(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 117377495 A
(43)申请公布日 2024.01.09

(21)申请号 202280037485.4
(22)申请日 2022.06.08
(30)优先权数据
63/208,923 2021.06.09 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2023.11.23
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2022/032707 2022.06.08
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2022/261235 EN 2022.12.15
(71)申请人 克林提克斯医药股份有限公司
地址 美国加利福尼亚州
(72)发明人 R·斯科特·斯特拉瑟斯 赵坚 朱云飞
(74)专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262
专利代理师 徐爱文 武晶晶
(51)Int.Cl.
A61K 47/54(2006.01)

权利要求书20页 说明书61页

(54)发明名称

非肽靶向治疗剂及其用途

(57)摘要

本文描述靶向表达细胞表面肽和蛋白G蛋白偶联受体的肿瘤细胞的非肽药物缀合物(NPDC)及其在癌症的治疗和/或诊断中的用途。

CN 117377495 A

1.一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

NP-L-Q

式(I)

其中:

(a)NP是与肿瘤细胞中表达的G蛋白偶联受体(GPCR)结合的非肽配体;

(b)有效载荷部分(Q)包含化疗剂;并且

(c)接头(L)共价连接所述非肽配体NP和所述有效载荷部分Q;

其中所述接头L在允许NP与所述GPCR结合的位置处连接至NP;

其中在施用于哺乳动物时,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐靶向表达所述GPCR的肿瘤细胞。

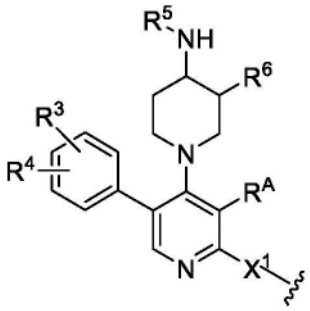
2.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述GPCR是肽GPCR,并且所述肽GPCR的天然配体是内源性肽或蛋白质激素或趋化因子。

3.如权利要求1所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述GPCR是肽GPCR,并且所述肽GPCR的天然配体是以下肽或蛋白质激素:促肾上腺皮质激素(ACTH)、糊精、血管紧张素、心房钠尿肽(ANP)、降钙素、胆囊收缩素(CCK)、胃泌素、胃促生长素、胰高血糖素、生长激素(GH)、卵泡刺激素(FSH)、胰岛素、瘦素、黑素细胞刺激素(MSH)、催产素、甲状旁腺激素(PTH)、催乳素、肾素、生长抑素、甲状腺刺激素(TSH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、加压素或血管活性肠肽(VIP)。

4.如权利要求1-3中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述GPCR为:血管紧张素受体;爱帕琳肽受体;蛙皮素受体;缓激肽受体;降钙素受体;趋化因子受体;缩胆囊素受体;促肾上腺皮质激素释放因子受体;甘丙肽受体;胃促生长素受体;胰高血糖素受体;糖蛋白激素受体;促性腺激素释放激素受体;亲吻素受体;黑皮素受体;胃动素受体;神经介肽U受体;神经肽FF/AF受体;神经肽S受体;神经肽W/B受体;神经肽Y受体;阿片样受体;阿立新受体;甲状旁腺激素受体;前动力蛋白受体;催乳素释放肽受体;QRFP受体;松弛素家族肽受体;生长抑素受体;速激肽受体;促甲状腺激素释放激素受体;尾加压素受体;加压素和催产素受体;或VIP和PACAP受体。

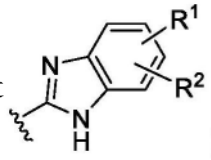
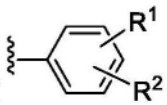
5.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:NP是与肿瘤细胞中表达的生长抑素受体结合的非肽配体,并且其中NP是包含4-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(苯基)吡啶结构基序或4-[(4αS,8αS)-八氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(苯基)吡啶结构基序的非肽配体;其中-L-Q在所述吡啶的2位处连接至NP。

6.如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:NP具有式(II)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:



式（II）

其中：

R^A是  或  ；

每个R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、卤素、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4氟烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、-CN、-$N(R^7)_2$或-OR^7；

R^5是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基；

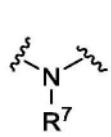
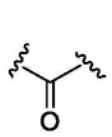
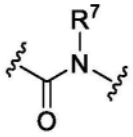
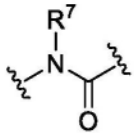
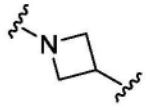
R^6是氢、-OR^7、-$N(R^7)_2$、-CN、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基；

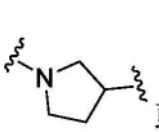
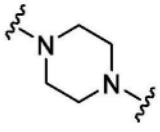
或者R^5和R^6与其所连接的居间原子一起形成吗啉；

X^1是不存在的、-O-、-S-、-N(R^7)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^7)-、-C(=O)O-、-N(R^7)C(=O)-或杂环；并且

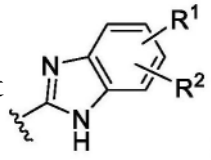
每个R^7独立地是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基。

7.如权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

X^1是不存在的、-O-、-S-、  、  、  、  、  、

 或  。

8.如权利要求6或7所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

R^A是  ；

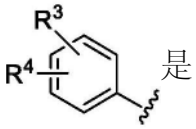
每个R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、F、Cl、Br、C_1-C_4烷基、-CN、-$N(R^7)_2$或-OR^7；

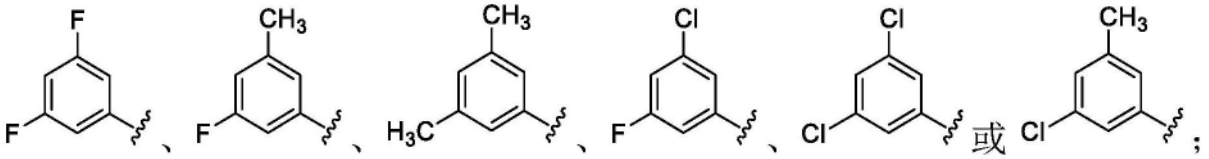
R^5是氢；R^6是氢或-OR^7；或

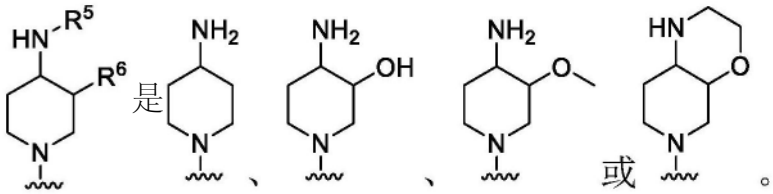
R^5和R^6与其所连接的居间原子一起形成吗啉；并且

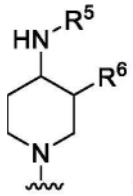
每个R^7独立地是氢、-CH_3或-CH_2CH_3。

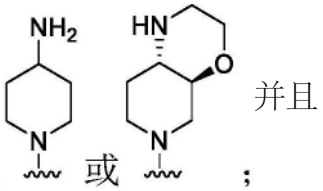
9.如权利要求6-8中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中：

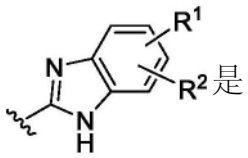
 是

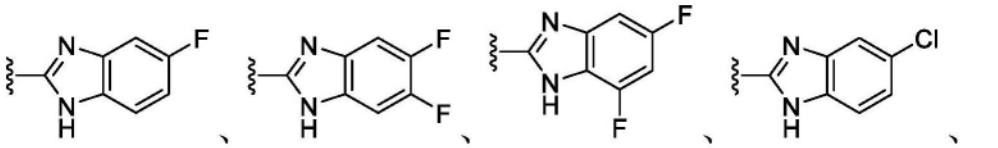
 并且

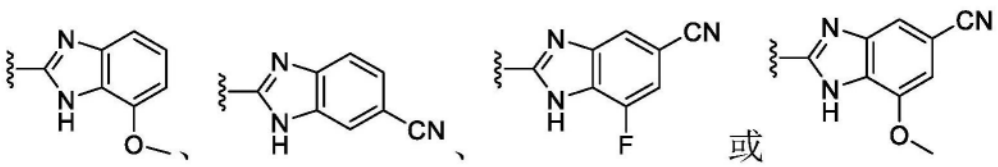
 。

10.如权利要求6-9中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:  是

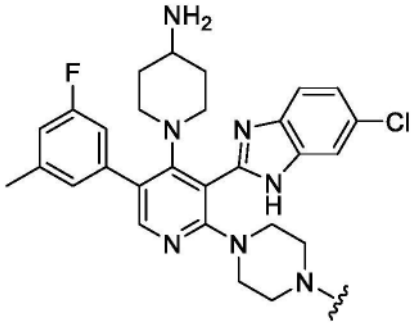
 并且

 是



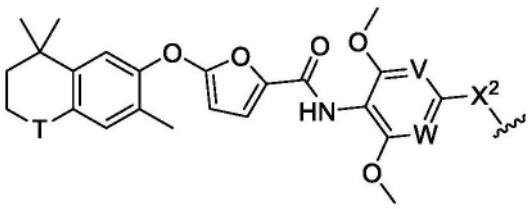
 。

11.如权利要求1-10中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:所述GPCR是生长抑素2型受体(SSTR2);并且NP具有以下结构:



12.如权利要求1-4中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:NP是与肿瘤细胞内表达的促性腺激素释放激素受体(GnRHR)结合的非肽配体;并且其中NP是包含以下的非肽配体:N-{4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基}-5-[3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]-2-糠酰胺结构基序;N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基)-2-糠酰胺结构基序;或N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-((3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基)呋喃-2-羧酰胺结构基序。

13.如权利要求1-4或12中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:NP具有式(X)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:



式(X)

其中:

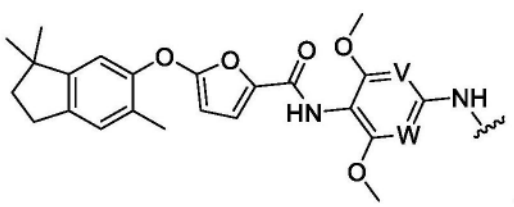
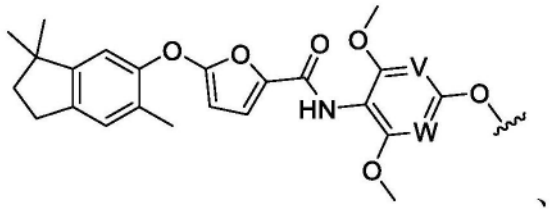
V是CH或N;并且W是CH或N;

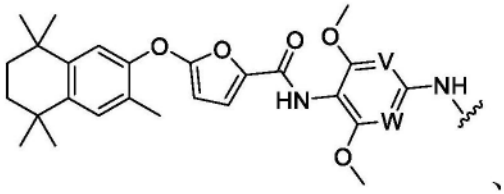
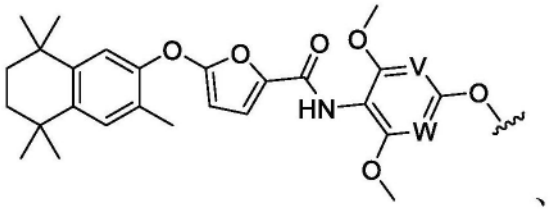
T是不存在的、-CH_2-、-CH(CH_3)-或-C(CH_3)$_2$-;

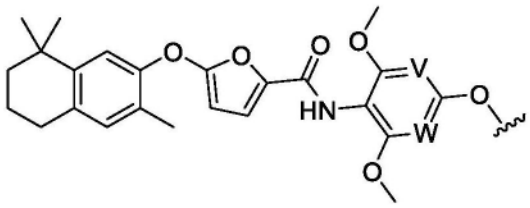
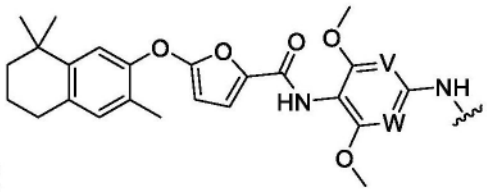
X^2是不存在的、-O-或-N(R^7)-;并且

R^7是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基。

14.如权利要求13所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中:所述GPCR是GnRHR;并且NP具有以下结构之一:


、

、


、

、


或

。

15.如权利要求1-14中任一项所述的化合物,其中:

Q包含作为细胞毒性药物、激酶抑制剂或两者的化疗剂;

L是不可裂解的接头或可裂解的接头。

16.如权利要求15所述的化合物,其中:

所述可裂解的接头是酸敏感性接头、蛋白酶敏感性接头或谷胱甘肽敏感性接头。

17.如权利要求15或权利要求16所述的化合物,其中:

Q包含在表达所述GPCR的所述肿瘤细胞的细胞外环境中作为细胞外蛋白的配体的化疗剂。

18.如权利要求15-17中任一项所述的化合物,其中:

Q包含作为抗有丝分裂剂、DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合的细胞毒性药物。

19.如权利要求15-17中任一项所述的化合物,其中:

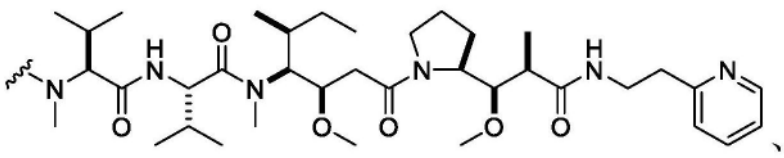
Q包含作为抗有丝分裂剂的细胞毒性药物,并且其中所述抗有丝分裂剂是美登木素、紫杉烷、澳瑞他汀、生物碱、微管溶素或埃博霉素;

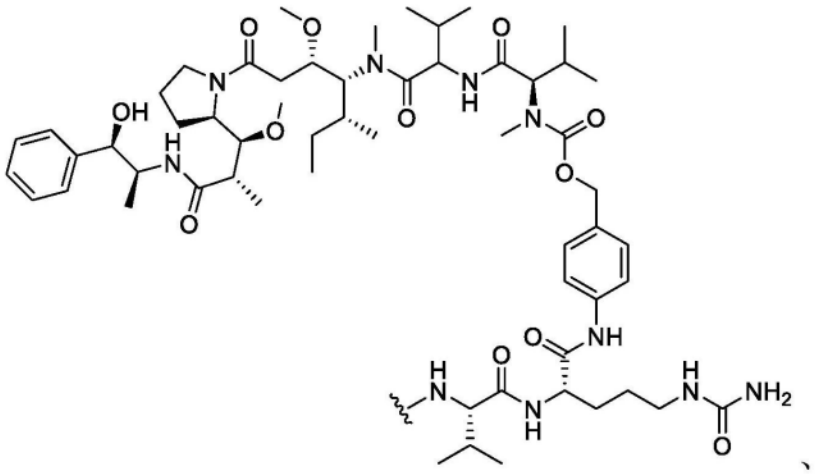
所述DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合是DNA聚合酶抑制剂、DNA复制抑制剂、拓扑异构酶抑制剂或细胞毒性抗生素。

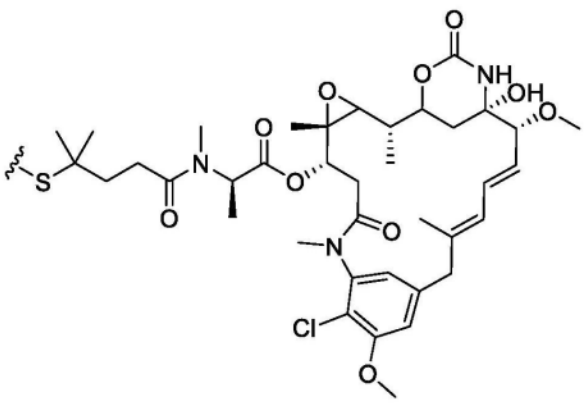
20.如权利要求15-17中任一项所述的化合物,其中:

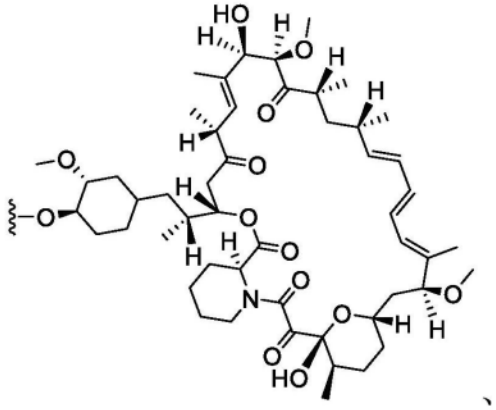
Q包含作为细胞质酪氨酸激酶(CTK)、丝氨酸/苏氨酸激酶(S/T激酶)、脂质激酶(LK)或受体酪氨酸激酶(RTK)的抑制剂的激酶抑制剂。

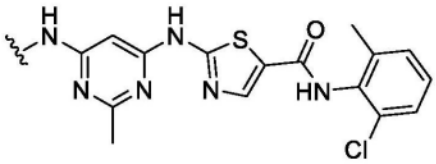
21.如权利要求15-17中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,Q是:

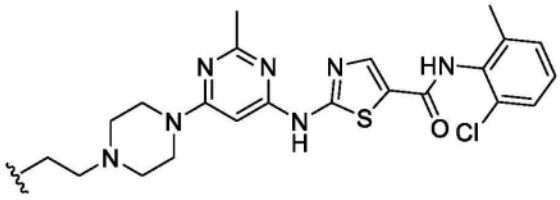

、

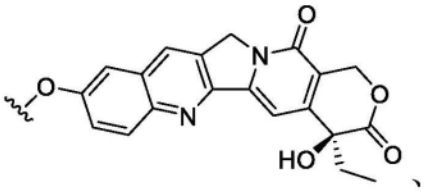


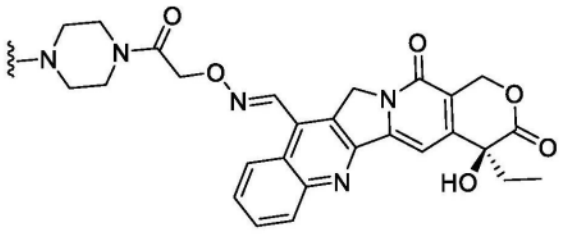


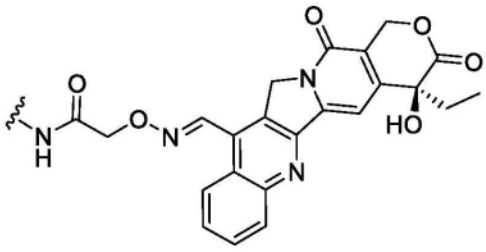


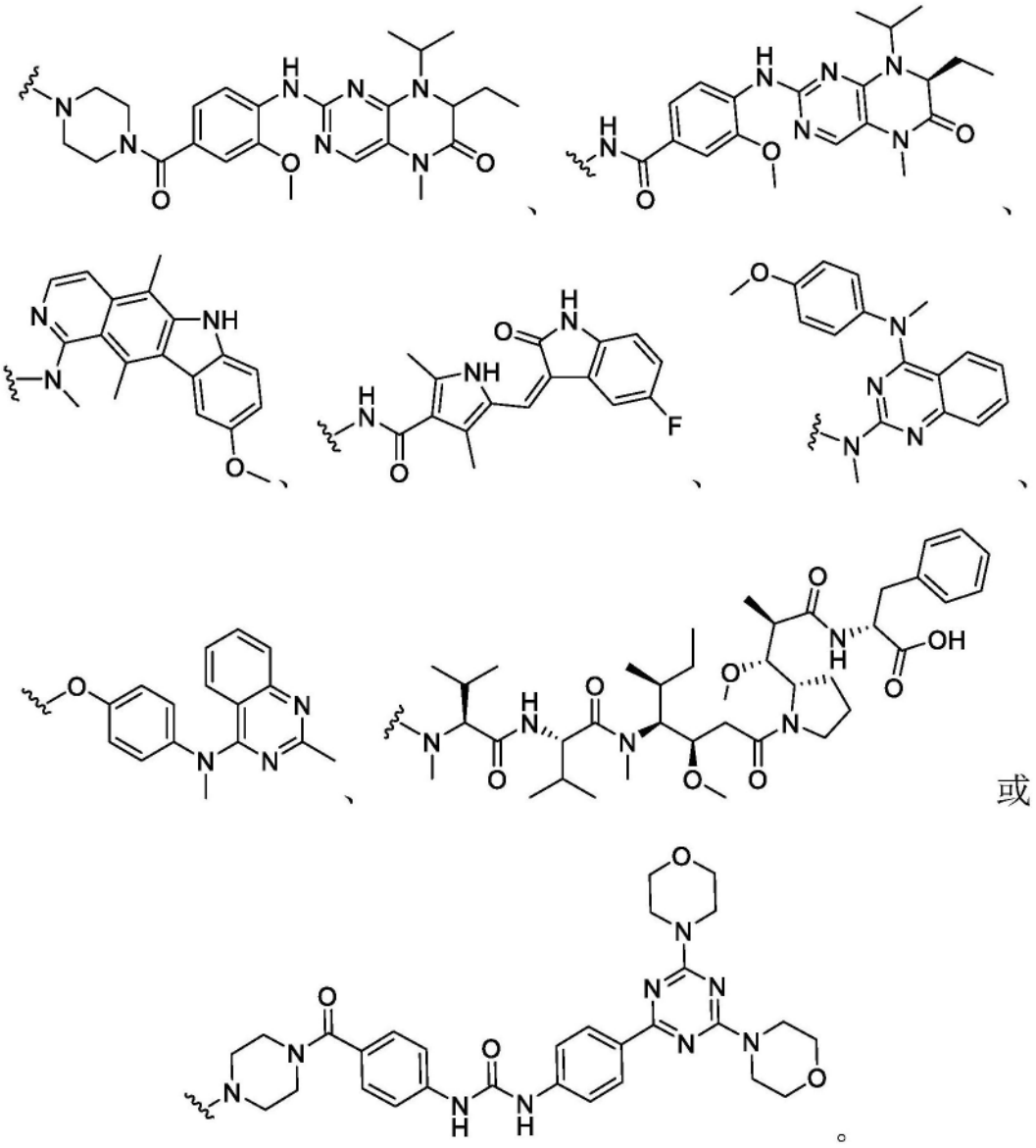












或

。

22.如权利要求15-21中任一项所述的化合物,其中:

L是不存在的或包含一个或多个氨基酸、PEG基团、-L^1-、-L^2-、-L^3-、-L^4-、-L^5-、-L^1-L^2-、-L^1-L^2-L^3-、-L^1-L^2-L^3-L^4-、-L^2-L^3-L^4-L^5-、-L^2-L^3-L^4-、-L^3-L^4-L^5-、-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-或其组合;

每个L^1独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基、取代或未取代的亚杂芳基、一个或多个氨基酸、-$(CH_2)_q$-、-$(CH_2)_p$-C(=O)-、-C(=O)-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-C(=O)-$(CH_2)_p$-、-C(=O)NH-、-C(=O)NH-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-C(=O)NH-、-$(CH_2)_p$-C(=O)NH-$(CH_2)_p$-,每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;

每个L^2独立地是不存在的、-O-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-NH-、-CH(OH)-、-NHC(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-CH(=N)-、-CH(=N-NH)-、-CCH_3(=N)-、-CCH_3(=N-NH)-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)O-、-$(CH_2)_p$-、-C(=O)-$(CH_2CH_2X)_p$-或-$(CH_2CH_2X)_p$-,每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;

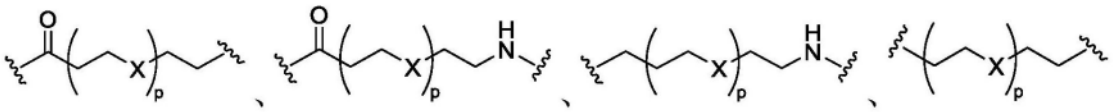
每个L^3独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基、取代或未取代的亚杂芳基、一个或多个氨基酸、$-(CH_2)_q-$、$-(CH_2CH_2X)_q-$或$-(XCH_2CH_2)_q-$，每个q独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

每个L^4独立地是不存在的、-O-、-S-、-S(O)-、$-S(O)_2-$、-NH-、-CH(OH)-、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)NH-或-NHC(=O)O-；

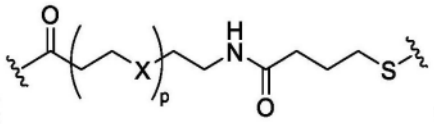
每个L^5独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基或取代或未取代的亚杂烷基；

每个X独立地选自O、S和NR^X；并且每个R^X独立地选自氢、C_1-C_4烷基和$-CH_2CO_2H$。

23.如权利要求15-21中任一项所述的化合物，其中L是：



或

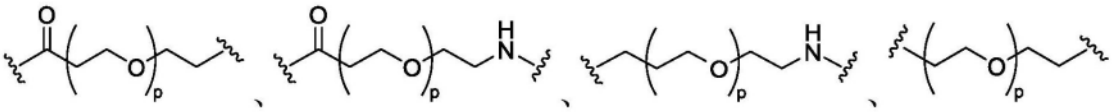


；

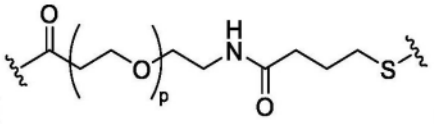
每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；

每个X独立地选自O和NR^X；并且每个R^X独立地选自氢、C_1-C_4烷基和$-CH_2CO_2H$。

24.如权利要求15-21中任一项所述的化合物，其中L是：



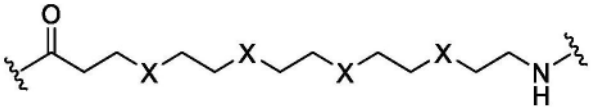
或



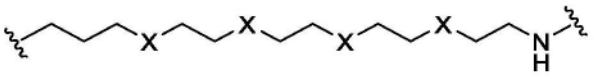
，

每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

25.如权利要求15-21中任一项所述的化合物，其中L是：



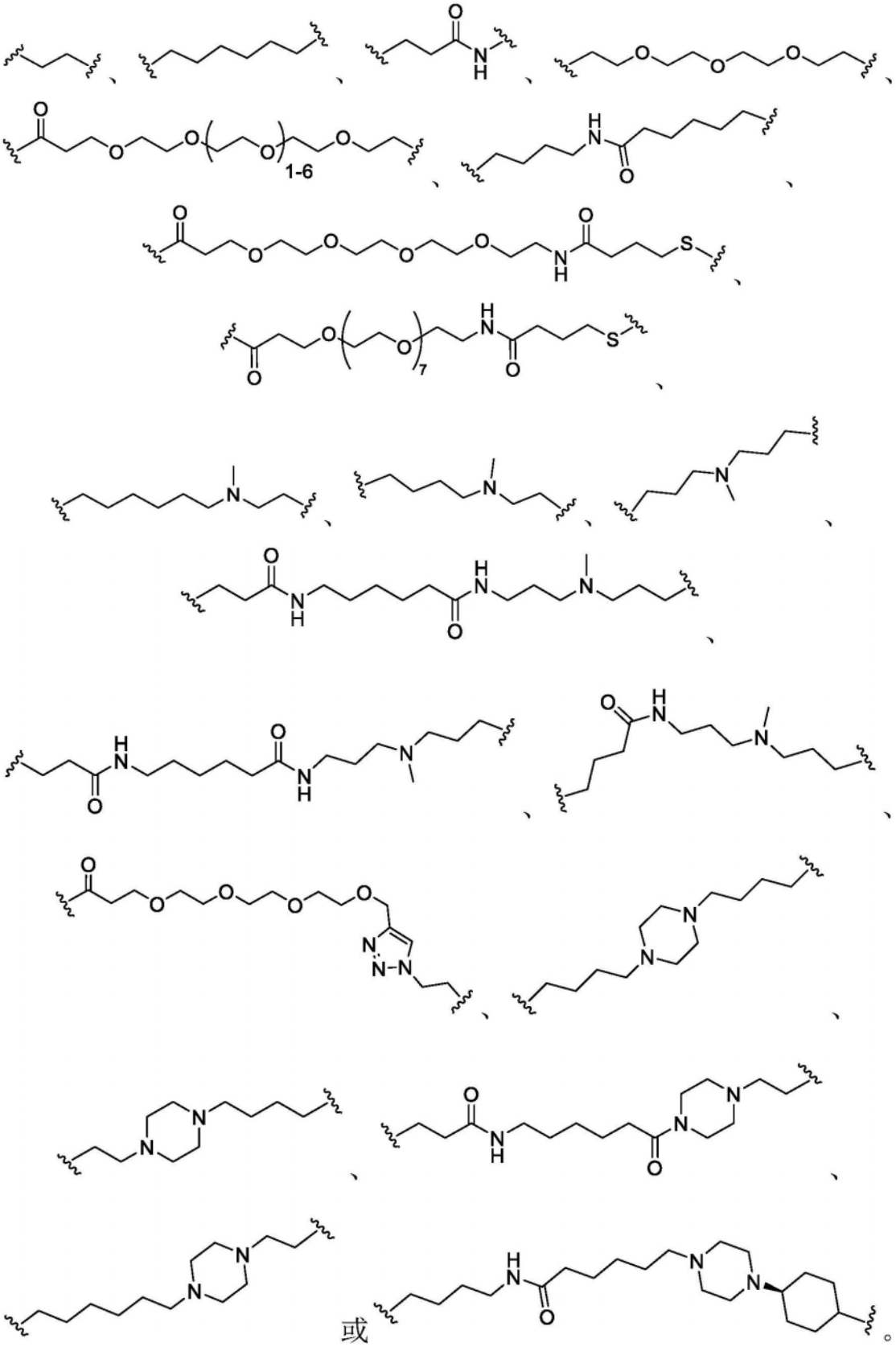
或



，

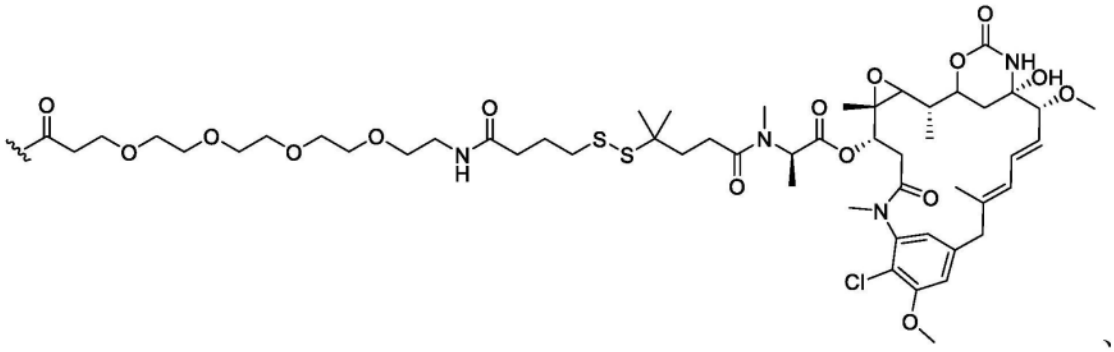
每个X独立地选自O和NR^X；并且每个R^X独立地选自氢、C_1-C_4烷基和$-CH_2CO_2H$。

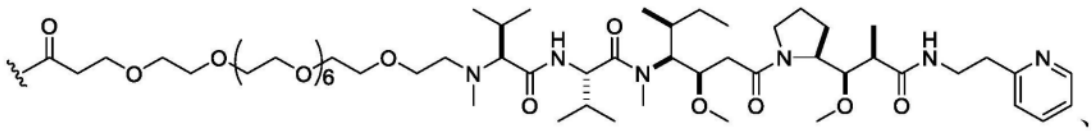
26.如权利要求15-21中任一项所述的化合物，其中L是：

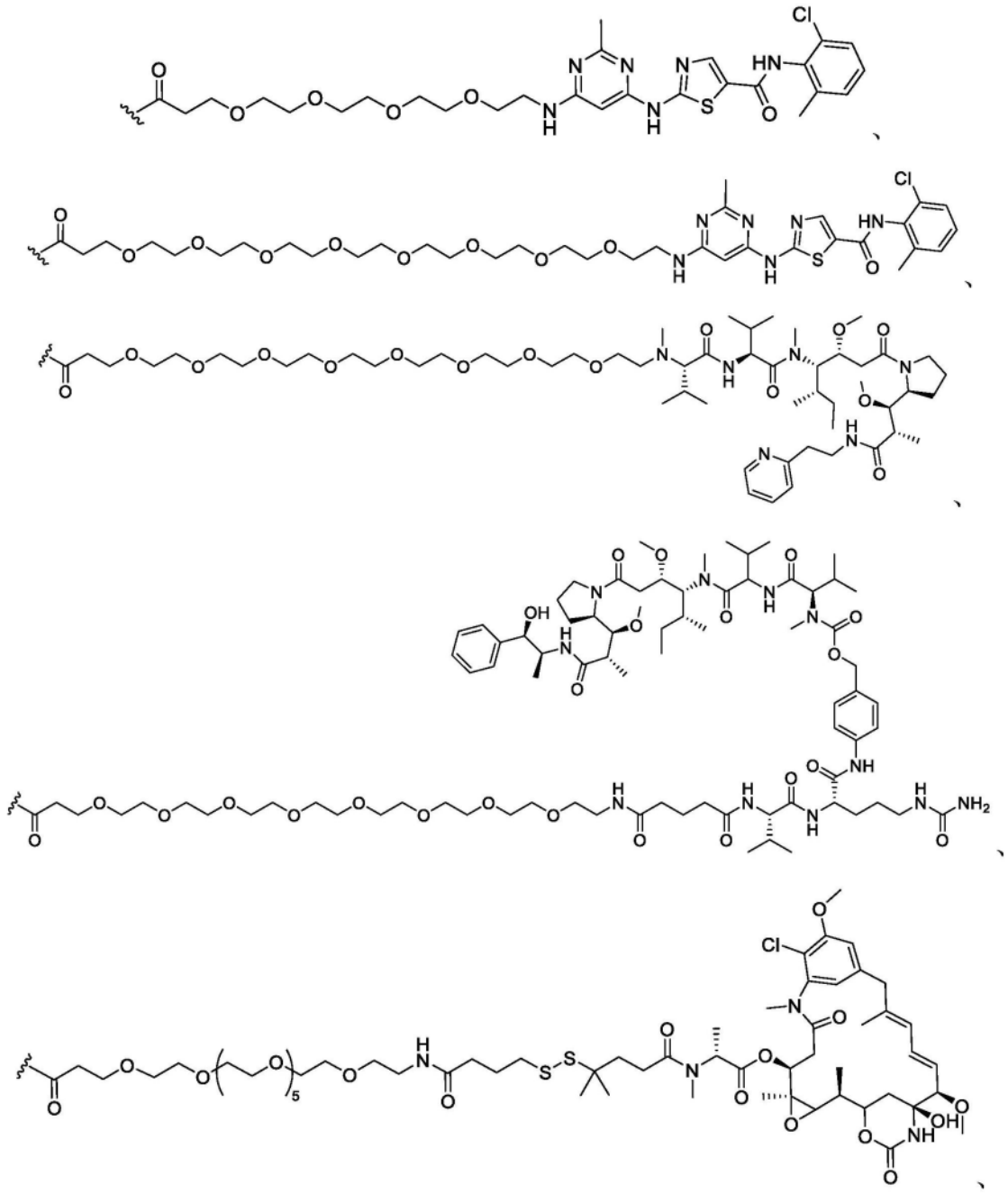


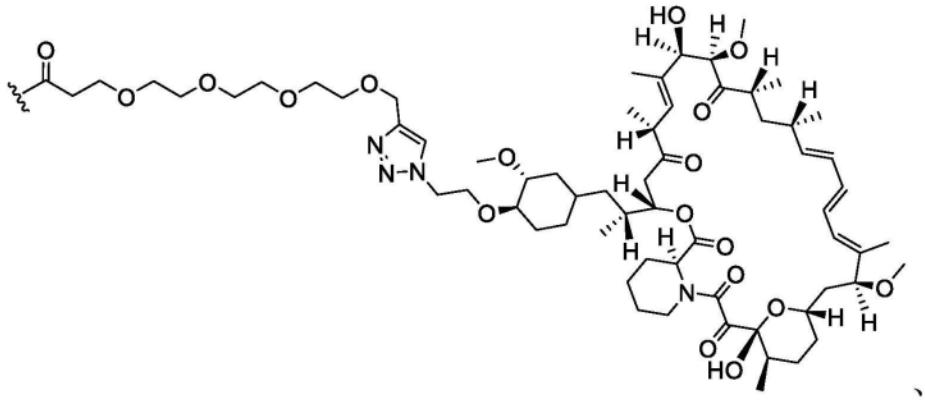
或

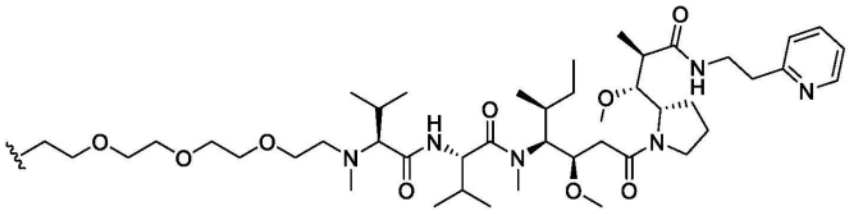
27.如权利要求1-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中,-L-Q是:

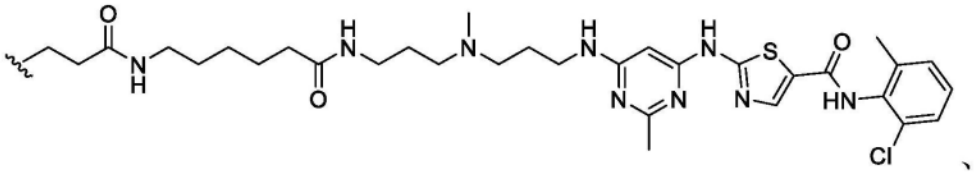


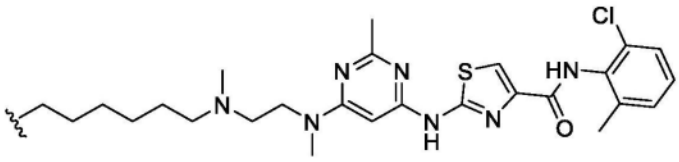


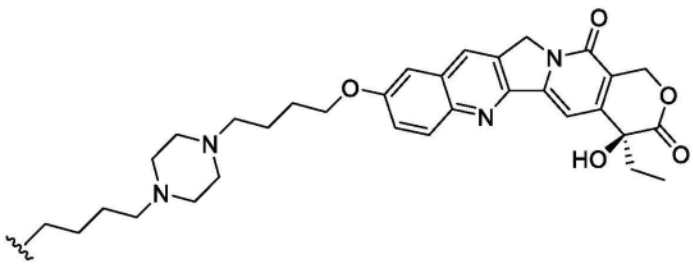


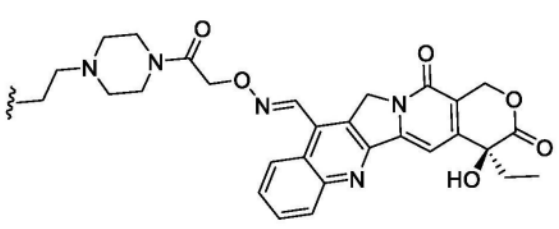


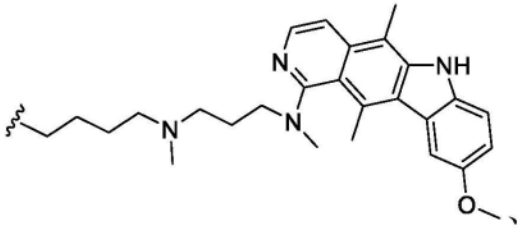


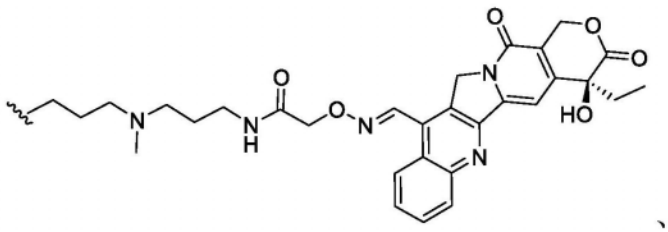




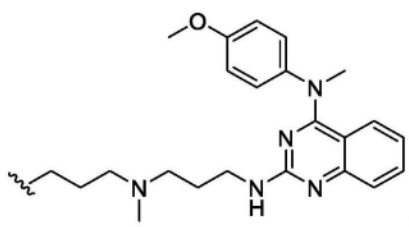




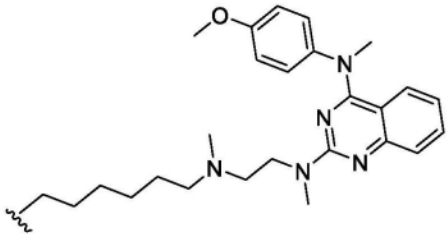




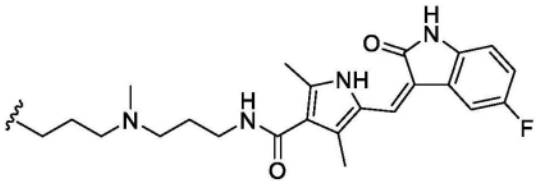
、



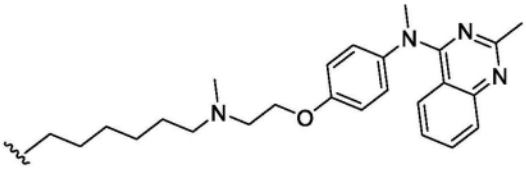
、



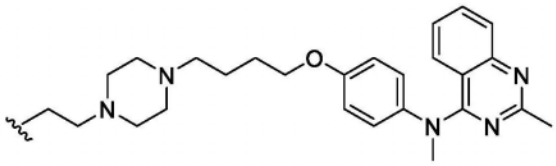
、



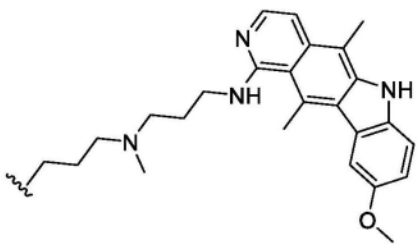
、



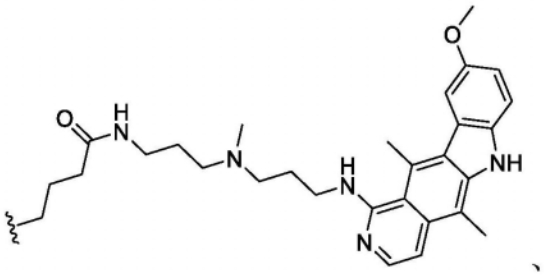
、



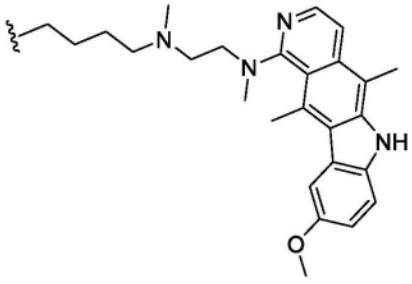
、



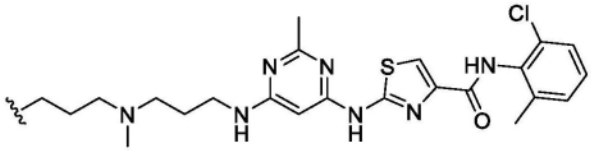
、



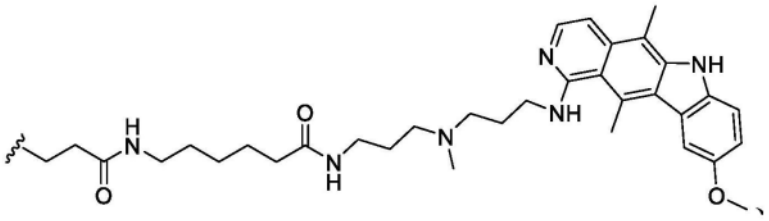
、

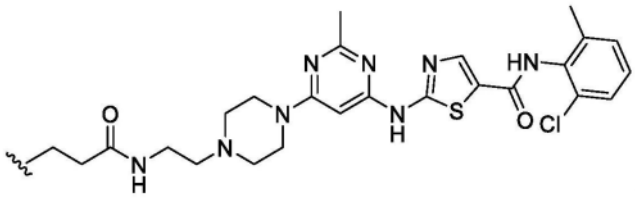


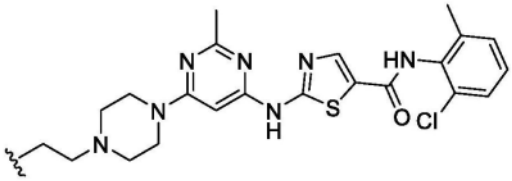
、

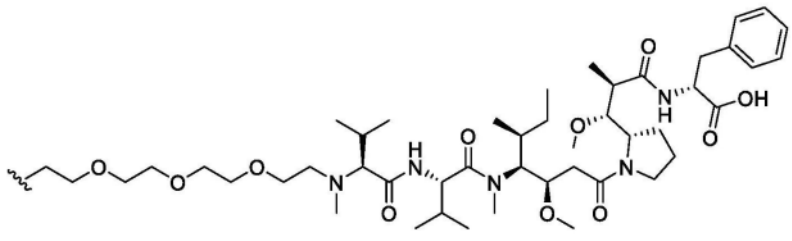


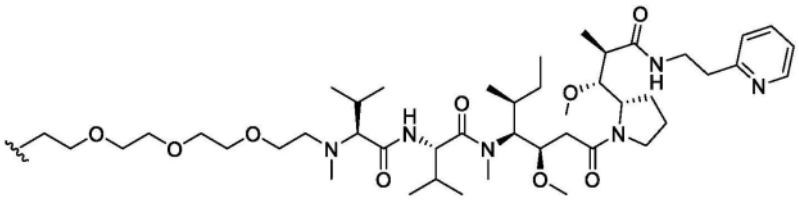
、

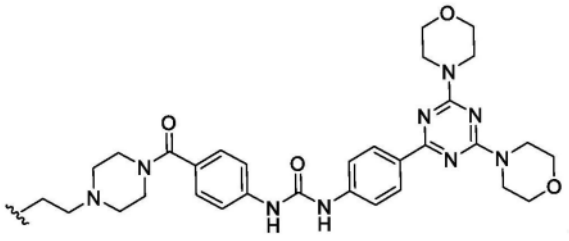


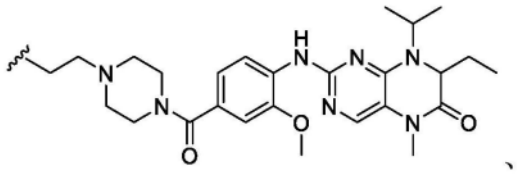


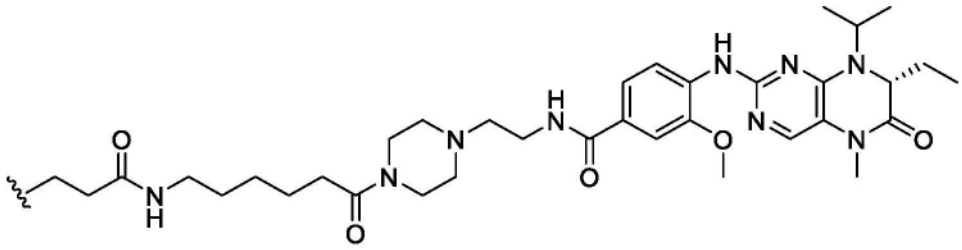


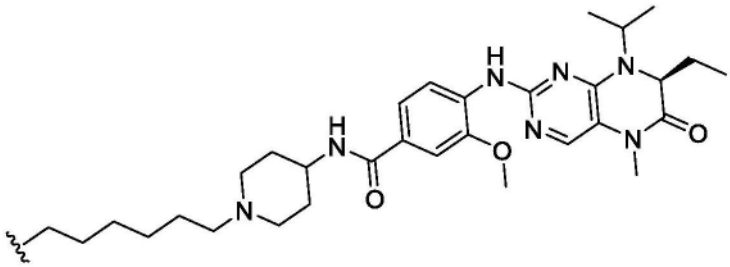


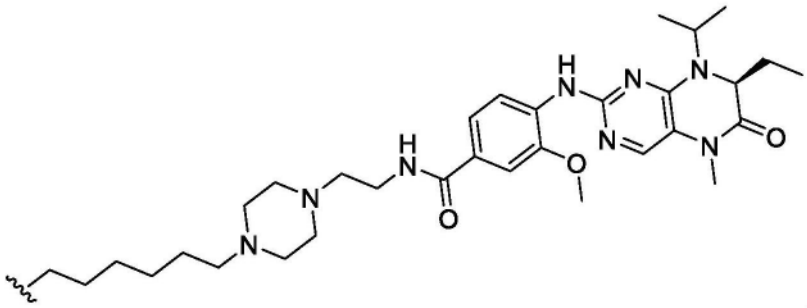




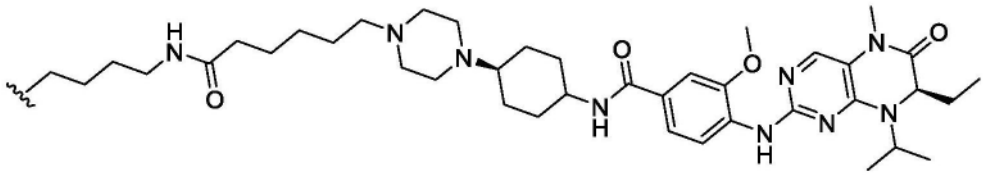




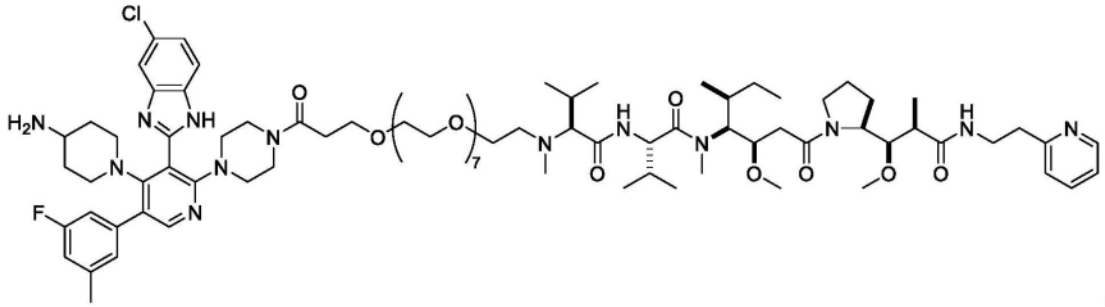


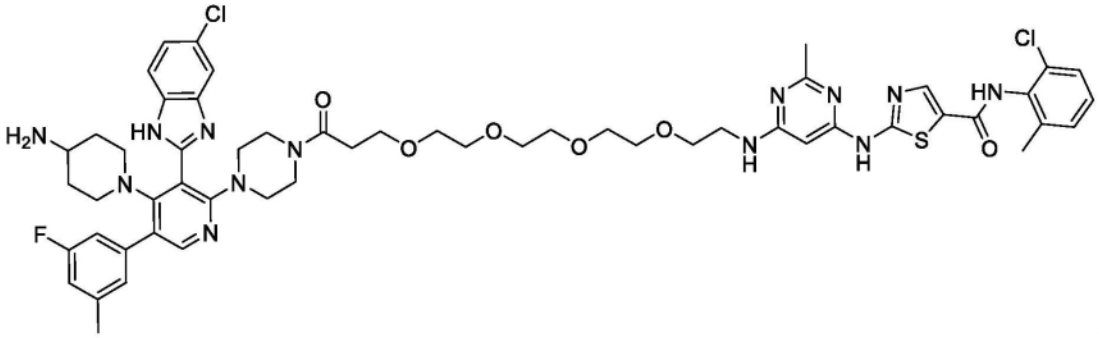


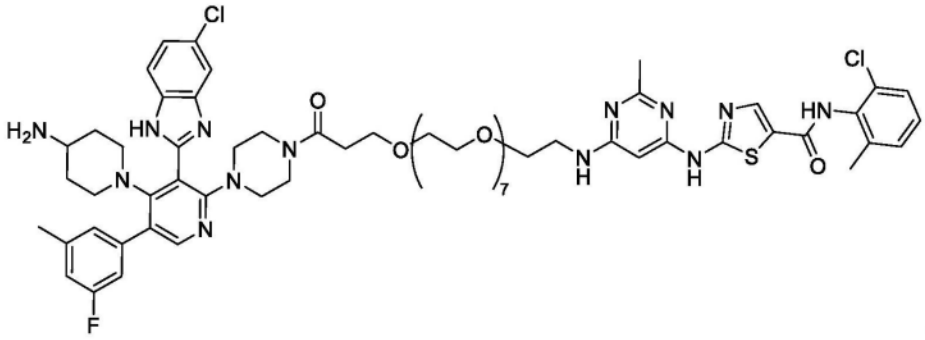
或

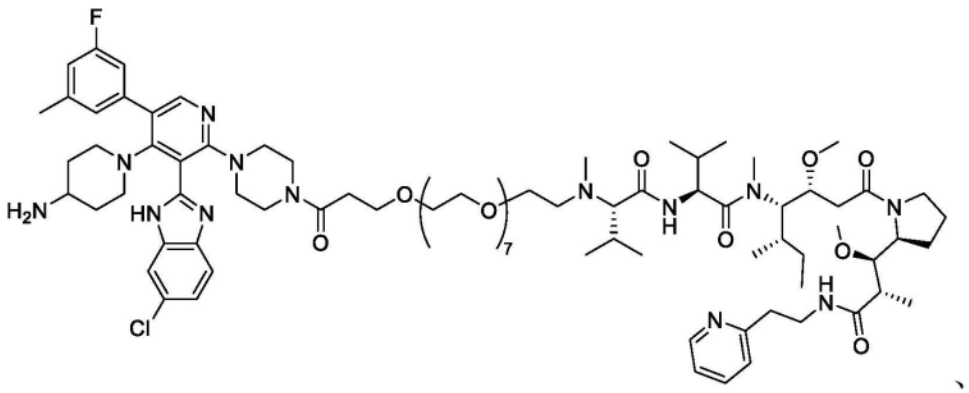


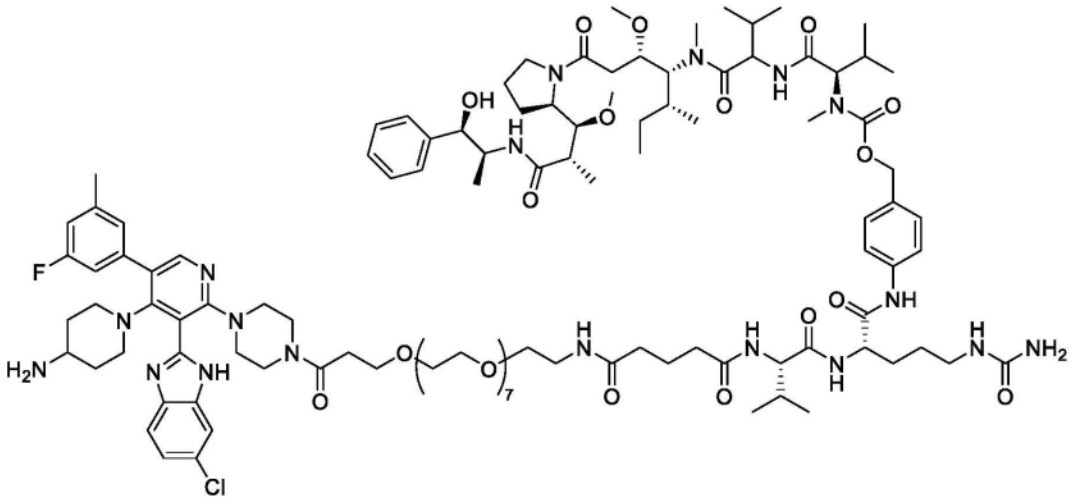
28.如权利要求1-5中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐,其中所述化合物具有以下结构之一:

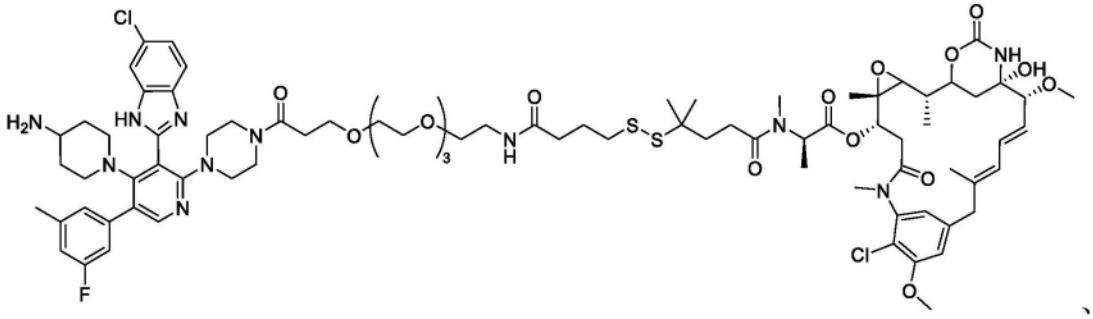




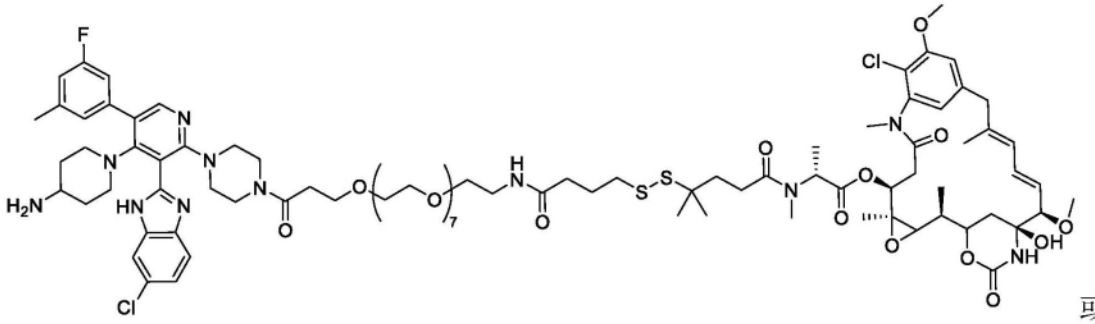




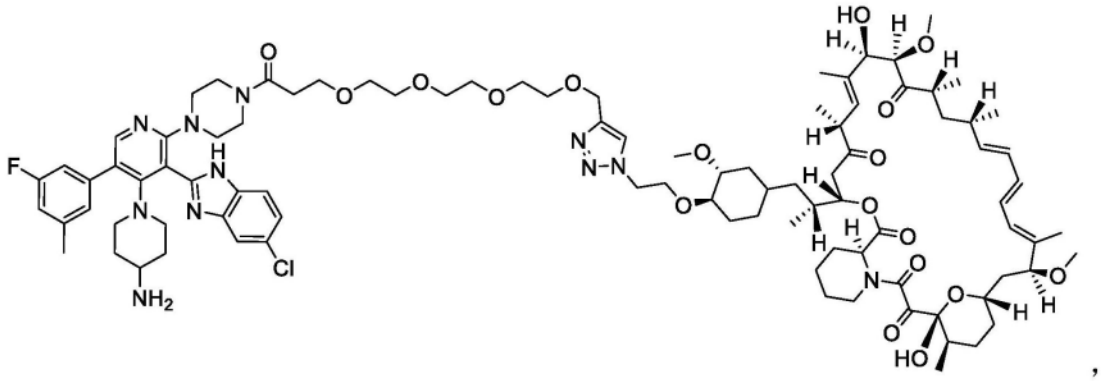




、



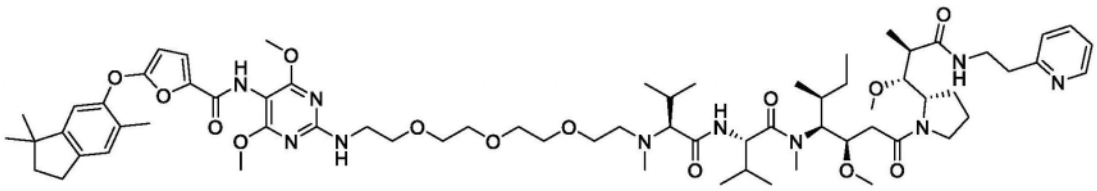
或



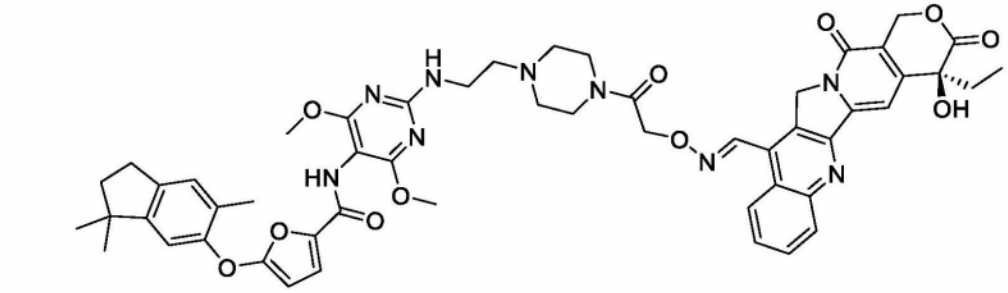
，

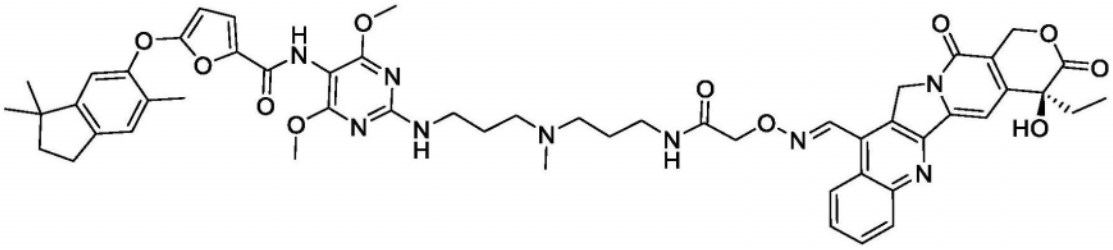
或其药学上可接受的盐。

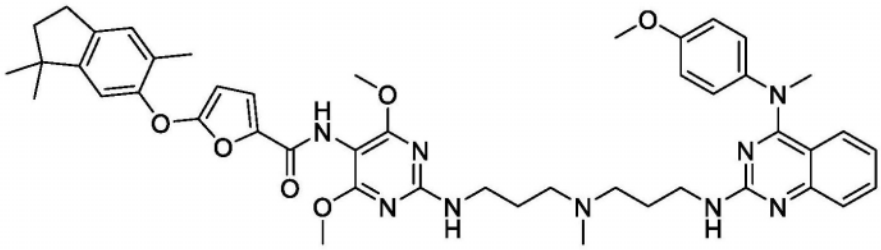
29.如权利要求12-14中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐，其中所述化合物具有以下结构之一：

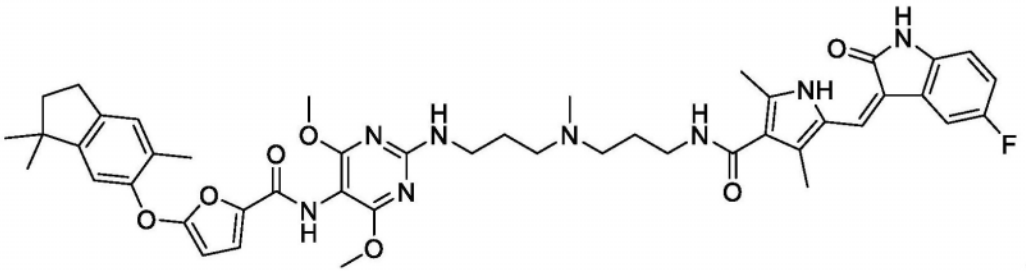


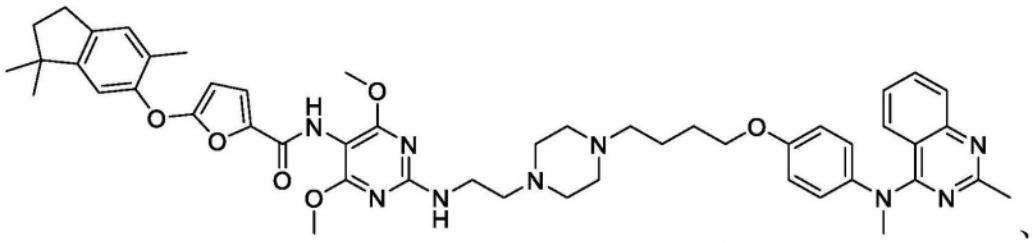
、

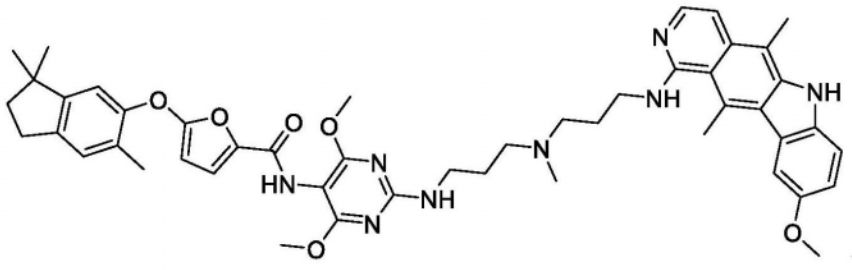


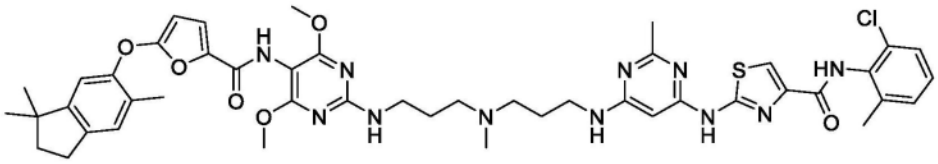
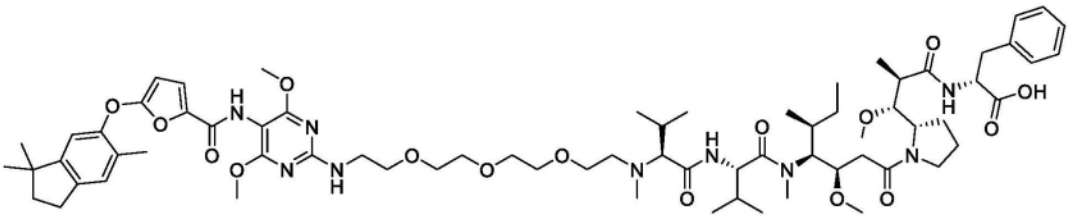
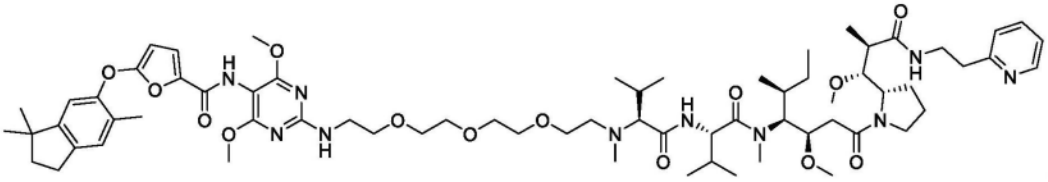
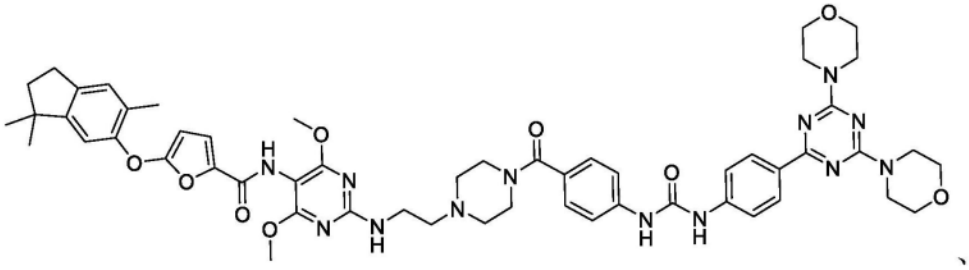
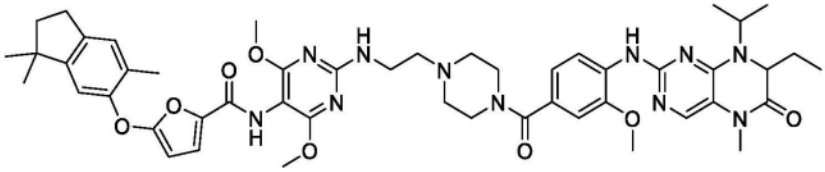
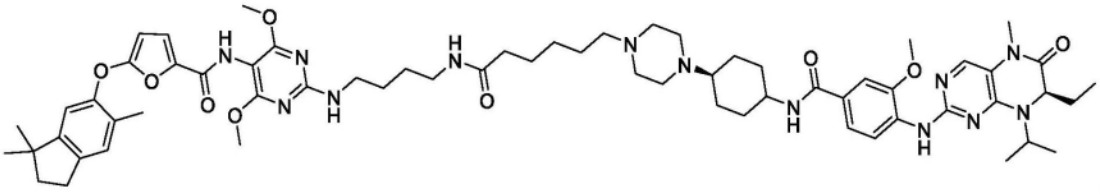











、

、

、

、

或

或其药学上可接受的盐。

30.一种药物组合物,其包含如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐以及至少一种药学上可接受的赋形剂。

31.如权利要求30所述的药物组合物,其中所述药物组合物被配制用于通过静脉内施用来施用于哺乳动物。

32.一种用于治疗癌症的方法,其包括向患有癌症的哺乳动物施用有效量的如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者有效量的如权利要求30或权利要求31所述的药物组合物。

33.一种用于用化疗剂治疗肿瘤的方法,其包括向患有肿瘤的哺乳动物施用有效量的如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或者有效量的如权利要求30或权利要求31所述的药物组合物。

34.如权利要求32或权利要求33所述的方法,其中所述哺乳动物患有肛门癌、膀胱癌、肠癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、心脏癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、子宫癌、淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

35.如权利要求32或权利要求33所述的方法,其中所述哺乳动物患有内分泌癌。

36.如权利要求35所述的方法,其中所述内分泌癌是肾上腺肿瘤、神经内分泌肿瘤、甲状旁腺肿瘤、垂体肿瘤或甲状腺肿瘤。

37.如权利要求32或权利要求33所述的方法,其中所述哺乳动物患有神经内分泌肿瘤。

38.如权利要求32或权利要求33所述的方法,其中所述哺乳动物患有生长抑素受体阳性胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

39.如权利要求33所述的方法,其中所述肿瘤包括腺瘤。

40.如权利要求39所述的方法,其中所述腺瘤是以下的腺瘤:结肠、肾、肾上腺、甲状腺、垂体、甲状旁腺、肝、乳房、阑尾、支气管、前列腺、皮脂腺或唾液腺。

41.一种将化疗剂靶向递送至哺乳动物中的肿瘤的方法,其包括向患有肿瘤的哺乳动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

NP-L-Q

式(I)

其中:

(a)NP是与肿瘤细胞中表达的G蛋白偶联受体(GPCR)结合的非肽配体;

(b)有效载荷部分(Q)包含化疗剂;并且

(c)接头(L)共价连接所述非肽小分子配体NP和所述有效载荷部分Q。

42.如权利要求41所述的方法,其中所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐是如权利要求1-29中任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐。

非肽靶向治疗剂及其用途

[0001] 交叉引用

[0002] 本申请要求2021年6月9日提交的美国临时专利申请号63/208,923的权益,所述临时专利申请以引用的方式整体并入本文中。

技术领域

[0003] 本文描述非肽药物缀合物(NPDC)以及使用此类药物缀合物作为癌症治疗剂、诊断剂或两者的方法。

背景技术

[0004] 赘生物是细胞的生长异常并且给人造成巨大的医疗负担,包括发病率和死亡率。赘生物包括:不表现出恶性特征并且通常不太可能变得危险的良性或非癌性赘生物(例如,腺瘤);表现出诸如基因突变、正常功能丧失、快速分裂以及能够转移(侵入)至其他组织的特征的恶性赘生物;以及不确定或未知行为的赘生物。恶性赘生物(即,癌性实体瘤)是工业化国家的主要死亡原因。非癌性赘生物,包括良性腺瘤,也可能造成显著的发病率和死亡率。尽管标准治疗可以在肿瘤生长抑制以及甚至消除肿瘤方面取得显著效果,但是相比于健康组织,所应用的药物对恶性组织仅表现出轻微的选择性,并且它们的副作用限制了它们的功效和使用。在不影响健康组织的情况下特异性靶向赘生细胞是有效的实体瘤疗法所期望的。作为细胞表面受体的3大类之一,G蛋白偶联受体(GPCR)在肿瘤细胞中经常过表达,并且被认为是选择性肿瘤疗法的有希望的靶标。尽管在靶向细胞表面受体的肽-药物缀合物(PDC)治疗剂的情况下实现了进步,但是仍迫切需要克服由基于肽和蛋白质的靶向疗法强加的限制的治疗剂和诊断剂,所述限制诸如:不能穿透大型实体瘤、对蛋白酶和肽酶不稳定;不利的吸收、分布、代谢和排泄(ADME)特性;和制造挑战。与合适的药物货物或有效载荷缀合的非肽配体代表了一类新型的选择性癌症治疗剂或诊断剂。

发明内容

[0005] 本文描述了非肽药物缀合物及其在肿瘤治疗中的用途。本公开提供了一种用于肿瘤治疗的替代和改进方法。在一些实施方案中,本文所公开的非肽药物缀合物提供了一种相比于治疗指数窄的传统疗法而改进的用于靶向肿瘤细胞的方法。

[0006] 在一个方面中,本文描述了一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐:

[0007] NP-L-Q

[0008] 式(I)

[0009] 其中:

[0010] (a)NP是与肿瘤细胞中表达的G蛋白偶联受体(GPCR)结合的非肽配体;

[0011] (b)有效载荷部分(Q)包含化疗剂;并且

[0012] (c)接头(L)共价连接所述非肽配体NP和所述有效载荷部分Q;

[0013] 其中所述接头L在允许NP与所述肽或蛋白GPCR结合的位置处连接至NP;并且其中

在施用于哺乳动物时,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐靶向表达所述GPCR的肿瘤细胞。

[0014] 在一些实施方案中,GPCR是内源性多肽或蛋白质配体的受体。在一些实施方案中,GPCR是内源性肽或蛋白质激素或趋化因子的受体。

[0015] 在一些实施方案中,NP是与识别内源性肽或蛋白质激素的GPCR结合的小分子,所述内源性肽或蛋白质激素是:促肾上腺皮质激素(ACTH)、糊精、血管紧张素、心房钠尿肽(ANP)、降钙素、胆囊收缩素(CCK)、胃泌素、胃促生长素(ghrelin)、胰高血糖素、生长激素(GH)、卵泡刺激素(FSH)、胰岛素、瘦素、黑素细胞刺激素(MSH)、催产素、甲状旁腺激素(PTH)、催乳素、肾素、生长抑素、甲状腺刺激素(TSH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、加压素(vasopressin)或血管活性肠肽(VIP)。在一些实施方案中,NP与识别内源性肽或蛋白质激素的GPCR结合,条件是GPCR不与神经降压素结合。

[0016] 在一些实施方案中,GPCR是化学吸引物GPCR。在一些实施方案中,化学吸引物GPCR是:经典的GPCR,即甲酰肽受体(FPR1、FPR2或FPR3)、血小板激活因子受体(PAFR)、激活的补体组分5a受体(C5aR);或与CC趋化因子(β-趋化因子)、CXC趋化因子(α-趋化因子)、C趋化因子(γ趋化因子)或CX3C趋化因子(d-趋化因子)结合的趋化因子GPCR。

[0017] 在一些实施方案中,GPCR为:血管紧张素受体;爱帕琳肽受体(apelin receptor);蛙皮素受体;缓激肽受体;降钙素受体;趋化因子受体;缩胆囊素受体;促肾上腺皮质激素释放因子受体;甘丙肽受体(galanin receptor);胃促生长素受体;胰高血糖素受体;糖蛋白激素受体;促性腺激素释放激素受体;亲吻素受体;黑皮素受体;胃动素受体;神经介肽U受体;神经肽FF/AF受体;神经肽S受体;神经肽W/B受体;神经肽Y受体;阿片样受体;阿立新受体;甲状旁腺激素受体;前动力蛋白受体;催乳素释放肽受体;QRFP受体;松弛素家族肽受体;生长抑素受体;速激肽受体;促甲状腺激素释放激素受体;尾加压素受体(urotensin receptor);加压素(vasopressin)和催产素受体;VIP;或PACAP受体。

[0018] 在另一方面中,本文描述了一种用于治疗哺乳动物的肿瘤的方法,其包括向哺乳动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,肿瘤包括表达GPCR的肿瘤细胞。在一些实施方案中,包括肿瘤细胞的组织还包括不表达GPCR或表达GPCR的水平低于肿瘤细胞的非肿瘤细胞。在一些实施方案中,肿瘤细胞过表达GPCR。在一些实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐靶向肿瘤的肿瘤细胞中表达的GPCR。在一些实施方案中,肿瘤细胞是实体瘤、腺瘤、肉瘤、癌或淋巴瘤的细胞。在一些实施方案中,肿瘤细胞是赘生物的细胞。

[0019] 在一些实施方案中,良性或恶性的赘生物是基于细胞来源的类型并且包括实体瘤、腺瘤、肉瘤、癌或淋巴瘤。在一些实施方案中,患有恶性赘生物的哺乳动物患有肛门癌、膀胱癌、肠癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、心脏癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、子宫癌、淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

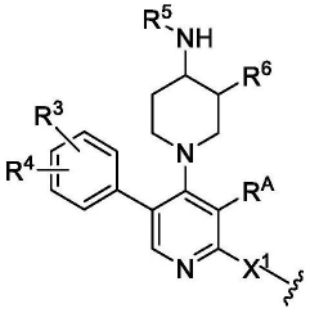
[0020] 在一些实施方案中,实体瘤是内分泌肿瘤(即,源于内分泌)。在一些实施方案中,内分泌肿瘤是肾上腺肿瘤、神经内分泌肿瘤、甲状旁腺肿瘤、垂体肿瘤或甲状腺癌。在一些实施方案中,肿瘤包括神经内分泌肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤包括生长抑素受体阳性胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

[0021] 在一些实施方案中,患有良性赘生物的哺乳动物患有以下的腺瘤:结肠、肾、肾上

腺、甲状腺、垂体、甲状旁腺、肝、乳房、阑尾、支气管、前列腺、皮脂腺或唾液腺。

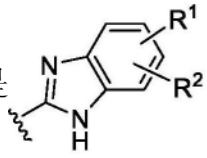
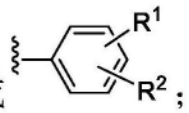
[0022] 在一些实施方案中,NP是与肿瘤细胞中表达的生长抑素受体结合的非肽配体,并且其中NP是包含4-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(苯基)吡啶结构基序或4-[(4αS,8αS)-八氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(苯基)吡啶结构基序的非肽配体;其中-L-Q在所述吡啶的2位处连接至NP。

[0023] 在一些实施方案中,NP具有式(II)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:

[0024] 

式(II)

[0025] 其中:

[0026] R^A是  或  ;

[0027] 每个R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、卤素、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4氟烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、-CN、-$N(R^7)_2$或-OR^7;

[0028] R^5是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基;

[0029] R^6是氢、-OR^7、-$N(R^7)_2$、-CN、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基;

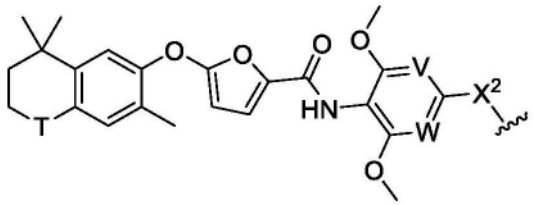
[0030] 或者R^5和R^6与其所连接的居间原子一起形成吗啉;

[0031] X^1是不存在的、-O-、-S-、-$N(R^7)$-、-C(=O)-、-C(=O)$N(R^7)$-、-C(=O)O-、-$N(R^7)$C(=O)-或杂环;并且

[0032] 每个R^7独立地是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基。

[0033] 在一些实施方案中,NP是与肿瘤细胞中表达的促性腺激素释放激素受体(GnRHR)结合的非肽配体;并且其中NP是包含以下的非肽配体:N-{4,6-二甲氧基-嘧啶-5-基}-5-[3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]-2-糠酰胺结构基序;N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基)-2-糠酰胺结构基序;或N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-((3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基)呋喃-2-羧酰胺结构基序。

[0034] 在一些实施方案中,NP具有式(X)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:

[0035] 

式（X）

[0036] 其中：

[0037] V是CH或N；并且W是CH或N；

[0038] T是不存在的、$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$或$-C(CH_3)_2-$；

[0039] X^2是不存在的、-O-或$-N(R^7)-$；并且

[0040] R^7是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基。

[0041] 在另一方面中，本文描述了一种将化疗剂靶向递送至哺乳动物中的肿瘤细胞的方法，其包括向患有肿瘤的哺乳动物施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐：

[0042] NP-L-Q

[0043] 式(I)

[0044] 其中：

[0045] (a)NP是与肿瘤细胞中表达的G蛋白偶联受体(GPCR)结合的非肽配体；

[0046] (b)有效载荷部分(Q)包含化疗剂；并且

[0047] (c)接头(L)共价连接所述非肽配体NP和所述有效载荷部分Q。

[0048] 在一些实施方案中，肿瘤细胞存在于包含不表达靶向的GPCR或表达靶向的GPCR的水平低于肿瘤细胞中的表达水平的非肿瘤细胞的组织和/或器官中。在一些实施方案中，肿瘤细胞过表达GPCR。在一些实施方案中，肿瘤细胞过表达式(I)化合物靶向的GPCR。

[0049] 在一些实施方案中，L是不可裂解的接头或可裂解的接头。

[0050] 在一些实施方案中，NP是与肿瘤细胞中表达的GPCR结合的非肽配体，其中GPCR是内源性肽或蛋白质激素的受体，并且肿瘤细胞是赘生物、实体瘤、腺瘤、肉瘤、癌或淋巴瘤的肿瘤细胞；Q包含作为细胞毒性药物、激酶抑制剂或两者的化疗剂；L任选地是不可裂解的接头或可裂解的接头。在一些实施方案中，任选的可裂解的接头是酸敏感性接头、蛋白酶敏感性接头或谷胱甘肽敏感性接头。

[0051] 在一些实施方案中，Q包含作为表达GPCR的肿瘤细胞的细胞外环境中的细胞外蛋白的配体的化疗剂。在一些实施方案中，Q包含作为抗有丝分裂剂、DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合的细胞毒性药物。在一些实施方案中，Q包含作为抗有丝分裂剂的细胞毒性药物，并且其中抗有丝分裂剂是美登木素(maytansinoid)、紫杉烷、澳瑞他汀(auristatin)、生物碱、微管溶素(tubulysin)或埃博霉素；DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合是DNA聚合酶抑制剂、DNA复制抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素。在一些实施方案中，Q包含作为DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合的细胞毒性剂，其中DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合是DNA聚合酶抑制剂、DNA复制抑制剂、拓扑异构酶抑制剂或细胞毒性抗生素。在一些实施方案中，Q包含作为细胞质酪氨酸激酶(CTK)、丝氨酸/苏氨酸激酶(S/T激酶)、脂质激酶(LK)或受体酪氨酸激酶(RTK)的抑制剂的激酶抑制剂。

[0052] 在另一方面中，本文描述一种用于治疗癌症的方法，其包括向患有癌症的哺乳动

物施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或者有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0053] 在另一方面中,本文描述一种用于用化疗剂治疗肿瘤的方法,其包括向患有肿瘤的哺乳动物施用有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或者有效量的包含式(I)化合物或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0054] 在一些实施方案中,哺乳动物患有肛门癌、膀胱癌、肠癌、脑癌、乳腺癌、结肠癌、结直肠癌、子宫内膜癌、食管癌、胆囊癌、胃癌、心脏癌、肾癌、肺癌、肝癌、黑色素瘤、子宫癌、淋巴瘤、卵巢癌、胰腺癌或前列腺癌。

[0055] 在一些实施方案中,哺乳动物患有内分泌癌。在一些实施方案中,内分泌癌是肾上腺肿瘤、神经内分泌肿瘤、甲状旁腺肿瘤、垂体肿瘤或甲状腺肿瘤。

[0056] 在一些实施方案中,哺乳动物患有神经内分泌肿瘤。

[0057] 在一些实施方案中,哺乳动物患有生长抑素受体阳性胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

[0058] 在一些实施方案中,肿瘤包括腺瘤。在一些实施方案中,腺瘤是以下的腺瘤:结肠、肾、肾上腺、甲状腺、垂体、甲状旁腺、肝、乳房、阑尾、支气管、前列腺、皮脂腺或唾液腺。

[0059] 本文还描述了一种药物组合物,其包含本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以及至少一种药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中,药物组合物被配制用于通过静脉内施用、皮下施用或口服施用来施用于哺乳动物。

[0060] 在本文所公开的任何实施方案中,哺乳动物是人。

[0061] 通过以下详细描述,本文所述的化合物、方法和组合物的其他目的、特征和优点将变得显而易见。然而,应理解,尽管指示特定实施方案,但是详细描述和特定实例仅通过说明的方式给出,因为通过此详细描述,本公开的精神和范围内的各种改变和修改对于本领域技术人员来说将变得显而易见。

具体实施方式

[0062] 癌症是一种疾病,其中的一些细胞在控制其生长和复制方面经历基因变化,导致生长和蔓延不受控制,是全世界主要的死亡原因之一。癌症的一般类型包括实体瘤(通常起源于器官的癌症)、癌(起源于皮肤或器官组织的癌症)、肉瘤(骨骼等结缔组织的癌症)、白血病(骨髓癌)以及淋巴瘤和骨髓瘤(免疫系统癌症)。赘生物是导致实体瘤的细胞生长异常,其可以是良性的(即,不表现出恶性特征并且通常不太可能变得危险,诸如,腺瘤)、恶性的(即,表现出诸如基因突变、正常功能丧失、快速分裂以及能够转移(侵入)至其他组织的特征)以及具有不确定或未知行为。现有技术的赘生物治疗是通过手术程序、化学疗法和放射疗法的组合来实现的。在一些情况下,手术程序可以治愈,但通常需要多种干预并且与放射疗法和化学疗法组合。在许多情况下,化学疗法被证明是对抗癌症的有力武器,需要进一步优化。化学疗法通常通过全身施用强效细胞毒性药物来进行,但是这些化合物缺乏肿瘤选择性,并且因此也杀伤体内的健康细胞。所得的非特异性毒性造成了没有相比于其他细胞而特异性靶向癌性细胞的化学疗法的严重副作用。放射疗法是使用高能辐射来杀伤细胞。辐射源可以是外部射束辐射(external-beam radiation)(使用外部源施加)、内部辐射(将放射性材料放置在靶细胞附近)或来自全身施用放射性材料的放射治疗。与化学疗法类

似,许多放射疗法选项也缺乏实现利用药物分子或放射性核素的靶向肿瘤疗法的最终目标所需的肿瘤细胞鉴定特性。

[0063] 本文描述NPDC的设计,NPDC利用选择性鉴定赘生物的特征,诸如与健康细胞不同的显著过表达的细胞表面受体,以仅在选定的细胞中实现治疗效果。用本文所述的NPDC主动靶向过表达多种细胞表面GPCR的赘生物,从而选择性地将抗癌药物或放射性核素递送至恶性细胞。

[0064] GPCR是广泛而多样的整合膜受体,并且因此在体内的每种细胞类型中都表达。GPCR的功能是检测细胞外的大量信号,包括但不限于光、肽、脂质、糖和蛋白质,并将信号跨膜传输以转化为细胞内应答。由于这些关键的作用,GPCR超家族是最大且最重要的药物靶标家族,如通过大量已批准的靶向此类的治疗剂所突显的。GPCR通常抗原性较差,使得它们很难成为基于抗体的策略的靶标。对于许多GPCR,在任何给定的时间,大部分蛋白质群都驻留在细胞内区室中,减少了抗体或肽可到达的细胞表面结合位点的总数。

[0065] 许多GPCR,尤其是识别内源性肽和内源性蛋白质(诸如趋化因子)的那些,由于其生理性表达受限且在特别难治的癌症中过表达频繁,因此对于具有合适的药物货物或有效载荷的NPDC是理想的(Reubi等人,The Journal Of Nuclear Medicine,第58卷,第9期(增刊2),10S-15S)。许多人类肿瘤过表达不同的GPCR,其密度通常显著高于其他组织。例如,胃肠胰(GEP)神经内分泌肿瘤(NET)过表达生长抑素受体,即SSTR2、SSTR3和SSTR5。其他肽受体在NET中过表达,诸如肠促胰岛素受体胰高血糖素样肽1(GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素多肽(GIP)受体和胆囊收缩素(CCK)受体(CCK1和CCK2亚型)。甲状腺髓样癌(MTC)过表达CCK2受体和GIP受体。乳腺癌过表达胃泌素释放肽(GRP)受体、神经肽Y(NPY)受体的Y1亚型、SSTR2和CXCR4。由于赘生物中复杂的GPCR过表达概况,同时靶向多个受体可能解决诸如疾病进展期间的异质性、抗性和表型变化的问题,这些问题妨碍了许多当前的治疗选项。

[0066] 大多数目前可用的GPCR靶向药物作用于天然配体为小分子的受体,诸如组胺、肾上腺素和神经递质。天然配体是肽或蛋白质的靶向GPCR的药物通常也是肽或蛋白质。

[0067] 肽本质上对大多数组织中存在的蛋白水解酶和肽酶敏感,并且被快速地降解成多个片段,这些片段不再对预期的受体具有显著的亲和力。使肽稳定有多种方式(例如,掺入拟肽结构或在肽主链中使用更稳定的D氨基酸),但是此类变化可能导致亲和力和/或选择性的丧失,并且对理化性质产生负面影响(例如,溶解度差和聚集倾向)。此外,肽可能由于掩盖了治疗效果并影响安全性评估,而造成不想要的免疫原性应答,使后来的发展分期变得复杂。

[0068] 当肽配体与细胞毒性有效载荷连接时,所得的缀合物通常在血浆中快速降解并产生细胞毒性肽片段,这些片段可以非特异性结合肿瘤和正常组织。肽药物缀合物(PDC)和抗体药物缀合物(ADC)的这种过早分解减少了分布到靶向肿瘤的细胞毒性有效载荷的量,降低了治疗功效,并且可能增加毒性。此外,肽很可能仅经由肾来排泄,这可能限制了它们的应用。一些基于肽的治疗剂的显著的肾吸收限制了它们的常规使用。

[0069] 结合肽GPCR和蛋白质GPCR(例如趋化因子GPCR)的高亲和力小分子配体已被描述,并且具有细胞渗透性,且可以到达内质网和内涵体中的受体群体。由于非肽小分子的分子量低,与基于肽和抗体的高分子量缀合物相比,血管渗透性和肿瘤穿透应该得到改善。在许多情况下,小分子非肽配体的结合亲和力超过FDA批准的抗体几个数量级。

[0070] 本文提供非肽药物缀合物(NPDC)。当NPDC的非肽配体(其为小分子)与GPCR结合时,它嵌入在GPCR的细胞外环中,留下指向细胞外空间的NPDC的缀合药物货物或有效载荷部分。缀合药物货物或有效载荷部分以不影响非肽配体与GPCR的结合亲和力的方式连接至非肽配体。缀合药物货物或有效载荷部分包括化疗剂,其使用稳定的接头或可裂解的接头连接至非肽配体。

[0071] 在一些实施方案中,缓慢解离GPCR的非肽配体可以在它们从体循环中清除后的很长时间内维持靶组织中的治疗有效浓度,从而导致与它们的循环血浆浓度相比,治疗窗改善并且作用持续时间延长。在一些实施方案中,受体停留时间的类似优化可以用作选择性肿瘤靶向机制,以增加毒素缀合物在肿瘤中的局部浓度或延长其肿瘤停留时间,而不必依赖于肿瘤特异性细胞内运输。靶组织中GPCR配体浓度的这种相同原理使得PET标记或放射性配体成像研究能够使限定的受体表达区可视化。如果缀合物是稳定连接的,则可以避免非选择性游离毒素的释放,并且最初"错过"其细胞毒性靶标的缀合物可以保留在肿瘤中以用于另外的尝试。在一些实施方案中,合适的有效载荷(例如,毒素)与非肽小分子GPCR配体的偶联提供了用于将细胞毒性缀合物靶向癌性组织的改进方法。

[0072] 在一些实施方案中,内化的GPCR非肽配体被优化以增加内化并改善细胞内保留。

[0073] 非肽小分子药物缀合物(NPDC)

[0074] 在一个方面中,本文描述一种非肽药物缀合物(NPDC)。在一些实施方案中,NPDC是具有式(I)的结构的化合物或其药学上可接受的盐:

[0075] NP-L-Q

[0076] 式(I)

[0077] 其中:

[0078] (a)NP是与肿瘤细胞中表达的G蛋白偶联受体(GPCR)结合的非肽配体;

[0079] (b)有效载荷部分(Q)包含化疗剂;并且

[0080] (c)接头(L)共价连接所述非肽小分子配体NP和所述有效载荷部分Q;

[0081] 其中所述接头L在允许NP与所述肽或蛋白GPCR结合的位置处连接至NP;并且其中在施用于患有癌症的哺乳动物时,所述式(I)化合物或其药学上可接受的盐靶向包含表达GPCR的肿瘤细胞的组织。

[0082] 靶向组织和受体

[0083] 在一些实施方案中,式(I)化合物表现出针对靶向GPCR受体的活性。在一些实施方案中,所述活性是功能活性。在一些实施方案中,所述活性是结合亲和力。在一些实施方案中,式(I)化合物表现出针对靶向GPCR受体的功能活性。在一些实施方案中,式(I)化合物表现出针对靶向GPCR受体的结合亲和力。在一些实施方案中,式(I)化合物表现出对靶向GPCR受体的结合亲和力或功能活性,其结合亲和力或功能活性小于100nM,如在测量此类结合活性或功能活性的合适的体外测定中所测量的。在一些实施方案中,式(I)化合物表现出对靶向GPCR受体的结合亲和力或功能活性,其结合亲和力或功能活性小于100nM,如在测量此类结合活性或功能活性的合适的体外测定中所测量的。在一些实施方案中,式(I)化合物表现出对靶向GPCR受体的结合亲和力或功能活性,其结合亲和力小于10nM,如在测量此类结合活性的合适的体外测定中所测量的。在一些实施方案中,式(I)化合物表现出对靶向GPCR受体的结合亲和力或功能活性,其结合亲和力或功能活性小于5nM,如在测量此类结合活性的

合适的体外测定中所测量的。在一些实施方案中,式(I)化合物表现出对靶向GPCR受体的结合亲和力或功能活性,其结合亲和力或功能活性小于1nM,如在测量此类结合活性或功能活性的合适的体外测定中所测量的。

[0084] 在一些实施方案中,式(I)化合物对靶向GPCR受体的结合亲和力或功能活性是其对非靶受体的结合亲和力或功能活性的至少10倍、至少50倍、至少100倍、至少200倍、至少500倍或至少1000倍。在一些实施方案中,式(I)化合物对一种GPCR具有选择性。在一些实施方案中,式(I)化合物对一个GPCR家族(例如,生长抑素受体家族,其包括SSTR1、SSTR2、SSTR3、SSTR4、SSTR5)具有选择性。在一些实施方案中,式(I)化合物对GPCR家族内的一种GPCR具有选择性。在一些实施方案中,式(I)化合物对一种GPCR的结合亲和力或功能活性是其对任何其他GPCR的结合亲和力或功能活性的至少10倍。在一些实施方案中,式(I)化合物对一种或多种GPCR具有结合亲和力或功能活性。

[0085] 在一些实施方案中,式(I)化合物在存在肝微粒体酶的情况下是稳定的。在一些实施方案中,式(I)化合物在存在蛋白酶的情况下是稳定的。在一些实施方案中,式(I)化合物在血浆中是稳定的。在一些实施方案中,式(I)化合物在血浆中稳定并且任选地在与肿瘤细胞中表达的GPCR结合之后内化至肿瘤细胞中。在一些实施方案中,式(I)化合物包含任选的可裂解的接头L,在血浆中是稳定的,任选地在与癌细胞表面肽GPCR或蛋白GPCR结合之后内化至肿瘤细胞中,并且接头L在细胞内裂解以释放有效载荷或药物货物部分(Q)。在一些实施方案中,接头L促进有效载荷或药物货物部分(Q)在肿瘤细胞内的受控释放。

[0086] 在一些实施方案中,式(I)化合物优先累积在表达靶向GPCR的肿瘤组织中。在一些实施方案中,与缺乏表达GPCR的肿瘤细胞的组织或器官相比,式(I)化合物优先累积在包含表达GPCR的肿瘤细胞的组织或器官中。在一些实施方案中,与缺乏表达GPCR的肿瘤细胞的组织或器官相比,式(I)化合物以至少1倍、至少2倍、3倍、至少4倍、至少5倍或大于5倍更多地优先累积在包含表达GPCR的肿瘤细胞的组织或器官中。应当理解,所述化合物可能累积在参与治疗剂的代谢和/或排泄的某些组织和器官中,包括但不限于肾和肝。

[0087] 在一些实施方案中,式(I)化合物所靶向的GPCR在肿瘤细胞中或由肿瘤细胞以较高水平和/或以较高浓度表达,并且在非肿瘤细胞中或由非肿瘤细胞以显著较低的水平表达。

[0088] 在一些实施方案中,式(I)化合物所靶向的GPCR在通常不表达GPCR的组织和/或器官中的肿瘤细胞中表达。

[0089] 在一些实施方案中,NP结合在肿瘤细胞中表达的GPCR,前提条件是NP不包含非天然氨基酸残基,所述非天然氨基酸残基为2-氨基-2-金刚烷羧酸、环己基甘氨酸或9-氨基-双环[3.3.1]壬烷-9-羧酸。

[0090] 在一些实施方案中,GPCR是内源性肽或内源性蛋白质配体的受体,其中内源性肽或内源性蛋白质配体是肽或蛋白质激素或趋化因子。

[0091] 肽GPCR

[0092] 肽激素主要在脑、肠和内分泌系统中发挥调节作用。这些肽在生物学中是重要的,但是它们的受体在临床上变得越来越有关联性,因为它们通常在恶性肿瘤中过表达。在许多情况下,与在相邻于赘生物的正常组织中和/或在其起源的正常组织中的表达相比,这些肽受体在癌细胞中过表达。不同水平的受体表达实现了肿瘤细胞中对肽激素受体配体缀合

物的高摄取,而在不表达受体的细胞中对此类缀合物没有摄取或有低摄取。因此,作为缀合物的一部分而被连接的细胞毒性有效载荷可以杀伤肿瘤细胞,同时引起最小的毒性。此特征允许肽激素配体放射性核素缀合物进行受体靶向成像和治疗。

[0093] 许多激素激活的GPCR在激素依赖性和非依赖性的肿瘤中过表达,并触发多种转导通路,从而在不同的癌细胞中介导相关的生物学效应。例如,缓激肽(BK)受体在前列腺癌中过表达,并且通过激活RhoA依赖性信号传导的Gαq和/或Gα13介导细胞生长。

[0094] 在GPCR家族成员中,促性腺激素释放激素(GnRH)受体是癌症治疗临床的实践中公认的靶标。GnRH受体不仅在垂体和正常外周组织中表达,而且在各种肿瘤细胞中表达,所述肿瘤细胞如黑色素瘤、前列腺癌和子宫内膜癌、平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、乳腺癌、绒毛膜癌、卵巢上皮和间质肿瘤。若干人类肿瘤类型,包括卵巢癌、前列腺癌、乳腺癌和肺癌,相对于周围的非恶性细胞过表达甚至独特地表达这种受体。将细胞毒剂直接携带到表达GnRH受体的癌细胞的GnRH类似物(例如,由与[D-Lys6]GnRH激动剂连接的多柔比星制成的缀合物)已被描述,并显示在体外和异种移植的裸小鼠体内减少乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌细胞的增殖。

[0095] 生长抑素受体(SSTR)的类别由五个成员(SSTR1-5)组成,它们在体内不同组织,包括神经、垂体、肾、肺和免疫细胞中广泛表达。它们的天然配体是神经肽生长抑素(SST),其以两种活性同工型存在:SST-14和SST-28。与它们的受体结合,两种同工型都起到抑制性激素的作用。SSTR/SST轴的重要生理功能是例如抑制生长激素的释放。SSTR,特别是SSTR亚型2,在许多赘生性细胞和肿瘤血管中高表达。已在各种神经内分泌肿瘤以及其他肿瘤(诸如,乳腺癌、卵巢癌和肺癌)中发现SSTR并且特别是SSTR2的过表达。通过使用稳定的环状生长抑素类似物(诸如octreotate、奥曲肽(octreotide)和兰瑞肽(lanreotide))可以实现药物递送的SSTR2靶向。例如,将DOTA螯合剂共价连接至奥曲肽(DOTA-TATE,也称为DOTA-(Tyr^3)-octreotate)使得将放射性核素靶向递送至表达生长抑素受体的肿瘤细胞成为可能。^{177}Lu DOTA-TATE疗法是肽受体放射性核素疗法(PRRT)的一种形式,其靶向生长抑素受体并且是靶向药物递送的一种形式。

[0096] 蛙皮素(Bn)受体家族由三个成员组成,即BB1、BB2和BB3受体,它们在中枢神经系统(CNS)中表达,但是也在诸如胃肠道的外周表达。它们介导多种生理功能,包括对细胞的自分泌生长作用和有效的CNS效应。BB1的天然肽配体是神经介肽B,并且BB2的天然肽配体是胃泌素释放肽,而BB3被认为是孤儿受体。在各种癌症亚型中都发现了Bn受体的上调,并且尤其是BB2在诸如乳腺癌、前列腺癌、小细胞肺癌和胰腺癌的肿瘤中高度过表达。药物递送的Bn受体靶向通常集中于Bn类似物,包括例如肽[d-Tyr6,β-Ala11,Phe13,Nle14]-Bn(6-14)的使用。

[0097] 血管活性肠肽(VIP)受体1和2在各种癌症诸如结肠、乳房和内分泌肿瘤中过表达。针对药物缀合物的制备,研究了天然配体VIP及其类似物。

[0098] 胆囊收缩素2受体(CCK2R)在甲状腺、肺、胰腺、肝和胃肠道的各种癌症中过表达。药物递送的此受体靶向的通常涉及其天然肽配体胆囊收缩素和胃泌素的类似物的使用。

[0099] 发现黑皮素受体1(MC1R)在恶性黑色素瘤中被上调。对于此系统的药物缀合物的生成,天然MC1R配体α-MSH的缩短肽类似物,例如激动剂NAPamide,具有作为递送剂的潜力。

[0100] 胃促生长素受体(GhrR)也称为生长激素促分泌素受体1a(GHSR1a),是A类GPCR。它

在脑中,特别是在下丘脑中广泛表达,但也在海马体和垂体中表达。此外,发现GhrR在多种外周组织,包括肝、心脏、胰腺、甲状腺、卵巢、睾丸等中表达。GhrR的天然配体是肽激素胃促生长素,它是一种28个氨基酸的肽。配体与GhrR的结合发生在受体的TM螺旋产生的空腔的较深处。胃促生长素/GhrR轴在多种生理功能中发挥着重要作用,诸如食物摄取、能量稳态的调节、各种激素(例如,生长激素、催乳素、促肾上腺皮质激素)的释放和寻求奖励(reward-seeking)行为。GhrR存在于大量不同的癌症亚型中。描述了在垂体腺瘤、甲状腺癌、乳腺癌、肺癌、睾丸癌、卵巢癌、前列腺癌、胰腺癌、胃癌和结直肠癌中以及在星形细胞瘤中的GhrR表达。

[0101] 人Y1受体(hY1R)是来自人的Y受体家族的A类GPCR,主要在CNS(例如,下丘脑)中表达,但也存在于外周组织(包括心脏、肺或平滑肌)中。除hY1R之外,人体内还表达另外三种Y受体,即Y2受体(hY2R)、Y4受体(hY4R)和Y5受体(hY5R)。这些受体被肽激素的神经肽Y家族结合并激活,此家族由神经肽Y(NPY)、肽YY(PYY)和人胰多肽(hPP)组成。NPY被发现是哺乳动物CNS中最丰富的肽激素。内源性NPY是一种36个氨基酸的肽,由柔性N末端、C末端两亲性α螺旋和酰胺化的C末端组成。在某些肿瘤组织中存在,使hY1R成为抗癌药物递送的靶标。已在卵巢性索间质肿瘤、肾母细胞瘤、胃肠道间质肿瘤和睾丸肿瘤中描述了hY1R与hY2R一起表达。在肾上腺皮质肿瘤和肾细胞癌中观察到hY1R的唯一表达。还在尤文肉瘤肿瘤以及乳腺癌肿瘤和乳腺癌衍生的转移中确定了hY1R的高表达。相比之下,在周围的非赘生性乳房组织中,主要观察到hY2R的表达。因此,当使用hY1R偏好配体作为递送剂时,乳房组织的赘生性转化期间Y受体表达模式的这种切换使得特定药物能够穿梭到乳房肿瘤中。

[0102] 孤儿GPCR基于其通过多种因素的过表达和/或上调而与癌症发生和进展相关。例如,孤儿G蛋白偶联受体GPR49的表达升高涉及基底细胞癌的形成和增殖,而GPR18被发现与黑色素瘤转移相关。在肺、宫颈、皮肤、膀胱、睾丸、头颈部鳞状细胞癌中检测到高水平的GPR87。

[0103] 如本文所用,“肽G蛋白偶联受体(GPCR)”意指作为肽配体的结合位点的GPCR。肽GPCR的天然配体是肽配体。

[0104] 如本文所用,“蛋白G蛋白偶联受体(GPCR)”意指作为蛋白配体的结合位点的GPCR。蛋白GPCR的天然配体是蛋白配体。

[0105] 在一些实施方案中,式(I)化合物的NP结合GPCR,GPCR还结合肽或蛋白激素,所述肽或蛋白激素是:促肾上腺皮质激素(ACTH)、糊精、血管紧张素、心房钠尿肽(ANP)、降钙素、胆囊收缩素(CCK)、胃泌素、胃促生长素、胰高血糖素、生长激素、卵泡刺激素(FSH)、胰岛素、瘦素、黑素细胞刺激素(MSH)、催产素、甲状旁腺激素(PTH)、催乳素、肾素、生长抑素、甲状腺刺激素(TSH)、促甲状腺激素释放激素(TRH)、加压素或血管活性肠肽。

[0106] 在一些实施方案中,NP结合GPCR,前提条件是GPCR不结合神经降压素。

[0107] 在一些实施方案中,GPCR为:血管紧张素受体;爱帕琳肽受体;蛙皮素受体;缓激肽受体;降钙素受体;趋化因子受体;缩胆囊素受体;促肾上腺皮质激素释放因子受体;甘丙肽受体;胃促生长素受体;胰高血糖素受体;糖蛋白激素受体;促性腺激素释放激素受体;亲吻素受体;黑皮素受体;胃动素受体;神经介肽U受体;神经肽FF/AF受体;神经肽S受体;神经肽W/B受体;神经肽Y受体;阿片样受体;阿立新受体;甲状旁腺激素受体;前动力蛋白受体;催乳素释放肽受体;QRFP受体;松弛素家族肽受体;生长抑素受体;速激肽受体;促甲状腺激素

释放激素受体;尾加压素受体;加压素和催产素受体;VIP和PACAP受体;或其组合。

[0108] 在一些实施方案中,GPCR是以下受体家族之一的成员:血管紧张素受体(例如,AGTR1、AGTR2);爱帕琳肽受体(APLNR);蛙皮素受体(BB1/NMBR、BB2/GRPR、BRS3);缓激肽受体(BDKRB1、BDKRB2);降钙素受体(例如,CALCR、CALCRL);趋化因子受体(例如,CCR1-10、CXCR1-6等);缩胆囊素受体(CCKAR、CCKBR);促肾上腺皮质激素释放因子受体(CRHR1、CRHR2);甘丙肽受体(GALR1-3);胃促生长素受体(GHSR);胰高血糖素受体家族(例如,GHRHR、GIPR、GLP1R、GLP2R、GCGR、SCTR);糖蛋白激素受体(FSHR、LHCGR、TSHR);促性腺激素释放激素受体(GNRHR、GNRHR2);亲吻素受体(KISS1R);黑皮素受体(MC1-5R);胃动素受体(MLNR);神经介肽U受体(NMUR1、NMUR1-2);神经肽FF/AF受体(NPFFR1、NPFFR2);神经肽S受体(NPSR1);神经肽W/B受体(NPBWR1、NPBWR2);神经肽Y受体(NPY1-6R);阿片样受体(OPRD1、OPRK1、OPRM1);阿立新受体(HCRTR1、HCRTR2);甲状旁腺激素受体(PTH1R、PTH2R);前动力蛋白受体(PROKR1、PROKR2);催乳素释放肽受体(PRLHR);QRFP受体(QRFPR);松弛素家族肽受体(RXFP1-4);生长抑素受体(SSTR1-5);速激肽受体(TACR1-3);促甲状腺激素释放激素受体(TRHR1、TRHR2);尾加压素受体(UTS2R);加压素和催产素受体(AVPR1A、AVPR1B、AVPR2、OXTR);或VIP和PACAP受体(ADCYAP1R1、VIPR1、VIPR2)。

[0109] 在一些实施方案中,GPCR是以下受体家族之一的成员:血管紧张素受体(例如,AGTR1、AGTR2);爱帕琳肽受体(APLNR);蛙皮素受体(BB1/NMBR、BB2/GRPR);缓激肽受体(BDKRB1、BDKRB2);胃促生长素受体(GHSR);糖蛋白激素受体(FSHR、LHCGR);促性腺激素释放激素受体(GNRHR);亲吻素受体(KISS1R);黑皮素受体家族(MC1R、MC2R、MC3R、MC4R、MC5R);神经肽Y受体(NPY1);神经降压素受体(NTSR1);甲状旁腺激素受体(PTH1R);催乳素释放肽受体(PRLHR);生长抑素受体家族(SSTR1、SSTR2、SSTR2、SSTR4、SSTR5);促甲状腺激素释放激素受体(TRHR1、TRHR2);或VIP和PACAP受体(ADCYAP1R1、VIPR1、VIPR2)。

[0110] 化学吸引物GPCR

[0111] 在一些实施方案中,GPCR是化学吸引物GPCR。在一些实施方案中,GPCR是以下化学吸引物:经典的GPCR,即甲酰肽受体(FPR1、FPR2或FPR3)、血小板激活因子受体(PAFR)、激活的补体组分5a受体(C5aR);或与CC趋化因子(β-趋化因子)、CXC趋化因子(α-趋化因子)、C趋化因子(γ趋化因子)或CX3C趋化因子(d-趋化因子)结合的趋化因子GPCR。

[0112] 经由血管和淋巴管优先转移至特定器官的肿瘤细胞在癌症根除方面提出了巨大的挑战。与肿瘤转移密切相关的GPCR的一个家族是趋化因子受体。趋化因子在其以自分泌或旁分泌方式局部释放到肿瘤周围区域的微环境中之后,增强肿瘤附近和周围环境中癌细胞的运动性和存活。其中有参与转移性癌细胞归巢以及癌细胞生长和存活的趋化因子,诸如趋化因子受体CCR7和CCR10。肿瘤周围环境中的局部趋化因子生成可以募集巨噬细胞和白细胞,然后可以诱导基质金属蛋白酶(MMP)的释放,促进肿瘤细胞的存活、生长和侵入,并改善富含细胞因子的微环境。CXCR4是一种已充分证明的驱动癌症转移的趋化因子受体。此外,最常见的转移部位(包括肺、骨髓、淋巴结和肝脏)中的细胞表达趋化因子配体CXCL12/SDF-1。

[0113] 肿瘤细胞经常表达高水平的CXCR4,促进细胞的生长、存活和迁移能力。例如,虽然CXCR4在正常乳房组织中不存在,但它在乳腺癌细胞中相当过表达,并且通过抑制CXCR4实现了乳腺癌转移蔓延的显著抑制。然而,用CXCR4抑制剂的治疗需要谨慎,因为CXCR4抑制诱

导祖细胞/干细胞从骨髓动员。缺氧诱导因子1(HIF-1α)通过缺氧被激活,增加CXCR4的转录。在高度侵袭性的基底细胞样乳腺癌细胞中,当Gα13蛋白被高度上调时,CXCR4也可以与Gα12/13偶联,并且因此以Gα12/13-RhoA依赖性方式驱动经由淋巴管的蔓延和位点特异性转移。这种分子机制类似地经由PAR和LPA来介导,所有这些都可以作为转移预防和治疗的可能的靶标。

[0114] 趋化因子GPCR

[0115]

受体	表达	功能
CCR1	单核细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移、血管生成
CCR2	单核细胞、嗜碱性粒细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、NK 细胞、内皮细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移、血管生成
CCR3	嗜曙红细胞、嗜碱性粒细胞、Th2 淋巴细胞、肥大细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移
CCR4	巨噬细胞、单核细胞、嗜碱性粒细胞、T 和 B 淋巴细胞、树突状细胞、NK 细胞、肥大细胞、血小板、肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移、血管生成
CCR5	巨噬细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、NK 细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移、 血管生成
CCR6	中性粒细胞、T 和 B 淋巴细胞、树突状细胞、以下组织的上皮细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移
CCR7	T 和 B 淋巴细胞、树突状细胞 肿瘤细胞	淋巴样组织趋化性和激活 肿瘤生长、转移
CCR8	巨噬细胞、Th2 淋巴细胞、内皮细胞 肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤转移
CCR9	T 淋巴细胞 肿瘤细胞	小肠特异性趋化性和激活；肿瘤生长、转移；抑制一些肿瘤中的肿瘤转移
CCR10	T 淋巴细胞 肿瘤细胞	皮肤特异性趋化性和激活 肿瘤生长、转移、血管生成
CXCR1	中性粒细胞、多形核白细胞、内皮细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移、血管生成
CXCR2	中性粒细胞、嗜碱性粒细胞、T 淋巴细胞、少突胶质细胞、内皮	趋化性和激活 肿瘤生长、转移、血管生成

[0116]

受体	表达	功能
	细胞、肿瘤细胞	
CXCR3	巨噬细胞、T 淋巴细胞、NK 细胞、NKT 细胞、内皮细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活 两种变体 CXCR3-A 和 CXCR3-B 在肿瘤进展中具有相反的功能
CXCR4	多种细胞类型：造血细胞和干细胞 肿瘤细胞	趋化和激活 干表型的维持 肿瘤生长、转移、血管生成
CXCR5	T 和 B 淋巴细胞 肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移；抑制一些肿瘤中的肿瘤转移
CXCR6	T 和 B 淋巴细胞、NK 细胞 NKT 细胞、浆细胞 肿瘤细胞	趋化和激活 肿瘤生长、转移、血管生成 抑制一些肿瘤中的肿瘤迁移
CXCR7	T 和 B 淋巴细胞、树突状细胞、内皮细胞、胚胎肝细胞、肿瘤细胞	趋化和激活 肿瘤生长、转移、血管生成 与 CXCR4 一起协助调节肿瘤进展
CX3CR1	单核细胞、T 和 B 淋巴细胞、肥大细胞、树突状细胞、NK 细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活 肿瘤生长、转移；抑制一些肿瘤中的肿瘤侵入
XCR1	中性粒细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞、肿瘤细胞	趋化性和激活

[0117] 实体瘤:良性和/或恶性赘生物(癌症)

[0118] 在一个方面中,式(I)化合物用于治疗良性和/或恶性赘生物(实体瘤),其中赘生物包含过表达细胞表面GPCR的细胞。

[0119] 如本文所用,术语“赘生物”是指细胞的异常生长,其可以以不受控制的方式增殖并且可能具有转移(蔓延)的能力。

[0120] 赘生物包括处于任何疾病阶段、伴有或不伴有转移的实体瘤、腺瘤、癌、肉瘤、白血病和淋巴瘤。

[0121] 实体瘤是通常不含有囊肿或液体区的组织的异常肿块。实体瘤可以是良性的(非癌症)或恶性的(癌症)。不同类型的实体瘤以形成其的细胞的类型来命名。瘤的实例是肉瘤、癌和淋巴瘤。白血病(血液癌症)通常不形成实体瘤。

[0122] 实体瘤是通常起源于器官的癌症,所述器官诸如膀胱、肠、脑、乳房、子宫内膜、心脏、肾、肺、肝、子宫、卵巢、胰腺或其他内分泌器官(甲状腺)和前列腺。

[0123] 腺瘤是一种不是癌症的肿瘤。它始于上皮组织的腺样细胞(覆盖器官、腺体和体内其他结构的组织薄层)。腺瘤可以从许多腺体器官生长,所述腺体器官包括肾上腺、垂体腺、甲状腺、前列腺等。随着时间的推移,腺瘤可能转变为恶性的,此时它们被称为腺癌。即使是

良性的,它们也有可能通过压缩其他结构(质量效应)并且通过以不受调节、非反馈依赖性方式产生大量激素(造成副肿瘤综合征(paraneoplastic syndrome))而造成严重的健康并发症。

[0124] 腺瘤通常存在于结肠(例如,腺瘤性息肉,其具有变成恶性并导致结肠癌的趋势)、肾(例如,肾腺瘤可能是肾癌的前兆病变)、肾上腺(例如,肾上腺腺瘤;一些肾上腺分泌激素,诸如皮质醇(造成库欣综合征(Cushing'ssyndrome))、醛固酮(导致康恩综合征(Conn's syndrome))或雄激素(造成雄激素过多症))、甲状腺(例如,甲状腺腺瘤)、垂体(例如垂体腺瘤,诸如泌乳素瘤(prolactinoma))、甲状旁腺(例如,甲状旁腺的腺瘤可能不适当地分泌不当大量甲状旁腺激素,并且从而造成原发性甲状旁腺功能亢进)、肝(例如,肝细胞腺瘤)、乳房(例如,纤维腺瘤)、阑尾(例如,囊腺瘤)、支气管(例如,支气管腺瘤可能造成类癌综合征,一类瘤外综合征)、前列腺(例如,前列腺腺瘤)、皮脂腺(例如,皮脂腺腺瘤)和唾液腺。

[0125] 转移是恶性细胞通常通过淋巴系统或血流蔓延到身体的新区域。转移性肿瘤是从起源的原发部位或开始的部位蔓延到身体不同区域中的肿瘤。转移性肿瘤包含表达细胞表面GPCR的恶性细胞。

[0126] 由蔓延的细胞形成的肿瘤称为继发性肿瘤。肿瘤可能已经蔓延到原发部位附近的区域,称为区域转移,或者蔓延到更远的身体部位,称为远处转移。

[0127] 在一些实施方案中,待治疗的肿瘤包含表达GPCR的肿瘤细胞,其中肿瘤是原发性或转移性肿瘤。在一些实施方案中,待治疗的肿瘤包含表达GPCR的肿瘤细胞,其中肿瘤是胃肠来源的原发性或转移性肿瘤,诸如结直肠癌、胃癌、小肠癌或食管癌。在一些实施方案中,待治疗的肿瘤包含表达GPCR的肿瘤细胞,其中肿瘤是胰腺的原发性或转移性肿瘤。在一些实施方案中,待治疗的肿瘤包含表达GPCR的肿瘤细胞,其中肿瘤是肺的原发性或转移性肿瘤,诸如鳞状细胞癌、腺鳞癌或腺癌。在一些实施方案中,待治疗的肿瘤包含表达GPCR的肿瘤细胞,其中肿瘤是原发性或转移性神经外胚层肿瘤,诸如嗜铬细胞瘤(aphaechromotcytoma)或副神经节瘤。在一些实施方案中,待治疗的肿瘤包含表达GPCR的肿瘤细胞,其中肿瘤是原发性或转移性支气管肺或胃肠神经内分泌肿瘤。在一些实施方案中,待治疗的肿瘤包含表达GPCR的肿瘤细胞,其中肿瘤是直肠或结肠的原发性或转移性肿瘤。

[0128] 在一些实施方案中,式(I)化合物用于治疗肉瘤,诸如平滑肌肉瘤或横纹肌肉瘤。

[0129] 在一些实施方案中,式(I)化合物用于治疗腺瘤。

[0130] 在另一方面中,本文提供了一种用于治疗哺乳动物的癌症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所公开的非肽靶向治疗剂。在一些实施方案中,癌症包含表达一种或多种肽激素GPCR的肿瘤细胞。在一些实施方案中,癌症包含过表达一种或多种GPCR的肿瘤细胞。在一些实施方案中,癌症包括实体瘤。在一些实施方案中,癌症包括肉瘤、癌或淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症包括神经内分泌肿瘤。在一些实施方案中,癌症包括胰岛素瘤。在一些实施方案中,癌症包括肽激素GPCR阳性(例如,生长抑素受体阳性)胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

[0131] 在一些实施方案中,将式(I)化合物施用于肿瘤患者。在一些实施方案中,肿瘤患者被诊断为患有癌、肉瘤、原发性肿瘤、转移性肿瘤、实体瘤、非实体瘤、血液肿瘤、白血病或淋巴瘤。

[0132] 癌包括但不限于食管癌、肝细胞癌、基底细胞癌(皮肤癌的一种形式)、鳞状细胞癌(各种组织)、膀胱癌(包括移行细胞癌(膀胱的恶性赘生物))、支气管癌、结肠癌、结直肠癌、胃癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、肾上腺皮质癌、甲状腺癌、胰腺癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、腺癌、汗腺癌癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、肾细胞癌、导管原位癌或胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎癌、威尔姆氏肿瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、骨源性癌、上皮性癌和鼻咽癌等。

[0133] 肉瘤包括但不限于纤维肉瘤、粘液肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、脊索瘤、成骨肉瘤、骨肉瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤和其他软组织肉瘤。

[0134] 实体瘤包括但不限于神经胶质瘤、星形细胞瘤、髓母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑血管瘤、黑色素瘤、神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤。良性实体瘤包括腺瘤。

[0135] 白血病包括但不限于a)慢性骨髓增生综合征(多能造血干细胞的赘生性病症);b)急性髓性白血病(多能造血干细胞或谱系潜能有限的造血细胞的赘生性转化;c)慢性淋巴细胞白血病(CLL;免疫不成熟和功能无能的小淋巴细胞的克隆性增殖),包括B细胞CLL、T细胞CLL幼淋巴细胞白血病和毛细胞白血病;d)急性淋巴母细胞白血病(以淋巴母细胞的累积为特征)。淋巴瘤包括但不限于B细胞淋巴瘤(例如,伯基特淋巴瘤);霍奇金淋巴瘤;等等。

[0136] 原发性和转移性肿瘤包括例如肺癌(包括但不限于肺腺癌、鳞状细胞癌、大细胞癌、细支气管肺泡癌、非小细胞癌、小细胞癌、间皮瘤);乳腺癌(包括但不限于导管癌、小叶癌、炎性乳腺癌、透明细胞癌、粘液癌);结直肠癌(包括但不限于结肠癌、直肠癌);肛门癌;胰腺癌(包括但不限于胰腺腺癌、胰岛细胞癌、神经内分泌肿瘤);前列腺癌;卵巢癌(包括但不限于卵巢上皮癌或表面上皮间质瘤,包括浆液性肿瘤、子宫内膜样肿瘤和粘液性囊腺癌、性索间质肿瘤);肝癌和胆管癌(包括但不限于肝细胞癌、胆管细胞癌、血管瘤);食管癌(包括但不限于食管腺癌和鳞状细胞癌);非霍奇金淋巴瘤;膀胱癌;子宫癌(包括但不限于子宫内膜腺癌、子宫乳头状浆液性癌、子宫透明细胞癌、子宫肉瘤和平滑肌肉瘤、混合苗勒管肿瘤(mullerian tumor));神经胶质瘤、胶质母细胞瘤、髓母细胞瘤和其他脑肿瘤;肾癌(包括但不限于肾细胞癌、透明细胞癌、威尔姆氏肿瘤);头颈癌(包括但不限于鳞状细胞癌);胃癌(包括但不限于胃腺癌、胃肠间质瘤);多发性骨髓瘤;睾丸癌;生殖细胞肿瘤;神经内分泌肿瘤;宫颈癌;胃肠道、乳房和其他器官的类癌;以及印戒细胞癌。

[0137] 包含细胞毒性有效载荷/药物的有效载荷部分(Q)

[0138] 在一些实施方案中,Q包含化疗药物。

[0139] 在一些实施方案中,NP是结合实体瘤、腺瘤、肉瘤、癌或淋巴瘤的肿瘤细胞中所表达的GPCR的非肽配体;Q包含作为细胞毒性药物、激酶抑制剂或两者的化疗剂;L是任选的不可裂解的接头或在肿瘤细胞中或肿瘤细胞内表达的GPCR附近处裂解的任选的可裂解的接头。

[0140] 在一些实施方案中,任选的可裂解的接头是pH敏感性接头、氧化还原敏感性接头或酶促可裂解的接头,其中酶促可裂解的接头被在包含在肿瘤细胞中表达的GPCR的组织中表达的酯酶、蛋白酶或肽酶裂解。

[0141] 在一些实施方案中,Q包含作为表达GPCR的肿瘤细胞的细胞外环境中的细胞外蛋

白的配体的化疗剂。

[0142] 在一些实施方案中,Q包含作为抗有丝分裂剂、DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合的细胞毒性药物。

[0143] 在一些实施方案中,Q包含作为抗有丝分裂剂的细胞毒性药物,并且其中抗有丝分裂剂是美登木素、紫杉烷、澳瑞他汀、生物碱、微管溶素或埃博霉素。

[0144] 在一些实施方案中,Q包含作为DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合的细胞毒性剂,其中DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合是DNA聚合酶抑制剂、DNA复制抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素。

[0145] 在一些实施方案中,Q包含作为细胞质酪氨酸激酶(CTK)、丝氨酸/苏氨酸激酶(S/T激酶)、脂质激酶(LK)或受体酪氨酸激酶(RTK)的抑制剂的激酶抑制剂。

[0146] 在一些实施方案中,Q包含作为抗有丝分裂剂、DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合的细胞毒性药物。在一些实施方案中,Q包含作为抗有丝分裂剂的细胞毒性药物,并且其中抗有丝分裂剂是美登木素、紫杉烷、澳瑞他汀、生物碱、微管溶素或埃博霉素。在一些实施方案中,美登木素是mertansine或emtansine;紫杉烷是紫杉醇或多西紫杉醇;生物碱是玫瑰树碱或长春花生物碱;埃博霉素是埃博霉素A、埃博霉素B、埃博霉素C、埃博霉素D、埃博霉素E、埃博霉素F或优替德隆(utidelone);澳瑞他汀是一甲基澳瑞他汀E或一甲基澳瑞他汀F。

[0147] 在一些实施方案中,长春花生物碱是长春碱、长春新碱、长春地辛、长春瑞滨或长春氟宁。

[0148] 在一些实施方案中,DNA损伤剂、转录抑制剂或其组合是DNA聚合酶抑制剂、DNA复制抑制剂、拓扑异构酶抑制剂、细胞毒性抗生素。

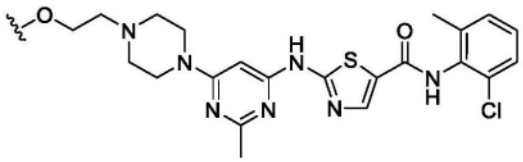
[0149] 在一些实施方案中,DNA聚合酶抑制剂为阿米凯林(amikhelline)、阿非迪霉素(aphidicolin)、阿糖胞苷、斑鸠菊苦素(vernolepin);DNA复制抑制剂为六甲蜜胺、博来霉素、阿糖胞苷、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、玫瑰树碱、雌莫司汀(estramustine)、二溴甘露醇(mitobronitol)、丝裂霉素、mitosene、平阳霉素(pingyangmycin)、普卡霉素(plicamycin)、丙卡巴肼(procarbazine)或替莫唑胺(temozolomide);拓扑异构酶抑制剂为伊立替康、拓扑替康、喜树碱、依托泊苷、多柔比星、米托蒽醌、替尼泊苷、新生霉素、美巴隆(merbarone)或阿柔比星(aclarubicin);细胞毒性抗生素为蒽环霉素、博来霉素、丝裂霉素或放线菌素。

[0150] 在一些实施方案中,蒽环霉素为多柔比星、柔红霉素、表柔比星(epirubicin)、伊达比星(idarubicin)、吡柔比星(pirarubicin)、阿柔比星或米托蒽醌;丝裂霉素为丝裂霉素A、丝裂霉素B或丝裂霉素C。

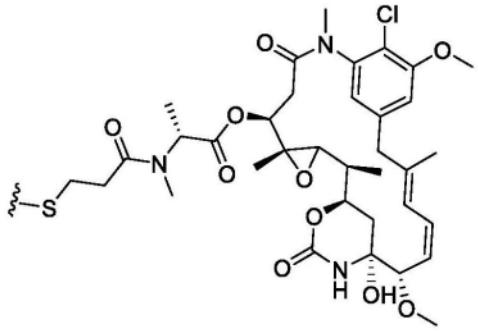
[0151] 在一些实施方案中,细胞毒性药物选自放线菌素、阿地白介素(aldesleukin)、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸(alitretinoin)、六甲蜜胺(altretamine)、安吖啶(amsacrine)、阿那曲唑(anastrozole)、阿扎胞苷(azacitidine)、硫唑嘌呤(azathioprine)、贝伐单抗(bevacizumab)、贝沙罗汀(bexarotene)、比卡鲁胺(bicalutamide)、博来霉素(bleomycin)、硼替佐米(bortezomib)、肉毒杆菌毒素(botulinum toxin)、白消安(busulfan)、卡培他滨(capecitabine)、卡铂(carboplatin)、卡莫司汀(carmustine)、西妥昔单抗(cetuximab)、clorambucil、氯霉素(chloramphenicol)、盐酸氮芥(chlormethine hydrochloride)、环孢素(ciclosporin)、西

多福韦(cidofovir)、顺铂(cisplatin)、克拉屈滨(cladribine)、氯法拉滨(clofarabine)、clorambucil、crisantaspase、环磷酰胺(cyclophosphamide)、阿糖胞苷(cytarabine)、达卡巴嗪(dacarbazine)、更生霉素(dactinomycin)、达那唑(danazol)、达沙替尼(dasatinib)、盐酸柔红霉素(daunorubicin hydrochloride)、地西他滨(decitabine)、地尼白素(denileukin)、二烯雌酚(dienostrol)、己烯雌酚(diethylstilbestrol)、地诺前列酮(dinoprostone)、多西紫杉醇(docetaxel)、多柔比星(doxorubicin)、度他雄胺(dutasteride)、表柔比星(epirubicin)、雌二醇(estradiol)、雌莫司汀磷酸钠(estramustine phosphate sodium)、雌激素-孕激素组合、缀合雌激素(estrogens conjugated)、酯化雌激素(estrogens esterified)、雌酮(estrone)、雌酮硫酸酯哌嗪(estropipate)、依托泊苷(etoposide)、依西美坦(exemestane)、非那雄胺(finasteride)、氟尿苷(floxuridine)、氟达拉滨(fludarabine)、氟尿嘧啶(fluorouracil)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、氟他胺(flutamide)、氟维司群(fulvestrant)、更昔洛韦(ganciclovir)、吉西他滨(gemcitabine)、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)、伊达比星(idarubicin)、异环磷酰胺(ifosfamide)、甲磺酸伊马替尼(imatinib mesilate)、盐酸伊立替康(irinotecan hydrochloride)、来氟米特(leflunomide)、来曲唑(letrozole)、乙酸亮丙瑞林(leuprorelin acetate)、洛莫司汀(lomustine)、lymphoglobuline、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、甲地孕酮(megestrol)、美法仑(melphalan)、巯嘌呤(mercaptopurine)、mesena、甲氨蝶呤(methotrexate)、甲基睾酮(methyltestosterone)、米非司酮(mifepristone)、丝裂霉素(mitomycin)、米托坦(mitotane)、盐酸米托蒽醌(mitoxantrone hydrochloride)、吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil)、那法瑞林(nafarelin)、那他珠单抗(natalizumab)、尼鲁米特(nilutamide)、雌激素(oestrogen)、奥沙利铂(oxaliplatin)、催产素(包括缩宫素(syntocinon)和麦角新碱(syntometrin))、紫杉醇(paclitaxel)、培美曲塞二钠(pemetrexed disodium)、喷他脒羟乙磺酸盐(pentamidine isethionate)、喷司他丁(pentostatin)、perphosphamide、哌泊溴烷(pipobroman)、羟乙磺酸吡曲克辛(piritrexim isethionate)、普卡霉素(plicamycin)、podoflilox、泼尼莫司汀(prednimustine)、丙卡巴肼(procarbazine)、含黄体酮的产品、孕激素、雷洛昔芬(raloxifene)、雷替曲塞(raltitrexed)、利巴韦林(ribavirin)、利妥昔单抗(rituximab)、西罗莫司(sirolimus)、链佐星(streptozocin)、他克莫司(tacrolimus)、他莫昔芬(tamoxifen)、替莫唑胺(temozolomide)、替尼泊苷(teniposide)、睾内酯(testolactone)、睾酮(testosterone)、沙利度胺(thalidomide)、硫鸟嘌呤(thioguanine)、塞替派(thiotepa)、thymoglobulin、硫鸟嘌呤(tioguanine)、托泊替康(topotecan)、柠檬酸托瑞米芬(toremifene citrate)、托西莫单抗(tositumomab)、曲妥珠单抗(trastuzumab)、曲奥舒凡(treosulfan)、维A酸(tretinoin)、曲氟尿苷(trifluridine)、葡醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)、曲普瑞林(triptorelin)、乌莫司汀(uramustine)、缬更昔洛韦(valganciclovir)、戊柔比星(valrubicin)、阿糖腺苷(vidarabine)、硫酸长春碱(vinblastine sulfate)、长春新碱(vincristine)、长春地辛(vindesine)、酒石酸长春瑞滨(vinorelbine tartrate)和齐多夫定(zidovudine)。

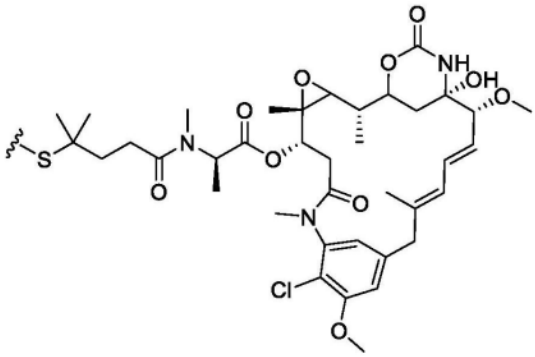
[0152] 在一些实施方案中,Q包含:

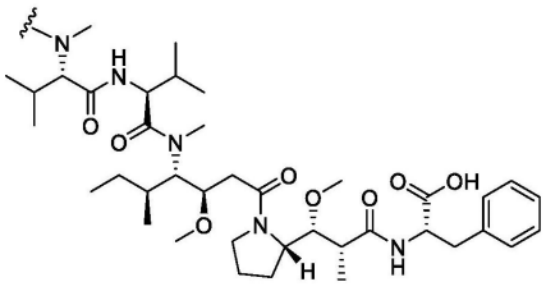
[0153] 

（达沙替尼）

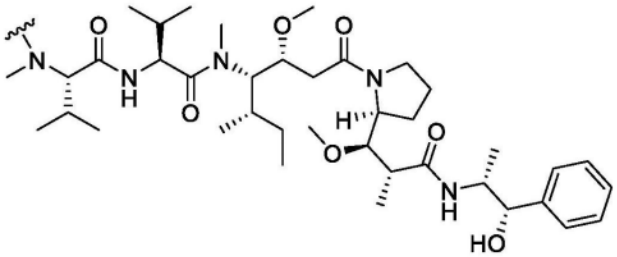


（mertansine）

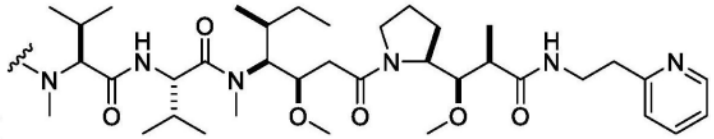




（一甲基澳瑞他汀 F）、

[0154] 

（一甲基澳瑞他汀 E）、

或  。

[0155] 在一些实施方案中,Q包含激酶抑制剂。在一些实施方案中,Q包含作为细胞质酪氨酸激酶(CTK)、丝氨酸/苏氨酸激酶(S/T激酶)、脂质激酶(LK)或受体酪氨酸激酶(RTK)的抑制剂的激酶抑制剂。

[0156] 在一些实施方案中,细胞质酪氨酸激酶(CTK)是鞘氨醇激酶1(SK1)或磷酸肌醇3-激酶(PI3K)。

[0157] 在一些实施方案中,丝氨酸/苏氨酸激酶(S/T激酶)是蛋白激酶Ci(PKCi)、哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)、共济失调毛细血管扩张突变(ATM)、蛋白激酶B(Akt)、核糖体蛋白S6激酶(S6K)、丝氨酸/苏氨酸激酶11或肝激酶B1(STK11/LKB1)、Polo样激酶(PLK)、B-Raf原癌基因(b-Raf)、极光激酶A和B(Aur A和B)、丝裂原激活蛋白(MAP)激酶激酶(MAP3K)或丝裂原激活蛋白激酶激酶(MEK)。

[0158] 在一些实施方案中,脂质激酶(LK)是原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src(c-SRC)、c-Yes原癌基因(c-YES)、Abelson鼠白血病病毒癌基因同源物1(Abl)或Janus激酶2(JAK-2)。

[0159] 在一些实施方案中,受体酪氨酸激酶(RTK)是Recepteur d'Origine Nantais(RON)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)、c-MET原癌基因(c-Met)、c-RET原癌基因(c-Ret)、胰岛素样生长因子1受体(IGF-IR)、表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生的生长因子受体α(PDGFR-α)、原癌基因c-Kit或肥大/干细胞生长因子受体(c-Kit)、Fms样酪氨酸激酶3、4(Flt3、Flt-4)、血小板衍生的生长因子受体β(PDGFR-β)、间变性淋巴瘤激酶(ALK)、人表皮生长因子受体-2(HER-2)或布鲁顿酪氨酸激酶(BTK)。

[0160] 在一些实施方案中,Q包含阿卡替尼(acalabrutinib)、阿法替尼(afatinib)、阿来替尼(alectinib)、阿昔替尼(axitinib)、布加替尼(brigatinib)、博舒替尼(bosutinib)、色瑞替尼(ceritinib)、克唑替尼(crizotinib)、卡博替尼(cabozantinib)、达沙替尼(dasatinib)、达拉非尼(dabrafenib)、厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)、伊布替尼(ibrutinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、乐伐替尼(lenvatinib)、尼洛替尼(nilotinib)、尼达尼布(nintedanib)、奥希替尼(osimertinib)、帕博西尼(palbociclib)、帕唑帕尼(pazopanib)、普纳替尼(ponatinib)、瑞戈非尼(regorafenib)、瑞博西尼(ribociclib)、鲁索替尼(ruxolitinib)、索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、曲美替尼(trametinib)、凡德他尼(vandetanib)、维罗非尼(vemurafenib)或泽布替尼(zanubrutinib)。

[0161] 接头

[0162] 在一些实施方案中,接头具有规定的长度,从而连接NP和Q,同时允许两者之间有适当的距离。

[0163] 在一些实施方案中,接头是柔性的。在一些实施方案中,接头是刚性的。

[0164] 在一些实施方案中,接头包含线性结构。在一些实施方案中,接头包含非线性结构。在一些实施方案中,接头包含分支结构。在一些实施方案中,接头包含环状结构。

[0165] 在一些实施方案中,接头包含一种或多种线性结构、一种或多种非线性结构、一种或多种分支结构、一种或多种环状结构、一种或多种柔性部分、一种或多种刚性部分或其组合。

[0166] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个氨基酸残基。在一些实施方案中,接头包含1至3、1至5、1至10、5至10或5至20个氨基酸残基。在一些实施方案中,接头的一个或多个氨基酸是非天然氨基酸。

[0167] 在一些实施方案中,接头包含肽键联。肽键联包含L-氨基酸和/或D-氨基酸。在一些实施方案中,优选是D-氨基酸以便使免疫原性和由背景肽酶或蛋白酶所致的非特异性裂解降至最低。已知寡聚D-精氨酸序列的细胞吸收与寡聚L-精氨酸的吸收一样好或者优于寡聚L-精氨酸的吸收。

[0168] 在一些实施方案中,接头的长度为1至100个原子、1至50个原子、1至30个原子、1至20个原子、1至15个原子、1至10个原子或1至5个原子。在一些实施方案中,接头的长度为1至10个原子。在一些实施方案中,接头的长度为1至20个原子。

[0169] 在一些实施方案中,接头可以包含柔性和/或刚性区域。示例性柔性接头区域包括包含Gly和Ser残基("GS"接头)、甘氨酸残基、亚烷基链、PEG链等的那些。示例性刚性接头区

域包括包含α螺旋形成序列、富含脯氨酸的序列和富含双键和/或三键的区域的那些。

[0170] 在一些实施方案中,接头是可裂解的。在一些实施方案中,接头被设计用于在存在特定条件的情况下或在特定环境中的裂解,此类条件或环境靠近此类靶向细胞、组织或区域。可裂解的接头依赖于细胞的细胞质区室的固有性质以选择性释放细胞毒性药物。此类接头主要包括响应于低pH(酸不稳定接头)或还原环境(二硫键接头)的化学可裂解的接头,以及对某些溶酶体酶的作用敏感的酶促可裂解的接头(肽接头或β-葡萄糖苷酸接头)。

[0171] 在一些实施方案中,接头在生理条件下是可裂解的。在一些实施方案中,接头在细胞内条件下是可裂解的。在一些实施方案中,接头是化学可裂解的。在一些实施方案中,接头是酶促可裂解的。在一些实施方案中,接头是pH敏感的,即在某些pH值下对水解敏感。例如,pH敏感性接头可以在酸性条件下是可水解的。例如,接头可以是在溶酶体中可水解的酸不稳定接头(例如,腙、缩氨基脲、缩氨基硫脲、顺式乌头酰胺、原酸酯、缩醛、缩酮等)。此类接头可以在中性pH条件下,诸如在血液中是相对稳定的,但是在低于pH 7.0,诸如pH 6.5至4.5,溶酶体和/或内涵体的近似pH时不稳定。

[0172] 在一些实施方案中,接头包含一个或多个二硫键。

[0173] 在一些实施方案中,接头在遭受缺氧的组织(诸如癌细胞和癌性组织)中或附近被裂解。在一些实施方案中,接头包含二硫键。在一些实施方案中,包含二硫键的接头优先在缺氧区域中被裂解。缺氧被认为会导致癌细胞变得对放射和化学疗法产生更具抗性,并且还引发血管生成。在存在例如渗漏或坏死细胞的缺氧环境中,游离硫醇和其他还原剂在细胞外变得可用,而通常保持细胞外环境氧化的O_2明显被耗尽。在一些实施方案中,氧化还原平衡的这种偏移促进了接头内二硫键的还原和裂解。除了利用硫醇-二硫键平衡的二硫键联之外,包括在还原为氢醌时分解的醌的键联也被用在设计用于在缺氧环境中裂解的接头中。

[0174] 在一些实施方案中,接头被细胞内肽酶或蛋白酶(包括但不限于溶酶体或核内体蛋白酶)裂解。在一些实施方案中,接头被糖苷酶(例如,葡糖苷酸酶)裂解。小肽序列(诸如Val-Cit和Phe-Lys)已被开发为ADC的接头。这些双肽接头在血清中显示良好的稳定性,但在内化之后可以被某些溶酶体蛋白酶(诸如组织蛋白酶B)识别并快速水解。β-葡糖苷酸接头可以很容易地被丰富的溶酶体酶β-葡糖苷酸酶裂解,从而促进活性药物的温和且选择性释放。在其他实施方案中,接头是不可裂解的。

[0175] 在一些实施方案中,接头被蛋白酶、基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶或其组合裂解。在一些实施方案中,接头被还原剂裂解。在一些实施方案中,接头被氧化剂或氧化应激裂解。

[0176] 在一些实施方案中,接头被MMP裂解。基质金属蛋白酶(MMP)的水解活性与转移性肿瘤细胞的侵入性迁移有关。在一些实施方案中,接头包括氨基酸序列PLG-C(Me)-AG、PLGLAG,其被金属蛋白酶MMP-2、MMP-9或MMP-7(涉及癌症和炎症的MMP)裂解。

[0177] 在一些实施方案中,接头被蛋白水解酶或还原环境裂解,如可能在癌性细胞附近存在的。这种环境或此类酶通常在正常细胞附近不存在。

[0178] 在一些实施方案中,接头被丝氨酸蛋白酶(包括但不限于凝血酶和组织蛋白酶)裂解。在一些实施方案中,接头被组织蛋白酶K、组织蛋白酶S、组织蛋白酶D、组织蛋白酶E、组织蛋白酶W、组织蛋白酶F、组织蛋白酶A、组织蛋白酶C、组织蛋白酶H、组织蛋白酶Z或其任何

组合裂解。在一些实施方案中,接头被组织蛋白酶K和/或组织蛋白酶S裂解。

[0179] 在一些实施方案中,接头在坏死环境中被裂解。坏死通常导致可以用于触发接头的裂解的酶或其他细胞内容物的释放。在一些实施方案中,接头的裂解通过坏死酶(例如,钙激酶(calpains))而发生。

[0180] 有关接头及其在本文所述的化合物中使用的另外细节,参见:Wu,A.M.,Senter,P.D.Arming antibodies:prospects and challenges for immunoconjugates.Nat.Biotechnol.2005,23(9):1137-1146;Beck,A.等人,The next generation of antibody-drug conjugates comes of age.Discov.Med.2010,10(53):329-339;Nolting,B.等人,Linker technologies for antibody-drug conjugates.Methods.Mol.Biol.2013,1045:71-100;Jain,N.等人,Current ADC linker chemistry.Pharm.Res.2015,32:3526-3540;McCombs,J.R.,Owen,S.C.Antibody drug conjugates:design and selection of linker,payload and conjugation chemistry.AAPS J.2015,17(2):339-351;Jun Lu等人,Linkers Having a Crucial Role in Antibody-Drug Conjugates,Int J Mol Sci.2016Apr;17(4):561;其各自的此类接头公开内容以引用的方式并入。

[0181] 在一些实施方案中,不可裂解的接头包括以下中的一种或多种:取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基和取代或未取代的亚杂芳基。

[0182] 在一些实施方案中,L是不存在的、可裂解的接头或不可裂解的接头。在一些实施方案中,L是不存在的或包含一个或多个氨基酸、PEG基团、-L^1-、-L^1-L^2-、-L^1-L^2-L^3-、-L^1-L^2-L^3-L^4-、-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-、-L^2-、-L^2-L^3-、-L^2-L^3-L^4-、-L^2-L^3-L^4-L^5-、-L^3-、-L^3-L^4-、-L^3-L^4-L^5-、-L^4-、-L^4-L^5-、-L^5-、-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-或其组合。

[0183] 在一些实施方案中,L是不存在的或包含一个或多个氨基酸、PEG基团、-L^1-、-L^2-、-L^3-、-L^4-、-L^5-、-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-或其组合。

[0184] 在一些实施方案中,每个L^1独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基、取代或未取代的亚杂芳基、一个或多个氨基酸、-$(CH_2)_p$-、-C(=O)-、-$(CH_2)_p$-C(=O)-、-C(=O)-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-C(=O)-$(CH_2)_p$-、-C(=O)NH-、-$(CH_2)_p$-C(=O)NH-、-C(=O)NH-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-C(=O)NH-$(CH_2)_p$-,每个p独立地是0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。在一些实施方案中,每个L^1独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的单环亚环烷基、取代或未取代的单环亚杂环烷基、取代或未取代的亚苯基、取代或未取代的单环亚杂芳基、一个或多个氨基酸、-$(CH_2)_q$-、-C(=O)-、-$(CH_2)_p$-C(=O)-、-C(=O)-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-C(=O)-$(CH_2)_p$-、-C(=O)NH-、-$(CH_2)_p$-C(=O)NH-、-C(=O)NH-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-C(=O)NH-$(CH_2)_p$-,每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

[0185] 在一些实施方案中,每个L^2独立地是不存在的、-O-、-S-、-S(=O)-、-$S(=O)_2$-、-NH-、-CH(OH)-、-NHC(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-CH(=N)-、-CH(=N-NH)-、-CCH_3(=N)-、-CCH_3(=N-NH)-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)NH-、-NHC(=O)O-、-$(CH_2)_p$-、-C(=O)-$(CH_2CH_2X)_p$-或-$(CH_2CH_2X)_p$-,p是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;每个X独立地选自O、S和NR^X;并且R^X是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,每个L^2独立地是-C(=O)-、-C(=O)NH-、-C

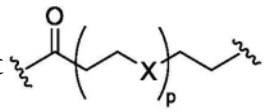
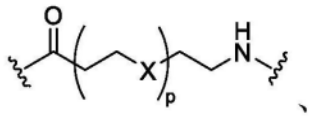
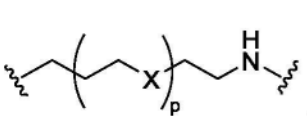
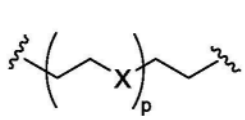
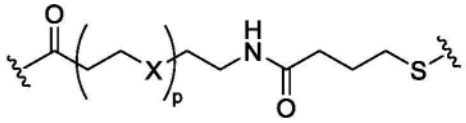
(=O)O-、-$(CH_2)_p$-、-C(=O)-$(CH_2CH_2O)_p$-或-$(CH_2CH_2O)_p$-,每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

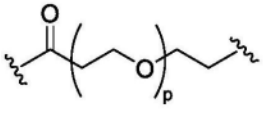
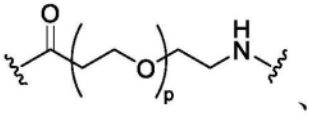
[0186] 在一些实施方案中,每个L^3独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的亚环烷基、取代或未取代的亚杂环烷基、取代或未取代的亚芳基、取代或未取代的亚杂芳基、一个或多个氨基酸、-$(CH_2)_q$-、-$(CH_2CH_2X)_q$-或-$(XCH_2CH_2)_q$-,每个q独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;每个X独立地选自O、S和NR^X;并且R^X是氢或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,每个L^3独立地是取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、-$(CH_2)_q$-,每个q独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

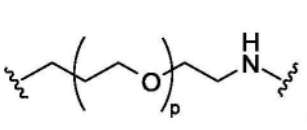
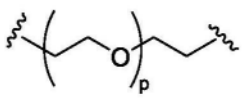
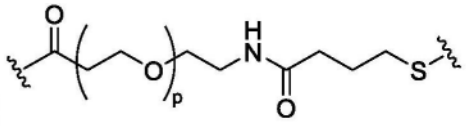
[0187] 在一些实施方案中,每个L^4独立地是不存在的、-O-、-S-、-S(O)-、-$S(O)_2$-、-NH-、-CH(OH)-、-C(=O)-、-C(=O)NH-、-NHC(=O)-、-C(=O)O-、-OC(=O)-、-OC(=O)NH-、-NHC(=O)NH-或-NHC(=O)O-。在一些实施方案中,每个L^4独立地是不存在的、-NH-。

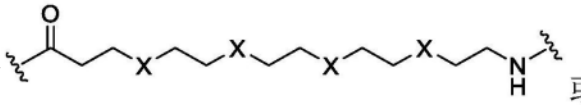
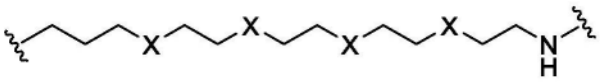
[0188] 在一些实施方案中,每个L^5独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基或取代或未取代的亚杂烷基。在一些实施方案中,每个L^5独立地是不存在的或取代或未取代的亚烷基。

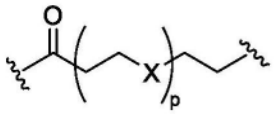
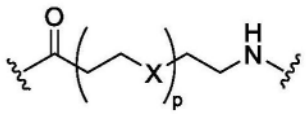
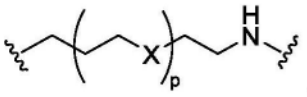
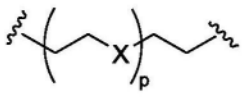
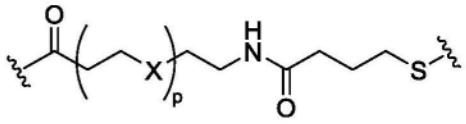
[0189] 在一些实施方案中,L是不存在的或接头-L^1-、-L^2-、-L^3-、-L^4-、-L^5-、-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-或其组合。在一些实施方案中,L是不存在的或接头-L^1-、-L^2-、-L^3-、-L^4-、-L^5-、-L^1-L^2-L^3-L^4-L^5-或其组合;每个L^1独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、取代或未取代的亚烯基、取代或未取代的亚炔基、取代或未取代的单环亚环烷基、取代或未取代的单环亚杂环烷基、取代或未取代的亚苯基、取代或未取代的单环亚杂芳基、一个或多个氨基酸、-$(CH_2)_p$-、-$(CH_2)_p$-、-C(=O)-、-C(=O)-$(CH_2)_p$-、-C(=O)NH-、-C(=O)NH-$(CH_2)_p$-,每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;每个L^2独立地是-C(=O)-、-C(=O)NH-、-C(=O)O-、-$(CH_2)_p$-、-C(=O)-$(CH_2CH_2O)_p$-或-$(CH_2CH_2O)_p$-,每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;每个L^3独立地是取代或未取代的亚烷基、取代或未取代的亚杂烷基、-$(CH_2)_q$-,每个q独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;每个L^4独立地是不存在的、-NH-;每个L^5独立地是不存在的、取代或未取代的亚烷基或取代或未取代的亚杂烷基。

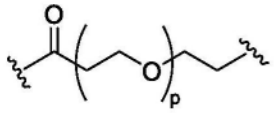
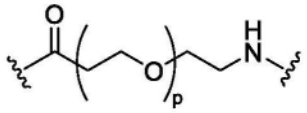
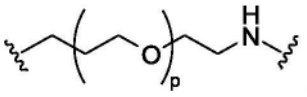
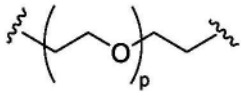
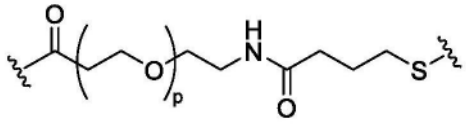
[0190] 在一些实施方案中,-L^2-L^3-L^4-L^5-是  、  、  、  或  ;每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12;并且每个X独立地是O或NR^X;并且R^X是氢或C_1-C_4烷基。

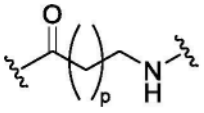
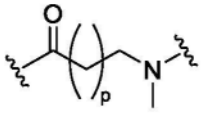
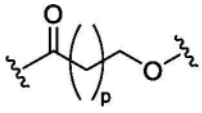
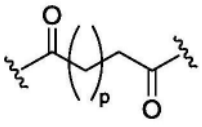
[0191] 在一些实施方案中,-L^2-L^3-L^4-L^5-是  、  、

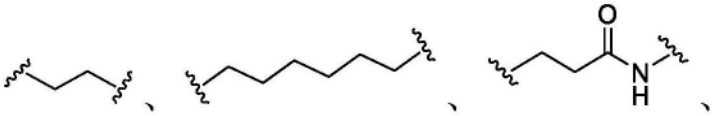
 、  或  ；每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

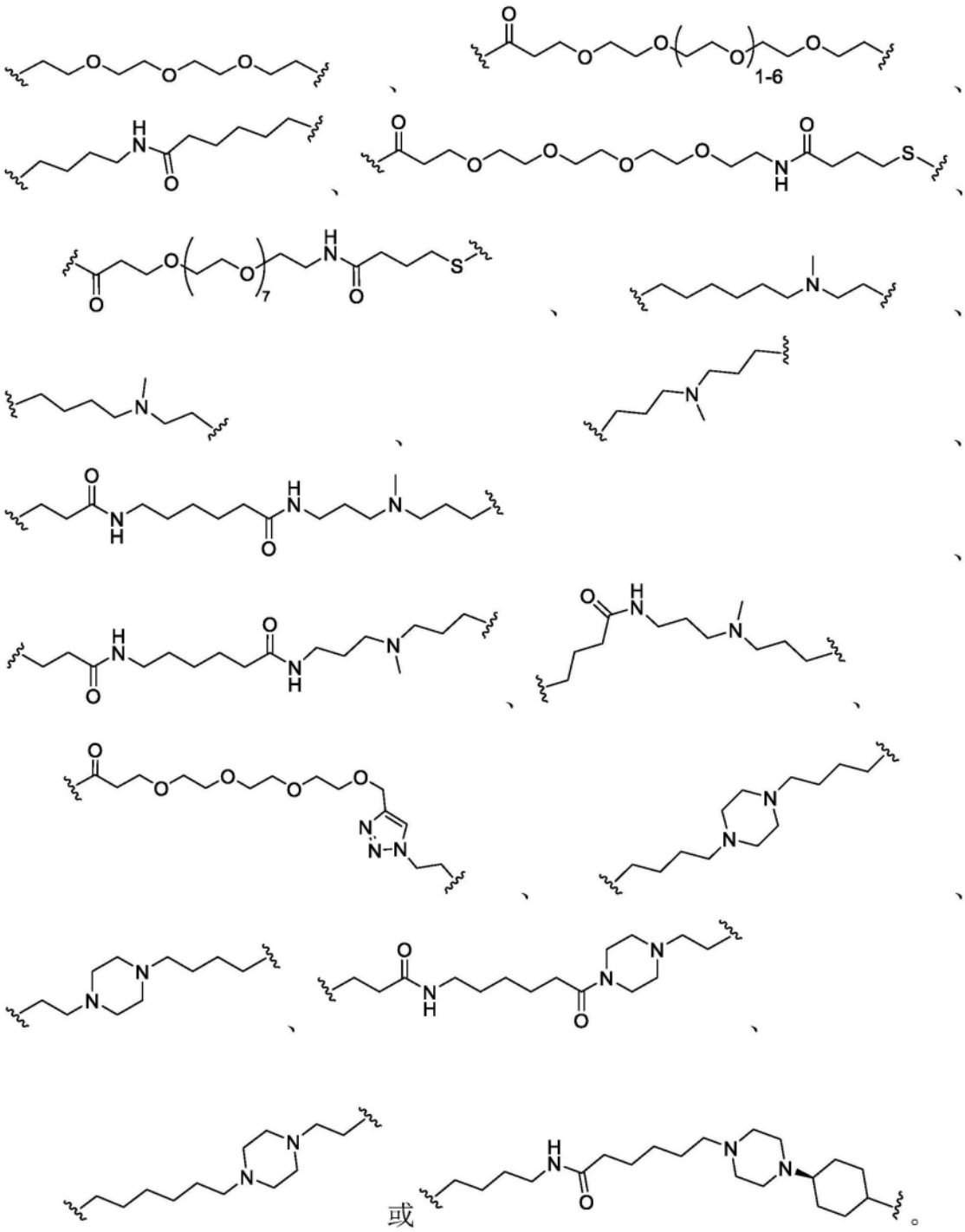
[0192] 在一些实施方案中，$-L^2-L^3-L^4-L^5-$是  或  ，其中每个X独立地是O或NR^X；并且R^X是氢或C_1-C_4烷基。

[0193] 在一些实施方案中，L是  、  、  、  或  ；每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12；并且每个X独立地是O或NR^X；并且R^X是氢或C_1-C_4烷基。

[0194] 在一些实施方案中，L是  、  、  、  或  ；每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

[0195] 在一些实施方案中，L是  、  、  或  ；每个p独立地是1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12。

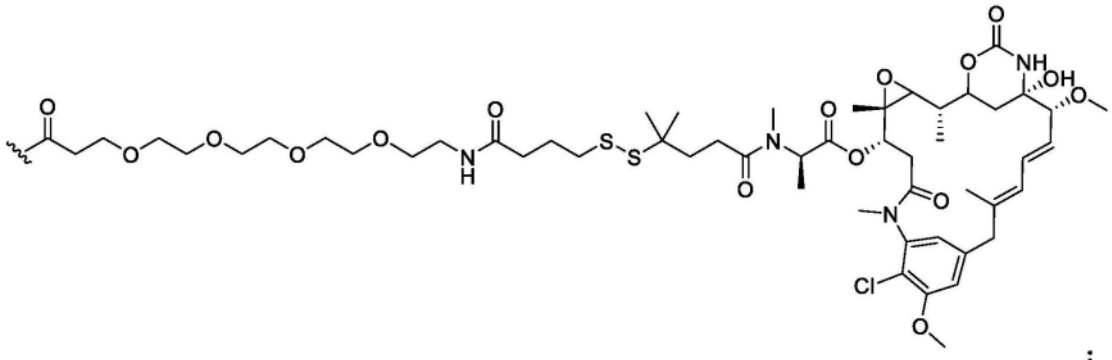
[0196] 在一些实施方案中，L是：  、

[0197] 

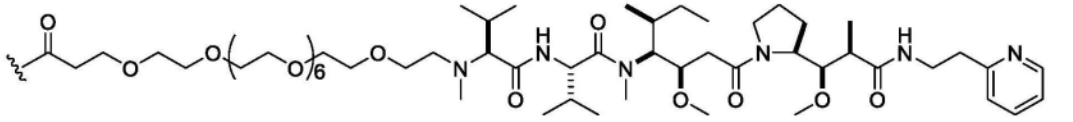
[0198] 在一些实施方案中,接头包含点击化学残基。在一些实施方案中,接头经由点击化学连接至非肽配体、金属螯合剂或两者。例如,在一些实施方案中,非肽配体包含与接头的炔烃部分反应的叠氮基团。又例如,在一些实施方案中,非肽配体包含与接头的叠氮化物反应的炔基。金属螯合剂和接头可以类似地连接。在一些实施方案中,接头包含叠氮化物部分、炔烃部分或两者。在一些实施方案中,接头包含三唑部分。

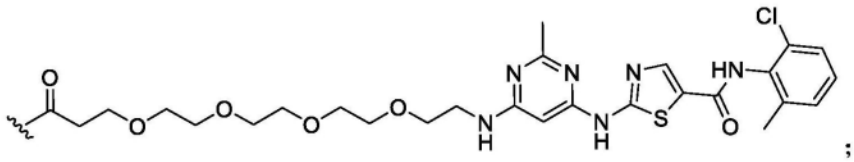
[0199] 代表性接头和有效载荷部分

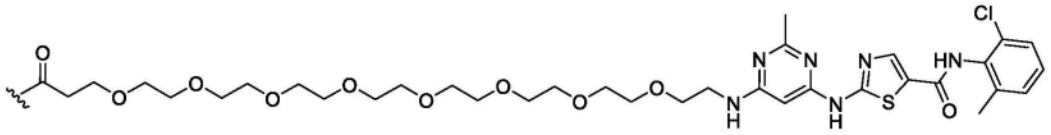
[0200] 在一些实施方案中,-L-Q是:

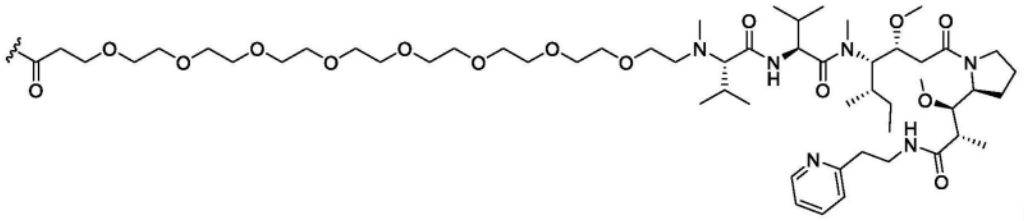
[0201] 

;

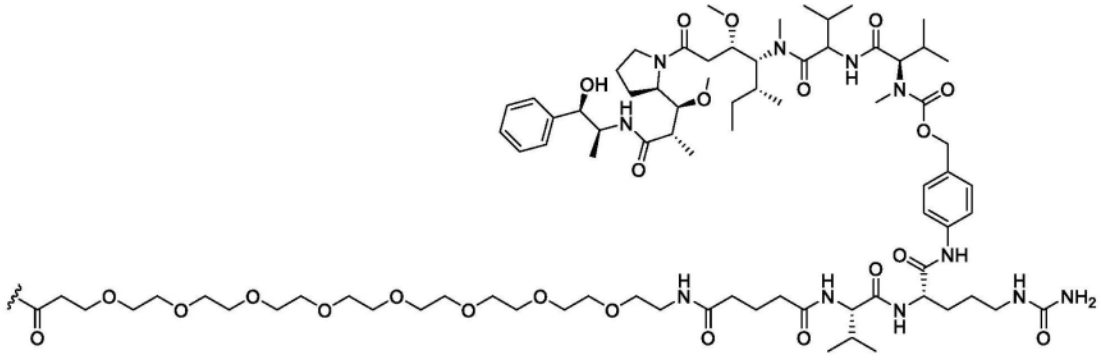

;

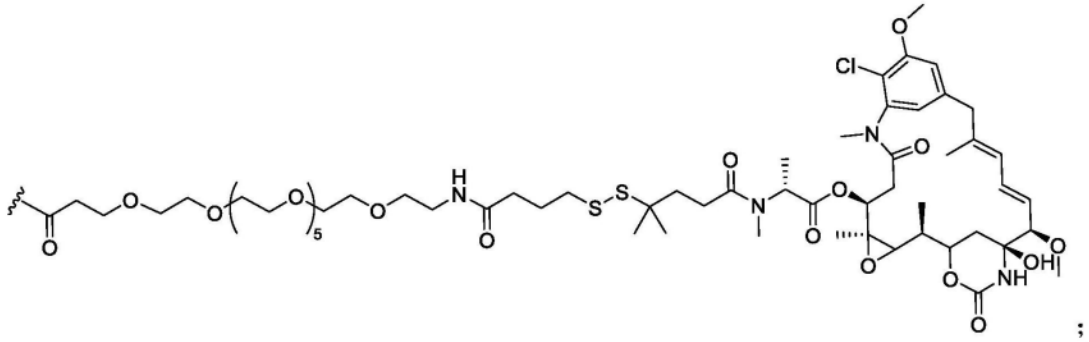

;

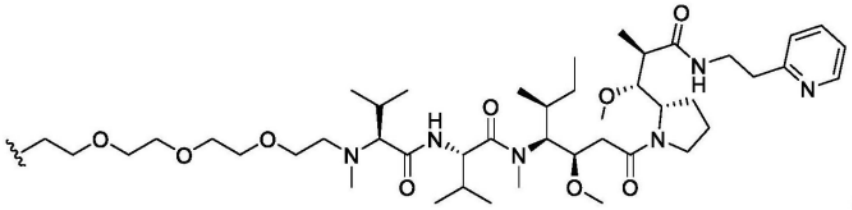

;

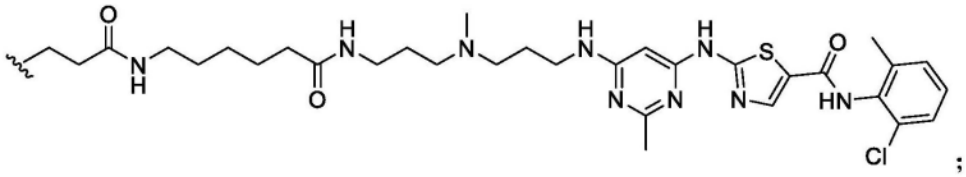

;

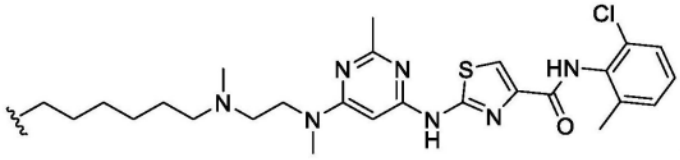
[0202]


;

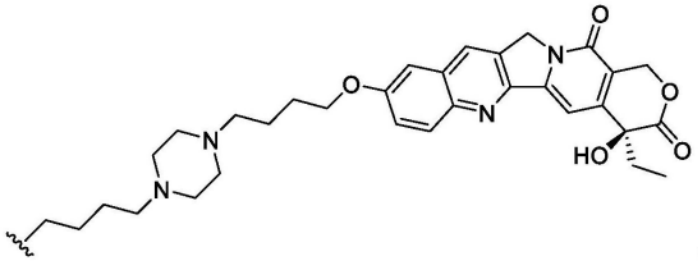

;

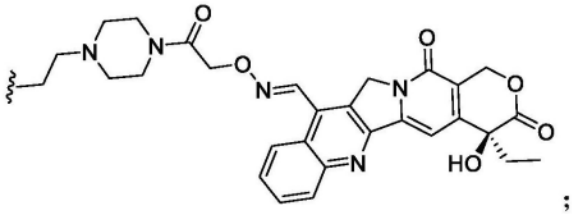

;

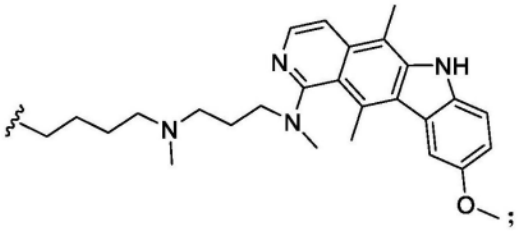

;

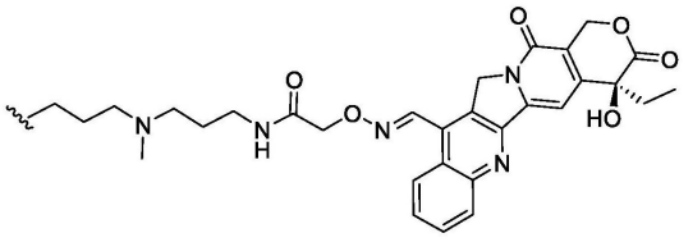

;

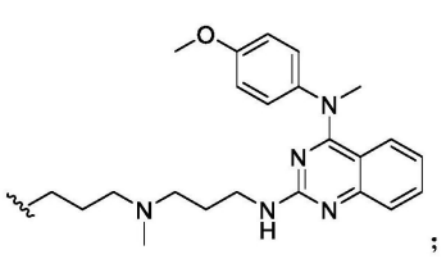
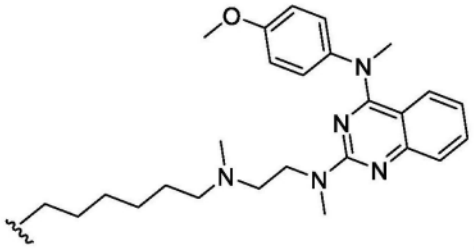
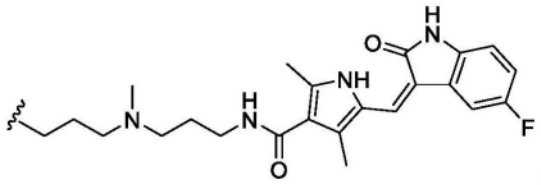
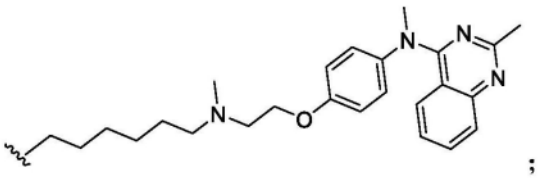
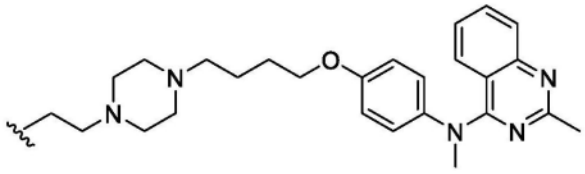
[0203]

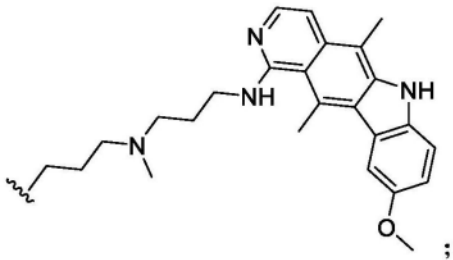
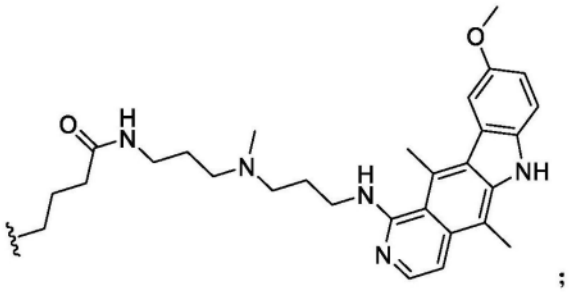
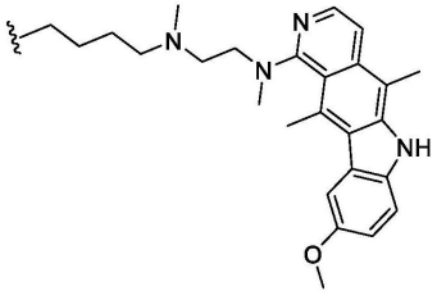
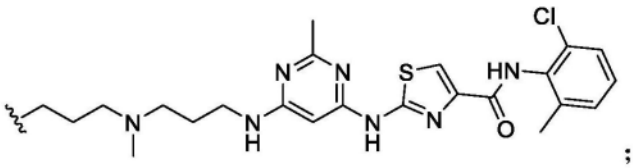
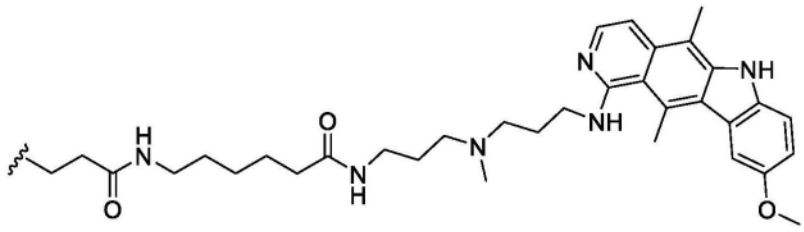

;

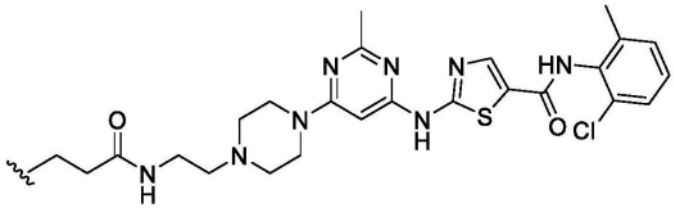

;


;

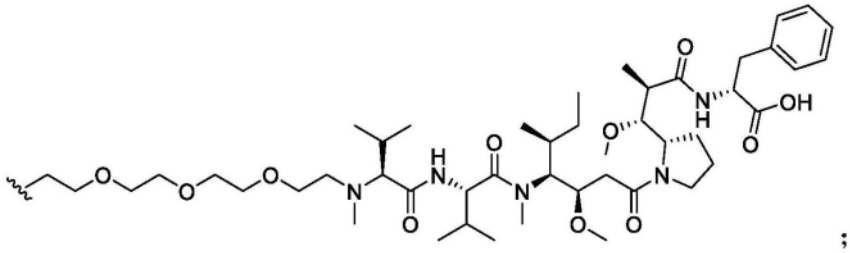

;


;

;

;

;

;

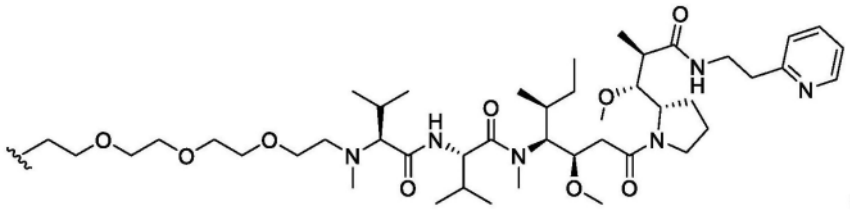
[0204]

;

;

;

;

;



;

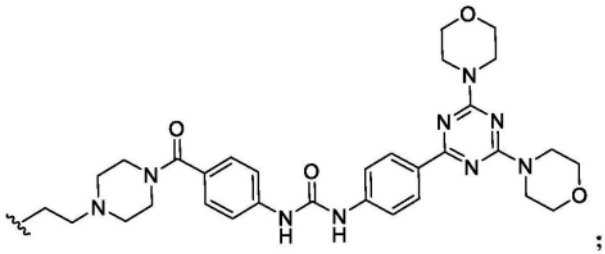


;

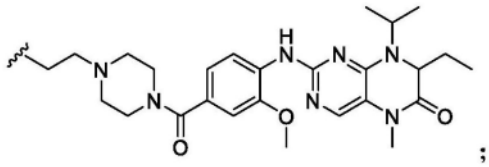


;

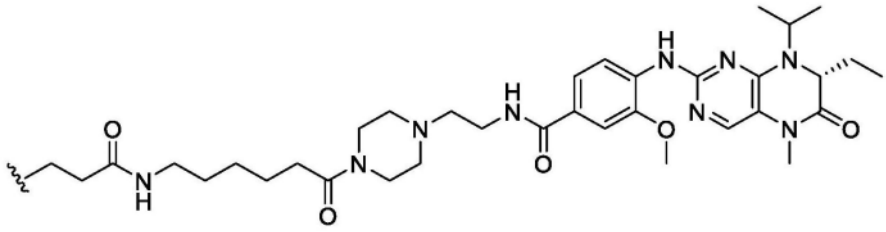
[0205]



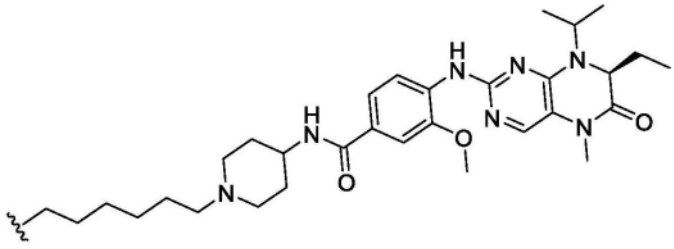
;



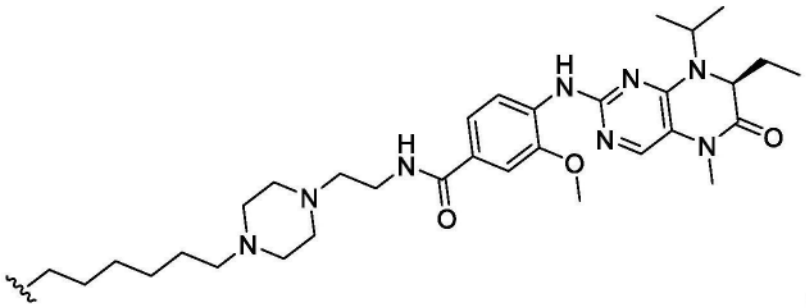
;



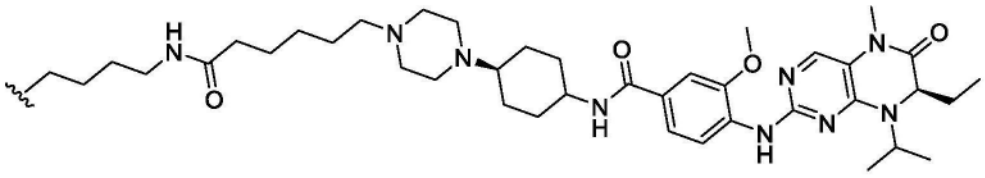
;



;

[0206] 

；或



。

[0207] 代表性非肽小分子药物缀合物(NPDC)

[0208] 如本文所用,“非肽配体”意指小分子化合物。如本文所用,“非肽配体”意指分子量<900道尔顿的小分子化合物。非肽配体不是衍生自通过肽键连接的氨基酸链。非肽配体不是寡肽(例如,二肽、三肽、四肽)。较大结构,诸如核酸、蛋白质和多糖,不是小分子。

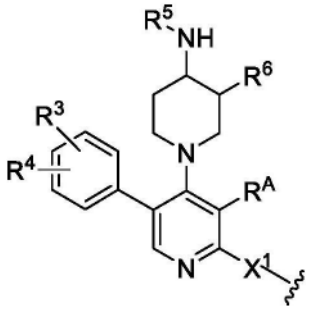
[0209] 在一些实施方案中,NP是与表达生长抑素受体的肿瘤细胞结合的非肽配体。

[0210] 在一些实施方案中,NP是生长抑素受体的非肽配体,其中NP是美国专利号10,696,689、美国专利公开号US20200010453中描述的化合物,每项上述专利的此类化合物都以引用的形式并入本文。在一些实施方案中,非肽配体是美国专利号10,696,689的式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(II)、(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、(III)、(IIIa)、(IIIb)、(IIIc)或(IIId)中任一者中所述的化合物。在一些实施方案中,非肽配体是US10,696,689的表1、表2或表3中所述的化合物。在一些实施方案中,非肽配体是US20200010453的式(I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(VIII)、(IX)、(X)或(XI)中所述的化合物。在一些实施方案中,非肽配体为国际专利申请公开号WO 2018/170284的表1、表2、表3或表4中所述的化合物。

[0211] 在一些实施方案中,非肽配体是US9643951、US9630976、US20200000816中所述的化合物,每项上述专利的此类化合物都并入本文。

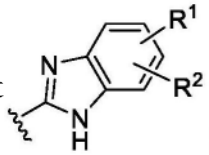
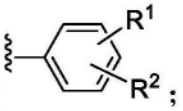
[0212] 在一些实施方案中,NP是包含4-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(苯基)吡啶结构基序或4-[(4αS,8αS)-八氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(苯基)吡啶结构基序的非肽配体。在一些实施方案中,NP是包含4-(4-氨基哌啶-1-基)-5-(苯基)吡啶结构基序或4-[(4αS,8αS)-八氢-1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噁嗪-6-基]-5-(苯基)吡啶结构基序的非肽配体;其中-L-Q在吡啶的2位处连接至NP。

[0213] 在一些实施方案中,NP具有式(II)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:

[0214] 

式（II）

[0215] 其中：

[0216] R^A是  或  ；

[0217] 每个R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、卤素、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4氟烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、-CN、-$N(R^7)_2$或-OR^7；

[0218] R^5是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基；

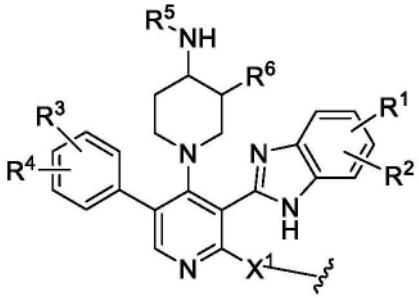
[0219] R^6是氢、-OR^7、-$N(R^7)_2$、-CN、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基；

[0220] 或者R^5和R^6与其所连接的居间原子一起形成吗啉；

[0221] X^1是不存在的、-O-、-S-、-N(R^7)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^7)-、-C(=O)O-、-N(R^7)C(=O)-或杂环；

[0222] 每个R^7独立地是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基。

[0223] 在一些实施方案中,NP具有式(III)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物：

[0224] 

式（III）

[0225] 其中：

[0226] 每个R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、卤素、取代或未取代的C_1-C_4烷基、取代或未取代的C_1-C_4氟烷基、取代或未取代的C_1-C_4杂烷基、-CN、-$N(R^7)_2$或-OR^7；

[0227] R^5是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基；

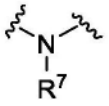
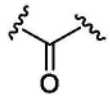
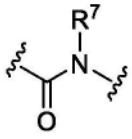
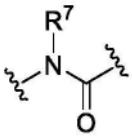
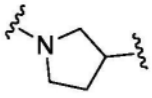
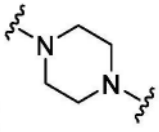
[0228] R^6是氢、-OR^7、-$N(R^7)_2$、-CN、卤素、C_1-C_6烷基或C_1-C_6氟烷基；

[0229] 或者R^5和R^6与其所连接的居间原子一起形成吗啉；

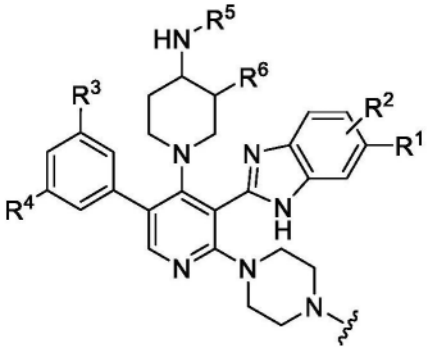
[0230] X^1是不存在的、-O-、-S-、-N(R^7)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^7)-、-C(=O)O-、-N(R^7)C(=O)-或杂环;并且

[0231] 每个R^7独立地是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基;

[0232] 在一些实施方案中,X^1是不存在的、-O-、-S-、-N(R^7)-、-C(=O)-、-C(=O)N(R^7)-、-C(=O)O-、-N(R^7)C(=O)-、氮杂环丁烷、吡咯烷、哌啶或哌嗪。

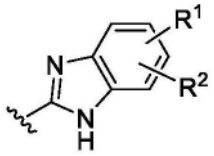
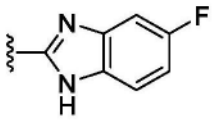
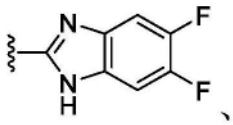
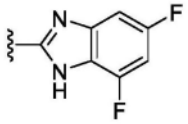
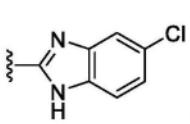
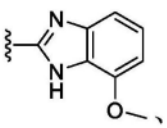
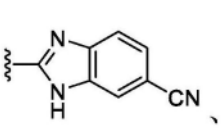
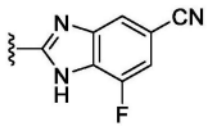
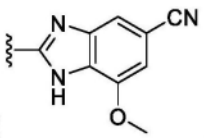
[0233] 在一些实施方案中,X^1是不存在的、-O-、-S-、  、  、  、  、  、  或  。

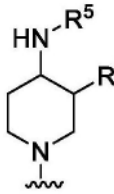
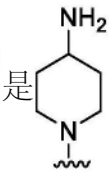
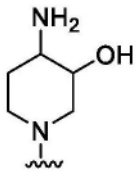
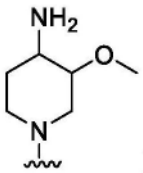
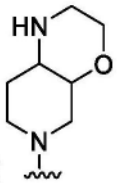
[0234] 在一些实施方案中,NP具有式(IV)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:

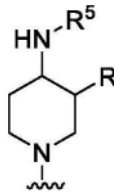
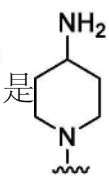
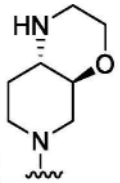
[0235] 

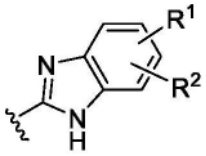
式(IV)。

[0236] 在一些实施方案中,每个R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、F、Cl、Br、-CN、-N(R^7)$_2$或C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,每个R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、F、Cl、-CH_3、-CH_2CH_3或-OCH_3。在一些实施方案中,R^5是氢;R^6是氢、-OH或-OCH_3;或者R^5和R^6与其所连接的居间原子一起形成吗啉。在一些实施方案中,每个R^7独立地是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,每个R^7独立地是氢或C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,每个R^7独立地是氢、-CH_3或-CH_2CH_3。

[0237] 在一些实施方案中,  是  、  、  、  、  、  、  、  或。

[0238] 在一些实施方案中，  是  、  、  或  。

[0239] 在一些实施方案中，  是  或  。

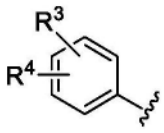
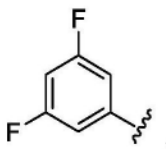
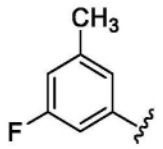
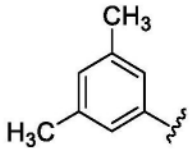
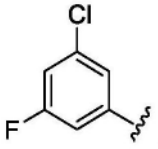
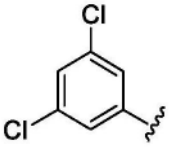
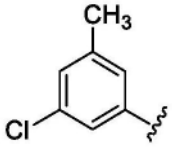
[0240] 在一些实施方案中，R^A是  ；

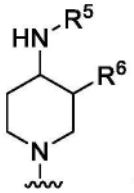
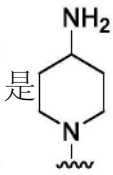
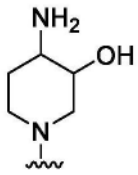
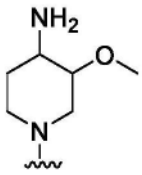
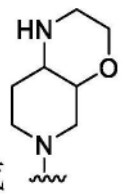
[0241] 每个R^1、R^2、R^3和R^4独立地是氢、F、Cl、Br、C_1-C_4烷基、-CN、-N(R^7)$_2$或-OR^7；

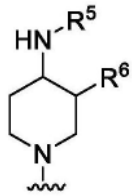
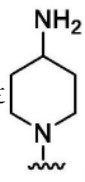
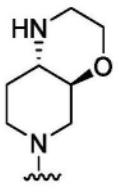
[0242] R^5是氢；R^6是氢或-OR^7；或

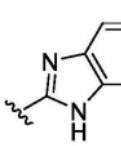
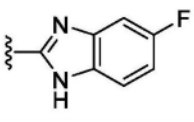
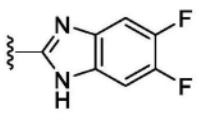
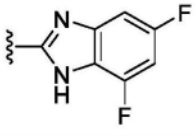
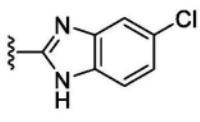
[0243] R^5和R^6与其所连接的居间原子一起形成吗啉；并且

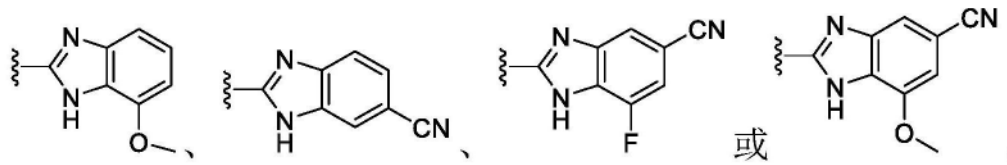
[0244] 每个R^7独立地是氢、-CH_3或-CH_2CH_3。

[0245] 在一些实施方案中，  是  、  、  、  、  或  并且

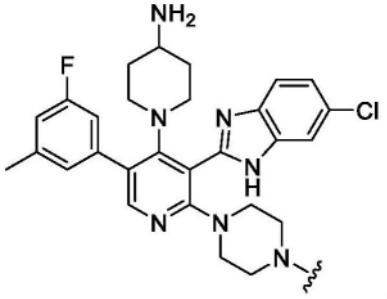
[0246]  是  、  、  或  。

[0247] 在一些实施方案中，  是  或  ；并且

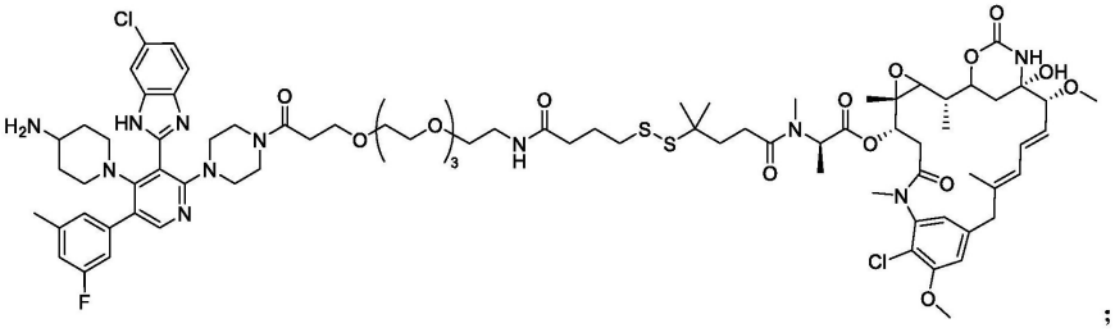
[0248]  是  、  、  、  、

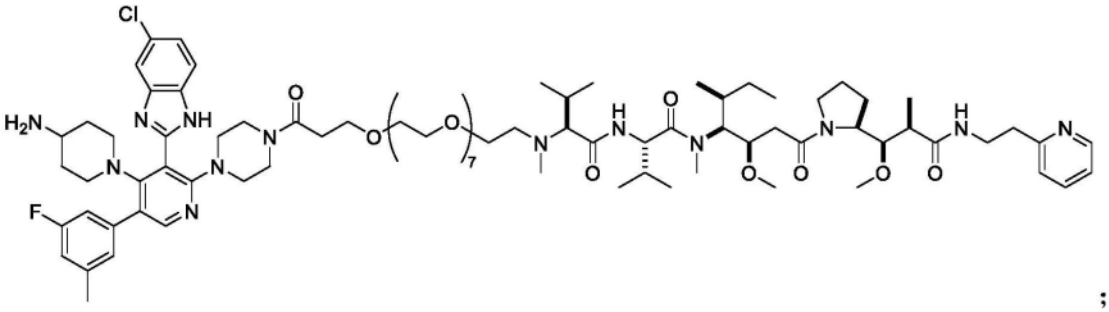


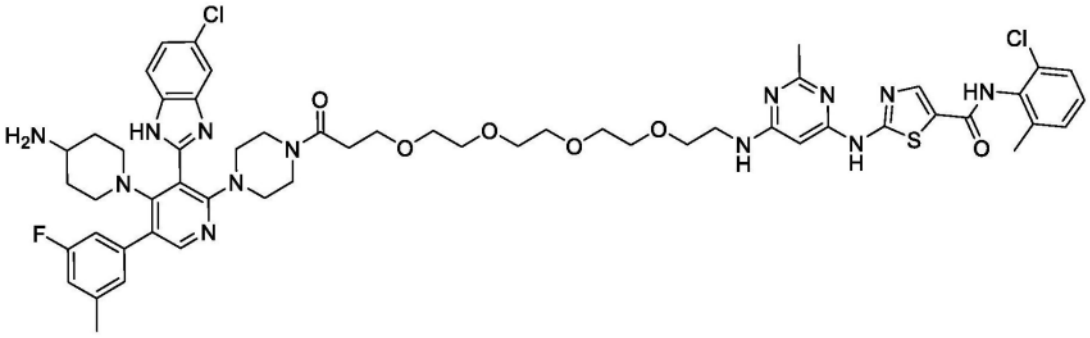
[0249] 在一些实施方案中,GPCR是生长抑素2型受体(SSTR2);并且NP具有以下结构:

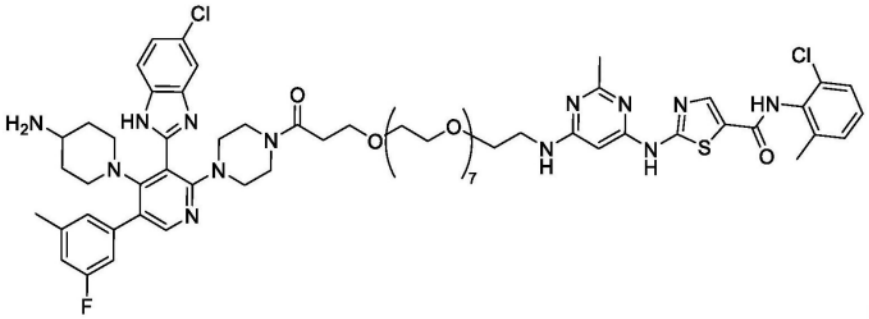
[0250] 

[0251] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构之一:

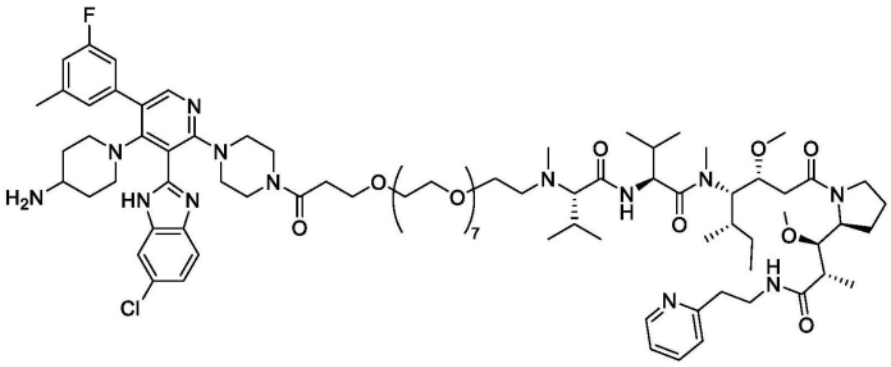


[0252] 



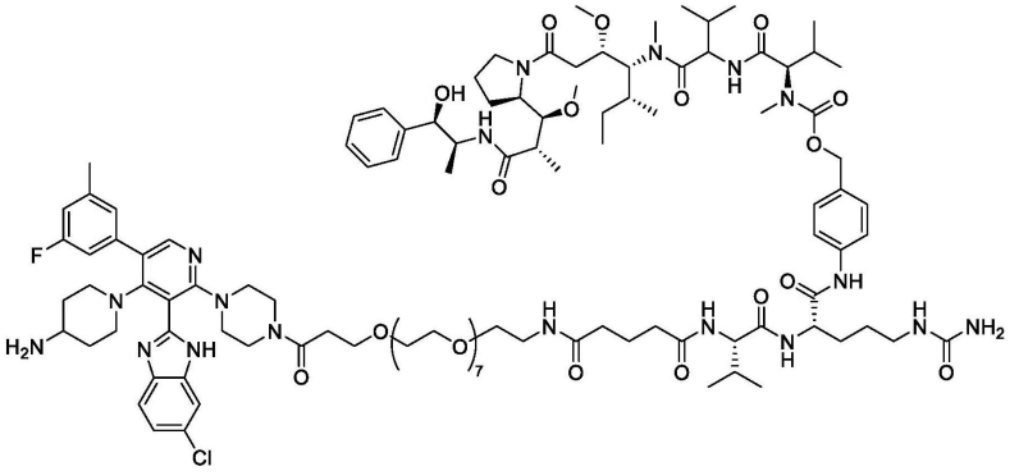


;

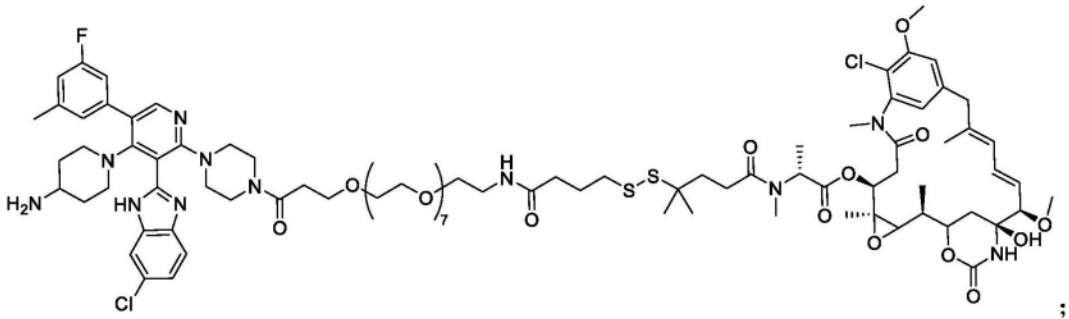


;

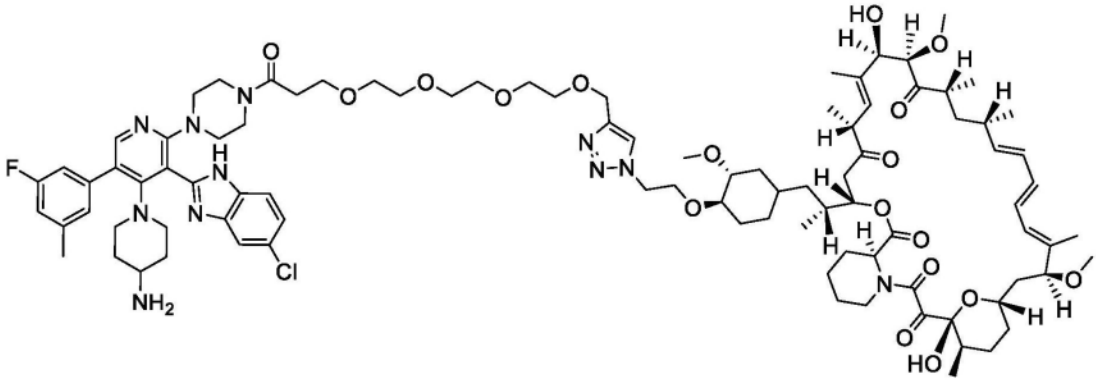
[0253]



;



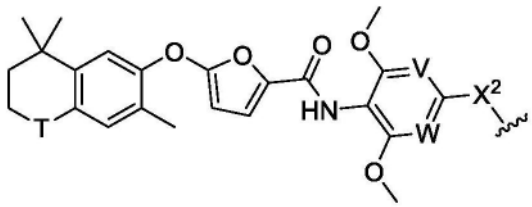
；或

[0254] 

[0255] 在一些实施方案中,NP是与表达促性腺激素释放激素受体(GnRHR)的肿瘤细胞结合的非肽配体。

[0256] 在一些实施方案中,NP是包含以下的非肽配体:N-{4,6-二甲氧基-2-氨基嘧啶-5-基}-5-[3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]-2-糠酰胺结构基序;N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基)-2-糠酰胺结构基序;或N-(4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-((3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基)呋喃-2-羧酰胺结构基序。

[0257] 在一些实施方案中,GPCR是GnRHR;并且NP具有式(X)的结构,或其药学上可接受的盐或药学上可接受的溶剂化物:

[0258] 

式(X)

[0259] 其中:

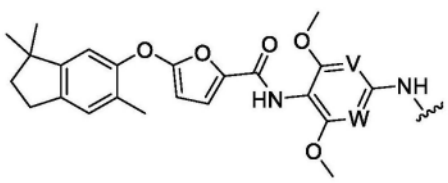
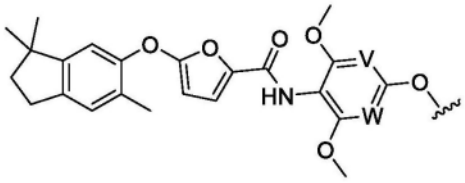
[0260] V是CH或N;并且W是CH或N;

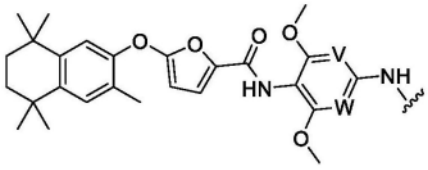
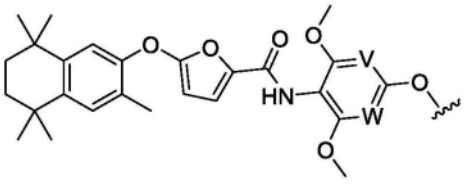
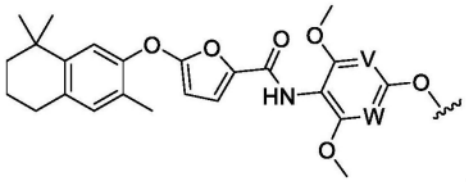
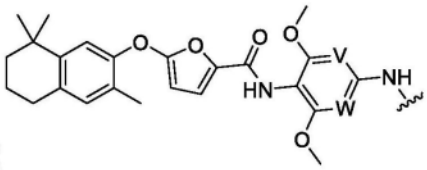
[0261] T是不存在的、$-CH_2-$、$-CH(CH_3)-$或$-C(CH_3)_2-$;并且

[0262] X^2是不存在的、-O-或$-N(R^7)-$;并且

[0263] R^7是氢或取代或未取代的C_1-C_6烷基。

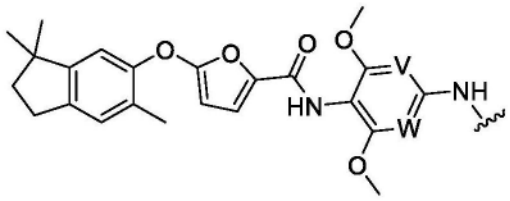
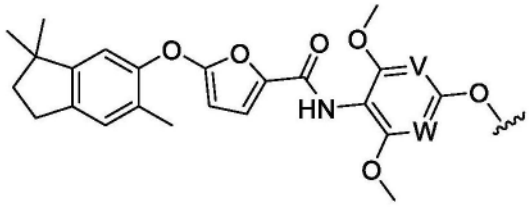
[0264] 在一些实施方案中,GPCR是GnRHR;并且NP具有以下结构之一:


、

、

[0265] 
、

、


或 ;

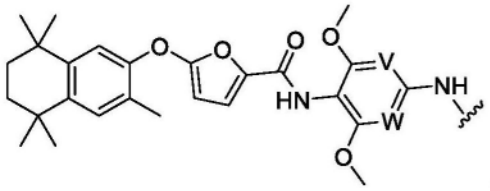
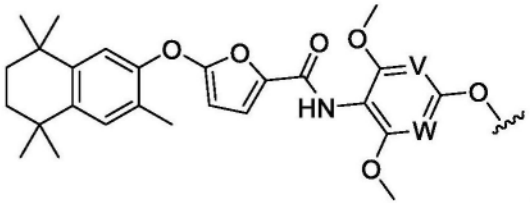
[0266] 其中,V是CH或N;并且W是CH或N。

[0267] 在一些实施方案中,GPCR是GnRHR;并且NP具有以下结构之一:

[0268] 
、

;

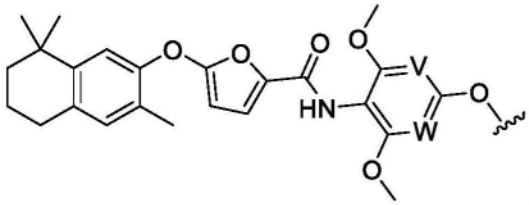
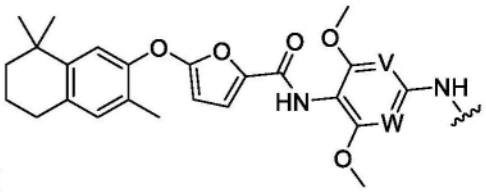
[0269] 其中,V是CH或N;并且W是CH或N。

[0270] 在一些实施方案中,GPCR是GnRHR;并且NP具有以下结构之一:

[0271] 
、

,

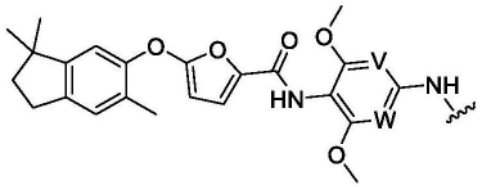
[0272] 其中,V是CH或N;并且W是CH或N。

[0273] 在一些实施方案中,GPCR是GnRHR;并且NP具有以下结构之一:

[0274] 

或 ;

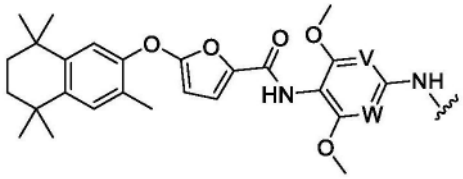
[0275] 其中,V是CH或N;并且W是CH或N。

[0276] 在一些实施方案中,GPCR是GnRHR;并且NP具有以下结构:

[0277] 

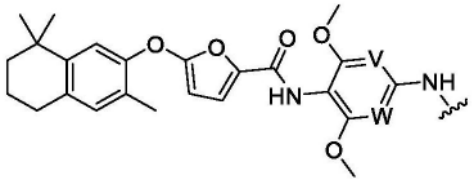
[0278] 其中,V是CH或N;并且W是CH或N。

[0279] 在一些实施方案中,GPCR是GnRHR;并且NP具有以下结构:

[0280] 

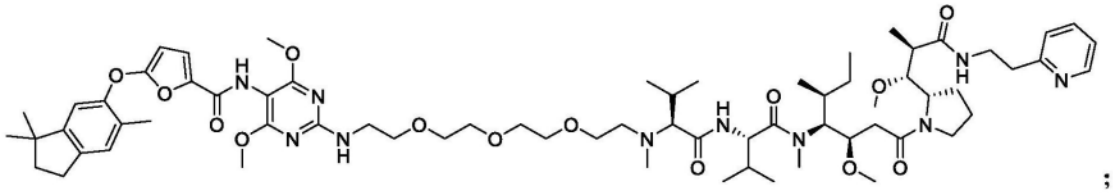
[0281] 其中,V是CH或N;并且W是CH或N。

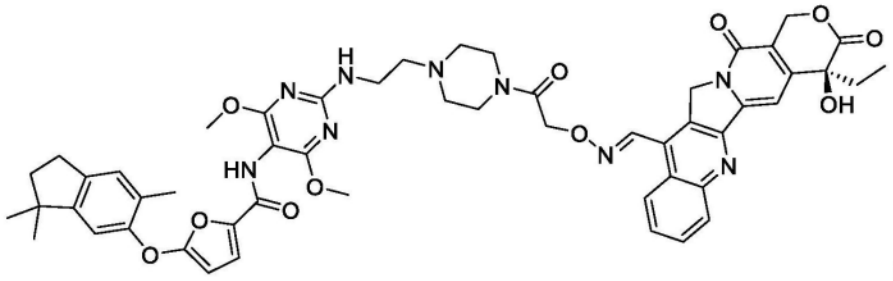
[0282] 在一些实施方案中,GPCR是GnRHR;并且NP具有以下结构:

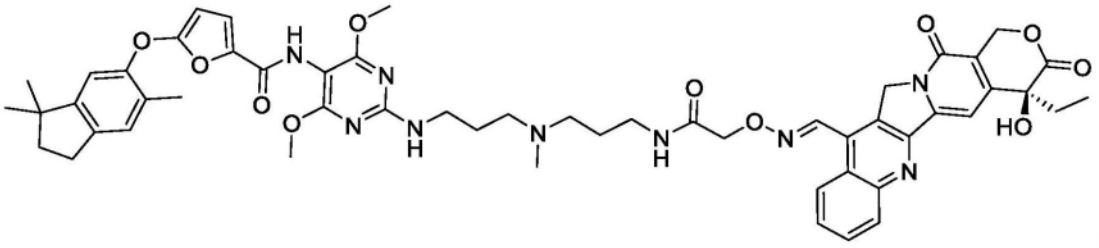
[0283] 

[0284] 其中,V是CH或N;并且W是CH或N。

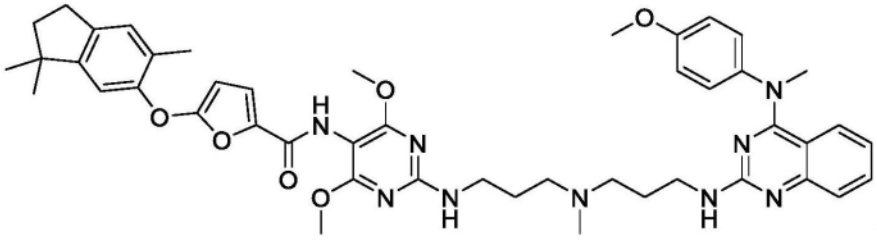
[0285] 在一些实施方案中,化合物具有以下结构之一:

 ;

[0286]  ;

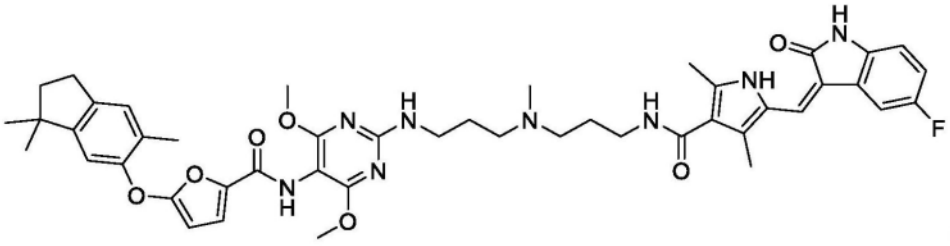


;

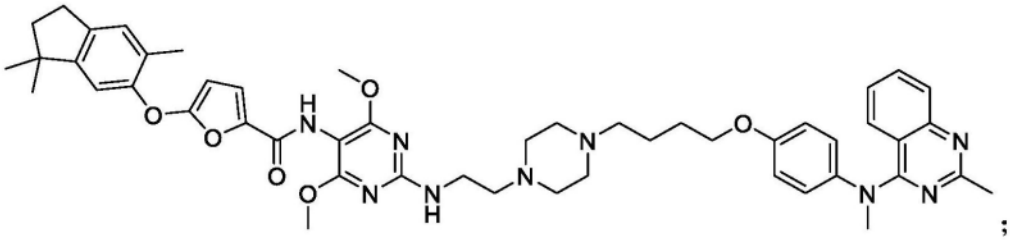


;

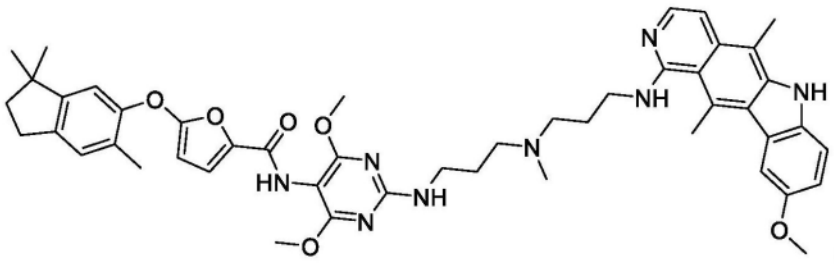
[0287]



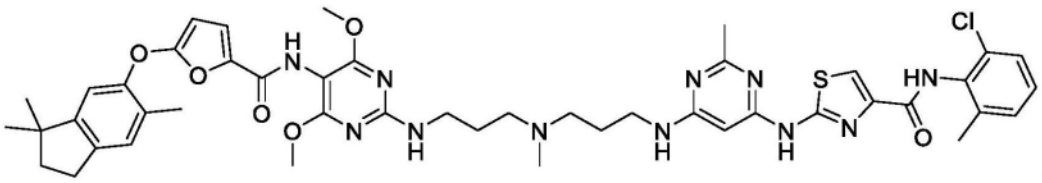
;



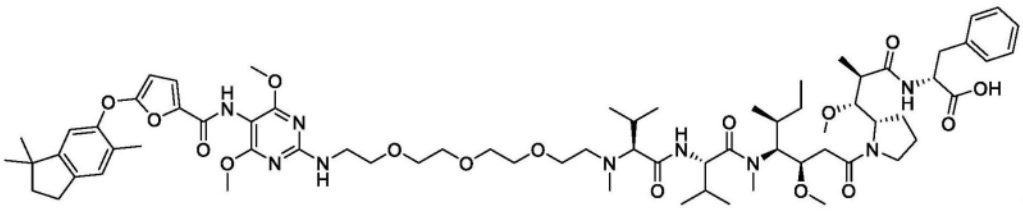
;



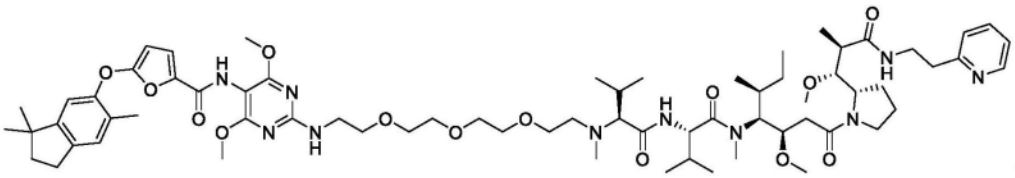
;



;

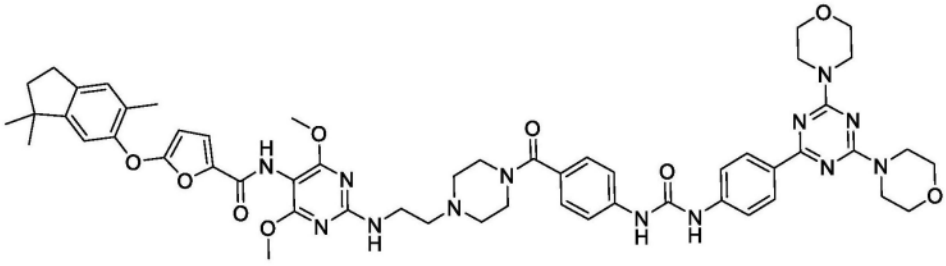


;

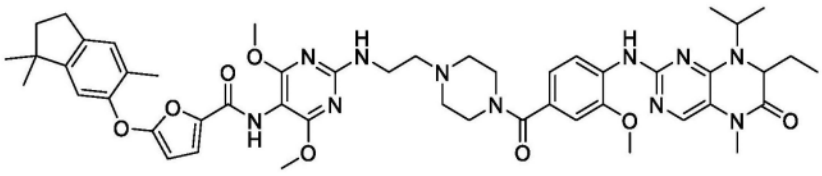


;

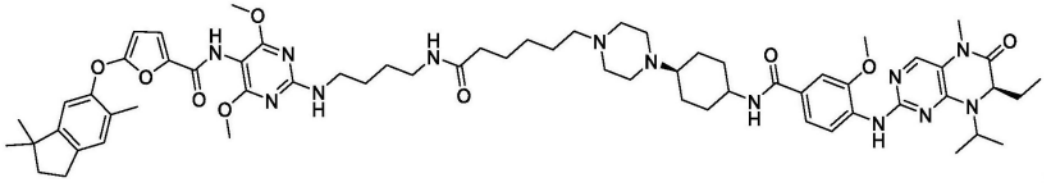
[0288]



;



; 或



。

[0289] 本文考虑了以上针对各种变量描述的基团的任何组合。在整个说明书中,本领域技术人员可以选择基团及其取代基以提供稳定的部分和化合物。

[0290] 化合物的合成

[0291] 本文所述的化合物是使用标准合成技术或使用本领域已知的方法与本文所述的方法的组合来合成的。

[0292] 除非另外指示,否则采用质谱法、NMR、HPLC的常规方法。

[0293] 化合物是使用标准有机化学技术诸如在例如March's Advanced Organic Chemistry,第6版,John Wiley and Sons,Inc中描述的那些技术制备的。可以采用本文所述的合成转化的替代反应条件,诸如溶剂、反应温度、反应时间的变化以及不同的化学试剂和其他反应条件。

[0294] 在一个方面中,本文所述的化合物呈药学上可接受的盐的形式。另外,本文所述的化合物可以呈非溶剂化形式以及用药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)的溶剂化形式存在。还考虑本文提出的化合物的溶剂化形式在本文中公开。

[0295] 术语"药学上可接受的盐"是指治疗活性剂的一种形式,其由阳离子形式的治疗活性剂与合适的阴离子的组合,或在替代性实施方案中,阴离子形式的治疗活性剂与合适的

阳离子的组合组成。Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use.International Union of Pure and Applied Chemistry,Wiley-VCH 2002.S.M.Berge,L.D.Bighley,D.C.Monkhouse,J.Pharm.Sci.1977,66,1-19.P.H.Stahl和C.G.Wermuth编,Handbook of Pharmaceutical Salts:Properties,Selection and Use,Weinheim/Zürich:Wiley-VCH/VHCA,2002。与非离子型物质相比,药用盐在胃液和肠液中的溶解度通常更高并且溶解速度更快,因此可呈固体剂型使用。此外,因为它们的溶解度常常随pH而变化,所以在消化道的一个或另一个部分中的选择性溶解是可能的,并且这种能力可以作为延缓和持续释放行为的一个方面来操纵。此外,因为成盐分子可以与中性形式处于平衡状态,所以可以调整穿过生物膜的通道。

[0296] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使式(I)化合物与酸反应获得。在一些实施方案中,式(I)化合物(即,游离碱形式)是碱性的并且与有机酸或无机酸反应。无机酸包括但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸和偏磷酸。有机酸包括但不限于1-羟基-2-萘甲酸;2,2-二氯乙酸;2-羟基乙磺酸;2-酮戊二酸;4-乙酰氨基苯甲酸;4-氨基水杨酸;乙酸;己二酸;抗坏血酸(L);天冬氨酸(L);苯磺酸;苯甲酸;樟脑酸(+);樟脑-10-磺酸(+);羊蜡酸(capric acid)(癸酸);羊油酸(caproic acid)(己酸);羊脂酸(caprylic acid)(辛酸);碳酸;肉桂酸;柠檬酸;环拉酸;十二烷基硫酸;乙烷-1,2-二磺酸;乙磺酸;甲酸;富马酸;半乳糖酸;龙胆酸;葡庚糖酸(D);葡萄糖酸(D);葡萄糖醛酸(D);谷氨酸;戊二酸;甘油磷酸;乙醇酸;马尿酸;异丁酸;乳酸(DL);乳糖酸;月桂酸;马来酸;苹果酸(-L);丙二酸;扁桃酸(DL);甲磺酸,萘-1,5-二磺酸;萘-2-磺酸;烟酸;油酸;草酸;棕榈酸;帕莫酸;磷酸;丙酸;焦谷氨酸(-L);水杨酸;癸二酸;硬脂酸;琥珀酸;硫酸;酒石酸(+L);硫氰酸;甲苯磺酸(p);和十一碳烯酸。

[0297] 在一些实施方案中,式(I)化合物被制备为氯化物盐、硫酸盐、溴化物盐、甲磺酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐。

[0298] 在一些实施方案中,药学上可接受的盐通过使式(I)化合物与碱反应获得。在一些实施方案中,式(I)化合物是酸性的并且与碱反应。在此类情况下,式(I)化合物的酸性质子被金属离子例如锂、钠、钾、镁、钙或铝离子替代。在一些情况下,本文所述的化合物与有机碱配位,所述有机碱诸如但不限于乙醇胺、二乙醇胺、三乙醇胺、氨丁三醇、葡甲胺、N-甲基葡糖胺、二环己基胺、三(羟基甲基)甲胺。在其他情况下,本文所述的化合物与氨基酸形成盐,所述氨基酸诸如但不限于精氨酸、赖氨酸等。用于与包含酸性质子的化合物形成盐的可接受的无机碱包括但不限于氢氧化铝、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸钾、氢氧化钠、氢氧化锂等。在一些实施方案中,本文提供的化合物被制备为钠盐、钙盐、钾盐、镁盐、葡甲胺盐、N-甲基葡糖胺盐或铵盐。

[0299] 应理解,对药学上可接受的盐的提及包括溶剂加成形式。在一些实施方案中,溶剂化物含有化学计量或非化学计量量的溶剂,并且在用药学上可接受的溶剂(诸如水、乙醇等)结晶的过程中形成。当溶剂为水时,形成水合物,或者当溶剂为醇时,形成醇化物。本文所述的化合物的溶剂化物方便地在本文所述的工艺过程中制备或形成。另外,本文提供的化合物任选地呈非溶剂化以及溶剂化形式存在。

[0300] 在一些实施方案中,式(I)化合物的有机自由基(例如烷基、芳环)上的位点是氘代的。

[0301] 在一些实施方案中,式(I)化合物具有一个或多个立体中心,并且每个立体中心独立地以R或S构型存在。在一些实施方案中,式(I)化合物以R构型存在。在一些实施方案中,式(I)化合物以S构型存在。本文提出的化合物包括所有的非对映异构体、单个对映异构体、阻转异构体和差向异构体形式以及其适当的混合物。本文提供的化合物和方法包括所有顺式、反式、顺(syn)、反(anti)、entgegen(E)和zusammen(Z)异构体及其适当的混合物。

[0302] 如果需要,通过诸如立体选择性合成和/或手性色谱柱分离立体异构体或通过非手性或手性色谱柱分离非对映异构体或在适当的溶剂或溶剂混合物中结晶和重结晶等方法来获得单个立体异构体。在某些实施方案中,通过使化合物的外消旋混合物与光学活性拆分剂反应形成一对非对映异构体化合物/盐,分离非对映异构体并回收光学纯的单个对映异构体来将式(I)化合物制备为其各自的立体异构体。在一些实施方案中,使用本文所述的化合物的共价非对映体衍生物来进行个别对映体的拆分。在另一实施方案中,通过基于溶解性差异的分离/拆分技术来分离非对映体。在其他实施方案中,通过色谱法或通过形成非对映体盐并通过重结晶或色谱法分离或其任何组合进行立体异构体的分离。Jean Jacques,Andre Collet,Samuel H.Wilen,“Enantiomers,Racemates and Resolutions”,John Wiley And Sons,Inc.,1981。在一些实施方案中,通过立体选择性合成获得立体异构体。

[0303] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被制备为前药。“前药”是指在体内转化为母体药物的药剂。前药往往是有用的,因为在一些情况下,它们比母体药物更容易施用。例如,它们是通过口服施用而生物可利用的,而母体药物并非如此。另外或替代地,前药在药物组合物中还具有相对于母体药物改善的溶解性。在一些实施方案中,前药的设计增加了有效水溶解性。参见例如Design of Prodrugs,Bundgaard,A.编,Elseview,1985和Method in Enzymology,Widder,K.等人编;Academic,1985,第42卷,第309-396页;Bundgaard,H.“Design and Application of Prodrugs”,A Textbook of Drug Design and Development,Krosgaard-Larsen和H.Bundgaard编,1991,第5章,第113-191页;以及Bundgaard,H.,Advanced Drug Delivery Review,1992,8,1-38;其各自以引用的方式并入本文。

[0304] 本文所公开的化合物的“代谢物”是化合物代谢时形成的此化合物的衍生物。如本文所用,术语“代谢的”是指生物体改变某种物质的过程(包括但不限于水解反应和酶催化反应)的总和。因此,酶可以使化合物发生特定的结构改变。例如,细胞色素P450催化多种氧化和还原反应,而尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶催化激活的葡萄糖醛酸分子转移到芳族醇、脂肪醇、羧酸、胺和游离巯基基团。任选地通过将化合物施用于宿主并分析宿主的组织样品,或通过将化合物与肝细胞在体外温育并分析所得的化合物来鉴定本文公开的化合物的代谢物。

[0305] 药物组合物

[0306] 在一些实施方案中,本文所述的化合物被配制成药物组合物。药物组合物以常规方式使用一种或多种药学上可接受的无活性成分来配制,所述成分促进将活性化合物加工成在药学上使用的制剂。适当的制剂取决于所选择的施用途径。本文所述的药物组合物的总结例如在以下中找到:Remington:The Science and Practice of Pharmacy,第十九版(Easton,Pa.:Mack Publishing Company,1995);Hoover,John E.,Remington's

Pharmaceutical Sciences,Mack PublishingCo.,Easton,Pennsylvania 1975;Liberman,H.A.和Lachman,L.编,Pharmaceutical Dosage Forms,Marcel Decker,New York,N.Y.,1980;以及Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems,第七版(Lippincott Williams&Wilkins1999);每项公开文献通过引用并入本文中。

[0307] 在一些实施方案中,本文所述的化合物在药物组合物中单独或与药学上可接受的载剂、赋形剂或稀释剂组合施用。本文所述的化合物和组合物的施用可以通过任何能够将化合物递送到作用位点的方法来实现。这些方法包括但不限于经由肠道途径(包括口服)和肠胃外途径(包括注射或输注以及皮下)的递送。

[0308] 在一些实施方案中,适用于口服施用的药物组合物以以下呈现:离散单元形式诸如胶囊、扁囊剂或片剂等,每个含有预定量的活性成分;粉末或颗粒剂;水性液体或非水性液体中的溶液或悬浮液;或水包油液体乳液或油包水液体乳液。

[0309] 在一些实施方案中,药物组合物被配制用于通过注射(例如通过推注或连续输注)进行肠胃外施用。用于注射的制剂可以与添加的防腐剂一起呈现为单位剂型,例如在安瓿中或在多剂量容器中的单位剂型。这些组合物可以采用诸如于油性或水性媒介物中的悬浮液、溶液或乳液的形式,并且可以含有诸如悬浮剂、稳定剂和/或分散剂的配制剂。组合物可以呈现在单位剂量或多剂量容器例如密封的安瓿和小瓶中,并且可以呈粉末形式或在冷冻干燥(冻干)的条件下储存,从而仅需紧临使用前添加无菌液体载剂(例如,盐水或无菌无热源水)。

[0310] 治疗方法

[0311] 在一些实施方案中,所述方法包括向受试者施用治疗有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物。在一些实施方案中,式(I)化合或其药学上可接受的盐或溶剂化物以药物组合物的形式施用。在一些实施方案中,受试者患有癌症。在一些实施方案中,癌症是实体瘤或血液学癌症。在一些实施方案中,受试者患有非癌性肿瘤。在一些实施方案中,受试者患有腺瘤。

[0312] 在实施方案中,治疗足以减少或抑制受试者肿瘤的生长,减少转移性病灶的数量或大小,减少肿瘤负荷,减少原发性肿瘤负荷,减少侵入性,延长存活时间,或维持或改善生活质量,或其组合。

[0313] 在一些实施方案中,本文提供了用于杀伤肿瘤细胞的方法,其包括使肿瘤细胞与式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物接触。

[0314] 在一个方面中,本文提供了用于治疗癌症的方法和组合物。癌症包括组织和器官癌变,包括转移,诸如像胃肠癌(例如,胃癌、食管癌、胰腺癌、结直肠癌、肠癌、肛门癌、肝癌、胆囊癌或结肠癌);肺癌;甲状腺癌;皮肤癌(例如,黑色素瘤);口腔癌;泌尿道癌(例如,膀胱癌或肾癌);血癌(例如,骨髓瘤或白血病);或前列腺癌。在一些实施方案中,本公开提供了用于通过向有需要的受试者施用有效量的本文所公开的非肽靶向治疗性化合物来治疗受试者的胃肠癌的方法和组合物。可以根据本公开的方法治疗的胃肠癌的非限制性实例包括胃癌、食管癌、胰腺癌、肺癌(小细胞肺癌和/或非小细胞肺癌)、结直肠癌、肠癌、肛门癌、肝癌、胆囊癌或结肠癌。在一些实施方案中,癌症是霍奇金淋巴瘤或B细胞淋巴瘤。

[0315] 在一个方面中,本文提供了用于治疗腺瘤的方法和组合物。

[0316] 在一个方面中,本文提供了用于治疗表达肽激素G蛋白偶联受体的癌症的方法和

组合物。在一些实施方案中,待治疗的表达肽激素G蛋白偶联受体的癌症是胃肠道起源的原发性或转移性癌症,诸如结直肠癌、胃癌、小肠癌或食管癌。在一些实施方案中,待治疗的表达肽激素G蛋白偶联受体的癌症是原发性或转移性胰腺癌。在一些实施方案中,待治疗的表达肽激素G蛋白偶联受体的癌症是原发性或转移性肺癌,诸如鳞状细胞癌、腺鳞癌或腺癌。在一些实施方案中,待治疗的表达肽激素G蛋白偶联受体的癌症是肉瘤,诸如平滑肌肉瘤或横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,待治疗的表达肽激素G蛋白偶联受体的癌症是原发性或转移的神经外胚层肿瘤,诸如嗜铬细胞瘤或副神经节瘤。在一些实施方案中,表达肽激素G蛋白偶联受体的癌症是原发性或转移的支气管肺或胃肠道神经内分泌肿瘤。在一些实施方案中,癌症是结直肠癌。

[0317] 在另一方面中,本文提供了一种用于治疗哺乳动物的癌症的方法,其包括向有需要的哺乳动物施用本文所公开的非肽靶向治疗性化合物。在一些实施方案中,癌症表达一种或多种肽激素G蛋白偶联受体。在一些实施方案中,癌症包括肽激素G蛋白偶联受体阳性癌症。在一些实施方案中,癌症包括实体瘤。在一些实施方案中,癌症包括肉瘤、癌或淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症包括神经内分泌肿瘤。在一些实施方案中,癌症包括胰岛素瘤。在一些实施方案中,癌症包括肽激素G蛋白偶联受体阳性(例如,生长抑素受体阳性)胃肠胰神经内分泌肿瘤(GEP-NET)。

[0318] 给药方法和治疗方案

[0319] 在一个实施方案中,式(I)化合物或其药学上可接受的盐用于制备用于治疗哺乳动物的肿瘤的药物。用于治疗需要这种治疗的哺乳动物的本文所述的任何疾病或病状的方法涉及向所述哺乳动物施用治疗有效量的药物组合物,所述药物组合物包含至少一种式(I)化合物或其药学上可接受的盐、活性代谢物、前药或药学上可接受的溶剂化物。

[0320] 在某些实施方案中,施用含有本文所述的一种或多种化合物的组合物以用于诊断性和/或治疗性治疗。

[0321] 对应于这样的量的给定剂的量根据多种因素诸如特定缀合物、待治疗的特定癌症或肿瘤(及其严重程度)、需要治疗的受试者或宿主的身份(例如,体重、性别)而变化,但是另外根据病例的特定情况(包括例如,所施用的特定缀合物、施用途径、所治疗的病状和所治疗的受试者或宿主)来确定。最佳剂量通常使用实验模型和/或临床试验确定。最佳剂量取决于受试者的体质、体重或血容量。

[0322] 在细胞培养物或实验动物中通过包括但不限于LD_{50}和ED_{50}的确定的标准药学程序确定此类治疗方案的毒性和治疗功效。毒性与治疗作用之间的剂量比是治疗指数,并且其表示为LD_{50}与ED_{50}之间的比率。在某些实施方案中,从细胞培养测定和动物研究获得的数据用于制定用于哺乳动物(包括人)的治疗有效每日剂量范围和/或治疗有效单位剂量。

[0323] 所施用的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物和/或药物组合物的量可以足以递送特定受试者的治疗有效剂量。在一些实施方案中,缀合物剂量在约0.1pg和约50mg/千克体重、1μg和约50mg/千克体重之间,或约0.1和约10mg/kg体重之间。治疗有效剂量还可以由医生自行决定。仅作为实例,本文所述用于治疗如本文所述疾病的方法的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量是每剂量约0.001mg/kg至约1mg/kg受试者体重。在一些实施方案中,对于所述方法,本文所述缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物的剂量是每剂量约0.001mg至约1000mg用于被治疗的受试者。在一些实施方案中,本文所述的缀合

物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.01mg至约500mg、约0.01mg至约100mg,或约0.01mg至约50mg的剂量施用至受试者。

[0324] 在一些实施方案中,本文所述的缀合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物以约0.01皮摩尔至约1摩尔、约0.1皮摩尔至约0.1摩尔、约1纳摩尔至约0.1摩尔或约0.01微摩尔至约0.1毫摩尔的剂量施用至受试者。

[0325] 在一些实施方案中,每天一次、每周1至3次、每月1至4次或每年1至12次施用所述剂量。

[0326] 在以上提及的方面中的任一个方面中,是另外的实施方案,其中有效量的式(I)化合物或其药学上可接受的盐:(a)向哺乳动物全身施用;和/或(b)向哺乳动物口服施用;和/或(c)向哺乳动物静脉内施用;和/或(d)向哺乳动物注射施用。

[0327] 组合治疗

[0328] 在某些情况下,施用式(I)化合物或其药学上可接受的盐中的至少一种与一种或多种其他治疗剂的组合是适当的。

[0329] 在一个实施方案中,本文所述的化合物之一的治疗有效性通过施用佐剂来增强(即,佐剂本身具有最小的治疗益处,但与另一治疗剂组合,对患者的总体治疗益处增强)。或者,在一些实施方案中,患者所经历的益处通过施用本文所述的化合物之一和也具有治疗益处的另一剂(其还包括治疗方案)来增强。

[0330] 在任何情况下,无论所治疗的疾病、病症或病状如何,患者所经历的总体益处仅为两种治疗剂的加成,或者患者经历协同益处。

[0331] 某些术语

[0332] 除非另外说明,否则本申请中使用的以下术语具有以下给出的定义。术语“包括/包含(including/include/includes/included)”的使用是非限制性的。本文使用的章节标题仅用于组织目的,而不应当被解释为限制所描述的主题。

[0333] 如本文所用,C_1-C_x包括C_1-C_2、C_1-C_3……C_1-C_x。仅以举例的方式,命名为“C_1-C_6”的基团表示所述部分中有一至六个碳原子,即含有1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子或4个碳原子的基团。因此,仅以举例的方式,“C_1-C_4烷基”表示烷基中有一至四个碳原子,即,所述烷基选自甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基。

[0334] “烷基”是指脂族烃基团。烷基是支链或直链的。在一些实施方案中,“烷基”具有1至10个碳原子,即C_1-C_{10}烷基。无论何时在本文中出现,诸如“1至10”的数值范围是指给定范围内的每个整数;例如“1至10个碳原子”意指烷基由1个碳原子、2个碳原子、3个碳原子等组成,直至并包括10个碳原子,但本定义也涵盖术语“烷基”出现在未指定数值范围的情况下。在一些实施方案中,烷基是C_1-C_6烷基。在一个方面中,烷基是甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。典型的烷基包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、新戊基或己基。

[0335] “亚烷基”是指二价烷基基团。任何上述一价烷基可以通过从烷基中除去第二个氢原子而成为亚烷基。在一些实施方案中,亚烷基是C_1-C_6亚烷基。在其他实施方案中,亚烷基是C_1-C_4亚烷基。典型的亚烷基包括但不限于-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-等。在一些实施方案中,亚烷基是-CH_2-。

[0336] “烷氧基”是指(烷基)O-基团,其中烷基如本文所定义。

[0337] 术语“烯基”是指其中存在至少一个碳-碳双键的烷基类型。在一个实施方案中,烯基具有式-C(R)＝CR_2,其中R是指烯基的其余部分,其可以是相同或不同的。在一些实施方案中,R是H或烷基。在一些实施方案中,烯基选自乙烯基(ethenyl)(即,乙烯基(vinyl))、丙烯基(即,烯丙基)、丁烯基、戊烯基、戊二烯基等。烯基的非限制性实例包括-CH＝CH_2、-C(CH_3)＝CH_2、-CH＝$CHCH_3$、-C(CH_3)＝$CHCH_3$和-CH_2CH＝CH_2。

[0338] 术语“炔基”是指其中存在至少一个碳-碳三建的烷基类型。在一个实施方案中,炔基具有式-C≡C-R,其中R是指炔基的其余部分。在一些实施方案中,R是H或烷基。在一些实施方案中,炔基选自乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。炔基的非限制性实例包括-C≡CH、-C≡CCH_3、-C≡CCH_2CH_3、-CH_2C≡CH。

[0339] 术语“杂烷基”是指这样的烷基,其中烷基的一个或多个骨架原子选自除碳以外的原子,例如氧、氮(例如,-NH-、-N(烷基)-)、硫或其组合。杂烷基在杂烷基的碳原子处连接至分子的其余部分。在一个方面中,杂烷基是C_1-C_6杂烷基。

[0340] 术语“碳环的(carbocyclic)”或“碳环(carbocycle)”是指其中形成环主链的原子全部为碳原子的环或环系统。因此,此术语将碳环与环主链含有至少一个不同于碳的原子的“杂环的(heterocyclic)”或“杂环(heterocycles)”区分开来。在一些实施方案中,双环碳环的两个环中的至少一个是芳族的。在一些实施方案中,双环碳环的两个环均是芳族的。碳环包含芳基和环烷基。

[0341] 如本文所用,术语“芳基”是指这样的芳族环,其中形成环的每个原子都是碳原子。在一个方面中,芳基是苯基或萘基。在一些实施方案中,芳基是苯基。在一些实施方案中,芳基是苯基、萘基、茚满基、茚基或四氢萘基。在一些实施方案中,芳基是C_6-C_{10}芳基。根据结构,芳基可以是单自由基或双自由基(即,亚芳基)。

[0342] 术语“环烷基”是指单环或多环脂族非芳族自由基,其中形成环的每个原子(即,骨架原子)都是碳原子。在一些实施方案中,环烷基是螺环或桥接化合物。在一些实施方案中,环烷基任选地与芳环稠合,并且连接点位于非芳环碳原子的碳处。环烷基包括具有3至10个环原子的基团。在一些实施方案中,环烷基选自环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环庚基、环辛基、螺[2.2]戊基、降冰片基和双环[1.1.1]戊基。在一些实施方案中,环烷基是C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,环烷基是C_3-C_4环烷基。

[0343] 术语“卤代基”或可替代地“卤素”或“卤化物”意指氟、氯、溴或碘。在一些实施方案中,卤代基是氟、氯或溴。

[0344] 术语“氟代烷基”是指其中一个或多个氢原子被氟原子替代的烷基。在一个方面中,氟烷基是C_1-C_6氟烷基。

[0345] 术语“杂环(heterocycle)”或“杂环的(heterocyclic)”是指在环中含有一至四个杂原子的杂芳族环(也称为杂芳基)和杂环烷基环,其中环中的每个杂原子选自O、S和N,其中每个杂环基在其环系统中具有3至10个原子,并且条件是任何环不含有两个相邻的O或S原子。非芳族杂环基团(也被称为杂环烷基)包括在其环系统中具有3至10个原子的环,并且芳族杂环基团包括在其环系统中具有5至10个原子的环。杂环基团包括苯并稠合的环系统。非芳族杂环基团的实例是吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、噁唑烷酮基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、哌嗪基、氮丙啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、硫杂环丁烷基、高哌啶基、氧杂环庚烷基、硫杂环

庚烷基、氧氮杂卓基(oxazepinyl)、二氮杂卓基(diazepinyl)、硫氮杂卓基(thiazepinyl)、1,2,3,6-四氢吡啶基、吡咯啉-2-基、吡咯啉-3-基、吲哚啉基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二噁烷基、1,3-二氧戊环基、吡唑啉基、二噻烷基、二硫戊环基(dithiolanyl)、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、3H-吲哚基、吲哚啉-2-酮基、异吲哚啉-1-酮基、异吲哚啉-1,3-二酮基、3,4-二氢异喹啉-1(2H)-酮基、3,4-二氢喹啉-2(1H)-酮基、异吲哚啉-1,3-二亚硫酰基、苯并[d]噁唑-2(3H)-酮基、1H-苯并[d]咪唑-2(3H)-酮基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮基和喹嗪基。芳族杂环基团的实例是吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、噌啉基、吲唑基、吲嗪基、酞嗪基、哒嗪基、三嗪基、异吲哚基、蝶啶基、嘌呤基、噁二唑基、噻二唑基、呋咱基、苯并呋咱基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、喹唑啉基、喹喔啉基、萘啶基和呋喃并吡啶基。在可能的情况下,前述基团是C连接的(C-attached/C-linked)或N连接的。例如,衍生自吡咯的基团包括吡咯-1-基(N连接的)或吡咯-3-基(C连接的)。此外,衍生自咪唑的基团包括咪唑-1-基或咪唑-3-基(均为N连接的)或咪唑-2-基、咪唑-4-基或咪唑-5-基(全部为C连接的)。杂环基团包括苯并稠合的环系统。非芳族杂环任选地被一个或两个氧代基(=O)部分,诸如吡咯烷-2-酮取代。在一些实施方案中,双环杂环的两个环中的至少一个是芳族的。在一些实施方案中,双环杂环的两个环均是芳族的。

[0346] 术语“杂芳基”或可替代地“杂芳族”是指包含一个或多个选自氮、氧和硫的环杂原子的芳基。杂芳基的说明性实例包括单环杂芳基和双环杂芳基。单环杂芳基包括吡啶基、咪唑基、嘧啶基、吡唑基、三唑基、吡嗪基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、噁唑基、异噻唑基、吡咯基、哒嗪基、三嗪基、噁二唑基、噻二唑基和呋咱基。单环杂芳基包括吲嗪、吲哚、苯并呋喃、苯并噻吩、吲唑、苯并咪唑、嘌呤、喹嗪、喹啉、异喹啉、噌啉、酞嗪、喹唑啉、喹喔啉、1,8-萘啶和蝶啶。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有0-4个N原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有1-4个N原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有0-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂芳基在环中含有1-4个N原子、0-1个O原子和0-1个S原子。在一些实施方案中,杂芳基是C_1-C_9杂芳基。在一些实施方案中,单环杂芳基是C_1-C_5杂芳基。在一些实施方案中,单环杂芳基是5元或6元杂芳基。在一些实施方案中,双环杂芳基是C_6-C_9杂芳基。

[0347] “杂环烷基”是指包含至少一个选自氮、氧和硫的杂原子的环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基与芳基或杂芳基稠合。在一些实施方案中,杂环烷基为噁唑烷酮基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢硫代吡喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、哌嗪基、哌啶-2-酮基、吡咯烷-2,5-二亚硫酰基、吡咯烷-2,5-二酮基、吡咯烷酮基、咪唑烷基、咪唑烷-2-酮基或噻唑烷-2-酮基。在一个方面中,杂环烷基是C_2-C_{10}杂环烷基。在另一方面中,杂环烷基是C_4-C_{10}杂环烷基。在一些实施方案中,杂环烷基是单环或双环的。在一些实施方案中,杂环烷基是单环的并且是3、4、5、6、7或8元环。在一些实施方案中,杂环烷基是单环的并且是3、4、5或6元环。在一些实施方案中,杂环烷基是单环的并且是3或4元环。在一些实施方案中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子。在一些实施方案中,杂环烷基在环中含有0-2个N原子、0-2个O原子和0-1个S原子。

[0348] 术语“键”或“单键”指代两个原子或两个部分(当通过所述键连接的原子被认为是

较大亚结构的部分时)之间的化学键。在一个方面中,当本文所述的基团是键时,所引用的基团不存在,从而允许在其余已鉴定的基团之间形成键。

[0349] 术语“部分”是指分子的特定区段或官能团。化学部分经常是嵌入或附加到分子中的公认的化学实体。

[0350] 术语“任选取代的”或“取代的”意指所述基团任选地被一个或多个另外的基团取代,所述另外的基团单独且独立地选自卤素、-CN、-NH_2、-NH(烷基)、-N(烷基)$_2$、-OH、-CO_2H、-CO_2烷基、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(烷基)、-C(=O)N(烷基)$_2$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NH(烷基)、-S(=O)$_2$N(烷基)$_2$、烷基、环烷基、氟烷基、杂烷基、烷氧基、氟烷氧基、杂环烷基、芳基、杂芳基、芳氧基、烷硫基、芳硫基、烷基亚砜、芳基亚砜、烷基砜和芳基砜。在一些其他实施方案中,任选的取代基独立地选自卤素、-CN、-NH_2、-NH(CH_3)、-N(CH_3)$_2$、-OH、-CO_2H、-CO_2(C_1-C_4烷基)、-C(=O)NH_2、-C(=O)NH(C_1-C_4烷基)、-C(=O)N(C_1-C_4烷基)$_2$、-S(=O)$_2NH_2$、-S(=O)$_2$NH(C_1-C_4烷基)、-S(=O)$_2$N(C_1-C_4烷基)$_2$、C_1-C_4烷基、C_3-C_6环烷基、C_1-C_4氟烷基、C_1-C_4杂烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、-SC_1-C_4烷基、-S(=O)C_1-C_4烷基和-S(=O)$_2C_1$-C_4烷基。在一些实施方案中,任选的取代基独立地选自卤素、-CN、-NH_2、-OH、-NH(CH_3)、-N(CH_3)$_2$、-CH_3、-CH_2CH_3、-CHF_2、-CF_3、-OCH_3、-$OCHF_2$和-OCF_3。在一些实施方案中,取代的基团被一个或两个前述基团取代。在一些实施方案中,脂族碳原子(无环或环状)上的任选取代基包括氧代基(=O)。

[0351] 如本文所用,术语“调节”意指直接或间接地与靶标相互作用,以便改变靶标的活性,仅通过实例的方式包括增强靶标的活性、抑制靶标的活性、限制靶标的活性或延长靶标的活性。

[0352] 如本文所用,术语“调节剂”是指直接或间接地与靶标相互作用的分子。相互作用包括但不限于激动剂、部分激动剂、反向激动剂、拮抗剂、降解剂或其组合的相互作用。在一些实施方案中,调节剂是激动剂。

[0353] 如本文所用,术语“施用(administer/administering/administration)”是指可以用于使化合物或组合物能够递送到生物作用的所需位点的方法。这些方法包括但不限于口服途径、十二指肠内途径、肠胃外注射(包括静脉内、皮下、腹膜内、肌内、血管内或输注)。本领域技术人员熟悉可以与本文所述的化合物和方法一起采用的施用技术。

[0354] 如本文所用,术语“共同施用”等意在涵盖将选定的治疗剂施用于单个患者,并旨在包括通过相同或不同施用途径或在相同或不同时间下施用药剂的治疗方案。

[0355] 如本文所用,术语“有效量”或“治疗有效量”是指施用的药剂或化合物将足以在一定程度上缓解所治疗的疾病或病状的一种或多种症状的量。结果包括疾病的体征、症状或病因的减轻和/或缓解或者生物系统的任何其他期望变化。例如,用于治疗用途的“有效量”是使疾病症状在临床上显著减少所需要的包含如本文公开的化合物的组合物的量。在任何个体情况下的适当“有效”量任选地使用诸如剂量递增研究的技术来确定。

[0356] 如本文所用,术语“增强(enhance/enhancing)”意指增加或延长所需作用的效力或持续时间。因此,关于增强治疗剂的作用,术语“增强”是指在效力或持续时间上增加或延长其他治疗剂对系统的作用的能力。如本文所用,“增强有效量”是指在所需系统中足以增强另一种治疗剂的作用的量。

[0357] 如本文所用,术语“药物组合”意指由超过一种活性成分混合或组合而成的产物,

并且包括活性成分的固定和非固定组合。术语“固定组合”意指活性成分(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和助剂两者以单个实体或剂量的形式同时施用于患者。术语“非固定组合”意指活性成分(例如式(I)的化合物或其药学上可接受的盐)和助剂作为单独的实体在没有特定中间时间限制的情况下同时、并行或顺序施用于患者,其中此类施用在患者体内提供有效水平的两种化合物。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如,施用三种或更多种活性成分。

[0358] 术语“制品”和“药盒”作为同义词使用。

[0359] 术语“受试者”或“患者”涵盖哺乳动物。哺乳动物的实例包括但不限于哺乳动物类的任何成员:人、非人灵长类动物,诸如黑猩猩和其他猿类和猴物种;农场动物,诸如牛、马、绵羊、山羊和猪;家养动物,诸如兔、狗和猫;实验动物,包括啮齿动物,诸如大鼠、小鼠和豚鼠等。在一个方面中,哺乳动物是人。

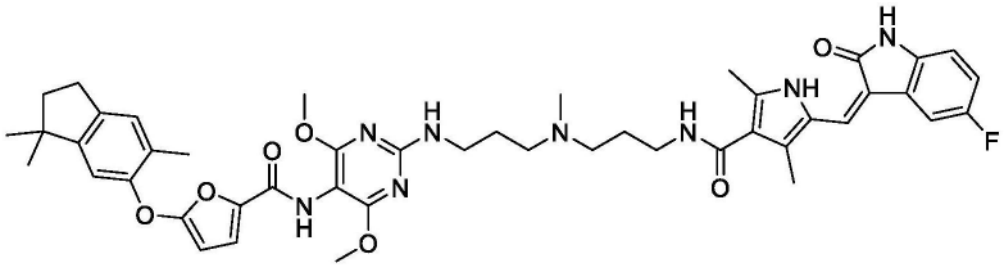
[0360] 如本文所用,术语“治疗(treat/treating/treatment)”包括缓解、减弱或改善疾病或病状的至少一种症状,预防另外的症状,抑制疾病或病状,例如阻止疾病或病状的发展、缓解疾病或病状、引起疾病或病状的消退、缓解由疾病或病状引起的病状,或预防性和/或治疗性地停止疾病或病状的症状。

[0361] 实施例

[0362] 以下实施例仅出于说明性目的提供,并且不限制所提供的权利要求的范围。

[0363] 化合物的合成

[0364] 实施例1.N-[3-({3-[(4,6-二甲氧基-5-{5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-酰胺基}嘧啶-2-基)氨基]丙基}(甲基)氨基)丙基]-5-{[(3Z)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-亚吲哚-3-基]甲基}-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酰胺(化合物1)

[0365] 

[0366] 步骤1-1,制备5-{[(3Z)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-亚吲哚-3-基]甲基}-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸:向含5-氟吲哚啉-2-酮(151mg,1.0当量,1.0mmol)的EtOH(3.0mL)中添加5-甲酰基-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸(167mg,1.0当量,1.0mmol)和吡咯烷(0.50mL,6.0当量,6.1mmol)。将所得混合物在65℃下加热3小时。将反应粗品酸化并用水稀释。将所得悬浮液过滤,并且将滤液用水和己烷洗涤。将其余固体收集并真空干燥,以得到粗品5-{[(3Z)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-亚吲哚-3-基]甲基}-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸(213mg,71%)。此材料不经进一步纯化即用于下一步骤。

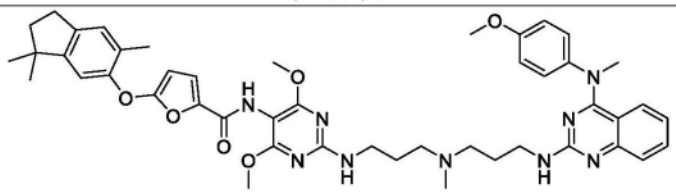
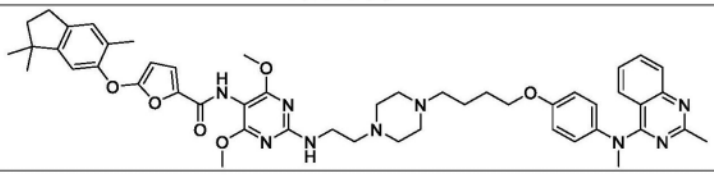
[0367] 步骤1-2,制备N-[2-({3-[(3-氨基丙基)(甲基)氨基]丙基}氨基)-4,6-二甲氧基嘧啶-5-基]-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺:向N-(2-氯-4,6-二甲氧基嘧啶-5-基)-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺(229mg,1.0当量,0.50mml)的MeCN(1.0mL)溶液中添加N1-(3-氨基丙基)-N1-甲基丙-1,3-二胺(289mg,4.0当量,2.0mmol)。将所得混合物在115℃下加热3小时。将反应粗品浓缩,

用乙酸乙酯稀释,用水洗涤,干燥并且浓缩,以得到呈无色油状物的粗品N-[2-({3-[(3-氨基丙基)(甲基)氨基]丙基}氨基)-4,6-二甲氧基嘧啶-5-基]-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺(272mg,98%)。此材料不经进一步纯化即用于下一步骤。

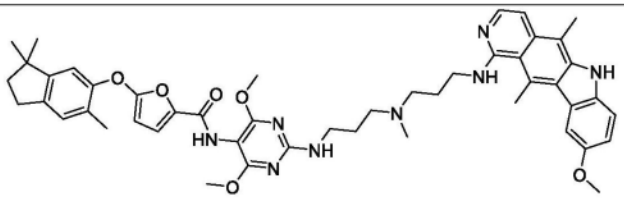
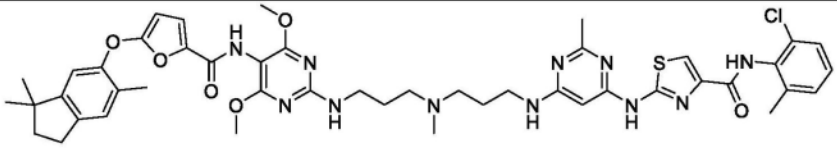
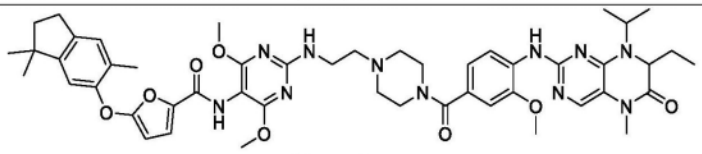
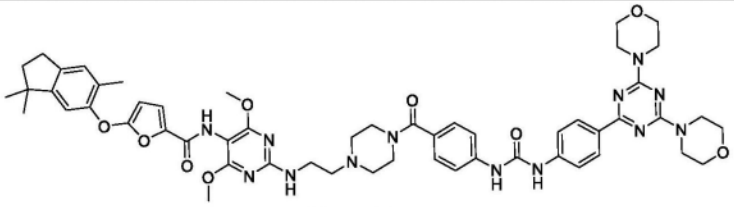
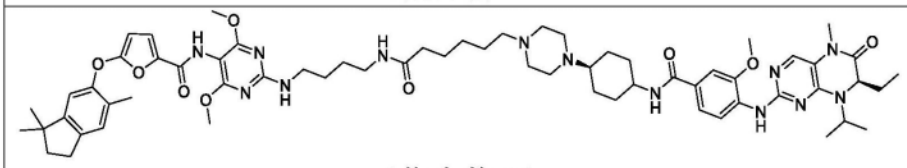
[0368] 步骤1-3,制备N-[3-({3-[(4,6-二甲氧基-5-{5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-酰胺基}嘧啶-2-基)氨基]丙基}(甲基)氨基)丙基]-5-{[(3Z)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-亚吲哚-3-基]甲基}-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酰胺:向5-{[(3Z)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-亚吲哚-3-基]甲基}-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸(30mg,1.0当量,0.10mmol)的DMF(1.0mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(35μL,2.0当量,0.20mmol)、N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(HBTU)(76mg,2.0当量,0.20mmol)和N-[2-({3-[(3-氨基丙基)(甲基)氨基]丙基}氨基)-4,6-二甲氧基嘧啶-5-基]-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺(56mg,1.0当量,0.10mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。将其余残余物通过制备型TLC,用DCM/MeOH/NH_4OH(20/1/0.5)洗脱来纯化,以得到N-[3-({3-[(4,6-二甲氧基-5-{5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-酰胺基}嘧啶-2-基)氨基]丙基}(甲基)氨基)丙基]-5-{[(3Z)-5-氟-2-氧代-2,3-二氢-1H-亚吲哚-3-基]甲基}-2,4-二甲基-1H-吡咯-3-羧酰胺(12mg,14%)。MS$(M+H)^+$=849.5。

[0369] 与实施例1类似,在不同的步骤中使用适当的取代试剂和底物制备以下缀合物,并且它们可能需要使用适当的试剂经由众所周知的化学反应进行额外的官能团修饰。

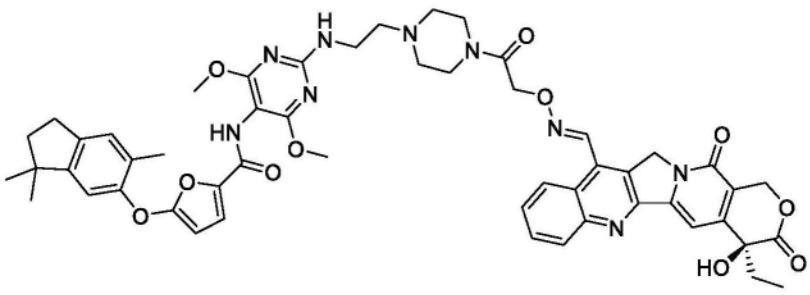
[0370]

化合物	MS
 （化合物2）	$(M+H)^+$= 830.5
	$(1/2M+H)^+$= 435.8

[0371]

化合物	MS
（化合物 3）	
 （化合物 4）	$(1/2M+H)^+$= 421.4
 （化合物 5）	$(M+H)^+$= 961.2
 （化合物 6）	$(M+H)^+$= 932.3
 （化合物 7）	$(M+H)^+$= 1038.5
 （化合物 8）	$(M+H)^+$= 1170.6

[0372] 实施例2.N-[2-({2-[4-(2-{[(E)-{[(19S)-19-乙基-19-羟基-14,18-二氧代-17-氧杂-3,13-二氮杂五环[11.8.0.$0^{2,11}$.$0^{4,9}$.$0^{15,20}$]二十一-1(21),2(11),3,5,7,9,15(20)-庚烯-10-基]亚甲基}氨基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}氨基)-4,6-二甲氧基嘧啶-5-基]-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺(化合物9)

[0373] 

[0374] 步骤2-1,制备4-{2-[(4,6-二甲氧基-5-{5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-酰胺基}嘧啶-2-基)氨基]乙基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯:向N-(2-氯-4,6-二

甲氧基嘧啶-5-基)-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺(457mg,1.0当量,1.0mmol)的DMSO(2.0mL)溶液中添加4-(2-氨基乙基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(230mg,1.0当量,1.0mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(1.74mL,10当量,10mmol)。将所得混合物在120℃下搅拌8小时。将反应粗品用水稀释,用乙酸乙酯萃取,用盐水洗涤,干燥并且浓缩。将其余残余物通过硅胶色谱法,用MeOH/DCM(0-5%)洗脱来纯化,得到4-{2-[(4,6-二甲氧基-5-{5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-酰胺基}嘧啶-2-基)氨基]乙基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯(560mg,86%)。

[0375] 步骤2-2,制备N-(4,6-二甲氧基-2-{[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基}嘧啶-5-基)-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺:向4-{2-[(4,6-二甲氧基-5-{5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-酰胺基}嘧啶-2-基)氨基]乙基}哌嗪-1-羧酸叔丁酯(560mg,1.0当量,0.86mmol)的DCM(3.0mL)溶液中添加TFA(1.5mL,23.0当量,19.7mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌24小时。将反应粗品浓缩,用乙酸乙酯稀释,用饱和K_2CO_3洗涤,干燥并且浓缩,以得到粗品N-(4,6-二甲氧基-2-{[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基}嘧啶-5-基)-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺(300mg,63%)。此材料不经进一步纯化即用于下一步骤。

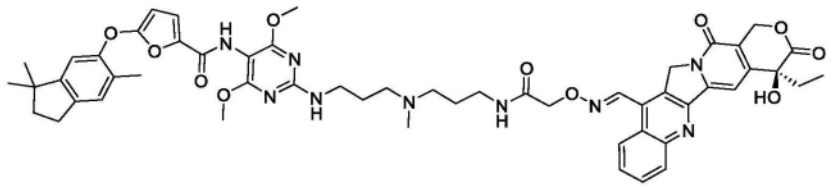
[0376] 步骤2-3,制备2-{[(E)-{[(19S)-19-乙基-19-羟基-14,18-二氧代-17-氧杂-3,13-二氮杂五环[11.8.0.$0^{2,11}$.$0^{4,9}$.$0^{15,20}$]二十一-1(21),2(11),3,5,7,9,15(20)-庚烯-10-基]亚甲基}氨基]氧基}乙酸:向(19S)-19-乙基-19-羟基-14,18-二氧代-17-氧杂-3,13-二氮杂五环[11.8.0.$0^{2,11}$.$0^{4,9}$.$0^{15,20}$]二十一-1(21),2(11),3,5,7,9,15(20)-庚烯-10-甲醛(188mg,1.0当量,0.50mmol)的MeOH(15mL)溶液中添加2-(氨基氧基)乙酸的HCl盐(55mg,1.0当量,0.50mmol)和乙酸(1.0mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。将所得悬浮液过滤,并且将滤液用乙酸乙酯/已烷(1:9)洗涤若干次。将其余固体真空干燥,以得到粗品2-{[(E)-{[(19S)-19-乙基-19-羟基-14,18-二氧代-17-氧杂-3,13-二氮杂五环[11.8.0.$0^{2,11}$.$0^{4,9}$.$0^{15,20}$]二十一-1(21),2(11),3,5,7,9,15(20)-庚烯-10-基]亚甲基}氨基]氧基}乙酸(43mg,20%)。此材料不经进一步纯化即用于下一步骤。

[0377] 步骤2-4,制备N-[2-({2-[4-(2-{[(E)-{[(19S)-19-乙基-19-羟基-14,18-二氧代-17-氧杂-3,13-二氮杂五环[11.8.0.^{2,11},0.^{4,9},$0^{15,20}$]二十一-1(21),2(21),2(11),3,5,7,9,15,(20)-庚烯-10-基]亚甲基}氨基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}氨基)-4,6-二甲氧基嘧啶-5-基]-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺:向粗品2-{[(E)-{[(19S)-19-乙基-19-羟基-14,18-二氧代-17-氧杂-3,13-二氮杂五环[11.8.0.$0^{2,11}$.$0^{4,9}$.$0^{15,20}$]二十一-1(21),2(11),3,5,7,9,15(20)-庚烯-10-基]亚甲基}氨基]氧基}乙酸(22mg,1.0当量,0.050mmol)的DMF(1.0mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(18μL,2.0当量,0.10mmol)、N,N,N',N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)脲六氟磷酸盐(HBTU)(38mg,2.0当量,0.10mmol)和粗品N-(4,6-二甲氧基-2-{[2-(哌嗪-1-基)乙基]氨基}嘧啶-5-基)-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺(27mg,1.0当量,0.050mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌2小时。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,干燥并且浓缩。将其余残余物通过制备型TLC,用DCM/MeOH(20/1)洗脱来纯化,以得到N-[2-({2-[4-(2-{[(E)-{[(19S)-19-乙基-19-羟基-14,18-二氧代-17-氧杂-3,13-二氮杂五环[11.8.0.$0^{2,11}$.$0^{4,9}$.$0^{15,20}$]二十一-1(21),2(11),3,5,7,9,15(20)-庚

烯-10-基]亚甲基}氨基]氧基}乙酰基)哌嗪-1-基]乙基}氨基)-4,6-二甲氧基嘧啶-5-基]-5-[(3,3,6-三甲基-2,3-二氢-1H-茚-5-基)氧基]呋喃-2-羧酰胺(22mg,44%)。MS(M+H)$^+$=982.6。

[0378] 与实施例2类似,在不同的步骤中使用适当的取代试剂和底物制备以下化合物,并且它们可能需要使用适当的试剂经由众所周知的化学反应进行额外的官能团修饰。

[0379]

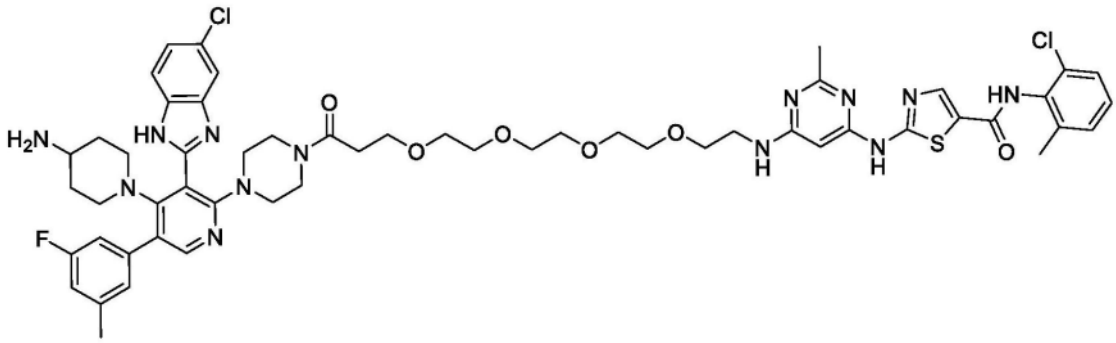
	MS
	(M+H)$^+$= 999.5

[0380]

	MS
(化合物 10)	

[0381] 实施例3.2-{[6-(16-{4-[4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-(5-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十六烷-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-N-(2-氯-6-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酰胺(化合物11)

[0382]



[0383] 步骤3-1,制备1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酸叔丁酯:向2-[(6-氯-2-甲基嘧啶-4-基)氨基]-N-(2-氯-6-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酰胺(78mg,1.0当量,0.2mmol)的DMSO(1.0mL)溶液中添加1-氨基-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酸叔丁酯(96mg,1.5当量,0.30mmol)和N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(0.30mL,8.6当量,1.73mmol)。将所得混合物在130℃下加热8小时。将反应粗品通过C18反相色谱,用MeCN(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)(5-50%)洗脱来纯化。将纯级分合并,用饱和$NaHCO_3$(3mL)中和,添加固体NaCl(5g)并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层合并,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以得到1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酸叔丁酯(120mg,88%)。

[0384] 步骤3-2,制备1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酸:向1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基

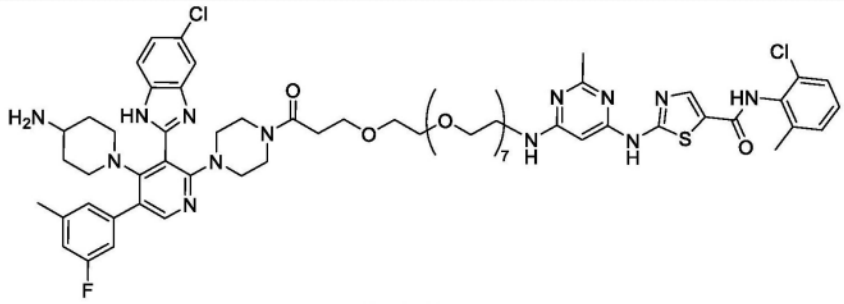
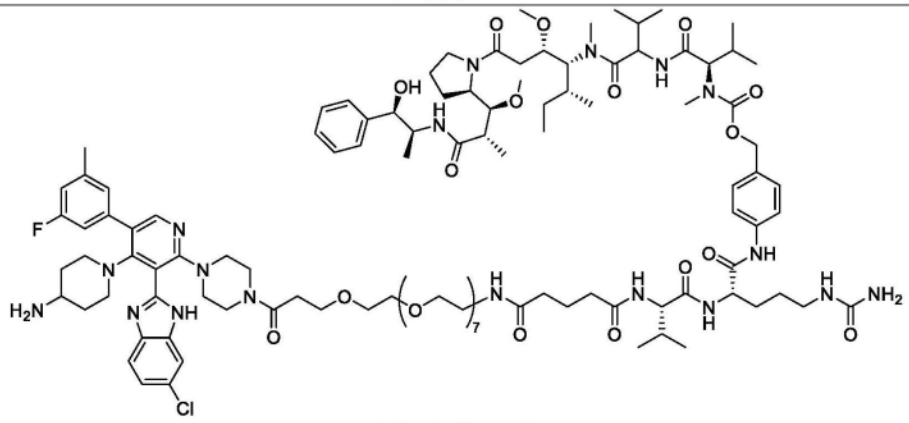
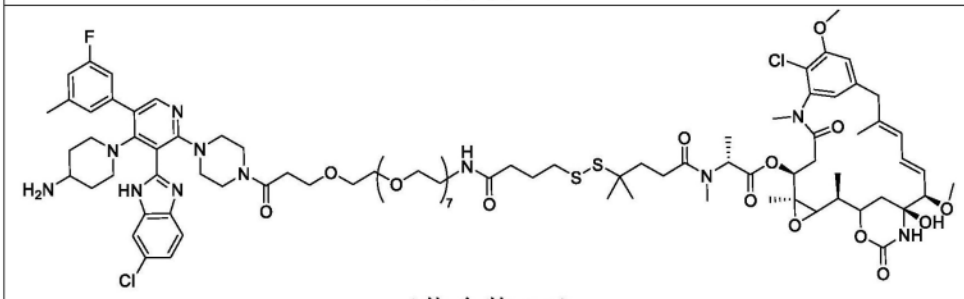
苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酸叔丁酯(120mg,1.0当量,0.17mmol)的DCM(2.0mL)溶液中添加三乙基硅烷(0.25mL,10当量,1.7mmol)和TFA(0.48mL,40当量,0.8mL)。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。将所得粗品浓缩,并且添加MTBE。将上部醚层滗出,并且将其余残余物真空干燥,以得到粗品1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酸的TFA盐(90mg,72%)。MS(M+H)$^+$=623.4。

[0385] 步骤3-3,制备N-{1-[3-(5-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-2-[4-(1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五酰基)哌嗪-1-基]-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]哌啶-4-基}氨甲酸苄酯:向1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五-15-酸(40mg,1.0当量,0.064mmol)的DMF(1.0mL)的溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(67μL,6.0当量,0.38mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(49mg,2.0当量,0.128mmol)和(N-{1-[3-(5-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基]哌啶-4-基}氨甲酸苄酯(50mg,1.1当量,0.077mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。将反应粗品通过C18反相,用MeCN(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)(5-50%)洗脱来纯化。将纯级分合并,用饱和$NaHCO_3$(3mL)中和,添加固体NaCl(5g)并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层合并,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以得到N-{1-[3-(5-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-2-[4-(1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五酰基)哌嗪-1-基]-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]哌啶-4-基}氨甲酸苄酯(45mg,56%)。MS(1/2M+H)$^+$=630.7。

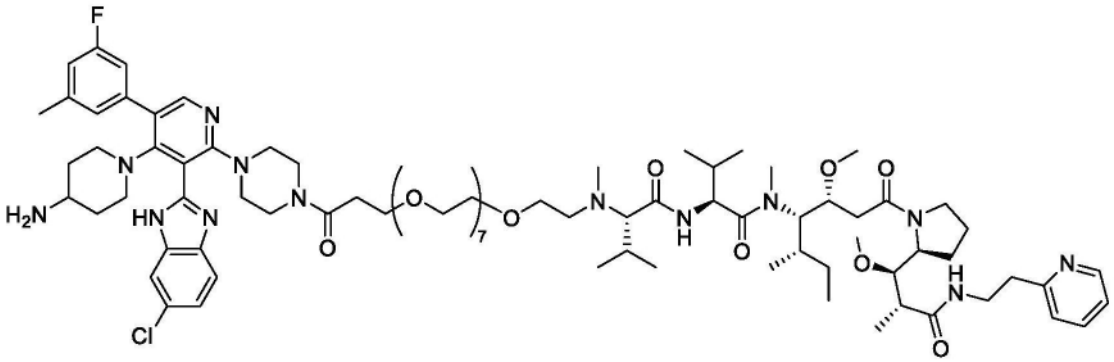
[0386] 步骤3-4,制备2-{[6-(16-{4-[4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-(5-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十六烷-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-N-(2-氯-6-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酰胺:向N-{1-[3-(5-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-2-[4-(1-{[6-({5-[(2-氯-6-甲基苯基)氨甲酰基]-1,3-噻唑-2-基}氨基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-3,6,9,12-四氧杂十五酰基)哌嗪-1-基]-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-4-基]哌啶-4-基}氨甲酸苄酯(45mg,1.0当量,0.036mmol)的TFA(1.0mL)溶液中添加茴香硫醚(60μL)。将所得混合物在60℃下加热1小时。将反应粗品通过C18反相色谱,用MeCN(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)(5-50%)洗脱来纯化。将纯级分合并,用饱和$NaHCO_3$(3mL)中和,添加固体NaCl(5g)并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层合并,用$MgSO_4$干燥,过滤并且与在乙醚中的HCl(0.1mL,2.0N)一起浓缩,以得到2-{[6-(16-{4-[4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-(5-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-16-氧代-4,7,10,13-四氧杂-1-氮杂十六烷-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基]氨基}-N-(2-氯-6-甲基苯基)-1,3-噻唑-5-羧酰胺的HCl盐(15mg,28%)。MS(1/2M+H)$^+$=563.0。

[0387] 与实施例3类似,在不同的步骤中使用适当的取代试剂和底物制备以下化合物,并且它们可能需要使用适当的试剂经由众所周知的化学反应进行额外的官能团修饰。

[0388]

化合物	MS
 （化合物 12）	$(1/2M+H)^+$ = 651.1
 （化合物 13）	$(M+H)^+$ = 2164.0
 （化合物 14）	$(M+H)^+$ = 1823.2

[0389] 实施例4.(2S)-30-{4-[4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-N-[(1S)-1-{[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-2-甲基-2-{[2-(吡啶-2-基)乙基]氨甲酰基}乙基]吡咯烷-1-基]-5-甲基-1-氧代庚-4-基](甲基)氨甲酰基}-2-甲基丙基]-3-甲基-30-氧代-2-(丙-2-基)-6,9,12,15,18,21,24,27-八氧杂-3-氮杂三十烷酰胺(化合物17)

[0390] 

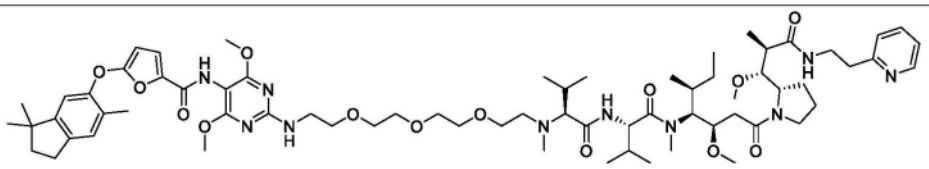
[0391] 步骤4-1,制备N-{1-[3-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-2-{4-[(1S)-1-{[(1S)-1-{[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-2-甲基-2-{[2-(吡啶-2-基)乙基]氨甲酰基}乙基]吡咯烷-1-基]-5-甲基-1-氧代庚-4-基](甲基)氨甲酰基}-2-甲基丙基]氨甲酰基}-2-甲基-1-(丙-2-基)-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧杂-2-氮杂二十九烷酰基]哌嗪-1-基}吡啶-4-基]哌啶-4-基}氨甲酸苄酯:向(29S)-29-{[(1S)-1-{[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-2-甲基-2-{[2-(吡啶-2-基)乙基]氨甲酰基}乙基]吡咯烷-1-基]-5-甲基-1-氧代庚-4-基](甲基)氨甲酰基}-2-甲基丙基]氨甲酰基}-28,30-二甲基-4,7,10,13,16,19,22,25-八氧杂-28-氮杂三十一烷酸(12mg,1.0当量,0.010mmol)的DMF(0.5mL)溶液中添加N,N-二异丙基乙胺(DIPEA)(10μL,5当量,0.050mmol)、1-[双(二甲基氨基)亚甲基]-1H-1,2,3-三唑并[4,5-b]吡啶3-氧化物六氟磷酸盐(HATU)(8.0mg,2.0当量,0.020mmol)和(N-{1-[3-(5-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-2-(哌嗪-1-基)吡啶-4-基]哌啶-4-基}氨甲酸苄酯(12mg,2.0当量,0.020mmol)。将所得混合物在环境温度下搅拌1小时。将反应粗品通过C18反相色谱,用MeCN(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)(5-50%)洗脱来纯化。将纯级分合并,用饱和$NaHCO_3$(3mL)中和,添加固体NaCl(5g)并且用乙酸乙酯(2×10mL)萃取。将有机层合并,用$MgSO_4$干燥,过滤并且浓缩,以得到N-{1-[3-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-2-{4-[(1S)-1-{[(1S)-1-{[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-2-甲基-2-{[2-(吡啶-2-基)乙基]氨甲酰基}乙基]吡咯烷-1-基]-5-甲基-1-氧代庚-4-基](甲基)氨甲酰基}-2-甲基丙基]氨甲酰基}-2-甲基-1-(丙-2-基)-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧杂-2-氮杂二十九烷酰基]哌嗪-1-基}吡啶-4-基]哌啶-4-基}氨甲酸苄酯(10mg,57%)。MS(1/2M+H)$^+$=876.1。

[0392] 步骤4-2,制备(2S)-30-{4-[4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-N-[(1S)-1-{[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-2-甲基-2-{[2-(吡啶-2-基)乙基]氨甲酰基}乙基]吡咯烷-1-基]-5-甲基-1-氧代庚-4-基](甲基)氨甲酰基}-2-甲基丙基]-3-甲基-30-氧代-2-(丙-2-基)-6,9,12,15,18,21,24,27-八氧杂-3-氮杂三十烷酰胺:向N-{1-[3-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)-2-{4-[(1S)-1-{[(1S)-1-{[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-2-甲基-2-{[2-(吡啶-2-基)乙基]氨甲酰基}乙基]吡咯烷-1-基]-5-甲基-1-氧代庚-4-基](甲基)氨甲酰基}-2-甲基丙基]氨甲酰基}-2-甲基-1-(丙-2-基)-5,8,11,14,17,20,23,26-八氧杂-2-氮杂二十九烷酰基]哌嗪-1-基}吡啶-4-基]哌啶-4-基}氨甲酸苄酯(10mg,1.0当量,0.0057mmol)的TFA(0.50mL)溶液中添加茴香硫醚(20μL)。将所得混合物在60℃下加热1小时。将反应粗品通过C18反相,用MeCN(0.1% TFA)/水(0.1% TFA)(5-50%)洗脱来纯化。将纯级分合并,并且冷冻干燥,以得到(2S)-30-{4-[4-(4-氨基哌啶-1-基)-3-(6-氯-1H-1,3-苯并二唑-2-基)-5-(3-氟-5-甲基苯基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-N-[(1S)-1-{[(3R,4S,5S)-3-甲氧基-1-[(2S)-2-[(1R,2R)-1-甲氧基-2-甲基-2-{[2-(吡啶-2-基)乙基]氨甲酰基}乙基]吡咯烷-1-基]-5-甲基-1-氧代庚-4-基](甲基)氨甲酰基}-2-甲基丙基]-3-甲基-30-氧代-2-(丙-2-基)-6,9,12,15,18,21,24,27-八氧杂-3-氮杂三十烷酰胺的TFA盐(6.6mg,72%)。MS(1/2M+H)$^+$=808.4。

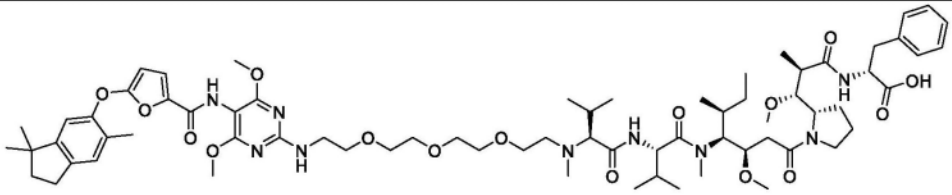
[0393] 与实施例4类似,在不同的步骤中使用适当的取代试剂和底物制备以下化合物,并

且需要时使用适当的试剂经由众所周知的化学反应进行额外的官能团修饰。

[0394]

化合物	MS
 （化合物 18）	$(M+H)^+$ = 1286.2

[0395]

化合物	MS
 （化合物 19）	$(M+H)^+$ = 1329.2

[0396] 实施例A-1:肠胃外药物组合物

[0397] 为了制备适用于注射(皮下、静脉内)施用的肠胃外药物组合物,将0.001-500mg式(I)化合物或其药学上可接受的盐或溶剂化物溶解在无菌水中,然后与10mL的0.9%无菌盐水混合。任选地添加合适的缓冲液以及任选的酸或碱来调节pH。将混合物掺入适用于注射施用的剂量单位形式中。

[0398] 生物学实施例

[0399] 实施例B-1:SSTR测定

[0400] SSTR2激动剂的功能测定

[0401] 总体概览:所有五种SSTR亚型都是Gi偶联G蛋白偶联受体(GPCR),当被激动剂激活时,它们会导致细胞内环状AMP(cAMP)减少。因此,细胞内cAMP水平的测量结果可以用于评估本发明的化合物是否是SSTR亚型的激动剂(John Kelly,Troy Stevens,W.Joseph Thompson,and Roland Seifert,Current Protocols in Pharmacology,2005,2.2.1-2.2)。细胞内cAMP测定的一个实施例如下所述。

[0402] cAMP测定方案

[0403] 测定之前四天,将5,000个稳定表达人生长抑素受体亚型2的中国仓鼠卵巢细胞(CHO-K1,ATCC#CCL-61)铺板到组织培养物处理的96孔板的每个孔的Ham's F12生长培养基(ThermoFisher#10-080-CM)中,所述生长培养基补充有10%供体牛血清(Gemini Bio-Products#100-506)、100U/mL青霉素、100ug/mL链霉素、2mM L-谷氨酰胺(Gemini Bio-Products#400-110)和0.2mg/mL潮霉素B(GoldBio#31282-04-9)。将细胞在37℃、5% CO_2和95%湿度下培养。在测定当天,将培养基吸出,并且将细胞用50μL 1.6μM NKH477(Sigma#N3290)加本发明化合物在测定缓冲液(1x Hank's平衡盐溶液(ThermoFisher#SH3058802)、0.5mM HEPES pH 7.4、0.1%牛血清白蛋白、0.2mM 3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(IBMX,VWR#200002-790))中的各种稀释液处理。将细胞在37℃下孵育20分钟(本发明化合物的最终浓度通常为0-10,000nM)。将细胞用50μL裂解缓冲液(HRTF cAMP试剂盒,Cisbio)处理。将裂解

物转移至384孔板,并且添加cAMP检测和可视化抗体并在室温下孵育1-24小时。使用Tecan M1000Pro多板读数器读取时间分辨荧光信号。通过回归到标准曲线来计算细胞内cAMP浓度,并且相对于本发明化合物的浓度作图,并且使用标准方法计算化合物的EC_{50}。所有数据操作都在GraphPad Prism v8(GraphPad,San Diego,CA)中进行。

[0404] 实施例B-2:GnRHR测定

[0405] GnRHR的功能测定

[0406] 总体概览:GnRHR是一种$G_{q/11}$偶联受体,其通过激活磷脂酰肌醇-钙第二信使系统来介导GnRH激素的作用。GnRHR的激活诱导肌醇单磷酸酯的积累,肌醇单磷酸酯是IP-3的稳定代谢物,可以被表征为本发明化合物的激动活性(IP-One增加)或拮抗活性(IP-One累积的阻断)的量度。下面描述了用于表征GnRHR拮抗剂的细胞内IP-One测定的一个实施例。

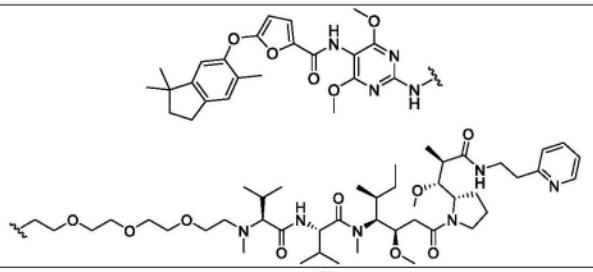
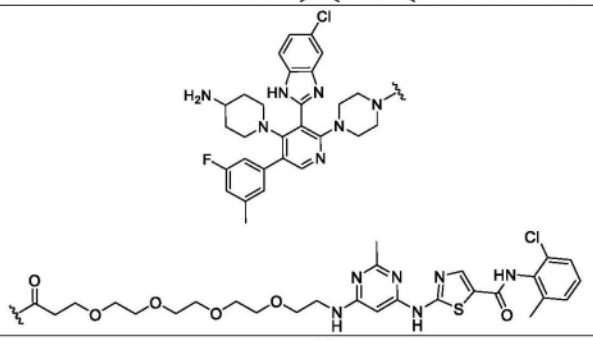
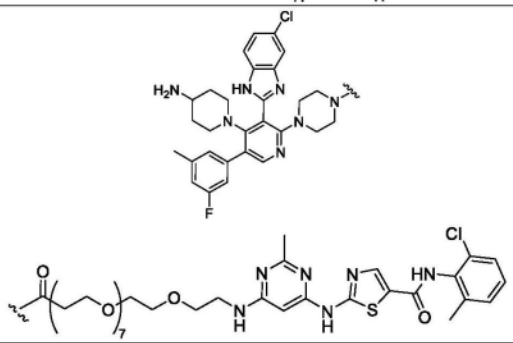
[0407] IP-One测定方案

[0408] 测定之前24小时,将30,000个用四环素诱导后稳定表达功能性人GnRH受体的FlpIn T-Rex 293细胞(ThermoFisher#R78007)铺板于组织培养物处理的96孔板中的FlpIn T-Rex 293生长培养基(补充有10%胎牛血清(Gemini Bio-Products#900-208)、100U/mL青霉素、100μg/mL链霉素、2mM L-谷氨酰胺(Gemini Bio-Products#400-110)的DMEM(Corning#10-013-CM))和50ng/mL盐酸四环素(Sigma,T7660)中。将细胞在37℃、5% CO_2和95%湿度下培养。测定当天,丢弃生长培养基,并且在测定缓冲液(10mM HEPES(Biopioneer目录号C0113)pH 7.4,1mM $CaCl_2$(Fisher Scientific BP510-100)、0.5mM $MgCl_2$(Sigma M8266-100G)、4.2mM KCl(Fisher Scientific P330-500)、146mM NaCl(Spectrum Chemical#S0155)、5.5mM葡萄糖(Sigma G7528)、50mM LiCl(Fisher Scientific L121-100)、0.1%牛血清白蛋白(Fisher Scientific目录号BP1600))中存在不同浓度的固定化合物的情况下,用50μL GnRH(Bachem#4033013)剂量反应曲线处理细胞,并且在37℃下孵育1小时(GnRH的最终浓度范围为0-250nM,并且化合物的最终浓度范围为0-10,000nM)。在处理物顶部添加50μL裂解缓冲液(HRTF IP-one试剂盒,Cisbio)以裂解细胞。将裂解物转移至384孔板,并且添加IP-One检测和可视化抗体并在室温下孵育1-24小时。使用Tecan M1000Pro(Tecan)多板读数器读取时间分辨荧光信号。通过回归到标准曲线来计算细胞内IP-one浓度,并且相对于在存在各种浓度的拮抗剂的情况下的GnRH激动剂浓度作图,并且使用标准曲线拟合方法计算化合物的K_B。所有数据操作都使用GraphPad Prism v8(GraphPad,San Diego,CA)进行。

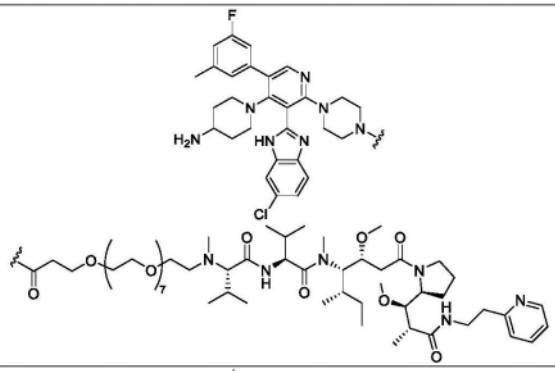
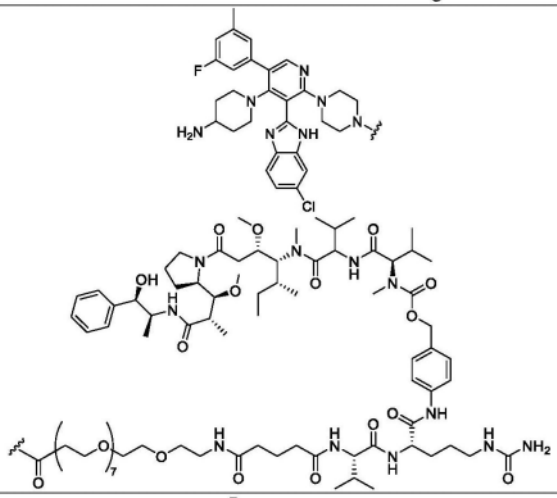
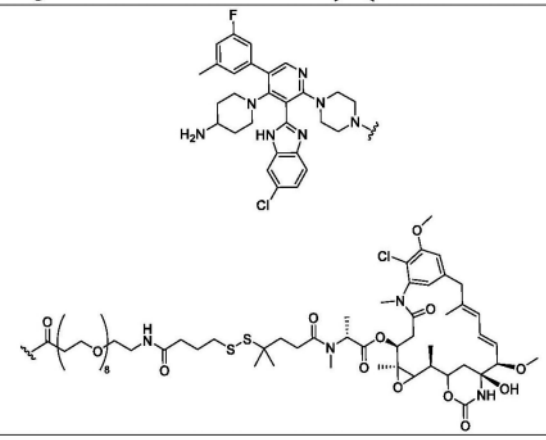
[0409] 化合物的示例性生物活性如下表所示。

[0410] 表B:代表性活性

[0411]

化合物	肽 GPCR	有效载荷	NP 配体活性 EC_{50}	缀合物活性 (EC_{50})
	GnRH	澳瑞他汀		4.1 nM
	SST2	达沙替尼	8.7 nM	0.091 nM
	SST2	达沙替尼	8.7 nM	0.048 nM

[0412]

化合物	肽 GPCR	有效载荷	NP 配体活性 EC_{50}	缀合物活性 (EC_{50})
	SST2	澳瑞他汀	8.7 nM	1.6 nM
	SST2	澳瑞他汀	8.7 nM	1.5 nM
	SST2	DM-4	8.7 nM	0.74 nM

[0413] 本文所述的实施例和实施方案仅用于说明性目的,并且本领域技术人员所知晓的各种修改或变化将包括在本申请的精神和范围内以及所附权利要求书的范围内。