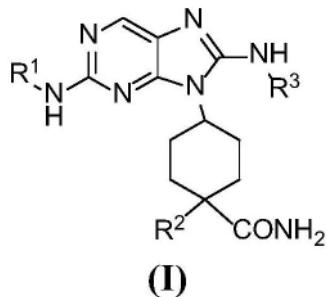
本文提供了用于治疗或预防包括实体瘤和血液癌症的癌症的方法，所述方法包括施用有效量的式(I)的氨基嘌呤化合物和包含有效量的此



类化合物的组合物。



1. 式(I)的氨基嘌呤化合物：



或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防实体瘤或血液癌症的药物中的用途，其中：

R¹是四氢吡喃基，任选地被一个或多个卤素取代；

R²是H或C₁₋₃烷基；并且

R³是苯基，其被一个或多个卤素取代，

其中所述的实体瘤或血液癌症不是黑色素瘤；并且

其中实体瘤或血液癌为结直肠癌、肾上腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、十二指肠癌、眼睛-成视网膜细胞瘤、神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、肾癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、子宫癌、胎盘癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、肺癌、肉瘤、骨肉瘤、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肝癌或肾细胞癌。

2. 氨基嘌呤化合物在制备用于治疗或预防实体瘤或血液学癌症的药物中的用途，其中所述实体瘤或血液癌症不是黑素瘤，并且其中实体瘤或血液癌为结直肠癌、肾上腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、十二指肠癌、眼睛-成视网膜细胞瘤、神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、肾癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、子宫癌、胎盘癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、肺癌、肉瘤、骨肉瘤、皮肤癌、白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肝癌或肾细胞癌；

并且所述氨基嘌呤化合物是：

(1s,4s)-4-((2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-((2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-((8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-((8-(2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-((8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-((3-氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-((2,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3,4-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-5-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环

己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,5-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(5-氯-2,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,5-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,4-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-3-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-5-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(3,4-二氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(6-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4r)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氰基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；或

(1r,4s)-4-(2-(((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。

3. 如权利要求1所述的用途，其中所述实体瘤或血液癌症是肾上腺癌、胃癌、头颈癌、甲

状腺癌、胰腺癌或十二指肠癌。

4. 如权利要求1所述的用途,其中所述实体瘤或血液癌症是眼睛-成视网膜细胞瘤、神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤。

5. 如权利要求1所述的用途,其中所述实体瘤或血液癌症是膀胱癌、肾癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、子宫癌、胎盘癌、前列腺癌或睾丸癌。

6. 如权利要求1所述的用途,其中所述实体瘤或血液癌症是乳腺癌、肺癌、肉瘤、骨肉瘤和皮肤癌。

7. 如权利要求1所述的用途,其中所述实体瘤或血液癌症是白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤。

8. 如权利要求1所述的用途,其中所述实体瘤或血液癌症是肝癌。

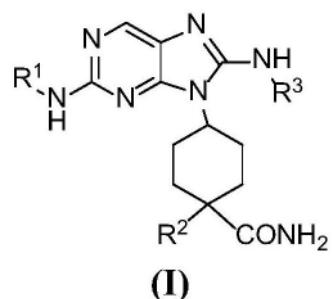
9. 如权利要求1所述的用途,其中所述实体瘤或血液癌症是肝细胞癌或肾细胞癌。

10. 如权利要求1所述的用途,其中所述实体瘤或血液癌症是结肠直肠癌或肝细胞癌。

11. 如权利要求1至10中任一项所述的用途,其中所述实体瘤或血液癌症是表达PD-L1的癌症。

12. 如权利要求11所述的用途,其中所述表达PD-L1的实体瘤或血液癌症是肺癌或肝癌且肝癌为肝细胞癌。

13. 式(I)的氨基嘌呤化合物:



或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防以BRAF突变为特征的癌症的药物中的用途,

其中:

R¹是四氢吡喃基,任选地被一个或多个卤素取代;

R²是H或C₁₋₃烷基;并且

R³是苯基,其被一个或多个卤素取代,

其中所述的实体瘤或血液癌症不是黑色素瘤;并且

其中所述以BRAF突变为特征的癌症是结直肠癌、甲状腺癌或肺癌。

14. 如权利要求13所述的用途,其中所述BRAF突变是BRAF V660E。

15. 式(I)的氨基嘌呤化合物:



(I)

或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防以KRAS突变为特征的癌症的药物中的用途，

其中：

R¹是四氢吡喃基,任选地被一个或多个卤素取代；

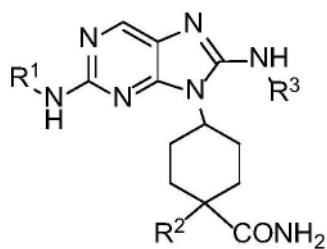
R²是H或C₁₋₃烷基；并且

R³是苯基,其被一个或多个卤素取代,

其中所述的实体瘤或血液癌症不是黑色素瘤；并且

其中所述以KRAS突变为特征的癌症是结直肠癌、胰腺癌或肺癌。

16. 式(I)的氨基嘌呤化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防以β-连环蛋白突变为特征的癌症的药物中的用途，

其中：

R¹是四氢吡喃基,任选地被一个或多个卤素取代；

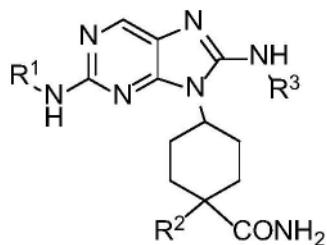
R²是H或C₁₋₃烷基；并且

R³是苯基,其被一个或多个卤素取代,

其中所述的以β-连环蛋白突变为特征的癌症是结直肠癌、胃癌、肝细胞癌或肉瘤。

17. 如权利要求16所述的用途,其中所述β-连环蛋白突变是β-连环蛋白S33Y、G34E、S45del或S33C中的一种或多种。

18. 式(I)的氨基嘌呤化合物：



(I)

或其药学上可接受的盐在制备用于治疗或预防以活化的 β -连环蛋白途径为特征的癌症的药物中的用途，

其中：

R^1 是四氢吡喃基,任选地被一个或多个卤素取代；

R^2 是H或 C_{1-3} 烷基;并且

R^3 是苯基,其被一个或多个卤素取代,

其中所述的以活化的 β -连环蛋白途径为特征的癌症是结直肠癌、胃癌、肝细胞癌或肉瘤。

19. 如权利要求18所述的用途,其中所述的以活化的 β -连环蛋白途径为特征的癌症是肝细胞癌或胃癌。

20. 如权利要求19所述的用途,其中所述肝细胞癌的特征在于 β -连环蛋白突变和/或增加的YAP表达。

21. 如权利要求18所述的用途,其中以活化的 β -连环蛋白途径为特征的癌症进一步包括EGFR突变或增加的EGFR活性。

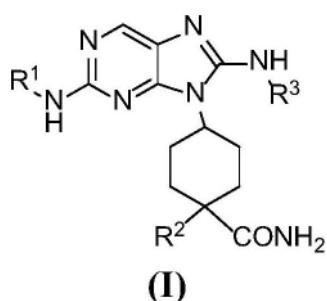
22. 如权利要求21所述的用途,其中所述EGFR突变是EGFR E282K、G719S、P753S或V1011M中的一种或多种。

23. 如权利要求18所述的用途,其中以活化的 β -连环蛋白途径为特征的癌症进一步以BRAF突变为特征。

24. 如权利要求23所述的用途,其中所述BRAF突变包括BRAF V660E、BRAF T119S或BRAF G596R突变。

25. 如权利要求24所述的用途,其中所述BRAF突变包括BRAF V660E。

26. 式(I)的氨基嘌呤化合物：



或其药学上可接受的盐在制备用于调节患有癌症的对象中生物标志物的水平的药物中的用途，

其中：

R^1 是四氢吡喃基,任选地被一个或多个卤素取代；

R^2 是H或 C_{1-3} 烷基;并且

R^3 是苯基,其被一个或多个卤素取代,

其中所述的癌症不是黑色素瘤;并且

其中癌症为结直肠癌、肾上腺癌、胰腺癌、甲状腺癌、胃癌、头颈癌、十二指肠癌、眼睛-成视网膜细胞瘤、神经胶质瘤、成神经管细胞瘤、神经母细胞瘤、膀胱癌、肾癌、卵巢癌、宫颈癌、外阴癌、子宫癌、胎盘癌、前列腺癌、睾丸癌、乳腺癌、肺癌、肉瘤、骨肉瘤、皮肤癌、白血

病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肝癌或肾细胞癌。

27. 如权利要求26所述的用途,其中在所述对象的生物样品中评估所述生物标志物的所述调节,所述对象的生物样品选自循环血液、皮肤活检物、肿瘤活检物、循环肿瘤细胞、毛发和尿液组成的组。

28. 如权利要求26所述的用途,其中所述生物标志物是ERK、RSK1、DUSP4、DUSP5、DUSP6、BMF、EFNA1、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、GJA1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1、MAFF、CITED2、ELF3或PD-L1。

29. 如权利要求26所述的用途,其中通过测量ERK和RSK1中的一种或多种的磷酸化水平的降低来测量所述调节。

30. 如权利要求26所述的用途,其中通过测量DUSP4、DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1以及MAFF中的一种或多种的mRNA或蛋白质表达水平的降低来测量所述调节。

31. 如权利要求26所述的用途,其中通过测量BMF、EFNA1、CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA或蛋白质表达水平的增加来测量所述调节。

32. 如权利要求1-31中任一项所述的用途,其中所述药物包含氨基嘌呤化合物和至少一种药学上可接受的赋形剂。

取代的氨基嘌呤化合物、其组合物以及相关治疗方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2016年4月1日提交的美国临时专利申请号62/317,412的优先权,所述临时专利申请以引用的方式整体且出于所有目的并入本文。

技术领域

[0003] 本文提供了用于治疗或预防包括实体瘤和血液癌症的癌症的方法,所述方法包括施用有效量的本文所述的某些氨基嘌呤化合物和包含有效量的此类化合物的组合物。

背景技术

[0004] 癌症的特征主要在于源自给定正常组织的异常细胞数量的增加、这些异常细胞对邻近组织的侵袭或恶性细胞向局部淋巴结和远处部位的淋巴或血源性传播(转移)。临床数据和分子生物学研究表明,癌症是以微小肿瘤前变化开始的多步骤过程,所述肿瘤前变化可在某些条件下进展为瘤形成。肿瘤病变可克隆性地演化并且发展增加的侵袭、生长、转移和异质性能力,尤其是在肿瘤细胞逃避宿主免疫监视的条件下(Roitt, I., Brostoff, J 和 Kale, D., Immunology, 17.1-17.12 (第3版, Mosby, St. Louis, Mo., 1993))。

[0005] 癌症是全球死亡的主要原因之一,在2012年造成820万人死亡。预计每年癌症病例将从2012年的1400万上升至未来二十年内的2200万(参见Cancer Fact sheet No 297, World Health Organization, 2014年2月, 2014年6月10日检索和Globocan 2012, IARC)。

[0006] 用于癌症治疗的目前药物是高毒性的并且通常是非特异性的。目前的抗癌治疗策略通常集中于快速增殖细胞,其可缩小原发性和转移性肿瘤,但是此类作用通常是短暂的并且经常发生大多数转移性癌症的肿瘤复发。失败的一个可能原因是癌症干细胞的存在。与肿瘤内的大多数细胞不同,癌症干细胞对明确定义的化学疗法具有抗性,并且在治疗后,它们可通过其很大程度上静止性质的干细胞样行为及其丰富的药物转运蛋白表达来再生肿瘤中的所有细胞类型。

[0007] 在医学文献中详细描述了各种各样的癌症。因为新的癌症发展并且因为易感群体(例如,感染AIDS或过度暴露于阳光的人)增长,癌症的发病率随着一般群体老龄化而持续攀升。然而,用于治疗癌症的选择是有限的。因此,对可用于治疗癌症患者的新方法和组合物存在巨大需求

[0008] 本申请的章节中对任何参考文献的引用或鉴别不应被解释为承认所述参考文献是本申请的现有技术。

发明内容

[0009] 本文提供可用于本文提供的方法中的氨基嘌呤化合物,包括包含此类氨基嘌呤化合物的组合物(例如药物组合物)。

[0010] 本文提供了治疗癌症,特别是实体瘤或血液癌症的方法。本文提供的氨基嘌呤化合物可用于治疗或预防癌症,特别是实体瘤或血液癌症的方法中,如本文所述。所述方法包

括向有需要的对象施用有效量的氨基嘌呤化合物1。本文还提供了用于治疗和预防癌症转移的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文提供的氨基嘌呤化合物。本文提供的氨基嘌呤化合物可用于治疗和预防癌症转移的方法中。另外,本文提供了根除对象的癌症干细胞的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文提供的氨基嘌呤化合物。本文提供的氨基嘌呤化合物可用于根除对象的癌症干细胞的方法中。还提供了诱导对象的癌症干细胞的分化的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文提供的氨基嘌呤化合物。本文提供的氨基嘌呤化合物可用于诱导对象的癌症干细胞的分化的方法中。另一方面,提供了诱导对象的癌症干细胞死亡的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文提供的氨基嘌呤化合物。本文提供的氨基嘌呤化合物可用于诱导对象的癌症干细胞死亡的方法中。

[0011] 本文提供了使用包含本文所述的氨基嘌呤化合物的药物组合物治疗癌症,特别是实体瘤或血液癌症的方法。本文提供的氨基嘌呤化合物药物组合物可用于治疗或预防癌症,特别是实体瘤或血液癌症的方法中,如本文所述。所述方法包括向有需要的对象施用有效量的包含氨基嘌呤化合物1的药物组合物。本文还提供了用于治疗和预防癌症转移的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的包含如本文提供的氨基嘌呤化合物的药物组合物。本文提供的氨基嘌呤化合物药物组合物可用于治疗和预防癌症转移的方法中。另外,本文提供了根除对象的癌症干细胞的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的包含如本文提供的氨基嘌呤化合物的药物组合物。本文提供的氨基嘌呤化合物药物组合物可用于根除对象的癌症干细胞的方法中。还提供了诱导对象的癌症干细胞的分化的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的包含如本文提供的氨基嘌呤化合物的药物组合物。本文提供的氨基嘌呤化合物药物组合物可用于诱导对象的癌症干细胞的分化的方法中。另一方面,提供了诱导对象的癌症干细胞死亡的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的包含如本文提供的氨基嘌呤化合物的药物组合物。本文提供的氨基嘌呤化合物药物组合物可用于诱导对象的癌症干细胞死亡的方法中。

[0012] 用于本文公开的方法中的化合物是如本文所述的氨基嘌呤化合物,例如像表1中的氨基嘌呤化合物,或其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映异构体或同位素体以及氨基嘌呤化合物的药物组合物。

[0013] 通过参考详细描述和实施例可更全面地理解本发明的实施方案,所述实施例意图举例说明非限制性实施方案。

附图说明

[0014] 图1示出化合物1处理引起Colo 205 (mut BRAFV600E) 细胞中ERK底物pRSK1 S380的持续抑制。将Colo 205细胞用DMSO或0.5μM化合物1处理指定时间。通过MSD测定测量pRSK1S380 (上图)。通过蛋白质印迹检测DUSP4和DUSP6 (下图)。

[0015] 图2A-2I示出化合物1有效抑制Colo 205中的MAP激酶信号传导和下游靶基因。将结肠癌细胞系Colo 205 (BRAF V600E) 培养物用DMSO或递增浓度的化合物1处理2、8或24小时。图2A示出从处理的细胞中提取并使用针对DUSP4、DUSP6、细胞周期蛋白D1、c-Myc、YAP或β-肌动蛋白的抗体通过蛋白质印迹进行分析的蛋白质。图2B-2C示出使用Cell-1-To-CT试剂盒提取的RNA,并且用对DUSP4、DUSP6、SPRY2、c-Myc和细胞周期蛋白D1具有特异性的探针进

行定量PCR。 β -肌动蛋白的特异性探针用于标准化。图2D-2I示出化合物1处理调节Colo205 (mut BRAFV600E) 和HT-29 (mut BRAFV600E) 细胞中MAPK驱动的mRNA水平。将Colo 205或HT-29细胞用DMSO或0.3或1 μ M化合物1处理6小时。使用MagMAX总RNA分离试剂盒提取mRNA并进行定量PCR。

[0016] 图3A示出化合物1对Colo 205中的WNT/ β -连环蛋白和HIPPO/YAP信号传导途径靶基因的影响。将结肠癌细胞系Colo 205 (BRAF V600E) 培养物用DMSO或递增浓度的化合物1处理2、8或24小时。使用Cell-To-CT试剂盒提取RNA，并且用对Axin2、CTGF和AREG具有特异性的探针进行定量PCR。 β -肌动蛋白的特异性探针用于标准化。图3B-3E示出化合物1处理调控Colo 205 (mut BRAFV600E) 和HT-29 (mut BRAFV600E) 细胞中YAP驱动的mRNA水平。将Colo 205或HT-29细胞用DMSO或0.3或1 μ M化合物1处理6小时。使用MagMAX总RNA分离试剂盒提取RNA并进行定量PCR。

[0017] 图4A-4B示出化合物1下调多种癌细胞系中的PD-L1水平。图4A示出Hop66、Karpas-299和LOX-IMVI中总PD-L1的蛋白质印迹。将细胞在存在或不存在化合物1的情况下培养指定时间，然后通过蛋白质印迹测量PD-L1、DUSP4和 α -微管蛋白或 α -肌动蛋白的表达水平。图4B示出用荧光活化细胞分选仪 (FACS) 对PD-L1进行的表面染色。将细胞用指定浓度的DMSO或化合物1处理48小时，并用针对PD-L1的APC标记的抗体 (克隆29E.1A3.; BioLegend, San Diego, CA) 使用FACS分析检测PD-L1的细胞表面表达。通过FlowJo 10 (Treestar, Ashland, OR) 测定PD-L1阳性细胞的几何平均值。

[0018] 图5A-5B示出化合物1处理的KARPAS-299细胞通过在体外用超抗原 (SEB) 刺激的PBMC源性的T细胞增加IL-2 (图5A) 和IFN γ (图5B) 的产生。将KARPAS-299细胞用指定浓度的DMSO (D) 或化合物1处理48小时。将来自健康供体的PBMC用或不用20ng/ml SEB处理48小时。在用PBS洗涤后，将PBMC与癌细胞一起孵育24小时，并且收集上清液以使用MSD测定测定IL-2和IFN γ 。图5C示出在PBMC培养基中测定化合物1处理对IL-8水平的影响。从全血中分离PBMC并在RPMI培养基加10%FBS中培养。将PBMC以 1×10^6 /毫升铺板在 10cm^2 培养皿中。将PBMC用0.1%DMSO或0.5 μ M化合物1处理。在指定的时间点停止处理。将PBMC沉淀并用于蛋白质印迹分析，且取得1mL培养基进行IL-8分析。根据制造商的说明书，用中等规模V-Plex人IL-8试剂盒进行IL-8分析。显示化合物1在不同时间点抑制IL-8水平。

[0019] 图6示出化合物1在LOX-IMVI异种移植物模型中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠在右侧腹中用 1×10^6 个LOX-IMVI肿瘤细胞接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组 ($n=9$ 只/组)。在第13天当肿瘤是大约 240mm^3 时开始测试品处理。

[0020] 图7示出化合物1在LOX IMVI异种移植物模型中的抗肿瘤活性。将雌性重症联合免疫缺陷 (SCID) 小鼠在右侧腹中用 1×10^6 个LOX-IMVI肿瘤细胞接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组 ($n=10$ 只/组)。在第13天当肿瘤是大约 300mm^3 时开始测试品处理。在最后研究日相对于媒介物对照计算抑制百分比，并且在处理组的相应肿瘤体积旁边的括号中。虚线是给药开始时的肿瘤体积。

[0021] 图8示出化合物1在Colo 205异种移植物模型中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠在右侧腹中用 2×10^6 个Colo 205肿瘤细胞接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组 ($n=10$ 只/组)。在第10天当肿瘤是大约 160mm^3 时开始测试品处理。在最后研究日相对于媒介物对照计算抑制百分比，并且在处理组的相应肿瘤体积旁边的括号中。虚线是给药开始时的肿

瘤体积。

[0022] 图9示出化合物1在Colo 205异种移植物模型中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠在右侧腹中用 2×10^6 个Colo 205肿瘤细胞接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组($n=10$ 只/组)。在第10天当肿瘤是大约 130 或 160mm^3 时开始测试品处理。在最后研究日相对于媒介物对照计算抑制百分比，并且在处理组的相应肿瘤体积旁边的括号中。虚线是给药开始时的肿瘤体积。

[0023] 图10A-10B示出化合物1在PDX146异种移植物模型中的抗肿瘤活性。将雌性NSG小鼠在右侧腹中用细胞浆液中的 $25\mu\text{g}$ PDX146肿瘤接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组($n=8-10$ 只/组)。在第19天当肿瘤是大约 $100-110\text{mm}^3$ 时开始测试品处理。图10A示出随时间变化的肿瘤体积。图10B示出在最后研究日，第40天的个体肿瘤体积。在最后研究日相对于媒介物对照计算抑制百分比，并且在处理组的相应肿瘤体积旁边的括号中。虚线是给药开始时的肿瘤体积。Camp=盐酸伊立替康。

[0024] 图11示出PDX146异种移植物模型中使用连续化合物1处理的肿瘤生长延迟。将雌性NSG小鼠在右侧腹中用细胞浆液中的 $25\mu\text{g}$ PDX146肿瘤接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组($n=8-10$ 只/组)。在第16天当肿瘤是大约 $100-110\text{mm}^3$ 时开始测试品处理。黑色虚线是给药开始时的肿瘤体积，并且红色虚线是第43天当媒介物对照组终止时的肿瘤体积。

[0025] 图12A-12D示出单剂量的化合物1抑制PDX146异种移植物模型中MAPK、Wnt和Hippo信号传导途径中的生物标志物：用化合物1处理的PDX146肿瘤中MAPK、Wnt和Hippo途径的调节。在给药后的指定时间点对从PDX146肿瘤提取的RNA进行qRT-PCR测定。数据表示为平均值 \pm SEM。P值来自单向ANOVA与Dunnet事后分析。

[0026] 图13A-13D示出在单剂量施用后化合物1抑制来自PDX146肿瘤的MAPK、Wnt和Hippo信号传导途径中的生物标志物：用化合物1处理的PDX146肿瘤中MAPK、Wnt和Hippo途径的调节。在给药后的指定时间点对从PDX146肿瘤提取的RNA进行qRT-PCR测定。YAP数据由来自 $5\text{mg}/\text{kg}$ 处理组的肿瘤的蛋白质印迹分析产生，并表示为YAP与 β -肌动蛋白蛋白质表达的比率。数据表示为平均值 \pm SEM。P值来自单向ANOVA与Dunnet事后分析。

[0027] 图14A-14D示出通过单剂量施用化合物1来调节磷酸-RSK (pRSK) 和磷酸-ERK (pERK) 蛋白质水平 (MAPK信号传导途径的生物标志物)。在给药后的指定时间点对从PDX146肿瘤提取的蛋白质进行蛋白质印迹 (pRSK) 或中等规模 (pERK) 测定。磷酸-RSK数据表示为媒介物对照的%。磷酸-ERK数据表示为平均值 \pm SEM。

[0028] 图15A-15B示出化合物1在 β -连环蛋白突变体SW48结肠直肠异种移植物模型中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠在右侧腹中用 2×10^6 个SW48肿瘤细胞接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组($n=10$ 只/组)。在第10天当肿瘤是大约 110 和 105mm^3 时(分别图15A和图15B)开始测试品处理。黑色虚线是给药开始时的肿瘤体积。左侧上的图是剂量反应研究(图A)。图15B示出进展时间研究，其中将动物在研究过程期间维持服用药物(图B)。虚线是第28天当媒介物对照组终止时的肿瘤体积。

[0029] 图16.示出原位Hep3B2.1-7肝细胞癌异种移植物中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠用 2×10^6 个Hep3B2.1-7肿瘤细胞/只动物原位接种。在接种后7天，基于体重将动物随机分入处理组并开始处理(研究第0天)。对卫星组进行速率评估，确认100%动物的肝脏中存在肿瘤。化合物1口服给药，QD持续21天。在研究终止当天，取出肿瘤并称重。绘制各组的个

体肿瘤重量和平均肿瘤重量±SEM。相对于媒介物对照计算抑制百分比，并且其高于处理组的相应肿瘤重量。P值来自单向ANOVA与Dunnet事后分析。***=p<0.001。与媒介物对照相比，化合物1显示肿瘤重量的统计学显著降低。

[0030] 图17.示出化合物1在C-Met扩增的肝细胞癌患者来源的异种移植物模型LI0612中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠在右侧腹中用肝细胞癌PDX模型LI0612肿瘤片段(直径2-4mm)接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组(n=10只/组)。在第18天当肿瘤是大约150mm³时开始测试品处理。在给药期内，肿瘤生长在媒介物对照和化合物1处理组中进展。用化合物1施用注意到生长动力学的变化，从而导致用30mg/kg处理的显著肿瘤生长抑制(TGI) (与媒介物对照相比，p=0.038)。

[0031] 图18.示出具有β-连环蛋白突变的细胞系对化合物1处理的敏感性，并且表明具有突变的β-连环蛋白的细胞系通常对化合物1处理更敏感。

[0032] 图19A-19E.示出细胞系对用化合物1处理的敏感性和抗性。图19A-19C示出含有BRAF和CTNNB1突变的细胞系对用化合物1处理比具有野生型BRAF和CTNNB1的细胞系更敏感。图19D和图19E示出在RB和PI3K/PTEN途径中具有突变的细胞系与体外对化合物1处理的抗性相关。

[0033] 图20.示出化合物1调节BRAF和CTNNB1突变细胞系SW48中的MAPK、β-连环蛋白和YAP。

[0034] 图21A-21B.示出化合物1调节BRAF和CTNNB1突变细胞系SW48中由MAPK、β-连环蛋白和YAP控制的靶基因表达。

[0035] 图22.示出化合物1抑制人支气管上皮细胞中的Axin2表达。在24小时测量基因表达。

[0036] 图23A-23D.示出化合物1以高于MEK抑制剂(曲美替尼)和ERK抑制剂(GDC0994)的水平抑制β-连环蛋白突变细胞的集落形成。图23A示出抑制SW48(colo)细胞的集落形成。图23B示出抑制HCT-116(colo)细胞的集落形成。图23C示出抑制AGS(胃)细胞的集落形成。图23D示出抑制Hep3B(HCC)细胞的集落形成。

[0037] 图24示出在集落形成测定中对MEK抑制剂曲美替尼具有抗性的AGS细胞对化合物1敏感。

[0038] 图25示出用化合物1和曲美替尼处理72小时的8xGTIIC-荧光素酶WI38VA13细胞中的TEAD报道基因活性。使用Bright Glo荧光素酶测定(Promega)分析荧光素酶活性。化合物1抑制TEAD报道基因活性，在24小时测定中平均IC₅₀为>10μM，并且在72小时测定中平均IC₅₀为1.85μM(三次实验的累积数据)。在三种测定中，化合物1没有可再生性地影响存活力。曲美替尼在24或72小时不抑制TEAD报道基因活性。

具体实施方式

[0039] 定义

[0040] “烷基”基团是具有1至10个碳原子、通常1至8个碳或在一些实施方案中1至6、1至4或2至6个碳原子的饱和的、部分饱和的或不饱和的直链或支链非环状烃。代表性烷基包括-甲基、-乙基、-正丙基、-正丁基、-正戊基和-正己基；而饱和支链烷基包括-异丙基、-仲丁基、-异丁基、-叔丁基、-异戊基、-新戊基、叔戊基、-2-甲基戊基、-3-甲基戊基、-4-甲基戊

基、-2,3-二甲基丁基等。不饱和烷基的实例包括但不限于乙烯基、烯丙基、-CH=CH(CH₃)、-CH=C(CH₃)₂、-C(CH₃)=CH₂、-C(CH₃)=CH(CH₃)、-C(CH₂CH₃)=CH₂、-C≡CH、-C≡C(CH₃)、-C≡C(CH₂CH₃)、-CH₂C≡CH、-CH₂C≡C(CH₃)以及-CH₂C≡C(CH₂CH₃)等。烷基可以是取代的或者未取代的。当本文所述的烷基被称为“取代的”时，它们可被如在本文公开的示例性化合物和实施方案中发现的那些的任一个或多个取代基以及卤素(氯、碘、溴或氟)；烷基；羟基；烷氧基；烷氧基烷基；氨基；烷基氨基；羧基；硝基；氰基；硫醇；硫醚；亚胺；酰亚胺；脒；胍；烯胺；氨基羧基；酰基氨基；膦酸酯；膦；硫代羧基；亚磺酰基；砜；磺酰胺；酮；醛；酯；脲；氨基甲酸乙酯；肟；羟胺；烷氧基胺；芳烷氧基胺；N-氧化物；肼；酰肼；腙；叠氮化物；异氰酸酯；异硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；B(OH)₂或O(烷基)氨基羧基取代。

[0041] “环烷基”基团是具有单个环状环或多个稠环或桥环的3至10个碳原子的饱和或部分饱和的环状烷基，其可任选地被1至3个烷基取代。在一些实施方案中，环烷基具有3至8个环成员，而在其他实施方案中，环碳原子的数目在3至5、3至6或3至7的范围内。此类环烷基包括，作为举例，单环结构如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、1-甲基环丙基、2-甲基环戊基、2-甲基环辛基等；或多环结构或桥环结构如1-双环[1.1.1]戊基、双环[2.1.1]己基、双环[2.2.1]庚基、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。不饱和环烷基的实例包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基等。环烷基可以是取代的或未取代的。此类取代的环烷基包括，作为举例，环己醇等。

[0042] “芳基”基团是具有单环(例如苯基)或多个稠环(例如萘基或蒽基)的6至14个碳原子的芳族碳环基团。在一些实施方案中，芳基在所述基团的环部分中含有6-14个碳，并且在其他实施方案中含有6至12个或甚至6至10个碳原子。具体芳基包括苯基、联苯基、萘基等。芳基可以是取代的或未取代的。短语“芳基”还包括含有稠环的基团，如稠合芳族-脂族环系统(例如，茚满基、四氢萘基等)。

[0043] “杂芳基”基团是在杂芳环系统中具有1至4个杂原子作为环原子的芳基环系统，其中所述原子的其余部分是碳原子。在一些实施方案中，杂芳基在基团的环部分中含有3至6个环原子，并且在其他实施方案中含有6至9或甚至6至10个原子。合适的杂原子包括氧、硫和氮。在某些实施方案中，杂芳环系统是单环的或双环的。非限制性实例包括但不限于诸如以下的基团：吡咯基、吡唑基、咪唑基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如，苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、吡咯基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、苯硫基、苯并苯硫基、呋喃基、苯并呋喃基、吲哚基(例如，吲哚基-2-酮基或异吲哚啉-1-酮基)、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、苯并咪唑基(例如，1H-苯并[d]咪唑基)、咪唑并吡啶基(例如，氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、吡唑并吡啶基、三唑并吡啶基、苯并三唑基(例如，1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并噁唑基(例如，苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑基、异噁唑并吡啶基、噻萘基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如，3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、四氢喹啉基、喹喔啉基以及喹唑啉基。

[0044] “杂环基”是芳族(还被称为杂芳基)或非芳族环烷基，其中一至四个环碳原子独立地被来自由O、S和N组成的组的杂原子置换。在一些实施方案中，杂环基包括3至10个环成员，而其他此类基团具有3至5、3至6或3至8个环成员。杂环基还可键合至任何环原子处的其他基团(即，在杂环的任何碳原子或杂原子处)。杂环烷基可以是取代的或未取代的。杂环基

包括不饱和、部分饱和和饱和的环系统,例如像咪唑基、咪唑啉基和咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮或咪唑烷-2,4-二酮基)基团。短语杂环基包括稠环物质,包括包含稠合芳族和非芳族基团的那些,例如像1-和2-氨基四氢化萘、苯并三唑基(例如,1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基)、2,3-二氢苯并[1,4]二噁英基以及苯并[1,3]二氧杂环戊烯基。所述短语还包括含有杂原子的桥联多环系统,如但不限于奎宁环基。杂环基的代表性实例包括但不限于氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氧杂环丁烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢苯硫基、四氢呋喃基、二氧杂环戊烯基、呋喃基、苯硫基、吡咯基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、异噁唑基、苯并异噁唑基(例如,苯并[d]异噁唑基)、噻唑基、噻唑啉基、异噻唑基、噻二唑基、噁二唑基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己基、二氧基、二噻烷基、吡喃基、吡啶基、嘧啶基、哒嗪基、吡嗪基、三嗪基、二氢吡啶基、二氢二硫杂环己烯基、二氢二亚硫酰基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、高哌嗪基、奎宁环基、吲哚基(例如,吲哚基-2-酮基或异吲哚啉-1-酮基)、二氢吲哚基、异吲哚基、异二氢吲哚基、氮杂吲哚基(吡咯并吡啶基)或1H-吡咯并[2,3-b]吡啶基)、吲唑基、吲嗪基、苯并三唑基(例如1H-苯并[d][1,2,3]三唑基)、苯并咪唑基(例如,1H-苯并[d]咪唑基或1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基)、苯并呋喃基、苯并苯硫基、苯并噻唑基、苯并噁二唑基、苯并噁嗪基、苯并硫杂环己烯基、苯并氧硫杂环己烯基、苯并噻嗪基、苯并噁唑基(即,苯并[d]噁唑基)、苯并噻唑基、苯并噻二唑、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、吡唑并吡啶基(例如,1H-吡唑并[3,4-b]吡啶基、1H-吡唑并[4,3-b]吡啶基)、咪唑并吡啶基(例如,氮杂苯并咪唑基或1H-咪唑并[4,5-b]吡啶基)、三唑并吡啶基、异噁唑并吡啶基、嘌呤基、黄嘌呤基、腺嘌呤基、鸟嘌呤基、喹啉基、异喹啉基(例如,3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基)、喹嗪基、喹喔啉基、喹唑啉基、噌啉基、酞嗪基、萘啶基、蝶啶基、噻萘基、二氢苯并噻嗪基、二氢苯并呋喃基、二氢吲哚基、二氢苯并二噁英基、四氢吲哚基、四氢吲唑基、四氢苯并咪唑基、四氢苯并三唑基、四氢吡咯并吡啶基、四氢吡唑并吡啶基、四氢咪唑并吡啶基、四氢三唑并吡啶基、四氢嘧啶-2(1H)-酮以及四氢喹啉基。代表性非芳族杂环基不包括包含稠合芳族基团的稠环物质。非芳族杂环基的实例包括氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、吡咯烷基、咪唑烷基(例如,咪唑烷-4-酮基或咪唑烷-2,4-二酮基)、吡唑烷基、噻唑烷基、四氢苯硫基、四氢呋喃基、哌啶基、哌嗪基(例如,哌嗪-2-酮基)、吗啉基、硫代吗啉基、四氢吡喃基(例如,四氢-2H-吡喃基)、四氢噻喃基、氧硫杂环己基、二噻烷基、1,4-二氧杂螺[4.5]癸基、高哌嗪基、奎宁环基或四氢嘧啶-2(1H)-酮。代表性取代的杂环基可以是单取代的或被取代多于一次,如但不限于吡啶基或吗啉基,其是2-、3-、4-、5-或6-取代的;或者被各种取代基(如下文列出的那些)取代。

[0045] “环烷基烷基”基团是下式的基团: -烷基-环烷基,其中烷基和环烷基是如上文所定义。取代的环烷基烷基可在所述基团的烷基、环烷基或烷基和环烷基部分两者处被取代。代表性环烷基烷基包括但不限于甲基环丙基、甲基环丁基、甲基环戊基、甲基环己基、乙基环丙基、乙基环丁基、乙基环戊基、乙基环己基、丙基环戊基、丙基环己基等。

[0046] “芳烷基”基团是下式的基团: -烷基-芳基,其中烷基和芳基是如上文所定义。取代的芳烷基可在所述基团的烷基、芳基或烷基和芳基部分两者处被取代。代表性芳烷基包括但不限于苄基和苯乙基和稠合的(环烷基芳基)烷基,如4-乙基-茚满基。

[0047] “杂环基烷基”基团是下式的基团: -烷基-杂环基, 其中烷基和杂环基是如上文所定义。取代的杂环基烷基可在所述基团的烷基、杂环基或烷基和杂环基部分两者处被取代。代表性杂环基烷基包括但不限于4-乙基-吗啉基、4-丙基吗啉基、呋喃-2-基甲基、呋喃-3-基甲基、吡啶-3-基甲基、四氢呋喃-2-基乙基以及吲哚-2-基丙基。

[0048] “卤素”是氯、碘、溴或氟。

[0049] “羟烷基”基团是被一个或多个羟基取代的如本文所述的烷基。

[0050] “烷氧基”基团是-0-(烷基), 其中烷基是如本文所定义。

[0051] “烷氧基烷基”基团是- (烷基) -0- (烷基), 其中烷基是如本文所定义。

[0052] “胺”基团是下式的基团: -NH₂。

[0053] “羟胺”基团是下式的基团: -N(R[#])OH或-NHOH, 其中R[#]是如本文定义的取代或未取代的烷基、环烷基、环烷基烷基、芳基、芳烷基、杂环基或杂环基烷基。

[0054] “烷氧基胺”基团是下式的基团: -N(R[#])O-烷基或-NHO-烷基, 其中R[#]和烷基是如本文所定义。

[0055] “芳氧基胺”基团是下式的基团: -N(R[#])O-芳基或-NHO-芳基, 其中R[#]和芳基是如本文所定义。

[0056] “芳烷氧基胺”基团是下式的基团: -N(R[#])O-芳烷基或-NHO-芳烷基, 其中R[#]和芳烷基是如本文所定义。

[0057] “烷基胺”基团是下式的基团: -NH-烷基或-N(烷基)₂, 其中每个烷基独立地如本文所定义。

[0058] “氨基羰基”基团是下式的基团: -C(=O)N(R[#])₂、-C(=O)NH(R[#])或-C(=O)NH₂, 其中每个R[#]是如本文所定义。

[0059] “酰基氨基”基团是下式的基团: -NHC(=O)(R[#])或-N(烷基)C(=O)(R[#]), 其中每个烷基和R[#]独立地如本文所定义。

[0060] “0(烷基)氨基羰基”基团是下式的基团: -O(烷基)C(=O)N(R[#])₂、-O(烷基)C(=O)NH(R[#])或-O(烷基)C(=O)NH₂, 其中每个R[#]和烷基独立地如本文所定义。

[0061] “N-氧化物”基团是下式的基团: -N⁺-O⁻。

[0062] “羧基”基团是下式的基团: -C(=O)OH。

[0063] “酮”基团是下式的基团: -C(=O)(R[#]), 其中R[#]是如本文所定义。

[0064] “醛”基团是下式的基团: -CH(=O)。

[0065] “酯”基团是下式的基团: -C(=O)O(R[#])或-OC(=O)(R[#]), 其中R[#]是如本文所定义。

[0066] “脲”基团是下式的基团: -N(烷基)C(=O)N(R[#])₂、-N(烷基)C(=O)NH(R[#])、-N(烷基)C(=O)NH₂、-NHC(=O)N(R[#])₂、-NHC(=O)NH(R[#])或-NHC(=O)NH₂, 其中每个烷基和R[#]独立地如本文所定义。

[0067] “亚胺”基团是下式的基团: -N=C(R[#])₂或-C(R[#])=N(R[#]), 其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0068] “酰亚胺”基团是下式的基团: -C(=O)N(R[#])C(=O)(R[#])或-N((C=O)(R[#]))₂, 其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0069] “氨基甲酸乙酯”基团是下式的基团: -OC(=O)N(R[#])₂、-OC(=O)NH(R[#])、-N(R[#])C(=O)O(R[#])或-NHC(=O)O(R[#]), 其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0070] “脒”基团是下式的基团： $-C(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-C(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-C(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-C(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-C(=NH)NH(R^\#)$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-N=C(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-N=C(R^\#)NH_2$ 、 $-N(R^\#)C(R^\#)=N(R^\#)$ 、 $-NHC(R^\#)=N(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)C(R^\#)=NH$ 或 $-NHC(R^\#)=NH$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0071] “胍”基团是下式的基团： $-N(R^\#)C(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-NHC(=N(R^\#))N(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)C(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)C(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)C(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)N(R^\#)_2$ 、 $-NHC(=N(R^\#))NH(R^\#)$ 、 $-NHC(=N(R^\#))NH_2$ 、 $-NHC(=NH)NH(R^\#)$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-N=C(N(R^\#)_2)_2$ 、 $-N=C(NH(R^\#))_2$ 或 $-N=C(NH_2)_2$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0072] “烯胺”基团是下式的基团： $-N(R^\#)C(R^\#)=C(R^\#)_2$ 、 $-NHC(R^\#)=C(R^\#)_2$ 、 $-C(N(R^\#)_2)=C(R^\#)_2$ 、 $-C(NH(R^\#))=C(R^\#)_2$ 、 $-C(NH_2)=C(R^\#)_2$ 、 $-C(R^\#)=C(R^\#)(N(R^\#)_2)$ 、 $-C(R^\#)=C(R^\#)(NH(R^\#))$ 或 $-C(R^\#)=C(R^\#)(NH_2)$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0073] “肟”基团是下式的基团： $-C(=NO(R^\#))(R^\#)$ 、 $-C(=NOH)(R^\#)$ 、 $-CH(=NO(R^\#))$ 或 $-CH(=NOH)$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0074] “酰肼”基团是下式的基团： $-C(=O)N(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-C(=O)NHN(R^\#)_2$ 、 $-C(=O)N(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-C(=O)N(R^\#)NH_2$ 、 $-C(=O)NHNH(R^\#)_2$ 或 $-C(=O)NHNH_2$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0075] “肼”基团是下式的基团： $-N(R^\#)N(R^\#)_2$ 、 $-NHN(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)NH(R^\#)$ 、 $-N(R^\#)NH_2$ 、 $-NHNH(R^\#)_2$ 或 $-NHNH_2$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0076] “腙”基团是下式的基团： $-C(=N-N(R^\#)_2)(R^\#)_2$ 、 $-C(=N-NH(R^\#))(R^\#)_2$ 、 $-C(=N-NH_2)(R^\#)_2$ 、 $-N(R^\#)(N=C(R^\#)_2)$ 或 $-NH(N=C(R^\#)_2)$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0077] “叠氮化物”基团是下式的基团： $-N_3$ 。

[0078] “异氰酸酯”基团是下式的基团： $-N=C=O$ 。

[0079] “异硫氰酸酯”基团是下式的基团： $-N=C=S$ 。

[0080] “氰酸酯”基团是下式的基团： $-OCN$ 。

[0081] “硫氰酸酯”基团是下式的基团： $-SCN$ 。

[0082] “硫醚”基团是下式的基团： $-S(R^\#)$ ，其中R[#]是如本文所定义。

[0083] “硫代羰基”基团是下式的基团： $-C(=S)(R^\#)$ ，其中R[#]是如本文所定义。

[0084] “亚磺酰基”基团是下式的基团： $-S(=O)(R^\#)$ ，其中R[#]是如本文所定义。

[0085] “砜”基团是下式的基团： $-S(=O)_2(R^\#)$ ，其中R[#]是如本文所定义。

[0086] “磺酰基氨基”基团是下式的基团： $-NHSO_2(R^\#)$ 或 $-N(烷基)SO_2(R^\#)$ ，其中每个烷基和R[#]是在本文所定义。

[0087] “磺酰胺”基团是下式的基团： $-S(=O)_2N(R^\#)_2$ 或 $-S(=O)_2NH(R^\#)$ 或 $-S(=O)_2NH_2$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0088] “膦酸酯”基团是下式的基团： $-P(=O)(O(R^\#))_2$ 、 $-P(=O)(OH)_2$ 、 $-OP(=O)(O(R^\#))(R^\#)$ 或 $-OP(=O)(OH)(R^\#)$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

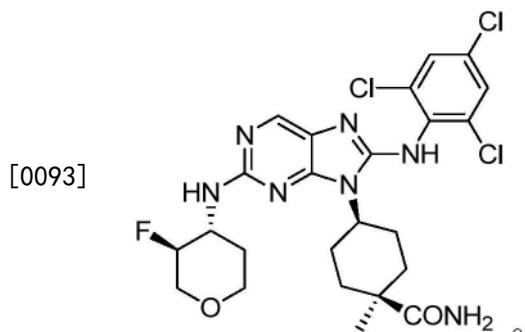
[0089] “膦”基团是下式的基团： $-P(R^\#)_2$ ，其中每个R[#]独立地如本文所定义。

[0090] 当除了烷基之外，本文所述的基团被称为“取代的”时，它们可被任何适当的一个或多个取代基取代。取代基的说明性实例是在本文公开的示例性化合物和实施方案中发现的那些，以及卤素（氯、碘、溴或氟）；烷基；羟基；烷氧基；烷氧基氨基；氨基；烷基氨基；羧基；

硝基；氰基；硫醇；硫醚；亚胺；酰亚胺；脒；胍；烯胺；氨基羰基；酰基氨基；磷酸酯；膦；硫代羰基；亚磺酰基；砜；磺酰胺；酮；醛；酯；脲；氨基甲酸乙酯；肟；羟胺；烷氨基胺；芳氨基胺；芳烷氨基胺；N-氧化物；肼；酰肼；腙；叠氮化物；异氰酸酯；异硫氰酸酯；氰酸酯；硫氰酸酯；氧(=O)；B(OH)₂；O(烷基)氨基羰基；环烷基，其可以是单环或稠合或非稠合多环(例如，环丙基、环丁基、环戊基或环己基)；或杂环基，其可以是单环或稠合或非稠合多环(例如，吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基或噻嗪基)；单环或稠合或非稠合多环芳基或杂芳基(例如，苯基、萘基、吡咯基、吲哚基、呋喃基、苯硫基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、三唑基、四唑基、吡唑基、吡啶基、喹啉基、异喹啉基、吖啶基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基、苯并咪唑基、苯并苯硫基或苯并呋喃基)芳氨基；芳烷基氨基；杂环基氨基；以及杂环基烷氨基。

[0091] 如本文所用，术语“氨基嘌呤化合物”是指式(I)的化合物以及本文提供的其他实施方案。在一个实施方案中，“氨基嘌呤化合物”是表1中列出的化合物。在一个实施方案中，“氨基嘌呤化合物”是具有化合物1的式的化合物。术语“氨基嘌呤化合物”包括本文提供的化合物的药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体。

[0092] “化合物1”是指具有以下名称的化合物(包括其药学上可接受的盐、互变异构体、同位素体和立体异构体)：顺式-4-[2-[(3S,4R)-3-氟四氢吡喃-4-基]氨基]-8-(2,4,6-三氯苯胺基)-9H-嘌呤-9-基]-1-甲基环己烷-1-甲酰胺，并且其具有替代名称(1s,4s)-4-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；并如下文所提供：



[0094] 如本文所用，术语“药学上可接受的盐”是指由药学上可接受的无毒酸或碱制备的盐，所述酸或碱包括无机酸和碱以及有机酸和碱。式(I)化合物的合适的药学上可接受的碱加成盐包括但不限于由铝、钙、锂、镁、钾、钠和锌制成的金属盐，或由赖氨酸、N,N'-二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、二乙醇胺、乙二胺、葡甲胺(N-甲基-葡糖胺)和普鲁卡因制成的有机盐。合适的无毒酸包括但不限于无机酸和有机酸，如乙酸、海藻酸、邻氨基苯甲酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、柠檬酸、乙烯磺酸、甲酸、富马酸、糠酸、半乳糖醛酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、乙醇酸、氢溴酸、盐酸、羟乙磺酸、乳酸、马来酸、苹果酸、扁桃酸、甲磺酸、粘液酸、硝酸、双羟萘酸、泛酸、苯乙酸、磷酸、丙酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、磺胺酸、硫酸、酒石酸以及对甲苯磺酸。具体无毒酸包括盐酸、氢溴酸、马来酸、磷酸、硫酸和甲磺酸。因此，具体盐的实例包括盐酸盐和甲磺酸盐。其他盐是本领域中熟知的，参见例如Remington's Pharmaceutical Sciences, 第18版, Mack Publishing, Easton PA (1990) 或Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第19版, Mack Publishing, Easton PA (1995)。

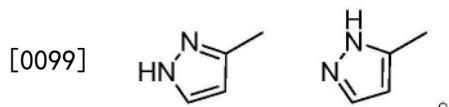
[0095] 如本文所用并且除非另有说明，否则术语“立体异构体”或“立体异构纯的”是指氨基嘌呤化合物的基本上不含所述化合物的其他立体异构体的一种立体异构体。例如，具有

一个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含所述化合物的相反对映异构体。具有两个手性中心的立体异构纯的化合物将基本上不含所述化合物的其他非对映异构体。典型的立体异构纯的化合物包含按重量计大于约80%的所述化合物的一种立体异构体和按重量计小于约20%的所述化合物的其他立体异构体,按重量计大于约90%的所述化合物的一种立体异构体和按重量计小于约10%的所述化合物的其他立体异构体,按重量计大于约95%的所述化合物的一种立体异构体和按重量计小于约5%的所述化合物的其他立体异构体,或按重量计大于约97%的所述化合物的一种立体异构体和按重量计小于约3%的所述化合物的其他立体异构体。氨基嘌呤化合物可具有手性中心,并且可作为外消旋物、单独对映异构体或非对映异构体以及其混合物存在。所有此类异构形式都包括在本文公开的实施方案中,包括其混合物。

[0096] 此类氨基嘌呤化合物的立体异构纯形式的用途以及那些形式的混合物的用途由本文公开的实施方案涵盖。例如,包含相等或不等量的特定氨基嘌呤化合物的对映异构体的混合物可用于本文公开的方法和组合物中。这些异构体可使用标准技术如手性柱或手性拆分剂不对称合成或拆分。参见例如, Jacques, J., 等人, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley-Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., 等人, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E.L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); 以及 Wilen, S.H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* 第268页 (E.L. Eliel, 编著, Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972)。

[0097] 还应注意,氨基嘌呤化合物可包括E和Z异构体或其混合物以及其顺式和反式异构体或混合物。在某些实施方案中,氨基嘌呤化合物被分离为E或Z异构体。在其他实施方案中,氨基嘌呤化合物是E和Z异构体的混合物。

[0098] “互变异构体”是指彼此平衡的化合物的异构形式。异构形式的浓度将取决于发现化合物的环境,并且可取决于例如化合物是固体还是在有机或水溶液而不同。例如,在水溶液中,吡唑可表现出以下异构形式,其被称为彼此的互变异构体:



[0100] 如本领域技术人员容易理解的,多种官能团和其他结构可表现出互变异构,并且式(I)化合物的所有互变异构体都在本发明的范围内。

[0101] 还应注意,氨基嘌呤化合物可在一或多个原子处含有非天然比例的原子同位素。例如,所述化合物可用放射性同位素放射性标记,例如像氚(³H)、碘-125(¹²⁵I)、硫-35(³⁵S)或碳-14(¹⁴C),或者可以是同位素富集的,如用氘(²H)、碳-13(¹³C)或氮-15(¹⁵N)。如本文所用,“同位素体”是同位素富集的化合物。术语“同位素富集的”是指具有除所述原子的天然同位素组成以外的同位素组成的原子。“同位素富集的”还可指含有至少一个原子的化合物,所述原子具有除所述原子的天然同位素组成之外的同位素组成。术语“同位素组成”是指对于给定原子存在的每种同位素的量。放射性标记和同位素富集的化合物可用作治疗剂,例如癌症和炎症治疗剂;研究试剂,例如结合测定试剂;以及诊断剂,例如体内成像剂。如本文所述的氨基嘌呤化合物的所有同位素变体(无论是否具有放射性)都意图涵盖在本文提供的实施方案的范围内。在一些实施方案中,提供了氨基嘌呤化合物的同位素体,例

如,同位素体是富含氘、碳-13或氮-15的氨基嘌呤化合物。

[0102] 如本文所用的“治疗”是指全部或部分地减轻病症、疾病或病状,或与病症、疾病或病状相关的一种或多种症状,或减缓或停止那些症状的进一步进展或恶化,或减轻或根除病症、疾病或病状本身的病因。在一个实施方案中,所述病症是癌症,特别是实体瘤或血液癌症。在一些实施方案中,“治疗”是指全部或部分缓解癌症、特别是实体瘤或血液癌症或与癌症相关的症状,或减缓或停止那些症状的进一步进展或恶化。

[0103] 如本文所用的“预防”是指全部或部分地延迟和/或排除癌症(特别是实体瘤或血液癌症)的发作、复发或扩散;禁止对象患上癌症(特别是实体瘤或血液癌症);或降低对象患癌症(特别是实体瘤或血液癌症)的风险的方法。

[0104] 与氨基嘌呤化合物相关的术语“有效量”是指能够治疗或预防癌症,特别是如本文所公开的实体瘤或血液癌症或其症状的量。例如药物组合物中氨基嘌呤化合物的有效量可达到将发挥所需作用的水平;例如对于肠胃外施用,单位剂量为约0.005mg/kg对象体重至约100mg/kg患者体重。如对于本领域技术人员将显而易见的是,预期本文公开的氨基嘌呤化合物的有效量可取决于所治疗适应症的严重程度而变化。

[0105] 如本文所用的术语“患者”和“对象”包括动物,包括但不限于动物如牛、猴、马、绵羊、猪、鸡、火鸡、鹌鹑、猫、狗、小鼠、大鼠、兔或豚鼠,在一个实施方案中是哺乳动物,在另一个实施方案中是人。在一个实施方案中,对象是患有癌症(特别是实体瘤或血液癌症)或其症状或处于患有癌症的风险的人。在一个实施方案中,患者是具有组织学或细胞学证实的实体瘤或血液学癌症的人,包括已经进展(或不能耐受)标准抗癌疗法或不存在标准抗癌疗法的对象。

[0106] 如本文所用,并且除非另有说明,术语“癌症”是指或描述哺乳动物中通常以不受调控的细胞生长为特征的生理病状。癌症的实例包括实体瘤和血液癌症。在一些实施方案中,所述癌症是原发性癌症,在其他实施方案中,所述癌症是转移的癌症。

[0107] 如本文所用,“实体瘤”包括但不限于膀胱癌(包括但不限于浅表性膀胱癌)、乳腺癌(包括但不限于管状B型、ER+、PR+和Her2+乳腺癌)、中枢神经系统癌症(包括但不限于多形性胶质细胞瘤(GBM)、神经胶质瘤、成神经管细胞瘤和星形细胞瘤)、结肠直肠癌、胃肠癌(包括但不限于胃癌、食道癌和直肠癌)、内分泌癌(包括但不限于甲状腺癌和肾上腺癌)、眼癌(包括但不限于成视网膜细胞瘤)、女性泌尿生殖系统癌症(包括但不限于胎盘癌、子宫癌、外阴癌、卵巢癌、宫颈癌)、头颈癌(包括但不限于咽癌、食道癌和舌癌)、肝癌、肺癌(包括但不限于非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌(SCLC)、粘液表皮样癌、支气管源性癌、鳞状细胞癌(SQCC)和未分化癌/NSCLC)、皮肤癌(包括但不限于黑色素瘤和SQCC)、软组织癌(包括但不限于肉瘤、尤文氏肉瘤和横纹肌肉瘤)、骨癌(包括但不限于肉瘤、尤文氏肉瘤和骨肉瘤)、鳞状细胞癌(包括但不限于肺癌、食道癌、宫颈癌和头颈癌)、胰腺癌、肾癌(包括但不限于肾威尔姆氏肿瘤和肾细胞癌)以及前列腺癌。在一个实施方案中,实体瘤不是三阴性乳腺癌(TNBC)。在一些实施方案中,实体瘤是乳腺癌、结肠癌、肺癌或膀胱癌。在一个这样的实施方案中,实体瘤是浅表性膀胱癌。在另一个实施方案中,实体瘤是肺鳞状细胞癌。在另一个实施方案中,实体瘤是管状B型乳腺癌。

[0108] 如本文所用,“血液癌症”包括但不限于白血病(包括但不限于急性淋巴细胞性白血病(ALL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性T细胞白血病、B细胞前体白血病、急性早幼粒细

胞白血病(APML)、浆细胞白血病、骨髓成单核细胞性/T-ALL、B骨髓单核细胞性白血病、红白血病和急性骨髓性白血病(AML)、淋巴瘤(包括但不限于霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、伯基特氏淋巴瘤(BL)、B细胞淋巴瘤、成淋巴细胞性淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、大细胞成免疫细胞性淋巴瘤)和多发性骨髓瘤。

[0109] 在癌症的背景下,可通过疾病进展的抑制、肿瘤生长的抑制、原发性肿瘤的减少、肿瘤相关症状的缓解、肿瘤分泌因子(包括肿瘤分泌激素,如导致类癌综合征的那些)的抑制、原发性或继发性肿瘤的出现延迟、原发性或继发性肿瘤的发展减缓、原发性或继发性肿瘤的发生率降低、疾病的继发效应的严重程度减慢或降低、肿瘤生长停止和肿瘤消退、增加的进展时间(TTP)、增加的无进展存活(PFS)、增加的总体存活(OS)等。如本文所用的OS是指从治疗开始直到任何原因死亡的时间。如本文所用的TTP是指从治疗开始直到肿瘤进展的时间;TTP不包括死亡。如本文所用,PFS表示从治疗开始直到肿瘤进展或死亡的时间。在一个实施方案中,将使用卡普兰-迈耶估计来计算PFS速率。在极端情况下,完全抑制在本文中称为预防或化学预防。在此上下文中,术语“预防”包括完全预防临幊上明显的癌症的发作或预防癌症的临幊前明显阶段的发作。这种定义还意图涵盖预防转化为恶性细胞或阻止或逆转癌变前细胞进展为恶性细胞。这包括对处于发展癌症风险的人的预防性治疗。

[0110] 在某些实施方案中,淋巴瘤的治疗可通过非霍奇金淋巴瘤(NHL)的国际研讨会标准(IWC)(参见Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, 等人Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J.Clin.Oncol:2007: (25) 579-586)使用以下所示的响应和终点定义进行评估:

响应	定义	结节肿块	脾, 肝	骨髓
CR	疾病的所有的迹象消失	(a)在治疗前FDG渴求或PET阳性; 如果PET阴性则允许任何大小的肿块 (b)可变FDG渴求或PET阴性; 在CT上消退至正常大小	不可触及, 结节消失	重复活检时湿润清除; 如果通过形态学不确定, 则免疫组织化学应为阴性
PR	可测量的疾病消退且无新的部位	达6个最大显性肿块的SPD的≥50%降低; 没有其他结节的大小增加 (a)在治疗前FDG渴求或PET阳性; 在先前累及部位处一个或多个PET阳性 (b)可变FDG-渴求或PET阴性; 在CT上消退	结节SPD的≥50%降低(对于最大横径的单结节); 没有肝或脾的大小增加	如果在治疗前阳性则无关; 应指定细胞类型
SD	未能达到CR/PR或PD	(a)在治疗前FDG渴求或PET阳性; 在先前疾病部位PET阳性, 并且在CT或PET上无新部位 (b)可变FDG渴求或PET阴性; 在CT上无先前病灶的大小的变化		
PD或复发的疾病	任何新的病灶或先前累及部位从最低点增加≥50%	在任何轴上出现新病灶≥1.5 cm, 多于一个结节的SPD增加≥50% 或在短轴上先前鉴定的结节≥1 cm 的最长直径增加≥50%	任何先前病灶的SPD从最低点增加≥50%	新的或复发的累及

[0111]

响应	定义	结节肿块	脾, 肝	骨髓
[0112]		如果在治疗前FDG渴求淋巴瘤或PET阳性则病灶PET阳性		

[0113] 缩写:CR,完全缓解;FDG,[¹⁸F]氟脱氧葡萄糖;PET,正电子发射断层扫描;CT,计算机断层摄影术;PR,部分缓解;SPD,直径乘积之和;SD,稳定疾病;PD,进行性疾病。

终点	患者	定义	从.....测量的
原发性			
总体存活	全部	由于任何原因而死亡	进入到研究中
无进展存活	全部	由于任何原因而疾病进展或死亡	进入到研究中
继发性			
无事件存活	全部	治疗失败或由于任何原因而死亡	进入到研究中
进展时间	全部	进展时间或由于淋巴瘤死亡	进入到研究中
[0114] 无疾病存活	在 CR 中	复发时间或由于淋巴瘤死亡或治疗急性毒性	响应记录
响应持续时间	在 CR 或 PR 中	复发或进展时间	响应记录
淋巴瘤特异存活	全部	由于淋巴瘤死亡的时间	进入到研究中
下一治疗的时间	全部	新治疗的时间	主要治疗结束

[0115] 缩写:CR:完全缓解;PR:部分缓解。

[0116] 在一个实施方案中,淋巴瘤的终点是临床益处的证据。临床益处可反映生活质量的改善,或患者症状、输血要求、频繁感染或其他参数的降低。在这一终点也可使用淋巴瘤相关症状再现或进展的时间。

[0117] 在某些实施方案中,淋巴瘤的治疗可通过非霍奇金淋巴瘤(NHL)的国际研讨会标准(IWC)(参见Cheson BD,Pfistner B,Juveid,ME,等人Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma.J.Clin.Oncol:2007: (25) 579-586)使用以下所示的响应和终点定义进行评估:

响应	定义	结节肿块	脾, 肝	骨髓
CR	疾 痘 的 所 有 迹 象 消 失	(a)在治疗前FDG渴求或 PET 阳性; 如果 PET 阴性则允许任何大小的肿块 (b)可变 FDG 渴求或 PET 阴性; 在 CT 上消退至正常大小	不可触及,结节消失	重复活检时浸润清除; 如果通过形态学不确定, 则免疫组织化学应为阴性

响应	定义	结节肿块	脾, 肝	骨髓
PR	可测 量的 疾 病 消 退 且 无 新 的 部 位	达 6 个最大显性肿块 的 SPD 的 $\geq 50\%$ 降低； 没有其他结节的大小 增加 (a) 在治疗前 FDG 渴求 或 PET 阳性；在先前 累及部位处一个或多 个 PET 阳性 (b) 可变 FDG-渴求或 PET 阴性；在 CT 上消 退	结节 SPD 的 $\geq 50\%$ 降低(对于最大横 径的单结节)；没 有肝或脾的大小 增加	如果在治疗前阳性则 无关；应指定细胞类 型
SD	未 能 达 到 CR/P R 或 PD	(a) 在治疗前 FDG 渴求 或 PET 阳性；在先前 疾病部位 PET 阳性， 并且在 CT 或 PET 上 无新部位 (b) 可变 FDG 渴求或 PET 阴性；在 CT 上无 先前病灶的大小的变 化		
PD	任 何 新 的 病 灶 或 复 发 的 疾 病	在任何轴上出现新病 灶 ≥ 1.5 cm，多于一个 结节的 SPD 增加 $\geq 50\%$ 或在短轴上先前鉴定 的结节 ≥ 1 cm 的最长 直径增加 $\geq 50\%$ 如果在治疗前 FDG 渴 求淋巴瘤或 PET 阳性 则病灶 PET 阳性	任何先前病灶的 SPD 从最低点增 加 $\geq 50\%$	新的或复发的累及

[0119]

[0120] 缩写:CR,完全缓解;FDG,[¹⁸F]氟脱氧葡萄糖;PET,正电子发射断层扫描;CT,计算机断层摄影术;PR,部分缓解;SPD,直径乘积之和;SD,稳定疾病;PD,进行性疾病。

[0121]

终点	患者	定义	从.....测量的
原发性 总体存活	全部	由于任何原因而死亡	进入到研究中
无进展存活	全部	由于任何原因而疾病进展或死亡	进入到研究中

终点	患者	定义	从.....测量的
[0122]	继发性无事件存活	全部治疗失败或由于任何原因而死亡	进入到研究中
	进展时间	全部进展时间或由于淋巴瘤死亡	进入到研究中
	无疾病存活	在 CR 中复发时间或由于淋巴瘤死亡或治疗急性毒性	响应记录
	响应持续时间	在 CR 或 PR 中复发或进展时间	响应记录
	淋巴瘤特异存活	全部由于淋巴瘤死亡的时间	进入到研究中
	下一治疗的时间	全部新治疗的时间	主要治疗结束

[0123] 缩写:CR:完全缓解;PR:部分缓解。

[0124] 在一个实施方案中,淋巴瘤的终点是临床益处的证据。临床益处可反映生活质量的改善,或患者症状、输血要求、频繁感染或其他参数的降低。在这一终点也可使用淋巴瘤相关症状再现或进展的时间。

[0125] 在某些实施方案中,CLL的治疗可通过CLL的国际研讨会指南(参见Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, 等人Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia:a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996guidelines.Blood,2008; (111) 12:5446-5456)使用其中所示且特别是以下的响应和终点定义进行评估:

参数	CR	PR	PD
A 组			
淋巴结病 [†]	没有一个 $> 1.5 \text{ cm}$	减少 $\geq 50\%$	增加 $\geq 50\%$
肝肿大	无	减少 $\geq 50\%$	增加 $\geq 50\%$
脾肿大	无	减少 $\geq 50\%$	增加 $\geq 50\%$
血液淋巴细胞	$< 4000/\mu\text{L}$	从基线减少 $\geq 50\%$	相对于基线增加 $\geq 50\%$
[0126] 骨髓 [‡]	正常细胞性, $< 30\%$ 淋巴细胞, 无 B-淋巴结节。细胞减少骨髓定义 CRi (5.1.6)。	骨髓浸润或 B-淋巴结节减少 50%	
B 组			
血小板计数	$> 100\,000/\mu\text{L}$	$> 100\,000/\mu\text{L}$ 或相对于基线增加 $\geq 50\%$	继发于 CLL 从基线减少 $\geq 50\%$

[0127]	血红蛋白	> 11.0 g/dL	> 11 g/dL 或相对于基线增加≥50%	继发于 CLL 从基线减少> 2 g/dL
	嗜中性细胞 [‡]	> 1500/ μ L	> 1500/ μ L 或相对于基线提高>50%	

[0128] A组标准定义肿瘤负荷;B组标准定义造血系统(或骨髓)的功能。CR(完全缓解):必须满足所有标准,并且患者必须缺乏疾病相关的全身症状;PR(部分缓解):必须满足A组的至少两项标准加上B组标准之一;SD是不存在进行性疾病(PD)并且未能实现至少PR;PD:必须满足A组或B组的上述标准中的至少一个。多个淋巴结节的乘积的总和(如通过临床试验中的CT扫描或通过一般实践中的体格检查评估)。这些参数与一些响应类别无关。

[0129] 在某些实施方案中,多发性骨髓瘤的治疗可通过多发性骨髓瘤的国际统一响应标准(IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS,等人International uniform response criteria for multiple myeloma.Leukemia,2006;(10) 10:1-7)使用以下所示的响应和终点定义进行评估:

响应子类别	反应标准 ^a
sCR	CR 如下定义加 正常 FLC 比率和 通过免疫组织化学或免疫荧光 ^c 在骨髓 ^b 中不存在克隆细胞
CR	血清和尿液中的负免疫固定和 任何软组织浆细胞瘤的消失和 骨髓中<5%浆细胞 ^b
VGPR	血清和尿液 M 蛋白可通过免疫固定检测,但不可通过电泳检测,或血清 M 蛋白降低 90%或更高,加上尿液 M 蛋白水平<100 mg/24 小时
PR	血清 M 蛋白降低≥50%,和 24 小时尿液 M 蛋白降低≥90%或每 24 小时降低至<200 mg 如果血清和尿液 M-蛋白不可测量 ^d ,则需要将累及与未累及 FLC 水平之间的差异降低≥50%来代替 M 蛋白标准 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量,并且无血清光测定也不可测定,则需要浆细胞的≥50%减少来代替 M 蛋白,条件是基线骨髓浆细胞百分比是≥30% 除了以上列出的标准,如果在基线时存在,还需要软组织浆细胞瘤大小的≥50%减少
SD (不建议用作响应的指标; 通过提供进	不满足 CR、VGPR、PR 或进行性疾病的标准

响应子类别	反应标准 ^a
[0131] 展时间估计来 最好地描述疾 病的稳定性)	

[0132] 缩写:CR,完全响应;FLC,游离轻链;PR,部分响应;SD,稳定疾病;sCR,严格完全响应;VGPR,非常好的部分响应;^a所有响应类别都要求在制定任何新疗法之前随时进行两次连续评估;如果进行射线照相研究,则所有类别也不需要已知的进行性或新的骨病变的证据。射线照相研究不需要满足这些响应要求;^b不需要重复骨髓活检确认;^c克隆细胞的存在/不存在是基于 κ/λ 比。通过免疫组织化学和/或免疫荧光的异常 κ/λ 比需要最少100个浆细胞用于分析。反映异常克隆的存在的异常比率是 $>4:1$ 或 $<1:2$ 的 κ/λ 。^d由以下测量值中的至少一个定义的可测量的疾病:骨髓浆细胞 $\geq 30\%$;血清M蛋白 $\geq 1\text{g/dl} (\geq 10\text{gm/l})$ [10g/l];尿液M蛋白 $\geq 200\text{mg/24小时}$;血清FLC测定:累及的FLC水平 $\geq 10\text{mg/dl} (\geq 100\text{mg/l})$;提供的血清FLC比是异常的。

[0133] 在某些实施方案中,癌症的治疗可通过实体瘤的响应评价标准(RECIST 1.1) (参见Thereasse P.,等人New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors.J.of the National Cancer Institute;2000; (92) 205-216和Eisenhauer E.A.,Therasse P.,Bogaerts J.,等人New response evaluation criteria in solid tumours:Revised RECIST guideline(1.1版) .European J.Cancer;2009; (45) 228-247) 进行评。在有或没有出现新病灶情况下,对于靶标和非靶标病灶中肿瘤响应的所有可能组合的总体响应是如下:

[0134]	靶标病灶	非靶标病灶	新病灶	总体响应
CR	CR	无	CR	
CR	不完全响应/SD	无	PR	
PR	非PD	无	PR	
SD	非PD	无	SD	
PD	任何	是或否	PD	
任何	PD	是或否	PD	
任何	任何	是	PD	

[0135] CR=完全响应;PR=部分响应;SD=稳定疾病;以及PD=进行性疾病。

[0136] 关于靶标病灶的评价,完全响应(CR)是所有靶标病灶的消失,部分响应(PR)是靶标病灶的最长直径的总和减少至少30% (其采用基线总和最长直径作为参考),进行性疾病(PD)是靶标病灶的最长直径的总和增加至少20% (其采用自治疗开始或一个或多个新病灶的出现以来记录的最小总和最长直径作为参考),并且稳定疾病(SD)是既不足够缩小以符合部分响应、也不足够增加以符合进行性疾病(其采用自治疗开始以来的最小总和最长直径为参考)。

[0137] 关于非靶标病灶的评价,完全响应(CR)是所有非靶标病灶的消失和肿瘤标志物水平的正常化;不完全响应/稳定疾病(SD)是一个或多个非靶标病灶的持续存在和/或维持肿瘤标志物水平高于正常限度,并且进行性疾病(PD)是一个或多个新病灶的出现和/或现有

非靶标病灶的明确进展。

[0138] 以下描述的程序、惯例和定义为实施来自神经肿瘤学响应评估 (RANO) 工作组关于高级别神经胶质瘤的响应标准的建议提供指导 (WenP., Macdonald, DR., Reardon, DA., 等人 Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010;28:1963-1972)。对时间点响应 (TPR) 的标准的RANO标准的初步修改可包括添加用于定义糖皮质激素剂量变化的操作惯例,以及除去对象的临床恶化组分以关注客观放射学评估。基线MRI扫描被定义为在开始或重新开始化合物治疗之前在手术后休息期结束时进行的评估。基线MRI用作评估完全响应 (CR) 和部分响应 (PR) 的参考。然而,在基线或在随后的评估中获得的最小SPD(垂直直径乘积的总和)将被指定为最低点评估并用作确定进展的参考。对于任何方案定义的MRI扫描之前的5天,对象不接受糖皮质激素或接受稳定剂量的糖皮质激素。稳定剂量被定义为MRI扫描前连续5天的相同每日剂量。如果在基线扫描之前的5天内改变开处方的糖皮质激素剂量,则需要在符合上述标准的糖皮质激素使用情况下的新基线扫描。将使用以下定义。

[0139] 可测量的病灶:可测量的病灶是可二维测量的对比度增强的病灶。测量最大增强肿瘤直径(也称为最长直径,LD)。在同一图像上测量最大垂直直径。二维测量的十字准线应交叉,并将计算这些直径的乘积。

[0140] 最小直径:T1加权图像,其中截面为5mm,跳跃为1mm。可测量病灶的最小LD被设定为 $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 。包含和/或指定为靶标病灶可能需要更大的直径。在基线后,对于低于5mm的每个直径,小于最小测量要求或不再适合进行二维测量的靶标病灶将被记录在默认值5mm。消失的病灶将被记录为 $0\text{mm} \times 0\text{mm}$ 。

[0141] 多中心病灶:被认为是多中心(与连续相反)的病灶是在两个(或更多个)病灶之间存在正常介入脑组织的病灶。对于为增强的离散病灶的多中心病灶,方法是分别测量满足入选标准的每个增强病灶。如果两个(或更多个)病灶之间没有正常脑组织,则它们将被视为同一病灶。

[0142] 不可测量的病灶:不满足如上定义的可测量疾病的所有的病灶将被认为是不可测量的病灶,以及所有非增强和其他真正不可测量的病灶。不可测量的病灶包括小于指定最小直径(即,小于 $5\text{mm} \times 5\text{mm}$)的增强病灶、非增强病灶(例如,如在T1加权造影后、T2加权或流体衰减反转恢复 (FLAIR) 图像上所观察到)、出血性或主要是囊性或坏死性病灶以及软脑膜肿瘤。出血性病灶通常具有内在T1加权的高信号,其可能被误解为增强肿瘤,并且由于这一原因,可检查造影前T1加权图像以排除基线或间隔亚急性出血。

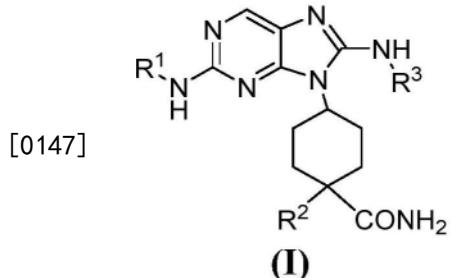
[0143] 在基线时,病灶将被分类如下:靶标病灶:可选择代表对象的疾病的达5个可测量的病灶作为靶标病灶,每个病灶测量为至少 $10\text{mm} \times 5\text{mm}$;非靶标病灶:所有其他病灶,包括所有不可测量的病灶(包括质量效应和T2/FLAIR发现)和未被选择作为靶标病灶的任何可测量的病灶。在基线时,如在可测量病灶的定义中所描述测量靶表病灶,并确定所有靶标病灶的SPD。应记录所有其他病灶的存在。在所有治疗后评价中,将保持作为靶标和非靶标病灶的病灶的基线分类,并且将记录病灶并随时间推移以一致的方式描述病灶(例如,在源文件和eCRF上以相同的顺序记录)。对于研究持续时间必须使用与基线相同的技术评估所有可测量和不可测量的病灶(例如,对象应在同一MRI扫描仪上成像或至少使用相同的磁体强

度)以减少解释变化的困难。在每次评价时,将测量靶标病灶并计算SPD。将定性地评估非靶标病灶,并且将单独记录新病灶(如果有的话)。在每次评价时,将确定靶标病灶、非靶标病灶和新病灶的时间点响应。即使仅评估一部分病灶,也可建立肿瘤进展。然而,除非观察到进展,否则只有在评估所有病灶时才能确定客观状态(稳定疾病、PR或CR)。

[0144] CR和PR的总体时间点响应的确认评估将在下一个预定的评估进行,但是如果扫描具有<28天的间隔则可能不会发生确认。并入确认要求的最佳响应将来自一系列时间点。

[0145] 氨基嘌呤化合物

[0146] 本文提供了具有以下式(I)的化合物:



[0148] 以及其药学上可接受的盐、互变异构体、立体异构体、对映异构体和同位素体,

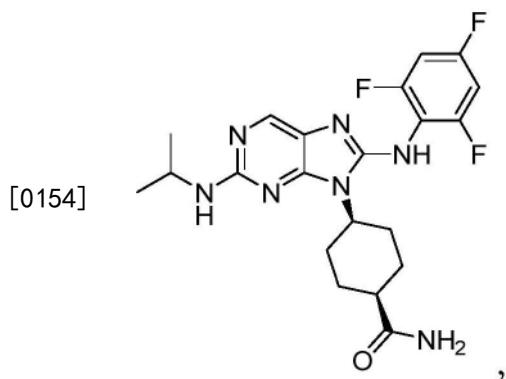
[0149] 其中:

[0150] R¹是取代的或未取代的C₁₋₈烷基、取代的或未取代的环烷基、取代的或未取代的环烷基烷基或取代的或未取代的非芳族杂环基;

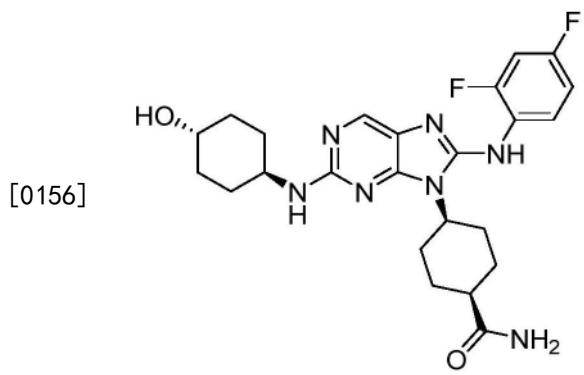
[0151] R²是H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基;并且

[0152] R³是苯基,其被一个或多个卤素取代,任选地被一个或多个独立地选自取代的或未取代的C₁₋₃烷基、CN和-OR'的取代基进一步取代,其中每个R'独立地是取代的或未取代的C₁₋₃烷基。

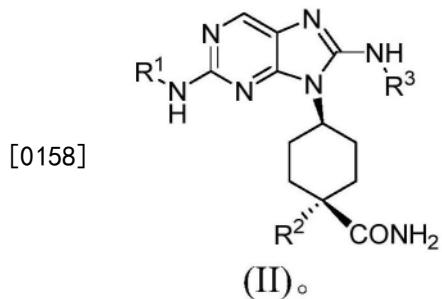
[0153] 在一些实施方案中,所述化合物不是4-[2-[(1-甲基乙基)氨基]-8-[(2,4,6-三氟苯基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺



[0155] 或4-[8-[(2,4-二氟苯基)氨基]-2-[(反式-4-羟基环己基)氨基]-9H-嘌呤-9-基]-顺式-环己烷甲酰胺

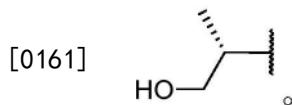


[0157] 在一个实施方案中,所述化合物是式 (II) 的化合物:

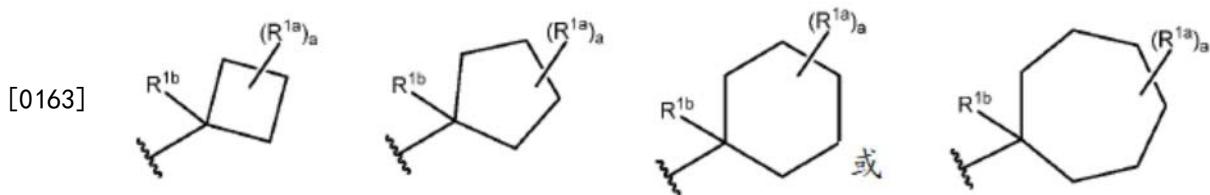


[0159] 在一些实施方案或式 (I) 的化合物中, R^1 是取代的或未取代的 C_{1-8} 烷基。在一些实施方案中, R^1 是取代的或未取代的甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基、叔丁基、正戊基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、异戊基或新戊基。在一些实施方案中, R^1 被一个或多个独立地选自卤素和 OR 的取代基取代, 其中每个 R 独立地是 H 或取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基。例如, R^1 被一个或多个独立地选自 F、OH 和 OCH_3 的取代基取代。在一些实施方案中, R^1 是乙基、异丙基、异丁基、叔丁基、 CH_2CH_2F 、 CH_2CHF_2 、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $CH_2CH(CH_3)OCH_3$ 、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $CH_2C(F_2)CH_2OH$ 、 $CH_2C(F_2)CH_2OCH_3$ 、 $CH(CF_3)CH_2OH$ 、 $CH(CF_3)CH_2OCH_3$ 、 $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$ 、 $CH(CH_2OCH_3)CH_2CH_3$ 、 $CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 或 $CH_2C(CH_3)_2CH_2OCH_3$ 。例如, R^1 是异丙基、异丁基、叔丁基、 CH_2CF_3 、 $CH_2CH(CH_3)OH$ 、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 、 $CH(CH_3)CH_2OCH_3$ 、 $CH_2C(F_2)CH_2OH$ 、 $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$ 或 $CH_2C(CH_3)_2CH_2OH$ 。

[0160] 在一个实施方案中, R^1 是异丙基、 $CH(CH_3)CH_2OH$ 或 $CH(CH_2OH)CH_2CH_3$ 。在一些实施方案中, R^1 是 (S)-2-丙-1-醇:



[0162] 在一些实施方案中, R^1 是取代的或未取代的环烷基。在一些实施方案中, R^1 是取代的或未取代的环丙基、环丁基、环戊基、环己基或环庚基。在一些实施方案中, R^1 被一个或多个独立地选自卤素、OR、 SO_2R' 、取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基以及取代的或未取代的杂环基的取代基取代, 其中每个 R 独立地是 H 或取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基, 并且每个 R' 独立地是取代的或未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中, R^1 被一个或多个独立地选自 F、OH、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、甲基以及取代的或未取代的 5 元杂环基 (例如, 吡咯烷二酮基或噁二唑基) 的取代基取代。在一些其他实施方案中, R^1 是环丁基、环戊基、环己基或环庚基, 其任选地被一个或多个独立地选自 F、OH、 OCH_3 、 SO_2CH_3 、甲基、吡咯烷二酮基以及噁二唑基的取代基取代。在一些实施方案中, R^1 是



[0164] 其中

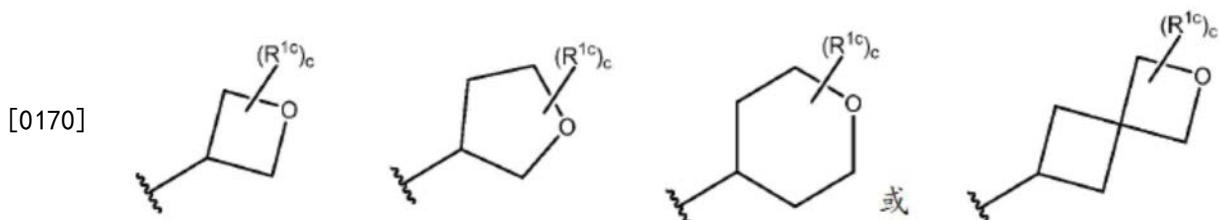
[0165] 每个R¹a独立地是F、OH、OCH₃、SO₂CH₃或甲基；

[0166] R¹b是H或CH₃；

[0167] 并且a是0-4。

[0168] 在一些实施方案中，R¹是取代的或未取代的环烷基烷基。在一些实施方案中，R¹是取代的或未取代的(C₁₋₃烷基)-(C₁₋₈环烷基)，例如，R¹是取代的或未取代的CH₂-环丙基、CH₂-环丁基、CH₂-环戊基、CH₂-环己基或CH₂-环庚基。在一些实施方案中，R¹被一个或多个独立地选自(C₁₋₃烷基)OR或OR的取代基取代，其中每个R独立地是H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基。例如，R¹是CH₂-环丙基、CH₂-环丁基、CH₂-环戊基或CH₂-环己基，其任选地被一个或多个CH₂OH或OH取代。

[0169] 在一些实施方案中，R¹是取代的或未取代的非芳族杂环基。在一些实施方案中，R¹是取代的或未取代的氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢-噻喃二氧化物、哌啶基、氧杂环庚烷基或氧杂螺庚基。在一些实施方案中，R¹被一个或多个独立地选自卤素、OR、SO₂R⁴、C(=O)R⁵、C(=O)OR⁶、C(=O)NRR⁷、取代的或未取代的C₁₋₃烷基、取代的或未取代的芳基、取代的或未取代的杂芳基、取代的或未取代的烷基芳基的取代基取代，其中每个R独立地是H或取代的或未取代的C₁₋₃烷基；R⁴是取代的或未取代的C₁₋₃烷基，或取代的或未取代的芳基；R⁵是取代的或未取代的C₁₋₃烷基；R⁶是取代的或未取代的C₁₋₆烷基；并且R⁷是取代的或未取代的C₁₋₃烷基，或取代的或未取代的芳基。例如，R¹是氧杂环丁烷基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢-噻喃二氧化物、哌啶基、氧杂环庚烷基或氧杂螺庚基，其任选地被一个或多个独立地选自F、OH、SO₂CH₃、SO₂-甲苯磺酰基、C(=O)CH₃、C(=O)OCH₃、C(=O)O-叔丁基、C(=O)O-异丙基、C(=O)NHCH₃、C(=O)NH-苯基、甲基、乙基、异丙基、CH₂OH、苯基、吡啶基或苄基的取代基取代。在一个实施方案中，R¹是



[0171] 其中每个R¹c独立地是F、OH、甲基或CH₂OH；

[0172] 并且c是0-3。

[0173] 在一些此类实施方案中，R¹c是F或甲基，并且c是1或2。

[0174] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R²是H。在其他实施方案中，R²是CH₃。

[0175] 在式(I)化合物的一些实施方案中，R³是邻-卤素取代的苯基。在一些实施方案中，R³是邻-氟或邻-氯取代的苯基。在一些实施方案中，苯基另外被对位取代，例如，苯基另外被对-氯、对-溴、对-氟、对-CN、对-甲基、对-CF₃或对-OCH₃取代。在其他实施方案中，R³是对-

卤素取代的苯基。在一些实施方案中, R^3 是对-氟或对-氯取代的苯基。在一些实施方案中, 苯基另外被邻位取代, 例如, 苯基另外被邻-氯、邻-氟或邻-甲基取代。在其他实施方案中, R^3 是对-CN取代的苯基。在一些实施方案中, 苯基另外被邻位取代, 例如, 苯基另外被邻-氯或邻-氟取代。在其他实施方案中, R^3 是邻, 邻-二卤素取代的苯基。在一个实施方案中, R^3 是邻, 邻-二氟或邻, 邻二氯取代的苯基。在一些实施方案中, 苯基另外被对位取代, 例如, 苯基另外被对-氯、对-溴、对-氟、对-CN、对-甲基、对- CF_3 或对- OCH_3 取代。在其他实施方案中, R^3 是邻, 对-二卤素取代的苯基。在一个实施方案中, R^3 是邻, 对-二氟取代的苯基或邻, 对-二氯取代的苯基。在一些实施方案中, 苯基另外被邻位取代, 例如, 苯基另外被邻-氯、邻-氟或邻-甲基取代。在其他实施方案中, R^3 是2,4,6-三卤素取代的苯基。在一个实施方案中, R^3 是2,4,6-三氟取代的苯基、4-氯-2,6-二氟取代的苯基或2,4,6-三氯取代的苯基。在另一个实施方案中, R^3 是邻-卤素、对-CN取代的苯基。在一个实施方案中, R^3 是邻-氟-对-CN取代的苯基, 或邻-氯-对-CN取代的苯基。在一些实施方案中, 苯基另外被邻位取代, 例如, 苯基另外被邻-氯或邻-氟取代。

[0176] 本文提供的另外实施方案包括以上所列出的具体实施方案中的一个或多个的组合。

[0177] 表1:式(I)的代表性化合物。

化 合 物	化合物名称
[0178]	(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺
	(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;
	(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;
	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;
	(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;
	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;
	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(1-甲基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;
	(1s,4s)-4-(2-(叔丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;
	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺;
	(1s,4s)-4-(2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-

化 合 物	化合物名称
	基)环己烷甲酰胺；
11	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
12	(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
13	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
14	(1s,4s)-4-(8-(2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
15	(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
16	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
17	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
18	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
19	(1s,4s)-4-(8-(3-氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
20	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
21	(1s,4s)-4-(8-(3,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
22	(1s,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
23	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
24	(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
25	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
26	(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
27	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
28	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
29	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-5-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
30	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
31	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环

化 合 物	化合物名称
	己烷甲酰胺；
32	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
33	(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
34	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
35	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
36	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
37	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
38	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
39	(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
40	(1s,4s)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
41	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
42	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
43	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
44	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
45	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
46	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
47	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
48	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
49	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
50	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
51	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
52	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
53	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
54	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
55	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
56	(1s,4s)-4-(2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
57	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

化 合 物	化合物名称
58	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(氧杂环丁烷-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
59	(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,5-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
60	(1s,4s)-4-(2-(异丙基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
61	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
62	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
63	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
64	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
65	(1s,4s)-4-(8-(5-氯-2,4-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
66	(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,5-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
67	(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,4-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
68	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
69	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
70	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
71	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
72	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-5-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
73	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
74	(1s,4s)-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,3,4-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
75	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
76	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
77	(1s,4s)-4-(2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
78	(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-甲氧基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
79	(1s,4s)-4-(2-((1r,4r)-4-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

化 合 物	化合物名称
80	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-6-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
81	(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
82	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
83	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-3-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
84	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
85	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3-氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
86	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
87	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
88	(1r,4s)-4-(2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
89	(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
90	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-3-氟-2-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
91	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-3,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
92	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
93	(1s,4s)-4-(2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺；
94	(1s,4s)-4-(8-(2-氯苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
95	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
96	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
97	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
98	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
99	(1s,4s)-4-(2-(异丙基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
100	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
101	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,5-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
102	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,5-二甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
103	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2-氟-3-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

[0182]

化 合 物	化合物名称
104	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
105	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
106	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-5-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
107	(1s,4s)-4-(8-(2,5-二氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
108	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(吡啶-3-基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
109	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-苯基哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
110	(1s,4s)-4-(8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-2-(2,2,2-三氟乙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
111	(1s,4s)-4-(2-(环丁基甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
112	(1s,4s)-4-(2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
113	(1s,4s)-4-(8-(3,4-二氯-2-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
114	(1s,4s)-4-(8-(6-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
115	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
116	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
117	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-甲基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
118	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
119	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
120	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
121	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
122	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
123	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
124	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

[0183]

化 合 物	化合物名称
125	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
126	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
127	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
128	(3R,4S)-4-(9-((1s,4r)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯；
129	(3R,4S)-4-(9-((1s,4r)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯；
130	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
131	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
132	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
133	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
134	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
135	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
136	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
137	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
138	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-羟基丁-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
139	(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟哌啶-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
140	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
141	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
142	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
143	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-甲氧基丙-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
144	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
145	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
146	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
147	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环

[0184]

化 合 物	化合物名称
	己烷甲酰胺；
148	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
149	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
150	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
151	(1r,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
152	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
153	(1s,4s)-4-(2-((R)-2-羟基丙基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
154	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
155	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
156	(3R,4S)-4-(9-((1s,4r)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-3-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯；
157	(1s,4s)-4-(8-((4-氯-2,6-二氟苯基)氨基)-2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺；
158	(1s,4s)-4-(8-((2,4-二氯-6-氟苯基)氨基)-2-((1,1-二氧桥四氢-2H-噻喃-4-基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷-1-甲酰胺；
159	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；
160	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；
161	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；
162	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；
163	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；
164	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯；
165	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
166	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
167	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
168	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷

化 合 物	化合物名称
	甲酰胺；
169	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
170	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
171	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
172	(1r,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
173	(1r,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
174	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
175	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
176	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
177	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
178	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
179	(1s,4s)-4-(2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
180	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
181	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
182	(1s,4s)-4-(2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
183	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
184	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
185	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
186	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
187	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
188	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
189	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

化 合 物	化合物名称
	基)环己烷甲酰胺；
190	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
191	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
192	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
193	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
194	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
195	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
196	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
197	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
198	(1s,4s)-4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
[0187]	(1s,4s)-4-(2-(1-乙酰基哌啶-4-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1-(羟基甲基)环丙基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
209	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
210	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环

化 合 物	化合物名称
	己烷甲酰胺；
211	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
212	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
213	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
214	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
215	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
216	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
217	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
218	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
219	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
220	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
221	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
222	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
223	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
224	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
225	(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
226	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
227	(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
228	(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
229	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
230	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
231	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己

化 合 物	化合物名称
	烷甲酰胺；
232	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
233	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
234	(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
235	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
236	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
237	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
238	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
239	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
240	(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
[0189]	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
241	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
242	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
243	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
244	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
245	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
246	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-四氢-2H-吡喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
247	(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
248	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
249	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
250	(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
251	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
252	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环

化 合 物	化合物名称
	己烷甲酰胺；
253	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
254	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
255	(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
256	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
257	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
258	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
259	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
260	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
261	(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
262	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
263	(1s,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
264	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2-氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
265	(1s,4s)-4-(2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
266	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1R,2R)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
267	(1r,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
268	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
269	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
270	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
271	(1r,4s)-4-(2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
272	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
273	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,2S)-2-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-

化 合 物	化合物名称
	基)环己烷甲酰胺；
274	(1r,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,2s)-2-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
275	(1s,4s)-4-(2-((3s,4r)-3-氟四氢-2h-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
276	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3s,4r)-3-氟四氢-2h-吡喃-4-基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
277	(1s,4s)-4-(2-((3s,4r)-3-氟四氢-2h-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
278	(1r,4s)-4-(2-((3r,4s)-3-氟四氢-2h-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
279	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(四氢-2h-吡喃-4-基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
280	(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
281	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
282	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
283	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
284	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
285	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
286	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
287	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
288	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
289	(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
290	(1s,4s)-4-(2-(4,4-二氟环己基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
291	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
292	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
293	(1s,4s)-4-(2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
294	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9h-嘌呤-9-基)

化 合 物	化合物名称
	环己烷甲酰胺；
295	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
296	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
297	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
298	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
299	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
300	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-(1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
301	(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
302	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
303	(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
304	(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
305	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
306	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
307	(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
308	(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
309	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
310	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
311	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
312	(1r,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
313	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
314	(1r,4s)-4-(2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
315	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-

化 合 物	化合物名称
	嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
316	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
317	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
318	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
319	(1r,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
320	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
321	(1r,4s)-4-(8-(5-氯-2-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
322	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-4-羟基四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
323	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
324	(1s,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
325	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
326	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
327	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
328	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
329	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
330	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
331	(1r,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
332	(1r,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
333	(1s,4s)-4-(2-((1r,3s)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
334	(1s,4s)-4-(2-((1r,3s)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
335	(1r,4s)-4-(2-(仲丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
336	(1r,4s)-4-(2-(仲丁基氨基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
337	(1r,4s)-4-(2-(仲丁基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

化 合 物	化合物名称
338	(1r,4s)-4-(2-(仲丁基氨基)-8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
339	(1r,4s)-4-(2-(仲丁基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
340	(1r,4s)-4-(2-(仲丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
341	(1r,4s)-4-(2-(仲丁基氨基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
342	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
343	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
344	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
345	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
346	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
347	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
348	(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
349	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
350	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
351	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
352	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
353	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
354	(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
355	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
356	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
357	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
358	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
359	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

化 合 物	化合物名称
) -9H - 嘌呤 -9- 基) 环己烷甲酰胺；
360	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-8-(2,3,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
361	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
362	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
363	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
364	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
365	(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
366	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
367	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
368	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
369	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
370	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
371	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
372	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
373	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
374	(1r,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
375	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
376	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
377	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
378	(1r,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
379	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
380	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,3-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)

化 合 物	化合物名称
)环己烷甲酰胺；
381	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氟-4-甲氧基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
382	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
383	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
384	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
385	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
386	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
387	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
388	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
389	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
390	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
391	(1s,4s)-4-(8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基-4,4-二甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
392	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯苯基氨基)-2-((1R,3R,4R)-3-羟基-4-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
393	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
394	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氨基-6-氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
395	(1r,4s)-4-(8-(4-氨基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
396	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氨基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
397	(1s,4s)-4-(8-(4-氨基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
398	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氨基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
399	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
400	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氨基苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
401	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氨基-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)

化 合 物	化合物名称
	环己烷甲酰胺；
402	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
403	(1r,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
404	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
405	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
406	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
407	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
408	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
409	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
410	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
[0197]	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(3-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,3,4-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

化 合 物	化合物名称
	基)环己烷甲酰胺；
423	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
424	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
425	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
426	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
427	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
428	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
429	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
430	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基-3-甲基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
431	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
432	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
433	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
434	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丁-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
435	(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
436	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
437	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
438	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
439	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
440	(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
441	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
442	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(异丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
443	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌

化 合 物	化合物名称
	呤-9-基)环己烷甲酰胺；
444	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-3-氯基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
445	(1r,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环庚基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
446	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((2S,4R)-2-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
447	(1s,4s)-4-(2-((2S,4R)-2-(羟基甲基)四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
448	(1s,4s)-4-(8-(3-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
449	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
450	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环庚基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
451	(1s,4s)-4-(2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
452	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
453	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
454	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(2,2-二氟-3-羟基丙基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
455	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
456	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
457	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
458	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
459	(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
460	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
461	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
462	(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
463	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
464	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,3-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-

化 合 物	化合物名称
	基)环己烷甲酰胺；
465	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
466	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,5-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
467	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,2r)-2-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
468	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,2r)-2-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
469	(1s,4s)-4-(2-((1r,2r)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
470	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1r,2r)-2-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
471	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,2r)-2-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
472	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((r)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
473	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((r)-1,1,1-三氟-3-羟基丙-2-基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
474	(1r,4r)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2h-吡喃-4-基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
475	(1r,4r)-1-甲基-4-(2-(四氢-2h-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
476	(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(四氢-2h-吡喃-4-基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
477	(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
478	(1r,4r)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
479	(1r,4r)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
480	(1r,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
481	(1s,4r)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((s)-1-羟基丙-2-基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
482	(1s,4r)-4-(2-((s)-1-羟基丙-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
483	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(3-羟基-2,2-二甲基丙基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
484	(1s,4s)-4-(2-((1r,2s)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
485	(1r,4r)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3s)-3-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-

化 合 物	化合物名称
	基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
486	(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氨基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
487	(1r,4r)-4-(8-(2-氯-4-氨基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
488	(1r,4r)-4-(8-(4-氨基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
489	(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
490	(1r,4r)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
491	(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
492	(1r,4r)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
493	(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
494	(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
495	(1r,4r)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
496	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
497	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
498	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
499	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
500	(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
501	(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
502	(1s,4s)-4-(2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
503	(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
504	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
505	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
506	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

化 合 物	化合物名称
) -9H - 嘌呤 -9- 基) 环己烷甲酰胺；
507	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
508	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
509	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3R,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
510	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
511	(1r,4s)-4-(2-((3R,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
512	(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
513	(1r,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
514	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
515	(1r,4s)-4-(2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
516	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
517	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
518	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
519	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
520	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((1S,2R)-2-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
521	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
522	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
523	(1s,4s)-1-甲基-4-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
524	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
525	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
526	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
527	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-

化 合 物	化合物名称
	甲基环己烷甲酰胺；
528	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
529	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
530	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
531	(1s,4s)-4-(2-((R)-四氢呋喃-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
532	(1s,4s)-4-(2-(1-吗啉代丙-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
533	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
534	(1s,4s)-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
535	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
536	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
537	(1s,4s)-4-(2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
538	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
539	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
540	(1s,4s)-4-(2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
541	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
542	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
543	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
544	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
545	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
546	(1s,4s)-4-(2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
547	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
548	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-

化 合 物	化合物名称
	甲基环己烷甲酰胺；
549	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
550	(1r,4s)-4-(2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
551	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
552	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
553	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氨基-6-氟苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
554	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氨基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
555	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
556	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氨基苯基氨基)-2-(氧杂环庚烷-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
557	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
558	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
559	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
560	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
561	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
562	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氨基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
563	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
564	(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
565	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
566	(1s,4s)-4-(2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
567	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
568	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
569	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氨基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤

化 合 物	化合物名称
	-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
570	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
571	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
572	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
573	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
574	(1s,4s)-4-(2-(2-氧杂螺[3.3]庚-6-基氨基)-8-(4-氨基-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
575	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
576	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
577	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
578	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
[0205]	(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(2-(3,3-二氟环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
589	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
590	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)

化 合 物	化合物名称
	环己烷甲酰胺；
591	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
592	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
593	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
594	(1r,4s)-4-(2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
595	(1r,4s)-4-(2-((S)-3,3-二氟环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
596	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-((1R,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
597	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
598	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
599	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲氧基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
600	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
601	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
602	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
603	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
604	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
605	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
606	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
607	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
608	(1s,4s)-4-(2-(环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
609	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
610	(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
611	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；

[0206]

化 合 物	化合物名称
	基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
612	(1r,4s)-4-(2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
613	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
614	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
615	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
616	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
617	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
618	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
619	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
620	(1s,4s)-4-(2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
621	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
622	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
623	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
624	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
625	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
626	(1r,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
627	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
628	(1r,4s)-4-(2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
629	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
630	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
631	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
632	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-

化 合 物	化合物名称
	基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
633	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,3r)-3-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
634	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1s,3r)-3-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
635	(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
636	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
637	(1s,4s)-4-(2-((1r,3r)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
638	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
639	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
640	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
641	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
642	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
643	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1r,3r)-3-羟基环己基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
644	(1r,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
645	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
646	(1r,4s)-4-(2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
647	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
648	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
649	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
650	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
651	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((1s,3s)-3-羟基环戊基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
652	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9h-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
653	(1r,4s)-4-(2-((1s,2s)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9h-嘌呤

化 合 物	化合物名称
	-9-基)环己烷甲酰胺；
654	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
655	(1r,4s)-4-(2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
656	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
657	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
658	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
659	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
660	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(((1S,2S)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
661	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
662	(1r,4s)-4-(2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
663	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
664	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
665	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
666	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(((1S,2R)-2-羟基环己基)甲基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
667	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(3,3-二氟环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
668	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(4-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
669	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(4-(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
670	(1r,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
671	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
672	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
673	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
674	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基

化 合 物	化合物名称
) -1- 甲基环己烷甲酰胺；
675	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
676	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
677	(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
678	(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
679	(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
680	(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
681	(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
682	(1s,4s)-4-(2-(4-(1,2,4-噁二唑-5-基)环己基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
683	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
684	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
685	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
686	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((1R,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
687	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
688	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3R)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
689	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
690	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((1S,3S)-3-羟基环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
691	(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2,6-二氯苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
692	(1s,4s)-4-(8-(4-溴-2,6-二氯苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
693	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
694	(1s,4s)-4-(2-(环戊基氨基)-8-(2,3-二氯-4-氯基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
695	(1r,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((S)-1-羟基丙-2-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)

化 合 物	化合物名称
	环己烷甲酰胺；
696	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(4,4-二氟环己基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
697	(1s,4s)-4-(8-(2,3-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
698	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
699	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
700	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((R)-3,3-二氟环戊基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
701	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
702	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
703	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
704	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
705	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
706	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺；
707	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺；
708	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺；
709	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
710	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氯基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸甲酯；
711	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
712	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
713	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氯基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
714	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
715	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
716	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；

化 合 物	化合物名称
) -9H - 嘌呤 -9- 基) -1 - 甲基环己烷甲酰胺；
717	(1r,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
718	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
720	(1r,4s)-4-(2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
721	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
722	(1r,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
723	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
724	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
725	(1r,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
726	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
727	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
728	(1s,4s)-1-甲基-4-(2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
729	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
730	(1s,4s)-4-(2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
731	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
732	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
733	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
734	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
735	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
736	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
737	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-(3-(甲基磺酰基)环丁基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
738	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-2-((R)-1-乙基哌啶-3-基氨基)-9H-

化 合 物	化合物名称
	嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
739	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
740	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
741	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
742	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-异丙基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
743	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
744	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
745	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
746	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
747	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
748	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
749	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
750	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
751	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-苯基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
752	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
753	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
754	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
755	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
756	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
757	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
758	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
759	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)

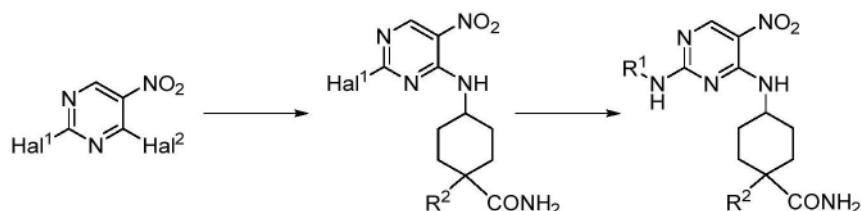
化 合 物	化合物名称
	环己烷甲酰胺；
760	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
761	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
762	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
763	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
764	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷甲酰胺；
765	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
766	(1r,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((3S,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
767	(1s,4s)-4-(2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
768	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
769	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
770	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
771	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
772	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
773	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
774	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
775	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
776	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
777	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；
778	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-苄基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
779	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；
780	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氯苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)哌啶-1-甲酸异丙酯；

化 合 物	化合物名称
	基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；
781	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；
782	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；
783	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；
784	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；
785	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；
786	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-苯基哌啶-1-甲酰胺；
787	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-3,3-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
788	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
789	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
790	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟基苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
791	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
792	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,4,6-三氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
793	(1s,4s)-4-(8-(4-氯-2,6-二氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
794	(1s,4s)-4-(8-(2,4-二氯-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
795	(1s,4s)-4-(8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
796	(1s,4s)-4-(8-(2-氯-4-氟基-6-氟苯基氨基)-2-((R)-1-甲苯磺酰基哌啶-3-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
797	(R)-3-(9-((1s,4s)-4-氨基甲酰基环己基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-2-基氨基)-N-甲基哌啶-1-甲酰胺；
798	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2-氯-4,6-二氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
799	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-(三氟甲基)苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
800	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯-4-氟苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；
801	(1s,4s)-4-(2-((R)-1-乙酰基哌啶-3-基氨基)-8-(2,6-二氯苯基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环

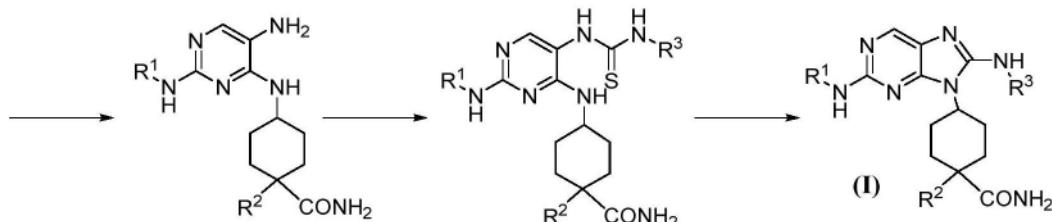
化 合 物	化合物名称
[0216]	己烷甲酰胺；
802	(1s,4s)-4-(8-(4-氯基-2,6-二氟苯基氨基)-2-((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基氨基)-9H-嘌呤-9-基)环己烷甲酰胺；或
803	(1r,4s)-4-(2-(((3R,4S)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺。

[0217] 用于制备氨基嘌呤化合物的方法

[0218] 氨基嘌呤化合物可使用常规有机合成和可商购的起始材料制备。作为举例而非限制,式(I)的氨基嘌呤化合物可如美国专利号7,723,340、美国专利号8,158,635和美国专利申请号14/874,513中所描述,或如以下所示的方案1中以及本文所阐述的实施例中所概述来制备。应注意,本领域技术人员将知道如何修改说明性方案和实施例中阐述的程序以得到所需产物。

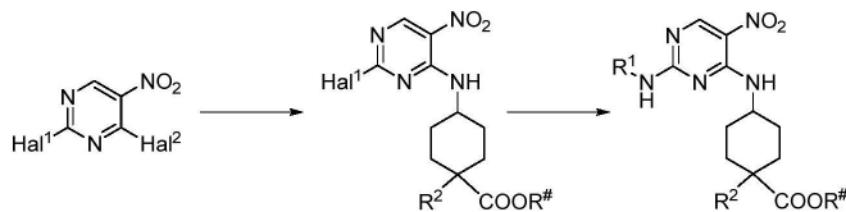


[0219]

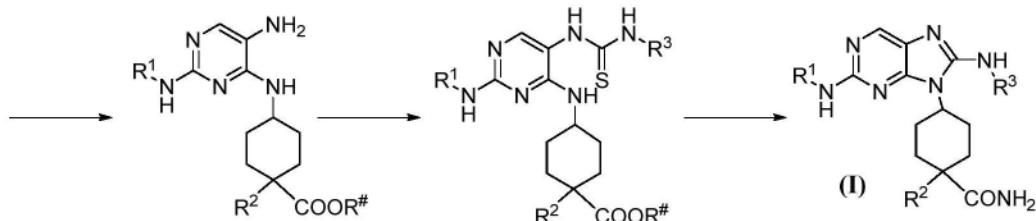


[0220] 方案1

[0221] 如方案1中所示,式(I)化合物(其中R¹、R²和R³是如本文所定义)可从适当衍生化的硝基嘧啶开始制备,其中Hal¹是C1,并且Hal²是C1。在碱(例如像DIEA、TEA或吡啶)存在下,在溶剂(例如像DCM或THF)中,在降低的温度(例如-78°C)下用适当的4-氨基环己烷-1-甲酰胺衍生物处理二卤代硝基嘧啶提供环己基酰胺侧链的并入。在碱(如DIEA、TEA或吡啶)存在下,在溶剂(如DCM、THF、二噁烷或DMF)中,在升高的温度(例如25°C-80°C)下用R¹NH₂处理此产物产生R¹侧链的并入。在催化剂如Pd/C存在下,在溶剂如MeOH或乙酸乙酯中,使用例如氢还原硝基部分提供氨基嘧啶衍生物。在溶剂如THF、DMF、NMP、二噁烷或EtOH中用R³NCS处理氨基嘧啶衍生物以得到(任选分离的)硫脲衍生物,在溶剂例如THF、二噁烷、NMP或DMF中,任选地在升高的温度(例如,40°C-80°C)下使用例如EDC或DIC将所述硫脲衍生物环化以提供式(I)化合物。

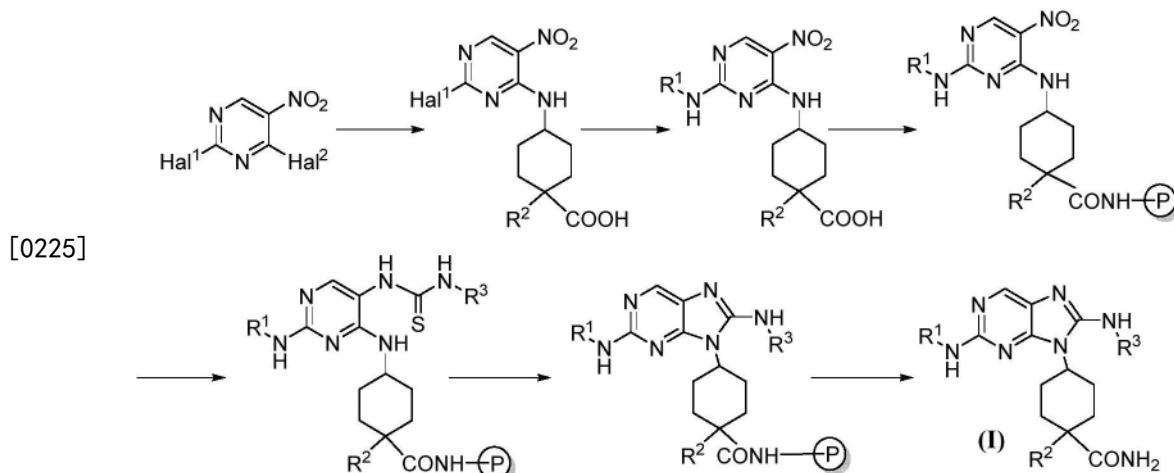


[0222]



[0223] 方案2

[0224] 或者,如方案2中所示,式(I)方化合物(其中R¹、R²和R³是如本文所定义,并且R[#]是C₁₋₂烷基)可如前所述从适当衍生化的硝基嘧啶开始制备,其中Hal¹是C1,并且Hal²是C1。在碱(如DIEA、TEA或吡啶)存在下,在溶剂(如DCM或THF)中,在降低的温度(例如-78℃)下用适当的4-氨基环己烷-1-甲酸酯烷基酯衍生物处理二卤代硝基嘧啶提供环己烷基酯侧链的并入。在碱(如DIEA、TEA或吡啶)存在下,在溶剂(如DCM、THF、二噁烷或DMF)中,在升高的温度(例如25℃-80℃)下用R¹NH₂处理此产物产生R¹侧链的并入。在催化剂如Pd/C存在下,在溶剂如MeOH或乙酸乙酯中,使用例如氢还原硝基部分提供氨基嘧啶衍生物。在溶剂如THF、DMF、NMP、二噁烷或EtOH中用R³NCS处理氨基嘧啶衍生物以得到(任选分离的)硫脲衍生物,在溶剂例如THF、NMP、二噁烷或DMF中,任选地在升高的温度(例如,40℃至80℃)下使用例如EDC或DIC将所述硫脲衍生物环化以提供衍生化的二氨基嘌呤衍生物。使用碱(如氢氧化锂、氢氧化钠或氢氧化钾)在溶剂(如水性THF、MeOH或EtOH)中,任选地在升高的温度(例如,40℃-80℃)下皂化烷基酯,随后在偶联剂(例如像HATU、CDI、HBTU、EDC、任选地与HOBT或氯甲酸乙酯组合)和碱(如DIEA、TEA、吡啶、DBU或NMM)存在下,在溶剂(例如DMF)中经由用NH₄C1处理形成酰胺提供式(I)化合物。



[0226] 方案3

[0227] 在第三种方法中,式(I)化合物(其中R¹、R²和R³是如本文所定义,并且P是固体载

体,如树脂)可如前所述从适当衍生化的硝基嘧啶开始制备,其中Hal¹是C1,并且Hal²是C1。在碱(如DIEA、TEA或吡啶)存在下,在溶剂(如DCM或THF)中,在降低的温度(例如-78°C)下用适当的4-氨基环己烷-1-甲酸酯衍生物处理二卤代硝基嘧啶提供甲酸环己基烷基酯侧链的并入。在碱(如DIEA、TEA或吡啶)存在下,在溶剂(如DCM、THF、二噁烷或DMF)中,在升高的温度(例如25°C-80°C)下用R¹NH₂处理此产物产生R¹侧链的并入。使用偶联剂(例如,HATU、CDI、HBTU、EDC,任选地与HOBT或氯甲酸乙酯组合)在溶剂(例如DMF)中在升高的温度(例如50°C)下将此中间体偶联至固体载体,如聚合物树脂(例如,Rink-H树脂)。在溶剂(如DMF/MeOH混合物)中用还原剂(如氯化铬(II))处理树脂结合的中间体产生硝基的还原。使所得胺部分与R³NCS在溶剂(例如EtOH)中在升高的温度(例如40°C至60°C)下反应,从而提供硫脲衍生物中间体。使用例如EDC或DIC在溶剂(例如THF、NMP、二噁烷或DMF)中,任选地在升高的温度(例如,40°C至80°C)下使此中间体环化以提供树脂结合的二氨基嘌呤衍生物。最后,酸处理(例如,在溶剂如DCM中用TFA处理)使得式(I)化合物从树脂上裂解。

[0228] 使用方法

[0229] 所述氨基嘌呤化合物可用作治疗、预防或改善动物或人的病状的药物。因此,本文提供了可用于如本文提供的所有方法中的氨基嘌呤化合物及其药物组合物。具体地,如本文提供的氨基嘌呤化合物用于治疗或预防癌症。本文提供的方法包括向有需要的对象施用有效量的一种或多种氨基嘌呤化合物。应理解,本文所述的方法还包括用药物组合物(如下文提供的那些)治疗,其中所述药物组合物包含本文所述的氨基嘌呤化合物和任选的至少一种药学上可接受的赋形剂。

[0230] 在另一方面,本文提供了用于治疗或预防癌症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,所述癌症是实体瘤或血液肿瘤。在一些实施方案中,所述癌症不是黑色素瘤。

[0231] 在一些实施方案中,所述实体瘤是黑色素瘤、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、甲状腺癌、膀胱癌、CNS癌、肺癌、胰腺癌以及软组织癌。在一个实施方案中,所述实体瘤是内分泌癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、十二指肠癌、神经胶质瘤、头颈癌、肾癌、肝癌、肺癌(例如非小细胞肺癌NSCLC)、食道癌、甲状腺癌或胰腺癌。

[0232] 在其他实施方案中,所述癌症是膀胱癌、乳腺癌(例如,Her阳性、Her阴性或EGFR阳性)、CNS癌症(包括成神经细胞瘤和神经胶质瘤)、结肠癌、胃肠癌(例如,胃癌和结肠癌)、内分泌癌(例如,甲状腺癌或肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,宫颈癌、卵巢透明细胞癌、外阴癌、子宫癌或卵巢癌)、头颈癌、造血系统癌症(例如,白血病或骨髓瘤)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC或SCLC)、黑色素瘤、胰腺癌、前列腺癌或软组织癌(例如,肉瘤或骨肉瘤)。

[0233] 在另一个实施方案中,所述癌症是膀胱癌、乳腺癌(例如Her阳性、Her阴性或EGFR阳性)、CNS癌症(例如,神经胶质瘤或成神经细胞瘤)、结肠癌、胃肠癌(例如,胃癌)、内分泌癌(例如,甲状腺癌或肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,子宫癌、宫颈癌、卵巢透明细胞癌或外阴癌)、头颈癌、造血系统癌症(例如,白血病或骨髓瘤)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC或SCLC)、黑色素瘤、胰腺癌、前列腺癌或软组织癌(例如,肉瘤或骨肉瘤)。

[0234] 在又一个实施方案中,所述癌症是表3中列出的癌症。

[0235] 本文还提供了用于治疗或预防肝细胞癌(HCC)的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。

[0236] 本文还提供了用于治疗或预防结肠直肠癌 (CRC)、黑色素瘤、胃癌、HCC、肺癌、胰腺癌、白血病或多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一个实施方案中,CRC、胃癌或HCC是以 β -连环蛋白突变为特征的癌症。本文还提供了用于治疗或预防结肠直肠癌 (CRC)、胃癌、HCC、肺癌、胰腺癌、白血病和多发性骨髓瘤的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。

[0237] 在另一个实施方案中,本文提供了治疗白血病的方法,所述方法包括施用氨基嘌呤化合物或其药物组合物。白血病可以是慢性髓性白血病 (CML)。在另一个实施方案中,白血病是急性骨髓性白血病 (AML)。在一个实施方案中,白血病是FLT-3突变的AML。

[0238] 在另一个实施方案中,本文提供了治疗淋巴瘤的方法,所述方法包括施用氨基嘌呤化合物或其药物组合物。淋巴瘤可以是伯基特淋巴瘤。在一个实施方案中,白血病是霍奇金淋巴瘤。在另一个实施方案中,白血病是B细胞淋巴瘤。在另一个实施方案中,白血病是T细胞淋巴瘤。在又一个实施方案中,淋巴瘤是原发性渗出性淋巴瘤 (PEL)。

[0239] 氨基嘌呤化合物(由化合物1例示)在多种癌细胞系中显示出抗增殖活性。(表3)这些癌细胞系中的抗增殖活性表明氨基嘌呤化合物可用于治疗癌症,包括造血系统肿瘤和实体瘤。在一个实施方案中,造血系统肿瘤和实体瘤选自膀胱癌、乳腺癌、CNS癌(例如,成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤和神经胶质瘤)、结肠癌、十二指肠癌、内分泌癌(例如,甲状腺癌和肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,子宫癌、宫颈癌、卵巢癌和外阴癌)、头颈癌(例如食道癌)、造血系统癌症和淋巴癌(例如,淋巴瘤、白血病和骨髓瘤)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC和SCLC)、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌(例如,黑色素瘤和癌)、软组织癌(例如,肉瘤和骨肉瘤)、胃癌以及睾丸癌。在一个实施方案中,造血系统肿瘤和实体瘤选自膀胱癌、乳腺癌、CNS癌(例如,成神经细胞瘤、成神经管细胞瘤和神经胶质瘤)、结肠癌、十二指肠癌、内分泌癌(例如,甲状腺癌和肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,子宫癌、宫颈癌和外阴癌)、头颈癌、造血系统癌症和淋巴癌(例如,淋巴瘤、白血病和骨髓瘤)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC和SCLC)、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌(例如,黑色素瘤和癌)、软组织癌(例如,肉瘤和骨肉瘤)、胃癌以及睾丸癌。在一个实施方案中,癌症是HCC。在一个实施方案中,癌症是胃癌。在一个实施方案中,癌症是CRC。此类癌症可以 β -连环蛋白突变为特征。在另一个实施方案中,此类癌症的特征在于具有 β -连环蛋白突变和BRAF突变。

[0240] 在另一个实施方案中,氨基嘌呤化合物(由化合物1例示)在多种癌细胞系中诱导细胞凋亡。细胞凋亡的诱导表明氨基嘌呤化合物可用于治疗癌症,包括造血系统肿瘤和实体瘤。在一个实施方案中,造血系统肿瘤和实体瘤选自膀胱癌、乳腺癌、CNS癌(例如,成神经细胞瘤和神经胶质瘤)、结肠癌、十二指肠癌、内分泌癌(例如,甲状腺癌和肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,子宫癌、宫颈癌、卵巢癌和外阴癌)、头颈癌(例如食道癌)、造血系统癌症和淋巴癌(例如,淋巴瘤、白血病和骨髓瘤)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC和SCLC)、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌(例如,黑色素瘤和癌)、软组织癌(例如,肉瘤和骨肉瘤)、胃癌以及睾丸癌。在一个实施方案中,造血系统肿瘤和实体瘤选自膀胱癌、乳腺癌、CNS癌(例如,成神经细胞瘤和神经胶质瘤)、结肠癌、十二指肠癌、内分泌癌(例如,甲状腺癌和肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,外阴癌)、头颈癌(例如食道癌)、造血系统癌症和淋巴癌(例

如,淋巴瘤和白血病)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC和SCLC)、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌(例如,黑色素瘤)、软组织癌(例如,肉瘤和骨肉瘤)、胃癌以及睾丸癌。在一个实施方案中,造血系统肿瘤和实体瘤选自膀胱癌、乳腺癌、CNS癌(例如,成神经管细胞瘤、成神经细胞瘤和神经胶质瘤)、结肠癌、十二指肠癌、内分泌癌(例如,甲状腺癌和肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,胎盘癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌和外阴癌)、头颈癌(例如食道癌)、造血系统癌症和淋巴癌(例如,淋巴瘤、白血病和骨髓瘤)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC和SCLC)、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌(例如,黑色素瘤和癌)、软组织癌(例如,肉瘤和骨肉瘤)、胃癌以及睾丸癌。

[0241] 本文还提供了用于治疗或预防以BRAF突变和/或β-连环蛋白突变(或者称为CTNNB1突变)为特征的癌症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,癌症的特征在于BRAF突变。在另一个实施方案中,癌症的特征在于β-连环蛋白突变。在另一个实施方案中,癌症的特征在于活化的β-连环蛋白途径。在一些此类实施方案中,癌症是以BRAF突变为特征的CRC或黑色素瘤。在其他实施方案中,癌症是以β-连环蛋白突变为特征的CRC,其另外包含EGFR突变或增加的EGFR活性(例如,以活化的β-连环蛋白途径和EGFR突变为特征的CRC,或以活化的β-连环蛋白途径和增加的EGFR活性为特征的CRC)。在其他实施方案中,癌症是以β-连环蛋白突变为特征的胃癌,其另外包含KRAS突变(即以活化的β-连环蛋白途径和KRAS突变为特征的胃癌)。在另一个实施方案中,癌症是以活化的β-连环蛋白途径为特征的HCC。在一些此类实施方案中,BRAF突变是BRAF V660E。在其他实施方案中,BRAF突变是BRAF V600E、BRAF T119S或BRAF G596R中的一种或多种。在一些此类实施方案中,β-连环蛋白突变是β-连环蛋白S33Y、G34E、S45del或S33C中的一种或多种。在一些此类实施方案中,EGFR突变是EGFR E282K、G719S、P753S或V1011M中的一种或多种。在一些此类实施方案中,KRAS突变是A146T、G12C、G12D、G12V、G13D或Q61L。

[0242] 本文提供了治疗以β-连环蛋白突变为特征的CRC的方法,其中所述β-连环蛋白突变是β-连环蛋白S33Y、G34E、S45del或S33C中的一种或多种,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一个实施方案中,氨基嘌呤化合物是化合物1。本文进一步提供了治疗以β-连环蛋白突变为特征的CRC的方法,所述CRC另外包含EGFR突变或增加的EGFR活性,其中所述β-连环蛋白突变是β-连环蛋白S33Y、G34E、S45del或S33C中的一种或多种,并且所述EGFR突变是EGFR E282K、G719S、P753S或V1011M中的一种或多种,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一个实施方案中,氨基嘌呤化合物是化合物1。

[0243] 本文还提供了用于治疗或预防表达PD-L1的癌症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,表达PD-L1的癌症是黑色素瘤、肺癌、肾细胞癌(RCC)或HCC。

[0244] 本文还提供了用于治疗或预防以BRAF突变为特征的癌症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,以BRAF突变为特征的癌症是CRC、甲状腺癌、黑色素瘤或肺癌。在一些此类实施方案中,以BRAF突变为特征的癌症是CRC、甲状腺癌或肺癌。在一些此类实施方案中,BRAF突变是BRAF V660E。在其他实施方案中,BRAF突变是BRAF V600E、BRAF T119S或BRAF G596R中的

一种或多种。

[0245] 本文还提供了用于治疗或预防以NRAS突变为特征的癌症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,以NRAS突变为特征的癌症是黑色素瘤。

[0246] 本文还提供了用于治疗或预防以KRAS突变为特征的癌症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,以KRAS突变为特征的癌症是CRC、胰腺癌或肺癌。所述KRAS突变可以是如上所述的KRAS突变。

[0247] 本文还提供了用于治疗或预防以 β -连环蛋白突变为特征的癌症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。本文还提供了用于治疗或预防以活化的 β -连环蛋白途径为特征的癌症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些此类实施方案中,以 β -连环蛋白突变为特征的癌症是CRC、胃癌、HCC或肉瘤。在一些此类实施方案中,以活化的 β -连环蛋白途径为特征的癌症是CRC、胃癌、HCC或肉瘤。所述 β -连环蛋白突变可以是如本文所述的突变。

[0248] 本文还提供了用于治疗或预防肝细胞癌(HCC)的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,HCC的特征在于 β -连环蛋白突变和/或增加的YAP表达。在一些此类实施方案中,HCC的特征在于活化的 β -连环蛋白途径和/或增加的YAP扩增表达。在一些实施方案中,增加的YAP表达是由于扩增或突变。

[0249] 本文还提供了用于治疗或预防结肠直肠癌(CRC)的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,CRC的特征在于BRAF突变和/或 β -连环蛋白突变。在一些此类实施方案中,CRC的特征在于BRAF突变和/或活化的 β -连环蛋白途径。

[0250] 本文还提供了用于治疗或预防胃癌的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,胃癌的特征在于 β -连环蛋白突变。在一些此类实施方案中,胃癌的特征在于活化的 β -连环蛋白活化。所述 β -连环蛋白突变可以是如本文所述的突变。

[0251] 本文还提供了用于治疗或预防黑色素瘤的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,黑色素瘤的特征在于BRAF突变和/或NRAS突变。

[0252] 本文还提供了治疗或预防C-Met扩增的肝细胞癌(HCC)的方法。在一个实施方案中,所述方法包括通过向患有C-Met扩增的HCC的对象施用有效量的本文所述的氨基嘌呤化合物来治疗C-Met扩增的HCC。在另一个实施方案中,所述方法包括通过向患有C-Met扩增的HCC的对象施用预防量的本文所述的氨基嘌呤化合物来预防C-Met扩增的HCC。

[0253] 本文进一步提供了用于预测患有以基因突变为特征的癌症的患者中对用氨基嘌呤化合物治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中选自BRAF、NRAS、KRAS和/或CTNNB1的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物野生型样品的基因序列进行比较;其中突变的存在表明对所述患

者的癌症的氨基嘌呤化合物治疗的响应的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。

[0254] 本文进一步提供了用于预测患有以基因突变为特征的癌症的患者的氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中选自BRAF、NAS、KRAS和/或CTNNB1的一种或多种基因的基因序列;c)将所述基因序列与生物野生型样品的基因序列进行比较;其中突变的存在表明用于所述患者的所述氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。

[0255] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗和预防癌症转移的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,所述癌症是转移性癌症,特别是转移性实体瘤或转移性血液癌症,其中所述实体瘤和血液癌症是如本文所述。在其他实施方案中,本文提供了治疗和预防癌症转移的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。

[0256] 在另一方面,本文提供了根除对象中的癌症干细胞的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。

[0257] 在另一方面,本文提供了诱导对象的癌症干细胞的分化的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在其他实施方案中,本文提供了诱导对象的癌症干细胞死亡的方法,所述方法包括向有需要的对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,所述癌症是如本文所述的实体瘤或血液癌症。

[0258] 在一个实施方案中,本文提供了用于在患者中实现完全响应、部分响应或稳定疾病的实体瘤响应评价标准(RECIST 1.1)的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了如通过卡普兰-迈耶估计确定的增加无进展存活率的方法。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0259] 在一个实施方案中,本文提供了用于预防或延迟患者的进行性疾病的实体瘤响应评价标准(RECIST 1.1)的方法,所述方法包括向患有如本文所述的实体瘤的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一个实施方案中,通过靶标病灶的总体大小(例如与治疗前相比介于-30%与+20%之间)的变化来表征或实现进行性疾病的预防或延迟。在另一个实施方案中,靶标病灶的大小变化是总体大小降低超过30%,例如与治疗前相比,靶标病灶大小降低超过50%。在另一个实施方案中,通过与治疗前相比非靶标病灶的大小减小或进展延迟来表征或实现预防。在一个实施方案中,通过与治疗前相比靶标病灶的数量减少来实现或表征预防。在另一个实施方案中,通过与治疗前相比非靶标病灶的数量或质量的降低来实现或表征预防。在一个实施方案中,通过与治疗前相比靶标病灶的不存在或消失来实现或表征预防。在另一个实施方案中,通过与治疗前相比非靶标病灶的不存在或消失来实现或表征预防。在另一个实施方案中,通过与治疗前相比新病灶的预防来实现或表征预防。在另一个实施方案中,通过与治疗前相比疾病进展的临床病征或症状(如癌症相关的恶病质或增加的疼痛)的预防来实现或表征预防。在一个实施方案中,癌症是表3中列出的癌症。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0260] 在某些实施方案中,本文提供了用于与治疗前相比减小患者的靶标病灶的大小的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0261] 在某些实施方案中,本文提供了用于与治疗前相比减小患者的非靶标病灶的大小的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0262] 在某些实施方案中,本文提供了用于与治疗前相比实现患者的靶标病灶的数量减少的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0263] 在某些实施方案中,本文提供了用于与治疗前相比实现患者的非靶标病灶的数量减少的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0264] 在某些实施方案中,本文提供了用于实现患者的所有靶标病灶的消失的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0265] 在某些实施方案中,本文提供了用于实现患者的所有非靶标病灶的消失的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0266] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗癌症,特别是如本文所述的实体瘤的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物,其中如通过实体瘤的响应评价标准(RECIST 1.1)所确定,所述治疗产生完全响应、部分响应或稳定疾病。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0267] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗癌症,特别是如本文所述的实体瘤的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物,其中所述治疗使得与治疗前相比,靶标病灶大小减小、非靶标病灶大小减小和/或新靶标和/或非靶标病灶不存在。在一个实施方案中,癌症是表3中列出的癌症。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0268] 在某些实施方案中,本文提供了用于治疗癌症,特别是如本文所述的实体瘤的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物,其中所述治疗产生临床进展,如癌症相关的恶病质或增加的疼痛的预防或延迟。

[0269] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患者的治疗响应的方法,所述治疗响应应用NHL的国际研讨会标准(IWC) (参见Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, 等人Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J.Clin.Oncol:2007: (25) 579-586) 进行表

征,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的血液癌症如淋巴瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现完全缓解、部分缓解或稳定疾病(如通过患者的NHL的国际研讨会标准(IWC)所确定)的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的血液癌症如淋巴瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的总体存活、无进展存活、无事件存活、进展时间、无疾病存活或无淋巴瘤存活的增加(如通过NHL的国际研讨会标准(IWC)所确定)的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的血液癌症如淋巴瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0270] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患者的用多发性骨髓瘤的国际统一响应标准(IURC)(参见Durie BGM,Harousseau J-L,Miguel JS,等人International uniform response criteria for multiple myeloma.Leukemia,2006;(10) 10:1-7)评估的治疗响应的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是多发性骨髓瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的严格完全响应、完全响应、非常好的部分响应或部分响应(如通过多发性骨髓瘤的国际统一响应标准(IURC)所确定)的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是多发性骨髓瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在另一个实施方案中,本文提供了用于实现患者的总体存活、无进展存活、无事件存活、进展时间或无疾病存活的增加的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是多发性骨髓瘤)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0271] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患者的用GBM的神经肿瘤学响应评估(RANO)工作组(参见Wen P.,Macdonald,DR.,Reardon,DA.,等人Updated response assessment criteria for high-grade gliomas:Response assessment in neuro-oncology working group.J.Clin.Oncol.2010;28:1963-1972)评估的治疗响应的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是多形性成胶质细胞瘤(GBM))的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一个实施方案中,相对于GBM类型的功效可评价对象,RANO将用于确立从治疗第1天起6个月无进展的对象的比例。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0272] 在另一个实施方案中,本文提供了用于改善患者的东部肿瘤协作组行为状态(ECOG)的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤或血液癌症)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0273] 在另一个实施方案中,本文提供了用于诱导患者的通过正电子发射断层扫描(PET)结果评估的治疗响应的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤或血液癌症)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在某些实施方案中,本文提供了用于治疗癌症,特别是如本文所述的实体瘤或血液癌症的方法,所述方法包括向患有癌症(特别是如本文所述的实体瘤或血液癌症)的患者施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物,其中例如如通过PET成像所测量所述治疗使得肿瘤代谢活性降低。此类方法是适用的,并且可以是如本文所述的治疗癌症的方法的补充。

[0274] 在本文所述的方法的一些实施方案中,氨基嘌呤化合物是如本文所述的化合物。在一个实施方案中,氨基嘌呤化合物是式(I)的化合物。在另一个实施方案中,氨基嘌呤化合物是来自表1的化合物。在一个实施方案中,氨基嘌呤化合物是本文列出的氨基嘌呤化合物,其具有分子式C₂₄H₂₇N₇O₂FC1₃。在一个实施方案中,氨基嘌呤化合物是(1s,4s)-4-(2-(((3S,4R)-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-8-((2,4,6-三氯苯基)氨基)-9H-嘌呤-9-基)-1-甲基环己烷-1-甲酰胺,或者名称为顺式-4-[2-{[(3S,4R)-3-氟氧杂环己烷-4-基]氨基}-8-(2,4,6-三氯苯胺基)-9H-嘌呤-9-基]-1-甲基环己烷-1-甲酰胺(化合物1)。

[0275] 本文进一步提供了用于治疗先前已针对癌症(特别是如本文所述的实体瘤或血液癌症)治疗过的患者以及先前尚未治疗的那些患者的方法。在一个实施方案中,癌症是表3中提供的癌症。此类癌症可使用本文所述的氨基嘌呤化合物(包括表1中列出的化合物和/或化合物1)进行治疗。因为患有癌症的患者具有不同的临床表现和不同的临床结果,所以给予至患者的治疗可取决于他的/她的预后有所不同。熟练的临床医生将能够在没有过度实验的情况下容易地确定特定的第二药剂、手术类型以及可有效地用于治疗患有癌症的个体患者的基于非药物的标准疗法的类型。

[0276] 生物标志物

[0277] 在一个实施方案中,本文提供了用于调节患有如本文所述的癌症的对象中生物标志物的水平的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,在所述对象的生物样品中,例如在循环血液、皮肤活检物、肿瘤活检物、循环肿瘤细胞、毛发和/或尿液中评估所述生物标志物的调节。在一个实施方案中,所述生物样品是外周血单核细胞(PBMC)。在此类实施方案中,通过比较在施用氨基嘌呤化合物或其药物组合物之前和之后的生物标志物的量来评估生物标志物调节的量。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。在一些其他实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,增加约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0278] 在一些实施方案中,所述生物标志物是ERK、RSK1、DUSP4、DUSP5、DUSP6、BMF、EFNA1、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、GJA1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1、MAFF、CITED2、ELF3或PD-L1。在一些此类实施方案中,通过测量ERK和RSK1中的一种或多种的磷酸化水平的降低来测量调节。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。在一些其他实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,增加约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0279] 在一些实施方案中,所述生物标志物是DUSP4、DUSP6、细胞周期蛋白D1、c-Myc、SPRY2和YAP中的一种或多种。在一些此类实施方案中,通过测量DUSP4、DUSP6、细胞周期蛋白D1、c-Myc和YAP中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的降低来测量调节。在一些此类实施方案中,通过测量DUSP4、DUSP6、SPRY2、c-Myc和细胞周期蛋白D1中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的降低来测量调节。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、

95%、99%或约100%。

[0280] 在一些实施方案中,所述生物标志物是DUSP4、DUSP6、细胞周期蛋白D1、c-Myc、SPRY2和YAP中的一种或多种。在一些此类实施方案中,通过测量DUSP4、DUSP6、细胞周期蛋白D1、c-Myc和YAP中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的降低来测量调节。在一些此类实施方案中,通过测量DUSP4、DUSP6、SPRY2、c-Myc和细胞周期蛋白D1中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的降低来测量调节。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0281] 在一些实施方案中,所述生物标志物是DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、SPRY2和SPRY4中的一种或多种。在一些此类实施方案中,通过测量DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、SPRY2和SPRY4中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的降低来测量调节。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0282] 在一些实施方案中,所述生物标志物是BMF和EFNA中的一种或多种。在一些此类实施方案中,通过测量BMF和EFNA中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的增加来测量调节。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,增加约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0283] 在一些实施方案中,所述生物标志物是GJA1。在一些此类实施方案中,通过测量一种或多种GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平的调节来测量调节。在一些此类实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,增加约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0284] 在一些实施方案中,所述生物标志物是Axin2、CTGF、Cur61和AREG中的一种或多种。在一些此类实施方案中,通过测量Axin2、CTGF和AREG中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的降低来测量调节。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0285] 在一些实施方案中,所述生物标志物是CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种。在一些此类实施方案中,通过测量CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的降低来测量调节。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0286] 在一些实施方案中,所述生物标志物是CITED2和ELF3中的一种或多种。在一些此类实施方案中,通过测量CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的增加来测量调节。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与基线水平相比,增加约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0287] 在一些实施方案中,所述生物标志物是PD-L1。在一些实施方案中,生物标志物水平的调节是PD-L1的细胞表面表达水平的降低。在一些实施方案中,生物标志物的调节是与

基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0288] 在另一个实施方案中,所述生物标志物是IFN γ 或IL-2。在一些此类实施方案中,生物标志物水平的调节是IFN γ 或IL-2的mRNA和/或蛋白质表达水平的增加。在一些此类实施方案中,IFN γ 或IL-2的mRNA和/或蛋白质表达水平的调节是与基线水平相比,增加约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0289] 在另一个实施方案中,所述生物标志物是IL-8。在一些此类实施方案中,生物标志物水平的调节是IL-8的mRNA和/或蛋白质表达水平的降低。在一些此类实施方案中,IL-8的mRNA和/或蛋白质表达水平的调节是与基线水平相比,降低约10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、90%、95%、99%或约100%。

[0290] 在一个实施方案中,本文提供了用于抑制患有如本文所述的癌症的对象中ERK和/或RSK1的磷酸化的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些此类实施方案中,在对象的生物样品中,例如在循环血液和/或肿瘤细胞、皮肤活检物和/或肿瘤活检物或抽吸物中评估磷酸化的抑制。在此类实施方案中,通过比较在施用本文提供的氨基嘌呤化合物或其药物组合物之前和之后的磷酸-ERK和/或RSK1的量来评估磷酸化抑制的量。在某些实施方案中,本文提供了用于测量患有如本文所述的癌症的对象中ERK和/或RSK1的磷酸化的抑制的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的本文提供的氨基嘌呤化合物或其药物组合物,测量所述对象中磷酸化的ERK和/或RSK1的量,并且将磷酸化的ERK和/或RSK的所述量与在施用有效量的本文提供的氨基嘌呤化合物或其药物组合物之前所述对象的所述量进行比较。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0291] 在某些实施方案中,本文提供了用于抑制患有如本文所述的癌症的对象的生物样品中ERK和/或RSK1的磷酸化的方法,所述方法包括向所述对象施用有效量的本文提供的氨基嘌呤化合物或其药物组合物,以及比较在施用本文提供的所述氨基嘌呤化合物或其药物组合物之前和之后获得的对象的生物样品中磷酸化的ERK和/或RSK1的量,其中在施用本文提供的所述氨基嘌呤化合物之后获得的所述生物样品中磷酸化的ERK和/或RSK1相对于在施用本文提供的所述氨基嘌呤化合物或药物组合物之前获得的所述生物样品中磷酸化的ERK和/或RSK1的量更少表明抑制。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0292] 本文进一步提供了用于确定患者是否对氨基嘌呤化合物或其药物组合物敏感的方法,所述方法包括向所述患者施用所述氨基嘌呤化合物或其药物组合物以及通过测量在向所述患者施用氨基嘌呤化合物或其药物组合物之前和之后来自所述患者的生物样品中磷酸化的ERK和/或RSK1的量来确定ERK和/或RSK1磷酸化是否在所述患者中受抑制,其中ERK和/或RSK1磷酸化的抑制表明所述患者对所述氨基嘌呤化合物敏感。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0293] 本文进一步提供了用于确定有效量的氨基嘌呤化合物或其药物组合物用于治疗可通过抑制患者的ERK和/或RSK1的磷酸化而治疗的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用不同剂量的所述氨基嘌呤化合物或其药物组合物,以及通过测量在向所述患者施用每种剂量的氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中磷酸化的ERK和/或RSK1的量来确定由所述氨基嘌呤化合物或其药物组合物的每种剂量产生的所述患者中ERK和/或RSK1磷酸化抑制的量,其中ERK和/或RSK1磷酸化抑制至少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%或大于约50%对应于氨基嘌呤化合物的有效量。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物或其药物组合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0294] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者中对用氨基嘌呤化合物治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中DUSP4、DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平;c)将所述mRNA和/或蛋白质表达水平与生物野生型样品的mRNA和/或蛋白质表达水平进行比较;其中相对于所述生物野生型样品,所述患者的生物测试样品中mRNA和/或蛋白质表达水平的降低表明对所述患者的癌症的氨基嘌呤化合物治疗的响应的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0295] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者的氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中DUSP4、DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平;c)将所述mRNA和/或蛋白质表达水平与生物野生型样品的mRNA和/或蛋白质表达水平进行比较;其中mRNA和/或蛋白质表达水平的降低表明用于所述患者的所述氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0296] 本文进一步提供了用于确定患者是否对氨基嘌呤化合物敏感的方法,所述方法包括向所述患者施用所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中DUSP4、DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的量来确定DUSP4、DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平是否在所述患者中受到抑制。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,

所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0297] 本文进一步提供了用于确定有效量的氨基嘌呤化合物用于治疗可通过抑制患者中DUSP4、DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平而治疗的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用不同剂量的所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用每种剂量的氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中DUSP4、DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的量来确定所述患者中由每种剂量的所述氨基嘌呤化合物引起的DUSP4、DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、SPRY2、SPRY4、Axin2、CTGF、AREG、CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平抑制的量。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0298] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者中对用氨基嘌呤化合物治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中BMF、EFNA1、CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平;c)将所述mRNA和/或蛋白质表达水平与生物野生型样品的mRNA和/或蛋白质表达水平进行比较;其中相对于所述生物野生型样品,所述患者的生物测试样品中mRNA和/或蛋白质表达水平的增加表明对所述患者的癌症的氨基嘌呤化合物治疗的响应的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0299] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者的氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中BMF、EFNA1、CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平;c)将所述mRNA和/或蛋白质表达水平与生物野生型样品的mRNA和/或蛋白质表达水平进行比较;其中mRNA和/或蛋白质表达水平的增加表明用于所述患者的所述氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0300] 本文进一步提供了用于确定患者是否对氨基嘌呤化合物敏感的方法,所述方法包括向所述患者施用所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中BMF、EFNA1、CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的量来确定BMF、EFNA1、CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平是否在所述患者中增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0301] 本文进一步提供了用于确定有效量的氨基嘌呤化合物用于治疗可通过患者中BMF、EFNA1、CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的增加而治疗的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用不同剂量的所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用每种剂量的氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中BMF、EFNA1、CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平的量来确定所述患者中由每种剂量的所述氨基嘌呤化合物引起的BMF、EFNA1、CITED2和ELF3中的一种或多种的mRNA和/或蛋白质表达水平增加的量。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0302] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者中对用氨基嘌呤化合物或其药物组合物治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平;c)将所述mRNA和/或蛋白质表达水平与生物野生型样品的mRNA和/或蛋白质表达水平进行比较;其中相对于所述生物野生型样品,所述患者的生物测试样品中mRNA和/或蛋白质表达水平的降低表明对所述患者的癌症的氨基嘌呤化合物治疗的响应的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0303] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者的氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平;c)将所述mRNA和/或蛋白质表达水平与生物野生型样品的mRNA和/或蛋白质表达水平进行比较;其中mRNA和/或蛋白质表达水平的降低表明用于所述患者的所述氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0304] 本文进一步提供了用于确定患者是否对氨基嘌呤化合物敏感的方法,所述方法包括向所述患者施用所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平的量来确定GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平是否在所述患者中受到抑制。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0305] 本文进一步提供了用于确定有效量的氨基嘌呤化合物用于治疗可通过抑制患者中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平而治疗的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用不同剂量的所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用每种剂量的氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平的量来确定所述患者中由每种剂量的所述氨基嘌呤化合物引起的GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平抑

制的量。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0306] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者中对用氨基嘌呤化合物治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平;c)将所述mRNA和/或蛋白质表达水平与生物野生型样品的mRNA和/或蛋白质表达水平进行比较;其中相对于所述生物野生型样品,所述患者的生物测试样品中mRNA和/或蛋白质表达水平的增加表明对所述患者的癌症的氨基嘌呤化合物治疗的响应的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0307] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者的氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平;c)将所述mRNA和/或蛋白质表达水平与生物野生型样品的mRNA和/或蛋白质表达水平进行比较;其中mRNA和/或蛋白质表达水平的增加表明用于所述患者的所述氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0308] 本文进一步提供了用于确定患者是否对氨基嘌呤化合物敏感的方法,所述方法包括向所述患者施用所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平的量来确定GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平是否在所述患者中增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0309] 本文进一步提供了用于确定有效量的氨基嘌呤化合物用于治疗可通过患者中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平的增加而治疗的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用不同剂量的所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用每种剂量的氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平的量来确定所述患者中由每种剂量的所述氨基嘌呤化合物引起的GJA1的mRNA和/或蛋白质表达水平增加的量。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0310] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者中对用氨基嘌呤化合物治疗的响应的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中PD-L1的细胞表面表达水平;c)将PD-L1的所述细胞表面表达水平与生物野生型样品的PD-L1的细胞表面表达水平进行比较;其中PD-L1的细胞表面表达水平的降低表明对所述患者的癌症的氨基嘌呤化合物治疗的响应的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法

另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0311] 本文进一步提供了用于预测患有癌症的患者的氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的方法,所述方法包括:a)从所述患者的癌症获得生物测试样品;b)获得所述生物测试样品中PD-L1的细胞表面表达水平;c)将PD-L1的所述细胞表面表达水平与生物野生型样品的PD-L1的细胞表面表达水平进行比较;其中PD-L1的细胞表面表达水平的降低表明用于所述患者的所述氨基嘌呤化合物治疗的治疗功效的可能性增加。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0312] 本文进一步提供了用于确定患者是否对氨基嘌呤化合物敏感的方法,所述方法包括向所述患者施用所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中PD-L1的细胞表面表达水平的量来确定PD-L1的细胞表面表达水平是否在所述患者中受到抑制。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0313] 本文进一步提供了用于确定有效量的氨基嘌呤化合物用于治疗可通过抑制患者中PD-L1的细胞表面表达水平而治疗的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用不同剂量的所述氨基嘌呤化合物以及通过测量在向所述患者施用每种剂量的氨基嘌呤化合物之前和之后来自所述患者的生物样品中PD-L1的细胞表面表达水平的量来确定所述患者中由每种剂量的所述氨基嘌呤化合物引起的PD-L1的细胞表面表达水平抑制的量。在一些此类实施方案中,所述方法另外包括施用有效量的如本文所述的氨基嘌呤化合物。在一些实施方案中,所述生物样品是肿瘤活检物。在另一个实施方案中,所述生物样品是PBMC。在另一个实施方案中,所述生物样品是循环肿瘤细胞。

[0314] 组合疗法

[0315] 本文提供的氨基嘌呤化合物还可与用于治疗和/或预防本文所述的癌症的其他治疗剂组合或组合使用。

[0316] 在一个实施方案中,本文提供了一种治疗、预防或管理癌症的方法,所述方法包括向患者施用本文提供的氨基嘌呤化合物与一种或多种第二活性剂的组合,以及任选地与放射疗法、输血或外科手术的组合。本文公开了第二活性剂的实例。

[0317] 如本文所用,术语“组合”包括使用多于一种疗法(例如,一种或多种预防剂和/或治疗剂)。然而,术语“组合”的使用并不限制向患有疾病或病症的患者施用疗法(例如,预防剂和/或治疗剂)的顺序。第一疗法(例如预防剂或治疗剂,如本文提供的氨基嘌呤化合物)可在向对象施用第二疗法(例如预防剂或治疗剂)之前(例如之前5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)施用、与所述第二疗法同时施用或在施用所述第二疗法之后(例如之后5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、

72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)施用。本文还考虑了三联疗法。

[0318] 向患者施用本文提供的氨基嘌呤化合物和一种或多种第二活性剂可通过相同或不同的施用途径同时或相继地发生。对于特定活性剂所采用的特定施用途径的适合性将取决于活性剂本身(例如,其是否可在进入血流之前口服施用而不分解)和待治疗的癌症。

[0319] 氨基嘌呤化合物的施用途径与第二疗法的施用途径无关。因此,根据这些实施方案,静脉内施用氨基嘌呤化合物,并且所述第二疗法可通过以下方式施用:口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、经皮、舌下、肌内、直肠、经颊、鼻内、脂质体、经由吸入、阴道、眼内、经由导管或支架局部递送、皮下、脂肪内、关节内、鞘内或以缓释剂型方式。在一个实施方案中,氨基嘌呤化合物和第二疗法通过相同的施用模式(例如口服)施用。在另一个实施方案中,氨基嘌呤化合物通过一种施用模式(例如口服)施用,而第二药剂(抗癌剂)通过另一种施用模式(例如IV)施用。

[0320] 在一个实施方案中,第二活性剂例如口服、静脉内或皮下并且以约1至约1000mg、约5至约500mg、约10至约350mg、约50至约200mg、约1至约100mg、约1至约200mg、约1至约300mg、约1至约400mg或约1至约500mg的量每天一次或两次施用。第二活性剂的具体量将取决于所用的具体药剂、所治疗或管理的疾病的类型、疾病的严重程度和阶段以及本文所述的氨基嘌呤化合物和向患者同时施用的任何任选的另外活性剂的量。在一个实施方案中,本文所述的给药量是用于人患者。

[0321] 一种或多种第二活性成分或药剂可在本文提供的方法和组合物中与氨基嘌呤化合物一起使用。第二活性剂可以是大分子(例如蛋白质)或小分子(例如,合成的无机、有机金属或有机分子)。

[0322] 大分子活性剂的实例包括但不限于造血生长因子、细胞因子以及单克隆和多克隆抗体,特别是针对癌抗原的治疗性抗体。典型的大分子活性剂是生物分子,如天然存在的或合成的或重组的蛋白质。在本文提供的方法和组合物中特别有用的蛋白质包括在体外或体内刺激造血前体细胞淋巴细胞的存活和/或增殖的蛋白质。其他有用的蛋白质在体外或体内刺激细胞中定型造血祖细胞的分裂和分化。特定蛋白质包括但不限于:白细胞介素,如IL-2(包括重组IL-2("rIL2")和金丝雀痘IL-2)、IL-10、IL-12和IL-18;干扰素,如干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、干扰素 α -n1、干扰素 α -n3、干扰素 β -Ia和干扰素 γ -Ib;GM-CSF和GM-CSF;以及EPO。

[0323] 在某些实施方案中,在四或六周周期的约五天期间,以在约1至约750mg/m²/天、约25至约500mg/m²/天、约50至约250mg/m²/天或约50至约200mg/m²/天范围内的量皮下施用GM-CSF、G-CSF、SCF或EPO。在某些实施方案中,GM-CSF可以约60至约500mcg/m²的量经2小时静脉内施用或以约5至约12mcg/m²/天的量皮下施用。在某些实施方案中,G-CSF最初可以约1mcg/kg/天的量皮下施用并且可根据总粒细胞计数的增长进行调整。G-CSF的维持剂量可以约300(较小患者)或480mcg的量皮下施用。在某些实施方案中,EPO可以10,000单位的量每周3次皮下施用。

[0324] 可用于所述方法和组合物的特定蛋白质包括但不限于:非格司亭、沙格司亭和重组EPO。

[0325] GM-CSF的重组和突变形式可如美国专利号5,391,485;5,393,870;和5,229,496中所描述进行制备,所述专利全部以引用的方式并入本文。G-CSF的重组和突变形式可如美国

专利号4,810,643;4,999,291;5,528,823;和5,580,755中所描述进行制备,所述专利的全部内容以引用的方式并入本文。

[0326] 还提供与本文提供的氨基嘌呤化合物组合使用的是天然的、天然存在的和重组的蛋白质。进一步涵盖天然存在的蛋白质的突变体和衍生物(例如,修饰形式),所述突变体和衍生物在体内表现出它们所基于的蛋白质的至少一些药理学活性。突变体的实例包括但不限于具有一个或多个不同于天然存在形式的蛋白质中的相应残基的氨基酸残基的蛋白质。术语“突变体”还包括缺少通常存在于其天然存在形式(例如,非糖基化形式)中的碳水化合物部分的蛋白质。衍生物的实例包括但不限于聚乙二醇化衍生物和融合蛋白,如通过将IgG1或IgG3与蛋白质或目标蛋白质的活性部分融合而形成的蛋白质。参见例如,Penichet, M.L.和Morrison,S.L.,*J. Immunol. Methods* 248:91-101 (2001)。

[0327] 可与本文提供的氨基嘌呤化合物组合使用的抗体包括单克隆和多克隆抗体。抗体的实例包括但不限于曲妥珠单抗、利妥昔单抗、贝伐单抗、帕妥珠单抗、托西莫单抗、依决洛单抗和G250。氨基嘌呤化合物还可与抗TNF- α 抗体和/或抗EGFR抗体(例如像西妥昔单抗或帕尼单抗)组合或组合使用。

[0328] 可与本文提供的氨基嘌呤化合物组合使用的抗体包括免疫检查点抑制剂,如抗-CTLA4、抗-PD1、抗-PD-L1、抗-Tim-3、抗-Lag-3抗体。在一些此类实施方案中,PD-1或PD-L1抗体是例如阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、MEDI0680、阿特珠单抗、BMS-936559、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗或PDR-001。在一个这样的实施方案中,抗-Lag-3抗体是BMS-986016。

[0329] 可与本文提供的氨基嘌呤化合物组合使用的另外抗体包括抗-RSP0抗体。

[0330] 大分子活性剂可以抗癌疫苗的形式施用。例如,分泌或引起细胞因子如IL-2、G-CSF和GM-CSF分泌的疫苗可用于所提供的方法和药物组合物中。参见例如,Emens,L.A.,等人,*Curr. Opinion Mol. Ther.* 3 (1) :77-84 (2001)。

[0331] 作为小分子的第二活性剂也可用于减轻与施用本文提供的氨基嘌呤化合物相关的不良作用。然而,与一些大分子一样,当与本文提供的氨基嘌呤化合物一起(例如,之前、之后或同时)施用时,认为许多小分子能够提供累加或协同作用。小分子第二活性剂的实例包括但不限于抗癌剂、抗生素、免疫抑制剂和类固醇。

[0332] 在某些实施方案中,第二药剂是BRAF抑制剂、HSP抑制剂、蛋白酶体抑制剂、FLT3抑制剂、MEK抑制剂、PI3K抑制剂、EGFR抑制剂、免疫调节化合物或TOR激酶抑制剂。在一些此类实施方案中,BRAF抑制剂是索拉非尼、达拉菲尼、依那可尼或威罗菲尼。在一些此类实施方案中,HSP抑制剂是格尔德霉素、伽米替尼、luminespib或根赤壳菌素。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是硼替佐米、卡非佐米、伊沙佐米、双硫仑、奥普佐米、德兰佐米或伊沙佐米。在其他实施方案中,FLT3抑制剂是奎扎替尼、米哚妥林、索拉非尼、舒尼替尼或来他替尼。在一些此类实施方案中,MEK抑制剂是曲美替尼、卡比替尼、比美替尼、司美替尼、PD-325901、CI-1040 (PD184352) 或TAK-733。在一些其他实施方案中,PI3K抑制剂是AT7867、AZD 8055、BX-912、silmitasertib、匹克替利昔布(pictilisib)、MK-2206或匹拉利塞(pilaralisib)。在另一个实施方案中,EGFR抑制剂是吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼、奥希替尼(TAGRISSO)、诺司替尼(rociletinib)或拉帕替尼。在一些其他实施方案中,TOR激酶抑制剂是CC-115、CC-223、OSI-027、AZD8055、沙帕色替(sapanisertib)、达托利塞(dactolisib)、BGT226、voxtalisib (SAR-245409)、阿哌利塞(apitolisib)、奥米利塞

(omipalisib) (GSK-2126458)、PF-04691502、吉达利塞 (gedatolisib) 或PP242。在一些实施方案中,免疫调节化合物是沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、CC-220或CC-122。

[0333] 待在本文所述的方法或组合物内使用的另外抗癌剂的实例包括但不限于:阿西维辛;阿克拉霉素;盐酸阿考达唑;阿克罗宁;阿多来新;阿地白介素;六甲蜜胺;安波霉素;醋酸阿美蒽醌;安吖啶;阿那曲唑;氨茴霉素;天冬酰胺酶;曲林菌素;阿扎胞苷;阿扎替派;阿佐霉素;巴马司他;苯佐替派;比卡鲁胺;盐酸比生群;二甲磺酸双奈法德;比折来新;硫酸博来霉素;布喹那钠;溴匹立明;白消安;放线菌素C (cactinomycin);卡鲁睾酮;卡醋胺;卡贝替姆;卡铂;卡莫司汀;盐酸卡柔比星;卡折来新;西地芬戈;塞来昔布 (COX-2抑制剂);苯丁酸氮芥;西罗霉素;顺铂;克拉屈滨;氯法拉滨;甲磺酸克立那托;环磷酰胺;阿糖胞苷;达卡巴嗪;达拉菲尼;更生霉素;盐酸柔红霉素;地西他滨;右奥马铂;地扎胍宁;甲磺酸地扎胍宁;地吖啶;多西他赛;多柔比星;盐酸多柔比星;屈洛昔芬;柠檬酸屈洛昔芬;丙酸屈他雄酮;偶氮霉素;依达曲沙;盐酸依洛尼塞;依沙芦星;恩洛铂;恩普氨酯;依匹哌啶;盐酸表柔比星;厄布洛唑;盐酸依索比星;雌莫司汀;雌莫司汀磷酸钠;依他硝唑;依托泊苷;磷酸依托泊苷;艾托卜宁;盐酸法屈唑;法扎拉滨;维甲酰酚胺;氟尿苷;磷酸氟达拉滨;氟尿嘧啶;氟西他滨;磷喹酮;福司曲星钠;吉西他滨;盐酸吉西他滨;羟基脲;盐酸伊达比星;异环磷酰胺;伊莫福新;异丙铂;伊立替康;盐酸伊立替康;醋酸兰瑞肽;来曲唑;醋酸亮丙瑞林;盐酸利阿唑;洛美曲索钠;洛莫司汀;盐酸洛索蒽醌;马索丙考;美登素;盐酸氮芥;醋酸甲地孕酮;醋酸美仑孕酮;美法仑;美诺立尔;巯基嘌呤;甲氨蝶呤;甲氨蝶呤钠;氯苯氨啶;美妥替哌;米丁度胺;米托卡星;丝裂红素;丝林霉素;丝裂马菌素;丝裂霉素;米托司培;米托坦;盐酸米托蒽醌;霉酚酸;诺考达唑;诺加霉素;奥马他辛;奥马铂;奥昔舒仑;紫杉醇;用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒,白蛋白结合型 (ABRAXANE®);培门冬酶;培利霉素;戊氮芥;硫酸培洛霉素;过磷酰胺;哌泊溴烷;哌泊舒凡;盐酸毗罗昔康;普卡霉素;普洛美坦;卟吩姆钠;紫菜霉素;泼尼莫司汀;盐酸丙卡巴肼;嘌呤霉素;盐酸嘌呤霉素;毗唑呋喃菌素;利波腺苷;沙芬戈;盐酸沙芬戈;司莫司汀;辛曲秦;索拉非尼;磷乙酰天冬氨酸钠;稀疏霉素;盐酸螺旋霉素;螺莫司汀;螺铂;链黑菌素;链脲佐菌素;磺氯苯脲;他利霉素;替可加兰钠;多西他赛;替加氟;盐酸替托蒽酮;替莫卟吩;替尼泊苷;替罗昔隆;睾内酯;硫唑嘌呤胺;硫鸟嘌呤;噻替派;噻唑羧胺核苷;替拉扎明;柠檬酸托瑞米芬;醋酸曲托龙;磷酸曲西立滨;三甲曲沙;葡醛酸三甲曲沙;曲普瑞林;盐酸妥布氯唑;尿嘧啶氮芥;尿烷亚胺;伐普肽;威罗菲尼;维替泊芬;硫酸长春碱;硫酸长春新碱;长春地辛;硫酸长春地辛;硫酸长春匹定;硫酸长春甘酯;硫酸长春罗辛;酒石酸长春瑞滨;硫酸长春罗定;硫酸长春利定;伏氯唑;折尼铂;净司他丁;以及盐酸佐柔比星。

[0334] 待包括在所述方法或组合物内的其他抗癌药物包括但不限于:20-表-1,25二羟基维生素D3;5-乙炔基尿嘧啶;阿比特龙;阿柔比星;酰基富烯;腺环戊醇;阿多来新;阿地白介素;ALL-TK拮抗剂;六甲蜜胺;氨莫司汀;艾美多;阿米福汀;氨基乙酰丙酸;氨柔比星;安吖啶;阿那格雷;阿那曲唑;雄茸交酯;血管生成抑制剂;拮抗剂D;拮抗剂G;安雷利克斯;抗背部化形态发生蛋白-1;抗雄激素,前列腺癌;抗雌激素;抗瘤酮;反义寡核苷酸;甘氨酸氨基酰胺;细胞凋亡基因调节剂;细胞凋亡调节剂;嘌呤酸;ara-CDP-DL-PTBA;精氨酸脱氨酶;奥沙那宁;阿他美坦;阿莫司汀;阿新司坦汀1;阿新司坦汀2;阿新司坦汀3;阿扎司琼;阿扎毒素;重氮酪氨酸;巴卡亭III衍生物;班兰诺;巴马司他;BCR/ABL拮抗剂;苯并二氢卟酚;苯甲

酰星形孢菌素;β内酰胺衍生物;β-阿立辛;贝他霉素B;桦木酸;bFGF抑制剂;比卡鲁胺;比生群;双吖丙啶基精胺;双萘法德;双崔特(bistratene)A;比折来新;比锐来特(breflate);溴匹立明;布多替钛;丁硫氨酸亚砜胺;卡泊三醇;钙感光蛋白C;喜树碱衍生物;卡培他滨;甲酰胺-氨基-三唑;羧基酰胺基三唑;CaRest M3;软骨来源抑制剂;卡折来新;酪蛋白激酶抑制剂(ICOS);栗精胺;杀菌肽B;西曲瑞克;二氢卟酚;氯喹喔啉磺酰胺;西卡前列素;顺卟啉;克拉屈滨;氯米芬类似物;克霉唑;克里斯霉素A;克里斯霉素B;考布他丁A4;考布他汀类似物;考那格宁(conagenin);卡那贝西汀(crambescidin)816;克雷斯托;念珠藻素8;念珠藻素A衍生物;卡拉新(curacin)A;环戊蒽醌;环铂(cycloplatam);次帕霉素(cypemycin);阿糖胞苷烷磷酯;溶细胞因子;磷酸己烷雌酚(cytostatin);达昔单抗;地西他滨;去氢膜海鞘素B;地洛瑞林;地塞米松;右异环磷酰胺;右雷佐生;右维拉帕米;亚丝醍;膜海鞘素B;地多西(dodox);二乙基去甲精胺;二氢-5-氮杂胞嘧啶核苷;9-二氢紫杉醇;二恶霉素;二苯基螺莫司汀;多西他赛;二十二醇;多拉司琼;脱氧氟尿苷;阿霉素;屈洛昔芬;屈大麻酚;倍癌霉素SA;依布硒啉;依考莫司汀;依地福新;依决洛单抗;依氟鸟氨酸;榄香烯;乙嘧替氟;表柔比星;爱普列特;雌莫司汀类似物;雌激素激动剂;雌激素拮抗剂;依他硝唑;磷酸依托泊苷;依西美坦;法屈唑;法扎拉滨;维甲酰酚胺;非格司亭;非那雄安;夫拉平度;氟卓斯汀;氟海星酮;氟达拉滨;盐酸氟道诺霉素;福酚美克;福美司坦;福司曲星;福莫司汀;钆德克萨卟啉;硝酸镓;加洛他滨;加尼瑞克;明胶酶抑制剂;吉西他滨;谷胱甘肽抑制剂;和普苏姆;和瑞古林;六亚甲基双乙酰胺;金丝桃素;伊班膦酸;伊达比星;艾多昔芬;伊决孟酮;伊莫福新;伊洛马司他;伊马替尼;咪喹莫特;免疫刺激剂肽;胰岛素样生长因子-1受体抑制剂;干扰素激动剂;干扰素;白细胞介素;碘苄胍;碘多柔比星;4-甘薯醇;伊罗普拉;伊索拉定;异苯胍唑;异高软海绵素B;伊他司琼;杰斯普拉克立德(jasplakinolide);卡哈拉得(kahalalide)F;三乙酸片螺素-N;兰乐肽;雷纳霉素(leinamycin);来格司亭;硫酸香菇多糖;利特斯塔汀(leptolstatin);来曲唑;白血病抑制因子;白细胞α干扰素;亮丙立德+雌激素+孕酮;亮丙瑞林;左旋咪唑;利阿唑;直链聚胺类似物;亲脂性二糖肽;亲脂性铂化合物;立索克林酰胺(lissoclinamide)7;洛铂;蚯蚓磷脂;洛美曲索;氯尼达明;洛索蒽醌;洛索立宾;勒托替康;德克萨斯卟啉镥;立索茶碱(lysofylline);裂解肽;美坦新;抑甘露糖苷酶素(mannostatin)A;马马司他(marimastat);马索罗酚;马司非(maspin);基质溶素抑制剂;基质金属蛋白酶抑制剂;美诺立尔;麦尔巴隆;美替瑞林;甲硫氨酸酶;甲氧氯普胺;MIF抑制剂;美服培酮;米替福新;米立司亭;米托胍腙;二溴卫矛醇;丝裂霉素类似物;米托萘胺;迈托毒素成纤维细胞生长因子-皂草素;米托蒽醌;莫法罗汀;莫拉司亭;西妥昔单抗;人绒毛膜促性腺激素;单磷酰基脂质A+分枝杆菌细胞壁sk;莫哌达醇;芥末抗癌剂;美卡普罗B;分枝杆菌细胞壁提取物;美瑞泡仁(myriaporone);N-乙酰基地那林;N-取代苯甲酰胺;那法瑞林;纳格瑞替;纳洛酮+戊唑星;纳普维;萘特非;那托司亭;奈达铂;奈莫柔比星;奈立膦酸;尼鲁米特;丽沙霉素;一氧化氮调节剂;氮氧化物抗氧化剂;里挫林;奥利默森;O⁶-苄基鸟嘌呤;奥曲肽;奥克恩;寡核苷酸;奥那司酮;昂丹司琼;昂丹司琼;奥拉新;口服细胞因子诱导剂;奥马铂;奥沙特隆;奥赛力铂;厄诺霉素;紫杉醇;紫杉醇类似物;紫杉醇衍生物;用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒,白蛋白结合型(ABRAXANE®);帕诺明;棕榈酰基根霉素;帕米膦酸;人参三醇;帕诺米芬;帕拉贝新;帕折普汀;培门冬酶;皮地新(peledesine);戊聚糖聚硫酸钠;喷司他汀;戊四硝唑(pentrozole);全氟溴烷;培磷酰胺;紫

苏子醇；苯连氮霉素；乙酸苯酯；磷酸酶抑制剂；皮西板尼；盐酸毛果芸香碱；吡柔比星；吡曲克辛；普来司汀A；普来司汀B；血纤维蛋白溶酶原活化剂抑制剂；铂络合物；铂化合物；铂-三胺络合物；卟吩姆钠；泊非霉素；泼尼松；丙基双吖啶酮；前列腺素J2；蛋白酶抑制剂；基于蛋白质A的免疫调节剂；蛋白激酶C抑制剂，微藻；蛋白酪氨酸磷酸酶抑制剂；嘌呤核苷磷酸化酶抑制剂；紫红素；吡唑并吖啶；吡哆醛化血红蛋白聚氧乙烯缀合物；raf拮抗剂；雷替曲赛；雷莫司琼；ras法呢基蛋白转移酶抑制剂；ras抑制剂；ras-GAP抑制剂；去甲基化瑞替立汀；依替膦酸铼Re 186；根霉素；核酶；RII视黄酰胺；罗希吐碱；罗莫肽；罗喹美克；鲁滨吉隆(rubiginone)B1；鲁泊塞(ruboxy1)；沙芬戈；圣特平(saintopin)；萨莫司汀；沙卡弗托A；沙格司亭；Sdi 1模拟物；司莫司汀；衰老源性抑制剂1；有义寡核苷酸；信号转导抑制剂；西佐喃；索布佐生；硼卡钠；苯基乙酸钠；索佛罗；生长调节素结合蛋白；索纳明；斯帕磷酸；斯皮卡霉素(spicamycin)D；螺莫司汀；斯兰罗皮汀；海绵抑制素1；角鲨胺；斯替匹酰胺(stipiamide)；基质溶素抑制剂；索非罗新；超活性血管活性肠肽拮抗剂；苏拉迪司塔(suradista)；苏拉明；苦马豆素；他莫司汀；甲碘化他莫昔芬；牛磺莫司汀；他扎罗汀；替可加兰钠；喃氟啶、碲哌喃鎓；端粒酶抑制剂；替莫卟吩；替尼泊昔；四氯十氧化物；替唑明；噻立拉斯汀(thaliblastine)；噻考瑞林；血小板生成素；血小板生成素模拟物；胸腺法新；促胸腺生成素受体激动剂；胸腺曲南；促甲状腺激素；乙基初卟啉锡；替拉扎明；二氯化二茂钛；托普升替；托瑞米芬；翻译抑制剂、维甲酸；三乙酰基尿苷；曲西立滨；三甲曲沙；曲普瑞林；托烷司琼；妥罗雄脲；酪氨酸激酶抑制剂；酪氨酸磷酸化抑制剂；UBC抑制剂；乌苯美司；泌尿生殖窦源性生长抑制因子；尿激酶受体拮抗剂；伐普肽；凡瑞林B；维拉雷瑛；凡拉明；凡啶；维替泊芬；维萨汀；维他欣；伏罗唑；扎诺特隆；折尼铂；亚苄维C(zilascorb)；以及净司他丁斯酯。

[0335] 特别适用于所述方法或组合物中的特定第二活性剂包括但不限于利妥昔单抗、奥利默森、英利昔单抗、多西他赛、塞来昔布、美法仑、地塞米松、类固醇、吉西他滨、顺铂、替莫唑胺(temozolomide)、依托泊昔、环磷酰胺、替莫唑胺(temodar)、卡铂、丙卡巴肼、卡莫司汀、他莫昔芬、托泊替康、甲氨蝶呤、吉非替尼、紫杉醇、氟尿嘧啶、亚叶酸、伊立替康、卡培他滨、干扰素α、聚乙二醇化干扰素α、顺铂、噻替哌、氟达拉滨、卡铂、脂质体道诺霉素、阿糖胞苷、长春碱、IL-2、GM-CSF、达卡巴嗪、长春瑞滨、唑来膦酸、帕米膦酸盐、克拉霉素、白消安、泼尼松、双膦酸盐、三氧化二砷、长春新碱、阿霉素、更昔洛韦、雌莫司汀磷酸钠、克里诺瑞以及依托泊昔。

[0336] 在所述方法或组合物中特别有用的其他特定第二活性剂包括但不限于索拉非尼、达拉菲尼、威罗菲尼、曲美替尼、卡比替尼、比美替尼、司美替尼、PD-325901、CI-1040(PD184352)、TAK-733、AT7867、AZD 8055、BX-912、silmitasertib、匹克替利昔布、MK-2206、匹拉利塞、吉非替尼、埃罗替尼、拉帕替尼、奥希替尼、CC-115、CC-223、OSI-027、AZD8055、沙帕色替、达托利塞、BGT226、voxtalisib、阿哌利塞、奥米利塞、PF-04691502、吉达利塞、PP242、来那度胺、泊马度胺或CC-122。

[0337] 在所述方法或组合物中特别有用的其他特定第二活性剂包括但不限于，阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、MEDI0680、阿特珠单抗、BMS-936559、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗、PDR-001、索拉非尼、西妥昔单抗、帕尼单抗、埃罗替尼、曲美替尼、曲妥珠单抗、CC-223、CC-122或拉帕替尼。

[0338] 在本文提供的方法的某些实施方案中,第二活性剂与本文提供的氨基嘌呤化合物的组合使用可在本文提供的氨基嘌呤化合物施用期间或之后不久进行修改或延迟,如本领域技术人员认为适当的。在某些实施方案中,施用单独或与其他疗法组合的本文提供的氨基嘌呤化合物的对象可在适当时接受支持性护理,包括止吐药、骨髓生长因子和血液制品的输注。在一些实施方案中,根据本领域技术人员的判断,施用本文提供的氨基嘌呤化合物的对象可施用作为第二活性剂的生长因子。

[0339] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与吉西他滨、顺铂、5-氟尿嘧啶、丝裂霉素、甲氨蝶呤、长春碱、阿霉素、卡铂、噻替派、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE®)或多西他赛一起施用至患有局部晚期或转移性尿路上皮癌的患者。

[0340] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与如下的第二活性成分组合施用:替莫唑胺至患有复发或进行性脑肿瘤或复发性成神经细胞瘤的儿科患者;塞来昔布、依托泊昔和环磷酰胺用于复发性或进性性CNS癌症;替莫唑胺至患有复发性或进行性脑膜瘤、恶性脑膜瘤、血管外皮细胞瘤、多发脑转移、复发性脑肿瘤或新诊断的多形性成胶质细胞瘤的患者;伊立替康至患有复发性成胶质细胞瘤的患者;卡铂至患有脑干神经胶质瘤的儿科患者;丙卡巴肼至患有进性性恶性神经胶质瘤的儿科患者;环磷酰胺至患有预后不良的恶性脑肿瘤、新诊断或复发的多形性成胶质细胞瘤的患者;卡莫司汀用于高度复发性恶性神经胶质瘤;替莫唑胺和他莫昔芬用于间变性星形细胞瘤;或托泊替康用于神经胶质瘤、成胶质细胞瘤、间变性星形细胞瘤或间变性少突胶质细胞瘤。

[0341] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与甲氨蝶呤、环磷酰胺、5-氟尿嘧啶、依维莫司、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE®)、拉帕替尼、曲妥珠单抗、帕米膦酸二钠、甲磺酸艾日布林、依维莫司、吉西他滨、帕博西尼、伊沙匹隆、阿多-曲妥珠单抗恩他新、培妥珠单抗、噻替派、芳香酶抑制剂、依西美坦、选择性雌激素调节剂、雌激素受体拮抗剂、蒽环类药物、恩他新和/或吡昔替尼(pexidartinib)一起施用至患有转移性乳腺癌的患者。

[0342] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与替莫唑胺、阿霉素、依维莫司、氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶或链脲菌素一起施用至患有神经内分泌肿瘤的患者。

[0343] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与甲氨蝶呤、吉西他滨、顺铂、西妥昔单抗、5-氟尿嘧啶、博来霉素、多西他赛或卡铂一起施用至患有复发性或转移性头颈癌的患者。在一个实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与西妥昔单抗一起施用至患有头颈癌的患者。

[0344] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与吉西他滨、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE®)、5-氟尿嘧啶、依维莫司、伊立替康、丝裂霉素C、舒尼替尼或埃罗替尼一起施用至患有胰腺癌的患者。

[0345] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与吉非替尼、埃罗替尼、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、伊立替康、卡培他滨、西妥昔单抗、雷莫芦单抗、帕尼单抗、贝伐单抗、亚叶酸钙、LONSURF、瑞格菲尼、阿柏西普、曲美替尼、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE®)和/或多西他赛组合施用至患有结肠癌的患

者。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与贝伐单抗、盐酸伊立替康、卡培他滨、西妥昔单抗、雷莫芦单抗、奥沙利铂、西妥昔单抗、氟尿嘧啶、亚叶酸钙、曲氟尿苷和盐酸替吡嘧啶、帕尼单抗、瑞格菲尼或阿柏西普组合施用至患有结肠癌的患者。在一些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与EGFR抑制剂(例如西妥昔单抗或埃罗替尼)和/或BRAF抑制剂(例如,索拉非尼、达拉菲尼或威罗菲尼)组合施用至患有结肠癌的患者。

[0346] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与卡培他滨、西妥昔单抗、埃罗替尼、曲美替尼和/或威罗菲尼一起施用至患有难治性结肠直肠癌的患者或一线治疗失败或在结肠或直肠腺癌中表现不佳的患者。在一些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与EGFR抑制剂(例如西妥昔单抗或埃罗替尼)和BRAF抑制剂(例如,索拉非尼、达拉菲尼或威罗菲尼)组合施用至患有难治性结肠直肠癌的患者或一线治疗失败或在结肠或直肠腺癌中表现不佳的患者。在一些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与抗-RSP0抗体组合施用至患有难治性结肠直肠癌的患者或一线治疗失败或在结肠或直肠腺癌中表现不佳的患者。

[0347] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与氟尿嘧啶、亚叶酸、曲美替尼和/或伊立替康组合施用至患有IIIa至IV期结肠直肠癌的患者或先前已针对转移性结肠直肠癌治疗的患者。在一些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与EGFR抑制剂(例如西妥昔单抗或埃罗替尼)和BRAF抑制剂(例如,索拉非尼、达拉菲尼或威罗菲尼)组合施用至患有IIIa期至IV期结肠直肠癌的患者或先前已针对转移性结肠直肠癌治疗的患者。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与卡培他滨、希罗达、曲美替尼、奥沙利铂和/或伊立替康组合施用至患有难治性结肠直肠癌的患者。在一些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与EGFR抑制剂(例如西妥昔单抗或埃罗替尼)和BRAF抑制剂(例如,索拉非尼、达拉菲尼或威罗菲尼)组合施用至患有难治性结肠直肠癌的患者。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与卡培他滨、曲美替尼和/或伊立替康一起施用至患有难治性结肠直肠癌的患者或患有不可切除或转移性结肠直肠癌的患者。在一些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与EGFR抑制剂(例如西妥昔单抗或埃罗替尼)和BRAF抑制剂(例如,索拉非尼、达拉菲尼或威罗菲尼)组合施用至患有难治性结肠直肠癌的患者或患有不可切除或转移性结肠直肠癌的患者。

[0348] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物单独或与干扰素 α 、5-氟尿嘧啶/亚叶酸或卡培他滨组合施用至患有不可切除或转移性肝细胞癌的患者;或与顺铂和噻替派一起或与索拉非尼一起施用至患有原发性或转移性肝癌的患者。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物单独或与索拉非尼、舒尼替尼、埃罗替尼和/或西罗莫司组合施用至患有不可切除或转移性肝细胞癌的患者;或与索拉非尼、舒尼替尼、埃罗替尼和/或雷帕霉素一起施用至患有原发性或转移性肝癌的患者。在一些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与免疫检查点抑制剂(例如,抗-CTLA4、抗-PD1、抗-PD-L1、抗-Tim-3或抗-Lag-3抗体)或BRAF抑制剂(例如,索拉非尼、达拉菲尼或威罗菲尼)组合施用至患有原发性、不可切除或转移性肝癌的患者。在一些此类实施方案中,所述抗-PD-1或抗-PD-L1抗体是阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、MEDI0680、阿特珠单抗、BMS-936559、纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗或PDR-001。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物单独或与来那度胺、泊马度胺或CC-122组合施用至患有原发性、不可切除或转移性肝细胞癌的患者。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物单独或与CC-223组合施用至患有原发性、不可切除或转移性肝细

胞癌的患者。

[0349] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与顺铂/5-氟尿嘧啶、雷莫芦单抗、多西他赛、盐酸阿霉素、氟尿嘧啶注射液、曲妥珠单抗和/或丝裂霉素C组合施用至患有胃(胃)癌的患者。

[0350] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与免疫检查点抑制剂(例如,抗-CTLA4、抗-PD1、抗-PD-L1、抗-Tim-3或抗-Lag-3抗体)或BRAF抑制剂(例如,索拉非尼、达拉菲尼或威罗菲尼)组合施用至患有各种类型或分期的黑色素瘤的患者。在一些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与阿地白介素、卡比替尼、达拉菲尼、达卡巴嗪、IL-2、拉他莫金冻干混悬剂(talimogene laherparepvec)、重组干扰素 α -2b、伊匹单抗、派姆单抗、拉帕替尼、曲美替尼、纳武单抗、聚乙二醇干扰素 α -2b、阿地白介素、达拉菲尼和/或威罗菲尼组合施用至患有各种类型或分期的黑色素瘤的患者。

[0351] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与阿霉素、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE \circledR)、长春碱或聚乙二醇化干扰素 α 组合施用至患有卡波西氏肉瘤的患者。

[0352] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与甲氨蝶呤、盐酸氮芥、二马来酸阿法替尼、培美曲塞、贝伐单抗、卡铂、顺铂、色瑞替尼、克唑替尼、雷莫芦单抗、派姆单抗、多西他赛、酒石酸长春瑞滨、吉西他滨、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE \circledR)、埃罗替尼、吉非替尼和/或伊立替康组合施用至患有非小细胞肺癌的患者。

[0353] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与卡铂和伊立替康组合施用至患有非小细胞肺癌的患者。

[0354] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与多西他赛一起施用至先前已用卡铂/依托泊苷和放射疗法治疗的患有非小细胞肺癌的患者。

[0355] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与卡铂和/或多西他赛组合,或与卡铂、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE \circledR)和/或胸部放射疗法组合施用至患有非小细胞肺癌的患者。

[0356] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与多西他赛组合施用至患有IIIB或IV期非小细胞肺癌的患者。

[0357] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与奥利默森、甲氨蝶呤、盐酸氮芥、依托泊苷、拓扑替康或阿霉素组合施用至患有小细胞肺癌的患者。

[0358] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物和多西他赛施用至先前用carbo/VP 16和放射疗法治疗的患有小细胞肺癌的患者。

[0359] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与卡铂、阿霉素、吉西他滨、顺铂、卡培他滨、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE \circledR)、地塞米松、阿瓦斯汀、环磷酰胺、托泊替康、奥拉帕尼、噻替派或其组合联合施用至患有各种类型或阶段的卵巢癌如腹膜癌、乳头状浆液性癌、难治性卵巢癌或复发性卵巢癌的患者。

[0360] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与卡培他滨、5-氟尿嘧啶加亚叶

酸、吉西他滨、伊立替康加吉西他滨、环磷酰胺、长春新碱、地塞米松、GM-CSF、塞来昔布、更昔洛韦、紫杉醇、用于可注射悬浮液的紫杉醇蛋白质结合的颗粒-白蛋白结合型(ABRAXANE®)、多西他塞、雌莫司汀、denderon、阿比特龙、比卡鲁胺、卡巴他赛、地加瑞克、恩杂鲁胺、戈舍瑞林、醋酸亮丙瑞林、盐酸米托蒽醌、泼尼松、西普鲁塞-T、二氯化镭223或其组合联合施用至患有各种类型或阶段的前列腺癌的患者。

[0361] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与卡培他滨、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF、塞来昔布或其组合联合施用至患有各种类型或阶段的肾细胞癌的患者。

[0362] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与IFN、更生霉素、阿霉素、甲磺酸伊马替尼、盐酸帕唑帕尼、曲贝替定、COX-2抑制剂如塞来昔布和/或舒林酸组合施用至患有各种类型或阶段的妇科、子宫或软组织肉瘤癌的患者。

[0363] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与塞来昔布、依托泊昔、环磷酰胺、多西他赛、卡培他滨、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或其组合联合施用至患有各种类型或阶段的实体瘤的患者。

[0364] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物单独或与长春瑞滨组合施用至患有恶性间皮瘤或伴有胸膜植入物或恶性间皮瘤综合征的IIIB期非小细胞肺癌的患者。

[0365] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与纳维克拉(navitoclax)、维特克拉(venetoclax)和/或奥巴克拉组合施用至患有淋巴瘤和其他血癌的患者。

[0366] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与三氧化二砷、氟达拉滨、卡铂、道诺霉素、环磷酰胺、阿糖胞苷、阿霉素、伊达比星、盐酸米托蒽醌、硫鸟嘌呤、长春新碱和/或托泊替康组合施用至患有急性骨髓性白血病(包括难治性或复发性或高危急性骨髓性白血病)的患者。

[0367] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与脂质体道诺霉素、托泊替康和/或阿糖胞苷组合施用至患有不利的核型急性成髓细胞性白血病的患者。

[0368] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物单独或与第二活性成分如长春碱或氟达拉滨、苯丁酸氮芥、博来霉素、贝伦妥单抗-维多汀、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、阿霉素、洛莫司汀、盐酸氮芥、泼尼松、盐酸丙卡巴肼或长春新碱组合施用至患有各种类型的淋巴瘤(包括但不限于霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、皮肤B细胞淋巴瘤、弥漫性大B细胞淋巴瘤或复发性或难治性低级滤泡性淋巴瘤)的患者。

[0369] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与地塞米松、唑来膦酸、帕米膦酸盐、GM-CSF、克拉霉素、长春碱、美法仑、白消安、环磷酰胺、IFN、泼尼松、双膦酸盐、塞来昔布、三氧化二砷、聚乙二醇干扰素 α -2b、长春新碱、卡莫司汀、硼替佐米、卡非佐米、多阿霉素、帕比司他、来那度胺、泊马度胺、沙利度胺、普乐沙福或其组合联合施用至患有各种类型或阶段的多发性骨髓瘤的患者。

[0370] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与嵌合抗原受体(CAR)T细胞组合施用至患有各种类型或阶段的多发性骨髓瘤的患者。

[0371] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与阿霉素、长春新碱和/或地塞米松组合施用至患有复发性或难治性多发性骨髓瘤的患者。

[0372] 在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与塞来昔布、依托泊昔、环磷酰胺、多西他赛、卡培他滨、IFN、他莫昔芬、IL-2、GM-CSF或其组合联合施用至患有硬皮病或皮

肤脉管炎的患者。

[0373] 本文还包括一种增加可安全且有效地施用至患者的抗癌药物或药剂的剂量的方法,所述方法包括向患者(例如人)施用本文提供的氨基嘌呤化合物。可通过这种方法受益的患者是可能患有与用于治疗皮肤、皮下组织、淋巴结、脑、肺、肝、骨、肠、结肠、心脏、胰腺、肾上腺、肾、前列腺、乳房、结肠直肠或其组合的特定癌症的抗癌药物相关的不良作用的患者。本文提供的氨基嘌呤化合物的施用减轻或降低了具有如此严重程度以致否则会限制抗癌药物的量的不良作用。

[0374] 在一个实施方案中,在与向患者施用抗癌药物相关的不良作用出现之前、期间或之后以在约0.1至约150mg、约1至约100mg、约2至约50mg或约1至约10mg范围内的量每日施用本文提供的氨基嘌呤化合物。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与特定药剂如肝素、阿司匹林、香豆素、抗因子Xa或G-CSF组合施用,以避免与抗癌药物相关的不良作用,如但不限于血栓栓塞、嗜中性粒细胞减少症或血小板减少症。

[0375] 在一个实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与另外的活性成分(包括但不限于抗癌药物、抗炎药、抗组胺药、抗生素和类固醇)组合施用至患有与不希望的血管生成相关或以不希望的血管生成为特征的疾病和病症的患者。

[0376] 在另一个实施方案中,本文涵盖一种治疗、预防和/或管理癌症的方法,所述方法包括与常规疗法(包括但不限于,外科手术、免疫疗法、生物疗法、放射疗法或目前用于治疗、预防或管理癌症的其他非药物疗法)结合(例如之前、期间或之后)施用本文提供的氨基嘌呤化合物。本文提供的化合物和常规疗法的组合使用可提供在某些患者中出乎意料地有效的独特治疗方案。不受理论的限制,据信当与常规疗法同时给予时,本文提供的氨基嘌呤化合物可提供累加或协同作用。

[0377] 如本文其他地方所讨论的,本文涵盖一种减轻、治疗和/或预防与常规疗法(包括但不限于外科手术、化学疗法、放射疗法、激素疗法、生物疗法和免疫疗法)相关的不良或不希望的作用的方法。本文提供的氨基嘌呤化合物和其他活性成分可在与常规疗法相关的不良作用出现之前、期间或之后施用至患者。

[0378] 周期性治疗

[0379] 在某些实施方案中,本文提供的预防剂或治疗剂周期性地施用至患者。周期性疗法包括施用一段时间的活性剂,随后停药一段时间,并且重复这种顺序施用。周期性疗法可减少对一种或多种疗法的抗性的发展、避免或减轻所述疗法之一的副作用和/或提高治疗的功效。

[0380] 因此,在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物在四至六周的周期(其中停药期约一周或两周)内以单剂量或分次剂量每日施用。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物以单剂量或分次剂量每天施用持续28天周期的连续1至10天,然后是停药期,其中对于28天周期的剩余时间不施用。周期性方法还允许增加给药周期的频率、数目和长度。因此,在某些实施方案中本文涵盖与单独施用时的典型周期数相比,本文提供的氨基嘌呤化合物施用更多个周期。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物以更大周期数施用,这通常将在还未施用第二活性成分的患者中导致剂量限制性毒性。

[0381] 在一个实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物以约0.1至约150mg/天的剂量每天施用并连续施用三或四周,然后中断一或两周。

[0382] 在另一个实施方案中,静脉内施用本文提供的氨基嘌呤化合物并口服施用第二活性成分,其中在4-6周的周期期间在第二活性成分之前30至60分钟进行氨基嘌呤化合物的施用。在某些实施方案中,本文提供的氨基嘌呤化合物与第二活性成分的组合在每个周期在约90分钟内通过静脉内输注施用。在某些实施方案中,一个周期包括每天施用约0.1至约150mg/天的本文提供的氨基嘌呤化合物和约50至约200mg/m²/天的第二活性成分持续三至四周,且然后停药一或两周。在某些实施方案中,向患者施用组合治疗的周期数在约1至约24个周期、约2至约16个周期或约4至约3个周期的范围内。

[0383] 药物组合物和施用途径

[0384] 氨基嘌呤化合物可常规形式的制剂口服、局部或肠胃外施用至对象,所述制剂如胶囊、微胶囊、片剂、颗粒剂、粉末、锭剂、丸剂、栓剂、注射液、悬浮液、糖浆剂、贴剂、乳膏、洗剂、软膏、凝胶、喷雾剂、溶液以及乳液。合适的制剂可通过通常使用的方法,使用常规的有机或无机添加剂来制备,所述添加剂如赋形剂(例如,蔗糖、淀粉、甘露醇、山梨糖醇、乳糖、葡萄糖、纤维素、滑石、磷酸钙或碳酸钙)、粘合剂(例如,纤维素、甲基纤维素、羟甲基纤维素、聚丙基吡咯烷酮、聚乙烯吡咯烷酮、明胶、阿拉伯树胶、聚乙二醇、蔗糖或淀粉)、崩解剂(例如淀粉、羧甲基纤维素、羟丙基淀粉、低取代的羟丙基纤维素、碳酸氢钠、磷酸钙或柠檬酸钙)、润滑剂(例如,硬脂酸镁、轻质无水硅酸、滑石或十二烷基硫酸钠)、调味剂(例如,柠檬酸、薄荷醇、甘氨酸或甜橙粉)、防腐剂(例如,苯甲酸钠、亚硫酸氢钠、对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯)、稳定剂(例如,柠檬酸、柠檬酸钠或乙酸)、悬浮剂(例如,甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮或硬脂酸铝)、分散剂(例如,羟丙基甲基纤维素)、稀释剂(例如水)和基础蜡(例如,可可脂、白凡士林或聚乙二醇)。药物组合物中氨基嘌呤化合物的有效量可达到将发挥所需作用的水平;例如对于口服和肠胃外施用两者,单位剂量为约0.005mg/kg对象体重至约10mg/kg患者体重。

[0385] 待施用至对象的氨基嘌呤化合物的剂量相当广泛可变,并且可受制于卫生保健从业者的判断。一般来说,氨基嘌呤化合物可在对象中以约0.005mg/kg对象体重至约10mg/kg对象体重的剂量一天一至四次施用,但上述剂量可根据对象的年龄、体重和医学病状以及施用类型适当地改变。在一个实施方案中,所述剂量是约0.01mg/kg对象体重至约10mg/kg对象体重、约0.1mg/kg对象体重至约10mg/kg对象体重、约1mg/kg对象体重至约10mg/kg对象体重或约1mg/kg对象体重至约5mg/kg对象体重。在一个实施方案中,每天给予一个剂量。在任何给定情况下,所施用的氨基嘌呤化合物的量将取决于诸如活性成分的溶解度、所用的制剂和施用途径的因素。在一个实施方案中,局部浓度的施加提供约0.01-10μM的细胞内暴露或浓度。

[0386] 在另一个实施方案中,本文提供了用于治疗或预防疾病或病症的方法,所述方法包括向有需要的对象施用约1mg/天至约1000mg/天、约1mg/天至约750mg/天、约1mg/天至约500mg/天、约1mg/天至约250mg/天或约100mg/天至约1000mg/天的氨基嘌呤化合物。

[0387] 在另一个实施方案中,本文提供了单位剂量制剂,所述制剂包含介于约1mg与1000mg、约5mg与约1000mg、约10mg与约1000mg、约25mg与约1000mg、约50mg与约1000mg、约100mg与约1000mg或约250mg与约1000mg之间的氨基嘌呤化合物。

[0388] 氨基嘌呤化合物可每日一次、两次、三次、四次或更多次施用。在具体实施方案中,600mg或更少的剂量作为每日一次剂量施用,并且超过600mg的剂量以等于总每日剂量的一

半的量每天两次施用。

[0389] 出于方便的原因,可口服施用氨基嘌呤化合物。在一个实施方案中,当口服施用时,氨基嘌呤化合物与膳食和水一起施用。在另一个实施方案中,将氨基嘌呤化合物分散在水或果汁(例如苹果汁或橙汁)中并作为悬浮液口服施用。

[0390] 氨基嘌呤化合物还可皮内、肌内、腹膜内、经皮、静脉内、皮下、鼻内、硬膜外、舌下、脑内、阴道内、经皮、经直肠、经粘膜、吸入或局部施用至耳、鼻、眼睛或皮肤。施用模式由卫生保健从业者自行判断,并且可部分取决于医学病状的部位。

[0391] 在一个实施方案中,本文提供了含有氨基嘌呤化合物而没有另外的载体、赋形剂或媒介物的胶囊。

[0392] 在另一个实施方案中,本文提供了包含有效量的氨基嘌呤化合物和药学上可接受的载体或媒介物的组合物,其中所述药学上可接受的载体或媒介物可包含赋形剂、稀释剂或其混合物。在一个实施方案中,所述组合物是药物组合物。

[0393] 所述组合物可呈片剂、咀嚼片剂、胶囊、溶液、肠胃外溶液、锭剂、栓剂和悬浮液等形式。组合物可被配制在剂量单位中含有每日剂量或每日剂量的合宜部分,其可以是单一片剂或胶囊或合宜体积的液体。在一个实施方案中,溶液由水溶性盐如盐酸盐制备。通常,所有组合物均根据药物化学中的已知方法制备。胶囊可通过将氨基嘌呤化合物与合适的载体或稀释剂混合并将适量的混合物装入胶囊中来制备。通常的载体和稀释剂包括但不限于惰性粉末物质,如许多不同种类的淀粉、粉末状纤维素(特别是结晶和微晶纤维素)、糖(如果糖、甘露醇和蔗糖)、谷物粉以及类似的可食用粉末。

[0394] 片剂可通过直接压制、湿法制粒或干法制粒来制备。它们的制剂通常并入稀释剂、粘合剂、润滑剂和崩解剂以及化合物。典型的稀释剂包括例如,各种类型的淀粉、乳糖、甘露醇、高岭土、磷酸钙或硫酸钙、无机盐如氯化钠以及糖粉。粉末状纤维素衍生物也是有用的。典型的片剂粘合剂是诸如淀粉、明胶和糖(如乳糖、果糖、葡萄糖等)的物质。天然和合成树胶也是合宜的,包括阿拉伯胶、藻酸盐、甲基纤维素、聚乙烯吡咯烷等。聚乙二醇、乙基纤维素和蜡也可充当粘合剂。

[0395] 在片剂制剂中可能需要润滑剂以防止片剂和冲头粘在染料中。润滑剂可选自光滑的固体,如滑石、硬脂酸镁和硬脂酸钙,硬脂酸以及氢化植物油。片剂崩解剂是在润湿时溶胀以使片剂破裂并释放化合物的物质。它们包括淀粉、粘土、纤维素、藻素和树胶。更具体地,例如可使用玉米和马铃薯淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、木纤维素、粉末状天然海绵、阳离子交换树脂、海藻酸、瓜尔胶、柑橘果肉和羧甲基纤维素以及十二烷基硫酸钠。片剂可用糖作为调味剂和密封剂包衣,或用成膜保护剂包衣以改变片剂的溶解性质。所述组合物也可被配制成咀嚼片剂,例如通过在制剂中使用诸如甘露醇的物质。

[0396] 当需要作为栓剂施用氨基嘌呤化合物时,可使用典型的基质。可可脂是传统的栓剂基质,其可通过添加蜡来改性以略微提高其熔点。特别是包含各种分子量的聚乙二醇的水混溶性栓剂基质广泛使用。

[0397] 可通过适当的制剂延迟或延长氨基嘌呤化合物的作用。例如,可制备缓慢溶解的氨基嘌呤化合物球粒并将其掺入片剂或胶囊中,或作为缓释可植入装置。所述技术还包括制备几种不同溶解速率的球粒,并用所述球粒的混合物填充胶囊。片剂或胶囊可用在可预测的时间段内抵抗溶解的膜包衣。甚至肠胃外制剂也可通过将氨基嘌呤化合物溶解或悬浮

在允许其在血清中缓慢分散的油性或乳化载体中而制成长效制剂。

[0398] 实施例

[0399] 通过说明而不是通过限制的方式呈现以下实施例。使用Chemdraw Ultra 9.0 (CambridgeSoft) 中提供的自动名称生成工具命名化合物,所述工具生成化学结构的系统名称,支持Cahn-Ingold-Prelog立体化学规则。

[0400] 细胞测定

[0401] 多重细胞毒性测定。将细胞在RPMI1640、10%FBS、2mM L-丙氨酰-L-谷氨酰胺、1mM 丙酮酸钠或特殊培养基中在37℃下在5%CO₂的湿润气氛中生长。将细胞接种到384孔板中,并在37℃下在5%CO₂的湿润气氛中孵育。在细胞接种后24小时加入化合物。同时,产生时间零点未处理的细胞板。在72小时孵育期后,将细胞固定并用荧光标记的抗体和核染料染色,以允许可视化细胞核、凋亡细胞和有丝分裂细胞。使用抗活性半胱天冬酶-3抗体检测凋亡细胞。使用抗磷酸-组蛋白-3抗体检测有丝分裂细胞。将化合物连续稀释3.16倍,并从10μM的最高测试浓度在0.1%DMSO的最终测定浓度中在10种浓度内测定。使用Molecular Devices ImageXpress Micro XL高含量成像仪进行自动化荧光显微术,并用4X物镜收集图像。

[0402] 数据分析。用MetaXpress 5.1.0.41软件获取并分析16位TIFF图像。通过掺入的核染料的信号强度测量细胞增殖。细胞增殖测定输出被称为相对细胞计数。为了确定细胞增殖终点,使用以下公式将细胞增殖数据输出转换为对照百分比 (POC) :

[0403] POC=相对细胞计数(化合物孔)/相对细胞计数(媒介物孔) x100

[0404] 相对细胞计数IC₅₀是相对于DMSO对照,在最大可能反应的50%下的测试化合物浓度。GI₅₀是将观察到的生长减少一半所需的浓度。这是抑制生长至未处理细胞的生长与接种在孔中的细胞数量(时间零点值)之间的中间水平的浓度。使用非线性回归计算IC₅₀值以将数据拟合至S形4点,4参数一位点剂量反应模型,其中:

[0405] $y(\text{拟合}) = A + [(B-A) / (1 + ((C/x)^D))]$ 。

[0406] 活化的半胱天冬酶-3标记物标记细胞从早期到晚期细胞凋亡。引起半胱天冬酶-3信号的5倍诱导(Ca1_X5)的测试化合物的浓度表明显著细胞凋亡诱导。与DMSO对照相比,化合物对半胱天冬酶3的最大诱导报告为最大_倍数_变化。

[0407] 表2:用于多重细胞毒性测定的细胞系

[0408]

细胞系	类型	亚型
SW-13	内分泌	肾上腺
NCI-H295R	内分泌	肾上腺
639-V	膀胱	膀胱
BFTC-905	膀胱	膀胱
HT1376	膀胱	膀胱
SCaBER	膀胱	膀胱
T24	膀胱	膀胱
5637	膀胱	膀胱
647-V	膀胱	膀胱
HT-1197	膀胱	膀胱
TCCSUP	膀胱	膀胱
J82	膀胱	膀胱
UM-UC-3	膀胱	膀胱
MDA-MB-436	乳房	乳房
Hs 578T	乳房	乳房
AU565	乳房	乳房
BT20	乳房	乳房
SK-BR-3	乳房	乳房
BT474	乳房	乳房
CAMA-1	乳房	乳房
EFM-19	乳房	乳房
KPL-1	乳房	乳房
MDA MB 231	乳房	乳房
MDA MB 453	乳房	乳房
MCF7	乳房	乳房
T47D	乳房	乳房
MDA-MB-415	乳房	乳房
ZR-75-1	乳房	乳房
BT-549	乳房	乳房
MDA MB 468	乳房	乳房
C-33A	女性 GU	宫颈

[0409]

细胞系	类型	亚型
C-4 I	女性 GU	宫颈
C-4 II	女性 GU	宫颈
HeLa	女性 GU	宫颈
SiHa	女性 GU	宫颈
DoTc2 4510	女性 GU	宫颈
HT-3	女性 GU	宫颈
LS513	结肠	结肠
LS411N	结肠	结肠
SNU-C2B	结肠	结肠
LS123	结肠	结肠
MT-3	结肠	结肠
SW403	结肠	结肠
RKO-AS45-1	结肠	结肠
SW480	结肠	结肠
SW948	结肠	结肠
Colo 320 HSR	结肠	结肠
HCT-15	结肠	结肠
HCT-116	结肠	结肠
RKO-E6	结肠	结肠
SW48	结肠	结肠
SW837	结肠	结肠
SW1463	结肠	结肠
Colo 320DM	结肠	结肠
HT-29	结肠	结肠
LS1034	结肠	结肠
Colo 201	结肠	结肠
Colo 205	结肠	结肠
NCI-H747	结肠	结肠
RKO	结肠	结肠
SW1417	结肠	结肠
DLD-1	结肠	结肠
NCI-H508	结肠	结肠
SW620	结肠	结肠
WiDr	结肠	结肠
HRT-18	结肠	结肠
LS-174T	结肠	结肠
HuTu 80	十二指肠	十二指肠
Y79	眼睛	眼睛

[0410]

细胞系	类型	亚型
Hs 683	中枢神经系统	神经胶质瘤
U-118 MG	中枢神经系统	神经胶质瘤
M059J	中枢神经系统	神经胶质瘤
PFSK-1	中枢神经系统	神经胶质瘤
SW1783	中枢神经系统	神经胶质瘤
SW1088	中枢神经系统	神经胶质瘤
T98G	中枢神经系统	神经胶质瘤
CCF-STTG1	中枢神经系统	神经胶质瘤
A172	中枢神经系统	神经胶质瘤
DBTRG-05MG	中枢神经系统	神经胶质瘤
H4	中枢神经系统	神经胶质瘤
SNB-19	中枢神经系统	神经胶质瘤
U-138MG	中枢神经系统	神经胶质瘤
U-87 MG	中枢神经系统	神经胶质瘤
DK-MG	中枢神经系统	神经胶质瘤
A-253	头颈	头颈
A388	头颈	头颈
Detroit 562	头颈	头颈
A431	头颈	头颈
Cal 27	头颈	头颈
OE19	头颈	头颈
OE33	头颈	头颈
SCC-4	头颈	头颈
FaDu	头颈	头颈
OE21	头颈	头颈
SCC-25	头颈	头颈
SCC-9	头颈	头颈
A-704	肾	肾
769-P	肾	肾
786-O	肾	肾
G-402	肾	肾
ACHN	肾	肾
Caki-1	肾	肾
Caki-2	肾	肾
SK-NEP-1	肾	肾
G-401	肾	肾
A498	肾	肾
KG-1	造血系统	白血病

[0411]

细胞系	类型	亚型
RS4; 11	造血系统	白血病
KU812	造血系统	白血病
TF-1	造血系统	白血病
MX1	造血系统	白血病
NALM-6	造血系统	白血病
MOLT-3	造血系统	白血病
MOLT-16	造血系统	白血病
MEG01	造血系统	白血病
MHH-PREB-1	造血系统	白血病
MV-4-11	造血系统	白血病
Thp1	造血系统	白血病
BV-173	造血系统	白血病
CCRFCEM	造血系统	白血病
CML-T1	造血系统	白血病
HEL-92-1-7	造血系统	白血病
J-RT3-T3-5	造血系统	白血病
Jurkat	造血系统	白血病
CEM-C1	造血系统	白血病
EM-2	造血系统	白血病
K562	造血系统	白血病
HuCCT1	肝	肝
HLE	肝	肝
HUH-6 克隆 5	肝	肝
HepG2	肝	肝
HLF	肝	肝
OCUG-1	肝	肝
SNU-423	肝	肝
Hs 611.T	造血系统	淋巴瘤
EB2	造血系统	淋巴瘤
GA-10	造血系统	淋巴瘤
H9	造血系统	淋巴瘤
JeKo-1	造血系统	淋巴瘤
SU-DHL-8	造血系统	淋巴瘤
SUP-T1	造血系统	淋巴瘤
TUR	造血系统	淋巴瘤
Hs 445	造血系统	淋巴瘤
BCP-1	造血系统	淋巴瘤
CA46	造血系统	淋巴瘤

细胞系	类型	亚型
Jiyye	造血系统	淋巴瘤
MC116	造血系统	淋巴瘤
NAMALWA	造血系统	淋巴瘤
REC-1	造血系统	淋巴瘤
SU-DHL-4	造血系统	淋巴瘤
SU-DHL-5	造血系统	淋巴瘤
SU-DHL-10	造血系统	淋巴瘤
DB	造血系统	淋巴瘤
DOHH-2	造血系统	淋巴瘤
HT	造血系统	淋巴瘤
RPMI 6666	造血系统	淋巴瘤
Raji	造血系统	淋巴瘤
SR	造血系统	淋巴瘤
ST486	造血系统	淋巴瘤
BC-1	造血系统	淋巴瘤
Daudi	造血系统	淋巴瘤
L-428	造血系统	淋巴瘤
EB-3	造血系统	淋巴瘤
[0412]	Ramos (RA 1)	淋巴瘤
	CRO-AP2	淋巴瘤
	D341 Med	成神经管细胞瘤
	D283 Med	成神经管细胞瘤
	Daoy	成神经管细胞瘤
	Hs 852.T	黑色素瘤
	WM-266-4	黑色素瘤
	Hs 934.T	黑色素瘤
	A2058	黑色素瘤
	G-361	黑色素瘤
	Hs 688(A).T	黑色素瘤
	Hs 936.T(C1)	黑色素瘤
	Hs 895.T	黑色素瘤
	A7	黑色素瘤
	C32	黑色素瘤
	CHL-1	黑色素瘤
	SK-MEL-28	黑色素瘤
	SH-4	黑色素瘤
	RPMI-7951	黑色素瘤
	MALME3M	黑色素瘤

[0413]

细胞系	类型	亚型
MeWo	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
SK-MEL-1	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
SK-MEL-3	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
C32TG	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
Hs 294T	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
Hs 695T	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
A101D	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
A375	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
COLO 829	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
HMCB	皮肤(黑色素瘤)	黑色素瘤
IM-9	造血系统	骨髓瘤
SKO-007	造血系统	骨髓瘤
U266B1	造血系统	骨髓瘤
RPMI 8226	造血系统	骨髓瘤
ARH-77	造血系统	骨髓瘤
BE(2)C	中枢神经系统	成神经细胞瘤
SK-N-FI	中枢神经系统	成神经细胞瘤
CHP-212	中枢神经系统	成神经细胞瘤
SK-N-AS	中枢神经系统	成神经细胞瘤
MC-IXC	中枢神经系统	成神经细胞瘤
SK-N-DZ	中枢神经系统	成神经细胞瘤
Hs 229.T	肺	NSCLC
NCI-H661	肺	NSCLC
A427	肺	NSCLC
Calu6	肺	NSCLC
NCI-H460	肺	NSCLC
NCI-H520	肺	NSCLC
NCI-H596	肺	NSCLC
NCIH441	肺	NSCLC
A549	肺	NSCLC
ChaGoK1	肺	NSCLC
Calu1	肺	NSCLC
COR-L23	肺	NSCLC
SKMES1	肺	NSCLC
NCI-H292	肺	NSCLC
COR-L105	肺	NSCLC
G-292, 克隆 A141B1	软组织	骨肉瘤
Hs 888.Sk	软组织	骨肉瘤

[0414]

细胞系	类型	亚型
HOS	软组织	骨肉瘤
MG-63	软组织	骨肉瘤
SJSA1	软组织	骨肉瘤
SW1353	软组织	骨肉瘤
SaOS2	软组织	骨肉瘤
U2OS	软组织	骨肉瘤
KHOS-240S	软组织	骨肉瘤
ME-180	女性 GU	卵巢
PA-1	女性 GU	卵巢
Ca Ski	女性 GU	卵巢
MS751	女性 GU	卵巢
CaOV3	女性 GU	卵巢
OVCAR3	女性 GU	卵巢
SKOV3	女性 GU	卵巢
PSN-1	胰腺	胰腺
AsPC-1	胰腺	胰腺
PANC-1	胰腺	胰腺
Hs 766T	胰腺	胰腺
Mia PaCa-2	胰腺	胰腺
SU.86.86	胰腺	胰腺
YAPC	胰腺	胰腺
BxPC-3	胰腺	胰腺
CFPAC-1	胰腺	胰腺
Capan-1	胰腺	胰腺
Capan-2	胰腺	胰腺
HPAF-II	胰腺	胰腺
HuP-T4	胰腺	胰腺
BeWo	胎盘	胎盘
JAR	胎盘	胎盘
JEG-3	胎盘	胎盘
22Rv1	前列腺	前列腺
DU145	前列腺	前列腺
PC-3	前列腺	前列腺
LNCaP	前列腺	前列腺
BM-1604	前列腺	前列腺
BPH1	前列腺	前列腺
Hs 729	软组织	肉瘤
VA-ES-BJ	软组织	肉瘤

[0415]

细胞系	类型	亚型
Hs 821.T	软组织	肉瘤
TE 125.T	软组织	肉瘤
RD	软组织	肉瘤
SK-UT-1	软组织	肉瘤
A-673	软组织	肉瘤
SW684	软组织	肉瘤
A204	软组织	肉瘤
SW872	软组织	肉瘤
SW982	软组织	肉瘤
HT-1080	软组织	肉瘤
MES-SA	软组织	肉瘤
SJRH30	软组织	肉瘤
SK-LMS-1	软组织	肉瘤
TE 381.T	软组织	肉瘤
NCI-H510A	肺	SCLC
NCIH446	肺	SCLC
SHP-77	肺	SCLC
DMS114	肺	SCLC
SW900	肺	SCLC
DMS53	肺	SCLC
NCI-H69	肺	SCLC
DMS273	肺	SCLC
SK-PN-DW	胃	胃
AGS	胃	胃
HS 746T	胃	胃
SNU-1	胃	胃
KATO III	胃	胃
SNU-16	胃	胃
SNU-5	胃	胃
NTERA-2 cl.D1	睾丸	睾丸
TT	内分泌	甲状腺
BHT-101	内分泌	甲状腺
CAL-62	内分泌	甲状腺
CGTH-W-1	内分泌	甲状腺
SW579	内分泌	甲状腺
HEC-1-A	女性 GU	子宫
RL95-2	女性 GU	子宫
KLE	女性 GU	子宫

细胞系	类型	亚型
AN3 CA	女性 GU	子宫
SW962	女性 GU	外阴
SW954	女性 GU	外阴

[0417] 氨基嘌呤化合物(由化合物1例示)显示或将显示在多种癌细胞系中具有抗增殖活性。这些癌细胞系中的抗增殖活性表明氨基嘌呤化合物可用于治疗癌症,包括实体瘤,如由黑色素瘤、结肠直肠癌、胃癌、头颈癌、甲状腺癌、膀胱癌、CNS癌、肺癌、胰腺癌和软组织癌所例示。

[0418] 在另一个实施方案中,氨基嘌呤化合物(由化合物1例示)显示或将显示在多种癌细胞系中诱导细胞凋亡。细胞凋亡的诱导表明氨基嘌呤化合物可用于治疗癌症,包括实体瘤,如由膀胱癌、乳腺癌、CNS癌症(包括成神经细胞瘤和神经胶质瘤)、结肠癌、胃肠癌(例如,胃癌或结肠癌)、内分泌癌(例如,甲状腺癌或肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,宫颈癌或卵巢透明细胞癌、外阴癌、子宫癌或卵巢癌)、头颈癌、造血系统癌症(例如,白血病或骨髓瘤)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC或SCLC)、黑色素瘤、胰腺癌、前列腺癌或软组织癌(例如,肉瘤或骨肉瘤)所例示。

[0419] 在另一个实施方案中,氨基嘌呤化合物(由化合物1例示)显示或将显示在多种癌细胞系中引起G1/S停滞。引起这些癌细胞系中的G1/S停滞表明氨基嘌呤化合物可用于治疗癌症,包括实体瘤,如由膀胱癌、乳腺癌、CNS癌症(例如,神经胶质瘤和成神经细胞瘤)、结肠癌、胃肠癌(例如,胃癌)、内分泌癌(例如,甲状腺癌或肾上腺癌)、女性泌尿生殖系统癌症(例如,子宫癌、宫颈癌、卵巢透明细胞癌或外阴癌)、头颈癌、造血系统癌症(例如,白血病或骨髓瘤)、肾癌、肝癌、肺癌(例如,NSCLC或SCLC)、黑色素瘤、胰腺癌、前列腺癌或软组织癌(肉瘤或骨肉瘤)所例示。

[0420] 多重细胞毒性测定。在另一个实验中,将细胞在RPMI1640、10%FBS、2mM L-丙氨酸-L-谷氨酰胺、1mM丙酮酸钠或特殊培养基中在37℃下在5%CO₂的湿润气氛中生长。将细胞接种到384孔板中,并在37℃下在5%CO₂的湿润气氛中孵育。在细胞接种后24小时加入化合物。同时,产生时间零点未处理的细胞板。在72小时孵育期后,将细胞固定并用荧光标记的抗体和核染料染色,以允许可视化细胞核、凋亡细胞和有丝分裂细胞。使用抗活性半胱天冬酶-3抗体检测凋亡细胞。使用抗磷酸-组蛋白-3抗体检测有丝分裂细胞。将化合物连续稀释3.16倍,并从10μM的最高测试浓度在0.1%DMSO的最终测定浓度中在10种浓度内测定。使用Molecular Devices ImageXpress Micro XL高含量成像仪进行自动化荧光显微术,并用4X物镜收集图像。

[0421] 数据分析。用MetaXpress 5.1.0.41软件获取并分析16位TIFF图像。通过掺入的核染料的信号强度测量细胞增殖。细胞增殖测定输出被称为相对细胞计数。为了确定细胞增殖终点,使用以下公式将细胞增殖数据输出转换为对照的百分比(POC) :

[0422] POC=相对细胞计数(化合物孔)/相对细胞计数(媒介物孔) x100

[0423] 相对细胞计数IC₅₀是相对于DMSO对照,在最大可能反应的50%下的测试化合物浓度。GI₅₀是指将观察到的生长减少一半所需的浓度。这对应于抑制生长至未处理细胞的生长与接种在孔中的细胞数量(时间零点值)之间的中间水平的浓度。使用非线性回归计算IC₅₀值以将数据拟合至S形4点,4参数一位点剂量反应模型,其中:

[0424] y (拟合) = $A + [(B-A) / (1 + ((C/x)^D))]$ 。

[0425] 活化的半胱天冬酶-3标记物标记细胞从早期到晚期细胞凋亡。引起半胱天冬酶-3信号的2倍(Ca1_X2)或5倍诱导(Ca1_X5)的测试化合物的浓度表明显著细胞凋亡诱导。与DMSO对照相比,化合物对半胱天冬酶3的最大诱导报告为最大_倍数_变化。

[0426] 表3.细胞毒性测定的结果

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μ M)	IC50 (μ M)	Ca1X2 (μ M)	Ca1X5 (μ M)	最大 倍数 变化
NCIH295R	内分泌	肾上腺	10	10	10	10	1.74
SW13	内分泌	肾上腺	0.0711	0.135	0.04	0.535	8.74
5637	膀胱	膀胱	6.85	9.77	10	10	2.12
639V	膀胱	膀胱	0.184	0.206	0.0841	0.465	6.33
647V	膀胱	膀胱	6.93	7.82	2.7413	4.45	19.29
[0427] BFTC905	膀胱	膀胱	0.0515	0.0546	0.0179	0.0414	45.3
HT1197	膀胱	膀胱	0.444	10	0.1601	10	4.16
HT1376	膀胱	膀胱	0.792	3.48	0.0524	0.167	10.87
J82	膀胱	膀胱	10	10	2.4365	10	3.17
SCABER	膀胱	膀胱	0.0665	0.0772	0.0086	0.0506	29.47
T24	膀胱	膀胱	0.233	0.274	4.5443	10	2.61
TCCSUP	膀胱	膀胱	2.21	6.59	5.6435	10	3.67
UMUC3	膀胱	膀胱	0.149	0.201	2.7934	5.76	6.56
AU565	乳房	乳房	8.15	8.77	3.8749	7.14	14.18
BT20	乳房	乳房	8.36	10	10	10	1.81
BT474	乳房	乳房	10	10	10	10	0.94

[0428]

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μM)	IC50 (μM)	CalX2 (μM)	CalX5 (μM)	最大 倍数 变化
BT549	乳房	乳房	10	10	5.4537	10	3.14
CAMA1	乳房	乳房	0.298	2.24	6.4981	10	2.85
EFM19	乳房	乳房	4.2	10	10	10	2.1
HS578T	乳房	乳房	0.153	0.837	2.6723	6.58	5.94
KPL1	乳房	乳房	10	10	0.0481	10	2.63
MCF7	乳房	乳房	0.636	3.47	6.5592	9.74	5.78
MDAMB231	乳房	乳房	0.0339	0.0624	0.0242	0.257	5.94
MDAMB415	乳房	乳房	0.729	10	10	10	1.85
MDAMB436	乳房	乳房	0.262	10	5.118	10	4.25
MDAMB453	乳房	乳房	0.656	2.82	10	10	1.07
MDAMB468	乳房	乳房	0.0363	0.0721	0.0969	10	3.81
MT3	乳房	乳房	0.674	1.08	7.6544	10	2.81
SKBR3	乳房	乳房	6.81	8.45	3.2211	6.2	12.79
T47D	乳房	乳房	10	10	10	10	2
ZR751	乳房	乳房	0.0943	7.7	5.9055	6.44	7.36
A431	皮肤	癌	0.228	0.311	0.0801	1.76	5.11
C33A	女性 GU	宫颈	0.191	0.407	3.6798	5.39	9.45
C4I	女性 GU	宫颈	10	10	5.7177	7.94	7.38
C4II	女性 GU	宫颈	10	10	0.044	10	3.7
DOTC24510	女性 GU	宫颈	0.04	0.132	0.0268	10	5.03
HELA	女性 GU	宫颈	6.75	8.71	7.0794	10	3.65
HT3	女性 GU	宫颈	0.856	3.21	0.2906	3.74	7.49
SIHA	女性 GU	宫颈	10	10	7.6882	8.82	5.49
COLO201	结肠	结肠	0.0128	0.0172	0.0225	0.267	6.09
COLO205	结肠	结肠	0.0095	0.0117	0.0102	0.0248	9.86
COLO320DM	结肠	结肠	9.11	10	6.1862	9.53	5.28
COLO320HSR	结肠	结肠	4.19	4.44	2.0186	3.53	49.73
DLD1	结肠	结肠	0.162	0.197	0.0474	0.104	21.95
HCT116	结肠	结肠	0.0194	0.0204	0.0196	0.0448	45.43
HCT15	结肠	结肠	1.97	2.23	5.1211	7.03	7.97
HRT18	结肠	结肠	0.0775	0.0819	0.0657	0.147	11.1
HT29	结肠	结肠	0.0129	0.0167	0.0092	0.0318	61.59
LS1034	结肠	结肠	0.224	0.676	1.4781	10	2.52
LS123	结肠	结肠	0.061	0.188	0.0766	10	4.74
LS174T	结肠	结肠	0.194	0.259	0.2846	0.412	5.63
LS411N	结肠	结肠	0.0358	0.053	0.0575	10	5.58

[0429]

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μM)	IC50 (μM)	CalX2 (μM)	CalX5 (μM)	最大 倍数 变化
LS513	结肠	结肠	0.0353	0.0386	0.0233	0.0356	64.31
NCIH508	结肠	结肠	0.0288	0.0481	0.0778	1.25	5.37
NCIH747	结肠	结肠	0.012	0.0445	0.0226	0.0756	8.21
RKO	结肠	结肠	0.0353	0.0405	0.0407	0.378	11.14
RKOAS451	结肠	结肠	0.0405	0.0449	0.1873	1.16	10.06
RKOE6	结肠	结肠	0.0753	0.107	1.6988	3.6	29.26
SNUC2B	结肠	结肠	0.0544	0.722	10	10	1.67
SW1417	结肠	结肠	0.0088	0.0351	0.0221	0.0693	6.76
SW1463	结肠	结肠	0.135	0.181	2.4138	10	2.82
SW403	结肠	结肠	0.0476	0.173	0.1084	10	4.02
SW48	结肠	结肠	0.0018	0.0031	0.0047	0.0266	13.66
SW480	结肠	结肠	0.0184	0.0311	0.0638	0.248	6.26
SW620	结肠	结肠	0.0492	0.0798	1.4774	3.88	14.66
SW837	结肠	结肠	0.172	0.348	0.325	10	4.34
SW948	结肠	结肠	0.195	0.327	10	10	1.57
WIDR	结肠	结肠	0.0104	0.0133	0.0085	0.021	79.03
HUTU80	十二指肠	十二指肠	0.057	0.0695	0.0161	0.354	9.27
Y79	眼睛 - 成视网膜细胞瘤	眼睛	10	10	7.8739	10	2.58
A172	CNS	神经胶质瘤	0.0649	0.139	0.1174	2.36	5.95
CCFSTTG1	CNS	神经胶质瘤	10	10	10	10	1.03
DBTRG05MG	CNS	神经胶质瘤	0.0432	0.0984	0.1963	10	3.94
DKMG	CNS	神经胶质瘤	0.0207	0.126	0.0463	0.16	10.86
H4	CNS	神经胶质瘤	0.758	0.943	1.7285	3.78	14.47

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μ M)	IC50 (μ M)	CalX2 (μ M)	CalX5 (μ M)	最大 倍数 变化
[0430]	HS683	CNS 神 经 胶 质 瘤	0.148	0.305	10	10	2.54
	M059J	CNS 神 经 胶 质 瘤	0.612	3.31	4.9633	10	2.8
	PFSK1	CNS 神 经 胶 质 瘤	0.0234	10	10	10	1.06
	SNB19	CNS 神 经 胶 质 瘤	0.163	0.244	0.4478	10	3.29
	SW1088	CNS 神 经 胶 质 瘤	3.35	5.98	5.2615	7.5	9.59
	SW1783	CNS 神 经 胶 质 瘤	5.92	9.85	9.0994	10	2.49
	T98G	CNS 神 经 胶 质 瘤	10	10	5.4225	10	3.16
	U118MG	CNS 神 经 胶 质 瘤	0.175	10	10	10	1.92
	U138MG	CNS 神 经 胶 质 瘤	0.053	10	0.1598	0.417	8.01
	U87MG	CNS 神 经 胶 质 瘤	0.0692	0.101	9.3615	10	2.14
A253	头颈	头颈	0.171	10	8.7811	10	2.85
A388	头颈	头颈	0.422	1.12	0.0902	3.52	6.48
CAL27	头颈	头颈	0.0592	0.0661	0.0877	0.46	7.98
DETROIT562	头颈	头颈	0.347	10	4.9484	7.16	6.02
FADU	头颈	头颈	0.435	0.787	4.0608	5.64	8.64
SCC25	头颈	头颈	0.0439	0.051	0.1187	0.304	6.72
SCC4	头颈	头颈	0.0512	0.108	0.0317	0.065	7.38

[0431]

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μM)	IC50 (μM)	CalX2 (μM)	CalX5 (μM)	最大 倍数 变化
SCC9	头颈	头颈	0.117	0.28	0.6679	3.86	9.58
769P	肾	肾	0.194	0.255	0.2023	5.11	5.67
786O	肾	肾	2.04	6.92	10	10	0.83
A498	肾	肾	0.522	0.808	0.5562	10	4.72
A704	肾	肾	10	10	10	10	0.96
ACHN	肾	肾	0.306	0.55	0.78	10	2.97
CAKI1	肾	肾	0.0914	0.151	0.2015	10	4.12
CAKI2	肾	肾	0.139	0.193	0.1631	0.449	6.26
G401	肾	肾	0.0774	0.086	0.0717	0.179	30.87
G402	肾	肾	0.0504	0.0925	0.0162	0.637	7.34
SKNEP1	肾	肾	10	10	10	10	1.15
BV173	造血系统 和淋巴	白血病	1.1	10	0.4959	10	2.91
CCRFCEM	造血系统 和淋巴	白血病	5.03	6.05	3.4279	6.95	12.74
CEMC1	造血系统 和淋巴	白血病	10	10	4.1828	5.22	11.27
CMLT1	造血系统 和淋巴	白血病	0.149	10	0.0948	10	4.85
EM2	造血系统 和淋巴	白血病	0.0481	0.0936	10	10	1.55
HEL9217	造血系统 和淋巴	白血病	4.62	8.23	3.2991	6.57	6.23
JRT3T35	造血系统 和淋巴	白血病	3.58	4.78	2.6364	3.8	14.26
JURKAT	造血系统 和淋巴	白血病	3.34	3.73	1.6173	3.28	14.48
K562	造血系统 和淋巴	白血病	10	10	2.9298	4.86	51.89
KG1	造血系统 和淋巴	白血病	0.0017	0.0325	2.5811	10	2.5
KU812	造血系统 和淋巴	白血病	0.003	0.0159	0.03	8.02	5.63
MEG01	造血系统 和淋巴	白血病	0.0818	0.221	0.5718	10	2.77
MHHPREB1	造血系统	白血	6.69	6.97	5.1142	7.66	11.43

[0432]

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μM)	IC50 (μM)	CalX2 (μM)	CalX5 (μM)	最大 倍数 变化
	和淋巴	病					
MOLT16	造血系统 和淋巴	白 血 病	2.88	3.35	2.4102	4.97	8.06
MOLT3	造血系统 和淋巴	白 血 病	0.946	3.03	5.88	10	3.63
MV411	造血系统 和淋巴	白 血 病	0.107	0.184	0.0933	1.15	8.12
MX1	造血系统 和淋巴	白 血 病	0.0401	0.0619	1.1016	10	3.78
NALM6	造血系统 和淋巴	白 血 病	10	10	0.1241	10	5
RS411	造血系统 和淋巴	白 血 病	0.359	2.96	3.8025	8.4	5.83
TF1	造血系统 和淋巴	白 血 病	0.0015	0.0095	0.006	0.0296	16.1
THP1	造血系统 和淋巴	白 血 病	0.0251	0.0495	0.132	3.9	6.3
HEPG2	肝	肝	0.0224	0.0643	0.0041	0.0108	62.47
HLE	肝	肝	0.683	1.04	0.8174	10	2.5
HLF	肝	肝	4.76	6.47	10	10	1.95
HUCCT1	肝	肝	0.0537	0.0633	0.0222	0.0406	11.54
HUH6CLONE5	肝	肝	0.145	0.354	0.0631	0.302	8.25
OCUG1	肝	肝	0.464	1.29	0.0848	0.49	5.49
SNU423	肝	肝	0.192	0.276	0.0909	1.65	7.32
BC1	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	10	10	5.1005	6.54	8.72
BCP1	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0205	0.0797	4.8663	7.36	6.56
CA46	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0146	0.0213	3.2395	8.08	9.46
CROAP2	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.996	2.58	2.9603	4.2	50.79
DAUDI	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0177	10	3.9392	5.33	10.08
DB	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0131	10	6.1153	6.5	7.11

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μ M)	IC50 (μ M)	CalX2 (μ M)	CalX5 (μ M)	最大 倍数 变化	
[0433]	DOHH2	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	5.54	5.79	2.4833	3.99	20.41
	EB2	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.389	0.55	5.7381	10	4.16
	EB3	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	1.63	2.15	6.1469	7.66	5.5
	GA10	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0468	0.0567	0.6477	1.94	6.49
	H9	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0232	0.039	0.0222	0.4	7.33
	HS445	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0143	0.0377	4.9128	7.7	5.65
	HS611T	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0106	0.0123	2.8507	10	3.84
	HT	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	8.3	10	8.6354	10	2.44
	JEKO1	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.461	0.83	4.3369	10	3.11
	JIYOYE	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0814	0.21	4.4004	5.35	11.1
	L428	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	1.63	3.46	4.2384	5.88	7.51
	MC116	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	6.02	6.49	2.8763	5.18	9.46
	NAMALWA	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0181	0.0239	5.9431	10	2.68
	RAJI	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.179	10	2.5564	4.07	24.81
	RAMOSRA1	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	3.66	3.84	4.5496	7.39	25.1
	REC1	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0053	0.193	10	10	1.86
	RPMI6666	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0801	0.37	3.0419	4.37	26.35
	SR	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	1.42	1.84	1.2842	3.07	33.52
	ST486	造血系统	淋 巴	5.02	6.14	4.2422	6.11	10.85

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μM)	IC50 (μM)	CalX2 (μM)	CalX5 (μM)	最大 倍数 变化
	和淋巴	瘤					
SUDHL10	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	1.23	1.4	3.611	4.87	11.63
SUDHL4	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.168	0.332	2.5668	4.83	10.75
SUDHL5	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0011	0.0013	1.6359	4.54	10.37
SUDHL8	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0193	0.0406	1.2344	4.19	10.79
SUPT1	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0196	0.0466	4.5476	9.21	5.76
TUR	造血系统 和淋巴	淋 巴 瘤	0.0415	0.0539	0.6984	3.45	17.35
D283MED	CNS	成 神 经 管 细 胞 瘤	2.56	7.55	8.3456	10	2.23
D341MED	CNS	成 神 经 管 细 胞 瘤	10	0.0219	7.7855	10	2.14
DAOY	CNS	成 神 经 管 细 胞 瘤	0.749	1.09	3.2773	5.22	16.68
A101D	皮肤	黑 色 素瘤	0.0424	0.0815	0.4207	3.71	7.93
A2058	皮肤	黑 色 素瘤	0.212	0.288	0.065	0.204	11.68
A375	皮肤	黑 色 素瘤	0.0065	0.0072	0.0673	0.0827	103.79
A7	皮肤	黑 色 素瘤	1.72	7.27	5.0814	9.4	5.51
C32	皮肤	黑 色 素瘤	0.0289	0.111	0.0451	0.0778	110.9
C32TG	皮肤	黑 色 素瘤	0.0408	0.109	0.0608	0.117	42.82

[0434]

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μ M)	IC50 (μ M)	CalX2 (μ M)	CalX5 (μ M)	最大 倍数 变化	
[0435]	CHL1	皮肤	黑色素瘤	0.103	0.117	1.2376	10	3.46
	COLO829	皮肤	黑色素瘤	0.0121	0.0343	0.0421	0.125	24.28
	G361	皮肤	黑色素瘤	0.102	0.15	0.0428	0.12	24.48
	HMCB	皮肤	黑色素瘤	0.0724	0.113	10	10	1.8
	HS294T	皮肤	黑色素瘤	0.0507	0.0706	0.154	2.15	5.74
	HS688AT	皮肤	黑色素瘤	0.0822	10	10	10	1.61
	HS695T	皮肤	黑色素瘤	0.0363	0.16	0.0253	0.0727	22.05
	HS852T	皮肤	黑色素瘤	0.0564	0.715	0.05	0.234	6.51
	HS895T	皮肤	黑色素瘤	10	10	10	10	1.52
	HS934T	皮肤	黑色素瘤	0.0052	10	0.3638	1.4	5.1
	HS936TC1	皮肤	黑色素瘤	0.0184	0.0258	0.0084	0.0224	134.98
	MALME3M	皮肤	黑色素瘤	0.0034	0.012	0.0025	0.0045	102.73
	MEWO	皮肤	黑色素瘤	0.102	0.159	0.167	0.373	14.34
	RPMI7951	皮肤	黑色素瘤	0.0716	0.0945	0.1237	1.29	28.15
	SH4	皮肤	黑色素瘤	0.0208	0.029	0.0157	0.0382	66.44

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μM)	IC50 (μM)	CalX2 (μM)	CalX5 (μM)	最大 倍数 变化
		素瘤					
ARH77	造血系统 和淋巴	骨髓 瘤	10	10	10	10	1.86
IM9	造血系统 和淋巴	骨髓 瘤	0.0911	0.143	0.043	10	4.85
RPMI8226	造血系统 和淋巴	骨髓 瘤	1.09	2.48	3.3103	5.34	8.35
SKO007	造血系统 和淋巴	骨髓 瘤	0.0274	0.482	0.1758	2.79	7.24
U266B1	造血系统 和淋巴	骨髓 瘤	0.0133	0.109	0.0493	10	4.36
BE2C	CNS	成 神 经 细 胞瘤	0.146	0.21	0.1223	10	5.47
CHP212	CNS	成 神 经 细 胞瘤	0.0066	0.0165	0.019	0.341	5.97
MCIXC	CNS	成 神 经 细 胞瘤	2.04	2.33	1.9309	4.62	5.15
SKNAS	CNS	成 神 经 细 胞瘤	0.0489	0.132	0.0675	0.227	8.86
SKNDZ	CNS	成 神 经 细 胞瘤	7.4	10	10	10	1.23
SKNFI	CNS	成 神 经 细 胞瘤	0.0151	0.135	0.0897	10	3.51
A427	肺	NSCL C	0.0475	0.0763	0.0018	10	3.34
A549	肺	NSCL C	0.102	0.128	0.0297	0.0946	13.03
CALU1	肺	NSCL C	0.0967	0.149	0.2575	10	3.73
CALU6	肺	NSCL C	0.0463	0.083	0.11	10	4.86
CHAGOK1	肺	NSCL C	10	10	10	10	1.23

[0436]

[0437]

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μM)	IC50 (μM)	CalX2 (μM)	CalX5 (μM)	最大 倍数 变化
CORL105	肺	NSCLC	0.0165	0.0414	0.0583	0.571	6.55
CORL23	肺	NSCLC	0.0238	0.0283	0.0176	0.0569	12.96
HS229T	肺	NSCLC	0.415	10	0.8448	7.22	5.29
NCIH292	肺	NSCLC	0.278	0.686	2.4602	4.85	10.26
NCIH441	肺	NSCLC	0.271	1.25	7.7406	10	4.32
NCIH460	肺	NSCLC	10	10	10	10	0.98
NCIH520	肺	NSCLC	0.991	2.13	3.637	5.03	13.95
NCIH596	肺	NSCLC	2.75	10	10	10	1.11
NCIH661	肺	NSCLC	1.44	2.64	0.0833	10	4.58
SKMES1	肺	NSCLC	0.103	0.122	0.0384	0.212	27.03
OE19	头颈	食道	0.34	10	10	10	1.79
OE21	头颈	食道	0.0939	0.124	0.0221	0.948	5.91
OE33	头颈	食道	0.063	0.0969	0.0317	0.495	5.9
G292CLONEA141B1	软组织	骨肉瘤	0.0272	0.0493	0.0401	0.211	7.61
HOS	软组织	骨肉瘤	2.57	3.69	6.2324	8.81	7.12
HS888SK	软组织	骨肉瘤	0.111	10	0.1023	0.175	15.7
KHOS240S	软组织	骨肉瘤	10	10	4.3797	4.93	18.16
MG63	软组织	骨肉瘤	0.108	0.115	4.1626	5.71	17.21
SAOS2	软组织	骨肉瘤	3.57	6.88	3.2386	5.98	6.35
SJSA1	软组织	骨肉瘤	1.16	2.46	2.9744	6.21	62.65
SW1353	软组织	骨肉瘤	0.184	0.292	0.404	10	4.79
U2OS	软组织	骨肉瘤	0.23	0.373	0.0332	0.0801	20.57

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μ M)	IC50 (μ M)	CalX2 (μ M)	CalX5 (μ M)	最大 倍数 变化	
[0438]	CAOV3	女性 GU	卵巢	0.429	10	2.0076	10	2.95
	CASKI	女性 GU	卵巢	6.76	10	0.9719	10	2.61
	ME180	女性 GU	卵巢	10	10	5.1674	6.32	12.19
	MS751	女性 GU	卵巢	6.91	9.51	5.4363	10	3.62
	OVCAR3	女性 GU	卵巢	10	10	10	10	1.19
	PA1	女性 GU	卵巢	0.471	2.62	3.6547	5.1	11.55
	SKOV3	女性 GU	卵巢	0.547	10	0.2939	10	2.65
	ASPC1	胰腺	胰腺	0.0308	10	0.0471	10	4.08
	BXPC3	胰腺	胰腺	0.0369	0.0455	0.025	10	4.98
	CAPAN1	胰腺	胰腺	0.105	10	10	10	1.97
	CAPAN2	胰腺	胰腺	0.136	0.291	10	0.209	6.62
	CFPAC1	胰腺	胰腺	10	10	10	10	1.46
	HPAFII	胰腺	胰腺	0.013	0.0175	0.0034	0.0093	52.77
	HS766T	胰腺	胰腺	0.0343	0.0793	0.0646	0.632	6.36
	HUPT4	胰腺	胰腺	0.0434	0.0505	0.0998	10	5.3
	MIAPACA2	胰腺	胰腺	0.0357	0.0396	0.0387	0.578	15.16
	PANC1	胰腺	胰腺	0.0416	0.08	0.0227	0.173	10.76
	PSN1	胰腺	胰腺	0.0083	0.0092	0.036	0.0701	8.75
	SU8686	胰腺	胰腺	0.0635	0.132	10	10	2.09
	YAPC	胰腺	胰腺	0.183	0.67	10	10	1.59
	BEWO	女性 GU	胎盘	5.16	5.69	3.9778	6.42	10.1
	JAR	女性 GU	胎盘	3.17	3.21	1.0062	2.99	102.66
	JEG3	女性 GU	胎盘	6.34	7.75	5.8823	7.95	6.39
	22RV1	前列腺	前列 腺	2.66	5.58	3.0283	4.45	18.69
	BM1604	前列腺	前列 腺	0.141	0.401	10	10	1.8
	BPH1	前列腺	前列 腺	0.0578	0.0675	0.0577	0.116	35.09
	DU145	前列腺	前列 腺	0.0738	0.0965	5.1233	8.37	6.15
	LNCAP	前列腺	前列 腺	2.43	5.07	4.1807	10	3.85
	PC3	前列腺	前列 腺	7.82	8.54	10	10	3.64
	A204	软组织	肉瘤	10	10	0.2906	10	3.48

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μ M)	IC50 (μ M)	CalX2 (μ M)	CalX5 (μ M)	最大 倍数 变化
A673	软组织	肉瘤	3.75	3.87	3.411	4.59	27.78
HS729	软组织	肉瘤	0.54	10	10	10	1.87
HS821T	软组织	肉瘤	0.169	10	10	10	1.53
HT1080	软组织	肉瘤	0.0648	0.0727	0.0509	0.107	63.63
MESSA	软组织	肉瘤	0.81	1.1	4.196	5.47	8.03
RD	软组织	肉瘤	0.0367	0.0443	0.0297	0.0581	14.86
SJRH30	软组织	肉瘤	0.219	1.47	0.039	10	5.61
SKLMS1	软组织	肉瘤	0.146	0.166	0.1405	0.876	12.5
SKUT1	软组织	肉瘤	10	10	6.5345	10	4.63
SW684	软组织	肉瘤	0.0869	0.37	0.256	0.308	16.88
SW872	软组织	肉瘤	0.105	0.136	0.0538	0.434	9.48
SW982	软组织	肉瘤	0.0156	0.0614	10	10	1.94
TE125T	软组织	肉瘤	1.09	10	3.9673	10	2.5
TE381T	软组织	肉瘤	0.0076	0.0128	0.0048	0.0143	15.88
VAESBJ	软组织	肉瘤	0.336	0.58	3.1752	10	3.26
DMS114	肺	SCLC	0.0688	0.6	0.9142	10	3.38
DMS273	肺	SCLC	5.96	6.79	6.5676	8.53	6.76
DMS53	肺	SCLC	0.998	10	0.0661	1.4	7.01
NCIH446	肺	SCLC	0.327	10	10	10	1.63
NCIH510A	肺	SCLC	3.7	6.61	3.8517	8.62	6.44
NCIH69	肺	SCLC	5	10	10	10	1.7
SHP77	肺	SCLC	4.79	5.82	6.8591	10	3.64
SW900	肺	SCLC	0.0216	0.0399	0.0162	0.0849	10.26
AGS	胃	胃	0.0086	0.0098	0.0075	0.0131	31.12
HS746T	胃	胃	0.0396	0.122	0.0471	10	4.41
KATOIII	胃	胃	0.0612	0.0787	0.0137	0.123	29.59
SKPNDW	胃	胃	3.6	10	7.8388	10	2.58
SNU1	胃	胃	0.0355	0.0631	0.041	2.57	5.5
SNU16	胃	胃	10	10	3.2968	5.11	10.66
SNU5	胃	胃	0.0368	0.0943	0.1664	10	3.21
NTERA2CLD1	睾丸	睾丸	0.044	0.0507	0.0707	0.0957	9.95
BHT101	内分泌	甲 状 腺	0.0376	0.0412	0.0438	0.0864	22.52
CAL62	内分泌	甲 状 腺	0.0836	0.0936	0.0795	0.129	6.49
CGTHW1	内分泌	甲 状	0.0547	0.0605	0.065	0.103	91.55

[0439]

细胞系	肿瘤类型	亚型	GI50 (μ M)	IC50 (μ M)	CalX2 (μ M)	CalX5 (μ M)	最大 倍数 变化	
[0440]		腺						
	SW579	内分泌	甲状腺	0.0477	0.0708	0.1374	0.256	51.22
	TT	内分泌	甲状腺	0.0863	10	0.5946	10	2.79
	AN3CA	女性 GU	子宫	0.713	7.03	8.777	10	2.75
	HEC1A	女性 GU	子宫	1.8	2.81	1.6552	3.7	30.12
	KLE	女性 GU	子宫	10	10	10	10	1.37
	RL952	女性 GU	子宫	0.009	0.0599	0.1762	10	4.12
	SW954	女性 GU	外阴	0.114	0.142	0.1749	0.521	9.14
	SW962	女性 GU	外阴	0.0828	0.232	0.0686	10	3.39

[0441] 对HCC增殖的作用。将HCC细胞系用DMSO或递增浓度的化合物1处理72小时。具体地,经由声学分配器 (EDC ATS-100) 将二甲基亚砜 (DMSO) 中各种浓度的化合物1点样到空384孔板中。将化合物1在板内一式两份以10点连续稀释方式 (3倍稀释) 点样。制备用化合物1点样的平板的复制品以用于不同的细胞系。在化合物板复制后,密封所有板 (Agilent ThermoLoc) 并在-20℃下储存达1个月。在准备好用于测试时,就在添加测试细胞之前,将板从冷冻器中取出、解冻并开封。

[0442] 在测试之前,将细胞在培养瓶中生长并扩增,以提供足够量的起始材料。然后将细胞稀释至适当的密度,并直接添加至化合物点样的384孔板中。将细胞在37℃/5%CO₂下生长72小时。在添加化合物时 (t_0),通过定量由活细胞中存在的ATP产生的发光水平经由活力测定 (Cell Titer-Glo) 来评估初始细胞数。在72小时后,经由Cell Titer-Glo和发光测量评估化合物处理的细胞的细胞活力。通过定量处理的细胞和DMSO对照细胞中半胱天冬酶3和半胱天冬酶7 (半胱天冬酶3/7-Glo) 的活性来评估对化合物1的细胞凋亡反应。

[0443] GI₅₀和IC₅₀值的确定。使用四参数逻辑模型 (S形剂量-反应模型) 来确定化合物的GI₅₀值。

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C/x)^D))))$$

$$A = Y_{\text{最小}}$$

$$B = Y_{\text{最大}}$$

$$C = EC_{50}$$

$$D = \text{希尔斜率}$$

[0449] GI₅₀是当Y=(Y_{最大}+Y_{t0})/2时化合物的浓度

[0450] IC₅₀是当Y=DMSO对照的50%时化合物的浓度

[0451] Y=作为发光单位测量的细胞活力

[0452] t₀=当添加化合物时的时间

[0453] 使用CellTiter-Glo和半胱天冬酶3/7-Glo测量增殖和细胞凋亡。CalX2值是与DMSO对照相比,化合物1诱导裂解的半胱天冬酶3/7的2倍增加的最低浓度。增殖和细胞凋亡

数据是3次实验的平均值。

[0454] 表4: 化合物1对HCC细胞系增殖的作用

[0455]

细胞系	GI ₅₀	IC ₅₀	Cal_X2
JHH-1	0.0016	0.0946	0.0427
JHH-5	0.0045	0.0072	0.0139
Hep3B	0.0053	0.0147	0.0028
HuH-7	0.0212	0.4894	0.0118
HuCCT1	0.0253	1.3033	0.0213
HuH-6-克隆5	0.0291	1.2236	1.5813
SNU-387	0.0332	0.1041	0.0046
HepG2	0.0346	1.2420	0.0129
SNU-182	0.0764	4.9775	5.2385
JHH-7	0.0834	0.5476	4.7601
JHH-2	0.1289	4.4850	0.2806
HuH-1	0.2351	7.2643	6.5641
SNU-398	0.2652	1.9653	0.0378
JHH-4	0.3627	2.3178	0.0588
PLC-PRF-5	0.8884	4.0089	3.8310
FOCUS	1.4994	4.2962	3.8562
HepG2/C3A	4.6211	10.0000	0.8273
HLE	4.8451	9.6157	10.0000
SNU-423	6.2355	10.0000	10.0000
HLF	6.6814	7.3878	7.2156
SK-HEP-1	7.0390	10.0000	10.0000
SNU-475	9.9879	10.0000	10.0000
JHH-6	10.0000	10.0000	10.0000
SNU-449	10.0000	10.0000	10.0000

[0456] 化合物1抑制增殖并诱导多种HCC系中的细胞凋亡。

[0457] 跨一组64种癌细胞系的抗增殖活性。将细胞用DMSO或递增浓度的化合物1处理72小时。如所描述使用CellTiter-Glo测量增殖。结果在表5中示出。

[0458] 表5: 化合物1跨一组64种癌细胞系的抗增殖活性

[0459]

细胞系	肿瘤类型	GI ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
SW48	结肠	0.0057	0.088
MALME-3M	黑色素瘤	0.0011	0.0038
HT29/219	结肠	0.0017	0.0045
HCT-116	结肠	0.017	0.022

[0460]

细胞系	肿瘤类型	GI ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
LOX-IMVI	黑色素瘤	0.022	0.025
HT29	结肠	0.016	0.025
A375	黑色素瘤	0.021	0.024
Colo 205	结肠	0.025	0.040
AGS	胃	0.023	0.028
JHH-5	肝	0.0045	0.007
SW620	结肠	0.047	0.092
MiaPaCa-2	胰腺	0.047	0.80
JHH-5	肝	0.0045	0.0072
SW620	结肠	0.0474	0.0918
MiaPaCa-2	胰腺	0.0471	0.0798
JHH-1	肝	0.0016	0.0946
NCI-H2122	肺	0.0318	0.0427
Hep3B	肝	0.0053	0.0147
NCI-H1755	肺	0.0404	0.0584
92-1	黑色素瘤	0.0102	0.0316
BxPC-3	胰腺	0.0368	0.0708
SW1417	结肠	0.0005	0.0169
HOP92	肺	0.1077	0.1173
NCI-H23	肺	0.0364	0.1821
PC-9	肺	0.2167	0.3791
HuH-7	肝	0.0212	0.4894
MEL-202	黑色素瘤	0.0385	0.0968
SW900	肺	0.0048	0.0217
NCI-H1299	肺	0.2336	0.4982
A549	肺	0.0402	0.0822
LOVO	结肠	0.0630	0.1256
NCI-H460	肺	0.2441	0.6445
SNU-387	肝	0.0332	0.1041
HuCCT1	肝	0.0253	1.3033
HOP62	肺	0.3390	3.4861
HuH-6-克隆 5	肝	0.0291	1.2236
JHH-7	肝	0.0834	0.5476
NCI-H838	肺	0.5670	9.1808
NCI-H226	肺	1.6266	6.1499
NCI-H28	肺	1.2797	2.3574
MDA-MB-231	乳房	0.0353	3.3333
JHH-2	肝	0.1289	4.4850

细胞系	肿瘤类型	GI ₅₀ (μM)	IC ₅₀ (μM)
HepG2	肝	0.0346	1.2420
RPMI-8226	多发性骨髓瘤	3.2365	9.7392
K-562	白血病	5.4223	6.0279
SNU-182	肝	0.0764	4.9775
HuH-1	肝	0.2351	7.2643
SNU-398	肝	0.2652	1.9653
JHH-4	肝	0.3627	2.3178
PLC-PRF-5	肝	0.8884	4.0089
FOCUS	肝	1.4994	4.2962
HepG2/C3A	肝	4.6211	10.0000
HLE	肝	4.8451	9.6157
[0461]	SNU-423	肝	6.2355
	HLF	肝	6.6814
	SK-HEP-1	肝	7.0390
	SNU-475	肝	9.9879
	JHH-6	肝	10.0000
	SNU-449	肝	10.0000
	NCI-H441	肺	0.1838
	NCI-H1703	肺	1.3513
	NCI-H1975	肺	2.0476
	NCI-H520	肺	5.2445
	CFPAC-1	胰腺	1.9512
	PANC-1	胰腺	5.4360
	KATOIII	胃	7.0455
			8.0240

[0462] 化合物1显示抑制源自CRC、黑色素瘤、胃癌、HCC、肺癌、胰腺癌、白血病和多发性骨髓瘤的多种癌细胞系的增殖。

[0463] BRAF突变体和β-连环蛋白突变体或活性癌细胞系中的抗增殖和凋亡活性。所评价的五种细胞系中BRAF、CTNNB1、KRAS和EGFR的突变状态是基于公开数据 (COSMIC和CCLE) 并内部确认。使用TOP Flash报道系统通过瞬时转染评价β-连环蛋白状态。如果Top Flash报道基因相对于Fop Flash报道基因的比率大于2，则将细胞系定义为β-连环蛋白活性的。N/A: 不可获得。使用这种方法, Colo 205 (BRAF V600E) 中的转染效率太低而无法获得其β-连环蛋白活性。如上所述测量五种细胞系中化合物1的抗增殖和凋亡活性。

[0464] 表6: 化合物1在BRAF突变体和β-连环蛋白突变体和活性细胞系中的抗增殖和凋亡活性。

细胞系	肿瘤类型	关键基因的突变状态	β-连环蛋白状态	增殖 IC ₅₀ (μM)	细胞凋亡诱导 CalX2 (μM)
[0465]	Colo 205	BRAF (V600E)	N/A	0.036 +/- 0.023	0.053 +/- 0.039
	LOX-I MVI	BRAF (V600E)	无活性	0.025 +/- 0.008	0.034 +/- 0.028
	SW48	CRC CTNN B1 (S33Y) ; EGFR (G179S)	活性	0.009 +/- 0.007	0.005 +/- 0.001
	AGS	胃 CTNN B1 (G43E) ; KRAS (G12D)	活性	0.028 +/- 0.021	0.004 +/- 0.002
	Hep3B	HCC	-	活性 0.014 +/- 0.006	0.002 +/- 0.002

[0466] 化合物1在BRAF突变体和β-连环蛋白突变体或活性癌细胞系,包括BRAF突变型CRC、BRAF突变型黑色素瘤、β-连环蛋白突变型/EGFR突变型CRC(即β-连环蛋白活性/EGFR突变型CRC)、β-连环蛋白突变型/KRAS突变型胃癌(即β-连环蛋白活性/KRAS突变型胃癌)和HCC中有效抑制增殖并诱导细胞凋亡。

[0467] 致癌途径抑制。对MAPK信号传导的影响。将癌细胞以每孔25,000个细胞的密度接种在96孔组织培养板中,并在37℃下在CO₂孵育箱中孵育过夜。在用化合物1在37℃下处理2小时后,用中等规模裂解缓冲液裂解细胞,并经由中等规模ELISA技术测量每种裂解产物中的pRSK S380水平。

[0468] 结论。化合物1有效抑制多种癌细胞系(表7)中的pRSK1。

[0469] 表7:BRAF突变型LOX-IMVI和Colo 205癌细胞系中的化合物1pRSK1S380IC₅₀值

细胞系 (n=3)	pRSK1S380IC ₅₀ (μM)
LOX-IMVI	0.038 +/- 0.009
Colo 205	0.047 +/- 0.01
SW48	0.021 +/- 0.001
AGS	0.020 +/- 0.001

[0471] 在时程实验中,将Colo-205癌细胞用0.5μM化合物1处理不同的时间段。如所描述测量化合物1对pRSK S380的作用。经由用特异性抗体的蛋白质印迹来测量化合物1对其他MAPK途径标志物(DUSP4和DUSP6)的作用。图1中的时程数据表明化合物1引起以下ERK靶标的持续抑制(达72小时):pRSK1、DUSP4和DUSP6。BRAF抑制剂(BRAFi)不会在BRAF突变型CRC

系中引起持续ERK抑制(Corcoran等人,Cancer Discov.2012,2:227-35)。ERK的充分和持续抑制似乎对BRAFi和MEK抑制剂(MEKi)在BRAF突变型黑色素瘤(Bollag等人,Nat Rev Drug Disc.2012;11,873-886)和CRC患者(Corcoran等人,Cancer Discov.2012,2:227-35)中的临床功效至关重要。BRAFi缺乏对ERK的持续抑制可能导致BRAF突变型CRC患者中缺乏BRAFi的临床活性。化合物1对ERK的持续抑制可在BRAF突变型CRC患者中提供优于BRAFi的优点。

[0472] 通过测定DUSP4和DUSP6蛋白表达来评估化合物1抑制MAPK信号传导的能力。将结肠癌细胞系Colo 205(BRAF V600E)培养物用DMSO或递增浓度的化合物1处理2、8或24小时。从处理的细胞中提取蛋白质并使用针对DUSP4、DUSP6、细胞周期蛋白D1、c-Myc、YAP或β-肌动蛋白的抗体通过蛋白质印迹进行分析。使用Cell-To-CT试剂盒提取RNA并用对DUSP4、DUSP6、SPRY2、c-Myc和细胞周期蛋白D1具有特异性的探针进行定量PCR。β-肌动蛋白的特异性探针用于标准化。

[0473] 在Colo 205(BRAF V600E)中,早在第2小时化合物1显著降低DUSP4和DUSP6,并且降低持续24小时(图2A)。化合物1处理导致在Colo 205中以浓度依赖性方式减少SPRY2转录(图2B),与有效ERK抑制一致。评估了经典Wnt和MAPK信号传导下游的细胞周期蛋白D1和c-Myc的水平。化合物1显著降低Colo 205细胞中的细胞周期蛋白D1和c-Myc RNA以及蛋白质水平(图2A-2C)。化合物1处理导致Colo 205中24小时的YAP蛋白减少(图2A)。总之,细胞数据与强烈、持续的MAPK途径抑制一致。

[0474] 为了进一步评价化合物1抑制MAPK信号传导的能力,评估了另外的MAPK靶标(BMF、DUSP5、DUSP6、EFNA1、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、GJA1、IL-8、SPRY2和SPRY4)的RNA表达。将结肠癌细胞系Colo 205(以BRAF V600E突变为特征)和HT-29(以BRAF V600E突变为特征)的培养物用DMSO或化合物1以0.3或1μM处理6小时。使用MagMAX总RNA分离试剂盒提取RNA,并用对BMF、DUSP5、DUSP6、EFNA1、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、GJA1、IL-8、SPRY2、SPRY4具有特异性的探针进行定量PCR。使用18S rRNA的特异性探针进行标准化。

[0475] 在两种细胞系中,化合物1降低DUSP5、DUSP6、EGR1、ETV5、FOS、FOSL1、IL-8、SPRY2、SPRY4的mRNA水平(图2D-2I),其与ERK抑制一致。GJA1的mRNA水平在Colo205细胞中降低并且在HT29中增加的发现可能与化合物1在Colo205中具有细胞毒性且在HT29中具有细胞抑制性的发现有关。化合物1处理导致Colo 205和HT-29中在6小时BMF和EFNA1的mRNA水平增加。总之,细胞数据与MAPK途径抑制一致。

[0476] 对β-连环蛋白和YAP信号传导的影响。评价了化合物1针对β-连环蛋白和YAP靶基因的细胞活性。将结肠癌细胞系Colo 205(BRAF V600E)培养物用DMSO或递增浓度的化合物1处理2、8或24小时。使用Cell-To-CT试剂盒提取RNA,并且用对Axin2、CTGF和AREG具有特异性的探针进行定量PCR。β-肌动蛋白的特异性探针用于标准化。

[0477] 化合物1处理导致Axin2RNA增加(图3A)。化合物1在2、8和24小时显著降低Colo 205(BRAF V600E)中Hippo/YAP靶基因(CTGF,AREG)的表达(图3A)。总之,这些数据表明化合物1影响Wnt信号传导并阻断Colo 205癌细胞中的Hippo信号传导。

[0478] 评价了化合物1针对另外的YAP靶基因的细胞活性(图3B-3E)。将结肠癌细胞系Colo 205和HT-29的培养物用DMSO或化合物1以0.3或1μM处理6小时。使用MagMAX总RNA分离试剂盒提取RNA,并使用对CYR61、CITED2、CXCL1、ELF3、HAS2、HES1和MAFF具有特异性的探针进行定量PCR。使用18S rRNA的特异性探针进行标准化。

[0479] 在两种细胞系中,化合物1降低CYR61、CXCL1、HAS2、HES1和MAFF的mRNA水平。CYR61mRNA水平在Colo205细胞中降低但在HT29中未降低并且CITED2的mRNA水平在HT29中增加但在Colo205中未增加的发现可与化合物1在Colo205中具有细胞毒性并在HT29中具有细胞抑制性的发现有关。化合物1处理导致在Colo 205和HT-29中在第6小时CITED2和ELF3mRNA的mRNA水平增加。(图3B) 总之,细胞数据与YAP途径抑制一致。

[0480] 具有 β -连环蛋白突变的细胞系中的敏感性的评价。评价了化合物1对具有 β -连环蛋白突变的细胞系的作用。(图18和图19A-19B)。化合物1显示针对具有突变的 β -连环蛋白的细胞系的功效。此类细胞系证明以突变的 β -连环蛋白为特征的癌症对用化合物1治疗更敏感。如图20中所示,化合物1进一步显示调节BRAF和CTNNB1突变细胞系中的 β -连环蛋白和YAP。化合物1还调节如图21A和图21B中提供的BRAF和CTNNB1突变细胞系中由MAPK、 β -连环蛋白和YAP控制的靶基因表达。

[0481] 蛋白质印迹。通过标准蛋白质印迹评价了化合物1对MAPK、WNT/ β -连环蛋白和Hippo/YAP途径标志物的调节。将LOX-IMVI、SW48和Colo-205细胞以每孔250,000个细胞的密度接种在6孔板中,并使其粘附过夜。将化合物1以0.03、0.1、0.3、1和3 μ M的浓度添加至细胞持续2、8和24小时的持续时间。收获细胞并在RIPA缓冲液(50mM Tris-HCl, pH 7.4, 150mM氯化钠[NaCl], 0.25% 脱氧胆酸, 1% Nonidet P-40, 1mM乙二胺四乙酸[EDTA], 蛋白酶和磷酸酶抑制剂)中裂解。将细胞裂解产物在十二烷基硫酸钠(SDS)-样品缓冲液中加热,并将每种条件40 μ g的细胞裂解产物负载到凝胶上,并使用SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳(PAGE)分离。将蛋白质转移到硝酸纤维素膜上,并用抗DUSP4、DUSP6、cMyc、细胞周期蛋白D1、YAP、AXIN2、HDAC5(磷酸化S498)和 β -肌动蛋白抗体进行免疫印迹。在Licor Odyssey系统上扫描膜。

[0482] 定量聚合酶链式反应。通过实时(RT)-qPCR评价MAPK、WNT/ β -连环蛋白和Hippo/YAP途径基因的化合物1调节。将赖氨酰氧化酶IMVI、SW48和Colo-205细胞以每孔20,000个细胞的密度铺板在96孔板中,并使其粘附过夜。将化合物1以1nM至10 μ M的半对数浓度添加至细胞持续2、8和24小时的持续时间。根据产品手册使用TaqMan Gene Expression Cells-to-CT试剂盒收获细胞。接下来,进行RT-PCR,并将得到的cDNA用于ViiA7实时PCR系统(Thermo Fisher Scientific)上的qPCR反应中。TaqMan探针用于监测DUSP4、DUSP6、SPRY2、MYC、CCND1、AXIN2、CTGF、Cyr61、AREG和ACTB基因的变化。将所有基因标准化为ACTB表达并报告为仅DMSO对照的百分比。

[0483] 基因表达分析:将人支气管上皮细胞在T-150烧瓶中在BEpiCM生长培养基中培养,并使其达到80%汇合。将细胞以每孔150,000个细胞在BEpiCM培养基中铺板在12孔塑料培养板中24小时。在孵育24小时后,用作为对照的二甲亚砜(DMSO),0.1、1、10 μ M的化合物1处理细胞30分钟。然后用100ng/ml重组Wnt3a(在磷酸盐缓冲盐水[PBS]中配制)、350pM RSP03(在PBS中配制)或Wnt3和RSP03的组合刺激细胞24小时。使用Qiagen Rneasy微型试剂盒根据制造商的说明书分离核糖核酸(RNA)。使用逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)Taq-Man测定来测定Axin2和基因表达。使用SuperScript® III One-Step RT-PCR系统进行定量PCR(qPCR),并在ViiA 7实时PCR系统上运行。将数据标准化为甘油醛3-磷酸脱氢酶。化合物1抑制人支气管上皮细胞中的Axin2表达。在24小时测量基因表达。从这些结果显示,化合物1抑制人支气管上皮细胞中的Axin2表达。(图22)。

[0484] 长期集落测定。经由长期集落形成测定评估化合物1抑制癌细胞的集落形成的能力。

力。将细胞和化合物添加至96孔板中并监测达8周以形成集落。在整个测定过程中每1周补充化合物和培养基。经由在Incucyte ZOOM系统上以4x成像检测集落形成。化合物1展示以高于MEK抑制剂(曲美替尼)和ERK抑制剂(GDC0994)的水平抑制β-连环蛋白突变细胞的集落形成。用化合物1处理SW48 (colo) 细胞、HCT-116 (colo) 细胞、AGS (胃) 细胞和Hep3B (HCC) 细胞，并且显示出比在用MEK抑制剂或ERK抑制剂处理情况下所观察到的更高抑制水平。(图23A-23D)。化合物1进一步显示出人意料地抑制对用曲美替尼MEK抑制剂处理具有抗性的AGS细胞的集落形成。此类结果表明本文所述的氨基嘌呤化合物(如化合物1)可用于治疗对其他治疗具有抗性的癌症。

[0485] 免疫调节作用的评价。评价化合物1对PD-L1表达水平的影响。将细胞在存在或不存在化合物1的情况下培养指定时间，然后通过蛋白质印迹测量PD-L1、DUSP4和α-微管蛋白或α-肌动蛋白的表达水平。为了检测PD-L1的表面水平，将细胞用指定浓度的DMSO或化合物1处理48小时，并用针对PD-L1的APC标记的抗体(克隆29E.1A3.; BioLegend, San Diego, CA)使用流式细胞术分析(FACS)来检测PD-L1的细胞表面表达。通过FlowJo 10 (Treestar, Ashland, OR) 测定PD-L1阳性细胞的几何平均值。

[0486] 结论。化合物1直接抑制多种癌细胞(包括HOP62、KARPAS-299和LOX-IMVI (BRAF V600E))中的PD-L1表达(图4A)。FACS分析表明，在多种癌细胞系中化合物1还抑制表面PD-L1水平(图4B)。

[0487] 为了确定化合物1下调PD-L1是否增强T细胞活化，将化合物处理的KARPAS-299癌细胞与用低浓度的超抗原(SEB)刺激的PBMC源性的T细胞一起共培养。将KARPAS-299细胞用指定浓度的DMSO (D)或化合物1处理48小时。将来自健康供体的PBMC用或不用20ng/ml SEB处理48小时。在用PBS洗涤后，将PBMC与癌细胞一起孵育24小时，并且收集上清液以使用中等规模测定测量IL-2和IFN γ。

[0488] IL-2和IFN γ的上清液水平用作T细胞活化的功能标志物。在不存在SEB的情况下，与化合物-1处理的KARPAS-299细胞共培养的PBMC产生很少IL-2或IFN γ。在低浓度的SEB(20ng/ml)存在下，与PBMC共培养的化合物1处理的癌细胞展示IL-2和IFN γ产生的水平增加(图5A-5B)。化合物1处理的癌细胞中IL-2和IFN γ的水平增加与用抗PD-L1处理(来自Biologend的Ultra-LEAFTM)观察到的水平相似。

[0489] 在PBMC培养基中测定化合物1处理对IL-8水平的影响。从全血中分离PBMC并在RPMI培养基加10%FBS中培养。将PBMC以 1×10^6 /毫升铺板在 10cm^2 培养皿中。将PBMC用0.1%DMSO或0.5μM化合物1处理。在指定的时间点停止处理。培养基(1mL)用于IL-8分析。根据制造商的说明书，用中等规模V-Plex人IL-8试剂盒进行IL-8分析。显示化合物1在不同时间点抑制IL-8水平(图5C)。

[0490] TEAD报道基因测定。使用稳定表达YAP/TAZ反应性合成启动子的WI38VA13细胞分析TEAD报道活性，所述启动子驱动荧光素酶表达(8xGTIIC-荧光素酶)。将每孔10,000个细胞接种在白壁96孔板上并放置过夜。在16-20小时后，用化合物处理细胞，并根据制造商说明书使用BrightGlo荧光素酶测定(Promega)在24或72小时后测量TEAD报道基因活性。此测定对于化合物1进行3次，并且对于曲美替尼进行两次。参见图25。

[0491] 活力测定。并行地，将表达8xGTIIC-荧光素酶的10,000个WI38VA13细胞接种在黑壁96孔板的每个孔中。在16-20小时后，用化合物处理细胞24或72小时。此时，除去含有血清

和化合物的培养基，并用100μl无血清培养基和100μl Cell Titer Fluor (Promega) 代替。将板在37℃下孵育2小时，然后读取荧光输出。此测定是基于活细胞蛋白酶活性的测量。进行活力测定以确认化合物对TEAD报道基因的任何作用不是化合物对活力的作用的结果。此测定对于化合物1进行3次，并且对于曲美替尼进行两次。

[0492] 结论。这些数据提供了另外的治疗假设，从而表明用化合物1治疗将加强T细胞活化。体外数据表明，化合物1可通过抑制关键的致癌途径如MAPK途径并下调肿瘤微环境中的免疫检查点分子PD-L1表达来增强针对癌细胞的T细胞免疫。因此，表达高水平的PD-L1的癌症类型(例如，黑色素瘤、肺癌、RCC或HCC)可对化合物1敏感。

[0493] 动物模型

[0494] 异种移植植物模型。对于异种移植植物模型研究，将人癌细胞系注射到SCID(重症联合免疫缺陷)小鼠中。将癌细胞系在体外培养中繁殖。通过将精确确定数量的细胞注射到小鼠中来产生携带肿瘤的动物。在接种动物后，在随机化之前使肿瘤生长至一定大小。将携带在预定大小之间范围内的异种移植植物肿瘤的小鼠汇集在一起并随机分成各种处理组。典型的功能研究设计涉及将一种或多种化合物以不同剂量水平施用至携带肿瘤的小鼠。另外，类似地施用并维持参考化学治疗剂(阳性对照)和阴性对照。在研究过程中取得肿瘤测量值和体重。

[0495] 用吸入的异氟烷麻醉小鼠，且然后使用配备有26号针的无菌1mL注射器用PBS中的0.1mL单细胞悬浮液在右后腿上方皮下接种LOX-IMVI肿瘤细胞。在接种动物后，在随机化小鼠之前使肿瘤生长至大约75-125mm³或在一些情况下250-400mm³。测量每只动物的肿瘤，并将具有适当范围的肿瘤的动物包括在研究中。然后将来自研究库的动物随机分配到各种笼子中，并将笼子随机分配至媒介物、阳性对照或测试品组。将所有小鼠在右耳上用金属耳标标记。典型的组由8-10只动物组成。对于典型的异种移植植物研究，将携带肿瘤的SCID小鼠随机化并以不同的剂量时程(包括但不限于qd、q2d、q3d、q5d、q7d和bid)给予例如100mg/kg至0.1mg/kg范围内的化合物。向小鼠给药1-4周。使用卡尺每周两次测量肿瘤，并使用公式W² x L/2计算肿瘤体积。

[0496] 这些研究的目的是测试化合物1在细胞系来源的异种移植植物模型LOX-IMVI(黑色素瘤)和Colo205(结肠直肠)以及PDX1994060146(患者来源的异种移植植物[PDX146])结肠直肠异种移植植物模型中的功效。选择这些模型，因为它们具有V600E BRAF突变。进行另外的PK/PD分析以检查PDX146异种移植植物模型中化合物1介导的途径生物标志物的抑制。

[0497] LOX-IMVI皮下黑色素瘤异种移植植物模型。此研究的目的是证实化合物1在LOX-IMVI黑色素瘤异种移植植物模型中的功效。在LOX-IMVI异种移植植物模型中测试两种剂量水平的化合物1(15和30mg/kg)的一项研究(图6)证明与媒介物对照相比的显著肿瘤体积减少(对于两种剂量水平p<0.001)。对于两种剂量水平，在9只动物中的9只中观察到肿瘤消退，并且在研究结束时，来自每组的9只动物中的1只没有肿瘤。

[0498] 在单独的实验中，将化合物1以0.2、1、5、10和15mg/kg口服施用，QD持续8天。在LOX-IMVI异种移植植物模型中用化合物1处理观察到剂量依赖性抗肿瘤活性(图7)。在10和15mg/kg剂量水平下观察到肿瘤消退。

[0499] Colo 205皮下结肠直肠异种移植植物模型。这些研究的目的是测试化合物1在Colo 205结肠直肠癌异种移植植物模型中的功效，并确定每日两次给药(BID)是否对抗肿瘤活性具

有影响。在第一实验中,将化合物1以0.2、1、5、10和15mg/kg口服施用,QD持续15天。在Colo 205异种移植植物模型中用化合物1处理观察到剂量依赖性抗肿瘤活性(图8)。进行时程研究以确定BID给药是否增加化合物1的抗肿瘤活性。在Colo 205异种移植植物模型中用化合物1处理观察到剂量依赖性抗肿瘤活性(图9)。

[0500] PDX1994060146皮下结肠直肠患者来源的异种移植植物模型。这些研究的目的是测试化合物1在PDX1994060146 (PDX146) 结肠直肠癌异种移植植物模型中的功效,并确定BID给药是否对抗肿瘤活性具有影响。进行进展时间 (TPP) 研究以确定较长治疗持续时间对肿瘤生长的影响。

[0501] 在第一实验中,将化合物1口服施用,以1、5和15mg/kg QD或5和15mg/kg BID持续22天。在PDX146异种移植植物模型中用化合物1处理观察到剂量依赖性抗肿瘤活性(图10A-10B)。与施用15mg/kg QD相比,给与15mg/kg BID似乎增加化合物1的抗肿瘤活性。

[0502] 在TPP研究中,将化合物1口服施用,1、5和15mg/kg BID持续49-77天。在整个研究持续期间向化合物1处理组给药,直到组平均值达到大约1200mm³的预定终点或研究终止。肿瘤生长延迟 (TGD) 被计算为媒介物对照组(第43天)与化合物1处理组的终止之间的时间。对于1、5和15mg/kg处理组,TGD分别是8、12和>37天。(图11)

[0503] 在PDX146异种移植植物模型中抑制代表三种不同途径MAPK、Wnt和Hippo的活性的生物标志物。通过24小时观察到这些途径生物标志物的持续抑制。

[0504] 化合物1在β-连环蛋白突变型SW48结肠直肠异种移植植物模型中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠在右侧腹中用2x 10⁶个SW48肿瘤细胞接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组 (n=10只/组)。在第10天当肿瘤是大约110和105mm³时开始测试品处理。(参见图15A-15B。) 黑色虚线是给药开始时的肿瘤体积。左侧的图是剂量反应研究。右侧的图是进展时间研究,其中将动物在研究过程期间维持服用药物。虚线是第28天当媒介物对照组终止时的肿瘤体积。

[0505] 原位Hep3B2.1-7肝细胞癌异种移植植物中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠用2x 10⁶个Hep3B2.1-7肿瘤细胞/只动物原位接种。在接种后7天,基于体重将动物随机分入处理组并开始处理(研究第0天)。对卫星组进行速率评估,确认100%动物的肝脏中存在肿瘤。开始用化合物1处理,并口服给药化合物1,QD持续21天。在媒介物对照组中观察到在这种模型情况下预期的显著平均体重损失。用15mg/kg化合物1处理的动物显示最小的体重损失,并且在30mg/kg化合物1处理组中观察到显著的平均体重增加。在研究终止当天,取出肿瘤并称重。绘制各组的个体肿瘤重量和平均肿瘤重量±SEM(图16)。相对于媒介物对照计算抑制百分比。P值来自单向ANOVA与Dunnet事后分析。***=p<0.001。

[0506] 化合物1在C-Met扩增的肝细胞癌患者来源的异种移植植物模型LI0612中的抗肿瘤活性。将雌性SCID小鼠在右侧腹中用肝细胞癌PDX模型LI0612肿瘤片段(直径2-4mm)接种。在治疗开始时将小鼠随机分入处理组 (n=10只/组)。在第18天当肿瘤的大小是大约150mm³时开始测试品处理。在给药期内,肿瘤生长在媒介物对照和化合物1处理组中进展。用化合物1施用注意到生长动力学的变化,从而导致用30mg/kg处理的显著肿瘤生长抑制 (TGI) (与媒介物对照相比,p=0.038)。参见图17。

[0507] BRAF突变型患者来源的异种移植植物模型中的药代动力学/药效动力学数据。基于通过化合物1抑制的已知激酶(ERK 1/2、NLK和SIK),评价了化合物处理对来自异种移植小

鼠的PDX146肿瘤中的MAPK、 β -连环蛋白和Hippo途径生物标志物的影响。用单剂量的1或5mg/kg化合物1处理携带肿瘤的小鼠(肿瘤是约400mm³)。在给药后1、2、4、8和24小时收集肿瘤组织。

[0508] 通过检查肿瘤DUSP4、DUSP6和Sprouty (SPRY2) mRNA水平以及pRSK和pERK蛋白质水平来评价MAPK途径的调节。在给药后2小时开始使用化合物1处理显著降低DUSP6mRNA水平，并在两个剂量水平下保持抑制24小时(图12A)。在DUSP4和SPRY2mRNA水平情况下观察到类似的模式(图13A-13B)。通过化合物1处理以剂量和时间依赖性方式调节磷酸-RSK (pRSK) 和磷酸-ERK (pERK) 蛋白质水平(图14A-14D)。用化合物1处理抑制在MAPK和Wnt信号传导途径两者下游的cMyc (图12B) 和细胞周期蛋白D1 (图13C) 的水平。化合物1处理上调Wnt靶基因，Axin2。用两种剂量水平的化合物1处理证明在给药后24小时Axin2mRNA水平的显著增加。在整个24小时中观察到AREG (Hippo途径中的一种下游靶基因)mRNA水平的持续抑制。另外，化合物1以时间依赖性方式抑制YAP蛋白质水平(无显著统计学意义(参见图13D)，这可能是由于SIK抑制和Hippo途径调控或由MAPK抑制导致的间接作用。

[0509] 这些数据表明，在单剂量施用后，化合物1在此BRAF突变型结肠直肠PDX模型中影响三种不同的途径，MAPK、Wnt和Hippo。

[0510] 结论：在所有三种BRAF突变型异种移植植物模型中观察到显著的剂量依赖性抗肿瘤活性(参见图15A-15B，图16和图17)。在整个模型中用化合物1处理观察到肿瘤消退，并且在PDX146模型中在长期处理情况下存在显著生长延迟。

[0511] 患者富集和肿瘤适应症。基于化合物1的体外和体内数据，患者富集假设和肿瘤适应症概述于表8和表9中。

[0512] 表8：患者富集生物标志物和肿瘤适应症

	患者富集生物标志物	肿瘤适应症
[0513]	BRAF 突变体	CRC, 甲状腺, 黑色素瘤, 肺
	NRAS 突变体	黑色素瘤
	KRAS 突变体	肺, CRC, 胰腺
[0514]	CTNNB1 (β -连环蛋白突变型和/或活性)	CRC, 胃, HCC, 肉瘤

[0515] 表9。

[0516]

分子改变	途径	临床适应症
CTNNB1 突变体, YAP 扩增	Wnt/b-连环蛋白// Hippo	HCC
BRAF 突变体, CTNNB1	MAPK//Wnt/b-连环蛋白	CRC
CTNNB1 突变体	Wnt/b-连环蛋白	胃
BRAF 突变体, NRAS 突变体	MAPK	黑色素瘤

[0517] 已经引用了众多参考文献,所述参考文献的公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0518] 尽管已经参考公开的实施方案描述了本发明,但本领域技术人员将容易理解,上文详述的具体实施例和研究仅说明本发明。应理解,可在不背离本发明的精神的情况下做出各种修改。因此,本发明仅受以下权利要求限制。

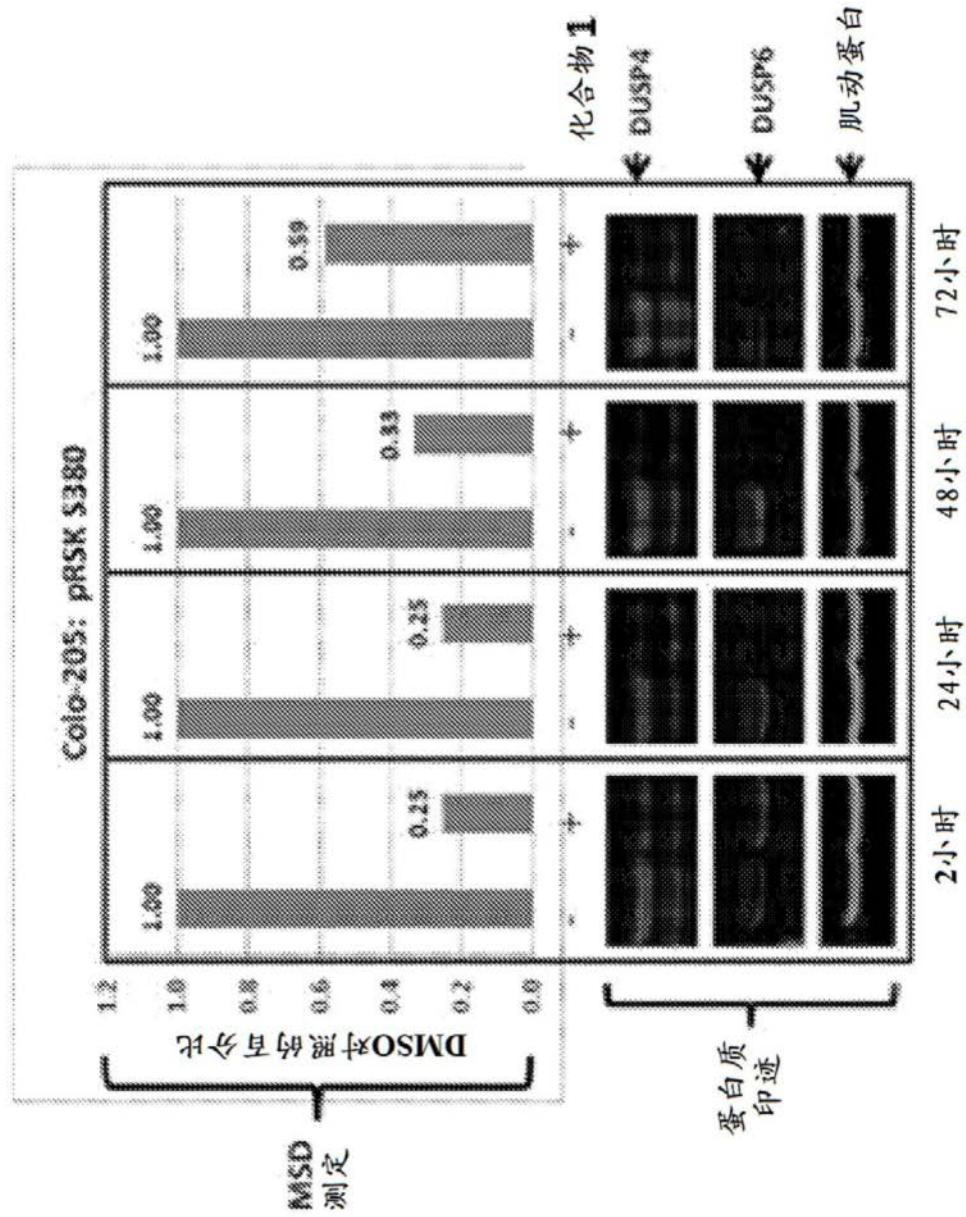


图1

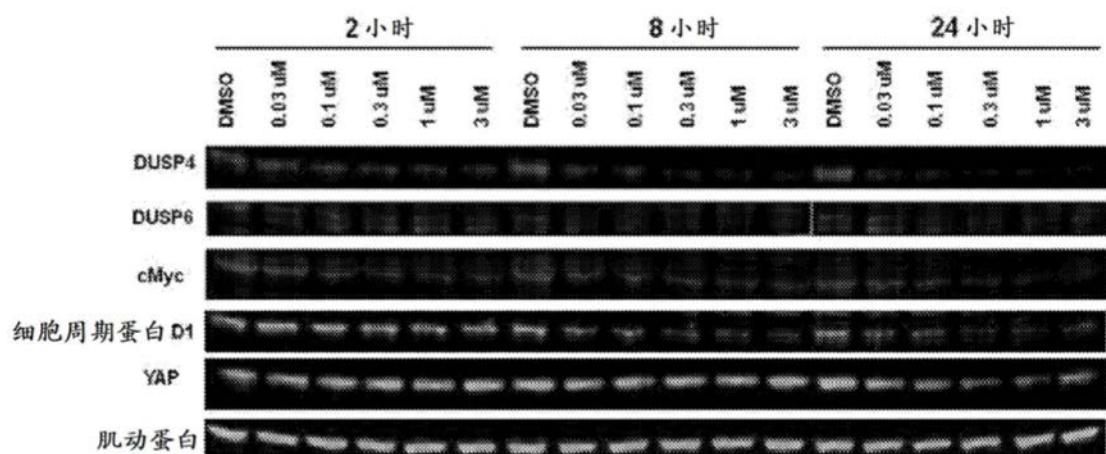


图2A

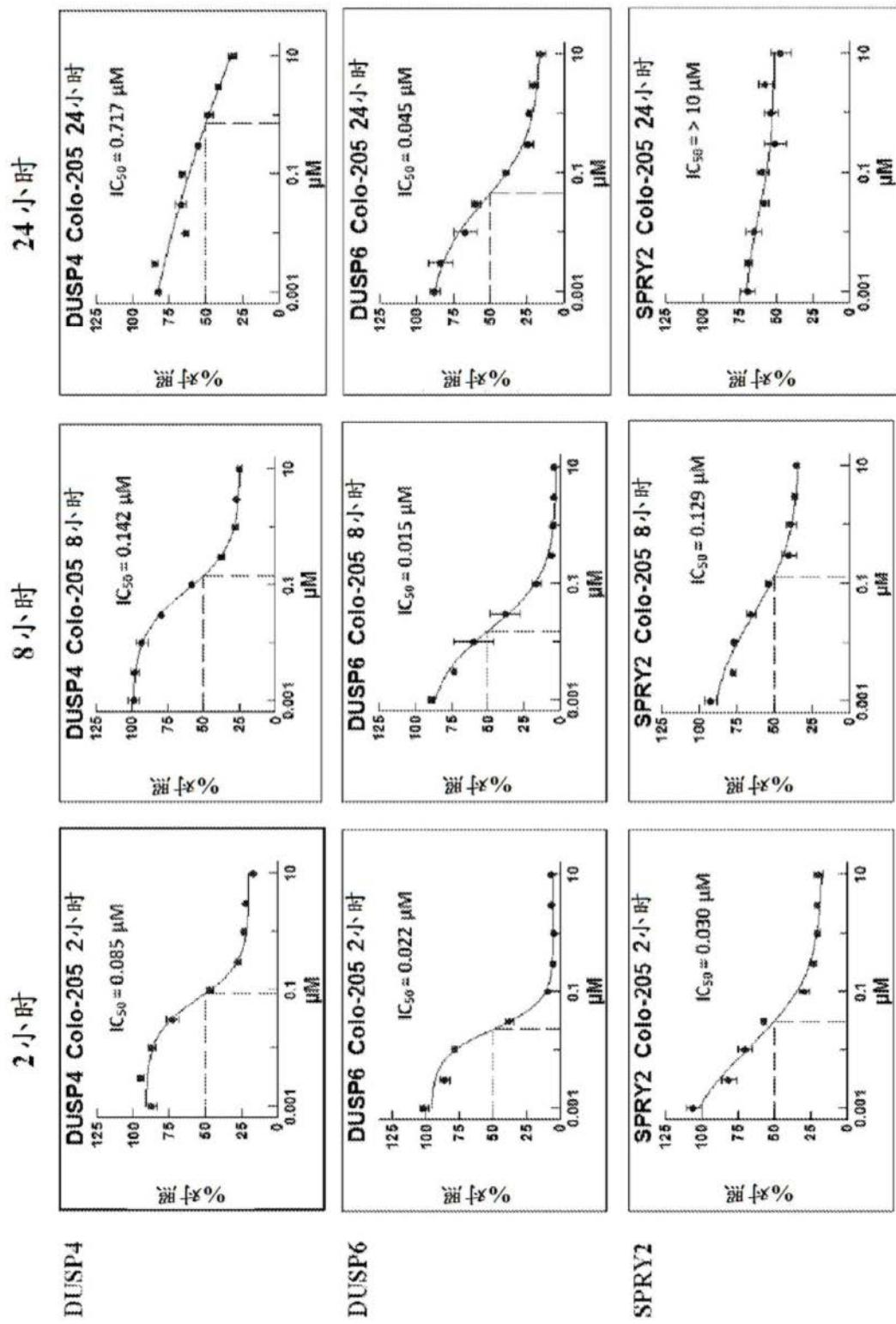


图2B

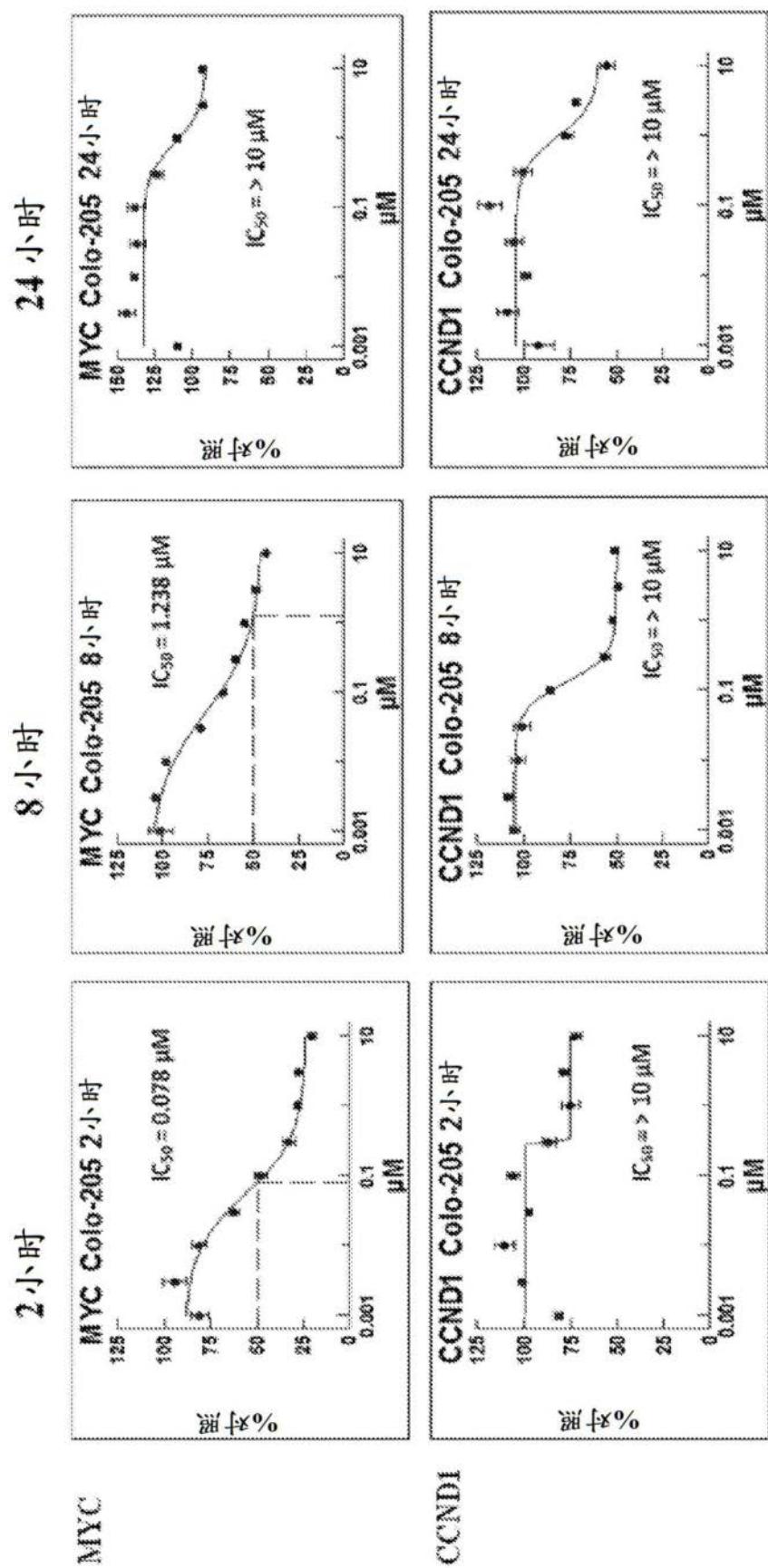


图2C

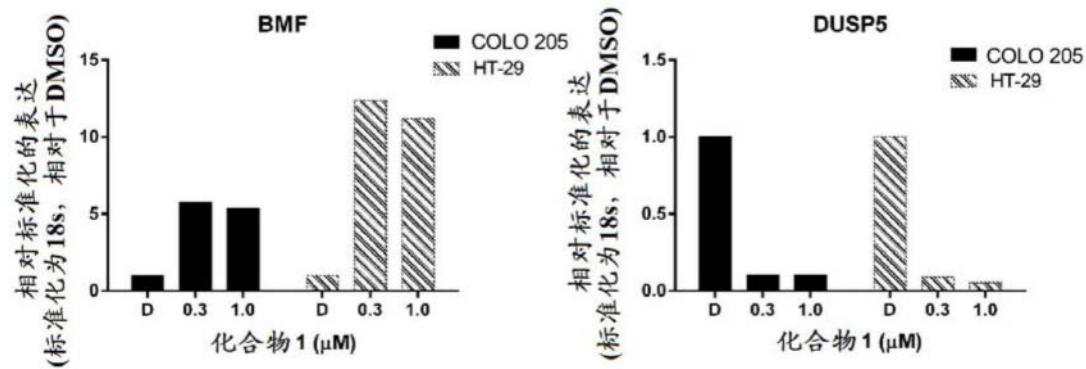


图2D

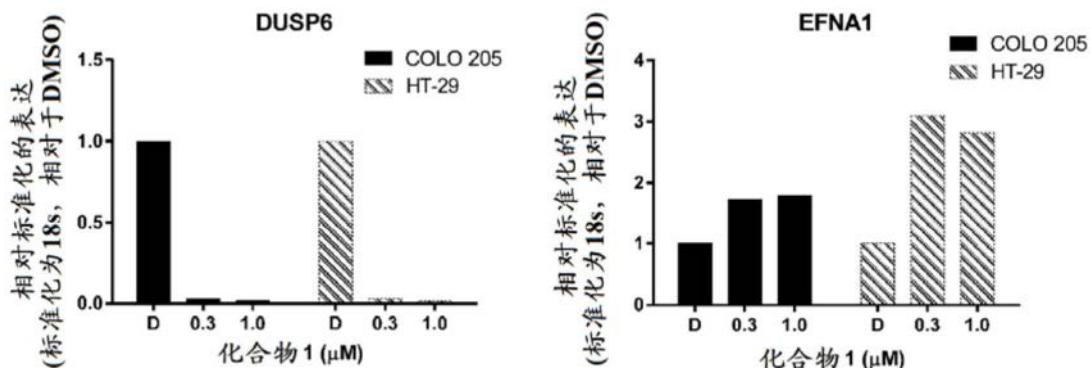


图2E

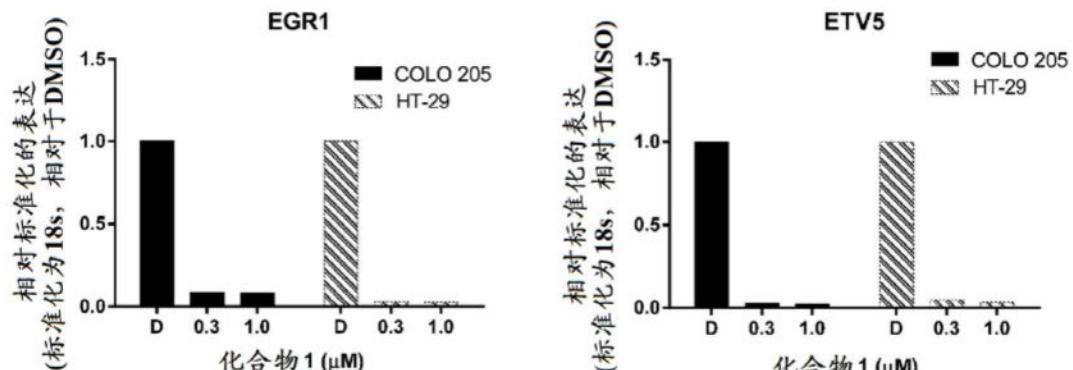


图2F

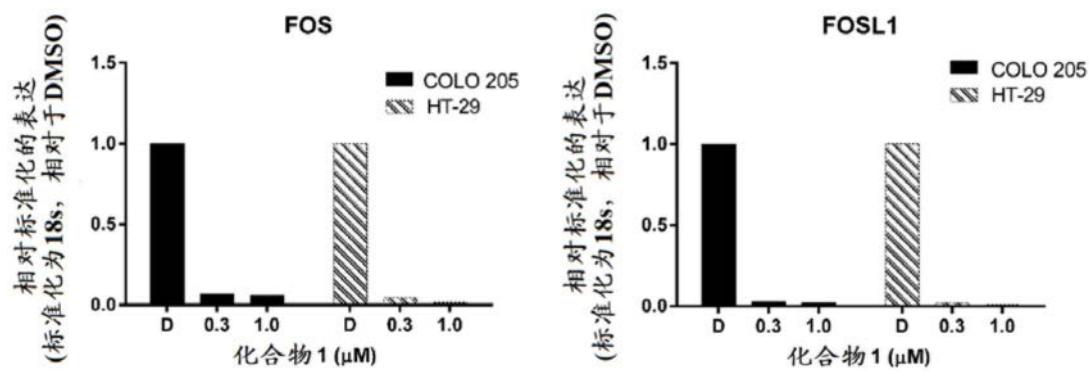


图2G

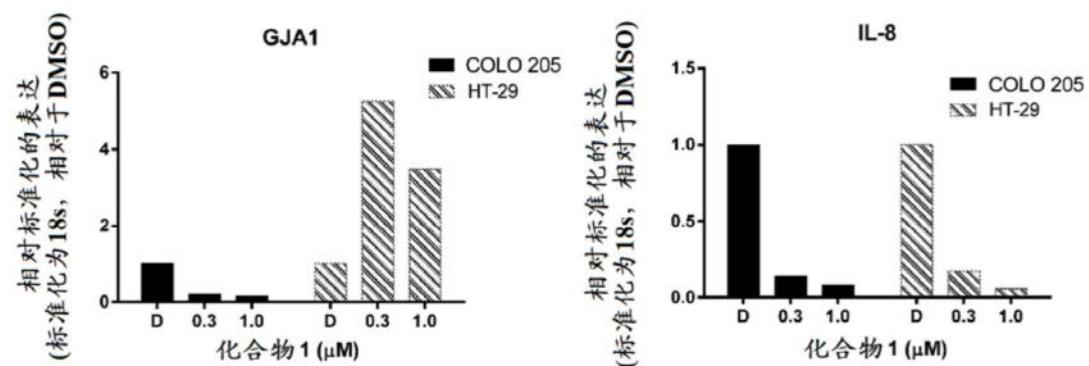


图2H

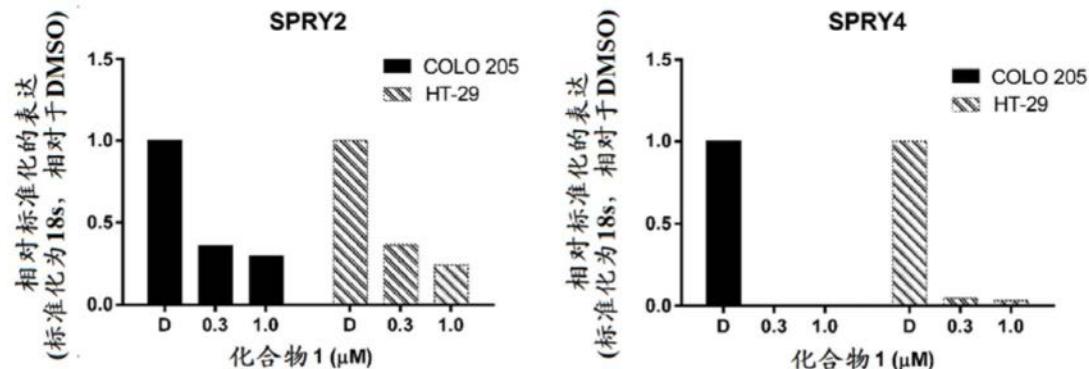


图2I

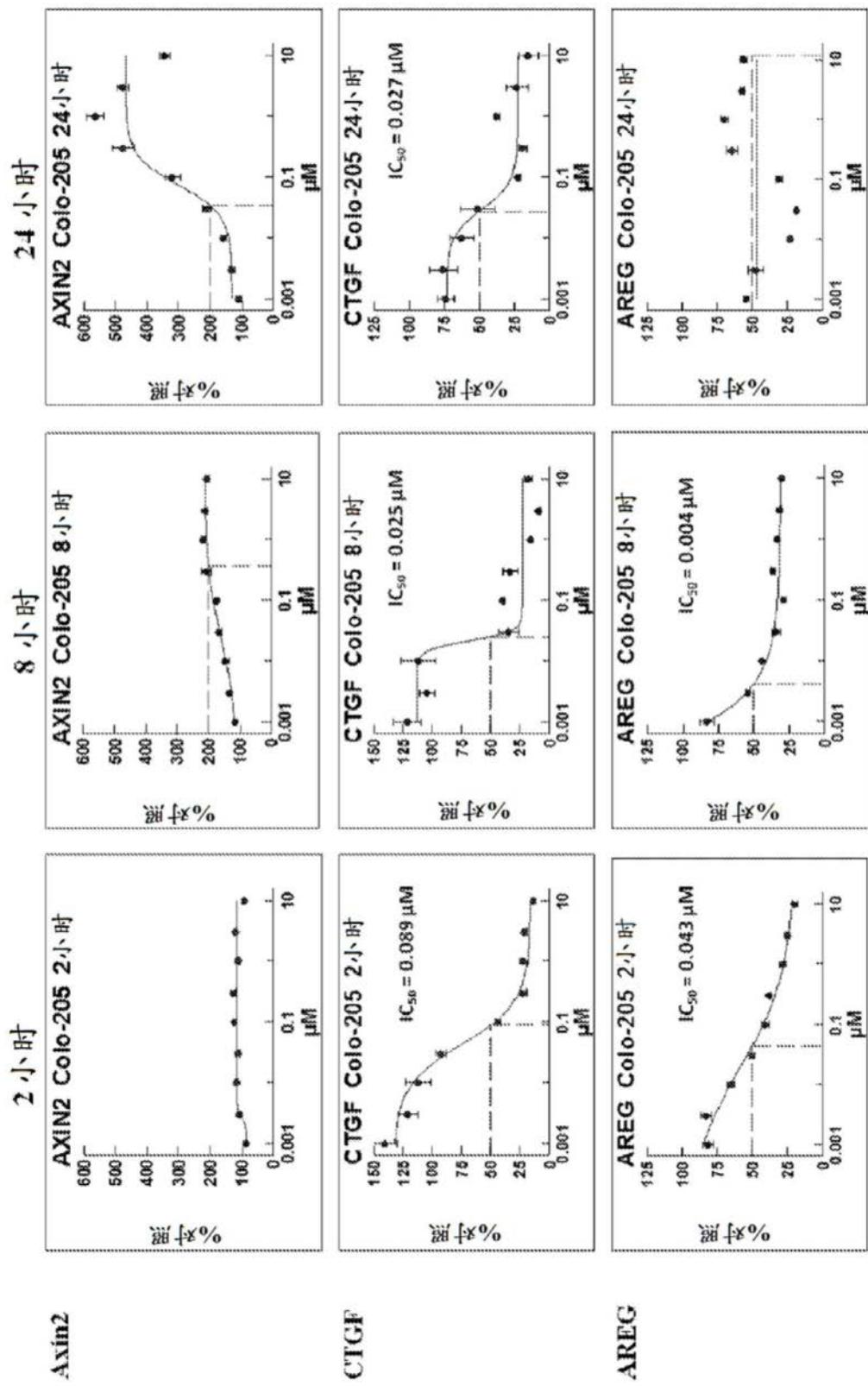


图3A

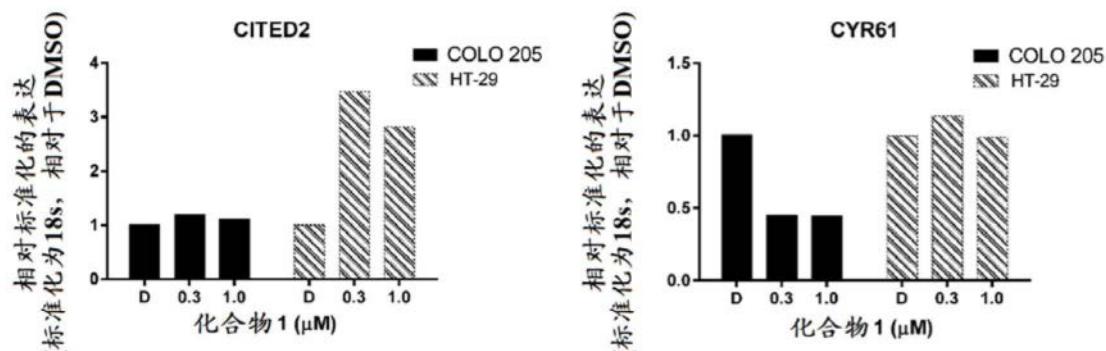


图3B

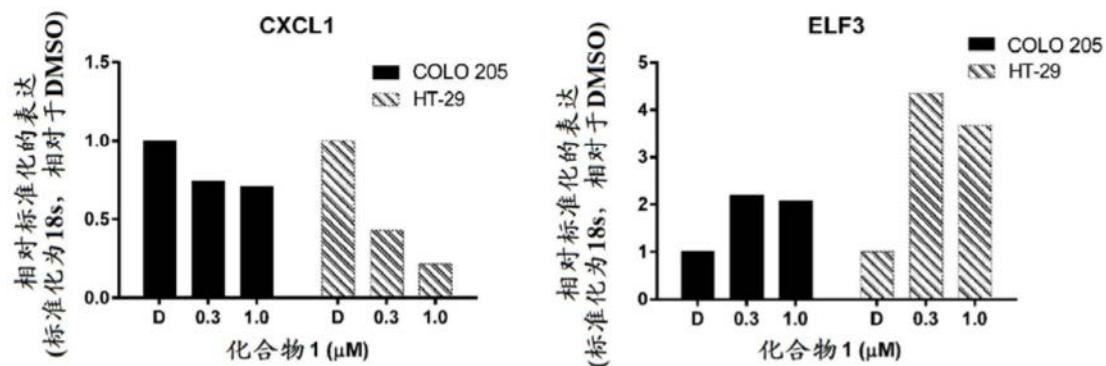


图3C

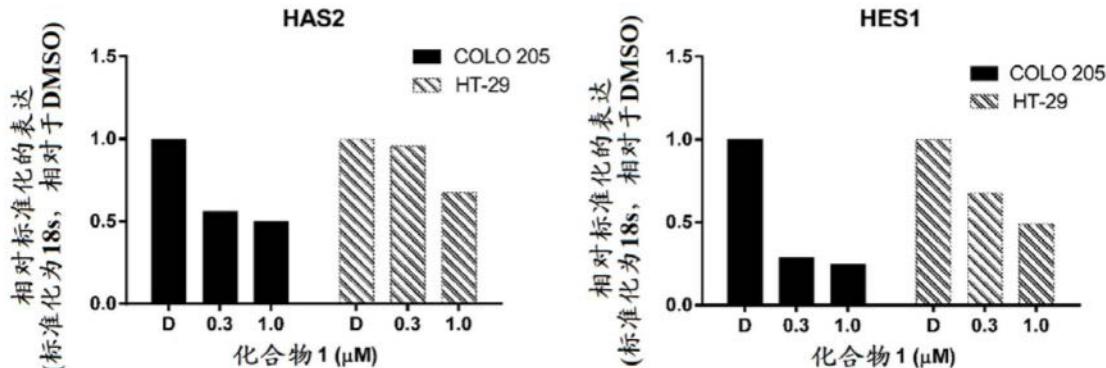


图3D

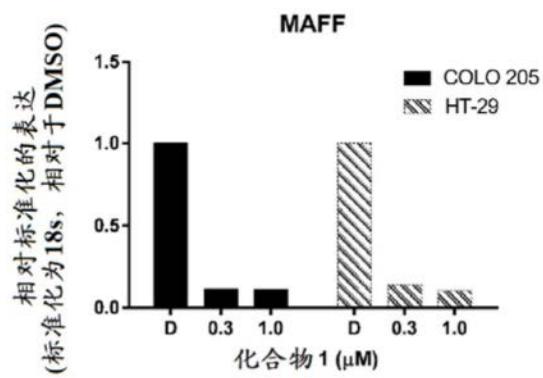


图3E

HOP62 (NSCLC)Karpas-299 (淋巴瘤)

❖ 总PD-L1 (蛋白质印迹)

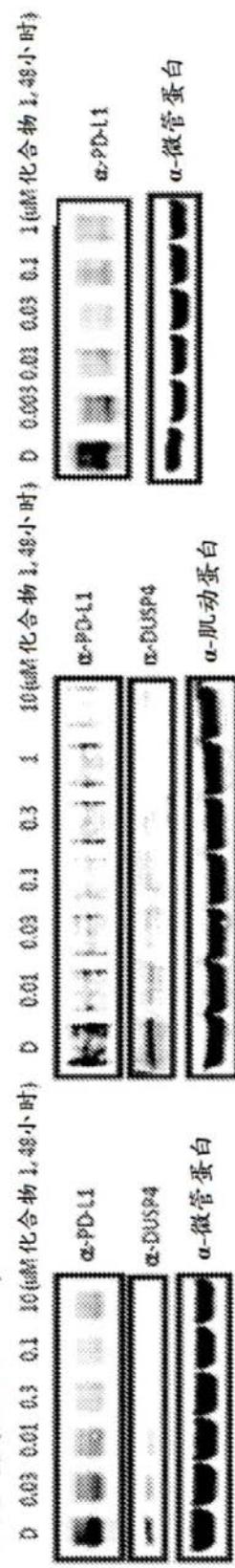
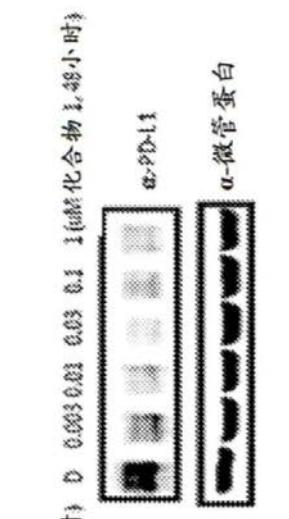
Lox-MVI (黑色素瘤)

图4A

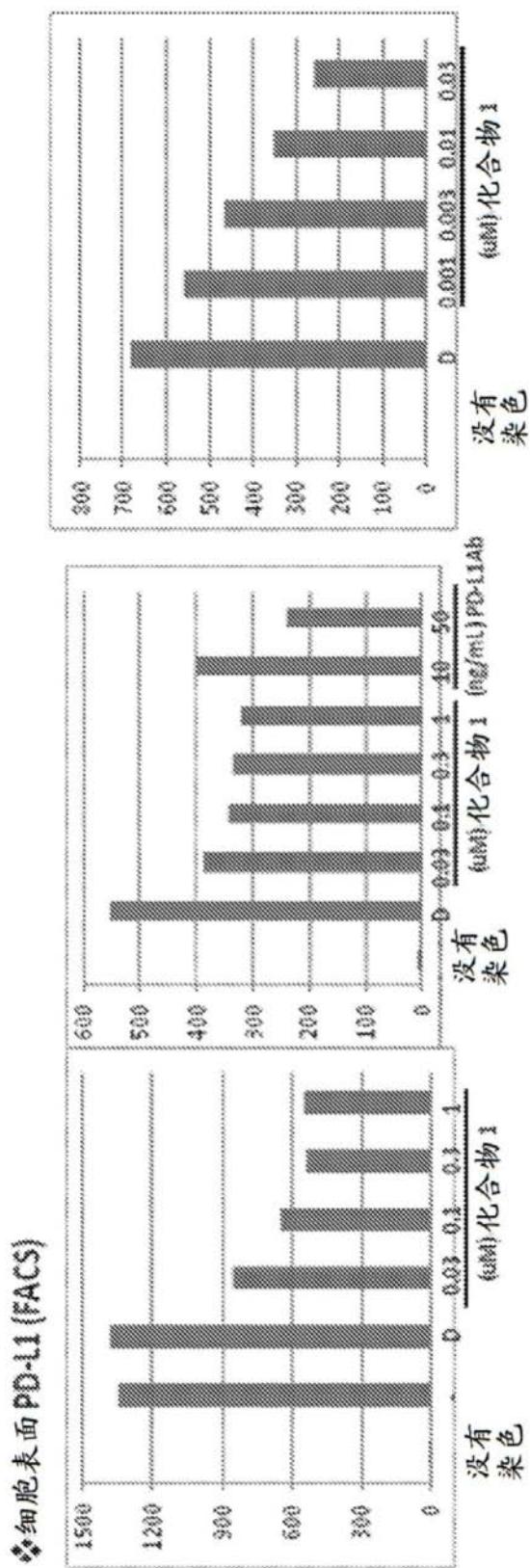


图4B

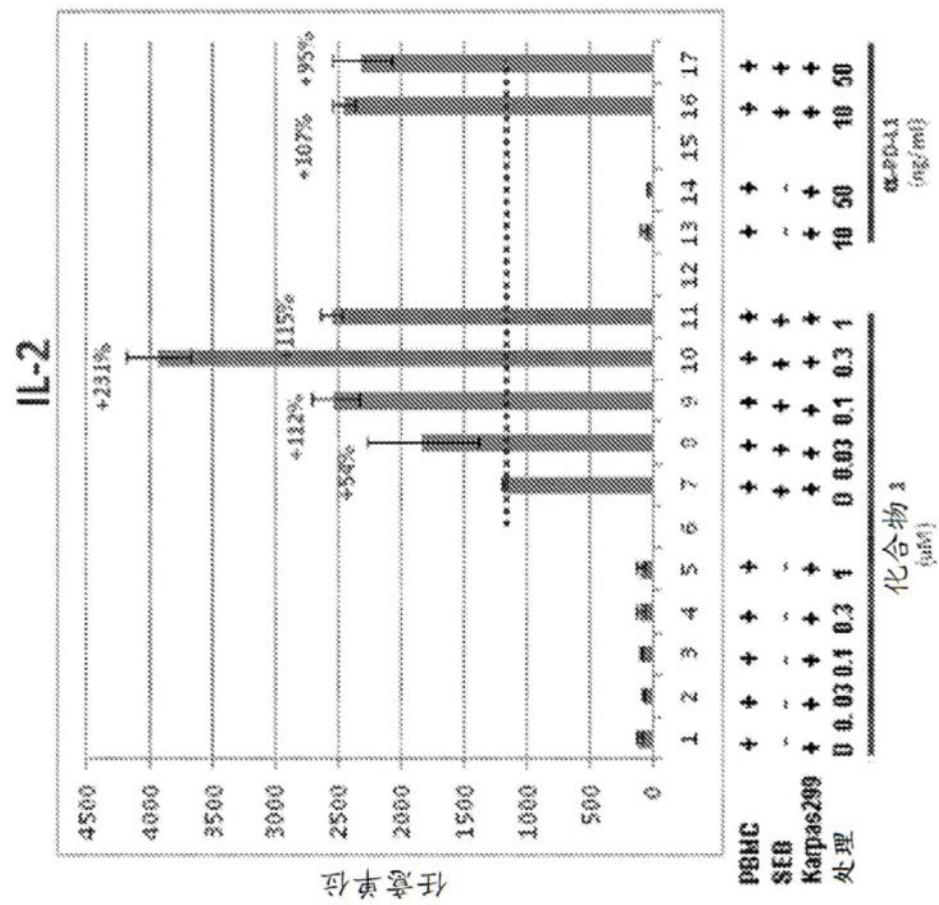


图5A

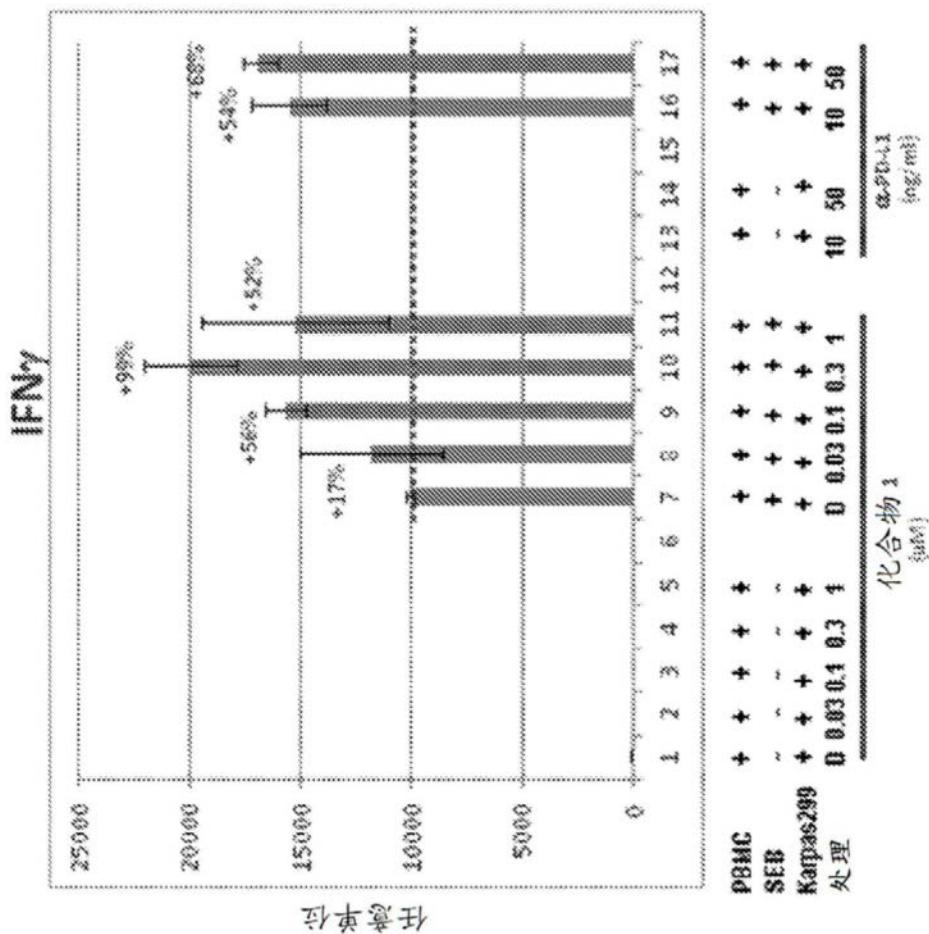


图5B

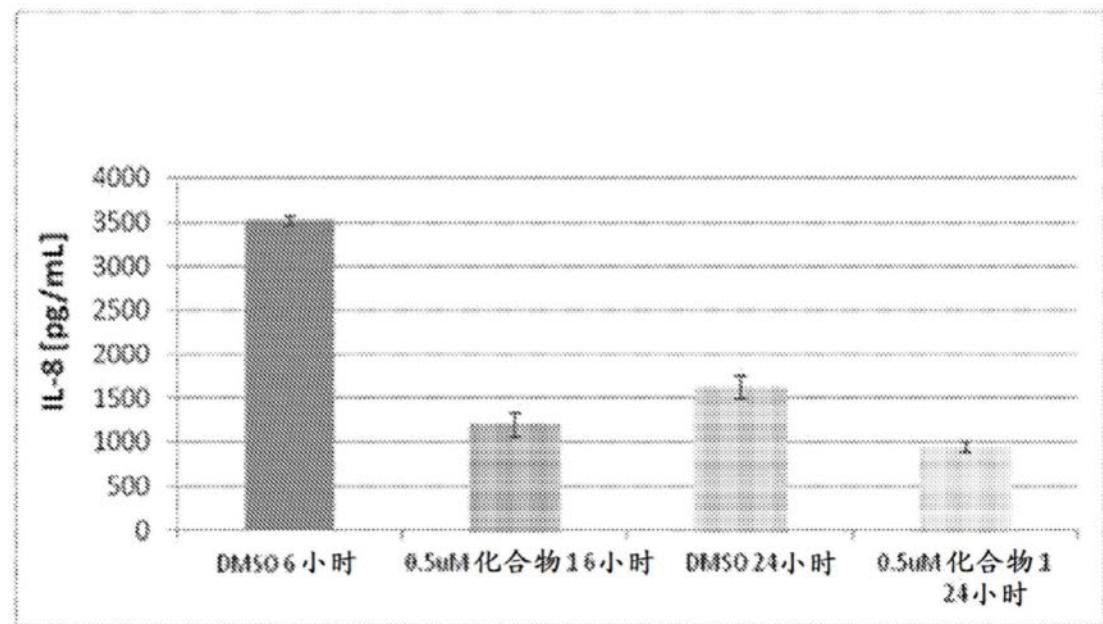


图5C

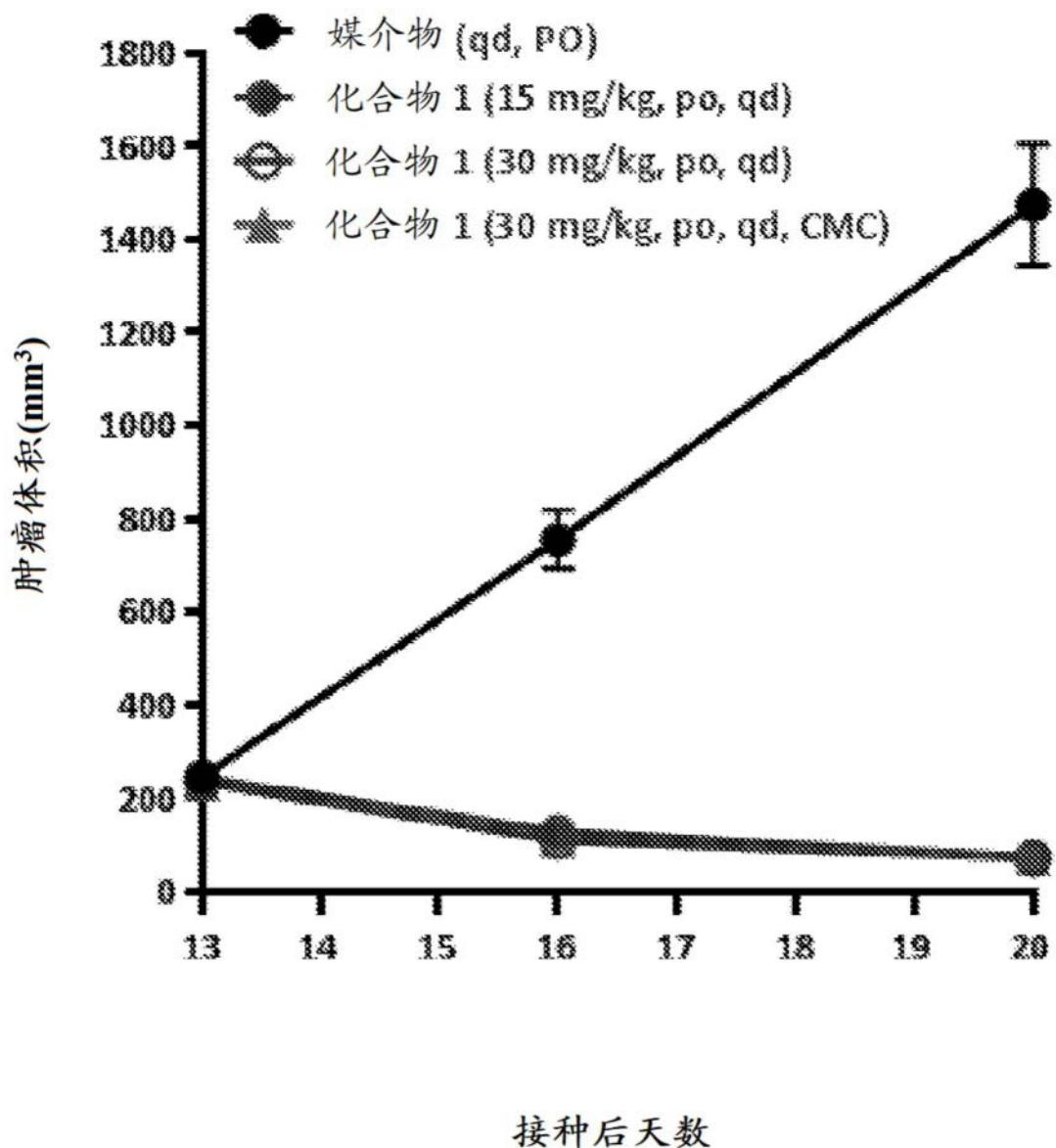


图6

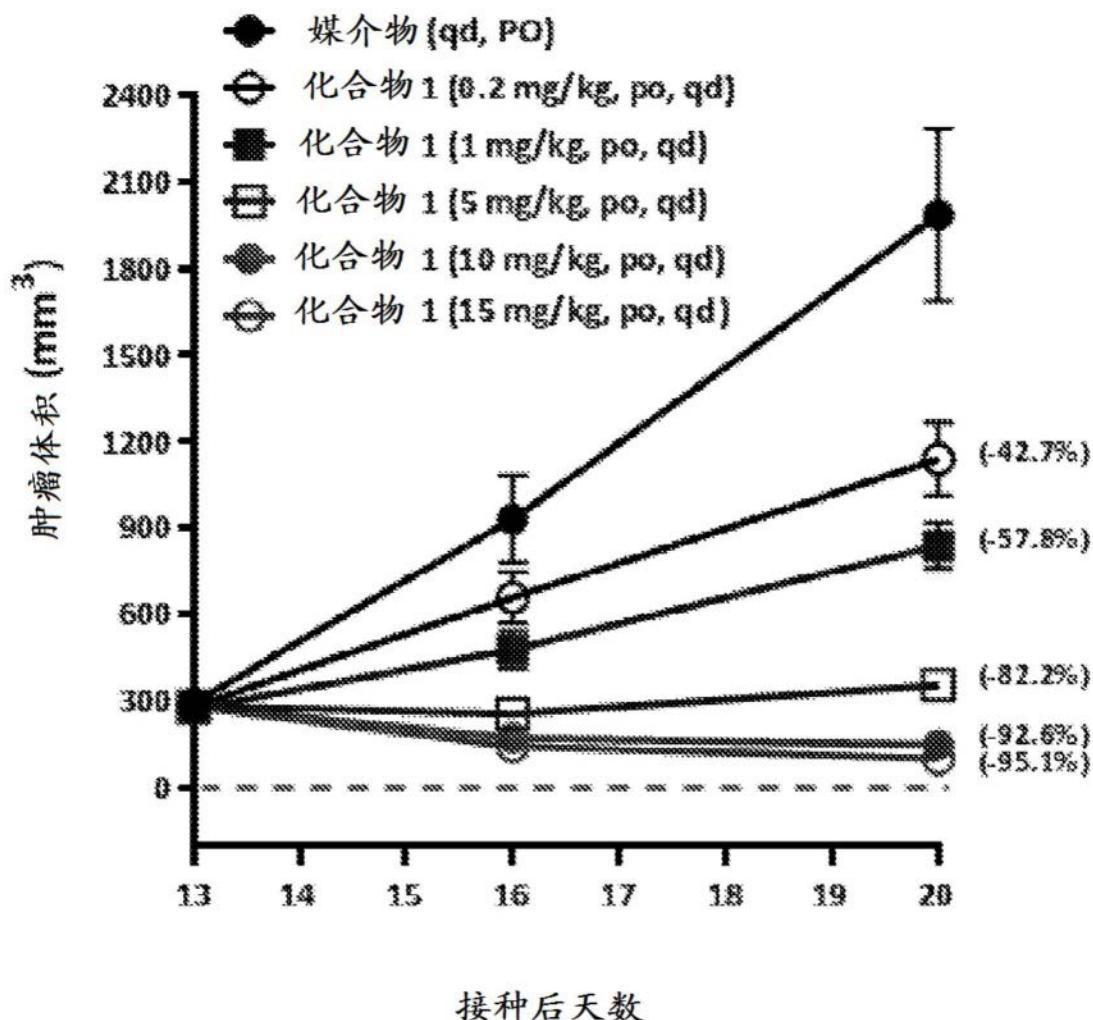


图7

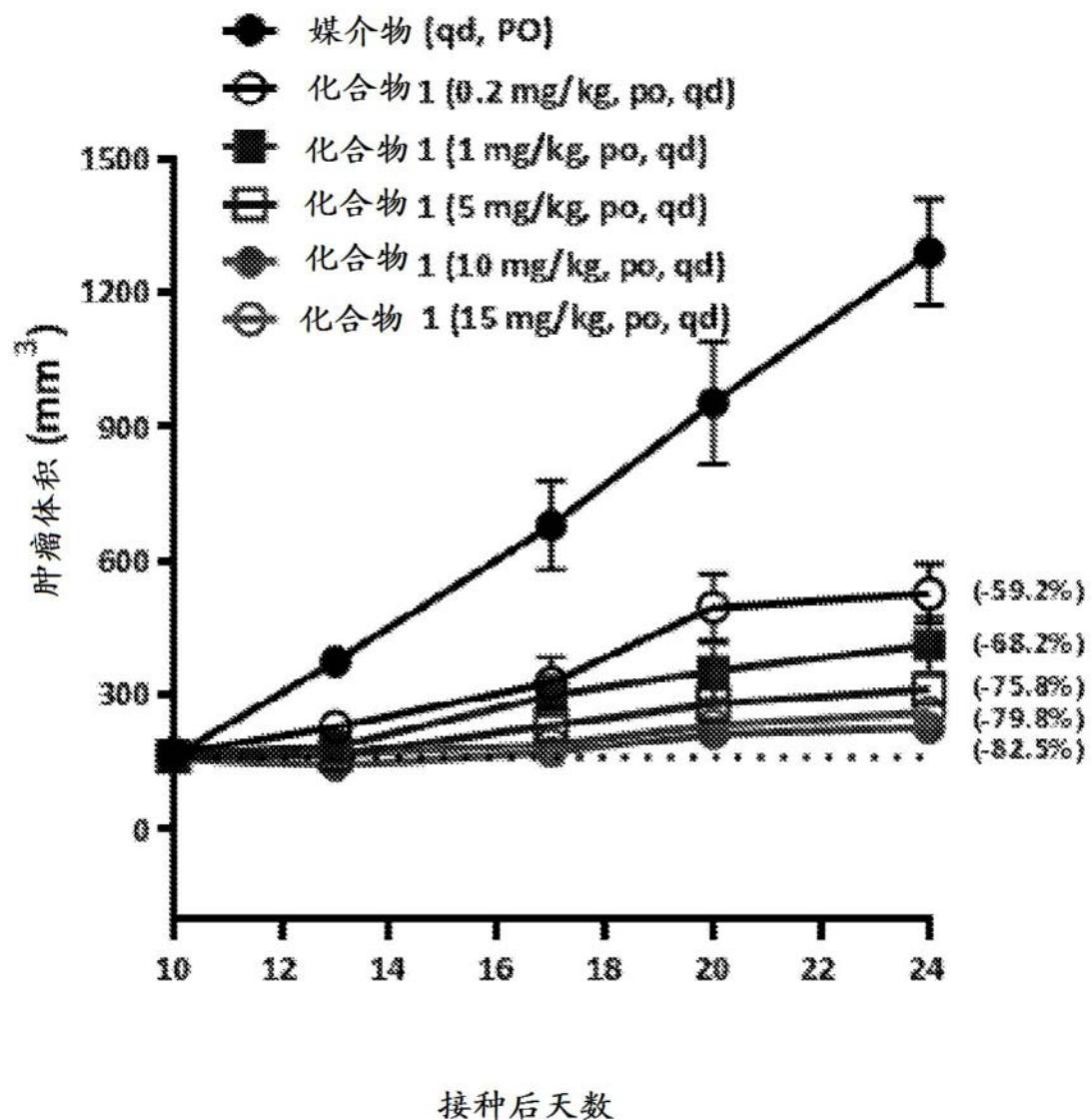


图8

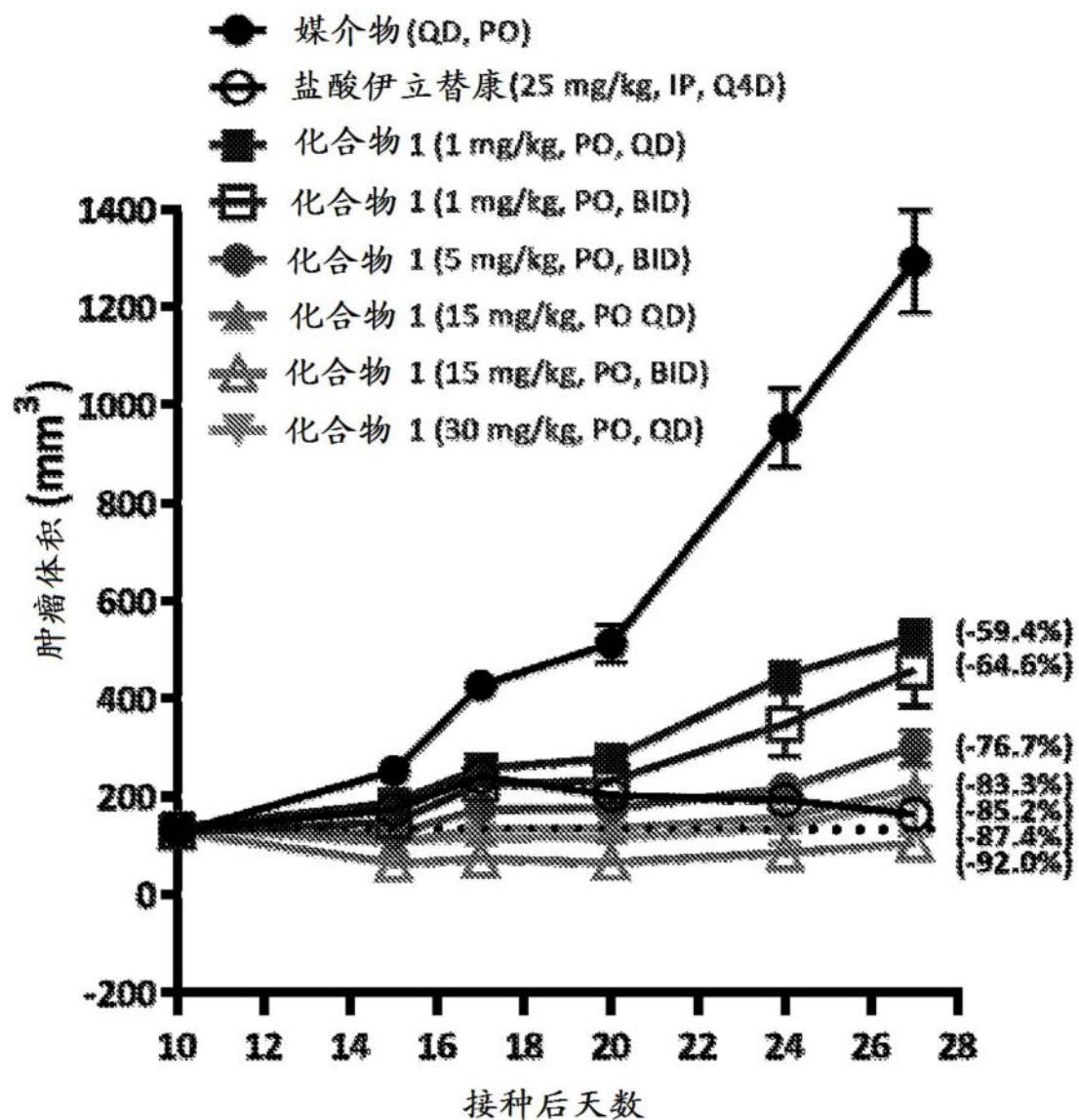


图9

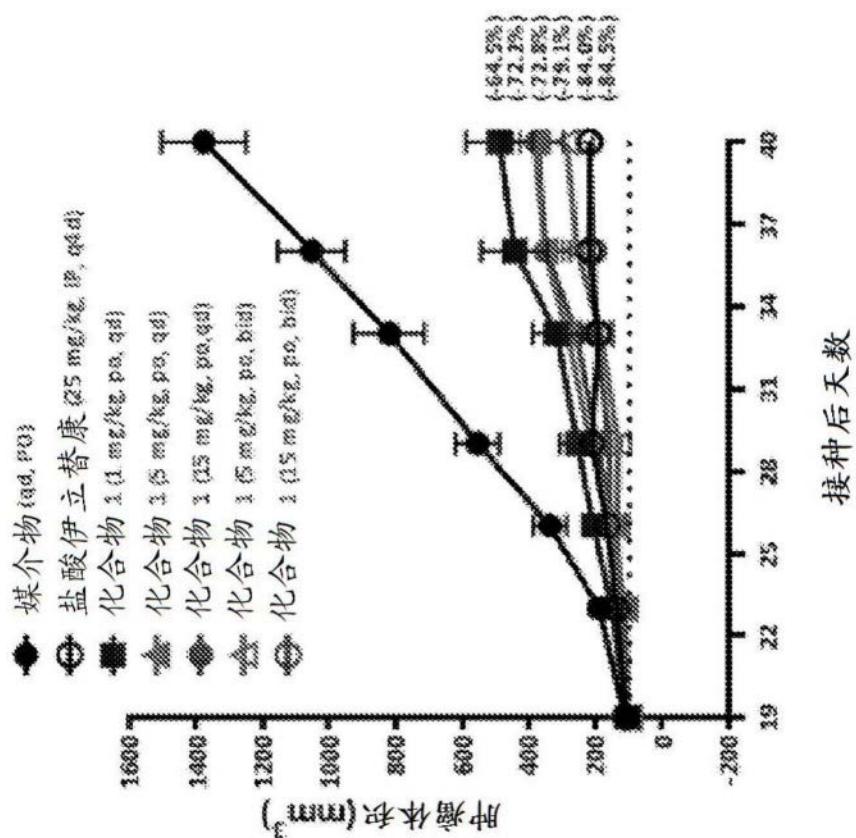


图10A

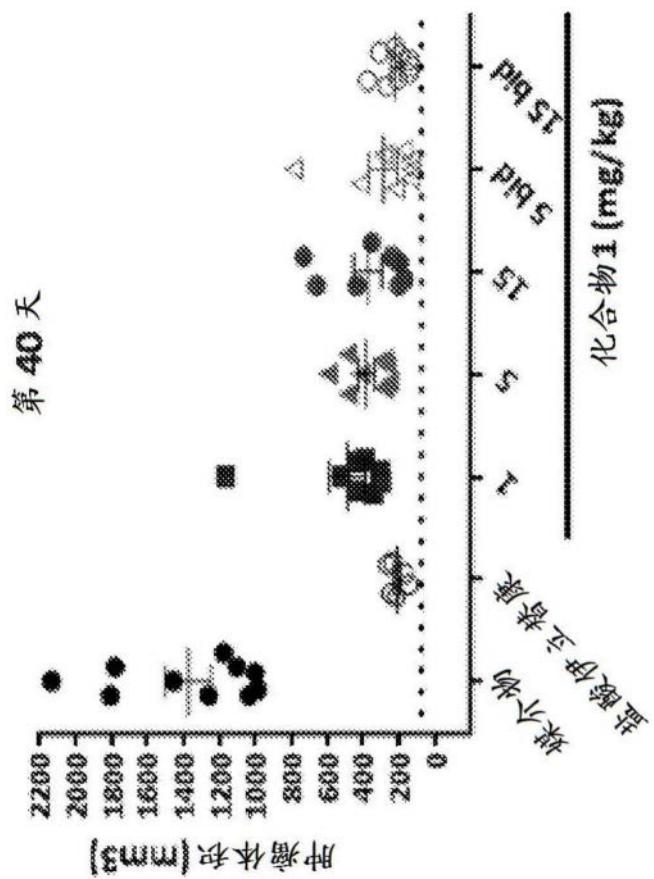


图10B

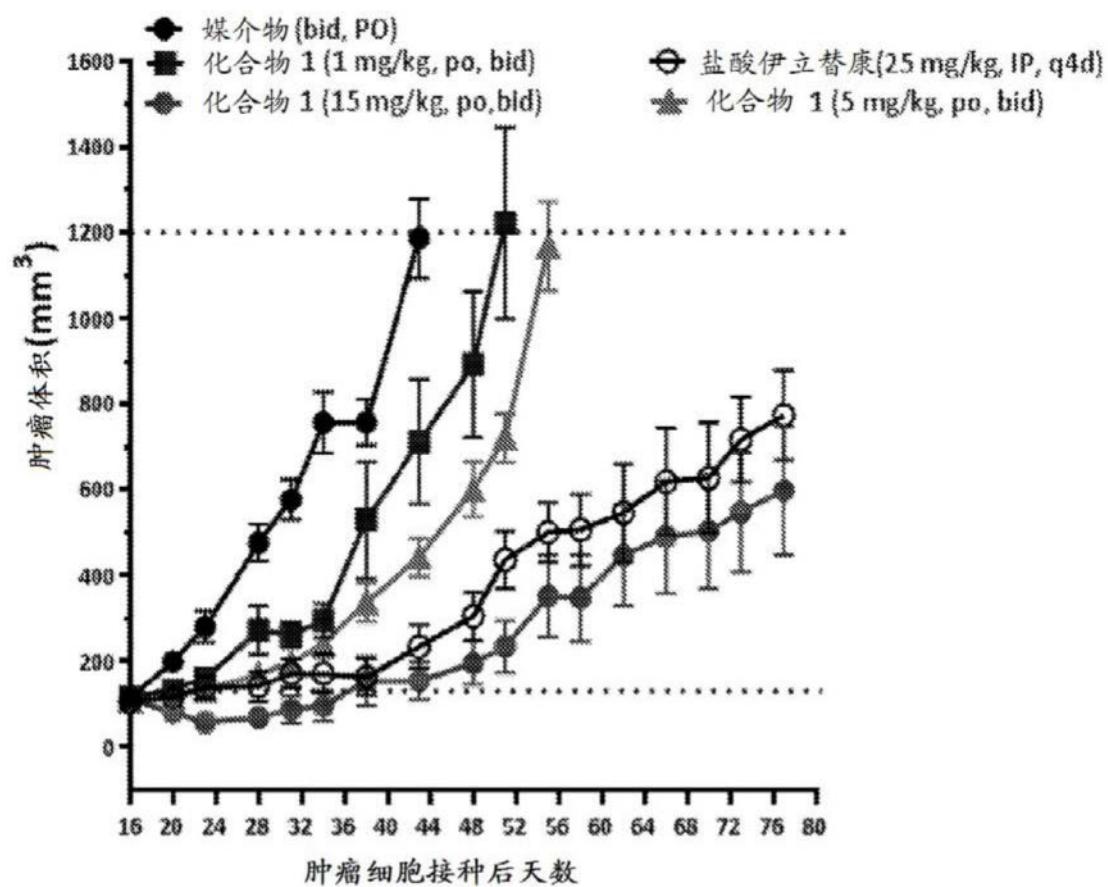


图11

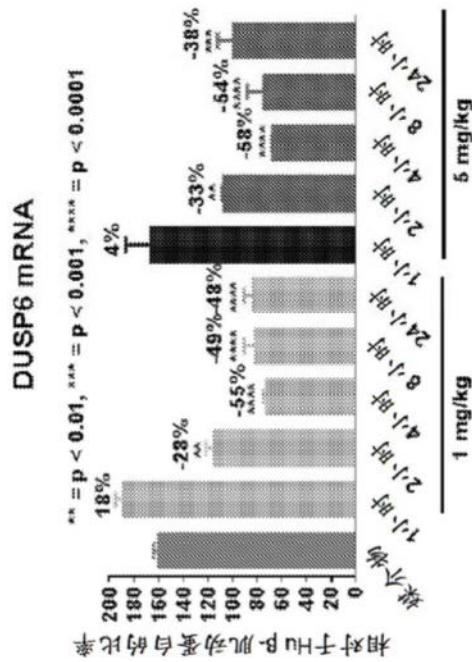


图12A

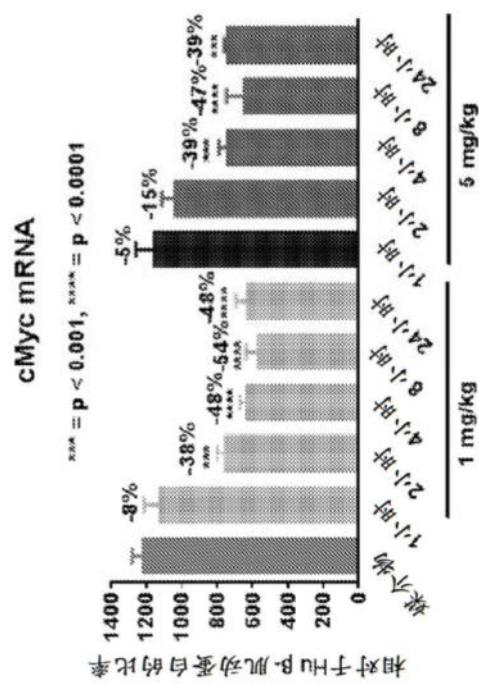


图12B

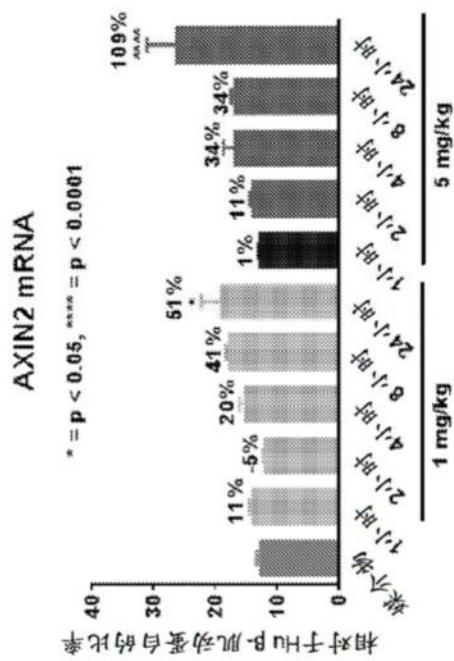


图12C

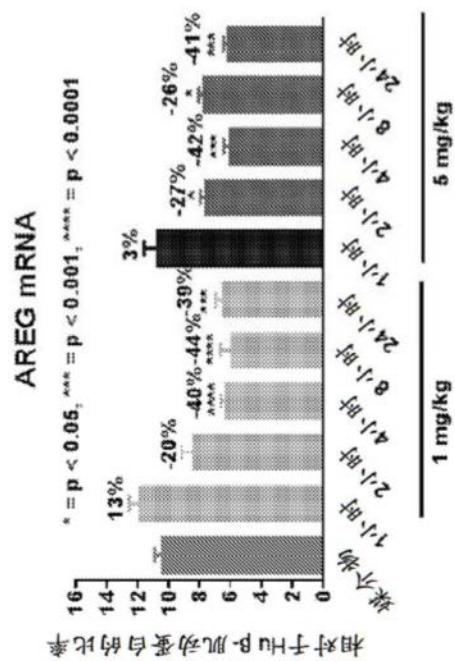


图12D

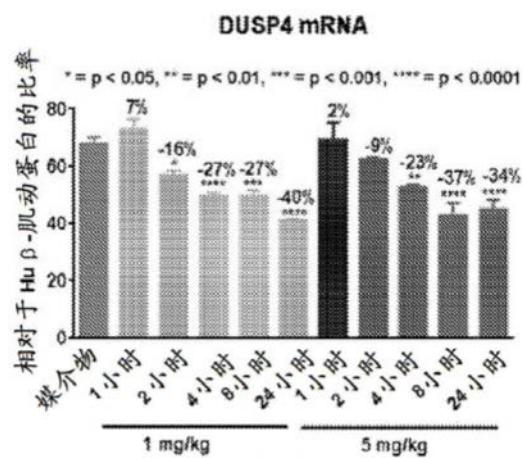


图13A

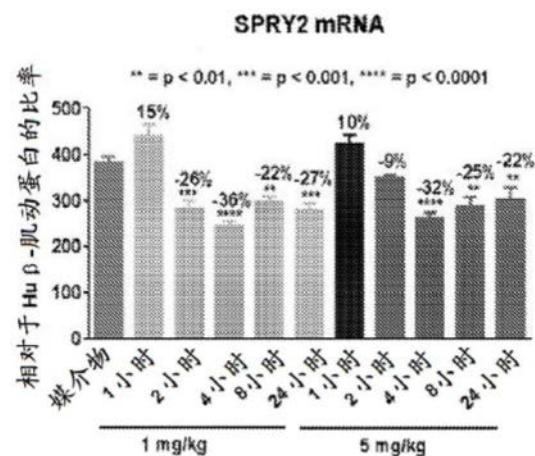


图13B

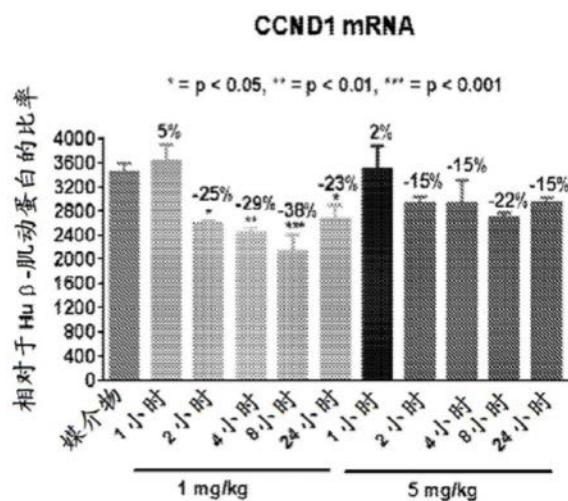


图13C

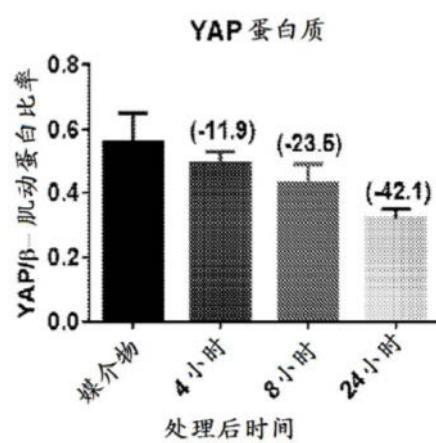


图13D

来自用化合物 1 (1 mg/kg) 处理的小鼠的 CRC-PDX (146) 肿瘤溶解产物中的 p-RSK

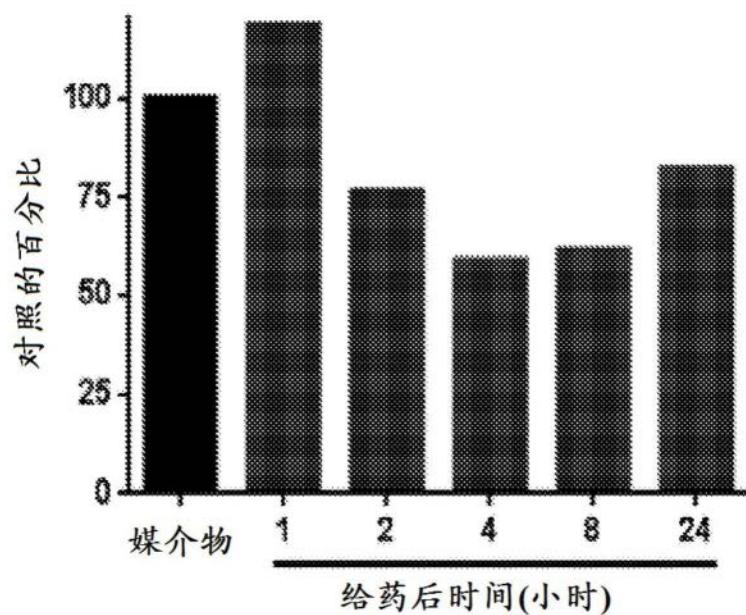


图14A

来自用化合物 1 (5 mg/kg) 处理的小鼠的 CRC-PDX (146) 肿瘤溶解产物中的 p-RSK

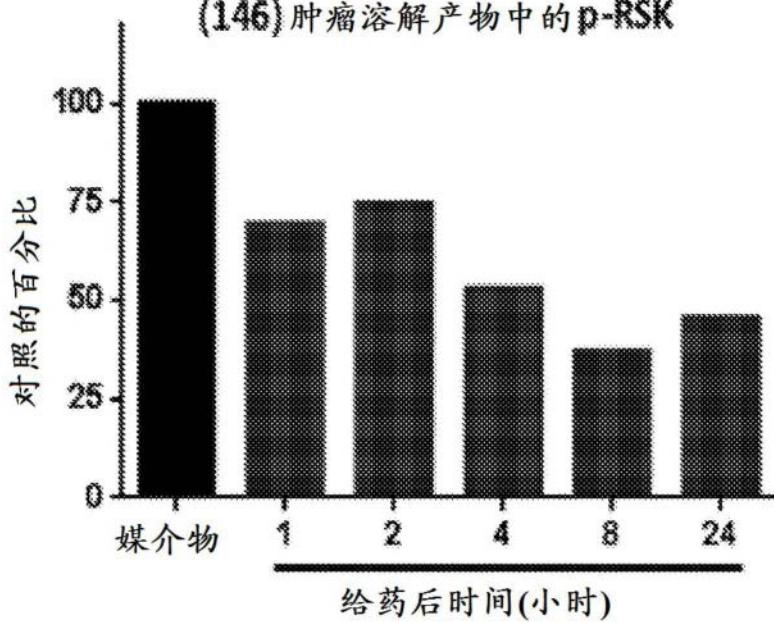


图14B

来自用化合物1(1 mg/kg) 处理的小鼠的CRC-PDX
(146) 肿瘤溶解产物中的p-ERK

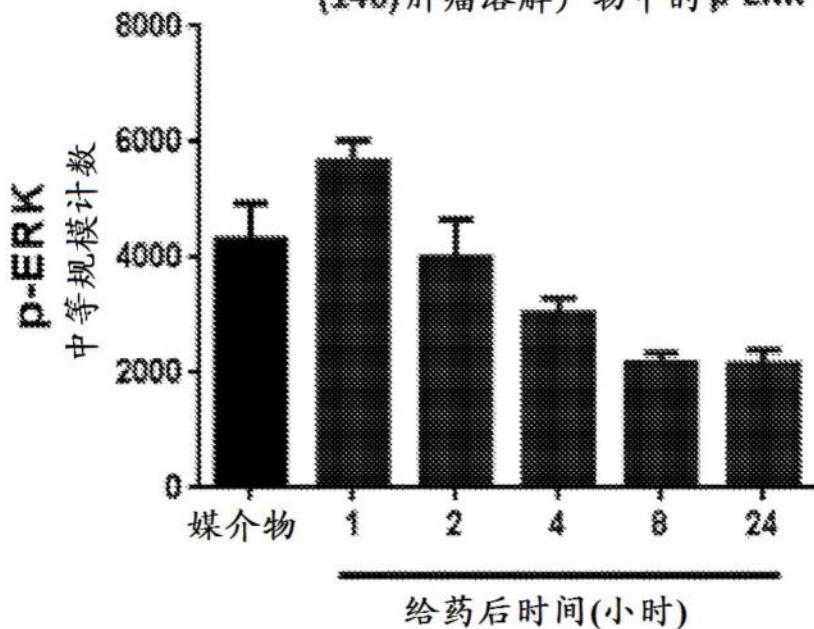


图14C

来自用化合物1(5 mg/kg) 处理的小鼠的CRC-PDX
(146) 肿瘤溶解产物中的p-ERK

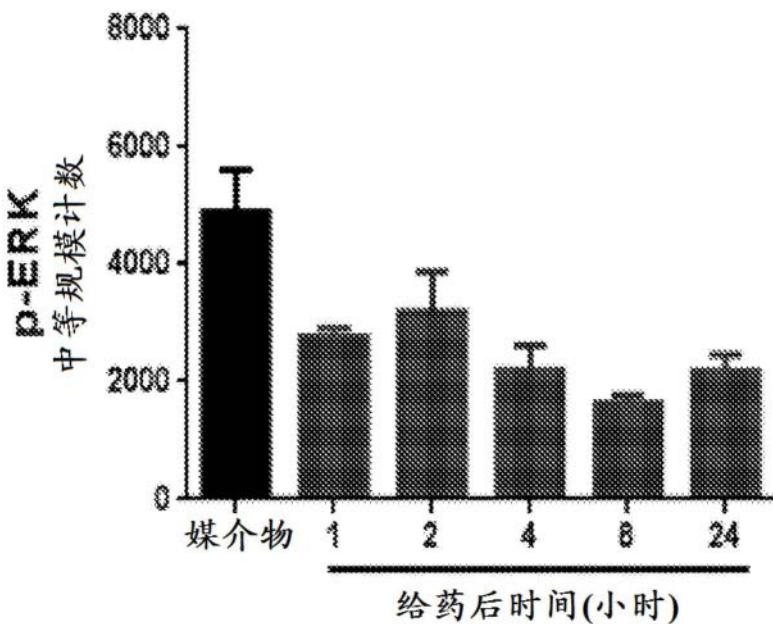


图14D

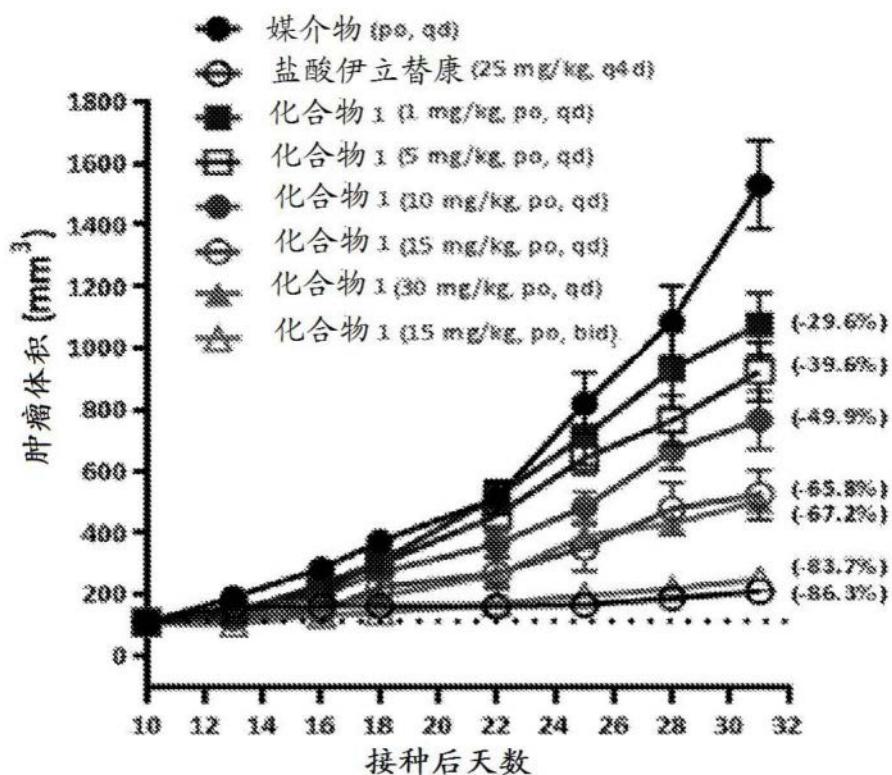


图15A

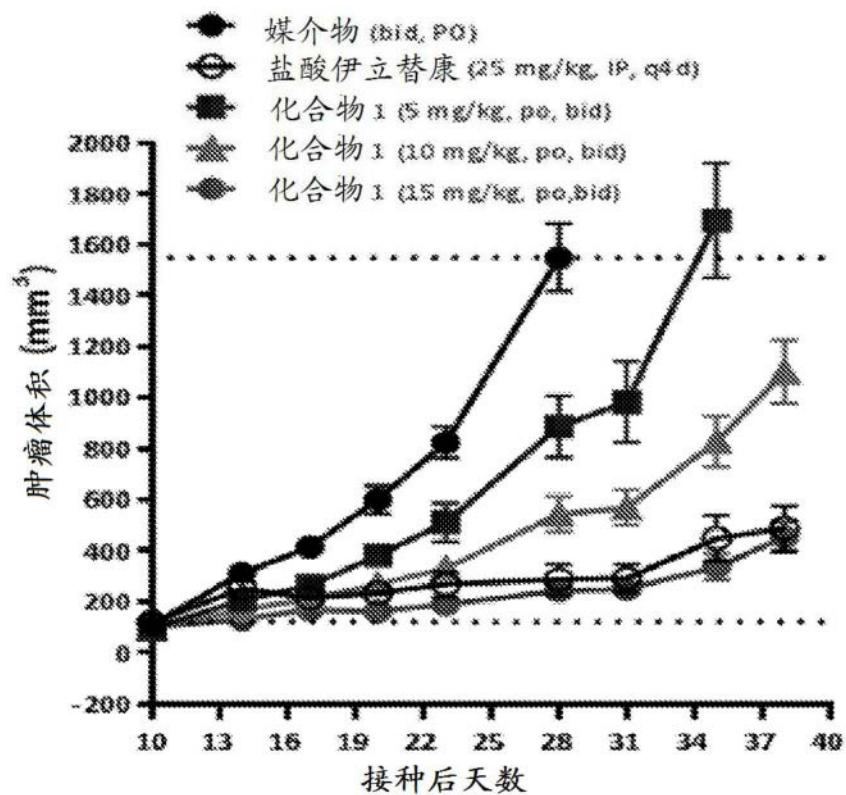


图15B

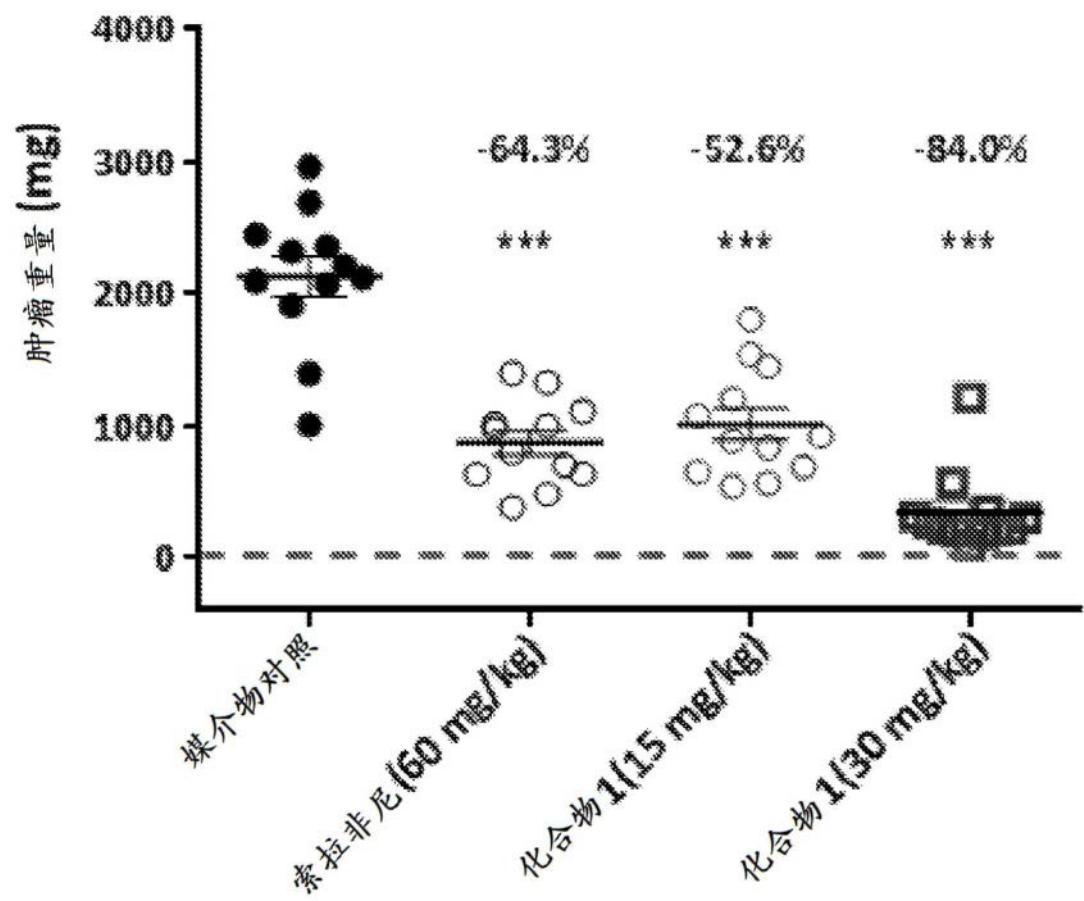


图16

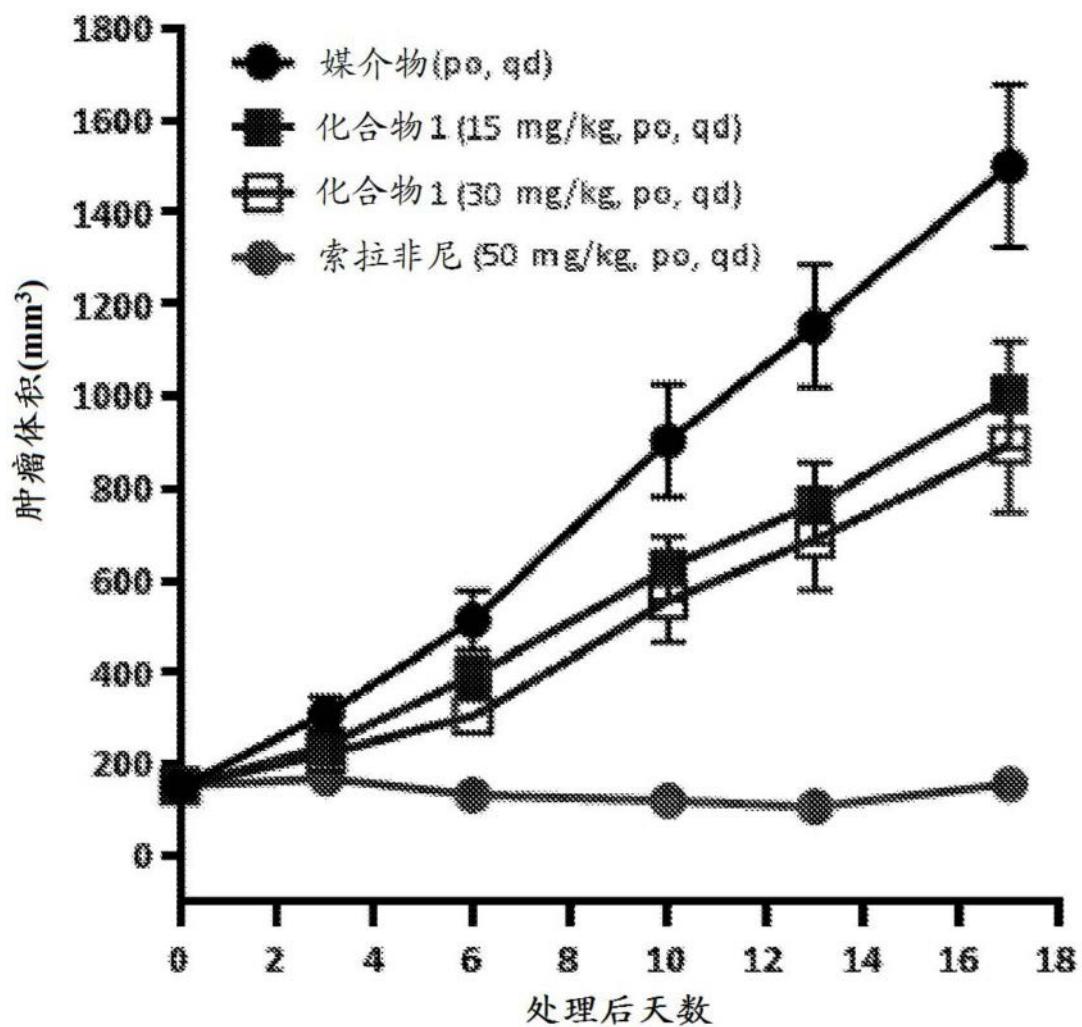


图17



图18

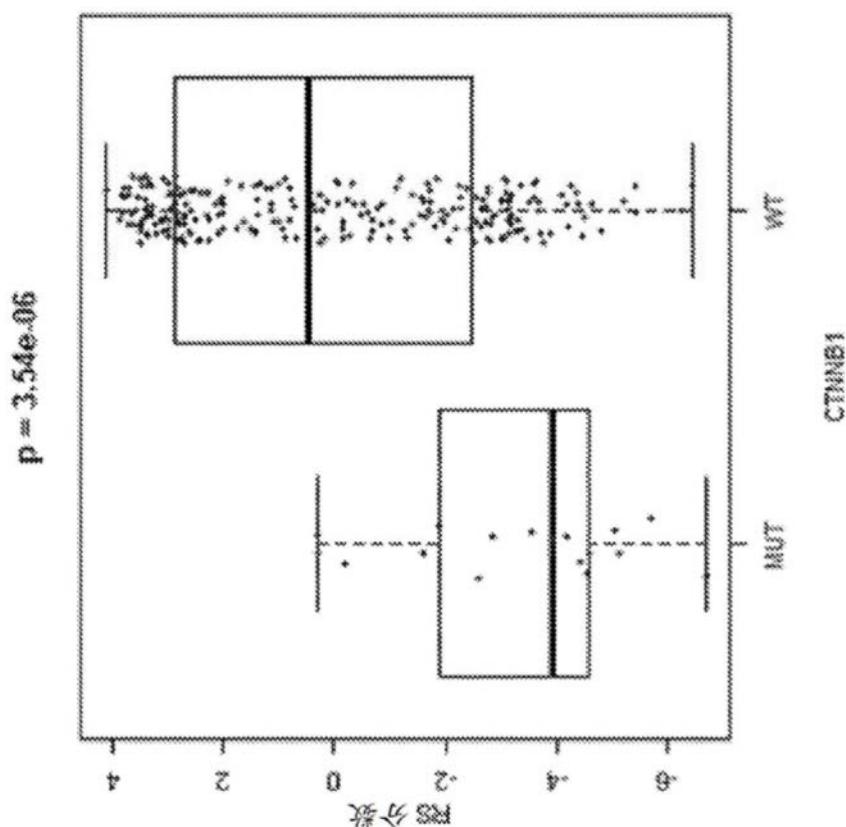
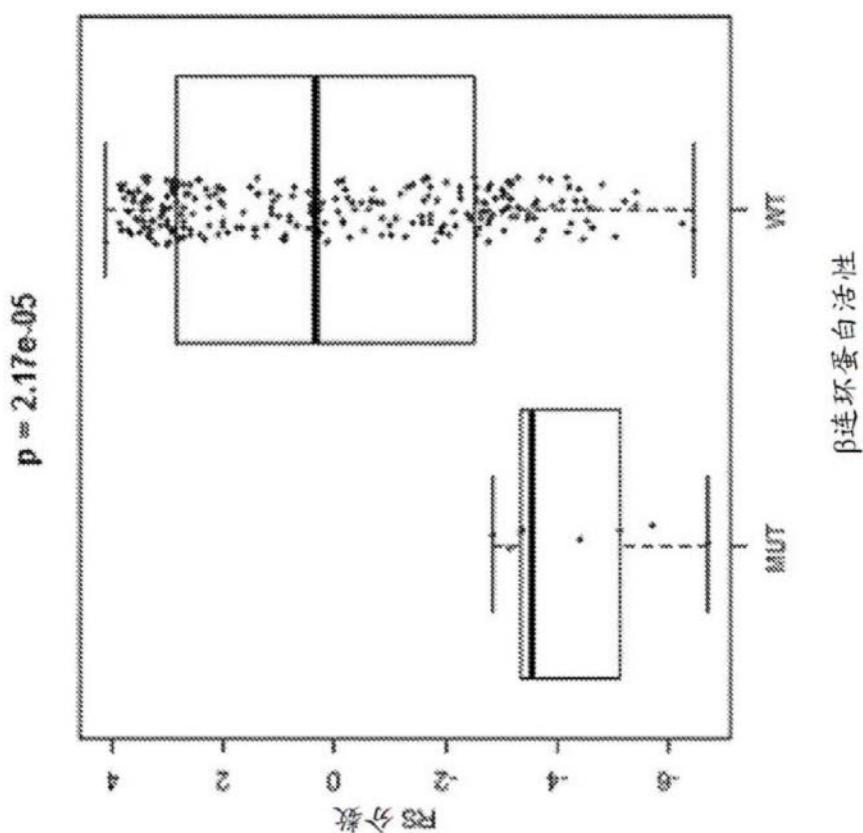


图19A



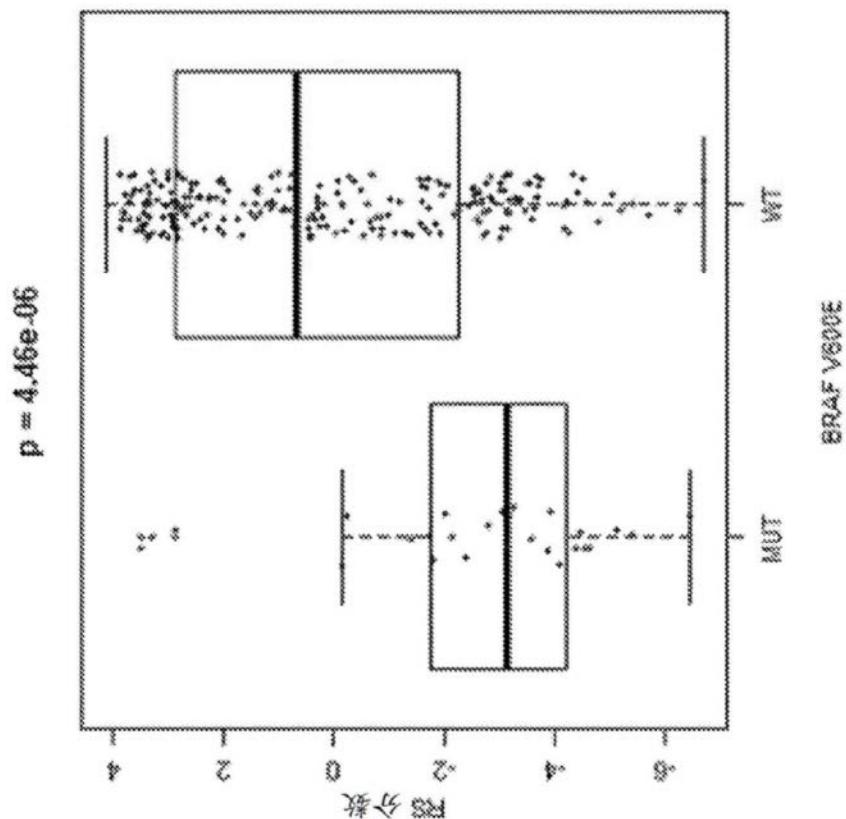


图19C

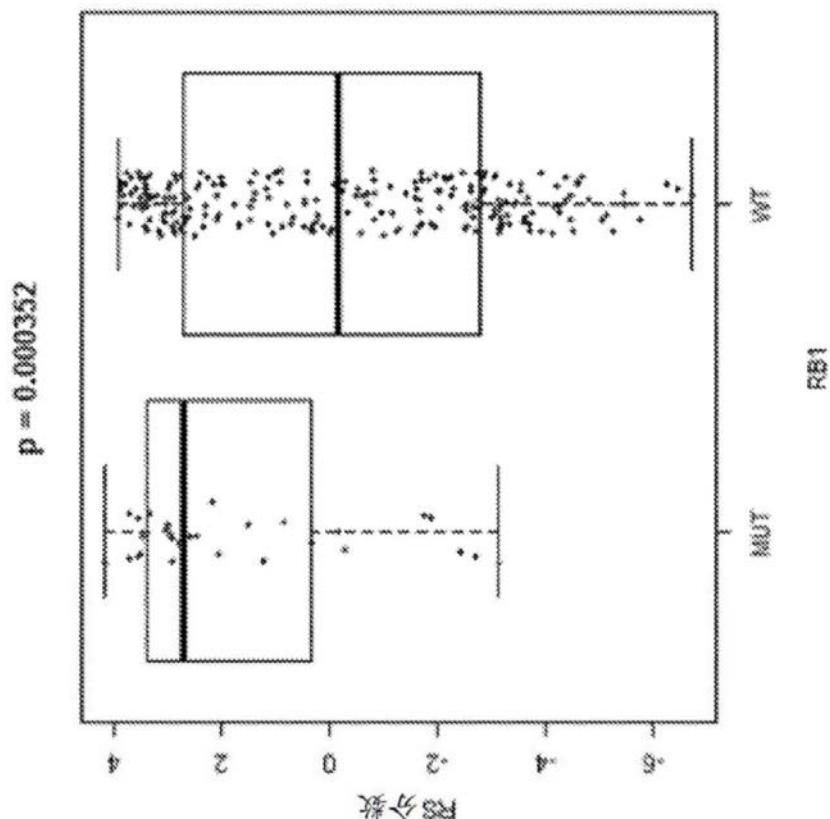


图19D

$p = 0.00352$

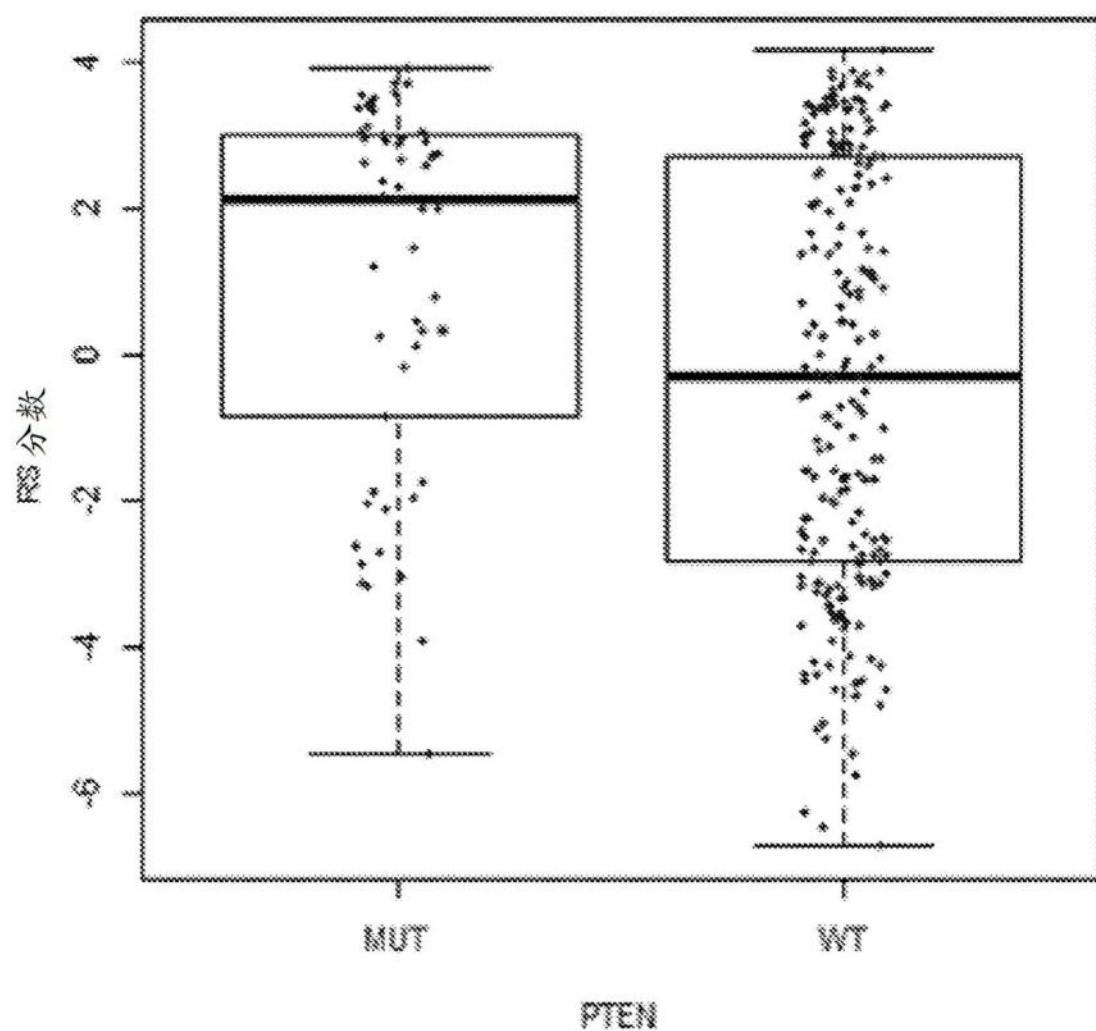


图19E

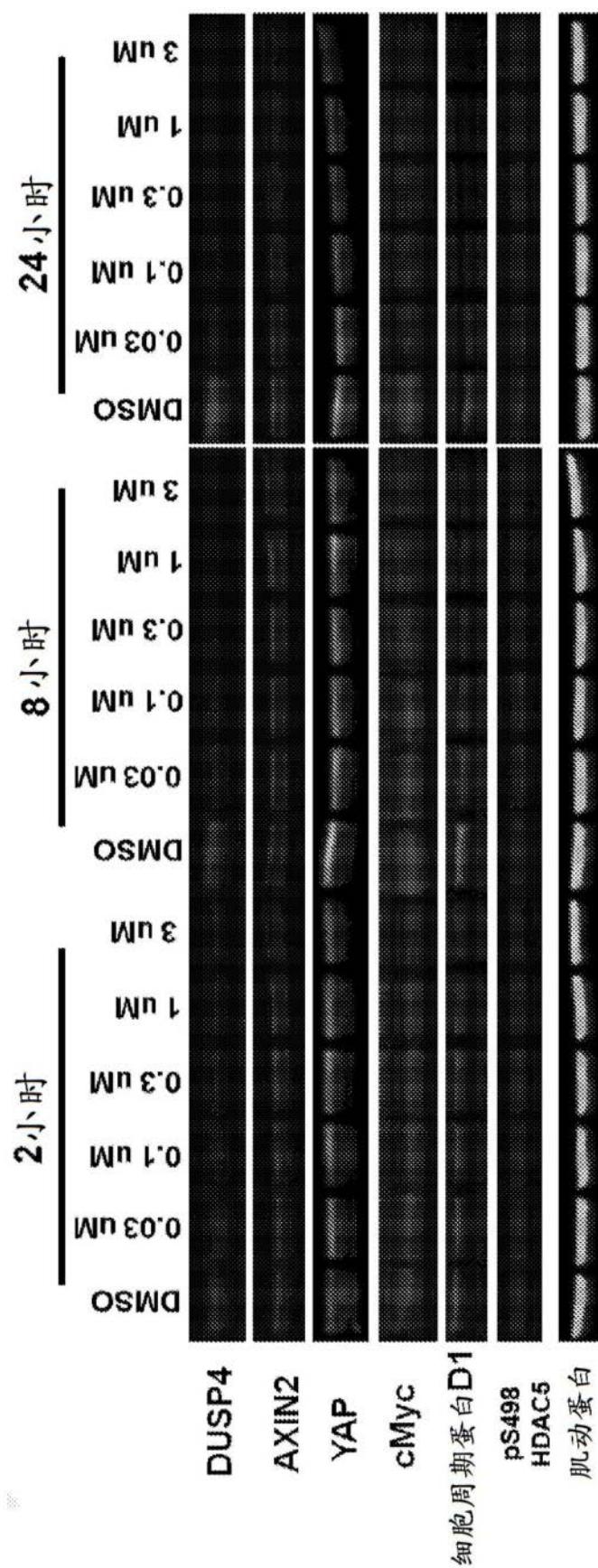


图20

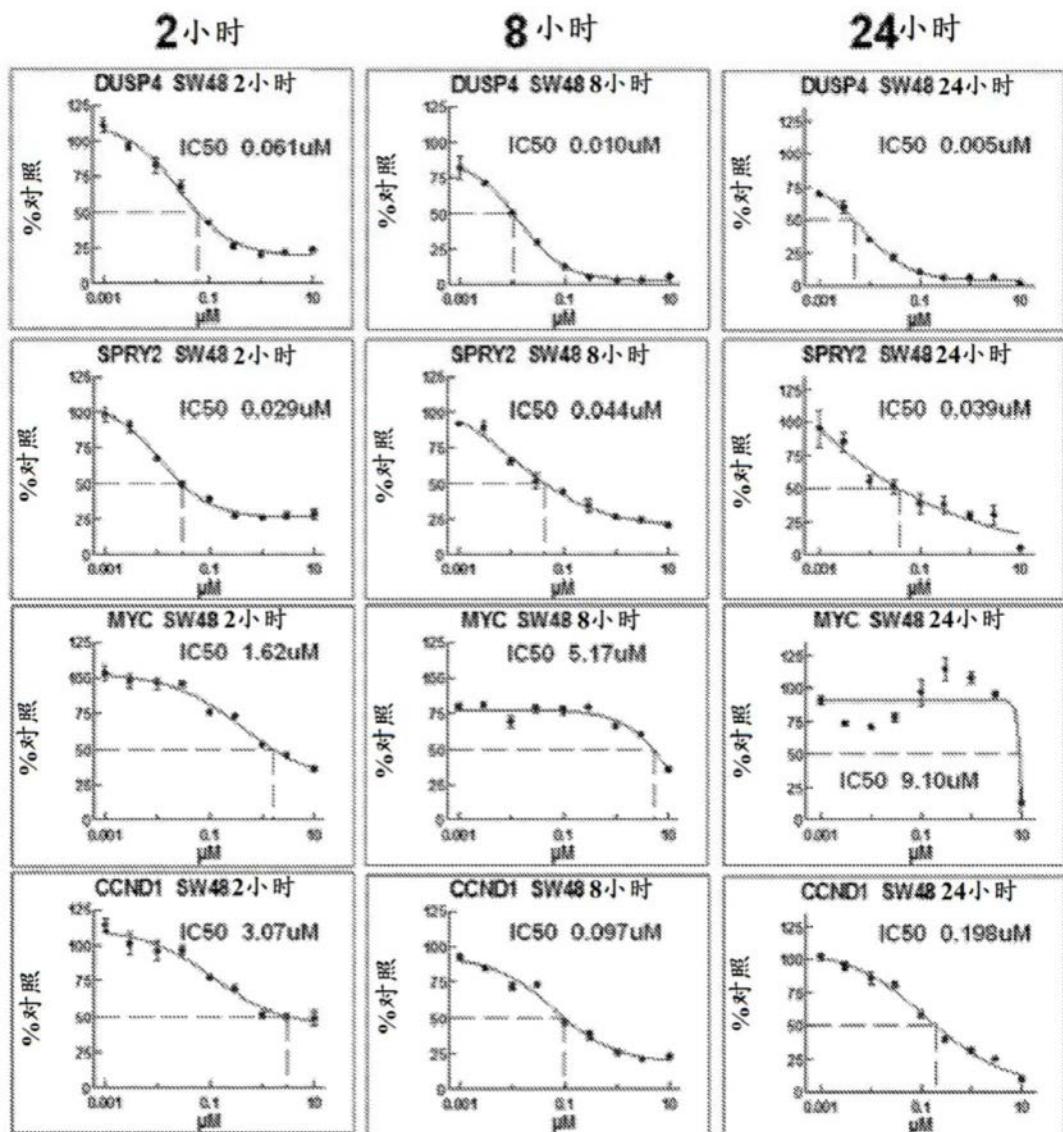


图21A

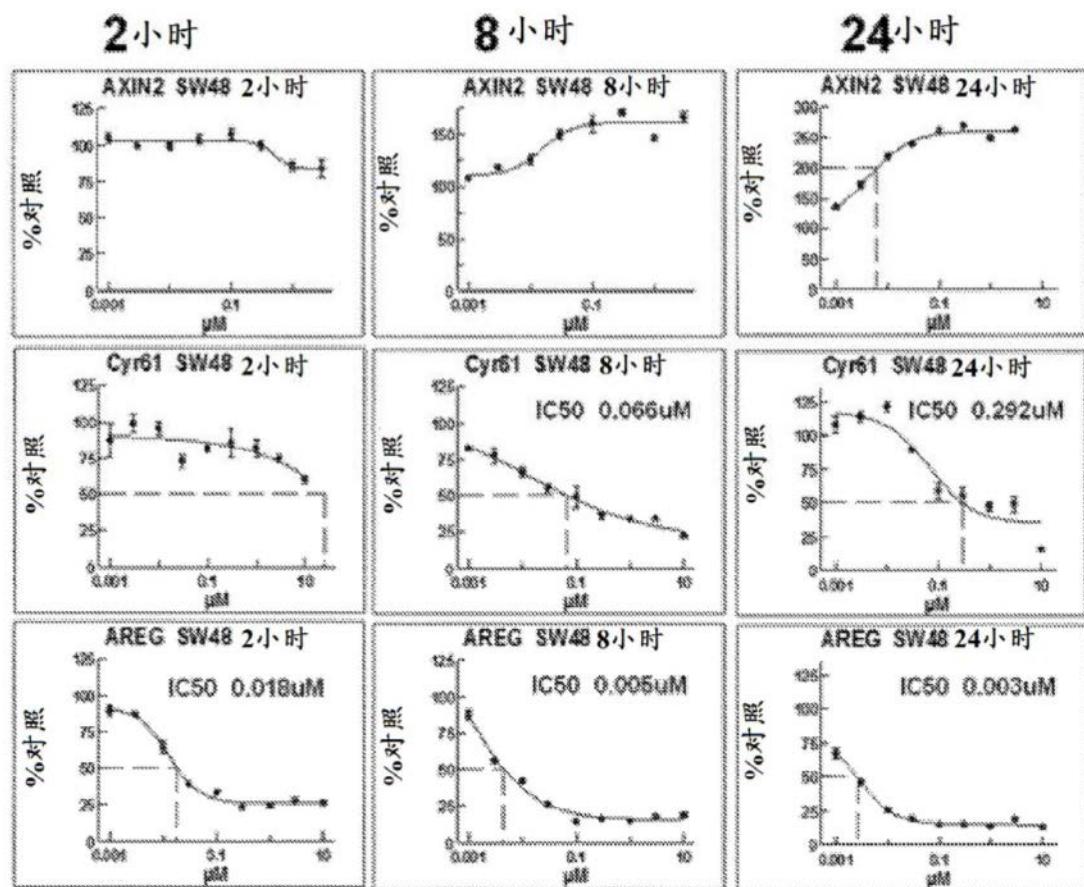
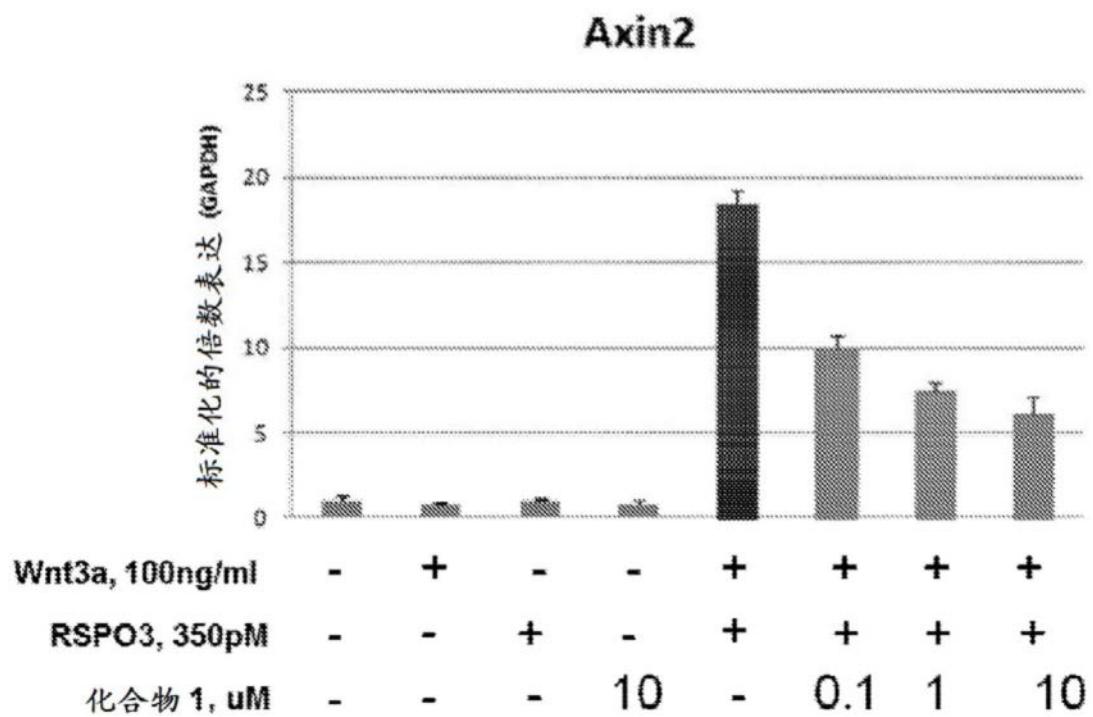


图21B



在 24 小时的人支气管上皮细胞基因表达

图22

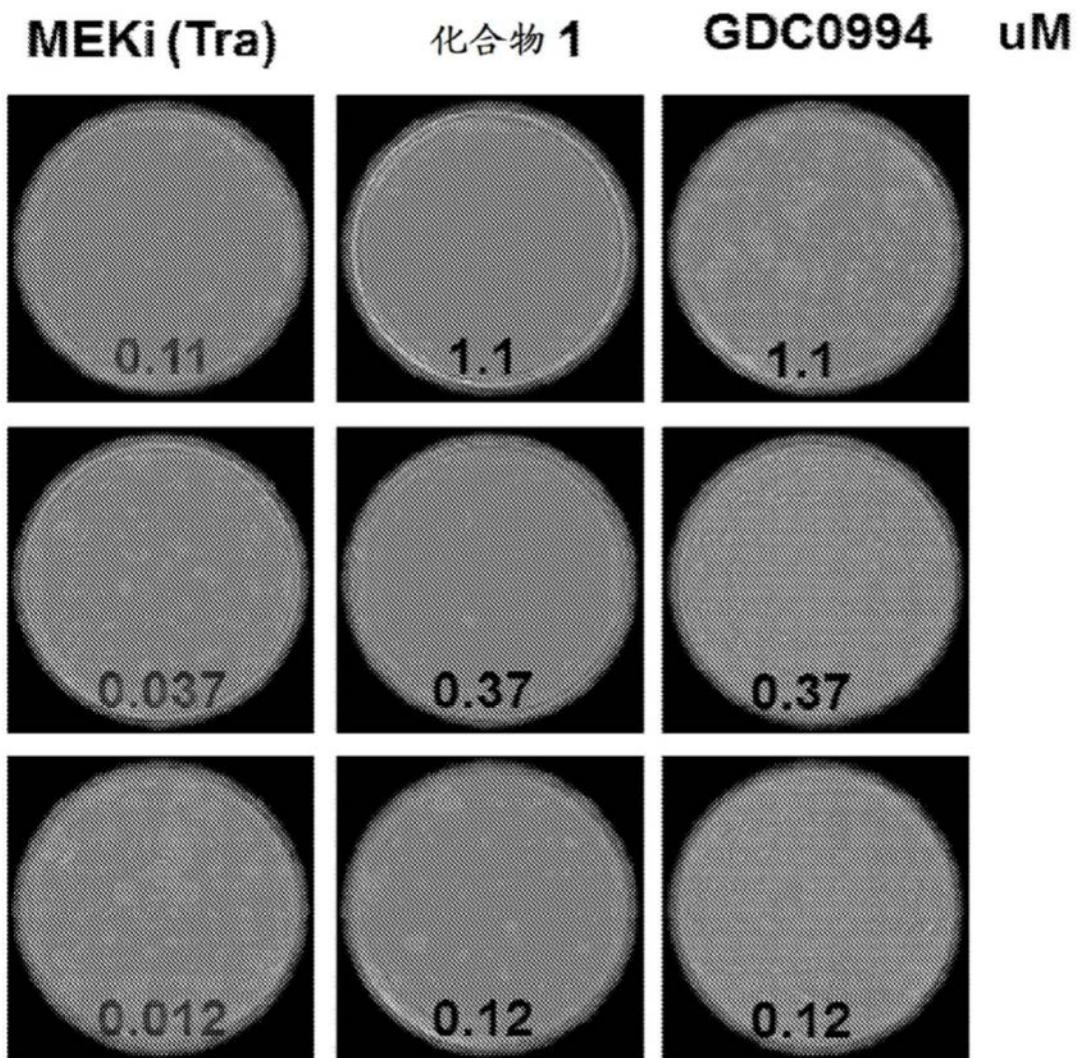
SW48 (CRC b- 连环蛋白 , EGFR)

图23A

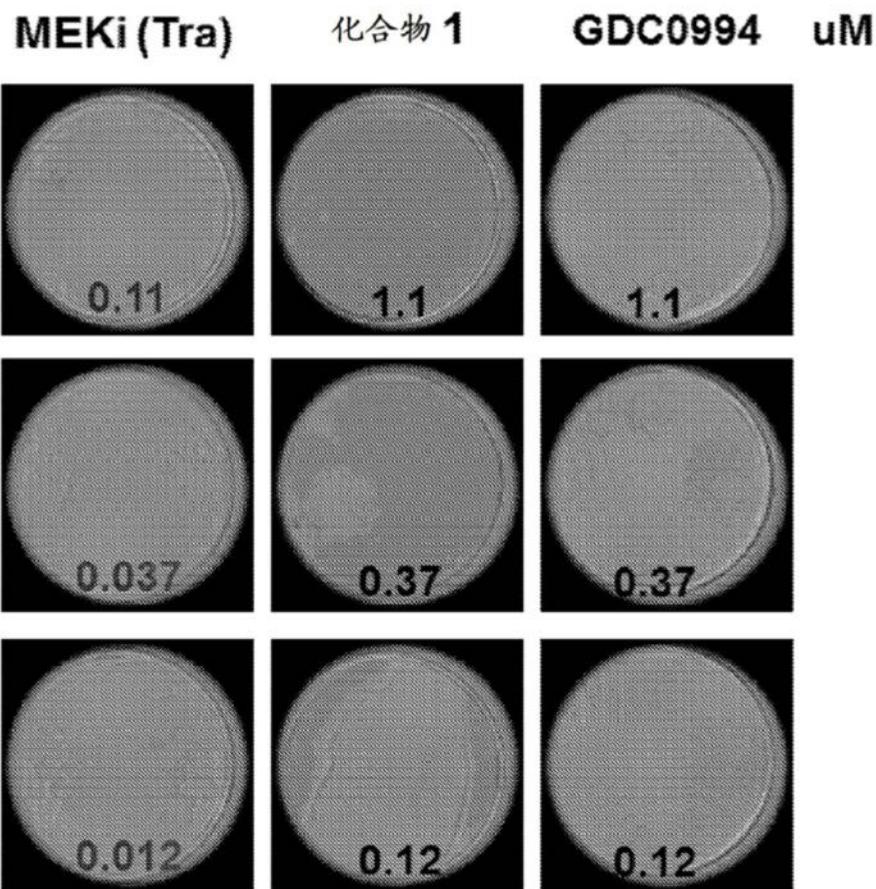
HCT-116 (CRC b- 连环蛋白, KRAS, PIK3CA)

图23B

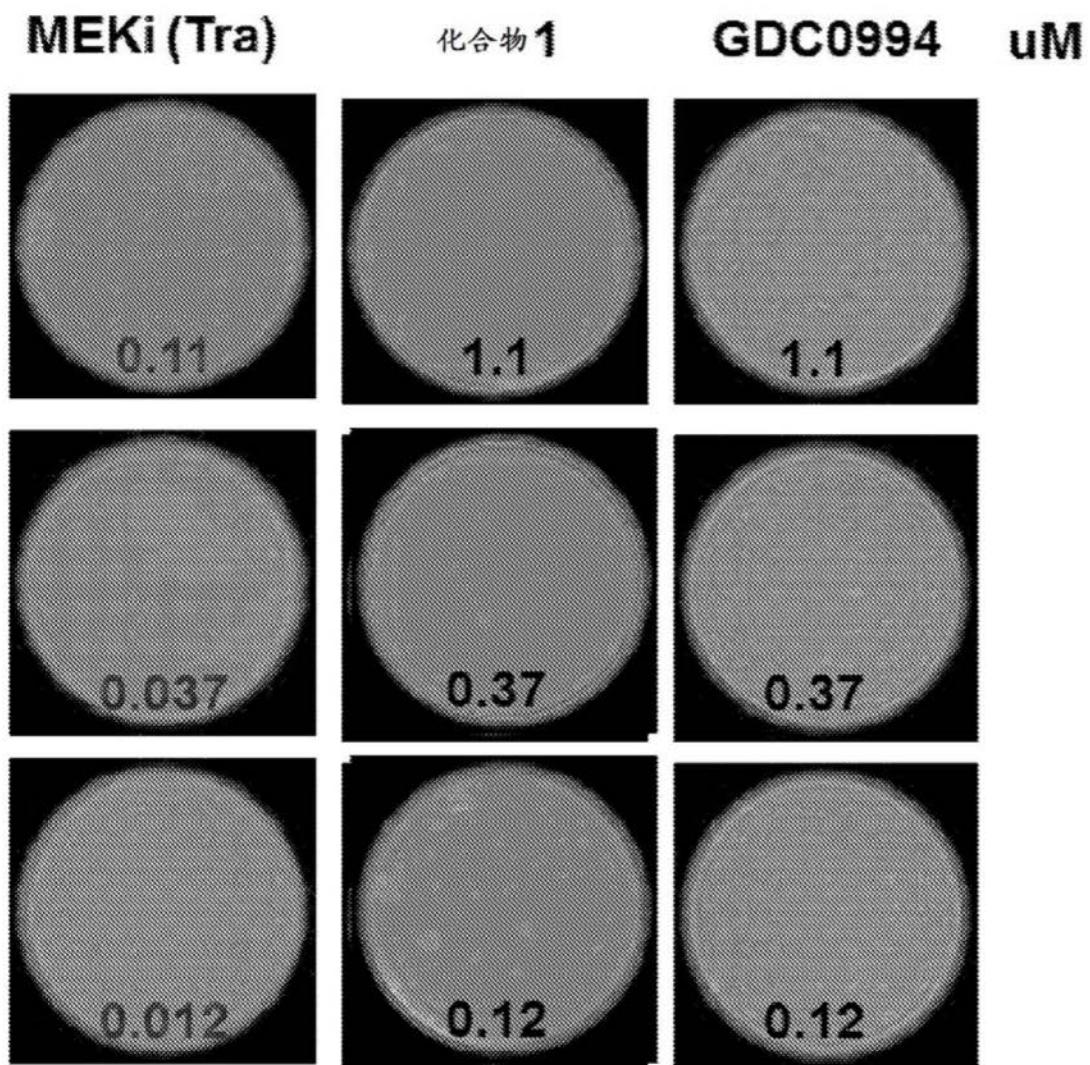
AGS (胃b-连环蛋白, KRAS)

图23C

Hep3B (HCC b- 连环蛋白 活性)

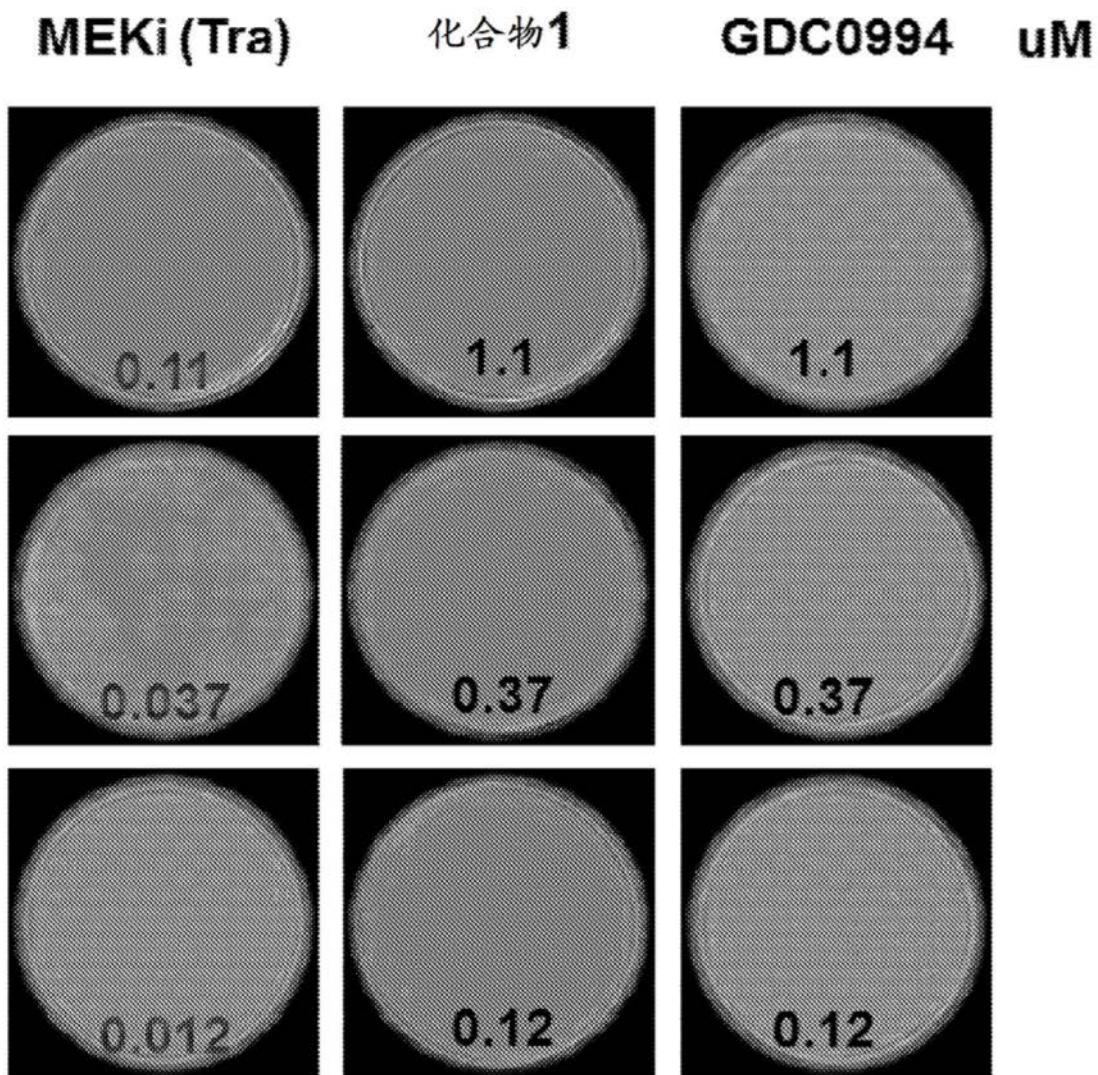


图23D

对曲美替尼具有抗性的AGS

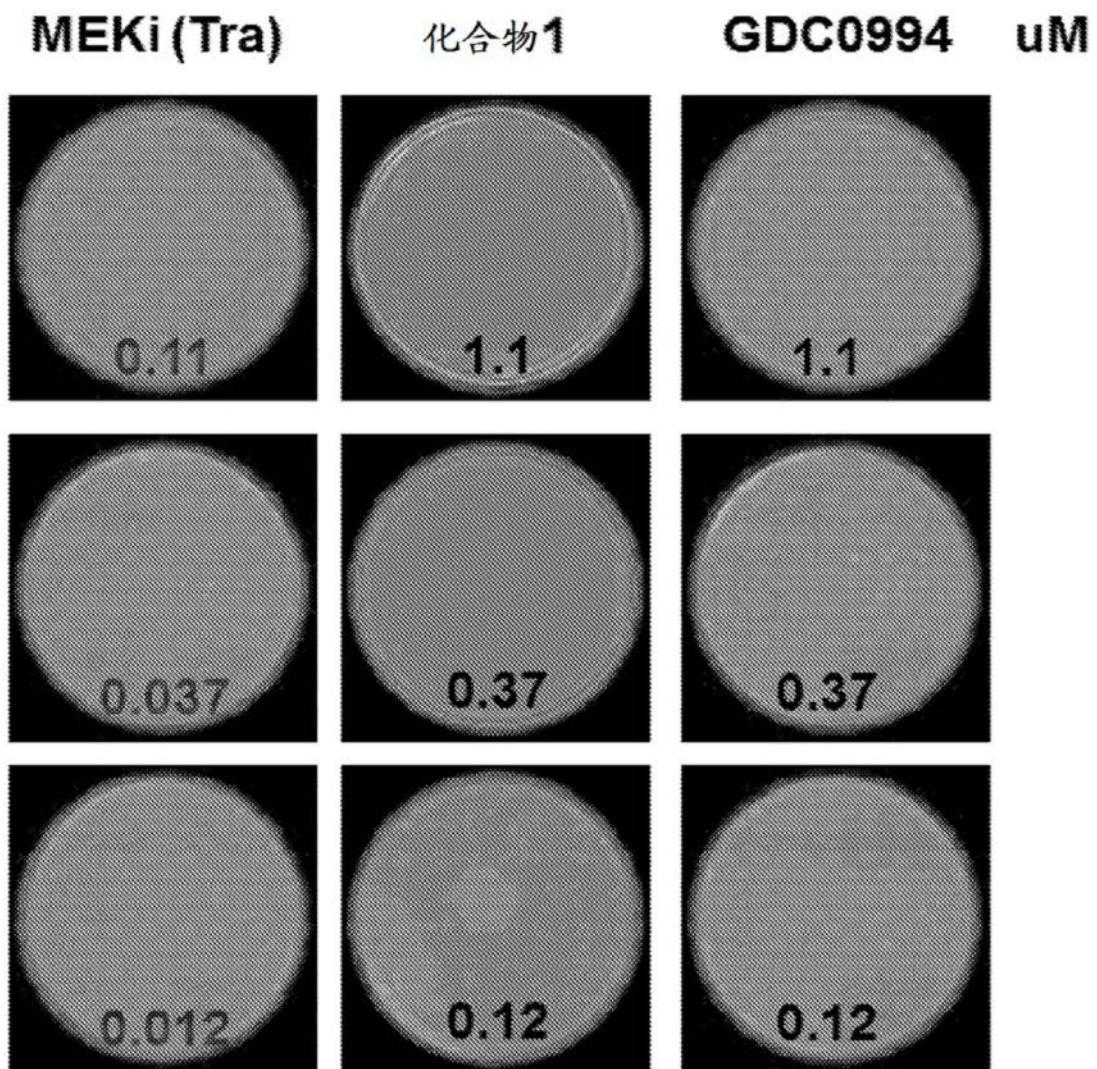
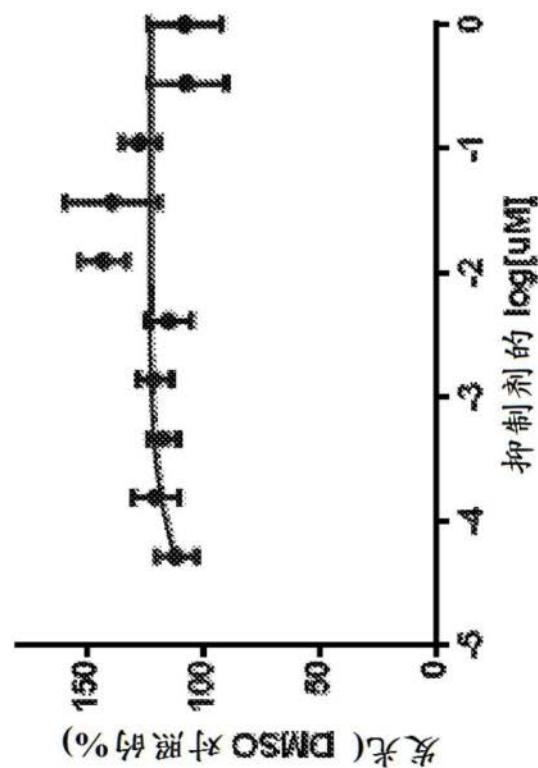


图24

曲美替尼



化合物 1

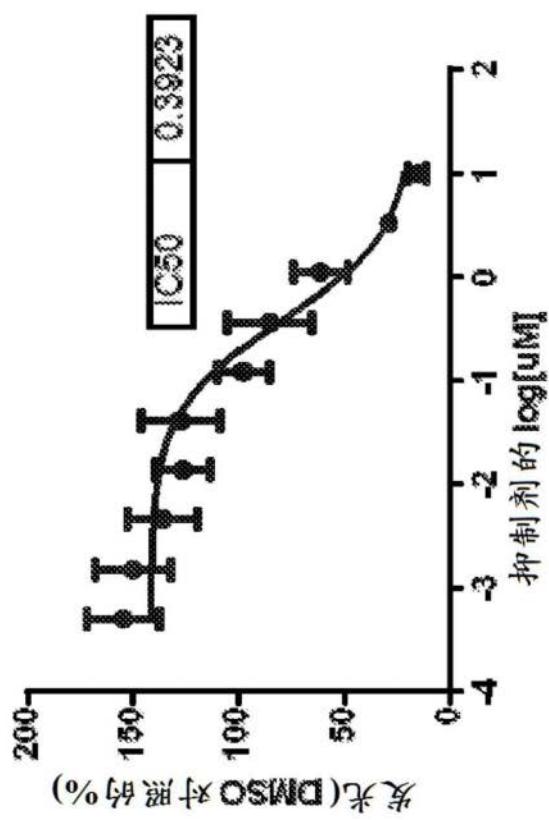


图25