



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114269715 A

(43) 申请公布日 2022.04.01

(21) 申请号 202080056932.1

(22) 申请日 2020.06.12

(30) 优先权数据

62/860,571 2019.06.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.02.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/037527 2020.06.12

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/252336 EN 2020.12.17

(71) 申请人 范德比尔特大学

地址 美国田纳西

(72) 发明人 H·C·曼宁 M·舒尔特

(74) 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司
72002

代理人 刘鸿林 张晓威

(51) Int.Cl.

C07C 229/26 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

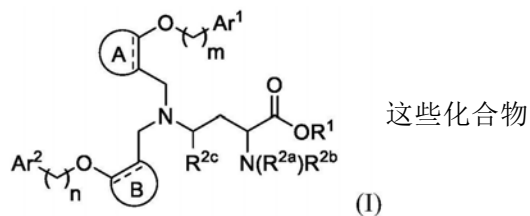
A61K 31/132 (2006.01)

权利要求书9页 说明书61页

(54) 发明名称

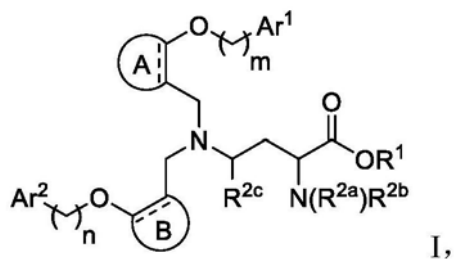
作为氨基酸转运抑制剂的二苄基胺

(57) 摘要



是氨基酸转运蛋白抑制剂。氨基酸转运蛋白抑制剂可用于治疗包括癌症的各种疾病、障碍或病症。

1. 式I的化合物:



其中:

R^1 选自氢和 C_1 - C_6 烷基;

R^{2a} 和 R^{2b} 独立地选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 $-C(=O)R^7$;且

R^{2c} 为氢;或

R^{2a} 选自氢、 C_1 - C_6 烷基和 $-C(=O)R^7$;且

R^{2b} 和 R^{2c} 合在一起形成5或6元杂环基团;

(A) 选自任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基和任选取代的5至10元杂芳基;

(B) 选自任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基和任选取代的5至10元杂芳基;

Ar^1 选自任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基和任选取代的5至10元杂芳基;

Ar^2 选自任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基和任选取代的5至10元杂芳基;

m 是0、1、2或3;

n 是1、2或3;

条件是 m 不等于 n ;

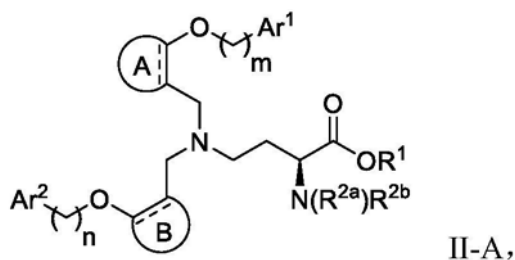
R^7 选自 C_1 - C_6 烷基和 $-OR^8$;

R^8 选自 C_1 - C_6 烷基和芳烷基;且

$\equiv$ 表示单键或双键,

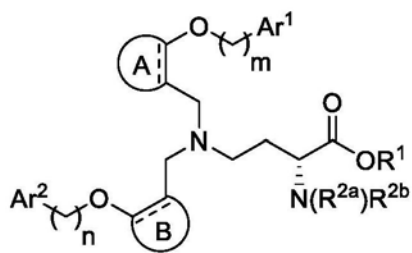
或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

2. 权利要求1的化合物,其具有式II-A:



或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

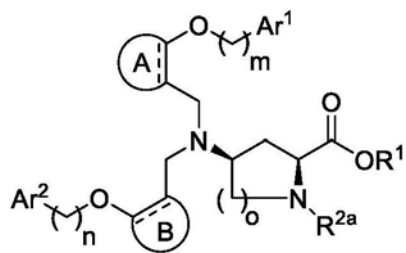
3. 权利要求1的化合物,其具有式II-B:



II-B,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

4. 权利要求1的化合物, 其具有式III-A:

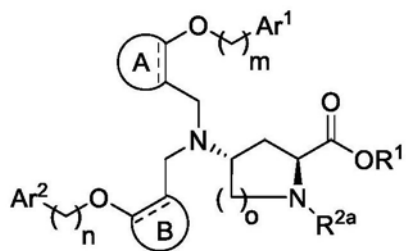


III-A,

其中o为1或2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

5. 权利要求1的化合物, 其具有式III-B:

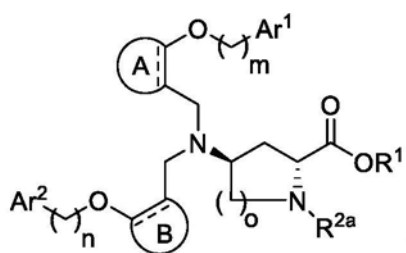


III-B,

其中o为1或2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

6. 权利要求1的化合物, 其具有式III-C:

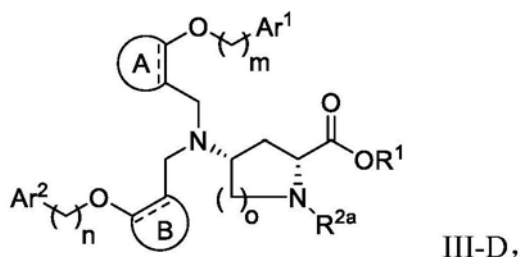


III-C,

其中o为1或2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

7. 权利要求1的化合物, 其具有式III-D:



其中 o 为1或2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

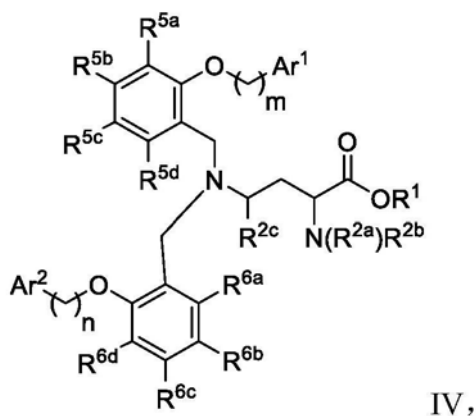
8. 权利要求4-7中任一项的化合物,其中 o 为1,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

9. 权利要求4-7中任一项的化合物,其中 o 为2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

10. 权利要求1的化合物,其具有式IV:



其中:

R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基;或

R^{5a} 和 R^{5b} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基;并且

R^{5c} 和 R^{5d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基;或

R^{5b} 和 R^{5c} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基;并且

R^{5a} 和 R^{5d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基;或

R^{5c} 和 R^{5d} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基;并且

R^{5a} 和 R^{5b} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基;或

R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基;或

R^{6a} 和 R^{6b} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基;并且

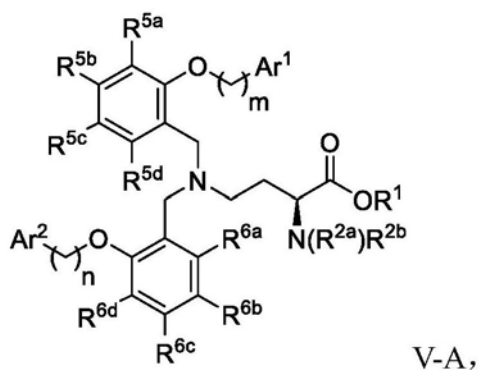
R^{6c} 和 R^{6d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基;或

R^{6b} 和 R^{6c} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基；并且
 R^{6a} 和 R^{6d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基；或

R^{6c} 和 R^{6d} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基；并且
 R^{6a} 和 R^{6b} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基，

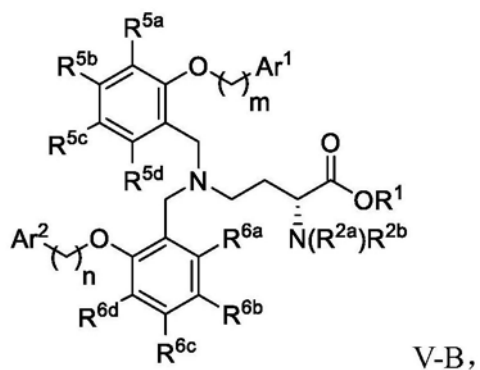
或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

11. 权利要求10的化合物，其具有式V-A：



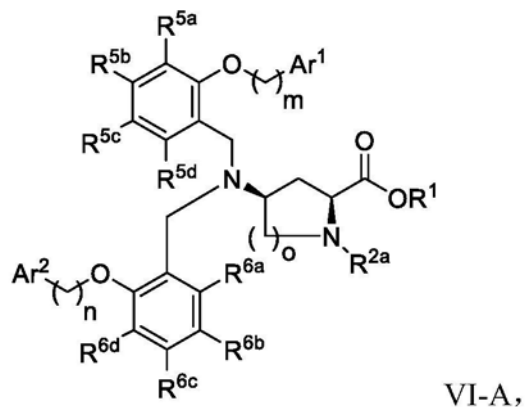
或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

12. 权利要求10的化合物，其具有式V-B：



或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

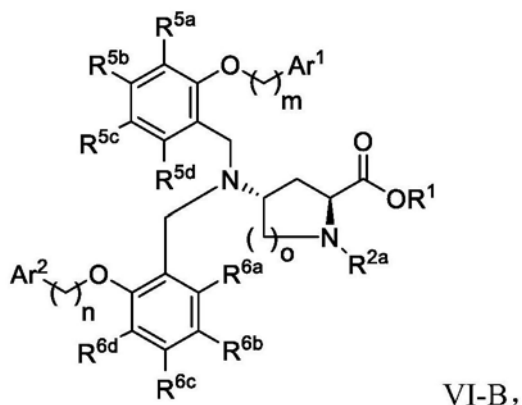
13. 权利要求10的化合物，其具有式VI-A：



其中o为1或2，

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

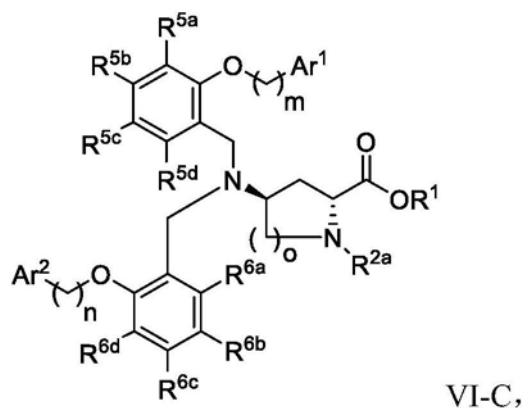
14. 权利要求10的化合物,其具有式VI-B:



其中o为1或2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

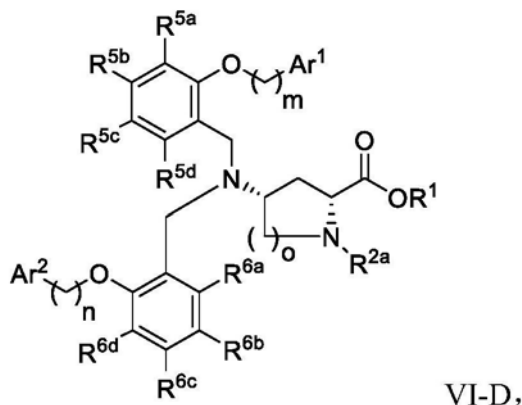
15. 权利要求10的化合物,其具有式VI-C:



其中o为1或2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

16. 权利要求10的化合物,其具有式VI-D:



其中o为1或2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

17. 权利要求13-16中任一项的化合物,其中o为1,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

18. 权利要求13-16中任一项的化合物,其中o为2,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

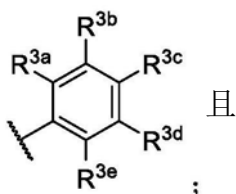
19. 权利要求10-18中任一项的化合物, 其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 是氢, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

20. 权利要求1-19中任一项的化合物, 其中 Ar^1 是任选取代的5至10元杂芳基, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

21. 权利要求1-19中任一项的化合物, 其中 Ar^1 是任选取代的苯基, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

22. 权利要求21的化合物, 其中:

Ar^1 是:



R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基,

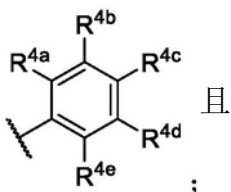
或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

23. 权利要求1-22中任一项的化合物, 其中 Ar^2 是任选取代的5至10元杂芳基, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

24. 权利要求1-22中任一项的化合物, 其中 Ar^2 是任选取代的苯基, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

25. 权利要求24的化合物, 其中:

Ar^2 是:



R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

26. 权利要求1-25中任一项的化合物, 其中 m 为0, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

27. 权利要求1-26中任一项的化合物, 其中 n 为1, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

28. 权利要求1-3、10-12或19-27中任一项的化合物, 其中 R^{2b} 是氢, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

29. 权利要求1-28中任一项的化合物, 其中 R^{2a} 是氢, 或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

30. 权利要求1-29中任一项的化合物, 其中 R^1 是氢,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

31. 权利要求1的化合物,其选自:

- (S)-2-氨基-4-((2-((2-氟苄基)氧基)苄基)(2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氟苄基)氧基)苄基)(2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((2-氟苄基)氧基)苄基)(2-(3-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氟苄基)氧基)苄基)(2-(3-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(3-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((2-氟苄基)氧基)苄基)(2-(2-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氟苄基)氧基)苄基)(2-(2-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(2-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(4-氯苯氧基)苄基)(2-((2-氟苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(4-氯苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((2-氟苄基)氧基)苄基)(2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氟苄基)氧基)苄基)(2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(4-氯苯氧基)苄基)(2-((4-氟苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-((3-甲氧基苄基)氧基)苄基)(2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(3-甲氧基苄基)氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(2-氟苯氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(3-氟苯氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(2-氟苯氧基)苄基)(2-((3-甲氧基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(3-氟苯氧基)苄基)(2-((3-甲氧基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;
(S)-2-氨基-4-((2-(2-氟苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸;和
(S)-2-氨基-4-((2-(3-氟苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸,

或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

32. 药物组合物,其包含权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,以及药学上可接受的载体。

33. 治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

34. 权利要求33的方法,其中所述癌症是实体瘤。

35. 权利要求33的方法,其中所述癌症是血液癌症。

36. 权利要求33的方法,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

37. 权利要求33的方法,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

38. 权利要求33-37中任一项的方法,其还包括向所述个体施用治疗有效量的一种或多种任选的可用于癌症治疗的治疗剂。

39. 权利要求32的药物组合物,其用于治疗癌症。

40. 权利要求39的药物组合物,其中所述癌症是实体瘤。

41. 权利要求39的药物组合物,其中所述癌症是血液癌症。

42. 权利要求39的药物组合物,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

43. 权利要求39的药物组合物,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

44. 用于癌症治疗的用途的权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

45. 用于权利要求44的用途的化合物,其中所述癌症是实体瘤。

46. 用于权利要求44的用途的化合物,其中所述癌症是血液癌症。

47. 用于权利要求44的用途的化合物,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

48. 用于权利要求44的用途的化合物,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

49. 用于权利要求44-48中任一项的用途的化合物,其中所述化合物是与治疗有效量的可用于癌症治疗的一种或多种任选的治疗剂组合施用于所述个体。

50. 权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物在制备用于癌症治疗的药物中的用途。

51. 权利要求50的用途,其中所述癌症是实体瘤。

52. 权利要求50的用途,其中所述癌症是血液癌症。

53. 权利要求50的用途,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

54. 权利要求50的用途,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

55. 权利要求50-54中任一项的用途,其中所述化合物是与治疗有效量的可用于癌症治疗的一种或多种任选的治疗剂组合施用。

56. 用于癌症的治疗剂或预防剂,其包含权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐。

57. 药盒,其包含权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,和用于向患有癌症的个体施用所述化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物的说明书。

58. 权利要求57的药盒,其中所述癌症是实体瘤。

59. 权利要求57的药盒,其中所述癌症是血液癌症。

60. 权利要求57的药盒,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

61. 权利要求57的药盒,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

62. 权利要求57-62中任一项的药盒,其还包含一种或多种任选的可用于癌症治疗的治疗剂。

63. 治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括,如果所述个体的生物样本中存在BRAF、KRAS、p53、或PI3KCA、或其组合中的突变,则向所述个体施用治疗有效量的权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐。

64. 鉴定患有癌症的个体是否作为使用权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物治疗的候选者的方法,所述方法包括:

(a) 如果所述个体的生物样本中存在BRAF、KRAS、p53、或PI3KCA、或其组合中的突变,则将所述个体鉴定为治疗的候选者;或

(b) 如果所述个体的生物样本中不存在BRAF、KRAS、p53、或PI3KCA、或其组合中的突变,则将所述个体鉴定为不是治疗的候选者。

65. 预测患有癌症的个体的治疗结果的方法,所述方法包括:

(a) 如果所述个体的生物样本中存在BRAF、KRAS、p53、或PI3KCA、或其组合中的突变,则向所述个体施用权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐可能会引起有利的治疗反应;和

(b) 如果所述生物样本中不存在BRAF、KRAS、p53、或PI3KCA、或其组合中的突变,则向所述个体施用权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐可能会导致不利的治疗反应。

66. 一种方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的权利要求1-31中任一项的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中:

(a) 所述个体患有癌症;并且

(b) 所述癌症的特征是具有BRAF、KRAS、p53、或PI3KCA、或其组合中的突变。

67. 权利要求63-66中任一项的方法,其中所述突变是BRAF中的突变。

68. 权利要求67的方法,其中所述BRAF中的突变是V600E突变。

作为氨基酸转运抑制剂的二苄基胺

发明领域

[0001] 本公开提供作为氨基酸转运抑制剂(例如谷氨酰胺转运抑制剂,例如丙氨酸、丝氨酸、半胱氨酸转运蛋白2(ASCT2)抑制剂)的化合物。氨基酸转运抑制剂可用于治疗包括癌症的各种疾病、障碍或病症。

[0002] 发明背景

[0003] 谷氨酰胺和其他氨基酸参与癌症代谢的多个方面(Hensley等人, J.Clin.Invest.123:3678-3684(2013))。例如,谷氨酰胺是血液和肌肉中最丰富的氨基酸并用于产生能量。谷氨酰胺也是癌细胞快速增殖所需生物质的前体(Windmueller和Spaeth, J.Biol.Chem.249:5070-5079(1974))。谷氨酰胺代谢除了提供碳源外,还作为合成核酸和其他氨基酸的氮源。谷氨酰胺还通过多种机制参与细胞氧化还原稳态的调节(Altman等人, Nat.Rev.Cancer 16:773(2016))。因此,癌细胞依赖谷氨酰胺,并且在缺乏外源性谷氨酰胺的情况下无法存活。Choi和Park, Biomol Ther 26(1):19-28(2018)。

[0004] 人体内的若干膜转运蛋白通过协调谷氨酰胺的吸收、重吸收和向组织的递送来确保谷氨酰胺的稳态。氨基酸转运蛋白包括ASCT2、BOAT1、SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT5、SNAT7、LAT1和LAT2。参见,例如Pochini等人, Frontiers in Chemistry 2(Article 61):1-22(2014); Bhutia和Ganapathy, Biochimica et Biophysica Acta 1863:2531-2539(2016)。

[0005] ASCT2是细胞表面携带溶质的转运蛋白,其介导包括谷氨酰胺的中性氨基酸的摄取(Kanai和Hediger, Pflugers Arch 447:469-479(2004); Kekuda等人, J Biol Chem 271:18657-18661(1996))。阻断ASCT2以阻止谷氨酰胺摄取已被证明能成功地阻止黑色素瘤(Wang Q等人, Int J Cancer 135:1060-1071(2014))、非小细胞肺癌(Hassanein等人, Clin Cancer Res 19:560-570(2013); Hassanein等人, Int J Cancer 137:1587-1597(2015))、前列腺癌(Wang等人, J Pathol 236:278-289(2015))、急性髓系白血病(Willems等人, Blood 122:3521-3532(2013))和三阴性乳腺癌(van Geldermalsen等人, Oncogene 35, 3201-3208(2016))的肿瘤细胞增殖。

[0006] ASCT2抑制剂公开于WO 2018/107173、Schulte等人, Bioorg Med Chem Lett 25(1):113-116(2015)、Schulte等人, Bioorg Med Chem Lett 26(3):1044-1047(2016)和Schulte等人, Nat Med 24(2):194-202(2018)。鉴于谷氨酰胺在癌细胞生物学中的重要性,本领域需要新的ASCT2和其他谷氨酰胺转运蛋白抑制剂。参见例如Scalise等人, Front Cell Dev Biol 6:96(2018)。

[0007] 发明简要概述

[0008] 在一个方面,本公开提供由以下式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任何一个表示的化合物及其药学上可接受的盐和溶剂化物,本文统称为“本公开的化合物”。

[0009] 在另一方面,本公开提供包含本公开的化合物和一种或多种药学上可接受的载体的药物组合物。

[0010] 在另一方面,本公开提供在个体中抑制一种或多种氨基酸(例如谷氨酰胺)转运蛋

白(包括ASCT2、BOAT1、SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT5、SNAT7、LAT1和/或LAT2)的方法,其包括向所述个体施用有效量的至少一种本公开的化合物。

[0011] 在另一方面,本公开提供用于治疗个体的疾病、障碍或病症的方法,其包括向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0012] 在另一方面,本公开提供用于治疗个体的疾病、障碍或病症的方法,其包括向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物与一种或多种任选的治疗剂的组合。

[0013] 在另一方面,本公开提供用于治疗对一种或多种氨基酸(例如谷氨酰胺)转运蛋白(包括ASCT2、BOAT1、SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT5、SNAT7、LAT1和/或LAT2)的抑制有响应的疾病、障碍或病症的方法,其包括向个体施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0014] 在另一方面,本公开提供本公开的化合物用于抑制一种或多种氨基酸(例如谷氨酰胺)转运蛋白(包括ASCT2、BOAT1、SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT5、SNAT7、LAT1和/或LAT2)的用途。

[0015] 在另一方面,本公开提供用于治疗个体的疾病、障碍或病症的药物组合物,其中所述药物组合物包含治疗有效量的本公开的化合物与一种或多种药学上可接受的载体的混合物。

[0016] 在另一方面,本公开提供用于治疗有需要的个体的癌症的用途的本公开的化合物。

[0017] 另一方面,本公开提供用于制备用于治疗哺乳动物的癌症的药物的用途的本公开的化合物。

[0018] 在另一方面,本公开提供用于癌症的治疗剂或预防剂,其包含本公开的化合物。

[0019] 在另一方面,本公开提供包含本公开的化合物的药盒。

[0020] 在另一方面,本公开提供治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括,如果在所述个体的生物样本中存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的任何一个或多个的突变,则向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物。

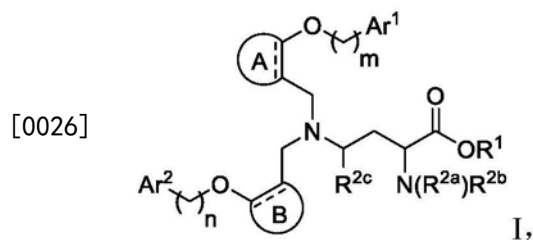
[0021] 在另一方面,本公开提供治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括,如果在所述个体的生物样本中存在MYC的过表达,则向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0022] 本公开的另外的实施方案和优点将部分地在以下描述中阐述,并且将从描述中得出,或者可以通过本公开的实践而获知。本公开的实施方案和优点将通过在所附权利要求中特别指出的元件和组合来实现和获得。应当理解,前述概述和以下详细描述都仅是示例性的和说明性的,而不是对所要求保护的本公开的限制。

[0023] 发明详细描述

[0024] I. 本公开的化合物

[0025] 在一个实施方案中,本公开的化合物是式I的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0027] 其中：

[0028] R^1 选自氢和 C_1-C_6 烷基；

[0029] R^{2a} 和 R^{2b} 独立地选自氢、 C_1-C_6 烷基和 $-C(=O)R^7$ ；且

[0030] R^{2c} 为氢；或

[0031] R^{2a} 选自氢、 C_1-C_6 烷基和 $-C(=O)R^7$ ；且

[0032] R^{2b} 和 R^{2c} 合在一起形成5或6元杂环基团；

[0033] (A) 选自任选取代的 C_6-C_{10} 芳基和任选取代的5至10元杂芳基；

[0034] (B) 选自任选取代的 C_6-C_{10} 芳基和任选取代的5至10元杂芳基；

[0035] Ar^1 选自任选取代的 C_6-C_{10} 芳基和任选取代的5至10元杂芳基；

[0036] Ar^2 选自任选取代的 C_6-C_{10} 芳基和任选取代的5至10元杂芳基；

[0037] m是0、1、2或3；

[0038] n是1、2或3；

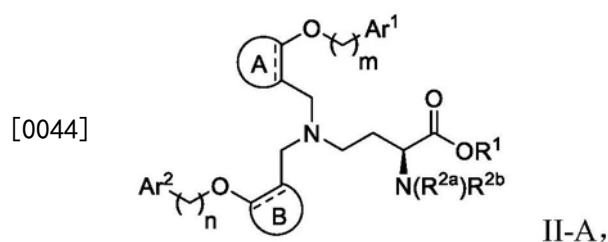
[0039] 条件是m不等于n；

[0040] R^7 选自 C_1-C_6 烷基和 $-OR^8$ ；

[0041] R^8 选自 C_1-C_6 烷基和芳烷基；且

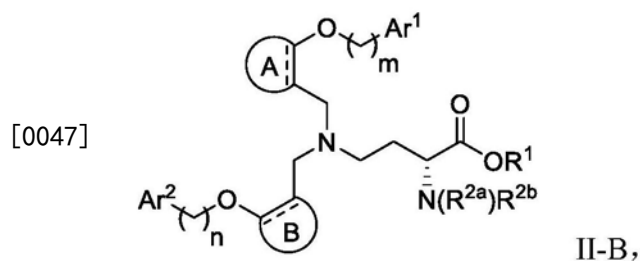
[0042] $\equiv$ 表示单键或双键。

[0043] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式II-A的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物：



[0045] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 Ar^1 、 Ar^2 、(A)、(B)、 $\equiv$ 、m和n如关于式I所定义。

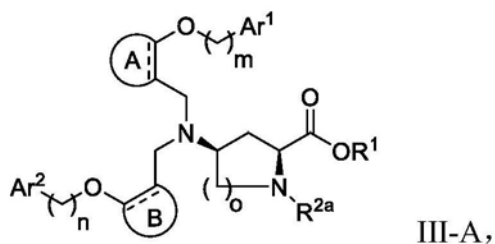
[0046] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式II-B的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物：



[0048] 其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 Ar^1 、 Ar^2 、(A)、(B)、 $\equiv$ 、m和n如关于式I所定义。

[0049] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式III-A的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物：

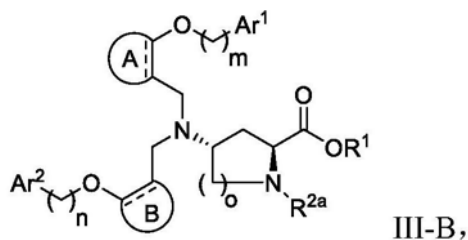
[0050]



[0051] 其中o为1或2;且 R^1 、 R^{2a} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 $\textcircled{A}$ 、 $\textcircled{B}$ 、 --- 、m和n如关于式I所定义。

[0052] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式III-B的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:

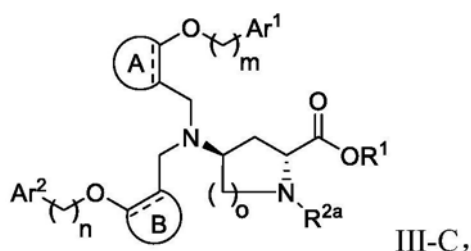
[0053]



[0054] 其中o为1或2;和 R^1 、 R^{2a} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 $\textcircled{A}$ 、 $\textcircled{B}$ 、 --- 、m和n如关于式I所定义。

[0055] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式III-C的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:

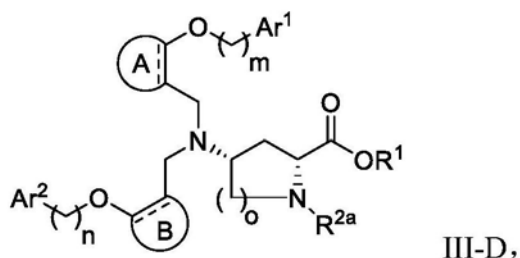
[0056]



[0057] 其中o为1或2;且 R^1 、 R^{2a} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 $\textcircled{A}$ 、 $\textcircled{B}$ 、 --- 、m和n如关于式I所定义。

[0058] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式III-D的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0059]



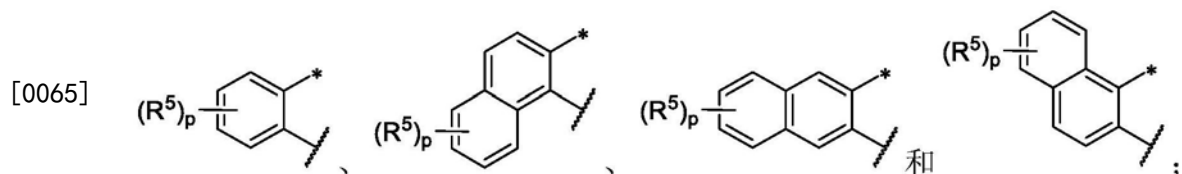
[0060] 其中o为1或2;且 R^1 、 R^{2a} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 $\textcircled{A}$ 、 $\textcircled{B}$ 、 --- 、m和n如关于式I所定义。

[0061] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式III-A、III-B、III-C或III-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中o为1。

[0062] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式III-A、III-B、III-C或III-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中o为2。

[0063] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C或III-D中的任一个的化合物,其中:

[0064] (A) 选自:



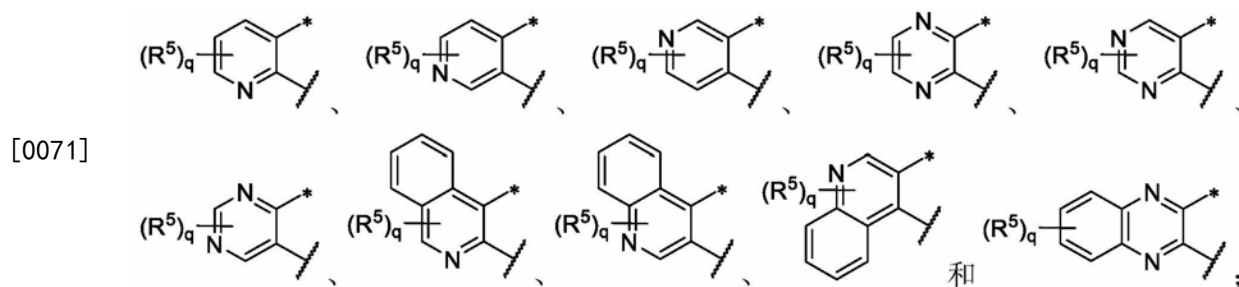
[0066] 用“*”标示的键连接至 $-O(CH_2)_m-Ar^1$;

[0067] 每个 R^5 独立地选自卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;且

[0068] p是0、1、2、3或4。

[0069] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C或III-D中的任一个的化合物,其中:

[0070] (A) 选自:



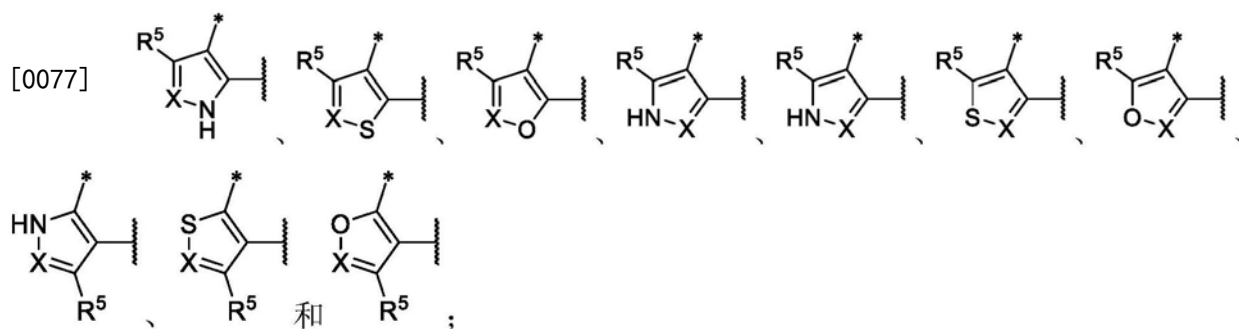
[0072] 用“*”标示的键连接至 $-O(CH_2)_m-Ar^1$;

[0073] 每个 R^5 独立地选自卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基;且

[0074] q是0、1、2或3。

[0075] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C或III-D中的任一个的化合物,其中:

[0076] (A) 选自:



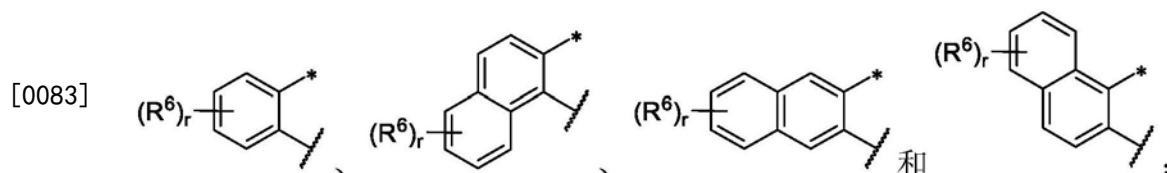
[0078] 用“*”标示的键连接至 $-O(CH_2)_m-Ar^1$;

[0079] X选自 $-C(H)=$ 、 $-C(R^5)=$ 和 $-N=$;且

[0080] 每个 R^5 独立地选自卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基。

[0081] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C或III-D中的任一个的化合物,其中:

[0082] (B) 独立地选自:



[0084] 其中:

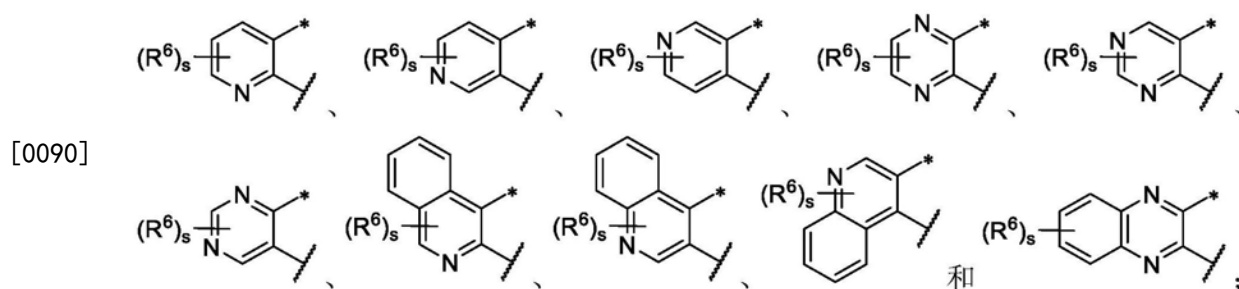
[0085] 用“*”标示的键分别连接至 $-O(CH_2)_n-Ar^2$;

[0086] 每个 R^6 独立地选自卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基;且

[0087] r 是0、1、2、3或4。

[0088] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C或III-D中的任一个的化合物,其中:

[0089] (B) 选自:



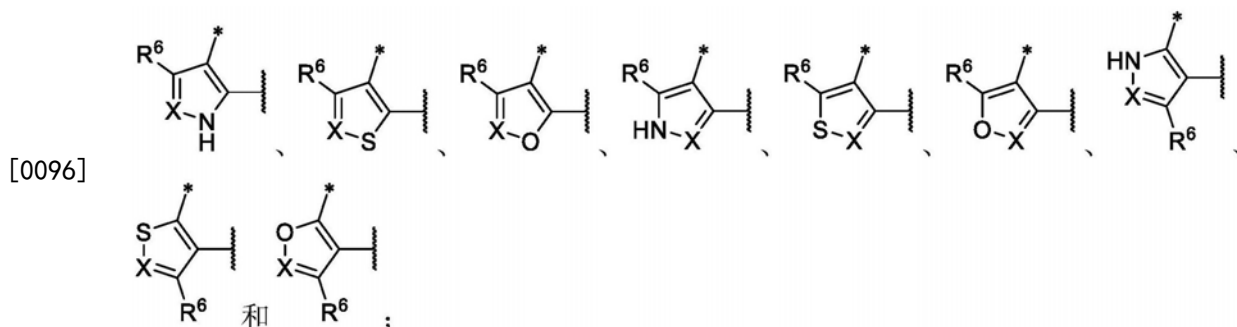
[0091] 用“*”标示的键连接至 $-O(CH_2)_n-Ar^2$;

[0092] 每个 R^6 独立地选自卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基、 C_1 - C_4 烷氧基和 C_1 - C_4 卤代烷氧基;且

[0093] s 是0、1、2或3。

[0094] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C或III-D中的任一个的化合物,其中:

[0095] (B) 选自:

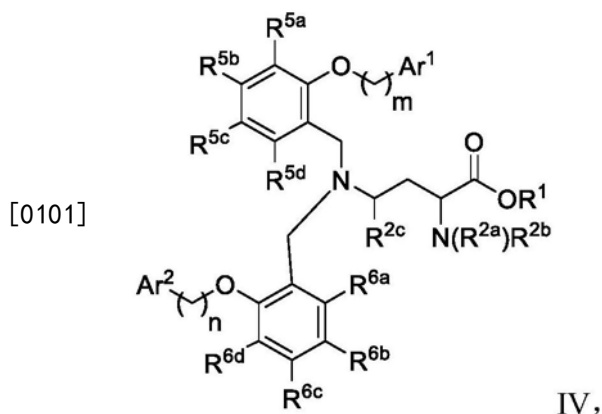


[0097] 用“*”标示的键连接至 $-O(CH_2)_m-Ar^1$;

[0098] X选自 $-C(H)=$ 、 $-C(R^6)=$ 和 $-N=$; 且

[0099] 每个 R^6 独立地选自卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基、 C_1-C_4 烷氧基和 C_1-C_4 卤代烷氧基。

[0100] 在另一个实施方案中, 本公开的化合物是式IV的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0102] 其中:

[0103] R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 m 和 n 如关于式I所定义; 且

[0104] R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 和 R^{5d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基; 或

[0105] R^{5a} 和 R^{5b} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基; 并且

[0106] R^{5c} 和 R^{5d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基; 或

[0107] R^{5b} 和 R^{5c} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基; 并且

[0108] R^{5a} 和 R^{5d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基; 或

[0109] R^{5c} 和 R^{5d} 一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基; 并且

[0110] R^{5a} 和 R^{5b} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基和 C_1-C_4 烷氧基;

[0111] R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1-C_4 烷基、 C_1-C_4 卤代烷基

和C₁-C₄烷氧基;或

[0112] R^{6a}和R^{6b}一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基;并且

[0113] R^{6c}和R^{6d}独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基;或

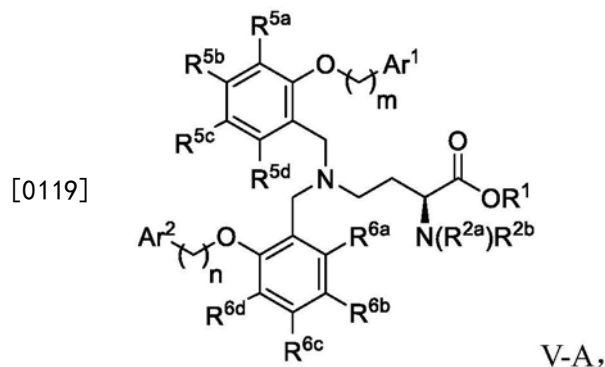
[0114] R^{6b}和R^{6c}一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基;并且

[0115] R^{6a}和R^{6d}独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基;或

[0116] R^{6c}和R^{6d}一起形成稠合的任选取代的苯基或稠合的任选取代的5或6元杂芳基;并且

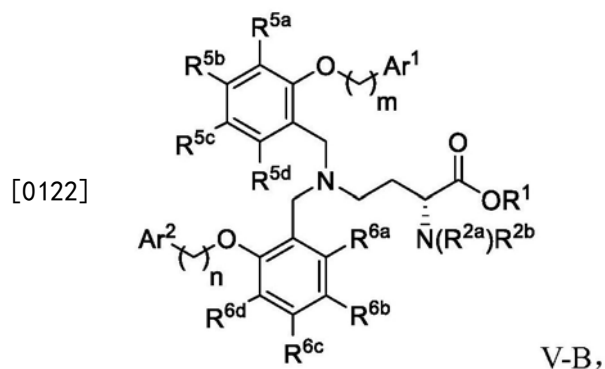
[0117] R^{6a}和R^{6b}独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、C₁-C₄烷基、C₁-C₄卤代烷基和C₁-C₄烷氧基。

[0118] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式V-A的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0120] 其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、Ar¹、Ar²、m和n如关于式IV所定义。

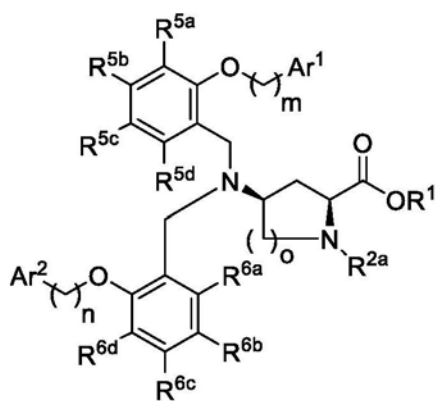
[0121] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式V-B的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0123] 其中R¹、R^{2a}、R^{2b}、R^{5a}、R^{5b}、R^{5c}、R^{5d}、R^{6a}、R^{6b}、R^{6c}、R^{6d}、Ar¹、Ar²、m和n如关于式IV所定义。

[0124] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式VI-A的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0125]

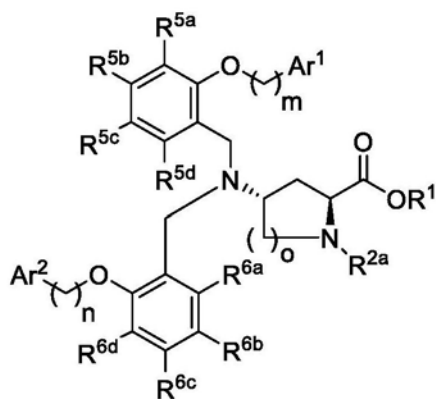


VI-A,

[0126] 其中 o 为1或2;并且 R^1 、 R^{2a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 m 和 n 如关于式IV所定义。

[0127] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式VI-B的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:

[0128]

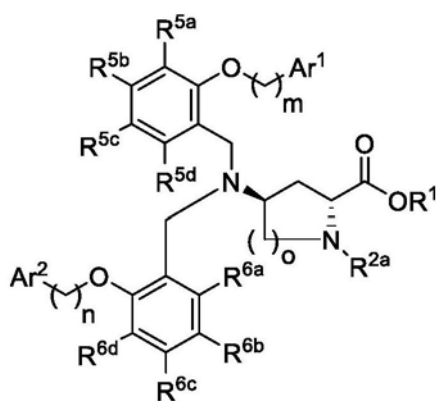


VI-B,

[0129] 其中 o 为1或2;并且 R^1 、 R^{2a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 m 和 n 如关于式IV所定义。

[0130] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式VI-C的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:

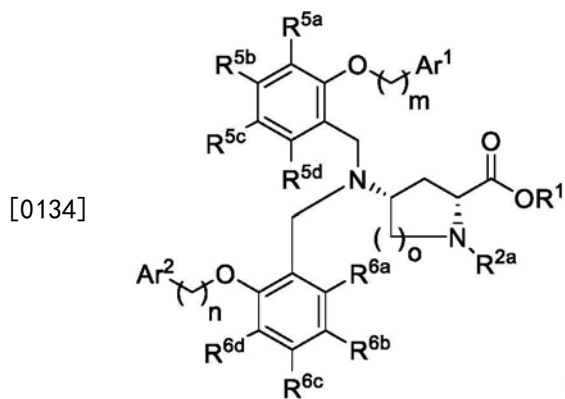
[0131]



VI-C,

[0132] 其中 o 为1或2;并且 R^1 、 R^{2a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 m 和 n 如关于式IV所定义。

[0133] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式VI-D的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物:



[0135] 其中 o 为1或2;并且 R^1 、 R^{2a} 、 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 、 R^{6d} 、 Ar^1 、 Ar^2 、 m 和 n 如关于式IV所定义。

[0136] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 o 为1。

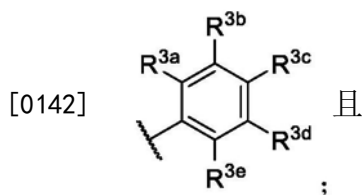
[0137] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 o 为2。

[0138] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 独立地选自氢、卤代、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0139] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 R^{5a} 、 R^{5b} 、 R^{5c} 、 R^{5d} 、 R^{6a} 、 R^{6b} 、 R^{6c} 和 R^{6d} 是氢。

[0140] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Ar^1 是任选取代的5至10元杂芳基。

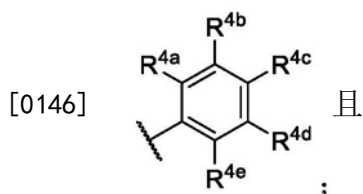
[0141] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Ar^1 是任选取代的苯基。在另一实施方案中, Ar^1 是:



[0143] R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 和 R^{3d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0144] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Ar^2 是任选取代的5至10元杂芳基。

[0145] 在另一个实施方案中,本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物,其中 Ar^2 是任选取代的苯基。在另一个实施方案中, Ar^2 是:



[0147] R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4c} 和 R^{4d} 独立地选自氢、卤代、氰基、羟基、氨基、 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 卤代烷基和 C_1 - C_4 烷氧基。

[0148] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中m为0且n为1。

[0149] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中m为0且n为2。

[0150] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中m为0且n为3。

[0151] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中m为1且n为2。

[0152] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中m为1且n为3。

[0153] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中m为2且n为3。

[0154] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、IV、V-A或V-B中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{2b} 是氢。

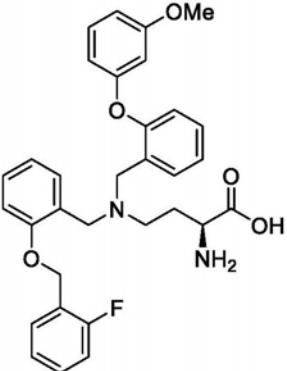
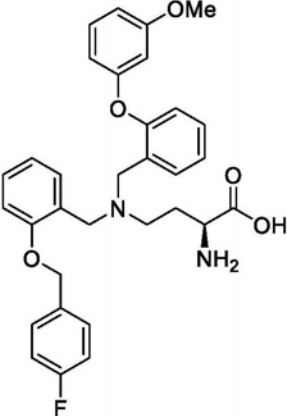
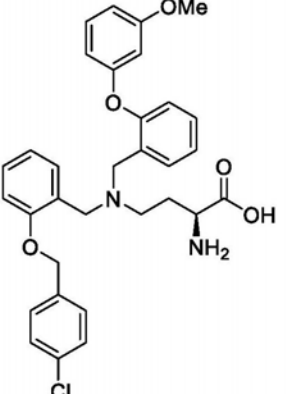
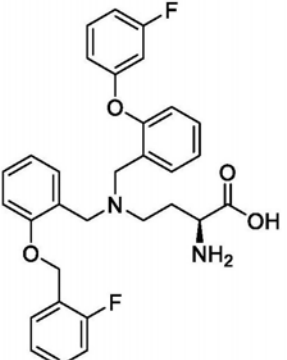
[0155] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^{2a} 是氢。

[0156] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是式I、II-A、II-B、III-A、III-B、III-C、III-D、IV、V-A、V-B、VI-A、VI-B、VI-C或VI-D中的任一个的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物，其中 R^1 是氢。

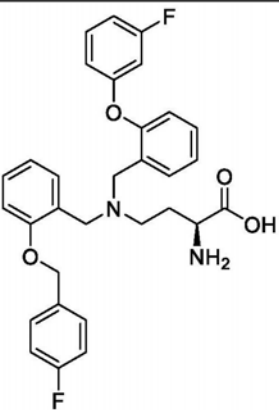
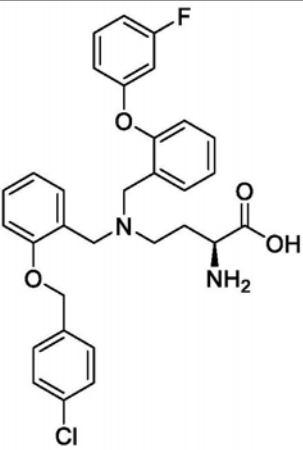
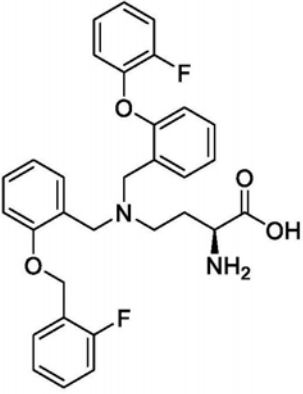
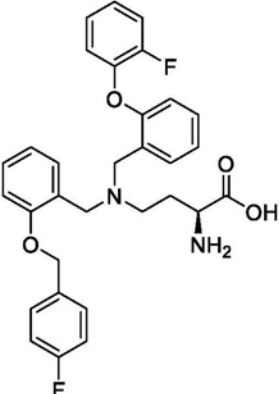
[0157] 在另一个实施方案中，本公开的化合物是选自表1的任一个或多个化合物的化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂化物。

[0158] 表1

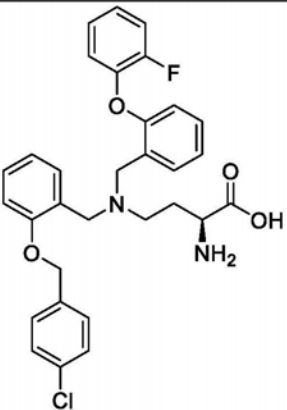
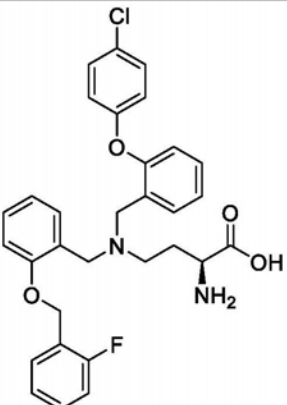
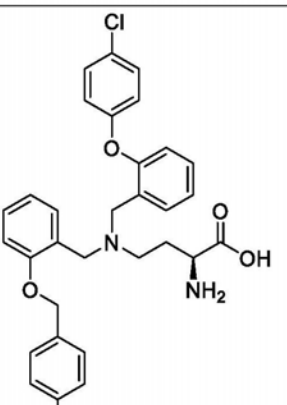
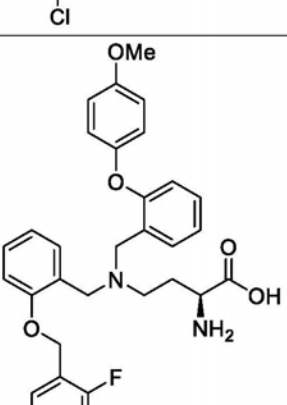
[0159]

Cpd. No.	结构	名称
1		(S)-2-氨基-4-((2-((2-氟苄基)氧基)苄基)(2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸
2		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氟苄基)氧基)苄基)(2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸
3		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸
4		(S)-2-氨基-4-((2-((2-氟苄基)氧基)苄基)(2-(3-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸

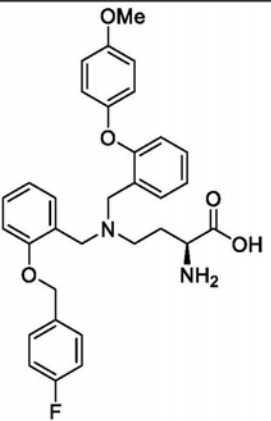
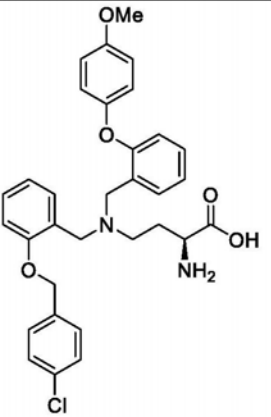
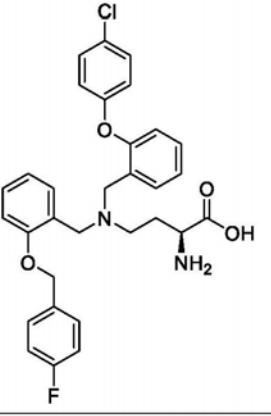
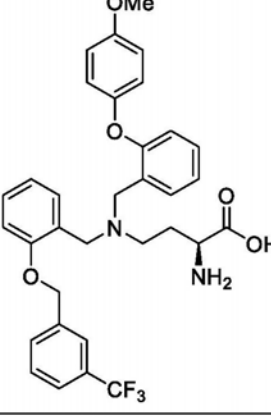
[0160]

5		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氟苄基)氧基)苄基)(2-(3-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸
6		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(3-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸
7		(S)-2-氨基-4-((2-((2-氟苄基)氧基)苄基)(2-(2-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸
8		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氟苄基)氧基)苄基)(2-(2-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸

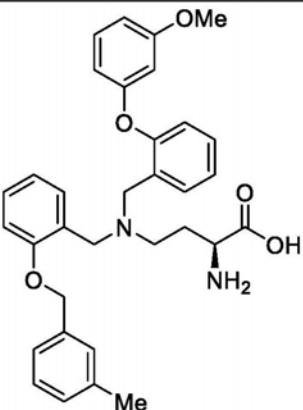
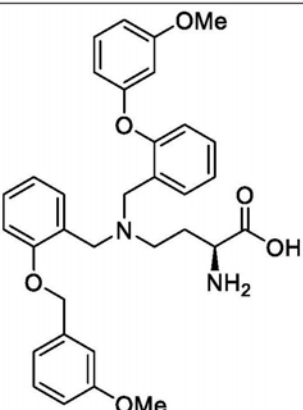
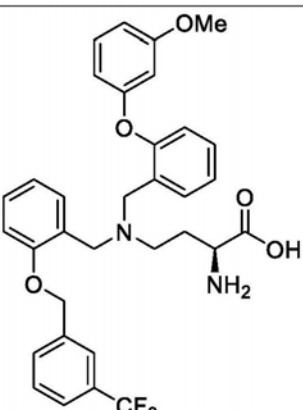
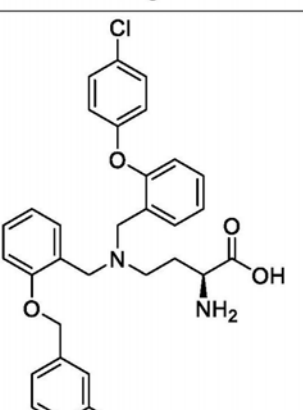
[0161]

9		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(2-氟苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
10		(S)-2-氨基-4-((2-(4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(2-氟苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
11		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(4-氯苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
12		(S)-2-氨基-4-((2-((2-氟苄基)氧基)苄基)(2-(4-甲氧基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸

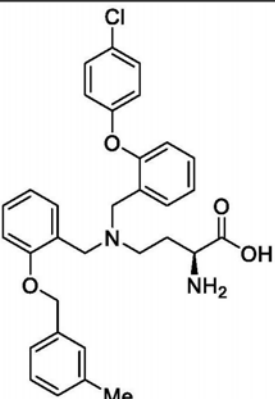
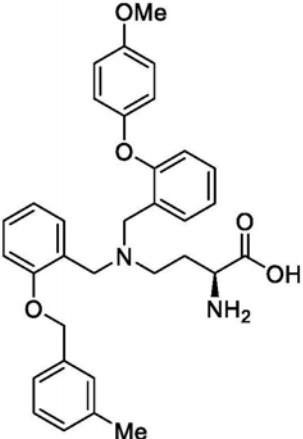
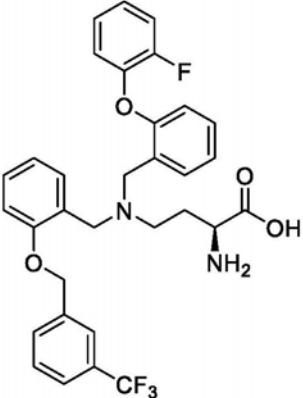
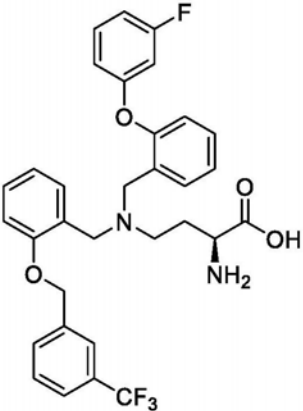
[0162]

13		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氟苄基)氧基)苄基)(2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸
14		(S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸
15		(S)-2-氨基-4-((2-(4-氯苯氧基)苄基)(2-((4-氟苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
16		(S)-2-氨基-4-((2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸

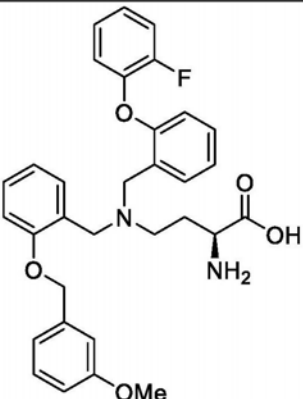
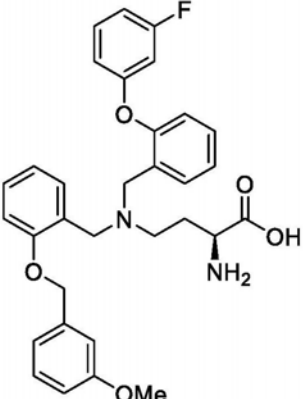
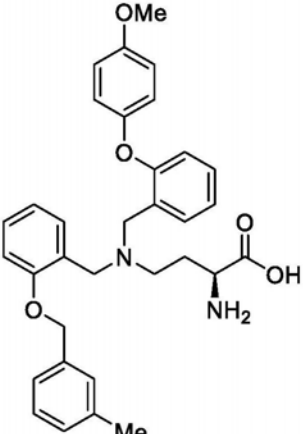
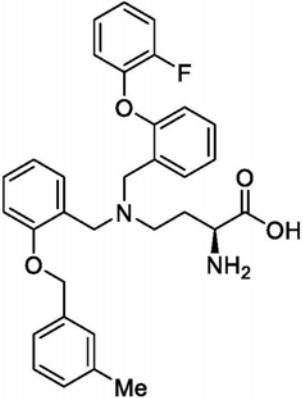
[0163]

17		(S)-2-氨基-4-((2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
18		(S)-2-氨基-4-((2-((3-甲氧基苄基)氧基)苄基)(2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)氨基)丁酸
19		(S)-2-氨基-4-((2-(3-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
20		(S)-2-氨基-4-((2-(4-氯苯氧基)苄基)(2-((3-甲氧基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸

[0164]

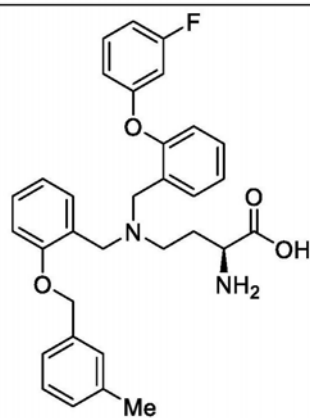
21		(S)-2-氨基-4-((2-(4-氯苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
22		(S)-2-氨基-4-((2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
23		(S)-2-氨基-4-((2-(2-氟苯氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
24		(S)-2-氨基-4-((2-(3-氟苯氧基)苄基)(2-((3-三氟甲基)苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸

[0165]

25		(S)-2-氨基-4-((2-(2-氟苯氧基)苄基)(2-((3-甲氧基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
26		(S)-2-氨基-4-((2-(3-氟苯氧基)苄基)(2-((3-甲氧基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
27		(S)-2-氨基-4-((2-(4-甲氧基苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸
28		(S)-2-氨基-4-((2-(2-氟苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸

[0166]

29



(S)-2-氨基-4-((2-(3-氟苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸

[0167] 本公开的化合物的盐、水合物和溶剂化物也可用于本文公开的方法中。本公开还包括本公开的化合物的所有可能的立体异构体和几何异构体,以包括外消旋化合物和旋光异构体。当需要本公开的化合物作为单一对映体时,其可通过拆分最终产物或通过立体专一性合成由异构纯起始物质或使用手性辅助试剂获得,例如参见Z.Ma等人,Tetrahedron: Asymmetry, 8 (6), 第883—888页(1997)。最终产物、中间体或起始材料的拆分可通过本领域已知的任何合适的方法实现。此外,在本公开的化合物的互变异构体是可能的情况下,本公开旨在包括所述化合物的所有互变异构体形式。

[0168] 本公开涵盖本公开的化合物的盐(包括药学上可接受的盐)的制备和用途。如本文所用,药学的“药学上可接受的盐”是指本公开的化合物的盐或两性离子形式。本公开的化合物的盐可以在所述化合物的最终分离和纯化过程中制备,或者单独地通过所述化合物与具有合适阳离子的酸反应来制备。本公开的化合物的药学上可接受的盐可以是与药学上可接受的酸形成的酸加成盐。可用于形成药学上可接受的盐的酸的实例包括无机酸,如硝酸、硼酸、盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸,以及有机酸,如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。本公开的化合物的盐的非限制性实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、2-羟乙磺酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、羟乙基磺酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐、均三甲苯磺酸盐、萘磺酸盐(naphthylsulfonate)、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐(paratoluenesulfonate)、十一酸盐(undecanoate)、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、乙二磺酸盐、苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐。此外,本公开的化合物中存在的可用氨基可以用甲基、乙基、丙基和丁基氯化物、溴化物和碘化物;硫酸二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯;癸基、月桂基、肉豆蔻基和甾基氯化物、溴化物和碘化物;以及苄基和苯乙基溴化物季铵化。根据前述,本文出现的对本公开的化合物的任何提及旨在包括本公开的化合物的化合物以及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0169] 本公开涵盖本公开的化合物的溶剂化物的用途。溶剂化物通常不会显著改变化合物的生理活性或毒性,并且因此可以作为药理等效物发挥作用。本文所用的术语“溶剂化物”是本公开的化合物与溶剂分子的组合、物理结合和/或溶剂化,例如二溶剂化物(disolvate)、单溶剂化物(monosolvate)或半溶剂化物(hemisolvate),其中溶剂分子与本

公开的化合物的比率分别为约2:1、约1:1或约1:2。这种物理结合涉及不同程度的离子和共价键,包括氢键。在某些情况下,可以分离溶剂化物,例如当一个或多个溶剂分子结合到结晶固体的晶格中时。因此,“溶剂化物”涵盖溶液相和可分离的溶剂化物。本公开的化合物可以具有药学上可接受的溶剂(如水、甲醇、乙醇等)的溶剂化形式存在,并且本公开旨在包括本公开的化合物的溶剂化形式和非溶剂化形式。溶剂化物的一种类型是水合物。“水合物”是指溶剂分子为水的特定溶剂化物亚组。溶剂化物通常可以作为药理等效物。溶剂化物的制备是本领域已知的。参见例如M.Caira等人,J.Pharmaceut.Sci.,93(3):601-611(2004),其描述了氟康唑与乙酸乙酯以及与水的溶剂化物的制备。溶剂化物、半溶剂化物、水合物等的类似制备描述于E.C.van Tonder等人,AAPS Pharm.Sci.Tech.,5(1):Article 12(2004)和A.L.Bingham等人,Chem.Commun.603-604(2001)中。制备溶剂化物的典型、非限制性方法包括在高于20℃至约25℃的温度下将本公开的化合物溶解在所需溶剂(有机溶剂、水或其混合物)中,然后以足以形成晶体的速率冷却溶液,以及通过已知的方法(例如过滤)分离晶体。例如红外光谱的分析技术可用于证实溶剂在溶剂化物晶体中的存在。

[0170] II. 本公开的治疗方法和药盒

[0171] 本公开的化合物抑制ASCT2、BOAT1、SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT5、SNAT7、LAT1和/或LAT2介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)的转运,并且因此可用于治疗各种疾病、障碍和病症。特别地,本公开的化合物可用于治疗疾病、障碍和病症的方法,其中抑制ASCT2、BOAT1、SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT5、SNAT7、LAT1和/或LAT2介导的谷氨酰胺转运提供益处。可通过本公开的方法治疗的疾病、障碍和病症包括但不限于癌症和其他增殖性疾病。本公开的化合物通常以小于500 μm ,例如小于300 μm 、小于200 μm 、小于100 μm 、小于50 μm 、小于25 μm 、小于5 μm 或小于约1 μm 的抑制常数(K_i)与ASCT2、BOAT1、SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT5、SNAT7、LAT1和/或LAT2结合。

[0172] 在一个实施方案中,本公开提供涉及癌症治疗的治疗方法、用途和组合物。这些方法、用途和组合物包含向有需要的个体施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0173] 在另一个实施方案中,将本公开的化合物作为单一化疗剂施用于患有癌症的个体。

[0174] 在另一个实施方案中,将本公开的化合物与一种或多种任选的治疗剂组合施用于患有癌症的个体。本公开的化合物和任选的治疗剂可以在以下一个或多个条件下组合施用:以不同周期、不同持续时间、不同浓度、通过不同施用途径等。在一些实施方案中,根据间歇给药计划向患者施用本公开的化合物。

[0175] 在一些实施方案中,本公开的化合物在任选的治疗剂之前,例如在施用免疫检查点抑制剂之前0.5、1、2、3、4、5、10、12或18小时,1、2、3、4、5或6天,或1、2、3或4周施用。

[0176] 在一些实施方案中,本公开的化合物在任选的治疗剂之后,例如在施用免疫检查点抑制剂之后0.5、1、2、3、4、5、10、12或18小时,1、2、3、4、5或6天,或1、2、3或4周施用。

[0177] 在一些实施方案中,本公开的化合物和任选的治疗剂同时施用,但按不同的计划施用,例如,本公开的化合物每天施用,而任选的治疗剂每周施用一次、每两周施用一次、每三周施用一次或每四周施用一次。在其他实施方案中,本公开的化合物每天施用一次,而任选的治疗剂每周施用一次、每两周施用一次、每三周施用一次或每四周施用一次。

[0178] 本文提供的治疗方法包括向癌症患者施用有效实现其预期目的的量的本公开的

化合物。虽然个体需要不同,但确定每种组分有效量的最佳范围在本领域技术范围内。通常,本公开的化合物以约0.05mg/kg至约500mg/kg、约0.05mg/kg至约100mg/kg、约0.05mg/kg至约50mg/kg或约0.05mg/kg至约10mg/kg的量施用。组合物的剂量可以是任何剂量,包括但不限于约0.05mg/周至约100mg/周。特定剂量包括0.05、1、2、5、10、20、500和100mg/kg,每日一次或每周一次。在一个实施方案中,本公开的化合物每周施用一次、二次、三次、四次或五次,即,根据间歇给药计划施用本公开的化合物。这些剂量是示例性的,但是可以存在其中需要更高或更低剂量的个体情况,并且这些都在本公开的范围内。实际上,医生确定最适合个体患者的实际给药方案,该方案可以随着特定患者的年龄、体重和反应而变化。

[0179] 本公开的化合物的单位口服剂量可包含约0.01至约1000mg,例如约0.01至约100mg的本公开的化合物。在一个实施方案中,本公开的化合物的单位口服剂量为0.05mg、1mg、3mg、5mg、7mg、9mg、10mg、12mg、14mg、15mg、17mg、20mg、22mg、25mg、27mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg或100mg。单位剂量可以每天施用一次或多次,例如以一个或多个片剂或胶囊的形式。该单位剂量也可以通过IV或皮下施用于个体。实际上,医生确定最适合个体患者的实际给药方案,该方案可以随着特定患者的年龄、体重和反应而变化。

[0180] 除了将本公开的化合物作为化学原料施用之外,还可以将其作为药物制剂或组合物的一部分施用。在一些实施方案中,药物制剂或组合物可以包含一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或助剂。在一些实施方案中,一种或多种载体、赋形剂和助剂促进将本公开的化合物加工成可药用的制剂或组合物。所述制剂,尤其是那些可以口服、皮下或局部施用以及可用于一种类型的施用的制剂,如片剂、糖锭剂、缓释含片和胶囊、漱口剂和漱口水、凝胶、液体悬浮液、染发剂(hair rinse)、发胶和洗发水,以及可直肠施用的制剂如栓剂,以及通过静脉输液、皮下注射、局部或口服施用的合适溶液,含有约0.01%至99%,在一个实施方案中约0.25%至75%的活性化合物与一种或多种载体、赋形剂和/或助剂。

[0181] 本文提供的化合物和药物组合物可施用于可能经历本公开的化合物的有益效果的任何个体。此类个体中最重要的是哺乳动物(例如人),但本文提供的方法和组合物并不旨在如此限制。其他个体包括兽医诊疗的动物(牛、羊、猪、马、狗、猫等)。在一个实施方案中,个体是人类癌症患者。

[0182] 本文提供的药物制剂通过常规的混合、造粒、糖衣丸制备、溶解或冻干过程制备。因此,口服使用的药物制剂可以通过下述方式获得:将活性化合物与固体赋形剂组合,任选地研磨所得混合物以及在添加合适的助剂(如果需要或必要)后加工颗粒的混合物,以获得片剂或糖衣丸核心。

[0183] 合适的赋形剂特别地是填充剂,例如糖类,例如乳糖或蔗糖、甘露醇或山梨醇、纤维素制剂和/或磷酸钙,例如磷酸三钙或磷酸氢钙,以及粘合剂,例如淀粉糊,使用例如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮。如果需要,可以添加崩解剂,例如上述淀粉,还可以添加羧甲基淀粉、交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或藻酸或其盐,例如藻酸钠。助剂可以是合适的流动调节剂和润滑剂。合适的助剂包括,例如,二氧化硅、滑石、硬脂酸或其盐,如硬脂酸镁或硬脂酸钙,和/或聚乙二醇。如果需要,向糖衣丸核心提供抵抗胃液的合适包衣。为此,可使用浓缩的糖溶液,其可任选地含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇和/或二

氧化钛、漆溶液和合适的有机溶剂或溶剂混合物。为了产生抵抗胃液的包衣,使用合适的纤维素制剂的溶液,所述纤维素制剂例如邻苯二甲酸乙酰纤维素或羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯。可以将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中,例如用于鉴别或为了表征活性化合物剂量的组合。

[0184] 其他可以口服使用的药物制剂包括由明胶制成的推入配合(push-fit)胶囊,以及由明胶和增塑剂(如甘油或山梨醇)制成的软密封胶囊。推入配合胶囊可以含有与例如乳糖的填充剂、例如淀粉的粘合剂和/或例如滑石或硬脂酸镁的润滑剂以及任选的稳定剂混合的颗粒形式的活性化合物。在软胶囊中,在一个实施方案中,将活性化合物溶解或悬浮在合适的液体中,如脂肪油或液体石蜡。此外,还可以添加稳定剂。

[0185] 可以直肠使用的可能的药物制剂包括,例如栓剂,其由一种或多种活性化合物与栓剂基质的组合组成。合适的栓剂基质是,例如,天然的或合成的甘油三酯或石蜡烃。此外,也可以使用由活性化合物与基质的组合组成的明胶直肠胶囊。可能的基质材料包括,例如,液体甘油三酯、聚乙二醇或石蜡烃。

[0186] 胃肠外施用的合适剂型包括水溶性形式的活性化合物(例如水溶性盐和碱性溶液)的水溶液。此外,活性化合物的悬浮液可以作为适当的油性注射悬浮液施用。合适的亲脂性溶剂或载体包括脂肪油(例如芝麻油),或合成脂肪酸酯(例如油酸乙酯或甘油三酯或聚乙二醇-400)。含水注射悬浮液可含有增加悬浮液粘度的物质,包括例如羧甲基纤维素钠、山梨醇和/或葡聚糖。任选地,悬浮液还可以包含稳定剂。

[0187] 可根据标准药学实践配制治疗有效量的本公开的化合物和任选的治疗剂,向有需要的人类个体施用。是否需要这种治疗取决于个别病例,并进行医学评估(诊断),其考虑到存在的体征、症状和/或障碍,形成特定体征、症状和/或障碍的风险,以及其他因素。

[0188] 本公开的化合物和任选的治疗剂可以通过任何合适的途径施用,例如通过口服、含服(buccal)、吸入、舌下、直肠、阴道、脑池内或鞘内通过腰椎穿刺、经尿道、经鼻、经皮(即透皮)或胃肠外(包括静脉内、肌肉内、皮下、冠状动脉内、皮内、乳房内、腹膜内、关节内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或特定部位的手术植入)施用。胃肠外施用可以使用针头和注射器或使用高压技术来完成。

[0189] 药物组合物包括其中以有效量施用本公开的化合物和任选的治疗剂以实现其预期目的的那些药物组合物。确切的制剂、施用途径和剂量由个体医生根据诊断的病症或疾病确定。可以单独调整剂量和间隔,以提供足以维持治疗效果的水平的本公开的化合物和任选的治疗剂。

[0190] 本公开的化合物和任选的治疗剂的毒性和治疗效果可以通过标准药学程序在细胞培养物或实验动物中测定,例如用于确定化合物的最大耐受剂量(MTD),其定义为在患者中不引起毒性的最高剂量。最大耐受剂量与治疗效果(如抑制肿瘤生长)之间的剂量比是治疗指数。所述剂量可在该范围内变化,这取决于所使用的剂型和所使用的施用途径。治疗有效量的确定完全在本领域技术人员的能力范围内,特别是根据本文提供的详细公开内容。

[0191] 用于治疗的本公开的化合物和任选的治疗剂的治疗有效量随所治疗的病症的性质、期望的活性时间长短以及个体的年龄和病症而变化,并最终由主治医师确定。例如,剂量和间隔可单独调整,以提供足以维持所需治疗效果的本公开的化合物和/或任选的治疗剂的血浆水平。所需剂量可方便地以单剂量施用,或以适当间隔的多剂量施用,例如每天一

次、两次、三次、四次或更多次分剂量施用。通常期望或需要多次剂量。例如,本公开的化合物可以以下频率施用:每天一剂;以四天间隔每天一剂递送四剂($q4d \times 4$);以三天间隔每天一剂递送四剂($q3d \times 4$);以五天间隔每天递送一剂($qd \times 5$);每周一剂,持续三周($qwk3$);五天剂量,休息两天,另外五天剂量($5/2/5$);或者,任何确定为适合该情况的剂量方案。

[0192] 任选的治疗剂以治疗有效量施用。例如,当可选的治疗剂是免疫检查点抑制剂,而免疫检查点抑制剂是单克隆抗体时,每2-4周以静脉输液施用1-20mg/kg。例如,可以施用50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg、800mg、900mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1500mg、1600mg、1700mg、1800mg、1900mg和2000mg抗体。

[0193] 例如,当免疫检查点抑制剂是抗PD-1抗体纳武单抗(nivolumab)时,每两周可通过静脉输液经60分钟施用3mg/kg。当免疫检查点抑制剂是抗PD-1抗体派姆单抗(pembrolizumab)时,每两周或三周可通过静脉输液经30分钟施用2mg/kg。当免疫检查点抑制剂是抗PD-L1抗体阿维鲁单抗(avelumab)时,可以以每2周一一次的频率通过静脉输液施用10mg/kg。Disis等人,J.Clin Oncol.33(2015)(suppl;abstr 5509)。当免疫检查点抑制剂为抗PD-L1抗体MPDL3280A时,每3周可通过静脉输液施用20mg/kg。Herbst等人,Nature 515:563-80(2014)。当免疫检查点抑制剂为抗CTLA-4抗体伊匹单抗(ipilimumab)时,每3周可通过静脉输液经90分钟施用3mg/kg。当免疫检查点抑制剂为抗CTLA-4抗体曲美木单抗(tremelimumab)时,每12周可通过静脉输液施用15mg/kg。Naido等人,British Journal of Cancer 111:2214-19(2014);Drugs R D,10:123-32(2010)。当免疫检查点抑制剂为抗LAG3抗体GSK2831781时,每2-4周静脉输液经120分钟施用1.5-5mg/kg。当免疫检查点抑制剂为抗TIM3抗体时,每2-4周可静脉输液经30-90分钟施用1-5mg/kg。当吡咯啉2,3-双加氧酶(IDO)通路抑制剂为与替莫唑胺组合的抑制剂indoximod时,在每隔5天200mg/m²的替莫唑胺的条件下,18.5mg/kg/剂BID递增至27.7mg/kg/剂BID的indoximod。

[0194] 在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是抗体,并且每2-4周通过静脉输液施用120mg/kg。在另一个实施方案中,每2-4周通过静脉输液施用50-2000mg抗体。在另一个实施方案中,在施用抗体之前施用本公开的化合物。在另一个实施方案中,在抗体施用日之前3-7天施用本公开的化合物。在另一个实施方案中,施用抗体的当天也施用本公开的化合物,并且此后连续几天施用,直到疾病进展或直到不再有治疗益处。

[0195] 在一个实施方案中,癌症患者接受每三周通过静脉输液施用的2mg/kg派姆单抗,以及在派姆单抗施用之前持续1-7天,任选地在派姆单抗施用当天施用的例如约0.1-100mg本公开的化合物,且任选地此后施用,直到疾病进展或直到不再有治疗益处。

[0196] 在另一个实施方案中,癌症患者接受每2周通过静脉输液施用的3mg/kg纳武单抗,以及在纳武单抗施用之前持续1-7天,任选地在纳武单抗施用当天施用的例如约0.1-100mg本公开的化合物,且任选地此后施用,直到疾病进展或直到不再有治疗益处。

[0197] 在另一个实施方案中,癌症患者接受每2周通过静脉输液施用的3mg/kg纳武单抗,以及在纳武单抗施用之前持续1-7天,任选地在纳武单抗施用当天施用的例如约0.1-100mg本公开的化合物,且任选地此后施用,直到疾病进展或直到不再有治疗益处。

[0198] 在另一个实施方案中,使用本公开的化合物和免疫检查点抑制剂对癌症患者的治疗比单独施用免疫检查点抑制剂时更快地诱导抗增殖反应。

[0199] 在一个实施方案中,本公开提供治疗个体的癌症的方法,其中所述癌症是实体瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是血液癌症。

[0200] 在另一个实施方案中,所述癌症是表3中的任一种或多种癌症。

[0201] 表3

[0202]

肾上腺癌	腺泡细胞癌	听神经瘤	肢端雀斑样痣原位黑色素瘤
顶端螺旋瘤	急性嗜酸粒细胞白血病	急性红白血病	急性淋巴细胞白血病
急性巨核细胞白血病	急性单核细胞白血病	急性早幼粒细胞白血病	腺癌
腺样囊性癌	腺瘤	牙源性腺样瘤	腺鳞癌
脂肪组织肿瘤	肾上腺皮质癌	成人 T 细胞白血病/淋巴瘤	侵袭性 NK 细胞白血病
AIDS 相关淋巴瘤	肺泡横纹肌肉瘤	肺泡软组织肉瘤	成釉细胞纤维瘤
间变性大细胞淋巴瘤	未分化甲状腺癌	血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤	血管平滑肌脂肪瘤
血管肉瘤	星形细胞瘤	横纹肌样瘤	B 细胞慢性淋巴细胞白血病
B 细胞性早幼粒细胞白血病	B 细胞淋巴瘤	基底细胞癌	胆道癌
膀胱癌	胚细胞瘤	骨癌	勃勒纳瘤
褐色瘤	伯基特淋巴瘤	乳腺癌	脑癌
恶性肿瘤	原位癌	癌肉瘤	软骨肿瘤
牙骨质瘤	髓样肉瘤	软骨瘤	脊索瘤
绒毛膜癌	脉络丛乳头状瘤	肾透明细胞肉瘤	颅咽管瘤
皮肤 T 细胞淋巴瘤	宫颈癌	结直肠癌	德戈斯病

[0203]

瘤			
促纤维增生性小圆细胞肿瘤	弥漫性大 B 细胞淋巴瘤	胚胎发育不良神经上皮肿瘤	无性细胞瘤
胚胎性癌	内分泌腺肿瘤	内胚窦瘤	肠病相关 T 细胞淋巴瘤
食管癌	胎内胎	纤维瘤	纤维肉瘤
滤泡性淋巴瘤	滤泡性甲状腺癌	神经节瘤	胃肠道癌
生殖细胞瘤	妊娠性绒毛膜癌	巨细胞成纤维母细胞瘤	骨巨细胞瘤
胶质瘤	多形性成胶质细胞瘤	神经胶质瘤	大脑胶质瘤病
胰高血糖素瘤	性腺母细胞瘤	粒层细胞瘤	两性胚细胞瘤
胆囊癌	胃癌	毛细胞白血病	成血管细胞瘤
头颈癌	血管外皮细胞瘤	血液肿瘤	肝母细胞瘤
肝脾 T 细胞淋巴瘤	霍奇金淋巴瘤	非霍奇金淋巴瘤	浸润性小叶癌
肠癌	肾癌	喉癌	恶性雀斑样痣
致死性中线癌	白血病	间质细胞瘤	脂肪肉瘤
肺癌	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤	淋巴上皮瘤
淋巴瘤	急性淋巴细胞白血病	急性髓性白血病	慢性淋巴细胞白血病
肝癌	小细胞肺癌	非小细胞肺癌	MALT 淋巴瘤
恶性纤维组织细胞瘤	恶性周围神经鞘瘤	恶性蝶螈瘤	套细胞淋巴瘤
边缘带 B 细胞淋巴瘤	肥大细胞白血病	纵隔生殖细胞瘤	乳腺髓样癌
甲状腺髓样癌	髓母细胞瘤	黑色素瘤	脑膜瘤
默克尔细胞癌	间皮瘤	转移性尿路上皮癌	苗勒型混合瘤
粘液性肿瘤	多发性骨髓瘤	肌肉组织肿瘤	蕈样肉芽肿
粘液样脂肪肉瘤	粘液瘤	粘液肉瘤	鼻咽癌
神经鞘瘤	成神经细胞瘤	神经纤维瘤	神经瘤
结节性黑色素瘤	眼癌	少突星形细胞瘤	少突胶质细胞瘤
嗜酸性细胞瘤	视神经鞘脑膜瘤	视神经肿瘤	口腔癌
骨肉瘤	卵巢癌	肺沟瘤	甲状腺乳头状癌
副神经节瘤	松果体母细胞瘤	松果体细胞瘤	垂体细胞瘤
垂体腺瘤	垂体瘤	浆细胞瘤	多胚瘤
前体 T 淋巴细胞淋巴瘤	原发性中枢神经系统淋巴瘤	原发性渗出性淋巴瘤	腹膜前癌

[0204]

前列腺癌	胰腺癌	鼻咽癌	腹膜假黏液瘤 (pseudomyxoma peritonei)
肾细胞癌	肾髓质癌	视网膜母细胞瘤	横纹肌瘤
横纹肌肉瘤	里克特的转变 (Richter's transformation)	直肠癌	肉瘤
神经鞘瘤病	精原细胞瘤	支持细胞瘤	性索-性腺间质瘤
印戒细胞癌	皮肤癌	小蓝圆细胞瘤	小细胞癌
软组织肉瘤	胰抑生长素瘤	煤烟疣	脊柱肿瘤
脾边缘区淋巴瘤	鳞状细胞癌	滑膜肉瘤	塞扎里综合征
小肠癌	鳞状细胞癌	胃癌	T 细胞淋巴瘤
睾丸癌	卵泡膜细胞瘤	甲状腺癌	移行细胞癌
喉癌	脐尿管癌	泌尿生殖道癌	尿路上皮癌
葡萄膜黑色素瘤	子宫癌	疣状癌	视觉通路神经胶质瘤
外阴肿瘤	阴道癌	华氏巨球蛋白血症	腺淋巴瘤
肾母细胞瘤			

[0205] 示例性血液癌症包括但不限于表4中所列出的癌症。在另一个实施方案中，血液癌症是急性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病(包括B细胞慢性淋巴细胞白血病)或急性髓系白血病。

[0206] 表4

[0207]

急性淋巴细胞白血病(ALL)	急性嗜酸粒细胞白血病
急性髓系白血病(AML)	急性红白血病
慢性淋巴细胞白血病(CLL)	急性淋巴细胞白血病
小淋巴细胞性淋巴瘤(SLL)	急性巨核细胞白血病
多发性骨髓瘤(MM)	急性单核细胞白血病
霍奇金淋巴瘤(HL)	急性早幼粒细胞白血病
非霍奇金淋巴瘤(NHL)	急性髓性白血病
套细胞淋巴瘤(MCL)	B细胞性早幼粒细胞白血病
边缘带B细胞淋巴瘤	B细胞淋巴瘤
脾边缘区淋巴瘤	MALT淋巴瘤
滤泡性淋巴瘤(FL)	前体T淋巴细胞淋巴瘤
华氏巨球蛋白血症(WM)	T细胞淋巴瘤
弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)	肥大细胞白血病
边缘区淋巴瘤(MZL)	成人T细胞白血病/淋巴瘤
毛细胞白血病(HCL)	侵袭性NK细胞白血病
伯基特淋巴瘤(BL)	血管免疫母细胞性T细胞淋巴瘤
里克特的转变	

[0208] 在另一个实施方案中，所述癌症选自头颈部鳞状细胞癌、腺癌食道鳞状细胞癌、胃腺癌、结肠腺癌、肝细胞癌、胆道系统胆管癌、胆囊腺癌、胰腺腺癌、乳腺导管原位癌、乳腺腺

癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、膀胱移行细胞癌、膀胱鳞状细胞癌、宫颈鳞状细胞癌、宫颈腺癌、子宫内膜癌、阴茎鳞状细胞癌和皮肤鳞状细胞癌。

[0209] 在另一个实施方案中,癌前肿瘤选自头颈部白斑、Barrett食管、胃化生、结肠腺瘤、慢性肝炎、胆管增生、胰腺上皮内瘤变、肺非典型腺瘤性增生、膀胱发育不良、宫颈上皮内瘤变、阴茎上皮内瘤变和皮肤光化性角化病。

[0210] 在另一个实施方案中,所述癌症选自肝细胞癌、胶质母细胞瘤、肺癌、乳腺癌、头颈癌、前列腺癌、黑色素瘤和结直肠癌。

[0211] 在另一个实施方案中,所述癌症选自结直肠癌、乳腺癌、淋巴瘤、黑色素瘤、肾癌和肺癌。

[0212] 在另一个实施方案中,所述癌症已经对常规癌症治疗具有抗性。此处使用的术语“常规癌症治疗”是指任何癌症药物、生物制品或放射疗法,或癌症药物和/或生物制品和/或放射疗法的组合,其已由美国食品和药物管理局、欧洲药品管理局或类似监管机构测试和/或批准用于人类的治疗用途。

[0213] 在另一个实施方案中,个体先前已经用抗癌剂(例如免疫检查点抑制剂)而未使用本公开的化合物进行了治疗。例如,先前的免疫检查点疗法可能是抗PD-1或抗PD-L1疗法。

[0214] 在另一个实施方案中,本公开提供治疗患有癌症的个体的治疗方法,其包括向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物,其中按照间歇给药计划向所述个体施用本公开的化合物。

[0215] 在另一个实施方案中,本公开提供治疗患有癌症的个体的治疗方法,其包含向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物和任选的治疗剂(例如免疫检查点抑制剂),其中按照间歇给药计划向所述个体施用本公开的化合物。

[0216] 在另一个实施方案中,本公开提供治疗患有癌症的个体的治疗方法,其包含向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物、免疫检查点抑制剂和任选的第三治疗剂(例如放射疗法)。

[0217] 在另一个实施方案中,本公开提供包含本公开的化合物(或包含本公开的化合物的组合物)的药盒,其以有利于其应用的方式包装,以用于实践本公开的方法。在一个实施方案中,药盒包括包装在容器(例如密封的瓶或容器)中的本公开的化合物(或包含本公开的化合物的组合物),其中标签附在所述容器上或包含在所述药盒中,其描述了所述化合物或所述组合物的使用以实践本公开的用途。在一个实施方案中,所述化合物或组合物包装在单位剂型中。所述药盒还可以包括适合于根据预期的施用途径施用所述组合物的装置。

[0218] 本公开提供关于治疗方法的以下特定实施方案。

[0219] 实施方案I.治疗有需要的个体的癌症的方法,所述方法包括向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物。

[0220] 实施方案II.根据实施方案I所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

[0221] 实施方案III.根据实施方案I所述的方法,其中所述癌症是血液癌症。

[0222] 实施方案IV.根据实施方案I所述的方法,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

[0223] 实施方案V.根据实施方案I所述的方法,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

[0224] 实施方案VI.根据实施方案I-V中任一项所述的方法,其还包含向所述个体施用治疗有效量的一种或多种任选的可用于癌症治疗的治疗剂。

[0225] 实施方案VII.用于癌症治疗的药物组合物,其包含本公开的化合物和一种或多种药学上可接受的赋形剂。

[0226] 实施方案VIII.根据实施方案VII所述的药物组合物,其中所述癌症是实体瘤。

[0227] 实施方案IX.根据实施方案VII所述的药物组合物,其中所述癌症是血液癌症。

[0228] 实施方案X.根据实施方案VII所述的药物组合物,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

[0229] 实施方案XI.根据实施方案VII所述的药物组合物,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

[0230] 实施方案XII.用于癌症治疗的用途的本公开的化合物。

[0231] 实施方案XIII.用于实施方案XII的用途的化合物,其中所述癌症是实体瘤。

[0232] 实施方案XIV.用于实施方案XII的用途的化合物,其中所述癌症是血液癌症。

[0233] 实施方案XV.用于实施方案XII的用途的化合物,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

[0234] 实施方案XVI.用于实施方案XII的用途的化合物,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

[0235] 实施方案XVII.用于实施方案XII-XVI中任一项的用途的化合物,其中所述化合物用于与治疗有效量的可用于癌症治疗的一种或多种任选的治疗剂组合施用于所述个体。

[0236] 实施方案XVIII.本公开的化合物在制备用于癌症治疗的药物中的用途。

[0237] 实施方案XIX.根据实施方案XVIII所述的用途,其中所述癌症是实体瘤。

[0238] 实施方案XX.根据实施方案XVIII所述的用途,其中所述癌症是血液癌症。

[0239] 实施方案XXI.根据实施方案XVIII所述的用途,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

[0240] 实施方案XXII.根据实施方案XVIII所述的用途,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

[0241] 实施方案XXIII.根据实施方案XVIII-XXII中任一项所述的用途,其中所述化合物用于与治疗有效量的可用于癌症治疗的一种或多种任选的治疗剂组合施用。

[0242] 实施方案XXIV.用于癌症的治疗剂或预防剂,其包含本公开的化合物。

[0243] 实施方案XXV.药盒,其包含本公开的化合物和用于向患有癌症的个体施用所述化合物的说明书。

[0244] 实施方案XXVI.根据实施方案XXV所述的药盒,其中所述癌症是实体瘤。

[0245] 实施方案XXVII.根据实施方案XXV所述的药盒,其中所述癌症是血液癌症。

[0246] 实施方案XXVIII.根据实施方案XXV所述的药盒,其中所述癌症是表3的癌症中的任一种或多种。

[0247] 实施方案XXIX.根据实施方案XXV所述的药盒,其中所述癌症是表4的癌症中的任一种或多种。

[0248] 实施方案XXX.根据实施方案XXV-XXIX中任一项所述的药盒,其还包含一种或多种任选的可用于癌症治疗的治疗剂。

[0249] III. 任选的治疗剂

[0250] 在本公开的一些治疗方法和用途中,将本公开的化合物作为单一药剂施用于患有疾病、障碍或病症(例如癌症)的个体。在本公开的其他治疗方法和用途中,将本公开的化合物与一种或多种任选的治疗剂组合施用于患有疾病、障碍或病症(例如癌症)的个体。在一个实施方案中,本公开的化合物与一种任选的治疗剂组合施用。在另一个实施方案中,本公开的化合物与两种任选的治疗剂组合施用。在另一个实施方案中,本公开的化合物与三种任选的治疗剂组合施用。可用于治疗癌症患者的任选的治疗剂包括本领域中已知的那些以及将来开发的那些治疗剂。

[0251] 任选的治疗剂以提供其所需治疗效果的量施用。每种任选的治疗剂的有效剂量范围是本领域已知的,并且任选的治疗剂在这种确定的范围内施用于有需要的个体。

[0252] 本公开的化合物和任选的治疗剂可以作为单一单位剂量一起施用,或者作为多单位剂量分开施用,并且以任何顺序施用,例如,其中本公开的化合物在任选的治疗剂之前施用,或者相反。可以将一个或多个剂量的本公开的化合物和任选的治疗剂施用于所述个体。

[0253] 在一个实施方案中,任选的治疗剂是免疫检查点抑制剂。免疫检查点抑制剂是阻断免疫系统抑制剂检查点的疗法。免疫检查点可以是刺激性的,也可以是抑制性的。阻断抑制性免疫检查点激活免疫系统功能,并且可用于癌症免疫治疗。Pardoll, *Nature Reviews. Cancer* 12:252-64 (2012)。当肿瘤细胞连接至特异性T细胞受体时,它们关闭激活的T细胞。免疫检查点抑制剂防止肿瘤细胞连接至T细胞,从而导致T细胞保持激活状态。实际上,细胞和可溶性组分的协调作用对抗病原体 and 癌症造成的损伤。对免疫系统途径的调节可以包括改变所述途径的至少一个组分的表达或功能活性,然后调节免疫系统的应答。U.S. 2015/0250853。免疫检查点抑制剂的实例包括PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG3抑制剂、TIM3抑制剂、cd47抑制剂和B7-H1抑制剂。因此,在一个实施方案中,免疫检查点抑制剂选自PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG3抑制剂、TIM3抑制剂和cd47抑制剂。

[0254] 在另一个实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是程序性细胞死亡(PD-1)抑制剂。PD-1是T细胞共抑制受体,其在肿瘤细胞逃避宿主免疫系统的能力中发挥着关键作用。PD-1与PD-L1(PD-1的配体)之间相互作用的阻断增强免疫功能并介导抗肿瘤活性。PD-1抑制剂的实例包括与PD-1特异性结合的抗体。特异性抗PD-1抗体包括但不限于纳武单抗、派姆单抗、STI-A1014和吡地利单抗(pidilizumab)。关于抗PD-1抗体的可得性、生产方法、作用机制和临床研究的一般性讨论,参见U.S. 2013/0309250、U.S. 6,808,710、U.S. 7,595,048、U.S. 8,008,449、U.S. 8,728,474、U.S. 8,779,105、U.S. 8,952,136、U.S. 8,900,587、U.S. 9,073,994、U.S. 9,084,776和Naido等人, *British Journal of Cancer* 111:2214-19 (2014)。

[0255] 在另一个实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是PD-L1(也称为B7-H1或CD274)抑制剂。PD-L1抑制剂的实例包括与PD-L1特异性结合的抗体。特异性抗PD-L1抗体包括但不限于阿维鲁单抗、阿特珠单抗(atenzolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)和BMS-936559。关于可得性、生产方法、作用机制和临床研究的一般性讨论,参见U.S. 8,217,149、U.S. 2014/0341917、U.S. 2013/0071403、WO 2015036499和Naido等人, *British Journal of Cancer* 111:2214-19 (2014)。

[0256] 在另一个实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。CTLA-4,也称为细

胞毒性T淋巴细胞抗原4,是下调免疫系统的蛋白受体。CTLA-4的特征在于结合抗原呈递细胞上的共刺激分子的“制动器(brake)”,其防止与T细胞上的CD28相互作用,并且还产生抑制T细胞活化的明显抑制信号。CTLA-4抑制剂的实例包括与CTLA-4特异性结合的抗体。特异性抗CTLA-4抗体包括但不限于伊匹单抗和曲美木单抗。关于可得性、生产方法、作用机制和临床研究的一般性讨论,参见U.S.6,984,720、U.S.6,207,156和Naido等人,British Journal of Cancer 111:2214-19(2014)。

[0257] 在另一个实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是LAG3抑制剂。LAG3,淋巴细胞活化基因3,是调节T细胞的稳态、增殖和活化的负共刺激受体。此外,LAG3还参与了调节性T细胞(Tregs)的抑制作用。大部分LAG3分子保留在靠近微管组织中心的细胞中,并且仅在抗原特异性T细胞活化后诱导。U.S.2014/0286935。LAG3抑制剂的实例包括与LAG3特异性结合的抗体。特异性抗LAG3抗体包括但不限于GSK2831781。关于可得性、生产方法、作用机制和研究的一般性讨论,参见U.S.2011/0150892、U.S.2014/0093511、U.S.20150259420和Huang等人,Immunity 21:503-13(2004)。

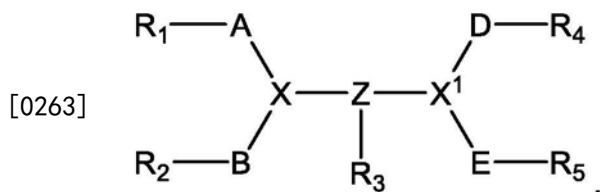
[0258] 在另一个实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是TIM3抑制剂。TIM3是T细胞免疫球蛋白和粘蛋白域3,是一种免疫检查点受体,其功能是限制 T_H1 和 T_C1 的T细胞应答的持续时间和强度。TIM3通路因其在功能失调的 $CD8^+$ T细胞和Tregs上的表达而被认为是抗癌免疫治疗的靶点。据报道, $CD8^+$ T细胞和Tregs是两种在肿瘤组织中构成免疫抑制的免疫细胞群。Anderson,Cancer Immunology Research 2:393-98(2014)。TIM3抑制剂的实例包括与TIM3特异性结合的抗体。关于TIM3抑制剂的可得性、生产方法、作用机制和研究的一般性讨论,参见U.S.20150225457、U.S.20130022623、U.S.8,522,156、Ngiow等人,Cancer Res 71:6567-71(2011)、Ngiow,等人,Cancer Res 71:3540-51(2011)和Anderson,Cancer Immunology Res 2:393-98(2014)。

[0259] 在另一个实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是cd47抑制剂。参见Unanue,E.R.,PNAS 110:10886-87(2013)。

[0260] 术语“抗体”意指完整的单克隆抗体、多克隆抗体、由至少两个完整抗体形成的多特异性抗体和抗体片段,只要它们表现出所需的生物活性。在另一个实施方案中,“抗体”意指包括不具有抗体Fc部分的可溶性受体。在一个实施方案中,所述抗体是通过重组基因工程制备的人源化单克隆抗体及其片段。

[0261] 另一类免疫检查点抑制剂包括结合并阻断T细胞上PD-1受体而不触发抑制剂信号转导的多肽。这些肽包括B7-DC多肽、B7-H1多肽、B7-1多肽和B7-2多肽及其可溶性片段,如U.S.Pat.8,114,845所公开的。

[0262] 另一类免疫检查点抑制剂包括具有抑制PD-1信号转导的肽部分的化合物。这类化合物或者其药学上可接受的盐的实例公开于U.S.Pat.8,907,053,并且其具有以下结构:



[0264] 其中所述化合物包含至少5个氨基酸,可用作能够抑制PD-1信号转导通路的治疗剂。

[0265] 另一类免疫检查点抑制剂包括某些代谢酶如吡哆胺2,3双加氧酶(IDO)的抑制剂,IDO通过浸润骨髓细胞和肿瘤细胞表达。该IDO酶通过消耗T细胞合成代谢功能所必需的氨基酸或通过合成能够改变淋巴细胞功能的胞质受体(cytosolic receptor)的特定天然配体来抑制免疫应答。Pardoll, Nature Reviews. Cancer 12:252-64 (2012); Löb, Cancer Immunol Immunother 58:153-57 (2009)。具体的IDO阻断剂包括但不限于左旋-1-甲基色氨酸(L-1MT)和1-甲基色氨酸(1MT)。Qian等人, Cancer Res 69:5498-504 (2009); 和Löb等人, Cancer Immunol Immunother 58:153-7 (2009)。

[0266] 在一个实施方案中,所述免疫检查点抑制剂是纳武单抗、派姆单抗、匹地利珠单抗(pidilizumab)、STI-A1110、阿维鲁单抗、阿特朱单抗、德瓦鲁单抗、STI-A1014、伊匹单抗、曲美木单抗、GSK2831781、BMS-936559或MED14736。

[0267] 在另一个实施方案中,任选的治疗剂是表观遗传药物。如本文所用,术语“表观遗传药物”是指靶向表观遗传调节因子的治疗剂。表观遗传调节因子的实例包括组蛋白赖氨酸甲基转移酶、组蛋白精氨酸甲基转移酶、组蛋白脱甲基酶类、组蛋白去乙酰化酶、组蛋白乙酰化酶和DNA甲基转移酶。组蛋白去乙酰化酶抑制剂包括但不限于伏立诺他(vorinostat)。

[0268] 在另一个实施方案中,任选的治疗剂是化学治疗剂或其他抗增殖剂,其可与本公开的化合物组合施用以治疗癌症。可与本公开的化合物组合使用的常规疗法和抗癌剂的实例包括外科手术、放射疗法(例如,γ辐射、中子束放射疗法、电子束放射疗法、质子疗法、近距离放射疗法和全身放射性同位素)、内分泌疗法、生物反应调节剂(例如,干扰素、白细胞介素、肿瘤坏死因子(TNF)、热疗和冷冻疗法)、减轻任何不良影响的药剂(例如,止吐剂)和任何其他已批准的生物疗法或化学疗法,例如,使用药物通过杀死细胞或阻止其分裂来阻止癌细胞生长的治疗方案。化学疗法可以通过口腔、注射、输注施用,或通过皮肤施用,这取决于所治疗的癌症的类型和阶段。

[0269] 非限制性的示例性抗增殖化合物包括芳香酶抑制剂;抗雌激素;抗雄激素;促性腺激素释放激素激动剂;拓扑异构酶I抑制剂;拓扑异构酶II抑制剂;微管活性剂;烷化剂,例如替莫唑胺;维甲酸、类胡萝卜素或生育酚;环氧合酶抑制剂;MMP抑制剂;mTOR抑制剂;抗代谢物;铂化合物;甲硫氨酸氨肽酶抑制剂;二膦酸盐;抗增殖抗体;肝素酶抑制剂;Ras致癌亚型抑制剂;端粒酶抑制剂;蛋白酶体抑制剂;用于治疗血液系统恶性肿瘤的化合物;Flt-3抑制剂;Hsp90抑制剂;纺锤体驱动蛋白抑制剂;MEK抑制剂;抗肿瘤抗生素;亚硝基脲;靶向/降低蛋白质或脂质激酶活性的化合物,靶向/降低蛋白质或脂质磷酸酶活性的化合物,或任何其他抗血管生成化合物。

[0270] 非限制性的示例性芳香酶抑制剂包括类固醇(如阿他美坦、依西美坦和福美司坦)和非类固醇(如氨鲁米特、罗利米特(rogletimide)、吡鲁米特(pyridoglutethimide)、曲洛司坦、睾内酯、酮康唑、伏氯唑、法倔唑、阿那曲唑和来曲唑)。

[0271] 非限制性抗雌激素包括他莫昔芬、氟维司群、雷洛昔芬和盐酸雷洛昔芬。抗雄激素包括但不限于比卡鲁胺。促性腺激素激动剂包括但不限于阿巴瑞克(abarelix)、戈舍瑞林和醋酸戈舍瑞林。

[0272] 非限制性的示例性拓扑异构酶I抑制剂包括拓扑替康、吉马替康(gimatecan)、伊立替康、喜树碱及其类似物、9-硝基喜树碱和大分子喜树碱偶联物PNU-166148。拓扑异构酶

II抑制剂包括但不限于蒽环类药物,如阿霉素、柔红霉素、表阿霉素、伊达比星(idarubicin)和奈莫柔比星;蒽醌类,如米托蒽醌、洛索蒽醌;和鬼臼毒素(podophyllotoxines),如依托泊苷(etoposide)和替尼泊苷。

[0273] 微管活性剂包括微管稳定剂、微管失稳化合物和微管蛋白聚合抑制剂,其包括但不限于紫杉烷类,如紫杉醇和多西紫杉醇;圆皮海绵内酯(discodermolides);秋水仙碱和埃博霉素及其衍生物。

[0274] 非限制性示例性的烷化剂包括环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑和亚硝基脲,如卡莫司汀和洛莫司汀。

[0275] 非限制性的示例性基质金属蛋白酶抑制剂(“MMP抑制剂”)包括胶原蛋白拟肽和非拟肽抑制剂、四环素衍生物、巴马司他、马立马司他(marimastat)、普琳司他(prinomastat)、metastat、BMS-279251、BAY 12-9566、TAA211、MMI270B和AAJ996。

[0276] 非限制性的示例性mTOR抑制剂包括抑制雷帕霉素(mTOR)的哺乳动物靶点并具有抗增殖活性的化合物,如西罗莫司、依维莫司、CCI-779和ABT578。

[0277] 非限制性的示例性抗代谢物包括5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨、吉西他滨、DNA去甲基化化合物,如5-氮杂胞苷和地西他滨、甲氨蝶呤和依达曲沙,以及叶酸拮抗剂,如培美曲塞。

[0278] 非限制性的示例性铂化合物包括卡铂、顺氯氨铂、顺铂和奥沙利铂。

[0279] 非限制性的示例性甲硫氨酸氨肽酶抑制剂包括bengamide或其衍生物和PPI-2458。

[0280] 非限制性的示例性双膦酸盐包括etidonic acid、氯膦酸、替鲁膦酸、帕米膦酸、阿仑膦酸、伊班膦酸、利塞膦酸和唑来膦酸。

[0281] 非限制性的示例性肝素酶抑制剂包括靶向、减少或抑制硫酸肝素降解的化合物,如PI-88和OGT2115。

[0282] 靶向、降低或抑制Ras的致癌活性的非限制性的示例性化合物包括法尼基转移酶抑制剂,如L-744832、DK8G557、替吡法尼(tipifarnib)和洛那法尼(lonafarnib)。

[0283] 非限制性的示例性端粒酶抑制剂包括靶向、降低或抑制端粒酶活性的化合物,如抑制端粒酶受体的化合物,如telomestatin。

[0284] 非限制性的示例性蛋白酶体抑制剂包括靶向、降低或抑制蛋白酶体活性的化合物,包括但不限于硼替佐米。在一些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是卡菲佐米。

[0285] 非限制性的示例性FMS样酪氨酸激酶抑制剂(其是靶向、降低或抑制FMS样酪氨酸激酶受体(Flt-3R)活性的化合物)包括干扰素、I- β -D-阿拉伯呋喃胞嘧啶(ara-c)和双磺酰胺;和ALK抑制剂,其是靶向、降低或抑制间变性淋巴瘤激酶的化合物。

[0286] 非限制性的示例性Flt-3抑制剂包括PKC412、米哌妥林、星形孢菌素衍生物、SU11248和MLN518。

[0287] 非限制性的示例性HSP90抑制剂包括靶向、降低或抑制HSP90内在ATP酶活性;或通过泛素蛋白体途径减少、靶向、降低或抑制HSP90客户蛋白的化合物。特别地,靶向、降低或抑制HSP90内在ATP酶活性的化合物是抑制HSP90内在ATP酶活性的化合物、蛋白质或抗体,如17-烯丙基氨基,17-去甲氧基格尔德霉素(17AAG),其为格尔德霉素衍生物;其他格尔德霉素相关化合物;根赤壳菌素和HDAC抑制剂。

[0288] 非限制性的示例性蛋白质酪氨酸激酶和/或丝氨酸和/或苏氨酸激酶抑制剂或脂质激酶抑制剂,包括a)靶向、降低或抑制血小板衍生生长因子受体(PDGFR)活性的化合物,如靶向、降低或抑制PDGFR活性的化合物,如N-苯基-2-嘧啶胺衍生物,如伊马替尼、SU101、SU6668和GFB111;b)靶向、降低或抑制成纤维细胞生长因子受体(FGFR)活性的化合物;c)靶向、降低或抑制胰岛素样生长因子受体I(IGF-IR)活性的化合物,例如靶向、降低或抑制IGF-IR活性的化合物;d)靶向、降低或抑制Trk受体酪氨酸激酶家族活性的化合物,或依富配体蛋白B4抑制剂;e)靶向、降低或抑制Axl受体酪氨酸激酶家族活性的化合物;f)靶向、降低或抑制Ret受体酪氨酸激酶活性的化合物;g)靶向、降低或抑制Kit/SCFR受体酪氨酸激酶活性的化合物,如伊马替尼;h)靶向、降低或抑制c-Kit受体酪氨酸激酶活性的化合物,如伊马替尼;i)靶向、降低或抑制c-Abl家族成员及其基因融合产物(如Bcr-Abl激酶)和突变体的活性的化合物,如N-苯基-2-嘧啶-胺衍生物,如伊马替尼或尼洛替尼;PD180970;AG957;NSC 680410;PD173955;或达沙替尼;j)靶向、降低或抑制丝氨酸/苏氨酸激酶的蛋白激酶C(PKC)和Raf家族成员、MEK、SRC、JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt和Ras/MAPK家族成员和/或细胞周期蛋白依赖性激酶家族(CDK)成员的活性的化合物,如美国专利第5,093,330号中公开的星形孢菌素衍生物,如米多妥林;其他化合物的实例包括UCN-01、沙芬戈(safingol)、BAY 43-9006、苔藓抑素1、培福辛;伊莫福新;R0 318220和R0 320432;G0 6976;Isis 3521;LY333531/LY379196;异喹啉化合物;法尼基转移酶抑制剂;PD184352或QAN697,或AT7519;k)靶向、降低或抑制蛋白质酪氨酸激酶活性的化合物,如甲磺酸伊马替尼或tyrphostin,如Tyrphostin A23/RG-50810;AG 99;Tyrphostin AG 213;Tyrphostin AG 1748;Tyrphostin AG 490;Tyrphostin B44;Tyrphostin B44(+)对映体;Tyrphostin AG555;AG 494;Tyrphostin AG 556、AG957和adaphostin(4-[(2,5-二羟基苯基)甲基]氨基)-苯甲酸金刚烷酯;l)靶向、降低或抑制表皮生长因子受体酪氨酸激酶家族(作为同二聚体或异二聚体的EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4)及其突变体的活性的化合物,如CP 358774、ZD 1839、ZM 105180;曲妥珠单抗、西妥昔单抗、吉非替尼、厄洛替尼、奥西替尼、OSI-774、C1-1033、EKB-569、GW-2016、抗体EL.L、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3和E7.6.3和7H-吡咯并-[2,3-d]嘧啶衍生物;和m)靶向、降低或抑制c-Met受体活性的化合物。

[0289] 靶向、降低或抑制蛋白质或脂质磷酸酶活性的非限制性的示例性化合物包括磷酸酶1、磷酸酶2A或CDC25的抑制剂,如冈田酸或其衍生物。

[0290] 另外的抗血管生成化合物包括具有与蛋白质或脂质激酶抑制无关的另一活性机制的化合物,例如沙利度胺和TNP-470。

[0291] 另外的非限制性示例性的化疗化合物(其中的一种或多种可与本公开的化合物组合使用)包括:安维汀(avastin)、柔红霉素、阿霉素、Ara-C、VP-16、替尼泊苷、米托蒽醌、伊达比星、卡铂、PKC412、6-巯基嘌呤(6-MP)、磷酸氟达拉滨、奥曲肽、SOM230、FTY720、6-硫代鸟嘌呤、克拉屈滨、6-巯基嘌呤、喷司他汀、羟基脲、2-羟基-1H-异吲哚-1,3-二酮衍生物、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪或者其药学上可接受的盐、1-(4-氯苯胺基)-4-(4-吡啶基甲基)酞嗪琥珀酸酯、血管抑素、内皮抑素、邻氨基苯甲酸酰胺、ZD4190、ZD6474、SU5416、SU6668、贝伐珠单抗、rhuMAb、rhuFab、macugon;FLT-4抑制剂、FLT-3抑制剂、VEGFR-2IgG1抗体、RPI 4610、贝伐单抗、吡吩姆钠、阿奈可他(anecortave)、去炎松、氢化可的松、11- α -epihydrocortisol、皮质醇、17 α -羟孕酮、皮质酮、脱氧皮质酮、睾酮、雌酮、地塞米松、

氟轻松、植物生物碱、激素化合物和/或拮抗剂、生物反应调节剂,如淋巴因子或干扰素、反义寡核苷酸或寡核苷酸衍生物、shRNA和siRNA。

[0292] 在本文提供的治疗方法中可设想使用许多合适的任选治疗剂,例如抗癌剂。实际上,本文提供的方法可以包括但不限于多种下述任选治疗剂的施用,例如:诱导凋亡的药物;多核苷酸(如反义、核酶、siRNA);多肽(如酶和抗体);生物模拟物(如棉酚或BH3模拟物);与Bcl-2家族蛋白质如Bax结合(例如,寡聚或复合物)的药剂;生物碱;烷化剂;抗肿瘤抗生素;抗代谢物;激素;铂化合物;单克隆或多克隆抗体(如与抗癌药物、毒素、防御素结合的抗体)、毒素类;放射性核素;生物反应调节剂(如干扰素(如IFN- α)和白细胞介素(如IL-2));过继免疫治疗剂;造血生长因子;诱导肿瘤细胞分化的药剂(如全反式维甲酸);基因治疗剂(如反义治疗剂和核苷酸);肿瘤疫苗;血管生成抑制剂;蛋白酶体抑制剂;NF- κ B调节剂;抗CDK化合物;HDAC抑制剂等等。适用于与所公开化合物共同施用的任选治疗剂例如化疗化合物和抗癌疗法的众多其他实例是本领域技术人员已知的。

[0293] 在某些实施方案中,抗癌药物包括诱导或刺激凋亡的药剂。诱导或刺激凋亡的药剂包括,例如,例如通过插入、交联、烷基化或以其他方式损伤或化学修饰DNA而与DNA相互作用或修饰DNA的药剂。诱导细胞凋亡的药剂包括但不限于辐射(如X射线、 γ 射线、UV);肿瘤坏死因子(TNF)相关因子(如TNF家族受体蛋白、TNF家族配体、TRAIL、TRAIL-R1或TRAIL-R2);激酶抑制剂(如表皮生长因子受体(EGFR)激酶抑制剂。其他抗癌药物包括:血管生长因子受体(VGFR)激酶抑制剂、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)激酶抑制剂、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)激酶抑制剂和Bcr-Abl激酶抑制剂(如GLEEVEC));反义分子;抗体(如HERCEPTIN、RITUXAN、ZEVALIN和AVASTIN);抗雌激素(如雷洛昔芬和他莫昔芬);抗雄激素(如氟他胺、比卡鲁胺、非那雄胺、氨基黄酮酰胺、酮康唑和皮质类固醇);环氧合酶2(COX-2)抑制剂(如塞来昔布、美洛昔康、NS-398和非甾体抗炎药(NSAID));抗炎药(如保泰松、DECADRON、DELTASONE、地塞米松、地塞米松intensol、DEXONE、HEXADROL、羟氯喹、METICORTEN、ORADEXON、ORASONE、羟基保泰松、PEDIAPRED、保泰松、PLAQUENIL、泼尼松、强的松、PRELONE和TANDEARIL);和癌症化疗药物(如伊立替康(CAMPTOSAR)、CPT-11、氟达拉滨(FLUDARA)、达卡巴嗪(DTIC)、地塞米松、米托蒽醌、MYLOTARG、VP-16、顺铂、卡铂、奥沙利铂、5-FU、阿霉素、吉西他滨、硼替佐米、吉非替尼、贝伐单抗、TAXOTERE或TAXOL);细胞信号分子;神经酰胺和细胞因子;星形孢菌素等等。

[0294] 在进一步的实施方案中,本文提供的治疗方法包括向患有癌症的个体(癌症患者)施用治疗有效量的本发明的化合物、免疫检查点抑制剂和至少一种另外的任选的治疗剂,例如,选自烷化剂、抗代谢物和天然产物(例如,草药和其它植物和/或动物衍生化合物)的抗过度增殖剂或抗肿瘤剂。

[0295] 适用于本发明方法的烷化剂包括但不限于:1)氮芥类(例如,氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑(左旋溶肉瘤素);和苯丁酸氮芥);2)乙烯亚胺类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(如六甲基蜜胺和噻替派);3)烷基磺酸盐类(如白消安);4)亚硝基脲类(如卡莫司汀(BCNU);洛莫司汀(CCNU);司莫司汀(甲基-CCNU);和链脲佐菌素(链脲佐菌素(streptozotocin));5)三氮烯类(如达卡巴嗪(DTIC);二甲基三氮烯亚胺-唑甲酰胺(dimethyltriazenoimid-azolecarboxamide))。

[0296] 在一些实施方案中,适用于本方法的抗代谢物包括但不限于:1)叶酸类似物(例

如,甲氨蝶呤(氨甲喋呤));2)嘧啶类似物(例如,氟尿嘧啶(5-氟尿嘧啶5-FU);氟尿苷(fluorode-oxyuridine;FudR)和阿糖胞苷(阿糖胞苷));和3)嘌呤类似物(例如,巯嘌呤(6-巯嘌呤;6-MP)、硫鸟嘌呤(6-硫鸟嘌呤;TG)和喷司他丁(2'-脱氧助间型霉素(2'-deoxycoformycin)))。

[0297] 在进一步的实施方案中,适于在本公开的方法中使用的化疗剂包括但不限于:1)长春花生物碱(例如长春碱(VLB)、长春新碱);2)表鬼臼毒素(如依托泊苷和替尼泊苷);3)抗生素(如放线菌素(放线菌素D)、柔红霉素(道诺霉素;红比霉素)、阿霉素、博来霉素、普卡霉素(光神霉素)和丝裂霉素(丝裂霉素C));4)酶(如L-天冬酰胺酶);5)生物反应调节剂(如干扰素- α);6)铂配合物(如顺铂(顺-DDP)和卡铂);7)葱二酮(如米托蒽醌);8)取代脲(如羟基脲);9)甲胍衍生物(如甲基苄胍(N-甲基胍;MIH));10)肾上腺皮质激素抑制剂(如米托坦(o,p'-DDD)和氨鲁米特);11)肾上腺皮质激素类药物(如泼尼松);12)孕激素(如己酸羟孕酮、醋酸甲羟孕酮和醋酸甲地孕酮);13)雌激素(例如,己烯雌酚和乙炔雌二醇);14)抗雌激素(例如,他莫昔芬);15)雄激素(例如,丙酸睾酮和氟甲睾酮);16)抗雄激素(例如,氟他胺);和17)促性腺激素释放激素类似物(例如,亮丙瑞林)。

[0298] 在本文中癌症治疗常规使用的任何溶瘤剂都可用于本公开的治疗方法。例如,美国食品和药物管理局(FDA)主张被批准在美国使用的溶瘤剂处方。与FDA相对应的国际机构主张类似的处方。本领域技术人员会理解,所有美国批准的化疗药物上所要求的“产品标签”描述了示例性药物的批准适应症、剂量信息、毒性数据等。

[0299] 抗癌剂还包括已被鉴定具有抗癌活性的化合物。实例包括但不限于,3-AP、12-O-十四酰氟-13-乙酸酯、17AAG、852A、ABI-007、ABR-217620、ABT-751、ADI-PEG 20、AE-941、AG-013736、AGR0100、亚硝基羟基丙氨酸、AMG 706、抗体G250、抗肿瘤药、AP23573、阿帕奇醌(apaziquone)、APC8015、阿替莫德(atiprimod)、ATN-161、阿曲生坦(atrasenten)、阿扎胞苷、BB-10901、BCX-1777、贝伐单抗、BG00001、比卡鲁胺、BMS 247550、硼替佐米、苔藓抑素-1、布舍瑞林、骨化三醇、CCI-779、CDB-2914、头孢克肟、西妥昔单抗、CG0070、西伦吉肽、氯法拉滨、康普瑞汀A4磷酸酯、CP-675,206、CP-724,714、CpG 7909、姜黄素、地西他滨、DENSPM、度骨化醇(doxercalciferol)、E7070、E7389、海鞘素743、乙丙昔罗、依氟鸟氨酸、EKB-569、恩扎妥林(enzastaurin)、厄洛替尼、依昔舒林(exisulind)、芬维A铵(fenretinide)、夫拉平度(flavopiridol)、氟达拉滨、氟他胺、福莫司汀、FR901228、G17DT、加利昔单抗(galiximab)、吉非替尼、染料木黄酮、葡磷酰胺、GTI-2040、组胺瑞林(histreltin)、HKI-272、高三尖杉酯碱、HSPPC-96、hu14.18-白细胞介素-2融合蛋白、HuMax-CD4、伊洛前列素、咪喹莫特、英夫利昔单抗、白细胞介素-12、IPI-504、伊罗夫文(irofulven)、伊沙匹隆、拉帕替尼、来那度胺、来他替尼、亮丙瑞林、LMB-9免疫毒素、洛那法尼(lonafarnib)、鲁昔单抗(lumiliximab)、马磷酰胺、MB07133、MDX-010、MLN2704、单克隆抗体3F8、单克隆抗体J591、莫特沙芬、MS-275、MVA-MUC1-IL2、尼鲁米特、硝基喜树碱、盐酸诺拉曲塞、他莫昔芬、NS-9、06-苄基鸟嘌呤、oblimersen sodium、ONYX-015、奥戈伏单抗(oregovomab)、OSI-774、帕尼单抗(panitumumab)、卡铂、PD-0325901、培美曲塞、PHY906、吡格列酮、吡非尼酮、匹杉琼(pixantrone)、PS-341、PSC 833、PXD101、吡唑吡啶(pyrazoloacridine)、R115777、RAD001、豹蛙酶(ranpirinase)、蝴蝶霉素类似物、rhuAngiostatin蛋白、rhuMab2C4、罗格列酮、卢比替康(rubitecan)、S-1、S-8184、赛特铂、SB-15992、SGN-0010、SGN-40、索拉非尼、SR31747A、

ST1571、SU011248、辛二酰苯胺异羟肟酸、苏拉明、他波司他(talabostat)、他仑帕奈、他立喹达(tariquidar)、西罗莫司脂化物、TGFA-PE38免疫毒素、沙利度胺、胸腺法新、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明、TLK286、曲贝替定(trabectedin)、葡糖醛酸三甲曲沙、TroVax、UCN-1、丙戊酸、长春氟宁、VNP40101M、伏洛昔单抗、伏立诺他、VX-680、ZD1839、ZD6474、齐留通和唑喹达三盐酸盐(zosuquidar trihydrochloride)。

[0300] 在一个实施方案中,任选的治疗剂包括表5中列出的抗癌药物或抗癌药物组合之一。

[0301] 表5

[0302]

阿贝西利	醋酸阿比特龙	Abraxane (紫杉醇白蛋白稳定的纳米颗粒制剂)	ABVD
ABVE	ABVE-PC	AC	阿 卡 替 尼 (Acalabrutinib)
AC-T	Actemra (托珠单抗)	Adcetris (本妥昔单抗)	ADE
曲妥珠单抗-美坦新偶联物 (Ado-Trastuzumab Emtansine)	阿霉素(盐酸阿霉素)	马来酸阿法替尼	Afinitor (依维莫司)
Akynzeo (奈妥匹坦和盐酸帕洛诺司琼)	Aldara (咪喹莫特)	阿地白介素	Alecensa (阿来替尼)
阿来替尼	阿 仑 单 抗 (Alemtuzumab)	爱宁达(培美曲塞二钠)	盐 酸 库 潘 尼 西 (Copanlisib Hydrochloride)
注射用马法兰(盐酸美法仑)	马法兰片(美法仑)	盐酸帕洛诺司琼	Alunbrig (布加替尼)
阿 梅 鲁 兹	氨磷汀	氨基乙酰丙酸	阿那曲唑

[0303]

(Ameluz (氨基酮戊酸))			
阿帕鲁胺	阿 瑞 匹 坦 (Aprepitant)	Aranesp (阿法达贝泊)	Aredia (帕米膦酸二钠)
Arimidex (阿那曲唑)	Aromasin (依西美坦)	Arranon (奈拉滨)	三氧化二砷
Arzerra (奥法木单抗)	天冬酰胺酶菊花欧文氏菌	阿特殊单抗	Avastin (贝伐单抗)
阿维鲁单抗	阿基仑赛注射液 (Axicabtagene Ciloleucel)	阿昔替尼	阿扎胞苷
碘 苳 胍 (Azedra (Iobenguane I 131))	阿 维 鲁 单 抗 (Bavencio)	BEACOPP	Belcodaq (贝利司他)
贝利司他	盐酸苯达莫司汀	Bendeka (盐酸苯达莫司汀)	BEP
Besponsa (奥英妥珠单抗)	贝伐单抗	贝沙罗汀	比卡鲁胺
BiCNU (卡莫司汀)	贝 美 替 尼 (Binimetinib)	博莱霉素	博纳吐单抗
Blincyto (博纳吐单抗)	硼替佐米	Bosulif (博舒替尼)	博舒替尼
Braftovi (康奈非尼)	本妥昔单抗	布加替尼	BuMel
白消安	Busulfex (白消安)	卡巴他塞	Cabometyx (苹果酸卡博替尼)
苹果酸卡博替尼	CAF	Calquence (阿卡替尼)	Campath (阿仑单抗)
Camptosar (盐酸伊立替康)	卡培他滨	CAPOX	Carac (氟尿嘧啶外用液)
卡铂	CARBOPLATIN-TAXOL	卡非佐米	卡莫司汀
卡莫司汀植入物 (Carmustine Implant)	Casodex (比卡鲁胺)	CEM	西米普利单抗注射液(Cemiplimab-rwlc)
塞立替尼	Cerubidine (盐酸柔红霉素)	Cervarix (重组人乳头瘤病毒二价疫苗)	西妥昔单抗
CEV	苯丁酸氮芥	CHLORAMBUCIL-PREDNISONE	CHOP
顺铂	克拉屈滨	氯法拉滨	Clolar (氯法拉滨)

[0304]

CMF	考比替尼	Cometriq (苹果酸卡博替尼)	盐酸库潘尼西
COPDAC	Copiktra (杜韦利西布)	COPP	COPP-ABV
Cosmegen (放线菌素)	Cotellic (考比替尼)	克唑替尼	CVP
环磷酰胺	Cyramza (雷莫芦单抗)	阿糖胞苷	阿糖胞苷脂质体
Cytosar-U (阿糖胞苷)	达拉菲尼	达卡巴嗪	Dacogen (地西他滨)
达 克 替 尼 (Dacomitinib)	放线菌素	达 雷 木 单 抗 (Daratumumab)	阿 法 达 贝 泊 汀 (Darbepoetin Alfa)
Darzalex (达雷木单抗)	达沙替尼	盐酸柔红霉素	盐酸柔红霉素和阿糖胞苷脂质体
地西他滨	去 纤 苷 钠 (Defibrotide Sodium)	Defitelio (去纤苷钠)	地加瑞克
地 尼 白 介 素 (Denileukin Diftitox)	地诺单抗	DepoCyt (阿糖胞苷脂质体)	地塞米松
盐 酸 右 雷 佐 生 (Dexrazoxane Hydrochloride)	地努妥昔单抗	多西紫杉醇	Doxil (盐酸多柔比星脂质体)
盐酸阿霉素	盐酸阿霉素脂质体	Dox-SL (盐酸阿霉素脂质体)	德瓦鲁单抗
杜 韦 利 西 布 (Duvelisib)	Efudex (氟尿嘧啶外用液)	Eligard (醋酸亮丙瑞林)	Elitek (拉布立酶)
Ellence (盐酸表阿霉素)	埃罗妥珠单抗	Eloxatin (奥沙利铂)	艾 曲 泊 帕 乙 醇 胺 (Eltrombopag Olamine)
Emend (阿瑞匹坦)	Empliciti (埃罗妥珠单抗)	甲 磺 酸 恩 西 地 平 (Enasidenib Mesylate)	康 奈 非 尼 (Encorafenib)
恩扎鲁胺	盐酸表阿霉素	EPOCH	阿法依泊汀
Epogen (阿法依泊汀)	Erbitux (西妥昔单抗)	甲磺酸艾日布林	Erivedge (维莫德吉)
Erlada (阿帕鲁胺)	盐酸厄洛替尼	Erwinaze (天冬酰胺酶菊花欧文氏菌)	Ethyol (氨磷汀)
Etopophos (磷酸依托泊苷)	依托泊苷	磷酸依托泊苷	Evacet (盐酸多柔比星脂质体)

[0305]

依维莫司	Evista (盐酸雷洛昔芬)	Evomela (盐酸美法仑)	依西美坦
氟尿嘧啶注射液	5-FU (氟尿嘧啶外用液)	Fareston (托瑞米芬)	帕比司他
Faslodex (氟维司群)	FEC	Femara (来曲唑)	非格司亭
Firmagon (地加瑞克)	磷酸氟达拉滨	Fluoroplex (氟脲嘧啶外用液)	氟尿嘧啶注射液
氟尿嘧啶外用液	氟他胺	FOLFIRI	FOLFIRI-BEVACIZUMAB
FOLFIRI-CETUXIMAB	FOLFIRINOX	FOLFOX	Folotyn (普拉曲沙)
福坦替尼二钠盐 (Fostamatinib Disodium)	FU-LV	氟维司群	Fusilev (亚叶酸钙)
Gardasil (重组 HPV 四价疫苗)	Gardasil 9 (重组 HPV 九价疫苗)	Gazyva (奥滨尤妥单抗)	吉非替尼
盐酸吉西他滨	GEMCITABINE-CISPLATIN	GEMCITABINE-OXALIPLATIN	吉妥单抗 (Gemtuzumab Ozogamicin)
Gemzar (盐酸吉西他滨)	Gilotrif (马来酸阿法替尼)	Gleevec (甲磺酸伊马替尼)	Gliadel Wafer (卡莫司汀植入物)
谷卡匹酶 (Glucarpidase)	醋酸戈舍瑞林	格拉司琼	盐酸格拉司琼
Granix (非格司亭)	Halaven (甲磺酸艾日布林)	Hemangeol (盐酸普萘洛尔)	Herceptin (曲妥珠单抗)
重组 HPV 二价疫苗	重组 HPV 九价疫苗	重组 HPV 四价疫苗	Hycamtin (盐酸拓扑替康)
Hydrea (羟基脲)	羟基脲	地塞米松	Ibrance (帕博西尼)
替伊莫单抗 (Ibritumomab Tiuxetan)	伊鲁替尼	ICE	Iclusig (盐酸帕纳替尼)
盐酸阿霉素	艾代拉里斯 (Idelalisib)	Idhifa (甲磺酸恩西地平)	Ifex (异环磷酰胺)
异环磷酰胺	IL-2 (阿地白介素)	甲磺酸伊马替尼	Imbruvica (伊鲁替尼)
德瓦鲁单抗 (Imfinzi)	咪喹莫特	拉他莫基 (Imlygic (Talimogene Laherparepvec))	Inlyta (阿西替尼)

[0306]

奥英妥珠单抗 (Inotuzumab Ozogamicin)	重组干扰素 α -2b	白细胞介素-2(阿地白 介素)	内含子 A (重组干扰 素 α -2b)
碘苄胍 I 131	伊匹单抗	Iressa (吉非替尼)	盐酸伊立替康
盐酸伊立替康脂 质体	Istodax (罗米地 辛)	艾伏尼布(Ivosidenib)	伊沙匹隆
枸橼酸伊沙唑米	Ixempra (伊沙匹 隆)	Jakafi (磷酸鲁索利替 尼)	JEB
Jevtana (卡巴他 赛)	曲妥珠单抗-美坦 新偶联物 (Kadcyla (Ado- Trastuzumab Emtansine))	Kepivance (帕利夫明)	Keytruda (帕博利珠 单抗)
Kisqali (瑞博西 尼)	Kymriah (Tisagenlecleucel)	Kyprolis (卡非佐米)	醋酸兰瑞肽
二甲苯磺酸拉帕 替尼	拉罗替尼硫酸盐	Lartruvo (奥拉木单 抗)	来那度胺
甲磺酸乐伐替尼	Lenvima (甲磺酸 伦瓦替尼)	来曲唑	亚叶酸钙
Leukeran (苯丁酸 氮芥)	醋酸亮丙瑞林	Levulan Kerastik (氨 基酮戊酸)	西米普利单抗注射溶 液 (Libtayo (Cemiplimab-rwlc))
LipoDox (盐酸阿 霉素脂质体)	洛莫司丁	Lonsurf (曲氟尿苷盐 酸替匹嘧啶)	Lorbrena (劳拉替尼)
劳拉替尼	鲁磨西替 (Lumoxiti (Moxetumomab Pasudotox-tdfk))	Lupron (醋酸亮丙瑞 林)	Lupron Depot (醋酸 亮丙瑞林)
镥 177 注射液 (Lutathera (Lutetium Lu 177- dotatate))	镥 177 注射液 (Lutetium (Lu 177-Dotatate))	Lynparza (奥拉帕尼)	(Marqibo (硫酸长春 新碱脂质体)
Matulane (盐酸丙 卡巴肼)	盐酸氮芥	甲地孕酮	Mekinist (曲米替尼)
Mektovi (贝美替 尼)	美法仑	盐酸美法仑	巯嘌呤
美司钠	Mesnex (美司钠)	甲氨蝶呤	溴甲纳曲酮
米 噪 妥 林 (Midostaurin)	丝裂霉素 C	盐酸米托蒽醌	Mogamulizumab- kpkc

[0307]

Moxetumomab Pasudotox-tdfk	Mozobil (普乐沙福)	Mustargen (盐酸氮芥)	MVAC
Myleran (白消安)	Mylotarg (吉妥单抗)	纳米粒紫杉醇(紫杉醇白蛋白稳定纳米粒制剂)	Navelbine (酒石酸长春瑞滨)
耐昔妥珠单抗	奈拉滨	马来酸来那替尼	Nerlynx (马来酸来那替尼)
奈妥匹坦和盐酸帕洛诺司琼	Neulasta (培非格司亭)	Neupogen (非格司亭)	(Nexavar (甲苯磺酸索拉非尼)
Nilandron (尼鲁米特)	尼罗替尼	尼鲁米特	Ninlaro (枸橼酸艾沙佐米)
对甲苯磺酸尼拉帕尼一水合物	纳武利尤单抗 (Nivolumab)	Nplate (罗米司亭)	奥滨尤妥珠单抗
Odomzo (索尼德吉)	OEPA	奥法木单抗	OFF
奥拉帕尼	奥拉木单抗	高三尖杉酯碱	Oncaspar (培门冬酶)
盐酸昂丹司琼	Onivyde (盐酸伊立替康脂质体)	Ontak (地尼白介素))	Opdivo (纳武单抗)
OPPA	奥西替尼	奥沙利铂	紫杉醇
紫杉醇白蛋白稳定纳米粒制剂	PAD	帕博西尼	帕利夫明
盐酸帕洛诺司琼	奈妥匹坦帕洛诺司琼	帕米膦酸二钠	帕尼单抗
帕比司他	盐酸帕佐帕尼	PCV	PEB
培门冬酶	聚乙二醇非格司亭	聚乙二醇干扰素 α -2b	PEG-Intron (聚乙二醇干扰素 α -2b)
帕博利珠单抗	培美曲塞二钠	Perjeta (帕妥珠单抗)	帕妥珠单抗
普乐沙福	泊马度胺	Pomalyst (泊马度胺)	帕纳替尼盐酸盐
Portrazza (耐昔妥珠单抗)	Poteligeo (Mogamulizumab-kpkc)	普拉曲沙	泼尼松
盐酸丙卡巴肼	Procrit (阿法依泊汀))	Proleukin (阿地白介素)	Prolia (地诺单抗)
Promacta (艾曲泊帕乙醇胺)	盐酸普萘洛尔	普列威 (Provenge (Sipuleucel-T))	Purinethol (巯基嘌呤)
Purixan (巯基嘌呤)	镭 223 二氯化物 (Radium 223 Dichloride)	盐酸雷洛昔芬	雷莫芦单抗

[0308]

拉布立酶	R-CHOP	R-CVP	重组 HPV 二价疫苗
重组 HPV 九价疫苗	重组 HPV 四价疫苗	重组干扰素 α -2b	瑞戈非尼
Relistor (溴化甲基纳曲酮)	R-EPOCH	Retacrit (阿法依泊汀)	Revlimid (来那度胺)
Rheumatrex (甲氨蝶呤)	瑞博西尼	R-ICE	Rituxan (利妥昔单抗)
Rituxan Hycela (利妥昔单抗和人透明质酸酶)	利妥昔单抗	利妥昔单抗透明质酸酶	盐酸罗拉匹坦
罗米地辛	罗米司亭	Rubidomycin (盐酸柔红霉素)	Rubraca (瑞卡帕布樟脑磺酸盐)
瑞卡帕布樟脑磺酸盐	鲁索利替尼磷酸盐	Rydapt (米喹妥林)	Sancuso (格拉司琼)
Sclerosol 胸膜内气雾剂(滑石粉)	司妥昔单抗	Sipuleucel-T	Somatuline Depot (醋酸兰瑞肽)
索尼德吉	甲苯磺酸索拉非尼	Sprycel (达沙替尼)	STANFORD V
无菌滑石粉(滑石粉)	Steritalc (滑石粉)	Stivarga (瑞戈非尼)	苹果酸舒尼替尼
Sustol (格拉司琼)	Sutent (苹果酸舒尼替尼)	Sylatron (聚乙二醇干扰素 α -2b)	Sylvant (司妥昔单抗)
Synribo (美琥他辛)	Tabloid (硫鸟嘌呤)	TAC	Tafinlar (达拉菲尼)
Tagrisso (奥西替尼)	滑石	拉他莫基	枸橼酸他莫昔芬
Tarabine PFS (阿糖胞苷)	Tarceva (盐酸厄洛替尼)	Targretin (贝沙罗汀)	Tasigna (尼洛替尼)
Tavalisse (福他替尼二钠)	Taxol (紫杉醇)	Taxotere (多西紫杉醇)	阿特朱单抗 (Tecentriq)
Temodar (替莫唑胺)	替莫唑胺	西罗莫司脂化物	沙利度胺
Thalomid (沙利度胺)	硫鸟嘌呤	噻替派	Tibsovo (艾伏尼布)
Tisagenlecleucel	托珠单抗	Tolak (氟尿嘧啶外用液)	盐酸拓扑替康
托瑞米芬	Torisel (坦罗莫司)	Totect (盐酸右雷佐生)	TPF

[0309]

曲贝替定	曲美替尼	曲妥珠单抗	Treanda (盐酸苯达莫司汀)
Trexall (甲氨蝶呤)	曲氟尿苷替匹嘧啶	Trisenox (三氧化二砷)	Tykerb (二甲苯磺酸拉帕替尼)
Unituxin (地努妥昔单抗)	尿苷三乙酸酯	VAC	戊柔比星
Valstar (戊柔比星)	凡德他尼	VAMP	Varubi (盐酸罗拉吡坦)
帕尼单抗 (Vectibix)	VelIP	Velcade (硼替佐米)	维罗非尼
Venclexta (维奈托克)	维奈托克	Verzenio (阿贝西利)	Vidaza (阿扎胞苷)
硫酸长春碱	硫酸长春新碱	硫酸长春新碱脂质体	酒石酸长春瑞滨
VIP	维莫德吉	Vistogard (三醋酸尿苷)	Vitrakvi (拉罗替尼硫酸盐)
Vizimpro (达克替尼)	Voraxaze (羧肽酶)	伏立诺他	Votrient (盐酸帕佐帕尼)
Vyxeos (盐酸柔红霉素阿糖胞苷脂质体)	Xalkori (克唑替尼)	Xeloda (卡培他滨)	XELIRI
XELOX	Xgeva (地诺单抗)	Xofigo (二氯化镭 223)	Xtandi (恩扎鲁胺)
伊匹单抗 (Yervoy)	阿基仑赛注射液 (Yescarta (Axicabtagene Ciloleucel))	Yondelis (曲贝替定)	阿柏西普 (Zaltrap (Ziv-Aflibercept))
Zarxio (非格司亭)	Zejula (对甲苯磺酸尼拉帕尼一水合物)	Zelboraf (维莫非尼)	Zevalin (替伊莫单抗)
Zinecard (盐酸右雷佐生)	阿柏西普	盐酸昂丹司琼 Zofran (盐酸昂丹司琼)	Zoladex (醋酸戈舍瑞林)
唑来膦酸	Zolinza (伏立诺他)	Zometa (唑来膦酸)	Zydelig (艾代拉里斯 (Idelalisib))
Zykadia (塞立替尼)	Zytiga (醋酸阿比特龙)		

[0310] 对于抗癌剂和其他任选的治疗剂的更详细描述,本领域技术人员可参考任何数量的指导性手册,包括但不限于医师案头参考 (Physician's Desk Reference) 以及 Goodman 和 Gilman 的 "Pharmaceutical Basis of Therapeutics" tenth edition, Eds. Hardman 等人, 2002。

[0311] 在一些实施方案中,本文提供的方法包括结合放射治疗施用本公开的化合物。本

文提供的方法不受用于向患者输送治疗剂量辐射的类型、量或输送和给药系统的限制。例如,患者可以接受光子放射疗法、粒子束放射疗法、其他类型的放射疗法及其组合。在一些实施方案中,使用线性加速器将辐射传送至患者。在其他实施方案中,使用伽玛刀传送辐射。

[0312] 辐射源可以在患者的外部或内部。外部放射治疗是最常见的,并且包括使用例如线性加速器通过皮肤将高能放射束引导到肿瘤部位。虽然放射束定位于肿瘤部位,但几乎不可能避免暴露于正常健康的组织。然而,患者通常对外部放射的耐受性较好。内部放射治疗涉及在体内肿瘤部位或附近植入辐射发射源,例如珠、丝、丸、胶囊、颗粒等,包括使用特异性靶向癌细胞的递送系统(例如,使用连接至癌细胞结合配体上的颗粒)。这种植入物可以在治疗后被移除,或者留在体内没有活性。内部放射治疗的类型包括但不限于近距离放射治疗、间质内照射、腔内照射、放射免疫治疗等等。

[0313] 患者可任选地接受放射增敏剂(例如,甲硝唑,米索硝唑,动脉内Budr,静脉注射碘苷(IudR)、硝基咪唑、5-取代-4-硝基咪唑、2H-异吲哚二酮、[[(2-溴乙基)-氨基]甲基]-硝基-1H-咪唑-1-乙醇、硝基苯胺衍生物、DNA亲和的低氧选择性细胞毒素、卤代DNA配体、1,2,4-苯并三嗪氧化物、2-硝基咪唑衍生物、含氟硝基唑衍生物、苯甲酰胺、烟酰胺、吡啶插层剂、5-硫代四唑(thiotetrazole)衍生物、3-硝基-1,2,4-三唑、4,5-二硝基咪唑衍生物、羟基化texaphrins、顺铂、丝裂霉素、替立帕扎明、亚硝基脲、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、博莱霉素、长春新碱、卡铂、表阿霉素、阿霉素、环磷酰胺、长春地辛、依托泊苷、紫杉醇、热(热疗)等)、辐射防护剂(例如半胱胺、氨基烷基二氢硫代磷酸酯、氨磷汀(WR2721)、IL-1、IL-6等)。放射增敏剂增强对肿瘤细胞的杀伤作用。辐射防护剂保护健康组织免受辐射的有害影响。

[0314] 可以向患者施予任何类型的辐射,只要辐射剂量是患者所能忍受的,没有不可接受的负面副作用。合适的放射疗法类型包括,例如,电离(电磁)放射治疗(例如,X射线或 γ 射线)或粒子束放射治疗(例如,高能能量辐射)。电离辐射被定义为包括具有足够能量来产生电离的粒子或光子的辐射,即电子的获得或损失(例如,如US 5,770,581中描述的,其通过引用整体并入本文)。临床医生至少可以部分地控制辐射的影响。在一个实施方案中,对辐射剂量进行分级,以获得最大的靶细胞暴露和减少的毒性。

[0315] 在一个实施方案中,施予患者的总辐射剂量约为0.01格雷(Gy)至约100Gy。在另一个实施方案中,在治疗过程中施予约10Gy至约65Gy(例如,约15Gy、20Gy、25Gy、30Gy、35Gy、40Gy、45Gy、50Gy、55Gy或60Gy)。虽然在一些实施方案中,可以在一天的治疗过程中施予完整剂量的辐射,但最理想的是将总剂量分级并在几天内施予。期望的是,放射治疗在至少约3天的疗程中施予,例如至少5、7、10、14、17、21、25、28、32、35、38、42、46、52或56天(约1-8周)。因此,每天的辐射剂量包括大约1-5Gy(例如,大约1Gy、1.5Gy、1.8Gy、2Gy、2.5Gy、2.8Gy、3Gy、3.2Gy、3.5Gy、3.8Gy、4Gy、4.2Gy或4.5Gy)或1-2Gy(例如,1.5-2Gy)。每天的辐射剂量应足以引起靶细胞的破坏。如果延长一段时间,在一个实施方案中,不是每天施予辐射,从而允许动物休息并实现治疗的效果。例如,在治疗的每一周,放射治疗最佳地进行连续5天,而不是进行2天,因此每周允许休息2天。然而,根据动物的响应能力和任何潜在的副作用,可以施予辐射1天/周、2天/周、3天/周、4天/周、5天/周、6天/周或全部7天/周。放射治疗可以在治疗期内的任何时间启动。在一个实施方案中,在第1周或第2周开始放射治疗,并

在治疗期的剩余持续时间内施予放射治疗。例如,在包括治疗例如实体肿瘤的6周的治疗期的1-6周或2-6周内施予辐射。或者,在包括5周的治疗期的1-5周或2-5周内施予辐射。然而,这些示例性放射疗法施予方案并不旨在限制本文提供的方法。

[0316] IV. 生物标记

[0317] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗患有癌症的个体的方法,其包括,如果在所述个体的生物样本中存在生物标记,则向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物。在另一实施方案中,所述方法包括确定所述生物样本中存在或不存在生物标记。参见,例如,Goossens等人,Transl Cancer Res. 4:256-269 (2015); Kamel和Al-Amodi, Genomics Proteomics Bioinformatics 15:220-235 (2017); 和Konikova和Kusenda, Neoplasma 50: 31-40 (2003)。

[0318] 本文所用术语“生物标记”是指任何生物化合物,如基因、蛋白质、蛋白质片段、肽、多肽、核酸等,或染色体异常,如染色体易位,其可在癌症患者体内或在从癌症患者获得的生物样本中检测和/或定量。生物标记可以是完整的整个分子,也可以是其中的一部分或片段。在一个实施方案中,测量生物标记的表达水平。例如,可以通过检测生物标记的蛋白质或RNA (例如mRNA) 水平来测量生物标记的表达水平。在一些实施方案中,生物标记的部分或片段可以例如通过抗体或其他特异性结合剂来检测或测量。在一些实施方案中,生物标记的可测量方面与患者的给定状态,例如癌症的特定阶段相关联。对于在蛋白质或RNA水平上检测的生物标记,此类可测量的方面可以包括,例如,在癌症患者或在从癌症患者获得的生物样本中生物标记的存在、不存在或浓度,即表达水平。对于在核酸水平上检测的生物标记,此类可测量的方面可以包括例如生物标记的等位基因版本或者生物标记的突变类型、速率和/或程度,本文也称为突变状态。

[0319] 对于基于蛋白质或RNA表达水平检测的生物标记,例如,如果计算不同组中生物标记的平均或中位表达水平具有统计学显著性,则可以认为在不同表型状态之间测量的表达水平是不同的。统计学显著性的常用检验包括t检验、方差分析、Kruskal-Wallis检验、Wilcoxon检验、Mann-Whitney检验、微阵列显著性分析、让步比等。生物标记,单独地或以组合形式,提供个体属于一种或另一种表型状态的相对可能性的度量。因此,它们是有用的,尤其作为疾病的标志和作为特定治疗方案可能导致有益的患者结果的标示。在一个实施方案中,生物标记的可测量方面是其表达状态。在一个实施方案中,生物标记的可测量方面是其突变状态。

[0320] 在一个实施方案中,所述生物标记是BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的任何一个或多个的突变状态,与另一种表型状态 (例如,正常未患病的个体或没有BRAF、KRAS等的突变的癌症患者) 相比,其在一种表型状态的个体 (例如具有血液学癌症的个体) 中差异性地存在。检测这些生物标记中突变的方法是本领域已知的。

[0321] 在另一个实施方案中,所述生物标记是MYC的表达状态,与另一种表型状态 (例如正常未患病的个体或没有MYC过表达的癌症患者) 相比,其在一种表型状态的个体 (例如具有血液学癌症的个体) 中差异性地存在。检测MYC的表达状况方法是本领域已知的。

[0322] 在另一个实施方案中,所述生物标记是BRAF、KRAS或两者的突变状态,与另一种表型状态 (例如,正常未患病的个体或没有BRAF、KRAS或两者的突变的癌症患者) 相比,其在一种表型状态的个体 (例如具有血液学癌症的个体) 中差异性地存在。检测BRAF和KRAS的突变

的方法是本领域已知的。参见,例如Løes等人,Tumour Biol.36(2):1003-1013(2015)所描述的。

[0323] 可以预先确定、同时确定或在从个体获得生物样本之后确定生物标记标准。用于本文所述方法的生物标记标准例如可以包括来自无癌症个体的样本的数据;来自患有非转移性癌症(例如乳腺癌)的个体的样本的数据;和来自患有转移性癌症(例如乳腺癌)的个体的样本的数据。可以进行比较,例如患病个体相对于未患病个体,以建立不同类别的个体的预定阈值生物标记标准。这些标准可以在相同的分析中运行,或者可以是来自先前分析的已知标准。

[0324] 如果计算出生物标记的平均或中位表达或突变水平在不同的表型状态组之间不同,即在组之间更高或更低,则该生物标记在不同的表型状态组之间差异性地存在。因此,生物标记提供了个体,例如癌症患者,属于一种表型状态或另一种表型状态的指示。

[0325] 除了单个生物化合物,例如BRAF或KRAS之外,本文所用术语“生物标记”旨在包括多个生物化合物的组、集合或阵列。例如,BRAF和KRAS突变状态的组合可以包括生物标记。术语“生物标记”可以包括一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个、十个、十五个、二十个、二十五个、三十个或更多的生物化合物。

[0326] 可以使用本领域中已知的许多方法中的任一种进行患者中生物标记的表达水平或突变状态的确定。本发明的方法中可以使用本领域中已知的用于定量特定蛋白质和/或检测患者或生物样本中BRAF和/或KRAS突变状态、或任何其他生物标记的表达或突变水平的任何方法。实例包括但不限于PCR(聚合酶链反应)或RT-PCR、流式细胞术、Northern印迹、Western印迹、ELISA(酶联免疫吸附试验)、RIA(放射免疫试验)、RNA表达的基因芯片分析、免疫组织化学或免疫荧光。参见,例如,Slagle等人,Cancer 83:1401(1998)。本公开的某些实施方案包括其中确定生物标记RNA表达(转录)的方法。本公开的其他实施方案包括其中确定生物样本中蛋白质表达的方法。参见,例如,Harlow等人,Antibodies:A Laboratory Manual,Cold Spring Harbor Laboratory,Cold Spring Harbor,NY,(1988);Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology,John Wiley&Sons,New York 3rd Edition,(1995);Kamel和Al-Amodi,Genomics Proteomics Bioinformatics 15:220-235(2017)。对于northern印迹或RT-PCR分析,使用无核糖核酸酶技术从肿瘤组织样本中分离RNA。这样的技术在本领域中是公知的。

[0327] 在本发明的一个实施方案中,从患者获得生物样本,并对该生物样本进行分析以确定生物标记表达或突变状态。

[0328] 在本发明的另一实施方案中,对肿瘤细胞样本中的生物标记转录进行Northern印迹分析。Northern分析是检测和/或定量样本中mRNA水平的标准方法。首先,从样本中分离RNA以进行Northern印迹分析。在该分析中,首先在变性条件下通过电泳在琼脂糖凝胶中按大小分离RNA样本。然后将RNA转移到膜上,交联并与标记的探针杂交。典型的Northern杂交包括在体外聚合放射性标记或非同位素标记的DNA,或产生寡核苷酸作为杂交探针。通常,保存RNA样本的膜在探针杂交之前被预杂交或封闭,以防止探针包覆膜,从而减少非特异性背景信号。杂交后,通常在几次缓冲液中洗涤未杂交的探针。洗涤和杂交条件的严格性可以由本领域任何普通技术人员设计、选择和实施。检测是使用可检测标记的探针和合适的检测方法来完成的。放射性标记和非放射性探针及其用途在本领域是公知的。所检测的生物

标记的存在和或相对表达水平可以使用例如密度测定法来量化。

[0329] 在另一个实施方案中,使用RT-PCR确定生物标记表达和/或突变状态。RT-PCR可以实时检测目的基因的PCR扩增过程。检测本发明的生物标记的表达和/或突变状态所需的引物和探针的设计在本领域普通技术人员的技术范围内。RT-PCR可用于确定肿瘤组织样本中编码本公开的生物标记的RNA的水平。在本发明的一个实施方案中,在无核糖核酸酶条件下分离来自生物样本的RNA,并通过逆转录酶处理将其转化为DNA。将RNA逆转录酶转化为DNA的方法在本领域是公知的。在以下参考文献中提供了对PCR的描述:Mullis等人,Cold Spring Harbor Symp.Quant.Biol.51:263(1986);EP 50,424;EP 84,796;EP 258,017;EP 237,362;EP 201,184;美国专利第4,683,202号;第4,582,788号;第4,683,194号。

[0330] RT-PCR探针依赖于用于PCR的DNA聚合酶的5'-3'核酸酶活性,以水解与目标扩增子(生物标志基因)杂交的寡核苷酸。RT-PCR探针为寡核苷酸,其5'端具有一个荧光报告基团,3'端偶联猝灭剂部分(或者相反)。这些探针被设计成与PCR产物的内部区域杂交。在未杂交状态下,荧光分子和猝灭分子的接近阻止了探针的荧光信号检测。在PCR扩增过程中,当聚合酶复制与RT-PCR探针结合的模板时,聚合酶的5'-3'核酸酶活性会裂解探针。这使得荧光染料和猝灭染料解耦,不再发生荧光共振能量转移。因此,荧光在每个循环中以与探针裂解的量成正比的方式增加。可以使用可商购的设备,使用惯例和常规技术测量或跟踪随时间从反应中发射的荧光信号。

[0331] 在本公开的另一个实施方案中,通过western印迹分析检测由生物标记编码的蛋白质的表达。western印迹(也称为免疫印迹)是一种在给定的组织匀浆或提取物样本中检测蛋白质的方法。它利用凝胶电泳对变性蛋白质进行质量分离。然后将蛋白质从凝胶转移到膜上(例如硝化纤维素或聚偏氟乙烯(PVDF)),在膜上使用特异性结合蛋白质的初级抗体检测它们。然后,结合的抗体可以通过与可检测标记物(如生物素、辣根过氧化物酶或碱性磷酸酶)结合的二级抗体来检测。二级标记信号的检测指示蛋白质的存在。

[0332] 在本公开的另一个实施方案中,通过酶联免疫吸附试验(ELISA)检测由生物标记编码的蛋白质的表达。在本公开的一个实施方案中,“夹心ELISA”包括用捕获抗体包被板;加入样本,其中存在的任何抗原与捕获抗体结合;加入也结合抗原的检测抗体;加入与检测抗体结合的酶联二级抗体;以及在所述二级抗体上添加被酶转化为可检测形式的底物。检测来自二级抗体的信号指示生物标记抗原蛋白的存在。

[0333] RAF激酶(A-RAF、BRAF和C-RAF)是丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路的关键组成部分,该通路控制细胞增殖和存活信号传导。Downward,Nature Reviews Cancer 3(1):11-22(2003);Wellbrock等人,Nature Reviews Molecular Cell Biology 5(11):875-85(2004)。MAP激酶(MAPK)通路是中枢信号转导通路,其在许多发育障碍中异常。MAPK通路由RAS、RAF、MAPK或细胞外信号调节激酶(MEK)和细胞外信号调节激酶(ERK)组成,整合来自细胞表面受体的信号,包括与癌症相关的受体酪氨酸激酶,如表皮生长因子受体、间充质-上皮过渡因子(MET)和血管内皮生长因子受体(Avruch,Biochim Biophys Acta 1773(8):1150-60(2007)。MAPK通路的遗传改变是人类癌症中最常见的。多达60%的黑色素瘤携带BRAF突变(Davies等人,Nature 417:949-54(2002))和KRAS突变,在胰腺、结肠和肺部肿瘤中估计分别为约60%、30%和15%(Vakiani等人,J Pathol 223(2):219-29(2011))。在40%的乳头状或甲状腺未分化癌(Kimura等人,Cancer Res 63(7):1454-7(2003)和一小部

分其他类型的肿瘤 (Vakiani等人, J Pathol 223 (2):219-29 (2011) 中也发现BRAF突变。大多数报道的BRAF突变是在氨基酸600位置上的谷氨酸取代缬氨酸 (V600E突变)。BRAF V600E突变组成性地激活BRAF和MAPK通路中的下游信号转导 (Davies等人, Nature 417:949-54 (2002))。

[0334] 在一个实施方案中,本公开提供治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括,如果所述个体的生物样本中存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变,则向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物。在另一个实施方案中,所述方法包括确定所述生物样本中存在或不存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变。

[0335] 在另一个实施方案中,本公开提供鉴定患有癌症的个体是否作为使用本公开的化合物治疗的候选者的方法,所述方法包括:

[0336] (a) 如果存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变,则将所述个体鉴定为治疗的候选者;或

[0337] (b) 如果不存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变,则将所述个体鉴定为不是治疗的候选者。在另一个实施方案中,所述方法包括确定生物样本中存在或不存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变。

[0338] 在另一实施方案中,本公开提供预测患有癌症的个体的治疗结果的方法,所述方法包括:

[0339] (a) 如果生物样本中存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变,则向所述个体施用本公开的化合物可能会引起有利的治疗反应;和

[0340] (b) 如果生物样本中不存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变,则向所述个体施用本公开的化合物可能会导致不利的治疗反应。在另一个实施方案中,所述方法包括确定生物样本中存在或不存在BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变。

[0341] 在另一个实施方案中,本公开提供一种方法,其包括向有需要的个体施用治疗有效量的本公开的化合物,其中:

[0342] (a) 所述个体患有癌症;并且

[0343] (b) 所述癌症的特征是具有BRAF、KRAS、p53和/或PI3KCA中的突变。

[0344] 在另一实施方案中,本公开提供上述生物标记相关的方法中的任一种,其中所述突变是BRAF中的突变。在另一个实施方案中,所述BRAF中的突变是V600E突变。

[0345] 在另一个实施方案中,本发明提供治疗患有癌症的个体的方法,所述方法包括,如果所述个体的生物样本中存在MYC的过表达,则向所述个体施用治疗有效量的本公开的化合物。在另一个实施方案中,所述方法包括确定所述生物样本中存在或不存在MYC的过表达。

[0346] 在另一个实施方案中,本发明提供一种鉴定患有癌症的个体是否作为使用本公开的化合物治疗的候选者的方法,所述方法包括:

[0347] (a) 如果存在MYC的过表达,则将所述个体鉴定为治疗的候选者;或

[0348] (b) 如果没有MYC的过表达,则将所述个体鉴定为不是治疗的候选者。在另一个实施方案中,所述方法包括确定生物样本中存在或不存在MYC的过表达。

[0349] 在另一实施方案中,本公开提供预测患有癌症的个体的治疗结果的方法,所述方法包括:

[0350] (a) 如果生物样本中存在MYC的过表达,则向所述个体施用本公开的化合物可能会引起有利的治疗反应;和

[0351] (b) 如果生物样本中不存在MYC的过表达,则向所述个体施用本公开的化合物可能会导致不利的治疗反应。在另一个实施方案中,所述方法包括确定生物样本中存在或不存在MYC的过表达。

[0352] 在另一个实施方案中,本发明提供一种方法,其包括向需要的个体施用治疗有效量的本公开的化合物,其中:

[0353] (a) 所述个体患有癌症;并且

[0354] (b) 所述癌症的特征是具有MYC的过表达。

[0355] V. 定义

[0356] 除非另有说明,否则在描述本公开的上下文中(特别是在权利要求的上下文中)术语“一”、“一个”、“该”和类似的所指应被解释为涵盖单数和复数。除非本文另有说明,否则本文中对值域的列举仅仅旨在作为一种简写方法,用于单独引用落在该范围内的每个单独值,并且每个单独值被合并到说明书中,就像在此单独列举一样。在此提供的任何和所有示例或示例性语言,例如“例如”的使用旨在更好地说明本公开,并且不是对本公开范围的限制,除非另有要求。说明书中的任何语言都不应被解释为指示任何非主张的元件对本公开的实施是必要的。

[0357] 本文所用术语“大约”包括所述的数字 $\pm 10\%$ 。因此,“大约10”是指9到11。

[0358] 本文所用术语“治疗(treat/treating/treatment)”等是指消除、减轻或改善疾病或病症,和/或与其相关的症状。虽然不排除,但治疗疾病或病症并不要求完全消除疾病、病症或与之相关的症状。然而,在一个实施方案中,在有或没有一种或多种任选治疗剂的情况下,向个体施用本公开的化合物导致癌症的缓解。

[0359] 本文所用术语“治疗有效量”是指足以导致疾病的一个或多个症状的改善,或防止疾病的进展,或导致疾病的消退的治疗剂的量。例如,关于癌症的治疗,在一个实施方案中,治疗有效量指的是引起至少约2%的治疗反应的治疗剂的量,例如,血液计数正常化、肿瘤生长速度下降、肿瘤质量下降、转移数目下降、肿瘤进展时间增加和/或使个体生存时间增加。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约5%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约10%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约为15%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约20%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约25%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约30%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约35%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约40%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约45%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约50%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约55%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约60%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约65%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约70%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约75%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约80%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约85%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约90%。在另一个实施方案中,治疗反应是至少约95%。在另一个实施方案中,治疗反应是或至少是约100%,或更多。

[0360] 术语“药学上可接受的载体”或“药学上可接受的媒介”包括任何标准的药物载体、溶剂、表面活性剂或媒介。合适的药学上可接受的载体包括水性载体和非水性载体。标准药

物载体及其制剂描述于Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995。

[0361] 术语“容器”是指任何适合储存、运输、配药和/或处理药品的容器和封口。

[0362] 术语“说明书”是指伴随药物产品的信息, 该信息提供了关于如何施用产品的描述, 以及允许医生、药剂师和患者就该产品的使用做出知情决定所需的安全性和有效性数据。包装说明书通常被视为药品的“标签”。

[0363] 在一些实施方案中, 当联合施用时, 两种或更多种药剂可以具有协同作用。本文所用的“协同作用”或“协同组合”或“协同组合物”中的术语“协同”、“协同的”、“协同地”及其衍生是指一种药剂和至少一种另外的治疗剂的组合的生物活性大于各自的药剂在单独施用时的生物活性之和的情况。例如, 本文所用术语“协同有效”是指本公开的化合物与任选的治疗剂例如免疫检查点抑制剂之间的相互作用, 其导致药物的总效应大于每种药物的单独效应的总和。参见, 例如Berenbaum, Pharmacological Reviews 41:93-141 (1989)。

[0364] 协同作用可以用“协同指数(SI)”来表示, 该指数通过F.C. Kull等人, Applied Microbiology 9:538 (1961)中描述的方法, 由以下所确定的比率来确定:

[0365] $Q_a Q_A + Q_b Q_B = \text{协同指数 (SI)}$

[0366] 其中:

[0367] Q_A 是单独作用的组分a的浓度, 其产生与组分a有关的终点;

[0368] Q_a 是混合物中组分A的浓度, 其产生终点;

[0369] Q_B 是单独作用的组分B的浓度, 其产生与组分B有关的终点; 和

[0370] Q_b 是混合物中组分B的浓度, 其产生终点。

[0371] 通常, 当 Q_a/Q_A 和 Q_b/Q_B 之和大于1时, 表示拮抗。当和等于1时, 表示加和性。当总和小于1时, 表明协同作用。SI越低, 该特定混合物显示的协同作用越大。因此, “协同组合”的活性高于根据观察到的单个组分在单独使用时的活性所能预期的活性。此外, 组分的“协同有效量”是指该组分引起例如存在于组合物中的另一种治疗剂的协同作用所需的量。

[0372] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“卤素(halo)”是指-Cl、-F、-Br或-I。

[0373] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“氰基”是指-CN。

[0374] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“羟基”是指-OH。

[0375] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基”是指含有1至12个碳原子(即 C_1 - C_{12} 烷基)或所指定的碳原子数的直链或支链脂肪族烃, 例如, C_1 烷基如甲基、 C_2 烷基如乙基等。在一个实施方案中, 烷基是 C_1 - C_6 烷基。在另一个实施方案中, 烷基是 C_1 - C_4 烷基, 即甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、叔丁基或异丁基。在另一个实施方案中, 烷基是 C_1 - C_3 烷基, 即甲基、乙基、丙基或异丙基。非限制性的示例性 C_1 - C_{12} 烷基包括甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、仲丁基、叔丁基、异丁基、3-戊基、己基、庚基、辛基、壬基和癸基。

[0376] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“烯基”是指含有一个或两个碳-碳双键的烷基。在一个实施方案中, 烯基是 C_2 - C_6 烯基。在另一个实施方案中, 烯基是 C_2 - C_4 烯基。在另一个实施方案中, 烯基具有一个碳-碳双键。非限制性的示例性烯基基团包括乙烯基、丙烯基、异丙烯基、丁烯基、仲丁烯基、戊烯基和己烯基。

[0377] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“炔基”是指含有一个碳-碳三键

的烷基。在一个实施方案中,炔基是 C_2-C_6 炔基。在另一个实施方案中,炔基是 C_2-C_4 炔基。非限制性的示例性炔基包括乙炔基、丙炔基、丁炔基、2-丁炔基、戊炔基和己炔基。

[0378] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“芳烷基”或“(芳基)烷基”是指被一个、两个或三个任选取代的芳基取代的烷基。在一个实施方案中,烷基被一个任选取代的芳基取代。在一个实施方案中,芳基是任选取代的苯基或任选取代的萘基。在另一个实施方案中,芳基是任选取代的苯基。在一个实施方案中,烷基是 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中,烷基是 C_1-C_4 烷基。在另一个实施方案中,烷基是 C_1 或 C_2 烷基。非限制性的示例性(芳基)烷基包括苄基、苯乙基、 $CHPh_2$ 和 $-CH(4-F-Ph)_2$ 。

[0379] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“卤代烷基”是指被一个或多个氟、氯、溴和/或碘原子取代的烷基。在一个实施方案中,烷基被一个、两个或三个氟和/或氯原子取代。在另一个实施方案中,烷基被一个、两个或三个氟原子取代。在另一个实施方案中,烷基是 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中,烷基是 C_1-C_4 烷基。在另一个实施方案中,烷基是 C_1 或 C_2 烷基。非限制性的示例性卤代烷基包括氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、1,1-二氟乙基、2,2-二氟乙基、2,2,2-三氟乙基、3,3,3-三氟丙基、4,4,4-三氟丁基和三氯甲基。

[0380] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“烷氧基”是指连接到末端氧原子上的烷基。在一个实施方案中,烷基是 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中,烷基是 C_1-C_4 烷基。非限制性的示例性烷氧基包括甲氧基、乙氧基和叔丁氧基。

[0381] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“氨基”是指式 $-NR^{a1}R^{a2}$ 的基团,其中 R^{a1} 和 R^{a2} 独立地是氢、环烷基、任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或(芳基)烷基;或者 R^{a1} 和 R^{a2} 与它们所连接的氮原子一起形成4-7元的任选取代的杂环。非限制性的示例性氨基包括 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 和 $-N(CH_3)_2$ 。

[0382] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“羟基烷基”是指被一个或两个羟基取代的烷基。在一个实施方案中,烷基是 C_1-C_6 烷基。在另一个实施方案中,烷基是 C_1-C_4 烷基。在另一个实施方案中,烷基是 C_1 或 C_2 烷基。在另一个实施方案中,羟基烷基是一羟基烷基,即被一个羟基取代。在另一个实施方案中,羟基烷基是二羟基烷基,即被两个羟基取代。非限制性的示例性羟基烷基包括羟甲基、羟乙基、羟丙基和羟丁基,例如1-羟基乙基、2-羟基乙基、1,2-二羟基乙基、2-羟基丙基、3-羟基丙基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2-羟基-1-甲基丙基和1,3-二羟基丙-2-基。

[0383] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“羧酰胺”是指式 $-C(=O)NR^{b1}R^{b2}$ 的基团,其中 R^{b1} 和 R^{b2} 独立地是氢、环烷基、任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或(芳基)烷基;或者 R^{b1} 和 R^{b2} 与它们所连接的氮原子一起形成4-7元的任选取代的杂环。非限制性的示例性氨基是 $-C(=O)NH_2$ 。

[0384] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“磺酰胺基”是指式 $-S(=O)_2NR^{c1}R^{c2}$ 的基团,其中 R^{c1} 和 R^{c2} 独立地是氢、环烷基、任选取代的杂环、任选取代的芳基、任选取代的杂芳基或(芳基)烷基;或者 R^{c1} 和 R^{c2} 与它们所连接的氮原子一起形成4-7元的任选取代的杂环。非限制性的示例性氨基是 $-S(=O)_2NH_2$ 。

[0385] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基羰基”是指被烷基取代的羰基,即 $-C(=O)-$ 。在一个实施方案中,烷基是 C_1-C_4 烷基。非限制性的示例性烷基羰基是-

COCH₃。

[0386] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“烷基磺酰基”是指被烷基取代的磺酰基(即-SO₂-)。在一个实施方案中,烷基是C₁-C₄烷基。非限制性的示例性烷基磺酰基是-SO₂CH₃。

[0387] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“烷氧基烷基”是指被一个烷氧基取代的烷基。在一个实施方案中,烷氧基是C₁-C₆烷氧基。在另一个实施方案中,烷氧基是C₁-C₄烷氧基。在另一个实施方案中,烷基是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,烷基是C₁-C₄烷基。非限制性的示例性烷氧基烷基包括甲氧基甲基、甲氧基乙基、甲氧基丙基、甲氧基丁基、乙氧基甲基、乙氧基乙基、乙氧基丙基、乙氧基丁基、丙氧基甲基、异丙氧基甲基、丙氧基乙基、丙氧基丙基、丁氧基甲基、叔丁氧基甲基、异丁氧基甲基、仲丁氧基甲基和戊氧基甲基。

[0388] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“(氨基)烷基”是指被一个氨基取代的烷基。在一个实施方案中,烷基是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,烷基是C₁-C₄烷基。非限制性的示例性(氨基)烷基包括-CH₂NH₂、CH₂CH₂N(H)CH₃和-CH₂CH₂N(CH₃)₂。

[0389] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“(氰基)烷基”是指被一个氰基取代的烷基。在一个实施方案中,烷基是C₁-C₆烷基。在另一个实施方案中,烷基是C₁-C₄烷基。非限制性的示例性(氰基)烷基包括-CH₂CH₂CN和-CH₂CH₂CH₂CN。

[0390] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“(羧酰胺基)烷基”是指被羧酰胺基取代的烷基。在一个实施方案中,烷基是C₁-C₄烷基。在另一个实施方案中,烷基是C₁或C₂烷基。非限制性的示例性(羧酰胺基)烷基包括-CH₂C(=O)NH₂和-CH₂C(=O)N(CH₃)₂。

[0391] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“卤代烷氧基”是指连接到末端氧原子上的卤代烷基。在一个实施方案中,卤代烷基是C₁-C₄卤代烷基。非限制性的示例性卤代烷氧基是-OCF₃。

[0392] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“芳基”是指具有6至14个碳原子的芳环体系,即C₆-C₁₄芳基。非限制性的示例性芳基包括苯基(缩写为“Ph”)和萘基,在一个实施方案中,芳基是苯基。

[0393] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的芳基”是指未取代或被一个、两个、三个、四个或五个取代基取代的芳基,其中所述取代基各自独立地为卤代、硝基、氰基、羟基、氨基(例如-NH₂)、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧酰胺基、磺酰胺基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(氰基)烷基或(羧酰胺基)烷基。

[0394] 在一个实施方案中,任选取代的芳基是任选取代的苯基。在另一个实施方案中,任选取代的苯基具有四个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的苯基具有三个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的苯基具有两个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的苯基具有一个取代基。非限制性的示例性任选取代的芳基包括2-甲基苯基、2-甲氧基苯基、2-氟苯基、2-氯苯基、2-溴苯基、3-甲基苯基、3-甲氧基苯基、3-氟苯基、3-氯苯基、4-甲基苯基、4-乙基苯基、4-甲氧基苯基、4-氟苯基、2,6-二氟苯基、2,6-二氯苯基、2-甲基,3-甲氧基苯基、2-乙基,3-甲氧基苯基、3,4-二甲氧基苯基、3,5-二氟苯基、3,5-二甲基苯基、3,5-二甲氧基苯基、4-甲基苯基、2-氟-3-氯苯基和3-氯-4-氟苯基。术语任选取代的芳基包括具有稠合的任选取代的环烷基和稠合的任选取代的杂环基的芳基。非限制性实例包括:2,3-二

氢-1H-茛-1-基、1,2,3,4-四氢萘-1-基、1,3,4,5-四氢-2H-苯并[c]氮杂草-2-基、1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基和2-氧代-2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草-1-基。

[0395] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“杂芳基”是指具有5至14个环成员的单环和双环芳环体系,即5至14元杂芳基,其包含一个、两个、三个或四个杂原子。每个杂原子独立地是氧、硫或氮。在一个实施方案中,杂芳基具有三个杂原子。在另一个实施方案中,杂芳基具有两个杂原子。在另一个实施方案中,杂芳基具有一个杂原子。在另一个实施方案中,杂芳基是5-至10-元杂芳基。在另一个实施方案中,杂芳基具有5个环原子,例如噻吩基(具有4个碳原子和1个硫原子的5元杂芳基)。在另一个实施方案中,杂芳基具有6个环原子,例如吡啶基(具有5个碳原子和1个氮原子的6元杂芳基)。非限制性的示例性杂芳基基团包括噻吩基、苯并[b]噻吩基、萘并[2,3-b]噻吩基、噻蒎基、呋喃基、苯并呋喃基、吡喃基、异苯并呋喃基、苯并噁唑基(benzooxazolonyl)、色烯基、咕吨基、2H-吡咯基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、哒嗪基、异吡啶基、3H-吡啶基、吡啶基、吡啶基、嘌呤基、异喹啉基、喹啉基、酞嗪基、萘啶基、噌啉基、喹唑啉基、喋啶基、4aH-呋唑基、呋唑基、 β -呋唑基、菲啶基、吡啶基、嘧啶基、菲咯啉基、吩嗪基、噻唑基、异噻唑基、吩噻唑基、异噻唑基、呋喃基和吩嗪基。在一个实施方案中,杂芳基选自噻吩基(例如噻吩-2-基和噻吩-3-基)、呋喃基(例如2-呋喃基和3-呋喃基)、吡咯基(例如1H-吡咯-2-基和1H-吡咯-3-基)、咪唑基(例如2H-咪唑-2-基和2H-咪唑-4-基)、吡唑基(例如1H-吡唑-3-基、1H-吡唑-4-基和1H-吡唑-5-基)、吡啶基(例如吡啶-2-基、吡啶-3-基和吡啶-4-基)、嘧啶基(例如嘧啶-2-基、嘧啶-4-基和嘧啶-5-基)、噻唑基(例如噻唑-2-基、噻唑-4-基和噻唑-5-基)、异噻唑基(例如异噻唑-3-基、异噻唑-4-基和异噻唑-5-基)、噁唑基(例如噁唑-2-基、噁唑-4-基和噁唑-5-基)和异噁唑基(例如异噁唑-3-基、异噁唑-4-基和异噁唑-5-基)。术语杂芳基还包括氮氧化物。非限制性的示例性N-氧化物是吡啶基N-氧化物。

[0396] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的杂芳基”是指未取代或被一个、两个、三个或四个取代基取代的杂芳基,其中所述取代基各自独立地为卤代、硝基、氰基、羟基、氨基(例如-NH₂)、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧酰胺基、磺酰胺基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(氰基)烷基或(羧酰胺基)烷基。在一个实施方案中,任选取代的杂芳基具有两个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的杂芳基具有一个取代基。任何可用的碳原子或氮原子都可以被取代。

[0397] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“环烷基”是指饱和的和部分不饱和的(例如含有一个或两个双键)的单环、双环或三环脂肪烃,其含有三至十二个碳原子(即C₃₋₁₂环烷基)或所指定的碳数,例如C₃环烷基如环丙基、C₄环烷基如环丁基等。在一个实施方案中,环烷基是双环的,即它具有两个环。在另一个实施方案中,环烷基是单环的,即,它具有一个环。在另一个实施方案中,环烷基是C₃₋₈环烷基。在另一个实施方案中,环烷基是C₃₋₆环烷基,即环丙基、环丁基、环戊基或环己基。非限制性的示例性C₃₋₁₂环烷基包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、降冰片基、癸烷基、金刚烷基、环己烯基和螺[3.3]庚烷。

[0398] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的环烷基”是指环烷基未被取代或被一个、两个或三个取代基取代,其中所述取代基各自独立地为卤代、硝基、氰基、羟基、氨基(例如-NH₂)、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧酰胺基、磺

酰胺基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(氰基)烷基或(羧酰胺基)烷基。在一个实施方案中,任选取代的环烷基具有两个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的环烷基具有一个取代基。

[0399] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“杂环”是指含有一个、两个、三个或四个杂原子的饱和的和部分不饱和(例如含有一个或两个双键)的单环、双环或三环基团,其含有三至十四个环成员,即3至14元杂环。每个杂原子独立地是氧、硫或氮。每一个硫原子被独立地氧化生成亚砷(即 $S(=O)$)或砷(即 $S(=O)_2$)。

[0400] 术语杂环包括其中一个或多个 $-CH_2-$ 基团被一个或多个 $-C(=O)-$ 基团替代的基团,包括环脲基如咪唑烷基-2-酮、环酰胺基团如吡咯烷-2-酮或哌啶-2-酮,以及环氨基酸酯基团如噁唑烷基-2-酮。

[0401] 术语杂环还包括具有稠合的任选取代的芳基或任选取代的杂芳基的基团,例如吡啶、吡啶-2-酮、2,3-二氢-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶、2,3,4,5-四氢-1H-苯并[d]氮杂草或1,3,4,5-四氢-2H-苯并[d]氮杂草-2-酮。

[0402] 在一个实施方案中,杂环基团是含有一个环和一个或两个氧原子(例如四氢呋喃或四氢吡喃)、或一个或两个氮原子(例如吡咯烷、哌啶或哌嗪)、或一个氧和一个氮原子(例如吗啉)的4至8元环状基团,并且任选地,一个 $-CH_2-$ 基团被一个 $-C(=O)-$ 基团替代(例如吡咯烷-2-酮或哌嗪-2-酮)。在另一个实施方案中,杂环基团是含有一个环和一个或两个氮原子的5至8元环状基团,并且任选地,一个 $-CH_2-$ 基团被一个 $-C(=O)-$ 基团替代。在另一个实施方案中,杂环基团是含有一个环和一个或两个氮原子的5或6元环状基团,并且任选地,一个 $-CH_2-$ 基团被一个 $-C(=O)-$ 基团替代。在另一个实施方案中,杂环基团是包含两个环和一个或两个氮原子的8至12元环状基团。杂环可以通过任何可用的碳原子或氮原子连接到分子的其余部分。

[0403] 本文中单独或作为另一基团的一部分使用的术语“任选取代的杂环”是指未取代或被一个、两个、三个或四个取代基取代的杂环基团,其中所述取代基各自独立地为卤代、硝基、氰基、羟基、氨基(例如 $-NH_2$)、烷基、卤代烷基、羟基烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羧酰胺基、磺酰胺基、烷基羰基、烷基磺酰基、烷氧基烷基、(氨基)烷基、(氰基)烷基或(羧酰胺基)烷基。在一个实施方案中,任选取代的杂环具有两个取代基。在另一个实施方案中,任选取代的杂环具有一个取代基。取代可以发生在杂环基团的任何可用碳原子或氮原子上。

[0404] 本公开包括通过使一个或多个原子被具有不同原子质量或质量数的原子替代而进行同位素标记(即放射性标记)的任何本公开的化合物。可掺入所公开化合物中的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素,例如分别为 ^2H (或氘(D))、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl ,例如 ^3H 、 ^{11}C 和 ^{14}C 。在一个实施方案中,提供一种组合物,其中在本公开的化合物中的一位置上的基本上所有原子都被具有不同原子质量或质量数的原子替代。在另一个实施方案中,提供一种组合物,其中在本公开的化合物中的一位置上的部分原子被替代,即,本公开的化合物在一位置上富集具有不同原子质量或质量数的原子。“同位素标记的本公开的化合物可以通过本领域已知的方法制备。

[0405] 本公开的化合物可以包含一个或多个手性中心,因此可以产生对映异构体、非对映异构体和其他立体异构体。本公开包括本公开的化合物的所有可能的立体异构形式,以及它们的外消旋形式和拆分形式及其混合物的用途。鉴于本公开,可以根据本领域已知的

方法分离各个对映体。当本文所述的化合物包含烯烃双键或其它几何不对称中心时,除非另有说明,否则意在它们包含E和Z几何异构体二者。本公开还包括所有互变异构体。

[0406] 本文所用术语“立体异构体”是单个分子的所有异构体的总称,这些异构体仅在其原子在空间中的取向上不同。它包括对映异构体和具有多于一个手性中心的化合物的彼此不是镜像的异构体(非对映异构体)。

[0407] 术语“手性中心”或“不对称碳原子”是指连接有四个不同基团的碳原子。

[0408] 术语“对映体”和“对映异构体的”是指不能叠加在其镜像上因而具有旋光性的分子,其中对映体沿一个方向旋转偏振光平面,而其镜像化合物沿相反方向旋转偏振光平面。

[0409] 术语“外消旋”是指等份对映异构体的混合物,所述混合物是非旋光的。在一个实施方案中,本公开的化合物是外消旋的。

[0410] 术语“绝对构型”是指手性分子实体(或基团)原子的空间排列及其立体化学描述,如R或S。

[0411] 除非另有说明,本说明书中使用的立体化学术语和约定与Pure&Appl.Chem 68:2193(1996)中描述的术语和约定一致。

[0412] 术语“对映体过量值”或“ee”指的是一种对映体相对于另一种对映体存在多少的度量。对于R和S对映异构体的混合物,对映异构体过量百分比定义为 $|R-S|*100$,其中R和S是混合物中对映异构体各自的摩尔分数或重量分数,使得 $R+S=1$ 。根据手性物质的旋光度,对映体过量百分比定义为 $([a]_{\text{obs}}/[a]_{\text{max}})*100$,其中 $[a]_{\text{obs}}$ 是对映体混合物的旋光度, $[a]_{\text{max}}$ 是纯对映体的旋光度。对映体过量的测定可以使用多种分析技术,包括核磁共振波谱、手性柱色谱或光学旋光法。

[0413] 在一个实施方案中,具有一个或多个手性中心的本公开的化合物是对映体富集的,例如,ee约为5%或更多。在另一个实施方案中,ee约为10%。在另一个实施方案中,ee约为20%。在另一个实施方案中,ee约为30%。在另一个实施方案中,ee约为40%。在另一个实施方案中,ee约为50%。在另一个实施方案中,ee约为60%。在另一个实施方案中,ee约为70%。在另一个实施方案中,ee约为80%。在另一个实施方案中,ee约为85%。在另一个实施方案中,ee约为90%。在另一个实施方案中,ee约为91%。在另一个实施方案中,ee约为92%。在另一个实施方案中,ee约为93%。在另一个实施方案中,ee约为94%。在另一个实施方案中,ee约为95%。在另一个实施方案中,ee约为96%。在另一个实施方案中,ee约为97%。在另一个实施方案中,ee约为98%。在另一个实施方案中,ee约为99%。

[0414] 术语“疾病”或“病症”或“障碍”表示干扰和/或异常,通常被视为病理条件或功能,并可以以特定的体征、症状和/或功能障碍的形式表现出来。本发明的化合物抑制氨基酸(例如谷氨酰胺)转运蛋白(例如ASCT2),并可用于治疗疾病和病症,例如癌症和增殖性疾病,其中抑制氨基酸(例如谷氨酰胺)转运蛋白(例如ASCT2)提供益处。

[0415] 本文所用术语“氨基酸转运蛋白”等是指跨细胞膜转运氨基酸的膜转运蛋白,包括但不限于谷氨酰胺。氨基酸转运蛋白是本领域中公知的。

[0416] 本文所用术语“谷氨酰胺转运蛋白”或“谷氨酰胺转运蛋白”等是指跨细胞膜转运谷氨酰胺的膜转运蛋白。ASCT2和其他谷氨酰胺转运蛋白是本领域中公知的。例如,钠依赖性中性氨基酸转运蛋白或“B0AT1”是由SLC6A19基因编码的膜转运蛋白。钠偶联中性氨基酸转运蛋白1或“SNAT1”是由SLC38A1基因编码的膜转运蛋白。钠偶联中性氨基酸转运蛋白2或

“SNAT”是由SLC38A2基因编码的膜转运蛋白。钠偶联中性氨基酸转运蛋白3或“SNAT3”是由SLC38A3基因编码的膜转运蛋白。钠偶联中性氨基酸转运蛋白5或“SNAT5”是由SLC38A5基因编码的膜转运蛋白。钠偶联中性氨基酸转运蛋白7或“SNAT7”是由SLC38A7基因编码的膜转运蛋白。大中性氨基酸转运蛋白小亚基1或“LAT1”是由SLC7A5基因编码的膜转运蛋白。大中性氨基酸转运蛋白小亚基2或“LAT2”是由SLC7A8基因编码的膜转运蛋白。

[0417] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“谷氨酰胺转运蛋白介导的障碍”,即,其中抑制ASCT2、BOAT1、SNAT1、SNAT2、SNAT3、SNAT5、SNAT7、LAT1和/或LAT2介导的谷氨酰胺转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种谷氨酰胺转运蛋白介导的障碍表现为已知谷氨酰胺转运蛋白在其中发挥作用的任何病理状态。在一些实施方案中,谷氨酰胺转运蛋白介导的障碍是增殖性疾病,如癌症。

[0418] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“ASCT2介导的障碍”,即,其中抑制ASCT2介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种ASCT2介导的障碍表现为已知ASCT2在其中起作用的任何病理状态。在一些实施方案中,ASCT2介导的障碍是增殖性疾病,如癌症。

[0419] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“BOAT1介导的障碍”,即,其中抑制BOAT1介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种BOAT1介导的障碍表现为已知BOAT1在其中起作用的任何病理状态。在一些实施方案中,BOAT1介导的障碍是增殖性疾病,例如癌症。

[0420] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“SNAT1介导的障碍”,即,其中抑制SNAT1介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种SNAT1介导的障碍表现为已知SNAT1在其中起作用的任何病理状态。在一些实施方案中,SNAT1介导的障碍是增殖性疾病,如癌症。

[0421] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“SNAT2介导的障碍”,即,其中抑制SNAT2介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种SNAT2介导的障碍表现为已知SNAT2在其中起作用的任何病理状态。在一些实施方案中,SNAT2介导的障碍是增殖性疾病,如癌症。

[0422] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“SNAT3介导的障碍”,即,其中抑制SNAT3介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)的转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种SNAT3介导的障碍表现为已知SNAT3在其中发挥作用的任何病理状态。在一些实施方案中,SNAT3介导的障碍是增殖性疾病,如癌症。

[0423] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“SNAT5介导的障碍”,即,其中抑制SNAT5介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种SNAT5介导的障碍表现为已知SNAT5在其中发挥作用的任何病理状态。在一些实施方案中,SNAT5介导的障碍是增殖性疾病,如癌症。

[0424] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“SNAT7介导的障碍”,即,其中抑制SNAT7介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种SNAT7介导的障碍表现为已知SNAT7在其中发挥作用的任何病理状态。在一些实施方案中,SNAT7介导的障碍是增殖性疾病,如癌症。

[0425] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“LAT1介导的障碍”,即,其中抑制

LAT1介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种LAT1介导的障碍表现为已知LAT1在其中起作用的任何病理状态。在一些实施方案中,LAT1介导的障碍是增殖性疾病,例如癌症。

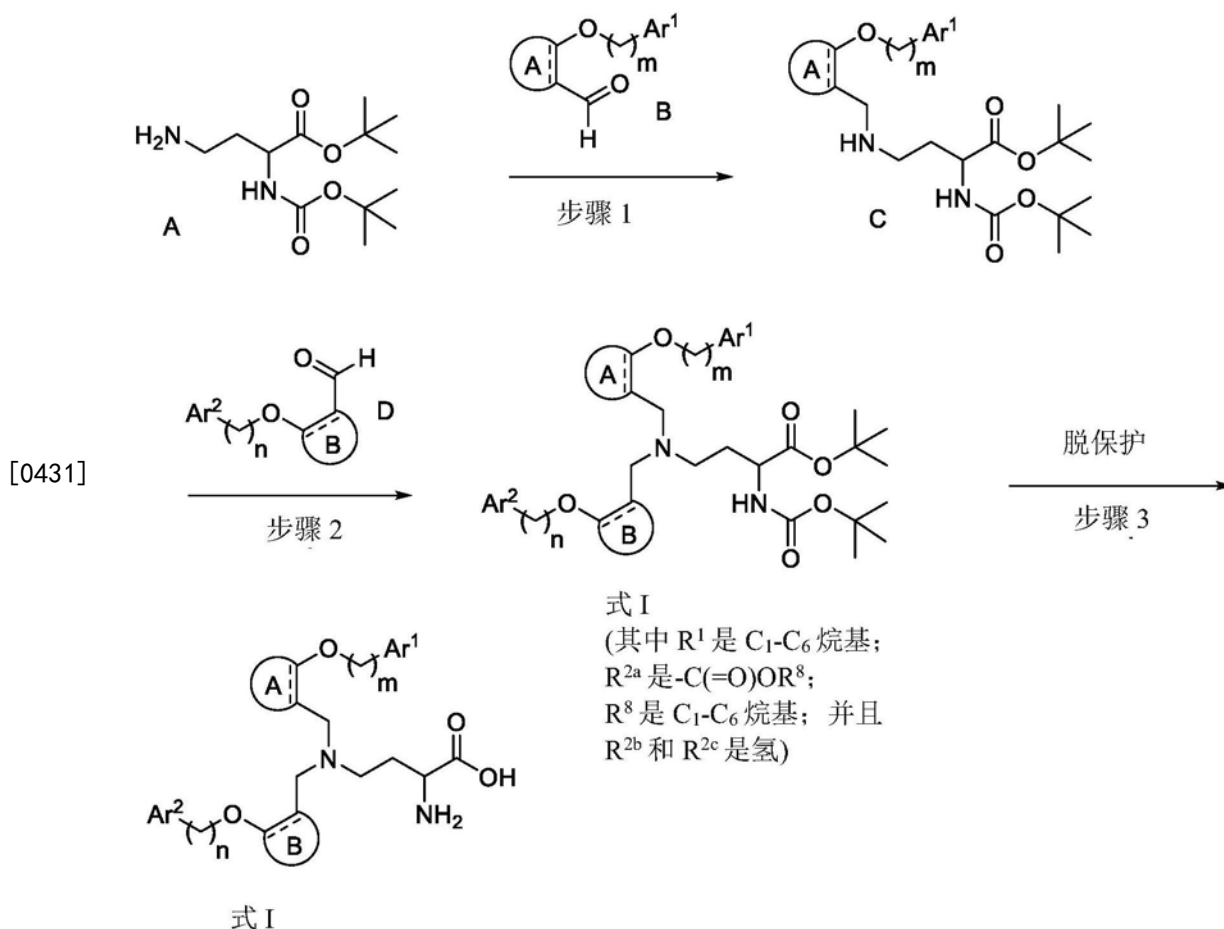
[0426] 在一些实施方案中,本公开的化合物可用于治疗“LAT2介导的障碍”,即,其中抑制LAT2介导的氨基酸(例如谷氨酰胺)转运提供益处的疾病、障碍或病症。这种LAT2介导的障碍表现为已知LAT2在其中起作用的任何病理状态。在一些实施方案中,LAT2介导的障碍是增殖性疾病,例如癌症。

[0427] 本文所用术语“生物样本”是指来自个体的适于检测生物标记中的表达状态和/或突变状态的任何组织或液体。有用的生物样本的实例包括但不限于活检组织和/或细胞,例如实体肿瘤、淋巴腺、发炎组织、涉及病症或疾病的组织和/或细胞、血液、血浆、浆液、脑脊液、唾液、尿液、淋巴、脑脊液等。其他合适的生物样本为相关技术领域的普通技术人员所熟悉。可以使用本领域已知的任何技术对生物样本进行生物标记分析。这些技术包括但不限于聚合酶链反应(PCR)方法学、逆转录聚合酶链反应(RTPCR)方法学或胞浆轻链免疫荧光结合FISH技术(cIg-FISH)。生物样本可以使用临床实践人员普通知识范围内的技术获得。在本公开的一个实施方案中,生物样本包括肿瘤细胞或血细胞。

[0428] VI.一般合成方法

[0429] 本公开的化合物可以如一般路线1所示制备。

[0430] 一般路线1



[0432] (其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 是氢)

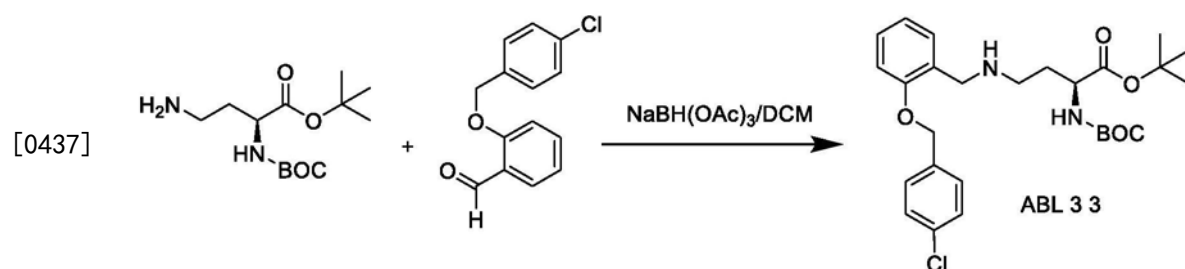
[0433] 简单地说,在还原剂如氰基硼氢化钠(NaBH_3CN)或三乙酰氧基硼氢化钠($\text{NaBH}(\text{OCOCH}_3)_3$)的存在下,使化合物A与化合物B进行还原胺化,得到化合物C。使化合物C与化合物D进行第二次还原胺化,得到式I的化合物,其中 R^1 是 C_1 - C_6 烷基, R^{2a} 是 $-\text{C}(=\text{O})\text{OtBu}$ (Boc), R^{2b} 是氢,且 R^{2c} 是氢。该化合物脱保护得到式I的化合物,其中 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 和 R^{2c} 是氢。

实施例

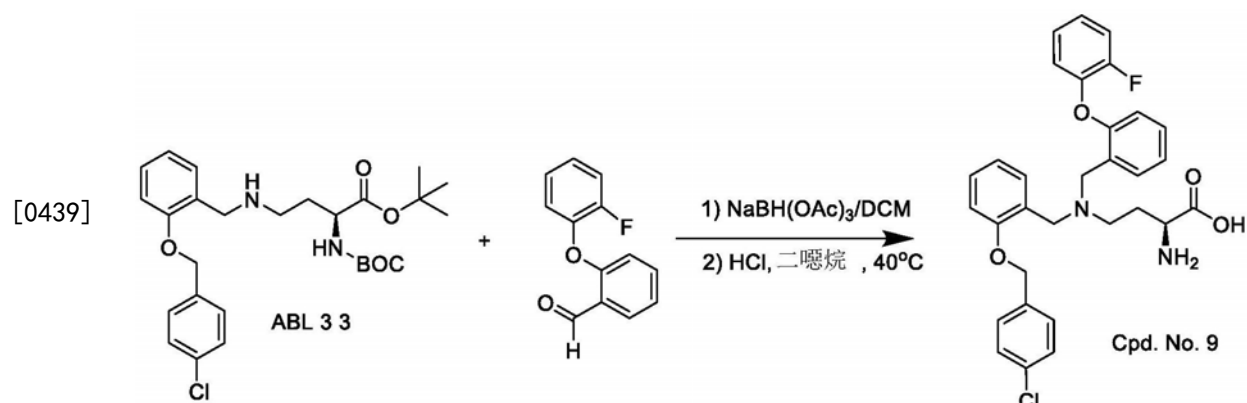
[0434] 实施例1

[0435] (S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(2-氟苯氧基)苄基)氨基)丁酸(CPD.No.9)的合成

[0436] 路线1A



[0438] 路线1B



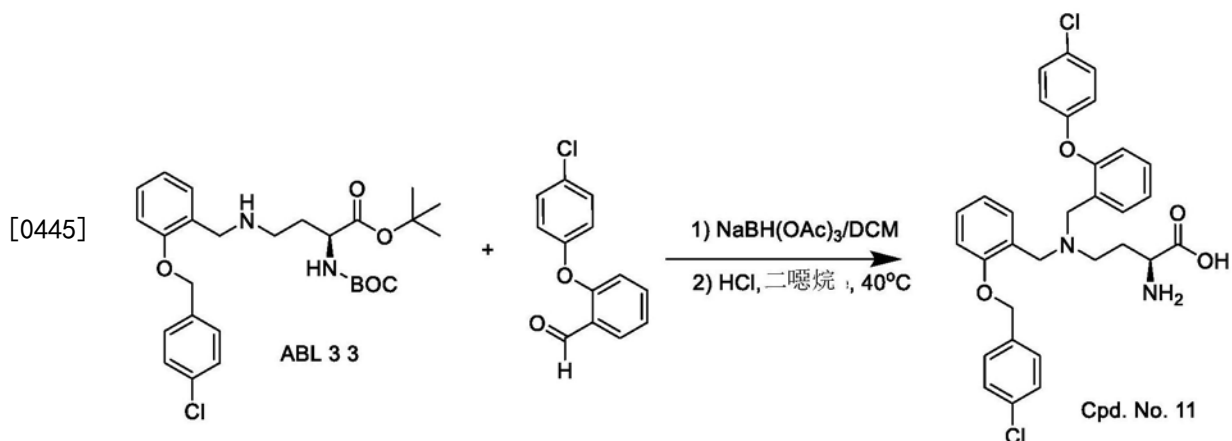
[0440] 如路线1A所示,通过还原胺化制得ABL 33,收率>95%。粗产物经硅胶柱色谱纯化,用DCM:MeOH洗脱(计算质量=505;结果=506)。

[0441] 如路线1B所示,通过还原胺化由ABL 33制得Cpd.No.9,收率>95%。粗产物经反相色谱纯化(计算质量=548;结果=549)。

[0442] 实施例2

[0443] (S)-2-氨基-4-((2-((4-氯苄基)氧基)苄基)(2-(4-氯苯氧基)苄基)氨基)丁酸(CPD.No.11)的合成

[0444] 路线2

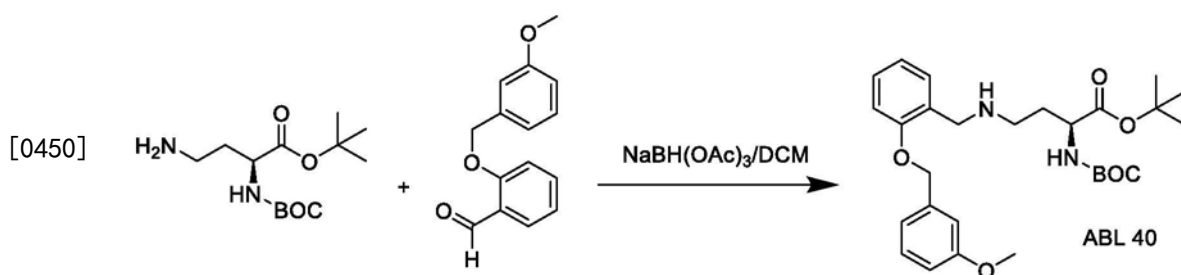


[0446] 如路线2所示,通过还原胺化由ABL 33 (见路线1A) 制得Cpd.No.11,收率>99%。粗产物用反相色谱纯化(计算质量564;结果565)。

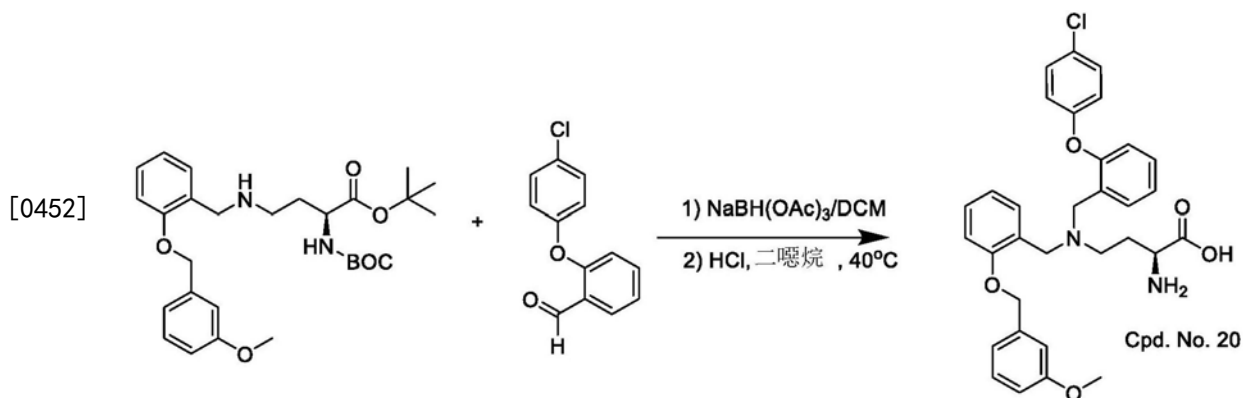
[0447] 实施例3

[0448] (S)-2-氨基-4-((2-(4-氯苯氧基)苄基)(2-((3-甲氧基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸(CPD.No.20)的合成

[0449] 路线3A



[0451] 路线3B



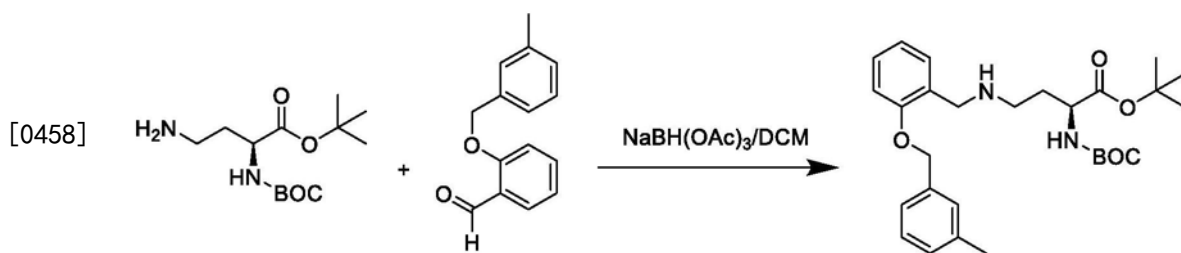
[0453] 如路线3A所示,通过还原胺化以>99%的收率制备了ABL 40。粗产物经硅胶柱色谱纯化,用DCM:MeOH洗脱(计算质量500;结果501)。

[0454] 如方案3B所示,通过还原胺化制得Cpd.No.20,收率>99%。粗产物经反相色谱纯化(计算质量=561;结果=562)。

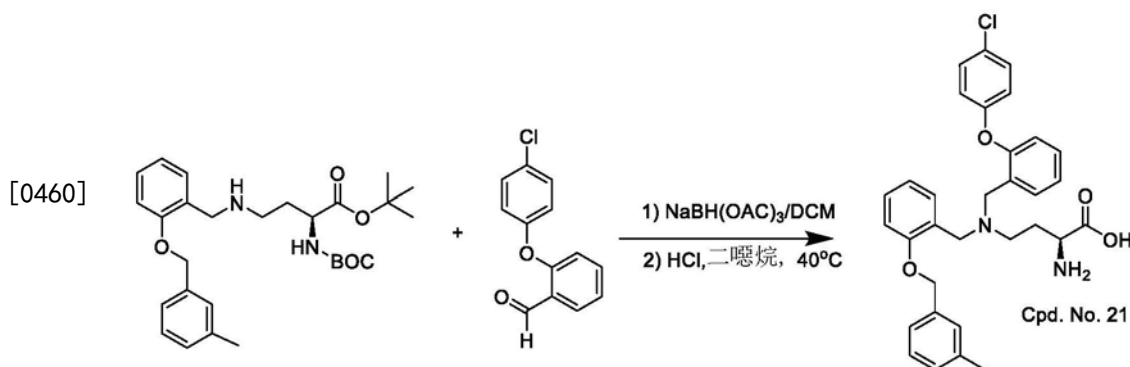
[0455] 实施例4

[0456] (S)-2-氨基-4-((2-(4-氯苯氧基)苄基)(2-((3-甲基苄基)氧基)苄基)氨基)丁酸(CPD.No.21)的合成

[0457] 路线4A



[0459] 路线4B



[0461] 使用实施例1中描述的两步还原胺化方法以76%的收率制备Cpd No.21 (计算质量545;结果546)。

[0462] 实施例5

[0463] 谷氨酰胺摄取抑制测定

[0464] 在测定前24小时,以每孔12K细胞的密度将HEK293细胞接种到96孔板(涂有聚D-赖氨酸)中。在测定时(24小时后),这些条件导致约50%的汇合。3H-标记的谷氨酰胺(3H-Gln)在活细胞中的积累通过与载体或所示浓度的测试试剂孵育15分钟来评估。3H-GLN的最终浓度为500nM。每种化合物一式三份进行评价。对于该测定,用测定缓冲液(pH 6)冲洗细胞三次(100uL)。化合物以单加法(single-add protocol)转移,并与3H-GLN孵育15分钟。摄取期结束后,除去上清液,用100μL的检测缓冲液洗涤细胞单层3x。随后用50μL 1M NaOH裂解细胞,每孔加入150μL闪烁液。平板在室温下孵育20分钟,转移到4℃储存过夜,第二天使用top-count读板器(Perkin Elmer)读数。代表性的本公开的化合物的结果提供于表2。

[0465] 根据制造商方案,使用市售化学发光试剂(CellTiter-Glo,Promega Corp.G7572)在96孔板形式中评估活力(Cell Titer)。将细胞暴露于载体或所示浓度的测试试剂并孵育48小时。随后加入CellTiter-Glo试剂,并使用具有标准设置的读板器(BioTek Synergy 4)读板。

[0466] 表2

[0467]

Cpd. No.	³ H Glut IC ₅₀ (μM)	Cell Titer IC ₅₀ (μM)
7	94.15	18.7
8	116.8	
10	42.99	
11	< 100	12.7
13	28.99	
14	163.7	
15	31.43	
20	3.19	13.9
21	25.13	28.9

[0468] 现在已经充分描述了本文的方法、化合物和组合物,本领域技术人员会理解,在不影响本文提供的方法、化合物和组合物的范围或其任何实施方案的情况下,可以在条件、制剂和其他参数的广泛和等同的范围内进行相同的操作。本文引用的所有专利、专利申请和出版物都通过引用全部并入本文。