



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117580831 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 20

(21) 申请号 202180060116.2

S · 萨卡尔

(22) 申请日 2021.05.26

(74) 专利代理机构 北京市金杜律师事务所

11256

(30) 优先权数据

专利代理师 吴亦华 徐志明

63/030,676 2020.05.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2023.01.17

C07D 401/14 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2021/034225 2021.05.26

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/242844 EN 2021.12.02

(71) 申请人 索纳塔治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 丹尼尔·布洛姆 G·皮伊兹

E·L·P·谢克莱 J·B·胡罗夫

A·兰特曼 K·M·库托 H·徐

权利要求书7页 说明书189页

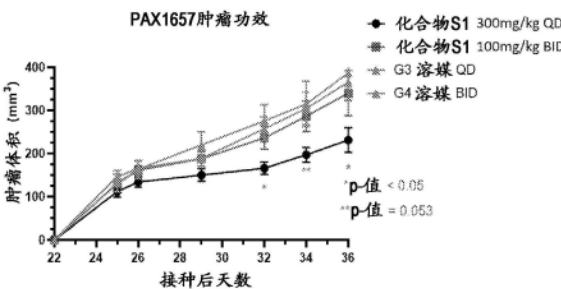
序列表6页 附图2页

(54) 发明名称

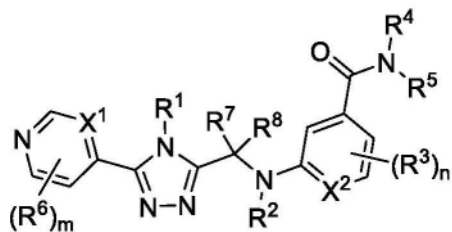
GRK2抑制剂及其用途

(57) 摘要

本公开的特征在于治疗例如需要的受试者的癌症的有用方法。本文所述的方法可用于治疗与GRK2表达相关的病症,例如,癌症或心血管疾病。本公开的特征还在于化合物(例如,GRK2抑制剂)、其药学上可接受的盐及其药物组合物。



1. 一种化合物,或其药学上可接受的盐,具有结构:



式 I

其中m和n独立地为0、1、2或3;

X¹是CR⁹或N;

X²是CR³或N;

R¹是氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₁-C₆烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂环基或任选取代的C₁-C₆杂烷基C₂-C₉杂环基;

R²和R⁴独立地是氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

R³和R⁶各自独立地是卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;

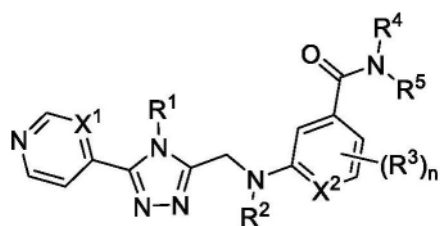
R⁵是任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂环基;和

R⁷和R⁸独立地为氢、氘、任选取代的C₁-C₆烷基,或R⁷和R⁸与它们连接的原子组合以形成任选取代的C₃-C₈环烷基或C₂-C₉杂环基;和

R⁹是氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基,或R⁹与R¹和它们连接的原子组合以形成C₂-C₉杂环基,

其中所述化合物是GRK2选择性化合物。

2. 根据权利要求1所述的化合物,其中所述化合物具有结构:



式 Ia

其中n是0、1、2或3;

X¹和X²独立地是CR³或N;

R¹、R²和R⁴独立地是氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

每个R³独立地是氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;和

R⁵是任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基或任

选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂环基,其中如果R⁵是任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基,则X²是N。

3. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X¹是N。

4. 根据权利要求1或2所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中X¹是CH。

5. 根据权利要求1至4任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R²是氢。

6. 根据权利要求1至5任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁴是氢。

7. 根据权利要求1至6任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹是氢。

8. 根据权利要求1至6任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R¹是任选取代的C₁-C₆烷基。

9. 根据权利要求8所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₁-C₆烷基是甲基或乙基。

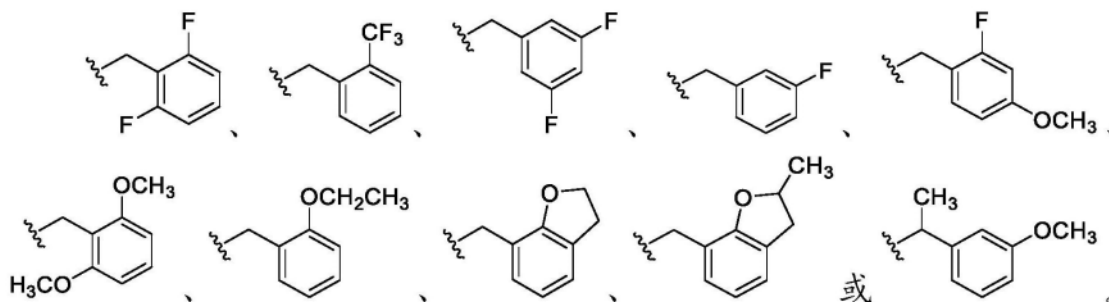
10. 根据权利要求9所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₁-C₆烷基是甲基。

11. 根据权利要求1至10任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为0。

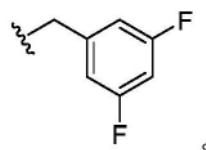
12. 根据权利要求1至11任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基。

13. 根据权利要求12所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基是任选取代的C₂烷基C₆-C₁₀芳基。

14. 根据权利要求13所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₂烷基C₆-C₁₀芳基为:

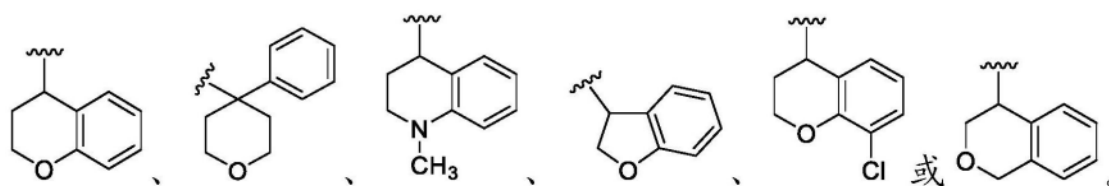


15. 根据权利要求14所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₂烷基C₆-C₁₀芳基为:



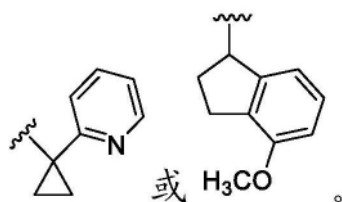
16. 根据权利要求1至11任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₂-C₉杂环基。

17. 根据权利要求16所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₂-C₉杂环基为:



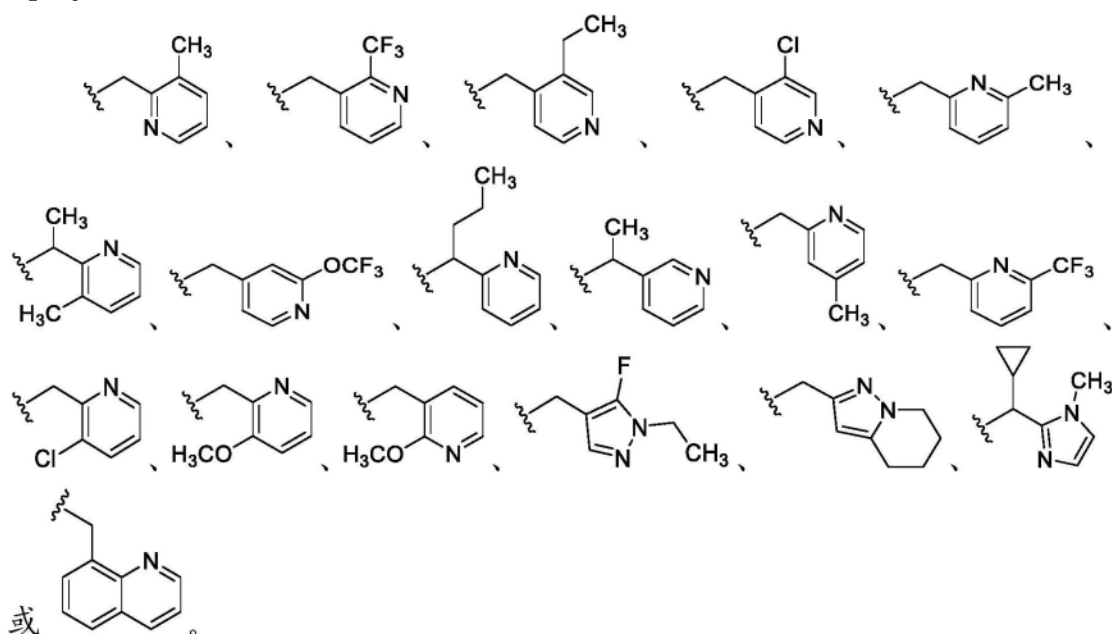
18. 根据权利要求1至11任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是任选取代的 C_3 - C_8 环烷基。

19. 根据权利要求18所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的 C_3 - C_8 环烷基为:



20. 根据权利要求1至11任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂芳基。

21. 根据权利要求20所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂芳基为:



22. 一种化合物,或其药学上可接受的盐,具有式II的结构:

A-L-B

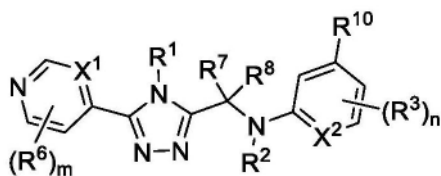
式II,

其中

L是接头;

B是降解部分;和

A具有式III的结构:



式 III

其中m和n独立地是0、1、2或3；

X^1 是 CR^9 或N；

X^2 是 CR^3 或N；

R^1 是 A^1 、氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基 C_2 - C_9 杂环基；

R^2 是氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

R^3 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基；

R^7 和 R^8 独立地为氢、氘、任选取代的 C_1 - C_6 烷基，或 R^7 和 R^8 与它们连接的原子组合以形成任选取代的 C_3 - C_8 环烷基或 C_2 - C_9 杂环基；

R^9 是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基，或 R^9 与 R^1 和它们连接的原子组合以形成 C_2 - C_9 杂环基；

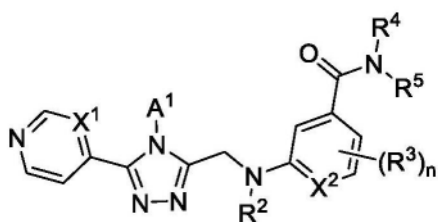
R^{10} 是 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-NHC(O)-R^{11}$ ；

R^{11} 是 A^1 、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂芳基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_8 杂环基；

R^{12} 是氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；和

A^1 是A和所述接头之间的键，其中 R^1 和 R^8 中的至少一个且仅有一个是 A^1 。

23. 根据权利要求22所述的化合物，其中A具有结构：



式 IIIa

其中n为0、1、2或3；

X^1 和 X^2 独立地是 CR^3 或N；

R^1 、 R^2 和 R^4 独立地是氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

每个 R^3 独立地是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基；和

R^5 是任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂芳基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂环基；和

A^1 是A和所述接头之间的键。

24. 根据权利要求22或23所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 X^1 是N。

25. 根据权利要求22或23所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 X^1 是CH。

26. 根据权利要求22至25任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^2 是氢。

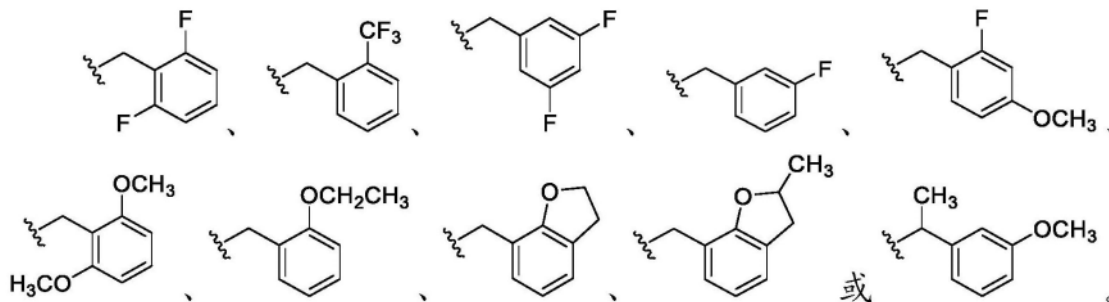
27. 根据权利要求22至26任一项所述的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^4 是氢。

28. 根据权利要求22至27任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中n为0。

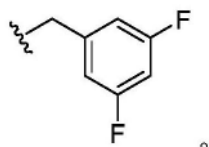
29. 根据权利要求22至28任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基。

30. 根据权利要求29所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基是任选取代的C₂烷基C₆-C₁₀芳基。

31. 根据权利要求30所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₂烷基C₆-C₁₀芳基为:

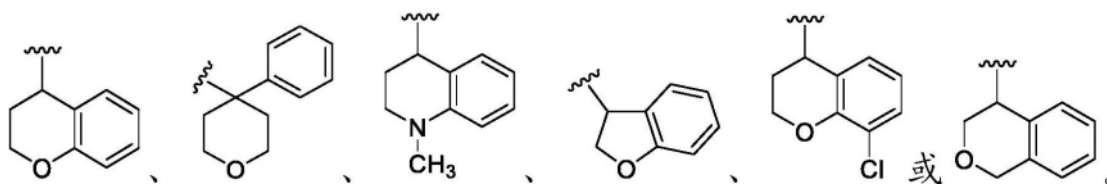


32. 根据权利要求31所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₂烷基C₆-C₁₀芳基为:



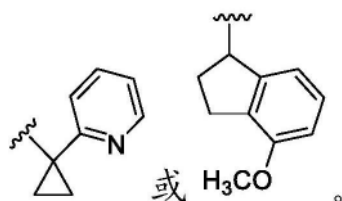
33. 根据权利要求22至28任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₂-C₉杂环基。

34. 根据权利要求33所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₂-C₉杂环基为:



35. 根据权利要求22至28任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₃-C₈环烷基。

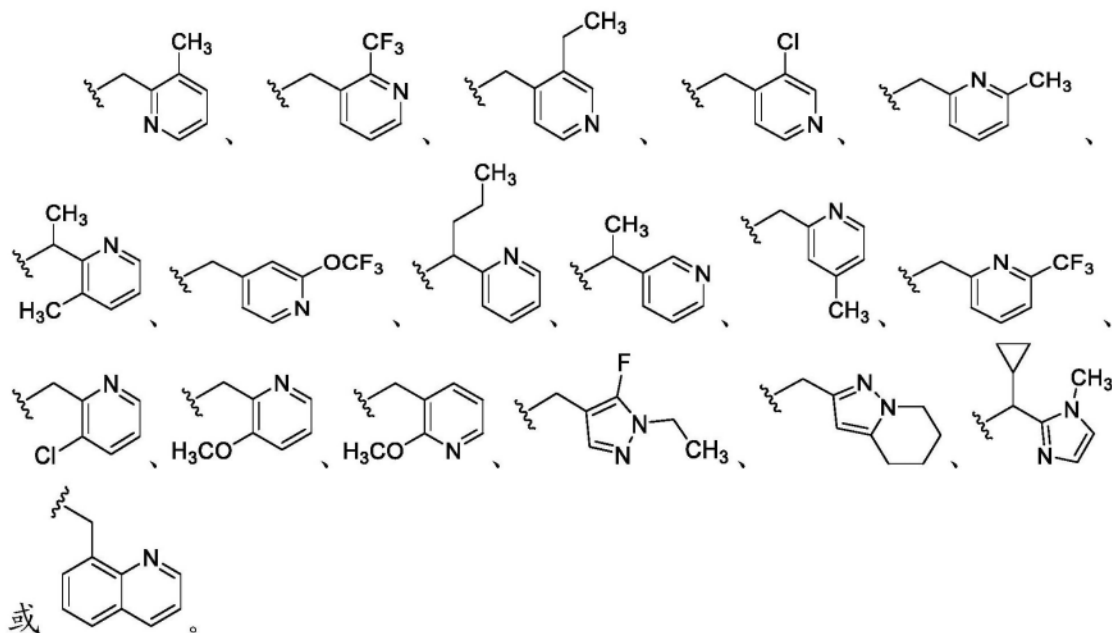
36. 根据权利要求35所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₃-C₈环烷基为:



37. 根据权利要求22至28任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基。

38. 根据权利要求37所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述任选取代的C₁-C₆

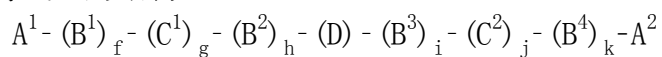
烷基C₂-C₉杂芳基为:



39. 根据权利要求22至38任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述降解部分是泛素连接酶结合部分。

40. 根据权利要求39所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述泛素连接酶结合部分包含Cereblon配体、IAP (凋亡抑制剂) 配体、鼠双微体2同源物 (MDM2) 或von Hippel-Lindau (VHL) 配体,或其衍生物或类似物。

41. 根据权利要求22至40任一项所述的化合物,或其药学上可接受的盐,其中所述接头具有式IV的结构:



式IV

其中

A¹是A与所述接头之间的键；

A²是所述接头与B之间的键；

B¹、B²、B³和B⁴各自独立地是任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、O、S、S(O)₂或NR^N：

每个R^N独立地是H、任选取代的C₁₋₄烷基、任选取代的C₂₋₄烯基、任选取代的C₂₋₄炔基、任选取代的C₉₋₆杂环基、任选取代的C₆₋₁₀芳基或任选取代的C₁₋₇杂烷基；

C¹和C²各自独立地是羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;

f、g、h、i、j和k各自独立地是0或1;和

D是任选取代的C₁₋₁₂烷基、任选取代的C₂₋₁₂烯基、任选取代的C₂₋₁₂炔基、任选取代的C₂₋₁₂聚乙二醇或任选取代的C₁₋₁₂杂烷基,或将A¹-(B¹)_f-(C¹)_g-(B²)_h-连接到-(B³)_i-(C²)_j-(B⁴)_k-A²的化学键。

42. 一种化合物,或其药学上可接受的盐,具有表1中化合物1-65中的任一个、表2中的化合物D1-D51或表7中的任一个化合物的结构。

43. 一种药物组合物, 其包含权利要求1至42任一项所述的化合物或其药学上可接受的

盐,以及药学上可接受的赋形剂。

44.一种降低细胞中的GRK2活性的方法,该方法包括将所述细胞接触有效量的权利要求1至42任一项所述的化合物或权利要求43所述的药物组合物。

45.一种治疗有需要的受试者的GRK2相关病症的方法,该方法包括将有效量的GRK2选择性化合物或其药学上可接受的盐,或其组合物施用于所述受试者。

46.根据权利要求45所述的方法,其中所述GRK2选择性化合物或其药学上可接受的盐,或其组合物是权利要求1至42任一项所述的化合物或权利要求43所述的药物组合物。

47.一种治疗有需要的受试者的癌症的方法,该方法包括将有效量的权利要求1至42任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐或权利要求43所述的药物组合物施用于所述受试者。

48.根据权利要求47所述的方法,其中所述癌症是胰腺癌。

49.一种鉴定GRK2选择性化合物的方法,该方法包括:

- a. 将表达GRK2的第一细胞系接触测试化合物;
- b. 将经工程化以过表达GRK2的第二细胞系接触所述测试化合物;
- c. 评估步骤a中所述第一细胞系的增殖是否相对于步骤b中所述第二细胞系的增殖降低,

其中步骤a中所述第一细胞系的增殖降低至少2倍表明所述测试化合物是GRK2选择性化合物。

GRK2抑制剂及其用途

[0001] 相关申请

[0002] 本申请依据35 U.S.C. §119 (e) 要求2020年5月27日提交的美国临时专利申请 U.S.S.N. 63/030,676 的优先权, 将其完整内容按引用并入本文中。

背景技术

[0003] G蛋白偶联受体激酶 (GRK) 参与具有很大的生理学和药理学相关性的多种G蛋白偶联受体 (GPCR) 调节的过程。这些蛋白质形成七个成员的家族, 其在丝氨酸/苏氨酸残基中使激动剂激活的受体磷酸化, 从而促进GPCR的内化、再循环和/或降解过程。

[0004] 已经发现GRK2, GRK家族中最普遍和得到最佳表征的同功型, 调节癌症中涉及的不同GPCR, 连同参与增殖和存活信号传导途径的胞质蛋白, 以及具有致癌潜力的非GPCR膜蛋白的活性。

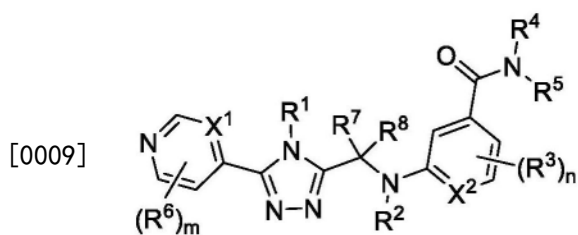
[0005] 还报道了GRK2水平和活性在心力衰竭、心脏肥大和高血压的患者和/或临床前模型中增强。

[0006] 因此, 需要开发降低GRK2的水平和/或活性的新化合物。

发明内容

[0007] 本公开特征在于治疗例如需要的受试者的癌症的有用方法。在一些实施方式中, 本文所述的方法可用于治疗与GRK2表达相关的病症, 例如癌症或心血管疾病。本公开还提供作为GRK2抑制剂, 例如GRK2选择性抑制剂的化合物、其药学上可接受的盐及其药物组合物。

[0008] 在一个方面中, 本公开特征在于具有以下结构的化合物, 或其药学上可接受的盐:



式 I

[0010] 其中m和n独立地为0、1、2或3;

[0011] X^1 是CR⁹或N;

[0012] X^2 是CR³或N;

[0013] R¹ 是氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₁-C₆烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂环基或任选取代的C₁-C₆杂烷基C₂-C₉杂环基;

[0014] R²和R⁴独立地是氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

[0015] R³和R⁶各自独立地是卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;

[0016] R^5 是任选取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂环基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂芳基或任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂环基；和

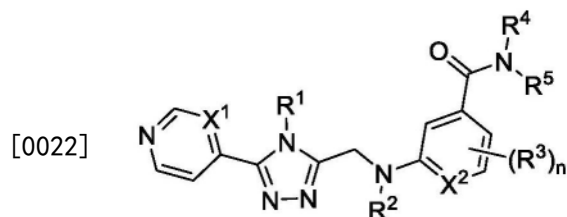
[0017] R^7 和 R^8 独立地为氢、氘、任选取代的 C_1-C_6 烷基，或 R^7 和 R^8 与它们连接的原子组合以形成任选取代的 C_3-C_8 环烷基或 C_2-C_9 杂环基；和

[0018] R^9 是氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基，或 R^9 与 R^1 和它们连接的原子组合以形成 C_2-C_9 杂环基。

[0019] 在一些实施方式中，化合物是GRK2选择性化合物。

[0020] 在一些实施方式中，如果 m 和 n 为0， R^7 和 R^8 为氢， X^2 是CH， R^1 是氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基和 R^5 是任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基，则 X^2 是N。

[0021] 在一些实施方式中，化合物具有结构：



式 Ia

[0023] 其中 n 是0、1、2或3；

[0024] X^1 和 X^2 独立地是 CR^3 或N；

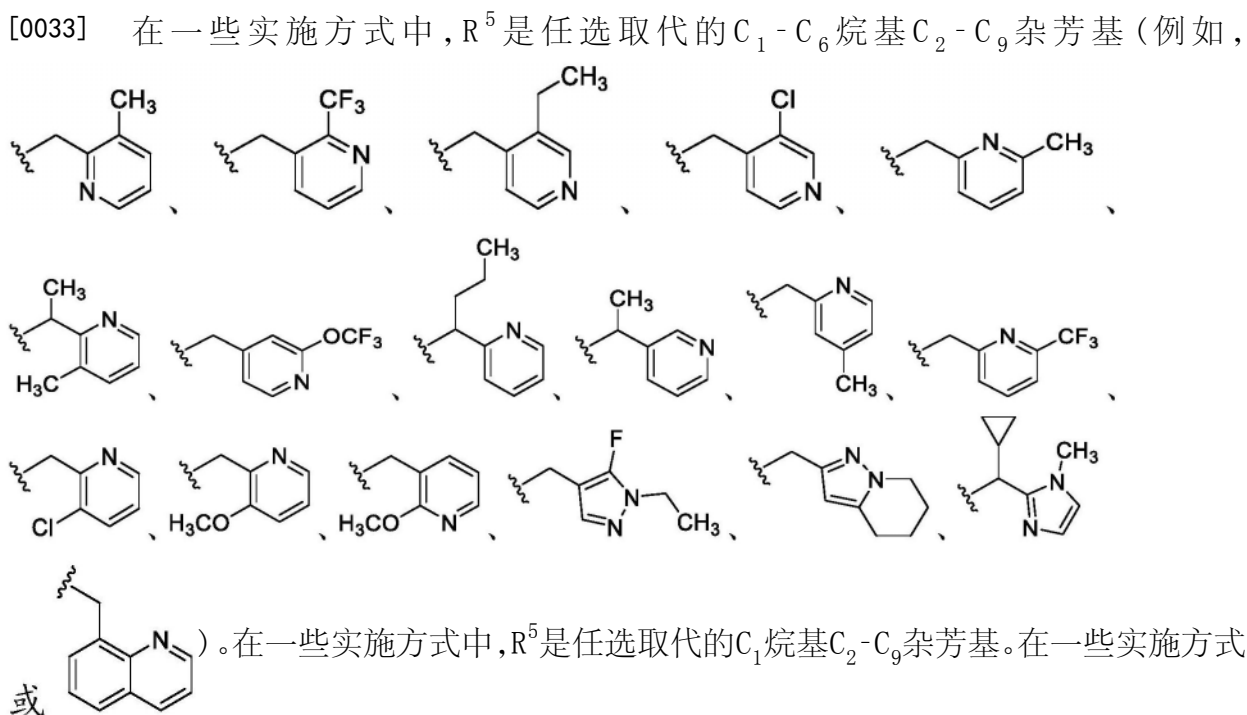
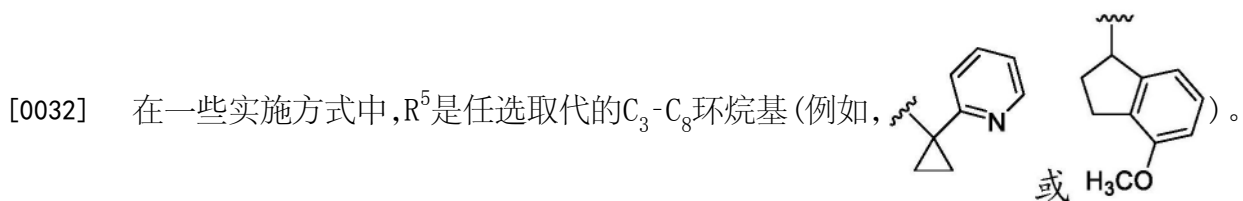
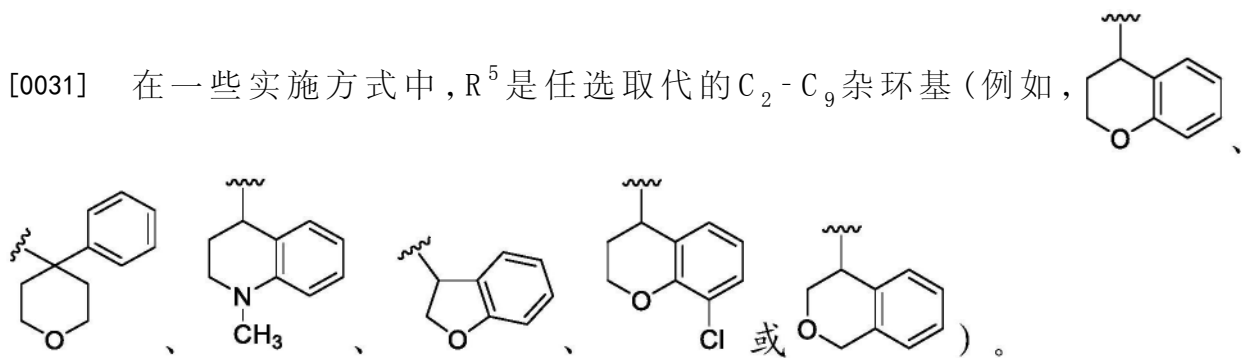
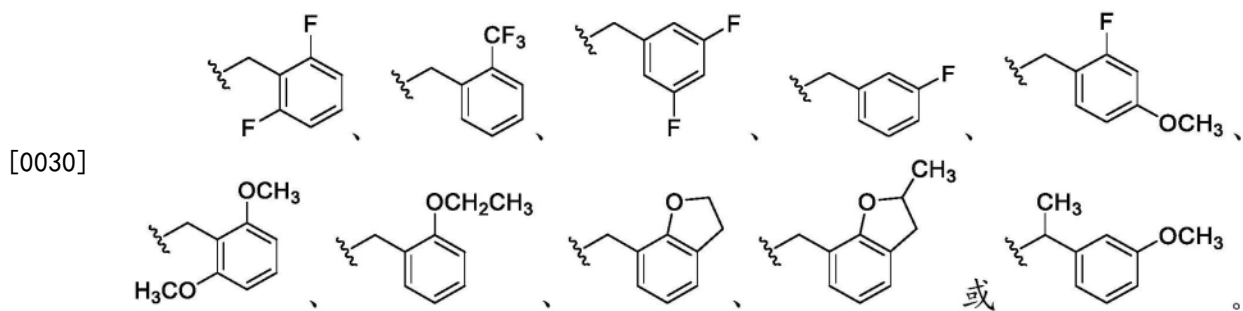
[0025] R^1 、 R^2 和 R^4 独立地是氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基；

[0026] 每个 R^3 独立地是氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基；和

[0027] R^5 是任选取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂环基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂芳基或任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂环基，其中如果 n 是0， X^2 是CH和 R^5 是任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基，则 X^2 是N。

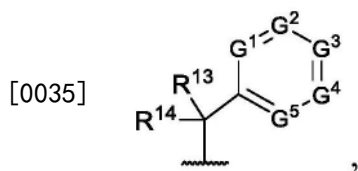
[0028] 在一些实施方式中， X^1 是N。在一些实施方式中， X^1 是CH。在一些实施方式中， X^2 是N。在一些实施方式中， X^2 是CH。在一些实施方式中， R^2 是氢。在一些实施方式中， R^4 是氢。在一些实施方式中， R^1 是氢。在一些实施方式中， R^1 是任选取代的 C_1-C_6 烷基（例如，甲基或乙基）。在一些实施方式中， R^1 是羟烷基。在一些实施方式中， R^1 是 C_1-C_6 羟烷基。在一些实施方式中， R^1 是未取代的 C_1-C_6 烷基。在一些实施方式中， n 为0。在一些实施方式中， m 为0。在一些实施方式中， R^7 是氢。在一些实施方式中， R^8 是氢。在一些实施方式中， R^7 和 R^8 都为氢。

[0029] 在一些实施方式中， R^5 是任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基（例如，任选取代的 C_2 烷基 C_6-C_{10} 芳基）。在一些实施方式中， R^5 是任选取代的 C_1 烷基 C_6-C_{10} 芳基。在一些实施方式中， R^5 是任选取代的 C_1 烷基苯基。在一些实施方式中， R^5 是：



中, R⁵是任选取代的C₁烷基吡啶基。

[0034] 在一些实施方式中, R^5 具有下式:



[0036] 其中:

[0037] G^1 是 CR^{15} 或 N ;

[0038] G^2 、 G^3 、 G^4 和 G^5 各自独立地是 CR^{16} 、 CH 或 N ;

[0039] R^{15} 和 R^{16} 的每种情况独立地是氢、卤素、 $-CN$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 炔基、任选取代的 C_3 - C_8 碳环基、任选取代的 3-8 元杂环基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 5-10 元杂芳基、任选取代的 C_1 - C_6 酰基、任选取代的羟基、任选取代的氨基或任选取代的硫醇;

[0040] R^{13} 和 R^{14} 独立地是氢或任选取代的 C_{1-6} 烷基, 或 R^{13} 和 R^{14} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基; 和

[0041] 任选地其中 R^{13} 和 R^{15} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 C_{4-8} 碳环基或任选取代的 4-8 元杂环基。

[0042] 在一些实施方式中, G^1 是 CR^{15} 。在一些实施方式中, G^1 是 CH 。在一些实施方式中, G^2 是 CR^{16} 。在一些实施方式中, G^2 是 CH 。在一些实施方式中, G^3 是 CR^{16} 。在一些实施方式中, G^3 是 CH 。在一些实施方式中, G^4 是 CR^{16} 。在一些实施方式中, G^4 是 CH 。在一些实施方式中, G^5 是 CR^{16} 。在一些实施方式中, G^5 是 CH 。在一些实施方式中, G^2 、 G^3 、 G^4 和 G^5 独立地是 CR^{16} 或 CH 。在一些实施方式中, G^2 、 G^3 、 G^4 和 G^5 是 CR^{16} 。在一些实施方式中, G^2 、 G^3 、 G^4 和 G^5 是 CH 。

[0043] 在一些实施方式中, R^{13} 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, R^{13} 是未取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, R^{13} 是未取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方式中, R^{13} 是甲基。在一些实施方式中, R^{13} 是氢。

[0044] 在一些实施方式中, R^{14} 是氢。在一些实施方式中, R^{13} 和 R^{14} 是氢。在一些实施方式中, R^{13} 是任选取代的 C_{1-6} 烷基; 和 R^{14} 是氢。在一些实施方式中, R^{13} 是未取代的 C_{1-6} 烷基; 和 R^{14} 是氢。在一些实施方式中, R^{13} 是未取代的 C_{1-3} 烷基; 和 R^{14} 是氢。在一些实施方式中, R^{13} 是甲基; 和 R^{14} 是氢。在一些实施方式中, R^{13} 和 R^{14} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 C_{3-8} 碳环基或 3-8 元杂环基。

[0045] 在一些实施方式中, R^{15} 是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, R^{15} 是卤素。在一些实施方式中, R^{15} 是 $-F$ 。在一些实施方式中, R^{15} 是 C_{1-6} 卤代烷基。在一些实施方式中, R^{15} 是三卤代甲基。在一些实施方式中, R^{15} 是 $-CF_3$ 。在一些实施方式中, R^{15} 是任选取代的羟基。在一些实施方式中, R^{15} 是 $-O-C_{1-6}$ 烷基。在一些实施方式中, R^{15} 是 $-OMe$ 。

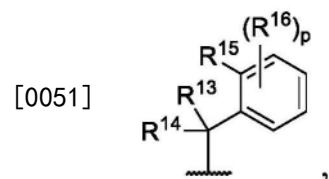
[0046] 在一些实施方式中, R^{13} 和 R^{15} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 C_{4-8} 碳环基或任选取代的 4-8 元杂环基。在一些实施方式中, R^{13} 和 R^{15} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 5-7 元杂环基, 其包含 1 或 2 个独立地选自 O 、 N 和 S 的杂原子。在一些实施方式中, R^{13} 和 R^{15} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 5-7 元杂环基, 其包含 1 个选自 O 、 N 或 S 的杂原子。在一些实施方式中, R^{13} 和 R^{15} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 6 元杂环基, 其包含 1 或 2 个独立地选自 O 、 N 和 S 的杂原子。在一些实施方式中, R^{13} 和 R^{15} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 6-元杂环基, 其包含 1 个选自 O 、 N 和 S 的杂原子。

[0047] 在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是氢。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的 C_{1-6} 烷基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是卤素。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是 $-CN$ 。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是 $-N_3$ 。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是 $-NO_2$ 。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的 C_1-C_6 杂烷基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的 C_2-C_6 烯基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是 C_2-C_6 炔基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的 C_3-C_8 碳环基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的 3-8 元杂环基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的 C_6-C_{10} 芳基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的 5-10 元杂芳基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的 C_1-C_6 酰基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的羟基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的氨基。在一些实施方式中, R^{16} 的至少一种情况是任选取代的硫醇。

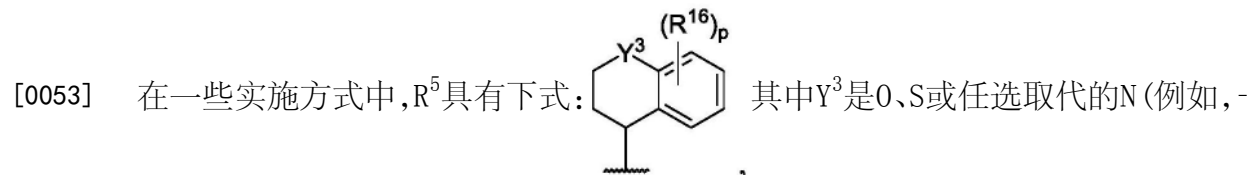
[0048] 在一些实施方式中, R^{15} 和相邻的 R^{16} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 C_{5-8} 碳环基、任选取代的 5-8 元杂环基、任选取代的 C_6 芳基或任选取代的 5-6 元杂芳基。

[0049] 在一些实施方式中, 两个相邻的 R^{16} 与中间原子连接在一起以形成任选取代的 C_{5-8} 碳环基、任选取代的 5-8 元杂环基、任选取代的 C_6 芳基或任选取代的 5-6 元杂芳基。

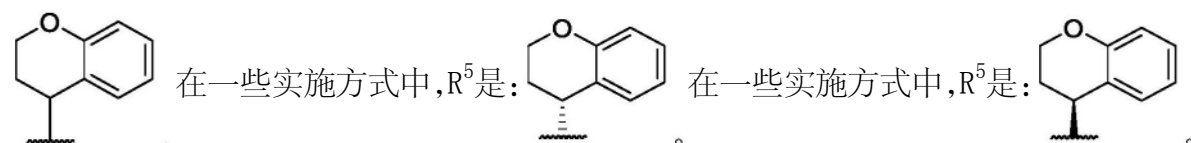
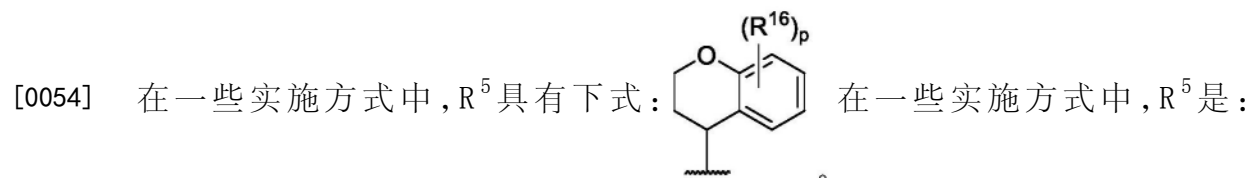
[0050] 在一些实施方式中, R^5 具有下式:



[0052] 其中 p 是 0、1、2、3 或 4。

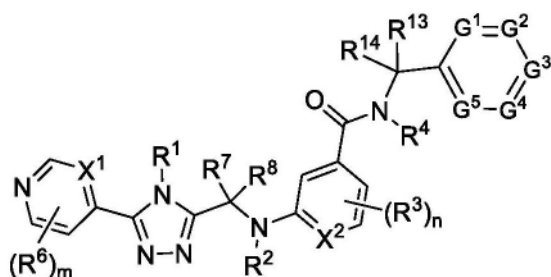


其中 Y^3 是 O、S 或任选取代的 N (例如, $-NH-$ 、 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$)。在一些实施方式中, Y^3 是 O。在一些实施方式中, Y^3 是任选取代的 N。在一些实施方式中, Y^3 是 $-NH-$ 。在一些实施方式中, Y^3 是 $-N(C_1-C_6 \text{ 烷基})-$ (例如, $-N(Me)-$)。



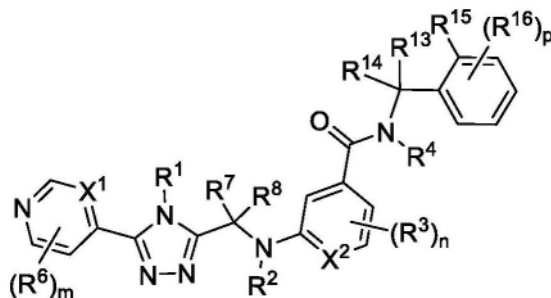
[0055] 在一些实施方式中, 化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0056]



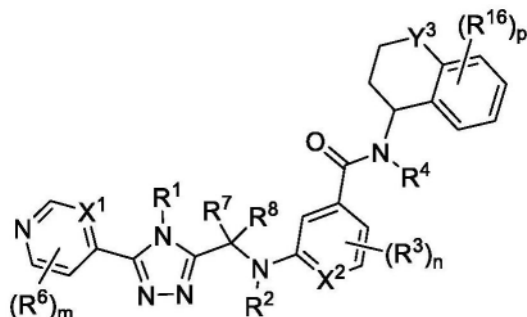
[0057] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0058]



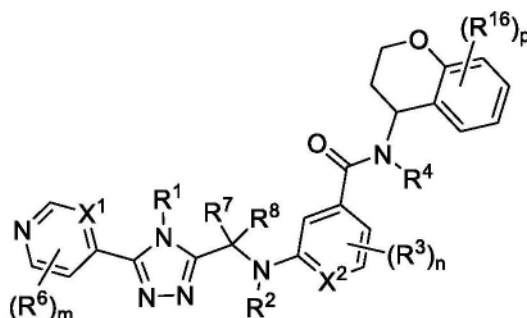
[0059] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0060]



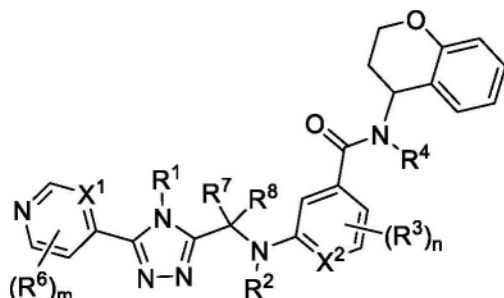
[0061] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0062]



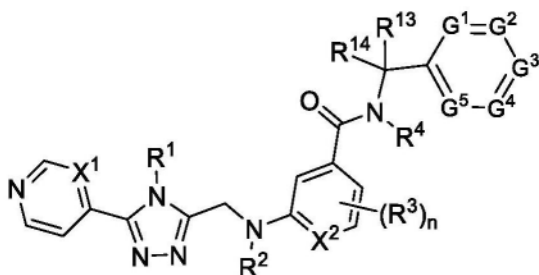
[0063] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0064]



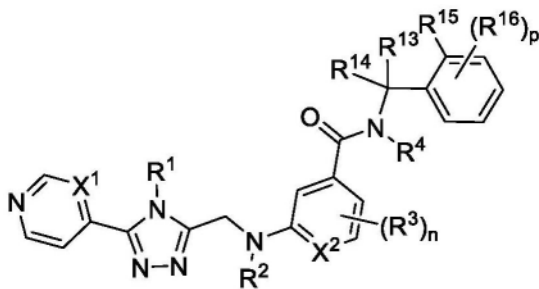
[0065] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0066]



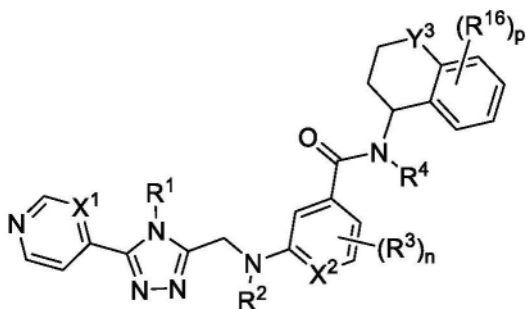
[0067] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0068]



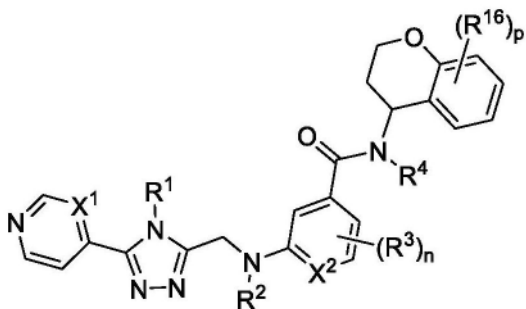
[0069] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0070]



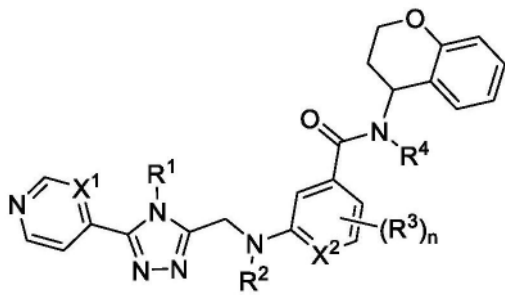
[0071] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0072]



[0073] 在一些实施方式中,化合物或其药学上可接受的盐具有以下结构:

[0074]



[0075] 在一个方面中,本公开特征在于具有式II的结构的化合物,或其药学上可接受的

盐:

[0076] A-L¹-B

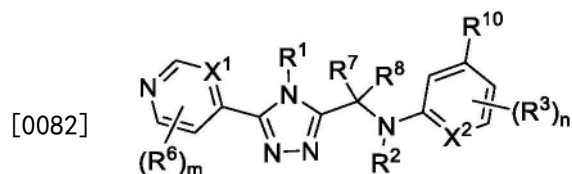
[0077] 式II,

[0078] 其中

[0079] L¹是接头;

[0080] B是降解部分(例如,泛素连接酶结合部分,如包括Cereblon配体、IAP(凋亡抑制剂)配体、鼠双微体2同源物(MDM2)或von Hippel-Lindau(VHL)配体的泛素连接酶结合部分,或其衍生物或类似物);和

[0081] A具有式III的结构:



式 III

[0083] 其中m和n独立地是0、1、2或3;

[0084] X¹是CR⁹或N;

[0085] X²是CR³或N;

[0086] R¹是A¹、氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₁-C₆烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂环基或任选取代的C₁-C₆杂烷基C₂-C₉杂环基;

[0087] R²是氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

[0088] R³和R⁶各自独立地是氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;

[0089] R⁷和R⁸独立地为氢、氘、任选取代的C₁-C₆烷基,或R⁷和R⁸与它们连接的原子组合以形成任选取代的C₃-C₈环烷基或C₂-C₉杂环基;

[0090] R⁹是氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基,或R⁹与R¹和它们连接的原子组合以形成C₂-C₉杂环基;

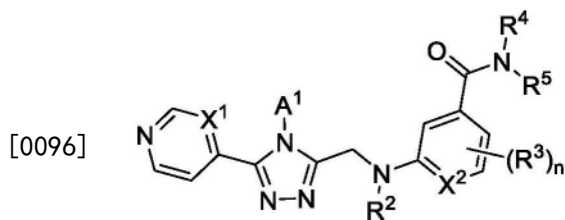
[0091] R¹⁰是-C(O)NR¹¹R¹²或-NHC(O)-R¹¹;

[0092] R¹¹是A¹、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₈杂环基;

[0093] R¹²是氢或任选取代的C₁-C₆烷基;和

[0094] A¹是A和接头之间的键,其中R¹和R⁸中的至少一个且仅有一个是A¹。

[0095] 在一些实施方式中,A具有结构:



式 IIIa

[0097] 其中n为0、1、2或3;

[0098] X^1 和 X^2 独立地是 CR^3 或 N ;

[0099] R^1 、 R^2 和 R^4 独立地是氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

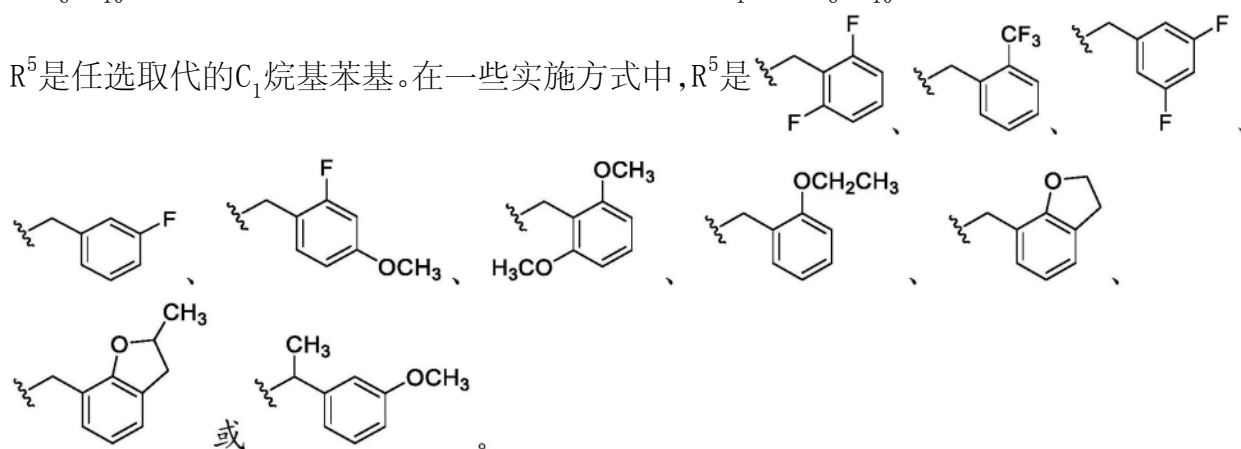
[0100] 每个R³独立地是氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;和

[0101] R⁵是任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₁-C₆烷基C₉-C₉杂环基；和

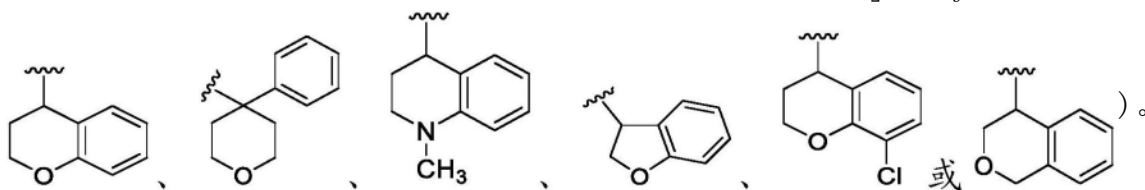
[0102] A^1 是A和接头之间的键。

[0103] 在一些实施方式中, X^1 是 N。在一些实施方式中, X^1 是 CH。在一些实施方式中, R^2 是氢。在一些实施方式中, R^4 是氢。在一些实施方式中, n 为 0。

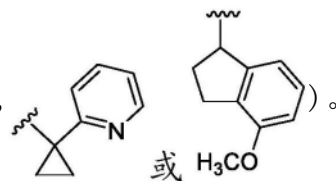
[0104] 在一些实施方式中, R⁵是任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基(例如,任选取代的C₂烷基C₆-C₁₀芳基)。在一些实施方式中, R⁵是任选取代的C₁烷基C₆-C₁₀芳基。在一些实施方式中,



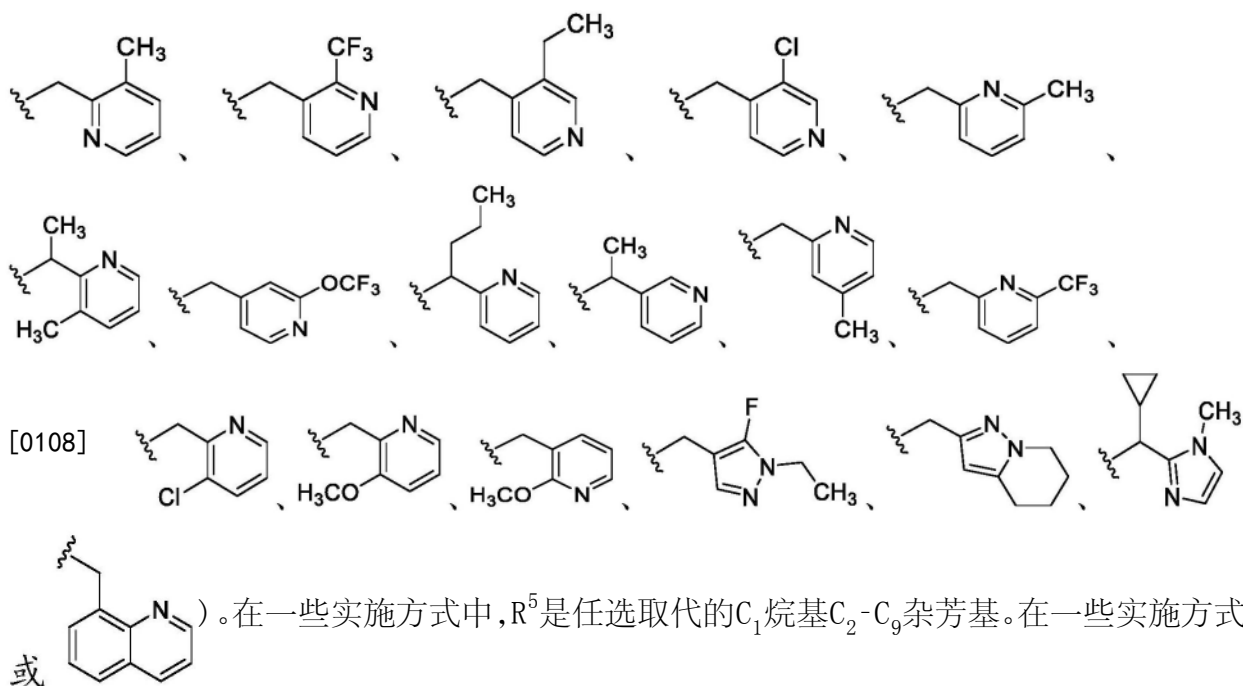
[0105] 在一些实施方式中, R⁵ 是任选取代的 C₇ - C₉ 杂环基 (例如,



[0106] 在一些实施方式中, R⁵是任选取代的C₃-C₈环烷基(例如,)。

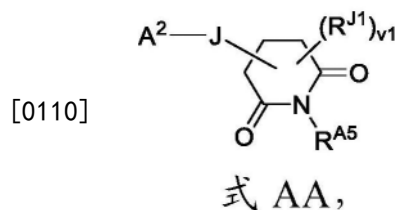


[0107] 在一些实施方式中, R⁵是任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基(例如,



中, R^5 是任选取代的 C_1 烷基吡啶基。

[0109] 在一些实施方式中, 降解部分包含式 AA 的结构:



[0111] 其中

[0112] A^2 是降解部分和接头之间的键;

[0113] v_1 是 0、1、2、3、4 或 5;

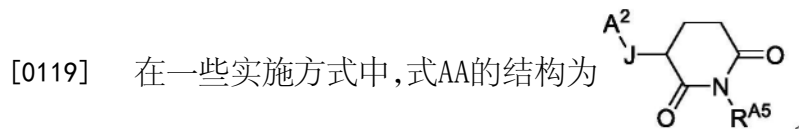
[0114] R^{A5} 是 H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基;

[0115] 每个 R^{J1} 独立地是卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基; 和

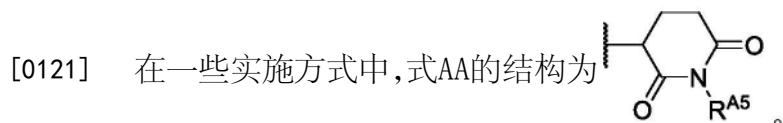
[0116] J 是不存在、任选取代的 C_3 - C_{10} 亚碳环基 (carbocyclylene)、任选取代的 C_6 - C_{10} 亚芳基、任选取代的 C_2 - C_9 亚杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 亚杂芳基,

[0117] 或其药学上可接受的盐。

[0118] 在一些实施方式中, v_1 是 0。在一些实施方式中, R^{A5} 是 H 或任选取代的 C_1 - C_6 烷基。

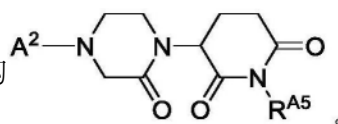


[0120] 在一些实施方式中, J 不存在。

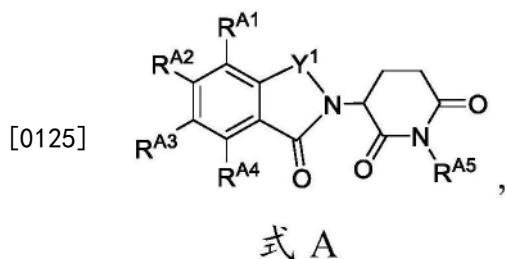


[0122] 在一些实施方式中, J 是任选取代的 C_2 - C_9 亚杂环基或任选取代的 C_2 - C_9 亚杂芳基。

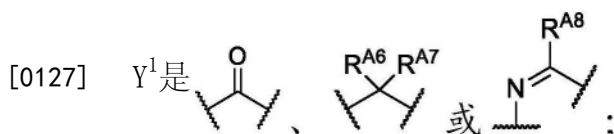
[0123] 在一些实施方式中,式AA的结构具有结构



[0124] 在一些实施方式中,式AA的结构具有式A的结构:



[0126] 其中



[0128] R⁵是H、任选取代的C₁-C₆烷基或任选取代的C₁-C₆杂烷基;

[0129] R⁶是H或任选取代的C₁-C₆烷基;和R⁷是H或任选取代的C₁-C₆烷基;或R⁶和R⁷与其各自结合的碳原子一起形成任选取代的C₃-C₆碳环基或任选取代的C₂-C₅杂环基;或R⁶和R⁷与其各自结合的碳原子一起形成任选取代的C₃-C₆碳环基或任选取代的C₂-C₅杂环基;

[0130] R⁸是H、任选取代的C₁-C₆烷基或任选取代的C₁-C₆杂烷基;

[0131] R¹、R²、R³和R⁴各自独立地是H、A²、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₃-C₁₀碳环基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、任选取代的-O-C₃-C₆碳环基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;或R¹和R²、R²和R³和/或R³和R⁴与其各自连接的碳原子一起组合以形成(N),并且

[0132] (N)是任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₃-C₁₀碳环基、任选取代的C₂-C₉杂芳基或C₂-C₉杂环基,其中任何一个任选被A²取代,

[0133] 其中R¹、R²、R³和R⁴中的一个A²或(N)被A²取代,或其药学上可接受的盐。

[0134] 在一些实施方式中,R¹、R²、R³和R⁴各自独立地是H、A²、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₃-C₁₀碳环基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₆烯基、任选取代的C₂-C₆杂烯基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;或R¹和R²、R²和R³和/或R³和R⁴与其各自连接的碳原子一起组合以形成(N),并且

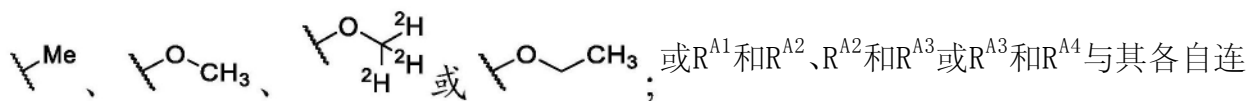
[0135] (N)是任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₃-C₁₀碳环基、任选取代的C₂-C₉杂芳基或C₂-C₉杂环基,其中任何一个任选地被A²取代,

[0136] 其中 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 和 R^{A4} 中的一个是 A^2 ；或(N)被 A^2 取代，或其药学上可接受的盐。

[0137] 在一些实施方式中， R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 和 R^{A4} 各自是H、 A^2 、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的- O - C_3 - C_6 碳环基、羟基、任选取代的氨基；或 R^{A1} 和 R^{A2} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 和/或 R^{A3} 和 R^{A4} 与其各自连接的碳原子一起组合以形成(N)，并且

[0138] (N)是任选取代的 C_2 - C_9 杂环基，其任选被 A^2 取代，其中 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 和 R^{A4} 中的一个 A^2 ；或(N)被 A^2 取代。

[0139] 在一些实施方式中， R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 和 R^{A4} 各自独立地是H、 A^2 、F、



或 R^{A1} 和 R^{A2} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 或 R^{A3} 和 R^{A4} 与其各自连接的碳原子一起组合以形成(N)，并且(N)是任选取代的 C_2 - C_9 杂环基，其任选被 A^2 取代，其中 R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 和 R^{A4} 中的一个 A^2 或(N)被 A^2 取代。

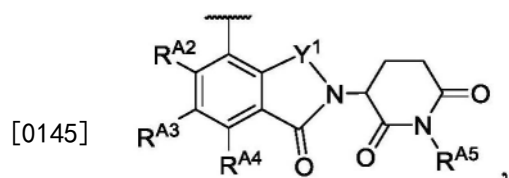
[0140] 在一些实施方式中， Y^1 是

[0141] 在一些实施方式中， Y^1 是

[0142] 在一些实施方式中， Y^1 是

[0143] 在一些实施方式中， Y^1 是

[0144] 在一些实施方式中，式A的结构具有式A1的结构：

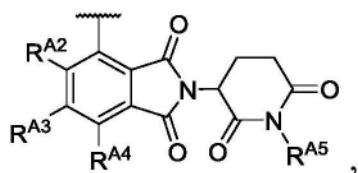


式 A1

[0146] 或其药学上可接受的盐。

[0147] 在一些实施方式中，式A的结构具有式A2的结构：

[0148]



式 A2

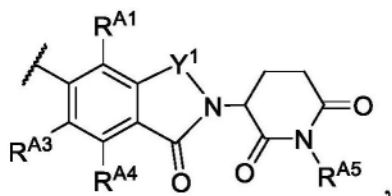
[0149]

或其药学上可接受的盐。

[0150]

在一些实施方式中,式A的结构具有式A3的结构:

[0151]



式 A3

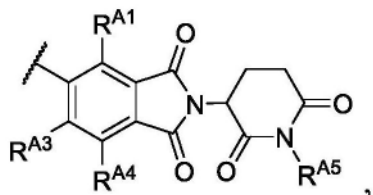
[0152]

或其药学上可接受的盐。

[0153]

在一些实施方式中,式A的结构具有式A4的结构:

[0154]



式 A4

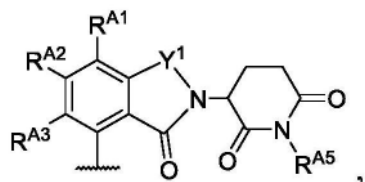
[0155]

或其药学上可接受的盐。

[0156]

在一些实施方式中,式A的结构具有式A7的结构:

[0157]



式 A7

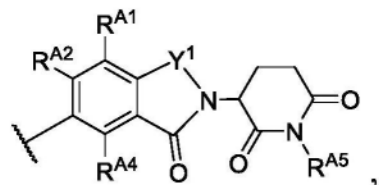
[0158]

或其药学上可接受的盐。

[0159]

在一些实施方式中,式A的结构具有式A9的结构:

[0160]



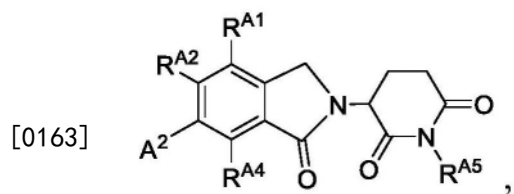
式 A9

[0161]

或其药学上可接受的盐。

[0162]

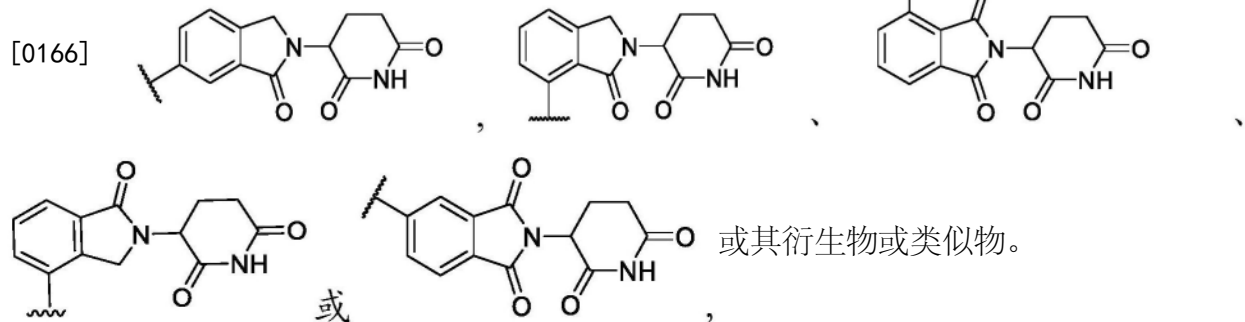
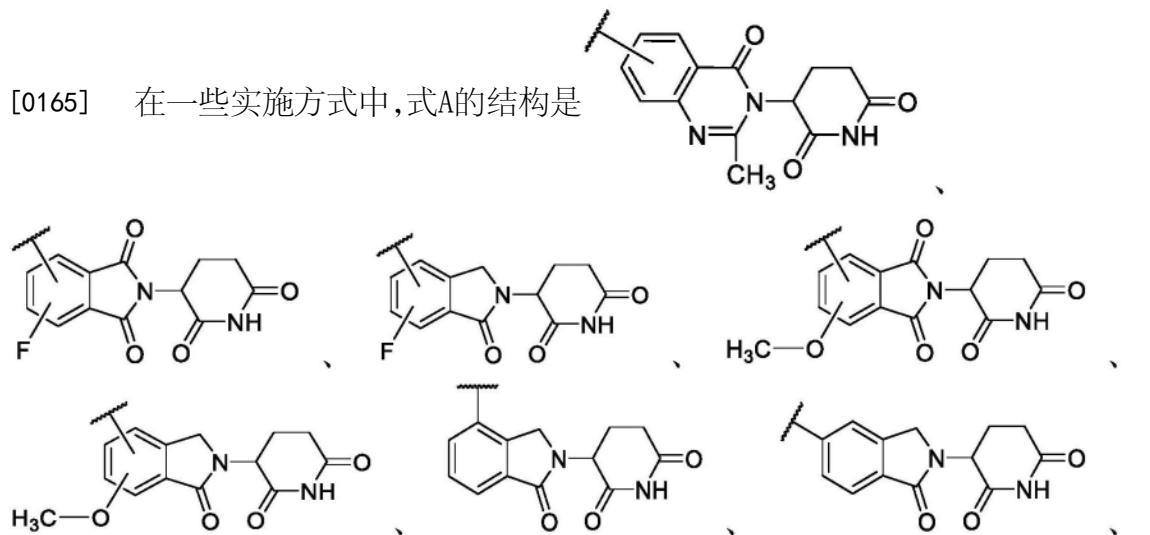
在一些实施方式中,式A的结构具有式A10的结构:

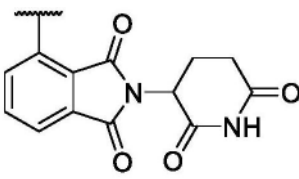


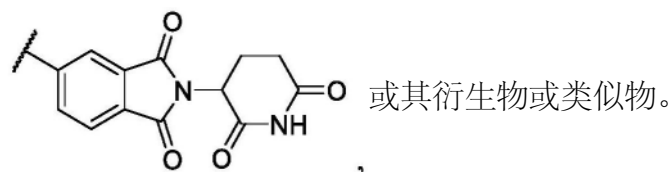
式 A10

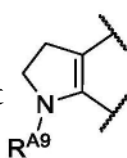
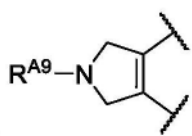
[0164] 或其药学上可接受的盐。

[0165] 在一些实施方式中,式A的结构是

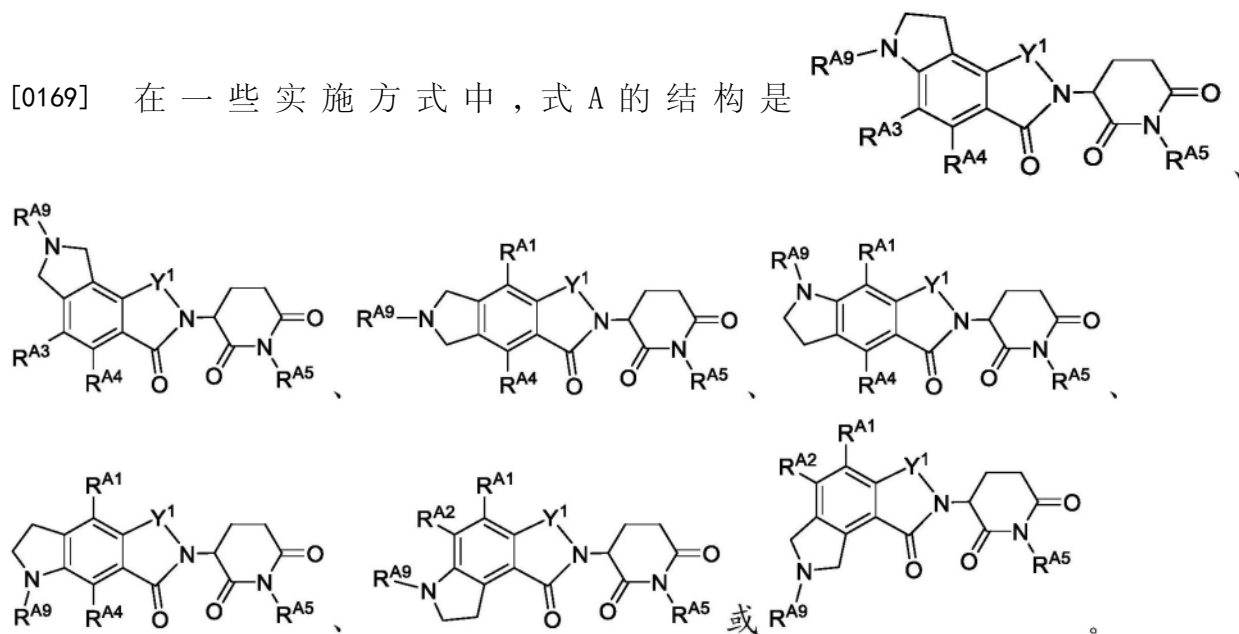


[0167] 在一些实施方式中,式A的结构是  或



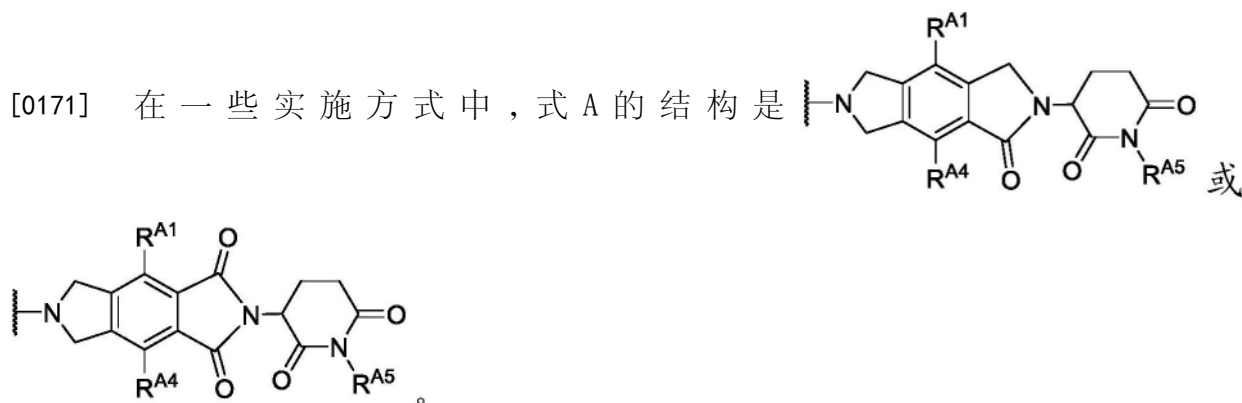
[0168] 在一些实施方式中,  是  或  其中R^{A9}是H、A²、任选取代的C₁-C₆烷基或任选取代的C₁-C₆杂烷基。

[0169] 在一些实施方式中, 式 A 的结构是

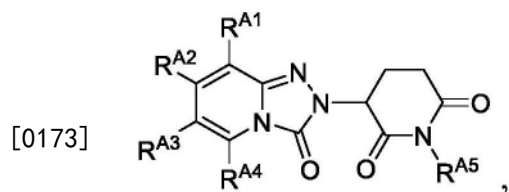


[0170] 在一些实施方式中, R^{A9} 是 H。在一些实施方式中, R^{A9} 是 A^2 。

[0171] 在一些实施方式中, 式 A 的结构是



[0172] 在一些实施方式中, 式 AA 的结构具有式 B 的结构:



式 B

[0174] 其中

[0175] R^{A5} 是 H、任选取代的 C_1 - C_6 烷基或任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基;

[0176] R^{A1} 、 R^{A2} 、 R^{A3} 和 R^{A4} 各自独立地是 H、 A^2 、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_{10} 碳环基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_6 烯基、任选取代的 C_2 - C_6 杂烯基、任选取代的 $-O$ - C_3 - C_6 碳环基、羟基、硫醇或任选取代的氨基; 或 R^{A1} 和 R^{A2} 、 R^{A2} 和 R^{A3} 和/或 R^{A3} 和 R^{A4} 与其各自连接的碳原子

一起组合以形成 $\textcircled{N}$, 并且

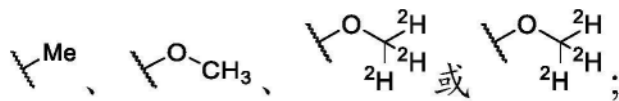
[0177] $\textcircled{\text{N}}$ 是任选取代的 $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ 芳基、任选取代的 $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ 碳环基、任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 杂芳基或 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 杂环基, 其中任何一个任选被 A^2 取代,

[0178] 其中 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{A}4}$ 中的一个 A^2 或 $\textcircled{\text{N}}$ 被 A^2 取代,

[0179] 或其药学上可接受的盐。

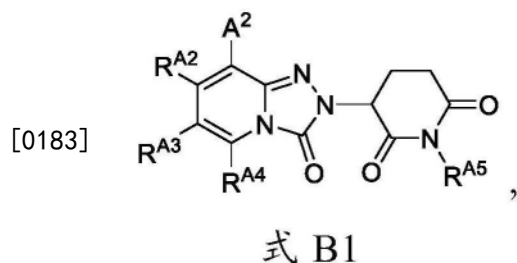
[0180] 在一些实施方式中, $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{A}4}$ 各自是 H 、 A^2 、卤素、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、任选取代的 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 杂烷基、任选取代的 $-\text{O}-\text{C}_3\text{-C}_6$ 碳环基、羟基、硫醇或任选取代的氨基; 或 $\text{R}^{\text{A}1}$ 和 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 和 $\text{R}^{\text{A}3}$ 或 $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{A}4}$ 与其各自连接的碳原子一起组合以形成 $\textcircled{\text{N}}$, 并且 $\textcircled{\text{N}}$ 是任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 杂环基, 其任选被 A^2 取代, 其中 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{A}4}$ 中的一个 A^2 或 $\textcircled{\text{N}}$ 被 A^2 取代。

[0181] 在一些实施方式中, $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{A}4}$ 各自独立地是 H 、 A^2 、 F 、



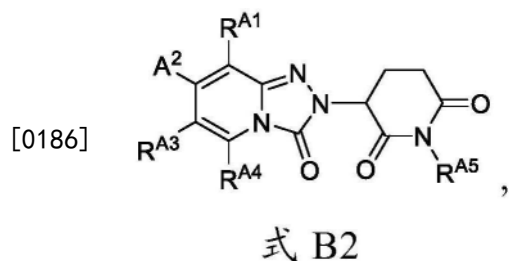
或 $\text{R}^{\text{A}1}$ 和 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 和 $\text{R}^{\text{A}3}$ 或 $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{A}4}$ 与其各自连接的碳原子一起组合以形成 $\textcircled{\text{N}}$, 并且 $\textcircled{\text{N}}$ 是任选取代的 $\text{C}_2\text{-C}_9$ 杂环基, 其任选被 A^2 取代, 其中 $\text{R}^{\text{A}1}$ 、 $\text{R}^{\text{A}2}$ 、 $\text{R}^{\text{A}3}$ 和 $\text{R}^{\text{A}4}$ 中的一个 A^2 或 $\textcircled{\text{N}}$ 被 A^2 取代。

[0182] 在一些实施方式中, 式 B 的结构具有式 B1 的结构:



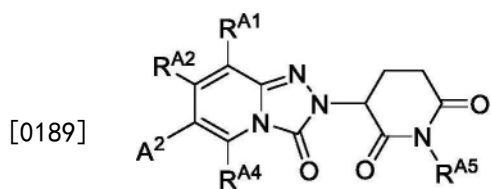
[0184] 或其药学上可接受的盐。

[0185] 在一些实施方式中, 式 B 的结构具有式 B2 的结构:



[0187] 或其药学上可接受的盐。

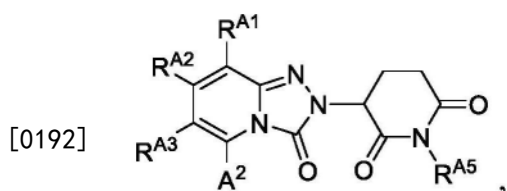
[0188] 在一些实施方式中, 式 B 的结构具有式 B3 的结构:



式 B3

[0190] 或其药学上可接受的盐。

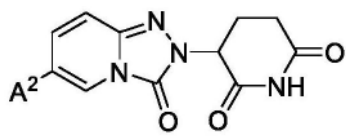
[0191] 在一些实施方式中,式B的结构具有式B4的结构:



式 B4

[0193] 或其药学上可接受的盐。

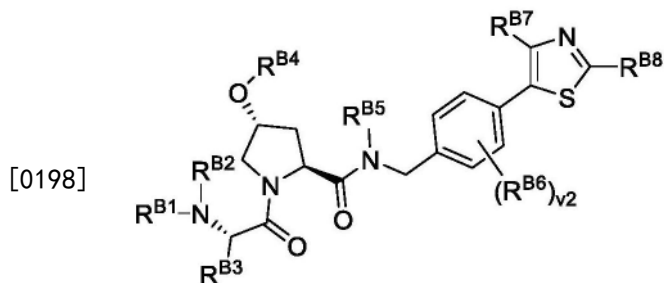
[0194] 在一些实施方式中,式B的结构是



[0195] 在一些实施方式中,式B的结构是

[0196] 在一些实施方式中,式B的结构是

[0197] 在一些实施方式中,降解部分包含式C的结构:



式 C

[0199] 其中

[0200] R^{B1}是H、A²、任选取代的C₁-C₆烷基或任选取代的C₁-C₆杂烷基;

[0201] R^{B2}是H、任选取代的C₁-C₆烷基或任选取代的C₁-C₆杂烷基;

[0202] R^{B3} 是 A^2 、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 碳环基、任选取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_3-C_{10} 碳环基或任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基；

[0203] R^{B4} 是 H、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 碳环基、任选取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_3-C_{10} 碳环基或任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基；

[0204] R^{B5} 是 H、任选取代的 C_1-C_6 烷基或任选取代的 C_1-C_6 杂烷基；

[0205] v_2 是 0、1、2、3 或 4；

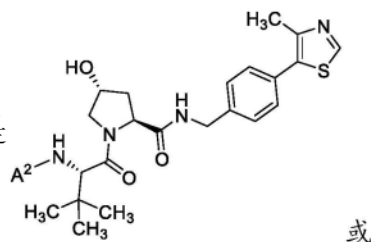
[0206] 每个 R^{B6} 独立地是卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 杂烷基、任选取代的 C_3-C_{10} 碳环基、任选取代的 C_2-C_9 杂环基、任选取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂芳基、任选取代的 C_2-C_6 烯基、任选取代的 C_2-C_6 杂烯基、羟基、硫醇或任选取代的氨基；和

[0207] R^{B7} 和 R^{B8} 各自独立地是 H、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、或任选取代的 C_6-C_{10} 芳基，

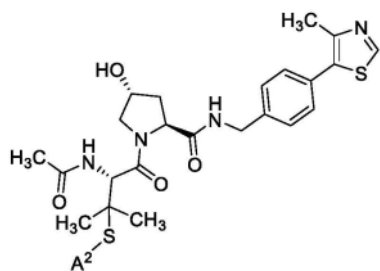
[0208] 其中 R^{B1} 和 R^{B3} 中的一个包含 A^2 ，

[0209] 或其药理学上可接受的盐。

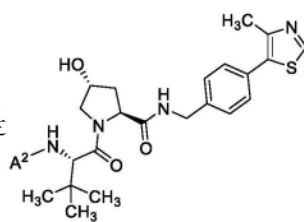
[0210] 在一些实施方式中，式 C 的结构是



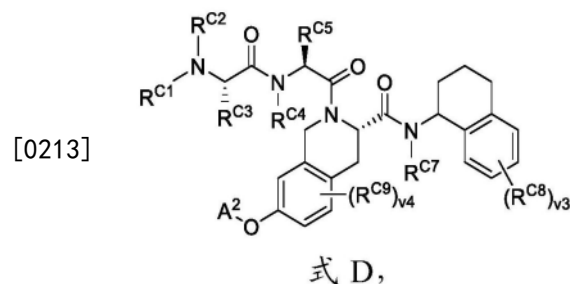
或其衍生物或类似物。



[0211] 在一些实施方式中，式 C 的结构是



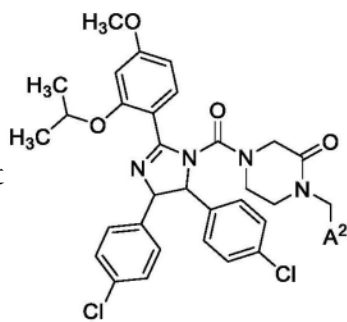
[0212] 在一些实施方式中，降解部分包含式 D 的结构：



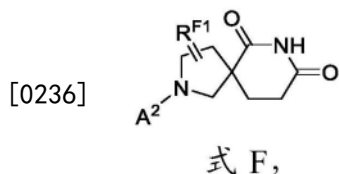
[0214] 其中

[0215] A^2 是 B 和接头之间的键；

[0234] 在一些实施方式中,式E的结构是



[0235] 在一些实施方式中,降解部分包含式F的结构:



[0237] 其中

[0238] A^2 是降解剂和接头之间的键;和

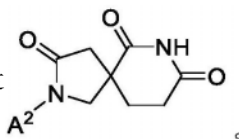
[0239] R^{F1} 不存在或是0,

[0240] 或其药学上可接受的盐。

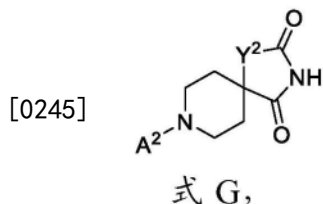
[0241] 在一些实施方式中, R^{F1} 不存在。

[0242] 在一些实施方式中, R^{F1} 是0。

[0243] 在一些实施方式中,式F的结构是



[0244] 在一些实施方式中,降解部分包含结构式G:



[0246] 其中

[0247] A^2 是降解剂和接头之间的键;和

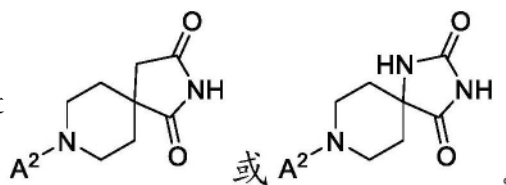
[0248] Y^2 是 CH_2 或NH,

[0249] 或其药学上可接受的盐。

[0250] 在一些实施方式中, Y^2 是 CH_2 。

[0251] 在一些实施方式中, Y^2 是NH。

[0252] 在一些实施方式中,式G的结构是



[0253] 在一些实施方式中,接头具有式IV的结构:

[0254] $A^1 - (B^1)_f - (C^1)_g - (B^2)_h - (D) - (B^3)_i - (C^2)_j - (B^4)_k - A^2$

[0255] 式IV

[0256] 其中

[0257] A^1 是A与接头之间的键；

[0258] A^2 是接头与B之间的键；

[0259] B^1 、 B^2 、 B^3 和 B^4 各自独立地是任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、O、S、S(O)₂或 NR^N ；

[0260] 每个 R^N 独立地是H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{2-6} 杂环基、任选取代的 C_{6-12} 芳基或任选取代的 C_{1-7} 杂烷基；

[0261] C^1 和 C^2 各自独立地是羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基；

[0262] f、g、h、i、j和k各自独立地是0或1；和

[0263] D是任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 烯基、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_2 - C_{12} 聚乙二醇或任选取代的 C_{1-12} 杂烷基，或将 A^1 -(B^1)_f-(C^1)_g-(B^2)_h-连接到-(B^3)_i-(C^2)_j-(B^4)_k- A^2 的化学键。

[0264] 在一个方面中，本公开特征在于具有表1中化合物1-65或表2中化合物D1-D51中任一种的结构的化合物，或其药学上可接受的盐。

[0265] 在一些实施方式中，化合物是表1中的任一种化合物。在一些实施方式中，化合物是表1中的任一种化合物，或其药学上可接受的盐。

[0266] 在一些实施方式中，化合物是表2中的任一种化合物。在一些实施方式中，化合物是表2中的任一种化合物，或其药学上可接受的盐。

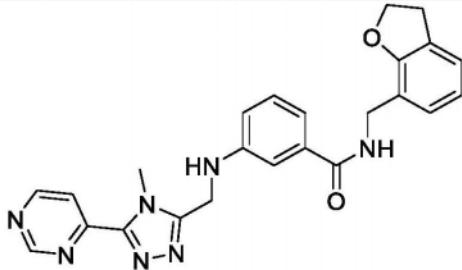
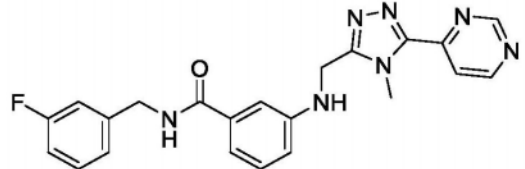
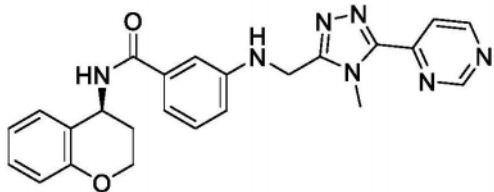
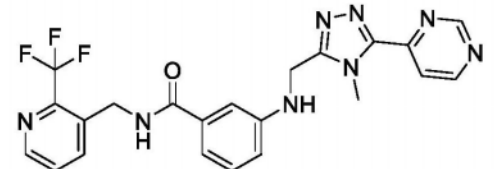
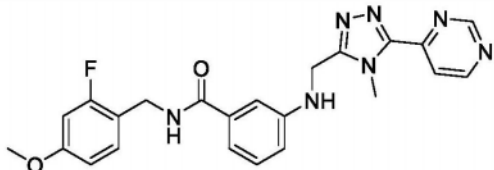
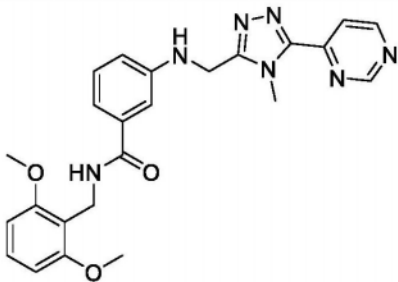
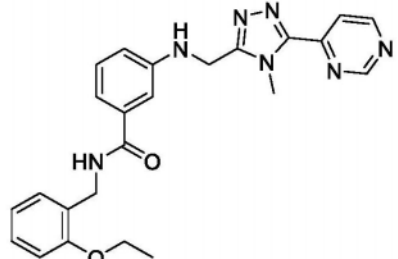
[0267] 在一些实施方式中，化合物是表7中的任一种化合物。在一些实施方式中，化合物是表7中的任一种化合物，或其药学上可接受的盐。

[0268] 除了本文所述的化合物的游离碱和药学上可接受的盐形式外，本公开提供了本文所述化合物的立体异构体、互变异构体、同位素标记的衍生物、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体和前药。

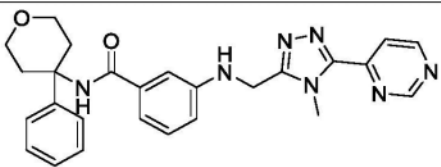
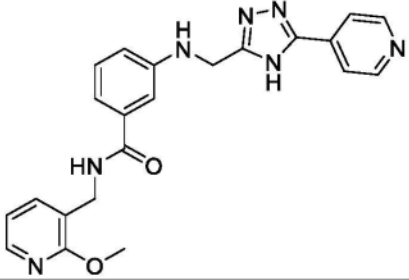
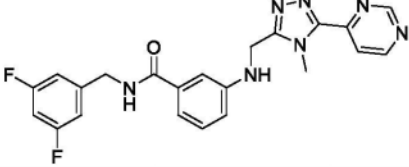
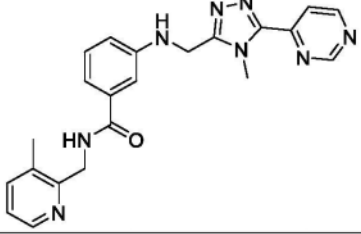
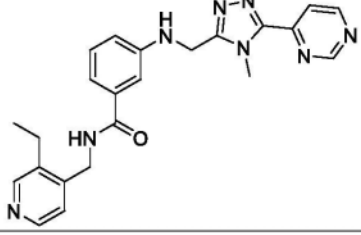
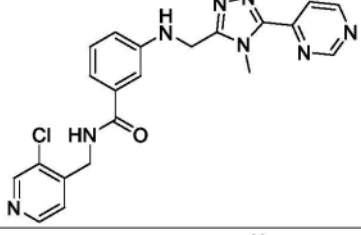
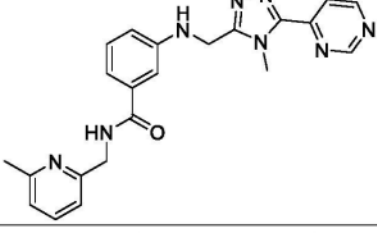
[0269] 本文中任何变量定义中的化学基团列表的表述包括将该变量定义为所列基团的任何单个基团或组合。本文中对变量的实施方式的描述包括作为任何单个实施方式或与其他实施方式或其部分组合的实施方式。本文中对实施方式的描述包括作为任何单个实施方式或与其他实施方式或其部分组合的实施方式。

[0270] 表1. 本公开的化合物

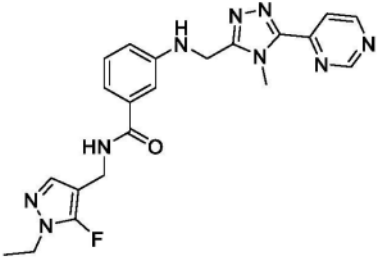
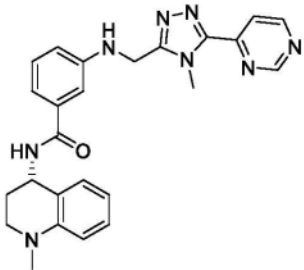
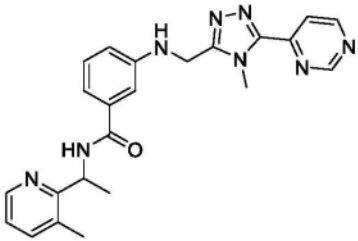
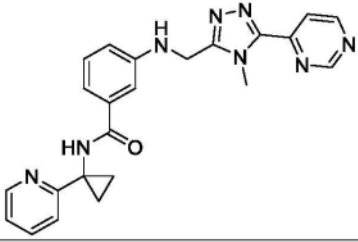
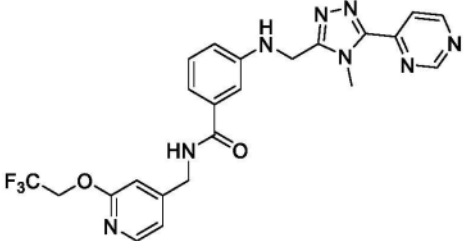
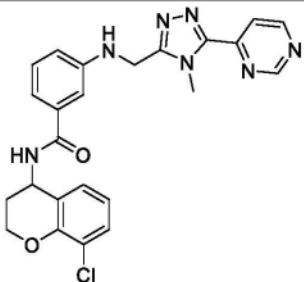
[0271]

#	结构
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	

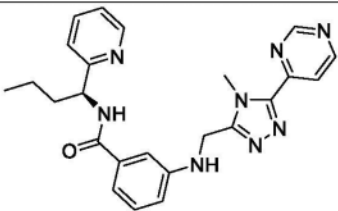
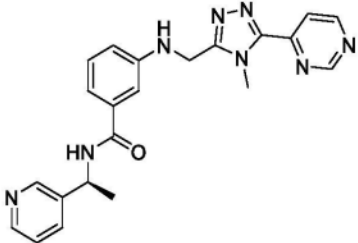
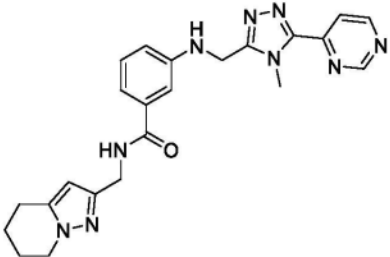
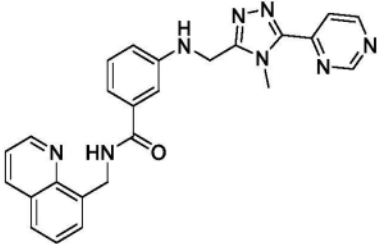
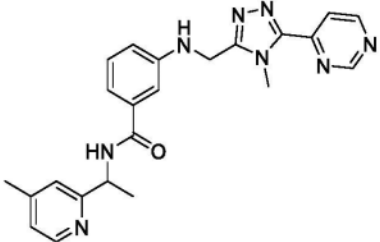
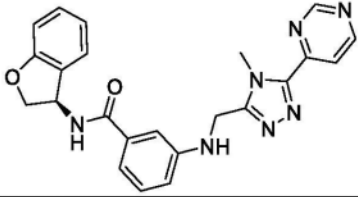
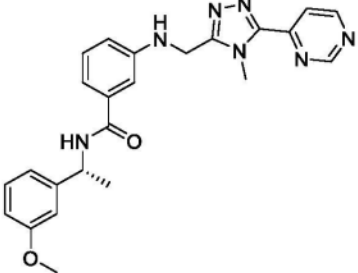
[0272]

8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

[0273]

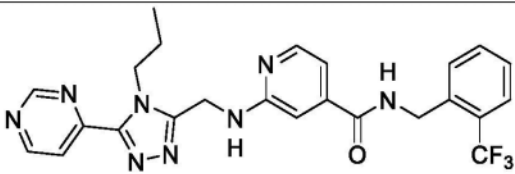
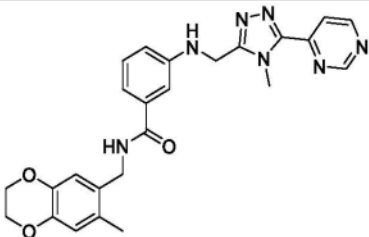
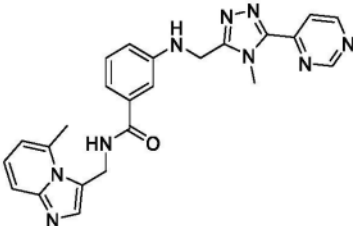
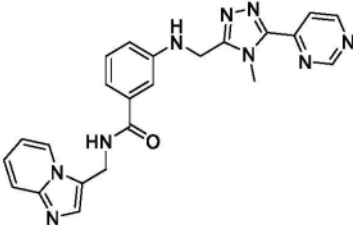
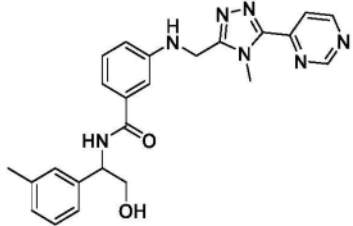
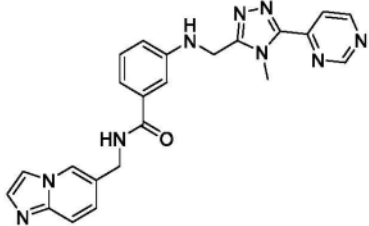
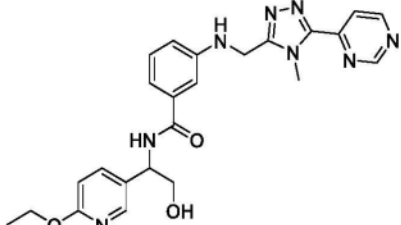
15	
16	
17	
18	
19	
20	

[0274]

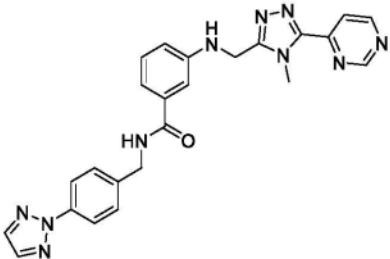
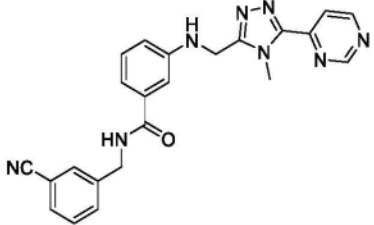
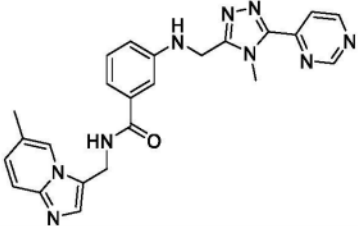
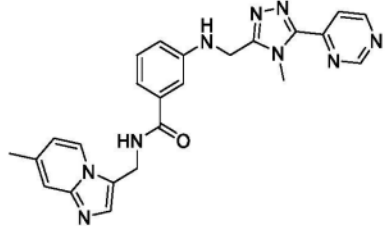
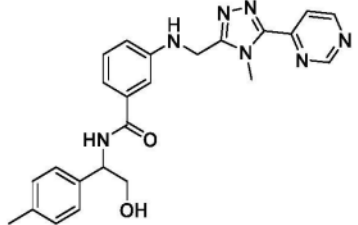
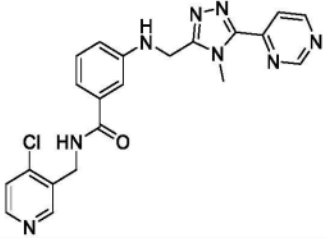
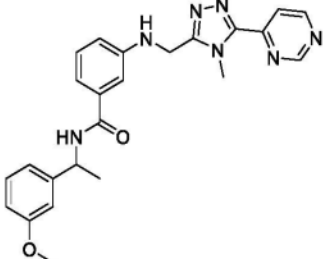
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

[illegible]

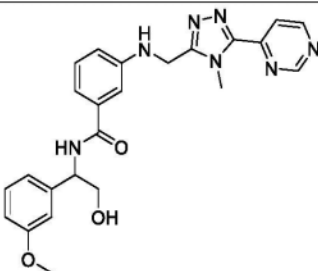
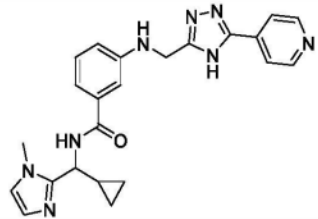
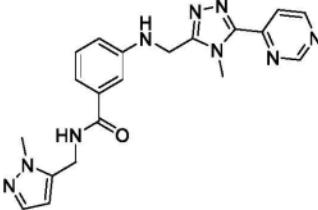
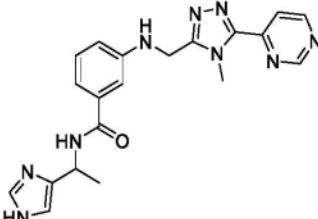
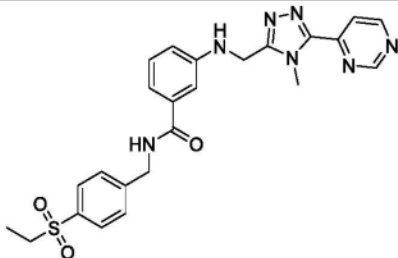
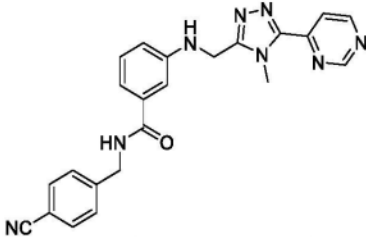
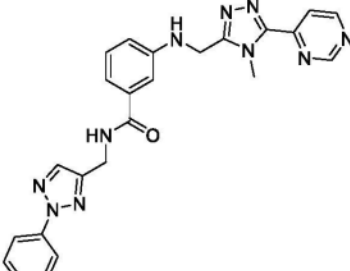
[0276]

35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

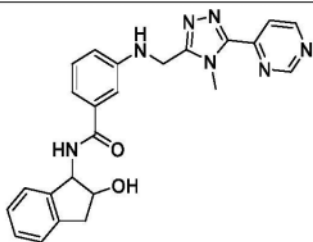
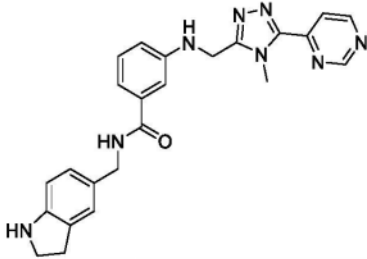
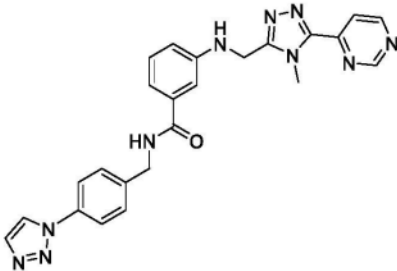
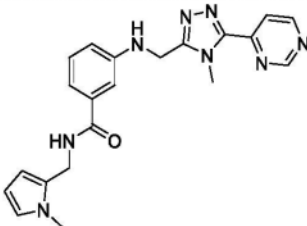
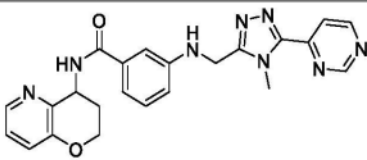
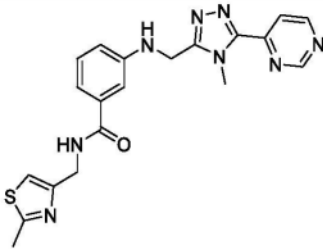
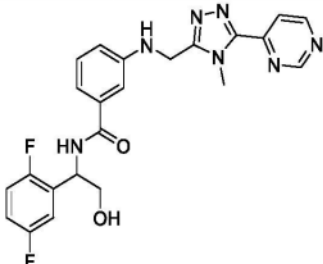
[0277]

42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	

[0278]

49	
50	
51	
52	
53	
54	
55	

[0279]

56	
57	
58	
59	
60	
61	
62	

[0280]

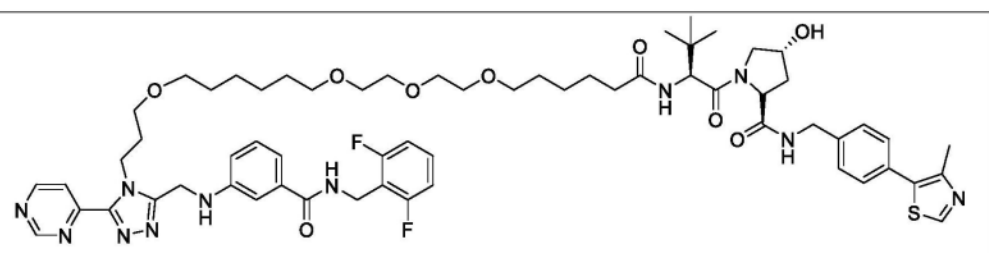
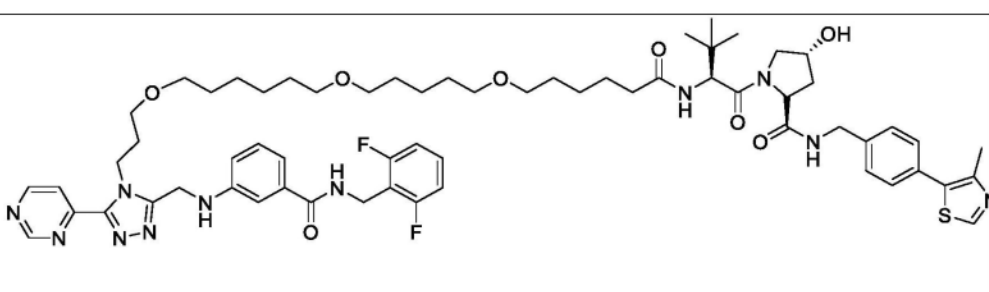
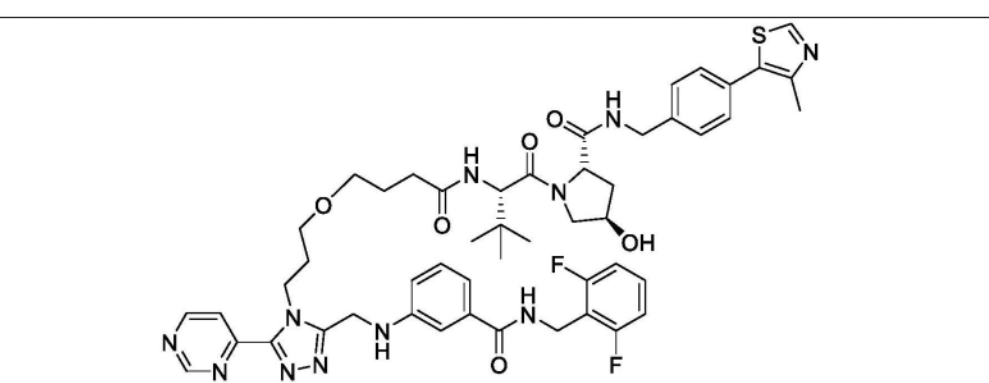
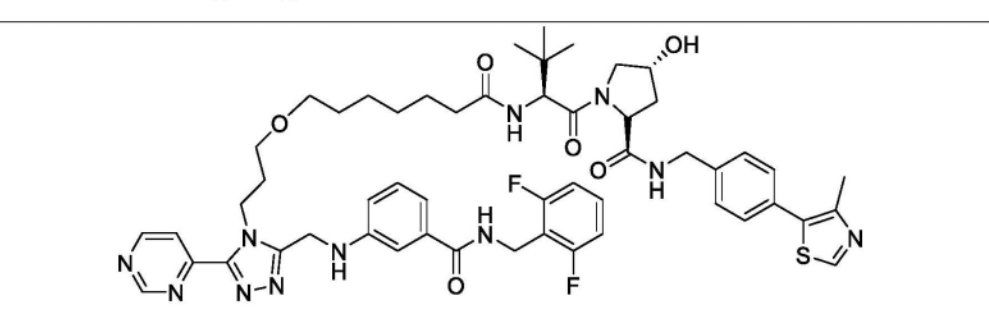
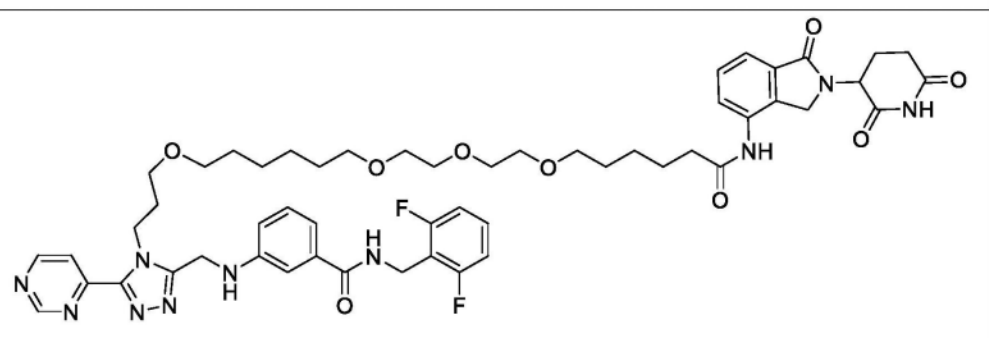
63	
64	
65	

[0281] 表2.本公开的化合物

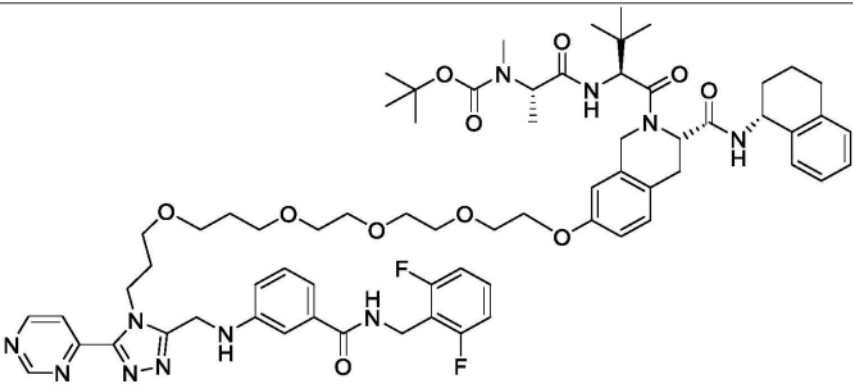
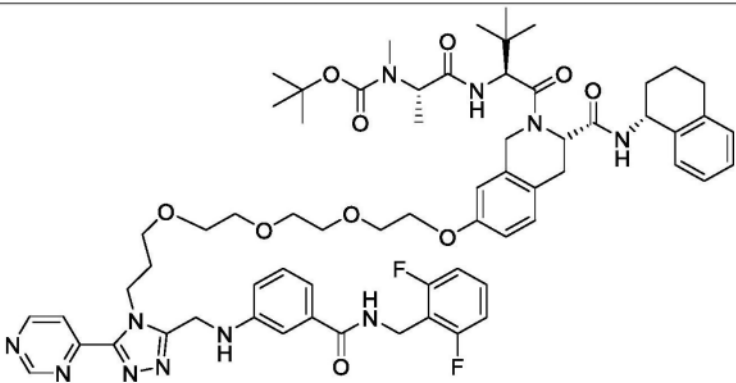
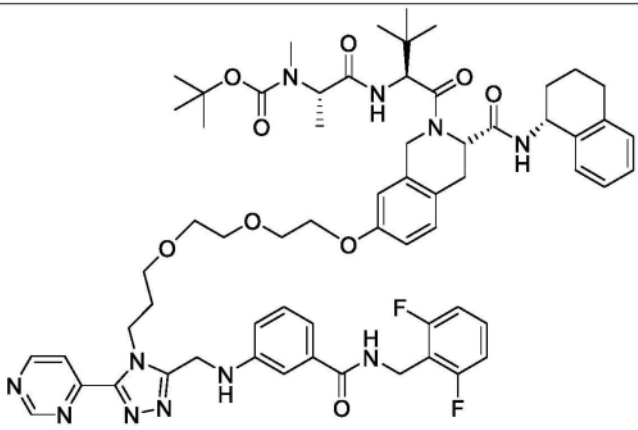
[0282]

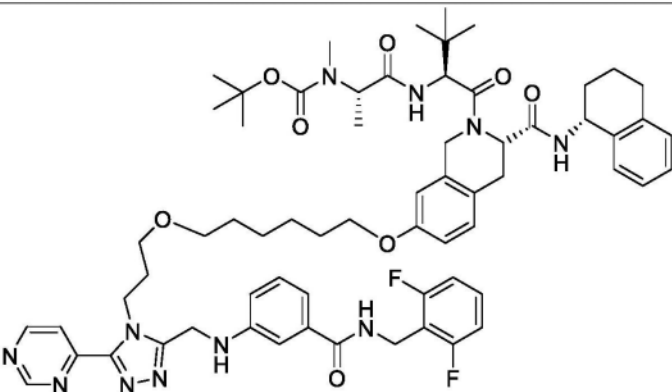
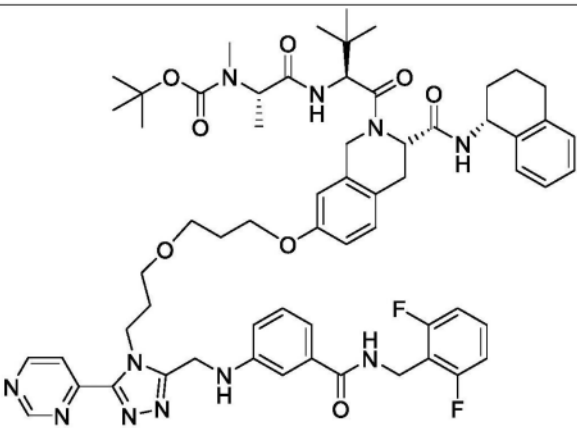
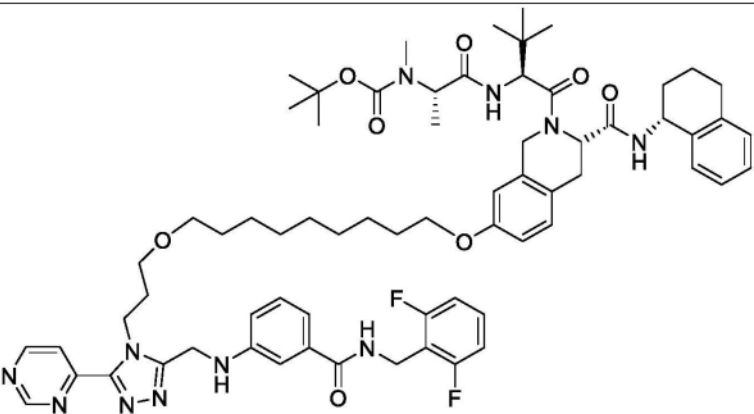
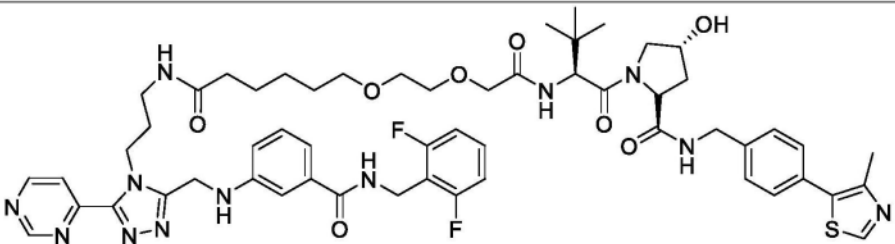
#	结构
D1	
D2	

[0283]

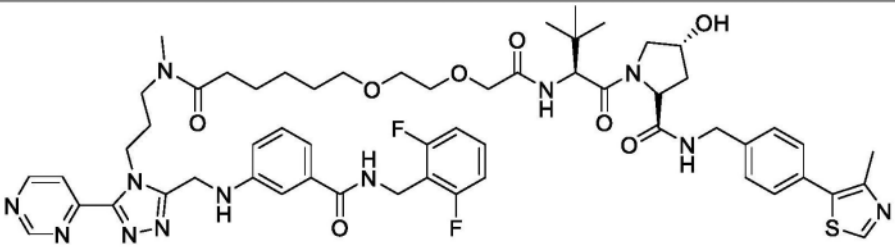
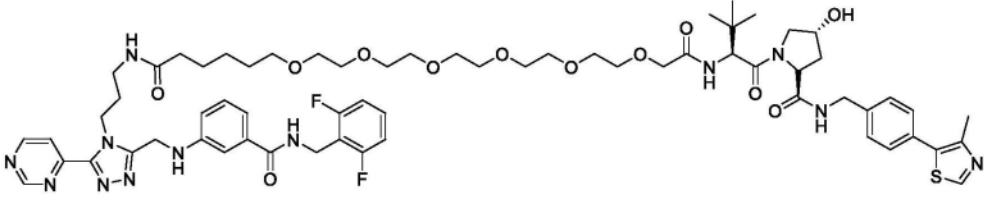
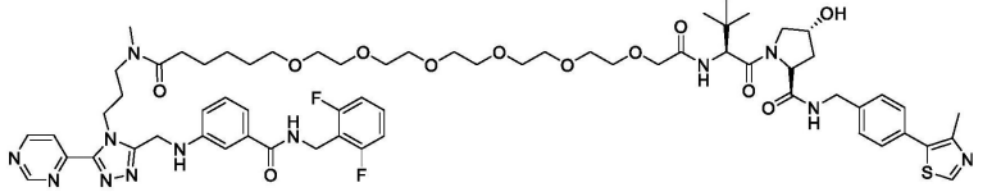
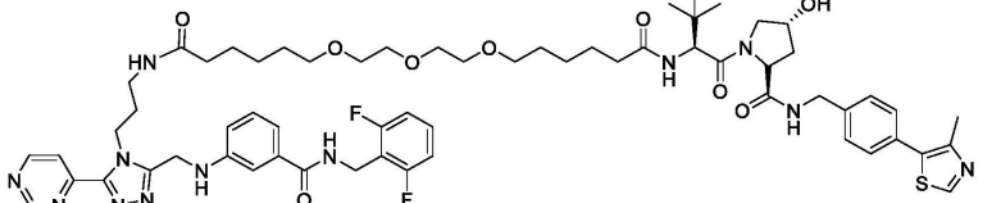
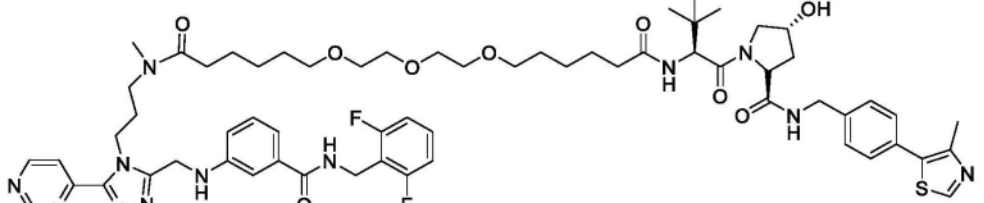
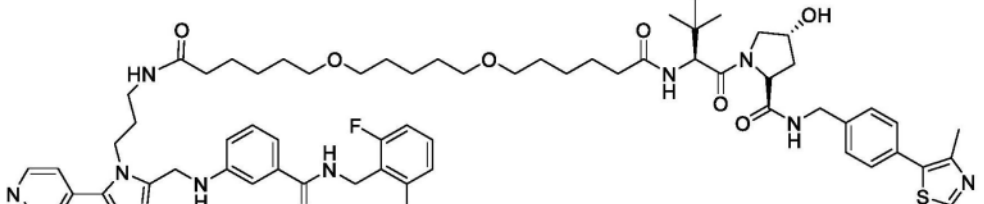
D3	
D4	
D5	
D6	
D7	

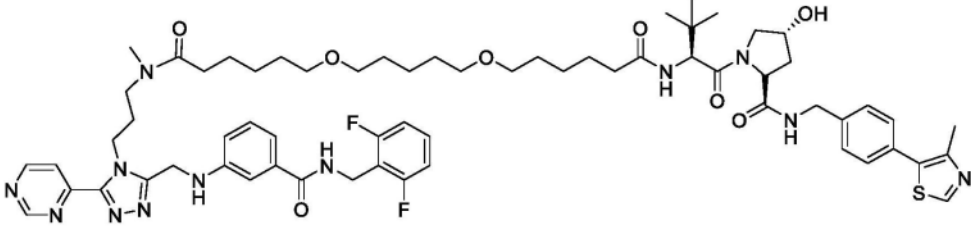
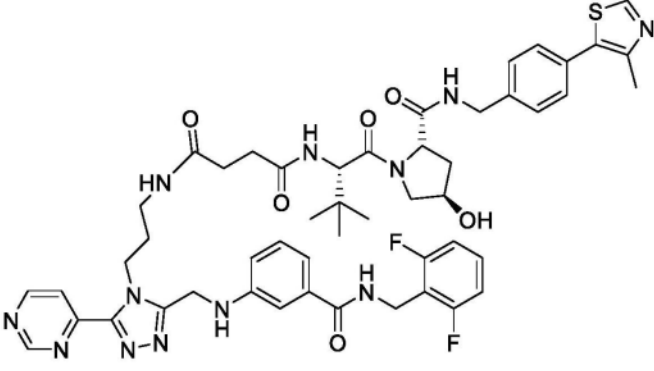
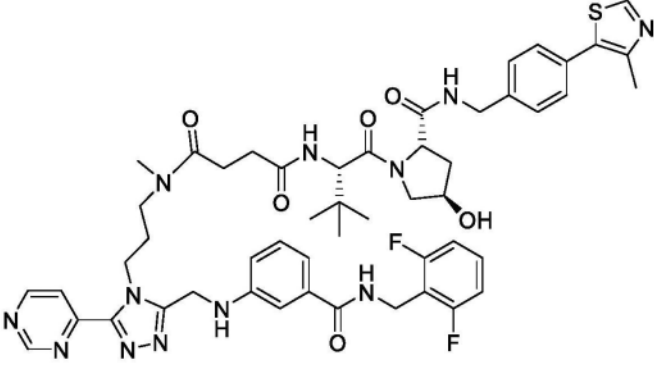
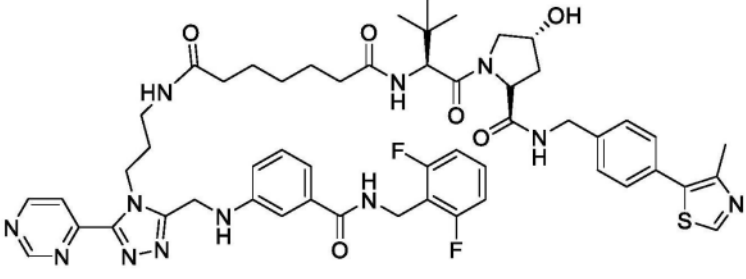
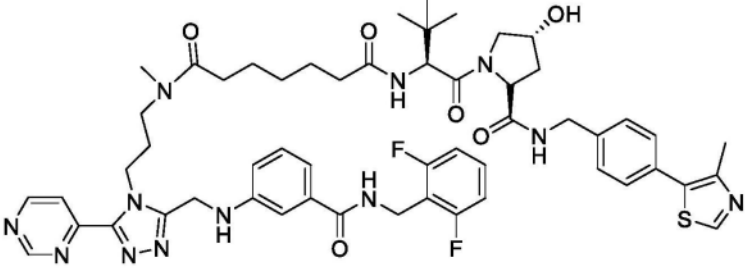
D8	Chemical structure of D8: A long-chain molecule featuring a pyrimidine ring, a triazole ring, a benzene ring, a fluorinated benzene ring, and a phthalimide ring. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.
D9	Chemical structure of D9: A long-chain molecule featuring a pyrimidine ring, a triazole ring, a benzene ring, a fluorinated benzene ring, and a phthalimide ring. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.
D10	Chemical structure of D10: A long-chain molecule featuring a pyrimidine ring, a triazole ring, a benzene ring, a fluorinated benzene ring, and a phthalimide ring. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.
D11	Chemical structure of D11: A long-chain molecule featuring a pyrimidine ring, a triazole ring, a benzene ring, a fluorinated benzene ring, and a phthalimide ring. The structure is highly branched and contains multiple amide and ether linkages.

D12	
D13	
D14	

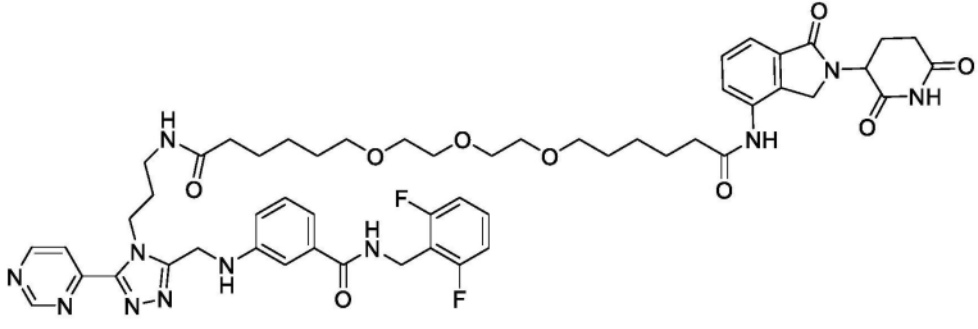
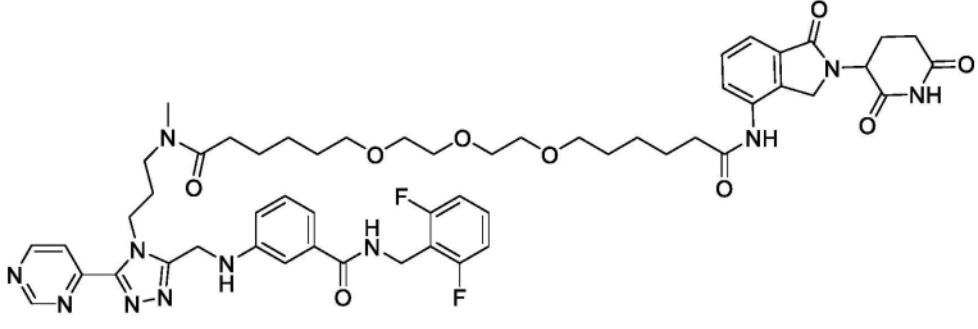
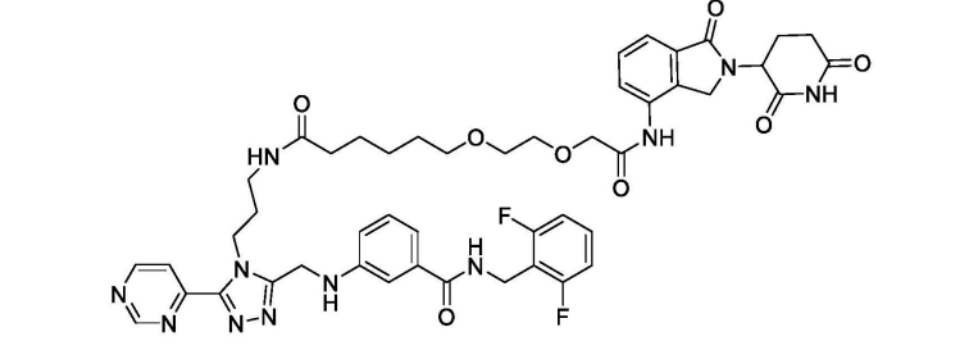
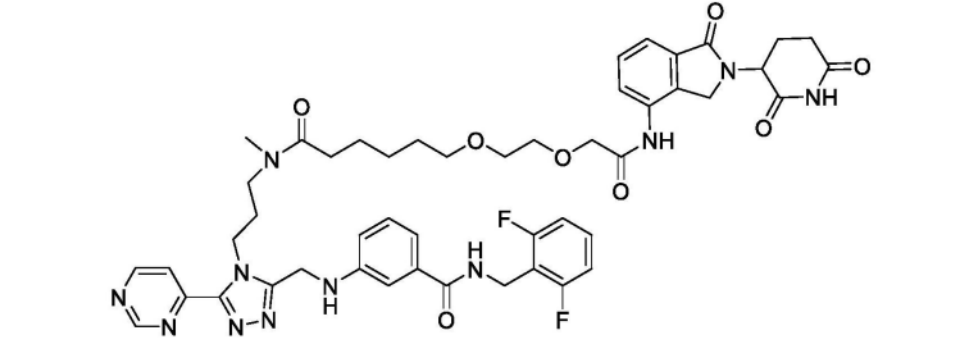
D15	
D16	
D17	
D18	

[0287]

D19	
D20	
D21	
D22	
D23	
D24	

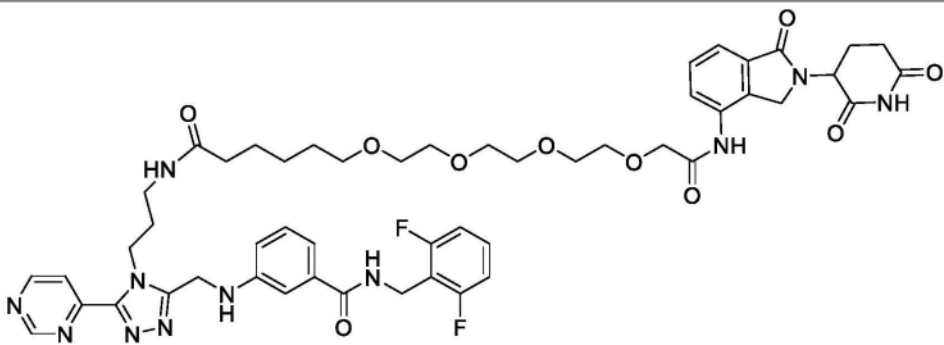
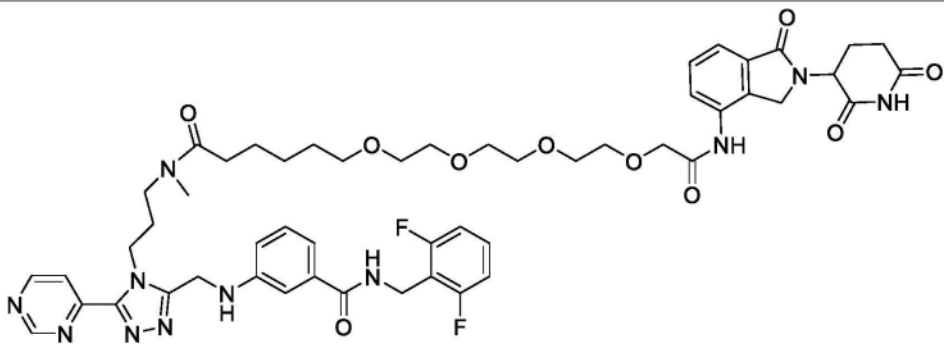
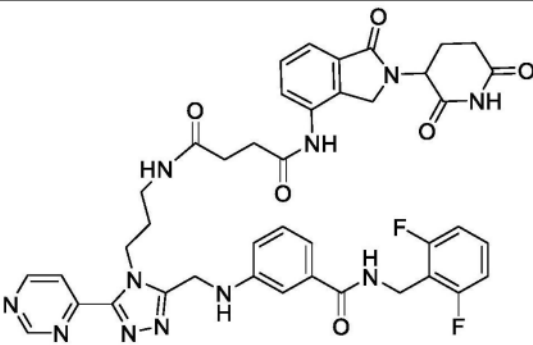
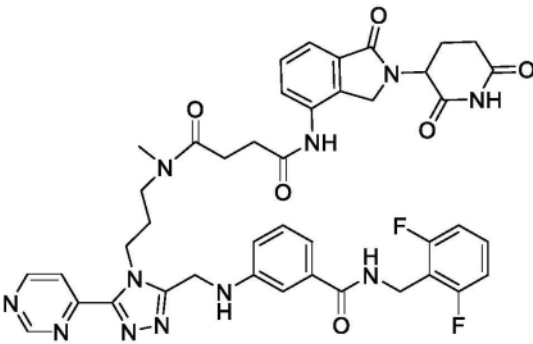
D25	
D26	
D27	
D28	
D29	

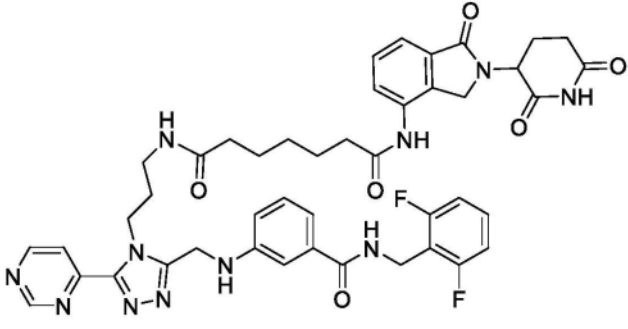
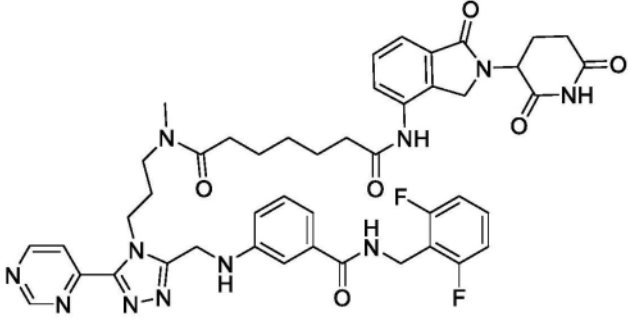
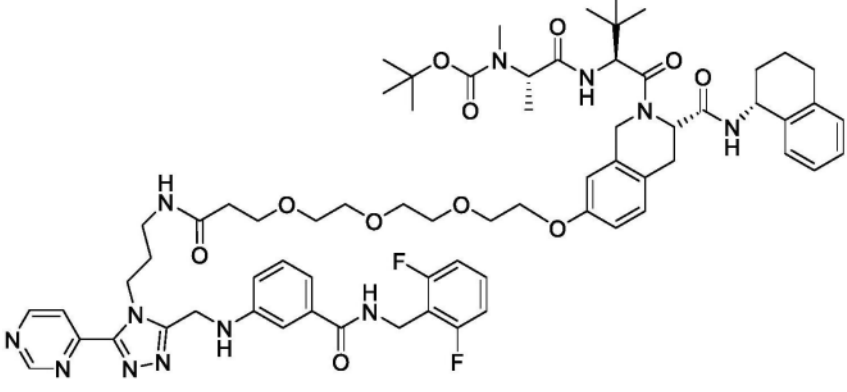
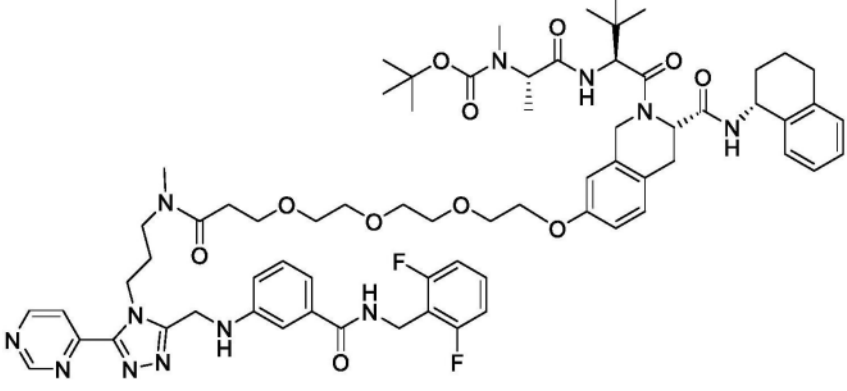
[0288]

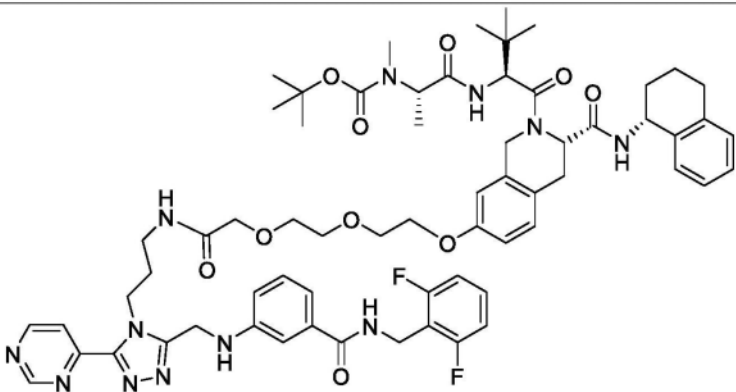
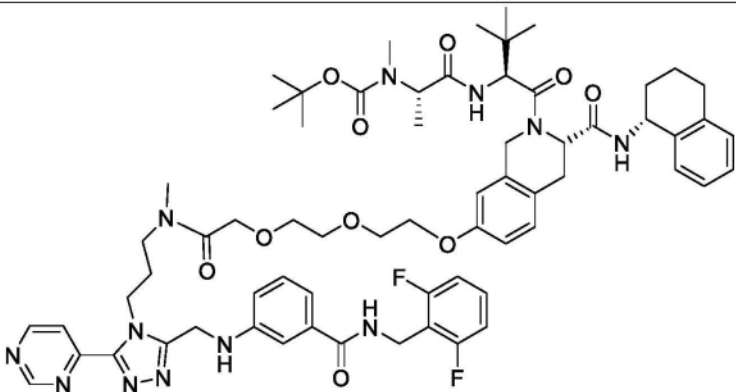
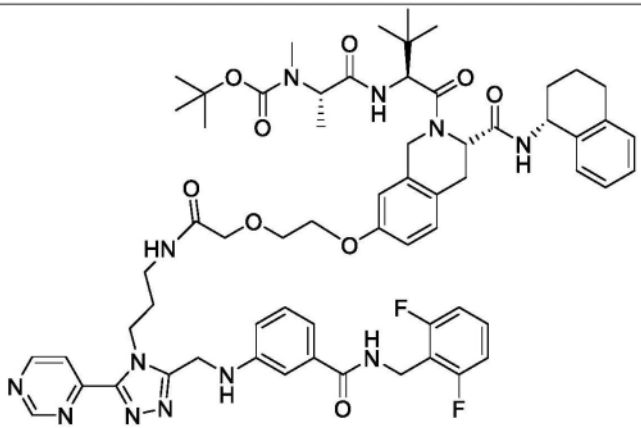
D30	
D31	
D32	
D33	

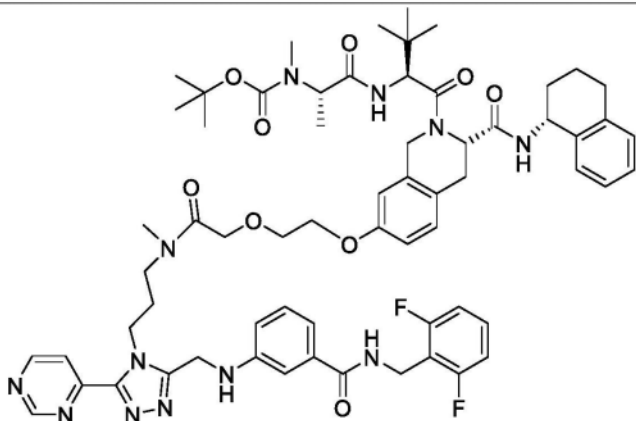
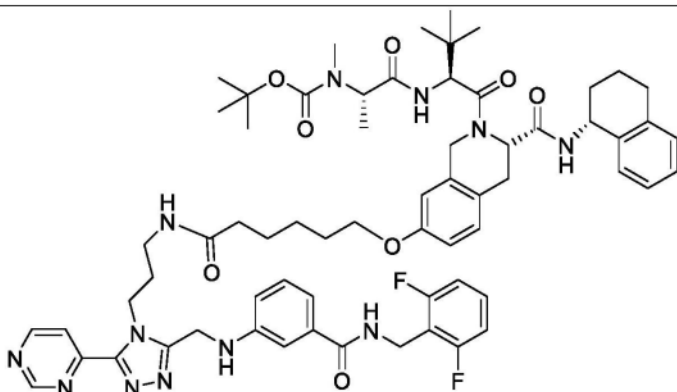
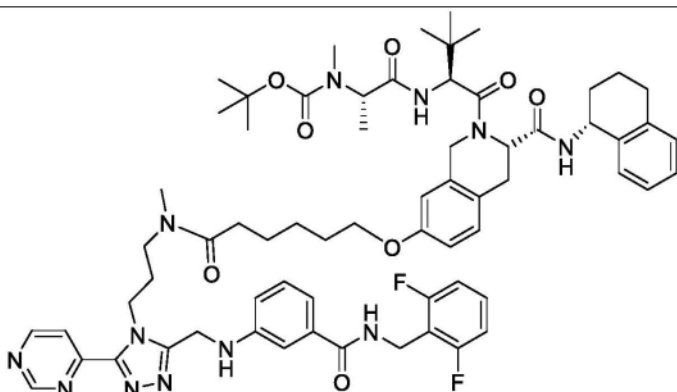
[0289]

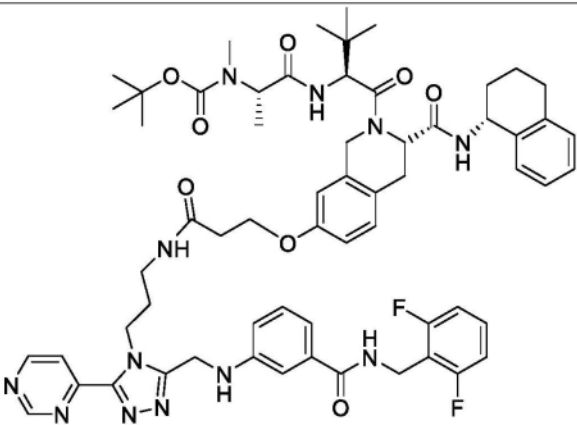
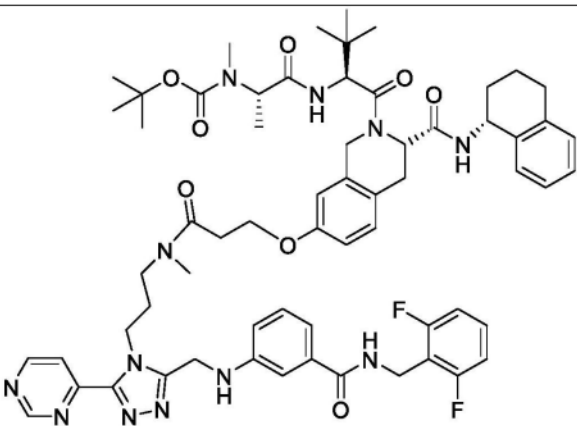
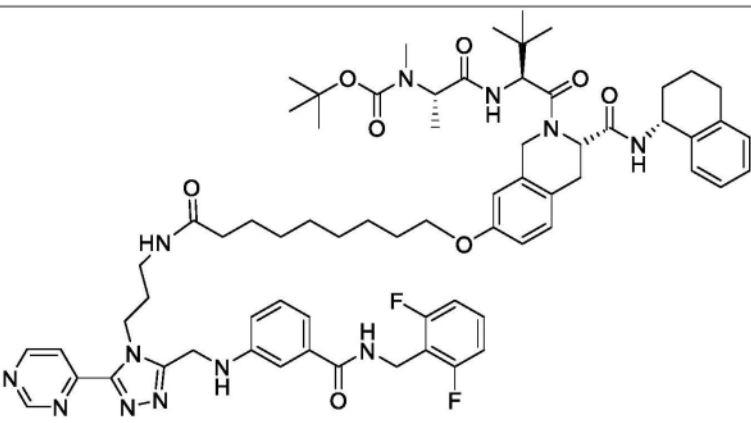
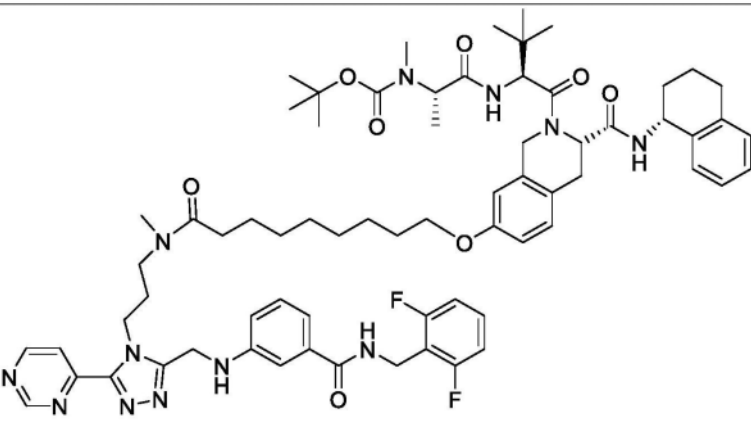
[0290]

D34	
D35	
D36	
D37	

D38	
D39	
D40	[0291] 
D41	

D42	
D43	
D44	

D45	
[0293] D46	
D47	

D48	
[0294] D49	
D50	
[0295] D51	

[0296] 在一个方面中,本公开特征在于包含前述任一种化合物或其药学上可接受的盐和

药上可接受的赋形剂的药物组合物。

[0297] 在一个方面中,本公开特征在于一种降低细胞中的GRK2活性的方法。这种方法包括将细胞接触有效量的前述任一种化合物或药物组合物。

[0298] 在一个方面中,本公开特征在于一种治疗需要的受试者的GRK2-相关病症的方法。这种方法包括将有效量的前述任一种化合物或其药学上可接受的盐,或药物组合物施用于受试者。

[0299] 在一些实施方式中,GRK2相关病症是血液系统疾病,感染,心血管疾病,例如心力衰竭、心脏肥大和高血压,癌症(例如,皮肤癌如黑色素瘤、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、神经胶质瘤、甲状腺癌、胰腺癌、胆管癌、尿路癌、头颈癌、胃癌、横纹肌样癌、间皮瘤、宫颈癌、肝癌、结肠直肠癌、淋巴瘤、肺癌、白血病和肾癌)、内分泌疾病、代谢疾病、胃肠病、呼吸系统疾病、炎症(如炎症肠病)、神经系统疾病、阿片类药物成瘾或泌尿系统疾病。

[0300] 在一个方面中,本公开特征在于一种治疗需要的受试者的癌症(例如,胰腺癌)的方法。这种方法包括将有效量的前述任一种化合物或其药学上可接受的盐,或药物组合物施用于受试者。

[0301] 在一些实施方式中,该方法进一步包括将抗癌治疗施用于受试者。

[0302] 在一个方面中,本公开特征在于一种鉴定GRK2选择性化合物的方法。这种方法包括将表达GRK2的第一细胞系接触测试化合物;将经工程化以过表达GRK2的第二细胞系接触测试化合物;和评估步骤a中第一细胞系的增殖是否相对于步骤b中第二细胞系的增殖降低,其中步骤a中的第一细胞系的增殖降低至少2倍(例如,至少3倍、至少4倍、至少5倍、至少10倍、至少15倍或至少20倍)表示测试化合物是GRK2选择性化合物。

[0303] 以下描述中阐述了本公开的一个或多个实施方式的细节。本公开的其他特征、目的和优点将从说明书和权利要求中显而易见。本公开的进一步特征、目的和优点将从实施例和附图中显而易见。

附图说明

[0304] 并入本说明书并构成本说明书一部分的附图说明了本发明的几个实施方式,并与说明书一起提供了本发明的非限制性示例。

[0305] 图1显示了GRK2抑制剂化合物S1在带有PAXF1657肿瘤的小鼠中的体内耐受性。所有化合物溶解于10% PG/50% PEG400/35%花生油/5% DMSO中。

[0306] 图2显示了GRK2抑制剂化合物S1在PAXF1657胰腺肿瘤模型中的体内功效。所有化合物溶解于10% PG/50% PEG400/35%花生油/5% DMSO中。在10% PG/50% PEG400/35%花生油/5% DMSO中以300kg/kg QD给药,化合物S1治疗导致36%的肿瘤生长抑制(TGI)。

[0307] 图3显示了化合物S1的结构。

具体实施方式

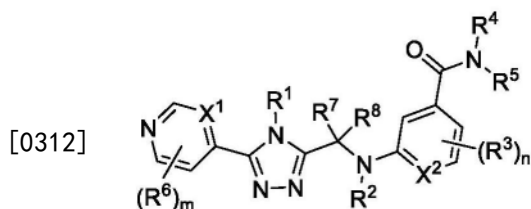
[0308] 本发明的发明人已经发现癌细胞中的GRK2的抑制和/或耗竭抑制癌细胞的增殖。

[0309] 因此,本公开特征在于可用于抑制GRK2活性的方法和组合物,例如,用于治疗癌症,如胰腺癌。本公开进一步特征在于可用于例如需要的受试者中耗竭GRK2蛋白的方法和

组合物,例如,用于治疗癌症,如胰腺癌。本文描述了示例性方法。本公开还提供了可用于本文所述方法中的化合物(例如,GRK2抑制剂)。

[0310] 化合物

[0311] 在一些实施方式中,本公开的化合物,或其药学上可接受的盐,具有以下结构:



式 I

[0313] 其中m和n独立地为0、1、2或3;

[0314] X¹是CR⁹或N;

[0315] X²是CR³或N;

[0316] R¹是氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₁-C₆烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂环基或任选取代的C₁-C₆杂烷基C₂-C₉杂环基;

[0317] R²和R⁴独立地是氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

[0318] R³和R⁶各自独立地是卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;

[0319] R⁵是任选取代的C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₂-C₉杂芳基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基或任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂环基;和

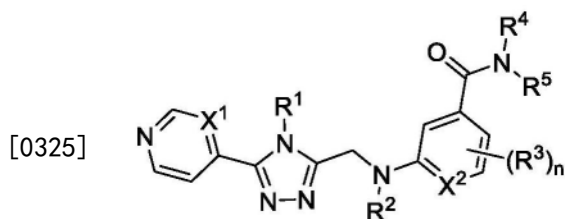
[0320] R⁷和R⁸独立地为氢、氘、任选取代的C₁-C₆烷基,或R⁷和R⁸与它们连接的原子组合以形成任选取代的C₃-C₈环烷基或C₂-C₉杂环基;和

[0321] R⁹是氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基,或R⁹与R¹和它们连接的原子组合以形成C₂-C₉杂环基。

[0322] 在一些实施方式中,化合物是GRK2选择性化合物。

[0323] 在一些实施方式中,如果m和n为0,R⁷和R⁸为氢,X²是CH,R¹是氢或任选取代的C₁-C₆烷基和R⁵是任选取代的C₁-C₆烷基C₆-C₁₀芳基,则X²是N。

[0324] 在一些实施方式中,本公开的化合物,或其药学上可接受的盐,具有以下结构:



式 Ia

[0326] 其中n是0、1、2或3;

[0327] X¹和X²独立地是CR³或N;

[0328] R¹、R²和R⁴独立地是氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

[0329] 每个 R^3 独立地是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基；和

[0330] R^5 是任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂芳基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂环基，其中如果 n 是0， X^2 是CH，和 R^5 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基，则 X^2 是N。

[0331] 在一些实施方式中，本公开的化合物，或其药学上可接受的盐，具有式II的结构：

[0332] A-L-B

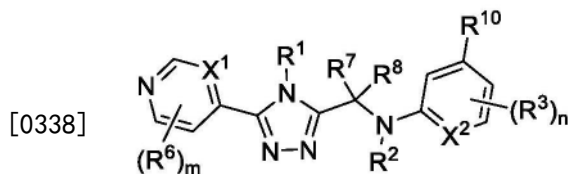
[0333] 式II，

[0334] 其中

[0335] L是接头；

[0336] B是降解部分（例如，泛素连接酶结合部分，如包括Cereblon配体、IAP（凋亡抑制剂）配体、鼠双微体2同源物（MDM2）或von Hippel-Lindau（VHL）配体的泛素连接酶结合部分，或其衍生物或类似物）；和

[0337] A具有式III的结构：



式 III

[0339] 其中 m 和 n 独立地是0、1、2或3；

[0340] X^1 是 CR^9 或N；

[0341] X^2 是 CR^3 或N；

[0342] R^1 是 A^1 、氢、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂环基或任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基 C_2 - C_9 杂环基；

[0343] R^2 是氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0344] R^3 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基；

[0345] R^7 和 R^8 独立地为氢、氘、任选取代的 C_1 - C_6 烷基，或 R^7 和 R^8 与它们连接的原子组合以形成任选取代的 C_3 - C_8 环烷基或 C_2 - C_9 杂环基；

[0346] R^9 是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基，或 R^9 与 R^1 和它们连接的原子组合以形成 C_2 - C_9 杂环基；

[0347] R^{10} 是 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-NHC(O)-R^{11}$ ；

[0348] R^{11} 是 A^1 、任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂芳基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_8 杂环基；

[0349] R^{12} 是氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；和

[0350] A^1 是A和接头之间的键，其中 R^1 和 R^8 中的至少一个且仅有一个是 A^1 。

[0351] 在一些实施方式中,化合物具有表1中的化合物1-65或表2中的D1-D51中的任一种的结构。

[0352] 在一些实施方式中,化合物是表1中的任一种化合物。在一些实施方式中,化合物是表1中的任一种化合物,或其药学上可接受的盐。

[0353] 在一些实施方式中,化合物是表2中的任一种化合物。在一些实施方式中,化合物是表2中的任一种化合物,或其药学上可接受的盐。

[0354] 在一些实施方式中,化合物是表7中的任一种化合物。在一些实施方式中,化合物是表7中的任一种化合物,或其药学上可接受的盐。

[0355] 除了本文所述的化合物的游离碱和药学上可接受的盐形式外,本公开提供了本文所述化合物的立体异构体、互变异构体、同位素标记的衍生物、溶剂化物、水合物、多晶型物、共晶体和前药。

[0356] 治疗方法

[0357] 本文所述的方法可以用于治疗癌症。

[0358] 治疗癌症可以导致肿瘤的尺寸或体积的减小。例如,治疗后,肿瘤尺寸相对于治疗前的尺寸减小5%或更多(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。肿瘤尺寸可以通过任何可重复的测量方式来测量。肿瘤尺寸可以作为肿瘤直径或通过任何可重复的测量方式来测量。

[0359] 治疗癌症可以进一步导致肿瘤数量的减少。例如,治疗后,肿瘤数量相对于治疗前的数量减少5%或更多(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。肿瘤的数量可以通过任何可重复的测量方式来测量。肿瘤数量可以通过对肉眼可见的或在特定放大倍数(例如,2x、3x、4x、5x、10x或50x)下可见的肿瘤进行计数来测量。

[0360] 治疗癌症可以导致远离原发肿瘤部位的其他组织或器官中转移性结节数量的降低。例如,治疗后,转移性结节的数量相对于治疗前的数量降低5%或更多(例如,10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%或更多)。转移性结节的数量可以通过任何可重复的方式来测量。转移性结节的数量可以通过对肉眼可见的或在特定放大倍数(例如,2x、10x或50x)下可见的转移性结节进行计数来测量。

[0361] 治疗癌症可以导致与未治疗的受试者群体相比,根据本公开治疗的受试者群体的平均存活时间的增加。例如,平均存活时间增加超过30天(超过60天、90天或120天)。群体的平均存活时间的增加可以通过任何可重复的方式来测量。例如,可以通过计算用本公开的化合物开始治疗后群体的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。例如,还可以通过计算用本公开的化合物完成第一轮治疗后群体的平均存活长度来测量群体的平均存活时间的增加。

[0362] 治疗癌症还可以导致治疗的受试者群体的死亡率与未治疗的群体相比降低。例如,死亡率降低超过2%(例如,超过5%、10%或25%)。治疗的受试者群体的死亡率的降低可以通过任何可重复的方式来测量,例如,通过计算用本公开的化合物开始治疗后群体的每单位时间的疾病相关死亡平均数量来测量。群体的死亡率的降低还可以例如通过计算用本公开的化合物完成第一轮治疗后群体的每单位时间的疾病相关死亡平均数量来测量。

[0363] 治疗癌症还可以导致治疗的受试者群体的平均无进展存活时间与未治疗的群体相比的增加。例如,平均无进展存活时间增加超过30天(超过60天、90天或120天)。群体的平

均无进展存活时间的增加可以通过任何可重复的方式来测量。例如,通过计算用本公开的化合物开始治疗后群体的平均无进展存活长度来测量群体的平均无进展存活时间的增加。例如,还可以通过计算用本公开的化合物完成第一轮治疗后群体的平均无进展存活长度来测量群体的平均无进展存活时间的增加。

[0364] 联合治疗

[0365] 本公开的方法可以单独使用或联合与其他抗癌治疗组合使用,例如,手术、放疗和/或治疗剂,例如,治疗癌症或与其相关症状的其他药剂,或者与其他类型的疗法组合来治疗癌症。在联合治疗中,可以从单独施用时的标准剂量降低一种或多种治疗化合物的剂量。例如,剂量可以根据药物组合和排列经验地确定,或可以通过等剂量分析(isobolographic analysis)推断(例如,Black等,Neurology 65:S3-S6(2005))。在这种情况下,当组合时,化合物的剂量应提供治疗效果。

[0366] 在本文所述的任一个组合实施方式中,第一和第二治疗剂同时或以任一顺序按序施用。

[0367] 药物组合物

[0368] 本文所述的药物组合物优选配制成用于以适用于体内施用的生物相容形式施用于人受试者的药物组合物。

[0369] 本文所述的化合物可以以游离碱的形式、盐的形式、溶剂化物或作为前药来使用。所有形式在本文所述的方法内。如本领域技术人员将理解的,根据本公开的方法,所描述的化合物或其盐、溶剂化物或前药可以根据选定的施用途径以各种形式施用于患者。本文所述的化合物可以例如通过口服、胃肠外、颊、舌下、鼻、直肠、贴剂、泵、肿瘤内或经皮给药来施用并相应地配制药物组合物。胃肠外施用包括静脉内、腹膜内、皮下、肌肉、经上皮、鼻、肺内、鞘内、直肠和局部施用方式。胃肠外施用可以通过在选定的时间段内的连续输注来进行。

[0370] 本文所述的化合物可口服施用,例如,用惰性稀释剂或可同化的可食用载体,或将其封装在硬壳或软壳明胶胶囊中,或可以压制成片剂,或可以直接与饮食中的食物掺混。对于口服治疗施用,本文所述的化合物可与赋形剂结合,并以可摄入的片剂、含片、锭剂、胶囊、酏剂、悬浮液、糖浆和薄片(wafers)的形式使用。本文所述的化合物也可经胃肠外施用。用于选择和制备合适制剂的常规程序和成分描述于,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences (2012年,第22版)和2018年出版的United States Pharmacopeia:The National Formulary (USP 41NF36)。适合注射使用的药物形式包括无菌水溶液或分散液和用于临时制备无菌注射溶液或分散液的无菌粉末。在所有情况下,该形式必须是无菌的,并且必须是流体,达到可以容易地通过注射器施用的程度。用于鼻施用的组合物可以方便地配制成气雾剂、滴剂、凝胶和粉剂。气雾剂制剂通常包括活性物质在生理学上可接受的水性或非水性溶剂中的溶液或细混悬液,并且通常在密封容器中以无菌形式的单剂量或多剂量的量存在,该容器可以采取与雾化装置一起使用的药盒或再填充的形式。或者,密封容器可以是单一的分配装置,如单剂量鼻吸入器或装有计量阀的气雾剂分配器,其意图在使用后处置。如果剂型包括气雾剂分配器,它将包含推进剂,其可以是压缩气体,如压缩空气,或有机推进剂,如氟氯烃。气雾剂剂型也可以采用泵雾化器的形式。适用于颊或舌下施用的组合物包括片剂、锭剂和含片,其中活性成分与载体(如糖、阿拉伯胶、黄蓍胶、明胶和甘油)一起配制。

直肠施用的组合物方便地为含有常规栓剂基质(如可可脂)的栓剂形式。本文所述的化合物可肿瘤内施用,例如作为肿瘤内注射剂。肿瘤内注射是直接注射到肿瘤脉管系统中,并特别设想用于离散的、实体的、可及的肿瘤。局部、区域或全身性施用也是合适的。本文所述的化合物可有利地通过对肿瘤进行注射或多次注射来接触,注射间隔例如约1cm间距。在手术干预的情况下,本公开可以在术前使用,如使不能手术的肿瘤经受切除。在适当的情况下,也可以应用连续施用,例如,通过将导管植入肿瘤或肿瘤脉管系统中。

[0371] 如本文所述,本文所述的化合物可单独或与药学上可接受的载体组合施用于动物,例如人,其比例由化合物的溶解度和化学性质、所选择的施用途径和标准药物实践来确定。

[0372] 剂量

[0373] 本文所述的化合物和/或包括本文所述化合物的组合物的剂量可以根据许多因素而变化,如化合物的药效学性质;施用方式;接受者的年龄、健康和体重;症状的性质和程度;治疗频率和同时治疗类型(如有);以及待治疗动物中化合物的清除率。本领域技术人员可以基于以上因素确定合适的剂量。本文所述的化合物可最初以合适的剂量施用,该剂量可根据临床反应根据需要进行调整。通常,当本文所述的化合物以例如0.05mg至3000mg(以固体形式测量)的日剂量施用于人时,可获得令人满意的结果。剂量范围包括,例如,10-1000毫克。

[0374] 或者,可以使用患者的体重来计算剂量。例如,施用于患者的化合物或其药物组合物的剂量可以在0.1-50mg/kg的范围内。

[0375] 化学术语和定义

[0376] 化学术语

[0377] 对于以下任何化学定义,原子符号后面的数字表示该元素在特定化学部分中存在的原子总数。如将理解的,如本文所述的其他原子如氢原子或取代基可以根据需要存在以满足原子的化合价。例如,未取代的C₂烷基具有式-CH₂CH₃。与本文定义的基团一起使用时,对碳原子数的提及包括缩醛和缩酮基团中的二价碳,但不包括酰基、酯、碳酸酯或氨基甲酸酯基团中的羰基碳。对杂芳基中氧、氮或硫原子数的提及仅包括形成杂环的部分的那些原子。

[0378] 当列出值的范围(“范围”)时,包括该范围内的每个值和子范围。范围包括在范围两端的值,除非另外规定。例如,“C₁-C₆烷基”包括C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₁-C₆、C₁-C₅、C₁-C₄、C₁-C₃、C₁-C₂、C₂-C₆、C₂-C₅、C₂-C₄、C₂-C₃、C₃-C₆、C₃-C₅、C₃-C₄、C₄-C₆、C₄-C₅和C₅-C₆烷基。

[0379] 如本文使用的,术语“酰基”表示通过羰基连接母体分子基团的氢或烷基,如本文定义的,并且以甲酰基(即甲醛基)、乙酰基、三氟乙酰基、丙酰基和丁酰基为例说明。示例性的未取代酰基包括1至6个、1至11个或1至21个碳。

[0380] 如本文使用的,术语“烷基”是指1至20个碳原子(例如,1至16个碳原子、1至10个碳原子,或1至6个碳原子)的支链或直链单价饱和的脂族烃基团。亚烷基是二价烷基。

[0381] 本文中单独或与其他基团组合使用的术语“烯基”是指具有碳-碳双键并具有2至20个碳原子(例如,2至16个碳原子、2至10个碳原子、2至6个或2个碳原子)的直链或支链烃残基。

[0382] 本文中单独或与其他基团结合使用的术语“炔基”是指具有碳-碳三键并具有2至

20个碳原子(例如,2至16个碳原子、2至10个碳原子、2至6个或2个碳原子)的直链或支链烃残基。

[0383] 如本文使用的,术语“氨基”表示 $-N(R^{N1})_2$,其中每个 R^{N1} 独立地为H、OH、 NO_2 、 $N(R^{N2})_2$ 、 SO_2OR^{N2} 、 SO_2R^{N2} 、 SOR^{N2} 、N-保护基团、烷基、烷氧基、芳基、芳烷基、环烷基、酰基(例如,乙酰基、三氟乙酰基或本文所述的其他基团),其中这些所述 R^{N1} 基团中的每一个可以任选被取代;或两个 R^{N1} 组合以形成亚烷基或杂亚烷基,并且其中每个 R^{N2} 独立地为H、烷基或芳基。本文所述化合物的氨基可以是未取代的氨基(即 $-NH_2$)或取代的氨基(即 $-N(R^{N1})_2$)。

[0384] 如本文所用的,术语“芳基”是指具有至少一个芳族环的6至12个碳原子的芳族单碳环或多碳环基团。这类基团的实例包括但不限于苯基、萘基、1,2,3,4-四氢萘基、1,2-二氢萘基、茚满基和1H-茚基。

[0385] 如本文使用的,术语“芳烷基”表示被芳基取代的烷基。示例性未取代的芳烷基为7至30个碳(例如,7至16个或7至20个碳,例如 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、 C_1-C_{10} 烷基 C_6-C_{10} 芳基或 C_1-C_{20} 烷基 C_6-C_{10} 芳基),如苄基和苯乙基。在一些实施方案中,烷基和芳基各自可以进一步被1、2、3或4个取代基取代,如本文针对相应的基团所定义的。

[0386] 如本文使用的术语“叠氮”表示 $-N_3$ 基团。

[0387] 如本文中使用的,术语“桥联环基”是指5至20个原子的桥联多环基团,包含1至3个桥。桥联环基包括桥联碳环基(例如降冰片基)和桥联杂环基(例如1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷)。

[0388] 如本文使用的,术语“氰基”表示 $-CN$ 基团。

[0389] 如本文中使用的,术语“碳环基”是指非芳族 C_3-C_{12} 单环或多环(例如双环或三环)结构,其中环由碳原子形成。碳环基结构包括环烷基和不饱和碳环基。多环碳环基包括螺环碳环基、桥接碳环基和稠合碳环基。

[0390] 如本文使用的,术语“环烷基”是指具有3至10个、优选3至6个碳原子的饱和、非芳族、单价单碳环或多碳环基团。该术语进一步通过如环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、降冰片基和金刚烷基的基团来举例说明。

[0391] 如本文中使用的,术语“卤素”是指氟(氟代)、氯(氯代)、溴(溴代)或碘(碘代)基团。

[0392] 如本文所使用的,术语“杂烷基”是指如本文所定义的烷基,其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧或硫替代。在一些实施方式中,杂烷基可以进一步被1、2、3或4个取代基取代,如本文针对烷基所述的。杂烷基的实例是“烷氧基”,其如本文使用的,是指烷基-0-(例如,甲氧基和乙氧基)。杂亚烷基是二价杂烷基。如本文使用的,术语“杂烯基”是指如本文所定义的烯基,其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧或硫替代。在一些实施方案中,杂烯基可以进一步被1、2、3或4个取代基取代,如本文针对烯基所述的。杂烯基的实例是“烯氧基”,其如本文使用的,是指烯基-0-。杂亚烯基是二价杂烯基。如本文使用的,术语“杂炔基”是指如本文所定义的炔基,其中一个或多个组成碳原子已被氮、氧或硫替代。在一些实施方案中,杂炔基可以进一步被1、2、3或4个取代基取代,如本文针对炔基所述的。杂炔基的实例是“炔氧基”,其如本文使用的,是指炔基-0-。杂亚炔基是二价杂炔基。

[0393] 如本文使用的,术语“杂芳基”是指有5至12个原子的芳族单环或多环结构,其具有至少一个含有1、2或3个选自氮、氧和硫的环原子,其余环原子为碳的芳族环。杂芳基的一个

或两个环碳原子可以被羰基替代。杂芳基的实例是吡啶基、吡唑基、苯并噁唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、咪唑基、噁唑基和噻唑基。

[0394] 如本文使用的,术语“杂芳基烷基”表示被杂芳基取代的烷基。示例性的未取代杂芳基烷基为7至30个碳(例如,7至16个或7至20个碳,如 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂芳基、 C_1-C_{10} 烷基 C_2-C_9 杂芳基或 C_1-C_{20} 烷基 C_2-C_9 杂芳基)。在一些实施方式中,烷基和杂芳基各自可以进一步被1、2、3或4个取代基取代,如本文针对相应的基团所定义的。

[0395] 如本文使用的,术语“杂环基”是指具有3至12个原子的单环或多环(例如双环或三环)结构,其具有至少一个含有1、2、3或4个选自N、O或S的环原子的环,其中没有环是芳族的。多环杂环基包括螺环杂环基、桥连杂环基和稠合杂环基。杂环基的实例包括但不限于吗啉基、硫代吗啉基、呋喃基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡咯烷基、四氢吡喃基、四氢呋喃基和1,3-二氧杂环己烷基。

[0396] 如本文使用的,术语“杂环烷基”表示被杂环基取代的烷基。示例性的未取代杂环烷基为7至30个碳(例如,7至16个或7至20个碳,如 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂环基、 C_1-C_{10} 烷基 C_2-C_9 杂环基或 C_1-C_{20} 烷基 C_2-C_9 杂环基)。在一些实施方案中,烷基和杂环基各自可以进一步被1、2、3或4个取代基取代,如本文针对相应的基团所定义的。

[0397] 如本文使用的,术语“羟烷基”表示被-OH基团取代的烷基。

[0398] 如本文使用的,术语“羟基”表示-OH基团。

[0399] 本文中使用的术语“N-保护基团”表示那些旨在保护氨基在合成过程中免于不希望的反应的基团。常用的N-保护基团公开于Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, 第3版(John Wiley&Sons, New York, 1999)。N-保护基团包括但不限于酰基、芳酰基(aryloyl)或氨基甲酰基,如甲酰基、乙酰基、丙酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、2-氯乙酰基、2-溴乙酰基、三氟乙酰基、三氯乙酰基、邻苯二甲酰基、o-硝基苯氧基乙酰基、 α -氯丁酰基、苯甲酰基、4-氯苯甲酰基、4-溴苯甲酰基、4-硝基苯甲酰基和手性助剂,如保护的或未保护的D、L或D,L-氨基酸,如丙氨酸、亮氨酸和苯丙氨酸;含磺酰基基团,如苯磺酰基和p-甲苯磺酰基;氨基甲酸酯形成基团,如苄氧基羰基、p-氯苄氧基羰基、p-甲氧基苄氧基羰基、p-硝基苄氧基羰基、2-硝基苄氧基羰基、p-溴苄氧基羰基、3,4-二甲氧基苄氧基羰基、3,5-二甲氧基苄氧基羰基、2,4-二甲氧基苄氧基羰基、4-甲氧基苄氧基羰基、2-硝基-4,5-二甲氧基苄氧基羰基、3,4,5-三甲氧基苄氧基羰基、1-(p-联苯基)-1-甲基乙氧基羰基、 α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧基羰基、苯甲酰氧羰基(benzhydryloxy carbonyl)、叔丁氧基羰基、二异丙基甲氧基羰基、异丙氧基羰基、乙氧基羰基、甲氧基羰基、烯丙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、苯氧基羰基、4-硝基苯氧基羰基、苄基-9-甲氧基羰基、环戊氧基羰基、金刚烷氧基羰基、环己基氧基羰基和苯基硫羰基,芳基烷基如苄基、三苯基甲基和苄氧基甲基,以及甲硅烷基,如三甲基甲硅烷基。优选的N-保护基团是alloc、甲酰基、乙酰基、苯甲酰基、新戊酰基、叔丁基乙酰基、丙氨酰基、苯基磺酰基、苄基、叔丁氧基羰基(Boc)和苄氧基羰基(Cbz)。

[0400] 如本文使用的,术语“硝基”表示-NO₂基团。

[0401] 如本文使用的,术语“硫醇”表示-SH基团。

[0402] 烷基、烯基、炔基、杂烷基、杂烯基、杂炔基、碳环基(例如环烷基)、芳基、杂芳基和杂环基可以是取代的或未取代的。如本文使用的,“任选取代的”是指基团被取代或未取代。当取代时,通常存在1至4个取代基,除非另有规定。取代基包括,例如:烷基(例如,未取代的

和取代的,其中取代基包括本文所述的任何基团,例如芳基、卤素、羟基)、芳基(例如,取代的和未取代的苯基)、碳环基(例如取代的和未取代的环烷基)、卤素(例如,氟代)、羟基、杂烷基(例如,取代和未取代的甲氧基、乙氧基或硫代烷氧基)、杂芳基、杂环基、氨基(例如NH₂或单烷基氨基或二烷基氨基)、叠氮基、氰基、硝基或硫醇。芳基、碳环基(例如,环烷基)、杂芳基和杂环基也可以被烷基取代(未取代的和取代的,如芳烷基(例如,取代的和未取代的苄基))。

[0403] 示例性取代基(例如,“任选的取代基”)包括,但不限于,卤素、-CN、-NO₂、-N₃、-SO₂H、-SO₃H、-OH、-OR^{aa}、-ON(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₂、-N(R^{bb})₃⁺X⁻、-N(OR^{cc})R^{bb}、-SH、-SR^{aa}、-SCN、-SSR^{cc}、-C(=O)R^{aa}、-CO₂H、-CHO、-C(OR^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}、-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂、-C(=NR^{bb})R^{aa}、-C(=NR^{bb})OR^{aa}、-OC(=NR^{bb})R^{aa}、-OC(=NR^{bb})OR^{aa}、-C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂、-C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}、-NR^{bb}SO₂R^{aa}、-SO₂N(R^{bb})₂、-SO₂R^{aa}、-SO₂OR^{aa}、-OSO₂R^{aa}、-S(=O)R^{aa}、-OS(=O)R^{aa}、-Si(R^{aa})₃、-OSi(R^{aa})₃、-C(=S)N(R^{bb})₂、-C(=O)SR^{aa}、-C(=S)SR^{aa}、-SC(=S)SR^{aa}、-SC(=O)SR^{aa}、-OC(=O)SR^{aa}、-SC(=O)OR^{aa}、-SC(=O)R^{aa}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-OP(=O)(R^{aa})₂、-OP(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-OP(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})₂、-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂、-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})₂)₂、-P(R^{cc})₂、-P(OR^{cc})₂、-P(R^{cc})₃⁺X⁻、-P(OR^{cc})₃⁺X⁻、-P(R^{cc})₄、-P(OR^{cc})₄、-OP(R^{cc})₂、-OP(R^{cc})₃⁺X⁻、-OP(OR^{cc})₂、-OP(OR^{cc})₃⁺X⁻、-OP(R^{cc})₄、-OP(OR^{cc})₄、-B(R^{aa})₂、-B(OR^{cc})₂、-BR^{aa}(OR^{cc})、C₁-C₆烷基、C₁-C₆全卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆杂烯基、C₂-C₆杂炔基、C₃-C₈碳环基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基;其中X⁻是反离子;

[0404] 或碳原子上的两个季位氢被基团=O、=S、=NN(R^{bb})₂、=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}、=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}、=NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}、=NR^{bb}或=NOR^{cc}替代;

[0405] 其中:

[0406] R^{aa}的每种情况独立地选自C₁-C₆烷基、C₁-C₆全卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆杂烯基、C₂-C₆杂炔基、C₃-C₈碳环基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{aa}基团连接以形成3-8元杂环基或5-10元杂芳基环;

[0407] R^{bb}的每种情况独立地选自氢、-OH、-OR^{aa}、-N(R^{cc})₂、-CN、-C(=O)R^{aa}、-C(=O)N(R^{cc})₂、-CO₂R^{aa}、-SO₂R^{aa}、-C(=NR^{cc})OR^{aa}、-C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂、-SO₂N(R^{cc})₂、-SO₂R^{cc}、-SO₂OR^{cc}、-SOR^{aa}、-C(=S)N(R^{cc})₂、-C(=O)SR^{cc}、-C(=S)SR^{cc}、-P(=O)(R^{aa})₂、-P(=O)(OR^{cc})₂、-P(=O)(N(R^{cc})₂)₂、C₁-C₆烷基、C₁-C₆全卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆杂烯基、C₂-C₆杂炔基、C₃-C₈碳环基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{bb}基团连接以形成3-8元杂环基或5-10元杂芳基环;

[0408] R^{cc}的每种情况独立地选自氢、C₁-C₆烷基、C₁-C₆全卤代烷基、C₂-C₆烯基、C₂-C₆炔基、C₁-C₆杂烷基、C₂-C₆杂烯基、C₂-C₆杂炔基、C₃-C₈碳环基、3-8元杂环基、C₆-C₁₀芳基和5-10元杂芳基,或两个R^{cc}基团连接以形成3-8元杂环基或5-10元杂芳基环;和每个X⁻是反离子。

[0409] 在一些实施方式中,每个取代基独立地是卤素、取代的(例如,用一个或多个卤素取代的)或未取代的C₁₋₆烷基、-OR^{aa}、-SR^{aa}、-N(R^{bb})₂、-CN、-SCN、-NO₂、-N₃、-C(=O)R^{aa}、-CO₂R^{aa}、-C(=O)N(R^{bb})₂、-OC(=O)R^{aa}、-OCO₂R^{aa}、-OC(=O)N(R^{bb})₂、-NR^{bb}C(=O)R^{aa}、-NR^{bb}CO₂R^{aa}或-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂;其中每个R^{aa}独立地是氢或C₁-C₆烷基;和每个R^{bb}独立地是氢或C₁-C₆

烷基。

[0410] 本文中所述的化合物可以具有一个或多个不对称碳原子,并且可以以光学纯对映体、对映体混合物(例如外消旋体)、光学纯非对映异构体、非对映体的混合物、非对映体外消旋体或非对映体外消旋体的混合物的形式存在。旋光形式可以例如通过拆分外消旋体、通过不对称合成或不对称色谱(使用手性吸附剂或洗脱剂的色谱)获得。也就是说,某些公开的化合物可能以各种立体异构形式存在。立体异构体是仅在空间排列上不同的化合物。对映异构体是立体异构体对,它们的镜像并不重叠,最常见的原因是它们含有作为手性中心的不对称取代的碳原子。“对映体”是指彼此为镜像而不叠加的分子对中的一个。非对映异构体是作为镜像不相关的立体异构体,最常见的原因是它们含有两个或更多个不对称取代的碳原子,并代表一个或多手性碳原子周围的取代基的构型。化合物的对映体可以例如通过使用一种或多种公知的技术和方法(如,例如,手性色谱法和基于其的分离方法)从外消旋体分离对映体来制备。本领域技术人员可以容易地确定用于从外消旋混合物分离本文所述的化合物的对映体的适当技术和/或方法。“外消旋体”或“外消旋混合物”是指含有两种对映异构体的化合物,其中这类混合物不显示旋光性;即,它们不旋转偏振光平面。“几何异构体”是指与碳-碳双键、环烷基环或桥联双环系统相关的取代基原子定向不同的异构体。碳-碳双键每一侧的原子(H除外)可以是E(取代基位于碳-碳双键的25相对侧)或Z(取代基在同一侧定向)构型。“R”、“S”、“S*”、“R*”、“E”、“Z”、“顺式”和“反式”表示相对于核心分子的构型。某些公开的化合物可能以阻旋异构体形式存在。阻旋异构体是由于围绕单键的旋转受阻而产生的立体异构体,其中旋转的空间应变屏障足够高以允许构象异构体的分离。本文所述的化合物可以通过异构体特异性合成作为单个异构体制备或从异构体混合物拆分。常规的拆分技术包括使用旋光活性酸形成异构体对的每一异构体的游离碱的盐(随后是游离碱的分级结晶和再生)、使用旋光活性胺形成异构体对的每一异构体的酸形式的盐(随后是游离酸的分级结晶或再生)、使用光学纯的酸、胺或醇形成异构体对的每一异构体的酯或酰胺³⁵(随后是色谱分离和除去手性助剂)或使用各种公知的色谱方法拆分起始材料或最终产物的异构体混合物。所公开化合物的立体化学通过结构命名或描述时,所命名或描述的立体异构体相对于其他立体异构体为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量。通过结构命名或描述单一对映异构体时,所描述或命名的对映异构体为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量光学纯的。当通过结构命名或描述单一非对映异构体时,所描述或命名的非对映异构体为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%重量纯的。光学纯百分比是对映异构体的重量相对于对映异构体重量加其光学异构体重量的比率。非对映异构体重量纯度是一个非对映异构体的重量相对于所有非对映异构体的重量的比率。当所公开化合物的立体化学通过结构命名或描述时,所命名或描述的立体异构体相对于其他立体异构体为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%摩尔分数纯的。当通过结构命名或描述单一对映异构体时,所命名或描述的对映异构体为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%摩尔分数纯的。当通过结构命名或描述单一非对映异构体时,所描述或命名的非对映异构体为至少60%、70%、80%、90%、99%或99.9%摩尔分数纯的。摩尔分数纯度百分比是对映异构体摩尔数相对于对映异构体的摩尔数加其光学异构体的摩尔数的比率。类似地,摩尔分数纯度百分比是非对映异构体的摩尔数相对于非对映异构体摩尔数加其异构体摩尔数的比率。当所公开的化合物通过结构命名或描述而不指明立体化学,并

且化合物具有至少一个手性中心时,应当理解,该命名或结构包括不含相应光学异构体的化合物的任一对映异构体、化合物的外消旋混合物或一种对映异构体相对于其相应的光学异构体富集的混合物。当所公开的化合物通过结构命名或描述而不指明立体化学并且具有两个或更多个手性中心时,将理解该命名或结构包括不含其他非对映异构体的非对映异构体、不含其他对映异构对的多个对映异构体、非对映异构体的混合物、非对映异构体对的混合物、其中一个非对映异构体相对于其他非对映异构体富集的非对映异构体的混合物或其中一个或多个非对映异构体相对于其他非对映异构体富集的非对映异构体的混合物。本公开包含所有这些形式。

[0411] 除非另有定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相关含义。本文描述了用于本公开的方法和材料;也可以使用本领域已知的其他合适的方法和材料。材料、方法和实例仅是说明性的,而不是限制性的。本文提及的所有公开出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其他参考文献均通过引用全部并入。如果发生冲突,将以本说明书(包括定义)为准。

[0412] 其他定义

[0413] 在本申请中,除非另外从上下文是明确的,否则(i)术语“一个”可以理解为表示“至少一个”;(ii)术语“或”可以理解为表示“和/或”;和(iii)术语“包括(including)”和“包含(including)”可以理解为包括逐项列出的组分或步骤,无论是本身呈现还是与一个或多个其他组分或步骤一起呈现。

[0414] 如本文使用的,术语“约”和“大约”是指在所述值上或下10%以内的值。例如,术语“约5nM”表示4.5至5.5nM的范围。

[0415] 如本文使用的,术语“施用”是指向受试者或系统施用组合物(例如,如本文所述的化合物或包括化合物的制剂)。对动物受试者(例如,对人)的施用可以通过任何适当的途径。例如,在一些实施方式中,施用可以是支气管(包括通过支气管灌注)、颊、肠、皮下、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌内、鼻内、腹膜内、鞘内、肿瘤内、静脉内、脑室内、粘膜、鼻、口腔、直肠、皮下、舌下、局部、气管(包括通过气管内灌注)、经皮、阴道和玻璃体。

[0416] 术语“癌症”是指由恶性肿瘤细胞(如肿瘤、赘生物、癌、肉瘤、白血病和淋巴瘤)的增殖引起的任何癌症。

[0417] 如本文使用的,“联合疗法”或“组合施用”是作为用于特定疾病或病症的特定治疗方案的一部分指对受试者施用两种(或更多种)不同的药剂或治疗。治疗方案定义了每种药剂的施用剂量和周期,从而使单独药剂对受试者的作用重叠。在一些实施方式中,两种或更多种药剂的递送是同时的或并存的,并且药剂可以是共同配制的。在一些实施方式中,两种或更多种药剂不是共同配制的,而是作为规定方案的一部分以按序方式施用。在一些实施方案中,组合施用两种或更多种药剂或治疗使得症状或与病症相关的其他参数的降低大于单独递送一种药剂或治疗或在没有另一种药剂或治疗的情况下观察到的降低。两种治疗的效果可以是部分加性的、完全加性的或大于加性的(例如,协同的)。每种治疗剂的连续或基本上同时的施用可以通过任何合适的途径实现,包括但不限于口服途径、静脉内途径、肌内途径和通过粘膜组织的直接吸收。治疗剂可以通过相同的途径或不同的途径施用。例如,组合的第一治疗剂可以通过静脉内注射施用,而组合的第二治疗剂可以口服施用。

[0418] 如本文使用的,术语“降解剂”是指包括降解部分的小分子化合物,其中化合物以

导致蛋白质降解的方式与蛋白质(例如GRK2)相互作用,例如,化合物的结合导致例如细胞或受试者中的蛋白质水平降低至少5%。

[0419] 如本文使用的,术语“降解部分”是指其结合导致蛋白质(例如,GRK2)降解的部分。在一个实例中,该部分结合代谢蛋白质(例如,GRK2)的蛋白酶或泛素连接酶。

[0420] “测定蛋白质的水平”意指通过本领域已知的方法直接或间接地检测蛋白质或编码蛋白质的mRNA。“直接测定”表示实施方法(例如,对样品进行化验或测试,或如本文定义的术语“分析样品”)以获得物理实体或值。“间接测定”是指从另一方或来源(例如,直接获得物理实体或值的第三方实验室)接收物理实体或值。测量蛋白质水平的方法通常包括但不限于蛋白质印迹、免疫印迹、酶联免疫吸附测定(ELISA)、放射免疫测定(RIA)、免疫沉淀、免疫荧光、表面等离子体共振、化学发光、荧光偏振、磷光、免疫组织化学分析、基质辅助激光解吸/电离飞行时间(MALDI-TOF)质谱、液相色谱(LC)-质谱、微细胞测定、显微镜检查、荧光激活细胞分选(FACS)和流式细胞术,以及基于蛋白质性质的测定,包括但不限于酶活性或与其他蛋白质伴侣的相互作用。测量mRNA水平的方法是本领域已知的。

[0421] 术语“有效量”是指根据治疗给药方案施用于患有疾病、障碍和/或病症或对疾病、障碍和/或病症易感的人群时,足以治疗疾病、障碍和/或病症的量。在一些实施方式中,治疗有效量是降低疾病、障碍和/或病症的一个或多个症状的发病和/或严重性,和/或延迟其发作的量。本领域普通技术人员将认识到术语“有效量”实际上不需要在特定的个体中实现成功的治疗。而是,有效量可以是在施用于需要这样的治疗的患者时在显著数量的受试者中提供特定的所需药理反应的量。具体理解为特定受试者实际上可能对“有效量”具有“难治性”。仅给出一个实例,难治性受试者可能具有低的生物利用度,鱼香无法获得临床功效。在一些实施方式中,提及有效量可以是指在一个或多个特定组织(例如,受疾病、障碍或病症影响的组织)或流体(例如,血液、唾液、血清、汗液、泪液、尿液)中测量的量。本领域普通技术人员将认识到,在一些实施方式中,可以以单剂量配制和/或施用有效量。在一些实施方式中,有效量可以以多个剂量配制和/或施用,例如作为给药方案的一部分。

[0422] 如本文使用的,术语“GRK2”是指G蛋白偶联的受体激酶2并属于Ser/Thr蛋白激酶的G-蛋白偶联的受体激酶亚家族。GRK2由ADRBK1基因编码,其核酸序列示于SEQ ID NO:1中。

[0423] SEQ ID NO:1

[0424] ATGGCGGACCTGGAGGCGGTGCTGGCCGACGTGAGCTACCTGATGGCCATGGAGAAGAGCAAGGCCACGCCGCGCGCGCGCCAGCAAGAAGATCCTGCTGCCGAGCCCAGCATCCGCAGTGTCATGCAGAAGTACCTGGAGGACCGGGGCGAGGTGACCTTTGAGAAGATCTTTTCCCAGAAGCTGGGGTACCTGCTCTTCCGAGACTTCTGCCTGAACCACCTGGAGGAGGCCAGGCCCTTGGTGAATTCTATGAGGAGATCAAGAAGTACGAGAAGCTGGAGACGGAGGAGGAGCGTGTGGCCCGCAGCCGGGAGATCTTCGACTCATACATCATGAAGGAGCTGCTGGCCTGCTCGCATCCCTTCTCGAAGAGTGCCACTGAGCATGTCCAAGGCCACCTGGGGAAGAAGCAGGTGCCTCCGATCTCTTCCAGCCATACATCGAAGAGATTTGTCAAAACCTCCGAGGGGACGTGTTCCAGAAATTCATTGAGAGCGATAAGTTCACACGGTTTTGCCAGTGAAGAATGTGGAGCTCAACATCCACCTGACCATGAATGACTTCAGCGTCATCGCATCATTTGGGCGCGGGGGCTTTGGCGAGGTCTATGGGTGCCGAAGGCTGACACAGGCAAGATGTACGCCATGAAGTGCCTGGACAAAAAGCGCATCAAGATGAAGCAGGGGAGACCCTGGCCCTGAACGAGCGCATCATGCTCTCGCTCGTCAGCACTGGGGACTGCCATTTCATTGTCTGCATGTCATACGCGTTCCACACGCCAGACAAGCTCAGCTTCATCCTGGACCTCATGAACGGTGGGGACCTGCA

CTACCACCTCTCCCAGCACGGGGTCTTCTCAGAGGCTGACATGCGCTTCTATGCGGCCGAGATCATCTGGGCCTGG
AGCACATGCACAACCGCTTCGTGGTCTACCGGGACCTGAAGCCAGCCAACATCCTTCTGGACGAGCATGGCCACGTG
CGGATCTCGGACCTGGGCCTGGCCTGTGACTTCTCCAAGAAGAAGCCCCATGCCAGCGTGGGCACCCACGGGTACAT
GGCTCCGGAGGTCTGCAGAAGGGCGTGGCCTACGACAGCAGTGGCGACTGGTTCTCTCTGGGGTGCATGCTCTTCA
AGTTGCTGCGGGGGCACAGCCCCCTCCGGCAGCACAAAGACCAAAGACAAGCATGAGATCGACCGCATGACGCTGACG
ATGGCCGTGGAGCTGCCCCACTCCTTCTCCCCTGAACTACGCTCCCTGCTGGAGGGGTGCTGCAGAGGGATGTCAA
CCGGAGATTGGGCTGCCTGGGCCGAGGGGCTCAGGAGGTGAAAGAGAGCCCCCTTTTCCGCTCCCTGGACTGGCAGA
TGGTCTTCTTGCAGAAGTACCCTCCCCCGCTGATCCCCCACGAGGGGAGGTGAACGCGGCCGACGCCTTCGACATT
GGCTCCTTCGATGAGGAGGACACAAAAGGAATCAAGTTACTGGACAGTGATCAGGAGCTCTACCGCAACTTCCCCCT
CACCATCTCGGAGCGGTGGCAGCAGGAGGTGGCAGAGACTGTCTTCGACACCATCAACGCTGAGACAGACCGGCTGG
AGGCTCGCAAGAAAGCCAAGAACAAGCAGCTGGGCCATGAGGAAGACTACGCCCTGGGCAAGGACTGCATCATGCAT
GGCTACATGTCCAAGATGGGCAACCCCTTCTGACCCAGTGGCAGCGGCGGTACTTCTACCTGTTCCCAACCGCCT
CGAGTGGCGGGGCGAGGGCGAGGCCCGCAGAGCCTGCTGACCATGGAGGAGATCCAGTCGGTGGAGGAGACGCAGA
TCAAGGAGCGCAAGTGCCTGCTCCTCAAGATCCGCGGTGGGAAACAGTTCATTTTGCAGTGCATAGCGACCCTGAG
CTGGTGCAGTGAAGAAGGAGCTGCGCGACGCCTACCGCGAGGCCAGCAGCTGGTGCAGCGGGTGCCCAAGATGAA
GAACAAGCCGCGCTCGCCCGTGGTGGAGCTGAGCAAGGTGCCGCTGGTCCAGCGCGGCAGTGCCAACGGCCTCTGA

[0425] 术语“GRK2”还指野生型GRK2蛋白的天然变体,如与野生型GRK2的氨基酸序列具有至少85%同一性(例如,85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.9%同一性,或更高)的蛋白质,野生型GRK2的氨基酸序列示于SEQ ID NO:2中。

[0426] SEQ ID NO:2

[0427] MADLEAVLADVSYLMAMEKSKATPAARASKKILLPEPSIRSVMQKYLEDRGEVTFEKIFSQKLGYLLFR
DFCLNHLEEARPLVEFYEEIKKYEKLETEEERVARSRIFDSYIMKELLACSHPFSSKATEHVQGHLGKKQVPPDLF
QPYIEEICQNLRGDVVFQKFIESDKFTRFCQWKNVELNIHLTMNDFS VHRI IGRGGFGEVYGRKADTGKMYAMKCLD
KKRIKMKQGETLALNERIMLSLVSTGDCPFIVCMSYAFHTPDKLSFILDLMNGGDLHYHLSQHGVFSEADMRFYAAE
IILGLEHMHNRVYVYRDLKPANILLDEHGHVRISDLGLACDFS KKKPHASVGTGYMAPEVLQKGVAYDSSADWFSL
GCMLFKLLRGHSPFRQHKTDKKHEIDRMTLTMAVELPDSFSPELRSLLLEGLLQRDVNRRLGCLGRGAQEVKESPFRR
SLDWQMVFLQKYPPPLIPPRGEVNAADAFDIGSFDEEDTKGIKLLDSDQELYNFPLTISERWQQEVAETVFDTINA
ETDRLEARKKAKNKQLGHEEDYALGKDCIMHGYMSKMGNPFLTQWQRRYFYLPNRLEWRGEGEAPQSLLTMEETIQS
VEETQIKERKCLLLKIRGGKQF ILQCSDPELVQWKELRDYREAQQLVQRPVKMKNKPRSPVVELSKVPLVQRGS
ANGL

[0428] 如本文使用的,术语“GRK2相关障碍”是指与表达或过表达GRK2的细胞相关的疾病或病症(例如,与参照相比表达或过表达GRK2的癌细胞)。可以通过评估细胞或组织活检样品的GRK2表达并与参照细胞或组织样品中的GRK2表达进行比较来鉴定GRK2相关障碍。

[0429] 如本文使用的,术语“GRK2选择性化合物”是指在实施例9中所述的测定中,稳定过表达GRK2的PAXF1657细胞系中的GI₅₀与PAXF1657对照空载体细胞系中的GI₅₀的比率大于2(例如,大于3、大于4、大于5、大于10、大于15或大于20)的化合物。例如,化合物1具有12.34的比率,即,稳定过表达GRK2的PAXF1657细胞系中的GI₅₀为24.30,而PAXF1657对照空载体细胞系中的GI₅₀为1.97(24.30:1.97)。因此,化合物1是GRK2选择性化合物。

[0430] “减少GRK2活性”或“降低GRK2活性”表示降低与GRK2蛋白相关的活性水平,或相关的下游效应。在一些实施方式中,降低细胞中与GRK2蛋白相关的活性水平,或下游效应。在一些实施方式中,细胞是哺乳动物细胞。在一些实施方式中,细胞是癌细胞(例如,胰腺癌细胞)。

[0431] “水平”表示蛋白质或编码蛋白质的mRNA的水平,其与参照(即,对照)相比较。参照可以是任何有用的参照,如本文定义的。蛋白质的“降低的水平”或“增加的水平”表示与参照相比蛋白质水平的降低或增加(例如,降低或增加约5%、约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%、约40%、约45%、约50%、约55%、约60%、约65%、约70%、约75%、约80%、约85%、约90%、约95%、约100%、约150%、约200%、约300%、约400%、约500%或更多;与参照相比,超过约10%、约15%、约20%、约50%、约75%、约100%或约200%的降低或增加;小于约0.01倍、约0.02倍、约0.1倍、约0.3倍、约0.5倍、约0.8倍或更少的降低或增加;或超过约1.2倍、约1.4倍、约1.5倍、约1.8倍、约2.0倍、约3.0倍、约3.5倍、约4.5倍、约5.0倍、约10倍、约15倍、约20倍、约30倍、约40倍、约50倍、约100倍、约1000倍或更多的增加)。蛋白质水平可以以质量/vol(例如,g/dL、mg/mL、 μ g/mL、ng/mL)或相对于样品中的总蛋白或mRNA的百分比来表示。

[0432] 如本文使用的,术语“药物组合物”表示含有本文所述化合物的组合物,所述化合物与药学上可接受的赋形剂一起配制,并在政府监管机构的批准下作为治疗哺乳动物疾病的治疗方案的一部分制造或销售。药物组合物例如可配制成用于以单位剂量形式(例如,片剂、胶囊、囊片、囊形片或糖浆)口服施用;用于局部施用(例如,作为乳膏、凝胶、洗剂或软膏);用于静脉内施用(例如,作为无颗粒栓的无菌溶液和在适合静脉内使用的溶剂系统中);或任何其他药学上可接受的制剂。

[0433] 如本文使用的,“药学上可接受的赋形剂”是指除本文所述化合物之外的并且具有对患者基本无毒和非炎性的性质的任何成分(例如,能够悬浮或溶解活性化合物的媒介)。赋形剂可以包括,例如:抗粘剂、抗氧化剂、粘合剂、包衣、压片助剂、崩解剂、染料(颜料)、润肤剂、乳化剂、填充剂(稀释剂)、成膜剂或涂层、香精、香料、助流剂(流动增强剂)、润滑剂、防腐剂、印刷油墨、吸收剂、悬浮剂或分散剂、甜味剂和水合水。

[0434] 如本文使用的,术语“药学上可接受的盐”是指本文所述任何化合物的化合物的任何药学上可接受的盐。例如,本文所述的任何化合物的药学上可接受的盐包括在合理医学判断范围内,适合于与人和动物的组织接触使用而没有过度毒性、刺激性、过敏反应,并且与合理的益处/风险比相称的那些盐。药学上可接受的盐在本领域是众所周知的。例如,药学上可接受的盐描述于Berge等,J.Pharmaceutical Sciences 66:1-19,1977和 Pharmacecal salts:Properties,Selection,and Use(编辑P.H.Stahl和C.G.Wermuth), Wiley VCH,2008。盐可在本文所述化合物的最终分离和纯化过程中原位制备,或通过单独地使游离碱基团与合适的有机酸反应制备。

[0435] 如本文使用的,“无进展生存期”是指药物或治疗期间和之后,所治疗的疾病(如癌症)不恶化的时间长度。

[0436] 本申请中使用的“增殖”涉及由于构成(细胞)元件而导致的类似形式(细胞)的繁殖或扩增。

[0437] “参照”或“对照”是指用于比较蛋白质或mRNA水平的任何有用参照。参照可以是

于比较目的的任何样品、标准、标准曲线或水平。参照可以是正常参照样品或者参照标准或水平。例如,“参照样本”可以例如是对照,例如,预定的阴性对照值,如“正常对照”或从同一受试者采集的先前样品;来自正常健康受试者(如正常细胞或正常组织)的样品;来自没有疾病的受试者的样品(例如细胞或组织);来自被诊断患有疾病但尚未用本文所述的化合物治疗的受试者的样品;来自已用本文所述的化合物治疗的受试者的样品;或已知正常浓度的纯化蛋白质(例如本文所述的任何蛋白质)的样品。“参照标准或水平”是指从参照样品得出的值或数量。“正常对照值”是指指示非疾病状态的预定值,例如健康对照受试者预期的值。通常,正常对照值表示为范围(“X和Y之间”)、高阈值(“不高于X”)或低阈值(“不低于X”)。对于特定生物标志物,测量值在正常对照值范围内的受试者通常被称为该生物标志物的“正常限度内”。正常参照标准或水平可以是来自没有疾病或障碍(例如癌症)的正常受试者得到的值或数量;已用本文所述化合物治疗的受试者。在优选实施方式中,参照样品、标准或水平通过以下标准中的至少一个与样品受试者样品匹配:年龄、体重、性别、疾病阶段和总体健康。在正常参照范围内的纯化蛋白质(例如本文所述的任一蛋白质)的水平的标准曲线也可用作参照。

[0438] 如本文使用的,术语“受试者”是指可施用根据本公开的组合物任何生物体,例如,用于实验、诊断、预防和/或治疗目的。典型的受试者包括任何动物(例如,哺乳动物,如小鼠、大鼠、兔、非人灵长动物和人类)。受试者可能寻求或正需要治疗、需要治疗、正在接受治疗、将来要接受治疗,或是由受过训练的专业人员针对特定疾病或病症护理的人或动物。

[0439] 如本文使用的,术语“治疗”、“治疗的”或“处理”是指治疗性治疗和预防性或防止性措施,其中目的是阻止或减缓(减轻)不期望的生理状况、障碍或疾病,或获得有益或期望的临床结果。有益或期望的临床结果包括但不限于减轻症状;病症、障碍或疾病程度的减轻;病症、障碍或疾病的稳定(即不恶化)状态;病症、障碍或疾病进展的发作延迟或减缓;病症、障碍或疾病状态的改善或缓解(无论是部分还是完全),无论是否可检测到;至少一个可测量的身体参数的改善,患者不一定能够分辨;或病症、障碍或疾病的增强或改善。治疗包括在没有过度副作用的情况下引发临床显著的反应。与未接受治疗的预期生存期相比,治疗还包括延长生存期。

[0440] 如本文使用的,术语“变体”和“衍生物”可互换使用,并指本文所述化合物、肽、蛋白质或其他物质的天然存在的、合成的和半合成的类似物。本文所述的化合物、肽、蛋白质或其他物质的变体或衍生物可保留或改善原始材料的生物活性。

[0441] 以下描述中阐述了本公开的一个或多个实施方式的详细内容。本公开的其他特征、目的和优点将从说明书和权利要求中显而易见。

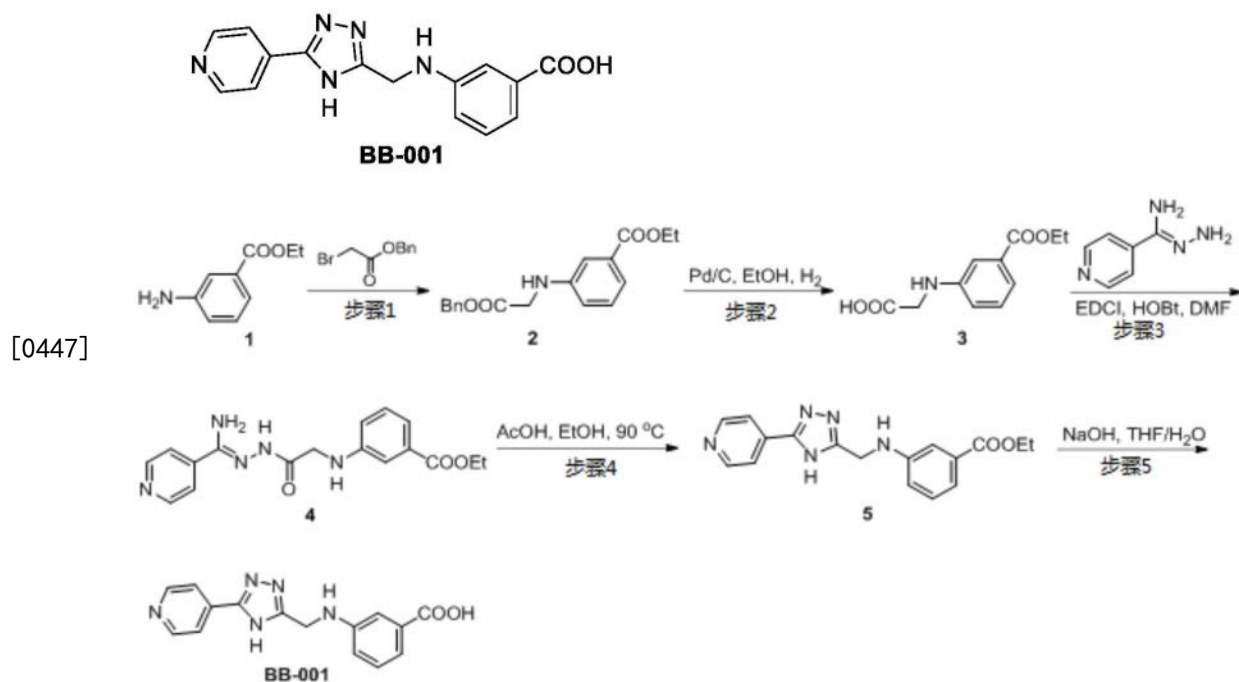
[0442] 除非另有定义,否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常理解的相同含义。本文描述了用于本公开的方法和材料;也可以使用本领域已知的其他合适的方法和材料。材料、方法和实例仅是说明性的,而不是限制性的。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、序列、数据库条目和其他参考文献通过引用全部并入本文。如果发生冲突,将以本说明书(包括定义)为准。

[0443] 实施例

[0444] 实施例1. 关键中间体的制备

[0445] 以下方案说明了关键中间体的制备。

[0446] 方案1:BB-001 (3-((5-(吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)苯甲酸的合成



[0448] 步骤1:3-[[2-(苄氧基)-2-氧代乙基]氨基]苯甲酸乙基酯

[0449] 向DMF(40.0mL)中的三卡因(5.0g,30.37mmol,1.0当量)和苄基2-溴乙酸酯(6.9g,30.27mmol,1.0当量)的搅拌溶液中,在氮气氛下在0℃下分部分加入 K_2CO_3 (6.3g,45.40mmol,1.5当量)。将所得混合在45℃下搅拌过夜,并随后通过加入水来淬灭。将所得混合用EtOAc萃取,用盐水洗涤,在无水 Na_2SO_4 上干燥,并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用石油醚/EtOAc(1:25)洗脱,以获得作为黄色固体的3-[[2-(苄氧基)-2-氧代乙基]氨基]苯甲酸乙基酯(6.3g,66.4%)。MS-ESI:314.1[M+H]⁺。

[0450] 步骤2:[[3-(乙氧基羰基)苯基]氨基]乙酸

[0451] 向300mL MeOH中的3-[[2-(苄氧基)-2-氧代乙基]氨基]苯甲酸乙基酯(30.0g,95.74mmol,1.0当量)溶液中加入Pd/C(10%,8.9g)。将溶液脱气并用氮回填充三次,随后在氢气氛下搅拌过夜。通过Celite垫过滤后,将溶液在减压下浓缩以获得作为黄色油的[[3-(乙氧基羰基)苯基]氨基]乙酸(15.1g,粗品)。MS-ESI:224.1[M+H]⁺。

[0452] 步骤3:3-[[[N-[(1Z)-氨基(吡啶-4-基)]亚甲基]肼羰基]甲基]氨基]苯甲酸乙基酯

[0453] 在室温下,向DMF(150.0mL)中的[[3-(乙氧基羰基)苯基]氨基]乙酸(15.0g,67.20mmol,1.0当量)和(Z)-N-氨基吡啶-4-碳酰亚胺(carboimidamide)(9.2g,67.20mmol,1当量)的搅拌溶液加入HOBt(13.6g,100.80mmol,1.5当量)和WSC.HCl(19.3g,100.80mmol,1.5当量)。将最终反应混合物在室温下搅拌过夜并随后通过加入水来淬灭。所得混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,在无水 $MgSO_4$ 上干燥,并在减压下浓缩。残余物通过硅胶柱色谱来纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,以获得作为黄色固体的3-[[[N-[(1Z)-氨基(吡啶-4-基)]亚甲基]肼羰基]甲基]氨基]苯甲酸乙基酯(121.1g,52.3%)。MS-ESI:342.2[M+H]⁺。

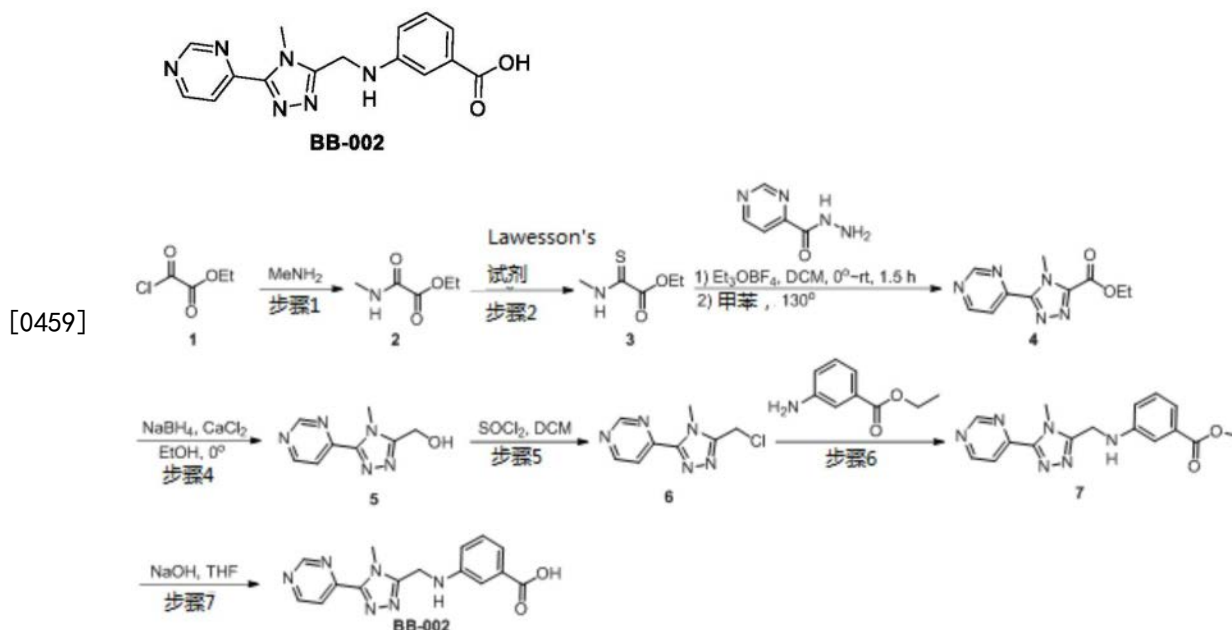
[0454] 步骤4:3-[[5-(吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基]氨基]苯甲酸乙基酯

[0455] 在室温下,向EtOH(120.0mL)中的乙基3-([N-[(1Z)-氨基(吡啶-4-基)]亚甲基]肼基]甲基)氨基)苯甲酸乙基酯(12.0g,35.15mmol,1.0当量)的搅拌溶液逐滴加入AcOH(12.0mL)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜,并随后在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱以获得作为黄色固体的3-([5-(吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸乙基酯(7.1g,61.6%)。MS-ESI:324.1[M+H]⁺。

[0456] 步骤5:3-([5-(吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸

[0457] 在0℃下,向MeOH/水(30.0mL/30.0mL)中的3-([5-(吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸乙基酯(7.0g,21.65mmol,1.0当量)的搅拌溶液中加入NaOH(3.5g,86.59mmol,4.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜,并随后在真空下浓缩以除去MeOH。将所得混合物用浓HCl酸化至pH 6。通过过滤收集沉淀的固体并干燥,以获得作为白色固体的3-([5-(吡啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸(4.68g,73.2%)。MS-ESI:296.1[M+H]⁺。¹H NMR(300MHz,DMSO-d₆) δ14.34(brs,1H),12.68(brs,1H),8.68(d,J=4.8Hz,2H),7.91-7.78(m,2H),7.24-7.15(m,3H),6.87-6.83(m,1H),6.59(t,J=5.7Hz,1H),4.48(d,J=5.7Hz,2H)。

[0458] 方案2:BB-002(3-(((4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)苯甲酸)的合成



[0460] 步骤1:(甲基氨基甲酰基)甲酸乙基酯

[0461] 在0℃下,向DCM(1.5L)中的甲胺(12.5g,402.84mmol,1.1当量)和三乙胺(92.7g,915.58mmol,2.5当量)的搅拌溶液逐滴加入氯乙醛酸乙酯(50.0g,366.22mmol,1.0当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1h,并随后通过加入水来淬灭。将混合物用DCM萃取并在真空下浓缩,以获得作为棕黄色油的(甲基氨基甲酰基)甲酸乙基酯(25g,52.1%)。MS-ESI:132.1[M+H]⁺。

[0462] 步骤2:(甲基硫代氨基甲酰基)甲酸乙基酯

[0463] 向甲苯(500.0mL)中的(甲基氨基甲酰基)甲酸乙基酯(25.0g,190.65mmol,1.0当量)的溶液加入Lawesson试剂(38.5g,95.33mmol,0.5当量)。将所得混合物在90℃下搅拌过

夜并随后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用石油醚/EtOAc (1:1) 洗脱,以获得作为黄色油的(甲基硫代氨基甲酰基)甲酸乙基酯(12g, 42.7%)。MS-ESI: 148.0[M+H]⁺。

[0464] 步骤3: 4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-羧酸乙基酯

[0465] 在0℃下,向DCM(100mL)中的(甲基硫代氨基甲酰基)甲酸乙基酯(12g, 81.53mmol, 1.0当量)的搅拌溶液逐滴加入DCM(200.0mL)中的Et₃OBF₄ (23.2g, 122.29mmol, 1.5当量)溶液。将所得混合物在氮气氛下在室温下搅拌1.5h。将溶液用盐水洗涤并在真空下浓缩。将残余物溶解于甲苯(400.0mL)中,并向混合物中加入嘧啶-4-碳酰肼(11.3g, 81.53mmol, 1.0当量)。将所得混合物在130℃下再搅拌过夜并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH(20:1)洗脱以获得作为黄色固体的4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-羧酸乙基酯(13g, 63.9%)。MS-ESI: 234.1[M+H]⁺。

[0466] 步骤4: [4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲醇

[0467] 在0℃下,向EtOH(160.0mL)中的4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-羧酸乙基酯(12.0g, 51.45mmol, 1.0当量)的搅拌溶液中分部分加入CaCl₂ (1.7g, 15.44mmol, 0.3当量)和NaBH₄ (2.4g, 61.74mmol, 1.2当量)。将最终反应混合物在室温下搅拌3h并随后通过加入水来淬灭。在真空下浓缩后,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH(12:1)洗脱以获得作为白色固体的[4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲醇(9.0g, 91.5%)。MS-ESI: 192.1[M+H]⁺。

[0468] 步骤5: 4-[5-(氯甲基)-4-甲基-1,2,4-三唑-3-基]嘧啶

[0469] 在氮气氛下在0℃下,向DCM(45.0mL)中的[4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲醇(9.0g, 47.07mmol, 1.0当量)的搅拌溶液中逐滴加入SOCl₂ (45.0mL)。将所得混合物在室温下搅拌2h并随后在减压下浓缩,以获得作为黄色粗固体的4-[5-(氯甲基)-4-甲基-1,2,4-三唑-3-基]嘧啶(12.6g, 粗品)。MS-ESI: 210.1[M+H]⁺。

[0470] 步骤6: 3-([4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸乙基酯

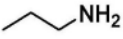
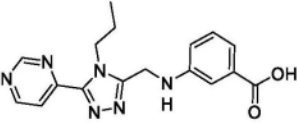
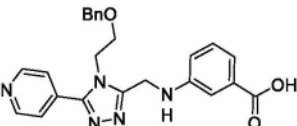
[0471] 向DMF(300.0mL)中的4-[5-(氯甲基)-4-甲基-1,2,4-三唑-3-基]嘧啶(12.6g, 60.10mmol, 1.0当量)的搅拌溶液中加入3-氨基苯甲酸乙基酯(29.8g, 180.31mmol, 3.0当量)。将所得混合物在90℃下搅拌14h并随后通过加入水来淬灭。水层用DCM萃取并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH(12:1)洗脱以获得作为棕色固体的3-([4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸乙基酯(11.0g, 54.1%)。MS-ESI: 325.1[M+H]⁺。

[0472] 步骤7: 3-([4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸

[0473] 向THF/水(80.0mL/80.0mL)中的3-([4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸乙基酯(11.0g, 32.51mmol, 1.0当量)的搅拌溶液中加入NaOH(5.2g, 130.04mmol, 4.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜并在减压下浓缩以除去THF。将所得溶液用HCl(aq.)酸化至pH=6。通过过滤收集所得固体,用DCM洗涤并干燥,以获得作为灰白色固体的3-([4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸(10.1g, 99.1%)。MS-ESI: 325.1[M+H]⁺。 ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.34(s, 1H), 8.98(d, J=5.2Hz, 1H), 8.19-8.17(m, 1H), 7.35(s, 1H), 7.24-7.17(m, 2H), 7.001-6.98(m, 1H), 4.58(s, 2H), 3.35(s, 3H)。

[0474] 使用针对以上BB-002所描述的那些相似的方法,制备了以下表3中的中间体。

[0475] 表3.

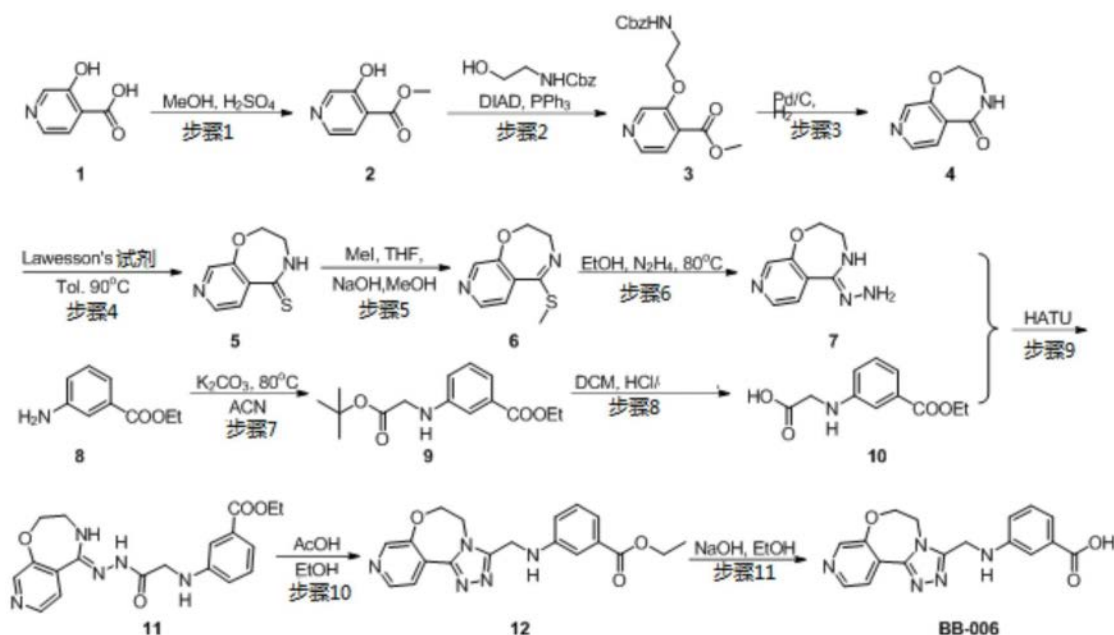
构件	起始材料	结构	分析数据
BB-005			MS-ESI: 339.1 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.75 (brs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.54 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H), 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3H).
BB-007			MS-ESI: 430.2 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.66 (brs, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 7.04-7.02 (m, 2H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 4.57-4.55 (m, 2H), 4.45 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.60 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.60 (t, J = 4.8 Hz, 2H).

[0477] 方案3:BB-006 (3-(((5,6-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]氧氮杂革-3-基)甲基)氨基)苯甲酸)的合成

[0478]



[0479]



[0480] 步骤1:2-巯基噻唑-5-羧酸甲基酯

[0481] 在0℃下,向MeOH(500.0mL)中的3-羟基吡啶-4-羧酸(50.0g,359.43mmol,1.0当量)的搅拌溶液中逐滴加入浓H₂SO₄(70.0mL,1313.24mmol,3.7当量)。将所得溶液在80℃下搅拌16h并随后通过加入水来淬灭。用K₂CO₃水溶液将溶液的pH值调节至7。将所得溶液用DCM萃取并在减压下浓缩,以获得作为浅黄色固体的3-羟基吡啶-4-羧酸甲基酯(42.0g,76.3%)。MS-ESI:154.0[M+H]⁺。

[0482] 步骤2:3-(2-[[(苄氧基) 羰基] 氨基] 乙氧基) 吡啶-4-羧酸甲基酯

[0483] 在0℃下,向THF(300.0mL)中的3-羟基吡啶-4-羧酸甲基酯(42.0g,274.26mmol,1.0当量)、PPh₃(86.3g,329.12mmol,1.2当量)和(2-羟乙基) 氨基甲酸苄基酯(53.5g,274.26mmol,1.2当量)的溶液中伴随搅拌逐滴加入THF(100.0mL)中的DIAD溶液(66.6g,329.12mmol,1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌16h并在减压下浓缩,以获得作为黄色油的3-(2-[[(苄氧基) 羰基] 氨基] 乙氧基) 吡啶-4-羧酸甲基酯(200g,粗品)。MS-ESI:331.1[M+H]⁺。

[0484] 步骤3:2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-酮

[0485] 向EtOH(700.0mL)中的3-(2-[[(苄氧基) 羰基] 氨基] 乙氧基) 吡啶-4-羧酸甲基酯(200.0g,605.44mmol,1.0当量)的溶液中加入Pd/C(20g,10%)。将溶液脱气和用氢回填充三次,并将所得溶液在氢气氛下在50℃下再搅拌48h。将固体滤出并将滤液在减压下浓缩。将残余物施用于硅胶柱上,用乙酸乙酯/石油醚(1:1至1:0)洗脱,以获得作为浅黄色固体的2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-酮(40g)。MS-ESI:165.1[M+H]⁺。

[0486] 步骤4:2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-硫酮

[0487] 向甲苯(600.0mL)中的2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-酮(30.0g,182.74mmol,1.0当量)的溶液中加入Lawesson试剂(37.0g,91.37mmol,0.5当量)。将所得溶液在100℃下搅拌3h并随后在减压下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:1至1:0)的硅胶柱上,以获得作为黄色固体的2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-硫酮(16.0g,48.6%)。MS-ESI:181.0[M+H]⁺。

[0488] 步骤5:5-(甲基硫烷基(sulfanyl))-2H,3H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~

[0489] 向MeOH/THF(100.0mL/200.0mL)的2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-硫酮(16.0g,88.78mmol,1.0当量)的溶液中加入NaOH(5.3g,133.26mmol,1.5当量)。搅拌30min后,在0℃下伴随搅拌向溶液中滴加MeI(15.1g,106.53mmol,1.2当量)。将所得溶液在0℃下搅拌2h并通过加入水来淬灭。所得溶液用DCM萃取并在减压下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚(1:3至1:1)的硅胶柱上,以获得作为浅黄色固体的5-(甲基硫烷基)-2H,3H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~(12g,69.6%)。MS-ESI:195.1[M+H]⁺。

[0490] 步骤6:5-(甲基硫烷基)-2H,3H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~

[0491] 向EtOH(100.0mL)中的5-(甲基硫烷基)-2H,3H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~(5.0g,25.74mmol,1.0当量)的溶液中加入NH₂NH₂·H₂O(6.4g,128.65mmol,5.0当量)。将所得溶液在80℃下搅拌14h并随后在减压下浓缩,以获得作为黄色固体的(5Z)-2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-亚基肼(4.0g,87.2%)。MS-ESI:179.1[M+H]⁺。

[0492] 步骤7: 3-[[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]氨基]苯甲酸乙基酯

[0493] 向ACN (200.0mL) 中的三卡因 (20.0g, 121.07mmol, 1.0当量) 的溶液中加入2-溴乙酸盐 (35.4g, 181.61mmol, 1.5当量) 和 K_2CO_3 (33.5g, 242.14mmol, 2.0当量)。将所得溶液在60℃下搅拌14h并用水稀释。所得溶液用DCM萃取并在减压下浓缩。将残余物施加于使用乙酸乙酯/石油醚 (1:30至1:15) 的硅胶柱上, 以获得作为浅黄色油的3-[[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]氨基]苯甲酸乙基酯 (30g, 88.7%)。MS-ESI: 280.2[M+H]⁺。

[0494] 步骤8: [[3-(乙氧基羰基)苯基]氨基]乙酸

[0495] 向DCM (150.0mL) 中的3-[[2-(叔丁氧基)-2-氧代乙基]氨基]苯甲酸乙基酯 (40.0g, 143.20mmol, 1.0当量) 的溶液中加入HCl/1,4-二噁烷 (150.0mL)。将所得溶液在室温下搅拌14h并随后在减压下浓缩, 以获得作为浅黄色固体的[[3-(乙氧基羰基)苯基]氨基]乙酸 (30g, 93.9%)。MS-ESI: 224.1[M+H]⁺。

[0496] 步骤9: 3-[[[N'-(5Z)-2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-亚基]胍羰基]甲基]氨基]苯甲酸乙基酯

[0497] 向THF (300.0mL) 中的2H,3H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-基胍 (20.0g, 112.24mmol, 1.0当量) 的溶液中加入TEA (22.7g, 224.47mmol, 2.0当量)、[[3-(乙氧基羰基)苯基]氨基]乙酸 (25.1g, 112.24mmol, 1.0当量) 和HATU (51.2g, 134.68mmol, 1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌6h并在减压下浓缩, 以获得作为黄色油的3-[[[N'-(5Z)-2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-亚基]胍羰基]甲基]氨基]苯甲酸乙基酯 (40g, 粗品)。MS-ESI: 384.2[M+H]⁺。

[0498] 步骤10: 3-(((5,6-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]氧氮杂~~萸~~-3-基)甲基)氨基)苯甲酸乙基酯

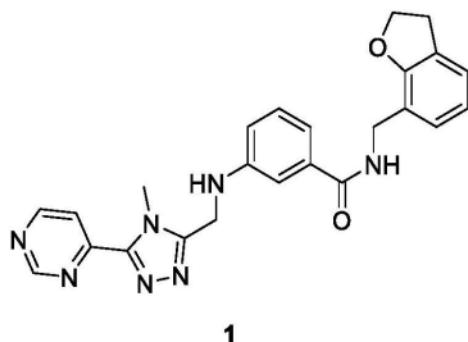
[0499] 向EtOH (200.0mL) 中的3-[[[N'-(5Z)-2H,3H,4H-吡啶并[4,3-f][1,4]氧氮杂~~萸~~-5-亚基]胍羰基]甲基]氨基]苯甲酸乙基酯 (40.0g, 104.33mmol, 1.0当量) 的溶液中加入AcOH (25.1g, 417.12mmol, 4.0当量)。将所得溶液在80℃下搅拌5h, 并随后在减压下浓缩。将残余物溶解于DCM (200mL) 中, 将所得混合物用盐水洗涤并在减压下浓缩。将残余物施加于使用石油醚/EtOAc (1:100) 的硅胶柱上, 以获得作为黄色油的3-(((5,6-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]氧氮杂~~萸~~-3-基)甲基)氨基)苯甲酸乙基酯 (30g, 78.7%)。MS-ESI: 366.2[M+H]⁺。

[0500] 步骤11: 3-(((5,6-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]氧氮杂~~萸~~-3-基)甲基)氨基)苯甲酸

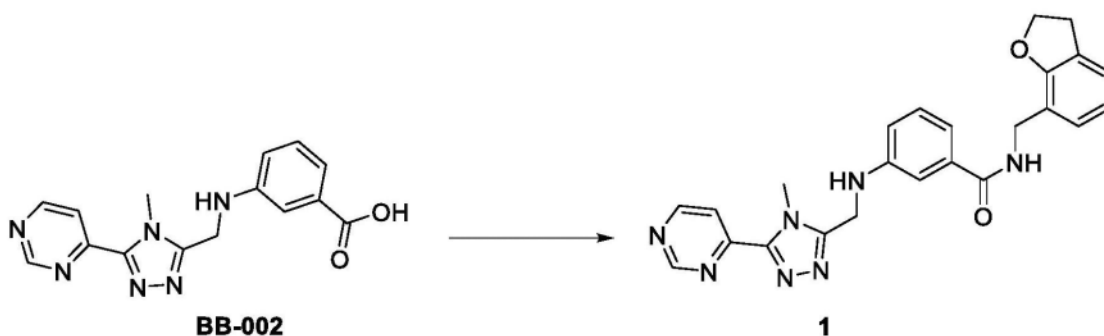
[0501] 在MeOH/水 (200.0mL/30.0mL) 中的3-(((5,6-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]氧氮杂~~萸~~-3-基)甲基)氨基)苯甲酸乙基酯 (30.0g, 82.10mmol, 1.0当量) 的溶液中加入NaOH (13.1g, 328.41mmol, 4.0当量)。将所得溶液在室温下搅拌14h, 并用200mL水稀释。用HCl水溶液将溶液的pH值调节至5。通过过滤收集固体并在减压下在烘箱中干燥, 以获得作为黄色固体的3-(((5,6-二氢吡啶并[4,3-f][1,2,4]三唑并[4,3-d][1,4]氧氮杂~~萸~~-3-基)甲基)氨基)苯甲酸 (20g, 72.2%)。MS-ESI: 338.1[M+H]⁺。 ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24-7.17 (m, 2H), 6.99-6.97 (m, 1H), 4.70-4.56 (m,

6H)。

[0502] 实施例2:N-((2,3-二氢苯并呋喃-7-基)甲基)-3-(((4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)苯甲酰胺(化合物1)



[0503]



[0504] 在室温下,向DMF (15mL) 中的3-([4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酸 (312.0mg, 1.0mmol, 1.0当量) 和DIEA (389.8mg, 3.0mmol, 3.0当量) 的溶液中加入EDCI (289.1mg, 1.5mmol, 1.5当量) 和HOBT (203.8mg, 1.5mmol, 1.5当量)。这之后加入1-(2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基)甲胺 (150.0mg, 1.0mmol, 1.0当量)。将所得混合物在室温下搅拌3小时并随后在真空下浓缩。将残余物施加于使用DCM/MeOH(8:1) 的硅胶柱上以获得粗产物,其通过Prep-HPLC使用以下条件进一步纯化:柱:YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5um;移动相A:水(10MMOL/L NH_4HCO_3 +0.1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$), 移动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:10min内22B至42B;254/210nm;RT1:10.33。这获得了作为白色固体的N-((2,3-二氢-1-苯并呋喃-7-基甲基)-3-([4-甲基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)苯甲酰胺 (186.4mg, 42.0%)。MS-ESI: 442[M+H]⁺. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.93 (d, J=5.1Hz, 1H), 8.21-8.19 (m, 1H), 7.26-7.07 (m, 5H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.81-6.76 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.57 (t, J=8.7Hz, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.20 (t, J=8.7Hz, 2H)。

[0505] 使用针对以上化合物1的相似方法制备了以下表4中的类似物。

[0506] 表4.

[0507]

#	构件	分析数据
2	BB-002	MS-ESI: 418 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.35 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 1H), 8.90-8.87 (m, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 7.40-7.34 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 6H), 6.97-6.93 (m, 1H), 6.55-6.51 (m, 1H), 4.59 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 4.47 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H).
3	BB-002	MS-ESI: 442 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.80-6.78 (m, 1H), 5.30-5.26 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.31-4.23 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 2.09-2.05 (m, 2H).
4	BB-002	MS-ESI: 469 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.33 (s, 1H), 9.00-8.96 (m, 2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.96-7.93 (m, 1H), 7.73-7.69 (m, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 6.94-6.92 (m, 1H), 4.65-4.63 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.07 (s, 3H).
5	BB-002	MS-ESI: 448 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.32 (s, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.22-8.21 (m, 1H), 7.33-7.29 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 1H), 6.75-6.71 (m, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.79 (s, 3H).
6	BB-002	MS-ESI: 460 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.82 (t, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.16-7.10 (m, 2H), 7.03 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.87-6.85 (m, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.57-4.56 (m, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.79 (s, 6H).
7	BB-002	MS-ESI: 444 [M+H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.65-8.63 (m, 1H), 8.19-8.18 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.26-7.16 (m, 4H), 6.98-6.91 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.43 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.10-4.05 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 1.36 (t, <i>J</i>

[0508]

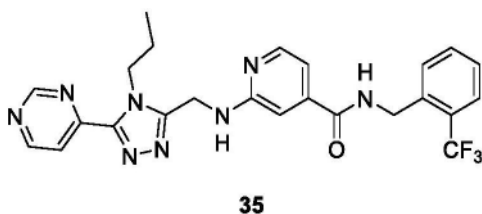
		= 7.2 Hz, 3H).
8	BB-002	MS-ESI: 470 [M+H] ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.34 (s, 1H), 8.98 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.19-8.17 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 3H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.77-3.72 (m, 4H), 2.34-2.32 (m, 2H), 1.99-1.93 (m, 2H).
9	BB-001	MS-ESI: 416 [M+H] ⁺ . 1H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.78-8.76 (m, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 8.05-8.04 (m, 1H), 7.91-7.90 (m, 2H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 3H), 6.94-6.91 (m, 1H), 6.82-6.80 (m, 1H), 4.50 (brs, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> = 6.47 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).
10	BB-002	MS-ESI: 435.18 [M+H] ⁺ .
11	BB-002	MS-ESI: 414.21 [M+H] ⁺ .
12	BB-002	MS-ESI: 428.23 [M+H] ⁺ .
13	BB-002	MS-ESI: 434.15 [M+H] ⁺ .
14	BB-002	MS-ESI: 414.21 [M+H] ⁺ .
15	BB-002	MS-ESI: 435.21 [M+H] ⁺ .
16	BB-002	MS-ESI: 454.25 [M+H] ⁺ .
17	BB-002	MS-ESI: 428.23 [M+H] ⁺ .
18	BB-002	MS-ESI: 428.23 [M+H] ⁺ .
19	BB-002	MS-ESI: 498.19 [M+H] ⁺ .
20	BB-002	MS-ESI: 475.17 [M+H] ⁺ .
21	BB-002	MS-ESI: 442.25 [M+H] ⁺ .
22	BB-002	MS-ESI: 414.21 [M+H] ⁺ .
23	BB-002	MS-ESI: 443.24 [M+H] ⁺ .
24	BB-002	MS-ESI: 450.21 [M+H] ⁺ .
25	BB-002	MS-ESI: 428.23 [M+H] ⁺ .
26	BB-002	MS-ESI: 427.19 [M+H] ⁺ .
27	BB-002	MS-ESI: 443.23 [M+H] ⁺ .
28	BB-002	MS-ESI: 468.18 [M+H] ⁺ .
29	BB-002	MS-ESI: 448.17 [M+H] ⁺ .
30	BB-002	MS-ESI: 455.23 [M+H] ⁺ .
31	BB-002	MS-ESI: 441.21 [M+H] ⁺ .
32	BB-002	MS-ESI: 455.23 [M+H] ⁺ .
33	BB-001	MS-ESI: 415.19 [M+H] ⁺ .
34	BB-001	MS-ESI: 428.23 [M+H] ⁺ .
36	BB-002	MS-ESI: 472.2 [M+H] ⁺ .
37	BB-002	MS-ESI: 454.2 [M+H] ⁺ .

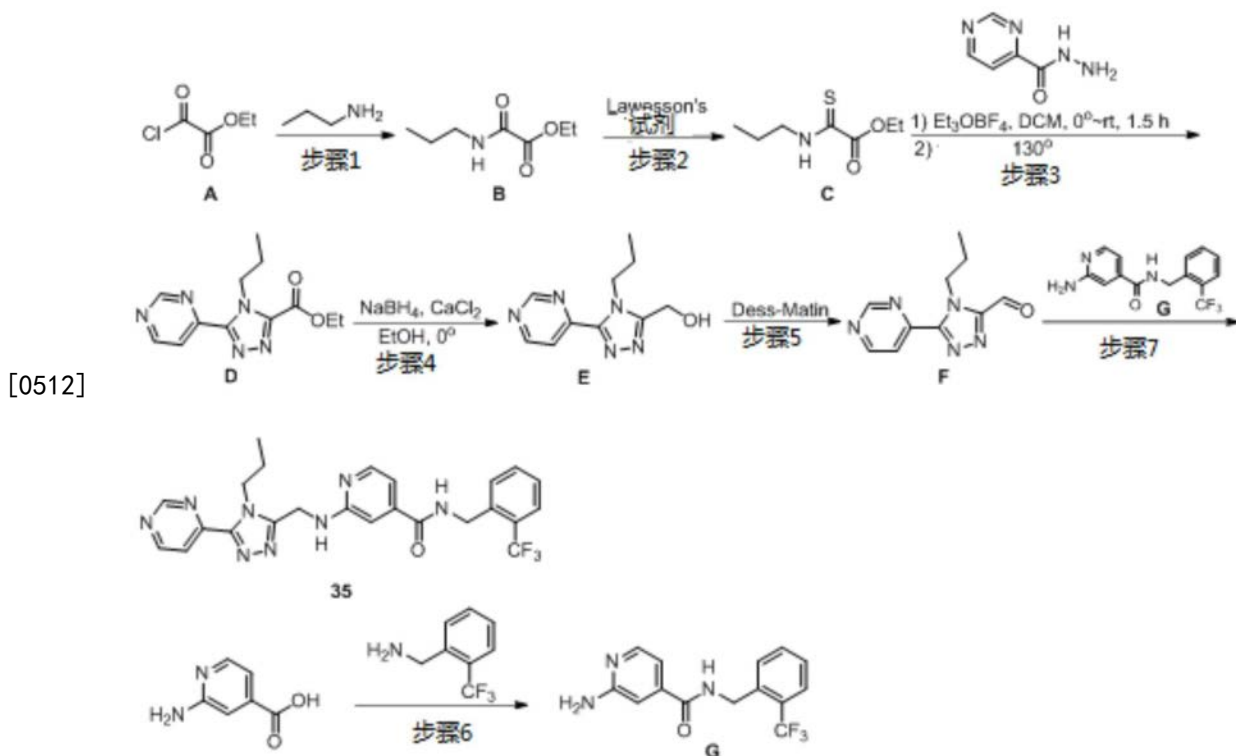
[0509]

38	BB-002	MS-ESI: 454.2 [M+H] ⁺ .
39	BB-002	MS-ESI: 444.2 [M+H] ⁺ .
40	BB-002	MS-ESI: 440.2 [M+H] ⁺ .
41	BB-002	MS-ESI: 475.2 [M+H] ⁺ .
42	BB-002	MS-ESI: 467.2 [M+H] ⁺ .
43	BB-002	MS-ESI: 425.2 [M+H] ⁺ .
44	BB-002	MS-ESI: 454.2 [M+H] ⁺ .
45	BB-002	MS-ESI: 454.2 [M+H] ⁺ .
46	BB-002	MS-ESI: 444.2 [M+H] ⁺ .
47	BB-002	MS-ESI: 4335.1 [M+H] ⁺ .
49	BB-002	MS-ESI: 460.2 [M+H] ⁺ .
51	BB-002	MS-ESI: 404.2 [M+H] ⁺ .
52	BB-002	MS-ESI: 404.2 [M+H] ⁺ .
53	BB-002	MS-ESI: 492.2 [M+H] ⁺ .
54	BB-002	MS-ESI: 425.2 [M+H] ⁺ .
55	BB-002	MS-ESI: 467.2 [M+H] ⁺ .
56	BB-002	MS-ESI: 442.2 [M+H] ⁺ .
57	BB-002	MS-ESI: 441.1 [M+H] ⁺ .
58	BB-002	MS-ESI: 467.2 [M+H] ⁺ .
59	BB-002	MS-ESI: 403.2 [M+H] ⁺ .
60	BB-002	MS-ESI: 443.2 [M+H] ⁺ .
61	BB-002	MS-ESI: 421.2 [M+H] ⁺ .
62	BB-002	MS-ESI: 466.2 [M+H] ⁺ .

[0510] 实施例3:2-(((4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基-N-(2-(三氟甲基)苄基)异烟酰胺(化合物35)

[0511]





[0513] 步骤1: 2-氧代-2-(丙基氨基)乙酸乙基酯

[0514] 在0℃下,向DCM(1.5L)中的丙-1-胺(25.0g,423.73mmol,1.2当量)和三乙胺(92.7g,915.58mmol,2.5当量)的搅拌溶液中逐滴加入氯乙醛酸乙酯(50.0g,366.22mmol,1.0当量)。将所得混合物在0℃下搅拌1h,并随后通过加入水来淬灭。混合物用DCM萃取并在真空下浓缩,以获得作为棕黄色油的2-氧代-2-(丙基氨基)乙酸乙基酯(25g)。MS-ESI: 160.1[M+H]⁺。

[0515] 步骤2:2-(丙基氨基)-2-硫代乙酸乙基酯

[0516] 向甲苯 (500.0mL) 中的2-氧代-2-(丙基氨基)乙酸乙基酯 (30.0g, 188.68mmol, 1.0当量) 的溶液中加入Lawesson试剂 (38.5g, 95.33mmol, 0.5当量)。将所得混合物在90℃下搅拌过夜并随后在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化, 用石油醚/EtOAc (1:1) 洗脱, 以获得作为黄色油的2-(丙基氨基) 2-硫代乙酸乙基酯 (12g)。MS-ESI: 176.1 [M+H]⁺。

[0517] 步骤3:4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙基酯

[0518] 在0℃下,向DCM(100mL)中的2-(丙基氨基)2-硫代乙酸乙基酯(14.5g,82.86mmol,1.0当量)的搅拌溶液中逐滴加入DCM(200.0mL)中的Et₃OBf₄(23.2g,122.29mmol,1.5当量)溶液。将所得混合物在氮气氛下在室温下搅拌1.5h。将溶液用盐水洗涤并在真空下浓缩。将残余物溶解于甲苯(400.0mL)中,并向混合物中加入嘧啶-4-碳酰肼(11.3g,81.53mmol,1.0当量)。将所得混合物在130℃下再搅拌过夜并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH(20:1)洗脱,以获得作为黄色固体的4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙基酯(13g)。MS-ESI:262.1[M+H]⁺。

[0519] 步骤4: (4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇

[0520] 在0℃下,向EtOH(160.0mL)中的4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-羧酸乙基酯(13.5g,51.66mmol,1.0当量)的搅拌溶液中分部分加入CaCl₂(1.7g,15.44mmol,0.3当量)和NaBH₄(2.4g,61.74mmol,1.2当量)。将最终反应混合物在室温下搅拌3h并随后通过

加入水来淬灭。在真空下浓缩后,将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH(12:1)洗脱,以获得作为白色固体的(4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲醇(9.0g)。MS-ESI:220.1[M+H]⁺。

[0521] 步骤5:4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醛

[0522] 向DCM(5.0mL)中的[4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基]甲醇(400.0mg,1.82mmol,1.0当量)的搅拌溶液中加入Dess-Martin试剂(2321.4g,5.47mmol,3.0当量)。将所得混合物在氮气氛下在室温下搅拌2小时,并用水十倍稀释。将所得混合物用DCM萃取,用盐水洗涤,通过无水Na₂SO₄干燥并在减压下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH(8:1)洗脱,以获得作为黄色固体的4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-甲醛(250mg,63.1%)。MS-ESI:218.1[M+H]⁺。

[0523] 步骤6:2-氨基-N-(2-(三氟甲基)苄基)异烟酰胺

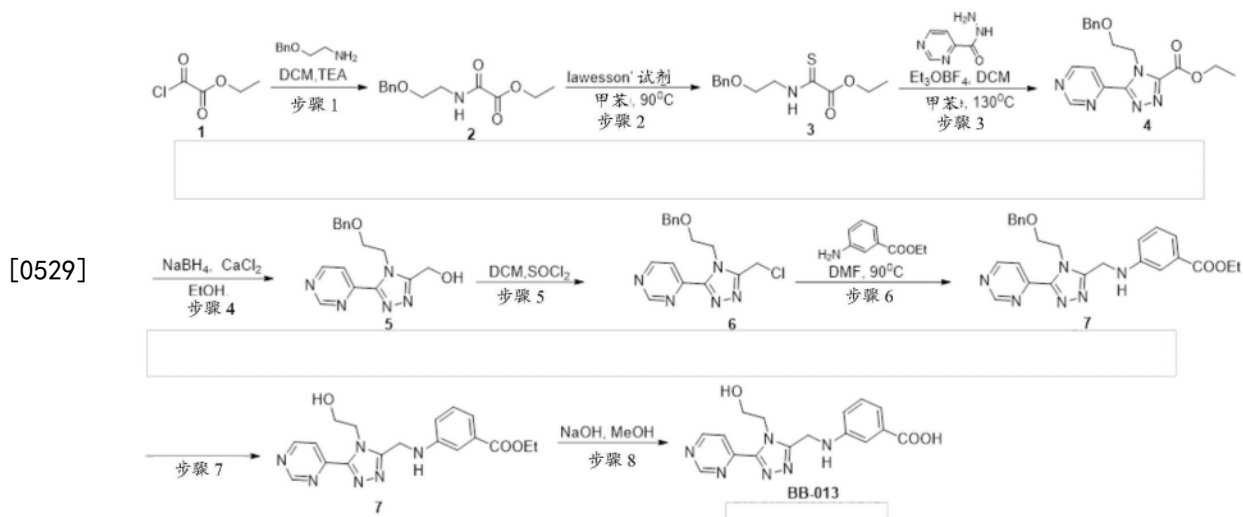
[0524] 向DMF(5.0mL)中的2-氨基吡啶-4-羧酸(500.0mg,3.62mmol,1.0当量)和EDCI(1040.0mg,5.43mmol,1.5当量)的搅拌溶液中加入DIEA(1403.5mg,10.86mmol,3.0当量)和HOBt(733.7mg,5.43mmol,1.2当量)。这之后加入1-[2-(三氟甲基)苄基]甲胺(760.8mg,4.34mmol,1.2当量)。将所得混合物在室温下搅拌过夜并随后在真空下浓缩。将残余物通过硅胶柱色谱纯化,用DCM/MeOH(10:1)洗脱,以获得作为浅黄色油的2-氨基-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]吡啶-4-甲酰胺(400mg,37.4%)。MS-ESI:296.1[M+H]⁺。

[0525] 步骤7:2-(((4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)氨基)-N-(2-(三氟甲基)苄基)异烟酰胺

[0526] 在氮气下,向THF(5.0mL)中的4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-甲醛(270.0mg,1.24mmol,1.0当量)和2-氨基-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]吡啶-4-甲酰胺(440.4mg,1.49mmol,1.2当量)的搅拌溶液中加入四乙氧基钛(850.6mg,3.73mmol,3.0当量)。将所得混合物在氮气氛下在70℃下搅拌12小时。冷却至室温后,加入NaBH₄(141.1mg,3.73mmol,3.0当量)。将所得混合物在氮气氛下在室温下再搅拌2小时,并随后通过加入水来淬灭。将所得混合物用EtOAc萃取,用盐水洗涤,在无水Na₂SO₄上干燥并在减压下浓缩。将残余物通过Prep-HPLC使用以下条件纯化:柱:YMC-Actus Triart C18,30*250,5um;移动相A:水(10MMOL/L NH₄HCO₃+0.1% NH₃·H₂O),移动相B:ACN;流速:60mL/min;梯度:7min内32B至62B;210/254nm;RT1:6.42。这获得了作为白色固体的2-([4-丙基-5-(嘧啶-4-基)-1,2,4-三唑-3-基]甲基)氨基)-N-[[2-(三氟甲基)苄基]甲基]吡啶-4-甲酰胺(12.2mg,2.0%)。MS-ESI:497[M+H]⁺。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆) δ9.34(s,1H),9.20-9.18(m,1H),8.97(d,J=5.2Hz,1H),8.22-8.20(m,1H),8.15(d,J=5.2Hz,1H),7.76-7.74(m,1H),7.67-7.65(m,1H),7.51-7.49(m,3H),7.05(s,1H),7.01-6.99(m,1H),4.84-4.83(m,2H),4.65-4.63(m,2H),4.54(t,J=7.6Hz,2H),1.74-1.70(m,2H),0.80(t,J=7.6Hz,3H)。

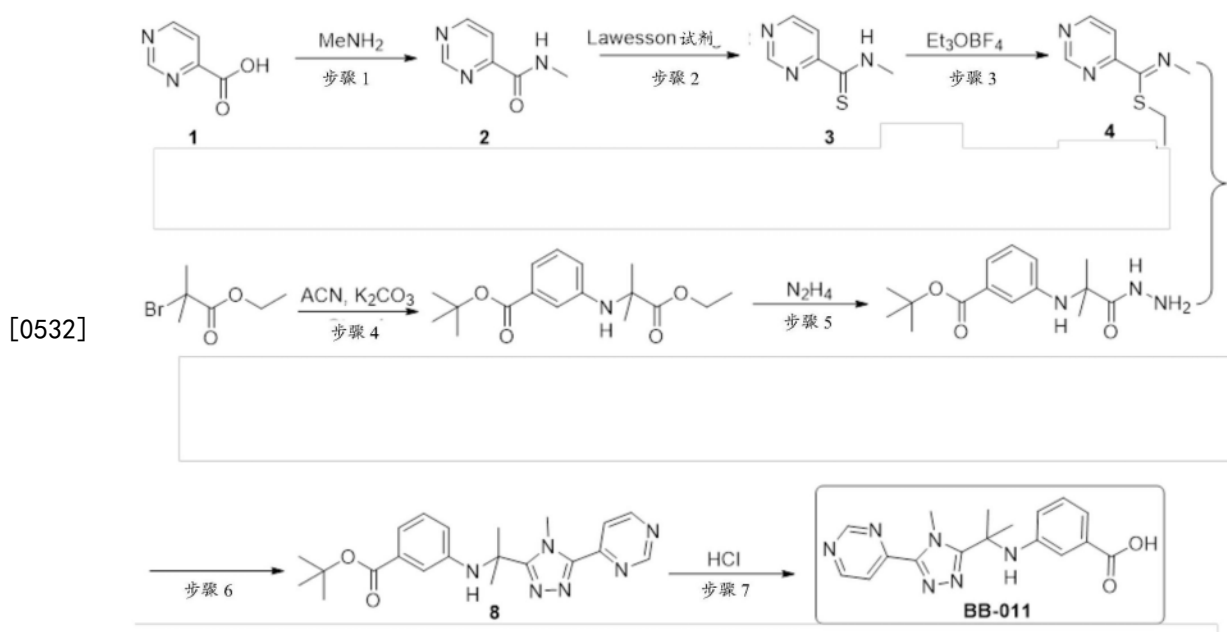
[0527] 实施例5.BB-013的合成

[0528] 按照以下方案中所述的制备BB-013:



[0530] 实施例6:BB-011的合成

[0531] 按照以下方案中所述的制备BB-011:



[0533] 实施例7:GRK2抑制测定

[0534] 将酶GRK2(1nM终浓度)在25mM HEPES、10mM MgCl_2 、2mM DTT、0.01% Tween-20和1mM EGTA中稀释。然后将GRK2混合物加入ProxiPlate-384白色板中并在室温下用测试化合物预孵育30min。将ATP(7 μM 终浓度)和Ulight TopoII α (50nM终浓度)加入测定平板中以启动反应,并将混合物在室温下孵育90min。然后,将LANCE测定缓冲液中的Eu抗-TopoII α (0.12nM终浓度)、BSA(0.01%终浓度)和EDTA(11mM终浓度)加入每个孔中。在室温下孵育60min时间后,通过EnVision读板器测量TR-FRET信号。

[0535] 结果:如以下表5中所示的,发现本公开的化合物抑制GRK2。

[0536] 实施例8.ADPG1o GRK2抑制测定

[0537] 测定法:GRK2(7.5nM)用5 μL 测定缓冲液(参见上文)中的ATP(10 μM)和GRKtide(0.3mg/mL)在室温下孵育180min。使用1 μM 化合物进行了HTS。将化合物溶解于100% DMSO中,从100 μM 浓度至46nM连续三倍稀释并转移(50nL)至即用测定板中。

[0538] 材料:GRK2购自SignalChem (Cat#A14-10G, Lot#X645-3)。底物GRKtide来自SignalChem (Cat#G46-58, Lot#R339-6)。ADP-Glo激酶测定来自Promega (Cat#V9102)。测定缓冲液由25mM HEPES (pH 7.5)、10mM MgCl₂、0.01% Tween-20、1mM DDT组成。384孔白色平板来自Greiner Bio-Rad (Item#784075)。

[0539] HTS实验方案:取384孔平板,3-22列具有50nL化合物/1-2、23-24列具有DMSO溶液。使用Thermo Scientific Multidrop Combi分配器将2.5μL测定缓冲液加入23和24列。使用Thermo Scientific Multidrop Combi试剂分配器将2.5μL 2×酶溶液 (1×测定缓冲液中15nM) 加入除了23和24列的所有列中。孵育15分钟。使用Thermo Scientific Multidrop Combi试剂分配器用2.5μL 2×底物混合物 (1×测定缓冲液中的20μM ATP和0.6mg/mL GRKtide) 填充平板。在1000rpm下旋转15秒,并在室温下孵育180min。将5μL ADP-Glo试剂加入所有孔中。在1000rpm下旋转15秒并在室温下孵育40min。将10μL检测溶液加入所有孔中。在室温下孵育30min。在Luminescent mode on BMG PheraStar FSX中读板 (增益=3600)。

[0540] 数据分析:在GraphPad Prism 8.0.2中分析数据。每个HTS平板在3-22列含有化合物,在1和2列中含有对照 (酶,无化合物),且23和24列为空白 (无酶)。使用以下等式: %抑制 = 100 * (1 - ((信号 - 空白平均) / (对照平均 - 空白平均))), 从以发光单位的信号以及平板对照的平均和平板空白的平均计算每种化合物的HTS抑制百分比。在数据处理的最后阶段,我们获得了具有每种物质筛选结果的剂量-反应曲线、表格和SDF-文件。

[0541] 结果:如以下表5中所示的,发现本公开的化合物抑制GRK2。

[0542] 表5.

[0543]

化合物	GRK2 IC ₅₀ (nM) (实施例 7)	GRK2 IC ₅₀ (nM) (实施例 8)	化合物	GRK2 IC ₅₀ (nM) (实施例 7)	GRK2 IC ₅₀ (nM) (实施例 8)
1	4.7	27	32		22
2	56	49	33		7.8
3	10	18	34		10
4	28	36	35	4.5	
5	5.4	19	36		0.5
6	19	44	37		0.79
7	33	30	38		0.96
8	170	140	39		1.1
9	5.8	12	40		1.7
10		15	41		1.8
11		14	42		2.1
12		51	43		2.7
13		9.1	44		2.8
14			45		3
15		18	46		3.3
16		37	47		4.3
17		10	48		4.4
18			49		5.4
19		17	50		5.5

[0544]

20		10	51		5.7
21		67	52		5.7
22		420	53		6.2
23			54		6.3
24		61	55		6.5
25			56		7.3
26		9.8	57		9.4
27		12	58		9.5
28			59		9.5
29		12	60		9.6
30		15	61		9.8
31		22	62		10

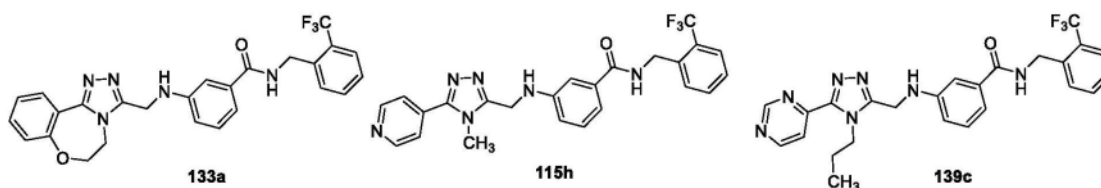
[0545] 实施例9:增殖测定

[0546] 为了鉴定对于GRK2特异性的化合物,我们生成了胰腺癌细胞系PAXF1657的两个等基因细胞系对,一对稳定过表达GRK2 cDNA或对照空白载体的细胞和一对PAXF GRK2敲除克隆细胞vs非靶向对照克隆细胞的细胞系对。目的是鉴定在PAXF1657空白载体或非靶向对照细胞中有效损害增殖但在GRK2 cDNA过表达或GRK2敲除细胞中没有损害增殖的化合物,由此鉴定优于Okawa等, J. Med. Chem. 2017, 60, 6942-6990的化合物的化合物。

[0547] 增殖测定:通过使用稳定过表达GRK2 cDNA或对照空白载体的胰腺癌细胞系PAXF1657以及亲本膀胱癌细胞系5637评估了化合物的细胞抗增殖活性。此外,我们还利用了通过CRISPR产生的GRK2敲除细胞系。将细胞系以500细胞/孔的密度接种于组织培养物处理的白色壁的96孔平板中的补充了10% H.I.FBS和青霉素/链霉素的RPMI 1640培养基中。将平板在37℃, 5% CO₂下孵育过夜以使细胞附着于孔。使用10点稀释系列将GRK2抑制剂加入细胞中,终浓度范围为0.3% DMSO中的30μM-0.0002μM。在添加化合物时,收集一组未用化合物处理的平板并使用CellTiter-Glo (Promega) 测量细胞存活力。将CellTiter-Glo试剂加入设计的平板中并使用Biotek Synergy读板器测量发光。将化合物处理的细胞在37℃, 5% CO₂下孵育3天。然后从每个孔中吸掉培养基并替换含有GRK2抑制剂的新鲜培养基。然后将化合物处理的细胞在37℃, 5% CO₂下再孵育4天。在7天化合物处理结束时通过CellTiterGlo评估细胞存活力。

[0548] 结果:如表6中所示,发现本公开的化合物抑制PAXF1657对照细胞系的增殖显著高于过表达GRK2的PAXF1657细胞系。这表明了本公开的化合物的增殖抑制是化合物抑制GRK2的结果。相反,Okawa等中所述的作为GRK2抑制剂的化合物133a、115h和139c对两种细胞系具有相似的作用,表明这些化合物抑制增殖不可能是GRK2抑制的结果。化合物133a、115h和139c具有结构:

[0549]



[0550] 表6.

化合物	GI ₅₀ , (μM);		
	PAXF1657 对照空白载体细胞系	稳定过表达 GRK2 的 PAXF1657	GRK2 过表达细胞/空白载体细胞的比率
[0551]	133a	0.14	0.24
	115h	8.91	10
	139c	0.84	1.47
	35	1.30	3.22
	10	1.58	13.67
	1	1.97	24.30
	2	1.79	20.50
	3	1.16	8.61
	4	0.79	4.59
	12	0.97	8.01
	5	1.51	10.26
	6	2.08	12.49
[0552]	15	4.01	17.73
	7	3.32	14.25
	8	>30	22.66
	17	2.11	10.32
	20	1.03	7.99
	25	>30	25.83
	26	0.68	4.18
	29	1.24	5.01
	33	1.33	17.71

[0553] 实施例10. 本公开的其他化合物

[0554] 表7中提供了本公开的其他化合物。表7中的数据还表明化合物是有效的GRK2抑制剂和抗增殖剂。

[0555] 表7中的酶测定如下：

[0556] A: 酶GRK2: IC₅₀ (nM) (实施例8) ; 和

[0557] B: 酶GRK2: IC₅₀ (nM) (实施例7)。

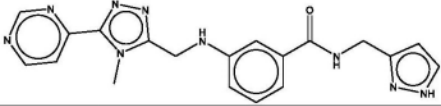
[0558] 表7中的增殖测定如下：

[0559] C: 7-天增殖测定: IC₅₀几何平均 (μM) [细胞系: PAXF1657空白载体 (EV) 细胞系] (实

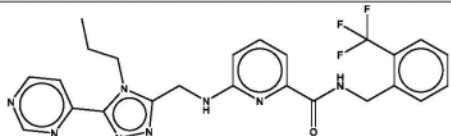
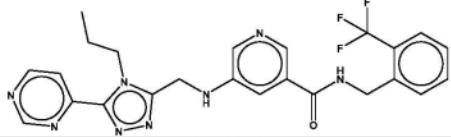
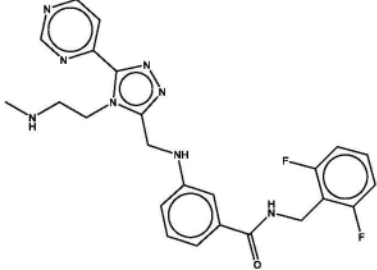
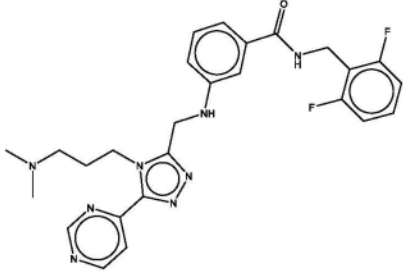
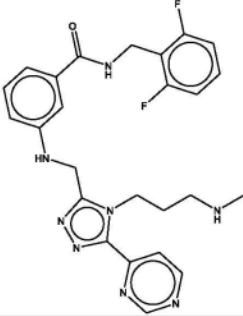
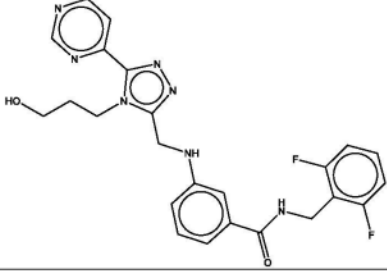
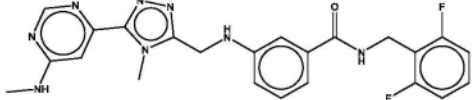
施例9) ;和

[0560] D:7-天增殖测定: %最小几何平均 (%) [细胞系:PAXF1657空白载体 (EV) 细胞系] (实施例9)。

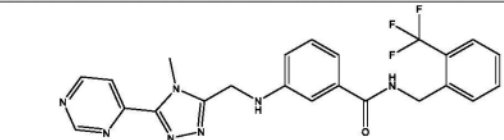
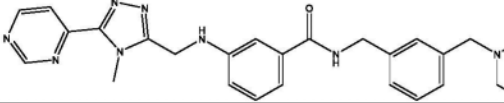
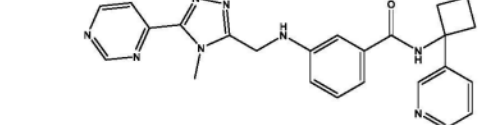
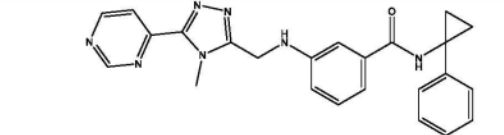
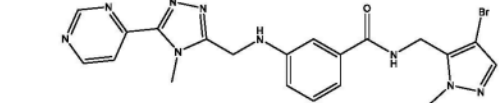
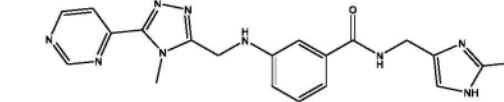
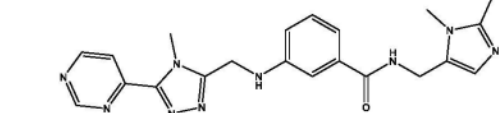
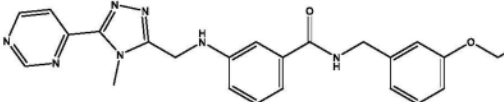
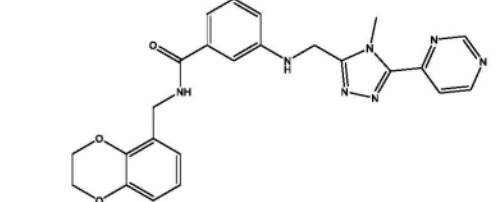
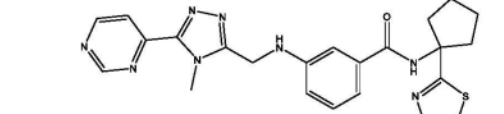
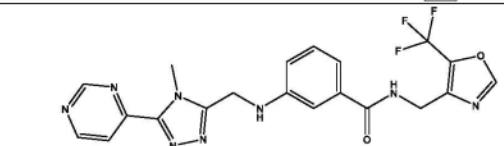
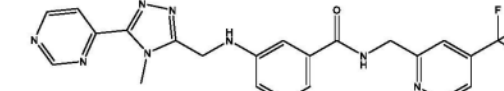
[0561] 表7.其他化合物和数据

	化合物结构	酶测定		增殖测定	
		A	B	C	D
[0562]			39	> 10.0	70.6

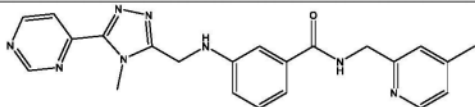
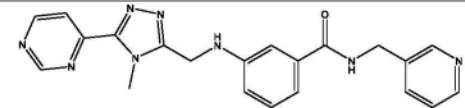
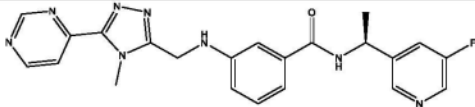
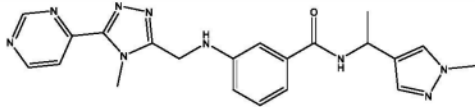
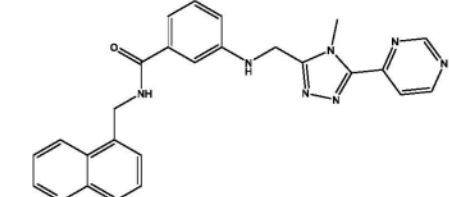
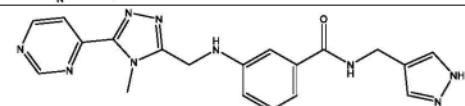
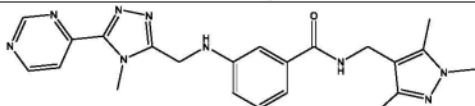
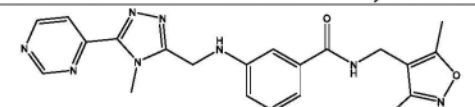
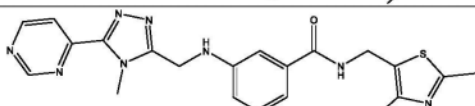
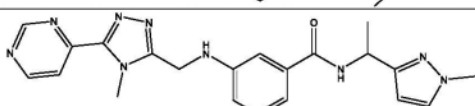
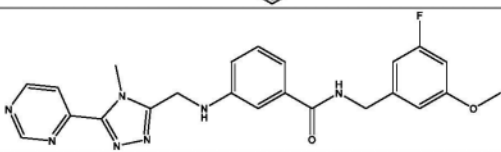
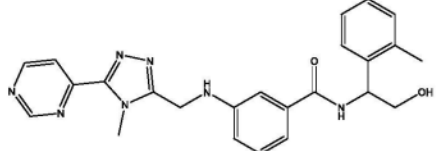
[0563]

		200	> 10.0	34
		30	> 30.0	85.6
		1400		
		170		
		660		
		47		
		4400		

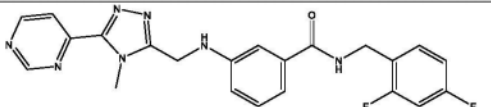
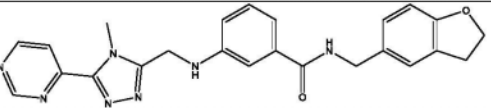
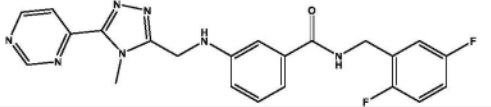
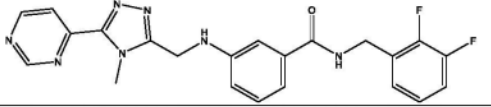
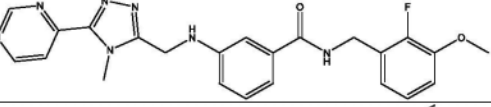
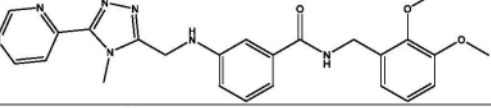
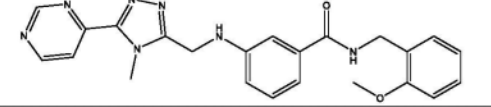
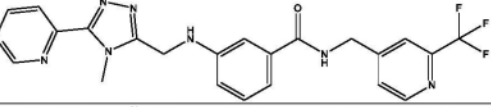
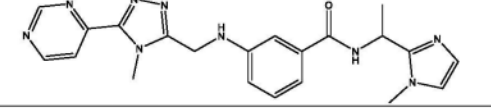
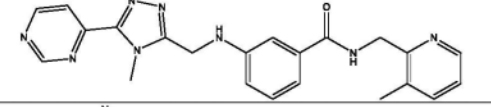
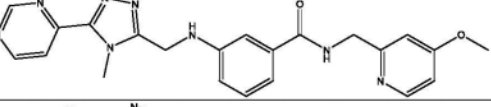
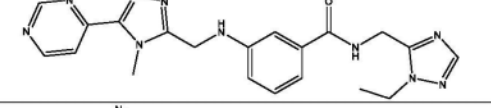
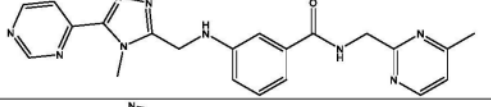
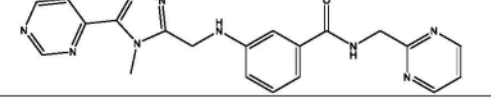
[0564]

	29		1.15	13.1
			> 10.0	78.5
			> 10.0	66.5
	34		> 10.0	68.7
	22		> 10.0	26.5
			> 10.0	71.7
			> 10.0	74.4
	43		> 10.0	102
	15		2.07	37.4
			> 10.0	89.8
			> 10.0	74.2
			> 10.0	82.6

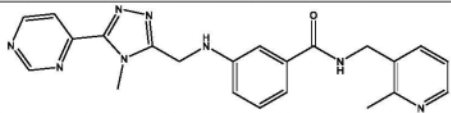
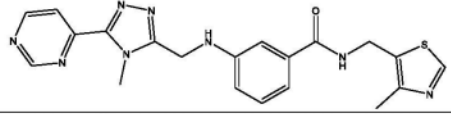
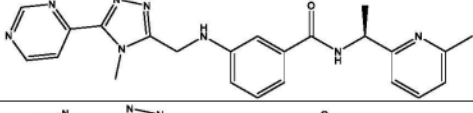
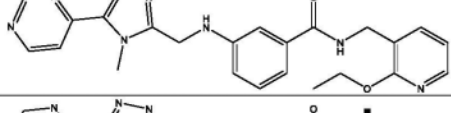
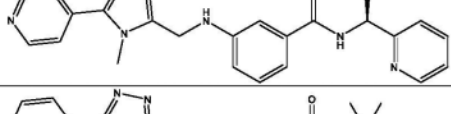
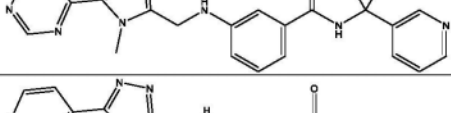
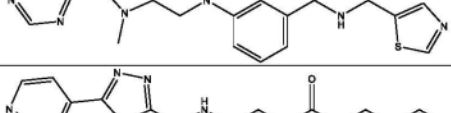
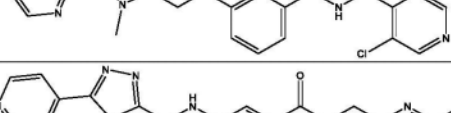
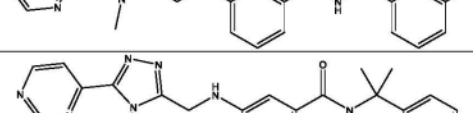
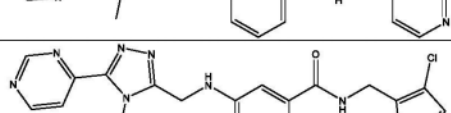
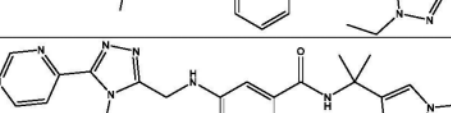
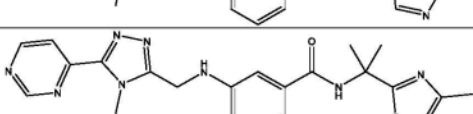
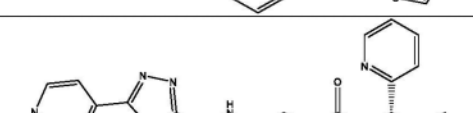
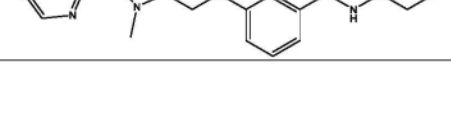
[0565]

	430		> 10.0	45.5
	540		> 10.0	87.2
			2.3	41.4
	17		0.19	47.6
	11		> 10.0	71.1
			> 10.0	76.5
	26		> 10.0	54.1
	19		0.173	62.5
	26		> 10.0	36.9
	27		2.15	71.3
	54		> 10.0	43.3
	33		8.66	46.8

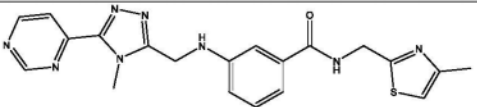
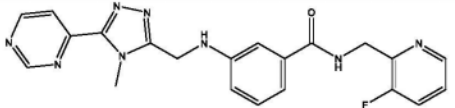
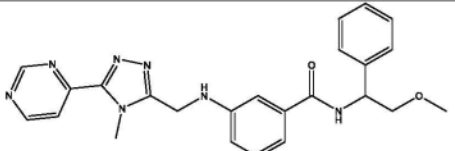
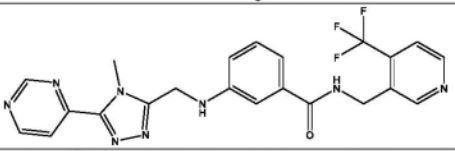
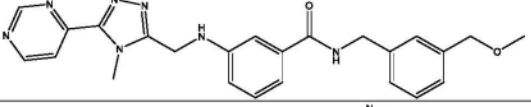
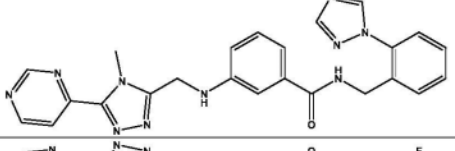
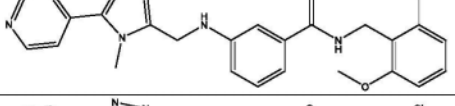
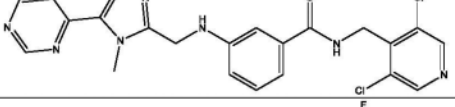
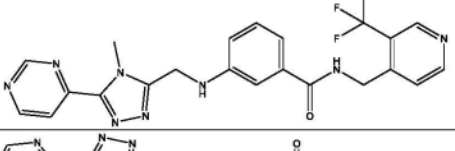
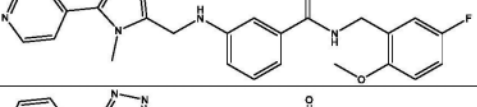
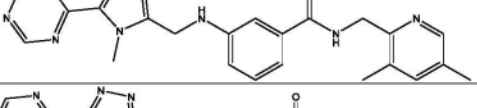
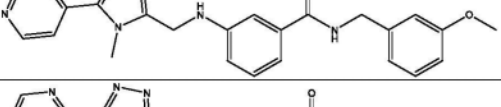
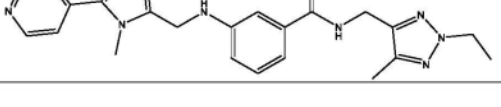
[0566]

	15			27.2
	16		1.67	52.8
	27			42
	16		> 10.0	61.5
	10		> 10.0	64.5
			> 10.0	45
	20		1.9	72.3
			0.995	79
	24		0.591	75.1
	14		1.61	33.5
			3.15	76.6
	370		> 10.0	75.1
			> 10.0	63.4
			> 10.0	94.9

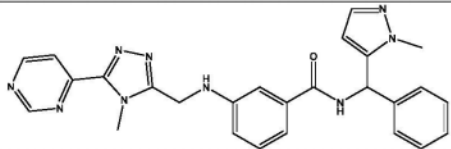
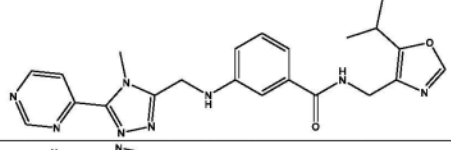
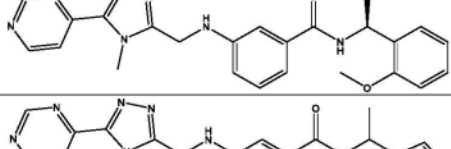
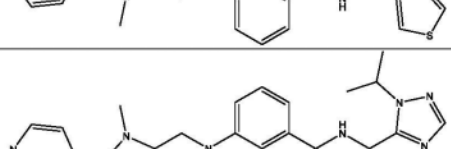
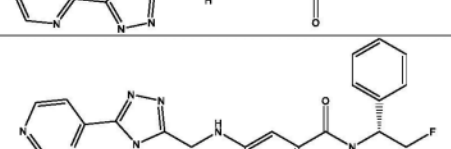
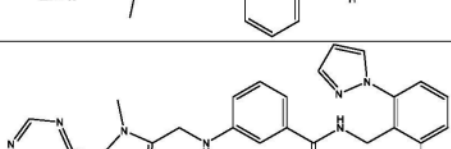
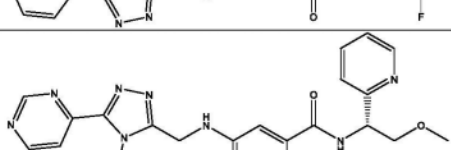
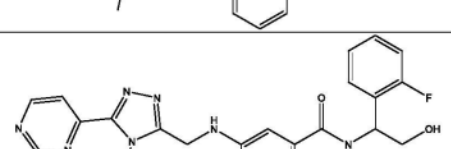
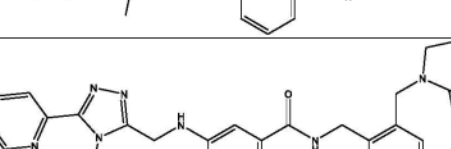
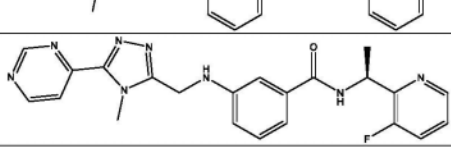
[0567]

	16		1.49	36.2
	16			54.5
	95			52.2
			3.61	61
			2.58	75.3
				49.3
			> 10.0	69.4
	9.1		4.06	27
			3.92	31.8
	49		> 10.0	75.8
	16		> 10.0	93.6
			> 10.0	59.3
			> 10.0	59.7
			> 10.0	94.3

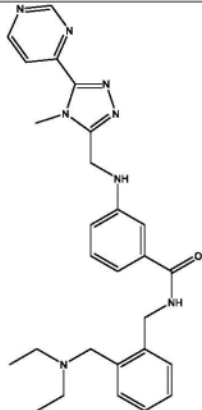
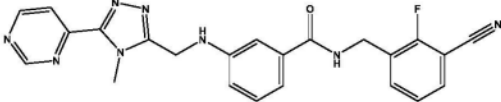
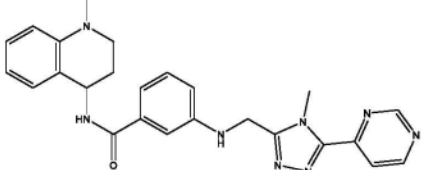
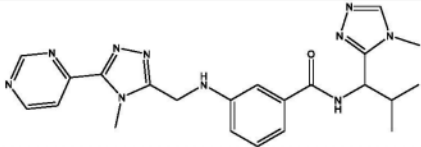
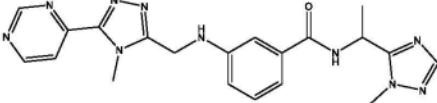
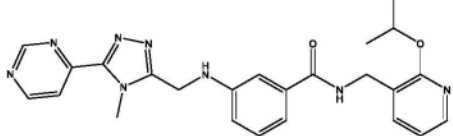
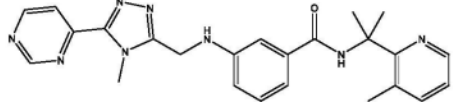
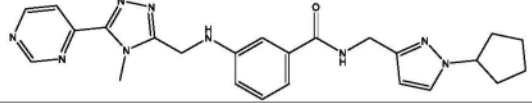
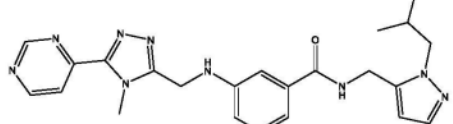
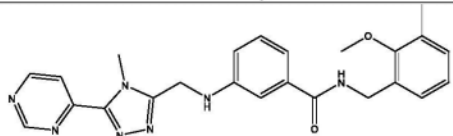
[0568]

	100			59.7
	69		0.164	61.7
	36		> 10.0	84.1
	39		> 10.0	35.8
			2.53	69.7
			> 10.0	73.1
	16		0.149	55.8
	31		4.32	33.7
	33		> 10.0	58.1
	15			54.5
	10		> 10.0	47.8
	22		> 30.0	65.9
			0.555	34.8

[0569]

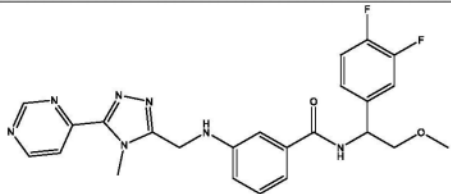
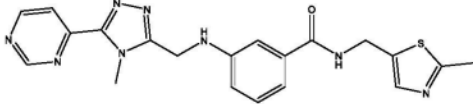
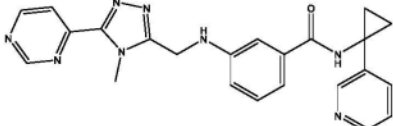
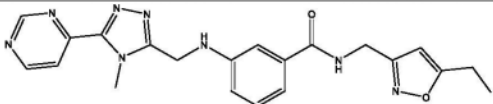
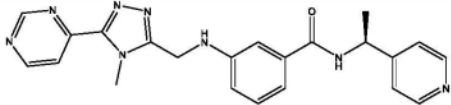
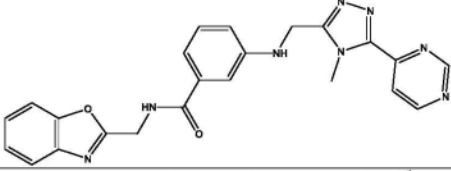
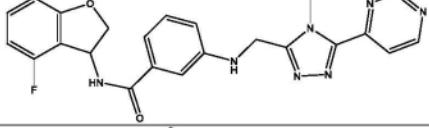
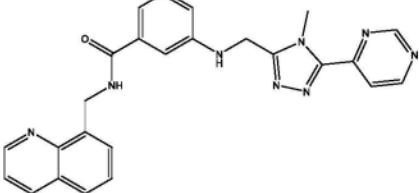
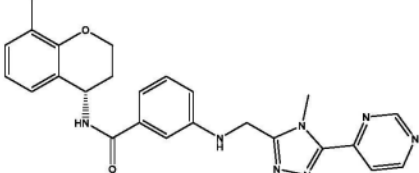
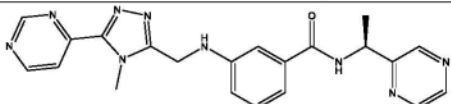
			> 10.0	90.8
	350		> 10.0	85.3
	94		> 10.0	45.5
	4.9		> 10.0	73.4
			> 10.0	99.8
	97			47.1
	24		> 10.0	85.9
	54		> 10.0	56.8
	60			57.7
	49		> 10.0	40
			0.738	63.6

[0571]

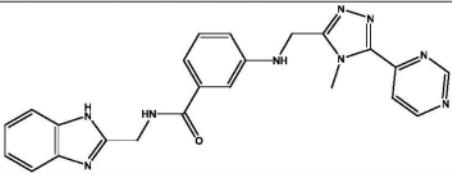
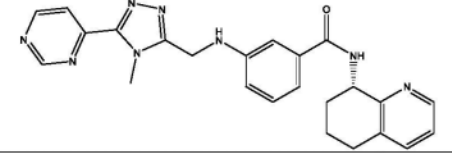
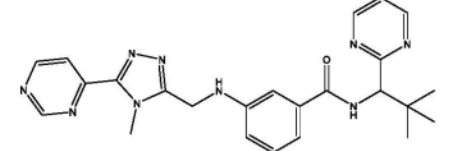
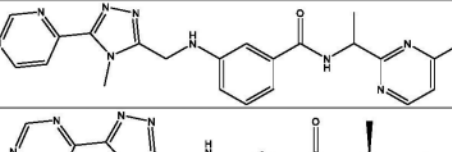
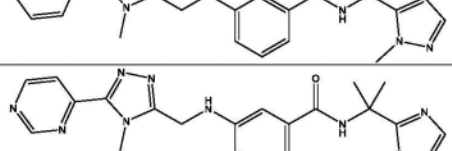
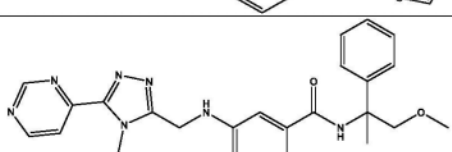
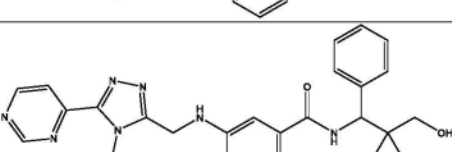
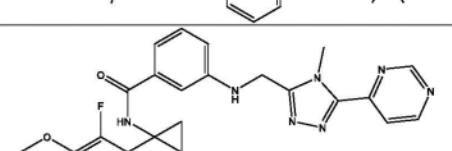
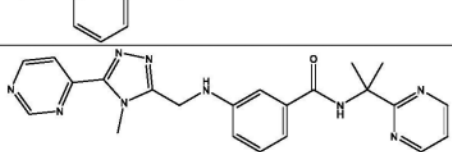
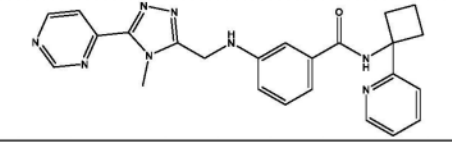
			> 10.0	64.4
	30		> 10.0	36.6
	37		9.34	38.9
			> 10.0	101
	230		> 10.0	75.7
			2.36	48.9
	630		> 10.0	62.4
			> 10.0	54.2
			2.01	63.4
	29		2.06	30.4

			> 10.0	80
	290		> 10.0	71.2
			2.67	49
	15		0.103	49
			> 10.0	69.7
			> 10.0	70.9
	92			64.4
			> 10.0	84.3
			> 10.0	68.7
			2.03	16.5
	17		3.76	18.7
	15			35.5

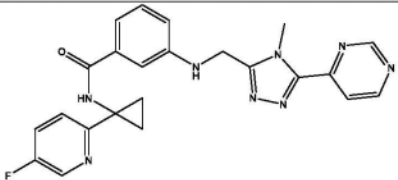
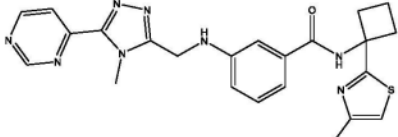
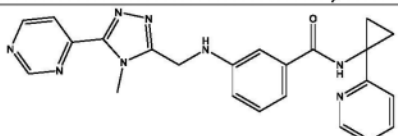
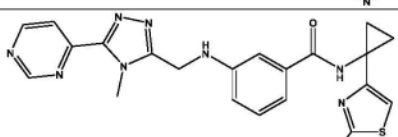
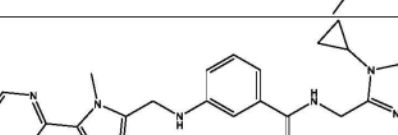
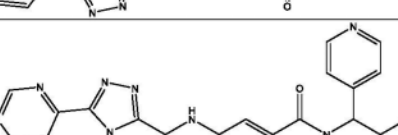
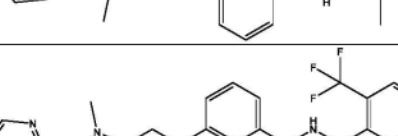
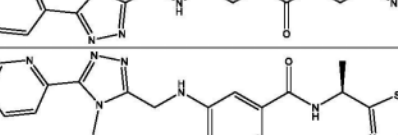
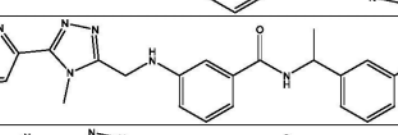
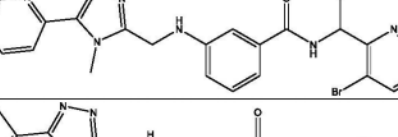
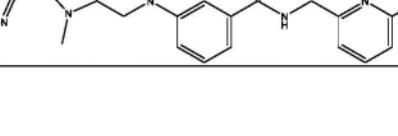
[0574]

	46		0.28	57.4
			> 10.0	66.2
	200		0.583	55.5
			3.55	40.4
	45		0.771	63.3
			> 10.0	15.7
	12		> 10.0	35
	61		3.64	11.2
	15		> 10.0	36.7
			1.51	67.5

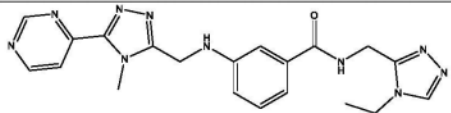
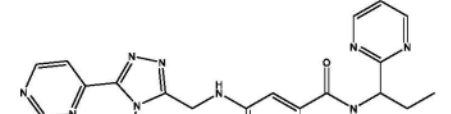
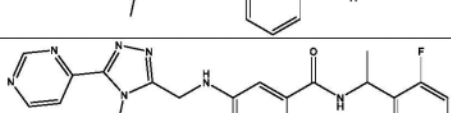
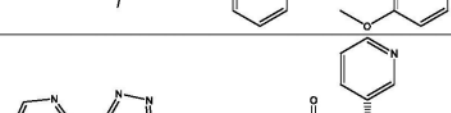
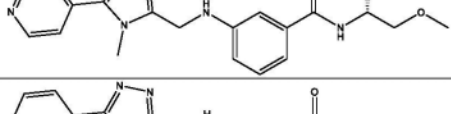
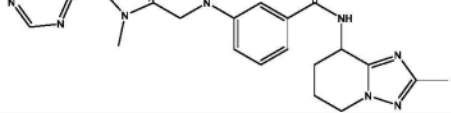
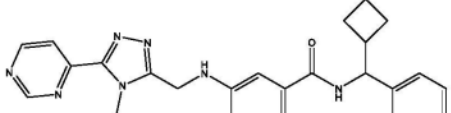
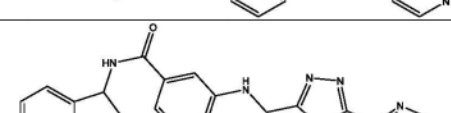
[0575]

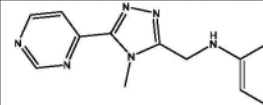
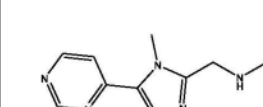
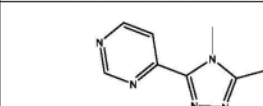
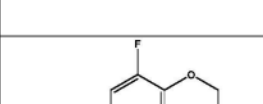
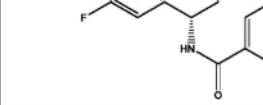
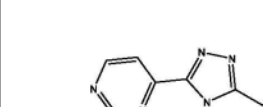
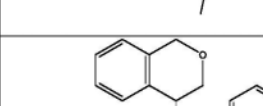
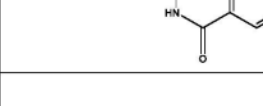
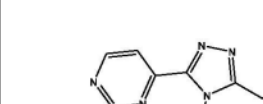
	100			58
	20		0.224	65.7
			> 10.0	65.9
			> 10.0	65.1
			> 10.0	63.1
				71.6
			0.88	54.2
	880			57.8
	23			38.3
			> 10.0	76
			> 10.0	78.5

[0576]

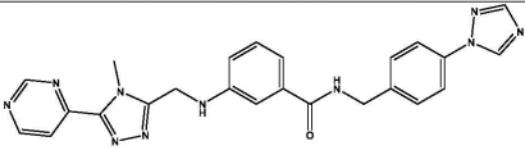
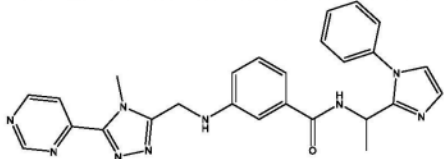
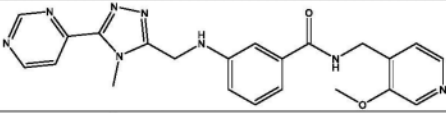
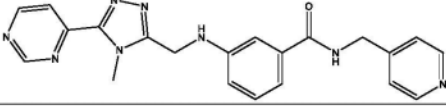
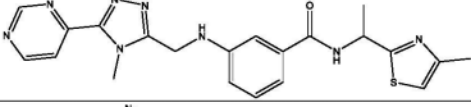
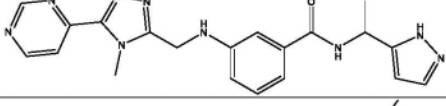
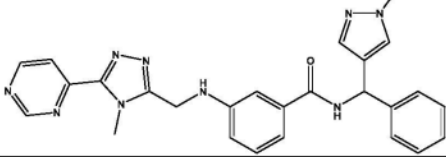
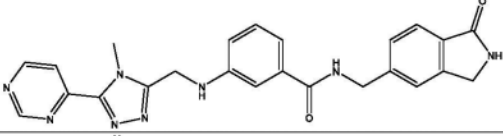
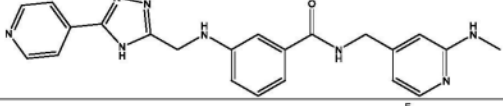
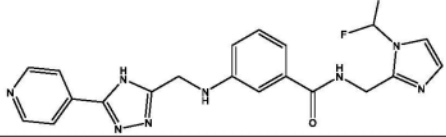
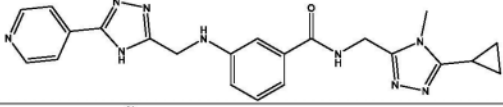
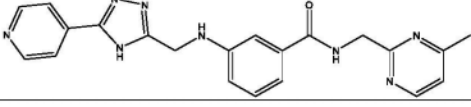
			0.291	23.3
	140		0.445	64.5
	100		0.726	75.4
			4.74	46.4
			> 10.0	71.3
	32		1.17	28.4
	17		> 10.0	34.9
	150		0.172	66.7
	12		0.377	40.7
	9.4		> 10.0	65.5
			1.86	10.5

[0577]

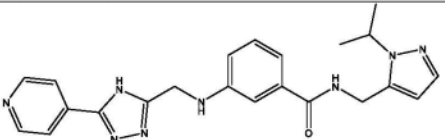
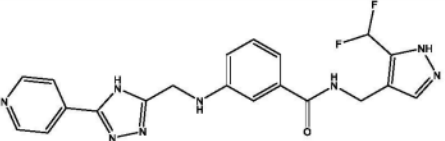
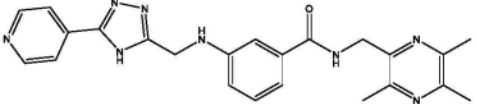
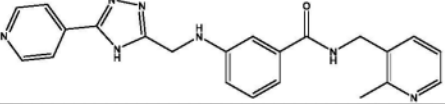
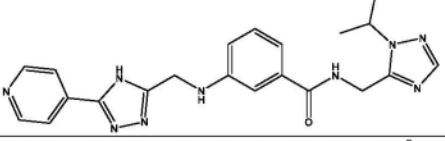
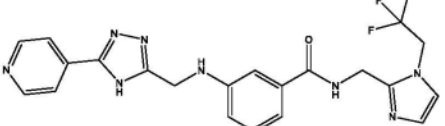
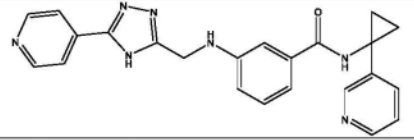
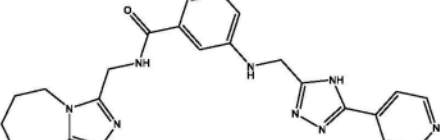
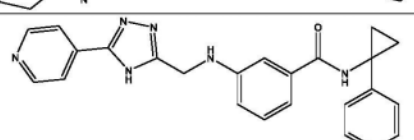
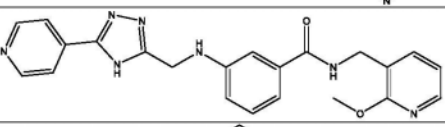
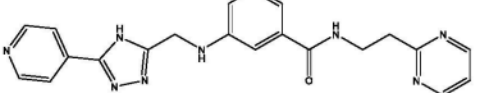
	72		> 10.0	94.4
			5.39	62.2
	27		> 10.0	64.2
	46		6.11	43.5
			> 10.0	77.8
	22		0.136	72.5
	15		0.543	30.3
			> 10.0	90.6
			2.5	53.7

	170		> 10.0	61.5
	21		0.158	46.9
			> 10.0	89.4
			> 10.0	56.8
			2.48	66.6
	22		0.563	51.1
	34		> 10.0	33.3
			1.76	69
	22		3.37	31.1
	220		< 0.0390	61.7

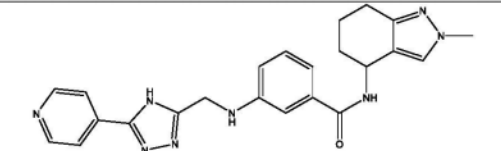
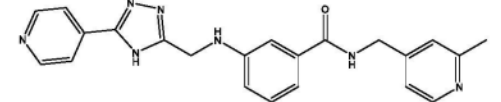
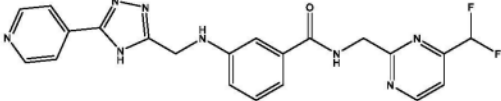
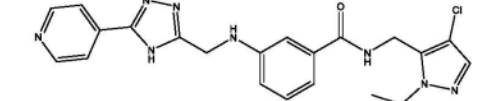
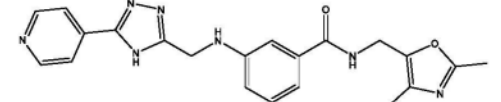
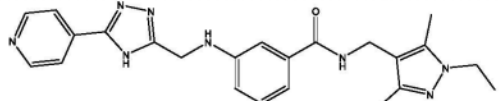
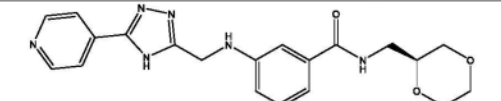
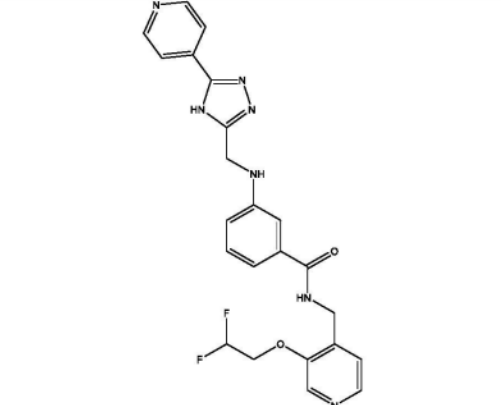
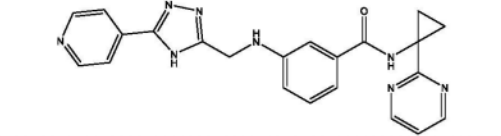
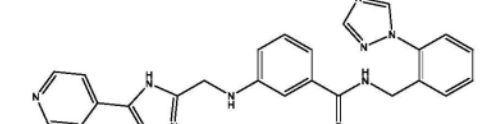
[0579]

			> 10.0	67.7
			> 10.0	78.2
			> 10.0	88.9
			> 10.0	81.6
			0.862	46.6
			> 10.0	84.4
	41		0.0664	63
			> 10.0	57.2
			> 10.0	83.7
	14		2.88	45.1
			> 10.0	70.7
	15		> 10.0	100

[0580]

	20		> 10.0	37.7
	19		> 10.0	59.8
	28		> 10.0	46.4
	19		> 10.0	83.4
			> 10.0	92.7
			> 10.0	20.1
			> 10.0	61.9
			> 10.0	94.4
			> 10.0	136
	12	5.8	> 11.0	29.8
			> 10.0	96.6

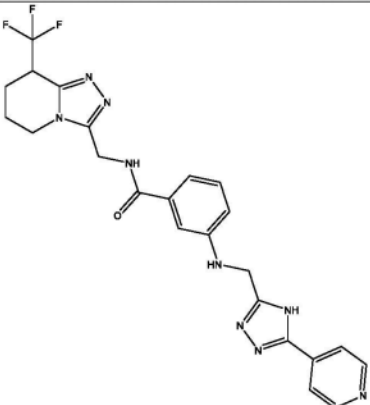
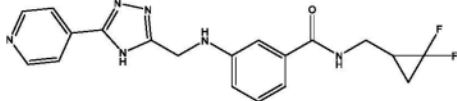
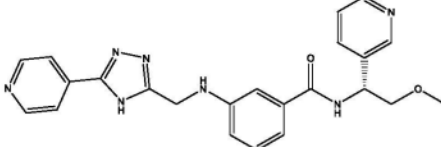
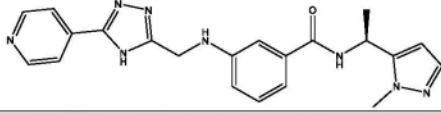
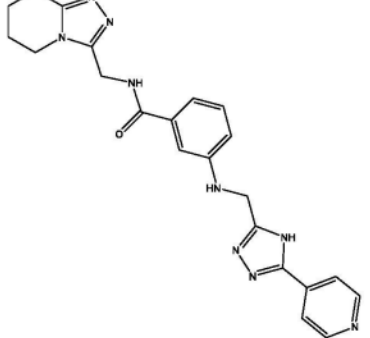
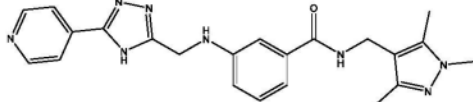
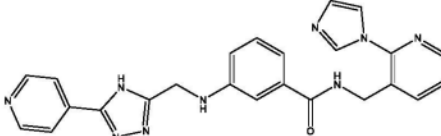
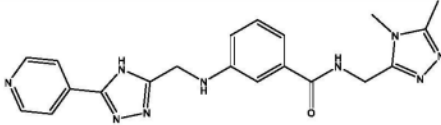
[0581]

			> 10.0	64.7
			> 10.0	56.8
	27		> 10.0	89.8
	12		0.56	45.8
			> 10.0	66.7
			> 10.0	26
			1.12	76
			> 10.0	54.4
			> 10.0	134
	19		> 10.0	45.3

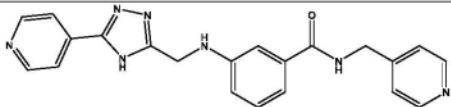
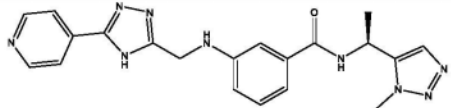
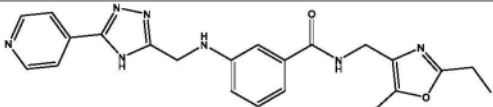
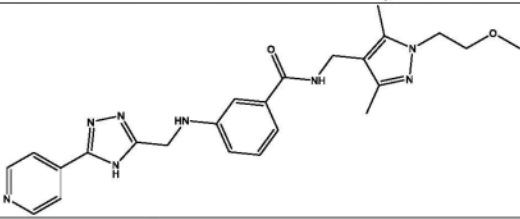
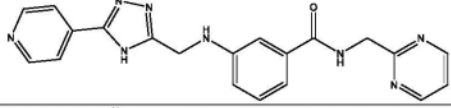
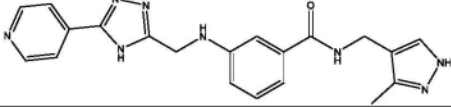
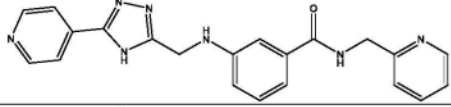
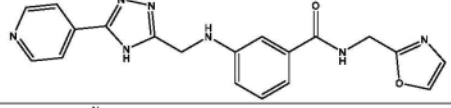
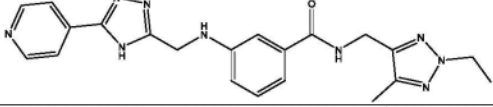
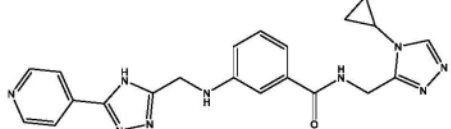
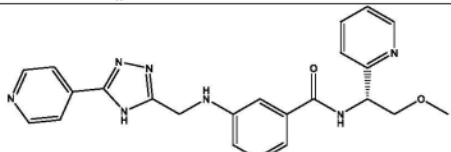
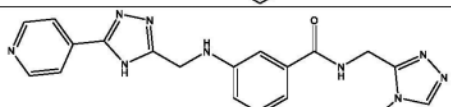
[0582]

			0.651	55.6
			> 10.0	75.1
	26		> 10.0	72.7
			> 10.0	68.6
			> 10.0	70.1
	13		> 10.0	61
			3.22	26.3
			> 10.0	89
	24		> 10.0	72.4
	16		> 10.0	46.6
			> 10.0	61.7
			> 10.0	84.6
			> 10.0	102

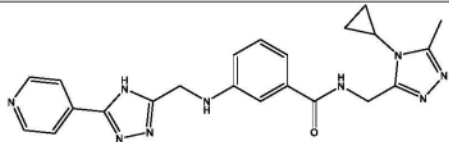
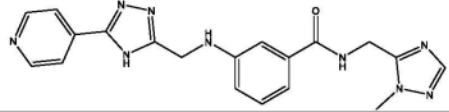
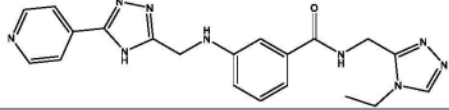
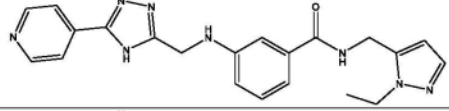
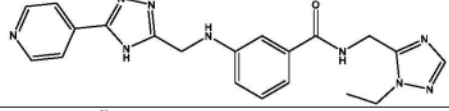
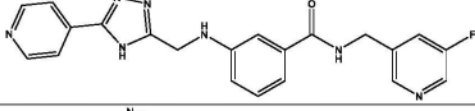
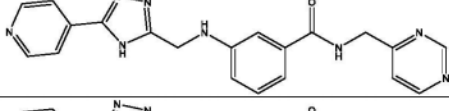
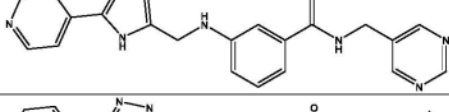
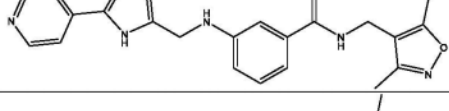
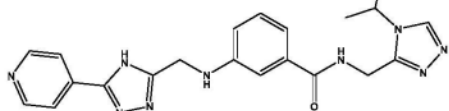
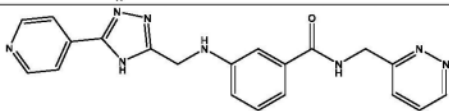
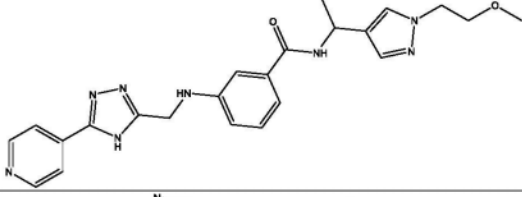
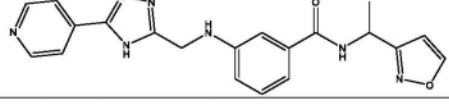
[0583]

			> 10.0	74.9
			> 10.0	51.6
			> 10.0	38
			9.81	65.9
	48		> 10.0	74.9
			> 10.0	43.6
			> 10.0	95.9
			> 10.0	96.6

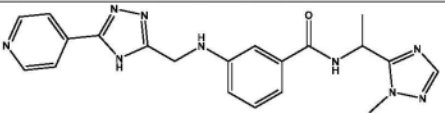
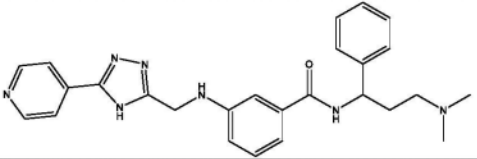
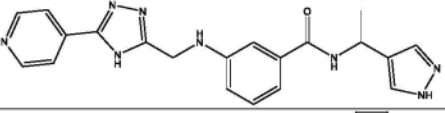
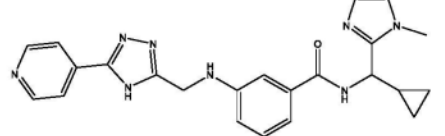
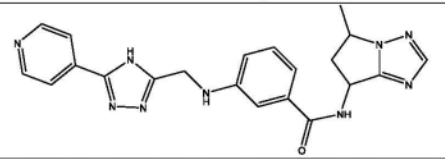
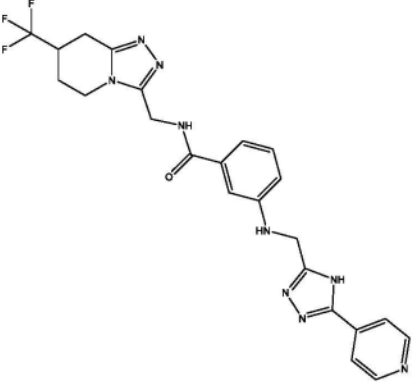
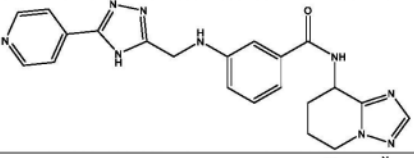
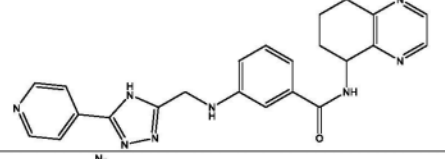
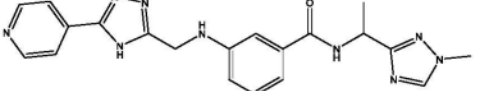
[0584]

	12		5.72	50.5
			> 10.0	71.4
	8.4		0.866	39.2
			> 10.0	71.6
	17		> 10.0	64.2
			> 10.0	67.5
	36			
	25		> 10.0	103
	18		3.11	55.7
	45		> 10.0	79.1
	11		0.405	63.4
			> 10.0	91.4

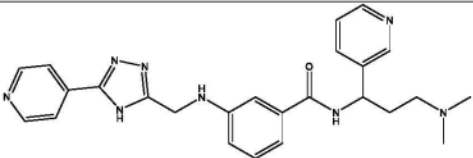
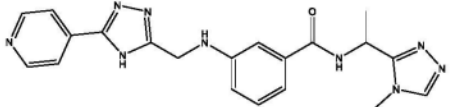
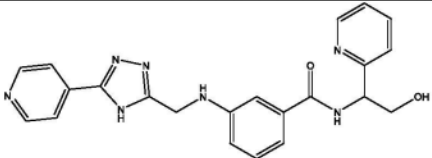
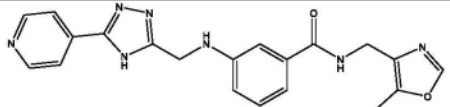
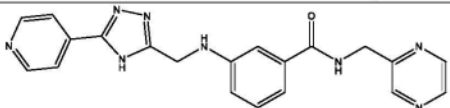
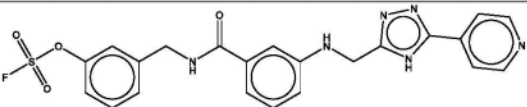
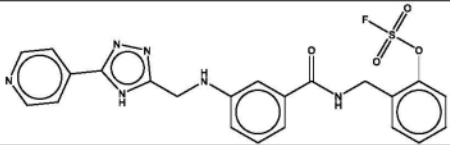
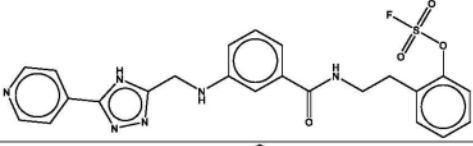
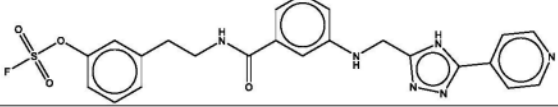
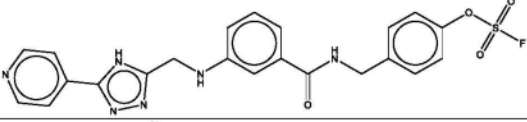
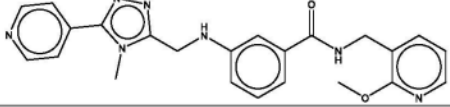
[0585]

	19		> 10.0	94.4
			> 10.0	78.7
			> 10.0	68.9
			0.739	71.1
			> 10.0	129
	17		> 10.0	98.5
			> 10.0	129
	34		> 10.0	120
	24		> 10.0	98.9
	210		> 10.0	88.7
			> 10.0	116
			> 10.0	101
	20		> 10.0	66.9

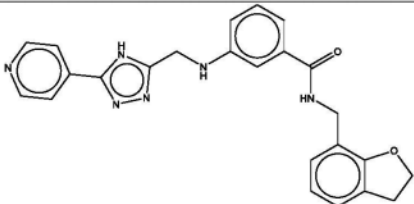
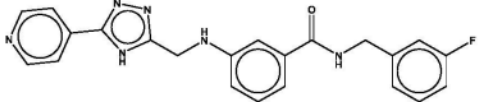
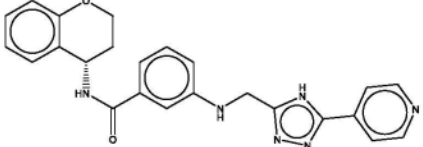
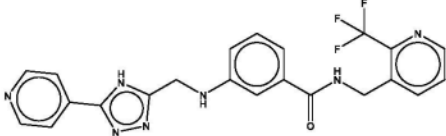
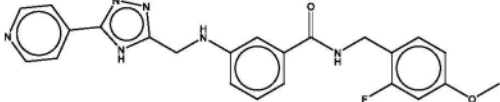
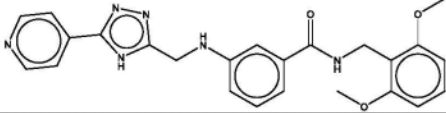
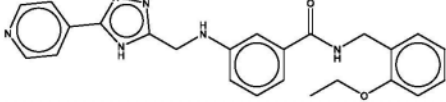
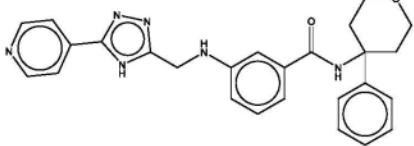
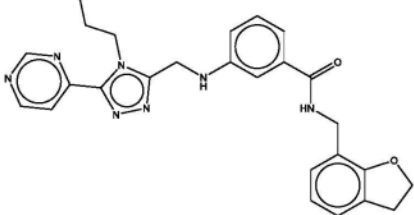
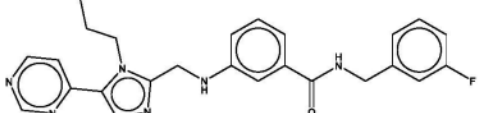
[0586]

			> 10.0	85
			> 10.0	83.1
			0.323	71.8
	10		5.51	21.9
	37		> 10.0	105
			> 10.0	89.3
	20		> 10.0	83.1
	12		0.736	24.3
			> 10.0	86.7

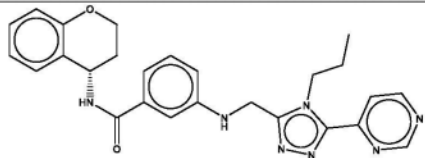
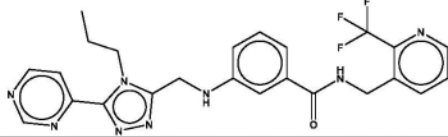
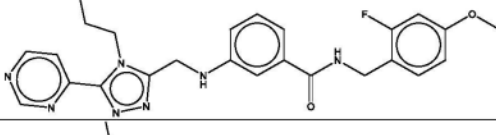
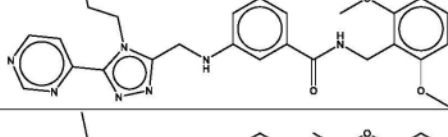
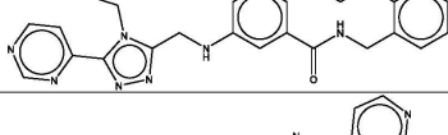
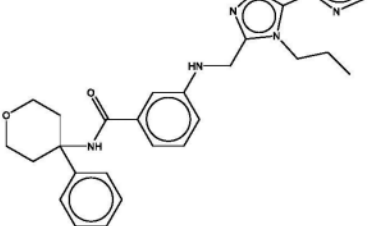
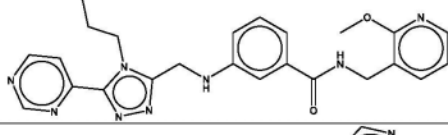
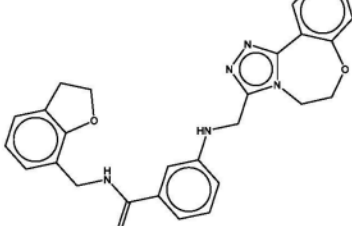
[0587]

			> 10.0	82.1
			> 10.0	78.6
	20		> 10.0	78.5
	8.3		> 7.50	51.9
	25		> 10.0	100
		26	> 30.0	7.07
		12	7.64	16.3
		73	13.1	5.47
		210		
		20	> 30.0	8.59
		15	0.81	54.2

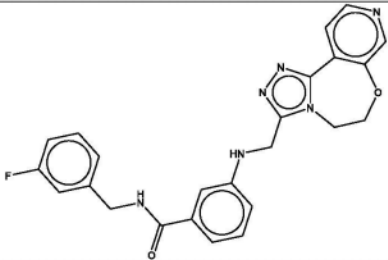
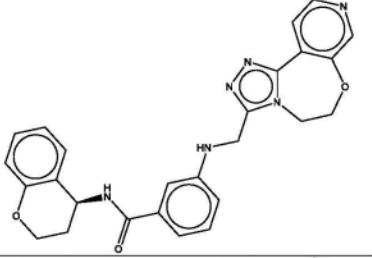
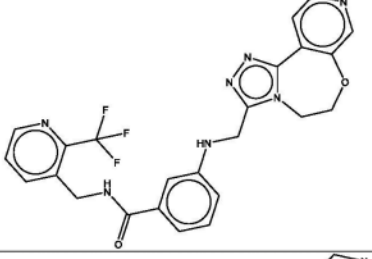
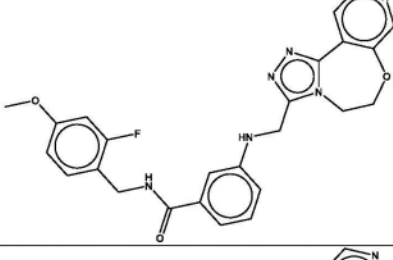
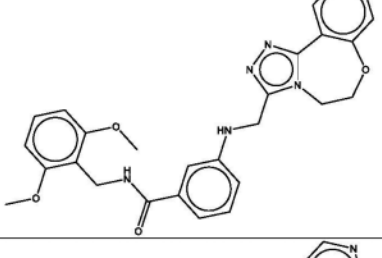
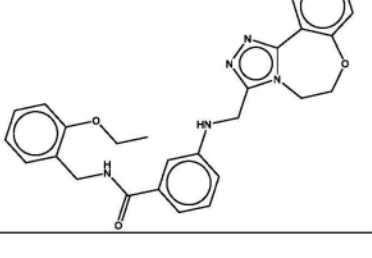
[0588]

		2.9	> 30.0	7.94
		6.1	14.5	8.49
		2.1	> 1.76	1.5
		13	> 30.0	22.6
		15	18.8	14.6
		1.4	0.981	15.3
		10	> 30.0	17.7
		330		
		2	> 30.0	25
		5.3	19.2	27.9

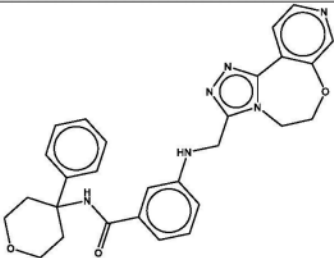
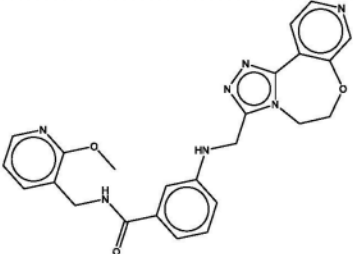
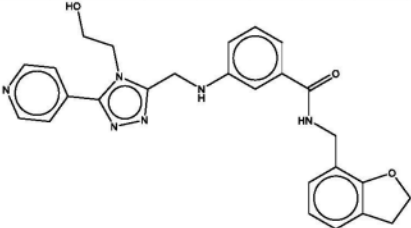
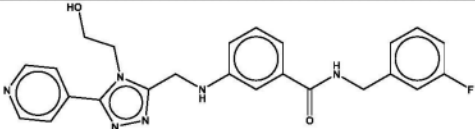
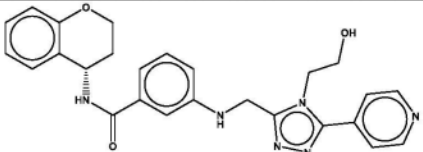
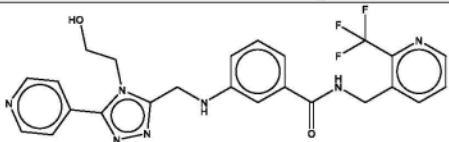
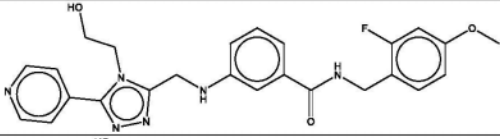
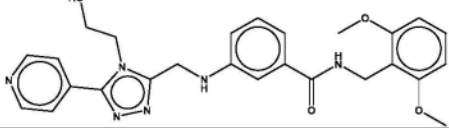
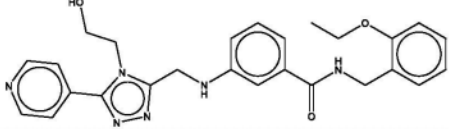
[0589]

		2.3	> 30.0	17.5
		2.6	0.667	37.8
		2.1	> 30.0	54.1
		3.1	> 30.0	69.8
		8.2	> 30.0	24.2
		22	9.26	13.2
		3.8	> 30.0	68.7
		2.4	3.01	12.3

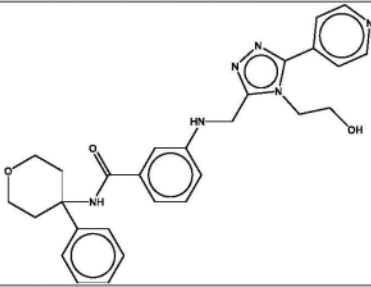
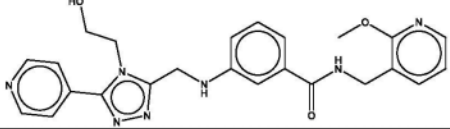
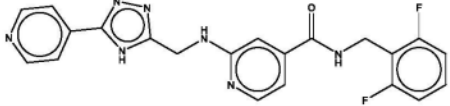
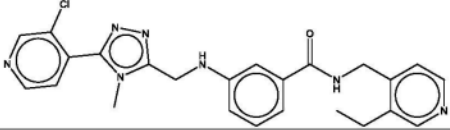
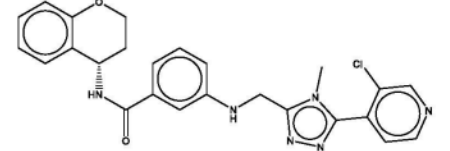
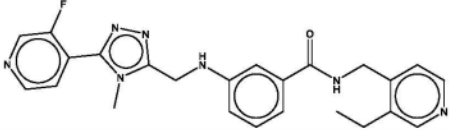
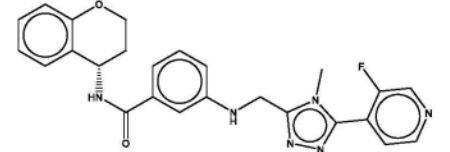
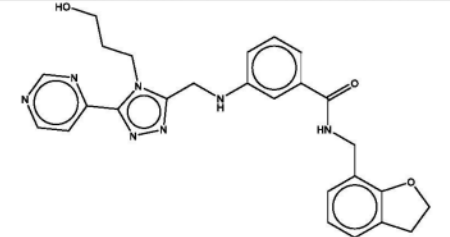
[0590]

		3.7	7.02	23.8
		2.6	> 30.0	16.4
		3.5	6.57	16.3
		1.6	> 30.0	25.9
		6.7	> 30.0	73.7
		9.1	2.32	10.7

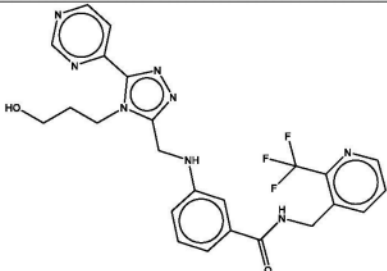
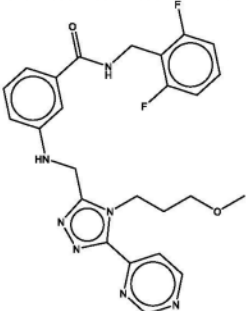
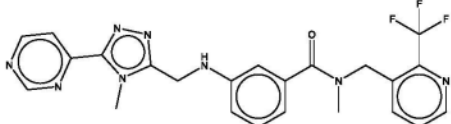
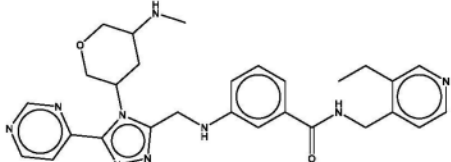
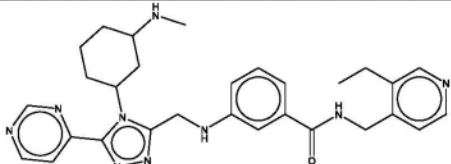
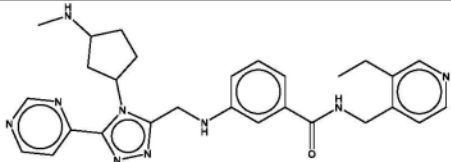
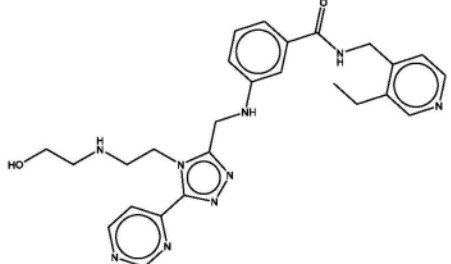
[0591]

		39	20.2	12.1
		7.5	> 30.0	29.4
		6.3	6.08	69.5
		9.2	> 30.0	83.2
		8.2	4.58	58.8
		5.2	> 30.0	92.1
		4.9	> 30.0	78.9
		23	> 30.0	57.9
		19	6.31	53.3

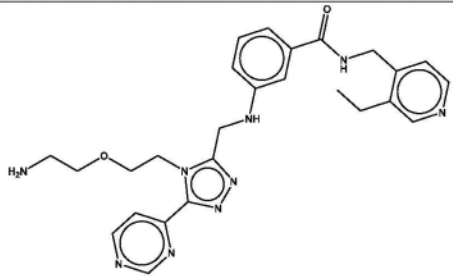
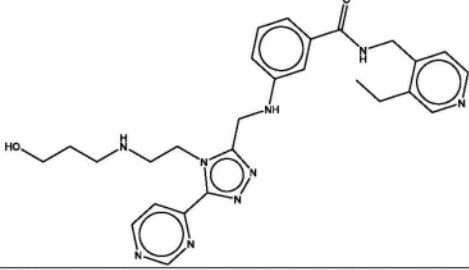
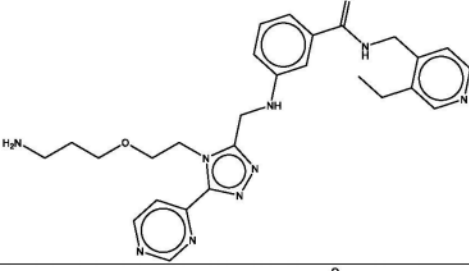
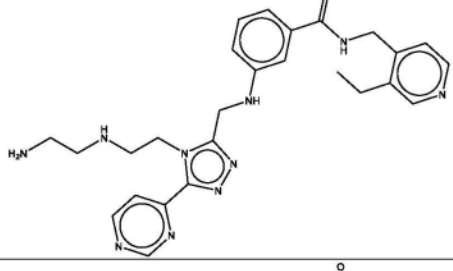
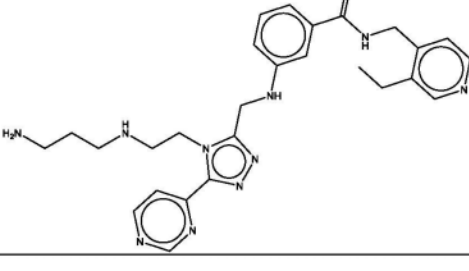
[0592]

		130		
		20	0.256	77
		34	> 30.0	95.4
		79	> 30.0	76.6
		170		
		41	1.48	57.2
	44.3	59	1.49	40.4
		4.2	14.5	58.7

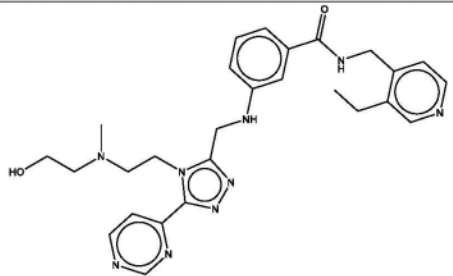
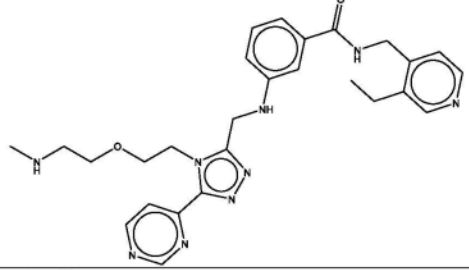
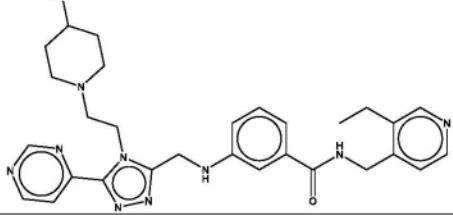
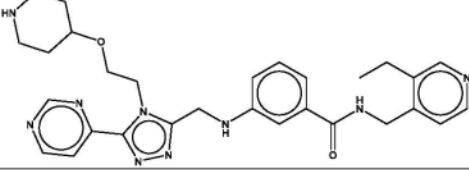
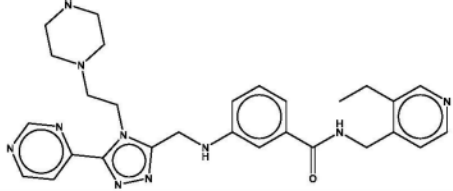
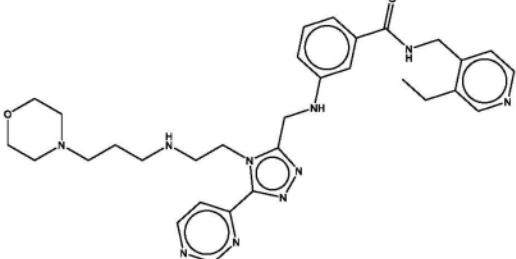
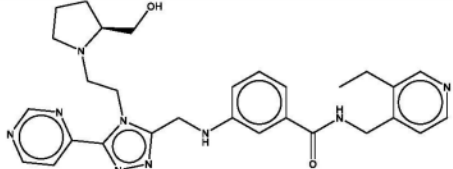
[0593]

		5.8	> 30.0	44.6
				
		> 10E + 03		
				
				
				
				

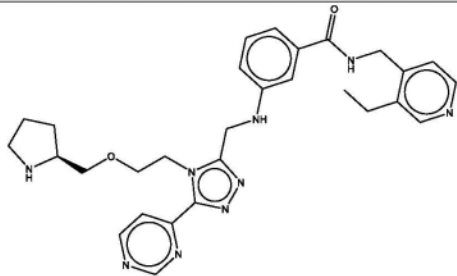
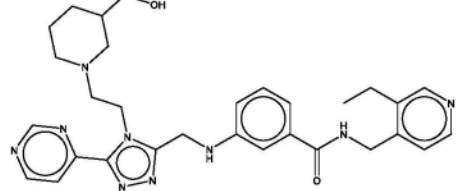
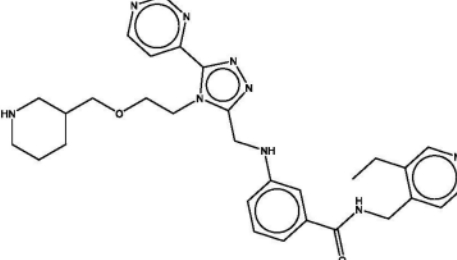
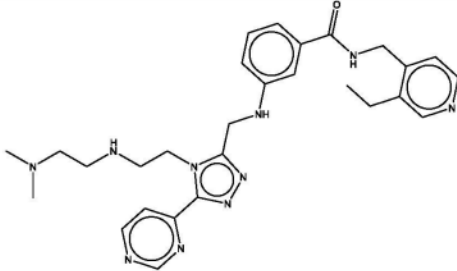
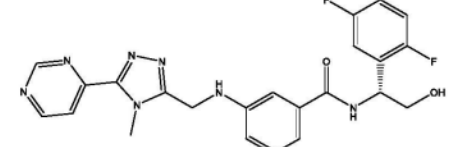
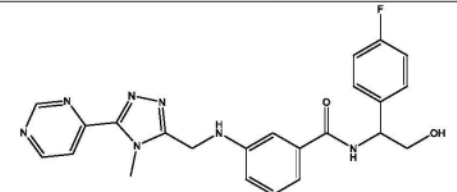
[0594]

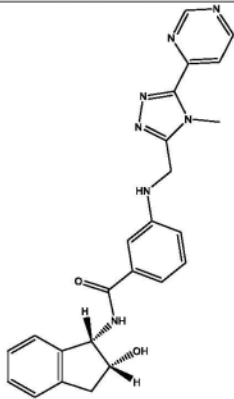
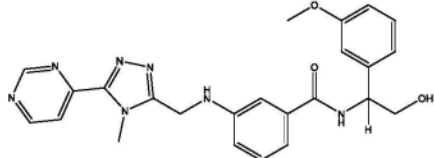
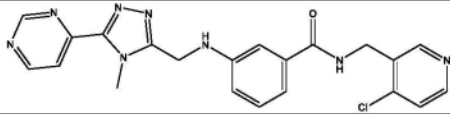
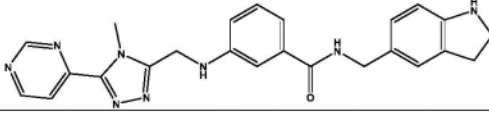
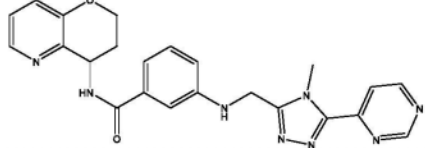
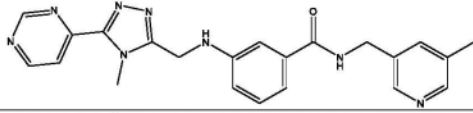
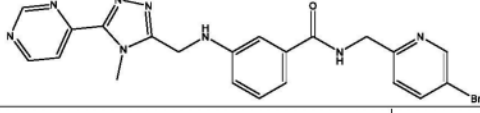
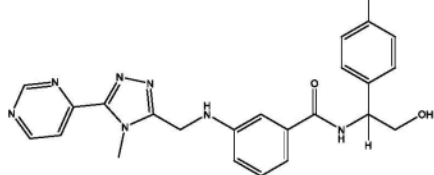
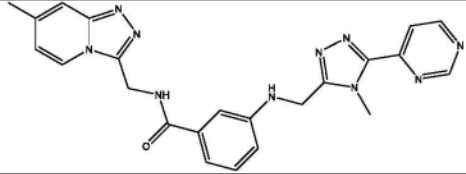
[0595]

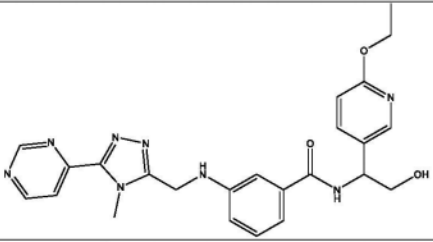
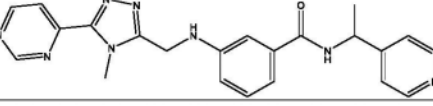
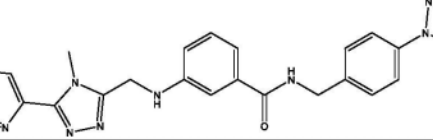
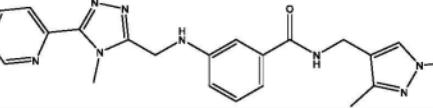
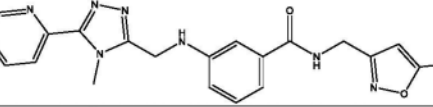
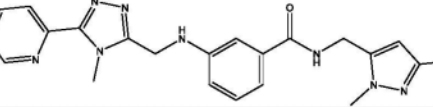
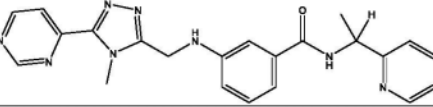
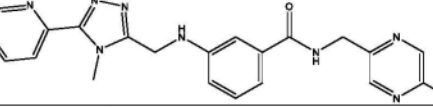
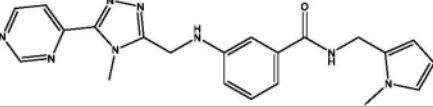
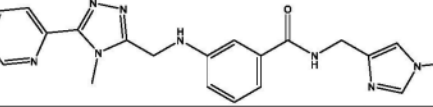
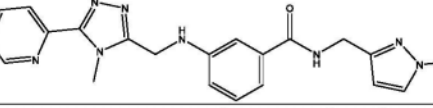
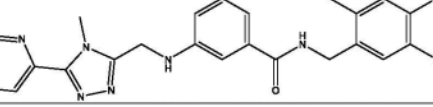
[0596]

				
				
				
				
	10		> 30.0	68
	14		> 30.0	64.3

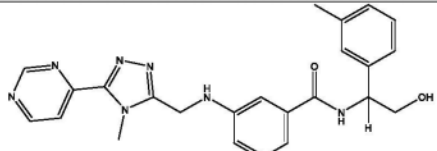
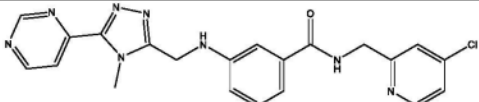
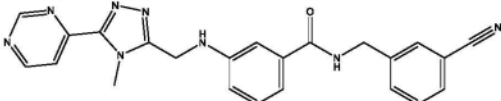
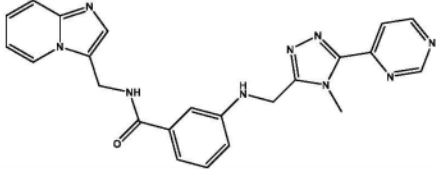
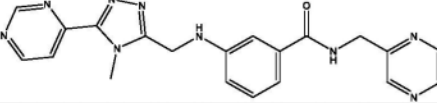
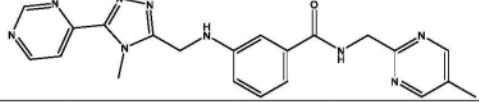
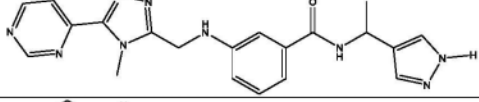
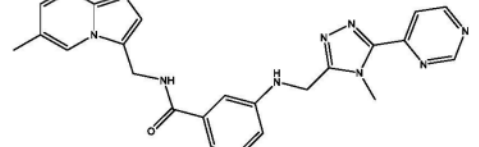
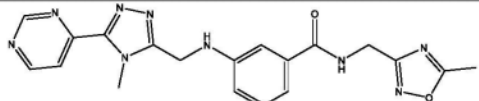
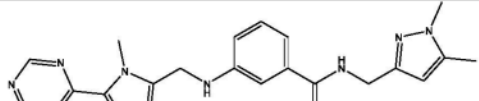
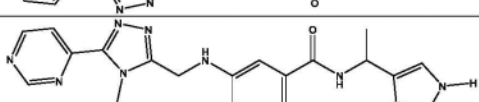
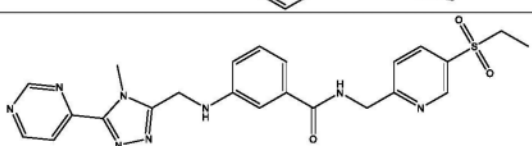
[0597]

	7.3	24	1.41	70
	5.4	13	> 30.0	84.6
	4.3	17	1.19	52.2
	9.4	15	> 30.0	75.3
	9.6	13	0.285	67.5
	15		> 30.0	65.1
	140			
	3.3	8.1	> 30.0	79.4
	14		> 30.0	69.7

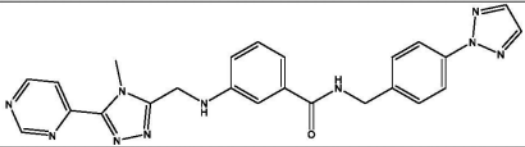
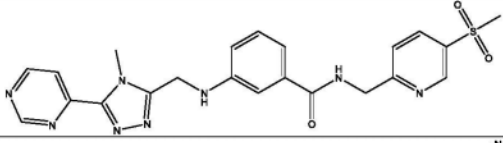
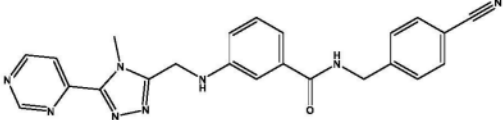
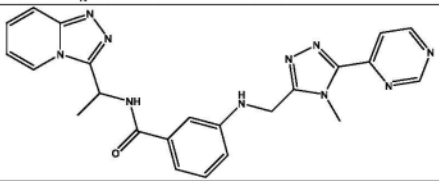
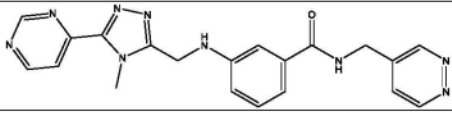
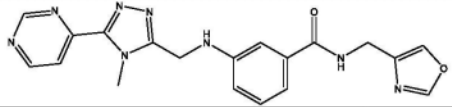
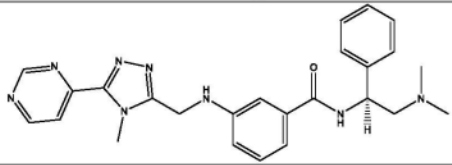
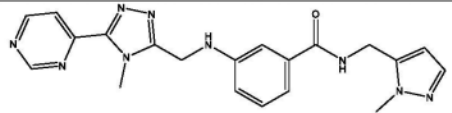
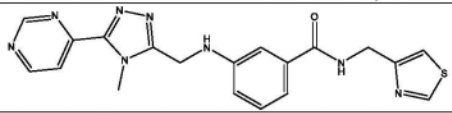
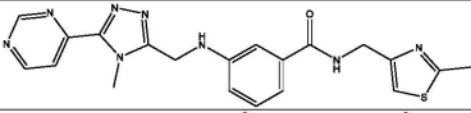
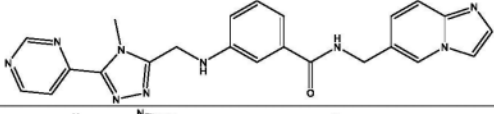
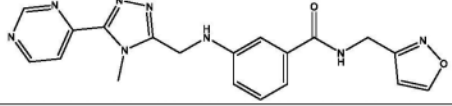
[0598]

	1.8	12	> 30.0	77.2
	11		2.15	46.2
	9.5	18	> 30.0	94.9
	19		6.22	64.8
	110			
	17		4.15	58.9
	29		0.522	76
	150			
	9.5	6.7	0.551	70.4
	110			
	60		1.29	57.9
	0.5	3.3	0.996	52

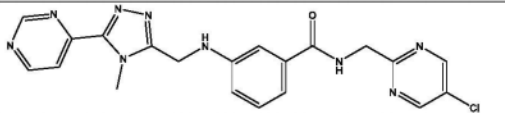
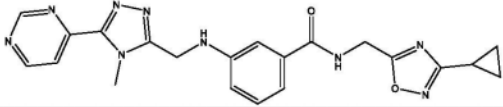
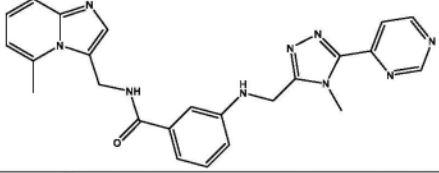
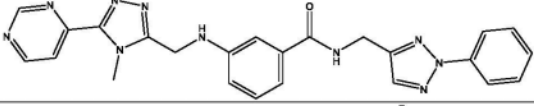
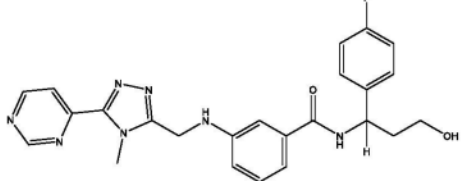
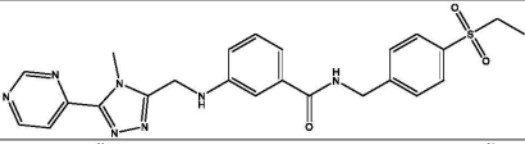
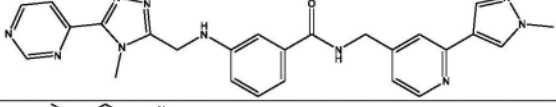
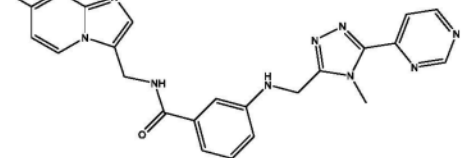
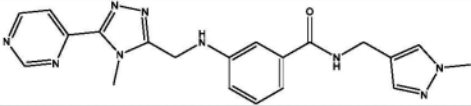
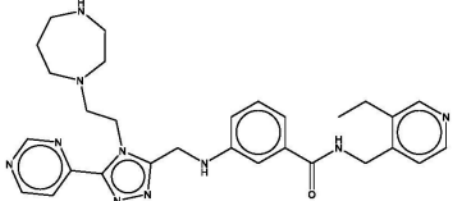
[0599]

	1.1	8.6	0.407	71.9
	45		> 30.0	31.9
	2.7	12	> 30.0	66.9
	0.96	3.2	1.49	57.1
	37		> 30.0	87.1
	580			
	13		16.8	58.8
	2.8	7.2	> 30.0	59.3
	67		> 30.0	77.2
	41		> 30.0	38.8
	5.7	60	> 30.0	87.7
	100			

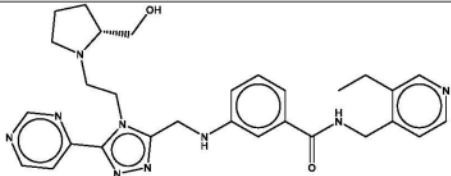
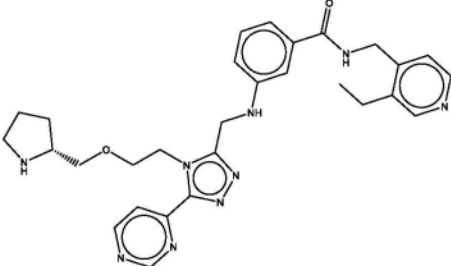
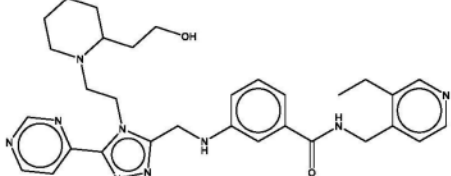
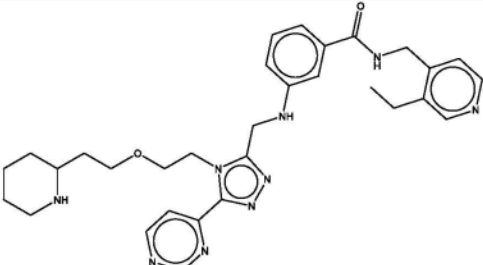
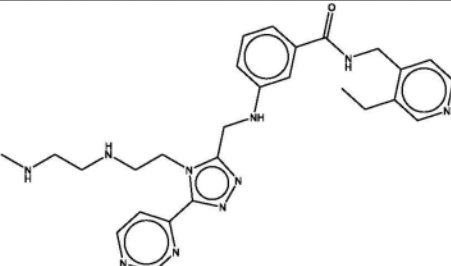
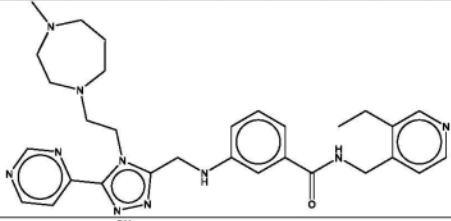
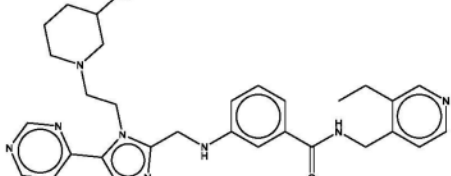
[0600]

	2.1	20	> 30.0	73.5
	240			
	6.3	20	> 30.0	81.8
	260			
	43		> 30.0	62.9
	27		> 30.0	81.9
	210			
	5.7	29	> 30.0	66.9
	13		> 30.0	80.8
	9.8	13	> 30.0	63.7
	1.7	26	2.93	70.7
	23		> 30.0	82.9

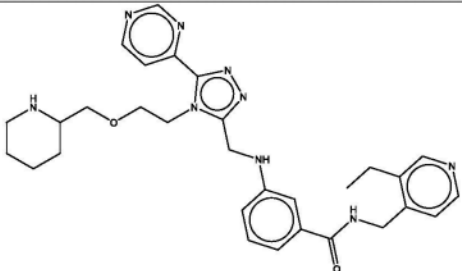
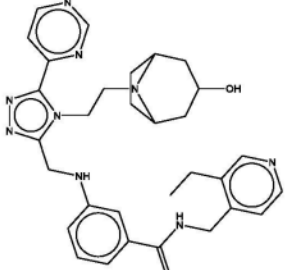
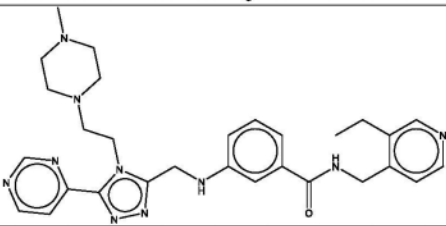
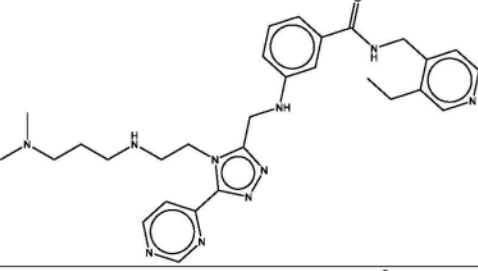
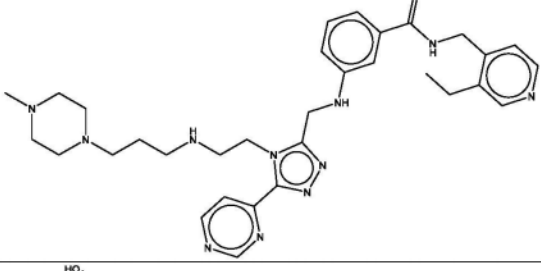
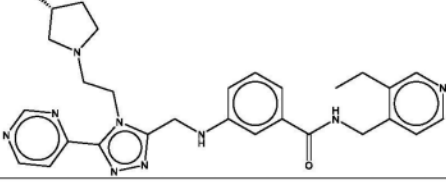
[0601]

	240			
	27		5.75	66.9
	0.79	2.1	> 30.0	29.3
	6.5	18	> 30.0	5.27
	52			
	6.2	21	> 30.0	86.3
	17		> 30.0	89
	3	20	5.6	78.6
	36		9.77	70
				

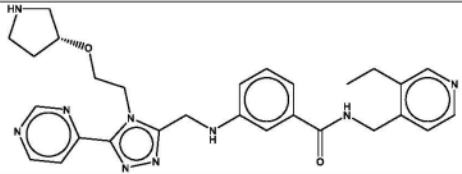
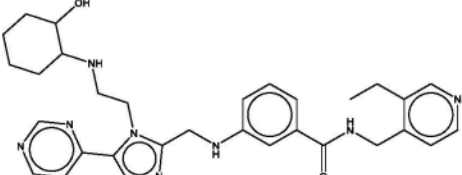
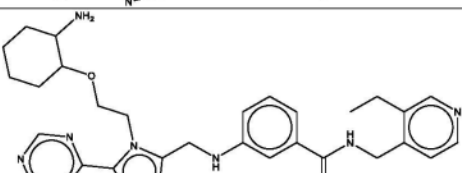
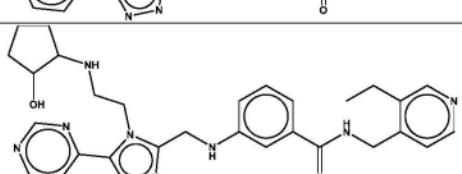
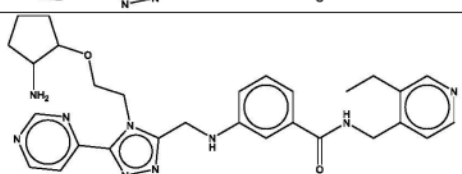
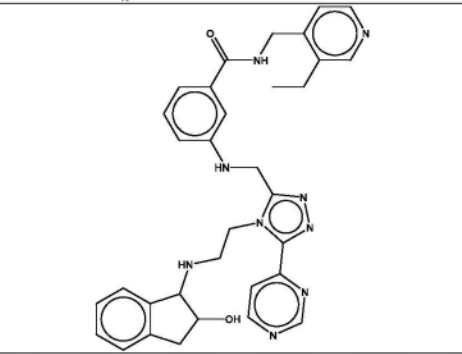
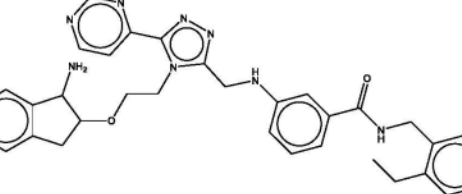
[0602]

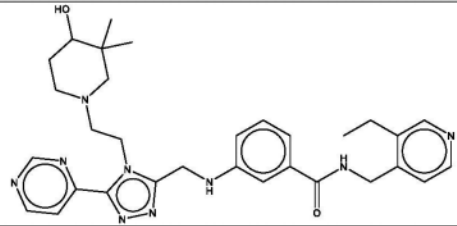
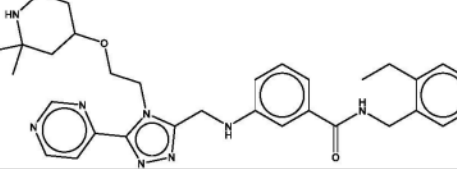
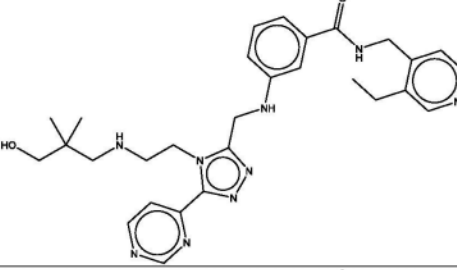
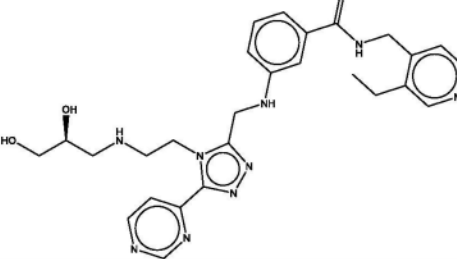
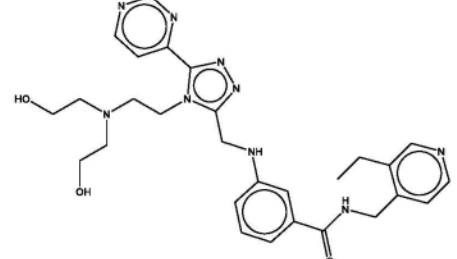
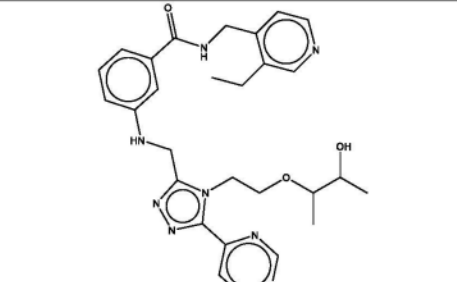
[0604]

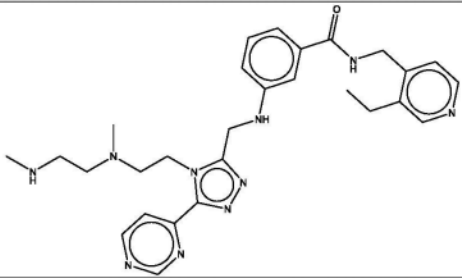
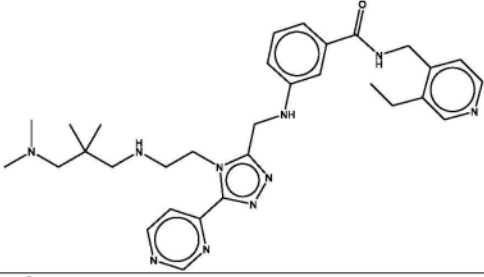
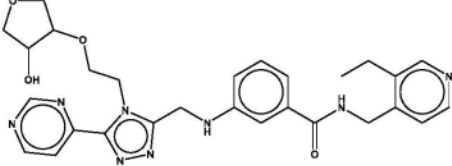
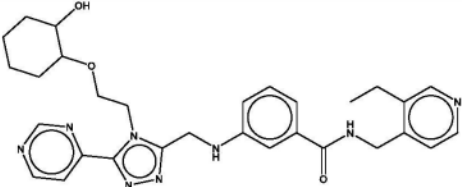
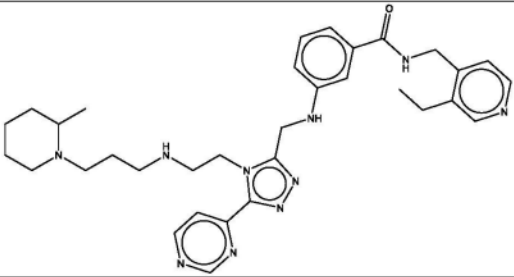
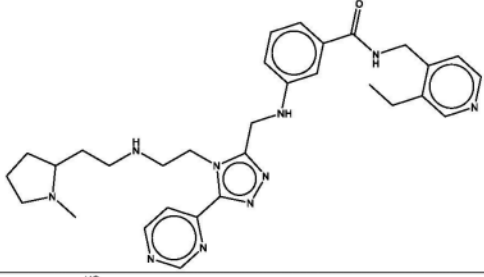
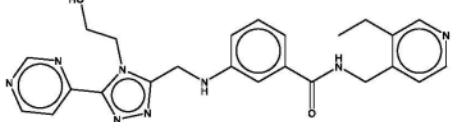
[0605]

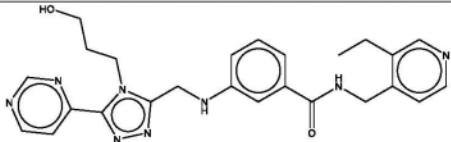
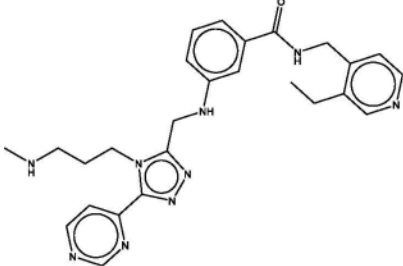
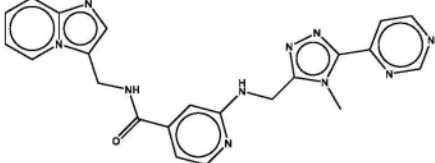
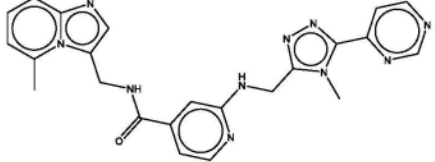
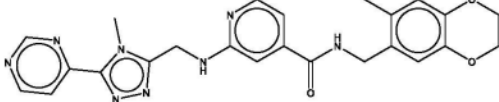
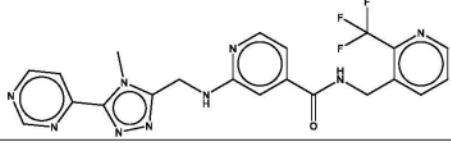
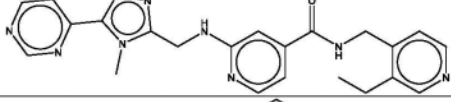
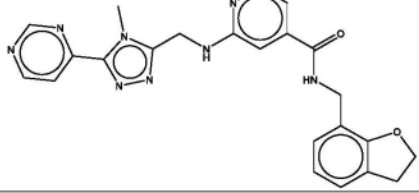
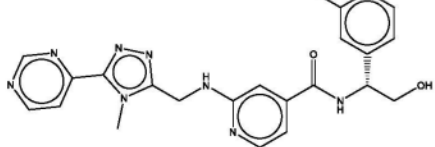
[0606]

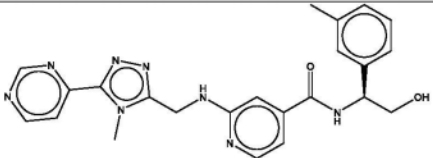
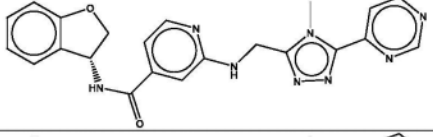
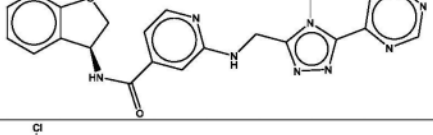
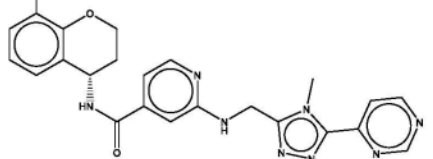
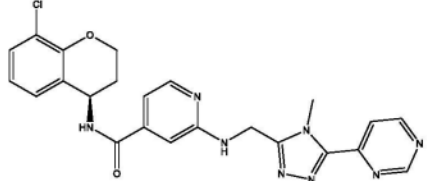
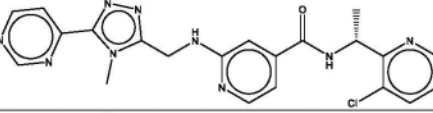
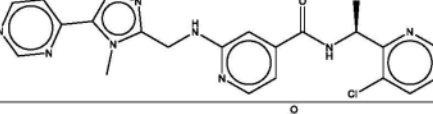
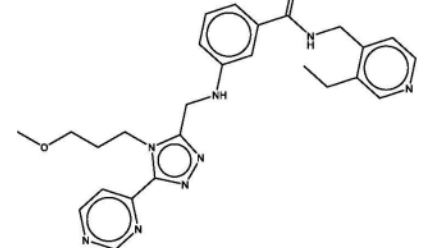
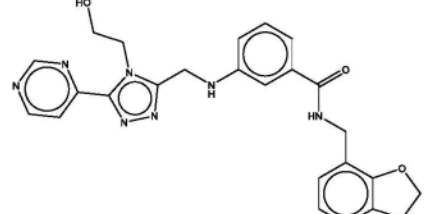
[0607]

				
				
				
				
				
				
		0.82		

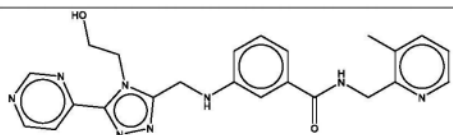
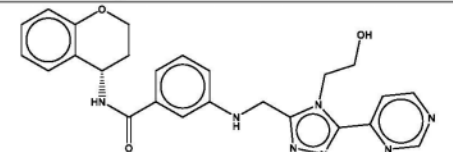
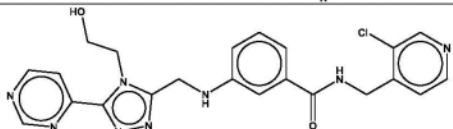
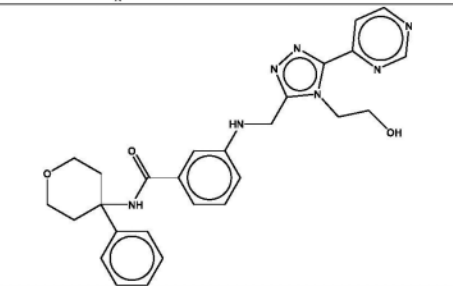
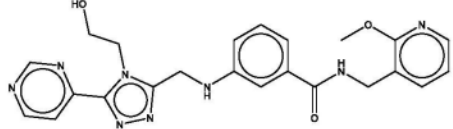
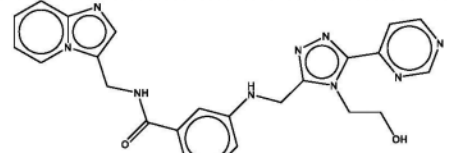
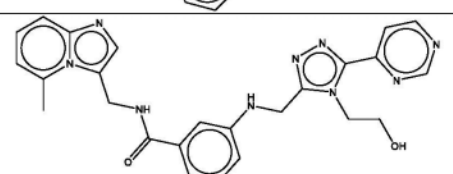
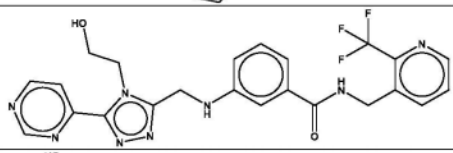
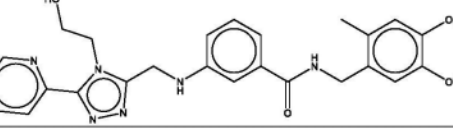
[0608]

		5.5		
		94	> 30.0	87.8
		7.9	2.75	70.2
		24	> 30.0	44
	22.1	11.6	> 0.33	45.0
		11	> 30.0	63.7
		15		
		12		
		16	> 30.0	65.9

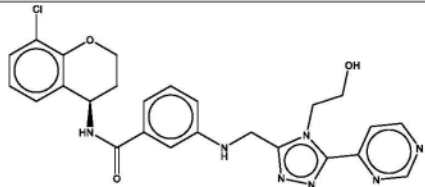
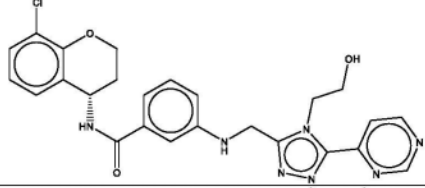
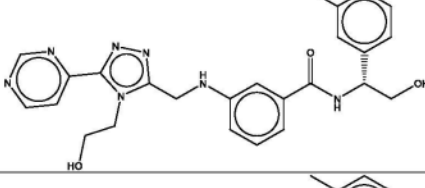
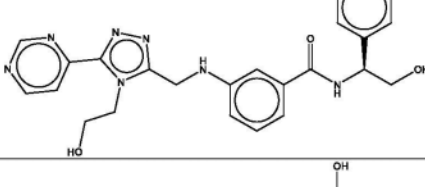
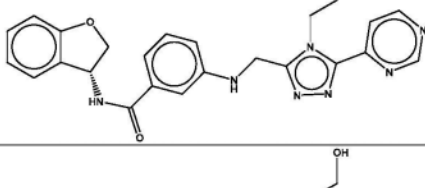
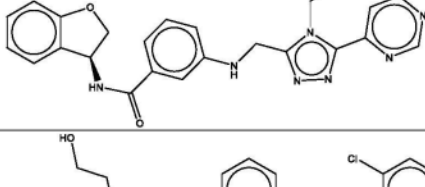
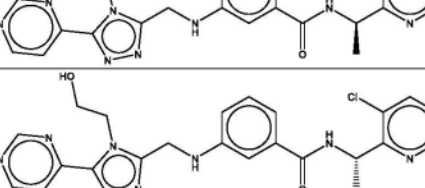
[0609]

		96	> 30.0	52.8
	12.9	15.3	0.476	49.9
		26	1.8	42.3
		63	> 30.0	71.3
		20	2.07	45.1
		55	> 30.0	55.9
		65	> 30.0	38.3
		23	> 30.0	63.1
		1.7	> 30.0	17.4

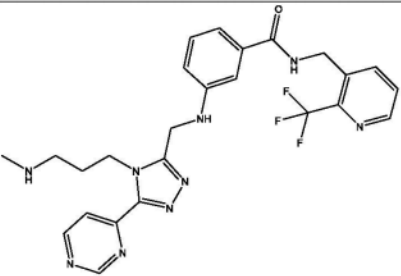
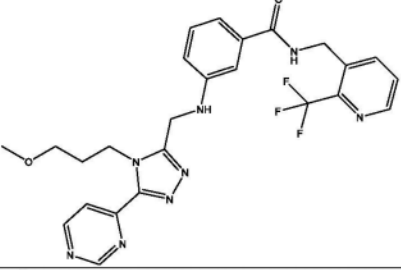
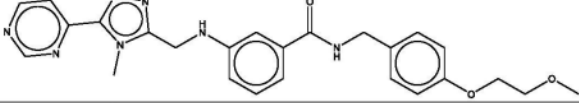
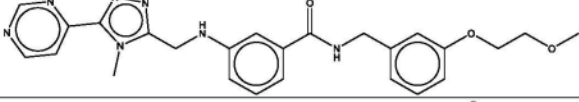
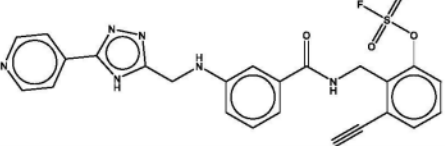
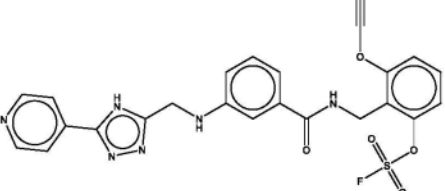
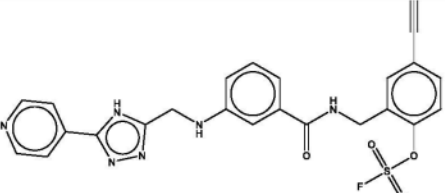
[0610]

		2.5	1.16	20.9
	4.1	2.5	0.104	49.4
		< 2.9	> 2.97	52.6
		6.3		
		2.4		
		< 0.51	0.58	52
		1	3.08	18.3
		0.98	> 30.0	21.4
		1.4	> 30.0	27.8

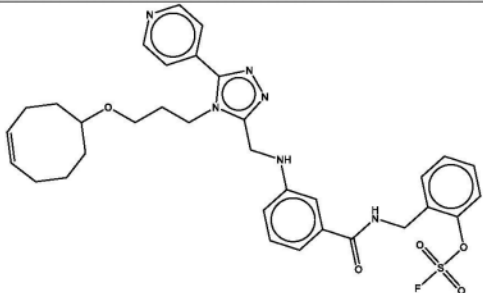
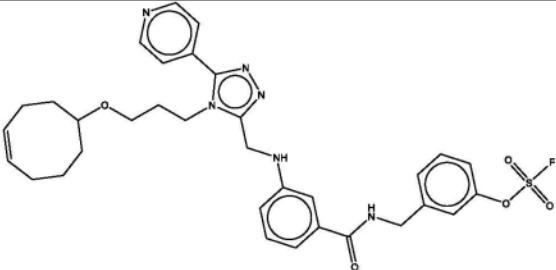
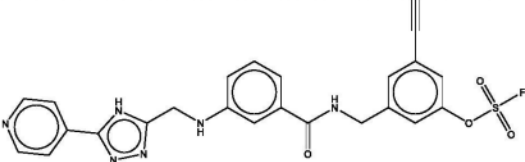
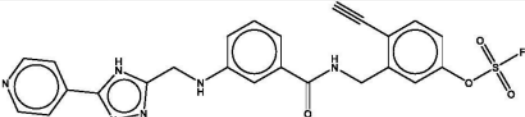
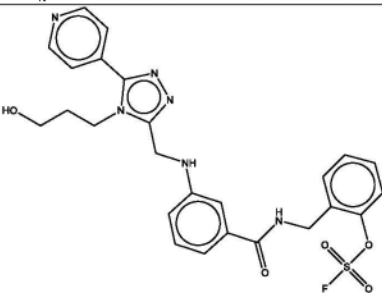
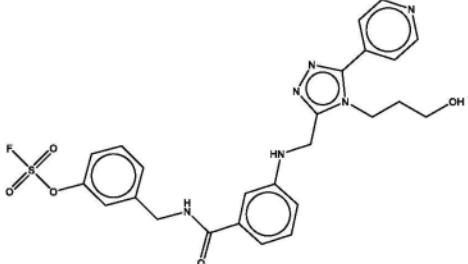
[0611]

		4.6	0.123	38.7
		1.5	0.163	24.1
	2.32	< 0.8	0.05	56.0
		1.1	1.51	50.2
		< 0.51	0.107	46.8
	1.95	< 3.6	0.09	47.5
		< 0.51	0.803	45.2
	4.89	0.88	> 0.22	35.9

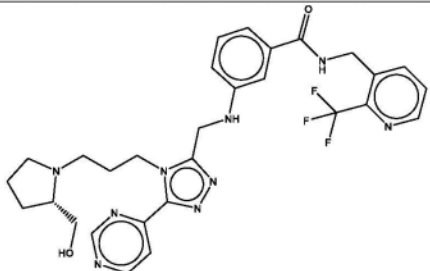
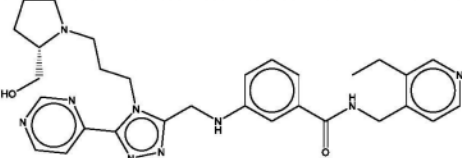
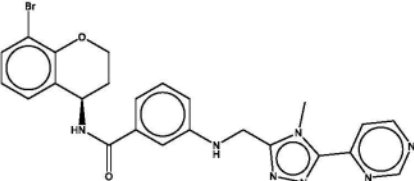
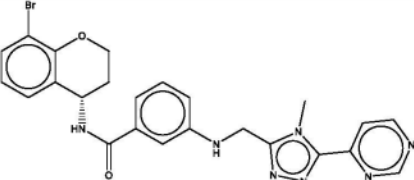
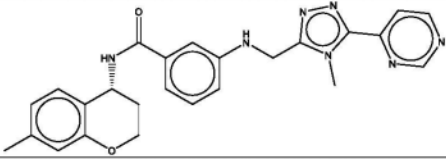
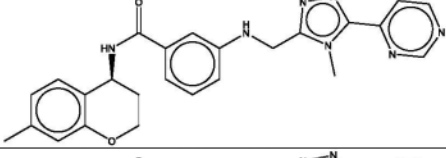
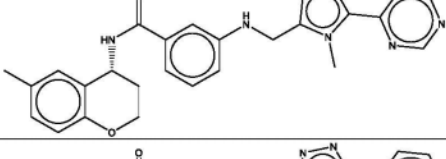
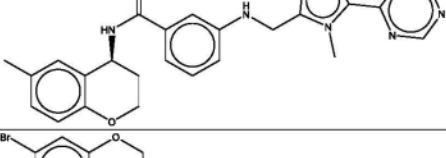
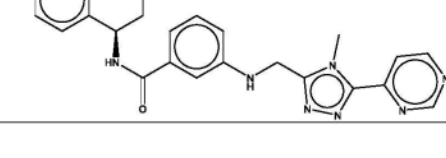
[0612]

		280		
		15	1.2	25.9
	20.4		> 14.2	47.1
	39		0.779	55.7
	8.94	4.2	1.55	6.68
	15.5	7.7	13.3	52.2
	13	> 7.50		54

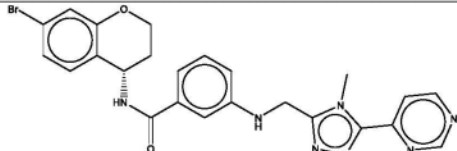
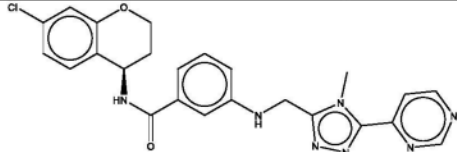
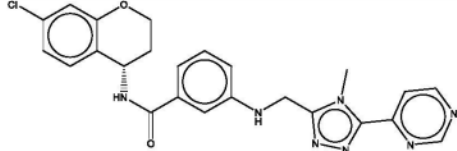
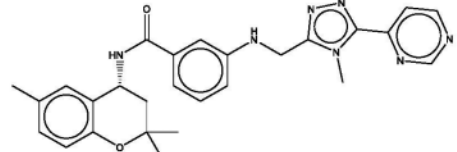
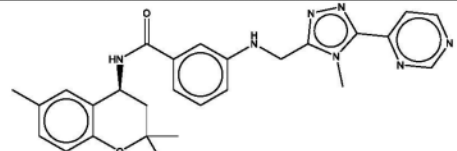
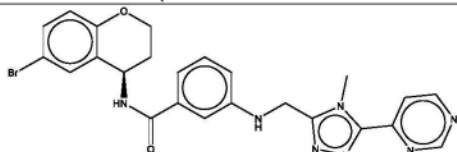
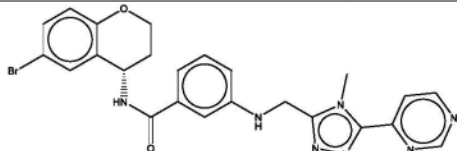
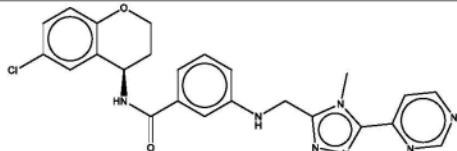
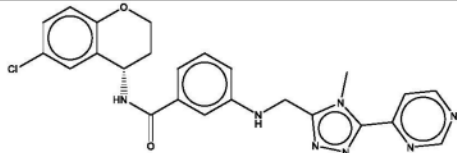
[0613]

				
				
	34.9		10.8	8.62
	28.4		7.44	38.1
		17	> 30.0	13.4
		50	> 30.0	52.6

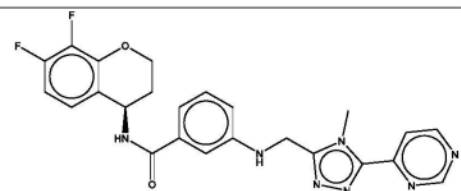
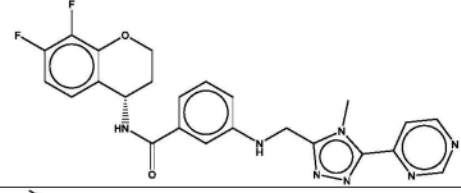
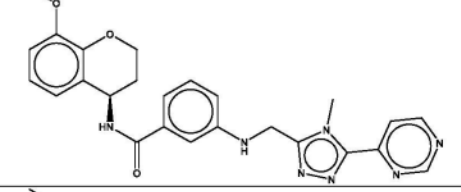
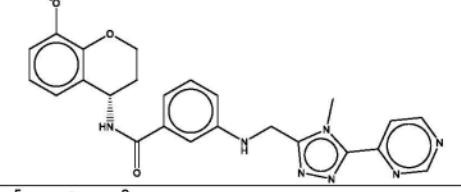
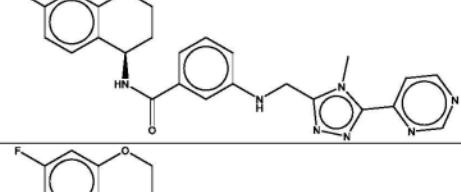
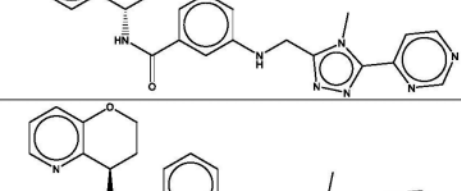
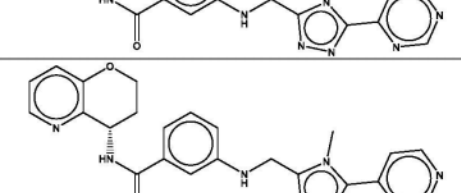
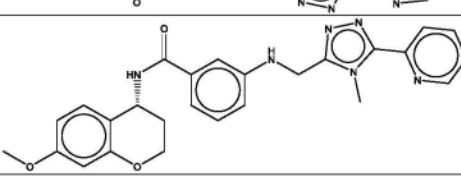
[0614]

		1000	> 30.0	76.3
				
		13	1.63	63.9
		3.6	> 30.0	45.6
	9.99		0.648	0.644
	> 1.00E + 03		2.58	0.138
		4.6	0.196	35.6
		210	> 30.0	69.3
		7	> 30.0	7.49

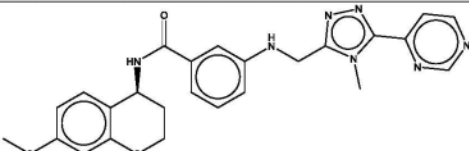
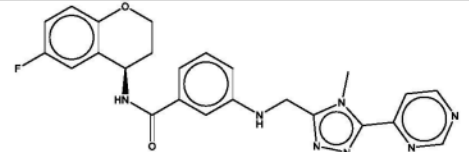
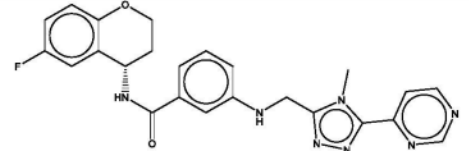
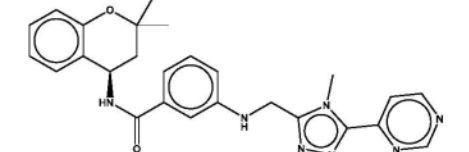
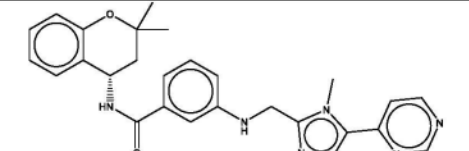
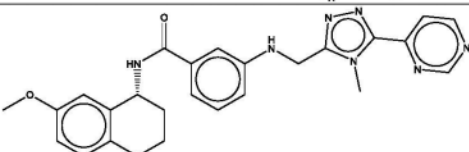
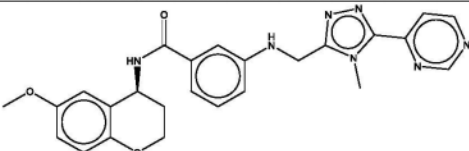
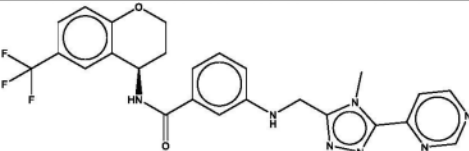
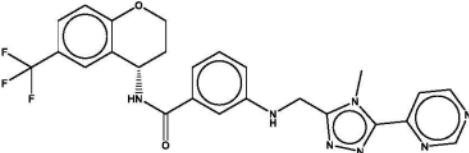
[0615]

		11	> 30.0	8.51
		8.4	0.24	49.9
		18	> 29.4	10.6
		48	> 30.0	14.9
		240	> 30.0	16.3
		510	> 30.0	1.9
		2.6	0.0426	41.7
		2.9	0.0339	45.4
		120	> 30.0	10.5

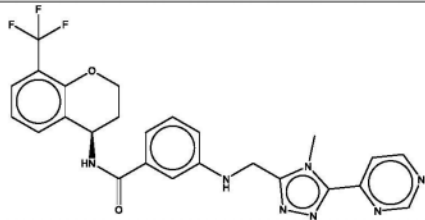
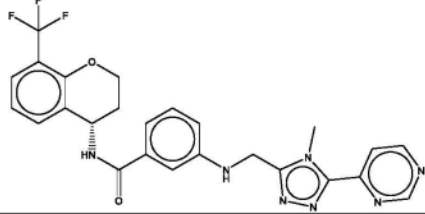
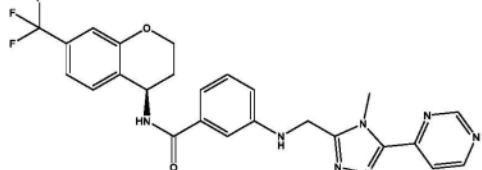
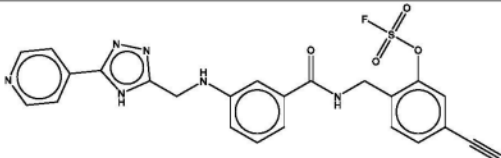
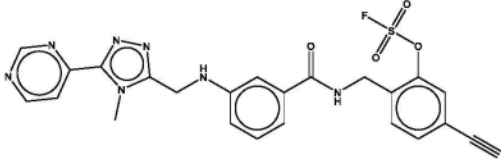
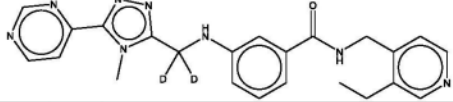
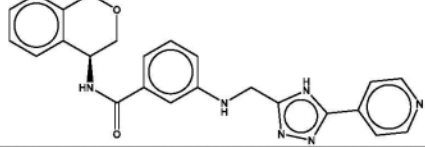
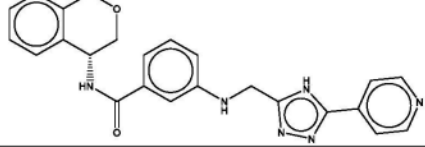
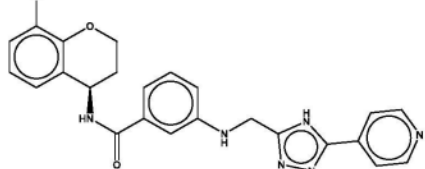
[0616]

		3.3	0.178	50.5
		1500	> 30.0	50.8
	26.1		7.74	9.11
	87.5		0.47	71.2
		1900	0.168	46.2
		6.4	> 30.0	67.9
	1.3	7	0.192	48.7
	144	990	> 10.1	59.7
	60.9		0.485	50.7

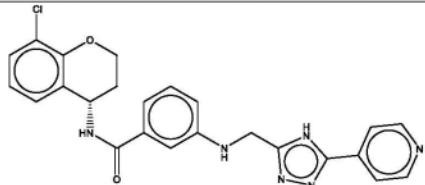
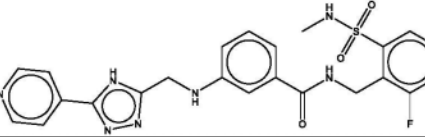
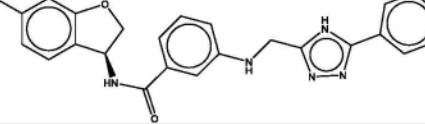
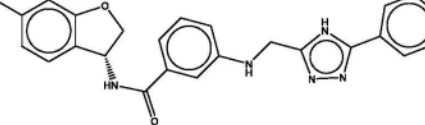
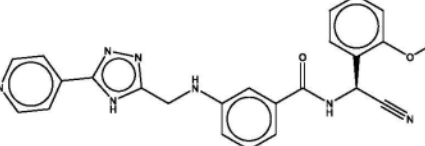
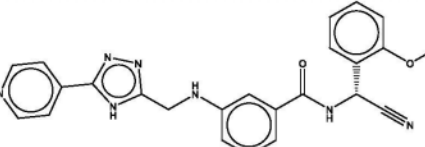
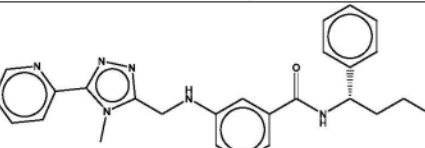
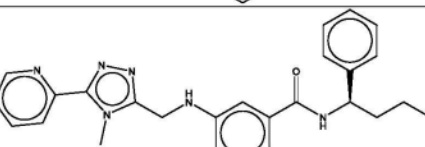
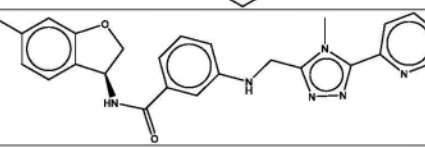
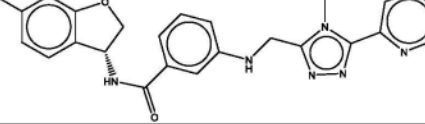
[0617]

	1000		10.1	18.7
		2	0.0962	47.9
		24	> 30.0	47.7
		45	9.09	31.1
		30	> 30.0	38.1
	15.2		> 30.0	34.7
	> 1.00E + 03			43.1
	8.09		0.594	23.7
	834		28.5	1.07

[0618]

		3.8	> 0.972	45.9
		9.7	> 30.0	46.5
		56	0.0932	54
				
				
	20.2	9.4	> 30.0	27.4
				
				
				

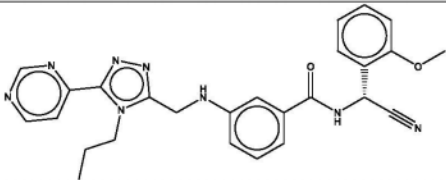
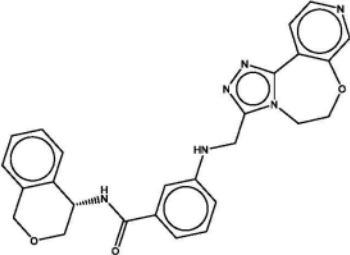
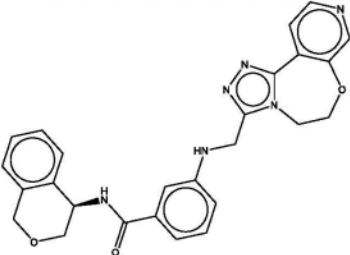
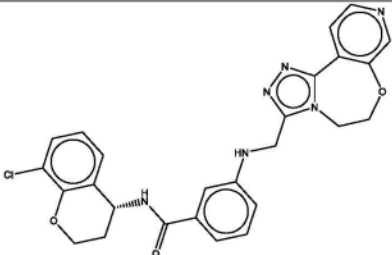
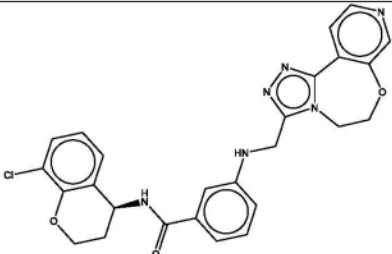
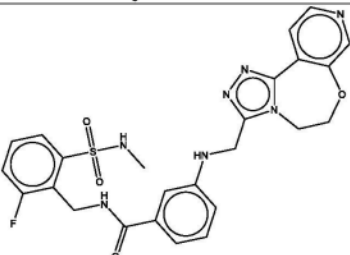
[0619]

				
	5.38		3.62	9.33
	7.92		0.607	0.911
	27.9		4.07	8.79
				
				
	65.9		13.1	50.5
	9.54		4.19	26.3
	25.8		0.117	36.9
	9.03		> 30.0	0.766

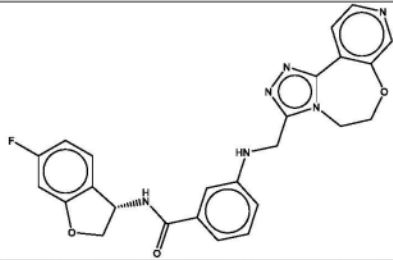
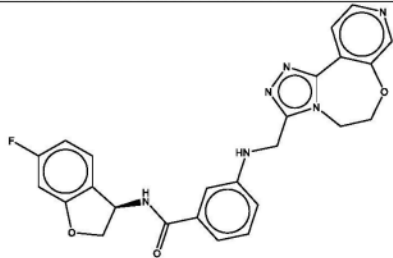
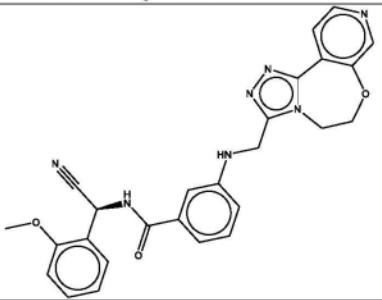
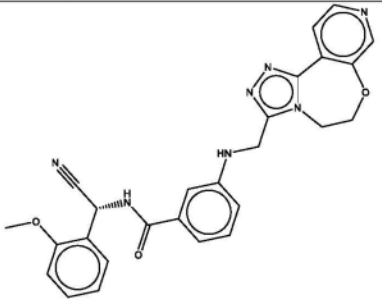
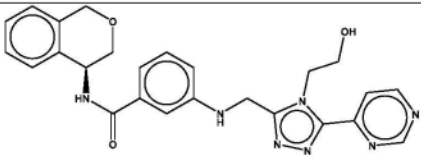
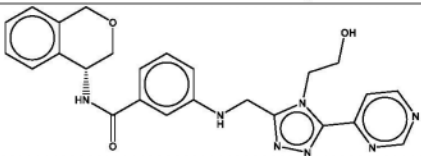
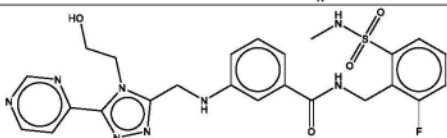
[0620]

	22.2		> 3.20	16.4
	3.35		> 30.0	74.3
	10.5		> 30.0	66

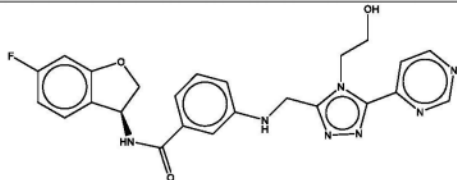
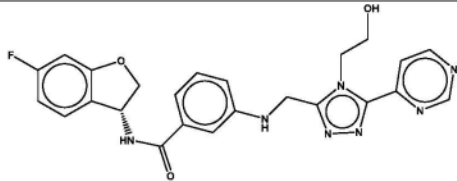
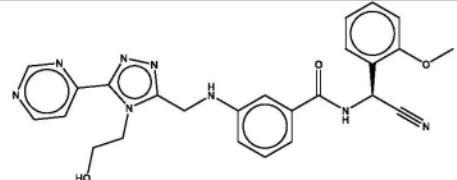
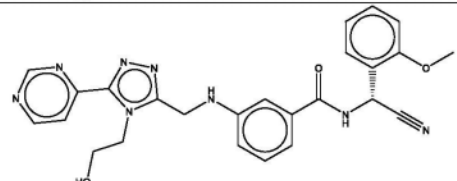
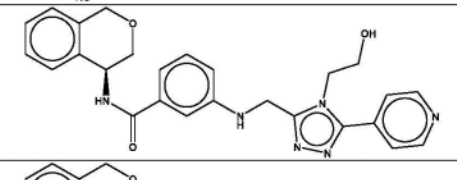
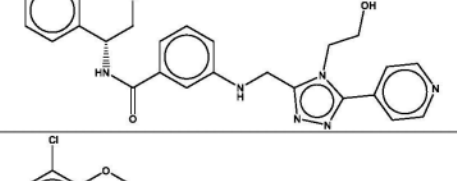
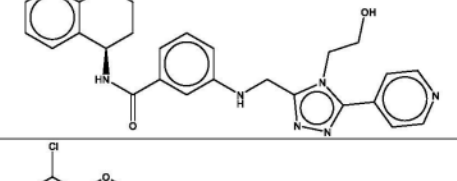
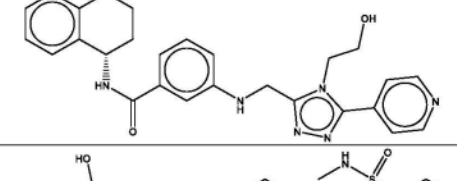
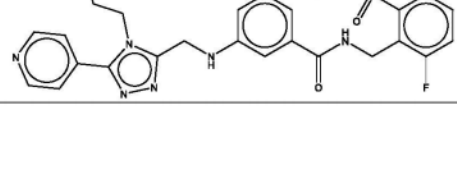
[0621]

				
				
				
				
				
	85.3		2.84	22

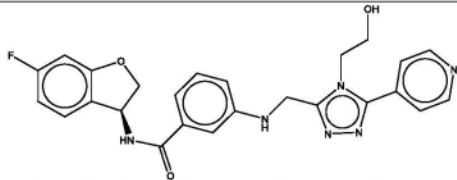
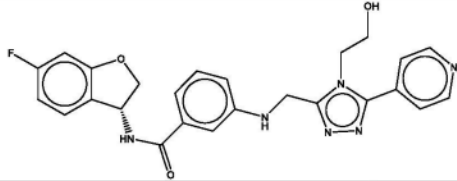
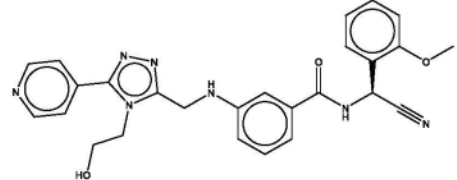
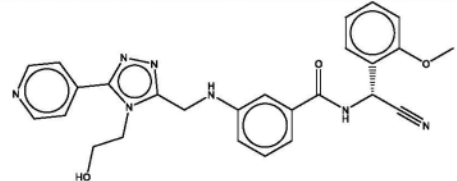
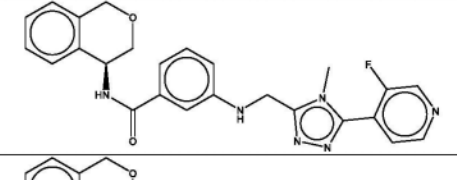
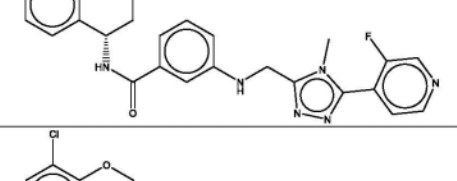
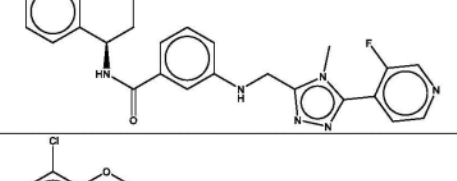
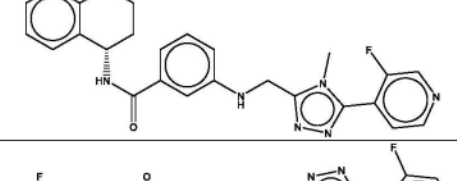
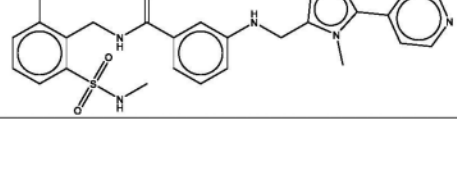
[0622]

				
				
				
				
	147		0.592	16.5
	38.1		> 2.11	18.5
				

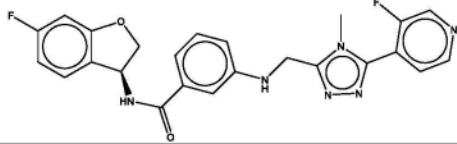
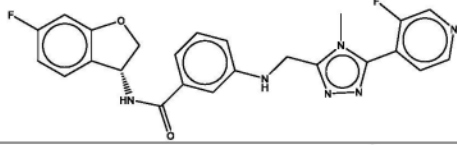
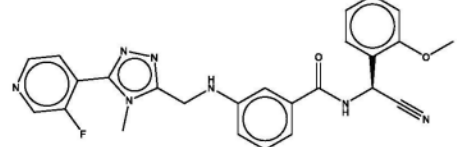
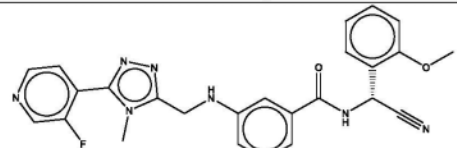
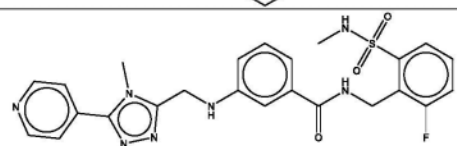
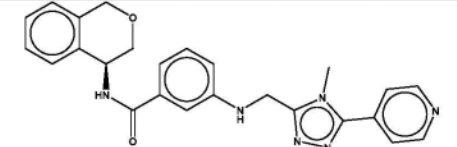
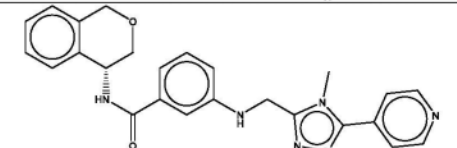
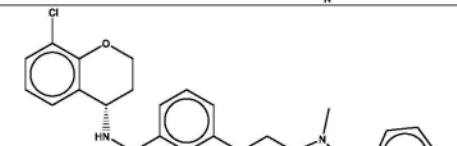
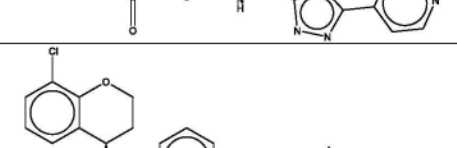
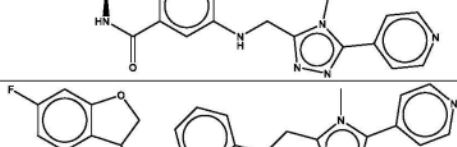
[0623]

	22.4		0.0254	35.3
	3.84		0.256	41.6
				
				
	9.28		> 30.0	69.2
	10.9		0.0416	30.7
	9.91		0.0242	48.6
	7.18		> 30.0	3.17
				

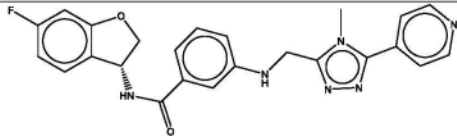
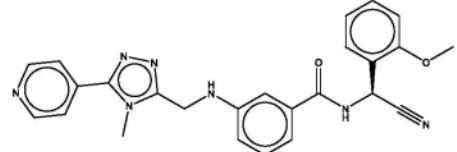
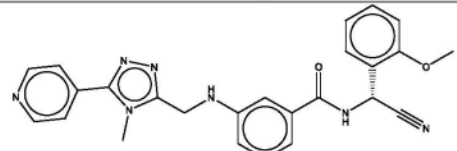
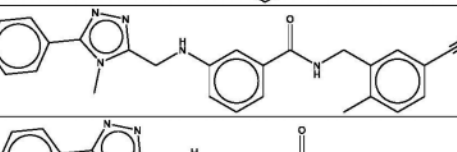
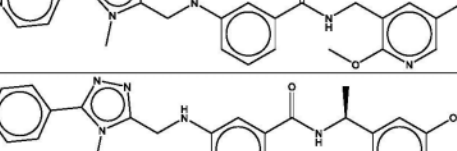
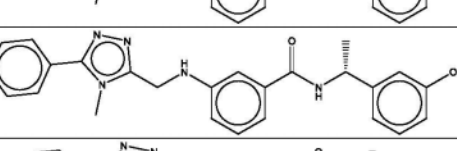
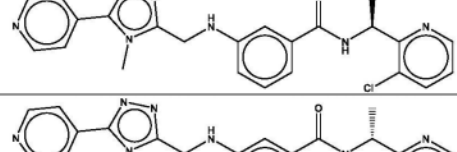
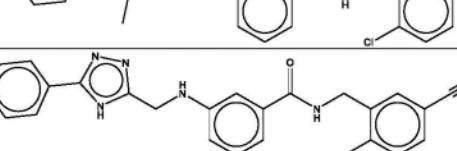
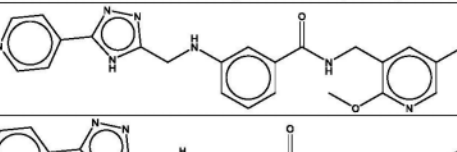
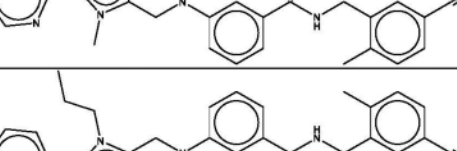
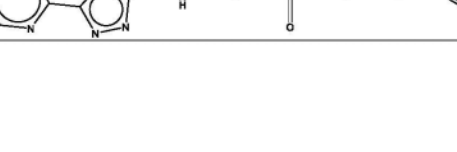
[0624]

	4.8		3.13	63.3
	23.2		> 30.0	48.1
				
				
	227		> 30.0	5.55
	32.5		0.0615	57.5
	60.4		> 30.0	80.1
	21.9		0.245	42.1
	33.9		2.7	60

[0625]

	22.7		0.201	34.6
	111		> 30.0	46.7
				
				
	15.2		1.24	68.6
	201			
	100			
	32.1		> 30.0	65.3
	27.5		> 0.865	52.7
	143			

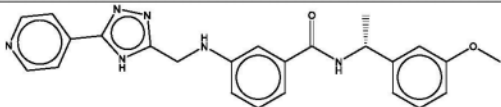
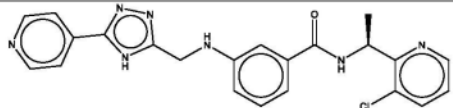
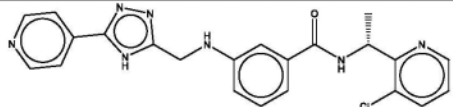
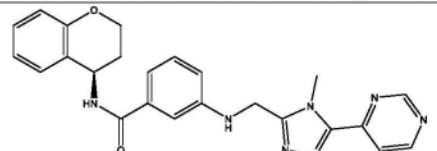
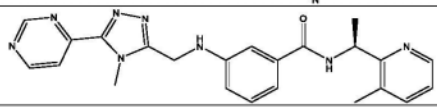
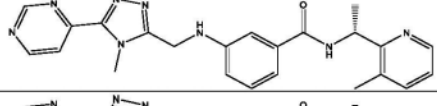
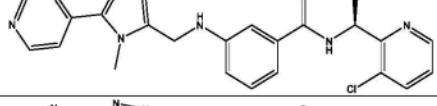
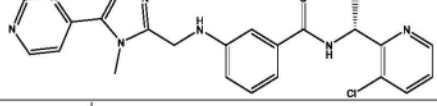
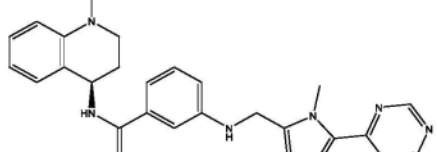
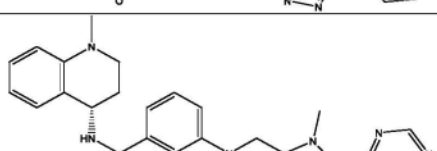
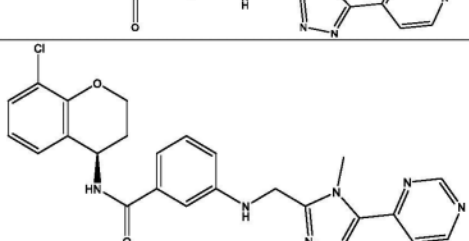
[0626]

	6.81		> 7.49	34.7
				
				
				
				
	117			
	7.61		> 30.0	58.6
	2.97		> 1.85	65.4
	11.4		> 4.78	45.5
				
	10.2		21.7	5.28
				
				

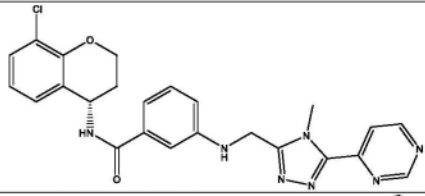
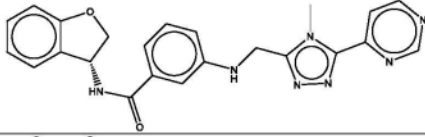
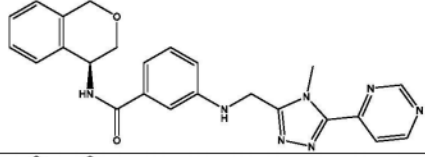
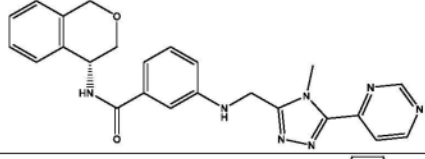
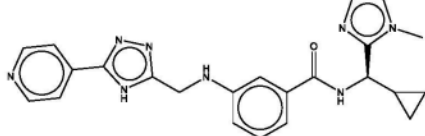
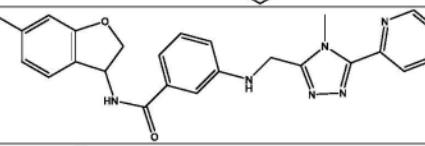
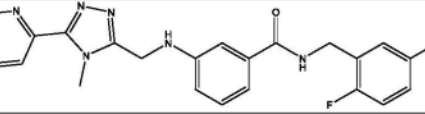
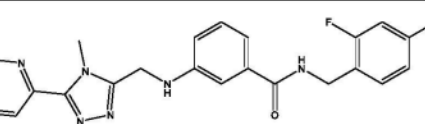
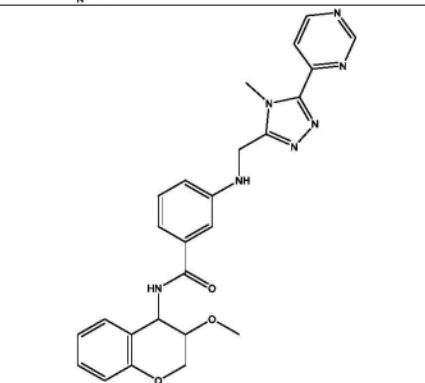
[0627]

	3.22		> 30.0	63.6
	4.12		> 30.0	56.7
	4.82		> 4.60	69.5
	7.15		15.1	50.5
	17.5		> 30.0	7.94

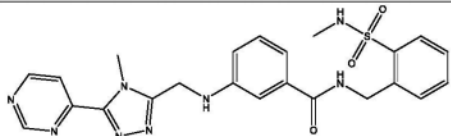
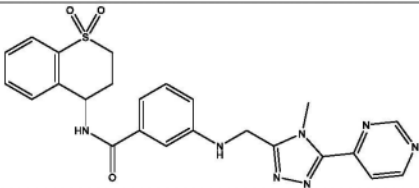
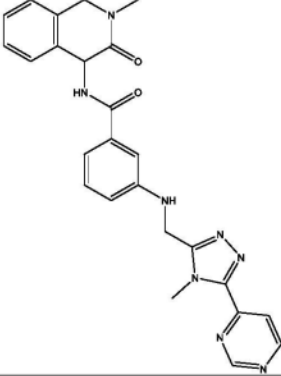
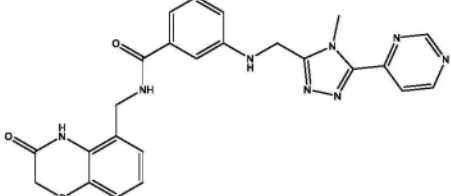
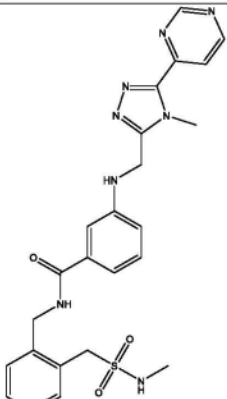
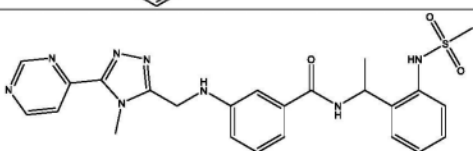
[0628]

	81.6			
				
				
	23		0.227	73.9
	15		> 30.0	51.8
	26		3.79	58.9
	9.6	16	0.696	61.9
	12	15	27.1	56.7
	21		> 30.0	16
	85			
	8.2	3.6	> 0.47	49.0

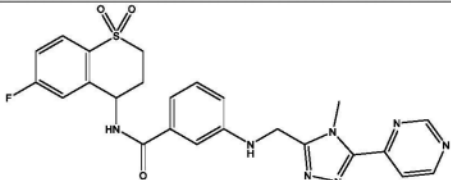
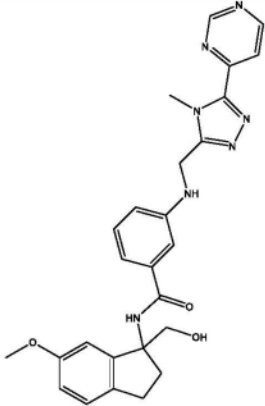
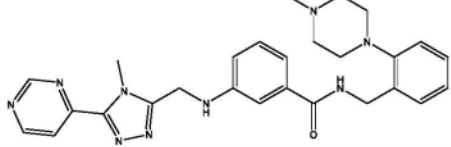
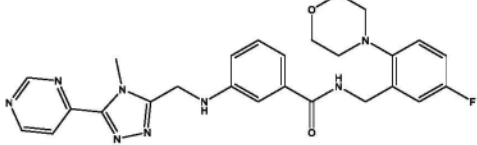
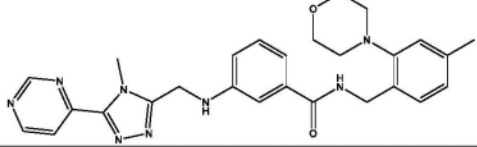
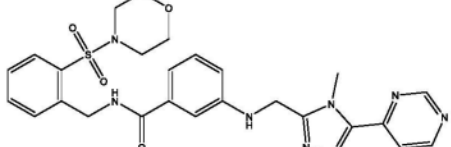
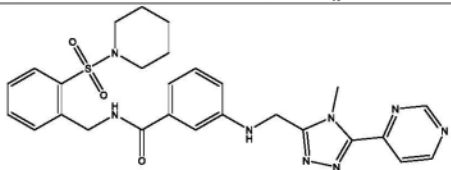
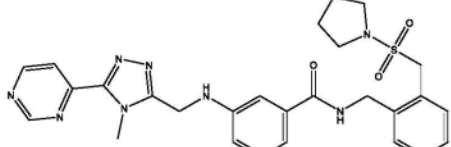
[0629]

	33.6	13.2	> 1.01	45.9
		3.4		
	20.2	11.9	> 0.80	47.6
	66		> 11.8	38.2
				
	35.4		0.547	52.1
	20		0.917	56.9
	12.03		0.413	51.3
	59.1			

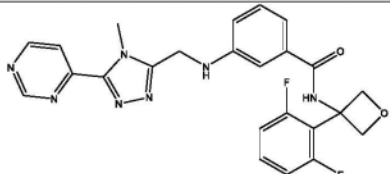
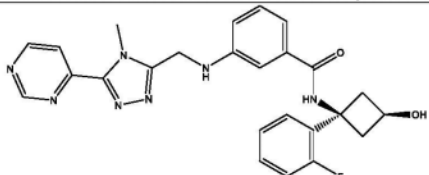
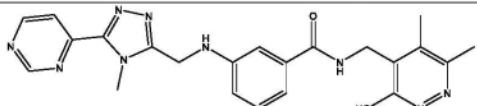
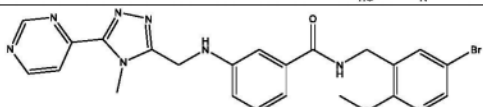
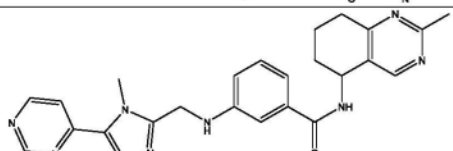
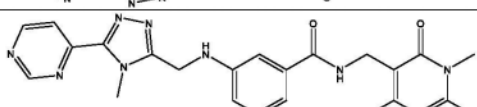
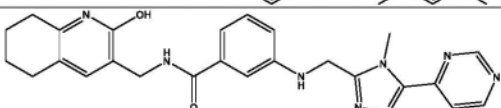
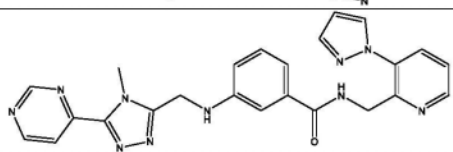
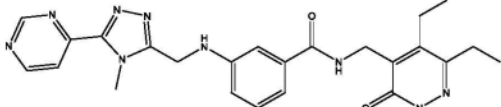
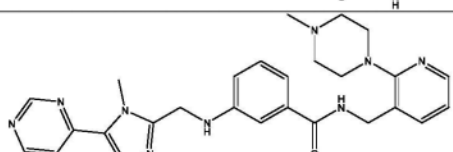
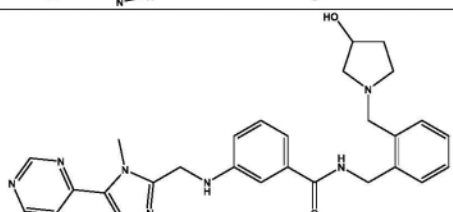
[0630]

	62.5			
	18.2		2.79	53.6
	63.5		> 1.90	53.9
	9.78		2.99	25.7
	68.9			
	68			

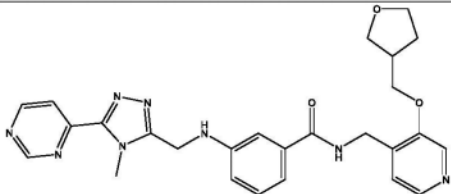
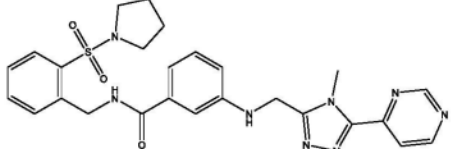
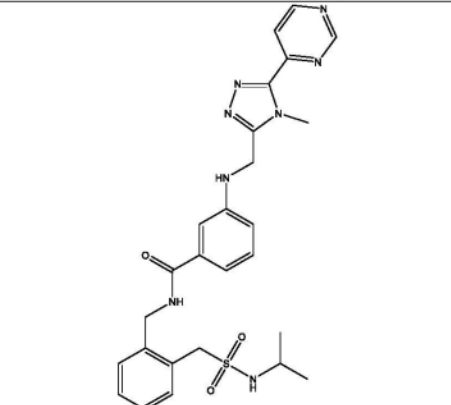
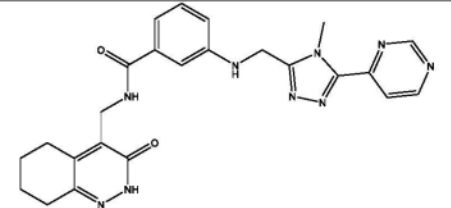
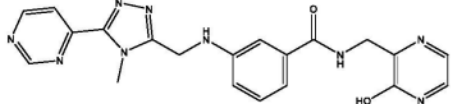
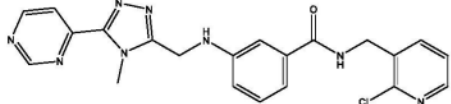
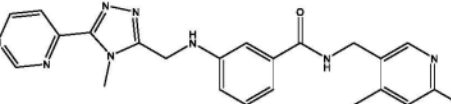
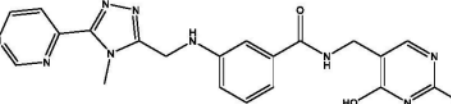
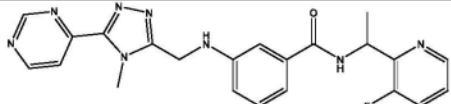
[0631]

	65.4		8.68	47.4
	10000			
	184			
	104			
	412			
	52.8			
	50.5			
	107			

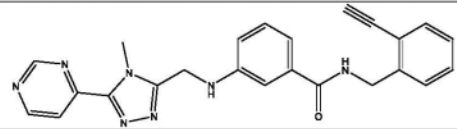
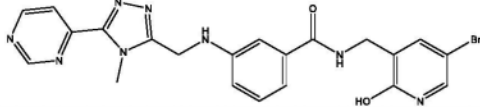
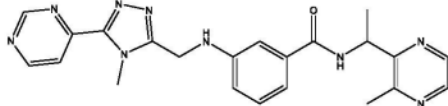
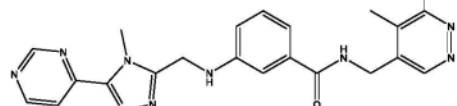
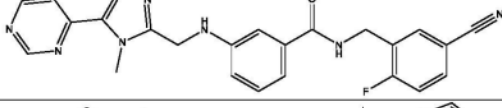
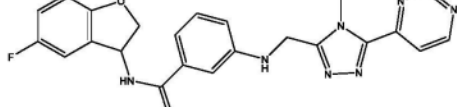
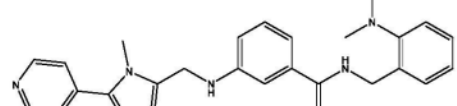
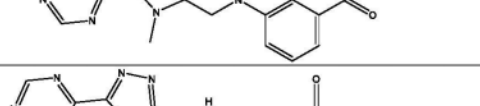
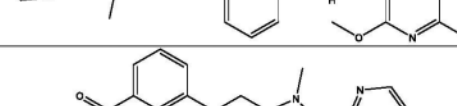
[0632]

	10000			
	423			
	132			
	21.5		0.61	52.7
	108			
	9.97		1.7	40.1
	192			
	318			
	504			
	289			
	136			

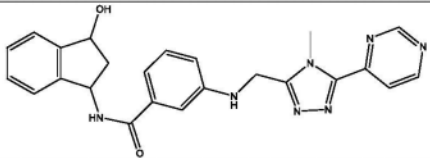
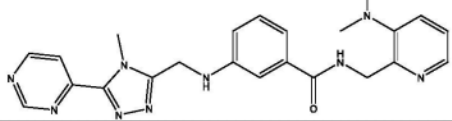
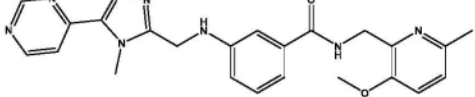
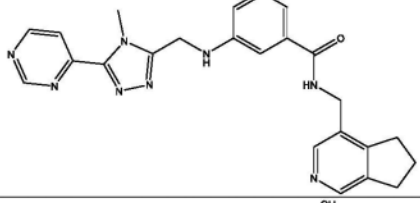
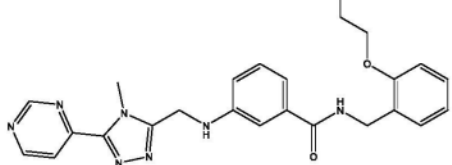
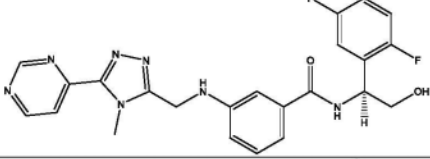
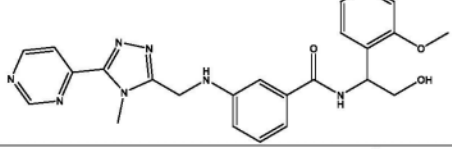
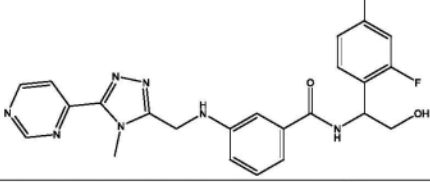
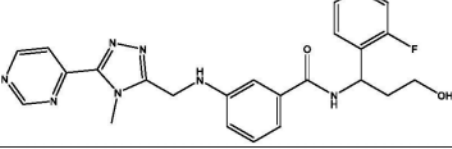
[0633]

	871			
	26.9		2.17	49.1
	69.8			
	531			
	728			
	27.6		0.506	70
	17.8		0.803	48.9
	382			
	69		2.66	57.7

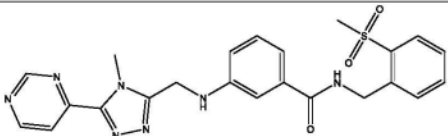
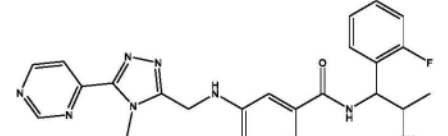
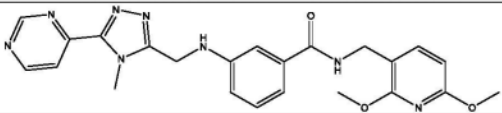
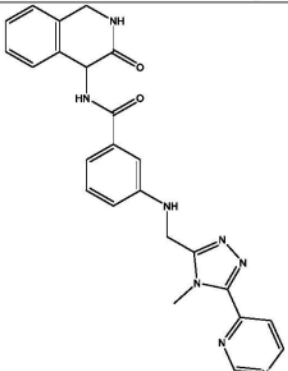
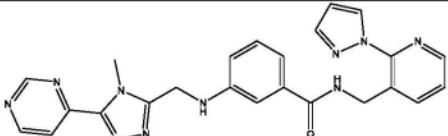
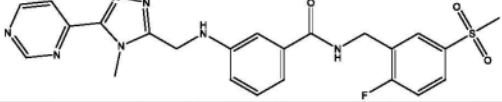
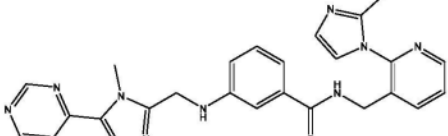
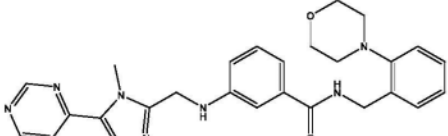
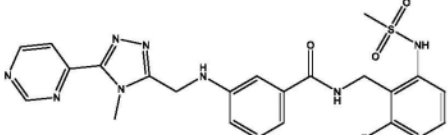
[0634]

	46.4		2.32	65.6
	103			
	61		> 12.5	48.2
	14.3		1.46	64.9
	17.6		> 1.28	51.0
	26.6		1.26	55.1
	14.8		1.61	50.9
	13.2		0.681	65.8
	30.1		> 30.0	70
	104			
	24.7		28	17.2

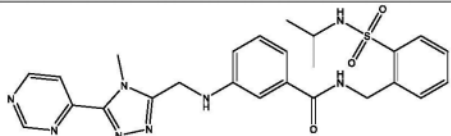
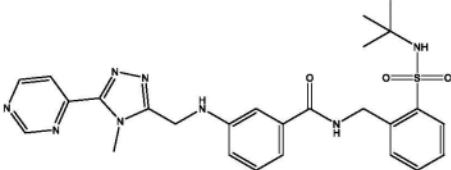
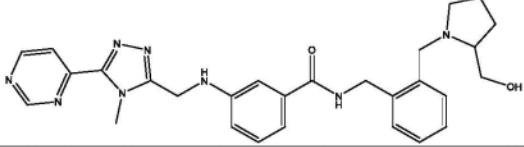
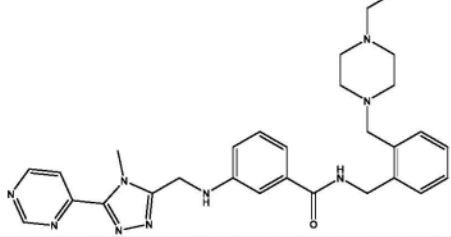
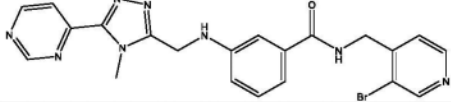
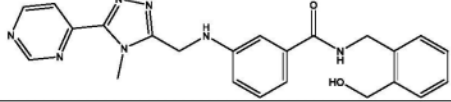
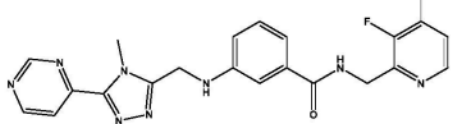
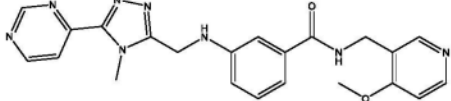
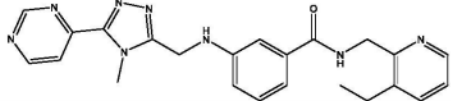
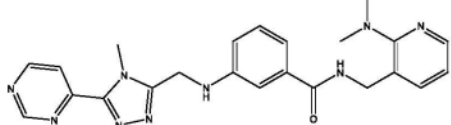
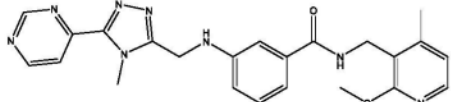
[0635]

	65		> 30.0	77.2
	120			
	67.5		> 12.4	54.8
	15.3		> 11.7	10.9
	48.9		> 6.45	67.7
	43.4		> 30.0	65.8
	45.4		> 13.0	62.3
	83.1		3.07	72.9
	35.6		0.536	54.4

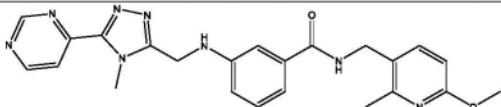
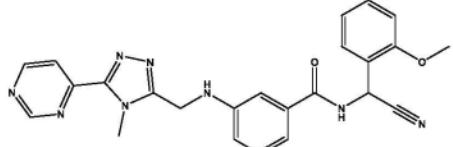
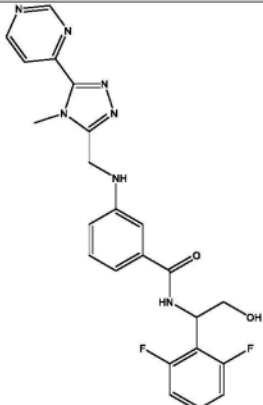
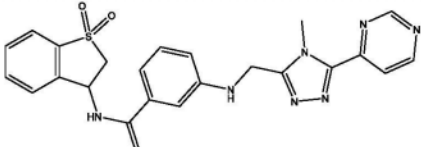
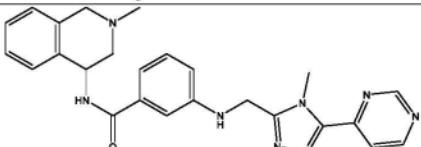
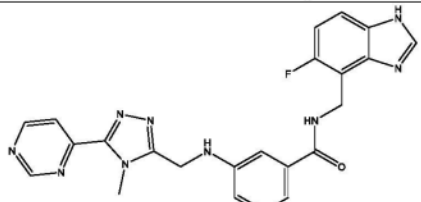
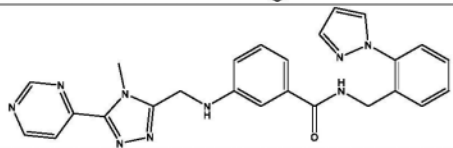
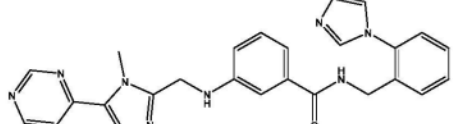
[0636]

	57.1		1.95	62.6
	209			
	37.2		0.797	62.7
	38.1		> 30.0	73.5
	146			
	52		> 16.0	56.3
	58.8		> 25.8	72.6
	50		3.25	65.1
	9.42		3.25	59

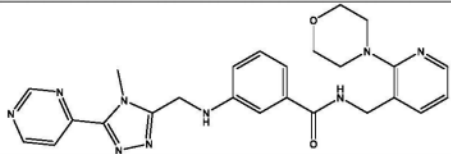
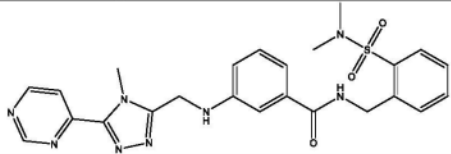
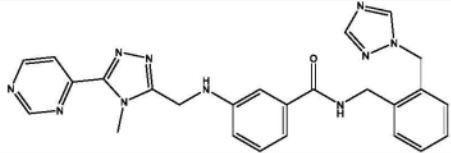
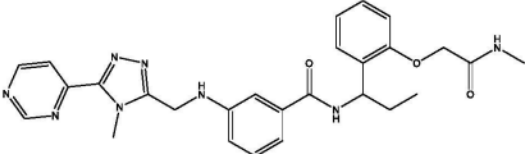
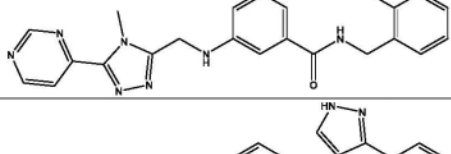
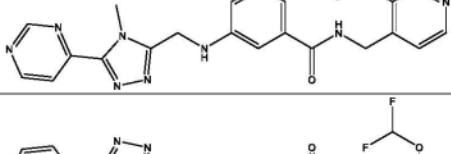
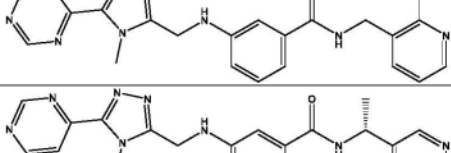
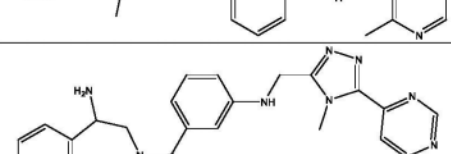
[0637]

	65.8		> 15.9	57.6
	54		4.29	47.4
	10000			
	267			
	13.8		0.633	56.3
	18.4		1.56	51.9
	50.2		> 30.0	33.4
	28.1		5.09	50.5
	22.6		4.51	13.3
	46.1		1.16	71.6
	37.3		0.93	52.7

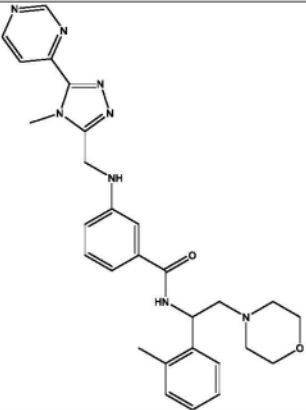
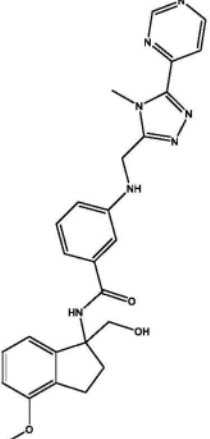
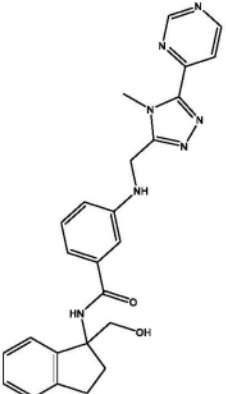
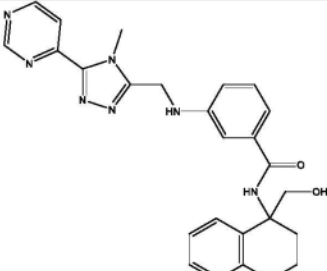
[0638]

	28.5		> 30.0	17.2
	6.03		0.468	37.7
	146			
	20.2		1.44	56.5
	45.9		7.67	52.8
	19.2		22.6	55.7
	184			
	30		1.15	57.6

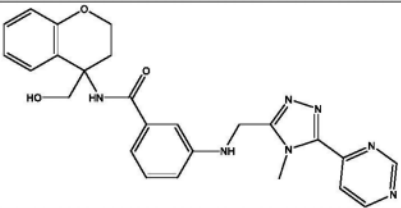
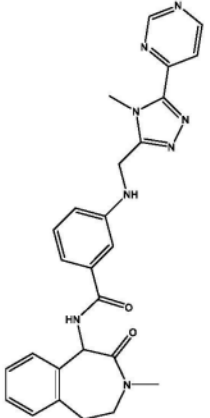
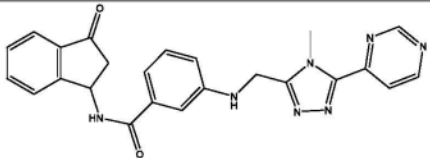
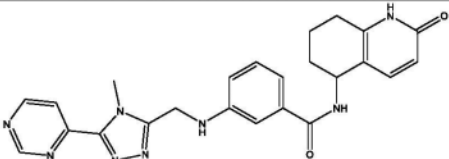
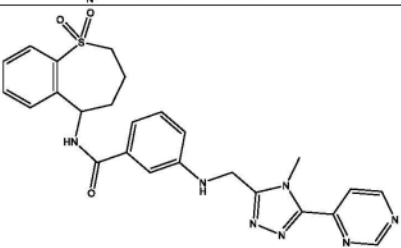
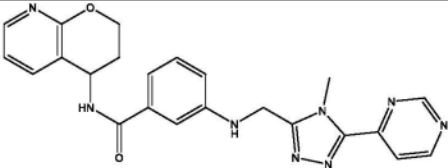
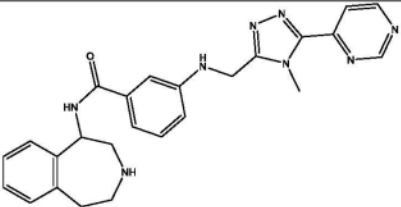
[0639]

	176			
	47.2		21.5	40.1
	55.7		7.41	74.7
	67.2		> 27.8	53.5
	145			
	53.5		> 23.3	68.8
	16.7		1.44	67.1
	15.5		> 30.0	66.9
	10000			

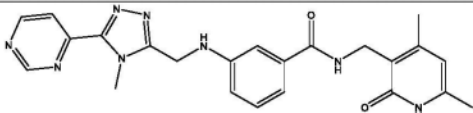
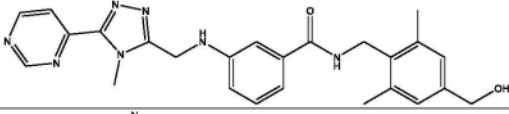
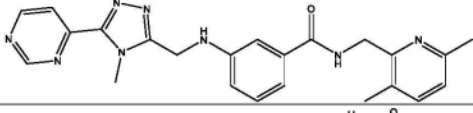
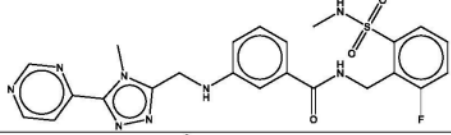
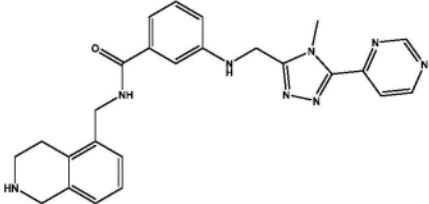
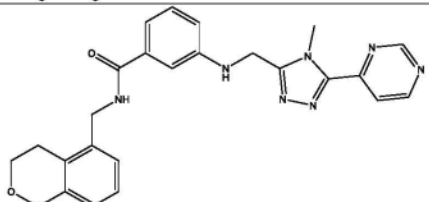
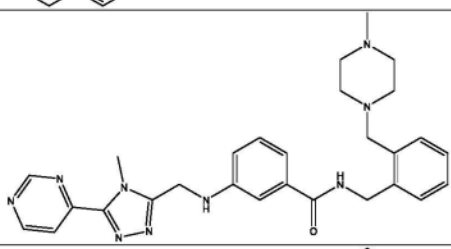
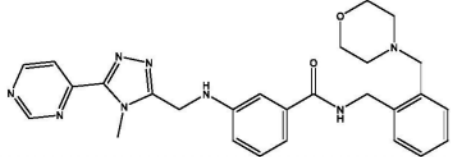
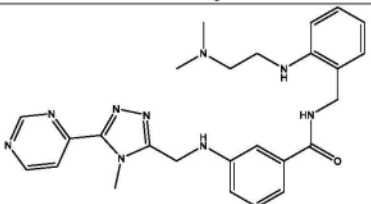
[0640]

	505			
	134			
	929			
	651			

[0641]

	283			
	253			
	19		0.867	61.1
	392			
	194			
	56.7		> 30.0	84.2
	142			

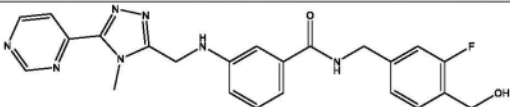
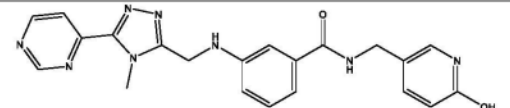
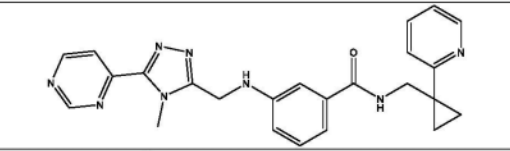
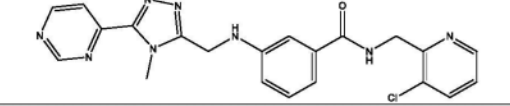
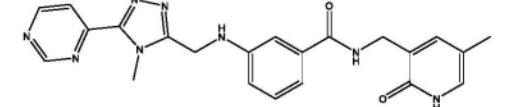
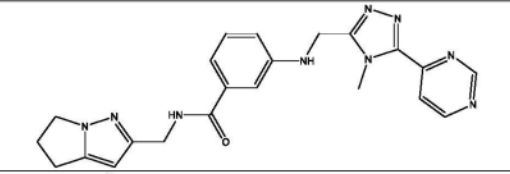
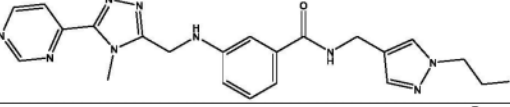
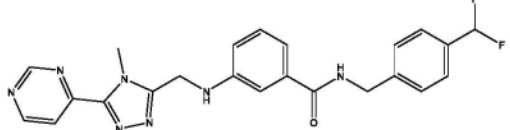
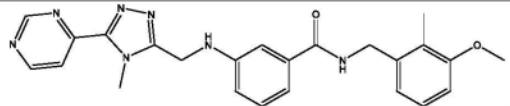
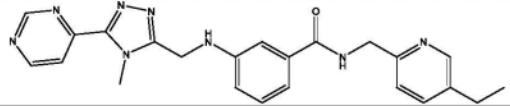
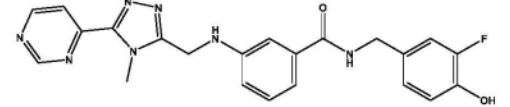
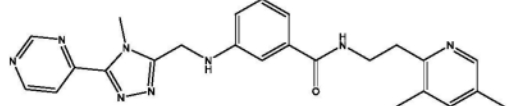
[0642]

	14.9		> 30.0	78.9
	10.8		0.738	51.3
	11.2		> 30.0	16.2
	7.36	12.7	0.732	47.1
	18.4		> 30.0	96.1
	8.5		> 30.0	37.8
	159			
	71.5		6.71	59.8
	53.3		> 30.0	84.4

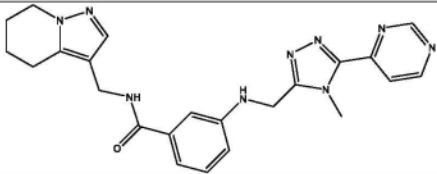
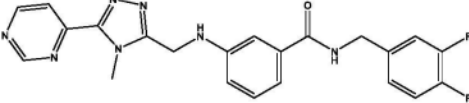
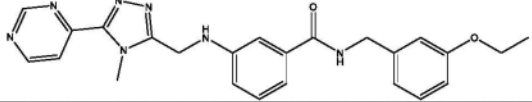
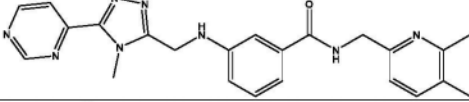
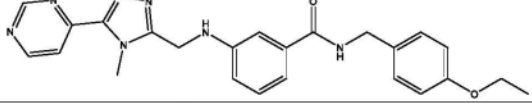
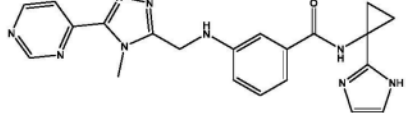
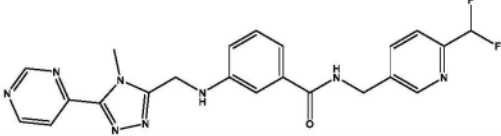
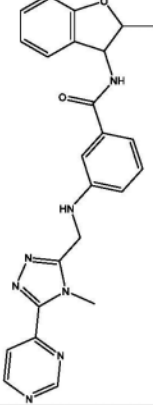
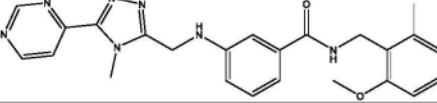
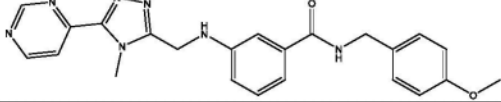
[0643]

	32.1		> 30.0	65.6
	42		> 11.8	54.3
	119			
	18.3		1.63	43.3
	133			
	172			
	340			
	135			
	950			
	593			

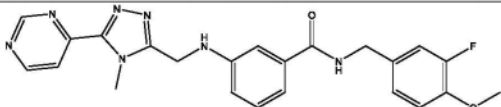
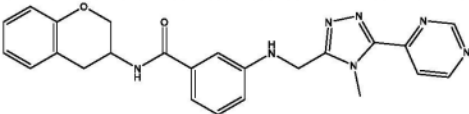
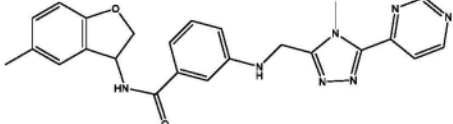
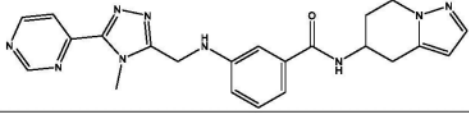
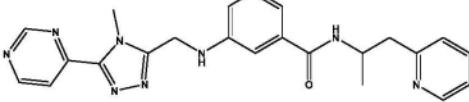
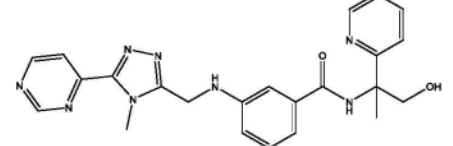
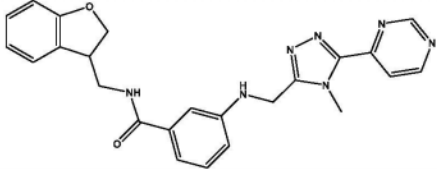
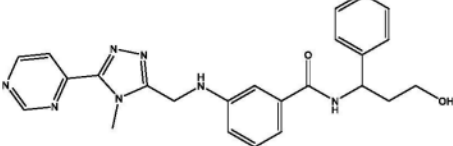
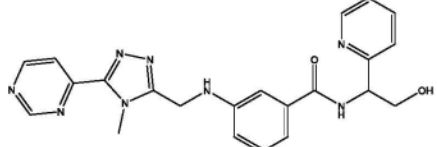
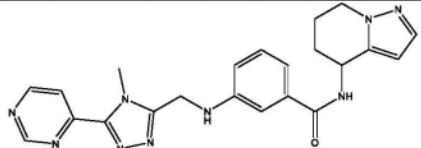
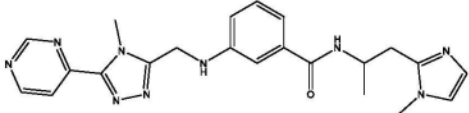
[0644]

	103			
	203			
	526			
	48.2		> 16.4	40.6
	> 1.00E + 03			
	> 1.00E + 03			
	82.9		> 5.60	67.5
	64.2		> 13.1	72.6
	12.6		> 12.6	26.4
	271			
	118			
	432			

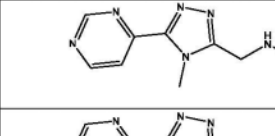
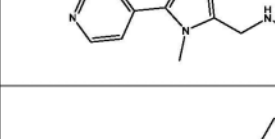
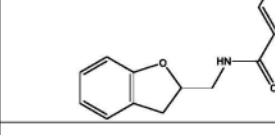
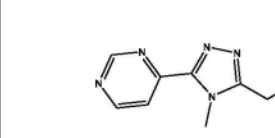
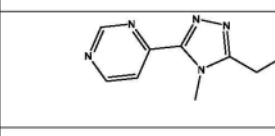
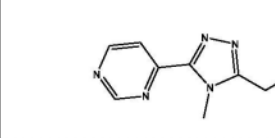
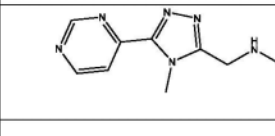
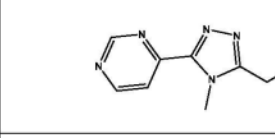
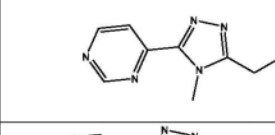
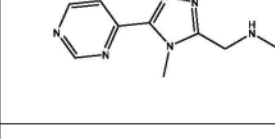
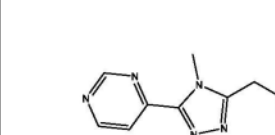
[0645]

	71.6		> 24.8	59.3
	63.7		9.33	65.1
	73.6		> 30.0	72
	182			
	35.3		1.2	66.9
	748			
	44.6		> 4.16	71.2
	7.43		1.79	62.1
	8.2		0.246	53.2
	913			

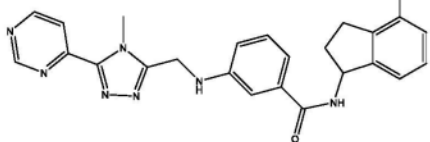
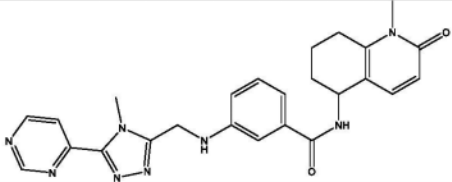
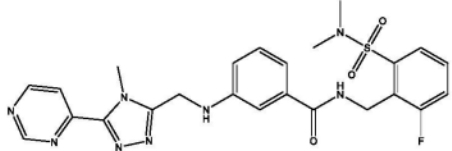
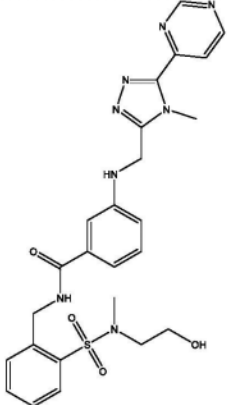
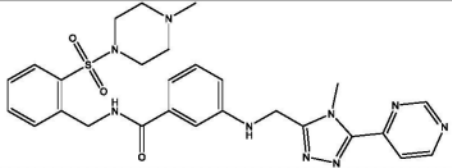
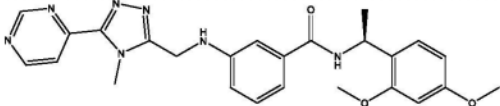
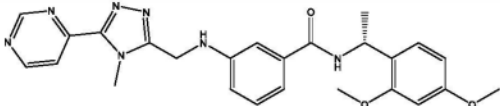
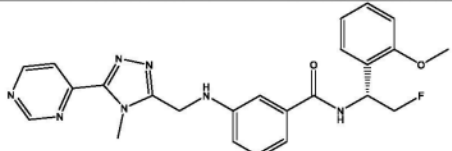
[0646]

	30.1		6.65	48.9
	68.4		> 12.6	68.1
	18.8		0.332	60.7
	133			
	290			
	511			
	54.7		> 5.21	71.9
	26.4		1.09	60.4
	177			
	171			
	732			

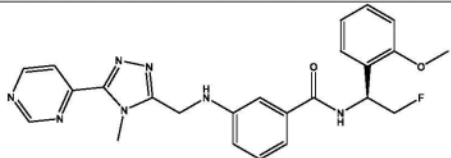
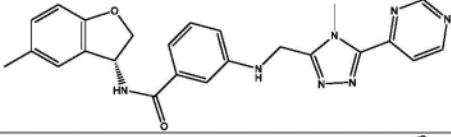
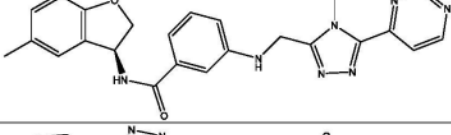
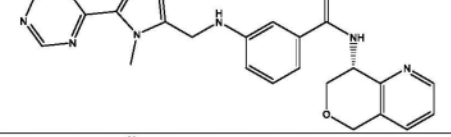
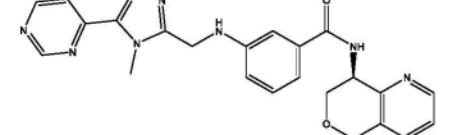
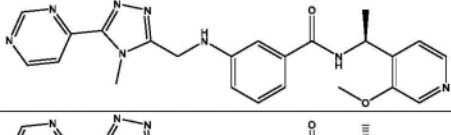
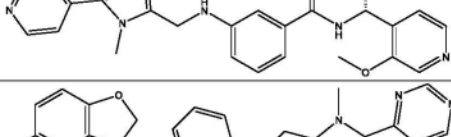
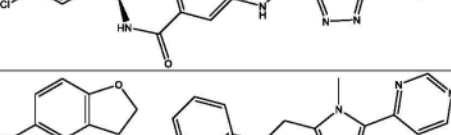
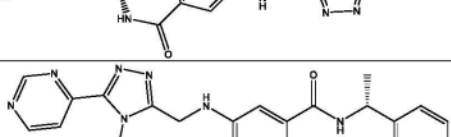
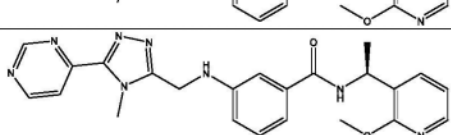
[0647]

	74		> 5.02	25.6
	16.2		0.784	56.8
	208			
	52.8		1.9	64.5
	189			
	52.9		3.75	47.4
	22.6		1.71	56.3
	152			
	68.9		2.63	58.5
	181			
	65.8		7.89	71.9

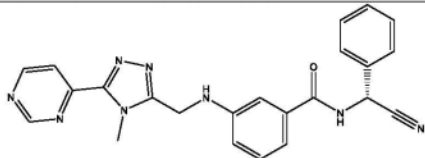
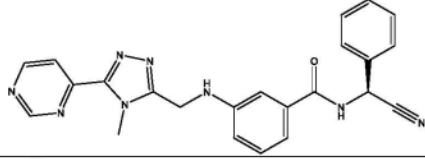
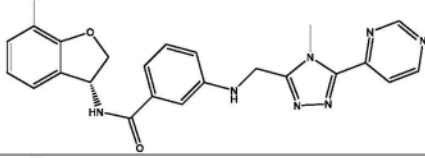
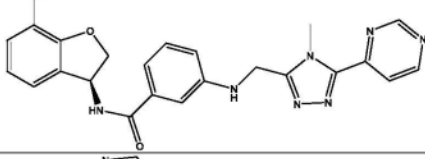
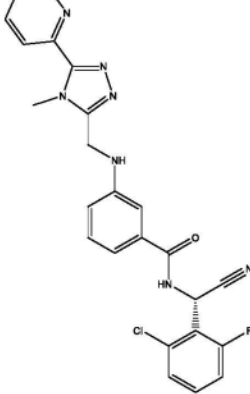
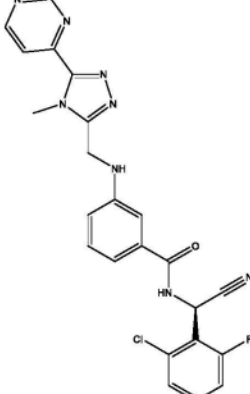
[0648]

	47.2		8.84	68.9
	> 1.00E + 03			
	5.78		0.263	26.9
				
	344			
	310			
	8.56			
				

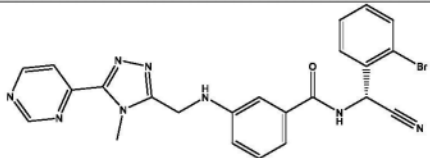
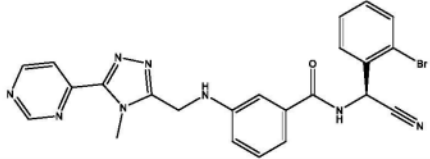
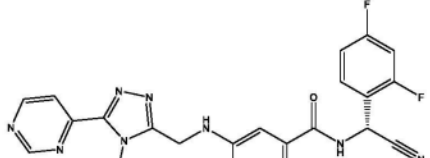
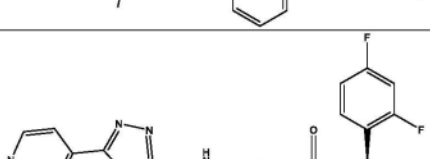
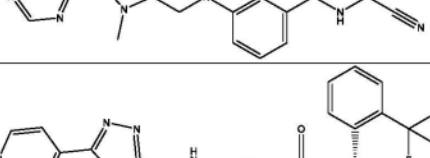
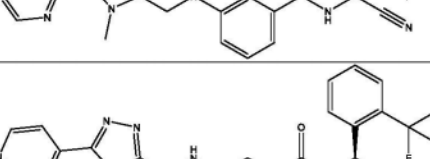
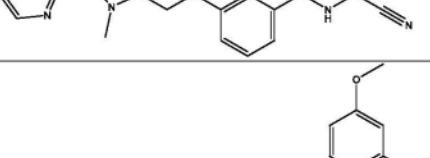
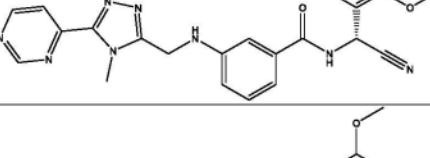
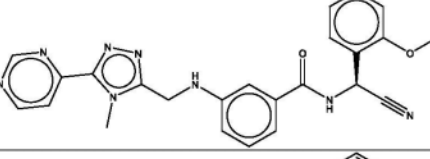
[0649]

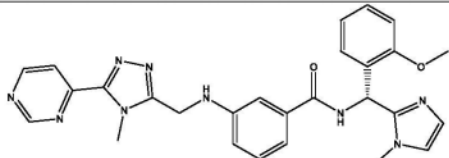
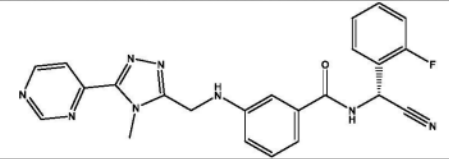
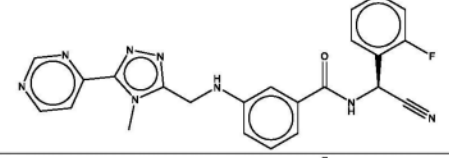
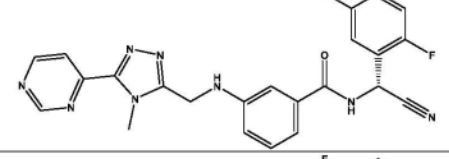
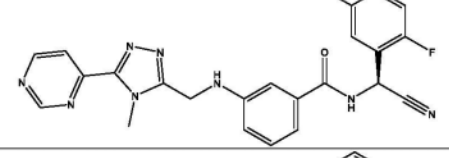
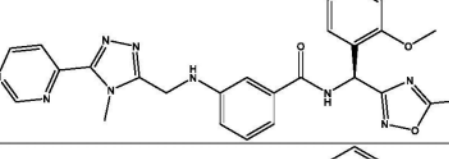
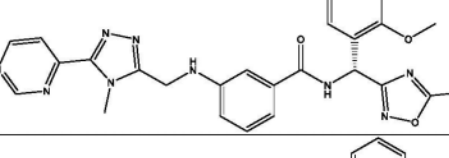
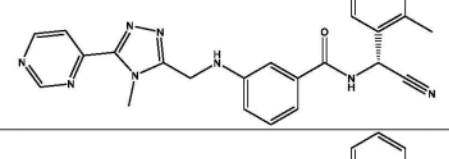
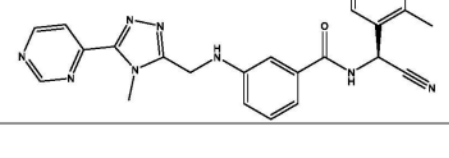
[0650]

				
				
		7.8		
		28		
		5.7		
		5.1		

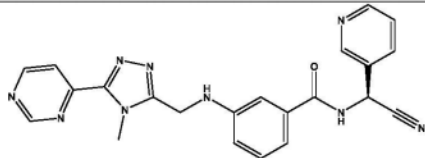
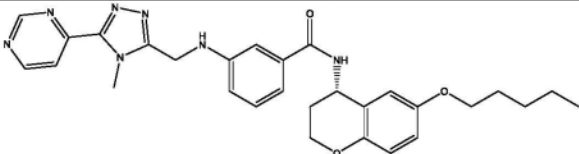
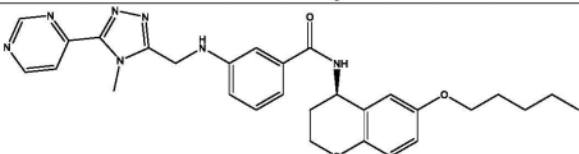
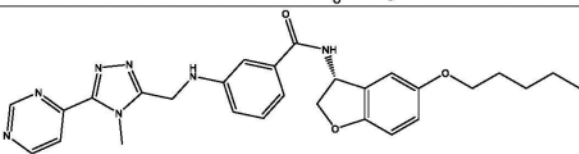
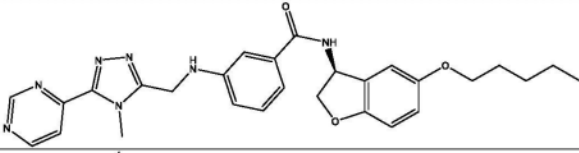
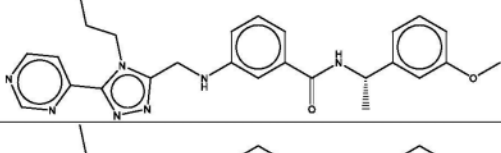
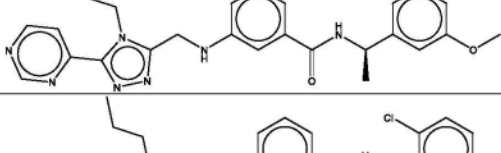
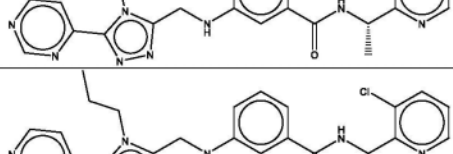
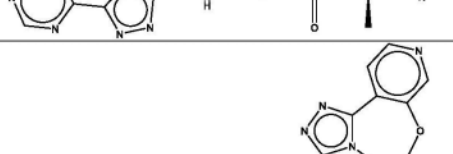
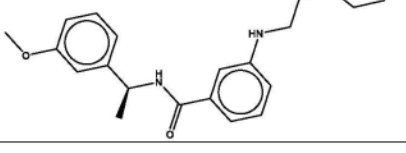
[0651]

		4.1		
		4.5		
		10		
		4.9	0.122	42.7
		3.5		
		3.5	0.0544	25
		68		
		7.8		
		100		

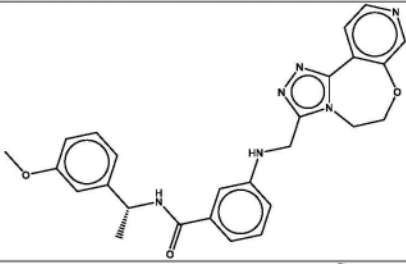
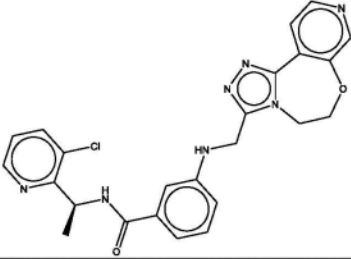
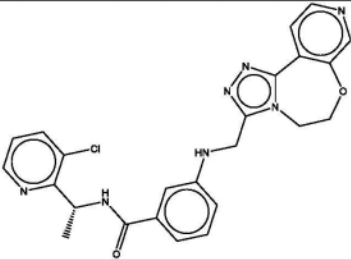
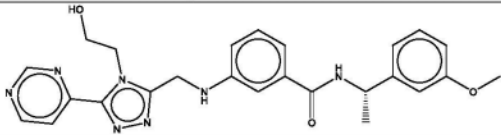
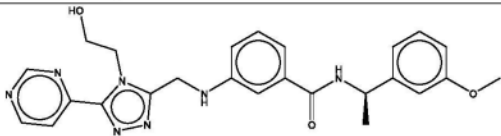
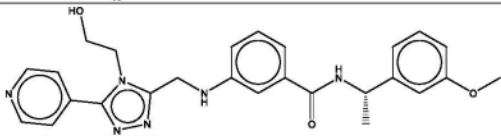
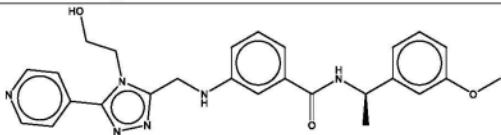
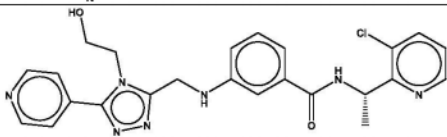
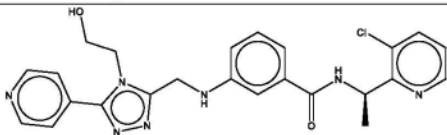
[0652]

		25	0.579	78.2
		5.5	0.0593	29
		6.8	0.0826	29.7
	15.7		0.244	35
	17.7		0.808	27.7
	741			
	333			
	4.63		0.0304	49
	4.97		0.0355	48.6

[0653]

	20.3		3.43	47
	12.6		2.13	19.4
	732			
	8.3		0.236	27.8
	550			
	14.1		> 30.0	1.79
	40.1		> 0.219	53.5
				
				
	6.52		10.1	9.01

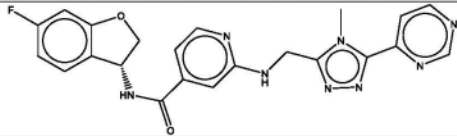
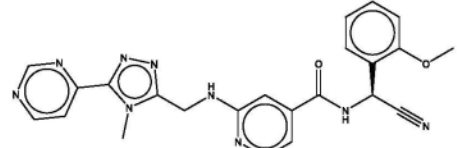
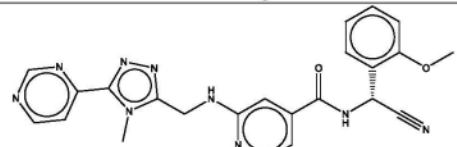
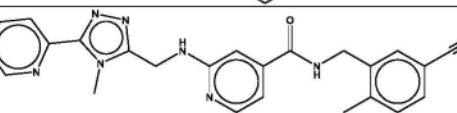
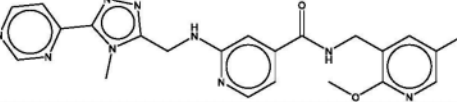
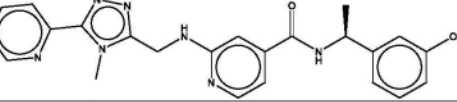
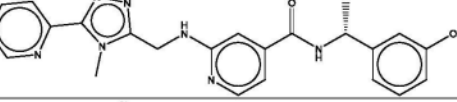
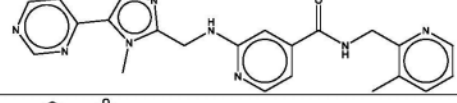
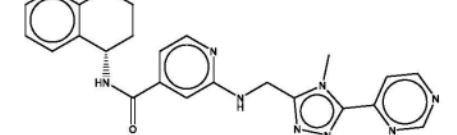
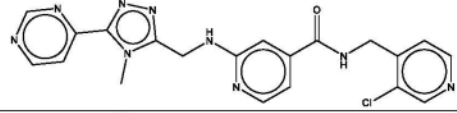
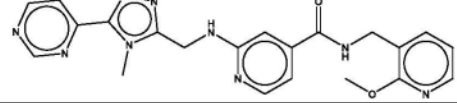
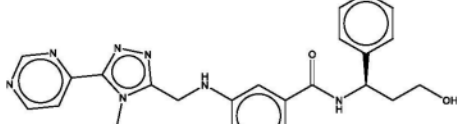
[0654]

	15.9		> 3.65	56.5
				
				
	2.41		0.0307	30.1
	4.91		1.23	40.5
	2.99		> 30.0	51.2
	99.4		> 30.0	68.8
	28.3		0.0809	49.2
	11.9			

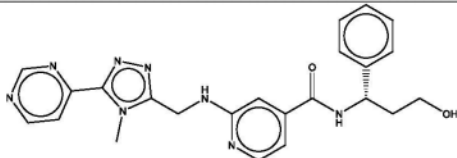
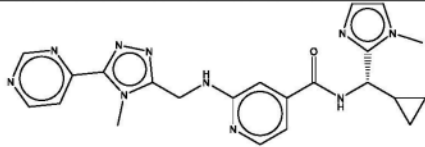
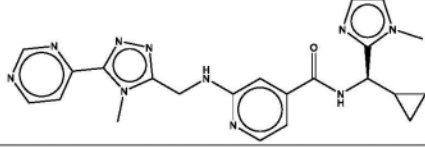
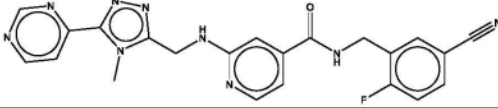
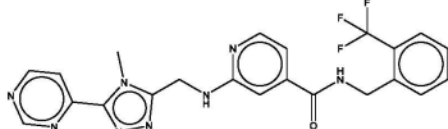
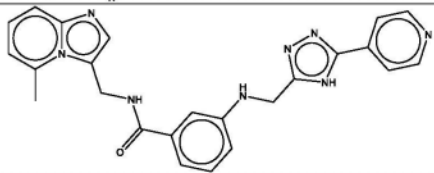
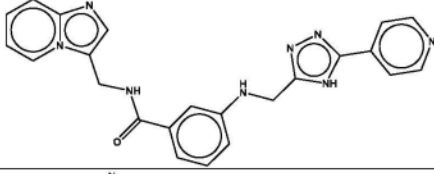
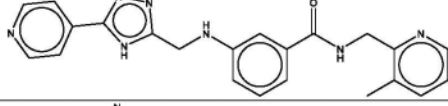
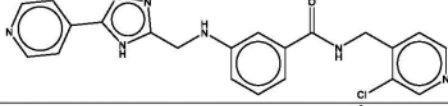
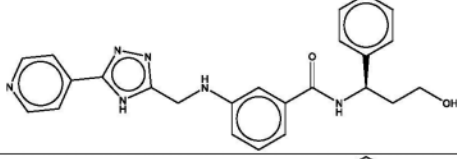
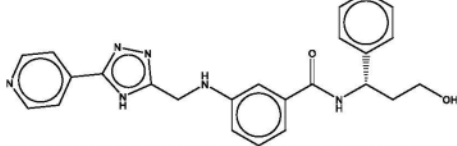
[0655]

	11.6		> 30.0	34.1
	181		> 30.0	28.8
	52.8		1.03	27.6
	54.7		0.135	48.3
	5.77		> 30.0	51.6
	5.86		> 30.0	42
	14.3		> 30.0	41
	18.7			
	71.1		11	54.4
	15.1			
	37.5			

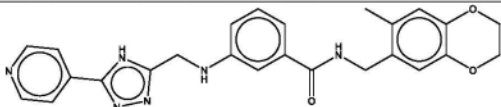
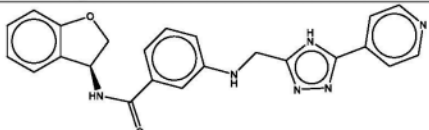
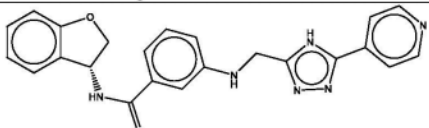
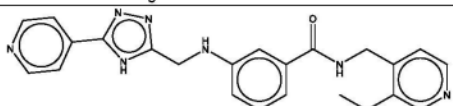
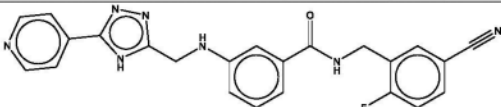
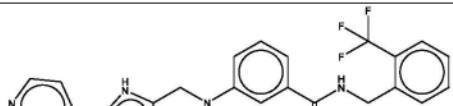
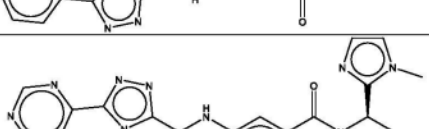
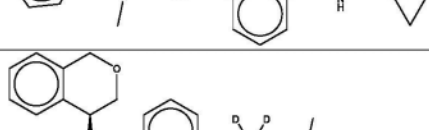
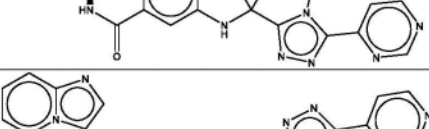
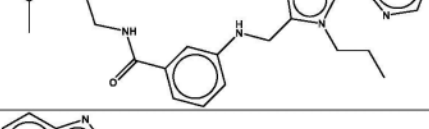
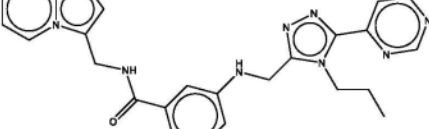
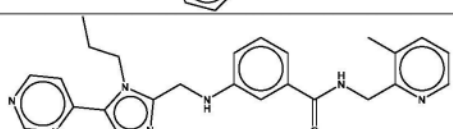
[0656]

	118		1.93	65
				
				
	7.07		1.41	37.1
	28.1		> 30.0	49.7
	125		8	52.7
	9.89		0.468	58.6
				
				
				
				
				

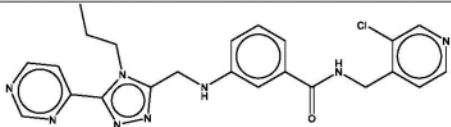
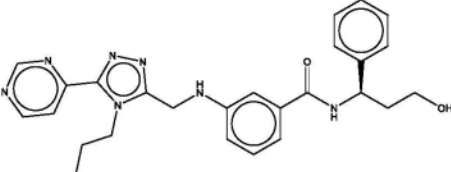
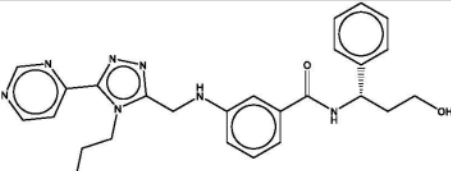
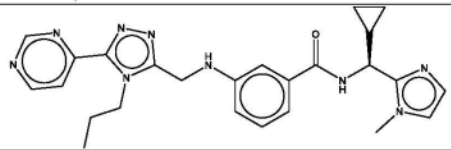
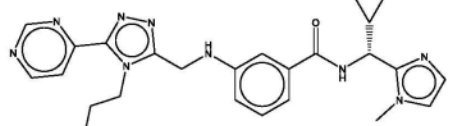
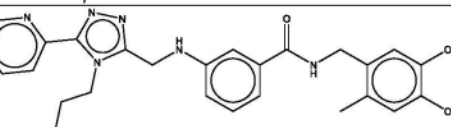
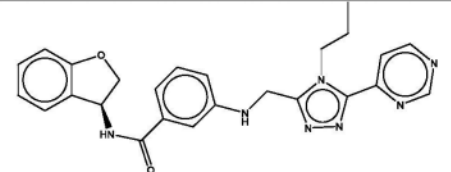
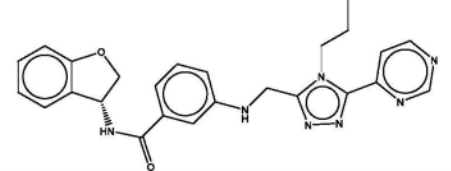
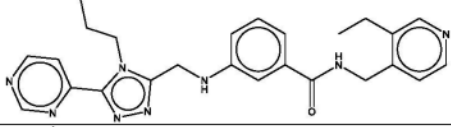
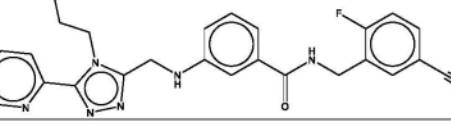
[0657]

				
				
				
				
				
	8.9		> 10.2	25.6
				
	12.2		> 30.0	1.37
				
				
				

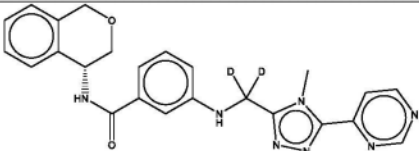
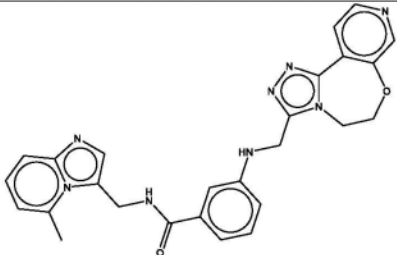
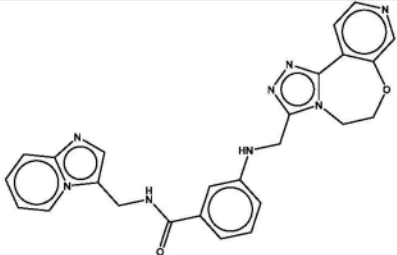
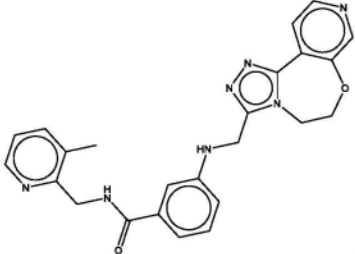
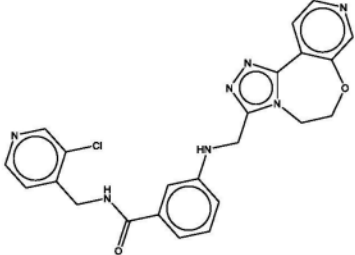
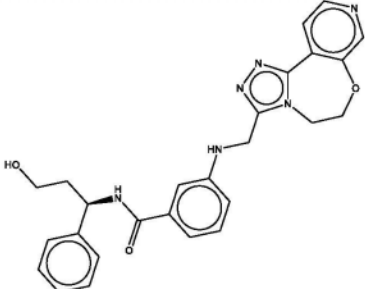
[0658]

				
				
				
				
				
				
				
				
			0.116	48.5
				
				
				

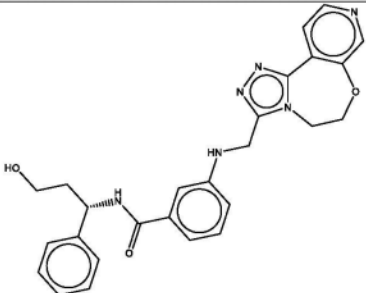
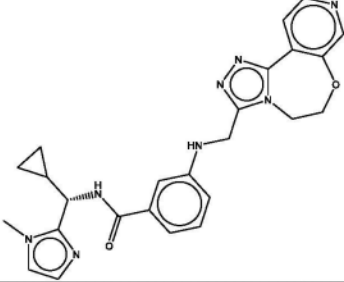
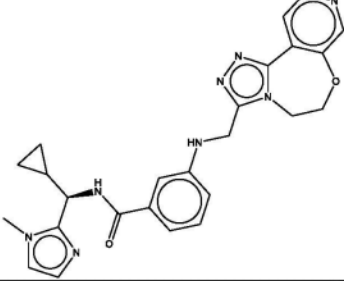
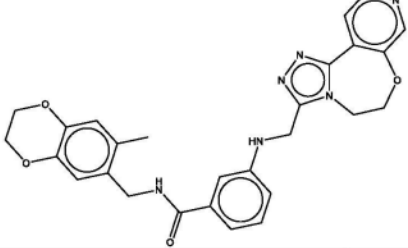
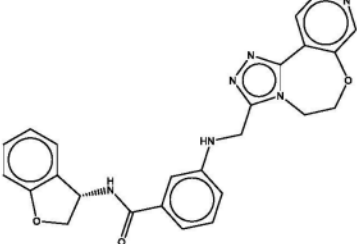
[0659]

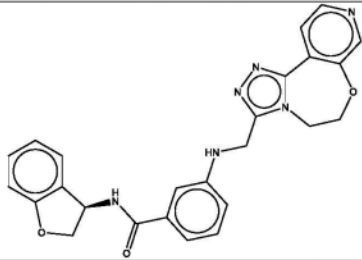
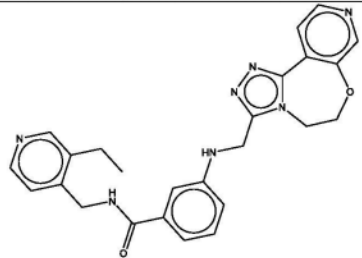
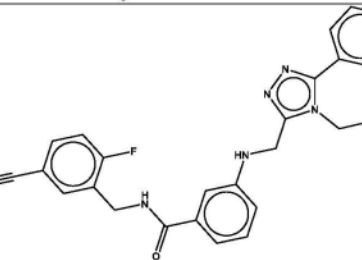
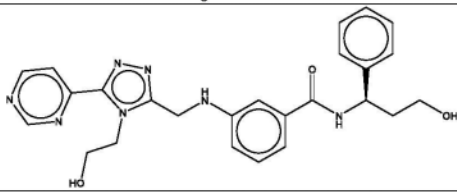
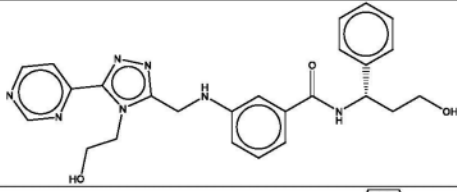
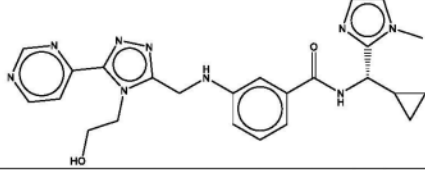
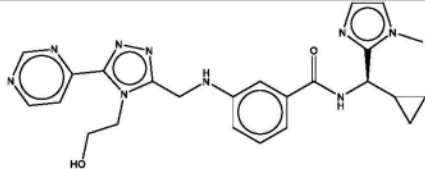
[0660]

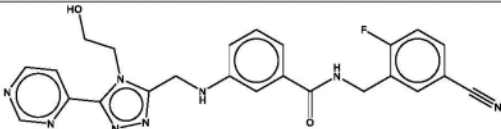
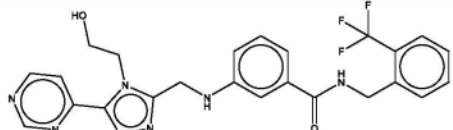
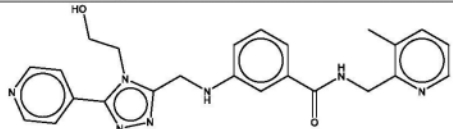
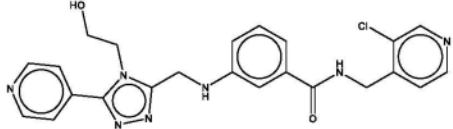
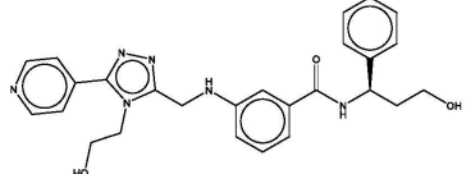
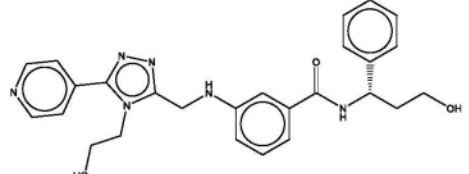
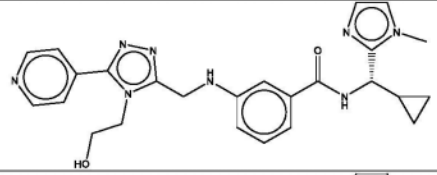
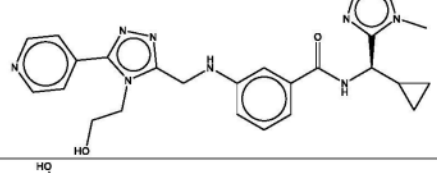
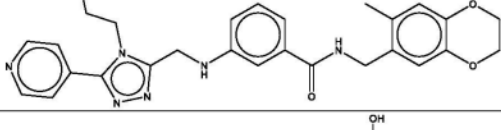
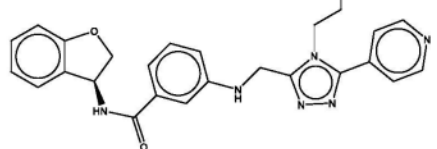
[0661]

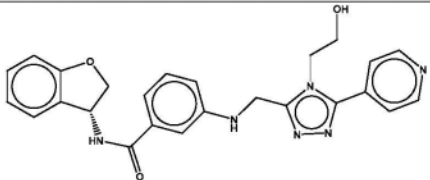
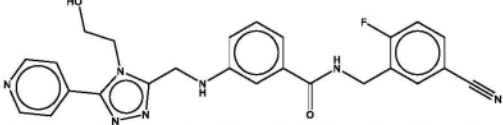
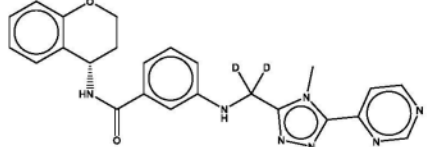
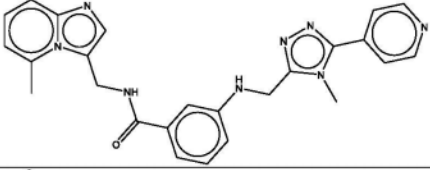
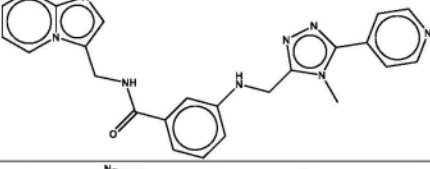
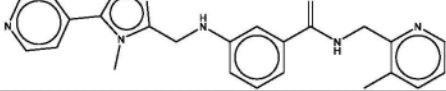
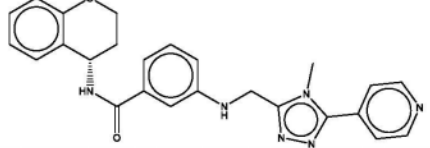
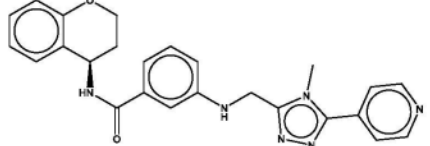
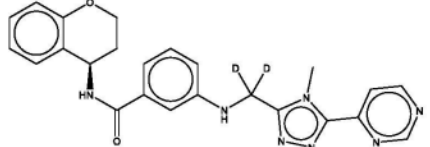
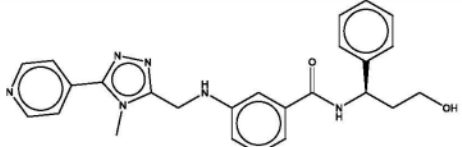
[0662]

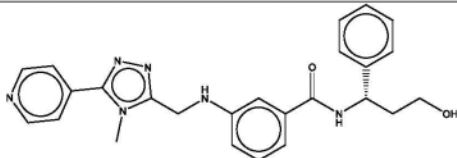
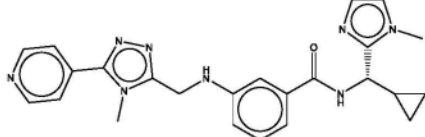
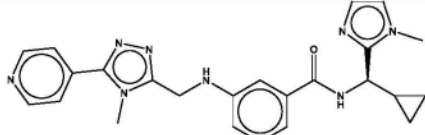
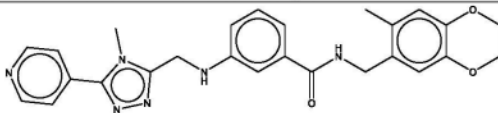
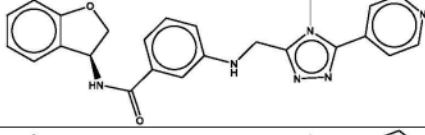
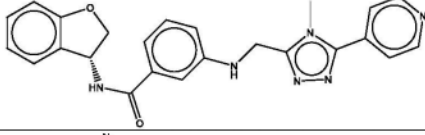
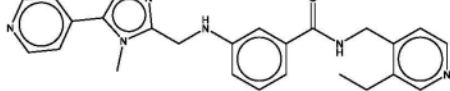
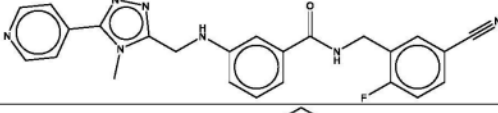
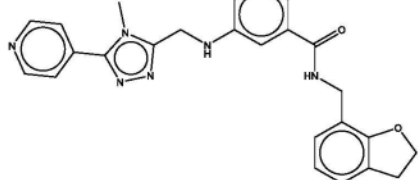
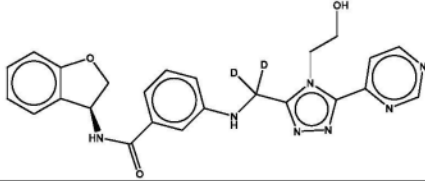
[0663]

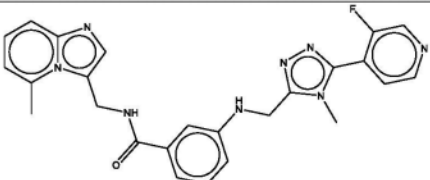
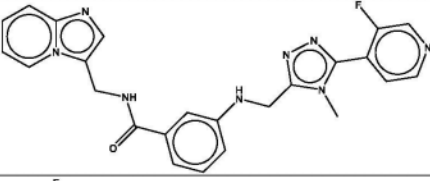
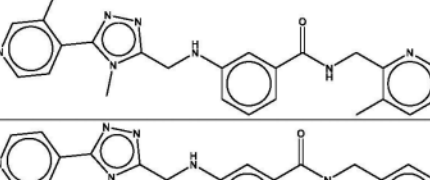
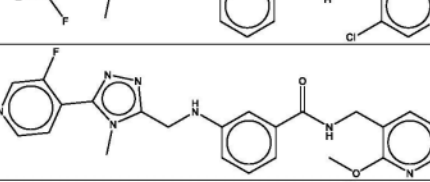
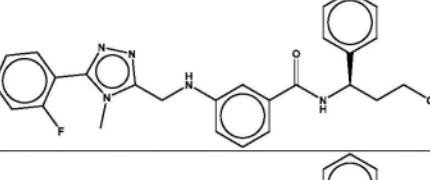
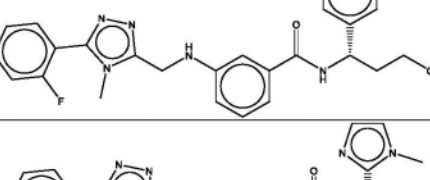
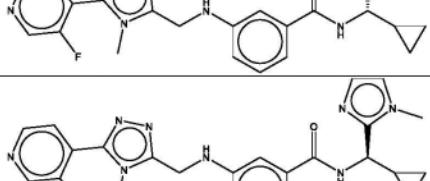
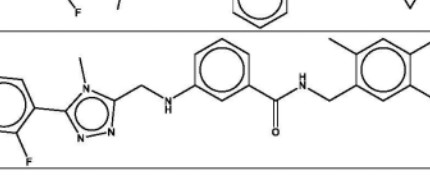
[0664]

				
				
	8.3	2.65	50.6	
				
				
				
				
				
				
				

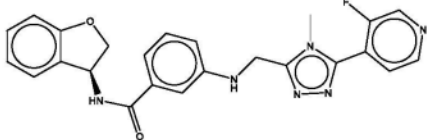
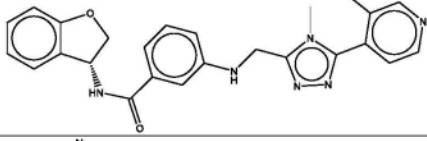
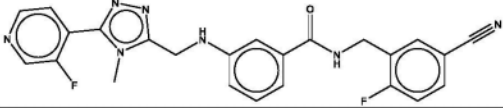
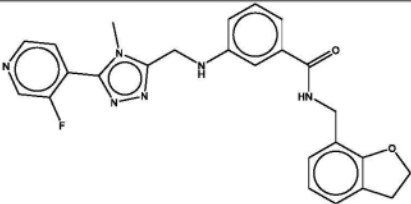
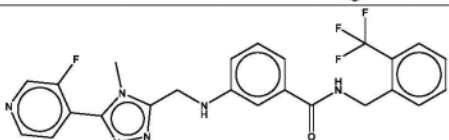
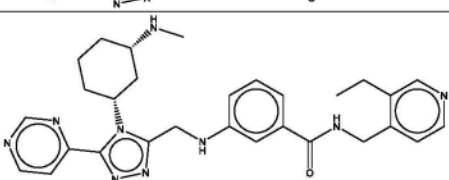
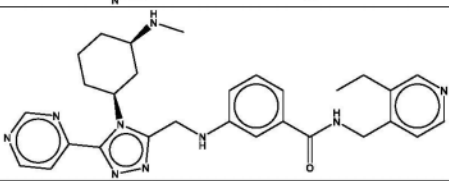
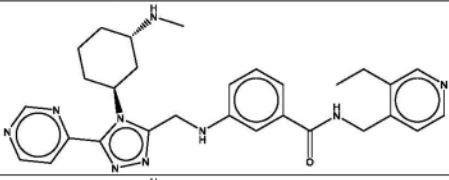
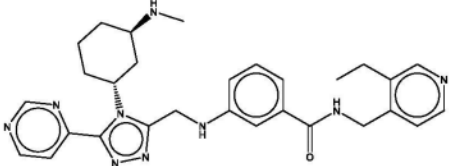
[0665]

				
				
				
				
				
				
				
				
				
	3.76		0.096	35.4

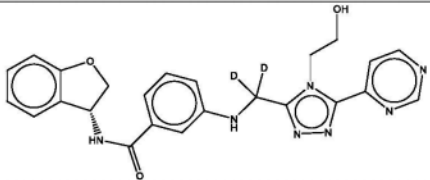
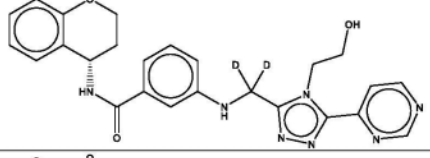
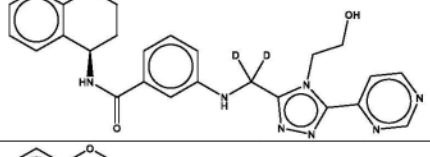
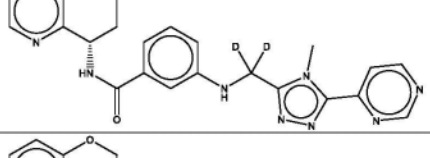
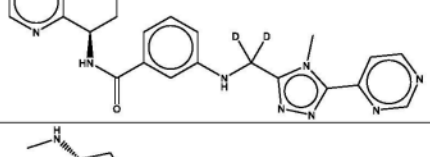
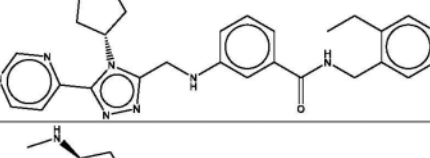
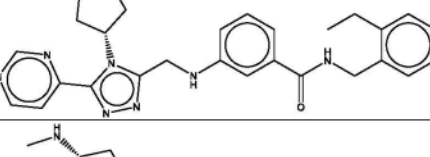
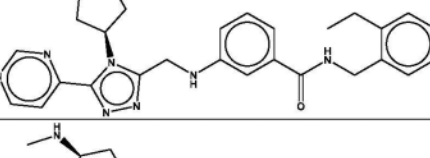
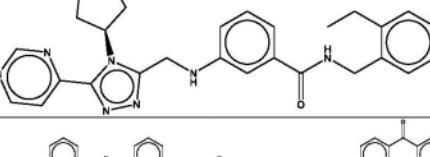
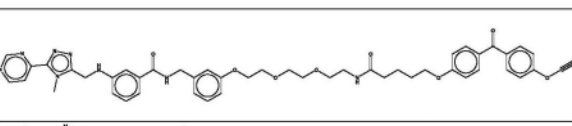
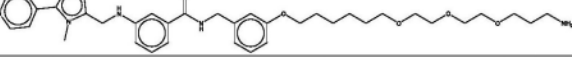
[0666]

	3.91		> 1.36	27.7
	39		> 30.0	34.5
	312			
	31.9			
				
	18		> 30.0	14.3
	28.9		> 1.44	25.3
				
				
	8			30.8

[0667]

				
				
				
				
	39.1		> 2.32	20.7
	456	57	> 4.57	58.8
	10000	3900		
	529	810		
	10000	1000		

[0668]

				
	3.23		0.094	35.3
				
				
			0.274	39.4
		190		
		920		
		230		
		110		
			> 0.117	50.1
	> 1.00E + 03			
				67.5

[0669]

[0670] 实施例11.GRK2抑制剂的体内功效

[0671] 化合物S1在体内PAXF1675(胰腺癌)肿瘤模型中是有效的。

[0672] 研究设计:表8显示了PAXF1657肿瘤模型中GRK2抑制剂化合物S1的体内研究设计。以100 μ L总体积(50% PBS/50%matrigel)将 5×10^6 细胞/小鼠皮下(s.c.)植入小鼠的右或左侧腹。在肿瘤体积 $\sim 200\text{mm}^3$ 时开始用化合物S1处理。将所有化合物溶解于10% PG/50% PEG400/35%花生油/5% DMSO中。将小鼠处理28天;处理针对动物体重标准化。每日测量体重并且每日记录身体状况评分。图3显示了化合物S1的结构。

[0673] 表8.体内研究设计

组	品系/性别	模型	接种途径	治疗	载体	剂量浓度	剂量频率	给药途径	小鼠#
[0674] G1	NOD-SCID 雌性	PAXF1657	皮下(s.c.)	化合物 S1	10% PG/50% PEG400/35%花生油/5% DMSO	300mg/kg	QD	皮下(s.c.)	15
G2				化合物 S1		100mg/kg	BID		15
G3				溶媒			QD		15
G4				溶媒			BID		15

[0675] 结果:图1中显示了GRK2抑制剂化合物S1在带有PAXF1657肿瘤的小鼠中的耐受性。图2中显示了化合物S1在PAXF1657胰腺肿瘤模型中的体内功效。在10% PG/50% PEG/35%花生油/5% DMSO中以300kg/kg QD给药,化合物S1的治疗导致35%肿瘤生长抑制(TGI)。

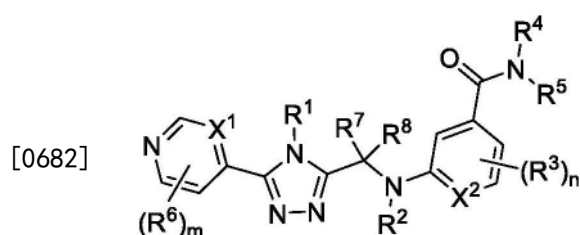
[0676] 表9.PAXF1657肿瘤生长抑制

[0677] 组	% TGI		
	第 32 天	第 34 天	第 36 天
[0678] 化合物 S1 300mg/kg QD	36	36	37
化合物 S1 100mg/kg BID	14	9	7

[0679] 另外的实施方式

[0680] 以下编号的段落中提供了另外的实施方式:

[0681] 1.一种化合物,或其药学上可接受的盐,具有以下结构:



式 I

[0683] 其中m和n独立地为0、1、2或3;

[0684] X^1 是CR⁹或N;

[0685] X^2 是CR³或N;

[0686] R¹是氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₁-C₆烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂环基或任选取代的C₁-C₆杂烷基C₂-C₉杂环基;

[0687] R²和R⁴独立地是氢或任选取代的C₁-C₆烷基;

[0688] R^3 和 R^6 各自独立地是卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基；

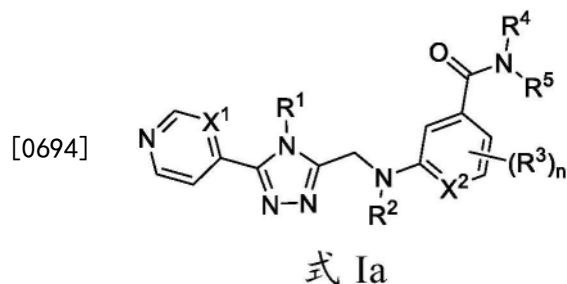
[0689] R^5 是任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂芳基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂环基；和

[0690] R^7 和 R^8 独立地为氢、氘、任选取代的 C_1 - C_6 烷基，或 R^7 和 R^8 与它们连接的原子组合以形成任选取代的 C_3 - C_8 环烷基或 C_2 - C_9 杂环基；和

[0691] R^9 是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基，或 R^9 与 R^1 和它们连接的原子组合以形成 C_2 - C_9 杂环基，

[0692] 其中化合物是GRK2选择性化合物。

[0693] 2.段落1的化合物，其中化合物具有以下结构：



[0695] 其中n是0、1、2或3；

[0696] X^1 和 X^2 独立地是 CR^3 或N；

[0697] R^1 、 R^2 和 R^4 独立地是氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基；

[0698] 每个 R^3 独立地是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基；和

[0699] R^5 是任选取代的 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂芳基、任选取代的 C_2 - C_9 杂环基、任选取代的 C_3 - C_8 环烷基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基、任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂芳基或任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_2 - C_9 杂环基，其中如果 R^5 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基，则 X^2 是N。

[0700] 3.段落1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 X^1 是N。

[0701] 4.段落1或2的化合物，或其药学上可接受的盐，其中 X^1 是CH。

[0702] 5.段落1至4中任一化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^2 是氢。

[0703] 6.段落1至5中任一化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^4 是氢。

[0704] 7.段落1至6中任一化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是氢。

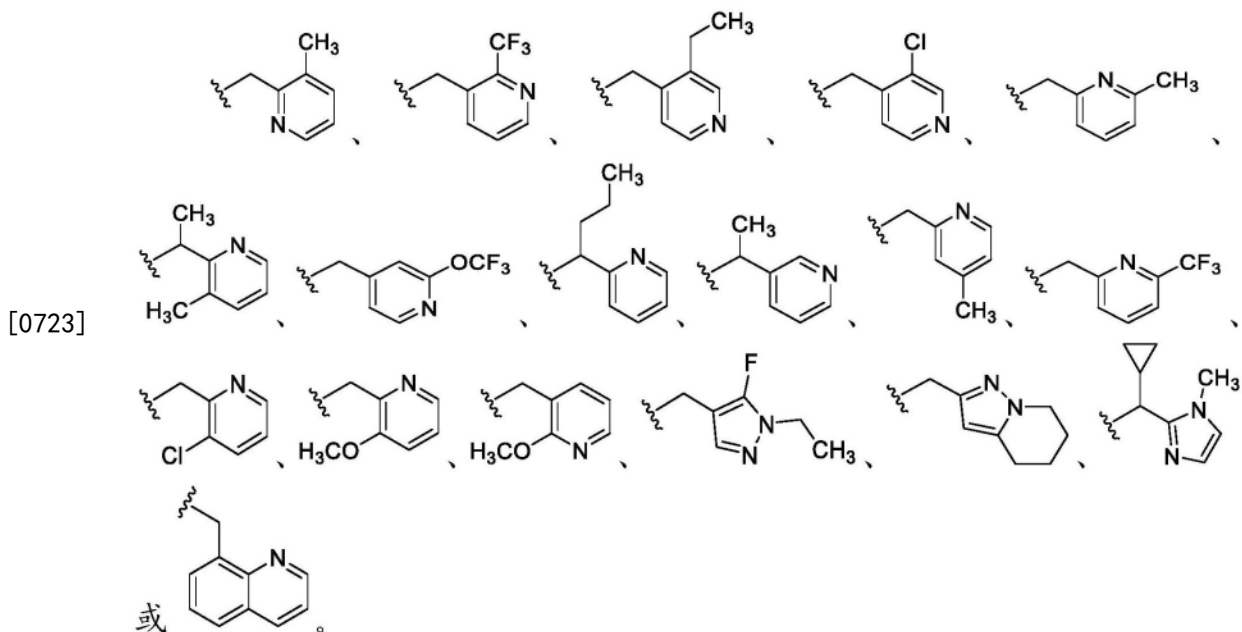
[0705] 8.段落1至6中任一化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^1 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基。

[0706] 9.段落8的化合物，或其药学上可接受的盐，其中任选取代的 C_1 - C_6 烷基是甲基或乙基。

[0707] 10.段落9的化合物，或其药学上可接受的盐，其中任选取代的 C_1 - C_6 烷基是甲基。

[0708] 11.段落1至10中任一化合物，或其药学上可接受的盐，其中n为0。

[0709] 12.段落1至11中任一化合物，或其药学上可接受的盐，其中 R^5 是任选取代的 C_1 - C_6 烷基 C_6 - C_{10} 芳基。



[0724] 22. 一种化合物,或其药学上可接受的盐,具有式II的结构:

[0725] A-L-B

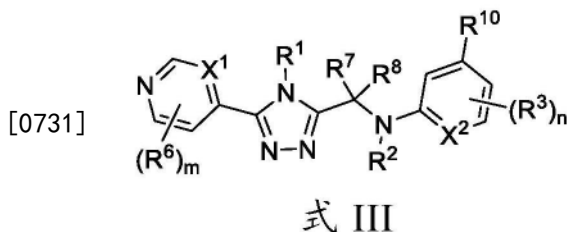
[0726] 式II,

[0727] 其中

[0728] L是接头:

[0729] B是降解部分:和

[0730] A具有式III的结构:



[0732] 其中m和n独立地是0、1、2或3;

[0733] X^1 是 CR^9 或 N ;

[0734] X^2 是 CR^3 或 N ;

[0735] R¹是A¹、氢、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、任选取代的C₃-C₈环烷基、任选取代的C₂-C₉杂环基、任选取代的C₁-C₆烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基C₃-C₈环烷基、任选取代的C₁-C₆烷基C₉-C₉杂环基或任选取代的C₁-C₆杂烷基C₉-C₉杂环基；

[0736] R^2 是氢或任选取代的 C_1 - C_6 烷基;

[0737] R^3 和 R^6 各自独立地是氢、卤素、任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、羧基、硫醇或任选取代的氨基；

[0738] R^7 和 R^8 独立地为氢、氘、任选取代的 C_1 - C_6 烷基,或 R^7 和 R^8 与它们连接的原子组合以形成任选取代的 C_3 - C_8 环烷基或 C_9 - C_{10} 杂环基;

[0739] R⁹是氢、卤素、任选取代的C₁-C₆烷基、任选取代的C₁-C₆杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基,或R⁹与R¹和它们连接的原子组合以形成C₅-C₆杂环基;

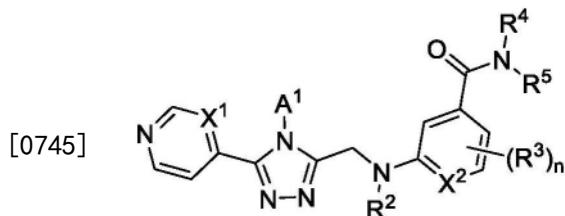
[0740] R^{10} 是 $-C(O)NR^{11}R^{12}$ 或 $-NHC(O)-R^{11}$;

[0741] R^{11} 是 A^1 、任选取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂环基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂芳基或任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_2-C_8 杂环基;

[0742] R^{12} 是氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基;和

[0743] A^1 是 A 和接头之间的键,其中 R^1 和 R^8 中的至少一个且仅一个是 A^1 。

[0744] 23.段落22的化合物,其中 A 具有以下结构:



式 IIIa

[0746] 其中 n 为 0、1、2 或 3;

[0747] X^1 和 X^2 独立地是 CR^3 或 N ;

[0748] R^1 、 R^2 和 R^4 独立地是氢或任选取代的 C_1-C_6 烷基;

[0749] 每个 R^3 独立地是氢、卤素、任选取代的 C_1-C_6 烷基、任选取代的 C_1-C_6 杂烷基、羟基、硫醇或任选取代的氨基;和

[0750] R^5 是任选取代的 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂芳基、任选取代的 C_2-C_9 杂环基、任选取代的 C_3-C_8 环烷基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基、任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂芳基或任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_2-C_9 杂环基;和

[0751] A^1 是 A 和接头之间的键。

[0752] 24.段落22或23的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 X^1 是 N 。

[0753] 25.段落22或23的化合物,或其药学上可接受的盐,其中 X^1 是 CH 。

[0754] 26.段落22至25中任一化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^2 是氢。

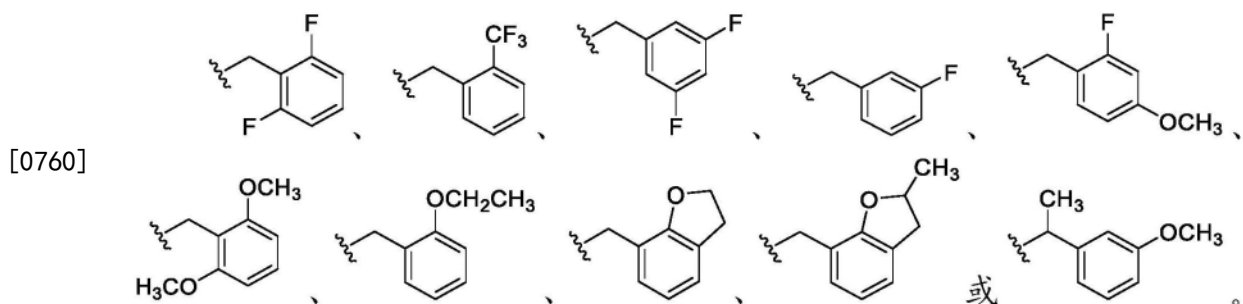
[0755] 27.段落22至26中任一化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^4 是氢。

[0756] 28.段落22至27中任一化合物,或其药学上可接受的盐,其中 n 为 0。

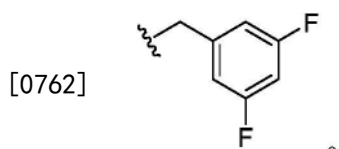
[0757] 29.段落22至28中任一化合物,或其药学上可接受的盐,其中 R^5 是任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基。

[0758] 30.段落29的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选取代的 C_1-C_6 烷基 C_6-C_{10} 芳基是任选取代的 C_2 烷基 C_6-C_{10} 芳基。

[0759] 31.段落30的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选取代的 C_2 烷基 C_6-C_{10} 芳基为:

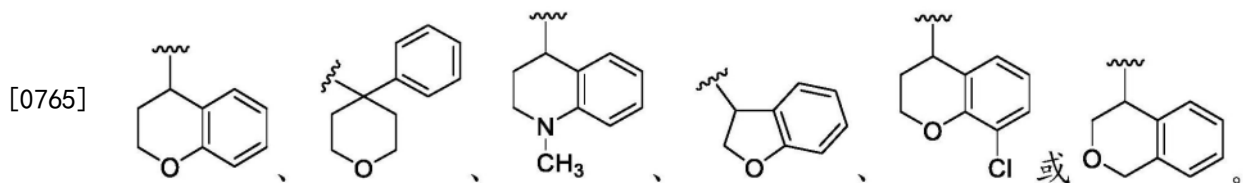


[0761] 32. 段落31的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选取代的C₂烷基C₆-C₁₀芳基为:



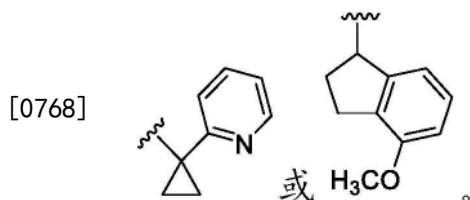
[0763] 33. 段落22至28中任一的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₂-C₆杂环基。

[0764] 34.段落33的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选取代的C₇-C₉杂环基为:



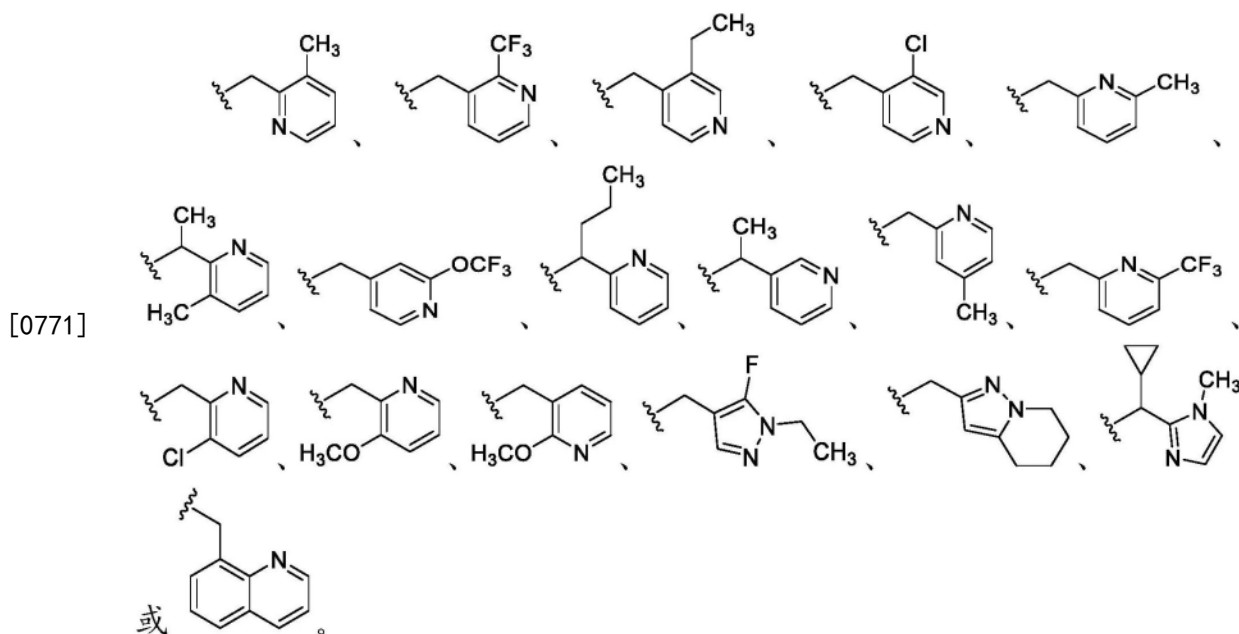
[0766] 35. 段落22至28中任一的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₃-C₈环烷基。

[0767] 36. 段落35的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选取代的C₃-C₈环烷基为



[0769] 37.段落22至28中任一的化合物,或其药学上可接受的盐,其中R⁵是任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基。

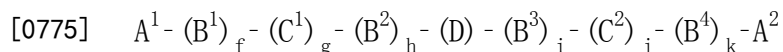
[0770] 38. 段落37的化合物,或其药学上可接受的盐,其中任选取代的C₁-C₆烷基C₂-C₉杂芳基为:



[0772] 39.段落22至38中任一化合物,或其药学上可接受的盐,其中降解部分是泛素连接酶结合部分。

[0773] 40.段落39的化合物,或其药学上可接受的盐,其中泛素连接酶结合部分包含 Cereblon配体、IAP (凋亡抑制剂) 配体、鼠双微体2同源物 (MDM2) 或 von Hippel-Lindau (VHL) 配体,或其衍生物或类似物。

[0774] 41.段落22至40中任一化合物,或其药学上可接受的盐,其中接头具有式IV的结构:



[0776] 式IV

[0777] 其中

[0778] A^1 是A与接头之间的键;

[0779] A^2 是接头与B之间的键;

[0780] B^1 、 B^2 、 B^3 和 B^4 各自独立地是任选取代的 C_1 - C_6 烷基、任选取代的 C_1 - C_6 杂烷基、O、S、S(O)₂或 NR^N ;

[0781] 每个 R^N 独立地是H、任选取代的 C_{1-4} 烷基、任选取代的 C_{2-4} 烯基、任选取代的 C_{2-4} 炔基、任选取代的 C_{2-6} 杂环基、任选取代的 C_{6-12} 芳基或任选取代的 C_{1-7} 杂烷基;

[0782] C^1 和 C^2 各自独立地是羰基、硫羰基、磺酰基或磷酰基;

[0783] f、g、h、i、j和k各自独立地是0或1;和

[0784] D是任选取代的 C_{1-12} 烷基、任选取代的 C_{2-12} 烯基、任选取代的 C_{2-12} 炔基、任选取代的 C_2 - C_{12} 聚乙二醇或任选取代的 C_{1-12} 杂烷基,或将 $A^1 - (B^1)_f - (C^1)_g - (B^2)_h$ - 连接到 $-(B^3)_i - (C^2)_j - (B^4)_k - A^2$ 的化学键。

[0785] 42.一种化合物,或其药学上可接受的盐,具有表1中化合物1-65中的任一个、表2中的化合物D1-D51或表7中的任一个化合物的结构。

[0786] 43.一种药物组合物,其包含段落1至42中任一化合物或其药学上可接受的盐和药学上可接受的赋形剂。

[0787] 44.一种降低细胞中的GRK2活性的方法,该方法包括将有效量的段落1至42中任一化合物或段落43的药物组合物接触细胞。

[0788] 45.一种治疗需要的受试者的GRK2相关障碍的方法,该方法包括将有效量的GRK2选择性化合物,或其药学上可接受的盐,或其组合物施用于受试者。

[0789] 46.段落45的方法,其中GRK2选择性化合物,或其药学上可接受的盐,或其组合物,是段落1至42中任一化合物或段落43的药物组合物。

[0790] 47.一种治疗需要的受试者的癌症的方法,该方法包括将有效量的段落1至42中任一化合物或其药学上可接受的盐或段落43的药物组合物施用于受试者。

[0791] 48.段落47的方法,其中癌症是胰腺癌。

[0792] 49.一种鉴定GRK2选择性化合物的方法,该方法包括:

[0793] a.将表达GRK2的第一细胞系接触测试化合物;

[0794] b.将经工程化以过表达GRK2的第二细胞系接触测试化合物;

[0795] c.评估步骤a中的第一细胞系的增殖是否相对于步骤b中的第二细胞系的增殖降低,

[0796] 其中步骤a中的第一细胞系的增殖降低至少2倍表明测试化合物是GRK2选择性化合物。

[0797] 其他实施方式

[0798] 本申请中引用的所有文献和相似材料,包括但不限于,专利、专利申请、文章、书籍、论文和网页,与这些文献和相似材料的形式无关,特意按引用全部并入。在引入的一篇或多篇文献和相似材料不同于本申请(包括但不限于定义的术语、术语使用、描述的技术等)或与本申请冲突的情况下,以本申请为准。

[0799] 尽管已经结合各种实施方式和实施例描述了方法,但不是旨在将所述方法限于这些实施方式或实施例。相反,本公开包括各种替代方案、改进和等同物,如本领域技术人员将认识到的。

[0800] 尽管参照特定的说明性实施方式特别地显示和描述了所述方法,但应当理解可以进行形式和细节的各种改变而没有脱离本公开的精神和范围。因此,要求落入本公开的范围和精神的所有实施方式,及其等同物。本公开的权利要求、方法的描述和图解、系统和测定法不应理解为限于所述的要素顺序,除非另有说明。

序列表

[0001]	<110>	斯格纳治疗公司	
	<120>	GRK2 抑制剂及其用途	
	<130>	V0306.70024W000	
	<140>	未指定	
	<141>	与此同时	
	<150>	US 63/030,676	
	<151>	2020-05-27	
	<160>	2	
	<170>	PatentIn version 3.5	
	<210>	1	
	<211>	2070	
	<212>	DNA	
	<213>	未知	
	<220>		
	<223>	天然存在	
	<400>	1	
		atggcggacc tggaggcggg gctggccgac gtgagctacc tgatggccat ggagaagagc	60
		aagggcacgc cggccgcgcg cgccagcaag aagatcctgc tgcccagacc cagcatccgc	120
		agtgtcatgc agaagtacct ggaggaccgg ggcgaggtga cctttgagaa gatcttttcc	180
		cagaagctgg ggtacctgct ctcccgagac ttctgcctga accacctgga ggaggccagg	240
		cccttggtgg aattctatga ggagatcaag aagtacgaga agctggagac ggaggaggag	300
		cgtgtggccc gcagccggga gatcttcgac tcatacatca tgaaggagct gctggcctgc	360
		tcgcatccct tctcgaagag tgccactgag catgtccaag gccacctggg gaagaagcag	420
		gtgcctccgg atctcttcca gccatacatc gaagagattt gtcaaacct cagaggggac	480
		gtgttccaga aattcattga gacgataag ttcacacggt ttgcccagtg gaagaatgtg	540
		gagctcaaca tccacctgac catgaatgac ttcagcgtgc atcgcatcat tgggcgcggg	600
		ggctttggcg aggtctatgg gtgccggaag gctgacacag gcaagatgta cgccatgaag	660
		tgccctggaca aaaagcgcac caagatgaag cagggggaga ccctggccct gaacgagcgc	720

	atcatgctct cgctcgtcag cactggggac tgccattca ttgtctgcat gtcatacgcg	780
	ttccacacgc cagacaagct cagcttcac ctagacctca tgaacggtgg ggacctgcac	840
	taccacctct cccagcacgg ggtcttctca gaggetgaca tgcgttctta tgcggccgag	900
	atcatcctgg gcctggagca catgcacaac cgcttcgtgg tctaccggga cctgaagcca	960
	gccaacatcc ttctggacga gcatggccac gtgcggatct cggacctggg cctggcctgt	1020
	gacttctcca agaagaagcc ccatgccagc gtgggcaccc acgggtacat ggctccggag	1080
	gtcctgcaga agggcgtggc ctacgacagc agtgccgact ggttctctct ggggtgcatg	1140
	ctcttcaagt tgctgcgggg gcacagcccc ttccggcagc acaagaccaa agacaagcat	1200
	gagatcgacc gcatgacgct gacgatggcc gtggagctgc ccgactcctt ctcccctgaa	1260
	ctacgtccc tgctggaggg gttgctgcag agggatgtca accggagatt gggtgcctg	1320
	ggccgagggg ctcaggaggt gaaagagagc cctttttcc gtccttggga ctggcagatg	1380
	gtcttcttgc agaagtaccc tccccgctg atccccccac gaggggaggt gaacgcggcc	1440
[0002]	gacgccttcg acattggctc cttcgatgag gaggacacaa aaggaatcaa gttactggac	1500
	agtgatcagg agctctaccg caacttcccc ctcaccatct cggagcgggtg gcagcaggag	1560
	gtggcagaga ctgtcttcga caccatcaac gctgagacag accggctgga ggctcgcaag	1620
	aaagccaaga acaagcagct gggccatgag gaagactacg ccctgggcaa ggactgcac	1680
	atgcatggct acatgtccaa gatgggcaac cccttcctga ccagtgga gcggcggtac	1740
	ttctacctgt tccccaccg cctcgagtgg cggggcgagg gcgaggcccc gcagagcctg	1800
	ctgacctgag aggagatcca gtcggtggag gagacgcaga tcaaggagcg caagtgcctg	1860
	ctcctcaaga tccgcggtgg gaaacagttc attttgagc gcgatagcga ccctgagctg	1920
	gtgcagtgga agaaggagct gcgcgacgcc taccgcgagg cccagcagct ggtgcagcgg	1980
	gtgccaaga tgaagaacaa gccgcgctcg cccgtggtgg agctgagcaa ggtgccgctg	2040
	gtccagcgcg gcagtgccaa cggcctctga	2070

<210> 2
 <211> 689
 <212> PRT
 <213> 未知

<220>

<223> 天然存在

<400> 2

Met Ala Asp Leu Glu Ala Val Leu Ala Asp Val Ser Tyr Leu Met Ala
1 5 10 15

Met Glu Lys Ser Lys Ala Thr Pro Ala Ala Arg Ala Ser Lys Lys Ile
20 25 30

Leu Leu Pro Glu Pro Ser Ile Arg Ser Val Met Gln Lys Tyr Leu Glu
35 40 45

Asp Arg Gly Glu Val Thr Phe Glu Lys Ile Phe Ser Gln Lys Leu Gly
50 55 60

Tyr Leu Leu Phe Arg Asp Phe Cys Leu Asn His Leu Glu Glu Ala Arg
65 70 75 80

[0003]

Pro Leu Val Glu Phe Tyr Glu Glu Ile Lys Lys Tyr Glu Lys Leu Glu
85 90 95

Thr Glu Glu Glu Arg Val Ala Arg Ser Arg Glu Ile Phe Asp Ser Tyr
100 105 110

Ile Met Lys Glu Leu Leu Ala Cys Ser His Pro Phe Ser Lys Ser Ala
115 120 125

Thr Glu His Val Gln Gly His Leu Gly Lys Lys Gln Val Pro Pro Asp
130 135 140

Leu Phe Gln Pro Tyr Ile Glu Glu Ile Cys Gln Asn Leu Arg Gly Asp
145 150 155 160

Val Phe Gln Lys Phe Ile Glu Ser Asp Lys Phe Thr Arg Phe Cys Gln
165 170 175

Trp Lys Asn Val Glu Leu Asn Ile His Leu Thr Met Asn Asp Phe Ser

	180	185	190
	Val His Arg Ile Ile Gly Arg Gly Gly Phe Gly Glu Val Tyr Gly Cys 195 200 205		
	Arg Lys Ala Asp Thr Gly Lys Met Tyr Ala Met Lys Cys Leu Asp Lys 210 215 220		
	Lys Arg Ile Lys Met Lys Gln Gly Glu Thr Leu Ala Leu Asn Glu Arg 225 230 235 240		
	Ile Met Leu Ser Leu Val Ser Thr Gly Asp Cys Pro Phe Ile Val Cys 245 250 255		
	Met Ser Tyr Ala Phe His Thr Pro Asp Lys Leu Ser Phe Ile Leu Asp 260 265 270		
[0004]	Leu Met Asn Gly Gly Asp Leu His Tyr His Leu Ser Gln His Gly Val 275 280 285		
	Phe Ser Glu Ala Asp Met Arg Phe Tyr Ala Ala Glu Ile Ile Leu Gly 290 295 300		
	Leu Glu His Met His Asn Arg Phe Val Val Tyr Arg Asp Leu Lys Pro 305 310 315 320		
	Ala Asn Ile Leu Leu Asp Glu His Gly His Val Arg Ile Ser Asp Leu 325 330 335		
	Gly Leu Ala Cys Asp Phe Ser Lys Lys Lys Pro His Ala Ser Val Gly 340 345 350		
	Thr His Gly Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Gln Lys Gly Val Ala Tyr 355 360 365		
	Asp Ser Ser Ala Asp Trp Phe Ser Leu Gly Cys Met Leu Phe Lys Leu 370 375 380		

	Leu	Arg	Gly	His	Ser	Pro	Phe	Arg	Gln	His	Lys	Thr	Lys	Asp	Lys	His	
	385					390					395					400	
	Glu	Ile	Asp	Arg	Met	Thr	Leu	Thr	Met	Ala	Val	Glu	Leu	Pro	Asp	Ser	
					405					410					415		
	Phe	Ser	Pro	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Leu	Glu	Gly	Leu	Leu	Gln	Arg	Asp	
				420					425						430		
	Val	Asn	Arg	Arg	Leu	Gly	Cys	Leu	Gly	Arg	Gly	Ala	Gln	Glu	Val	Lys	
		435					440						445				
	Glu	Ser	Pro	Phe	Phe	Arg	Ser	Leu	Asp	Trp	Gln	Met	Val	Phe	Leu	Gln	
	450						455					460					
	Lys	Tyr	Pro	Pro	Pro	Leu	Ile	Pro	Pro	Arg	Gly	Glu	Val	Asn	Ala	Ala	
	465					470				475						480	
[0005]	Asp	Ala	Phe	Asp	Ile	Gly	Ser	Phe	Asp	Glu	Glu	Asp	Thr	Lys	Gly	Ile	
					485					490					495		
	Lys	Leu	Leu	Asp	Ser	Asp	Gln	Glu	Leu	Tyr	Arg	Asn	Phe	Pro	Leu	Thr	
				500					505					510			
	Ile	Ser	Glu	Arg	Trp	Gln	Gln	Glu	Val	Ala	Glu	Thr	Val	Phe	Asp	Thr	
		515					520						525				
	Ile	Asn	Ala	Glu	Thr	Asp	Arg	Leu	Glu	Ala	Arg	Lys	Lys	Ala	Lys	Asn	
	530					535					540						
	Lys	Gln	Leu	Gly	His	Glu	Glu	Asp	Tyr	Ala	Leu	Gly	Lys	Asp	Cys	Ile	
	545				550					555					560		
	Met	His	Gly	Tyr	Met	Ser	Lys	Met	Gly	Asn	Pro	Phe	Leu	Thr	Gln	Trp	
				565					570					575			
	Gln	Arg	Arg	Tyr	Phe	Tyr	Leu	Phe	Pro	Asn	Arg	Leu	Glu	Trp	Arg	Gly	
				580				585						590			

Glu Gly Glu Ala Pro Gln Ser Leu Leu Thr Met Glu Glu Ile Gln Ser
595 600 605

Val Glu Glu Thr Gln Ile Lys Glu Arg Lys Cys Leu Leu Leu Lys Ile
610 615 620

Arg Gly Gly Lys Gln Phe Ile Leu Gln Cys Asp Ser Asp Pro Glu Leu
625 630 635 640

[0006] Val Gln Trp Lys Lys Glu Leu Arg Asp Ala Tyr Arg Glu Ala Gln Gln
645 650 655

Leu Val Gln Arg Val Pro Lys Met Lys Asn Lys Pro Arg Ser Pro Val
660 665 670

Val Glu Leu Ser Lys Val Pro Leu Val Gln Arg Gly Ser Ala Asn Gly
675 680 685

Leu

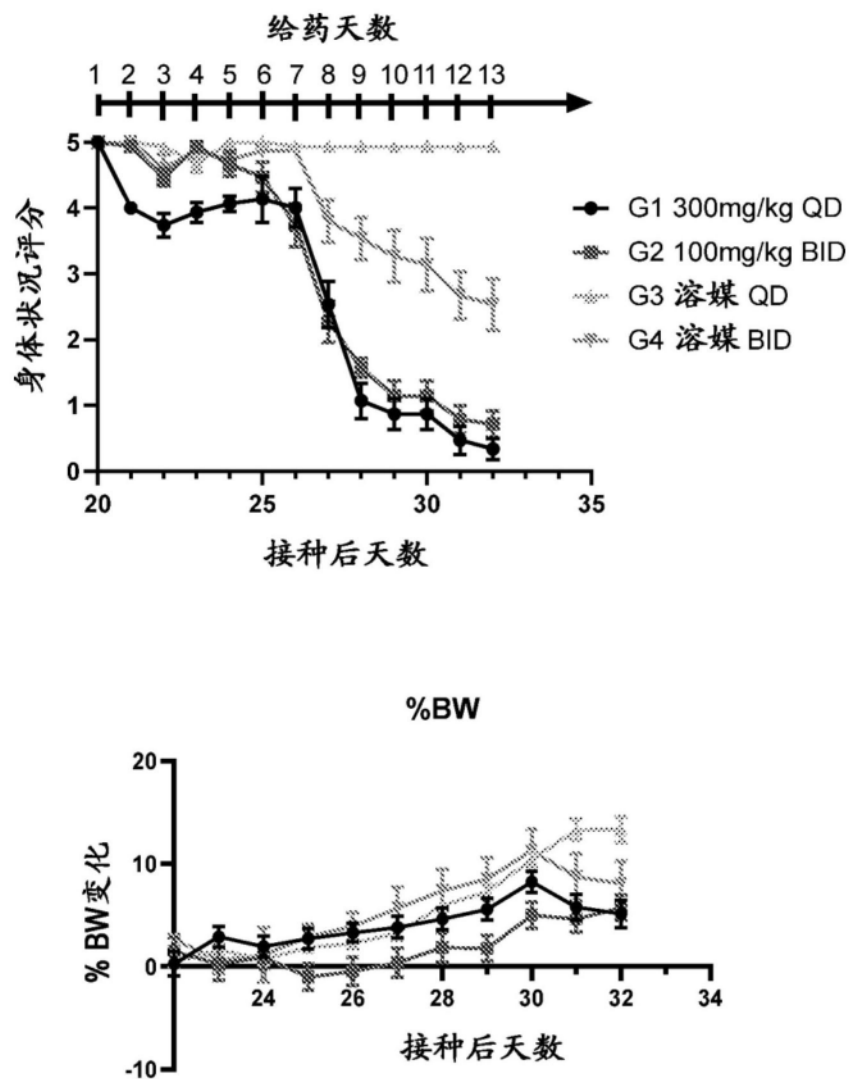


图1

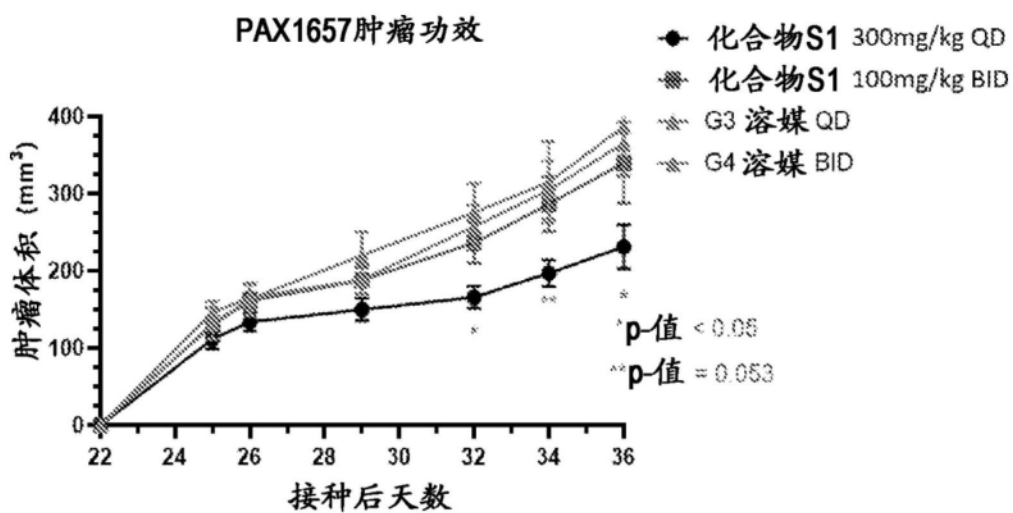
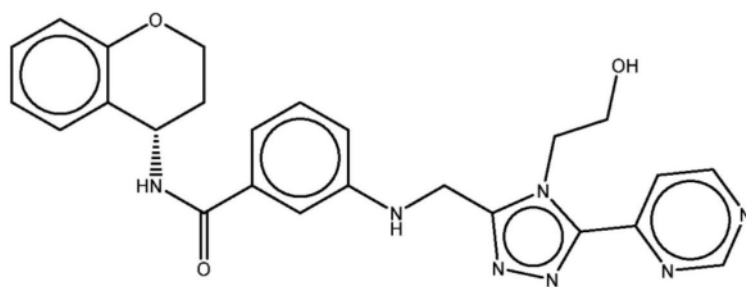


图2



化合物S1

图3