



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 115956078 A

(43) 申请公布日 2023. 04. 11

(21) 申请号 202180046157.6

(22) 申请日 2021.05.07

(30) 优先权数据

63/021,797 2020.05.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.12.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/031372 2021.05.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/226510 EN 2021.11.11

(71) 申请人 乔治穆内有限责任公司

地址 美国马里兰

(72) 发明人 S·克雷夫 M·姆科特奇扬

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所

有限公司 11038

专利代理师 谭玮

(51) Int.Cl.

G07D 471/14 (2006.01)

权利要求书7页 说明书48页

(54) 发明名称

AKT3调节剂及其使用方法

(57) 摘要

本文中公开了调节Akt3的组合物和方法。还公开了它们用于治疗或预防各种疾病的方法。公开了用于治疗 and 预防各种疾病的Akt3的活化剂和抑制剂。

1. 在有需要的受试者中治疗疾病的方法,所述方法包括以有效调节Akt3信号传导和治疗或延迟所述疾病的进展的量向所述受试者施用包含Akt3调节剂的组合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中所述疾病选自由以下成员组成的集合:神经变性疾病、恶病质、厌食症、肥胖的并发症、炎性疾病、病毒诱导的炎性反应、海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、癌症、缺血性组织损伤、创伤性组织损伤和它们的组合。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是神经变性疾病。

4. 根据权利要求3所述的方法,其中所述神经变性疾病选自由以下成员组成的集合:帕金森病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、运动神经元病、亨廷顿病、HIV-诱导的神经变性、路易体疾病、脊髓性肌萎缩、朊病毒病、脊髓小脑性共济失调、家族性淀粉样多神经病和它们的组合。

5. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是恶病质或厌食症。

6. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是肥胖的并发症。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中所述肥胖的并发症选自由以下成员组成的集合:葡萄糖不耐受、肝脂肪变性、血脂异常和它们的组合。

8. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是炎性疾病。

9. 根据权利要求8所述的方法,其中所述炎性疾病选自由以下成员组成的集合:特应性皮炎、变态反应、哮喘和它们的组合。

10. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是病毒诱导的炎性反应。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述病毒诱导的炎性反应是SARS-诱导的肺炎、冠状病毒疾病2019或它们的组合。

12. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是海湾战争综合征或结节性硬化症。

13. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是视网膜色素变性或移植排斥。

14. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。

15. 根据权利要求2所述的方法,其中所述疾病是癌症。

16. 根据权利要求15所述的方法,其中所述癌症选自由以下成员组成的集合:成人T-细胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、食管癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、子宫癌、卵巢癌和睾丸癌。

17. 根据权利要求15所述的方法,其中所述癌症是白血病。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中所述白血病是成人T-细胞白血病/淋巴瘤。

19. 根据权利要求18所述的方法,其中所述成人T-细胞白血病/淋巴瘤由人嗜T淋巴细胞病毒引起。

20. 根据权利要求1-19中的任一项所述的方法,其中Akt3在免疫细胞中被调节。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中所述免疫细胞选自由以下成员组成的集合:T细胞、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞。

22. 根据权利要求21所述的方法,其中所述神经胶质细胞是星形胶质细胞、小胶质细胞或少突神经胶质细胞。

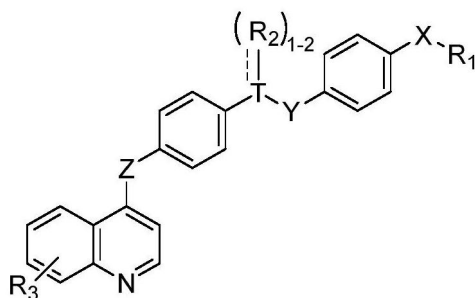
23. 根据权利要求21所述的方法,其中所述T细胞是T调节细胞。

24. 根据权利要求1或2所述的方法,其中所述Akt3调节剂活化Akt3信号传导。

-

3

29. 根据权利要求1-28中的任一项所述的方法,其中所述Akt3调节剂是根据式II的化合物:

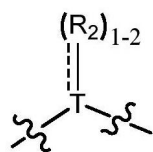


式 II

或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物,其中:

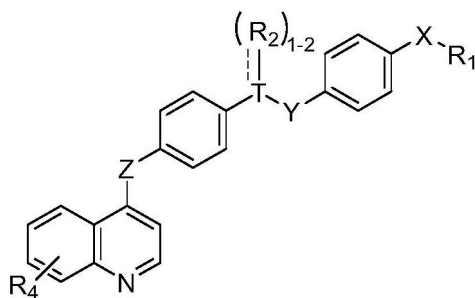
R_1 是-(C_1 - C_{30})-烷基、-(C_3 - C_{12})-环烷基、-(C_3 - C_{12})-杂环烷基、-(C_6 - C_{20})-芳基或-(C_3 - C_{20})-杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{12})-环烷基、-(C_3 - C_{12})-杂环烷基、-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-O-(C_1 - C_{12})-烷基-(C_6 - C_{20})-芳基、-O-(C_3 - C_{12})-环烷基、-S-(C_1 - C_{12})-烷基、-S-(C_3 - C_{12})-环烷基、-COO-(C_1 - C_{12})-烷基、-COO-(C_3 - C_{12})-环烷基、-CONH-(C_1 - C_{12})-烷基、-CONH-(C_3 - C_{12})-环烷基、-CO-(C_1 - C_{12})-烷基、-CO-(C_3 - C_{12})-环烷基、-N-[(C_1 - C_{12})-烷基]₂、-(C_6 - C_{20})-芳基、-(C_6 - C_{20})-芳基-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_6 - C_{20})-芳基-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素;

X、Y和Z独立地是-O、-NH、-S、-N-(C_1 - C_{30})-烷基或-(C_1 - C_{30})-芳基;



R_3 是-(C_1 - C_{30})-烷基、-(C_3 - C_{12})-环烷基、-(C_3 - C_{12})-杂环烷基、-(C_6 - C_{20})-芳基或-(C_3 - C_{20})-杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{12})-环烷基、-(C_3 - C_{12})-杂环烷基、-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-O-(C_1 - C_{12})-烷基-(C_6 - C_{20})-芳基、-O-(C_3 - C_{12})-环烷基、-S-(C_1 - C_{12})-烷基、-S-(C_3 - C_{12})-环烷基、-COO-(C_1 - C_{12})-烷基、-COO-(C_3 - C_{12})-环烷基、-CONH-(C_1 - C_{12})-烷基、-CONH-(C_3 - C_{12})-环烷基、-CO-(C_1 - C_{12})-烷基、-CO-(C_3 - C_{12})-环烷基、-N-[(C_1 - C_{12})-烷基]₂、-(C_6 - C_{20})-芳基、-(C_6 - C_{20})-芳基-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_6 - C_{20})-芳基-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素。

30. 根据权利要求1-28中的任一项所述的方法,其中所述Akt3调节剂是根据式III的化合物:

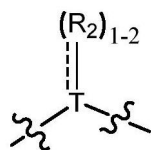


式 III

或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物,其中:

R_1 是-(C_1 - C_{30})-烷基、-(C_3 - C_{12})-环烷基、-(C_3 - C_{12})-杂环烷基、-(C_6 - C_{20})-芳基或-(C_3 - C_{20})-杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{12})-环烷基、-(C_3 - C_{12})-杂环烷基、-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-O-(C_1 - C_{12})-烷基-(C_6 - C_{20})-芳基、-O-(C_3 - C_{12})-环烷基、-S-(C_1 - C_{12})-烷基、-S-(C_3 - C_{12})-环烷基、-COO-(C_1 - C_{12})-烷基、-COO-(C_3 - C_{12})-环烷基、-CONH-(C_1 - C_{12})-烷基、-CONH-(C_3 - C_{12})-环烷基、-CO-(C_1 - C_{12})-烷基、-CO-(C_3 - C_{12})-环烷基、-N-[(C_1 - C_{12})-烷基]₂、-(C_6 - C_{20})-芳基、-(C_6 - C_{20})-芳基-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_6 - C_{20})-芳基-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素;

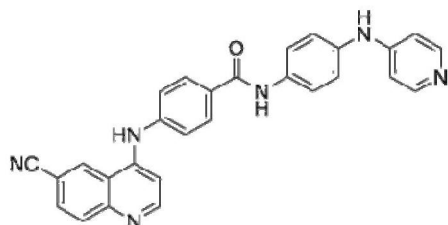
X、Y和Z独立地是-O、-NH、-S、-N-(C_1 - C_{30})-烷基或-(C_1 - C_{30})-芳基;



是-CH((C_1 - C_{30})-烷基)-、-(C=O)-、-CH(OH)-、-SO₂-、-SO-或-CH(SOCH₃)-;且

R_4 是-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{12})-环烷基、-(C_3 - C_{12})-杂环烷基、-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-O-(C_1 - C_{12})-烷基-(C_6 - C_{20})-芳基、-O-(C_3 - C_{12})-环烷基、-S-(C_1 - C_{12})-烷基、-S-(C_3 - C_{12})-环烷基、-COO-(C_1 - C_{12})-烷基、-COO-(C_3 - C_{12})-环烷基、-CONH-(C_1 - C_{12})-烷基、-CONH-(C_3 - C_{12})-环烷基、-CO-(C_1 - C_{12})-烷基、-CO-(C_3 - C_{12})-环烷基、-N-[(C_1 - C_{12})-烷基]₂、-(C_6 - C_{20})-芳基、-(C_6 - C_{20})-芳基-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_6 - C_{20})-芳基-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基-(C_1 - C_{12})-烷基、-(C_3 - C_{20})-杂芳基-O-(C_1 - C_{12})-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素。

31. 根据权利要求1-28中的任一项所述的方法,其中所述Akt3调节剂是根据式IV的化合物:



式 IV

或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物。

32. 根据权利要求1-31中的任一项所述的方法,所述方法进一步包括向所述受试者施

用第二治疗剂。

33. 根据权利要求32所述的方法, 其中所述第二治疗剂选自由以下成员组成的集合: 营养补充剂、化疗剂、抗炎剂、免疫抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、利鲁唑、依达拉奉、多巴胺激动剂、MAO B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药、抗惊厥药、丁苯那嗪、卡比多巴-左旋多巴、解痉药、抗体、融合蛋白、酶、核酸、核糖核酸、抗增殖药、细胞毒性剂、食欲刺激剂、5-HT3拮抗剂、Cox-2抑制剂和它们的组合。

34. 在有需要的受试者中治疗恶病质的方法, 所述方法包括以有效抑制脂肪细胞中的Akt3信号传导和活化脂肪生成的量向所述受试者施用包含Akt3的选择性抑制剂的组合物。

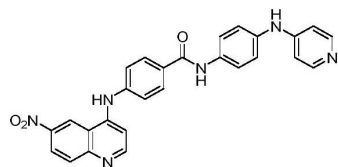
35. 根据权利要求34所述的方法, 所述方法进一步包括向所述受试者施用第二治疗剂。

36. 根据权利要求35所述的方法, 其中所述第二治疗剂选自由以下成员组成的集合: 食欲刺激剂、营养补充剂、5-HT3拮抗剂、Cox-2抑制剂、化疗剂、抗炎剂、免疫抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、利鲁唑、依达拉奉、多巴胺激动剂、MAO B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药、抗惊厥药、丁苯那嗪、卡比多巴-左旋多巴、解痉药、抗体、融合蛋白、酶、核酸、核糖核酸、抗增殖药、细胞毒性剂和它们的组合。

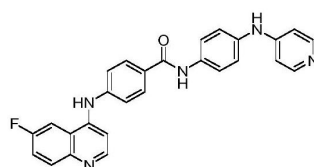
37. 根据权利要求36所述的方法, 其中所述第二治疗剂是食欲刺激剂、营养补充剂、5-HT3拮抗剂或Cox-2抑制剂。

38. 根据权利要求34-37中的任一项所述的方法, 其中所述受试者具有神经变性疾病、恶病质、厌食症、肥胖的并发症、炎症性疾病、病毒诱导的炎症反应、海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、癌症和它们的组合。

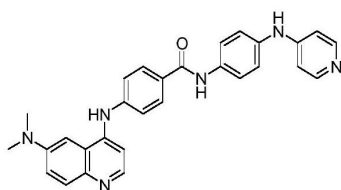
39. 根据权利要求1-38中的任一项所述的方法, 其中所述Akt3抑制剂是选自由以下成员组成的集合的化合物:



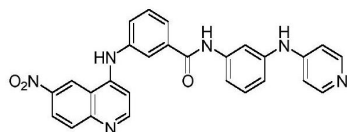
式 VI,



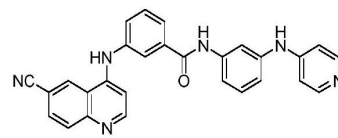
式 VII,



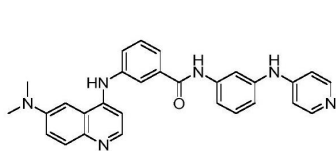
式 VIII,



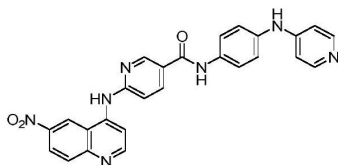
式 IX,



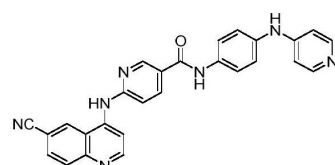
式 X,



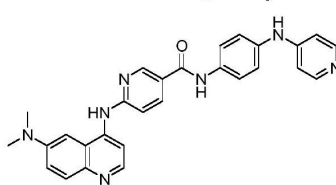
式 XI,



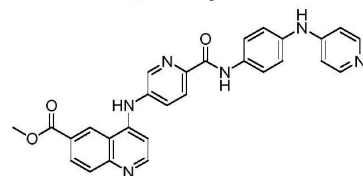
式 XII,



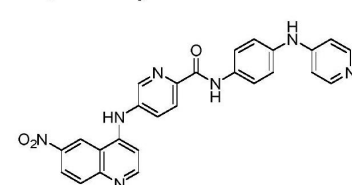
式 XIII,



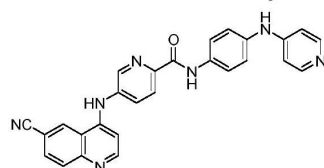
式 XIV,



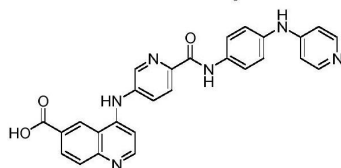
式 XV,



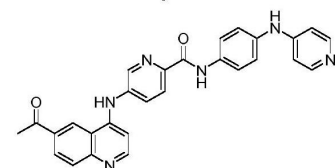
式 XVI,



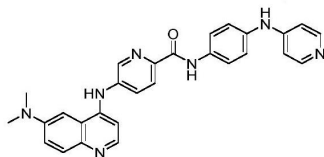
式 XVII,



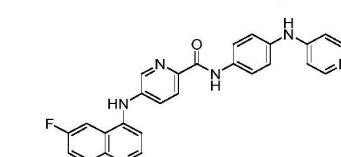
式 XVIII,



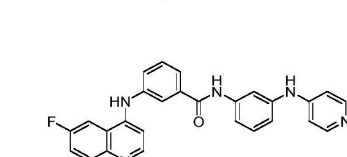
式 XIX,



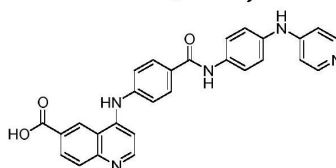
式 XX,



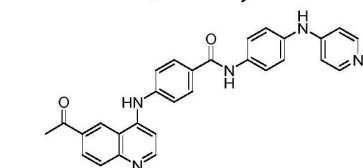
式 XXI,



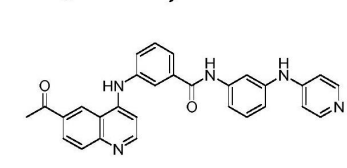
式 XXII,



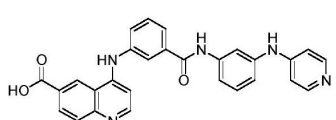
式 XXIII,



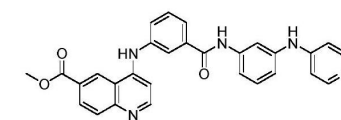
式 XXIV,



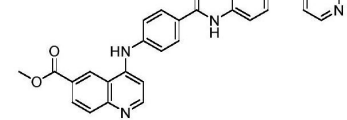
式 XXV,



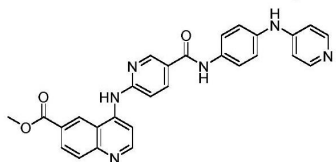
式 XXVI,



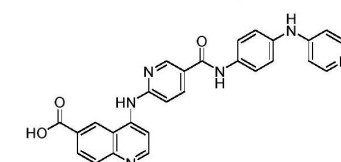
式 XXVII,



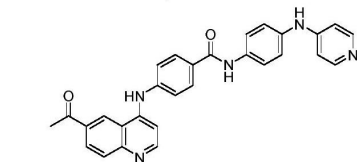
式 XXVIII,



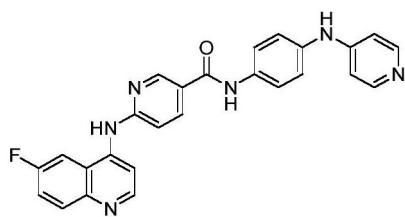
式 XXIX,



式 XXX,



式 XXXI, 和



式 XXXII。

AKT3调节剂及其使用方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2020年5月8日提交的美国临时申请第63/021,797号的权益和优先权，其通过引用整体并入本文。

[0003] 通过引用并入

[0004] 本文引用的任何专利、专利公开、期刊出版物或其它文件明确地通过引用整体并入本文。

发明领域

[0005] 本发明一般地涉及通过调节Akt3信号传导来治疗和预防疾病的方法。

[0006] 发明背景

[0007] 慢性病和疾病是需要持续的医疗护理并通常对患者的生活质量产生负面影响的持久病症。在美国，慢性疾病是残疾和死亡的主要原因。常见的慢性疾病包括但不限于炎症性疾病、神经变性疾病、病原性感染、免疫缺陷障碍、重量减轻障碍、激素失衡、结节性硬化症、视网膜色素变性和充血性心力衰竭。据估计，在美国大约十分之六的成人患有慢性疾病，其中十分之四患有两种或更多种慢性疾病。慢性疾病也是美国每年3.3万亿美元卫生保健费用的主要驱动因素（参见国家慢性疾病预防和健康促进中心（National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion））。这些惊人的统计数据强调了对慢性病和疾病的新的和改进的治疗和预防性干预的需求。

[0008] 神经变性疾病是无法治愈的衰弱性病症，其特征在于神经细胞（也被称作神经元）进行性变性和死亡。神经元是神经系统的结构单元，并且当它们受损或死亡时通常不会再生或自我替换。患有神经变性疾病的患者中神经元的损失或功能障碍可以影响身体运动和脑功能。常见的神经变性疾病包括但不限于阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化（ALS）、亨廷顿病、帕金森病、多发性硬化、朊病毒病、运动神经元病、脊髓小脑性共济失调和脊髓性肌萎缩。晚期神经变性疾病的症状可以是毁灭性的，患者会丧失他们的记忆、对他们的运动的控制和他们的人格。目前尚无神经变性疾病的治疗治愈方法，并且专注于控制症状的治疗通常会给患者带来负面副作用，从而进一步降低他们的生活质量。

[0009] 慢性疾病诸如神经变性疾病的一种严重并发症是恶病质或消瘦综合征。恶病质被定义为在有慢性病存在下在12个月或更短的时间内大于体重的5%的重量减轻。恶病质的其它症状包括肌肉萎缩、疲劳、虚弱、以及常见的食欲不振。与恶病质相关的重量减轻不仅是由脂肪的减少，而且是由肌肉量的减少。即使患有恶病质的患者仍在摄入正常饮食，他们也经常会减轻重量。恶病质目前没有有效的治疗，这会促进大量与慢性疾病相关的死亡。

[0010] 对于慢性疾病和与慢性疾病相关的并发症，越来越需要更有效的和可耐受的治疗和预防性干预。

[0011] 因此，本发明的一个目的是提供治疗和预防慢性疾病的方法。

[0012] 本发明的另一个目的是提供治疗和预防慢性疾病的并发症诸如恶病质的方法。

[0013] 发明概述

[0014] 本文中公开了用于选择性地调节Akt3的化合物和药物组合物。还公开了使用所述化合物治疗或预防各种疾病和障碍的方法。疾病的非限制性实例包括炎性疾病、神经变性疾病、病原性感染、免疫缺陷障碍、重量减轻障碍、激素失衡、结节性硬化症、视网膜色素变性、充血性心力衰竭和它们的组合。

[0015] Akt3在脑中高度表达,并且它的调节异常已经累及许多神经变性疾病。因此,公开的Akt3调节剂可以用于治疗神经变性疾病。

[0016] 公开了在有需要的受试者中治疗神经变性疾病的方法。在一个实施方案中,所述方法包括以有效活化脑组织中的Akt3和在Akt3下游的神经保护性信号传导的量向所述受试者施用Akt3的活化剂。在另一个实施方案中,所述方法包括以有效抑制脑组织中的Akt3和在Akt3下游的神经炎症性信号传导的量向所述受试者施用Akt3的抑制剂。

[0017] 在某些实施方案中,所治疗的神经变性疾病是选自由癫痫、脊髓短暂性缺血或脑缺血组成的集合的急性神经变性疾病。所述神经变性疾病还可以是选自由亨廷顿病、阿尔茨海默氏病、帕金森病、多发性硬化、脊髓性肌萎缩或肌萎缩性侧索硬化组成的集合的慢性神经变性疾病。

[0018] Akt3也在脂肪组织和脂肪细胞中高度表达。Akt3信号传导已经累及脂肪生成。因此,公开的Akt3调节剂可以用于治疗以极度重量减轻为特征的疾病和障碍。

[0019] 公开了治疗与诸如恶病质和厌食症等病症相关的极度重量减轻的方法。所述方法通常包括以有效抑制Akt3信号传导和促进脂肪细胞中的脂肪生成的量向所述受试者施用Akt3的抑制剂。

[0020] 在一个实施方案中,所述受试者具有由恶病质引起的极度重量减轻。所述恶病质可以与慢性疾病诸如获得性免疫缺陷综合征(AIDS)、乳糜泻、慢性阻塞性肺疾病、多发性硬化、类风湿性关节炎、充血性心力衰竭、结核病、家族性淀粉样多神经病、克罗恩氏病、未治疗的和严重的1型糖尿病、神经性厌食症、甲状腺机能亢进和激素缺乏相关。

[0021] 公开的方法还可以包括向所述受试者施用第二治疗剂。对于神经变性疾病,所述第二治疗剂可以是解痉药、肌肉松弛药、疼痛缓解药、抗抑郁药、抗精神病药、抗惊厥药、抗胆碱能药或抗焦虑药。对于具有极度重量减轻的受试者,所述第二治疗剂可以是食欲刺激剂、营养补充剂、5-HT₃拮抗剂或Cox-2抑制剂。

[0022] 在一个方面,描述了在有需要的受试者中治疗疾病的方法,所述方法包括以有效调节Akt3信号传导和治疗或延迟所述疾病的进展的量向所述受试者施用包含Akt3调节剂的组合物。

[0023] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病选自由以下成员组成的集合:神经变性疾病、恶病质、厌食症、肥胖的并发症、炎性疾病、病毒诱导的炎症反应、海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、癌症、缺血性组织损伤、创伤性组织损伤和它们的组合。

[0024] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是神经变性疾病。

[0025] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述神经变性疾病选自由以下成员组成的集合:帕金森病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、运动神经元病、亨廷顿病、HIV-诱导的神经变性、路易体疾病、脊髓性肌萎缩、朊病毒病、脊髓小脑性共济失调、家族性淀粉样多

神经病和它们的组合。

[0026] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是恶病质或厌食症。

[0027] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是肥胖的并发症。

[0028] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述肥胖的并发症选自由以下成员组成的集合:葡萄糖不耐受、肝脂肪变性、血脂异常和它们的组合。

[0029] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是炎性疾病。

[0030] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述炎性疾病选自由以下成员组成的集合:特应性皮炎、变态反应、哮喘和它们的组合。

[0031] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是病毒诱导的炎性反应。

[0032] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述病毒诱导的炎性反应是SARS-诱导的肺炎、冠状病毒疾病2019或它们的组合。

[0033] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是海湾战争综合征或结节性硬化症。

[0034] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是视网膜色素变性或移植排斥。

[0035] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。

[0036] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述疾病是癌症。

[0037] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述癌症选自由以下成员组成的集合:成人T-细胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、食管癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、子宫癌、卵巢癌和睾丸癌。

[0038] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述癌症是白血病。

[0039] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述白血病是成人T-细胞白血病/淋巴瘤。

[0040] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述成人T-细胞白血病/淋巴瘤由人嗜T淋巴细胞病毒引起。

[0041] 在本文描述的实施方案中的任一个中,调节免疫细胞中的Akt3。

[0042] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述免疫细胞选自由以下成员组成的集合:T细胞、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞。

[0043] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述神经胶质细胞是星形胶质细胞、小胶质细胞或少突神经胶质细胞。

[0044] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述T细胞是T调节细胞。

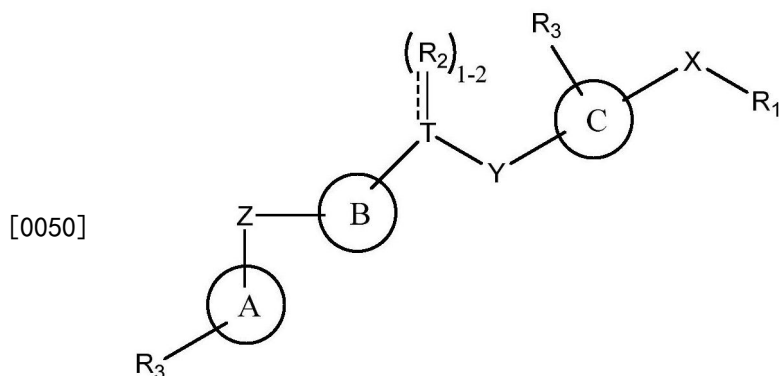
[0045] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3调节剂活化Akt3信号传导。

[0046] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3调节剂抑制Akt3信号传导。

[0047] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3调节剂增加T调节细胞活性或产生。

[0048] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3调节剂减少T调节细胞活性或产生。

[0049] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3的调节剂是根据式I的化合物:



式 I

[0051] 或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物,其中:

[0052] 环A、B和C独立地是含有0个或多个N原子的6元芳基或含N杂芳基单环或二环环系统,所述环系统选自由以下成员组成的集合:苯基、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、喹啉、喹唑啉、异喹啉、萘、萘啶、吲哚、异吲哚、噌啉、酞嗪、喹喔啉、喋啶、嘌呤和苯并咪唑;

[0053] R_1 是-(C_1-C_{30})-烷基、-(C_3-C_{12})-环烷基、-(C_3-C_{12})-杂环烷基、-(C_6-C_{20})-芳基或-(C_3-C_{20})-杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-(C_1-C_{12})-烷基、-(C_3-C_{12})-环烷基、-(C_3-C_{12})-杂环烷基、-O-(C_1-C_{12})-烷基、-O-(C_1-C_{12})-烷基-(C_6-C_{20})-芳基、-O-(C_3-C_{12})-环烷基、-S-(C_1-C_{12})-烷基、-S-(C_3-C_{12})-环烷基、-COO-(C_1-C_{12})-烷基、-COO-(C_3-C_{12})-环烷基、-CONH-(C_1-C_{12})-烷基、-CONH-(C_3-C_{12})-环烷基、-CO-(C_1-C_{12})-烷基、-CO-(C_3-C_{12})-环烷基、-N-[(C_1-C_{12})-烷基]₂、-(C_6-C_{20})-芳基、-(C_6-C_{20})-芳基-(C_1-C_{12})-烷基、-(C_6-C_{20})-芳基-O-(C_1-C_{12})-烷基、-(C_3-C_{20})-杂芳基、-(C_3-C_{20})-杂芳基-(C_1-C_{12})-烷基、-(C_3-C_{20})-杂芳基-O-(C_1-C_{12})-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素;

[0054] X、Y和Z独立地是=O、-NH、-S、-N-(C_1-C_{30})-烷基或-(C_1-C_{30})-芳基;

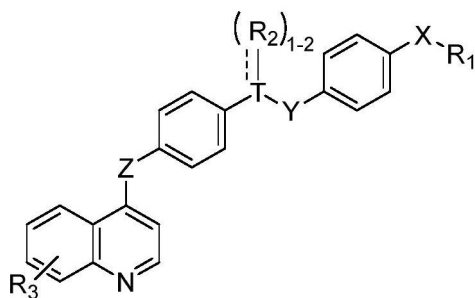
[0055] 选自由以下成员组成的集合: -CH((C_1-C_{30})-烷基)-、-(C=O)-、-CH

(OH)、-SO₂-、-SO-和-CH(SOCH₃)-;且

[0056] R_3 是-(C_1-C_{30})-烷基、-(C_3-C_{12})-环烷基、-(C_3-C_{12})-杂环烷基、-(C_6-C_{20})-芳基或-(C_3-C_{20})-杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-(C_1-C_{12})-烷基、-(C_3-C_{12})-环烷基、-(C_3-C_{12})-杂环烷基、-O-(C_1-C_{12})-烷基、-O-(C_1-C_{12})-烷基-(C_6-C_{20})-芳基、-O-(C_3-C_{12})-环烷基、-S-(C_1-C_{12})-烷基、-S-(C_3-C_{12})-环烷基、-COO-(C_1-C_{12})-烷基、-COO-(C_3-C_{12})-环烷基、-CONH-(C_1-C_{12})-烷基、-CONH-(C_3-C_{12})-环烷基、-CO-(C_1-C_{12})-烷基、-CO-(C_3-C_{12})-环烷基、-N-[(C_1-C_{12})-烷基]₂、-(C_6-C_{20})-芳基、-(C_6-C_{20})-芳基-(C_1-C_{12})-烷基、-(C_6-C_{20})-芳基-O-(C_1-C_{12})-烷基、-(C_3-C_{20})-杂芳基、-(C_3-C_{20})-杂芳基-(C_1-C_{12})-烷基、-(C_3-C_{20})-杂芳基-O-(C_1-C_{12})-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素。

[0057] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3调节剂是根据式II的化合物:

[0058]



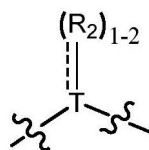
式 II

[0059] 或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物,其中:

[0060] R_1 是 - (C₁-C₃₀) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基或 - (C₃-C₂₀) - 杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基- (C₆-C₂₀) - 芳基、-O- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-S- (C₁-C₁₂) - 烷基、-S- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-COO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CONH- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CONH- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-N- [(C₁-C₁₂) - 烷基]₂、- (C₆-C₂₀) - 芳基、- (C₆-C₂₀) - 芳基- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素;

[0061] X、Y和Z独立地是 -O-、-NH-、-S-、-N- (C₁-C₃₀) - 烷基或 - (C₁-C₃₀) - 芳基;

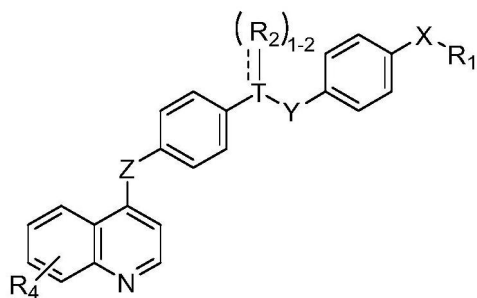
[0062]

选自由以下成员组成的集合: -CH ((C₁-C₃₀) - 烷基) -、- (C=O) -、-CH(OH)、-SO₂-、-SO- 和 -CH (SOCH₃) - ; 且

[0063] R_3 是 - (C₁-C₃₀) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基或 - (C₃-C₂₀) - 杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基- (C₆-C₂₀) - 芳基、-O- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-S- (C₁-C₁₂) - 烷基、-S- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-COO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CONH- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CONH- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-N- [(C₁-C₁₂) - 烷基]₂、- (C₆-C₂₀) - 芳基、- (C₆-C₂₀) - 芳基- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素。

[0064] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3调节剂是根据式III的化合物:

[0065]



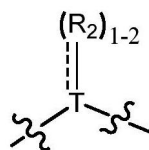
式 III

[0066] 或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物,其中:

[0067] R_1 是 - (C₁-C₃₀) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基或 - (C₃-C₂₀) - 杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基 - (C₆-C₂₀) - 芳基、-O- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-S- (C₁-C₁₂) - 烷基、-S- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-COO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CONH- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CONH- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-N- [(C₁-C₁₂) - 烷基]₂、- (C₆-C₂₀) - 芳基、- (C₆-C₂₀) - 芳基 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基 - O- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基 - O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂ 或卤素;

[0068] X、Y和Z独立地是 -O-、-NH-、-S-、-N- (C₁-C₃₀) - 烷基或 - (C₁-C₃₀) - 芳基;

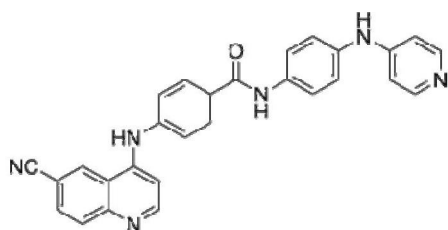
[0069]

是 -CH ((C₁-C₃₀) - 烷基) -、- (C=O) -、-CH (OH) -、-SO₂ -、-SO- 或 -CH(SOCH₃) -; 且

[0070] R_4 是 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基 - (C₆-C₂₀) - 芳基、-O- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-S- (C₁-C₁₂) - 烷基、-S- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-COO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CONH- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CONH- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-N- [(C₁-C₁₂) - 烷基]₂、- (C₆-C₂₀) - 芳基、- (C₆-C₂₀) - 芳基 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基 - O- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基 - O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂ 或卤素。

[0071] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3调节剂是根据式IV的化合物:

[0072]



式 IV

[0073] 或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物。

[0074] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第二治疗剂。

[0075] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述第二治疗剂选自由以下成员组成的集合:营养补充剂、化疗剂、抗炎剂、免疫抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、利鲁唑、依达拉奉、多巴胺激动剂、MAO B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药、抗惊厥药、丁苯那唑、卡比多巴-左旋多巴、解痉药、抗体、融合蛋白、酶、核酸、核糖核酸、抗增殖药、细胞毒性剂、食欲刺激剂、5-HT₃拮抗剂、Cox-2抑制剂和它们的组合。

[0076] 在另一个方面,描述了在有需要的受试者中治疗恶病质的方法,所述方法包括以有效抑制脂肪细胞中的Akt3信号传导和活化脂肪生成的量向受试者施用包含Akt3的选择性抑制剂的组合物。

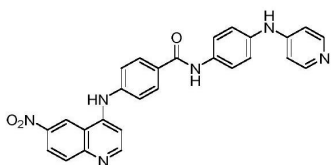
[0077] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述方法进一步包括向所述受试者施用第二治疗剂。

[0078] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述第二治疗剂选自由以下成员组成的集合:食欲刺激剂、营养补充剂、5-HT₃拮抗剂、Cox-2抑制剂、化疗剂、抗炎剂、免疫抑制剂、胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、抗焦虑药、抗精神病药、利鲁唑、依达拉奉、多巴胺激动剂、MAO B抑制剂、儿茶酚O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药、抗惊厥药、丁苯那唑、卡比多巴-左旋多巴、解痉药、抗体、融合蛋白、酶、核酸、核糖核酸、抗增殖药、细胞毒性剂和它们的组合。

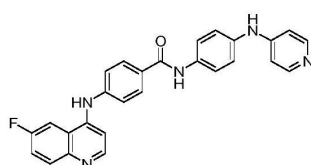
[0079] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述第二治疗剂是食欲刺激剂、营养补充剂、5-HT₃拮抗剂或Cox-2抑制剂。

[0080] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述受试者具有神经变性疾病、恶病质、厌食症、肥胖的并发症、炎症性疾病、病毒诱导的炎症反应、海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、癌症和它们的组合。

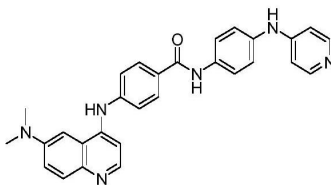
[0081] 在本文描述的实施方案中的任一个中,所述Akt3抑制剂是选自由以下成员组成的集合的化合物:



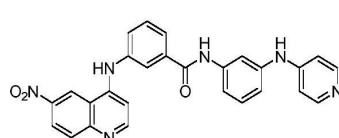
式 VI,



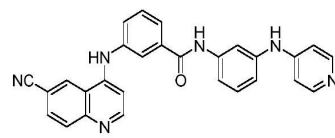
式 VII,



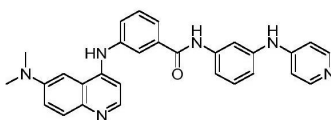
式 VIII,



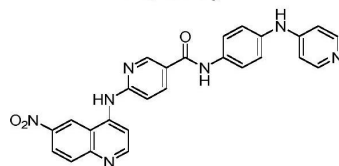
式 IX,



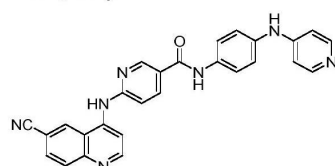
式 X,



式 XI,

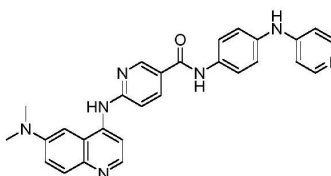


式 XII,

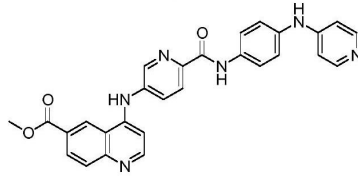


式 XIII,

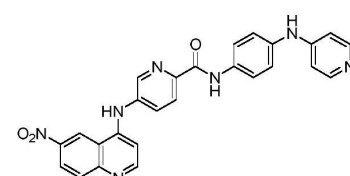
[0082]



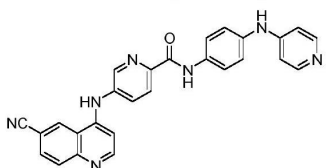
式 XIV,



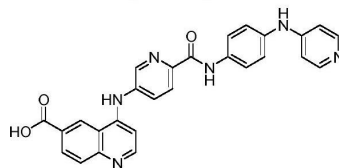
式 XV,



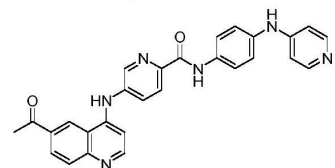
式 XVI,



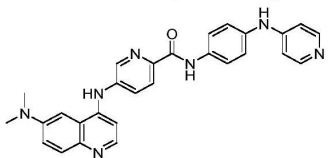
式 XVII,



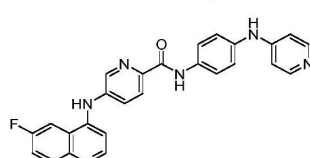
式 XVIII,



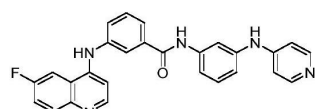
式 XIX,



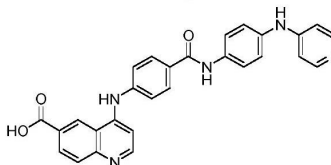
式 XX,



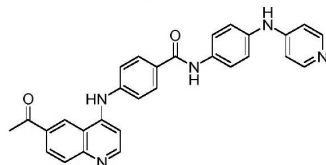
式 XXI,



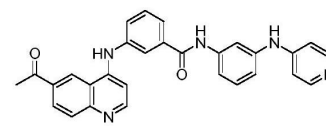
式 XXII,



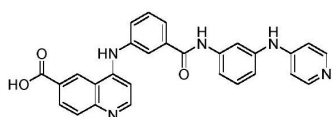
式 XXIII,



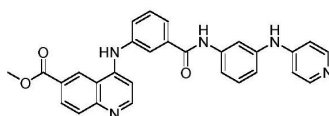
式 XXIV,



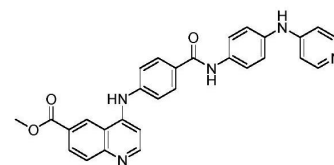
式 XXV,



式 XXVI,

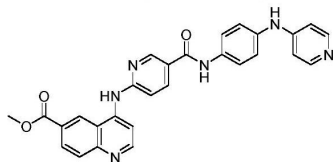


式 XXVII,

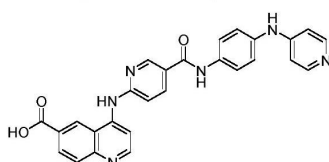


式 XXVIII,

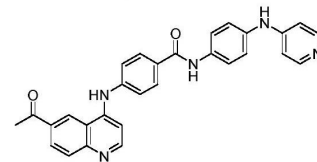
[0083]



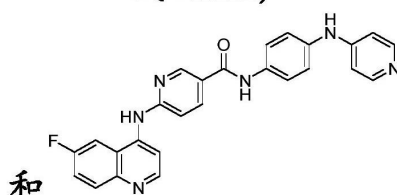
式 XXIX,



式 XXX,



式 XXXI,



和

式 XXXII。

[0084] 发明详述

[0085] I. 定义

[0086] 应当理解,本公开内容不限于本文描述的组合物和方法以及所描述的实验条件,因为这些可以变化。还应当理解,本文使用的术语仅出于描述某些实施方案的目的,且无意进行限制,因为本公开内容的范围将仅由所附权利要求书限制。

[0087] 除非另外定义,否则在本文中使用的所有技术和科学术语具有与本公开内容所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。与本文描述的那些类似或等同的任何组合物、方法和材料都可以用在本发明的实践或试验中。本文提及的所有出版物通过引用整体并入本文。

[0088] 术语“一个”、“一种”、“所述”和类似指称在描述本申请要求保护的发明的上下文中(特别是在权利要求的上下文中)的应用应当解释为覆盖单数和复数,除非在本文中另外指出或与上下文明显矛盾。

[0089] 除非在本文中另外指出,否则本文中数值范围的列举仅意图充当个别地提及落入该范围内的每个单独值的速记方法,且每个单独值被引入说明书中,如同在本文中被个别地记载。

[0090] 术语“约”的使用意图描述在所述值以上或以下大约 $\pm 10\%$ 的范围内的值;在其它实施方案中,所述值的范围可以是在所述值以上或以下大约 $\pm 5\%$ 的范围内的值;在其它实施方案中,所述值的范围可以是在所述值以上或以下大约 $\pm 2\%$ 的范围内的值;在其它实施方案中,所述值的范围可以是在所述值以上或以下大约 $\pm 1\%$ 的范围内的值。前述范围意在通过上下文明确,并且不暗示进一步的限制。可以以任意合适的次序执行本文描述的所有方法,除非在本文中另外指出或以其它方式与上下文明显矛盾。本文提供的任何和所有实施例或示例性语言(例如,“诸如”)的使用仅意图更好地阐明本发明且不构成对本发明的范围的限制,除非另外指出。在说明书中的语言不应解释为将任何没有要求保护的要素指定为实践本发明所必需的。

[0091] 本文中使用的术语“癌症”和等效术语“肿瘤”表示其中宿主来源的异常复制细胞以可检测量存在于受试者中的病症。癌症可以是恶性的或非恶性的癌症。癌症或肿瘤包括但不限于：成人T-细胞白血病/淋巴瘤（包括由人嗜T淋巴细胞病毒 (HTLV-1) 引起的），胆道癌；脑癌；乳腺癌；宫颈癌；绒毛膜癌；结肠癌；子宫内膜癌；食管癌；胃 (gastric, stomach) 癌；上皮内赘生物；白血病；淋巴瘤；肝癌；肺癌（例如，小细胞和非小细胞肺癌）；黑素瘤；神经母细胞瘤；口腔癌；卵巢癌；胰腺癌；前列腺癌；直肠癌；肾 (renal, kidney) 癌；肉瘤；皮肤癌；睾丸癌；甲状腺癌；以及其它癌和肉瘤。本文中使用的术语“淋巴瘤”表示淋巴系统的癌症或从淋巴细胞发展的血癌。癌症可以是原发性的或转移性的。癌症以外的疾病可能与Ras信号传导途径的组分的突变改变有关，且本文公开的化合物可以用于治疗这些非癌症疾病。这样的非癌症疾病可以包括：神经纤维瘤病；豹斑综合征；努南综合征；Legius综合征；Costello综合征；心脏-面-皮肤综合征；遗传性牙龈纤维瘤病1型；自身免疫性淋巴组织增生综合征；和毛细血管畸形-动静脉畸形。

[0092] 术语“刺激……的表达”意指影响……的表达，例如，诱导表达或活性，或与正常的健康对照相比诱导增加的/更大的表达或活性。

[0093] 术语“免疫活化应答”、“活化免疫应答”和“免疫刺激应答”表示引发、诱导、增强或增加先天性或适应性免疫的活化或效率的应答。这样的免疫应答包括，例如，针对受体患者中的肽的有益体液（抗体介导的）和/或细胞（由抗原特异性的T细胞或其分泌产物介导的）应答的发展。这样的应答可以是由免疫原的施用诱导的主动应答，或由抗体或致敏的T细胞的施用诱导的被动应答。通过呈递与I类或II类主要组织相容性复合物 (MHC) 分子结合的多肽表位来活化抗原特异性的CD4⁺T辅助细胞和/或CD8⁺细胞毒性T细胞，引发细胞免疫应答。该应答还可以涉及单核细胞、巨噬细胞、天然杀伤 (NK) 细胞、嗜碱性粒细胞、树突细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、嗜酸性粒细胞的活化，嗜中性粒细胞的活化或募集，或先天性免疫的其它组分。通过增殖测定 (CD4⁺T细胞) 或细胞毒性T淋巴细胞 (CTL) 测定，可以确定细胞介导的免疫学应答的存在。通过分别从免疫的同系动物中分离抗体和T细胞并在第二个受试者中测量保护或治疗作用，可以区分体液和细胞应答对免疫原的保护或治疗作用的相对贡献。

[0094] 本文中使用的术语“抑制性免疫应答”和“免疫抑制性应答”表示减少或阻止先天性或适应性免疫的活化或效率的应答。

[0095] 本文中使用的术语“免疫耐受”表示防止、抑制潜在有害免疫应答、或将其转变为无害免疫应答的任何机制 (Bach等人, N.Eng. J. Med., 347:911-920 (2002), 通过引用整体并入本文)。

[0096] 本文中使用的术语“耐受疫苗”通常是一种抗原特异性疗法，其用于减弱自身反应性T和/或B细胞应答，同时保持完整的总体免疫功能。

[0097] “免疫原性药剂”或“免疫原”是任选地与佐剂结合在施用于哺乳动物后能够诱导针对它自身的免疫学应答的药剂。

[0098] 本文中使用的术语“免疫细胞”表示先天性和获得性免疫系统的细胞，包括嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞、树突细胞、淋巴细胞，包括B细胞、T细胞和NK细胞。

[0099] 本文中使用的“常规T细胞”是表达 $\alpha\beta$ T细胞受体 (“TCR”) 以及共受体CD4或CD8的T

淋巴细胞。常规T细胞存在于外周血、淋巴结和组织中。参见Roberts和Girardi, “Conventional and Unconventional T Cells”, *Clinical and Basic Immunodermatology*, 第85-104页 (Gaspari和Tyring (编)), Springer London (2008), 通过引用整体并入本文。

[0100] 本文中使用的“非常规T细胞”是表达 $\gamma\delta$ TCR的淋巴细胞, 并且通常可以存在于上皮环境诸如皮肤、胃肠道或生殖泌尿道中。非常规T细胞的另一个子集是不变的天然杀伤T (“NKT”) 细胞, 其具有常规T细胞的表型和功能能力, 以及天然杀伤细胞的特征 (例如, 细胞裂解活性)。参见上文。

[0101] 本文中使用的“Treg”表示一个或多个调节性T细胞。调节性T细胞是T细胞的一个亚群, 其调节免疫系统、维持对自体抗原的耐受性并以其它方式抑制其它细胞的免疫刺激或活化应答。调节性T细胞有多种形式, 最容易理解的是表达CD4、CD25和Foxp3的那些。

[0102] 本文中使用的“天然的Treg”或“nTreg”表示在胸腺中发育的一个或多个调节性T细胞。

[0103] 本文中使用的“诱导的Treg”或“iTreg”表示从胸腺外的成熟CD4+常规T细胞发育的一个或多个调节性T细胞。

[0104] Akt3的“生物活性”表示Akt3多肽的生物学功能。可以通过以下方式增加或降低生物活性: 增加或降低所述多肽的基础水平的活性, 增加或降低所述多肽的基础水平的亲和力、所述多肽的量、Akt3相对于Akt多肽的一种或多种其它同种型 (例如, Akt1或Akt2) 的比率, 增加或降低所述多肽的表达水平 (包括通过增加或降低Akt3的mRNA表达), 或它们的组合。例如, 生物可利用的Akt3多肽是一种具有激酶活性并且可以结合Akt3的底物并将其磷酸化的多肽。不可生物利用的Akt3多肽包括错误定位或不能结合Akt底物并将其磷酸化的Akt3多肽。

[0105] 本文中使用的短语“特异性地结合”靶标或对靶标“表现出特异性结合”的分子表示在有其它生物制品的异质群体存在下决定分子的存在结合反应。

[0106] 在指定的免疫测定条件下, 特定分子优先结合特定靶标, 并且不会以显著量结合在样品中存在的其它生物制品。在这样的条件下抗体与靶标的特异性结合需要根据其对靶标的特异性来选择抗体。可以使用多种免疫测定形式来选择与特定蛋白特异性地免疫反应的抗体。例如, 固相酶联免疫吸附测定 (ELISA) 常规地用于选择与蛋白特异性地免疫反应的单克隆抗体。关于可以用于确定特异性免疫反应性的免疫测定形式和条件的描述, 参见例如Harlow和Lane (1988), *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York (通过引用整体并入本文)。

[0107] 术语“寡核苷酸”和“多核苷酸”通常表示任何多核糖核苷酸或多脱氧核糖核苷酸, 其可以是未修饰的RNA或DNA或经修饰的RNA或DNA。因此, 例如, 本文中使用的“多核苷酸”尤其表示单链和双链DNA、作为单链和双链区域的混合物的DNA、单链和双链RNA、以及作为单链和双链区域的混合物的RNA、包含DNA和RNA (它们可以是单链的, 或者更通常是双链的) 的杂交分子、或者单链和双链区域的混合物。术语“核酸”或“核酸序列”也包括如上定义的多核苷酸。

[0108] 另外, 本文中使用的“多核苷酸”表示包含RNA或DNA或者RNA和DNA两者的三链区域。这样的区域中的链可以来自相同分子或来自不同分子。所述区域可以包括所有一种或

多种分子,但更通常仅涉及一些分子的区域。三螺旋区域的分子之一通常是寡核苷酸。

[0109] 本文中使用的术语“多核苷酸”包括如上所述的含有一个或多个经修饰的碱基的DNA或RNA。因此,具有因稳定性或其它原因而被修饰的主链的DNA或RNA是和该术语在本文中想要表示的意思相同的“多核苷酸”。此外,仅举两个实例,包括罕见碱基(诸如肌苷)或经修饰的碱基(诸如三苯甲基化的碱基)的DNA或RNA是和该术语在本文中想要表示的意思相同的“多核苷酸”。

[0110] 本文中使用的术语“多肽”表示任何长度的氨基酸链,无论修饰如何(例如,磷酸化或糖基化)。术语“多肽”包括蛋白及其片段。多肽可以是“外源的”,意味着它们是“异源的”,即对于所利用的宿主细胞而言是外来的,诸如由细菌细胞产生的人多肽。在本文中多肽公开为氨基酸残基序列。以从氨基端到羧基端的方向从左到右书写那些序列。根据标准命名法,氨基酸残基序列由三字母或单字母代码命名,如下所示:丙氨酸(Ala,A),精氨酸(Arg,R),天冬酰胺(Asn,N),天冬氨酸(Asp,D),半胱氨酸(Cys,C),谷氨酰胺(Gln,Q),谷氨酸(Glu,E),甘氨酸(Gly,G),组氨酸(His,H),异亮氨酸(Ile,I),亮氨酸(Leu,L),赖氨酸(Lys,K),甲硫氨酸(Met,M),苯丙氨酸(Phe,F),脯氨酸(Pro,P),丝氨酸(Ser,S),苏氨酸(Thr,T),色氨酸(Trp,W),酪氨酸(Tyr,Y),和缬氨酸(Val,V)。

[0111] “变体”表示不同于参考多肽或多核苷酸但保留基本性能的多肽或多核苷酸。多肽的典型变体在氨基酸序列上不同于另一种参考多肽。通常,差异是有限的,因此参考多肽和变体的序列总体上非常相似,并且在许多区域中是相同的。变体和参考多肽在氨基酸序列上可能相差一个或多个修饰(例如,置换、添加和/或缺失)。置换或插入的氨基酸残基可以是或不是由遗传密码编码的氨基酸残基。多肽的变体可以是天然存在的,诸如等位基因变体,或者它可以是未知天然存在的变体。

[0112] 可以在本公开内容的多肽的结构中做出修饰和改变,并且仍然获得具有与所述多肽相似的特征(例如,保守氨基酸置换)的分子。例如,某些氨基酸可以置换序列中的其它氨基酸而不明显丧失活性。因为正是多肽的相互作用能力和性质决定了所述多肽的生物学功能活性,所以可以在多肽序列中做出某些氨基酸序列置换,但仍然获得具有相似性能的多肽。

[0113] 在做出这样的改变时,可以考虑氨基酸的亲水指数。亲水性氨基酸指数在赋予多肽相互作用生物学功能方面的重要性在本领域中是普遍理解的。已知某些氨基酸可以置换具有相似亲水指数或评分的其它氨基酸并且仍然产生具有相似生物活性的多肽。每种氨基酸都根据其疏水性和电荷特征指定了亲水指数。那些指数是:异亮氨酸(+4.5);缬氨酸(+4.2);亮氨酸(+3.8);苯丙氨酸(+2.8);半胱氨酸/胱氨酸(+2.5);甲硫氨酸(+1.9);丙氨酸(+1.8);甘氨酸(-0.4);苏氨酸(-0.7);丝氨酸(-0.8);色氨酸(-0.9);酪氨酸(-1.3);脯氨酸(-1.6);组氨酸(-3.2);谷氨酸(-3.5);谷氨酰胺(-3.5);天冬氨酸(-3.5);天冬酰胺(-3.5);赖氨酸(-3.9);和精氨酸(-4.5)。

[0114] 据信,氨基酸的相对亲水特性决定了所得多肽的二级结构,这又决定了多肽与其它分子诸如酶、底物、受体、抗体、抗原和辅因子的相互作用。本领域已知一种氨基酸可以被具有相似亲水指数的另一种氨基酸置换并且仍然获得在功能上等同的多肽。在这样的改变中,其亲水指数在 ± 2 以内的氨基酸的置换是优选的,在 ± 1 以内的那些是特别优选的,并且在 ± 0.5 以内的那些是甚至更特别优选的。

[0115] 也可以基于亲水性做出类似氨基酸的置换,特别是在由此产生的生物功能等同多肽或肽旨在用于免疫学实施方案的情况下。已经将以下亲水性值指定给氨基酸残基:精氨酸(+3.0);赖氨酸(+3.0);天冬氨酸(+3.0±1);谷氨酸(+3.0±1);丝氨酸(+0.3);天冬酰胺(+0.2);谷氨酰胺(+0.2);甘氨酸(0);脯氨酸(-0.5±1);苏氨酸(-0.4);丙氨酸(-0.5);组氨酸(-0.5);半胱氨酸(-1.0);甲硫氨酸(-1.3);缬氨酸(-1.5);亮氨酸(-1.8);异亮氨酸(-1.8);酪氨酸(-2.3);苯丙氨酸(-2.5);和色氨酸(-3.4)。应当理解,可以用一种氨基酸置换具有相似亲水性值的另一种氨基酸,并且仍然获得生物学等同多肽,且特别是免疫学等同多肽。在这样的改变中,其亲水性值在±2以内的氨基酸的置换是优选的,在±1以内的那些是特别优选的,并且在±0.5以内的那些是甚至更特别优选的。

[0116] 如上所述,氨基酸置换通常基于氨基酸侧链取代基的相对相似性,例如它们的疏水性、亲水性、电荷、大小等。考虑到前述各种特征的示例性置换是本领域技术人员众所周知的且包括(原始残基:示例性置换):(Ala:Gly、Ser)、(Arg:Lys)、(Asn:Gln、His)、(Asp:Glu、Cys、Ser)、(Gln:Asn)、(Glu:Asp)、(Gly:Ala)、(His:Asn、Gln)、(Ile:Leu、Val)、(Leu:Ile、Val)、(Lys:Arg)、(Met:Leu、Tyr)、(Ser:Thr)、(Thr:Ser)、(Trp:Tyr)、(Tyr:Trp、Phe)和(Val:Ile、Leu)。因此,本公开内容的实施方案考虑如上所述的多肽的功能或生物学等同物。具体而言,多肽的实施方案可以包括与目标多肽具有约50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%、99%或更多序列同一性的变体。

[0117] 术语“序列同一性百分比(%)”被定义为,在比对序列并在必要时引入空位以实现最大序列同一性百分比以后,在候选序列中与参考核酸序列中的核苷酸或氨基酸相同的核苷酸或氨基酸的百分比。用本领域技术范围内的各种方式,例如,使用公众可得到的计算机软件诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN、ALIGN-2或Megalign (DNASTAR),可以实现用于确定序列同一性百分比的目的的比对。通过已知方法可以确定用于测量比对的适当参数,包括在被对比的序列的全长上实现最大比对所需的任何算法。

[0118] 就本文的目的而言,如下计算给定核苷酸或氨基酸序列C与或相对于给定核酸序列D的序列同一性百分比(其可以供选择地表述为给定序列C与或相对于给定序列D具有或包含特定序列同一性百分比):

[0119] $100 \times \text{分数} W/Z$,

[0120] 其中W是在该程序对C和D的比对中被序列比对程序评分为相同匹配的核苷酸或氨基酸的数目,且其中Z是在D中的核苷酸或氨基酸的总数。应当理解,在序列C的长度不等于序列D的长度的情况下,C比D的序列同一性百分比将不等于D比C的序列同一性百分比。

[0121] 术语“载体”表示天然的或合成的有机或无机成分,活性成分与其组合以便于应用。

[0122] 术语“药学上可接受的”是指,不干扰活性成分的生物活性的有效性的无毒物质。

[0123] 术语“药学上可接受的载体”是指一种或多种相容的固体或液体填充剂、稀释剂或包囊物质,其适合用于施用于人或其它脊椎动物。

[0124] 术语“有效量”或“治疗有效量”是指足以提供对正在治疗的障碍、疾病或病症的治疗或以其它方式提供期望的药理学和/或生理学效果的剂量。精确剂量将根据多种因素而变化,诸如受试者相关变量(例如,年龄、免疫系统健康等)、疾病和所进行治疗。

[0125] 术语“个体”、“个体”、“受试者”和“患者”在本文中可互换地使用,并表示哺乳动

物,包括但不限于人类、啮齿类动物(诸如小鼠和大鼠)和其它实验室动物。

[0126] 本文中使用的术语“运动神经元”表示其细胞体位于运动皮质、脑干或脊髓中的神经元,以及其轴突延伸至脊髓或脊髓外以直接地或间接地控制效应器官(主要是肌肉和腺体)的神经元。

[0127] II. 通过调节Akt3信号传导来治疗和预防疾病的方法

[0128] 本文中公开了通过调节Akt3信号传导来治疗和预防疾病的方法。疾病的非限制性实例包括神经变性疾病、恶病质、厌食症、肥胖的并发症、炎性疾病、病毒诱导的炎性反应、海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性、移植排斥、癌症、缺血性组织损伤、创伤性组织损伤和它们的组合。在某些实施方案中,本文中公开的化合物调节Akt3信号传导并且可以用于治疗具有PI3K/Akt信号传导中的疑似功能障碍的各种其它疾病和障碍。

[0129] 在一个实施方案中,可以以有效促进脂肪生成和逆转极度重量减轻的量将公开的Akt3抑制剂施用于诊断出厌食症的受试者。

[0130] 用于治疗神经变性疾病的Akt3调节

[0131] 一个实施方案提供了在有需要的受试者中治疗或预防神经变性疾病的方法,所述方法包括以有效调节Akt3信号传导和治疗或延迟所述疾病的进展的量向所述受试者施用包含Akt3调节剂的组合物。神经变性疾病的非限制性实例包括帕金森病、阿尔茨海默氏病、肌萎缩性侧索硬化、运动神经元病、亨廷顿病、HIV-诱导的神经变性、路易体疾病、脊髓性肌萎缩、朊病毒病、脊髓小脑性共济失调、家族性淀粉样多神经病和它们的组合。

[0132] 当脑或周围神经系统中的神经细胞随着时间的推移失去功能并最终死亡时,就会发生神经变性疾病。在许多神经变性疾病中,慢性神经炎症促进疾病进展。尽管当前的治疗可能有助于缓解与神经变性疾病相关的一些身体或精神症状,但目前还没有减慢疾病进展的方法,也没有已知的治愈方法。

[0133] 虽然引起神经变性过程的机制很大程度上尚不清楚,但越来越多的证据表明免疫和免疫系统在神经变性疾病诸如阿尔茨海默氏病、帕金森病、亨廷顿病、多发性硬化、脊髓性肌萎缩和肌萎缩性侧索硬化(ALS)的发病机制中的关键作用。调节性T细胞(Treg)是抑制免疫应答的CD4⁺T细胞的一个子集,并且是自我耐受和免疫稳态的重要介质(Sakaguchi等人,Ce11,133,775-787(2008);通过引用整体并入本文)。几个系列的证据表明,Treg在神经变性疾病的进展中起重要作用。已经发现,Akt3调节天然的Treg的抑制功能和诱导的Treg的极化,且因此,调节免疫细胞中的Akt3可以调节免疫应答。更具体地,活化免疫细胞中的Akt3导致增加的免疫抑制性应答,而抑制免疫细胞中的Akt3导致降低的免疫抑制性应答。不受任何一种理论束缚,据信调节免疫细胞中的Akt3信号传导可以用于治疗和预防神经变性疾病。

[0134] 一个实施方案提供了通过以有效诱导免疫抑制性应答和治疗或延迟所述疾病的进展的量向所述受试者施用Akt3活化剂,在有需要的受试者中治疗或预防神经变性疾病的方法。在一个实施方案中,所述Akt3活化剂通过增加免疫抑制细胞的抑制功能来调节免疫应答。在一个实施方案中,在免疫细胞中选择性地活化Akt3。示例性的免疫细胞包括但不限于T细胞、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞,诸如星形胶质细胞、小胶质细胞和少突神经胶质细胞。在一个优选的实施方案中,在Treg中活化Akt3。所述Akt3活化剂还可以用于增加或促进Treg的活性或产生,增加Treg的细胞因子(诸如IL-10)产生,增加Treg的分化,增加

Treg的数目,或增加Treg的存活。

[0135] 另一个实施方案提供了通过以有效抑制免疫抑制性应答和治疗或预防所述疾病的进展的量向所述受试者施用Akt3抑制剂,在有需要的受试者中治疗或预防神经变性疾病的方法。在一个实施方案中,所述Akt3抑制剂通过减少免疫抑制性应答或增加免疫刺激性应答来调节免疫应答。在一个实施方案中,在免疫细胞中选择性地抑制Akt3。示例性的免疫细胞包括但不限于T细胞、B细胞、巨噬细胞和神经胶质细胞,诸如星形胶质细胞、小胶质细胞和少突神经胶质细胞。在一个优选的实施方案中,在Treg中抑制Akt3。

[0136] 1. 要治疗的受试者

[0137] a. 肌萎缩性侧索硬化 (ALS)

[0138] 在一个实施方案中,公开的Akt3调节剂可以治疗或预防ALS。ALS也称为Lou Gehrig氏病,是一种影响脑和脊髓中的运动神经元的进行性神经变性疾病。ALS的症状包括但不限于说话、吞咽、行走、活动和呼吸的困难。ALS通常影响40至70岁之间的男性和女性。有两种不同类型的ALS:散发性的和家族性的。散发性的ALS是在美国最常见的该疾病的形式,占有所有病例的90%至95%。家族性的ALS与Cu/Zn超氧化物歧化酶(SOD1)中的突变有关。氧化性应激、线粒体功能障碍、兴奋性中毒、蛋白聚集、内质网应激、轴突运输障碍、神经元-神经胶质相互作用的调节异常以及细胞凋亡都已被证明在有突变体SOD1存在下促进运动神经元损伤。

[0139] 不受任何一种理论束缚,据信Treg功能障碍在ALS的发展中起作用,并且Akt3调节剂的施用可以治疗或预防ALS的进展。已经发现,一些患有快速进展的ALS的受试者具有Treg主转录因子FOXP3的缺乏,这导致Treg抑制功能受损。一个实施方案提供了通过以有效活化免疫细胞中的Akt3和诱导免疫抑制性应答的量向有需要的受试者施用Akt3活化剂,在有需要的受试者中治疗ALS的方法。在一个优选的实施方案中,Akt3在Treg中活化。

[0140] 在一个实施方案中,向患有ALS的受试者施用Akt3活化剂会减慢疾病进展和延长受试者的存活期。

[0141] 使用公开的Akt3活化剂可以治疗或预防的其它运动神经元疾病包括但不限于进行性延髓性麻痹、假性延髓麻痹、原发性侧索硬化、脊髓性肌萎缩和脊髓灰质炎后综合征。

[0142] b. 帕金森病

[0143] 帕金森病是一种主要影响脑的特定区域(称为黑质)中产生多巴胺的神经元的神经变性障碍。帕金森病是一种进行性疾病,其随着时间的推移而恶化,因为更多的神经元受损或死亡。帕金森氏病中神经元死亡的原因尚不清楚。帕金森病的症状包括但不限于手、臂、腿、下巴或头部的震颤,四肢和躯干的僵硬,运动缓慢,以及平衡和协调受损。

[0144] 一个实施方案提供了通过以有效活化或抑制免疫细胞中的Akt3和诱导免疫抑制性应答的量向有需要的受试者施用Akt3调节剂,来治疗帕金森病的方法。在一个实施方案中,向患有帕金森病的受试者施用Akt3活化剂将减慢或停止疾病向未受影响的脑区域的进展。

[0145] 在一个实施方案中,如果受试者具有帕金森病或其它神经变性疾病的家族史,可以将公开的Akt3活化剂预防性地施用于受试者。所述Akt3活化剂可以保护神经元免于疾病诱导或减慢疾病的诱导。

[0146] c. 亨廷顿病

[0147] 亨廷顿病是一种进行性神经变性疾病。这种疾病的特征是脑中神经细胞的进行性破坏。亨廷顿病的症状包括但不限于不随意运动问题和随意运动障碍,诸如不随意抽搐(involuntary jerking)、肌肉僵硬、缓慢或异常的眼球运动、受损的步态、姿势和平衡、言语或吞咽的身体产生困难;认知损害,诸如难以组织、优先排序或专注于任务,缺乏灵活性或倾向于陷入思想、行为或行动,缺乏冲动控制,缺乏对自己的行为和能力的认识,处理思想或唤词的缓慢,和学习新信息的困难;和精神病学障碍,诸如抑郁。在一个实施方案中,公开的Akt3调节剂可以减轻或减慢亨廷顿病症状的进展。

[0148] 一个实施方案提供了通过以有效活化或抑制免疫细胞中的Akt3和诱导免疫抑制性应答的量向受试者施用Akt3调节剂,在有需要的受试者中治疗亨廷顿病的方法。在一个实施方案中,Akt3调节剂可以在患有亨廷顿病的受试者中减慢或停止疾病症状的进展。在另一个实施方案中,Akt3调节剂可以改变Treg/Th17平衡。

[0149] 亨廷顿病很大程度上是遗传的。患有亨廷顿病的父母的每个孩子具有50/50的机会遗传这种疾病。在一个实施方案中,具有亨廷顿病家族史的受试者可以在疾病症状出现之前预防性施用公开的Akt3调节剂之一以预防或减慢疾病症状的表现。

[0150] d. 阿尔茨海默氏病

[0151] 阿尔茨海默氏病是一种造成脑细胞退化并最终死亡的进行性障碍。阿尔茨海默氏病是痴呆的最常见原因,所述痴呆是思维、行为和社交技能的持续下降,其破坏一个人独立运作的的能力。阿尔茨海默氏病的症状包括但不限于记忆丧失、思维和推理能力受损、难以做出判断和决定、以及人格和行为的改变。虽然阿尔茨海默氏病的确切原因尚不完全清楚,但据信核心问题是脑蛋白的功能失调,这会破坏神经元功能并引发一系列毒性事件。损伤最常始于控制记忆的脑区域,但该过程开始于第一个症状之前数年。神经元的损失以某种可预测的方式扩散到脑的其它区域。到疾病晚期,脑已经明显萎缩。 β -淀粉样蛋白斑块和tau蛋白缠结最常归因于在阿尔茨海默氏病中神经元的大部分损伤和功能障碍。

[0152] 一个实施方案提供了通过以有效活化Treg中的Akt3和活化脑中的下游神经保护途径的量向受试者施用Akt3活化剂,在受试者中治疗阿尔茨海默氏病的方法。在另一个实施方案中,向受试者施用有效量的Akt3活化剂以减少或消除阿尔茨海默氏病的症状或减慢疾病进展。

[0153] 另一个实施方案提供了通过以有效抑制Treg中的Akt3和诱导免疫应答或降低免疫抑制性应答的量向受试者施用Akt3抑制剂,在受试者中治疗或预防阿尔茨海默氏病的进展的方法。在一个实施方案中,Treg中的Akt3的抑制导致 β -淀粉样蛋白斑块清除、神经炎症应答的减轻和认知减退的逆转。

[0154] 在一个实施方案中,可以向具有阿尔茨海默氏病家族史的受试者预防性地施用Akt3调节剂以预防或减慢阿尔茨海默氏病的表现。

[0155] e. 脊髓性肌萎缩

[0156] 脊髓性肌萎缩(“SMA”)是一组慢性神经肌肉障碍,其特征是运动神经元的进行性丧失和肌肉萎缩。SMA通常分为四种类型,它们在严重程度和疾病表现的生命阶段方面不同。这些类型是:

[0157] SMA1或Werdnig-Hoffmann病,其在0-6月龄期间表现(“婴儿型”SMA);

[0158] SMA2或Dubowitz病,其在6-18月龄期间表现(“中间”SMA);

[0159] SMA3或Kugelberg-Welander病,其在1岁后表现(“青少年型”SMA);和

[0160] SMA4,其在成年期表现(“成人发病型”SMA)。

[0161] 最严重的SMA1形式有时被称为SMA0(“严重婴儿型”SMA)。SMA的征象和症状因类型而异,但最常见的包括但不限于跛行(limpness)或翻倒倾向,坐、站或行走困难,呼吸肌无力,颤搐,以及进食和吞咽困难。所有类型的SMA都已经与SMN1基因中的外显子缺失和/或点突变相关联,从而阻止SMN蛋白的表达。根据类型,可以用各种基因疗法、辅助营养和呼吸、矫形外科和它们的组合来治疗SMA。神经保护性药物有望作为稳定运动神经元损失的方法,但目前可得到的候选物尚未通过临床试验成功推进。因此,需要更多的候选神经保护性药物来治疗SMA。

[0162] 一个实施方案提供了通过以有效使运动神经元的存活量向受试者施用Akt3活化剂,在受试者中治疗SMA的方法。在另一个实施方案中,向受试者施用有效量的Akt3活化剂以减少或消除SMA的症状或减慢疾病进展。

[0163] 用于治疗极度重量减轻的Akt3抑制

[0164] 本文中公开了治疗或预防与疾病和障碍诸如恶病质和厌食症相关的极度重量减轻的方法。一种示例性的方法包括在有需要的受试者中抑制Akt3。不受任何一种理论束缚,据信Akt3在脂肪生成中起重要作用。白色脂肪生成需要转录级联的活化,所述转录级联涉及许多转录因子的连续诱导,包括但不限于FOXO1、C/EBP家族的几个成员和PPAR γ 。FOXO1是脂肪生成的重要负调节剂,并且主要通过包括Akt在内的酶对多个残基的磷酸化/乙酰化而受控制。FOXO1也可以由丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶SGK1控制。SGK1是PI3K的下游并且可以在磷酸化后抑制FOXO1。SGK1受丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶WNK1调节,WNK1也可以受Akt和SGK1调节。Akt3通过WNK1的磷酸化抑制脂肪生成,导致SGK1活性下调和SGK-1介导的FOXO1抑制。在一个实施方案中,Treg中的Akt3的抑制可以促进脂肪生成并逆转疾病诱导的重量减轻。

[0165] 1.要治疗的受试者

[0166] a.恶病质

[0167] 恶病质或消瘦综合征是一种多因素综合征,其特征是骨骼肌持续丧失,其不可通过常规营养支持完全逆转并导致进行性功能障碍。恶病质是如此具有破坏性,以至于当身体感觉到缺乏营养时,它会利用其它能量来源,即骨骼肌和脂肪组织。它与抗感染能力、治疗耐受性、对治疗的应答、生活质量和存活持续时间的下降相关。

[0168] 在一个实施方案中,所述恶病质是由慢性疾病造成,诸如但不限于AIDS、乳糜泻、慢性阻塞性肺疾病、多发性硬化、类风湿性关节炎、充血性心力衰竭、结核病、家族性淀粉样多神经病、克罗恩氏病、未治疗的和严重的1型糖尿病、神经性厌食症、甲状腺机能亢进和激素缺乏。

[0169] 一个实施方案提供了通过以有效减轻恶病质的症状的量向受试者施用Akt3抑制剂,在有需要的受试者中治疗恶病质的方法。另一个实施方案提供了通过以有效促进受试者的脂肪生成的量向受试者施用Akt3抑制剂,在有需要的受试者中促进重量增加的方法。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用于通过调节Akt3且不通过调节T调节细胞来治疗恶病质。

[0170] 在一个实施方案中,可以给疑似易感恶病质的受试者(例如,已经被诊断出其它疾病的受试者)预防性地施用Akt3抑制剂以预防或减慢恶病质综合征的表现。

[0171] b. 厌食症

[0172] 神经性厌食症是一种进食障碍,其特征是处于生长中的儿童的重量减轻或重量增加不足,难以维持适合身高、年龄和身材的适当的体重,和通常变形的身体形象。治疗厌食症的首要目标之一是恢复正常体重。在某些实施方案中,本文中公开的式I的化合物抑制已被雌二醇过度活化的Akt3,雌二醇的水平在患有厌食症的受试者中增加。在某些实施方案中,本文中公开的式I的化合物可以用于治疗厌食症。

[0173] 用于治疗肥胖和肥胖的并发症的Akt3调节

[0174] 在某些实施方案中,将本文中公开的调节Akt3的化合物用于治疗肥胖和/或肥胖的并发症。在某些实施方案中,所述肥胖的并发症选自以下成员组成的集合:葡萄糖不耐受、肝脂肪变性、血脂异常和它们的组合。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用于通过调节Akt3且不通过调节T调节细胞来治疗肥胖和/或肥胖的并发症。

[0175] 用于治疗炎性疾病的Akt3调节

[0176] Akt3信号传导已经与促进炎性疾病的慢性或急性炎症相关联。一个实施方案提供了在有需要的受试者中治疗或预防炎性疾病的方法,所述方法包括以有效调节Akt3信号传导和治疗或延迟所述疾病的进展的量向所述受试者施用包含Akt3调节剂的组合物。在某些实施方案中,所述Akt3调节剂活化Akt3信号传导和/或增加Treg活性或产生,从而导致免疫抑制作用。

[0177] 炎性疾病的非限制性实例包括特应性皮炎、变态反应、哮喘和它们的组合。

[0178] 用于治疗病毒诱导的炎性反应的Akt3调节

[0179] Akt3信号传导已经与促进病毒诱导的炎性疾病的急性免疫应答相关联,诸如严重急性呼吸综合征(“SARS”)和冠状病毒疾病2019(“COVID-19”)。因此,在一个实施方案中,在有需要的受试者中治疗病毒诱导的炎性疾病的方法包括以有效逆转或减慢所述疾病的进展的量向所述受试者施用Akt3调节剂。

[0180] 用于治疗癌症的Akt3调节

[0181] 在某些实施方案中,提供了在有需要的受试者中治疗或预防癌症的方法,所述方法包括通过向所述受试者施用有效量的本文中公开的化合物来调节Akt3信号传导。在某些实施方案中,本文中公开的化合物抑制Akt3信号传导和/或减少Treg活性或产生,从而导致免疫应答活化效应。

[0182] 在某些实施方案中,所述癌症选自以下成员组成的集合:成人T-细胞白血病/淋巴瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌、宫颈癌、结直肠癌、食管癌、肾癌、肝癌、肺癌、鼻咽癌、胰腺癌、前列腺癌、皮肤癌、胃癌、子宫癌、卵巢癌、睾丸癌和它们的组合。

[0183] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物和组合物可用于治疗白血病。在某些实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物可用于治疗白血病。在这些实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物可在体内和离体用作刺激免疫应答的治疗剂。抑制Akt3并由此抑制或减少Treg介导的免疫抑制的能力能够实现更稳健的免疫应答。在某些实施方案中,本文中公开的化合物和组合物也可用于刺激或增强涉及T细胞的免疫刺激性或活化性应答。在某些实施方案中,本文中公开的化合物和组合物可用于刺激或增强宿主中的免疫应答以通过选择性地抑制Akt3来治疗白血病。在这些实施方案中,可以以有效刺激受试者中的T细胞的量将本文中公开的化合物和组合物施用于受试者。用本文中

公开的化合物和组合物可以治疗的白血病的类型包括但不限于急性髓性白血病 (AML)、慢性髓性白血病 (CML)、急性淋巴细胞性白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、成人T-细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL) 和慢性髓单核细胞性白血病 (CMML)。

[0184] 在某些实施方案中,ATLL几乎只在成人中被诊断出来,中位年龄在60多岁。在某些实施方案中,存在四种类型的ATLL:(1)急性的,(2)慢性的,(3)隐袭性的(smouldering),和(4)淋巴瘤性的。在某些实施方案中,急性ATLL是最常见的形式,且特征在于高白细胞计数、高钙血症、器官肿大和高乳糖脱氢酶。在某些实施方案中,淋巴瘤性ATLL表现为具有小于1%循环淋巴细胞的淋巴结。在某些实施方案中,慢性和隐袭性ATLL的特征在于较低侵袭性的临床进程并且允许长期存活。在某些实施方案中,急性和淋巴瘤性ATLL的四年存活率小于5%。在某些实施方案中,ATLL的慢性和隐袭性形式分别具有26.9%和62%的四年存活率。在某些实施方案中,所述成人T-细胞白血病/淋巴瘤由人嗜T淋巴细胞病毒 (HTLV-1) 引起。

[0185] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物和组合物可用于治疗ATLL。在某些实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物可用于治疗ATLL。在某些实施方案中,表达CD25和FoxP3的Treg可以转化成ATLL细胞。在某些实施方案中,ATLL细胞表现出活化的辅助/诱导T细胞表型,但表现出强免疫抑制活性。在某些实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物减少ATLL细胞的免疫抑制性应答。在其它实施方案中,本文中公开的抑制Akt3的化合物和组合物增加免疫刺激性应答以克服ATLL细胞的强免疫抑制活性。

[0186] 在某些实施方案中,本文中公开的可用于治疗白血病或ATLL的化合物和组合物减少或抑制免疫抑制性应答,诸如但不限于天然的Treg (nTreg) 细胞的免疫抑制功能以及常规T细胞向诱导的Treg (iTreg) 的诱导。在这些实施方案中,被减少或抑制的nTreg细胞的免疫抑制功能是一种或多种抗炎细胞因子(诸如,但不限于IL10、TGF β 或它们的组合)的分泌。在某些实施方案中,用于治疗白血病或成人T-细胞白血病/淋巴瘤的方法包括向受试者施用第二活性剂,诸如但不限于止吐药物、化疗药物或增效剂(例如,环磷酰胺)。

[0187] 其它适应症

[0188] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物调节Akt3并被用于治疗海湾战争综合征、结节性硬化症、视网膜色素变性或移植排斥。在某些实施方案中,所述移植排斥是移植抗宿主病。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用于通过调节Akt3且不通过调节T调节细胞来治疗视网膜色素变性。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用于治疗缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。在某些实施方案中,所述缺血性组织损伤或创伤性组织损伤是脑的缺血性组织损伤或创伤性组织损伤。

[0189] III. 调节Akt3的方法

[0190] Akt3也被称作RAC- γ 丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶,是一种在人类中由Akt3基因编码的酶。已知Akt激酶是响应于胰岛素和生长因子的细胞信号传导的调节剂,并且与广泛的生物过程相关,包括细胞增殖、分化、细胞凋亡和肿瘤发生、以及糖原合成和葡萄糖摄取。已经证实Akt3受血小板源性生长因子(PDGF)、胰岛素和胰岛素样生长因子1(IGF1)刺激。

[0191] Akt3激酶活性介导一系列下游底物的丝氨酸和/或苏氨酸磷酸化。Akt3的核酸序列是本领域已知的。参见例如,Genbank登录号AF124141.1:智人蛋白激酶B γ mRNA,完整cds,其特别通过引用整体并入并提供下述核酸序列:

[0192]

AGGGGAGTCATCATGAGCGATGTTACCATTGTGAAGGAAGGTTGGGTTCAGAAGAGGGGA
GAATATATAAAAACTGGAGGCCAAGATACTTCCTTTTGAAGACAGATGGCTCATTCATA
GGATATAAAGAGAAACCTCAAGATGTGGATTTACCTTATCCCCTCAACAACTTTTCAGTG
GCAAAATGCCAGTTAATGAAAACAGAACGACCAAAGCCAAACACATTTATAATCAGATGT
CTCCAGTGGACTACTGTTATAGAGAGAACATTTTCATGTAGATACTCCAGAGGAAAGGGAA
GAATGGACAGAAGCTATCCAGGCTGTAGCAGACAGACTGCAGAGGCAAGAAGAGGAGAGA
ATGAATTGTAGTCCAACCTTCACAAATTGATAATATAGGAGAGGAAGAGATGGATGCCTCT
ACAACCCATCATAAAAGAAAGACAATGAATGATTTTGACTATTTGAACTACTAGGTAAA
GGCACTTTTGGGAAAGTTATTTTGGTTCGAGAGAAGGCAAGTGGAAAATACTATGCTATG
AAGATTCTGAAGAAAGAAGTCATTATTGCAAAGGATGAAGTGGCACACACTCTAACTGAA
AGCAGAGTATTAAAGAACACTAGACATCCCTTTTAAACATCCTTGAAATATTCCTTCCAG
ACAAAAGACCGTTTGTGTTTTGTGATGGAATATGTTAATGGGGGCGAGCTGTTTTTCCAT
TTGTCGAGAGAGCGGGTGTTCTCTGAGGACCGCACACGTTTCTATGGTGCAGAAATTGTC
TCTGCCTTGGACTIONCTACATTCCGGAAAGATTGTGTACCGTGATCTCAAGTTGGAGAAT

CTAATGCTGGACAAAGATGGCCACATAAAAATTACAGATTTTGGACTTTGCAAAGAAGGG
ATCACAGATGCAGCCACCATGAAGACATTCTGTGGCACTCCAGAATATCTGGCACCAGAG
GTGTTAGAAGATAATGACTATGGCCGAGCAGTAGACTGGTGGGGCCTAGGGGTGTGTCATG
TATGAAATGATGTGTGGGAGGTTACCTTTCTACAACCAGGACCATGAGAACTTTTTGAA
TTAATATTAATGGAAGACATTAAATTTCTCGAACACTCTCTTCAGATGCAAAATCATTG
CTTTCAGGGCTCTTGATAAAGGATCCAAATAAACGCCTTGGTGGAGGACCAGATGATGCA
AAAGAAATTATGAGACACAGTTTCTTCTCTGGAGTAACTGGCAAGATGTATATGATAAA
[0193] AAGCTTGCTACCTCCTTTTAAACCTCAAGTAACATCTGAGACAGATACTAGATATTTTGAT
GAAGAATTTACAGCTCAGACTATTACAATAACACCACCTGAAAAATATGATGAGGATGGT
ATGGACTGCATGGACAATGAGAGGCGGCCGCATTTCCTCAATTTTCTACTCTGCAAGT
GGACGAGAATAAGTCTCTTTCATTCTGCTACTTCACTGTCATCTTCAATTTATTACTGAA
AATGATTCCTGGACATCACCAGTCCTAGCTCTTACACATAGCAGGGGCACCTTCCGACAT
CCCAGACCAGCCAAGGGTCCTCACCCCTCGCCACCTTTCACCCTCATGAAAACACACATA
CACGCAAATACACTCCAGTTTTTGTGTTTTGTCATGAAATTGTATCTCAGTCTAAGGTCTCA
TGCTGTTGCTGCTACTGTCTTACTATTA

(SEQ ID NO:1)。

[0194] 氨基酸序列也是本领域已知的。参见例如,UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9Y243 (Akt3_人),其特别通过引用整体并入并提供下述氨基酸序列:

MSDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSFIGYKEKPQDVDLPYPLNNSVAKCQ
LMKTERPKPNTFIIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEREWEWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKTMNDFDYLKLLGKGTFGKVILVREKASGKYAMKILK
KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
[0195] RVFSEDRTFRFYGAEIVSALDYLHSGKIVYRDLKLENLMLDKDGHIKITDFGLCKEGITDA
ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVEMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
PFPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

(SEQ ID NO:2)。

[0196] Akt3的结构域结构综述在Romano,Scientifica,第2013卷(2013),文章ID 317186,第12页(通过引用整体并入本文),并包括N-端普列克底物蛋白同源性结构域(PH)、

随后的催化性激酶结构域 (KD) 和 C-端调节性疏水区域。催化和调节性结构域对于由 Akt 蛋白激酶介导的生物学作用都是重要的,并且在三种 Akt 同种型之间表现出最大程度的同源性。PH 结构域结合脂质底物,诸如磷脂酰肌醇 (3,4) 二磷酸 (PIP2) 和磷脂酰肌醇 (3,4,5) 三磷酸 (PIP3)。ATP 结合位点大约位于催化性激酶结构域的中间,其与 AGC 激酶家族的其它组分 (诸如 p70 S6 激酶 (S6K) 和 p90 核糖体 S6 激酶 (RSK)、蛋白激酶 A (PKA) 和蛋白激酶 B (PKB)) 具有相当程度的同源性。疏水调节性部分是 AGC 激酶家族的典型特征。参考 SEQ ID NO:2,通常认为 Akt 3 具有如下概述的分子加工和结构域结构。

[0197] 分子加工:

特征关键	位置	长度	描述
起始甲硫氨酸	1	1	被除去
链	2 - 479	478	Akt3
区域:			

特征关键	位置	长度	描述
结构域	5 - 107	103	PH
结构域	148 - 405	258	蛋白激酶
结构域	406 - 479	74	AGC-激酶 C-端
核苷酸结合	154 - 162	9	ATP

[0199] 位点:

特征关键	位置	长度	描述
活性部位	271	1	质子受体
结合位点	177	1	ATP

[0200] SEQ ID NO:2 的起始甲硫氨酸对于 Akt3 功能是一次性的。因此,在某些实施方案中,所述化合物直接地或间接地调节具有下述氨基酸序列的 Akt3 的表达或生物利用度:

SDVTIVKEGWVQKRGEYIKNWRPRYFLLKTDGSGFIGYKEKPQDVDLPYPLNNSVAKCQ
 LMKTERPKPNTFIIIRCLQWTTVIERTFHVDTPEREETWTEAIQAVADRLQRQEEERMNCS
 PTSQIDNIGEEEMDASTTHHKRKT MNDFDYLLKLGKGTFGKVILVREKASGKYAMKILK
 KEVIIAKDEVAHTLTESRVLKNTRHPFLTSLKYSFQTKDRLCFVMEYVNGGELFFHLSRE
 RVFSEDRTFRFYGAIEVSALDYLSHGKIVYRDLKLENLMLDKDGHKITDFGLCKEGITDA
 ATMKTFCGTPEYLAPEVLEDNDYGRAVDWWGLGVVMYEMMCGRLPFYNQDHEKLFELILM
 EDIKFPRTLSSDAKSLLSGLLIKDPNKRLGGGPDDAKEIMRHSFFSGVNWQDVYDKKLVP
 PFKPQVTSETDTRYFDEEFTAQTITITPPEKYDEDGMDCMDNERRPHFPQFSYSASGRE

(SEQ ID NO:3)。

[0202] 为了完全活化 Akt3,需要磷酸化两个特异性位点,一个在激酶结构域中 (Thr-305,

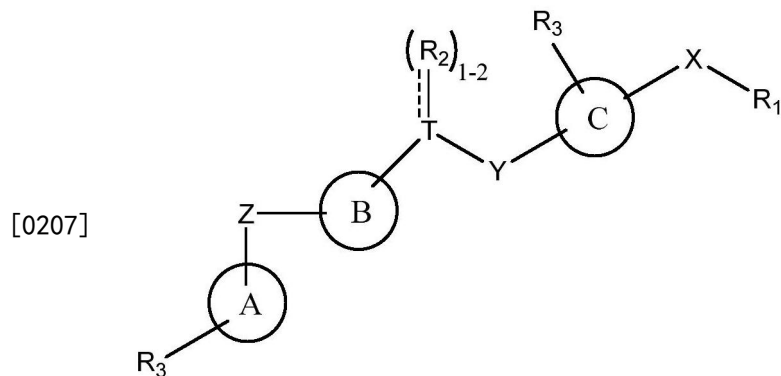
参考SEQ ID NO:2) 且另一个在C-端调节区中 (Ser-472, 参考SEQ ID NO:2)。Akt3的PH结构域和TCL1A之间的相互作用增强Akt3磷酸化和活化。IGF-1导致Akt3的活化,这可能在调节细胞存活中发挥作用。

[0203] 本文中公开了用于选择性地调节Akt3活性的组合物及其使用方法。本文也描述了使用公开的Akt3调节剂治疗或预防各种疾病的方法。

[0204] A. Akt3活化剂化合物

[0205] 本文提供了用于选择性地活化Akt3的组合物。示例性的Akt3活化剂描述于国际专利申请号PCT/US2018/49715 (通过引用整体并入本文) 并且在下面描述。

[0206] 一个实施方案提供了式I的化合物:



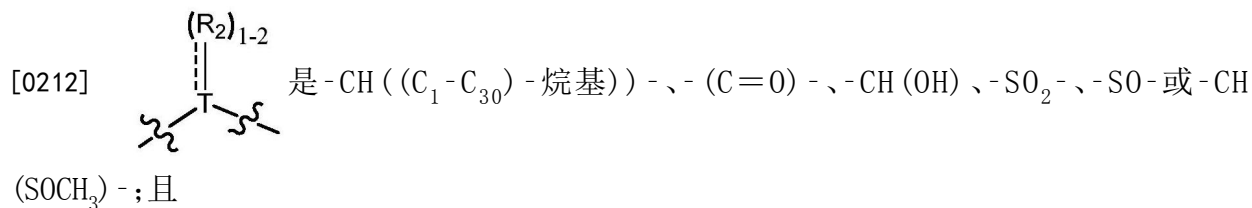
式 I

[0208] 或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物,其中:

[0209] 环A、B和C独立地是含有0个或更多个N原子的6元芳基或含N杂芳基单环或二环系统，诸如苯基、吡啶、嘧啶、哒嗪、吡嗪、三嗪、喹啉、喹唑啉、异喹啉、蔡、蔡啶、𠄎噪、异𠄎噪、噌啉、酞嗪、喹喔啉、喋啶、𦉳吟和苯并咪唑；

[0210] R₁选自-(C₁-C₃₀)-烷基、-(C₃-C₁₂)-环烷基、-(C₃-C₁₂)-杂环烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基或-(C₃-C₂₀)-杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₁₂)-环烷基、-(C₃-C₁₂)-杂环烷基、-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基、-O-(C₃-C₁₂)-环烷基、-S-(C₁-C₁₂)-烷基、-S-(C₃-C₁₂)-环烷基、-COO-(C₁-C₁₂)-烷基、-COO-(C₃-C₁₂)-环烷基、-CONH-(C₁-C₁₂)-烷基、-CONH-(C₃-C₁₂)-环烷基、-CO-(C₁-C₁₂)-烷基、-CO-(C₃-C₁₂)-环烷基、-N-[(C₁-C₁₂)-烷基]₂、-(C₆-C₂₀)-芳基、-(C₆-C₂₀)-芳基、-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素;

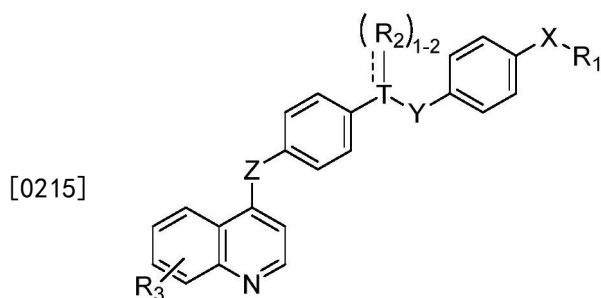
[0211] X、Y和Z独立地选自=O、-NH、-S、-N-(C₁-C₃₀)-烷基或-(C₁-C₃₀)-芳基；



[0213] R₃选自-(C₁-C₃₀)-烷基、-(C₃-C₁₂)-环烷基、-(C₃-C₁₂)-杂环烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基或-(C₃-C₉₀)-杂芳基基团,所述基团任选地被一个或多个取代基取代,所述取代基选自-

(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₁₂)-环烷基、-(C₃-C₁₂)-杂环烷基、-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-O-(C₁-C₁₂)-烷基-(C₆-C₂₀)-芳基、-O-(C₃-C₁₂)-环烷基、-S-(C₁-C₁₂)-烷基、-S-(C₃-C₁₂)-环烷基、-COO-(C₁-C₁₂)-烷基、-COO-(C₃-C₁₂)-环烷基、-CONH-(C₁-C₁₂)-烷基、-CONH-(C₃-C₁₂)-环烷基、-CO-(C₁-C₁₂)-烷基、-CO-(C₃-C₁₂)-环烷基、-N-[(C₁-C₁₂)-烷基]₂、-(C₆-C₂₀)-芳基、-(C₆-C₂₀)-芳基-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素。

[0214] 另一个实施方案提供了式II的化合物：

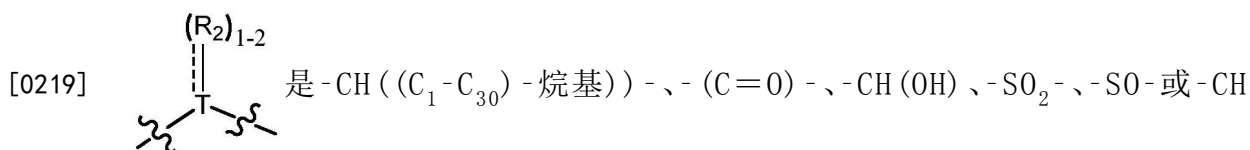


式 II

[0216] 或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物，其中：

[0217] R₁选自-(C₁-C₃₀)-烷基、-(C₃-C₁₂)-环烷基、-(C₃-C₁₂)-杂环烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基或-(C₃-C₂₀)-杂芳基基团，所述基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₁₂)-环烷基、-(C₃-C₁₂)-杂环烷基、-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-O-(C₁-C₁₂)-烷基-(C₆-C₂₀)-芳基、-O-(C₃-C₁₂)-环烷基、-S-(C₁-C₁₂)-烷基、-S-(C₃-C₁₂)-环烷基、-COO-(C₁-C₁₂)-烷基、-COO-(C₃-C₁₂)-环烷基、-CONH-(C₁-C₁₂)-烷基、-CONH-(C₃-C₁₂)-环烷基、-CO-(C₁-C₁₂)-烷基、-CO-(C₃-C₁₂)-环烷基、-N-[(C₁-C₁₂)-烷基]₂、-(C₆-C₂₀)-芳基、-(C₆-C₂₀)-芳基-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素；

[0218] X、Y和Z独立地选自-O、-NH、-S、-N-(C₁-C₃₀)-烷基或-(C₁-C₃₀)-芳基；

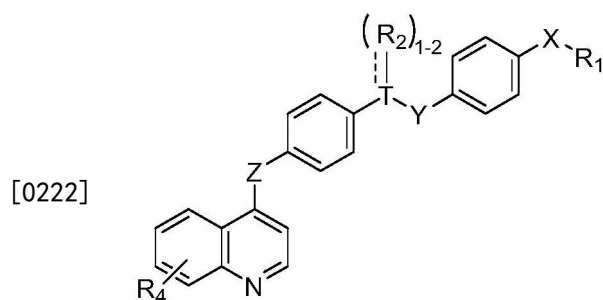


(SOCH₃)-；且

[0220] R₃选自-(C₁-C₃₀)-烷基、-(C₃-C₁₂)-环烷基、-(C₃-C₁₂)-杂环烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基或-(C₃-C₂₀)-杂芳基基团，所述基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₁₂)-环烷基、-(C₃-C₁₂)-杂环烷基、-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-O-(C₁-C₁₂)-烷基-(C₆-C₂₀)-芳基、-O-(C₃-C₁₂)-环烷基、-S-(C₁-C₁₂)-烷基、-S-(C₃-C₁₂)-环烷基、-COO-(C₁-C₁₂)-烷基、-COO-(C₃-C₁₂)-环烷基、-CONH-(C₁-C₁₂)-烷基、-CONH-(C₃-C₁₂)-环烷基、-CO-(C₁-C₁₂)-烷基、-CO-(C₃-C₁₂)-环烷基、-N-[(C₁-C₁₂)-烷基]₂、-(C₆-C₂₀)-芳基、-(C₆-C₂₀)-芳基-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₆-C₂₀)-芳基-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基-(C₁-C₁₂)-烷基、-(C₃-C₂₀)-杂芳基-O-(C₁-C₁₂)-烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂或卤素。

素。

[0221] 另一个实施方案提供了式III的化合物：



式 III

[0223] 或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物，其中：

[0224] R_1 选自 - (C₁-C₃₀) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基或 - (C₃-C₂₀) - 杂芳基基团，所述基团任选地被一个或多个取代基取代，所述取代基选自 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基 - (C₆-C₂₀) - 芳基、-O- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-S- (C₁-C₁₂) - 烷基、-S- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-COO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CONH- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CONH- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-N- [(C₁-C₁₂) - 烷基]₂、- (C₆-C₂₀) - 芳基、- (C₆-C₂₀) - 芳基 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基 -O- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基 -O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂ 或卤素；

[0225] X、Y和Z独立地选自 -O-、-NH-、-S-、-N- (C₁-C₃₀) - 烷基或 - (C₁-C₃₀) - 芳基；

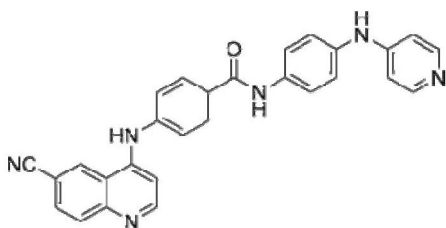
[0226] 是 -CH ((C₁-C₃₀) - 烷基) - 、 - (C=O) - 、 -CH (OH) - 、 -SO₂ - 、 -SO- 或 -CH

(SOCH₃) - ；且

[0227] R_4 选自 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₁₂) - 环烷基、- (C₃-C₁₂) - 杂环烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-O- (C₁-C₁₂) - 烷基 - (C₆-C₂₀) - 芳基、-O- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-S- (C₁-C₁₂) - 烷基、-S- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-COO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CONH- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CONH- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-CO- (C₁-C₁₂) - 烷基、-CO- (C₃-C₁₂) - 环烷基、-N- [(C₁-C₁₂) - 烷基]₂、- (C₆-C₂₀) - 芳基、- (C₆-C₂₀) - 芳基 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₆-C₂₀) - 芳基 -O- (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基 - (C₁-C₁₂) - 烷基、- (C₃-C₂₀) - 杂芳基 -O- (C₁-C₁₂) - 烷基、-COOH、-OH、-SH、-SO₃H、-CN、-NH₂ 或卤素。

[0228] 再另一个实施方案提供了式IV的化合物：

[0229]



式 IV

[0230] 或其药学上可接受的对映异构体、盐或溶剂化物。

[0231] 式IV的化合物(也被称作mJJ64A)及其对映异构体、多晶型物、药学上可接受的盐和衍生物可以用于诱导、促进或增加免疫细胞中的Akt3生物活性。

[0232] 在某些实施方案中,所述Akt3活化剂是式I、式II、式III或式IV的衍生物。本文中使用的术语“衍生物”或“衍生化”包括式I、式II、式III或式IV或其对映异构体、多晶型物或药学上可接受的盐的一种或多种化学修饰。也就是说,“衍生物”可以是式I、式II、式III或式IV的功能等同物,其能够在给定受试者中诱导改善的药理学功能活性和/或行为应答。这样的化学修饰的示例是用卤素基团、烷基基团、酰基基团或氨基基团替换氢。

[0233] 式I、式II、式III或式IV或其对映异构体、多晶型物或药学上可接受的盐的化学修饰可以增强或减小化合物与其靶标之间的氢键相互作用、电荷相互作用、疏水相互作用、范德华相互作用或偶极-偶极相互作用。

[0234] 在某些实施方案中,式I、式II、式III或式IV的化合物可以作为模型(例如,模板)用于开发其它衍生化合物,所述衍生化合物是所述化合物的功能等同物并且能够在给定受试者中诱导改善的药理学功能活性和/或效果和/或行为应答。

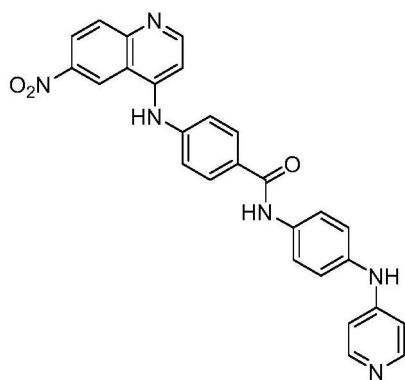
[0235] 式I、式II、式III或式IV的化合物可以是外消旋化合物和/或其光学活性异构体。在这点上,一些化合物可以具有不对称碳原子,并因此可以作为外消旋混合物或作为单个光学异构体(例如,对映异构体)存在。本文描述的含有手性中心的化合物包括所述化合物的所有可能的立体异构体,包括包含两种对映异构体的外消旋混合物的组合物,以及包含单独的每种对映异构体、基本上不含有其它对映异构体的组合物。因此,例如,本文考虑的是这样的组合物:其包含化合物的S对映异构体、基本上不含有R对映异构体,或者包含R对映异构体、基本上不含有S对映异构体。如果命名的化合物包括超过一个手性中心,则本公开内容的范围还包括包含非对映异构体之间不同比例的混合物的组合物,以及包含一种或多种非对映异构体、基本上不含有的一种或多种其它非对映异构体的组合物。“基本上不含有”是指,所述组合物包含小于约25%、15%、10%、8%、5%、3%或小于约1%的次要对映异构体或非对映异构体。

[0236] B. Akt3抑制剂化合物

[0237] 本文中公开了选择性地抑制Akt3的组合物和方法。示例性的Akt3抑制剂描述于美国专利公开第US2017/0202956号和第2017/0202829号(各自通过引用整体并入本文)并且在下面描述。

[0238] 已经发现,4-[(6-硝基喹啉-4-基)氨基]-N-[4-(吡啶-4-基氨基)苯基]苯甲酰胺选择性地抑制Akt3活性。4-[(6-硝基喹啉-4-基)氨基]-N-[4-(吡啶-4-基氨基)苯基]苯甲酰胺具有CAS号50440-30-7和下述化学结构:

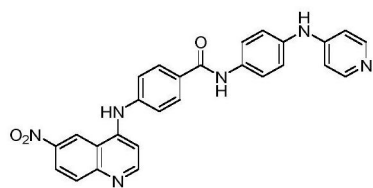
[0239]



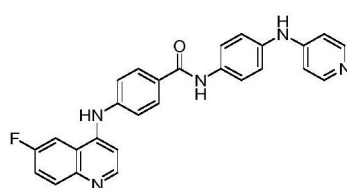
式 V

[0240] 用于选择性地抑制Akt3的其它示例性化合物包括以下：

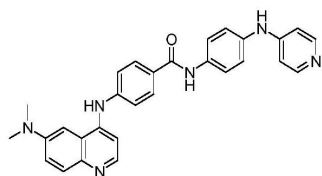
[0241]



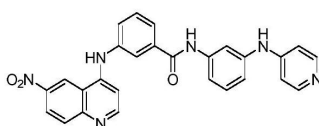
式 VI,



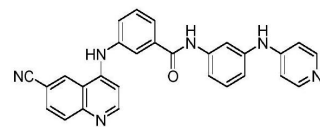
式 VII,



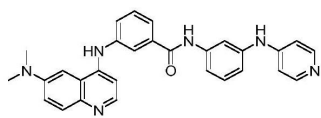
式 VIII,



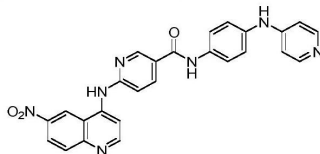
式 IX,



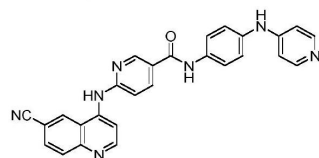
式 X,



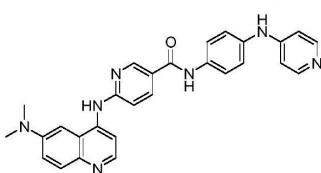
式 XI,



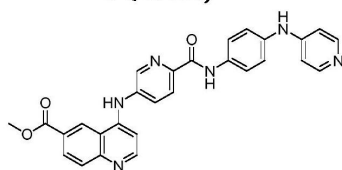
式 XII,



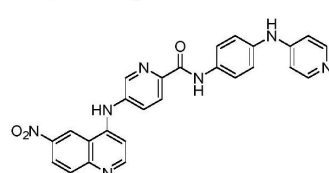
式 XIII,



式 XIV,

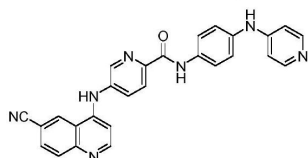


式 XV,

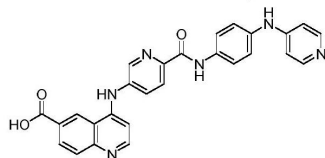


式 XVI,

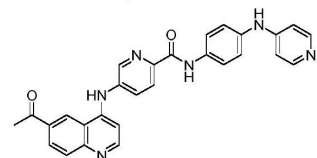
[0242]



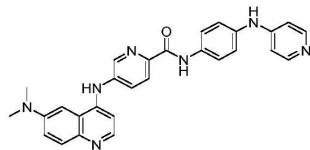
式 XVII,



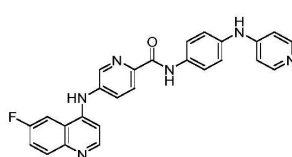
式 XVIII,



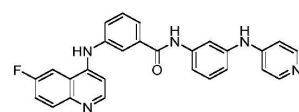
式 XIX,



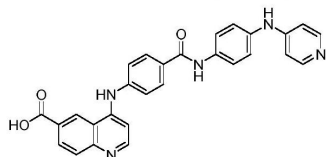
式 XX,



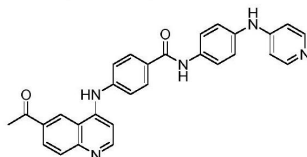
式 XXI,



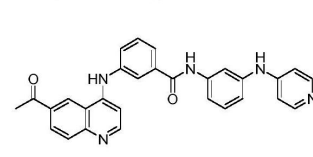
式 XXII,



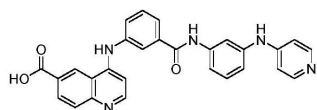
式 XXIII,



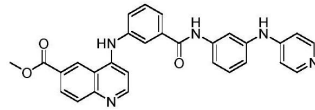
式 XXIV,



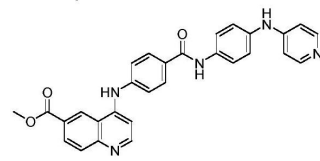
式 XXV,



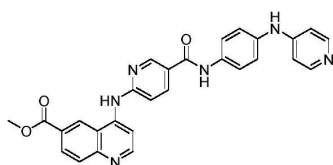
式 XXVI,



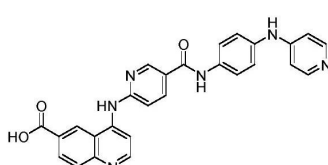
式 XXVII,



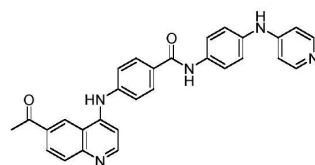
式 XXVIII,



式 XXIX,

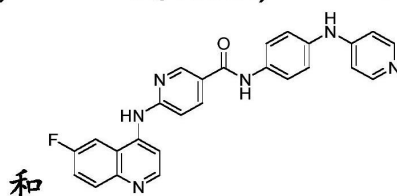


式 XXX,



式 XXXI,

[0243]



和

式 XXXII,

[0244] 及其对映异构体、多晶型物、药学上可接受的盐和衍生物。

[0245] 在某些实施方案中,所述Akt3抑制剂是公开的化合物中的任一种的衍生物。本文中使用的术语“衍生物”或“衍生化”包括公开的化合物中的任一种、其对映异构体、多晶型物或药学上可接受的盐的一种或多种化学修饰。也就是说,“衍生物”可以是公开的化合物中的任一种的功能等同物,其能够在给定受试者中诱导改善的药理学功能活性和/或行为应答。这样的化学修饰的示例是用卤素基团、烷基基团、酰基基团或氨基基团替换氢。

[0246] 公开的化合物中的任一种或其对映异构体、多晶型物或药学上可接受的盐的化学修饰可以增强或减小化合物与其靶标之间的氢键相互作用、电荷相互作用、疏水相互作用、范德华相互作用或偶极相互作用。

[0247] 在某些实施方案中,公开的化合物中的任一种的化合物可以作为模型(例如,模板)用于开发其它衍生化合物,所述衍生化合物是所述化合物的功能等同物并且能够在给定受试者中诱导改善的药理学功能活性和/或效果和/或行为应答。

[0248] 公开的化合物可以是外消旋化合物和/或其光学活性异构体。在这点上,一些化合物可以具有不对称碳原子,并因此可以作为外消旋混合物或作为单个光学异构体(对映异构体)存在。本文描述的含有手性中心的化合物包括所述化合物的所有可能的立体异构体,包括包含两种对映异构体的外消旋混合物的组合物,以及包含单独的每种对映异构体、基本上不含有其它对映异构体的组合物。因此,例如,本文考虑的是这样的组合物:其包含化合物的S对映异构体、基本上不含有R对映异构体,或者包含R对映异构体、基本上不含有S对映异构体。如果命名的化合物包括超过一个手性中心,则本公开内容的范围还包括包含非对映异构体之间不同比例的混合物的组合物,以及包含一种或多种非对映异构体、基本上不含有的一种或多种其它非对映异构体的组合物。“基本上不含有”是指,所述组合物包含小于约25%、15%、10%、8%、5%、3%或小于约1%的次要对映异构体或非对映异构体。

[0249] 与Akt1和Akt2相比,公开的化合物选择性地调节Akt3。在某些实施方案中,公开的化合物中的任一种不会调节Akt1和Akt2达到统计上显著的程度。在其它实施方案中,公开的化合物对Akt3的调节是其对Akt1和Akt2的调节的约5、10、15、50、100、1000或5000倍。

[0250] C. 免疫调节剂或结合部分

[0251] 提供了包括AKT3的激动剂和拮抗剂的免疫调节剂或结合部分。AKT3的激动剂通常诱导、促进或增强AKT3介导的信号传导。AKT3的拮抗剂通常抑制、减少或阻断AKT3介导的信号传导。公开的组合物和方法可以用于调节例如免疫细胞上的AKT3和/或反受体信号传导,

所述免疫细胞包括但不限于单核细胞、Treg、肿瘤相关的巨噬细胞 (TAM)、骨髓源性抑制细胞 (MDSC)、T细胞、Th2细胞、髓样细胞包括抗原呈递细胞 (例如, 单核细胞、巨噬细胞或树突细胞)、T细胞、NK细胞或它们的组合。在某些实施方案中, 所述组合物特异性地靶向一种或多种细胞类型。在某些实施方案中, 公开的组合物可以用于肿瘤细胞上。

[0252] 在某些实施方案中, 所述抗-AKT3激动剂通过AKT3与已知或未知反受体的相互作用诱导、促进或增强AKT3介导的通过所述已知配体或未知反受体的信号传导。例如, 在某些实施方案中, 所述AKT3激动剂结合、诱导、促进或产生构象变化, 或以其它方式促进AKT3介导的信号转导。

[0253] 在某些实施方案中, 所述抗-AKT3拮抗剂通过阻断AKT3与已知或未知反受体的相互作用来抑制、减少、阻断或以其它方式破坏通过所述已知或未知反受体的信号传导。例如, 在某些实施方案中, 所述AKT3拮抗剂结合、抑制、阻断、产生构象变化或以其它方式干扰AKT3介导的信号转导。

[0254] 1. 抗体

[0255] 在一个实施方案中, 所述免疫调节剂或结合部分是抗体。合适的抗体可以由本领域技术人员制备。AKT3的核酸和多肽序列是本领域已知的, 并且示例性序列在上文中提供。如下文更详细讨论的, 所述序列可以由本领域的技术人员用于制备对AKT3具有特异性的抗体或其抗原结合片段。因此, 所述抗体或抗原结合片段可以是AKT3介导的信号传导的激动剂或拮抗剂。

[0256] 使用本领域已知的功能测定可以确定对AKT3具有特异性的抗体或其抗原结合片段的活性, 并且包括下面讨论的测定。通常, 所述测定包括确定所述抗体或其抗原结合片段是否增加 (即, 激动剂) 或减少 (即, 拮抗剂) 通过AKT3的信号传导。

[0257] 在某些实施方案中, 公开的抗体及其抗原结合片段免疫特异性地结合人或小鼠AKT3。在某些实施方案中, 所述抗体结合人或小鼠AKT3的细胞外结构域。

[0258] 为了制备特异性地结合AKT3的抗体或其抗原结合片段, 可以使用针对AKT3或由其核酸序列表达的多肽的纯化的蛋白、多肽、片段、融合物或表位。使用本领域已知的任何合适的方法, 诸如在下面更详细地讨论的那些, 可以制备所述抗体或其抗原结合片段。

[0259] a. 人和人源化抗体

[0260] 在某些实施方案中, 所述抗体是人源化抗体。许多非人抗体 (例如, 源自小鼠、大鼠或兔的抗体) 在人类中具有天然抗原性, 并因此在施用于人类时可以引起不希望的免疫应答。因此, 人或人源化抗体在所述方法中的应用有助于减小向人施用的抗体将引起不希望的免疫应答的机会。

[0261] 可以采用转基因动物 (例如, 小鼠), 其在免疫接种后能够在不产生内源性免疫球蛋白的情况下产生完整的人抗体谱。例如, 已经描述了在嵌合和种系突变小鼠中抗体重链连接区 (J (H)) 基因的纯合缺失会导致内源性抗体产生的完全抑制。人种系免疫球蛋白基因阵列在这样的种系突变小鼠中的转移将导致在抗原攻击后人抗体的产生。

[0262] 任选地, 所述抗体在其它物种中产生并且“人源化”以用于在人类中施用。非人 (例如, 鼠) 抗体的人源化形式是嵌合的免疫球蛋白、免疫球蛋白链或其片段 (诸如Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂或抗体的其它抗原结合子序列), 其含有来自非人免疫球蛋白的微小序列。人源化抗体包括人免疫球蛋白 (受体抗体), 其中来自受体抗体的互补性决定区 (CDR) 的残基

被具有期望的特异性、亲和力和能力的来自非人物种(供体抗体)(诸如小鼠、大鼠或兔)的CDR的残基替换。在某些情况下,人免疫球蛋白的Fv框架残基被对应的非人残基替换。人源化抗体还可以含有既不存在于受体抗体中也不存在于输入的CDR或框架序列中的残基。一般而言,人源化抗体将含有基本上所有的至少一个、且通常两个可变结构域,其中所有的或基本上所有的CDR区域对应于非人免疫球蛋白的那些,并且所有的或基本上所有的FR区域是人免疫球蛋白共有序列的那些。人源化抗体最佳地还将含有免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,通常属于人免疫球蛋白。

[0263] 用于人源化非人抗体的方法是本领域众所周知的。通常,人源化抗体具有从非人来源引入其中的一个或多个氨基酸残基。这些非人氨基酸残基通常被称作“输入”残基,其通常取自“输入”可变结构域。抗体人源化技术通常包括使用重组DNA技术来操纵编码抗体分子的一条或多条多肽链的DNA序列。人源化可以基本上通过用啮齿动物CDR或CDR序列置换人抗体的对应序列来进行。因此,非人抗体(或其片段)的人源化形式是嵌合抗体或片段,其中基本上小于完整的人可变结构域已经被来自非人物种的对应序列置换。在实践中,人源化抗体通常是这样的人抗体:其中一些CDR残基和可能地一些FR残基被来自啮齿动物抗体中的类似位点的残基置换。

[0264] 为了降低抗原性,用于制备人源化抗体的人可变结构域(轻链和重链)的选择是非常重要的。根据“最佳拟合”方法,针对已知人可变结构域序列的整个文库筛选啮齿动物抗体的可变结构域的序列。然后将最接近啮齿动物序列的人序列接受为人源化抗体的人框架(FR)。另一种方法使用源自轻链或重链的特定亚组的所有人抗体的共有序列的特定框架。相同的框架可以用于几种不同的人源化抗体。

[0265] 更重要的是,将抗体人源化并保留对抗原的高亲和力和其它有利的生物学性能。为了实现该目的,通过使用亲本和人源化序列的三维模型分析亲本序列和各种概念性人源化产品的方法,可以制备人源化抗体。三维免疫球蛋白模型是通常可得到的,并且是本领域技术人员熟知的。计算机程序是可用的,其解释并显示所选择的候选免疫球蛋白序列的可能三维构象结构。对这些显示的检查允许分析残基在候选免疫球蛋白序列发挥功能中的可能作用,即分析影响候选免疫球蛋白结合其抗原的能力的残基。以此方式,可以从共有序列和输入序列中选择和组合FR残基,从而实现期望的抗体特征,诸如增加的对靶抗原的亲和力。一般而言,CDR残基直接地并且最显著地参与影响抗原结合。

[0266] 抗体可以与底物结合或用可检测部分标记,或者既结合又标记。本组合物考虑的可检测部分包括荧光的、酶促的和放射性的标志物。

[0267] b. 单链抗体

[0268] 在某些实施方案中,所述抗体是单链抗体。用于产生单链抗体的方法是本领域技术人员众所周知的。单链抗体通过以下方式产生:使用短肽接头将重链和轻链的可变结构域融合在一起,从而在单个分子上重建抗原结合位点。已经开发出单链抗体可变片段(scFv),其中一个可变结构域的C端通过15-25个氨基酸的肽或接头连接到其他可变结构域的N端,而不显著破坏抗原结合或结合的特异性。选择接头以允许重链和轻链以其适当构象取向结合在一起。这些Fv缺少存在于天然抗体的重链和轻链中的恒定区(Fc)。

[0269] c. 单价抗体

[0270] 在某些实施方案中,所述抗体是单价抗体。体外方法也适用于制备单价抗体。使用

本领域已知的常规技术,可以消化抗体以产生其片段,特别是Fab片段。例如,可以使用木瓜蛋白酶进行消化。抗体的木瓜蛋白酶消化通常产生两个相同的抗原结合片段(称为Fab片段,每个片段具有单一抗原结合位点)以及一个残留的Fc片段。胃蛋白酶处理产生一个片段,称为F(ab')₂片段,其具有两个抗原结合位点并且仍然能够交联抗原。

[0271] 在抗体消化中产生的Fab片段也含有轻链的恒定结构域和重链的第一恒定结构域。Fab'片段与Fab片段的差别在于在重链结构域的羧基端处添加几个残基,包括来自抗体铰链区的一个或多个半胱氨酸。F(ab')₂片段是一种二价片段,其包含两个在铰链区通过二硫键连接的Fab'片段。Fab'-SH是在本文中关于Fab'的命名,其中恒定结构域的半胱氨酸残基带有游离巯基。抗体片段最初作为Fab'片段对产生,在它们之间具有铰链半胱氨酸。抗体片段的其它化学偶联也是已知的。

[0272] d. 杂交抗体

[0273] 在某些实施方案中,所述抗体是杂交抗体。在杂交抗体中,一个重链和轻链对与在针对一种表位产生的抗体中发现的同源,而其它重链和轻链对与在针对另一种表位产生的抗体中发现的同源。这导致多功能价的性质,即同时结合至少两种不同表位的能力。这样的杂交体可以通过产生相应组分抗体的杂交瘤的融合或通过重组技术形成。当然,也可以使用嵌合链形成这样的杂交体。

[0274] e. 抗体片段的缀合物或融合物

[0275] 在某些实施方案中,所述抗体是抗体片段的缀合物或融合物。通过将所述抗体或其片段与治疗剂偶联,可以在治疗上使用所述抗体的靶向功能。通过制备免疫缀合物或通过制备包含所述抗体或抗体片段和治疗剂的融合蛋白,可以实现所述抗体或片段(例如,免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分)与治疗剂的这样的偶联。

[0276] 通过制备免疫缀合物或通过制备融合蛋白,或通过所述抗体或片段连接至核酸(诸如siRNA),其包含所述抗体或抗体片段和治疗剂,可以实现所述抗体或片段与治疗剂的这样的偶联。

[0277] 在某些实施方案中,将所述抗体修饰以改变其半衰期。在某些实施方案中,希望的是增加抗体的半衰期,使得它在循环中或在治疗部位处存在更长的时间段。例如,可能希望的是,在循环中或在待治疗的位置长时间维持抗体的滴度。抗体可以用延长半衰期的Fc变体进行工程改造,例如,使用Xtend™抗体半衰期延长技术(Xencor, Monrovia, CA)。在其它实施方案中,抗-DNA抗体的半衰期被降低以减少潜在的副作用。公开的缀合物可以用于改变给定的生物应答。药物部分不应解释为限于经典的化学治疗剂。例如,药物部分可以是具有期望的生物活性的蛋白或多肽。这样的蛋白可以包括例如毒素诸如相思豆毒蛋白、蓖麻蛋白A、假单胞菌外毒素或白喉毒素。

[0278] 2. 蛋白和多肽

[0279] a. 蛋白和多肽组合物

[0280] 所述免疫调节剂或结合剂可以是AKT3蛋白、多肽或融合蛋白。例如,所述免疫调节剂或结合部分可以是AKT3的分离的或重组的蛋白或多肽,或其功能片段、变体或融合蛋白。

[0281] 所述AKT3蛋白或多肽、或其功能片段、变体或融合蛋白可以是激动剂或拮抗剂。例如,在某些实施方案中,AKT3的拮抗剂是结合AKT3的配体的AKT3多肽或其片段或融合蛋白。所述多肽可以是可溶性片段,例如AKT3的细胞外结构域,或其功能片段,或其融合蛋白。在

某些实施方案中, AKT3的可溶性配体可以充当拮抗剂, 降低AKT3介导的信号转导。

[0282] 使用本领域已知的功能测定可以确定AKT3的蛋白或多肽或其任何片段、变体或融合蛋白的活性, 且包括下面讨论的测定。通常, 所述测定包括确定所述蛋白、多肽或其片段、变体或融合蛋白是否增加(即, 激动剂)或减少(即, 拮抗剂)通过AKT3受体的信号传导。在某些实施方案中, 所述测定包括确定所述蛋白、多肽或其片段、变体或融合蛋白是否增加(即, 激动剂)或减少(即, 拮抗剂)与AKT3相关的免疫应答。通常, 所述测定包括确定所述蛋白、多肽或其片段、变体或融合蛋白是否增加(即, 激动剂)或减少(即, 拮抗剂)通过AKT3的信号传导。在某些实施方案中, 所述测定包括确定所述蛋白、多肽或其片段、变体或融合蛋白是否减少(即, 激动剂)或增加(即, 拮抗剂)由AKT3调节的免疫应答。在某些实施方案中, 所述测定包括确定所述蛋白、多肽或其片段、变体或融合蛋白是否增加(即, 拮抗剂)急性髓性白血病(AML)细胞和急性成淋巴细胞性白血病(ALL)细胞的细胞凋亡和分化, 从而导致AML和ALL干细胞的自我更新能力降低。

[0283] AKT3的核酸和多肽序列是本领域已知的, 并且示例性的蛋白和肽序列在上文中提供。如下文更详细讨论的, 本领域技术人员可以使用所述序列来制备AKT3的任何蛋白或多肽, 或其任何片段、变体或融合蛋白。通常, AKT3的蛋白、多肽、其片段、变体和融合物由核酸表达, 所述核酸包括编码信号序列的序列。所述信号序列通常从未成熟的多肽切下以产生缺少信号序列的成熟多肽。使用标准的分子生物学技术可以将信号序列替换为另一种多肽的信号序列, 以影响具有和不具有信号序列的多肽AKT3蛋白的表达水平、分泌、溶解度或其它特性。应当理解, 在某些情况下, 本领域已知或描述的成熟蛋白(即没有信号序列的蛋白序列)是推定的成熟蛋白。在正常细胞表达过程中, 信号序列可以被细胞肽酶除去以产生成熟的蛋白。使用本领域已知的方法, 可以确定或确认成熟蛋白的序列。

[0284] i. 片段

[0285] 本文中使用的“AKT3的片段”表示比全长蛋白短至少一个氨基酸的多肽的任何子集。有用的片段包括保留结合其一种或多种天然配体的能力的那些。与全长蛋白相比, 作为任何全长AKT3的片段的多肽通常分别具有至少约20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、100%或甚至超过100%的结合其天然配体的能力。

[0286] AKT3的片段包括无细胞片段。无细胞多肽可以是全长跨膜多肽的片段, 其可以从生产细胞脱落、分泌或以其它方式提取。多肽的无细胞片段可以包括多肽的一些或所有细胞外结构域, 并且缺少全长蛋白的一些或所有细胞内和/或跨膜结构域。在一个实施方案中, 多肽片段包括全长蛋白的整个细胞外结构域。在其它实施方案中, 多肽的无细胞片段包括保留全长蛋白的生物活性的细胞外结构域的片段。所述细胞外结构域可以包括来自跨膜结构域的1、2、3、4或5个连续氨基酸, 和/或来自信号序列的1、2、3、4或5个连续氨基酸。供选择地, 所述细胞外结构域可以具有从C-端、N-端或两者去除的1、2、3、4、5个或更多个氨基酸。在某些实施方案中, 所述细胞外结构域是片段的唯一功能结构域(例如, 配体结合结构域)。

[0287] ii. 变体

[0288] 还提供了AKT3的变体及其片段。在某些实施方案中, 所述变体与SEQ ID NO:1或2中的任一个具有至少约50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%同一性。有用的变体包括增加生物活性(如本文描述的任何测定所示)的那些, 或增加蛋白的

半衰期或稳定性的那些。可以对AKT3的蛋白和多肽及其片段、变体和融合蛋白进行工程改造以增加生物活性。例如,在某些实施方案中,AKT3多肽、蛋白或其片段、变体或融合物已经用至少一个增加其功能的氨基酸置换、缺失或插入进行修饰。

[0289] 最后,变体多肽可以经过工程改造以具有相对于野生型增加的半衰期。这些变体通常经过修饰以抵抗酶促降解。示例性的修饰包括抵抗酶促降解的经修饰的氨基酸残基和经修饰的肽键。实现这一点的各种修饰是本领域已知的。可以修饰变体以调整对受体的亲和力对蛋白、多肽、其片段或融合物在血清和胞内体pH下的半衰期的影响。

[0290] iii. 融合蛋白

[0291] 融合多肽具有包括人或小鼠AKT3多肽的全部或部分的第一融合配偶体,其直接地或通过融合至第二多肽的接头肽序列与第二多肽融合。在一个实施方案中,人或小鼠AKT3或其片段的ECD融合至第二多肽。融合蛋白任选地含有其功能是使两个或更多个融合蛋白二聚化或多聚化的结构域。肽/多肽接头结构域可以是单独的结构域,或供选择地可以被包含在融合蛋白的其它结构域(第一多肽或第二多肽)之一内。类似地,其功能是使融合蛋白二聚化或多聚化的结构域可以是单独的结构域,或供选择地可以被包含在融合蛋白的其它结构域(第一多肽、第二多肽、或肽/多肽接头结构域)之一内。在一个实施方案中,所述二聚化/多聚化结构域和所述肽/多肽接头结构域是相同的。

[0292] 本文中公开的融合蛋白具有式A:

[0293] N-P1-P2-P3-C

[0294] 其中“N”代表融合蛋白的N-端且“C”代表融合蛋白的C-端。在某些实施方案中,“P1”是AKT3的多肽或蛋白或其片段或变体,“P2”是任选的肽/多肽接头结构域,且“P3”是第二多肽。供选择地,P3可以是AKT3的多肽或蛋白或其片段或变体,且P1可以是第二多肽。在某些实施方案中,所述AKT3多肽是细胞外结构域。

[0295] 二聚化或多聚化可以通过二聚化或多聚化结构域发生在两个更多个融合蛋白之间。供选择地,融合蛋白的二聚化或多聚化可以通过化学交联发生。形成的二聚体或多聚体可以是同源二聚体的/同源多聚体的或异源二聚体的/异源多聚体的。

[0296] 在某些实施方案中,所述融合蛋白包括与Ig Fc区融合的AKT3的细胞外结构域或其片段或变体。如以前所述(Chapoval, 等人, *Methods Mol. Med.*, 45:247-255 (2000); 通过引用整体并入本文), 通过将细胞外结构域的编码区或其片段或变体融合至人IgG1、IgG2、IgG3或IgG4或小鼠IgG2a的Fc区或其它合适的Ig结构域,可以制备重组Ig融合蛋白。

[0297] iv. 多肽修饰

[0298] 多肽和融合蛋白可以被在正常细胞环境中的多肽中可能存在的化学部分修饰,例如,磷酸化、甲基化、酰胺化、硫酸化、酰化、糖基化、苏素化(sumoylation)和泛素化。融合蛋白也可以用能够直接或间接提供可检测信号的标记修饰,所述标记包括但不限于放射性同位素和荧光化合物。

[0299] 多肽和融合蛋白也可以被通常不会在细胞环境中添加至多肽的化学部分修饰。例如,公开的融合蛋白也可以通过聚合物链的共价连接来修饰,所述聚合物链包括但不限于聚乙二醇聚合物(PEG)链(即,聚乙二醇化)。最近已经出现了大分子与PEG的缀合,作为改变多种药物的药代动力学(PK)曲线并从而提高它们的治疗潜力的有效策略。PEG缀合通过保护免于酶消化、减缓肾脏过滤和减少中和抗体的产生来增加药物在循环中的保留。此外,

PEG缀合物可以用于允许融合蛋白的多聚化。

[0300] 通过使多肽的目标氨基酸残基与有机衍生化试剂(其能够与选定的侧链或末端残基反应)反应,可以将修饰引入分子中。另一种修饰是蛋白的环化。

[0301] 多肽的化学衍生物的实例包括用琥珀酸酐或其它羧酸酐衍生化的赖氨酰基和氨基末端残基。用环状羧酸酐衍生化具有逆转赖氨酰基残基的电荷的作用。用于衍生化含氨基残基的其它合适试剂包括:亚氨酸酯诸如甲基吡啶亚氨酸甲酯;磷酸吡哆醛;吡哆醛;氯硼氢化物;三硝基苯磺酸;0-甲基异脲;2,4-戊烷二酮;和转氨酶催化的与乙醛酸盐的反应。羧基侧基天冬氨酰基或谷氨酰基可以通过与碳二亚胺($R-N=C=N-R'$)诸如1-环己基-3-(2-吗啉基-(4-乙基)碳二亚胺或1-乙基-3-(4-氮鎓-4,4-二甲基戊基)碳二亚胺的反应进行选择修饰。此外,天冬氨酰基和谷氨酰基残基可以通过与氨的反应转化成天冬酰胺酰基和谷氨酰胺酰基残基。融合蛋白还可以包括用于置换一种或多种L-氨基酸的一种或多种D-氨基酸。

[0302] v. 经修饰的结合性能

[0303] 蛋白、多肽、其片段、变体和融合物的结合性能与要施用的剂量和剂量方案相关。在一个实施方案中,公开的蛋白、多肽、其片段、变体和融合物具有与AKT3或AKT3配体的结合性能,表明相对于与结合位点(例如,在配体上)结合的其它受体分子而言占据结合位点的时期更长或百分比更高。在其它实施方案中,相对于野生型蛋白,公开的蛋白、多肽、其片段、变体和融合物具有降低的对AKT3的结合亲和力。

[0304] 在某些实施方案中,所述蛋白、多肽、其片段、变体和融合物具有相对高的对AKT3的亲和力,并因此可能具有相对慢的解离速率。在其它实施方案中,在数天、数周或数月的时间段内间歇施用所述蛋白、多肽、其片段、变体和融合物以抑制免疫应答,其允许在下次施用之前恢复,这可以用于改变免疫应答而不完全打开或关闭免疫应答,并可能避免长期的副作用。

[0305] 3. 分离的核酸分子

[0306] 本文中公开了编码AKT3蛋白、多肽、其片段、变体和融合物的分离的核酸序列。本文中使用的“分离的核酸”表示与存在于哺乳动物基因组中的其它核酸分子分离的核酸,包括通常在哺乳动物基因组中位于所述核酸的一侧或两侧的核酸。如本文中关于核酸所用的术语“分离的”还包括与任何非天然存在的核酸序列的组合,因为这样的非天然存在的序列未在自然界中发现并且在天然存在的基因组中不具有直接连续序列。

[0307] 分离的核酸可以是例如DNA分子,条件是在天然存在的基因组中通常被发现紧邻该DNA分子侧翼的核酸序列之一被除去或不存在。因此,分离的核酸包括但不限于作为独立于其它序列的单独分子存在的DNA分子(例如,化学合成的核酸,或通过PCR或限制性内切核酸酶处理产生的cDNA或基因组DNA片段),以及整合到载体、自主复制质粒、病毒(例如,逆转录病毒、慢病毒、腺病毒或疱疹病毒)或原核生物或真核生物的基因组DNA中的重组DNA。此外,分离的核酸可以包括经工程改造的核酸,诸如作为杂交或融合核酸的一部分的重组DNA分子。存在于例如cDNA文库或基因组文库或含有基因组DNA限制酶切消化物的凝胶切片内的数百至数百万其它核酸中的核酸不应被认为是分离的核酸。

[0308] 可以优化编码蛋白、多肽、其片段、变体和融合物的核酸以在选择的表达宿主中表达。密码子可以用编码相同氨基酸的替代密码子置换,以补偿核酸序列所源自的哺乳动物

和表达宿主之间密码子使用的差异。以此方式,可以使用表达宿主偏好型密码子来合成核酸。

[0309] 核酸可以是有义或反义取向,或者可以与编码AKT3的多肽或蛋白的参考序列互补。核酸可以是DNA、RNA或核酸类似物。核酸类似物可以在碱基部分、糖部分或磷酸酯主链处被修饰。这样的修饰可以改进例如核酸的稳定性、杂交或溶解度。在碱基部分处的修饰可以包括用脱氧尿苷替换脱氧胸苷,和用5-甲基-2'-脱氧胞苷或5-溴-2'-脱氧胞苷替换脱氧胞苷。糖部分的修饰可以包括修饰核糖的2' 羟基以形成2'-O-甲基或2'-O-烯丙基糖。可以修饰脱氧核糖磷酸主链以产生吗啉代核酸,其中每个碱基部分连接到6元吗啉代环,或产生肽核酸,其中脱氧磷酸酯主链被假肽主链替换并且四个碱基被保留。参见,例如,Summerton和Weller(1997) *Antisense Nucleic Acid Drug Dev.* 7:187-195;和Hyrup等人.(1996) *Bioorg.Med.Chem.* 4:5-23(每篇通过引用整体并入本文)。另外,脱氧磷酸酯主链可以用例如硫代磷酸酯或二硫代磷酸酯主链、亚磷酰胺(phosphoroamidite)或烷基磷酸三酯主链替换。

[0310] 可以将编码多肽的核酸施用于有需要的受试者。核酸递送包括将“外来”核酸引入细胞,并最终引入活动物。用于向受试者递送核酸的组合物和方法是本领域已知的(参见 *Understanding Gene Therapy*, Lemoine, N.R. 编, BIOS Scientific Publishers, Oxford, 2008;通过引用整体并入本文)。

[0311] 4. 载体和宿主细胞

[0312] 还提供了编码蛋白、多肽、其片段、变体和融合物的载体。可以将核酸(诸如上述那些)插入载体中以便在细胞中表达。本文中使用的“载体”是复制子,诸如质粒、噬菌体、病毒或粘粒,在其中可以插入另一个DNA区段从而实现插入的区段的复制。载体可以是表达载体。“表达载体”是包括一个或多个表达控制序列的载体,并且“表达控制序列”是控制和调节另一个DNA序列的转录和/或翻译的DNA序列。

[0313] 在载体中的核酸可以可操作地连接至一个或多个表达控制序列。本文中使用的“可操作地连接”是指整合到遗传构建体中,使得表达控制序列有效地控制感兴趣的编码序列的表达。表达控制序列的实例包括启动子、增强子和转录终止区。启动子是由DNA分子的一个区域组成的表达控制序列,通常在转录起点上游100个核苷酸以内(通常在RNA聚合酶II的起始位点附近)。为了将编码序列置于启动子的控制下,必须将多肽的翻译读框的翻译起始位点定位在启动子下游1至约50个核苷酸之间。增强子在时间、位置和水平方面提供表达特异性。与启动子不同,增强子可以在距转录位点各种距离时发挥作用。增强子也可以位于转录起始位点的下游。当RNA聚合酶能够将编码序列转录成mRNA,然后可以将其翻译成由所述编码序列编码的蛋白时,所述编码序列在细胞中“可操作地连接”并在表达控制序列的“控制下”。

[0314] 合适的表达载体包括但不限于源自例如细菌噬菌体、杆状病毒、烟草花叶病毒、疱疹病毒、巨细胞病毒、逆转录病毒、牛痘病毒、腺病毒和腺相关病毒的质粒和病毒载体。众多载体和表达系统可以商购得自诸如Novagen(Madison, WI)、Clontech(Palo Alto, CA)、Stratagene(La Jolla, CA)和Invitrogen Life Technologies(Carlsbad, CA)的公司。

[0315] 表达载体可以包括标签序列。标签序列通常表达为与编码的多肽的融合物。这样的标签可以插入多肽内的任何位置,包括在羧基或氨基端。有用的标签的实例包括但不限

于绿色荧光蛋白 (GFP)、谷胱甘肽S-转移酶 (GST)、聚组氨酸、c-myc、血凝素、FlagTM 标签 (Kodak, New Haven, CT)、麦芽糖E结合蛋白和蛋白A。在一个实施方案中,编码所公开的多肽之一的核酸分子存在于载体中,所述载体含有编码Ig重链恒定区的一个或多个结构域的核酸,例如,具有对应于人免疫球蛋白C γ 1链的铰链、CH2和CH3区域的氨基酸序列。

[0316] 可以将含有待表达核酸的载体转移到宿主细胞中。术语“宿主细胞”意图包括可以在其中引入重组表达载体的原核和真核细胞。本文中使用的“转化”和“转染”包括通过多种技术之一将核酸分子(例如,载体)引入细胞中。尽管不限于特定技术,但是这些技术中的许多在本领域内是公认的。通过例如电穿孔或氯化钙介导的转化,可以用核酸转化原核细胞。通过包括例如磷酸钙共沉淀、DEAE-葡聚糖介导的转染、脂转染、电穿孔或显微注射在内的技术,可以将核酸转染到哺乳动物细胞中。宿主细胞(例如,原核细胞或真核细胞诸如CHO细胞)可以用于例如生产本文描述的蛋白、多肽、其片段、变体和融合物。

[0317] 所描述的载体可以用于在细胞中表达蛋白、多肽、其片段、变体和融合物。示例性的载体包括但不限于腺病毒载体。一种方案包括将核酸转移到培养物的原代细胞中,然后将离体转化的细胞自体移植到宿主中,全身性地或向特定器官或组织移植。离体方法可以包括例如,从受试者收获细胞、培养细胞、用表达载体转导它们以及将细胞维持在适合表达编码的多肽的条件下的步骤。这些方法在分子生物学领域中是已知的。通过用于离体基因疗法的任何标准方式,包括例如磷酸钙、脂转染、电穿孔、病毒感染和基因枪(biolistic)基因转移,可以完成转导步骤。供选择地,可以使用脂质体或聚合物微粒。然后可以选择已成功转导的细胞,例如,用于表达编码序列或药物抗性基因。然后可以对细胞进行致死照射(如果需要的话)并注射或植入受试者体内。在一个实施方案中,将含有编码融合蛋白的核酸的表达载体转染到细胞中,所述细胞被施用于有需要的受试者。

[0318] 通过将功能活性DNA在体内直接转移到哺乳动物身体组织或器官中,可以实现体内核酸疗法。例如,可以将编码本文公开的多肽的核酸直接施用于淋巴组织。供选择地,使用淋巴组织特异性的转录调节元件(TRE)诸如B淋巴细胞-、T淋巴细胞-或树突细胞-特异性的TRE,可以实现淋巴组织特异性靶向。淋巴组织特异性的TRE是本领域已知的。

[0319] 也可以通过病毒方式在体内施用核酸。如本领域众所周知的,使用产生复制缺陷型逆转录病毒的包装细胞系,可以将编码融合蛋白的核酸分子包装到逆转录病毒载体中。也可以使用其它病毒载体,包括重组腺病毒和痘苗病毒,可以使它们成为非复制的。除了裸露DNA或RNA或病毒载体外,经工程改造的细菌也可以用作载体。

[0320] 通过其它载体,包括脂质体、聚合物微米颗粒和纳米颗粒以及聚阳离子诸如脱唾液酸糖蛋白/聚赖氨酸,也可以递送核酸。

[0321] 除了病毒和载体介导的体内基因转移外,本领域众所周知的物理方式也可以用于直接转移DNA,包括质粒DNA的施用和颗粒轰击介导的基因转移。

[0322] 5. 小分子

[0323] 所述免疫调节剂可以是小分子。小分子激动剂和拮抗剂AKT3是本领域已知的或可以使用常规筛选方法进行确定。

[0324] 在某些实施方案中,筛选测定可以包括随机筛选试验化合物的大型文库。供选择地,所述测定可以用于关注特定类别的疑似调节AKT3水平的化合物。测定可以包括确定AKT3介导的信号传导活性。其它测定可以包括确定核酸转录或翻译、mRNA水平、mRNA稳定

性、mRNA降解、转录速率和翻译速率。

[0325] D. 药物组合物

[0326] 一个实施方案提供了包含公开的Akt3活化剂或抑制剂的制剂和药物组合物。通常,本文公开的化合物的剂量水平是在约0.0001mg/kg体重至约1,000mg/kg之间,更优选0.001至500mg/kg,更优选地每天将0.01至50mg/kg体重施用于哺乳动物。

[0327] 提供了包含公开的Akt3调节剂、包含或不包含递送媒介物的药物组合物。药物组合物可以配制用于通过胃肠外(肌肉内、腹膜内、静脉内(IV)或皮下注射)、肠内、透粘膜(鼻、阴道、直肠或舌下)或透皮(被动地或使用离子透入法或电穿孔)施用途径或使用可生物溶蚀的插入物施用,并且可以配制成适合于每种施用途径的剂型。

[0328] 在某些实施方案中,局部地施用所述组合物,例如通过直接注射到待治疗的部位(例如,注射到肿瘤中)。在某些实施方案中,将所述组合物注射或以其它方式直接施用到在预期治疗部位处或附近(例如,肿瘤附近)的血管组织上的脉管系统中。通常,局部施用造成所述组合物的局部浓度增加,其大于通过全身施用可以达到的浓度。

[0329] 1. 用于胃肠外施用的制剂

[0330] 化合物及其药物组合物可以在水溶液中通过胃肠外注射施用。所述制剂也可以是混悬剂或乳剂的形式。一般而言,提供的药物组合物包括有效量的活性剂并任选地包括药学上可接受的稀释剂、防腐剂、增溶剂、乳化剂、佐剂和/或载体。这样的组合物包括稀释剂无菌水,各种缓冲剂内容物(例如,Tris-HCl、乙酸盐、磷酸盐)、pH和离子强度的缓冲盐水;和任选的,添加剂诸如去污剂和增溶剂(例如,**TWEEN®20**、**TWEEN®80**,也被称作聚山梨酯20或80)、抗氧化剂(例如,抗坏血酸、偏亚硫酸氢钠)和防腐剂(例如,硫柳汞、苯甲醇)和填充物质(例如,乳糖、甘露醇)。非水性溶剂或媒介物的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油诸如橄榄油和玉米油、明胶以及可注射的有机酯诸如油酸乙酯。可以在即将使用前将所述制剂冻干并重新溶解/重新悬浮。可以将所述制剂灭菌,例如通过穿过细菌截留过滤器过滤,通过将灭菌剂掺入组合物中,通过照射组合物或通过加热组合物灭菌。

[0331] 2. 肠内制剂

[0332] 合适的口服剂型包括片剂、胶囊剂、溶液、混悬剂、糖浆剂和锭剂。使用本领域众所周知的压制或模塑技术,可以制造片剂。使用本领域众所周知的技术,可以将明胶或非明胶胶囊制备为硬或软胶囊壳,其可以包封液体、固体和半固体填充物质。

[0333] 使用药学上可接受的载体,可以制备制剂。本文中通常使用的“载体”包括但不限于稀释剂、防腐剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、膨胀剂、填充剂、稳定剂和它们的组合。

[0334] 载体还包括包衣组合物的所有组分,所述组分可以包括增塑剂、颜料、着色剂、稳定剂和助流剂。延迟释放剂量制剂可以如标准参考文献中所描述进行制备。这些参考文献提供了关于用于制备片剂和胶囊剂以及片剂、胶囊剂和颗粒剂的延迟释放剂型的载体、材料、设备和方法的信息。

[0335] 合适的包衣材料的实例包括但不限于:纤维素聚合物诸如醋酸邻苯二甲酸纤维素、羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素和醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯;聚醋酸乙烯邻苯二甲酸酯、丙烯酸聚合物和共聚物,及在商品名**Eudragit®**(Roth Pharma, Westerstadt, 德国)下可商购得到的甲基丙烯酸树脂、玉米醇溶蛋白、紫胶

和多糖。

[0336] 另外,所述包衣材料可以含有常规载体诸如增塑剂、颜料、着色剂、助流剂、稳定剂、致孔剂和表面活性剂。

[0337] 任选的药理学上可接受的赋形剂包括但不限于稀释剂、粘合剂、润滑剂、崩解剂、着色剂、稳定剂和表面活性剂。稀释剂也被称作“填充剂”,通常是增加固体剂型的体积以便为片剂的压制或珠和颗粒的形成提供实用尺寸所必需的。合适的稀释剂包括但不限于磷酸二钙二水合物、硫酸钙、乳糖、蔗糖、甘露醇、山梨醇、纤维素、微晶纤维素、高岭土、氯化钠、干燥的淀粉、水解的淀粉、预胶化淀粉、二氧化硅、氧化钛、硅酸镁铝和糖粉。

[0338] 粘合剂用于向固体剂型制剂赋予粘合特性,并由此确保片剂或珠或颗粒在剂型形成后保持完整。合适的粘合剂材料包括但不限于淀粉、预胶化淀粉、明胶、糖(包括蔗糖、葡萄糖、右旋糖、乳糖和山梨醇)、聚乙二醇、蜡类、天然的和合成的树胶诸如阿拉伯胶、黄蓍胶、海藻酸钠和纤维素(包括羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、乙基纤维素)和硅酸镁铝和合成的聚合物诸如丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚丙烯酸/聚甲基丙烯酸和聚乙烯吡咯烷酮。

[0339] 润滑剂用于促进片剂制备。合适的润滑剂的实例包括但不限于硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸、山萘酸甘油酯、聚乙二醇、滑石粉和矿物油。

[0340] 崩解剂用于促进在施用以后的剂型崩解或“破裂”,并且通常包括但不限于淀粉、淀粉羟乙酸钠、羧甲基淀粉钠、羧甲基纤维素钠、羟丙基纤维素、预胶化淀粉、粘土、纤维素、藻蛋白碱(alginine)、树胶或交联的聚合物,诸如交联的PVP(得自GAF Chemical Corp的**Polyplasdone[®]XL**)。

[0341] 稳定剂用于抑制或延迟药物分解反应,所述反应包括例如氧化反应。合适的稳定剂包括但不限于:抗氧化剂、丁基化羟基甲苯(BHT);抗坏血酸、它的盐和酯;维生素E、生育酚及其盐;亚硫酸盐诸如偏亚硫酸氢钠;半胱氨酸及其衍生物;柠檬酸;没食子酸丙酯和丁基化羟基茴香醚(BHA)。

[0342] 口服剂型,诸如胶囊剂、片剂、溶液和混悬剂,可以被配制用于控释。例如,可以将一种或多种化合物和任选的一种或多种另外的活性剂配制成纳米颗粒、微米颗粒和它们的组合,并包封在软或硬明胶或非明胶胶囊中或分散在分散介质中以形成口服混悬液或糖浆剂。所述颗粒可以由药物和控释聚合物或基质形成。供选择地,可以给药物颗粒包被一层或多层控释包衣,然后掺入最终剂型中。

[0343] 在另一个实施方案中,将一种或多种化合物和任选的一种或多种另外的活性剂分散在基质材料中,所述基质材料在与水性介质(诸如生理学流体)接触后会胶化或乳化。在胶化的情况下,所述基质膨胀从而捕获活性剂,所述活性剂通过扩散和/或基质材料的降解而随时间缓慢释放。可以将这样的基质配制为片剂或配制为用于硬或软胶囊剂的填充物质。

[0344] 在另一个实施方案中,将一种或多种化合物和任选的一种或多种另外的活性剂配制成固体口服剂型,诸如片剂或胶囊剂,并且给所述固体剂型包被一层或多层控释包衣,诸如延迟释放包衣或延长释放包衣。所述一层或多层包衣也可以含有所述化合物和/或另外的活性剂。

[0345] 延长释放剂型

[0346] 通常将延长释放制剂制备成本领域已知的扩散系统或渗透系统。扩散系统通常由两种类型的装置(即贮库和基质)组成,并且在本领域是熟知的和充分描述的。通常通过将药物与缓慢溶解的聚合物载体一起压制成片剂形式来制备基质装置。用于制备基质装置的三种主要材料类型是不溶性塑料、亲水性聚合物和脂肪族化合物。塑料基质包括但不限于丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸甲酯、聚氯乙烯和聚乙烯。亲水性聚合物包括但不限于纤维素聚合物诸如甲基和乙基纤维素、羟基烷基纤维素诸如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和卡波普®934、聚氧化乙烯及其混合物。脂肪族化合物包括但不限于各种蜡,诸如巴西棕榈蜡和三硬脂酸甘油酯,以及蜡类物质,包括氢化蓖麻油或氢化植物油或其混合物。

[0347] 在某些优选的实施方案中,所述塑料材料是药学上可接受的丙烯酸聚合物,包括但不限于丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸甲酯共聚物、甲基丙烯酸乙氧基乙酯、甲基丙烯酸氰基乙酯、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物、聚(丙烯酸)、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸烷基胺共聚物、聚(甲基丙烯酸甲酯)、聚(甲基丙烯酸)(酸酐)、聚甲基丙烯酸酯、聚丙烯酰胺、聚(甲基丙烯酸酐)和甲基丙烯酸缩水甘油酯共聚物。

[0348] 在某些优选的实施方案中,所述丙烯酸聚合物由一种或多种甲基丙烯酸铵共聚物构成。甲基丙烯酸铵共聚物是本领域众所周知的,并且在NF XVII中被描述成丙烯酸和甲基丙烯酸酯与低含量的季铵基团的完全聚合共聚物。

[0349] 在一个优选的实施方案中,所述丙烯酸聚合物是丙烯酸树脂漆诸如可在商业名称 **Eudragit®** 下从Rohm Pharma商购获得的产品。在进一步优选的实施方案中,所述丙烯酸聚合物包含分别可在商业名称 **Eudragit®RL30D** 和 **Eudragit®RS30D** 下从Rohm Pharma商购得到的两种丙烯酸树脂漆的混合物。**Eudragit®RL30D** 和 **Eudragit®RS30D** 是丙烯酸和甲基丙烯酸酯与低含量的季铵基团的共聚物,铵基团与其余中性(甲基)丙烯酸酯的摩尔比在 **Eudragit®RL30D** 中为1:20和在 **Eudragit®RS30D** 中为1:40。平均分子量是约150,000。**Eudragit®S-100** 和 **Eudragit®L-100** 也是优选的。代号RL(高渗透性)和RS(低渗透性)表示这些试剂的渗透性性能。**Eudragit®RL/RS** 混合物在水中和在消化液中不溶解。但是,被形成为包括它们的多颗粒系统在水溶液和消化液中是可溶胀的和可渗透的。

[0350] 上述的聚合物诸如 **Eudragit®RL/RS** 可以以任何期望的比例混合在一起,以便最终获得具有期望的溶出曲线的持续释放制剂。可以从例如100% **Eudragit®RL**、50% **Eudragit®RL** 和50% **Eudragit®RS**、以及10% **Eudragit®RL** 和90% **Eudragit®RS** 获得期望的持续释放多颗粒系统。本领域技术人员将认识到,也可以使用其它丙烯酸聚合物,诸如例如 **Eudragit®L**。

[0351] 供选择地,使用渗透系统或通过半渗透性包衣施加于剂型,可以制备延长释放

制剂。在后一种情况下,通过将低渗透性和高渗透性包衣材料以合适的比例组合,可以实现所期望的药物释放特性。

[0352] 上述具有不同药物释放机制的装置可以组合在包含单个或多个单位的最终剂型中。多个单位的实例包括但不限于多层片剂和含有片剂、珠或颗粒等的胶囊剂。

[0353] 通过使用涂布或压制工艺将立即释放层施加于延长释放芯上层,或者在多单位系统诸如含有延长和立即释放珠的胶囊中,可以将立即释放部分加入到延长释放系统中。

[0354] 通过本领域通常已知的技术,诸如直接压制、湿法制粒或干法制粒工艺,制备含有亲水聚合物的延长释放片剂。其制剂通常掺入聚合物、稀释剂、粘合剂和润滑剂以及活性药物成分。常用的稀释剂包括惰性粉末状物质诸如淀粉,粉末状纤维素,尤其是结晶和微晶纤维素,糖诸如果糖、甘露醇和蔗糖,谷物粉及类似的可食用粉末。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、无机盐诸如氯化钠和糖粉。粉末状纤维素衍生物也是有用的。典型的片剂粘合剂包括物质诸如淀粉、明胶和糖,诸如乳糖、果糖和葡萄糖。还可以使用天然的和合成的树胶,包括阿拉伯胶、海藻酸盐、甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。聚乙二醇、亲水聚合物、乙基纤维素和蜡类也可以充当粘合剂。润滑剂在片剂制剂中是必需的,以防止片剂和冲头在冲模中粘附。所述润滑剂选自滑的固体诸如滑石粉、硬脂酸镁和硬脂酸钙、硬脂酸和氢化植物油。

[0355] 通常使用本领域已知的方法,诸如直接掺混方法、凝结方法和水性分散体方法,制备含有蜡材料的延长释放片剂。在凝结方法中,将药物与蜡材料混合,并且喷雾凝结或凝结,并筛选和加工。

[0356] 延迟释放剂型

[0357] 延迟释放制剂可以通过用聚合物膜包被固体剂型而产生,所述聚合物膜在胃的酸性环境中不溶,而在小肠的中性环境中可溶。

[0358] 例如,通过用所选择的包衣材料包被药物或含药物的组合物,可以制备延迟释放剂量单位。含药物的组合物可以是例如用于掺入到胶囊剂中的片剂,在“包衣芯”剂型中用作内芯的片剂,或用于掺入到片剂或胶囊剂中的多个含药物的珠、粒子或颗粒。优选的包衣材料包括可生物溶蚀的、可逐渐水解的、可逐渐水溶的和/或可酶降解的聚合物,并且可以是常规的“肠溶”聚合物。如本领域技术人员将认识到的,肠溶聚合物在胃肠道下部的较高pH环境中变得可溶或者随着所述剂型穿过胃肠道缓慢腐蚀,而可酶降解的聚合物被存在于胃肠道下部、特别是结肠中的细菌酶降解。用于实现延迟释放的合适包衣材料包括但不限于纤维素聚合物诸如羟丙基纤维素、羟乙基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、甲基纤维素、乙基纤维素、醋酸纤维素、醋酸邻苯二甲酸纤维素、醋酸偏苯三酸纤维素和羧甲基纤维素钠;丙烯酸聚合物和共聚物,优选由丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和/或甲基丙烯酸乙酯、以及在商业名称 **Eudragit**[®] (Rohm Pharma;Westerstadt,德国) 下商购可得的其它甲基丙烯酸树脂,包括 **Eudragit**[®]**L30D-55** 和 **L100-55** (在pH 5.5和以上可溶)、**Eudragit**[®]**L-100** (在pH 6.0和以上可溶)、**Eudragit**[®]**S** (由于更高的酯化程度,在pH 7.0和以上可溶) 以及 **Eudragit**[®]**NE**、**RL**和**RS** (具有不同程度的渗透性和膨胀性的

水不溶性聚合物)；乙烯基聚合物和共聚物诸如聚乙烯吡咯烷酮、乙酸乙烯酯、邻苯二甲酸乙酸乙烯酯、乙酸乙烯酯-巴豆酸共聚物和乙烯-乙酸乙烯酯共聚物；可酶降解的聚合物诸如偶氮聚合物、果胶、壳聚糖、直链淀粉和瓜尔胶；玉米醇溶蛋白和紫胶。也可以使用不同包衣材料的组合。也可以应用使用不同聚合物的多层包衣。

[0359] 本领域技术人员通过评价用不同量的各种包衣材料制备的片剂、珠和颗粒的各自释放特性，可以容易地确定特定包衣材料的优选包衣重量。材料、应用方法和形式的组合产生期望的释放特征，其仅可以从临床研究确定。

[0360] 包衣组合物可以包括常规添加剂，诸如增塑剂、颜料、着色剂、稳定剂、助流剂等。通常存在增塑剂以减小包衣的脆性，并且相对于聚合物的干重通常将占约10重量%至50重量%。典型增塑剂的实例包括聚乙二醇、丙二醇、三醋精、邻苯二甲酸二甲酯、邻苯二甲酸二乙酯、邻苯二甲酸二丁酯、癸二酸二丁酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、乙酰基柠檬酸三乙酯、蓖麻油和乙酰化的甘油单酯。稳定剂优选用于稳定分散体中的颗粒。典型的稳定剂是非离子乳化剂诸如脱水山梨糖醇酯、聚山梨酯和聚乙烯吡咯烷酮。推荐助流剂以减少在膜形成和干燥过程中的粘附作用，并且通常将占包衣溶液中聚合物重量的大约25重量%至100重量%。一种有效的助流剂是滑石粉。也可以使用其它助流剂诸如硬脂酸镁和单硬脂酸甘油酯。也可以使用颜料诸如二氧化钛。也可以将少量消泡剂诸如有机硅（例如，二甲硅油）加入到包衣组合物中。

[0361] 3. 用于肺和粘膜施用的制剂

[0362] 活性剂及其组合物可以应用配制用于肺或粘膜施用。所述施用可以包括将所述组合物递送至肺、鼻、口腔（舌下、含服）、阴道或直肠粘膜。

[0363] 在一个实施方案中，将所述化合物配制用于肺递送，诸如鼻内施用或口腔吸入。呼吸道是参与大气与血流之间的气体交换的结构。肺是最终以肺泡为末端的分枝结构，在所述肺泡中发生气体交换。肺泡表面积是在呼吸系统中最大的，且是发生药物吸收的地方。肺泡被薄上皮覆盖而无纤毛或粘液毯（mucus blanket），并分泌表面活性剂磷脂。呼吸道包括上气道，其包括口咽和喉，随后是下气道，其包括气管，随后分枝成支气管和细支气管。上气道和下气道被称为导气道。终末细支气管然后分成呼吸细支气管，它们然后通往最终呼吸区、肺泡或肺深处。肺深处或肺泡是所吸入的治疗用气溶胶的主要靶标以实现全身性药物递送。

[0364] 已经观察了包含低分子量药物的治疗组合物的肺施用，例如用于治疗哮喘的 β -雄激素拮抗剂。在肺中有活性的其它治疗剂已经全身性地施用并经由肺吸收而靶向。鼻递送由于以下原因而被视作用于施用治疗剂的有前途的技术：鼻由于众多微绒毛对上皮表面的覆盖而具有可用于药物吸收的大表面积，上皮下层高度血管化，来自鼻的静脉血直接进入体循环且因此避免药物通过首过代谢在肝脏中的损失，它会提供更低的剂量、更快达到治疗血液水平、更快开始药理学活性、更少的副作用、每立方厘米的高总血流量、多孔的内皮基底膜，并且它是容易进入的。

[0365] 本文中使用的术语气雾剂表示颗粒的细雾的任何制品，其可以为溶液或混悬液，不论其是否使用推进剂产生。使用标准技术，诸如超声处理或高压处理，可以产生气雾剂。

[0366] 可以将用于肺制剂的载体分成用于干粉制剂的载体和用于作为溶液施用的载体。用于将治疗剂递送至呼吸道的气雾剂是本领域已知的。就经由上呼吸道的施用而言，可以

将制剂配制成缓冲的或未缓冲的溶液,例如水或等渗盐水,或配制成用于作为滴剂或作为喷雾剂鼻内施用的混悬液。优选地,这样的溶液或混悬液相对于鼻分泌物而言是等渗的,且具有大约相同的pH,其范围例如约pH 4.0至约pH 7.4或约pH 6.0至约pH 7.0。缓冲液应当是生理学上相容的,且包括,仅仅作为实例,磷酸盐缓冲液。例如,代表性的鼻解充血药被描述为缓冲至约6.2的pH。本领域技术人员可以容易地确定用于鼻和/或上呼吸道施用的无害水溶液的合适盐含量和pH。

[0367] 优选地,所述水溶液是水、含有盐和/或缓冲剂的生理上可接受的水溶液,诸如磷酸盐缓冲盐水(PBS),或可接受用于施用于动物或人的任何其它水溶液。这样的溶液是本领域技术人员众所周知的,且包括但不限于蒸馏水、去离子水、纯水或超纯水、盐水和PBS。其它合适的水性媒介物包括但不限于林格氏溶液和等渗氯化钠。水性混悬液可以包括助悬剂诸如纤维素衍生物、海藻酸钠、聚乙烯基-吡咯烷酮和黄蓍胶,以及润湿剂诸如卵磷脂。用于水性混悬液的合适防腐剂包括对羟基苯甲酸乙酯和对羟基苯甲酸正丙酯。

[0368] 在另一个实施方案中,作为低毒性有机(即,非水性)3类残余溶剂的溶剂,诸如乙醇、丙酮、乙酸乙酯、四氢呋喃、乙醚和丙醇,可以用于所述制剂。基于其容易气雾化制剂的能力来选择溶剂。所述溶剂不应当有害地与所述化合物反应。应当使用适当溶剂,其溶解所述化合物或形成所述化合物的混悬液。所述溶剂应当具有足够的挥发性以能够形成溶液或混悬液的气溶胶。可以根据需要加入另外的溶剂或雾化剂,诸如氟利昂,以增加溶液或混悬液的挥发性。

[0369] 在一个实施方案中,组合物可以含有微量的聚合物、表面活性剂或本领域技术人员众所周知的其它赋形剂。在该背景下,“微量”是指不存在可能影响或介导化合物在肺中的摄取的赋形剂,并且存在的赋形剂以不会不利地影响化合物在肺中的摄取的量存在。

[0370] 因为它们的疏水特性,可以将干燥的脂质粉末直接分散在乙醇中。对于在有机溶剂(诸如氯仿)中储存的脂质,将期望量的溶液放在管形瓶中,并在氮气流下蒸发氯仿以在玻璃瓶的表面上形成干燥薄膜。所述膜在用乙醇重构时容易地膨胀。为了将脂质分子充分分散在有机溶剂中,对混悬液进行声处理。还可以使用可重复使用的PARI LC Jet+喷雾器(PARI Respiratory Equipment, Monterey, CA)在绝对乙醇中制备脂质的非水性混悬液。

[0371] 具有大颗粒尺寸的干粉制剂(“DPF”)具有改善的流动性特征,诸如更少的聚集、更容易的气雾化和可能更少的吞噬作用。通常制备具有主要在小于5微米范围内的平均直径的用于吸入治疗的干粉气雾剂,但是空气动力学直径的优选范围是1-10微米。大“载体”颗粒(不含有药物)已经与治疗气溶胶共同递送,以辅助实现有效气雾化以及其它可能益处。

[0372] 使用单和双乳剂溶剂蒸发、喷雾干燥、溶剂萃取、溶剂蒸发、相分离、单凝聚法和复凝聚法、界面聚合和本领域普通技术人员众所周知的其它方法,可以制备聚合物颗粒。使用本领域已知的用于制备微球或微胶囊的方法,可以制备颗粒。优选的制备方法是通过喷雾干燥和冷冻干燥,其需要使用含有表面活性剂的溶液,喷雾以形成期望大小的微滴,和除去溶剂。

[0373] 可以制造具有适当的材料、表面粗糙度、直径和振实密度的颗粒,用于局部递送至呼吸道的选定区域,诸如肺深处或上气道。例如,较高密度或较大颗粒可以用于上气道递送。类似地,可以施用不同尺寸的颗粒(具有相同的或不同的EGS)的混合物,在一次施用中靶向肺的不同区域。

[0374] 用于肺递送的制剂包括单层磷脂囊泡、脂质体或脂蛋白颗粒。制剂和制备这样的含有核酸的制剂的方法是本领域普通技术人员众所周知的。从由多个供应商提供的商购可得的磷脂形成脂质体,所述供应商包括Avanti Polar Lipids, Inc. (Birmingham, Ala.)。在一个实施方案中,所述脂质体可以包括对靶细胞的表面上的受体具有特异性的配体分子以将脂质体导向靶细胞。

[0375] 4. 透皮制剂

[0376] 也可以制备透皮制剂。这些通常是软膏剂、洗剂、喷雾剂或贴剂,它们都可以使用标准技术制备。透皮制剂可以包括渗透促进剂。

[0377] IV. 联合疗法

[0378] 可以将公开的Akt3调节剂单独地或与一种或多种另外的治疗剂联合地施用于有需要的受试者。在某些实施方案中,分开但同时施用所述Akt3调节剂和所述另外的治疗剂。所述Akt3调节剂和所述另外的治疗剂还可以作为相同组合物的一部分施用。在其它实施方案中,所述Akt3调节剂和所述第二治疗剂分开且在不同时间施用,但作为相同治疗方案的一部分。

[0379] 可以在施用第二治疗剂之前1、2、3、4、5、6小时或更多小时或1、2、3、4、5、6、7天或更多天向受试者施用第一治疗剂。在某些实施方案中,可以在第一次施用第二药剂之前每1、2、3、4、5、6、7、14、21、28、35或48天向受试者施用一个或多个剂量的第一药剂。所述Akt3调节剂可以是第一或第二治疗剂。

[0380] 所述Akt3调节剂和所述另外的治疗剂可以作为治疗方案的一部分施用。例如,如果第一治疗剂可以在每四天施用于受试者,则可以在第一天、第二天、第三天或第四天或其组合施用第二治疗剂。可以在整个治疗方案中重复施用第一治疗剂或第二治疗剂。

[0381] 示例性的分子包括但不限于:细胞因子,化学治疗剂,放射性核素,其它免疫治疗剂,酶,抗生素,抗病毒剂(特别是单独地或与核苷联合地用于治疗HIV或乙型或丙型肝炎的蛋白酶抑制剂),抗寄生虫剂(蠕虫、原生动物),生长因子,生长抑制剂,激素,激素拮抗剂,抗体及其生物活性片段(包括人源化的、单链的和嵌合的抗体),抗原和疫苗制剂(包括佐剂),肽药物,抗炎药,结合Toll样受体以活化先天性免疫系统的配体(包括但不限于CpG寡核苷酸),动员和优化适应性免疫系统的分子,活化或上调细胞毒性T淋巴细胞、NK细胞和辅助性T-细胞的作用的其它分子,以及使抑制物(suppressor)或调节性T-细胞失活或下调的其它分子。

[0382] 基于待治疗的病症、障碍或疾病选择另外的治疗剂。例如,所述Akt3调节剂可以与一种或多种另外的药剂共同施用,所述另外的药剂的作用是增强或促进免疫应答或减少或抑制免疫应答。

[0383] A. 化学治疗剂

[0384] 公开的Akt3调节剂可以与一种或多种化学治疗剂和促细胞凋亡剂组合。代表性的化学治疗剂包括但不限于安吡啶、博来霉素、白消安、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯法拉滨、克瑞他酶(crisantaspase)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、柔红霉素、多西他赛、多柔比星、表柔比星、依托泊苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊立替康、亚叶酸、多柔比星脂质体、柔红霉素脂质体、洛莫司汀、美法仑、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、丝裂霉素、米托蒽醌、奥沙利铂、紫杉

醇、培美曲塞、喷司他丁、丙卡巴肼、雷替曲塞、沙铂(satraplatin)、链佐星、替加氟-尿嘧啶、替莫唑胺、替尼泊苷、塞替派、硫鸟嘌呤、托泊替康、曲奥舒凡、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨或它们的组合。代表性的促细胞凋亡剂包括但不限于氟达拉滨星形孢菌素(fludarabinetaurosporine)、放线菌酮、放线菌素D、乳糖基神经酰胺、15d-PGJ(2)和它们的组合。

[0385] B. 抗炎药

[0386] 其它合适的治疗剂包括但不限于抗炎剂。所述抗炎剂可以是非甾体类、甾体类或它们的组合。一个实施方案提供了口服组合物,其含有约1% (w/w) 至约5% (w/w)、通常约2.5% (w/w) 的抗炎剂。非甾体类抗炎剂的代表性实例包括但不限于昔康类,诸如吡罗昔康、伊索昔康、替诺昔康、舒多昔康;水杨酸酯类,诸如阿司匹林、双水杨酯、贝诺酯、曲利塞特、萨法波林(safapryn)、索普林(solprin)、二氟尼柳和芬度柳;乙酸衍生物,诸如双氯芬酸、芬氯酸、吲哚美辛、舒林酸、托美丁、伊索克酸、呋罗芬酸、硫平酸、齐多美辛、阿西美辛、芬替酸、佐美酸、环氯茛酸、奥昔平酸、联苯乙酸和酮咯酸;芬那酸酯类,诸如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、尼氟灭酸和托芬那酸;丙酸衍生物,诸如布洛芬、萘普生、苯噻洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、非诺洛芬、芬布芬、吲哚布洛芬、吡洛芬、卡洛芬、奥沙普秦、普拉洛芬、咪洛芬、硫噻洛芬、舒洛芬、阿明洛芬和噻洛芬酸;吡唑类,诸如保泰松、羟布宗、非普拉宗、阿扎丙宗和三甲保泰松(trimethazone)。也可以采用这些非甾体类抗炎剂的混合物。

[0387] 甾体类抗炎药的代表性实例包括但不限于皮质类固醇,诸如氢化可的松、羟基-曲安西龙、 α -甲基地塞米松、磷酸地塞米松、二丙酸倍氯米松、戊酸氯倍他索、地奈德、去氧米松、醋酸去氧皮质酮、地塞米松、二氯松、二醋酸二氟拉松、戊酸二氟米松、氟氧缩松(fludrenolone)、氟氯奈德、氟氢可的松、新戊酸氟米松、醋酸肤轻松、醋酸氟轻松、氟可丁丁酯(flucortine butylester)、氟可龙、醋酸氟泼尼定、氟氢缩松、哈西奈德、醋酸氢化可的松、丁酸氢化可的松、甲泼尼龙、曲安奈德、可的松、可托多松、氟西奈德(flucetonide)、氟氢可的松、醋酸双氟拉松(difluorosone diacetate)、氟拉唑酮(fluradrenolone)、氟氢可的松、二乙酸二氟拉松(difluorosone diacetate)、氟羟奈德(fluradrenolone acetone)、甲羟松、安西法尔(amcinafel)、安西非特、倍他米松及其酯的平衡物、氯泼尼松、醋酸氯泼尼松、氯可托龙、克西诺龙(clescinolone)、二氯松、二氟泼尼酯、氟氯奈德、氟尼缩松、氟米龙、氟培龙、氟泼尼龙、戊酸氢化可的松、氢化可的松环戊丙酸酯、氢可他酯、甲泼尼松、帕拉米松、泼尼松龙、泼尼松、二丙酸倍氯米松、曲安西龙、及其混合物。

[0388] C. 免疫抑制剂

[0389] 在某些实施方案中,本文中公开的化合物减少Treg活性或产生。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物用在癌症的诱导疗法中。在某些实施方案中,将本文中公开的化合物与其它免疫治疗剂、免疫调节剂、共刺激性活化激动剂、其它细胞因子和趋化因子和因子、疫苗、溶瘤病毒、细胞疗法、小分子和靶向疗法、化学疗法和辐射疗法联合使用。在某些实施方案中,所述免疫调节剂包括检查点抑制剂诸如抗-PD1、抗-CTLA4、抗-TIM3、抗-LAG3。在某些实施方案中,所述共刺激性活化激动剂包括抗-OX40、抗-GITR等。在某些实施方案中,所述细胞疗法包括经工程改造的T细胞、CAR-T、TCR-T细胞等。

[0390] 在某些实施方案中,将本文中公开的化合物与其它免疫治疗剂、免疫调节剂、生物制品(例如,抗体)、疫苗、小分子和靶向疗法、抗炎剂、细胞疗法(例如,经工程改造的Treg和

其它类型的细胞)、化学疗法和辐射疗法联合使用。

[0391] 在某些实施方案中,通过静脉内、肌肉内或其它胃肠外方式将本文中公开的化合物(单独地或与其它药剂联合地使用)在体内施用于患者。还可以通过鼻内应用、吸入、经直肠、经阴道、局部、口服或作为植入物来施用它们。在其它实施方案中,离体应用本文中公开的化合物(单独地或与其它药剂联合地使用)以增强抑制性Treg(包括天然的treg、诱导-Treg,经工程改造的Treg和其它类型的抑制性T细胞)的功能,然后可以任选地使用它们来治疗患者。

[0392] 在某些实施方案中,所述另外的治疗剂是免疫抑制剂。免疫抑制剂包括但不限于针对其它淋巴细胞表面标志物(例如,CD40、 α -4整联蛋白)或针对细胞因子的抗体、融合蛋白(例如,CTLA-4-Ig(**Orencia**[®])、TNFR-Ig(**Enbrel**[®]))、TNF- α 阻滞剂诸如Enbrel、Remicade、Cimzia和Humira、环磷酰胺(CTX)(即,**Endoxan**[®]、**Cytosan**[®]、**Neosar**[®]、**Procytox**[®]、Revimmune[™])、甲氨蝶呤(MTX)(即,**Rheumatrex**[®]、**Trexall**[®])、贝利木单抗(即,**Benlysta**[®])或其它免疫抑制性药物(例如,环孢素A、FK506样化合物、雷帕霉素化合物或类固醇)、抗增殖剂、细胞毒性剂或其它可以辅助免疫抑制的化合物。

[0393] 在某些实施方案中,所述另外的治疗剂可以是检验点抑制剂。在某些实施方案中,所述治疗剂可以是CTLA-4融合蛋白,诸如CTLA-4-Ig(阿巴他塞)。CTLA-4-Ig融合蛋白与T-细胞上的共刺激性受体CD28竞争结合抗原呈递细胞上的CD80/CD86(B7-1/B7-2),并从而起作用以抑制T-细胞活化。在另一个实施方案中,所述治疗剂是被称作贝拉西普的CTLA-4-Ig融合蛋白。贝拉西普含有两个氨基酸置换(L104E和A29Y),它们显著增加其在体内对CD86的亲合力。在另一个实施方案中,所述治疗剂是Maxy-4。

[0394] 在另一个实施方案中,所述治疗剂是环磷酰胺(CTX)。环磷酰胺(**Endoxan**[®]、**Cytosan**[®]、**Neosar**[®]、**Procytox**[®]、Revimmune[™]的通用名)也被称作环磷酰胺(cytosphane),是一种来自氧杂磷酰胺类(oxazophorines)的氮芥烷化剂。

[0395] 可以在有此需要的患者中以有效量施用所述治疗剂以降低抗-双链DNA(“抗-dsDNA”)自身抗体的血液或血清水平和/或降低蛋白尿。

[0396] 在另一个实施方案中,所述治疗剂增加血清中腺苷的量,参见例如,WO 08/147482(通过引用整体并入本文)。例如,所述第二治疗剂可以是CD73-Ig、重组CD73、或增加CD73的表达的另一种药剂(例如,细胞因子或单克隆抗体或小分子),参见例如WO 04/084933(通过引用整体并入本文)。在另一个实施方案中,所述治疗剂是干扰素- β 。

[0397] 所述治疗剂可以是抑制或减少Th1、Th17、Th22和/或其它细胞的分化、增殖、活性和/或细胞因子产生和/或分泌的小分子,所述其它细胞分泌或者引起其它细胞分泌炎性分子,包括但不限于IL-1 β 、TNF- α 、TGF- β 、IFN- γ 、IL-18、IL-17、IL-6、IL-23、IL-22、IL-21和MMP。在另一个实施方案中,所述治疗剂是与Treg相互作用、增强Treg活性、促进或增强Treg对IL-10的分泌、增加Treg的数目、增加Treg的抑制能力或其组合的小分子。

[0398] 在某些实施方案中,所述组合物增加Treg活性或产生。示例性的Treg增强剂包括但不限于糖皮质激素氟替卡松,沙美特罗,针对IL-12、IFN- γ 和IL-4的抗体;维生素D3,和地塞米松,和它们的组合。

[0399] 在某些实施方案中,所述治疗剂是抗体,例如,针对促炎分子诸如IL-6、IL-23、IL-22或IL-21的功能阻断抗体。

[0400] 本文中使用的术语“雷帕霉素化合物”包括中性三环化合物雷帕霉素、雷帕霉素衍生物、雷帕霉素类似物和被认为具有与雷帕霉素相同的作用机理(例如,抑制细胞因子功能)的其它大环内酯化合物。措辞“雷帕霉素化合物”包括与雷帕霉素具有结构相似性的化合物,例如具有类似大环结构的化合物,其已被修饰以增强其治疗有效性。示例性的雷帕霉素化合物是本领域已知的(参见,例如W095122972;W095116691;W0 95104738;美国专利号6,015,809;5,989,591;5,567,709;5,559,112;5,530,006;5,484,790;5,385,908;5,202,332;5,162,333;5,780,462;5,120,727;每篇通过引用整体并入本文)。

[0401] 措辞“FK506样化合物”包括FK506和FK506衍生物和类似物,例如,与FK506具有结构相似性的化合物,例如具有类似大环结构的化合物,其已被修饰以增强其治疗有效性。FK506样化合物的实例包括例如在W0 00101385(通过引用整体并入本文)中描述的那些。在某些实施方案中,本文中使用的措辞“雷帕霉素化合物”不包括FK506样化合物。

[0402] D. 对神经变性疾病的治疗

[0403] 公开的Akt3调节剂可以与基于受试者的疾病状态选择的第二治疗剂一起施用。所述第二治疗剂可以是对阿尔茨海默氏病的治疗。对阿尔茨海默氏病的当前治疗包括但不限于胆碱酯酶抑制剂,诸如多奈哌齐、利凡斯的明和加兰他敏;美金刚;抗抑郁药,诸如西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和曲唑酮;抗焦虑药,诸如劳拉西泮和奥沙西泮;和抗精神病药,诸如阿立哌唑、氯氮平、氟哌啶醇、奥氮平、喹硫平、利培酮和齐拉西酮。

[0404] 在另一个实施方案中,所述另外的治疗剂可以是对ALS的治疗。目前有两种美国FDA批准的对ALS的治疗:利鲁唑和依达拉奉。这两种药物都已被证明会减慢ALS的进展。除了利鲁唑和依达拉奉外,也可以使用靶向所述疾病的特定症状的药物治疗具有ALS的受试者。示例性的药物包括但不限于减轻痉挛的药物,诸如解痉药如巴氯芬、丹曲林和地西泮;帮助控制神经疼痛的药物,诸如阿米替林、卡马西平、度洛西汀、加巴喷丁、拉莫三嗪、米那普仑、去甲替林、普瑞巴林和文拉法辛;和帮助患者吞咽的药物,诸如苯海索或阿米替林。

[0405] 在一个实施方案中,所述另外的治疗剂可以是对帕金森病的治疗。对帕金森病的当前治疗包括但不限于卡比多巴-左旋多巴;多巴胺激动剂,诸如普拉克索、罗匹尼罗和罗替戈汀;MAO B抑制剂,诸如司来吉兰、雷沙吉兰和沙芬酰胺;儿茶酚O-甲基转移酶抑制剂,诸如恩他卡朋和托卡朋;抗胆碱能药,诸如苯扎托品和苯海索;和金刚烷胺。

[0406] 所述第二治疗剂可以是对亨廷顿病的治疗。对亨廷顿病的当前治疗包括但不限于丁苯那嗪;抗精神病药,诸如氟哌啶醇、氯丙嗪、利培酮和喹硫平;金刚烷胺;左乙拉西坦;氯硝西泮;抗抑郁药,诸如西酞普兰、依他普仑、氟西汀和舍曲林;和抗惊厥药,诸如丙戊酸盐、卡马西平和拉莫三嗪。

[0407] E. 对重量减轻的治疗

[0408] 在一个实施方案中,公开的Akt3调节剂可以与用于治疗恶病质和极度重量减轻的另外的治疗剂一起施用于受试者。当前用于治疗恶病质和极度重量减轻的策略是通过使用食欲刺激剂来提高食欲,以确保营养的适当摄入。用食欲刺激剂、营养补充剂、5-HT₃拮抗剂和Cox-2抑制剂的药理学干预已被用于治疗恶病质。

[0409] 在一个实施方案中,食欲刺激剂是维生素、矿物质或草药,包括但不限于锌、硫胺

素或鱼油。在另一个实施方案中,所述食欲刺激剂是药物,包括但不限于屈大麻酚、甲地孕酮和氧雄龙。

[0410] 尽管在前面的说明书中已经关于其某些实施方案描述了本发明,并且出于说明的目的已经提出了许多细节,但是本领域技术人员显而易见的是,本发明容易受其它实施方案影响,并且在不脱离本发明的基本原理的情况下可以相当大的改变本文描述的某些细节。

[0411] 本文中引用的所有参考文献都以它们的整体通过引用并入。在不脱离本发明的精神或基本属性的情况下可以以其它具体形式来体现本发明,并且因此,在表示本发明的范围时,应当参考所附权利要求,而不是前述说明书。